

DOI:10.16781/j.0258-879x.2019.11.1263

• 短篇论著 •

## 5 F 微孔灌注导管在经皮肾动脉去交感神经消融术治疗顽固性高血压中的临床观察

张 弘, 李凌燕, 吕天娇, 张 华, 邓伟明, 段秋霞, 郜俊清, 刘宗军\*

上海中医药大学附属普陀医院心内科, 上海 200062

**[摘要]** **目的** 观察 5 F 微孔灌注导管在经皮肾动脉去交感神经消融术 (RDN) 治疗顽固性高血压中的临床效果。**方法** 选取 2013 年 1 月至 2015 年 12 月在我院接受 RDN 治疗的顽固性高血压患者 30 例作为研究对象, 采用随机信封法将患者分为普通导管消融组和微孔灌注导管消融组, 每组 15 例。普通导管消融组使用 5 F 温控消融导管, 微孔灌注导管消融组使用头端带小侧孔的 5 F 微孔灌注导管, 标测及消融时用冷盐水灌注。所有患者术后随访 9 个月, 比较两组患者的术前及随访期间诊室血压、24 h 动态血压、血生物化学指标和心脏功能。**结果** 所有患者均成功接受 RDN 治疗。随访期间, 微孔灌注导管消融组 24 h 动态血压收缩压下降值较普通导管消融组更明显 [ $(34.67 \pm 13.02)$  mmHg vs  $(17.00 \pm 16.74)$  mmHg,  $P < 0.01$ ;  $1 \text{ mmHg} = 0.133 \text{ kPa}$ ]; 微孔灌注导管消融组 24 h 动态血压舒张压明显下降, 与普通导管消融组比较差异有统计学意义 [ $(81.20 \pm 7.15)$  mmHg vs  $(87.60 \pm 8.17)$  mmHg,  $P < 0.05$ ]。微孔灌注导管消融组随访期间服用降压药物的种类较普通导管消融组有减少的趋势, 尤其在利尿剂的使用方面, 微孔灌注导管消融组服用利尿剂的比例低于与普通导管消融组 ( $P < 0.05$ )。在手术消融中微孔灌注导管消融组可显著降低导管消融时的温度 ( $P < 0.001$ ), 获得更大的释放能量 ( $P < 0.05$ ), 阻抗下降幅度也较普通导管消融组更大 ( $P < 0.05$ )。随访过程中两组患者均未出现低血压晕厥及黑矇, 未出现肾功能恶化的表现。**结论** 5 F 微孔灌注消融导管是一种安全有效的肾动脉消融导管, 在 RDN 治疗顽固性高血压中, 其在降低收缩压及减少利尿剂的使用方面较普通消融导管更具优势。

**[关键词]** 肾去神经化; 肾去交感神经消融术; 灌注导管; 高血压

**[中图分类号]** R 544.1 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2019)11-1263-07

### Renal sympathetic denervation for treatment of resistant hypertension using a 5 F microtube-irrigated ablation catheter

ZHANG Hong, LI Ling-yan, LÜ Tian-jiao, ZHANG Hua, DENG Wei-ming, DUAN Qiu-xia, GAO Jun-qing, LIU Zong-jun\*

Department of Cardiology, Putuo Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200062, China

**[Abstract]** **Objective** To observe the effectiveness of catheter-based renal sympathetic denervation (RDN) for reducing blood pressure in patients with resistant hypertension using a 5 F microtube-irrigated ablation catheter. **Methods** Thirty patients with resistant hypertension received RDN between January 2013 and December 2015. They were randomly divided into two groups: general ablation catheter group and microtube-irrigated ablation catheter group, with 15 cases in each group. 5 F temperature-controlled catheter was used in the general ablation catheter group. 5 F microtube-irrigated ablation catheter (microtubes at the head) was used in the microtube-irrigated ablation catheter group. Cold saline was irrigated for mapping and ablation. All patients were followed up for 9 months. Clinic blood pressure, 24 h ambulatory blood pressure, biochemical tests and cardiac function were measured at baseline and during follow-up. **Results** RDN was successfully performed in all patients. At the 9-month follow-up, the decrease of 24 h ambulatory systolic blood pressure (SBP) in the microtube-irrigated ablation catheter group was more obvious than that in the general ablation catheter group ( $[34.67 \pm 13.02]$  mmHg vs  $[17.00 \pm 16.74]$  mmHg,  $P < 0.01$ ;  $1 \text{ mmHg} = 0.133 \text{ kPa}$ ). The 24 h ambulatory diastolic blood pressure (DBP) in the microtube-irrigated ablation catheter group was significantly lower than that in the general ablation catheter group ( $[81.20 \pm 7.15]$  mmHg vs  $(87.60 \pm 8.17)$  mmHg,  $P < 0.05$ ). There was a decreased trend in the use of antihypertensive drugs in the microtube-irrigated

**[收稿日期]** 2019-06-05 **[接受日期]** 2019-09-24

**[基金项目]** 上海中医药大学附属普陀医院培英计划(2016013B). Supported by Peiying Project of Putuo Hospital of Shanghai University of Traditional Chinese Medicine (2016013B).

**[作者简介]** 张 弘, 硕士生. E-mail: sunny\_zh@live.cn

\*通信作者(Corresponding author). Tel: 021-22233222, E-mail: 95885209@qq.com

ablation catheter group as compared with the general ablation catheter group, particularly in the use of diuretics ( $P<0.05$ ). During the operation, the microtube-irrigated ablation catheter group had a significantly lower catheter temperature ( $P<0.001$ ), greater energy ( $P<0.05$ ), and greater decrease in impedance than the general ablation catheter group ( $P<0.05$ ). No syncope or amaurosis caused by hypotension, or deterioration of renal function occurred in either group. **Conclusion** 5 F microtube-irrigated ablation catheter is a safe and effective device during renal artery ablation. It has more advantages than general ablation catheter in reducing SBP and diuretic use in the treatment of resistant hypertension.

**[Key words]** renal denervation; renal sympathetic denervation; irrigated ablation catheter; hypertension

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2019, 40(11): 1263-1269]

近年来,随着各种不良因素的影响,我国高血压的发生率不断上升且呈年轻化趋势,已成为影响国民健康的主要疾病<sup>[1]</sup>。尽管目前已有多种治疗高血压的药物被应用于临床,但仍有高达半数的高血压患者血压未达标<sup>[2-3]</sup>。血压控制不良会导致心、脑、肾等靶器官损害,从而促使心脑血管事件的发生<sup>[4]</sup>,因此积极有效地控制血压是高血压治疗的重要环节。

交感神经系统过度激活在高血压病的发生、发展过程中扮演着重要角色,尤其靠近肾动脉壁的肾交感神经对诱发和保持高血压起着决定性作用,因此,通过阻断肾交感神经影响神经激活可有效控制血压水平<sup>[5-6]</sup>。经皮肾动脉去交感神经消融术(renal sympathetic denervation, RDN)是近年兴起的一项新型介入治疗技术,是通过导管技术在肾动脉内膜用消融能量造成肾动脉外膜交感神经传入、传出纤维的损伤,从而降低肾脏局部和全身交感神经活性<sup>[7]</sup>,达到降低血压的目的。研究表明 RDN 是一种治疗顽固性高血压的有效方法<sup>[8-9]</sup>。虽然 Symplicity HTN (hypertension) -3 研究结果<sup>[10]</sup>令人失望,使 RDN 治疗效果受到质疑,但欧洲心脏病学会(European Society of Cardiology, ESC)于 2017 公布的 SPYRAL HTN OFF-MED 阶段性研究结果再次验证了 RDN 的有效性及其安全性<sup>[11]</sup>。Townsend 等<sup>[12]</sup>认为,消融导管的不同可能是导致 Symplicity HTN-3 研究失败和使 SPYRAL HTN 试验获得阶段性成功的关键因素之一,因此选择一种更为有效、安全的肾动脉去交感神经消融导管对 RDN 的疗效有着至关重要的作用。本研究采用前瞻性随机对照方法,以 2013 年 1 月至 2015 年 12 月于我院接受 RDN 治疗的顽固性高血压患者为研究对象,初步探讨 5 F 微孔灌注消融导管对 RDN 降压效果的影响。

## 1 资料和方法

**1.1 研究对象** 选取 2013 年 1 月至 2015 年 12 月在我院接受 RDN 治疗的 30 例顽固性高血压患者作为研究对象。纳入标准:年龄 18~85 岁,入组前均口服 3 种或 3 种以上不同类型的降压药物,但血压仍 $\geq 140/90$  mmHg (1 mmHg=0.133 kPa)。排除标准:(1)有肾动脉狭窄病史或影像学检查提示肾动脉狭窄;(2)患者估算的肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR) $< 45$  mL/(min $\cdot$ 1.73 m<sup>2</sup>);(3)1 型糖尿病;(4)严重的心脏瓣膜疾病;(5)怀孕或研究过程中计划怀孕;(6)6 个月内发生过心肌梗死及脑血管意外。本研究获得我院伦理委员会审批,所有入选患者均签署了知情同意书。

**1.2 分组方法** 采用随机信封法将患者分为普通导管消融组和微孔灌注导管消融组,每组 15 例。普通导管消融组:使用 5 F 温控消融大头电极导管(美国 St. Jude Medical 公司),温度 50~55 °C,功率 6~15 W。微孔灌注导管消融组:使用 5 F 微孔灌注导管(上海慧达医疗器械有限公司),开放性冷却,头端 3.5 mm,带 12 个小侧孔,标测时冷盐水以 2 mL/min 流速灌注,消融时以 12 mL/min 流速灌注,温度 40~48 °C,功率为 6~15 W。

**1.3 RDN 治疗方法** 所有患者完善术前检查后行 RDN,术前一次性嚼服肠溶阿司匹林 300 mg 及氯吡格雷 300 mg,术中静脉注射普通肝素 6 000~8 000 U。股动脉处进行穿刺,置入 7 F 血管鞘。以 JR4 导管进行左右肾动脉造影。置入 LIMA 导引导管(美国 Cordis 公司),置入消融导管,分别在左右肾动脉以温控模式进行螺旋式消融,每个点有效消融时间为 60 s,左右肾动脉各消融 4~8 个点(相邻消融点间隔 0.5 cm),术后复查肾动脉造影。

1.4 药物调整方案 所有患者均记录初始的口服降压药物情况, 根据常规降压药物的类别, 记录用药种类与数量。在随访过程中, 当患者收缩压 > 160 mmHg 和 (或) 舒张压 > 100 mmHg 时, 建议加药; 当患者收缩压 < 100 mmHg 和 (或) 舒张压 < 60 mmHg 及出现头晕等低血压症状时, 建议减药。

1.5 随访及研究终点 所有接受 RDN 治疗的患者均完成术后 9 个月的随访。研究的主要终点为所有患者术后随访的 24 h 动态血压, 次要终点为所有患者术后随访的诊室血压、血生物化学及心脏超声等检测指标。

1.6 统计学处理 应用 SPSS 21.0 软件进行统计学分析, 符合正态分布的计量资料用  $\bar{x} \pm s$  表示, 两组间比较采用  $t$  检验, 非正态分布的计量资料以中位数 (下四分位数, 上四分位数) 表示, 采用非参数秩和检验; 计数资料用例数和百分数表示, 两组间比较采用  $\chi^2$  检验或 Fisher 确切概率法。检验水准 ( $\alpha$ ) 为 0.05。

## 2 结果

2.1 研究对象的一般情况 本研究共纳入 30 例接受 RDN 治疗的顽固性高血压患者, 男 22 例、女 8 例, 平均年龄为 (59.33 ± 12.05) 岁。研究对象的基线资料见表 1。

表 1 两组研究对象的基线资料

参数	合计 N=30	普通导管消融组 N=15	微孔灌注导管消融组 N=15	P 值
年龄 (岁), $\bar{x} \pm s$	59.33 ± 12.05	55.93 ± 10.94	62.73 ± 12.50	0.124
男性 $n$ (%)	22 (73.3)	11 (73.3)	11 (73.3)	1.000
心率 $f/\text{min}^{-1}$ , $\bar{x} \pm s$	76.43 ± 13.06	79.00 ± 15.42	73.87 ± 10.07	0.290
既往病史 $n$ (%)				
冠心病	9 (30.0)	3 (20.0)	6 (40.0)	0.427
心房颤动	2 (6.7)	2 (13.3)	0	0.483
脑卒中	4 (13.3)	4 (26.7)	0	0.100
高脂血症	15 (50.0)	9 (60.0)	6 (40.0)	0.273
2 型糖尿病	15 (50.0)	7 (46.7)	8 (53.3)	0.715
吸烟	3 (10.0)	1 (6.7)	2 (13.3)	1.000
酗酒	1 (3.3)	1 (6.7)	0	1.000
药物治疗				
药物种类 $\bar{x} \pm s$	3.73 ± 0.69	3.80 ± 0.68	3.70 ± 0.72	0.606
钙拮抗剂 $n$ (%)	29 (96.7)	15 (100.0)	14 (93.3)	1.000
ACEI/ARB $n$ (%)	30 (100.0)	15 (100.0)	15 (100.0)	1.000
$\beta$ 受体阻滞剂 $n$ (%)	16 (53.3)	9 (60.0)	7 (46.7)	0.464
利尿剂 $n$ (%)	25 (83.3)	14 (93.3)	11 (73.3)	0.330
$\alpha$ 受体阻滞剂 $n$ (%)	6 (20.0)	2 (13.3)	4 (26.7)	0.651
血生物化学指标				
血红蛋白 $\rho_B/(\text{g} \cdot \text{L}^{-1})$ , $\bar{x} \pm s$	142.17 ± 21.94	141.47 ± 19.02	142.87 ± 25.18	0.865
尿素氮 $c_B/(\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1})$ , $\bar{x} \pm s$	8.28 ± 3.88	7.87 ± 3.69	9.91 ± 6.03	0.569
肌酐 <sup>a</sup> $c_B/(\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1})$	92.00 (77.00, 126.00)	102.00 (77.00, 138.00)	88.00 (83.00, 120.00)	0.978
丙氨酸转氨酶 $z_B/(\text{U} \cdot \text{L}^{-1})$ , $\bar{x} \pm s$	21.78 ± 13.72	24.08 ± 13.78	19.64 ± 13.82	0.412
天冬氨酸转氨酶 $z_B/(\text{U} \cdot \text{L}^{-1})$ , $\bar{x} \pm s$	22.37 ± 8.31	24.38 ± 9.44	20.50 ± 6.94	0.232
血糖 $c_B/(\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1})$ , $\bar{x} \pm s$	6.01 ± 1.99	6.16 ± 2.52	5.85 ± 1.35	0.681
脑钠肽 <sup>a</sup> $\rho_B/(\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1})$	54.48 (13.04, 195.60)	86.22 (10.39, 182.40)	46.14 (17.07, 254.80)	0.893
eGFR [ $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ ], $\bar{x} \pm s$	71.33 ± 30.75	70.78 ± 31.48	71.87 ± 31.09	0.925
心脏超声指标 $\bar{x} \pm s$				
左心室射血分数 (%)	54.90 ± 8.27	56.00 ± 7.51	53.87 ± 9.05	0.497
左心室收缩末期内径 $d/\text{mm}$	33.75 ± 6.98	32.92 ± 8.27	34.47 ± 5.84	0.569
左心室舒张末期内径 $d/\text{mm}$	53.86 ± 6.52	52.00 ± 6.23	55.47 ± 6.53	0.164
左心室后壁厚度 $d/\text{mm}$	10.89 ± 3.10	11.38 ± 3.80	10.47 ± 2.39	0.444
室间隔厚度 $d/\text{mm}$	11.71 ± 3.26	12.15 ± 3.34	11.33 ± 3.27	0.517

续表 1

参数	合计 n=30	普通导管消融组 n=15	微孔灌注导管消融组 n=15	P 值
术前诊室血压 $p/\text{mmHg}$ , $\bar{x} \pm s$				
收缩压	167.33±27.69	171.67±30.69	163.00±24.63	0.401
舒张压	97.33±19.15	104.00±23.84	90.67±9.80	0.055
术前动态血压 $p/\text{mmHg}$ , $\bar{x} \pm s$				
24 h 平均收缩压	172.23±21.75	167.80±25.12	176.67±17.52	0.272
24 h 平均舒张压	95.43±12.53	97.53±13.32	93.33±11.75	0.368
白昼平均收缩压	175.31±20.86	170.87±24.20	180.07±16.10	0.242
白昼平均舒张压	98.52±10.96	99.87±12.10	97.07±9.84	0.503
夜间平均收缩压	160.74±26.02	153.86±26.74	168.15±24.04	0.158
夜间平均舒张压	89.41±13.83	88.71±15.55	90.15±12.30	0.793

<sup>a</sup>: 中位数 (下四分位数, 上四分位数). 1 mmHg=0.133 kPa. ACEI: 血管紧张素转化酶抑制剂; ARB: 血管紧张素 II 受体阻滞剂; eGFR: 估算的肾小球滤过率

2.2 RDN 手术情况 RDN 相关手术参数见表 2。从表 2 中可以看出微孔灌注导管的阻抗下降幅度更大 ( $P<0.05$ ), 释放能量更高 ( $P<0.05$ ), 同时能显著降低导管消融时的温度 ( $P<0.001$ )。两组患者术后均未出现肾动脉夹层及肾动脉狭窄等并发症。

表 2 经皮肾动脉去交感神经消融术 (RDN) 相关手术参数

参数	合计 n=30	普通导管消融组 n=15	微孔灌注导管消融组 n=15	$\bar{x} \pm s$ P 值
消融点数				
左侧	6.23±2.20	5.67±1.61	6.71±2.55	0.232
右侧	6.54±2.02	5.83±1.19	7.14±2.41	0.101
阻抗 $R/\Omega$				
左起始平均阻抗	189.92±26.05	188.81±27.67	191.03±25.24	0.820
右起始平均阻抗	183.52±23.66	180.47±25.61	186.57±21.98	0.489
左术后平均阻抗	171.09±23.29	173.21±22.66	168.98±24.50	0.628
右术后平均阻抗	163.89±19.80	164.01±19.59	163.78±20.70	0.976
左侧阻抗差	18.82±8.93	15.60±8.89	22.04±8.00	0.046
右侧阻抗差	19.63±8.39	16.46±9.32	22.79±6.12	0.036
实际温度 $\theta/^\circ\text{C}$	36.56±8.32	44.61±1.52	28.52±1.56	<0.001
功率 $P/\text{W}$				
左最低能量	8.23±1.07	8.13±1.25	8.33±0.90	0.618
左最高能量	12.17±1.23	11.67±1.11	12.67±1.18	0.024
右最低能量	8.57±1.77	9.13±1.96	8.00±1.41	0.080
右最高能量	12.40±1.19	11.87±1.19	12.93±0.96	0.012

2.3 药物随访情况 随访期间, 微孔灌注导管消融组服用降压药物的种类与普通导管消融组比较差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )。但在利尿剂的使用方面, 微孔灌注导管消融组患者服用利尿剂的比例低于普通导管消融组 ( $P<0.05$ )。随访期间患者服用药物情况见表 3。

表 3 随访期间药物服用情况

参数	合计 N=30	普通导管消融组 N=15	微孔灌注导管消融组 N=15	P 值
药物种类 $\bar{x} \pm s$	3.30±1.12	3.70±1.29	2.90±0.80	0.072
钙拮抗剂 n (%)	28 (93.3)	15 (100.0)	13 (86.7)	0.483
ACEI/ARB n (%)	26 (86.7)	12 (80.0)	14 (93.3)	0.598
$\beta$ 受体阻滞剂 n (%)	14 (46.7)	8 (53.3)	6 (40.0)	0.464
利尿剂 n (%)	18 (60.0)	12 (80.0)	6 (40.0)	0.025
$\alpha$ 受体阻滞剂 n (%)	5 (16.7)	2 (13.3)	3 (20.0)	1.000

ACEI: 血管紧张素转化酶抑制剂; ARB: 血管紧张素 II 受体阻滞剂

2.4 主要临床终点 所有患者均成功接受 RDN 及完成术后 9 个月的随访, 普通导管消融组平均随访时间为 (8.15±4.28) 个月, 微孔灌注导管消融组平均随访时间为 (9.00±3.72) 个月。随访期间, 微孔灌注导管消融组 24 h 动态血压平均舒张压明显下降, 与普通导管消融组比较差异有统计

学意义 ( $P<0.05$ )。此外, 在血压下降趋势的对比中, 微孔灌注导管消融组术前术后平均收缩压下降较普通导管消融组更明显, 差异有统计学意义 ( $P<0.01$ )。随访期间患者的 24 h 动态血压及术前术后血压的变化情况见表 4。

表 4 随访期间患者 24 h 动态血压和术前术后血压变化情况

参数	p/mmHg, $\bar{x}\pm s$			
	合计 $n=30$	普通导管消融组 $n=15$	微孔灌注导管消融组 $n=15$	$P$ 值
24 h 平均收缩压	146.40±16.83	150.80±18.17	142.00±14.67	0.156
24 h 平均舒张压	84.40±8.22	87.60±8.17	81.20±7.15	0.030
白昼平均收缩压	148.29±16.40	152.00±17.04	144.57±15.45	0.238
白昼平均舒张压	85.11±8.05	87.93±7.36	82.29±7.96	0.062
夜间平均收缩压	139.89±20.32	142.79±23.14	137.00±17.44	0.462
夜间平均舒张压	79.71±10.81	82.07±12.16	77.36±9.11	0.256
术前术后收缩压差	25.83±17.26	17.00±16.74	34.67±13.02	0.003
术前术后舒张压差	11.03±9.58	9.93±8.21	12.13±10.97	0.539

1 mmHg=0.133 kPa

2.5 次要临床终点 微孔灌注导管消融组的随访诊室血压较普通导管消融组显著下降 [(收缩压 (138.00±12.07) mmHg vs (151.00±19.11) mmHg,  $P<0.05$ ; 舒张压 (79.00±2.80) mmHg vs (89.33±10.50) mmHg,  $P<0.001$ )]。随访过程中两组患者均未出现低血压晕厥、黑矇等症状, 也未出现肾功能恶化表现, 随访期间的血生物

化学指标中, 两组间除脑钠肽差异有统计学意义 ( $P<0.05$ ) 外, 其余血生物化学及心脏超声指标差异均无统计学意义 ( $P$  均  $>0.05$ )。两组脑钠肽的中位数均  $<100$  pg/mL, 均在正常范围内, 故临床意义不大。随访期间患者的诊室血压、血生物化学及心脏超声结果见表 5。

表 5 随访期间患者诊室血压、血生物化学及心脏超声结果

参数	合计 $n=30$	普通导管消融组 $n=15$	微孔灌注导管消融组 $n=15$	$P$ 值
随访诊室血压 p/mmHg				
收缩压	144.50±17.04	151.00±19.11	138.00±12.07	0.034
舒张压	84.17±9.20	89.33±10.50	79.00±2.80	$<0.001$
心率 $f/\text{min}^{-1}$	74.07±8.82	74.73±8.31	73.4±9.55	0.686
血生物化学指标				
血红蛋白 $\rho_B/(\text{g}\cdot\text{L}^{-1}), \bar{x}\pm s$	133.48±23.15	135.67±25.35	131.46±21.77	0.660
尿素氮 $c_B/(\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}), \bar{x}\pm s$	8.98±5.38	8.38±4.99	9.58±5.89	0.580
肌酐 <sup>a</sup> $c_B/(\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1})$	96.00 (81.25, 129.00)	90.00 (76.00, 128.50)	98.00 (80.50, 132.00)	0.175
丙氨酸转氨酶 $z_B/(\text{U}\cdot\text{L}^{-1}), \bar{x}\pm s$	17.56±7.35	16.00±5.17	19.00±8.89	0.318
天冬氨酸转氨酶 $z_B/(\text{U}\cdot\text{L}^{-1}), \bar{x}\pm s$	19.64±4.30	20.67±4.31	18.69±4.23	0.260
血糖 $c_B/(\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}), \bar{x}\pm s$	6.29±2.40	6.38±2.83	6.20±2.00	0.855
脑钠肽 <sup>a</sup> $\rho_B/(\text{pg}\cdot\text{mL}^{-1})$	48.95 (15.62, 105.70)	45.19 (11.36, 79.13)	69.73 (34.65, 193.80)	0.039
eGFR [ $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot(1.73\text{ m}^2)^{-1}], \bar{x}\pm s$	67.63±30.94	71.16±34.35	64.09±28.05	0.571
心脏超声指标 $\bar{x}\pm s$				
左心室射血分数 (%)	56.96±10.18	59.20±7.70	54.17±12.42	0.208
左心室收缩末期内径 $d/\text{mm}$	32.93±6.69	31.53±6.40	34.67±6.91	0.234
左心室舒张末期内径 $d/\text{mm}$	53.04±6.73	51.53±5.59	54.92±7.76	0.200
左心房内径 $d/\text{mm}$	37.56±5.41	37.07±5.46	38.17±5.52	0.609
左心室后壁厚度 $d/\text{mm}$	10.33±1.84	10.67±2.02	9.92±1.56	0.302
室间隔厚度 $d/\text{mm}$	11.15±2.64	11.07±2.60	11.25±2.80	0.862

<sup>a</sup>: 中位数 (下四分位数, 上四分位数). 1 mmHg=0.133 kPa; eGFR: 估算的肾小球滤过率

### 3 讨论

交感神经活性与患者的血压水平呈正相关,活性增加可导致体内儿茶酚胺、肾素等分泌,促使 RAAS 系统进一步激活,水钠潴留增加,因此,通过阻断肾交感神经影响神经激活可有效控制血压水平<sup>[5-6]</sup>。2013 年中国顽固性高血压诊断治疗专家共识指出,药物控制不良或不能耐受 4 种以上药物治疗(治疗依从性很差)且存在心血管高风险的顽固性高血压患者,如符合 RDN 的手术适应证入选标准,可考虑进行 RDN 治疗<sup>[13]</sup>。

RDN 是应用消融导管经股动脉达双侧肾动脉,在选定区域释放射频电流,使肾动脉内膜局部产生高温并传导至外膜,阻断肾交感神经活性<sup>[7]</sup>,进而降低和控制血压水平。2009 年 Symplicity HTN-1 研究结果明确了 RDN 对顽固性高血压患者临床应用的有效性及其可行性<sup>[8]</sup>。随后多中心的前瞻性随机对照研究 Symplicity HTN-2 进一步确定了 RDN 对顽固性高血压的降压效果<sup>[9]</sup>。此外,近年发表的应用不同消融器械的临床研究包括 REDUCE-HTN<sup>[14]</sup>、EnligHTN I<sup>[15]</sup>等也得到类似有效性结果。然而,2014 年发表的更大样本量的临床随机对照研究 Symplicity HTN-3 的结果<sup>[10]</sup>却令人意外,对 RDN 治疗组或假手术组(仅行肾动脉造影检查)患者的动态血压随访 6 个月后,RDN 治疗组和假手术组患者的收缩压分别下降了约 14 mmHg 和 12 mmHg,组间差异无统计学意义。但该研究存在手术操作熟练程度、消融器械选择等方面的不足,因此具有一定的局限性。在 ESC2017 最新公布的 SPYRAL HTN OFF-MED 研究结果显示,RDN 使未接受药物治疗的轻、中度高血压患者术后 3 个月血压发生了有意义的变化,RDN 组诊室血压和 24 h 动态血压均显著降低[24 h 收缩压降低 5.5 mmHg ( $P=0.003$  1),24 h 舒张压降低 4.8 mmHg ( $P<0.000$  1),诊室收缩压降低 10.0 mmHg ( $P=0.000$  4),诊室舒张压降低 5.3 mmHg ( $P=0.000$  2)],假手术对照组未见血压显著改变<sup>[11]</sup>。该研究从理论上验证了 RDN 的有效性,研究中未发生安全性相关不良事件,因此 RNA 同时显示出良好的安全性。虽然该研究的对象并非为顽固性高血压患者,但也为 RDN 在更广泛的高血压患者中进行研究提供了新的方向和指导。

目前 RDN 的治疗多使用普通的实心导管,后研制出的 5 F 微孔灌注导管与实心导管相比更安全有效,消融过程中不易形成血栓或焦痂,消融深度更深,与消融大头表面接触的组织温度较低。由于沿肾动脉行走的交感神经纤维位于较深的肾动脉外膜,消融较深才能更好地损伤外膜上的神经纤维,而表面(肾动脉内膜侧)接触温度低则可保护肾动脉内膜而减轻损伤,因此 5 F 微孔灌注导管在肾动脉内消融中更有利。在本研究中我们发现,虽然由于两组样本量偏小,术前两组患者舒张压出现一定的差异趋势[(90.67±9.80) mmHg vs (104.00±23.84) mmHg,  $P=0.055$ ],但经过不同导管消融后,术后两组舒张压出现了明显差异[(79.00±2.80) mmHg vs (89.33±10.50) mmHg,  $P<0.001$ ],说明微孔灌注导管的消融相对于普通消融导管还是有意义的。此外,在术后随访过程中,微孔灌注导管消融组 24 h 动态血压中平均收缩压较普通导管消融组下降更明显[(34.67±13.02) mmHg vs (17.00±16.74) mmHg,  $P<0.01$ ],说明微孔灌注导管比普通导管消融更彻底。在手术过程中,微孔灌注导管消融的平均温度只有 28 °C 左右,而普通导管消融时的温度近 45 °C,与此同时,微孔灌注导管较普通导管阻抗下降更大( $P<0.05$ ),释放能量更高( $P<0.05$ ),使消融更加彻底。并且两组患者术后随访的肝、肾功能和心脏超声等指标差异均无统计学意义( $P$ 均 $>0.05$ ),说明 5 F 微孔灌注导管在人体肾动脉内消融治疗顽固性高血压方面同样安全有效。

此外,对于使用 4 种及以上药物治疗的顽固性高血压患者,可能需要使用利尿剂,但长期使用较大剂量利尿剂可引起一系列不良反应,如血尿酸增高和糖、脂代谢紊乱等,并且使用利尿剂的过程中还要定期抽血监测血钾,这些都给高血压患者带来了一定的困扰。在本研究中我们发现,微孔灌注导管消融组患者服用利尿剂的比例低于与普通导管消融组( $P<0.05$ ),说明微孔灌注导管在显著下降血压的同时也减少了利尿剂的使用,从而减少利尿剂所带来的不良反应,可谓一举两得。

综上所述,5 F 微孔灌注消融导管在顽固性高血压治疗方面较普通消融导管更加有效,可显著降低患者血压水平。RDN 作为一种抑制交感神经过度激活、降低血压水平的方法,仍有许多问题需进一步深入研究。

## [参考文献]

- [1] 刘文澜. 中青年高血压的特点及防治[J]. 吉林医学, 2012,33:4643-4644.
- [2] LLOYD-JONES D, ADAMS R J, BROWN T M, CARNETHON M, DAI S, DE SIMONE G, et al. Executive summary: heart disease and stroke statistics—2010 update: a report from the American Heart Association[J]. *Circulation*, 2010, 121: 948-954.
- [3] WOLF-MAIER K, COOPER R S, KRAMER H, BANEGAS J R, GIAMPAOLI S, JOFFRES M R, et al. Hypertension treatment and control in five European countries, Canada, and the United States[J]. *Hypertension*, 2004, 43: 10-17.
- [4] GUILBERT J J. The world health report 2002—reducing risks, promoting healthy life[J/OL]. *Edu Health (Abingdon)*, 2003, 16: 230. doi: 10.1080/1357628031000116808.
- [5] DIBONA G F. Sympathetic nervous system and the kidney in hypertension[J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2002, 11: 197-200.
- [6] DIBONA G F. Neural control of the kidney: past, present, and future[J]. *Hypertension*, 2003, 41(3 Pt 2): 621-624.
- [7] BÖHM M, EWEN S, KINDERMANN I, LINZ D, UKENA C, MAHFOUD F. Renal denervation and heart failure[J]. *Eur J Heart Fail*, 2014, 16: 608-613.
- [8] KRUM H, SCHLAICH M, WHITBOURN R, SOBOTKA P A, SADOWSKI J, BARTUS K, et al. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study[J]. *Lancet*, 2009, 373: 1275-1281.
- [9] Symplicity HTN-2 Investigators, ESLER M D, KRUM H, SOBOTKA P A, SCHLAICH M P, SCHMIEDER R E, et al. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2010, 376: 1903-1909.
- [10] BHATT D L, KANDZARI D E, O'NEILL W W, D'AGOSTINO R, FLACK J M, KATZEN B T, et al. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension[J]. *N Engl J Med*, 2014, 370: 1393-1401.
- [11] KANDZARI D E, KARIO K, MAHFOUD F, COHEN S A, PILCHER G, POCOCK S, et al. The SPYRAL HTN Global Clinical Trial Program: rationale and design for studies of renal denervation in the absence (SPYRAL HTN OFF-MED) and presence (SPYRAL HTN ON-MED) of antihypertensive medications[J]. *Am Heart J*, 2016, 171: 82-91.
- [12] TOWNSEND R R, MAHFOUD F, KANDZARI D E, KARIO K, POCOCK S, WEBER M A, et al. Catheter-based renal denervation in patients with uncontrolled hypertension in the absence of antihypertensive medications (SPYRAL HTN-OFF MED): a randomised, sham-controlled, proof-of-concept trial[J]. *Lancet*, 2017, 39: 2160-2170.
- [13] 孙宁玲, 霍勇, 王继光, 李南方, 陶军, 李勇, 等. 难治性高血压诊断治疗中国专家共识[J]. *中华高血压杂志*, 2013,21:321-326.
- [14] SIEVERT H, SCHOFFER J, ORMISTON J, HOPPE U C, MEREDITH I T, WALTERS D L, et al. Renal denervation with a percutaneous bipolar radiofrequency balloon catheter in patients with resistant hypertension: 6-month results from the REDUCE-HTN clinical study[J]. *EuroIntervention*, 2015, 10: 1213-1220.
- [15] WORTHLEY S G, TSIIOUFIS C P, WORTHLEY M I, SINHAL A, CHEW D P, MEREDITH I T, et al. Safety and efficacy of a multi-electrode renal sympathetic denervation system in resistant hypertension: the EnligHTN I trial[J]. *Eur Heart J*, 2013, 34: 2132-2140.

[本文编辑] 商素芳