

肾动脉交感消融在高血压治疗中回顾的再思考

王捷*+, 王悦*

江苏省南京市, 南京医科大学第一附属医院/江苏省临床医学研究院*, 邮编 210029

美国哥伦比亚大学医学中心+, NY, NY 10032, USA

Email: jw147@columbia.edu/jay329329@yahoo.com

自美敦力所支持的 Symplicity- HTN I^[1]和 Symplicity- HTN II^[2]研究结果发表以来, 肾动脉交感消融作为具有巨大潜力治疗难治性高血压的手段之一, 在近年来备受重视, 无论是学术界还是工业界都给予了高度关注。在过去的数年里, 每年皆有数千篇相关的研究文献发表。然而, Symplicity- HTN III 临床有效性终点的阴性结果, 即器械手术治疗加药物治疗组的降压效果并不优于假手术组加药物治疗组的报道^[3], 使得这一领域从超热状况变得冷落下来。对于这一结果的思考和分析, 使得我们提出如下的问题: 一、是这一疗法的生理病理基础有问题而导致了整个研究思路的错误, 从根本上就应该推倒这一疗法; 二、还是其他原因而导致 Symplicity- HTN III 研究的失败, 如 a. 手术器械设计的不合理, 不能够准确有效的去除肾交感神经, b. 术者没有掌握正确的手术方式, c. 受试人群不正确, 即难治性高血压患者不是验证去交感神经手术治疗高血压效果的合适人群。

Esler^[4]以及笔者^[5,6]在 Symplicity HTN-III 未能达到其临床有效性终点后, 详细的论述总结了与这一疗法有关的, 多年来发表的大量的基础和临床研究结果, 可以看到, 这一疗法的理论基础是坚实的, 研究思路的方向是正确的。但从 Symplicity HTN-III 研究所要吸取的教训诸多, 如何在临床实践中验证这一疗法也有诸多的问题需要解决。

Kandzari 等人对 Symplicity- HTN III 的结果再分析^[7]得到了以下几个结论: 一是受试患者的血压的降低程度与在其肾动脉上消融的点数成正比; 二是如果将肾动脉的横切面分为四象限的话, 在四个象限都进行了消融的患者, 血压下降非常明显, 而只在一至两个象限进行消融的患者, 血压下降则不明显; 三是在 Symplicity-III 所入选的患者中, 40%的患者在随访观察期所服用的抗高血压药物有所变化; 四是入选 Symplicity-III 的患者平均服用了五个以上的抗高血压药物, 而随着所服用抗高血压药物数量的增加, 患者服药的依从性会变得更加糟糕。为了论证 Symplicity III 以难治性高血压患者为目标人群可能并不适当, 有研究者引证了在入选了与 Symplicity-HTN III 相似患者的药物试验中、和其他类型/作用机制的医疗器械的试验中, 受试药物^[8]和器械^[9]都未能够在难治性高血压患者中有效的显示出降压效应。学术界对于如何设定这一类试验的主要临床终点之一血压, 即是应当以诊室血压还是应该以 24 小时平均动态血压、还是以家庭血压作为临床终点, 也有激烈的讨论^[10]。

所有的这些问题都可以基本归纳为与器械和手术有关的原因、和与受试人群相关的原因以及临床有效性主要终点有关的原因, 本章节将对这些问题逐一进行探讨。

一、对与器械和手术有关问题的探讨

学术界和业界通过对 Symplicity- HTN III 研究结果中在肾动脉上消融点数与消融象限的多少决定了受试患者血压的下降程度这一事实的分析, 认识到由于增加了消融的密度而增加了有效去除肾交感神经的可能性^[11]。因此, 盲目消融是应该纠正的要点之一。要能够验证这一疗法对高血压以及其他心血管疾病的确切治疗作用, 需要在以下几个层面上解决目前所存在的盲目消融的弊端。首先是要有设计正确和功能适当的去除肾动脉交感神经的器械, 这一器械能够在术前标测到肾交感神经的位置, 在术后判断出消融的即时结果。否则就会如同 Esler 所说的^[4], 如果没有这些手段, 在手术结束后术者走出导管室时, 经常会问自己我今天到底有没有去除肾交感神经? 能否通过简单的增加在肾动脉上消融密度来增加成功消融

肾交感神经的可能性，从而提高去肾交感神经术的有效性呢？回答是否定的。原因是目前的动物和人体研究结果表明，肾动脉上每两个消融之间至少要间隔 5 毫米，否则可能引起肾动脉内皮和平滑肌的过度损伤，导致不良的长期效果如肾动脉狭窄。中国人的肾动脉平均长度大约为 3 厘米（笔者研究而未发表的结果）；美国的研究表明，在其研究人群中肾动脉平均长度大约为 4 厘米^[12, 13]。因此，肾动脉的长度决定了所能够进行相隔 5 毫米的消融点数，肾动脉的这一解剖学特征排除了增加消融密度的可能性。使用平均分布在螺旋状导管上多电极的方法，可能解决四象限消融的问题，但是仍然不能够有效准确的标测和去除肾交感神经。一次采取四点或四点以上的同时肾动脉消融，没有解决有的放矢消融肾交感神经的关键问题。目前有学者提议，要对肾动脉的远端所有分支进行尽可能的消融，方才能够达到降低血压的目的。这一提议实际上是再次证明了目前盲目消融策略的重大弊端。我们和其他学者^[14]基于肾动脉上神经分布的解剖学特征^[15]和不同的神经对电刺激引起不同血压和心率反应的生理学特征，提出了电刺激/标测肾动脉交感神经，并施予准确消融的策略。应用肾动脉内电刺激、监测血压/心率的变化、判断肾动脉内的刺激点是交感点（血压/心率升高）还是无关点（血压/心率降低或不变），在交感点消融、再刺激（血压和心率在消融后不再变化或变化大幅度减少）的手术步骤，就能够有的放矢的进行肾交感神经消融术。这一标测和消融肾交感神经的策略已初步在动物和人体上都得到了验证^[14, 16, 17, 18, 19, 20, 21]。已有学者在呼吁^[14]，需要有新的肾动脉交感神经消融器械，即可刺激标测肾交感神经，又可进行消融。我们期待在未来的几年里会不断有新型肾动脉交感神经消融器械问世，这些器械可有效的去除肾交感神经。

现有的临床经验表明，肾动脉交感消融不是一个简单没有技术含量的手术，这种认为肾动脉交感神经消融术不需术者技巧的观念也是造成 Symplicity HTN-III 失败的原因之一^[22]。因此，进行肾动脉交感消融的术者应该有着严格的训练和准入制度，对器械、肾动脉的生理病理和解剖都有着深刻的理解，并具有熟练的操作技巧，方能进行有效的手术。

二、与受试人群有关问题的探讨

Symplicity HTN-I、II、III 都是以难治性高血压患者作为去肾交感神经的受试人群。设计这一系列试验的基本用意是把去肾交感神经的器械作为治疗药物不能奏效的高血压人群的终极手段。同时，理想化的假设入选患者在服用了五个以上的抗高血压药物的情况下，仍能够保持其服药的依从性和稳定性。而在真实世界里，大量的临床数据表明，患者服用抗高血压药物的依从性从来就是治疗高血压的临床实践中到目前为止没有解决的难题^[23]。如在欧盟国家，有半数的高血压患者没有按时服用医生所处方的高血压药物；在美国有约 40% 高血压病人没有得到治疗，在得到治疗的病人中，有约 65% 的病人其血压没有控制在 140/90mmHg 以下的目标值^[24]。其主要原因之一是由于患者的依从性不良^[25]；在中国两亿多高血压患者中，总体血压的控制率仅为 4.2%^[26]。由此可见，在临床实践中，医生如何控制高血压患者的血压所面临的挑战不仅仅是是否使其得到优化的药物治疗，患者即便得到医生所处方的优化药物治疗方案后，患者的不良依从性仍会使得治疗效果与期望值相差甚远。在以往的研究器械治疗高血压的临床试验中以 Symplicity HTN-III 为例，存在着多重因素特别是抗高血压药物在试验过程中变化所产生的对评价器械治疗控制血压效果的干扰。设计这样一个验证器械治疗对高血压患者的安全性和有效性的临床研究方案，必须最大程度的保证入组病人的匀质性，和排除入选患者在随访期间抗高血压药物对器械治疗效果的干扰。为了解决这一问题，美敦力启动了 Spral Goble HTN 研究^[27]。在这一研究中，既融入了最大程度的保证入选患者在入选前和入选后的匀质性，排除药物对器械治疗的干扰的设计思想，又考虑到肾动脉交感神经消融对不同高血压患者人群的可能作用。他们设计了两个相互独立的试验方案，受试人群分别为服用抗高血压药物和完全不服用抗高血压药物的患者，无论哪

一个方案的目标人群都改变原来的难治性高血压患者（Resistant Hypertension）为目前的未被控制的高血压（Uncontrolled Hypertension）患者。在以服用抗高血压药物患者为目标人群的研究方案中，服用三种抗高血压药物血压仍未得到控制的患者即可进入筛选，这些患者不需要服用处方上所指征的最大剂量或个体所可耐受的最大剂量，利尿剂也不作为三种药物中的必要一种，并固定了研究过程中药物的处方组合。在以不服用药物的高血压患者为目标人群的研究方案中，在患者施行肾动脉交感消融术后的三个月内不服用任何抗高血压药物以观察这一器械治疗对降低血压的单纯作用。无论是哪一种方案，美敦力及其这一研究的研究者们都没有给出如何实施的详细内容^[27]。

基于中国的临床实践，与中国的高血压专家、心脏介入专家，以及中国食品药品监督管理局（CFDA）官员反复讨论后，我们认为不应当将肾动脉交感神经消融治疗作为药物治疗高血压的替代或竞争手段，而是作为患者和医生在治疗高血压时的一个选项。最近所报道的 Symplcity HTN-III 注册研究的结果表明^[3]，在数千例施行了肾动脉消融的患者中，在患者服药依从性不好的情况下，血压仍然得到了某种程度的控制，并且没有发现显而易见的副作用。高血压患者发病年龄趋于年轻化的趋势、很多患者需要服用多种抗高血压药物而又依从性不好、这些药物又具有多种毒副作用的现实，都提示我们在临床实践中，需要有一种疗法能够在高血压患病早期就能够干预疾病的进程，相对安全同时又可以克服因服用多种药物而依从性不好、药物有毒副作用的缺点。去肾动脉交感神经这一器械治疗方法为我们提供了这一设想的可能性。验证这一设想需要经过基础和临床理论坚实，设计合理并具有可操作性的大规模随机假手术对照的临床研究。这一研究的设计原则应该遵照抗高血压药物临床试验的基本原则，不再刻意的以难治性高血压患者作为去肾动脉交感神经的受试人群；尽量保证入选病人的基线可比性，严格控制患者在入选前和入选后的随访过程中药物与器械治疗对降低血压作用的相互干扰，同时符合中国的临床实际。因此，入选的患者应当具有一定时间的高血压病史，经过联合服用抗高血压药物治疗，但血压仍未得到控制；患者在筛选期间应当服用预先设定的药物和按用药顺序（如剂量和种类）进行一段时间的洗脱后，在血压仍未得到控制的情况下，方可入组。在对照组应当施行假手术（一般以肾动脉造影作为假手术，美国 FDA 和 CFDA 在正式的官方场合和非正式场合对此都有认可），患者入组后无论是在真手术组还是假手术组都要以血压的变化情况来加减调整抗高血压药物，但药物的调整需按照预先设定的标准化方案进行加减，例如先调整剂量再调整种类，从而保证两组之间在使用高血压药物量上的可比性。为了准确的监视入组患者的服药依从性，实验室证据是必要的手段，如利用液质联用的方法检测尿、血中抗高血压药物有无的情况，以显示患者服药依从性的真实情况。从目前的文献报道情况来看，美敦力的 Spray Globle HTN 研究也遵循了这些原则^[27]。

三、有关临床有效性主要终点的探讨

对肾动脉交感神经消融治疗高血压是药物治疗高血压的替代疗法还是可选项的考量，决定了验证该疗法在临床研究中如何设计和选取主要有效性临床终点。换言之，是要验证肾动脉交感神经消融这一器械治疗是应当优于药物治疗、还是在临床实践中医生和患者用于控制血压的一个选项，而无药物治疗所常有的弊端如服药依从性和药物毒副作用。如果是后者，验证肾动脉交感神经消融有效性的临床研究设计就应当能够体现器械治疗高血压的优点，如既能够控制血压，又能够少服用药物量。所以，对于入选患者血压的测量方式和所服用抗高血压药物量的评价就成为这一类研究的关键点。

自 Symplcity HTN-III 研究结果发表以来，何种血压测量应当作为评价去肾交感神经控制血压的临床终点，是诊室血压、还是 24 小时平均动态血压，以至家庭血压，成为讨论的

焦点之一^[10]。这是因为对入选患者进行监测，其诊室血压和 24 小时平均动态血压存在着不小的差异，甚至有报告表明，在治疗后诊室血压有显著性降低时，而 24 小时平均动态血压的变化则无统计学意义^[27]。诊室血压也通常高出家庭血压。归根结底的问题是，诊室血压是否可靠，是否可以作为衡量某种治疗对于降低血压作用的临床依据。实际上，对于诊室血压作用的质疑，在 Symplicity HTN-III 之前的大量药物研究中，并没有这样受到业界的重视。重要的事实是，到目前为止，对于高血压管理的指南（Guideline）、共识（Consent）、声明（Statement）都是基于以诊室血压作为临床证据所制定的^[28]。24 小时平均动态血压排除了诊室白大衣效应、受试者白天期间外界对其情绪、心理的影响，并采用平均的方法来呈现血压在 24 小时的正态分布，有着一定的科学性。但是到目前为止，并没有确凿的临床证据表明，在 24 小时内血压不正常大于多少小时才能够导致病理结果。所以，冒然用 24 小时动态平均血压来替换诊室血压，到目前为止还没有坚实的临床循证依据。在我国，24 小时平均动态血压的监测有着受到受试者依从性差干扰的特殊性，即受试者会自我采取行为干扰 24 小时平均动态血压测量设备的使用，造成多处数据盲点，使最终结果无法采用。至于家庭血压如果是由受试者自行完成的，那么在我们仍还在争论由受过专业训练医师所测量的诊室血压、还是 24 小时平均动态血压更为可靠的情况下，家庭血压的可靠性与否则是不言而喻的。

在临床研究中，为了定量的比较和评价组间患者用药的多少，药物的复合指标在肿瘤临床学界已应用多年^[29,30]，即以药物的种类为权重，以药物的剂量为参数，权重乘以参数的方法来定量的评价两组受试者之间用药量的差异。但这一指标在心血管临床界尚未广泛应用。Spiral HTN Global 研究方案中提到了将使用基于患者服用抗高血压药物的种类和剂量的药物复合参数（A Titration Score）^[27]作为临床终点之一，用以比较器械加药物组与假手术加药物组之间用药量的差别，但是这个指标是如何构成的却未予纰漏。

经导管去肾交感神经术治疗顽固性高血压自报道以来所经历的过山车式的发展过程并不让人感到意外，临床上每一个重大的发明和进展都有着类似的经历。用这一疗法治疗以高交感神经张力为病理生理基础的疾病如高血压、心衰、某些类型的心律失常等，具有相当坚实的理论依据。但是去除肾交感神经最终是否能够成为临床上可实际运用的治疗手段尚未可知，仍有待大规模、长期、临床终点合理可行的 RCT 研究来验证。

参考文献:

1. Henry K, Markus S, Rob W et al, Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet*. 2009, 373(9671): 1275-81.
2. Symplicity HTN-2 Investigators. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomized controlled trial. *Lancet*. 2010, 376(9756): 1903-9.
3. Deepak L.B, David E.K, William W.O et al. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *N Engl J Med*. 2014, 370(15): 1393-401.
4. Murray E, Illusions of truths in the Symplicity HTN-3 trial: generic design strengths but neuroscience failings. *J Am Soc Hypertens*. 2014, 8(8): 593-598
- 5.王捷. 去肾交感神经术在临床治疗中的作用：老概念的新发现. *中国介入心脏病学杂志*. 2014, 22(4): 33-35.
- 6.王捷. 心力衰竭是去肾交感神经术的适应证吗? *中国循环杂志*. 2015, 30(7): 623-6.
7. Kandzari DE, Bhatt DL, Brar S, et al. Predictors of blood pressure response in the SYMPPLICITY HTN-3 trial. *Eur Heart J*. 2015, 36(4):219-27.

8. Bakris GL, Lindholm LH, Black HR, et al. Divergent results using clinic and ambulatory blood pressures: report of a darusentan-resistant hypertension trial. *Hypertension*. 2010, 56(5): 824-30.
9. Bisognano JD, Bakris G, Nadim MK, et al. Baroreflex activation therapy lowers blood pressure in patients with resistant hypertension: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled reos pivotal trial. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(7):765-73.
10. Bakris GL, Townsend RR, Liu M, et al. Impact of renal denervation on 24-hour ambulatory blood pressure: results from SYMPPLICITY HTN-3. *J Am Coll Cardiol*. 2014, 64(11): 1071-8.
11. Abraham RT, Felix M, John HK, et al. Innervation patterns may limit response to endovascular renal denervation. *J Am Coll Cardiol*. 2014, 64(11): 1079-87.
12. Arthur E.S, Norbert W, Debiao L, et al, Ultrasmall Superparamagnetic Iron Oxide to Enhance MRA of the Renal and Coronary Arteries: Studies in Human Patients. *J Comput Assist Tomogr*. 1996, 20(1): 51-55.
13. Talenfeld AD, Schwoppe RB, Alper HJ, et al. MDCT angiography of the Renal arteries in patients with atherosclerotic renal artery stenosis: implications for renal artery stenting with distal protection. *Am J Roentgenol*. 2007, 188(6):1652-8.
14. Gal P, Jong MR, Smit JJ, et al. Blood pressure response to renal nerve stimulation in patients undergoing renal denervation: a feasibility study. *J Hum Hypertens*. 2014, 29(5): 292-5.
15. DiBona GF, and Kopp UC. Neural control of renal function. *Physiol Rev*. 1997, 77(1): 75-197
16. Chinushi M, Izumi D, Iijima,K et al. Blood pressure and autonomic responses to electrical stimulation of the renal arterial nerves before and after ablation of the renal artery. *Hypertension*. 2013;61:450-456
17. Madhavan M, Desimone C. V., Ebrille E et al. Transvenous stimulation of the renal sympathetic nerves increases systemic blood pressure: a potential new treatment option for neurocardiogenic syncope. *J Cardiovasc Electr*. 2014, 25(10): 1115-1118
18. Jie Wang. Mapping sympathetic nerve distribution for renal ablation and catheters for same: US Patent, US8702619
- 19.王捷. 肾神经消融术中肾神经分布标测方法及用于该方法的导管: 中国发明专利, ZL201210052621.5
20. Pokushalov E, Romanov A, Corbuccii G et al. A randomized comparison of pulmonary vein isolation with versus without concomitant renal artery denervation in patients with refractory symptomatic atrial fibrillation and resistant hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2012, 60(13): 1163-1170.
21. Hilbert S, Kosiuk J, Hindricks G et al. Blood pressure and autonomic responses to electrical stimulation of the renal arterial nerves before and after ablation of the renal artery. *Int J Cardiol*. 2014, 177: 669-671.
22. Esler M. Renal denervation: Not as easy as it looks. *Sci Transl Med*. 2015, 7(285): 285fs18.
23. Arie D, Vanessa O, Menco N, et al. Determinants of perceived severity of hypertension and drug-compliance in hypertensive patients. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets*. 2008, 8(3): 179-84.
24. Cutler JA, Sorlie PD, Wolz M, et al. Trend in hypertension prevalence, awareness, treatment, and control rates in United States adults between 1988-1994 and 1999-2004. *Hypertension*. 2008, 52(5):818-27
- 25.Calhoun DA, Jones D, Textor S, et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and tratment. A sciectific statement from the American Heart Association Professional Education

- Committee of the Council for High Blood Pressure Research. Hypertension. 2008, 51(6):1403-19.
26. The Burden of Hypertension and Associated Risk for Cardiovascular Mortality in China. JAMA Intern Med 2016; Mar 14
27. Kandzari DE, Kario K, Mahfoud F, et al. The SPYRAL HTN Global Clinical Trial Program: Rationale and design for studies of renal denervation in the absence (SPYRAL HTM OFF-MED) and presence (SPYRAL HTM ON-MED) of antihypertensive medications. Am Heart J, 2016,171(1):82-91.
28. Paul AJ, Suzanne O, Barry LC, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). J Am Coll Cardiol. 2014, 311(5): 507-520.
29. 郭正梅, 阎小妍, 姚晨. 两个有序分类变量构建一个分类复合终点指标方法的模拟评价. 中国卫生统计. 2014, 31 (2) 245 - 250. 27.
30. 郭正梅, 姚晨, 阎小妍. 临床试验复合终点评价指标的构建方法概述. 中国新药杂志. 2013, 22 (23) : 2789 - 2830.