



## 去肾神经治疗高血压及其它（心衰）二十年之征途：失败、成功和仍在探索

Haoran Jiang<sup>1,2</sup> · Veraprapas Kittipibul<sup>2,3</sup> · Felix Mahfoud<sup>4,5,6</sup> · Michael Böhm<sup>7</sup> · Paul A. Sobotka<sup>8</sup> · Murray Esler<sup>9</sup> · Jie Wang<sup>10,11</sup> · Marat Fudim<sup>2,3</sup>

接收日期:2024年10月25日

©作者, Springer Science+Business Media, LLC 独家许可, Springer Nature 2024 的一部分

### 摘要

交感神经系统的过度激活是高血压形成的主要病理机制之一。治疗高血压的两种既定方法是药物治疗和生活方式改变。随着对肾神经解剖学和生理学认识的不断加深,经皮去肾神经术已被作为高血压的一种替代治疗方法。具体而言,研究表明,阻断连接肾脏和中枢神经系统的交感神经可以降低血压。本文,我们综述了经皮去肾神经术如何治疗高血压患者,尤其着重于我们对肾神经解剖学、去肾神经技术和后续临床试验的新认识,以及如何将其用于治疗心力衰竭等其他心血管疾病。

**关键词** 高血压 · 去肾神经术 · 肾神经 · 心力衰竭

### 介绍

高血压 (HTN) 是最严重的医学挑战之一。在美国,其每年相关的调整后费用超过 1300 亿美元<sup>[1]</sup>, 估计影响 45%的成年人口<sup>[2]</sup>。目前标准的治疗方案是生活方式改善和降压药物治疗,但具有依从性较低的问题<sup>[3]</sup>。此外,8.9%的高血压患者患有难治性高血压<sup>[4]</sup>, 美国心脏病学会 (ACC)/美国心脏协会 (AHA) 将其定义为尽管同时使用三类抗高血压药物(通常包括长效钙通道阻滞剂、肾素-血管紧张素系统拮抗剂和利尿剂、且以最大耐受日剂量服用), 同时已确认患者抗高血压药物依从性良好且排除白大褂效应, 血压 (BP) 仍然高于目标值<sup>[5]</sup>。

✉ Marat Fudim  
marat.fudim@duke.edu

<sup>1</sup> Duke University School of Medicine, Durham, NC, USA

<sup>2</sup> Department of Medicine, Duke University Medical Center, Durham, NC, USA

<sup>3</sup> Duke Clinical Research Institute, Durham, NC, USA

<sup>4</sup> Department of Cardiology, University Heart Center, University Hospital Basel, Basel, Switzerland

<sup>5</sup> Cardiovascular Research Institute Basel (CRIB), University Heart Center, University Hospital Basel, Basel, Switzerland

<sup>6</sup> Institute for Medical Engineering and Science, Massachusetts Institute of Technology, Cambridge, MA, USA

<sup>7</sup> Department of Internal Medicine III - Cardiology, Angiology and Intensive Care Medicine, Saarland University Hospital, Saarland University, Homburg, Germany

<sup>8</sup> Department of Cardiology, The Ohio State University College of Medicine, Columbus, OH, USA

<sup>9</sup> Baker IDI Heart and Diabetes Institute, Melbourne, Australia

<sup>10</sup> The First Affiliated Hospital With Nanjing Medical University, Nanjing, China

<sup>11</sup> Division of Cardiology, Department of Medicine, Vagelos College of Physicians and Surgeons, Columbia University, Columbia, NY, USA

在过去 20 年里，人们一直在研究经皮去肾神经术（RDN）作为药物治疗之外管理高血压的一种替代疗法<sup>[6]</sup>。2023 年，欧洲高血压学会（ESH）指南建议将 RDN 作为未控制难治性高血压的辅助治疗<sup>[7]</sup>。尽管在美国 RDN 不是高血压患者的标准治疗方法，但它已被美国 FDA 批准作为生活方式改变和抗高血压药物无法充分控制血压的高血压患者的辅助治疗手段。在本综述中，我们将讨论肾神经在肾脏中的作用，包括对副交感肾神经的新见解。随后我们将讨论涉及全面经皮去肾神经术和标测/选择性去肾神经术（msRDN）的相关基础科学实验和临床试验的关键要素。

## 肾神经解剖学和生理学

肾神经主要有三种类型，即传出交感神经、传出副交感神经和传入感觉神经，它们参与肾小球滤过率（GFR）、电解质平衡和肾功能的调节<sup>[8]</sup>（图 1）。这些神经分布在肾动脉和肾静脉上，是肾神经丛的组成部分<sup>[9]</sup>。

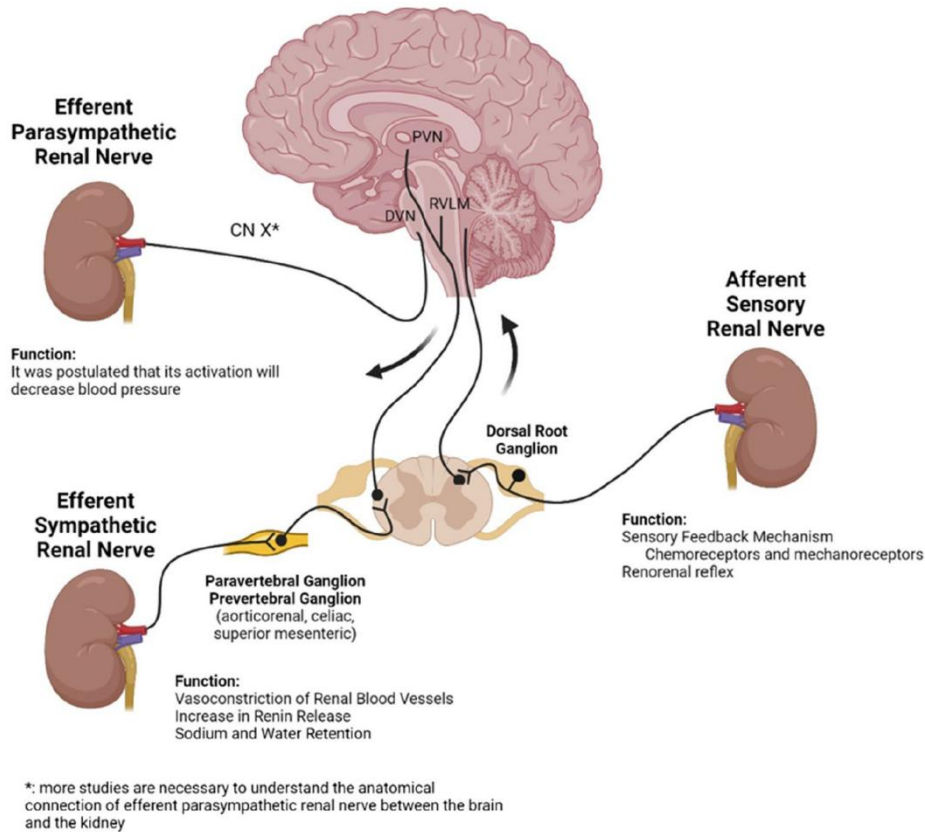


图 1 肾神经分布示意图。三种类型的肾神经，即传出交感神经、传出副交感神经和传入感觉神经，均参与了对肾功能和血压的调节。传出交感神经和传入感觉神经都有很好的特征；然而，传出副交感神经的生理功能和解剖学重要性是仍有待进一步探索的领域（由 BioRender.com 创建）。DVN，迷走神经背核；PVN，室旁核；RVLN，延髓腹外侧头区

### 传出交感肾神经

与许多其他传出交感神经一样，传出交感肾神经也表现出涉及两种神经纤维的通路，即节前神经和节后神经<sup>[10]</sup>。交感神经通路的调控始于脑干和下丘脑。具体而言，脑干的延髓腹外侧头区（RVLM）和下丘脑的室旁核（PVN）为节前神经提供兴奋性输入。节前神经的细胞体位于脊髓中间外侧柱，该神经会在椎旁神经节或椎前神经节（主动脉肾神经节、腹腔神经节、肠系膜上神经节）与节后神经形成突触连接。节后神经最初沿着肾动脉走行，然后分支进入肾皮质的血管分支中<sup>[11]</sup>。

传出交感肾神经受到刺激可导致液体潴留和血压升高<sup>[12]</sup>。去甲肾上腺素介导的肾上腺素能信号是调节肾功能的主要信号传导通路。随着去甲肾上腺素与小动脉血管平滑肌 $\alpha 1$ 肾上腺素能受体结合，传入和传出小动脉都会发生血管收缩，导致 GFR 下降<sup>[13]</sup>。其次，当去甲肾上腺素与肾小球旁 $\beta 1$ 肾上腺素能受体结合，肾素的产生和释放都会增加<sup>[14]</sup>。最后，由于去甲肾上腺素与肾小管上皮细胞上的肾上腺素能受体结合后，会使 $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPase 活性增加，钠的重吸收也会随之增加<sup>[15]</sup>。三磷酸腺苷和腺苷产生的嘌呤能信号可使入球小动脉收缩，从而降低 GFR<sup>[16]</sup>。去甲肾上腺素的前体多巴胺也存在于节后神经纤维中。通过激活多巴胺受体，多巴胺可促进钠排泄并增强利尿作用<sup>[17]</sup>。

### 传出副交感肾神经

关于副交感肾神经是否存在的争论一直在持续。20 世纪 80 年代的早期研究利用神经追踪和辣根过氧化物酶染色得出结论，认为肾脏中不存在传出副交感神经<sup>[18, 19]</sup>。这与 20 世纪 70 年代更早的证据形成了鲜明对比，即神经中存在乙酰胆碱酯酶，该证据支持了传出副交感肾神经的概念<sup>[20]</sup>。2016 年，van Amsterdam 等人对人体标本的神经分布进行了研究，发现交感神经、副交感神经和感觉神经均以混合束的形式存在于肾动脉周围，而且副交感神经比交感神经或感觉神经更靠近血管管腔<sup>[21]</sup>。

近期，Cheng 等人展示了肾脏血管中存在副交感神经的解剖学证据<sup>[22]</sup>。基于来自转基因小鼠模型和多重免疫染色证据，发现为肾血管提供神经支配的胆碱能轴突与交感神经和感觉神经的轴突不同（图 2）。这些研究者应用逆向标记追踪技术进一步证明了迷走神经传出信号是如何传递至肾脏的。传出副交感肾神经最近尤其受到关注，因为一项临床前研究表明，对交感神经抑制位点进行去神经处理可导致血压升高<sup>[23]</sup>。回顾性地观察 Symplicity-HTN3 试验数据的不一致性情况，Murai 等人也报告了两例患者在接受肾电刺激后血压出现相反的变化，这表明交感神经和副交感神经支配可能共存<sup>[24]</sup>。

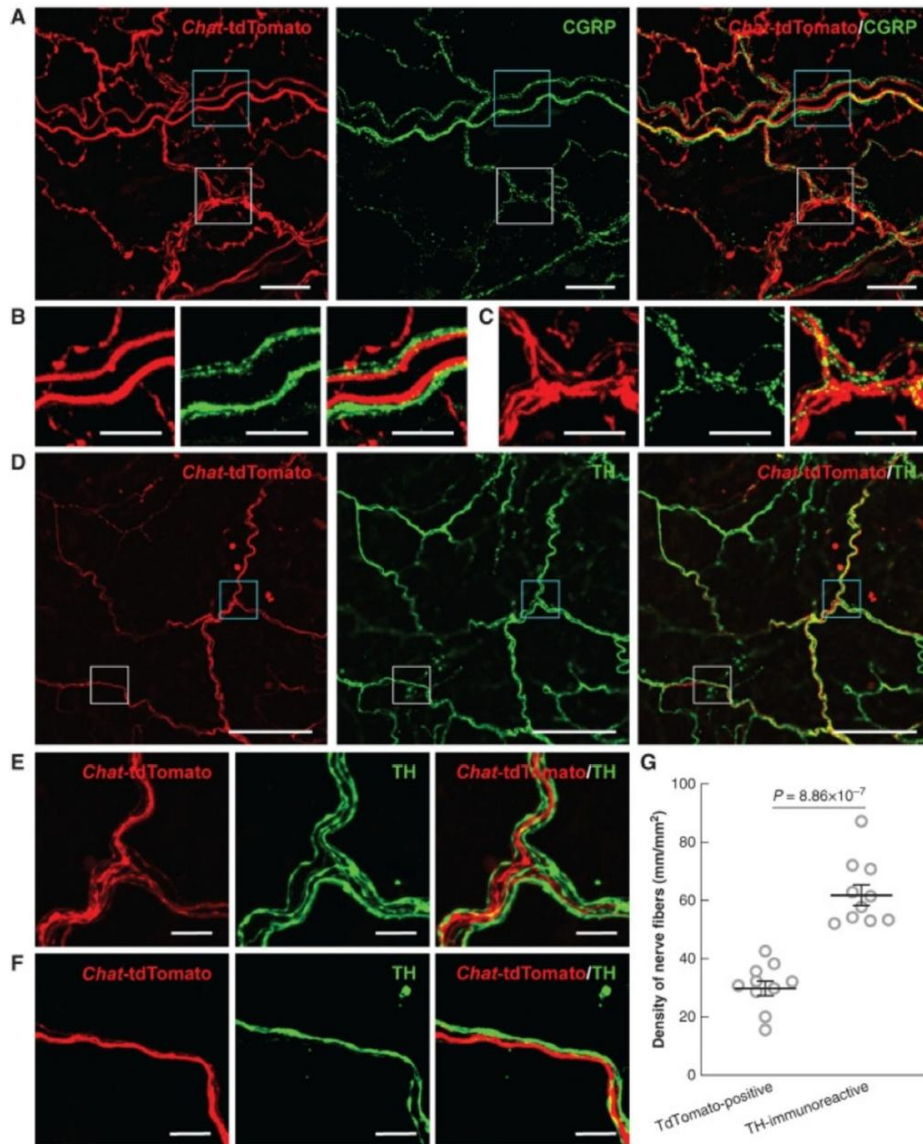


图 2 传入感觉神经、传出交感神经和传出副交感神经肾神经的代表性多重荧光染色图像。降钙素肽（CGRP）是作为传入感觉神经的生物标记物。酪氨酸羟化酶（TH）作为传出交感神经的生物标记物。tdTomato 表征乙酰胆碱转移酶（Chat）以标记肾副交感神经，是传出副交感神经肾神经的一部分。经许可引自 Cheng 等人的文献<sup>[22]</sup>

### 传入感觉肾神经

神经降钙素肽和 P 物质是经典的感觉神经标记物，用于识别传入感觉肾神经<sup>[25]</sup>。共聚焦显微镜观察结果进一步揭示，感觉神经遍布肾小球、肾小管和肾脏血管<sup>[26]</sup>，并在肾盂中的密度最高<sup>[27]</sup>。应用逆向标记追踪技术还表明，传入感觉肾神经从肾脏延伸至上腰椎和下胸椎脊髓，其细胞体位于背根神经节<sup>[28]</sup>。它们或为有髓鞘纤维，或为无髓鞘纤维<sup>[29]</sup>。肾神经将信息从脊髓背角传递到中枢神经系统的各个区域，包括下丘脑的室旁核 PVN<sup>[30]</sup>、延髓腹外侧头区 RVLM<sup>[31]</sup> 和延髓的孤束核<sup>[32]</sup>。

感觉神经有两种受体：机械感受器和化学感受器<sup>[33]</sup>。机械感受器感知压力的变化，当灌注压

升高时，传入放电频率相应增加<sup>[34]</sup>。它们主要存在于肾盂壁中<sup>[35]</sup>，并且当肾盂内压力升高时被激活<sup>[27]</sup>。另一方面，化学环境是化学感受器的主要触发因素。例如，在肾脏缺血的条件下，化学感受器会被激活，以表示严重的肾血流受损<sup>[36]</sup>。通过肾神经的传入感觉，信息被传递到中枢神经系统，从而随后可以启动适当的稳态反应。借助机械感受器和化学感受器的共同作用，肾脏能够主动监测血压和血氧饱和度的变化，并在必要时进行调节。

此外，作为肾-肾反射的一部分，传入感觉肾神经的激活会调节交感神经向外周的信号输出，包括减少肾脏本身传出交感肾神经的活动。相反，当血流量减少时，通常会观察到交感神经兴奋反应，例如血管阻力增加<sup>[37]</sup>。仍需要更多的研究来了解肾-肾反射背后的机制，特别是因为目前尚不清楚传出副交感肾神经是否参与肾-肾反射。

### 肾脏去神经支配的概念

1945年，Kottke等人证明，长期刺激肾神经会导致高血压<sup>[38]</sup>。由于肾神经可沿肾动脉分布，因此推测肾动脉神经消融可能对高血压患者具有治疗作用。此外，当Smithwick等人对比了接受药物治疗和胸腹内脏神经切除术治疗的患者之间血压降低情况时，他们发现手术方法在降低血压方面优于药物治疗<sup>[39]</sup>。通过分析去甲肾上腺素的代谢情况，Esler等人能够间接评估交感神经系统的活动水平<sup>[40]</sup>。基于对肾交感神经的过度激活如何参与高血压的发生机制的深入了解，从而才有RDN疗法和受到专利保护RDN器械的问世<sup>[41]</sup>。

去肾神经术可分为全面RDN和标测/选择性RDN(msRDN)(图3)。全面RDN是指在不区分神经成分的情况下消融肾动脉床中的所有肾神经，包括肾动脉主支和分支。由于其消融靶点缺少特异性，全面RDN可能导致消融效果不达预期，或在不同患者间疗效存在较大差异<sup>[42]</sup>。一种称为肾神经标测/选择性消融术(msRDN)的替代方法已被研发出来，其仅针对已知会使血压升高的肾交感神经进行消融<sup>[43]</sup>。应用这一疗法，只有当肾动脉内某位点电刺激后收缩压(SBP)至少增加5 mmHg时，才会选择该位点消融(即热点)。随后通过再次刺激同一位点时收缩压不再升高来确认消融去神经是否成功。当电刺激位点血压下降幅度大于5 mmHg(即冷点)或无反应(变化幅度小于5 mmHg，即中性点)，不会进行消融，从而优化降压效果<sup>[6]</sup>。基于患者在接受全面RDN术后出现的不同反应，有研究者提出选择性的去除肾交感神经的消融方式，可能比非选择性消融方式更为有益<sup>[44]</sup>。

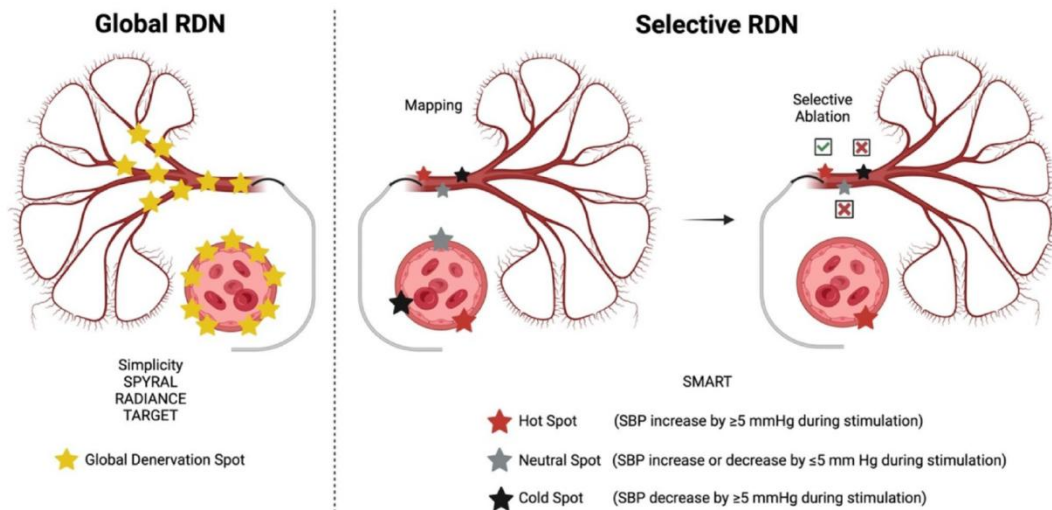


图 3 全面 RDN 与 msRDN 的图示如上。全面 RDN 和 msRDN 是器械治疗高血压的两种不同方法。与非选择性消融的 RDN 不同，msRDN 考虑到了肾神经组成的异质性，仅对在刺激时会使血压升高的部位进行消融<sup>[88]</sup>。（由 BioRender.com 创建）

### 动物模型中的肾脏去神经支配

RDN 对高血压治疗的潜在获益促使科学家先行在动物模型上对其展开研究。到 20 世纪 70 年代末，多个研究团队证明，在自发性高血压大鼠中，RDN 可以延缓高血压的发生和发展<sup>[45]</sup>。20 世纪 80 年代，Wyss 等人使用脊髓背根切断术损毁脊髓的感觉传入，进一步证实肾传入神经导致了肾血管性高血压<sup>[47]</sup>。

随着技术的进步和新器械的出现，研究者们设计出了在动物模型中研究 RDN 更准确的方法；然而，RDN 在动物实验中所展示的作用可能是由这一模型所特定的，很难从 RDN 在动物模型中血压降低的结果而总结出 RDN 降低血压机制的一般性结论。例如，Banek 等人展示了在实施全面 RDN 或实施特异性的去除传入神经后，他们发现这两种方法都可以在脱氧皮质酮-盐模型大鼠中可将高血压的发生和发展衰减 50%<sup>[48]</sup>。另一方面，在 Dahl S 高血压大鼠模型中，特异性的去除传入神经没有展现出抗高血压作用<sup>[49]</sup>。

### 外科手术去神经技术

在利尿剂和血管紧张素 II 受体阻滞剂等药物疗法出现之前，有临床医生采用外科手术方法来治疗高血压患者。例如，应用脊髓前根切除术来治疗高血压，但由于术后出现严重的并发症而停止使用这一方法<sup>[50]</sup>。其他研究小组也研究了不同的交感神经外科切除方法，手术结果存在巨大差异。例如，在 237 名接受交感神经切除术的患者均没有出现术后死亡的情况，且报告高血压症状有所缓解<sup>[51]</sup>，但其他研究中却发现交感神经手术切除术有着严重的副作用，因此这一方法很快就被摒弃了<sup>[52]</sup>。尽管在早期阶段，大多数病例在外科手术后就显示出了去

交感神经对高血压患者具有潜在获益的价值，但这一手术的实用价值和副作用引起了广泛的争论。

### 非外科手术去神经术

某些经皮去肾神经器械已在临床试验中验证其可能的临床获益，这些器械基于其使用的能量可分为射频、超声或化学消融。第一代 RDN 器械是基于射频的单电极导管，而近期开发的 Symplicity Spyral 导管则具有四个电极，以试图减少消融时间并覆盖肾动脉的四个象限<sup>[53]</sup>。另一类称之为 SyMapCath I<sup>®</sup> 的射频消融导管，具有双重功能：可以进行电刺激以标测肾神经位置，并选择性地消融肾交感神经。Paradise 血管内超声消融导管则利用超声能量来消融肾神经，但这一器械需要在消融导管头端加装球囊，并在球囊中注入循环冷却水用以保护动脉壁<sup>[54]</sup>。Peregrine 系统是使用无水酒精消融肾神经的第四种 RDN 系统，这一导管在头端将微针刺入肾动脉壁外并注射无水乙醇（神经损毁剂）到肾动脉周围组织内以去除肾神经<sup>[55]</sup>。以下章节将会介绍每种 RDN 器械治疗高血压的临床证据。

基于已有的临床试验数据，RDN 的安全性已得到证实。与手术操作相关的并发症包括穿刺部位血管损伤（如血肿<sup>[56]</sup>）和与导管相关的血管损伤（如股动脉假性动脉瘤<sup>[57]</sup>）均不常见。到目前为止也没有证据表明 RDN 会导致肾功能恶化<sup>[58]</sup>。

经临床试验验证或仍在临床试验中的 RDN 器械列表如下

表 1 对主要的 RDN 临床试验的概要总结。

表 1 RDN 临床试验摘要。本文中提到的 RDN 临床试验摘要。包括试验名称、年份、设计和目的、患者样本量、患者纳入标准、主要人口统计数据（包括性别、年龄和种族）、干预、主要安全终点、主要疗效终点和其他相关信息。ABP, 动态血压; ADBP (24 小时), 平均 24 小时动态舒张压; ASBP (24 小时), 平均 24 小时动态收缩压; ASBP (白天), 平均白天动态收缩压; BP, 血压; SBP, 收缩压; DBP, 舒张压; OBP, 诊室血压; ODBP, 诊室舒张压; OSBP, 诊室收缩压; RDN, 去肾神经术;

试验名称	年份	设计和目标	患者样本量(n)	患者纳入标准	主要人口统计数据(性别、年龄和种族)	干预	主要安全终点	主要疗效终点	其他信息
基于射频的 RDN Symplcity HTN-1	2008 - 2013	一项评估 RDN 治疗难治性高血压的安全性和有效性的开放标签队列研究	153	OSBP $\geq$ 160 mmHg 的成年患者, 正在接受并坚持服用 $\geq$ 3 种抗高血压药物的全部剂量	年龄(岁): 57.1 女性(%): 56 (38%) 非白种人(%): 7 (5%)	Symplcity RDN + 抗高血压药物治疗	未发生重大安全问题	达到主要终点(手术前和手术后 1、3、6、9 和 12 个月的 OBP)。基线 (n = 150): 175.1/97.7 mmHg 1 个月 (n = 141): 156.1/88.2 mmHg 6 个月 (n = 144): 152.7/87.3 mmHg 12 个月 (n = 132): 149.1/84.3 mmHg 24 个月 (n = 105): 145.4/82.9 mmHg 36 个月 (n = 88): 142.6/82.0 mmHg	
Symplcity HTN-2	2009 - 2010	一项国际、多中心、前瞻性、随机、对照研究, 评估 RDN 对未控制高血压患者的安全性和有效性	106 RDN: 52 Control: 54	尽管服用 $\geq$ 3 种降压药物, OSBP $\geq$ 160 mmHg (2 型糖尿病患者为 $\geq$ 150 mmHg) 的成年患者	RDN: 年龄(岁): 58 女性(%): 18 (35%) 种族(白种人): 51 (98%) 对照组: 年龄(岁): 58 女性(%): 27 (50%) 种族(白种人): 52 (96%)	RDN: RDN+抗高血压药物治疗 对照组: 仅抗高血压药物治疗	两组间未出现严重并发症, 不良事件发生率相似	达到主要终点(6 个月时 OSBP 的变化)。RDN: OBP 降低了 32/12 mmHg (p < 0.0001) 对照组: OBP 升高 1/0 mmHg (p = 0.77 收缩压和 p = 0.83 舒张压)	6 个月后, RDN 组 49 名患者中有 41 名 (84%) 收缩压降低 10 mmHg 或更多, 而对照组 51 名患者中只有 18 名 (35%) 收缩压降低 (p < 0.0001)



表 1 (续)

试验名称	年份	设计和目标	患者样本量 (n)	患者纳入标准	主要人口统计数据 (性别、年龄和种族)	干预	主要安全终点	主要疗效终点	其他信息
Symplicity HTN-3	2011 - 2013	一项多中心、前瞻性、单盲、随机、假手术对照研究, 评估 RDN 对未控制高血压患者的安全性和有效性	535 RDN: 364 Control: 171	尽管服用 $\geq 3$ 种抗高血压药物, OSBP $\geq 160$ mmHg 的成年患者	RDN: 年龄 (岁): 57.9 男性 (%): 215 (59.1%) 种族 (白种人): 265 (73%) 对照: 年龄 (岁): 56.2 男性 (%): 110 (64.3%) 种族 (白种人): 119 (69.6%)	RDN: RDN + 抗高血压药物治疗 对照组: 仅肾血管造影 + 抗高血压药物治疗 (如果符合纳入标准, 患者可在 6 个月后转入 RDN 组)	两组安全性终点无显著差异	主要终点 (6 个月时 OSBP 的变化) 未达到。 RDN: OSBP 降低 14.13 mmHg ( $p < 0.001$ ) 对照组: OSBP 降低 11.74 mmHg ( $p < 0.001$ ) 调整后的治疗差异: -2.39 mmHg ( $p = 0.26$ )	在 36 个月的随访中, RDN: ASBP (24 小时) 降低了 15.6 mmHg 对照组: ASBP (24 小时) 降低了 0.3 mmHg 调整后的治疗差异: -16.5 mmHg, ( $p \leq 0.0001$ )
DENER-H TN	2012 - 2014	一项多中心、前瞻性、开放、随机、对照研究, 评估了 RDN 联合标准化医学治疗与单纯药物治疗对难治性高血压患者的疗效和成本	106 RDN: 53 Control: 53	尽管服用了 $\geq 3$ 种抗高血压药物, OSBP $\geq 140$ mmHg 或 ODBP $\geq 90$ mmHg 的成年患者	RDN: 年龄 (岁): 55.2 男性 (%): 34 (64.2%) 种族 (高加索人): 42 (79.2%) 对照: 年龄 (岁): 55.2 男性 (%): 32 (60.4%) 种族 (高加索人): 41 (77.4%)	RDN: RDN + 抗高血压药物治疗 对照: 仅抗高血压药物治疗	三种轻微的肾脏去神经支配相关不良事件	达到主要终点 (6 个月时 ASBP (白天) 的变化)。RDN: ASBP (白天) 降低 15.8 mmHg 对照组: ASBP (白天) 降低 9.9 mmHg 调整后的治疗差异: -5.9 mmHg ( $p = 0.0329$ )	两组的估计肾小球滤过率均略有下降

表 1 (续)

试验名称	年份	设计和目标	患者样本量 (n)	患者纳入标准	主要人口统计数据 (性别、年龄和种族)	干预	主要安全终点	主要疗效终点	其他信息
SPYRAL HTNON MED	2015 - 2017	一项国际、多中心、前瞻性、单盲、随机、假手术对照研究, 评估 RDN 对未控制高血压患者的安全性和有效性	80 RDN: 38 Control: 42	尽管正在服用 1-3 种稳定剂量的降压药物 $\geq 6$ 周, OSBP 仍为 150 - 180 mmHg 且 ODBP $\geq 90$ mmHg 的成年患者	RDN: 年龄 (岁): 53.9 男性 (%): 33 (87%) 种族 (高加索人): 13 (34%) 对照: 年龄 (岁): 53 男性 (%): 34 (81%) 种族 (高加索人): 15 (36%)	RDN: RDN+抗高血压药物治疗 对照组: 仅肾血管造影+抗高血压药物治疗	两组均未发生重大不良事件	达到主要终点 (6 个月时 ASBP (24 小时) 的变化)。RDN: ASBP (24 小时) 降低 9.0 mmHg 对照组: ASBP (24 小时) 降低 1.6 mmHg 调整后的治疗差异: - 7.4 mmHg (p = 0.0051)	ADBP (24 小时)、OSBP 和 ODBP 的变化也很明显
SPYRAL HTNON MED Expansion	2015 - 2022	一项国际、多中心、前瞻性、单盲、随机、假手术对照研究, 评估 RDN 对未控制高血压患者的安全性和有效性	337 RDN: 206 Control: 131	尽管正在服用 1-3 种稳定剂量的降压药物 $\geq 6$ 周, OSBP 仍为 150 - 180 mmHg 且 ODBP $\geq 90$ mmHg 的成年患者	RDN: 年龄 (岁): 55.2 女性 (%): 39 (19%) 种族 (白种人): 71 (35%) 对照: 年龄 (岁): 54.6 女性 (%): 28 (21%) 种族 (白种人): 48 (37%)	RDN: RDN+抗高血压药物治疗 对照组: 仅肾血管造影+抗高血压药物治疗	1 起不良安全事件 (穿刺部位股动脉假性动脉瘤)	主要终点 (6 个月时 ASBP (24 小时) 的变化) 未达到。RDN: ASBP (24 小时) 降低了 6.5 mmHg 对照组: ASBP (24 小时) 降低了 4.5 mmHg 调整后的治疗差异: - 1.9 mmHg (p = 0.12)	对照组患者的药物类型和强度发生变化, 这可能是混杂变量。RDN 组在 6 个月时 OSBP 降低幅度高于对照组 (调整后的治疗差异: - 4.9 mmHg; p = 0.0015)

表 1 (续)

试验名称	年份	设计和目标	患者样本量 (n)	患者纳入标准	主要人口统计数据 (性别、年龄和种族)	干预	主要安全终点	主要疗效终点	其他信息
SPYRAL HTN OFF MED	2015 - 2017	一项国际、多中心、前瞻性、单盲、随机、假手术对照研究, 评估 RDN 对未控制高血压患者的安全性和有效性	80 RDN: 38 Control: 42	成年患者, OSBP 为 150 - 180 mmHg 柱, ODBP $\geq$ 90 mmHg, 且未曾用过药物或已停用抗高血压药物	RDN: 年龄 (岁): 55.8 男性 (%): 26 (68.4%) 种族 (白种人): 10 (26.3%) 对照: 年龄 (岁): 52.8 男性 (%): 31 (73.8%) 种族 (白种人): 10 (23.8%)	RDN: RDN + 无抗高血压药物治疗 对照: 仅肾血管造影 + 无抗高血压药物治疗	两组均未发生重大不良事件	达到主要终点 (3 个月时 ASBP (24 小时) 的变化)。RDN: ASBP (24 小时) 降低 5.5 mmHg 对照组: ASBP (24 小时) 降低 0.5 mmHg 调整后的治疗差异: - 5.0 mmHg (p = 0.0414)	ADBP (24 小时)、OSBP 和 ODBP 的变化也很明显
SPYRAL HTN OFF MED Pivotal	2015 - 2019	一项国际、多中心、前瞻性、单盲、随机、假手术对照研究, 评估 RDN 对未控制高血压患者的安全性和有效性	331 RDN: 166 Control: 165	OSBP 为 150 - 180 mmHg 且 ODBP $\geq$ 90 mmHg 且未曾用过药物或已停用抗高血压药物的成年患者	RDN: 年龄 (岁): 52.4 男性 (%): 107 (64%) 种族 (白种人): 47 (28%) 对照: 年龄 (岁): 52.6 男性 (%): 113 (68%) 种族 (白种人): 50 (30%)	RDN: RDN + 无抗高血压药物治疗 对照: 仅肾血管造影 + 无抗高血压药物治疗	未报告与设备或程序相关的重大安全事件	达到主要终点 (3 个月时 ASBP (24 小时) 的变化)。RDN: ASBP (24 小时) 降低 4.7 mmHg 对照组: ASBP (24 小时) 降低 0.6 mmHg 调整后的治疗差异: - 4.0 mmHg (p = 0.0005)	ADBP (24 小时)、OSBP 和 ODBP 的变化也很明显

表 1 (续)

试验名称	年份	设计和目标	患者样本量 (n)	患者纳入标准	主要人口统计数据 (性别、年龄和种族)	干预	主要安全终点	主要疗效终点	其他信息
Global SYMPPLICITY Registry	2012 - ongoing	一项多中心、前瞻性、单组、非干预性和开放标签的注册研究, 评估 RDN 对高血压患者的长期安全性和有效性	2237	接受 Symplicity Flex RDN 治疗的成年患者	年龄 (岁): 61 男性 (%): 1297 (58%) 种族 (白种人): 不详	Symplicity RDN + 抗高血压药物治疗	无长期安全隐患	主要终点 (3 年 RDN 的手术效果和长期效果)。 ASBP (24 小时) 6 个月时的变化 (n = 750): - 6.6 mmHg ASBP (24 小时) 1 年时的变化 (n = 680): - 7.2 mmHg ASBP (24 小时) 2 年时的变化 (n = 462): - 8.2 mmHg ASBP (24 小时) 3 年时的变化 (n = 353): - 8.0 mmHg 基线 ASBP: 153 (p < 0.0001)	OSBP 的减少也持续
Ultrasound-based RDN RADIANCEHTN SOLO	2016 - 2017	一项国际、多中心、前瞻性、单盲、随机、假手术对照研究, 评估血管内超声 RDN 在高血压患者中的安全性和有效性	146 RDN: 74 Control: 72	成人患者 ASBP/ADBP 为 135/85 - 170/105 mmHg, 停用 ≤ 2 种抗高血压药物 4 周后	RDN: 年龄 (岁): 54.4 女性 (%): 28 (38%) 种族 (白种人): 60 (81%) 对照: 年龄 (岁): 53.8 女性 (%): 33 (46%) 种族 (白种人): 52 (72%)	RDN: RDN + 无抗高血压药物治疗 对照组: 仅肾血管造影 + 无抗高血压药物治疗	两组均未发生重大不良事件	主要终点 (2 个月时 ASBP (白天) 的变化)。 RDN: ASBP (白天) 降低了 8.5 mmHg 对照组: ASBP (白天) 降低了 2.2 mmHg 调整后的治疗差异: - 6.3 mmHg (p = 0.0001)	调整后的 ASBP (24 小时) 治疗差异也十分显著 (-4.1 mmHg, p = 0.006)

表 1 (续)

试验名称	年份	设计和目标	患者样本量 (n)	患者纳入标准	主要人口统计数据 (性别、年龄和种族)	干预	主要安全终点	主要疗效终点	其他信息
RADIANCE HTN TRIO	2016 - 2020	一项国际、多中心、前瞻性、单盲、随机、假手术对照研究, 评估血管内超声 RDN 对未控制高血压患者的安全性和有效性	136 RDN: 69 Control: 67	尽管服用 $\geq 3$ 种抗高血压药物, ASBP/ADBP $\geq 140/90$ mmHg 的成年患者	RDN: 年龄 (岁): 52.3 女性 (%): 13 (19%) 种族 (白种人): 44 (64%) 对照: 年龄 (岁): 52.8 女性 (%): 14 (21%) 种族 (白种人): 50 (75%)	RDN: RDN+抗高血压药物治疗 对照组: 仅肾血管造影+抗高血压药物治疗	发生了三起重大不良事件, 但只有一起与手术有关	主要终点 (2 个月时 ASBP (白天) 的变化)。RDN: ASBP (白天) 降低了 8.0 mmHg 对照组: ASBP (白天) 降低了 3.0 mmHg 调整后的治疗差异: - 4.5 mmHg (p = 0.0051)	两组药物依从性相似
RADIANCE II	2019 - 2022	一项国际、多中心、前瞻性、双盲、随机、假手术对照研究, 评估血管内超声 RDN 在高血压患者中的安全性和有效性	224 RDN: 150 Control: 74	停用 $\leq 2$ 种降压药物 4 周后 ASBP/ADBP 为 135/85 - 170/105 mmHg 的成年患者	RDN: 年龄 (岁): 55.1 女性 (%): 47 (31.3%) 种族 (白种人): 114 (76%) 对照: 年龄 (岁): 54.9 女性 (%): 17 (23%) 种族 (白种人): 56 (75.7%)	RDN: RDN + 无抗高血压药物治疗 对照: 仅肾血管造影 + 无抗高血压药物治疗	两组均未发生重大不良事件	主要终点 (2 个月时 ASBP (白天) 的变化)。RDN: ASBP (白天) 降低了 7.9 mmHg 对照组: ASBP (白天) 降低了 1.8 mmHg 调整后的治疗差异: - 6.3 mmHg (p < 0.001)	动态血压监测显示, RDN 组 24 小时昼夜节律周期内的血压低于对照组

表 1 (续)

试验名称	年份	设计和目标	患者样本量 (n)	患者纳入标准	主要人口统计数据(性别、年龄和种族)	干预	主要安全终点	主要疗效终点	其他信息
REQUIRE	2017 - 2020	一项多中心、前瞻性、单盲、随机、假手术对照研究, 评估 RDN 对未控制高血压患者的疗效和安全性	143 RDN: 72 Control: 71	尽管正在服用 $\geq 3$ 种抗高血压药物, OSBP/ODBP $\geq 150/90$ mmHg 的成年患者	无法使用	RDN: RDN + 先前的抗高血压药物治疗 对照组: 仅肾血管造影 + 先前的抗高血压药物治疗	两组均未发生与手术或设备相关的不良事件	主要终点 (3 个月时 ASBP (24 小时) 的变化) 未达到。 RDN: ASBP (24 小时) 降低了 6.6 mmHg 对照组: ASBP (24 小时) 降低了 6.5 mmHg 调整后的治疗差异: $-0.1$ mmHg ( $p = 0.971$ )	对照组的血压意外下降。作者讨论了潜在的新设计
Chemical-based RDN Peregrine Post-Market	2015 - 2019	一项多中心、前瞻性、单组、开放标签研究, 评估化学类 RDN 对未控制高血压患者的安全性和有效性	45	尽管正在服用 $\geq 3$ 种抗高血压药物, OSBP/ODBP $\geq 150/85$ mmHg 的成年患者	年龄 (岁): 55.2 女性 (%): 28 (62%) 种族 (白种人): 不详	Peregrine 系统输液导管 + 降压药物治疗	6% 的患者达到了主要安全终点。两名患者发生了围手术期通路假性动脉瘤的主要不良事件	主要终点 (6 个月前和 6 个月时的 ASBP (24 小时))。ASBP (24 小时) 降低了 11.0 mmHg ( $p < 0.001$ )	在 6 个月的随访中, 白天和夜间的 ASBP 和 ADBP 也与基线有显著差异
TARGET BP OFF-MED	2018 - 2022	一项国际多中心、前瞻性、双盲、随机、假手术对照研究, 评估基于化学药物的 RDN 对未控制高血压患者的疗效和安全性	106 RDN: 50 Control: 56	尽管正在服用 $\leq 2$ 种降压药物, OSBP 仍为 140 - 180 mmHg 且 DBP $\geq 90$ mmHg 的成年患者	DN: 年龄 (岁): 53.8 男性 (%): 40 (80.0%) 种族 (白种人): 不可用-对照: 年龄 (岁): 54.4 男性 (%): 38 (67.9%) 种族 (白种人): 不可用	RDN: RDN 控制: 仅肾血管造影	重大不良事件无差异	主要终点 (8 周时 ASBP (24 小时) 的变化)。 RDN: ASBP (24 小时) 降低 2.9 mmHg 对照组: ASBP (24 小时) 降低 1.4 mmHg 调整后的治疗差异: $-1.5$ mmHg ( $p = 0.27$ )	在 12 个月的随访中, RDN 组的药物负担较少 (RDN: 1.5, 对照组: 2.3; $p = 0.017$ )

表 1 (续)

试验名称	年份	设计和目标	患者样本量 (n)	患者纳入标准	主要人口统计数据 (性别、年龄和种族)	干预	主要安全终点	主要疗效终点	其他信息
TARGET BP I	2019 - 2023	一项多中心、前瞻性、双盲、随机、假手术对照研究, 评估化学性 RDN 对未控制高血压患者的疗效和安全性	301 RDN: 148 Control: 153	尽管正在服用 2-5 种降压药物, OSBP 仍为 150-180 mmHg、ODBP $\geq$ 90 mmHg 且 ASBP (24 小时) 为 135-170 mmHg 的成年患者	RDN: 年龄 (岁): 56.7 男性 (%): 113 (76.4%) 种族 (白种人): 45 (30.4%) 对照: 年龄 (岁): 55.6 男性 (%): 111 (72.5%) 种族 (白种人): 42 (27.5%)	RDN: RDN+抗高血压药物治疗 对照组: 仅肾血管造影+抗高血压药物治疗	RDN 组副肾动脉夹层 1 例	达到主要终点 (3 个月时 ASBP (24 小时) 的变化)。RDN: ASBP (24 小时) 降低 10 mmHg 对照组: ASBP (24 小时) 降低 6.8 mmHg 调整后的治疗差值: -3.2 mmHg (p = 0.0487)	动态或诊室舒张压无显著差异

表 1 (续)

试验名称	年份	设计和目标	患者样本量 (n)	患者纳入标准	主要人口统计数据 (性别、年龄和种族)	干预	主要安全终点	主要疗效终点	其他信息
Selective RDN SMART	2016 - 2022	一项多中心、前瞻性、单盲、随机、假对照研究, 评估标测和选择性 RDN 对未控制高血压患者的疗效和安全性	220 RDN: 110 Control: 110	尽管接受标准化抗高血压药物治疗, OSBP 仍为 150 - 180 mmHg 或 ASBP $\geq$ 130 mmHg 的成年患者	RDN: 年龄 (岁): 44.5 男性 (%): 93 (85.3%) 种族 (汉族): 105 (96.3%) 对照: 年龄 (岁): 46.8 男性 (%): 97 (88.2%) 种族 (汉族): 108 (98.2%)	RDN: RDN+抗高血压药物治疗 对照组: 仅肾血管造影+抗高血压药物治疗	两组之间的不良事件相当。所有事件均与手术无关	主要终点 (6 个月时患者血压控制率 OSBP < 140 mmHg 和抗高血压药物负荷指数的变化)。 RDN 组: OSBP 降低 25.2 mmHg。95.41% 的患者 OSBP 控制率达到。药物负荷指数为 4.37 对照组: OSBP 降低 27.3 mmHg。92.73% 的患者 OSBP 控制率达到。药物指数为 7.61。 调整后的 OSBP 治疗差: 2.1 mmHg (p = 0.074) 药物指数变化: -3.25 (p = 0.010)	动态或诊室舒张压无显著差异



## 全面去肾神经术

### 基于射频的去肾神经术

Symplicity HTN-1 是一项开放性队列研究，纳入了 150 例难治性高血压患者，其中 111 例患者进行了 36 个月的随访，旨在评估 RDN 对高血压患者的安全性和有效性<sup>[59]</sup>。研究使用 Symplicity Arch 导管去除肾动脉周围的神经。在多个随访点对诊室收缩压 (OSBP) 进行了评估，最初在 12 个月时观察到的诊室收缩压下降情况持续到了 36 个月<sup>[56]</sup>。具体而言，基线时的 OSBP/诊室舒张压 (ODBP) 为 175/98 mmHg，36 个月时为 143/82 mmHg。3 年后，93% 的患者 OSBP 下降了 10 mmHg 或更多。

基于 Symplicity HTN-1 的研究，HTN-2 是一项前瞻性随机试验，其中 106 例难治性高血压患者被随机分配到 RDN 组 (n=52) 和标准治疗组 (n=54)<sup>[60]</sup>。该研究既未设盲，也没有假手术对照组。该试验旨在评估 RDN 在降低 OSBP 方面的有效性和安全性。主要疗效终点是 OSBP 的变化。6 个月时，RDN 组的血压变化幅度明显更大 (RDN 组，-32.0 mmHg；对照组，升高 1 mmHg；差值- 33.0 mmHg； $p < 0.0001$ )。

HTN-3 是一项前瞻性、单盲、随机、假手术对照试验，使用 Flex 导管。主要终点是 RDN 组和假手术对照组在 6 个月随访中的 OSBP 的变化情况<sup>[61]</sup>。共有 535 例诊室收缩压为 160 mmHg 或更高的难治性高血压患者被随机分配到 RDN 组 (n=364) 和假手术组 (n=171)。在 6 个月的随访中，两组之间的 OSBP 变化无显著差异 (RDN 组，-14.1 mmHg；假手术组，-11.7 mmHg；差值- 2.4 mmHg； $p=0.26$ )。诊室收缩压未能实现更大幅度降低被推测是由于药物变化<sup>[62]</sup>、服药依从性<sup>[63]</sup> 和手术失败<sup>[64]</sup> 等原因造成的。6 个月后，患者揭盲，如果患者符合纳入标准，则允许假手术组的患者交叉进入 RDN 组<sup>[65]</sup>。在 36 个月随访时，共有 219 例 RDN 患者、63 例交叉至 RDN 组患者和 33 例未交叉至 RDN 组患者入选，此时 RDN 组的诊室收缩压变化明显更大，且未出现更多的并发症 (RDN 组，-26.4 mmHg；假手术组，-5.7 mmHg；差值- 22.1 mmHg； $p \leq 0.001$ )。虽然该试验未达到主要疗效终点，但作者观察到长期随访中血压存在显著差异，并推测这种变化是由于假手术组的安慰剂或霍桑效应影响主要终点评估的结果。

DENER-HTN 是另一项基于射频 RDN 试验，在法国进行<sup>[66]</sup>。尽管 DENER-HTN 和 Symplicity HTN-3 有一些相似之处，但它们也有许多关键差异。例如，DENER-HTN 的患者群体高血压表型较轻 (OSBP 为 140 mmHg 或更高)。患者被随机分配接受 RDN 加标准化阶梯式抗高血压药物治疗 (n= 53)，或仅接受药物治疗 (n=53)。主要疗效终点是日间动态收缩压 (ASBP) 的变化。在 6 个月的随访中，RDN 组的变化幅度明显更大 (RDN 组，-15.8 mmHg；对照组，-9.9 mmHg；差值- 5.9 mmHg； $p = 0.033$ )。此外，RDN 组和对照组的抗高血压药物数量和服药依从性相似。

SPYRAL HTN 试验方案包括 ON MED 和 OFF MED 研究，旨在解决早期研究的局限性，并评估抗高血压药物如何影响 RDN<sup>[67]</sup>。在初步研究中，SPYRAL HTN ON MED 将服用 1 至 3 种抗高血压药物的患者随机分为 RDN 组 (n=38) 或假手术组 (n=42)<sup>[68]</sup>。主要疗效终点是 6 个月随访时 24 小时动态收缩压 (ASBP) 的平均变化。RDN 组的变化幅度明显更大 (RDN 组, -9.0 mmHg; 假手术组, -1.6 mmHg; 差值 -7.4 mmHg; p = 0.005)。在初步研究获得积极结果之后，SPYRAL HTN ON MED 扩展试验将总共 206 例患者随机分为 RDN 组，将 131 例患者随机分为假手术组<sup>[69]</sup>。主要疗效终点是 6 个月随访时 24 小时动态收缩压的平均变化。两组之间没有显著差异 (RDN 组, -6.5 mmHg; 假手术组, -4.5 mmHg; 差值 -1.9 mmHg; p = 0.12); 然而，其他疗效终点表明，在 RDN 组中，RDN 组的诊室收缩压略有降低 (RDN 组, -9.9 mmHg; 假手术组, -5.1 mmHg; 差值 -4.9 mmHg; p = 0.002)，并且药物负荷低于假手术组 (RDN 组, 2.9 种药物; 假手术组, 3.5 种药物; p = 0.043)。假手术组中的这些变化和药物负荷的增加可能是导致主要终点缺乏显著差异的原因。

为了在不受药物干扰的情况下评估 RDN 对血压的净生物学效应，Spyral HTN OFF MED 是一项单盲，随机，假手术对照的试验，该试验招募了未服用抗高血压药物的患者，并将他们随机分配为 RDN 组 (n=38) 或假手术组 (n=42)<sup>[70]</sup>。在第 3 个月的随访中，RDN 组的 24 小时动态收缩压的平均变化显著更大 (RDN 组, -5.5 mmHg; 假手术组, -0.5 mmHg; 差值 -5.0 mmHg; , p = 0.041)，诊室收缩压也有类似情况 (RDN 组, -10.0 mmHg; 假手术组, -2.3 mmHg; 差值 -7.7 mmHg; P = 0.016)。在没有药物治疗的背景情况下，Spyral HTN OFF MED 证明了 RDN 产生的降压效果。后续开展的扩展试验 Spyral HTN OFF MED PIVOTAL<sup>[71]</sup> 总共招募了 331 例患者 (RDN 组: n= 166; 假手术组: n= 165)，其中包括初步试验中的患者。在 3 个月的随访中，RDN 组的 24 小时动态收缩压的平均变化显著更大 (RDN 组, -4.7 mmHg; 假手术组, -0.6 mmHg; 差值 -4.0 mmHg; P = 0.001)。RDN 组的 OSBP 的平均变化同样明显更大 (RDN 组, -9.2 mmHg; 假手术组, -2.5 mmHg; 差值 -6.6 mmHg; P < 0.001)。

除了临床试验数据外，全球 Symplicity 注册研究是一项前瞻性研究，旨在研究 RDN 的长期安全性和有效性，以及其在术后 3 年随访对肾功能的影响 (n=1742)<sup>[58]</sup>。RDN 的降压效果得以持续，诊室收缩压降低 16.5 mmHg (p < 0.001)，24 小时动态收缩压降低 8.0 mmHg (p < 0.001)。尽管在无慢性肾脏病 (CKD) 患者中，GFR 下降 7.1 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>，CKD 有慢性肾脏病患者的 GFR 下降 3.7 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>，但对于严重高血压患者来说，肾功能的下降仍然在正常范围之内。

### 基于超声的去肾神经术

除了技术和工艺上的差异外，主要终点血压采集数据值也与 Symplicity 试验不同。具体来

说，RADIANCE 的主要终点是昼间动态收缩压，而 Symplicity 则将 24 小时收缩压定义为主要终点。

RADIANCE-HTN SOLO 是首个评估血管内超声 RDN，在未服用抗高血压药物的高血压患者中降低动态收缩压效果的随机、假手术对照试验<sup>[72]</sup>。共有 146 例患者被随机分为 RDN 组(n = 74)或假手术组 (n = 72)。在 2 个月的随访中，未报告重大不良事件，RDN 组的昼间动态收缩压变化明显较大 (RDN 组，- 8.5 mmHg；假手术组，- 2.2 mmHg；差值- 6.3 mmHg；p = 0.001)。

RADIANCE II 是一项随机、假手术对照试验，该试验招募了经过 4 周停药洗脱后收缩压/舒张压在 135/85 和 170/105 mmHg 之间的顽固性高血压患者<sup>[73]</sup>。RDN 组共纳入了 150 例患者，假手术组共纳入了 74 例患者。主要疗效终点是昼间动态收缩压的平均变化。2 个月时，RDN 组的变化明显更大 (RDN 组，- 7.9 mmHg；假手术组，- 1.8 mmHg；差值- 6.3 mmHg；p < 0.001)。

RADIANCE-HTN TRIO 旨在测试 RDN 对难治性高血压患者的安全性和有效性<sup>[74]</sup>。共有 136 例服用 3 种或以上抗高血压药物的高血压患者被随机分为 RDN 组 (n = 69) 或假手术组 (n = 67)。在 2 个月的随访中，RDN 组的昼间动态收缩压变化明显较大 (RDN 组，- 8.0 mmHg；假手术组，- 3 mmHg；差值- 4.5 mmHg；p = 0.022)，而两组的尿液分析结果显示药物依从性相似。

REQUIRE 试验专门针对日本和韩国的亚洲患者群体。该试验招募了 24 小时动态收缩压至少为 140 mmHg 的患者，尽管他们服用了至少 3 种降压药<sup>[75]</sup>。RDN 组共招募了 72 例患者，假手术组招募了 71 例患者，两组之间 24 小时动态收缩压平均变化无统计学差异 (RDN 组，- 6.6 mmHg；假手术组，- 6.5 mmHg；差值- 0.1 mmHg；p = 0.97)。对于试验结果阴性原因的假设有，未执行严格的药物治疗方案、患者服药依从性差和未对患者维持良好的盲态。

### **基于化学物质的去肾神经术**

Peregrine 高血压治疗上市后研究是一项开放性试验，旨在评估通过 Peregrine 导管灌注无水酒精在降低血压方面的安全性和有效性<sup>[76]</sup>。共有 45 例难治性高血压且服用 3 种或以上抗高血压药物的患者接受了双侧去肾神经术，6 个月随访时，24 小时动态收缩压/动态舒张压降低 11/7 mmHg。此外，96% 的患者达到了主要安全终点，即 1 个月内无围手术期主要血管并发症、大出血、急性肾损伤或死亡，这表明基于化学的 RDN 可以安全地降低血压，并且可能是除射频和超声方法之外的另一种去肾神经术。

TARGET BP I 是一项随机、假手术对照、盲法试验，旨在测试酒精介导的 RDN 对难治性高血压（即正在服用 2-5 种抗高血压药物）的安全性和有效性<sup>[77]</sup>。RDN 组共有 148 例患者，而假手术组共有 153 例患者。在 3 个月的随访中，RDN 组与 24 小时动态收缩压平均变化值略有减少相关（RDN 组，-10.0 mmHg；假手术组，-6.8 mmHg；差值-3.2 mmHg； $p = 0.049$ ）。主要安全终点显示并发症并不常见。

相比之下，TARGET BP OFF MED 关注的是药物负荷较低的高血压患者群体<sup>[78]</sup>。共纳入了 106 例服用 0 至 2 种抗高血压药物的患者。在 8 周的随访中，两组 24 小时动态收缩压的平均变化无显著差异（RDN 组，-2.9 mmHg；假手术组，-1.4 mmHg；差值-1.5 mmHg； $p = 0.27$ ）。尽管该试验未能达到其主要疗效终点，但在 12 个月的随访中，RDN 组中血压相似的患者的药物负荷较少，这一结果表明 RDN 组虽然血压无显著降低，但接受 RDN 治疗的患者药物负荷则显著降低。

### 标测和选择性去肾神经术

在 SMART 试验中，其主要创新点之一是在具有相似药物负荷的难治性高血压患者中，仅对热点施行 msRDN，解决了先前试验中存在的挑战和可能的混杂变量问题，即在手术过程中无法确认手术是否成功<sup>[79]</sup>。此外，基线时的抗高血压药物治疗方案是根据患者的用药史而确定的，进入试验患者的抗高血压药物由研究资助方统一提供的药物所取代。该研究的目的是只消融热点，从而减少不必要的消融次数，从而展示了这一疗法的临床获益。与之前旨在评价 RDN 将降低血压作为主要疗效终点的其他试验不同，SMART 随机对照试验应用了复合主要临床终点：诊室收缩压的控制率和抗高血压药物负荷指数。

共有 109 例患者接受了 msRDN 治疗，110 例患者接受了假手术。msRDN 治疗后，患者必须遵循预先定义的、严格的药物滴定方案，以达到诊室收缩压低于 140 mmHg 的目标。6 个月时，该试验达成了预设的复合临床主要终点，即减少高血压患者的药物负荷并将 OSBP 控制在 140 mmHg 以下。在每侧肾动脉主干仅需进行大约四次靶向消融。虽然 msRDN 组和假手术组的 OSBP 控制率相当（95.4% vs 92.8%， $p = 0.43$ ），但 RDN 组的药物负荷指数明显低于假手术组（RDN 组，4.37；假手术组，7.61；差值-3.25； $p = 0.003$ ）。这表明 msRDN 在减少药物负荷指数的情况下可使诊室收缩压达标（图 4a）。

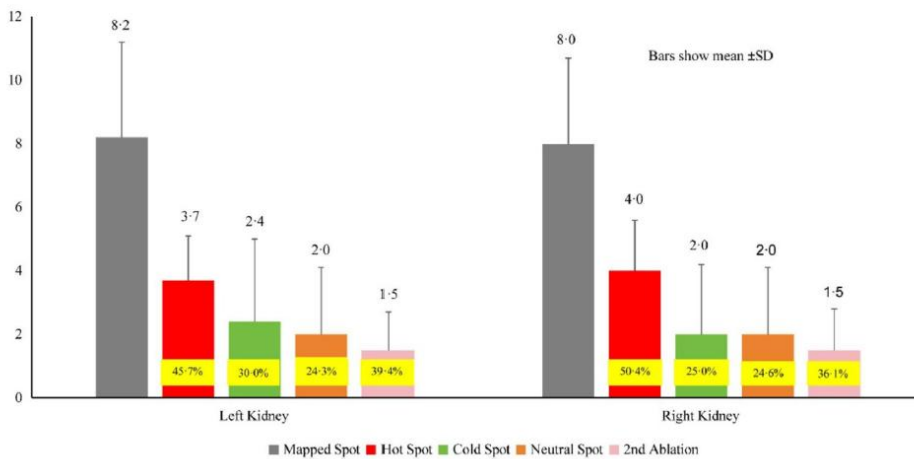
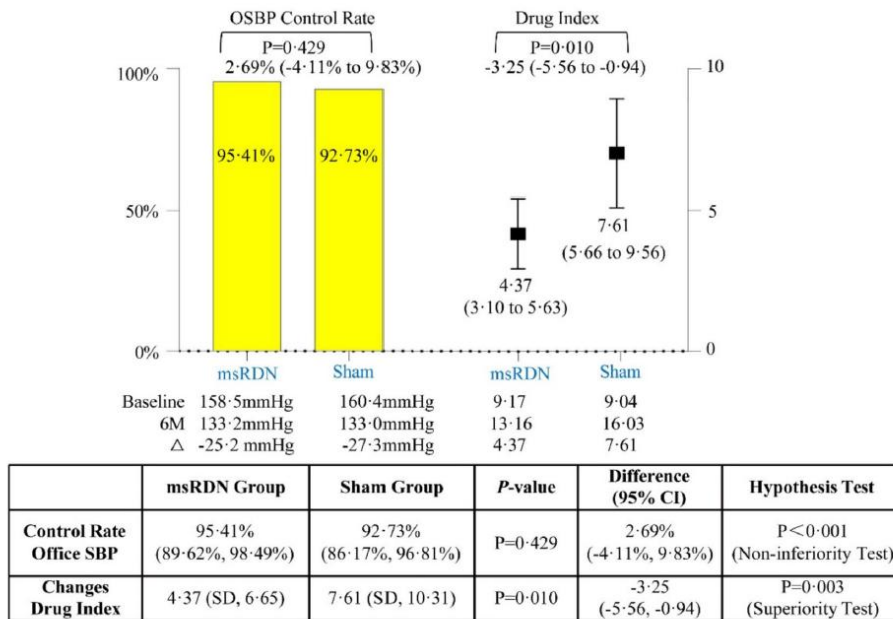


图 4 根据 RDN 标测过程中的血压反应不同对位点进行分类。根据标测过程中刺激后血压的反应情况，可分为热点、冷点或中性点。(a) 当血压控制在相似水平时，假手术组的药物负荷指数明显高于 RDN 组。(b) 具体而言，只有大约一半的位点是导致血压升高的热点。经 Wang 等人许可采用<sup>[79]</sup>。

### RDN 临床试验设计的未来方向

到目前为止，RDN 治疗高血压的临床试验主要疗效终点一直聚焦在血压降低；然而，SMART 试验提供了一个新的主要疗效终点，其中包括抗高血压药物负荷指数作为主要终点之一，这对于难治性高血压患者而言可能颇具意义。此前的研究使用 24 小时动态收缩压、昼间动态收缩压和诊室收缩压作为主要关注的有效性指标。2014 年，Niiranen 等人开始比较诊室血压、家庭血压和动态血压 (ABP) 对心血管风险的预后价值，并得出结论：动血压态在预后方面优于诊室血压和家庭血压<sup>[80]</sup>。虽然这可能在临床上更有意义，但让每个参与者都佩戴心电图监测仪在实际操作中可能具有挑战性。另一个考虑因素是随访时间。至少从流行病学的角度来看，长期随访结果对于确定血压随时间变化的趋势很重要。因此，如全球 Symplicity 注

册研究或全球 Paradise 注册研究这类长期研究,对于了解 RDN 术后多年内血压如何变化起着至关重要的作用。

此外,目前尚未有关于 msRDN 和全面 RDN 之间 SBP 平均变化的直接比较研究。未来的研究需要比较这两种方法的有效性。由于 FDA 已于 2023 年批准了 2 种设备(美敦力和 Recor),未来的研究可能会使用这些获批的设备作为对照,而不是假手术对照,尤其是当研究目的是为了展示更好的治疗效益时。

对于接受 RDN 治疗的患者,另一个需要考虑的问题是疗效的持久性。在血压正常的猪模型中,未观察到去肾神经术后 6 个月出现神经分布再生的情况<sup>[81]</sup>。相比之下,Booth 等人观察到绵羊在 RDN 治疗 11 个月后发现了解剖结构但非功能恢复的神经再生现象<sup>[82]</sup>。在人类中,尽管尚无在解剖结构上研究神经再生的相关研究,但全球 Symplicity Registry 注册研究已表明,在术后 3 年血压仍持续降低<sup>[58]</sup>。长达 10 年的观察数据与这些结果相似<sup>[83]</sup>。因此,虽然尚不清楚消融后人类神经是否再生,但即便有肾神经再生也不太可能具有生理功能。

### 临床实践的未来方向

RDN 是我们目前治疗高血压的一种可行替代疗法或辅助手段;然而,就其在临床实践中的有效性而言,仍有一些问题和挑战尚有待解决。

### 患者选择

RDN 的临床试验招募了不同的患者群体,涵盖了从难治性高血压患者到未服用任何抗高血压药物的患者。需要根据每个患者群体的适当背景来解读不同 RDN 方法的有效性。此外,一些患者特征也可用于预测 RDN 的治疗效果。Mahfoud 等人发现,较高的基线血浆肾素活性水平与血压显著降低有关<sup>[84]</sup>。此外,由于 RDN 在降低血压方面不依赖于日常降压药物的摄入,因此有服药不依从病史的患者可能特别受益于该手术。其他考虑因素可能包括合并症。例如,在心力衰竭患者可能展现出 RDN 的其他治疗前景,因为该手术也有益于其他高交感张力而导致的代谢疾病<sup>[85, 86]</sup>。一项初步研究表明,在 7 名收缩性心力衰竭患者施行 RDN,其症状和运动能力方面均有所改善<sup>[87]</sup>。其他一些考虑因素包括探索肾脏交感神经和副交感神经活动对不同疾病(如 CKD)的治疗作用,甚至探索在脾脏和肝脏等其他器官施行选择性去神经术。因此,当应用 RDN 或在其他器官进行选择性去肾神经术时,测量对某一位点神经刺激时的全身反应可能是一个非常有价值的去神经靶向策略,从而可用于治疗某一系统的疾病。

### 选择性消融与全面消融

SMART 试验近期的积极结果显示,凭借其靶向消融的特点,msRDN 可以减少不必要的消融位

点。在手术过程中，Wang 等人发现，在所有已标测的位点中，热点、冷点和中性点的占比分别为 48.0%、27.5% 和 24.4%（图 4b）。了解这种异质性对于未来 RDN 改进具有重要意义，据推测，msRDN 不仅避免无效位点消融从而提高该技术的安全性，并且能避开可能具有心脏保护作用的神经位点，可能会减少先前试验中所报告的患者之间效果的较大差异，甚至可能防止偶尔出现的 RDN 术后引起的反常性血压升高。msRDN 还能用于在去肾神经术后验证手术是否成功。Spyral On Med/Off Med 研究对肾动脉主干和尽可能多的分支都进行了消融，但应答率和血压降低效果并没有进一步得到提升。这表明可能没有必要消融肾动脉主干和所有分支，这突显了未标测就进行全面消融可能存在的不足；然而，由于需要对每个位点进行标测，因此将 msRDN 作为常规做法实施可能具有挑战性。此外，该试验的影响力在于从根本上改变了对器官自主神经功能的认知。比如，肾脏被证实是一个能产生交感和副交感全身性信号的感觉器官，因此，它体现出从粗放的全面肾脏去神经向选择性的器官神经调节的转变。

## 结论

近年来，在理解肾神经解剖学方面取得的进展，加上 RDN 的新技术和技能，在过去几年中开展了多项 RDN 试验，并取得了积极的成果。具体而言，关于交感神经和副交感神经的新知识指导了 msRDN 可能带来优势的假设。尽管仍有许多空白需要填补，但 SMART 试验已经证明了一种新的靶向方法的安全性和有效性。此外，选择性器官传入神经调节在未来的研究中颇具前景，最终或许能够被证实其安全性更高、无效治疗更少、应答率更高且使治疗的平均应答率更佳。展望未来，开展一项针对未接受降压治疗的难治性高血压患者，比较 msRDN 和全面 RDN 的随机对照试验，可能有助于我们进一步优化该手术操作。RDN 通过调节交感神经张力，或许还能为心力衰竭等其他疾病提供额外的获益。

**作者贡献** M. F. 和 J. W. 构思了该项目。H. J. 和 V. K. 撰写了主要手稿文本，并在所有作者的帮助下准备了图 1 和图 3。M. F. 监督了该项目的所有方面。所有作者都审阅了手稿。

**资金** 该项目未获得任何资金支持。

**数据可用性** 在当前研究期间未生成或分析任何数据集。

## 声明

利益冲突 Felix Mahfoud 得到 Deutsche Gesellschaft für Kardiologie、Deutsche Forschungsgemeinschaft 和 Deutsche Herzstiftung 的支持。他获得了 Ablative Solutions、Medtronic 和 ReCor Medical 的科学支持，以及 Ablative Solutions、Amgen、阿斯利康、拜耳、勃林格殷格翰、Inari、Medtronic、Merck、ReCor Medical、Servier 和 Terumo 的演讲者酬金/咨询费。Michael Bohm 得到 Deutsche Forschungsgemeinschaft 的

支持,并向 Abbott、Amgen、AstraZeneca、Bayer、Boehringer Ingelheim、Cytokinetics、Medtronic、Novartis、Servier 和 Vifor 报告个人费用。Paul A. Sobotka 担任 V-Flow Medical 顾问,并获得 苏州信迈医疗的顾问荣誉。Murray Esler 是苏州信迈医疗的顾问,并领取顾问酬金。王捷是苏州信迈医疗的联合创始人,拥有该公司的股权,并领取苏州信迈医疗的顾问酬金。Marat Fudim 得到了美国国立卫生研究院 (NIH) 和 Doris Duke 的支持。他曾获得过 Abbott、Ajax、Alio Health、Alleviant、Artha、Audicor、AxonTherapies、Bayer、Bodyguide、Bodyport、Boston Scientific、Broadview、Cadence、Cardioflow、Cardionomics、Coridea、CVRx、Daxor、Deerfield Catalyst、Edwards LifeSciences、Echosens 的咨询费、EKO、Feldschuh Foundation、Fire1、FutureCardia、Galvani、Gradient、Hatteras、HemodynamiQ、Impulse Dynamics、Intershunt、Medtronic、Merck、NIMedical、NovoNordisk、NucleusRx、NXT Biomedical、Orchestra、Pharmacocosmos、PreHealth、Presidio、Procyreon、ReCor、Rockley、SCPharma、Shifamed、Splendo、Summacor、SyMap、Verily、Vironix、Viscardia、Zoll。所有其他作者均无相关财务披露。

## 参考文献

1. Kirkland EB, Heincelman M, Bishu KG, et al (2018) Trends in healthcare expenditures among US adults with hypertension: national estimates, 2003 - 2014. *J Am Heart Assoc* 2018;7(11). <https://doi.org/10.1161/JAHA.118.008731>.
2. Ostchega Y, Fryar CD, Nwankwo T, Nguyen DT. Hypertension prevalence among adults aged 18 and over: United States, 2017 - 2018. *NCHS Data Brief* 2020(364):1 - 8. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32487290>).
3. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS et al (2018) 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APHA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: executive summary: a report of the american college of cardiology/american heart association task force on clinical practice guidelines. *Hypertension* 71(6):1269 - 1324. <https://doi.org/10.1161/HYP.0000000000000066>
4. Persell SD (2011) Prevalence of resistant hypertension in the United States, 2003 - 2008. *Hypertension* 57(6):1076 - 1080. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.170308>
5. Carey RM, Calhoun DA, Bakris GL et al (2018) Resistant hypertension: detection, evaluation, and management: a scientific statement from the american heart association. *Hypertension* 72(5):e53 - e90. <https://doi.org/10.1161/HYP.0000000000000084>



6. Fudim M, Sobotka AA, Yin YH, et al. Selective vs. global renal denervation: a case for less is more. *Curr Hypertens Rep* 2018;20(5):37. <https://doi.org/10.1007/s11906-018-0838-2>.
7. Barbato E, Azizi M, Schmieder RE, et al. Renal denervation in the management of hypertension in adults. A clinical consensus statement of the ESC Council on Hypertension and the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *EuroIntervention* 2023;18(15):1227 - 1243. <https://doi.org/10.4244/EIJ-D-22-00723>.
8. DiBona GF, Kopp UC (1997) Neural control of renal function. *Physiol Rev* 77(1):75 - 197. <https://doi.org/10.1152/physrev.1997.77.1.75>
9. Atherton DS, Deep NL, Mendelsohn FO (2012) Micro-anatomy of the renal sympathetic nervous system: a human postmortem histologic study. *Clin Anat* 25(5):628 - 633. <https://doi.org/10.1002/ca.21280>
10. Sata Y, Head GA, Denton K, May CN, Schlaich MP (2018) Role of the sympathetic nervous system and its modulation in renal hypertension. *Front Med (Lausanne)* 5:82. <https://doi.org/10.3389/fmed.2018.00082>
11. Osborn JW, Foss JD (2017) Renal nerves and long-term control of arterial pressure. *Compr Physiol* 7(2):263 - 320. <https://doi.org/10.1002/cphy.c150047>
12. Osborn JW, Tyshynsky R, Vulchanova L (2021) Function of renal nerves in kidney physiology and pathophysiology. *Annu Rev Physiol* 83:429 - 450. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-031620-091656>
13. Moyer JM, Handley CA (1952) Norepinephrine and epinephrine effect on renal hemodynamics, with particular reference to the possibility of vascular shunting and decreasing the active glomeruli. *Circulation* 5(1):91 - 97. <https://doi.org/10.1161/01.cir.5.1.91>
14. Johnson JA, Davis JO, Witty RT (1971) Effects of catecholamines and renal nerve stimulation on renin release in the nonfiltering kidney. *Circ Res* 29(6):646 - 653. <https://doi.org/10.1161/01.res.29.6.646>
15. Hesse IF, Johns EJ (1984) The subtype of alpha-adrenoceptor involved in the neural control of renal tubular sodium reabsorption in the rabbit. *J Physiol* 352:527 - 538. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1984.sp015308>
16. Edlund A, Sollevi A. Renal effects of i.v. adenosine infusion in humans. *Clin Physiol* 1993;13(4):361 - 71. <https://doi.org/10.1111/j.1475-097x.1993.tb00336.x>
17. Choi MR, Kouyoumdzian NM, Rukavina Mikusic NL et al (2015) Renal dopaminergic

- system: pathophysiological implications and clinical perspectives. *World J Nephrol* 4(2):196 - 212. <https://doi.org/10.5527/wjn.v4.i2.196>
18. Norvell JE, Anderson JM (1983) Assessment of possible parasympathetic innervation of the kidney. *J Auton Nerv Syst* 8(3):291 - 294. [https://doi.org/10.1016/0165-1838\(83\)90112-1](https://doi.org/10.1016/0165-1838(83)90112-1)
19. Gattone VH 2nd, Marfurt CF, Dallie S (1986) Extrinsic innervation of the rat kidney: a retrograde tracing study. *Am J Physiol* 250(2 Pt 2):F189 - F196. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.1986.250.2.F189>
20. Barajas L, Wang P (1975) Demonstration of acetylcholinesterase in the adrenergic nerves of the renal glomerular arterioles. *J Ultrastruct Res* 53(2):244 - 253. [https://doi.org/10.1016/s0022-5320\(75\)80141-9](https://doi.org/10.1016/s0022-5320(75)80141-9)
21. van Amsterdam WA, Blankestijn PJ, Goldschmeding R, Bleys RL (2016) The morphological substrate for renal denervation: nerve distribution patterns and parasympathetic nerves. A post-mortem histological study *Ann Anat* 204:71 - 79. <https://doi.org/10.1016/j.aanat.2015.11.004>
22. Cheng X, Zhang Y, Chen R et al (2022) Anatomical evidence for parasympathetic innervation of the renal vasculature and pelvis. *J Am Soc Nephrol* 33(12):2194 - 2210. <https://doi.org/10.1681/ASN.2021111518>
23. Liu H, Li Y, Zhou H et al (2023) Renal nerve stimulation identifies renal innervation and optimizes the strategy for renal denervation in canine. *J Transl Med* 21(1):100. <https://doi.org/10.1186/s12967-023-03919-9>
24. Murai H, Okuyama Y, Sakata Y et al (2015) Different responses of arterial blood pressure to electrical stimulation of the renal artery in patients with resistant hypertension. *Int J Cardiol* 190:296 - 298. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.04.196>
25. Kopp UC, Cicha MZ, Smith LA, Hokfelt T (2001) Nitric oxide modulates renal sensory nerve fibers by mechanisms related to substance P receptor activation. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 281(1):R279 - R290. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.2001.281.1.R279>
26. Ditting T, Tiegs G, Rodionova K et al (2009) Do distinct populations of dorsal root ganglion neurons account for the sensory peptidergic innervation of the kidney? *Am J Physiol Renal Physiol* 297(5):F1427 - F1434. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.90599.2008>
27. Kopp UC (2015) Role of renal sensory nerves in physiological and

- pathophysiological conditions. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 308(2):R79–95.  
<https://doi.org/10.1152/ajpregu.00351.2014>
28. Lee S, Malykhina AP. Neuro-tracing approach to study kidney innervation: a technical note. *Kidney Res Clin Pract* 2017;36(1):86 – 94.  
<https://doi.org/10.23876/j.krcp.2017.36.1.86>.
29. Knuepfer MM, Schramm LP (1987) The conduction velocities and spinal projections of single renal afferent fibers in the rat. *Brain Res* 435(1–2):167 – 173.  
[https://doi.org/10.1016/0006-8993\(87\)91598-8](https://doi.org/10.1016/0006-8993(87)91598-8)
30. Zheng H, Patel KP (2017) Integration of renal sensory afferents at the level of the paraventricular nucleus dictating sympathetic outflow. *Auton Neurosci* 204:57 – 64.  
<https://doi.org/10.1016/j.autneu.2016.08.008>
31. Cao W, Yang Z, Liu X et al (2023) A kidney–brain neural circuit drives progressive kidney damage and heart failure. *Signal Transduct Target Ther* 8(1):184.  
<https://doi.org/10.1038/s41392-023-01402-x>
32. Simon OR, Schramm LP (1984) The spinal course and medullary termination of myelinated renal afferents in the rat. *Brain Res* 290(2):239 – 247.  
[https://doi.org/10.1016/0006-8993\(84\)90941-7](https://doi.org/10.1016/0006-8993(84)90941-7)
33. Recordati GM, Moss NG, Waselkov L (1978) Renal chemoreceptors in the rat. *Circ Res* 43(4):534 – 543. <https://doi.org/10.1161/01.res.43.4.534>
34. Nijima A (1971) Afferent discharges from arterial mechanoreceptors in the kidney of the rabbit. *J Physiol* 219(2):477 – 485.  
<https://doi.org/10.1113/jphysiol.1971.sp009673>
35. Zheng F, Lawson SN (1997) Neurokinin A in rat renal afferent neurons and in nerve fibers within smooth muscle and epithelium of rat and guinea-pig renal pelvis. *Neuroscience* 76(4):1245 – 1255.  
[https://doi.org/10.1016/s0306-4522\(96\)00441-1](https://doi.org/10.1016/s0306-4522(96)00441-1)
36. Recordati G, Moss NG, Genovesi S, Rogenes P (1981) Renal chemoreceptors. *J Auton Nerv Syst* 3(2–4):237 – 251. [https://doi.org/10.1016/0165-1838\(81\)90066-7](https://doi.org/10.1016/0165-1838(81)90066-7)
37. Ashton N, Clarke CG, Eddy DE, Swift FV (1994) Mechanisms involved in the activation of ischemically sensitive, afferent renal nerve mediated reflex increases in hind-limb vascular resistance in the anesthetized rabbit. *Can J Physiol Pharmacol* 72(6):637 – 643. <https://doi.org/10.1139/y94-090>
38. Kottke FJ, Kubicek WG, Visscher MB (1945) The production of arterial hypertension by chronic renal artery-nerve stimulation. *Am J Physiol* 145:38 – 47.

- <https://doi.org/10.1152/ajplegacy.1945.145.1.38>
39. Smithwick RH, Thompson JE (1953) Splanchnicectomy for essential hypertension; results in 1,266 cases. *J Am Med Assoc* 152(16):1501 - 1504.  
<https://doi.org/10.1001/jama.1953.03690160001001>
40. Esler M, Jennings G, Korner P et al (1988) Assessment of human sympathetic nervous system activity from measurements of norepinephrine turnover. *Hypertension* 11(1):3 - 20. <https://doi.org/10.1161/01.hyp.11.1.3>
41. Levin HR, Gelfand M. Renal nerve stimulation method for treatment of patients. Ardian Inc; 2007.
42. Roubanthisuk W, Kunanon S, Chattranukulchai P et al (2023) 2022 Renal denervation therapy for the treatment of hypertension: a statement from the thai hypertension society. *Hypertens Res* 46(4):898 - 912.  
<https://doi.org/10.1038/s41440-022-01133-6>
43. Wilson AL, Gandhi J, Suh Y, Joshi G, Smith NL, Khan SA (2020) Renal innervation in resistant hypertension: a review of pathophysiology and renal denervation as potential treatment. *Curr Hypertens Rev* 16(2):115 - 127.  
<https://doi.org/10.2174/1573402115666190301154100>
44. Sobotka PA, Mahfoud F, Schlaich MP, Hoppe UC, Bohm M, Krum H (2011) Sympatho-renal axis in chronic disease. *Clin Res Cardiol* 100(12):1049 - 1057.  
<https://doi.org/10.1007/s00392-011-0335-y>
45. Liard JF (1977) Renal denervation delays blood pressure increase in the spontaneously hypertensive rat. *Experientia* 33(3):339 - 340.  
<https://doi.org/10.1007/BF02002815>
46. Kline RL, Kelton PM, Mercer PF (1978) Effect of renal denervation on the development of hypertension in spontaneously hypertensive rats. *Can J Physiol Pharmacol* 56(5):818 - 822. <https://doi.org/10.1139/y78-128>
47. Wyss JM, Aboukarsh N, Oparil S (1986) Sensory denervation of the kidney attenuates renovascular hypertension in the rat. *Am J Physiol* 250(1 Pt 2):H82 - H86.  
<https://doi.org/10.1152/ajpheart.1986.250.1.H82>
48. Banek CT, Knuepfer MM, Foss JD et al (2016) Resting afferent renal nerve discharge and renal inflammation: elucidating the role of afferent and efferent renal nerves in deoxycorticosterone acetate salt hypertension. *Hypertension* 68(6):1415 - 1423.  
<https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07850>

49. Foss JD, Fink GD, Osborn JW (2016) Differential role of afferent and efferent renal nerves in the maintenance of early- and late-phase Dahl S hypertension. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 310(3):R262 - R267.  
<https://doi.org/10.1152/ajpregu.00408.2015>
50. Grimson KS (1941) Total thoracic and partial to total lumbar sympathectomy and celiac ganglionectomy in the treatment of hypertension. *Ann Surg* 114(4):753 - 775.  
<https://doi.org/10.1097/00000658-194111440-00018>
51. Craig WM (1939) Surgical treatment of hypertension. *Br Med J* 2(4120):1215 - 1219.  
<https://doi.org/10.1136/bmj.2.4120.1215>
52. Grimson KS, Orgain ES, Anderson B, Broome RA, Longino FH. Results of treatment of patients with hypertension by total thoracic and partial to total lumbar sympathectomy, splanchnicectomy and celiac ganglionectomy. *Ann Surg* 1949;129(6):850 - 71. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17859363>).
53. Mountfort K, Mahfoud F, Schmieder R, et al. Catheter-based renal sympathetic denervation - long-term simplicity renal denervation clinical evidence, new data and future perspectives. *Interv Cardiol* 2013;8(2):118 - 123.  
<https://doi.org/10.15420/icr.2013.8.2.118>.
54. Sato Y, Kawakami R, Sakamoto A et al (2021) Paradise ultrasound renal denervation system for the treatment of hypertension. *Future Cardiol* 17(6):931 - 944.  
<https://doi.org/10.2217/fca-2020-0228>
55. Fischell TA, Ebner A, Gallo S et al (2016) Transcatheter alcohol-mediated perivascular renal denervation with the peregrine system: first-in-human experience. *JACC Cardiovasc Interv* 9(6):589 - 598. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2015.11.041>
56. Krum H, Schlaich MP, Sobotka PA et al (2014) Percutaneous renal denervation in patients with treatment-resistant hypertension: final 3-year report of the simplicity HTN-1 study. *Lancet* 383(9917):622 - 629.  
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62192-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62192-3)
57. Esler MD, Bohm M, Sievert H et al (2014) Catheter-based renal denervation for treatment of patients with treatment-resistant hypertension: 36 month results from the simplicity htn-2 randomized clinical trial. *Eur Heart J* 35(26):1752 - 1759.  
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu209>
58. Mahfoud F, Bohm M, Schmieder R et al (2019) Effects of renal denervation on kidney function and long-term outcomes: 3-year follow-up from the global simplicity registry. *Eur Heart J* 40(42):3474 - 3482. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz118>

59. Krum H, Schlaich M, Whitbourn R et al (2009) Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet* 373(9671):1275 - 1281. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60566-3)
60. Symplicity HTN1, Esler MD, Krum H et al (2010) Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 376(9756):1903 - 1909. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)62039-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)62039-9)
61. Bhatt DL, Kandzari DE, O' Neill WW et al (2014) A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *N Engl J Med* 370(15):1393 - 1401. <https://doi.org/10.1056/NEJMoal402670>
62. Kandzari DE, Bhatt DL, Brar S et al (2015) Predictors of blood pressure response in the SYMPPLICITY HTN-3 trial. *Eur Heart J* 36(4):219 - 227. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu441>
63. Bakris GL, Townsend RR, Flack JM et al (2015) 12-month blood pressure results of catheter-based renal artery denervation for resistant hypertension: the SYMPPLICITY HTN-3 trial. *J Am Coll Cardiol* 65(13):1314 - 1321. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.01.037>
64. Osborn JW, Banek CT (2018) Catheter-based renal nerve ablation as a novel hypertension therapy: lost, and then found, in translation. *Hypertension* 71(3):383 - 388. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.08928>
65. Bhatt DL, Vaduganathan M, Kandzari DE et al (2022) Long-term outcomes after catheter-based renal artery denervation for resistant hypertension: final follow-up of the randomised SYMPPLICITY HTN-3 Trial. *Lancet* 400(10361):1405 - 1416. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01787-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01787-1)
66. Azizi M, Sapoval M, Gosse P et al (2015) Optimum and stepped care standardised antihypertensive treatment with or without renal denervation for resistant hypertension (DENERHTN): a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 385(9981):1957 - 1965. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61942-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61942-5)
67. Kandzari DE, Kario K, Mahfoud F et al (2016) The SPYRAL HTN Global Clinical Trial Program: rationale and design for studies of renal denervation in the absence (SPYRAL HTN OFFMED) and presence (SPYRAL HTN ON-MED) of antihypertensive medications. *Am Heart J* 171(1):82 - 91. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2015.08.021>
68. Kandzari DE, Bohm M, Mahfoud F et al (2018) Effect of renal denervation on blood

pressure in the presence of antihypertensive drugs: 6-month efficacy and safety results from the SPYRAL HTN-ON MED proof-of-concept randomised trial. *Lancet* 391(10137):2346 - 2355. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30951-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30951-6)

69. Kandzari DE, Townsend RR, Kario K et al (2023) Safety and efficacy of renal denervation in patients taking antihypertensive medications. *J Am Coll Cardiol* 82(19):1809 - 1823. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2023.08.045>

70. Townsend RR, Mahfoud F, Kandzari DE et al (2017) Catheterbased 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. *Lancet* 390(10108):2160 - 2170. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32281-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32281-X)

71. Bohm M, Kario K, Kandzari DE et al (2020) Efficacy of catheterbased renal denervation in the absence of antihypertensive medications (SPYRAL HTN-OFF MED Pivotal): a multicentre, randomised, sham-controlled trial. *Lancet* 395(10234):1444 - 1451. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30554-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30554-7)

72. Azizi M, Schmieder RE, Mahfoud F et al (2018) Endovascular ultrasound renal denervation to treat hypertension (RADIANCEHTN SOLO): a multicentre, international, single-blind, randomised, sham-controlled trial. *Lancet* 391(10137):2335 - 2345. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31082-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31082-1)

73. Azizi M, Saxena M, Wang Y et al (2023) Endovascular ultrasound renal denervation to treat hypertension: the RADIANCE II randomized clinical trial. *JAMA* 329(8):651 - 661. <https://doi.org/10.1001/jama.2023.0713>

74. Azizi M, Sanghvi K, Saxena M et al (2021) Ultrasound renal denervation for hypertension resistant to a triple medication pill (RADIANCE-HTN TRIO): a randomised, multicentre, single-blind, sham-controlled trial. *Lancet* 397(10293):2476 - 2486. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00788-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00788-1)

75. Kario K, Yokoi Y, Okamura K et al (2022) Catheter-based ultrasound renal denervation in patients with resistant hypertension: the randomized, controlled REQUIRE trial. *Hypertens Res* 45(2):221 - 231. <https://doi.org/10.1038/s41440-021-00754-7>

76. Mahfoud F, Renkin J, Sievert H et al (2020) Alcohol-mediated renal denervation using the peregrine system infusion catheter for treatment of hypertension. *JACC Cardiovasc Interv* 13(4):471 - 484. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2019.10.048>

77. Kandzari DE, Weber MA, Pathak A et al (2024) Effect of alcohol-mediated renal

- denervation on blood pressure in the presence of antihypertensive medications: primary results from the TARGET BP I randomized clinical trial. *Circulation* 149(24):1875 - 1884. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.124.069291>
78. Pathak A, Rudolph UM, Saxena M et al (2023) Alcohol-mediated renal denervation in patients with hypertension in the absence of antihypertensive medications. *EuroIntervention* 19(7):602 - 611. <https://doi.org/10.4244/EIJ-D-23-00088>
79. Wang J, Yin Y, Lu C et al (2024) Efficacy and safety of sympathetic mapping and ablation of renal nerves for the treatment of hypertension (SMART): 6-month follow-up of a randomised, controlled trial. *EClinicalMedicine* 72:102626. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2024.102626>
80. Niiranen TJ, Maki J, Puukka P, Karanko H, Jula AM (2014) Office, home, and ambulatory blood pressures as predictors of cardiovascular risk. *Hypertension* 64(2):281 - 286. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03292>
81. Sharp ASP, Tunev S, Schlaich M et al (2022) Histological evidence supporting the durability of successful radiofrequency renal denervation in a normotensive porcine model. *J Hypertens* 40(10):2068 - 2075. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000003236>
82. Booth LC, Nishi EE, Yao ST, et al. Reinnervation of renal afferent and efferent nerves at 5.5 and 11 months after catheterbased radiofrequency renal denervation in sheep. *Hypertension* 2015;65(2):393 - 400. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.04176>.
83. Al Ghorani H, Kulenthiran S, Recktenwald MJM et al (2023) 10-year outcomes of catheter-based renal denervation in patients with resistant hypertension. *J Am Coll Cardiol* 81(5):517 - 519. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.11.038>
84. Mahfoud F, Townsend RR, Kandzari DE et al (2021) Changes in plasma renin activity after renal artery sympathetic denervation. *J Am Coll Cardiol* 77(23):2909 - 2919. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.04.044>
85. Fudim M, Sobotka PA, Piccini JP, Patel MR (2021) Renal denervation for patients with heart failure: making a full circle. *Circ Heart Fail* 14(3):e008301. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.121.008301>
86. Bohm M, Ewen S, Kindermann I, Linz D, Ukena C, Mahfoud F (2014) Renal denervation and heart failure. *Eur J Heart Fail* 16(6):608 - 613. <https://doi.org/10.1002/ejhf.83>
87. Davies JE, Manisty CH, Petraco R et al (2013) First-in-man safety evaluation of renal denervation for chronic systolic heart failure: primary outcome from



REACH-Pilot study. *Int J Cardiol* 162(3):189 - 192.

<https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.09.019>

88. Wang J, Sun N, Ge J et al (2023) Rationale and design of sympathetic mapping/ablation of renal nerves trial (SMART) for the treatment of hypertension: a prospective, multicenter, single-blind, randomized and sham procedure-controlled study. *J Cardiovasc Transl Res* 16(2):358 - 370.

<https://doi.org/10.1007/s12265-022-10307-z>