

# 交感神经标测和消融治疗高血压（SMART）的有效性和安全性：一项随机对照试验



王捷<sup>a,b,c,d,e,f,g,h,i,j,k,l,m,n,o,p,q,r,s,t,u,v,w,x,y,z</sup>, 殷跃辉<sup>cx</sup>, 卢成志<sup>dx</sup>, 鲁志兵<sup>ex</sup>, 胡嘉禄<sup>ex</sup>, 王悦<sup>fx</sup>, 葛均波<sup>fx</sup>, 江洪<sup>fx</sup>, 姚晨<sup>fx</sup>, 阎小妍<sup>fx</sup>, 马为<sup>fx</sup>, 齐晓勇<sup>fx</sup>, 党懿<sup>fx</sup>, 陈绍良<sup>fx</sup>, 朱建成<sup>fx</sup>, 王冬梅<sup>fx</sup>, 丁超<sup>fx</sup>, 王伟民<sup>fx</sup>, 刘健<sup>fx</sup>, 王彦斌<sup>fx</sup>, 黎辉<sup>fx</sup>, 潘震华<sup>fx</sup>, 崔凯军<sup>fx</sup>, 李承宗<sup>fx</sup>, 梁新剑<sup>fx</sup>, 陈伟杰<sup>fx</sup>, Paul A. Sobotka<sup>fx</sup>, 张晶晶<sup>fx</sup>, Murray Esler<sup>fx</sup>, 孙宁玲<sup>fx</sup>, 陈明龙<sup>fx</sup>, 霍勇<sup>fx</sup>



- <sup>a</sup>南京医科大学第一附属医院, 南京, 210029
- <sup>b</sup>美国纽约哥伦比亚大学瓦格洛斯外科医学院心内科
- <sup>c</sup>重庆医科大学附属第二医院心内科, 重庆, 400010
- <sup>d</sup>天津市第一中心医院心内科, 天津, 300190
- <sup>e</sup>武汉大学人民医院心脏科, 武汉 430060
- <sup>f</sup>武汉大学中南医院心脏科, 武汉, 430071
- <sup>g</sup>复旦大学附属中山医院心脏科, 上海, 200032
- <sup>h</sup>北京大学医学部, 北京 100034
- <sup>i</sup>北京大学第一医院心内科, 北京 100034
- <sup>j</sup>河北省总医院心脏科, 石家庄 050057
- <sup>k</sup>南京第一医院心脏科, 南京 210012
- <sup>l</sup>白求恩国际和平医院心内科, 河北石家庄 050082
- <sup>m</sup>北京大学人民医院心脏科, 北京 100044
- <sup>n</sup>太原市中心医院心脏科, 太原 030009
- <sup>o</sup>大庆油田总医院心脏科, 大庆 163458
- <sup>p</sup>四川大学华西医院心脏病学, 成都, 332001
- <sup>q</sup>徐州医科大学附属医院心内科, 徐州, 221002
- <sup>r</sup>深圳市人民医院心脏科, 广东深圳 430060
- <sup>s</sup>美国俄亥俄州立大学医学院心脏病学, 美国俄亥俄州哥伦布市 43210
- <sup>t</sup>苏州信达医疗科技股份有限公司, 苏州 215123
- <sup>u</sup>Baker IDI 心脏与糖尿病研究所, 澳大利亚墨尔本
- <sup>v</sup>北京大学人民医院高血压心脏中心, 北京 100044
- <sup>w</sup>南京医科大学第一附属医院心脏科, 南京 210029

## 摘要:

**背景:** 以往的去肾神经术 (RDN) 试验旨在研究使用非选择性 RDN, 将血压下降作为主要疗效终点, 但术中尚不能验证 RDN 是否成功。肾神经标测/选择性消融去肾神经术 (msRDN) 为手术医生提供及时反馈和避免无效的消融, 是一种未得到满足的临床需求。我们的目的是验证肾神经标测/选择性消融去肾神经 (msRDN) 治疗在未被控制的高血压 (HTN) 患者中的安全性和有效性, 并使得患者诊室收缩压 (OSBP) 控制到目标水平 (<140 mmHg) 时, 降压药物负荷是否降低。

**方法:** 我们进行了一项随机、前瞻性、多中心、单盲、假手术对照试验。该研究将 6 个月时的两个疗效终点作为复合主要终点: 消融组与假手术组相比, OSBP < 140 mmHg 患者的控制率(非劣效假设)和降压药物复合指数 (药物指数)的变化(优效假设)。这一设计避免了在假手术组过量用药带来的干扰。抗高血压药物复合指数的计算: (降压药物类别数)×(剂量之和)。中国有 15 家医院参与了这项研究。

\*Corresponding author.

\*\*Corresponding author.

\*\*\*Corresponding author.

\*\*\*\*Corresponding author.

\*\*\*\*\*Corresponding author. The First Affiliated Hospital with Nanjing Medical University, Nanjing, 210029, China.

E-mail addresses: huoyong@263.net.cn (Y. Huo), chenminglong2001@163.com (M. Chen), sunningling1118@126.com (N. Sun), murray.esler@baker.edu.au (M. Esler), jay329329@yahoo.com, jw147@CUMC.Columbia.edu (J. Wang).

Joint first authors.

220例患者按1:1的比例入组(msRDN vs Sham)。主要纳入标准包括:年龄(18-65岁)、HTN病史(至少6个月)、心率( $\geq 70$  bpm)、OSBP( $\geq 150$  mmHg和 $\leq 180$  mmHg)、动态BP监测(ABPM, 24小时SBP $\geq 130$  mmHg或白天SBP $\geq 135$  mmHg或夜间SBP $\geq 120$  mmHg)、肾动脉狭窄( $< 50\%$ )和肾功能(eGFR  $> 45$  mL/min/1.73m<sup>2</sup>)。将具有刺激和消融功能的导管插入肾动脉主干的远端。如果肾动脉(RA)内电刺激使SBP升高( $\geq 5$  mmHg),则对这一点(热点)进行消融;通过电刺激确认,若SBP未升高,则为消融充分;若SBP升高,则在同一部位进行第二次消融。在SBP降低( $\geq 5$  mmHg,冷点)或对刺激无BP反应(中性点)的部位,不进行消融。标测、消融和确认过程重复进行,直到整个肾动脉主干操作这一过程完毕,以决定消融或不消融。在msRDN后,患者必须遵循预定的、严格的药物滴定方案,以达到目标OSBP( $< 140$  mmHg)。通过使用尿液进行液相色谱-串联质谱分析来监测药物依从性。该研究已在[ClinicalTrials.gov](https://www.clinicaltrials.gov)注册(NCT02761811),正在进行5年随访。

**结果:**在2016年7月8日至2022年2月23日期间,知情了611例患者,220例患者被纳入研究,这些患者接受标准化降压药物治疗(至少两种药物)至少28天,OSBP $\geq 150$  mmHg和 $\leq 180$  mmHg,符合所有纳入和排除标准。左RA和右RA的标测位点分别为8.2(3.0)和8.0(2.7),热/消融位点分别为3.7(1.4)和4.0(1.6),冷点分别为2.4(2.6)和2.0(2.2),中性点分别为2.0(2.1)和2.0(2.1)。热点、冷点和中性点分别占总标测位点的48.0%、27.5%和24.4%。6月时,msRDN组和Sham组的OSBP达标率相当(95.4% vs 92.8%,  $p=0.429$ ),达到非劣效界值-10% (2.69%;95% CI-4.11%, 9.83%, 非劣效性 $p<0.001$ );msRDN组药物指数变化明显低于Sham组(4.37 (6.65)vs 7.61 (10.31),  $p=0.010$ ),优于Sham组(-3.25;95% CI为-5.56, -0.94,  $p=0.003$ ),表明msRDN患者控制OSBP  $< 140$  mmHg所需药物显著减少。msRDN组和Sham组24小时动态SBP分别从146.8 (13.9)mmHg下降10.8 (14.1)mmHg,从149.8 (12.8)mmHg下降10.0 (14.0)mmHg ( $p < 0.001$ );两组间 $P>0.05$ 。msRDN组和Sham组的安全性相当,证明了肾神经标测/选择性消融msRDN血压控制不佳的高血压患者的安全性和有效性。

**解读:**msRDN治疗达到了减少高血压患者抗高血压药物负荷并控制OSBP  $< 140$  mmHg的目标,每侧肾动脉主干仅需约4次靶向性消融,远低于之前所报道的试验结果。

**资助:**SyMap Medical (Suzhou), Ltd. China。

**版权:**所有©2024作者。Elsevier Ltd.出版。这是一篇基于CC BY-NC-ND许可(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)的开放获取文章。

**关键词:**高血压;去肾神经(RDN);肾神经标测;选择性消融;药物负荷;药物依从性

## 介绍

在工业化国家和发展中国家,高血压仍然是心脑血管和肾脏疾病发病率和死亡率的主要危险因素。<sup>1</sup>因此,高血压是一个全球性负荷,需要通过安全有效的治疗方法进行更好的管理。尽管药物治疗法治疗高血压的有效性导致相关死亡率和发病率的降低,但在工业化和发展中国家,超过50%的高血压患者无法达到目标血压值<sup>2</sup>;药物依从性差是主要原因之一。<sup>3</sup>此外,即使坚持服用三种或三种以上的降压药,近9%

的高血压患者仍然无法控制血压,这种情况被称为难治性高血压。<sup>4</sup>因此,对于高血压患者,无依从性问题、降压效果持久、血压波动小的治疗方法仍是临床需要。近年来,经皮去肾神经术(RDN)作为一种不依赖患者依从性的治疗方法,以24小时持续血压降低和一次性治疗获得长期获益为特点,受到了广泛的关注。来自Symplicity研究、Spyral HTN全球临床试验项目和RADIANCE项目的数据已经证明了RDN治疗难治性<sup>5-7</sup>或未被控制<sup>8-10</sup>高血压患者的安全性和有效性。

## 研究内容

### 本研究之前的证据

我们使用“肾去神经支配”、“高血压”和“临床试验”搜索 PubMed, 检索 2018 年 1 月 1 日至 2024 年 3 月 20 日期间发表的英文论文。我们找到了 53 篇临床试验报告、57 篇综述和荟萃分析、7 篇临床方案设计论文和 3 篇立场论文或共识论文。加入“药物负荷”一词后, 共发现 4 篇临床试验、2 篇临床方案设计论文、1 篇指南、1 篇声明和 1 篇临床试验报告。

以往的去肾神经(RDN)试验仅以降低血压(BP)作为主要疗效终点, 采用盲法(非选择性)消融, 术中未能证实 RDN 成功, RDN 对 BP 的影响受到降压药的严重干扰。目前还没有关键试验来回答 RDN 是否可以减轻药物负荷, 并通过肾神经标测、选择性去神经方法控制诊室血压到目标水平。

### 本研究的价值

本项关键性试验旨在评价肾神经标测、选择性消融(msRDN)治疗经标准化药物治疗之后血压仍不达标的高血压患者安全性和有效性。

然而, 所有先前的 RDN 试验都是为了研究血压降低作为主要疗效终点而设计的, 使用非选择性消融, 术中并没有验证 RDN 的成功。有几个问题尚未得到解决: 没有关键试验来回答 RDN 是否可以减轻药物负荷作为主要疗效终点, 并实现高血压患者将血压控制到目标水平的关键问题; 抗高血压药物的干扰仍然存在, 此外, 没有方法来原因合适的消融位置和成功地去除交感神经。

近年来对肾神经解剖学、生理学和病理学的研究, 详细阐述了肾神经的生理和解剖学, 为选择性 RDN、标测肾神经提供了依据。van Amsterdam 等人<sup>1</sup>和 Mompeo 等人<sup>2</sup>论证了肾动脉周围的三种神经类型: 交感神经、副交感神经(或交感抑制神经)和传入神经成分。我们<sup>3,4</sup>和其他研究者<sup>5,6</sup>已经证明, 在肾动脉内施行电刺激, 不同的点位可致血压升高, 降低或不变<sup>7</sup>; 因此, 由于刺激而增加 BP 的点位可能代表肾交感神经纤维优势部位, 被认为是 RDN 治疗高血压的“热点”。由于电刺激导致 BP 降低的部位可能代表副交感神经或降压神经优势部位, <sup>8</sup>被认为是“冷点”, 是不适合消融的部位。沿着肾动脉所发现对电刺激没有引起血压变动的位点, 被认为是“中性点”可能代表了该部位附近没有肾神经的分布或交感和副交感神经分布均衡的位点; 消融“冷点”和“中性点”不会带来临床益处, 甚至会增加无效去神经的治疗风险。<sup>9</sup>因此, 我们进行了这项关键试验, 以验证肾神经标测/选择性消融 RDN 在未控制的 HTN 患者中的安全性和有效性, 验证 msRDN 是否在减少患者抗高血压药物负荷的情况下可以控制患者诊室收缩压达标。

试验的复合终点是诊室收缩压控制率(OSBP)达到<140 mmHg 和降压药物复合指数的变化。在 msRDN 后, 患者必须遵循预定的、严格的药物滴定方案, 以达到目标 OSBP 值 (<140 mmHg)。该设计排除了抗高血压药物变化对血压的干扰。通过肾动脉内电刺激标测肾神经部位, 指导术者进行消融或避免消融。通过在左、右肾动脉主干分别靶向性消融 3.7(1.4)次和 4.0(1.6)次, 达到了显著减少高血压患者抗高血压药物负荷, 和控制 OSBP 值 <140 mmHg 的目的。

### 对现有临床证据的影响

该试验证明了靶向性去肾神经治疗未控制高血压患者的安全性和有效性。该试验达到了显著减少 HTN 患者药物负荷的目标, 每侧肾动脉主干进行约 4 次靶向性消融, 即可控制 OSBP <140 mmHg。

## 方法

SMART 研究的详细设计之前已经报道过<sup>10</sup>, 如图 1 所示; 简要描述如下。

### 研究设计、患者和筛选

SMART 研究是一项前瞻性、随机、多中心、单盲和假手术对照试验(RCT), 使用肾神经刺激/标测和消融系统(SyMap Medical(Suzhou), Ltd. 中国苏州), 筛选未控制的高血压(OSBP ≥ 150 mmHg)患者, 在中国 15 家医院进行。

该试验的一个独特之处在于, 该方案没有固定抗高血压药物方案; 而是在获得患者知情同意后, 按照标准化的降压药物方案, 将患者目前使用的降压药物替换为试验所规定的药物。

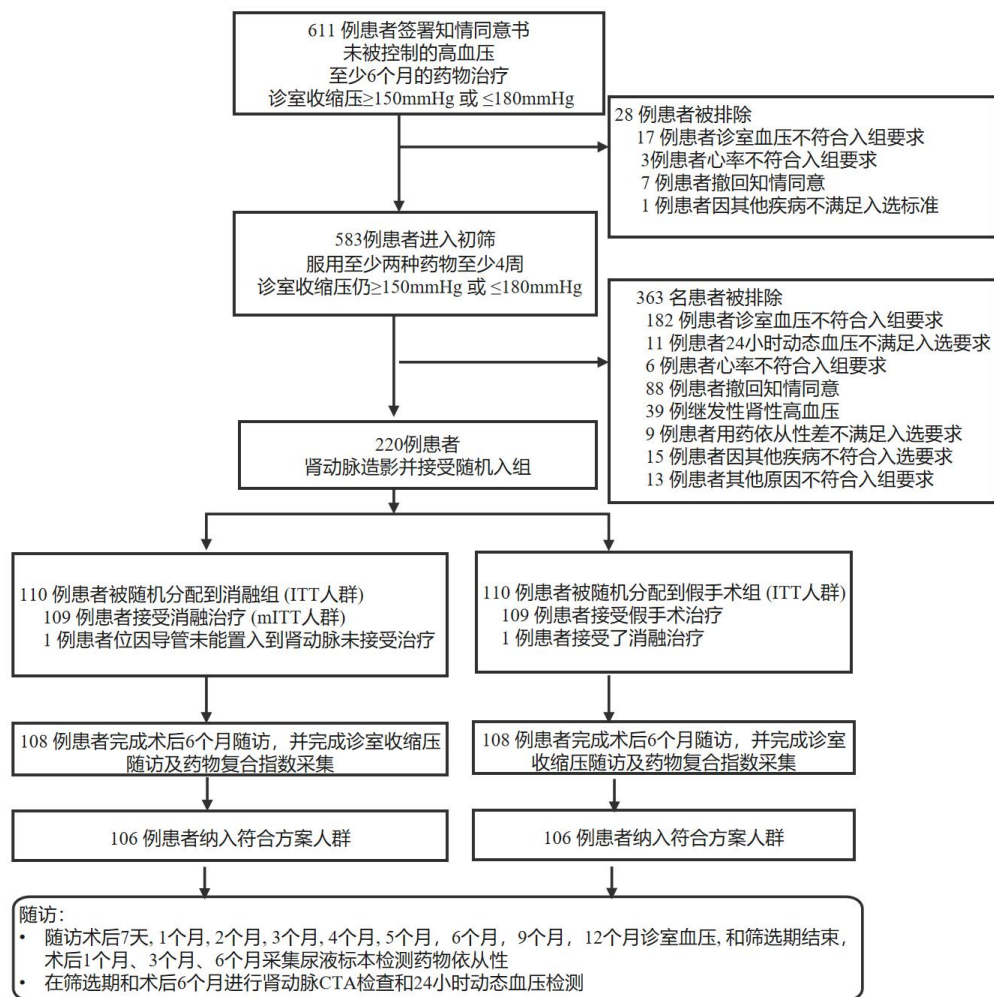


图 1: 试验设计、概况和患者流程图。

包括药物的类别、剂量和制造商(表 1), 所有药物均由研究承办方 (SyMap Medical(Suzhou), Ltd.中国苏州)提供。

如果患者服用一种降压药物, 则用标准剂量的同类药物替代该药物, 并按图 2 所示的顺序添加另一类标准剂量的药物;例如, 血管紧张素 II 受体阻滞剂(ARB)厄贝沙坦是第一选择。因此, 患者至少接受了两种药物的治疗。

如果患者之前服用两种抗高血压药物, 他们的药物将被方案提供的同类两种处方药物所取代。

如果患者服用三种或三种以上的降压药, 这些药物被表 1 中相同类别的标准剂量药物所取代。在患者入组使用复方降压药的情况下, 这些药物被安博诺(厄贝沙坦+氢氯噻嗪)替代。血管紧张素 II 受体阻滞剂的治疗性用厄贝沙坦替代。”

患者进入至少 28 天的筛查期, 不改变降压药物, 药物的持续性和依从性由独立的、有资质的实验室(杭州凯莱谱诊断有限公司,

	种类	通用名	生产厂家	标准剂量	最大剂量
1	血管紧张素 II 受体拮抗剂 (ARB)	厄贝沙坦	赛诺菲安万特 (杭州) 制药有限公司	150mg/日	300mg/日
2	钙离子拮抗剂 (CCB)	氨氯地平	辉瑞制药有限公司 (大连)	5mg/日	10mg/日
3	$\beta$ 受体阻滞剂	美托洛尔缓释片	阿斯利康制药有限公司	47.5mg/日	95mg/日
4	利尿剂	双氢克尿噻	常州制药厂有限公司	25mg/日	50mg/日
5	$\alpha$ 受体阻滞剂	特拉唑嗪	上海雅培制药有限公司	2mg/日	4mg/日
6	复方制剂	厄贝沙坦+ 氢氯噻嗪	赛诺菲安万特 (杭州) 制药有限公司	厄贝沙坦 150mg+ 氢氯噻嗪 12.5mg/日	厄贝沙坦 300mg+ 氢氯噻嗪 25mg/日

表 1: 降压药物治疗方案标准化情况。

中国杭州)完成检测。<sup>23</sup>筛查期结束后 OSBP  $\geq 150$  mmHg,  $\leq 180$  mmHg, 均符合纳入和排除标准 (表 2 提供关键纳入标准和排除标准), 且 CTA 肾动脉解剖符合标准的患者, 则纳入研究。接受肾血管造影的患者 (n = 220) 被中央计算机分配系统按 1:1 的比例随机分配到肾神经标测和选择性消融组 (n = 110, msRDN-治疗) 或强化药物治疗组 (n = 110, Sham)。随访时间分别为术后 7 天、出院时和术后 1、2、3、4、5、6 个月, 随访问诊室血压测量、降压药物滴定调整和依从性管理。6 个月时行 CTA 检查是否有可能与 msRDN 相关的肾狭窄。为确保患者遵守规范的降压药方案, 在筛查期结束时、3 个月和 6 个月采集尿液样本进行 LC-MS/MS 检测, 并在 48 h 内获得结果。数据收集、管理、统计分析和实验室检测均由独立的、有资质的机构 (泰格医疗, 杭州, 中国; 北京大学临床研究所, 中国北京) 完成。

### 肾神经标测/消融系统与肾神经标测/选择性去肾神经手术

肾神经刺激/标测和消融系统由专用的电刺激/标测和消融导管 (SyMapCathI<sup>®</sup>) 和刺激器/RF 发生器 (SYMPIONEERS1<sup>®</sup>) 组成, 该系统允许术者施行肾动脉内电刺激以标测肾神经, 确定最佳消融部位 (热点/交感神经刺激), 避免无效消融冷点 (副交感神经或交感神经抑制剂部位) 和中性点, 并确认消融成功。

标准操作程序已应用于 msRDN。<sup>24</sup>手术在深度镇静下进行。在肾神经标测/选择性 RDN 手术前进行肾动脉血管造影; 测量肾动脉主干的长度, 以确定需要刺激和可能消融的部位点数; 并且根据预定的标准方案, 这些点位涵盖肾动脉的长度, 点位间隔 5 mm 并旋转 90°。导管操作手柄的设置, 可以确保操作人员准确的完成这种环形标测和消融。操作手柄上具有刻度标识, 术者可按这些刻度将消融导管推进或后退 5 毫米和旋转 90° 标记。



图 2: 降压药物滴定调整方案。一旦药物需要调整, 首先调整剂量, 直到界定的最大剂量; 如诊室收缩压仍未得到控制, 则按所示顺序加用另一类药物。如果有临床症状证明该类药物治疗不适合患者, 则可以跳过该类药物治疗, 使用下一类药物。



入选标准 <sup>Ⓐ</sup>
1. 年龄≥18岁，且≤65岁的男性或者非孕期女性 <sup>Ⓐ</sup>
2. 原发性高血压患者 <sup>Ⓐ</sup>
3. 血压测量诊室收缩压≥150mmHg，且≤180mmHg；且在未用β-受体阻滞剂情况下静息心率≥70bpm；服用β-受体阻滞剂者不考虑心率指标 <sup>Ⓐ</sup>
4. 动态血压测量24小时平均收缩压≥130mmHg、或白天≥135mmHg、或夜间≥120mmHg； <sup>Ⓐ</sup>
5. 高血压病程6个月以上； <sup>Ⓐ</sup>
6. 六个月内无抗高血压用药史，血压仍不能控制，能够理解研究的目的，自愿参加研究并签署知情同意书，并在入组前进行至少28天的标准化用药(至少两种药物)，且服药依从性≥80%，诊室收缩压仍≥150mmHg，且≤180mmHg； <sup>Ⓐ</sup>
7. 依从性好，能接受门诊随访的患者。 <sup>Ⓐ</sup>
排除标准 <sup>Ⓐ</sup>
1. 肾动脉解剖学不合格包括 <sup>Ⓐ</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>(1) 肾动脉直径&lt;4mm或者治疗长度&lt;25mm；<sup>Ⓐ</sup></li> <li>(2) 拥有多重肾动脉，且主肾动脉提供&lt;75%的血流供应<sup>Ⓐ</sup></li> <li>(3) 肾动脉狭窄&gt;50%或者有任一侧存在肾动脉瘤<sup>Ⓐ</sup></li> <li>(4) 有肾动脉介入手术史，包括球囊成形术或支架术<sup>Ⓐ</sup></li> </ul>
2. 肾小球率过滤(eGFR)<45mL/min/1.73m <sup>2</sup> (MDRD公式 <sup>(10)</sup> ) <sup>Ⓐ</sup>
3. 过去的一年内因高血压危象而住院治疗史 <sup>Ⓐ</sup>
4. 动态血压测量24小时平均收缩压<130mmHg、且白天<135mmHg、且夜间<120mmHg； <sup>Ⓐ</sup>
5. 脉压>80mmHg的患者。 <sup>Ⓐ</sup>
6. 筛选导入期间合并使用了本研究规定的抗高血压药物标准用药和调整方案以外的其他抗高血压药物。 <sup>Ⓐ</sup>
7. 筛选前3个月内参加过其他药物或医疗器械临床试验者； <sup>Ⓐ</sup>
8. 怀孕、哺乳期的女性，或未来一年内内有生育计划的患者； <sup>Ⓐ</sup>
9. 夜间睡眠呼吸暂停综合征需要呼吸慢性氧气或机械通气(如气管造口术)； <sup>Ⓐ</sup>
10. 曾经或目前患有下列疾病或情况者 <sup>Ⓐ</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>(1) 原发性肺动脉高压；<sup>Ⓐ</sup></li> <li>(2) I型糖尿病；<sup>Ⓐ</sup></li> <li>(3) 对于显著降低血压禁忌的严重心脏瓣膜狭窄；<sup>Ⓐ</sup></li> <li>(4) 半年内出现心肌梗死、不稳定心绞痛、晕厥或者脑血管意外；<sup>Ⓐ</sup></li> <li>(5) 有原发性醛固酮增多症、嗜铬细胞瘤、主动脉狭窄，甲状腺机能亢进或甲状腺功能亢进的病史；<sup>Ⓐ</sup></li> <li>(6) 任何情形下会干扰血压测量的因素(例如病人有很严重的外周血管疾病、腹主动脉瘤、出血性障碍例如血小板减少、血友病、严重的贫血)；<sup>Ⓐ</sup></li> <li>(7) 在接下来的6个月内有安排或计划外科手术或者心血管介入术；<sup>Ⓐ</sup></li> <li>(8) 任何已知的不明的药物或酒精依赖史；<sup>Ⓐ</sup></li> <li>(9) 有抑郁倾向和焦虑倾向的神经质患者；<sup>Ⓐ</sup></li> <li>(10) 研究者判断患者依从性差，无法按照要求完成研究；<sup>Ⓐ</sup></li> </ul>
11. 具有肾动脉刺激消融术禁忌症的患者。 <sup>Ⓐ</sup>

表2: 关键患者纳入和排除标准<sup>Ⓐ</sup>

施用这样的标准操作程序，就可较为准确的将标测消融点涵盖肾动脉不同的治疗界限。

msRDN手术分为三个步骤:肾神经刺激以标测肾神经分布，消融热点，再刺激以确认是否消融有效或需二次消融。该手术步骤从肾动脉主干的远端开始，重复执行，直到涵盖整个肾动脉主干。

用于肾动脉内刺激和标测的参数如下:

模式:电流

频率:20hz。

脉冲宽度:5ms

刺激幅度:10-20ma。

刺激持续时间:< 120s

刺激时间应保持至少 10 s。在刺激期间，从股动脉监测有创血压，在刺激后收缩压下降(≥5 mmHg)或刺激后血压无反应(<5 mmHg)的部位，该部位被定义为“冷点”或“中性点”，无需消融，然后术者将导管回撤到另一个部位进行刺激/标测和消融。在“热点”处进行肾动脉消融，使用参数如下:

功率:8w

温度:50-55℃

持续时间:120s

通过重复电刺激确认有效消融。如果收缩压仍升高超过 5 mmHg，则在同一部位进行第二次消融;否则，如果确定有效消融，则

将导管移至下一个位点。重复另一次刺激，但不允许在同一个部位进行第三次消融。两个步骤之间必须至少等待 1 分钟。我们仅对直径 > 4mm、长度 > 25mm 的肾动脉主干和副动脉进行标测和治疗。

msRDN 组和 Sham 组的手术医师知晓患者分配情况；然而，负责随访的医生和患者都没有被告知治疗分配情况。通过以下措施确保盲法：在进入手术室的每位患者头上都戴有降噪耳机，患者在视觉和听觉上无法知晓组别；随机分配到假手术组的患者使用标测消融系统模拟刺激/标测(30 秒)、消融(120 秒)和刺激/确认(30 秒)的步骤，以 60 秒的间隔进行假 msRDN 手术，共 10 个周期，使得假手术持续时间至少为 50 分钟；msRDN 组和 Sham 组的患者接受相同的治疗和后续随访程序；进行术后管理的医生不得查看手术记录或盲法记录。患者在出院时和随访 6 个月时完成了问卷，以评估盲法情况。

术者需参与术前培训，学习如何施行 msRDN 手术。这些术者需获得承办方所颁发的手术资格证书。<sup>21,23</sup>

## 标准化的降压药物治疗方案、滴定方案和依从性监测

抗高血压药物的标准化使用和依从性对本研究尤为重要，因为药物负荷是复合疗效终点之一。因此，采取了严格的测量措施，包括标准化药物、滴定方案和依从性监测，以确保抗高血压药物的一致性、持续性和依从性。

所有入组患者必须遵循标准化的降压药物治疗方案(表 1)和降压药物滴定方案(图 2)，以控制 OSBP <140 mmHg。在 msRDN 程序后的每个随访点评估诊室血压；如果患者的 OSBP 未达到目标水平(<140 mmHg)，则调整降压药物的剂量或类别，直至 OSBP <140 mmHg。一旦患者的药物被调整，首先根据方案调整剂量；如果达到最大剂量，但 OSBP 仍未控制在目标水平(<140 mmHg)，则按照图 2 所示的顺序添加另一类药物，除非患者对方案中的药物有禁忌症，否则可以在滴定顺序中跳过该药物。

在本次试验中，采取了四项措施来严格监测患者对我们药物方案的依从性和持续性：

1. 承办方提供和配送了所有抗高血压药物。
2. 病人每天在用药日记中记录他们的用药情况。
3. 每次随访时复核抗高血压药物的数量。
4. 在筛选期结束时、1 个月、3 个月和 6 个月时采用尿样进行 LC-MS/MS 检测、管理和确认降压药物依从性；验证方法已在之前发表过。<sup>22</sup>

每月都需检查是否严格的执行了降压药物滴定方案，因为试验中可能存在不佳的药物依从性或持续性。

## 诊室血压的测量

诊室血压的测量根据美国心脏协会的标准<sup>24</sup>使用经校准的电子血压测量系统，这一系统由电子血压计(欧姆龙 HBP-1100U)和专用计算机组成。在测量前 30 分钟内，患者排空膀胱，避免吸烟、避免饮用含咖啡因的饮料和运动。安静休息 5 分钟后，对坐姿的患者进行测量，患者背部需挺直，双脚平放在地板上，双腿不交叉，手臂支撑在桌面上，上臂与心脏同一水平，袖带松紧合适。血压需进行三次测量，测量间隔至少 1 分钟。如果三次测量中最高和最低收缩压的差异大于 15 mmHg，则进行另一次测量。然而，如果六次测量后差异仍高于 15 mmHg，则排除该患者。<sup>25,26</sup> 三次符合上述标准的血压测量值由血压测量系统自动平均，并以二进制格式存储在计算机中。血压数据可溯源，测量时间和测量间隔可精确到时：分：秒。

## 试验终点

本试验设置了手术后 6 个月的复合主要疗效终点：患者 OSBP 控制率 (<140 mmHg)，为非劣指标<sup>27,28</sup>；治疗组与假手术组抗高血压药物复合指数变化，为优效指标<sup>24</sup>

降压药物复合指数计算如下：

药物复合指数 = (降压药类数) × (剂量之和)。

每种药物一个标准剂量定义为 1，半剂量定义为 0.5，双倍剂量定义为 2。

例如，患者服用一个血管紧张素 II 受体阻滞剂和一个钙通道阻滞剂，其药物复合指数为： $2 \times (1 + 1) = 4$ 。

该设计确保 msRDN 组与假手术组在相同 OSBP 控制率下进行药物负荷比较。

次要疗效指标包括 6 个月时 24 小时 ABPM 的变化，msRDN 术后 24 小时 ABPM 的变化，1 个月和 3 个月时降压药物复合指数的变化。

本研究的主要安全性终点为：

#### 1. msRDN 手术中肾血管介入治疗的成功率。

成功率的定义是肾脏标测/去神经导管是否能在肾动脉的正确位置上进行，以及肾神经消融手术是否成功进行，有无肾动脉穿孔或肾动脉栓塞等相关并发症。

#### 2. 从 msRDN 手术到患者出院期间或 msRDN 手术后 7 天内急性感染和肾功能不全。

#### 3. 6 个月内全因死亡。

#### 4. 严重肾功能不全(eGFR <15mL/min/m<sup>2</sup>)或 6 个月时接受肾功能替代治疗。

#### 5. 6 个月时肾动脉狭窄率(>70%)。

#### 6. 6 个月内不良事件(AE)、严重不良事件(SAE)、严重心脑血管事件。

## 统计分析

统计分析由北京大学临床研究所进行。统计学家参与了概念制定、方案设计、研究实施、数据管理、研究结果分析和总结。研究方案完成后制定统计分析计划，试验结束后由统计学家盲法完成统计分析报告。

临床依从性定义为 msRDN 术后 6 个月患者的 OSBP 得到控制并达到目标水平:<140 mmHg。假设 msRDN 组和 Sham 组在 6 个月时的临床依从率相同，

均为 95%，非劣效性界值为 10%，显著性水平为 0.05(双侧检验)，把握度为 80%，然后使用 PASS13 软件和分组顺序设计进行模拟计算(50,000 次模拟，假设有一半受试者达到可评价终点)。使用 I 型错误消耗的 O'Brien-Fleming 方法，需要 85 对受试者。如果考虑 20% 的脱落率，则需要 212 名受试者(每组 106 名)。由于可能采用亚组分析，因此最终样本量进一步扩大到 220 例患者(110 对)。

基于降压药物类别和剂量的降压药物复合指数应该比仅考虑降压药物类别或剂量的指数具有客观、准确的检查药物负荷的能力。<sup>4,10</sup>

根据意向治疗原则(ITT)，完全分析集(FAS)由所有接受治疗并进行基线评估的受试者组成。对于缺少疗效评估的受试者，这些缺失的主要终点通过最差数据替代(WCCF)方法进行估算。

符合方案(PPS)集由完成研究方案的受试者组成，排除了严重违反方案的受试者。

安全集(SS)包括所有接受治疗并至少进行一次基线安全性评估的随机受试者。

疗效分析采用 FAS 数据，安全性分析采用 SS 数据。

该研究的疗效分析是基于 msRDN 手术后 6 个月的复合主要指标。OSBP <140 mmHg 的控制率在非劣效假设下检验;假设如下：

$$H_0 : \pi_T - \pi_C \leq -10\%$$

$$H_1 : \pi_T - \pi_C > -10\%$$

计算各组控制率的差异及相应的 95% CI，并以显著性水平 0.025(单侧检验)和把握度 80% 进行比较。如果 95% CI 的下界大于 -10%(非劣效界值)，则检验假设成立。在考虑多中心因素时，采用 Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) 检验治疗组间的差异。

采用优势假设检验治疗组与 Sham 组抗高血压药物复合指数的变化，采用协方差分析(ANCOVA)模型对复合指数变化进行检验，在考虑多中心因素时，估计复合指数变化的最小二乘均值和 95% CI。采用中心组交互作用的 ANCOVA 模型评价中心间的一致性；



$P < 0.1$  认为交互作用显著。只有诊室收缩压达标率依从性的非劣效性检验和降压药复合指数表征的药物负荷的优效性检验均有统计学意义，才认为研究具有统计学意义。

除非特别说明，本报告中所呈现的数据均来自 FAS。连续变量以均数和标准差表示，并酌情使用配对 T 检验或秩和检验进行比较。分类变量用频率和百分比进行汇总，并酌情使用卡方检验或 Fisher 精确检验进行比较。逐次变量比较采用秩和检验或 CMH 检验。

安全性分析基于 SS 集，使用描述性统计总结每个安全终点，并在组间进行比较。对 AE、SAE 等事件进行汇总，将各事件数量、各事件发生的受试者数量、各事件的发生率制成表格，同时列出各事件。采用卡方检验比较各组间 AE 发生率。如果数据不符合卡方检验，则采用 Fisher 精确检验。所有安全数据包括参与者的 AE 报告和实验室结果进行了评估。

采用 SAS 9.4(或更高版本进行统计分析; SAS 研究所, 加里, 北卡罗来纳州, USA)。使用 PASS13 软件(NCSS, Kaysville, UT, USA)计算样本量。所有统计检验均认为双侧  $p < 0.05$  具有统计学意义。

该方案经所有参与医院的伦理委员会批准。所遵循的所有程序均符合人体实验负责委员会的伦理标准和 2000 年修订的 1975 年《赫尔辛基宣言》。在纳入研究之前，已获得所有患者的知情同意。

该试验已在 [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) (NCT02761811)上注册，并正在进行 5 年的随访。

## 资金来源的作用

该研究的承办方确定了临床地点，并通过独立的、有资质的机构(杭州泰格医药有限公司, 中国杭州;北京大学临床研究所, 北京, 中国), 实施和监督。本文由试验领导者所撰写，共同作者也有所贡献。承办方协助进行文中的图形和表格生成、文章格式编辑。

## 结果

从 2016 年 7 月 8 日至 2022 年 2 月 23 日，611 例患者知情并进入筛选期，391 例患者因各种原因被排除，220 例患者符合所有纳入和排除标准，随机分配到 ms

RDN ( $n = 110$ )或 Sham ( $n = 110$ )组。msRDN 组和 Sham 对照组分别有 108 例患者完成了 6 个月的随访。试验概况和这些患者被排除在试验之外的原因列于图 1。基线临床特征如表 3 所示。年龄、体重、BMI、性别、诊室血压、24 小时动态血压、心率、eGFR 和左心室射血分数在 msRDN 组和 Sham 组之间相似。其他主要心血管疾病的主要合并症也列在表 3 中。msRDN 组与 Sham 组在基线时抗高血压药物的使用数量、类别、剂量及药物复合指数均无差异(表 4)。筛查期结束时，msRDN 组与 Sham 组患者服用 2、3、4、5 类抗高血压药物的比例分别为 47.7% vs 46.4%、31.2% vs 30.0%、18.4% vs 21.8%、2.8% vs 1.8% ( $p$  均  $> 0.05$ )。msRDN 组与 Sham 组药物复合指数比较无统计学差异(9.17 (7.11)vs 9.04 (6.11),  $p > 0.05$ )。

在整个试验过程中，msRDN 组和 Sham 组的抗高血压药物依从性保持在非常高的水平(图 3)，基线时为 98.2%和 95.5%，6 个月时分别为 89.9%和 90.9%。高依从性保证了主要临床终点之一——药物复合指数的可靠性。采用 msRDN 方法，热、冷、中性点分别占总标测位点的 48.0%、27.5%和 24.4%；37.7%的热点需要二次消融。从空间上看，在左右肾动脉主干，标测位点为 8.2(3.0)和 8.0(2.7)，热/消融位点为 3.7(1.4)和 4.0(1.6)，冷点为 2.4(2.6)和 2.0(2.2)，中性点为 2.0(2.1)和 2.0(2.1)，在左、右肾动脉主干分别有 39.4%和 36.1%的热点需要二次消融(图 4)。图 4 也显示了左右肾动脉主干中标测位点中热点、冷点和中性点的百分比。msRDN 手术时间平均为 76.4(17.9)分钟(标测 9.9(5.7)分钟，消融 16.6(4.0)分钟，确认/刺激:4.3(2.0)分钟，第二次消融:5.7(4.2)分钟，第二次确认/刺激:1.5(1.3)分钟，总等待时间 38.4(8.5)分钟)。msRDN 和假手术的造影剂用量分别为 102.3 (38.3)mL 和 56.6 (22.1)mL。

6 个月时，msRDN 组和 Sham 组的 OSBP 控制率相当(95.4% vs 92.8%,  $p = 0.429$ )，达到非劣效界值- 10% (2.69%;95% CI 为-4.11%, 9.83%,  $p < 0.001$ )。msRDN 组的药物复合指数的变化具有统计学意义(4.37 (6.65)vs 7.61 (10.31),  $p = 0.010$ )，优于 Sham 组(- 3.25;95% CI 为-5.56, -0.94, $p = 0.003$ )，表明 msRDN 组患者控制 OSBP  $< 140$  mmHg 所需药物显著减少(图 5)。

	消融组 (n=109)	假手术组 (n=110)
年龄 (years)	44.52 (10.96)	46.84 (9.49)
性别	93 (85.32%)	97 (88.18%)
体重(kg)	85.01 (14.70)	82.58 (12.86)
身高 (cm)	170.57 (6.78)	169.72 (6.54)
身体质量指数, kg/m <sup>2</sup>	29.14(4.13)	28.57(3.40)
种族/汉族	105 (96.33%)	108 (98.18%)
少数种族	4 (3.67%)	2 (1.82%)
诊室收缩压 (mmHg)	158.49 (6.79)	160.35 (7.78)
诊室舒张压 (mmHg)	99.57 (9.77)	101.62 (10.30)
心率 (bpm)	80.29 (13.25)	78.74 (11.25)
平均24小时收缩压(mmHg)	146.79 (13.94)	149.75 (12.76)
平均24小时舒张压(mmHg)	92.56 (10.93)	95.54 (9.13)
平均24小时收缩压-白天(mmHg)	149.16 (14.23)	151.66 (13.07)
平均24小时舒张压-白天(mmHg)	94.26 (10.87)	97.27 (9.38)
平均24小时收缩压-夜晚(mmHg)	141.64 (16.74)	143.95 (15.79)
平均24小时舒张压-夜晚(mmHg)	87.94 (12.82)	90.52 (10.48)
肾小球滤过率 (%，MDRD 公式)	98.20 (22.07)	98.83 (27.45)
左心室射血分数(%)	65.12 (5.05)	65.20 (4.43)
高血脂	40 (36.69%)	47 (42.73%)
冠状动脉疾病和冠状动脉综合征	6 (5.51%)	8 (7.27%)
心房颤动	1 (0.92%)	0 (0.00%)
心脏衰竭	1 (0.92%)	0 (0.00%)
中风	11 (10.10%)	16 (14.55%)
糖尿病(2型)和糖代谢异常	20 (18.34%)	34 (30.91%)
阻塞性睡眠呼吸暂停	7 (6.43%)	4 (3.64%)
外周动脉疾病	2 (1.83%)	4 (3.64%)

MDRD, 肾病患者饮食调整;LVEF, 左心室射血分数。

表 3: 基线特征。

抗高血压药物 药物种类	基线		术后1月		术后3月		术后6月	
	消融组 (n=109)	假手术组 (n=110)	消融组 (n=109)	假手术组 (n=109)	消融组 (n=108)	假手术组 (n=108)	消融组 (n=108)	假手术组 (n=108)
药物指数	9.17(7.11)	9.04(6.11)	9.33(7.19)	9.74(6.30)	9.78(7.30)	10.34(6.59)	13.16(8.35)	16.03(9.74)
服药种类数量								
1	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)
2	52 (47.7%)	51 (46.4%)	53(48.6%)	44(40.4%)	51 (47.2%)	41 (38.0%)	30 (27.8%)	21 (19.4%)
3	34 (31.2%)	33 (30.0%)	33(30.3%)	39(35.8%)	35 (32.4%)	40 (37.0%)	47 (43.5%)	44 (40.7%)
4	20 (18.4%)	24 (21.8%)	20(18.4%)	24(22.0%)	19 (17.6%)	24 (22.2%)	24 (22.2%)	34 (31.5%)
5	3 (2.8%)	2 (1.8%)	3 (2.8%)	2 (1.8%)	3 (2.8%)	2 (1.9%)	6 (5.6%)	8 (7.4%)
平均值	2.76 (0.85)	2.79 (0.85)	2.75 (0.85)	2.85 (0.83)	2.76 (0.84)	2.86 (0.84)	3.04 (0.87)	3.25 (0.89)
药物种类								
血管紧张素II受体拮抗剂 (ARB)	101 (92.7%)	100 (90.9%)	101 (92.7%)	102 (93.6%)	100 (92.6%)	101 (93.5%)	102(94.4%)	105 (97.2%)
钙离子拮抗剂 (CCB)	96 (88.1%)	101 (91.8%)	96 (88.1%)	104 (95.4%)	96 (88.9%)	103 (95.4%)	100(92.6%)	104 (96.3%)
β受体阻滞剂	69 (63.3%)	63 (57.3%)	69 (63.3%)	62 (56.9%)	67 (62.0%)	62 (57.4%)	75(69.4%)	76 (70.4%)
利尿剂	31 (28.4%)	35 (31.8%)	30 (27.5%)	34 (31.2%)	31 (28.7%)	34 (31.5%)	43 (39.8%)	47 (43.5%)
α受体阻滞剂	4 (3.7%)	8 (7.3%)	4 (3.7%)	9 (8.3%)	4 (3.7%)	9 (8.3%)	8(7.4%)	17 (15.7%)

表4: 高血压药物服用情况  
注: 数值形式为平均值 SD 或 n (%)

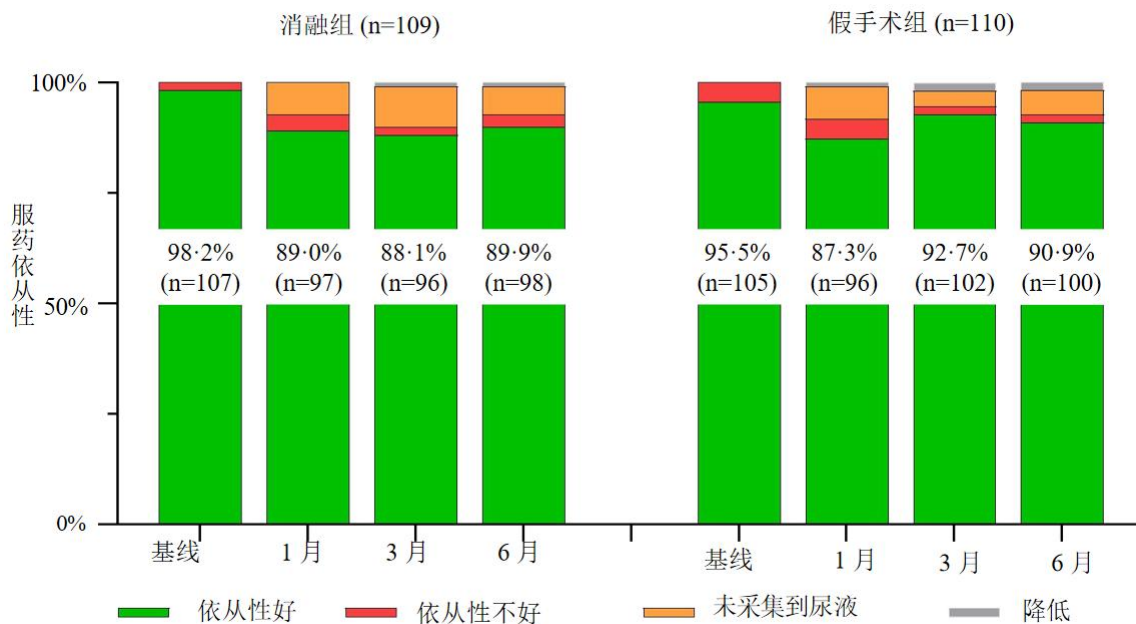


图 3:抗高血压药物依从性。在整个试验过程中, msRDN(肾神经标测/选择性消融)和假手术组的抗高血压药物依从性一直很高。根据试验设计, 医生必须调整患者的药物, 以控制其诊室收缩压到目标水平<140 mmHg, 该设计是考虑患者意愿、避免违反伦理和避免假手术组过量用药干扰手术作用的首选解决方案。因此, 抗高血压药物的高依从性得以维持。

6个月时, msRDN组和 Sham组的诊室BP和24小时动态BP均较基线显著降低(图6);例如, msRDN组OSBP和24小时收缩压BP分别降低25.2 (8.6)mmHg和10.8 (14.1)mmHg, Sham组分别降低27.3

(10.0)mmHg和10 (14.0)mmHg。结果表明, msRDN辅助降压药物、治疗血压未被控制的高血压患者中, 取得了与强化药物治疗相当的血压降低疗效。

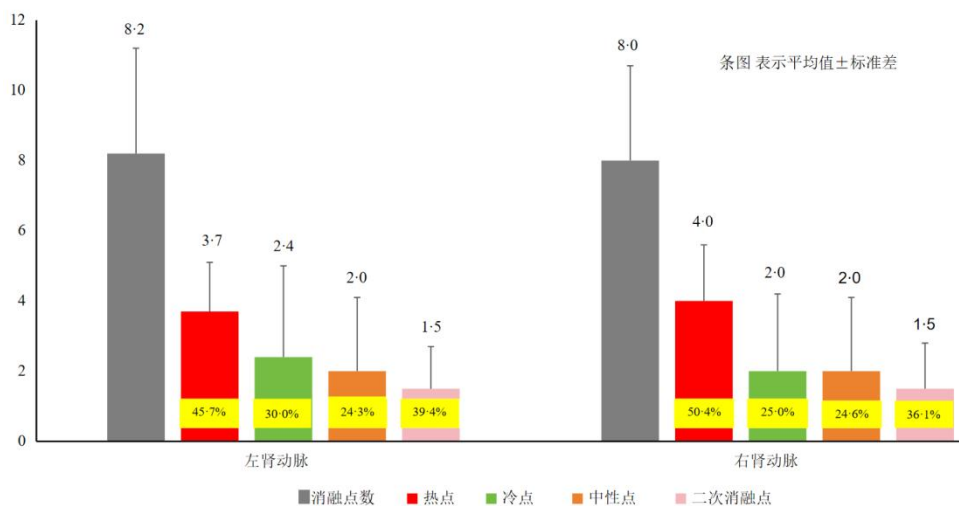


图 4:肾神经标测/选择性消融数据。采用肾标测/选择性RDN手术。在左、右肾动脉主干标测位点分别为8.2和8.0, 热点/消融位点分别为3.7和4.0, 冷点分别为2.4和2.0, 中性点分别为2.0和2.0; 二次消融在左、右肾动脉主干分别为39.4%和36.1%, 热点、冷点和中性点分别占总标测位点的48.0%、27.5%和24.4%。37.7%的热点需要第二次消融。

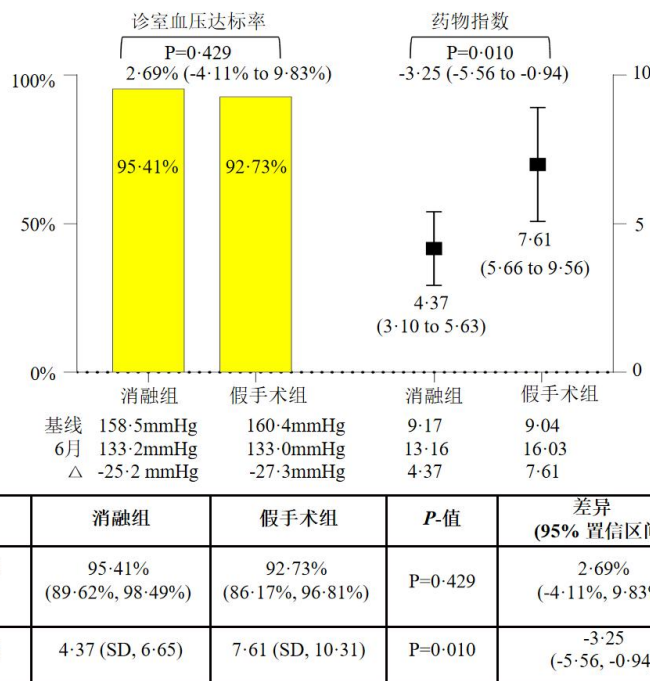


图 5:主要复合终点。msRDN 术后 6 个月, msRDN 组与 Sham 组诊室收缩压控制率(OSBP)比较, 95% vs 93%,  $p = 0.429$ , 达到非劣效性假设检验,  $p < 0.001$ 。msRDN 组药物负荷、药物指数变化明显低于 Sham 组:4.37 vs 7.61,  $p < 0.01$ , 达到优效检验,  $p = 0.003$ 。因此, 与假手术组相比, msRDN 显著降低了患者的药物负荷, 并将诊室收缩压控制在目标水平: $<140$  mmHg。

基于 PPS 分析, msRDN 手术导致 42.6% 的患者在 6 个月时 OSBP 控制在目标水平 $<140$  mmHg, 其药物不变或减少, 而 Sham 组只有 27.8% 的患者;差异具有统计学意义( $p = 0.023$ )(图 7)。

安全终点见表 5。msRDN 组和 Sham 组的安全性相似。全因死亡率和严重肾功能不全均为零。msRDN 组 1 例肾狭窄;然而, 在该患者入组时, 肾动脉狭窄已经存在。msRDN 组不良事件发生率、严重不良事件发生率、严重心脑血管事件发生率与 Sham 组相似。这些事件均与肾神经标测/选择性肾消融手术无关。数据证明了该疗法的安全性。

### 讨论

在这项严格的试验中, 我们已经证明了 msRDN 治疗血压控制不佳的高血压患者的安全性和有效性。该试验有三个主要发现:

首先, 与 Sham 组相比, msRDN 组患者将 OSBP 控制在目标水平 $<140$  mmHg 所需的降压药物明显减少。其次, msRDN 对药物负荷和 OSBP 的影响仅通过对左、右肾动脉主干分别进行 3.7 次和 4.0 次消融即可实现。第三, msRDN 组和 Sham 组之间的 BP 降低的比较表明, 试验中入组的患者是不受控制的高血压, 因为 Sham 组患者实际上进行了强化药物治疗后, 其诊室收缩压控制在 $<140$  mmHg。

这项新颖试验与以往的 RDN 治疗高血压的试验有以下几个特点:首先, 采用复合主要疗效终点来评估 msRDN 治疗不仅对血压的影响, 而且对降压药物负荷的影响。这是第一个具有预先设定复合主要终点的临床注册试验, 证明 msRDN 治疗可以减轻未控制高血压患者的药物负荷。其次, 本试验要求医生在试验期间滴定调整患者的降压药, 以控制患者的 OSBP 低于 140 mmHg。



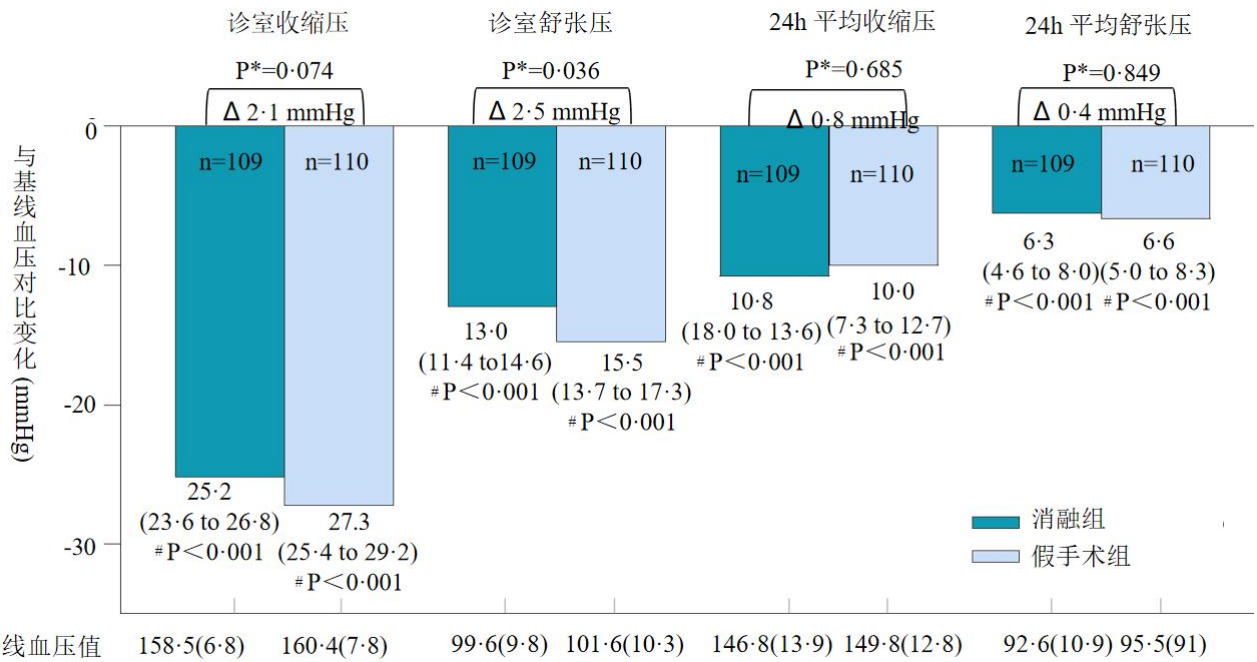


图 6: 诊室、动态收缩压和舒张压的变化。msRDN(肾神经测测/选择性消融)组和假手术组的诊室收缩压、舒张压、24 小时收缩压和舒张压的降低无统计学差异。结果证明, msRDN 在显著减少降压药物治疗的情况下, 在血压未被控制的高血压患者中, 取得了与强化药物治疗相当的降压效果。收缩压(SBP);舒张压 (DBP);血压 (BP)。\*, msRDN 与 Sham 组间的 p 值。#, 组内基线的 p 值。

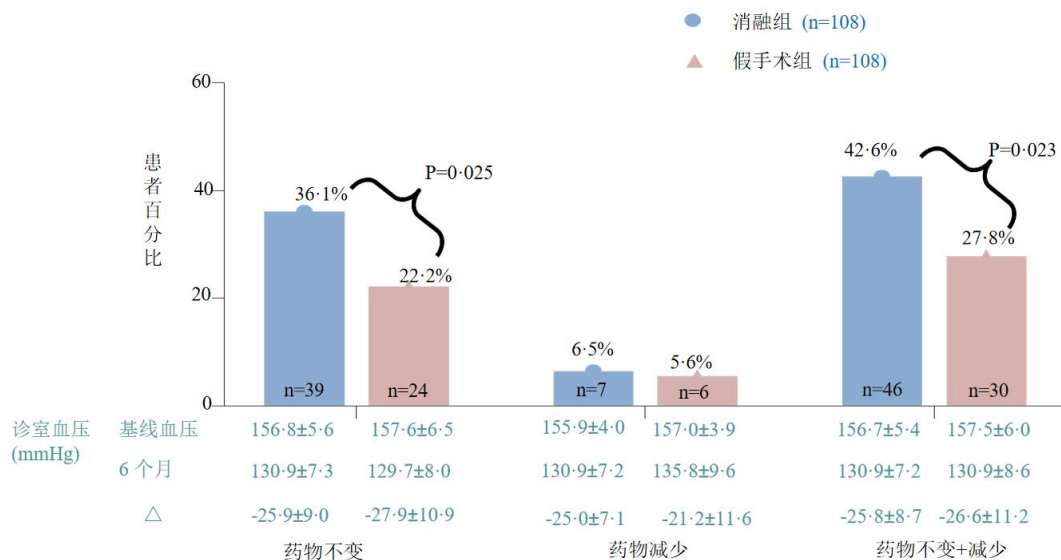


图 7: 经过一次 msRDN 治疗, 患者可达到诊室收缩压控制<140mmHg 的百分比。42.6% 的患者 (n = 46) 在 msRDN 组中, 由于一次 msRDN 治疗, 其诊室收缩压(OSBP)在 6 个月时被控制在目标水平<140 mmHg, 因为这些患者在试验期间没有改变他们的药物治疗方案或减少他们的药物服用。Sham 组只有 27.8% 的患者诊室收缩压< 140mmHg(n = 30), 这些患者试验期间降压药物未变或减少; 差异有统计学意义(p = 0.023)。

	消融组 (n=111)	假手术组 (n=109)	P 值
介入治疗的成功率	99·10% (n=110)	NA	NA
临床治疗成功率	100·00% (n=111)	100·00% (n=109)	NA
全因死亡率	0·00%	0·00%	NA
严重肾功能不全	0·00%	0·00%	NA
肾动脉狭窄的发生率	1·00% (n=1)	0·00%	0·495
不良事件发生率	67·57% (n=75)	62·39%(n=68)	0·480
严重不良事件发生率	9·91% (n=11)	7·34%(n=8)	0·633
严重心脑血管事件发生率	0·90% (n=1)	3·67%(n=4)	0·210

表5 术后6个月内的安全终点(基于安全集分析)

三是严格规定降压药的类别、剂量、生产厂家和滴定顺序，并通过参与医院的研究药房提供。第四，抗高血压药物的基线用法反映了临床真实世界的情况和患者用药史，因为药物治疗方案不是由抗高血压药物的数量和种类机械地预先定义的;相反，每个患者的用药方案是由患者的用药史决定的，他们的药物被预先定义的试验药物所取代。第五，LC-MS/MS 尿液测定不仅用于在 6 个月的试验结束时确认药物依从性，还用于在整个试验过程中监测和管理降压药物依从性。第六，由于这五个特点，在整个 6 个月的试验期间，降压药的依从性始终保持在非常高的水平，接近或高于 90%，OSBP 控制率非常高。最后，本试验运用了 msRDN 技术，进行了靶向性的消融肾交感神经，在术中可实时为术者提供消融效果的反馈，避免无效消融。

韦伯等人已经发表文章，认为降低高血压患者的药物负荷是 RDN 试验的一个重要终点。<sup>44</sup>这个终点不仅受到患者和医生的重视，而且如果没有标测，会干扰 RDN 在高血压治疗中的临床作用。尽管在降压药物试验中已经提出了药物负荷的概念，Kandzari 等人最近强调了药物负荷作为 RDN 等器械治疗高血压<sup>45</sup>的临床终点的重要性。<sup>46</sup>此外，在临床真实世界中，将血压降低作为唯一主要临床终点的设计面临着一个重要的挑战:即使 RDN 术后血压仍 $\geq 150$  mmHg，也要说服患者在 6 个月的随访期间，不要改变他们的抗高血压方案，这一要求对于假手术组的患者来说尤为不符合伦理和艰难。如果假手术组患者服用任何抗高血压药物来控制其高血压，则 RDN 组与假手术组之间的 OSBP 差异就会受到干扰，因为 RDN 的降压功效一般来说约为 10 mmHg。<sup>46,47</sup>

最近 Mahfoud 等人<sup>48</sup>和 Azizi 等人<sup>49</sup>报道了 RDN 对药物负荷的减少作用。研究人员证明，在 RDN 治疗后，降压药物种类显著减少。<sup>15,17,48</sup>然而，采用降低降压药物负荷作为主要终点是独一无二的，本试验是采用复合终点的一项 RDN 随机对照试验(RCT)，其结果属于最高证据级别。这也是一个具有重大临床价值的结果，因为 RDN 术后是否减少药物负荷是临床实践中的一个关键问题，在术前患者和医生都必须问 RDN 是否用于治疗高血压后，患者是否可降低其抗高血压药物负荷量。使用这个终点还有一个额外的好处，排除了药物对 RDN 手术降压作用的干扰。在未被控制和难治性高血压治疗的临床试验中，根据干预类型的不同，在器械组或药物安慰剂组中，药物不依从性很常见。<sup>15,17,48</sup>此类药物不依从性是临床试验中特有的现象，与临床实践不同，因为在严格控制的试验过程中还是服用了额外的药物。在试验过程中，患者回家自测的家庭血压可能是导致这种药物不依从性的主要原因;在假手术组或药物试验的安慰剂组中，患者自测所记录的血压可能会使患者失望和担忧，从而引起患者自发而未经授权的降压药服用。如果血压降低是唯一的临床终点，未经授权的抗高血压药物服用将通过降低假手术组的血压来干扰试验。根据本试验设计的两组抗高血压药物施用的优化方案和统一标准，避免了这种形式的误差。试验的主要终点，由于预先规定了必须滴定调整药物将诊室收缩压控制 $< 140$ mmHg，因此排除了药物对手术作用的干扰。同时，OSBP 控制率作为共同的主要终点，医生必须滴定患者的降压药物，以控制其 OSBP  $< 140$  mmHg。因此，降压药物负荷和 OSBP 控制率必须同时达到，试验才会取得积极的结果。

尤其重要的是，我们的抗高血压药物滴定调整方案消除了<sup>48</sup>在试验过程中患者血压高于 150mmHg 仍不能调整药物由此带来的伦理困境。

在以往的 RDN 试验中, 尽管患者血压高于 150 mmHg, 但仍维持降压药物方案; 因此, 医生或患者不得不被迫接受不受控制的高血压可能带来的心血管风险。通过允许主动药物滴定以及试验的复合主要临床终点: 患者达到目标血压水平的控制率和 msRDN 组与 Sham 组之间药物指数的变化, 解决了伦理问题。因此, 具有复合双终点的药物滴定调整方案是解决替代设计固有的潜在伦理问题的首选方案。

目前的 RDN 设备不能标测肾神经, 也不能提供术中反馈或有效 RDN 的验证; 这一未满足的临床需求仍然是该领域的基本挑战。<sup>30</sup> SMART 试验是首个严格的 RCT 研究, 旨在检查 msRDN 对未控制高血压患者药物负荷和血压影响。该试验清楚地表明, 与之前使用未标测 RDN 的试验相比, 在药物负荷和血压方面, 只需要在肾动脉主干消融较少点位就能具有临床获益。Azizi 等人已经证实, 超声能量消融肾动脉主干可以显著降低血压和药物负荷。

<sup>14,15,18</sup> 本研究显示, 应用 msRDN 后, 4 次选择性射频消融肾动脉主干可以降低血压和药物负荷。较少的消融部位有助于避免非选择性消融 RDN 的可能风险, 例如不需要治疗分支血管<sup>31</sup>, 与其他 RDN 研究相比, msRDN 手术使用了较少的造影剂。<sup>16,17</sup> 由于当前试验设计的局限性, msRDN 治疗患者的应答率, 需进行进一步的验证。因为试验需要调整抗高血压药物以将 OSBP 降至 140 mmHg 以下; 因此, 不能评估所有接受 msRDN 手术治疗的患者对血压变化的单纯影响, 有必要进一步研究 msRDN 对未接受抗高血压药物治疗即 OFF-Med 的患者血压的净效应。然而, 我们的数据显示, 42.6% 的患者在 msRDN 治疗后的整个 6 个月期间降压药不变或减少, OSBP 降低了 25.8 (8.7) mmHg, 控制在目标水平。在目前的试验中, 分别代表交感神经、副交感神经和传入神经的“热、冷、中性点”概念已被用于指导消融。肾动脉周围有密集的神支配: 交感神经、副交感神经和传入神经。交感神经分布于肾脏也分布于肾动脉。<sup>48</sup> 肾交感神经是主要的消融靶点。在本试验中, 选择交感或热点进行选择性消融, 可显著减轻药物负荷, 使 OSBP 控制率

达到 95.41%, 每侧肾动脉主干均进行几个点的消融。新近的证据证明了肾副交感神经的存在, 它可能支配肾动脉和肾盂。<sup>49</sup> 目前还没有直接证据证明这些副交感神经是刺激产生“冷点”的原因; 然而, 临床前实验数据确实显示消融“冷点”会导致血压升高。<sup>50</sup> 传入神经具有多样性, 这些神经主要是非髓鞘神经或轻度髓鞘神经, 由伤害感受器、化学感受器和肾反射组成。<sup>51,54</sup>

一个关键的问题是, 通过肾动脉电刺激降低血压的传入是否具有慢性和持续的降血压作用。这种情况已在犬模型中得到证实, 切除这些神经可以持续升高血压。<sup>55</sup> 在人体的任何部位是否有传入神经具有这样的功能: 用电刺激可降低血压, 消融这些部位可使血压升高? 一个经典的例证是动脉压力感受器反射的传入: 刺激传入神经引起降血压作用, 而消融这些传入神经可导致血压升高。类似的反射机制是否存在于肾脏中仍有争议。已经证明, 肾压力反射控制肾素释放; 然而, 这种机制是通过肾小球旁细胞的血压改变来刺激相应的感受器。<sup>55</sup> 这种反射是否具有神经反射回路, 目前还没有得到证实。代表肾动脉附近“冷点”的神经的性质仍有待确定。电刺激引起的血压下降可能是由于触发迷走神经传入导致外周扩张。本试验为证明 msRDN 的临床获益提供了坚实的 RCT 证据, 例将 OSBP 控制在 95.4% 的水平和减少抗高血压药物负荷, 通过避免无效消融而显著减少消融点数, 术中可确认成功消融。

该试验达到了其安全性终点: msRDN 治疗 6 个月后的全因死亡率和严重肾功能障碍为 0。msRDN 组肾动脉病变 1 例; 然而, 这个狭窄在患者入组试验时已经存在。msRDN 组和 Sham 组不良事件发生率、严重不良事件发生率和严重心脑血管事件发生率比较, 差异无统计学意义。该试验是一项关键研究, 中国监管机构(国家药品监督管理局)要求将所有医疗状况报告为不良事件或严重不良事件, 如头痛、咳嗽、发烧等; 然而, 这些事件与 msRDN 治疗无关。标测/消融系统和导管的设计满足了操作者的需求, 以介入治疗的成功率和临床治疗的成功率为标志, 以导管能否达到标测和消融为衡量标准

在肾动脉的位置以及是否使用该系统完成了治疗程序。

该研究有几处局限性。1. 诊室收缩压 BP<140 mmHg 被设计为主要治疗目标之一，因为这是一项在中国进行的关键性研究，它必须符合中国高血压指南<sup>86,87</sup>，该指南将 OSBP <140 mmHg 作为血压控制的目标。然而，我们承认这是本研究的一个主要局限性，因为目标血压与 ESH（欧洲），ACC/ AHA（美国）指南推荐的不一样。2. 在我们的用药方案中，降压药的血压降低效果是不同的，药物指数不能反映这些差异。特别是，研究中使用的药物指数计算方法无法捕捉到降压药剂量与降低血压效果之间的非线性关系。然而，msRDN 组和 Sham 组使用了相同的方法来计算药物指数，因此这会减少这一指数的偏差。3. 采用 MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) 方程计算 eGFR，其准确性不如基于慢性肾脏疾病流行病学协作(CKD-EPIP)的指数。然而，MDRD 是中国监管机构(国家药品监督管理局)认可的标准之一。4. 对于一些降压药，尿液中检测在 24 小时之内也可能存在偏差。5. 与其他研究相比，参加本研究的患者相对年轻，心率高;此外，仅有 29 名女性患者入组;因此，该器械是否能降低老年和女性患者的血压可能存在不确定性。

总之，在本项关键性试验中，我们已经证明了肾神经消融、选择性消融(msRDN)治疗经标准化药物治疗之后血压仍不达标的高血压患者安全性和有效性。试验的复合终点为患者 OSBP 控制达标率 (<140 mmHg) 和药物复合指数的变化。该设计避免了抗高血压药物变化对血压终点的干扰作用，并能够评价 msRDN 手术作为降压疗法在减少药物负荷的基础上使患者诊室收缩压控制达标。应用 msRDN 手术仅需要在左、右肾动脉主干分别靶向消融 3.7(1.4)次和 4.0(1.6)次，即可达到减少高血压患者药物负荷，控制 OSBP 达标的目的。在整个试验期间，药物依从性始终接近 90%。基于这些令人鼓舞的结果，有必要进一步研究 msRDN 对未接受抗高血压药物治疗的患者血压的净效应。

#### 贡献者

JW, YH, MC, YY, CL, ZL, NS and ME participated in the design of the study. YY, CL, JG, JH, HJ, ZL, WM, XQ, DY, YD, SC, JZ, DW, CD, WW, JL, YW, HL, ZP, KC, CL, XL, WC, MC and YH participated in data collection. All authors were involved in interpretation of the data. CY and XY were the biostatisticians responsible for the statistical analyses. JW, YH, JJZ, PAS and ME participated in writing of the report. JW, YW and JJZ participated in generating figures and tables. All authors agreed on the content of the manuscript, reviewed drafts and approved the final version. YH, CY and XY had accessed and verified the underlying data.

All authors were responsible for the final decision to submit for publication. JW, YY, CL, ZL and JH contributed equally to the manuscript. YH, MC, NS, ME and JW are joint correspondences.

#### 数据共享声明

本研究的数据归资助者所有，其他研究人员不得用于再现结果或重复该过程。

#### 利益声明

Yin Y, Chen M, Yan X, Sobotka P and Esler M were consultants and received consultant honoraria from SyMap Medical (Suzhou), LTD. Sun N, Lu C, Ma W, Hu J and Huo Y received speaker honoraria from SyMap Medical (Suzhou), LTD. Huo Y, Ma W, Yin Y, Sun N, Hu J, Wang D, Li H, Pan Z, Li C, Liang X, Wang Y, Zhang JJ, Esler M and Wang J received travel grant from SyMap Medical (Suzhou), LTD for attending Euro PCR(2023) and TCT (2023). Chen S received grants from The National Scientific Foundation of China and speaker honoraria from Microport, Pulnovo, Boston International Scientific, Medtronic, Sanofi, and BioMed. Zhang JJ is an employee of SyMap Medical (Suzhou), LTD, receives salary and has stock options from SyMap Medical (Suzhou), LTD. Wang Y received consultant honoraria from SyMap Medical (Suzhou), LTD. Wang J is a co-founder of SyMap Medical (Suzhou), LTD, has equity of the company and receives consultant honoraria from SyMap Medical (Suzhou), LTD. Lu Z, Ge J, Jiang H, Yao C, Qi X, Dang Y, Zhu J, Ding C, Wang W, Liu J, Cui K and Chen W received grant and study materials from SyMap Medical (Suzhou), LTD.

。

#### 致谢

作者感谢 Joanne W.Wang 编辑了这篇论文。该试验的部分结果已在 EuroPCR 2023 和 TCT 2023 上口头报告。本研究得到中国苏州 SyMap Medical(Suzhou)LTD 的支持。

#### 附录 a 补充数据

与本文相关的补充数据可在 <https://doi.org/10.1016/j.eclinn.2024.102626> 上找到。

#### 参考文献

- 1 Mauer N, Geldsetzer P, Manne-Goehler J, et al. Longitudinal evidence on treatment discontinuation, adherence, and loss of hypertension control in four middle-income countries. *Sci Transl Med*.2022;14(652):eabi9522.
- 2 Tsao CW, Aday AW, Almarazooq ZI, et al. Heart disease and stroke statistics -2023 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2023;147(8):e93–e621.
- 3 Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of the European society of cardiology and the European society of hypertension. *J Hypertens*.2018;36(10):1953–2041.
- 4 Muntner P, Davis BR, Cushman WC, et al. Treatment-resistant hypertension, and the incidence of cardiovascular disease and end stage renal disease: results from the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). *Hypertension*. 2014;64(5):1012–1021.
- 5 de la Sierra A, Segura J, Banegas JR, et al. Clinical features of 8295 patients with resistant hypertension classified on the basis of ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertension*. 2011;57(5):898–902.
- 6 Chow CK, Teo KK, Rangarajan S, et al. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries. *J Am Med Assoc*. 2013;310(9):959–968



- 7 Persell SD. Prevalence of resistant hypertension in the United States, 2003–2008. *Hypertension*. 2011;57(6):1076–1080.
- 8 Calhoun DA, Jones D, Textor S, et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment: a scientific statement from the American heart association professional education committee of the council for high blood pressure research. *Circulation*. 2008;117(25):e510–e526.
- 9 Mahfoud F, Bohm M, Schmieder R, et al. Effect of renal denervation on kidney function and long-term outcomes: 3-year follow-up from the global SYMPLICITY registry. *Eur Heart J*. 2019;40(42):3474–3482.
- 10 Esler MD, Krum H, Sobotka PA, et al. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (the SYMPLICITY HTN-2 Trial): a randomized controlled trial. *Lancet*. 2010;376(9756):1903–1909.
- 11 Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW, et al. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *N Engl J Med*. 2014;370(15):1393–1401.
- 12 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.
- 13 Bhatt DL, Vaduganathan M, Kandzari DE, et al. Long-term outcomes after catheter-based renal artery denervation for resistant hypertension: final follow-up of the randomized SYMPLICITY HTN-3 Trial. *Lancet*. 2022;400(10361):1405–1416.
- 14 Azizi M, Sanghvi K, Saxena M, et al. Ultrasound renal denervation for hypertension resistant to a triple medication pill (RADIANCE-HTN TRIO): a randomized, multicentre, single-blind, sham-controlled trial. *Lancet*. 2021;397(10293):2476–2486.
- 15 Azizi M, Mahfoud F, Weber MA, et al. RADIANCE-HTN Investigators: effects of renal denervation vs sham in resistant hypertension after medication escalation: prespecified analysis at 6 months of the RADIANCE-HTN TRIO randomized clinical trial. *JAMA Cardiol*. 2022;7(12):1244–1252.
- 16 Bohm M, Kario K, Kandzari DE, et al. Efficacy of catheter-based renal denervation in the absence of antihypertensive medications (SPYRAL HTN-OFF MED Pivotal): a multicentre, randomized, sham-controlled trial. *Lancet*. 2020;395(10234):1444–1451.
- 17 Kandzari DE, Townsend RR, Kario K, et al. Safety and efficacy of renal denervation in patients taking antihypertensive medications. *J Am Coll Cardiol*. 2023;82(19):1809–1823.
- 18 Azizi M, Saxena M, Wang Y, et al. Endovascular ultrasound renal denervation to treat hypertension: the RADIANCE II randomized clinical trial. *JAMA*. 2023;329(8):651–661.
- 19 van Amsterdam WAC, Blankestijn PJ, Goldschmeding R, et al. The morphological substrate for renal denervation: nerve distribution patterns and parasympathetic nerves. A post-mortem histological study. *Ann Anat*. 2016;204:71–79.
- 20 Mompeo B, Maranillo E, Garcia-Touchard A, et al. The gross anatomy of the renal sympathetic nerves revisited. *Clin Anat*. 2016;29(5):660–664.
- 21 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.
- 22 Tan K, Lai Y, Chen W, et al. Selective renal denervation guided by renal nerve stimulation: mapping renal nerves for unmet clinical needs. *J Hum Hypertens*. 2019;33(10):716–724.
- 23 Liu H, Chen W, Lai Y, et al. Selective renal denervation guided by renal nerve stimulation in canine: a method for identification of optimal ablation target. *Hypertension*. 2019;74(3):536–545.
- 24 Lu J, Wang Z, Zhou T, et al. Selective proximal renal denervation guided by autonomic responses evoked via high-frequency stimulation in a preclinical canine model. *Circ Cardiovasc Interv*. 2015;8(6):e001847.
- 25 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(2):450–456.
- 26 Chinushi M, Suzuki K, Saitoh O, et al. Electrical stimulation-based evaluation for functional modification of renal autonomic nerve activities induced by catheter ablation. *Heart Rhythm*. 2016;13(8):1707–1715.
- 27 Tsioufis C, Dimitriadis K, Tsioufis P, et al. ConfidenHT™ System for diagnostic mapping of renal nerves. *Curr Hypertens Rep*. 2018;20(6):49.
- 28 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(2):669–671.
- 29 Sakakura K, Ladich E, Cheng Q, et al. Anatomic assessment of sympathetic peri-arterial renal nerves in man. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(7):635–643.
- 30 Kiuchi MG, Esler MD, Fink GD, et al. Renal denervation update from the international sympathetic nervous system summit: JACC State-of-the-Art review. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(23):3006–3017.
- 31 Wang J, Sun N, Ge J, et al. 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*. 2023;16:358–370.
- 32 Wang Y, Wang JW, Wang Y, et al. Monitoring antihypertensive medication adherence by liquid chromatography-tandem mass spectrometry: method establishment and clinical application. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2021;78:581–596.
- 33 Wang J. Mapping sympathetic nerve distribution for renal ablation and catheters for same, 8702619. US Patent; 2014.
- 34 Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 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: a report of the American college of cardiology/American heart association task force on clinical practice guidelines. *Hypertension*. 2018;71:e13–e115.
- 35 Kandzari DE, Bhatt DL, Sobotka PA, et al. Catheter-based renal denervation for resistant hypertension: rationale and design of the SYMPLICITY HTN-3 trial. *Clin Cardiol*. 2012;35:528–535.
- 36 James PA, Oparil S, Carter BL, 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 (JNC8). *J Am Coll Cardiol*. 2014;311:507–520.
- 37 Jamerson KA, Bakris GL, Wun CC, et al. Rationale and design of the avoiding cardiovascular events through combination therapy in patients living with systolic hypertension (ACCOMPLISH) Trial. *Am J Hypertension*. 2004;17:793–801.
- 38 Hatala R, Pella D, Hatalová K, et al. Optimization of blood pressure treatment with fixed-combination perindopril/amlodipine in patients with arterial hypertension. *Clin Drug Invest*. 2012;32:603–612.
- 39 Ma L, Wang W, Zhao Y, et al. Combination of amlodipine plus angiotensin receptor blocker or diuretics in high-risk hypertensive patients. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2012;12:137–142.
- 40 Ma W, Zhang Y. On behalf of HOT-China working group. Low rate of resistant hypertension in Chinese patients with hypertension: an analysis of the HOT-China study. *J Hypertens*. 2013;31:2386–2390.
- 41 Kandzari DE, Hickey GL, Pocock SJ, et al. Prioritised endpoints for device-based hypertension trials: the win ratio methodology. *Euro-intervention*. 2021;16:e1496–e1502.
- 42 Guo Z, Yan X, Yao C. Simulation evaluation of constructing a categorical composite endpoint from two ordered categorical variables. *Chin J Health Stat*. 2014;31:245–250.
- 43 Guo Z, Yao C, Yan X. Overview of constructing methods for the composite endpoint evaluation index in clinical trials. *Chin J New Drugs*. 2013;22:2789–2830.
- 44 Weber MA, Kirtane A, Mauri L, et al. Renal denervation for the treatment of hypertension: making a new start, getting it right. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2015;86:855–863.
- 45 Wan SH, Hart M, Majjar I. A novel measurement index for antihypertensive medication burden and its use. *Hypertension*. 2009;54:e135–e136.
- 46 Mahfoud F, Mancia G, Schmieder RE, et al. Outcomes following radiofrequency renal denervation according to antihypertensive medications: subgroup analysis of the Global SYMPLICITY Registry DEFINE. *Hypertension*. 2023;80(8):1759–1770.
- 47 Freeman MW, Halvorsen YD, Marshall W, et al. Phase 2 trial of baxdrostat for treatment-resistant hypertension. *N Engl J Med*. 2023;388:395–405.
- 48 DiBona G, Esler M. Translational medicine: the antihypertensive effect of renal denervation. *Am J Physiol Reg Integr Comp Physiol*. 2010;298:R245–R253.
- 49 Cheng X, Zhang Y, Chen R, et al. Anatomical evidence for parasympathetic innervation of the renal vasculature and pelvis. *J Am Soc Nephrol*. 2022;33:2194–2210.
- 50 Liu H, Li Y, Zhou H, et al. Renal nerve stimulation identifies renal innervation and optimizes the strategy for renal denervation in canine. *J Transl Med*. 2023;21:100.
- 51 Simon OR, Schramm LP. The spinal course and medullary termination of myelinated renal afferents in the rat. *Brain Res*. 1984;290:239–247.
- 52 Xu B, Zheng H, Liu X, Patel KP. Activation of afferent renal nerves modulates RVLM-projecting PVN neurons. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2015;308:H1103–H1111.
- 53 Ciriello J. Afferent renal inputs to paraventricular nucleus vasopressin and oxytocin neurosecretory neurons. *Am J Physiol*. 1998;275:R1745–R1754.
- 54 Kopp UC, Cicha MZ, Smith LA. Impaired interaction between efferent and afferent renal nerve activity in SHR involves increased activation of alpha2-adrenoceptors. *Hypertension*. 2011;57:640–647.
- 55 Watanabe H, Belyea BC, Paxton RL, et al. Renin cell baroreceptor: a nuclear mechanotransducer central to homeostasis. *Circ Res*. 2021;129:262–276.
- 56 2018 Chinese guidelines for prevention and treatment of hypertension, by Joint Committee for Guideline Revision. *J Geriatr Cardiol*. 2019;16(3):182–241.
- 57 Liu J. Highlights of the 2018 Chinese hypertension guidelines. *Clinical Hypertension*. 2020;26:8–14.