

心血管疾病

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.001620

高强度聚焦超声治疗难治性高血压的安全性和可行性研究

蒲 铀¹, 周 崑², 金成兵², 陈 星², 容顺康³, 黄 晶³, 朱 辉²

(1. 重庆医科大学生物医学工程学院、省部共建国家重点实验室培育基地-重庆市超声医学工程重点实验室、重庆市生物医学工程学重点实验室, 重庆 400016; 2. 重庆医科大学附属第二医院肿瘤中心, 重庆 400010; 3. 重庆医科大学附属第二医院心血管内科, 重庆 400010)

【摘要】目的:评价高强度聚焦超声(high intensity focused ultrasound, HIFU)治疗难治性高血压(resistant hypertension, RH)的安全性和可行性。**方法:**对 40 例 RH 患者行 HIFU 去肾交感神经术治疗, 治疗后随访患者 6 个月, 评估术中及术后不良反应及并发症情况, 术后血压下降效果、降压药物种类、肾动脉收缩期流速峰值和肾功能情况。**结果:**①40 例患者均完成手术, 治疗中主要不适为治疗区疼痛, 一般在术后 24 h 内缓解。术后不良反应均在 SIR-A~B 级, 无一例 SIR-C~F 级不良反应发生。②术后患者左、右肾动脉收缩期流速峰值较术前无差异($P=0.635$, $P=0.688$)。术后患者随访 1、6 个月血尿素氮、血肌酐、肾小球滤过率较基线无统计学差异($P=0.772$, $P=0.652$, $P=0.366$)。③术后随访 1、3、6 个月较基线诊室收缩压下降 21.5、23.3、22.4 mmHg($P=0.000$), 诊室舒张压下降 11.1、12.9、12 mmHg($P=0.000$); 24 h 动态收缩压下降 13.6、15.2、14.3 mmHg($P=0.000$), 24 h 动态收缩压下降 5.5、6、4.4 mmHg($P=0.000$); 药物种类下降 0.8、0.9、1.0 种($P=0.000$)。**结论:**HIFU 近期治疗 RH 是安全和可行的, 但仍需深入及长期安全性、有效性探索。

【关键词】高强度聚焦超声; 难治性高血压; 安全性; 可行性**【中图分类号】**R544.1**【文献标志码】**A**【收稿日期】**2016-12-16

Safety and feasibility of high intensity focused ultrasound in the treatment of resistant hypertension

Pu You¹, Zhou Kun², Jin Chengbing², Chen Xing², Rong Shunkang³, Huang Jing³, Zhu Hui²

(1. State Key Laboratory of Ultrasound Engineering in Medicine Co-founded by Chongqing and the Ministry of Science and Technology, Chongqing Key Laboratory of Ultrasound in Medicine and Engineering, College of Biomedical Engineering, Chongqing Medical University; 2. Clinical Center for Tumor Therapy, the Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University; 3. Department of Cardiology, the Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University)

【Abstract】Objective: To evaluate the safety and feasibility of high intensity focused ultrasound(HIFU) in the treatment of resistant hypertension. **Methods:** Totally 40 patients with resistant hypertension underwent the treatment of high intensity focused ultrasound were enrolled. Intraoperative and postoperative adverse effects were recorded; the drop of blood pressure, types of drug used, peak systolic velocity of renal artery and renal function were followed up to 6 months post treatment. **Results:** ①All patients completed HIFU treatment successfully. The major discomforts that patients complained during the procedure was pain in the treatment area, which usually disappeared within 24 hours. Base on the SIR classification, most of adverse effects were classified as A to B; no C to F was found. ②Preoperative and postoperative peak systolic velocity of left and right renal artery had no statistic difference($P=0.635$, $P=0.688$). The comparison between baseline and 1, 6 months of blood urea nitrogen, serum creatinine and glomerular filtration rate had no statistic difference($P=0.772$, $P=0.652$, $P=0.366$). ③The systolic blood pressure dropped 21.5, 23.3, 22.4 mmHg($P=0.000$), diastolic blood pressure dropped 11.1, 12.9, 12 mmHg($P=0.000$). 24-hour systolic blood pressure dropped 13.6, 15.2, 14.3 mmHg($P=0.000$), 24-hour diastolic blood pressure dropped

作者介绍: 蒲 铀, Email: 841145831@qq.com,
研究方向: 肿瘤学。

通信作者: 朱 辉, Email: cqhifu@163.com。

基金项目: 国家重点基础研究发展计划(973 计划)资助项目(编号: 2011CB707900)。

优先出版: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20180408.1534.082.html>
(2018-04-08)

5.5, 6, 4.4 mmHg ($P=0.000$); and types of drug dropped 0.8, 0.9, 1.0 ($P=0.000$) in the later 1, 3, 6 months. **Conclusion**: HIFU is safe and feasible in the treatment of resistant hypertension. However, further study about long-term safety and efficacy of HIFU is still needed.

【Key words】high intensity focused ultrasound; resistant hypertension; safety; feasibility

难治性高血压(resistant hypertension, RH)是指高血压患者在接受至少 3 种不同作用机制的降压药物(包括利尿剂)后,血压仍高于目标值或者需要至少 4 种不同降压药物才可以控制其血压。现有治疗手段很难有效治疗,其并发症发生率和死亡率显著增高,成为现代高血压治疗难题^[1]。研究发现,交感神经的过度激活是高血压发病和维持的重要因素。随着微创技术的发展,出现了去肾交感神经(renal denervation, RDN)治疗 RH^[2]。从 2009 年开始, Krum 等使用射频消融系统进行一系列 RDN 的临床研究: Symplicity HTN-1 和 Symplicity HTN-2 取得较好的降压效果^[3-4], 而 2014 年 Symplicity HTN-3 没有达到预期的结果^[5]。射频消融为有创治疗,因插管引起的并发症无法完全避免。高强度聚焦超声(high intensity focused ultrasound, HIFU)近年广泛应用于临床治疗良恶性实体肿瘤^[6],同时也扩展到心血管领域的研究^[7-8]。Wang^[9]、邱航^[10]、陈姝蓓^[11]等开展了一系列 HIFU 去肾交感神经术动物实验,表明 HIFU 能安全有效地去肾交感神经。随后, Rong 等^[12]在临床上进行 HIFU 去肾交感神经治疗 10 例 RH 患者也取得了初步成效。本研究 and Rong 等^[12]进行的同一系列研究,在其基础上增加病例数进一步评估临床上 HIFU 治疗 RH 的安全性和可行性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究为回顾性研究。选择 2013 年 8 月至 2016 年 3 月重庆医科大学附属第二医院自愿接受治疗的 RH 患者 40 例,纳入排除标准见表 1。参与这项研究的患者在入选前要先接受 4 周的药物治疗,并且通过 24 h 动态血压监测以排除白大衣高血压。患者的一般资料、临床情况和药物服用情况见表 2。本研究通过重庆医科大学第二附属医院伦理委员会批准,所有患者均签署知情同意书,并且在中国临床试验处进行了登记注册(注册号: ChiCRT-ONC-130032331)。

表 1 纳入排除标准

Tab.1 Inclusion and exclusion criteria

纳入标准:

患者规律服用至少 3 种足够剂量的降压药物 (包含一种利尿剂)或者不能耐受药物治疗;

诊室收缩压 ≥ 160 mmHg (2 型糖尿病患者诊室收缩压 ≥ 150 mmHg);

24 h 动态平均血压 $>130/80$ mmHg;

患者年龄 ≥ 18 岁;

估算的肾小球滤过率 ≥ 45 mL/(min $\cdot$ 1.73 m²)

排除标准:

患者确诊为继发性高血压;患者为 1 型糖尿病;

患者肾动脉有支架植入史;

患者有植入型心律转复除颤仪和起搏器;

患者有肾盂结石病或者输尿管结石;

患者因过度肥胖致使 JC 型 HIFU 消融系统焦点无法到达肾动脉靶区

表 2 患者一般资料

Tab.2 Baseline characteristics of patients

基线变量	基线指标值
病例数(n)	40
年龄(岁)	60.1 $\pm$ 15.1
男性患者(n, %)	24(60)
体质指数(kg/m ²)	25.5 $\pm$ 3.3
2 型糖尿病 (n, %)	9(23)
冠心病(n, %)	6(15)
高血脂(n, %)	8(20)
睡眠呼吸中止症(n, %)	16(40)
肾小球滤过率[mL/(min $\cdot$ 1.73 m ²)]	96.97 $\pm$ 16.10
心率(次/min)	64.68 $\pm$ 9.90
24 h 动态收缩压(mmHg)	161.40 $\pm$ 8.03
24 h 动态舒张压(mmHg)	87.70 $\pm$ 11.70
诊室收缩压(mmHg)	170.20 $\pm$ 9.30
诊室舒张压(mmHg)	92.80 $\pm$ 11.80
降压药物种类(n)	4.00 $\pm$ 0.70
ACEI 或 ARB(n, %)	20(50)
β 受体阻滞剂(n, %)	22(55)
利尿剂(n, %)	28(70)
醛固酮拮抗药(n, %)	24(60)
钙拮抗剂(n, %)	40(100)
血管舒张药(n, %)	0(0)

注:ACEI,血管紧张素转换酶抑制剂;ARB:血管紧张素 II 受体拮抗剂

1.2 仪器设备

研究中使用的 JC 型聚焦超声肿瘤治疗系统由重庆海扶医疗科技股份有限公司研制。治疗参数:频率 0.8 MHz, 焦距 150 mm, 物理学焦域 2 mm × 2 mm × 8 mm。

1.3 实验方法

术前需严格的肠道准备和皮肤清洁, 采用镇静镇痛。患者在治疗床上保持后斜位, 下背浸泡在治疗室的脱气水中。在彩色多普勒超声(CDFI)引导下找出肾动脉长轴的最佳消融层面(图 1)。分别取每侧肾动脉近段、中段和近肾门段确定 5~6 个离散的靶点纵向螺旋分布覆盖肾动脉的 4 个象限, 靶点的纵向间隔约 5 mm。每个点分别以功率(200~300) W × 2 s 声能消融, 平均每个点重复 50 次, 每次间隔 2 s。焦点(物理学焦域为 2 mm × 2 mm × 8 mm)完全覆盖肾动脉外壁, 对肾交感神经逐点消融(图 2)。所有患者两侧肾动脉均进行 HIFU 治疗^[12]。

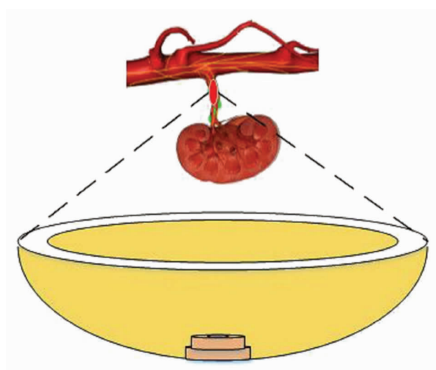
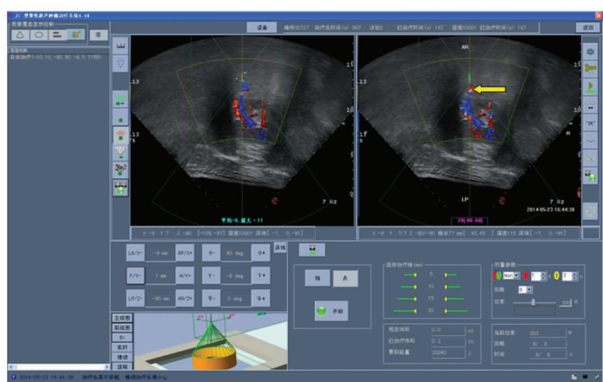


图 1 HIFU 去肾交感神经示意图

Fig.1 A schematic of high-intensity focused ultrasound-based renal denervation



注: 术中通过 CDFI 引导定位肾动脉, 再按照治疗策略进行靶区交感神经消融。黄色箭头指示处为左侧肾动脉

图 2 HIFU 术中消融肾动脉

Fig.2 Renal denervation during HIFU operation

1.4 监测指标

基线数据收集包括病史、体格检查、药物回顾、24 h 动态血压监测、诊室血压、动态心电图监测、肾动脉 CT 血管造影、

血液生化测试。诊室血压测量: 患者进入安静的诊疗室, 取坐位, 休息 10 min, 用水银柱血压计测量 3 次, 取平均值。24 h 动态血压采用动态血压仪(SunTech Medical Inc, Morrisville, NC), 昼间 20 min 测量 1 次, 夜间 1 h 测量 1 次。患者在 1、3、6 个月时接受随访。身体检查、药物回顾、动态血压监测、不良事件监测在随访时间段进行。

1.5 安全性评价

HIFU 术中监护并记录患者任何不适, 术后观察 2 h 并记录患者不良反应情况。患者出院后采用电话随访至术后 6 个月, 记录其出现的并发症。依据国际介入放射治疗协会(Society of Interventional Radiology, SIR)分级标准^[13]评估并发症严重程度: SIR-A 级: 无须治疗, 无不良后果; SIR-B: 经简单的治疗, 无不良后果; SIR-C 级: 有必要住院治疗, 住院时间较短(<48 h); SIR-D 级: 必须严格治疗, 护理等级高, 住院时间长(>48 h); SIR-E 级: 永久性后遗症; SIR-F: 死亡。术后对患者进行尿液化验和肾功能指标检测。术前、术后使用频谱多普勒超声检测左右肾动脉收缩期流速峰值。6 个月时对患者进行经股动脉置管选择性肾动脉造影检查, 测量左右肾动脉中段管径。

1.6 统计学方法

采用 SPSS 20.0 统计软件分析, 计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 采用单因素方差分析, 配对 *t* 检验, 检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 HIFU 去肾交感神经术中和术后不良反应情况

共有 40 例患者完成基线评估, 接受 HIFU 去肾交感神经术并完成 1、3、6 个月随访。手术过程中患者清醒, HIFU 消融总时间为 (18.8 ± 4.3) min, 平均功率为 (224.2 ± 32.5) W, 总能量为 (253.7 ± 58.8) kJ。40 例患者均完成手术, 治疗中不良反应为: 治疗区疼痛 23 例(57.5%), 腰部胀痛 9 例(22.5%), 皮肤烫和一过性心动过缓(40~50 次/min)各 3 例(7.5%), 均在术后 24 h 内缓解, 术中未出现其他严重不良反应。随访期内患者均未发生远期并发症, 7 例(17.5%)患者治疗区不适, 3 例(7.5%)患者腰背部痛, 均无特殊处理 1~3 d 好转; 2 例(5%)患者尿痛主要因导尿管插管引起, 术后 1 d 好转; 1 例(2.5%)患者术后当天出现低热, 经物理降温后 1 d 好转; 3 例(7.5%)患者出现皮肤水肿, 但经冰敷处理后 1~3 d 好转。术后不良反应均在 SIR-A~B 级, 无 1 例 SIR-C~F 级不良反应发生(表 3)。说明患者均能安全接受 HIFU 去肾交感神经术, 且术中、术后无严重不良反应发生。

2.2 术后随访期内患者肾功能和肾动脉情况

术后患者随访 1、6 个月肌酐为 (86.10 ± 19.64) 、 (87.20 ± 18.04) $\mu\text{mol/L}$, 较基线 (85.80 ± 17.31) $\mu\text{mol/L}$ 无统计学差异

($F=0.260, P=0.652$); 血尿素氮为 (6.22 ± 1.42) 、 (6.32 ± 1.24) mmol/L, 较基线 (6.30 ± 0.95) mmol/L 无统计学差异 ($F=0.430, P=0.772$); 肾小球滤过率为 (96.66 ± 17.34) 、 (95.17 ± 15.58) mL/(min $\cdot$ 1.73 m 2), 较基线 (96.97 ± 16.10) mL/(min $\cdot$ 1.73 m 2) 无统计学差异 ($F=0.43, P=0.366$), 见表 4。术后尿液分析检测患者均无血尿出现, 且尿液各项指标检测正常。手术前患者左肾动脉收缩期流速峰值为 (71.14 ± 24.23) cm/s, 较术后 (68.79 ± 19.57) cm/s ($t=0.476, P=0.635$) 无差异, 右肾动脉收缩期流速峰值为 (62.43 ± 19.26) cm/s, 较术后 (64.32 ± 22.71) cm/s ($t=0.403, P=0.688$) 无差异。随访期的 6 个月中, 3 例患者经股动脉置管选择性肾动脉造影检查成像评价表明: 左右肾动脉中段管径术后较术前无改变。患者术后没有出现肾动脉狭窄。说明 HIFU 去肾交感神经术不会损伤患者肾功能, 不会造成肾动脉狭窄。

2.3 术后随访期内诊室血压、24 h 动态血压和用药情况

术后随访 1、3、6 个月诊室收缩压较基线分别降低 21.5、23.3、22.4 mmHg ($F=113.451, P=0.000$), 基线诊室收缩压与 1、3、6 个月两两比较结果均有差异 ($t=11.482, P=0.000; t=13.406, P=0.000; t=13.620, P=0.000$), 1 个月诊室收缩压较 3 个月无统计学差异 ($t=1.765, P=0.085$), 1 个月诊室收缩压较 6 个月无统计学差异 ($t=0.610, P=0.545$), 3 个月诊室收缩压

较 6 个月无统计学差异 ($t=-0.863, P=0.393$); 诊室舒张压较基线分别降低 11.1、12.9、12 mmHg ($F=42.011, P=0.000$), 基线诊室舒张压与 1、3、6 个月两两比较结果均有差异 ($t=6.979, P=0.000; t=6.966, P=0.000; t=6.639, P=0.000$), 1 个月诊室舒张压较 3 个月有统计学差异 ($t=3.126, P=0.003$), 1 个月诊室舒张压较 6 个月无统计学差异 ($t=1.220, P=0.230$), 3 个月诊室舒张压较 6 个月无统计学差异 ($t=-1.459, P=0.152$); 24 h 动态收缩压较基线分别降低 13.6、15.2、14.3 mmHg ($F=83.468, P=0.000$), 基线动态收缩压与 1、3、6 个月两两比较结果均有差异 ($t=10.646, P=0.000; t=11.846, P=0.000; t=14.428, P=0.000$), 1 个月动态收缩压较 3 个月无统计学差异 ($t=1.420, P=0.164$), 1 个月动态收缩压较 6 个月无统计学差异 ($t=0.714, P=0.480$), 3 个月动态收缩压较 6 个月无统计学差异 ($t=0.948, P=0.349$); 24 h 动态舒张压较基线分别降低 5.5、6、4.4 mmHg ($F=28.699, P=0.000$), 基线动态舒张压与 1、3、6 个月两两比较结果均有差异 ($t=6.290, P=0.000; t=6.449, P=0.000; t=5.985, P=0.000$), 1 个月动态舒张压较 3 个月无统计学差异 ($t=0.85, P=0.401$), 1 个月动态舒张压较 6 个月无统计学差异 ($t=-1.354, P=0.183$), 3 个月动态舒张压较 6 个月有统计学差异 ($t=-2.181, P=0.035$), 见表 5。说明患者术后 6 个月内诊室血压和 24 h 动态血压较基线均

表 3 术后不良反应 SIR 分类

Tab.3 SIR classification of postoperative adverse effects

SIR 分级	症状	发生时间	处理即恢复时间	发生例数 (n, %)
SIR-A	腰背部痛	术后即刻	观察, 术后 1~3 d 好转	3 (7.5)
	治疗区不适	术后即刻	观察, 术后 1~3 d 好转	7 (17.5)
	尿痛	术后当天	观察, 术后 1 d 恢复	2 (5.0)
SIR-B	发热	术后当天	物理降温, 术后 1 d 好转	1 (2.5)
	皮肤红斑	术后当天	冰敷, 术后 1~3 d 好转	3 (7.5)
	血尿	-	-	0 (0.0)
SIR-C ~ F	无	-	-	0 (0.0)

表 4 HIFU 治疗后随访 1、6 个月肾功能比较 (n=40)

Tab.4 Comparison of renal function in the later 1, 6 months (n=40)

肾功能指标	基线	1 个月	6 个月	F 值	P 值
血尿素氮 (mmol/L)	6.30 $\pm$ 0.95	6.22 $\pm$ 1.42	6.32 $\pm$ 1.24	0.430	0.772
血肌酐 (μ mol/L)	85.80 $\pm$ 17.31	86.10 $\pm$ 19.64	87.20 $\pm$ 18.04	0.260	0.652
肾小球滤过率 [mL/(min $\cdot$ 1.73 m 2)]	96.97 $\pm$ 16.10	96.66 $\pm$ 17.34	95.17 $\pm$ 15.58	0.989	0.366

表 5 患者术后随访 1、3、6 个月诊室血压和 24 h 动态血压比较 (n=40)

Tab.5 Comparison of office blood pressure and 24-hour ambulatory in the later 1, 3, 6 months (n=40)

血压 (mmHg)	基线	1 个月	3 个月	6 个月	F 值	P 值
诊室收缩压	170.20 $\pm$ 9.30	148.70 $\pm$ 13.70	146.90 $\pm$ 14.30	147.80 $\pm$ 14.80	113.451	0.000
诊室舒张压	92.80 $\pm$ 11.80	81.70 $\pm$ 9.50	79.90 $\pm$ 9.70	80.80 $\pm$ 10.00	42.011	0.000
24 h 动态收缩压	161.40 $\pm$ 8.00	147.80 $\pm$ 8.10	146.20 $\pm$ 9.70	147.10 $\pm$ 7.80	83.468	0.000
24 h 动态舒张压	87.70 $\pm$ 11.70	82.20 $\pm$ 11.50	81.70 $\pm$ 11.50	83.30 $\pm$ 10.80	28.699	0.000

显著降低。患者服用降压药物的种类术前为 (4.00 ± 0.70) 种,术后 1、3、6 个月分别为 (3.20 ± 0.60) 种、 (3.10 ± 0.70) 种和 (3.00 ± 0.70) 种较术前用药种类数有所减少($F=107.370, P=0.000$),基线药物种类与 1、3、6 个月两两比较均有差异($t=11.129, P=0.000; t=13.350, P=0.000; t=13.181, P=0.000$),1 个月药物种类数较 3 个月有统计学差异($t=2.082, P=0.044$),1 个月药物种类数较 6 个月有统计学差异($t=3.122, P=0.003$),3 个月药物种类数较 6 个月有统计学差异($t=2.082, P=0.044$)。在用药不变或者减少的情况下,HIFU 去肾交感神经术后患者诊室收缩压下降 ≥ 10 mmHg。

3 讨 论

原发性高血压的发病机制是多因素的,各种因素在不同患者高血压的起病和长期维持中所处的地位也不同。但是通过研究发现,交感神经的过度激活是高血压发病和维持的重要因素^[2],肾交感的传入和传出神经,通过调节肾素释放、水钠平衡、肾血流以及中枢交感系统的信号来调节血压,所以 RDN 是降压治疗的“理想靶点”^[14]。20 世纪 30 年代,手术切除交感神经被用于治疗 RH,证明对严重和恶性高血压患者有长期的效果,但是却有严重的副作用:大多数是特殊体位高血压、餐后高血压、晕厥和性功能障碍。随着抗高血压药物出现而逐渐被淘汰。微创技术的发展使得选择性的 RDN 治疗成为可能,既可降低交感神经的兴奋性又能避免副作用。从 2009 年开始,Krum 等^[3]使用射频消融系统进行一系列 RDN 的临床研究:Symplicity HTN-1 和 Symplicity HTN-2 取得较好的降压效果。2014 年 Symplicity HTN-3 研究的试验设置假手术组作对照,引入 24 h 动态血压作为筛选和评估指标,但结果没有达到预期。Symplicity HTN-3 的结果受器材、手术策略、操作规范程度、试验方案等多方面因素的影响,而且其为有创治疗,因插管引起的股动脉假性动脉瘤、肾动脉夹层无法完全避免^[15]。射频消融时电极与动脉内膜接触,能量靠热传导至外膜,在不损伤内膜的情况下不能确保有足够的能量完全消融血管外膜的肾交感神经。

HIFU 具有非侵入性手术路径,且对超声穿过的组织和靶区周围组织无损伤,并且 HIFU 消融为非接触性治疗,不会发生因器械与血管接触所产生的相关并发症。不同组织对高强度聚焦超声损伤效应

的敏感性不同,在同一消融能量情况下血管有较好的耐受性,而神经组织则易受损害^[16]。肾动脉血流的流动能带走部分热量,对肾动脉也有一定的保护作用。因而 HIFU 具有安全去肾交感神经的潜力,并且有足够的能量将靶区域的交感神经完全消融。

王岐凤^[9]、邱航^[10]、陈姝蓓^[11]等开展的一系列 HIFU 去肾交感神经术动物实验中使用的功率为 $(150\sim 300)$ W $\times 2$ s,病理及免疫组化都提示肾血管结构完整光滑,内膜细胞连续无脱落,血管平滑肌细胞排列整齐,而肾交感神经却出现不同程度的损伤。说明 HIFU 消融肾交感神经中,HIFU 辐照剂量在此范围内安全且有效。Rong 等^[12]在临床上对 10 例 RH 患者以 $(200\sim 300)$ W $\times 2$ s 的治疗剂量消融,发现术后患者无血尿,肾功能正常,在随访期 1、6 个月肾动脉造影检查进行成像评价表明术后没有出现继发性肾动脉狭窄。本研究同 Rong 使用相同的辐照剂量和治疗策略,手术前后对比肾动脉收缩期流速峰值无差异,术后随访患者肾小球滤过率、血尿素氮、血肌酐较基线无改变,在随访期 6 个月肾动脉造影检查进行成像评价表明术后没有出现继发性肾动脉狭窄,表明手术没有造成肾功能损伤和狭窄,与 Rong 的研究结果一致。

术中采用适量镇静镇痛药物(芬太尼、吗啡、咪达唑仑等),因局部能量沉积,多数患者仍诉治疗区疼痛,一般均可耐受,无须特殊处理。3 例患者在治疗过程中出现一过性心动过缓,心率下降至 40~50 次/min,可能是刺激到迷走神经引起的反射,未经特殊处理,心率在术后恢复正常。随访期内患者均未发生远期并发症,术后不良反应均在 SIRA-B 级,无一例 SIR-C~F 级不良反应发生。82.5%的患者术后一周内出院,术后住院时间平均为 (5.40 ± 2.50) d。表明 HIFU 治疗 RH 不仅安全,同时患者术后恢复时间短。

RH 患者使用多种降压药物也难以有效控制血压,HIFU 术后随访 1、3、6 个月诊室血压下降 21.5/11.1、23.3/12.9、22.4/12 mmHg;24 h 动态血压下降 13.6/5.5、15.2/6、14.3/4.4 mmHg,同时患者服用降压药物的种类从术前的 (4.00 ± 0.70) 种降至术后的 (3.20 ± 0.60) 种、 (3.10 ± 0.70) 种和 (3.00 ± 0.70) 种,符合手术有效的判断标准^[17](RDN 术后随访时降压药不变或减少的情况下诊室收缩压下降 ≥ 10 mmHg)。

表明 HIFU 有足够的能量使靶区交感神经有效消融,降低其兴奋性,从而使血压有效降低,并且术后血压下降的效果在 6 个月内仍有效。有 2 例患者收缩压下降幅度 <10 mmHg,可能因水钠潴留较为严重影响降压效果。

本研究不足之处是样本量较少,缺乏假手术组,还需要大规模的随机对照临床试验来进一步证实。并且本研究随访时间较短,没有对比手术前后患者去甲肾上腺素的溢出率。同时,术中无法直接观察肾交感神经是否被完全消融。

HIFU 治疗作为一种体外非入侵性治疗手段,可能是对 RH 具有潜在优势的临床治疗方法。其近期治疗是安全和可行的,但长期安全性、有效性仍需进一步随访。

参 考 文 献

- [1] 孙宁玲,霍 勇,王继光,等. 难治性高血压诊断治疗中国专家共识[J]. 中华高血压杂志,2013,21(4):321-326.
- [2] Schlaich MP,Esler MD,Fink GD,et al. Targeting the sympathetic nervous system;critical issues in patient selection,efficacy,and safety of renal denervation[J]. Hypertension,2014,63:426-432.
- [3] Krum K,Schlaich M,Whitbourn R,et al. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension;a multicentre safety and proof-of-principle cohort study[J]. Lancet,2009,373(9671):1275-1281.
- [4] Esler MD,Krum H,Sobotka PA,et al. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension(The Symplicity HTN-2 Trial);a randomised controlled trial[J]. Lancet,2010,376(9756):1903-1909.
- [5] Bhatt DL,Kandzari DE,O'Neill WW,et al. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension[J]. N Engl J Med,2014,370(15):1393-1401.
- [6] 周 崑,Dimitrov DD,Andreev TV,等. 高强度聚焦超声治疗不能手术胰腺癌的 1 年生存分析:中国和保加利亚的多中心临床研究[J]. 重庆医科大学学报,2015,40(3):378-382.
- [7] Rong S,Woo K,Zhou Q,et al. Septal ablation induce by transthoracic high-intensity focused in canines[J]. J Am Soc Echocardiogr, 2013,26(10):1228-1234.
- [8] Wu Q,Zhou Q,Zhu Q,et al. Noninvasive cardiacarrhythmia therapy using High-Intensity Focused Ultrasound(HIFU) ablation[J]. Int J Cardiol,2013,166(2):e28-30.
- [9] Wang Q,Guo R,Rong S,et al. Noninvasive renal sympathetic denervation by extracorporeal high-intensity focused ultrasound in a pre-clinical canine model[J]. J Am Coll Cardiol,2013,61(10):2185-2192.
- [10] 邱 航,黄 晶,查才环,等. MRI 引导高强度聚焦超声去犬肾交感神经化[J]. 中国介入影像与治疗学,2014,11(6):393-396.
- [11] 陈姝蓓,高大中,容顺康,等. 高强度聚焦超声体外消融犬肾交感神经[J]. 中国医学影像技术,2013,29(6):867-870.
- [12] Rong S,Zhu H,Liu D,et al. Noninvasive renal denervation for resistant hypertension using high-intensity focused ultrasound[J]. Hypertension,2015,66(4):e22-25.
- [13] Cardella JF,Kundu S,Miller DL,et al. Society of interventional radiology clinical practice guidelines[J]. J Vasc Interv Radiol,2009,20(7S):189-191.
- [14] Schlai M,Sobotka P,Krum H,et al. Renal denervation as a therapeutic approach for hypertension;novel implications for an old concept[J]. Hypertension,2009,54:1195-201.
- [15] Rippy MK,Zarins D,Barman NC,et al. Catheter-based renal sympathetic denervation;chronic preclinical evidence for renal artery safety[J]. Clin Res Cardiol,2011,100(12):1095-1101.
- [16] Zhang L,Chen WZ,Liu YJ,et al. Feasibility of magnetic resonance imaging-guided high intensity focused ultrasound therapy for ablating uterine fibroids in patients with bowel lies anterior to uterus[J]. Eur J Radiol,2010,73(2):396-403.
- [17] Symplicity HTN-1 investigators. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension;durability of blood pressure reduction out to 24 months[J]. Hypertension,2011,57(5):911-917.

(责任编辑:张辉洁)