

去肾神经术前评估交感神经活性增加人群研究进展

杜雨星¹, 杨宁², 李玉明²

1. 天津医科大学心血管病临床学院, 天津 300070; 2. 天津康汇医院高血压科

高血压是全球常见的心血管疾病, 高血压患者中有 10%~20% 为难治性高血压(resistant hypertension, RH)。2024 年欧洲心脏病学会(European Society of Cardiology, ESC)高血压指南将 RH 定义为使用三种或三种以上不同类别的降压药(包括一种噻嗪类利尿剂), 最大剂量下血压仍高于目标值。血压值不达标会严重影响高血压患者的生活质量和生存预后。去肾神经术(renal denervation, RDN)通过阻断肾动脉外膜和血管周围组织的传入和传出交感神经降低血压^[1], 被证实为在降压治疗上具有长期安全性和有效性。近年来, 国内外多个共识及指南文件均提出 RDN 可作为单独或联合降压药治疗^[2-7]用于 RH 或未控制及依从性不佳等高血压患者的血压管理。2024 年国内 3 项 RDN 射频消融导管获批也为 RH 患者提供了新的治疗选择。然而既往临床试验中发现大约三分之一的患者对 RDN 反应不佳^[8]。研究显示, 交感神经系统(sympathetic nerve system, SNS)过度兴奋的高血压患者可能对 RDN 术后反应更好^[9]。本文对既往研究中用于评估交感神经活性(sympathetic nerve activity, SNA)增加的一系列临床指标进行综述, 同时探讨了一些在科学研究中发现但尚未广泛应用于临床的指标, 以期为 RDN 的治疗和研究提供参考。

1 近年来指南/共识/科学声明对 RDN 的描述

近年来, 指南/共识/科学声明中与 RDN 有关的描述总结于表 1。

2 肾交感神经的病理生理学机制

尽管高血压的病理生理学很复杂, 但肾脏传入和传出交感神经纤维在高血压的发展中起着至关重要的作用。肾神经在参与血压调控中具有双重机制: 交感肾传出神经活性增加导致肾外周血管收缩, 肾小球滤过减少, 肾素分泌增加, 激活肾素-血管紧张素-醛固酮

系统(renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS), 增加肾小管钠-水重吸收, 导致水钠潴留。血管紧张素 II 促使血管收缩增加外周阻力、水钠潴留引起血容量增加, 进一步引起血压升高。而 SNS 的活动比较广泛, 通常不会只作用于个别的神经及其支配的效应器官, 肾传入神经纤维可将来自肾脏的感觉信号如肾缺血、缺氧或氧化应激等传到心血管中枢, 促进下丘脑激素及血浆去甲肾上腺素的释放, 从而导致全身 SNA 增加和血压升高^[10]。兴奋性肾反射为肾与脑之间的交互环路, 肾脏的传入活动通过反射增强交感神经活动和升高血压, 而持续过度激活交感神经, 使肾血管收缩和 RAAS 激活, 导致肾脏的传入神经活动增加, 这一正反馈机制可能在高血压及其交感神经过度激活的过程中发挥重要作用, 加重高血压和促使心血管事件的发生^[11]。

行 RDN 的目的在于阻断中枢交感神经和肾脏之间神经冲动的传递, 减弱肾脏和全身交感神经活动, 阻断肾脏传出神经纤维支配, 可阻止交感神经过度激活对肾脏的影响, 具体表现为减轻肾动脉及其各级分支的收缩, 抑制 RAAS 过度激活, 缓解水钠潴留, 从而有助于降低高血压和减弱交感神经过度兴奋。同时, 切断肾脏传入神经纤维的支配, 不仅直接阻断肾脏传入信号引发的交感神经兴奋和血压升高, 还破坏了兴奋性肾反射通路, 使全身交感神经活动减弱, 血压下降, 进而有利于减轻血管重构, 有效遏制高血压的进展, 减少心血管事件的发生, 实现降低血压的目标^[12]。因此, 在 RDN 前评估高 SNA 人群可能有助于筛选出更可能从手术中获益的患者。

3 临床常用指标

基线血压和夜间血压高可能是由于 SNS 过度激活引起的外周血管阻力增加, 是目前预测 RDN 降压疗效证据较多的指标^[13-16], 除此之外在临床中较为常见且易于测量的指标包括心率、肥胖、肾素、脉搏血流动力学、心率变异性等, 可能有助于在 RDN 前评估 SNA 增加的患者。

表1 近年来指南/共识/科学声明针对 RDN 的描述

指南/共识/科学声明	RDN相关描述	异同点
2024年ESC高血压指南 ^[2]	用于难治性高血压患者;心血管疾病高风险且使用 ≤ 2 种降压药(包括噻嗪类或类噻嗪类利尿剂)但血压仍未控制的高血压患者	(1)继发性高血压患者:指南/共识均强调在考虑RDN治疗前需排除继发性高血压患者; (2)血压控制不佳患者:指南/共识都将血压未得到有效控制作为一个重要的考虑因素,体现了对血压控制不佳患者的关注以及对进一步治疗的需求;
中国高血压防治指南(2024年修订版) ^[3]	难治性高血压患者定义为在强化生活方式干预的情况下,同时服用3种不同类型的降压药(包含噻嗪类利尿剂) ≥ 4 周,且每种药物为最大剂量或患者最大耐受剂量,如诊室血压 $\geq 140/90$ mmHg和动态血压24 h平均值 $\geq 130/80$ mmHg或家庭血压平均值 $\geq 135/85$ mmHg,或需服用 ≥ 4 种降压药血压才达标。在进行继发性高血压的筛查后,药物难以控制或者依从性差的高血压患者可考虑行RDN	(3)药物治疗未达标患者:大多提到了服用一定数量降压药后血压仍未控制的情况,说明在药物治疗效果不佳的情况下可考虑RDN治疗从而提高患者依从性; (4)尽管多个指南/共识都对RDN治疗做出推荐,但同时强调了严格的适应证和排除标准,如排除继发性高血压、肾功能严重受损等,这表明在将RDN应用于临床实践时应持谨慎态度,确保其安全性和有效性;
荷兰RDN共识声明2023 ^[4]	用于(1)既往有高血压史;(2)服3种降压药以上(至少含1种利尿剂)或无法耐受3种以上降压药;(3)未达到指南推荐的血压控制目标;(4)无继发性高血压的患者	(5)各项指南/共识对于适用人群的定义和血压控制标准等方面存在一定差异,这反映了随着研究的深入,对于高血压患者的分类和诊断更加细化和精准,旨在更好地识别真正能从特定治疗中获益的患者群体;
RDN治疗高血压中国专家科学声明2023 ^[5]	用于(1)难治性高血压,使用2种及以上降压药规范治疗1个月后,血压仍未控制(诊室血压 $\geq 150/90$ mmHg和24 h 动态收缩压 ≥ 135 mmHg)的高血压患者;(2)治疗依从性差或不耐受多种降压药;(3)筛查继发性高血压,确定血压水平;(4)具备多学科团队合作;(5)术后至少连续1年随访	(6)RDN的应用可用于治疗难治性高血压以及因药物依从性差而导致血压难以控制的高血压人群,有效提高其治疗依从性,且研究表明RDN具有全天候降压的优势,通过辅助降低血压达到保护心脑血管等重要脏器的目的,进而减少心血管事件发生率
ESC/EAPCI 2023年共识声明 ^[6]	用于未控制的高血压患者,即接受 ≥ 3 种抗高血压药治疗且eGFR ≥ 40 mL/(min $\cdot 1.73$ m ²)的未控制的顽固性高血压(诊室血压 $\geq 140/90$ mmHg,经24 h动态收缩压 ≥ 130 mmHg或日间收缩压 ≥ 135 mmHg证实)的成年患者,但应排除高血压的继发原因	
2020亚洲RDN联盟专家共识 ^[7]	用于(1)顽固性高血压患者;(2)未控制的隐匿性高血压患者;(3)未控制高血压和已确诊动脉粥样硬化性心血管疾病(脑卒中、冠状动脉疾病、主动脉夹层等)和心力衰竭的患者;(4)不耐受或不依从抗高血压药治疗;(5)合并未控制的高血压、较低的脉压(< 100 mmHg)或24 h动态心率增加(> 74 次/min)的患者	

注:RDN为去肾神经术;ESC为欧洲心脏病学会;EAPCI为欧洲经皮心血管介入协会;eGFR为估算的肾小球滤过率;1 mmHg=0.133 kPa。

3.1 基础心率 研究证实,静息心率 ≥ 70 次/min 对于识别心血管高风险患者具有重要临床意义^[17-18]。一项研究根据基线诊室心率将 SPYRAL HTN-OFF MED Pivotal (efficacy of catheter-based renal denervation in the absence of antihypertensive medications) 研究中的 366 例患者进行分组,发现基线心率 ≥ 70 次/min 的高血压患者在接受 RDN 后较假手术组降压幅度更大(-6.2 mmHg, 95%CI $-9.0 \sim -3.5$, $P < 0.001$)。这一发现表明,基线心率可能作为 SNA 增加的指标,有助于识别对 RDN 有更高反应性的患者^[19]。真实世界 Symplicity 登记研究^[20]及 SPYRAL HTN-OFF MED (global clinical study of renal denervation with the Symplicity SpyralTM multi-electrode renal denervation system in patients with uncontrolled hypertension in the absence of anti-hypertensive medications)^[21] 研究同样指出,RDN 在降压的同时可降低心率,且对以上研究进一步分析发现其降压程度不受 β 受体阻滞剂治疗的影响,这表明心率可能是 RDN 后血压反应的预测因子。

3.2 肥胖/腹型肥胖 肥胖人群 SNA 通常显著增高,且存在多种代谢异常和心血管并发症。肥胖引发高血压的病理生理学机制涉及 SNS 激活、炎症反应和肾功能不全等^[22]。研究证实,肥胖会提高肌肉交感神经活动 (muscle sympathetic nerve activity, MSNA)^[23-25],此外,腹型肥胖与肾上腺素能活性增强和动脉血压升高有关。在一项小样本试验中发现^[26],较高的体重指数是 RDN 反应性的预测因子,但也有研究表明,肥胖可能是 RDN 无反应性的标记^[27]。这些研究样本量较小,且肥胖患者的肾动脉解剖结构可能较为复杂,增加了 RDN 手术操作难度,也可能影响手术效果,这些混杂因素可能会影响研究结论。

3.3 RAAS RAAS 在调节血压过程中发挥重要作用,是多种降压药的作用靶点。RAAS 可能在 SNS 激活中起关键作用^[28]。Jackson 等^[29] 使用高血压小鼠模型表明,肾交感神经活动与干预微小 RNA-181a (microRNA 181a, miR-181a) 介导的 RAAS 活动促进高血压的发生。研究发现,醛固酮/肾素比值增加可能对

心血管系统产生不良影响,这种影响可能与 SNS 有关^[30],且 RDN 可降低血浆肾素活性(plasma renin activity, PRA)和去甲肾上腺素的分泌^[31]。Biancardi 等^[28]提出,RDN 可能通过增加 miR-181a 及其靶向转录因子 7 类似物 2(transcription factor 7 like 2, *Tcf7l2*)的表达,降低肾素 mRNA 表达从而降低血压。Mahfoud 等^[32]在随机对照试验中发现,与假手术组相比,PRA $\geq 0.65 \mu\text{g}/(\text{L}\cdot\text{h})$ 的高血压患者在 RDN 后 3 个月降压效果更显著。然而,目前仍需进一步研究以明确肾素水平是否可作为 RDN 后血压反应的可靠预测因子。

3.4 阻塞性睡眠呼吸暂停(obstructive sleep apnea, OSA) OSA 是高血压和 RH 患者重要危险因素之一,间歇性缺氧、高碳酸血症引起的化学反射改变以及睡眠碎片化导致的 SNS 激活是 OSA 患者血压升高的重要机制^[33-34]。通过对 SYMPLICITY HTN-3(renal denervation in patients with uncontrolled hypertension)研究中的 OSA 患者进行分析得出,RDN 并未降低平均夜间血压,但夜间最大和峰值血压值显著降低^[35]。一项研究指出,RDN 后和睡前服用交感神经阻滞剂(α 受体阻滞剂/ β 受体阻滞剂)后,晨起血压和夜间峰值血压显著降低,表明 OSA 相关的睡眠血压激增是由呼吸暂停诱导的交感神经过度激活^[36]。在一项队列研究^[37]中发现,OSA 患者在 RDN 后 6 个月血压及呼吸暂停低通气指数明显下降,表明 OSA 患者可能对 RDN 后血压反应性更好。然而 Korostovtseva 等^[38]在一项研究中随访 3 年后发现,OSA 程度进一步加重,因此 OSA 患者使用 RDN 治疗的有效性需要进一步评估。

3.5 心率变异性(heart rate variability, HRV) HRV 分析是一种用于评估自主神经系统功能的非侵入性技术,可以衡量交感神经和副交感神经之间的平衡状态,是动态心电图的一个常规检测指标。HRV 中低频/高频比值可用来测量 SNA,由于 OSA 患者夜间反复缺氧和觉醒导致其 SNS 兴奋性增加,低频/高频比值升高,同时伴随 HRV 降低^[39-40]。此外,与低 HRV 相关的 SNS 过度兴奋还可引发心律失常,一项研究收集了 108 例 RH 患者 RDN 后 6 个月和 12 个月的心电图数据,结果显示室上性和室性期前收缩总数减少,HRV 时域指数明显升高^[41],HRV 的改善可能作为潜在指标与 RDN 的降压效果密切相关。

3.6 脉搏波传导速度(pulse wave velocity, PWV) PWV 可能与 RDN 后良好反应相关,一项研究纳入 60 例 RH 患者,RDN 后随访 3 个月发现,与对照组相比,RDN 组可通过阻断 SNS 使 PWV 降低($80.4 \pm 13.5 \text{ cm/s}$ ($P=0.002$)^[42]。在心血管疾病状态下,动脉僵硬度增加通常与 SNA 增加有关。MSNA 爆发频率与颈-股动脉脉搏波传导速度(carotid-femoral pulse wave velocity, cfPWV)

呈正相关^[43],减少交感神经传出后 cfPWV 也显著降低。侵入性脉搏波传导速度(invasive pulse wave velocity, iPWV)是 RDN 后血压反应的独立预测因子^[44]。Fengler 等^[45]对 80 例患者在 RDN 前测量了 iPWV,发现高 iPWV 患者的术后 24 h 动态收缩压和白天收缩压分别降低(6.2 ± 13.3)和(6.3 ± 12.8) mmHg($P < 0.001$)。有创操作限制了该技术在临床中的应用,目前非侵入性的指标如 cfPWV、增强指数以及通过心脏磁共振评估中央和外周血管功能可能在预测 RDN 后的血压反应中有更广泛的应用价值^[46-47]。

4 探索性指标

还有一些预测指标尚未在临床中广泛应用,但在既往的科学研究中显示出一定价值,理论上可能有助于评估 SNA,但大多数都基于小样本研究,对于 RDN 后反应的预测效果缺乏进一步研究验证(表 2)。

4.1 神经肽 Y(neuropeptide Y, NPY) NPY 是一种重要的交感神经递质,存在于脉管系统、心肌细胞和心内膜的神经元中^[48]。研究发现,肥胖人群中,室旁核和背内侧下丘脑中的弓状核-NPY 神经通路可导致 SNS 兴奋性增加^[49]。一项纳入 150 例患者的临床研究显示^[50],RDN 后 6 个月患者血压和 NPY 水平分别降低 $23/9 \text{ mmHg}$ ($P=0.001$)和 0.24 mg/dL ($P < 0.01$),证实了血清 NPY 与 SNA 密切相关,并可能影响 RDN 的降压效果。

4.2 动脉速度脉搏指数(arterial velocity pulse index, AVI) AVI 是一种用于评估动脉僵硬度的无创指标,一项横断面观察性研究^[51]纳入 81 例患者发现,与对照组相比,高血压患者的 MSNA 和 AVI 升高 [(34 ± 11) 比 (23 ± 6) 次/min, $P < 0.05$; (26 ± 7) 比 (16 ± 4) , $P < 0.05$],多元因素回归分析显示 MSNA 与 AVI 相关,提示 AVI 可能在一定程度上反映 SNS 兴奋性,可能对 RDN 的降压效果具有预测价值。

4.3 直立性高血压(orthostatic hypertension, OHTN) OHTN 可能是 SNS 功能障碍的一种表现^[52-53],其 MSNA 爆发频率和爆发发生率均高于原发性高血压患者^[54],SPYRAL HTN-OFF MED 研究^[55]的初步报告指出 OHTN 患者 RDN 后平均 24 h 收缩压显著降低 (-11.7 mmHg , $95\% \text{ CI } -19.1 \sim -4.3$, $P=0.008$),另一项研究^[13]对 RADIANCE-HTN(A study of the ReCor Medical Paradise System in clinical hypertension) SOLO 研究数据进行回顾性分析表明,OHTN 患者使用 RDN 等降低 SNS 活动的治疗方法可能有效。

4.4 动态动脉硬化指数(ambulatory arterial stiffness index, AASI) 通过 24 h 动态血压计算的 AASI 也可作为预测 RDN 疗效的独立指标,计算方法为 $\text{AASI} = 1 - \beta$ (β 为 24 h 动态舒张压与 24 h 动态收缩压的回归斜

率)。Sata等^[56]在一项临床研究中分析了111例RH患者资料,发现AASI<0.51的患者在RDN后血压下降幅度更大(-9.3±11.0 mmHg, $P<0.01$),在调整相关因素后发现AASI<0.51可能预测对RDN有反应的人群($OR=3.46, P=0.04$)。

4.5 MSNA MSNA可以通过显微神经造影术直接记录骨骼肌和血管平滑肌的交感神经放电活动,是评估SNA的金标准^[57]。一项荟萃分析纳入400余例患者进行分析,结果显示RDN后患者的MSNA降低(-4.78次/100次, $P<0.04$),同时伴有明显的血压下降^[58]。而原发性醛固酮增多症(primary hyperaldosteronism, PA)患者的MSNA低于原发性高血压患者,表明PA患者的SNS受到一定程度抑制,对RDN的反应可能较低^[59],在进行RDN前筛查时应注意排除PA患者。MSNA可能作为筛选RDN潜在获益患者的指标,其有效性还需进一步研究证实。

4.6 心脏压力反射敏感性(baroreflex sensitivity, BRS) BRS是评估SNA的另一种方法^[60],通过注射

血管活性药物并监测由此引起的血压和心率变化,然而静脉插管和药物的使用限制了该技术的应用。目前主要的无创替代方法有Valsalva动作、序列技术及HRV和血压变异性的频域分析等^[61]。一项研究收集了50例患者的30 min高分辨率心电图数据,运用相位整序信号平均技术结合RR间期和收缩压值评估心脏BRS,结果表明,BRS值较低患者通常SNA增强,可能对RDN治疗反应更佳^[62]。

4.7 皮肤组织钠离子含量 皮肤钠离子含量增加可能提示体内水钠潴留增加,可能与SNS过度激活有关进而升高血压^[63],可能是预测RDN后血压反应的潜在指标。皮肤和肌肉都是细胞外钠离子的重要储存部位^[64]。Guenes-Altan等^[65]采用临床3.0T钠离子磁共振成像技术,通过膝部射频鸟笼线圈测量58例RH患者左小腿肌肉和皮肤组织的钠离子含量,发现钠离子含量低的高血压患者在RDN后血压下降幅度更大,然而是否可以作为RDN疗效的预测指标仍需进一步研究。

表2 可能有价值的RDN降压疗效预测因子

筛选指标	预测价值	发表年份	样本量(例)	文献
临床常用指标				
基础心率	心率≥70次/min的患者表现出更大的血压降低幅度,可能是RDN后血压反应的预测因子	2021	366	[19]
肥胖	肥胖/腹型肥胖与RDN后反应的关系缺乏一致性	2019	1438	[24]
肾素(PRA)	PRA≥0.65 μg/(L·h)的患者在术后较假手术组有更显著的降压效果,但仍需进一步研究以明确肾素水平是否可作为RDN后血压反应的可靠预测因子	2021	226	[32]
睡眠呼吸暂停(OSA)	RDN针对患有OSA的高血压患者有明显的降压作用,且降压作用持续至少6个月,但研究存在差异	2024	460	[37]
心率变异性(HRV)	RDN后12个月时HRV时域指标明显改善,可能作为潜在指标与RDN的降压效果密切相关	2020	108	[41]
脉搏波传导速度(PWV)	iPWV是RDN后血压反应的独立预测因子	2022	80	[45]
探索性指标				
神经肽Y(NPY)	RDN后6个月,血压和NPY水平分别降低23/9 mmHg和0.24 mg/dL,血清NPY与SNA密切相关,并可能影响RDN的降压效果	2015	150	[50]
动脉速度脉搏指数(AVI)	MSNA与AVI相关,提示AVI可能在一定程度上反映SNS兴奋性,可能对RDN的降压效果具有预测价值	2020	41	[51]
直立性高血压(OHTN)	OHTN本身可能作为神经源性高血压的筛查工具,可能对RDN的反应有价值	2019	29	[55]
动态动脉硬化指数(AASI)	AASI<0.51可能预测对RDN有反应的人群	2018	111	[56]
肌肉交感神经活动(MSNA)	RDN后MSNA降低4.78次/100次,其术后反应的有效性还需进一步研究证实	2023	400	[58]
压力反射敏感(BRS)	BRS值较低患者通常SNA增强,可能对RDN治疗反应更佳	2013	50	[62]
皮肤钠离子含量	皮肤组织钠离子含量低的患者在RDN后血压下降幅度更大,缺乏进一步研究验证其有效性	2024	58	[65]

注:RDN为去肾神经术;PRA为血浆肾素活性;OSA为阻塞性睡眠呼吸暂停;HRV为心率变异性;iPWV为侵入性脉搏波传导速度;NPY为神经肽Y;SNA为交感神经活性;MSNA为肌肉交感神经活性;AVI为动脉速度脉搏指数;SNS为交感神经系统;OHTN为直立性高血压;AASI为动态动脉硬化指数;BRS为心脏压力反射敏感性。

5 小结

除治疗RH外,高血压合并明显心力衰竭、肾功能障碍、心房颤动、糖尿病、OSA的患者在经过充分评

估后也可以考虑使用RDN治疗。目前,临床实践中可以使用基线血压、夜间高血压、心率、年龄、基线血浆肾素水平等较易获得的指标评估全身SNA来预测RDN

后疗效,但老龄、基线心率慢、动脉顺应性差、单纯收缩期高血压等患者可能对RDN反应差。RDN作为一种新的RH患者治疗手段,术前识别SNA增加有助于提高RDN临床疗效,但目前用于评估SNA的指标大多基于小样本研究,未来需要通过更大规模的临床和科学研究进一步准确评估,从而筛选合适的RH患者,提高RDN效果。

参考文献

- [1] Kusayama T, Nagamori Y, Takeuchi K, et al. Renal autonomic dynamics in hypertension: how can we evaluate sympathetic activity for renal denervation? [J]. *Hypertens Res*, 2024, 47(10): 2685-2692.
- [2] Lauder L, Kandzari DE, Lüscher TF, et al. Renal denervation in the management of hypertension [J]. *EuroIntervention*, 2024, 20(8): e467-e478.
- [3] 中国高血压防治指南修订委员会, 高血压联盟(中国), 中国医疗保健国际交流促进会高血压病学分会, 等. 中国高血压防治指南(2024年修订版)[J]. *中华高血压杂志(中英文)*, 2024, 32(7): 603-700.
- [4] Zeijen V, Kroon AA, van den Born BH, et al. The position of renal denervation in treatment of hypertension: an expert consensus statement [J]. *Neth Heart J*, 2023, 31(1): 3-11.
- [5] 李月平, 卢成志, 蒋雄京, 等. 经皮去肾神经术治疗高血压中国专家科学声明[J]. *中国介入心脏病学杂志*, 2023, 31(12): 881-893.
- [6] 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) [J]. *Eur Heart J*, 2023, 44(15): 1313-1330.
- [7] Kario K, Kim BK, Aoki J, et al. Renal denervation in Asia: consensus statement of the Asia Renal Denervation Consortium [J]. *Hypertension*, 2020, 75(3): 590-602.
- [8] Swaminathan RV, East CA, Feldman DN, et al. SCAI position statement on renal denervation for hypertension: patient selection, operator competence, training and techniques, and organizational recommendations [J]. *J Soc Cardiovasc Angiogr Interv*, 2023, 2(6 Part A): 101121.
- [9] Azzam O, Nejad SH, Carnagarin R, et al. Taming resistant hypertension: the promise of novel pharmacologic approaches and renal denervation [J]. *Br J Pharmacol*, 2024, 181(3): 319-339.
- [10] Choi KH, Choi SH. Current status and future perspectives of renal denervation [J]. *Korean Circ J*, 2021, 51(9): 717-732.
- [11] Guber K, Kirtane AJ. Renal sympathetic denervation for hypertension [J]. *Kidney Int Rep*, 2022, 7(10): 2129-2140.
- [12] Katsurada K, Kario K. Emerging topics on renal denervation in hypertension: anatomical and functional aspects of renal nerves [J]. *Hypertens Res*, 2023, 46(6): 1462-1470.
- [13] Saxena M, Schmieder RE, Kirtane AJ, et al. Predictors of blood pressure response to ultrasound renal denervation in the RADIANCE-HTN SOLO study [J]. *J Hum Hypertens*, 2022, 36(7): 629-639.
- [14] Hu XR, Liao GZ, Wang JW, et al. Patient-specific factors predicting renal denervation response in patients with hypertension: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Am Heart Assoc*, 2024, 13(14): e034915.
- [15] Gosse P, Cremer A, Kirtane AJ, et al. Ambulatory blood pressure monitoring to predict response to renal denervation: a post hoc analysis of the RADIANCE-HTN SOLO Study [J]. *Hypertension*, 2021, 77(2): 529-536.
- [16] Kandzari DE, Böhm M, Mahfoud F, et al. 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 [J]. *Lancet*, 2018, 391(10137): 2346-2355.
- [17] 刘士贺, 韩旭, 刘倩, 等. 静息心率对超高危动脉粥样硬化性心血管疾病患者全因死亡风险的影响 [J]. *中国循环杂志*, 2024, 39(2): 140-147.
- [18] 孙宁玲. 《中国高血压患者心率管理多学科专家共识(2021年版)》解读 [J]. *中华高血压杂志*, 2021, 29(10): 908-913.
- [19] Böhm M, Tsioufis K, Kandzari DE, et al. Effect of heart rate on the outcome of renal denervation in patients with uncontrolled hypertension [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2021, 78(10): 1028-1038.
- [20] Böhm M, Ukena C, Ewen S, et al. Renal denervation reduces office and ambulatory heart rate in patients with uncontrolled hypertension: 12-month outcomes from the global SYMPLICITY registry [J]. *J Hypertens*, 2016, 34(12): 2480-2486.
- [21] Böhm M, Mahfoud F, Townsend RR, et al. Ambulatory heart rate reduction after catheter-based renal denervation in hypertensive patients not receiving anti-hypertensive medications: data from SPYRAL HTN-OFF MED, a randomized, sham-controlled, proof-of-concept trial [J]. *Eur Heart J*, 2019, 40(9): 743-751.
- [22] Hall ME, Cohen JB, Ard JD, et al. Weight-loss strategies for prevention and treatment of hypertension: a scientific statement from the American Heart Association [J]. *Hypertension*, 2021, 78(5): e38-e50.
- [23] Seravalle G, Grassi G. Obesity and hypertension [M]. Springer, Cham, 2024: 65-79.
- [24] Grassi G, Biffi A, Seravalle G, et al. Sympathetic neural overdrive in the obese and overweight state [J]. *Hypertension*, 2019, 74(2): 349-358.
- [25] Lambert EA, Esler MD, Schlaich MP, et al. Obesity-associated organ damage and sympathetic nervous activity: a target for treatment? [J]. *Hypertension*, 2019, 73(6): 1150-1159.
- [26] Tsioufis CP, Papademetriou V, Dimitriadis KS, et al. Catheter-based renal denervation for resistant hypertension: twenty-four month results of the EnligHTN I first-in-human study using a multi-electrode ablation system [J]. *Int J Cardiol*, 2015, 201: 345-350.
- [27] Bytyqi V, Kannankeril D, Striipe K, et al. Predicting blood pressure response to renal denervation based on a new approach [J]. *J Hypertens*, 2025, 43(3): 413-419.
- [28] Biancardi VC, Sharma NM. Connecting sympathetic and renin-angiotensin system overdrive in neurogenic hypertension through miRNA-181a [J]. *Hypertens Res*, 2020, 43(11): 1309-1310.
- [29] Jackson KL, Gueguen C, Lim K, et al. Neural suppression of miRNA-181a in the kidney elevates renin expression and exacerbates hypertension in Schlager mice [J]. *Hypertens Res*, 2020, 43(11): 1152-1164.
- [30] Gafane-Matemane LF, van Rooyen JM, Schutte R, et al. Aldosterone and renin in relation to surrogate measures of sympathetic activity: the SABPA study [J]. *Cardiovasc J Afr*, 2019, 30(1): 34-40.
- [31] Wang M, Han W, Zhang M, et al. Long-term renal sympathetic denervation ameliorates renal fibrosis and delays the onset of hypertension in spontaneously hypertensive rats [J]. *Am J Transl Res*, 2018, 10(12): 4042-4053.
- [32] Mahfoud F, Townsend RR, Kandzari DE, et al. Changes in plasma renin activity after renal artery sympathetic denervation [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2021, 77(23): 2909-2919.
- [33] Martynowicz H, Wichniak A, Więckiewicz M. Sleep disorders and

- cardiovascular risk: focusing on sleep fragmentation[J]. *Dent Med Probl*, 2024, 61(4): 475-477.
- [34] Biaggioni I, Calhoun DA. Sympathetic activity, hypertension, and the importance of a good night's sleep[J]. *Hypertension*, 2016, 68(6): 1338-1339.
- [35] Sasaki N, Nagai M, Mizuno H, et al. Associations between characteristics of obstructive sleep apnea and nocturnal blood pressure surge[J]. *Hypertension*, 2018, 72(5): 1133-1140.
- [36] Kario K, Ikemoto T, Kuwabara M, et al. Catheter-based renal denervation reduces hypoxia-triggered nocturnal blood pressure peak in obstructive sleep apnea syndrome[J]. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2016, 18(7): 707-709.
- [37] Zhang J, Chen Z, Deng Y, et al. Impacts of renal denervation on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea[J]. *Sleep Breath*, 2024, 28(5): 2135-2141.
- [38] Korostovtseva LS, Ionov MV, Shcherbakova EA, et al. Progression of obstructive sleep apnoea after renal denervation is not associated with hypertension exaggeration[J]. *BMC Pulm Med*, 2023, 23(1): 467.
- [39] Chiang JK, Lin YC, Kao YH. Oscillation of sympathetic activity in patients with obstructive sleep apnea during the first hour of sleep[J]. *Healthcare (Basel)*, 2023, 11(19): 2701.
- [40] Hietakoste S, Korkalainen H, Kainulainen S, et al. Longer apneas and hypopneas are associated with greater ultra-short-term HRV in obstructive sleep apnea[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 21556.
- [41] Plashchinskaya L, Goncharik D, Barsukevich V, et al. Renal sympathetic denervation improves heart rate variability and reduces arrhythmia burden[J]. *Eur Heart J*, 2020, 41(Suppl_2): ehaa946.2691.
- [42] Zeng L, Yuan H. A10490 effects of renal sympathetic denervation on blood pressure and arterial stiffness in patients with resistant hypertension[J]. *J Hypertens*, 2018, 36(e-Suppl 3): e198.
- [43] Holwerda SW, Luehrs RE, DuBose L, et al. Elevated muscle sympathetic nerve activity contributes to central artery stiffness in young and middle-age/older adults[J]. *Hypertension*, 2019, 73(5): 1025-1035.
- [44] Okon T, Röhnert K, Stiermaier T, et al. Invasive aortic pulse wave velocity as a marker for arterial stiffness predicts outcome of renal sympathetic denervation[J]. *EuroIntervention*, 2016, 12(5): e684-692.
- [45] Fengler K, Rommel KP, Kriese W, et al. Assessment of arterial stiffness to predict blood pressure response to renal sympathetic denervation[J]. *EuroIntervention*, 2022, 18(8): e686-e694.
- [46] Weber T, Wassertheurer S, Mayer CC, et al. Twenty-four-hour pulsatile hemodynamics predict brachial blood pressure response to renal denervation in the SPYRAL HTN-OFF MED trial[J]. *Hypertension*, 2022, 79(7): 1506-1514.
- [47] Fengler K, Rommel KP, Blazek S, et al. Cardiac magnetic resonance assessment of central and peripheral vascular function in patients undergoing renal sympathetic denervation as predictor for blood pressure response[J]. *Clin Res Cardiol*, 2018, 107(10): 945-955.
- [48] Tan C, Green P, Tapoulal N, et al. The role of neuropeptide Y in cardiovascular health and disease[J]. *Front Physiol*, 2018, 9: 1281.
- [49] Shi Z, Madden CJ, Brooks VL. Arcuate neuropeptide Y inhibits sympathetic nerve activity via multiple neuropathways[J]. *J Clin Invest*, 2017, 127(7): 2868-2880.
- [50] Dörr O, Ewen S, Liebetrau C, et al. Neuropeptide Y as an indicator of successful alterations in sympathetic nervous activity after renal sympathetic denervation[J]. *Clin Res Cardiol*, 2015, 104(12): 1064-1071.
- [51] Sugimoto H, Murai H, Hamaoka T, et al. Novel index of arterial reflected waves, arterial velocity pulse index, relates to muscle sympathetic nerve activity independent of arterial pressure volume index in patients with hypertension[J]. *Eur Heart J*, 2020, 41(Suppl_2): ehaa946.2720.
- [52] Magkas N, Tsioufis C, Thomopoulos C, et al. Orthostatic hypotension: from pathophysiology to clinical applications and therapeutic considerations[J]. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2019, 21(5): 546-554.
- [53] Kario K. Orthostatic hypertension-a new haemodynamic cardiovascular risk factor[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2013, 9(12): 726-738.
- [54] Ikeda T, Murai H, Hirai T, et al. Differences in resting sympathetic nervous activity between orthostatic hypertension, conventional hypertension, and healthy individuals[J]. *Eur Heart J*, 2024, 45(Suppl_1): ehae666.2565.
- [55] Kario K. Blood pressure reduction in patients with orthostatic hypertension in the Spyral HTN-OFF MED trial[J]. *Circulation*, 2019, 140(Suppl_1): A13787.
- [56] Sata Y, Hering D, Head GA, et al. Ambulatory arterial stiffness index as a predictor of blood pressure response to renal denervation[J]. *J Hypertens*, 2018, 36(6): 1414-1422.
- [57] White DW, Shoemaker JK, Raven PB. Methods and considerations for the analysis and standardization of assessing muscle sympathetic nerve activity in humans[J]. *Auton Neurosci*, 2015, 193: 12-21.
- [58] Biffi A, Dell'Oro R, Quarti-Trevano F, et al. Effects of renal denervation on sympathetic nerve traffic and correlates in drug-resistant and uncontrolled hypertension: a systematic review and meta-analysis[J]. *Hypertension*, 2023, 80(3): 659-667.
- [59] Miyajima E, Yamada Y, Yoshida Y, et al. Muscle sympathetic nerve activity in renovascular hypertension and primary aldosteronism[J]. *Hypertension*, 1991, 17(6 Pt 2): 1057-1062.
- [60] Eckberg DL, Sleight P. *Human baroreflexes in health and disease*[D]. Oxford Academic: Oxford, UK, 2023.
- [61] La Rovere MT, Pinna GD, Raczak G. Baroreflex sensitivity: measurement and clinical implications[J]. *Ann Noninvasive Electrocardiol*, 2008, 13(2): 191-207.
- [62] Zuern CS, Eick C, Rizas KD, et al. Impaired cardiac baroreflex sensitivity predicts response to renal sympathetic denervation in patients with resistant hypertension[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 62(22): 2124-2130.
- [63] Kolwelter J, Kannenkeril D, Linz P, et al. The SGLT2 inhibitor empagliflozin reduces tissue sodium content in patients with chronic heart failure: results from a placebo-controlled randomised trial[J]. *Clin Res Cardiol*, 2023, 112(1): 134-144.
- [64] Kolwelter J, Uder M, Schmieder RE. Tissue sodium content in hypertension and related organ damage[J]. *J Hypertens*, 2020, 38(12): 2363-2368.
- [65] Guenes-Altan M, Schmid A, Kannenkeril D, et al. Skin sodium content as a predictor of blood pressure response to renal denervation[J]. *Hypertens Res*, 2024, 47(2): 361-371.