

治療頑固性高血壓的新突破 —射頻燒灼腎交感神經阻斷術

陳立威¹ 王岡陵^{2,3} 宋思賢^{3,4} 陳適安^{3,4}

¹ 基督復臨安息日會臺安醫院 心臟內科
台北榮民總醫院 ² 新藥臨床試驗中心 ³ 心臟內科
⁴ 國立陽明大學 心臟血管疾病研究中心

摘要

本態性高血壓影響人類健康甚鉅，而其致病機轉相當複雜。處理高血壓，目前的建議大多是飲食生活習慣的調整後如果尚未改善到標準，便須考慮使用藥物長期治療。可惜的是不到一半的患者能夠因此把血壓控制穩定，就算在仔細的診療加上各方面多管齊下矯正後，依舊有部分的人血壓偏高，稱之為頑固性高血壓 (resistant hypertension)。這類患者因高血壓產生心血管疾病的風險也是最高。由此可知我們仍然需要更有效、更安全甚至更方便的降血壓療法。腎臟交感神經在高血壓的形成上扮演重要角色，過去也曾以手術方式將其切除來改善血壓，雖然有顯著效果但是因為會導致嚴重併發症而無法被廣泛接納。近年研發出以經皮動脈導管方式，利用射頻燒灼 (radiofrequency ablation) 能量選擇性破壞掉腎臟交感神經的方式。在經過初期試驗證實這種方法安全性無虞後，較長期間的追蹤也觀察到對於頑固性高血壓可以有持續改善的效益。當然目前對於此新興治療方式上存在諸多疑問。本綜論將介紹腎臟交感神經系統在高血壓病生理學的作用，過去歷史中外科去除交感神經所獲得的經驗，現在射頻燒灼腎交感神經阻斷術的試驗結果及探討未來此方式的發展潛力及挑戰。

關鍵詞： 高血壓 (Hypertension)
頑固型高血壓 (Resistant hypertension)
腎交感神經 (Renal sympathetic nerve)
射頻燒灼術 (Radiofrequency ablation)

前言

高血壓這個被稱為隱形殺手的慢性病對人類健康影響已不言可喻，據估計全球成年人人口其盛行率約有20~50%，而且這個比率預計

還將持續上升，尤其是在發展中國家。總體來說，超過60%的腦血管病變以及約50%的心臟病都與高血壓有關¹，而國內衛生署的統計高血壓在去年也進入十大死因之列。根據我國心臟學會頒布的高血壓治療準則，在經過

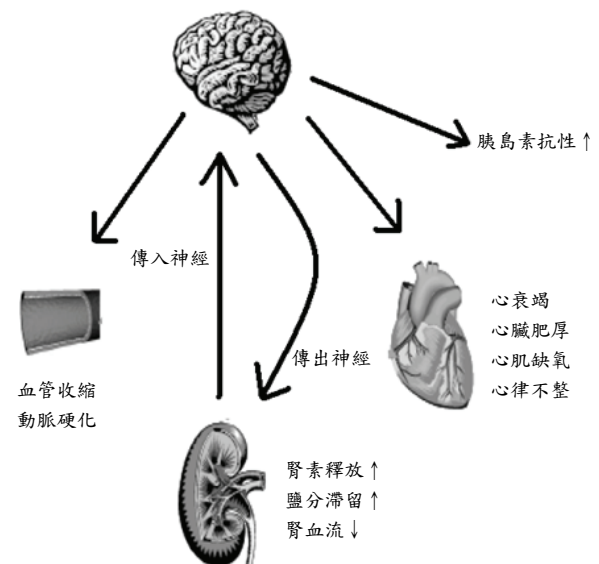
限制鹽分及酒精攝取、減重、戒煙、飲食調整和運動等S-ABCDE方式控制後如果血壓仍偏高，即建議使用降壓藥物治療²。雖然經過數十年的發展與研究，目前已有許多種類和劑型的降壓藥物可供選擇，患者血壓能控制達到目標值，即一般人小於140/90或高危險群小於130/80毫米汞柱，其比例仍非常不理想。根據一項以國人為研究族群的數據顯示，雖然有全民健保的實施，國人男性高血壓患者能治療達標的比率僅為21%，女性為29%³。更不幸的是與白種人相較，高血壓的危害對於黃種人更甚，血壓與心血管疾病或是腦中風的相關性更高^{4,5}。很多因素都會造成血壓控制不良，包括血壓測量方式不正確、未臻理想的處方、無法完全遵從長期服藥控制或是伴隨繼發性高血壓等情形。但是即使經過更詳盡的診療或改善藥效之後，估計仍至少有約15%的患者血壓控制不良^{6,7,8}，屬於所謂的頑固性高血壓（resistant hypertension）病患（使用三種以上包含利尿劑的降壓藥並已採用最高耐受劑量，仍無法達到目標血壓值⁹）。這類病人發生心血管事件或其他重要器官傷害的風險也最高，需要更有效的治療方式。再加上雖然可以使用多重藥物控制，伴隨產生的不良反應或交互作用也增加、還有患者服用繁雜處方的意願及便利性等問題，促使學者及業界研究其他非藥物治療方法。

回溯到20世紀的40年代和50年代，當時高血壓的治療選擇有限，曾經採用外科手術方式激進的切除交感神經，對於血壓控制確實有效果¹⁰。然而隨著各類降壓藥物的研發上市，會有嚴重副作用的交感神經切除術就被捨棄了。近幾年非藥物方式治療高血壓又捲土重來，例如有發展出利用電流刺激頸動脈壓力受器來降壓的技術，正在進行第三階段的試驗¹¹；而另一個突破性研究使用射頻燒灼術選擇性地截斷腎交感神經作用，目前更已獲得初步的效果，漸漸受到各界重視。腎臟交感神經調節腎素分泌，鈉和水的重吸收和腎血流量。本文即對腎臟交感神經調節血壓的病生理學做一概述，並介紹腎交感神經截斷術於治療高血壓的現況和

討論未來的應用潛力。

腎交感神經生理學

腎臟的自主神經分佈主要是交感神經，由節後神經元形成密集的網絡，其末梢終止於腎血管、近絲球和腎小管。研究顯示，刺激腎交感傳出神經會增加正腎上腺素（norepinephrine）分泌，而將其支配阻斷則明顯減少約95%的正腎上腺素¹²。當腎交感神經活化，腎素（renin）分泌透過 $\beta 1$ 腎上腺素受器作用而增加， $\alpha 1$ 腎上腺素受器則提高鈉的再吸收及引發腎血管收縮，造成腎血流減少。腎素-血管張力素-醛固酮系統（renin-angiotensin-aldosterone system）在原发性高血壓的病生理機轉扮演極重要的角色，也是當今許多降壓藥物作用的目標。動物實驗曾發現刺激神經頻率的高低會造成腎交感神經作用的差異。當刺激頻率較低，首先觀察到腎素分泌的改變；如果刺激頻率越高，鈉的再吸收接著開始發生。最後更高頻率則刺激腎血管收縮，減少腎臟血流¹²。而在人體實驗中則利用下肢不同程度的負壓誘導不同程度的交感神經刺激，結果先出現正腎上腺素和腎素活性的增加，更強的神經作用則促進鈉再吸收¹³。這些現象都在腎血流及腎絲球濾過率尚未受影響時即發生，顯示功能的變化更早於血流動力學的改變（圖一）。



圖一：腎交感神經的作用機轉。

當正腎上腺素從腎交感神經末梢釋放，除了直接刺激腎近絲球細胞造成腎素的增加之外，也會由神經膨體直接作用於腎上皮細胞，促進腎小管管腔重吸收水和鈉。在動物實驗中以微弱電流，在不影響腎血流和腎絲球濾過率的情形下刺激腎交感神經，仍然可造成約30%~40%鈉和水排出的減少¹⁴。此效應廣泛發生在腎元，但以近端小管和亨利氏環粗上行支作用最明顯。已有數項研究發現阻斷腎交感神經會降低鈉和水的重吸收，證實它可以直接影響腎小管功能^{15,16}。

腎交感神經也可能透過降低腎動脈血壓和減少氯化鈉流入到黃斑部緻密細胞 (macula densa cells)，干擾血流動力和鈉再吸收來間接增加腎素。此外，如果把腎交感神經阻斷，一些原本可刺激腎素釋放的情形，如血容量不足、頭部傾斜、或降低腎灌注壓等都無法再影響腎素分泌。

對於腎血流的作用，交感神經刺激會引發血管平滑肌細胞的收縮，而且在腎絲球前微血管比腎絲球後作用更明顯，這種不平衡的效應降低了腎臟血流。在接受腎交感神經阻斷術後一週的兔子，腎血流比起未接受阻斷的高出超過50%¹⁷。而人體研究則發現，給高血壓患者利用情緒反應刺激交感神經，腎血流會減少，但是血壓正常的人卻不變¹⁸。此外，雖然腎交感神經會同時減少腎血流及腎絲球濾過率，腎血流改變的程度卻遠大於濾過率 (15%~20% vs 2%~5%)¹⁹。另一方面，正腎上腺素刺激 $\alpha 1$ 腎上腺素受器可誘導有絲分裂原蛋白激酶MAPK (mitogen-activated protein kinase) 的活化，顯示腎交感神經與血管平滑肌的增長和肥厚有關²⁰。實驗證實罹患高血壓的大鼠腎血管壁與管腔的比例較正常增加，而利用6-羥基多巴胺 (6-hydroxy-dopamine) 化學破壞交感神經可以顯著降低這個比值、減少血管壁變厚。可見腎交感神經對腎血管的組態和結構也有影響，而阻斷其作用也能改善血管重塑的後果。整體而言，交感神經的傳出作用導致腎素及鈉再吸收增加，腎血流減少，最終引發血壓上升。

至於腎交感神經的傳入起源大多位於腎

孟壁，機械性受器感應張力，化學感受器負責偵測腎臟缺血。傳入神經的細胞體位於同側背根神經節 (T6~L4)。神經訊息從那裡傳達至中樞神經系統，主要到下視丘，繼而喚起功能變化。下視丘室旁核似乎對自主神經控制心血管系統有重大影響，而腎傳入神經更循此途徑影響包括心臟、週邊血管等器官²¹。當腎傳入神經監測到腎臟受傷時，便刺激大腦交感神經中心，增加其活性並提高血壓。在幾種腎損傷的動物實驗模型，如切除大部分腎臟、局部注射苯酚、或是單側腎夾鉗引發高血壓等研究都發現腎傳入神經的作用；而脊椎背根切斷術則可以完全消除後下視丘增加交感神經活性及升高血壓的能力²²。甚至某些因長期交感神經刺激導致的器官傷害，也曾以動物實驗發現可以去除傳入神經的作用來改善。

交感神經阻斷術的歷史沿革

身處今日很難想像，在有效的降壓藥物問世之前，惡性高血壓可說是絕症，5年死亡率幾乎達到100%²³，所以少數治療方式在當時就已試驗過。其中以內臟神經切除術 (splanchnicectomy) 及根除性交感神經切除術 (radical sympathectomy) 最為風行^{24,25}，主要應用於嚴重高血壓、或血壓正常但罹患心血管疾病且病情惡化的患者。根據當時的統計，66.2%接受內臟神經切除術的患者血壓會改善，而且與當時的降壓藥物相比，內臟神經切除術對惡性高血壓患者的死亡率改善幅度更大，更遠勝過未治療的情形。曾有一大型的研究追蹤兩千多位患者，其中1,506位接受過手術，較藥物控制的患者其存活率可增加超過一倍，且在各階段的高血壓都有差異，繼而減少藥物使用種類及劑量²⁶。

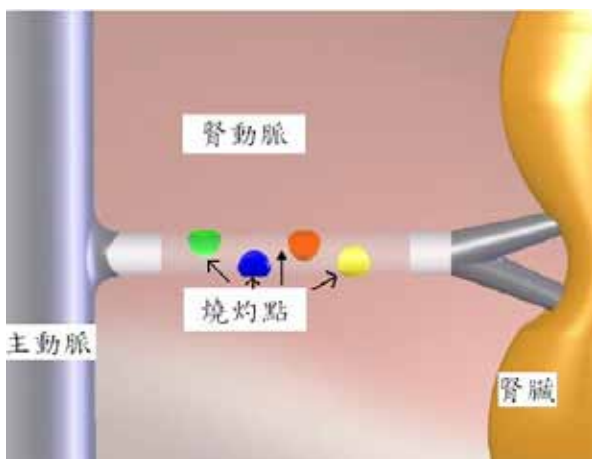
Grimson 等人則曾發表手術完全切除胸椎及大部分的腰椎神經根、再加上內臟神經切除術來治療高血壓的結果。如此徹底的方法也讓76.3%的患者獲益，甚至在術後追蹤還發現可以減少如心絞痛、腦血管病變或腎衰竭²⁷。手術可能會分兩階段施行，需要住院2至4週，出院後還需1到2個月復原，更重要的是外科醫師的經

驗決定成敗。當時僅有少數歐美的醫學中心有辦法執行。

不幸的是這些切除神經支配的手術其副作用不但常見、嚴重影響生活品質且有時相當危險，包括姿勢性低血壓、腸道功能失調、呼吸困難、無汗症、性功能障礙、手腳冰涼、反射性心搏過速和肺擴張不全等等。所以當更安全有效的降壓藥研發上市並且完成許多大規模的臨床試驗證實了藥物治療的好處，外科治療高血壓的方法便逐漸被淘汰。不過關於這方面的研究並未停止，例如Fricke曾利用切除自身已經喪失功能的腎臟來治療腎移植後的高血壓患者，術後六個月平均動脈壓(mean arterial pressure)從原先的130下降至104毫米汞柱²⁸。可知利用阻斷腎交感神經的作用來控制血壓依舊有其潛力，也促使選擇性神經阻斷的技術被研究應用。目前臨床試驗已有初步成果，距離實際使用也最接近的當屬導管射頻燒灼術。

射頻燒灼腎交感神經阻斷術

由於交感傳出神經是沿著腎動脈外膜走向進入到腎臟實質，經皮施行腎交感神經阻斷術的概念為使用特製的導管，由股動脈進入體內到達腎動脈主幹，管端接觸血管內壁後，經由操作者控制可釋放射頻能量，以相同心律不整燒灼術的原理產生熱能來破壞神經末梢。因為血管呈圓形構造，通常單側需在4~6個不同點間隔至少5毫米進行螺旋狀燒灼，以完全阻斷神



圖二：燒灼導管在血管內壁以螺旋狀燒灼數個點，把分布在外壁的交感神經末梢完全破壞，以阻斷其作用。

經的傳導並避免過度集中的燒灼導致腎動脈傷害(圖二)。手術完成後導管及外鞘就會移出體外，鼠蹊部的股動脈穿刺傷口以標準的方式加壓止血。在豬體的動物研究已經證實這方式可降低約85%腎臟正腎上腺素的濃度，與外科切斷腎神經再重新吻合血管的效果相當，加上和50年前手術的方式相比，還有下列幾個顯著的優點：只針對腎交感神經而不影響其他部分或引發系統性的副作用、如目前執行心導管一樣微創的傷口、而且在熟練的操作下約一個小時即可完成雙側腎動脈燒灼，恢復時間也遠比外科手術短。

Henry Krum 及其同僚利用這個創新的方式在首次人體試驗中收入50例頑固性高血壓，其中45位符合所有納入條件並接受手術。剛開始為了確定安全性，前十位受試者先接受單側燒灼，待一個月後血管攝影追蹤再進行另一側的燒灼。之後其餘的手術皆為一次進行雙側燒灼。術後血壓並不會立即發生變化，在第一個月後診間測量的收縮壓/舒張壓分別降低14/10毫米汞柱、第三個月為21/10、第六個月22/11、第十二個月27/17。此外，有12位患者在術前及術後一個月各使用24小時攜帶型血壓紀錄，也發現收縮壓平均能降低11毫米汞柱。這項試驗首次證實射頻燒灼術破壞腎交感神經是安全且有效的，只有兩例不良反應發生(一例為腎動脈剝離，一例為股動脈假性動脈瘤)，都屬於技術層面的併發症，與燒灼術本身無關。有18位受試者在術後一個月接受腎血管攝影，另有14位在6個月後採用核磁共振血管造影追蹤，發現腎動脈並不會因為燒灼造成狹窄²⁹。在獲得這些正面的結果後，試驗規模擴大至153位，追蹤期間再繼續達兩年。血壓降低的效果於術後兩年依舊顯著，平均減少達30/14毫米汞柱(圖三)，而安全性方面，也僅增加兩例股動脈假性動脈瘤或局部血腫。另外，受試者的腎絲球過濾率維持穩定，表示這個術式並不會影響腎功能³⁰。

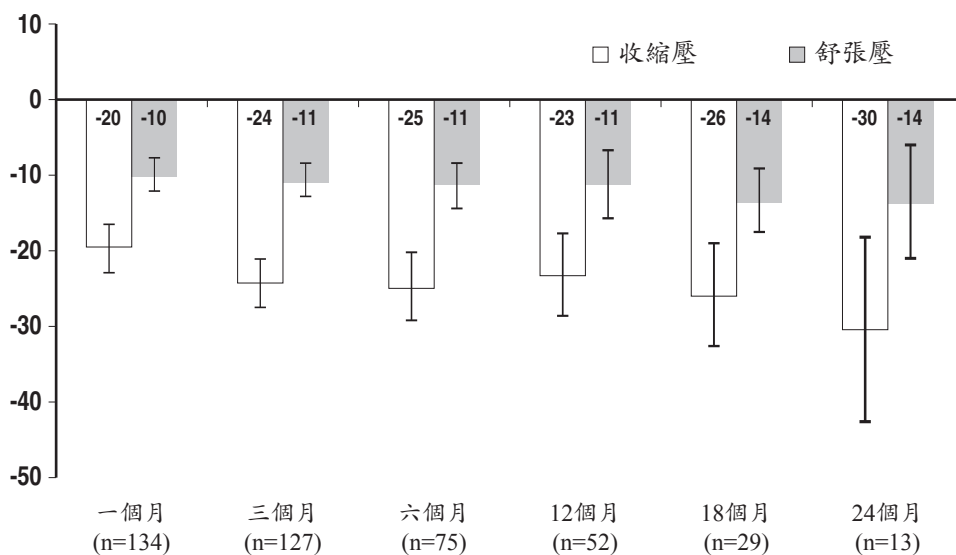
經過初步的開放式試驗證實其可行性之後，正式小規模隨機分配的研究隨即展開，在歐洲、澳洲及紐西蘭共納入106位頑固性高血壓的患者，其中52位進入實驗組接受阻斷術，控

制組維持原先的藥物治療。在術後6個月，49位完成追蹤的實驗組其血壓由術前平均178/96毫米汞柱降低了32/12，而另外51位的控制組則和6個月前的178/97毫米汞柱相差無幾，僅收縮壓增加1。相同的有20位實驗組使用24小時攜帶型血壓紀錄，其血壓降低值平均亦達11/7毫米汞柱。安全性方面，在以都卜勒超音波、核磁共振或是斷層血管攝影等方式追蹤發現一名接受阻斷術的患者有輕微的腎動脈狹窄，但其狹窄程度並未需要特定治療，而且病灶也非常時燒灼過的位置。有一位患者在術後早期就出現血壓大幅降低的現象，但在減少原先使用的降壓藥後即改善。實驗組的腎功能和先前試驗結果類似，都維持穩定無特殊變化³¹。

當然這些結果還是存在一些問題必須加以探討。首先，雖然在經過前期試驗後設計了含對照組的部分，但是並沒有採用假手術 (sham procedure)，控制組的頑固性高血壓患者只是繼續用原先的藥物及觀察，如此就不可能做到真正雙盲研究。其次，接受燒灼術的人數相當少 (52例)，最後作分析的是49位。即使當初開放式追蹤的153位受試者部分，也僅有18位具有兩年期間的結果，需要進行更大規模的研究才能有更精確的結論。而且試驗程序中並未描述是否有排除繼發性或是白袍高血壓的患者，這些變因都會影響試驗的品質。

還有一個問題是這種介入治療如何預測術後的血壓反應尚未確定，且前期試驗中有6位術後收縮壓幾無改變，確實原因並不明瞭。如果說腎交感神經與這些患者的高血壓成因完全無關導致治療無效，這可能性似乎太低；而假如是因為執行燒灼的技術影響，以目前的結果並沒有方法能夠做立即的判斷，畢竟血壓的改變要在術後一個月左右才出現。雖然有利用腎血流正腎上腺素溢出含量的變化或是以微神經圖 (microneurography) 來測量肌肉交感神經活性的方式可以較早發現燒灼前後的差異，但是這些方式都太複雜無法應用在所有人。糖尿病患者、在術前的血壓越高，或是原先降壓藥物中已包含交感神經拮抗劑的患者，似乎對燒灼術的反應較好³⁰，不過如何更準確的預測成效尚無答案。除此之外，當我們以這種方式破壞腎交感神經後，萬一患者日後發生類似休克、血容量不足等狀況時是否會因此無法有正常的生理反應？雖然在接受腎臟移植的患者身上並沒有觀察到這個問題，但是燒灼術能不能直接同理可證？

另一項顧慮為燒灼術到底會不會導致潛在的組織損傷，引發腎動脈的結構變化，畢竟使用這種原理在治療心律不整或腫瘤的經驗上都曾產生併發症。相比之下，腎交感神經阻斷術採用的射頻能量約為8瓦特，遠低於心律不整



圖三：HTN-1 study 持續追蹤24個月的血壓降幅。

燒灼使用的數十瓦甚或腫瘤燒灼所需的上百瓦特，因此在經過六個月後追蹤並沒有腎動脈狹窄的情形出現。當然更長期的變化還要後續的觀察。而反過來說，當阻斷術能有效控制血壓之後，應該可以預期腎動脈的動脈粥樣硬化會改善，長期而言也許還會有正面的效果。相對的，神經是否可能再重新生長連接？理論上，被燒灼術截斷的神經纖維是有機會再生成，有些器官移植術後的病例曾有類似發現。不過目前追蹤兩年的結果顯示阻斷術的降壓效果是持續的，甚至較術後第一年的降幅還略為增加。而且相對的在腎交感神經被阻斷後，也可能因為中樞交感活性改變，重設感壓反射的敏感度或是影響血管重塑等因素，在患者術後的長期血壓調控上或許都有影響。

最後，這個新方法需要仔細進行成本效益評估，特別是如果它將來要應用在較輕微的高血壓或是更大的族群。技術面來說，無論是心臟科介入專科醫師，放射科或血管外科醫師原本對經皮下以導管為基礎的各式治療就相當熟悉，而許多醫院也都具備符合需求的硬體設施。因此，腎交感神經阻斷術未來當然可以被廣泛應用。但是在得到更多的適應症之前，絕對須要更完整的治療經驗及更長時間的觀察。

腎交感神經阻斷術未來的發展

未來的研究可能探討腎交感神經阻斷術是否會應用於其他一些狀況，例如尚能以藥物控制的原發性高血壓、左心室肥厚、心衰竭和慢性腎病變等(表一)。在前述的試驗中曾同時進行子研究，37位接受阻斷術的高血壓患者在術前、術後一個月及三個月後分別檢驗血液空腹血糖、胰島素、C peptide，糖化血色素及接受口

表一：腎交感神經阻斷術可能研究方向

高血壓相關	其他疾病
初期高血壓	心衰竭
腎血管性高血壓	左心室肥厚
單純收縮壓高壓	缺血性心臟病
	腎功能障礙糖尿病
	睡眠呼吸中止症
	蛋白尿
	多囊性卵巢症候群

服葡萄糖耐受試驗。結果與未接受阻斷術的控制組相比，除了血壓的差異，阻斷術還能改善血糖的代謝及胰島素敏感度³²。

治療頑固性高血壓需要利用所有可能治療方式，因此會是這種新療法首要應用的目標。目前的研究由於當初納入的頑固性高血壓患者收縮壓須超過160毫米汞柱，排除了輕度超標的患者(即收縮壓控制在140至160毫米汞柱之間)，也許低估了阻斷術的影響。但是相同的理由，阻斷術的治療反應可能在血壓越偏高的患者身上會越顯著，所以一旦應用到更廣大的人口時其效果是否相同，未來的研究需要回答這些問題。

高血壓因為初期幾乎沒有症狀，患者常常沒有意識到常規藥物治療的重要和益處，消極面對自己的疾病或不再關心，甚至失去耐性，或者在無法和醫師配合之下放棄治療導致日後的併發症，所以被稱為隱形殺手。介入性的非藥物療法雖然尚未證實可以根治，但是與藥物相輔相成，讓血壓控制在標準內或進而減少用藥的種類及數量，增加患者治療的意願也降低藥物交互作用的問題，這潛力可能比單獨的效果更為重要。

在高血壓早期或是較輕微的高血壓就採用阻斷術治療目前還太過躁進，然而有一些線索暗示未來可能朝此方向發展，不會只侷限於藥物治療失敗以後才考慮。首先，愈年輕的患者交感神經切除術的效果愈顯著，甚至當初還會使用在兒童身上³³。其次，早期使用手術切除的時代追蹤發現如果術後第一年期間血壓能降低到正常或接近正常水平的患者，則大多數的患者其後血壓都可維持穩定最長達14年之久³³。當然對於腎交感神經阻斷術來說效果是否相同只有大型的長期研究才能驗證。此外，如果要了解阻斷術減少心血管事件的效果是否夠理想，還需有一個接受適當藥物治療的對照組。

交感神經活性在心衰竭扮演的角色已被驗證，而長期服用乙型阻斷劑來減低其作用，更在諸多像US Carvedilol, CIBIS-I, MERIT-HF等臨床試驗證實抑制交感神經可以大幅改善心衰竭死亡率或併發症。其實在數十年前就已發現

到高血壓合併心衰竭時，阻斷交感神經長期而言可顯著改善心臟功能。一些研究指出超過一半的病人接受交感神經阻斷後能減少勞動性或陣發性夜間呼吸困難等心衰竭症狀，甚至還可改善部分冠心病患者的心絞痛。一項以大鼠作為模型的試驗，先將腎交感神經切除，再綁住冠狀動脈引發心肌梗塞，證實去除神經作用可減低心室充填壓力並改善心臟功能³⁴。另外以快速起搏誘發兔子心衰竭的實驗中，也發現如果先截斷腎交感神經，腎臟的血流或是腎血管阻力就不會因心衰竭有所變化³⁵。基於這些結果，腎交感神經阻斷術應該有潛力應用在高血壓合併心衰竭的患者。至於對左心室肥厚的影響，本來長期血壓改善應該就可減輕心室肥厚的狀況，且過去統計超過半數接受外科內臟神經切除術的患者原先心臟擴大的情形可降少，而其餘患者大多數擴大現象也不再惡化。Schlaich曾發表過一位接受腎交感神經射頻燒灼術的高血壓患者，在追蹤術後一年以核磁共振檢查發現其左心室質量由術前184公克減少至169公克³⁶。

在末期腎病變的患者，血漿內的正腎上腺素若過高，心血管疾病死亡率也會增加³⁷；而對慢性腎衰竭的患者給予交感神經抑制劑moxonidine，則可以減緩腎功能的惡化³⁸。在50至60年代曾採用腎切除術來治療高血壓合併慢性腎病變，但只有約1/3的患者獲得改善。而且接受內臟神經切除術的患者其預後似乎與腎功能有關，在正常或腎功能輕微受損的人效果最好；當腎功能已嚴重受損，手術對死亡率的改善則微乎其微³⁹。因此，未來腎交感神經阻斷術若應用在慢性腎臟病患者身上，其效果須審慎評估。目前已有小規模針對末期腎病變的高血壓患者接受腎交感神經射頻燒灼術的研究在進行。

早在1827年，當時甚至連準確測量血壓的儀器都還沒誕生，已有文獻描述了高血壓的後遺症，並推測腎臟是罪魁禍首，繼而產生了腎源性高血壓的理論。而經過這麼多年之後，對抗高血壓依然算的上是心血管學界最後一個山頭，細數百家爭鳴的降壓藥即知它是如此棘

手。阻斷腎交感神經的作用來控制高血壓是早已有實證的治療，只是歷史上未曾發展出適合的方式。如今使用特製的導管以射頻能量來執行，不僅更具專一性也更安全，初步的效果也相當令人振奮。就待時間和更多經驗確立這方法的效果能否維持。而除了高血壓，還有許多層面的影響等著去開拓，可說是介入治療的新領域。

參考文獻

1. Lawes CM, Vander HS, Rodgers A. Global burden of blood-pressure-related disease, 2001. *Lancet* 2008; 371: 1513-8.
2. Chiang CE, Wang TD, Li YH, et al. 2010 Guidelines of the Taiwan Society of Cardiology for the Management of Hypertension. *J Formos Med Assoc* 2010; 109:740-73.
3. Su TC, Bai CH, Chang HY, et al. Evidence for improved control of hypertension in Taiwan: 1993-2002. *J Hypertens* 2008; 26: 600-6.
4. Perkovic V, Huxley R, Wu Y, et al. The burden of blood pressure-related disease: a neglected priority for global health. *Hypertension* 2007; 50: 991-7.
5. Martiniuk AL, Lee CM, Lawes CM, et al. Hypertension: its prevalence and population-attributable fraction for mortality from cardiovascular disease in the Asia-Pacific region. *J Hypertens* 2007; 25: 73-9.
6. Hajjar I, Kotchen TA. Trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the United States, 1988-2000. *JAMA* 2003; 290: 199-206.
7. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension Study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995-1003.
8. Cushman WC, Ford CE, Cutler JA, et al. Success and predictors of blood pressure control in diverse North American settings: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). *J Clinical Hypertension* 2002; 4: 393-404.
9. Calhoun AD, 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: e510-26.
10. Smithwick RH. Surgical treatment of hypertension. *Am J Med* 1948; 4: 744-59.
11. Scheffers IJ, Kroon AA, Schmidli J, et al. Novel baroreflex activation therapy in resistant hypertension: results of a European multi-center feasibility study. *J Am Coll of Cardiol* 2010; 56: 1254-8.
12. DiBona GF, Kopp UC. Neural control of renal function. *Physio Rev* 1997; 77: 75-197.
13. Wurzner G, Chioloro A, Maillard M, et al. Renal and neurohormonal responses to increasing levels of lower body

- negative pressure in men. *Kidney Int* 2001; 60: 1469-76.
14. La Grange RG, Sloop CH, Schmid HE. Selective stimulation of renal nerves in the anesthetized dog. Effect on renin release during controlled changes in renal hemodynamics. *Circ Res* 1973; 33: 704-12.
 15. Bello-Reuss E, Pastoriza-Munoz E, Colindres RE. Acute unilateral renal denervation in rats with extracellular volume expansion. *Am J Physiol* 1977; 232: 26-32.
 16. Wu XC, Johns EJ. Nitric oxide modulation of neurally induced proximal tubular fluid reabsorption in the rat. *Hypertension* 2002; 39: 790-3.
 17. Malpas SC, Evans RG. Do different levels and patterns of sympathetic activation all provoke renal vasoconstriction? *J Auton Nerv Syst* 1998; 69: 72-82.
 18. Hollenberg NK, Williams GH, Adams GF. Essential hypertension: abnormal renal vascular and endocrine responses to a mild psychological stimulus. *Hypertension* 1981; 3: 11-7.
 19. Handa RK, Johns EJ. Interaction of the renin-angiotensin system and the renal nerves in the regulation of rat kidney function. *J Physiol* 1985; 369: 311-21.
 20. Widmann C, Gibson S, Jarpe MB, et al. Mitogen-activated protein kinase: conservation of a three-kinase module from yeast to human. *Physiol Rev* 1999; 79: 143-80.
 21. Campese VM, Kogosov E, Koss M. Renal afferent denervation prevents the progression of renal disease in the renal ablation model of chronic renal failure in the rat. *Am J Kidney Dis* 1995; 26: 861-5.
 22. Pan JY, Bishop VS, Ball NA, Haywood JR. Inability of dorsal spinal rhizotomy to prevent renal wrap hypertension in rats. *Hypertension* 1985; 7: 722-8.
 23. Keith NM, Wagener HP, Barker NW. Some different types of essential hypertension: their course and prognosis. *Am J Med Sci* 1939; 197: 332-53.
 24. Smithwick RH, Thompson JE. Splanchnicectomy for essential hypertension; results in 1,266 cases. *JAMA* 1953; 152: 1501-4.
 25. Morrissey DM, Brookes VS, Cooke WT. Sympathectomy in the treatment of hypertension; review of 122 cases. *Lancet* 1953; 1: 403-8.
 26. Smithwick RH. Hypertensive vascular disease: results of and indications for splanchnicectomy. *J Chronic Dis* 1955; 1: 477-96.
 27. Grimson KS. Total thoracic and partial to total lumbar sympathectomy and celiac ganglionectomy in the treatment of hypertension. *Ann Surg* 1941; 114: 753-75.
 28. Fricke L, Doehn C, Steinhoff J, et al. Treatment of posttransplant hypertension by laparoscopic bilateral nephrectomy? *Transplantation* 1998; 65: 1182-7.
 29. Krum H, Schlaich M, Whitburn R, et al. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet* 2009; 373: 1275-81.
 30. Symplicity HTN-1 Investigators. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: durability of blood pressure reduction out to 24 months. *Hypertension* 2011; 57: 911-7.
 31. Symplicity HTN-2 Investigators. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 376: 1903-9.
 32. Mahfoud F, Schlaich M, Kindermann I, et al. Effect of renal sympathetic denervation on glucose metabolism in patients with resistant hypertension: a pilot study. *Circulation* 2011; 123: 1940-6.
 33. Peet MM. Hypertension and its surgical treatment by bilateral supradiaphragmatic splanchnicectomy. *Am J Surg* 1948; 75: 48-68.
 34. Nozawa T, Igawa A, Fujii N, et al. Effects of longterm renal sympathetic denervation on heart failure after myocardial infarction in rats. *Heart Vessels* 2002; 16: 51-6.
 35. Clayton SC, Haack KK, Zucker IH. Renal denervation modulates angiotensin receptor expression in the renal cortex of rabbits with chronic heart failure. *Am J Physiol Renal Physiol* 2011; 300: 31-9.
 36. Schlaich MP, Sobotka PA, Krum H, et al. Renal sympathetic nerve ablation for the treatment of uncontrolled hypertension. *N Engl J Med* 2009; 361: 932-4.
 37. Zoccali C, Mallamaci F, Parlongo S, et al. Plasma norepinephrine predicts survival and incident cardiovascular events in patients with end-stage renal disease. *Circulation* 2002; 105: 1354-9.
 38. Vonend O, Marsalek P, Russ H, et al. Moxonidine treatment of hypertensive patients with advanced renal failure. *J Hypertens* 2003; 21: 1709-17.
 39. Zhong MK, Duan YC, Chen AD, et al. Paraventricular nucleus is involved in the central pathway of cardiac sympathetic afferent reflex in rats. *Exp Physiol* 2008; 93: 746-53.

Novel Treatment of Resistant Hypertension— Radiofrequency Ablation of Renal Sympathetic Nerve

Li-Wei Chen¹, Kang-Ling Wang^{2,3}, Shih-Hsien Sung^{3,4}, and Shih-Ann Chen^{3,4}

¹*Division of Cardiology, Department of Internal Medicine,
Taiwan Adventist Hospital, Taipei, Taiwan;*

²*General Clinical Research Center, ³Division of Cardiology, Department of Medicine,
Taipei Veterans General Hospital, Taipei, Taiwan;*

⁴*Institute of Clinical Medicine, and Cardiovascular Research Center,
National Yang-Ming University, Taiwan*

Essential hypertension is a global cardiovascular disease burden, and its pathophysiology is multifactorial. General recommendations of management include therapeutic life style interventions with combination of various anti-hypertensives if indicated. Unfortunately, less than half of hypertensive patients are able to achieve ideal blood pressure goal, and even if optimal treatment is applied substantial numbers of patients still suffer from uncontrolled blood pressure, a condition known as resistant hypertension, which leaves them at high cardiovascular risk. These problems call for other possible interventions being more effective, safer or even more compliant. Renal sympathetic nerves play crucial role in hypertension development, and surgical sympathectomy has ever been documented with significant blood pressure lowering effect, but it was abandoned due to severe adverse events. Recently, a percutaneous, catheter-based approach using radiofrequency ablation has been innovated to selectively denervate renal sympathetic nerves. Safety has been proved by small scale human studies, and long term follow up has also revealed a sustained blood pressure reduction efficacy. At present, there are still many questions far from being thoroughly answered about this procedure. In this brief review we introduce the physiology of renal sympathetic system in hypertension, look into the past experiences of surgical denervation, collect the data of current renal nerve ablation and discuss its challenges and future potential applications. (J Intern Med Taiwan 2011; 22: 383-391)