

中国高血压及哮喘介入治疗蓝皮书



目录

1. 全球及中国高血压介入治疗市场概览.....	1
1.1 全球及中国高血压患病人数.....	1
1.1.1 中国高血压历史患病人数及未来预测.....	1
1.1.2 全球高血压历史患病人数及未来预测.....	2
1.2 高血压患者分类.....	4
1.2.1 按发病原因的高血压患者分类.....	4
1.2.2 按血压控制情况的高血压患者分类.....	4
1.3 高血压治疗路径介绍.....	4
1.3.1 中国高血压治疗路径.....	4
1.4 高血压治疗药物介绍及市场规模.....	5
1.4.1 高血压治疗药物分类及简介.....	5
1.4.2 高血压药物治疗评价参数.....	8
1.4.3 中国心血管疾病药物市场规模.....	8
1.4.4 中国高血压药物市场规模.....	9
1.4.5 全球高血压药物市场规模.....	10
1.5 除 RDN 以外的高血压治疗的创新器械疗法介绍.....	11
1.5.1 颈动脉窦压力反射激活疗法.....	11
1.5.2 颈动脉体消融.....	12
1.5.3 颈动脉窦消融.....	13
1.5.4 心脏起搏法.....	13
1.5.5 髂动静脉造瘘术.....	13
1.6 肾动脉去神经消融术（RDN）治疗高血压的原理及目标人群.....	13
1.6.1 RDN 疗法高血压治疗原理.....	13
1.6.2 RDN 疗法目标人群.....	14
1.7 RDN 肾动脉去神经消融术的发展历史.....	16
1.7.1 发展历史.....	16
1.8 RDN 疗法的主要临床试验情况.....	17
1.8.1 临床试验.....	17
1.8.2 临床试验结果.....	20
1.9 RDN 卫生经济学评价及医保进入情况.....	23
1.9.1 RDN 成本效益分析.....	23
1.9.2 医保报销及国家集采进入情况及预测.....	24
1.10 全球范围内 RDN 疗法进入指南或专家共识的情况.....	24
1.11 RDN 不同技术路径的对比.....	27
1.11.1 术前患者 RDN 疗法应答率预测.....	32
1.11.2 全球目前 RDN 产品管线.....	32
1.11.3 RDN 产品临床证据链对比分析.....	35
1.12 RDN 相关知识产权分析.....	36
1.13 中国和境外 RDN 设备及耗材市场规模.....	37
1.14 RDN 产品未来发展方向和空间.....	38
1.15 RDN 技术发展的趋势与驱动力.....	39

2. 中国哮喘治疗市场概览	40
2.1 中国哮喘患病人数	40
2.2 哮喘的治疗路径	41
2.3 哮喘治疗药物及市场规模	42
2.3.1 中国哮喘治疗药物市场规模	42
2.4 重度哮喘治疗的创新疗法	42
2.5 射频消融治疗重度哮喘的原理及目标人群	42
2.5.1 射频消融治疗哮喘原理	42
2.5.2 目标人群数量	43
2.6 射频消融治疗重度哮喘的主要临床试验情况	44
2.7 全球范围内射频消融治疗重度哮喘进入指南或专家共识的情况	46
2.8 射频消融治疗重度哮喘的比较优势	46
2.9 射频消融治疗重度哮喘的中国临床进度及竞争格局	47
2.10 主要参与者的产品技术对比	48
2.11 中国射频消融哮喘治疗设备及耗材市场规模	49
2.12 射频消融重度哮喘治疗的发展趋势与驱动力	49
2.12.1 射频消融治疗优秀的临床结果	49
2.12.2 国产化产品的出现将进一步推动该手术发展	49
2.12.3 呼吸内镜医生数量的快速增长与支气管消融手术壁垒	49

China Insights Consultancy

灼 识

1. 全球及中国高血压介入治疗市场概览

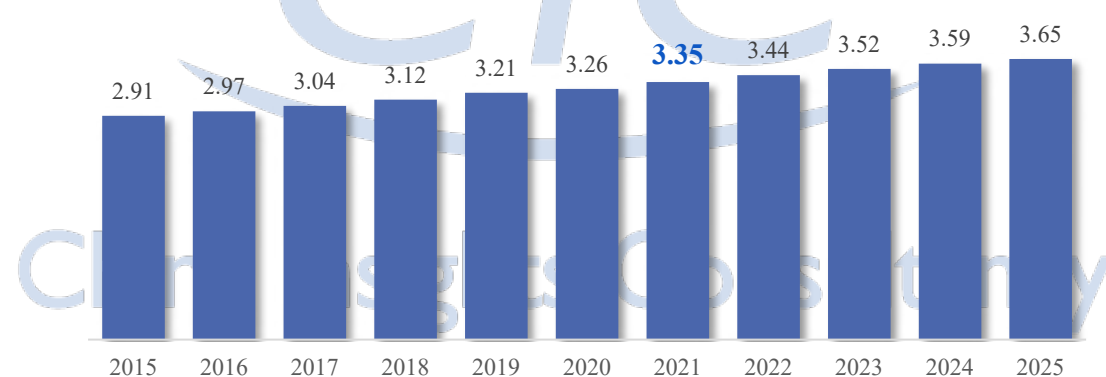
1.1 全球及中国高血压患病人数

1.1.1 中国高血压历史患病人数及未来预测

1.1.1.1 患病人数及变化趋势

根据中国高血压防治指南(2018 年修订版),高血压的定义为患者收缩压大于等于 140mmHg 或舒张压大于等于 90mmHg¹。我国高血压患病人数呈逐年上升趋势,从 1959 年的 5.1% 增长到 2015 年的 23.2%。根据 2021 年 10 月发表于中华流行病学杂志的“2018 年中国成年居民高血压患病与控制状况研究”,我国成年人高血压患病率为 27.5% (95%CI: 26.6%~28.4%), 以此计算 2021 年我国有约 3.35 亿的高血压患病人群。

中国高血压患病人数, 亿人, 2015-2025



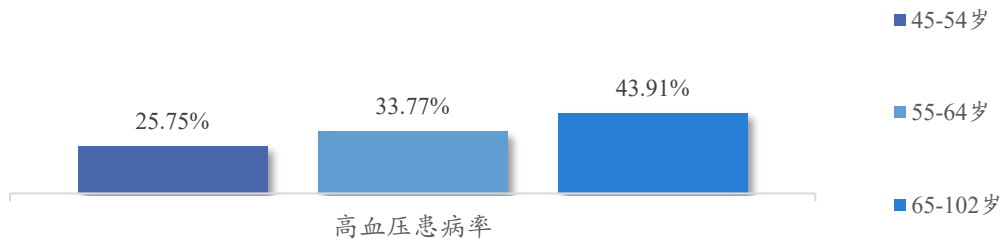
资料来源: 灼识咨询

随着过去若干年计划生育政策的实施及预期寿命的提高,中国已进入老龄化社会。2016 年至 2020 年,中国人口迅速老龄化,65 岁以上人口以 5.4% 的年均复合增长率增长,预计未来的相当一段时间内将继续保持增长势头。刚刚结束的第七次全国人口普查结果显示,我国 65 岁以上人口已达 1.91 亿,占总人口的 13.5%,我国即将进入深度老龄化社会 (65 岁及以上人口占比超过 14%)。根据于 2020 年 12 月发表于中国全科医学的“我国中老年人群高血压流行现状及影响因素研究”,我国中老年人群高血压患病率显著高于全人群患病率²。随着老龄人口数量的上升,高血压患者人数预计将在未来一段时间内进一步攀升。

¹ 中国高血压防治指南修订委员会,高血压联盟(中国,中华医学会心血管病学分会中国医师协会高血压专业委员会,等. 中国高血压防治指南(2018 年修订版)[J]. 中国心血管杂志,2019,24(1):24-56. DOI:10.3969/j.issn.1007-5410.2019.01.002.

² 袁姣,武青松,雷枢,等. 我国中老年人群高血压流行现状及影响因素研究[J]. 中国全科医学,2020,23(34):4337-4341. DOI:10.12114/j.issn.1007-9572.2020.00.285.

中国45岁以上人群高血压患病率比较



资料来源：中国全科医学、灼识咨询整理

因此，预计我国高血压患者人数将在未来 5 年保持上升趋势，2025 年患者数量将达到约 3.65 亿人。随着我国高血压防治措施与居民健康生活意识的不断提高，未来我国高血压患者增速将逐年放缓。

1.1.1.2 患者特征

高血压是我国患病人数众多的慢性病之一，是城乡居民心脑血管疾病死亡的最重要危险因素。但是，根据 2021 年 10 月发表于中华流行病学杂志的“2018 年中国成年居民高血压患病与控制状况研究”，我国成年高血压患者的疾病知晓率、治疗率、及血压控制率甚不理想，急需进一步改善，分别为 41.0%（95%CI: 39.7%~42.4%）、34.9%（95%CI: 33.6%~36.1%）和 11.0%（95%CI: 10.2%~11.8%）³。

即便根据最近发表的较为保守的临床数据，也显示高血压患者在不同国家及地区都是临床和社会的巨大负担。发展中国家普遍存在高血压患者疾病知晓率、治疗率偏低的情况。根据研究，墨西哥、中国、印度尼西亚及南非四国高血压患者确诊率均值仅为 30%（其中墨西哥最低，仅为 27%）、高血压患者中接受治疗人群的比例均值仅为 25%（其中印度尼西亚最低，仅为 11%）⁴。

1.1.2 全球高血压历史患病人数及未来预测

1.1.2.1 患病人数及变化趋势

据世界卫生组织统计，心脑血管疾病仍然为全球致死率最高的疾病，远超第二名的肿瘤。据伦敦帝国理工学院和世界卫生组织统计分析并与 2021 年 9 月发表于柳叶刀杂志（The Lancet）上的结果显示，1990 年至 2019 年间，全球 30 岁至 79 岁之间高血压人数从 6.5 亿人增加到 12.8 亿人⁵。

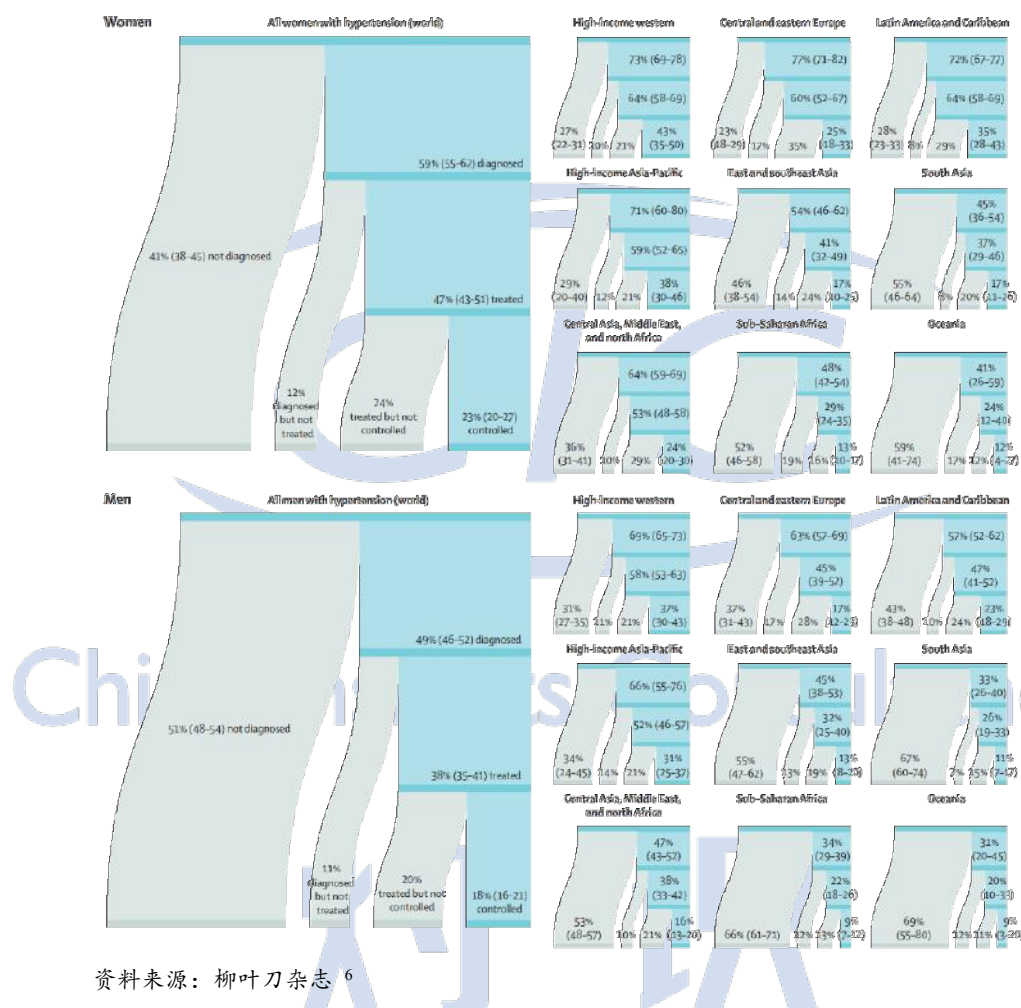
³ 中华流行病学杂志 2021 年 10 月第 42 卷第 10 期 Chin J Epidemiol, October 2021, Vol. 42, No. 10

⁴ Mauer, Nicole et al. “Longitudinal evidence on treatment discontinuation, adherence, and loss of hypertension control in four middle-income countries.” *Science translational medicine* vol. 14,652 (2022): eabi9522. doi:10.1126/scitranslmed.abi9522

⁵ NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). “Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants.” *Lancet* (London, England) vol. 398,10304 (2021): 957-980. doi:10.1016/S0140-6736(21)01330-1

根据世界卫生组织调查, 高血压患者血压受控程度不达预期已经成为全球性的公共卫生难题, 高血压控制率呈“女性平均血压控制率高于男性患者, 发达国家/地区患者血压控制率高于发展中国家/地区患者血压控制率”的趋势, 具体情况如下图所示:

2019 年全球高血压患者血压控制情况概览



世界卫生组织的上述研究主要基于横截面数据, 无法完全真实反映同一群体在长时段内的高血压知晓率、患病率、治疗率以及血压控制情况。根据 Sudharsanan 等人的纵向研究结果, 在 5 至 9 年的随访期间内, 来自墨西哥、中国、印度尼西亚及南非的高血压患者中接受治疗且血压受控的患者比例显著低于基于横截面数据的研究结果。墨西哥、中国、印尼及南非四国高血压患者血压控制率分别为 12%、9%、2%及 24%, 除南非外均显著低于世界卫生组织研究中其对应所处区域的高血压患者血压控制率⁷。

1.1.2.2 患者特征

⁶ NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). “Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants.” *Lancet* (London, England) vol. 398,10304 (2021): 957-980. doi:10.1016/S0140-6736(21)01330-1

⁷ *Sci Transl Med.* 2022 Jul 6;14(652):eabi9522. doi: 10.1126/scitranslmed.abi9522.

根据世界卫生组织（WHO）估算，全球范围内高血压患者知晓率、治疗率、及血压控制率分别约为 54%、42%及 21%⁸。提高高血压患者的患病知晓率、治疗率、及控制率刻不容缓。

1.2 高血压患者分类

1.2.1 按发病原因的高血压患者分类

1.2.1.1 原发性高血压

占到高血压患者的 90%~95%左右。原发性高血压一般找不出具体发病原因，一般认为与人类生物遗传因素有关，需要患者终身治疗如服用抗高血压药物。

1.2.1.2 继发性高血压

继发性高血压也叫作症状性高血压，是由于某些确定的病因或原因引起的，通常把病因去除后，高血压症状即能得到缓解或去除。继发性高血压约占高血压患者的 5%~10%。可能引起继发性高血压的因素包括肾脏疾病、内分泌疾病、动脉狭窄、妊娠及阻塞性睡眠呼吸暂停等。即便肾透析所导致的高血压可能从 RDN 治疗获益，但这一类继发性高血压暂时不包括在本行业报告的讨论范围内。

1.2.2 按血压控制情况的高血压患者分类

1.2.2.1 血压受控患者

部分患者可以通过改变生活方式、遵循医嘱服用药物等积极方式将血压控制在安全区间。

1.2.2.2 血压未受控患者

血压未受控患者主要由未能遵医嘱服药的依从性较差患者、服用大于等于三种降压药物（需包含利尿药）但仍无法达到血压控制的难治性高血压患者、同时患有高血压及其他基础疾病的高风险患者群体以及对服用高血压药物有抵触情绪的患者四大类群体组成。

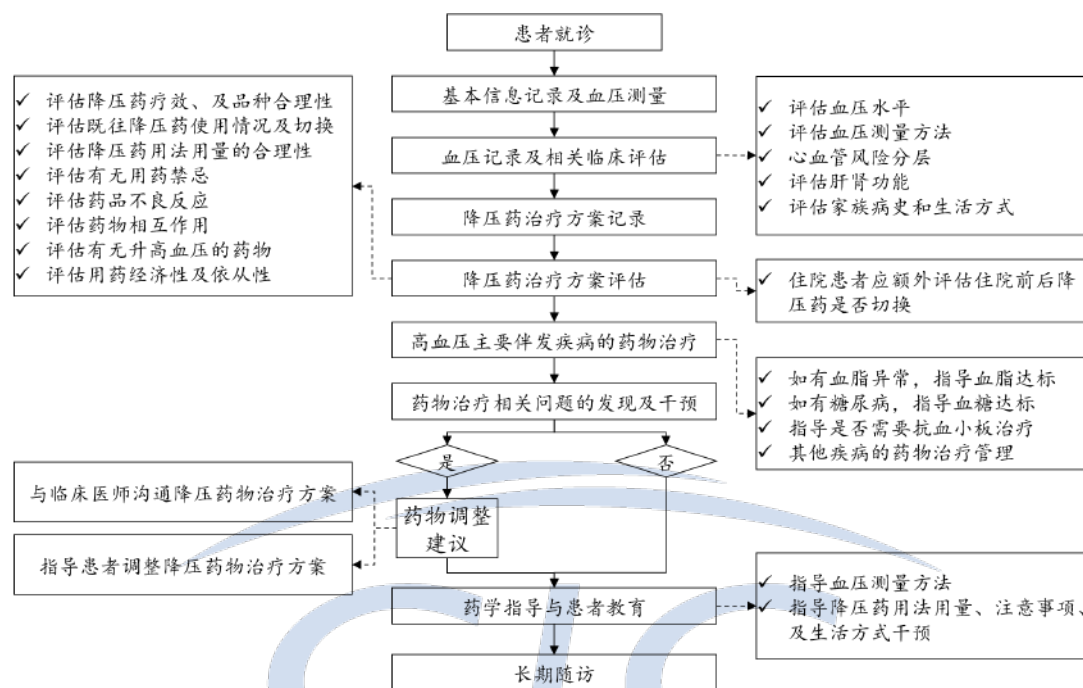
1.3 高血压治疗路径介绍

1.3.1 中国高血压治疗路径

根据于 2022 年 1 月发表于临床药物治疗杂志的“高血压患者药物治疗管理路径专家共识”，高血压患者的临床治疗路径可大致总结为以下路径⁹：

⁸ World Health Organization. Hypertension. Aug. 2021, <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hypertension>.

⁹ 高血压患者药物治疗管理路径编写委员会. 高血压患者药物治疗管理路径专家共识[J]. 临床药物治疗杂志, 2022, 20(1): 1-24. DOI: 10.3969/j.issn.1672-3384.2022.01.001.



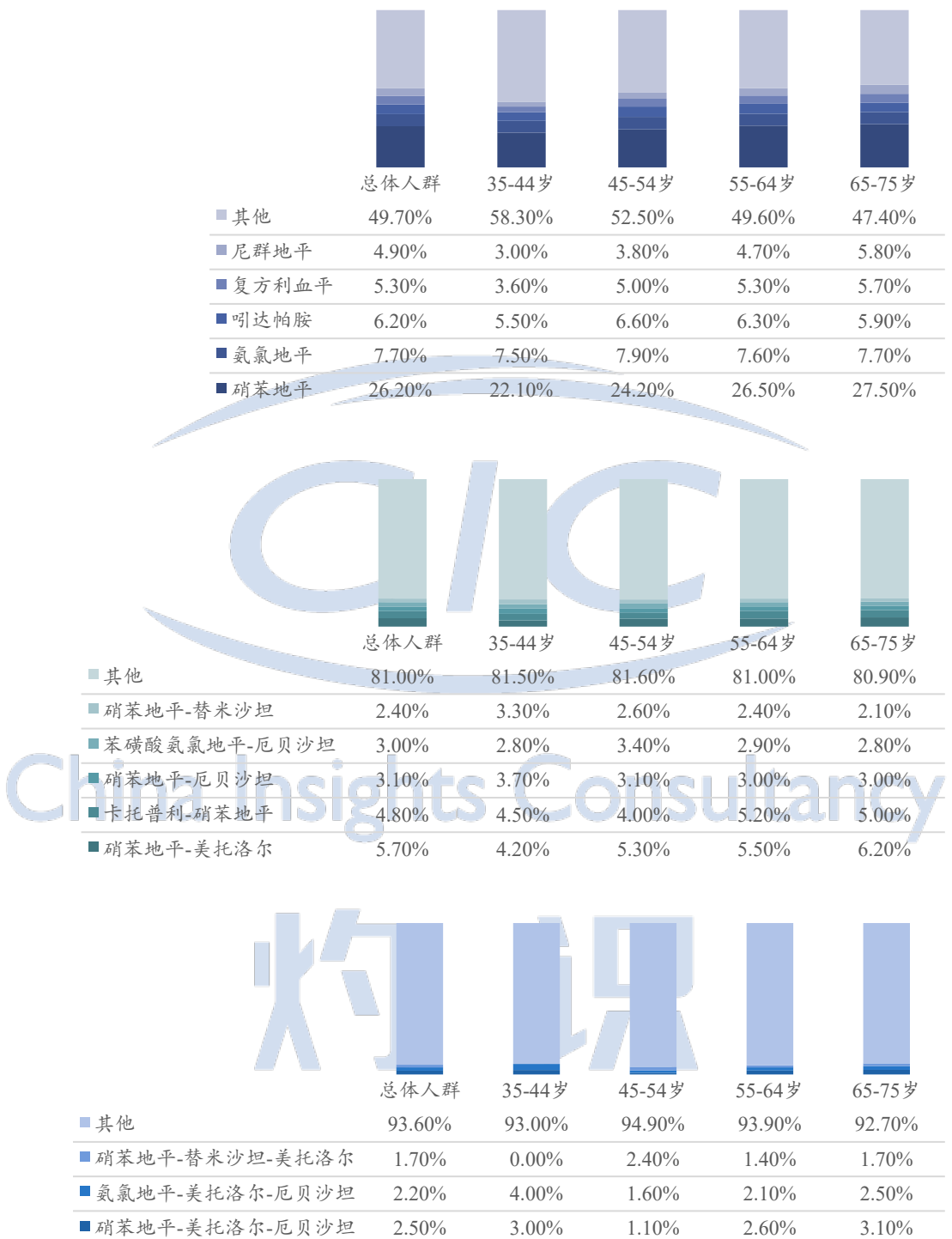
资料来源：高血压患者药物治疗管理路径专家共识、灼识咨询整理

1.4 高血压治疗药物介绍及市场规模

1.4.1 高血压治疗药物分类及简介

根据中国高血压防治指南（2018 年修订版），我国常用降压药物包括钙通道阻滞剂（CCB）、血管紧张素转化酶抑制剂（ACEI）、血管紧张素受体拮抗剂（ARB）、利尿剂、 β 受体阻滞剂、以及由上述药物组成的复方制剂**六大类降压药物**。由于 α 受体阻断剂、脑啡肽酶/ARB 双抑制剂如诺欣妥、醛固酮拮抗剂和氮类血管扩张剂在中国治疗高血压的临床实践中应用较少，因此本报告中不包含这几类药物。根据柳叶刀杂志在 2017 年 12 月发表的国家心血管病中心中国医学科学院阜外医院在全国组织实施的“心血管病高危人群早期筛查与综合干预项目”中有关我国高血压管理现状的结果，我国服用一种、两种、三种药物的高血压患者比例分别为 81.1%、17.0%及 1.9%，患者常用的三类药物品类/组合分布如下¹⁰：

¹⁰ Lu, Jiapeng et al. “Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in China: data from 1.7 million adults in a population-based screening study (China PEACE Million Persons Project).” *Lancet* (London, England) vol. 390,10112 (2017): 2549-2558. doi:10.1016/S0140-6736(17)32478-9



资料来源：柳叶刀杂志、灼识咨询整理

根据上述研究发表结果¹¹，我国最常用的高血压药物为钙离子通道抑制剂（选用率 55.2%）、ACE 抑制剂及血管紧张素 II 受体阻滞剂（选用率 28.5%）以及利尿剂（选用率 6.4%）。

¹¹ Lu, Jiapeng et al. “Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in China: data from 1·7 million adults in a population-based screening study (China PEACE Million Persons Project).” *Lancet* (London, England) vol. 390,10112 (2017): 2549-2558. doi:10.1016/S0140-6736(17)32478-9

1.4.1.1 血管紧张素转化酶（ACE）抑制剂（Angiotensin converting enzyme inhibitors 或 ACEI）

肾素-血管紧张素系统（Renin-angiotensin system 或 RAS 系统）是人体中重要的激素系统，参与调节血压及细胞外体液容量，而血管紧张素转化酶（ACE）在其中起着重要作用。当肾脏交感神经过度兴奋时，肾脏分泌肾素，作用于血管紧张素原（Angiotensinogen）将其水解为血管紧张素 I；血管紧张素 I 会进一步被 ACE 转化为具有强烈血管收缩作用的血管紧张素 II，导致血压升高。血管紧张素转化酶抑制剂（或 ACE 抑制剂）的作用机理为通过抑制血管紧张素转化酶活性进而减少血管紧张素 I 至血管紧张素 II 的转化，使血管舒张以及血容量减少，从而降低血压。常见的 ACE 抑制剂药物包括贝那普利、依那普利、赖诺普利及喹那普利等普利类降压药。

1.4.1.2 血管紧张素 II 受体拮抗剂（Angiotensin II Receptor Blockers 或 ARB）

血管紧张素 II 受体拮抗剂同样属于针对肾素-血管紧张素系统的药物，其不同于 ACE 抑制剂的特点是 ARB 主要通过阻断血管紧张素 1 型受体（AT₁）的激活来阻断血管紧张素 II 的缩血管作用，起到降低血压的效果。常见的 ARB 药物包括缬沙坦、厄贝沙坦及替米沙坦等沙坦类药物。

1.4.1.3 钙离子通道阻滞剂（Calcium Channel Blocker 或 CCB）

钙离子通道阻滞剂可以通过阻断心肌和血管平滑肌细胞膜上的钙离子通道抑制细胞外钙离子内流，使细胞内钙离子水平降低而引起血管舒张，心肌收缩力减低等变化，而使血压降低，被广泛应用于高血压的治疗。常见的 CCB 包括双氢吡啶类的硝苯地平与氨氯地平、苯噻氮卓类的地尔硫卓、以及苯烷胺类的维拉帕米等，是我国高血压患者最常使用的抗高血压药物。

1.4.1.4 β 受体阻滞剂（ β -blockers）

肾上腺素是人体内参与血压调节的重要激素，其受体分布于大部分交感神经节后纤维所支配的效应器细胞膜上，包括 β_1 受体、 β_2 受体和 β_3 受体三种。 β 受体阻滞剂可以选择性地与 β 肾上腺素受体结合、从而拮抗神经递质和儿茶酚胺对 β 受体的激动作用，舒张血管，降低心肌收缩力，从而降低血压。常见的 β 受体阻滞剂包括美托洛尔、艾司洛尔及阿罗洛尔等洛尔类药物。

1.4.1.5 利尿剂

主要通过利钠排尿、降低容量负荷而发挥降压作用，视患者情况会使用不同种类的利尿剂进行治疗。常见的利尿剂包括噻嗪类的氢氯噻嗪与吲达帕胺、髓祥利尿剂类的托拉塞米与呋塞米、以及保钾利尿剂类的氨苯喋啶与阿米洛利等药物。

1.4.1.6 复方药物

高血压患者在选择药物治疗时，初始一般是首选单一药物来控制血压，但当一种药物无法将血压控制至目标值时，就需要考虑使用两种或是多种药物联合用药以控制血压。因此，复方药物应运而生，其可通过特殊的制剂方法将不同作用机理的降压药物制作在一个药片中，做到机制互补、增强疗效及减少不良反应。此外，复方制剂降压药还可以兼顾控制高血压以外的多重危险因素，如联合抗血小板、血脂调节药物等共同使用。常见的复方制剂高血压药物包括将几种常见降压药物进行组合的单片复方制剂（如缬沙坦/氯氯地平与替米沙坦/氯氯噻嗪）与由降压药、血管扩张药、利尿剂等组成的传统复方制剂（如复方降压片），单片复方制剂目前占据中国市场主流。

1.4.1.7 其他高血压药物

除上述药物外，乌拉地尔（ $\alpha 1$ 受体阻滞剂）、多沙唑嗪（ $\alpha 1$ 受体阻滞剂）、可乐定（刺激脑干 $\alpha 2$ 受体以降低交感神经从中枢神经系统的传出）及波生坦（内皮素受体拮抗剂 ERA）等药物也被广泛应用于高血压治疗，但由于副作用或适用患者群体有限等原因并不被推荐作为常规使用药物。

1.4.2 高血压药物治疗评价参数

治疗高血压的目标是长期、稳定地控制血压并维持昼夜血压正常节律，最大限度地减少患者心脑血管疾病的发生率和死亡率。目前血压测量方法往往基于特定时间点的单次测量（如患者问诊时测得的诊室血压），而血压是一种随时间波动的连续值，因此在临床上也使用 24 动态血压和家庭血压进行血压测量。24 小时动态血压需要特殊的血压测量装置，常常需要患者住院测量，并需要在日间和夜间满足至少若干次数的测量方才合格。而家庭血压是由患者自行测量的，其可靠程度因不是专业人员所获取的数据而受到质疑。特别要指出的是，中国高血压防治指南，美国 and 欧盟等国家（加拿大除外）相应的指南，都是基于诊室血压临床循证医学证据所制定的。

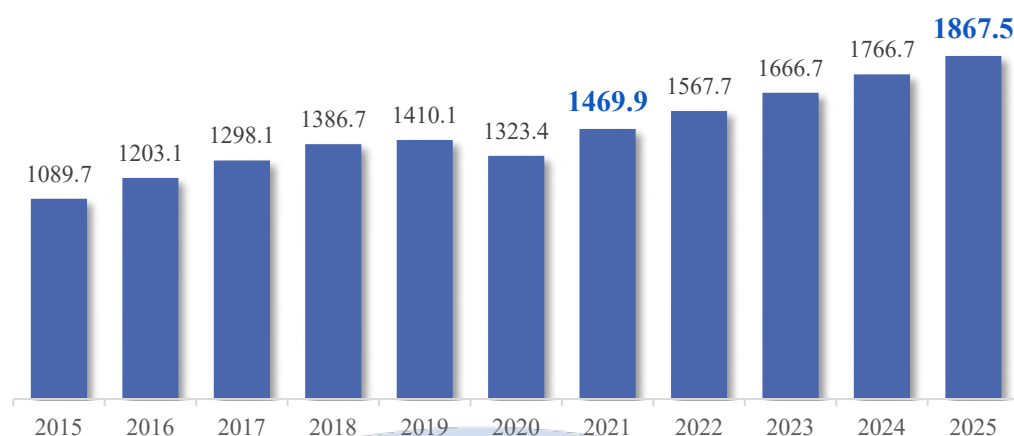
近年来，学界引入了“血压达标时间（Time in Target Range 或 TTR）”这一概念以反映在一定时间内血压达标情况。在 SPRINT 研究中，首先多次测量参试人员坐姿下的诊室压，再使用线性插值方法推算血压达标时间，发现 TTR 与主要心血管不良事件显著相关，TTR 较高的参试者 10 年心血管疾病风险更低¹²。

1.4.3 中国心血管疾病药物市场规模

2021 年，我国心血管药品市场规模达 1469.9 亿元，预计未来仍将维持稳定增长，2025 年整体市场规模可达 1,867.5 亿元。

¹² Fatani, Nayyira et al. “Systolic Blood Pressure Time in Target Range and Cardiovascular Outcomes in Patients With Hypertension.” *Journal of the American College of Cardiology* vol. 77,10 (2021): 1290-1299. doi:10.1016/j.jacc.2021.01.014

中国心血管疾病药物市场规模，亿元，2015-2025

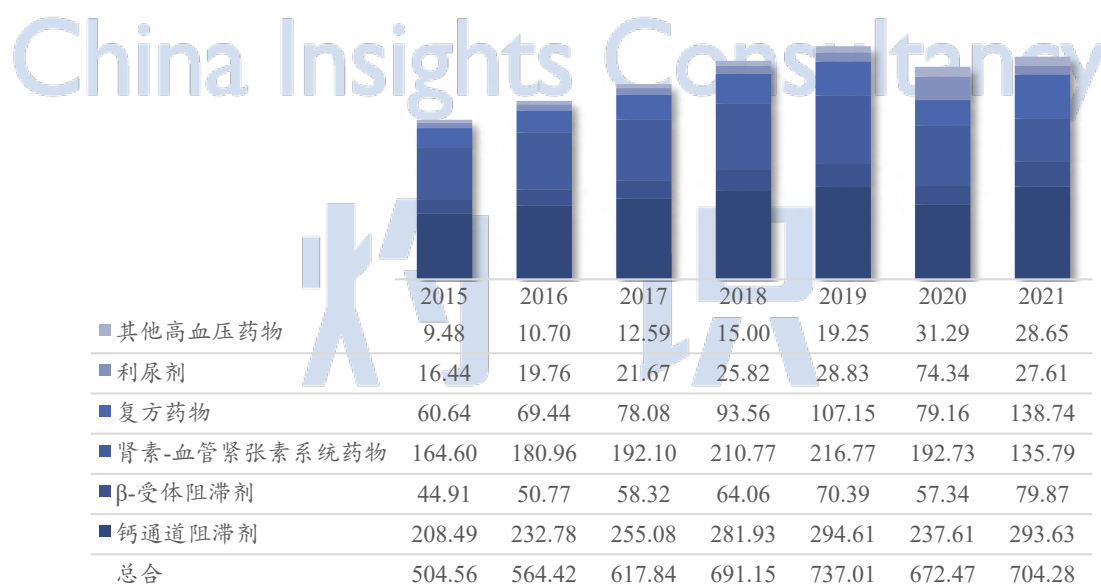


资料来源：灼识咨询

1.4.4 中国高血压药物市场规模

2021 年中国高血压药物市场规模约为 704.28 亿元人民币，其中占比最大的药物品类按次序排列分别为钙通道阻滞剂 (293.63 亿元)、高血压复方药物 (138.74 亿元)、肾素-血管紧张素系统药物 (135.79 亿元)、 β -受体阻滞剂 (79.87 亿元)、 α -受体阻滞剂等其他高血压药物 (28.65 亿元) 以及利尿剂 (27.61 亿元)。

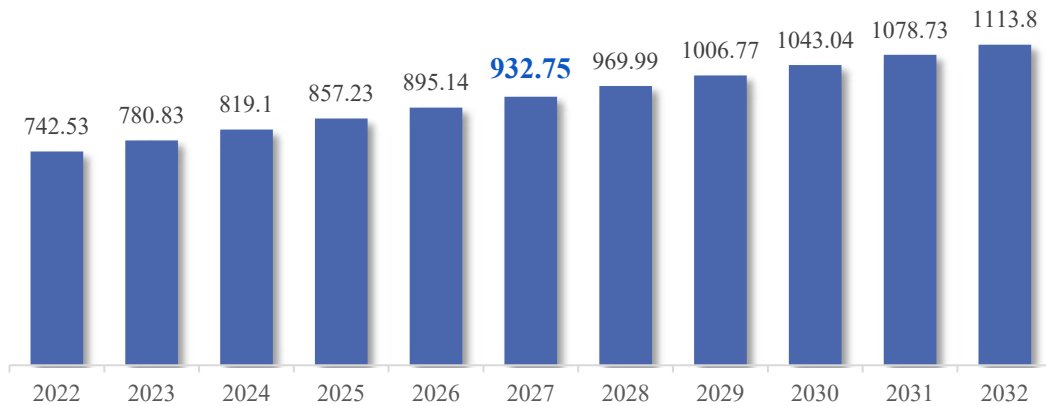
中国高血压药物市场规模，亿元，2015-2021



资料来源：灼识咨询

随着中国人口老龄化进程加速、患者对其高血压控制意识不断增强，高血压药物的需求将逐年增加，中国高血压药物市场规模将进一步扩大。
预计中国高血压药物市场规模将于 2027 年达到 932.75 亿元。

中国高血压药物市场规模预测，亿元，2022-2032



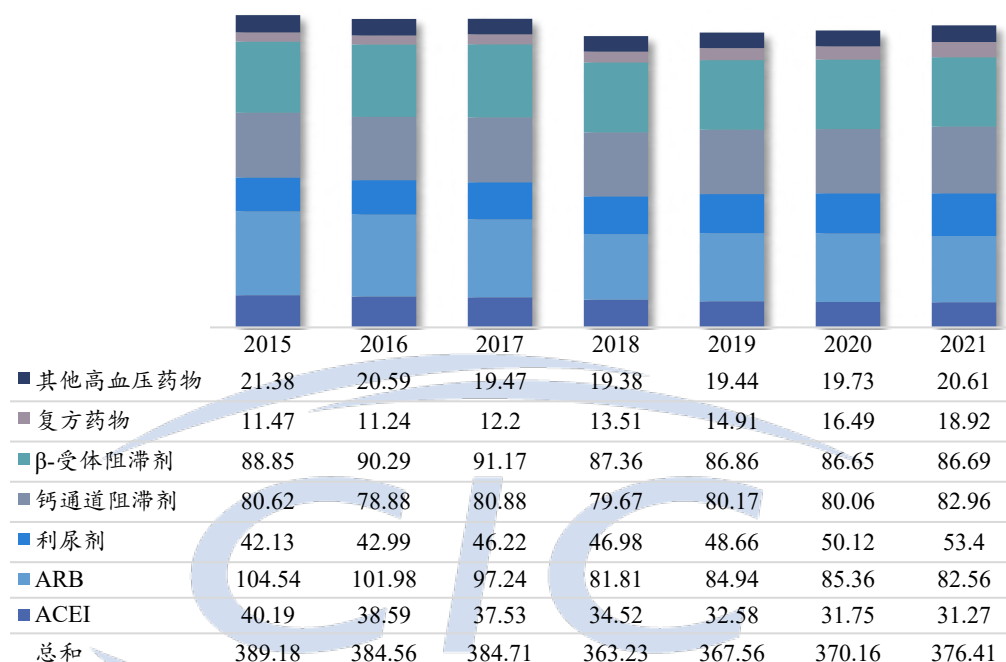
资料来源：灼识咨询

虽然受到了集采的影响，但是一些原研品牌药物的销售额在承受冲击之后仍通过上调药物价格和患者在商业药房自购而保持着先降后升的趋势。以络活喜（苯磺酸氨氯地平）为例，其 2019 年中国销售额约为 20.23 亿元，2020 年受新冠疫情及第一批药物集采未中标的影响下降至 13.15 亿元，但 2021 年则触底反弹增长至约 13.69 亿元。因此，公立医疗单位所提供的药物主要为集采中标品种，而进口原研品牌药物虽药效较集采品种具有优势却因未中标而无法通过医保报销，需要患者在院外自费购买。自费购买进口原研高血压药物的患者人群具有支付能力较强、对生活水平要求较高以及对血压控制持积极态度等特点，预计将成为 RDN 的主要目标受众群体之一。

1.4.5 全球高血压药物市场规模

2021 年全球高血压药物市场规模约为 376.41 亿美元，其中 β -受体阻滞剂占比最大，市场规模高达 86.69 亿元，随之其后的是钙通道阻滞剂（82.96 亿元）、血管紧张素 II 受体拮抗剂 ARB（82.56 亿元）以及血管紧张素转化酶抑制剂 ACEI（31.27 亿元）。2018 年之前全球高血压药物市场规模因受到仿制药市场份额大幅上升对药物价格产生的冲击而呈下降趋势，2019 年之后略有小幅上涨，整体市场规模较为稳定。

全球高血压药物市场规模，亿美元，2015-2021



资料来源：灼识咨询

综上所述，高血压患者人群巨大，市场规模巨大。中国抗高血压药物种类和商业品牌众多，例如在中国三甲医院内临床上至少有 172 种抗高血压药物，每类药物中又都包含数十种药物及数十个商业品牌旗下产品¹³。抗高血压药物对于治疗高血压的有效性 & 安全性已有大量循证医学证据证实，多年来鲜有新的抗高血压药物面世。但药物治疗高血压最大的问题之一是患者服药依从性不佳，特别是服用两种以上抗高血压药物的患者。高血压患者服药依从性曲线类似单驼峰状，即年龄相对较轻和年龄很大的患者服药依从性均明显下降。就需要服用 3 个以上药物的患者群而言，其一年后的服药依从性可能降低到 10%。

学界和业界一直都在寻找新的抗高血压药物，即所谓“超级抗高血压药物”，这一药物应当具有三个特征：1）一次治疗，长期获益，不存在服药依从性的问题；2）治疗后降压效果稳定；3）较一般抗高血压药物降压效果更好一些。然而，这样的药物一直没有出现，而器械治疗高血压很可能会成为这一理想治疗方法最有力的竞争者；肾动脉去神经消融术又称 RDN（Renal Denervation）是其中最具有代表性的治疗方法，并已积累了完整证据链显示了其治疗高血压的安全性和有效性。

1.5 除 RDN 以外的高血压治疗的创新器械疗法介绍

1.5.1 颈动脉窦压力反射激活疗法

¹³ Wang, Yue et al. “Monitoring Antihypertensive Medication Adherence by Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry: Method Establishment and Clinical Application.” *Journal of cardiovascular pharmacology* vol. 78,4 (2021): 581-596. doi:10.1097/FJC.0000000000001105

压力反射激活疗法是通过在患者的颈动脉窦区域植入有源装置，激活动脉压力感受性反射来实现血压的动态调节。CVRx 旗下的 Rheos Baroreflex 高血压治疗系统是一款新型植入式设备，通过电刺激器和与之相连的植入于颈动脉窦壁的电极刺激和激活颈动脉压力感受器反射，用于难治性高血压患者，对可用于治疗合并其他基础疾病的高血压患者。由于颈动脉特殊的解剖部位，因此在该部位的任一器械疗法都需要长期随访的安全性数据给予支持。在临床推广上，即便被批准也会有相当的难度。

CVRx 针对其旗下第一代 BAT 系统 Rheos 的双盲、随机、安慰剂对照关键试验（The Rheos Pivotal Trial）显示：**Rheos 植入后试验组与对照组患者短期内（术后 6 个月）到达短期有效性终点（术后 6 个月收缩压降低至少 10 毫米汞柱，有效性 20%）的比例并不具有显著统计学意义，且该试验并没有到达安全性终点**¹⁴。除手术在颈部的创伤性和可能导致神经损伤等安全性问题外，Rheos 系统还需要每隔 3 到 5 年更换电池，进一步增加了患者医疗负担。**因此，基于以上临床试验结果，FDA 并未批准 Rheos 系统用于治疗难治性高血压。**

基于第一代 BAT 系统的开发经验和教训，CVRx 开发了第二代系统 Barostim Reo，其临床试验 2 年随访数据展现了持续的降血压作用（平均收缩压降低 26.2 ± 35.2 毫米汞柱）。患者响应率（诊室收缩压降低 ≥ 10 毫米汞柱）为 70%¹⁵。其相关前瞻性队列研究以及随机、假手术组对照临床试验正在进行中。

除有源装置外，支架类无源装置亦是颈动脉窦压力反射激活疗法的一个重要技术路线。由以色列医疗器械孵化加速器 and 智库 Rainbow Medical 所创立的 Vascular Dynamics 公司开发出的 Mobius HD 颈动脉窦支架，通过支架本身受到血管和血压压迫而产生的应力，作用于颈动脉窦压力感受器，从而达到调控血压的目的。公司认为可以通过植入的 Mobius HD 支架，在因心动周期而产生的血压波动中周期性地作用于颈动脉窦，激活血管内压力反射，触发压力反射通路，减少交感神经张力从而降低血压。目前该产品还在临床试验阶段，预计 2023 年 6 月完成入组，2026 年 6 月完成随访。

1.5.2 颈动脉体消融

颈动脉体是位于颈动脉分叉处的化学感受器，对颈动脉体的刺激因素有：缺氧、高碳酸血症、酸血症、低葡萄糖、低流量和高渗透压，在这些因素的刺激下，颈动脉窦神经的放电速率增加，从而引发反射性交感神经张力增高、过度通气和高血压。通过消融颈动脉体可降低交感神经的病理学增高，恢复感受器敏感性以及降低血压。Cibiem 公司（已停止活动）的基于导管的颈动脉体消融设备，可提供超声能量以消融颈动脉体。射频消融导管经皮置入受试者锁骨

¹⁴ Bisognano, John D et al. "Baroreflex activation therapy lowers blood pressure in patients with resistant hypertension: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled rheos pivotal trial." *Journal of the American College of Cardiology* vol. 58,7 (2011): 765-73. doi:10.1016/j.jacc.2011.06.008

¹⁵ Wallbach, Manuel et al. "Long-term effects of baroreflex activation therapy: 2-year follow-up data of the BAT Neo system." *Clinical research in cardiology: official journal of the German Cardiac Society* vol. 109,4 (2020): 513-522. doi:10.1007/s00392-019-01536-5

下静脉或肱静脉到达颈静脉完成颈动脉体消融术。该产品临床试验原本预计 2018 年 8 月完成入组，2020 年 1 月完成研究；目前该研究已由于诸多原因停止。

1.5.3 颈动脉窦消融

颈动脉窦消融术同样通过降低交感神经系统的张力，改善和恢复颈动脉压力感受器敏感性，从而降低血压。但是，颈动脉窦消融术需要在双侧颈动脉中施行。手术过程需要将颈内动脉与颈外动脉分叉处的神经纤维与周围结缔组织剥离，难度大、风险高。目前关于颈动脉窦消融术的研究主要聚焦于颈动脉窦综合征治疗，而治疗高血压的研究还处于动物实验阶段。

1.5.4 心脏起搏法

Orchestra BioMed 旗下 Backbeat Medical 公司所研发的 Moderato 系统可通过调节房室耦合间隔（Atrioventricular Coupling Interval）以减少每搏输出量，进而降低血压。目前 Moderato 植入式脉冲发生器适用于患有高血压且需要起搏器控制其他疾病的患者。验证 Moderato 系统安全性与有效性临床试验已于 2022 年 1 月完成入组，预计于 2022 年 9 月 30 日完成随访。2022 年 7 月 Orchestra BioMed 完成了由美敦力领投、泰尔茂等其他投资者跟投的 1.1 亿美元的 D 轮融资。这一系统的 FIM 临床试验验证由江苏省人民医院王捷教授、陈明龙教授以及哥伦比亚大学 Daniel Burkhoff 教授在江苏省人民医院完成¹⁶。

1.5.5 髂动静脉造瘘术

Rox Medical（已停止活动）研发的 ROX Coupler 髂动静脉瘘器械是一种由镍/钛合金制成的类似支架的装置，具有预先形成的形状记忆。ROX Coupler 是在髂外动脉和静脉之间植入的一个具有固定口径的管状物，通过形成人工造瘘将动静脉连通，改变血液动力学，通过减少外周血管阻力和心脏后负荷，增加静脉回流量，达到降低血压的目的。该产品虽已通过欧盟 CE 认证，但因频繁出现降压效果不显著或严重副作用（如因动静脉瘘而导致了心输出量异常增高）可能会损害心功能等情况而主动下架¹⁷。

1.6 肾动脉去神经消融术（RDN）治疗高血压的原理及目标人群

1.6.1 RDN 疗法高血压治疗原理

大量基础和临床研究结果证明肾交感神经系统张力过高可导致高血压，围绕肾动脉周围的肾交感神经是全身交感神经系统的感受器和效应器，对调节血压起着至关重要的作用。这一作用包括通过神经和体液调节血压的双相机制；和传出神经调控肾脏水钠吸收排泄和传入信号到中枢加/减压区调节全身交感张力的双向机制。这些机制强大而持久。阻滞或适当去除肾交感神经即可通过上述一系列复杂的机制，降低病理性升高的全身交感张力，通过神经调节和体液调节，有

¹⁶ Yang, Bing et al. "Rationale and evidence for the development of a durable device-based cardiac neuromodulation therapy for hypertension." *Journal of the American Society of Hypertension* : JASH vol. 12,5 (2018): 381-391. doi:10.1016/j.jash.2018.03.004

¹⁷ Sultan S, Mustafa MKE, Barrett N, Hynes N. Midterm complications of ROX arteriovenous coupler device, managed by targeted endovascular repair: a case report. *Eur Heart J Case Rep*. 2020 Aug 3;4(4):1-5. doi: 10.1093/ehjcr/ytaa185. PMID: 32974488; PMCID: PMC7501945.

效控制的血压。近年来学界和业界正在全力研发经皮股动脉介入，将导管置于肾动脉内，利用射频或其他能量去除肾动脉外交感神经的疗法，用以治疗高血压¹⁸。

1.6.2 RDN 疗法目标人群

RDN 的潜在受众为所有血压未受控的高血压患者。目前，RDN 疗法主要用于治疗难治性高血压患者、药物依从性不佳的高血压患者、合并有其他疾病的高危高血压患者以及对高血压药物不耐受或对服用抗高血压药物有抵触的四类患者。

1.6.2.1 难治性高血压患者人群

根据美国心脏协会 (American Heart Association, AHA) 于 2018 年发布的“难治性高血压的诊治管理科学声明 (Resistant Hypertension: Detection, Evaluation, and Management: A Scientific Statement From the American Heart Association)”中定义，难治性高血压为：在改善生活方式基础上，联合使用 3 种不同类型降压药物，通常包括一种长效钙拮抗剂 (CCB)、一种血管紧张素转换酶抑制剂 (ACEI) 或血管紧张素 II 受体拮抗剂 (ARB) 和一种利尿剂，且每种药物均达到最大剂量或最大耐受剂量的情况下，血压仍在目标值以上或者需要≥4 种降压药联合使用才能使血压降至目标值¹⁹。然而，AHA 声明中的定义并非完善，如生活方式改善相关表达定义不明确、药物联用而血压仍未达标的时间间隔未作明确界定、血压达标选择参考 24 小时动态血压、诊室血压还是家庭血压也没有给出确切的参考意见。由于对难治性高血压定义的分歧以及患者的药物依从性较差所导致的血压控制不佳等混淆情况，导致文献报导的难治性高血压占高血压患者的比例各不相同。

我国在难治性高血压定义方面在一定程度上参考了 AHA 定义，根据 2013 年发布的难治性高血压诊断治疗中国专家共识：“在改善生活方式的基础上，应用了合理可耐受的足量 3 种或 3 种以上降压药物(包括利尿剂)一个月以上血压仍未达标，或服用 4 种或 4 种以上降压药物血压才能有效控制，称为难治性高血压。²⁰”这一中国专家共识亦指出，我国尚无准确的难治性高血压流行病学数据，其患病率约处于 5%~30% 的区间。

1.6.2.2 药物依从性不佳高血压患者人群

根据一项基于中国医疗保险研究会 CHIRA 数据库 2014 年数据的研究，我国高血压患者药物拥有率 (Medicine Possession Ratio

¹⁸ Kiuchi, Márcio G et al. “Renal Denervation Update From the International Sympathetic Nervous System Summit: JACC State-of-the-Art Review.” *Journal of the American College of Cardiology* vol. 73,23 (2019): 3006-3017. doi:10.1016/j.jacc.2019.04.015

¹⁹ Carey, Robert M et al. “Resistant Hypertension: Detection, Evaluation, and Management: A Scientific Statement From the American Heart Association.” *Hypertension* (Dallas, Tex. : 1979) vol. 72,5 (2018): e53-e90. doi:10.1161/HYP.0000000000000084

²⁰ 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]. 中国介入心脏病学杂志,2013,21(2):69-74. DOI:10.3969/j.issn.1004-8812.2013.02.001.

或 MPR²¹⁾有显著差异,其中硝苯地平依从性最佳,MPR 为 0.61²²⁾。除硝苯地平外,上述研究也覆盖了缬沙坦(0.53)、缬沙坦/氨氯地平(0.5)、吲达帕胺(0.4)、氨氯地平(0.39)、贝那普利(0.27)及美托洛尔(0.19)的 MPR 值,不同药物之间患者依从性存在显著差异,且均有较大的改善提升空间。较差的抗高血压药物依从性严重的影响了药物治疗高血压的有效性并增加了心血管疾病的风险。一项来自山东大学齐鲁医学院公共卫生学院 2010 至 2017 年的纵向队列研究显示,基线时 **26.04%的高血压患者药物依从性较差**,且依从性差的患者平均年龄较依从性较好的患者组更低、平均收缩压/舒张压较依从性较好患者更高,且患者具有饮酒及抽烟比例更高²³⁾。相比药物依从性较好的高血压患者,依从性较低的患者心血管疾病风险显著上升。值得注意的是,上述研究中对于药物依从性的判断主要基于患者问卷调查和药物回收发放数目核对等主观指标;在使用液相色谱-串联质谱监测患者的血液药物浓度的实验室的更为客观方法时,会发现患者的实际药物依从性与上述主观指标相比更低。例如 Petit 与同事的研究显示,在使用液质联用质谱设备对患者生物样本(如血液)进行抗高血压药物依从性监测时发现,被诊断为难治性高血压的患者其对药物治疗完全依从、部分依从、及不依从的比例分别为 29%、40%及 31%;约 70%的患者无法完全依从药物治疗²⁴⁾。提示被诊断为难治性高血压的人群中,有相当一部分患者是由于服药依从性不佳而导致的血压控制不佳。药物依从性不佳会显著降低药物的疗效、干扰器械疗法临床试验中对血压的作用。因此,在进行 RDN 临床试验时应采用液质联用质谱对参试患者的用药依从性进行监测以确保 RDN 治疗血压效果的真实准确²⁵⁾。

1.6.2.3 高心血管风险(高危)高血压患者人群

根据 Mahfoud 等的报告,美敦力 GSR(Global Simplicity Registry)临床研究中,高危患者在接受 RDN 治疗后有明显获益,高危患者主要包括老龄患者(年龄大于 65 岁)、房颤患者、II 型糖尿病患者、慢性肾病患者、严重的难治性高血压患者(服

²¹⁾ 药物拥有率通过计算患者存放药物的天数与患者应该储存药物的天数之比得到,其数值介于 0~1 之间,数值越高则患者药物依从性越好,常用来计算慢性病患者的药物依从性

²²⁾ Cui, Bin et al. "Analysis of Adherence to Antihypertensive Drugs in Chinese Patients with Hypertension: A Retrospective Analysis Using the China Health Insurance Association Database." *Patient preference and adherence* vol. 14 1195-1204. 17 Jul. 2020, doi:10.2147/PPA.S243665

²³⁾ Li, Jiqing et al. "Antihypertensive medication adherence and cardiovascular disease risk: A longitudinal cohort study." *Atherosclerosis* vol. 320 (2021): 24-30. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2021.01.005

²⁴⁾ Petit, Géraldine et al. "Impact of psychological profile on drug adherence and drug resistance in patients with apparently treatment-resistant hypertension." *Blood pressure* vol. 27,6 (2018): 358-367. doi:10.1080/08037051.2018.1476058

²⁵⁾ Berra, Elena et al. "Evaluation of Adherence Should Become an Integral Part of Assessment of Patients With Apparently Treatment-Resistant Hypertension." *Hypertension* (Dallas, Tex. : 1979) vol. 68,2 (2016): 297-306. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07464

用大于等于 3 中抗高血压药物，但诊室收缩压仍大于 150 毫米汞柱）及单纯性收缩期高血压²⁶。

1.6.2.4 无法耐受抗高血压药物或抵触服药患者

除药物依从性较差的患者外，部分患者在确诊高血压后出于不能耐受抗高血压药物或对服用药物具有抵抗情绪等原因未接受任何药物治疗，因而无法达到血压控制。对高血压患者意愿调查研究显示，未服用任何抗高血压药物的患者中约有 57% 愿意选择 RDN 疗法进行治疗²⁷。

1.7 RDN 肾动脉去神经消融术的发展历史

1.7.1 发展历史

二十世纪三十至四十年代，在治疗高血压的药物面世之前，就有外科医生利用外科手术切除肾交感神经和脊柱旁交感链来治疗恶性高血压²⁸。但这种开放式手术的创伤和副作用都极大，手术操作过程也很复杂，随着众多抗高血压药物的问世，这一外科疗法被完全摒弃²⁹。2000 年初，随着由美国著名医疗器械孵化加速器和智库 The Foundry 和 Coridea 所创立的高血压介入治疗领域的原创企业 Ardian 在 2010 年被美敦力以 8 亿美元现金外加 5.5 亿美元里程碑支付所收购，学界与业界对于 RDN 赋予了极高的关注度和对应用这一疗法治疗高血压以及其他心血管疾病抱有极大的期望。

肾神经主要分布于血管中膜以外的血管壁和周围结缔组织内。应用射频、激光、超声、高强度聚焦超声、冷冻消融等能量和化学物质如无水乙醇，可经肾动脉管腔损毁肾交感神经，以降低或抑制病理性增高的高交感张力，达到治疗高血压的目的。目前用于肾动脉去神经消融术的技术平台主要可分为射频消融、超声消融、乙醇消融、冷冻消融、及微波消融五大技术路线。其中射频消融技术平台由于这一技术在心血管领域积累了治疗疾病的多年经验，特别是射频消融的生物学和生物物理学的基础研究最为清晰，所以这一技术平台最为成熟，其产品研发和临床试验都处于这一领域的最前列。

在 2009 年进行了肾动脉去神经消融术治疗高血压患者的首项人体 Symplicity HTN I。其受试对象为服用至少三种抗高血压药物（包括利尿剂）但诊室收缩压仍高于或等于 160 mmHg 的难治性高血压患者，以及对抗高血压药物明确不能耐受的患者³⁰。研究中 45 名受试

²⁶ Mahfoud, Felix et al. "Renal Denervation in High-Risk Patients With Hypertension." *Journal of the American College of Cardiology* vol. 75,23 (2020): 2879-2888. doi:10.1016/j.jacc.2020.04.036

²⁷ Schmieder, Roland E et al. "Differences in patient and physician perspectives on pharmaceutical therapy and renal denervation for the management of hypertension." *Journal of hypertension* vol. 39,1 (2021): 162-168. doi:10.1097/HJH.0000000000002592

²⁸ *J Am Med Assoc.* 1953 Aug 15;152(16):1501-4. doi: 10.1001/jama.1953.03690160001001.

²⁹ DiBona, Gerald F. "Neural control of the kidney: past, present, and future." *Hypertension* (Dallas, Tex. : 1979) vol. 41,3 Pt 2 (2003): 621-4. doi:10.1161/01.HYP.0000047205.52509.8A

³⁰ Krum H, Schlaich M, Whitbourn R, Sobotka PA, Sadowski J, Bartus K, Kapelak B, Walton A, Sievert H, Thambar S, Abraham WT, Esler M. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a

患者的术前血压为 $177/101 \pm 20/15$ mmHg, 其中 89% 的患者在进行肾动脉去神经消融术治疗后血压明显降低。为了评价肾动脉去神经消融术是否有效, 在去神经消融术后还监测了去甲肾上腺素外溢水平 (NE Spillover) 作为评价去交感神经术是否成功的指标之一。Krum 等人观察到在肾动脉去神经消融术后, 受试患者血压随着时间的推移有不断下降的趋势, 且 45 名受试者全身去甲肾上腺素外溢水平下降了 28%。其后又进行了试验结果仍为阳性的 Symplicity HTN II 研究, 进一步证明了 RDN 治疗高血压的安全性和有效性 (Ref)。Krum 等人的这一系列研究证明了肾动脉去神经消融术可有效降低肾交感神经过度兴奋和因其导致的去甲肾上腺素外溢, 降低患者血压, 极大的刺激和鼓励了学界与业界对于研发肾动脉消融去除肾神经设备的热情。但随后的随机/假手术对照的关键性 USFDA 临床试验 Symplicity HTN 3 六个月结果显示, 尽管 RDN 手术安全性良好, 然而 RDN 组患者的血压与假手术组患者的血压比较并没有显著下降³¹; 虽然最近 Symplicity HTN 3 的一、二、三年随访结果都证实了 RDN 手术可以有效的降低血压³², 但在当时, 这一结果使得 RDN 的研发收到重挫。在深入探讨了 Symplicity HTN 3 研究受挫的原因和机制后, 针对以往研究的缺陷, 各国学者和业界重新设计和进行了 RDN 治疗高血压的临床试验, 并取得了重大进展。

1.8 RDN 疗法的主要临床试验情况

1.8.1 临床试验

如下表所示, 全球 RDN 相关临床试验在试验设计方面日趋成熟, 尤其是在 SYMPPLICITY-HTN 3 六个月随访临床试验数据未达预期结果之后, 引发了学界与产业界对于如何设计和进行 RDN 临床试验的深入探讨, 并出现了众多如何界定器械治疗高血压临床试验终点和需控制要素的专家共识性概念, 对如何进行 RDN 治疗高血压临床试验提供了指向性的意见。新近发表的 SYMPPLICITY HTN 3 一年、两年、三年随访临床数据更是证明了 RDN 降低血压的安全性和有效性³³。部分已经完成和即将完成的主要以高血压患者为目标人群的 RDN 临床试验信息如下:

multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet*. 2009 Apr 11;373(9671):1275-81. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60566-3. Epub 2009 Mar 28. PMID: 19332353.

³¹ Bhatt, Deepak L et al. "A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension." *The New England journal of medicine* vol. 370,15 (2014): 1393-401. doi:10.1056/NEJMoa1402670

³² Bhatt, Deepak L et al. "Long-term outcomes after catheter-based renal artery denervation for resistant hypertension: final follow-up of the randomised SYMPPLICITY HTN-3 Trial." *Lancet* (London, England) vol. 400,10361 (2022): 1405-1416. doi:10.1016/S0140-6736(22)01787-1

³³ Bhatt, Deepak L et al. "Long-term outcomes after catheter-based renal artery denervation for resistant hypertension: final follow-up of the randomised SYMPPLICITY HTN-3 Trial." *Lancet* (London, England) vol. 400,10361 (2022): 1405-1416. doi:10.1016/S0140-6736(22)01787-1

全球主要临床试验信息总结						否/无报导数据 是				
时间	临床试验	NCT 注册号	所用设备	入组患者数	术后随访时长	对照组	单/双盲	假手术组	动态血压指标作为主要终点	控制药物使用
2009	SYMPPLICITY HTN-1	NCT00483808 NCT00664638 NCT00753285	Symplicity Arch™	153 人, 其中 88 名患者有完整随访数据	36 个月					
2010	SYMPPLICITY HTN-2	NCT00888433	Symplicity Arch™	RDN: 52 对照组: 54	6 个月					
2012	GLOBAL SYMPPLICITY Registry (GSR) DEFINE	NCT01534299	Symplicity Arch™/Flex™	预计入组 5000 名患者	注册研究持续随访	观察性研究				
2014	SYMPPLICITY HTN-3	NCT01418261	Symplicity Flex™	RDN: 364 对照组: 171	36 个月					
2016	SMART Study	NCT02761811	SyMapCath®™ SymPioneer®™	Targeted RDN: 110 对照组: 110	6 个月并扩展至 1 年					
2018	SPYRAL HTN-OFF MED	NCT02439749	Symplicity Spyral™	RDN: 166 对照组: 165	3 个月					
2018	SPYRAL HTN-ON MED	NCT02439775	Symplicity Spyral™	RDN: 38 对照组: 42	6 个月并扩展至 36 个月					
2018	RADIENCE HTN SOLO	NCT02649426	Paradise™	RDN: 74 对照组: 72	2 个月+12 个月解盲态随访					
2018	TARGET BP OFF-MED	NCT03503773	Peregrine™	RDN: 48 对照组: 48	8 周					
2019	TARGET BPI	NCT02910414	Peregrine™	RDN: 150 对照组: 150	3 个月					
2020	SMART OFF-MED Study	NCT03885843	SyMapCath®™ SymPioneer®™	Targeted RDN: 40	3 个月并扩展至 1 年					

				对照组: 40						
2021	SMART HD Study	NCT04872114	SyMapCath [®] ™ SymPioneer [®] ™	Targeted RDN: 40 对照组: 40	3 个月并扩展 至 1 年					
2021	RADIENCE HTN TRIO	NCT02649426	Paradise [™]	RDN: 69 对照组: 67	2 个月并扩展 至 3 年					

资料来源: ClinicalTrials.gov、灼识咨询



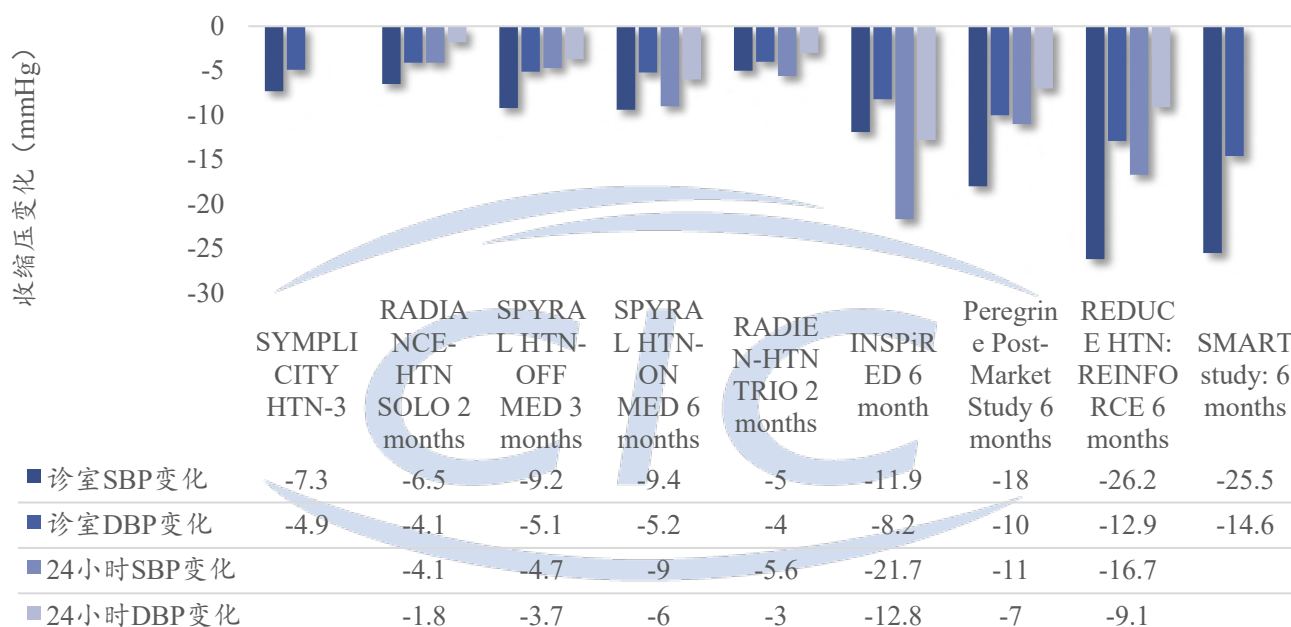
China Insights Consultancy

灼 识

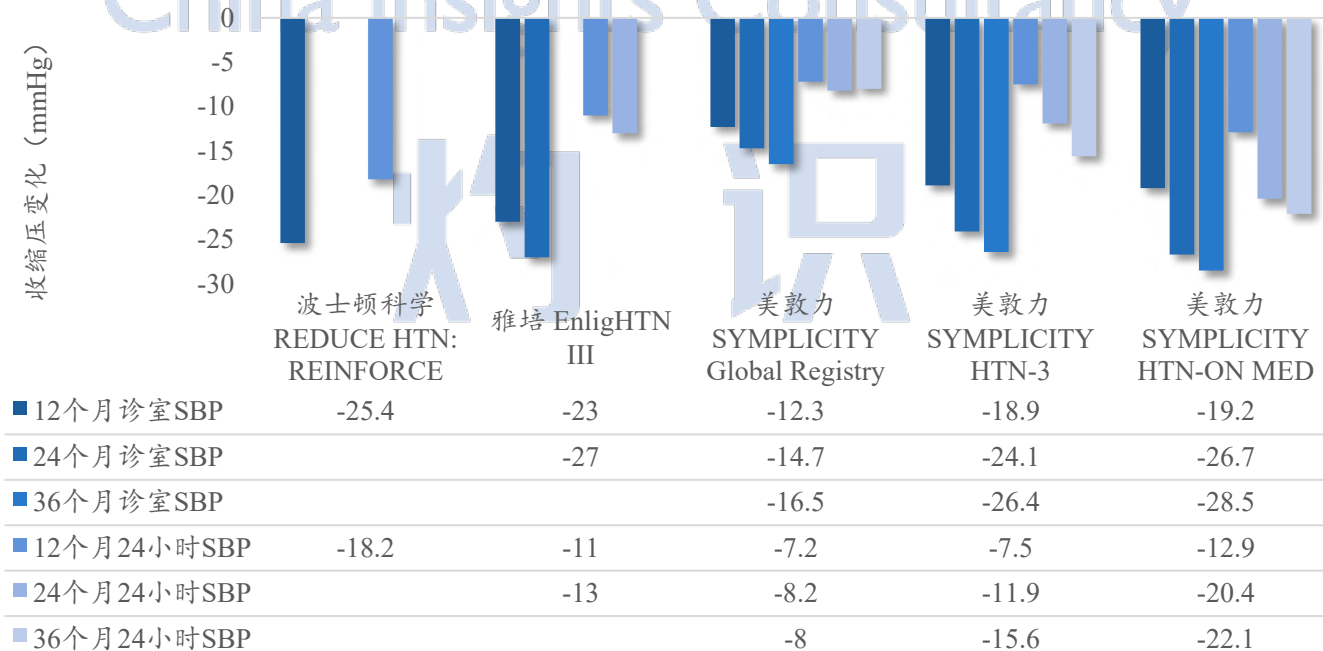
1.8.2 临床试验结果

大量临床试验数据表明，RDN 具有明显的降低血压效果³⁴。根据已发表的长期随访数据，在接受 RDN 治疗三年后患者的血压持续保持下降³⁵。

全球主要RDN临床试验（2至6个月随访结果）



全球主要RDN临床试验（12至36个月随访结果）



资料来源：灼识咨询

³⁴ Messerli, Franz H et al. "Renal denervation in the antihypertensive arsenal - knowns and known unknowns." *Journal of hypertension* vol. 40,10 (2022): 1859-1875. doi:10.1097/HJH.0000000000003171

³⁵ Bhatt, Deepak L., et al. "Long-Term Outcomes after Catheter-Based Renal Artery Denervation for Resistant Hypertension: Final Follow-up of the Randomised SYMPPLICITY HTN-3 Trial." *The Lancet*, Sept. 2022, p. S0140673622017871. DOI.org (Cross ref), [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01787-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01787-1).

目前上述已经完成和即将完成的临床试验所采用的肾动脉消融技术平台存在诸多问题和挑战，如无法标测肾神经/选择性去除交感神经，无法在术中即时确认是否去除肾交感神经，然而一侧肾动脉需消融 20 个位点以上，需要手术效果预测因子。Townsend 和 Sobotka 指出 RDN 手术效果并不因所使用的能量源、导管设计及消融策略的变化而有改变，患者对 RDN 手术的应答率均在 60-70%之间³⁶。这是由于肾动脉周围分布着不同类型的神经，但目前的 RDN 治疗高血压的临床实践中还无法对可能导致血压升高的肾交感神经进行准确的标测。

正是基于这一重要而未满足的临床需求，本土公司信迈发明了肾神经标测/选择性消融技术，构建了坚实严密的专利体系并研发了与之配套的肾神经标测/选择性消融系统。解剖学研究证实³⁷，肾动脉周围的神经中约 73.5%为交感神经，这类神经在标测中称为“Hot Spot（热点）”；有 17.9%为副交感神经（也称“交感抑制神经”），称为“Cold Spot（冷点）”；另有 8.7%为“Neutral Spot（中性点）”。生理学研究发现，若对这些不同类型的位点进行电刺激，刺激 Hot Spot 时会导致血压的升高，刺激 Cold Spot 时会导致血压的降低，而刺激 Neutral Spot 则不会出现明显的血压变化³⁷。组织学研究结果也证明³⁷，肾脏动脉周围的神经分布与强刺激反应点（Strong Response Site, SRS，即对肾神经进行电刺激时收缩压最大升高幅度>10mmHg 的位点），弱刺激反应点（Weak Response Site, WRS，即对肾神经进行电刺激时收缩压最大升高幅度≤10mmHg 的位点）直接相关，强反应点所邻近区域内的神经数量、神经横截总面积都显著多于弱刺激点周围的神经。对热点进行消融，并在消融后再行电刺激以血压是否仍有升高来判断是否有效地去除了肾交感神经。对冷点和中性点不应当进行消融。

另外，目前的肾动脉消融技术平台无法回答器械治疗高血压临床重大问题，即 RDN 术后是否可以在少服用或不服用抗高血压药物的情况下控制血压达标。Weber 等人指出，RDN 临床试验的主要临床有效性终点，应当考虑患者服用抗高血压药物的变化³⁸。通过对 RDN 术后尚未达到血压控制的患者按照预先设计的药物方案调整药物进行治疗，其结果可用于评估手术组与对照组患者若要达到血压控制所需抗高血压药物数量/剂量上的差异。

信迈医疗于 2016 年开展的 SMART study 正是基于上述诸多问题和挑战，是中国 RDN 治疗高血压领域中，唯一以系列同行评议科学论文所构建的从临床前验证、到临床试验手段、临床方案等较为完整证据链支撑的研究，理念科学、先进前瞻、设计严谨、操作严苛、符合中国临床实际，具有多个由中国学者首创的特征，运用肾神经标测/选择性靶向消融技术进行 RDN 手术。同时 SMART 试验还回答了 RDN 是否可以使高血压患者在显著减少服用抗高血压

³⁶ Townsend, Raymond R, and Paul A Sobotka. "Catheter-Based Renal Denervation for Hypertension." *Current hypertension reports* vol. 20,11 93. 10 Sep. 2018, doi:10.1007/s11906-018-0896-5

³⁷ van Amsterdam, Wouter A C et al. "The morphological substrate for Renal Denervation: Nerve distribution patterns and parasympathetic nerves. A post-mortem histological study." *Annals of anatomy = Anatomischer Anzeiger : official organ of the Anatomische Gesellschaft* vol. 204 (2016): 71-9. doi:10.1016/j.aanat.2015.11.004

³⁸ Weber, MA et al. "Renal denervation for the treatment of hypertension: Making a new start, getting it right." *Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions* vol. 86,5 (2015): 855-63. doi:10.1002/ccd.26028

药物的情况下，使患者血压达标（诊室收缩压<140mmHg）。在运用抗高血压药物在 RDN 手术后的变化来评价疗效方面，SMART Study 走在了行业前列。SMART Study 的研究者设计并应用即考虑药物种类又考虑到剂量的药物复合指数（Drug Composite Index）作为主要临床终点来评价 RDN 手术的有效性。这一概念被 Spyral Global Study 的研究者 Kandzari 等应用到对 Spyral HTN On-Med 试验结果的分析中，并将其称之为药物负荷指数（Drug Burden Index）³⁹。Kandzari 等对于药物增减的考量与 SMART Study 几乎一致，比如都使用了药物的种类和剂量（结合标准剂量）进行评估。然而，两个研究所不同的是，Spyral HTN-On Med 试验在原方案中没有对于药物增减的严格管控和记录，属于增加了药物负担指数的事后分析（Post-hot analysis）。而 SMART 试验则在研究方案中明确设计了药物复合指数，并可以精确到每一种降压药物的唯一供应厂家。因此，SMART 研究将抗高血压药物用药种类、药物剂量复合指标作为主要临床终点，验证 RDN 的临床获益。与 SMART Study 药物复合指数计算方法和 Kandzari 等使用的药物负荷指数的计算如下所示：

信迈-SMART Study 前瞻性设计 ⁴⁰		HTN ON-MED Post-Hoc 研究 ³³
药物	权重	$I = \sum_{k=1}^K class_k \frac{dose_k}{std. dose_k}$ I 为药物负荷指数，K 为处方药的数量，class_k、dose_k 和 std. dose_k 是第 k 类处方药的权重、处方剂量和标准剂量。每种药物的标准剂量定义为 JNC-7 指南推荐的最大剂量。利尿剂、ACEi、β 受体阻滞剂、ARB 和 CCB 在标准剂量下都同样降低血压，每个类权重都固定为等于 1
1 种药物	1	
2 种药物	2	
3 种药物	3	
4 种药物	4	
5 种药物	5	
药物一个标准剂量定义为 1，半剂量为 0.5，双倍剂量为 2。若患者用 5 种药物并均使用单一剂量，则权重为 5（1+1+1+1+1）=25		

根据 SMART Study 主要研究者于 2022 年 12 月在中国苏州召开的中国心血管健康大会上发布有关该试验的初步结果，结果证明了使用信迈经导管肾动脉交感神经射频消融系统治疗高血压的安全性，RDN 介入治疗成功率高达 99.1%，无肾动脉穿孔和手术相关并发症，无严重肾功能损害，6 个月 CTA 血管造影的肾动脉狭窄（直径狭窄≥70%）发生率<1%；术后 1 个月、3 个月、6 个月、12 个月随访不良事件、严重不良事件、严重不良心脑血管事件发生率与假手术对照组无差异，充分证实了使用信迈医疗经导管肾动脉交感神经射频消融系统治疗高血压的安全性。结果同时还证明了使用信迈经导管肾动脉交感神经射频消融系统治疗高血压的有效性，在高血压患者一侧肾动脉

³⁹ Kandzari, David E et al. “Prioritised endpoints for device-based hypertension trials: the win ratio methodology.” *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology* vol. 16,18 e1496-e1502. 2 Apr. 2021, doi:10.4244/EIJ-D-20-01090

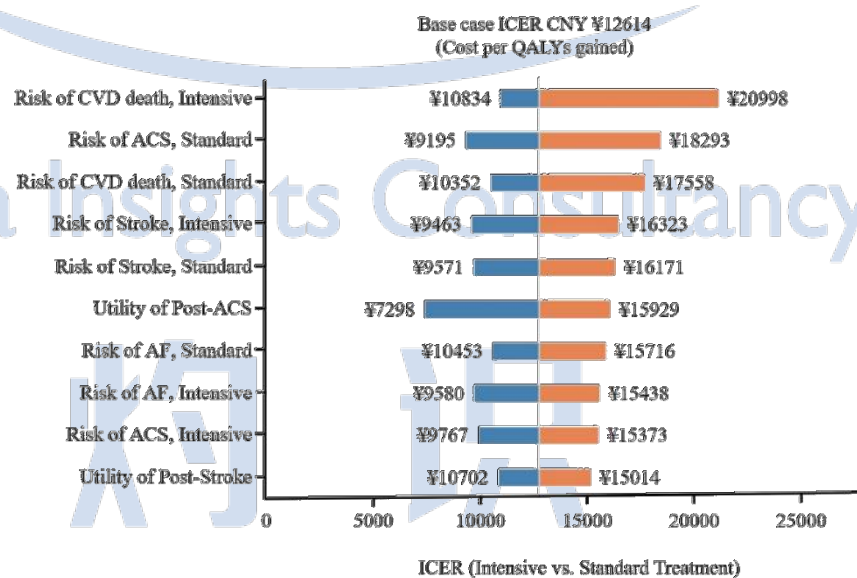
⁴⁰ Wang, J et al. “Rationale and Design of Sympathetic Mapping/Ablation of Renal Nerves Trial (SMART) for the Treatment of Hypertension: a Prospective, Multicenter, Single-Blind, Randomized and Sham Procedure-Controlled Study.” *Journal of cardiovascular translational research*, 10.1007/s12265-022-10307-z. 30 Aug. 2022, doi:10.1007/s12265-022-10307-z

施行 4 次射频消融可显著降低患者抗高血压药物的服用量，使其血压控制达标 $<140\text{mmHg}$ ，回答了器械/RDN 治疗高血压的重大临床问题，RDN 手术可使高血压患者在显著减少服药量的情况下使血压控制达标。

1.9 RDN 卫生经济学评价及医保进入情况

1.9.1 RDN 成本效益分析

目前已有多篇关于中国高血压患者血压控制相关卫生经济学的研究。以北京阜外医院蔡军教授团队最新发表在 Hypertension 杂志上研究为例，其结果显示在我国对老年高血压患者实施强化血压干预具有成本效益，在大多数情况下，无论患者服药依从性是逐渐下降还是终生保持不变，都低于支付意愿阈值（82%~95%的几率低于 72000 元每质量调整生命年）⁴¹。基准情况下，相比标准治疗，加强治疗方案下每质量调整生命年（QALY）成本（ICER）增加 12614 元人民币。单因素敏感性分析结果显示没有相关因素将 ICER 提升至 25000 人民币每质量调整生命年以上。排名前三的 ICER 影响因素为加强治疗下心血管疾病导致的死亡风险以及标准治疗方案下的急性冠脉综合征风险和心血管疾病导致的死亡风险。具体情况如下图所示：



资料来源：Hypertension、灼识咨询整理

Dorenkamp 等人的研究显示，相比最佳药物治疗（BMT: Best Medical Therapy），接受 RDN 治疗的男性及女性高血压患者 ICER 分别为 2589 欧元每 0.98 质量调整生命年以及 2044 欧元每 0.88 质量调整生命年，ICER 随着患者年龄增加而提高。在年龄较低的患者中，RDN 会以更低的成本收获更多的 QALY。当支付意愿阈值为 35000 欧元/QALY 时，男性和女性在 78 岁和 76 岁之前接受 RDN 治疗分别有 95% 的可能性保持成本效益。RDN 成本效益主要受 RDN 对收缩压的影响程度、RDN 无应答者的

⁴¹ Fan, J et al. "Cost-Effectiveness of Intensive Versus Standard Blood Pressure Treatment in Older Patients With Hypertensive in China." *Hypertension* (Dallas, Tex. : 1979), 101161HYPERTENSIONAHA.12220051. 30 Sep. 2022, doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.20051

以上内容仅为本文档的试下载部分，为可阅读页数的一半内容。如要下载或阅读全文，请访问：<https://d.book118.com/667005120043010005>