

肾神经阻断疗法有望开启高血压治疗新纪元，建议关注相关布局的优质企业

——医药生物行业深度报告

核心观点

- **高血压是常见慢性病，肾神经阻断疗法（RDN）有望开启治疗新纪元。**高血压是我国常见慢性病、患者基数庞大，另外高血压水平与心血管风险呈正相关关系、是脑卒中、冠心病、心力衰竭等疾病的重要风险因素，有效防治刻不容缓。根据弗若斯特沙利文资料，2019 年全球用于治疗高血压的医疗开支约为 4000 亿美金，造成了严重的疾病负担。目前高血压治疗主要有生活方式干预、药物治疗和非药物治疗三种方式，药物治疗仍是目前最主要的治疗手段，但由于药物依从性等问题、患者血压水平仍未得到较好的控制，并且一些难治性高血压患者服用多种药物后，血压仍然难以达标。在此背景下，非药物的介入器械性治疗如肾神经阻断疗法（RDN）为治疗高血压提供了新的思路和希望。相比于药物治疗，RDN 具有低侵入性、手术副作用少、长期有效、全天降压等优点，随着技术逐步成熟、提供高血压补充治疗方案，潜在需求旺盛。根据弗若斯特沙利文预测，2030 年中国肾神经阻断产品市场规模将达到人民币 105 亿元，发展前景广阔。
- **RDN 疗法临床研究一波三折，峰回路转有望迎来发展拐点。**美敦力公司率先开展 RDN 研究，在 2008 年及 2009 年美敦力的 Symplicity™HTN-1 和 HTN-2 两项单臂临床研究初步证实肾神经阻断是一种安全有效的治疗方法，但到 2014 年美敦力的 HTN-3 研究结果却未能显示研究组与对照组之间的血压下降存在明显差异，严重打击了市场对 RDN 的信心。直至 2020 年，经过对研究方案的反复改进，美敦力的 SPYRAL HTN OFF-MED 研究给出了良好的数据结果，证实在不依赖降压药物的情况下，单纯应用多电极肾动脉射频消融能够显著降低患者血压。这一试验成功对行业有着里程碑式的意义，RDN 行业也迎来了峰回路转、全面开花的时期。美敦力、ReCor Medical 等公司纷纷推出了 RDN 临床产品。其中，美敦力已于 2022 年 11 月向 FDA 正式提交注册审批标准，一旦获批将有望在全球范围内快速推广，RDN 行业或将迎来发展拐点。
- **RDN 疗法技术壁垒高，率先获批先进产品的企业或将占据市场较大份额。**目前全球肾神经阻断市场尚未迎来首个产品上市，国内外众多公司正在大力进行产品研发，国外以美敦力、ReCor、强生、波士顿科学、Covidien 等为主；国内以魅丽纬叶、百心安、信迈医疗（SyMap）、微创电生理、康沣生物、Renaly（启明医疗控股子公司）等为主。从国内市场来看，信迈医疗、百心安、魅丽纬叶等临床进度靠前，且国内企业均在对 RDN 疗法进行创新与改进的基础上进行研发。未来，预计美敦力的 RDN 产品在拿到 FDA 认证后有望进入中国市场，引领行业发展。总体上，RDN 行业发展前景广阔，但快速发展过程中需要克服诸多难点，如 RDN 疗法的能量源设备生产技术壁垒高、临床设计能力要求极高、消融位点的选择仍需要更多的临床数据验证、如何建立更好的反馈机制确认消融成功与否、临床教育与医生学习曲线和接受程度等。

投资建议与投资标的

- 肾动脉消融术（RDN）疗法在诸多临床实验中不断被验证其降压有效性和安全性，有望在整体上缓解全球范围内高血压防治压力。目前，RDN 疗法迎来较多发展拐点，多个国家指南逐步明确 RDN 疗法纳入辅助性治疗高血压方式，行业有望进入新的发展阶段。**建议关注国内布局 RDN 疗法的相关优质企业**，如微电生理-U(688351，增持)、百心安-B(02185，未评级)、启明医疗-B(02500，未评级)、康沣生物-B(06922，未评级)等。

风险提示

- RDN 技术发展不及预期、产品获批进度不及预期、研发投入不及预期、市场教育及推广不及预期等风险。

行业评级 看好（维持）

国家/地区 中国
行业 医药生物行业
报告发布日期 2023 年 04 月 19 日



证券分析师

刘恩阳 01066218100*828
liuenyang@orientsec.com.cn
执业证书编号：S0860519040001
香港证监会牌照：BSW684

裴晓鹏 peixiaopeng@orientsec.com.cn
执业证书编号：S0860522100002

相关报告

AACR 即将召开，关注创新药产业链相关机会：——医药生物行业双周报 2023-04-08

国家卫健委放宽大型医用设备审批，利好国产医疗设备龙头企业发展 2023-03-22

医疗新基建持续加码，建议关注医疗器械领域相关机会 2023-02-12

目录

一、高血压是常见慢性病，肾神经阻断疗法（RDN）有望开启治疗新纪元.....	4
1.1、国内高血压人群基数庞大，临床治疗需求空间大	4
1.2 肾神经阻断术替代传统药物治疗优势显著，潜在发展空间巨大	6
二、RDN 疗法临床研究一波三折，峰回路转有望带来发展拐点	8
2.1、RDN 曲折发展路，2014 年跌落谷底，2020 年重见曙光	8
2.2、峰回路转，有望迎来发展机遇.....	11
2.2.1、RDN 临床研究开始回暖，研发进展不断	11
2.2.2、美敦力产品提交 FDA 认证，行业有望迎来发展拐点	13
2.3、多个共识密集发布，有望迎来 RDN 时代	15
三、RDN 疗法技术壁垒高，国内外尚未有成熟产品推广应用	16
四、投资建议.....	19
风险提示.....	19

图表目录

图 1: 2015-2030 年中国高血压历史及预测患病人数（按类型分）	4
图 2: 高血压的治疗方法	5
图 3: 美国成年 HTN 患者中血压控制曲线（左为整体高血压控制率，右为药物治疗后控制率）	5
图 4: 临床数据反馈一半 HTN 患者 1 年内便停止用药	6
图 5: 肾脏如何影响血压	6
图 6: 肾神经阻断疗法的机制	7
图 7: 肾神经阻断疗法的优势	7
图 8: 微创疗法肾动脉神经消融示意图	7
图 9: 一名 59 岁服用 7 种抗高压药物的顽固性高血压患者通过 RDN 手术显著降低血压水平	8
图 10: Symplicity™ 的 HTN-3 实验结果（左为试验组、右为假手术组）	9
图 11: 肾交感神经分布和密度的变化	10
图 12: SPYRAL HTN OFF-MED 试验 RDN 组与假手术组 24 小时动态血压及诊室血压的变化	10
图 13: Spyral HTN-ON MED 试验结果	12
图 14: RDN 组整体获益显著大于假手术组	12
图 15: RADIANCE 研究关于 2 个月时患者的家庭和诊室测量收缩压变化情况	12
图 16: 美敦力不同临床研究中 RDN 组诊室收缩压降幅	13
图 17: Symplicity 具有长期有效性和全天候降压效果	13
图 18: 美敦力临床试验为 RDN 疗法提供新证据	14
图 19: 美敦力 RDN 临床项目汇总	14
图 20: 美敦力在海南发布肾神经消融疗法导管与射频发生器	16
图 21: 中国市场正在进行随机临床试验的肾神经阻断在研产品状况与特点	17
图 22: 百心安第二代 Iberis® 导管的结构	18
图 23: 百心安第二代 Iberis® 射频消融器的说明图	18
表 1: 2023 年更新的高血压防治指南	15
表 2: 4 家代表企业的项目注册进度	16

一、高血压是常见慢性病，肾神经阻断疗法（RDN）有望开启治疗新纪元

高血压（HTN）是一种常见的慢性病，也是诱发心血管疾病最主要的危险因素，全球范围内高血压疾病仍存在较大的防治压力，根据弗若斯特沙利文资料，2019年全球用于治疗高血压的医疗开支约为4000亿美金，预期该数字将来仍会进一步增加。目前高血压治疗主要有生活方式干预、药物治疗和非药物治疗三种方式，药物治疗仍是目前最主要的治疗手段，但患者血压水平仍未得到较好的控制，并且一些难治性高血压患者服用多种药物后，血压仍然难以达标。在此背景下，非药物的介入性器械治疗如肾神经阻断疗法（RDN）为治疗高血压提供了新的思路和希望，随着海内外RDN相关产品技术不断成熟、临床数据不断验证，RDN有望开启高血压治疗新纪元。

1.1、国内高血压人群基数庞大，临床治疗需求空间大

高血压是我国常见慢性病，患者数量众多，潜在危害大。高血压是指在未使用降压药物的情况下，诊室收缩压（SBP） ≥ 140 mmHg 和（或）舒张压（DBP） ≥ 90 mmHg，是一种常见的血管类慢性疾病。2018年中国慢性病与危险因素监测在全国进行的多阶段分层整群随机抽样调查显示，常住成年居民中高血压患病率为27.5%，高血压已成为我国常见慢性病之一。更重要的是，血压水平与心血管风险呈正相关关系，高血压是脑卒中、冠心病、心力衰竭等疾病的重要风险因素。高血压被称为“沉默的杀手”，若经常年累月的高压侵袭，会对心脑血管等重要器官产生损伤，并极有可能并发高血压性心脏病、肾功能衰竭等重大疾病。

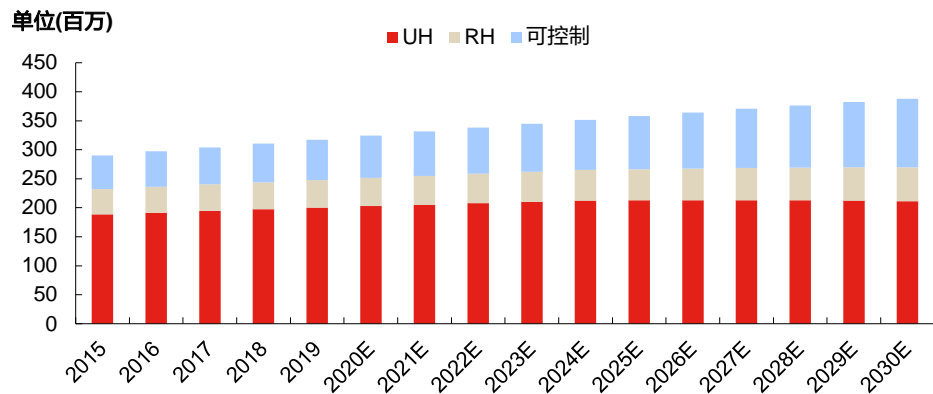
目前根据严重程度，可将高血压患者分为3种类型：

1. **可控高血压：**通过改变生活方式及/或轻度使用药物，其血压可相对容易地保持在治疗目标（平均收缩压低于140毫米汞柱且平均舒张压低于90毫米汞柱）以下；
2. **顽固性高血压（RH）：**当患者以最大耐受剂量服用至少三种不同类型的抗高血压药物（包括利尿剂），但血压仍不能维持在140/90毫米汞柱的治疗目标以下；
3. **未控高血压（UH）：**严重程度高于受控高血压但低于顽固性高血压。

根据弗若斯特沙利文，2019年中国约15%的高血压患者患有顽固性高血压（RH），约63%的高血压患者患有未控高血压（UH），仅22%高血压病患者为可控性高血压，整体疾病防治压力较大。

在高血压总患病率上，由于人口老龄化及生活方式等影响，国内高血压患病率均呈上升趋势。中国高血压患者人数按照2.3%的复合年增长率由2015年的2.90亿人稳步增至2019年的3.17亿人，患者人数基数庞大。未来，随着国民对健康关注程度日益上升、以及诊疗技术的升级，未控高血压的患者比例将有望减少，但从绝对数字来看，预计未控高血压患者人数仍将继续上升，相关治疗需求仍然旺盛。根据弗若斯特沙利文预测，2019年至2030年，高血压人群仍处于持续增长趋势，将以1.8%的复合年增长率增长至3.88亿人，其中未控性高血压人数达到2.12亿人，顽固性高血压人数达到5820万人。

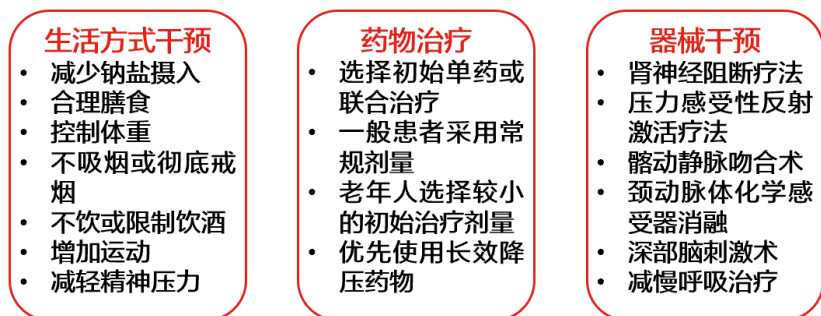
图 1：2015-2030 年中国高血压历史及预测患病人数（按类型分）



数据来源：百心安招股书，东方证券研究所

高血压的治疗措施目前共有三种：生活方式干预、药物治疗和器械干预性疗法。其中药物治疗是目前主要疗法，但就未控高血压而言，尽管药物治疗可以有效地控制血压，但患者需要长期坚持按疗程服药，因此患者依从性是影响疗效的重要因素。然而，由于担心药物的副作用，或是因为服用药物种类太多，很多患者会出现抗拒用药、无法坚持服药、擅自停药或减药等情况。尤其是针对一些复杂、顽固的难治性高血压病患，探索出一条除药物治疗、生活习惯控制之外的第三条降压路径，临床需求尤为迫切。

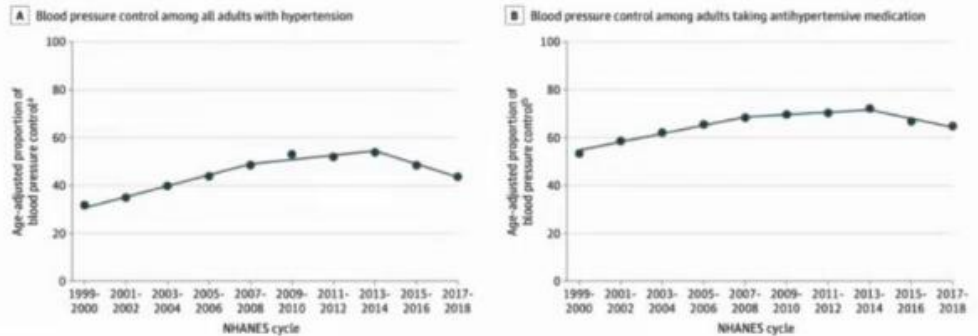
图 2：高血压的治疗方法



数据来源：《中国高血压防治指南(2018年修订版)》，东方证券研究所

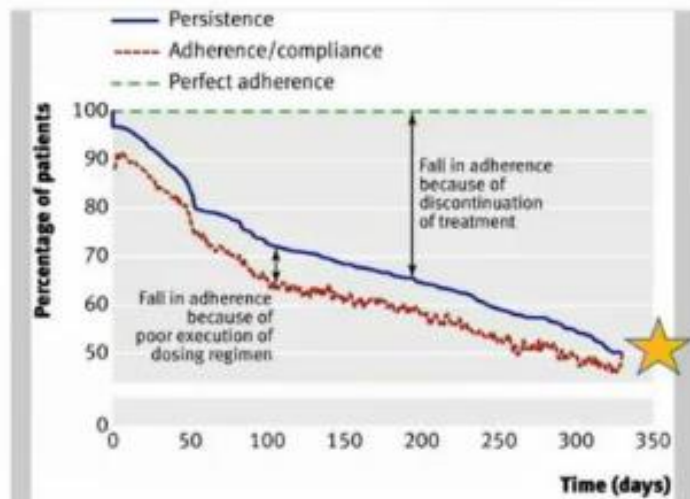
海内外高血压防治压力巨大，药物依从性问题严重，治疗未控及顽固性高血压仍需要有效、长期的替代疗法，存在着巨大的未满足医疗需求。根据弗若斯特沙利文，全球约有半数的未控或顽固性高血压患者在开始服用后一年内便停止按疗程的药物治疗，约 20% 的未控或顽固性高血压患者几乎最初就没有尝试遵守处方。美国仅有不到 60% 的高血压成年患者血压得到控制，甚至经过药物治疗后，也只有不到 80% 的患者血压得到了有效控制。据一项 4783 例 IV 期临床研究，一半的 HTN 患者在一年内便停止服用降血压药，因为很多患者并未感到由于血压升高所带来的不适，由于停止治疗或者给药方案未经严格服从，药物的依从性下降。

图 3：美国成年 HTN 患者中血压控制曲线（左为整体高血压控制率，右为药物治疗后控制率）



数据来源：NHANES 调查，东方证券研究所

图 4：临床数据反馈一半 HTN 患者 1 年内便停止用药



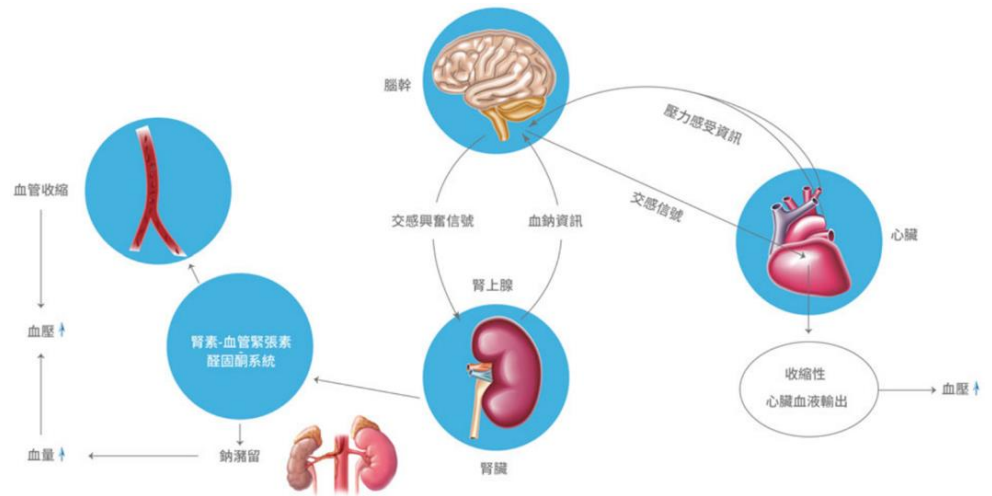
数据来源：NHANES 调查，东方证券研究所

1.2 肾神经阻断术替代传统药物治疗优势显著，潜在发展空间巨大

肾神经阻断术（Renal Denervation, RDN）是一种新兴的高血压非药物治疗技术，其原理是通过破坏肾脏交感神经传入和传出神经，以减弱肾脏和全身交感神经活性，从而降低血压。此疗法概念最早可以追溯到 1950 年代，由 Smithwick 所发现：胸腰椎段内脏神经切除术能更加有效控制患者血压，改善预后，初步证实 RDN 治疗高血压的有效性。

从原理上看，高血压有着复杂的发病机制，其中肾交感神经系统起着重要作用。高血压是一种遗传因素和环境因素相互作用导致的疾病。从机制上看，交感神经活动亢进、肾素-血管紧张素-醛固酮系统（RAAS）激活、肾脏潴留过多钠盐、血管重构等因素构成了复杂的病理生理发病机制。其中，肾交感神经系统对于肾素-血管紧张素-醛固酮系统的过度激活、肾脏对于钠的调节等均存在着重要作用，从而影响高血压的发病。因此，肾交感神经过度激活导致肾上腺素分泌、钠重吸收和肾灌注减少，在原发性高血压的病理生理学中起到关键作用。

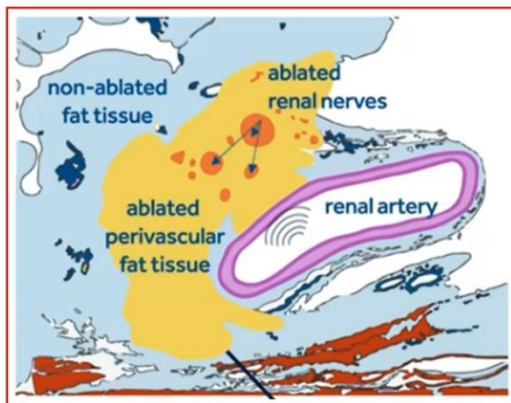
图 5：肾脏如何影响血压



数据来源：Recor Medical 官网，东方证券研究所

在作用机制上，RDN 能够利用消融破坏肾动脉的神经，同时不损伤动脉本身，从而减少神经活动，有助于降低血压。具体而言，由于肾脏中交感神经系统的过度激活可导致肾素-血管紧张素-醛固酮系统（RAAS）的过度反应，使血管收缩增强，肾脏对钠的调节异常及血容量增加，从而可能导致血压上升。此外，交感神经系统过度激活亦可能影响心脏，增加心输出量，从而导致血压上升。因此，RDN 可通过减少该过程的发生来实现降低血压的目标，目前，多种技术能够用于肾神经阻断疗法，其中主要包括射频消融、超声波消融、冷冻治疗等。

图 6：肾神经阻断疗法的机制



数据来源：思宇医疗器械，东方证券研究所

图 7：肾神经阻断疗法的优势

<p>安全性</p> <ul style="list-style-type: none"> • 低侵入性、不涉及永久植入，且对肾交感神经具有高度选择性 • 手术副作用较少，无全身不良反应，术后恢复较快 		<p>有效性</p> <ul style="list-style-type: none"> • 长期有效，全天降压，无血压波动风险 • 无用药依从性问题和耐药性问题
---	--	---

数据来源：公司招股书、思宇医疗器械，东方证券研究所

去交感神经治疗高血压的外科手术早在上世纪已有医生开展，并取得了一定的疗效，**2009 年起逐步有医生尝试通过微创的经皮导管实现肾动脉去交感神经射频消融术，开启了微创治疗顽固性高血压时代。**微创经皮导管方式主要通过经股动脉或桡动脉等穿刺，插入一个小的柔性导管，将其放置在供应肾脏的动脉中，术中左右两个肾脏均需要接受消融，实现切断交感神经治疗。手术时间大约在 30 分钟左右，患者没有明显痛苦，已有多个临床研究证明了其安全性。

图 8：微创疗法肾动脉神经消融示意图



数据来源：Recor Medical 官网，东方证券研究所

肾神经阻断疗法（RDN）在替代传统疗法方面具有独特优势。RDN 的优势体现在：1）低侵入性、不涉及永久植入，且对肾交感神经具有高度选择性；2）手术副作用较少，无全身不良反应，术后恢复较快；3）长期有效，无用药依从性问题和耐药性问题，全天候降压，无血压波动风险。

通过 RDN 疗法治疗高血压，首先获益的是顽固性高血压患者，这也是药物治疗和高血压防治领域的难点，预计相关疗法推广成熟后，市场潜力巨大。目前在中国市场尚未有肾神经阻断产品真正实现商业化，但包括美敦力、Recor Medical、魅丽纬业、百心安等在内的多家企业正在积极研发相关产品。根据弗若斯特沙利文预测，2030 年中国肾神经阻断产品市场规模将达到人民币 105 亿元，发展前景广阔。

二、RDN 疗法临床研究一波三折，峰回路转有望带来发展拐点

2.1、RDN 曲折发展路，2014 年跌落谷底，2020 年重见曙光

尽管 RDN 疗法早已证实可以有效治疗高血压，但在临床研究过程中仍经历一波三折。

美敦力率先开展 RDN 研究，探索之路一波三折。2008 年及 2009 年，美敦力的 Symplicity™ HTN-1 和 HTN-2 两项单臂临床研究初步证实肾神经阻断是一种安全有效的治疗方法，可以帮助顽固性高血压患者实现持久降压，因此，许多领先的医疗器械公司开始布局研发肾神经阻断产品，市场对其期望也极其乐观。2012-2013 年间，相继有 7 家医疗器械公司的肾神经阻断产品取得 CE 认证，其中包括美敦力、波科、泰尔茂/安通、ReCor Medical、Covidien、强生等。

图 9：一名 59 岁服用 7 种抗高血压药物的顽固性高血压患者通过 RDN 手术显著降低血压水平

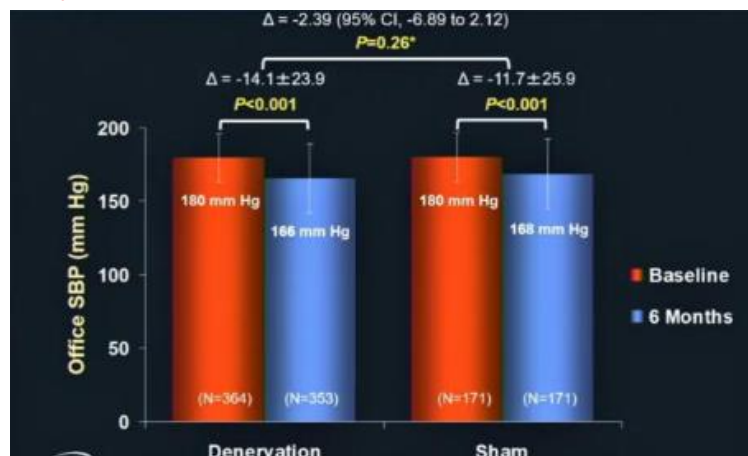
	Baseline	1 Month	Δ
Office BP (mm Hg)	161/107	141/90	
Renal NE spillover (ng/min)			
• Left kidney	72	37	-48%
• Right kidney	79	20	-75%
Total body NE spillover (ng/min)	600	348	-42%
Plasma renin (μg/l/hr)	0.3	0.15	-50%
Renal plasma flow (mL/min)	719	1126	57%
Left ventricular mass (g/m ²)	78.8	73.1	-7%

数据来源：新英格兰医学杂志，东方证券研究所

但在 2014 年，美敦力 Symplicity™ 的 HTN-3（全球首项对肾神经阻断产品进行的伪对照试验）结果却未能显示研究组与对照组之间的血压下降存在明显差异，严重打击了市场对 RDN 的信心。该双盲、随机、对照试验显示，RDN 治疗组和假手术对照组在随访的六个月内血压变化没有出现显著性差异，尽管验证了 RDN 的安全性。值得一提的是 Symplicity™ 的 HTN-3 的研究数据显示，在非裔美国人中，RDN 对血压的影响更大，这提示在特定的亚组人群中该术式可能是有效的。

美敦力临床实验失败后，市场对于肾神经阻断产品的态度变为中性甚至负面，如当时欧洲许多政府自主的医疗保险计划中不再将肾神经阻断疗法列作可报销的治疗方法，再如许多拥有已经商业化或研发中的 RDN 产品的医疗器械公司，纷纷停止开发及商业化其产品。

图 10: Symplicity™ 的 HTN-3 实验结果（左为试验组、右为假手术组）



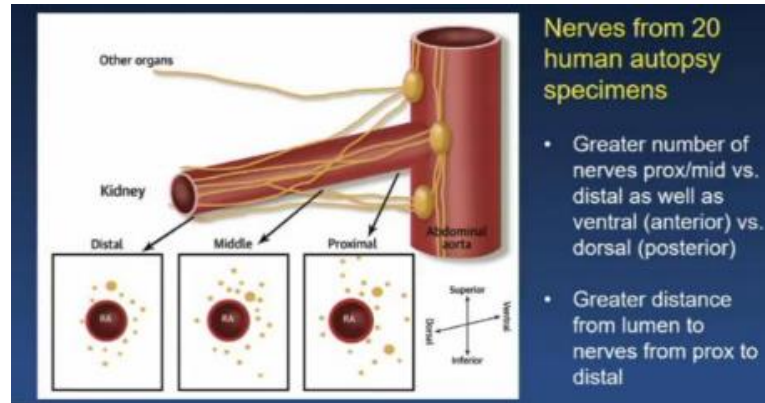
数据来源：Sakakura et al, JACC2014, 东方证券研究所

然而后续 HTN-3 被发现在试验过程中存在诸多不足，在患者的药物依从性、消融器械设计等方面均存在缺陷，另外在试验设计各方面频频出错，如试验患者入组阶段筛查不够、试验期间对照组频繁更换药物、多名医生缺乏使用美敦力 Symplicity™ 产品经验、消融策略和次数不统一等，这很可能是导致最终结果欠佳的原因。

从美敦力 HTN-3 失败的经验中可以看到，对照试验的设计尤为重要，临床试验需要加强假手术组用药习惯改变等跟踪，此外肾神经远端神经末梢更为集中、消融位置更为重要，寻找 RDN 术前、

术中、术后的去肾神经指标，来预测和确认手术效果，是临床应用中的迫切需求。基于 HTN-3 研究的教训，多项新试验重新开展，现有结果为 RDN 的可靠性和安全性提供了新证据。

图 11：肾交感神经分布和密度的变化

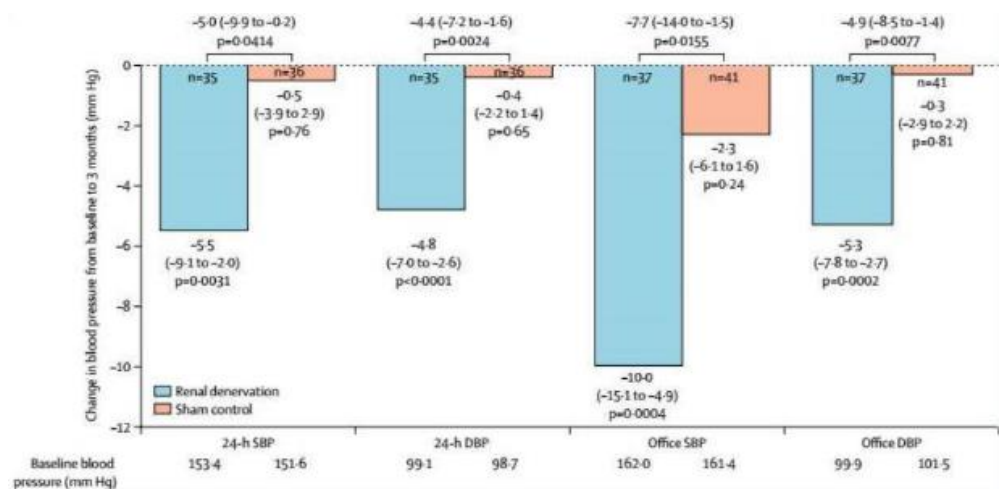


数据来源：Sakakura et al, JACC2014, 东方证券研究所

经过 HTN-3 的试验失败后，美敦力总结经验于 2015 年开展了 SPYRAL HTN-OFF MED 新一轮临床试验，2020 年 3 月新的临床试验结果发表于《柳叶刀》杂志之上，将 RDN 再次带回大众视野。

SPYRAL HTN OFF-MED 研究是一项纳入了来自美国、欧洲、日本和澳大利亚等多个国家高血压患者的多中心、国际性、单盲、随机、假手术对照、概念验证性研究，旨在揭示未接受抗高血压药物治疗背景下 RDN 的疗效。欧洲心脏学会年会 ESC2017 年公布了此项研究的 3 个月中期试验结果，研究结果显示，RDN 组诊室血压和 24 小时动态血压均显著降低。24 小时 SBP 降低 5.5 mm Hg (95%CI: -9.1~-2.0, P=0.0031)，24 小时 DBP 降低 4.8 mm Hg (95%CI: -7.0~-2.6, P<0.0001)，诊室 SBP 降低 10.0 mm Hg (95%CI: -15.1~-4.9, P=0.0004)，诊室 DBP 降低 5.3 mm Hg (95%CI: -7.8~-2.7, P=0.0002)，假手术对照组未见血压显著改变，证明了 RDN 降低血压的有效性。

图 12：SPYRAL HTN OFF-MED 试验 RDN 组与假手术组 24 小时动态血压及诊室血压的变化



数据来源：欧洲心脏学会年后 ESC, 东方证券研究所

这组数据说明，在不依赖降压药物的情况下，单纯应用多电极肾动脉射频消融（RDN）能够显著降低患者血压，给 RDN 治疗高血压带来新的曙光。

此外，与 SIMPLICITY HTN-3 研究相比，SPYRAL HTN OFF-MED 研究在诸多方面有所改进，也为后续研发方向提供了新的借鉴参考。

- 1) **消融器械的改进**：此次试验采用的 SPYRAL 导管具有螺旋状的四电极空间分布设计，在自膨胀以后能够环肾动脉消融一周，包括完整的四个象限，从而在空间上保证了消融交感神经的完整性，防止产生消融地理缺失；
- 2) **消融方法的改进**：此次试验对所有可及的肾动脉主干以及分支和附属血管（直径 3~8mm）进行消融，更大程度上阻断交感神经活性，降低肾脏中去甲肾上腺素浓度；
- 3) **排除降压药物干扰**：本次试验在主要终点的随访期内（术后三个月）不服用任何降压药物，排除了降压药物的干扰，确切体现 RDN 的降压效果；
- 4) **消融仪的改进**：通过独特的设计可使消融过程中所有位点的消融参数变化得到监测，以提高消融安全性和有效性，从而使手术操作标准化、客观化。

2.2、峰回路转，有望迎来发展机遇

2.2.1、RDN 临床研究开始回暖，研发进展不断

美敦力 SPYRAL HTN-OFF MED 试验成功对于肾动脉射频消融行业有着里程碑式的意义，RDN 行业也迎来了峰回路转、全面开花的时期。2020 年，美敦力的 Symplicity Spyral 系统、ReCor Medical 的产品 Paradise 超声波去神经系统、以色列的 SoniVie 肾动脉超声消融设备均获得了 FDA 的突破性设备称号。

2022 年欧洲心血管介入治疗大会（EuroPCR）上，RDN 仍是万众瞩目的焦点，会议上公布了三项关于 RDN 的临床研究结果，两项来自于美敦力、分别为 SPYRAL HTN-ON MED 研究和 Global Symplicity Registry（GSR）研究，另一项来自于 ReCor 的 RADIANCE-HTN SOLO 研究，研究均进一步证实 RDN 作为治疗高血压辅助疗法的潜力。

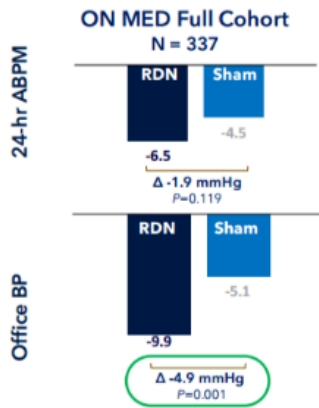
Spyral HTN-ON MED Expansion 试验是一项全球性、随机、假手术对照试验，探讨基于射频能量进行肾动脉去交感神经消融治疗（Symplicity Spyral RDN 导管）对未控制的高血压患者的疗效和安全性。与 OFF MED 研究不同，ON MED 研究旨在探究在降压药物背景下 RDN 的疗效影响，患者为已服用多达三种抗高血压药物（包括利尿剂、钙离子拮抗剂、ACE/ARB 抑制剂或 β 受体阻滞剂）的未控型高血压患者。研究结果显示，诊室 SBP 从基线到 6 个月的变化，RDN 组（n=199）诊室 SBP 降低 9.9mmHg，假手术组（n=126）降低 4.9mmHg（治疗差异为 -4.9 mmHg， $p=0.001$ ），达到预设的临床终点。但 RDN 组 24 小时动态血压检测 ABPM SBP 降低了 6.5mmHg，而对照组降低 4.5mmHg（治疗差异为 -1.9 mmHg， $p=0.119$ ），因此本研究未达到 24 小时 ABPM 降低的主要疗效终点，主要原因在于假手术对照组药物治疗有所增加。

此外，本研究还纳入了最新的 Win Ratio 胜率分析作为预设临床疗效终点，并通过胜率分析发现 RDN 与假手术相比，在 24 小时动态血压控制与药物负荷减少方面存在显著优势，RDN 组胜率为 1.5（ $p=0.005$ ）。同时，研究发现 6 个月随访结束时假手术组的总体药物负担显著高于 RDN 组

有关分析师的申明，见本报告最后部分。其他重要信息披露见分析师申明之后部分，或请与您的投资代表联系。并请阅读本证券研究报告最后一页的免责声明。

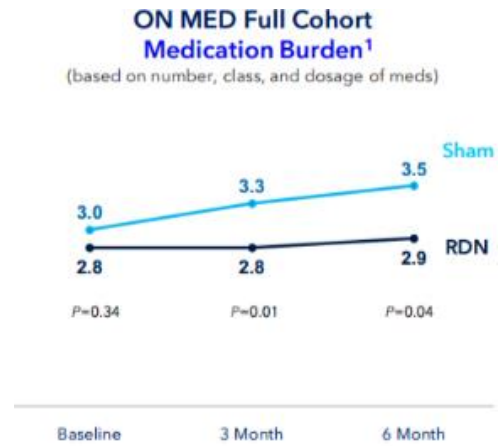
($p=0.04$)。(注：Win Ratio是一个包含了血压降低和（或）药物负荷降低的复合终点，当有药物因素干扰血压测量结果时，Win Ratio可更好地评估RDN的获益)

图 13: Spyral HTN-ON MED 试验结果



数据来源：Clinic 门诊新视野，东方证券研究所

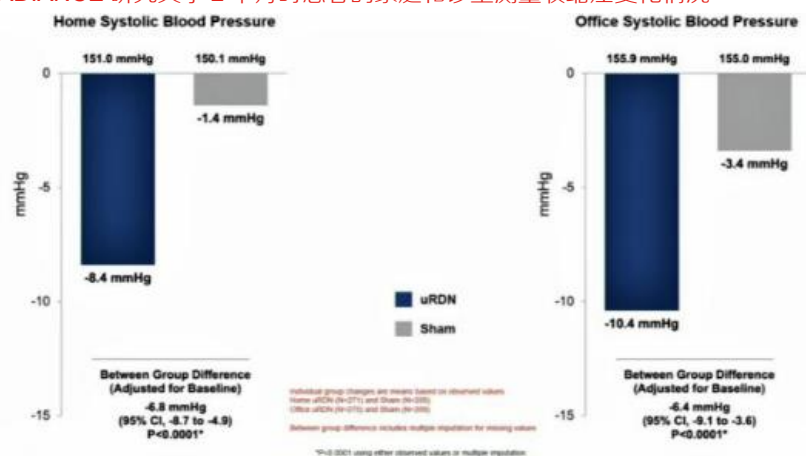
图 14: RDN 组整体获益显著大于假手术组



数据来源：Clinic 门诊新视野，东方证券研究所

RADIANCE-HTN SOLO 研究是一项多中心随机对照试验，旨在评估轻中度高血压患者在停用抗高血压药物期间使用超声 RDN 治疗的效果。研究者将停药 4 周后血压 $\geq 135/85$ mmHg 的患者随机分配至 RDN 组（74 例）和假手术组（72 例），结果显示，RDN 组患者在 12 个月内服用较少药物的情况下维持了良好的降压效果（ -16.5 ± 12.9 ）mmHg。假手术组患者在接受超声 RDN 的交叉治疗后，在 2 个月及 6 个月随访中同样表现出了血压显著下降的结果。此外，《美国医学会心脏病学杂志》上发表的 RADIANCE Pooled 研究同样发现，与假手术对照相比，在进行 RDN 治疗后患者的家庭和诊室血压持续下降，重要的是，这不仅仅是两个月的控制，而是一段时期的控制。

图 15: RADIANCE 研究关于 2 个月时患者的家庭和诊室测量收缩压变化情况



数据来源：《美国医学会心脏病学杂志》，东方证券研究所

GSR 研究旨在评估使用美敦力的 SPYRAL 治疗的降压效果，该研究还关注了主要不良心血管事件（major adverse cardiovascular event, MACE）。这是一项涉及 3077 例患者的大型全球注册研究，3 年研究结果显示在前 12 个月内血压 TTR（治疗窗口时间，Time in Therapeutic Range）

有关分析师的申明，见本报告最后部分。其他重要信息披露见分析师申明之后部分，或请与您的投资代表联系。并请阅读本证券研究报告最后一页的免责声明。

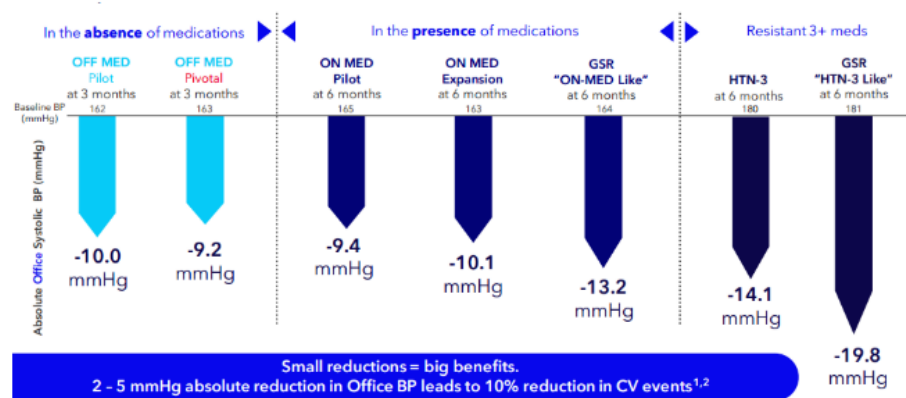
增加了 10%，可降低随后 24 个月内发生 MACE（心血管死亡、心肌梗死和卒中）的概率，提示 RDN 治疗后持续血压降低、临床事件显著减少。

2.2.2、美敦力产品提交 FDA 认证，行业有望迎来发展拐点

2022 年 5 月 17 日，美敦力公布了 SPYRAL HTN-ON MED 和 GSR-DEFINE 的三年临床试验结果，且试验结果良好并达到预期疗效，并于 2022 年 11 月向 FDA 正式提交注册审批标准，为 RDN 市场注入强心剂。

研究显示，美敦力 Symplicity 血压程序与 Symplicity Spyral™ 肾去神经支配系统有利于将血压控制在目标范围。美敦力提交 FDA 的临床数据包含了 HTN-3 之后的 GSR 全球注册研究、Spyral HTN-OFF MED 研究和 Spyral HTN-ON MED 研究，三项研究均可以看出在降低诊室血压方面，RDN 疗法表现出比较一致的有效性结果。

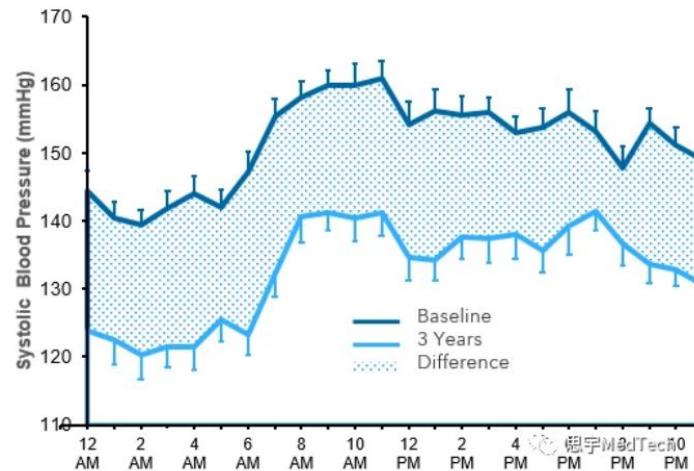
图 16：美敦力不同临床研究中 RDN 组诊室收缩压降幅



数据来源：Clinic 门诊新视野，东方证券研究所

此外，动态血压显示了其降压的全天候“Always-on”效应，GSR 研究和 Spyral HTN-ON MED Pilot 研究的三年随访数据均显示了其降压疗效有逐渐放大的效应。实验结果显示，RDN 治疗后 3 年依旧显示出独立于药物作用的-10mmHg 的降压效果，且相较于手术对照组有更低的药物负荷，同时降压效果全天候 24 小时持续在线，即使是在晨峰时刻，降压效果仍然显著。此外，进一步分析发现，术后 0-6 个月内患者血压在目标范围内的平均时间（TTR）升高 10%，可降低术后 6-36 个月内主要心血管事件（MACE）发生率 16%。

图 17：Symplicity 具有长期有效性和全天候降压效果



数据来源：思宇医疗器械，东方证券研究所

图 18：美敦力临床试验为 RDN 疗法提供新证据



数据来源：思宇医疗器械，东方证券研究所

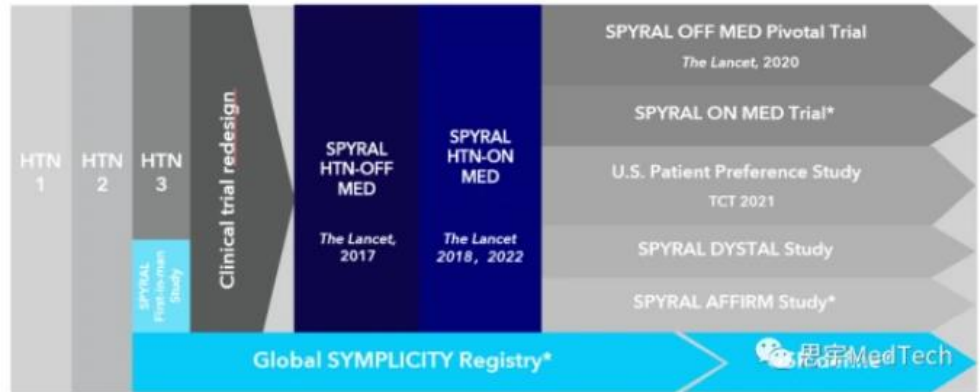
美敦力布局 RDN 领域多年，积累了大量临床数据，若其产品获得 FDA 认证、有望在全球范围内广发推动 RDN 疗法的开展与渗透。2009 年以来美敦力相继发布 SYMPPLICITY HTN-1、HTN-2、HTN-3 系列研究成果，并根据相关经验不断改进持续推进 SPYRAL HTN-OFF MED、ON MED 系列研究、GSR 系列研究，其中 GSR 系列研究是目前全球最大的 RDN 前瞻性、单臂、全球性、观察性的真实世界注册研究，已纳入全球超过 3000 例血压控制不佳患者，旨在探索真实世界中 RDN 的安全性和疗效可持续性。

美敦力一系列临床试验和数据，一次又一次地证明了 RDN 设备的安全性和有效性，在获批前积累了众多阳性数据，一旦获批将有望在全球范围内快速推广。

图 19：美敦力 RDN 临床项目汇总

美敦力肾动脉交感神经射频消融术（RF RDN）临床项目汇总

美敦力在世界范围内里程碑式临床研究，累积了全球近4000位患者的数据



数据来源：思宇医疗器械，东方证券研究所

2.3、多个共识密集发布，有望迎来 RDN 时代

伴随着各项临床试验的开展，RDN 积累了越来越多的证据，RDN 的降压疗法已逐步得到验证。鉴于此，2023 年多个国家/地区更新相关指南共识，将 RDN 纳入高血压的治疗中，包括《中国高血压防治指南》、欧洲《RDN 在成人高血压管理中应用的专家共识》以及荷兰《RDN 在高血压治疗中的地位：专家共识》等。

《中国高血压防治指南》指出在继发性高血压、药物难以控制血压的心血管高风险患者、药物依从性差的高血压患者，可以考虑开展 RDN 疗法，需要在有丰富高血压诊疗经验、有能力进行继发性高血压病因鉴别的科室有序开展，主要治疗手段有射频能量消融、超声能量消融以及局部酒精注射等。

表 1：2023 年更新的高血压防治指南

时间	指南	关于 RDN 表述
2023/3/11	《中国高血压防治指南》	在继发性高血压鉴别诊断与治疗的基础上，考虑开展 RDN 治疗。对于排除继发病因，药物难以控制血压的心血管高风险患者，以及药物依从性差的高血压患者，可以考虑开展 RDN。RDN 作为临床治疗高血压的新手段，需要在有丰富高血压诊疗经验、有能力进行继发性高血压病因鉴别的科室有序开展。 目前可以采用多种手段进行 RDN 治疗，但主要的随机临床试验使用经导管的射频能量和超声能量，以及局部酒精注射。其他器械治疗高血压的方法，研究证据有限，不适合临床广泛开展。
2023/2/15	《RDN 在成人高血压治疗中的应用》	RDN 可作为顽固性高血压成年患者的辅助治疗选择。已有高质量的研究显示，使用射频和超声进行肾脏去神经支配术可以在 24 小时内降低血压，包括轻中度、重度和难治性高血压的受试者。安全性方面，RDN 不会导致任何显著远期的肾动脉狭窄增加或肾功能恶化。疗效方面，RDN 的降压作用可持续 3 年，降压效果相当于单一药物，可降低血压 5-10 mmHg。 建议在未控制的高血压患者中考虑 RDN，即接受 ≥3 种抗高血压药物治疗且 eGFR ≥ 40 ml / (min·1.73 m ²) 的未控制顽固性高血压（诊室血压 ≥ 140/90 mmHg，经 24 小时动态收缩压 ≥ 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。
2023/1/1	《RDN 在高血压治疗中的地位：专家共识》	共识对 RDN 治疗高血压提出了以下适应证（需满足所有标准）： 患者有高血压病史（根据现行指南）。 患者试图用三种或更多种抗高血压药物（包括至少一种利尿剂）控制至少三个月，或者有记录证明对至少三

有关分析师的申明，见本报告最后部分。其他重要信息披露见分析师申明之后部分，或请与您的投资代表联系。并请阅读本证券研究报告最后一页的免责申明。

	<p>种不同类别的抗高血压药物不耐受。</p> <p>通过动态血压（ABP）测量（24 小时 sABP\geq130 mmHg 和/或 dABP\geq80 mmHg）确认，患者未达到指南推荐诊室血压（OBP）目标（sOBP\geq140 mmHg 和/或 dOBP\geq90 mmHg）。</p> <p>患者没有可治疗的继发性高血压原因。</p>
--	---

数据来源：《中国高血压防治指南》、《欧洲心脏杂志》等，东方证券研究所

2022 年 10 月，美敦力与博鳌乐城国际医疗旅游先行区瑞金海南医院战略合作正式拉开序幕，举办 Symplicity 高血压微创手术首次临床应用与 GSR-中国队列研究中心启动会。期间瑞金医院教授应用 Symplicity Spyrals™ 肾动脉交感神经多极射频消融导管系统为两位高血压患者成功开展 RDN 手术，进一步肯定了 RDN 疗法在我国高血压领域的光明前景，国内高血压治疗有望迈入微创时代。

图 20：美敦力在海南发布肾神经消融疗法导管与射频发生器



数据来源：网易新闻，东方证券研究所

三、RDN 疗法技术壁垒高，国内外尚未有成熟产品推广应用

全球肾神经阻断市场参与公司较多，2022 年肾神经阻断市场已进入临床角逐阶段。美敦力 HTN-3 试验失败后，全球肾神经阻断市场尚未迎来首个产品上市，国内外众多公司正在大力进行产品研发，国外以美敦力、ReCor、强生、波士顿科学、Covidien 等为主；国内以魅丽纬叶、百心安、信迈医疗（SyMap）、微创电生理、康洋生物、Renaly（启明医疗控股子公司）等为主。其中，自 2020 年以来，已有 4 家公司的产品获得 FDA “突破性器械” 认证，4 家公司分别是美敦力、魅丽纬叶、SoniVie 以及 Recor Medical。

表 2：4 家代表企业的项目注册进度

消融方式	RDN 导管名称	公司	电极数量	导管鞘尺	入路	血管直径	研发及注册进度		
							FDA	CE	NMPA
射频	Symplicity Spyrals	美敦力	4	6F	股动	3-8mm	2020 年 3 月获得突破性器械认定，2022 年 11 月 7 日提交	2013 年获批	2017 年进入绿通，2021 年 4 月在海南启动真实世界研

有关分析师的申明，见本报告最后部分。其他重要信息披露见分析师申明之后部分，或请与您的投资代表联系。并请阅读本证券研究报告最后一页的免责申明。

消融					脉		FDA 注册		究，目前正在进行中
	Netrod	魅丽纬叶	6	8F	股动脉	3-12mm	2021年9月获突破性医疗器械认证，FDA的IDE研究准备中	2020年7月获批	2019年进入绿通，2022年3月完成入组，目前NMPA申请资料准备中
超声消融	Paradise	ReCor Medical	不适用	7F	股动脉	/	2018年启动FDA批准的IDE研究进行中，2020年12月获突破性医疗器械认证	2012年获批	/
	TIVUS	SoniVie	不适用	/	股动脉	/	2020年12月获突破性医疗器械认证，2022年启动FDA批准的IDE研究进行中	2014年获批	/

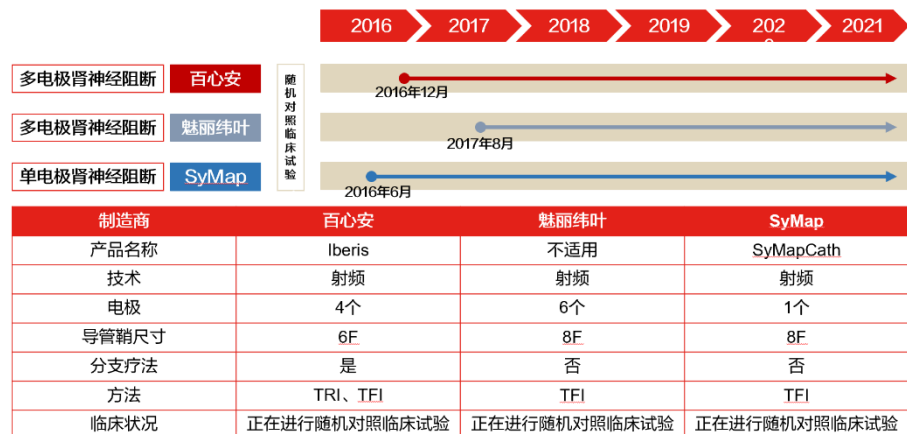
数据来源：动脉网，东方证券研究所

在研发进度上，多家公司已进入随机临床试验阶段，其中美敦力于2022年5月17日公布了关键性临床研究SPYRAL HTN-ON MED的试验结果，且结果达到预期疗效，近日美敦力已向FDA提交了上市前申报批准，为RDN疗法注入了信心。

此外，国内RDN市场环境正不断向好发展。2020年，上海魅丽纬叶的肾动脉射频消融（RDN）系统获得CE认证，2021年9月，该系统获得FDA“突破性设备”称号；2021年底，信迈医疗完成全球RDN领域最大单笔融资纪录；2022年11月，百心安/安通公司的Iberis多电极肾动脉射频消融系统（RDN）产品已通过瑞金海南医院伦理委员会审批，即将向海南省药监局及卫健委申请正式准入并用于临床急需，2023年4月11日，公司公告RDN产品国内临床试验达到主要临床终点；2022年12月，康泮生物的冷冻消融去肾动脉交感神经系统获得美国FDA授予的突破性器械认定。另外，微创电生理、Renaly（启明医疗控股子公司）等肾动脉消融产品仍处于临床前试验阶段，正在逐步稳健推进。

从国内市场来看，信迈医疗、百心安、魅丽纬叶等临床进度靠前。目前在中国肾神经阻断市场，尚无已上市产品，仅有3名市场参与者拥有处于临床试验阶段的肾神经阻断在研产品。未来，预计市场上拥有先进产品特点的先行者将会获得庞大的市场份额。后期产品上市预期要经历大规模推广及让市场逐步接受的过程，预计美敦力的RDN产品在拿到FDA认证后有望进入中国市场，引领行业发展。

图 21：中国市场正在进行随机临床试验的肾神经阻断在研产品状况与特点



数据来源：百心安招股书，东方证券研究所（注：TRI指经桡动脉介入，TFI指经股动脉介入）

海外研发进展不断，国内企业同样也在不断改良和创新。

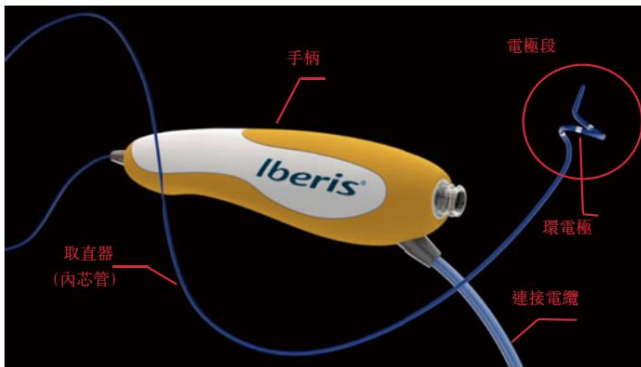
有关分析师的申明，见本报告最后部分。其他重要信息披露见分析师申明之后部分，或请与您的投资代表联系。并阅读本证券研究报告最后一页的免责声明。

信迈医疗的肾动脉神经消融产品与其他产品不同的是添加了标测系统，在美敦力的肾动脉消融产品中，消融导管直接对肾动脉外的丰富的交感神经丛进行消融，而信迈医疗在尝试利用标测产品精准定位肾交感神经。

魅丽纬叶吸取了 HTN-3 的经验教训，在设计理念、产品结构、试验设计、操作流程上做了诸多改进和创新。智能化且具有贴壁反馈和消融终点反馈的射频仪、独特的网篮状 6 电极的射频消融导管成为他们的核心技术。

百心安的肾神经阻断产品，为一代产品升级而来的多电极产品，主要由射频消融器和柔性导管组成。射频能量通过导管传递至目标神经，射频消融器则通过精确控制射频能量以实现治疗的有效性和安全性。在治疗过程中，医生首先需进行肾血管造影以确认解剖结构，其次，经由引导导管从股动脉或桡动脉进入，将消融导管定位至肾动脉中的治疗位置。随后能量经由电极向四周神经扩散，实现消融。最后，完成治疗后将移除导管，不留永久性植入物。

图 22：百心安第二代 Iberis®导管的结构



数据来源：公司招股书，东方证券研究所

图 23：百心安第二代 Iberis®射频消融器的说明图



数据来源：公司招股书，东方证券研究所

RDN 疗法作为能量源设备的一种，技术壁垒较高，且疗法仍未成熟，如何实现射频能量精准应用、临床试验快速推进、上市后市场接受程度等都是限制其发展的主要难点，预计后续行业仍处于不断成熟、不断验证的过程中，待发展瓶颈逐步突破后充分拥抱行业的广阔发展需求。

1) 能量源设备不断成熟发展。能量源设备生产的技术壁垒极高，原理上类似于心脏电生理消融领域，目前也有心脏电生理企业布局肾动脉射频消融仪、或 RDN 企业与心脏电生理企业合作生产射频消融仪等。

2) 临床能力要求极高，包括临床设计能力与执行能力。RDN 对于临床设计的要求较高，要想实现 RDN 治疗效果的最大化，不仅考验产品，还需要考虑与药品的搭配、临床方案的设计。从临床执行能力上看，RDN 的临床对照试验需要一半患者进入假手术组、试验期间需要严格控制用药，但高血压用药往往依从性很差，而且患者易根据自身情况随意调节，这给临床患者入组带来了一定的挑战。

3) 消融位点的选择仍需要更多的临床数据验证。与心脏电生理术不同，肾动脉附近神经的消融降压有效点占 70%，就算盲消仍有一定的降压效果，因此大部分企业选择了盲消实现高效率消融，但仍有部分企业选择借助标测系统进行精准消融，孰优孰劣仍需要更多临床数据验证支持。

4) 如何建立更好的反馈机制确认消融成功与否。目前肾动脉消融术中反馈较少，一般通过观察术后血压确定成功与否，这仍需要仪器和工艺上不断精进和临床数据的不断积累。

有关分析师的申明，见本报告最后部分。其他重要信息披露见分析师申明之后部分，或请与您的投资代表联系。并阅读本证券研究报告最后一页的免责声明。

5) **临床教育与医生学习曲线和接受程度如何决定应用推广程度。**尽管 RDN 产品即将迎来商业化产品，但上市后如何让大家接受仍需要一个过程，比如房颤射频消融器械从研发到普及也是经过 10-20 年的时间，治疗指南推荐级别不断上升，预计 RDN 产品上市后仍需要较多临床教育与学术推广活动，逐步打开需求市场，成为目前高血压治疗的重要补充手段。

四、投资建议

肾动脉消融术（RDN）疗法在诸多临床实验中不断被验证其降压有效性和安全性，为难治性高血压患者带来福音，并在未来有机会拓展适应症人群，整体上缓解全球范围内高血压防治压力。目前，RDN 疗法迎来较多发展拐点，美敦力、Recor 产品均已提交 FDA 注册，中国海南地区已率先引入美敦力 RDN 创新产品用于临床治疗难治性高血压疾病，各国家指南逐步明确 RDN 疗法纳入辅助性治疗高血压方式，行业有望进入新的发展阶段。建议关注国内布局 RDN 疗法的相关优质企业，如微电生理-U(688351，增持)、百心安-B(02185，未评级)、启明医疗-B(02500，未评级)、康沣生物-B(06922，未评级)等。

风险提示

- **RDN 技术发展不及预期。**目前实验过程中及临床实际应用中，RDN 疗法仍有大量实际问题需要解决，如术中交感神经的标测、如何术中确认 RDN 手术成功、更长期的疗效与安全以及卫生经济学评价等，若相关技术发展不及预期，将影响行业整体发展；
- **产品获批进度不及预期。**由于 RDN 疗法目前尚未有产品获批上市，若后续美敦力及其他企业在申请各国药监局注册时进度缓慢，将影响整体疗法推广；
- **研发投入不及预期。**目前 RDN 疗法作为临床试验阶段疗法，仍需要相关企业不断进入研发投入，若先行企业实验数据不及预期等影响投入热度，将对整体行业发展产生不利影响；
- **市场教育及推广不及预期。**作为创新疗法推广上市，仍需要相关企业不断进行临床教育和开展相关学术活动，若推广不及预期，将对疗法渗透产生不利影响。

分析师申明

每位负责撰写本研究报告全部或部分内容的研究分析师在此作以下声明：

分析师在本报告中对所提及的证券或发行人发表的任何建议和观点均准确地反映了其个人对该证券或发行人的看法和判断；分析师薪酬的任何组成部分无论是在过去、现在及将来，均与其在本研究报告中所表述的具体建议或观点无任何直接或间接的关系。

投资评级和相关定义

报告发布日后的 12 个月内的公司的涨跌幅相对同期的上证指数/深证成指的涨跌幅为基准；

公司投资评级的量化标准

- 买入：相对强于市场基准指数收益率 15%以上；
- 增持：相对强于市场基准指数收益率 5% ~ 15%；
- 中性：相对于市场基准指数收益率在-5% ~ +5%之间波动；
- 减持：相对弱于市场基准指数收益率在-5%以下。

未评级——由于在报告发出之时该股票不在本公司研究覆盖范围内，分析师基于当时对该股票的研究状况，未给予投资评级相关信息。

暂停评级——根据监管制度及本公司相关规定，研究报告发布之时该投资对象可能与本公司存在潜在的利益冲突情形；亦或是研究报告发布当时该股票的价值和价格分析存在重大不确定性，缺乏足够的研究依据支持分析师给出明确投资评级；分析师在上述情况下暂停对该股票给予投资评级等信息，投资者需要注意在此报告发布之前曾给予该股票的投资评级、盈利预测及目标价格等信息不再有效。

行业投资评级的量化标准：

- 看好：相对强于市场基准指数收益率 5%以上；
- 中性：相对于市场基准指数收益率在-5% ~ +5%之间波动；
- 看淡：相对于市场基准指数收益率在-5%以下。

未评级：由于在报告发出之时该行业不在本公司研究覆盖范围内，分析师基于当时对该行业的研究状况，未给予投资评级等相关信息。

暂停评级：由于研究报告发布当时该行业的投资价值分析存在重大不确定性，缺乏足够的研究依据支持分析师给出明确行业投资评级；分析师在上述情况下暂停对该行业给予投资评级信息，投资者需要注意在此报告发布之前曾给予该行业的投资评级信息不再有效。

免责声明

本证券研究报告（以下简称“本报告”）由东方证券股份有限公司（以下简称“本公司”）制作及发布。

本报告仅供本公司的客户使用。本公司不会因接收人收到本报告而视其为本公司的当然客户。本报告的全体接收人应当采取必要措施防止本报告被转发给他人。

本报告是基于本公司认为可靠的且目前已公开的信息撰写，本公司力求但不保证该信息的准确性和完整性，客户也不应该认为该信息是准确和完整的。同时，本公司不保证文中观点或陈述不会发生任何变更，在不同时期，本公司可发出与本报告所载资料、意见及推测不一致的证券研究报告。本公司会适时更新我们的研究，但可能会因某些规定而无法做到。除了一些定期出版的证券研究报告之外，绝大多数证券研究报告是在分析师认为适当的时候不定期地发布。

在任何情况下，本报告中的信息或所表述的意见并不构成对任何人的投资建议，也没有考虑到个别客户特殊的投资目标、财务状况或需求。客户应考虑本报告中的任何意见或建议是否符合其特定状况，若有必要应寻求专家意见。本报告所载的资料、工具、意见及推测只提供给客户作参考之用，并非作为或被视为出售或购买证券或其他投资标的的邀请或向人作出邀请。

本报告中提及的投资价格和价值以及这些投资带来的收入可能会波动。过去的表现并不代表未来的表现，未来的回报也无法保证，投资者可能会损失本金。外汇汇率波动有可能对某些投资的价值或价格或来自这一投资的收入产生不良影响。那些涉及期货、期权及其它衍生工具的交易，因其包括重大的市场风险，因此并不适合所有投资者。

在任何情况下，本公司不对任何人因使用本报告中的任何内容所引致的任何损失负任何责任，投资者自主作出投资决策并自行承担投资风险，任何形式的分享证券投资收益或者分担证券投资损失的书面或口头承诺均为无效。

本报告主要以电子版形式分发，间或也会辅以印刷品形式分发，所有报告版权均归本公司所有。未经本公司事先书面协议授权，任何机构或个人不得以任何形式复制、转发或公开传播本报告的全部或部分内容。不得将报告内容作为诉讼、仲裁、传媒所引用之证明或依据，不得用于营利或用于未经允许的其它用途。

经本公司事先书面协议授权刊载或转发的，被授权机构承担相关刊载或者转发责任。不得对本报告进行任何有悖原意的引用、删节和修改。

提示客户及公众投资者慎重使用未经授权刊载或者转发的本公司证券研究报告，慎重使用公众媒体刊载的证券研究报告。

东方证券研究所

地址：上海市中山南路 318 号东方国际金融广场 26 楼

电话：021-63325888

传真：021-63326786

网址：www.dfzq.com.cn

东方证券股份有限公司经相关主管机关核准具备证券投资咨询业务资格，据此开展发布证券研究报告业务。

东方证券股份有限公司及其关联机构在法律许可的范围内正在或将要与本研究报告所分析的企业发展业务关系。因此，投资者应当考虑到本公司可能存在对报告的客观性产生影响的利益冲突，不应视本证券研究报告为作出投资决策的唯一因素。