

• 心脏介入 Cardiac intervention •

肺静脉隔离术联合肾动脉去交感神经术临床
治疗心房颤动 meta 分析

吴美桦, 郜俊清

【摘要】 目的 评价肺静脉隔离术(PVI)联合肾动脉去交感神经术(RDN)治疗心房颤动(房颤)的有效性。**方法** 计算机检索 Pubmed、Cochrane Library、中国学术期刊(CNKI)、万方和维普等数据库 2009 年 1 月至 2020 年 2 月收录的 PVI 联合 RDN 治疗房颤的临床随机对照研究文献。采用 RevMan 5.3 软件进行 meta 分析。**结果** 纳入 6 篇临床随机对照试验研究文献共 654 例患者。Meta 分析结果显示,术后 12 个月接受 PVI 联合 RDN 治疗组房颤患者房颤复发风险与单纯 PVI 治疗组(对照组)相比显著降低($OR=0.40$, $95\%CI=0.29\sim0.56$, $P<0.0001$);诊室血压平均收缩压与对照组相比降低 12.21 mmHg($1\text{ mmHg}=0.133\text{ kPa}$, $95\%CI=-12.22\sim-12.21$, $P<0.0001$),平均舒张压降低 8.84 mmHg($95\%CI=-8.84\sim-8.83$, $P<0.0001$);动态血压平均收缩压与对照组相比下降 3.37 mmHg($95\%CI=-3.38\sim-3.35$, $P<0.0001$),平均舒张压降低 1.38 mmHg($95\%CI=-1.40\sim-1.37$, $P<0.0001$)。**结论** PVI 联合 RDN 治疗房颤患者与单纯 PVI 治疗相比,有更低的房颤复发率,且可降低患者血压。

【关键词】 心房颤动;复发;肺静脉隔离术;肾动脉去交感神经术

中图分类号:R541.7 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2021)-01-0009-05

Pulmonary vein isolation combined with renal artery denervation for the treatment of atrial fibrillation: a meta analysis WU Meihua, GAO Junqing. Department of Cardiology, Putuo District Central Hospital, Shanghai 200062, China

Corresponding author: GAO Junqing, E-mail: kevingjq@sina.com

【Abstract】 Objective To evaluate the efficacy of pulmonary vein isolation(PVI) combined with renal artery denervation(RDN) in the treatment of atrial fibrillation. **Methods** Computerized retrieval of randomized controlled trial(RCT) papers concerning PVI combined with RDN for the treatment of patients with atrial fibrillation from the databases of Pubmed, Cochrane Library, Chinese Academic Journals(CNKI), Wanfang and VIP documented in the period from January 2009 to February 2020 was conducted. RevMan 5.3 software was used to make meta analysis. **Results** A total of 6 RCT papers including 654 patients were enrolled in this study. Meta analysis showed that 12 months after treatment the recurrence risk of atrial fibrillation in the study group(receiving PVI together with RDN) was significantly lower than that in the control group(receiving PVI alone) ($OR=0.40$; $95\%CI=0.29-0.56$, $P<0.0001$). When compared with the control group, in the study group the mean clinic-room systolic blood pressure was decreased by 12.21 mmHg ($95\%CI=-12.22$ to -12.21 , $P<0.0001$), the mean clinic-room diastolic blood pressure was decreased by 8.84 mmHg ($95\%CI=-8.84$ to -8.83 , $P<0.0001$), the mean dynamic systolic blood pressure was decreased by 3.37 mmHg ($95\%CI=-3.38$ to -3.35 , $P<0.0001$), and the mean dynamic diastolic blood pressure was decreased by 1.38 mmHg ($95\%CI=-1.40$ to -1.37 , $P<0.0001$). **Conclusion** Compared with simple PVI treatment, PVI together with RDN therapy carries obviously lower recurrence rate and can reduce blood pressure in patients with atrial fibrillation. (J Intervent Radiol, 2021, 30: 9-13)

【Key words】 atrial fibrillation; recurrence; pulmonary vein isolation; renal artery denervation

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2021.01.003

基金项目:上海市卫生健康委卫生行业临床研究专项项目(201840247)、上海市普陀区卫生健康系统临床医学优势学科建设项目(2019ysxk01)

作者单位:200062 上海市普陀区中心医院心内科(吴美桦、郜俊清);成都中医药大学(吴美桦)

通信作者:郜俊清 E-mail: kevingjq@sina.com

心脏自主神经系统在心房颤动(房颤)诱发和维持中起着重要作用^[1-2]。肾动脉去交感神经术(renal artery denervation, RDN)通过切除与中枢自主神经系统相互作用的肾脏交感传出和传入神经有效治疗高血压,使全身交感神经张力降低^[3-6],因此可作为房颤治疗辅助手段。Feyz 等^[7]临床试验研究提示 RDN 辅助治疗可减少房颤复发,但由于临床研究样本量过少,支持 RDN 作为房颤患者肺静脉隔离术(pulmonary vein isolation, PVI)辅助策略的结果仍未普遍认可。现就目前所报道的临床研究文献进行 meta 分析,以评估 PVI 联合 RDN 治疗房颤的效果。

1 材料与方法

1.1 文献检索方法

采用关键词检索 Pubmed 和 Cochrane Library 数据库 2009 年 1 月至 2020 年 2 月收录的 PVI 联合 RDN 治疗房颤的随机对照研究文献。检索式为“renal denervation” OR “renal sympathetic” AND “atrial fibrillation” OR “arrhythmology” OR “atrial tachycardia”。同时,检索中国学术期刊(CNKI)、万方知识服务平台及维普中文期刊数据库 2009 年 1 月至 2020 年 2 月收录的相关随机对照研究文献。检索式为“题名或关键词=肾动脉去交感神经术” AND “题名或关键词=房颤”。

1.2 文献纳入和排除标准

纳入标准:①随机对照研究;②研究对象均诊断为房颤(阵发性或持续性);③干预手段为 PVI 联合 RDN;④对照组为单纯 PVI。排除标准:①研究终点未记录房颤复发率;②回顾性研究。

1.3 文献数据提取和结果评价

文献数据先由 1 名评价员按预定数据提取完成,然后由另 1 名评价员检查核对。提取数据有:研究设计、研究对象基线情况(一般情况、干预措施前血压情况)、研究终点指标。

评价主要结果:①所有研究文献中 12 个月随访期间房颤复发情况;②12 个月随访期间诊室血压(平均收缩压/舒张压)变化;③6 个月随访期间动态血压(平均收缩压/舒张压)变化。

1.4 可靠性鉴定

由 2 名评价员各自独立阅读检索所获文献题目和摘要,初步筛选并纳入相关研究;进一步阅读初筛纳入文献全文,明确研究设计细节,以评价是否最终纳入。严格根据文献纳入和排除标准判定纳

入研究文献。2 名评价员对文献是否纳入出现意见分歧时,双方讨论或与第 3 方商量解决。最终由第 3 名评价员对文献进行核查和质量评价^[8]。

1.5 统计学分析

采用 RevMan 5.3 软件进行数据和 meta 分析。按意向治疗分析方法处理资料。对所有纳入文献的 PVI 联合 RDN 组与对照组房颤患者复发情况、诊室血压、动态血压进行分析。计数资料以比值比(OR)为效应量表示结果,计量资料用加权均数差(WMD)和方差分析,均以 95%CI 表示。

2 结果

从 Pubmed、Cochrane Library、CNKI、万方和维普数据库共检索到 164 篇文献,根据纳入和排除标准剔除 129 篇文献,再根据文献数据评价结果剔除 29 篇文献,最后纳入文献 6 篇^[9-14]。共纳入 6 篇临床随机对照试验研究文献中 654 例患者,其中接受 PVI 联合 RDN 治疗 299 例,对照组为 355 例,随访期均>6 个月。6 篇文献间男性比例、平均年龄、左心室射血分数(LVEF)差异均无统计学意义($P>0.05$),提示 6 项研究文献中患者基线资料一致(表 1)。综合 6 项临床随机对照试验研究分析,PVI 联合 RDN 组、对照组患者术后 12 个月随访期房颤复发分别为 96 例、196 例,各 PVI 联合 RDN 组均提示降低了房颤复发风险,表明与对照组相比显著降低房颤复发风险($OR=0.40, 95\%CI=0.29\sim0.56, P<0.000 1$)(图 1)。

6 项研究中有 3 项术后 12 个月随访期诊室血压检测结果显示,PVI 联合 RDN 组与对照组相比诊室平均收缩压降低 12.21 mmHg($95\%CI=-12.22\sim-12.21, P<0.000 1$),平均舒张压降低 8.84 mmHg($95\%CI=-8.84\sim-8.83, P<0.000 1$)(图 2、3)。

6 项研究中有 3 项术后 12 个月随访期动态血压检测结果显示,PVI 联合 RDN 组与对照组相比动态血压平均收缩压下降 3.37 mmHg($95\%CI=-3.38\sim-3.35, P<0.000 1$),平均舒张压降低 1.38 mmHg($95\%CI=-1.40\sim-1.37, P<0.000 1$)(图 4、5)。

3 讨论

本研究对 6 项临床随机对照试验研究进行 meta 分析,共纳入 654 例患者(小样本),结果显示在 12 个月随访期内接受 PVI 联合 RDN 治疗、单纯 PVI 治疗患者中分别有 67.9%、44.8%未发生房颤复发,表明 RDN 作为房颤 PVI 辅助治疗手段有较好疗效。目前 PVI 联合 RDN 治疗房颤的临床报道较

表 1 6 篇研究文献基线资料

| 参数/文献 | Steinberg 等 ^[9] | Kiuchi 等 ^[10] | Kiuchi 等 ^[11] | Pokushalov 等 ^[12] | Romanov 等 ^[13] | Kiuchi 等 ^[14] |
|----------------------|----------------------------|--------------------------|--------------------------|------------------------------|---------------------------|--------------------------|
| 患者/ <i>n</i> | 302 | 45 | 135 | 27 | 76 | 69 |
| 随访时间/月 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 |
| 血压检测方式 | 诊室血压 | 动态血压 | 动态血压 | 诊室血压 | 诊室血压 | 动态血压 |
| 平均年龄/岁 | 59.5±5.5 | 67±9.0 | 59.5±14.0 | 56.5±8.5 | 56±5.5 | 57.6±5.8 |
| 男性/ <i>n</i> (%) | 182(60.2) | 29(64.4) | 89(65.9) | 21(77.7) | 55(72.3) | 55(79.7) |
| 阵发性房颤/ <i>n</i> | 302 | 27 | 135 | 9 | 31 | 69 |
| 持续性房颤/ <i>n</i> | 0 | 18 | 0 | 18 | 45 | 0 |
| LVEF/% | 62 | 63.1±6.7 | 66.2±11.4 | 66.5±4.5 | 61.5±4.0 | 61.7±6.5 |
| 2 型糖尿病/ <i>n</i> (%) | 34(11.3) | 29(66.4) | 50(37.0) | 3(11.1) | 7(9.2) | 18(26.1) |
| 收缩压/mmHg* | 150.5 | 118.0±7.5 | 120.0±8.5 | 180.0±7.5 | 163.0±18.0 | 139.0±6.0 |
| 舒张压/mmHg* | 90.0 | 79.5±3.0 | 79.5±3.0 | 79.0±7.0 | 88.0±12.5 | 103±7.5 |

*1 mmHg=0.133 kPa

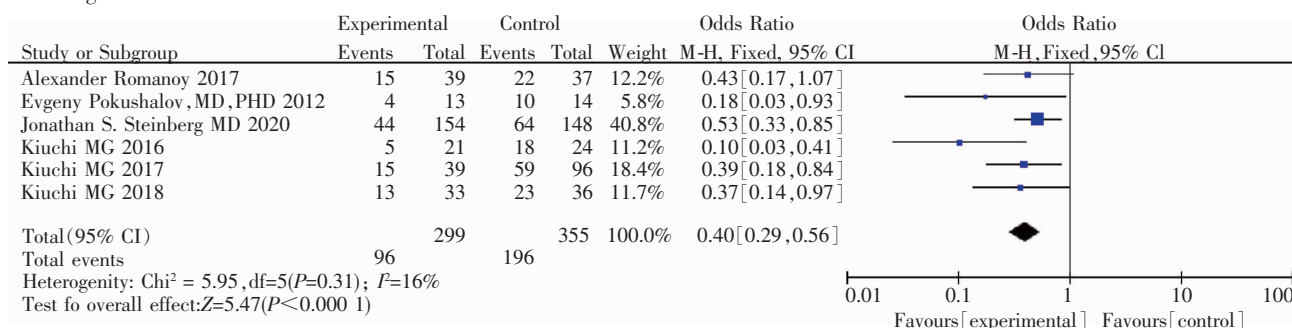


图 1 PVI 联合 RDN 组和对照组术后 12 个月随访房颤复发率比较

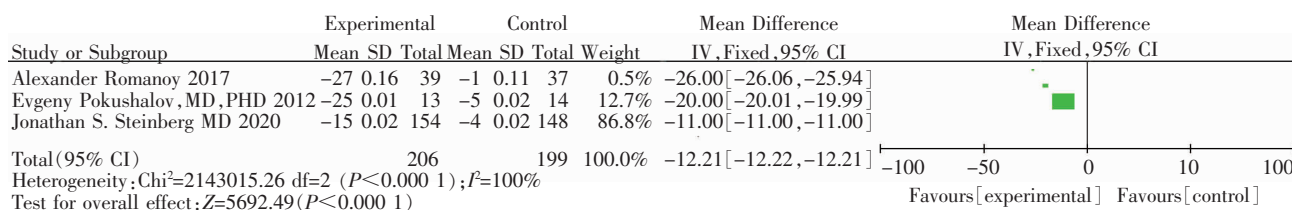


图 2 PVI 联合 RDN 组和对照组术后 12 个月随访诊室血压平均收缩压变化

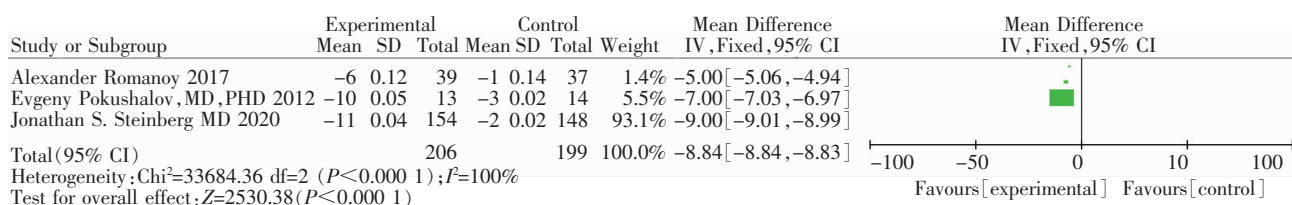


图 3 PVI 联合 RDN 组和对照组术后 12 个月随访诊室血压平均舒张压变化

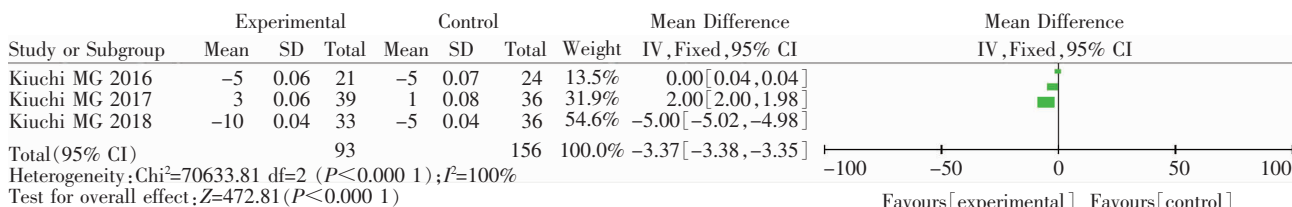


图 4 PVI 联合 RDN 组和对照组术后 12 个月随访动态血压平均收缩压变化

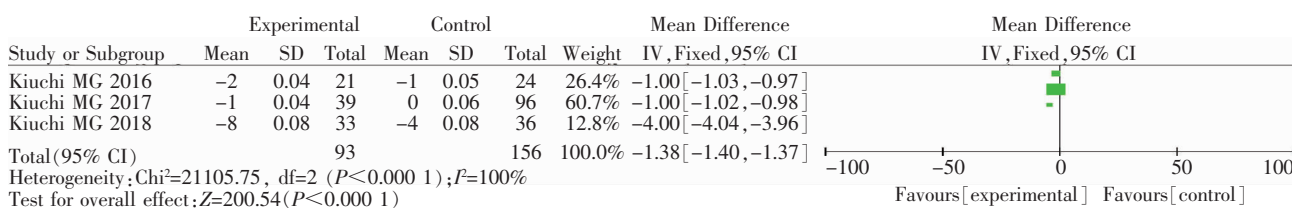


图 5 PVI 联合 RDN 组和对照组术后 12 个月随访动态血压平均舒张压变化

少, 但已证实 RDN 可通过切除与中枢自主神经系统相互作用的肾交感传出和传入神经降低难治性高血压患者血压, 而自主神经系统对房颤诱发、维持有潜在作用^[1-6]。Yu 等^[15]在犬实验研究中也发现肾交感神经激活可通过上调心脏自主神经活动促进房颤发生。因此, RDN 可能通过降低交感神经张力抵抗房颤诱发(图 6、7)。临床前研究表明, RDN 有几种潜在的抗心律失常作用, 包括逆转心房电重构、神经体液激活减少、减弱星状神经节活动、抑制心房电生理和结构异质性^[16-20]。此外, 有动物试验研究表明 RDN 可显著降低房颤诱发性, 从而减少房颤复发^[21-22]。因此, PVI 联合 RDN 治疗可在一定程度上减轻房颤患者负担, 从而降低房颤复发率。

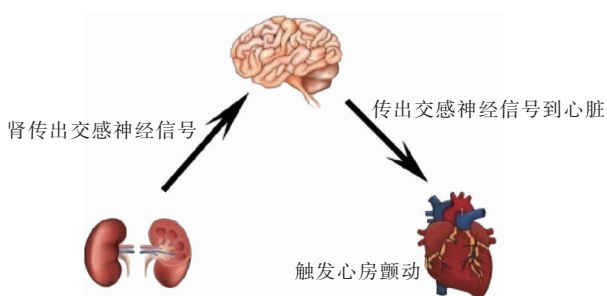


图 6 肾交感神经对房颤诱发的潜在影响

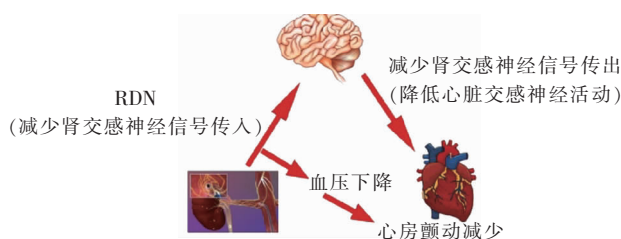


图 7 RDN 降低房颤复发的潜在机制

高血压是房颤主要诱因, 有效地控制高血压可减少新发房颤, 也可减少心脏复律或消融后房颤复发^[23-24]。本 meta 分析纳入 6 篇文献中, Steinberg 等^[9]、Pokushalov 等^[12]、Romanov 等^[13]、Kiuchi 等^[14]4 篇所纳入 474 例患者均有高血压病史, 占总纳入患者 72.5%, 提示房颤患者在一定概率上可能罹患基础疾病高血压, 分析结果显示 PVI 联合 RDN 患者诊室血压和动态血压与对照组相比均有所下降; 总纳入 654 例患者中无论是对照组还是 PVI 联合 RDN 组, 随访期间血压与基线值相比均有所下降, 只是 PVI 联合 RDN 组血压下降得更明显。有临床研究报道 RDN 可持续降低难治性高血压患者血压 3 年, 不发生逆转, 提示对伴有高血压房颤患者采用 RDN 作为辅助治疗手段, 可有效降低患者血压, 从而降

低房颤复发危险, 而不伴有高血压房颤患者则可通过该辅助治疗手段预防高血压这一危险因素^[25-26]。Krum 等^[27]2009 年首次报道 RDN 治疗顽固性高血压并取得良好疗效。随之有大量临床试验研究证实 RDN 治疗高血压有效性和安全性, RDN 由此成为难治性高血压治疗手段之一。然而 2015 年 Bakris 等^[28]报道的 SYMPPLICITY HTN-3 临床试验研究结果却表明, RDN 治疗难治性高血压并无显著降压效果。之后 Kandzari 等^[29]报道的 SPYRAL HTN-ON MED 临床试验研究、Townsend 等^[30]报道的 SPYRAL HTN-OFF MED 临床试验研究却均证实 RDN 可显著降低难治性高血压患者血压。因此, RDN 治疗高血压远期疗效, 仍需大样本临床试验研究进一步证实。

本 meta 分析优势是基于综合检索和严格文献质量筛选进行分析。纳入 6 篇文献均为临床随机对照试验研究, 能较好地说明研究结果。试验研究终点均较明确, 可直接比较 PVI 联合 RDN 与单纯 PVI 治疗房颤效果。6 项研究中干预措施较均一, 能较客观地反映真实结果; 随访期均在 6 个月以上, 能较准确地反映 2 种治疗方法中远期疗效和安全性。局限性在于纳入患者虽均为房颤患者, 但诊断标准未作严格限制, 未制定统一纳入标准, 且 RDN 术式选择也未明确限定, 故对研究结果会产生一定偏倚。另外纳入研究患者仅为 654 例, 作为 meta 分析样本量相对较小, 故验证强度受到一定限制。

总之, 本 meta 分析显示 PVI 联合 RDN 治疗房颤患者与单纯 PVI 治疗相比, 有更低的房颤复发率, 且可降低患者血压。

[参考文献]

- [1] Linz D, Elliott AD, Hohl M, et al. Role of autonomic nervous system in atrial fibrillation[J]. Int J Cardiol, 2019, 287: 181-188.
- [2] 吴杰. 自主神经异常与心房颤动[J]. 诊断学理论与实践, 2015, 14: 208-210.
- [3] Weber MA, Mahfoud F, Schmieder RE, et al. Renal denervation for treating hypertension: current scientific and clinical evidence[J]. JACC Cardiovasc Interv, 2019, 12: 1095-1105.
- [4] Schlaich MP, Schmieder RE, Bakris G, et al. International expert consensus statement: percutaneous transluminal renal denervation for the treatment of resistant hypertension[J]. J Am Coll Cardiol, 2013, 62: 2031-2045.
- [5] 朱清一, 彭文, 柴湘平, 等. 肾交感神经导管消融术治疗难治性高血压临床研究进展[J]. 介入放射学杂志, 2012, 21: 692-695.

- [6] 杨宁, 程康安, 李拥军. 去肾交感神经支配术与高血压[J]. 介入放射学杂志, 2012, 21:441-446.
- [7] Feyz L, Theuns DA, Bhagwandien R, et al. Atrial fibrillation reduction by renal sympathetic denervation: 12 months' results of the AFFORD study[J]. Clin Res Cardiol, 2019, 108: 634-642.
- [8] Higgins JT, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis[J]. Stat Med, 2002, 21: 1539-1558.
- [9] Steinberg JS, Shabanov V, Ponomarev D, et al. Effect of renal denervation and catheter ablation *vs* catheter ablation alone on atrial fibrillation recurrence among patients with paroxysmal atrial fibrillation and hypertension: the ERADICATE - AF randomized clinical trial[J]. JAMA, 2020, 323: 248-255.
- [10] Kiuchi MG, Chen S, E Silva GR, et al. Pulmonary vein isolation alone and combined with renal sympathetic denervation in chronic kidney disease patients with refractory atrial fibrillation [J]. Kidney Res Clin Pract, 2016, 35: 237-244.
- [11] Kiuchi MG, Chen S, E Silva GR, et al. The addition of renal sympathetic denervation to pulmonary vein isolation reduces recurrence of paroxysmal atrial fibrillation in chronic kidney disease patients[J]. J Interv Card Electrophysiol, 2017, 48: 215-222.
- [12] Pokushalov E, Romanov A, Corbucci G, et al. A randomized comparison of pulmonary vein isolation with versus without concomitant renal artery denervation in patients with refractory symptomatic atrial fibrillation and resistant hypertension[J]. J Am Coll Cardiol, 2012, 60: 1163-1170.
- [13] Romanov A, Evgeny P, Ponomarev D, et al. Pulmonary vein isolation with concomitant renal artery denervation is associated with reduction in both arterial blood pressure and atrial fibrillation burden: data from implantable cardiac monitor[J]. Cardiovasc Ther, 2017, 35: e12264.
- [14] Kiuchi MG, Chen J, Hoyer NA. Pulmonary vein isolation combined with spironolactone or renal sympathetic denervation in patients with chronic kidney disease, uncontrolled hypertension, paroxysmal atrial fibrillation, and a pacemaker[J]. J Interv Card Electrophysiol, 2018, 51: 51-59.
- [15] Yu L, Huang B, Wang Z, et al. Impacts of renal sympathetic activation on atrial fibrillation: the potential role of the autonomic cross talk between kidney and heart[J]. J Am Heart Assoc, 2017, 6: e004716.
- [16] Zhao Q, Yu S, Zou M, et al. Effect of renal sympathetic denervation on the inducibility of atrial fibrillation during rapid atrial pacing[J]. J Interv Card Electrophysiol, 2012, 35: 119-125.
- [17] Wang X, Zhao Q, Deng H, et al. Effects of renal sympathetic denervation on the atrial electrophysiology in dogs with pacing-induced heart failure[J]. Pacing Clin Electrophysiol, 2014, 37: 1357-1366.
- [18] Wang X, Zhao Q, Huang H, et al. Effect of renal sympathetic denervation on atrial substrate remodeling in ambulatory canines with prolonged atrial pacing[J]. PLoS One, 2013, 8: e64611.
- [19] Wang X, Huang C, Zhao Q, et al. Effect of renal sympathetic denervation on the progression of paroxysmal atrial fibrillation in canines with long-term intermittent atrial pacing[J]. Europace, 2015, 17:647-654.
- [20] Huang B, Yu L, Scherlag BJ, et al. Left renal nerves stimulation facilitates ischemia-induced ventricular arrhythmia by increasing nerve activity of left stellate ganglion[J]. J Cardiovasc Electrophysiol, 2014, 25: 1249-1256.
- [21] Wei Y, Xu J, Zhou G, et al. Renal denervation suppresses the inducibility of atrial fibrillation in a rabbit model for atrial fibrosis[J]. PLoS One, 2016, 11: e0160634.
- [22] 邹明辉, 赵庆彦, 于胜波, 等. 肾去交感神经对心房快速刺激诱发心房颤动的影响[J]. 中华医学杂志, 2012, 92:2868-2871.
- [23] De Becker B, Van de Borne P. Treatment of hypertension to prevent atrial fibrillation[J]. Curr Pharm Des, 2019, 24: 4397-4403.
- [24] Wilson S, Kistler P, McLellan AJ, et al. Renal denervation and pulmonary vein isolation in patients with drug resistant hypertension and symptomatic atrial fibrillation[J]. J Atr Fibrillation, 2014, 7: 1165.
- [25] Krum H, Schlaich MP, Sobotka PA, et al. Percutaneous renal denervation in patients with treatment-resistant hypertension: final 3-year report of the Symplicity HTN-1 study[J]. Lancet, 2014, 383: 622-629.
- [26] Esler MD, Bohm M, Sievert H, et al. Catheter-based renal denervation for treatment of patients with treatment-resistant hypertension: 36 month results from the SYMPPLICITY HTN-2 randomized clinical trial[J]. Eur Heart J, 2014, 35: 1752-1759.
- [27] Krum H, Schlaich M, Whitbourn R, et al. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study[J]. Lancet, 2009, 373: 1275-1281.
- [28] Bakris GL, Townsend RR, Flack JM, et al. 12-month blood pressure results of catheter-based renal artery denervation for resistant hypertension: the SYMPPLICITY HTN-3 trial[J]. J Am Coll Cardiol, 2015, 65: 1314-1321.
- [29] Kandzari DE, Bohm 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: 2346-2355.
- [30] Townsend RR, Mahfoud F, Kandzari DE, et al. Catheter-based renal denervation in patients with uncontrolled hypertension in the absence of antihypertensive medications (SPYRAL HTN-OFF Med): a randomised, sham-controlled, proof-of-concept trial [J]. Lancet, 2017, 390: 2160-2170.

(收稿日期:2020-05-08)

(本文编辑:边 皓)