

• 临床研究 Clinical research •

慢性心力衰竭经皮肾交感神经射频消融术临床疗效 meta 分析

邵婷凯, 邵俊清, 刘宗军, 李彩荣

【摘要】 目的 评价经皮肾交感神经射频消融术(RDN)治疗慢性心力衰竭(HF)的效果。**方法** 计算机检索 PubMed、中国学术期刊数据库(CNKI)、万方及维普等数据库,检索时限为 2000 年 1 月至 2020 年 9 月。收集所有采用 RDN 治疗 HF 的临床研究文献,通过 RevMan 5.3 软件进行 meta 分析。**结果** 根据文献纳入和排除标准,最终纳入随机对照试验(RCT)研究文献 8 篇,共 275 例 HF 患者。随访 6~12 个月,8 篇文献中对患者左心室射血分数(LVEF)测定结果显示,RDN 组明显高于对照组,其变化为 7.61% (95%CI:6.21~9.01), $P<0.01$;6 篇中对 6 分钟步行试验(6MWT)测定结果显示,RDN 组明显高于对照组,其变化为 1.01% (95%CI:0.73~1.30), $P<0.01$;6 篇对血压值测定结果显示,两组平均收缩压、舒张压变化差异均无统计学意义($P>0.01$)。**结论** RDN 治疗慢性 HF 安全有效,可改善患者左心室功能和运动能力。

【关键词】 心力衰竭;经皮肾交感神经射频消融术;meta 分析

中图分类号:R541.6 文献标志码:B 文章编号:1008-794X(2022)-02-0180-05

The clinical efficacy of percutaneous renal sympathetic denervation for chronic heart failure: a meta-analysis SHAO Tingkai, GAO Junqing, LIU Zongjun, LI Cairong. Department of Cardiology, Affiliated Putuo Hospital of Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200062, China

Corresponding author: LI Cairong, E-mail: rongrong_lee@126.com

【Abstract】 Objective To evaluate the efficacy of percutaneous renal sympathetic denervation(RDN) for the treatment of chronic heart failure(HF). **Methods** A computerized retrieval of academic papers concerning RDN for the treatment of chronic HF from the databases of PubMed, CNKI, Wanfang and VIP was conducted. The retrieval time period was from January 2000 to September 2020. The meta-analysis of the relevant data thus extracted was performed by using RevMan 5.3 software. **Results** According to the criteria for inclusion and exclusion of the literature, a total of 8 randomized controlled trials(RCT) including 275 chronic HF patients were finally included in this study. The patients were followed up for 6-12 months. The analysis of the extracted data obtained from 8 papers indicated that the left ventricular ejection fraction(LVEF) value in RDN group was significantly higher than that in the control group, the difference in LVEF values was 7.61% (95%CI=6.21, 9.01; $P<0.01$). The analysis of the six-minute walk test(6MWT) results obtained from 6 papers revealed that 6MWT score in RDN group was remarkably higher than that in the control group, the difference in 6MWT score between the two groups was 1.01% (95%CI: 0.73, 1.30; $P<0.01$). The analysis of blood pressure values obtained from 6 papers showed that the differences in the mean systolic pressure and diastolic blood pressure between RDN group and the control group were not statistically significant($P>0.01$). **Conclusion** For the treatment of chronic HF, RDN is clinically safe and effective, it can improve the left ventricular function as well as the ability of physical activity. (J Intervent Radiol, 2021, 31: 180-184)

【Key words】 heart failure; percutaneous renal sympathetic denervation; meta-analysis

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2022.02.014

基金项目:上海市医学重点专科建设计划项目(ZK2019A11)、上海市普陀区卫生健康系统临床医学优势学科建设(2019ysxk01)

作者单位:200062 上海中医药大学附属普陀医院心血管内科

通信作者:李彩荣 E-mail: rongrong_lee@126.com

心力衰竭(Heart failure, HF)治疗已取得重大进步,但病死率仍居高不下,5 年生存率仅 50%^[1]。目前药物治疗是主要处理手段,多种药物有确切疗效,但仍有相当大比例患者出现症状恶化,迫切需要寻求新疗法。近年越来越多研究发现自主神经系统在 HF 发病和病程中起重要作用。交感神经过度激活与 HF 不良预后有关^[2]。早在 2009 年 Krum 等^[3]报道采用经皮肾交感神经射频消融术(renal sympathetic denervation, RDN)治疗顽固性高血压患者,主要通过肾动脉消融降低全身交感神经及肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)激活,实现显著降低血压作用。既往研究证实 RDN 治疗高血压安全有效^[4-6]。Davies 等^[7]2013 年首次报道采用 RDN 治疗 HF,结果显示安全有效。多项研究表明 RDN 治疗心律失常,尤其是 HF 具有一定临床效果。肾脏交感神经激活与 HF 发病及预后相关,自主神经调控可能是未来 HF 治疗的重要方向之一。目前关于 RDN 治疗 HF 的临床研究较少,尤其缺乏大样本研究报道。本文汇集现已发表的 RDN 治疗慢性 HF 随机对照试验(RCT)研究文献行 meta 分析,现将结果报道如下。

1 材料与方法

1.1 检索方法

计算机检索 2000 年 1 月至 2020 年 9 月 RDN 在慢性 HF 患者中应用的随机对照研究文献。通过 PubMed 数据库以关键词检索:“renal denervation” OR “renal sympathetic” AND “heart failure”;同时在中国学术期刊数据库(CNKI)、万方知识服务平台及维普中文期刊数据库以题名或关键词检索:“肾动脉去交感神经术”或“肾去交感消融术”或“肾去交感”,“心力衰竭”或“心衰”。

1.2 文献纳入和排除标准

纳入标准:①前瞻性 RCT 研究;②所有研究对象均诊断为 HF(射血分数保留或不保留);③采用 RDN 术作为干预治疗的研究;④有单纯药物治疗作为对照组;⑤随访时间≥6 个月。排除标准:①研究数据资料不完整或无法获取全文;②综述、评论、meta 分析、病例报道文献;③患者样本量<10。

1.3 数据结果评价和文献可靠性鉴定

由 1 名评价员按预定数据从纳入的研究文献中完成提取,另 1 名评价员进行检查核对。提取数据包括试验研究设计、研究对象基线资料(包括一般情况、干预措施前情况)、试验研究终点指标等。

评价所有研究文献中 6~12 个月随访期主要结果:①左心室射血分数(LVEF)变化;②6 分钟步行试验(six minute walk test, 6MWT)变化;③诊室血压平均收缩压(SBP)/舒张压(DBP)变化。

由 2 名评价员各自独立阅读研究文献标题和摘要,初步筛选并纳入相关研究;进一步阅读初筛文献全文,明确试验研究设计细节,以评价是否最终纳入。严格根据纳入和排除标准判定纳入文献。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 名评价员商量,最终由后者对文献进行核查及质量评价^[8]。

1.4 统计学分析

采用 Cochrane 协作网提供的 RevMan 5.3 软件对数据进行 meta 分析。按意向治疗分析方法处理资料。对所有纳入的文献中 RDN 组与对照组患者 LVEF、诊室血压、6MWT 进行分析。计数资料以比值比(OR)作为效应量表示结果,计量资料用加权均数差(WMD)和方差分析,两者均以 95%CI 表示。

2 结果

2.1 研究文献纳入与鉴定

从 PubMed、CNKI、万方及维普数据库共检索到 168 篇文献,根据主题要求剔除 137 篇,再根据文献类型、研究对象及随机对照原则等标准剔除 23 篇,最后纳入文献 8 篇^[9-16]。

2.2 文献特征

8 篇文献共纳入 275 例患者,其中接受 RDN 治疗患者 140 例,对照组 135 例。8 篇文献均属临床 RCT 研究,研究随访期均为 6 个月以上。8 篇研究文献基本特征见表 1。

表 1 纳入研究文献基本特征情况表

作者	发表年	研究类型	样本量/n (RDN 组/对照组)	随访时 间/月
Drozdz 等 ^[9]	2019	RCT	20(10/10)	6
Spadaro 等 ^[10]	2019	RCT	17(11/6)	9
Gao 等 ^[11]	2019	RCT	60(30/30)	6
Chen 等 ^[12]	2016	RCT	60(30/30)	6
Dai 等 ^[13]	2015	RCT	20(10/10)	6
Dai 等 ^[14]	2013	RCT	18(9/9)	9
杨伟等 ^[15]	2018	RCT	20(10/10)	12
李承治等 ^[16]	2015	RCT	60(30/30)	6

2.3 试验研究终点指标

随访 6~12 个月,8 篇文献中对患者 LVEF 测定结果显示,RDN 组 LVEF 值明显高于对照组,其变化为 7.61%(95%CI:6.21~9.01), $P<0.01$,见图

1;8 篇文献中有 6 篇对 6MWT 测定结果显示,RDN 组 6MWT 值明显高于对照组,其变化为 1.01%(95%CI:0.73~1.30), $P<0.01$,见图 2;有 6 篇对血压值测定结果显示,两组 SBP 变化为-0.09%(95%CI:-0.35~0.17), $P>0.01$,DBP 变化为-0.06%(95%CI:-0.32~0.20), $P>0.01$,见图 3。

2.4 发表偏倚

采用漏斗图评估文献研究结果的发表偏倚,结果显示 SBP 和 DBP 在测试中显示有发表偏倚,其他结果无明显发表偏倚,见图 4。

3 讨论

高血压是常见心血管疾病的高危因素,有效控制血压可降低靶器官损害,减少心血管意外事件发生。尽管目前药物治疗高血压已足够成熟,但仍有 15%~20% 患者发展为难治性高血压^[17],如何更好地控制血压成为一大难题。2009 年、2010 年先后开展的 Symplicity HTN-1 试验研究^[3]、Symplicity HTN-2 试验研究^[18]发现 RDN 治疗高血压成效显著,RDN 治疗难治性高血压逐渐成为研究热点。然而 2014 年 Symplicity HTN-3 试验研究^[19]却显示 RDN 并不

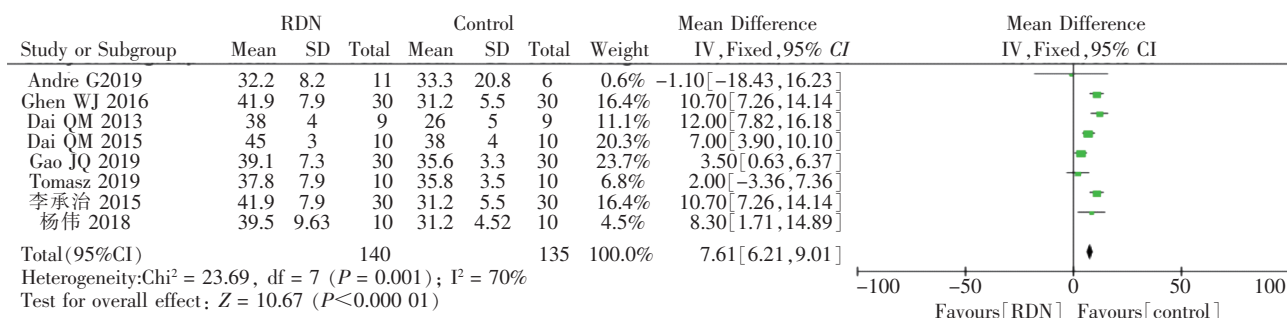


图 1 RDN 组和对照组治疗前后 LVEF 值差异森林图

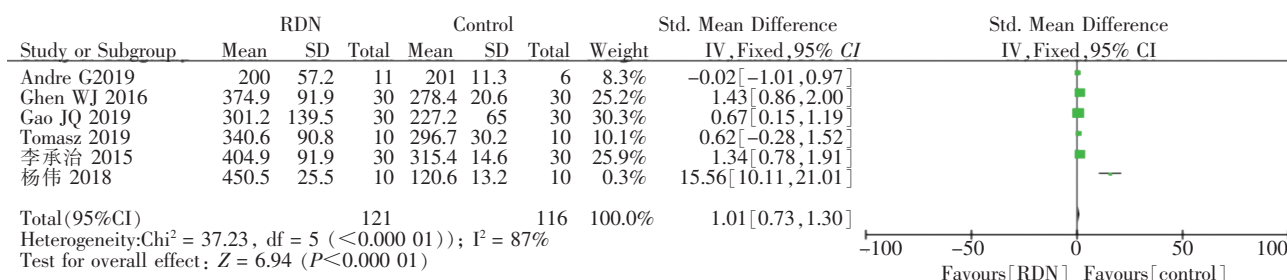


图 2 RDN 组和对照组治疗前后 6MWT 值差异森林图

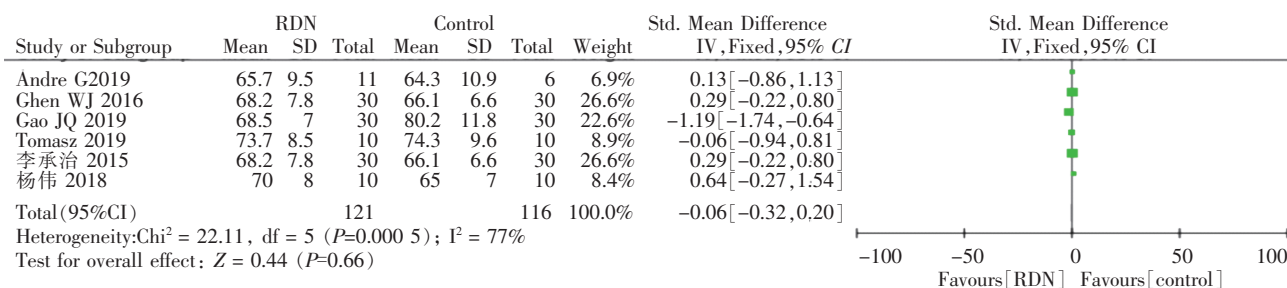
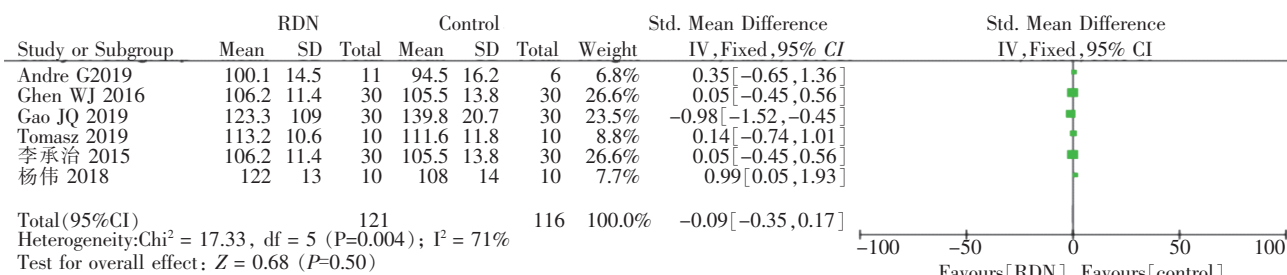


图 3 RDN 组和对照组治疗前后诊室平均 SBP/DBP 变化森林图

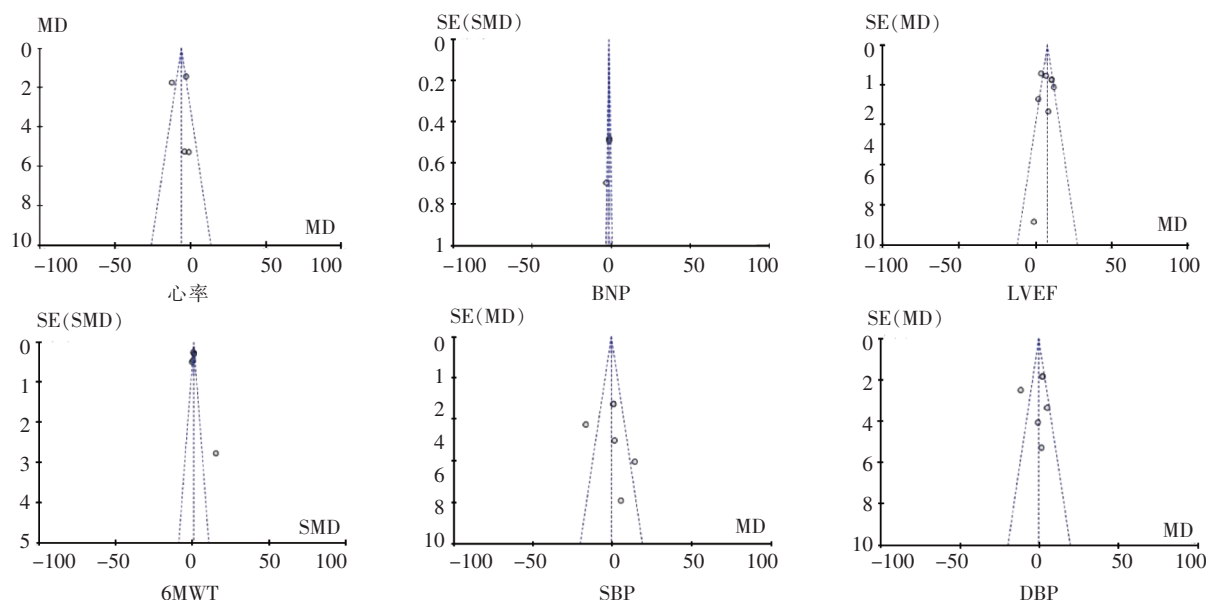


图 4 评估文献研究结果发表偏倚的漏斗图

能显著降低患者血压。由于该结果未达到临床试验预期,该治疗受到质疑。不过随后几项研究^[20-21]结果又再次验证 RDN 能安全有效地降低血压,该治疗迎来新的转折,并于 2020 年成功获得美国食品药品监督管理局(FDA)批准为难治性高血压的有效治疗手段,为高血压治疗提供了更多选择。HF 特征是交感神经活性增加,RDN 治疗可降低交感神经激活^[3]。临床研究已报道,在交感神经活动增加情况下,基于导管的 RDN 可能对难治性高血压、阻塞性睡眠呼吸暂停和心律失常有益^[3,20-21]。此外,有动物实验研究发现 RDN 可改善心功能和抑制心肌重塑^[22-24]。2013 年,RDN 首次由 Davies 等^[7]应用于 HF 临床治疗,7 例患者 RDN 治疗后随访 6 个月,结果显示临床症状改善,6MWT 明显提高,且随访期间无明显血压下降及不良事件发生。此后多项临床研究进一步验证 RDN 治疗 HF 的有效性和安全性^[25-27]。本研究纳入 8 项前瞻性 RCT 研究文献,入选 275 例患者随访 6~12 个月,虽有其中 3 项研究^[13-16]中报道几例轻微不良事件,如治疗后即刻观察到轻微肾动脉内皮损伤^[16](随访 6 个月均完全愈合),但未发生急性肾动脉狭窄、夹层等严重不良事件,最重要的是该轻微不良事件与难治性高血压研究中的报道相同,说明并非 RDN 治疗 HF 患者所特有。此外,本 meta 分析中 RDN 并未显著降低血压,因为作为一重要的安全考虑因素,本组 HF 患者大多血压正常。RDN 虽为有创治疗手段,但其安全性较高,可作为 HF 治疗方式。近期一项 meta 分析结果显示 RDN 治疗 HF 安全有效^[28]。本 meta 分析中观察到 RDN 治疗潜在

益处不能扩展至 HF 早期或射血分数(EF)保留患者。

本研究优势是基于综合全面的检索和严格的文献质量筛选,纳入的 8 篇文献均为 RCT,可很好地说明研究结果;疗效指标明确,可直接对比 RDN 与单纯药物治疗 HF 的临床效果;干预措施相对统一,可客观反映真实结果;随访期均超过 6 个月,可较为准确地反映这两种治疗方法中远期有效性和安全性。局限性在于目前有关 RDN 治疗 HF 的临床研究报道仍然有限,所纳入文献属于单一研究类型;纳入研究文献较少,无法获取全文的文献未予纳入,可能会有一定偏倚;纳入文献随访时间不完全相同;样本量仍较小,因此验证强度受到一定限制。

总之,作为一种治疗慢性 HF 新手段,RDN 安全有效,可有效改善患者心脏功能并提升运动耐量。RDN 治疗 HF 临床研究报道目前还较少,需更多大样本临床研究加以验证。

[参考文献]

- [1] Roger VL. Epidemiology of heart failure[J]. Circ Res, 2013, 113: 646-659.
- [2] Cohn JN, Levine TB, Olivari MT, et al. Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure[J]. N Engl J Med, 1984, 311: 819-823.
- [3] 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.

- [4] Townsend RR, Mahfoud F, Kandzari D, 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.
- [5] 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.
- [6] Li Y, Nawabi AQ, Feng Y, et al. Safety and efficacy of a new renal denervation catheter in hypertensive patients in the absence of antihypertensive medications: a pilot study [J]. *Int J Hypertens*, 2019, 2019:7929706.
- [7] Davies JE, Manisty CH, Petraco R, et al. First-in-man safety evaluation of renal denervation for chronic systolic heart failure: primary outcome from REACH-Pilot study [J]. *Int J Cardiol*, 2013, 162: 189-192.
- [8] Higgins JP, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis [J]. *Stat Med*, 2002, 21: 1539-1558.
- [9] Drozd T, Jastrzebski M, Moskal P, et al. Renal denervation in patients with symptomatic chronic heart failure despite resynchronization therapy: a pilot study [J]. *Postępy Kardiologii Interwencyjnej*, 2019, 15: 240-246.
- [10] Spadaro AG, Bocchi EA, Souza GE, et al. Renal denervation in patients with heart failure secondary to Chagas' disease: a pilot randomized controlled trial [J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2019, 94: 644-650.
- [11] Gao JQ, Yang W, Liu ZJ. Percutaneous renal artery denervation in patients with chronic systolic heart failure: a randomized controlled trial [J]. *Cardiol J*, 2019, 26: 503-510.
- [12] Chen W, Ling Z, Xu Y, et al. Preliminary effects of renal denervation with saline irrigated catheter on cardiac systolic function in patients with heart failure: a prospective, randomized, controlled, pilot study [J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2017, 89: E153-E161.
- [13] Dai Q, Lu J, Wang B, et al. Effect of percutaneous renal sympathetic nerve radiofrequency ablation in patients with severe heart failure [J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8: 9779-9785.
- [14] Dai Q, Fen Y, Lu J, et al. Efficacy of regional renal nerve blockade in patients with chronic refractory heart failure [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2013, 126: 1076-1080.
- [15] 杨伟, 刘宗军, 邵俊清, 等. 慢性重度心力衰竭伴窄 QRS 波患者去肾交感神经术 1 年疗效 [J]. *介入放射学杂志*, 2018, 27: 500-503.
- [16] 李承治. 盐水灌注导管肾动脉消融治疗收缩性心力衰竭患者的早期效应: 前瞻性、随机、对照预试验 [D]. 重庆: 重庆医科大学, 2015.
- [17] Carey RM, Calhoun DA, Bakris GL, et al. Resistant hypertension: detection, evaluation, and management: a scientific statement from the American heart association [J]. *Hypertension*, 2018, 72: e53-e90.
- [18] Symplicity HTN-2 Investigators, Esler MD, Krum H, et al. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2010, 376: 1903-1909.
- [19] Bhatt L, Kandzari DE, O'Neill W, et al. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension [J]. *N Engl J Med*, 2014, 370: 1393-1401.
- [20] Shantha G, Pancholy S. Effect of renal sympathetic denervation on apnea-hypopnea index in patients with obstructive sleep apnea: a systematic review and meta-analysis [J]. *Sleep Breath*, 2015, 19: 29-34.
- [21] Kiuchi MG, E Silva GR, Paz LM, et al. Proof of concept study: renal sympathetic denervation for treatment of polymorphic premature ventricular complexes [J]. *J Interv Card Electrophysiol*, 2016, 47: 221-229.
- [22] Chen P, Leng S, Luo Y, et al. Denervation on dogs with pressure overload-induced heart failure [J]. *Heart Lung Circ*, 2017, 26: 194-200.
- [23] Zheng H, Liu X, Sharma N, et al. Renal denervation improves cardiac function in rats with chronic heart failure: effects on expression of β -adrenoceptors [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2016, 311: H337-H346.
- [24] Li JD, Cheng AY, Huo YL, et al. Bilateral renal denervation ameliorates isoproterenol-induced heart failure through down-regulation of the brain renin-angiotensin system and inflammation in rat [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2016, 2016: 3562634.
- [25] Hu W, Zhao QY, Yu SB, et al. Renal sympathetic denervation inhibits the development of left ventricular mechanical dyssynchrony during the progression of heart failure in dogs [J]. *Cardiovasc Ultrasound*, 2014, 12: 47.
- [26] Patel HC, Rosen SD, Hayward C, et al. Renal denervation in heart failure with preserved ejection fraction (RDT-PEF): a randomized controlled trial [J]. *Eur J Heart Fail*, 2016, 18: 703-712.
- [27] Hopper I, Gronda E, Hoppe UC, et al. Sympathetic response and outcomes following renal denervation in patients with chronic heart failure: 12-month outcomes from the Symplicity HF feasibility study [J]. *J Card Fail*, 2017, 23: 702-707.
- [28] Fukuta H, Goto T, Wakami K, et al. Effects of catheter-based renal denervation on heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Heart Fail Rev*, 2022, 27: 29-36.

(收稿日期: 2021-01-25)

(本文编辑: 边 倩)