

· 医学循证 ·

肾交感神经消融术治疗高血压的有效性及其安全性： 基于随机、假手术对照试验的 Meta 分析

扫描二维码
查看更多罗厚丽¹, 冯健², 张彦标³, 李先慧³, 薛刚³, 黄茜³, 游爽³, 董鸿斐³, 黄波³

【摘要】 目的 系统评价肾交感神经消融术(RDN)治疗高血压的有效性及其安全性。方法 计算机检索中国知网、万方数据知识服务平台、维普网、Cochrane Library、PubMed、Embase和Web of Science公开发表的RDN治疗高血压的随机、假手术对照试验,检索时间均从建库至2021年12月。结局指标为24 h动态血压、诊室血压、家庭血压、日间血压、夜间血压及不良事件发生率。采用Stata 14.0软件进行Meta分析;针对报道结局指标数量≥10篇的文献,根据试验期间抗高血压药物使用情况、高血压类型、消融设备、消融能量、消融方式进行亚组分析。结果 最终纳入10篇文献,均为英文文献,包括1 636例患者,其中RND组927例、假手术组709例。Meta分析结果显示,RDN组较假手术组24 h动态收缩压降低3.04 mm Hg [95%CI (-4.27, -1.80) mm Hg, $P<0.001$]、24 h动态舒张压降低2.12 mm Hg [95%CI (-2.88, -1.36) mm Hg, $P<0.001$]、诊室收缩压降低3.83 mm Hg [95%CI (-6.52, -1.15) mm Hg, $P<0.001$]、诊室舒张压降低1.10 mm Hg [95%CI (-1.94, -0.25) mm Hg, $P<0.001$]、家庭收缩压降低4.20 mm Hg [95%CI (-6.14, -2.27) mm Hg, $P<0.001$]、家庭舒张压降低2.98 mm Hg [95%CI (-4.31, -1.64) mm Hg, $P<0.001$]、日间收缩压降低4.43 mm Hg [95%CI (-6.22, -2.63) mm Hg, $P<0.001$]、日间舒张压降低1.97 mm Hg [95%CI (-3.10, -0.83) mm Hg, $P<0.001$]、夜间收缩压降低3.39 mm Hg [95%CI (-5.68, -1.11) mm Hg, $P<0.001$]、夜间舒张压降低1.82 mm Hg [95%CI (-3.33, -0.32) mm Hg, $P=0.017$]; RDN组与假手术组不良事件发生率比较,差异无统计学意义[危险度差(RD)=0.02, 95%CI (-0.01, 0.04), $P=0.27$]。亚组分析结果显示,在停药、非难治性高血压、使用第一代消融设备的患者中,RDN组与假手术组24 h动态收缩压比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 与假手术相比,RDN能有效降低高血压患者24 h动态血压、诊室血压、家庭血压、日间血压及夜间血压,且未增加不良事件发生风险。但在试验期间停用抗高血压药物、非难治性高血压或使用第一代消融设备的高血压患者中,RDN对其24 h动态收缩压无明显降低作用。

【关键词】 高血压;肾交感神经消融术;假手术;随机对照试验;治疗结果;Meta分析

【中图分类号】 R 544.1 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2023.00.037

Effect and Safety of Renal Denervation in the Treatment of Hypertension Based on Randomized Sham-Controlled Trials: a Meta-analysis LUO Houli¹, FENG Jian², ZHANG Yanbiao³, LI Xianhui³, XUE Gang³, HUANG Xi³, YOU Shuang³, DONG Hongfei³, HAUNG Bo³

1. Department of Radiology, Chengdu First People's Hospital, Chengdu 610041, China

2. Department of Critical Care Medicine, the General Hospital of Western Theater Command, Chengdu 610083, China

3. Department of Burn and Plastic, the General Hospital of Western Theater Command, Chengdu 610083, China

Corresponding author: HAUNG Bo, E-mail: 865072374@qq.com

LUO Houli and FENG Jian are co-first authors

【Abstract】 Objective To evaluate the effect and safety of renal denervation (RDN) in the treatment of hypertension. **Methods** CNKI, Wanfang Data, VIP, Cochrane Library, PubMed, Embase and Web of Science were searched for randomized sham-controlled trials of RDN in the treatment of hypertension from inception of the database to December 2021. The outcome indicators were 24 h ambulatory blood pressure, clinic blood pressure, home blood pressure, daytime blood pressure, nighttime blood pressure and incidence of adverse events. Meta-analysis was performed using Stata 14.0 software. For the outcome indicators with the number of literature ≥ 10, subgroup analysis was performed according to the use of antihypertensive drugs during the trial, type of hypertension, ablation equipment, ablation energy, and ablation method. **Results** Finally, 10 articles were included, all

1.610041四川省成都市第一人民医院放射科 2.610083四川省成都市,西部战区总医院重症医学科

3.610083四川省成都市,西部战区总医院烧伤整形科

通信作者:黄波, E-mail: 865072374@qq.com

注:罗厚丽和冯健为共同第一作者

in English, including 1 636 patients, including 927 in the RDN group and 709 in the sham-operated group. The results of meta-analysis showed that, compared with the sham-operated group, the 24 h dynamic systolic blood pressure (SBP) of the RDN group decreased by 3.04 mm Hg [95%CI (-4.27, -1.80) mm Hg, $P < 0.001$], the 24 h dynamic diastolic blood pressure (DBP) decreased by 2.12 mm Hg [95%CI (-2.88, -1.36) mm Hg, $P < 0.001$], clinic SBP decreased by 3.83 mm Hg [95%CI (-6.52, -1.15) mm Hg, $P < 0.001$], clinic DBP decreased by 1.10 mm Hg [95%CI (-1.94, -0.25) mm Hg, $P < 0.001$], home SBP decreased by 4.20 mm Hg [95%CI (-6.14, -2.27) mm Hg, $P < 0.001$], home DBP decreased by 2.98 mm Hg [95%CI (-4.31, -1.64) mm Hg, $P < 0.001$], daytime SBP decreased by 4.43 mm Hg [95%CI (-6.22, -2.63) mm Hg, $P < 0.001$], daytime DBP decreased by 1.97 mm Hg [95%CI (-3.10, -0.83) mm Hg, $P < 0.001$], night SBP decreased by 3.39 mm Hg [95%CI (-5.68, -1.11) mm Hg, $P < 0.001$], and night DBP decreased by 1.82 mm Hg [95%CI (-3.33, -0.32) mm Hg, $P = 0.017$]; there was no significant difference in the incidence of adverse events between RDN group and sham-operated group [risk difference (RD) = 0.02, 95%CI (-0.01, 0.04), $P = 0.27$]. Subgroup analysis showed that there was no significant difference in 24 h SBP between RDN group and sham-operated group in patients with drug withdrawal, non-refractory hypertension and using the first generation ablation equipment ($P > 0.05$). **Conclusion** Compared with sham-operated, RDN can effectively reduce 24 h ambulatory blood pressure, clinic blood pressure, home blood pressure, daytime blood pressure and nighttime blood pressure in patients with hypertension, and does not increase the risk of adverse events. However, in the hypertensive patients who discontinued antihypertensive drugs, non-refractory hypertension or used the first-generation ablation device during the trial, RDN did not significantly reduce 24-hour ambulatory SBP.

【 Key words 】 Hypertension; Renal denervation; Sham-operated; Randomized controlled trial; Treatment outcome; Meta-analysis

我国高血压现况调查显示, 18岁及以上居民高血压患病率为27.9%^[1]。且预计到2025年, 全球高血压患者将增加至16亿, 已成为全球亟待解决的重大公共卫生问题^[2]。目前, 高血压患者仍以口服降压药为主, 但患者依从性差且存在药物耐受情况, 可直接影响降压效果^[3-4]。因此, 探索新的降压措施对高血压的防治具有重要意义。既往研究表明, 肾交感神经系统与血压升高密切相关^[5-6], 故一些针对肾交感神经系统的干预措施已被用于治疗血压升高^[7], 其中研究最多的是肾交感神经消融术 (renal denervation, RDN)。Symplicity HTN-1试验证实了RDN能降低严重耐药性高血压患者的血压^[8]。随后, Symplicity HTN-2试验也证实RDN治疗严重耐药性高血压患者有效^[9]。但第一个假手术对照试验——Symplicity HTN-3试验却未能证实上述结论^[10]。然而, 近年有2项多中心临床试验再次证实, RDN治疗高血压有效^[11-12]。鉴于此, 本研究基于随机、假手术对照试验, 采用Meta分析方法评价RDN治疗高血压的有效性 & 安全性, 以期 为RDN治疗高血压提供循证证据。

1 资料与方法

1.1 检索策略 计算机检索中国知网、万方数据知识服务平台、维普网、Cochrane Library、PubMed、Embase和Web of Science公开发表的RDN治疗高血压的随机、假手术、对照试验, 检索时间均从建库至2021年12月。采用主题词+自由词的检索方式, 中文检索词: 高血压病、顽固性高血压、难治性高血压、血压升高、原发性高血压、去肾动脉交感神经术、经皮去肾动脉交感神经术、肾动脉去交感神经消融术、去交感神经、肾去交感支配、肾交感神经去除术、肾交感神经射频消融术、肾去交感神经术。英文检索词: hypertension; blood pressure, high; blood pressures, high; high blood pressure; high blood pressures; renal denervation; renal

sympathetic; renal sympathetic; sympathetic denervation; RDN。并手动检索相关文献的参考文献。

1.2 文献纳入与排除标准 纳入标准: (1) 研究类型: 随机、假手术对照试验, 语言限制为中、英文; (2) 研究对象: 高血压患者, 分为RDN组和假手术组; (3) 结局指标: 24 h动态血压 (包括24 h动态收缩压和24 h动态舒张压)、诊室血压 (包括诊室收缩压和诊室舒张压)、家庭血压 (包括家庭收缩压和家庭舒张压)、日间血压 (包括日间收缩压和日间舒张压)、夜间血压 (包括夜间收缩压和夜间舒张压) 及不良事件发生率。排除标准: (1) 综述、系统评价; (2) 研究对象为慢性肾脏病、心房颤动患者; (3) 重复文献; (4) 动物实验; (5) 会议摘要、临床试验设计报告。

1.3 文献筛选及数据提取 本Meta分析遵循PRISMA声明^[13], 由2名研究者根据文献纳入和排除标准独立筛选文献, 如遇分歧则协商解决。同一个试验, 纳入最新发表的试验结果或大样本量试验结果。由2名研究者独立提取纳入研究的数据, 包括试验名称、发表时间、样本量、试验期间抗高血压药物使用情况、高血压类型、消融设备、消融能量、消融方式、随访时间及结局指标。数据提取后进行交叉核对, 如遇分歧则协商解决。

1.4 文献质量评价 采用Cochrane风险偏倚评估工具评估纳入文献的偏倚风险^[14], 评估内容包括随机序列的产生、分配隐藏、对研究者和受试者施盲、研究结局的盲法评价、结局数据的完整性、选择性报告研究结果及其他偏倚。

1.5 统计学方法 采用Stata 14.0软件进行Meta分析。连续变量以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 采用倒方差法计算血压平均差 (mean difference, MD), 计数资料以危险度差 (risk difference, RD) 表示。采用Q检验和I²检验进行异质性检验, 以I² ≤ 50% 且P ≥ 0.10表示各研究间无统计学异质性, 采用固定效应模型

进行Meta分析;以 $I^2 < 50\%$ 或 $P > 0.10$ 表示各研究间有统计学异质性,采用随机效应模型进行Meta分析。针对报道某结局指标数量 ≥ 10 篇的文献,根据试验期间抗高血压药物使用情况、高血压类型、消融设备、消融能量、消融方式进行亚组分析。针对报道某结局指标数量 ≥ 10 篇的文献,采用漏斗图及Egger's检验评估其发表偏倚。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献检索结果 初步检索文献2 077篇,根据文献纳入与排除标准,最终纳入10篇文献^[10-12, 15-21],均为英文文献,包括1 636例患者,其中RDN组927例、假手术组709例。文献筛选流程见图1,纳入文献的基本特征见表1。

2.2 纳入文献的质量评价结果 Cochrane风险偏倚评估结果显示,10篇文献^[10-12, 15-21]随机序列的产生、分配隐藏、对研究者和受试者施盲、研究结局的盲法评价、结局数据的完整性、选择性报告研究结果均为低风险,其他偏倚风险不清楚,见图2。

2.3 Meta分析结果

2.3.1 血压

2.3.1.1 24 h动态血压 10项研究^[10-12, 15-21]报道了24 h动态收缩压和24 h动态舒张压,各研究间均无统计学异质性(I^2 值分别为26.1%、13.3%, P 值分别为0.204、0.320),采用固定效应模型进行Meta分析,结果显示,RDN组较假手术组24 h动态收缩压降低3.04 mm Hg [95%CI (-4.27, -1.80) mm Hg (1 mm Hg=0.133 kPa), $P < 0.001$],24 h动态舒张压降低2.12 mm Hg [95%CI (-2.88, -1.36) mm Hg, $P < 0.001$],见图3。

2.3.1.2 诊室血压 8项研究^[10-12, 17-21]报道了诊室收缩压和诊室舒张压,各研究间有统计学异质性(I^2 值分别为50.4%、83.4%, P 值分别为0.049、 < 0.001),采用随机效应模型进行Meta分析,结果显示,RDN组较假手术组诊室收缩压降低3.83 mm Hg [95%CI (-6.52, -1.15) mm Hg, $P < 0.001$],诊室舒张压降低1.10 mm Hg [95%CI (-1.94, -0.25) mm Hg, $P < 0.001$],见图4。

2.3.1.3 家庭血压 4项研究^[10-12, 19]报道了家庭收缩压和家庭舒张压,各研究间均无统计学异质性(I^2 值分别为42.4%、11.1%, P 值分别为0.157、0.337),采用固定效应模型进行Meta分析,结果显示,RDN组较假手术组家庭收缩压降低4.20 mm Hg [95%CI (-6.14, -2.27) mm Hg, $P < 0.001$],家庭舒张压降低2.98 mm Hg [95%CI (-4.31, -1.64) mm Hg, $P < 0.001$],见图5。

2.3.1.4 日间血压 7项研究^[11-12, 15-19]报道了日间收缩压和日间舒张压,各研究间无统计学异质性(I^2 值分别为5.2%、0, P 值分别为0.387、0.640),采用固定效应模型进行Meta分析,结果显示,RDN组较假手术组日间收缩压降低4.43 mm Hg [95%CI (-6.22, -2.63) mm Hg, $P < 0.001$],日间舒张压降低1.97 mm Hg [95%CI (-3.10, -0.83) mm Hg, $P < 0.001$],见图6。

2.3.1.5 夜间血压 5项研究^[11-12, 16, 18-19]报道了夜间收缩压和夜间舒张压,各研究间均无统计学异质性(I^2 值分别为38.5%、20.9%, P 值分别为0.164、0.282),采用固定效应模型进行Meta分析,结果显示,RDN组较假手术组夜间收缩压降低3.39 mm Hg [95%CI (-5.68, -1.11) mm Hg, $P < 0.001$],夜间舒张压降低1.82 mm Hg [95%CI (-3.33, -0.32) mm Hg, $P = 0.017$],见图7。

2.3.2 不良事件发生率 10项研究^[10-12, 15-21]报道了不良事件发生率,各研究间无统计学异质性($I^2 = 13.4\%$, $P = 0.320$),采用固定效应模型进行Meta分析,结果显示,RDN组与假手术组不良事件发生率比较,差异无统计学意义 [$RD = 0.02$, 95%CI (-0.01, 0.04), $P = 0.27$],见图8。

2.3.3 亚组分析 亚组分析结果显示,在服药患者中,RDN组较假手术组24 h动态收缩压降低2.69 mm Hg [95%CI (-4.59, -0.78) mm Hg, $P < 0.001$];在停药患者中,RDN组与假手术组24 h动态收缩压比较,差异无统计学意义 [$MD = -2.66$, 95%CI (-5.79, 0.47), $P > 0.05$]。在服药和停药患者中,RDN组较假手术组24 h动态舒张压分别降低2.07 mm Hg [95%CI (-3.23, -0.91) mm Hg, $P < 0.001$]、2.16 mm Hg [95%CI (-3.17, -1.15) mm Hg, $P < 0.001$]。

在难治性高血压患者中,RDN组较假手术组24 h动态收缩压降低3.02 mm Hg [95%CI (-5.07, -0.97) mm Hg, $P < 0.001$];在非难治性高血压患者中,RDN组与假手术组24 h动态收缩压比较,差异无统计学意义 [$MD = -2.27$, 95%CI (-5.01, 0.46), $P > 0.05$]。在难治性高血压和非难治性高血压患者中,RDN组较假手术组24 h动态舒张压分别降低2.34 mm Hg [95%CI (-3.60, -1.08) mm Hg, $P < 0.001$]、2.00 mm Hg [95%CI (-2.95, -1.04) mm Hg, $P < 0.001$]。

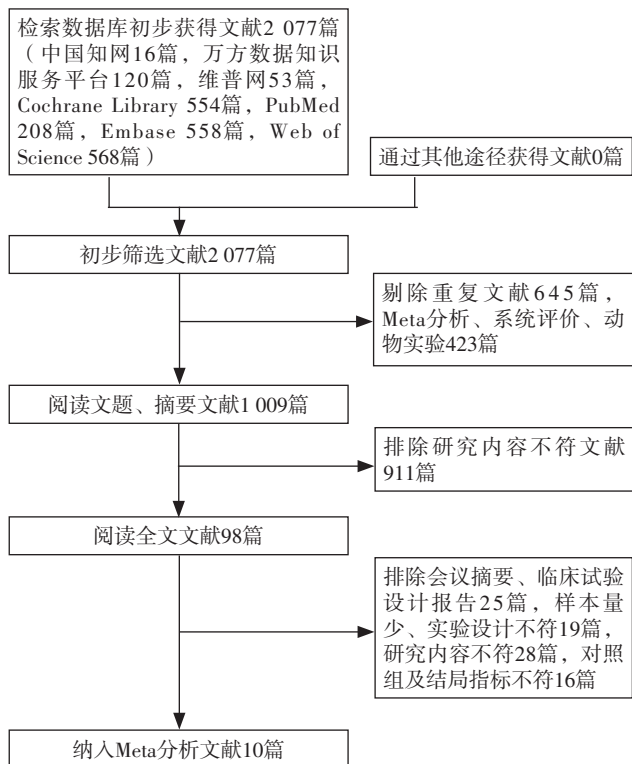


图1 文献筛选流程

Figure 1 Flow chart of literature screening

表1 纳入文献的基本特征
Table 1 Basic characteristics of included literature

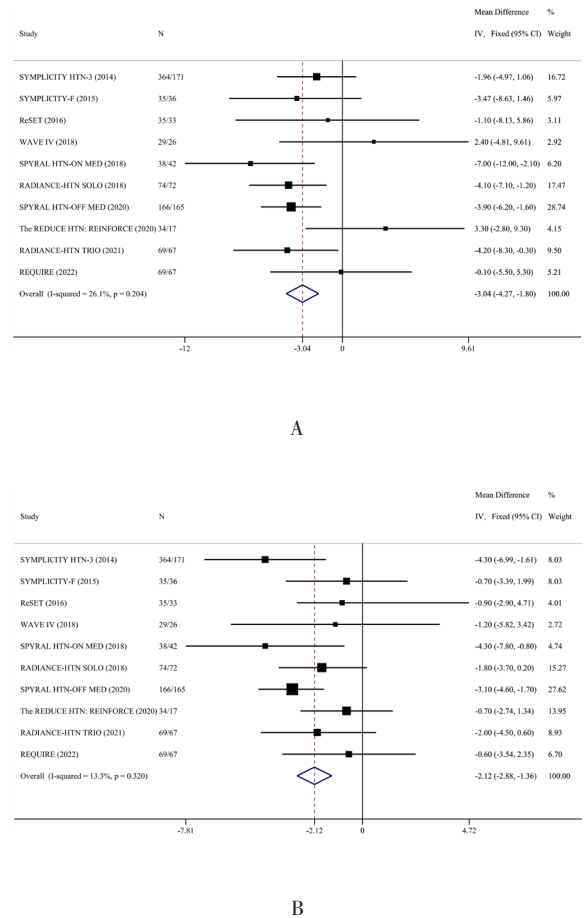
试验名称	发表时间 (年)	样本量 (RDN 试验期间抗高血压组/假手术组)	试验期间抗高血压药物使用情况	高血压类型	消融设备	消融能量	消融方式	随访时间 (月)	结局指标
Symplicity HTN-3 ^[10]	2014	364/171	服药	难治性高血压	第一代	射频	肾主动脉消融	6	abcf
Symplicity-F ^[15]	2015	35/36	服药	难治性高血压	第一代	射频	肾主动脉消融	6	adf
ReSET ^[16]	2016	36/33	服药	难治性高血压	第一代	射频	肾主动脉消融	6	adef
WAVE IV ^[17]	2018	42/39	服药	难治性高血压	第一代	超声	-	6	abdf
SPYRAL HTN-ON MED ^[18]	2018	38/42	服药	难治性高血压	第二代	射频	肾主动脉+分支消融	6	abdef
RADIANCE-HTN SOLO ^[19]	2018	74/72	停药	非难治性高血压	第二代	超声	肾主动脉消融	2	abcdef
SPYRAL HTN-OFF MED ^[20]	2020	166/165	停药	非难治性高血压	第二代	射频	肾主动脉+分支消融	3	abf
The REDUCE HTN: REINFORCE ^[21]	2020	34/17	停药	非难治性高血压	第二代	射频	肾主动脉消融	2	abf
RADIANCE-HTN TRIO ^[11]	2021	69/67	服药	难治性高血压	第二代	超声	肾主动脉消融	2	abcdef
REQUIRE ^[12]	2022	69/67	服药	非难治性高血压	第二代	超声	肾主动脉消融	3	abcdef

注: RDN=肾交感神经消融术; 第一代消融设备指以单级为主的设备, 第二代消融设备指为经验丰富的操作人员使用更先进的射频消融技术的设备; a表示24 h动态血压, b表示诊室血压, c表示家庭血压, d表示日间血压, e表示夜间血压, f表示不良事件发生率; -表示无此项内容



图2 纳入文献的Cochrane风险偏倚评估结果

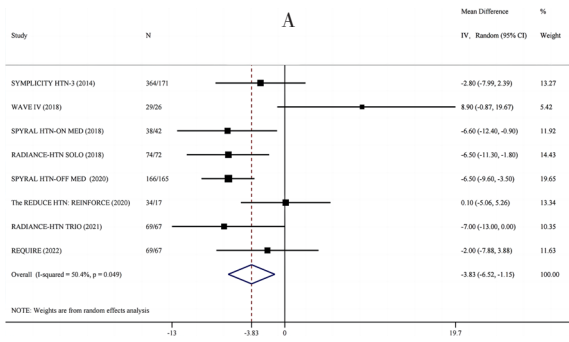
Figure 2 Cochrane risk bias assessment results of included literature



注: A为24 h动态收缩压, B为24 h动态舒张压

图3 RDN组与假手术组24 h动态血压比较的森林图

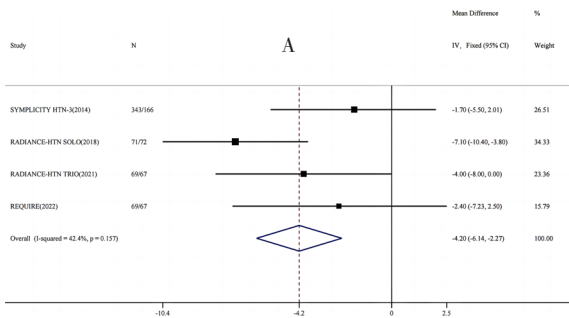
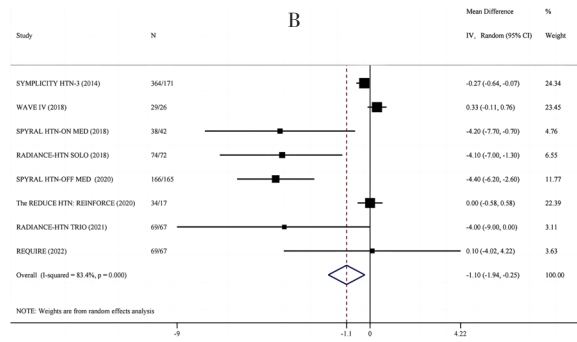
Figure 3 Forest plot of comparison of 24-hour ambulatory blood pressure between RDN group and sham-operated group



注: A为诊室收缩压, B为诊室舒张压

图4 RDN组与假手术组诊室血压比较的森林图

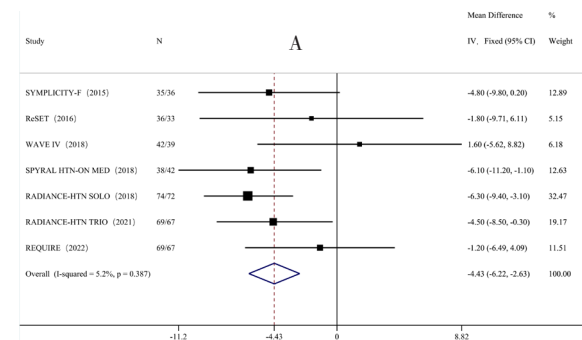
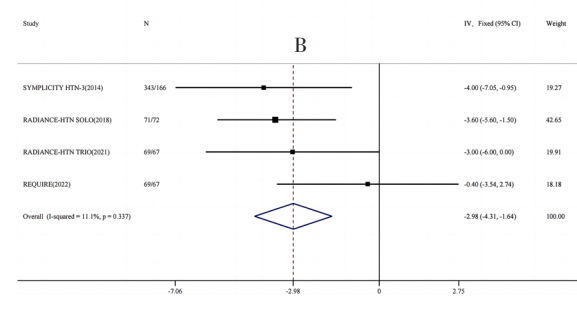
Figure 4 Forest plot of comparison of clinic blood pressure between RDN group and sham-operated group



注: A为家庭收缩压, B为家庭舒张压

图5 RDN组与假手术组家庭血压比较的森林图

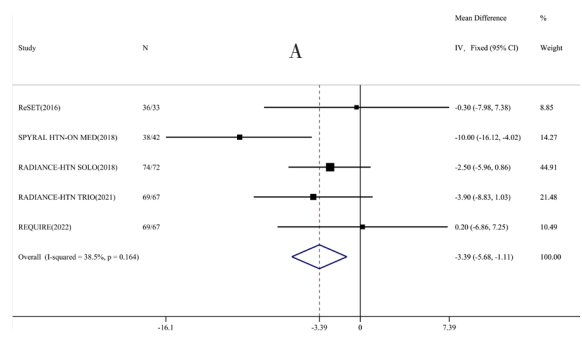
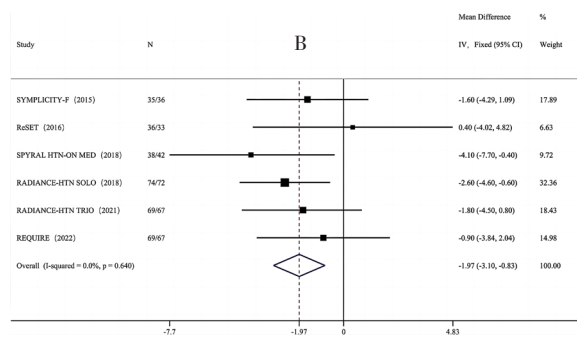
Figure 5 Forest plot of comparison of home blood pressure between RDN group and sham-operated group



注: A为日间收缩压, B为日间舒张压

图6 RDN组与假手术组日间血压比较的森林图

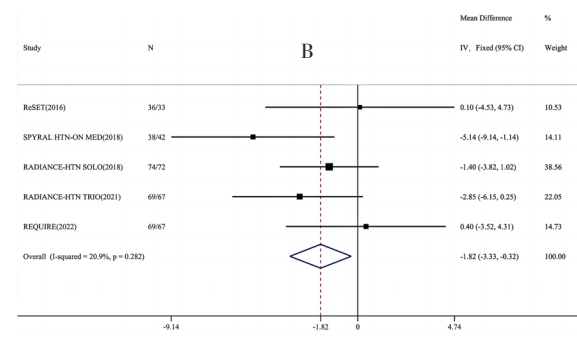
Figure 6 Forest plot of comparison of daytime blood pressure between RDN group and sham-operated group



注: A为夜间收缩压, B为夜间舒张压

图7 RDN组与假手术组夜间血压比较的森林图

Figure 7 Forest plot of comparison of nighttime blood pressure between RDN group and sham-operated group



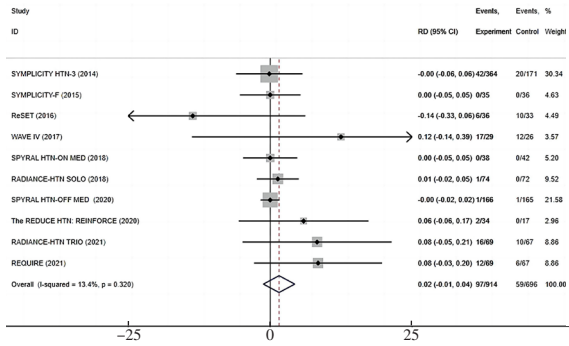


图8 RDN组与假手术组不良事件发生率比较的森林图

Figure 8 Forest plot of comparison of incidence of adverse events between RDN group and sham-operated group

在使用第一代消融设备的患者中，RDN组与假手术组24 h动态收缩压比较，差异无统计学意义 [MD=-2.21, 95%CI (-4.63, 0.22), P>0.05]；在使用第二代消融设备的患者中，RDN组较假手术组24 h动态收缩压降低3.56 mm Hg [95%CI (-5.02, -2.10) mm Hg, P<0.001]。在使用第一代消融设备和第二次消融设备的患者中，RDN组较假手术组24 h动态舒张压分别降低2.18 mm Hg [95%CI (-3.88, -0.48) mm Hg, P<0.001]、2.14 mm Hg [95%CI (-3.01, -1.27) mm Hg, P<0.001]。

在消融能量为射频和超声的患者中，RDN组较假手术组24 h动态收缩压分别降低3.06 mm Hg [95%CI (-4.59, -1.53) mm Hg, P<0.001]、2.99 mm Hg [95%CI (-5.07, -0.91) mm Hg, P<0.001]；RDN组较假手术组24 h动态舒张压分别降低2.40 mm Hg [95%CI (-3.34, -1.47) mm Hg, P<0.001]、1.57 mm Hg [95%CI (-2.88, -0.25) mm Hg, P<0.001]。

在肾主动脉消融和肾主动脉+分支消融患者中，RDN组较假手术组24 h动态收缩压分别降低2.50 mm Hg [95%CI (-4.06, -0.93) mm Hg, P<0.001]、4.45 mm Hg [95%CI (-6.54, -2.36) mm Hg, P<0.001]；RDN组较假手术组24 h动态舒张压分别降低1.58 mm Hg [95%CI (-2.53, -0.64) mm Hg, P<0.001]、3.28 mm Hg [95%CI (-4.62, -1.94) mm Hg, P<0.001]，见表2。

2.4 发表偏倚 漏斗图分析结果显示，报道24 h动态收缩压及24 h动态舒张压的文献基本对称，见图9。Egger's检验结果显示，报道24 h动态收缩压及24 h动态舒张压的文献不存在发表偏倚 (P值分别为0.124、0.538)。

3 讨论

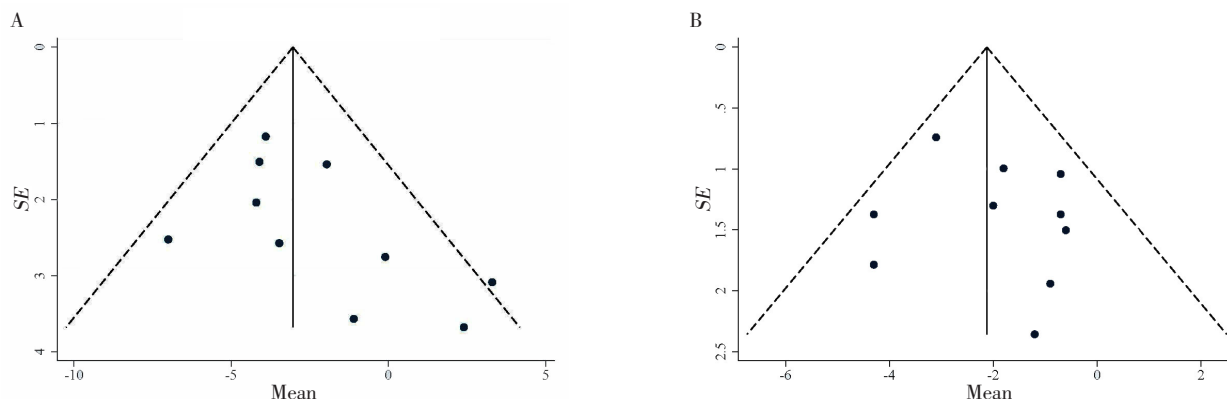
3.1 RND治疗高血压的有效性 目前，RND治疗高血压患者的有效性仍存在争议。近年发表的一篇随机、盲法、安慰剂对照试验的系统评价^[22]纳入了7项研究，共包括1 368例患者，结果显示，RDN组较假手术组动态收缩压和动态舒张压分别降低3.61 mm Hg和1.85 mm Hg，诊室收缩压和诊室舒张压分别降低5.86 mm Hg和3.63 mm Hg。本Meta分析结果显示，与假手术相比，RDN不仅能降低高血压患者24 h动态血压和诊室血压，还能降低患者家庭血压、日间血压及夜间血压，再次为RDN治疗高血压的有效性增添了循证证据。分析RDN治疗高血压的病理生理学机制可能为：肾交感传出神经被激活后可释放去甲肾上腺素，去甲肾上腺素通过激活β₁-肾上腺素能受体而在肾小球旁细胞水平引起肾素释放，进而增加肾小管对钠的重吸收、减少肾血流量、降低肾小球滤过率，同时影响肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (renin-angiotensin system, RAS)，进而引起血压变化^[23-24]。此外，药物依从性一直是影响高血压患者治疗效果的重要因素之一，有研究者发现，药物依从性较差的高血压患者较药物依从性较好的

表2 RDN组与假手术组24 h动态血压比较的亚组分析结果

Table 2 Subgroup analysis results of comparison of 24-hour ambulatory blood pressure between RDN group and sham-operated group

项目	文献	24 h动态收缩压			24 h动态舒张压		
		I ² 值 (%)	P值	MD (95%CI)	I ² 值 (%)	P值	MD (95%CI)
试验期间抗高血压药物使用情况							
服药	[10-12, 15-18]	11.4	0.342	-2.69 (-4.59, -0.78)	9.8	0.354	-2.07 (-3.23, -0.91)
停药	[19-21]	26.1	0.078	-2.66 (-5.79, 0.47)	46.1	0.156	-2.16 (-3.17, -1.15)
高血压类型							
难治性高血压	[10-11, 15-18]	13.5	0.328	-3.02 (-5.07, -0.97)	9.5	0.355	-2.34 (-3.60, -1.08)
非难治性高血压	[12, 19-21]	53.0	0.094	-2.27 (-5.01, 0.46)	35.9	0.197	-2.00 (-2.95, -1.04)
消融设备							
第一代	[10, 15-16]	0	0.834	-2.21 (-4.63, 0.22)	49.8	0.136	-2.18 (-3.88, -0.48)
第二代	[11-12, 18-21]	42.4	0.122	-3.56 (-5.02, -2.10)	21.8	0.250	-2.14 (-3.01, -1.27)
消融能量							
射频	[10, 15-16, 18, 20-21]	37.7	0.155	-3.06 (-4.59, -1.53)	42.8	0.120	-2.40 (-3.34, -1.47)
超声	[11-12, 17, 19]	27.6	0.246	-2.99 (-5.07, -0.91)	0	0.896	-1.57 (-2.88, -0.25)
消融方式							
肾主动脉消融	[10-12, 15-16, 19, 21]	8.1	0.366	-2.50 (-4.06, -0.93)	0	0.451	-1.58 (-2.53, -0.64)
肾主动脉+分支消融	[18, 20]	19.4	0.270	-4.45 (-6.54, -2.36)	21.8	0.250	-3.28 (-4.62, -1.94)

注：MD=平均差



注: A为24 h动态收缩压, B为24 h动态舒张压

图9 报道24 h动态收缩压及24 h动态舒张压文献发表偏倚的漏斗图

Figure 9 Funnel plot of publication bias of literature on 24 h dynamic systolic blood pressure and 24 h dynamic diastolic blood pressure

高血压患者心血管疾病死亡风险增加了1.6倍^[25]。而RDN不存在药物依从性问题,且有研究报道RDN的降压作用持续时间长达36个月^[26]。

3.2 RDN治疗高血压的安全性 ETTEHAD等^[4]研究表明,收缩压每降低10 mm Hg,患者主要不良心血管事件发生风险降低20%,卒中发生风险降低27%,心力衰竭发生风险降低27%,全因死亡风险降低13%。SAKIMA等^[27]研究表明,将血压控制在130/80 mm Hg以下,可降低高血压患者心血管事件发生风险。TAKAMI等^[28]研究表明,将收缩压控制在140 mm Hg,可使70岁以上患者全因死亡风险降低24%。本研究结果显示,RDN组与假手术组不良事件发生率比较无统计学差异,提示RDN治疗高血压不会带来更多的安全性问题。夜间血压与心力衰竭等心血管疾病发生风险密切相关^[29-30],而口服降压药对夜间血压的影响较小,因此,RDN可能通过降低夜间血压而降低心血管事件发生率。本Meta分析纳入的研究中与RDN有关的不良事件相对较少,可能与本研究随访时间均较短(最长6个月)有关。

3.3 本Meta分析亚组分析结果 本Meta分析亚组分析结果表明,在停药患者中,RDN对24 h动态收缩压无降低作用,分析原因可能为随访时间短可能会影响RDN的降压效果评价。本Meta分析纳入的3项试验期间停用降压药的试验中,SPYRAL HTN-OFF MED试验^[20]初步观察时间为3个月,RADIANCE-HTN SOLO试验^[19]和The REINFORCE HTN: REINFORCE试验^[21]观察时间为2个月。而SPYRAL HTN-ON MED试验^[18]和RADIANCE-HTN SOLO试验^[19]均报道,RDN组术后3~6个月24 h动态血压降低幅度大于术后1~3个月,提示术后随访2~3个月可能会低估RDN的降压效果。但为了患者安全,停用降压药的试验应尽量缩短结果评估时间。

本Meta分析亚组分析结果表明,在非难治性高血压、使用第一代消融设备的患者中,RDN对24 h动态收缩压均无降低作用,分析原因可能为非难治性高血压患者对降压药物相对敏感,除RDN外仍可采用抗高血压药物控制血压,可能对RDN的治疗效果产生一定干扰作用。使用第一代消融设备的外科医生经验相对不足,且RDN的手术方式、手术设备相对落后等均可能影响术后降压效果。但使用第二代消融设备的

患者24 h动态收缩压及24 h动态舒张压降低幅度大于使用第一代消融设备的患者,分析原因可能与第二代消融设备更先进、医疗方案更优化等有关。

本Meta分析亚组分析结果表明,消融能量和消融方式对RDN的24 h动态血压降低效果没有影响。RADIO SOUND-HTN试验^[31]结果显示,肾动脉超声组降压效果优于肾动脉射频组,但肾动脉+分支超声组与肾动脉+分支射频组的降压效果相当,分析原因可能与射频及超声能量的作用深度及交感神经在肾动脉周围的分布不同有关。因此,使用创伤性更小的超声进行RDN是否能更有效地降低血压仍有待进一步研究证实。PEKARSKIY等^[32]研究表明,应用于远端分支的RDN较应用于肾动脉的RDN的降压效果更明显。本Meta分析亚组分析结果显示,在肾动脉消融和肾动脉+分支消融患者中,RDN组较假手术组24 h动态收缩压分别降低2.50 mm Hg、4.45 mm Hg,表明肾动脉+分支消融较单纯肾动脉消融的降压效果更好。

3.4 本研究局限性 本Meta分析纳入的10项研究的偏倚风险普遍较低,除诊室血压外,报道其他结局指标的研究间均无统计学异质性,提示本Meta分析结果相对可靠。但本Meta分析仍存在一定不足:(1)纳入的10项研究均为英文文献,纳入人群来自欧美及日韩等国家;(2)纳入试验的随访时间较短(2~6个月),无法评价RDN治疗高血压的长期有效性及安全性;(3)2项试验^[18, 21]中途停止,其结局指标的可信度相对较差。因此,本Meta分析结果仍有待大样本量、高质量研究进一步证实。

综上所述,与假手术相比,RDN能有效降低高血压患者24 h动态血压、诊室血压、家庭血压、日间血压及夜间血压,且未增加不良事件发生风险。但在试验期间停用抗高血压药物、非难治性高血压或使用第一代消融设备的高血压患者中,RDN对其24 h动态收缩压无明显降低作用。

作者贡献:罗厚丽、冯健进行文章的构思与设计;张彦标、李先慧、薛刚进行研究的实施与可行性分析;罗厚丽、冯健、黄茜、游爽进行数据收集、整理、分析;罗厚丽、薛刚、黄茜、董鸿斐进行结果分析与解释;罗厚丽、冯健、黄波负责撰写、修订论文;黄波负责文章的质量控制及审核,

对文章整体负责、监督管理。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] 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.
- [2] KEARNEY P M, WHELTON M, REYNOLDS K, et al.Global burden of hypertension: analysis of worldwide data [J] .Lancet, 2005, 365 (9455) : 217-223.DOI: 10.1016/S0140-6736(05)17741-1.
- [3] NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC) .Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19. 1 million participants [J] .Lancet, 2017, 389 (10064) : 37-55.DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31919-5.
- [4] ETTEHAD D, EMDIN C A, KIRAN A, et al.Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis [J] .Lancet, 2016, 387 (10022) : 957-967.DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01225-8.
- [5] KATSURADA K, OGOYAMA Y, IMAI Y, et al.Renal denervation based on experimental rationale [J] .Hypertens Res, 2021, 44 (11) : 1385-1394.DOI: 10.1038/s41440-021-00746-7.
- [6] NISHI E E, LOPES N R, GOMES G N, et al.Renal denervation reduces sympathetic overactivation, brain oxidative stress, and renal injury in rats with renovascular hypertension independent of its effects on reducing blood pressure [J] .Hypertens Res, 2019, 42 (5) : 628-640.DOI: 10.1038/s41440-018-0171-9.
- [7] LAUDER L, AZIZI M, KIRTANE A J, et al.Device-based therapies for arterial hypertension [J] .Nat Rev Cardiol, 2020, 17 (10) : 614-628.DOI: 10.1038/s41569-020-0364-1.
- [8] 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 (9671) : 1275-1281.DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60566-3.
- [9] Symplicity HTN-2 Investigators, ESLER M D, 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 (9756) : 1903-1909. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)62039-9.
- [10] BHATT D L, KANDZARI D E, O'NEILL W W, et al.A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension [J] .N Engl J Med, 2014, 370 (15) : 1393-1401.DOI: 10.1056/NEJMoa1402670.
- [11] AZIZI M, SANGHVI K, SAXENA M, et al.Ultrasound renal denervation for hypertension resistant to a triple medication pill (RADIANCE-HTN TRIO) : a randomised, multicentre, single-blind, sham-controlled trial [J] .Lancet, 2021, 397 (10293) : 2476-2486.DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00788-1.
- [12] KARIO K, YOKOI Y, OKAMURA K, et al.Catheter-based ultrasound renal denervation in patients with resistant hypertension: the randomized, controlled REQUIRE trial [J] .Hypertens Res, 2022, 45 (2) : 221-231.DOI: 10.1038/s41440-021-00754-7.
- [13] LIBERATI A, ALTMAN D G, TETZLAFF J, et al.The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration [J] .BMJ, 2009, 339: b2700.DOI: 10.1136/bmj.b2700.
- [14] HIGGINS J P T, ALTMAN D G, GØTZSCHE P C, et al.The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials [J] .BMJ, 2011, 343: d5928.DOI: 10.1136/bmj.d5928.
- [15] DESCH S, OKON T, HEINEMANN D, et al.Randomized sham-controlled trial of renal sympathetic denervation in mild resistant hypertension [J] .Hypertension, 2015, 65 (6) : 1202-1208. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05283.
- [16] MATHIASSEN O N, VASE H, BECH J N, et al.Renal denervation in treatment-resistant essential hypertension.A randomized, SHAM-controlled, double-blinded 24-h blood pressure-based trial [J] .J Hypertens, 2016, 34 (8) : 1639-1647.DOI: 10.1097/HJH.0000000000000977.
- [17] SCHMIEDER R E, OTT C, TOENNES S W, et al.Phase II randomized sham-controlled study of renal denervation for individuals with uncontrolled hypertension—WAVE IV [J] .J Hypertens, 2018, 36 (3) : 680-689.DOI: 10.1097/HJH.0000000000001584.
- [18] KANDZARI D E, BÖHM 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 (10137) : 2346-2355.DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30951-6.
- [19] AZIZI M, SCHMIEDER R E, MAHFOUD F, et al.Endovascular ultrasound renal denervation to treat hypertension (RADIANCE-HTN SOLO) : a multicentre, international, single-blind, randomised, sham-controlled trial [J] .Lancet, 2018, 391 (10137) : 2335-2345.DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31082-1.
- [20] BÖHM M, KARIO K, KANDZARI D E, et al.Efficacy of catheter-based renal denervation in the absence of antihypertensive medications (SPYRAL HTN-OFF MED pivotal) : a multicentre, randomised, sham-controlled trial [J] .Lancet, 2020, 395 (10234) : 1444-1451.DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30554-7.
- [21] WEBER M A, KIRTANE A J, WEIR M R, et al.The REDUCE HTN: REINFORCE: randomized, sham-controlled trial of bipolar radiofrequency renal denervation for the treatment of hypertension [J] .JACC Cardiovasc Interv, 2020, 13 (4) : 461-470.DOI: 10.1016/j.jcin.2019.10.061.
- [22] AHMAD Y, FRANCIS D P, BHATT D L, et al.Renal denervation for hypertension: a systematic review and meta-analysis of randomized, blinded, placebo-controlled trials [J] .JACC Cardiovasc Interv, 2021, 14 (23) : 2614-2624.DOI: 10.1016/j.jcin.2021.09.020.