

去肾交感神经术在临床治疗中的应用：老概念的新发现

王捷

【关键词】 去肾交感神经术；高血压；心力衰竭；糖尿病；肾功能衰竭；心律失常

【中图分类号】 R544.1

经皮介入射频消融去肾交感神经术治疗高血压已在欧盟获准应用于临床。该疗法的最初人体研究，即概念验证试验是在中国完成的。笔者作为这一疗法的发明参与者（简称研究组）之一，总结了该治疗方法的起源、生理机制、临床验证以及研发和转化医学过程。

1. 去肾交感神经术治疗高血压的起源

2000年初收治的1例因多囊肾严重肾绞痛的患者，在多种止痛药物治疗均无效后，采用CT引导下穿刺在肾门局部注射利多卡因的方法解除了肾绞痛症状，同时显著缓解该患者的长期高血压症状。Smithwick等^[1]研究显示，对1266例恶性高血压患者实施肾神经切除术，随访5~14年，患者的高血压症状得到了显著改善或控制。但该手术创伤性大、副作用多，加之多种有效治疗高血压药物的面世，逐渐被弃用。

肾交感神经阻断可能用于治疗心血管疾病，研究组设计了急、慢性动物实验来验证设想。首选的动物模型是微球栓塞犬冠状循环所导致的急性和慢性心力衰竭^[2]。通过监测血液动力学、心脏机械力学和每15 min肾各自的尿量发现，心力衰竭后左右肾尿量显著下降，甚至为零。将利多卡因注射到肾动脉周围后，左右肾的尿量显著恢复，心功能也有一定程度的改善。基于这一结果，首先要回答的问题是，在患者身上观察到的阻断肾神经后所产生的利尿排钠作用是否能够重复？研究组在哥伦比亚大学和国内某医院申请了人体研究许可。在国内募集到5例志愿患者，完成了CT引导下注射局部麻醉药物到双侧肾动脉周围Gerota's筋膜中（10 ml 0.75%布比卡因）的手术。结果再次证实了，5例受试者中的4例出现了显著的利尿排钠作用。

高血压比心力衰竭具有更广大的患者群体，在美国、欧洲和日本的发病率分别为25%、46%、52%^[3]，中国有约两亿高血压患者^[4]，其中药物耐受性高血压占9%~25%^[3]。因此，选择药物耐受性高血压作为本疗法的第一个临床适应证，经皮射频消融被选择为去除肾交感神经的方法。

Krum等^[5-7]使用专门设计的射频消融仪和导管，进行了中等规模临床试验。结果显示，经一次去除肾交感神经治疗后患者血压显著降低，3年后患者的收缩压、舒张压仍分别降低了32 mmHg（1 mmHg=0.133 kPa）、17 mmHg，到目前为止，未观察到明显的并发症。该结果初步奠定了这一疗法治疗药物耐受性高血压的安全性和有效性。

2. 去肾交感神经术治疗心血管疾病可能的生理机制

去肾交感神经术治疗心血管疾病与降低交感神经过度兴奋有关，以这种机制为病理基础的疾病都可通过去肾交感神经术进行治疗。肾交感神经被认为是交感神经的效应器和感应器，通过肾交感神经可在以下几个方面调节心血管系统及其他脏器的病理、生理状况，其中对肾素分泌、心血管系统和全身交感张力的影响尤为重要。

（1）肾交感神经的解剖结构：肾交感神经包括神经节前、节后传出交感神经纤维和少部分传入神经纤维，它们起源于腹腔神经丛及其分支、腰内脏神经丛和肠系膜神经丛，伴随肾动脉和肾静脉进入肾门，依次沿着肾动脉、叶间动脉、弓形和小叶间动脉、入球小动脉和出球小动脉等血管周围分布。肾交感神经均是肾上腺素能神经，其释放的神经递质去甲肾上腺素（NE）是肾神经节后交感神经纤维最重要的神经递质^[8]。

（2）对肾血液循环的影响：机体平静状态下传出肾交感神经活性很低，对肾血管系统阻力和肾血流量基本无影响，此时进行去肾神经术不能改变肾血液循环。而各种传入信号造成的应激都会反射性的引起传出肾交感神经兴奋导致肾血流量降低。肾传出交感神经兴奋时可通过旁分泌的调节因子影响肾血液循环，如刺激肾素和血管紧张素II分泌增加，促进NE从肾交感神经末梢释放，产生肾血管收缩作用^[9]。

（3）对肾小管功能的影响：刺激肾交感神经可降低肾小球滤过率和肾血流量，使肾近球小管钠、水的重吸收增加，水钠排泄减少；去肾神经术后，肾近球小管对钠、氯、重碳酸盐、磷酸盐和水重吸收降低，产生利尿和利尿钠排泄作用^[9]。

（4）对肾素分泌的影响：肾交感神经释放的递质NE在神经节后β肾上腺素受体介导下，直接诱导肾素从球旁颗粒细胞释放，是调节肾素分泌最主要的机制。肾素代谢

DOI: 10.3969/j.issn.1004-8812.2014.05.000

作者单位：210029 江苏南京，南京医科大学附属第一医院（江苏省人民医院），江苏省临床医学研究院

产生的血管紧张素Ⅱ收缩血管、增加醛固酮和抗利尿激素的分泌,导致血压升高^[8]。

(5)对心血管系统的影响:肾交感神经兴奋通过对肾血液循环和肾小管以及对肾素分泌的作用,分别引起电解质、水潴留和血管收缩,调节血管床灌注和血容量,进而调节平均循环灌注压,心脏前负荷、心输出量和动脉压,而动脉压又会影晌肾电解质和水的排泄,构成反馈环以维持电解质、水的动态平衡和血管阻力以调节血压^[9-10]。由肾交感神经过度兴奋所导致的全身交感神经张力增大是许多疾病的病理、生理机制之一。肾交感神经张力的增大和全身交感张力的增大可互为因果,构成高血压和心力衰竭等疾病的不良因素。

(6)对内分泌系统的影响:肾交感神经兴奋可诱导胰岛素抵抗,引起毛细血管开放数量减少,使胰岛素从血管内腔到达细胞的距离增加而效率降低,导致细胞对葡萄糖的摄取减少,进而使血糖水平升高、葡萄糖耐受能力受损,甚至诱发糖尿病;肾交感神经兴奋也使得胰的血流量减少、血糖增高。抑制肾交感神经可通过降低血中NE水平,减少糖原分解和葡萄糖异生来改善葡萄糖代谢水平,增加骨骼血流量,从而改善胰岛素抵抗水平,降低糖尿病发生率,甚至可逆转糖尿病发生发展过程^[11-12]。

(7)对呼吸系统的影响:阻塞性睡眠呼吸暂停患者的肾交感神经张力异常增加,在伴随顽固性高血压的患者中尤为明显。其机制可能与水-钠容量状态的改变有关,肾交感神经兴奋增加水钠潴留而增加机体体液总量,在卧位时会咽部液体积聚,加重上呼吸道的阻塞^[13]。

(8)对全身交感张力的影响:肾交感神经系统通过位于肾动脉外膜的传入神经纤维把信号返回到中枢交感神经系统,进而调节全身交感神经的张力。刺激肾脏交感神经时,全身交感神经张力会明显增强,而切断背根的传入交感神经纤维后,全身交感神经张力降低^[14]。因此,肾传入交感神经信号对于调节全身交感神经张力起到重要作用。

3. 去肾交感神经术可能的临床适应证

(1)高血压:Krum等^[5]在2009年开始使用这一术式进行治疗高血压的患者。已报道的有Simplicity HTN-1^[5-6]、Simplicity HTN-2^[7]和Simplicity HTN-3^[15]:分别入选50例、106例和535例患者,随访时间为6~12个月。受试者为药物耐受性高血压患者,即在服用至少三种包括利尿剂在内的抗高血压药物后,其诊室收缩压仍 ≥ 160 mmHg,或是因各种原因无法使用药物治疗其高血压的患者。经导管射频消融去肾交感神经术的平均手术时间约38 min,采用5~8 W的低射频能量,消融点间距至少为5 mm,每侧肾动脉消融点为4~6处,每点消融2 min^[5-6]。Simplicity HTN-1入选了50例患者,初步验证了去肾交感神经术对高血压的治疗作用,治疗12个月后,收缩压和舒张压从术前的177/101 mmHg下降了27/17 mmHg^[5]。Simplicity HTN-2使用随机入选患者和设立药物对照组的研宄方法,用动态血压监测进一步证实了Simplicity HTN-1的结果。52例患者在术后1、3、6个月时收缩压和舒张压分别降低

了20/7、24/8、32/12 mmHg^[7]。Simplicity HTN-3为设立假手术对照组的随机、单盲、多中心研究,535例患者按2:1入选。这一研究未能达到其有效性临床终点:6个月后手术组收缩压降低了14.13 mmHg,假手术组也降低了11.74 mmHg,差异无统计学意义^[15]。但在2014年美国心脏病学会(ACC)年会上公布的,入选1000例患者的注册研究则观察到751例患者的收缩压在术后6个月降低了11.9 mmHg^[16]。这些相互矛盾的结果是与设备有关,还是与手术术式如消融能量水平和范围、研究方案有关,有待进一步的临床研究结果来验证。

(2)糖代谢异常和糖尿病:去除肾交感神经确实可显著改善患者的胰岛素耐受性和葡萄糖代谢状况。Mahfoud等^[11]观察到患者在去肾交感神经术后3个月,空腹血糖从118 mg/dl下降到108 mg/dl,胰岛素水平从20.8 μ U/ml下降到9.38 μ U/ml,C肽水平从5.3 ng/ml减少到3.0 ng/ml,而胰岛素抵抗则从6.0减少到2.4,平均口服葡萄糖耐量试验时2 h后葡萄糖水平也减少了27 mg/dl。未接受手术的13例对照组患者血糖和代谢标志物水平平均无显著变化。

(3)睡眠呼吸暂停综合征:Witkowski等^[17]发现去肾交感神经术可显著改善顽固性高血压患者的睡眠呼吸暂停程度:在术后6个月,10例有药物耐受性高血压同时伴有呼吸暂停低通气指数(AHI)患者的AHI从术前的16.3次/h降低到4.5次/h。

(4)心力衰竭:去肾交感神经术可显著改善患者的心脏功能。Brandt等^[18]报道在药物耐受性高血压患者进行了去肾交感神经术后6个月时,患者的左心室肥厚指数、室间隔厚度、左心室舒张末期容积、等容舒张期和左心室充盈压显著降低,心脏的射血分数则显著升高。在未接受此疗法的对照组患者,则未观察到相应的变化。

(5)慢性肾病和肾功能衰竭:全身交感神经过度兴奋,会直接导致肾损伤^[19]。已有文献报道,在患有晚期慢性肾病的药物耐受性高血压患者经去肾交感神经术治疗1年后,其表皮生长因子受体(eGFR)无显著改变^[20]。表明此疗法可能会减缓慢性肾病的进程。

(6)高交感张力引起的心律失常:已有文献报道去肾神经术与肺静脉电隔离术共用时,可提高对顽固性房颤患者的治愈率^[21]。

4. 去肾交感神经术对心血管器械工业的影响

目前许多厂家正在对去除肾交感神经的技术和装置做进一步的改进研发工作,如改变消融导管的形状、消融的能量,寻找非侵入性的治疗方法,在血管内给药等,以争取达到更好的治疗效果。

5. 去肾交感神经术所面临的问题和挑战

去肾交感神经术已经具有一定的理论依据和初步的临床应用。英国国家健康和临床研究所(NHS)、英国高血压协会分别颁布了《去肾神经术治疗顽固性高血压的指导原则》^[22]和《经皮穿刺射频去肾动脉交感神经术治疗顽固性高血压》的指导原则^[23]。但目前只有短期、中期及较小规模的临床试验证实了该疗法的有效性和安全性,还未有长

期的相关试验数据。特别是 Symplicity HTN-3 未达到预期有效性临床终点, 从而对这一疗法提出了重大的挑战, 可能原因与无法准确标测肾交感神经的分布有关^[24]。此技术仍处于早期发展阶段, 还需要进一步完善。

综上所述, 临床数据显示除高血压以外, 去除肾交感神经对心力衰竭、睡眠呼吸暂停综合征、糖代谢异常、肾功能衰竭和心律失常具有一定效果。该疗法对治疗这些疾病的安全性和有效性, 尤其是对患者的指征掌握、器械导管选择和使用、射频消融参数选择、术中和术后疗效评价等尚需较大规模的临床验证。

参 考 文 献

- [1] Smithwick RH, Thompson JE. Splanchnicectomy for essential hypertension: results in 1266 cases. *JAMA*, 1953, 152: 1501-1504.
- [2] Vigilance DW, Mutrie CJ, Yi GH, et al. A Novel Approach to Increase Total Urine Output in Acute Heart Failure: Unilateral Renal Nerve Blockade. *J Am Coll Cardiol Suppl*, 2005, 45: 166A-167A.
- [3] Weinstein M. Medtronic: renal denervation: the next big thing in cardiovascular devices. http://www.crtonline.org/pr.aspx?PAGE_ID=9350. 2011.10.6.
- [4] 卫生部心血管病防治研究中心. 中国心血管病报告 2010. 北京: 国家心血管中心和中华医学会, 2011.
- [5] 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. *Lancet*, 2009, 373: 1275-1281.
- [6] Krum H, Barman N, Schlaich M, et al. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: durability of blood pressure reduction out to 24 months. *Hypertension*, 2011, 57: 911-917.
- [7] Esler MD, Krum H, Sobotka PA, et al. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (the Simplicity HTN-2 Trail): a randomised controlled trial. *Lancet*, 2010, 376: 1903-1909.
- [8] DiBona GF, Kopp UC. Neural control of renal function. *Physiol Rev*, 1997, 77: 75-197.
- [9] DiBona GF, Kopp UC. Neural control of the renal circulation. *Adv Org Biol*. 2000, 9: 145-155.
- [10] Sobotka PA, Krum H, Bohm M, et al. The role of renal denervation in the treatment of heart failure. *Curr Cardiol Rep*, 2012, 14: 285-292.
- [11] Mahfoud F, Schlaich M, Kindermann I, et al. Effect of renal sympathetic denervation on glucose metabolism in patients with resistant hypertension: a pilot study. *Circulation*, 2011, 123: 1940-1946.
- [12] Schlaich MP, Hering D, Sobotka P, et al. Effect of renal denervation on sympathetic activation, blood pressure, and glucose metabolism in patients with resistant hypertension. *Front Physiol*, 2012, 3: 1-10.
- [13] Egan BM. Renal sympathetic denervation: a novel intervention for resistant hypertension, insulin resistance, and sleep apnea. *Hypertension*, 2011, 58: 542-543.
- [14] Ye S, Zhong H, Yanamadala V, Campese VM, et al. Renal injury caused by intrarenal injection of phenol increases afferent and efferent renal sympathetic nerve activity. *Am J Hypertens*, 2002, 15: 717-724.
- [15] Bhatt DL, Kandzari DE, O ndzari D, et al. A Controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *N Engl J Med*, 2014 , 370: 1393-1401.
- [16] Global SYMPLICITY Registry Still Shows Positive Results for Renal Denervation. <http://www.tctmd.com/show.aspx?id=123832>.
- [17] Witkowski A, Prejbisz A, Florczak E, et al. Effects of renal sympathetic denervation on blood pressure, sleep apnea course, and glycemic control in patients with resistant hypertension and sleep apnea. *Hypertension*, 2011, 58: 559-565.
- [18] Brandt MC, Mahfoud F, Reda S, et al. Renal sympathetic denervation reduces left ventricular hypertrophy and improves cardiac function in patients with resistant hypertension. *JACC*, 2012, 59: 901-909.
- [19] Schlaich MP, Socratous F, Hennebry S, et al. Sympathetic activation in chronic renal failure. *JASN*, 2009, 20: 933-939.
- [20] Hering D, Walton AS, Krum H, et al. Renal sympathetic nerve ablation in moderate to severe chronic renal failure: a short term safety and efficacy pilot study. *Hypertension*, 2012, 60: 502.
- [21] 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 Am Coll Cardiol*, 2012, 60: 1163-1170.
- [22] National institute for health and clinical excellence. Percutaneous transluminal radiofrequency sympathetic denervation of the renal artery for resistant hypertension (NICE interventional procedure guidance 418). <http://guidance.nice.org.uk/IPG418>.
- [23] Caulfield M, Belder M, Cleveland T, et al. The Joint UK Societies' Consensus Statement on renal denervation for resistant hypertension. http://www.bcs.com/pages/news_full.asp?NewsID=19792021
- [24] Messerli FH, Bangalore S. Renal denervation for resistant hypertension. *N Engl J Med*, 2014, 370: 1454-1457.

(收稿日期: 2014-01-16)