

## 去肾交感神经治疗高血压的研究进展

王 静, 刘德敏, 崔 炜

**【摘要】** 高血压作为一种“心血管综合征”已逐渐成为全球因疾病死亡原因的主要组成部分。大量文献显示, 高血压的发生、发展与交感神经过度激活有关。而针对顽固性高血压患者, 传统的药物治疗不能有效改善血压。近几年去肾交感神经术已成为治疗顽固性高血压的新方法。本文就肾交感神经的解剖及生理特点、药物抑制交感神经系统治疗高血压及去肾交感神经术治疗高血压的进展作一综述。

**【关键词】** 高血压; 肾上腺素能纤维; 交感神经切除术; 综述

**【中图分类号】** R 544.1 **【文献标识码】** A doi: 10.3969/j.issn.1008-5971.2016.01.001

王静, 刘德敏, 崔炜. 去肾交感神经术治疗高血压的研究进展 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2016, 24 (1): 1-3. [[www.syxnf.net](http://www.syxnf.net)]

Wang J, Liu DM, Cui W. Progress on renal sympathetic denervation for treatment of hypertension [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2016, 24 (1): 1-3.

高血压是一种“心血管综合征”, 在全球范围内病死率约为 13%。据统计, 全世界约有 34% 的成年人患有高血压<sup>[1]</sup>, 且预测 2025 年高血压患者将增至 15.4 亿~15.8 亿<sup>[2]</sup>。近几十年, 药物治疗高血压发展迅速, 但仍有相当一部分患者血压控制不佳。顽固性高血压的定义为接受包括利尿剂在内的 3 种及以上优化剂量降压药物治疗后血压仍 $\geq 160/100$  mm Hg (1 mm Hg = 0.133 kPa), 并排除肾血管性高血压、慢性肾疾病、睡眠呼吸暂停综合征、盐皮质激素分泌增多等疾病<sup>[3]</sup>。交感神经激活后会促进早期临床阶段高血压的形成并在后期进一步维持<sup>[4]</sup>; 除此之外, 大量的临床试验及动物实验显示, 许多高血压相关性疾病, 如库欣综合征、原发性醛固酮增多症、重度子痫前期均与肾交感神经激活相关。因此, 交感神经系统在高血压的发生及发展中起着重要作用。

交感神经激活是高血压的重要发病原因, 肾交感神经系统是其中之一。已有研究证实, 交感神经系统在动脉血压的调节中发挥着重要作用, 但交感神经如何长时间维持动脉血压平衡的机制尚未明确。因此, 本文就肾交感神经的解剖及生理特点、药物抑制交感神经系统治疗高血压及去肾交感神经术治疗高血压的进展作一综述。

### 1 肾交感神经的解剖及生理特点

17 世纪由 Thomas Willis 首先发现了肾交感神经系统, 19 世纪欧洲生理学家将这些神经命名为“升压神经”。Esler<sup>[5]</sup> 研究证实肾交感神经释放的神经递质为去甲肾上腺素。肾交感神经分为肾传入神经和肾传出神经, 两种神经均位于肾动脉外

膜<sup>[6]</sup>。肾交感神经激活后刺激儿茶酚胺类物质释放增多, 是高血压形成的关键因素。

1.1 肾传入神经 肾交感神经的传入纤维主要位于肾骨盆区域, 传递来自肾内机械及化学感受器兴奋时的传入信息, 沿同侧背根神经节 ( $T_6 \sim L_4$ ) 进入脊髓后, 向脑干、下丘脑等多个部位投射, 对心血管功能起着重要的调节作用<sup>[7]</sup>。这些纤维通过 P 物质及降钙素相关基因肽神经递质发挥作用<sup>[8]</sup>。肾传入神经激活后会促进神经垂体释放血管紧张素和催产素, 通过调节体循环阻力直接促进高血压形成。尤其当肾脏处于缺血或缺氧状态时, 肾传入神经激活后会促使外周血管收缩, 血压升高; 肾传出神经通过激活  $\alpha_1$  肾上腺素受体 ( $\alpha_1$ -ARs) 和  $\alpha_2$  肾上腺素受体 ( $\alpha_2$ -ARs) 调节肾传入神经的活性而刺激机体释放肾素, 进一步促进血压升高<sup>[9-10]</sup>。

1.2 肾传出神经 肾交感神经的传出纤维来自胸、腰交感干 ( $T_8 \sim L_1$ ) 的节后神经纤维, 与肾动脉伴行, 进入肾脏后主要分布在肾小球入球动脉、出球动脉、近端肾小管、远端肾小管、髓祥升支粗段以及球旁器。肾交感神经传出纤维将刺激信号从中枢神经系统传递到肾脏, 进而影响肾血流动力学、肾小管对水钠的重吸收、肾素的释放等<sup>[1]</sup>。肾传出神经介导肾素释放主要可引起: (1) 肾传出神经刺激肾小球旁颗粒细胞  $\beta_1$  肾上腺素受体 ( $\beta_1$ -ARs) 释放肾素, 从而使肾素-血管紧张素-醛固酮系统激活; (2) 通过增强肾小管的重吸收作用, 减少钠和水的排泄; (3) 通过收缩肾血管, 减少肾血流量和肾小球滤过率<sup>[10]</sup>。肾传出神经的活性呈剂量依赖性, 对肾血流量和肾小球滤过率、肾小管钠和水的重吸收、肾素分泌均存在一定影响, 且已被证实参与高血压的形成、维持和恶化<sup>[11]</sup>。Roman 等<sup>[12]</sup> 研究显示, 刺激肾传出神经后压力利尿排泄曲线右移, 最终导致高血压的发生。

基金项目: 河北省医学科学研究重点课题计划 (20150207)

作者单位: 050000 河北省石家庄市, 河北医科大学第二医院心内科

## 2 药物抑制交感神经系统治疗高血压

鉴于交感神经系统在血压的形成及维持方面的生理作用,加之大多数高血压患者常伴随交感神经的过度激活,使得交感神经系统成为高血压药物治疗及手术治疗的重要靶点。以往抑制交感神经系统的药物主要包括中枢性交感神经抑制剂,如可乐定;交感神经节阻滞剂,如咪唑芬;交感神经节后阻滞剂,如利血平;肾上腺素受体阻滞剂,如哌唑嗪、酒石酸美托洛尔等。肾素系统成为高血压治疗的靶目标起源于1977年第一种血管紧张素转换酶抑制剂——卡托普利及1988年第一种血管紧张素受体拮抗剂——氯沙坦的发现<sup>[13]</sup>。血管紧张素转换酶抑制剂及血管紧张素受体拮抗剂可以抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统激活进而抑制交感神经系统活性,从而降低血压。目前减少交感神经活性的标准治疗包括改善生活方式(如减肥、增加体育锻炼和戒烟)和药物治疗(如血管紧张素转换酶抑制剂、血管紧张素1型受体阻滞剂、 $\beta$ 受体阻滞剂、 $\alpha$ 受体阻滞剂和中枢 $\alpha_2$ 受体激动剂)。尽管药物能成功治疗高血压并减少心血管不良反应,但在全世界经药物治疗后血压达标的患者比例仍然很低。全国健康与营养调查显示,在随机对照试验中,接受3种及以上降压药物治疗后血压仍然未达标者仍占三分之一<sup>[14]</sup>。

## 3 去肾交感神经术治疗高血压

**3.1 去肾交感神经术治疗高血压的进展** 20世纪中期,去肾交感神经术是治疗高血压的重要方法。这种方法虽可明显降低血压,但其围术期却伴随较高的并发症发生率,包括术后心悸、无汗症、直立性低血压、肠道紊乱等,随着大量有效降压药物的研发,此种方法的应用已减少<sup>[15]</sup>。但是上述方法证实了交感神经系统在血压控制方面的作用,降低交感神经活性有利于降低血压。有临床研究显示,在肥胖型高血压及原发性高血压的早期阶段,去甲肾上腺素分泌增加,同时也是交感神经活性增强的间接表现。Esler<sup>[16]</sup>研究结果显示,双侧去肾交感神经术可延缓高血压的发展或减弱高血压的严重程度,进一步说明肾交感神经参与高血压的发生与发展。不同的实验模型研究证实,去肾交感神经术可降低多种类型高血压<sup>[17]</sup>,均证明交感神经系统与高血压之间联系密切。近年来以交感神经系统为治疗靶点的新技术层出不穷,其中最具有前景的是经导管肾交感神经射频消融术<sup>[18]</sup>。治疗顽固性高血压的新技术及设备的发展并不是基于药物治疗的失败,而是与药物治疗相比,此种方法不影响全身系统,是对药物治疗的补充<sup>[15]</sup>。对于经生活方式改善及药物联合治疗后血压仍不能达标的顽固性高血压患者,经导管肾交感神经射频消融术是一种新选择。SYMPPLICITY HTN-1、SYMPPLICITY HTN-2研究的2年随访结果均显示,经导管肾交感神经射频消融术具有较好的安全性和长期疗效<sup>[19]</sup>。最近欧洲高血压学会(European Society of Hypertension, ESH)/欧洲心脏病学会(European Society of Cardiology, ESC)动脉高血压管理指南明确去肾交感神经术作为真正的顽固性高血压患者的I类推荐<sup>[20]</sup>。去肾交感神经术

除了可以降低血压外,还对糖代谢、心力衰竭、慢性肾衰竭、睡眠呼吸暂停综合征存在积极影响<sup>[4,21]</sup>。然而目前尚无足够的证据证明去肾交感神经术除治疗顽固性高血压外,还存在其他非降压效应<sup>[10]</sup>。SYMPPLICITY HTN-3研究运用前瞻、随机、单盲方法评估顽固性高血压患者经导管去肾交感神经射频消融术的有效性和安全性,虽然满足主要安全终点要求,但未能同时满足主要疗效终点要求。但随后的全球SYMPPLICITY注册研究结果显示,顽固性高血压患者肾交感神经去除术后的诊室血压和动态血压均明显降低<sup>[22]</sup>。

**3.2 去肾交感神经术治疗高血压存在的问题** 到目前为止,去肾交感神经术的研究一直局限于顽固性高血压,而这些研究结果不能简单地外延至其他类型高血压。目前完成的关于去肾交感神经术的临床试验存在较多局限性,因此去肾交感神经术的有效性和安全性仍需临床研究进一步证实<sup>[23]</sup>。

**3.2.1 顽固性高血压患者的筛选** Krum等<sup>[24]</sup>在关于去肾交感神经术治疗顽固性高血压的临床研究中,研究对象的纳入标准为接受了包括利尿剂在内的3种以上降压药治疗后收缩压仍 $\geq 160$  mm Hg或药物治疗不能耐受同时肾小球滤过率 $\geq 45$  ml $\cdot$ min<sup>-1</sup> $\cdot$ (1.73 m<sup>2</sup>)<sup>-1</sup>者;排除标准为继发性高血压、1型糖尿病、肾血管异常(重度肾动脉狭窄、肾动脉支架植入术后、双肾动脉)。20%的高血压患者存在副肾动脉,副肾动脉同样受交感神经支配<sup>[23]</sup>;而存在双肾动脉及副肾动脉或者肾动脉狭窄的患者不适合行去肾交感神经术,因该类患者同时存在交感神经系统活性增强及肾素-血管紧张素系统激活等因素,会导致高血压维持及持续恶化<sup>[25]</sup>。

**3.2.2 去肾交感神经术完整性验证方法** 去肾交感神经术的主要目标是降低肾交感神经活性,但目前临床中缺乏评估去肾交感神经术完整性的统一和可重复方法。

**3.2.3 血压测量** 许多关于去肾交感神经术的临床试验采用诊室血压,但这种方法会产生白大衣效应,导致假阳性结果。动态血压测量被认为是诊断高血压和评估心血管风险的金标准<sup>[26]</sup>,多被建议选用。

**3.2.4 长期有效性** 虽然目前报道经导管肾交感神经射频消融术后随访时间长达3年,但不足以确定其长期有效性,且其对肾脏结构的长期影响需要进一步评估。

**3.2.5 肾神经再生** 肾脏和心脏移植模型表明肾神经在损伤后有结构再生的可能性,表明去肾交感神经的生理效应维持时间有限。但也有研究表明人类肾神经的再生并不能达到功能上的恢复,若肾神经可实现功能上的恢复则会导致血压再次升高,反复去肾交感神经治疗的问题需要进一步探讨<sup>[27]</sup>。

## 4 小结与展望

全国健康和营养调查的最新数据显示,仅有12.8%的顽固性高血压患者经药物治疗后达到血压控制标准<sup>[28]</sup>。最近有调查显示对顽固性高血压患者行去肾交感神经术后血压下降,生命质量明显改善<sup>[29]</sup>。尽管目前去肾交感神经术只适用于具有合适的肾动脉解剖结构且药物难以控制的顽固性高血压患

者, 但去肾交感神经术正在朝着更简单、更安全的方向发展。

#### 参考文献

- [1] Castro Torres YI, Katholi RE. Renal denervation for treating resistant hypertension: current evidence and future insights from a global perspective [J]. *Int J Hypertens*, 2013. doi: 10. 1155/2013/513214.
- [2] Kanai T, Krum H. New treatment for old disease: management of resistant hypertension by percutaneous renal sympathetic denervation [J]. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*, 2013, 66 (9): 734–740.
- [3] Thukkani AK, Bhatt DL. Renal denervation therapy for hypertension [J]. *Circulation*, 2013, 128 (20): 2251–2254.
- [4] Briasoulis A, Bakris GL. A clinician's perspective of the role of renal sympathetic nerves in hypertension [J]. *Front Physiol*, 2015 (6): 75.
- [5] Esler M. The sympathetic nervous system in hypertension: back to the future? [J]. *Curr Hypertens Rep*, 2015, 17 (2): 11.
- [6] Froeschl M, Hadziomerovic A, Ruzicka M. Renal sympathetic denervation for resistant hypertension [J]. *Can J Cardiol*, 2013, 29 (5): 636–638.
- [7] Myat A, Redwood SR, Qureshi AC, et al. Renal sympathetic denervation therapy for resistant hypertension: a contemporary synopsis and future implications [J]. *Circ Cardiovasc Interv*, 2013, 6 (2): 184–197.
- [8] Foss JD, Wainford RD, Engeland WC, et al. A novel method of selective ablation of afferent renal nerves by periaxonal application of capsaicin [J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2015, 308 (2): R112–R122.
- [9] Kannan A, Medina RI, Nagajothi N, et al. Renal sympathetic nervous system and the effects of denervation on renal arteries [J]. *World J Cardiol*, 2014, 6 (8): 814–823.
- [10] Xu J, Hering D, Sata Y, et al. Renal denervation: current implications and future perspectives [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2014, 126 (1): 41–53.
- [11] DiBona GF. Sympathetic nervous system influences on the kidney. Role in hypertension [J]. *Am J Hypertens*, 1989, 2 (3 Pt 2): 119s–124s.
- [12] Roman RJ, Cowley AW Jr. Characterization of a new model for the study of pressure–natriuresis in the rat [J]. *Am J Physiol*, 1985, 248 (2 Pt 2): F190–F198.
- [13] Williams B. The year in hypertension [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 51 (18): 1803–1817.
- [14] Gupta AK, Nasothimiou EG, Chang CL, et al. Baseline predictors of resistant hypertension in the Anglo–Scandinavian Cardiac Outcome Trial (ASCOT): a risk score to identify those at high–risk [J]. *J Hypertens*, 2011, 29 (10): 2004–2013.
- [15] Ott C, Schmieder RE. Renal Denervation for Resistant Hypertension: Past, Present, and Future [J]. *Curr Hypertens Rep*, 2015, 17 (8): 65.
- [16] Esler M. The sympathetic system and hypertension [J]. *Am J Hypertens*, 2000, 13 (6 Pt 2): 99S–105S.
- [17] Kannan A, Medina RI, Nagajothi N, et al. Renal sympathetic nervous system and the effects of denervation on renal arteries [J]. *World J Cardiol*, 2014, 6 (8): 814–823.
- [18] Gosain P, Garimella PS, Hart PD, et al. Renal sympathetic denervation for treatment of resistant hypertension: a systematic review [J]. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2013, 15 (1): 75–84.
- [19] 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 (22): 2031–2045.
- [20] Tsioufis C, Mahfoud F, Mancia G, et al. What the interventionalist should know about renal denervation in hypertensive patients: a position paper by the ESH WG on the interventional treatment of hypertension [J]. *EuroIntervention*, 2014, 9 (9): 1027–1035.
- [21] Witkowski A, Prejbisz A, Florezak 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 [J]. *Hypertension*, 2011, 58 (4): 559–565.
- [22] Bohm M, Mahfoud F, Ukena C, et al. First report of the Global SYMPLICITY Registry on the effect of renal artery denervation in patients with uncontrolled hypertension [J]. *Hypertension*, 2015, 65 (4): 766–774.
- [23] Sakakura K, Ladich E, Cheng Q, et al. Anatomic assessment of sympathetic peri–arterial renal nerves in man [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 64 (7): 635–643.
- [24] 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.
- [25] Petersson MJ, Rundqvist B, Johansson M, et al. Increased cardiac sympathetic drive in renovascular hypertension [J]. *J Hypertens*, 2002, 20 (6): 1181–1187.
- [26] Wang Y. Ambulatory blood pressure may be designed as the primary efficacy outcome in clinical trials on renal denervation [J]. *Int J Cardiol*, 2014, 176 (3): 1262–1263.
- [27] 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 (22): 2031–2045.
- [28] Persell SD. Prevalence of resistant hypertension in the United States, 2003–2008 [J]. *Hypertension*, 2011, 57 (6): 1076–1080.
- [29] Dorr O, Liebetrau C, Mollmann H, et al. Influence of renal sympathetic denervation on quality of life [J]. *J Interv Cardiol*, 2013, 26 (5): 536–541.

(收稿日期: 2015–10–12; 修回日期: 2016–01–09)

(本文编辑: 毛亚敏)