

心力衰竭中交感神经激活的中枢机制

徐 斌 李红莉

【摘要】 心力衰竭患者往往伴有神经内分泌系统的代偿性激活,中枢神经系统在交感神经激活及心力衰竭进展中的作用越来越受到重视。在中枢神经系统中,肾素-血管紧张素系统、一氧化氮、活性氧等都不同程度地参与了对交感神经活性的调节。该文主要就心力衰竭中交感神经激活的中枢机制作简要综述。

【关键词】 心力衰竭;交感神经;肾素-血管紧张素系统;一氧化氮;活性氧

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2014.05.009

心力衰竭(心衰)是冠心病、高血压病等多种心血管疾病的终末阶段,尽管对其发病机制及诊疗进行了大量研究,但其病死率一直居高不下。目前认为,心衰是心脏泵血功能障碍与代偿性激活的神经体液因子相互作用为特征的临床综合征。

交感神经激活在心衰的发生、发展中起重要作用,其激活机制可归纳为:(1)外周压力感受性反射和化学感受性反射的活性改变;(2)控制交感神经冲动发放的化学因子活性改变;(3)中枢整合机制^[1]。以往中枢只是被动接受外周传入反射的观念已被摒弃。目前研究表明中枢神经系统通过多种机制主动参与心衰中交感神经功能的调节。肾素-血管紧张素系统(RAS)、一氧化氮(NO)、活性氧(ROS)等均在交感神经激活的过程中起重要作用,促进了心衰的发展。

1 主要的心血管活动调节中枢

脑内主要的心血管活动调节中枢有下丘脑室旁核(PVN)、延髓头端腹外侧核(RVLM)和孤束核(NTS),各个核团之间存在着密切联系。外周压力感受器和化学感受器传入神经终止于 NTS,NTS 将冲动通过神经纤维传递至 PVN,RVLM 再接受来自 PVN 的神经纤维。NTS 也可直接将神经纤维投射至 RVLM,并接受来自 PVN 的神经支配,最后 RVLM 和 NTS 通过投射至脊髓中间外侧柱交感中枢的神经纤维控制交感神经活性^[2]。脑内某些区域缺乏血脑屏障的保护,心衰状态下,血液循环中升高的神经体液因子可通过直接作用于这些区域影响交感神经活性。另外,中枢神经系统内也可合成

血管紧张素 II (Ang II)、NO 等肽类和小分子,可直接作用于神经元上的相应受体,调节交感神经活性。

2 RAS

外周循环中的 RAS 在调节心血管系统功能和维持体液平衡方面起重要作用。研究表明,中枢神经系统内也存在完整的 RAS,作用于心血管调节中枢影响交感神经活性^[3]。

作用于中枢神经系统的 Ang II 可分为两类。(1)循环中的 Ang II:心衰时,循环中的 Ang II 不仅可以在外周通过兴奋化学感受性反射和抑制压力感受性反射提高交感神经活性,还可以在中枢作用于缺乏血脑屏障保护的脑室周围器,通过神经核团之间的联系抑制压力感受性反射,从而上调交感神经活性^[4]。(2)中枢合成的 Ang II:中枢合成的 Ang II 可通过作用于多个神经核团上调交感神经活性。例如,将 Ang II 注入心衰大鼠的 PVN,可观察到血浆去甲肾上腺素水平升高,肾脏交感神经活性增强,平均动脉压以及心率均较对照组大鼠明显上升,且这一效应可被洛沙坦阻断^[5]。同样,向心衰大鼠 RVLM 注射 Ang II 后,大鼠血压和交感神经活性较无心衰大鼠显著提高^[6]。向心衰大鼠 NTS 内注射血管紧张素 II 1 型受体(AT1R)阻滞剂可使基础交感神经活性减低和心脏交感传入反射减弱^[7]。以上研究说明,中枢 Ang II 可提高交感神经活性,在心衰状态下作用更加显著,该效应可能由 AT1R 介导。这可能是由于心衰时血流动力学的变化影响了交感神经的传入活动,这些变化以电信号的方式传递到中枢并激活 RAS^[8],进而使脑内 Ang II 生成增加及 NTS、PVN 和 RVLM 等心血管中枢内 AT1R 表达增多^[7,9],造成交感神经过度激活。

然而,目前中枢 Ang II 调节交感神经活性的具

体作用机制尚未阐明。研究显示, RVLM 内有谷氨酸能神经元的分布, 且这类神经元表达 AT1R。向 RVLM 内注射 Ang II 可引起脊髓中间外侧柱中天冬氨酸和谷氨酸等兴奋性神经递质释放增加, 因此, Ang II 可能兴奋 RVLM 内的谷氨酸能神经元, 神经冲动沿 RVLM 投射至脊髓中间外侧柱的神经纤维兴奋脊髓内的交感中枢。

在中枢, Ang II 通过激活 AT1R 提高交感神经活性, 而血管紧张素 II 2 型受体(AT2R)却介导与 AT1R 截然相反的效应。给正常小鼠和 AT2R 基因敲除小鼠注射较低剂量的 Ang II, 在正常小鼠未观察到血压升高而基因敲除小鼠的血压升高^[10]。对转基因大鼠的研究表明, AT2R 在 RVLM 的高表达可引起平均动脉压下降和尿中去甲肾上腺素减少, 下调 AT2R 表达可以提高交感神经活性^[11], 这说明激活中枢内的 AT2R 可抑制交感神经活性。研究发现, 在心衰状态下脑内的 AT1R 表达异常增高, AT2R 表达降低^[12], 这可能是心衰时交感神经过度激活的又一重要原因。尽管中枢的 AT2R 发挥生理功能的机制尚不清楚, 但对下丘脑和脑干神经细胞的研究证实, AT2R 可增强钾离子电流, 这与 AT1R 的作用机制相反。心衰时 AT2R 表达下降引起神经元钾离子电流减弱可能是交感神经冲动发放增加的原因之一^[6]。

研究表明, 中枢神经系统中存在血管紧张素转换酶 2(ACE2), 它水解 Ang II 产生的 Ang(1-7)可作用于 Mas 受体, 引起 NO 释放及降压反应^[13]。将野生型小鼠和脑内 ACE2 基因过表达的小鼠分别制成心衰模型, 发现后者脑内 AT1R 表达明显下降, 且肾脏交感神经活性也较前者减低, 压力感受性反射的敏感性提高^[14]。这说明中枢神经系统中的 ACE2 通过产生 Ang(1-7)抑制交感神经活性。

3 NO

NO 是调节交感神经活性的重要因子, 由精氨酸向瓜氨酸转变的过程中产生, 该过程由一氧化氮合酶(NOS)催化完成。NOS 有 3 种亚型, 分别是神经型 NOS(nNOS)、内皮型 NOS(eNOS)和诱导型 NOS(iNOS)。这 3 种亚型均存在于脑内心血管调节中枢, 并对中枢神经系统内神经递质的释放起一定调控作用^[15]。

生理状态下, 中枢中 NO 对交感神经主要发挥抑制性作用^[16]。研究证实, 正常和慢性心衰大鼠 RVLM 内的 NO 可抑制缓激肽引起的心脏交感传入反射, 进而抑制交感神经兴奋。因此, 慢性心衰

大鼠心脏交感传入反射增强可能与 RVLM 中 NO 合成减少有关。此外, 研究发现心衰动物模型 PVN、RVLM 及 NTS 内 nNOS 表达下降, 这可能是 Ang II 信号通路增强所致, 因为使用 AT1R 阻滞剂可使 nNOS 在这些部位的表达恢复正常^[17]。上述研究表明, 心衰时 nNOS 表达下降导致 NO 合成减少, 对交感神经的抑制效应减弱, 使交感神经过度激活。

然而, 也有部分研究报道 NO 能增强交感神经活性。研究发现, 向正常大鼠 NTS 和 RVLM 内注射 NO 的前体 L-精氨酸, 可引起 NTS 内交感神经活性减低, 而 RVLM 内交感神经活性增加^[18]。这可能是由于 NO 在 NTS 内激活了抑制性神经元, 而在 RVLM 内激活了兴奋性神经元所致, 可见 NO 在脑内不同心血管活动调节中枢可能发挥不同的作用。

目前 NO 在中枢的作用机制还不明确。研究显示, 在 PVN 内给予 NO 可引起 γ -氨基丁酸(GABA)表达增加, 预先向 PVN 内注射 GABA 受体阻滞剂则可降低 NO 引起血压和心率下降的程度, 因此认为 GABA 介导了 NO 对交感神经活性的抑制效应。此外, nNOS 阻滞剂可使谷氨酸引起的交感神经兴奋程度大幅增加, 而 NO 可减弱谷氨酸的这种作用。这说明, 在 PVN 内 NO 可能通过增强 GABA 能神经元的活性及减弱谷氨酸能神经元的活性而抑制交感神经兴奋^[17]。

4 ROS

在正常代谢中 ROS 主要由尼克酰胺腺嘌呤二磷酸氧化酶(NOX)催化产生, 包括氧离子、自由基和过氧化物, 可被超氧化物歧化酶(SOD)清除。当机体生成的 ROS 超过抗氧化系统的清除能力时就会发生氧化应激^[19]。目前普遍认为心衰是一种氧化应激状态, 增强的氧化应激在心衰的发生、发展过程中起重要作用。

心衰时兔子 RVLM 内的 NOX 合成增加, 向脑室内注射 NOX 阻滞剂后可减弱肾脏交感神经的活性。将心衰兔子进行运动训练后可使交感神经冲动发放减少, 动脉压力感受性反射的功能恢复正常。进一步研究发现, 运动训练使 RVLM 内 SOD 表达增多, 同时 NOX 表达减少, 从而抑制了氧化应激效应, 进而减弱了交感神经活性^[20]。这说明心衰状态下中枢神经系统内 ROS 产生增多, 氧化应激效应增强, 从而使交感神经过度激活。

研究显示, Ang II 可促进 NOX 的生成, 使 ROS

生成增加,增强氧化应激效应^[21],而抑制 NOX 则可阻断 Ang II 引起的交感神经兴奋效应,这表明 ROS 可能作为 Ang II 的下游信号分子介导其调节交感神经活性的作用。另一方面,氧化应激效应也能上调 RVLM 内 AT1R 的表达^[22]。因此,中枢神经系统内 RAS 和氧化应激之间相互作用,共同促进心衰状态下交感神经的过度激活。

5 结语

心衰时中枢对交感神经的调节涉及多种机制。循环中的 Ang II 到达中枢可直接作用于缺乏血脑屏障的区域,兴奋交感神经;中枢内产生的 Ang II 可通过作用于兴奋性神经元,发挥交感神经调节作用。脑内 Ang II 对心血管活动调节中枢的作用位点广泛,各个心血管活动调节中枢之间也通过神经纤维相互联系,构成了一张巨大的调节网络。由 nNOS 催化生成的 NO 在中枢既可兴奋又可抑制交感神经。脑内 ROS 可与 RAS 相互作用、共同促进交感神经的激活。总之,心衰时交感神经激活的中枢机制复杂,需要进一步的研究探索。

参 考 文 献

- [1] Triposkiadis F, Karayannis G, Giamouzis G, et al. The sympathetic nervous system in heart failure physiology, pathophysiology, and clinical implications[J]. J Am Coll Cardiol, 2009, 54(19):1747-1762.
- [2] Guyenet PG. The sympathetic control of blood pressure[J]. Nat Rev Neurosci, 2006, 7(5): 335-346.
- [3] Zucker IH, Zimmerman MC. The renin-angiotensin system in 2011: new avenues for translational research[J]. Curr Opin pharmacol, 2011, 11(2):101-104.
- [4] Wang Y, Seto SW, Gollidge J. Angiotensin II, sympathetic nerve activity and chronic heart failure[J]. Heart fail Rev, 2014, 19(2):187-198.
- [5] Zheng H, Li YF, Wang W, et al. Enhanced angiotensin-mediated excitation of renal sympathetic nerve activity within the paraventricular nucleus of anesthetized rats with heart failure[J]. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2009, 297(5):R1364-R1374.
- [6] Gao L, Wang WZ, Wang W, et al. Imbalance of angiotensin type 1 receptor and angiotensin II type 2 receptor in the rostral ventrolateral medulla: potential mechanism for sympathetic overactivity in heart failure[J]. Hypertension, 2008, 52(4):708-714.
- [7] Wang WZ, Gao L, Wang HJ, et al. Interaction between cardiac sympathetic afferent reflex and chemoreflex is mediated by the NTS AT1 receptors in heart failure[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2008, 295(3):H1216-H1226.
- [8] 马 英, 杨志明, 康玉明. 中枢肾素-血管紧张素-醛固酮系统在慢性心衰时对交感神经活动影响[J]. 生理科学进展, 2008, 39(2):105-108.
- [9] Felder RB, Yu Y, Zhang ZH, et al. Pharmacological treatment for heart failure: a view from the brain[J]. Clin Pharmacol Ther, 2009, 86(2):216-220.
- [10] Gao L, Zucker IH. AT2 receptor signaling and sympathetic regulation[J]. Curr Opin Pharmacol, 2011, 11(2):124-130.
- [11] Dupont AG, Brouwers S. Brain angiotensin peptides regulate sympathetic tone and blood pressure[J]. J Hypertens, 2010, 28(8):1599-1610.
- [12] Gao L, Wang W, Wang W, et al. Effects of angiotensin type 2 receptor overexpression in the rostral ventrolateral medulla on blood pressure and urine excretion in normal rats[J]. Hypertension, 2008, 51(2):521-527.
- [13] Xia H, Lazartigues E. Angiotensin-converting enzyme 2 in the brain: properties and future directions[J]. J Neurochem, 2008, 107(6):1482-1494.
- [14] Xiao L, Gao L, Lazartigues E, et al. Brain-selective overexpression of angiotensin-converting enzyme 2 attenuates sympathetic nerve activity and enhances baroreflex function in chronic heart failure[J]. Hypertension, 2011, 58(6):1057-1065.
- [15] Lin LH, Taktakishvili O, Talman WT. Identification and localization of cell types that express endothelial and neuronal nitric oxide synthase in the rat nucleus tractus solitarii[J]. Brain Res, 2007, 1171:42-51.
- [16] Schultz HD. Nitric oxide regulation of autonomic function in heart failure[J]. Curr Heart Fail Rep, 2009, 6(2):71-80.
- [17] Wang Y, Gollidge J. Neuronal nitric oxide synthase and sympathetic nerve activity in neurovascular and metabolic systems[J]. Curr Neurovasc Res, 2013, 10(1):81-89.
- [18] 章汝文, 沈 钊, 孙巍巍, 等. 中枢一氧化氮对心血管作用的多样性研究[J]. 第二军医大学学报, 2012, 33(7):718-720.
- [19] 洪墨纳, 高平进. 氧化应激在血管钙化中的作用[J]. 国际心血管病杂志, 2013, 40(3):148-150.
- [20] Gao L, Wang W, Liu D, et al. Exercise training normalizes sympathetic outflow by central antioxidant mechanisms in rabbits with pacing-induced chronic heart failure [J]. Circulation, 2007, 115(24):3095-3102.
- [21] Garrido AM, Griendling KK. NADPH oxidases and angiotensin II receptor signaling[J]. Mol Cell Endocrinol, 2009, 302(2):148-158.
- [22] Liu D, Gao L, Roy SK, et al. Role of oxidant stress on AT1 receptor expression in neurons of rabbits with heart failure and in cultured neurons [J]. Circ Res, 2008, 103(2):186-193.

(收稿:2014-04-25 修回:2014-06-08)

(本文编辑:梁英超)