

肾交感神经消融术治疗高血压的进展及问题

吴智文 龙明智

【摘要】 尽管目前已经有众多的降血压药物应用于高血压的治疗,但是高血压的控制仍不尽如人意。由于高血压的高患病率及靶器官的损害,其仍然是影响公众健康的大问题。近年来出现了一种治疗高血压的新技术——肾交感神经消融术,已部分应用于临床,但仍有一些问题限制该技术的广泛推广。

【关键词】 肾交感神经消融术;高血压;顽固性高血压;肾交感神经

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2013.03.010

1 动脉血压与交感神经及肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)的关系

1.1 动脉血压与肾交感神经的相互作用

影响动脉血压的因素主要有(1)心脏每搏输出量;(2)心率;(3)外周阻力;(4)主动脉和大动脉的顺应性;(5)循环血量和血管系统容量的比例。交感神经及 RAAS 主要通过神经-体液调节作用调控动脉血压。肾脏自主神经系统包括交感传出神经及传入神经,传出神经是由下丘脑自主区域通过 T12 到 L1 的交感神经节来传递信号的通路,而传入神经通常起源于肾脏并将信号反馈至下丘脑的自主区域^[1,2]。肾脏传入及传出神经与肾脏的动脉伴行,主要走行于靠近动脉外膜侧。肾脏传出神经对血压调节起着重要作用,它主要通过刺激小管内皮细胞对钠重吸收,增加肾素的分泌、使肾脏血管收缩及减少肾血流量而起作用^[1]。肾交感神经的过度激活是导致高血压患者肾脏清除功能障碍的一个重要原因^[3]:(1)在高血压的动物模型及高血压患者身上都发现了肾交感神经的过度激活。(2)肾脏的去交感神经术使高血压动物模型的血压降低。(3)交感神经通过作用于肾动脉、肾小管及近球颗粒细胞来降低肾脏的清除功能。

1985 年有学者就发现肾脏神经对肾脏功能的影响。切除较大的内脏神经(包括肾交感神经等)后会引引起同侧肾脏的尿量增多,同时电刺激神经切口可以使同侧肾脏尿量减少^[1]。增加肾交感神经活

动(RSNA)将导致肾素分泌增加,并且通过增加减少尿钠排泄来增加肾小管对钠盐的重吸收。该效应取决于 RSNA 及肾上腺素特异效应器的水平。肾脏去交感神经术可以增加肾脏的血流,而刺激肾脏交感神经可以使肾脏血流减少。

1.2 RAAS 对动脉血压的影响

RAAS 中对动脉血压调节作用最大的是血管紧张素 II,其调节血压的机制如下:(1)使全身微动脉收缩,外周阻力增大,血压升高;可使静脉收缩,回心血量增多,其缩血管作用是去甲肾上腺素的 40 倍;促进心肌肥大,纤维化。(2)作用于外周的血管紧张素受体,增加交感神经末梢释放去甲肾上腺素的释放;同时还可作用于中枢神经系统的一些神经元的血管紧张素受体,加强交感缩血管紧张性;通过中枢和外周机制,使外周阻力增大。(3)强烈刺激肾上腺皮质球状带细胞合成和释放醛固酮,促进肾小管和集合管对 Na^+ 和水的重吸收,并使细胞外液量增加。

2 去交感神经术与高血压

2.1 去交感神经术的发展过程

肾交感神经消融术在应用于人之前, Rippy 等^[4]通过对猪实施肾交感神经消融术来研究该手术的安全性。通过影像学及组织学的观察,手术 6 个月后肾脏神经损伤主要包括神经纤维变性,神经束被纤维连接组织所替代。肾动脉无狭窄及栓塞,无平滑肌增生及炎症存在。未发现手术的中短期并发症。

2.2 肾交感神经消融术的手术过程

手术过程大约在 30~50 min,穿刺股动脉后在

指引导管帮助下将消融导管经腹主动脉送至肾动脉干远端,通常消融 4~6 个靶点,每个靶点持续时间大约 2 min,功率 5~8 W,然后以同样方法行对侧肾脏交感神经消融。肾交感神经消融术使用的都是固体尖端的射频消融导管,该导管也被证实有效及安全。Ahmed 等^[5]研究显示,使用常规的盐水冲洗射频消融导管进行肾交感神经消融术同样有效,未出现明显的并发症。

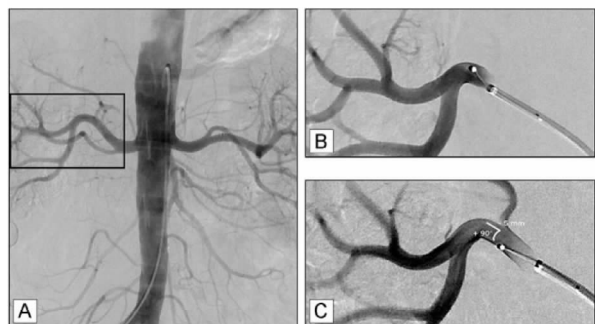


图 1 肾动脉造影及肾交感神经消融术

(摘自 *Maladies VASCULAIRES*, 2012, 41 (3) :349-357.)

2.3 研究结论

Krum 等^[6]的研究结果显示,肾交感神经消融术后收缩压和舒张压都较术前明显降低,但其中有 6 例患者术后收缩压下降 <10 mmHg,被定义为对手术无反应患者。对照组平均血压较前有所升高,但无统计学差异。随后一项关于肾交感神经消融术的大型多中心、前瞻性、随机对照研究也同样证实了手术的有效性^[7]。该研究总共入选了 106 例顽固性高血压患者,随机进行分组,术后随访 6 个月发现,多种血压测量方法(诊室血压、家庭自测血压及动态血压)均显示肾交感神经射频消融组患者血压下降幅度远高于对照组(诊室血压下降:32/12 mmHg 对 $-1/0$ mmHg),收缩压降至正常范围以下患者比例也显著高于对照组(39%对 6%, $P<0.0001$)。

2.4 手术的安全性

肾交感神经消融术的中、短期肾脏及血管并发症较少。较早的研究(Simplicity HTN-1 Study)^[8]总共纳入 153 例患者行肾交感神经消融术,其中有 1 例患者在射频消融前出现肾动脉夹层,另外 3 例患者在股动脉穿刺部位出现假性动脉瘤,通过治疗后,4 例患者均无远期并发症。有 2 例患者在随访期间死亡,1 例心肌梗死,1 例猝死。安全委员会分析认为,这 2 例患者的死亡与手术本身并无确切关

系。术后 14~30 d 内对其中 18 例患者进行肾动脉造影,结果显示未发现肾动脉损伤。Krum 等^[6]的研究亦显示,手术无严重并发症发生,并且两组患者肾功能指标变化相似,未出现其他不良事件。

3 肾交感神经消融术的新进展及存在的问题

3.1 肾交感神经消融术的新进展

肾交感神经消融术不仅能使顽固性高血压患者血压降低,并且能改善患者的左心室肥厚及心脏的舒张功能^[9]。该研究总共入选了 64 例高血压患者,入选条件与 Symplicity HTN-2 Trial 相同。手术组在血压下降的同时,研究发现术后患者左室质量指数也在持续的下降,第一个月从 $(112.4 \pm 33.9) \text{g/m}^2$ 下降至 $(103.6 \pm 30.5) \text{g/m}^2$,第六个月下降至 $(94.9 \pm 29.8) \text{g/m}^2$,而对照组则有轻度的增加。其中有 6 例患者术后 6 个月随访血压下降 <10 mmHg,但有 5 例患者仍然得到明显的左心质量指数的下降,提示肾交感神经消融术对左心室肥厚的逆转及心脏舒张功能的改善除了与血压的降低相关,可能还存在其他的作用机制尚未发现。

有可靠的证据显示,血压的波动性是独立于血压水平之外的高血压终末靶器官损害的危险因素之一^[9-12]。Zuern 等^[13]研究表明,肾交感神经消融术能使患者血压下降并且减小患者血压的波动性。Zhao 等^[14]用狗作为动物模型进行实验发现,实验组行肾交感神经消融术后在短时间内快速心房率的刺激下,房颤的发生率及时间比对照组明显下降。并通过监测血浆肾素、醛固酮等激素发现手术组较对照组偏低(差异无统计学意义),表明手术组房颤发生率较低可能与术后 RAAS 活性下降有关系。Mahfoud 等^[15]等入选 100 例顽固性高血压患者,其中 88 例为手术组,12 例为对照组。研究表明肾交感神经消融术使患者血压下降的同时,3 个月及 6 个月的随访显示肾脏动脉阻力指数(renal resistive index)从 0.69 ± 0.01 下降至 0.67 ± 0.01 及 0.67 ± 0.01 ,并且患者的尿微量白蛋白及蛋白尿减少。手术组及对照组平均胱抑素 C 肾小球滤过率及尿白蛋白量无明显改变。

3.2 存在的问题

肾交感神经消融术的出现为高血压的治疗带来了新的前景,但目前该技术仍有待改进。主要存在的问题包括:(1)肾交感传入神经消融后是否能够修复进而抵消消融效果仍不清楚,其降压作用能

否持久还需要更长时间的随访观察来证实^[1,16],而肾交感传出神经恢复可能性较小,因此,传出神经离断所获得的血压降低可能永久。(2)尽管大部分手术患者血压都能得到明显的下降,但仍有少部分患者手术后血压下降 <10 mmHg,原因仍未明确,是否因为肾交感神经未被完全阻断仍不清楚。因此如何对手术患者肾交感神经是否完全离断进行准确的评估仍需要进一步的研究。(3)肾交感神经消融仍然存在理论上术后纤维瘢痕组形成,可能会引起肾动脉狭窄或动脉瘤,目前随访时间尚有限,无法预测长期并发症。(4)根据目前的随访结果中短期安全性仍然有保证,但这些手术都是由非常有经验的专业人员进行操作。不能排除在手术普及时,可能会出现严重、罕见的不良事件。(5)在治疗难治性高血压的应用结果是令人满意,但实行该手术的患者仍然较少,且缺乏长时间的循证医学资料,因此其在非顽固性高血压患者的应用仍需谨慎。

参 考 文 献

- [1] DiBona GF, Esler M. Translational medicine: the antihypertensive effect of renal denervation[J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2010, 298(2):R245-R253.
- [2] Schlaich MP, Sobotka PA, Krum H, et al. Renal denervation as a therapeutic approach for hypertension: novel implications for an old concept [J]. *Hypertension*, 2009, 54(6): 1195-1201.
- [3] DiBona GF. Sympathetic nervous system and the kidney in hypertension [J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2002, 11(5):197-200.
- [4] Rippy MK, Zarins D, Barman NC, et al. Catheter-based renal sympathetic denervation: chronic preclinical evidence for renal artery safety [J]. *Clin Res Cardiol*, 2011, 100(12): 1095-1101.
- [5] Ahmed H, Neuzil P, Skoda J, et al. Renal sympathetic denervation using an irrigated radiofrequency ablation catheter for the management of drug-resistant hypertension [J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2012, 5(7):758-765.
- [6] 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.
- [7] Esler MD, Krum H, Sobotka PA, 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.
 - [8] Investigators SH. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: durability of blood pressure reduction out to 24 months [J]. *Hypertension*, 2011, 57(5):911-917.
 - [9] Brandt MC, Mahfoud F, Reda S, et al. Renal sympathetic denervation reduces left ventricular hypertrophy and improves cardiac function in patients with resistant hypertension [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 59(10):901-909.
 - [10] Frattola A, Parati G, Cuspidi C, et al. Prognostic value of 24-hour blood pressure variability [J]. *J Hypertens*, 1993, 11(10): 1133-1137.
 - [11] Hansen TW, Thijs L, Li Y, et al. Prognostic value of reading-to-reading blood pressure variability over 24 hours in 8938 subjects from 11 populations [J]. *Hypertension*, 2010, 55(4):1049-1057.
 - [12] Hsieh YT, Tu ST, Cho TJ, et al. Visit-to-visit variability in blood pressure strongly predicts all-cause mortality in patients with type 2 diabetes: a 5.5-year prospective analysis [J]. *Eur J Clin Invest*, 2012, 42(3):245-253.
 - [13] Zuern CS, Rizas KD, Eick C, et al. Effects of Renal Sympathetic Denervation on 24-hour Blood Pressure Variability [J]. *Front Physiol*, 2012, 3:134.
 - [14] Zhao Q, Yu S, Zou M, et al. Effect of renal sympathetic denervation on the inducibility of atrial fibrillation during rapid atrial pacing [J]. *J Interv Card Electrophysiol*, 2012, 35(2):119-25.
 - [15] Mahfoud F, Cremers B, Janker J, et al. Renal hemodynamics and renal function after catheter-based renal sympathetic denervation in patients with resistant hypertension [J]. *Hypertension*, 2012, 60(2):419-424.
 - [16] Martin EA, Victor RG, Victor RG. Premise, promise, and potential limitations of invasive devices to treat hypertension [J]. *Curr Cardiol Rep*, 2011, 13(1):86-92.

(收稿:2012-09-17 修回:2013-03-22)

(本文编辑:朱 映)