

肾去交感神经术治疗心力衰竭的研究进展*

宋立君¹ 卢成志² 王丽²

【摘要】 心力衰竭的发生、发展与交感神经系统活性增加有关。近年来出现的肾去交感神经术(RDN)可通过选择性阻断肾脏传入和传出神经活性达到降压的目的,成为治疗顽固性高血压的新手段。RDN除了拥有良好的降压效果外,还具有减慢心率、减轻左室肥厚、改善心功能、减少尿蛋白等作用。因此,RDN对于伴有心血管疾病的患者可能同样具有较好的治疗作用。现将对RDN在心力衰竭治疗中的作用及研究现状做一综述。

【关键词】 心力衰竭;肾去交感神经术;交感神经系统

doi:10.13201/j.issn.1001-1439.2015.05.004

【中图分类号】 R541.6 **【文献标志码】** A

Research progress of renal denervation in treatment of heart failure

SONG Lijun¹ LU Chengzhi² WANG Li²

(¹The First Center of Clinical College, Tianjin Medical University, Tianjin, 300192, China; ²Department of Cardiology of Tianjin First Center Hospital)

Corresponding author: LU Chengzhi, E-mail: lucz8@126.com

Summary Heart failure is associated with activation of the sympathetic nervous system. Renal denervation has been developed in order to decrease blood pressure in resistant hypertension by a reduction in renal afferent and efferent sympathetic nerve activity. In addition to reducing blood pressure, it is able to reduce heart rate and left ventricular hypertrophy, improve cardiac function, and ameliorate albuminuria. Therefore, renal denervation is a promising technique that may improve the outcome of patients with sympathetic hyperactivity and cardiovascular diseases. This article will review the renal denervation in treatment of heart failure.

Key words heart failure; renal denervation; sympathetic nervous system

心力衰竭(HF)是由于任何心脏结构或功能异常导致的左室充盈或射血能力受损的一组复杂临床综合征,主要表现为活动耐量受限和液体潴留^[1]。潜在的心肌功能失调和代偿性神经体液激活持续相互作用使HF不断进展。在这些激活的系统中,肾脏及全身交感神经系统(sympathetic nervous system, SNS)活性增加在HF的发生、发展过程中具有重要作用,同时也是高血压、代谢综合征、慢性肾病等疾病形成的重要因素。上世纪中期,外科去交感神经治疗开始应用于顽固性高血压患者。内脏神经切除术后,顽固性高血压患者血压明显下降,同时中远期生存率有所增加。但该方法具有严重的不良反应,因有效降压药物不断问世而逐渐被废止。近年来,应用高频消融、超声技术、药物消融等方法进行的肾去交感神经术逐渐发展、成熟, Symplicity HTN-1^[2]和 Symplicity HTN-2^[3]等临床研究证实其在充分药物治疗基础上可以使血压进一步下降,而该降压效果可以持续超过36个月,并且具有较好的安全性^[4-5]。越来越多的证据显示RDN对HF等SNS过度激活引起的其他相

关临床疾病同样具有很好的作用,可能成为HF治疗的新手段。

1 交感神经与HF

SNS具有广泛的心血管效应,可以使心率加快、心肌收缩力增加、静脉储血能力降低、外周血管收缩。在HF早期,心输出量下降反射性地引起交感神经张力增高,导致循环中去甲肾上腺素(nor-epinephrine, NE)水平明显升高,心脏排血量增加。这种短期的心肌收缩力增加、心率增快,可以代偿性增加心输出量,维持动脉压力。同时,内脏血管收缩使血流重新分布,以保证重要脏器灌注。

随着HF的发展,长期交感神经过度激活使心肌肥大和间质纤维化,导致心脏结构发生改变,同时还可以对兴奋收缩偶联产生影响,增加细胞凋亡,而这些结构性改变又会使患者更容易出现心功能下降和恶性心律失常。肾上腺髓质和交感神经末端释放大量肾上腺素和NE进入血液,导致循环中儿茶酚胺水平明显升高。儿茶酚胺通过正性变时、正性变力作用使心率增快、心肌氧耗量增加,并使心脏舒张期缩短,导致心室充盈量减少,心输出量下降。此外,高浓度的儿茶酚胺还可以直接造成心肌损伤。

慢性HF时,交感神经活性增加使肾血管收缩,导致肾灌注压降低,入球小动脉的牵张刺激减弱,激活肾素分泌。同时,NE可直接激活 β_1 受体

* 基金项目:天津市应用基础与前沿技术研究计划(No: 14JCYBJC26100);天津市卫生局科技基金(No: 2014KY11)

¹天津医科大学一中心临床学院(天津,300192)

²天津市第一中心医院心内科

通信作者:卢成志, E-mail: lucz8@126.com

增加球旁细胞肾素的释放。血浆肾素增加激活肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (renin angiotensin aldosterone system, RAAS), 使血管紧张素 II (angiotensin, Ang II) 生成增加。Ang II 作为 HF 时心室重构的主要效应因素, 可以使外周血管收缩导致血压升高、肾血流减少和钠水潴留。此外, Ang II 对近端肾小管的交感神经末端还具有易化作用, 可以使 NE 释放增多。缺血、氧化应激等一系列病理变化, 可以通过肾传入神经反馈给中枢神经系统 (central nervous system, CNS), CNS 再通过交感传出神经作用于肾脏使肾血流进一步下降、钠重吸收增加, 加重肾脏损害, 二者持续相互作用, 形成恶性循环^[6]。在肝脏中, 交感神经激活可以加速糖原生和肝糖原分解过程。同时, 交感神经通过激活 α 受体使胰岛素敏感脏器血流减少, 从而使其对葡萄糖的摄取利用降低, 导致患者更容易发生糖耐量异常或 2 型糖尿病^[7]。这些神经内分泌系统改变往往在 HF 患者中同时发生并相互影响, 使 HF 不断恶化。

2 肾去交感神经术与 HF

2.1 肾去交感神经术与 HF 的基础研究

HF 时主要表现为循环血量增加、钠水潴留。早期一些对心肌梗死大鼠模型进行 RDN 的研究显示, RDN 术后钠水潴留得到改善、尿钠排泄增加。而 Hu 等^[8] 研究发现, RDN 这种水盐代谢的改善作用可能优于单独应用 β 受体阻滞剂、血管紧张素转化酶抑制剂 (ACEI) 或 Ang II 受体阻滞剂 (ARB) 类药物。RDN 这种优于药物治疗的作用可能是由于其同时抑制 α 、 β 受体和 RAAS 作用以及选择性阻断中枢的反馈调节所致。

RAAS 在 HF 发生、发展中同样具有重要作用。Clayton 等^[9] 通过快速起搏建立兔 HF 模型后发现, 肾脏血管紧张素 1 型受体 (angiotensin type 1 receptor, AT1R) 表达增加约 67%, 血管紧张素 2 型受体 (angiotensin type 2 receptor, AT2R) 下降约 87%, 并且伴有肾血流减少、肾血管阻力增加。而进行 RDN 的 HF 模型, 肾脏 AT1R 和 AT2R 表达的变化明显减小, 同时肾血流增加、肾血管阻力降低。因此, RDN 可能通过调节肾皮质血管紧张素受体的表达对肾血流进行调节。此外, Eriguchi 等^[10] 也证实 RDN 可以明显抑制心肾综合征大鼠肾脏 RAAS 水平并降低肾损伤程度。一项比较 RDN 与药物 (美托洛尔、培哚普利、厄贝沙坦) 对心肌梗死后 HF 大鼠治疗效果的研究显示, MI 后 8 周 RDN 组循环中 RAAS 和 NE 水平低于药物治疗组并接近正常对照组^[8]。另外一项比较 RDN 和培哚普利对左室肥厚大鼠治疗效果的研究显示, RDN 早期降压及抑制心肌纤维化作用优于 ACEI (培哚普

利)^[11]。

2.2 肾去交感神经术与 HF 的临床研究

2.2.1 肾去交感神经术对交感神经系统的影响

长期交感神经过度激活会使 HF 恶化, 其主要表现为血浆 NE 水平增加、左室射血分数 (LVEF) 下降和较高的病死率。Krum 等^[4] 研究显示, 10 例顽固性高血压患者 RDN 术后肾 NE 溢出平均降低 47% (95% CI: 28% ~ 65%)。Hering 等^[12] 研究显示, RDN 术后 3 个月, 患者单血管收缩神经纤维放电速度 [(43 ± 5) : (27 ± 3) 峰电位/100 次心跳, $P < 0.01$]、放电发生率 [(30 ± 2) : (22 ± 2)%/心跳, $P < 0.02$]、1 个心动周期内单神经元多次放电率 [(8 ± 1) : (4 ± 1)%/心跳, $P < 0.05$] 均较基线水平大幅下降, 没有出现手术相关并发症, 肾小球滤过率较术前也没有显著变化。

2.2.2 肾去交感神经术对心率的影响

HF 时, 交感神经活性增加可以使心率加快, 而心率增加可以使患者心血管疾病风险增加, 对预后产生不良影响^[13-14]。 β 受体阻滞剂对于 HF 治疗的获益已经被多项大规模临床研究证实, 并被多个指南推荐为 HF 治疗的首选药物之一^[1, 15-16]。减慢心率使心肌耗氧量降低是其重要作用之一。Ukena 等^[17] 证实 RDN 术后也会表现出与 β 受体阻滞剂类似的减慢心率和增加心率变异性的作用, 而对于基础心率较慢的患者, RDN 可能会使心率轻微增加。这种差异的原因可能是窦房结部位复杂的交感迷走神经相互作用的结果。RDN 与 β 受体阻滞剂不同之处在于其并不直接影响心脏自主神经系统, 可能主要是通过选择性阻断肾交感传入神经对中枢的作用而间接发挥作用的。此外, 该研究还发现 RDN 这种对心率的影响不依赖于收缩压降低效应。

2.2.3 肾去交感神经术对 HF 患者血压的影响

严重 HF 患者通常血压较低, 这就使 β 受体阻滞剂、ACEI、ARB 等许多可以改善预后的药物使用受限, 因为这些药物通常会进一步使血压下降。Davies 等^[18] 对 7 例平均血压为 112/65 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa) 的严重 HF 患者行 RDN 术, 术后 6 个月随访显示, 患者血压仍比较稳定 [Δ 收缩压: (-7.1 ± 6.9) mmHg, $P = 0.35$; Δ 舒张压: (-0.6 ± 4.0) mmHg, $P = 0.88$], 而 HF 症状较前明显改善, 6 min 步行距离也明显增加。同时, 患者没有发生低血压、晕厥或明显肾功能损害 [Δ 肌酐: (-5.7 ± 8.4) μ mol/L, $P = 0.52$; Δ 尿素氮: (-1.0 ± 1.0) mmol/L, $P = 0.33$]。RDN 对 HF 患者的这种治疗作用可能是由于交感神经活性降低后血流重新分布和钠水潴留得到改善使充血程度减轻所致^[19]。

2.2.4 肾去交感神经术对左室肥厚和心功能的影响

长期高血压可以导致心肌纤维增粗、间质纤维

化,随着病程进展逐渐出现左室舒张和收缩功能异常。Brandt 等^[20]的研究显示,RDN 术后 1 个月、6 个月,顽固性高血压患者血压较基线水平显著降低,左室质量指数(LVMI)由 $(53.9 \pm 15.6) \text{g/m}^{2.7}$ 、 $(112.4 \pm 33.9) \text{g/m}^2$ 分别降至 $(47.0 \pm 14.2) \text{g/m}^{2.7}$ [$(103.6 \pm 30.5) \text{g/m}^2$]、 $(44.7 \pm 14.9) \text{g/m}^{2.7}$ [$(94.9 \pm 29.8) \text{g/m}^2$] ($P < 0.001$),二尖瓣外环 E/E'由 (9.9 ± 4.0) 分别降至 (7.9 ± 2.2) 、 (7.4 ± 2.7) ($P < 0.001$),而术后 6 个月患者 LVEF 由 $(63.1 \pm 8.1)\%$ 增加至 $(70.1 \pm 11.5)\%$ ($P < 0.001$)。该研究显示,RDN 可以在短期内改善患者左心收缩和舒张功能,尤其对于保留射血分数的 HF 患者可能具有潜在的治疗价值。Mahfoud 等^[21]临床研究也有类似的发现,55 例顽固性高血压患者行 RDN 术后 6 个月,除收缩压和舒张压均较基线明显降低外,心脏磁共振显示 LVMI 下降 7.1% [$(46.3 \pm 13.6) \text{g/m}^{1.7} : (43.0 \pm 12.6) \text{g/m}^{1.7}$, $P < 0.001$],同时左室舒张功能也明显改善。而对于左室收缩功能异常的患者(LVEF $<50\%$),LVEF 较基线增加达 7.3% [$(43.2 \pm 5.5)\% : (50.5 \pm 7.0\%)$, $P < 0.001$]。Schirmer 等^[22]发现 RDN 这种改善左室肥厚和心功能的作用并不依赖血压和心率降低作用,可能与 RDN 选择性阻断肾脏传入神经抑制中枢交感神经系统,而降低肾脏和全身交感神经活性而对心肌结构产生影响有关。

3 RDN 对 HF 合并症的影响

慢性 HF 患者经常会出现许多非心源性并发症,这些并发症往往也会对预后产生影响。严重 HF 患者往往会合并肾功能异常。许多研究显示,RDN 可以减少患者蛋白尿,并改善肾阻力指数,调节肾血流,而对肾功能没有明显影响^[23-24]。Hering 等^[25]研究显示,RDN 在中重度肾功能不全患者中应用可能也是安全的。此外,心律失常在 HF 患者中发生率同样很高,也是导致猝死的重要原因之一。在反复发作室性心动过速的患者中,RDN 可以改善这种威胁生命的并发症,使发作次数明显减少^[26-27]。许多症状性 HF 患者都有不同程度的糖代谢异常,而 RDN 在降压的同时还可以降低患者空腹血糖,胰岛素和 C 肽水平^[28]。

4 总结

SNS 活性增加对 HF 的发生发展具有重要影响,并可以导致一系列相关并发症而对患者预后产生影响。大量基础和临床研究显示,肾脏传入和传出神经活性在高血压和 CHF 发生、发展中具有重要作用。RDN 通过选择性阻断肾脏传入和传出神经而对顽固性高血压和 HF 具有一定的治疗价值,同时还可以减少尿蛋白、改善糖代谢、降低恶性心律失常发生率。但是,对于适宜入选的 HF 患者血压阈值仍不明确。此外,目前仍缺乏 RDN 对 HF

治疗安全性及远期预后的大规模临床证据,许多相关临床研究还在进行中。Symplicity HF 研究(NCT 01392196)主要观察手术安全性以及对心功能和肾小球率过滤的影响;PRESERVE 研究(NCT 01954160)和 REACH 研究(NCT 01639378)分别观察 HF 患者尿钠排泄和症状改善情况。而 DI-ASTOLE 研究(NCT 01583881)和 RDT-PEP 研究(NCT 01840059)则分别观察保留射血分数 HF 患者超声和症状、运动耐力以及 BNP 的变化。这些研究将为我们提供更多 RDN 对心肾功能影响和对 HF 预后的重要信息,为 RDN 扩展适应证提供更多临床依据。

参考文献

- [1] 中华医学会心血管病学分会,中华心血管病杂志编辑委员会. 中国心力衰竭诊断和治疗指南[J]. 2014, 2014, 42(2):98-122.
- [2] 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*, 2009,373:1275-1281.
- [3] ESLER M D, KRUM H, SOBOTKA P A, et al. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2010,376:1903-1909.
- [4] KRUM H, SCHLAICH M P, BOHM M, et al. Percutaneous renal denervation in patients with treatment-resistant hypertension: final 3-year report of the Symplicity HTN-1 study [J]. *Lancet*, 2014,383:622-629.
- [5] ESLER M D, BOHM M, SIEVERT H, et al. Catheter-based renal denervation for treatment of patients with treatment-resistant hypertension: 36 month results from the SYMPPLICITY HTN-2 randomized clinical trial [J]. *Eur Heart J*, 2014,35:1752-1759.
- [6] SOBOTKA P A, MAHFOUD F, SCHLAICH M P, et al. Sympatho-renal axis in chronic disease [J]. *Clin Res Cardiol*, 2011,100:1049-1057.
- [7] MANCIA G, BOUSQUET P, ELGHOZI J L, et al. The sympathetic nervous system and the metabolic syndrome [J]. *J Hypertens*, 2007,25:909-920.
- [8] HU J, LI Y, CHENG W, et al. A comparison of the efficacy of surgical renal denervation and pharmacologic therapies in post-myocardial infarction heart failure [J]. *PLoS One*, 2014,9:e96996.
- [9] CLAYTON S C, HAACK K K, ZUCKER I H. Renal denervation modulates angiotensin receptor expression in the renal cortex of rabbits with chronic heart failure [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2011, 300:F31-39.
- [10] ERIGUCHI M, TSURUYA K, HARUYAMA N, et

- al. Renal denervation has blood pressure-independent protective effects on kidney and heart in a rat model of chronic kidney disease [J]. *Kidney Int*, 2015,87:116–127.
- [11] DING X, XU X, YAN Y, et al. Effects of renal sympathetic denervation and angiotensin-converting enzyme inhibitor on left ventricular hypertrophy: Comparison in spontaneously hypertensive rats [J]. *Herz*. doi: 2014,10.1007/s00059-014-4110-5.
- [12] HERING D, LAMBERT E A, MARUSIC P, et al. Substantial reduction in single sympathetic nerve firing after renal denervation in patients with resistant hypertension [J]. *Hypertension*, 2013,61:457–464.
- [13] FOX K, FORD I, STEG P G, et al. Heart rate as a prognostic risk factor in patients with coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a subgroup analysis of a randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2008,372:817–821.
- [14] REIL J C, CUSTODIS F, SWEDBERG K, et al. Heart rate reduction in cardiovascular disease and therapy [J]. *Clin Res Cardiol*, 2011,100:11–19.
- [15] MCMURRAY J J, ADAMOPOULOS S, ANKER S D, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC [J]. *Eur Heart J*, 2012,33:1787–1847.
- [16] YANCY C W, JESSUP M, BOZKURT B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013,62:e147–239.
- [17] UKENA C, MAHFOUD F, SPIES A, et al. Effects of renal sympathetic denervation on heart rate and atrioventricular conduction in patients with resistant hypertension [J]. *Int J Cardiol*, 2012,167:2846–2851.
- [18] DAVIES J E, MANISTY C H, PETRACO R, et al. First-in-man safety evaluation of renal denervation for chronic systolic heart failure: primary outcome from REACH-Pilot study [J]. *Int J Cardiol*, 2013,162:189–192.
- [19] FALLICK C, SOBOTKA P A, DUNLAP M E. Sympathetically mediated changes in capacitance: re-distribution of the venous reservoir as a cause of de-compensation [J]. *Circ Heart Fail*, 2011,4:669–675.
- [20] BRANDT M C, 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*, 2012,59:901–909.
- [21] MAHFOUD F, URBAN D, TELLER D, et al. Effect of renal denervation on left ventricular mass and function in patients with resistant hypertension: data from a multi-centre cardiovascular magnetic resonance imaging trial [J]. *Eur Heart J*, 2014,35:2224–2231.
- [22] SCHIRMER S H, SAYED M M, REIL J C, et al. Improvements in left ventricular hypertrophy and diastolic function following renal denervation: effects beyond blood pressure and heart rate reduction [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014,63:1916–1923.
- [23] OTT C, MAHFOUD F, SCHMID A, et al. Improvement of albuminuria after renal denervation [J]. *Int J Cardiol*, 2014,173:311–315.
- [24] 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*, 2012,60:419–424.
- [25] HERING D, MAHFOUD F, WALTON A S, et al. Renal denervation in moderate to severe CKD [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2012,23:1250–1257.
- [26] UKENA C, BAUER A, MAHFOUD F, et al. Renal sympathetic denervation for treatment of electrical storm: first-in-man experience [J]. *Clin Res Cardiol*, 2012,101:63–67.
- [27] REMO B F, PREMINGER M, BRADFIELD J, et al. Safety and efficacy of renal denervation as a novel treatment for ventricular tachycardia storm in patients with cardiomyopathy [J]. *Heart Rhythm*, 2014,11:541–546.
- [28] MAHFOUD F, SCHLAICH M, KINDERMANN I, et al. Effect of renal sympathetic denervation on glucose metabolism in patients with resistant hypertension: a pilot study [J]. *Circulation*, 2011,123:1940–1946.

(收稿日期:2015-01-10)