

## 专题评论

## 心力衰竭是去肾交感神经术的适应证吗？

王捷

**摘要** 去肾交感神经术是指以各种方式阻断肾交感神经，调节全身交感张力进而影响心血管、肾脏及其他器官系统的生理功能和病理状况，达到治疗疾病的方法。本文综述了此技术从最初的思想起源到基本手术方法的建立、再到其进入临床验证的适应证选择。着重综述了此疗法用于心力衰竭的可能病理生理学基础和机制、实验室和临床证据、临床研究现状、问题和挑战。

**关键词** 去肾交感神经术；顽固性高血压；心力衰竭

经导管去肾交感神经术治疗顽固性高血压在过去的数年内经历了过山车般的起伏<sup>[1-3]</sup>，美敦力和波科公司修正了受试目标人群后，最近重新启动了临床研究。在中国心血管界这项技术也经历了类似的历程。在这一领域中所做的大量基础和临床研究，涉及了高血压、心力衰竭（心衰）、心律失常、糖代谢异常、睡眠呼吸暂停综合征、肾功能不全等疾病。本文介绍这一疗法用于心衰的思路起源和演变，可能的作用机制、临床研究现状、挑战和发展趋势。

## 1 去肾交感神经术治疗心衰设想的演进

本疗法的原创发明人 Levin 和 Gelfand 在其去肾交感神经治疗心血管疾病的最初专利申请中，将心衰明确列为这一疗法首选适应证<sup>[4]</sup>。基于一位患者肾门注射利多卡因而产生强烈利尿利钠的临床病例和早年已有文献报道阻断肾神经可改善尿钠的排泄和血压，他们推测阻断肾神经可用于治疗与高交感张力有关的心血管疾病。这一设想在经皮微球栓塞清醒犬冠状循环所导致的急性和慢性心衰犬上进行的研究得到进一步证实<sup>[5]</sup>：心衰时左右肾尿量显著下降，在急性心衰时尿量甚至接近为零；将利多卡因注射到肾动脉周围后左右肾的尿量显著恢复，心功能也有改善。在随后招募到的 5 例心衰志愿患者身上重复了这一手术，结果观察到类似的现象。基于这些结果，Ardian 公司研制出经皮肾神经消融导管，将顽固性高血压选为本疗法的第一个临床适应证，这是因为若以心衰作为临床适应证，以死亡率为主要临床终点的验证过程会相对漫长，且通过伦理审批不易，而顽固性高血压的病理生理学基础之一是高交感张力，比心衰有着更广大的患者群，选择顽固性高血压为适应证在伦理上和法规上都易于解释。基于这些考量，进行了随后的 Symplicity I、II 和 III 等临床试验<sup>[1-3]</sup>。

## 2 去肾交感神经术治疗心衰的可能生理学基础

在病理状况下，肾交感神经作为交感神经的效应器和感应器是心肾之间相互作用的主要通路之一。肾交感神经张力的增高和全身交感张力的增高互为因果，构成了心衰等疾病时的不良性正反馈。去除肾交感神经则能阻断这一病理过程。

**2.1 对肾血液循环的影响：**在机体平静状态下，肾传出交感神经活性很低，对肾血管系统阻力和肾血流量基本无影响，这时去除肾交感神经不能改变肾血液循环。病理性的应激会反射性的引起肾传出交感神经兴奋，去甲肾上腺素释放增加，入球和出球小动脉收缩，肾小球滤过减少，刺激肾素和血管紧张素 II 分泌，产生肾血管收缩作用，导致肾血流量降低。这些作用是由位于肾血管系统的  $\alpha_1$  肾上腺素受体介导的<sup>[6,7]</sup>。

**2.2 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，增加肾近球小管对钠、水的重吸收，减少水钠排泄；去除肾交感神经后，肾近球小管对钠、氯、重碳酸盐、磷酸盐和水的重吸收降低，产生利尿、利钠作用。这种作用是通过神经递质去甲肾上腺素对神经节后  $\alpha_1$  肾上腺素受体调节近曲小管

细胞上  $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATP}$  酶活性以及  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  离子通道的交换水平而产生的<sup>[7]</sup>。

**2.3 对肾素、前列腺素、神经肽 Y 分泌的影响:** 肾交感神经释放的去甲肾上腺素通过神经节后  $\beta_2$  受体, 是调节肾素分泌最主要的机制。人体通过肾交感神经、动脉压力感受器和肾小管致密斑受体机制来调节肾素的分泌。肾交感神经兴奋同时促进前列腺素的生成和释放, 拮抗 NE 对肾血管的收缩作用。高强度刺激肾交感神经, 可引起深静脉血内神经肽 Y 水平明显升高, 但其生理意义还不完全清楚<sup>[7]</sup>。

**2.4 肾—肾反射作用:** 肾—肾反射, 即干涉一侧肾脏传入神经纤维, 可反射性的改变对侧和同侧肾交感神经的传出活动, 从而改变肾脏功能。肾感觉感受器是肾—肾反射的基础, 包括肾盂机械感受器和化学感受器, 它们和肾传入 / 传出神经通路一起, 形成自身调节系统或反馈系统, 以平衡两个肾脏之间的排泄功能<sup>[8]</sup>。

**2.5 对心血管系统的影响:** 肾交感神经兴奋可通过上述机制调节心血管系统灌注和容量从而使平均循环灌注压升高。由平均循环灌注压、心脏前负荷、心输出量、动脉压力、肾电解质和水钠排泄构成了一个反馈环, 肾交感神经通过这个反馈环的各个环节参与了动脉血压的调节<sup>[6, 7]</sup>。这一机制在生理情况下, 如应激和运动有助于人体的正常应激反应, 而在病理状况下则会使肾、心血管系统之间的反馈失调, 功能异常。

**2.6 对全身交感张力的影响:** 肾交感神经系统通过传出和传入通路调节全身交感神经的张力。肾脏传入交感神经信号对于调节全身交感神经张力起了重要作用。刺激肾脏交感神经时, 全身交感神经张力则会明显增强, 而切断脊髓背根的传入交感神经纤维后, 全身交感神经张力降低<sup>[9]</sup>。

### 3 去肾交感神经术纠正心衰的实验室证据

心肾综合征是在心衰状况下, 心肾功能相互作用、互为因果而产生的一系列临床症状<sup>[10]</sup>。干涉这两个脏器使之恢复正常功能, 会对心衰起到治疗作用。去肾交感神经术治疗心衰的重要机理之一就是通过通过对肾功能特别是水钠代谢的调节而奏效的。在心衰犬和大鼠阻断肾神经改善了水钠的代谢<sup>[5, 11-13]</sup>。再如, 在心衰兔模型上获得的结果提示, 肾交感神经的活动程度与肾血流呈负相关, 去除肾神经后能够保持肾血流量和降低肾血管床的阻力, 这一作用是通过血管紧张素 I 型和 II 型受体而产生的<sup>[14]</sup>。

多个实验室在不同的动物心衰模型上都观察到去肾神经对心功能的有益作用, 这些作用可能涉及到多种机制。数据多来自于使用大鼠的研究, 心衰造模手段有冠状动脉结扎<sup>[13]</sup>、药物诱导如顺铂<sup>[15]</sup>和主动脉缩窄<sup>[16]</sup>等。这些研究显示去除肾神经可改善左心室功能和血液动力学包括提高左心室射血分数和收缩力、减轻心肌纤维化、缩小左心室收缩末期和舒张末期直径, 降低左心室肥厚等, 这些变化可能涉及了钙离子调节的通路如  $\text{Ca}^{2+}-\text{ATPase}$  (SERCA2); 并伴有神经内分泌代谢的改善, 如血液和肾组织中去甲肾上腺素、血液中的肾素、血管紧张素、醛固酮、脑钠肽和内皮素的水平都有所降低<sup>[13, 15, 16]</sup>。应用心肌梗死心衰大鼠模型, DiBona 等在数个研究中设置了不同的病理生理状况如低钠饮食<sup>[17]</sup>、动物处于清醒状况<sup>[18]</sup>、去除肾神经<sup>[17]</sup>或主动脉窦神经或迷走神经<sup>[19]</sup>, 证明了在心衰时压力感受器反射的损害导致肾交感神经张力增高, 重调交感神经的平衡会使得压力感受器反射功能得以恢复或部分恢复进而改善心、肾功能。重调交感神经平衡的一个重要手段就是去除肾交感神经。这一结果揭示了压力感受器反射不仅仅在调节血压即时变化时有作用, 而且在血压慢性变化和病理情况如心衰时具有重要长期调节作用, 成为调节交感和副交感张力之间平衡的一个关键性机制, 肾神经正是这一关键机制的感应器和效应器。去除肾神经对心衰的改善在其他动物种属也有报道。Zucker 实验室报道了去除肾神经可通过对自主神经系统的再平衡来改善清醒心衰兔的心功能<sup>[20]</sup>, 涉及的机制可能是以血管紧张素 II 受体为介导恢复了在心衰状况下降低的肾血流量<sup>[21]</sup>。使用犬快速心脏起搏心衰模型研究的结果表明去除肾神经可防止左心室扩张、心肌不同步收缩、改善心脏收缩功能和电生理异常、降低循环血液中的脑钠肽、血管紧张素、醛固酮、内皮素 1、还可能涉及到转化生长因子 (TGF)- $\beta$  通路<sup>[22]</sup>。Booth 等<sup>[23]</sup>在心衰羊研究压力感受器功能时发现, 去除肾神经的短期效应之一是使得以舒张压 / 心脏交感神经放电关系绘制的压力感受器反射工作曲线左移, 即在相同收缩压的情况下去除了肾神经羊的心脏交感神经活动处于较低的水平。

这些实验室证据表明, 在心衰、高交感张力的状况下, 去肾神经的良性作用可在脏器、神经体液调节、细胞、分子通路等水平上彰显, 其中与压力感受器反射相关的机理可能是至为重要的因素, 这与肾交感神经是交感系统的感受器和效应器的生理机制相吻合。

### 4 去肾交感神经术用于治疗心衰的临床证据和研究现状

临床研究的初步结果表明, 去肾交感神经术对不同类型的心衰都有改善作用, 特别是在心衰与高血压

合并发病的患者似乎更为有效。目前有数个临床随机研究已报道了去肾交感神经对心衰患者的治疗效果。这些临床试验的受试人群可分为三类:收缩性心衰、高血压合并心功能不全和射血分数正常心衰的患者。

在研究去肾交感神经对收缩性心衰作用的一类试验中,目标人群相类似的有 REACH, Symplicity HF 和 Olomouc 等研究。Davies 等<sup>[24]</sup>在其预试验中,在 7 例心功能为 III~IV、左心室射血分数在 28%~58%、血压正常的患者实施了去肾交感神经术,6 个月后观察到这些患者 6 分钟步行试验有显著性改善,4 例患者服用的利尿剂减量。基于这一预试验的数据,该研究团队开展了名为 REACH (NCT01639378) 的试验,在去肾交感神经与假手术之间进行比较,计划入选 100 例患者,入选标准:心功能 II~IV 级、左心室射血分数 <40%,肾小球滤过率 <35ml/min 及稳定的药物心衰治疗,主要临床终点是 12 个月时心衰的临床症状改善,及通气功能对运动试验和化学感受器刺激的反应,研究的数据尚未全文发表。Symplicity HF (NCT01392196) 研究的目标人群是稳定服用治疗心衰药物的患者 ( $n=40$ ),心功能 II~III 级、左心室射血分数 <40%、估算肾小球滤过率 (eGFR) 30~75ml/min/1.73 m<sup>2</sup>,这一研究旨在评价去肾交感神经用于心衰患者时的安全性,主要临床终点是 6 和 12 个月时的心血管意外事件,及超声评价的左心功能和以肾小球滤过率为指标的肾功能。Olomouc (NCT01870310,  $n=50$ ) 研究比较了去肾交感神经与优化药物治疗对心功能 II~IV 患者的作用,研究者初步观察到其主要临床终点 N 末端 B 型利钠肽原 (NT-pro BNP) 的水平在去肾交感神经组显著下降,并降低了入院率、改善了心功能和多项心动超声参数。国内正在进行的研究有 RSD4CHF (NCT01799906,  $n=200$ ),主要临床终点是手术 24 个月后全因死亡率和心血管意外事件。

研究者观察到去肾交感神经在高血压合并心功能不全患者能够逆转其左心室肥厚,改善其心脏收缩功能。在这一类的研究中,Brandt 等<sup>[25]</sup>对 46 例药物耐受性高血压患者进行了去肾交感神经术。在术后 1 和 6 个月时,他们发现患者的收缩压和舒张压明显减低时,左心室肥厚指数、室间隔厚度、左心室舒张末期容积、等容舒张期容积以及左心室充盈压也明显降低,左心室射血分数则明显升高。而在未接受去肾交感神经术但使用了优化药物治疗的 18 例对照组患者中则未观察到相应参数的明显变化。Manfound 等<sup>[26]</sup>用核磁共振方法观察这一类患者,在去肾交感神经 6 个月后患者的左心室肥厚和舒张功能都有显著改善。

基于这些去肾交感神经术可明显改善患者心脏舒张功能的研究,目前正在进行的专门针对左心室射血分数正常心衰患者的 RCT 临床试验有 DIASTOLE (NCT01583681) 和 RDT-PEF (NCT01840059)。DIASTOLE 的临床方案已经发表<sup>[27]</sup>,试验将随机入选 60 例心脏舒张功能异常的患者,在优化药物治疗加手术与优化药物治疗患者之间进行比较,主要临床终点是 12 个月时以心动超声构建左心室压力—容量曲线所测量的舒张期功能参数,辅以核磁共振检查的心脏舒张期功能和可能的不良反应。RDT-PEF 计划入选 40 例心功能在 II~III 级,左心室射血分数 >50% 的患者,主要终点包括有临床症状、运动功能、心衰生物标记物、左心室充盈压、左心室重构和左心房体积的改善。

## 5 去肾交感神经术用于治疗心衰所面临的问题和挑战

综上所述,去肾交感神经术对心衰有一定疗效,但详细机制仍不甚明了。去肾交感神经术对高血压和心衰治疗作用的机制可能有所不同。例如这一疗法对心功能的改善不依赖于对血压的改善,在去肾交感神经术治疗后血压没有变化的患者仍能观察到心功能的改善<sup>[24]</sup>。这可能是去肾交感神经术治疗高血压和心衰所需要达到的阈值不同。这里有两种可能:一是不需要达到 Esler 所认为的对血压有所影响至少要去除 50% 的肾交感神经就可以对心功能有作用<sup>[28]</sup>,对交感张力调节所需的水平不同;二是去肾交感神经对心功能的调节可能通过对血压调节不同的通路,可由去肾交感神经对心率与血压的调节相脱节推导出这一假设。行去肾交感神经术后,心率降低 3~4 次/min,但血压则不一定降低<sup>[29]</sup>。心率的降低对于心功能的改善已有大量临床研究所证明,即对心脏的机械力学有直接的获益,又有因整体交感张力降低而对神经体液调节的间接获益。去肾交感神经术对心功能的改善,特别是对左心室射血分数正常心衰的改善作用,可能的机制之一是通过改变交感系统中  $\alpha$  受体张力甚至神经肽 Y 的水平,来调节肾血流量、肾小管对水钠的分泌与吸收和整体的血管张力<sup>[6]</sup>。而整体血管张力和血容量确实是左心室射血分数正常心衰的重要病理机制之一<sup>[30]</sup>。

去除肾交感神经术治疗以高交感神经张力为病理生理基础的疾病具有相当坚实的理论依据,但是,目前只有初步的临床结果展示了去肾交感神经术对心衰的有效性,还未有长期相关临床试验数据。是否可不

用死亡率而用其他替代终点验证这一疗法对心衰的疗效有待商榷, 因为以往有大规模的药物治疗显示, 用中枢交感抑制剂治疗心衰患者不仅无益, 反而会增加患者的死亡率, 从而提前终止了试验<sup>[31]</sup>。因此, 去除肾交感神经是否能够改变心衰的疾病进程尚未可知, 心衰是否是这一疗法的适应证, 仍有待大规模、长期、以死亡率为终点的 RCT 研究来验证。

#### 参考文献

- [1] 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.
- [2] 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.
- [3] Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW, et al. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *N Engl J Med*, 2014, 370: 1393-1402.
- [4] Levin H, Gelfand M. Renal nerve stimulation method and apparatus for treatment of patients. US7162303B2.
- [5] 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.
- [6] Sobotka PA, Krum H, Böhm M, et al. The role of renal denervation in the treatment of heart failure. *Cur Cardiol Rep*, 2012, 14: 285-292.
- [7] DiBona GF, Kopp UC. Neural control of renal function. *Physiol Rev*, 1997, 77: 75-197.
- [8] Kopp UC. Renorenal reflexes: interaction between efferent and afferent renal nerve activity. *Can J Physiol Phar*, 1992, 70: 750-758.
- [9] Ye S, Zhong H, Yanamadala V, et al. Renal injury caused by intrarenal injection of phenol increases afferent and efferent renal sympathetic nerve activity. *Am J Hyper*, 2002, 15: 717-724.
- [10] Kopp UC. Role of renal sensory nerves in physiological and pathophysiological conditions. *Am J Physiol*, 2015, 308: R79-95.
- [11] DiBona GF, Herman PJ, Sawin LL. Neural control of renal function in edema-forming states. *Am J Physiol*, 1988, 254: R1017-1024.
- [12] Villarreal D, Freeman RH, Johnson RA, et al. Effects of renal denervation on postprandial sodium excretion in experimental heart failure. *Am J Physiol*, 1994, 266: R1599-1604.
- [13] Nozawa T, Igawa A, Fujii N, et al. Effects of long-term renal sympathetic denervation on heart failure after myocardial infarction in rats. *Heart Vessel*, 2002, 16: 51-56.
- [14] Clayton SC, Haack KK, Zucker IH, et al. Renal denervation modulates angiotensin receptor expression in the renal cortex of rabbit with chronic heart failure. *Am J Physiol*, 2011, 300: F31-39.
- [15] Khan SA, Sattar MA, Rathore HA, et al. Renal denervation restores the baroreflex control of renal sympathetic nerve activity and heart rate in Wistar-Kyoto rats with cisplatin-induced renal failure. *Acta Physiologica*, 2014, 120: 690-700.
- [16] Li ZZ, Jiang H, Chen D, et al. Renal sympathetic denervation improves cardiac dysfunction in rats with chronic pressure overload. *Physiological Res*, 2015, Pre-press.
- [17] DiBona GF, Sawin LL. Role of renal nerves in sodium retention of cirrhosis and congestive heart failure. *Am J Physiol*, 1991, 29: R290-305.
- [18] DiBona GF, Jones SY, Sawin LL. Chaotic behavior of renal sympathetic nerve activity: effect of baroreceptor denervation and cardiac failure. *Am J Physiol*, 2000, 279: F491-501.
- [19] DiBona GF, Sawin LL. Increased renal nerve activity in cardiac failure: arterial vs. cardiac baroreflex impairment. *Am J Physiol*, 1995, 37: R112-116.
- [20] Schiller AM, Haack KK, Pellegrino PR, et al. Unilateral renal denervation improves autonomic balance in conscious rabbits with chronic heart failure. *Am J Physiol*, 2013, 305: R886-892.
- [21] Clayton SC, Haack KK, Zucker IH, et al. Renal denervation modulates angiotensin receptor expression in the renal cortex of rabbits with chronic heart failure. *Am J Physiol*, 2011, 300: F31-39.
- [22] Wang X, Zhao Q, Deng H, et al. Effects of renal sympathetic denervation on the atrial electrophysiology in dogs with pacing-induced heart failure. *PACE*, 2014, 37: 1357-1366.
- [23] Booth LC, Schlaich MP, Nishi EE, et al. Short-term effects of catheter-based renal denervation on cardiac sympathetic drive and cardiac baroreflex function in heart failure. *Int J Cardiol*, 2015, 190: 220-226.
- [24] Davies JE, Manisty CH, Petraco R, et al. First-in-man safety evaluation of renal denervation for chronic systolic heart failure: primary outcome from REACH-pilot study. *Int J Cardiol*, 2013, 162: 189-192.
- [25] 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.
- [26] 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. *Eur Heart J*, 2014, 35: 2224-2231.
- [27] Verloop WL, Beftink MM, Nap A, et al. Renal denervation in heart failure with normal left ventricular ejection fraction. Rationale and design of the DIASTOLE (Denervation of the renal Sympathetic nerves in heart Failure with normal Lv Ejection fraction) trial. *Eur J Heart Fail*, 2013, 15: 1429-1437.
- [28] Esler M. Illusions of truths in the Simplicity HTN-3trial: generic design strengths but neuroscience failings. *J Am Soc Hyper*, 2014, 8: 593-598.
- [29] Ukena C, Mahfoud F, Spies A, et al. Effects of renal sympathetic denervation on heart rate and atrioventricular conduction in patients with resistant hypertension. *Int J Cardiol*, 2013, 167: 2846-2851.
- [30] He KL, Dickstein M, Sabbah HN, et al. Mechanisms of heart failure with well preserved ejection fraction in dogs following limited coronary microembolization. *Cardiovas Res*, 2004, 64: 72-83.
- [31] Cohen JN, Pfeffer MA, Rouleau J, et al. MOXCON investigators Adverse mortality effect of central sympathetic inhibition with sustained-release moxonidine in patients with heart failure (MOXCON). *Eur J Heart Failure*, 2003, 5: 659-667.

(收稿日期: 2015-06-10)

(编辑: 汪碧蓉)