

DOI:10.3724/SP.J.1008.2015.01107

肾去交感神经化治疗在慢性肾病中的应用

桑震池, 刘宗军*, 金惠根

上海中医药大学附属普陀医院心内科, 上海 200062

[摘要] 既往研究已经证实射频消融去交感神经化治疗在顽固性高血压降压治疗中的有效性和安全性,同时其在慢性肾病中可能存在潜在的治疗作用。目前有限的临床及动物研究证实去交感神经化治疗慢性肾病肾功能进一步恶化,反而可能有潜在的获益。本文对去交感神经化治疗在慢性肾病中的应用及作用作一阐述。

[关键词] 肾疾病;肾去交感神经化支配;肾功能;肾功能不全

[中图分类号] R 692 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2015)10-1107-05

Renal sympathetic denervation in treatment of chronic kidney disease: a review

SANG Zhen-chi, LIU Zong-jun*, JIN Hui-gen

Department of Cardiology, Putuo Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200062, China

[Abstract] The effectiveness and safety of renal denervation for treating resistant hypertension have been demonstrated by previous studies; meanwhile its potential therapeutic role for chronic kidney disease has also been indicated. Recent clinical and animal studies have confirmed that renal denervation did not cause further damage to renal function of patients with chronic kidney disease; conversely, it may have potential benefits for the patients. In this paper, we reviewed the application and effect of renal denervation in chronic kidney disease.

[Key words] kidney diseases; renal sympathetic denervation; renal function; renal insufficiency

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2015, 36(10):1107-1111]

目前世界上有超过 5 亿人患有不同程度的肾脏疾病,每年有超过百万人死于慢性肾病(chronic kidney disease, CKD)相关的心脑血管疾病。CKD 已成为继心脑血管病、肿瘤、糖尿病之后又一个威胁人类健康的重要疾病,已经成为全球性公共卫生问题。我国成年人群中 CKD 的患病率为 10.8%,据此估计我国现有成年 CKD 患者近 1.2 亿^[1];而在 70 岁以上的老年人中,其发病率更是高达近 40%^[2]。

近些年 CKD 与心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)的关系受到越来越多的重视,目前的研究结果一致揭示 CKD 患者伴有 CVD 发生率有不同程度的升高,在 CKD 患者中,因 CVD 导致的死亡率是肾功能正常人群的 10~20 倍^[3-5],而这种关联并不仅仅出现在那些需要透析治疗的肾功能衰竭患者中,即使在轻中度 CKD 中 CVD 风险也明显升高^[6]。Culleton 等^[7]对 6 233 名社区轻度肾功能不全患者

(血肌酐为 120~265 $\mu\text{mol/L}$)进行的长达 15 年的前瞻性研究结果显示,透析(血透或腹透)患者的 CVD 年死亡率达 9%,是普通人群的 30 倍。目前终末期肾病(end-stage renal disease, ESRD)的治疗方法主要是透析,但无论是血透还是腹透都无法改变 CKD 的进展,与此相对应的是目前针对防治 CKD 进展的行之有效的措施却非常有限。

肾动脉去交感神经化治疗已被证实早期及 ESRD 患者中可有效和安全地降低血压^[8],与此同时,越来越多的证据显示肾衰本身也可从肾动脉去交感神经化治疗中获益^[9]。本文对肾动脉去交感神经化治疗 CKD 的作用及其可能的机制作一阐述。

1 肾功能不全和肾交感神经活性

1.1 肾脏传入与传出神经 人体肾脏富含交感传出神经和感觉传入神经纤维,中枢神经系统通过肾

[收稿日期] 2015-02-28 **[接受日期]** 2015-05-02

[基金项目] 上海中医药大学附属普陀医院院级课题(2013PT032)。Supported by the Project of Putuo Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine(2013PT032)。

[作者简介] 桑震池, 硕士, 主治医师。E-mail: sangzc@163.com

* 通信作者 (Corresponding author). Tel: 021-22233222, E-mail: lzj72@126.com

脏传入和传出神经与肾脏相连,传入神经受肾脏化学和机械感受器激活影响,通过中枢反射增强交感活性,传出神经活性增加导致各种肾内活动,包括肾素-血管紧张素-醛固酮系统激活、水钠潴留、炎症和肾血管收缩^[10]。动物实验证实健康肾脏的传入神经活性处于抑制状态,同时健康成人的肾传入神经感觉纤维通过肾-肾反射对肾传出神经纤维产生抑制作用;与此相反,肾缺血或功能受损状态下,传入神经激活^[10],至少在实验条件下,即使是并不引起估计肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)变化的微小肾损害也会造成肾传入和传出神经活性的增加。

骨骼肌交感神经活性(muscle sympathetic nerve activity, MSNA)测定是目前测定中枢交感神经系统流出至外周阻力血管的常用方法,Siddiqi等^[11]的研究发现CKD患者MSNA持续升高,双侧肾切除的透析患者MSNA与健康人相近,而单侧肾切除的肾移植患者MSNA并无明显下降,这一结果说明病肾是交感神经系统(sympathetic nerve system, SNS)过度激活的关键病因,而传入神经活性增加是交感神经过度激活的重要原因。研究显示肾缺氧可造成传入神经活性增加,对CKD患者给予面罩吸氧可降低MSNA,但对健康人无效^[12]。故人体可能存在两种交感神经活性:一种是由中枢神经系统产生,压力感受器控制的基础水平的交感神经活性(即使双侧肾切除患者中也存在);另一种是病肾产生的高度活性。

1.2 CKD肾交感神经过度激活的证据 人体与动物实验都已经证实CKD伴有SNS的过度激活,ESRD患者血浆去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)水平显著升高^[13-14],Park等^[15-16]用微神经图直接测定MSNA发现ESRD患者SNS活性持续增高,此外,SNS过度激活同时被认为是早期CKD的特征之一,其逐渐进展、MSNA增高往往伴随eGFR恶化。5/6肾切除的慢性肾衰动物模型中,血压升高伴随大脑交感神经调节应答区域NE的成倍增加,说明CKD血压升高部分是SNS激活引起的^[17-18]。对大鼠单侧肾下极注射苯酚从而造成轻微肾损伤,不引起eGFR改变,但是血压却中度升高,大脑NE含量成倍增加,肾交感神经活性增加^[19];同样,合并多囊肾(polycystin kidney disease, PCKD)的高血压患者,eGFR正常,但是MSNA水平显著增加^[20]。

2 动物实验中肾去交感神经化治疗用于CKD的作用

Murray等^[21]通过急性和慢性肾损伤大鼠模型研究发现,去交感神经化肾与神经保留肾相比,GFR下降减少了43%,而尿量相比明显更多,说明肾交感神经在急、慢性肾损伤GFR下降中起到关键作用;DiBona等^[22]通过肾去交感神经化治疗对肾血流自身调节作用的影响发现,肾去交感神经化治疗增加了充血性心衰 $[(35\pm 3)\%]$ 和自发性高血压大鼠 $[(21\pm 3)\%]$ 的肾血流量,同时在不影响平均动脉压的情况下减少肾血管阻力;同时研究还发现血管收缩剂增强了交感神经活性,损害了肾动脉压力的自调节能力,而肾去交感神经化治疗增加了充血性心衰和自发性高血压大鼠肾血流变异度,增强了其自调节能力,而这对GFR的稳定至关重要。Rafiq等^[23]研究发现,心脏容量过重会对肾小球足细胞造成损伤,进而损害肾功能,而SNS过度激活在肾小球足细胞损伤过程中扮演着重要的角色,肾去交感神经化治疗明显降低血浆NE和血管紧张素II水平,并且抑制肾皮质内AT1a受体mRNA水平,抑制肾内肾素-血管紧张素系统的病理活性,延缓蛋白尿的发生和发展。

3 临床试验中肾去交感神经化治疗用于CKD的作用

3.1 肾去交感神经化治疗在肾功能正常患者中的临床应用 目前临床试验已经初步证实了肾交感神经射频消融术(renal denervation, RDN)对顽固性高血压患者的安全性和有效性。HTN-2多中心随机队列研究观察了106例顽固性高血压患者(收缩压 ≥ 160 mmHg或2型糖尿病患者收缩压 ≥ 150 mmHg,1 mmHg=0.133 kPa),其中52例患者行RDN治疗,54例行药物对照,12个月随访结果显示两组eGFR、血清肌酐值、胱抑素C均无明显差异^[24]。而在更早的HTN-1研究中,行RDN治疗的顽固性高血压患者1年随访期间eGFR并没有明显变化^[25]。10例患者完成了2年随访,其术后2年的eGFR下降了16 mL/(min \cdot 1.73 m²),但去除5例随访期间加用螺内酯或其他利尿剂的患者,剩余的患者资料显示2年eGFR仅下降了7.8 mL/(min \cdot 1.73 m²),平均每年下降3.9 mL/(min \cdot 1.73 m²),同时无一例出现血肌酐值翻倍或进展为CKD 4期[eGFR 15~29 mL/(min \cdot 1.73 m²)],无一例需要透

析治疗^[24]。另一项研究入选了 88 例顽固性高血压患者,并分析 RDN 治疗对肾血流动力学、肾功能、尿白蛋白分泌率的影响,结果显示除了血压同步下降外,肾阻力指数在 3 个月和 6 个月时分别由 0.69 ± 0.01 下降至 0.67 ± 0.01 和 0.67 ± 0.01 ($P < 0.05$);与此同时,尿白蛋白分泌率正常的患者比例分别上升至 5% 和 12%,微量白蛋白尿和大量白蛋白尿患者比例分别下降至 10% 和 23%,术后 eGFR 也无明显改变^[26]。这一结果不但说明了 RDN 的安全性,同时揭示其对顽固性高血压患者肾功能可能有潜在的价值。

3.2 肾去交感神经化治疗在 CKD 患者中的临床应用 目前针对 CKD 的肾去交感神经化治疗的临床研究较为有限,Hering 等^[27]进行的第 1 次基于人体的探索性临床研究共入选了 15 例 3~4 期 CKD 患者 [$15 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2) \leq \text{eGFR} \leq 45 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$],结果显示 RDN 治疗对于此类患者降压作用同样有效,其术后 1、3、6 和 12 个月的诊室收缩压/舒张压分别下降 $(34 \pm 13)/(14 \pm 13)$ 、 $(25 \pm 20)/(11 \pm 10)$ 、 $(32 \pm 18)/(15 \pm 12)$ 、 $(33 \pm 20)/(19 \pm 20)$ mmHg ($P < 0.001$);这项研究的另一重要发现是患者肾功能并没有进一步恶化,术后 1 周、1 个月和 12 个月的血肌酐值、胱抑素 C、eGFR 都没有明显改变,术后 3 个月对双肾用^{99m}Tc-MAG3 核素扫描测定有效肾血流量和肾保留指数发现无肾功能恶化受损的表现。

3.3 肾去交感神经化治疗在 ESRD 患者中的临床应用 1 项 12 例患者的概念验证初步试验证实了 RDN 在 ESRD 患者中的可行性,所有 12 例患者 RDN 术前平均透析 (3.6 ± 2.6) 年,其中 9 例患者完成 RDN,剩余 3 例患者因肾动脉萎缩、直径小于 4 mm、影响导管放置理想位置而未能完成 RDN^[28]。9 例 RDN 治疗患者术后 3、6、12 个月的血压随访结果显示平均诊室收缩压从 (166 ± 16) mmHg 分别下降至 (148 ± 11) 、 (150 ± 14) 、 (138 ± 17) mmHg;而在对照组,血压无明显变化^[28]。24 h 动态血压结果显示 RDN 术后 3 个月患者收缩压明显下降,而舒张压无明显变化。术后 3、6、12 个月平均降压药服用数量由术前 (4.2 ± 1.9) 种分别下降至 (4.0 ± 1.9) 、 (3.7 ± 2.3) 和 (2.2 ± 1.0) 种^[28]。对其中 2 例患者评价术后交感神经活性变化发现,双侧 RDN 术后肾 NE 溢出率直接下降,并且 MSNA 持续下降。其中

1 例患者双侧 RDN 术后 4 个月接受了肾移植治疗,在其肾移植前 1 个月即 RDN 术后 3 个月时血压已从 $156/95$ mmHg 持续下降至 $133/81$ mmHg,同时肾 NE 溢出率下降 22%,总体 NE 溢出率下降 15%;术后 12 个月 MSNA 已恢复至正常,并一直持续至术后 33 个月。有趣的是,尽管服用免疫抑制剂预防排异反应,并且体质质量明显增加,但患者的血压术后 33 个月仍维持正常,B 型钠尿肽术后 3 个月也明显下降^[28]。

同样,在近期报道的 1 例 39 岁的 ESRD 患者,由于恶性高血压引起肾小球硬化,平时服用 5 种降压药血压仍控制不佳,术后 1 个月诊室血压由 $(180 \pm 15)/(105 \pm 11)$ mmHg 下降至 $(155 \pm 14)/(90 \pm 10)$ mmHg;肾素由 $13.12 \text{ ng}/(\text{mL} \cdot \text{h})$ 下降至 $11.06 \text{ ng}/(\text{mL} \cdot \text{h})$;血管紧张素酶活性由 22.62 U/L 下降至 14.94 U/L ^[29]。

上述临床研究初步证实了 RDN 在 ESRD 患者中的降压作用及潜在的获益,但这些临床证据都来源于一些初步研究和病例报道,尚需要一些设计严格的前瞻性研究来证实。

4 肾去交感神经化对神经再生的影响

肾去交感神经支配术作为新兴的微创介入治疗方法具有广阔的临床应用前景,但目前临床上相关长期随访资料较少,而其长期的临床疗效取决于肾交感神经的再生及其功能恢复。Melissa 等^[30]对大鼠行双侧肾去交感神经支配术,术后 2 周和 8 周分别观察血管周围神经对刺激的反应,发现术后 2 周对神经刺激无任何反应,即使在术后 8 周神经刺激的反应也明显较弱;但是 Mulder 等^[31]的研究中发现肾去交感神经支配术后 9~12 周可出现肾交感神经再生的迹象。对于这一问题尚需要更多的研究去证实。

5 肾去交感神经化治疗在肾病患者应用中的不足

相比肾功能正常的顽固性高血压患者,合并 CKD 的患者由于需要更多的药物治疗,RDN 术后发生造影剂肾病 (contrast-induced nephropathy, CIN) 的潜在风险更高,目前资料显示 RDN 手术本身并没有明显的肾功能损害,况且 RDN 是择期手术,可通过术前水化和术中应用等渗透造影剂来减少肾功能损害;Hering 等^[27]证实了 RDN 术中 CO_2 介

导的血管造影术的安全性,可显著减少造影剂用量; Lewalter 等^[32]通过三维血管重建引导下行 RDN,取得降压效果的同时明显减少造影剂用量,但即便如此,上述两种方法的安全性尚需要广泛的临床验证。

肾去交感神经化治疗另一个潜在的限制是 ESRD 患者肾动脉解剖直径往往不理想,限制了导管放置到理想的位置;而肾动脉内低血流量灌注使得温度快速上升,被导管顶端热敏电阻感受到,使得消融治疗过程更为复杂;这都需要专用器械的进一步改进。

[参考文献]

- [1] Zhang L, Wang F, Wang L, Wang W, Liu B, Liu J, et al. Prevalence of chronic kidney disease in China: a cross-sectional survey[J]. *Lancet*, 2012, 379: 815-822.
- [2] Levey A S, de Jong P E, Coresh J, El Nahas M, Astor B C, Matsushita K, et al. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report[J]. *Kidney Int*, 2011, 80: 17-28.
- [3] Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium; Matsushita K, van der Velde M, Astor B C, Woodward M, Levey A S, de Jong P E, et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis[J]. *Lancet*, 2010, 375: 2073-2081.
- [4] Rucker D, Tonelli M. Cardiovascular risk and management in chronic kidney disease[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2009, 5: 287-296.
- [5] Wen C P, Cheng T Y, Tsai M K, Chang Y C, Chan H T, Tsai S P, et al. All-cause mortality attributable to chronic kidney disease: a prospective cohort study based on 462 293 adults in Taiwan[J]. *Lancet*, 2008, 371: 2173-2182.
- [6] Park J. Cardiovascular risk in chronic kidney disease: role of the sympathetic nervous system[J]. *Cardiol Res Pract*, 2012, 2012: 319432.
- [7] Culeton B F, Larson M G, Wilson P W, Evans J C, Parfrey P S, Levy D. Cardiovascular disease and mortality in a community-based cohort with mild renal insufficiency[J]. *Kidney Int*, 1999, 56: 2214-2219.
- [8] Hering D, Mahfoud F, Walton A S, Krum H, Lambert G W, Lambert E A, et al. Renal denervation in moderate to severe CKD[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2012, 23: 1250-1257.
- [9] Krum H, Schlaich M, Whitbourn R, Sobotka P A, Sadowski J, Bartus K, 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.
- [10] DiBona G F, Esler M. Translational medicine: the antihypertensive effect of renal denervation[J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2010, 298: R245-R253.
- [11] Siddiqi L, Joles J A, Grassi G, Blankestijn P J. Is kidney ischemia the central mechanism in parallel activation of the renin and sympathetic system? [J]. *J Hypertens*, 2009, 27: 1341-1349.
- [12] Hering D, Zdrojewski Z, Król E, Kara T, Kucharska W, Somers V K, et al. Tonic chemoreflex activation contributes to the elevated muscle sympathetic nerve activity in patients with chronic renal failure[J]. *J Hypertens*, 2007, 25: 157-161.
- [13] Cuche J L, Prinseau J, Selz F, Ruget G, Baglin A. Plasma free, sulfo- and glucuro-conjugated catecholamines in uremic patients[J]. *Kidney Int*, 1986, 30: 566-572.
- [14] Elias A N, Vaziri N D, Maksy M. Plasma norepinephrine, epinephrine, and dopamine levels in end-stage renal disease. Effect of hemodialysis[J]. *Arch Intern Med*, 1985, 145: 1013-1015.
- [15] Park J, Campese V M, Middlekauff H R. Exercise pressor reflex in humans with end-stage renal disease[J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2008, 295: R1188-R1194.
- [16] Park J, Campese V M, Nobakht N, Middlekauff H R. Differential distribution of muscle and skin sympathetic nerve activity in patients with end-stage renal disease[J]. *J Appl Physiol (1985)*, 2008, 105: 1873-1876.
- [17] Campese V M, Kogosov E. Renal afferent denervation prevents hypertension in rats with chronic renal failure[J]. *Hypertension*, 1995, 25(4 Pt 2): 878-882.
- [18] Campese V M, Kogosov E, Koss M. Renal afferent denervation prevents the progression of renal disease in the renal ablation model of chronic renal failure in the rat[J]. *Am J Kidney Dis*, 1995, 26: 861-865.
- [19] Ye S, Zhong H, Yanamadala S, Campese V M,

- Oxidative stress mediates the stimulation of sympathetic nerve activity in the phenol renal injury model of hypertension [J]. *Hypertension*, 2006, 48: 309-315.
- [20] Klein I H, Ligtenberg G, Oey P L, Koomans H A, Blankestijn P J. Sympathetic activity is increased in polycystic kidney disease and is associated with hypertension [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2001, 12: 2427-2433.
- [21] Murray B M, Paller M S. Beneficial effects of renal denervation and prazosin on GFR and renal blood flow after cyclosporine in rats [J]. *Clin Nephrol*, 1986, 25 Suppl 1: S37-S39.
- [22] DiBona G F, Sawin L L. Effect of renal denervation on dynamic autoregulation of renal blood flow [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2004, 286: F1209-F1218.
- [23] Rafiq K, Noma T, Fujisawa Y, Ishihara Y, Arai Y, Nabi A H, et al. Renal sympathetic denervation suppresses *de novo* podocyte injury and albuminuria in rats with aortic regurgitation [J]. *Circulation*, 2012, 125: 1402-1413.
- [24] Esler M D, Krum H, Schlaich M, Schmieder R E, Böhm M, Sobotka P A; Symplicity HTN-2 Investigators. Renal sympathetic denervation for treatment of drug-resistant hypertension: one-year results from the Symplicity HTN-2 randomized, controlled trial [J]. *Circulation*, 2012, 126: 2976-2982.
- [25] Symplicity HTN-1 Investigators. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension; durability of blood pressure reduction out to 24 months [J]. *Hypertension*, 2011, 57: 911-917.
- [26] Mahfoud F, Cremers B, Janker J, Link B, Vonend O, Ukena C, et al. Renal hemodynamics and renal function after catheter-based renal sympathetic denervation in patients with resistant hypertension [J]. *Hypertension*, 2012, 60: 419-424.
- [27] Hering D, Mahfoud F, Walton A S, Krum H, Lambert G W, Lambert E A, et al. Renal denervation in moderate to severe CKD [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2012, 23: 1250-1257.
- [28] Schlaich M P, Bart B, Hering D, Walton A, Marusic P, Mahfoud F, et al. Feasibility of catheter-based renal nerve ablation and effects on sympathetic nerve activity and blood pressure in patients with end-stage renal disease [J]. *Int J Cardiol*, 2013, 168: 2214-2220.
- [29] Di Daniele N, De Francesco M, Violo L, Spinelli A, Simonetti G. Renal sympathetic nerve ablation for the treatment of difficult-to-control or refractory hypertension in a haemodialysis patient [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2012, 27: 1689-1690.
- [30] Melissa T, Marianne T, Kate D. Functional regrowth of the sympathetic nerves following renal denervation [J]. *J Hypertens*, 2012, 30: s24.
- [31] Mulder J, Hökfelt T, Knuepfer M M, Kopp U C. Renal sensory and sympathetic nerves reinnervate the kidney in a similar time-dependent fashion after renal denervation in rats [J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2013, 304: R675-R682.
- [32] Lewalter T, Brodherr T. Three-dimensional guided renal denervation to treat drug-resistant arterial hypertension in a patient with renal insufficiency [J]. *Hypertension*, 2012, 60: e33.

[本文编辑] 周燕娟