

泌尿系统疾病诊断与治疗

DOI: 10.13406/j.cnki.cyxh.000166

肾交感射频消融术在慢性肾脏病患者高血压治疗的应用研究

柏雨双, 甘 华

(重庆医科大学附属第一医院肾脏内科, 重庆 400016)

【摘 要】交感神经过度兴奋与慢性肾脏疾病(chronic kidney disease, CKD)患者高血压的发生、发展密切相关。而抗交感药物难以达到降压治疗目标。近年来, 肾交感射频消融术(catheter-based renal sympathetic denervation, RSD)迅猛发展, 成为了 CKD 患者治疗高血压新的尝试。本文对此项技术在 CKD 患者高血压治疗的应用进行探讨。

【关键词】慢性肾脏病; 肾交感神经; 高血压; 导管消融术

【中图分类号】R544.1

【文献标志码】A

【收稿日期】2013-11-07

Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension in chronic renal failure: recent progress in clinical research

Bai Yushuang, Gan Hua

(Department of Renal Medicine, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University)

【Abstract】The occurrence and development of chronic kidney disease (CKD) hypertension is closely related with sympathetic over activity. The anti-hypertensive drugs and anti-sympathetic antihypertensive treatment program are difficult to achieve the target of anti-hypertension. In recent years, catheter-based renal sympathetic denervation technique is developing rapidly, which becomes a novel method to treat resistant hypertension of CKD patients. This paper aims to review the recent progress in this technique.

【Key words】chronic kidney disease; renal sympathetic nerve; hypertension; catheter-based denervation

慢性肾脏疾病(chronic kidney disease, CKD)中, 高血压是心血管事件发生和死亡的首要原因^[1]。目前传统抗高血压药包括: 钙拮抗剂、血管紧张素转化酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitors, ACEI)、血管紧张素Ⅱ受体阻滞剂(angiotensin Ⅱ receptor antagonists, ARB)、β受体阻滞剂、利尿剂及交感神经阻滞剂降压药物; 如中枢一氧化氮、活性氧

类^[2]。Hausberg 等^[3]研究表明应用传统抗高血压药物对交感神经兴奋没有减低作用; 使用钙通道阻滞剂甚至可能增加交感活动。而中枢神经阻滞剂(如莫索尼定), 通过抑制交感兴奋可改善终末期肾脏病患者心血管事件的预后, 但降压效果仍欠佳。慢性肾脏病患者的高血压单纯药物治疗很难达到目标值^[4]。新开发的肾交感射频消融术(renal sympathetic denervation, RSD)是一种选择性降低肾交感神经活动的治疗手段, 研究证明其不仅可显著降低顽固性高血压患者的血压, 并具有逆转左心室肥厚、改善心功能、改善胰岛素抵抗、降低尿蛋白等临床效应^[5-7]。本文主要对交感兴奋在慢性肾脏病高血压的发病机理, RSD 在 CKD 患者高血压治疗的临床应用, 以及此项技术的应用前景进行探讨。

作者介绍: 柏雨双, Email: boyushuang102@163.com,

研究方向: 慢性肾脏病相关研究。

通信作者: 甘 华, Email: zxc0233@sina.com。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(编号: H0509)。

优先出版: <http://www.cnki.net/kcms/doi/10.13406/j.cnki.cyxh.000166.html>

lational medicine[J]. Clin Transl Med, 2014, 3(1): 2.

[6] Muenke M. Individualized genomics and the future of translational medicine[J]. Mol Genet Genomic Med, 2013(1): 1-3.

[7] Miyake M, Goodison S, Rizwani W, et al. Urinary BTA: indicator of bladder cancer or of hematuria[J]. World J Urol, 2012, 30(6): 869-873.

[8] Jeong S, Park Y, Cho Y, et al. Diagnostic values of urine CYFRA21-1, NMP22, UBC, and FDP for the detection of bladder cancer[J]. Clin Chim Acta, 2012(414): 93-100.

[9] Yang M, Zheng Z, Zhuang Z, et al. ImmunoCyt™ and cytology for diagnosis of bladder carcinoma: a meta analysis[J]. Chin Med J (Engl), 2014, 127(4): 758-764.

[10] Straub J, Strittmatter F, Karl A, et al. Ureterorenoscopic biopsy and urinary cytology according to the 2004 WHO classification underestimate tumor grading in upper urinary tract urothelial carcinoma[J]. Urol Oncol, 2013, 31(7): 1166-1170.

[11] Sulakhe D, Balasubramanian S, Xie B, et al. High-throughput translational medicine: challenges and solutions[J]. Adv Exp Med Biol, 2014(799): 39-67.

[12] Hahn WC. The perfect storm: challenges and opportunities for translational medicine[J]. J Clin Invest, 2013, 123(11): 4963-4966.

(责任编辑: 唐宗顺)

1 交感兴奋对 CKD 患者高血压及靶器官损害的发病机理

肾脏是调控心血管功能、血压、内环境稳态的中心环节,神经调节中肾交感传出神经影响了肾脏水钠吸收的动态平衡,而肾交感传入神经的激活刺激肾素-血管紧张素(renin-angiotensin system,RAS)系统的活性^[8]。慢性肾脏病患者肾交感神经的过度兴奋及对靶器官的损害主要表现为以下方面:(1)CKD 患者局部肾脏缺血,导致了 RAS 系统激活及肾上腺交感过度兴奋^[9]。(2)长期暴露于尿毒症毒素的 CKD 患者,肾交感兴奋度显著增加。Zoccali 等^[10]证明了肾脏病患者交感神经传出兴奋的显著升高,可引起左心室肥厚,内膜中层增厚,动脉僵硬度增加,干扰血管内皮功能,增加心血管疾病的发病率和死亡率。(3)在 CKD 患者中持续性的交感神经兴奋不但会降低肾小球滤过率,而且通过肾上腺素过度分泌刺激心脏及血管平滑肌,引起顽固性高血压,加速靶器官损害,加重肾功能损伤。Schlaich 等的试验^[1]提示交感神经兴奋降低或正常化可能是尿毒症患者降压治疗的重要手段。

2 肾交感神经消融术治疗高血压的效果、安全性

1955 年 Smithwick 等对急进性高血压患者行内脏交感神经切除术,手术组明显提高了恶性高血压患者 5 年存活率。但手术的诸多并发症及高血压药物的迅猛发展,使得这一技术被淘汰^[4]。2009 年一种手术时间短、创伤小、恢复快的介入治疗技术诞生——RSD。该技术通过 Seldinger 方法选股动脉入路逆行穿刺后造影检查显示血管解剖结构,将导管置于动脉远端近分支处进行射频消融;功率一般选择 5~8 W,在靠近肾动脉分叉处的消融部位消融 120 s,后每隔 5 mm 撤回消融一个点,共 4~7 个点。选择性破坏位于外膜的肾交感神经,达到阻断交感神经、降压的目的^[11]。临床治疗依据主要来自 Symplicity Clinical Trial Program,研究主要包括 HTN-1 (resistant hypertension-1)^[11]和 HTN-2^[12]。

2.1 HTN-1 相关研究

最初入组患者的包括 50 位顽固性高血压患者(收缩压 $\geq$ 160 mmHg,服用 3 种或 3 种以上的降压药,或其中 1 种为利尿型降压药)。经股动脉导管插入,使用射频消融去肾交感。术后的 1、3、6、9、12 月,血压分别下降了 14/10、21/10、22/11、24/11、27/17 mmHg。研究范围扩大到 153 个顽固性高血压患者,随访时间延长至 2 年,患者第 1、3、6、12、18、24 个月后的血压分别下降了 20/10、24/11、25/11、23/11、26/14 mmHg 和 32/14 mmHg。研究证明至少在 2 年以内,肾交感消融术降低 HTN 血压效果是稳定的,副作用及不良反应极少^[11]。但该项研究入组患者标准要求肾脏解剖结构正常,这对 CKD 患者顽固性高血压治疗,造成了一大障碍。

2.2 HTN-2 相关研究

为使该项技术更为可靠,研究小组收入了血压 $\geq$ 150 mmHg 合并 2 型糖尿病的顽固性高血压患者;实验对象随机分成了立即予以射频消融术及 6 月后行射频消融术 2 组。6 个月随访,由仪器自动测量血压,更好的避免了白大衣高血压,

结果表明诊室血压平均下降 32/12 mmHg。并且 20%的实验组(行 RSD 手术患者)降压药服用剂量及种类明显减少;而对照组中仅有 3/51 的患者实现了降压药物减量。实验结论:与单独应用降压药患者相比,RSD 手术患者血压下降得更稳定,更有效。而此项试验入组标准排除了肾小球滤过率 $<45\text{ ml}/(\text{min}\cdot 1.73\text{ m}^2)$ 。故此研究直接排除 CKD 3~5 期患者,限制了手术的治疗人群^[12]。

2.3 其他 RSD 研究

Brandt 等^[9]试验表明 RSD 除了降低血压外,还可降低左心室负荷,提高射血分数,改善心脏重塑。Ukena 等^[13]报道 2 例行 RSD 的慢性心力衰竭患者,术后患者室性心动过速发生次数减少,证明了 RSD 具有降低顽固性高血压患者静息心率的作用。Straznicky 等的研究^[7]表明肾去交感神经治疗除了降压的作用,还可以提高患者胰岛素敏感性,并改善肾小球高滤过率及降低尿蛋白。

3 肾交感消融术在 CKD 患者高血压治疗中的应用

RSD 技术在 CKD 应用的局限,首先因为通过造影排除肾动脉狭窄或双肾动脉或其他肾动脉畸形的患者。其手术禁忌主要包括:核磁共振成像(magnetic resonance imaging,MRI)禁忌证;器质性瓣膜狭窄性心脏病;已孕或研究期间准备怀孕患者;心肌梗死病史;之前 6 个月存在不稳定性心绞痛或脑血管事件患者^[12]。其次因造影剂具有肾毒性,存在加重肾功能损害风险,对 CKD4~5 期患者局限,故实验应用 CO₂ 或非碘剂其他造影技术成像。临床证据显示术后有出现肾血管血栓或肾脏栓塞的风险,但并发肾动脉夹层罕见且与操作相关,并非射频消融损伤血管所致。极少部分患者出现感觉异常,背部疼痛,短暂性心动过缓,经治疗后,都得到了缓解^[12]。此项技术的多项研究证明其并发症少、稳定降压以及安全性高,使得 RSD 在 CKD 患者高血压的治疗中得到开展。

3.1 RSD 在 CKD 患者中的应用

肾脏疾病中,肾阻力指数(renal resistance index,RRI)反应了全身和肾脏动脉血流动力学、血管顺应性和脉压的一个指标,RRI 和尿蛋白增加是高血压终末靶器官损害、交感神经过度兴奋和肾血管收缩性的重要评估指标。Mahfoud 等^[13]报道了顽固性高血压患者 RSD 术对肾脏血流动力学及肾功能的影响,收入 100 例顽固性高血压患者,88 例行 RSD,12 例药物治疗(对照组)。分别观察了术前和术后 3、6 个月时的血压、胱抑素 C、肾小球滤过率(glomerular filtration rate,GFR)、RRI、尿蛋白肌酐比值、血管顺应性等指标。实验组第 3、6 个月的血压及 RRI 均有所下降。RSD 术后,微量和大量蛋白尿患者例数明显减少。该实验证明 RSD 可以有效降低血压,减少 RRI 和尿蛋白水平,对 GFR 和肾脏动脉结构没有影响,对肾脏血流动力学和肾功能的改善具有积极作用,进一步阐明了该项技术对 CKD 患者存在潜在的应用价值。

3.2 RSD 在中重度 CKD 患者中的应用

基于以上实验,开展 RSD 对中重度 CKD 患者降压影响的相关研究。Hering 等^[14]报道 15 例慢性肾功能不全(CKD 3~4 期)合并顽固性高血压患者行 RSD 的研究,入组病人平均

GFR $31 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$, 使用 (5.6 ± 1.3) 种抗高血压药物, 血压 $(174 \pm 22)/(91 \pm 16) \text{ mmHg}$, 通过 CO_2 造影技术成像, 行 RSD 治疗。术后患者第 1、3、6 个月和 12 个月平均诊室血压均有下降, 夜间动态血压明显下降 ($P < 0.05$)。试验证明了 RSD 治疗 CKD 3~4 期慢性肾病伴顽固性高血压患者在短期内安全有效。Schlaich 等^[15]的研究发现 RSD 除了对血流动力学和代谢存在有益影响外, 患者肾小球高滤过和尿蛋白排泄量也减少了。Kiuchi 等^[16]观察 25 例 CKD 患者 (包括 CKD 2 期 16 例、CKD 3 期 4 例和 CKD 4 期 4 例, 随访了 180 d), 同样证明 RSD 在中重度 CKD 患者可行有效, 并能安全地控制血压, 减少尿蛋白。在 Kiuchi 等^[16]的实验中, 收集了 4 例 CKD 3~4 期的顽固性高血压的患者, 行 RSD 术后, 随访 1 个月, 发现患者诊室血压明显下降, 降压药物应用种类下调, 患者尿蛋白减少, 但未发现肾小球滤过率有明显下降。

3.3 RSD 在终末期肾脏病(end-stage renal disease, ESRD)患者中的应用

在 ESRD 患者中, 慢性持续性的交感神经兴奋会降低肾小球滤过率, 并通过肾上腺素过度分泌刺激心脏及血管平滑肌, 加速了高血压患者的靶器官损害, 并通过释放肾素加重肾功能衰竭^[1]。所以降低 ESRD 患者交感兴奋无论是对高血压治疗, 还是改善患者预后都至关重要。Schiaich 等^[17]对 ESRD 患者做了 RSD 的相关研究, 报道了 12 例不同原因引起 ESRD 合并有顽固性高血压的患者, 行肾交感消融术; 实验随访了 3、6、12 个月, 结果表明患者平均诊室血压均下降, 降压药物类别呈减少趋势, 交感神经兴奋明显下降。证明了 RSD 对 ESRD 患者是可行的, 可稳定持续的降低诊室血压。但因 ESRD 患者肾动脉萎缩影响了这项技术的开展。

4 RSD 在 CKD 患者临床应用前景

交感神经过度兴奋的高血压治疗中, RSD 是一项新的选择。但此项技术处于临床应用早期, 缺乏长期的随访资料, 短期实验观察还不能阐明其在抑制 RAS 系统中的作用。该技术尚未广泛应用于 CKD 合并顽固性高血压患者的治疗中, 在中重度 CKD 患者中开展较少, 其经济效益有待评估。对于 ESRD 患者, 因肾功能和肾动脉血管的病变, 使手术有局限性。但以上研究表明对于 CKD 患者, 无论是早期肾功能损伤还是终末期肾脏病合并有顽固性高血压的患者, RSD 降压是安全有效的, 具有潜在的应用价值。

综上所述, RSD 在 CKD 顽固性高血压患者的应用领域是安全、有效的, 但需要更多、随访时间更长的试验证明其有效性和适用性。去肾交感的技术仍需创新, 如应用超声波聚焦超声刀产生高温、空化、机械和超声生化等效应损坏肾交感神经达到去交感目的, 或采取其他对 CKD 患者更安全地去肾交感手段。RSD 仍需要更多的研究及试验推广。

参 考 文 献

[1] Schlaich MP, Socratous F, Hennebry S, et al. Sympathetic activation in chronic renal failure[J]. J Am Soc Nephrol, 2009, 20(5): 933-939.

[2] Fisher JP, Fadel PJ. Therapeutic strategies for targeting excessive central sympathetic activation in human hypertension[J]. Exp Physiol, 2010, 95(5): 572-580.

[3] Hausberg M, Tokmak F, Pavenstadt H, et al. Effects of moxonidine on sympathetic nerve activity in patients with end-stage renal disease[J]. J Hypertens, 2010, 28(9): 1920-1927.

[4] Doulas M, Faselis C, Papademetriou V. Renal sympathetic denervation and systemic hypertension[J]. Am J Cardiol, 2010, 105(4): 570-576.

[5] 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.

[6] Ukena C, Mahfoud F, Kindermann I, et al. Cardiorespiratory response to exercise after renal sympathetic denervation in patients with resistant hypertension[J]. J Am Coll Cardiol, 2011, 58(11): 1176-1182.

[7] Straznicki NE, Grima MT, Eikelis N, et al. The effect of weight loss versus weight loss maintenance on sympathetic nervous system activity and metabolic syndrome components[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2011, 96(3): E503-E508.

[8] Blankstijn PJ, Ritz E. Renal denervation: potential impact on hypertension in kidney disease[J]. Nephrol Dial Transplant, 2011, 26(9): 2732-2734.

[9] Siddiqi L, Joles JA, Grassi J, et al. Is kidney ischemia the central mechanism in parallel activation of the renin and sympathetic system[J]. J Hypertens, 2009, 27(7): 1341-1349.

[10] Zoccali C, Mallamaci F, Parlongo S, et al. Plasma norepinephrine predicts survival and incident cardiovascular events in patients with end-stage renal disease[J]. Circulation, 2002, 105(11): 1354-1359.

[11] Krum H, Schlaich M, Whibourn R, et al. Catheters-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study[J]. Lancet, 2009, 373(9671): 1275-1281.

[12] Symplicity HTN-2 investigators, Esler MD, Krum H, et al. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The simplicity Htn-2 Trial): a randomized controlled trial[J]. Lancet, 2010, 376(9756): 1903-1909.

[13] Mahfoud F, Cremers B, Jankner J, et al. Renal hemodynamic and renal function after catheter-based renal sympathetic denervation in patients with resistant hypertension[J]. Hypertension, 2012, 60(2): 419-424.

[14] Hering D, Mahfoud F, Walton AS, et al. Renal denervation in moderate to severe CKD[J]. J Am Soc Nephrol, 2012, 23(7): 1250-1257.

[15] Schlaich MP, Straznicki N, Grima M, et al. Renal denervation: a potential new treatment modality for polycystic ovary syndrome[J]. J Hypertens, 2011, 29(5): 991-996.

[16] Kiuchi MG, Maia GL, de Queiroz Carreira MA, et al. Effects of renal denervation with a standard irrigated cardiac ablation catheter on blood pressure and renal function in patients with chronic kidney disease and resistant hypertension[J]. Eur Heart J, 2013, 34(28): 2114-2121.

[17] Schiaich MP, Bart B, Hering D, 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(3): 2214-2220.

(责任编辑: 冉明会)