

肾动脉去交感神经术治疗心力衰竭——希望还是炒作

罗秀林¹ 综述 张烁^{1,2} 审校

(1. 哈尔滨医科大学研究生院, 黑龙江 哈尔滨 150086; 2. 哈尔滨医科大学附属第二医院心内科, 黑龙江 哈尔滨 150086)

【摘要】心力衰竭是几乎所有心脏疾病的最终转归, 每年至少有 100 万人因此而住院, 是重大的公共卫生问题。尽管药物和一些非药物的治疗改善了心力衰竭患者的症状和病死率, 但仍有很大的局限性。交感神经系统长久以来就是心力衰竭的一个潜在治疗靶点, 在过去的 5 年间, 肾动脉去交感神经术已经成为一种新型的降低交感神经兴奋性的途径, 许多动物实验及临床实验证明其可以改善心力衰竭症状。近来, REACH-Pilot 实验初步证明了肾动脉去交感神经术用于治疗心力衰竭是可行的、潜在有效的、安全的。

【关键词】心力衰竭; 肾动脉去交感神经术; 交感神经系统

【中图分类号】R541.6

【文献标志码】A

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2016.03.013

Renal Sympathetic Denervation for Heart Failure—Hopes or Hypes

LUO Xiulin¹, ZHANG Shuo^{1,2}

(1. Harbin Medical University Graduate School, Harbin 150086, Heilongjiang, China; 2. Department of Cardiology, The Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150086, Heilongjiang, China)

【Abstract】Heart Failure (HF), is the final outcome for almost all kinds of heart diseases, which accounts for millions of people hospitalized annually, making it a highly important public health issue. Although pharmacological therapy and some non-drug treatments have been approved to improve the symptoms and survival rates in HF patients, many limitations remain. The sympathetic nervous system has long been recognized as a potential target for therapy in HF. In the past 5 years, renal sympathetic denervation has emerged as a novel approach to decrease sympathetic activity, and has been shown to significantly improve HF outcomes in both HF animal models and patients^[1]. And the REACH-Pilot study has provided the initial clinical evidence that renal sympathetic denervation was feasible, potential effective, and safe in patients with HF^[2].

【Key words】Heart failure; Renal sympathetic denervation; Sympathetic nervous system

1 概述

心力衰竭是几乎所有心脏疾病的最终转归, 不同的诱因和病因导致了心功能不全的发生, 一旦发生心功能不全, 即使去除心力衰竭危险因素, 自主神经及神经体液调节紊乱导致的心肌重构、心功能障碍仍会继续进展^[1]。目前全球心力衰竭患者约有 1 亿, 尽管药物及一些非药物治疗可以改善心力衰竭症状及存活率, 但仍有很大的局限性, 其 5 年生存率甚至不如大部分恶性肿瘤。同时许多心力衰竭患者常伴有血压低、心率慢等, 许多药物使用受限, 药物治疗对这些患者不良反应亦增大。因此寻求一种更安全、有效的治疗方法迫在眉睫。

2 交感神经系统激活对心力衰竭的影响

神经-体液调节机制的激活是心功能不全时调节心内与心外代偿的基本机制, 同时亦是导致心功能不全发生和发展的关键途径。心肌损伤的初期, 神经-体液因子含量增加、活性增强, 引起心脏本身及其他器官的一系列代偿反应, 其中包括功能代偿和结构代偿。心功能不全初期, 这些改变无论对于维持心脏射血功能, 还是维持血流动力学稳定及心脑等重要器官血液供应都具有重要作用; 但随着心功能不全的发展, 神经-体液调节逐渐失衡, 导致血管紧张素 II 等细胞因子长期激活, 加重了心肌损伤, 促使了心力衰竭进一步发展。此过程交感神经-肾上腺髓质系统和肾

作者简介: 罗秀林(1990—), 在读硕士, 主要从事心力衰竭的治疗研究。Email: luoxiulin922926@126.com

通信作者: 张烁(1968—), 主任医师, 教授, 博士, 主要从事病毒性心肌病的治疗及发病机制、起搏及电生理研究。Email: zhangshuoemail@

素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)的作用最为重要。研究显示 RAAS 过度激活,血管紧张素 II 可以直接促进心肌细胞肥大及非心肌细胞的增殖,导致心室重塑,同时醛固酮导致水钠潴留并作用于心脏的成纤维细胞,促进胶原合成,最终导致心室重塑。

心力衰竭时,神经体液调节机制中肾脏交感神经兴奋起到管理全身交感神经系统作用,肾脏交感神经的激活程度与心力衰竭进展直接相关,对心力衰竭预后的预测有重要作用^[2]。2015 年 Chen 等^[3]利用腹主动脉结扎制作了犬慢性心力衰竭模型,比较心力衰竭组与对照组血浆肾素、去甲肾上腺素及肾上腺素的差异,结果显示心力衰竭程度越重,交感神经活性指标越高。而 Symplicity-HTN3 实验发现肾动脉去交感神经术(renal sympathetic denervation, RDN)可以减轻左心室肥厚、改善心室舒张功能及射血分数^[4],提示通过阻断肾交感神经或许可以达到治疗心功能不全的目的。

3 肾交感神经与 RDN

肾脏有丰富的交感神经纤维,这些分泌去甲肾上腺素的神经纤维起源于椎前神经节,走行于肾动脉外膜中到达肾脏。一部分神经纤维直接作用于肾动脉刺激肾血管收缩从而减少肾血流并使肾小球滤过率下降;另一部分到达肾脏的交感神经纤维支配肾小球旁器的颗粒细胞释放肾素,激活 RAAS,进一步刺激血管收缩及重吸收钠离子;还有一部分交感神经纤维作用于近端肾小管,发挥促进水钠重吸收的作用。肾脏同时可以反馈激活交感神经系统,肾动脉外膜中还走行着交感神经传入纤维,通过脊髓将信号传入大脑的自主神经系统中枢,同时在双侧肾脏之间联系。血管紧张素 II 也可以直接反馈作用于中枢神经系统。肾交感神经的解剖学和生理学特点为 RDN 治疗心力衰竭提供了理论支持。

20 世纪初有学者发现内脏交感神经切除术可降低交感神经兴奋性,产生利钠、利尿、减少肾素释放的效果,其降压作用比药物治疗组更加显著,但是内脏交感神经切除的不良反应,如严重的体位性低血压、排汗增加,甚至括约肌功能障碍导致的大小便失禁等^[5],也非常明显。为探索一种既可以阻断肾脏交感神经又可以避免内脏神经切除导致的不良反应的方法,科学家们经过潜心研究,终于找到一种微创的去肾交感神经的方法——经导管射频消融 RDN。

经导管射频消融 RDN 是一种新型的微创介入手术,患者在局麻下,经大腿穿刺股动脉,将射频消融导管送至肾动脉内,通过低功率无线电频率能量传至肾动脉外膜,选择性的消融肾交感神经,达到阻断肾交

感神经的作用。整个手术过程时间短,术后恢复快,且手术的并发症少。

4 RDN 治疗心力衰竭的研究进展

RDN 彻底阻断了交感神经系统过度激活这一参与许多疾病发生发展的病理生理机制。在 2009 年, Schlaich 等^[6]发表了 RDN 临床研究结果,50 例顽固性高血压患者实施了经导管射频消融术,发现 RDN 在降低高血压患者血压的同时减少去甲肾上腺素的溢出率,并且心脏磁共振成像显示患者左心室质量也有减少,初步验证了 RDN 的治疗效果以及安全性,之后各国科学工作者对于 RDN 治疗高血压又进行了一系列的临床研究。其中, Symplicity HTN-1 实验采用经导管肾动脉交感神经消融治疗顽固性高血压,有 153 例顽固性高血压患者参与了这项实验,其 2011 年公布的术后 2 年的随访结果显示患者血压明显改善且未发现消融相关的并发症,亦证实 RDN 是有效、安全的^[7]。随后 Symplicity HTN-2 研究^[8]进行了多中心、随机对照的研究,其 1 年随访结果发现治疗效果没有明显减弱,随访期间也未出现消融治疗相关的并发症,如肾功能损害等,再次证实 RDN 治疗方法的临床可行性,但以上所有的实验都有实验样本小、后续随访时间短等缺陷。

因此, Symplicity HTN-3 作为一项多中心、前瞻性单盲对照研究,极大地克服了以上实验的不足,结果显示虽然血压没有明显改善,但却发现受试者左心室肥厚、左心室舒张功能以及射血分数得到显著改善^[4]。Brandt 等^[9]在 2012 年对 46 例合并左心室肥厚的顽固性高血压患者进行了 RDN,术后 6 个月组与 18 例对照组比较,结果显示除血压明显降低外,其左心室质量、左心室舒张功能以及射血分数亦均有明显改善。因此,人们开始思考 RDN 在治疗心力衰竭中的应用价值。

首先,在慢性心力衰竭兔模型实验中,显示 RDN 可以减轻心肌纤维化和肥大、防止心肌重构,上调 β 受体和心肌细胞肌质网钙 ATP 酶,下调血管紧张素 II 1 型受体,同时减少血浆 B 型脑钠肽、去甲肾上腺素、血管紧张素 II 及抗利尿激素的水平,从而改善心功能的恶化^[10]。在心肌梗死所致心力衰竭的鼠模型中, Hu 等^[11]比较了外科去除肾动脉交感神经和药物(β 受体阻滞剂、血管紧张素转换酶抑制剂及血管紧张素 II 受体阻滞剂)治疗心力衰竭的作用,发现去除肾动脉交感神经在调节交感神经、预防心室重构、改善心功能等作用明显优于药物治疗。

最近, Wang 等^[12]在犬科动物心力衰竭模型中发现 RDN 可以明显降低血清神经激素,包括脑钠肽、血

管紧张素 II、醛固酮等,同时改善心室收缩机械性不同步及左室射血分数。Verloop 等^[13]进行的多中心、随机对照实验选择了 60 例舒张性心功能不全伴高血压患者随机分为两组(射频消融组及常规治疗组),结果表明 RDN 可能对心力衰竭患者存在有益的影响,特别是对射血分数保留的心力衰竭患者。Clayton 等^[14]利用快速起搏导致心力衰竭的兔模型验证了血管紧张素受体的表达依赖于交感神经的支配。Schiller 等^[15]也通过类似的实验验证了肾皮质血管的血管紧张素 II 1 型受体表达增加,血管紧张素 II 2 型受体表达下降,这些改变能被去除肾动脉交感神经所阻止。同时发现单侧去肾交感神经能抑制交感神经兴奋,以利于心力衰竭兔的交感神经平衡。众多研究的结果均支持 RDN 能抑制交感神经和 RAAS 的激活,改善心功能。

2013 年,Davies 等^[16]报道了 REACH-Pilot 实验中 RDN 治疗心力衰竭的临床实验结果。对 7 例美国纽约心脏学会心功能分级 III ~ IV 级心力衰竭患者应用 RDN 治疗,术后随访 6 个月,结果显示患者的心力衰竭症状缓解,同时运动耐量明显增加。这项实验初步证明了 RDN 用于临床治疗心力衰竭是可行、有效、安全的,也预示了 RDN 用于临床治疗心力衰竭的希望。

5 小结

以上动物实验和临床研究表明,RDN 阻断肾脏交感神经活性达到降低全身交感神经系统活性的作用在许多基础及临床研究中取得了初步效果,预示 RDN 是治疗心力衰竭可行且安全有效的方法^[17]。

目前的证据对于论证 RDN 的功效还有诸多不足。第一,研究的样本数量太小,许多研究中作者主观的排除了不利的实验结果,而选择了有意义的数据报告。第二,实验中的患者随访时间太短,有文献报告,对猪行 RDN 手术,在术后 30 d 开始交感神经功能逐渐恢复,180 d 几乎完全恢复^[18],而且在肾脏移植的患者身上也发现肾脏交感神经的恢复,这都提示 RDN 的治疗疗效可能随着交感神经的恢复逐渐消失,为了更好地评价 RDN 疗效的持续性,需要进行相关实验及大规模临床调查。第三,还有一个重要的问题,RDN 的安全性也还需要更多的数据支持。虽然现在并没有肾动脉急性损伤发生的报告,但有学者称若采用光学相干断层扫描来评估肾动脉可以看到肾动脉壁小的溃疡及微血栓形成^[19]。虽然也没有 RDN 术后 6 个月内肾动脉狭窄的病例报道,但动物实验发现 RDN 术后 6 个月肾动脉壁各层均发生了不同程度的变化,如增厚、纤维化等^[20],这些变化随时间的增加可能会导致肾动脉的狭窄等并发症。另外,若肾脏交感神经永久

破坏了,那么人体对大出血、休克等应激反应会不会减弱?这些都是需要解答的问题。

综上所述,RDN 在理论上是可行、有效、安全的,它或许将是治疗心力衰竭患者的一个潜在的选择,希望一些正在进行的临床试验可以提供更精确的评估 RDN 临床价值的材料。

[参考文献]

- [1] Li ZZ, Jiang H, Chen D, et al. Renal sympathetic denervation improves cardiac dysfunction in rats with chronic pressure overload [J]. *Physiol Res*, 2015, 64 (5): 653-662.
- [2] Hlaich MP, Socralous F, Hennebry S, et al. Sympathetic activation in chronic renal failure [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2009, 20: 933-939.
- [3] Chen PA, Luo YS, Yang J, et al. Renal sympathetic nerve activity associated with the severity of heart failure in dogs with chronic heart failure [J]. *J Chin Phys*, 2015, 17(3): 354-356.
- [4] Kandzari DE, Bhatt DL, Sobotka PA, et al. Catheter-based renal denervation for resistant hypertension: rationale and design of the SYMPPLICITY HTN-3 Trial [J]. *Clin Cardiol*, 2012, 35(9): 528-535.
- [5] Smithwick RH, Thompson JE. Splanchicectomy for essential hypertension: results in 1,266 cases [J]. *J Am Med Assoc*, 1953, 152(16): 1501-1504.
- [6] Schlaich MP, Sobotka PA, Krum H, et al. Renal sympathetic-nerve ablation for uncontrolled hypertension [J]. *N Eng J Med*, 2009, 361(9): 932-934.
- [7] Symplicity HTN-1 Investigators, 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(5): 911-917.
- [8] Symplicity HTN-2 Investigators, Esler MD, Krum H, et al. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomized controlled trial [J]. *Lancet*, 2010, 376(9756): 1903-1909.
- [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] Clayton SC, Haack KKV, Zucker IH. Renal denervation modulates angiotensin receptor expression in the renal cortex of rabbits with chronic heart failure [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2011, 300(1): F31-39.
- [11] 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(5): e96996.
- [12] Wang X, Zhao Q, Yu S, et al. Renal sympathetic denervation suppresses ventricular substrate remodeling in a canine high-rate pacing model [J]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2015, 95(11): 860-864.
- [13] 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 Left Ventricle Ejection fraction) trial [J]. *Eur J Heart Fail*, 2013, 15(12): 1429-1437.
- [14] Clayton D, Hanchapola I, Thomas WG, et al. Structural determinants for binding to angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) and angiotensin receptors 1 and 2 [J]. *Front Pharmacol*, 2015, 30(6): 5.
- [15] Schiller AM, Haack KK, Pellegrino PR, et al. Unilateral renal denervation improves autonomic balance in conscious rabbits with chronic heart failure [J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2013, 305(8): R886-892.
- [16] 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-Pi-

- lot study[J]. *Int J Cardiol*, 2013, 162(3):189-192.
- [17] Patel HC, Rosen SD, Alistair L, et al. Targeting the autonomic nervous system: measuring autonomic function and novel devices for heart failure management [J]. *Int J Cardiol*, 2013, 170(2):107-117.
- [18] Sakakura K, Tunev S, Yahagi K, et al. Comparison of histopathologic analysis following renal sympathetic denervation over multiple time points[J]. *Circ Cardiovasc Interv*, 2015, 8(2):e001813.
- [19] Cook S, Goy JJ, Togni M. Optical coherence tomography findings in renal denervation[J]. *Eur Heart J*, 2012, 33:2992.
- [20] 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, 100:1095-1101.

收稿日期:2015-12-28 修回日期:2016-01-20

慢性心力衰竭患者应用高强度间歇性有氧训练研究进展

戴玫¹ 付珞² 胡建英¹ 综述 唐炯¹ 审校

(1. 成都市第三人民医院心血管病研究所, 四川 成都 610031; 2. 成都市第三人民医院康复医学科, 四川 成都 610031)

【摘要】 高强度间歇性有氧训练能改善慢性心力衰竭患者的心肺储备功能、提高运动耐力, 改善内皮功能、逆转左室重构, 提高生活质量, 对左室射血分数保留的心力衰竭、老年和女性患者同样安全有效, 但是目前均是样本量较小的实验性研究, 尚需多中心随机研究以及长期系统的回顾性和总结性研究成果来证实。

【关键词】 慢性心力衰竭; 高强度间歇性有氧训练; 预防; 治疗

【中图分类号】 R541.6

【文献标志码】 A

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2016.03.014

Advances in Research on High-intensity Interval Training in Chronic Heart Failure

DAI Mei, FU Luo, HU Jianying, TANG Jiong

(1. Cardiovascular Disease Research Institute, The Third People's Hospital of Chengdu, Chengdu 610031, Sichuan, China; 2. Department of Rehabilitation Medicine, The Third People's Hospital of Chengdu, Chengdu 610031, Sichuan, China)

【Abstract】 High-intensity interval training have positive effects on chronic heart failure with regard to reversal of cardiac remodeling, aerobic capacity, endothelial function, and quality of life, even in elderly and female patients with chronic heart failure, as well as on heart failure with preserved ejection fraction. Based on pilot studies, these results need to be verified by some randomized multi-center studies and systemic long-term retrospective cohort analysis.

【Key words】 Chronic heart failure; High-intensity interval training; Prevention; Treatment

据统计, 全球慢性心力衰竭 (chronic heart failure, CHF) 患者达 2 250 万, 并且每年新增病例数 200 万, 中国心血管健康多中心合作研究抽样调查 35~74 岁城乡居民 15 518 人, 心力衰竭患病率为 0.9%; 随着年龄增长, 心力衰竭的患病率显著上升^[1]。尽管如 β 受体阻滞剂、血管紧张素转换酶抑制剂 (angiotensin converting enzyme inhibitors, ACEI)、醛固酮受体拮抗剂等药物的规范化使用和器械治疗的进展, 心力衰竭仍是目前死亡的主要原因, CHF 正在成为世界心血管领域的重要公共卫生学问题。

许多临床研究发现遵循个体化方案的体育锻炼 (physical activity) 和运动训练方案对 CHF 患者是安全有效的, 能改善心力衰竭患者的临床症状、运动耐力并延长预期寿命^[2-7]。其机制包括: 控制心血管危险因素, 改善左心室收缩舒张功能、肺脏和骨骼肌功能、内皮功能等^[8]。因此, 国内外指南和共识均把规律性体育锻炼和运动训练作为 CHF 规范化管理的一个重要部分。现有数据显示与中强度运动 (moderate continuous training, MCT) 比较, CHF 患者更能适应高强度间歇性有氧训练 (high-intensity interval training,