

肾传入神经在高血压中的调节作用

薛欣瑞¹ 殷跃辉²

(1. 重庆医科大学研究生院, 重庆 400010; 2. 重庆医科大学附属第二医院心血管内科, 重庆 400010)

【摘要】 交感神经系统的过度激活与高血压密切相关。肾去神经术通过消融肾传入神经和肾传出神经来降低交感神经活性, 已成为一种新的高血压治疗方法。肾传出神经对血压的调控已得到了广泛的研究, 但对肾传入神经在血压中的调节作用认知相对不足, 现拟对此进行简要综述。

【关键词】 肾去神经术; 高血压; 肾传入神经

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2022.03.015

Role of Afferent Renal Nerves in Hypertension Regulation

XUE Xinrui¹, YIN Yuehui²

(1. Chongqing Medical University Graduate School, Chongqing 400010, China; 2. Department of Cardiology, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China)

【Abstract】 Hyperactivation of sympathetic nervous system is closely related to hypertension. Renal denervation has become a new treatment for hypertension by ablating renal afferent nerve and renal efferent nerve to reduce sympathetic nerve activity. The regulation of efferent renal nerves on blood pressure has been widely studied, but the cognition of the regulation of afferent renal nerves in blood pressure is relatively insufficient. So, this paper intends to make a review of this.

【Key words】 Renal denervation; Hypertension; Afferent renal nerve

交感神经系统的过度激活在高血压等心血管疾病的发生、发展及维持中起着重要作用。肾脏作为交感神经的承受者, 也是交感神经活性的促进者, 而肾脏局部神经, 包括由中枢神经发出到肾脏的肾传出神经(efferent renal nerve, ERN)和从肾脏投射至脊髓的肾传入神经(afferent renal nerve, ARN), 在血压调节中尤其重要。肾去神经术(renal denervation, RDN)通过破坏 ERN 和 ARN 以降低全身交感神经系统活性, 产生确切的降压效应, 已被应用于治疗高血压。因此, 进一步了解肾脏神经与中枢神经系统的相互作用及其在高血压中的致病机制, 有利于充分认识 RDN 的治疗潜力。既往研究表明, ERN 通过交感神经系统上调肾素-血管紧张素-醛固酮系统活性, 减少肾血流量和增加水钠潴留, 上调血压水平, 消融 ERN 可减少肾素释放和增强水钠排泄来降低血压。然而, ARN 在血压调节中的具体机制尚未完全阐明, 现拟对 ARN 的解剖和生理功能进行简要综述, 并介绍在 RDN 中破坏 ARN 产生的可能的降压机制。

1 ARN 的解剖及生理作用

ARN 主要起源于输尿管近端肾血管周围, 以及肾盂外膜和平滑肌层^[1]。ARN 的神经元胞体位于脊柱第 8 胸椎~第 4 腰椎节段的背根神经节内, 其向脊髓背角投射, 然后在脊髓背角 I、III~V 层与中间神经元形成突触连接, 再投射至孤束核、延髓头端腹外侧区、视前区、穹隆下器和室旁核等区域, 参与调节心血管活动和全身交感神经活性^[1]。在组织学构成上, 多数 ARN 是传导速度较慢的无髓鞘 C 纤维, 少数是传导速度较快的有髓鞘 A δ 纤维。根据 ARN 对不同刺激的反应可将其分为机械敏感性和化学敏感性两种功能类型^[1]。机械感受器随肾盂、肾动脉、肾静脉或肾间质压力的增加而激活, 化学感受器可对肾脏内的化学刺激做出反应, 如高渗氯化钠、辣椒素、缓激肽和腺苷等^[1]。免疫组织化学研究^[2-3]显示 ARN 的主要神经递质是降钙素基因相关肽(calcitonin gene-related peptide, CGRP)和 P 物质(substance P, SP), 可通过追踪 CGRP 和 SP 来定位 ARN。SP 和 CGRP 还参与 ARN 活性的调节。将 SP 和 CGRP 注入肾盂均会增加 ARN

活性^[4]。有研究^[5]表明 CGRP 可通过延缓 SP 的代谢来激活肾盂,从而增加可用于刺激 SP 受体的 SP 数量,这说明 SP 和 CGRP 在肾盂 ARN 激活过程中具有协同作用。

瞬时受体电位香草酸亚型 1 通道,又称为辣椒素受体通道,主要表达于支配心血管和肾脏组织传入神经的 C 纤维或 A δ 纤维中,可被辣椒素等物质激活,引起包括 SP 和 CGRP 在内的多种感觉神经肽释放,参与到 ARN 的活性调节^[6]。除了对 ARN 的激活作用,高浓度辣椒素还可通过消融无髓鞘 C 纤维破坏传入神经,已被应用于选择性消融 ARN^[7]。

2 肾-肾反射

肾盂内的病理生理状况的改变会引起同侧 ARN 活性、对侧 ERN 活性和对侧肾脏水钠排泄功能的改变,这种交感神经反应称之为肾-肾反射^[8]。肾-肾反射分为抑制性肾-肾反射(inhibitory renal reflex,IRR)和兴奋性肾-肾反射(excitatory renal reflex,ERR)两种相反的类型,并分别由机械敏感性和化学敏感性 ARN 纤维介导^[9]。

IRR 指一侧肾脏肾盂内的机械感受器激活引起对侧 ERN 活性降低,从而促进水钠排泄,维持血压正常^[9]。早期动物研究^[8]证实,通过增加输尿管压力,刺激机械感受器会引起对侧肾血流量及尿钠排泄减少,而且这种效应可被同侧或对侧 RDN 以及切断脊柱第 6 胸椎所消除,这表明该效应为肾反射。

与 IRR 相对的是 ERR,即一侧肾脏肾盂内化学感受器兴奋引起对侧 ERN 活性增加,促进水钠潴留,从而引起血压升高^[10]。Katholi 等^[11]的早期研究显示,将腺苷直接注入肾动脉会引起血压和血浆去甲肾上腺素升高,而预先施行 RDN 后再注入腺苷,则不会出现上述两种效应。Smits 等^[12]报道,将缓激肽注入大鼠的肾动脉也会使血压升高,但 RDN 术后注射缓激肽不会出现升压反应。Barry 等^[13]进一步研究发现,肾动脉内注射缓激肽产生的升压反应是通过诱导 ARN 激活,引起对侧肾神经介导的抗尿钠排泄和抗利尿作用所致。近期有报道^[14-15]显示,肾内注入辣椒素产生的化学刺激会激活 ERR,导致交感神经兴奋、血压升高和心率加快,且该效应由室旁核中的白介素-1 β 介导。但需指出的是,大多数旨在评估肾-肾反射介导的交感神经反应的研究都是在麻醉动物身上进行的,而麻醉深度不同会不同程度地改变感觉神经功能。因此,对 ARN 化学感受器的生理意义及 ERR 的功能还需更深入的研究。

ARN 功能亢进与肾-肾反射控制失调有关,抑制 IRR 和/或激活 ERR 会导致血压升高。在 IRR 功能完

整或占优势的高血压患者中,施行 RDN 可能会减弱术后的降压作用。因此,亟需一种方法来评估两种肾-肾反射功能,指导筛选适合的患者进行 RDN 治疗。

3 ARN 与中枢调节

肾脏通过传入神经与中枢神经系统相联系。肾脏内各种理化刺激产生的信号经 ARN 传递至与交感神经活性调节相关的大脑区域,其中室旁核是感觉信号的主要整合中枢之一,并在调节交感神经输出中起着重要作用^[16]。

室旁核也是肾-肾反射中枢神经回路的重要组成部分。Ye 等^[14]发现,室旁核神经元的破坏能消除辣椒素诱导的 ERR。有研究^[17]提出室旁核也有参与 IRR 的可能性,例如室旁核损伤减弱了与体积扩张相关的肾脏交感神经抑制作用。

室旁核中兴奋性和抑制性突触传入不平衡是高血压交感神经活性增强的基础^[18]。 γ -氨基丁酸起着神经抑制作用。在高血压合并慢性肾脏病大鼠中,RDN 可能通过阻断 ARN 至孤束核的信号输入,恢复抑制性神经递质 γ -氨基丁酸的含量,降低中枢交感神经兴奋性,从而抑制高血压的发展^[19]。Milanez 等^[20]通过两肾一夹型高血压大鼠模型进一步表明,室旁核中 γ -氨基丁酸能神经传递改善部分可归因于 ARN 的去除。此外该研究^[20]还表明 ARN 可能参与两肾一夹型高血压大鼠室旁核炎症状态的诱导,而室旁核中氧化应激和炎症是高血压和其他心血管疾病交感神经活性增加的原因之一。

在慢性心力衰竭大鼠中,RDN 可使室旁核中内源性神经元型一氧化氮合酶恢复,从而增加具有交感神经抑制作用的一氧化氮含量,减少慢性心力衰竭期间的交感神经驱动力^[21]。有证据进一步表明室旁核中神经元型一氧化氮合酶的恢复是选择性肾去传入神经(afferent renal denervation, A-RDN)所致^[22]。

交感神经过度激活在高血压、慢性心力衰竭和慢性肾衰竭的发生和发展中都起着重要作用^[23],因此有理由推测 RDN 的降压效果部分归因于去除 ARN 引起中枢神经系统中抑制性神经递质含量的恢复。总之,这些结果表明 ARN 与中枢神经系统中兴奋性和抑制性神经递质平衡密切相关。

4 ARN 与炎症

高血压的发病机制主要归因于脉管系统、肾脏和中枢神经系统功能紊乱,但炎症也参与了高血压的发生和发展。在高血压和肾脏损伤等状态下,肾脏释放趋化因子募集免疫细胞,释放炎症因子,如肿瘤坏死因子- α 、白介素-6 和 γ 干扰素等,这些炎症因子可能刺激 ARN,导致交感神经系统的慢性激活并引起相应

的病理改变^[24]。此外,有研究人员认为,炎症免疫细胞,如巨噬细胞和树突状细胞,可能通过与 ARN 的直接相互作用间接与中枢神经系统相联系^[25]。

缓激肽是免疫反应所产生的一种炎症介导因子,除参与 ERR 外,其不仅能与中枢神经系统相互作用,还能刺激包括 ARN 在内的周围传入神经,从而促进与高血压相关的交感神经兴奋^[26]。在建立醋酸脱氧皮质酮-盐高血压模型的过程中,肾脏中 T 细胞浸润及炎症因子的产生增加,虽然与通过手术切除 ARN 及 ERN 的完全肾去神经(total afferent renal denervation, T-RDN)相比,A-RDN 的抗炎效果较弱,但二者具有相似的降压作用^[27]。有趣的是,有研究^[28]显示 T-RDN 可降低血管紧张素 II 诱发的高血压,并防止 T 细胞浸润和随后的肾损伤,但 A-RDN 并未改善血管紧张素 II 诱发的高血压或肾脏炎症。这些报告表明,将传入神经与肾脏炎症联系起来的机制仍然是推测性的,未来仍需进一步的研究来阐明肾脏炎症介质对 ARN 的激活及其在血压调节中的作用,并探明 ARN 在不同高血压动物模型中是否与炎症机制相关。

5 ARN 与高血压

随着对 ARN 解剖、生理及病理功能认识的深入,人们逐渐认识到 ARN 与高血压的发生和维持密切相关。在单肾一夹和两肾一夹型高血压大鼠及醋酸脱氧皮质酮-盐高血压小鼠模型中 ARN 活性显著升高^[27,29-30],在这些模型中,脊神经后根切断术^[30-31]或 A-RDN^[7,29]可降低动脉血压。在 5/6 肾切除致慢性肾衰竭大鼠模型中,A-RDN 与脊神经后根切断术均能降低动脉压,降低交感神经活性^[32]。但需指出的是,一些高血压动物模型,例如 Dahl 盐敏感大鼠模型,T-RDN 能降低血压,但 A-RDN 无降压效果^[33],这提示 RDN 降低血压的机制依赖于模型。这种现象可能取决于 ERN 和 ARN 哪一种神经纤维占主导作用。此外,来自临床的数据显示,顽固性高血压患者在 RDN 后 12 个月随访期内观察到骨骼肌交感神经活性降低,并伴随血压显著性持续下降,提示中枢交感神经的持续减少是因消融 ARN 所致^[34]。两项 RDN 的临床试验观察到消融术后有持续至少 3 个月的降压滞后期,这与中枢机制需要时间适应来自肾脏传入信号的减少相一致^[35-36]。总之,这些观察及实验结果表明,ARN 在高血压发病机制中具有重要作用,RDN 的降压效果部分由 A-RDN 介导。

6 总结与展望

RDN 通过去除 ARN 和 ERN 已被证明能有效降低血压,但 RDN 降压作用的潜在机制仍不完全清楚。相较于 ERN,人们对 ARN 的生理、病理生理功能的作

用认知相对不足。目前认为 ARN 通过肾-肾反射与 ERN 相互作用共同调节交感神经活性,参与血压调控。但肾-肾反射在正常生理状态及病理状态下的作用,以及 ARN 与 ERN 的相互作用还需进一步探索及阐明。如何筛选 ERR 占主导的患者,并避免不适当的消融也是临床需解决的问题。越来越多的研究表明,炎症可能是 ARN 不适当激活的一个关键原因,但引起 ARN 活性升高的机制和因素尚未确定。在中枢神经系统,ARN 可能是通过恢复抑制性神经递质,以及平衡兴奋性和抑制性突触输入来起到降压作用,这些都需今后进一步研究明确。

参考文献

- [1] Osborn JW, Foss JD. Renal nerves and long-term control of arterial pressure[J]. *Compr Physiol*, 2017, 7(2):263-320.
- [2] Ferguson M, Bell C. Substance P-immunoreactive nerves in the rat kidney[J]. *Neurosci Lett*, 1985, 60(2):183-188.
- [3] Knight DS, Cicero S, Beal JA. Calcitonin gene-related peptide-immunoreactive nerves in the rat kidney[J]. *Am J Anat*, 1991, 190(1):31-40.
- [4] Xie C, Sachs JR, Wang DH. Interdependent regulation of afferent renal nerve activity and renal function: role of transient receptor potential vanilloid type 1, neurokinin 1, and calcitonin gene-related peptide receptors[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2008, 325(3):751-757.
- [5] Gontijo JR, Smith LA, Kopp UC. CGRP activates renal pelvic substance P receptors by retarding substance P metabolism[J]. *Hypertension*, 1999, 33(1 Pt 2):493-498.
- [6] Xie C, Wang DH. Ablation of transient receptor potential vanilloid 1 abolishes endothelin-induced increases in afferent renal nerve activity: mechanisms and functional significance[J]. *Hypertension*, 2009, 54(6):1298-1305.
- [7] Foss JD, Wainford RD, Engeland WC, et al. A novel method of selective ablation of afferent renal nerves by periaxonal application of capsaicin[J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2015, 308(2):R112-R122.
- [8] Kopp UC, Olson LA, DiBona GF. Renorenal reflex responses to mechano- and chemoreceptor stimulation in the dog and rat[J]. *Am J Physiol*, 1984, 246(1 Pt 2):F67-F77.
- [9] Frame AA, Carmichael CY, Kuwabara JT, et al. Role of the afferent renal nerves in sodium homeostasis and blood pressure regulation in rats[J]. *Exp Physiol*, 2019, 104(8):1306-1323.
- [10] Stella A, Zanchetti A. Functional role of renal afferents[J]. *Physiol Rev*, 1991, 71(3):659-682.
- [11] Katholi RE, Hageman GR, Whitlow PL, et al. Hemodynamic and afferent renal nerve responses to intrarenal adenosine in the dog[J]. *Hypertension*, 1983, 5(2 Pt 2):1149-1154.
- [12] Smits JF, Brody MJ. Activation of afferent renal nerves by intrarenal bradykinin in conscious rats[J]. *Am J Physiol*, 1984, 247(6 Pt 2):R1003-R1008.
- [13] Barry EF, Johns EJ. Intrarenal bradykinin elicits reno-renal reflex sympatho-excitation and renal nerve-dependent fluid retention[J]. *Acta Physiol (Oxf)*, 2015, 213(3):731-739.
- [14] Ye C, Qiu Y, Zhang F, et al. Chemical stimulation of renal tissue induces sympathetic activation and a pressor response via the paraventricular nucleus in rats[J]. *Neurosci Bull*, 2020, 36(2):143-152.
- [15] Zheng F, Ye C, Wan GW, et al. Interleukin-1 β in hypothalamic paraventricular nucleus mediates excitatory renal reflex[J]. *Pflugers Arch*, 2020, 472(11):1577-1586.

- [16] Zheng H, Patel KP. Integration of renal sensory afferents at the level of the paraventricular nucleus dictating sympathetic outflow[J]. *Auton Neurosci*, 2017, 204:57-64.
- [17] Haselton JR, Goering J, Patel KP. Parvocellular neurons of the paraventricular nucleus are involved in the reduction in renal nerve discharge during isotonic volume expansion[J]. *J Auton Nerv Syst*, 1994, 50(1):1-11.
- [18] Zhou JJ, Ma HJ, Shao JY, et al. Impaired hypothalamic regulation of sympathetic outflow in primary hypertension[J]. *Neurosci Bull*, 2019, 35(1):124-132.
- [19] Chen HH, Cheng PW, Ho WY, et al. Renal denervation improves the baroreflex and GABA system in chronic kidney disease-induced hypertension[J]. *Sci Rep*, 2016, 6:38447.
- [20] Milanez MIO, Veiga AC, Martins BS, et al. Renal sensory activity regulates the γ -aminobutyric acid inputs to the paraventricular nucleus of the hypothalamus in Goldblatt hypertension[J]. *Front Physiol*, 2020, 11:601237.
- [21] Patel KP, Xu B, Liu X, et al. Renal denervation improves exaggerated sympathoexcitation in rats with heart failure: a role for neuronal nitric oxide synthase in the paraventricular nucleus[J]. *Hypertension*, 2016, 68(1):175-184.
- [22] Zheng H, Katsurada K, Liu X, et al. Specific afferent renal denervation prevents reduction in neuronal nitric oxide synthase within the paraventricular nucleus in rats with chronic heart failure[J]. *Hypertension*, 2018, 72(3):667-675.
- [23] Frame AA, Carmichael CY, Wainford RD. Renal afferents[J]. *Curr Hypertens Rep*, 2016, 18(9):69.
- [24] Ryan MJ. An update on immune system activation in the pathogenesis of hypertension[J]. *Hypertension*, 2013, 62(2):226-230.
- [25] Veelken R, Vogel EM, Hilgers K, et al. Autonomic renal denervation ameliorates experimental glomerulonephritis[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2008, 19(7):1371-1378.
- [26] Trott DW, Harrison DG. The immune system in hypertension[J]. *Adv Physiol Educ*, 2014, 38(1):20-24.
- [27] Banek CT, Knuepfer MM, Foss JD, et al. Resting afferent renal nerve discharge and renal inflammation: elucidating the role of afferent and efferent renal nerves in deoxycorticosterone acetate salt hypertension[J]. *Hypertension*, 2016, 68(6):1415-1423.
- [28] Xiao L, Kirabo A, Wu J, et al. Renal denervation prevents immune cell activation and renal inflammation in angiotensin II-induced hypertension[J]. *Circ Res*, 2015, 117(6):547-557.
- [29] Ong J, Kinsman BJ, Sved AF, et al. Renal sensory nerves increase sympathetic nerve activity and blood pressure in 2-kidney 1-clip hypertensive mice[J]. *J Neurophysiol*, 2019, 122(1):358-367.
- [30] Wyss JM, Aboukarsh N, Oparil S. Sensory denervation of the kidney attenuates renovascular hypertension in the rat[J]. *Am J Physiol*, 1986, 250(1 Pt 2):H82-H86.
- [31] Oparil S, Sriprajothikoon W, Wyss JM. The renal afferent nerves in the pathogenesis of hypertension[J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 1987, 65(8):1548-1558.
- [32] Veiga AC, Milanez MIO, Ferreira GR, et al. Selective afferent renal denervation mitigates renal and splanchnic sympathetic nerve overactivity and renal function in chronic kidney disease-induced hypertension[J]. *J Hypertens*, 2020, 38(4):765-773.
- [33] Foss JD, Fink GD, Osborn JW. Differential role of afferent and efferent renal nerves in the maintenance of early- and late-phase Dahl S hypertension[J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2016, 310(3):R262-R267.
- [34] Hering D, Marusic P, Walton AS, et al. Sustained sympathetic and blood pressure reduction 1 year after renal denervation in patients with resistant hypertension[J]. *Hypertension*, 2014, 64(1):118-124.
- [35] Kandzari DE, Böhm M, Mahfoud F, et al. Effect of renal denervation on blood pressure in the presence of antihypertensive drugs: 6-month efficacy and safety results from the SPYRAL HTN-ON MED proof-of-concept randomised trial[J]. *Lancet*, 2018, 391(10137):2346-2355.
- [36] Weber MA, Kirtane AJ, Weir MR, et al. The REDUCE HTN: REINFORCE: randomized, sham-controlled trial of bipolar radiofrequency renal denervation for the treatment of hypertension[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2020, 13(4):461-470.

收稿日期:2021-10-25