

# 交感神经节会回归成为去肾交感治疗 高血压的解剖靶点吗?

李丽<sup>1</sup>, 谢良地<sup>2</sup>

1. 暨南大学附属广州红十字会医院/广州市应急医院心脏中心, 心内科, 广东 广州 510220;

2. 福建医科大学附属第一医院高血压科, 老年医学科, 福建省高血压研究所

高血压是心脑血管疾病的重要危险因素, 心脑血管疾病是我国居民第一大死亡原因, 占全部死因的近 50%。高血压在世界范围内的发病率在 31.1% 左右。《中国心血管健康与疾病报告 2023》显示: 中国成人高血压患病率已达 31.6%, 患病人数约为 2.45 亿。更值得关注的是, 在诊断技术和治疗方法不断多样化的今天, 高血压控制率仍很低。据报道, 中国高血压控制率仅 16.8%<sup>[1]</sup>。在最新国际和国内指南/专家共识中, 去肾神经术(renal denervation, RDN)均被推荐为药物以外的降压方法<sup>[2-3]</sup>。目前最广泛使用的基于导管的 RDN, 其解剖靶点为分布在肾动脉血管壁上的交感神经纤维。尽管临床研究和实践中与操作有关的潜在风险并不多见, 但仍然难以完全避免, 包括肾动脉损伤、造影剂诱导的肾病以及穿刺入路并发症等<sup>[4]</sup>。RDN 解剖靶点难以精确标测以及性价比较低一直是临床亟待解决的问题<sup>[5]</sup>。

## 1 老树发芽, 又见内脏神经节

其实, 在以肾动脉交感神经丛为解剖靶点的 RDN 诞生之前, 内脏交感神经节是 RDN 最早的解剖靶点。1923 年, 研究人员就提出单独使用神经外科手术切除肾交感神经支配治疗高血压的理论, 1925 年, Adson 首次使用交感神经外科切除治疗恶性高血压。1930 年, 密歇根大学的神经外科医生 Peet 尝试采用手术切除胸腰椎(T8~L1/2)交感神经链治疗恶性高血压, 此后 20 年间, 外科胸腰椎交感神经切除术成为饮食和药物治疗效果不佳的恶性/严重高血压患者的治疗选择。至 1940 年, 其临床应用进一步扩大, 如 Smithwick 和 Thompson 应用此方法对 3 500 例恶性高血压患者进行治疗, 证实外科直视下切除腹腔神经节或切断从 T5(胸 5)至 L2(腰 2)包括交感神经节在内的胸腰交感神经链可有效降低患者血压<sup>[6-7]</sup>, 史称 Smithwick's 手术。

然而由于外科手术的创伤性和操作复杂性, 及严重并发症甚至术后有死亡病例使该方法逐渐被临床淘汰。

此后出现的基于导管的 RDN, 至今已历经 15 年临床验证。尽管最新研究证实了经肾动脉射频消融治疗高血压的有效性和远期疗效, 但也不乏争议。如著名的 SYMPPLICITY HTN-3(renal denervation in patients with uncontrolled hypertension)研究, 是第一个设置了假手术组的 RDN 研究, 证明了射频消融后 3 年的降压效果<sup>[8]</sup>, 然而其 6 月时的随访结果却未达到有效性终点<sup>[9]</sup>, 另外, 由于该研究的假手术组血压下降同样有统计学意义, 因此显示出了较强的安慰剂效应, 其他一些因素如诊室血压在评估血压中的局限性、入选患者中存在潜在影响 RDN 反应性的因素(如副肾动脉的存在)、药物使用的组间不一致等, 都可能对结果产生影响。之前诸多得出阴性结论的研究也影响 RDN 在临床上的广泛应用。学界一直没有停止过探索新的 RDN 途径和方法, 如近年发表的 CT 引导下肾动脉周围注射酒精、经膀胱镜或经腹腔镜针对肾动脉外膜或肾动脉交感神经丛进行射频或酒精消融治疗高血压的报道<sup>[10-12]</sup>。

超声内镜引导下在腹腔干神经节内注射酒精的技术原本是用来镇痛的微创手术, 即神经松解术(neurolysis), 临床观察发现该手术可导致高达 38% 的患者术后出现低血压<sup>[13]</sup>。受到这一临床现象的启发, 我国苗毅教授团队于 2023 年进行了一项动物研究<sup>[14]</sup>。研究者对自发性高血压大鼠和 Dahl 盐敏感大鼠高血压模型进行了腹腔干神经节神经松解术, 即在腹腔干神经节注射无水酒精, 同时设置假手术对照。结果发现两种品系的高血压鼠在腹腔干神经节神经松解术后收缩压、舒张压和平均动脉压均低于相应假手术大鼠, 并且其降压效果维持到了术后 18 周, 病理研究发现, 腹腔干神经节神经松解术能破坏神经节细胞结构并显著抑制腹腔神经节神经生存能力。研究者观察到神经纤维的不连续性形态变化和神经节细胞核的破裂, 以及酪氨酸羟化酶染色的减少, 证实了腹腔神经节活性的降低。在血压降低的同时, 研究者还发现腹腔干神经节神经

doi: 10.16439/j.issn.1673-7245.2024-0377

基金项目: 广州市科技局市校院企联合基金(2023A03J0984)

通信作者: 李丽, E-mail: lilygs@126.com;

谢良地, E-mail: ldxield@163.com

松解术降低了循环中肾素-血管紧张素水平并升高了血浆一氧化氮水平。基于该研究结果,研究团队提出了腹腔干神经节神经松解术可能成为难治性高血压替代治疗方案的理想。该技术的临床研究正在进行中。

## 2 条条大路通罗马,枢纽在腹腔干神经节

腹腔干神经节是构成肾脏交感神经支配的重要部分(图1),因此人们很容易理解为腹腔干神经节神经松解术降低血压的机制是降低了肾脏的交感活性,然而2021年的一项研究显示,直接去除肾交感神经与切除腹腔干神经节的降压机制不同<sup>[15]</sup>。该研究发现,两种方法均能降低血管紧张素II-盐诱导高血压大鼠的平均动脉压,但是去除腹腔干神经节没有影响肾脏的去甲肾上腺素水平,而降低了肠道和脾脏的去甲肾上腺素水平。他们通过观察术后血压对六甲胺的反应评估手术对神经源性血压升高的影响,结果发现,去除腹腔干神经节后没有像去除肾交感神经那样影响神经性升压活性,认为去除腹腔干神经节的降压作用是非肾交感神经依赖的。而这一点在解剖上是难以理解和不好解释的,因为经典的解剖学理论认为,腹腔干神经节的确是构成肾脏交感神经支配的很重要的部分。

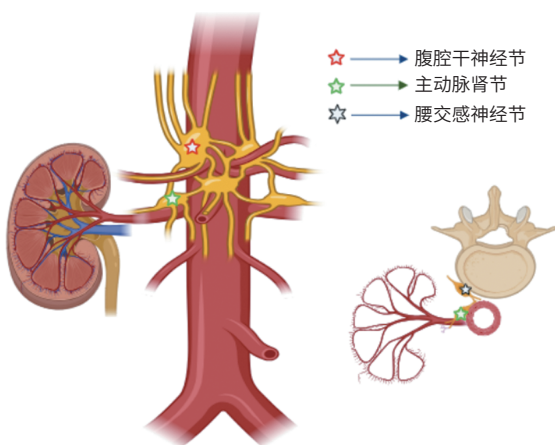


图1 支配肾脏交感神经的神经节解剖示意图

研究发现,与正常血压鼠相比,高血压大鼠除了肾交感神经活性升高外,其消化道和脾脏交感神经活性也升至两倍,腹腔干神经节切除后对肾脏交感神经活性有轻微影响<sup>[16]</sup>。由于肠道可通过多种机制影响肾功能和血压,包括释放激素和肽,如胃泌素、生长素释放肽、糖皮质激素、胰高血糖素样肽-1和血管活性肠肽,因此,腹腔干神经节切除术可能通过调节此类肠道激素的释放降低血压<sup>[15]</sup>。另外,研究发现,靶向脾神经热消融可防止盐诱导高血压小鼠的T细胞激活并使血压正常化<sup>[17]</sup>,提示交感神经活性可影响脾脏免疫系统而调节血压。这些基础研究为苗毅团队的临床研究拓宽了机制研究思路,同时也提出了挑战,即腹腔干神

经节损毁的非肾脏选择性。当然,临床应用的超声内镜引导下腹腔干神经节神经松解术是一种操作相对简单且安全的内镜技术,具有不使用对比剂、不在血管内操作、直接作用于交感神经节等优势,但其在治疗高血压中的作用和安全性还需要高效力的临床研究证实。

## 3 别出心裁,殊途同归

另一项改良的神经松解术治疗高血压的研究是笔者团队于2024年发表的一项单臂临床研究<sup>[18]</sup>。CT引导下于椎间孔或椎体旁注射臭氧的神经松解术被广泛应用于疼痛科及骨科临床,用于治疗带状疱疹性疼痛、下肢缺血性疼痛以及联合射频消融治疗椎间盘突出症性疼痛等。笔者注意到,该技术的解剖位点与肾脏交感神经系统具有密切联系,随即对142例在疼痛科接受过该手术且正在服用降压药的高血压患者的术前术后血压进行了分析,结果发现,术后血压明显降低,有甚者因术后严重低血压需要紧急补液处理。进一步分析后发现,术后血压降低与疼痛缓解并不相关,排除了血压下降是疼痛缓解结果的可能性。更有趣的是,统计分析发现术后血压降低与T9~12(胸9~12)和L1~2(腰1~2)椎旁注射臭氧有关,而这正是支配肾脏交感神经系统的解剖构成<sup>[19]</sup>。在以上结果的启发下,笔者把注射部位改良至左侧肾动脉从降主动脉发出水平的椎体旁,目标是支配肾脏交感神经的腰交感神经节的解剖位置,并且注册组织了单臂临床研究。最终有17例难治性高血压患者入选,俯卧位在CT引导定位下穿刺针到达左侧肾动脉开口水平的腰椎椎体前外侧1/3处,沿穿刺针局部注射30 μg/mL的臭氧。结果显示,术后即刻88.2%(15/17)的患者血压下降21.8/10.0 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),术后3个月降压药负荷由3.87减少至3.55,在此基础上,早晨收缩压/舒张压较术前降低8.6/4.6 mmHg。其中,基线肾功能正常的15例患者术后早晨收缩压/舒张压及白天收缩压分别下降了13.2/6.2和4.07 mmHg。术中及术后随访无不良事件发生。术后肾功能无明显变化。操作时间为10~20 min。该研究初步证实了这种价廉、安全、操作简便及不使用造影剂的RDN在难治性高血压治疗中的有效性和安全性,其研究成果应邀在2024年的美国心血管创新技术大会(Cardiovascular Research Technologies, CRT)上进行了国际交流,进一步临床研究和随访还在进行中。然而这毕竟是一项从疼痛科改良来的技术,缺乏早期基础研究和动物实验支持,也无臭氧治疗的其他临床试验,另外,这只是一项开放标签、小样本的单臂研究,随访时间较短,肯定性结论尚需要进一步的实验研究以及包含假手术对照组在内的随机临床试验方能得出,远期降压效果和安全性问题也需要长期随访。与苗毅教授的研究不同,

该技术主要解剖靶点是腰交感神经节,是 Smithwick's 手术靶点的一部分,对肾脏交感神经支配更有选择性,避免了大范围损伤内脏交感神经系统带来的潜在风险。另外,注射部位还有两个潜在理论靶点,即主动脉肾节(位于腹主动脉肾动脉的起点,图1)和分布于肾动脉外膜上的交感神经丛。和腰交感神经节一起,这三个靶点都邻近臭氧的注射部位,借助气体的弥散功能,臭氧接触到其中任何一个靶点的可能性较大,也正如在临床病例中观察到的那样。另外,尽管臭氧局部注射的安全性已经得到证实<sup>[20]</sup>,但是其可控性及破坏范围的限制性还需要进一步深入研究。目前,臭氧对交感神经活性的影响研究较少,机制也不明确,最近有研究者发现高浓度臭氧(18~30 μg/mL)可导致神经细胞的凋亡<sup>[21]</sup>。因此,本研究中局部注射的臭氧浓度(30 μg/mL)存在部分损毁交感神经进而降低交感神经活性的理论可行性,相应的基础研究正在进行中。

#### 4 展 望

总之,上述两个研究的 RDN 解剖靶点主要是内脏神经节和与肾交感神经支配密切相关的腰交感神经节,标志着传统 RDN 解剖靶点的回归与新技术下的可行性。但是由于内脏神经节相互之间部分融合,比如主动脉肾神经节还与肾丛、肠系膜间神经、腹腔神经丛和肠系膜上神经丛、肾上腺相连,腹腔干神经节同时参与支配肾脏、肠道及脾脏交感神经等,上述复杂的解剖结构表明,针对内脏神经节的去交感神经术,除了降低血压外,还可能影响肠和输尿管的蠕动以及睾丸和卵巢的功能等。腰交感神经节除了参与相应层面的脏器神经支配,还可能影响相邻层面脏器的功能。尽管目前尚没有观察到这种脱靶效应,但样本量小和随访时间短可能掩盖了潜在的不良事件。鉴于 RDN 的良好前景及其安全性的深远影响,研究者有义务确保降低血压的同时不造成附带损伤或影响其他器官的功能,因此,这些传统靶点的回归是否在新的技术条件下能获得成功,还需要大量的临床和基础研究去证实。值得祝贺的是,近期的这两项研究都来自中国的研究团队,初步证明了去肾交感神经治疗高血压的可行性,在肾脏去神经术方面向前迈出了一步,且有望在去肾交感神经治疗高血压之路上走出一条中国之路。

#### 参考文献

[1] 中国高血压防治指南修订委员会, 高血压联盟(中国), 中国医疗保健国际交流促进会高血压病学分会, 等. 中国高血压防治指南(2024年修订版)[J]. 中华高血压杂志(中英文), 2024, 32(7): 603-700.

[2] Mancia G, Kreutz R, Brunström M, et al. 2023 ESH guidelines for the management of arterial hypertension the task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: endorsed by the International Society of Hypertension

(ISH) and the European Renal Association (ERA)[J]. J Hypertens, 2023, 41(12): 1874-2071.

[3] 高血压精准化诊疗专家共识组, 老年心脑血管病教育部重点实验室. 高血压精准化诊疗中国专家共识(2024)[J]. 中华高血压杂志(中英文), 2024, 32(6): 505-519.

[4] Townsend RR, Walton A, Hettrick DA, et al. Review and meta-analysis of renal artery damage following percutaneous renal denervation with radiofrequency renal artery ablation[J]. EuroIntervention, 2020, 16(1): 89-96.

[5] Vinayak M, Olin JW, Stone GW. The ongoing odyssey of renal denervation[J]. J Am Coll Cardiol, 2023, 82(19): 1824-1827.

[6] Crile G. The clinical results of celiac ganglionectomy in the treatment of essential hypertension[J]. Ann Surg, 1938, 107(6): 909-916.

[7] Smithwick RH. The problem of producing complete and lasting sympathetic denervation of the upper extremity by preganglionic section[J]. Ann Surg, 1940, 112(6): 1085-1100.

[8] Bhatt DL, Vaduganathan M, Kandzari DE, et al. Long-term outcomes after catheter-based renal artery denervation for resistant hypertension: final follow-up of the randomised SYMPPLICITY HTN-3 trial[J]. Lancet, 2022, 400(10361): 1405-1416.

[9] Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW, et al. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension[J]. N Engl J Med, 2014, 370(15): 1393-1401.

[10] Hering D, Nikoleishvili D, Imedadze A, et al. Transurethral renal pelvic denervation: a feasibility trial in patients with uncontrolled hypertension[J]. Hypertension, 2022, 79(12): 2787-2795.

[11] Gao C, Zhao L, Zhu L, et al. Laparoscopic-based perivascular unilateral renal sympathetic nerve denervation for treating resistant hypertension: a case report[J]. Hypertens Res, 2019, 42(8): 1162-1165.

[12] Ricke J, Seidensticker M, Becker S, et al. Renal sympathetic denervation by CT-guided ethanol injection: a phase II pilot trial of a novel technique[J]. Cardiovasc Intervent Radiol, 2016, 39(2): 251-260.

[13] Michaels AJ, Draganov PV. Endoscopic ultrasonography guided celiac plexus neurolysis and celiac plexus block in the management of pain due to pancreatic cancer and chronic pancreatitis[J]. World J Gastroenterol, 2007, 13(26): 3575-3580.

[14] Dai S, Zhao L, Wang G, et al. Celiac ganglia neurolysis suppresses high blood pressure in rats[J]. Hypertens Res, 2023, 46(7): 1771-1781.

[15] Asirvatham-Jeyaraj N, Gauthier MM, Banek CT, et al. Renal denervation and celiac ganglionectomy decrease mean arterial pressure similarly in genetically hypertensive Schlager (BPH/2J) mice[J]. Hypertension, 2021, 77(2): 519-528.

[16] Li M, Galligan J, Wang D, et al. The effects of celiac ganglionectomy on sympathetic innervation to the splanchnic organs in the rat[J]. Auton Neurosci, 2010, 154(1/2): 66-73.

[17] Carnevale D, Perrotta M, Pallante F, et al. A cholinergic-sympathetic pathway primes immunity in hypertension and mediates brain-to-spleen communication[J]. Nat Commun, 2016, 7: 13035.

[18] Li L, Liu J, Huang B, et al. CT-guided ozone-mediated lumbar-renal sympathetic denervation for resistant hypertension treatment: a pilot single-arm clinical trial[J]. Cardiovasc Revasc Med, 2024, 67: 51-57.

[19] Kirkpatrick JJ, Foutz S, Leslie SW. Anatomy, abdomen and pelvis: kidney nerves[M]. Treasure Island, FL: StatPearls Publishing, 2023: 2-3.

[20] Gao L, Chen RW, Williams JP, et al. Efficacy and safety of percutaneous ozone injection around gasserian ganglion for the treatment of trigeminal neuralgia: a multicenter retrospective study[J]. J Pain Res, 2020, 13: 927-936.

[21] Orlandin JR, Pinto Santos SI, Machado LC, et al. Evaluation of targeted oxidative stress induced by oxygen-ozone in vitro after ischemic induction[J]. Redox Rep, 2022, 27(1): 259-269.