

· 综 述 ·

慢性肾脏病患者交感神经系统及肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮系统与肾脏疾病进展之间的关系

赵 飞, 任野平*, 孔凡武

(哈尔滨医科大学附属第二医院肾内科, 哈尔滨 150000)

【摘 要】 随着人们生活水平的提高和生活方式的改变,慢性肾脏病(CKD)甚至终末期肾病的发病率日趋增加。导致CKD患者肾功能恶化的原因是多方面的。越来越多的证据表明,交感神经系统(SNS)和肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮系统(RAAS)激活与CKD的进展密切相关。本文简要总结了CKD患者SNS和RAAS激活与肾脏病进展之间的联系,并针对当前现状简单介绍了一些相关治疗研究。

【关键词】 慢性肾脏病;高血压;肾脏损伤;交感神经系统;肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮系统

【中图分类号】 R54; R692

【文献标志码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2017.05.092

Relationship of sympathetic nervous system and rennin-angiotensin-aldosterone system with progression of renal disease in chronic kidney disease patients

ZHAO Fei, REN Ye-Ping*, KONG Fan-Wu

(Department of Nephrology, Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150000, China)

【Abstract】 With the improvement of living standard and change of life style, the incidence of chronic kidney disease (CKD), and even that of end-stage renal disease were increasing day by day. There are various causes for the deterioration of renal function in the CKD patients. More and more evidences show that sympathetic nervous system (SNS) and rennin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) activation are closely associated with the CKD progression. This paper briefly summarized the relationship of SNS and RAAS activation with progression of renal diseases, and introduced some studies concerning the relevant treatments.

【Key words】 chronic kidney disease; hypertension; renal impairment; sympathetic nervous system; rennin-angiotensin-aldosterone system

Corresponding author: REN Ye-Ping, E-mail: renyeping123@126.com

慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)甚至是终末期肾病(end stage renal disease, ESRD)在世界范围内都呈明显的增加趋势。2012年,美国的CKD患病率达11.0%^[1],我国的CKD患病率也高达10.8%^[2]。肾功能进行性恶化及心血管事件的发生是导致CKD及ESRD患者死亡的重要原因^[3,4]。引起CKD患者肾功能恶化的原因是多方面的,高血压是目前公认的造成肾脏损害的主要危险因素。近年来的多项研究均表明,交感神经系统(sympathetic nervous system, SNS)和肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)的激活与CKD进展密切相关。本文将对CKD患者SNS及RAAS激活与肾脏疾病进展之间的关系作一综述。

1 SNS 激活

1.1 CKD 患者交感神经激活的机制

1.1.1 肾损伤和肾缺血 CKD患者交感神经活性普遍增高,肾脏有丰富的传入和传出神经分布,因而被定位成交感神经激活的起点和终点^[5]。大多数CKD患者表现为肾脏固有细胞损害和炎细胞浸润,通过肾小球内皮 - 系膜 - 上皮轴,最后导致细胞外基质积聚、肾小球硬化、间质纤维化^[6]。有实验证明,损伤的肾脏会导致中枢交感神经放电增加,导致高血压,还会导致已受损的肾脏功能进一步恶化。

另外,肾脏缺血也是交感神经激活的一个重要的原因。CKD甚至ESRD患者体内可发生血管炎症、

内皮功能障碍和血管钙化等一系列变化,导致动脉硬化,进而降低肾脏的灌注^[7]。而肾缺血和交感神经激活之间的联系又是十分复杂紧密的,可能是通过缺血缺氧条件下腺苷的分泌(机械和化学感受器调节的分泌)发起的。在对人类和动物的研究中,腺苷的注射都可以刺激交感神经的传出。因此,肾损伤和肾缺血是CKD患者交感神经激活的一个重要机制。

1.1.2 肥胖症 肥胖症是CKD的风险因素,其患病率正在日益增加^[8],可引起交感神经活性增加^[9]。肥胖相关的肾病也是ESRD日益增加的一个原因。肥胖已被认为是一种低度的慢性全身性炎症和慢性的氧化应激状态。在脂肪组织和肾脏组织中的炎症反应增强能促进肥胖者肾脏损害的进展。肥胖症患者体内积累的内脏脂肪组织是一个关键的内分泌器官,可以产生多种生物活性分子,包括瘦素、脂联素、抵抗素等^[10],其中瘦素和脂联素在肥胖、高血压与CKD之间的联系中发挥重要作用^[11]。在CKD终末期,当肾脏清除能力显著降低时,瘦素等多肽和低分子蛋白的代谢能力降低。而瘦素可以通过激活交感神经来降低食物摄入和增加能量消耗。我们也发现ESRD患者普遍存在高瘦素血症^[12]。也有报道指出,瘦素能通过激活交感神经导致血压升高。所以肥胖症是CKD患者交感神经活性增加的一个不能忽视的机制。

1.1.3 Renalase Renalase是一种新发现的可溶性单胺氧化酶,近几年备受关注,可促进儿茶酚胺类如多巴胺、去甲肾上腺素的代谢。Renalase可能是构成肾脏病患者体内增强的交感神经状态和增加的去甲肾上腺素水平的关键因素。而CKD患者体内Renalase的分泌相对减少,由此导致交感神经活性增高,进而增加高血压的发生^[13]。

1.2 交感神经激活对肾脏产生的不利影响

交感神经兴奋性的增加与CKD患者肾功能的进展密切相关。交感神经激活导致血压升高,促进肾脏损伤进展^[14]。交感神经过度激活可以通过降低动脉顺应性从而促进动脉粥样硬化的形成,不断进展的动脉粥样硬化无疑是引起肾功能恶化的重要因素^[15]。此外,近年来在许多肾脏疾病中我们观察到,足细胞损伤是肾小球硬化症进展的第一步。目前认为足细胞上分布了大量肾上腺素能感受器,可以诱导钙离子内流和ATP释放,进而诱导足细胞增殖。儿茶酚胺可直接引起平滑肌细胞和血管壁外膜的成纤维细胞增生。文献报道^[16],肾上腺素能神经元中的 α -2A肾上腺素受体(α 2A-adrenergic

receptor, α 2A-AR)通过负反馈机制控制交感神经末梢释放的去甲肾上腺素(noradrenalin, NE),进而来调节交感神经张力,而 α 2A-AR不仅在调节交感神经张力时起关键作用,还能直接促进肾脏损伤时炎症和肾脏纤维化的进展。还有报道指出^[17],肥胖症患者容易合并2型糖尿病和高血压,这与胰岛素抵抗和交感神经活性增高密切相关,胰岛素抵抗相关的交感神经活性增高与这类患者进展为糖尿病肾病以及肾功能恶化进程也是密切相关的。因此,SNS过度激活对肾脏造成的损伤是通过多方面因素作用形成的。

1.3 交感神经抑制的肾脏保护作用

针对交感神经激活引起的一系列肾脏损害,近年来关于抑制交感神经活性的相关治疗研究也备受关注。一些抑制交感神经活性的治疗对于降低CKD患者血压方面取得了一些成果,例如肾脏去神经治疗,通过阻止肾交感神经传入信号传递到下丘脑,降低中枢交感神经活性,从而达到降低血压的目的,起到保护肾脏的作用。还有研究已经证明,在中枢交感神经过度激活的病理条件下,例如CKD、心力衰竭和代谢相关疾病等条件下,肾脏去神经治疗无论是作为主要治疗还是辅助治疗都已经获得了实质性的效益^[18]。

除了一定程度的降压作用之外,抑制SNS还能发挥一些非降压的肾保护作用。肾脏去神经治疗对减少尿蛋白及减轻足细胞损伤也显示出了肯定的疗效^[19]。同样的,中枢交感神经抑制剂或者 α 、 β 阻滞剂在肾部分切除模型中可以降低肾小球硬化和蛋白尿。具体来讲,这些药物可以减少足细胞丢失及肾小球肾小管上皮细胞的增殖。因此对于CKD患者来讲,抑制SNS过度激活的治疗是非常重要的。

2 RAAS激活

2.1 RAAS激活对肾脏的不利影响

肾缺血、肾损伤等一系列因素也导致CKD患者的RAAS激活^[5]。RAAS在肾脏病进展的病理生理改变中起非常关键的作用。传统的RAAS被认为是内分泌系统,其主要作用是维持血压。近年来已有报道显示^[20],RAAS在CKD的病因学中也发挥重要的作用。RAAS激活产生的血管紧张素II(angiotensin-II, Ang II)可以导致高血压和肾脏损害^[21]。Ang II是RAAS的主要生物活性物质^[22],一方面,Ang II可增高周围血管阻力,使醛固酮释放增多,引起水钠潴留,影响肾脏微循环,导致肾小球毛细血管压力升高,进而损伤肾小球上皮细胞、内皮细

胞和肾小球膜细胞;另一方面,Ang II 还通过一些非血流动力学效应影响肾脏功能,例如,Ang II 可使机体释放炎症因子导致局部和全身炎症反应,减少 NO 释放,导致抗炎及抗细胞增殖的能力降低。此外,Ang II 的作用还包括细胞纤维化、细胞外基质积聚、激活活性氧(reactive oxygen species, ROS)及内皮功能紊乱相关途径等,这些在 CKD 发病机制中也是非常重要的^[22-24]。

还有报道指出,肾脏足细胞上也存在 Ang II 受体,Ang II 使足细胞的钙离子内流,并且也可以诱导肾小球上皮细胞凋亡,这也是其独立于血流动力学效应发挥的作用。另外,Ang II 的增高还可导致交感神经激活^[25],这也可能是 RAAS 导致肾功能损伤的另一个途径。

此外,近年来醛固酮作为 CKD 的重要独立损伤因子,也受到人们越来越多的关注。相关文献指出^[26],醛固酮可能会对肾脏系膜细胞的自噬产生一定的负性调节,通过激活 ROS 及表皮生长因子受体(epithelial growth factor receptor, EGFR)促进系膜细胞的损伤应激反应及纤维化表型转化过程,进而促进 CKD 的进展。

2.2 RAAS 抑制的肾脏保护作用

RAAS 阻滞药物的使用可以减慢 CKD 的进展^[27],而且在 CKD 发病机制中的重要性也已经被广泛认可。大量临床及实验研究表明^[28],血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin-converting enzyme inhibitor, ACEI)和血管紧张素受体阻滞剂(angiotensin receptor antagonist, ARB)具有肾保护作用,尤其在合并蛋白尿的高血压患者中。同时,随着全球范围内糖尿病肾病发病率和患病率的持续增加,糖尿病性肾病已经成为导致终末期肾病最主要的原因。RAAS 阻滞剂能减轻这类患者的胰岛素抵抗,更好地控制血糖,减慢疾病恶化的进程^[29]。目前的治疗方法主要是选择 ACEI 或 ARB 抑制 RAAS,从而将血糖和血压控制在最佳状态^[30]。在糖尿病肾病和非糖尿病肾病患者中,RAAS 抑制剂都表现出了明显的肾保护作用。一项关于糖尿病肾病患者临床表现及各种药物治疗研究的 meta 分析显示^[13],使用 ACEI 后可以使蛋白尿降低 45%,而传统治疗(利尿剂和/或 β 阻滞剂)只能降低 23%。相关研究分析显示,ACEI 对正常血压但是合并微量白蛋白尿的糖尿病患者也是有效的,而且显示出持续的抗蛋白尿的作用。另外,对血压正常的 1 型糖尿病患者,在治疗前和治疗 3~4 年后分别进行了肾脏活检,结果显示,RAAS 抑制可以阻止糖尿病肾小球硬化和肾小

球基底膜增厚,然而,在未经治疗的对照组,这些损伤是在不断进展的^[13]。所以,目前 RAAS 阻滞对 CKD 患者的治疗是至关重要的,可以通过预防或者减慢进展为 ESRD 发挥肾保护作用。

3 其他影响因素

一些刺激因素,如 Ang II、肾上腺盐皮质激素(醛固酮)、过量的儿茶酚胺类,可促进 T 细胞感受器形成,这些 T 细胞感受器分布在肾脏以及大、小血管周围,同时这些部位也有单核/巨噬细胞聚集。这些细胞释放的细胞因子,包括白细胞介素-17、干扰素- γ 、肿瘤坏死因子、白细胞介素-6,可以促进肾脏和血管功能失调和损害,导致钠潴留和全身血管阻力增加,进而使动脉血压升高^[31]。因此,由于大多数 CKD 患者处于 SNS 及 RAAS 高活性状态,体内的儿茶酚胺、肾素、Ang II、醛固酮水平会相应的发生改变,所以,可以推测免疫炎症与 CKD 患者的高血压以及肾功能进展也是密切相关的。

另外,一些不良饮食习惯(钠盐摄入过多)、精神心理因素、以及遗传因素等也会对 CKD 患者高血压的发生发展和肾功能进展产生影响。

4 小 结

综上所述,SNS 和 RAAS 激活等一系列因素综合作用导致了 CKD 患者血压升高以及肾功能进行性恶化,甚至发展为 ESRD,直至死亡。因此,降低 SNS 和 RAAS 活性,控制血压、血糖等因素,可减缓肾功能恶化、降低心血管不良事件的发生,这对降低 CKD 患者死亡率并提高其生活质量具有重要意义。

【参考文献】

- [1] Moyer VA, U. S. Preventive Service Task Force. Screening for chronic kidney disease: U. S. Preventive Service Task Force recommendation statement[J]. *Ann Intern Med*, 2012, 157(8): 567-570. DOI: 10.7326/0003-4819-157-8-201210160-00533.
- [2] Wang H, Zhang L, Zuo L. A decade after the KDOQI CKD guidelines: a perspective from China[J]. *Am J Kidney Dis*, 2012, 60(5): 727-728. DOI: 10.1053/j.ajkd.2012.08.027.
- [3] Grendelmeier I. Renal hypertension — the role of the kidneys in blood pressure regulation and the kidneys as end organ[J]. *Ther Umsch*, 2015, 72(6): 369-374. DOI: 10.1024/0040-5930/a000688.
- [4] Deo R, Katz R, de Boer IH, et al. Fibroblast growth factor 23 and sudden versus non-sudden cardiac death: the Cardiovascular Health Study[J]. *Am J Kidney Dis*, 2015, 66(1): 40-46. DOI: 10.1053/j.ajkd.2014.10.025.
- [5] Schlaich MP, Socratous F, Hennebry S, et al. Sympathetic activation in chronic renal failure[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2009,

- 20(5): 933-939. DOI: 10.1681/ASN.2008040402.
- [6] 陈香美, 谢院生. 提高对慢性肾脏病早期诊断早期干预的认识[J]. 中华肾脏病杂志, 2007, 23(1): 1-3. DOI: 10.3760/j.issn:1001-7097.2007.01.001.
Chen XM, Xie YS. Improve the recognition of early diagnosis and treatment in chronic kidney disease[J]. Chin J Nephrol, 2007, 23(1): 1-3. DOI: 10.3760/j.issn:1001-7097.2007.01.001.
- [7] Ito S, Yoshida M. Protein-bound uremic toxins: new culprits of cardiovascular events in chronic kidney disease patients[J]. Toxins (Basel), 2014, 6(2): 665-678. DOI: 10.3390/toxins6020665.
- [8] Oh SW, Ahn SY, Jianwei X, *et al.* Relationship between changes in body fat and a decline of renal function in the elderly[J]. PLoS One, 2014, 9(1): e84052. DOI: 10.1371/journal.pone.0084052.
- [9] Hall JE, do Carmo JM, da Silva AA, *et al.* Obesity-induced hypertension: interaction of neurohumoral and renal mechanisms[J]. Circ Res, 2015, 116(6): 991-1006. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.305697.
- [10] Tang J, Yan H, Zhuang S. Inflammation and oxidative stress in obesity-related glomerulopathy[J]. Int J Nephrol, 2012, 2012: 608397. DOI: 10.1155/2012/608397.
- [11] Tesaro M, Mascali A, Franzese O, *et al.* Chronic kidney disease, obesity, and hypertension: the role of leptin and adiponectin[J]. Int J Hypertens, 2012, 2012: ID943605. DOI: 10.1155/2012/943605.
- [12] Joles JA, Koomans HA. Causes and consequences of increased sympathetic activity in renal disease[J]. Hypertension, 2004, 43(4): 699-706. DOI: 10.1161/01.HYP.0000121881.77212.b1.
- [13] Wang F, Li J, Xing T, *et al.* Serum reninase is related to catecholamine levels and renal function[J]. Clin Exp Nephrol, 2015, 19(1): 92-98. DOI: 10.1007/s10157-014-0951-8.
- [14] Linz D, Hohl M, Schutze J, *et al.* Progression of kidney injury and cardiac remodeling in obese spontaneously hypertensive rats: the role of renal sympathetic innervation[J]. Am J Hypertens, 2015, 28(2): 256-265. DOI: 10.1093/ajh/hpu123.
- [15] Koomans HA, Blankestijn PJ, Joles JA. Sympathetic hyperactivity in chronic renal failure: a wake-up call[J]. J Am Soc Nephrol, 2004, 15(3): 524-537. DOI: 10.1097/01.ASN.0000113320.57127.B9.
- [16] Hoch H, Hering L, Crowley S, *et al.* 9A.05: sympathetic nervous system drives renal inflammation by alpha (2A)-adrenoceptors[J]. J Hypertens, 2015, 33(Suppl 1): e118. DOI: 10.1097/01.hjh.0000467668.84403.99.
- [17] Masuo K, Rakugi H, Ogihara T, *et al.* Cardiovascular and renal complications of type 2 diabetes in obesity: role of sympathetic nerve activity and insulin resistance[J]. Curr Diabetes Rev, 2010, 6(2): 58-67. DOI: 10.2174/157339910790909396.
- [18] Thorp AA, Schlaich MP. Device-based approaches for renal nerve ablation for hypertension and beyond[J]. Front Physiol, 2015, 6: 193. DOI: 10.3389/fphys.2015.00193.
- [19] Rafiq K, Noma T, Fujisawa Y, *et al.* Renal sympathetic denervation suppresses de novo podocyte injury and albuminuria in rats with aortic regurgitation[J]. Circulation, 2012, 125(11): 1402-1413. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.064097.
- [20] Mills KT, Kabori H, Hamm LL, *et al.* Increased urinary excretion of angiotensinogen is associated with risk of chronic kidney disease[J]. Nephrol Dial Transplant, 2012, 27(8): 3176-3181. DOI: 10.1093/ndt/gfs011.
- [21] Baltatzis M, Savopoulos Ch, Hatzitolios A. Role of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in hypertension of chronic kidney disease and renoprotection. Study results[J]. Hippokratia, 2011, 15(Suppl 1): 27-32.
- [22] 钱方毅. 治疗心力衰竭新药: 血管紧张素受体拮抗剂及脑啡肽酶双重抑制剂 LCZ696[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2016, 15(7): 553-557. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2016.07.131.
Qian FY. New drug for heart failure: ARB & NEP dual inhibitor LCZ696[J]. Chin J Mult Organ Dis Elderly, 2016, 15(7): 553-557. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2016.07.131.
- [23] Siragy HM, Carey RM. Role of the intrarenal renin-angiotensin-aldosterone system in chronic kidney disease[J]. Am J Nephrol, 2010, 31(6): 541-550. DOI: 10.1159/000313363.
- [24] Hua P, Feng W, Rezonek G, *et al.* The transcription factor ETS-1 regulates angiotensin II-stimulated fibronectin production in mesangial cells[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2012, 302(11): F1418-F1429. DOI: 10.1152/ajprenal.00477.2011.
- [25] Wang Y, Seto SW, Colledge J. Angiotensin II, sympathetic nerve activity and chronic heart failure[J]. Heart Fail Rev, 2014, 19(2): 187-198. DOI: 10.1007/s10741-012-9368-1.
- [26] 石红光. 醛固酮对肾小球系膜细胞自噬的作用及机制研究[D]. 上海: 中国人民解放军第二军医大学, 2014.
Shi HG. Study on the effect of aldosterone on the autophagy of mesangial cells and its mechanism[D]. Shanghai: Second Military Medical University, 2014.
- [27] Huang C, Pollock CA, Chen XM. KCa 3.1: a new player in progressive kidney disease[J]. Curr Opin Nephrol Hypertens, 2015, 24(1): 61-66. DOI: 10.1097/MNH.0000000000000083.
- [28] Koomans HA, Blankestijn PJ, Joles JA. Sympathetic hyperactivity in chronic renal failure: a wake-up call[J]. J Am Soc Nephrol, 2004, 15(3): 524-537. DOI: 10.1097/01.ASN.0000113320.57127.B9.
- [29] Masuo K, Rakugi H, Ogihara T, *et al.* Cardiovascular and renal complications of type 2 diabetes in obesity: role of sympathetic nerve activity and insulin resistance[J]. Curr Diabetes Rev, 2010, 6(2): 58-67.
- [30] Hagiwara S, Kantharidis P, Cooper ME. What are new avenues for renal protection, in addition to RAAS inhibition[J]? Curr Hypertens Rep, 2012, 14(2): 100-110. DOI: 10.1007/s11906-012-0251-1.
- [31] McMaster WG, Kirabo A, Madhur MS, *et al.* Inflammation, immunity, and hypertensive end-organ damage[J]. Circ Res, 2015, 116(6): 1022-1033. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.303697.

(编辑: 吕青远)