

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2020.17.001

文章编号: 1005-8982(2020)17-0001-06

基础研究·论著

去肾动脉交感神经对自发性高血压大鼠 交感肾上腺系统的影响*

戴永发, 李健玲, 覃翡, 李森, 苏柳静, 蔡斌斌, 伍思颖, 潘亚锦, 钟晓戈

(广西医科大学第一附属医院 高血压病区, 广西 南宁 530021)

摘要: **目的** 研究去肾动脉交感神经对自发性高血压大鼠肾上腺、下丘脑等神经内分泌器官交感神经活动的影响。**方法** 16只12周龄的雄性自发性高血压大鼠随机分为去肾神经组(RDNX组)和假手术组(Sham组), 8只12周龄的雄性Wistar大鼠作为正常对照组(WKY组)。RDNX组采用苯酚消蚀法进行双侧去肾动脉交感神经术, 而Sham组和WKY组进行假手术。分别检测各组大鼠术前和术后2周的收缩压(SBP)、舒张压(DBP)、平均动脉压(MAP)、心率(HR)和血清去甲肾上腺素(NE)含量, 以及术后肾、肾上腺和下丘脑NE含量, 免疫组织化学法观察肾上腺髓质和下丘脑视旁核酪氨酸羟化酶(TH)染色情况。**结果** RDNX组和Sham组术前SBP、DBP、MAP高于WKY组($P < 0.05$); RDNX组与Sham组术前SBP、DBP、MAP差异无统计学意义($P > 0.05$); 3组大鼠SBP、DBP、MAP术前与术后差值比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$); RDNX组SBP、DBP、MAP术前与术后差值大于Sham组和WKY组($P < 0.05$)。3组大鼠术后肾脏、肾上腺和下丘脑NE含量比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$), Sham组术后肾脏、肾上腺和下丘脑NE含量高于RDNX组和WKY组。免疫组织化学结果显示, 3组大鼠术后下丘脑视旁核和肾上腺髓质TH蛋白表达量比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$), Sham组术后下丘脑视旁核细胞TH蛋白表达量高于RDNX组和WKY组, Sham组肾上腺髓质细胞TH蛋白表达最高, WKY组其次, RDNX组最低。**结论** 去肾动脉交感神经可减少自发性高血压大鼠肾上腺、下丘脑等神经内分泌器官的交感神经活动, 并显著降低动脉血压。

关键词: 高血压; 去肾动脉交感神经; 肾上腺; 下丘脑

中图分类号: R544.1

文献标识码: A

Effects of renal artery denervation on sympathoadrenal system in spontaneously hypertensive rats*

Yong-fa Dai, Jian-ling Li, Fei Qin, Sen Li, Liu-jing Su, Bin-bin Cai,

Si-ying Wu, Ya-jin Pan, Xiao-ge Zhong

(Department of Hypertension, The First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning, Guangxi 530021, China)

Abstract: Objective To investigate the effect of renal artery denervation (RAD) on sympathetic nerve activity of neuroendocrine organs including adrenal glands and hypothalamus in spontaneously hypertensive rats (SHR). **Methods** Sixteen 12-week-old male SHR were randomly divided into 2 groups ($n = 8$): RAD treated group (RDNX) and Sham operated group (Sham). Eight 12-week-old male Wistar-Kyoto rats were served as a normotensive control group (WKY). Bilateral RAD was induced by a chemical method with phenol in RDNX group, while Sham and WKY group underwent sham operation. Systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP), mean arterial

收稿日期: 2020-03-15

* 基金项目: 国家自然科学基金地区科学基金项目(No: 81660075); 中国博士后科学基金面上项目(No: 2017M612872)

[通信作者] 李健玲, E-mail: at5056@163.com; Tel: 13407710624

pressure (MAP), heart rates and the contents of norepinephrine (NE) in serum were measured for each group before the operation. 2 weeks after the operation, SBP, MBP, MAP, heart rates and the contents of NE in serum were detected again. In addition, the NE contents in kidney, adrenal glands and hypothalamus was determined and the extryrosine hydroxylase (TH) stainings in adrenal medullas and hypothalamic paraventricular nucleus (PVN) were measured. **Result** The SBP, DBP and MAP of RDNX in RDNX and Sham group were much higher than WKY group before the operation (all $P < 0.05$). The differences of SBP, DBP and MAP between RDNX and Sham group were not significant before the operation (all $P > 0.05$). The differences of SBP, MBP and MAP between preoperation and postoperation among the 3 groups were significant ($P < 0.05$); the differences of SBP, DBP and MAP between preoperation and postoperation in RDNX group were higher than WKY and Sham group ($P < 0.05$). 2 weeks after the operation, the differences of contents of NE in kidney, adrenal glands and hypothalamus were statistically significant among the 3 groups ($P < 0.05$); the contents of NE in kidney, adrenal glands and hypothalamus of Sham group were higher than RDNX and WKY group. As shown on the result of immunohistochemistry, 2 weeks after the operation, the differences of the expression of TH in adrenal medullas and PVN were significant among the 3 groups ($P < 0.05$); the expression of TH in PVN of Sham group were higher than RDNX and WKY group; the Sham had the highest expression of TH in adrenal medullas, followed by the WKY, and the RDNX was the lowest. **Conclusion** RAD can decrease the sympathetic nerve activity in neuroendocrine organs including adrenal glands and hypothalamus, which is accompanied by a significant decrease in blood pressure.

Keywords: hypertension; renal artery denervation; adrenal glands; hypothalamus

高血压是一种常见的严重危害人类健康的心血管疾病,其发病机制复杂,涉及多个系统。其中,交感神经过度激活是高血压发病的基础环节之一,而肾脏作为交感神经感受器和效应器,在肾-交感调节轴中扮演着双重角色,并与中枢交感神经系统整合共同参与血压的调节。去甲肾上腺素(Norepinephrine, NE)是大多数交感节后神经纤维和肾上腺髓质嗜铬细胞释放的一种儿茶酚胺类物质,可作用于心血管系统的 α 受体引起高血压^[1]。临床研究发现,年轻的高血压前期患者已存在肾神经NE释放的升高^[2]。肾脏交感神经系统,特别是最靠近肾动脉壁的肾交感传出和传入神经对高血压的产生和维持起决定性作用。临床研究显示,去肾动脉交感神经消融术后,高血压患者整个机体、两侧肾脏的NE含量和肌肉交感神经活性均显著降低,提示去肾动脉交感神经消融术可能通过降低肾脏及全身的交感神经活性而发挥其降压作用^[3]。然而肾交感神经对血压调控作用的实验和临床研究主要集中在肾脏本身的作用,涉及去肾动脉交感神经对神经内分泌系统影响的鲜有报道。肾上腺髓质和下丘脑是重要的神经内分泌器官。肾上腺髓质是体内NE的重要来源,其分泌活动受到下丘脑和脊髓等高级中枢的调控^[4]。因此,去肾动脉交感神经消融术可能是通过影响神经内分泌系统使高血压患者机体NE水平下降。为证实这一猜想,本研究采用苯酚消融法复制去肾动脉交感神经大鼠模

型,通过应用高效液相色谱-荧光检测法(HPLC-FD)检测血清、肾组织、肾上腺和下丘脑NE含量,以及观察儿茶酚胺合成的限速酶——酪氨酸羟化酶(tyrosine hydroxylase, TH)染色情况,探讨去肾动脉交感神经对神经内分泌系统的影响。

1 材料与方法

1.1 研究对象与分组

SPF级12周龄的雄性自发性高血压大鼠16只,随机分为去肾神经组(RDNX组)、假手术组(Sham组),并取相同周龄的雄性对照Wistar大鼠(WKY)8只为正常对照组(WKY组)。所有大鼠购自北京维通利华实验动物技术有限公司,适应性饲养2周后进行实验。

RDNX组大鼠根据参考文献[5],予以2%戊巴比妥钠(40 mg/kg)腹腔注射麻醉后行去双侧肾交感神经术,用溶于95%乙醇的10%(V/V)苯酚溶液分别涂抹两侧肾动脉周围2 min。Sham组和WKY组大鼠进行相同的麻醉和手术解剖过程,采用生理盐水替代苯酚溶液涂抹肾动脉周围。各组大鼠术前及术后采用Tail-Cuff法测量心率(HR)、血压,术前3 d采用眼球后静脉丛取血法取血。术后2周予以水合氯醛(3 ml/kg)腹腔注射麻醉,经腹主动脉采血约8 ml,并分别取肾脏、肾上腺和下丘脑组织,一部分组织放入液氮保存,另一部分组织10%中性甲醛溶液固定后常规石蜡包埋。

1.2 HPLC-FD 检测血清及组织 NE 含量

高效液相色谱仪 (LC-20A) 购自日本岛津公司。色谱柱: Waters C18 (250.0 mm × 4.6 mm, 5 μm); 柱温: 室温; 泵压: 15 000 kPa; 流动相: 甲醇-0.1 mol/L KH₂PO₄; 流速: 0.8 ml/min; 激发波长: 254 nm; 发射波长: 338 nm。采用外标法进行定量分析, NE 标准品购自美国 Sigma 公司。色谱分析前, 血清样本 400 μl 加入 200 μl 高氯酸 (0.1 mol/L) 涡旋震荡混匀, 4℃ 静置 15 min, 取上清液进行检测。组织样本 1 mg 加入 20 μl 高氯酸 (0.1 mol/L) 进行组织匀浆, 4℃ 低温离心 (12 000 r/min, 10 min), 取上清液, 用 0.22 μm 微孔滤膜过滤, 取 20 μl 样品进样检测。

1.3 免疫组织化学法检测 TH 的表达

用免疫组织化学二步法对下丘脑和肾上腺石蜡包埋组织进行染色, 切片厚度 3 μm。TH 抗体 (BA1454) 购自武汉博士德生物工程有限公司, 工作浓度 1:50; 即用型二步法免疫组织化学检测试剂盒 (PV-9000) 购自北京中杉金桥生物技术有限公司。组织切片常规脱蜡、水化后, 予以 3% 过氧化氢封闭, 阻断内源性过氧化物酶, 然后枸橼酸修复液高压修复。滴加 TH 抗体孵育过夜。次日磷酸盐缓冲液 (PBS) 冲洗后滴加生物素标记二抗体孵育, 20 min 后 PBS 冲洗再加入链亲和素辣根过氧化物酶孵育。最后 DAB 显色, 苏木精复染, 中性树胶封固。阴性对照以山羊血清代替一抗进行染色。结果判断: 在光学显微镜下肾上腺髓质细胞和下丘脑视旁核神经元胞浆出现棕黄色颗粒为阳性表达, 对细胞进行形态观察和细胞计数, 计算阳性细胞百分比。

1.4 统计学方法

数据分析采用 SPSS 17.0 统计软件。计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 多组间比较用方差分

析, 进一步两两比较用 LSD-*t* 检验, 若方差不齐多组间比较用方差分析的 Welch 法检验, 进一步两两比较用 Games-Howell 法, 相关性分析采用 Pearson 法。P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 去肾动脉交感神经对血压参数及 HR 的影响

3 组大鼠术前收缩压 (SBP)、舒张压 (DBP)、平均动脉压 (MAP) 和 HR 比较, 差异有统计学意义 (P < 0.05), RDNX 组和 Sham 组术前 SBP、DBP、MAP 和 HR 均高于 WKY 组 (P < 0.05), 而 RDNX 组与 Sham 组比较, 差异无统计学意义 (P > 0.05)。3 组大鼠术后 SBP、DBP、MAP 和 HR 比较, 差异有统计学意义 (P < 0.05), RDNX 组和 WKY 组术后 SBP、DBP 和 MAP 均低于 Sham 组 (P < 0.05), 而 RDNX 组与 WKY 组比较, 差异无统计学意义 (P > 0.05); RDNX 组和 Sham 组术后 HR 均高于 WKY 组 (P < 0.05), 而 RDNX 组与 Sham 组比较, 差异无统计学意义 (P > 0.05)。术后 2 周, RDNX 组 SBP、DBP、MAP 均明显下降。3 组大鼠 SBP、DBP、MAP 术前与术后差值比较, 差异有统计学意义 (P < 0.05), 而 3 组大鼠 HR 术前与术后差值比较, 差异无统计学意义 (P > 0.05); 经两两比较, RDNX 组大鼠 SBP、DBP 和 MAP 术前和术后差值均大于 Sham 组和 WKY 组 (P < 0.05), 而 Sham 组大鼠 SBP、DBP、MAP 术前与术后差值与 WKY 组比较, 差异无统计学意义 (P > 0.05)。见表 1、2。

2.2 去肾动脉交感神经对大鼠血清 NE 含量的影响

3 组大鼠术前血清 NE 含量比较, 差异有统计学意义 (P < 0.05), 其中 RDNX 组和 Sham 组术前血清 NE 含量均高于 WKY 组 (P < 0.05), 而 RDNX 组与 Sham 组比较, 差异无统计学意义 (P > 0.05)。3 组大

表 1 各组大鼠血压参数及 HR 的比较 (n=8, $\bar{x} \pm s$)

组别	SBP/mmHg		DBP/mmHg		MAP/mmHg		HR/(次/min)	
	术前	术后	术前	术后	术前	术后	术前	术后
RDNX 组	165 ± 7 ^①	118 ± 7 ^②	123 ± 7 ^①	85 ± 6 ^②	137 ± 6 ^①	96 ± 7 ^②	443 ± 37 ^①	409 ± 34
Sham 组	162 ± 5 ^①	157 ± 11	116 ± 9 ^①	118 ± 10	130 ± 7 ^①	131 ± 10	412 ± 42 ^①	414 ± 43
WKY 组	118 ± 6	109 ± 1 ^②	92 ± 13	81 ± 6 ^②	97 ± 6	89 ± 8 ^②	348 ± 32	332 ± 18 ^{②③}
F 值	152.040	42.413	55.216	38.125	86.906	36.423	13.634	15.220
P 值	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

注: ①与 WKY 组比较, P < 0.05; ②与 Sham 组比较, P < 0.05; ③与 RDNX 组比较, P < 0.05。

表 2 各组大鼠血压及 HR 差值比较 (n=8, $\bar{x} \pm s$)

组别	SBP 差值 / mmHg	DBP 差值 / mmHg	MAP 差值 / mmHg	HR 差值 / (次 / min)
RDNX 组	47 ± 11 ^{①②}	37 ± 7 ^{①②}	41 ± 8 ^{①②}	43 ± 39 ^{①②}
Sham 组	9 ± 9	-1 ± 10	2 ± 9	1 ± 73
WKY 组	9 ± 9	6 ± 9	8 ± 8	15 ± 32
F 值	40.829	43.401	46.463	1.343
P 值	0.000	0.000	0.000	0.283

注: ①与 Sham 组比较, P<0.05; ②与 WKY 组比较, P<0.05。

鼠术后血清 NE 含量比较差异有统计学意义(P<0.05), 其中 Sham 组术后血清 NE 含量均高于 RDNX 组和 WKY 组(P<0.05), 而 RDNX 组与 WKY 组比较, 差异无统计学意义(P>0.05)。3 组大鼠血清 NE 含量术前和术后差值比较, 差异有统计学意义(P<0.05), RDNX 组大鼠血清 NE 含量术前和术后差值均大于 Sham 组和 WKY 组(P<0.05), 而 Sham 组血清 NE 含量术前和术后差值与 WKY 组比较, 差异无统计学意义(P>0.05)。见表 3 和图 1。

2.3 MAP 与血清 NE 水平的相关性

MAP 与血清 NE 水平呈正相关(r=0.615, P=0.000)。见图 2。

2.4 术后各组大鼠肾脏、下丘脑及肾上腺组织 NE 含量的比较

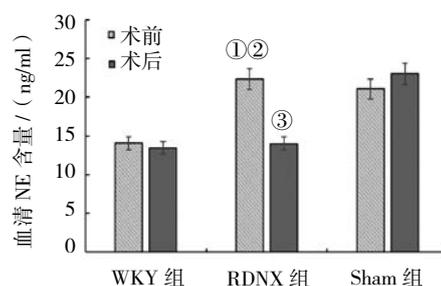
术后 2 周 3 组大鼠肾脏的 NE 含量比较, 差异有统计学意义(P<0.05), Sham 组术后肾脏 NE 含量均高于 RDNX 组和 WKY 组(P<0.05), 而 RDNX 组与 WKY 组比较, 差异无统计学意义(P>0.05); 3 组大鼠术后下丘脑 NE 含量比较, 差异有统计学意义(P<0.05), 经两两比较, Sham 组大鼠术后下丘脑 NE 含量均高于 RDNX 组和 WKY 组(均 P<0.05), 而

表 3 各组大鼠血清 NE 含量的比较

(n=8, ng/mg, $\bar{x} \pm s$)

组别	术前血清 NE 含量	术后血清 NE 含量	手术前后 NE 含量差值
RDNX 组	22.32 ± 9.09 ^①	14.02 ± 2.37 ^②	9.42 ± 9.02
Sham 组	21.07 ± 6.79 ^①	23.04 ± 8.77	1.47 ± 7.89 ^③
WKY 组	14.03 ± 4.21	13.41 ± 3.95 ^②	-0.24 ± 4.14 ^③
F'/F 值	5.636	17.885	3.895
P 值	0.016	0.000	0.036

注: ①与 WKY 组比较, P<0.05; ②与 Sham 组比较, P<0.05。③与 RDNX 组比较, P<0.05。



①与 WKY 组术前比较, P<0.05; ②与同组术后比较, P<0.05。③与 Sham 组术后比较, P<0.05。

图 1 去肾动脉交感神经前后各组大鼠血清 NE 含量 ($\bar{x} \pm s$)

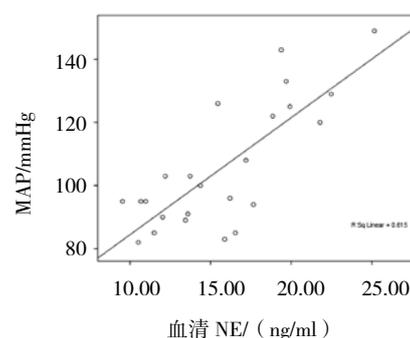


图 2 血清 NE 与 MAP 的相关性

RDNX 组术后下丘脑 NE 含量与 WKY 组比较, 差异无统计学意义(P>0.05)。3 组大鼠术后肾上腺组织的 NE 含量比较, 差异有统计学意义(P<0.05), Sham 组术后肾上腺组织的 NE 含量均高于 RDNX 组和 WKY 组(P<0.05), 而 RDNX 组术后肾上腺的 NE 含量与 WKY 组比较, 差异无统计学意义(P>0.05)。见表 4。

2.5 去动脉肾交感神经对下丘脑及肾上腺组织 TH 表达的影响

TH 的免疫组织化学结果显示, 术后 2 周 RDNX 组、Sham 组和 WKY 组大鼠的下丘脑视旁核细胞 TH 蛋白阳性表达百分比的均值分别为(16.22 ± 2.51)%、(30.35 ± 4.33)% 和 (14.16 ± 2.73)%, 3 组比较, 差异

表 4 各组大鼠术后 2 周肾脏、下丘脑及肾上腺组织 NE 含量的比较 (n=8, ng/mg, $\bar{x} \pm s$)

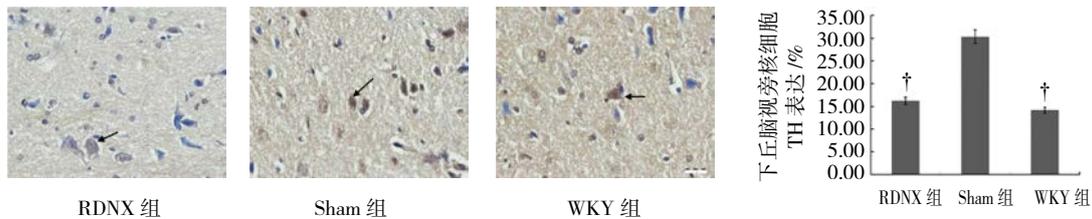
组别	肾脏 NE 含量	下丘脑 NE 含量	肾上腺组织 NE 含量
RDNX 组	0.91 ± 0.21 [†]	1.52 ± 0.43 [†]	271.80 ± 50.10 [†]
Sham 组	1.34 ± 0.18	2.95 ± 0.67	371.48 ± 76.62
WKY 组	1.00 ± 0.24 [†]	1.34 ± 0.37 [†]	288.36 ± 20.90 [†]
F'/F 值	18.229	17.235	4.806
P 值	0.000	0.000	0.029

注: †与 Sham 组比较, P<0.05。

有统计学意义 ($F=35.87, P=0.000$), 经两两比较, Sham 组下丘脑视旁核细胞 TH 蛋白阳性表达百分比均大于 RDNX 组和 WKY 组 ($P<0.05$), 而 RDNX 组与 WKY 组比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。见图 3。

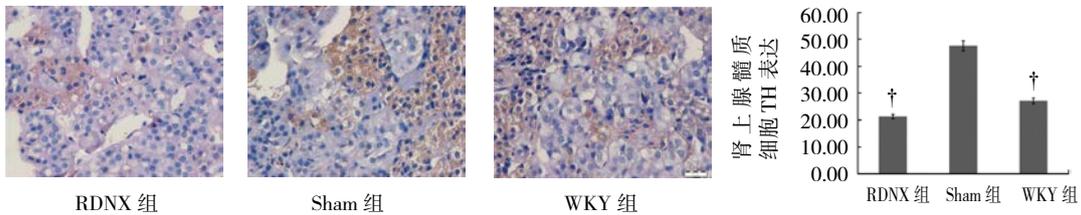
术后 2 周 RDNX 组、Sham 组和 WKY 组肾上腺髓质细胞 TH 蛋白阳性表达百分比的均值分别为

(21.31 ± 2.52)%、(47.56 ± 5.17)% 和 (27.11 ± 2.15)%。3 组比较, 差异有统计学意义 ($F=47.931, P=0.000$), 经两两比较, Sham 组肾上腺髓质细胞 TH 蛋白阳性表达百分比均大于 RDNX 组和 WKY 组 ($P<0.05$), 而 RDNX 组与 WKY 组比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。见图 4。



胞浆出现棕黄色颗粒为阳性表达, 基准尺 = $20 \mu\text{m}$; † 与 Sham 组比较, $P<0.05$ 。

图 3 各组大鼠下丘脑视旁核细胞 TH 蛋白阳性表达 (SP $\times 400$)



胞浆出现棕黄色颗粒为阳性表达, 基准尺 = $20 \mu\text{m}$; † 与 Sham 组比较, $P<0.05$ 。

图 4 各组大鼠肾上腺髓质细胞 TH 蛋白阳性表达 (SP $\times 400$)

3 讨论

随着人口老龄化和城镇化进程的加快, 中国心血管病的发病人数在逐年增加。根据《中国心血管病报告 2018》, 我国高血压患病人群已达 2.45 亿, 治疗控制率与既往相比虽然有明显提高, 为 37.5%, 但高血压的防治工作仍然很严峻, 尤其是顽固性高血压的治疗, 目前仍是困扰临床的难点^[6]。顽固性高血压的发病机制目前仍不明确, 认为是多因素导致的, 其中交感神经的过度激活发挥着重要作用。流行病学研究提示, 合并肥胖、糖尿病、肾功能不全等交感神经活性增加的患者更容易出现降压药耐受和需要联合多种药物降压治疗的情况^[7]。

本研究中采用的自发性高血压大鼠是一种遗传性高血压大鼠, 是目前国内外公认的最接近于人类原发性高血压的动物模型, 相比于 Wistar 大鼠其具有更高的血压、更快的 HR 和更高的血浆儿茶酚胺浓度, 且对各种降压药物和降压处理敏感, 近年来被大量用于去肾神经治疗的实验研究^[8]。神经阻断术常采用化学制剂、射频消融、外科手术等方式, 主要用于癌性

疼痛和坐骨神经痛的治疗。其中化学性神经阻断术是在神经纤维附近注射化学制剂使得神经纤维变性坏死, 以达到神经阻断的目的。常用的化学制剂有乙醇、苯酚、铵盐溶液等。苯酚自上世纪 20 年代开始就被用作一种神经溶解剂, 浓度 $>5\%$ 的苯酚溶液可引起蛋白质变性和组织坏死, 起效比酒精更快且对组织的刺激性更小^[9]。本研究采用溶于 95% 乙醇的 10% 苯酚溶液行去肾动脉交感神经, 术后自发性高血压大鼠血压明显下降, 血清 NE 含量显著降低。

NE 是大多数交感节后神经纤维释放的递质, 某器官 NE 含量反映该器官交感神经系统的活性。研究者给予犬肾动脉长期注射 NE, 引起 MAP 持续升高, 给予 α 肾上腺素能受体阻滞剂——酚妥拉明治疗后血压恢复正常^[10]。本研究发现, RDNX 组大鼠术后血压下降, 同时其肾组织 NE 含量较 Sham 组显著降低, 提示去肾动脉交感神经可以降低自发性高血压大鼠肾交感神经活性。

在胚胎发育上, 肾上腺髓质嗜铬细胞和交感神经节细胞的来源相同, 这使得肾上腺髓质嗜铬细胞既有腺细胞的特性又有神经细胞的特点。肾上腺髓质嗜铬

细胞可分泌肾上腺素和去甲肾上腺素作用于心脏和血管的 α 和 β 受体,使心输出量增加,血压升高,参与应激反应^[11]。KORNER 等^[12]研究表明交感肾上腺系统 α 肾上腺素能受体激活是自发性高血压大鼠高血压发生及其靶器官结构改变的原因之一。TH 是儿茶酚胺类物质合成的限速酶,所以 TH 含量可间接反映组织交感神经活性。有研究表明自发性高血压大鼠肾上腺 TH 活性和 mRNA 表达量增多与其高血压的发生有关,通过给予抗 TH 反义脱氧核苷酸治疗后,自发性高血压大鼠血压显著降低,与此同时其肾上腺的儿茶酚胺含量及 TH 活性和蛋白表达量也显著下降^[13-14]。本研究显示, RDNX 组大鼠在去肾动脉交感神经 2 周后,其肾上腺 NE 含量和肾上腺髓质细胞 TH 蛋白表达量较 Sham 组大鼠显著降低,提示去肾动脉交感神经可降低自发性高血压大鼠交感肾上腺系统交感神经活动。

下丘脑室旁核是体内重要的神经内分泌和自主神经调节中枢,内脏的感觉刺激经过复杂的去甲肾上腺素能通路整合到下丘脑,最后产生相应的传出信号调节肾脏和其他外周器官的交感神经活性。有学者研究发现刺激肾传入神经增加大鼠下丘脑室旁核神经元放电频率,去肾动脉交感神经可使左心衰大鼠下丘脑室旁核神经元活动减少,全身交感神经活性下降^[15]。本研究显示,去肾动脉交感神经后自发性高血压大鼠下丘脑中 NE 含量和 TH 蛋白表达减少。说明术后自发性高血压大鼠下丘脑交感神经活性降低,提示去肾动脉交感神经可通过影响下丘脑的交感神经活动,使自发性高血压大鼠血压下降。

综上所述,去肾动脉交感神经不仅使自发性高血压大鼠肾脏交感神经活性下降,同时也降低自发性高血压大鼠肾上腺和下丘脑等神经内分泌器官的交感神经活性,使交感肾上腺系统和自主神经调节中枢交感活动减少,而后者可能是导致自发性高血压大鼠在去肾动脉交感神经后血压下降的更深层的因素。

参 考 文 献:

- [1] BROWN M J, MACQUIN I. Is adrenaline the cause of essential hypertension[J]. *The Lancet*, 1981, 318(8255): 1079-1082.
- [2] FLEMING B P, GIBBINS I L, MORRIS J L, et al. Noradrenergic and peptidergic innervation of the extrinsic vessels and microcirculation of the rat cremaster muscle[J]. *Microvascular Research*, 1989, 38(3): 255-268
- [3] RICCIO E, ESPOSITO G, FRANZONE A, et al. Renal sympathetic-nerve ablation for uncontrolled hypertension in a

patient with single-kidney autosomal dominant polycystic kidney disease[J]. *The Journal of Clinical Hypertension*, 2014, 16(5): 385-386.

- [4] de DIEGO A M G, GANDIA L, GARCIA A G. A physiological view of the central and peripheral mechanisms that regulate the release of catecholamines at the adrenal medulla[J]. *Acta Physiologica*, 2008, 192(2): 287-301.
- [5] LI J L, HE Q L, LI Q J, et al. Decreased expression of $\text{Na}^+\text{-H}^+$ exchanger isoforms 1 and 3 in denervated spontaneously hypertensive rat kidney[J]. *Clinical & Experimental Hypertension*, 2019, 41(3): 235-243.
- [6] 胡盛寿,高润霖,刘力生,等.《中国心血管病报告 2018》概要[J]. *中国循环杂志*, 2019, 34(3): 209-220.
- [7] RANARD L S, SWAMINATHAN R V. Renal artery denervation for hypertension[J]. *Current Treatment Options in Cardiovascular Medicine*, 2019, 21(2): 7.
- [8] POLHEMUS D J, GAO J, SCARBOROUGH A L, et al. Radiofrequency renal denervation protects the ischemic heart via inhibition of GRK2 and increased nitric oxide signaling[J]. *Circulation Research*, 2016, 119(3): 470-480.
- [9] SIMON D L, CARRON H, ROWLINGSON J C. Treatment of bladder pain with transsacral nerve block[J]. *Anesthesia & Analgesia*, 1982, 61(1): 46-48.
- [10] KATHOLI R E, CAREY R M, AYERS C R, et al. Production of sustained hypertension by chronic intrarenal norepinephrine infusion in conscious dogs[J]. *Circulation Research*, 1977, 40(5 Suppl 1): I118-I126.
- [11] BERENDS A, EISENHOFER G, FISHBEIN L, et al. Intricacies of the molecular machinery of catecholamine biosynthesis and secretion by chromaffin cells of the normal adrenal medulla and in pheochromocytoma and paraganglioma[J]. *Cancers*, 2019, 11(8): 1121.
- [12] KORNER P, BOBIK A, ODDIE C, et al. Sympathoadrenal system is critical for structural changes in genetic hypertension[J]. *Hypertension*, 1993, 22(2): 243-252.
- [13] KUMAI T, TANAKA M, WATANABE M, et al. Elevated tyrosine hydroxylase mRNA levels in the adrenal medulla of spontaneously hypertensive rats[J]. *The Japanese Journal of Pharmacology*, 1994, 65(4): 367-369.
- [14] KUMAI T, TATEISHI T, TANAKA M, et al. Tyrosine hydroxylase antisense gene therapy causes hypotensive effects in the spontaneously hypertensive rats[J]. *Journal of Hypertension*, 2001, 19(10): 1769-1773.
- [15] ZHENG H, PATEL K P. Integration of renal sensory afferents at the level of the paraventricular nucleus dictating sympathetic outflow[J]. *Autonomic Neuroscience*, 2017, 204: 57-64.

(张西倩 编辑)

本文引用格式:戴永发,李健玲,覃翊,等.去肾动脉交感神经对自发性高血压大鼠交感肾上腺系统的影响[J].*中国现代医学杂志*, 2020, 30(17): 1-6.