论著

文章编号:1000-5404(2012)04-0336-05

# 去肾神经对中年自发性高血压大鼠血压的影响

刘 洁,周音频,王 霄,杨 易,黄 岚 (400037 重庆,第三军医大学新桥医院全军心血管内科研究所)

[摘要] **目的** 研究去肾神经对中年自发性高血压大鼠血压的影响。**方法** 30周龄自发性高血压大鼠(spontaneous hypertensive rats,SHR)及正常血压大鼠(Wistar kyoto rats,WKY)各25只,按随机区组设计分为5组,根据观察时间分为1、4、9、16、32 d组($n=10$),于第2天行去肾神经术。无创鼠尾血压仪(BP-98A)测量血压;10%苯酚乙醇溶液去肾神经;ELISA法测定肾组织中去甲肾上腺素(nonadrenaline,NE)含量及肾素活性;RT-PCR法和Western blot法测定大鼠腹主动脉$\alpha_1$、$\beta_1$-肾上腺素能受体($\alpha_1$、$\beta_1$-受体)在mRNA和蛋白水平上的表达水平。**结果** 未去肾神经的中年SHR血浆及肾组织NE含量及肾素活性水平明显高于中年WKY($P<0.05$),主动脉$\alpha_1$、$\beta_1$-受体mRNA和蛋白的表达与同龄的WKY差异无显著性($P>0.05$);去肾神经急性期,中年SHR血压迅速下降($P<0.05$),血浆与肾组织NE含量及肾素活性降低($P<0.05$);主动脉$\alpha_1$-受体mRNA和蛋白表达上调($P<0.05$),$\beta_1$-受体mRNA和蛋白表达差异无显著性($P>0.05$);慢性期,肾组织NE含量和肾素活性升高($P<0.05$),主动脉$\alpha_1$、$\beta_1$-受体mRNA和蛋白表达均上调($P<0.05$)。去肾神经对中年WKY无显著性影响($P>0.05$)。**结论** 去肾神经对于中年SHR大鼠的降压效应是暂时的,急性期血压下降,$\alpha_1$-受体表达上调,$\beta_1$-受体表达无变化;慢性期血压升高,$\alpha_1$、$\beta_1$-受体表达均上调;血压的变化与NE及肾素活性的变化一致。

[关键词] 去肾神经;高血压;大鼠,近交SHR;中年

[中图法分类号] R-332;R544.1;R699.2 [文献标志码] A

# Renal denervation in treatment of spontaneous hypertension in adult rats

Liu Jie, Zhou Yinpin, Wang Xiao, Yang Yi, Huang Lan (Institute of Cardiovascular Diseases, Xinqiao Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 400037, China)

[**Abstract**] **Objective** To determine the effect of renal denervation on hypertension in the middle-aged rats. **Methods** A total of 25 spontaneous hypertension rats (SHR) and 25 Wistar kyoto rats (WKY) aging 30-week-old male rats, weighing 350 to 420 g were randomly divided into 5 groups randomly, that is, 1-day group, 4-day group, 9-day group, 16-day group, and 32-day group ($n=10$, including 5 SHR and 5 WKY rats in each group). The implementation of the renal denervation was on the second day with 10% phenol ethanol solution. Blood pressure was measured by a non-invasive tail blood pressure meter (BP-98A). The plasma and renal tissue norepinephrine (nonadrenaline, NE) content and rennin activity were detected by ELISA. The expression of $\alpha_1$- and $\beta_1$-adrenoreceptor ($\alpha_1$-R and $\beta_1$-R) in rat aortic smooth muscle were determined by RT-PCR and Western blotting respectively for their mRNA and protein levels. **Results** NE content and renin activity in the plasma and renal tissue were significantly higher in middle-aged SHR than in middle-aged WKY rats ($P<0.05$). However, the expression of the aorta $\alpha_1$-R and $\beta_1$-R at the mRNA and protein levels had no significant difference in middle-aged SHR and WKY rats ($P>0.05$). Rapid decline in blood pressure was observed in middle-aged SHR after denervation ($P<0.05$), and NE content and renin activity in the plasma and renal tissue was significantly decreased ($P<0.05$), but the expression of the aorta $\alpha_1$-R was up-regulated ($P<0.05$), and $\beta_1$-R had no difference ($P>0.05$). In the chronic denervation period, the blood pressure as well as renal NE content and renin activity were gradually higher than normal levels ($P<0.05$). The expression of $\alpha_1$-R and $\beta_1$-R were up-regulated which ultimately higher than initial levels ($P<0.05$). The expression of $\alpha_1$-R and $\beta_1$-R protein was similar with the expression of mRNA. **Conclusion** Renal denervation attenuates the high blood pressure temporarily in the middle-aged SHR. During the acute period, $\alpha_1$-R is up-regulated. However, blood pressure is gradually increased in chronic period with the up-regulation of $\alpha_1$-R and $\beta_1$-R. Changes in the blood pressure are consistent with the changes in the NE and renin activity.

[基金项目] 第三军医大学临床科研基金(2009XLC16)

[通信作者] 黄 岚,E-mail:huanglan260@126.com

[**Key words**] renal denervation; hypertension; rats, inbred SHR; middle aged

Supported by the Clinical Research Foundation of Third Military Medical University (2009XLC16). Corresponding author: Huang Lan, E-mail:huanglan260@126.com

交感神经系统活性亢进-水钠潴留-肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)激活引起的血管阻力增加——血压升高,是公认的高血压的发病机制[1-4]。在高血压的治疗方面,目前仍然沿用经典的药物治疗。众所周知,肾脏有着丰富的神经支配,肾交感神经在调节肾素分泌,水钠代谢,肾血管阻力方面都发挥着重要的作用[5]。越来越多的研究揭示了肾神经在维持肾功能和动脉血压等方面的重要性[6-10]。以往对于肾神经与高血压的关系的研究大多基于青年自发性高血压大鼠(spontaneous hypertensive rats, SHR)[11-15],而本实验通过观察中年 SHR 和正常血压大鼠(wistar kyoto rats, WKY)的去肾神经后血压的变化,探讨肾神经与中年高血压的关系,并进一步评估去肾神经的可行性。

## 1 材料与方法

### 1.1 动物及主要试剂

中年自发性高血压大鼠(spontaneous hypertensive rats, SHR)和 Wista kyoto(Wistar kyoto rats, WKY)大鼠(各 25 只,雄性,30 周龄,体质量 350~400 g)购于北京维通利华实验动物技术有限公司,羊多克隆 $\alpha_1$-受体抗体、兔多克隆 $\beta_1$-受体抗体(Santa Cruz 公司),GAPDH 抗体(杭州贤至公司),辣根过氧化物酶标记抗羊 IgG 和抗兔 IgG(北京中杉公司),动物蛋白提取液(Invitrogen 公司),苯酚(phenol,242322-500G,Sigma 公司,美国),大鼠去甲肾上腺素(NE)、血管紧张素Ⅱ(AngⅡ)ELISA 试剂盒(96 T/盒,上海江莱公司),RT-PCR 试剂盒(TaKaRa 公司,日本)。

### 1.2 去肾神经

中年 SHR 与中年 WKY 各 25 只,分为 1 d(术前),4、9、16、32 d 去肾神经组($n=10$,每种大鼠各 5 只)。术前 1 夜禁食不禁水,第 2 天行去肾神经术:2% 的戊巴比妥钠(30 mg/kg)腹腔注射麻醉,腹正中切口,暴露主动脉至肾门段的肾动静脉,仔细剥离血管周围的结缔组织及表面被覆的筋膜[13,16-17],取与剥离的肾动脉等长的多聚乙烯输液管,纵向剪开,将浸润 10% 苯酚乙醇溶液的无菌无纺布贴附于输液管内壁,小心包裹此段肾动脉,保护好周围脏器,切勿触及苯酚,持续作用 10 min 后取下输液管及无纺布,关腹。整个过程均在无菌环境下操作。术后 3 d 常规给予青霉素预防感染。

### 1.3 大鼠血压的测定

鼠尾无创血压仪(BP-98A, Softron 公司,日本)测定中年 SHR 及中年 WKY 的血压,每天 10:00 测定去肾神经前后的平均动脉压(MAP)。将中年 SHR 及中年 WKY 置于 37 ℃的保温桶内,鼠袋固定,安静并预热 5~10 min,将加压感应器套入鼠尾根部,注意感应器尖端与鼠尾尖端的方向保持一致。设置血压仪的参数,开始测量。重复测量 5 次,取平均值。

### 1.4 肾组织 NE 及肾素活性的测定

取 100 mg 肾组织,用生理盐水反复冲洗后置于匀浆器中,加入 1 ml 生理盐水在冰浴中手动匀浆,匀浆液离心(3 000 r/min, 5 min),留上清液。ELISA 法测定 1、4、9、16、32 d 组大鼠肾组织中的 NE 含量及肾素活性。

### 1.5 Western blot 测定 $\alpha_1$、$\beta_1$-受体蛋白表达

1、4、32 d 组大鼠血管组织蛋白经提取后,采用考马斯亮蓝法测定组织蛋白浓度,根据蛋白浓度分装于 1.5 ml 离心管,使每管蛋白总量在 50 μg 左右,置于 -70 ℃保存。取约 50 μg 总蛋白,置于 95 ℃变性 5 min,采用 5 % 浓缩胶和 12% 分离胶行 SDS 聚丙烯酰胺凝胶电泳,电泳条件恒压 80 mV,时间为 3 h。采用"三明治"法将蛋白转移至 PVDF 膜,转膜采用 Bio-Rad 电转仪,转膜条件为恒流 260 mA,时间为 90 min。之后将 PVDF 膜用 5% 脱脂奶粉封闭 1 h,加入封闭液稀释的 1∶200 羊多克隆 $\alpha_1$-受体一抗封闭过夜,加 1∶500 辣根过氧化物酶标的兔抗山羊 IgG 室温反应 1 h 后染色,用相同方法检测 $\beta_1$-受体蛋白和内参 GAPDH 蛋白的表达,用化学发光法(ECL)显色,凝胶成像分析系统 Quantity One 软件进行定量分析。

### 1.6 RT-PCR 测定 $\alpha_1$、$\beta_1$-受体 mRNA 表达

提取 1、4、32 d 大鼠的主动脉,在液氮中研磨血管,提取 RNA,在 PCR 扩增仪(ptc-200, Bio-Rad 公司,美国)中完成 RNA 向 cDNA 的逆转录过程(37 ℃ 5 min, 85 ℃ 5 s)。再将 cDNA 在 PCR 扩增仪中进行扩增,扩增反应在 25 μl 体积中进行,依次经历预变性(94 ℃ 3 min)、变性(94 ℃ 30 s)、退火(30 s)、延伸(72 ℃ 30 s),回到第 2 步,30 个循环后再延伸(72 ℃ 30 s),反应结束。扩增产物置于琼脂糖凝胶上电泳,成像后将结果通过 Quantity One 软件进行半定量分析。引物序列及退火温度见表 1。

**表 1 中年高血压大鼠 $\alpha_1$、$\beta_1$-肾上腺素能受体的引物序列及 RT-PCR 反应条件**

| 基因 | 引物序列 | 退火温度(℃) | 产物长度(bp) |
|---|---|---|---|
| $\alpha_1$-肾上腺素能受体 | 上游:5′-CGGACAAGTCAGACTCAGAGCAAG-3′<br>下游:5′-GACACTGGATTCGCAGGACATTC-3′ | 62.0 | 366 |
| $\beta_1$-肾上腺素能受体 | 上游:5′-GAGTACGGCTCCTTCTTCTGTGA-3′<br>下游:5′-AGCAGGCTCTGGTAGCGAAAG-3′ | 66.0 | 137 |
| GAPDH | 上游:5′-ACCACAGTCCATGCCATCAC-3′<br>下游:5′-TCCACCACCCTGTTGCTGTA-3′ | 62.0 | 448 |

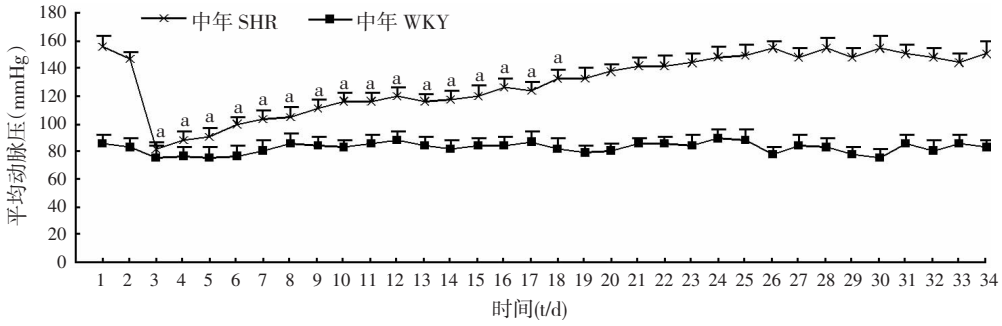
### 1.7 统计学分析

采用 SPSS 13.0 软件进行数据处理。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,二组间比较采用 $t$ 检验;计数资料以百分比表示,采用 $\chi^2$ 检验。

## 2 结果

### 2.1 去肾神经后各组大鼠平均动脉压的变化

去肾神经后,中年 SHR 平均动脉血压(MAP)迅速下降,术后 1 周的 MAP 均维持在正常水平($P<0.05$)。术后第 2 周起,血压呈逐渐升高的趋势($P<0.05$),术后 30 d 血压达到术前水平。中年 WKY,去肾神经前后其 MAP 无显著性差异($P>0.05$)。见图 1。

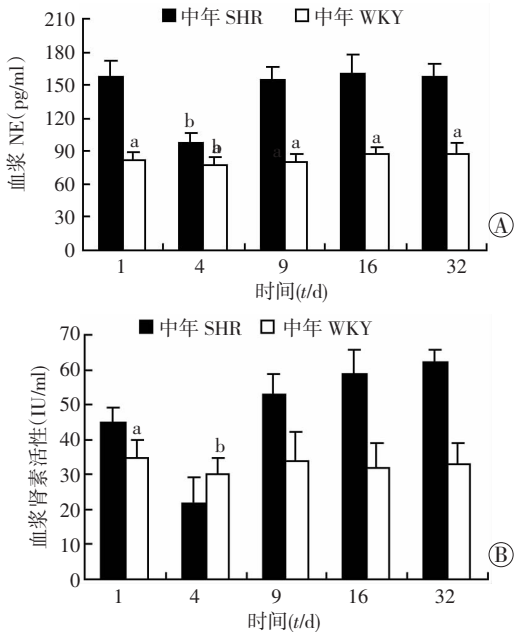



a:$P<0.05$,与2 d比较

**图1 中年SHR及WKY大鼠去肾神经前后平均动脉压的变化**

## 2.2 去肾神经后各组大鼠血浆及肾组织NE含量和肾素活性的变化

2.2.1 去肾神经后血浆NE及肾素活性的变化 术前(1 d) SHR血NE浓度明显高于WKY($P<0.05$),第4天中年SHR的血NE浓度迅速降低($P<0.05$),第9天血NE浓度恢复至术前水平;去肾神经前后WKY的血NE浓度无显著性变化($P>0.05$)。术前SHR的血浆肾素活性高于WKY($P<0.05$),术后迅速降低并低于WKY(4 d)($P<0.05$),1周后逐渐高于术前水平;去肾神经前后WKY的血浆肾素活性无显著性变化($P>0.05$)。见图2。

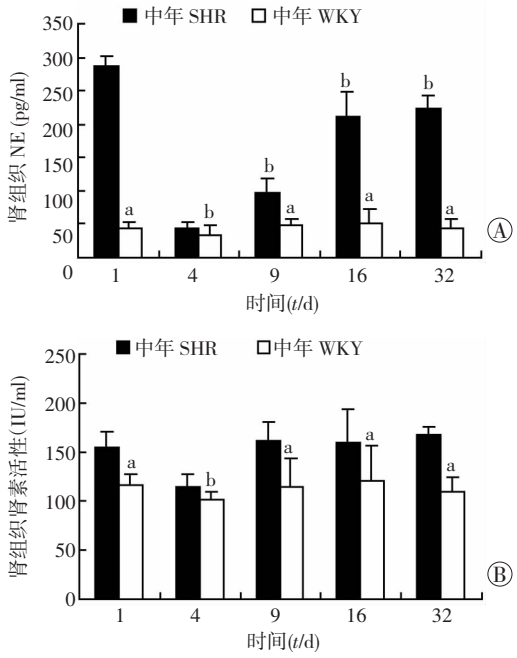



a:$P<0.05$,与中年SHR组比较;b:$P<0.05$,与1 d比较

A:血浆NE浓度的变化;B:血浆肾素活性的变化

**图2 去肾神经前后各组大鼠血浆NE及肾素活性的变化**

2.2.2 去肾神经后肾组织NE及肾素活性的变化 中年SHR的肾组织NE含量迅速下降,术后1周其肾组织NE含量维持在正常水平($P<0.05$);而后NE含量逐渐升高。中年WKY,术前、术后肾组织NE含量变化差异无显著性($P>0.05$)。去肾神经后,中年SHR的肾组织肾素活性迅速下降($P<0.05$),术后1周,中年SHR的肾组织肾素活性水平逐渐恢复至术前水平;中年WKY,术后2 d较术前略有下降,术后1周肾素活性较术前差异无统计学意义($P>0.05$)。见图3。




a:$P<0.05$,与中年SHR组比较;b:$P<0.05$,与1 d比较

A:肾组织NE浓度的变化;B:肾组织肾素活性的变化

**图3 去肾神经前后各组大鼠肾组织NE及肾素活性的变化**

## 2.3 去肾神经后各组大鼠主动脉$\alpha_1$、$\beta_1$-受体在mRNA水平上表达的变化

2.3.1 去肾神经后主动脉$\alpha_1$-受体mRNA表达的变化 去肾神经后,中年SHR的主动脉$\alpha_1$-受体在1周(4 d)内表达上调($P<0.05$),4周(32 d)时与术前相比表达显著上调($P<0.05$);中年WKY的主动脉$\alpha_1$-受体的表达水平于去肾神经前后无明显变化($P>0.05$)。

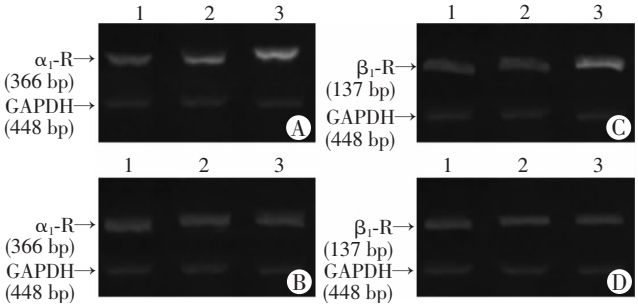
2.3.2 去肾神经后主动脉$\beta_1$-受体mRNA表达的变化 去肾神经后,中年SHR的主动脉$\beta_1$-受体的表达1周(4 d)内无明显变化($P>0.05$),4周(32 d)时表达显著上调($P<0.05$);中年WKY的主动脉$\beta_1$-受体的表达水平于去肾神经前后无明显变化($P>0.05$)。见图4,表2。

## 2.4 去肾神经后各组大鼠主动脉$\alpha_1$、$\beta_1$-受体在蛋白水平上表达的变化

2.4.1 去肾神经后主动脉$\alpha_1$-受体蛋白表达的变化 去肾神经后,中年SHR的主动脉$\alpha_1$-受体蛋白的表达在4 d(术后第2 d)时较1 d(术前)增加($P<0.05$),在32 d(术后1个月)显著增加($P<0.05$);中年WKY的主动脉$\alpha_1$-受体蛋白的表达在

去肾神经前后差异无显著性($P>0.05$)。

2.4.2 去肾神经后主动脉 $\beta_1$-受体蛋白表达的变化 去肾神经后,中年 SHR 的主动脉 $\beta_1$-受体蛋白的表达在 4 d 时无显著变化($P>0.05$),32 d 时表达显著增加($P<0.05$);中年 WKY 的主动脉 $\beta_1$-受体蛋白的表达在去肾神经前后无差异($P>0.05$)。见表 2,图 5。




1:1 d;2:4 d;3:32 d

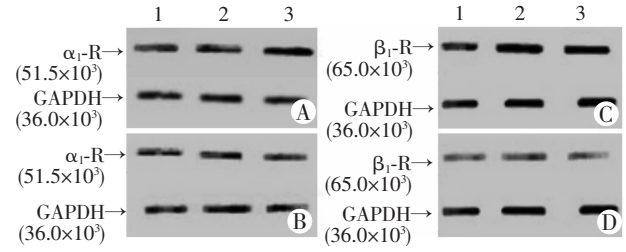
A:SHR $\alpha_1$-R;B:WKY $\alpha_1$-R;C:SHR $\beta_1$-R;D:WKY $\beta_1$-R

**图 4 RT-PCR 检测各组大鼠主动脉 $\alpha_1$-R 和 $\beta_1$-R mRNA 的表达**

**表 2 中年 SHR $\alpha_1$、$\beta_1$-受体去肾神经前后 mRNA 和蛋白表达** ($n=5, \bar{x}\pm s$)

| 组别 | $\alpha_1$-受体 mRNA | $\alpha_1$-受体蛋白 | $\beta_1$-受体 mRNA | $\beta_1$-受体蛋白 |
|---|---|---|---|---|
| 中年 SHR | | | | |
| 1 d 组 | 0.42±0.02 | 0.56±0.04 | 0.11±0.04 | 0.43±0.08 |
| 4 d 组 | 0.68±0.06[a] | 0.82±0.07[a] | 0.13±0.05 | 0.52±0.05 |
| 32 d 组 | 0.83±0.04[ab] | 1.12±0.06[ab] | 0.34±0.07[b] | 0.95±0.12[b] |
| 中年 WKY | | | | |
| 1 d 组 | 0.41±0.04 | 0.53±0.05 | 0.14±0.06 | 0.31±0.04 |
| 4 d 组 | 0.39±0.03 | 0.51±0.04 | 0.12±0.08 | 0.28±0.03 |
| 32 d 组 | 0.37±0.05 | 0.48±0.07 | 0.13±0.03 | 0.30±0.08 |

a:$P<0.05$,与 1 d 组比较;b:$P<0.05$,与 4 d 组比较




1:1 d;2:4 d;3:32 d

A:SHR$\alpha_1$-R;B:WKY$\alpha_1$-R;C:SHR$\beta_1$-R;D:WKY$\beta_1$-R

**图 5 Western blot 检测各组大鼠主动脉 $\alpha_1$-R 和 $\beta_1$-R 蛋白的表达**

## 3 讨论

肾脏有着丰富的神经支配,接受 $T_{10\sim11}$ 至 $L_{2\sim3}$ 脊髓的交感神经系统节后纤维支配,节后交感神经沿轴索呈囊泡串珠样,内含神经递质 NE。肾交感神经紧靠肾动脉走行,分布到肾阻力血管(肾小球)入球及出球动脉、肾小单位特别是近曲小管、Henle 襻上升支粗段以及颗粒细胞[18]。肾交感神经在调节肾素的分泌、水钠的重吸收、肾血管阻力及肾小球滤过率方面都发挥着重要的作用[4,6,19]。以往有实验证明肾神经对心血管功能有着重要的调节作用[20-21],但在生理状态下肾交感活性不高,对肾血流动力学无显著影响。本实验发现中年 SHR 肾脏中的基础肾素含量高于中年 WKY,说明肾交感系统在高血压大鼠中是高活性的[22],而在正常血压的大鼠中活性不高,为去肾神经治疗高血压提供了可能性。

苯酚是一种很强的化学腐蚀剂,可直接引起组织蛋白的凝固性坏死[11],本实验正是利用苯酚对肾神经的物理毁损,达到去肾神经的效果。术后中年 SHR 的血压显著下降,双侧去肾神经使得肾组织中的 NE 含量减少了约 90%,提示了肾神经已被完全毁损[16,23]。术后 1 周内血压稳定的维持于正常水平,一方面可能与术后肾组织中的 NE 迅速降到正常水平有关,另一方面由于交感系统与 RAAS 的交互作用[8,24],肾脏中的肾素活性也随即下降,RAAS 受抑制,血压下降[3]。

本实验发现去肾神经后,主动脉肾上腺素能受体在 mRNA 水平和蛋白水平的表达均增强,第 2 天中年 SHR 主动脉 $\alpha_1$-受体 mRNA 和蛋白的表达迅速上调,可能与血压急性期的降低导致肾上腺素能受体代偿性升高有关。术后 4 周,血压已完全恢复至术前水平,$\alpha_1$-受体蛋白和 mRNA 的表达继续上调,且高于术前水平,可能是由于 NE 的升高,激活肾上腺素能受体,使其过表达。说明在不论急性期或是慢性期,去肾神经均能增强 $\alpha_1$-受体的表达,因而血管平滑肌对于肾上腺素能刺激的反应性增强,血压也随之升高[7,25]。去肾神经后急性期(1 周内)中年 SHR 主动脉 $\beta_1$-受体 mRNA 和蛋白的表达无明显变化,说明去肾神经的急性期对 $\beta_1$-受体的表达无明显影响。术后 4 周 $\beta_1$-受体 mRNA 和蛋白水平均显著上调,可能是血压升高,交感活性的恢复,反射性地引起 $\beta_1$-受体表达的增多。

对于正常血压的中年 WKY,去肾神经并没有改变其血压,对肾组织中 NE 含量及肾素活性无影响,也没有改变主动脉 $\alpha_1$、$\beta_1$-受体的表达水平,说明去肾神经只对高血压机体有作用[26-27]。

在以往的研究[17,28-29]中,去肾神经都是针对 12 周龄左右的青年 SHR,术后发现血压恒定的维持于正常的水平。而本实验针对 30 周龄的中年 SHR,去肾神经后发现血压的降低仅仅维持 1 周,原因可能为术后 1 周血压突然下降,动脉管壁牵张程度降低,压力感受器受抑制,从而中枢交感系统受抑制解除[5],释放更多的 NE,因而 1 周后血 NE 逐渐高于术前;另外长期的高血压状态,血管内皮功能严重受损,导致内皮释放的缩血管物质如 ET-1 等增加;肾神经的毁损,肾-肾反射受损[30],肾组织的 NE 及肾素活性的升高无法通过肾交感传入神经到达中枢,因而中枢分泌的 NE 失去肾脏的负反馈而不受抑制,进一步导致血浆中 NE 的增加甚至高于术前。术后 1 周血压逐渐回升,肾组织的 NE 开始升高,而神经再生的时间为 3~4 周[31],可见对于中年高血压大鼠肾神经不再是高血压形成的必

要条件。术后4周,$\alpha_1$、$\beta_1$-受体表达显著上调,说明去肾神经的高血压机体,血管平滑肌对于$\alpha_1$、$\beta_1$-受体的反应性增强,从而加剧了血压的升高。

随着高血压研究机制的逐渐深入,药物治疗高血压将不再是唯一的方法,去肾神经同样可以达到降压的目的,为高血压的治疗提供了新的思路[32-33]。然而去肾神经降压效果虽好,但持续时间短暂且易复发,这种新的治疗方法还不能考虑用于临床。对于青年SHR,去肾神经可以稳定地降低血压[23],而中年SHR,去肾神经不能很好地控制血压。因此,随着年龄的增长,肾神经和血压之间的依从关系发生了怎样的变化?如何阻止血压降低后的再次升高?如何防止术后肾神经的再生,使其血压长期维持于正常水平?仍然是亟待解决的问题。

## 参考文献:


[1] Lohmeier T E. The sympathetic nervous system and long-term blood pressure regulation[J]. Am J Hypertens, 2001, 14(6 Pt 2): 147S-154S.

[2] Freitas R R, Lopes K L, Carillo B A, *et al*. Sympathetic and renin-angiotensin systems contribute to increased blood pressure in sucrose-fed rats[J]. Am J Hypertens, 2007, 20(6): 692-698.

[3] Le-Fevre M E, Guild S J, Ramchandra R, *et al*. Role of angiotensin Ⅱ in the neural control of renal function[J]. Hypertension, 2003, 41(3): 583-591.

[4] DiBona G F. Nervous kidney. Interaction between renal sympathetic nerves and the renin-angiotensin system in the control of renal function[J]. Hypertension, 2000, 36(6): 1083-1088.

[5] DiBona G F, Kopp U C. Neural control of renal function[J]. Physiol Rev, 1997, 77(1): 75-197.

[6] Wu X C, Johns E J. Nitric oxide modulation of neurally induced proximal tubular fluid reabsorption in the rat[J]. Hypertension, 2002, 39(3): 790-793.

[7] Abdulla M H, Sattar M A, Salman I M, *et al*. Effect of acute unilateral renal denervation on renal hemodynamics in spontaneously hypertensive rats[J]. Auton Autacoid Pharmacol, 2008, 28(2/3): 87-94.

[8] Doumas M, Faselis C, Papademetriou V. Renal sympathetic denervation and systemic hypertension[J]. Am J Cardiol, 2010, 105(4): 570-576.

[9] DiBona G F. Physiology in perspective: The Wisdom of the Body. Neural control of the kidney[J]. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2005, 289(3): R633-R641.

[10] DiBona G F. Sympathetic nervous system and the kidney in hypertension[J]. Curr Opin Nephrol Hypertens, 2002, 11(2): 197-200.

[11] Salman I M, Sattar M A, Ameer O Z, *et al*. Role of norepinephrine & angiotensin II in the neural control of renal sodium & water handling in spontaneously hypertensive rats[J]. Indian J Med Res, 2010, 131: 786-792.

[12] Pollock D M, Arendshorst W J. Effect of acute renal denervation and ANF on renal function in adult spontaneously hypertensive rats[J]. Am J Physiol, 1991, 261(4 Pt 2): R835-R841.

[13] Takabatake T, Ushiogi Y, Ohta K, *et al*. Attenuation of enhanced tubuloglomerular feedback activity in SHR by renal denervation[J]. Am J Physiol, 1990, 258(4 Pt 2): F980- F985.

[14] Rudd M A, Grippo R S, Arendshorst W J. Acute renal denervation produces a diuresis and natriuresis in young SHR but not WKY rats[J]. Am J Physiol, 1986, 251(4 Pt 2): F655-F661.

[15] Katholi R E, Naftilan A J, Oparil S. Importance of renal sympathetic tone in the development of DOCA-salt hypertension in the rat[J]. Hypertension, 1980, 2(3): 266-273.

[16] Kopp U C, Cicha M Z, Smith L A. Dietary sodium loading increases arterial pressure in afferent renal-denervated rats[J]. Hypertension, 2003, 42(5): 968-973.

[17] Kassab S, Kato T, Wilkins F C, *et al*. Renal denervation attenuates the sodium retention and hypertension associated with obesity[J]. Hypertension, 1995, 25(4 Pt 2): 893-897.

[18] Winternitz S R, Katholi R E, Oparil S. Role of the renal sympathetic nerves in the development and maintenance of hypertension in the spontaneously hypertensive rat[J]. J Clin Invest, 1980, 66(5): 971-978.

[19] Salomonsson M, Brannstrom K, Arendshorst W J. alpha(1)-adrenoceptor subtypes in rat renal resistance vessels: *in vivo* and *in vitro* studies[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2000, 278(1): F138- F147.

[20] Ciriello J, Caverson M M. Central organization of afferent renal nerve pathways[J]. Clin Exp Hypertens A, 1987, 9 Suppl 1: 33-46.

[21] Gattone V H 2nd, Marfurt C F, Dallie S. Extrinsic innervation of the rat kidney: a retrograde tracing study[J]. Am J Physiol, 1986, 250(2 Pt 2): F189-F196.

[22] Norman R A Jr, Dzielak D J. Role of renal nerves in onset and maintenance of spontaneous hypertension[J]. Am J Physiol, 1982, 243(2): H284- H288.

[23] Hendel M D, Collister J P. Renal denervation attenuates long-term hypertensive effects of Angiotensin ii in the rat[J]. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2006, 33(12): 1225-1230.

[24] DiBona G F. Sympathetic nervous system influences on the kidney. Role in hypertension[J]. Am J Hypertens, 1989, 2(3 Pt 2): 119S-124S.

[25] Woodcock E A, Morris M J, McLeod J K, *et al*. Specific increase in renal alpha 1-adrenergic receptors following unilateral renal denervation[J]. J Recept Res, 1985, 5(2/3): 133-146.

[26] DiBona G F, Sawin L L. Effect of renal denervation on dynamic autoregulation of renal blood flow[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2004, 286(6): F1209-F1218.

[27] Wilson D R, Honrath U, Sole M. Effect of acute and chronic renal denervation on renal function after release of unilateral ureteral obstruction in the rat[J]. Can J Physiol Pharmacol, 1979, 57(7): 731-737.

[28] Fernandez B E, Dominguez A E, Vidal N A, *et al*. Renal denervation and catecholamines of the central nervous system[J]. Neuroendocrinology, 1974, 15(6): 338-345.

[29] Szalay L, Colindres R E, Jackson R, *et al*. Effects of chronic renal denervation in conscious restrained rats[J]. Int Urol Nephrol, 1986, 18(1): 3-18.

[30] Hausberg M, Grassi G. Mechanisms of sympathetic overactivity in patients with chronic renal failure: a role for chemoreflex activation?[J]. J Hypertens, 2007, 25(1): 47-49.

[31] Kline R L, Mercer P F. Functional reinnervation and development of supersensitivity to NE after renal denervation in rats[J]. Am J Physiol, 1980, 238(5): R353-R358.

[32] Krum H, Schlaich M, Whitbourn R, *et al*. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study[J]. Lancet, 2009, 373(9671): 1275-1281.

[33] O'Brien E. Renal sympathetic denervation for resistant hypertension[J]. Lancet, 2009, 373(9681): 2109.


(收稿:2011-10-15;修回:2011-11-17)

(编辑 栾 嘉)