

基于神经激素系统治疗肺动脉高压进展

方学升^{1,2,3}, 包明威^{1,2,3*}

1.武汉大学人民医院心血管内科, 武汉 430060;

2.武汉大学心血管病研究所, 武汉 430060;

3.心血管病湖北省重点实验室, 武汉 430060

摘要: 肺动脉高压(pulmonary hypertension, PH)是一种进行性进展的致死性心肺疾病,最终会导致右心衰竭和死亡,其发病率和死亡率逐年上升。目前PH的发病机制尚不明确,且缺乏有效的治疗手段。最近的研究表明,在PH患者及动物模型中存在自主神经系统(autonomic nervous system, ANS)失衡和肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)激活的现象,参与促进PH发生发展,并且与PH患者预后紧密相关。综述了针对神经激素系统的干预方法对PH的作用及相应机制,包括 α/β 受体阻滞剂、 β_3 受体激动剂、肺动脉去神经、肾去神经、交感神经节阻滞、迷走神经刺激及RAAS抑制剂,以期对PH治疗提供新的手段。

关键词: 肺动脉高压;自主神经系统;肾素-血管紧张素-醛固酮系统

DOI:10.19586/j.2095-2341.2023.0092

中图分类号:Q189, R543.2

文献标志码:A

Progress on Treatment of Pulmonary Hypertension Based on Neurohormonal System

FANG Xuesheng^{1,2,3}, BAO Mingwei^{1,2,3*}

1.Department of Cardiology, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China;

2.Cardiovascular Research Institute of Wuhan University, Wuhan 430060, China;

3.Hubei Key Laboratory of Cardiology, Wuhan 430060, China

Abstract: Pulmonary hypertension (PH) is a progressive, fatal cardiopulmonary disease, and eventually leads to death due to right heart failure. The pathogenesis of PH has not been clarified and there is a lack of effective treatment for PH. Recent studies have shown that autonomic nervous system (ANS) imbalance and renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) activation are found in PH patients and animal models, which are involved in promoting the occurrence and development of PH and are closely related to the prognosis of PH patients. This paper reviewed the effects and mechanisms of intervention methods targeting the neurohormonal system, including α/β blockers, β_3 agonists, pulmonary artery denervation, renal denervation, sympathetic ganglion block, vagus nerve stimulation and RAAS inhibitors on PH, in order to provide a new method for the PH treatment.

Key words: pulmonary hypertension; autonomic nervous system; renin-angiotensin-aldosterone system

肺动脉高压(pulmonary hypertension, PH)是一种威胁生命的难治性疾病,其特点是肺血管进行性重构引起肺动脉压力(pulmonary artery pressure, PAP)持续升高,最终导致右心衰竭和死亡^[1]。2018年,第6届世界PH大会上重新定义PH

血流为静息状态下右心导管测量平均PAP $\geq$ 20 mmHg,这表明了PH早期诊断的重要意义^[2]。PH发病机制尚不清楚,目前认为与基因突变、炎症、DNA损伤与修复、代谢失调、性激素失衡及氧化应激等众多因素相关^[3]。尽管最近PH的治疗有

收稿日期:2023-07-24; 接受日期:2023-09-12

基金项目:国家自然科学基金项目(81970438)。

联系方式:方学升 E-mail: 912689491@qq.com; *通信作者 包明威 E-mail: mbao@whu.edu.cn

了明显的进展,主要是扩张肺血管、降低肺血管阻力(pulmonary vascular resistance, PVR)和改善临床症状,但PH的远期预后依然非常差,确诊PH后1、3、5年生存率分别仅为89.2%、75.6%、56.0%,因此PH的治疗面临诸多的挑战^[4]。大量的研究表明,自主神经系统(autonomic nervous system, ANS)失衡(即交感神经过度激活与迷走神经失活)、肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)激活广泛参与PH的发生发展^[5-8],本文就ANS和RAAS在PH发生发展中的作用及以该神经激素系统为靶点治疗PH的研究进展进行综述,以期对PH的治疗提供参考。

1 肺血管的神经分布

肺血管系统由运动纤维(交感与副交感)和感觉神经纤维支配^[6]。支配肺血管的交感神经来源于中、下颈神经节和前5胸神经节的神经元胞体,这些神经的节后纤维与副交感神经纤维在隆突处形成前丛和后丛后进入肺组织,形成支气管周围丛和动脉周围丛,后者在血管外膜内运行,支配肺血管,可达直径<100 μm 的肺小动脉^[9]。人肺组织酪氨酸羟化酶(去甲肾上腺素生成的关键酶)的免疫组织化学显示,71%的神经元呈阳性,这表明肺血管系统主要由交感神经支配^[10]。交感神经递质作用于相应的肾上腺素能受体(adrenergic receptors, AR)来调节血管张力, $\alpha 1\text{AR}$ 在人类肺血管中的表达密度与阻力血管相似,远远大于主动脉和冠状动脉。此外,肺血管内皮细胞也以1:3的比例表达 $\beta 1$ 和 $\beta 2\text{AR}$,并可拮抗 $\alpha 1\text{AR}$ 的血管收缩作用,导致血管舒张^[11]。这些研究充分证明肺血管系统的神经支配非常丰富,为临床干预ANS治疗PH奠定了基础。

2 ANS失衡和RAAS的激活在PH中的作用

ANS和RAAS在心肺功能调节中扮演了重要的角色,并与许多心肺疾病密切相关,如PH病人通常心输出量降低,并且伴有右心功能障碍,机会会激活交感神经系统和RAAS来维持正常的心输出量^[6, 12]。与对照组相比,PH患者血清中去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)浓度升高、骨骼肌交

感神经活性(muscle sympathetic nerve activity, MSNA)增加、心率变异性受损、压力反射敏感性下降及心肌¹²³I-间碘苄基胍(¹²³I-MIBG)摄取减少,这些现象均提示交感神经在PH中激活^[6, 11, 13-14]。¹²³I-MIBG是一种NE类似物,与NE竞争被右心室摄取,在¹²³I-MIBG心脏显像中有严重PH的患者右心室对¹²³I-MIBG摄取减少(即有更高的NE被摄取),说明PH患者体内NE的浓度明显升高,NE的浓度与患者PVR和生存率相关^[6, 14]。同样有研究指出,MSNA与PH患者的纽约心脏协会(New-York Heart Association, NYHA)分级、6分钟步行距离(6-min walk distance, 6-MWD)等指标直接相关,并成为PH预后的独立预测因素^[15]。

最近的一项临床研究报告表明,PH患者中血管紧张素转化酶2(angiotensin converting enzyme 2, ACE2)活性和血管紧张素(angiotensin, Ang)1~7浓度降低,而Ang II水平升高^[16]。Ang II与其血管紧张素1型受体(angiotensin type 1 receptor, AT1R)和血管紧张素2型受体(AT2R)的结合具有相反的作用,即AT1通路参与血管收缩、氧化应激、炎症和增殖,而AT2信号导致血管舒张,拮抗AT1通路效应^[17]。ACE2将Ang II水解为Ang1~Ang7,后者通过激活内皮细胞上的Mas受体,发挥抗炎、抗纤维化、血管舒张的作用,这对潜在的治疗具有重要意义^[18]。基于以上结论,ANS、Ang II、ACE2、Ang1~Ang7参与了PH的调节,为我们提供了可靠的干预手段。

3 PH中针对ANS的治疗机制

3.1 αAR 阻滞剂

缺氧导致肺动脉平滑肌细胞(pulmonary artery smooth muscle cells, PSMCs) $\alpha 1\text{AR}$ 上调,NE作用于 $\alpha 1\text{AR}$ 通过p38通路促进PSMCs增殖,导致肺血管重塑管腔狭窄,这是PH的主要病理特征,而PSMCs增殖可被 $\alpha 1\text{AR}$ 阻滞剂哌唑嗪所抑制,并且可以扩张肺血管,从而降低PAP^[19]。这表明哌唑嗪可缓解肺血管重构,改善肺血流,然而 $\alpha 1\text{AR}$ 广泛分布于人体各个部位的血管,哌唑嗪扩张肺血管的同时也可使全身大部分血管舒张,导致全身低血压等反应^[20]。因此, $\alpha 1\text{AR}$ 阻滞剂限制了在PH人群中的使用。

3.2 β AR阻滞剂

几项大型临床试验表明, β AR阻滞剂治疗对慢性心力衰竭(chronic heart failure, CHF)患者的心血管死亡率有良好的效果,目前的国际指南强烈推荐使用 β AR阻滞剂应用于CHF,它成为CHF患者药物治疗的基石^[21]。基于 β AR阻滞剂对CHF患者的长期益处,Thenappan等^[1]进一步探究了 β AR阻滞剂是否适用于PH患者的右心衰竭,因为与左心衰竭相似,右心衰竭中也存在交感神经的过度激活。卡维地洛是一种非选择性 α/β AR阻滞剂,具有清除自由基、抑制氧化应激和抗炎等特点,并且可通过增加内皮细胞的一氧化氮释放而引起血管舒张,因此在CHF治疗中发挥特别有益的作用^[22]。Samar等^[22]发现卡维地洛能降低右心室糖酵解率和心率,增加右心室 β AR表达,加速运动后的心率恢复,改善右心室容积,且运动耐力和心输出量无下降。布新洛尔是一种 β 1/ β 2AR阻滞剂,通过与 α 1AR拮抗作用具有温和的血管扩张特性。在百合碱诱导的PH大鼠模型中,与百合碱组相比,百合碱+布新洛尔组PVR减少,内皮素-1A型受体(endothelin-1 type A receptor, ETAR)蛋白表达降低32%,ETAR/内皮素-1B型受体(endothelin-1 type A receptor, ETBR)比值降低62%,心室壁厚度明显减少,且ETAR/ETBR比值的增加与血管重构有关,表明布新洛尔通过抑制肺血管重构对PH发挥保护作用^[23]。然而,在1项包括18名特发性PH患者的随机安慰剂对照临床试验中,接受比索洛尔治疗的患者右心室射血分数并没有得到显著改善,但心输出量显著恶化,6-MWD显著下降^[24]。同样在PH导致的右心衰竭患者中,应用最大耐受剂量的普萘洛尔并没有改善右心功能,也没有降低右心室交感神经活性^[25]。

综上所述,由于可能对血流动力学和运动耐力产生负面影响,使用 β AR阻滞剂治疗PH是有争议的,目前还没有强有力的证据表明 β AR阻滞剂在PH中有改善作用,因此现有的指南不建议在PH中使用 β AR阻滞剂,除非有其他合并症,如高血压、冠状动脉疾病或CHF^[26]。在找到有效的临床证据和就 β AR阻滞剂在PH中的使用达成最终共识之前,还有很长的路要走。

3.3 β 3AR激动剂

在过去的几十年里,越来越多的证据表明

β 3AR在心血管疾病的作用。 β 3AR激活可通过抑制NADPH氧化酶减轻心功能障碍,减少心肌细胞凋亡、氧化应激和纤维化,而 β 3AR的这种保护作用主要归因于一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, NOS)的激活^[27]。在缺氧PH中,NOS功能障碍导致一氧化氮生物利用度降低, β 3AR激活可增加一氧化氮生物利用度,并增强sGC/cGMP信号通路,抑制PASMCs增殖、收缩,降低PAP,改善右心室-肺动脉耦联效率和右心室重构^[28]。然而,与上述结果相反的是在百合碱诱导的PH大鼠模型中,选择性 β 3AR阻滞剂SR59230A可改善右心功能,并且通过减少氧化应激缓解肺部炎症^[29]。造成上述结果不同的原因可能是PH模型不同,导致PH发生的致病机制不完全相同,因此迫切需要更多的模型来验证 β 3AR在PH中的作用。

3.4 胆碱酯酶抑制剂

相比于交感神经系统,副交感神经系统的调节较复杂,很少作为靶点进行PH的研究。吡斯的明是一种通过抑制乙酰胆碱酯酶刺激副交感神经活动的口服药物,其被证实可抑制Sugen5416联合缺氧诱导的PH大鼠肺血管重构,降低PVR,改善右心室结构和功能,这些作用与心肌和肺实质炎症的减少有关^[8]。Karpov等^[7]发现吡斯的明可缓解慢性血栓栓塞性PH的肺血管重构。以上研究均是基于动物实验,胆碱酯酶抑制剂是否在PH患者中发挥作用还有待进一步临床证实。

4 PH中针对RAAS的治疗机制

De Man等^[30]报道PH患者全身RAAS活性增加,这些变化与肺血管重构、疾病进展和预后密切相关,而血管紧张素受体拮抗剂氯沙坦可显著改善百合碱诱导的PH大鼠右心室扩张和肺血管重构。另一项研究也表明沙库巴曲缬沙坦能够抑制百合碱及缺氧诱导的PH进展^[31]。在一项小样本临床研究中,5名PH患者接受静脉注射重组人ACE2后发现PVR下降,心输出量改善,且没有明显的安全性问题^[32]。虽然这些结果为干预RAAS提供了线索,但仍缺乏数据来证实这些药物在临床领域的潜在益处。

5 PH的神经治疗

5.1 肺动脉去神经支配

考虑到肺动脉的特殊神经支配和ANS活动在PH病理生理中的作用,阻断肺动脉交感神经供应的肺动脉去神经(pulmonary artery denervation, PADN)术为PH的治疗提供了一种可行的选择,通过导管或外科手术从血管内或血管外表面破坏血管周围神经,导致肺血管的传出交感神经供应的消除或显著减少,血管舒张。与导管消融肺动脉周围神经相比,经胸PADN可以在直视下完全准确地切除肺动脉周围的交感神经,从而实现肺动脉的完全去神经支配,如有研究发现经胸PADN抑制百合碱诱导的PH大鼠肺动脉和右心室重构,改善血流状态^[33]。最近,TROPHY-1研究中使用血管内超声装置对23例对急性血管扩张试验无效的PH患者进行了PADN治疗,在随访时接受功能和血流动力学评估的20例患者中,介入治疗6个月后PVR显著降低,6MWD距离显著增加^[34]。此外,在毛细血管前和毛细血管后混合性PH患者中,PADN提高了此类患者运动耐力并降低了PVR^[35]。这些结果说明PADN可以显著改善运动耐力和血管重塑。

5.2 肾动脉去神经支配

肾去神经(renal denervation, RDN)术旨在阻断传入和传出肾交感神经支配,调节肾血流量、钠水重吸收、肾素和前列腺素的释放,起到抑制神经激素系统的作用,RDN已被应用于CHF、心房颤动、难治性高血压等其他心血管疾病的治疗,并取得了良好的效果^[36]。Da Silva等^[37]在2种慢性PH实验模型研究中进行RDN术治疗,发现RDN能够减少PVR以及肺血管重构,改善右心室肥厚和纤维化。此外,在百合碱诱导的PH大鼠模型中进行外科RDN术后发现RDN能够降低神经激素系统活性,缓解肺血管和右心室重构,并且改善生存率,该研究还发现延缓RDN术会导致上述有益作用减弱^[38]。这些结果支持RDN术对PH的潜在益处,并且RDN术施行越早受益越大,但目前还未在PH患者中开展RDN术,还需要进一步开展临床研究进行验证。

5.3 交感神经节阻滞及迷走神经刺激

最近在大鼠慢性血栓栓塞性PH模型中发

现,交感神经节消融和吡斯的明刺激迷走神经可改善肺血管重构^[7]。Zhao等^[20]研究发现颈交感神经干横断(transection of the cervical sympathetic trunk, TCST)降低百合碱诱导的PH大鼠平均PAP和右心室收缩压,降低血管壁厚度,增加右心室横径及三尖瓣环平面收缩期偏移。此外,颈动脉窦压力感受器刺激(carotid baroreceptor stimulation, CBS)通过抑制交感神经活性减轻缺氧PH大鼠右心室氧化应激、纤维化、肥大、心肌细胞凋亡,从而改善右心室重塑和右心功能^[39]。

与吡斯的明刺激迷走神经相比,电迷走神经刺激(vagal nerve stimulation, VNS)避免了药物中其他药理作用对PH的影响。在对Sugen5416联合缺氧诱导的PH大鼠施用电VNS后发现自主神经恢复平衡,平均PAP、PVR和BNP水平下降,心输出量增加,同时明显减少血管周围巨噬细胞浸润,降低IL-1 β 、IL-6、MCP-1等炎症因子的表达^[40]。这些结果充分表明VNS通过恢复自主神经平衡和抑制炎症等相关机制来改善肺血管重构和右心功能。

尽管PH的神经治疗带来了令人满意的效果,此方法仍有几方面的局限性:①在破坏交感神经的同时,不可避免地引起副交感神经及其他组织的损伤;②交感神经损伤不完整,在一段时间之后会重新支配,导致此方法的持续性难以维持,有可能需要重新手术;③PH的神经手术治疗大部分是在动物模型或者小样本人群中开展,而PH病因复杂、类型众多,此方法的效果能否体现于所有的PH类型还有待商榷^[9, 12, 34, 36]。因此,在PH的神经手术治疗推广应用到临床之前,还需要大规模的临床试验来验证此方法的安全性和有效性。

6 展望

本文综述了在PH中针对神经激素系统的药物和神经手术治疗,这些治疗方式虽然在PH中取得了阶段性的进展,但很大一部分实验和临床证据主要来自模仿PH的动物模型和小部分PH患者,研究结果并不充分一致。另外,药物治疗缺乏靶向性,导致异常的血流动力学反应;神经手术如PADN、RDN、VNS、TCST、CBS等技术已经在模型或临床上开展,逐渐被临床接受并进行应用,但这些治疗技术在远期效果、预后、安全性及耐受性

等方面同样存在争议,因此还需要进一步的多中心和大量样本的临床试验进行证实。

参 考 文 献

- [1] THENAPPAN T, ORMISTON M L, RYAN J J, *et al.* Pulmonary arterial hypertension: pathogenesis and clinical management[J/OL]. *BMJ*, 2018, 360: j5492[2023-06-26]. <https://doi.org/10.1136/bmj.j5492>.
- [2] SIMONNEAU G, MONTANI D, CELERMAJER D S, *et al.* Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension[J/OL]. *Eur. Respir. J.*, 2019, 53(1): 1801913[2022-11-03]. <https://doi.org/10.1183/13993003.01913-2018>.
- [3] XIAO Y, CHEN P P, ZHOU R L, *et al.* Pathological mechanisms and potential therapeutic targets of pulmonary arterial hypertension: a review[J]. *Aging Dis.*, 2020, 11(6): 1623-1639.
- [4] ZELT J G E, SUGARMAN J, WEATHERALD J, *et al.* Mortality trends in pulmonary arterial hypertension in Canada: a temporal analysis of survival per ESC/ERS guideline era[J/OL]. *Pulm. Circ.*, 2022, 59(6): 2101552[2022-10-07]. <https://doi.org/10.1183/13993003.01552-2021>.
- [5] MEHRA R, TJURMINA O A, AJIJOLA O A, *et al.* Research opportunities in autonomic neural mechanisms of cardiopulmonary regulation: a report from the national heart, lung, and blood institute and the national institutes of health office of the director workshop[J]. *JACC Basic Transl. Sci.*, 2022, 7(3): 265-293.
- [6] VAILLANCOURT M, CHIA P, SARJI S, *et al.* Autonomic nervous system involvement in pulmonary arterial hypertension[J/OL]. *Eur. Respir. J.*, 2017, 18(1): 201[2023-06-06]. <https://doi.org/10.1186/s12931-017-0679-6>.
- [7] KARPOV A A, VACHRUSHEV N S, SHILENKO L A, *et al.* Sympathetic denervation and pharmacological stimulation of parasympathetic nervous system prevent pulmonary vascular bed remodeling in rat model of chronic thromboembolic pulmonary hypertension[J/OL]. *J. Cardiovasc. Dev. Dis.*, 2023, 10(2): 40[2023-06-25]. <https://doi.org/10.3390/jcdd10020040>.
- [8] SILVA GONÇALVES BÓD D D A, VAN DER BRUGGEN C E E, KURAKULA K, *et al.* Contribution of impaired parasympathetic activity to right ventricular dysfunction and pulmonary vascular remodeling in pulmonary arterial hypertension[J]. *Circulation*, 2018, 137(9): 910-924.
- [9] CONSTANTINE A, DIMOPOULOS K. Pulmonary artery denervation for pulmonary arterial hypertension[J]. *Trends Cardiovasc. Med.*, 2021, 31(4): 252-260.
- [10] ROTHMAN A, JONAS M, CASTEL D, *et al.* Pulmonary artery denervation using catheter-based ultrasonic energy[J]. *EuroIntervention*, 2019, 15(8): 722-730.
- [11] MARON B A, LEOPOLD J A. Emerging concepts in the molecular basis of pulmonary arterial hypertension: part II : neurohormonal signaling contributes to the pulmonary vascular and right ventricular pathophenotype of pulmonary arterial hypertension[J]. *Circulation*, 2015, 131(23): 2079-2091.
- [12] GARCÍA-LUNAR I, PEREDA D, IBÁÑEZ B, *et al.* Neurohormonal modulation as a therapeutic target in pulmonary hypertension[J/OL]. *Cells*, 2020, 9(11): 2521[2022-01-09]. <https://doi.org/10.3390/cells9112521>.
- [13] YU W, GU Y, CHEN P, *et al.* Norepinephrine stimulation downregulates the $\beta(2)$ -adrenergic receptor-nitric oxide pathway in human pulmonary artery endothelial cells[J]. *J. Cell. Physiol.*, 2019, 234(2): 1842-1850.
- [14] MERCURIO V, PELLEGRINO T, BOSSO G, *et al.* EXPRESS: cardiac sympathetic dysfunction in pulmonary arterial hypertension: lesson from left-sided heart failure[J/OL]. *Pulm. Circ.*, 2019, 9(3): 2045894019868620[2022-01-22]. <https://doi.org/10.1177/2045894019868620>.
- [15] CIARKA A, DOAN V, VELEZ-ROA S, *et al.* Prognostic significance of sympathetic nervous system activation in pulmonary arterial hypertension[J]. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2010, 181(11): 1269-1275.
- [16] SANDOVAL J, VALLE-MONDRAGÓN D L, MASSO F, *et al.* Angiotensin converting enzyme 2 and angiotensin (1-7) axis in pulmonary arterial hypertension[J/OL]. *Eur. Respir. J.*, 2020, 56(1): 1902416[2022-01-15]. <https://doi.org/10.1183/13993003.02416-2019>.
- [17] DE SOUZA LIMA M L, MARTINS A A, DE MEDEIROS C A C X, *et al.* The receptor AT1 appears to be important for the maintenance of bone mass and AT2 receptor function in periodontal bone loss appears to be regulated by AT1 receptor[J/OL]. *Int. J. Mol. Sci.*, 2021, 22(23): 12849[2022-01-15]. <https://doi.org/10.3390/ijms222312849>.
- [18] ZHANG F, CHEN A, PAN Y, *et al.* Research progress on pulmonary arterial hypertension and the role of the angiotensin converting enzyme 2-angiotensin-(1-7)-mas axis in pulmonary arterial hypertension[J]. *Cardiovasc. Drugs Ther.*, 2022, 36(2): 363-370.
- [19] XIAO X, ZHANG Y, TIAN S, *et al.* Alpha1B-adrenoreceptor is involved in norepinephrine-induced pulmonary artery smooth muscle cell proliferation via p38 signaling[J/OL]. *Eur. J. Pharmacol.*, 2022, 931: 175159[2023-07-01]. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2022.175159>.
- [20] ZHAO Y, XIANG R, PENG X, *et al.* Transection of the cervical sympathetic trunk inhibits the progression of pulmonary arterial hypertension via ERK-1/2 signalling[J/OL]. *Respir. Res.*, 2019, 20(1): 121[2021-12-16]. <https://doi.org/10.1186/s12931-019-1090-2>.
- [21] SINAGRA G, CORRÀ U, CONTINI M, *et al.* Choosing among β -blockers in heart failure patients according to β -receptors' location and functions in the cardiopulmonary system[J/OL]. *Pharmacol. Res.*, 2020, 156: 104785[2022-01-17]. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.104785>.
- [22] FARHA S, SAYGIN D, PARK M M, *et al.* Pulmonary arterial hypertension treatment with carvedilol for heart failure: a randomized controlled trial[J/OL]. *JCI Insight*, 2017, 2(16): e95240[2022-01-17]. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.95240>.
- [23] DE LIMA-SEOLIN B G, HENNEMANN M M, FERNANDES R O, *et al.* Bucindolol attenuates the vascular remodeling of pulmonary arteries by modulating the expression of the endothelin-1 A receptor in rats with pulmonary arterial hypertension.

- sion[J]. *Biomed. Pharmacother.*, 2018, 99: 704-714.
- [24] VAN CAMPEN J S J A, DE BOER K, VAN DE VEERDONK M C, *et al.*. Bisoprolol in idiopathic pulmonary arterial hypertension: an explorative study[J]. *Eur. Respir. J.*, 2016, 48(3): 787-796.
- [25] RIJNIERSE M T, GROENEVELDT J A, VAN CAMPEN J S J A, *et al.*. Bisoprolol therapy does not reduce right ventricular sympathetic activity in pulmonary arterial hypertension patients[J/OL]. *Pulm. Circ.*, 2020, 10(2): 2045894019873548 [2022-01-10]. <https://doi.org/10.1177/2045894019873548>.
- [26] HUMBERT M, KOVACS G, HOEPER M M, *et al.*. 2022 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension[J]. *Eur. Heart J.*, 2022, 43(38): 3618-3731.
- [27] ZHANG M, XU Y, CHEN J, *et al.*. Beta3-adrenergic receptor activation alleviates cardiac dysfunction in cardiac hypertrophy by regulating oxidative stress[J/OL]. *Oxid. Med. Cell. Longev.*, 2021, 2021: 3417242[2022-01-10]. <https://doi.org/10.1155/2021/3417242>.
- [28] KARIMI GALOUGAHI K, ZHANG Y, KIENZLE V, *et al.*. β_3 adrenergic agonism: a novel pathway which improves right ventricular-pulmonary arterial hemodynamics in pulmonary arterial hypertension[J/OL]. *Physiol. Rep.*, 2023, 11(1): e15549 [2023-06-24]. <https://doi.org/10.14814/phy2.15549>.
- [29] SUN J, CHENG J, DING X, *et al.*. β_3 adrenergic receptor antagonist SR59230A exerts beneficial effects on right ventricular performance in monocrotaline-induced pulmonary arterial hypertension[J]. *Exp. Ther. Med.*, 2020, 19(1): 489-498.
- [30] DE MAN F S, TU L, HANDOKO M L, *et al.*. Dysregulated renin-angiotensin-aldosterone system contributes to pulmonary arterial hypertension[J]. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2012, 186(8): 780-789.
- [31] LIU S, WANG Y, LU S, *et al.*. Sacubitril/valsartan treatment relieved the progression of established pulmonary hypertension in rat model and its mechanism[J/OL]. *Life Sci.*, 2021, 266: 118877[2023-07-03]. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.118877>.
- [32] HEMNES A R, RATHINASABAPATHY A, AUSTIN E A, *et al.*. A potential therapeutic role for angiotensin-converting enzyme 2 in human pulmonary arterial hypertension[J/OL]. *Eur. Respir. J.*, 2018, 51(6): 1702638[2023-07-14]. <https://doi.org/10.1183/13993003.02638-2017>.
- [33] HUANG Y, LIU Y W, PAN H Z, *et al.*. Transthoracic pulmonary artery denervation for pulmonary arterial hypertension[J]. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2019, 39(4): 704-718.
- [34] ROTHMAN A M K, LVACHIER Y, HOWARD L S, *et al.*. Intravascular ultrasound pulmonary artery denervation to treat pulmonary arterial hypertension (TROPHY1): multicenter, early feasibility study[J]. *JACC Cardiovasc. Interv.*, 2020, 13(8): 989-999.
- [35] ZHANG H, ZHANG J, CHEN M, *et al.*. Pulmonary artery denervation significantly increases 6-min walk distance for patients with combined pre- and post-capillary pulmonary hypertension associated with left heart failure: the PADN-5 study[J]. *JACC Cardiovasc. Interv.*, 2019, 12(3): 274-284.
- [36] LI L, HU Z, XIONG Y, *et al.*. Device-based sympathetic nerve regulation for cardiovascular diseases[J/OL]. *Front. Cardiovasc. Med.*, 2021, 8: 803984[2023-07-05]. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.803984>.
- [37] SILVA GONÇALVES B D, HAPPÉ C, SCHALIJ I, *et al.*. Renal denervation reduces pulmonary vascular remodeling and right ventricular diastolic stiffness in experimental pulmonary hypertension[J]. *JACC Basic Transl. Sci.*, 2017, 2(1): 22-35.
- [38] LIU Q, SONG J, LU D, *et al.*. Effects of renal denervation on monocrotaline induced pulmonary remodeling[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(29): 46846-46855.
- [39] 胡志玲, 陈洁, 代地林, 等. 颈动脉窦电刺激对肺动脉高压右心室重塑的影响[J]. *医学研究杂志*, 2022, 51(12): 22-27.
- [40] YOSHIDA K, SAKU K, KAMADA K, *et al.*. Electrical vagal nerve stimulation ameliorates pulmonary vascular remodeling and improves survival in rats with severe pulmonary arterial hypertension[J]. *JACC Basic Transl. Sci.*, 2018, 3(5): 657-671.