

## 交感神经去除术在肺动脉高压治疗中的研究进展

刘雪鸢<sup>1</sup> 徐燕萍<sup>2</sup> 殷跃辉<sup>1,2</sup>

(1. 重庆医科大学研究生院, 重庆 400010; 2. 重庆医科大学附属第二医院心血管内科, 重庆 400010)

**【摘要】**肺动脉高压是一种复杂的临床综合征,虽然在心肺血管疾病中发病率不高,但因其严重影响患者生活质量,致死风险高,被称为心血管疾病中的恶性疾病。靶向药物治疗使得肺动脉高压病情得到一定程度控制,但整体控制率仍不容乐观。随着肺动脉高压相关研究的推进,目前认为交感神经的过度激活在肺动脉高压的发生和维持中起到一定作用,且基于调节自主神经活性的药物和器械治疗在肺动脉高压中的研究得到了一些发现。现就交感神经在肺动脉高压发生和发展的作用、肺动脉神经分布特点和交感神经活性调节的非药物治疗研究进行综述,以探讨肺动脉高压治疗的新思路。

**【关键词】**肺动脉高压;交感神经活性;交感神经去除术

**【DOI】**10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2020.05.010

## Sympathetic Denervation in Treatment of Pulmonary Hypertension

LIU Xueyuan<sup>1</sup>, XU Yanping<sup>2</sup>, YIN Yuehui<sup>1,2</sup>

(1. Chongqing Medical University Graduate School, Chongqing 400010, China; 2. Department of Cardiology, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China)

**【Abstract】** Pulmonary hypertension is a complex clinical syndrome. Though it has the low morbidity, it is regarded as the malignant disease among the cardiovascular diseases due to its high risk of mortality and serious influence on the life quality of patients. Targeted medicine treatment makes the disease controlled somehow, but it's not satisfying. As the relative studies advanced, researchers pointed out that the overactivation of sympathetic nerve plays a role in the occurrence and maintenance of pulmonary hypertension. Moreover, exciting findings were noted in the research of the pulmonary hypertension treatment by drug and device modulating the autonomic nerve activities. This paper reviews the function of sympathetic nerve in the pulmonary hypertension development, the characters of pulmonary artery nerve distribution and the non-drug treatment research of sympathetic nerve activity modulation, for exploring the new treatment perspective of pulmonary hypertension.

**【Key words】** Pulmonary hypertension; Sympathetic activity; Sympathetic denervation

肺动脉高压(pulmonary hypertension, PH)是一种由不同原因引起的肺循环异常血流动力学状态,其主要特征是肺血管阻力持续增加,最终进展为右心功能衰竭而死亡。2018年第六届世界PH大会(WSPH)上对PH的定义和分类等做了部分修订<sup>[1]</sup>,从肺循环异常血流动力学特点分析,PH可分为毛细血管前性PH(pre-capillary pulmonary hypertension, pre-PH)和毛细血管后性PH(post-capillary pulmonary hypertension, pc-PH),前者是指存在毛细血管前的肺动脉病变,后者则主要是指左心疾病相关肺静脉压力增高引起肺动脉压力被动性地增高,早期可无毛细血管前的肺动脉病变,当pc-PH出现pre-PH的情况,即混合性毛细血管后性PH(combined precapillary and postcapillary

pulmonary hypertension, cpc-PH)。针对20 mm Hg ≤ 平均肺动脉压 ≤ 25 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 3 kPa)的“边缘状态”提出为肺血管病变的早期阶段,以引起临床重视。

近年来全球多国PH注册研究,包括COMPARE、REVEAL、PHC、FRENCH、UK/IRELAND、JAPANESE、CHINESE<sup>[2]</sup>和NIH等,PH患者的3年生存率为39%~92%,其中中国和NIH的生存率数据最低,分别为39%和48%<sup>[3]</sup>。因此,PH患者的生存率,尤其在中国,值得关注。PH的治疗目前主要集中于内皮素、一氧化氮和环前列腺素途径的药物靶向治疗,PH患者生存率的提高虽有一定的获益,但仍存在局限性。2018年WSPH<sup>[4]</sup>再次强调初始联合口服药物治疗PH

的重要性,但因药物本身副作用及长期服药的经济压力,影响患者服药依从性,从而部分抵消了联合口服药物治疗带来的获益。

近十余年国内外学者结合 PH 的发病机制和病理生理改变,积极探寻 PH 治疗的新方法。动物实验结果提示肺动脉周围有大量交感神经纤维分布<sup>[5-7]</sup>。左心相关的 PH 患者中,除心脏疾病可增加交感活性外,肺动脉压力增加也会增加交感神经活性,而交感神经过度激活在 PH 的发展和维持中有重要作用<sup>[8]</sup>。随后开展的如  $\alpha/\beta$ -肾上腺素能受体阻断剂<sup>[9]</sup>、肺动脉去神经术(pulmonary artery denervation, PADN)<sup>[8,10-11]</sup>、经皮肾动脉去神经术(renal denervation, RDN)<sup>[11-12]</sup>等以抑制交感过度激活为治疗目的的 PH 治疗方式在基础和临床研究中都得到一定获益,但其临床应用的安全性和有效性仍有待进一步研究。现从肺动脉周围交感神经分布情况、交感神经活性与 PH 的研究和现有的介入治疗方式在 PH 治疗中的进展综述如下,以探讨介入去神经治疗在 PH 治疗中的前景。

### 1 肺动脉周围交感神经分布相关研究

Vaillancourt 等<sup>[13]</sup>有关自主神经参与 PH 的研究提示肺动脉周围存在多种神经纤维分布,但其具体的分布特点尚不十分明确。Verity 等<sup>[14]</sup>探讨肺动脉的神经分布及终末神经丛与肺动脉平滑肌细胞间关系的研究,发现在肺动脉分叉前有丰富的神经支配,并在肺动脉分叉处分出分支至肺动脉前侧壁及后侧壁,形成主要的肺动脉外膜神经丛,但对各个节段肺动脉周围神经分布及分布深度未行进一步探讨,也未对交感神经及迷走神经做出区分。而 Haberberger 等<sup>[5]</sup>有关豚鼠肺血管神经纤维的分布与肺血管直径的相关性研究在这方面做了补充。该研究发现,肺动脉外膜交感神经纤维和副交感神经纤维均有分布,且与不同节段的肺动脉直径呈一定的相关性,直径 $>700\ \mu\text{m}$ 的血管有胆碱能及酪氨酸羟化酶阳性的神经纤维分布,直径 $<100\ \mu\text{m}$ 的血管可见胆碱能阳性的神经纤维,在 $50\sim 100\ \mu\text{m}$ 的血管胆碱能神经分布少于酪氨酸羟化酶阳性的神经纤维,但研究仍未能阐明神经的分布深度,这样的神经分布特点是否与 PH 的发生和发展相关也尚不明确。

Zhou 等<sup>[7]</sup>以犬为实验对象,以野百合碱制作 PH 模型,行交感神经传导速度测量和电子显微镜观察。结果显示:(1)肺动脉交感神经束在肺动脉干后壁及左肺动脉分布最多,肺动脉干前壁和右肺动脉分布最少。(2)神经末梢至肺动脉内腔最短距离为 $823\ \mu\text{m}$ ,最长为 $4\ 148\ \mu\text{m}$ 。该项研究结果较为直观地展现了肺动脉周围交感神经的分布情况,并填补了神经纤维

在肺血管分布深度这一空白。

笔者团队<sup>[6]</sup>以中国昆明犬为研究对象,对 6 只犬的 48 个肺动脉节段行神经分布分析。结果表明肺动脉干、左右肺动脉和肺动脉干分叉处均有交感神经纤维分布,且分布呈右侧肺动脉较左侧多,近远端多而中间少,后壁较前壁丰富的特点,但均未发现迷走神经纤维分布。大部分左、右肺动脉距管腔内膜 $1\sim 3\ \text{mm}$ 的深度范围内可见神经纤维分布,在肺动脉干分叉的后壁区域 $0\sim 2\ \text{mm}$ 的范围内有较高的神经分布,前壁区域 $1\sim 3\ \text{mm}$ 的范围内神经分布较高。左右肺动脉神经分布的大小相似,肺动脉远端直径为 $300\sim 400\ \mu\text{m}$ 的神经所占比例较高,而近端以 $0\sim 100\ \mu\text{m}$ 、 $100\sim 200\ \mu\text{m}$ 直径的神经分布为主;在肺动脉前壁,直径较小的神经分布比例较高,后壁则相反。然而此项研究得出的上述结果较 Haberberger 等<sup>[5]</sup>和 Zhou 等<sup>[7]</sup>的研究结果存在一定的差别,考虑可能与实验对象不同有关。

上述研究均为动物层面的研究,人体肺动脉周围神经分布尚无直接数据,但可推测肺动脉周围有大量交感神经分布,提示交感神经活性也许在 PH 的发生和维持中起到一定的作用。

### 2 交感神经活性与 PH

30 多年前, Bristow 等<sup>[15]</sup>首次应用放射性配体结合技术测得 PH 合并右心功能不全的患者局部  $\beta$ -肾上腺素能受体分布发生了改变,从而提示自主神经系统在 PH 和右心功能不全的发生和维持中可能有一定的作用。自此, $\alpha/\beta$ -肾上腺素能受体阻断剂在 PH 治疗中的研究层出不穷。Bogaard 等<sup>[9]</sup>观察卡维地洛治疗大鼠 PH 及右心功能不全的研究结果提示,经卡维地洛治疗后 PH 大鼠右心功能得到明显改善( $P<0.05$ ),同时右心室重塑也得到一定程度的逆转。Velez-Roa 等<sup>[16]</sup>应用显微神经检查法测得 PH 患者肌肉交感神经活性较健康对照组增高[交感神经节的放电频率: $(67\pm 6)$ 次/min vs  $(40\pm 3)$ 次/min;  $P<0.000\ 1$ ],首次对 PH 患者交感神经活性增加的假设进行了直接的验证。越来越多的研究证据表明交感神经过度激活在 PH 的发生与发展中有着非常重要的地位,为交感神经去除治疗 PH 及其所致的右心功能不全奠定了一定的理论基础。

### 3 PADN 治疗 PH 的相关研究

基于交感神经过度激活在 PH 病情进展中的重要性,2012 年中国陈绍良教授提出 PADN,为 PH 治疗领域提供了新的方向。该手术是一种微创治疗,经股静脉穿刺至肺动脉内行射频消融从而严重损伤肺动脉交感神经,改善肺动脉压力感受器对压力的反应。

初期陈绍良教授团队<sup>[17]</sup>应用球囊栓塞术制作犬的 PH 模型,分为左下肺基底动脉干和左侧肺叶间动脉栓塞组,于肺动脉干分叉水平行 PADN,结果发现:(1)左肺叶间动脉栓塞为更理想的 PH 动物模型;(2)肺动脉干分叉处(距分叉处管腔 2 mm 范围内)的 PADN 可完全消除球囊栓塞术引起的 PH,提示交感神经末梢可能富集于肺动脉干分叉区域,为 PADN 成为较靶向药物更为有效的治疗方式提供可能。同年其课题组的一项在 21 例特发性 PH 患者中进行随访 3 个月的临床对照研究 PADN-I<sup>[10]</sup>(13 例 PADN,8 例对照)结果显示:PADN 组较对照组平均肺动脉压 $[(55 \pm 5) \sim (36 \pm 5) \text{ mm Hg vs } (53 \pm 5) \sim (50 \pm 5) \text{ mm Hg}, P < 0.001]$ 、肺动脉顺应性和心输出量 $(P < 0.001)$ 均明显改善,而术后 PADN 组出现较高的胸痛发生率 $(77\% \text{ vs } 50\%, P = 0.033)$ ,但无肺动脉穿孔、夹层、动脉瘤形成和急性血管内血栓形成等严重并发症的证据,3 个月内无再住院患者。为了探讨 PADN 在不同类型 PH 长期治疗中的安全性和有效性,该团队进行了 PADN-1 的 II 期临床研究,纳入 66 例包括 pre-PH、pc-PH 和 cpc-PH 在内的不同类型 PH,仅给予 PADN 治疗,随访 1 年,患者的血流动力学、活动耐量和心功能得到明显改善 $(P < 0.001)$ ,共 8 例(12%)全因死亡,其中 6 例(9%)PH 相关的死亡(1 例感染性休克、4 例右心衰竭和 1 例脑出血)<sup>[11]</sup>。针对继发于左心功能不全,临床较为常见但治疗棘手的 cpc-PH 行 PADN 治疗的探讨,该团队进一步开展了一项前瞻性、随机和假手术对照临床研究 PADN-5<sup>[8]</sup>,共纳入 98 例 cpc-PH 患者,所有患者均接受标准抗心力衰竭药物治疗,随机(1:1)分为 PADN 组( $n=48$ )和标准治疗组(西地那非+PADN 假手术)( $n=50$ ),消融肺动脉干远端及左肺动脉分支开口处,随访 6 个月发现 PADN 组较标准治疗组 6 分钟步行试验距离 $(83 \text{ m vs } 15 \text{ m}, P < 0.001)$ 、血流动力学参数、心功能和肺血管阻力 $[(4.2 \pm 1.5) \text{ Wood Units vs } (6.1 \pm 2.9) \text{ Wood Units}, P = 0.001]$ 均有效改善,且临床恶化的情况少于西地那非组 $(16.7\% \text{ vs } 40\%, P = 0.014)$ 。考虑该系列研究手术消融部位的确定理论基础来源于动物实验结论,存在物种及个体间神经分布的差异性,一定程度上给治疗效果带来了不确定性,探索术中肺动脉交感神经定位和即刻去神经有效性的指标,为提高 PADN 治疗的有效性提供了一定帮助。

基于此,Fujisawa 等<sup>[18]</sup>对一例 38 岁女性特发性 PH 患者行高频电刺激靶向指导 PADN 的探索性研究,以刺激出现心动过缓且避免引发咳嗽或膈肌抽搐为阳性反应指标,在肺动脉干和左右肺动脉内行高频

电刺激指导下 PADN。术后 1 个月平均肺动脉压未出现明显降低,术后 4 个月平均肺动脉压和肺血管阻力较术前下降,6 分钟步行试验和心功能测定结果均有显著改善。该研究为高频电刺激指导靶向 PADN 以提高手术的安全性和有效性提供了一定的依据,但目前仅为个案研究结果,且仍有许多 PADN 相关理论和操作细节值得进一步探讨。

综上所述,目前已有多项动物实验和临床试验结果提示 PADN 治疗 PH 的有效性<sup>[7,10-11,17-21]</sup>,但因 PH 发病机制的复杂性,PADN 治疗 PH 的机制尚不明了。动物实验的机制研究结果提供了一些思路。Zhou 等<sup>[7]</sup>发现 PADN 可致平均肺动脉压力、肺血管阻力、血管壁中层厚度和血管肌化程度降低,且可导致交感神经脱髓鞘和神经传导速度减慢,同时可抑制炎症、增殖和血管收缩相关基因 mRNA 的表达。Liu 等<sup>[19]</sup>研究认为 PADN 也可能通过抑制局部组织肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)的过度激活而减缓 PH 的进展及其相关的右心功能不全的发生。

## 4 PH 的其他非药物去神经治疗方式

### 4.1 RDN

已有研究提示交感神经系统和 RAAS 的过度激活在 PH 的发生和发展中均有着重要的作用。而目前有关 RDN 治疗高血压及心力衰竭的多项基础和临床研究均显示出其降低全身交感活性的有效性,同时还可抑制 RAAS 活性<sup>[11,22-27]</sup>。基于这一结论,RDN 治疗为改善 PH 的交感神经和 RAAS 过度激活状态的非药物治疗提供了新的可能。

Liu 等<sup>[12]</sup>对大鼠野百合碱注射后 24 h 和 2 周致 PH 模型分别行 RDN 治疗,发现 RDN 可抑制交感神经系统和 RAAS 的过度激活,在 PH 早期有减缓肺组织、肺血管和右心室纤维化程度的效果 $(P < 0.05)$ ,且可提高 PH 大鼠的生存率。Zhao 等<sup>[28]</sup>研究发现 RDN 可降低 PH 实验犬的肺动脉压力、肺动脉平滑肌细胞的增殖、血管壁的厚度以及血浆、肺组织中血管紧张素 II 和内皮素-1 水平[血管紧张素 II: $(65 \pm 9.8) \text{ pg/mL}$  (PH 组) vs  $(38 \pm 6.7) \text{ pg/mL}$  (对照组) vs  $(46 \pm 8.1) \text{ pg/mL}$  (PH+RDN 组), $P < 0.01$ ;内皮素-1: $(96 \pm 10.3) \text{ pg/mL}$  (PH 组) vs  $(54 \pm 6.2) \text{ pg/mL}$  (对照组) vs  $(67 \pm 9.4) \text{ pg/mL}$  (PH+RDN 组), $P < 0.01$ ],同时可改善心功能 $(P < 0.05)$ 。同年该团队应用二维散斑跟踪成像技术对 RDN 改善 PH 患者心功能做了进一步验证<sup>[29]</sup>。da Silva 等<sup>[30]</sup>对 PH 鼠进行 RDN 治疗,检测心肺组织形态学、心肌纤维化和肺血管壁厚度等指标,提示 RDN 可通过抑制 RAAS 活性从而延缓疾病进程。



由此可见,RDN 在降低全身交感活性的同时,也降低了肺循环交感活性水平,抑制了 RAAS 的活性,为延缓肺血管重构及 PH 进展和改善心功能提供了进一步的理论依据。同时在这一理论基础上提出假设:在 RDN 降低全身交感神经和 RAAS 活性的基础上行 PADN,局部选择性地抑制肺动脉交感神经活性,即 RDN+PADN 联合术式对 PH 及其相关的右心功能不全的治疗可能会较单一术式的治疗提供更好的疗效。

#### 4.2 经胸肺动脉去神经术

因肺动脉交感神经分布的个体差异、肺动脉壁厚度和射频消融的能量传递等多方面的原因致 PADN 对肺动脉周围交感神经组织的损伤程度尚无法有效控制和监测<sup>[20]</sup>,从而对 PADN 疗效带来一定的不确定性。基于此,Huang 等<sup>[31]</sup>对开胸直视下行完整和精准的经胸肺动脉去神经术(transthoracic pulmonary artery denervation,TPADN)展开动物实验的探索。结果发现手术可改善 PH 鼠右心功能及肺动脉重构,其作用机制可能与抑制交感神经系统和 RAAS 活性相关。TPADN 为一直视下的肺动脉周围交感神经去除术,从一定程度上解决了 PADN 无法准确定位神经和消融能量不易把握等影响治疗稳定性的问题,但仍存在外科开胸手术创伤大等具体问题,需进一步探讨。

#### 5 展望

PH 为一严重的临床综合征,目前有越来越多的研究证实交感神经系统和 RAAS 的过度激活在 PH 中的作用,为交感神经去除术应用于 PH 的治疗提供了理论可能性。目前 PADN 和 RDN 等经皮交感神经去除术在 PH 治疗上取得了一定成果。近年来,高频电刺激引导靶向 RDN 治疗对于全身交感神经系统兴奋性的降低有较为稳定的效果<sup>[32-33]</sup>,对 RAAS 的抑制也有一些探讨;PADN 对于肺动脉周围局部交感神经的去除进一步抑制局部交感神经活性,对 PH 及其所致右心功能不全有一定疗效。基于现有研究结果,未来的靶向 PADN 治疗和有关交感神经介入治疗的联合应用或许会为 PH 患者延缓疾病进展、改善生活质量和提高生存率带来新的希望,但仍存在大量基础和临床应用问题有待进一步研究去攻克。

#### 参考文献

- [1] Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension[J]. *Eur Respir J*, 2019, 53(1):1801913.
- [2] Jing ZC, Xu XQ, Han ZY, et al. Registry and survival study in Chinese patients with idiopathic and familial pulmonary arterial hypertension[J]. *Chest*, 2007, 132(2):373-379.
- [3] Lau EMT, Giannoulatos E, Celermajer DS, et al. Epidemiology and treatment of pulmonary arterial hypertension[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2017, 14(10):603-614.
- [4] Kovacs G, Dumitrescu D, Barner A, et al. Definition, clinical classification and initial diagnosis of pulmonary hypertension; updated recommendations from the Cologne Consensus Conference 2018[J]. *Int J Cardiol*, 2018, 272S:11-19.
- [5] Haberberger R, Schemann M, Sann H, et al. Innervation pattern of guinea pig pulmonary vasculature depends on vascular diameter[J]. *J Appl Physiol* (1985), 1997, 82(2):426-434.
- [6] Zhang Y, Chen W, Xu Y, et al. Nerve distribution of canine pulmonary arteries and potential clinical implications[J]. *Am J Transl Res*, 2016, 8(2):365-374.
- [7] Zhou L, Zhang J, Jiang XM, et al. Pulmonary artery denervation attenuates pulmonary arterial remodeling in dogs with pulmonary arterial hypertension induced by dehydrogenized monocrotaline[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2015, 8(15):2013-2023.
- [8] Zhang H, Zhang J, Chen MX, 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.
- [9] Bogaard HJ, Natarajan R, Mizuno S, et al. Adrenergic receptor blockade reverses right heart remodeling and dysfunction in pulmonary hypertensive rats[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2010, 182(5):652-660.
- [10] Chen SL, Zhang FF, Xu J, et al. Pulmonary artery denervation to treat pulmonary arterial hypertension: the single-center, prospective, first-in-man PADN-I study (first-in-man pulmonary artery denervation for treatment of pulmonary artery hypertension)[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 62(12):1092-1100.
- [11] 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.
- [12] Liu Q, Song JY, Lu D, et al. Effects of renal denervation on monocrotaline induced pulmonary remodeling[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(29):46846-46855.
- [13] Vaillancourt M, Chia P, Sarji S, et al. Autonomic nervous system involvement in pulmonary arterial hypertension[J]. *Respir Res*, 2017, 18(1):201.
- [14] Verity MA, Bevan JA. Fine structural study of the terminal effector plexus, neuromuscular and intermuscular relationships in the pulmonary artery[J]. *J Anat*, 1968, 103(Pt 1):49-63.
- [15] Bristow MR, Ginsburg R, Umans V, et al. Beta 1- and beta 2-adrenergic-receptor subpopulations in nonfailing and failing human ventricular myocardium; coupling of both receptor subtypes to muscle contraction and selective beta 1-receptor down-regulation in heart failure[J]. *Circ Res*, 1986, 59(3):297-309.
- [16] Velez-Roa S, Ciarka A, Najem B, et al. Increased sympathetic nerve activity in pulmonary artery hypertension[J]. *Circulation*, 2004, 110(10):1308-1312.
- [17] Chen SL, Zhang YJ, Zhou L, et al. Percutaneous pulmonary artery denervation completely abolishes experimental pulmonary arterial hypertension in vivo[J]. *EuroIntervention*, 2013, 9(2):269-276.
- [18] Fujisawa T, Kataoka M, Kawakami T, et al. Pulmonary artery denervation by determining targeted ablation sites for treatment of pulmonary arterial hypertension[J]. *Circ Cardiovasc Interv*, 2017, 10(10):e005812.
- [19] Liu C, Jiang XM, Zhang J, et al. Pulmonary artery denervation improves pulmonary arterial hypertension induced right ventricular dysfunction by modulating the local renin-angiotensin-aldosterone system[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2016, 16(1):192.
- [20] Rothman AMK, Arnold ND, Chang W, et al. Pulmonary artery denervation reduces pulmonary artery pressure and induces histological changes in an acute porcine model of pulmonary hypertension[J]. *Circ Cardiovasc Interv*, 2015, 8(11):e002569.
- [21] Zhang H, Zhang J, Xie DJ, et al. Pulmonary artery denervation for treatment of a patient with pulmonary hypertension secondary to left heart disease[J]. *Pulm Circ*, 2016, 6(2):240-243.
- [22] Esler MD, Bohm M, Sievert H, et al. Catheter-based renal denervation for

- treatment of patients with treatment-resistant hypertension; 36 month results from the SYMPPLICITY HTN-2 randomized clinical trial [J]. *Eur Heart J*, 2014, 35 (26): 1752-1759.
- [23] Hoogerwaard AF, Adiyaman A, de Jong MR, et al. Changes in arterial pressure hemodynamics in response to renal nerve stimulation both before and after renal denervation [J]. *Clin Res Cardiol*, 2018, 107 (12): 1131-1138.
- [24] Krum H, Schlaich MP, Sobotka PA, et al. Percutaneous renal denervation in patients with treatment-resistant hypertension; final 3-year report of the Symplicity HTN-1 study [J]. *Lancet*, 2014, 383 (9917): 622-629.
- [25] Li ZZ, Jiang H, Chen D, et al. Renal sympathetic denervation improves cardiac dysfunction in rats with chronic pressure overload [J]. *Physiol Res*, 2015, 64 (5): 653-662.
- [26] Liang Z, Shi XM, Liu LF, et al. Renal denervation suppresses atrial fibrillation in a model of renal impairment [J]. *PLoS One*, 2015, 10 (4): e0124123.
- [27] Symplicity HTN-2 Investigators, Esler MD, Krum H, et al. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2010, 376 (9756): 1903-1909.
- [28] Zhao QY, Jiang XJ, Tang YH, et al. Beneficial effects of renal denervation on pulmonary vascular remodeling in experimental pulmonary artery hypertension [J]. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*, 2015, 68 (7): 562-570.
- [29] Mahfoud F, Tunev S, Ewen S, et al. Impact of lesion placement on efficacy and safety of catheter-based radiofrequency renal denervation [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 66 (16): 1766-1775.
- [30] da Silva Gonçalves Bos D, Happé C, Schali J, 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.
- [31] Huang Y, Liu YW, Pan HZ, et al. Transthoracic pulmonary artery denervation for pulmonary arterial hypertension [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2019, 39 (4): 704-718.
- [32] Fudim M, Sobotka AA, Yin YH, et al. Selective vs. global renal denervation; a case for less is more [J]. *Curr Hypertens Rep*, 2018, 20 (5): 37.
- [33] Lu J, Wang Z, Zhou T, et al. Selective proximal renal denervation guided by autonomic responses evoked via high-frequency stimulation in a preclinical canine model [J]. *Circ Cardiovasc Interv*, 2015, 8 (6): e001847.

收稿日期: 2019-11-07

## (上接第 479 页)

- [22] Marlatt KL, Steinberger J, Rudser KD, et al. The effect of atorvastatin on vascular function and structure in young adult survivors of childhood cancer; a randomized, placebo-controlled pilot clinical trial [J]. *J Adolesc Young Adult Oncol*, 2019, 8 (4): 442-450.
- [23] Doi H, Matsumoto S, Odawara S, et al. Pravastatin reduces radiation-induced damage in normal tissues [J]. *Exp Ther Med*, 2017, 13 (5): 1765-1772.
- [24] van der Veen SJ, Ghobadi G, de Boer RA, et al. ACE inhibition attenuates radiation-induced cardiopulmonary damage [J]. *Radiother Oncol*, 2015, 114 (1): 96-103.
- [25] 吴荣, 马天馨, 曾越灿. 血管紧张素 II 1 型受体拮抗剂在大鼠放射性心脏损伤中保护作用的研究 [J]. *中国医科大学学报*, 2015, 44 (1): 20-26.
- [26] Alite F, Balasubramanian N, Adams W, et al. Decreased risk of radiation pneumonitis with coincident concurrent use of angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients receiving lung stereotactic body radiation therapy [J]. *Am J Clin Oncol*, 2018, 41 (6): 576-580.
- [27] Pakala R, Dilcher C, Baffour R, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma ligand pioglitazone alters neointimal composition in a balloon-denuded and radiated hypercholesterolemic rabbit [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2006, 48 (6): 299-305.
- [28] Cramer CK, Alphonse-Sullivan N, Isom S, et al. Safety of pioglitazone during and after radiation therapy in patients with brain tumors; a phase I clinical trial [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2019, 145 (2): 337-344.
- [29] Kumar S, Sharma S, Vasudeva N. Review on antioxidants and evaluation procedures [J]. *Chin J Integr Med*, 2017, Oct 6. DOI: 10.1007/s11655-017-2414-2 [Epub ahead of print].
- [30] Liu H, Xiong M, Xia YF, et al. Studies on pentoxifylline and tocopherol combination for radiation-induced heart disease in rats [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2009, 73 (5): 1552-1559.
- [31] Zamorano JL, Lancellotti P, Rodríguez Muñoz D, et al. 2016 ESC position paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines; The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC) [J]. *Eur Heart J*, 2016, 37 (36): 2768-2801.

收稿日期: 2019-10-15