

交感神经系统在血管性疾病发生发展中的研究进展

陈雨菲, 孔炜

(北京大学医学部生理学与病理生理学系, 北京市 100191)

[专家简介] 孔炜, 教授, 北京大学医学部生理学与病理生理学系主任。教育部长江学者, 基金委杰出青年基金获得者, “万人计划”入选者, 基金委创新群体带头人。主要研究方向为重大心血管疾病的发病机制。在 *Circulation*、*Blood*、*Circ Res* 等权威期刊发表 SCI 论文 90 余篇, 主持基金委创新研究群体项目、重点课题等多项基金。获得“中国青年科技奖”、“国家科技部·比尔盖茨基金会创新大挑战-青年科学家奖”等奖项。担任国际基质生物学会常务理事, 担任 *Circ Res*、*Matrix Biology*、*Cardiovasc Res* 等杂志编委。

[关键词] 交感神经; 神经递质; 高血压; 动脉粥样硬化; 肺动脉高压

[摘要] 交感神经系统通过释放各种交感神经递质直接参与血管正常生理功能的调节, 对维持血管稳态具有重要作用。然而病理条件下交感神经系统的改变会影响血管张力以及血管的反应性等, 从而导致高血压、动脉粥样硬化和肺动脉高压等血管性疾病。本文主要综述交感神经系统在相关血管性疾病的发生发展中的作用。

[中图分类号] R363;R5

[文献标识码] A



Research progress of sympathetic nervous system in the development of vascular diseases

CHEN Yufei, KONG Wei

(Department of Physiology and Pathophysiology, Peking University, Beijing 100191, China)

[KEY WORDS] sympathetic nervous; neurotransmitter; hypertension; atherosclerosis; pulmonary hypertension

[ABSTRACT] Sympathetic nervous system is involved in the regulation of normal physiological function of blood vessels, which plays a vital role in maintaining vascular homeostasis. However, pathological changes in sympathetic nervous system could affect vascular tone and reactivity leading to vascular diseases such as hypertension, atherosclerosis and pulmonary hypertension. This review summarizes the role of sympathetic nervous system in the development of vascular diseases.

交感神经系统与副交感神经系统均属于自主神经系统, 主要分布在内脏、心血管和腺体, 调节平滑肌、心肌和腺体的活动。自主神经系统在维持机体心血管系统、胃肠道和体温的稳态中发挥重要作用, 是一种与意识无直接关系的自主调节。交感和副交感两个分系统相互配合, 既拮抗又协调地调节各器官的生理活动^[1]。

近年来, 越来越多的研究表明交感神经及其神经递质和受体的改变会打破血管的稳态, 并导致高

血压、动脉粥样硬化和肺动脉高压等疾病。交感神经参与病理情况下血管生理活动的调节是一个复杂的过程, 本文就交感神经系统在血管性疾病的发生发展中的作用进行综述。

1 血管的交感神经支配

1.1 交感神经与血管

一般认为, 神经支配较多的存在于动脉系统,

[收稿日期] 2020-10-26

[修回日期] 2020-11-23

[基金项目] 国家自然科学基金重点项目(81730010、31930056); 创新研究群体项目(81921001); 重大研究计划集成项目(91839302)

[作者简介] 陈雨菲, 博士研究生, 研究方向为交感神经与心血管疾病, E-mail 为 cherrycyf666@126.com。通信作者孔炜, 博士, 教授, 博士研究生导师, 研究方向为金属蛋白酶在血管重塑中的作用、血管细胞分化与心血管疾病, E-mail 为 kongw@bjmu.edu.cn。

大动脉和毛细血管前小动脉由交感神经支配,而其他血管,如小静脉、毛细血管和集合静脉很少受神经支配。大小动脉之间的神经支配也存在差别,大动脉周围只有较为粗大的神经或神经节如颈动脉^[2],而小动脉周围则是较为致密的神经网络,尤其是阻力小动脉如肠系膜动脉^[3]、背侧舌动脉^[4]。

交感神经与动脉之间存在一种相互选择并相互促进的关系。动脉周围神经丛的形成是一个复杂的过程(图 1),需要动脉血管分泌多种物质。胚胎第 15 天开始血管周围神经元产生肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)促进轴突的发生,动脉通过分泌内皮素 3(endothelin 3, Edn3)和神经营养因子 Artemin 等促进近端轴突沿动脉血管延伸^[5]。而动脉的神经支配发生在出生后第 2 天,此时动脉壁中的平滑肌细胞分泌轴突生长诱导因子(Netrin-1)和神经胶质细胞来源生长因子(glial cell line-derived neurotrophic factor, GDNF)等促进神经支配,直至出生后第 10 天完成完整的动脉神经支配^[6]。此后,在血管内皮生长因子(vascular endo-

thelial growth factor, VEGF)和神经生长因子(nerve growth factor, NGF)的作用下逐渐形成突触^[7]。

神经则影响血管细胞动静脉标记物的表达,促进内皮细胞更多的向动脉定植。将不同发育阶段的鹌鹑胚胎动脉移植到胚胎 2 天的鸡胚体腔中,靠近发育中的背主动脉和主静脉。内皮细胞从移植物中迁移出来,在宿主动脉或静脉中定植。在胚胎晚期时将血管分离出来,发现以鸟类胚胎中交感神经支配发生的 E11 为界, E11 之后几乎 100% 的动脉内皮细胞在宿主动脉中定植,而在 E11 之前,约 40% 的移植细胞在静脉中定植。进一步研究发现去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)结合内皮细胞上的 $\alpha 1$ 和 $\alpha 2$ 肾上腺素受体,一方面通过 $\alpha 1$ 肾上腺素受体引起磷脂酶 C(phospholipase C, PLC)激活,活化 ERK 信号。另一方面,抑制腺苷酸环化酶(adenylyl cyclase, AC)/PKA,减少其对 ERK 的抑制作用。内皮细胞 ERK 信号的激活引起动脉内皮特异性基因 DLL4、EFNB2 和 NRP1 的表达增加,促进内皮细胞向动脉定植^[8-10]。

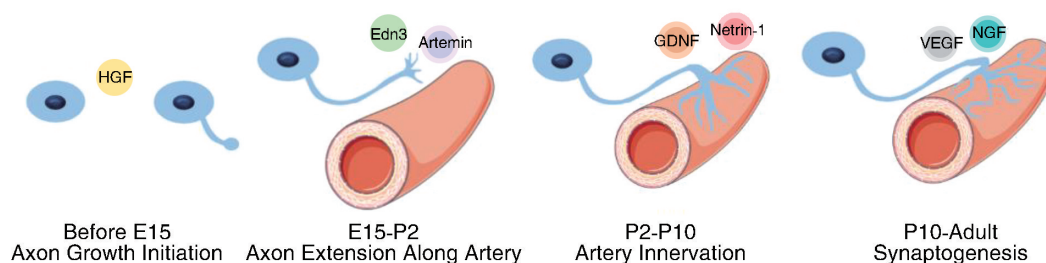


图 1. 动脉的神经支配形成过程

Figure 1. The formation of artery innervation

1.2 交感神经递质与血管

在中枢神经系统中,血管平滑肌、神经元和星形胶质细胞共同组成“神经血管单元”。神经元活动的调节通过星形胶质细胞的传导引起局部血流的变化称为“神经血管耦合”^[11]。然而在外周的神经与血管功能的调节因为缺少星形胶质细胞作为中间信号传导神经活动,仅能依靠神经递质的分泌完成神经与血管之间的交流。

从解剖学角度来看,血管周围的神经仅局限在外膜和中膜的交界处,而不会伸入中膜层。由于血管中膜层平滑肌细胞和内层的内皮细胞与交感神经距离较远,内皮和平滑肌细胞不能直接接受交感神经的支配。然而,在血管周围丛与神经连接处存在游离的膨体,膨体没有特定的连接后结构,因此释放神经递质能够到达内皮细胞和平滑肌细胞上

的受体,调节其功能^[12]。血管周围交感神经的刺激可诱导血管活性介质的释放,包括引起血管收缩的 NE、三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)和神经肽 Y(neuropeptide Y, NPY)。

1.2.1 去甲肾上腺素 NE 是从交感神经末端释放的主要内源性神经递质,可以作用于不同的肾上腺素受体^[13]。肾上腺素受体属于 G 蛋白偶联受体家族,血管中主要的肾上腺素受体包括 $\alpha 1$ 、 $\alpha 2$ 、 $\beta 1$ 和 $\beta 2$ 。 $\alpha 1$ 受体激活引起下游 G_q 蛋白与 $G\beta\gamma$ 解离,介导细胞内钙水平增加。而 $\alpha 2$ 受体通过激活 G_i 下调细胞内 AC 抑制细胞内 cAMP,同时通过 PLC 激活下游蛋白激酶 C(protein kinase C, PKC),从而介导细胞的有丝分裂。与 α 受体的功能相反, $\beta 1$ 和 $\beta 2$ 肾上腺素受体可以通过下游 G_s 蛋白激活 AC,增加 cAMP 水平(图 2)。

NE 在刺激下从突触囊泡释放,引起血管收缩导致血压升高。激活平滑肌 $\alpha 1$ 肾上腺素受体导致平滑肌细胞收缩,引起血管收缩,而激活内皮细胞 $\alpha 2$ 肾上腺素受体会引起 NO 的释放导致血管舒张。 $\alpha 2$ 肾上腺素受体诱导的内皮依赖性血管舒张可以抵消平滑肌上 $\alpha 1$ 肾上腺素受体诱导的血管收缩。早期研究表明 β 肾上腺素受体可以控制心输出量和心率,而几乎不会影响血管阻力^[14]。但也有研究显示 β 肾上腺素受体激活血管平滑肌细胞导致血管舒张。除此之外,阻断 β 肾上腺素受体可以在交感神经激活时保护内皮细胞^[15]。

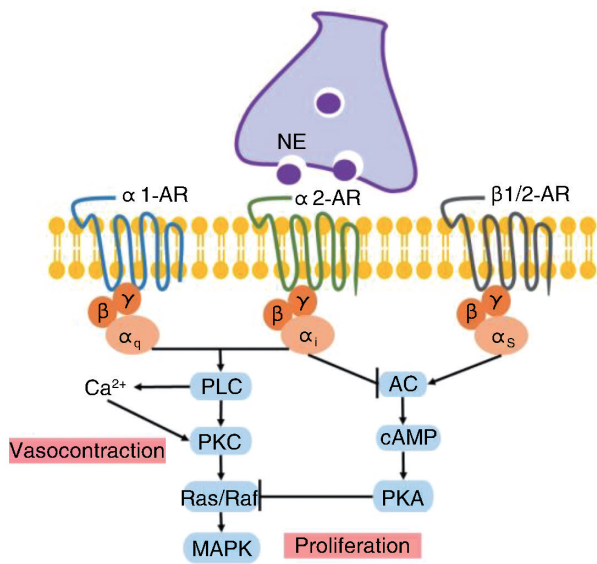


图 2. 血管中去甲肾上腺素参与的信号通路

Figure 2. Schematic of norepinephrine signaling in arteries

1.2.2 ATP ATP 作为交感神经的共递质,与去 NE 共同储存在交感神经的膨体中,在交感神经兴奋时被释放。然而,研究发现 NE 的释放受到 N 型和 P/Q 型钙离子通道的控制,而 ATP 的释放只受到 N 型钙离子通道控制,表明交感神经末梢中 NE 和 ATP 单独储存于不同的囊泡中^[16]。在血管中,平滑肌细胞和内皮细胞表面存在可以水解 ATP 和 ADP 的胞外核苷酸酶 E-NTPDase/CD39 以及水解 AMP 形成腺苷的 CD73 和碱性磷酸酶^[17]。ATP 及其水解产生的 ADP、AMP 和腺苷作为嘌呤能信号在控制血管张力和血管重构中起重要作用。需要明确的是,这里关注的是血管周围交感神经释放的 ATP,而不是血管内皮细胞在剪切力或缺氧的情况下释放的 ATP^[18],它们对于血管张力的改变是截然相反的。

嘌呤受体分为两类:P1 受体被腺苷激活,P2 受体被 ATP 和 ADP 激活,P2 受体根据信号转导机制和分子结构的不同分为离子型的 P2X 和 G 蛋白偶联的 P2Y(图 3)。离子型 P2X 受体被 ATP 激活后可迅速反应,钙离子直接通过 P2X 阳离子通道进入细胞,导致膜去极化,随后钙离子通过电压激活的钙离子通道大量流入。由于肾上腺素受体与 G 蛋白的偶联和第二信使的参与导致 NE 的作用较慢,ATP 和 NE 可以协同作用介导快速增强收缩。交感神经释放的 ATP 介导血管收缩和短暂的内向电流主要通过 P2X1 受体。由兴奋性神经递质作用引起的平滑肌去极化称为兴奋性连接电位 (excitatory junction potential, EJP)。在大鼠肠系膜动脉细胞的内外记录发现 EJP 和 NE 的释放并不一致,而 ATP 的间歇释放是导致 EJP 的直接原因^[19]。这也解释了 ATP 和 NE 可能储存在不同类型的交感神经囊泡中,并根据刺激模式不同以不同比例释放。

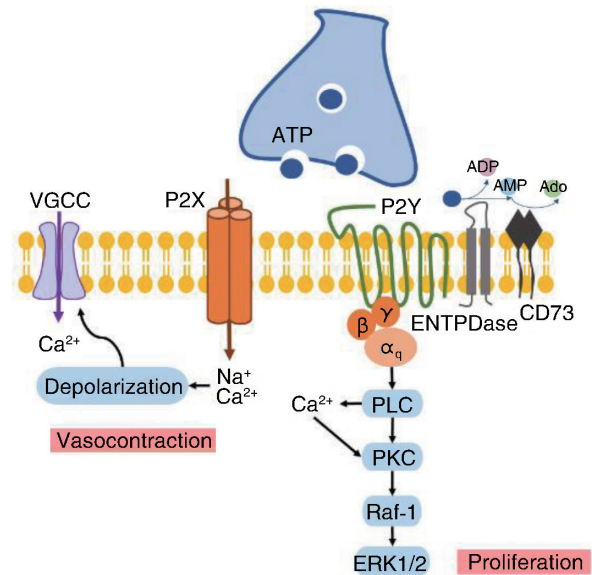


图 3. 血管中 ATP 参与的信号通路

Figure 3. Schematic of ATP signaling in arteries

细胞外 ATP 和 ADP 可刺激猪主动脉平滑肌细胞增殖。ATP 诱导的随细胞周期变动基因 mRNA 水平的改变,导致大鼠主动脉平滑肌细胞增殖,这是由 P2Y 而不是 P2X 受体所介导。研究表明,血管平滑肌细胞增殖伴随着 P2Y 受体表达增加。血管平滑肌收缩表型主要表达 P2X1 受体,而在去分化的合成表型中,P2X1 受体下调,与有丝分裂形成有关的 P2Y1 和 P2Y2 转录增加。低浓度的 ATP 刺激血管平滑肌收缩表型基因的表达,而高浓度的 ATP

则导致血管平滑肌收缩表型向合成表型转变,这种变化是由于 ATP 激活对 PKA 的抑制增强,从而减轻 PKA 对促增殖的血清反应因子的抑制^[20]。ATP 通过 P2Y 受体刺激血管平滑肌细胞增殖涉及蛋白激酶 C、Raf1 和丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen activated protein kinase, MAPK) 的激活,需要独立的 ERK 和磷脂酰肌醇 3-激酶信号通路。酪氨酸激酶的特异性抑制剂抑制 ATP 诱导的大鼠主动脉平滑肌细胞中 DNA 合成、细胞增殖和磷脂酰肌醇蛋白表达,而 ATP 诱导的 Ca^{2+} 内流或血管收缩没有发生变化。

1.2.3 神经肽 Y NPY 是一种广泛分布于中枢神经和周围神经的 36 种氨基酸神经肽,是一种交感神经共递质。不同于中枢神经系统中室旁核或侧脑室 NPY 的增加会减少 NE 的释放,降低周围交感神经的活性、心率和血压,外周的 NPY 与 NE 共同储存在交感神经末梢,在神经元受到刺激时一同释放,支配血管系统。NPY 受体属于 GPCR 家族,其中 Y1、Y2 和 Y5 受体在维持血管稳态中起到关键作用(图 4)。研究证实,NPY 可显著增强血管紧张素 II 或 NE 诱导的血管收缩反应。NPY 通过与 Y1 受体结合,激活下游 G_i 蛋白,引起 PLC 活化。同时,NPY 也可以激活 R 型钙离子通道,与活化的 PLC 共同增加细胞内钙离子浓度,促进平滑肌收缩。此外,NPY 通过抑制腺苷酸环化酶,阻碍具有血管扩张剂作用的 P 物质、乙酰胆碱和血管活性肠肽 (VIP) 的释放。NPY 与 Y1 受体结合介导内皮和平滑肌细胞的增殖^[21]。研究发现 NPY 仅仅促进收缩表型的血管平滑肌细胞 (vascular smooth muscle cells, VSMC) 增殖,而在分泌表型的 VSMC 中,NPY 与 Y1 受体结合增加 geminin 表达,抑制 S 期 DNA 复制,使细胞周期维持在 S 期^[22]。NPY 与 Y1 受体结合后,激活下游 G 蛋白 G_i,一方面激活 PLC,通过细胞内钙离子浓度的增加激活 PKC 引起 Ras-Raf-MEK-ERK1/2 级联反应,另一方面降低 AC 活性和 cAMP 水平来抑制 PKA,从而阻断其对 Ras-Raf 蛋白的抑制作用^[23],两条通路共同促进细胞增殖。NPY 的血管作用在肽段被内皮蛋白酶 DPP-4 裂解后而产生变化,形成选择性激动 Y2/Y5 受体的 NPY_{3-36}}。研究证明 NPY 通过 Y2 和 Y5 受体在缺血组织中发挥很强的血管生成作用^[24]。NPY 激活 Y2R 可以刺激内皮细胞增殖、黏附和迁移,从而促进血管生成。Y2 受体和 DPP-4 的缺失或抑制会严重阻碍血管生成^[25]。此外,研究发现激活内皮细胞和平滑肌细胞

上的 Y2 受体,促进 NO 和 VEGF 的分泌,抑制抗血管生成的内皮抑素和血管抑素,促进血管生成^[26]。

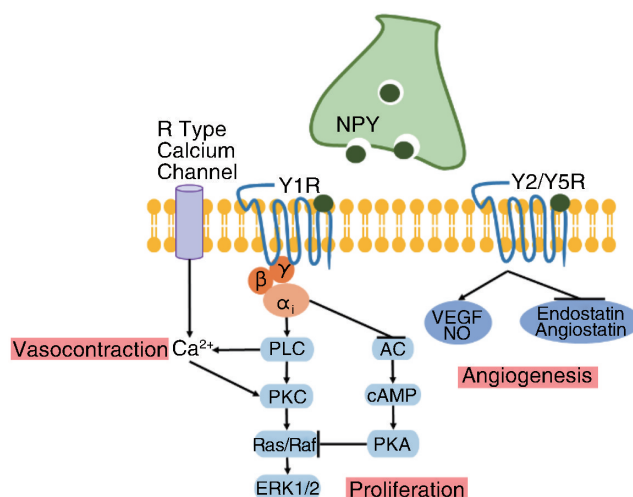


图 4. 血管中神经肽 Y 参与的信号通路

Figure 4. Schematic of neuropeptide Y signaling in arteries

2 交感神经系统在血管性疾病中的作用

2.1 高血压

高血压是一种以体循环动脉血压持续升高为主要特征并经常伴有心脏、肾脏、大脑以及血管功能性或器质性损害的全身性慢性疾病。高血压患者的自主心血管控制功能受损,导致副交感神经张力降低的同时交感神经对心脏和周围血管的影响占据主导地位^[27]。大量研究显示交感神经功能亢进是边缘型高血压患者和已经确诊的高血压患者的共同特点^[28]。这些研究通过检测血浆中交感神经递质 NE 水平间接地评估交感神经活性;或通过 NE 放射性标记示踪技术,直接观察从神经效应器连接处局部释放的 NE 以及肾上腺素能神经再摄取;抑或是微神经造影技术评估中枢交感神经输出的频率^[29-30]。

近年来对高血压的研究发现骨髓和免疫系统在交感神经激活引起的血压升高中发挥着重要作用。一方面,外周交感神经的激活会通过免疫细胞正反馈性地引起大脑中枢交感神经输出增加。高血压患者全身持续的交感神经激活会刺激存在于骨髓造血细胞上的肾上腺素受体和血管紧张素 II 1 型受体,导致免疫系统激活和炎性细胞如产生 IL-17 的 Th17 细胞和 Ly6C^{high} 单核细胞数量增加^[31]。这些细胞渗透并进入到大脑中,在 IL-17 等细胞因子的作用下分解血脑屏障,使外周免疫细胞群渗透到大脑中的心脏调节区域,如下丘脑室旁核。炎症细

胞和细胞因子的积累以及内源性细胞如星形胶质细胞和小胶质细胞的激活可以直接作用于神经元, 进一步增加交感神经向骨髓等外周免疫器官的输出^[32]。另一方面, 交感神经调节骨髓中高血压特异性记忆效应 T 细胞(T_{EM} 细胞)的积累和再激活。各种引起高血压的刺激比如血管紧张素 II、儿茶酚胺等会导致 T 细胞活化并积累, 其中少数细胞变成 T_{EM} 细胞长期驻留在骨髓中, 一旦再次暴露在高血压刺激下就会重新激活^[33]。在野生型 C57BL/6 小鼠的单侧上颈神经节切除术后发现, 交感神经的存在使得骨髓微环境更利于高血压特异性 T_{EM} 细胞的定居并且循环中的 T_{EM} 细胞会优先回到有神经支配的骨髓中。增加颈上神经节活动增强 CD8+ T_{EM} 在骨髓中的积累。而交感神经活动的抑制可以减少这些细胞, 防止再次暴露于高血压刺激时的血压升高^[34]。因此, 交感神经有助于高血压特异性 T_{EM} 细胞在高血压形成后的骨髓中的归巢和存活。

鉴于交感神经的激活在高血压发病中的重要作用, 阻断或减弱交感神经活性已经成为高血压治疗的重点。临床上最为常见的是通过药物阻滞交感神经, 即 α 和 β 肾上腺素受体阻滞剂^[35]。然而单纯的药物治疗对顽固性高血压患者效果不明显。研究数据表明难治性高血压在高血压人群中患病率为 10% ~ 20%^[36]。与可以控制的高血压患者相比, 难治性高血压患者发生不良结局和不良心血管事件的可能性要高出 50%^[37]。因此, 目前临床上采用肾脏去交感神经的手术治疗来减少交感神经活动, 治疗难治性高血压。肾脏去交感神经术可以去除脊髓到肾脏的双向神经纤维, 包括传入纤维和传出纤维。肾脏交感神经传出纤维的兴奋不仅促进了肾血管收缩, 还会增加肾小管水钠重吸收和球旁细胞肾素分泌, 共同导致血压升高^[38]。此外, 有研究发现肾脏交感神经的传入纤维被切断后一年, 会在受损伤的外周水平与远端大脑中枢水平形成跨突触变性, 导致脑干和星状神经节重塑, 进而使全身的交感活性降低^[39]。这不仅能够降低血压, 还可以减轻交感激活带来的其他不良反应如快速性心律失常等^[40]。因此, 去除肾脏交感神经后, 增加的水钠排泄和降低的 RAAS 系统活性以及全身交感张力协同起到降压作用。

与动物实验中可以在显微镜下直接剥除肾脏交感神经不同, 在临床应用中为了让患者受到的创伤最小, 一般采用导管射频消融的介入方式使神经变性。这种方式不同于冠状动脉介入治疗, 肾脏去

交感神经的设备不会对介入治疗的技术有任何反馈。因此, 去神经的程度差异很大^[41], 导致不能彻底去除神经的患者手术降压效果差^[42]。尽管技术设备改进后, 肾脏去交感神经的有效性得到了部分的证实, 但是其降压效果基本都在 10 mmHg 左右, 与彻底治疗高血压存在较大的差距^[43-45]。此外, 有研究发现肾脏去神经术后 12 周含 P 物质和降钙素基因相关肽的感觉神经逐渐向去神经的肾脏进行支配, 使得肾脏感觉神经恢复^[46]。然而神经递质含量的恢复是否与感觉神经功能的恢复有关仍有待证明。

位于颈动脉体的外周化学感受器感受到动脉内氧浓度的刺激, 产生信号调节呼吸和交感神经活动。因此, 外周化学受体被认为是与交感兴奋相关的疾病的靶点, 用于难治性高血压的治疗^[47]。在自发性高血压大鼠和肾血管性高血压大鼠中, 颈动脉体去神经化可以改善血压^[48]。

尽管最新的 SPYRAL HTN-OFF MED、RADIANCE SOLO 和 SPYRAL HTN-ON MEDRCT 研究证实了去交感神经在一定程度上的有效性, 但是仍有一些问题需要引起重视: 去交感神经术长期的疗效能否改善心血管事件的发生率以及神经再生后是否还具有持续降低血压的效果。只有填补了这些空白才能有助于推动该领域的进一步发展。

2.2 动脉粥样硬化

以内皮功能障碍为起始环节的慢性炎症性疾病、动脉粥样硬化性疾病是冠心病、脑梗死的主要原因。交感神经活动通过直接或间接影响血管内皮和平滑肌细胞功能以及单核细胞浸润, 参与动脉粥样硬化的病理生理过程。研究发现, 在发生动脉粥样硬化的小鼠、兔和人的主动脉以及斑块处交感神经特异性分子酪氨酸羟化酶 (tyrosine hydroxylase, TH) 的染色与对照相比显著增加, 提示交感神经与动脉粥样硬化相关^[49]。交感信号介导造血干/祖细胞 (hematopoietic stem and progenitor cells, HSPC) 从骨髓到髓外组织的动员, 导致大量的致动脉粥样硬化的单核细胞进入动脉粥样硬化斑块^[50]。研究发现, 交感神经激活的高血压小鼠斑块面积和脂质丰度显著增加, 斑块中巨噬细胞增多的同时伴随着胶原蛋白的减少, 这些都是易损斑块的特点^[51], 表明慢性交感神经激活促进粥样斑块的不稳定重塑。进一步的研究发现, 交感神经的激活会破坏 HSPC 骨髓微环境。交感神经一方面通过作用在关键的骨髓 CD51 成骨细胞导致其丰度显著降低, 引起 HSPC 保留因子 CXCL12 的来源减少; 另一方面, 刺

激表面富含 $\beta 2$ 肾上腺素受体的中性粒细胞分泌 MMP-9, 裂解 HSPC 上的保留受体 CXCR4, 共同引起 HSPC 动员。应用 β 受体阻滞剂普萘洛尔可以极大地增加 CXCL12 的表达, 从而可能有助于促进 HSPC 在骨髓中保留, 显著改善不稳定斑块的面积和成分^[52]。

表达在 VSMC 上的交感共递质 ATP 受体 P2RY12 在调节动脉粥样硬化中起重要作用。在高脂喂养的 ApoE^{-/-}小鼠 VSMC 中 P2RY12 表达呈时间依赖性增加, 且与斑块面积呈线性关系。使用 P2RY12 受体拮抗剂 12 周可显著减少动脉粥样硬化, 减少斑块中 VSMC 的丰度。进一步的研究表明 P2RY12 受体的激活抑制了 cAMP/蛋白激酶 A 信号通路, 从而诱导丝切蛋白去磷酸化和丝状肌动蛋白分解, 增强了 VSMC 的迁移, 促进动脉粥样硬化病变的发展^[53]。其他的研究发现抑制 P2RY12 受体可改善高脂饮食喂养的 ApoE^{-/-}小鼠斑块中脂质积累和 VSMC 来源的泡沫细胞形成, 而不依赖于低密度脂蛋白胆固醇水平。用 ADP 类似物激活 P2RY12 受体可以阻断胆固醇通过 PI3K-AKT 信号通路的流出, 抑制 VSMC 中微管相关蛋白 1 轻链 3 (MAP1LC3) 的成熟、自噬蛋白 SQSTM1 的降解和自噬小体的形成^[54]。因此, 在晚期动脉粥样硬化中, P2RY12 受体的激活可通过阻断自噬而降低胆固醇外流, 促进 VSMC 来源的泡沫细胞形成, 提示 P2RY12 受体可能成为动脉粥样硬化的新治疗靶点。

NPY 作为交感来源的血管有丝分裂原和血管生成因子, 已在动物和人类的遗传学研究中证实与动脉粥样硬化有关。在 ApoE^{-/-}小鼠中, NPY 及其受体在动脉粥样硬化病变处表达上调^[55]。与健康志愿者的正常血管相比, 动脉粥样硬化患者的病变血管中 NPY 和 NPY 受体免疫组化染色更多, 并且定位于平滑肌细胞、巨噬细胞和外膜/新生血管内皮细胞^[56]。此外, 血浆中 NPY 的免疫反应性和动脉粥样硬化斑块面积及坏死区域呈现正相关^[55]。目前已经有许多研究发现 NPY 通过其不同的受体在动脉粥样硬化的形成及斑块破裂中发挥重要的作用。NPY 与 Y1 受体结合激活内皮细胞和平滑肌细胞, 增加细胞内 Ca²⁺、PKC 和 MAPK 活性, 增强血管收缩, 导致血压升高、局部血管狭窄、痉挛, 进而促进内皮细胞收缩, 影响其完整性^[57]。此外, 内皮细胞上 NPY 与 Y1 受体的结合还会促进内皮细胞有丝分裂, 在内膜增厚过程中起关键作用。Y1 受体拮

抗剂可减轻 NPY 对动脉粥样硬化病变的影响^[58]。在正常生理情况下, 内皮细胞仅分泌极其微量的二肽酶 DPP-4。而在动脉粥样硬化时, 内皮细胞受到损伤后, DPP-4 大量分泌, 增加 NPY_{1-36}} 裂解为 NPY_{3-36}}。研究证实 DPP-4 仅在动脉粥样硬化病变处与 CD31 阳性的内皮细胞共定位^[59]。动脉粥样硬化组织中微血管内皮的 DPP-4 表达会改变 NPY 与 Y2/Y5 受体的亲和力, 从而使 NPY 活性向促血管生成的方向转移, 进一步增强斑块内血管形成和易损性。NPY 与内皮细胞 Y2 受体结合促进其分泌 NO 和 VEGF, 减少其生成内皮素 1 和血管抑制素, 促进内皮细胞增殖和迁移, 加速血管生成^[60]。动脉粥样硬化斑块中过多的新生血管不仅会加速斑块的生长, 还会增加斑块破裂和出血的风险。此外, NPY 可显著诱导高亲和力清除受体 CD36 的表达, 将氧化的 LDL 摄取到平滑肌细胞中, 促进泡沫细胞形成^[61]。因此, 抑制交感神经的活性, 尤其是递质 NPY, 对延缓动脉粥样硬化的进展以及改善其预后具有重要的指导意义。

尽管交感神经在动脉粥样硬化的发生发展中的作用机制逐渐被研究清楚, 但是临床上针对交感神经的动脉粥样硬化治疗还没有被报道过。目前的基础研究将为未来动脉粥样硬化的防治提供新思路。

2.3 肺动脉高压

肺动脉高压 (pulmonary artery hypertension, PAH) 的特点是进行性肺血管重构、平均肺动脉压力和肺血管阻力持续升高, 引起右心室肥大和功能障碍, 最终导致死亡。肺血管由交感神经、副交感神经和感觉神经纤维支配。交感神经刺激通过 α 肾上腺素受体增加血管阻力, 去甲肾上腺素能纤维被肺动脉和近端气道段的压力感受器激活。化学感受器对动脉氧分压水平降低做出反应, 增加交感神经元对交感神经的刺激。许多其他因素 (如非肾上腺素能和非胆碱能介质、肽、营养因子的差异释放) 也参与了交感神经和副交感神经对肺血管的调节, 然而它们的功能还有待更进一步的研究。

临床研究证实 PAH 患者交感神经激活, 血浆 NE 浓度升高, 并且与临床病情恶化有关^[62]。研究发现血浆 NE 和 NPY 分别刺激肺动脉平滑肌上的 $\alpha 1$ 肾上腺素受体和 Y1 受体, 激活磷脂酶 C 和磷酸酶 2B, 促进核转录因子 NFAT 向细胞核转位以及细胞周期蛋白 D1 转录, 最终细胞增殖失调和血管周围纤维化, 导致肺动脉重构^[63]。此外, 磷脂酶 C 的

激活也可以激活神经激素受体下游磷酸化 PKD、磷酸化 ERK 和磷酸化 p38 信号通路,这与肺动脉平滑肌细胞增殖和迁移密切相关^[64]。随后的研究明确了介导 NE 诱导的肺动脉平滑肌细胞(pulmonary artery smooth muscle cells, PASM)增殖的受体亚型为 $\alpha 1A$ 肾上腺素受体。NE 通过 $\alpha 1A$ 肾上腺素受体上调平滑肌细胞中增殖细胞核抗原、细胞周期蛋白 Cyclin A 和 Cyclin E 的表达,使细胞从 G0/G1 期进展到 G2/M+S 期,增强了微管的形成。同时 NE 通过磷酸化钙/钙调素依赖性蛋白激酶 II 导致的 $[Ca^{2+}]_i$ 增加引起细胞增殖^[65]。

研究表明 α/β 肾上腺素受体拮抗剂阿罗洛尔中可以将心肺压力维持在低于病理阈值水平和减少右心室体质量比,从而减缓野百合碱(monocrotaline, MCT)诱导的大鼠肺动脉高压的发展^[66]。也有报道发现非选择性肾上腺素能受体拮抗剂卡维地洛治疗可以逆转缺氧或 MCT 诱导的 PAH 模型中的右心室衰竭,并改善 MCT 大鼠的生存情况^[67]。卡维地洛通过 TGF- $\beta 1$ 、结缔组织生长因子、SMAD2/3、p38、MMP-2 和 MMP-3 通路减少药物治疗大鼠左、右心室促纤维化信号和细胞外基质重塑^[68]。

尽管以上发现提示使用受体阻滞剂对 PAH 患者可能是有益的。然而,临床上仍有许多患者对 PAH 药物治疗无反应,重症患者的预后较差,可能是由于晚期肺血管重构所致。考虑到交感神经在 PAH 发病机制中的重要作用,去交感神经在 PAH 治疗中的研究也得到了广泛的验证。在犬的 PAH 模型中,研究发现肾去神经可改善肺血流动力学,减轻肺血管重构,减少心肌纤维化,证明了肾去神经术治疗 PAH 的疗效^[69]。在分子水平上,肾去神经化可降低血管紧张素 II 型受体在肺动脉组织中的表达。PAH 大鼠进行肾去神经支配,证实了手术对肺和心脏组织病理学的有益影响,并且在疾病发展过程中越早进行手术效果越好^[70]。另外的研究发现交感神经节阻滞(sympathetic ganglion block, SGB)对 PAH 治疗的作用。向 PAH 大鼠左侧颈上神经节注射局麻药罗哌卡因 14 天,SGB 明显降低了右心室压力、右心室肥厚和肺动脉壁厚度。这种改善与内皮一氧化氮合酶和精氨酸酶活性的改变有关,导致肺 cGMP 和血浆亚硝酸盐水平升高。最后,SGB 通过恢复超氧化物歧化酶活性和降低肺组织中丙二醛和硝基酪氨酸,降低肺氧化应激^[71]。这些发现支持 SGB 作为一种潜在的治疗 PAH 的新方法。

在人类心脏移植患者和雄性 SD 大鼠的样本中

证实,肺动脉主干和分支周围的脂肪和结缔组织中存在大量的交感神经。去除肺动脉主干和分支周围的交感神经的肺动脉去神经(pulmonary artery denervation, PADN)组中平均肺动脉压较低,肺动脉和右心室重构较少,右心室功能改善。数据表明 PADN 会减轻肺动脉重塑可能是因为血浆 NE 和 NPY 水平减少,肺动脉平滑肌细胞上的 $\alpha 1$ 肾上腺素受体和 Y1 受体的表达下调,抑制下游的 PLC/PP2B 和 ERK/p38 这些神经激素受体的信号通路^[72]。说明 PADN 可以通过抑制交感神经激素轴的过度激活来减弱肺动脉高压的进展。然而,肺动脉去神经支配是否仅对肺血管系统有影响,还是它也以其他方式改变心脏血流动力学?手术应该针对特定的解剖病灶,还是盲目去神经化肺动脉足以达到预期的结果?目前的临床研究较少且缺乏合理的对照组,后续还需要广泛的研究去证明肺动脉去神经术的有效性,为其早日在临床上得到广泛应用提供有力的证据支持。

3 结语与展望

交感神经系统功能的改变与高血压、动脉粥样硬化以及肺动脉高压等疾病的发生发展密切相关,交感神经的活性增加以及交感神经递质的释放增多与其受体的改变也在很大程度上预示着血管性疾病的进展以及不良的预后,因此用化学或物理的手段减弱或阻断交感神经系统的活性对这些疾病具有重要的治疗意义。尽管交感神经系统在血管性疾病发生发展中的作用机制的研究越来越透彻,仍有许多问题需要进行更深入地探究。基于交感神经广泛的机体稳态调节功能,能否让目前药物治疗的全身作用变为局部的靶向性以及能否消除局部去神经术引起的不良反应?这将为临床干预交感神经活性提供更为安全有效的方法。此外,在交感神经功能的研究中普遍把神经递质的释放作为神经活性的判断,是否交感神经的数量和分布的改变也会参与疾病的进程?交感神经系统的改变会导致这些血管疾病的发生,而疾病状态是否会对交感神经系统产生直接影响?针对这些问题的解答也将推动交感神经与血管性疾病关系的研究进入新的纪元。

[参考文献]

- [1] Kenney MJ, Ganta CK. Autonomic nervous system and immune system interactions [J]. Compr Physiol, 2014, 4

- (3): 1177-1200.
- [2] De Juan A, Ince LM, Pick R, et al. Artery-associated sympathetic innervation drives rhythmic vascular inflammation of arteries and veins [J]. *Circulation*, 2019, 140(13): 1100-1114.
- [3] De FD, Wattchow D, Costa M, et al. Immunohistochemical characterization of the innervation of human colonic mesenteric and submucosal blood vessels[J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2008, 20(11): 1212-1226.
- [4] Kontos A, Lushington K, Martin J, et al. Relationship between vascular resistance and sympathetic nerve fiber density in arterial vessels in children with sleep disordered breathing[J]. *J Am Heart Assoc*, 2017, 6(7): e006137.
- [5] Makita T, Sucov HM, Garipey CE, et al. Endothelins are vascular-derived axonal guidance cues for developing sympathetic neurons[J]. *Nature*, 2008, 452(7188): 759-763.
- [6] Brunet I, Gordon E, Han J, et al. Netrin-1 controls sympathetic arterial innervation[J]. *J Clin Invest*, 2014, 124(7): 3230-3240.
- [7] Storkebaum E, Carmeliet P. Paracrine control of vascular innervation in health and disease[J]. *Acta Physiol (Oxf)*, 2011, 203(1): 61-86.
- [8] Pardanaud L, Pibouin-Fragner L, Dubrac A, et al. Sympathetic innervation promotes arterial fate by enhancing endothelial ERK activity [J]. *Circ Res*, 2016, 119(5): 607-620.
- [9] Deng Y, Larrivé B, Zhuang ZW, et al. Endothelial RAF1/ERK activation regulates arterial morphogenesis[J]. *Blood*, 2013, 121(19): 3988-3996.
- [10] Simons M, Eichmann A. Molecular controls of arterial morphogenesis[J]. *Circ Res*, 2015, 116(10): 1712-1724.
- [11] Phillips AA, Chan FH, Zheng MM, et al. Neurovascular coupling in humans: Physiology, methodological advances and clinical implications[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2016, 36(4): 647-664.
- [12] Burnstock G. Non-synaptic transmission at autonomic neuroeffector junctions[J]. *Neurochem Int*, 2008, 52(1/2): 14-25.
- [13] García-Prieto J, Villena-Gutiérrez R, Gómez M, et al. Neutrophil stunning by metoprolol reduces infarct size [J]. *Nat Commun*, 2017, 8: 14780.
- [14] Wehrwein EA, Orer HS, Barman SM. Overview of the anatomy, physiology, and pharmacology of the autonomic nervous system [J]. *Compr Physiol*, 2016, 6(3): 1239-1278.
- [15] Navar LG. Physiology: hemodynamics, endothelial function, renin-angiotensin-aldosterone system, sympathetic nervous system[J]. *J Am Soc Hypertens*, 2014, 8(7): 519-524.
- [16] Demel SL, Dong H, Swain GM, et al. Antioxidant treatment restores prejunctional regulation of purinergic transmission in mesenteric arteries of deoxycorticosterone acetate-salt hypertensive rats [J]. *Neuroscience*, 2010, 168(2): 335-345.
- [17] Zimmermann H, Zebisch M, Sträter N. Cellular function and molecular structure of ecto-nucleotidases [J]. *Purinergic Signal*, 2012, 8(3): 437-502.
- [18] Bodin P, Burnstock G. Purinergic signalling: ATP release [J]. *Neurochem Res*, 2001, 26(8/9): 959-969.
- [19] Brock JA, Dunn WR, Boyd NS, et al. Spontaneous release of large packets of noradrenaline from sympathetic nerve terminals in rat mesenteric arteries in vitro [J]. *Br J Pharmacol*, 2000, 131(8): 1507-1511.
- [20] Hogarth DK, Sandbo N, Taurin S, et al. Dual role of PKA in phenotypic modulation of vascular smooth muscle cells by extracellular ATP [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2004, 287(2): C449-C456.
- [21] Zhu P, Sun W, Zhang C, et al. The role of neuropeptide Y in the pathophysiology of atherosclerotic cardiovascular disease [J]. *Int J Cardiol*, 2016, 220: 235-241.
- [22] Zq J, Zhou YL, Chen X, et al. Different effects of neuropeptide Y on proliferation of vascular smooth muscle cells via regulation of Geminin [J]. *Mol Cell Biochem*, 2017, 433(1/2): 205-211.
- [23] Pons J, Kitlinska J, Jacques D, et al. Interactions of multiple signaling pathways in neuropeptide Y-mediated bimodal vascular smooth muscle cell growth [J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2008, 86(7): 438-448.
- [24] Lee EW, Michalkiewicz M, Kitlinska J, et al. Neuropeptide Y induces ischemic angiogenesis and restores function of ischemic skeletal muscles [J]. *J Clin Invest*, 2003, 111(12): 1853-1862.
- [25] Ju TL, Everhart LM, Abe K, et al. Platelet neuropeptide Y is critical for ischemic revascularization in mice [J]. *FASEB J*, 2013, 27(6): 2244-2255.
- [26] Kitlinska J, Abe K, Kuo L, et al. Differential effects of neuropeptide Y on the growth and vascularization of neural crest-derived tumors [J]. *Cancer Res*, 2005, 65(5): 1719-1728.
- [27] Grassi G, Ram VS. Evidence for a critical role of the sympathetic nervous system in hypertension [J]. *J Am Soc Hypertens*, 2016, 10(5): 457-466.
- [28] Esler M. The sympathetic nervous system through the ages: from Thomas Willis to resistant hypertension [J]. *Exp Physiol*, 2011, 96(7): 611-622.
- [29] Grassi G, Mark A, Esler M. The sympathetic nervous system alterations in human hypertension [J]. *Circ Res*, 2015, 116(6): 976-990.

- [30] Seravalle G, Mancia G, Grassi G. Sympathetic nervous system, sleep, and hypertension [J]. *Curr Hypertens Rep*, 2018, 20(9): 74.
- [31] Biancardi VC, Son SJ, Ahmadi S, et al. Circulating angiotensin II gains access to the hypothalamus and brain stem during hypertension via breakdown of the blood-brain barrier[J]. *Hypertension*, 2014, 63(3): 572-579.
- [32] Potapenko ES, Biancardi VC, Zhou Y, et al. Astrocytes modulate a postsynaptic NMDA-GABAA-receptor crosstalk in hypothalamic neurosecretory neurons[J]. *J Neurosci*, 2013, 33(2): 631-640.
- [33] Itani H, Xiao L, Saleh M, et al. CD70 exacerbates blood pressure elevation and renal damage in response to repeated hypertensive stimuli[J]. *Circ Res*, 2016, 118(8): 1233-1243.
- [34] Xiao L, Do Carmo LS, Foss JD, et al. Sympathetic enhancement of memory T-cell homing and hypertension sensitization[J]. *Circ Res*, 2020, 126(6): 708-721.
- [35] Sorota S. The sympathetic nervous system as a target for the treatment of hypertension and cardiometabolic diseases [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2014, 63(5): 466-476.
- [36] Myat A, Redwood SR, Qureshi AC, et al. Resistant hypertension[J]. *BMJ*, 2012, 345: e7473.
- [37] Judd E, Calhoun D. Apparent and true resistant hypertension: definition, prevalence and outcomes [J]. *J Hum Hypertens*, 2014, 28(8): 463-468.
- [38] Johns EJ, Kopp UC, Dibona GF. Neural control of renal function[J]. *Compr Physiol*, 2011, 1(2): 731-767.
- [39] Bramlett HM, Dietrich WD. Progressive damage after brain and spinal cord injury: pathomechanisms and treatment strategies[J]. *Prog Brain Res*, 2007, 161: 125-141.
- [40] Tsai WC, Chan YH, Chinda K, et al. Effects of renal sympathetic denervation on the stellate ganglion and brain stem in dogs[J]. *Heart Rhythm*, 2017, 14(2): 255-262.
- [41] Esler M. Illusions of truths in the symplicity HTN-3 trial: Generic design strengths but neuroscience failings [J]. *J Am Soc Hypertens*, 2014, 8(8): 593-598.
- [42] Bhatt DL, Kandzari DE, O'neill WW, et al. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension[J]. *N Engl J Med*, 2014, 370(15): 1393-1401.
- [43] Townsend RR, Mahfoud F, Kandzari DE, et al. Catheter-based renal denervation in patients with uncontrolled hypertension in the absence of antihypertensive medications (SPYRAL HTN-OFF Med): a randomised, sham-controlled, proof-of-concept trial [J]. *Lancet*, 2017, 390(1108): 2160-2170.
- [44] Kandzari DE, Böhm M, Mahfoud F, et al. Effect of renal denervation on blood pressure in the presence of antihypertensive drugs: 6-month efficacy and safety results from the SPYRAL HTN-ON Med proof-of-concept randomised trial[J]. *Lancet*, 2018, 391(1137): 2346-2355.
- [45] Azizi M, Schmieder RE, Mahfoud F, et al. Endovascular ultrasound renal denervation to treat hypertension (RADIANCE-HTN SOLO): a multicentre, international, single-blind, randomised, sham-controlled trial [J]. *Lancet*, 2018, 391(1137): 2335-2345.
- [46] Mulder J, Hökfelt T, Knuepfer MM, et al. Renal sensory and sympathetic nerves reinnervate the kidney in a similar time-dependent fashion after renal denervation in rats[J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2013, 304(8): R675-R682.
- [47] Paton JF, Sobotka PA, Fudim M, et al. The carotid body as a therapeutic target for the treatment of sympathetically mediated diseases [J]. *Hypertension*, 2013, 61(1): 5-13.
- [48] Pijacka W, McBryde FD, Marvar PJ, et al. Carotid sinus denervation ameliorates renovascular hypertension in adult Wistar rats[J]. *J Physiol*, 2016, 594(21): 6255-6266.
- [49] Noller CM, Mendez AJ, Szeto A, et al. Structural remodeling of sympathetic innervation in atherosclerotic blood vessels: role of atherosclerotic disease progression and chronic social stress[J]. *Psychosom Med*, 2017, 79(1): 59-70.
- [50] Robbins CS, Chudnovskiy A, Rauch PJ, et al. Extramedullary hematopoiesis generates Ly-6C (high) monocytes that infiltrate atherosclerotic lesions [J]. *Circulation*, 2012, 125(2): 364.
- [51] 田进伟, 符亚红. 动脉粥样硬化易损斑块快速进展机制与临床治疗进展[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2019, 27(4): 277-280.
- [52] Al-Sharea A, Lee M, Whillas A, et al. Chronic sympathetic driven hypertension promotes atherosclerosis by enhancing hematopoiesis [J]. *Haematologica*, 2019, 104(3): 456-467.
- [53] Niu X, Pi SL, Baral S, et al. P2Y(12) promotes migration of vascular smooth muscle cells through cofilin dephosphorylation during atherogenesis [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2017, 37(3): 515-524.
- [54] Pi S, Mao L, Chen J, et al. The P2RY12 receptor promotes VSMC-derived foam cell formation by inhibiting autophagy in advanced atherosclerosis [J]. *Autophagy*, 2020, DOI: 10.1080/15548627.2020.1741202.
- [55] Li L, Najafi AH, Kitlinska JB, et al. Of mice and men: neuropeptide Y and its receptors are associated with atherosclerotic lesion burden and vulnerability[J]. *J Cardiovasc Transl Res*, 2011, 4(3): 351-362.
- [56] Lee EW, Grant DS, Movafagh S, et al. Impaired angiogenesis in neuropeptide Y (NPY)-Y2 receptor knockout

- mice[J]. *Peptides*, 2003, 24(1): 99-106.
- [57] Wier WG, Zang WJ, Lamont C, et al. Sympathetic neurogenic Ca^{2+} signalling in rat arteries: ATP, noradrenaline and neuropeptide Y [J]. *Exp Physiol*, 2009, 94 (1): 31-37.
- [58] Li L, Jönsson-Rylander AC, Abe K, et al. Chronic stress induces rapid occlusion of angioplasty-injured rat carotid artery by activating neuropeptide Y and its Y1 receptors [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2005, 25 (10): 2075-2080.
- [59] Kolodgie FD, Burke AP, Nakazawa G, et al. Free cholesterol in atherosclerotic plaques: where does it come from[J]. *Curr Opin Lipidol*, 2007, 18(5): 500-507.
- [60] Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, et al. Atherosclerotic plaque progression and vulnerability to rupture-angiogenesis as a source of intraplaque hemorrhage [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2005, 25(10): 2054-2061.
- [61] Choi B, Shin MK, Kim EY, et al. Elevated neuropeptide Y in endothelial dysfunction promotes macrophage infiltration and smooth muscle foam cell formation[J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 1701.
- [62] 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.
- [63] Maron B, Leopold JA. 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.
- [64] Crnkovic S, Egemnazarov B, Jain P, et al. NPY/Y1 receptor-mediated vasoconstrictory and proliferative effects in pulmonary hypertension [J]. *Br J Pharmacol*, 2014, 171(16): 3895-3907.
- [65] Luo Q, Wang X, Liu R, et al. Alpha1A-adrenoceptor is involved in norepinephrine-induced proliferation of pulmonary artery smooth muscle cells via CaMKII signaling[J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(6): 9345-9355.
- [66] Ishikawa M, Sato N, Asai K, et al. Effects of a pure alpha/beta-adrenergic receptor blocker on monocrotaline-induced pulmonary arterial hypertension with right ventricular hypertrophy in rats [J]. *Circ J*, 2009, 73 (12): 2337-2341.
- [67] 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.
- [68] Okumura K, Kato H, Honjo O, et al. Carvedilol improves biventricular fibrosis and function in experimental pulmonary hypertension [J]. *J Mol Med (Berl)*, 2015, 93 (6): 663-674.
- [69] Zhang S, Zhao Q, Jiang X, et al. Beneficial effects of renal denervation on pulmonary vascular remodeling in experimental pulmonary artery hypertension [J]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2015, 95(14): 1108-1112.
- [70] Liu Q, Song JY, Lu DS, et al. Effects of renal denervation on monocrotaline induced pulmonary remodeling [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(29): 46846-46855.
- [71] Na S, Kim OS, Ryoo S, et al. Cervical ganglion block attenuates the progression of pulmonary hypertension via nitric oxide and arginase pathways [J]. *Hypertension*, 2014, 63(2): 309-315.
- [72] 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.

(此文编辑 文玉珊)