

颈动脉窦电刺激对野百合碱诱导肺动脉高压大鼠的影响

陈洁 胡志玲 代地林 胡邦望 舒玲 吴国 张艳 包明威

摘要 **目的** 探索在野百合碱(monocrotaline, MCT)诱导的肺动脉高压(pulmonary arterial hypertension, PAH)大鼠模型中,通过心脏超声检测评价颈动脉窦压力感受器电刺激(carotid baroreceptor stimulation, CBS)对PAH大鼠右心室功能的影响。**方法** 将16只健康雄性SD大鼠随机分为4组,即Con-sham组、Con-CBS组、PAH-sham组和PAH-CBS组。Con-sham组和Con-CBS组一次性腹腔注射0.9% NaCl注射液,PAH-sham组和PAH-CBS组一次性腹腔注射MCT, MCT注射4周后通过超声仪器测量各组大鼠的肺动脉加速时间(pulmonary acceleration time, PAT)、射血时间(ejection time, ET)、右心室舒张末期厚度(right ventricular end-diastolic thickness, RVEDT)、右心室舒张末期前后径(right ventricular anteroposterior diameter in diastolic, RVAPDd)、右心室流出道内径(right ventricular outflow tract diameter, RVOTD)、右心室面积变化率(right ventricular fractional area change, RVFAC),同时测量左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)及左心室短轴缩短率(left ventricular fractional shortening, LVFS)。**结果** MCT注射4周后,PAH-sham组大鼠出现呼吸加快,脚趾发绀;与Con-sham组比较,超声提示PAH-sham组PAT明显变短,表明肺动脉高压大鼠造模成功。同时,超声还提示RVEDT、RVAPDd及RVOTD明显增加,RVFAC明显减低,给予CBS刺激后,可以改善上述指标的恶化。**结论** CBS可以改善MCT诱导的PAH大鼠的右心室功能。

关键词 肺动脉高压 颈动脉窦电刺激 右心室功能 自主神经系统

中图分类号 R543.2

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2021.12.009

Effect of Carotid Baroreceptor Stimulation in Monocrotaline-induced Pulmonary Hypertension in Rats. Chen Jie, Hu Zhiling, Dai Dili, et al. Department of Cardiology, Renmin Hospital of Wuhan University/Cardiovascular Research Institute, Wuhan University/Hubei Key Laboratory of Cardiology, Hubei 430060, China

Abstract **Objective** To investigate the effect of Carotid Baroreceptor Stimulation (CBS) on right ventricular function in monocrotaline-induced pulmonary arterial hypertension in rats by echocardiographic parameters. **Methods** Sixteen healthy male Sprague Dawley (SD) rats were randomly divided into 4 groups: Con-sham group, Con-CBS group, PAH-sham group and PAH-CBS group. Con-sham group and Con-CBS group were intraperitoneally injected with normal saline, monocrotaline (MCT) was intraperitoneally injected in the MCT-sham group and MCT-CBS group. Four weeks after MCT injection, pulmonary acceleration time (PAT), ejection time (ET), right ventricular end-diastolic thickness (RVEDT), right ventricular anteroposterior diameter in diastolic (RVAPDd), right ventricular outflow tract diameter (RVOTD), and right ventricular fractional area change (RVFAC) were measured by small animal ultrasound instrument under isoflurane anesthesia. Moreover, we measured left ventricular ejection fraction (LVEF) and left ventricular fractional shortening (LVFS) to assess left ventricular function. **Results** Four weeks after MCT injection, compared with the Con-sham group, ultrasound indicated that PAT was significantly decreased in the PAH-sham group, indicating that the model of the rats with pulmonary hypertension was successful. At the same time, ultrasound also indicated that RVEDT, RVAPDd and RVOTD also increased significantly, and RVFAC decreased significantly. However, these parameters could be improved by CBS. **Conclusion** CBS can improve right ventricular function in monocrotaline-induced pulmonary arterial hypertensive rats.

Key words Pulmonary arterial hypertension; Carotid baroreceptor stimulation; Right ventricular function; Automatic nervous system

基金项目:国家自然科学基金资助项目(面上项目)(81970438, 81770507)

作者单位:430060 武汉大学人民医院心内科、武汉大学心血管病研究所、心血管病湖北省重点实验室

通讯作者:包明威,主任医师,教授,硕士生导师,电子信箱:mbao@whu.edu.cn

肺动脉高压(pulmonary arterial hypertension, PAH)是一种以肺血管重构和肺血管阻力进行性增加为特征的慢性疾病,最后导致右心衰竭和死亡^[1]。PAH发病机制复杂,预后极差,其中确诊患者3年内死亡风险高达30%^[2]。目前有很多药物可以治疗PAH,主要是舒张肺血管,例如磷酸二酯酶5抑制剂

西地那非和内皮素受体拮抗剂波生坦等,但是这些药物仍然不能治愈肺动脉高压患者,PAH 患者的病死率依然很高^[1]。

研究已经证实,PAH 患者存在交感神经过度激活和迷走神经功能的损害,而且这些因素与 PAH 患者的运动耐受力 and 预后密切相关^[3,4]。同时,肺动脉解剖研究表明,肺动脉及左右分支含有丰富的交感、副交感神经纤维,这些神经可以分泌神经递质与肺血管上相应的受体结合,导致肺血管收缩^[5]。早期有研究表明,肾上腺素阻滞剂可以治疗 PAH,降低肺动脉压力,改善肺动脉重构和右心室功能^[6]。同时,最新研究表明,一种口服乙酰胆碱酯酶抑制剂吡斯的明可以通过兴奋迷走神经和提高血浆迷走神经递质水平,改善 PAH 大鼠的肺动脉重构和右心衰竭^[3]。同时,近年来研究表明,非药物干预自主神经也可以治疗肺动脉高压,例如肺血管去神经术、肾交感去神经术、颈上神经节横断等,这些治疗方法可以通过降低交感神经张力从而改善肺动脉重构和右心室功能^[7]。因此,笔者认为非药物干预自主神经是未来治疗 PAH 的一个新的研究方向。

颈动脉窦压力感受器电刺激(carotid baroreceptor stimulation, CBS)可以精准调节自主神经功能,抑制交感神经张力和增加副交感神经张力^[8]。最新临床研究表明,CBS 可以通过提高迷走神经功能改善顽固性心力衰竭患者的心功能,降低患者的 N 末端脑钠肽(NT-proBNP),提高患者的运动耐受力^[9]。同时,此前有研究表明,CBS 可以改善慢性心力衰竭犬的左心室重构和功能^[10]。因此,假设 CBS 可以起到保护 MCT 诱导 PAH 大鼠的作用。

材料与方法

1. 实验动物:SPF 级 SD 雄性大鼠,体质量为 180~220g,购自湖南斯莱克景达实验有限公司。所有大鼠饲养在 SPF 环境中,在自由饮食、光照/黑暗时间为 12h/12h、温度 $22 \pm 1^\circ\text{C}$ 的环境中喂养。

2. 野百合碱诱导肺动脉高压模型的建立和实验分组:适应性喂养 1 周后,将大鼠随机分为 4 个组:①Con-sham 组:腹腔注射 0.9% NaCl 注射液,置入 CBS 模型,不发放电刺激;②Con-CBS 组:腹腔注射 0.9% NaCl 注射液,置入 CBS 刺激仪,并发放电刺激;③PAH-sham 组:腹腔注射野百合碱(MCT),置入 CBS 模型,不发放电刺激;④PAH-CBS 组:腹腔注射野百合碱,置入 CBS 刺激仪,并发放电刺激。适应性喂养 1 周后,所有大鼠置入 CBS 刺激仪或者

CBS 模型。术后恢复 1 周,于第 2 周末,Con-sham 和 Con-CBS 组给予一次性腹腔注射 0.9% NaCl 注射液(60mg/kg),PAH-sham 组和 PAH-CBS 组给予一次性腹腔注射野百合碱(MCT,60mg/kg,美国 Sigma-Aldrich 公司),同时,Con-CBS 组和 PAH-CBS 组 CBS 仪器开始发放电刺激,直至第 6 周末。

3. 颈动脉窦电刺激仪的置入:大鼠以 45mg/kg 戊巴比妥钠全身麻醉后,于颈部正中切口,分离右侧颈动脉窦并用卡夫电极包绕,CBS 刺激仪(G3NIX-1010,上海杰升生物科技有限公司)或 CBS 刺激仪模型埋藏于背部皮下,电极导线经皮下隧道连接于 CBS 刺激仪或 CBS 模型。Con-CBS 组和 PAH-CBS 组术后 1 周发放电刺激,以引起血压下降最低电压的 10% 或者心率下降 15% 为刺激电压,刺激频率设置在 10Hz,脉冲宽度 1ms,每个周期刺激时间 5min,间隔时间 1min,持续至实验结束。

4. 大鼠心脏超声检测:MCT 注射 4 周后通过异氟烷麻醉大鼠,暴露大鼠左侧胸部。采用 VINNO^{6VET} 型超声心动仪检测心功能指标,使用 15Hz 的大鼠超声探头,经胸二维、M 型及脉冲波多普勒模式获取超声心动图。据研究报道方法测量各组大鼠的心脏超声指标^[3]。左心室射血分数和左心室短轴缩短率通过 M 型超声获得;肺动脉加速时间、射血时间通过主动脉瓣水平胸骨旁短轴测量右心室流出道的脉冲波多普勒流速剖面获取,同时获取右心室流出道内径;右心室舒张末期前后径和右心室舒张末期厚度通过胸骨旁短轴图显示;通过心尖四腔心切面测量并计算右心室面积变化率。

5. 统计学方法:采用 SPSS 23.0 统计学软件对数据进行统计分析,用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用单因素方差分析,方差齐者两两比较采用 LSD 法,方差不齐者采用 Dunnett's *t*3 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. CBS 对 PAH 大鼠肺动脉加速时间的影响:注射 MCT 4 周后,大鼠出现呼吸加快,体质量减轻,摄食量减少,脚趾发绀,与 Con-sham 组比较,PAH-sham 组大鼠 PAT 及 PAT/ET 显著减少,肺血流频谱提示典型的“匕首样改变”,提示肺动脉高压模型成功,而 CBS 可以增加 PAH 大鼠的 PAT 及 PAT/ET (图 1、图 2)。

2. CBS 对 PAH 大鼠的右心室结构和功能的影响:MCT 注射 4 周后,PAH-sham 组大鼠的 RVEDT、

RVAPDd、RVOTD 增加, RVFAC 降低, 而且 CBS 干预可以改善 PAH 大鼠上述指标的恶化(图 3)。

3. CBS 对 PAH 大鼠左心室功能的影响: 注射 MCT 4 周后, 与 Con-sham 组比较, PAH-sham 组大鼠的左心室射血分数及短轴缩短率无明显减低或升高, 各组之间比较, 差异无统计学意义(图 4)。

讨 论

通过心脏超声评估, 本研究证明了 CBS 可以改善 MCT 诱导肺动脉高压大鼠的右心室结构和功能。PAH 的发病机制复杂, 目前尚不明确, 但是不同类型的 PAH 具有相同的病理生理过程, 在疾病的中晚期, 肺动脉重构与右心室功能不全都是其相同的发病机

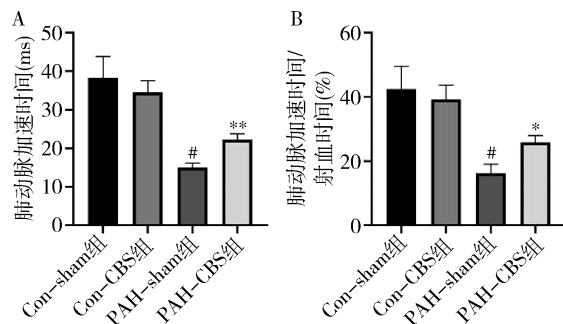


图 1 CBS 对 PAH 大鼠肺动脉加速时间及肺动脉加速时间/射血时间的影响

A. 肺动脉加速时间; B. 肺动脉加速时间/射血时间; 与 Con-sham 组比较, # $P < 0.01$; 与 PAH-sham 组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

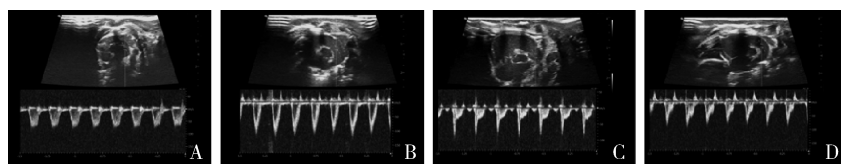


图 2 CBS 对 PAH 大鼠肺动脉多普勒血流频谱代表图

A. Con-sham 组; B. Con-CBS 组; C. PAH-sham 组; D. PAH-CBS 组

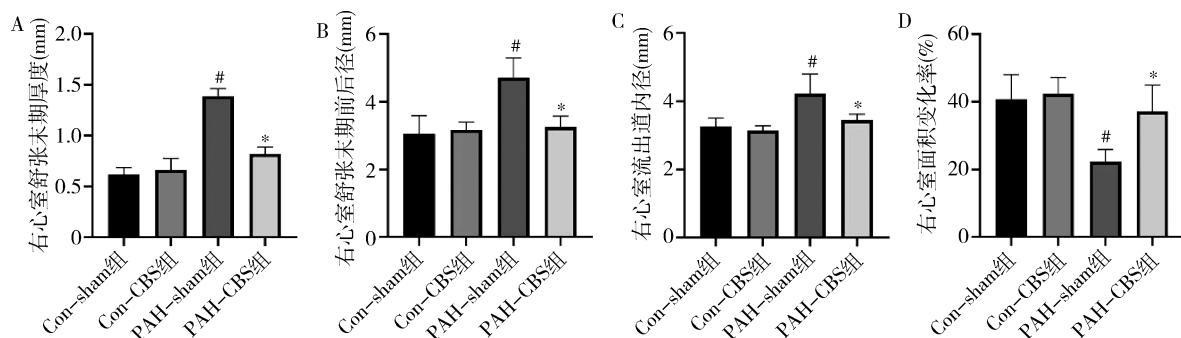


图 3 CBS 对 PAH 大鼠右心室结构和功能的影响

A. 右心室舒张末期厚度; B. 右心室舒张末期前后径; C. 右心室流出道内径; D. 右心室面积变化率;

与 Con-sham 组比较, # $P < 0.01$; 与 PAH-sham 组比较, * $P < 0.01$

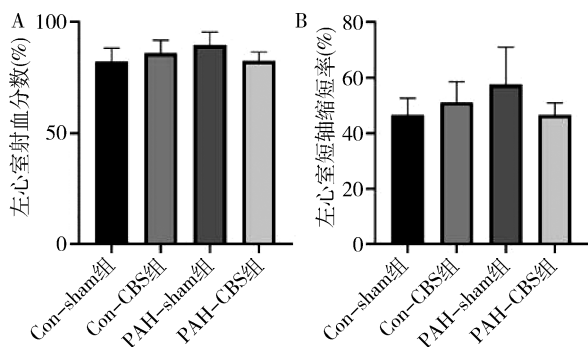


图 4 CBS 对 PAH 大鼠左心室功能的影响

A. 左心室射血分数; B. 左心室短轴缩短率

制^[11]。近年来临床证据表明, 交感神经过度激活在 PAH 的发生、发展过程中起着关键作用^[7]。早期临床研究发现, 伴右心衰竭的 PAH 患者存在神经内分泌激活, 血浆及肺组织中的去甲肾上腺素升高, 其中血浆中去甲肾上腺素水平与肺血管阻力呈正相关, 与患者的预估生存率呈负相关^[12]。基于交感神经激活在 PAH 发展过程中的重要作用, 干预交感神经也成为未来 PAH 的治疗方向。当前干预交感神经的药物主要是肾上腺素受体阻滞剂。基础研究表明肾上腺素受体阻滞剂可以减轻肺动脉压力, 改善右心室

功能,降低 PAH 大鼠的死亡率^[6]。但是临床试验表明, β 受体阻滞剂会使患者运动耐受力以及血流动力学指标的恶化,因此,目前指南并没有推荐 PAH 患者常规使用 β 受体阻滞剂治疗^[7]。

目前使用药物干预交感神经系统治疗 PAH 仍存在争议,而非药物干预交感神经的基础试验表现出良好的前景。经胸肺动脉去神经术可以降低血清中的去甲肾上腺素,从而改善右心室的重构和功能,其潜在机制与降低肺动脉周围的交感神经密度有关^[5]。颈交感神经横断也可以通过降低交感神经活性,降低 PAH 大鼠的右心室收缩压、右心室肥厚指数,提高三尖瓣环收缩位移及心排出量,从而改善右心室功能^[13]。这些研究说明非药物干预交感神经可以改善 PAH 大鼠的右心室功能。

PAH 时,短期交感兴奋可以代偿增加心排出量,但是长期慢性交感兴奋会加重右心室的不良重构,加重 PAH 的进展。同时,交感神经受到刺激后,交感神经末梢会释放多种神经激素,这些神经激素与右心室上相应的受体结合,参与肺动脉高压的发展。同时,还通过超声评估了 MCT 及 CBS 对大鼠左心功能的影响,发现各组之间比较,差异均无统计学意义,笔者更多地关注 CBS 对 PAH 大鼠右心室功能的影响。右心室功能与 PAH 患者的严重程度和预后密切相关,临床研究显示,右心衰竭是导致 PAH 患者死亡的重要原因^[14,15]。同时,自主神经系统的损害与 PAH 的右心室功能紊乱密切相关,交感神经激活程度与患者的运动耐受力呈负相关,是 PAH 临床恶化的一个重要预测因子^[3,4]。CBS 可以降低交感神经张力,增加迷走神经张力,笔者先前的研究也表明 CBS 可以通过调节离子通道和自主神经重构进而抑制室性心律失常^[16]。

PAH 时,肺动脉血流超声频谱表现为,收缩早期加速,加速后陡峭上升,PAT 明显缩短,与 MCT 诱导 PAH 大鼠的肺血流频谱结果一致,也呈现典型的“匕首样”改变。由于条件限制,本研究暂时不能获取肺动脉收缩压、三尖瓣和肺动脉瓣反流速度等直接反映肺循环血流的指标,因此笔者通过测量肺动脉加速时间来间接评估肺动脉压力。有研究表明 PAT 越短,提示肺血管阻力和肺动脉压力越高^[17]。本研究也表明,PAH 大鼠的肺血流频谱 PAT 明显变短,而 CBS 可以提升 PAH 压大鼠的 PAT,提供了 CBS 可以降低 PAH 大鼠的肺动脉压力的间接证据。同时,CBS 可以降低右心室舒张末期厚度及右心室

舒张末期前后径,说明 CBS 可以改善 PAH 大鼠的右心室肥厚以及降低右心室容积。一项临床研究显示,RVFAC 不仅能够反映右心室的收缩功能,而且 RVFAC 与右心室射血分数呈正相关,比起三尖瓣环收缩位移更能反映肺动脉患者的血流动力学的严重程度^[18]。CBS 可以降低 MCT 诱导肺动脉高压大鼠的 RVFAC,说明 CBS 不仅可以提高 MCT 诱导 PAH 大鼠的收缩功能,而且再次为 CBS 降低 PAH 大鼠的血流动力学参数提供了间接证据。因此,笔者推测 CBS 可能可以通过调节自主神经功能,在一定程度上降低肺动脉压力,并改善右心室的结构和功能,从而起到保护 MCT 诱导 PAH 大鼠的作用。

综上所述,笔者通过检测 MCT 诱导 PAH 大鼠的肺血流及右心室心脏超声,发现 CBS 可以改善 MCT 诱导 PAH 大鼠的右心室功能,其机制可能与降低肺动脉压力和调节自主神经的平衡有关。这一研究为早期干预和治疗 PAH 提供了新的方案。本研究中应用 MCT 诱导 PAH 大鼠模型,这一定程度模拟了临床上的特发性肺动脉高压类型,但 CBS 对于其他类型的 PAH 是否有效仍需进一步研究。此外,CBS 对 PAH 大鼠的治疗作用与自主神经之间的相互作用关系以及其具体分子机制尚需进一步探讨。

参考文献

- 1 Thenappan T, Ormiston ML, Ryan JJ, *et al.* Pulmonary arterial hypertension: pathogenesis and clinical management [J]. *BMJ*, 2018, 360: j5492
- 2 Spiekerkoetter E, Kawut SM, de Jesus Perez VA. New and emerging therapies for pulmonary arterial hypertension [J]. *Annu Rev Med*, 2019, 70(1): 45–59
- 3 Da Silva Gonçalves Bós D, Van Der Bruggen C EE, 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
- 4 Ciarka A, Doan V, Velez – Roa S, *et al.* Prognostic significance of sympathetic nervous system activation in pulmonary arterial hypertension. [J]. *Am J Resp Crit Care*, 2010, 181(11): 1269–1275
- 5 Huang Y, Liu Y, Pan H, *et al.* Transthoracic pulmonary artery denervation for pulmonary arterial hypertension [J]. *Arteriosclerosis Thrombos Vasc Biol*, 2019, 39(4): 704–718
- 6 Bogaard HJ, Natarajan R, Mizuno S, *et al.* Adrenergic receptor blockade reverses right heart remodeling and dysfunction in pulmonary hypertensive rats [J]. *Am J Resp Crit Care*, 2010, 182(5): 652–660

(下转第 42 页)

- 2 Borrelli GM, Abrao MS, Taube ET, *et al.* Immunohistochemical investigation of metastasis – related chemokines in deep – infiltrating endometriosis and compromised pelvic sentinel lymph nodes[J]. *Reprod Sci*, 2015, 22(12): 1632 – 1642
- 3 Mittal V. Epithelial mesenchymal transition in tumor metastasis[J]. *Annu Rev Pathol*, 2018, 13(1): 395 – 412
- 4 苏智祥, 于滨, 李旭, 等. miR – 101 靶向调节 ZEB1 对胃癌细胞上皮间质转化及化疗敏感性的影响[J]. *中华内分泌外科杂志*, 2020, 14(6): 455 – 460
- 5 Chen M, Zhou Y, Xu H, *et al.* Bioinformatic analysis reveals the importance of epithelial – mesenchymal transition in the development of endometriosis[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 8442 – 8449
- 6 Luo Y, Wang D, Chen S, *et al.* The role of miR – 34c – 5p/Notch in epithelial – mesenchymal transition (EMT) in endometriosis[J]. *Cell Signal*, 2020, 72(8): 109666
- 7 Ma L, Andrieu T, McKinnon B, *et al.* Epithelial – to – mesenchymal transition contributes to the downregulation of progesterone receptor expression in endometriosis lesions[J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2021, 212(6): 105943
- 8 Nieto MA, Huang RY, Jackson RA, *et al.* Emt: 2016[J]. *Cell*, 2016, 166(1): 21 – 45
- 9 Caramel J, Ligier M, Puisieux A. Pleiotropic roles for ZEB1 in cancer[J]. *Cancer Res*, 2018, 78(1): 30 – 35
- 10 Brabletz S, Brabletz T. The ZEB/miR – 200 feedback loop – a motor of cellular plasticity in development and cancer? [J]. *EMBO Rep*, 2010, 11(9): 670 – 677
- 11 Konrad L, Dietze R, Riaz MA, *et al.* Epithelial – mesenchymal transition in endometriosis – when does it happen? [J]. *J Clin Med*, 2020, 9(6): 1915 – 1934
- 12 Wu RF, Chen ZX, Zhou WD, *et al.* High expression of ZEB1 in endometriosis and its role in 17beta – estradiol – induced epithelial – mesenchymal transition[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2018, 11(10): 4744 – 4758
- 13 Du Y, Zhang Z, Xiong W, *et al.* Estradiol promotes EMT in endometriosis via MALAT1/miR200s sponge function [J]. *Reproduction*, 2019, 157(2): 179 – 188
- 14 廖婷婷, 林燕燕, 周彤, 等. 巨噬细胞与子宫内膜异位症关系的研究进展[J]. *医学研究杂志*, 2019, 48(10): 12 – 15
- 15 Braun DP, Ding J, Shaheen F, *et al.* Quantitative expression of apoptosis – regulating genes in endometrium from women with and without endometriosis[J]. *Fertil Steril*, 2007, 87(2): 263 – 268
- 16 Eggers JC, Martino V, Reinhold R, *et al.* microRNA miR – 200b affects proliferation, invasiveness and stemness of endometriotic cells by targeting ZEB1, ZEB2 and KLF4[J]. *Reprod Biomed Online*, 2016, 32(4): 434 – 445
- 17 de Barrios O, Gyorffy B, Fernandez – Acenero MJ, *et al.* ZEB1 – induced tumorigenesis requires senescence inhibition via activation of DKK1/mutant p53/Mdm2/CtBP and repression of macroH2A1 [J]. *Gut*, 2017, 66(4): 666 – 682
- 18 Song XF, Chang H, Liang Q, *et al.* ZEB1 promotes prostate cancer proliferation and invasion through ERK1/2 signaling pathway[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2017, 21(18): 4032 – 4038
- 19 Yuan X, Pan J, Wen L, *et al.* MiR – 590 – 3p regulates proliferation, migration and collagen synthesis of cardiac fibroblast by targeting ZEB1[J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(1): 227 – 237

(收稿日期: 2021 – 07 – 21)

(修回日期: 2021 – 07 – 26)

(上接第 37 页)

- 7 Garcia – Lunar I, Pereda D, Ibanez B, *et al.* Neurohormonal modulation as a therapeutic target in pulmonary hypertension[J]. *Cells (Basel, Switzerland)*, 2020, 9(11): 1
- 8 Iliescu R, Tudorancea I, Lohmeier TE. Baroreflex activation: from mechanisms to therapy for cardiovascular disease[J]. *Curr Hypertens Rep*, 2014, 16(8): 1 – 9
- 9 Zile MR, Lindenfeld J, Weaver FA, *et al.* Baroreflex activation therapy in patients with heart failure With reduced ejection fraction[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 76(1): 1 – 13
- 10 Wang J, Yu Q, Dai M, *et al.* Carotid baroreceptor stimulation improves cardiac performance and reverses ventricular remodelling in canines with pacing – induced heart failure[J]. *Life Sci (1973)*, 2019, 222: 13 – 21
- 11 Vaillancourt M, Chia P, Sarji S, *et al.* Autonomic nervous system involvement in pulmonary arterial hypertension[J]. *Resp Res*, 2017, 18(1): 201
- 12 Nootens M, Kaufmann E, Rector T, *et al.* Neurohormonal activation in patients with right ventricular failure from pulmonary hypertension: relation to hemodynamic variables and endothelin levels[J]. *J Am Coll Cardiol*, 1995, 26(7): 1581 – 1585
- 13 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]. *Respir Res*, 2019, 20(1): 121
- 14 范丽, 姚亚妮, 李瑜. 二乙酰酰氨嗪对野百合碱所致大鼠肺动脉高压的保护作用[J]. *医学研究杂志*, 2020, 49(1): 71 – 75
- 15 Cassady S, Ramani GV. Right heart failure in pulmonary hypertension [J]. *Cardiol Clin*, 2020, 38(2): 243
- 16 Wang J, Dai M, Cao Q, *et al.* Carotid baroreceptor stimulation suppresses ventricular fibrillation in canines with chronic heart failure [J]. *Basic Res in Cardiol*, 2019, 114(6): 1 – 13
- 17 Koskenvuo JW, Mirsky R, Zhang Y, *et al.* A comparison of echocardiography to invasive measurement in the evaluation of pulmonary arterial hypertension in a rat model[J]. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2010, 26(5): 509 – 518
- 18 Hoette S, Creuzé N, Günther S, *et al.* RV fractional areachange and TAPSE as predictors of Severe right ventricular dysfunction in pulmonary hypertension: a CMR study[J]. *Lung*, 2018, 196(2): 157 – 164

(收稿日期: 2021 – 06 – 15)

(修回日期: 2021 – 07 – 20)