

# 经皮肺动脉去神经术治疗肺动脉高压的中国专家建议

中华医学会心血管病学分会

通信作者:陈绍良,南京医科大学附属南京医院(南京市第一医院)心内科,南京 210012, Email: chmengx@126.com; 韩雅玲,解放军北部战区总医院心血管内科,沈阳 110016, Email: hanyaling@263.net

**【摘要】** 肺动脉高压在病理机制、诊断、风险评估及治疗等方面有很多新进展。交感神经学说在肺动脉高压发生及发展中起着重要作用。经皮肺动脉去神经术通过对肺动脉主干及左肺动脉口3个黄金消融靶点进行局部交感神经消融,以达到治疗肺动脉高压的目的。中华医学会心血管病学分会心血管临床研究学组和肺血管病学组围绕经皮肺动脉去神经术的实验依据、循证医学证据、适应证及操作步骤制定了该建议,旨在规范经皮肺动脉去神经术治疗肺动脉高压的诊治。

**【关键词】** 经皮肺动脉去神经术; 肺动脉高压; 专家建议

## Chinese expert advisory on percutaneous pulmonary artery denervation for the treatment of pulmonary hypertension

Chinese Society of Cardiology, Chinese Medical Association

Corresponding authors: Chen Shaoliang, Department of Cardiology, Nanjing First Hospital, Nanjing Medical University, Nanjing 210012, China, Email: chmengx@126.com; Han Yaling, Department of Cardiology, General Hospital of Northern Theater Command, Shenyang 110016, China, Email: hanyaling@263.net

肺动脉高压(pulmonary hypertension, PH)是指由不同病因和多种发病机制导致肺血管结构和功能异常引起肺动脉压力(pulmonary arterial pressure, PAP)和阻力升高,最终引起的一系列病理生理综合征,其病因复杂、自然病程预后差。尽管现有的靶向药物明显改善PH患者的临床症状和生存率,但其长期病死率仍较高<sup>[1-4]</sup>,亟须探索新的治疗方法进一步提高疗效。经皮肺动脉去神经术(percutaneous pulmonary artery denervation, PADN)自2013年由陈绍良创新性提出并成功开展后,越来越多的研究证据显示出其良好的疗效及广阔的前景,引起国内外同行的关注<sup>[5]</sup>。为总结研究证据和经验,以保证正确和规范地在临床推广PADN,

中华医学会心血管病学分会心血管临床研究学组和肺血管病学组联合制定本专家建议。

### 一、PH的诊断、分型及流行病学

PH是静息状态下右心导管测定的平均肺动脉压(mean pulmonary arterial pressure, mPAP) $>20$  mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)的一组疾病的总称,动脉型肺动脉高压(pulmonary arterial hypertension, PAH)是其中肺血管阻力 $>2$  Woods Unit(WU)且进行性增加、但肺小动脉楔压(pulmonary artery wedge pressure, PAWP) $\leq 15$  mmHg的一大亚类;继发于左心衰竭的PH则是PAWP $>15$  mmHg的另一亚类。

目前世界卫生组织将PH分为5大类:第1大类

DOI: 10.3760/cma.j.cn112148-20231230-00545

收稿日期 2023-12-30 本文编辑 徐天雨

引用本文:中华医学会心血管病学分会.经皮肺动脉去神经术治疗肺动脉高压的中国专家建议[J].中华心血管病杂志,2024,52(6):647-658. DOI: 10.3760/cma.j.cn112148-20231230-00545.



是 PAH;第 2 大类是左心疾病所致的 PH;第 3 大类是缺氧和(或)肺部疾病导致的 PH;第 4 大类是慢性肺动脉栓塞性和(或)其他肺动脉阻塞性病所致 PH;第 5 大类是多种机制或不明机制引起的 PH。美国国立卫生研究院资料显示在缺乏靶向药物的传统治疗时代,特发性 PAH 确诊后第 1 年的死亡率是 32%,第 2 和第 5 年则分别升至 52% 和 66%,大约一半的原发性 PH 患者在确诊后的 2~3 年内死亡<sup>[1-2]</sup>;即便进行了成功的肺移植或心肺联合移植,3 年和 5 年的生存率也仅为 55% 和 45%<sup>[3]</sup>。新的流行病学调查数据提示 PH 的患病率高达 1%,在 65 岁以上人群中占到了 10%;其中以左心疾病或缺氧性疾病导致的 PH 最为常见,患病率达 60%~80%<sup>[4]</sup>。

## 二、PH 病理生理机制

PH 的发病机制复杂,尚未完全阐明。目前认为是基因遗传<sup>[6]</sup>、表观遗传及环境因素等多种因素共同作用的结果。其中,主要的机制是以内皮素 1 为代表的内皮源性血管收缩物质分泌增多和以扩张血管的前列环素及一氧化氮为代表的舒张性物质减少,导致肺血管收缩进而发生重构改变,异常血管再生及远端非肌性小动脉肌化、狭窄、甚至闭塞,造成肺血管阻力和 PAP 异常升高<sup>[6-8]</sup>,最终损伤右心功能与结构,出现心排量降低。现有靶向药物主要针对一氧化氮、前列环素和内皮素受体三大通路。近期,一种针对突变骨形成蛋白受体 2 的融合蛋白 Sotatercept 在传统双联或三联治疗基础上,可进一步改善患者治疗后 6 个月运动能力及 N 末端 B 型利钠肽原(N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, NT-proBNP)水平。

## 三、PH 风险评估

PH 治疗方案的选择主要依据不同病因及综合危险分层评估预后决定<sup>[1]</sup>。其他需要纳入分析的因素包括患者或医生的倾向、药物之间相互作用、患者耐受性及药物潜在的副作用<sup>[9]</sup>。首先,建议将 PAH 危险分层的结果作为治疗开始前的基线评价,其目的是在治疗过程中用以监测患者对特定治疗方案的反应,便于根据病情的严重程度制定个体化治疗方案;并且可用危险积分预测 PAH 患者 1 年的死亡率,作为评估患者长期预后的分级指标<sup>[1, 10-18]</sup>。目前已经有 4 种危险评估系统进入临床使用,所有评估系统均包括患者的基线特征、心功能状态、实验室指标和血流动力学参数,以此将首诊患者分为低危、中危和高危 3 大类并用于估计患者 1 年的死亡率。如 REVEAL 危险积分用 12~14 个指标来预

测患者 1 年和 5 年的死亡率;REVEAL Lite 2.0 则简化为 5 个指标;由欧洲研究小组创立的 COMPERA 与 REVEAL 危险积分系统预测价值相似;2022 欧洲心脏协会/欧洲呼吸协会 PAH 危险积分系统纳入症状、世界卫生组织心功能分级及至少 1 次 6 min 步行距离、NT-proBNP 水平或超声心动图测定的影像指标(右心房面积等)、血流动力学指标及心脏磁共振参数等<sup>[1]</sup>;Swedish PAH 注册积分与前述危险积分系统具有类似的预测价值。

## 四、肺动脉解剖结构及交感神经学说

生理情况下,肺循环是一个低压力和低阻力系统,由肺动脉、肺毛细血管和肺静脉 3 个部分组成。其中较大的肺动脉壁薄,主要由内膜、中膜、外膜 3 层构成,内膜通常由内皮、内皮下层和内弹性膜组成,内弹性膜呈波浪状,为内中膜分界线;中膜较厚且由多层平滑肌组成,称为肌性动脉,通过肌肉收缩调节血管径大小,在平滑肌之间还有少量弹性纤维和胶原纤维;外膜由疏松的结缔组织构成,其中有小血管、淋巴管以及神经分布。

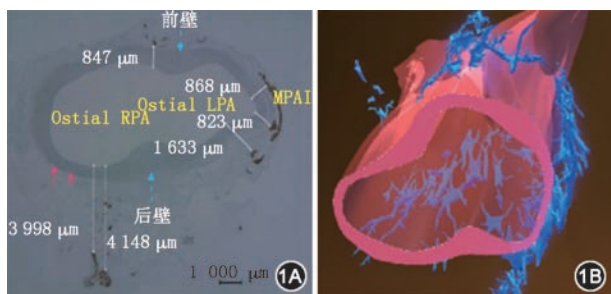
肺动脉外膜神经主要包括肾上腺素能、胆碱能和感觉神经纤维<sup>[19]</sup>;其中,位于肺门的周围神经丛发出无数分支,形成复杂的血管周围神经网络,伴随一些神经元被包埋在外膜细胞中,而位于外膜深部和外膜-中膜交界区的神经网络中主要以单个神经纤维为多见。肺动脉外膜的神经元除主要分泌去甲肾上腺素和乙酰胆碱外<sup>[20]</sup>,还产生一系列神经肽类,包括神经肽 Y、血管活性肠肽、P 物质和降钙素基因相关肽等,部分神经纤维同时也可以产生去甲肾上腺素和(或)乙酰胆碱以及神经肽 Y 或血管活性肠肽,降钙素基因相关肽主要见于感觉神经纤维。

肺动脉神经支配取决于神经类型(如交感神经)和血管直径,尽管肺动脉支配神经类型可能存在种属差异,但大多数种属为交感神经优势型,即支配肺血管的神经纤维多数为交感神经纤维<sup>[21]</sup>。1989 年 Allen 等<sup>[22]</sup>发现人体近端肺动脉神经纤维产生儿茶酚胺和神经肽 Y,提示人类肺动脉神经也是交感神经属性<sup>[23]</sup>。肺动脉交感神经主干位于肺动脉主干的左侧神经沟内,移行到分叉部位时分出左右两支及多个细小分支并形成网状(图 1)。

1962 年 Osorio 和 Russek<sup>[24]</sup>发现发生 PAH 的肺动脉呈显著肥厚和明显收缩状态,该病理改变与肺动脉的主要分支内存在一种压力感受性反射机制相关:当位于肺动脉外膜的传出神经纤维感知肺动







Ostial RPA: 右肺动脉开口, Ostial LPA: 左肺动脉开口, MPAI: 肺动脉主干交感神经

图1 肺动脉交感神经[1A: 络氨酸羟化酶染色显示交感神经在主肺动脉末端和左肺动脉分叉处, 与血管内膜距离小于 1 mm; 1B: 3D 重建显示肺动脉交感神经(蓝色)分布规律]

脉牵张时, PAP 反应性升高; 直接刺激牵张感受器也能够显著升高 PAP, 该反射可能与交感神经传入相关, 外科切除迷走神经并不影响压力感受反射功能。尽管 PAP 感受器的分布存在不均现象, 但大多数人的 PAP 感受器主要位于肺动脉分叉附近。1980 年 Juratsch 等<sup>[25]</sup>进一步证实了这一压力感受性反射机制, 通过外科手术损伤肺动脉外膜层的交感神经纤维可使 PAP 显著降低甚至回到正常水平。该现象再次证明导致肺动脉收缩的压力感受性反射由交感神经纤维传入, 通过释放过多去甲肾上腺素引起 PAP 显著升高。之后的研究进一步证实该压力感受性反射引起 PAP 升高的程度与交感神经活性呈正相关, 肺动脉交感神经的活性每增加 1 burst/min, 随访期内 PAH 临床恶化的比例增加 6%<sup>[4]</sup>。

### 五、PADN 的实验依据、技术可行性及循证医学证据

交感神经过度激活对 PAP 的升高起重要作用, 通过外科手术损伤肺动脉交感神经, 破坏其神经传导功能, PAP 随之下降, 提示 PADN 可能对治疗 PH 有效。围绕这一发现进行了一系列有关 PADN 技术的动物、人体及循证医学研究。

#### (一) 动物实验

2013 年, Chen 等<sup>[26]</sup>利用球囊堵塞肺动脉的不同部位, 对 20 只犬进行 PADN 急性反应实验, 发现牵张刺激肺动脉近端具有升高 PAP 的作用, 证实肺动脉交感神经与 PAP 升高相关, 压力感受性反射器的传入及传出交感神经纤维可能位于肺动

脉主干末端分叉区域。Rothman 等<sup>[27]</sup>通过肺动脉组织免疫染色及电子显微镜观察确定肺动脉交感神经主要分布在肺动脉近端, 并随着分支直径减小和分布数量增多, 其离血管腔内膜距离越近, 一般为 1~3 mm。该研究建立急性 PH 猪模型, 发现 PADN 后肉眼可见血管腔内皮面的消融损伤; 电子显微镜下可见内膜连续性中断, 中膜厚度减低及外膜结构发生适应性改变; S100 蛋白染色神经表达明显减少; 血流动力学检测显示随消融点数量增加, PAP 降低、心输出量增加, 肺血管阻力减小。同时期, Zhou 等<sup>[28]</sup>利用野百合碱构建的慢性 PAH 实验犬评价 PADN 长期疗效, 发现手术后 14 周 PADN 组患者交感神经传导速度从 48.1 m/s 降低到 13.05 m/s (图 2), 交感神经轴突直径从 5.98 μm 降低到 3.13 μm, 髓鞘厚度从 1.62 μm 降低到 0.39 μm; 肺动脉肌化百分比显著降低, 伴随右心室肥厚明显减轻; 成纤维细胞生长因子 2 和内皮素 1 的信使 RNA 表达水平显著降低。PADN 通过损伤肺动脉交感神经, 短时期内改善 PH 患者血流动力学及右心功能, 且可较长时期内改善 PAH 所致的肺血管及右心功能与结构的改变。Zhang 等<sup>[29]</sup>应用主动脉缩窄建立的左心衰竭所致 PH 大鼠模型进行研究, 发现 PADN 可以显著抑制 PH 大鼠 α1-肾上腺

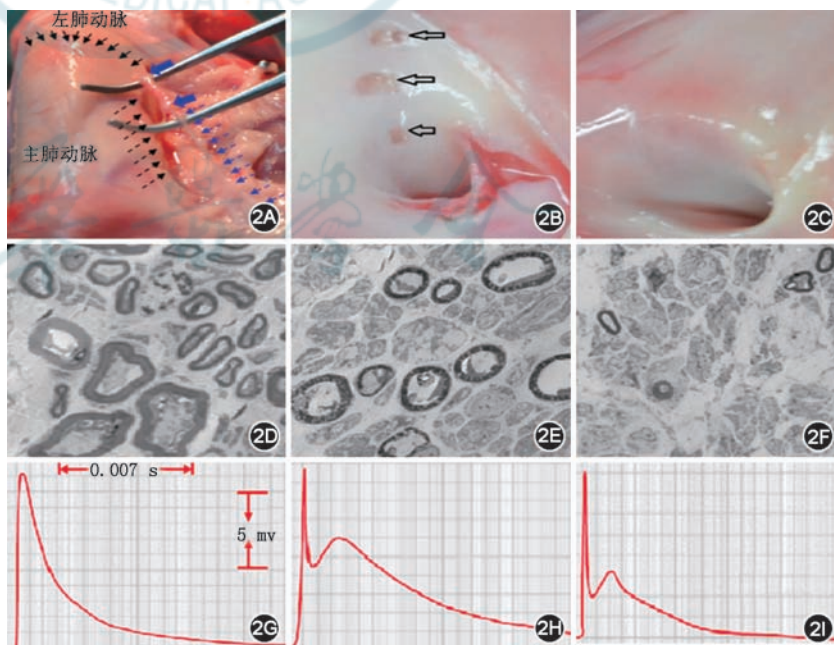


图2 经皮肺动脉去神经术损伤肺动脉交感神经[2A: 交感神经走行(箭头所指); 2B: 术后内膜损伤(箭头所指); 2C: 术后 2 个月内膜疤痕; 2D: 术前交感神经髓鞘及轴突的电镜成像; 2E: 术后 1 个月髓鞘轴突超微结构受损; 2F: 术后 2 个月近似脱髓鞘; 2G: 术前交感神经传导速度 48.1 m/s; 2H: 术后 1 个月交感神经传导速度下降; 2I: 术后 2 个月交感神经传导速度进一步下降]

素能受体上调,抑制肾素、血管紧张素 II 和血管紧张素 II 1 型受体的表达,调节肾素-血管紧张素-醛固酮系统功能,从而改善 PH 导致的肺血管和右心损害<sup>[30-32]</sup>。以上动物实验均未发现 PADN 相关的并发症。

## (二) 临床研究

采用 PADN 治疗 PH 的首次临床研究入选 21 例靶向药物治疗无效(定义为 mPAP 下降 < 5 mmHg 或 6 min 步行距离增加 < 15 m)的特发性 PAH 患者,其中 13 例接受 PADN,患者即时或随后的血流动力学均显著改善:(1)mPAP 降低 16 mmHg;(2)肺动脉顺应性增加 0.18 ml/mmHg;(3)6 min 步行距离增加 101 m。同时,PADN 安全性高,无不良事件:(1)PADN 组无肺动脉穿孔、急性血栓形成或再住院发生,对照组有 5 例患者于术后 3 个月内反复住院治疗;(2)PADN 组 1 例死于感染性休克(术后 87 d),对照组 1 例死于右心衰竭<sup>[5]</sup>。

在上述临床研究基础上,Chen 等<sup>[33]</sup>纳入 66 例接受 PADN 的 PH 患者术后 1 年随访的 II 期临床研究显示,PADN 后 6 个月患者 mPAP 降低 8.3 mmHg,伴随肺血管阻力及心排量显著改善;术后 6 个月至 1 年期间未见患者血流动力学指标进一步改善;至术后 1 年患者 6 min 步行距离增加 94 m;PH 相关临床事件率为 15%(指 PH 病情恶化,6 min 步行距离下降,或需要额外治疗);全因死亡率 12.1%(8 例患者死亡,其中 7 例为 PAH)。该结果与 TROPHY 1 研究相似——23 例接受经皮超声消融治疗的 PAH 患者术后 4~6 个月肺血管阻力平均下降 17.8%、6 min 步行距离平均增加 42 m,未出现技术相关的安全事件<sup>[34]</sup>。

PADN-5 研究为多中心、假手术对照的随机对照临床研究,纳入 98 例左心衰竭导致的混合毛细血管前和毛细血管后的 PH 患者,其中 48 例接受 PADN。结果显示 6 个月时 PADN 组 6 min 步行距离增加 85.1 m,对照组仅增加 20.1 m。与对照组相比,PADN 组患者血流动力学指标改善更显著,临床恶化率和反复再住院率均更低(临床恶化率:14.6% 比 36.0%;反复再住院率:12.5% 比 28.0%)<sup>[35]</sup>。PADN-5 研究的 3 年随访结果进一步证实 PADN 显著改善左心衰竭导致的混合毛细血管前和毛细血管后的 PH 患者临床恶化和心功能<sup>[36]</sup>。一项纳入 50 例因慢性血栓栓塞性肺高压接受内膜剥脱术后 12 个月残余 PH 的患者的随机对照临床研究显示,在利奥西呱治疗的基础上,与假手术组

相比,PADN 组患者术后 12 个月肺血管阻力显著降低,6 min 步行距离显著增加<sup>[37]</sup>,与上述 PADN II 期研究入选的第 4 大类 PH 患者接受 PADN 治疗的结果相似<sup>[33]</sup>。

PADN-CFDA 研究是一项多中心、假手术对照的随机对照临床研究,共 11 家中心参与,入选 128 例 PAH 患者(其中特发性 PAH 71 例、遗传性 PAH 2 例、结缔组织病相关 PAH 32 例、先天性心脏病矫正术后合并 PAH 21 例、门脉高压合并 PAH 2 例)<sup>[38]</sup>。所有患者均接受 5 型磷酸二酯酶抑制剂和延续靶向治疗药物。PADN 组患者术后 6 个月 6 min 步行距离平均增加 58.8 m,右心导管测定的肺血管阻力降低 27%(降低的均值为 3.07 WU),NT-proBNP 水平改善;PADN 组患者临床恶化发生率及临床反应满意率显著优于假手术组。采用 REVEAL 危险评分将患者分为低危、中危和高危 3 个亚组,结果显示与假手术组相比,PADN 组患者术后 6 个月时处于低危的患者比例更高(70% 比 43%)<sup>[39]</sup>。PADN-CFDA 研究的 1 年随访结果显示,与 5 型磷酸二酯酶抑制剂靶向单药治疗相比,PADN 联合 5 型磷酸二酯酶抑制剂靶向药物能在术后 6 个月至 1 年进一步提高患者 6 min 步行距离,改善患者右心室功能,减少三尖瓣反流,降低 NT-proBNP 水平,改善患者临床预后<sup>[40]</sup>。

## 六、PADN 的适应证及禁忌证建议

### (一) 临床应用及适应证建议

目前 PADN 治疗 PH 的研究主要针对世界卫生组织分型中第 1 大类、第 2 大类和第 4 大类 PH,而对于第 3 大类和第 5 大类 PH 患者的研究例数较少。因此,目前建议 PADN 治疗 PH 的适应证限于上述 3 大类型。

### (二) 禁忌证及排除指征建议

PADN 主要通过穿刺周围静脉完成,禁忌证详见表 1。

## 七、PADN 术前评估及准备

### (一) 经胸超声心动图(图 3)

经胸超声心动图是判断 PH 程度、心功能及患者预后最简便的手段<sup>[1]</sup>。右心功能测定包括肺动脉(瓣)、右心室、右心房和三尖瓣多个部分。通过连续截取不同角度的心脏切面二维图像进行三维图像的重建,获得立体的右心室影像。通过影像可以更为全面、立体地进行右心室评估,近年来右心室纵向应变这一指标受到重视。同时,用于危险分层的右心房面积、三尖瓣环收缩期位移、右心室面





表 1 PADN 禁忌证

禁忌证	说明
三尖瓣或肺动脉瓣为机械瓣	长鞘可能会损伤机械瓣膜
右心肿瘤和(或)血栓	导管系统可能导致瘤栓或血栓栓塞
三尖瓣或肺动脉瓣心内膜炎	导管系统可能导致赘生物脱落和栓塞
三尖瓣或肺动脉瓣狭窄	导管系统通过困难或致血流动力学不稳定
严重心律失常	需要稳定控制后再行 PADN
3 个月内的起搏器植入	导管系统可能导致起搏电极移位、脱落
心力衰竭急性期	患者难以耐受,需控制心力衰竭后>3 d 行 PADN
严重的血液系统疾病或严重出血倾向	患者可能不能耐受小剂量肝素
急性全身感染性疾病	插入导管系统可能加重感染
静脉系统闭塞性疾病	股静脉、颈静脉或锁骨下静脉闭塞时导管无法通过
恶液质状态	患者预计存活时间<1 年
怀孕或哺乳期妇女	放射线损伤

注:PADN 为经皮肺动脉去神经

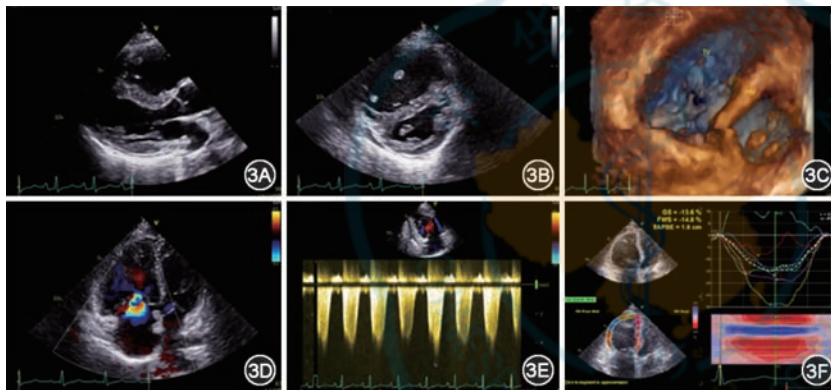


图 3 经胸超声心动图进行经皮肺动脉去神经术前评估(3A:胸骨旁长轴切面,右心室扩张,室间隔凸向左心室;3B:大血管短轴切面,室间隔受压,凸向左心室,左心室呈“D”型;3C:三维经胸超声心动图示右心室扩张,左心室横截面呈“D”型;3D:心尖四腔切面,右心室、右心房扩张,大量三尖瓣反流;3E:重度三尖瓣反流,连续多普勒测反流束峰值 3.6 m/s,提示重度肺动脉高压;3F:右心室功能减弱,右心室应变减弱)

积变化分数等多个超声指标是术前评估的重要参数。

### (二)肺动脉 CT 血管成像(图 4)

肺动脉 CT 血管成像有助于诊断肺动脉栓塞等疾病,能提供肺动脉直径及其解剖特征,测量主肺动脉的直径,用于术前确定 PADN 导管直径选



图 4 肺动脉 CT 血管成像评估肺动脉直径(4A:三维重建正面图;4B:三维重建背面图)

择<sup>[5, 26, 28-31, 33-35]</sup>。PADN 导管头端圈径与肺动脉主干末端直径之比为(1.1~1.2):1。

### (三)6 min 步行距离

6 min 步行距离是评价 PH 严重程度及预后的重要指标,基线 6 min 步行距离>350 m 或治疗后 6 min 步行距离>380 m 与 PH 患者临床恶化率降低直接相关<sup>[5, 26, 28-31, 33-37]</sup>。推荐在通风好的场地中进行测试,使用长 30 m、宽 2~3 m 的直线,尽量不要有拐弯;场地事先做好标识,供精确测量计数;测试前 2 h 嘱患者只能进食轻食,前 24 h 避免剧烈运动,建议患者穿运动装和胶底运动鞋,尽量

佩戴可监测心电血压和氧饱和度的装置;测试过程中使用正确标准的导语和监测方法,如运动中允许患者间断休息(坐或站立,但休息时间也计入总体的 6 min 内)、测试中可以询问患者有无异常症状并记录 Borg 呼吸困难指数、每间隔 1 min 报时 1 次,不使用鼓励性语言等<sup>[41]</sup>。

### (四)右心导管检查(图 5、6)

目前认为右心导管检查是诊断 PH 的金标准,也是判定疾病严重程度、治疗效果、预后及进行治疗选择和调整的重要依据。本建议推荐使用多腔漂浮导管,首选穿刺右颈内静脉,也可经股静脉完成。检查中判断 PAWP 不可靠时,可选择左心室舒张末压代替 PAWP。体肺分流的患者推荐用 Fick 法测定心输出量,无体肺分流的患者推荐用热稀释法或者连续心排量监测仪测定。



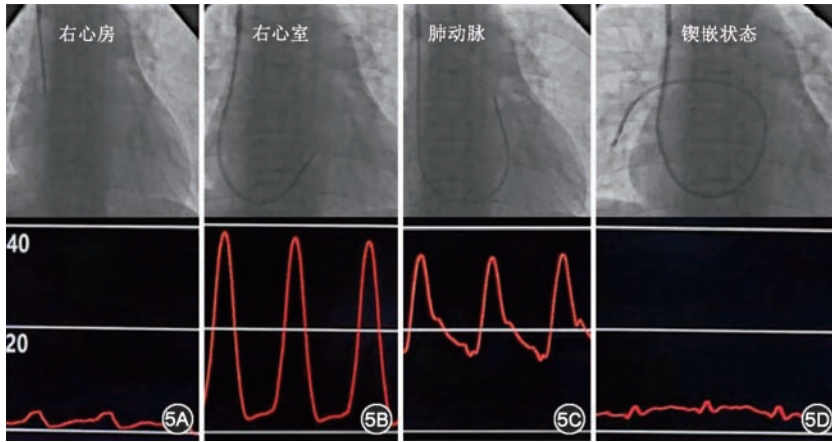


图5 右心导管测定血流动力学参数(5A:右心房X线影像图及压力曲线图;5B:右心室X线影像图及压力曲线图;5C:肺动脉X线影像图及压力曲线图;5D:肺动脉X线影像图及肺小动脉楔压曲线图)



图6 6腔漂浮导管测定连续心输出量

### (五) 心脏磁共振及正电子发射计算机断层显像

心脏磁共振是无创性评价PH患者左右心室功能的金标准,与超声心动图互补性强。正电子发射计算机断层显像用于标测肺动脉交感神经的方法仍在探索中。

### (六) 血液学检查及生物标志物

血液学检查是判断病因的重要手段。生物标志物是判断病情、预测患者对治疗反应和预后的重要指标,目前只有B型脑钠肽和NT-proBNP被纳入PH危险分层系统中<sup>[1, 42-45]</sup>。一些新的生物标志物,如呼气中一氧化氮、亚硝基硫醇、不对称二甲基精氨酸、血尿环磷鸟嘌呤核苷、心房利尿钠肽、内皮素1及红细胞分布宽度等临床意义不明确,不适用于本建议。

### (七) 术前准备

PADN术前准备基本与目前指南推荐的右心导管检查准备相似,包括备皮、术前与患者及委托

人沟通和知情同意书签署、稳定心肺功能治疗、血压血糖及感染等特殊情况控制等。此外,有研究提示心包积液影响PADN即刻疗效<sup>[46]</sup>,建议PADN术前应充分治疗使心包积液减少至<1 cm后择期行PADN。

### (八) 制定手术计划

手术团队术前应充分评估患者PH的分类、病因,完善术前检查,讨论手术的器材选择(如根据肺动脉CT血管成像测定肺动脉直径,测定左右肺动脉开口直径等)、拟定穿刺部位是否合适,术前预防性用药

或用药准备(如备用镇静剂、术前肝素化药物准备、合并心房颤动患者或口服新型抗凝药物者最后用药时间记录等)。

### 八、PADN操作步骤

#### (一) 血管穿刺及右心导管检查

穿刺右颈内静脉,Swan-Ganz导管沿鞘管分别送入右心房、右心室和肺动脉,并连续测量压力,送导管至肺动脉远端,轻柔缓慢充盈导管头端的气囊直至获得满意的PAWP。在上述漂浮导管到达不同位置时,经导管的中央腔留取1 ml血液,密封避光并迅速送检血气分析。如右心房、右心室和肺动脉内氧饱和度差>7%,则需排除心内分流。对于呼吸不稳或心房颤动患者,穿刺右桡动脉并将6F猪尾导管送入左心室,以左心室舒张末压代替PAWP。

无抗凝禁忌证的患者穿刺完成后静脉注射3 000 U肝素,术后无需针对PADN提供抗凝或抗血小板治疗。若患者正在服用华法林或新型口服抗凝药物,无需停药或桥接治疗。

#### (二) 肺动脉造影(图7)

对于拟行PADN的患者,肺动脉造影能够清晰显示肺血管树,判断因肺动脉显著扩张导致的周围器官的压迫情况,明确是否存在肺动脉明显的栓子栓塞或肺动脉水平的异常血液分流,进一步结合肺动脉CT血管成像最终确定PADN导管直径。

对拟行PADN的患者行肺动脉造影,本建议推荐选用外径6F的猪尾导管。体位选择左前斜20°+头位20°及正位+头位20°。肺动脉造影的步骤:经右股静脉,在外径0.035英寸、长度260 cm的长造



影导丝引导下,将 6 F 猪尾导管送至肺动脉主干后连接高压注射器备用;调整 C 臂投影球管至左前斜 20°+头位 20°,行高压造影(通常造影剂总量 30 ml,速度 15 m/s,压力 600 psi);固定床位不动,再将投射体位调整至正位+头位 20°,再次高压造影,以便充分暴露肺动脉主干及分叉处。

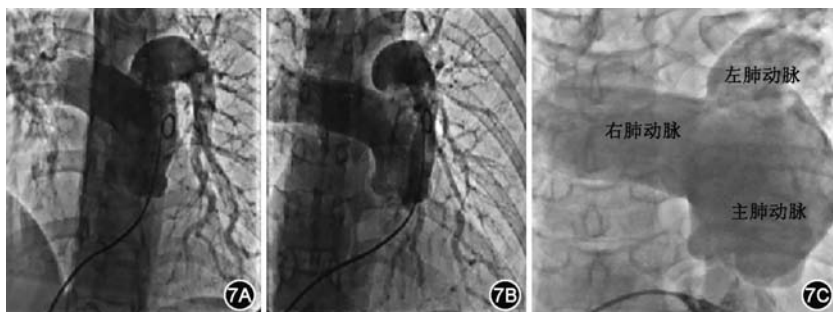
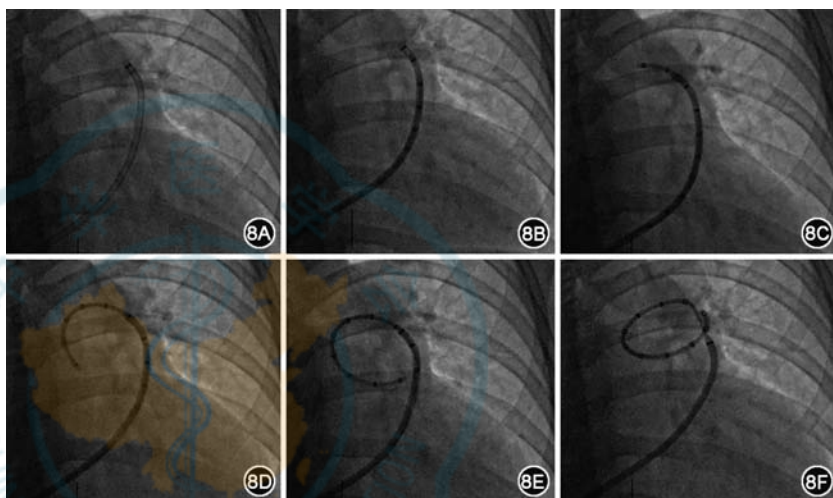


图 7 拟行经皮肺动脉去神经术患者的肺动脉造影图像(7A:左前斜 20°+头位 20°;7B:正位+头位 20°;7C:右肺动脉、左肺动脉及主肺动脉在肺动脉造影图中的位置)

(三) PADN 导管输送到位(图 8)

在 6F 多功能导管或右冠状动脉造影导管支撑下,将外径 0.035 in. 的加硬导丝送达肺动脉远端,再沿着导丝将 8.5F 长鞘送到肺动脉远端或左肺动脉开口后,通过长鞘缓慢送入 7.5F PADN 导管,当 PADN 导管头端完全从长鞘内释放后,环形头端自动固定于肺动脉末端分叉区域。



PADN:经皮肺动脉去神经术

图 8 PADN 导管到位的方法(8A:长鞘置于主肺动脉;8B:沿长鞘递送 PADN 导管;8C:沿长鞘持续释放 PADN 导管;8D:持续沿长鞘释放 PADN 导管并适当回撤长鞘,保证 PADN 导管始终位于肺动脉瓣上;8E:PADN 导管完全释放于主肺动脉内;8F:沿顺时针或逆时针旋转,调整 PADN 导管至左肺动脉开口处)

(四) PADN 操作步骤

1. PADN 系统构成及连接(图 9):PADN 系统包含射频发生仪、连接导管及控制手柄、PADN 导管 3 个部分。射频发生仪的主界面提供多语言选择,可以同时显示温度、阻抗、能量及时间等参数。射频发生仪有温度、功率及混合 3 种工作控制模式。



PADN:经皮肺动脉去神经术

图 9 PADN 系统及其连接方式(9A:射频消融仪连接 PADN 导管及中性电极全景图;9B:射频消融仪工作界面;9C:射频消融仪连接 PADN 导管示意图)

(1)射频发生仪:射频发生仪采用单电极放电方式,以减少多极同时放电对血管的损伤。射频发生仪通过连接导管、PADN 导管电极和中性电极与患者相连。中性电极放置于患者背部皮肤表面,射频电流可通过 PADN 导管-肺动脉-中性电极构成回路。在电流过程中,利用中性电极面积较大和产热不明显等特点,避免 PADN 导管电极表面积可能导致的热损伤效应。

(2)连接导管:连接导管绝缘,其头端的数个插孔与 PADN 导管末端插座中的插孔相对应,直接插入后者末端针孔。连接导管末端可以和射频发生仪的专用连接孔相连。

(3) PADN 导管(图 10): PADN 导管长度为

120 cm,由 7 个部分构成。头端为射频段,预装有 10 个电极,最远端电极编号为 1,序号由远及近依此类推。环形头端直径 30~50 mm 可选,连接段将射频段与可弯段无缝连接,后者可调控射频段的弧

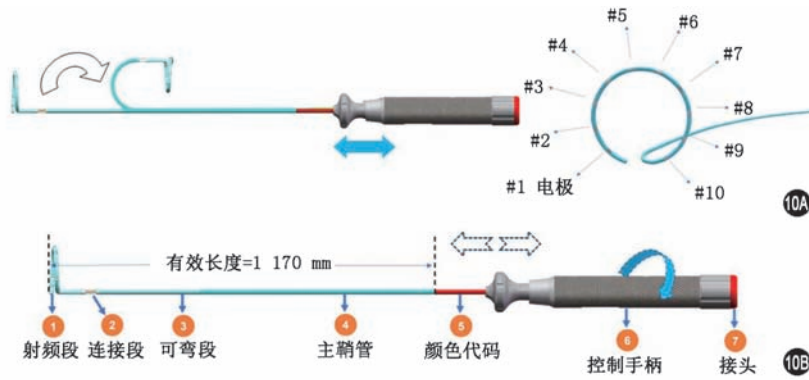


图 10 经皮肺动脉去神经术导管构成示意图(10A:经皮肺动脉去神经术导管长轴观及短轴观;10B:经皮肺动脉去神经术导管的组成部分)

度。主鞘管后是颜色代码段(不同规格,颜色不同),颜色代码段与控制手柄段相连,控制手柄近端的接头与射频仪的附件(连接电缆)相连。

每个电极下预埋热电偶线(感应温度)和导线(传输射频电流)各 1 根,头端环形的大小由定型合金丝的大小决定,头端有 10 根热电偶线、10 根电极线、1 根定型合金丝。考虑到原材料生产的稳定性和装配工艺的可行性,定型合金丝需要单独的通道,10 根电极线需要 1 个通道,10 根热电偶线平均分为 2 组,每组各需要 1 个通道,总计需要 4 个通道,故 PADN 导管头端至少需要 4 腔。

2. 消融靶点的确定:在正位和头位造影下(图 11),首先描绘出如下 3 条线(图 12):红色虚线表示肺主动脉侧壁,绿线表示左肺动脉开口前壁,黄色虚线表示左肺动脉开口后壁,蓝线表示右肺动脉开口前壁。红线及绿线的交界点标记为 A 点,B 点位于左肺动脉开口后壁距离 A 点 2 mm 左右,C 点位于右肺动脉开口前壁距离 A 点 2 mm 左右。当消融电极对应上述 3 点时,可以清晰显示 A、B 和 C 黄金消融靶点(图 13)。本建议推荐消融顺序从 A 至 B,然后是 C。当上述 3 点消融后未见 PAP 即刻下降,可以再在左肺动脉开口前壁(图 12 绿线区域)补充消融(图 14)。消融右肺动脉开口(图 15)容易导致心率减慢,这和喉返神经的位置有关。单纯正位下消融 A 点时导管头端可以呈水平状(图 16)。当电极难以和靶点紧密贴合时,可以多方向旋

转导管末端的手柄,直至满意为止。

3. 射频消融参数设定:热损伤致蛋白质变性坏死的理想温度是 $\geq 50^{\circ}\text{C}$ ,为防止血管穿孔,射频发生仪设定温度上限为 $60^{\circ}\text{C}$ 。当局部蓄积温度达到或接近 $60^{\circ}\text{C}$ 或阻抗增加 15% 时,机器会自动停止工作,从而确保 PADN 的安全性。每个点消融时间 120 s 以上(指局部温度达到目标温度后的持续消融时间),以维持局部温度介于 $50\sim 55^{\circ}\text{C}$ ,并且蓄积温

度小于 $60^{\circ}\text{C}$ 。

采用温控模式时,每个点消融初始能量为 6~8 W,如果消融开始后 30 s 组织温度 $< 40^{\circ}\text{C}$ ,则增加射频能量至理想温度,但射频能量一般 $\leq 20\text{ W}$ 。采用功率模式时,射频发生仪自动追踪局部温度和调整能量输出。采用混合模式双向稳定局部温度,更加方便操作。消融过程中如患者出现不能耐受的胸痛或其他不适,可以暂停 10 s,待症状消失后继续消融。消融过程中,术者需反复透视观察 PADN 导管电极有无移位,需要在消融间断期轻柔调整 PADN 导管至目标位置。

4. 手术终点的确定:PADN 术中建议持续监测心电图、血压、氧饱和度及 PAP。现有研究证据和新

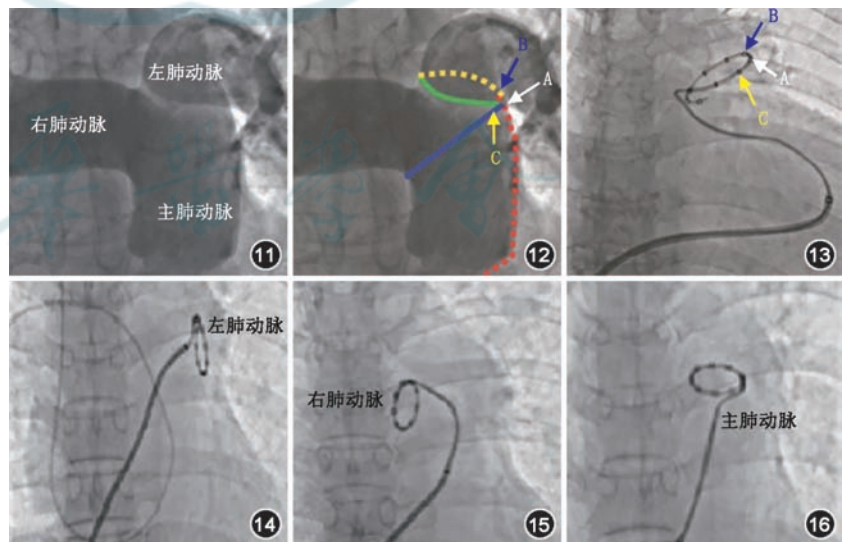


图 11 肺动脉造影图 图 12 经皮肺动脉去神经术消融靶点示意图(红色虚线表示肺主动脉侧壁,绿线表示左肺动脉开口前壁,黄色虚线表示左肺动脉开口后壁,蓝线表示右肺动脉开口前壁,白色箭头指向消融靶点 A,蓝色箭头指向消融靶点 B,黄色箭头指向消融靶点 C) 图 13 经皮肺动脉去神经术导管的消融位置(白色箭头指向消融靶点 A,蓝色箭头指向消融靶点 B,黄色箭头指向消融靶点 C) 图 14 经皮肺动脉去神经术消融导管位于左肺动脉口 图 15 经皮肺动脉去神经术消融导管位于右肺动脉口 图 16 经皮肺动脉去神经术消融导管位于肺动脉主干



近完成的 PADN-CFDA 研究结果显示, 58.1% 的患者 PADN 后即刻 mPAP 下降  $\geq 1\%$ , 60% 以上患者术后 6 个月 mPAP 降幅  $> 10\%$ , mPAP 下降幅度介于 1%~10% 之间的患者随访期间运动耐量显著改善<sup>[34]</sup>。本建议推荐 PADN 效果佳的判定标准为: A、B、C 三点消融后即刻 sPAP 或 mPAP 下降 10% 及以上。

5. 终止 PADN: 尽管目前证据显示 PADN 安全有效, 术中患者不良反应少, 但鉴于长鞘直径较大, 长时间位于瓣膜口有影响血流动力学的可能, 建议一旦 PADN 达到终止指标, 尽快回撤 PADN 导管至长鞘内。导管退出时先轻柔前送长鞘到达肺主动脉末端, 再缓慢后退 PADN 导管直到全部进入长鞘内, 之后可快速将 PADN 导管退至体外。此时, 再次将外径为 0.032 in. 的导丝通过长鞘送入肺动脉远端退出长鞘, 更换置 8F 的短鞘并准备复测右心导管检查。

6. 复测右心导管检查: PADN 术中常见患者心率增快, 导致 PAP 升高, 这与肺动脉造影使用造影剂、血管穿刺导致患者精神紧张、颈静脉穿刺后无菌遮挡患者面部和消融刺激等因素有关。因此, 建议 PADN 后复测右心导管检查的时间在 PADN 终止后 10 min。右心导管检查方法同前。

7. 穿刺部位止血及处理: 股静脉鞘管拔除后持续按压 20 min, 压迫止血过程中随时观察有无迷走反射反应发生。加压包扎后 2 h 可以活动患肢, 6 h 可下床活动。颈内静脉鞘管拔除后加压包扎, 第 2 天换药 1 次。定时观察穿刺部位有无出血、皮下血肿等, 必要时外科缝合, 或对局部并发症进行处理。

8. 术后观察及护理: 术后行心电图检查, 监测血压、心率、血氧饱和度、尿量及必要的血生化指标, 根据病情需要决定进心脏重症病房或回普通病房。

9. 围术期并发症的识别及处理: (1) 术中疼痛: PADN 术中少数患者可能出现轻微疼痛或钝性胸部不适, 目前尚无因不能耐受疼痛而停止手术的报道。出现术中疼痛的患者消融暂时停止后症状会消失, 不需特殊处理。一旦出现严重胸痛, 需排除有无夹层、血管漏等情况。必要时可以使用镇静剂或吗啡, 但后者也可能导致 PAP 轻度降低, 在评估 PADN 即刻疗效时需注意。

(2) 迷走神经反射: 右肺动脉开口周围消融有可能引起迷走神经反射导致心动过缓, 当心

率  $< 40$  次/min, 或同时伴有血压降低、大汗等迷走神经反射症状, 可以立即静脉注射阿托品 (0.5~1.0 mg), 必要时静脉注射多巴胺 (100~200  $\mu\text{g}$ , 50~100 ml 生理盐水稀释) 或阿拉明 (200~300  $\mu\text{g}$ , 50~100 ml 生理盐水稀释)。由于 PH 患者右心室壁较薄, 除非必需, 一般不建议置入临时起搏器。

(3) PH 危象: PH 危象是指在 PH 的基础上, 不同因素诱发肺血管阻力和 PAP 短时间内急剧升高, 接近或超过体循环压力, 导致严重低心排量、低氧血症、低血压和酸中毒的临床危象。目前尚无 PADN 围术期发生 PH 危象的报道。一旦发生 PH 危象, 需保证患者充分的体液平衡, 在原有靶向药物治疗的基础上, 可联合静脉使用前列环素类肺血管扩张药物, 应用多巴胺、左西孟旦等纠正心功能, 必要时给予呼吸机支持、体外膜肺氧合治疗等。

(4) 急性肺栓塞: 目前尚无 PADN 围术期发生导管相关急性肺栓塞的报道。一旦发生急性肺栓塞, 应根据肺栓塞指南决定在抗凝治疗基础上是否溶栓治疗<sup>[1, 47]</sup>。

(5) 肺动脉夹层或穿孔: 目前尚无 PADN 围术期发生肺动脉夹层或穿孔的报道。但术中仍需谨慎操作, 加强预防。

## 九、随访

早期的识别、诊断和治疗是改善 PH 患者预后的重要途径, 治疗或手术后随访也是定期疗效评价、及时调整治疗方案、持续观察治疗获益、动态评估风险及预后的重要策略。2022 欧洲心脏协会/欧洲呼吸协会指南推荐启动药物治疗后 3~6 个月重新进行全面的 PH 风险评估<sup>[1]</sup>。PADN-CFDA 方案推荐 PADN 术后 1 个月对 PH 相关指标进行全面评估, 及时调整药物治疗方案<sup>[38]</sup>。本建议推荐 PADN 术后前 6 个月内每月测定 PH 相关的无创指标 (6 min 步行距离、经胸超声心动图测定的参数、心功能分级、运动中呼吸困难 Borg 指数等) 和 B 型脑钠肽或 NT-proBNP 水平, 术后 6 个月行右心导管检查 (需依据病情变化和临床需要, 同时结合患者知情同意) 和血流动力学指标评估。对于 PADN 术后早期病情改善、但随后加重或恶化的患者, 需充分寻找原因, 评估是否需要再行 PADN 或建议肺移植。

PH 患者病因复杂, 在靶向药物治疗的基础上实施 PADN 显示出较好的治疗效果, 有望成为 PH 治疗的另一选择。本中国专家建议在现有临床研究的基础上撰写而成, 随着更多研究及证据的积累, 将会不断的充实、细化和更新。

**执笔专家**(按姓氏笔画为序):王琦光(解放军北部战区总医院)、李江(中南大学湘雅二医院)、杨振文(天津医科大学总医院)、沈节艳(上海交通大学医学院附属仁济医院)、张刚成(武汉大学中南医院)、张航(南京医科大学附属南京医院/南京市第一医院)、张曹进(广东省人民医院)、陈绍良(南京医科大学附属南京医院/南京市第一医院)、范粉灵(西安交通大学第一附属医院)、郭小梅(华中科技大学同济医学院附属同济医院)、韩雅玲(解放军北部战区总医院)、辜和平(郑州大学第一附属医院)、翟振国(中日友好医院)

**核心专家组成员**(按姓氏笔画为序):王如兴(无锡市人民医院)、叶家欣(南京鼓楼医院)、田红燕(西安交通大学第一附属医院)、刘晓霞(首都医科大学附属北京安贞医院)、纪求尚(山东大学齐鲁医院)、杜昕(首都医科大学附属北京安贞医院)、李毅(解放军北部战区总医院)、吴炳祥(哈尔滨医科大学附属第二医院)、谷新顺(河北医科大学第二医院)、应可净(浙江大学医学院附属邵逸夫医院)、陈玉成(四川大学华西医院)、陈发东(同济大学附属同济医院)、赵勤华(同济大学附属上海市肺科医院)、柳志红(阜外心血管病医院)、顾虹(首都医科大学附属北京安贞医院)、聂绍平(首都医科大学附属北京安贞医院)、黄玮(重庆医科大学附属第一医院)、曹丰(解放军总医院第二医学中心)、曹云山(四川省人民医院)、韩学斌(山西省心血管病医院)、蔡宗焯(浙江大学医学院附属第二医院)、管丽华(复旦大学附属中山医院)、戴海龙(昆明医科大学附属延安医院)

**专家组成员**(按姓氏笔画为序):于世勇(陆军军医大学新桥医院)、马肖龙(嘉兴市第一医院)、王圣(海南省人民医院)、王诚(江苏徐州医科大学附属第一医院)、王建铭(解放军北部战区总医院)、王承(上海市胸科医院)、王继春(武汉大学人民医院)、王琼英(兰州大学第二医院)、方中(安徽池州市人民医院)、叶涛(福建省厦门大学附属心血管病医院)、冯克福(中国科学技术大学附属第一医院)、邢玥(吉林大学第二医院)、吉庆伟(广西壮族自治区人民医院)、权薇薇(上海交通大学医学院附属瑞金医院)、刘凡(河北医科大学第二医院)、刘君(河北医科大学第一医院)、汤圣兴(安徽皖南医学院附属医院)、严研(首都医科大学附属北京安贞医院)、李元十(中国科学院大学宁波华美医院)、李圣青(复旦大学附属华山医院)、李晓飞(江苏南通大学附属医院)、李晶(解放军北部战区总医院)、李静(中国医学科学院阜外医院)、杨成明(重庆第三军医大学大坪医院)、杨松(江苏省宜兴市人民医院)、杨清(天津医科大学总医院)、肖云彬(湖南省儿童医院)、余再新(中南大学湘雅医院)、汪宇鹏(北京大学第三医院)、沈涤非(武汉大学人民医院)、张丽华(北京协和医院)、张海峰(南京医科大学附属苏州医院)、张萍(清华大学附属北京清华长庚医院)、张然(解放军总医院)、张慧平(北京医院)、陈大年(安徽医科大学第一附属医院)、陈良龙(福建医科大学附属协和医院)、陈顺华(广东省东莞松山湖东华医院)、陈夏欢(北京大学第一医院)、陈涛(哈尔滨医科大学附属第二医院)、邵一兵(青岛市市立医院心脏中心)、范

晔(陆军军医大学第二附属医院)、罗骏(江西赣州市人民医院)、金重赢(浙江大学医学院附属邵逸夫医院)、周虹(天津医科大学第二医院)、郑泽琪(南昌大学第一附属医院)、孟哲(郑州大学第一附属医院)、赵森(漯河市第六人民医院)、酆明芳(江苏省人民医院)、姜小飞(广东省珠海市人民医院)、贺玉泉(吉林大学中日联谊医院)、袁杰(深圳市人民医院)、徐希奇(北京协和医院)、徐昶(华中科技大学同济医学院附属同济医院)、高奋堂(甘肃省人民医院)、郭晓纲(浙江大学医学院附属第一医院)、陶凌(空军军医大学第一附属医院)、崔彦芹(广州市妇女儿童医疗中心)、葛震(南京医科大学附属南京医院/南京市第一医院)、程兆忠(青岛大学附属医院)、程应樟(江西南昌大学第二附属医院)、傅立军(上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心)、谢渡江(南京医科大学附属南京医院/南京市第一医院)、楼柯楠(宁波市医疗中心李惠利医院)、谭虹(广东省人民医院)、薛玉梅(广东省人民医院)、魏毅东(上海市第十人民医院)

**利益冲突** 陈绍良是PADN导管的发明人,但不是PADN导管的专利权人。所有作者声明无利益冲突

## 参 考 文 献

- [1] Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension[J]. Eur Respir J, 2023, 61(1):2200879. DOI: 10.1183/13993003.00879-2022.
- [2] Hussain MB, Marshall I. Characterization of alpha1-adrenoceptor subtypes mediating contractions to phenylephrine in rat thoracic aorta, mesenteric artery and pulmonary artery[J]. Br J Pharmacol, 1997, 122(5): 849-858. DOI: 10.1038/sj.bjp.0701461.
- [3] Velez-Roa S, Ciarka A, Najem B, et al. Increased sympathetic nerve activity in pulmonary artery hypertension[J]. Circulation, 2004, 110(10): 1308-1312. DOI: 10.1161/01.CIR.0000140724.90898.D3.
- [4] 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. DOI: 10.1164/rccm.200912-18560C.
- [5] Chen SL, Zhang FF, Xu J, et al. Pulmonary artery denervation to treat pulmonary arterial hypertension: the single-center, prospective, first-in-man PADN-1 study (first-in-man pulmonary artery denervation for treatment of pulmonary artery hypertension) [J]. J Am Coll Cardiol, 2013, 62(12): 1092-1100. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.05.075.
- [6] Ranchoux B, Harvey LD, Ayon RJ, et al. Endothelial dysfunction in pulmonary arterial hypertension: an evolving landscape (2017 Grover Conference Series) [J]. Pulm Circ, 2018, 8(1): 2045893217752912. DOI: 10.1177/2045893217752912.
- [7] Yuan JX, Rubin LJ. Pathogenesis of pulmonary arterial hypertension: the need for multiple hits[J]. Circulation, 2005, 111(5): 534-538. DOI: 10.1161/01.CIR.0000156326.48823.55.
- [8] Humbert M, Guignabert C, Bonnet S, et al. Pathology and



- pathobiology of pulmonary hypertension: state of the art and research perspectives[J]. *Eur Respir J*, 2019, 53(1): 1801887. DOI: 10.1183/13993003.01887-2018.
- [9] 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. DOI: 10.1183/13993003.01913-2018.
- [10] Frost A, Badesch D, Gibbs JS, et al. Diagnosis of pulmonary hypertension[J]. *Eur Respir J*, 2019, 53(1):1801904. DOI: 10.1183/13993003.01904-2018.
- [11] Condon DF, Nickel NP, Anderson R, et al. The 6th world symposium on pulmonary hypertension: what's old is new[J]. *F1000Res*, 2019, 8: F1000. DOI: 10.12688/f1000research.18811.1.
- [12] Kovacs G, Berghold A, Scheidl S, et al. Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects: a systematic review[J]. *Eur Respir J*, 2009, 34(4): 888-894. DOI: 10.1183/09031936.00145608.
- [13] Maron BA, Hess E, Maddox TM, et al. Association of borderline pulmonary hypertension with mortality and hospitalization in a large patient cohort: insights from the veterans affairs clinical assessment, reporting, and tracking program[J]. *Circulation*, 2016, 133(13): 1240-1248. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.020207.
- [14] Assad TR, Maron BA, Robbins IM, et al. Prognostic Effect and longitudinal hemodynamic assessment of borderline pulmonary hypertension[J]. *JAMA Cardiol*, 2017, 2(12): 1361-1368. DOI: 10.1001/jamacardio.2017.3882.
- [15] Douschan P, Kovacs G, Avian A, et al. Mild elevation of pulmonary arterial pressure as a predictor of mortality[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2018, 197(4):509-516. DOI: 10.1164/rccm.201706-12150C.
- [16] Valerio CJ, Schreiber BE, Handler CE, et al. Borderline mean pulmonary artery pressure in patients with systemic sclerosis: transpulmonary gradient predicts risk of developing pulmonary hypertension[J]. *Arthritis Rheum*, 2013, 65(4):1074-1084. DOI: 10.1002/art.37838.
- [17] Coghlan JG, Wolf M, Distler O, et al. Incidence of pulmonary hypertension and determining factors in patients with systemic sclerosis[J]. *Eur Respir J*, 2018, 51(4):1701197. DOI: 10.1183/13993003.01197-2017.
- [18] Thomas CA, Anderson RJ, Condon DF, et al. Diagnosis and management of pulmonary hypertension in the modern era: insights from the 6th world symposium[J]. *Pulm Ther*, 2020, 6(1): 9-22. DOI: 10.1007/s41030-019-00105-5.
- [19] 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.
- [20] 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. DOI: 10.1152/jappl.1997.82.2.426.
- [21] Martling CR, Matran R, Alving K, et al. Innervation of lower airways and neuropeptide effects on bronchial and vascular tone in the pig[J]. *Cell Tissue Res*, 1990, 260(2): 223-233. DOI: 10.1007/BF00318626.
- [22] Allen KM, Wharton J, Polak JM, et al. A study of nerves containing peptides in the pulmonary vasculature of healthy infants and children and of those with pulmonary hypertension[J]. *Br Heart J*, 1989, 62(5): 353-360. DOI: 10.1136/hrt.62.5.353.
- [23] Hung KS, Hertweck MS, Hardy JD, et al. Innervation of pulmonary alveoli of the mouse lung: an electron microscopic study[J]. *Am J Anat*, 1972, 135(4):477-495. DOI: 10.1002/aja.1001350404.
- [24] Osorio J, Russek M. Reflex changes on the pulmonary and systemic pressures elicited by stimulation of baroreceptors in the pulmonary artery[J]. *Circ Res*, 1962, 10:664-667. DOI: 10.1161/01.res.10.4.664.
- [25] Juratsch CE, Jengo JA, Castagna J, et al. Experimental pulmonary hypertension produced by surgical and chemical denervation of the pulmonary vasculature[J]. *Chest*, 1980, 77(4):525-530. DOI: 10.1378/chest.77.4.525.
- [26] 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. DOI: 10.4244/EIJV9I2A43.
- [27] Rothman AM, 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. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.115.002569.
- [28] 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. DOI: 10.1016/j.jcin.2015.09.015.
- [29] Zhang H, Yu W, Zhang J, et al. Pulmonary artery denervation improves hemodynamics and cardiac function in pulmonary hypertension secondary to heart failure[J]. *Pulm Circ*, 2019, 9(2): 2045894018816297. DOI: 10.1177/2045894018816297.
- [30] de Man FS, Tu L, Handoko ML, et al. Dysregulated renin-angiotensin-aldosterone system contributes to pulmonary arterial hypertension[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2012, 186(8): 780-789. DOI: 10.1164/rccm.201203-04110C.
- [31] 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. DOI: 10.1186/s12872-016-0366-4.
- [32] 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. DOI: 10.1161/ATVBAHA.118.311992.
- [33] Chen SL, Zhang H, Xie DJ, et al. Hemodynamic, functional, and clinical responses to pulmonary artery denervation in patients with pulmonary arterial hypertension of different causes: phase II results from the Pulmonary Artery Denervation-1 study[J]. *Circ Cardiovasc Interv*, 2015, 8(11): e002837. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.115.002837.
- [34] Rothman A, Vachieri JL, Howard LS, 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. DOI: 10.1016/j.jcin.2019.12.027.
- [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. DOI: 10.1016/j.jcin.2018.09.021.
- [36] Zhang H, Zhang J, Kan J, et al. Long-term improvement in clinical outcome in patients with combined pre- and post-capillary pulmonary hypertension: 3-year analysis from PADN-5 trial[J]. JACC: Heart Failure, 2023, 11(8 Pt 2):1135-1146. DOI: 10.1016/j.jchf.2023.05.016. in press.
- [37] Romanov A, Cherniavskiy A, Novikova N, et al. Pulmonary artery denervation for patients with residual pulmonary hypertension after pulmonary endarterectomy[J]. J Am Coll Cardiol, 2020, 76(8): 916-926. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.06.064.
- [38] Zhang H, Wei Y, Zhang C, et al. Pulmonary artery denervation for pulmonary arterial hypertension: a sham-controlled randomized trial[J]. JACC Cardiovasc Interv, 2022, 15(23): 2412-2423. DOI: 10.1016/j.jcin.2022.09.013.
- [39] Zhang J, Kan J, Wei Y, et al. Treatment effects of pulmonary artery denervation for pulmonary arterial hypertension stratified by REVEAL risk score: Results from PADN-CFDA trial[J]. J Heart Lung Transplant, 2023, 42(8):1140-1151. DOI: 10.1016/j.healun.2023.03.015.
- [40] Kan J, Zhang H, Xie D, et al. A sham-controlled randomised trial of pulmonary artery denervation for Group 1 pulmonary arterial hypertension: one-year outcomes of the PADN-CFDA trial[J]. EuroIntervention, 2023, 19(8):684-694. DOI: 10.4244/EIJ-D-23-00349.
- [41] 中华医学会心血管病学分会, 中国康复医学会心肺预防与康复专业委员会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 六分钟步行试验临床规范应用中国专家共识[J]. 中华心血管病杂志, 2022, 50(5): 432-442. DOI: 10.3760/cma.j.cn112148-20211206-01054.
- [42] McLaughlin VV, Gaine SP, Howard LS, et al. Treatment goals of pulmonary hypertension[J]. J Am Coll Cardiol, 2013, 62(25 Suppl): D73-81. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.10.034.
- [43] Benza RL, Miller DP, Barst RJ, et al. An evaluation of long-term survival from time of diagnosis in pulmonary arterial hypertension from the REVEAL Registry[J]. Chest, 2012, 142(2):448-456. DOI: 10.1378/chest.11-1460.
- [44] Benza RL, Gomberg-Maitland M, Miller DP, et al. The REVEAL Registry risk score calculator in patients newly diagnosed with pulmonary arterial hypertension[J]. Chest, 2012, 141(2): 354-362. DOI: 10.1378/chest.11-0676.
- [45] Benza RL, Miller DP, Gomberg-Maitland M, et al. Predicting survival in pulmonary arterial hypertension: insights from the Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management (REVEAL) [J]. Circulation, 2010, 122(2): 164-172. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.898122.
- [46] Chen SL, Zhang H, Xie DJ, et al. Pericardial effusion is correlated with clinical outcome after pulmonary artery denervation for pulmonary arterial hypertension[J]. Oncotarget, 2017, 8(33): 54106-54114. DOI: 10.18632/oncotarget.14031.
- [47] Thomas CA, Anderson RJ, Condon DF, et al. Diagnosis and management of pulmonary hypertension in the modern era: insights from the 6th World Symposium[J]. Pulm Ther, 2020, 6(1): 9-22. DOI: 10.1007/s41030-019-00105-5.

中华医学会

## 《中华心血管病杂志》2024 年征订启事

《中华心血管病杂志》2024 年为月刊, 全年 12 期, 出版日每月 24 日, 订价 40 元/册, 全年 480 元。

• 微信订阅:

关注微信公众号“菁医汇”(微信号“emayouth”)  
 点击底部菜单:“商城”进入菁医汇商城订阅  
 或扫描右侧二维码  
 直接进入菁医汇商城《中华心血管病杂志》  
 订阅页面



微信公众号:  
菁医汇

• 网站订阅: 登录中华医学期刊网 <http://medjournals.cn/>, 首页导航栏“期刊商城”

• 邮局订阅: 邮发代号 2-44

