

文章编号 1006-8147(2023)04-0445-05

综述

# 颈动脉体功能异常相关疾病的病生理变化及射频消融治疗

梁柯欣 综述,赵晓赞 审校

(天津医科大学胸科临床学院呼吸与危重症医学科,天津 300222)

**摘要** 研究发现,颈动脉体功能增强导致的交感神经过度激活是阻塞性睡眠呼吸暂停、顽固性高血压、慢性心力衰竭的共同特征。颈动脉体射频消融技术通过减弱或消除颈动脉体增强的化学反射驱动,有助于恢复自主神经平衡和机体功能障碍,可延缓疾病的进展、提高生存质量,目前已成为相关疾病的治疗选择。本文阐述了颈动脉体功能增强所致的自主神经功能障碍及所介导的病生理学变化和分子机制以及颈动脉体射频消融治疗的应用现状。

**关键词** 化学感受器;颈动脉体;自主神经功能障碍;阻塞性睡眠呼吸暂停;心力衰竭;高血压;射频消融

**中图分类号** R766 R541.6\*1 R541.3 R454.1

**文献标志码** A

阻塞性睡眠呼吸暂停(OSA)、慢性心力衰竭(CHF)、高血压(hypertension, HTN)作为常见的慢性疾病,近年来发病率在不断增加,造成社会沉重的经济负担。颈动脉体(CB)是人体最大的化学感受器,其化学反射增强导致交感神经过度激活,与上述疾病的发展密切相关。颈动脉体射频消融(CBA)作为一种微侵袭性的精准可靠的干预方法,可调节紊乱的自主神经功能,促进化学感受器敏感性(CRS)和压力感受器敏感性(BRS)的恢复,对降低血压、心率、减少呼吸不稳定性,具有重要的临床意义和应用前景。本文对CB在上述自主神经功能障碍相关疾病中的病生理学机制和CBA临床应用等方面的研究进展作一综述。

## 1 CB

**1.1 CB的结构和功能** CB主要由I型细胞、II型细胞以及丰富的神经末梢和毛细血管构成。当动脉氧分压下降时,I型细胞的K<sup>+</sup>外流减少,细胞去极化,同时Ca<sup>2+</sup>内流,引起细胞内一种或多种神经递质释放至突触,通过颈动脉窦神经将冲动传至脑干,引起呼吸频率和肺通气量增加,从而改善缺氧;同时激活交感神经系统,引起血压增高和心率增快等心血管反应。CB不仅能够感受缺氧的刺激,还可受到高碳酸血症、酸中毒、血液温度和葡萄糖等的刺激,参与对健康和疾病状态下的一系列生理和病理过程的调节。

**1.2 CRS的调节** 在OSA、CHF、HTN等慢性疾病中,CB在功能细胞的数量和兴奋性上均发生代偿性改变,这对于CB动态适应内环境紊乱和病理生理状态下的不断变化是至关重要。有研究表明,II型细胞具有干细胞增殖功能,在持续低氧条件下,内皮素-1(ET-1)作用于II型细胞,使其增殖分化为I型细胞,从而导致CB增生肥大。I型细胞的兴奋性取决于细胞膜上离子通道的功能变化,也受细胞间信号分子的调节。CB的CRS是指CB对于缺氧的通气反应程度,与I型细胞的兴奋性有关,其增高是导致CB功能增强进而引起交感神经过度激活的重要原因。越来越多的新证据表明,CB功能增强是OSA、CHF、HTN等疾病的共同病理生理学特征。

## 2 CB功能异常相关疾病的病生理变化

### 2.1 CB功能增强在OSA中的机制

**2.1.1 间歇性缺氧** OSA在肥胖人群中最为高发,由于上气道部分或完全塌陷,导致睡眠期间反复发生呼吸暂停和通气不足,以慢性间歇性低氧(CIH)为主要病理特征。OSA患者的CRS要高于非OSA患者。CIH引起的低氧血症和高碳酸血症诱导CB放电增加,从而使BRS降低、自主神经功能紊乱,这个过程参与了OSA介导的HTN和胰岛素抵抗的发生,而CBA可防止OSA进一步发展<sup>[1]</sup>。中重度OSA患者和动物模型出现血压波动、心率变异性(HRV)变化更为明显,提示心血管系统损伤程度可能与OSA严重程度相关,并且与继发心脑血管疾病有着密切关系<sup>[2]</sup>。OSA患者夜间睡眠期间的呼吸不规律和反复出现的呼吸暂停严重影响了正常生活,目前OSA最有效的治疗方法是持续气道正压通气

基金项目 国家重点研发计划项目(2019YFC0119400);天津市医学重点学(专)科建设项目;天津市卫生健康科技项目(KJ20015);天津市津南区科技计划项目(20200116)

作者简介 梁柯欣(1998-),女,硕士在读,研究方向:呼吸危重症、睡眠呼吸疾病;通信作者:赵晓赞,E-mail:zxydoctor@163.com。

(CPAP)。临床发现接受 CPAP 治疗患者的血压低于未接受 CPAP 治疗的患者,但仍高于正常人群。此外,CPAP 治疗不能降低 OSA 患者的急性冠脉综合征或卒中风险<sup>[3]</sup>。因此,迫切需要新的治疗方法来预防心脑血管后遗症。

**2.1.2 氧化应激** CIH 引起 CB 放电增强的机制尚不完全清楚。对 OSA 患者和动物进行的几项研究证实,CIH 可产生全身性和局部性氧化应激反应,并由此增强 CRS。缺氧诱导因子(HIF)失衡是氧化应激损伤的重要途径。间歇性低氧诱导 HIF-1 $\alpha$  的增加和 HIF-2 $\alpha$  的降低,HIF-1 $\alpha$  和 HIF-2 $\alpha$  的失衡引起促氧化酶和抗氧化酶的转录失调,导致 CB 中活性氧生成增加从而产生氧化应激<sup>[4]</sup>。ET-1、血管紧张素 II (Ang II)、NO、CO、H<sub>2</sub>S 等多种信号分子参与氧化应激信号通路,通过直接或者间接的方式对 CB 放电过程进行调节。

**2.1.3 ET-1** CIH 通过氧化应激介导可增加 CB 释放 ET-1,上调内皮素 A 受体的表达,但 ET-1 在长期 CIH 引起的 CB 活动变化中所起的作用目前尚不清楚。Peng 等<sup>[5]</sup>发现 ET-1 的增加有助于 CIH 新生鼠模型中的 CB 化学反射增强,但 ET-1 信号通路与 CIH 引起的 CRS 长期易化无关。最近,Li 等<sup>[6]</sup>进一步研究证明磷脂酶 C、蛋白激酶 C 和 p38MAPK 也参与了该信号通路。

**2.1.4 Ang II** OSA 患者和动物模型体循环和局部组织中的 Ang II 表现出增高趋势。CIH 诱导肾交感神经过度激活释放的 Ang II 可增强超氧化物产物,具有外周和中枢效应。CIH 大鼠模型的 CB 对 Ang II 表现出高敏感性,是由于血管紧张素原和 Ang II 1 型(AT1)受体的表达增加。大量 Ang II 通过作用于 AT1 受体引起了 I 型细胞 Ca<sup>2+</sup>内流增加,可能是 CIH 引起血压升高的重要原因。阻断中枢或外周的 AT1 受体可阻止 CIH 介导的血压持续升高,并减少交感神经活动<sup>[7]</sup>。

**2.1.5 NO、CO 和 H<sub>2</sub>S** NO、CO 和 H<sub>2</sub>S 等气体信号分子也可以影响 CRS。生理浓度的 NO 是 CB 放电的一种抑制性调节剂,可通过多种机制调节放电过程,如通过调节血管张力和氧气输送,或直接影响化学感受器细胞和岩神经元的兴奋性。在 CIH 中,CB 内皮型一氧化氮合酶反应性下降使 NO 的产生减少从而增加放电<sup>[8]</sup>。CO 类似于 NO,同样抑制 CB 的缺氧反应。在常氧下,血红素氧合酶-2(HO-2)产生的 CO 可使胱硫醚  $\gamma$  裂解酶(CSE)失活而无法产生 H<sub>2</sub>S。但在间歇性缺氧条件下,活性氧水平升高,抑制 HO-2,从而增加 CSE、H<sub>2</sub>S 生成并提高细胞内

Ca<sup>2+</sup>水平,导致 I 型细胞去极化。阻断 CSE 合成 H<sub>2</sub>S,可达到抑制 CIH 中 CB 放电和 HTN 产生的目的。CIH 诱导的氧化应激通过消耗 HO-2 的其他通路来抑制 CO 的生成,从而提高 H<sub>2</sub>S 水平,增加放电<sup>[9]</sup>。

**2.1.6 肿瘤坏死因子(TNF)- $\alpha$ 、白细胞介素(IL)-1 $\beta$**  CIH 通过氧化应激也可以增加 CB 中的 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  等炎症因子的释放。研究表明,在 CIH 中炎症因子的释放在心肺功能变化上有重要作用,有增强低氧通气反应和引起血压升高的作用,但抑制 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  的产生并不能阻止化学感受器放电增加<sup>[10]</sup>。

**2.2 CB 功能增强在 CHF 中的机制** CHF 多存在自主神经功能失衡和呼吸障碍的特征。CB 化学反射增强被认为是导致 CHF 自主神经功能障碍、异常呼吸模式的主要原因。CHF 状态下同样存在 CRS 增高,且可作为 CHF 不良预后的独立危险因素。Despas 等<sup>[11]</sup>首次报道在 CHF 患者中外周 CRS 增加可直接抑制压力感受器反射功能,两者之间相互作用导致交感神经极度活跃,这可能是 CHF 患者预后不良的重要原因,CBA 能有效减少上述病生理变化并恢复呼吸稳定性。此外,早期行选择性 CBA 可减少心脏重塑、射血分数恶化和心律失常,并显著提高 CHF 者的存活率<sup>[12]</sup>。Niewiński 等<sup>[13]</sup>首次提出了在 CHF 患者中实施 CBA 的安全性证据:对 1 例 CHF 患者行单侧颈动脉体切除术(CBR)后外周 CRS 持续下降,自主神经功能紊乱较前恢复,同时运动能力、睡眠呼吸紊乱和睡眠质量也有所改善。但到目前为止,还没有对这例患者的长期随访数据来明确 CBA 对 CHF 患者心肺功能的长期影响。

与 OSA 患者相似,CHF 的 CB 功能变化也受氧化应激、Ang II、NO、CO 和 H<sub>2</sub>S 调控。氧化应激抑制 I 型细胞的 K<sup>+</sup>通道,使细胞去极化,增强了 CB 的兴奋性。CHF 模型中的 CB 化学反射增强主要归因于低心输出量所引起的血流量的减少,诱发氧化应激,通过降低 CB 中神经型一氧化氮合酶的水平以减少 NO 的产生。Krüppel 因子 2(KLF2)是一种转录因子,调控 NO 利用、血管紧张素代谢、抗氧化和炎症相关的靶基因转录,在 CHF 中呈低表达。Marcus 等<sup>[14]</sup>发现用腺病毒转染 KLF2 至 CHF 兔的 CB 后可降低交感神经活动、降低心律失常发生率,并改善心自主神经失衡和呼吸稳定性,提示 KLF2 的低表达增加了 CHF 者期间 CRS。

**2.3 CB 功能增强在 HTN 中的机制** 在 HTN 动物模型和临床患者中,均存在 CB 的 CRS 增加和功能亢进。缺氧时 CB 激活导致交感神经活动增加,激活



肾素-血管紧张素-醛固酮系统,增加神经源性钠潴留和增加血管阻力,从而引起 HTN。Sinski 等<sup>[15]</sup>发现急性 100%O<sub>2</sub>通过抑制 CB 活动可降低 HTN 患者的肌肉交感神经活动和血压,但由于缺氧对血管的收缩效应,在一段时间后血压又逐渐回升。Abdala 等<sup>[16]</sup>发现对自发性高血压大鼠模型进行双侧颈动脉窦神经切断术(CSD)治疗在 HTN 前期和确诊 HTN 期均可降低动脉血压,表明来自 CB 的颈动脉窦神经兴奋在一定程度上是交感神经张力升高的原因,并对 HTN 的发生及其后期的维持至关重要。Pijacka 等<sup>[17]</sup>发现双侧 CSD 可降低肾性 HTN 大鼠模型动脉血压,同时改善了 BRS 和心脏自主神经平衡,防止 HTN 进一步发展,同时改善肾功能,使蛋白尿正常化。因此,外周化学感受器功能的正常化可能是控制肾性 HTN 的有效方法。

CB 对 HTN 的作用机制尚不清楚。研究表明,与 CB 连接的岩神经末梢上的嘌呤能 P2X3 受体过度表达可能是化学反射增加的关键机制,阻断该受体可降低 SHR 的血压和减弱交感神经活动<sup>[18]</sup>。最近, Xue 等<sup>[19]</sup>在犬 HTN 模型中,通过靶向下调 P2X3 受体表达,成功地调节了 CB 功能和交感神经活动,并且持续 14 d 有效降低血压。血浆瘦素水平持续升高是顽固性 HTN 的一个重要特征。Zheng 等<sup>[20]</sup>提出瘦素可激活 I 型细胞上 Trpm7 通道使其去极化,兴奋颈动脉窦神经引起血压升高,随后发现 CB 去神经后可以消除瘦素诱导的 HTN,但其信号通路仍不确定。这增加了对肥胖人群顽固性 HTN 分子机制的认识。

### 3 CBA 的临床应用

**3.1 CB 的定位及 CBA 治疗技术** 在正常解剖学上,CB 位于颈总动脉分叉处,是一个微小的圆形或者卵圆形的结构。影像学上对 CB 定位有更高要求(薄层),常用的检查方法有:彩色多普勒超声、数字减影血管造影技术(DSA)、电子计算机断层血管造影(CTA)和磁共振成像(MRI)等。超声检查可初步确定 CB 的部位、大小,评估 CB 相关肿瘤有无淋巴结转移。DSA 检查可额外显示是否存在异常血流状态,但 DSA 检查为有创检查,不能较好显示 CB 与周围组织的毗邻关系,目前已逐步被 CTA 取代。颈部 CTA 检查在符合解剖位置的基础上,在动脉期及延迟期均可呈现强化的卵状结构被认定为 CB<sup>[21]</sup>。CTA 不仅无创显示 CB 的部位、大小、有无异常血流状态,对于周围组织情况评估准确性更高,可为 CB 相关疾病治疗方式的选择提供参考依据,也用于治疗及治疗后监测。MRI 检查在判断周围血管壁的浸

润程度和周围组织受累情况等软组织方面鉴别能力优于 CTA,但是价格昂贵,一般不作为检查 CB 的首选方法。

CBA 的主要临床意义在于通过消融单侧或者双侧 CB 及其关联神经,可降低中枢交感神经的活性,使交感神经电流流出正常化,改善疾病的症状,并且最终可以减缓进程和延长寿命。进行 CBA 时,消融导管经股静脉、锁骨下静脉、肱静脉等部位的经皮入路到达颈内静脉,依靠上述影像学检查在体外定位 CB,通过改变 CB 及相关神经组织的温度,精准控制射频波强度和持续时间至足以消融 CB 及其神经而对相邻组织的结构和功能无损伤。目前,单侧或双侧 CBA 已作为 CHF、HTN 的治疗选择<sup>[22-23]</sup>。

**3.2 CBA 在 HTN、CHF 中的临床应用** Narkiewicz 等<sup>[24]</sup>首次在 15 例顽固性 HTN 患者中进行单侧 CBA 临床试验,结果显示,CBA 后长达 1 年的随访中,单侧 CBA 未能使血压稳定降低。然而,有 57%的受试者在 3 个月的随访中收缩压降低  $\geq 10$  mmHg (1 mmHg=0.133 kPa),应用的降压药物剂量和种类明显减少,并且存在自主神经系统功能改善。即使在 12 个月后,血压下降程度减弱但仍低于未行 CBA 者,血压控制水平得到了较单纯药物治疗更有效。另外两项分别对 15 例和 27 例顽固性 HTN 患者使用静脉导管进行右侧 CBA 的研究,结果也发现在 1 年内血压存在下降现象<sup>[25-26]</sup>,同样证明了 CBA 用于治疗顽固性 HTN 的有效性。

Niewinski 等<sup>[27]</sup>对 6 例 CHF 患者进行双侧 CBR 可显著降低血压和低氧通气反应,但导致反射性心动过速,同样作为外周化学感受器的主动脉体被认为是低氧暴露时心率增快的原因。Niewinski 等<sup>[28]</sup>进一步研究了单侧 CBR 和双侧 CBR 对男性 CHF 患者交感神经活性和运动耐力的影响。4 例右侧 CBR 和 6 例双侧 CBR 的患者,均表现出低氧通气反应减弱、肌肉交感神经活性减弱、运动耐力提高。但部分双侧 CBR 患者出现夜间氧饱和度降低,其中 1 例由于氧饱和度严重下降需要进行无创通气支持。这项研究表明,CBA 可降低交感神经活性,但双侧 CBA 增加了夜间氧合恶化的风险。5 年后,再次评估了其中 4 例双侧 CBR 患者的低氧通气反应的代偿情况,他们吸入低氧气体后引起的最低血氧饱和度(SpO<sub>2</sub>),低于未行 CBR 的 CHF 患者<sup>[29]</sup>,但其高 CO<sub>2</sub> 通气反应得到保留,并且在高 CO<sub>2</sub> 合并低氧条件下,足以将最低 SpO<sub>2</sub> 维持在与对照组相当的水平。研究结果表明,即使在轻度缺氧期间,双侧 CBR 也有显著的 SpO<sub>2</sub> 降低的风险。

3.3 CBA 的局限性 无论临床前实验还是临床研究,均揭示了 CB 化学感受器在 OSA、CHF、HTN 等疾病进展中的重要作用,肯定了 CBA 通过降低 CB 化学感受器活动从而调节交感神经功能的治疗前景,但仍迫切需要更多的、更大的随机对照临床试验和长期随访研究,以确定其临床效用。单侧 CBA 虽取得了良好的效果,但并不能引起自主神经和心肺功能的持续改善,双侧 CBA 是否有更好的治疗效果,仍需要进一步研究。

双侧 CBR 在 20 世纪被用于治疗慢性阻塞性肺部疾病以及哮喘患者,并取得了一定的短期疗效,但由于继发的低氧通气反应、高 CO<sub>2</sub> 通气反应等的不同程度丧失,致使远期效果不尽人意。进行双侧 CBA 治疗必须考虑以下几点:(1)如何在不影响压力感受器功能的情况下进行选择 CBA。(2)如何补偿长期的 CO<sub>2</sub> 化学敏感性降低。(3)如何解决低氧通气反应的丧失的问题。(4)对合并多种慢性疾病的老年患者如何避免并发症的产生。在 CB 成为与交感神经相关疾病的常规治疗靶点之前,需要充分评估 CBA 的这些潜在局限性。

综上所述,CBA 可能是难治性 CHF 和顽固性 HTN 患者有效治疗方法,但对于 OSA 的治疗效果和生存率的长期影响尚缺乏足够证据,需要更多的临床前和临床研究来评估 CBA 的远期效应。另一方面,为达到治疗效果的最大化,还需要对 CBA 的消融时机、消融范围(单侧还是双侧)和消融程度(部分消融还是完全消融)等方面开展更多临床研究和机制探索。

#### 参考文献:

- [1] DEL R R, ANDRADE D C, LUCERO C, et al. Carotid body ablation abrogates hypertension and autonomic alterations induced by intermittent hypoxia in rats[J]. *Hypertension*, 2016, 68(2): 436–445.
- [2] REY S, TARVAJINEN M P, KARJALAINEN P A, et al. Dynamic time-varying analysis of heart rate and blood pressure variability in cats exposed to short-term chronic intermittent hypoxia[J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2008, 295(1): R28–R37.
- [3] SANCHEZ-DE-LA-TORRE M, SANCHEZ-DE-LA-TORRE A, BERTRAN S, et al. Effect of obstructive sleep apnoea and its treatment with continuous positive airway pressure on the prevalence of cardiovascular events in patients with acute coronary syndrome (ISAACC study): a randomised controlled trial[J]. *Lancet Respir Med*, 2020, 8(4): 359–367.
- [4] PRABHAKAR N R, PENG Y J, NANDURI J. Hypoxia-inducible factors and obstructive sleep apnea[J]. *J Clin Invest*, 2020, 130(10): 5042–5051.
- [5] PENG Y J, NANDURI J, RAGHURAMAN G, et al. Role of oxidative stress-induced endothelin-converting enzyme activity in the alteration of carotid body function by chronic intermittent hypoxia[J]. *Exp Physiol*, 2013, 98(11): 1620–1630.
- [6] LI J, YANG S, YU F, et al. Endothelin-1 enhanced carotid body chemosensory activity in chronic intermittent hypoxia through PLC, PKC and p38MAPK signaling pathways[J]. *Neuropeptides*, 2019, 74: 44–51.
- [7] SHELL B, FARMER G E, NEDUNGADI T P, et al. Angiotensin type 1a receptors in the median preoptic nucleus support intermittent hypoxia-induced hypertension[J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2019, 316(5): R651–R665.
- [8] DEL R R, MOYA E A, ITURRIAGA R. Differential expression of pro-inflammatory cytokines, endothelin-1 and nitric oxide synthases in the rat carotid body exposed to intermittent hypoxia[J]. *Brain Res*, 2011, 1395: 74–85.
- [9] YUAN G, PENG Y J, KHAN S A, et al. H<sub>2</sub>S production by reactive oxygen species in the carotid body triggers hypertension in a rodent model of sleep apnea[J]. *Sci Signal*, 2016, 9(441): a80.
- [10] DEL R R, MOYA E A, PARGA M J, et al. Carotid body inflammation and cardiorespiratory alterations in intermittent hypoxia[J]. *Eur Respir J*, 2012, 39(6): 1492–1500.
- [11] DESPAS F, LAMBERT E, VACCARO A, et al. Peripheral chemoreflex activation contributes to sympathetic baroreflex impairment in chronic heart failure[J]. *J Hypertens*, 2012, 30(4): 753–760.
- [12] DEL R R, MARCUS N J, SCHULTZ H D. Carotid chemoreceptor ablation improves survival in heart failure: rescuing autonomic control of cardiorespiratory function[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 62(25): 2422–2430.
- [13] NIEWINSKI P, JANCZAK D, RUCINSKI A, et al. Carotid body removal for treatment of chronic systolic heart failure[J]. *Int J Cardiol*, 2013, 168(3): 2506–2509.
- [14] MARCUS N J, DEL R R, DING Y, et al. KLF2 mediates enhanced chemoreflex sensitivity, disordered breathing and autonomic dysregulation in heart failure[J]. *J Physiol*, 2018, 596(15): 3171–3185.
- [15] SINSKI M, LEWANDOWSKI J, PRZYBYLSKI J, et al. Deactivation of carotid body chemoreceptors by hyperoxia decreases blood pressure in hypertensive patients[J]. *Hypertens Res*, 2014, 37(9): 858–862.
- [16] ABDALA A P, MCBRYDE F D, MARINA N, et al. Hypertension is critically dependent on the carotid body input in the spontaneously hypertensive rat[J]. *J Physiol*, 2012, 590(17): 4269–4277.
- [17] PIJACKA W, MCBRYDE F D, MARVAR P J, et al. Carotid sinus denervation ameliorates renovascular hypertension in adult Wistar rats[J]. *J Physiol*, 2016, 594(21): 6255–6266.
- [18] PIJACKA W, MORAES D J, RATCLIFFE L E, et al. Purinergic receptors in the carotid body as a new drug target for controlling hypertension[J]. *Nat Med*, 2016, 22(10): 1151–1159.
- [19] XUE Q, WANG R, WANG L, et al. Downregulating the P2X<sub>3</sub> receptor in the carotid body to reduce blood pressure via acoustic gene delivery in canines[J]. *Transl Res*, 2021, 227: 30–41.
- [20] ZHENG F, MU S, RUSCH N J. Leptin activates trpm7 channels in the carotid body as a mechanism of obesity-related hypertension[J]. *Circ Res*, 2019, 125(11): 1003–1005.
- [21] 眭清永, 王新文, 杨旻瞳, 等. 颈部 CTA 标准方案改进联合靶扫

- [16] LIE D C, COLAMARINO S A, SONG H J, et al. Wnt signaling regulates adult hippocampal neurogenesis[J]. *Nature*, 2005, 437(7063): 1370–1375.
- [17] ZHANG L, FANG Y, CHENG X, et al. Silencing of long noncoding RNA SOX21-AS1 relieves neuronal oxidative stress injury in mice with Alzheimer's disease by upregulating FZD3/5 via the Wnt signaling pathway [J]. *Mol Neurobiol*, 2019, 56(5): 3522–3537.
- [18] ZHANG C, LI B. The correlation between lncRNA-17A expression in peripheral blood mononuclear cells and Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway and cognitive function in patients with alzheimer disease[J]. *Am J Transl Res*, 2021, 13(10): 11981–11986.
- [19] GU R, WANG L, TANG M, et al. LncRNA Rpph1 protects amyloid- $\beta$  induced neuronal injury in SK-N-SH cells via miR-122/Wnt1 axis[J]. *Int J Neurosci*, 2020, 130(5): 443–453.
- [20] KUO M C, LIU S C, HSU Y F, et al. The role of noncoding RNAs in Parkinson's disease: biomarkers and associations with pathogenic pathways[J]. *J Biomed Sci*, 2021, 28(1): 78.
- [21] JIANG J, PIAO X, HU S, et al. LncRNA H19 diminishes dopaminergic neuron loss by mediating microRNA-301b-3p in Parkinson's disease via the HPRT1-mediated Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway[J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12(10): 8820–8836.
- [22] BEHIN A, HOANG-XUAN K, CARPENTIER A F, et al. Primary brain tumours in adults[J]. *Lancet*, 2003, 361(9354): 323–331.
- [23] ALEXANDER B M, CLOUGHESY T F. Adult glioblastoma [J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(21): 2402–2409.
- [24] ZHU H, CHEN Z, SHEN L, et al. Long noncoding RNA LINC-PINT suppresses cell proliferation, invasion, and EMT by blocking Wnt/ $\beta$ -Catenin signaling in glioblastoma[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 11: 586653.
- [25] SHENG J, HE X, YU W, et al. p53-targeted lncRNA ST7-AS1 acts as a tumour suppressor by interacting with PTBP1 to suppress the Wnt/ $\beta$ -catenin signalling pathway in glioma[J]. *Cancer Lett*, 2021, 503: 54–68.
- [26] YOU D, YOU H. Repression of long non-coding RNA MEG3 restores nerve growth and alleviates neurological impairment after cerebral ischemia-reperfusion injury in a rat model [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 111: 1447–1457.
- [27] HAN D, ZHOU Y. YY1-induced upregulation of lncRNA NEAT1 contributes to OGD/R injury-induced inflammatory response in cerebral microglial cells via Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway [J]. *In Vitro Cell Dev Biol Anim*, 2019, 55(7): 501–511.
- [28] CUI Y, YIN Y, XIAO Z, et al. LncRNA neat1 mediates miR-124-induced activation of Wnt/ $\beta$ -catenin signaling in spinal cord neural progenitor cells [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2019, 10(1): 400.
- [29] THEILHABER J, RAKHADE S N, SUDHALTER J, et al. Gene expression profiling of a hypoxic seizure model of epilepsy suggests a role for mTOR and Wnt signaling in epileptogenesis [J]. *PLoS One*, 2013, 8(9): e74428.
- [30] FENG H, GUI Q, ZHU W, et al. Long-noncoding RNA Peg13 alleviates epilepsy progression in mice via the miR-490-3p/Psmd11 axis to inactivate the Wnt/ $\beta$ -catenin pathway [J]. *Am J Transl Res*, 2020, 12(12): 7968–7981.
- [31] ZHAO T, DING Y, LI M, et al. Silencing lncRNA PVT1 inhibits activation of astrocytes and increases BDNF expression in hippocampus tissues of rats with epilepsy by downregulating the Wnt signaling pathway [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(9): 16054–16067.
- [32] NI X, LIAO Y, LI L, et al. Therapeutic role of long non-coding RNA TCONS\_00019174 in depressive disorders is dependent on Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway [J]. *J Integr Neurosci*, 2018, 17(2): 125–132.

(2022-12-22 收稿)

(上接第 448 页)

描对 COPD 患者颈动脉体增大的研究 [J]. *医学影像学杂志*, 2022, 32(4): 567–571.

- [22] ITURRIAGA R. Translating carotid body function into clinical medicine [J]. *J Physiol*, 2018, 596(15): 3067–3077.
- [23] ITURRIAGA R. Carotid body ablation: a new target to address central autonomic dysfunction [J]. *Curr Hypertens Rep*, 2018, 20(6): 53.
- [24] NARKIEWICZ K, RATCLIFFE L E, HART E C, et al. Unilateral carotid body resection in resistant hypertension: a safety and feasibility trial [J]. *JACC Basic Transl Sci*, 2016, 1(5): 313–324.
- [25] SCHLAICH M, SCHULTZ C, HERING D, et al. First-in-human evaluation of a transvenous carotid body ablation device to treat patients with resistant hypertension [J]. *Heart Lung Circ*, 2017, 26: S57.
- [26] SCHLAICH M, SCHULTZ C, SHETTY S, et al. 1416 Transvenous carotid body ablation for resistant hypertension: main results of a

multicentre safety and proof-of-principle cohort study [J]. *Eur Heart J*, 2018, 39(Suppl\_1): 267.

- [27] NIEWINSKI P, JANCZAK D, RUCINSKI A, et al. Dissociation between blood pressure and heart rate response to hypoxia after bilateral carotid body removal in men with systolic heart failure [J]. *Exp Physiol*, 2014, 99(3): 552–561.
- [28] NIEWINSKI P, JANCZAK D, RUCINSKI A, et al. Carotid body resection for sympathetic modulation in systolic heart failure: results from first-in-man study [J]. *Eur J Heart Fail*, 2017, 19(3): 391–400.
- [29] NIEWINSKI P, TUBEK S, PATON J, et al. Oxygenation pattern and compensatory responses to hypoxia and hypercapnia following bilateral carotid body resection in humans [J]. *J Physiol*, 2021, 599(8): 2323–2340.

(2022-10-31 收稿)