



Effects of Riociguat on Hemodynamics, Pulmonary Vascular Remodeling, and Right Ventricular Hypertrophy in Rats with Pulmonary Artery Hypertension

Zhonglu CHANG^{1,2}, Chao WANG², Gang MA³, Binglin WANG⁴,
Qixuan ZHAI³, Bing LIU³, Sheng WANG³ & Yanwen BI^{1*}

¹ Department of Cardiac Surgery, Qilu Hospital of Shandong University, Jinan 250012, China

² Department of Cardiac Surgery, Shandong Provincial Third Hospital, Shandong University, Jinan 250012, China

³ Department of Cardiac Surgery, Zibo Central Hospital, Zibo 255036, China

⁴ Department of Cardiac Surgery, Henan Hongliv Hospital, Changyuan 453400, China

SUMMARY. This study aimed to investigate the protective effects of riociguat on hemodynamics, pulmonary vascular remodeling, and right ventricular hypertrophy in rats with shunt-induced pulmonary artery hypertension (PAH), and explore the underlying mechanisms. Thirty-six rats were randomly divided into sham-operated, PAH and PAH+riociguat groups, 12 rats in each group. The shunt-induced PAH model was established in PAH and PAH+riociguat groups. After six weeks, the PAH+riociguat group was intragastrically administrated with 10 mg/kg riociguat for four weeks. After treatment, compared with PAH group, in PAH+riociguat group the mPAP, RVSP and +dp/dt_{max}, WT%, WA%, RV/(LV+S), RV/BW, (LV+S)/BW, lung tissue ET-1 level were significantly decreased ($P < 0.05$), and the lung tissue NO and cGMP levels were significantly increased ($P < 0.05$). Compared with PAH group, the lung tissue α -SMA protein expression level and myocardial tissue osteopontin and integrin β 3 protein expression levels in PAH+riociguat group were significantly decreased ($P < 0.05$). Riociguat has protective effects on hemodynamics, pulmonary vascular remodeling and right ventricular hypertrophy in rats with shunt-induced PAH. The mechanisms may be related to it decreasing lung tissue ET-1 level, increasing lung tissue NO and cGMP levels, and decreasing lung tissue α -SMA and myocardial tissue OPN and integrin β 3 expressions.

RESUMEN. Este estudio tuvo como objetivo investigar los efectos protectores de riociguat en la hemodinámica, la remodelación vascular pulmonar y la hipertrofia ventricular derecha en ratas con hipertensión arterial pulmonar inducida por derivación (HAP) y explorar los mecanismos subyacentes. Treinta y seis ratas se dividieron aleatoriamente en grupos de operados simulados, PAH y PAH+riociguat, 12 ratas en cada grupo. El modelo de HAP inducido por derivación se estableció en grupos de PAH y PAH+riociguat. Después de seis semanas, el grupo PAH+riociguat se administró intragástricamente con 10 mg/kg de riociguat durante cuatro semanas. Después del tratamiento, en comparación con el grupo PAH, en el grupo PAH+riociguat el mPAP, RVSP y +dp/dt_{max}, WT%, WA%, RV/(LV+S), RV/BW, (LV+S)/BW, el nivel de ET-1 de tejido pulmonar disminuyeron significativamente ($P < 0.05$), y los niveles de NO y cGMP de tejido pulmonar aumentaron significativamente ($P < 0.05$). En comparación con el grupo PAH, el nivel de expresión de la proteína α -SMA del tejido pulmonar y los niveles de expresión de la proteína β 3 de osteopontina e integrina del tejido miocárdico en el grupo de PAH+riociguat disminuyeron significativamente ($P < 0.05$). Riociguat tiene efectos protectores sobre la hemodinámica, la remodelación vascular pulmonar y la hipertrofia ventricular derecha en ratas con HAP inducida por derivación. Los mecanismos pueden estar relacionados con la disminución del nivel de ET-1 del tejido pulmonar, el aumento de los niveles de NO y cGMP del tejido pulmonar, y la disminución de las expresiones α -SMA de tejido pulmonar y OPN de tejido miocárdico e integrina β 3.

KEY WORDS: integrin β 3, osteopontin, pulmonary artery hypertension, riociguat, α -SMA.

* Author to whom correspondence should be addressed. E-mail: biyanwensd@126.com