

· 论 著 ·

# 重组人脑利钠肽治疗顽固性心力衰竭临床疗效观察

张德春

(重庆市万州区人民医院心血管内科 404000)

**摘要:**目的 探讨重组人脑利钠肽(rhBNP)治疗顽固性心力衰竭(RHF)的疗效和安全性。方法 将 86 例 RHF 患者采用单盲法随机分为常规治疗联合静脉滴注硝酸甘油(NTG)治疗组(NTG 组,  $n=43$ )和常规治疗联合 rhBNP 治疗组(rhBNP 组,  $n=43$ )。NTG 组患者 NTG 初始以  $5 \mu\text{g}/\text{min}$  的速率静脉泵入, 然后根据患者的血压、心率, 每 3~5 分钟增加  $5\sim 10 \mu\text{g}$ , 至  $20 \mu\text{g}/\text{min}$ , 连用 3 d; rhBNP 组 rhBNP 首次负荷剂量  $1.5\sim 2.0 \mu\text{g}/\text{kg}$  静脉推注, 继而以速率  $0.0075\sim 0.0100 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ , 连续静脉泵入 3 d。停用 NTG 和 rhBNP 后, 继续常规抗心力衰竭治疗, 7 d 后比较两组患者治疗前、后的临床症状、心功能、尿量, 以及血浆 BNP、肌酐、钠、钾浓度的变化及不良反应的发生率。结果 与 NTG 组比较, rhBNP 组患者临床症状(血压、尿量、呼吸困难程度)、心功能及血浆 BNP 水平都得到明显改善( $P<0.05$ ); 且 rhBNP 组患者不良反应发生率与 NTG 组比较, 差异无统计学意义( $P>0.05$ )。结论 rhBNP 能明显改善 RHF 患者的临床症状、心功能及血浆 BNP 水平, 其用于治疗 RHF 疗效显著, 安全性高。

**关键词:** 利钠肽, 脑; 硝酸甘油; 心力衰竭

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2012.27.005

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2012)27-2804-03

## Observation on clinical effect of recombinant human brain natriuretic peptide for treatment of refractory heart failure

Zhang Dechun

(Department of Cardiology, People's Hospital of Wanzhou District, Chongqing 404000, China)

**Abstract:** **Objective** To observe the effect of recombinant human brain natriuretic peptide(rhBNP) for the treatment of refractory heart failure(RHF). **Methods** 86 inpatients with RHF were randomized into the conventional therapy plus nitroglycerin group (NTG group,  $n=43$ ) and the conventional therapy plus rhBNP group(rhBNP group,  $n=43$ ). The NTG group was intravenously pumped with NTG in a dose of  $5 \mu\text{g}/\text{min}$  by intravenous pumping at first, then increased in ramp of  $5\sim 10 \mu\text{g}$  per  $3\sim 5$  min to  $20 \mu\text{g}/\text{min}$  for continuous 3 d(the ramp depend on the blood pressure and the heart rate of patients). The rhBNP group was intravenously pumped with rhBNP in a dose of  $1.5\sim 2.0 \mu\text{g}/\text{kg}$  min by intravenous injection at first, then increased to  $0.0075\sim 0.0100 \mu\text{g}/\text{kg}$  min lasting for continuous 3 d. Both NTG and rhBNP were stopped and the regular anti-heart failure therapy was adopted. The clinical symptoms including blood pressure, urine volume, dyspnea, heart function, the level of plasma BNP, creatinine,  $\text{K}^+$  and  $\text{Na}^+$  in both two groups were observed after 7 d treatment of routine anti-HF. **Results** Compared with the NTG group, the clinical symptoms, heart function, the level of plasma BNP in the rhBNP group were significantly improved( $P<0.05$ ). There was no difference in the incidence of adverse reactions in two groups( $P>0.05$ ). **Conclusion** rhBNP could significantly improve the clinical symptoms, heart function and the level of plasma BNP in the patients with RHF, which has significant effect and high safety for the treatment of RHF.

**Key words:** natriuretic peptide, brain; nitroglycerin; heart failure

顽固性心力衰竭(refractory heart failure, RHF), 又称难治性心力衰竭, 主要是指部分慢性心力衰竭患者经卧床休息、控制饮食、采用利尿剂、洋地黄、血管扩张及血管紧张素抑制剂(ACEI)等治疗后, 临床症状不能得到有效控制或改善, 甚至加重, 为心血管内科的一种高危病, 病死率高, 目前缺乏有效的治疗方法<sup>[1]</sup>。重组人脑利钠肽(recombinant human brain natriuretic peptide, rhBNP)是通过 DNA 重组技术合成的一种心肌内源性脑钠肽药物, 目前临床上主要用来治疗失代偿心力衰竭的患者, 其安全性和可靠性已得到临床论证<sup>[2]</sup>。rhBNP 用于治疗慢性心力衰竭已成为目前研究的热点, 本文旨在探讨 RHF 患者应用 rhBNP 和硝酸甘油(nitroglycerin, NTG)后, 对比观察患者心力衰竭相关指标的变化, 评价 rhBNP 的临床疗效和安全性, 以期为 rhBNP 治疗 RHF 提供理论依据。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2009 年 5 月至 2011 年 6 月因休息或轻

微活动时出现呼吸困难而入住本院心内科的 RHF 患者。入选标准: (1)既往诊断为慢性心力衰竭, NYHA 心功能分级符合 III~IV 级诊断标准; (2)常规治疗包括卧床休息, 采用利尿剂、洋地黄、血管扩张剂及 ACEI 等措施, 治疗 2 d 无效。排除标准: (1)伴心源性休克, 血容量不足或低钠低氯血症及任何其他临床情况禁忌给予静脉血管扩张剂的患者; (2)伴严重的肝、肾功能不全者( $\text{SCr}>265 \text{ mmol}/\text{L}$ , ALT 高于正常上限的 3 倍, TBIL 高于正常上限的 3 倍); (3)收缩压(SBP) $\leq 90 \text{ mm Hg}$ ; (4)肥厚型限制性心肌病及缩窄性心包炎。退出研究标准: (1)患者在药物最低维持剂量的情况下仍出现低血压, 并排除血容量不足等其他原因; (2)心力衰竭明显恶化。对符合入选条件的 86 例患者, 签署试验知情同意书后, 按随机对照原则, 采用单盲法随机分成两组, 即常规治疗联合静脉滴注 NTG 治疗组(NTG 组)和常规治疗联合 rhBNP 治疗组(rhBNP 组), 每组 43 例。NTG 组: 男 24 例, 女 19 例; 年龄( $61.2\pm 8.1$ )岁;

体质量(61.4±8.7)kg;其中,急性冠状动脉综合征(ACS)27例,原发性高血压13例,扩张型心肌病1例,风湿性心脏病2例。rhBNP组:男25例,女18例;年龄(61.6±9.0)岁;体质量(62.8±5.4)kg。其中,ACS25例,原发性高血压15例,扩张型心肌病2例,风湿性心脏病1例。两组比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 NTG组 NTG(北京益民药业有限公司,生产批号:20111114)初始以5 μg/min的速率泵入,然后根据患者的血压、心率,每3~5分钟增加5~10 μg,至20 μg/min,连用3d;rhBNP组 rhBNP(商品名:心脉隆,云南省腾冲制药厂,生产批号:20111121)首次负荷剂量1.5~2.0 μg/kg 静脉推注,继而以速率0.0075~0.0100 μg·kg<sup>-1</sup>·min<sup>-1</sup>,连续静脉泵入3d。停用NTG和rhBNP后,继续常规抗心力衰竭治疗,7d后对比两组患者在治疗前、后的临床症状、心功能、尿量、体征以及血浆BNP、SCr、钠、钾浓度的变化及不良反应的发生率。

1.2.2 血浆BNP、SCr、钠和钾检测 所有入选患者均在治疗前和治疗7d后采集空腹静脉血,送本院检验科检测血浆BNP、SCr、钠、钾浓度。

1.2.3 心功能测定 所有入选患者均在治疗前和治疗7d后进行心脏超声检查,对两组患者左心室收缩末期容积(LVESV)、左心室舒张末期容积(LVEDV)、左心室射血分数(LVEF)进行评估。

1.2.4 疗效及安全性评价标准 (1)观察指标:观察治疗前和治疗7d后患者的心率(HR)、SBP、舒张压(DBP)及尿量的变化,以及患者呼吸困难程度(呼吸困难程度评分:平卧位4分,夜间阵发性呼吸困难3分,半坐位2分,端坐呼吸1分)。(2)计算治疗前和治疗7d后分值之差:明显好转3分,中度好转2

分,轻度好转1分,无变化0分;轻度恶化-1分、中度恶化-2分、重度恶化-3分。综合评价上述指标后,显效为患者的速率、呼吸正常,血压平稳,尿量变多,呼吸困难程度评分为3分;有效为患者的上述症状均有所好转,呼吸困难程度评分为1~2分;无效为患者的所有症状均无改善,甚至加重,呼吸困难程度评分为-3~0分。(3)不良反应:观察治疗前和治疗7d后患者过敏、恶心、低钾血症、低血压及心律失常发生情况,以及血清钠、钾、SCr浓度变化。

1.3 统计学处理 采用SPSS18.0统计学软件进行分析。所有数据均以 $\bar{x}\pm s$ 表示,计量资料组间均数的比较采用单因素方差分析,组间的两两比较采用LSD-*t*检验;计数资料组间对比采用 $\chi^2$ 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后临床相关指标比较 两组患者治疗前HR、SBP、DBP、呼吸困难程度及尿量比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );治疗过程中,两组分别有1例在用药初期使用最低维持量时出现低血压而退出研究;治疗7d后与治疗前比较,两组患者HR、SBP、DBP、呼吸困难程度及尿量均有明显改善,差异有统计学意义( $P<0.05$ );治疗7d后,与NTG组比较,rhBNP组患者SBP、DBP、呼吸困难程度及尿量明显改善,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表1。

2.2 两组患者治疗前后生化指标比较 与治疗前比较,治疗7d后,两组患者血钾、血钠及SCr均无明显变化( $P>0.05$ );治疗前,两组血浆BNP水平差异无统计学意义;治疗7d后,两组患者血浆BNP水平较治疗前显著改善,差异有统计学意义( $P<0.05$ );且治疗7天后,与NTG组比较,rhBNP组患者血浆BNP水平显著下降,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表2。

表1 两组患者治疗前后临床相关指标比较( $\bar{x}\pm s, n=42$ )

指标	NTG组		rhBNP组	
	治疗前	治疗7d后	治疗前	治疗7d后
SBP(mm Hg)	130.00±12.40	101.40±7.20 <sup>a</sup>	132.30±13.20	110.00±6.10 <sup>ab</sup>
DBP(mm Hg)	75.00±9.20	64.10±4.10 <sup>a</sup>	75.40±8.20	67.30±5.40 <sup>ab</sup>
HR(次/分)	94.30±15.20	85.40±5.30 <sup>a</sup>	93.90±14.80	84.90±5.10 <sup>a</sup>
尿量(mL)	375.00±211.00	1 689.60±221.40 <sup>a</sup>	382.00±209.00	2 082.80±283.20 <sup>ab</sup>
呼吸困难(分)	2.11±0.78	2.67±0.39 <sup>a</sup>	2.07±0.78	3.21±0.65 <sup>ab</sup>

<sup>a</sup>: $P<0.05$ ,与同组治疗前比较;<sup>b</sup>: $P<0.05$ ,与NTG组治疗7d后比较。

表2 两组患者治疗前后生化指标比较( $\bar{x}\pm s, n=42$ )

指标	NTG组		rhBNP组	
	治疗前	治疗7d后	治疗前	治疗7d后
血钾(mmol/L)	3.92±0.31	3.94±0.32	3.96±0.27	3.93±0.20
血钠(mmol/L)	135.50±5.2	135.30±5.30	135.80±4.90	135.30±4.40
SCr(mmol/L)	109.30±13.90	108.90±25.80	107.40±22.80	109.50±16.30
BNP(mg/L)	1 378.20±130.30	1 006.80±156.40 <sup>a</sup>	1 352.80±124.3	824.50±120.50 <sup>ab</sup>

<sup>a</sup>: $P<0.05$ ,与同组治疗前比较;<sup>b</sup>: $P<0.05$ ,与NTG组治疗7d后比较。

**2.3 两组患者治疗前后不良反应比较** 在用药过程中,两组各有 1 例在用药初期使用最低维持量出现低血压而退出研究。治疗 7 d 后,其余均未出现低血压的情况;其中 NTG 组发生低钾血症 2 例,心律失常 2 例,恶心 1 例;rhBNP 组发生低钾血症 1 例,心律失常 1 例,无恶心病例;两组均未出现过敏的不良反应。两组不良反应比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

**2.4 两组患者治疗前后心功能指标比较** 治疗前两组患者 LVESV、LVEDV、LVEF 差异无统计学意义( $P>0.05$ );治疗 7 d 后,NTG 组患者心功能与治疗前比较,LVESV、LVEDV、LVEF 改善不明显,差异无统计学意义( $P>0.05$ );但 rhBNP 组患者心功能与治疗前和 NTG 组治疗 7 d 后比较,LVESV、LVEDV、LVEF 改善均明显,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 3。

表 3 两组患者治疗前后心功能指标比较( $\bar{x}\pm s, n=42$ )

指标	NTG 组		rhBNP 组	
	治疗前	治疗 7 d 后	治疗前	治疗 7 d 后
LVESV	189.0±51.1	190.4±52.1	192.7±41.0	180.9±48.1 <sup>a</sup>
LVEDV	232.1±47.6	245.1±51.4	233.0±50.2	230.1±49.1 <sup>a</sup>
LVEF	38.4±8.8	38.9±5.1	39.2±1.5	43.9±2.0 <sup>a</sup>

<sup>a</sup>:  $P<0.05$ ,与同组治疗前及 NTG 组治疗 7 d 后比较。

**2.5 两组患者治疗 7 d 后疗效比较** 在患者接受治疗 7 d 后,部分患者的 SBP 降低程度、呼吸和肺动脉等体征均有不同程度的改善,其中,rhBNP 组的 42 例患者中 38 例有效,有效率为 90.5%;而 NTG 组患者中 28 例有效,有效率仅为 66.7%;两组比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 4。

表 4 两组患者治疗 7 d 后疗效比较( $n=42$ )

组别	显效( $n$ )	有效( $n$ )	无效( $n$ )	有效率(%)
NTG 组	12	16	14	66.7
rhBNP 组	23	15	4	90.5 <sup>a</sup>

<sup>a</sup>:  $P<0.05$ ,与 NTG 组比较。

### 3 讨 论

BNP 是体内惟一天然的肾素-血管紧张素-醛固酮拮抗剂,在扩张血管、维持血压、促进钠排泄和利尿、维持心脏代偿状态及延缓心力衰竭发展方面起着重要的作用。BNP 主要由心室细胞在容量或压力负荷过重时分泌<sup>[3-4]</sup>。rhBNP 具有与内源性 BNP 相同的生理功能<sup>[5]</sup>,能够扩张动、静脉,减轻心脏前、后负荷,在无直接影响正性肌力的情况下,可增加心脏每搏输出量,促进钠排泄和利尿,并抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统等<sup>[6-11]</sup>。rhBNP 的上述作用均有助于改善心力衰竭患者临床症状,拮抗神经内分泌激素过度激活,改善心力衰竭患者血流动力学状态,减少患者住院率,降低病死率。目前临床上主要用来治疗失代偿心力衰竭的患者<sup>[12]</sup>。本研究以 RHF 为研究对象,旨在评价 rhBNP 在治疗 RHF 患者过程中的临床疗效和安全性。

本研究结果发现,与治疗前比较,NTG 组和 rhBNP 组患者血压明显下降,心率明显下降,尿量明显增多,呼吸困难症状明显改善,表明 NTG 和 rhBNP 都能改善 RHF 患者的临床症状。与 NTG 组比较,rhBNP 组患者在降低血压和心率,利尿及改善呼吸困难症状方面更有效,表明在改善 RHF 临床症状

方面 rhBNP 比 NTG 更有效;且与 NTG 组比较,rhBNP 组患者血浆 BNP 下降更加明显,从而提示 rhBNP 比 NTG 更能改善 RHF 患者临床症状,可能归因于 rhBNP 有效补充了内源性 BNP 的不足或者改善了 BNP 的抵抗,从而部分恢复了内源性 BNP 拮抗肾素-血管紧张素-醛固酮系统过度激活的作用。且本研究结果显示,rhBNP 对血钾、钠、SCr 水平均无不利影响;针对药物的不良反应,本研究观察了各组患者过敏、恶心、低钾血症、低血压和心率失常的发生情况,两组比较,差异无统计学意义,除每组各有 1 例因低血压退出研究外,其余不良反应给予对症治疗后均得到改善。提示 rhBNP 在治疗 RHF 方面其安全性良好,结果与 Pfisterer 等<sup>[13]</sup>用 rhBNP 治疗心肌梗死后心力衰竭的研究结果相似。本结果显示,与治疗前比较,经 rhBNP 治疗 7 d 后,血浆 BNP 水平明显下降,与国外报道一致<sup>[14]</sup>;与治疗前和 NTG 组比较,经 rhBNP 治疗 7 d 后,rhBNP 组患者 LVESV、LVEDV、LVEF 均明显改善,其原因可能是心力衰竭患者静脉用 rhBNP 后产生血管扩张效应,此作用通过血管平滑肌细胞表面的环磷酸鸟苷(cGMP)偶联受体所介导的血管扩张效应(动、静脉均发生扩张),使心输出量和心脏指数增加,从而改善患者 LVESV、LVEDV、LVEF。

本研究通过评分的方法评估发现,rhBNP 组有效率达 90.5%,而 NTG 组有效率仅为 66.7%,提示对于 RHF 患者应用 rhBNP 进行治疗,其疗效优于 NTG。此研究结果与杨力生<sup>[15]</sup>应用 rhBNP 治疗充血性心力衰竭的研究结果相近。

综上所述,rhBNP 治疗 RHF,患者心功能改善明显,临床疗效确切,而且对电解质、肾功能无明显影响,治疗安全性好,其作为新的血管扩张药物应用于临床,将为 RHF 的治疗开辟新的前景。

### 参考文献:

- [1] 陆再英,钟南山.内科学[M].7版.北京:人民教育出版社,2008:179.
- [2] 李文安,杨宇.重组人脑利钠肽治疗心血管疾病研究进展[J].心血管病学进展,2010,31(4):606-608.
- [3] 刘哲,宋晓东,惠汝太.B型利尿肽最新研究进展[J].心血管病学进展,2009,30(1):89-92.
- [4] 谢洪智,朱文玲.重组人脑利钠肽和硝酸甘油治疗急性失代偿性心力衰竭疗效和安全性的随机、开放、平行对照的多中心临床研究[J].中华心血管病杂志,2006,34(3):222-226.
- [5] 林荣,张克连.基因重组人脑利钠肽在心力衰竭治疗中的应用[J].中华临床医师杂志:电子版,2007,1(4):20-22.
- [6] Fujisaki H,Ito H,Hirats Y,et al.Natriuretic peptides inhibit angiotensin II-induced proliferation of rat cardiac fibroblasts by blocking endothelin-1 gene expression[J].J Clin Invest,1995,96(11):1059-1065.
- [7] Oliver PM,Fox JE,Kim R,et al.Hypertension,cardiac hypertrophy,and sudden death in mice lacking natriuretic peptide receptor A[J].Proc Natl Acad Sci U S A,1997,94(7):14730-14735.
- [8] Tamura N,Ogawa Y,Chusho H,et al.Cardiac fibrosis in mice lacking brain natriuretic peptide[J].Proc Natl Acad Sci U S A,2000,97(25):4239-4244. (下转第 2809 页)

天表达减弱并随时间延长而接近正常。所以早期对 TNF- $\alpha$  进行检测, 可以作为预判脊髓损伤程度的一个参考指标。

实验发现, 在动物模型造模结束后 10 min, 脑脊液中 TNF- $\alpha$  的含量开始发生变化, 术后 2 h 检测其含量最高, D 组因牵张损伤的程度较 C 组严重, 故在术后 2 h TNF- $\alpha$  含量高于 C 组。后肢运动功能在 TNF- $\alpha$  含量的高峰期时开始丧失, C 组的 Tarlov 评分在术后 8 h 最低, 而 D 组在术后 3 d 最低。表明早期 TNF- $\alpha$  含量的变化可以评估脊髓损伤后运动功能的丧失程度, 从而间接反映脊髓损伤的程度及损伤持续的时间。从表 2 可知, 后肢运动功能的丧失程度与牵张距离呈正比<sup>[15-17]</sup>, 与早期 TNF- $\alpha$  含量的变化反映出的结论一致。

本实验通过在早期检测脑脊液中 TNF- $\alpha$  含量及对后肢进行运动功能 Tarlov 评分相结合, 探讨其变化与脊髓损伤程度的关系。本结果表明, 随着牵张距离的加大, 会引起脊髓损伤的程度增加, 实验兔脑脊液中 TNF- $\alpha$  含量的升高及加剧兔子后肢运动功能的丧失; 脑脊液中 TNF- $\alpha$  的含量在损伤的早期变化比较明显。因此, 脊髓损伤早期脑脊液中 TNF- $\alpha$  含量的变化可作为评估脊髓损伤程度及后肢运动功能的一个指标。

#### 参考文献:

[1] 余洪俊, 费军, 刘宏亮, 等. 不同程度脊髓牵拉损伤体感诱发电位的变化[J]. 重庆医学, 2008, 37(19): 2164-2165.

[2] Baclmeier BE, Nerlich AG, Weiler C, et al. Analysis of tissue distribution of TNF-alpha, TNF-alpha-receptors and the activating TNF-alpha-converting enzyme suggests activation of the TNF-alpha system in the ageing intervertebral disc[J]. Ann N Y Acad Sci, 2007, 1096(1): 44-54.

[3] 富宏, 陶迎红, 王学美, 等. 经皮穿刺延髓池抽取兔和大鼠脑脊液的方法[J]. 中国比较医学杂志, 2006, 16(11): 684-687.

[4] 马伟, 马锋, 田建英. 一种简单实用的实用动物中药脑脊液采集方法[J]. 宁夏医学院学报, 2007, 29(4): 436-437.

[5] 华峰, 刘军, 黄野, 等. 连续、无血污染的兔脑脊液的采集[J]. 南京医科大学学报, 2008, 28(2): 263-264.

[6] Cheng H, Cao Y, Olson L. Spinal cord repair in adult paraplegic rats: partial restoration of hind limb function[J].

Science, 1996, 273(5274): 510-513.

[7] 苗巍巍, 杨有庚, 程杰平, 等. 肿瘤坏死因子- $\alpha$  在大鼠急性脊髓损伤中的表达[J]. 中国老年学杂志, 2009, 29(5): 535-537.

[8] Mc Coy MK, Tansey MG. TNF signaling inhibition in the CNS: implications for normal brain function and neurodegenerative disease[J]. J Neuroinflammation, 2008, 45(5): 1-13.

[9] 皮志禹. 病毒性心肌炎患者血清一氧化氮、IL-1 $\beta$  与肿瘤坏死因子含量的测定及意义[J]. 重庆医学, 2008, 37(11): 1258-1259.

[10] 催洁, 王景周, 宋钦, 等. 脑出血大鼠脑水肿与血浆肿瘤坏死因子关系的研究[J]. 重庆医学, 2007, 36(13): 1244-1245.

[11] Bertazza L, Mocellin S. Tumor necrosis factor(TNF) biology and cell death[J]. Front Biosci, 2008, 13(1): 2736-2743.

[12] 赵伟峰, 任先军, 邓天琼, 等. 兔颈髓牵张性损伤早期脊髓血流变化的特点及意义[J]. 颈腰痛杂志, 2004, 25(4): 237-240.

[13] 段有文, 吕刚. 肿瘤坏死因子及中性粒细胞在脊髓继发性损伤中的作用[J]. 中华实验外科杂志, 2006, 23(6): 737-738.

[14] 董锋, 林建华, 吴朝阳. 骨髓间质干细胞经静脉移植对大鼠脊髓损伤后 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  mRNA 表达的影响[J]. 中国骨与关节损伤杂志, 2010, 25(8): 697-699.

[15] 邹国耀, 黄平, 邹志远, 等. 持续性牵张损伤对兔后肢运动功能及脊髓组织中 SOD 活性、MDA 含量的影响[J]. 山东医药, 2011, 51(10): 31-32.

[16] 黄平, 邹国耀, 邹志远. 置入内固定装置轻度持续性牵张对兔脊髓的潜在损伤[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2011, 15(4): 695-698.

[17] 吴岳, 邹国耀. 牵张性脊髓损伤动物模型制备及评价[J]. 中国组织工程研究, 2012, 16(2): 345-348.

(收稿日期: 2012-01-09 修回日期: 2012-04-22)

(上接第 2806 页)

[9] Michaels AD, Klein A, Madden JA, et al. Effects of intravenous nesiritide on human coronary vasomotor regulation and myocardial oxygen uptake[J]. Circulation, 2003, 107(4): 2697-2701.

[10] D'Souza SP, Yellon DM, Martin C, et al. B-type natriuretic peptide limits infarct size in rat isolated hearts via KATP channel opening[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2003, 284(17): H1592-1600.

[11] Cataliotti A, Boerrigter G, Costello-Boerrigter LC, et al. Brain natriuretic peptide enhances renal actions of furosemide and suppresses furosemide-induced aldosterone activation in experimental heart failure[J]. Circulation, 2004, 109(20): 1680-1685.

[12] 关信民, 赵强, 李彪, 等. 低剂量重组人脑利钠肽治疗心肌

梗死后心力衰竭的临床研究[J]. 中国医药指南, 2011, 9(20): 179-181.

[13] Pfisterer M, Buser P, Rickli H, et al. BNP-guided vs symptom-guided heart failure therapy: the Trial of Intensified vs Standard Medical Therapy in Elderly Patients With Congestive Heart Failure (TIME-CHF) randomized trial[J]. JAMA, 2009, 301(4): 383-392.

[14] Jourdain P, Jondeau G, Funck F, et al. Plasma brain natriuretic peptide-guided therapy to improve outcome in heart failure: the STARS-BNP Multicenter Study[J]. J Am Coll Cardiol, 2007, 49(16): 1733-1739.

[15] 杨力生. 应用重组人脑利钠肽治疗充血性心力衰竭 57 例临床疗效观察[J]. 海峡药学, 2011, 23(4): 123-124.

(收稿日期: 2011-12-31 修回日期: 2012-05-03)