

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.36.009

## 重组人 B 型利钠肽治疗扩张型心肌病心力衰竭患者临床疗效观察\*

郭新华<sup>1</sup>, 杨永忠<sup>2△</sup>, 李建秀<sup>1</sup>, 陈树杰<sup>2</sup>, 张磊<sup>2</sup>, 刘伟<sup>2</sup>

(1. 河北工程大学医学院生理教研室, 河北邯郸 056002; 2. 河北省邯郸市中心医院心内科 056001)

**摘要:**目的 评价重组人 B 型利钠肽(rhBNP)对扩张型心肌病心力衰竭治疗的近期临床疗效。方法 入选扩张型心肌病心力衰竭患者 121 例, 心功能 III~IV 级, 分为常规治疗组(对照组,  $n=61$ )和 rhBNP 治疗组(rhBNP 组,  $n=60$ ), 记录病史, 并观察两组治疗前、后临床症状、心脏彩超、心功能状态、血浆 N 末端 B 型钠尿肽原(NT-proBNP)水平和肾功能变化。结果 治疗 72 h 后, rhBNP 组 NT-proBNP 水平显著低于对照组( $P<0.01$ ); 治疗 1 周时, rhBNP 组 LVEDd 显著小于对照组( $P=0.033$ ), 两组 LVEF 均升高, rhBNP 组升高更显著( $P<0.01$ ); 治疗 1 周后 rhBNP 组的总有效率(91.6%)与对照组(72.1%)比较, 差异有统计学意义( $P=0.005$ ); rhBNP 组平均住院时间也明显短于对照组( $P=0.041$ ); 两组患者出现主要不良心血管事件(MACE)的比例比较, 差异无统计学意义( $P=0.492$ )。结论 rhBNP 治疗扩张型心肌病急性失代偿期患者是安全有效的。

**关键词:**重组人 B 型利钠肽; 扩张型心肌病; N 末端 B 型钠尿肽原; 心力衰竭

中图分类号: R541.6

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2014)36-4875-03

Observation on clinical efficacy of recombinant human B-type natriuretic peptide  
in treating dilated cardiomyopathy complicating heart failure\*

Guo Xinhua<sup>1</sup>, Yang Yongzhong<sup>2△</sup>, Li Jianxiu<sup>1</sup>, Chen Shujie<sup>2</sup>, Zhang Lei<sup>2</sup>, Liu Wei<sup>2</sup>

(1. Department of Physiology, Medical College of Hebei Engineering University, Handan, Hebei 056002, China;

2. Department of Cardiology, Handan Municipal Central Hospital, Handan, Hebei 056001, China)

**Abstract:** Objective To evaluate the short term clinical efficacy of recombinant human B-type natriuretic peptide(rhBNP) in the treatment of dilated cardiomyopathy complicating heart failure. **Methods** 121 patients with dilated cardiomyopathy complicating heart failure were selected, the cardiac function grade III-IV, and randomly divided into the conventional treatment group(control group,  $n=61$ ) and the rhBNP treatment group(rhBNP group,  $n=60$ ). The disease history was recorded and clinical symptoms, heart color echocardiography, cardiac function, renal function and plasma NT-proBNP levels were observed before and after treatment. **Results** The NT-proBNP level after 72 h treatment in the rhBNP group was significantly lower than that in the control group ( $P<0.01$ ); LVEDd after 1 week treatment in the rhBNP group was significantly lower than that in the control group ( $P=0.033$ ); LVEF was increased in the both groups, but the increase in the rhBNP group was more significant compared with the control group ( $P<0.01$ ). The total effective rate was 91.6% in the rhBNP group and 72.1% in the control group with statistical difference between the two groups( $P=0.005$ ); the average hospital stay time in the rhBNP group was significantly shorter than that in the control group( $P=0.041$ ). The proportion of the major adverse cardiovascular events(MACE) occurrence had no statistical difference between the two groups( $P=0.492$ ). **Conclusion** rhBNP is safe and effective in treating the acute decompensation of dilated cardiomyopathy.

**Key words:** rhBNP; dilated cardiomyopathy; NT-proBNP; heart failure.

扩张型心肌病(dilated cardiomyopathy, DCM)是以左心室或双心室扩张伴收缩功能受损为特征, 临床表现为充血性心力衰竭(congestive heart failure, CHF)症状, 呈进行性加重, 病死率高, 出现明显症状后 5 年的存活率约为 40%左右, 10 年的存活率只有 22%左右<sup>[1-2]</sup>。肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)和交感神经系统(sympathetic nervous system, SNS)的过度激活在其发病机制中发挥着重要作用。国产重组人 B 型利钠肽(recombinant human brain natriuretic peptide, rhBNP, 商品名: 新活素)是新一代的抗心力衰竭药物<sup>[3]</sup>, 具有利钠、利尿、扩血管、抑制 SNS 和 RAAS 激活、抑制心室重构的良好作用, 对急性失代偿性心力衰竭具有综合治疗作用<sup>[4]</sup>, 本研究旨在探讨 rhBNP 对扩张型

心肌病急性发作患者的近期临床疗效和不良反应。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择 2011 年 6 月至 2013 年 6 月在河北省邯郸市中心医院心内科住院的 DCM 急性加重患者 121 例, 男 78 例, 女 43 例, 年龄 25~59 岁, 平均(39.10±7.76)岁。DCM 诊断依据 1995 年世界卫生组织及国际心脏病学联合会(WHO/ISFC)标准, NYHA 心功能分级为 III~IV 级, 超声心动图示心室壁普遍变薄及运动弥散性减弱, 左心室舒张末内径(LVEDd)≥60 mm, 左心室射血分数(LVEF)≤50%, 并排除冠心病、病毒性心肌炎、肥厚性心肌病、瓣膜病、肺心病、免疫性疾病等。

**1.2 分组** 121 例患者分为 rhBNP 治疗组(rhBNP 组)和常

\* 基金项目: 河北省科学技术研究与发展计划项目(12276104D-58)。 作者简介: 郭新华(1969-), 硕士, 副教授, 主要从事心血管病的基础与临床研究。 △ 通讯作者, E-mail: 951511456@qq.com。

规治疗组(对照组)。rhBNP 组 60 例,其中男 39 例,女 21 例;对照组 61 例,其中男 39 例,女 22 例。两组患者年龄、性别构成比、体质指数及脑卒中、糖尿病患病比例比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),见表 1。

### 1.3 方法

**1.3.1 治疗方法** 对照组患者给予强心、利尿、扩血管等(洋地黄类、利尿剂及硝酸酯类)常规药物。rhBNP 组在常规治疗的基础上即刻静脉注射 rhBNP(冻干重组人 B 型利钠肽,商品名:新活素,成都诺迪康生物制药有限公司生产),负剂量  $1.5 \mu\text{g}/\text{kg}$ ,90 s 内匀速注入,继而以  $0.0075 \sim 0.0150 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$  的速度维持静脉滴注 72 h。

**1.3.2 观察指标** 分别于治疗前和治疗后 72 h 清晨空腹取外周静脉血测定 NT-proBNP(NT-proBNP<sub>1</sub>, NT-proBNP<sub>2</sub>)及肾功能[肌酐( $\text{Cr}_1$ 、 $\text{Cr}_2$ )、血钾( $\text{K}_1^+$ 、 $\text{K}_2^+$ )];分别在治疗前及治疗 1 周后超声心动图评价心功能,并取得相关指数;心功能采用 NYHA 分级评估心功能状态;计算平均住院时间。

**1.3.3 血浆 NT-proBNP 测定** 分别于治疗前、治疗后 72 h 清晨空腹用乙二胺四乙酸抗凝管肘静脉取血,送检测血浆 NT-proBNP 水平,NT-proBNP 的测定采用电化学发光法测定(罗氏 cobas e411,德国),NT-proBNP 的参考值范围  $0 \sim 125 \text{ pg}/\text{mL}$ 。

**1.3.4 超声心动图检查** 所有患者在治疗前和治疗后 1 周由专门心脏超声科医师,应用美国 GE 公司生产的 VIVID 7 心脏超声诊断仪,进行二维超声心动图检查,选择心脏长轴、短轴、心尖四腔心切面及两腔心切面,至少选择连续 3 个心动周期取平均值,测定左心房内径(LAD)、左心室舒张末期内径(LVEDd),应用双平面改良 Simpson 法计算左心室射血分数(LVEF)。

**1.3.5 临床疗效判定标准** 心功能评价使用 NYHA 分级。(1)显效:心功能提高 2 级及以上,或达到心功能 I 级,症状、体征基本消失;(2)有效:心功能提高 I 级,而未达到心功能 I 级,症状、体征有所改善;(3)无效:心功能无明显变化或恶化。总有效:显效+有效。

**1.3.6 安全性评估** rhBNP 组安全性评估采用用药过程中

及用药后定期测量血压、心率,测量血电解质和肾功能,并对过程中所有不良事件进行记录,主要不良心血管事件(MACE)包括低血压、急性心力衰竭发作、心律失常、猝死等。

**1.4 统计学处理** 采用 SPSS13.0 软件进行统计分析,计量资料采用  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用  $t$  检验;计数资料比较采用  $\chi^2$  检验, $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组患者临床疗效比较** 两组患者住院时心功能状态分级,NYHA III 级、NYHA IV 级构成比比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),治疗 1 周时两组患者 NYHA II、III 级比例分别为(90.0%,5.0% vs. 68.8%,26.2%),差异有统计学意义( $P=0.004$ , $P=0.001$ ),rhBNP 组患者临床有效率(91.6%)较对照组(72.1%)差异有统计学意义( $P=0.005$ ),见表 2。

**2.2 两组患者实验室指标比较** 两组患者治疗前、后肌酐、血钾水平比较,差异无统计学意义(均  $P>0.05$ );两组患者治疗前 NT-proBNP 水平比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );治疗 72 h 后两组患者 NT-proBNP 水平较自身治疗前水平均有明显降低,rhBNP 组 NT-proBNP 水平显著低于对照组,差异有统计学意义( $P<0.01$ ),见表 3。

**2.3 两组患者超声心动图参数比较** 两组患者治疗前 LAD、LVEDd、LVEF 水平比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );治疗 1 周时,两组患者 LAD、LVEDd 均较治疗前减小,且治疗后 rhBNP 组 LVEDd 较对照组减小更明显,差异有统计学意义( $P=0.033$ );两组患者 LVEF 均较治疗前升高,且 rhBNP 组患者 LVEF 水平升高显著高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.01$ ),见表 4。

**2.4 两组患者平均住院时间和 MACE** rhBNP 组患者平均住院时间为( $7.91 \pm 2.83$ )d,对照组为( $9.04 \pm 3.16$ )d,差异有统计学意义( $t=-2.07$ , $P=0.041$ );rhBNP 组患者住院期间出现的 MACE 6 例(10.0%):低血压 4 例,短阵室速 1 例,室性早搏 1 例;对照组 MACE 4 例(6.6%):低血压 2 例,短阵室速 2 例。两组 MACE 差异无统计学意义( $\chi^2=0.473$ , $P=0.492$ )。

表 1 两组患者基本资料比较

组别	<i>n</i>	年龄( $\bar{x} \pm s$ ,岁)	体质指数( $\bar{x} \pm s$ )	男性患者[ <i>n</i> (%)]	脑卒中[ <i>n</i> (%)]	糖尿病[ <i>n</i> (%)]
rhBNP 组	60	39.75±7.51	24.44±4.45	39(65.0)	8(13.3)	14(23.3)
对照组	61	38.46±8.02	25.14±3.00	39(63.9)	6(9.8)	13(21.3)
$\chi^2/t$		0.913	-1.020	0.015	3.409	0.071
<i>P</i>		0.363	0.310	0.903	0.182	0.789

表 2 两组患者临床疗效比较[*n*(%)]

组别	<i>n</i>	用药前		用药后			总有效
		III	IV	I	II	III	
rhBNP 组	60	36(60.0)	24(40)	3(5.0)	54(90.0)	3(5.0)	55(91.6)
对照组	61	39(63.9)	21(34.4)	3(4.9)	42(68.8)	16(26.2)	44(72.1)
$\chi^2$		0.199	0.402	0.001	8.252	10.299	7.76
<i>P</i>		0.656	0.526	0.983	0.004	0.001	0.005

表 3 两组患者实验室指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	NT-proBNP <sub>1</sub> (pg/mL)	NT-proBNP <sub>2</sub> (pg/mL)	Cr <sub>1</sub> ( $\mu$ mol/L)	Cr <sub>2</sub> ( $\mu$ mol/L)	K <sup>+</sup> (mmol/L)	K <sub>2</sub> <sup>+</sup> (mmol/L)
rhBNP 组	60	3 072.53±1 113.58	1 114.05±847.15	84.10±24.50	80.15±24.49	4.08±0.46	4.15±0.43
对照组	61	3 198.42±1 804.31	1 909.84±543.98	83.70±25.81	81.36±26.78	4.14±0.48	4.20±0.41
t		-0.46	-6.159	0.086	-0.26	-0.689	-0.681
P		0.645	<0.01	0.932	0.796	0.492	0.497

1:治疗前;2:治疗后。

表 4 两组患者超声心动图参数比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	治疗前			治疗后		
		LAD(mm)	LVEDd(mm)	LVEF(%)	LAD(mm)	LVEDd(mm)	LVEF(%)
rhBNP 组	60	37.16±6.50	64.24±3.99	35.22±4.64	36.47±3.69	55.30±6.10	48.13±6.75
对照组	61	38.72±4.29	63.66±5.65	36.93±5.25	36.72±3.87	57.80±6.59	41.93±5.91
t	—	-1.548	0.660	-1.89	-0.707	-2.163	5.36
P	—	0.124	0.511	0.61	0.481	0.033	<0.01

### 3 讨 论

扩张型心肌病是心力衰竭的一种常见病因,表现为心腔扩大伴随心肌收缩力减退<sup>[5]</sup>,极易发展为失代偿性心力衰竭,患者心功能较差,生活质量受到严重影响。针对心力衰竭的治疗主要是强心、利尿、扩血管、抑制心室重构以及神经内分泌因子阻滞剂等药物治疗。近年来的研究发现交感神经系统和 RAAS 系统激活引起的心室重构是影响心力衰竭临床过程或预后的决定因素<sup>[6]</sup>。因此及时改善患者心脏功能、调整其神经内分泌激活,是降低病死率、改善预后的关键。

B 型利钠肽(BNP)作为心功能紊乱最敏感和最特异性的指标,主要由心室分泌,在肾和肺脏降解,其分泌量随心室容积扩张和压力负荷的高低而变化<sup>[7]</sup>,内源性 BNP 升高是机体的一种自身保护性代偿反应。当心力衰竭时,血浆 BNP 呈爆发性升高,但是与体内过度激活的神经激素相比,其分泌量表现为绝对或相对不足,故补充外源性 BNP 可纠正心力衰竭时内源性 BNP 的相对不足。

冻干 rhBNP 是一种通过重组 DNA 技术合成的相对分子质量为 3 464 的生物制剂。与内源性 BNP 具有相同的氨基酸排序、空间结构和生物活性,因此具有相同的作用机制。rhBNP 主要通过血管平滑肌和内皮细胞膜上鸟苷酸环化酶耦联受体(钠尿肽受体 A)结合,促进细胞内第二信使环磷酸鸟苷的浓度升高引起平滑肌细胞舒张、扩血管而降低心脏的后负荷;扩张肾小球的入球小动脉和抑制近端小管对钠的重吸收,从而产生利钠、利尿作用,降低心脏前负荷;拮抗垂体后叶加压素和交感神经的保钠、保水、升高血压的作用;抑制转化生长因子诱导的纤维化基因、炎症因子基因的表达上调;影响 FasL 系统表达,减少细胞凋亡,发挥心肌保护作用逆转心室重构进程。简单来说,rhBNP 通过利钠、利尿、扩血管、抑制 RAAS 系统及交感神经作用,减轻心脏负荷,改善心力衰竭患者血流动力学,从而改善患者的临床症状和体征,抑制心脏重构。

动物实验及临床试验<sup>[13-15]</sup>证明,急性心力衰竭静脉应用 rhBNP 可以降低肺毛细血管楔压、肺动脉压及外周血管阻力,减轻水钠潴留和肺水肿,能够迅速改善血流动力学。本研究结果显示应用 rhBNP 治疗急性心力衰竭 1 周时患者临床症状有明显改善,心功能分级 NYHA II 级和总有效率均明显高于对

照组,差异均有统计学意义。

NT-proBNP 不仅是诊断心力衰竭最为重要的指标<sup>[8-9]</sup>,且同远期预后具有正相关性<sup>[10-11]</sup>。Di Somma<sup>[12]</sup>的研究表明急性心力衰竭患者入院时血浆 NT-proBNP 水平越高,死亡风险越大。本研究发现 rhBNP 组患者使用 rhBNP 后,NT-proBNP 水平显著下降,表明心力衰竭得到明显改善。该改善也可从超声心动图结果得到印证,1 周后 rhBNP 组患者 LVEDd 较对照组明显减小,LVEF 明显升高,平均住院时间明显缩短,进一步证实了 rhBNP 治疗急性心力衰竭的临床价值。

rhBNP 常见的不良反应主要是低血压、心律失常及肾功能异常,本试验中两组均未发现有血肌酐升高、血钾升高等肾功能损害表现。虽然 rhBNP 组出现 MACE 较对照组有所增加,但主要是短暂低血压,经减量或停用后均恢复,这说明静脉应用 rhBNP 治疗心力衰竭具有良好的安全性。

本研究结果提示 rhBNP 作为新型的抗心力衰竭药物,其作用较全面,且不良反应较少、安全有效。但鉴于本研究观察病例数有限和随访时间短,有待于在今后的临床应用中进一步评价其改善心力衰竭、心室重构等方面的远期疗效。

### 参考文献:

- [1] Singletary GE, Morris NA, Lynne OM, et al. Prospective evaluation of NT-proBNP assay to detect occult dilated cardiomyopathy and predict survival in Doberman Pinschers[J]. J Vet Intern Med, 2012, 26(6): 1330-1336.
- [2] Ntusi NB, Badri M, Gumede F, et al. Clinical characteristics and outcomes of familial and idiopathic dilated cardiomyopathy in Cape Town: a comparative study of 120 cases followed up over 14 years[J]. S Afr Med J, 2011, 101(6): 399-404.
- [3] 重组人脑利钠肽多中心研究协作组. 重组人脑利钠肽治疗心力衰竭安全性和疗效的开放性随机对照多中心临床研究[J]. 中华心血管病杂志, 2011, 39(4): 305-308.
- [4] Saremi A, Gopal D, Maisel AS. Brain natriuretic peptide-guided therapy in the inpatient management of decompensated heart failure[J]. Expert Rev Cardiovasc(下转第 4880 页)

死亡率较高。血清 HDAC3、CysC 和清蛋白水平与急性心肌梗死患者梗死面积相关,常规检测这些指标可能对其预后具有一定的预测价值。

#### 参考文献:

- [1] 张勇,王燕妮.急性 ST 段抬高型心肌梗死患者治疗延误的影响因素分析[J].西安交通大学学报,2013,34(3):413-415.
- [2] 孙志军,盖鲁粤,杨庭树,等.不同面积心肌梗死患者心功能减低及预后分析[J].中国循证心血管医学杂志,2011,3(2):94-96.
- [3] 朱世洲.急性心肌梗死患者 C 反应蛋白含量与梗死面积和部位的关系[J].临床心血管病杂志,2003,19(11):685-686.
- [4] Bradbury CA, Khanimf L, Hayden R, et al. Histone deacetylases in acute myeloid leukemia show a distinctive pattern of expression that changes selectively in response to deacetylase inhibitors[J]. Leukemia, 2005, 19(10):1751-1759.
- [5] Elizalde C, Fernández-Rueda J, Salcedo JM, et al. Histone deacetylase 3 modulates the expansion of human hematopoietic stem cells[J]. Stem Cells Dev, 2012, 21(14):2581-2591.
- [6] Zeng L, Xiao Q, Margariti A, et al. HDAC3 is crucial in shear and VEGF-induced stem cell differentiation toward endothelial cells[J]. Cell Biol, 2006, 174(7):1059-1069.
- [7] Zampetaki A, Zeng L, Margariti A, et al. Histone deacetylase 3 is critical in endothelial survival and atherosclerosis development in response to disturbed flow[J]. Circulation, 2010, 121(1):132-142.
- [8] Adcock IM, Ford P, Ito K, et al. Epigenetics and airways disease[J]. Respir Res, 2006(7):21.
- [9] Winkler AR, Nocka KN, Williams CM. Smoke exposure of human macrophages reduces HDAC3 activity, resulting in enhanced inflammatory cytokine production[J]. Pulm Pharmacol Ther, 2012, 25(4):286-292.
- [10] Dickmson DP, Zhao Y, Thiesse M, et al. Direct mapping of seven genes encoding human type 2 cystatins to a single site located 20pl 1. 2[J]. Genomics, 1994(24):172-175.
- [11] Singh D, Whooley MA, Ix JH, et al. Association of cystatin C and estimated GFR with inflammatory biomarkers: the heart and soul study[J]. Nephrol Dial Transplant, 2007, 22(4):1087-1092.
- [12] Noto D, Cefalu' AB, Barbagallo CM, et al. Cystatin C levels are decreased in acute myocardial infarction: effect of cystatin C G73A gene polymorphism on plasma levels [J]. Int J Cardiol, 2005, 101(2):213-217.
- [13] 邓次妮,沈璐华.急性心肌梗死患者白蛋白水平的变化及其意义的临床研究[J].北京医学,2006,28(6):331-333.
- (收稿日期:2014-02-08 修回日期:2014-07-25)
- (上接第 4877 页)
- Ther, 2012, 10(2):191-203.
- [5] Fatkin D, Yeoh T, Hayward CS, et al. Evaluation of left ventricular enlargement as a marker of early disease in familial dilated cardiomyopathy[J]. Circ Cardiovasc Genet, 2011, 4(4):342-348.
- [6] Nishiyama K, Tsutamoto T, Kawahara C, et al. Relationship between biological variation in B-type natriuretic peptide and plasma renin concentration in stable outpatients with dilated cardiomyopathy [J]. Circ J, 2011, 75(8):1897-1904.
- [7] 帅虎,梅敏,陈雄毅,等. B 型利钠肽检测在慢性心力衰竭不同分级中的应用[J].检验医学与临床,2012,9(11):1315-1316.
- [8] Shaikh K, Hanif B, Siddique AA, et al. Pro-brain natriuretic peptide plasma levels, left ventricular dimensions and ejection fraction in acute dyspnoea[J]. J Coll Physicians Surg Pak, 2012, 22(12):751-755.
- [9] Du JB, Da CH, Zhao Y, et al. The role of brain natriuretic peptide and serum triiodothyronine in the diagnosis and prognosis of chronic heart failure[J]. Acta Cardiol, 2012, 67(3):291-296.
- [10] Chen C Y, Yoshida A, Asakura M, et al. Serum blood urea nitrogen and plasma brain natriuretic Peptide and low diastolic blood pressure predict cardiovascular morbidity and mortality following discharge in acute decompensated heart failure patients[J]. Circ J, 2012, 76(10):2372-2379.
- [11] Ordu S, Ozhan H, Alemdar R, et al. Carbohydrate antigen-125 and N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels: compared in heart-failure prognostication [J]. Tex Heart Inst J, 2012, 39(1):30-35.
- [12] Di Somma S, Magrini L, Ferri E. In-hospital brain natriuretic peptide and N-terminal prohormone brain natriuretic peptide variations are predictors of short-term and long-term outcome in acute decompensated heart failure [J]. Crit Care, 2011, 15(1):116.
- [13] 谢洪智,宋文玲.重组人脑利钠肽和硝酸甘油治疗急性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.
- [14] 李世强,傅向华,刘昌,等.静脉注射重组人脑利钠肽对急性心肌梗死伴心力衰竭患者的急性血流动力学效应的研究[J].中华心血管病杂志,2006,34(1):23-27.
- [15] Zhang J, Zhang L, Wu Q, et al. Recombinant human brain natriuretic peptide therapy combined with bone mesenchymal stem cell transplantation for treating heart failure in rats[J]. Mol Med Rep, 2013, 7(2):628-632.
- (收稿日期:2014-04-11 修回日期:2014-08-24)