

论著·基础研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.25.004

## rhBNP 对慢性心力衰竭大鼠心室重构及心功能的保护意义\*

钟小兰<sup>1</sup>,景江新<sup>2△</sup>,班努·库肯<sup>1</sup>,马依彤<sup>3</sup>

(1. 新疆医科大学第二附属医院心内科,乌鲁木齐 830063;2. 新疆医科大学第二附属医院超声室,乌鲁木齐 830063;3. 新疆医科大学第一附属医院心脏中心,乌鲁木齐 830054)

**[摘要]** **目的** 观察重组人脑利钠肽(rhBNP)对慢性心力衰竭大鼠心室重构及心功能的影响。**方法** 使用阿霉素诱导慢性心力衰竭大鼠模型,用不同剂量 rhBNP 治疗,4 周后检测相关指标。**结果** 经 rhBNP 治疗的心力衰竭大鼠中,中、高剂量 rhBNP 组左心室质量、左心室质量指数均缩小,左心室长短轴比值增大,但两组比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。经 rhBNP 治疗的心力衰竭大鼠较心力衰竭对照组心功能指标普遍好转,其中以高剂量 rhBNP 组的收缩压、舒张压、左心室收缩压、左心室内压最大上升和下降速度明显升高,左心室舒张末压明显下降( $P<0.05$ )。rhBNP 治疗后的大鼠血清、心肌肿瘤坏死因子  $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )/IL-10 水平普遍出现下降/升高( $P<0.05$ )。**结论** 长期使用 rhBNP 对慢性心力衰竭大鼠心室重构及心功能具有保护作用,其机制可能与 rhBNP 对炎症细胞因子网络的正向调控作用相关。

**[关键词]** 心室重构;炎症因子;重组人脑利钠肽;心力衰竭**[中图分类号]** R541**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2015)25-3466-04

## Protective effects of rhBNP on left ventricular remodeling and heart function in chronic heart failure rats\*

Zhong Xiaolan<sup>1</sup>, Jing Jiangxin<sup>2△</sup>, Bannu Kuken<sup>1</sup>, Ma Yitong<sup>3</sup>

(1. Department of Medical Cardiology, the Second Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang 830063, China; 2. Department of Ultrasonography, the Second Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang 830063, China; 3. The Heart Center of the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang 830054, China.)

**[Abstract]** **Objective** To explore the influence of recombinant human brain natriuretic peptide(rhBNP) on the ventricular remodeling and cardiac function of chronic heart failure rats. **Methods** Doxorubicin was injected for 2 weeks to obtain the chronic heart failure rats. Then different doses of rhBNP were injected for 4 weeks and objective indexes were recorded. **Results** The indexes were generally improved in the rats with rhBNP injection. The left ventricular absolute weight and left ventricular mass index obviously decreased in both middle and high dose group, but none difference was found between the two groups( $P>0.05$ ). The indexes of cardiac function of the high dose rhBNP group were improved most obviously, with the systolic pressure, diastolic pressure, left ventricular systolic pressure increasing and left ventricular end-diastolic pressure decreasing. right ventricular and diastolic stage decreased significantly( $P<0.05$ ). The serum and myocardial levels of TNF- $\alpha$ /IL-10 generally decreased/increased in the rats after rhBNP treatment( $P<0.05$ ). **Conclusion** Long-term rhBNP treatment is likely to protect the ventricular remodeling and cardiac function and of chronic heart failure, which maybe relative to the positive regulation on inflammatory cytokine network of rhBNP.

**[Key words]** ventricular remodeling; inflammatory factor; rhBNP; heart failure

慢性心力衰竭(chronic heart failure)是一个心脏功能逐渐减退的过程,一旦出现心力衰竭,即使去除原发病因,心脏仍会由于心力衰竭引起的心肌重构而导致心功能进行性下降<sup>[1-2]</sup>,而临床中慢性心力衰竭以左心室衰竭常见。重组人脑利钠肽(recombinant human brain natriuretic peptide, rhBNP)作为利钠多肽家族(心钠素、脑利钠肽、C类利钠素)中的一员,有利钠、利尿、扩张血管等作用,短期应用治疗急性心力衰竭,可明显改善患者血流动力学指标从而改善心力衰竭症状<sup>[3]</sup>。近期研究<sup>[3-5]</sup>发现其可改善心肌梗死后心力衰竭的心室重构及心功能。由此,本文探讨 rhBNP 是否可改善其他病因所致心力衰竭的心室重构及心功能情况,如阿霉素诱导的心力衰竭,为临床长期使用 rhBNP 治疗慢性心力衰竭打下基础。

## 1 材料与方法

**1.1 实验动物及主要试剂** SPF 级 SD 雄性大鼠共 50 只,体质量 200~250 g,购自重庆医科大学实验动物中心。动物在恒温实验室(22±2)℃适应 3 d 后开始实验。rhBNP 购自西藏药业成都诺迪康生物制药有限公司,蛋白纯度大于 95%, -20℃保存,使用时临时用 0.9%氯化钠溶液配制相应浓度。肿瘤坏死因子  $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、IL-10 ELISA 试剂盒购自上海西唐生物科技有限公司。

## 1.2 方法

**1.2.1 慢性心力衰竭大鼠模型的建立及分组** 参照文献方法用阿霉素诱导建立慢性心力衰竭大鼠模型<sup>[6]</sup>。将大鼠分成健康对照组、心力衰竭对照组(阿霉素诱导)、低剂量 rhBNP 治疗

\* 基金项目:国家自然科学基金资助项目(81060025) 作者简介:钟小兰(1971-),硕士,主治医师,研究方向为高血压病、冠心病。

△ 通讯作者, E-mail:1504766556@qq.com.

表 1 阿霉素诱导心力衰竭对照心室重构及心功能情况( $\bar{x}\pm s$ )

组别	LVAW(mg)	LVMI(mg/g)	SI	收缩压(mm Hg)	舒张压(mm Hg)
心力衰竭对照组	853.7±29.8	2.5±0.2	1.3±0.1	101.5±6.9	68.9±4.7
健康对照组	736.6±38.5	2.1±0.1	1.7±0.1	120.1±5.6	82.0±7.7
<i>t/t'</i>	2.432	2.023	3.397	3.051	3.852
<i>P</i>	0.013	0.029	0.002	0.003	0.001

续表 1 阿霉素诱导心力衰竭对照心室重构及心功能情况( $\bar{x}\pm s$ )

组别	LVSP(mm Hg)	+dp/dt(mm Hg/ms)	-dp/dt(mm Hg/ms)	LEVDP(mm Hg)	心率(bpm)
心力衰竭对照组	118.7±11.1	4.8±0.5	2.6±0.7	30.9±5.5	432.6±50.5
健康对照组	145.3±5.0	7.2±0.4	5.3±0.6	20.9±4.4	401.7±15.1
<i>t/t'</i>	2.667	4.112	6.506	2.139	0.078
<i>P</i>	0.008	<0.01	<0.01	0.023	0.469

表 2 rhBNP 治疗组心功能及心室重构情况( $\bar{x}\pm s$ )

组别	LVAW(mg)	LVMI(mg/g)	SI	收缩压(mm Hg)	舒张压(mm Hg)
心力衰竭对照组	853.7±29.8 <sup>ab</sup>	2.5±0.2 <sup>ab</sup>	1.3±0.1 <sup>ab</sup>	101.5±6.9 <sup>cab</sup>	68.9±4.7 <sup>cab</sup>
低剂量 rhBNP 组	833.6±24.2	2.6±0.4	1.5±0.3	105.7±5.9 <sup>dab</sup>	70.9±3.9 <sup>dab</sup>
中剂量 rhBNP 组	803.7±39.6 <sup>dc</sup>	2.3±0.1 <sup>dc</sup>	1.7±0.4 <sup>dc</sup>	108.5±4.7 <sup>deb</sup>	73.0±6.3 <sup>deb</sup>
高剂量 rhBNP 组	766.2±45.8 <sup>dc</sup>	2.2±0.3 <sup>dc</sup>	1.7±0.2 <sup>dc</sup>	114.2±7.6 <sup>dca</sup>	80.1±7.7 <sup>dca</sup>
<i>F</i>	5.190	4.092	17.468	4.112	6.201
<i>P</i>	0.004	0.003	<0.001	0.013	0.002

续表 2 rhBNP 治疗组心功能及心室重构情况( $\bar{x}\pm s$ )

组别	LVSP(mm Hg)	+dp/dt(mm Hg/ms)	-dp/dt(mm Hg/ms)	LEVDP(mm Hg)	心率(bpm)
心力衰竭对照组	118.7±11.1 <sup>cab</sup>	4.8±0.5 <sup>cab</sup>	2.6±0.7 <sup>cab</sup>	30.9±5.5 <sup>cab</sup>	432.6±50.5
低剂量 rhBNP 组	125.7±7.4 <sup>db</sup>	5.4±0.7 <sup>dab</sup>	2.8±0.9 <sup>dab</sup>	29.8±3.5 <sup>db</sup>	421.6±45.7
中剂量 rhBNP 组	128.7±10.6 <sup>db</sup>	6.3±0.3 <sup>deb</sup>	4.1±0.7 <sup>deb</sup>	28.9±4.8 <sup>db</sup>	423.8±41.5
高剂量 rhBNP 组	135.3±9.0 <sup>dca</sup>	6.6±0.5 <sup>dca</sup>	4.7±0.6 <sup>dca</sup>	25.1±6.0 <sup>dca</sup>	410.7±55.1
<i>F</i>	3.338	10.065	6.193	3.650	0.745
<i>P</i>	0.030	<0.01	0.002	0.021	0.532

<sup>a</sup>: *P*<0.05, 与中剂量 rhBNP 组比较; <sup>b</sup>: *P*<0.05, 与高剂量 rhBNP 组比较; <sup>c</sup>: *P*<0.05, 与低剂量 rhBNP 组比较; <sup>d</sup>: *P*<0.05, 与心力衰竭对照组比较。

组、中剂量 rhBNP 治疗组及高剂量 rhBNP 治疗组, 每组 10 只。后 4 组分别每日 1 次腹腔注射阿霉素诱导, 连续 2 周, 使阿霉素累积剂量达到 18 mg/kg。健康对照组给予腹腔注射等体积生理盐水。低、中、高剂量 rhBNP 治疗组腹腔注射阿霉素结束 2 周后, 分别给予 rhBNP 5、10、15 μg/kg, 每日尾静脉注射 1 次, 持续给药 4 周, 健康对照组及心力衰竭对照组同时给予尾静脉注射等体积生理盐水。

**1.2.2 心功能测定** 持续给药 4 周后, 分别予各组大鼠行血流动力学测定。术前称体质量, 并按 0.004 mL/kg 予 10% 水合氯醛腹腔注射麻醉。参照文献[7]方法, 分离右颈外动脉, 穿刺插入 20 G 动脉小鞘管, 并与生理记录仪相连, 记录大鼠升主动脉收缩压、舒张压。测定完毕后, 将鞘管逆行插入左心室, 当血压波变为具有明显舒张期而且峰顶平坦的波形时, 表明鞘管已进入左心室。稳定 20 min, 连续记录左心室收缩压(LVSP)、左心室舒张末压(LVEDP)、左心室内压最大上升和下降速度(±dp/dt), 并同步记录心率。

**1.2.3 血清 TNF-α、IL-10 表达测定** 从动脉鞘管中取动脉血 2 mL, 注入干燥管中, 待凝固后, 4 °C, 3 000 r/min 低温离心机离心 5 min, 收集血清置于离心管中。按照 ELISA 试剂盒指示, 测定血清 TNF-α、IL-10 表达水平。

**1.2.4 心室重构参数测定** 大鼠完成血流动力学检测后经静脉注射 10% 氯化钾液 3 mL, 使心脏于舒张末期停止搏动。迅速打开胸腔, 取出心脏, 用冰生理盐水冲洗干净, 取出心房、大血管及心脏外结缔组织等, 沿室间隔剪去右心室, 滤纸吸干后称取左心室(包括室间隔)质量(LVAW), 并与体质量相除, 计算左心室质量指数(LVMI)。用直接测量法测量左心室长轴长度(L)、左心室短轴长度(D), 二者之比为球形指数(SI)。

**1.2.5 心肌 TNF-α、IL-10 表达水平测定** 取左心室心底部心肌, 按 1 mL/100 mg 加入生理盐水, 低温匀浆, 4 °C, 3 000 r/min 离心 5 min, 将上清液收集于离心管中, 按照 ELISA 试剂盒指示, 测定心肌 TNF-α、IL-10 表达水平。

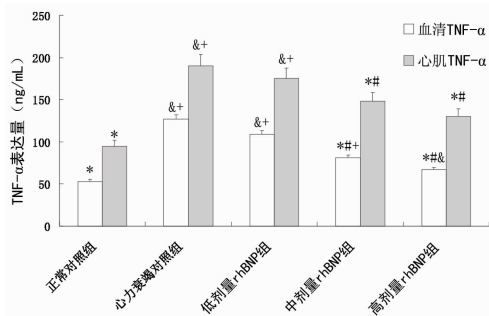
**1.3 统计学处理** 应用 SPSS17.0 统计软件进行数据分析。

所有计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 两组比较采用  $t$  或  $t'$  检验, 多组比较采用单因素方差分析, 多组间两两比较采用 LSD- $q$  检验, 检验水准  $\alpha=0.05$ 。以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结 果

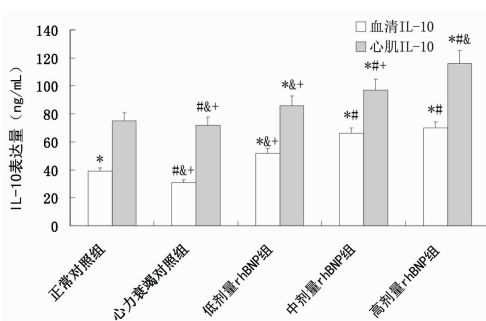
**2.1 阿霉素诱导的心力衰竭大鼠心室重构及心功能情况** 心力衰竭对照组 LVAW、LVMI 较健康对照组增大, SI 缩小, 提示经阿霉素诱导后的心力衰竭大鼠, 心室发生了重构; 对比健康对照组, 心力衰竭对照组大鼠的收缩压、舒张压、LVSP、 $\pm dp/dt$  均有明显降低, LEVDP 升高, 这表明经阿霉素诱导的心力衰竭大鼠心功能存在明显下降。见表 1。

**2.2 rhBNP 对心力衰竭大鼠心室重构及心功能的影响** 中、高剂量 rhBNP 组大鼠 LVAW、LVMI 较心力衰竭对照组、低剂量组缩小, SI 增大; 但两组间互相对比, 高剂量 rhBNP 组 LVAW、LVMI 有所减小, 但差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )。低剂量 rhBNP 组与心力衰竭对照组比较, 收缩压、舒张压、LVSP、 $\pm dp/dt$  等指标差异有统计学意义 ( $P<0.05$ ), 但 LVAW、LVMI、SI 差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )。中、高剂量 rhBNP 治疗组的收缩压、舒张压、LVSP、 $\pm dp/dt$  均高于心力衰竭对照组大鼠, LEVDP 低于心力衰竭对照组, 中、高剂量 rhBNP 组分别与低剂量 rhBNP 组比较, 心功能指标亦存在类似情况; 中、高剂量 rhBNP 组互相比, 高剂量 rhBNP 组收缩压、舒张压、LVSP、 $\pm dp/dt$  水平升高, LEVDP 水平下降 ( $P<0.05$ ), 见表 2。心率在各组间比较差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )。



\*:  $P<0.05$ , 与心力衰竭对照组比较; #:  $P<0.05$ , 与低剂量 rhBNP 组比较; &:  $P<0.05$ , 与中剂量 rhBNP 组比较; +:  $P<0.05$ , 与高剂量 rhBNP 组比较。

图 1 大鼠血清、心肌 TNF- $\alpha$  表达量



\*:  $P<0.05$ , 与心力衰竭对照组比较; #:  $P<0.05$ , 与低剂量 rhBNP 组比较; &:  $P<0.05$ , 与中剂量 rhBNP 组比较; +:  $P<0.05$ , 与高剂量 rhBNP 组比较。

图 2 大鼠血清、心肌 IL-10 表达量

**2.3 血清、心肌 TNF- $\alpha$ 、IL-10 表达水平** 心力衰竭对照组血清、心肌 TNF- $\alpha$  均有明显升高 ( $P=0.022$ ;  $P=0.013$ ), IL-10

则仅在血清中出现轻微下降 ( $P=0.046$ )。在 rhBNP 治疗组与心力衰竭对照组的对比中, 中、高剂量 rhBNP 组的血清、心肌 TNF- $\alpha$ /IL-10 均分别出现显著下降/增高; 在不同剂量组间相比, 中、高剂量 rhBNP 组对比低剂量 rhBNP 组, 其血清、心肌 TNF- $\alpha$ 、IL-10 亦存在类似情况。结果提示高剂量 rhBNP 组血清 TNF- $\alpha$  水平较中剂量 rhBNP 组下降 ( $P=0.012$ ), 其心肌 IL-10 表达水平则较中剂量 rhBNP 组升高 ( $P=0.023$ )。对比心力衰竭对照组, 低剂量 rhBNP 组则仅有 IL-10 出现升高 ( $P=0.040$ ), TNF- $\alpha$  变化差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )。见图 1、2。

## 3 讨 论

心肌重构是指心肌损伤后, 基因组表达、分子、细胞生理情况变化, 出现心肌细胞肥大、纤维化等改变, 引起心脏大小、形状的改变, 表现为心肌肥厚、心室扩大, 持续存在可引起心力衰竭, 心力衰竭则进一步加重了心肌重构的进展<sup>[8-9]</sup>。脑利钠肽 (BNP) 是一种肽类激素, 具有广泛生理效应, 通过拮抗交感神经系统和肾素-血管紧张素系统发挥广泛的心肌保护作用, BNP 还可通过自分泌和旁分泌等途径, 影响心脏局部和机体细胞因子表达及作用, 发挥抗心肌肥厚及间质纤维化的作用, 影响心肌重构<sup>[10]</sup>。目前, rhBNP 作为短期治疗急性心力衰竭的药物, 在临床上已被成熟使用<sup>[11]</sup>。而近期研究表明<sup>[3-5]</sup>, rhBNP 对心肌梗死后大鼠心肌重构有一定改善作用, 因此, 本文欲进一步探索, rhBNP 是否可长期使用于治疗慢性心力衰竭, 改善其心肌重构程度, 改善心功能, 以及其与炎症细胞因子平衡是否相关。

本研究通过使用阿霉素诱导慢性心力衰竭大鼠模型, LVAW、LVMI、SI 等指标可反映大鼠心室重构情况; LVSP、LVEDP、 $\pm dp/dt$  能直接反映心脏功能, 血压间接反映心脏功能。LVAW、LVMI 越大, SI 越小, 表明大鼠心室重构程度越严重; 收缩压、舒张压、LVSP、 $\pm dp/dt$  越大, LVEDP 越小, 表明大鼠心功能越好<sup>[12]</sup>。研究结果提示, 心力衰竭对照组大鼠的 LVAW、LVMI 较健康对照组大鼠明显增大, 并出现 SI 下降, 而经中、高剂量 rhBNP 治疗, 大鼠的 LVAW、LVMI、SI 均有好转, 但高剂量 rhBNP 组以上指标虽较中剂量 rhBNP 组均值有进一步改善但差异无统计学意义。心力衰竭对照组大鼠的收缩压、舒张压、LVSP、 $\pm dp/dt$  均明显下降, LVEDP 增大, 提示心力衰竭对照组大鼠心功能有明显减低; 而经不同剂量 rhBNP 治疗, 大鼠以上心功能指标均有不同水平改善, 以高剂量 rhBNP 组获得最大程度改善。结合各指标, 实验结果提示高剂量 rhBNP 组可最大程度上改善大鼠心室重构及心功能, 但高剂量 rhBNP 组的心肌重构改善程度并不显著优于中剂量 rhBNP 组, 通过改善心室重构从而改善心功能可能是 rhBNP 治疗慢性心力衰竭的重要机制。

研究表明, 炎症在多种病因所致心肌重构过程中起着十分重要的作用。细胞因子是一种重要的炎症介质, 促炎细胞因子与抗炎细胞因子相互制衡、相互拮抗形成了细胞因子网络, 调控生理平衡。但病理因素刺激下, 促炎细胞因子分泌增多, 抗炎细胞因子分泌相对不足, 从而参与了心肌重构<sup>[13]</sup>。TNF- $\alpha$  是一种重要的促炎细胞因子<sup>[13-14]</sup>, 在正常血清及心肌组织中表达水平较低, 但在病理状态下, TNF- $\alpha$  表达水平可升高, 参与心肌重构<sup>[15]</sup>。而 IL-10 与 TNF- $\alpha$  相反, 作为一种抗炎细胞因子受到关注<sup>[13, 16]</sup>。本研究结果提示, 阿霉素诱导的心力衰

竭对照组大鼠 TNF- $\alpha$  水平较健康对照组大鼠明显升高,而 IL-10 表达减少,这也提示炎症参与心肌重构的机制。通过检测血清及心肌组织中 TNF- $\alpha$ 、IL-10 发现,坚持长期使用 rhBNP 治疗能明显降低促炎因子 TNF- $\alpha$  水平,增加抗炎因子 IL-10 表达。根据大鼠血流动力学及 LVAW、LVMI、SI 的结果,本研究考虑 rhBNP 可能通过影响炎症因子分泌,维持细胞因子网络的平衡状态,改善炎症,从而改善心肌重构。

综上所述,长期使用 rhBNP 可改善慢性心力衰竭的心室重构,并进一步改善心功能,其对炎症细胞因子网络的正向调控作用可能是其改善心肌重构的分子机制之一,本研究对其使用剂量进行了初步探讨,但其临床应用仍需更大样本量实验及临床试验进行摸索,同时其对其他脏器的毒副作用也需要进一步探索。

## 参考文献

- [1] 刘尊齐,崔连群.慢性心力衰竭患者血清肌钙蛋白 I 与心肌重构的相关性研究[J].中华心血管病杂志,2006,34(5):437-439.
  - [2] Sano H, Kasama S, Fujimoto S, et al. Effects of statin therapy on cardiac sympathetic nerve activity and left ventricular remodeling in patients with chronic heart failure: a propensity score-matched analysis [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2014, 93(27):e214.
  - [3] He JG, Chen YL, Huang YY, et al. Effect of long-term B-type natriuretic peptide treatment on left ventricular remodeling and function after myocardial infarction in rats [J]. *Eur J of Pharmacol*, 2009, 602(1):132-137.
  - [4] 樊冤桥,何建桂,陈艺莉,等.重组人脑利钠肽对大鼠心肌梗死后心室重构及功能的影响[J].中华心血管病杂志,2008,36(12):1097-1100.
  - [5] 胡金涛,赵学忠,睢大员,等.重组人脑利钠肽对大鼠心肌梗死后心室重构的影响[J].中华老年医学杂志,2010,29(4):310-313.
  - [6] Ahemed LA, El-Maraghy SA. Nicorandil ameliorates mitochondrial dysfunction in doxorubicin-induced heart failures in rats: possible mechanism of cardioprotection [J]. *Biochem Pharmacol*, 2013, 86(9):1301-1310.
  - [7] Fraccarollo D, Hu K, Galuppo P, et al. Chronic endothelin receptor blockade attenuates progressive ventricular dilation and improves cardiac function in rats with myocardial infarction [J]. *Circulation*, 1997, 96(11):3963-73.
  - [8] Fedak PW, Venna S, Weisel RD, et al. Cardiac remodeling and failure-From molecules to man (Part 1) [J]. *Cardiovasc Pathol*, 2005, 14(1):1-11.
  - [9] Hayashi E, Hosoda T. How do resident stem cells repair the damaged myocardium [J]. *World J Stem Cells*, 2015, 7(1):182-185.
  - [10] Patel JB, Valencik ML, Pritchett AM, et al. Cardiac-specific attenuation of natriuretic peptide A receptor activity accentuates adverse cardiac remodeling and mortality in response to pressure overload [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2005, 289(2):H777-784.
  - [11] 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(1):305-308.
  - [12] Libonati JR. Cardiac remodeling and function following exercise and angiotensin II receptor antagonism [J]. *Eur J Appl Physiol*, 2012, 112(8):3149-3154.
  - [13] Nunes RB, Alves JP, Kessler LP, et al. Aerobic exercise improves the inflammatory profile correlated with cardiac remodeling and function in chronic heart failure rats [J]. *Clinics*, 2013, 68(6):876-882.
  - [14] Bokhari FA, Shakoori TA, Butt A, et al. TNF-alpha: a risk factor for ischemic stroke [J]. *J Ayub Med Coll Abbottabad*, 2014, 26:111-114.
  - [15] Tang TT, Yuan J, Zhu ZF, et al. Regulatory T cells ameliorate cardiac remodeling after myocardial infarction [J]. *Basic Res Cardiol*, 2012, 10(1):232.
  - [16] Liu X, Wu Y, Zhu J, et al. Totally thoracoscopic repair of atrial septal defect reduces systemic inflammatory reaction and myocardial damage in initial patients [J]. *Eur J Med Res*, 2014, 19:13.
- (收稿日期:2015-03-29 修回日期:2015-05-26)
- 
- (上接第 3465 页)
- al. Intravitreal bevacizumab in active progressive proliferative diabetic retinopathy [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2008, 246(12):1699-1705.
  - [9] Barber AJ, Gardner TW, Abcouwer SF. The significance of vascular and neural apoptosis to the pathology of diabetic retinopathy [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011, 52(2):1156-1163.
  - [10] Tang J, Kern TS. Inflammation in diabetic retinopathy [J]. *Prog Retin Eye Res*, 2011, 30(5):343-358.
  - [11] 易茜璐,于明香.糖尿病视网膜病变的发病机制 [J]. *复旦学报:医学版*, 2010, 37(5):604-607.
  - [12] Rochette L, Ghibu S, Richard C, et al. Direct and indirect antioxidant properties of  $\alpha$ -lipoic acid and therapeutic potential [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2013, 57(1):114-125.
  - [13] 陈庆中,张静楷,黄利明,等.血管内皮生长抑制因子在糖尿病视网膜病患病者血清及玻璃体中的变化 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2013, 31(12):1163-1168.
  - [14] Simó R, Sundstrom JM, Antonetti DA. Ocular Anti-VEGF therapy for diabetic retinopathy: the role of VEGF in the pathogenesis of diabetic retinopathy [J]. *Diabetes Care*, 2014, 37(4):893-899.
  - [15] Hammes HP, Feng Y, Pfister F, et al. Diabetic retinopathy: targeting vasoregression [J]. *Diabetes*, 2011, 60(1):9-16.
- (收稿日期:2015-03-08 修回日期:2015-05-26)