

重组人脑利钠肽联合伊伐布雷定治疗慢性充血性心力衰竭的临床研究

李江¹, 曹杰^{2*}

1. 延安大学附属医院 冠心病二病区, 陕西 延安 716000

2. 延安大学附属医院 冠心病一病区, 陕西 延安 716000

摘要: **目的** 研究注射用重组人脑利钠肽联合盐酸伊伐布雷定片治疗慢性充血性心力衰竭的临床疗效。**方法** 选取 2016 年 4 月—2018 年 9 月延安大学附属医院收治的 204 例慢性充血性心力衰竭患者为研究对象, 按随机数字表法将患者随机分为对照组和治疗组, 每组各 102 例。对照组口服采用盐酸伊伐布雷定片, 初始剂量为 2.5 mg/次, 2 次/d, 同时根据患者的心率变化情况对剂量进行调整, 但最大剂量不超过 7.5 mg/次, 2 次/d。治疗组在对照组的基础上静脉注射注射用重组人脑利钠肽, 以 1.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 剂量进行静脉冲击, 后改为 0.007 5 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ 静注维持 2 d。所有患者在治疗 1 个月后评估疗效。观察两组的临床疗效, 比较两组的心功能指标、血清炎症因子水平、血清因子水平。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组的总有效率分别为 69.61%、85.29%, 两组比较差异有统计学意义 ($P<0.05$)。治疗后, 两组患者左室射血分数 (LVEF)、每分钟心脏排血量 (CO) 均显著升高, 左室舒张末期压力 (LVEDP) 显著下降, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P<0.05$); 且治疗组 LVEF、CO 明显高于对照组, LVEDP 明显低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P<0.05$)。治疗后, 两组患者血清白细胞介素-6 (IL-6)、C-反应蛋白 (CRP)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 水平均显著下降, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P<0.05$); 且治疗组患者血清 IL-6、CRP、TNF- α 水平均明显低于对照组, 两组差异具有统计学意义 ($P<0.05$)。治疗后, 两组患者血清脂质运载蛋白-2 (LCN-2)、可溶性糖蛋白 130 (Sgp130)、N-末端 B 型钠肽原 (NT-pro BNP) 水平均显著降低, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P<0.05$); 且治疗组患者血清 LCN-2、Sgp130、NT-pro BNP 水平均明显低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P<0.05$)。**结论** 注射用重组人脑利钠肽联合盐酸伊伐布雷定片治疗慢性充血性心力衰竭具有较好的临床疗效, 可改善患者的心功能, 降低炎症水平, 调节血清因子水平, 安全性良好, 具有一定的临床应用推广价值。

关键词: 注射用重组人脑利钠肽; 盐酸伊伐布雷定片; 慢性充血性心力衰竭; 心功能; 血清炎症因子; 血清因子

中图分类号: R972

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2019)12-3548-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2019.12.010

Clinical study on recombinant human brain natriuretic peptide combined with ivabradine in treatment of chronic congestive heart failure

LI Jiang¹, CAO Jie²

1. Second Ward of Coronary Artery, Yan'an University Affiliated Hospital, Yan'an 716000, China

2. First Ward of Coronary Artery, Yan'an University Affiliated Hospital, Yan'an 716000, China

Abstract: Objective To study the efficacy of Recombinant Human Brain Natriuretic Peptide for injection combined with Ivabradine Hydrochloride Tablets in treatment of chronic congestive heart failure. **Methods** Patients (204 cases) with chronic congestive heart failure in Yan'an University Affiliated Hospital from April 2016 to September 2018 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 102 cases. Patients in the control group were *po* administered with Ivabradine Hydrochloride Tablets, starting dosage 2.5 mg/time, twice daily, and the dose was adjusted according to the change of heart rate, but the maximum dose was not more than 7.5 mg/time, twice daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Recombinant Human Brain Natriuretic Peptide for injection on the basis of the control group, intravenous pulse therapy at a dose of 1.5 g/kg, then maintained the treatment with 0.007 5 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ for 2 d. Patients in two groups were treated for 1 month. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and cardiac function indexes, the serum levels of inflammatory factors, the serum factors levels in two groups were

收稿日期: 2019-06-30

作者简介: 李江 (1985—), 男, 陕西延安人, 主治医师, 本科, 研究方向为冠心病。E-mail: 540618348@qq.com

*通信作者 曹杰 (1983—), 男, 陕西延安人, 主治医师, 本科, 研究方向为心血管内科。E-mail: caojieman@163.com

compared. **Results** After treatment, the clinical efficacies in the control and treatment groups were 69.61% and 85.29%, respectively, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the LVEF and CO in two groups were significantly increased, but the LVEDP in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the LVEF and CO in the treatment group were significantly higher than those in the control group, but LVEDP in the treatment group were significantly lower than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the levels of IL-6, CRP, and TNF- α in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the serum levels of inflammatory factors in the treatment group were significantly lower than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the levels of LCN-2, Sgp130, and NT-pro BNP in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the serum factors levels in the treatment group were significantly lower than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Recombinant Human Brain Natriuretic Peptide for injection combined with Ivabradine Hydrochloride Tablets has clinical curative effect in treatment of chronic congestive heart failure, can improve the heart function, reduce the level of inflammation, and regulate the level of serum factors, with good safety, which has a certain clinical application value.

Key words: Recombinant Human Brain Natriuretic Peptide for injection; Ivabradine Hydrochloride Tablets; chronic congestive heart failure; cardiac function; serum inflammatory factor; serum factor

慢性充血性心力衰竭是临床常见疾病,主要表现为呼吸困难、下肢水肿、乏力等,其发病率和死亡率均较高,5年生存率低于50%,并且有心源性猝死的可能,给家庭和社会带来了沉重负担^[1]。慢性充血性心力衰竭的发生、发展机制目前尚未明确,临床治疗以对症支持治疗为主。伊伐布雷定可选择性地阻滞心脏起搏电流减缓心率,改善心肌收缩功能,并且对心肌收缩力、心脏传导无不利影响。冻干重组人脑利钠肽是模拟血浆脑利钠肽的生物制剂,具有与脑利钠肽类似的生物学效应,可有效改善血液动力学,增加心输出量^[2]。本研究选取延安大学附属医院收治的204例慢性充血性心力衰竭患者为研究对象,探究注射用重组人脑利钠肽联合盐酸伊伐布雷定片的临床疗效。

1 对象与方法

1.1 一般资料

选取2016年4月—2018年9月延安大学附属医院收治的204例慢性充血性心力衰竭患者为研究对象,所有患者接受标准化抗心力衰竭治疗后,心率仍不能控制在70次/min以下水平。患者中男118例,女86例;年龄60~80岁,平均年龄(68.5±3.7)岁;体质指数(BMI)为17.2~24.1 kg/m²,平均BMI为(21.1±2.0) kg/m²;合并基础疾病者112例,其中冠状动脉粥样硬化性心脏病39例,风湿性心脏病36例,高血压心脏病67例;美国纽约心脏学会(NYHA)心功能分级Ⅲ级146例,Ⅳ级58例。本研究已通过医院伦理委员会审核,所有患者均知情同意。

纳入标准:患者均符合《中国心力衰竭诊断和治疗指南2014》中的慢性充血性心衰的相关诊断标准^[3];NYHA心功能分级Ⅲ~Ⅳ级;超声心动图检查左室射血分数未超过40%。

排除标准:严重肝肾功能不全患者;合并严重感染患者;妊娠或哺乳期妇女;恶性心率失常患者。

1.2 分组方法

按随机数字表法将患者随机分为对照组和治疗组,每组各102例。对照组患者中男60例,女42例;年龄60~79岁,平均年龄(68.3±4.30)岁;BMI为17.2~23.4 kg/m²,平均BMI为(20.8±2.1) kg/m²;合并基础疾病者72例,其中冠状动脉粥样硬化性心脏病20例,风湿性心脏病19例,高血压心脏病33例;NYHA心功能分级Ⅲ级者72例,Ⅳ级者30例。治疗组男58例,女44例;年龄60~80岁,平均年龄(68.6±4.40)岁;BMI为17.4~24.1 kg/m²,平均BMI为(21.2±2.1) kg/m²;合并基础疾病者70例,其中冠状动脉粥样硬化性心脏病19例,风湿性心脏病17例,高血压心脏病34例;NYHA心功能分级Ⅲ级者74例,Ⅳ级者28例。两组患者性别、年龄、BMI、基础疾病、心功能分级等基线资料比较差异均无统计学意义,具有可比性。

1.3 治疗方法

两组患者依据指南给予标准化抗心力衰竭治疗,采取卧床、吸氧、低盐饮食等护理,并给予强心、利尿、扩血管等常规治疗,同时针对原发病进行处理。对照组患者口服盐酸伊伐布雷定片[施维雅(天津)制药有限公司生产,规格5 mg/片,产品批

号 151103、160349、161017、170628、180127], 初始剂量为 2.5 mg/次, 2 次/d, 同时根据患者的心率变化情况对剂量进行调整, 但最大剂量不超过 7.5 mg/次, 2 次/d。治疗组患者在对照组的基础上静脉注射注射用重组人脑利钠肽 (成都诺迪康生物制药有限公司生产, 规格 0.5 mg/瓶, 产品批号 160204、161028、170528、180207), 以 1.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 进行静脉冲击, 后改为 0.007 5 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ 静注维持 2 d。所有患者在治疗 1 个月后评估疗效。

1.4 临床疗效评价标准^[4]

显效: 患者心衰症状体征得到明显缓解, NYHA 心功能分级改善超过 2 级; 有效: 患者心衰的症状体征得到部分缓解, NYHA 心功能分级改善 1 级; 无效: NYHA 心功能分级改善未到 1 级甚至恶化。

总有效率 = (显效 + 有效) / 总例数

1.5 观察指标

1.5.1 心功能指标 治疗前后使用飞利浦 X300 PE 全数字化彩超诊断仪检测两组患者的心功能指标, 包括左室射血分数 (LVEF)、左室舒张末期压力 (LVEDP) 和每分钟心脏排血量 (CO)。

1.5.2 血清因子 患者于清晨空腹状态下采集外周静脉血 10 mL, 3 000 r/min 离心 15 min 后取上清行酶联免疫吸附法 (ELISA) 检测血清中的脂质运载蛋白-2 (LCN-2)、可溶性糖蛋白 130 (Sgp130)、白细胞介素-6 (IL-6)、C-反应蛋白 (CRP)、N-末端 B 型钠肽原 (NT-pro BNP)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 水平, 所有血清采集完成后统计检测, 所有操作均

按照试剂盒说明书严格进行。

1.6 不良反应观察

观察治疗过程中两组患者出现的不良反应, 包括头晕、头痛、疲乏等症状。

1.7 统计学方法

所有获得的数据均采用 SPSS 17.0 统计学方法分析, 其中计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间比较采用 t 检验; 计数资料采用频数和百分率表示, 率的比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 对照组显效 43 例, 有效 28 例, 总有效率为 69.61%; 治疗组显效 57 例, 有效 30 例, 总有效率为 85.29%, 两组总有效率比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组心功能指标比较

治疗后, 两组患者 LVEF、CO 均显著升高, LVEDP 显著下降, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组 LVEF、CO 明显高于对照组, LVEDP 明显低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组血清炎症因子水平比较

治疗后, 两组患者血清 IL-6、CRP、TNF- α 水平均显著下降, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组患者血清 IL-6、CRP、TNF- α 水平均明显低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	102	43	28	31	69.61
治疗	102	57	30	15	85.29*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组心功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 102$)

Table 2 Comparison on cardiac function indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 102$)

组别	LVEF		CO/(L·min ⁻¹)		LVEDP/(mIU·mL ⁻¹)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	0.32 $\pm$ 0.08	0.38 $\pm$ 0.04*	3.80 $\pm$ 0.34	4.05 $\pm$ 0.61*	24.42 $\pm$ 4.69	19.75 $\pm$ 4.04*
治疗	0.33 $\pm$ 0.07	0.46 $\pm$ 0.05* [▲]	3.89 $\pm$ 0.45	4.47 $\pm$ 0.72* [▲]	24.36 $\pm$ 4.58	18.21 $\pm$ 2.35* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment

表3 两组血清炎症因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 102$)Table 3 Comparison on serum levels of inflammatory factors between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 102$)

组别	TNF- α /(ng·L ⁻¹)		IL-6/(ng·L ⁻¹)		CRP/(mg·L ⁻¹)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	18.24±3.24	10.22±3.14*	29.41±4.67	11.38±2.19*	9.33±1.58	6.46±1.43*
治疗	17.37±3.45	4.87±2.32*▲	28.89±4.41	7.25±1.77*▲	9.21±1.67	3.32±1.21*▲

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: ▲ $P < 0.05$ * $P < 0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group after treatment

2.4 两组血清因子水平比较

治疗后, 两组患者血清 LCN-2、Sgp130、NT-pro BNP 水平均显著降低, 同组治疗前后比较差异有统

计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组患者血清 LCN-2、Sgp130、NT-pro BNP 水平均明显低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 4。

表4 两组血清因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 102$)Table 4 Comparison on serum factors levels between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 102$)

组别	LCN-2/(ng·mL ⁻¹)		Sgp130/(pg·mL ⁻¹)		NT-pro BNP/(ng·L ⁻¹)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	88.32±17.98	72.38±15.04*	277.80±33.34	243.05±27.61*	863.71±52.81	472.58±17.44*
治疗	89.67±18.27	60.46±14.35*▲	286.34±31.45	203.21±22.72*▲	858.38±48.79	612.25±18.39*▲

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: ▲ $P < 0.05$ * $P < 0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group after treatment

2.5 两组不良反应比较

治疗过程中, 对照组发生头晕 6 例, 头痛 5 例, 疲乏 5 例, 不良反应发生率为 15.69%; 治疗组发生头晕 5 例, 头痛 4 例, 疲乏 5 例, 不良反应发生率为 13.72%, 两组不良反应发生率比较差异无统计学意义。所有发生的不良反应, 经休息和对症支持治疗后好转。

3 讨论

慢性充血性心力衰竭是一类复杂的临床症候群, 是由于心脏结构或功能异常导致的心室负荷过重、心肌收缩力减退、心肌细胞凋亡、心排出量下降、心室重构等一系列病理生理过程, 从而引起组织器官灌注不足、体循环、肺循环瘀血的表现。慢性充血性心力衰竭的发病机制复杂, 多种因素均与其发生、发展有关。慢性充血性心力衰竭具有严重影响生活质量、预后不佳的特点, 因此如何确定有效的治疗方法成为了临床研究的一项重要内容。目前慢性充血性心力衰竭的常规治疗仍以强心、利尿、扩血管等对症支持治疗为主, 但这些传统的治疗手段并不能有效地抑制肾素-血管紧张素-醛固酮(RASS)系统的激活, 反而会进一步促进 RASS 系统加重心室的重构作用。

伊伐布雷定能够抑制心脏窦房结的起搏电流,

具有降低患者窦性心律的作用, 并进一步降低心肌耗氧量。与 β 受体阻滞剂相比, 伊伐布雷定没有降低血压和抑制心肌收缩力的作用, 能够较好地弥补患者由于合并慢性呼吸系统疾病、 β 受体阻滞剂禁忌症等应用 β 受体阻滞剂受限的情况。血浆脑利钠肽是心肌细胞在室壁压力增大时分泌的一种内源性激素, 具有利钠、扩血管等多种生理效应, 同时在心衰时可代偿性增高, 拮抗 RASS 系统, 降低交感系统的活性, 从而增加心输出量, 缓解心力衰竭症状^[5]。重组人脑利钠肽是一种脱氧核糖核酸(DNA)重组的生物制剂, 具有与脑利钠肽类似的生物学作用。研究表明重组人脑利钠肽可通过与利尿肽受体结合激活鸟苷酸环化酶, 产生扩张血管的作用, 从而降低体循环、肺循环的阻力, 改善血液动力学, 增加心输出量; 同时拮抗 RASS 系统和交感神经系统的激活, 抑制垂体加压素的分泌, 改善体液潴留的作用; 重组人脑利钠肽也可通过扩张肾脏的入球小动脉, 抑制钠的重吸收, 增强钠的排泄从而产生利尿作用^[2]。本研究结果表明, 治疗后治疗组的临床总有效率显著高于对照组 ($P < 0.05$); 两组患者的 LVEF、CO 均显著增加, 而 LVEDP 较治疗前下降, 且治疗组指标明显优于对照组 ($P < 0.05$), 提示联用重组人脑利钠肽能有效改善患者的

心功能,增加心排量,缓解临床症状。同时两组不良反应发生率比较差异无统计学意义,表明联用重组人脑利钠肽安全性良好,具有较好的临床应用价值。Nishikimi 等^[6]的研究也表明,重组人脑利钠肽可以直接抑制心脏纤维化基因的表达和胶原纤维的合成,减少转化生长因子- β (TGF- β) 等细胞因子的分泌,从而降低心肌纤维化和僵硬,抵抗心室重构、改善心功能。

慢性充血性心力衰竭患者由于血流量降低,血管张力减弱,可能处于心肌慢性缺血的状态,因此有氧代谢途径异常继而诱发炎症反应。慢性充血性心力衰竭患者心肌可分泌大量炎症因子而诱发心室重构,同时炎症因子可通过促进心肌细胞的坏死而引发纤维化,进一步促进慢性充血性心力衰竭的发展^[7]。在兔重构心室细胞的中有大量的炎症细胞浸润,且 IL-1 β 、TGF- β 等炎症因子的水平明显上升,提示炎症因子在心室重构中发挥重要作用^[8]。IL-6 是一种细胞因子,慢性心衰时 IL-6 水平上升^[9],可通过心肌 β 肾上腺素能受体失耦联作用促进心肌细胞表达黏附分子,使白细胞与心肌细胞的黏附增加,加重心肌细胞损伤和心室重构;CRP 作为一种非特异性标志物,可诱导免疫细胞活化、应激性凋亡等,对心血管事件具有重要预测价值^[10];TNF- α 作为一种肿瘤坏死因子,可诱导 IL-6 和 CRP 的大量释放,进一步增加心肌细胞和血管内皮细胞的损伤^[11]。本研究结果显示治疗组血清炎症因子 IL-6、CRP、TNF- α 水平均低于对照组 ($P<0.05$)。董劲等^[12]在对冻干重组人脑利钠肽治疗心肌梗死合并心力衰竭患者的研究中也发现观察组的 CRP、IL-6、NO、TNF- α 等炎症因子水平的改善情况均优于对照组,与本研究结果类似。

慢性充血性心力衰竭患者由于心肌机械性受损,发生缺血缺氧、氧自由基损伤等导致心肌细胞受损,血清心肌肌钙蛋白 I (cTn I) 水平升高。LCN-2 是脂质运载蛋白家族成员之一,在多种组织细胞包括中性粒细胞、巨噬细胞、肝脏、肾脏中均有表达,且正常情况下维持在较低水平^[13]。在慢性心衰中 LCN-2 水平均可呈现出不同程度的升高,其机制可能与 LCN-2 能够影响心肌细胞中的铁代谢、炎症反应、细胞损伤、调节基质金属蛋白酶 9 (MMP-9) 代谢、诱导血管内皮细胞功能紊乱等有关^[14]。LCN-2 属于载脂蛋白家族,与 NT-pro BNP 作用类似,主要在巨噬细胞和脂肪细胞内表达,可

能参与血管炎症反应、心肌缺血应答过程和心肌缺血后重建的过程,参与动脉粥样硬化的发生、发展,引起心功能受损,二者联合监测可用于预测心力衰竭^[15]。Sgp130 以不同的形式广泛存在于患者的心脏组织和体液中,与患者心功能有关^[16]。本研究中,治疗后两组患者血清 LCN-2、Sgp130、NT-pro BNP 水平均低于治疗前,且治疗组血清 LCN-2、Sgp130、NT-pro BNP 水平均明显低于对照组,两组比较差异具有统计学意义 ($P<0.05$)。

综上所述,注射用重组人脑利钠肽联合盐酸伊伐布雷定片治疗慢性充血性心力衰竭具有较好的临床疗效,可改善患者的心功能,降低炎症水平,调节血清因子水平,安全性良好,具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] 施 洋, 李 澜, 邢晓雪, 等. 心肌纤维化与慢性充血性心力衰竭研究进展 [J]. 中国临床药理学杂志, 2016, 32(1): 87-90.
- [2] Lv M Y, Deng S L, Long X F. rhBNP therapy can improve clinical outcomes and reduce in-hospital mortality compared with dobutamine in heart failure patients: a meta-analysis [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2016, 81(1): 174-185.
- [3] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 中国心力衰竭诊断和治疗指南 2014 [J]. 中华心血管病杂志, 2014, 42(2): 98-122.
- [4] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行) [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 83-84.
- [5] Egom E E, Feridooni T, Hotchkiss A, et al. Mechanisms of renal hyposponsiveness to BNP in heart failure [J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2015, 93(6): 399-403.
- [6] Nishikimi T, Maeda N, Matsuo H. The role of natriuretic peptides in cardioprotection [J]. *Cardiovasc Res*, 2006, 69(2): 318-328.
- [7] Bournas G, Giannopoulos G, Hatzis G, et al. Inflammation and chronic heart failure: from biomarkers to novel anti-inflammatory therapeutic strategies [J]. *Med Chem*, 2014, 10(7): 682-699.
- [8] 孙阿林, 潘 斌, 周 鹏, 等. AMI-PCI 应用冻干重组人脑利钠肽对左室重构的影响 [J]. 实用药物与临床, 2016, 19(1): 30-34.
- [9] Askevold E T, Gullestad L, Dahl C P, et al. Interleukin-6 Signaling, Soluble Glycoprotein 130, and Inflammation in Heart Failure [J]. *Curr Heart Fail Rep*, 2014, 11(2): 146-155.
- [10] 罗 立, 黄 怡, 翦林昊. Galectin-3 联合 hs-CRP 评估

- 慢性心力衰竭患者近期预后的价值 [J]. 重庆医学, 2016, 45(13): 1837-1839.
- [11] 陆 铭, 蒋庆渊, 刘春兰, 等. 心率控制对慢性心力衰竭患者炎症因子及心功能的影响 [J]. 实用医学杂志, 2017, 33(19): 3235-3239.
- [12] 董 劲, 党 群. 冻干重组人脑利钠肽对心肌梗死合并心力衰竭患者血管内皮功能和炎症因子的影响 [J]. 药物评价研究, 2017, 40(3): 365-368.
- [13] Lee S, Jha M K, Suk K. Lipocalin-2 in the Inflammatory Activation of Brain Astrocytes [J]. *Crit Rev Immunol*, 2015, 35(1): 77-84.
- [14] 熊浩伟. 脂质运载蛋白-2 通过 miR-138 促心肌细胞凋亡的机制研究及其在心衰中诊断价值的 Meta 分析 [D]. 广州: 南方医科大学, 2016.
- [15] 石墨玲, 刘曼玲, 殷 玥, 等. 脂质运载蛋白-2 在川崎病相关心肌损伤中的作用及机制研究 [J]. 心脏杂志, 2019, 31(1): 1-7.
- [16] 陈 伟, 左小淑, 侯 果. 慢性心力衰竭患者血清热休克蛋白 27 和可溶性糖蛋白 130 水平与近期预后的相关性 [J]. 中国心血管杂志, 2017, 22(4): 248-252.