重组人脑利钠肽联合超滤对老年心力衰竭急性期生物标志物影响研究

纪 静[1]，张 蕾[2]
（1. 北京羊坊店医院监护室，北京 100038；2. 北京羊坊店医院康复科，北京 100038）

摘要：目的 研究重组人脑利钠肽（recombinant human brain natriuretic peptide，rhBNP）联合静脉血液超滤对老年慢性心力衰竭急性失代偿期患者 *N*- 末端脑钠肽前体（*N*-terminal pro brain natriuretic peptide，NT-proBNP）、葡萄糖调节蛋白（glucose-regulatory protein，GRP）78、正五聚蛋白（pentraxin，PTX）3 及生长分化因子（growth differentiation factor，GDF）-15 的影响。**方法** 纳入我院 2021 年 1 月至 2023 年 11 月收治的 130 例老年慢性心力衰竭急性失代偿期患者，采用随机数字表法将患者随机分为试验组及对照组，每组 65 例。试验组采用常规疗法＋静脉血液超滤＋ rhBNP，对照组采用常规疗法＋静脉血液超滤。统计分析两组临床疗效、心功能指标［左心室射血分数（left ventricular ejection fraction，LVEF）、左心室舒张末期内径（left ventricular end-diastolic diameter，LVEDD）、左心室收缩末期内径（left ventricular end-systolic diameter，LVESD）及血清 NT-proBNP 水平］、GRP78、PTX3、GDF-15 水平及不良反应发生率。**结果** 试验组临床总有效率高于对照组（96.92% *vs* 81.54%，$\chi^2 = 4.029$，$P = 0.046$）。治疗后，两组 LVEF 均较治疗前升高（$P < 0.01$），且试验组高于对照组（$P < 0.01$），LVEDD、LVESD 及血清 NT-proBNP 水平均较治疗前降低（$P < 0.01$），且试验组低于于对照组（$P < 0.01$）；两组治疗后血清 GRP78、PTX3 及 GDF-15 水平均较治疗前下降（$P < 0.05$ 或 $P < 0.01$），且试验组低于于对照组（$P < 0.05$ 或 $P < 0.01$）。两组不良反应发生率比较，差异无统计学意义（26.15% *vs* 16.92%，$\chi^2 = 0.369$，$P = 0.642$）。**结论** rhBNP 联合血液超滤能够减轻老年慢性心力衰竭急性失代偿期患者心肌炎症损害及应激损伤，增强心脏泵血能力，降低心脏容量负荷，整体改善心功能。

关键词： 慢性心力衰竭；急性失代偿期；重组人脑利钠肽；血液超滤；*N*- 末端脑钠肽前体
中图分类号： R972；R541.6 ＋ 1　　**文献标志码：** A　　**文章编号：** 1672-9188（2024）08-0869-007
引用： 纪静，张蕾. 重组人脑利钠肽联合超滤对老年心力衰竭急性期生物标志物影响研究［J］. 世界临床药物，2024，45（8）：869-875. DOI：10.13683/j.wph.2024.08.011

Effect of recombinant human brain natriuretic peptide combined with ultrafiltration on biomarkers in acute stage of senile heart failure

JI Jing[1], ZHANG Lei[2]
(*1. Department of Cardiology, Beijing Yangfangdian Hospital, Beijing 100038, China;*
2. Department of Rehabilitation, Beijing Yangfangdian Hospital, Beijing 100038, China)

Abstract: ***Objective*** To investigate the effects of recombinant human brain natriuretic peptide(rhBNP) combined with intravenous blood ultrafiltration on *N*-terminal pro brain natriuretic peptide(NT-proBNP), glucose-regulatory protein(GRP)78, pentraxin(PTX)3 and growth differentiation factor(GDF)-15 in elderly patients with acute decompensation of chronic heart failure. ***Methods*** A total of 130 elderly patients with acute decompensation of chronic heart failure in our hospital from January 2021 to November 2023 were selected and randomly divided into experimental group and control group according to random number table, with 65 cases in each group. The experimental group received conventional therapy＋venous blood ultrafiltration＋rhBNP, and the control group received conventional therapy＋

收稿日期：2023-12-18；**修回日期：**2024-07-16
作者简介：纪静，副主任医师，研究方向：心力衰竭的治疗与监护。

venous blood ultrafiltration. The clinical efficacy, cardiac function indexes [left ventricular ejection fraction (LVEF), left ventricular end-diastolic diameter (LVEDD), left ventricular end-systolic diameter (LVESD) and serum level of NT-proBNP], the serum levels of GRP78, PTX3, GDF-15 and the incidence of adverse reactions were statistically analyzed in the two groups. ***Results*** The total effective rate of experimental group was higher than that of control group (96.92% *vs* 81.54%, $\chi^2=4.029$, $P=0.046$). After treatment, LVEF in both groups was higher than before treatment ($P<0.01$), and the experimental group was higher than the control group ($P<0.01$), while LVEDD, LVESD and the serum level of NT-proBNP were lower than before treatment ($P<0.01$), and the experimental group was lower than the control group ($P<0.01$). After treatment, the serum levels of GRP78, PTX3 and GDF-15 in both groups were decreased compared with before treatment ($P<0.05$ or $P<0.01$), and the experimental group was lower than the control group ($P<0.05$ or $P<0.01$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups (26.15% *vs* 16.92%, $\chi^2=0.369$, $P=0.642$). ***Conclusion*** rhBNP combined with blood ultrafiltration can alleviate the inflammatory damage and stress damage of myocardium in elderly patients with acute decompensation of chronic heart failure, enhance the pumping capacity of the heart, reduce the volume load of the heart, and improve the overall cardiac function.

Key words: chronic heart failure; acute decompensation; recombinant human brain natriuretic peptide; blood ultrafiltration; *N*-terminal pro-brain natriuretic peptide

慢性心力衰竭（chronic heart failure，CHF）是疾病、过劳及排血功能减弱等因素导致的心脏功能障碍性疾病[1]。急性失代偿是CHF病情进展过程中由感染、劳累过度、应激反应及心肌缺血等单个或多个因素诱发所致，临床常表现为呼吸困难、血压剧烈骤降、肺水肿及咳血等症状，严重者甚至危及生命[2—3]。利尿剂和血管紧张素转化酶抑制剂（angiotensin converting enzyme inhibitor，ACEI）是临床治疗CHF急性失代偿期的常用药物，虽能在一定程度上缓解容量负荷过重、机体水钠潴留过多，但效果并不十分理想。静脉血液超滤是一种用于CHF急性失代偿期的新型非药物疗法，对消除患者体内水钠潴留、控制病情较有效[4]。重组人脑利钠肽（recombinant human brain natriuretic peptide，rhBNP）是使用重组DNA技术合成的多肽生物制剂，其与内源性脑利钠肽序列相同、作用机制相似，可扩张血管、降低肺毛细血管楔压、抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统，从而减轻心脏容量负荷、改善呼吸困难[5—6]。目前，静脉血液超滤和rhBNP均有被应用于CHF急性失代偿期的治疗，但二者联合应用尚未见文献报道。本研究探讨rhBNP联合静脉血液超滤对老年CHF急性失代偿期患者*N*-末端脑钠肽前体（*N*-terminal pro-brain natriuretic peptide，NT-proBNP）、葡萄糖调节蛋白（glucose regulatory protein，GRP）78、正五聚蛋白（pentraxin，PTX）3及生长分化因子（growth differentiation factor，GDF）-15水平的影响，现报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

使用PASS软件对样本量进行计算，以临床总有效率为计算依据，根据课题组前期预调查对照组临床总有效率为65.83%，预计试验组总有效率至少较对照组高21.3%，设定显著性水平$\alpha=0.05$，检验功效$\beta=0.2$，使用公式$n=2\ \bar{p}\ \bar{q}(Z_\alpha+Z_\beta)^2/(p_1-p_2)$进行样本量估算。根据计算结果所需样本量为118例，考虑到10%的失访率，需纳入至少130例患者。

选取我院2021年1月至2023年11月收治的130例老年CHF急性失代偿期患者作为研究对象。纳入标准：①符合《急性心力衰竭基层诊疗指南（2019年）》[7]中CHF急性失代偿期的诊断标准，即窦性心律且静息心率≥75次/分，左心室射血分

数（left ventricular ejection fraction，LVEF）≤ 40%，左心室舒张末期内径（left ventricular end diastolic diameter，LVEDD）≥ 55 mm。②年龄≥ 60 岁。③纽约心脏病协会（New York Heart Association，NYHA）分级Ⅲ级及以上。④常规抗心力衰竭治疗无效。排除标准：①合并肝、肾等重要脏器功能障碍者。②合并室性心动过速、心室颤动等严重心律失常者。③合并严重心包病变或心脏瓣膜病变者。④合并严重低血压、代谢疾病、贫血、重症感染等严重全身性疾病者。⑤48 h 内发生急性心肌梗死者。⑥合并病态窦房结综合征或Ⅱ度及以上房室传导阻滞者。⑦6 个月内有脑卒中或短暂性脑出血史者。⑧QT 区间明显延长者。⑨有试验药物或疗法禁忌者。本研究符合世界医学协会《赫尔辛基宣言》要求，并通过我院伦理委员会审核（YXLL2024022），所有患者及家属均签署知情同意书。

1.2 分组及治疗方法

采用简单随机化，首先对患者编号，然后采用计算机生成随机数字表，将编号与随机数字一一对应，按随机数字表确定分组，将患者随机分为试验组及对照组，每组 65 例。两组均给予吸氧、洋地黄苷类药物、抗凝剂、利尿剂、β 受体阻断剂、ACEI、血管紧张素Ⅱ受体阻断剂及硝酸酯类药物等常规治疗，绝对卧床休息、心电监护，积极治疗基础病，严格控制水钠体液摄入。同时，两组均给予静脉血液超滤，具体步骤：患者取半卧位，股静脉插管建立临时静脉通路，采用普通肝素抗凝，采用 Dialog 血液透析机（德国贝朗公司），F1 中空纤维透析器，膜面积为 1.0 m^2，选择单纯超滤模式，超滤率设置为 400 ～ 600 ml/h;每两日 1 次，每次 4 ～ 8 h，脱水量 1 000 ～ 3 000ml，连续治疗 5 次。试验组在此基础上加用 rhBNP（每瓶 0.5 mg/500 U，成都诺迪康生物制药有限公司，20191218），具体给药方案：先以 1.5 μg/kg 静脉冲击，后以每分钟 0.007 5 μg/kg 的速度连续静脉滴注；负荷剂量为 1.5 ～ 2.0 μg/kg，维持速率为每分钟 0.007 5 ～ 0.010 0 μg/kg。两组疗程均为 10 d。

1.3 主要观察指标

以临床治疗总有效率为主要观察指标。具体临床疗效判定标准[8]：显效，临床症状基本或完全消失，心功能改善≥ 2 级；有效，临床症状有所改善，心功能改善 1 级；无效，临床症状及心功能无改善或加重。总有效率＝（显效例数＋有效例数）/ 总例数 ×100%。

1.4 次要观察指标

1.4.1 心功能指标

于治疗前及治疗 10 d 后，以多普勒超声诊断仪测量 LVEF、LVEDD 及左心室收缩末期内径（left ventricular end systolic diameter，LVESD）。同时，采集患者空腹静脉血 5 ml，离心后取上清液，以酶联免疫吸附测定法（enzyme-linked immunosorbent assay，ELISA）检测 NT-proBNP 水平（上海沪峰生物技术有限公司），检测步骤严格按照试剂盒说明书进行。

1.4.2 GRP78、PTX3 及 GDF-15 检测

于治疗前及治疗 10 d 后采集患者空腹静脉血 5 ml，离心后取上清液，以 ELISA 法检测 GRP78（上海百利莱生物技术有限公司）、PTX3（上海抚生实业有限公司）及 GDF-15（上海抚生实业有限公司）水平，检测步骤严格按照试剂盒说明书进行。

1.4.3 安全性指标

记录头晕呕吐、低血压、低血钾、纳差、低钠血症及心律失常等不良反应发生情况，并计算、比较不良反应发生率。

1.5 统计学方法

使用 SPSS22.0 软件进行数据分析，计量资料若符合正态分布以（$\bar{x}\pm s$）表示，采用 t 检验，若不符合正态分布以中位数（四分位数）表示，组间比较采用 Wilcoxon 秩和 /Kruskal-Wallis 检验；计数资料以 n(%) 表示，采用 χ^2 检验，以 $P < 0.05$ 为差异

具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

两组性别、年龄、心力衰竭病程、心功能、基础疾病类型及合并症等一般资料比较，差异无统计意义（$P > 0.05$），具有可比性，见表 1。

2.2 临床疗效

试验组临床总有效率高于对照组，差异有统计学意义（$P < 0.05$），见表 2。

2.3 心功能指标

治疗前，两组 LVEF、LVEDD、LVESD 及血清 NT-proBNP 水平比较，差异无统计学意义（$P > 0.05$）。治疗后，两组 LVEF 均较治疗前升高，且试验组高于对照组，LVEDD、LVESD 及血清 NT-proBNP 水平均较治疗前降低，且试验组低于对照组，差异均有统计意义（$P < 0.01$），见表 3。

2.4 血清 GRP78、PTX3 及 GDF-15 水平

治疗前，两组血清 GRP78、PTX3 及 GDF-15 水平比较，差异无统计学意义（$P > 0.05$）。治疗后，两组血清 GRP78、PTX3 及 GDF-15 水平均较治疗前降低，且试验组低于对照组，差异均有统计学意义（$P < 0.05$ 或 $P < 0.01$），见表 4。

2.5 不良反应

两组不良反应总发生率比较，差异无统计意义（$P > 0.05$），见表 5。

3 讨论

CHF 急性失代偿期起病急，常表现为肺 / 外周水肿、不同程度的肺 / 外周循环系统淤血或伴低血压。CHF 急性失代偿期会过度激活肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮系统，增加心脏容量负荷及心肌耗氧量，心脏容量负荷加重会减少心排量，组织血流灌注不足及血流动力学不稳引发心肾综合征，致使肾脏等重要器官因血流灌注不足而致功能不全，从而在水钠潴留与心功能恶化之间形成恶性负反馈循环，加速病情进展[9—11]。利尿剂、ACEI 可纠正容量负荷过重及机体水钠潴留过多的状况，改善患者肺部充

表 2 两组临床疗效比较［n(%)］

Table 2 Comparison of clinical efficacy between the two groups［n(%)］

组别	显效	有效	无效	总有效率
试验组（n=65）	33(50.88)	30(45.61)	2(3.51)	55(96.92)
对照组（n=65）	23(35.09)	30(45.61)	12(19.30)	53(81.54)
χ^2值				4.029
P值				0.046

表 1 两组一般资料比较

Table 1 Comparison of baseline characteristics between the two groups

项目		试验组（n=65）	对照组（n=65）	χ^2/t值	P值
性别（男/女）/n(%)		37(56.14)/28(43.86)	39(60.00)/26(40.00)	0.601	0.477
年龄/岁		65.53±4.54	66.04±4.78	0.932	0.169
心力衰竭病程/年		3.91±2.24	3.77±2.25	0.612	0.398
NYHA分级/n(%)	Ⅲ级	19(29.82)	25(38.46)	1.327	0.073
	Ⅳ级	46(70.18)	40(61.54)		
基础疾病类型/n(%)	缺血性心肌病	42(64.91)	39(60.00)	0.581	0.437
	扩张型心肌病	18(28.07)	22(33.85)		
	高血压性心脏病	5(7.02)	4(6.15)		
合并症/n(%)	高血压	43(66.15)	41(63.08)	0.619	0.468
	糖尿病	33(50.77)	30(46.15)	0.646	0.453
	高血脂	51(78.46)	45(69.23)	0.953	0.097

表 3 两组心功能指标比较（$\bar{x}\pm s$）

Table 3 Comparison of cardiac function indexes between the two groups（$\bar{x}\pm s$）

项目		试验组（n=65）	对照组（n=65）	t值	P值
LVEF/%	治疗前	30.17±7.35	31.03±7.45	0.449	0.508
	治疗后	48.31±3.21	40.75±4.58	5.068	＜0.01
	t值	17.756	9.742	–	–
	P值	＜0.01	＜0.01	–	–
LVEDD/mm	治疗前	68.29±6.25	67.95±6.79	0.511	0.455
	治疗后	60.43±5.17	62.93±6.25	4.592	＜0.01
	t值	3.456	1.079	–	–
	P值	0.001	0.285	–	–
LVESD/mm	治疗前	53.77±5.23	53.96±5.55	0.697	0.399
	治疗后	45.90±4.22	49.15±4.84	4.905	＜0.01
	t值	3.769	1.092	–	–
	P值	＜0.01	0.278	–	–
NT-proBNP/ng·L^{-1}	治疗前	3 091.50±1 358.20	3 121.80±1 426.60	0.773	0.302
	治疗后	1 119.50±679.40	1 637.90±920.95	3.805	0.007
	t值	9.658	7.008	–	–
	P值	＜0.01	＜0.01	–	–

表 4 两组血清 GRP78、PTX3 及 GDF-15 水平比较（$\bar{x}\pm s$）

Table 4 Comparison of the serum levels of GRP78, PTX3 and GDF-15 between the two groups（$\bar{x}\pm s$）

项目		试验组（n=65）	对照组（n=65）	t值	P值
GRP78/ ng·ml^{-1}	治疗前	413.45±61.24	414.35±60.46	0.465	0.600
	治疗后	368.46±44.22	393.52±49.28	2.491	0.032
	t值	5.704	2.611	–	–
	P值	＜0.01	0.011	–	–
PTX3/μg·L^{-1}	治疗前	4.91±0.40	4.86±0.47	0.771	0.302
	治疗后	3.78±0.22	4.04±0.31	4.505	＜0.01
	t值	6.117	0.592	–	–
	P值	＜0.01	0.556	–	–
GDF-15/ng·L^{-1}	治疗前	286.10±48.35	285.54±49.48	0.508	0.497
	治疗后	180.14±39.50	194.24±39.07	2.515	0.030
	t值	13.597	10.556	–	–
	P值	＜0.01	＜0.01	–	–

表 5 两组不良反应发生率比较［n（%）］

Table 5 Comparison of the incidence of adverse reactions between the two groups［n（%）］

组别	头晕呕吐	低血压	低血钾	纳差	低钠血症	心律失常	总发生率
试验（n=65）组	3（5.26）	7（10.53）	1（1.75）	1（1.75）	1（1.75）	3（5.26）	15（26.15）
对照组（n=65）	5（7.02）	2（3.51）	2（3.51）	0（0）	1（1.75）	1（1.75）	11（16.92）
χ^2值							0.369
P值							0.642

血症状，但部分 CHF 急性失代偿期老年患者常伴肾脏等器官功能障碍，利尿剂疗效不甚理想，常需进行利尿剂强化治疗。然而，利尿剂强化治疗会激活神经内分泌系统，导致肾小球滤过率降低而恶化肾功能，造成利尿剂抵抗[12]。Chiariello 等[13]证实，利尿剂抵抗所引发的电解质紊乱会增加恶性心律失常的发生风险。静脉血液超滤与肾小球滤过的原理类似，通过超滤泵抽出静脉血液，利用静水压过滤血液达到消除水钠潴留的目的。rhBNP 与内源性脑钠肽序列相同，可扩张血管以降低肺毛细血管楔压、抑制肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮系统，从而达到减轻心脏容量负荷、改善呼吸困难症状的目的。rhBNP 与静脉血液超滤联合，基本作用机制与利尿剂、ACEI 类似，却可规避部分老年患者的用药禁忌，使更多患者获益。

本研究结果显示，与常规疗法＋静脉血液超滤相比，常规疗法＋静脉血液超滤联合 rhBNP 的临床总有效率显著更高（96.92% *vs* 81.54%，$P < 0.05$），心功能指标 LVEF、LVEDD、LVESD 及血清 NT-proBNP 水平更优（$P < 0.01$），血清 GRP78、PTX3 及 GDF-15 水平更低（$P < 0.05$ 或 $P < 0.01$），且不良反应总发生率未显著增加（26.15% *vs* 16.92%，$P > 0.05$）。该结果提示，rhBNP 联合静脉血液超滤能有效降低心脏容量负荷、清除水钠潴留、减轻肺充血并改善呼吸困难。细析其作用机制，rhBNP 与静脉血液超滤联合可阻断水钠潴留与心功能恶化之间的恶性负反馈循环，提升 LVEF，促使心室功能更平稳，上述数据中 LVEF、LVEDD、LVESD 及 NT-proBNP 的改善情况便可说明这一点。

GRP78 亦称免疫球蛋白重链结合蛋白，在细胞裂解、攻击和靶向错误折叠蛋白等细胞活动中发挥重要作用[14]。作为内质网跨膜感应蛋白的肌醇需求酶（inositol-requiring enzyme，IRE）1α 的伴侣蛋白，GRP78 通过与 IRE1α 结合 / 解离调控内质网应激反应，是内质网应激的特异性标志物。GRP78 水平升高会激活钙离子通道，导致心肌细胞线粒体功能障碍[15]。PTX3 属长链五聚体蛋白，在 C- 反应蛋白（C-reactive protein，CRP）等炎症细胞因子诱导下，PTX3 会大量释放并吞噬心肌细胞和血管内皮细胞，从而损伤心肌，进而影响心功能[16]。GDF-15 是转化生长因子 -β 超家族的一员，在调节组织损伤和疾病进程中的炎症反应及凋亡路径中扮演重要角色。GDF-15 水平可反映诱导系统抗性（induced systemic resistance，ISR）诱导的过度表达，CHF 急性失代偿期机体缺氧会激活 ISR 调节器之一的类蛋白激酶 R 样内质网激酶，进一步促进真核起始因子 2α 的磷酸化，刺激转录激活因子（activating transcription factor，ATF）4 表达，最终加剧内质网应激和心肌细胞线粒体功能障碍[17—19]。rhBNP 不仅能抑制肾 - 血管紧张素 - 醛固酮系统的激活，还可拮抗神经内分泌激素，并抑制心肌纤维化。Echouffo-Tcheugui 等[20]证实，rhBNP 能与血管平滑肌及血管内皮细胞鸟苷酸环化酶耦联受体相结合，刺激环单磷酸鸟苷分泌，而环单磷酸鸟苷对扩张血管平滑肌、增加心排量及减轻心脏容量负荷有积极作用，其水平升高能改善心功能。rhBNP 可抑制交感神经兴奋性，减少肾小管对钠的重吸收，从而促进钠排泄，减轻体液潴留[21]。莫秋萍等[22]认为，rhBNP 能抑制 CRP、血管内皮细胞黏附因子及细胞内黏附因子的表达，从而减轻炎症反应和动脉粥样硬化。这与本研究中 rhBNP 联合静脉血液超滤能显著降低血清 GRP78、PTX3 及 GDF-15 水平，抑制内质网应激反应，减少心肌细胞和血管内皮细胞吞噬，以及改善心肌细胞线粒体功能的结论相一致。Sotomi 等[23]发现，对于老年 CHF 急性失代偿期重症患者，rhBNP 能舒张肺静脉及肺毛细血管，并促进呼吸功能恢复，可显著缩短撤机时间。

简而言之，从生物信息传导层面讲，rhBNP 可抑制患者肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮系统过度表达，拮抗 GRP78 激活钙离子通道，阻滞 PTX3 大量吞噬

心肌细胞和血管内皮细胞，调节 GDF-15 抑制 ATF4 表达，通过抑制内质网应激反应改善心肌细胞线粒体功能，进而改善患者心功能；从机内内环境层面讲，静脉血液超滤可减轻患者心脏容量负荷、肺充血及组织间质水肿，改善患者气体交换及微循环环境，改变组织缺氧所致的应激反应。rhBNP 与静脉血液超滤联合，从诱因上全面阻断患者病情进展，从而整体上改善患者心功能。

4 结论

综上所述，rhBNP 联合静脉血液超滤能减轻老年 CHF 急性失代偿期患者心肌炎症损害及应激损伤，增强心脏泵血能力，减轻心脏容量负荷，整体改善心功能。但本研究纳入病例较少，且属单中心研究，上述结论尚需进一步大样本、多中心研究加以验证。

参考文献：

[1] Jones JD, Dobson R, Hesletine T, *et al*. The incremental value of non-necrosis biomarkers to risk stratification in acute chest pain,with MI excluded: the first prospective long term cohort study in the high sensitive troponin era[J]. Eur Heart J, 2023, doi:10.1093/eurheartj/ehad655.1240.

[2] 丁文虹, 崔胜男, 扈春丽, 等. 冻干重组人脑利钠肽联合米力农治疗老年慢性肺心病合并心力衰竭的临床疗效[J]. 中国老年学杂志, 2022, 42(6): 1295-1298.

[3] 姚丽, 张力, 刘晨杰, 等. 固定剂量重组人脑利钠肽序贯心脉隆治疗急性前壁STEMI后心力衰竭患者的效果观察[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2021, 28(4): 451-454.

[4] Skau E, Wagner P, Leppert J, *et al*. Are the results from a multiplex proteomic assay and a conventional immunoassay for NT-proBNP and GDF-15 comparable?[J]. Clin Proteomics, 2023, 20(1): 5.

[5] Bao X, Borné Y, Xu B, *et al*. Growth differentiation factor-15 is a biomarker for all-cause mortality but less evident for cardiovascular outcomes: a prospective study[J]. Am Heart J, 2021, 234: 81-89.

[6] Santema BT, Chan MMY, Tromp J, *et al*. Correction to:The influence of atrial fibrillation on the levels of NT-proBNP versus GDF-15 in patients with heart failure[J]. Clin Res Cardiol, 2021, 110(8): 1351.

[7] 中华医学会, 中华医学会杂志社, 中华医学会全科医学分会, 等. 急性心力衰竭基层诊疗指南(2019年)[J]. 中华全科医师杂志, 2019, 18(10): 925-930.

[8] 远洋, 孟宇, 韩拓, 等. 酚妥拉明联合333重组人脑利钠肽治疗急性左心衰竭患者的疗效及对GRP78、PTX3和GDF-15的影响[J]. 中国医院用药评价与分析, 2023, 23(1): 58-61.

[9] Meessen JMTA, Cesaroni G, Mureddu GF, *et al*. IGFBP7 and GDF-15, but not P1NP, are associated with cardiac alterations and 10-year outcome in an elderly community-based study[J]. Bio Med Central Cardio Dis, 2021, 21(1): 328.

[10] Meems LMG, Arita VA, Velt M, *et al*. Increased plasma levels of NT-proBNP, troponin T and GDF-15 are driven by persistent AF and associated comorbidities: data from the AF-RISK study[J]. Int J Cardiol Heart Vasc, 2022, 39: 100987.

[11] Echouffo-Tcheugui JB, Daya N, Matsushita K, *et al*. Growth differentiation factor(GDF)-15 and cardiometabolic outcomes among older adults: the atherosclerosis risk in communities study[J]. Clin Chem, 2021, 67(4): 653-661.

[12] Souaid T, Hijazi Z, Barakett V, *et al*. Association of GDF-15, hs-cTnT and NT-proBNP with coronary artery disease in patients undergoing elective angiography[J]. Future Cardio, 2022, 18(8): 635-646.

[13] Chiariello A, Valente S, Pasquinelli G, *et al*. The expression pattern of GDF15 in human brain changes during aging and in Alzheimer's disease[J]. Front Aging Neurosci, 2023, 14: 1058665.

[14] 赵越, 付伟金. 葡萄糖调节蛋白78在泌尿系肿瘤中的研究进展[J]. 泌尿外科杂志(电子版), 2021, 13(3): 81-84.

[15] He Y, Wang H, Fang ZH. The diagnostic value of serum GDF15 and hs-cTnT in elderly patients with acute myocardial infarction[J]. Comput Intell Neurosci, 2022, 2022: 9281636.

[16] 张廷川, 赵德强. 正五聚蛋白3在防治心血管疾病中的研究进展[J]. 岭南心血管病杂志, 2019, 25(6): 714-717.

[17] 张涵亮, 高健雄, 徐红岩, 等. 丹参多酚酸盐联合磷酸肌酸钠对老年冠心病心力衰竭患者tPA、PAI-1、GDF-15及NGAL水平的影响[J]. 中国老年学杂志, 2021, 41(11): 2247-2249.

[18] 王芍. 冻干重组人脑利钠肽治疗慢性心力衰竭急性加重的疗效及对患者NT-proBNP、TnI改善情况分析[J]. 北方药学, 2023, 20(2): 159-161.

（下转第 890 页）

环杂志, 2014, 29(7): 555-557.
[8] Basnet S, Dhital R, Tharu B, *et al*. Influence of abnormal potassium levels on mortality among hospitalized heart failure patients in the US: data from National Inpatient Sample[J]. J Community Hosp Intern Med Perspect, 2019, 9(2): 103-107.
[9] Packer M, Colucci W, Fisher L, *et al*. Effect of levosimendan on the short-term clinical course of patients with acutely decompensated heart failure[J]. J Am Coll Cardiol Heart Failure, 2013, 1(2): 103-111.
[10] Naranjio CA, Busto U, Sellers EM, *et al*. A method for estimating the probability of adverse drug reaction[J]. Clin Pharmacol Ther, 1981, 30(2): 239-245.
[11] 黄晓林. 肌肉痉挛的机制及治疗方法[J]. 科学大众, 2008, (2): 118.
[12] 霍峰, 陈启新, 王笑茹, 等. 钙离子导入治疗翼外肌痉挛的肌电变化[J]. 中国临床康复, 2004, 8(5): 838-839.
[13] 龙成云. 高浓度快速补钾治疗低钾血症的临床疗效研究[D]. 南京: 南京农业大学, 2017.
[14] 中国医师协会心力衰竭专业委员会, 国家心血管病专家委员会心力衰竭专业委员会, 中华心力衰竭和心肌病杂志编辑委员会. 中国心力衰竭患者离子管理专家共识[J]. 中华心力衰竭和心肌病杂志, 2020, 4(1): 16-31.
[15] Bouchez S, Fedele F, Giannakoulas G, *et al*. Levosimendan in acute and advanced heart failure: an expert perspective on posology and therapeutic application[J]. Cardiovasc Drugs Ther, 2018, 32(6): 617-624.
[16] MCDEX. 药物专论[EB/OL]. (2022-05-25)[2023-02-23]. http://136.1.10.19:10000/pc/cpr/info?cprid=2227&st=CPR_Name&key=左西孟旦.

(编辑：王 佳)

(上接第875页)

[19] 宋智勇, 姜超, 罗东雷, 等. 急性冠脉综合征患者血清GDF-15, YKL-40及LDL-C/HDL-C与冠脉病变程度的关系[J]. 山东医药, 2021, 61(35): 59-61.
[20] Echouffo-Tcheugui JB, Daya N, Ndumele CE, *et al*. Diabetes, GDF-15 and incident heart failure: the atherosclerosis risk in communities study[J]. Diabetologia, 2022, 65(6): 955-963.
[21] 彭龙希, 李正翔. 脑钠肽相关药物在心力衰竭治疗中的研究进展[J]. 药学与临床研究, 2019, 27(1): 61-63.
[22] 莫秋萍, 卓柳安, 廖致红, 等. 血清Ga1-3、GDF-15、CK-MB水平联合检测在急性心肌梗死并发恶性室性心律失常诊断和预后评估中的应用[J]. 中国老年学杂志, 2021, 41(6): 1128-1132.
[23] Sotomi Y, Tamaki S, Hikoso S, *et al*. Pathophysiological insights into machine-learning-based subphenotypes of acute heart failure with preserved ejection fraction:a biomarker analysis of PURSUIT-HFpEF registry[J]. Heart, 2024, 110(6): 441-447.

(编辑：王 佳)