

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.20.046

重组人脑利钠肽的临床应用进展

张雪岩 李学奇[△] 李京秀 闫述钧

(哈尔滨医科大学第四临床医学院 黑龙江 哈尔滨 150001)

摘要:近年来,随着心力衰竭、肺动脉高压的病理生理及分子机制的深入研究,使上述疾病在临床药物治疗方面有了很大的进步,其中人脑利钠肽(BNP)作为体内唯一天然的肾素-血管紧张素-醛固酮拮抗剂在诊断及治疗心力衰竭等方面均引起了广泛关注,但由于其在心衰状态下降解快且生物活性明显减弱而限制了临床应用。因此,在心力衰竭治疗上补充外源性BNP成为了又一研究热点。重组人脑利钠肽(rhBNP)是一种人工合成的内源性激素,具有扩张血管、排钠利尿、降低心脏前后负荷、抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统和交感神经系统等作用,能够有效的改善充血性心力衰竭患者的血流动力学障碍。新近研究表明,rhBNP在治疗心血管疾病方面疗效显著,本文将就其在临床中的应用予以综述。

关键词:重组人脑利钠肽;心力衰竭;肺动脉高压;临床应用

中图分类号:Q593 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2014)20-3973-04

Advances in Clinical Application of Recombinant Human Brain Natriuretic Peptide

ZHANG Xue-yan¹, LI Xue-qi[△], LI Jing-xiu, YAN Shu-jun

(The Fourth Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang, 150001, China)

ABSTRACT: In recent years, with the further research of pathological physiological and molecular mechanism about heart failure and pulmonary hypertension, the pharmacotherapy on these diseases have a great advance. The human brain natriuretic peptide (BNP), as the only natural renin-angiotensin-aldosterone antagonist in the diagnosis and treatment of heart failure, caused wide public concern. Therefore, exogenous BNP become one hot research spot in heart failure treatment. Recombinant human brain natriuretic peptide (rhBNP) is a kind of synthetic endogenous hormone. It has the functions of vasodilation, diuresis, reducing the preload and afterload of cardiac, inhibiting the renin-angiotensin-aldosterone system and sympathetic nervous system, and can effectively improve the hemodynamic of congestive heart failure patients. Recent research shows that rhBNP have remarkable effect in the treatment of cardiovascular diseases, so this article is aimed to review the clinical application of rhBNP.

Key words: Recombinant human brain natriuretic peptide; Heart failure; Pulmonary hypertension; Clinical application

Chinese Library Classification(CLC): Q593 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2014)20-3973-04

脑钠肽(Brain Natriuretic Peptide, BNP)是由日本学者 Sudoh 等于 1988 年从猪的脑组织中提取出来,但实际上外周血中的 BNP60%是由心室分泌。BNP 通过与靶细胞表面受体 NPR-A 相结合而发挥其生物学效能。BNP 具有排钠利尿、扩张外周动静脉、减轻心脏前后负荷、改善心肌重塑等作用在心力衰竭的治疗中引起广泛关注,但由于其在心衰患者体内生物活性降低且分解速度快而限制了其临床应用。

重组人脑利钠肽(Recombinant human brain natriuretic peptide, rhBNP)作为一种人工合成的多肽类化合物,与 BNP 具有相似的化学结构及生物学功能,它的出现弥补了 BNP 在临床治疗中的缺陷,近年来在心衰、肺动脉高压的药物治疗方面其担当了重要角色,本篇综述将着重探讨 rhBNP 具体功能及其在心血管疾病治疗方面的成就。

1 重组人脑利钠肽的结构与功能

重组人脑利钠肽(rhBNP)是一种通过 DNA 重组技术合成的多肽类化合物,与心室肌产生的内源性多肽有相同的结构组成及生物学活性,具有相同的作用机制。该药物主要通过作用于机体内广泛分布的特异性 A 型利钠肽受体(主要分布于心、脑、肾、肾上腺、肺)而发挥作用,其药理作用主要归纳为以下几点:1.均衡扩张动静脉,降低心脏前后负荷,迅速缓解呼吸困难、乏力等症状,无耐药性。2.中度利尿排钠,降低容量负荷,增加肾小球率过滤,不增加肾脏负担。3.拮抗神经内分泌系统过度激活产生的心脏毒性。4.延缓心脏重塑,阻止心肌增生肥厚和间质纤维化,降低远期病死率。5.无正性肌力和正性心率作用,不增加心肌氧耗,无致心律失常的作用。

2 重组人脑利钠肽的临床应用

2.1 治疗心力衰竭

心力衰竭是由于心脏结构或功能异常导致心室充盈和(或)射血能力受损而引起的一组临床综合征,是各种心脏病的最结局,发病率高,5 年存活率低,是临床心血管疾病最主要

作者简介:张雪岩(1985-),女,硕士研究生,电话:15046689578,

E-mail:zhangxueyandoctor@163.com

[△]通讯作者:李学奇, E-mail:lixueqi@medmail.com.cn

(收稿日期:2013-11-10 接受日期:2013-11-30)

的死因。其病理生理机制十分复杂,主要包括血流动力学异常、神经内分泌激活及心肌损害和心室重构等方面。基于心衰发生发展机制的深入研究,目前的药物治疗主要包括利尿剂、肾素-血管紧张素-醛固酮系统抑制剂、 β 受体阻滞剂、正性肌力药等。重组人脑利钠肽(rhBNP)具有排钠利尿作用,且可显著扩张动、静脉,降低 PCWP 及右心房压力,提高 CI,从而缓解心衰患者临床症状及体征。各临床观察结果均提示 rhBNP 较传统治疗心力衰竭药物起效迅速且疗效更显著,明显缩短住院时间,由于其无正性肌力及正性心律而且不良反应少,很少引起心律失常,与传统心衰治疗药物相比较更安全可靠。

李淑敏等^[1]通过将急性左心衰的患者共 40 例分成 2 组,常规组给予利尿、扩血管、减轻心脏前后负荷等心衰的基础治疗,治疗组给予上述基础治疗的同时给予静脉泵入 rhBNP。观察 2 组病人的临床疗效情况。结果治疗组总有效率 95%,对照组总有效率 70%。结果提示 rhBNP 治疗急性左心衰是有效的。孙树印,张瑞华^[2]通过对 100 例 AHF 患者随机分为新活素组与硝酸甘油组各 50 例,2 组均给予常规疗, rhBNP 组在常规治疗基础上加用 rhBNP,硝酸甘油组加用硝酸甘油,观察 2 组疗效及肺毛细血管楔嵌压(PCWP)、肺动脉压(PAP)的变化。同样得出重组人脑利钠肽治疗 AHF 临床疗效确切,值得临床推广应用。唐祖胜等^[3]通过对 rhBNP 治疗高龄严重心力衰竭患者的疗效观察,观察 2 组患者心力衰竭症状的改善情况及尿量、左室内径及左室射血分数的变化,得出结论 rhBNP 可有效改善高龄严重心力衰竭患者的症状,且较为安全。朱颖炜,袁高辉^[4]同样通过对 rhBNP 对高龄冠心病合并心力衰竭患者的疗效观察,同样表明其治疗高龄冠心病合并心力衰竭疗效肯定且安全性好。该研究中部分患者予以小剂量间断用药,同样发现达到了较理想的疗效,因此对于高龄患者若不能耐受持续治疗这可考虑间断小剂量用药。刘春辉,卢均坤,李奕红等^[5]将 70 例急性心肌梗死合并心力衰竭患者,随机分为 rhBNP 治疗组及常规治疗对照组。rhBNP 组 35 例,常规治疗组 35 例。所有入选患者在心力衰竭发生时及治疗后 3 个月时分别进行超声心动图检查,测定左室射血分数(LVEF)、左室舒张末期容积(LVEDVI)、左室收缩末期容积(LVESVI),两组均给予标准基础治疗,包括扩血管、洋地黄类药物、利尿剂、ACEI 等。新活素治疗组在此基础上加用 rhBNP 48 小时。治疗前两组 LVEF、LVEDVI、LVESVI 无明显差异,治疗后 3 个月时 rhBNP 组 LVEF、LVEDVI、LVESVI 优于常规治疗组。改变心肌重塑的指标 Δ LVEF、 Δ LVEDVI、 Δ LVESVI, rhBNP 组优于常规治疗组。该研究显示 rhBNP 能明显抑制 AMI 后心力衰竭患者心肌重塑的进程,有望成为治疗 AMI 伴心力衰竭的新的一线药物选择。关丽卿,付熠等^[6]通过探讨 rhBNP 治疗急性左心衰的疗效及对肾功能的影响,将 96 例急性左心衰患者随机分为治疗组和对照组,治疗组在对照组基础上加用 rhBNP,测定两组治疗前及治疗后 1 h、3 h、6 h 的肺毛细血管楔嵌压(PCWP)、肺动脉压(PAP),1 周时左室射血分数(LVEF)、左室舒张末期容积(LVEDD)、左室收缩末期容积(LVESD)、血肌酐及血尿素氮。得出结论提示新活素对急性左心衰的疗效显著,对肾功能无影响。Witteles RM 等^[7]及 Aro-ra S 等^[8]研究均发现 rhBNP 在治疗心力衰竭患者时对肾功能无明显影响。刘思泰,蒋涛等^[9]通过对 rhBNP 治疗充血性心力衰

竭 48 例临床观察,对治疗组 48 例,给予 rhBNP 治疗;对照组 52 例,给予硝普钠治疗。观察两组用药前后生命体征、呼吸困难程度及相关血流动力学指标的变化。得出 rhBNP 治疗 CHF 疗效显著,不良反应发生率低。金莉子等^[10]通过 rhBNP 治疗对充血性心力衰竭患者 NT-proBNP 及 CRP 的影响,同样得出 rhBNP 是治疗充血性心力衰竭的有效药物。既往的研究表明心肌细胞坏死或凋亡导致心肌进行性纤维化而参与心力衰竭的发生及发展。Cao L 等^[11]及 Ogawa Y 等^[12]在研究中同样发现脑利钠肽对心肌的纤维母细胞的增殖及心肌的纤维化具有强烈的抑制作用。

2.2 治疗肺动脉高压

肺动脉高压(PH)是一种临床常见病症,其病因及发病机制复杂,由于肺循环阻力增加,导致右心负荷增大,最终导致右心衰竭及死亡。PH 基本病理改变包括肺血管收缩、肺血管壁重塑、血栓形成等。近年来,随着 PH 病理生理和分子机制的深入研究,使药物治疗有了很大的进步。目前常用的药物包括钙拮抗剂、前列环素、一氧化氮及内皮素受体拮抗剂等,上述药物由于其适应症、副作用、应用期限长或价格不菲在临床应用中受到很大的限制。肺血管的收缩和舒张受肺血管内皮细胞分泌的收缩与舒张因子共同调控,Kaneko FT 等^[13]发现肺动脉高压患者体内血管扩张剂一氧化氮(NO)的水平显著降低。Gaiad A 等^[14]提出肺动脉高压患者低水平的 NO 可能源于肺部 NO 合成减少或消耗增加,同时这些患者存在 NO 受体上调、内皮素-1 表达增加,由于上述体液因子的表达失衡,导致肺血管处于收缩状态,进而引起肺动脉高压。同时,肺动脉高压患者存在电压依赖性钾离子通道功能缺陷,钾离子外流减少,细胞膜处于除极状态,导致钙离子进入细胞内,从而使血管处于收缩状态。国外研究发现 rhBNP 显著增加 PH 患者体内的 NO 和环磷酸鸟苷(cGMP)水平,而 cGMP 可激活心房利钠肽(ANP)敏感性的钾通道,促进血管舒张,可迅速降低肺动脉压力及肺毛细血管阻力。张燕等^[15]对慢性中重度肺动脉高压患者(诊断参照我国 PH 的诊断标准:海平面、静息状态下,右心导管测量所得平均肺动脉压(mPAP) > 25 mmHg,或者运动状态下 mPAP > 30 mmHg,肺毛细血管楔压(PCWP)左室舒张末压 < 15 mmHg。入选标准设定为:肺动脉压 ≥ 50 mmHg;排除先天性心脏病、二尖瓣狭窄等机械因素所致肺动脉高压;排除急性肺栓塞所致的急性肺动脉高压)通过超声心动图测量肺动脉压力,所有入选患者均接受常规治疗,治疗组加用 rhBNP,所有患者治疗前及治疗两周后均行肺动脉压力、6 min 步行试验、动脉血氧分压等测定并观察心率、血压、血清及钾离子浓度、肌酐等生化指标的变化情况。治疗前后,治疗组在上述指标方面均明显改善,较对照组有统计学差异,提示使用 rhBNP 可显著降低肺动脉压力,改善临床症状及体征。黄明光等^[16]提示在常规治疗的基础上静脉使用 rhBNP,直接在 PH 患者中植入 Swan-Ganz 导管测定 PASP、PADP、MPAP、CVP,使用 48 h 后疗效显著,说明 rhBNP 可以在短时间内明显降低肺动脉压,且不良反应小。

2.3 治疗肺源性心力衰竭

肺源性心脏病是指由于肺组织、肺血管或胸廓病变导致肺血管阻力增加,产生肺动脉高压,继而出现右心室结构和(或)功能改变。许晓琼等^[17]研究提示,肺心病患者的血浆 BNP 水平

与肺动脉高压关系密切,并与心肌受损程度呈正相关。rhBNP通过增加肺心病患者体内的一氧化氮和环磷酸鸟苷水平,促进血管舒张,导致肺动脉压力及肺毛细血管阻力降低。其次,rhBNP通过抑制血管活性肽产生及排钠利尿等作用,改善右心功能不全引起临床症状及体征。最后,rhBNP通过拮抗肾素-血管紧张素-醛固酮系统及交感神经系统的过度激活作用,可延缓心脏重塑,进而减轻右心肥大程度。且由于重组人脑利钠肽无正性肌力和正性心率作用,所以其不增加心肌耗氧及做功,不易诱发心律失常,扩张动静脉,减轻心室的前后负荷,可明显改善血流动力学。综上所述,根据rhBNP的作用机制,肺心病的患者应用其治疗可明显获益。郝振等^[18]将入选的肺心病心力衰竭患者48例随机分为两组,治疗组应用rhBNP,对照组应用基础治疗。观察两组患者在改善心肺功能、降低肺动脉压(PAH)及血BNP水平的变化,结果提示rhBNP能够有效的改善患者的心肺功能,并且有效降低肺动脉压及血BNP水平,推荐肺心病心力衰竭患者应用rhBNP。

2.4 心血管术后的应用

姚玮,高印生,祁国奇等^[19]通过将36例动脉导管未闭封堵术后患者,随机分为处理组16例和对照组20例,处理组于封堵术后即刻静脉应用rhBNP,48h后比较2组封堵术前后肺动脉收缩压和肺动脉平均压。结论提示动脉导管未闭患者封堵术后应用rhBNP可进一步降低肺动脉压。姚玮,祁国奇,刘苏等^[20]通过对ASD合并PAH中重度患者封堵成功患者随机分为rhBNP组28例和对照组32例,rhBNP组在动脉导管封堵术后即刻静脉应用rhBNP48小时,比较两组术前术后48小时及术后6个月左心室舒张末内径、左心室舒张末容积、右心室内径及射血分数的变化,通过彩色多普勒超声仪检测结果显示治疗前rhBNP组和对照组上述指标之间的差异无统计学意义,但随着治疗时间的延长,两组的左心室舒张末内径和容积、左心室射血分数均有上升趋势且两组右心室内径有下降趋势,组间、不同时间以及组间不同时间的差异均有统计学意义,两组间的左心室舒张末内径和容积和左心室射血分数上升和右心室内径下降趋势有所不同,rhBNP组较对照组上升(下降)差异有统计学意义,术后6个月差异更明显。说明静脉滴注rhBNP可在ASD封堵术后进一步缓解心室重塑,改善心功能。

3 重组人脑利钠肽的问题与展望

目前,随着心衰发生机制的进一步明确,神经内分泌因素在心衰发生发展中所起的作用引起了医学界的广泛关注,脑钠肽(BNP)是心衰发生机制中不可忽略的神经体液因子之一,BNP不但具有降低心脏前后负荷、排钠利尿等作用,其拮抗RASS及交感神经系统过度激活而导致的心脏毒性,从而延缓心室重构的作用从更深层面为临床工作者提供了心力衰竭的治疗方向,并且由于BNP无正性肌力及正性心率作用,不增加心肌耗氧,不增加心脏做功,与常规的心衰治疗药物有着明显的优势。重组人脑利钠肽(rhBNP)过弥补机体合成释放内源性BNP不足,可显著改善心衰患者血流动力学障碍、调整各种体液因子水平、稳定临床症状及体征,降低患者死亡率并改善远期预后。2005年欧洲心脏病学会将其列入慢性心衰治疗指南,目前主要应用于急性失代偿性心衰患者的临床治疗,与常规心

衰药物治疗相比较,结果显示rhBNP在改善心力衰竭患者的血流动力学指标、临床症状及降低PCWP方面有明显的优越性。但目前国内外应用重组人脑利钠肽治疗肺心病、肺动脉高压及先心病术后的相关报道仍较少且临床观察多疗效有限,其理想程度远不能与心力衰竭治疗的疗效相媲美。考虑其原因可能与肺动脉高压发生机制尚不十分明确、药物价格昂贵等密切相关。重组人脑利钠肽作为一种临床应用不久的新药,尤其是其应用于原发性及继发性肺动脉高压的治疗方面,其安全性及有效性仍有待于进一步深入研究,需要更多临床经验的总结积累及大规模的临床试验来评价。

参考文献(References)

- [1] 李淑敏. 新活素治疗急性左心衰的疗效观察20例[J]. 中外医疗杂志, 2011, 30(13): 118
Li Shu-min. Clinical observation on rhBNP in treating patients with acute left heart failure[J]. Journal of China Foreign Medical Treatment, 2011, 30(13): 118
- [2] 孙树印, 张瑞华, 李慧. 新活素治疗急性心力衰竭临床观察[J]. 临床合理用药杂志, 2010, 3(6): 1-2
Sun Shu-yin, Zhang Rui-hua, Li Hui. Clinical observation of lyophilized recombinant human brain natriuretic peptide for acute heart failure[J]. Chinese Journal of Clinical Rational Drug Use, 2010, 3(6): 1-2
- [3] 屈红, 潘庆敏, 唐祖胜. 新活素治疗高龄严重心力衰竭患者的疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2012, 21(01): 49-50
Qu Hong, Pan Qing-min, Tang Zu-sheng. Clinical observation of lyophilized recombinant human brain natriuretic peptide for senile patient with serious heart failure [J]. Modern Journal of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, 2012, 21(01): 49-50
- [4] 朱颖炜, 袁高辉. 新活素对高龄冠心病合并心力衰竭患者的疗效观察[J]. 心脑血管病防治, 2011, 11(05): 407-408
Zhu Ying-wei, Yuan Gao-hui. Clinical Observation of Lyophilized Recombinant Human Brain Natriuretic Peptide for Old Coronary Heart Disease Combined Heart Failure[J]. Prevention and Treatment of Cardio-Cerebral-Vascular Disease, 2011, 11(05): 407-408
- [5] 刘春辉, 卢均坤, 李奕红等. 新活素对急性心肌梗死合并心力衰竭患者心肌重塑的影响[J]. 黑龙江医药科学, 2010, 33(05): 63-64
Liu Chun-hui, Lu Jun-kun, Li Yi-hong, et al. Effects of recombinant human brain natriuretic peptide on ventricular remodeling in patients of acute myocardial infarction combined heart failure[J]. Heilongjiang Medicine And Pharmacy, 2010, 33(05): 63-64
- [6] 关丽卿, 付熠, 黎润桃, 等. 新活素治疗急性左心衰患者及对肾功能的影响[J]. 中国医学创新, 2012, 9(15): 16-17
Guan Li-qing, Fu Yi, Li Run-tao, et al. Clinical Observation on rhBNP in Treating with Acute Left Heart Failure and the Effect of rhBNP on Renal Function[J]. Medical Innovation of China, 2012, 9(15): 16-17
- [7] Witteles RM, Kao D, Christopherson D, et al. Impact of nesiritide on renal function in patients with acute decompensated heart failure and preexisting renal dysfunction: a randomized, double blind, placebo controlled clinical trial[J]. J Am Coll Cardiol, 2007, 50(19): 1835-1840
- [8] Arora S, Clarke K, Srinivasan V, et al. Effect of nesiritide on renal function in patients admitted for decompensated heart failure [J]. Q JM, 2007, 100(11): 699-706

- [9] 刘思泰, 蒋涛, 冉斌, 等. 新活素治疗充血性心力衰竭 48 例临床观察[J]. 四川医学, 2009, 30(05): 711-712
Liu Si-tai, Jiang Tao, Ran Bin, et al. Clinical observation of lyophilized recombinant human brain natriuretic peptide for congestive heart failure[J]. Sichuan Medical Journal, 2009, 30(05): 711-712
- [10] 金莉子, 董杰, 马英东. 新活素治疗对充血性心力衰竭患者 NT-proBNP 及 CRP 的影响[J]. 中外医学研究, 2011, 9(28): 18-19
Jin Li-zi, Dong Jie, Ma Ying-dong. Effects of intravenous recombinant human brain natriuretic peptide on NT-proBNP and CRP in patients with Congestive heart failure [J]. Chinese And Foreign Medical Research, 2011, 9(28): 18-19
- [11] Cao L, Gardner D. Natriuretic peptides inhibit DNA synthesis in cardiacfibroblasts[J]. HyPertension, 1995, 25(2): 227-234
- [12] Ogawa Y, Tamura N, Chusho H, et al. Brain natriuretic peptide appears to act locally as an antifibrotic factor in the heart[J]. Can J Physiol-Pharmacol, 2001, 79(8): 723-729
- [13] Kaneko FT, Arroliga AC, Dweik RA, et al. Biochemical reaction products of nitric oxide as quantitative markers of primary pulmonary hypertension[J]. Am J Respir Crit Care Med, 1998, 158(3): 917-923
- [14] Giaid A, Saleh D. Reduced expression of endothelial nitric oxide synthase in the lungs of patients with pulmonary hypertension [J]. N Eng J Med, 1995, 333(4): 214-221
- [15] 张燕, 赵杰, 李靖. 新活素治疗中重度肺动脉高压疗效观察[J]. 医药论坛杂志, 2009, 30(7): 21-23
Zhang Yan, Zhao Jie-pin, Li Jing. Effect of Intravenous rhBNP on Pulmonary Artery Hypertention [J]. Journal of Medical Forum, 2009, 30(7): 21-23
- [16] 黄明光, 董英俊. 重组人脑钠肽治疗肺动脉高压 30 例临床疗效观察[J]. 山西医药杂志, 2011, 40(6): 545-546
Huang Ming-guang, Dong Ying-jun. Clinical observation on rhBNP in treating patients with pulmonary artery hypertension[J]. Shanxi Med J, 2011, 40(6): 545-546
- [17] 许晓琼, 杨德辉, 王湘川, 等. 肺心病患者肺动脉高压与血浆脑钠肽超敏 C 反应蛋白水平相关性的研究[J]. 山西医药杂志, 2008, 37(10): 897-898
Xu Xiao-qiong, Yang De-hui, Wang Xiang-chuan, et al. Correlation of pulmonary artery hypertension with plasma levels of B-type natriuretic peptide and high-sensitive C-reactive protein [J]. Shanxi Med J, 2008, 37(10): 897-898
- [18] 郝振. 新活素治疗肺源性心脏病心力衰竭的疗效观察 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2011, 19(7): 1155
Hao Zhen. Effect of intravenous rhBNP on chronic pulmonary heart disease with cardiac failure [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2011, 19(7): 1155
- [19] 姚玮, 高印生, 祁国奇, 等. 重组人脑钠肽对动脉导管未闭封堵术后肺动脉高压的影响[J]. 临床心血管病杂志, 2011, 27(5): 349-351
Yao Wei, Gao Yin-sheng, Qi Guo-qi, et al. Effects of intravenous recombinant human brain natriuretic peptide on pulmonary hypertension in patients after transcatheter closure of patent ductus arteriosus [J]. J Cl in Cardiol(China), 2011, 27(5): 349-351
- [20] 姚玮, 祁国奇, 刘苏, 等. 重组人脑钠肽对房间隔缺损封堵术后的心脏重塑和心功能的影响[J]. 临床荟萃, 2012, 27(6): 485-488
Yao Wei, Qi Guo-qi, Liu Su, et al. Effects of recombinant human brain natriuretic peptide on ventricular remodeling and ventricular function in patients of atrial septal defect after transcatheter closure [J]. Clinical Focus, 2012, 27(6): 485-488

(上接第 3937 页)

- [9] Amhaz HH, Kuo R, Vaidya R, et al. Esophageal perforation following cervical spine surgery: A review with considerations in airway management[J]. Int J Crit Illn Inj Sci, 2013, 3(4): 276-278
- [10] Bullard DE, Valentine JS. Early Morbidity of Multilevel Anterior Cervical Discectomy and Fusion with Plating for Spondylosis: Does the Number of Levels Influence Early Complications A Single Surgeon's Experience in 519 Consecutive Patients [J]. Evid Based Spine Care J, 2013, 4(1): 13-17
- [11] Palma L, Mariottini A, Carangelo B, et al. Favourable long-term clinical outcome after anterior cervical discectomy. A study on a series of 125 patients undergoing surgery a mean of 11 years earlier [J]. Acta Neurochir (Wien), 2010, 152(7): 1145-1152
- [12] Rehman L, Qayoom Khan HA, Hashim AS. Outcome of Cloward technique in cervical disc prolapse [J]. J Coll Physicians Surg Pak, 2010, 20(11): 733-737
- [13] Landi A, Nigro L, Marotta N, et al. Syringomyelia associated with cervical spondylosis: A rare condition [J]. World J Clin Cases, 2013, 1(3): 111-115
- [14] Wang H, Zou F, Jiang J, Lu F, et al. Analysis of radiography findings of ossification of nuchal ligament of cervical spine in patients with cervical spondylosis[J]. Spine (Phila Pa 1976), 2014, 39(1): E7-E11
- [15] Senba M1, Mori N, Wada A, et al. Human papillomavirus genotypes in penile cancers from Japanese patients and HPV-induced NF- κ B activation[J]. Oncol Lett, 2010, 1(2): 267-272
- [16] Afonso LA, Moyses N, Alves G, et al. Prevalence of human papillomavirus and Epstein-Barr virus DNA in penile cancer cases from Brazil[J]. Mem Inst Oswaldo Cruz, 2012, 107(1): 18-23
- [17] Chaturvedi AK, Engels EA, Pfeiffer RM, et al. Human papillomavirus and rising oropharyngeal cancer incidence in the United States[J]. J Clin Oncol, 2011, 29(32): 4294-4301
- [18] Allen DG, Clugston E, Petersen Y, et al. Interactions between intracellular calcium and phosphate in intact mouse muscle during fatigue[J]. J Appl Physiol, 2011, 11(2): 358-366
- [19] Osterlund C, Liu JX, Thornell LE, et al. Muscle spindle composition and distribution in human young masseter and biceps brachii muscles reveal early growth and maturation[J]. Anat Rec, 2011, 294(4): 683-693
- [20] Li J, Zhao LJ, Xu RM, et al. Progress on cervical anterior transpedicular screw fixators for lower cervical vertebrae [J]. Zhongguo Gu Shang, 2013, 26(10): 873-877