doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.26.033

新活素与多巴酚丁胺治疗急性心力衰竭的疗效比较及对血浆 Gal-3、CysC、ET-1 水平的影响 *

朱 臻 赵建荣 李紫阳 陆 强 邵 红

(上海交通大学医学院附属瑞金医院卢湾分院 心血管内科 上海 200120)

摘要 目的:分析和比较新活素(Lrh-BNP)与多巴酚丁胺(Dob)治疗急性心力衰竭(AHF)的临床效果及对其血浆半乳糖凝集素(Gal)-3、胱抑素 C(CysC)、内皮素(ET)-1 水平的影响。**方法:**选取我院 2015 年 2 月~2017 年 2 月收治的 114 例 AHF 患者,采用随机数字表法均分为两组。Dob 组给予 Dob 治疗,Lrh-BNP 组予以 Lrh-BNP 治疗。比较两组治疗前后心功能参数,血浆 Gal-3、CysC、ET-1 水平,临床综合疗效及不良反应的发生情况。**结果:**与治疗前相比,两组治疗 72h 后 FS、LVEF 值均显著升高(P<0.01),LVEDD、血浆 Gal-3、CysC、ET-1 水平均显著降低(P<0.01),且 Lrh-BNP 组以上指标较对照组改善更显著(P<0.01)。治疗 72h 后,Lrh-BNP 组总有效率为 89.5%,较 Dob 组明显上升(73.7%,P<0.05)。两组不良反应发生率相比差异无统计学意义(P>0.05)。**结论:**与多巴酚丁胺相比,新活素治疗急性心力衰竭的疗效更好,安全性相当,可能与其有效降低患者血浆 Gal-3、CysC、ET-1 水平有关。

关键词:急性心力衰竭;新活素;多巴酚丁胺;半乳糖凝集素 -3;胱抑素 C;内皮素 -1

中图分类号:R541.61 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2017)26-5145-04

Comparison of Clinical Efficacy of Lyophilized Recombinant Human Brain Natriuretic Peptide and Dobutamine in Treatment of Acute Heart Failure and Plasma Gal-3, CysC and ET-1 Levels*

ZHU Zhen, ZHAO Jian-rong, LI Zi-yang, LU Qiang, SHAO Hong

(Department of cardiovascular medicine, Ruijin Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University School of Medicine; Luwan branch, Shanghai, 200120, China)

ABSTRACT Objective: To explore and compare the clinical efficacy of lyophilized recombinant human brain natriuretic peptide (Lrh-BNP) and dobutamine (Dob) in the treatment of patients with acute heart failure (AHF) and impacts on the plasma galectin (Gal)-3, Cystatin C (CysC) and endothelin (ET-)-1 levels. **Methods:** 114 cases of patients with AHF in our hospital from February 2015 to February 2017 were selected as the research objectives and randomly divided into two groups. Dob group was treated by Dob, while Lrh-BNP group was treated by Lrh-BNP. The cardiac function parameters, plasma Gal-3, CysC, ET-1 levels before and after treatment, clinical comprehensive efficacy and incidence of adverse reactions were compared between two groups. **Results:** The FS, LVEF levels of both groups at 72 hours after treatment were significantly higher than those before treatment (P<0.01), but the LVEDD, plasma Gal-3, CysC, ET-1 levels were obviously decreased (P<0.01), the index mentioned above of Lrh-BNP group improved more significantly than those of the Dob group(P<0.01). The overall effective rate of Lrh-BNP group was 89.5 %, which was significantly higher than that of the Dob group (73.7%, P<0.05). No significant difference was found in the incidence of adverse reaction between two groups(P>0.05). **Conclusion:** Lyophilized recombinant human brain natriuretic peptide was more effective in the treatment of AHF than Dobutamine with equal safety, which might be related to the decrease of plasma Gal-3, CysC, ET-1 levels.

Key words: Acute heart failure; Lyophilized recombinant human brain natriuretic peptide; Dobutamine; Galectin-3; Cystatin C; Endothelin-1

Chinese Library Classification(CLC): R541.61 Document code: A

Article ID: 1673-6273(2017)26-5145-04

前言

急性心力衰竭(acute heart failure,AHF)属心血管内科常见急危重症,临床以左心的 AHF 为主,急性右心衰较少见[1]。左心 AHF 是指急性加重或发作的左心功能异常,造成体循环和 / 或肺循环系统急性功能障碍,并可伴随心源性休克及器官、组织灌注不足的一种临床综合征。AHF 发病急骤、病情进展较快,若处理不及时、有效,患者可迅速出现严重心律失常、心源性休

* 基金项目:上海市自然科学基金项目(10KF4018)

作者简介:朱臻(1980-),男,本科,主治医师,研究方向:高血压或者心衰方面

(收稿日期:2017-03-09 接受日期:2017-03-29)

克甚至猝死等，预后较差[2]。

多巴酚丁胺(dobutamine，Dob)是治疗 AHF 的传统正性肌力药物，但有研究表明[3,4]Dob 在增强心肌收缩力同时也会大幅增加心肌耗氧量，进而增加心律失常等风险。新活素[冻干重组人脑利钠肽 (Lyophilized Recombinant Human Brain Natriuretic Peptide，Lrh-BNP)]属新型抗心衰药物，当前已逐渐应用于 AHF 的临床治疗[5]。心室重构是 AHF 重要病理生理过程[6]。有报道指出 [7-9] 半乳糖凝集素 (galectin，Gal)-3、胱抑素 C (Cystatin C，CysC)、内皮素(endothelin，ET)-1 可能参与了心衰的病理过程，且与患者病情的严重程度密切相关，均可作为临床指导心衰治疗与评估预后的重要辅助诊断指标。本研究以我院 2015 年 2 月 ~2017 年 2 月收治的 AHF 患者为研究对象，探讨 AHF 患者分别应用 Lrh-BNP 与 Dob 治疗的临床效果及对其血浆半乳糖凝集素(galectin，Gal)-3、胱抑素 C(Cystatin C，CysC)、内皮素(endothelin，ET)-1 水平的影响，以期指导临床抗心衰用药。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取我院 2015 年 2 月 ~2017 年 2 月收治的 114 例 AHF 患者，纳入标准：① 符合《中国心力衰竭诊断和治疗指南 2014》(以下简称《指南》)中制定的 AHF 诊断标准[10]；② 年龄 18~80 岁；③ 入院时纽约心脏学会(NYHA)心功能分级为Ⅲ、Ⅳ级；④ 身体质量指数(BMI)≤ 30 kg/m²；⑤ 左心室射血分数(LVEF)≤ 45%；⑥ 左室舒张末期内径(LVEDD)≥ 60 mm；⑦ 患者有良好的依从性，临床资料完整；⑧ 患者或其家属自愿参加本研究，签署知情同意书。排除标准：① 合并严重电解质紊乱、肝肾功能不全或心律失常者；② 伴有血容量不足、心源性休克等因素导致的血管扩张剂应用禁忌者；③ 过敏体质或对本研究使用药物过敏者；④ 有低血压倾向者；⑤ 合并心包疾病、重度瓣膜狭窄、先天性心脏病或限制型 / 肥厚型心肌病者； ⑥ 有严重肺部感染、慢性阻塞性肺疾病等肺部疾患者；⑦ 入院 72 h 内死亡者。

采用随机数字表法均分为两组。Lrh-BNP 组 57 例，男 33 例，女 24 例；年龄(60.3± 7.2)岁；NYHA 分级：Ⅲ级 31 例，Ⅳ级 26 例；BMI(23.2± 3.1)kg/m²；病因：扩张型心肌病 17 例，冠心病 30 例，高血压 10 例。Dob 组 57 例，男 35 例，女 22 例；年龄 (59.1± 7.4) 岁；NYHA 分级：Ⅲ级 30 例，Ⅳ级 27 例；BMI (23.5± 3.0)kg/m²；病因：扩张型心肌病 14 例，冠心病 28 例，高血压 13 例。两组基线资料相比差异均无统计学意义(P>0.05)，具有临床可比性。本研究经我院医学伦理委员会审查同意。

1.2 治疗方法

所有患者一经确诊后均采取相同的标准化处理流程，具体参照《指南》[10]。主要包括：1)一般处理：① 体位管理；② 吸氧：适用于呼吸困难明显或低氧血症者；③ 出入量管理。2)药物治疗：① 基础治疗：如应用阿片类药物镇痛，使用洋地黄类抗房颤与心衰等；② 利尿剂：能控制液体潴留，缓解心衰症状；③ 血管扩张药物：应用于 AHF 早期阶段，目的在于减轻心脏负荷；④ 抗凝治疗等。Dob 组：在此基础上，给予 Dob(徐州莱恩药业有限公司，国药准字 H32021061)治疗；具体为将 Dob 用 5%葡萄糖溶液稀释后，以 2.5~10 μg/(kg·min)的速率静脉泵入，共持续 72 h，期间 Dob 实际应用剂量应依据患者连续监测的心率、血压予以调整。Lrh-BNP 组：在上述标准化处理流程中，加用 Lrh-BNP(成都诺迪康生物制药有限公司，国药准字 S20050033)治疗；具体包括：① 首先静脉推注 Lrh-BNP，负荷剂量为 1.5 μg/kg；② 1~2 min 后，以静脉滴注维持治疗，剂量为 0.0075 μg/(kg·min)；③ 用药期间应密切关注患者血压变化，若出现低血压(收缩压 / 舒张压 <90/60 mmHg)，则应降低 Lrh-BNP 给药剂量、减慢滴速或停药，并减少血管扩张药物的使用。两组患者病情稳定后的后续处理亦参照《指南》执行。

1.3 观察指标

1)心功能参数测定：① 仪器采用彩色多普勒超声心动仪(荷兰 PHILIPS，型号 SONOS 7500)，于治疗前和治疗 72h 后对每位患者各检测 1 次左室短轴缩短率(FS)、LVEF、LVEDD；② 为确保检查质量，本研究所有患者检查操作均由同一位专业心内科超声医师进行。2)综合疗效判定标准[11]：① 显效：症状体征消失或基本控制，NYHA 分级提高≥ 2 级；② 有效：症状体征好转，1 级≤ NYHA 分级提高 <2 级；③ 无效：症状体征未见改善，NYHA 分级提高 <1 级，或反而加重。注：总有效率 = $\frac{\text{显效}+\text{有效}}{\text{总例数}}$ × 100%。3)血浆指标检测：① 所有患者均于治疗前与治疗 72 h 后各采集 3 mL/ 次的肘静脉血，离心分离血浆，并保存于 -20℃冰箱中待检；② 仪器采取全自动生化分析仪(德国西门子，型号 ADVIA1800)，Gal-3、ET-1 均应用酶联免疫法测定，CysC 运用免疫浊度法检测，试剂盒均由美国 R&D 公司提供；③ 各指标检测步骤均参照配套说明书严格进行。4)不良反应：于治疗期间详细记录每位患者由药物引起的不良反应 / 事件。

1.4 统计学分析

采用统计软件 SPSS21.0 处理数据，计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示，运用 t 检验，计数资料以(%)表示，采取 x^2 检验，以 P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗前后心功能参数的比较

与治疗前相比，两组治疗 72 h 后 FS、LVEF 值均显著升高(P<0.01)，LVEDD 均显著缩小(P<0.01)，且 Lrh-BNP 组改善更 Dob 组更显著(P<0.01)，见表 1。

2.2 两组临床疗效的比较

治疗 72h 后，Lrh-BNP 组总有效率为 89.5(51/57)，较 Dob 组明显上升[73.7%(42/57)，P<0.05)，见表 2。

2.3 两组治疗前后血浆 Gal-3、CysC、ET-1 水平的比较

两组治疗 72 h 后血浆 Gal-3、CysC、ET-1 水平均显著低于治疗前(P<0.01)，且 Lrh-BNP 组下降较 Dob 组更显著(P<0.01)，见表 3。

2.4 两组不良反应发生情况的比较

两组治疗 72 h 内由药物所致的不良反应如下：Lrh-BNP 组出现 1 例心动过速，1 例头痛，2 例低血压，2 例恶心呕吐；Dob 组有 2 例心动过速，2 例头痛，1 例低血压，3 例恶心呕吐；两组以上症状均较轻微，经对症处理后便可好转，且均未见严重事件。观察组不良反应率为 10.5%(6/57)与对照组的 14.0%(8/57)

表 1 两组治疗前后心功能参数的比较($\bar{x}\pm s$)

Table1 Comparison of the cardiac function parameters between two groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s$)

Groups	N	FS(%)			LVEF(%)			LVEDD(mm)		
		Before treatment	72h after treatment	P	Before treatment	72h after treatment	P	Before treatment	72h after treatment	P
Lrh-BNP group	57	19.3± 3.1	28.6± 3.7	0.000	36.8± 4.9	52.4± 5.3	0.000	62.7± 7.4	50.8± 6.2	0.000
Dob group	57	18.9± 3.2	24.3± 4.5	0.000	35.7± 5.1	47.8± 6.2	0.000	63.1± 7.3	58.7± 6.5	0.001
P		0.678	0.000		0.243	0.000		0.772	0.000	

表 2 两组临床疗效的比较

Table 2 Comparison of the clinical effect between two groups

Groups	N	Excellence	Effective	Invalid	Total effective rate (%)
Lrh-BNP group	57	23	28	6	89.5
Dob group	57	17	25	15	73.7
P			0.030		

表 3 两组治疗前后血浆 Gal-3、CysC、ET-1 水平的比较($\bar{x}\pm s$)

Table 3 Comparison of the plasma Gal-3, CysC and ET-1 levels between two groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s$)

Groups	N	Gal-3(μg/L)			CysC(ng/L)			ET-1(ng/L)		
		Before treatment	72h after treatment	P	Before treatment	72h after treatment	P	Before treatment	72h after treatment	P
Lrh-BNP group	57	9.31± 1.76	4.27± 1.15	0.000	1.72± 0.33	0.83± 0.21	0.000	79.13± 12.14	41.72± 7.35	0.000
Dob group	57	9.40± 1.73	6.88± 1.47	0.000	1.68± 0.35	1.25± 0.27	0.000	81.23± 11.58	63.89± 8.62	0.000
P		0.784	0.000		0.531	0.000		0.347	0.000	

对比,差异无统计学意义(P=0.568)。两组住院期间均未出现死亡病例。

3 讨论

AHF 常见病因包括急性血液动力学障碍 (如主动脉夹层、高血压危象、急性二尖瓣反流等),急性心肌损伤或坏死(如药物所致的心肌坏死与损伤、急性重症心肌炎、急性冠状动脉综合征等),慢性心衰急性加重等。研究表明[12,13]AHF 的诱发因素较多,诸如酗酒、老年急性舒张功能减退、支气管哮喘发作、肾功能减退、情绪剧烈波动、心肌缺血、肺栓塞、大手术后、严重感染等。因而在 AHF 临床标准化处理流程中也应注意消除与控制各种诱因,以便于后期稳定病情。Dob 属多巴胺同系物,当前已广泛应用于心肌梗塞引起的心源性休克、器质性心脏病所致的心衰等疾病的临床短期支持治疗。其作用机制可能为通过直接激动心脏β1 受体,促使心肌收缩力增加,进而增加心排血量;还可通过降低外周血管阻力,使心室充盈压降低,起到加速房室结传导的效果;从而缓解心衰症状。此外,Dob 治疗的优势在于① 对心脏 β1 受体有较高选择性,对 α、β2 受体兴奋性较弱;② 在减轻心脏后负荷的同时对脉压、收缩压等影响较小[14]。Dob 现已成为《指南》[10]的推荐用药。但有研究[15,16]显示 Dob 的正性肌力作用虽强,仍会增加心衰患者的心肌耗氧量,引起一定不良后果,故临床应用宜慎重。

正常情况下,脑利钠肽(Brain Natriuretic Peptide,BNP)具有调节机体血容量与血压的自稳平衡作用。当患者发生 AHF 时,体内分泌的 BNP 已无法满足机体此时的需求, 若能及时补充外源性 BNP,对改善患者症状体征具有重要意义。Lrh-BNP 属生物制剂,采用 DNA 重组技术合成,与内源性 BNP 在氨基酸空间构成、组成序列等方面是一致的,具有相同的生物学活性。Lrh-BNP 作为外源性 BNP 治疗 AHF 的作用机制可能为:① 通过对肺循环血管进行选择性扩张,以使肺动脉楔压、右心房压力降低,进而可减少血管内液体渗透至肺泡与肺间质内,起到改善肺循环系统功能的作用;② 扩张肾小球入球小动脉,同时使钠在集合管、近曲小管的重吸收受到阻断,以增加肾小球滤过率、提高水钠排泄,改善患者血流动力学;③ 在体内可与利钠肽受体结合,使得鸟苷酸环化酶被激活,从而可舒张血管平滑肌、增加血流量,以减轻心脏前负荷[17]。大量研究已证实[18,19] Lrh-BNP 具有逆转心室重构、改善心功能的作用,且与此同时该药物并不会引起心肌耗氧的增加。《指南》[10]推荐 Lrh-BNP 亦可用于 AHF 的临床治疗。

目前,心功能状况是临床评价心衰的重要指标,彩色多普勒超声又是如今临床评价心功能状况的常规检测方式,此检查手段能为心衰患者的临床诊疗提供客观依据。本研究中,与

Dob 组同期对比，Lrh-BNP 组治疗 72 h 后 FS、LVEF 值均显著更高，LVEDD 显著更低；提示 AHF 患者采用新活素治疗更有利于抑制心室重构，改善心功能状况，这与相关文献报道一致[20,21]。此外，治疗 72 h 后，Lrh-BNP 组总有效率为 89.5，较 Dob 组(73.7%)明显上升，说明新活素更有助于短期内缓解或消除 AHF 患者临床症状体征，提高心功能，与郝艳敏等[22]报道一致。这可能与新活素作为外源性 BNP 可直接抑制或逆转患者发生 AHF 时机体因内源性 BNP 代偿不足而造成的心脏结构与功能重塑现象有关。

Gal-3 属凝集素家族成员，在细胞凋亡、黏附等多种生理病理过程中起到了关键作用。有研究显示[23]Gal-3 在心衰或心脏重塑中扮演了重要角色，且随着心衰或心肌病理性重构的进展，心肌 Gal-3 表达水平增加，故 Gal-3 可作为预测心衰、指导治疗的生物标志物。CysC 属碱性非糖化蛋白质，分子量较低，以往是用于评估早期肾功能损伤的一项特异性高、敏感性好的指标。近年来研究显示[24]其参与了许多心脑血管疾病的病理生理过程，心衰患者不良心血管事件的发生及心室重构都与 CysC 表达水平有关，且其水平表达越高，心衰患者病情越严重。ET-1 具有调节心血管功能的作用，能维持心血管系统稳态与基础血管张力等，但在心肌缺血 / 再灌注损伤、急性心肌梗塞、严重心绞痛、心衰等病理状态下，ET-1 水平过表达极易造成心肌供血不足，增加心脏负荷，从而促使以上病理过程的进展[25]。本研究结果显示：Lrh-BNP 组治疗 72 h 后血浆 Gal-3、CysC、ET-1 水平均显著低于 Dob 组同期，表明新活素在下调 AHF 患者机体 Gal-3、CysC、ET-1 表达水平方面优势更为突出，从而可有效抑制由上述指标促发的级联反应，改善微循环，这可能是其发挥抗心衰的重要机制。同时，本研究中治疗期间两组不良反应率均较低且未见严重事件，可见在 AHF 早期治疗中应用新活素是安全可靠的。

综上所述，与多巴酚丁胺相比，急性心力衰竭应用新活素治疗在药物安全性方面优势相当，但新活素更能迅速缓解或消除患者临床症状体征，抑制或逆转心室重构，提高心功能，疗效更显著。但对于新活素的具体作用机制及远期疗效与安全性，仍有待更多大样本、多中心、大规模的长期研究加以验证。

参 考 文 献(References)

[1] Breidthardt T, Weidmann Z M, Twerenbold R, et al. Impact of haemoconcentration during acute heart failure therapy on mortality and its relationship with worsening renal function[J]. Eur J Heart Fail, 2017, 19(2): 226-236

[2] Ng L L, Squire I B, Jones D J, et al. Proenkephalin, Renal Dysfunction, and Prognosis in Patients With Acute Heart Failure: A GREAT Network Study[J]. J Am Coll Cardiol,2017, 69(1): 56-69

[3] Kivikko M, Pollesello P, Tarvasmäki T, et al. Effect of baseline characteristics on mortality in the SURVIVE trial on the effect of levosimendan vs dobutamine in acute heart failure: Sub-analysis of the Finnish patients[J]. Int J Cardiol, 2016, 215: 26-31

[4] Cavusoglu Y, Mert U, Nadir A, et al. Ivabradine treatment prevents dobutamine-induced increase in heart rate in patients with acute decompensated heart failure [J]. J Cardiovasc Med, 2015, 16 (9): 603-609

[5] Wang Y, Gu X, Fan W, et al. Effects of recombinant human brain natriuretic peptide on renal function in patients with acute heart failure following myocardial infarction [J]. Am J Transl Res, 2016, 8 (1): 239-245

[6] Topkara V K, Mann D L. Clinical applications of miRNAs in cardiac remodeling and heart failure[J]. Per Med, 2017, 7(5): 531-548

[7] Gu W, Li Y Y, Wu L Q, et al. Alterations and clinical value of serum galectin-3 in patients with acute heart failure [J]. J Intern Med Concepts Pract, 2014, 9(3): 174-178

[8] Yan Y Y, Wang X G. Homocysteine and cystatin C application in heart failure[J]. Lab Med Clin, 2015, 12(Suppl Ⅱ): 95-97

[9] Xie R Y, Li S. The correlation research of serum endothelin-1 and brain natriuretic peptide levels in heart failure patients [J]. J Bengbu Med Coll, 2015, 40(7): 949-951

[10] Chinese Society of Cardiology of Chinese Medical Association. Chinese guidelines for the diagnosis and treatment of heart failure 2014[J]. Chin J Cardiol, 2014, 42(2): 98-122

[11] Zheng X Y. Guiding principle of clinical research on new drugs of traditional Chinese medicine (Trial) [M]. Beijing: China Medical Sciences and Technology Publishing House, 2002: 77-85

[12] Vagnarelli F, Corsini A, Lorenzini M, et al. Acute heart failure in patients with acute aortic syndrome: pathophysiology and clinical-prognostic implications[J]. Eur J Heart Fail,2015, 17(9): 917-924

[13] Berton G, Cordiano R, Cavuto F, et al. Heart failure in women and men during acute coronary syndrome and long-term cardiovascular mortality (the ABC-3* Study on Heart Disease) (*Adria, Bassano, Conegliano, and Padova Hospitals) [J]. Int J Cardiol, 2016, 220: 538-543

[14] Çavuşoğlu Y, Korkmaz S, Demirtaş S, et al. Ischemia-Modified Albumin Levels in Patients with Acute Decompensated Heart Failure Treated with Dobutamine or Levosimendan: IMA-HF Study [J]. Anatol J Cardiol, 2015, 15(8): 611-617

[15] Pan H Y, Zhu J H, Gu Y, et al. Comparative effects of recombinant human brain natriuretic peptide and dobutamine on acute decompensated heart failure patients with differsent blood BNP levels [J]. BMC Cardiovasc Disord, 2014, 14: 31

[16] Oner E, Erturk M, Birant A, et al. Assessment of sustained effects of levosimendan and dobutamine on left ventricular systolic functions by using novel tissue Doppler derived indices in patients with advanced heart failure[J]. Cardiol J, 2015, 22(1): 87-93

[17] Torres-Courchoud I, Chen H H. B-type natriuretic peptide and acute heart failure: Fluid homeostasis, biomarker and therapeutics [J]. Rev Clin Esp, 2016, 216(7): 393-398

[18] Zhu Z, Wu D. GW26-e2458 Efficacy of Recombinant Human Brain Natriuretic Peptide in acute decompensated ischemic heart failure[J]. J Am Coll Cardiol, 2015, 66(16): C212-C213

[19] Wang G, Wang P, Huang J, et al. ASSA14-10-01 Haemodynamic effects of short-term infusion of recombinant human atrial natriuretic peptide (rhANP) for acute decompensated heart failure: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicenter study [J]. Heart, 2015, 101(Suppl 1): A32

[20] Wang X C, Zhu D M, Shan Y X. Dobutamine Therapy is Associated with Worse Clinical Outcomes Compared with Nesiritide Therapy for Acute Decompensated Heart Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. Am J Cardiovasc Drugs, 2015, 15(6): 429-437

（下转第 5156 页）

明显提高诊断准确率,临床有重要的参考价值。

参 考 文 献(References)

[1] Joo SM, Kim YP, Yum TJ, et al. Optimized performance of flightPlan during chemoembolization for hepatocellular carcinoma:importance of the proportion of segmented tumor area[J]. Korean J Radiol, 2016, 17(5): 771-778

[2] 王珏,张婷婷,毛志远,等.肝细胞癌根治性切除术后预后因素分析[J]. 现代生物医学进展, 2016, 16(4): 691-695, 784
Wang Jue, Zhang Ting-ting, Mao Zhi-yuan, et al. Prognostic Factor Analysis of Curative Resection in Patients with Hepatocellular Carcinoma[J]. Progress in Modern Biomedicine, 2016, 16(4): 691-695, 784

[3] Zhao J, Guo LY, Yang JM, et al.Sublingual vein parameters,AFP, AFP-L3, and GP73 in patients with hepatocellular carcinoma [J]. Genet Mol Res, 2015, 14(2): 7062-7067

[4] Hatanaka T, Kakizaki S, Shimada Y, et al. Early decreases in α-fetoprotein and des-γ-carboxy prothrombin predict the antitumor effects of hepatic transarterial infusion chemotherapy with cisplatin (CDDP) powder in patients with advanced hepatocellular carcinoma [J]. Intern Med, 2016, 55(16): 2163-2171

[5] Zhang X, Meng S, Zhang R, et al.GP73-regulated oncolytic adenoviruses possess potent killing effect on human liver cancer stem-like cells[J]. Oncotarget, 2016, 7(20): 29346-29358

[6] Fouad YM, Mohamed HI, Kamal EM, et al. Clinical significance and diagnostic value of serum dickkopf-1 in patients with hepatocellular carcinoma[J]. Scand J Gastroenterol, 2016, 51(9): 1133-1137

[7] Jakhete N, Saberi B, Jonassaint NL, et al. Microvascular Invasion in Hepatocellular Carcinoma and Liver Transplant [J]. Exp Clin Transplant, 2016, 14(suppl 3): 14-18

[8] Bhutiani N, Philips P, Scoggins CR, et al. Evaluation of tolerability and efficacy of irreversible electroporation (IRE) in treatment of Child-Pugh B(7/8)hepatocellular carcinoma(HCC)[J]. HPB(Oxford), 18(7): 593-599

[9] 中华医学会肝病学分会,中华医学会感染病学分会.慢性乙型肝炎防治指南 (2015 年更新版)[J]. 临床肝胆病杂志, 2015, 31(12): 1941-1960
Society of Hepatology of Chinese Medical Asso, Society of Infectious Diseases of Chinese Medical Asso. The guideline of prevention and treatment for chronic hepatitis B: a 2015 update [J]. Journal of Clinical Hepatology, 2015, 31(12): 1941-1960

[10] Kotiya D, Jaiswal B, Ghose S, et al. Serum Dickkopf-1 as a Biomarker for the Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma [J]. PLoS One, 2016, 11(10): e0164087

[11] Zhang X, Wang T, Dai X, et al. Golgi protein 73 facilitates the interaction of hepatitis C virus NS5A with apolipoprotein E to promote viral particle secretion [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2016, 479(4): 683-689

[12] Choi JY, Jung SW, Kim HY, et al. Diagnostic value of AFP-L3 and PIVKA-II in hepatocellular carcinoma according to total-AFP [J]. World J Gastroenterol, 2013, 19(3): 339-346

[13] Tsugawa D, Fukumoto T, Kido M, et al. The Predictive Power of Serum α-Fetoprotein and Des-γ-Carboxy Prothrombin for Survival Varies by Tumor Size in Hepatocellular Carcinoma [J]. Kobe J Med Sci, 2016, 61(5): E124-131

[14] Bird TG, Dimitropoulou P, Turner RM, et al. Alpha-fetoprotein detection of hepatocellular carcinoma leads to a standardized analysis of dynamic AFP to improve screening based detection [J]. PLoS One, 2016, 11(6): e0156801

[15] Block TM, Comunale MA, Lowman M, et al. Use of targeted glycoproteomics to identify serum glycoproteins that correlate with liver cancer in woodchucks and humans[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2005, 102(3): 779-784

[16] Zhao J, Guo LY, Yang JM, et al. Sublingual vein parameters, AFP, AFP-L3, and GP73 in patients with hepatocellular carcinoma[J].Genet Mol Res, 2015, 14(2): 7062-7067

[17] Giakoustidis A, Giakoustidis D, Mudan S, et al. Molecular signalling in hepatocellular carcinoma: Role of and crosstalk among WNT/ -catenin, Sonic Hedgehog, Notch and Dickkopf-1 [J]. Can J Gastroenterol Hepatol, 2015, 29(4): 209-217

[18] Shen Q, Fan J, Yang XR, et al. Serum DKK1 as a protein bio-marker for the diagnosis of hepatocellular carcinoma:a large scale,multicentre study[J]. Lancer Oncol, 2012, 13(8): 817-826

[19] Dai M, Chen X, Liu X, et al. Diagnostic Value of the Combination of Golgi Protein 73 and Alpha-Fetoprotein in Hepatocellular Carcinoma: A Meta-Analysis[J]. PLoS One, 2015, 10(10): e0140067

[20] Waidely E, Al-Yuobi AR, Bashammakh AS. Serum protein biomarkers relevant to hepatocellular carcinoma and their detection [J]. Analyst, 2016, 141(1): 36-44

(上接第 5148 页)

[21] Luo L, Huang Y. Observation on the efficacy of lyophilized recombinant human brain natriuretic peptide for the treatment of patients with acute heart failure[J]. J Clin Res, 2014, 31(1): 146-148

[22] Hao Y M, Hua J F, Wang Y T, et al. Influence of rhBNP on plasma Gal-3, ET-1, CysC levels and cardiac function in patients with acute heart failure[J]. J Clin Emergen, 2016, 17(6): 462-465

[23] Beltrami M, Ruocco G, Dastidar A G, et al. Additional value of Galectin-3 to BNP in acute heart failure patients with preserved ejection fraction[J]. Clin Chim Acta, 2016, 457: 99-105

[24] Kim T H, Kim H, Kim I C. The potential of cystatin-C to evaluate the prognosis of acute heart failure: A comparative study [J]. Acute Card Care, 2015, 17(4): 72-76

[25] Perez A L, Grodin J L, Wu Y, et al. Increased mortality with elevated plasma endothelin 1 in acute heart failure: an ASCEND HF biomarker substudy[J]. Eur J Heart Fail, 2016, 18(3): 290-297