

心力衰竭生物标志物研究进展

徐鸣悦,李忠艳

(大连医科大学附属第二医院 心血管内科, 辽宁 大连 116027)

[摘要] 心力衰竭(heart failure, HF)是心血管疾病发生发展的终末阶段,寻找心衰的特征性标志物有助于及时诊断治疗和预后评估。脑钠肽作为心力衰竭诊断和治疗的参考指标,已经广泛应用于临床工作。研究表明,脑钠肽与新一代生物标志物可能在心力衰竭病情评估方面提供更多有效信息,有助于降低死亡率和再入院风险。本文总结现有文献,综述心力衰竭生物标志物的研究进展。

[关键词] 心力衰竭;半乳糖凝集素 3;生长刺激表达因子 2 蛋白;生长分化因子 15

[中图分类号] R541.6 **[文献标志码]** A **文章编号:**1671-7295(2019)01-0064-05

[引用本文] 徐鸣悦,李忠艳.心力衰竭生物标志物研究进展[J].大连医科大学学报,2019,41(1):64-68.

Research progress of heart failure biomarkers

XU Mingyue, LI Zhongyan

(Department of Cardiology, the Second Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Dalian 116027, China)

[Abstract] Heart failure (HF) is the terminal stage in the development of cardiovascular disease. Finding the characteristic biomarkers of heart failure will help diagnosis, timely treatment and prognosis evaluation. Brain natriuretic peptide as a reference for the diagnosis and treatment of heart failure has been widely used in clinical work. Studies have shown that brain natriuretic peptide and new-generation biomarkers may provide more useful information in the assessment of heart failure conditions, helping to reduce mortality and readmission risks. The purpose of this essay is to summarize the current research literatures and to explore the progress of biomarkers of heart failure.

[Keywords] heart failure; galectin 3; growth stimulation expression gene 2; growth differentiation factor 15

心力衰竭(heart failure, HF)是所有心血管疾病发生发展的终末阶段,被称为心血管的“恶性肿瘤”。尽管医疗技术和治疗方法得到改善, HF 死亡率仍然居高不下。及时的诊断、规范的治疗以及长期预防有助于延缓 HF 发展。如今,更多的研究开始探寻能够对 HF 早期诊断、评估治疗效果及判断预后的生物标志物。

按照生物标志物在 HF 作用机制分类,可分为以下 6 类,(1)心脏压力增加:B 型脑钠肽(BNP)、N 端脑钠肽前体(NT-proBNP)、肾上腺髓质素(ADM)、肾上腺髓质中段肽(MR-proADM)、心房利钠肽等;(2)炎症机制:生长刺激表达因子 2 蛋白(ST2)、半乳糖凝集素 3(Gal-3)、肿瘤坏死因子 α 、白细胞介素 1、白细胞介素 6、生长分化因子 15(GDF-15)、C 反应蛋白、可溶性尿激酶纤维蛋白 B 型、C 型。A、B 两型结构相似,通过激活鸟苷酸环

溶酶原激活物受体、穿透素 3、多配体蛋白聚糖-4 等;(3)细胞外基质合成增多致心室重构:Ⅲ型前胶原氨基端肽(PⅢNP)、I 型前胶原氨基端肽等;(4)心肌损伤相关:肌钙蛋白 T(TnT)、肌钙蛋白 I(TnI)、心脏型脂肪酸结合蛋白(H-FABP)等;(5)神经内分泌系统激活:去甲肾上腺素(NE)、精氨酸加压素(AVP)、内皮素-1(ET-1)等;(6)其它:如介导基因转录的 microRNAs 等。本文选取部分重要心力衰竭生物标志物对其研究进展进行综述。

1 心脏压力负荷相关标志物

1.1 BNP 与 NT-proBNP

BNP 是 1988 年日本学者 Sndoh 从猪脑中提取的一种具有利钠利尿作用的多肽。BNP 主要由心室合成(图 1)。BNP 的特异性受体包括 3 型:A 型、化酶受体,产生环磷酸鸟苷,引起包括利尿、血管扩

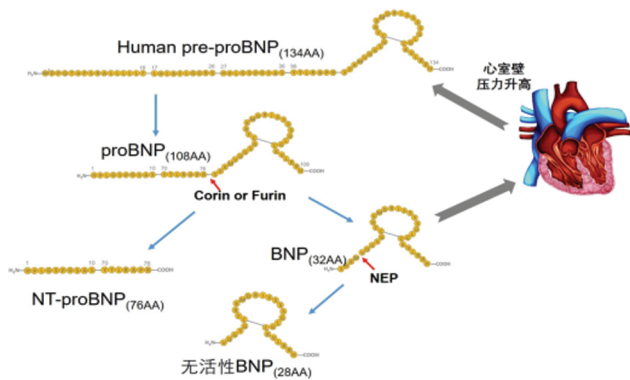


图 1 BNP 的生物合成与降解

Fig 1 Biosynthesis and degradation of BNP

张、抑制心肌肥厚和纤维化、抑制交感神经系统和肾素血管紧张素醛固酮系统等多种生物学作用。C 型受体参与利钠肽的清除。BNP 主要与 A 受体结合产生生物学活性。理论上测定 BNP 与 NT-proBNP 具有相同的生物学意义,但 BNP 的半衰期为 22 min,NT-proBNP 半衰期为 120 min,后者在体外更稳定,因而 NT-proBNP 更有利于实验室测定^[1]。

当心肌细胞受到牵拉或室内压力增大时,NT-proBNP 分泌增多,NT-proBNP 对于急慢性心衰的诊断价值已得到肯定。2014 我国心力衰竭诊治指南提出,NT-proBNP 诊断急性心力衰竭(AHF)、慢性心力衰竭(CHF)为 I A 类推荐,且 NT-proBNP < 125 ng/L、< 300 ng/L,分别为除外 CHF、AHF 的切点^[2]。在《2017 ACC/AHA/HFSA 心脏衰竭管理指南更新》^[3]中,肯定了两者在诊断和排除 HF 中的价值,还提出脑钠肽家族生物标志物的筛选和早期监测可能预防 HF。但指南尚未推荐脑钠肽对指导 HF 治疗的意义,并提出关于连续检测 BNP 或 NT-proBNP 水平能否减少住院率及死亡率,现有资料尚不能明确。

1.2 ADM 与 MR-proADM

ADM 是从人嗜铬细胞中分离出来含有 52 个氨基酸序列的多肽。ADM 在心、脑、肾、胃肠、内分泌组织中均有表达,生理情况下,ADM 由肾前列腺系统、环磷酸腺苷、一氧化氮的介导,发挥排钠、扩血管、降压的作用。当心脏压力负荷增加时,心脏、肾脏分泌 ADM 增多,通过排钠、扩血管起到代偿作用。

MR-proADM 是 ADM 合成期间释放到体循环中的失活的稳定蛋白质片段,与活性 ADM 等比产生,具有更高的生物稳定性。因此测量血清 MR-proADM 水平可以准确地反映 ADM 浓度。BACH 研究容纳 1641 例因呼吸困难为主诉入院的患者,其中

AHF 占 34.6%,发现 MR-proADM 对包括 AHF 的急性呼吸困难入院的患者 3 个月死亡率的预测价值高于脑钠肽^[4],提示 MR-proADM 对 HF 的短期预后也有一定的应用前景。

2 炎症机制相关标志物

2.1 Gal-3

Gal-3 是嵌合体类型半乳糖凝集素家族成员, Gal-3 含有碳水化合物识别结合域,能够和 β -半乳糖苷特异的结合。Gal-3 主要表达于上皮细胞、免疫细胞和巨噬细胞,参与细胞粘附、活化、增殖、凋亡以及迁移等过程。活化的巨噬细胞中存在着高表达的 Gal-3,而心血管疾病中的炎症反应与巨噬细胞的活化和浸润有关,这些巨噬细胞表达并分泌促炎细胞因子和趋化因子,从而介导炎症反应导致心血管疾病^[5-6]。

Gal-3 能够介导纤维母细胞活化和巨噬细胞浸润的途径,导致胶原沉积在心肌中,引起 MF。Sharma 等^[7]发现向心包膜内灌注 Gal-3 的健康鼠更易出现胶原蛋白沉积和 MF。Yu L 等^[8]证实敲除 Gal-3 基因小鼠很少发生 MF,机制可能是由于 Gal-3 过度激活,导致调控细胞增殖的细胞周期蛋白 1 表达水平改变,使细胞相对多的分裂为纤维细胞和衰竭的心肌细胞,导致 MF。

大量动物及临床实验也证实 Gal-3 对 HF 诊断及预后判断有一定价值。Kotby 等^[9]研究发现,与健康个体比较,患有 HF 的小鼠其血清中 Gal-3、BNP 表达增高。Schindler 等^[10]通过对 39 例 HF 患者及 20 例健康人测定 4、8、12 周 Gal-3、BNP、cTnI 水平来评价这些生物标志物的变异性,结果表明,无论在 HF 患者还是健康人, Gal-3 均具有最小的个体内生物变异性,这一发现增加了其在诊断 HF 价值方面的潜力。Chen 等^[11]的 Meta 分析表明, HF 患者血清中 Gal-3 水平每升高 1%,全因死亡风险就会增加 28% (HR 1.28, 95% CI 1.10 - 1.48),该荟萃分析肯定了 Gal-3 对预测 HF 患者的全因死亡率和心血管疾病死亡率的价值,且矫正其他确定的危险因素, Gal-3 与全因死亡率或心血管疾病死亡率仍相关。以上研究均支持 Gal-3 可以帮助判断 CHF、AHF 患者的短期死亡风险。

2.2 sST2

ST2 是 IL-1 受体基因家族的一员, ST2 包括跨膜性 (ST2L) 和可溶性两种亚型 (sST2)。白细胞介素 33 (IL-33) 是 ST2L 的功能配体。IL-33 作为危险信号或警示信号,在暴露于病原体、机械引起的压

力或坏死后,IL-33大量增多,激活IL-33/ST2L信号通路,调节下游信号分子、转录因子,使具有抗心肌细胞肥大和延缓MF发生作用的效应分子生成增多。sST2,一种可溶性的ST2,被认为是IL-33的“诱饵”受体,抑制IL-33/ST2L信号的发放^[6,12-13]。sST2作为诱骗受体与IL-33结合后,切断了完整的IL-33/ST2L信号通路,抑制了通路系统的生物效应,这将导致心肌细胞凋亡和组织纤维化,心脏功能受损^[12,14]。

多项研究验表明,sST2对HF的诊断及预后判断均有意义。Lichtenauer M等^[15]对200例患者进行临床研究,对照组76例,HF组124例,测量比较血清sST2水平发现,HF组明显高于对照组。PRIDE试验将以呼吸困难为主诉的患者,分为AHF组和其它病因组,通过测量两组患者血中sST2、NT-proBNP水平发现,AHF组sST2水平比其它病因组高(0.50 vs. 0.15 ng/mL, $P < 0.01$)。试验还发现sST2浓度是1年死亡率的强有力的预测指标,在独立检测或与NT-proBNP联合检测中可能有助于预后的判断。Gaggin等^[16]通过对比测量CHF患者的sST2浓度发现,sST2浓度与HF预后相关,其价值优于NT-proBNP,超敏TnT和GDF-15。

与其他生物标志物如脑钠肽相比,sST2的优点包括其浓度不受年龄、肾功能或体重指数的影响^[1,15]。总结现有资料发现,ST2在急性左心衰的诊断价值不如BNP、NT-proBNP明确。但多项试验证实了sST2在HF患者死亡率和预后判断的价值,可能对临床工作有指导意义^[1,17]。

2.3 GDF-15

GDF-15是转化生长因子 β 家族的成员,12 kD分子量的分泌蛋白,被描述为心血管疾病的应激反应生物标志物。生理情况下,GDF-15在胎盘和前列腺中高表达,但在心脏几乎不表达。在机体缺氧、炎症、缺血/再灌注、压力负荷增加或动脉粥样硬化等病理条件下,GDF-15的表达增加,具有抗炎反应、防止细胞凋亡、抑制细胞肥大增生等作用。HF小鼠模型的研究显示,在压力负荷刺激下,GDF-15基因敲除小鼠较野生型小鼠,心肌肥厚更明显,收缩、舒张功能恶化更严重^[18]。而腺病毒介导的GDF-15基因转染小鼠心肌肥厚程度较野生型明显减轻。该研究提出,GDF-15可以通过涉及SMAD蛋白的机制来对抗心肌肥厚反应和心室性能的丧失。这些结果与GDF-15是心脏保护性分子的观点相一致。

在诊断方面,多项研究证实CHF患者血清

GDF-15较对照组升高,且与CHF严重程度呈正相关。相对诊断价值而言,GDF-15在预后判断方面显示出更高的参考价值。一项纳入了209例CHF患者的临床研究表明,GDF-15能够作为预测CHF长期全因死亡率的独立因子,可信度和预测价值甚至高于NT-proBNP^[19]。探究GDF-15与AHF相关性的RELAX-AHF研究^[20],采取1161个AHF患者分别测量基础和第2、5、14、60天GDF-15,调整基线水平后,结果显示,GDF-15在AHF组安慰剂组明显升高,在全因死亡或再入院风险中,GDF-15水平第2天和第14天测量值比第60天更高,相关系数更大,提示GDF-15对AHF短期预后判断有一定参考价值。

3 心室重构相关标志物:PⅢNP

心肌纤维胶原蛋白含有5种胶原蛋白,包括I型、Ⅲ型、Ⅳ型、V型、Ⅵ型胶原,主要由I型胶原和Ⅲ型胶原组成,并构成心脏的三维空间结构,对心脏起到支持保护、联结心肌细胞和肌束等的作用。Ⅲ型胶原是心肌胶原网络的主要构成成分之一,能够维持心肌的僵硬度和弹性,故胶原水平增多会导致心脏的僵硬增加,对心脏的舒张及收缩功能均产生明显影响^[21]。

Ⅲ型前胶原被特异性的内肽酶切除羧基端多肽形成PⅢNP、Ⅲ型胶原,因此血液中PⅢNP水平可以反映心肌胶原含量,为MF进展提供参考价值^[22]。Diez等^[23]发现体内胶原的合成情况可以用血浆中其合成过程中的生成物(如PⅢNP)来反映。

临床试验发现,CHF患者NYHA分级越高、MF改变越严重,PⅢNP浓度升高越显著。Mansour等^[24]的前瞻性研究证实了因CHF死亡或住院的患者,血中PⅢNP水平较对照组明显升高,可能对预后评估和治疗有指导意义。Lin YH等^[25]还证实了PⅢNP是一种潜在的血清学指标,可用于评估HF患者的心脏猝死风险。

MF是HF重要的病理生理学改变,胶原的过度合成导致MF而损伤心脏功能^[22]。综上,检测PⅢNP血清水平可评估心脏组织胶原合成、MF的情况,对HF患者预后判断有价值。

4 心肌损伤相关标志物:H-FABP

生理条件下心肌氧化利用长链脂肪酸提供能量。脂肪酸结合蛋白由小分子量胞质蛋白与长链脂肪酸结合形成,主要负责心肌细胞氧化过程中长链脂肪酸的转运,在心脏脂质代谢中起着关键作

用^[26]。H - FABP 是一种在心肌细胞中表达丰富的低分子量蛋白 (14 ~ 15 kD), 存在于胞质溶胶中, 其体积小, 在心肌细胞受到破坏之前可迅速释放到血液中。1988 年, H - FABP 首次被发现从受损心肌细胞中释放入血。随后, 更多的试验探究发现 H - FABP 可能是受损心肌的最早和最敏感的标志物。

Lichtenauer 等^[27] 研究观察到 H - FABP 和 HF 有显著相关性, 这表明亚临床的心肌应激导致的心肌细胞损伤正在使 HF 逐渐进展和恶化。Arimoto 等^[28-29] 的多项研究证实血清 H - FABP 水平与 HF 的严重程度和临床结果有很强的相关性。联合测量 H - FABP 与 BNP 或 NT - proBNP 水平可以增加对 HF 高危患者的预后评估和辅助风险分层判断的准确性, 表明 H - FABP 可以作为 BNP 判断 HF 预后的额外标志物。H - FABP 对 HF 患者的预后判断提供了新方向。

5 神经内分泌系统相关标志物: NE

HF 动脉低灌注时神经内分泌系统如肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮系统和交感神经系统被激活, 短期的水钠潴留和血管收缩可能起到代偿作用, 但持续的激活则会加重心脏负荷, 加剧心室重塑和 HF 的进程。血中的 NE 主要由肾上腺髓质嗜铬细胞分泌, 在体内可发挥神经递质和激素两种功能。HF 发生时常伴随交感神经兴奋性增高, NE 水平增高作用于心肌 β_1 肾上腺素能受体, 增强心肌收缩力、提高心排量、增加心肌耗氧量。NE 还对心肌细胞有直接毒性作用, 促进心肌细胞凋亡, 参与心室重塑的病理过程。

Chon JN 等^[30] 对 106 例中重度 HF 患者血液采集并随访 62 个月, 在对比 HF 患者 5 项 (包括心率、血浆 NE、血浆肾素活性、血清钠、卒中工作指数) 重要的单因素预后因子的多变量分析中发现, 只有血浆 NE 的升高值可以独立预测 HF 患者的死亡风险。且对比发现, NE 水平在 27 例 HF 全因死亡患者比 33 例其他病因死亡患者中升高幅度更大, 提示 NE 可作为 HF 患者预后及死亡率的评估指标。一项动物实验以 HF 狗与 HF + 交感神经去除术的狗分组, 后者 NE 明显减低, 实验发现, 与 HF 组相比, HF + 交感神经去除术组 8 周后左室射血分数较高, 左室舒张末期期内径较低^[31], 也说明了 NE 下降可以延缓甚至逆转 HF 的发展。

6 结 语

综上所述, 在众多心力衰竭心肌标志物中, 脑钠

肽家族已经成为诊断和排除 HF 的金标准而广泛应用于临床。对判断 HF 严重程度及预后有参考价值的生物标志物包括 Gal - 3、ST2、P III NP、H - FABP、NE、MR - proADM、GDF - 15 等。未来如何选择灵敏度和特异性更高的标志物, 仍有待大样本的临床研究。今后的发展方向必然是建立多项生物标志物联合检测体系和前瞻性的随访, 识别出能够独立预测转归的标志物, 同时将生物标志物应用于疗效检测和靶向治疗, 以便精准治疗和降低心力衰竭的死亡率及再入院风险。

参考文献:

- [1] Chow SL, Maisel AS, Anand I, et al. Role of Biomarkers for the Prevention, Assessment, and Management of Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association[J]. *Circulation*, 2017, 135 (22): e1054 - e1091.
- [2] Miró Ò, González de la Presa B, Herrero - Puente P, et al. The GALA study: relationship between galectin - 3 serum levels and short - and long - term outcomes of patients with acute heart failure[J]. *Biomarkers*, 2017, 22 (8): 731 - 739.
- [3] Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 68 (13): 1476 - 1488.
- [4] Maisel A, Mueller C, Nowak R, et al. Mid - region pro - hormone markers for diagnosis and prognosis in acute dyspnea: results from the BACH (Biomarkers in Acute Heart Failure) trial[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 55 (19): 2062 - 2076.
- [5] Amin HZ, Amin LZ, Wijaya IP. Galectin - 3: a novel biomarker for the prognosis of heart failure[J]. *Clujul Med*, 2017, 90 (2): 129 - 132.
- [6] Mueller T, Dieplinger B. Soluble ST2 and Galectin - 3: What We Know and Don't Know Analytically[J]. *EJIFCC*, 2016, 27 (3): 224 - 237.
- [7] Sharma UC, Pokharel S, van Brakel TJ, et al. Galectin - 3 marks activated macrophages in failure - prone hypertrophied hearts and contributes to cardiac dysfunction[J]. *Circulation*, 2004, 110 (19): 3121 - 3128.
- [8] Yu L, Ruifrok WP, Meissner M, et al. Genetic and pharmacological inhibition of galectin - 3 prevents cardiac remodeling by interfering with myocardial fibrogenesis[J]. *Circ Heart Fail*, 2013, 6 (1): 107 - 117.
- [9] Kothly AA, Youssef OI, Elmaraghy MO, et al. Galectin - 3

- in Children with Chronic Heart Failure with Normal and Reduced Ejection Fraction; Relationship to Disease Severity[J]. *Pediatr Cardiol*, 2016,38(1):1-8.
- [10] Schindler EI, Szymanski JJ, Hock KG, et al. Short- and Long-Term Biologic Variability of Galectin-3 and Other Cardiac Biomarkers in Patients with Stable Heart Failure and Healthy Adults[J]. *Clin Chem*, 2015,62(2):360.
- [11] Chen A, Hou W, Zhang Y, et al. Prognostic value of serum galectin-3 in patients with heart failure: a meta-analysis[J]. *Int J Cardiol*, 2015, 182:168-170.
- [12] Dieplinger B, Mueller T. Soluble ST2 and Galectin-3: What We Know and Don't Know Analytically[J]. *Clin Chim Acta*, 2015, 27(3): 224-237.
- [13] Liew FY, Pitman NI, McInnes IB. Disease-associated functions of IL-33: the new kid in the IL-1 family[J]. *Nat Rev Immunol*, 2010,10(2):103-110.
- [14] Kakkar R, Lee RT. The IL-33/ST2 pathway: therapeutic target and novel biomarker[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2008, 7(10):827-840.
- [15] Lichtenauer M, Jirak P, Wernly B, et al. A comparative analysis of novel cardiovascular biomarkers in patients with chronic heart failure [J]. *Eur J Intern Med*, 2017, 44: 31-38.
- [16] Gaggin HK, Szymonifka J, Bhardwaj A, et al. Head-to-Head Comparison of Serial Soluble ST2, Growth Differentiation Factor-15, and Highly-Sensitive Troponin T Measurements in Patients With Chronic Heart Failure[A]. *JACC-Heart Fail*, 2014,2(1):65-72.
- [17] Binas D, Daniel H, Richter A, et al. The prognostic value of sST2 and galectin-3 considering different aetiologies in non-ischaemic heart failure[J]. *Open Heart*, 2018, 5(1):e000750.
- [18] Xu J, Kimball TR, Lorenz JN, et al. GDF15/MIC-1 Functions As a Protective and Antihypertrophic Factor Released From the Myocardium in Association With SMAD Protein Activation[J]. *Circ Res*, 2006, 98(3):342-350.
- [19] Lok DJ, Klip IT, Lok SI, et al. Incremental Prognostic Power of Novel Biomarkers (Growth-Differentiation Factor-15, High-Sensitivity C-Reactive Protein, Galectin-3, and High-Sensitivity Troponin-T) in Patients With Advanced Chronic Heart Failure[J]. *Am J Cardiol*, 2013,112(6):831-837.
- [20] Cotter G, Voors AA, Prescott MF, et al. Growth differentiation factor 15 (GDF-15) in patients admitted for acute heart failure: results from the RELAX-AHF study [J]. *Eur J Heart Fail*, 2015, 17(11):1133-1143.
- [21] López B, González A, Querejeta R, et al. Galectin-3 and histological, molecular and biochemical aspects of myocardial fibrosis in heart failure of hypertensive origin[J]. *Eur J Heart Fail*, 2015, 17:385-392.
- [22] Spinale FG, Zile MR. Integrating the Myocardial Matrix Into Heart Failure Recognition and Management[J]. *Circ Res*, 2013, 113(6):725-738.
- [23] Diez J, Lavides C, Mayor G. Increase serum concentrations of procollagen peptides in essential hypertension: relation to cardiac alterations[J]. *Circulation*, 1995,91(5):1450-1456.
- [24] Mansour IN, Bress AP, Groo V, et al. Circulating Procollagen Type III N-Terminal Peptide and Mortality Risk in African Americans With Heart Failure [J]. *J Card Fail*, 2016,22(9):692-699.
- [25] Lin YH, Lin C, Lo MT, et al. The relationship between aminoterminal propeptide of type III procollagen and heart rate variability parameters in heart failure patients: a potential serum marker to evaluate cardiac autonomic control and sudden cardiac death [J]. *Clin Chem Lab Med*, 2010,48(12):1821-1827.
- [26] Schaap FG, Binas B, Danneberg H, et al. Impaired-longchain fatty acid utilization by cardiac myocytes isolated from mice lacking the heart-type fatty acid binding protein gene[J]. *Circ Res*, 1999,85(4):329-337.
- [27] Lichtenauer M, Jirak P, Wernly B, et al. A comparative analysis of novel cardiovascular biomarkers in patients with chronic heart failure [J]. *Eur J Intern Med*, 2017, 44:31-38.
- [28] Arimoto T, Takeishi Y, Shiga R, et al. Prognostic value of elevated circulating heart-type fatty acid binding protein in patients with congestive heart failure[J]. *J Card Fail*, 2005, 11(1): 56-60.
- [29] 马岩岩, 冯嵩, 李冰露, 等. 慢性心力衰竭患儿血清清心型脂肪酸结合蛋白、可溶性ST2蛋白变化及意义[J]. *临床儿科杂志*, 2015,33(9):802-806.
- [30] Cohn JN, Levine TB, Olivari MT, et al. Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure [J]. *N Engl J Med*, 1984, 311(13):819-823.
- [31] Chen P, Leng S, Luo Y, et al. Efficacy and Safety of Renal Sympathetic Denervation on Dogs with Pressure Overload-Induced Heart Failure [J]. *Heart Lung Circ*, 2016, 26(2):194-200.

(收稿日期:2018-09-14;修回日期:2019-01-01)