

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2018.01.018

侵袭性垂体泌乳素腺瘤的临床治疗策略研究

闫 昕,曹守明,贾继明

(北京航天中心医院神经外科 100039)

摘要:目的 比较不同治疗策略对侵袭性垂体泌乳素腺瘤的疗效,探讨侵袭性垂体泌乳素腺瘤的首选治疗策略。方法 回顾性分析 94 例侵袭性垂体泌乳素腺瘤病例,其中单纯使用溴隐亭药物治疗组 24 例,首选溴隐亭联合手术或放疗组 44 例,首选手术联合溴隐亭组治疗 26 例,观察各组患者的治疗效果并检测泌乳素表达水平。结果 MRI 检查随访肿瘤消失 60 例,其中单纯使用溴隐亭治疗组 12 例,首选溴隐亭联合手术或放疗组 32 例,首选手术联合溴隐亭治疗组 16 例,各组总有效率分别为 58.3%、86.4%和 76.9%。治疗后,各组患者血清泌乳素水平均明显降低,溴隐亭治疗耐受病例治疗前的血清泌乳素水平明显高于单纯药物治疗有效者。结论 首选溴隐亭结合手术或放疗的联合治疗策略对侵袭性垂体泌乳素腺瘤的治疗效果最佳,可作为首选治疗侵袭性垂体泌乳素腺瘤的方案。

关键词:侵袭性泌乳素腺瘤; 溴隐亭; 泌乳素

中图法分类号:R736

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2018)01-0061-05

Combined strategy for the treatment of invasive prolactinomas

YAN Xin, CAO Shouming, JIA Jiming

(Department of Neurosurgery, Space Center Hospital of Beijing, Beijing 100039, China)

Abstract: **Objective** To investigate the optimal therapeutic strategy for invasive prolactinomas (IPs) based on the efficacy of different treatment strategies. **Methods** Total 94 invasive prolactinomas patients were collected to evaluate the therapeutic efficacy. 94 patients were divided into three groups: BC group which use bromocriptine as the initial treatment (24 cases); BC plus surgery group, i. e., combined treatment with surgery and/or radiotherapy after initially underwent bromocriptine therapy (44 cases); Surgery plus BC group which patients initially received surgery as the primary treatment and following bromocriptine treatment (26 cases). The therapeutic effect of each group was observed and the expression of prolactin was detected. **Results** The tumor on magnetic resonance images were completely disappeared in 60 patients, 12 cases of BC group, 32 cases of BC plus surgery or radiotherapy group and 16 cases of surgery plus BC group, the total efficacy rate was 58.3%, 86.4% and 76.9%, respectively. The average serum prolactin level was significantly reduced, and the serum prolactin level of BC resistance patients was significantly higher than the BC sensitive patients before receiving drug treatment. **Conclusion** For the treatment of IPs, bromocriptine therapy as the initial treatment and follow by combined treated with surgery and/or radiotherapy are effective as first-line therapeutic strategy.

Key words: invasiveness prolactinomas; bromocriptine; prolactin

垂体腺瘤是颅内鞍区常见的肿瘤,占所有颅内肿瘤的 17%,发病率仅次于胶质瘤和脑膜瘤。垂体腺瘤分为具有分泌功能腺瘤和无分泌功能腺瘤,其中泌乳素(PRL)腺瘤属于分泌功能腺瘤,占垂体腺瘤总数的 25%~41%^[1]。泌乳素腺瘤的临床表现为女性泌乳、闭经;男性性功能障碍。垂体泌乳素腺瘤的侵袭发生率高达 50%,以大腺瘤为主,患者血清中含有较高的泌乳素水平。侵袭性垂体泌乳素腺瘤(IPs)侵袭性生长并分泌较高水平的血清泌乳素,可侵入蝶窦、海绵

窦、鞍上区、中脑及第三脑室等部位^[2]。由于侵袭性泌乳素腺瘤可侵入颅内多个重要结构组织,甚至神经血管,使用手术不易全部切除,术后复发率高,使用单一方法治疗难以取得满意的治疗效果。本文对 2013—2016 年在本院门诊及住院诊治的 94 例侵袭性垂体泌乳素腺瘤患者的临床资料进行回顾性分析,旨在探讨多技术联用对侵袭性泌乳素腺瘤的治疗效果,从而为临床用药和治疗方法的选择提供依据。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2013 年 6 月至 2016 年 12 月在本院神经外科经临床、病理和影像学证实为单纯垂体泌乳素腺瘤的患者。筛选标准:(1)女性闭经、溢乳、不孕、不育,男性性功能减退或不育;(2)血清泌乳素水平>200 ng/mL;(3)高血清泌乳素分泌症状或压迫效应;(4)影像学检查显示肿瘤侵入海绵窦或相邻组织。按此筛选标准共收集 IPs 患者 94 例,其中男 24 例、女 70 例,年龄 17~68 岁、中位年龄 39 岁。94 例患者中以视力受损为最常见的临床症状,发生率为 48.9%(46/94);男性患者以性功能障碍或性欲下降为主,发生率为 66.7%(16/24),胡须、腋毛、阴毛脱落 6 例,男性乳房泌乳 2 例;女性患者主要表现为闭经,发生率为 77.1%(54/70),泌乳 34 例,月经量少、月经不规则 16 例;其他症状如头痛 32 例,乏力嗜睡 5 例,脑脊液漏 3 例,鼻腔堵塞 4 例,颅神经麻痹 6 例;最常见的体征为视野缺损,发生率为 29.8%(28/94)。按不同治疗方式分为单纯使用溴隐亭治疗组 24 例、首选溴隐亭联合手术或放疗组 44 例、首选手术联合溴隐亭治疗组 26 例,各组患者的年龄、性别、病程比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。见表 1。

表 1 各组患者一般资料比较

组别	n	性别(%)		年龄 ($\bar{x}\pm s$,岁)	病程 ($\bar{x}\pm s$,年)
		男	女		
单纯使用溴隐亭治疗组	24	51.07	48.93	38.26 $\pm$ 10.09	5.60 $\pm$ 2.26
首选溴隐亭联合手术或放疗组	44	50.84	49.16	42.48 $\pm$ 10.12	6.13 $\pm$ 2.08
首选手术联合溴隐亭治疗组	26	52.52	47.48	44.68 $\pm$ 9.62	5.13 $\pm$ 2.68

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 入选病例均完成治疗并接受随访,94 例患者于治疗前及治疗后 1 年均进行头部 MRI 影像学扫描和血清泌乳素水平检测。

首选溴隐亭治疗组:以 2.5 mg/d 为初始剂量口服,建议晚上睡前口服以减少体位性低血压症状,根据泌乳素水平调整服药次数为 2~3 次/天,2~3 周内逐步增加剂量至有效剂量(7.5 mg/d),如复查血清泌乳素控制不理想,可在患者不良反应可控条件下继续加大剂量至最大剂量(15 mg/d)。在服用溴隐亭的过程中观察到不良反应明显者,如出现眩晕、呕吐、胃肠道不适等症状,则需调整口服药物量,如初始口服剂量调整为 1.25 mg/d,日剂量用药放缓,剂量增加速度延长,以增强患者对药物不良反应的适应性和耐受性。

首选溴隐亭联合手术或放疗组:溴隐亭治疗方案同上,均从 2.5 mg/d 起始口服药物治疗,治疗 1.5~3 个月后进行经蝶或开颅手术治疗 38 例,行伽马射线放射治疗 6 例。放射治疗时,首先使用立体定位系统定

位肿瘤位置并行无间距动态增强扫描,根据肿瘤大小及视路情况制订治疗方案,以 35%~40%等剂量曲线勾画靶区,外周剂量 10~15 Gy,应用 OUR-XGD 型旋转式伽玛射线对靶组织进行放射治疗。

首选手术联合溴隐亭治疗组:含肿瘤卒中 6 例,根据术前影像学检查及对肿瘤位置、质地的判断,选择手术方案,其中经蝶窦入路手术 18 例,开颅手术 8 例,开颅手术包括翼点入路 4 例、单侧眶额下入路 2 例和扩大中颅窝入路 2 例。经蝶手术时,患者全身麻醉后半坐位并头后仰,面部及双侧鼻腔使用碘伏消毒,长鼻腔撑开器撑开鼻腔后行一字切鼻腔黏膜,剥离隔黏膜后逐步暴露蝶窦前壁至鞍底,磨除鞍底骨质后切开硬脑膜暴露肿瘤并切除肿瘤组织,术后患者均接受低剂量溴隐亭治疗。

1.2.2 影像学 and 内分泌检查 所有病例均进行头颅影像学 MRI 增强扫描检查和 CT 检查,采集患者外周血以检测血清泌乳素水平,外周血经离心处理后收集血清,使用罗氏全自动电化学发光免疫诊断分析仪(Elecsys cobas 6000 e601)及配套试剂检测患者血清泌乳素水平。

1.2.3 疗效评价 对 94 例患者进行随访,随访时间 1~5 年,随访内容包括头颅增强 MRI,泌乳素检查、视力检查等。根据 94 例患者治疗前及治疗后 1~5 年的 MRI 影像学扫描情况和血清泌乳素水平结果进行疗效评价。瘤体最大直径作为重要评价指标,另根据各组治疗效果和泌乳素表达水平,将垂体腺瘤的标准评定为治愈、缓解和恶化。治愈为 MRI 检测肿瘤全部消失或几乎全部消失;缓解为肿瘤体积明显减小;恶化为肿瘤体积变大。总有效率统计肿瘤治愈和肿瘤缓解患者占总患者例数的百分比。此外对随访患者的视力进行检查,统计治疗后视力改善、视力一致及视力下降患者的例数。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计学软件进行数据处理。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;计数资料以百分率或例数表示,组间比较采用 χ^2 检验;以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

入选的 94 例患者均获门诊和电话随访,平均随访时间为 28 个月。

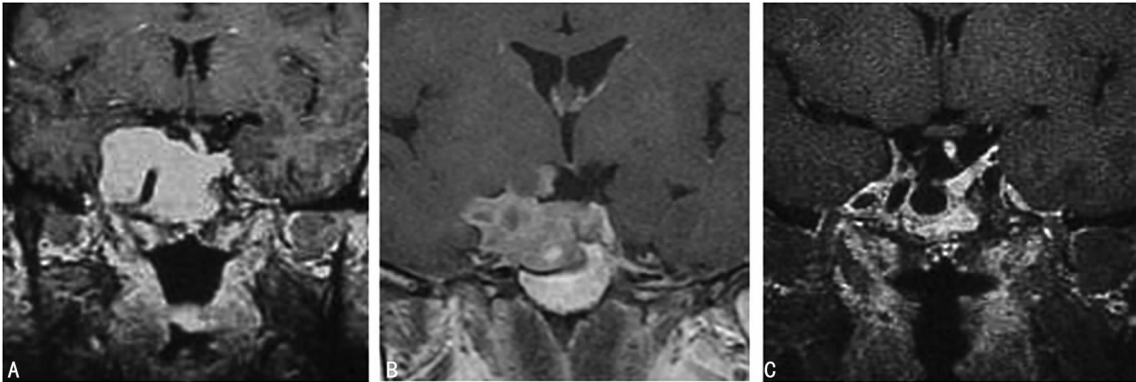
2.1 各组患者治疗前后腺瘤最大径比较 治疗前肿瘤最大径为 22~62 mm,平均最大径为 38 mm;大腺瘤(10~30 mm)58 例,巨大腺瘤(>30 mm)36 例;垂体功能减退病例 6 例,侵袭单侧海绵窦 66 例,侵袭双侧海绵窦 28 例,围绕颈内动脉 14 例,鞍区底部破坏 8 例。各组治疗前腺瘤最大径差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗 1 年后在同一条件下 MRI 复查,结果显示各组腺瘤的平均最大径均下降,且与治疗前比较差

异均有统计学意义($P<0.05$),说明 3 种治疗策略均可有效地治疗侵袭性泌乳素腺瘤。MRI 扫描结果显示首选溴隐亭联合手术或放疗组的肿瘤平均最大径的缩小值最明显,与其他两组相比差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 各组患者治疗前后腺瘤最大径比较($\bar{x}\pm s$)					
组别	<i>n</i>	治疗前 (mm)	治疗后 (mm)	<i>t</i>	<i>P</i>
单纯使用溴隐亭治疗组	24	40.4±5.7	27.6±4.4	7.94	<0.05
首选溴隐亭联合手术或放疗组	44	38.1±4.1	6.3±1.9	10.36	<0.05
首选手术联合溴隐亭治疗组	26	36.2±3.9	12.9±2.7	9.22	<0.05

2.2 各组患者治疗后肿瘤及视力改善情况比较 单纯使用溴隐亭治疗组:视力改善有效率与首选溴隐亭联合手术或放疗组、首选手术联合溴隐亭治疗组相比,差异无统计学意义($P>0.05$)。首选溴隐亭联合手术或放疗组:肿瘤治愈或缓解共 38 例,肿瘤治疗总有效率达 86.4%,高于单纯使用溴隐亭治疗组(58.3%)和首选手术联合溴隐亭治疗组(76.9%)。

表 3 治疗侵袭性垂体泌乳素腺瘤策略的随访结果比较									
组别	<i>n</i>	肿瘤治愈 (<i>n</i>)	肿瘤缓解 (<i>n</i>)	肿瘤恶化 (<i>n</i>)	肿瘤治疗总有效率 [<i>n</i> (%)]	视力改善 (<i>n</i>)	视力一致 (<i>n</i>)	视力下降 (<i>n</i>)	视力改善 有效率[<i>n</i> (%)]
单纯使用溴隐亭治疗组	24	12	2	10	14(58.3)	12	10	2	12(50.0)
首选溴隐亭联合手术或放疗组	44	32	6	6	38(86.4)	24	14	6	24(54.5)
首选手术治疗联合溴隐亭组	26	16	4	6	20(76.9)	14	9	3	14(53.8)



注:A 为使用溴隐亭治疗前;B 为使用溴隐亭治疗 3 个月;C 为首选溴隐亭联合手术或放疗治疗 1 年

图 1 首选溴隐亭联合手术或放疗组患者 MRI 检查

2.4 溴隐亭治疗耐药性与泌乳素水平的关系 临床显示大部分患者用药放缓后可以耐受药物不良反应,但本研究中仍有不能耐受药物不良反应 10 例,脑脊液漏 2 例,肿瘤卒中 6 例,10 例在溴隐亭用药达到 15 mg/d 后仍未见疗效,列入溴隐亭治疗耐受组,从而进行手术治疗。为了建立简便且有效的评估溴隐亭疗效的方法,统计这 10 例患者治疗前的血清泌乳素水平为(261.6±21.7)ng/mL,高于单纯药物治疗有效

见表 3。

典型 MRI 结果如图 1 所示。在使用溴隐亭治疗前,可见肿瘤侵入海绵窦(图 1A);使用溴隐亭治疗 3 个月后,可见肿瘤体积缩小,质地变化,纤维成分增加(图 1B);联合经蝶窦入路手术治疗随访 1 年经 MRI 检查可见肿瘤消失(图 1C)。

2.3 各组患者治疗前后血清泌乳素水平比较 94 例患者的血清泌乳素水平在治疗前均大于 200 ng/mL,3 组之间两两比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后 3 组患者的血清泌乳素水平与治疗前相比均明显降低($P<0.05$)。治疗后,血清泌乳素水平恢复正常的比例单纯溴隐亭治疗组为 50.0%、首选溴隐亭联合手术或放疗组为 77.3%和首选手术联用溴隐亭治疗组为 61.5%。其中首选手术联用溴隐亭组治疗后的泌乳素水平相对单纯溴隐亭治疗组治疗后的泌乳素下降程度更明显($P<0.05$),首选溴隐亭联合手术或放疗组血清泌乳素水平恢复正常的比例又高于首选手术联用溴隐亭组($P<0.05$)。见表 4。

患者的血清泌乳素水平[(204.5±8.2)ng/mL],差异有统计学意义($P<0.05$)。对比首选溴隐亭联合手术或放疗组和首选手术联用溴隐亭组中肿瘤治愈病例和肿瘤恶化病例治疗后的血清泌乳素水平,结果表明治疗后肿瘤治愈病例的血清泌乳素水平为(40.3±6.7)ng/mL,明显低于肿瘤恶化病例的(177.6±11.2)ng/mL,差异有统计学意义($P<0.05$)。

表 4 各组患者治疗前后血清泌乳素变化情况比较

组别	n	治疗前			治疗后	
		水平范围 (ng/mL)	平均水平 ($\bar{x}\pm s$, ng/mL)	>200 ng/mL (n)	水平范围 (ng/mL)	平均水平 ($\bar{x}\pm s$, ng/mL)
单纯使用溴隐亭治疗组	24	260.2~304.5	282.0±28.7	24	82.3~233.1	106.6±7.4 [#]
首选溴隐亭联合手术或放疗组	44	252.3~296.2	273.0±22.0	44	12.3~232.5	24.8±6.2 ^{#*}
首选手术联合溴隐亭治疗组	26	245.5~284.2	269.2±26.4	26	29.6~258.1	42.4±5.8 ^{#*}

组别	n	治疗后			恢复正常比例 [n(%)]
		<25 ng/mL(n)	25~200 ng/mL(n)	>200 ng/mL(n)	
单纯使用溴隐亭治疗组	24	12	4	8	12(50.0)
首选溴隐亭联合手术或放疗组	44	34	7	3	34(77.3)* [△]
首选手术联合溴隐亭治疗组	26	16	8	2	16(61.5)

注:与组内治疗前比较,[#] $P<0.05$;与单纯使用溴隐亭组比较,^{*} $P<0.05$;与首选手术联合溴隐亭治疗组比较,[△] $P<0.05$

3 讨 论

泌乳素腺瘤是功能性垂体腺瘤中常见的一种,通过分泌过量泌乳素引起临床症状。泌乳素腺瘤典型的临床表现有闭经、溢乳、高泌乳素血症、性功能障碍和垂体占位性病变等。IPs 在肿瘤的发生、发展及影像学检查均有其临床特点,较一般垂体腺瘤具有更高的侵袭性,肿瘤增长速度较快,临床症状进展快,常侵入邻近的硬膜,累及颈内动脉和颅神经,影像学检查常见骨质破坏,肿瘤卒中发生率相对较高,患者视力视野受损严重^[3]。对于大多数垂体泌乳素腺瘤来说,多巴胺受体激动剂药物是公认的首选治疗方法,国外临床常用卡麦角林、培高利特和喹高利特等药物,国内主要使用溴隐亭治疗^[4]。溴隐亭是半合成麦角类生物碱,在国内是垂体泌乳素腺瘤治疗的一线药物。溴隐亭作为多巴胺受体激动剂,可直接作用于垂体细胞膜上的多巴胺受体,抑制泌乳素的合成和分泌,临床疗效主要表现为患者的泌乳素水平降低,垂体腺瘤的体积缩小,质地变韧,纤维成分增加,泌乳被抑制,性腺功能和生育能力恢复等^[5]。只有对多巴胺受体激动剂类药物过敏或耐受、肿瘤压迫导致的急性症状需要急诊手术解压或患者不愿意接受药物治疗,才选择手术治疗。但溴隐亭治疗具有一定不良反应,如服用后肿瘤质地变硬,与周围组织的粘连度增加,从而增加手术难度。此外,还存在不良反应,主要表现为体位性低血压、便秘、腹泻、心律失常和自主性颤栗等。

手术是对药物反应不好的 IPs 的首选治疗方法,手术治疗可以最大程度减少肿瘤负荷,减少激素的过量分泌,解除肿瘤对视神经和视交叉的压迫,改善患者的视力,同时为辅助治疗创造条件,增强腺瘤对药物治疗的敏感性,从而减少术后辅助药物或放射线的剂量^[6]。近些年来针对垂体腺瘤的手术方式主要采用经蝶窦入路手术方式,与以往手术入路比较,该方

式经口、鼻、蝶窦入路进行手术,相对安全且侵入性小,肿瘤全切率相对较高,手术时间明显缩短,术后内分泌紊乱和视力改善较为明显^[7]。随着蝶窦术式的进一步改进,术中经单鼻孔内窥镜下进行垂体腺瘤切除术可以减少手术对正常脑组织的损伤,最大限度地切除肿瘤,减少术后并发症的发生,与显微镜手术相比,痊愈率和肿瘤全切率均有增高,并发症的发生减少,住院时间明显缩短^[8]。经蝶窦入路手术同样适用于侵袭性垂体腺瘤或垂体大腺瘤的手术切除,该手术方式具有创伤小、适用范围广、治疗效果理想等优点,即使在患者蝶窦气化不良的情况下仍可采用该方法进行手术治疗,但单纯手术治疗不易全切,肿瘤残留和侵袭性等特点导致单纯手术治疗复发率相对较高^[9]。对于 IPs,手术很难将其全部切除,且术后复发率相对较高,复发时间较短,术后需要定期检测和随访^[10]。NOMIKOS 等^[11]对 540 例垂体泌乳素腺瘤进行回顾性分析,显示非侵袭性垂体腺瘤的缓解率达到 76%,而侵袭性腺瘤的手术缓解率仅有 24%。

本研究显示,在各组患者治疗前后腺瘤最大径、治疗后肿瘤及视力改善情况比较中,溴隐亭联合手术或放疗组治疗垂体泌乳素腺瘤的最为显著,从而推断溴隐亭联合手术或放疗组具有最佳的垂体泌乳素腺瘤治疗效果以及治疗后血清泌乳素的恢复情况最佳。另外,由于治疗前血清泌乳素水平与溴隐亭的疗效呈正相关,即治疗前血清泌乳素水平越低在临床上越容易出现耐药或治疗无效现象,可根据治疗前的泌乳素水平选择合理的个体化治疗方案。由此可见,首选溴隐亭联合手术或放疗组治疗策略对于 IPs 的治疗更有优势。

张湘衡等^[12]研究发现经溴隐亭治疗有效组中患者早期血清泌乳素水平高于耐药组。本文比较发现,溴隐亭耐药患者治疗前血清泌乳素水平明显高于单纯药物治疗有效者,差异有统计学意义($P<0.05$)。

对于溴隐亭疗效的判定通常需要 6 个月临床过程,为了提高疗效,需要有准确且方便的指标来预测泌乳素腺瘤对该类药物的敏感性,以便制订更合理的治疗方案。

综上所述,首选溴隐亭联合手术或放疗组的治疗策略对于 IPs 的效果最为显著,可以作为治疗该类肿瘤的首选方案。同时本文发现溴隐亭耐药或联合治疗无效病例与治疗前的血清泌乳素水平呈显著正相关,后续将会进一步研究溴隐亭治疗出现的耐药现象以及引起垂体泌乳素腺瘤侵袭性的基因,从而探讨更加合理的治疗方案和检测指标。

参考文献

- [1] TIROSH A, SHIMON I A. Current approach to treatments for prolactinomas[J]. *Minerva Endocrinol*, 2016, 41(3):316-323.
- [2] MOISI M, CRUZ A S, BENKERS T, et al. Treatment of aggressive Prolactin-Secreting pituitary adenomas with adjuvant temozolomide chemotherapy: a review[J]. *Cureus*, 2016, 8(6):e658.
- [3] GLEZER A, BRONSTEIN M D. Prolactinoma[J]. *Arg Bras Endocrinol Metabol*, 2014, 58(2):118-123.
- [4] MOLITCH M E. Diagnosis and treatment of pituitary adenomas: a review[J]. *JAMA*, 2017, 317(5):516-524.
- [5] CAO Y X, WANG F J, LIU Z B, et al. Effects of preoperative bromocriptine treatment on prolactin-secreting pitui-

tary adenoma surgery[J]. *Exp Ther Med*, 2016, 11(5):1977-1982.

- [6] YANO S, HIDE T, SHINOJIMA N. Efficacy and complications of endoscopic skull base surgery for giant pituitary adenomas[J]. *World Neurosurg*, 2017, 99:533-542.
- [7] 张彪, 夏祥国. 垂体泌乳素腺瘤的治疗进展[J]. *中国现代医药杂志*, 2014, 16(8):105-108.
- [8] 王静楠, 王立翔, 连伟, 等. 儿童及青少年垂体泌乳素腺瘤的临床特点及手术疗效[J]. *中国微侵袭神经外科杂志*, 2017, 22(4):166-168.
- [9] WU Z R, ZHANG Y, CAI L, et al. Long-Term clinical outcomes of invasive giant prolactinomas after a mean Ten-Year followup[J]. *Int J Endocrinol*, 2016, 8(3):8580750.
- [10] 苏星, 王安平, 宋志刚, 等. 人白血病相关蛋白 16 在垂体泌乳素腺瘤患者中的表达及其与雌激素受体 α 表达水平的相关性分析[J]. *解放军医学杂志*, 2017, 42(7):603-607.
- [11] NOMIKOS P, BUCHFELDER M, FAHLBUSCH R. Current management of prolactinomas [J]. *J Neurooncol*, 2001, 54(2):139-150.
- [12] 张湘衡, 牟永告, 赛克, 等. 垂体泌乳素腺瘤患者溴隐亭耐药与血清 PRL 水平的关系[J]. *广东医学*, 2011, 32(3):306-308.

(收稿日期:2017-07-29 修回日期:2017-11-10)

(上接第 60 页)

- [2] VODOVAR N, S6RONDE M F, LARIBI S, et al. Elevated plasma b-type natriuretic peptide concentrations directly inhibit circulating beprilysin activity in heart failure[J]. *JACC Heart Fail*, 2015, 3(8):629-636.
- [3] 杨黎明. 血浆脑钠肽水平与慢性心力衰竭患者预后的关系[J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2016, 8(9):1064-1065.
- [4] 王智明. 急性失代偿性心衰患者 NT-pro-BNP/BNP 与 NT-pro-BNP、BNP 对患者预后的预测价值比较[J]. *中国医药导报*, 2016, 13(2):16-19.
- [5] 陈秋红, 祁生贵, 唐永平, 等. 高原地区成年房间隔缺损伴肺动脉高压患者血清脑钠肽水平的变化[J]. *中华胸心血管外科杂志*, 2014, 30(9):554-557.
- [6] PANAGOPOULOU V, DEFTEREOS S, KOSSYVAKIS C, et al. NTproBNP: an important biomarker in cardiac diseases[J]. *Curr Top Med Chem*, 2013, 13(2):82-94.
- [7] 张雪岩, 刘晓霞. rhBNP 在缺血性心脏病心力衰竭治疗中的临床观察[J]. *哈尔滨医科大学学报*, 2016, 50(5):443-445.
- [8] 张建丽. 急性心肌梗死后心率变异性和心源性猝死危险性的关系[J/CD]. *转化医学电子杂志*, 2015, 2(4):51-52.
- [9] 罗萍, 韩建勤, 王习焜, 等. 心衰患者血浆中 NT-proBNP、hsCRP 及 LVEF 的水平探讨[J]. *宁夏医科大学学报*,

2015, 37(6):711-713.

- [10] MANDALENAKIS Z, ERIKSSON H, WELIN L A, et al. Atrial natriuretic peptide as a predictor of atrial fibrillation in a male population study. The Study of Men Born in 1913 and 1923[J]. *Int J Cardiol*, 2014, 171(1):44-48.
- [11] 李铮, 刘蕾蕾, 华玮. 血浆脑钠肽监测对老年慢性心力衰竭患者应用 β 受体阻滞剂的指导效果[J]. *山东医药*, 2016, 56(38):57-59.
- [12] 蔡蓉, 敬超, 丁允高, 等. 重组人脑利钠肽治疗急性心力衰竭的临床疗效观察[J]. *实用心肺脑血管病杂志*, 2015, 23(5):145.
- [13] 曲晨, 曹喆, 姚诚, 等. 克州地区肺动脉高压致右心衰患者心率变异性与 BNP 的相关性[J]. *山西医科大学学报*, 2016, 47(9):794.
- [14] EGOM E E, FERIDOONI T, HOTCHKISS A, et al. Mechanisms of renal hyporesponsiveness to BNP in heart failure[J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2015, 93(6):399-403.
- [15] 吕滨, 郝守艳, 汲宏磊, 等. 重组人脑利钠肽对慢性心力衰竭患者心率变异性的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2014, 34(3):610.

(收稿日期:2017-08-20 修回日期:2017-10-13)