

慢性心力衰竭患者脑钠肽抵抗机制的研究进展

李彤 呼海娟 崔炜

(河北医科大学第二医院心血管内科 河北省心脑血管病研究所, 河北 石家庄 050000)

【摘要】 脑钠肽在体内发挥着排钠利尿和舒张血管的心脏保护作用。但慢性心力衰竭(CHF)时循环中急剧升高的脑钠肽预示着CHF程度的加重,且基础血浆脑钠肽水平越高,重组人脑利钠肽的疗效就越差,这提示CHF时机体对脑钠肽存在耐受,发生了“脑钠肽抵抗”。现从脑钠肽在体内的作用与清除途径入手,重点总结脑钠肽对水钠代谢和血管容量的调节过程,综述目前针对CHF时脑钠肽耐受机制的研究进展,提出应积极探索增强机体对脑钠肽敏感性的方式,使脑钠肽能最大程度地发挥保护作用,得到CHF更加完备的治疗方案。

【关键词】 慢性心力衰竭;肾脏;脑钠肽;利尿钠肽受体

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2023.03.011

Mechanism of Brain Natriuretic Peptide Tolerance in Patients with Chronic Heart Failure

LI Tong, HU Haijuan, CUI Wei

(Department of Cardiology, The Second Hospital of Hebei Medical University and Institute of Cardiocerebrovascular Disease of Hebei Province, Shijiazhuang 050000, Hebei, China)

【Abstract】 Brain natriuretic peptide (BNP) plays a cardioprotective role in excretion of sodium, diuresis and vasodilation in vivo. However, the sharp increase of BNP in circulation during chronic heart failure (CHF) indicates the aggravation of CHF, and the higher the level of BNP in basic plasma, the worse the efficacy of recombinant human brain natriuretic peptide, which indicates that the body has tolerance to BNP during CHF, and “BNP resistance” occurs. Now, starting with the role and clearance pathway of BNP in vivo, this paper mainly summarizes the regulation process of BNP on water and sodium metabolism and vascular capacity, summarizes the current research progress of BNP tolerance mechanism in CHF, and proposes that we should actively explore ways to enhance the sensitivity of the body to BNP, so that BNP can play a protective role to the maximum extent, and obtain a more complete treatment plan for CHF.

【Key words】 Chronic heart failure; Kidney; Brain natriuretic peptide; Natriuretic peptide receptor

利尿钠肽系统(natriuretic peptide system, NPS)在慢性心力衰竭(chronic heart failure, CHF)中发挥重要的代偿作用。脑钠肽(brain natriuretic peptide, BNP)是利尿钠肽家族的成员之一,在CHF早期,BNP通过排钠利尿和血管扩张效应,保护心脏免受过高前后负荷的危害。然而,在临床实践中发现,随着CHF程度的加重,循环中急剧升高的BNP非但未使CHF症状得到缓解,反而加剧了水钠潴留和血管收缩,预示着病情的加重。此外,重组人脑利钠肽(recombinant human brain natriuretic peptide, rhBNP)作为模拟内源性BNP生物活性的药物,在用于血浆BNP水平明显升高的患者时,疗效也并不总是令人满意。由此不禁联想到2型糖尿病的胰岛素抵抗现象——CHF时机体是否也对高水平的BNP产生耐受,发生了“BNP抵

抗”?基于这一猜想,首先要了解BNP对水钠代谢和血管容量的调节方式,以及CHF患者BNP耐受的潜在机制,这将有助于发掘治疗CHF的新方向。

1 BNP的作用与清除途径

生理状态下,血浆BNP的浓度很低,当心室肌出现容量过载或压力过载时,心室肌细胞BNP基因的表达将呈爆发式增加^[1]。在正常人血浆中,BNP的主要分子形式是低活性的脑钠肽前体(proBNP)-108,而不是发挥主要生物效能的BNP-32,二者在CHF时均明显升高^[2]。利尿钠肽受体(natriuretic peptide receptor, NPR)-A是BNP的主要结合受体,它是与鸟苷酸环化酶(guanylyl cyclase, GC)耦联的跨膜蛋白,由一个N端胞外配体结合区(450个氨基酸)、一个短疏水跨膜结构域(20~25个氨基酸)和一个C端胞内结构域

(570 个氨基酸)组成,后者进一步细分为蛋白激酶同源结构域、二聚结构域和 GC 催化结构域^[3]。NPR-A 主要分布于肾、肾上腺、回肠末端、脂肪、主动脉和肺组织。当 BNP 与 NPR-A 结合后,可催化合成细胞内第二信使环磷酸鸟苷(cyclic guanosine monophosphate, cGMP),进而激活一系列 cGMP 结合蛋白,如 cGMP 依赖型蛋白激酶、cGMP 依赖型磷酸二酯酶(cGMP-dependent phosphodiesterase, PDE)和 cGMP 依赖性离子通道等,共同发挥多种生理作用^[4]。

BNP 主要通过 NPR-C 途径得以清除。NPR-C 在许多细胞类型中都有表达,尤其是内皮细胞和脂肪细胞,它无 GC 活性,以二聚体形式存在于胞膜上^[5],又被称为“清除受体”。BNP 与 NPR-A 和 NPR-C 结合后形成配体-受体复合物,该复合物通过一种能量-温度依赖机制,由网格蛋白包被形成的囊泡迅速内吞入胞内^[6-8]。进入胞内的大部分复合物将被溶酶体降解,降解产物释出胞外;另有约 20% 的复合物逃脱了溶酶体的降解,受体重新循环至胞膜,配体则再次进入胞外,二者可继续结合参与生理活动的调节^[8-9]。NPR-A 与 NPR-C 的比值对 BNP 的生物活性起着重要的调节作用^[10]。此外,BNP 还可被脑啡肽酶(neprilysin, NEP)、二肽基肽酶-4 和胰岛素酶裂解清除^[11]。NEP 是一种表达于质膜上的锌依赖酶,存在于肺内皮、肾脏和中性粒细胞中,它可降解包括 BNP、缓激肽、血管紧张素(angiotensin, Ang) I 和 II 及内皮素-1 在内的多种肽类。

2 BNP 对水钠代谢和血管容量的调节

机体对水钠代谢和血管容量稳态的维持,是通过拮抗系统间的微调协作和动态互动来实现的:促进血管收缩和水钠潴留的神经体液通路主要包括肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)、交感神经系统、内皮素-1 和抗利尿激素;促进血管舒张和排钠利尿的通路主要是 NPS 和内皮型一氧化氮,其中 NPS 和 RAAS 是一对主要的拮抗系统^[12]。BNP 与 NPR-A 结合后,可抑制肾小球旁细胞对肾素的分泌和肾上腺皮质球状带对醛固酮的分泌,除此之外,该途径还可直接拮抗 Ang II 和醛固酮产生的血管收缩和水钠潴留效应,但其中的具体机制尚不清楚^[13]。

BNP 还可通过直接的肾脏作用,对水钠代谢进行调节。NPR-A 在肾血管、肾小球系膜细胞、足细胞和肾小管上皮细胞中都有高度表达^[2]。BNP 通过扩张入球小动脉和收缩出球小动脉,使肾小球毛细血管压力升高,增加肾小球滤过率。同时,BNP 还能加快肾脏血流速度,抑制 RAAS,降低交感神经系统活性,拮

抗内皮素-1 和抗利尿激素等途径,协同发挥排钠利尿作用,这一系列作用主要是通过 NPR-A 信号通路来实现。

在血管系统中,NPR-A 主要表达于平滑肌细胞和内皮细胞,后者密度更高。有研究利用 Crelox 技术对小鼠这两种细胞中的 NPR-A 基因进行选择性的消融,以分析究竟是哪种细胞在 NPS 介导的降压调节中起主导作用。对平滑肌细胞进行 NPR-A 消融后,小鼠在急性应激条件下表现出明显的高血压反应,但其慢性动脉血压水平未发生变化,这表明平滑肌细胞产生的血管扩张效应主要参与 NPS 对血压的急性调节。与之相反,对内皮细胞进行 NPR-A 消融后,小鼠出现了慢性高血压,其血容量增加了 11%~13%,这表明 NPS 通过调节血管内皮细胞的通透性来维持血容量的长期稳定^[13-14]。

3 CHF 时 BNP 反应性降低的潜在机制

现已证实,BNP 水平的升高与 CHF 严重程度呈正相关^[15-16],BNP 水平显著升高的患者会出现明显的水钠潴留和血管收缩体征。此外,大量临床研究^[17-21]表明,将 rhBNP 用于纽约心功能分级 III~IV 级的患者时,患者应用 rhBNP 之前的静脉血浆 BNP 水平越高, rhBNP 排钠利尿和改善心功能的疗效就越差。这似乎表明,此时高水平的 BNP 已无法发挥正常的心脏保护作用,CHF 患者已对 BNP 产生了“抵抗”,对它的反应性降低了。针对这一现象,国内外学者展开了广泛的研究,提出了诸多可能机制。

3.1 活性 BNP 的生成减少

人类 BNP 自心脏分泌后,以较长的 proBNP-108 形式释放,随后在心肌细胞表面被跨膜丝氨酸蛋白酶 corin 和 furin 裂解为 N 末端脑钠肽前体(NT-proBNP)和 BNP-32^[22]。proBNP-108、NT-proBNP 和 BNP-32 连同它们的多种截断片段一起循环于体内^[22-23]。CHF 时具有生物活性的 BNP-32 只占血浆 BNP 的很小一部分,此时处于高循环水平的是那些未处理、低活性或无活性的 BNP,也正是这部分 BNP 竞争性地占据了 NPR-A,减弱了 BNP 对 CHF 的保护性调节^[22,24]。产生这一现象的可能原因主要有两方面,其一是 CHF 时心室中 proBNP-108 的产生和分泌明显增加,其靠近裂解位点区域的 O-糖基化抑制了 corin 和 furin 的活性^[22,25],使得对 BNP 加工成熟起重要作用的两种酶无法发挥作用,致使 BNP-32 的生成受阻。其二是 CHF 时二肽基肽酶-4 的活性增强,它可将循环 BNP 中的 N 端二肽去除,产生生物活性较低的截短形式并快速被降解,这同样阻碍了 BNP-32 的生成。proBNP-108 产生 cGMP 的能力只有 BNP-32 的 1/20~1/10,且其与

NPR-C 的亲合力比 BNP-32 弱,这使得 proBNP-108 在循环中的半衰期更长,然而现有的检测手段无法将 BNP-32 与 proBNP-108 区分开来。由此可见,尽管 CHF 时测定的血浆 BNP 浓度增加,但真正具有生物活性的 BNP-32 仍相对缺乏,以至无法正常行使对心脏的保护作用^[26]。

3.2 BNP 的清除增加

在 CHF 患者的心肌组织中观察到,NPR-C mRNA 的表达增加,且其增加与抑制 BNP 产生 cGMP 有关,同时,在左心室辅助设备支持期间的反向重构可使 NPR-C mRNA 水平正常化,并恢复 GC 活性和 BNP 的抗重构作用^[27]。来自大鼠模型的证据显示,与对照组相比,严重 CHF 时肾 NEP 的活性显著增加,肾 NEP mRNA 的表达增加了 3 倍,这提示 CHF 时 NEP 对 BNP 的降解作用增强^[28]。Fielitz 等^[29]也发现,CHF 患者左心室心肌组织中 NEP mRNA 的表达量和 NEP 活性比心功能正常者高约 4 倍。通过临床研究^[30]证实,抑制 NEP 可降低 CHF 患者的住院和死亡风险。

3.3 靶器官对 BNP 的反应性减弱

Forfia 等^[31]研究发现,CHF 犬血浆 cGMP 与 BNP 的比值显著下降,这提示 CHF 犬外周血管床中的 NPR-A 可能出现了下调。Singh 等^[32]应用放射性标记的利尿钠肽类似物证实,CHF 患者心肌细胞、血管内皮细胞和平滑肌细胞中 NPR-A 的密度显著下调。

磷酸化是一种重要的翻译后修饰方式,对 NPR-A 的活性调节至关重要^[33]。体内和体外研究^[13,34]均表明,Ang II、内皮素-1 和高浓度的 BNP 都可使 NPR-A 去磷酸化而脱敏。然而在实验性 CHF 中,肾脏对 NPS 的低反应虽伴随着 NPR-A 表达水平的降低,但其磷酸化状态仍被保留^[35]。因此,CHF 时发生的 NPR-A 脱敏,是否还有去磷酸化以外的其他调节途径,有待进一步探究。

众所周知,cGMP 可被胞内 PDE 降解(如 PDE5)。在一项应用持续心房起搏诱导犬发生心力衰竭的实验中发现,在心力衰竭时 PDE5 的活性增强,应用 PDE5 抑制剂可使血浆 cGMP 与 BNP 比值降低的情况得到改善,但在非心力衰竭动物中无效^[31]。

因此,在 CHF 状态下,靶器官的 NPR-A 表达减少且对 BNP 的敏感性降低,使得大量 BNP 无法与足量正常的受体相结合,同时胞内的信号转导也受到抑制,这些都削弱了 BNP 对心脏的保护作用。

3.4 拮抗系统对 BNP 的反调节

BNP 是 RAAS 的天然拮抗剂,可抑制心肌肥厚和纤维化。正常情况下 Ang II 能刺激 BNP 的合成与释放,但随着 CHF 的进展,RAAS 的慢性过度刺激效应

将会压倒 BNP 的有益影响,同时削弱 BNP 的响应能力。研究表明,高水平的 Ang II 可诱导 NPR-A 下调^[19],过量的 Ang I 可使 NEP 活性显著增加^[36],这些都降低了 BNP 的生物活性。

交感神经系统会抵消 NPS 的效应,特别是在肾脏,因为二者在小动脉和肾小管水平有多个共同靶点。与同龄健康受试者相比,CHF 患者的全身和心脏交感神经活性均显著升高^[37]。失神经肾中的 NPR-A 密度高于非失神经肾,且在失神经肾中,与 NPR-A 相关的 cGMP 产量也更高,还表现出更高的肾小球滤过率^[38]。

除上述 BNP 抵抗的机制外,BNP 显著升高的患者还常伴有严重的 CHF、肾脏充血、肾脏低血流灌注和肾功能受损等情况,这些不利因素均会抑制内源性 BNP 和 rhBNP 对肾血管扩张及排钠利尿的效果。

4 基于提高 BNP 水平的临床治疗方法

CHF 时 BNP-32 的分泌量相对不足,以至于无法发挥对机体的保护作用,提高 BNP-32 的血浆水平似乎是治疗 CHF 的有效方法。通过基因重组技术,人们获得了与内源性 BNP-32 具有相同氨基酸序列和空间结构的 rhBNP,它可模拟内源性 BNP-32 的生物活性,加速血管扩张,改善血流动力学,降低肺循环压力,促进排钠利尿,对 CHF 起到治疗作用。但如前所述,其治疗效果会受到 BNP 严重程度的制约。

另有研究发现,抑制 NEP 可减少 BNP 降解,提高 BNP 的血浆水平,但同时也会相应地增强 Ang II 和内皮素-1 的拮抗作用^[39],因此具有抑制 NEP 与 RAAS 双重效应的血管紧张素受体-脑啡肽酶抑制剂(angiotensin receptor-neprilysin inhibitor, ARNI)便应运而生。沙库巴曲/缬沙坦是目前唯一可用的 ARNI 类药物。2016 年更新的心力衰竭指南^[40]建议使用 ARNI、血管紧张素转化酶抑制剂或血管紧张素 II 受体阻滞剂来降低慢性射血分数降低性心力衰竭患者的发病率和死亡率,并建议症状性纽约心功能分级 II ~ III 级的患者,若能耐受血管紧张素转化酶抑制剂或血管紧张素 II 受体阻滞剂,则应更换为 ARNI 以进一步降低发病率和死亡率(I, B)。随着对《2017 ACC 专家共识决策路径:优化心力衰竭的治疗》的聚焦,ARNI 类药物在慢性射血分数降低性心力衰竭患者中的有益作用得到了更多研究数据的支持^[41-44]。更新的《2021 ACC 专家共识决策路径:优化心力衰竭的治疗》^[45]将 ARNI 列为 RAAS 抑制剂的首选药物,并指出,当患者符合所有 ARNI 起始治疗标准时,应直接启动 ARNI,而无需使用血管紧张素转化酶抑制剂或血管紧张素 II 受体阻滞剂进行预处理。

5 小结

人体是一个复杂的有机整体,造成 CHF 时机体对 BNP 反应性降低的机制更是环环相扣,这其中有太多未知需更深入地研究与发掘。利用药理途径提高 CHF 时 BNP-32 的血浆水平,虽能在一定程度上使 BNP 的有益效能得以延续,但“BNP 抵抗”现象的存在,依然让增加的 BNP 不能充分发挥作用,以至无法达到理想的治疗效果。因此,应探寻更有效的治疗途径,扭转 CHF 时 BNP 低效能的状态,增加机体对 BNP 的敏感性,例如研制 NPR-A 激动剂、增敏剂和 NPR-C 抑制剂等,使 BNP 能最大程度地发挥保护机体的作用,得到 CHF 更加完备的治疗方案。

参考文献

- [1] Nakagawa Y, Nishikimi T, Kuwahara K. Atrial and brain natriuretic peptides: hormones secreted from the heart[J]. *Peptides*, 2019, 111: 18-25.
- [2] Kuwahara K. The natriuretic peptide system in heart failure; diagnostic and therapeutic implications[J]. *Pharmacol Ther*, 2021, 227: 107863.
- [3] Vinnakota S, Chen HH. The importance of natriuretic peptides in cardiometabolic diseases[J]. *J Endocr Soc*, 2020, 4(6): bvaa052.
- [4] Goetze JP, Bruneau BG, Ramos HR, et al. Cardiac natriuretic peptides[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2020, 17(11): 698-717.
- [5] Zhao J, Xu T, Zhou Y, et al. B-type natriuretic peptide and its role in altering Ca^{2+} -regulatory proteins in heart failure-mechanistic insights[J]. *Heart Fail Rev*, 2020, 25(5): 861-871.
- [6] Mani I, Garg R, Tripathi S, et al. Subcellular trafficking of guanylyl cyclase/natriuretic peptide receptor-A with concurrent generation of intracellular cGMP[J]. *Biosci Rep*, 2015, 35(5): e00260.
- [7] Somanna NK, Mani I, Tripathi S, et al. Clathrin-dependent internalization, signaling, and metabolic processing of guanylyl cyclase/natriuretic peptide receptor-A[J]. *Mol Cell Biochem*, 2018, 441(1-2): 135-150.
- [8] Mani I, Pandey KN. Emerging concepts of receptor endocytosis and concurrent intracellular signaling; mechanisms of guanylyl cyclase/natriuretic peptide receptor-A activation and trafficking[J]. *Cell Signal*, 2019, 60: 17-30.
- [9] Pandey KN. Functional roles of short sequence motifs in the endocytosis of membrane receptors[J]. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2009, 14(14): 5339-5360.
- [10] Coué M, Badin PM, Vila IK, et al. Defective natriuretic peptide receptor signaling in skeletal muscle links obesity to type 2 diabetes[J]. *Diabetes*, 2015, 64(12): 4033-4045.
- [11] Ichiki T, Jinno A, Tsuji Y. Natriuretic peptide-based novel therapeutics: long journeys of drug developments optimized for disease states[J]. *Biology (Basel)*, 2022, 11(6): 859.
- [12] Volpe M, Battistoni A, Rubattu S. Natriuretic peptides in heart failure: current achievements and future perspectives[J]. *Int J Cardiol*, 2019, 281: 186-189.
- [13] Kuhn M. Molecular physiology of membrane guanylyl cyclase receptors[J]. *Physiol Rev*, 2016, 96(2): 751-804.
- [14] Nishikimi T, Maeda N, Matsuoka H. The role of natriuretic peptides in cardioprotection[J]. *Cardiovasc Res*, 2006, 69(2): 318-328.
- [15] Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC[J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(27): 2129-2200.
- [16] 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]. *Circulation*, 2017, 136(6): e137-e161.
- [17] Clerico A, Recchia FA, Passino C, et al. Cardiac endocrine function is an essential component of the homeostatic regulation network: physiological and clinical implications[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2006, 290(1): H17-H29.
- [18] Pan HY, Zhu JH, Gu Y, et al. Comparative effects of recombinant human brain natriuretic peptide and dobutamine on acute decompensated heart failure patients with different blood BNP levels[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2014, 14: 31.
- [19] Díez J. Chronic heart failure as a state of reduced effectiveness of the natriuretic peptide system; implications for therapy[J]. *Eur J Heart Fail*, 2017, 19(2): 167-176.
- [20] 刘秀叶, 崔炜, 谢瑞芹, 等. 基础血浆 B 型利钠肽水平对心力衰竭患者应用重组人 B 型利钠肽短期临床疗效的预测价值[J]. *中国心血管杂志*, 2017, 22(4): 243-247.
- [21] 吴文佳, 陆宁. rhBNP 治疗急性心力衰竭的临床安全性和有效性及影响疗效的因素分析[J]. *转化医学杂志*, 2022, 11(1): 31-35.
- [22] Vasile VC, Jaffe AS. Natriuretic peptides and analytical barriers[J]. *Clin Chem*, 2017, 63(1): 50-58.
- [23] Matsuo A, Nagai-Okatani C, Nishigori M, et al. Natriuretic peptides in human heart: novel insight into their molecular forms, functions, and diagnostic use[J]. *Peptides*, 2019, 111: 3-17.
- [24] D'Alessandro R, Masarone D, Buono A, et al. Natriuretic peptides: molecular biology, pathophysiology and clinical implications for the cardiologist[J]. *Future Cardiol*, 2013, 9(4): 519-534.
- [25] Huntley BK, Sandberg SM, Heublein DM, et al. Pro-B-type natriuretic peptide-1-108 processing and degradation in human heart failure[J]. *Circ Heart Fail*, 2015, 8(1): 89-97.
- [26] Nakagawa Y, Nishikimi T, Kuwahara K, et al. MiR30-GALNT1/2 axis-mediated glycosylation contributes to the increased secretion of inactive human prohormone for brain natriuretic peptide (proBNP) from failing hearts[J]. *J Am Heart Assoc*, 2017, 6(2): e003601.
- [27] Kuhn M, Voss M, Mitko D, et al. Left ventricular assist device support reverses altered cardiac expression and function of natriuretic peptides and receptors in end-stage heart failure[J]. *Cardiovasc Res*, 2004, 64(2): 308-314.
- [28] Knecht M, Pagel I, Langenickel T, et al. Increased expression of renal neutral endopeptidase in severe heart failure[J]. *Life Sci*, 2002, 71(23): 2701-2712.
- [29] Fielitz J, Dendorfer A, Pregla R, et al. Neutral endopeptidase is activated in cardiomyocytes in human aortic valve stenosis and heart failure[J]. *Circulation*, 2002, 105(3): 286-289.
- [30] von Lueder TG, Sangaralingham SJ, Wang BH, et al. Renin-angiotensin blockade combined with natriuretic peptide system augmentation: novel therapeutic concepts to combat heart failure[J]. *Circ Heart Fail*, 2013, 6(3): 594-605.
- [31] Forfia PR, Lee M, Tunin RS, et al. Acute phosphodiesterase 5 inhibition mimics hemodynamic effects of B-type natriuretic peptide and potentiates B-type natriuretic peptide effects in failing but not normal canine heart[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 49(10): 1079-1088.
- [32] Singh G, Kuc RE, Maguire JJ, et al. Novel snake venom ligand dendroaspis natriuretic peptide is selective for natriuretic peptide receptor-A in human heart: downregulation of natriuretic peptide receptor-A in heart failure[J]. *Circ Res*, 2006, 99(2): 183-190.
- [33] Potter LR, Abbey-Hosch S, Dickey DM. Natriuretic peptides, their receptors, and cyclic guanosine monophosphate-dependent signaling functions[J]. *Endocr Rev*, 2006, 27(1): 47-72.
- [34] Yoder AR, Robinson JW, Dickey DM, et al. A functional screen provides

- evidence for a conserved, regulatory, juxtamembrane phosphorylation site in guanylyl cyclase A and B[J]. *PLoS One*, 2012, 7(5):e36747.
- [35] Bryan PM, Xu X, Dickey DM, et al. Renal hyporesponsiveness to atrial natriuretic peptide in congestive heart failure results from reduced atrial natriuretic peptide receptor concentrations[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2007, 292(5):F1636-F1644.
- [36] Gwathmey TM, Westwood BM, Pirro NT, et al. Nuclear angiotensin-(1-7) receptor is functionally coupled to the formation of nitric oxide[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2010, 299(5):F983-F990.
- [37] Luo J, Zhang X, Dai Z, et al. Effect of recombinant human brain natriuretic peptide on urine volume, cardiac function and inflammatory markers in patients with acute heart failure[J]. *Minerva Surg*, 2022 Feb 11. DOI: 10.23736/S2724-5691.21.09426-0. Epub ahead of print.
- [38] de Leon H, Garcia R. Regulation of glomerular atrial natriuretic factor receptor subtypes by renal sympathetic nerves[J]. *Am J Physiol*, 1991, 260(6 Pt 2):R1043-R1050.
- [39] Fu S, Ping P, Wang F, et al. Synthesis, secretion, function, metabolism and application of natriuretic peptides in heart failure[J]. *J Biol Eng*, 2018, 12:2.
- [40] Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2016 ACC/AHA/HFSA focused update on new pharmacological therapy for heart failure; an 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.
- [41] Januzzi JL, Butler J, Fombu E, et al. Rationale and methods of the Prospective Study of Biomarkers, Symptom Improvement, and Ventricular Remodeling During Sacubitril/Valsartan Therapy for Heart Failure (PROVE-HF) [J]. *Am Heart J*, 2018, 199:130-136.
- [42] Senni M, McMurray J, Wachter R, et al. Impact of systolic blood pressure on the safety and tolerability of initiating and up-titrating sacubitril/valsartan in patients with heart failure and reduced ejection fraction: insights from the TITRATION study[J]. *Eur J Heart Fail*, 2018, 20(3):491-500.
- [43] Khariton Y, Fonarow GC, Arnold SV, et al. Association between sacubitril/valsartan initiation and health status outcomes in heart failure with reduced ejection fraction[J]. *JACC Heart Fail*, 2019, 7(11):933-941.
- [44] Myhre PL, Vaduganathan M, Claggett B, et al. B-type natriuretic peptide during treatment with sacubitril/valsartan; the PARADIGM-HF trial [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 73(11):1264-1272.
- [45] Maddox TM, Januzzi JL Jr, Allen LA, et al. 2021 update to the 2017 ACC expert consensus decision pathway for optimization of heart failure treatment; answers to 10 pivotal issues about heart failure with reduced ejection fraction; a report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2021, 77(6):772-810.

收稿日期:2022-11-20

欢迎投稿 · 欢迎订阅