

血浆利钠肽及其活化酶 corin 在慢性低氧性肺动脉高压患者中的变化及意义探讨*

徐平¹ 罗华² 宋卫东¹

[摘要] 目的:探讨 corin 与利钠肽在慢性低氧性肺动脉高压发生发展中的临床意义及其对病情的评估作用。**方法:**纳入慢性低氧性肺动脉高压患者 158 例,分为 2 个亚组:轻度肺动脉高压组 118 例(I a 组)、中重度肺动脉高压组 40 例(I b 组);健康对照组 60 例(II 组)。ELISA 法检测 3 组患者血浆 corin、心房利钠肽(ANP)、脑利钠肽(BNP)、ANP 前体(pro-ANP)及 BNP 前体(pro-BNP)水平,心脏彩色多普勒超声测定肺动脉收缩压(SPAP),血气分析检测动脉血氧分压(PaO₂)。计算 pro-ANP/ANP 与 pro-BNP/BNP 比值。采用 Spearman 检验进行相关性分析。**结果:**I a 组血浆 corin 表达水平显著高于 II 组,I b 组较 II 组与 I a 组均显著下降(均 $P < 0.01$);I a 组与 I b 组血浆 ANP、pro-ANP、BNP 及 pro-BNP 均明显高于 II 组,且 I b 组显著高于 I a 组(均 $P < 0.01$);I a 组 pro-ANP/ANP 与 pro-BNP/BNP 均较 II 组显著降低,I b 组较 I a 组显著升高(均 $P < 0.01$)。相关性分析显示:在 I a 组与 I b 组中,SPAP 与 pro-ANP、ANP、pro-BNP、BNP 均存在正相关性;在 I a 组中,血浆 corin 与 pro-ANP、ANP、pro-BNP、BNP 均存在正相关性;而在 I b 组中,corin 与 pro-ANP、ANP、pro-BNP、BNP 均存在负相关性。**结论:**corin 与利钠肽及其前体在不同肺动脉高压阶段中表达异常,且二者表达水平具有相关性,提示 corin 介导利钠肽活化过程,从而参与慢性低氧性肺动脉高压的发生发展。

[关键词] corin;利钠肽;利钠肽前体;慢性低氧;肺动脉高压

doi:10.13201/j.issn.1001-1439.2019.05.012

[中图分类号] R544.1 [文献标志码] A

Changes and significances of natriuretic peptide and cardiac protease corin in patients with hypoxic pulmonary hypertension

XU Ping¹ LUO Hua² SONG Weidong¹

(¹Department of Respiratory,²Intensive Care Unit, Peking University Shenzhen Hospital, Shenzhen, 518000, China)

Corresponding author: XU Ping, E-mail: 799721206@qq.com

Abstract Objective: To explore the clinical significance of corin and natriuretic peptide in the occurrence and development of chronic hypoxic pulmonary hypertension (CHPH). **Method:** A total of 158 patients with CHPH were enrolled and divided into two subgroups: 118 patients with mild CHPH were included into Group I a, and 40 patients with moderate to severe CHPH were included into Group I b. Other 60 healthy subjects were enrolled into Group II. Levels of plasma corin, atrial natriuretic peptide (ANP), brain natriuretic peptide (BNP), ANP precursor (pro-ANP) and BNP precursor (pro-BNP) were measured by ELISA. Pulmonary arterial systolic pressure (SPAP) was measured by color Doppler echocardiography, and arterial partial oxygen pressure (PaO₂) was measured by blood gas analysis. The ratio of pro-ANP/ANP and proBNP/BNP were calculated. Correlation analysis was used by Spearman test. **Result:** The level of plasma corin in group I a was significantly higher than that in group II, and was significantly lower in in group I b than those in group II and group I a (all $P < 0.01$). Levels of plasma ANP, pro-ANP, BNP and pro-BNP in group I a and group I b were significantly higher than those in group II, and were significantly higher in group I b than those in group I a (all $P < 0.01$). pro-ANP/ANP and pro-BNP/BNP in group I a were significantly lower than those in group II, and were significantly higher in group I b than those in group I a (all $P < 0.01$). The correlation analysis showed that SPAP was positively correlated with pro-ANP, ANP, pro-BNP and BNP in group I a and group I b; Plasma corin was positively correlated with pro-ANP, ANP, pro-BNP and BNP in group I a, but negatively correlated with pro-ANP, ANP, pro-BNP and BNP in group I b. **Conclusion:** Corin and natriuretic peptide are abnormally expressed in different stages of pulmonary hypertension, and their expression levels are correlated, suggesting that corin mediates the activation of natriuretic

* 基金项目:广东省自然科学基金资助项目(No:2017A030313830);深圳市卫计委课题资助项目(No:201501021)

¹北京大学深圳医院呼吸内科(广东深圳,518000)

²北京大学深圳医院 ICU

通信作者:徐平, E-mail: 799721206@qq.com

peptide and participates in the occurrence and development of CHPH.

Key words corin; natriuretic peptide; pro-natriuretic peptide; hypoxia; pulmonary hypertension

慢性低氧性肺动脉高压(chronic hypoxic pulmonary hypertension, CHPH)是慢性呼吸系统疾病或缺氧等导致的以肺动脉压力和肺血管阻力升高为特点的一组疾病或临床综合征,是肺动脉高压的一种临床类型(Ⅲ类),是慢性肺源性心脏病(肺心病)发病的中心环节。CHPH的产生及严重程度影响肺心病的发生、发展、病程及预后。CHPH的发病机制复杂,关键环节是慢性低氧性血管收缩与肺血管重构,进而导致右心功能不全、全心功能不全,临床疗效不好,致死率高^[1]。有多种细胞因子和调控通路参与低氧性肺动脉高压发病。

利钠肽家族主要成员心房利钠肽(ANP)和脑利钠肽(BNP)及其活化酶 corin 对心血管功能发挥着重要调节作用。利钠肽在细胞中首先以利钠肽前体的形式合成,然后转化为成熟利钠肽。corin 是一个新发现的Ⅱ型跨膜丝氨酸蛋白酶,主要在心脏表达^[2]。近年来发现,corin 是特异裂解心房利钠肽前体(pro-ANP)和脑利钠肽前体(pro-BNP)的酶,通过将 pro-ANP 与 pro-BNP 转化为有活性的 ANP 和 BNP,从而调节血压和心脏功能^[3]。敲除 corin 基因后会引引起血压升高和心脏肥大。利钠肽在低氧性肺动脉高压、肺心病的发病中也发挥了重要作用,但相关研究较少^[4-7]。corin 是否通过介导利钠肽活化在低氧性肺动脉高压和慢性肺心病中发挥作用少见报道。本研究通过检测不同程度的 CHPH 患者血浆 corin、pro-BNP、pro-ANP、ANP 与 BNP 的表达,计算 pro-BNP/BNP 和 pro-ANP/ANP,探讨 corin 与利钠肽在 CHPH 形成中可能的作用。

1 对象与方法

1.1 对象与分组

选择北京大学深圳医院 2015-10—2017-10 收治的 CHPH 患者 158 例,符合下列标准:①慢性肺部疾病,如慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)、支气管哮喘、支气管扩张、间质性肺炎等;②右心衰竭表现;③动脉血氧分压(PaO₂)<60 mmHg(平静状态呼吸空气,1 mmHg=0.133 kPa);④经胸心脏超声测定肺动脉收缩压(SPAP)≥40 mmHg(对合并三尖瓣反流患者,超声心动图测定三尖瓣峰值流速>3.4 m/s,对未合并三尖瓣反流者,利用连续多普勒测定其分流频谱的收缩期最大分流速度,计 SPAP)。排除标准:临床上已明确其他原因或合并其他病因引起的肺动脉高压患者,如左心疾病相关性肺动脉高压、慢性血栓栓塞性肺动脉高压、结缔组织病相关性肺动脉高压。研究采用美国心脏病学院和美国心脏

病协会肺高压标准,超声心动图检测肺动脉收缩压值>40 mmHg 为肺动脉高压^[8]。

根据 SPAP 程度将患者分为 2 个亚组:轻度肺动脉高压组(I a 组)(SPAP 40~50 mmHg)和中重度肺动脉高压组(I b 组)(SPAP>50 mmHg)。I a 组纳入患者 118 例,其中女 30 例,男 88 例,年龄 46~81 岁,平均(68.3±9.3)岁;COPD 78 例,哮喘 28 例,支气管扩张 8 例,间质性肺炎 4 例。I b 组纳入患者 40 例,其中女 12 例,男 28 例,年龄 18~78 岁,平均(66.2±11.2)岁;COPD 27 例,哮喘 7 例,支气管扩张 4 例,间质性肺炎 2 例。对照组为同期健康体检者(Ⅱ组)60 例,其中女 20 例,男 40 例,年龄 26~75 岁,平均(67.3±7.1)岁;经心电图、X 线片、实验室检查、肺功能等证实无心、肝、脑、肾、内分泌疾病。各组年龄、性别均差异无显著性,I a 与 I b 组间病因差异无显著性。本研究试验方案获得了北京大学深圳医院伦理委员会的批准,所有入选研究对象均知情同意并自愿加入本研究。

1.2 研究方法

1.2.1 血标本收集 所有患者均于入院时立即采集 1 ml 的桡动脉血(肝素抗凝)送本院化验科进行血气分析。并在入院 24 h 内于清晨空腹平卧位采肘静脉血 5 ml,置 EDTA 抗凝管中混匀,立即于 4℃、3000×g 离心 15 min,取上层血浆,分装后即置于-80℃保存备用。Ⅱ组在体检当日于清晨空腹平卧位采集 1 ml 的桡动脉血及肘静脉血,检测与处理同上。

1.2.2 血气分析 采用美国 AVL-OMNIV 型血气分析仪检测动脉血 pH、PaO₂、动脉血二氧化碳分压(PaCO₂)等指标。

1.2.3 肺动脉压的测定 采用美国 GE 公司 Vivid7 Dimension 彩色多普勒超声心动图仪,由本院的超声科专业人员进行彩色多普勒超声心动图检查,测量各房室大小、大血管内径、室间隔及左、右室厚度,排除左心功能不全及心脏畸形、瓣膜病等患者。对合并三尖瓣反流患者,取右室流出道为标准切面,利用连续多普勒测量三尖瓣最大反流速度(V),依据 Bernoulli 简化公式和右房压估计值(RAP)来计算 SPAP。其中 RAP 估计方法:由下腔静脉内径以及呼吸变化两个指标反映右房压大小。若未合并三尖瓣反流者,可利用连续多普勒测定其分流频谱的收缩期最大分流速度,计算 SPAP。

1.2.4 corin 及利钠肽水平检测 使用 ELISA 试剂盒分别测定检测 corin、pro-ANP、ANP、pro-BNP 及 BNP。其中,pro-ANP、ANP、pro-BNP 与 BNP

试剂盒为 Roche 公司生产, corin 采用 R&G 公司的 ELISA 试剂盒测定。

1.3 统计学处理

应用 SPSS 17.0 软件包对所有试验数据进行统计学分析, 计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 多个样本之间的比较采用方差分析, 计数资料采用 χ^2 检验, 多组间均数的比较采用单因素方差分析, 相关性分析采用 Pearson 等级相关。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血浆 corin 与利钠肽水平

I a 组患者血浆 corin 表达水平显著高于 II 组, 但 I b 组较 II 组与 I a 组均显著下降 (均 $P < 0.01$)。I a 组与 I b 组患者血浆 ANP、pro-ANP、BNP 及 pro-BNP 均明显高于 II 组, 且 I b 组显著高于 I a 组 (均 $P < 0.01$)。I a 组 pro-ANP/ANP 与 pro-BNP/BNP 均较 II 组显著降低 (均 $P < 0.01$); I b 组较 I a 组与 II 组升高, 其中, 与 I a 组比较差异显著 ($P < 0.01$)。详见表 1。

表 1 各组血浆 corin、pro-ANP、ANP、pro-BNP 及 BNP 水平比较

Table 1 Levels of serum corin, pro-ANP, ANP, pro-BNP and BNP

组别	corin	pro-ANP	ANP	pro-BNP	BNP	pro-ANP	pro-BNP
	/($\text{pg} \cdot \text{ml}^{-1}$)	/($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	/($\text{pg} \cdot \text{ml}^{-1}$)	/($\text{pg} \cdot \text{ml}^{-1}$)	/($\text{pg} \cdot \text{ml}^{-1}$)	/ANP	/BNP
II 组 (60 例)	457.13 ± 152.99	36.75 ± 16.30	25.96 ± 12.14	26.01 ± 8.55	7.41 ± 3.20	1.50 ± 0.51	3.97 ± 1.72
	739.07 ± 215.45 ¹⁾	341.78 ± 198.65 ¹⁾	280.28 ± 175.83 ¹⁾	286.55 ± 199.99 ¹⁾	105.69 ± 76.09 ¹⁾	1.33 ± 0.39 ¹⁾	2.79 ± 0.58 ¹⁾
I a 组 (118 例)	315.40 ± 155.98 ¹⁾²⁾	705.07 ± 232.86 ¹⁾²⁾	473.20 ± 151.84 ¹⁾²⁾	1562.47 ± 765.24 ¹⁾²⁾	381.5 ± 209.48 ¹⁾²⁾	1.70 ± 0.52 ²⁾	4.42 ± 1.72 ²⁾

与 II 组比较, ¹⁾ $P < 0.01$; 与 I a 组比较, ²⁾ $P < 0.01$ 。

2.2 SPAP 与 PaO₂ 水平

I a 组与 I b 组患者 SPAP 水平均显著高于 II 组, I b 组显著高于 I a 组 (均 $P < 0.01$); I a 组与 I b 组患者 PaO₂ 水平均显著低于 II 组, I b 组显著低于 I a 组 (均 $P < 0.01$)。详见表 2。

表 2 各组 SPAP 与 PaO₂ 水平

Table 2 Levels of SPAP and PaO₂

组别	SPAP	PaO ₂
	$\bar{x} \pm s$	$\bar{x} \pm s$
II 组 (60 例)	21.73 ± 2.46	80.58 ± 3.61
I a 组 (118 例)	44.38 ± 1.82 ¹⁾	59.45 ± 7.09 ¹⁾
I b 组 (40 例)	58.45 ± 7.66 ¹⁾²⁾	53.9 ± 8.86 ¹⁾²⁾

与 II 组比较, ¹⁾ $P < 0.01$; 与 I a 组比较, ²⁾ $P < 0.01$ 。

2.3 相关性分析

Spearman 相关分析显示, SPAP 与 PaO₂ 呈负相关性 ($r = -0.822$, $P = 0.000$)。在 I a 组中, SPAP 与血浆 corin、pro-ANP、ANP、pro-BNP、BNP 均存在正相关性 ($r = 0.59, 0.64, 0.62, 0.59, 0.59$, 均 $P < 0.001$), 与 pro-ANP/ANP 和 pro-BNP/BNP 均呈负相关性 ($r = -0.19, -0.43$, 均 $P < 0.05$)。在 I b 组中, SPAP 与血浆 corin 呈负相关性 ($r = -0.51$, $P < 0.001$), 与 pro-ANP、ANP、pro-BNP、BNP 均存在正相关性 ($r = 0.93, 0.94, 0.87, 0.82$, 均 $P < 0.001$), 与 pro-ANP/ANP 和 proBNP/BNP 无明显相关性。

血浆 pro-ANP 与 ANP 呈正相关性 ($r = 0.94$,

$P = 0.000$), pro-BNP 与 BNP 也呈正相关性 ($r = 0.92$, $P = 0.000$)。

在 I a 组中, 血浆 corin 与 pro-ANP、ANP、pro-BNP、BNP 存在正相关性 ($r = 0.23, 0.26, 0.23, 0.24$, 均 $P < 0.05$), 与 pro-BNP/BNP 呈负相关性 ($r = -0.20$, $P = 0.01$), 与 pro-ANP/ANP 无显著相关性。在 I b 组中, corin 与 pro-ANP、ANP、pro-BNP、BNP 存在负相关性 ($r = -0.46, -0.48, -0.45, -0.37$, 均 $P < 0.001$), 与 pro-BNP/BNP 和 pro-ANP/ANP 均无显著相关性。

3 讨论

许多慢性呼吸系统疾病可引起 CHPH。研究表明, 90% 的 IV 期 COPD 患者存在肺动脉压增高, 其中大部分轻中度增高, 特发性肺间质纤维化中晚期患者该情况更为突出, 肺动脉高压程度更重^[9-12]。例如, COPD: 慢性支气管炎 → 阻塞性肺气肿 → 缺氧性肺动脉高压 → 右心肥大 → 右心衰竭, 是疾病发生发展的规律。低氧性 PAH 的发展对这些疾病的进展起着推波助澜的作用, 如果 PAH 不加以治疗, 最终会导致慢性肺心病、容量负荷增加直至死亡。逐渐加重、反复发作的肺心病是重要致死原因, 虽然目前临床用于肺动脉高压的药物在一定程度上可减缓疾病的进展, 改善急性血流动力学, 但 CHPH 的病死率仍高达 50%。因此探寻发病机制、调控通路及新的治疗靶点都有重要意义。

ANP 与 BNP 是利钠肽家族主要成员^[13]。

ANP 主要由心房肌细胞合成和释放,具有扩张血管、利尿、拮抗神经内分泌激素等多种作用。BNP 主要由心室细胞合成,在心脏负荷过重或心脏扩大时分泌增加,并能反映心脏的功能状态。BNP 能拮抗肾素-血管紧张素-醛固酮系统,具有很强的扩张血管、降低周围血管阻力、促进肾脏排钠利尿等作用。随着对利钠肽研究的深入,利钠肽与肺动脉高压右室功能障碍的关系受到越来越多的关注,研究发现 COPD 患者血浆 BNP 升高,而且这种升高并不伴有左心功能衰竭^[14]。血浆 BNP 或 NT-pro-BNP 升高也与 COPD 肺动脉高压的严重程度密切相关^[15-16]。在弥漫性间质性肺疾病肺动脉高压患者中,BNP 升高可预测更高的病死率^[17]。缺氧是引起利钠肽释放的有效刺激,肺动脉高压性大鼠在缺氧的环境中,ANP 和 BNP 的释放均显著增加,而输注 ANP 和 BNP 又能拮抗肺动脉高压的进展,提示低氧环境中 ANP 和 BNP 的合成可能作为内源性肺血管扩张剂,调整低氧反应(如 PAH)的进展和心肌肥厚,减轻肺动脉平滑肌细胞增殖及胶原蛋白形成^[18-21]。鉴于利钠肽家族具有扩血管、利尿、拮抗神经内分泌激素、抑制血管平滑肌细胞增殖的多种作用,可介导肺血管收缩及重构的多个环节,其可能成为肺动脉高压的标志物及有潜力的治疗手段^[22]。

利钠肽在细胞中首先以前体的形式合成,然后转化为成熟利钠肽才能发挥作用。在这个过程中,蛋白酶裂解酶对其活性调控至关重要。corin 是 II 型跨膜丝氨酸蛋白酶,是被证明能将利钠肽前体转化为利钠肽的心房肽活化酶^[2]。抑制心肌细胞 corin 表达可以阻断利钠肽前体的活化^[23]。同时,corin 也可以将 pro-BNP 活化为 BNP,但这个功能并不是 corin 特异的^[24]。

在本研究中,不同程度的 CHPH 患者血浆 pro-BNP、BNP、pro-ANP 及 ANP 表达水平均较对照组显著增高,且与 SPAP 呈正相关性,与 PaO₂ 呈负相关性。血浆利钠肽转化酶 corin 在轻度 CHPH 患者中表达增高,在中重度 CHPH 患者中随肺动脉高压与低氧程度进一步加重而降低,这与之前报道的心力衰竭患者血浆 corin 水平明显降低,且与心力衰竭严重程度呈相关性的结果有所不同^[25]。通过计算,发现在轻度 CHPH 患者中,pro-ANP/ANP 与 proBNP/BNP 均较对照组下降,同时 corin 的表达增加,这提示利钠肽通过活化增强从而发挥了代偿作用。但在中重度 CHPH 患者中,corin 的表达水平较轻度 CHPH 患者降低,虽然 pro-ANP、ANP、pro-BNP、BNP 均进一步升高,但 pro-ANP/ANP、pro-BNP/BNP 与对照组相比无显著差异。因此推测,在疾病阶段较早时,corin 增加,利钠肽活化增加发挥活性作用,疾病进展、右

心负荷进一步升高后,利钠肽前体代偿性增高,但 corin 水平不能适应利钠肽前体升高,导致利钠肽活化受阻,右心衰竭失代偿,病情加重。

以上结果提示,血浆利钠肽及前体水平随病情程度加重升高,重度患者 corin 下降,均可以独立于左心相关性心力衰竭而存在于右心相关性肺动脉高压中,提示这些指标可反映肺动脉高压及程度,是右心导管、心脏超声等检查的有益补充,对临床判断右心功能、评估病情与严重程度有重要意义。corin 在重度肺动脉压患者中的表达不再进一步升高的原因可能为:缺氧及肺动脉压力进一步升高,导致 corin 生成减少或消耗增多,使得其表达不再进一步升高,这可能也是导致利钠肽活化过程受损,心功能进一步恶化的原因。血浆 corin 在轻度 CHPH 患者中与 pro-BNP/BNP 呈负相关,与 pro-ANP/ANP 无显著相关性,鉴于 corin 非 pro-BNP 的唯一活化酶,推测可能有其他机制存在,是否有其他 BNP 活化酶或者 corin 的突变参与发病尚有待进一步研究。

综上所述,corin 与利钠肽及其前体在不同肺动脉高压阶段中表达异常,且这两类指标的表达水平存在相关性,提示 corin 介导了利钠肽活化过程,参与了 CHPH 的发生发展,但具体作用机制尚有待进一步研究。检测血浆 corin、利钠肽及前体水平对临床判断肺动脉压力、右心负荷及评估病情有重要意义。

参考文献

- [1] 张卫芳,葛晓月,祝田田,等. 缺氧相关性肺动脉高压新靶标:LOX-1[J]. 临床心血管病杂志,2018,34(5): 524-527.
- [2] Yan W, Sheng N, Seto M, et al. A mosaic transmembrane serine protease encoded by a novel cDNA from human heart[J]. J Biol Chem, 1999, 274(21): 14926-14935.
- [3] Yap LB, Ashrafian H, Mukerjee D, et al. The natriuretic peptides and their role in disorders of right heart dysfunction and pulmonary hypertension [J]. Clin Biochem, 2004, 37(10): 847-856.
- [4] Nakanishi K, Tajima F, Itoh H, et al. Changes in atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide associated with hypobaric hypoxia-induced pulmonary hypertension in rats[J]. Virchows Arch, 2001, 439(6): 808-817.
- [5] Andreassen AK, Wergeland R, Simonsen S, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide as an indicator of disease severity in a heterogeneous group of patients with chronic precapillary pulmonary hypertension[J]. Am J Cardiol, 2006, 98(4): 525-529.
- [6] Chang CL, Robinson SC, Mills GD, et al. Biochemical markers of cardiac dysfunction predict mortality in acute exacerbations of COPD[J]. Thorax, 2011, 66(9):

- 764—768.
- [7] McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, et al. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association developed in collaboration with the American College of Chest Physicians; American Thoracic Society, Inc.; and the Pulmonary Hypertension Association [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 53(17): 1573—1619.
- [8]
- [9] Chaouat A, Bugnet AS, Kadaoui N, Schott R, et al. Severe pulmonary hypertension and chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2005, 172(2): 189—194.
- [10] Andersen KH, Iversen M, Kjaergaard J, et al. Prevalence, predictors, and survival in pulmonary hypertension related to end-stage chronic obstructive pulmonary disease [J]. *J Heart Lung Transplant*, 2012, 31(4): 373—380.
- [11] Minai OA, Santacruz JF, Alster JM, et al. McCarthy K. Impact of pulmonary hemodynamics on 6-min walk test in idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *Respir Med*, 2012, 106(11): 1613—1621.
- [12] Behr J, Ryu JH. Pulmonary hypertension in interstitial lung disease [J]. *Eur Respir J*, 2008, 31(6): 1357—1367.
- [13] 贾琼, 李强, 徐兆龙. 心力衰竭新型药物治疗现状 [J]. *临床心血管病杂志*, 2016, 32(7): 745—748.
- [14] Nishimura K, Nishimura T, Onishi K, et al. Changes in plasma levels of B-type natriuretic peptide with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2014, 9: 155—162.
- [15] Fisher MR, Criner GJ, Fishman AP, et al. Estimating pulmonary artery pressures by echocardiography in patients with emphysema [J]. *Eur Respir J*, 2007, 30(5): 914—921.
- [16] Chi SY, Kim EY, Ban HJ, et al. Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide: a prognostic marker in patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Lung*, 2012, 190(3): 271—276.
- [17] Corte TJ, Wort SJ, Gatzoulis MA, et al. Elevated brain natriuretic peptide predicts mortality in interstitial lung disease [J]. *Eur Respir J*, 2010, 36(4): 819—825.
- [18] Nakanishi K, Tajima F, Itoh H, et al. Changes in atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide associated with hypobaric hypoxia-induced pulmonary hypertension in rats [J]. *Virchows Arch*, 2001, 439(6): 808—817.
- [19] Mitani Y, Maruyama J, Jiang BH, et al. Atrial natriuretic peptide gene transfection with a novel envelope vector system ameliorates pulmonary hypertension in rats [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2008, 136(1): 142—149.
- [20] Klinger JR, Pietras L, Warburton R, et al. Reduced oxygen tension increases atrial natriuretic peptide release from atrial cardiocytes [J]. *Exp Biol Med*, 2001, 226(9): 847—853.
- [21] Chen YF, Feng JA, Li P, et al. Atrial natriuretic peptide-dependent modulation of hypoxia-induced pulmonary vascular remodeling [J]. *Life Sci*, 2006, 79(14): 1357—1365.
- [22] Khoury EE, Kinaneh S, Aronson D, et al. Natriuretic peptides system in the pulmonary tissue of rats with heart failure: potential involvement in lung edema and inflammation [J]. *Oncotarget*, 2018, 9(31): 21715—21730.
- [23] Chen S, Wang H, Li H, et al. Functional analysis of corin protein domains required for PCSK6-mediated activation [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2018, 94: 31—39.
- [24] Peng J, Jiang J, Wang W, et al. Glycosylation and processing of pro-B-type natriuretic peptide in cardiomyocytes [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2011, 411(3): 593—598.
- [25] Dong N, Chen S, Yang J, et al. Plasma soluble corin in patients with heart failure [J]. *Circ Heart Fail*, 2010, 3(2): 207—211.

(收稿日期: 2018-12-13)