

DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.05.053

N 末端脑钠肽前体在围冠状动脉搭桥术期的变化及意义

孙晓峰 李 野[△] 赵玉石 卢红光 陈建新

(哈尔滨医科大学第四附属医院 黑龙江 哈尔滨 150001)

摘要: N-末端脑钠肽前体 (N-terminal pro brain natriuretic peptide, NT-proBNP) 是体内脑钠肽前体 (proBNP) 裂解成脑钠肽 (brain natriuretic peptide, BNP) 时的产物, NT-proBNP 的血浆浓度及稳定性比 BNP 更高, 半衰期更长, 属于钠尿肽系统的重要一员, 本身无生物学活性。NT-proBNP 主要由正常的心肌细胞合成和分泌, 在心肌损伤或坏死后迅速升高, 可反映机体代偿病理改变和恢复循环的能力, 是心功能障碍性疾病, 如心力衰竭、左室肥厚等诊断、疗效监测和预后评估等最佳的心肌标志物, 临床通过测定血浆 NT-proBNP 水平用于急性充血性心力衰竭 (congestive heart failure, CHF) 的诊治及预后, 本文主要就 NT-proBNP 在围冠状动脉搭桥术 (Coronary Artery Bypass Grafting, CABG) 期的变化及临床意义的新进展进行综述。

关键词: N-末端脑钠肽前体; 冠状动脉搭桥术; 术后并发症

中图分类号: R54 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2014)05-993-04

Changes and Clinical Significance of Perioperative N-terminal Pro Brain Natriuretic Peptide During Coronary Artery Bypass Grafting

SUN Xiao-feng, LI Ye[△], ZHAO Yu-shi, LU Hong-guang, CHEN Jian-xin

(The Fourth affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang, 150001, China)

ABSTRACT: N-terminal Pro brain natriuretic peptide (NT-proBNP) is the product when proBNP is cracked into BNP, and its serum concentration and stability is higher than that of BNP, its half life is longer. It has no biological activities as the vital one of the natriuretic peptide system. NT-proBNP is mainly synthesised and secreted by normal myocardium cells, increases rapidly when the myocardium injure or necrosis happen, and it can reflect the ability of compensating pathological changes and recovering circulation, and is the best myocardium marker in diagnosing, monitoring curative effect, and assessing prognosis in the cardiac dysfunction diseases, such as, heart failure, left ventricular hypertrophy, etc. It's useful to detect serum concentrations of NT-proBNP in diagnosis, treatment and prognosis of acute and chronic congestive heart failure. In this review, we mainly narrate new progress on the changes and Clinical significance of perioperative N-terminal Pro brain natriuretic peptide during Coronary Artery Bypass Grafting.

Key words: N-terminal Pro Brain Natriuretic Peptide; Coronary Artery Bypass Grafting; Postoperative Complications

Chinese Library Classification (CLC): R54 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2014)05-993-04

脑钠肽因首先从猪脑中分离出来而得名^[1], 后来发现其主要来源于心脏分泌的 proBNP。当心肌纤维张力增大或血容量增加等出现时, proBNP 裂解为 BNP 和无生物学活性的 NT-proBNP。之前, 生命科学工作者把更多的研究着重于有生物学活性及成熟的 BNP 的生物学功能上, 从而忽视了对无生物学活性的 NT-proBNP 的研究。本文主要就 NT-proBNP 在围 CABG 期的变化及临床意义的新进展作一综述。

1 NT-proBNP 的来源、合成、代谢与检测

1.1 来源

人类对脑钠肽的研究起源上世纪 80 年代末, 最早由 Sudoh T 等从猪脑中分离出来, 接着一系列的研究, 最近几年关于 proBNP 的研究陆续开展。人类 NT-proBNP 的基因位于 1

号染色体短臂末端^[2], 包含 3 个外显子和 2 个内含子, 逆转录为由 1900 个核苷酸构成的 cDNA, 合成 mRNA, 然后翻译为由 134 个氨基酸组成的前 BNP 原 (preproBNP), 其 N 端为 26 个氨基酸残基的信号肽。当心肌受到牵张或室壁压力增大时, 存在于心肌细胞质中的 preproBNP 被切去信号肽后变成由 108 个氨基酸残基构成的 proBNP, 此时, proBNP 存在于心肌的一些分泌颗粒中, 然后由内肽酶识别切割 proBNP 进一步加工成 2 个片段, 1 个是含 proBNP C 端的 32 个氨基酸残基, 即具有生物学活性的 BNPI-32; 另 1 个为无生物学活性的 76 个氨基酸氨基末端部分 NT-proBNPI-76 (NT-proBNP)。NT-proBNP 的基因调控主要在转录水平上, 正常情况下血浆中 NT-proBNP 浓度很低而且波动范围较小, 在相对较长时间的刺激下或者某些病理状态下, 如血容量增加、心肌纤维张力增大等, NT-proBNP 的合成和分泌会增加。NT-proBNP 具有拮抗肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (renin-angiotension-aldosterone system, RAAS)、提高肾小球率过滤、抑制交感神经系统及扩血管的作用^[3], 最近还发现其有减缓或逆转心肌重塑从而改善心功能的作用^[4,5]。

1.2 合成和分布

作者简介: 孙晓峰 (1985-), 男, 硕士研究生, 主要研究方向: 冠心病的外科治疗, 电话: 15204669306, Email: sunxiaofeng0503@126.com

[△] 通讯作者: 李野, 主任医师, 硕士生导师, 博士后, 电话: 0451-82576633, Email: li_ye_123@163.com

(收稿日期: 2013-04-27 接受日期: 2013-05-24)

NT-proBNP 广泛分布于脑、脊髓、心肺等组织,其中以心脏含量最高。脑内主要集中于脑干和下丘脑。心脏内 NT-proBNP 主要存在于左、右心房,其中右心房含量为左心房 3 倍多,心室的 NT-proBNP 含量约不足心房的 1/20,NT-proBNP 在心室内储存极少,主要因为 BNP 前体并不储存在心室中,只有当室壁张力升高时才迅速刺激 NT-proBNP 基因高表达,大量合成 NT-proBNP 分泌入血。在房间隔、房室瓣、主动脉、肝动脉与肺静脉壁内亦含有少量 NT-proBNP。

1.3 代谢与清除

NT-proBNP 在血浆中稳定保存的能力较强,且与胆红素、血红蛋白、甘油三酯、类风湿因子、生物素、地高辛、洋地黄毒苷等之间没有显著影响。在保存 3 天的全血中或者乙二胺四乙酸(ethenediaminetetra-acetic acid, EDTA)处理的血浆中 24h 后依然保持检测结果的稳定性^[9]。

BNP 有两条清除途径,钠尿肽清除受体(natriuretic peptide receptor-C, NPR-C)介导的胞饮作用进入溶酶体降解,另一条借助非特异性中性内肽酶(Neutral endopeptidase, NEP)切开 BNP 的环状结构降解^[7]。而 NT-proBNP 无生物活性,但 NT-proBNP 的分子质量较大,没有清除受体,主要通过肾脏排泄^[8],且目前尚未发现相关的受体及其降解酶,因此,血浆 NT-proBNP 浓度与肾小球滤过功能密切相关。但是,近期的研究提示,NT-proBNP 可能存在新的清除机制。相对于 BNP 的半衰期(21 min),NT-proBNP 的半衰期更长(60-120 min),因此血清浓度升高更为明显,近似于 6 倍^[9]。

1.4 检测方法 & 参考范围

目前血浆 NT-proBNP 水平检测临床上均采用瑞士罗氏公司的专利,而检测 NT-proBNP 的方法则有多种^[10,11]。可用 EDTA 抗凝管或无抗凝剂的采血管,抽取静脉血置入预冷的含 EDTA 试管中,于 4℃ 下离心,采用电化学发光双抗体免疫夹心法检测样品浓度。NT-proBNP 的免疫学活性在各种温度条件下均很稳定。

血浆 NT-proBNP 浓度检测值因实验室的实验条件不同而异,所以目前尚无统一的正常值参考范围。史晓敏等^[12]也认为 NT-proBNP 没有固定的参考值,应根据年龄、性别分别设立参考范围,以 97.5% 的位数为参考值上限,50 岁以下,男性参考值为 56 pg/mL,女性为 95 pg/mL;50 岁以上,男性参考值为 98 pg/mL,女性为 116 pg/mL。同时他们的研究也表明 NT-proBNP 与年龄相关,年龄每增长 10 岁,NT-proBNP 增长 25%。韦丙奇等^[13]研究认为血浆 NT-proBNP 浓度的正常参考值范围,60 岁以下男女分别为 160-470 pmol/L 和 170-660 pmol/L,60 岁以上男女分别为 180-760 pmol/L 和 180-560 pmol/L。

1.5 影响血浆 BNP 或者 NT-proBNP 水平的因素和疾病

血浆 BNP 或者 NT-proBNP 水平受年龄、性别、肥胖、肾功能、心率、心功能等因素影响。Raymond 等^[14]对 130 例 50~90 岁之间的无明确器质性心脏病者的研究结果显示,男女血浆 NT-proBNP 浓度与年龄呈正相关,但也有不同的文献报道^[15-18];Raymond 等^[14]的研究同时显示,女性各年龄段血浆 NT-proBNP 浓度均高于男性。在 Carolyn SP 等^[19]对女性患者激素替代治疗的研究中发现,得到激素替代治疗的女性 NT-proBNP 水平比未接受此项治疗的数值高,说明雌激素水平可能会促进

NT-proBNP 水平的增长;Sandeep 等^[20]对肥胖人群的研究显示肥胖者血浆 NT-proBNP 低;NT-proBNP 的清除器官主要通过肾脏^[8],因此血浆 NT-proBNP 水平和肾小球滤过功能密切相关;Raymond 等^[14]的研究表明,心率偏低的患者,血浆中 NT-proBNP 数值偏高。

在杨静等^[21]的研究中表明,NT-proBNP 与 NYHA 心功能分级呈正相关。Baggish 等^[22]总结了除 CHF 以外可引起 NT-proBNP 水平升高的疾病,包括:心肌疾病如肥厚型心肌病、限制型心肌病、心肌浸润性病变如淀粉样变、病毒性心肌炎、肌球形综合征等;心脏瓣膜病变如主动脉瓣狭窄、二尖瓣狭窄和关闭不全;心律失常,主要是心房颤动;肺心疾病如肺动脉高压、肺栓塞、阻塞性睡眠呼吸暂停综合征(Obstructive sleep apnea hypoxemia syndrome, OSAS)等;其他疾病如贫血、缺血性脑卒中、感染性休克、烧伤等。

2 NT-proBNP 在围 CABG 期的血浆浓度变化及其临床意义

2.1 术前心功能准确判定

手术前心功能的判定对于手术时机的选择及手术后效果有着至关重要的作用。

心功能判定主要依据纽约心脏病协会(NYHA)心功能分级及左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)测定结果。然而这两种判定方法都有不同程度的劣势,首先 NYHA 心功能分级的判定带有明显的主观性,其次测定 LVEF 的常用方法为超声心动图、放射性核素心血池显像及有创的左心室造影等检查项目,而这些检查项目存在检查费时及价格比较昂贵等弊端,因而血浆 NT-proBNP 用于判定血浆心脏早期收缩及舒张功能不全的程度和心室壁节段运动的协调性的优势凸显出来。同时近年来研究表明 NT-proBNP 水平的检测,与 NYHA 心功能分级、LVEF 之间具有良好的相关性^[23]。宛新民^[24]研究发现,血浆 NT-proBNP 浓度与 NYHA 分级程度呈正相关, Pfister 等^[25]发现,血浆 NT-proBNP 水平不但与 LVEF 的大小呈明显负相关,而且还与左心室收缩末期内径(left ventricular end-systolic dimension, LVDs)、左心室舒张末期内径(left ventricular end-diastolic dimension, LVDd)具有相关性。

2.2 NT-proBNP 在围 CABG 期的变化

冠心病是目前威胁人类健康、最常见的后天性疾病,在中国,其发病率自 20 世纪 80 年代以来呈现明显上升趋势。供应心脏本身的冠状动脉管壁形成粥样斑块造成血管腔狭窄所致心脏病变。由于冠状动脉狭窄的支数和程度的不同,其临床症状也有不同。本病病因至今尚未完全清楚,但认为与高血压、高脂血症、高脂血症、糖尿病、内分泌功能低下及年龄大等因素有关。针对冠心病的治疗除了药物治疗以外,目前主要行冠脉造影支架介入治疗,但由于冠脉分支闭塞严重狭窄或担心斑块脱落等情况出现,一部分患者不适宜介入治疗,在目前情况下,冠脉搭桥手术可能就成为很多患者唯一的选择。冠状动脉旁路移植术的适应症主要包括:1. 药物治疗不能缓解或者频发的心绞痛;2. 冠脉造影证实左主干病变或者有严重三支病变;3. 介入治疗失败或者 CABG 术后在再狭窄;4. 心肌梗塞后心肌破裂、心包填塞、室间隔穿孔、乳头肌断裂引起严重二尖瓣关闭不全

的患者,急诊手术或全身情况稳定后再手术;5、室壁瘤形成可行单纯切除或同时行搭桥术;6、陈旧性较大面积心肌梗但无心绞痛症状或左心功能不全、EF<40%的患者,应行心肌核素和心脏彩超检查,通过心肌存活试验判定是否需要手术。如有较多的存活心肌,手术后心功能有望得到改善,也应手术治疗;7、不稳定型或者变异型心绞痛,冠脉三支病变明确,经积极内科治疗症状不能缓解,伴心电图缺血改变或心肌酶学变化,提示心肌缺血未能改善或心内膜下心肌梗死的患者,应行急诊手术。心肌梗塞发生6小时内亦争取手术。而针对CABG术后预测指标一直成为很多临床工作者研究及探索的课题。近年来,采用血清生物学标志物进行CABG预后评估的临床研究愈来愈多,而NT-proBNP就是其中研究热点之一,值得注意的是,NT-proBNP的变化是比较复杂的动态过程,但同时具有积极的临床意义。本文选取最近的关于NT-proBNP预测术后转归方面的进展。

Kerbaul等^[17]研究了63例行CABG患者围术期血浆NT-proBNP及降钙素原(Procalcitonin, PCT)的浓度变化,分析认为,与PCT相比,NT-proBNP可作为术后早期发现非感染性全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)的预警指标。在Gasparovic H等^[26]对215名冠脉搭桥手术病人进行的研究中发现,术前NT-proBNP水平是房颤的独立预测因子。Guillermo等^[15]研究发现,83例心脏手术患者术前血浆NT-proBNP浓度与性别、年龄等心血管危险因素关系不大,并且与术后发生心血管并发症的概率无明显相关,而与Euroscore评分、NYHA心功能分级、心率、术前有无房颤、术后是否应用心肌收缩药物等因素呈正相关,其浓度变化规律为:术后第1d开始升高,术后第4d后开始下降。而在Krzychl等^[27]对100名CABG病人中进行的研究发现,CABG病人术前NT-proBNP水平成为预测术后并发症,尤其是肺部转归和要求血液动力学支持如主动脉球囊反搏(Intra-aortic Balloon Pump, IABP)的一项有价值的诊断性工具。Schachner等^[28]在研究中选取了819名CABG术后病人并测定其血浆NT-proBNP水平。数据表明,NT-proBNP>430 ng/mL和>502 ng/mL病人住院总死亡率分别是1.6%和4%。分析认为NT-proBNP>502 ng/mL的病人生存率下降,术后NT-proBNP水平>502 ng/mL与通气时间增加、ICU监护时间延长、术后血液滤过发生增加、IABP的使用以及术后房颤的发生有关。包括影响NT-proBNP水平的因素以及NT-proBNP水平本身可以作为患者死亡率的独立危险因素。他们认为,术后NT-proBNP水平>502 ng/mL可预测CABG术后病人中期死亡率,并且与显著增高的住院死亡率以及术后并发症的发生密切相关。在Cuthbertson BH等^[29]对1100名非急诊心脏手术患者的研究中发现,同样证实了NT-proBNP水平预测心脏手术术后的早期转归。

3 结论

多年的研究努力使血浆NT-proBNP水平与围CABG期血流动力学之间的关系逐步得到揭示,围CABG期NT-proBNP浓度变化提示心肌功能在围术期的改变,该研究起步较晚,但前景广阔,术前NT-proBNP水平可能会预测术后并发症的发生,术后NT-proBNP水平可预测CABG术后病人中期死亡率,并与术后并发症的发生、住院死亡率等密切相关。但血浆

NT-proBNP浓度检测值因实验室的实验条件不同而异,所以目前尚无统一的正常值参考范围,作为一项评估心功能的指标,尚待深入研究,任重而道远。目前NT-proBNP的检测在国内已引起广泛注意,但试剂盒均为国外生产,因此,同时应对其测定方法、参考值、稳定性等做进一步深入研究,从而有助于推进其临床的广泛应用。

参考文献(References)

- [1] Sudoh T, Kangawa K, Minamino N, et al. A natriuretic peptide in porcine brain[J]. Nature, 1988, 322:78-81
- [2] Tamura N, Ogawa Y, Yasoda A, et al. Two cardiac natriuretic peptide genes(atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide) are organized in tandem in the mouse and human genomes [J]. J Mol Cell Cardiol, 1996, 28(8):1811-1815
- [3] De Denus S, Pharand C, Williamson DR. Brain natriuretic peptide in the management of heart failure: the versatile neurohormone[J]. Chest, 2004, 125(2):652-668
- [4] Kapoun AM, Liang F, O'Young G, et al. B-Type Natriuretic Peptide Exerts Broad Functional Opposition to Transforming Growth Factor- β in Primary Human Cardiac Fibroblasts [J]. Circulation Research, 2004, 94(4):453
- [5] 宋康兴, 卢才义. 脑钠肽在神经内分泌系统和心肌重构中的作用[J]. 中国全科医学, 2009, 12(4):614
- [6] Song Kang-xing, Lu Cai-yi. Functions of BNP in the neuroendocrine system and on the myocardial remodeling [J]. China general medicine, 2009, 12(4):614
- [7] Karl J, Borgya A, Gallusser A, et al. Development of a novel, N-terminal-pro-BNP(NT-proBNP) assay with a low detection limit[J]. Scand J Clin Lab Invest Suppl, 1999, 230:177-181
- [8] Selvais PL, Donckier JE, et al. Cardiac natriuretic peptides for diagnosis and risk stratification in heart failure: influences of left ventricular dysfunction and coronary artery disease on cardiac hormonal activation[J]. Eur J Clin Invest, 1998, 28(8):636-642
- [9] Hall C. NT-proBNP: the mechanism behind the marker [J]. Card Fail, 2005, 11:81-83
- [10] Thejus J, Francis J. N-terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide and Atrial Fibrillation[J]. Indian Pacing Electrophysiol J, 2009, 9(1):1-4
- [11] Liang F, O'Rear J, Schellenberger U, et al. Evidence for functional heterogeneity of circulating B-type natriuretic peptide [J]. J Am Coll Cardiol, 2007, 49(10):1071-1078
- [12] Ordonez-Llanos J, Collinson PO, Christenson RH. Amino terminal pro-B-type natriuretic peptide: analytic considerations[J]. Am J Cardiol, 2008, 101(3A):9-15
- [13] 史晓敏, 宋以信, 徐国宾, 等. 人血清N端脑钠肽水平参考值范围及其测定稳定性的初步调查[J]. 中国实验诊断学, 2004, 8(5):451-455
- [14] Shi Xiao-min, Song Yi-xin, Xu Guo-bin, et al. The preliminary surveys on the reference ranges of humans serum N-terminal-pro-BNP levels and on the assaying the stability of NT-proBNP [J]. Chinese Journal of Laboratory Diagnosis, 2004, 8(5):451-455
- [15] 韦丙奇, 杨跃进, 张健, 等. 无器质性心脏病者血浆N末端B型利钠肽原浓度及其影响因素[J]. 中华心血管病杂志, 2009, 37(9):804-808
- [16] Wei Bing-qi, Yang Yue-jin, Zhang Jian, et al. Serum NT-proBNP concentrations of patients without evidence of organic heart disease

- and influencing factors of NT-proBNP[J]. Chin J Cardiol, 2009, 37(9): 804-808
- [14] Raymond I, Groenning BA, Hildebrandt PR, et al. The influence of age, sex and other variables on the plasma level of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in a large sample of the general population[J]. Heart, 2003, 89: 745-751
- [15] Guillermo R, Gloria F, Hugo R, et al. NT-proBNP in cardiac surgery: a new tool for the management of our patients [J]. Int Cardiovascular Thoracic Surg, 2005, 4(1): 242-247
- [16] Crerar-Gilbert A, Dewhurst A, Barnes SC, et al. Serum N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) in perioperative cardiac surgical patients[J]. Critical Care 2001, 5 (Suppl 4): S1-S6
- [17] Kerbaul F, Giorgi R, Oddo C, et al. High concentrations of N-BNP are related to non-infectious severe SIRS associated with cardiovascular dysfunction occurring after off-pump coronary artery surgery[J]. British J Anaesthesia, 2004, 93(5): 639-644
- [18] Troughton RW, Frampton CM, Yandle TG, et al. Treatment of heart failure guided by plasma amino terminal brain natriuretic peptide (N-BNP) concentrations[J]. Lancet, 2000, 355(9210): 1126-1130
- [19] Carolyn SP, Susan C, Karen C, et al. Influence of Sex and Hormone Status on Circulating Natriuretic Peptides [J]. J Am Coll Cardiol, 2011, 58(6): 618-626
- [20] Sandeep RD, Mark HD, Daniel LD, et al. Impact of body mass and body composition on circulating levels of natriuretic peptide results from the Dallas Heart Study[J]. Circulation, 2005, 112: 2163-2168
- [21] 杨静, 李钰兰, 李喜云, 等. N 端 B 型脑钠肽检测在老年慢性心力衰竭患者诊断中的临床应用研究 [J]. 临床合理用药, 2011, 4(7c): 14-15
- Yang Jing, Li Yu-lan, Li Xi-yun, et al. The clinical application research of NT-proBNP in the diagnosis of chronic heart failure of elderly patients. [J]. Clinical Rational Drug Use, 2011, 4(7c): 14-15
- [22] Baggish AL, van Kimmenade RR, Januzzi JL Jr. The differential diagnosis of an elevated amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide level[J]. Am J Cardiol, 2008, 101(3A): 43-48
- [23] Seino Y, Ogawa A, Yamashita T, et al. Application of NT-proBNP and BNP measurements in cardiac care: a more discerning marker for the detection and evaluation of heart failure [J]. Eur J Heart Fail, 2004, 6: 295-300
- [24] 宛新民. N 末端脑钠肽前体在心力衰竭患者中应用[J]. 中国医药科学, 2011, 1(11): 93-94
- Wang Xin-min. The application of NT-proBNP in the patients of heart failure[J]. Chinese Medical Science, 2011, 1(11): 93-94
- [25] Pfister R, Schneider CA. Natriuretic peptides BNP and NT-pro-BNP: established laboratory markers in clinical practice or just perspectives [J]. Clin Chim Acta, 2004, 349(1-2): 25-38
- [26] Gasparovic H, Burcar I, Kopjar T, et al. NT-proBNP, but not C-reactive protein, is predictive of atrial fibrillation in patients undergoing coronary artery surgery[J]. Eur J Cardio-thoracic Sur, 2010, 37: 100-105
- [27] Krzych J, Szurlej D, Ko odziej T, et al. Diagnostic accuracy of preoperative NT proBNP level in predicting short term outcomes in coronary surgery: a pilot study[J]. Kardiologia Polska, 2011, 11: 1121-1127
- [28] Schachner T, Wiedemann D, Fetz H, et al. Influence of preoperative serum N-terminal pro-brain type natriuretic peptide on the postoperative outcome and survival rates of coronary artery bypass patients[J]. Clinics, 2010, 65(12): 1239-1245
- [29] Cuthbertson BH, Croal BL, Rae D, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels and early outcome after cardiac surgery: a prospective cohort study [J]. British Journal of Anaesthesia, 2009, 103(5): 647-653
- (上接第 1000 页)
- [24] Luo QL, Cong YW, He J, et al. Hematopoietic growth factors and acute radiation sickness[J]. Medical journal of Chinese people's liberation army, 2005, 30(3): 186-190
- [25] Yang ZZ, Cheng XH. Anti-radiation drugs is reviewed [J]. Chongqing Medical Journal, 2004, 33(3): 764-766
- [26] Terry NH, Brinkley J, Doig AJ, et al. Cellular kinetics of murine Lung : model system to determine basis for radioprotection with keratinocyte growth factor[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2004, 58(2): 435-444
- [27] Wang BQ, Wang Y, Tan HL, et al. Radioprotective effects of cytokines on neutron or γ ray irradiated mice and their mechanisms[J]. Chinese journal of radiation mediation and protection, 1997, 17(6): 404-407
- [28] Berl T, Schwertschlag U. Preclinical pharmacologic basis for clinical use of rhIL-11 as an effective platelet-support agent [J]. Oncology, 2000, 14(9 Suppl 8): 12-20
- [29] Wang ZB, Zhang Y, Cui YF, et al. Bcl-xL overexpression restricts gamma-radiation-induced apoptosis [J]. Cell Biology Int, 2006, 30(1): 15-20
- [30] Hua Y, Narumi I, Gao G, et al. Ppr1: a general switch responsible extreme radioresistance of Deinococcus radiodurans [J]. Biochem. Biophys. Res, 2003, 306(2): 354-360
- [31] Wu HX, Yang JT. Research status of radiation resistant agent [J]. Journal of radioimmunology, 2005, 18 (1): 58-60
- [32] Wang QB, Han T, Sun LN, et al. Progress on anti-radiation natural medicines[J]. Journal of pharmaceutical practice, 2012, 5(30): 171-177
- [33] Liu L, Huang RQ, Xiao BK, et al. Research into the hormonal drugs against radiation [J]. Herald of medicine, 2010, 29(6): 744-746
- [34] Konchalovsky MV, Baranov AE, Kolganov AV. Multiple organ involvement and failure: selected Russian radiation accident cases revisited[J]. BJR Suppl, 2005, 27: 26-29
- [35] Ou YL, Wang XR, Luo QL. Drug prevention and treatment research progress of radiation damage[J]. Chinese journal of radiological health, 2009, 18(1): 113-115
- [36] Luo LM, Bu L. Effects of vein transplantation of human umbilical cord blood mesenchymal stem cells on biological effects of mouse splenocytes following ^{60}Co gamma irradiation[J]. Journal of clinical rehabilitative tissue engineering research, 2009, 13(1): 145-148
- [37] Rogers I, Casper RF. Umbilical cord blood stem cells [J]. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2004, 18(6): 893-908
- [38] Khatoon Z, Kale RK. Radiomodulation by Hoechst 33258 against radiation-induced damage in murine splenocytes [J]. Indian J Exp Biol, 2012, 50(8): 517-530