

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2022.03.018

芪苈强心胶囊联合沙库巴曲缬沙坦钠对老年慢性心力衰竭患者血清 Gal-3、Copeptin 水平及 TLR4/NF- κ B 信号通路的影响 *

赵志坤 王 磊 张津津 夏云峰 李 良^Δ

(解放军总医院第四医学中心老年医学科 北京 100048)

摘要 目的:观察芪苈强心胶囊联合沙库巴曲缬沙坦钠对老年慢性心力衰竭(CHF)患者血清半乳糖凝集素-3(Gal-3)、和肽素(Copeptin)水平及外周血单核细胞 Toll 样受体 4(TLR4)/核转录因子- κ B(NF- κ B)信号通路的影响。**方法:**研究对象为我院 2019 年 8 月~2021 年 3 月期间收治的 97 例老年 CHF 患者,根据随机数字表法分为对照组和研究组,分别为 48 例和 49 例,对照组接受沙库巴曲缬沙坦钠治疗,研究组接受芪苈强心胶囊联合沙库巴曲缬沙坦钠治疗,两组均治疗 3 个月。对比两组疗效、血清 Gal-3 及 Copeptin 水平、外周血单核细胞 TLR4/NF- κ B 信号通路相关指标、心功能指标及 6 min 步行实验(6MWT)距离。记录两组用药安全性。**结果:**研究组(93.88%)的临床总有效率明显高于对照组(72.92%)($P<0.05$)。研究组治疗 3 个月后左心室射血分数(LVEF)、每搏输出量(SV)、心输出量(CO)高于对照组,6MWT 距离长于对照组($P<0.05$)。研究组治疗 3 个月后血清 Gal-3、Copeptin 水平低于对照组($P<0.05$)。研究组治疗 3 个月后 TLR4 mRNA、NF- κ B mRNA、白介素-6(IL-6)mRNA、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)mRNA 均低于对照组($P<0.05$)。两组不良反应发生率对比无差异($P>0.05$)。**结论:**老年 CHF 患者采用沙库巴曲缬沙坦钠联合芪苈强心胶囊治疗,可调节血清 Gal-3、Copeptin 水平,改善患者心功能和运动耐力,可能通过抑制患者外周血单核细胞 TLR4/NF- κ B 信号通路发挥作用。

关键词:芪苈强心胶囊;沙库巴曲缬沙坦钠;老年;慢性心力衰竭;Gal-3;Copeptin;TLR4/NF- κ B 信号通路

中图分类号:R541.61 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2022)03-486-05

Effects of Qiliqiangxin Capsule Combined with Sacubitril Valsartan Sodium on Serum Gal-3, Copeptin Levels and TLR4/NF- κ B Signal Pathway in Elderly Patients with Chronic Heart Failure*

ZHAO Zhi-kun, WANG Lei, ZHANG Jin-jin, XIA Yun-feng, LI Liang^Δ

(Department of Geriatric Medicine, Fourth Medical Center of PLA General Hospital, Beijing, 100048, China)

ABSTRACT Objective: To observe the effects of Qiliqiangxin capsule combined with sacubitril valsartan sodium on serum Galectin-3 (Gal-3) and Copeptin(Copeptin) levels and monocyte toll like receptor 4 (TLR4)/nuclear transcription factor- κ B (NF- κ B) signal pathway of peripheral blood monocytes in elderly patients with chronic heart failure. **Methods:** 97 elderly patients with CHF who were treated in our hospital from August 2019 to March 2021 were selected, they were randomly divided into control group and study group, 48 cases and 49 cases respectively. The control group was treated with sacubitril valsartan sodium, and the study group was treated with Qiliqiangxin capsule compared with sacubitril valsartan sodium. Both groups were treated for 3 months. The efficacy, serum Gal-3 and copeptin levels, peripheral blood monocyte TLR4 / NF- κ B signal pathway related indexes, cardiac function indexes and 6-min walking test (6MWT) distance were compared between the two groups. The medication safety of the two groups was recorded. **Results:** The total clinical effective rate of the study group (93.88%) was significantly higher than that of the control group (72.92%) ($P<0.05$). 3 months after treatment, the left ventricular ejection fraction (LVEF), stroke output (SV) and cardiac output (CO) in the study group were higher than those in the control group, and the 6MWT distance was longer than that in the control group ($P<0.05$). The levels of serum Gal-3 and copeptin in the study group were lower than those in the control group at 3 months after treatment($P<0.05$). TLR4 mRNA, NF- κ B mRNA, interleukin-6(IL-6) mRNA, tumor necrosis factor- α (TNF- α)mRNA in the study group 3 months after treatment were lower than that in the control group ($P<0.05$). There was no difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion:** Elderly patients with CHF treated with sacubitril valsartan sodium combined with Qiliqiangxin capsule can adjust the levels of serum Gal-3 and copeptin, improve their cardiac function and exercise endurance, it may inhibit TLR4 / NF- κ B of peripheral blood monocytes signal pathway plays a role.

Key words: Qiliqiangxin capsule; Sacubitril Valsartan sodium; Elderly; Chronic heart failure; Gal-3; Copeptin; TLR4/NF- κ B signal pathway

Chinese Library Classification(CLC): R541.61 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2022)03-486-05

* 基金项目:北京市科技计划项目(Z171100001017225)

作者简介:赵志坤(1984-),女,硕士,主治医师,从事老年心血管疾病方向的研究,E-mail: zhaozhikun2019@163.com

^Δ 通讯作者:李良(1974-),男,硕士,副主任医师,从事老年心血管疾病及心脏介入治疗方向的研究,E-mail: liliangcc@163.com

(收稿日期:2021-05-23 接受日期:2021-06-19)

前言

慢性心力衰竭(CHF)是多种病因所致心脏疾病的终末期阶段,临床表现为严重呼吸障碍、喘息不止等,好发于老年群体^[1]。据统计^[2],全世界范围内每年诊断为 CHF 的人超过 100 万,且 CHF 患者预后较差,5 年生存率仅为 50%左右。当前临床上对于老年 CHF 患者以西药治疗为主,沙库巴曲缬沙坦钠用于 CHF 患者,可有效降低心血管死亡和心力衰竭住院的风险,但长期使用易提高不良反应的发生风险^[3]。芪苈强心胶囊是被研究证实能够有效抑制心室重构、缓解 CHF 症状并改善 CHF 患者预后的中成药^[4],但有关其在 CHF 中的具体作用机制尚不明确。不少研究证实^[5,6],CHF 的病情进展过程中涉及 Toll 样受体 4 (TLR4) 的过度表达,TLR4 可通过介导核转录因子- κ B(NF- κ B)信号通路降低机体心功能。本次研究通过探讨芪苈强心胶囊联合沙库巴曲缬沙坦钠对老年 CHF 患者血清 Gal-3、Copeptin 水平及外周血单核细胞 TLR4/NF- κ B 信号通路的影响,旨在为临床治疗提供数据支持。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取我院 2019 年 8 月~2021 年 3 月间收治的 97 例老年 CHF 患者,纳入标准:(1)参考《中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018》^[7],患者经 X 线胸片、心电图、实验室指标检查确诊为 CHF;(2)纽约心脏病协会(NYHA)心功能分级为 II~IV 级;(3)签署同意书;(4)年龄 ≥ 60 岁。排除标准:(1)既往出现过血管性水肿、精神障碍、恶性肿瘤;(2)伴有肝、肺、肾等重要脏器功能不全;(3)对本研究所用药物过敏;(4)合并心脏瓣膜病、限制性或肥厚梗阻性心肌病、心包疾病、急性心肌炎等;(5)合并自身免疫性疾病、感染性疾病;(6)预计生存期 <3 个月。我院伦理委员会已批准本研究。根据随机数字表法分为研究组 49 例(芪苈强心胶囊联合沙库巴曲缬沙坦钠治疗)和对照组 48 例(沙库巴曲缬沙坦钠治疗),其中研究组女患者 19 例,男患者 30 例,病程 2~9 年,平均 (5.22 ± 1.28) 年;NYHA 分级:II 级 20 例,III 级 19 例,IV 级 10 例;年龄 62~81 岁,平均年龄 (71.84 ± 4.76) 岁;病因:冠心病 14 例、心肌梗死 11 例、心肌病 10 例、高血压 11 例,其他 3 例。对照组女患者 20 例,男患者 28 例,病程 1~9 年,平均 (5.16 ± 1.34) 年;NYHA 分级:II 级 21 例,III 级 18 例,IV 级 9 例;年龄 60~82 岁,平均年龄 (71.39 ± 3.82) 岁;病因:冠心病 15 例、心肌梗死 12 例、心肌病 9 例、高血压 10 例,其他 2 例。两组一般资料对比无差异($P>0.05$)。

1.2 方法

两组均予以利尿药、强心和(或) β 受体阻滞剂等常规抗心衰治疗,在此期间低盐低脂饮食、嘱咐患者合理休息。对照组接受沙库巴曲缬沙坦钠片[注册证号:H20181248,规格:以沙库巴曲缬沙坦计 100 mg (沙库巴曲 49 mg/缬沙坦 51 mg),Novartis Pharma Schweiz AG]治疗,口服,初始剂量 50 mg/次,2 次/d;目标剂量 200 mg/次,2 次/d;每两周调整一次剂量。研究组在对照组的基础上接受芪苈强心胶囊(国药准字 Z20040141,规格:每粒装 0.3 g,石家庄以岭药业股份有限公司)治疗,口服,4 粒/次,3 次/d。两组均治疗 3 个月。

1.3 疗效判定标准

无效:患者临床症状、NYHA 心功能分级均无改善甚至加重。有效:患者 NYHA 分级较治疗前提高 1 级,临床症状有所减轻。显效:患者临床症状明显改善,NYHA 心功能分级较治疗前提高 2 级或 2 级以上;总有效率=显效率+有效效率^[8]。

1.4 观察指标

(1)心功能指标:分别于治疗前、治疗 3 个月后使用 HP-SONOS5500 超声心动图仪(美国惠普公司生产)检查患者的每搏输出量(SV)、左心室射血分数(LVEF)、心输出量(CO)。(2)6 min 步行实验(6MWT):选取一个空旷的 30 m 长廊,两端尽头各放置标志物,鼓励患者在走廊上尽可能来回行走,分别记录患者治疗前、治疗 3 个月后行走 6 min 的距离,得出 6MWT 距离。(3)血清半乳糖凝集素-3(Gal-3)、和肽素(Copeptin)水平:分别于治疗前、治疗 3 个月后抽取两组患者外周静脉血 3 mL,离心处理:离心转速:3600 r/min,离心时间:13 min,离心半径:10 cm,离心后取上层血清,以酶联免疫吸附法(试剂盒:上海江莱生物科技有限公司)检测血清 Gal-3 及 Copeptin 水平,检测严格按照试剂盒说明书进行。(4)安全性评价:记录两组不良反应发生率。(5)外周血单核细胞 TLR4/NF- κ B 信号通路相关指标:采用实时荧光定量 PCR 测定外周血单核细胞 TLR4、NF- κ B 及白介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) mRNA。trizol 提取细胞总 RNA,按照试剂盒说明书(美国 Invitrogen 公司生产)进行逆转录反应,ABI7300 型荧光定量 PCR 仪(美国赛默飞世尔公司生产)扩增。引物序列:TLR4:上游:ACCTGTCCCTGAACCCCTATG,下游:TTCTAAACCAGCCAGACCTTG;IL-6:上游:CCACTCACCTCTTCAGAACG,下游:CCTCTTTGCTGCTTTCACAC;NF- κ B:上游:CTGTCCTTTCTCATCCCATCT,下游:ACACCTCAATGTCCTCTTTCTG;TNF- α :上游:ACCAGGAGAAAGTCAACC,下游:TTCCCTTCACAGAGCAAT。用仪器自带的分析软件得到各样本、各基因扩增的 Ct,内参照基因 β -actin,目的基因表达相对值 $RQ=2^{-\Delta\Delta Ct}$ 。

1.5 统计学方案

采用 SPSS26.0 软件处理数据。计量资料如 LVEF、TLR4/NF- κ B 信号通路相关指标等采用 $(\bar{x} \pm s)$ 描述,予以成组 t 检验及配对 t 检验。计数资料如性别、总有效率等用例(%)表示,予以 χ^2 检验。检验标准设置为 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 疗效对比

研究组(93.88%)的临床总有效率高于对照组(72.92%)($P<0.05$),见表 1。

2.2 两组治疗前、治疗 3 个月后 6MWT、心功能指标变化

两组治疗 3 个月后 LVEF、SV、CO 升高,6MWT 距离延长($P<0.05$)。研究组治疗 3 个月后 LVEF、SV、CO 高于对照组,6MWT 距离长于对照组($P<0.05$)。见表 2。

2.3 两组治疗前、治疗 3 个月后血清 Copeptin、Gal-3 水平变化

两组治疗 3 个月后血清 Gal-3、Copeptin 水平降低($P<0.05$)。研究组治疗 3 个月后血清 Gal-3、Copeptin 水平低于对照组($P<0.05$)。见表 3。

表 1 疗效对比 [例(%)]
Table 1 Comparison of curative effects [n(%)]

Groups	Remarkable effect	Effective	Invalid	Total effective rate
Control group(n=48)	12(25.00)	23(47.92)	13(27.08)	35(72.92)
Study group(n=49)	16(32.65)	30(61.22)	3(6.12)	46(93.88)
χ^2				7.734
P				0.005

表 2 两组治疗前、治疗 3 个月后 6MWT、心功能指标变化($\bar{x} \pm s$)
Table 2 Changes of 6MWT and cardiac function indexes in the two groups before treatment and 3 months after treatment($\bar{x} \pm s$)

Groups	LVEF(%)		SV(mL)		CO(L)		6MWT(m)	
	Before treatment	3 months after treatment	Before treatment	3 months after treatment	Before treatment	3 months after treatment	Before treatment	3 months after treatment
Control group(n=48)	35.69± 4.38	41.97± 5.92*	42.08± 5.19	47.82± 5.38*	3.17± 0.24	3.76± 0.38*	286.28± 37.01	377.17± 49.62*
Study group(n=49)	35.18± 4.25	48.46± 6.12*	41.99± 6.21	52.40± 6.14*	3.19± 0.26	4.28± 0.35*	287.65± 42.19	432.59± 52.87*
t	0.582	-5.037	0.077	-3.904	-0.393	-7.012	-0.170	-5.321
P	0.562	0.000	0.938	0.000	0.695	0.000	0.865	0.000

Note: * was compared with before treatmentthe, the difference was statistically significant.

表 3 两组治疗前、治疗 3 个月后血清 Gal-3、Copeptin 水平变化($\bar{x} \pm s$)
Table 3 Changes of serum Gal-3 and copeptin levels in the two groups before and 3 months after treatment($\bar{x} \pm s$)

Groups	Gal-3(μg/L)		Copeptin(pmol/L)	
	Before treatment	3 months after treatment	Before treatment	3 months after treatment
Control group(n=48)	9.12± 1.39	6.65± 0.81*	33.27± 4.26	24.53± 3.87*
Study group(n=49)	9.07± 1.26	3.24± 0.67*	32.91± 4.63	18.45± 3.39*
t	0.186	22.613	0.398	8.235
P	0.853	0.000	0.691	0.000

Note: * was compared with before treatmentthe, the difference was statistically significant.

2.4 两组治疗前、治疗 3 个月后外周血单核细胞 TLR4/NF-κB 信号通路相关指标变化
NA、TNF-α mRNA 降低($P<0.05$)。研究组治疗 3 个月后 TLR4 mRNA、NF-κB mRNA、IL-6 mRNA、TNF-α mRNA 低于对照组($P<0.05$)。见表 4。

表 4 两组治疗前、治疗 3 个月后外周血单核细胞 TLR4/NF-κB 信号通路相关指标变化($\bar{x} \pm s$)
Table 4 Change of peripheral blood monocytes TLR4 / NF-κB signal pathway relevant indicators in the two groups before and 3 months after treatment($\bar{x} \pm s$)

Groups	TLR4 mRNA		NF-κB mRNA		IL-6 mRNA		TNF-α mRNA	
	Before treatment	3 months after treatment	Before treatment	3 months after treatment	Before treatment	3 months after treatment	Before treatment	3 months after treatment
Control group(n=48)	1.92± 0.26	1.54± 0.19*	1.73± 0.15	1.31± 0.17*	1.97± 0.28	1.54± 0.23*	2.17± 0.24	1.81± 0.26*
Study group(n=49)	1.88± 0.24	1.14± 0.15*	1.69± 0.18	0.92± 0.14*	1.94± 0.22	1.13± 0.17*	2.19± 0.22	1.43± 0.18*
t	0.788	11.521	1.188	12.345	0.587	9.998	-0.428	8.384
P	0.433	0.000	0.238	0.000	0.558	0.000	0.714	0.000

Note: * was compared with before treatmentthe, the difference was statistically significant.

2.5 两组不良反应对比

两组不良反应发生率组间对比无差异($P>0.05$),见表5。两

组患者不良反应出现后均停止用药,症状可于1-2 d内自行消失。

表5 两组不良反应对比 [例(%)]

Table 5 Comparison of adverse reactions between the two groups [n(%)]

Groups	Hypotension	Impairment of renal function	Angioedema	Total incidence
Control group(n=48)	2(4.17)	2(4.17)	1(2.08)	5(10.42)
Study group(n=49)	2(4.08)	3(6.12)	1(2.04)	6(12.24)
χ^2				0.081
P				0.776

3 讨论

CHF是由多种原因引起的心功能减退,心室重塑是其主要特征^[9]。目前的研究发现,心室重塑发病的关键环节在于多种神经内分泌因子异常^[10]。Gal-3是一种半乳糖苷结合凝素家族成员,具有促进细胞黏附、凋亡及组织纤维化等多种作用^[11,12]。杨晓静等^[13]学者在观察CHF与Gal-3的相关性研究发现, Gal-3可激活心肌巨噬细胞并促进其迁移,导致心肌纤维化及心脏重构。此外,也有研究显示神经调节肽精氨酸加压素(AVP)在CHF的病情发展中水平呈高表达状态,学者们认为其可有效反映CHF患者心肌受损程度,但AVP分子量小,不利于临床常规检测^[14-16]。Copeptin为血管加压素前体,现被学者们认为是可代替AVP的一项新的生物标志物,用于观察心脑血管疾病的病情和预后情况^[17-19]。

临床有关CHF的治疗无标准方案,治疗目标主要有以下几点:不仅要改善患者的临床症状,同时还要尽可能地延缓和防止心室重构。沙库巴曲缬沙坦主要成分为脑啡肽酶抑制剂前体、缬沙坦,具有阻滞血管紧张素受体、抑制脑啡肽酶的双重作用,发挥心血管保护作用^[20-22]。宋彩虹等^[23]人的研究证实,沙库巴曲缬沙坦钠可拮抗血管紧张素II活性,进而缓解患者心脏负荷,改善心脏功能。而陈礼学等^[24]学者的研究则证实,沙库巴曲缬沙坦钠可抑制心肌细胞间质成分增生,提高LVEF,进而提高心脏泵血功能。近年来,中成药联合常规西药治疗逐渐成为临床治疗CHF的新思路,并取得初步成效。芪苈强心胶囊是运用中医络病理论结合现代工艺研制的中成药,由丹参、泽泻、葶苈子、人参、红花、陈皮、桂枝、附子、玉竹、香加皮组成,具有益气温阳、强心通络之效^[25]。本次观察结果证实,芪苈强心胶囊联合沙库巴曲缬沙坦钠可促进老年CHF患者心功能改善,调节血清Gal-3、Copeptin水平,疗效显著。此外,6MWT可反映CHF患者运动耐力情况,具有简单易行的优点。本次研究中联合治疗患者的6MWT距离明显延长,提示该联合用药方案可有效提高患者的运动耐力。药理研究结果显示^[26],芪苈强心胶囊具有利尿、强心,改善心肌能量代谢,抑制神经内分泌系统过度激活,抑制心肌纤维化、细胞凋亡和自噬,抑制心室重构等作用。本次研究结果显示,芪苈强心胶囊联合沙库巴曲缬沙坦钠可有效调节老年CHF患者外周血单核细胞TLR4/NF- κ B信号通路相关指标,推测芪苈强心胶囊加强抗心衰的作用可能是通

过抑制外周血单核细胞TLR4/NF- κ B信号通路来实现^[27]。现有的研究发现^[28],免疫炎症反应的异常激活是促进CHF疾病进展的重要因素。TLR4是人类发现的第1个TLR相关蛋白,与其配体结合后通过NF- κ B信号转导通路促进IL-6、TNF- α 等炎症因子表达,从而引发免疫炎症反应^[29]。IL-6、TNF- α 主要发挥负性肌力作用,可有效促进心肌成纤维细胞增生和心肌细胞凋亡,导致心肌重构^[30,31]。药理研究发现芪苈强心胶囊中的葶苈子、丹参、人参等可抑制心脏免疫炎症反应,有效保护心脏^[32]。实验动物学研究发现^[5],芪苈强心胶囊可有效抑制CHF大鼠心肌细胞的TLR4/NF- κ B信号转导通路激活。

综上所述,芪苈强心胶囊联合沙库巴曲缬沙坦钠可促进老年CHF患者心功能及运动耐力改善,调节血清Gal-3、Copeptin水平,疗效显著,具体作用机制可能通过影响TLR4/NF- κ B信号通路实现。

参考文献(References)

- [1] Fernández-Pombo A, Rodríguez-Carnero G, Castro AI, et al. Relevance of nutritional assessment and treatment to counteract cardiac cachexia and sarcopenia in chronic heart failure [J]. Clin Nutr, 2021, 40(9): 5141-5155
- [2] 邱伯雍. 慢性心力衰竭流行病学及防治研究进展[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2017, 31(6): 619-621
- [3] 崔倩卫, 胡晓月, 项羽, 等. 沙库巴曲缬沙坦联合美托洛尔治疗慢性心力衰竭的临床研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2021, 19(13): 2209-2212
- [4] 杨燕, 贺小芳, 刘小芸, 等. 芪苈强心胶囊辅助西医常规疗法治疗冠心病慢性心力衰竭系统评价[J]. 中国中医药信息杂志, 2021, 28(2): 39-45
- [5] 黄政, 方存明, 马小林, 等. 芪苈强心胶囊通过TLR4/NF- κ B通路减轻心力衰竭大鼠心肌炎症反应的研究 [J]. 重庆医学, 2020, 49(2): 183-187
- [6] 陈劲松, 刘运阳, 曾高峰, 等. Toll样受体4信号通路分子与慢性心力衰竭严重程度和预后的关系分析 [J]. 中南医学科学杂志, 2016, 44(6): 653-656, 714
- [7] 中华医学会心血管病学分会心力衰竭学组, 中国医师协会心力衰竭专业委员会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 中国心力衰竭诊断和治疗指南2018[J]. 中华心血管病杂志, 2018, 46(10): 760-789
- [8] 王蔚文. 临床疾病诊断与疗效判断标准[M]. 北京: 科学技术文献出版社, 2010: 161
- [9] Havlenova T, Skaroupkova P, Miklovic M, et al. Right versus left ven-

- tricular remodeling in heart failure due to chronic volume overload[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 17136
- [10] 王爱民, 王立君. 心室重塑的研究进展[J]. *疑难病杂志*, 2008, 7(2): 123-125
- [11] 张雪兰, 陈娟, 万曦, 等. 血清 Gal-3、NT-pro-BNP 及 hs-CRP 水平与慢性心力衰竭超声心动图指标的相关性研究[J]. *现代生物医学进展*, 2020, 20(19): 3707-3710
- [12] Blanda V, Bracale UM, Di Taranto MD, et al. Galectin-3 in Cardiovascular Diseases[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(23): 9232
- [13] 杨晓静, 张雪娥, 白玉, 等. 半乳糖凝集素-3 与慢性心力衰竭的相关性研究[J]. *中国心血管病研究*, 2017, 15(4): 335-338
- [14] Kataoka H. Arginine Vasopressin as an Important Mediator of Fluctuations in the Serum Creatinine Concentration Under Decongestion Treatment in Heart Failure Patients[J]. *Circ Rep*, 2021, 3(6): 324-332
- [15] Kaya H, Cavusoglu Y. Arginine vasopressin and difficult triangle of heart failure, atrial fibrillation, and hyponatremia [J]. *Hellenic J Cardiol*, 2020, 61(4): 296
- [16] Goldsmith SR. Arginine vasopressin antagonism in heart failure: Current status and possible new directions [J]. *J Cardiol*, 2019, 74(1): 49-52
- [17] Schill F, Timpka S, Nilsson PM, et al. Copeptin as a predictive marker of incident heart failure[J]. *ESC Heart Fail*, 2021, 8(4): 3180-3188
- [18] Harbrücker M, Natale M, Kim SH, et al. Copeptin reliably reflects longitudinal right ventricular function [J]. *Ann Clin Biochem*, 2021, 58(4): 270-279
- [19] Skvortsov AA, Protasov VN, Narusov OY, et al. Head to Head Comparison of Suppression of Tumorigenicity 2 and Copeptin Significance for Prognosis of Patients After Acute Heart Failure Decompensation[J]. *Kardiologiya*, 2018, 57(9): 20-33
- [20] 朱炜, 罗立, 费春美. 沙库巴曲缬沙坦联合参附注射液对慢性充血性心力衰竭心室重塑和细胞因子的影响 [J]. *广东医学*, 2021, 42(2): 229-233
- [21] Di Tano G, Di Lenarda A, Iacoviello M, et al. ANMCO POSITION PAPER: Use of sacubitril/valsartan in hospitalized patients with acute heart failure[J]. *Eur Heart J Suppl*, 2021, 23(Suppl C): C176-C183
- [22] Chen Y, Wu Y. Reverse remodeling in a heart failure patient with cardiomegaly treated with sacubitril/valsartan: a case report [J]. *Pharmazie*, 2021, 76(8): 388-389
- [23] 宋彩虹, 周秋杰, 张凤梅, 等. 沙库巴曲缬沙坦治疗慢性心力衰竭临床研究[J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2021, 13(1): 105-108
- [24] 陈礼学. 沙库巴曲缬沙坦对心力衰竭患者的疗效及其机制分析[J]. *心血管康复医学杂志*, 2021, 30(2): 190-194
- [25] 王菲, 阮小芬, 邓兵, 等. 芪苈强心胶囊治疗心肾阳虚证慢性心力衰竭的临床研究 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2021, 19(9): 1436-1440
- [26] 朱静华, 吕洋, 梁明, 等. 芪苈强心胶囊治疗慢性心力衰竭研究进展[J]. *临床军医杂志*, 2019, 47(10): 1137-1138
- [27] 马小林, 黄政, 方存明, 等. 芪苈强心胶囊通过 TLR4/NF- κ B 通路减轻大鼠心肌炎性反应及损伤[J]. *疑难病杂志*, 2021, 20(1): 37-40, 46
- [28] Li H, Chen C, Wang DW. Inflammatory Cytokines, Immune Cells, and Organ Interactions in Heart Failure[J]. *Front Physiol*, 2021, 12(1): 695047
- [29] Shi H, Zhou P, Gao G, et al. Astragaloside IV prevents acute myocardial infarction by inhibiting the TLR4/MyD88/NF- κ B signaling pathway[J]. *J Food Biochem*, 2021, 45(7): e13757
- [30] Chia YC, Kieneker LM, van Hassel G, et al. Interleukin 6 and Development of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction in the General Population[J]. *J Am Heart Assoc*, 2021, 10(11): e018549
- [31] Topolyanskaya SV, Eliseeva TA, Vakulenko ON, et al. Tumor necrosis factor alpha in very elderly patients with coronary artery disease[J]. *Adv Gerontol*, 2021, 34(1): 64-70
- [32] 刘志超, 王哲, 王保和. 芪苈强心胶囊治疗慢性心力衰竭研究进展 [J]. *山东中医杂志*, 2018, 37(5): 429-431, 438

(上接第 471 页)

- [23] 赵健, 陈锐, 石云, 等. 重组人干扰素 α -2b 凝胶治疗宫颈高危型人乳头瘤病毒感染有效性和安全性研究[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2015, 31(10): 956-960
- [24] 武静文, 胥爱辉, 陈可艳, 等. 阴道微生态检测系统在妇科门诊患者阴道疾病诊断中的应用价值 [J]. *医学临床研究*, 2019, 36(1): 168-170
- [25] 王秀娟. 重组人干扰素 α -2b 阴道泡腾胶囊联合乳酸菌阴道胶囊治疗宫颈 HPV 感染的疗效[J]. *河北医学*, 2021, 27(4): 678-682
- [26] 钱丹. 乳酸菌阴道胶囊联合甲硝唑对老年阴道炎患者阴道免疫功能的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2020, 40(21): 4587-4590
- [27] 张送萍, 尹凌凡, 毕艳慧. 宫颈高危型人乳头瘤病毒感染与阴道菌群及血清氧化应激水平关系探讨 [J]. *陕西医学杂志*, 2020, 49(8): 975-978, 1028
- [28] Marrazzo JM, Cook RL, Wiesenfeld HC, et al. Women's satisfaction with an intravaginal Lactobacillus capsule for the treatment of bacterial vaginosis[J]. *J Womens Health (Larchmt)*, 2006, 15(9): 1053-1060
- [29] Zheng JJ, Miao JR, Wu Q, et al. Correlation between HPV-negative cervical lesions and cervical microenvironment [J]. *Taiwan J Obstet Gynecol*, 2020, 59(6): 855-861
- [30] 宋建东, 宋静慧, 乔娇, 等. 阴道微生态及阴道免疫状态与宫颈病变相关性研究[J]. *中国妇产科临床杂志*, 2019, 20(6): 510-513