doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2020.09.021

超声心动图与血浆 BNP、和肽素、hs-CRP 对慢性心力衰竭患者心功能的评估价值分析 *

弥 娜[1] 王玉静[2] 叶丽辉[2] 谢晓莉[2] 张国庆[3△]

（1 中国人民解放军空军第 986 医院心电图室 陕西 西安 710054；
2 中国人民解放军空军第 986 医院心血管内科 陕西 西安 710054；3 中国人民解放军空军第 986 医院超声科 陕西 西安 710054）

摘要 目的：研究超声心动图与血浆脑钠肽（BNP）、和肽素及超敏 C 反应蛋白（hs-CRP）对慢性心力衰竭（CHF）患者心功能的评估价值。**方法：**将我院从 2017 年 3 月～2020 年 3 月收治的 100 例 CHF 患者纳入研究。将其按照美国纽约心脏病协会（NYHA）分级标准分成Ⅰ级 33 例，Ⅱ级 21 例，Ⅲ级 25 例，Ⅳ级 21 例。对所有患者均进行超声心动图检查，分析相关参数的差异。检测并对比所有患者血浆 BNP、和肽素以及 hs-CRP 水平。采用 Pearson 相关性分析超声心动图相关参数与血浆 BNP、和肽素及 hs-CRP 水平的关系。**结果：**心功能分级Ⅰ～Ⅳ级患者的左室射血分数（LVEF）呈逐渐降低趋势，而左房内径（LAD）及左室舒张末期内径（LVEDD）均呈逐渐升高趋势（$P<0.05$），血浆 BNP、和肽素及 hs-CRP 水平均呈逐渐升高趋势（$P<0.05$）。经 Pearson 相关性分析可得：CHF 患者 LVEF 与血浆 BNP、和肽素及 hs-CRP 均呈负相关（r=-0.621、-0.534、-0.635，$P<0.05$），而 LAD、LVEDD 与血浆 BNP、和肽素及 hs-CRP 均呈正相关（r=0.582、0.602、0.511，r=0.547、0.592、0.615，$P<0.05$）。**结论：**超声心动图及血浆 BNP、和肽素、hs-CRP 用于评估 CHF 患者心功能均效果显著，且联合检测具有协同互补的作用，实现对 CHF 患者病情严重程度更为精准的评估。

关键词：慢性心力衰竭；超声心动图；脑钠肽；和肽素；超敏 C 反应蛋白

中图分类号：R541.61 **文献标识码：**A **文章编号：**1673-6273(2020)09-1703-04

Value of Echocardiography, BNP, Peptide Hormones and hs-CRP in the Evaluation of Heart Function in Patients with Chronic Heart Failure*

MI Na[1], WANG Yu-jing[2], YE Li-hui[2], XIE Xiao-li[2], ZHANG Guo-qing[3△]

(1 Electrocardiogram Room, 986 Hospital of Air Force of the Chinese People's Liberation Army, Xi'an, Shaanxi, 710054, China; 2 Department of Internal Medicine-Cardiovascular, 986 Hospital of Air Force of the Chinese People's Liberation Army, Xi'an, Shaanxi, 710054, China; 3 Department of Ultrasonography, 986 Hospital of Air Force of the Chinese People's Liberation Army, Xi'an, Shaanxi, 710054, China)

ABSTRACT Objective: To study the value of echocardiography, plasma brain natriuretic peptide (BNP), peptide hormones and hypersensitive C-reactive protein (hs-CRP) in the evaluation of heart function in patients with chronic heart failure (CHF). **Methods:**100 patients with CHF who were admitted to our hospital from March 2017 to March 2020 were included in the study. According to the American heart association of New York(NYHA) classification standard, they were divided into 33 cases of grade I, 21 cases of grade II, 25 cases of grade III, 21 cases of grade IV. Echocardiography was performed on all subjects, the differences in relevant parameter levels were analyzed. Plasma BNP, peptide and hs-CRP levels were measured and compared in all patients. Pearsn correlation was used to analyze the correlation parameters of echocardiography with plasma BNP, peptide and hs-CRP levels. **Results:** The cardiac function class Ⅰ～Ⅳ in patients with left ventricular ejection fraction (LVEF) showed a trend of gradually reduce, while the left atrial diameter (LAD) and left ventricular end-diastolic diameter (LVEDD) showed a trend of increased ($P<0.05$), plasma BNP, and peptide hormones and hs-CRP levels showed a trend of increased ($P<0.05$). According to Pearson correlation analysis, LVEF in patients with CHF were negatively correlated with plasma BNP, peptide hormones and hs-CRP (r=-0.621, -0.534, -0.635, $P<0.05$), while LAD and LVEDD were positively correlated with plasma BNP, peptide hormones and hs-CRP (r=0.582, 0.602, 0.511, r=0.547, 0.592, 0.615, $P<0.05$). **Conclusion:** Echocardiography, plasma BNP, peptide hormones and hs-CRP were all effective in evaluating cardiac function in patients with CHF, and the combined detection had a synergistic and complementary effect, and it can achieve a more accurate assessment of the severity of CHF.

Key words: Chronic heart failure; Echocardiography; Brain natriuretic peptide; Peptide hormones; Hypersensitive C-reactive protein

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

Article ID: 1673-6273(2020)09-1703-04

---

* 基金项目：兰州军区科研卫生项目(CLZ15JB0416)

作者简介：弥娜（1978-），女，本科，主治医师，研究方向：心电图，E-mail：mn186292@163.com

△ 通讯作者：张国庆（1970-），女，本科，副主任技师，研究方向：超声心动图，E-mail：609374875@qq.com

（收稿日期：2019-12-08 接受日期：2019-12-31）

前言

慢性心力衰竭(Chronic heart failure,CHF)主要是指多种心血管疾病的终末期表现,临床特征包括心功能损伤,运动耐量下降以及呼吸困难等,对患者的工作及生活造成不同程度的影响,严重者甚至导致死亡[1,2]。CHF 具有病生理过程复杂的特点,加之其发病率高,致残率高,致死率高,已受到全球医护工作者的广泛关注[3]。而及时有效的治疗对 CHF 患者而言,具有极其重要的意义,亦是改善临床症状,延长生命周期以及改善预后的关键。既往,临床上针对 CHF 患者的临床诊断以及病情判断主要是依照临床表现及超声心动图等检查实现,但以上方式均对医师的专业水平具有较高的要求,且特异性较差,存在一定的局限性[4]。随着近年来相关研究的不断深入,有学者研究发现脑钠肽(Brain natriuretic peptide,BNP)是一种由于心室容积扩张以及压力负荷加重而产生的心脏神经激素,和心室重构存在一定相关性[5]。另有研究报道证实,和肽素水平和 CHF 有关 [6]。而超敏 C 反应蛋白 (Hypersensitive c-reactive protein, hs-CRP)属于炎症细胞因子之一,参与了 CHF 的发生、发展过程[7]。鉴于此,本文通过研究超声心动图与血浆 BNP、和肽素及 hs-CRP 对 CHF 患者心功能的评估价值,旨在为 CHF 的早期有效诊断提供参考依据。

1 对象与方法

1.1 一般资料

将我院从 2017 年 3 月～2020 年 3 月收治的 100 例 CHF 患者纳入研究。纳入标准:(1)所有患者均符合《实用内科学(第 14 版)》[9]中所制定的 CHF 相关诊断标准;(2)年龄处于 40～74 岁范围内;(3)入院前未接受治疗;(4)无临床病历资料缺失。排除标准:(1)先天性疾病或原发性瓣膜病者;(2)入院前 3 个月内有心肌梗死病史者;(3)肝、肾等脏器发生严重病变者;(4)伴有感染性疾病, 全身免疫系统疾病以及恶性肿瘤者;(5)意识障碍或无法交流沟通者。其中男性、女性人数分别为 54 例, 46 例;年龄最小 40 岁,最大 74 岁,平均年龄(52.32± 10.48)岁; 体质量指数 (Body mass index, BMI)18～27kg/m^2, 平均 BMI(22.71± 3.02)kg/m^2;文化程度:初中及初中以下 43 例,高中及高中以上 57 例; 美国纽约心脏病学会 (New York Heart Association,NYHA)分级[8]标准:Ⅰ级 33 例,Ⅱ级 21 例,Ⅲ级 25 例,Ⅳ级 21 例。所有患者均签署了知情同意书,本研究获批于本院医学伦理委员会。

1.2 研究方法

(1)超声心动图检测:所有患者检查前均进行 8h 的禁食处理,且平卧休息 30 min,使用仪器为 VIVID-7 彩色超声仪,探头频率为 1.7～3.4MHz, 检测指标包括左室射血分数(Left ventricular ejection fraction,LVEF),左房内径(Left atrial diameter, LAD) 以及左室舒张末期内径 (End diastolic diameter of left ventricle,LVEDD)。(2)血浆 BNP、和肽素及 hs-CRP 水平检测:所有患者均于入院后翌日清晨空腹状态下完成血样的采集,具体方式如下:采集肘静脉血 5 mL,以 3000 r/min 离心处理 10 min,离心半径为 6 cm,取血浆保存在 -80℃冰箱中备用。其中 BNP 借助 Triage 分析仪(美国 BIOSⅡE 公司)进行检测;和肽素检测方式为电化学发光双抗体夹心法, 相关试剂盒购自美国 Sigma 公司;hs-CRP 的检测方式为酶联免疫吸附法。检测试剂盒由上海酶联生物科技有限公司提供。以上指标检测均严格遵照仪器操作规程及试剂盒说明书要求进行。

1.3 观察指标

比较各心功能分级患者超声心动图相关参数, 血浆 BNP、和肽素及 hs-CRP 水平,分析 CHF 患者超声心动图参数和血浆 BNP、和肽素及 hs-CRP 的相关性。

1.4 统计学处理

以 SPSS 22.0 软件完成数据分析,计量资料通过($\bar{x}\pm s$)表示, 两组间比较采用 t 检验, 多组间对比采用单因素方差分析。CHF 患者超声心动图参数和血浆 BNP、和肽素及 hs-CRP 的关系予以 Pearson 相关性分析。将 P<0.05 记作差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各心功能分级患者超声心动图相关参数对比

心功能分级Ⅰ～Ⅳ级患者的 LVEF 呈逐渐降低趋势,而 LAD 及 LVEDD 均呈逐渐升高趋势,各心功能分级患者间以上参数对比差异均有统计学意义(P<0.05),见表 1。

2.2 各心功能分级患者血浆 BNP、和肽素及 hs-CRP 水平对比

心功能分级Ⅰ～Ⅳ级患者的血浆 BNP、和肽素及 hs-CRP 水平均呈逐渐升高趋势,各心功能分级患者间以上指标对比差异均有统计学意义(P<0.05),见表 2。

表 1 各心功能分级患者超声心动图相关参数对比($\bar{x}\pm s$)

Table 1 Comparison of echocardiographic parameters in patients with different cardiac function grades($\bar{x}\pm s$)

Cardiac function grades	n	LVEF(%)	LAD(mm)	LVEDD(mm)
Grade Ⅰ	33	67.32±6.41	30.77±3.29	44.67±2.58
Grade Ⅱ	21	52.29±3.29$^{\#}$	36.72±2.51$^{\#}$	52.71±2.88$^{\#}$
Grade Ⅲ	25	41.80±4.25$^{\#*}$	40.28±3.29$^{\#*}$	57.11±3.74$^{\#*}$
Grade Ⅳ	21	33.28±4.01$^{\#*¥}$	46.12±3.01$^{\#*¥}$	64.01±5.40$^{\#*¥}$
F	-	14.295	22.734	18.375
P	-	0.000	0.000	0.000

Note: compared with grade I, $^{\#}P$<0.05; compared with grade II, $^{*}P$<0.05; compared with grade III,$^{¥}P$<0.05.

表 2 各心功能分级患者血浆 BNP、和肽素及 hs-CRP 水平对比($\bar{x}\pm s$)

Table 2 Comparison of plasma BNP, peptide and hs-CRP levels in patients with different cardiac function grades($\bar{x}\pm s$)

Cardiac function grades	n	BNP(pg/mL)	Peptide hormones(ng/mL)	hs-CRP(mg/L)
Grade Ⅰ	33	134.82±41.83	2.82±1.04	7.11±2.91
Grade Ⅱ	21	324.77±51.25#	4.29±1.94#	11.71±3.11#
Grade Ⅲ	25	584.27±138.47#*	7.41±2.18#*	14.55±3.68#*
Grade Ⅳ	21	1625.93±752.48#*¥	12.28±3.48#*¥	17.02±4.49#*¥
F	-	12.233	14.825	9.384
P	-	0.000	0.000	0.000

Note: compared with grade I, #$P<0.05$; compared with grade II, *$P<0.05$; compared with grade III, ¥$P<0.05$.

2.3 CHF 患者超声心动图参数和血浆 BNP、和肽素及 hs-CRP 的相关性分析

经 Pearson 相关性分析可得:CHF 患者 LVEF 与血浆 BNP、和肽素及 hs-CRP 均呈负相关,而 LAD、LVEDD 与血浆 BNP、和肽素及 hs-CRP 均呈正相关($P<0.05$),见表 3。

表 3 CHF 患者超声心动图参数和血浆 BNP、和肽素及 hs-CRP 的相关性分析

Table 3 Correlation Analysis of echocardiographic parameters and plasma BNP, peptide hormones and hs-CRP in patients with CHF

Related indicators	LVEF		LAD		LVEDD	
	r	*P*	r	*P*	r	*P*
BNP	-0.621	0.000	0.582	0.001	0.547	0.004
Peptide hormones	-0.534	0.008	0.602	0.000	0.592	0.000
hs-CRP	-0.635	0.000	0.511	0.012	0.615	0.000

3 讨论

CHF 是心血管疾病患者死亡的重要原因之一,准确评估患者 CHF 病情严重程度,并予以积极有效的治疗,对改善其预后具有正向作用[10-12]。NYHA 心功能分级是目前临床上广泛用以评价 CHF 患者心功能受损状况的有效手段之一,但因下述几点原因,可能导致结果出现偏差[13-15]:(1)NYHA 心功能分级在体力活动判定方面尚无客观量化标准;(2)非心力衰竭相关症状疾病亦会对分级产生影响,且评价缺乏相关客观参数;(3)在一定程度上受患者耐受性以及主观感受的影响,且对不典型心力衰竭症状评估效果不明显。由此可见,寻求更为可靠的诊断手段具有极其重要的意义。随着近年来影像学技术的不断发展,超声心动图作为一种有效诊断 CHF 的技术开始被广泛应用于临床中[16-18]。此外,相关研究报道提示,血浆 BNP、和肽素以及 hs-CRP 均在 CHF 患者中存在异常表达,可能有助于 CHF 患者的诊断[19-21]。

本文结果发现,随着 CHF 患者病情的不断加重,LVEF 逐渐降低,而 LAD 及 LVEDD 均逐渐升高。既往相关研究亦证实了以上结果[22],提示了超声心动图应用于 CHF 患者的诊断方面效果显著,其相关参数有利于为医师判断患者病情严重程度提供参考依据。分析其原因,随着 CHF 患者病情的不断加重,其心脏功能障碍越明显,而 LVEF 及 LAD 反映了机体心脏收缩功能,LVEDD 反映了心脏舒张功能,两者水平势必会随着心功能的变化而发生改变[23,24]。由此,在临床实际工作中可能通过超声心动图实现对 CHF 患者的早期诊断,并为其病情严重程度的判断提供指导作用。此外,随着 CHF 患者病情的不断加重,患者的血浆 BNP、和肽素及 hs-CRP 水平均逐渐升高。李崇耀等人的研究报道佐证了这一点[25]:血浆 BNP、和肽素及 hs-CRP 和 CHF 存在直接相关性。究其原因,BNP 属于钠尿肽家族成员之一,广泛存在于脑,心以及肺等器官(组织)中,且在心肌中的含量最高,当机体心室压力负荷以及心室容量负荷增加时,心肌细胞会大量分泌 BNP。由于心功能受损程度的不断增加,心脏收缩功能随之不断降低,导致动脉灌注不足,从而可能引起迷走神经的紧张减弱,同时增强交感神经紧张,进一步促使精氨酸加压素系统活性增强,最终引起和肽素的水平升高[26-28]。而 hs-CRP 属于心血管事件的强有力预测因子之一,在机体遭受感染或组织出现损伤时,其在血浆中的表达水平急剧升高,是 CHF 的重要诊断指标之一[29,30]。因此,在临床工作当中,可能通过对上述血浆指标水平进行检测,继而达到准确评估患者心脏受损程度的目的。另外,经 Pearson 相关性分析可得:CHF 患者 LVEF 与血浆 BNP、和肽素及 hs-CRP 均呈负相关,而 LAD、LVEDD 与血浆 BNP、和肽素及 hs-CRP 均呈正相关。这充分说明了超声心动图相关参数和血浆 BNP、和肽素及 hs-CRP 存在密切相关,提示了在临床实践过程中可能通过联合超声心动图参数以及血浆 BNP、和肽素及 hs-CRP 水平检测,达到提高诊断 CHF 价值的目的。

综上所述,超声心动图及血浆 BNP、和肽素、hs-CRP 均可在评估 CHF 患者心功能受损方面产生显著的效果,而通过联合检测可能发挥协同互补的作用,进一步提高诊断 CHF 以及评估患者病情严重程度的准确性。

参 考 文 献(References)

[1] Marcinkiewicz-Siemion M, Kaminski M, Ciborowski M, et al.

Machine-learning facilitates selection of a novel diagnostic panel of metabolites for the detection of heart failure[J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 130-132

[2] Ware P, Ross HJ, Cafazzo JA, et al. Outcomes of a Heart Failure Telemonitoring Program Implemented as the Standard of Care in an Outpatient Heart Function Clinic: Pretest-Posttest Pragmatic Study[J]. J Med Internet Res, 2020, 22(2): 16538-16540

[3] Miyoshi A, Nishii N, Okamoto Y, et al. Lifestyle Modification or Medication to Improve Condition of Patients With Asymptomatic Heart Failure-Monitoring and Management of OptiVol Alert to Reduce Heart Failure Hospitalization II (MOMOTARO II) Study[J]. Circ J, 2020, 84(3): 456-462

[4] 孙虹, 陈创华, 包凌云, 等. 超声心动图评估高血压及慢性心力衰竭患者右心房结构和功能的变化 [J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2019, 21(11): 1171-1173

[5] Okabe T, Kido T, Kimura T, et al. The impact of worsening renal function with elevated B-type natriuretic peptide at discharge on 1-year prognosis in heart failure patients [J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 4451-4452

[6] McAloon CJ, Hyndman S, Ansell V, et al. Body composition in heart failure and the impact of cardiac resynchronisation therapy: a proof-of-concept study[J]. Open Heart, 2020, 7(1): 1105-1107

[7] Rørth R, Jhund PS, Yilmaz MB, et al. Comparison of BNP and NT-proBNP in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction[J]. Circ Heart Fail, 2020, 13(2): 6541-6542

[8] 王妮, 刘伟, 毕四锐, 等. 美托洛尔对心力衰竭患者的 TNF-α、IL-1β、IL-6 及心功能 NYHA 分级状况的影响及机制研究[J]. 中国临床医生杂志, 2016, 44(7): 31-34

[9] 陈灏珠, 林果为, 王吉耀. 实用内科学（第 14 版)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 1341-1352

[10] Uskach TM, Safiullina AA, Makeev MI, et al. The effect of angiotensin receptors and neprilysin inhibitors on myocardial remodeling in patients with chronic heart failure and atrial fibrillation [J]. Kardiologiia, 2019, 59(10): 64-72

[11] Li X, Xu G, Wei S, et al. Lingguizhugan decoction attenuates doxorubicin-induced heart failurein rats by improving TT-SR microstructural remodeling[J]. BMC Complement Altern Med, 2019, 19(1): 360-361

[12] 韩宝华, 吕珊珊, 罗晓婷, 等. 扩张型心肌病慢性心力衰竭患者血浆脑利钠肽水平的临床意义[J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(23): 4576-4578, 4513

[13] Logan JK, Mentz RJ. Targeting Natriuretic Peptide Levels in Heart Failure with Therapy: Does "X" Really Mark the Spot[J]. Curr Heart Fail Rep, 2019, 16(6): 250-256

[14] Celebi S, Celebi OO, Cetin S, et al. The Usefulness of Admission Plasma NT-pro BNP Level to Predict Left Ventricular Aneurysm Formation after Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction [J]. Arq Bras Cardiol, 2019, 113(6): 1129-1137

[15] Tiepolo A, Nougué H, Damoisel C, et al. Evolution of B-type natriuretic peptide and N-terminal pro-brain natriuretic peptide during acute decompensated heart failure in a chronic heart failure patient with reduced ejection fraction treated with Sacubitril/Valsartan: a case report[J]. Eur Heart J Case Rep, 2019, 3(3): 108-109

[16] Al Rawahi M, Samuel M, Galatas C, et al. Incidence and Predictors of Intracardiac Thrombus on Pre-electrophysiological Procedure Transesophageal Echocardiography[J]. CJC Open, 2019, 1(5): 231-237

[17] Li X, Min X. The role of M-mode echocardiography in patients with heart failureand preserved ejection fraction: A prospective cohort study[J]. Exp Ther Med, 2020, 19(3): 1969-1976

[18] Kurzawski J, Janion-Sadowska A, Zandecki L, et al. Global peak left atrial longitudinal strain assessed by transthoracic echocardiography is a good predictor of left atrial appendage thrombus in patients in sinus rhythm with heart failure and very low ejection fraction - an observational study[J]. Cardiovasc Ultrasound, 2020, 18(1): 7-9

[19] Takashio S, Takahama H, Nishikimi T, et al. Superiority of proatrial natriuretic peptide in the prognostic power in patients with acute decompensated heart failure on hospital admission: comparison with B-type natriuretic peptide and other natriuretic peptide forms[J]. Open Heart, 2019, 6(2): 1072-1074

[20] Kagiyama N, Yuri T, Hayashida A, et al. Visit-to-Visit B-Type Natriuretic Peptide Variability during the Previous Year Has Independent Prognostic Value in Patients with Stable Chronic Heart Failure[J]. Cardiology, 2019, 143(3-4): 92-99

[21] Onyemelukwe OU, Oyati AI, Danbauchi SS, et al. B-Type Natriuretic Peptides (BNP) and Tissue Doppler E/e Before and After 4 Weeks Standard Treatment of African Heart Failure Subjects: The ABU-BNP Longitudinal Survey[J]. Vasc Health Risk Manag, 2019, 11(15): 559-569

[22] Wang Y, Ma X. Relationship between changes of electrocardiogram indexes in chronic heart failure with arrhythmia and serum PIIINP and BNP[J]. Exp Ther Med, 2020, 19(1): 591-596

[23] Banu M, Hoque MR. Serum Amino-Terminal Pro-B Type Natriuretic Peptide (NT-pro BNP) Status among Heart Failure (HF) Patients in Bangladesh[J]. Mymensingh Med J, 20120, 29(1): 1-4

[24] Wan SH, Torres-Courchoud I, McKie PM, et al. Cardiac Versus Renal Response to Volume Expansion in Preclinical Systolic Dysfunction With PDEV Inhibition and BNP[J]. JACC Basic Transl Sci, 2019, 4(8): 962-972

[25] 李崇耀, 张曼, 赵鸿斌, 等. 收缩性心力衰竭患者降钙素原、氨基末端脑钠肽前体水平及超声心动图变化分析 [J]. 疑难病杂志, 2019, 18(12): 1208-1211

[26] 朱国超. 血清 B 型尿钠肽、和肽素水平对老年慢性心力衰竭患者预后不良的预测价值[J]. 中国老年学杂志, 2019, 39(19): 4646-4650

[27] 申岩, 高瑞敏, 康玲玲, 等. 不同程度 CHF 患者血浆 BNP、和肽素水平变化及其与心功能分级的相关性[J]. 心血管康复医学杂志, 2019, 28(5): 583-586

[28] 夏加辉, 李思宁. 强心汤联合伊伐布雷定对慢性心力衰竭患者 血流动力学、N 端脑钠肽前体、内皮素及 心率变异性的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2019, 28(31): 3463-3467

[29] Zhao G, Zhang H, Wang Y, et al. Effects of levocarnitine on cardiac function, urinary albumin, hs-CRP, BNP, and troponin in patients with coronary heart disease and heart failure[J]. Hellenic J Cardiol, 2018, 23(18): 30005-300008

[30] Raygan F, Behnejad M, Ostadmohammadi V, et al. Selenium supplementation lowers insulin resistance and markers of cardio-metabolic risk in patients with congestive heart failure: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. Br J Nutr, 2018, 120(1): 33-40