

沙库巴曲缬沙坦对老年 HFrEF 患者心脏功能及生活质量的影响

赵旭东 高贝贝 葛梦君 赵雅莉 李 雷

摘要 **目的** 评价沙库巴曲缬沙坦对老年射血分数降低型心力衰竭(heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF)患者心脏功能及生活质量的影响。**方法** 回顾性选取 2020 年 10 月~2021 年 10 月在徐州医科大学附属医院诊治的因冠心病导致新发 HFrEF 患者 86 例,按照随机数字表法分为对照组($n=42$)和观察组($n=44$)。对照组患者给予依那普利或缬沙坦治疗,观察组患者给予沙库巴曲缬沙坦治疗。两组患者均参照《中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018》进行治疗。3 个月后比较两组患者的临床疗效、左心室舒张末期内径(left ventricular end-diastolic diameter, LVEDD)、左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)、N 末端 B 型利钠肽原(N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, NT-proBNP)、6min 步行试验(6-minute walk test, 6-MWT)等心脏功能指标,以及包括基本日常生活活动(basic activities of daily living, BADL)、工具性日常生活活动(instrumental activities of daily living, IADL)等生活质量指标。**结果** 观察组患者的临床治疗有效率明显高于对照组(88.6% vs 71.4%, $P=0.030$)。两组患者组内比较治疗前后 LVEDD、LVEF、NT-proBNP、6-MWT、BADL 评分、IADL 评分,差异均有统计学意义(P 均 <0.01)。组间比较治疗后 LVEDD、LVEF、NT-proBNP、6-MWT、BADL 评分、IADL 评分,差异均有统计学意义(P 均 <0.05)。**结论** 沙库巴曲缬沙坦可显著提高老年 HFrEF 患者心脏功能,同时可明显改善患者的生活质量。

关键词 沙库巴曲缬沙坦 射血分数降低型心力衰竭 心脏功能 生活质量

中图分类号 R541.6

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2023.07.035

Effects of Sacubitril Valsartan on Cardiac Function and Quality of Life in Elderly Patients of Heart Failure with Reduced Ejection Fraction.

ZHAO Xudong, GAO Beibei, GE Mengjun, et al. Department of General Practice, Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Jiangsu 221002, China

Abstract **Objective** To evaluate the effects of sacubitril valsartan on cardiac function and quality of life in elderly patients of heart failure with reduced ejection fraction(HFrEF). **Methods** eighty-six elderly patients with new HFrEF due to coronary heart disease diagnosed and treated in the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University from October 2020 to October 2021 were retrospectively selected and divided into the control group($n=42$) and the observation group($n=44$) according to the random number table method. The control group was administrated with enalapril or valsartan, and the observation group was received with sacubitril valsartan. Both groups of patients were treated according to the Chinese guidelines for diagnosis and treatment of heart failure for 3 months. To observe clinical efficacy and to compare cardiac function indexes such as left ventricular end-diastolic diameter(LVEDD), left ventricular ejection fraction(LVEF), N-terminal pro-B-type natriuretic peptide(NT-proBNP) and 6-minute walk test(6-MWT), as well as including basic activities of daily living(BADL) and instrumental activities of daily living(IADL) scales were used to assess indicators of quality of life before and after treatment. **Results** The clinical treatment efficacy of the observation group was higher than that of the control group(88.6% vs 71.4%, $P=0.030$). There were statistically significant differences in LVEDD, LVEF, NT-proBNP, 6-MWT, BADL score and IADL score between the two groups before and after treatment($P<0.01$). There were significant differences in LVEDD, LVEF, NT-proBNP, 6-MWT, BADL score and IADL score between groups after treatment($P<0.05$). **Conclusion** Sacubitril valsartan can significantly improve cardiac function in elderly patients with HFrEF, and obviously improve the patient's quality of life.

Key words Sacubitril valsartan; Heart failure with reduced ejection fraction; Cardiac function; Quality of life

心力衰竭(congestive hearts failure, CHF)是由于心脏功能不全引起的临床综合征,可导致患者活动耐

力下降、体液潴留及呼吸困难。近年来心力衰竭治疗领域取得了较大进展,但老年患病率、病死率和再住院率仍居高不下^[1]。沙库巴曲缬沙坦是一种新型的血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂(angiotensin receptor neprilysin inhibitor, ARNI),已被证明可以减少射血分

作者单位:221002 徐州医科大学附属医院全科医学科

通信作者:李雷,电子邮箱:ligroup-999@163.com

数降低型心力衰竭(heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF)患者的病死率和住院率^[2]。但是,它对老年 HFrEF 患者的生活质量的影响国内文献报道少见。

对象与方法

1. 研究对象:回顾性选取 2020 年 10 月~2021 年 10 月在徐州医科大学附属医院诊治的因冠心病导致新发 HFrEF 患者 86 例作为研究对象。纳入标准:①年龄 ≥ 60 岁;②血压 $\geq 110/60$ mmHg(1mmHg = 0.133kPa);③左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF) $< 40\%$;④纽约心脏病协会(New York Heart Association, NYHA)心功能分级 II~IV 级;⑤临床情况相对稳定,无 CHF 急性发作,无心律失常,近 3 个月及研究随访期间无急性冠脉综合征及心脏再同步治疗;⑥肝脏、肾脏功能正常。排除标准:①对血管紧张素转化酶抑制剂/血管紧张素 II 受体拮抗剂或 ARNI 等治疗药物过敏患者;②治疗过程出现严重低血压;③血钾 ≥ 5.5 mmol/L;④有脑血管疾病、肺部疾病、精神疾病、恶性肿瘤、贫血及其他运动受限疾病;⑤使用抗抑郁或抗焦虑药物;⑥临床资料不全。本研究经徐州医科大学附属医院医学伦理学委员会批准(伦理学审批号:XYFY2020-KL226-02),患者知情同意后纳入本研究。

2. 研究方法:应用随机数字表法将患者分为对照组和观察组。对照组患者应用依那普利(扬子江药业集团江苏制药股份有限公司;起始剂量 5mg,每日 2 次)治疗,不能耐受者改为缬沙坦(常州四药制药有限公司;起始剂量 40mg,每日 1 次)治疗;观察组患者应用沙库巴曲缬沙坦(北京诺华制药有限公司;起始剂量 25mg,每日 2 次)。两组患者均参照《中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018》进行治疗 3 个月^[3]。治疗方案中基本药物包括:利尿剂为托拉塞米(南京正科医药股份有限公司)、 β 受体拮抗剂为琥珀酸美托洛尔缓释片(阿斯利康制药有限公司)、醛固酮拮抗剂为螺内酯(江苏正大丰海制药有限公司)、洋地黄类药物为地高辛(上海上药信谊药厂有限公司)。入院后收集患者的一般资料及病史,完成肝肾功能、电解质、N 末端 B 型利钠肽原(N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, NT-proBNP)等指标检测、心功能评定及生活质量评分。肝肾功能、电解质等检测由 COBAS800 型全自动生化分析仪(德国罗氏公司)完成。治疗 3 个月评价临床疗效,再次行心功能评定及生活质量评分。

3. 临床疗效评估:治疗后 CHF 基本控制或心功能改善 ≥ 2 个级别判定为显效;治疗后心功能改善 1 个级别判定为有效;治疗后心功能无明显改善或加重判定为无效。临床有效率(%) = (显效 + 有效)/总例数 $\times 100\%$ ^[4]。治疗期间安全性评估,包括症状性低血压和血管性水肿、肾功能异常、高血钾等。

4. 心脏功能评估:(1)心脏彩超:仪器为美国 GE 公司生产的 VIVIDe9 型心脏彩色多普勒超声诊断系统。采用改良双平面 Simpson 法测定左心室舒张末期期内径(left ventricular end-diastolic diameter, LVEDD)、LVEF,由一位对本试验不知情的高年资的主治医生操作完成。(2)NT-proBNP:采用荧光素增强免疫化学发光法检测。(3)6min 步行试验(6-minute walk test, 6-MWT):是一种简单易行、安全方便的次极量运动试验,通过评定 CHF 患者的运动耐力评价 CHF 严重程度和疗效。要求患者在平直走廊里尽可能快地行走,测定 6min 的步行距离。当患者出现胸痛、呼吸急促、头晕、出汗、步态不稳等症状时终止该试验。

5. 生活质量评估:采用简明老年综合评估(comprehensive geriatric assessment, CGA)包括基本日常生活活动(basic activities of daily living, BADL)和工具性日常生活活动(instrumental activities of daily living, IADL)量表来评估生活质量的指标^[5]。(1)BADL 功能评定量表满分为 100 分, < 20 分为极严重功能缺陷,生活完全需要依赖; $20 \leq$ 评分 < 40 分为生活需要极大帮助; $40 \leq$ 评分 < 60 分为生活需要帮助; ≥ 60 分为生活基本自理。(2)IADL 功能评估量表满分为 24 分,分值越低,依赖性越强。

6. 统计学方法:应用 SPSS 21.0 统计学软件对数据进行统计分析。计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组内前后比较采用配对 t 检验,组间比较采用独立样本 t 检验;计数资料以例数(百分比)[$n(\%)$]表示,组间比较采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 两组患者的基线资料比较:两组患者的年龄、性别构成比、心功能分级构成比、收缩压、舒张压、合并疾病(高血压、糖尿病、脂代谢异常)、肌酐、胱抑素 C、血钾、血钠等基线资料比较,差异均无统计学意义(P 均 > 0.05),详见表 1。

2. 两组患者的临床疗效比较:观察组患者的临床治疗有效率明显高于对照组,差异有统计学意义

($\chi^2=4.872, P=0.030$), 详见表 2。两组各有 2 例患者因严重低血压退出本研究, 其余均未出现神经性水肿、肾功能不全、高钾血症等不良反应。

3. 两组患者的心脏功能相关指标比较: 两组患者组内比较治疗前后 LVEDD、LVEF、NT-proBNP、6-MWT, 差异均有统计学意义(P 均 <0.01)。两组患

者组间比较治疗后 LVEDD、LVEF、NT-proBNP、6-MWT, 差异均有统计学意义(P 均 <0.05), 详见表 3。

4. 患者的生活质量指标比较: 两组患者治疗前后 BADL 评分、IADL 评分比较, 差异均有统计学意义(P 均 <0.01)。两组患者治疗后 BADL 评分、IADL 评分比较, 差异均有统计学意义(P 均 <0.01), 详见表 4。

表 1 两组患者的基线资料比较[$n(\%)$, $\bar{x} \pm s$]

组别	<i>n</i>	年龄 (岁)	性别		NYHA 心功能分级			收缩压 (mmHg)	舒张压 (mmHg)
			男性	女性	Ⅱ级	Ⅲ级	Ⅳ级		
对照组	42	66.8±4.1	25(59.5)	17(40.5)	12(28.6)	23(54.7)	7(16.7)	144.3±16.3	86.8±12.7
观察组	44	65.9±4.2	27(61.4)	17(38.6)	12(27.3)	24(54.5)	8(18.2)	146.4±16.8	88.5±11.2
t/χ^2		1.170	0.016		0.121			-0.631	-0.602
<i>P</i>		0.231	0.876		0.856			0.529	0.512

组别	<i>n</i>	合并疾病			肌酐 (μmol/L)	胱抑素 C (mg/L)	血钠 (mmol/L)	血钾 (mmol/L)
		高血压	糖尿病	脂代谢异常				
对照组	42	32(76.2)	25(59.5)	27(64.3)	68.3±14.5	0.8±0.1	4.5±0.5	141.2±3.2
观察组	44	34(77.3)	27(61.4)	28(63.6)	67.4±14.3	0.7±0.2	4.4±0.5	140.3±3.4
t/χ^2		0.052	0.018	0.016	0.521	0.921	0.754	1.253
<i>P</i>		0.832	0.865	0.923	0.632	0.356	0.487	0.262

表 2 两组患者的临床疗效比较[$n(\%)$]

组别	<i>n</i>	显效	有效	无效	临床有效
对照组	42	12(28.6)	18(42.9)	12(28.5)	30(71.4)
观察组	44	16(36.4)	23(52.3)	5(11.3)	39(88.6)

表 3 两组患者的心脏功能指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	LVEDD(mm)				LVEF(%)			
		治疗前	治疗后	<i>t</i>	<i>P</i>	治疗前	治疗后	<i>t</i>	<i>P</i>
对照组	42	57.5±4.6	56.2±4.1	5.790	<0.001	35.7±3.1	43.0±5.1	-12.011	<0.001
观察组	44	57.3±5.8	54.8±3.4	9.976	<0.001	35.2±3.5	46.7±4.6	-22.077	<0.001
<i>t</i>		-0.080	2.028			0.792	-3.467		
<i>P</i>		0.935	0.044			0.430	<0.001		

组别	<i>n</i>	NT-proBNP(ng/L)				6-MWT(m)			
		治疗前	治疗后	<i>t</i>	<i>P</i>	治疗前	治疗后	<i>t</i>	<i>P</i>
对照组	42	3635.0±1623.7	2591.3±1361.2	8.469	<0.001	268.7±129.1	311.2±111.2	-7.179	<0.001
观察组	44	3834.2±1712.1	1562.1±747.2	13.654	<0.001	274.2±128.4	377.2±114.3	-11.661	<0.001
<i>t</i>		-0.331	4.521			-0.149	-2.867		
<i>P</i>		0.723	<0.001			0.877	0.005		

表 4 两组患者的生活质量指标比较($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	<i>n</i>	BADL 评分				IADL 评分			
		治疗前	治疗后	<i>t</i>	<i>P</i>	治疗前	治疗后	<i>t</i>	<i>P</i>
对照组	42	73.9±23.7	82.5±13.2	-3.232	0.002	9.8±7.3	13.8±6.9	-2.934	0.003
观察组	44	73.5±22.4	90.2±14.3	-21.123	<0.001	9.7±6.8	16.4±6.0	-9.123	<0.001
<i>t</i>		0.523	-5.721			0.342	-5.432		
<i>P</i>		0.622	<0.001			0.723	<0.001		

讨 论

CHF 是心血管疾病的终末阶段, 尤其老年

HF_rEF 患者病情复杂, 临床疗效差, 不仅影响老年患者的心脏功能恢复, 而且还造成其生活质量明显下

降。最新研究表明,生活质量下降又是各种类型 CHF 患者死亡及再次住院的独立危险因素^[6-8]。老年 HF_rEF 患者生活质量下降,增加了家庭及社会的经济负担,而经济负担又加剧此类患者病情恶化,生活质量进一步下降^[9]。因此,临床上治疗 CHF 要兼顾提高心脏功能和改善生活质量。沙库巴曲缬沙坦是全球首个 ARNI 类药物,可同时抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)和脑啡肽酶(neprilysin, NEP),起到排钠利尿、扩张血管和改善心室重塑的作用。PARADIGM-HF 研究发现,沙库巴曲缬沙坦治疗 NYHA 心功能 II~IV 级患者,能够降低主要终点事件(CHF 住院或心血管死亡)风险 20%,降低次要终点事件全因死亡风险 16%,并改善患者生活质量^[10]。

本研究观察了沙库巴曲缬沙坦对老年 HF_rEF 患者心脏功能及生活质量的影响。经过 3 个月临床治疗结果显示,无论使用传统的依那普利或缬沙坦,还是使用新型药物沙库巴曲缬沙坦,均能够改善心脏功能及生活质量;但与对照组比较,沙库巴曲缬沙坦可更进一步减少 LVEDD,提高 LVEF,降低 NT-proBNP,延长 6-MWT 距离。由于沙库巴曲缬沙坦可以提高 CHF 患者血浆 B 型利钠肽的浓度,但不影响 NT-proBNP 的浓度,故本研究选择监测 NT-proBNP 作为评价治疗效果的生物学标志物^[11]。另外,使用沙库巴曲缬沙坦治疗,老年 HF_rEF 患者的生活质量也较对照组明显提高,这与国外研究报道一致^[12]。因此,沙库巴曲缬沙坦较传统药物可更明显改善心脏功能以及提高生活质量。但是这种新药改善生活质量的作用机制目前尚不清楚。

有研究表明,可能原因是沙库巴曲缬沙坦能够抑制 RAAS 活性,降低交感神经兴奋性,减少水钠潴留,减轻临床症状,同时抑制 NEP 生成,增加利钠肽浓度,从而减轻心室重构^[13,14]。另外,沙库巴曲缬沙坦还可以降低白细胞介素(interleukin, IL)-33、白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)等炎性细胞因子水平,可能原因是沙库巴曲缬沙坦可以增加环磷酸鸟苷的生成,促进一氧化氮合成酶的合成,抑制氧化应激反应,降低炎性细胞因子的产生^[15,16]。也有研究认为,经沙库巴曲缬沙坦治疗后老年患者的抑郁和焦虑症状明显改善^[17]。因此,沙库巴曲缬沙坦可以减轻心室重构、抑制炎性反应、改善心理状态等,提高心脏功能、增加运动耐力,进而改善生活质量。

综上所述,沙库巴曲缬沙坦是新型的 CHF 治疗药物,也是一种神经内分泌调节剂,具有抑制 RAAS、增强利钠肽系统的有益作用。它不但可以改善老年 HF_rEF 患者的心脏功能,还可以改善患者的生活质量,是治疗老年 CHF 的理想药物。但本研究样本量较小,随访期较短,故需要开展更多试验、更长时间研究评估沙库巴曲缬沙坦对老年患者生活质量的影响。

参考文献

- 中华医学会老年医学分会心血管病学组,《老年慢性心力衰竭诊治中国专家共识》组写. 老年人慢性心力衰竭诊治中国专家共识(2021)[J]. 中华老年医学杂志, 2021, 40(5): 550-561
- Yandrapalli S, Khan MH, Rochlani Y, *et al.* Sacubitril/valsartan in cardiovascular disease: evidence to date and place in therapy[J]. *Ther Adv Cardiovasc Dis*, 2018, 12(8): 217-231
- 杨杰孚, 张健, 韩雅玲, 等. 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
- 吴刚, 周宇. 左西孟旦对老年慢性心力衰竭心室重构及相关指标的影响[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2020, 22(4): 393-396
- Incalzi RA, Corsonello A, Pedone C, *et al.* Construct validity of activities of daily living scale: a clue to distinguish the disabling effects of COPD and congestive heart failure[J]. *Chest*, 2005, 127(3): 830-838
- Johansson I, Joseph P, Balasubramanian K, *et al.* Health-related quality of life and mortality in heart failure: the global congestive heart failure study of 23 000 patients from 40 countries[J]. *Circulation*, 2021, 143(22): 2129-2142
- Clays E, Puddu PE, Luštrek M, *et al.* Proof-of-concept trial results of the HeartMan mobile personal health system for self-management in congestive heart failure[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 5663
- Berliner D, Hänselmann A, Bauersachs J. The treatment of heart failure with reduced ejection fraction[J]. *Dtsch Arztebl Int*, 2020, 117(21): 376-386
- Malhotra C, Bundoc F, Ang FJL, *et al.* Financial difficulties and patient-reported outcomes among patients with advanced heart failure[J]. *Qual Life Res*, 2021, 30(5): 1379-1387
- Polhemus DJ, Trivedi RK, Gao J, *et al.* Renal sympathetic denervation protects the failing heart via inhibition of neprilysin activity in the kidney[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 70(17): 2139-2153
- Semenov AG, Katrukha AG. Different susceptibility of B-type natriuretic peptide (BNP) and BNP precursor (proBNP) to cleavage by neprilysin: the N-terminal part does matter[J]. *Clin Chem*, 2016, 62(4): 617-622
- Pieske B, Wachter R, Shah SJ, *et al.* Effect of sacubitril/valsartan vs standard medical therapies on plasma NT-proBNP concentration and submaximal exercise capacity in patients with heart failure and preserved ejection fraction: the PARALLAX randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2021, 326(19): 1919-1929
- Campbell DJ. Long-term neprilysin inhibition - implications for ARNIs[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2017, 14(3): 171-186

(转第 141 页)

肝组织中凋亡的肝细胞逐渐增加。miR - 204 - 5p 表达水平与 BCL2L2 表达水平呈负相关,且通过生物信息学分析提示了 miR - 204 - 5p 和 BCL2L2 的靶向结合关系,并采用双荧光素酶报告基因实验进一步证实了 miR - 204 - 5p 和 BCL2L2 之间存在靶向关系。因此,miR - 204 - 5p 可与 BCL2L2mRNA 的 3'非编码区结合,抑制 BCL2L2 表达,进而促进肝细胞凋亡,促进急性肝衰竭的发生及病情进展。

本研究也存在一定的局限性,首先,本实验的样本量较小,其次本实验未设置 miR - 204 - 5p 抑制剂组(miR - 204 - 5p inhibitor)、miR - 204 - 5p 模拟物组(miR - 204 - 5p mimic)等尾静脉注射急性肝衰竭大鼠,进一步验证 miR - 204 - 5p 靶向调控 BCL2L2 的关系。因此,在后续的工作中,将加大实验大鼠样本量及完善上述相关实验,进一步评估验证 miR - 204 - 5p 靶向调控 BCL2L2 促进急性肝衰竭大鼠肝细胞凋亡的机制。

综上所述,本研究发现,急性肝衰竭大鼠肝组织中 miR - 204 - 5p 的相对表达水平随着造模时间的延长逐渐升高,miR - 204 - 5p 通过靶向调控 BCL2L2 促进肝细胞凋亡,进而促进急性肝衰竭疾病的发生、发展。因此,miR - 204 - 5p 可成为早期诊断、评估及治疗急性肝衰竭的新的潜在靶点。

参考文献

- 1 Narkewicz MR, Horslen S, Belle SH, *et al.* Prevalence and significance of autoantibodies in children with acute liver failure[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2017, 64(2): 210 - 217
- 2 Li R, Yang W, Yin Y, *et al.* Protective role of 4 - octyl itaconate in murine lps/d - gain - induced acute liver failure via inhibiting inflammation, oxidative stress, and apoptosis[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 17(4): 9932099
- 3 王春霞, 张育才. 血浆置换治疗儿童肝衰竭专家共识解读[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2018, 33(15): 1140 - 1142
- 4 Basto ST, Villela - Nogueira CA, Tura BR, *et al.* Risk factors for long - term mortality in a large cohort of patients wait - listed for liver transplantation in Brazil[J]. *Liver Transpl*, 2011, 17(9): 1013 - 1020
- 5 Booth C, Gaspar HB, Thrasher AJ. Treating immunodeficiency through hsc gene therapy[J]. *Trends Mol Med*, 2016, 22(4): 317 - 327

(接第 179 页)

- 14 Januzzi JL Jr, Prescott MF, Butler J, *et al.* Association of change in N - terminal Pro - B - type natriuretic peptide following initiation of sacubitril - valsartan treatment with cardiac structure and function in patients with heart failure with reduced ejection fraction[J]. *JAMA*, 2019, 322(11): 1085 - 1095
- 15 Ambrosy AP, Mentz RJ, Fiuzat M, *et al.* The role of angiotensin receptor - neprilysin inhibitors in cardiovascular disease - existing evidence, knowledge gaps, and future directions[J]. *Eur J Heart Fail*,

- 6 Ge Q, Lu M, Ju L, *et al.* miR - 4324 - RACGAP1 - STAT3 - ESR1 feedback loop inhibits proliferation and metastasis of bladder cancer[J]. *Int J Cancer*, 2019, 144(12): 3043 - 3055
- 7 Cisilotto J, do Amaral AE, Rosolen D, *et al.* MicroRNA profiles in serum samples from acute - on - chronic liver failure patients and miR - 25 - 3p as a potential biomarker for survival prediction[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 100
- 8 Xu L, Zheng X, Wang Y, *et al.* Berberine protects acute liver failure in mice through inhibiting inflammation and mitochondria - dependent apoptosis[J]. *Eur J Pharmacol*, 2018, 819: 161 - 168
- 9 Blaya D, Pose E, Coll M, *et al.* Profiling circulating microRNAs in patients with cirrhosis and acute - on - chronic liver failure[J]. *JHEP Rep*, 2021, 3(2): 100233
- 10 Bian Z, Jin L, Zhang J, *et al.* LncRNA - UCA1 enhances cell proliferation and 5 - fluorouracil resistance in colorectal cancer by inhibiting miR - 204 - 5p[J]. *Sci Rep*, 2016, 5(6): 23892
- 11 Zhang B, Yin Y, Hu Y, *et al.* MicroRNA - 204 - 5p inhibits gastric cancer cell proliferation by downregulating USP47 and RAB22A[J]. *Med Oncol*, 2015, 32(1): 331
- 12 Zhang L, Zhu Z, Zhang Q, *et al.* The upregulation of miR - 204 - 3p in lps - induced acute lung injury aggravated pulmonary endothelial cells apoptosis via targeting sulfatase 2[J]. *Acta Biochim Pol*, 2021, 68(2): 217 - 222
- 13 Liu X, Gao F, Wang W, *et al.* Expression of miR - 204 in patients with osteoarthritis and its damage to chondrocytes[J]. *J Musculoskelet Neuronal Interact*, 2020, 20(2): 265 - 271
- 14 Wang Z, Zhang M, Wang Z, *et al.* Cyanidin - 3 - o - glucoside attenuates endothelial cell dysfunction by modulating miR - 204 - 5p/SIRT1 - mediated inflammation and apoptosis[J]. *Biofactors*, 2020, 46(5): 803 - 812
- 15 Wang W, Yang Q, Huang X, *et al.* Effects of miR - 204 on apoptosis and inflammatory response of clostridium perfringens beta2 toxin induced IPEC - J2 cells via targeting bcl2l2[J]. *Microb Pathog*, 2021, 156: 104906
- 16 Long B, Li N, Xu XX, *et al.* Long noncoding RNA FTX regulates cardiomyocyte apoptosis by targeting miR - 29b - 1 - 5p and bcl2l2[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 495(1): 312 - 318
- 17 Hartman ML, Czyz M. Bcl - w: apoptotic and non - apoptotic role in health and disease[J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(4): 260
- 18 Liu SH, Wang PP, Chen CT, *et al.* MicroRNA - 148b enhances the radiosensitivity of B - cell lymphoma cells by targeting bcl - w to promote apoptosis[J]. *Int J Biol Sci*, 2020, 16(6): 935 - 946
- 19 Liu HN, Tang XM, Wang XQ, *et al.* MiR - 93 inhibits trophoblast cell proliferation and promotes cell apoptosis by targeting bcl2l2 in recurrent spontaneous abortion[J]. *Reprod Sci*, 2020, 27(1): 152 - 162

(收稿日期: 2022 - 05 - 14)

(修回日期: 2022 - 06 - 10)

2018, 20(6): 963 - 972

- 16 Bielecka - Dabrowa A, Sakowicz A, Misztal M, *et al.* Differences in biochemical and genetic biomarkers in patients with heart failure of various etiologies[J]. *Int J Cardiol*, 2016, 221: 1073 - 1080
- 17 Dereli S, Kılınçel O, Çerik iB, *et al.* Impact of sacubitril/valsartan treatment on depression and anxiety in heart failure with reduced ejection fraction[J]. *Acta Cardiol*, 2020, 75(8): 774 - 782

(收稿日期: 2022 - 06 - 20)

(修回日期: 2022 - 06 - 27)