

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2022.03.014

乳酸菌阴道胶囊联合重组人干扰素 α -2b 凝胶对宫颈高危型人乳头瘤病毒感染患者阴道微生态和炎症因子的影响 *

金铭歆 钱 麟[△] 马函琳 杨文丽 李静静

(上海中医药大学附属曙光医院妇科 上海 201203)

摘要 目的:探讨乳酸菌阴道胶囊联合重组人干扰素 α -2b 凝胶治疗宫颈高危型人乳头瘤病毒(HR-HPV)感染的疗效及对阴道微生态和炎症因子的影响。**方法:**应用随机数字表法将我院 2019 年 3 月~2021 年 3 月期间收治的 94 例宫颈 HR-HPV 感染患者分为对照组($n=47$)和研究组($n=47$)。对照组患者接受重组人干扰素 α -2b 凝胶治疗,研究组在此基础上联合乳酸菌阴道胶囊治疗。观察两组治疗结束后的疗效、阴道微生态、炎症因子、HPV-DNA 病毒载量、HPV-DNA 转阴情况,观察两组的用药安全性。**结果:**研究组临床总有效率(89.36%)高于对照组(65.96%),差异有统计学意义($P<0.05$)。研究组的阴道分泌物 pH、Nugent 评分则低于对照组,阴道微生态正常或恢复率高于对照组($P<0.05$)。两组治疗结束后血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、C 反应蛋白(CRP)水平较治疗前降低,且研究组低于对照组($P<0.05$)。两组治疗结束后 HPV-DNA 病毒载量较治疗前降低,且研究组低于对照组($P<0.05$),研究组的 HPV-DNA 转阴率高于对照组($P<0.05$)。两组不良反应发生率对比无明显差异($P>0.05$)。**结论:**宫颈 HR-HPV 感染患者在重组人干扰素 α -2b 凝胶治疗基础上联合乳酸菌阴道胶囊治疗,可促进阴道微生态恢复,有效控制 HR-HPV 感染,降低患者体内炎症因子水平,疗效可靠。

关键词:乳酸菌阴道胶囊;重组人干扰素 α -2b 凝胶;高危型人乳头瘤病毒感染;疗效;阴道微生态;炎症因子

中图分类号:R737.33 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2022)03-468-04

Lactobacillus Vagina Capsule Combined with Recombinant Human Interferon α -2b Gel on Vaginal Microecology and Inflammatory Factors in Patients with High-Risk Cervical Human Papillomavirus Infection*

JIN Ming-xin, QIAN Lin[△], MA Han-lin, YANG Wen-li, LI Jing-jing

(Department of Gynecology, Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese, Shanghai, 201203, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the efficacy of Lactobacillus vaginal capsule combined with recombinant human interferon α -2b gel in the treatment of high-risk cervical human papillomavirus (HR-HPV) infection and its effects on vaginal microecology and inflammatory factors. **Methods:** 94 patients with cervical HR-HPV infection who were treated in our hospital from March 2019 to March 2021 were randomly divided into control group ($n=47$) and study group ($n=47$) by the random number table method. The patients in the control group were treated with recombinant human interferon α -2b gel, and patients in the study group were combined with Lactobacillus vaginal capsule on this basis. The efficacy, vaginal microecology, inflammatory factors, HPV-DNA viral load and HPV-DNA negative conversion rate of the two groups after treatment were observed, and the drug safety of the two groups was observed. **Results:** The clinical total effective rate of the study group (89.36%) was higher than (65.96%) of the control group ($P<0.05$). The pH of vaginal secretion and Nugent score of the study group were lower than those of the control group, and the normal or recovery rates of vaginal Microecology were higher than those of the control group ($P<0.05$). After treatment, the serum levels of tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-1 β (IL-1 β) and C-reactive protein (CRP) of the two groups were lower than those before treatment, and the study group was lower than the control group ($P<0.05$). After treatment, the HPV-DNA viral load of the two groups was lower than that before treatment, and the study group was lower than the control group ($P<0.05$). The HPV-DNA negative conversion rate of the study group was higher than that of the control group ($P<0.05$). There was no difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion:** Based on the treatment of recombinant human interferon α -2b gel combined with Lactobacillus vaginal capsule for patients with cervical HR-HPV infection, it can promote the recovery of vaginal microecology, effectively control HPV infection, reduce the level of inflammatory factors in patients, and the efficacy is reliable.

* 基金项目:上海市科委科研计划项目(18401904200)

作者简介:金铭歆(1996-),女,硕士研究生,规培医师,从事妇科学方向的研究,E-mail: jinmx961014@163.com

[△] 通讯作者:钱麟(1974-),男,博士,副主任医师,从事妇科肿瘤、不孕症及复发性流产的中医药治疗方向的研究,

E-mail: qq19740@vip.sina.com

(收稿日期:2021-05-27 接受日期:2021-06-21)

Key words: Lactobacillus vaginal capsule; Recombinant human interferon α -2b gel; High-risk human papillomavirus infection; Efficacy; Vaginal microecology; Inflammatory factors

Chinese Library Classification(CLC): R737.33 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2022)03-468-04

前言

高危型人乳头瘤病毒(HR-HPV)属于 DNA 病毒,可通过引起皮肤黏膜处鳞状上皮增生紊乱而诱发感染^[1]。根据相关调查数据显示^[2],我国每年约有 13.15 万的宫颈癌新发病例,占世界新发病例总数的四分之一以上,防治形势较为严峻。现已有不少研究证实^[3,4],宫颈癌的发生与 HR-HPV 感染有关。因此,及时有效地进行癌前干预,清除、隔离病毒,可有效降低宫颈癌的发生风险。重组人干扰素 α -2b 凝胶具有广谱抗病毒功效,可在一定程度上清除 HR-HPV^[5]。然而,由于 HR-HPV 感染是一个长期发病的过程,单一的药物治疗易产生耐药性而降低治疗效果,因此仍需采取相应措施优化其治疗方案^[6]。已有研究证实^[7],阴道菌群紊乱与 HR-HPV 感染具有一定联系。乳酸菌阴道胶囊作为新型微生态制剂,主要用来治疗由菌群紊乱而引起的阴道病^[8]。本次研究使用上述两种药物联合治疗宫颈 HR-HPV 感染患者,并评估其临床疗效及对阴道微生态和炎症因子的影响,以期临床宫颈 HR-HPV 感染患者治疗方案选择提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

应用随机数字表法将我院 2019 年 3 月~2021 年 3 月期间收治的 94 例宫颈 HR-HPV 感染患者分为对照组($n=47$)和研究组($n=47$)。纳入标准:(1)HR-HPV 检查结果呈阳性;(2)所有患者均签署知情同意书;(3)年龄 >18 岁,有性生活史;(4)宫颈液基细胞学检查检测结果为阴性;(5)3 个月内未接受过其他治疗。排除标准:(1)对本次研究药物存在过敏者;(2)妊娠或哺乳期;(3)伴有肝肾等器官功能异常者;(4)患有生殖道炎症,如淋病、衣原体、支原体感染者;(5)1 个月内使用过口服避孕药者。对照组病程 1~5 年,平均 (3.29 ± 0.57) 年;年龄范围 32~63 岁,平均 (45.39 ± 4.27) 岁;体质量指数范围 21~32 kg/m^2 ,平均 $(25.91\pm 1.50)\text{kg}/\text{m}^2$;HR-HPV 分型:16 例 HPV 16/18,14 例 HPV33/35/39,10 例 HPV52/56,7 例 HPV66/68。研究组病程 1~6 年,平均 (3.36 ± 0.61) 年;年龄范围 33~65 岁,平均 (46.02 ± 4.87) 岁;体质量指数范围 22~31 kg/m^2 ,平均 $(26.47\pm 2.36)\text{kg}/\text{m}^2$;HR-HPV 分型:18 例 HPV 16/18,15 例 HPV33/35/39,9 例 HPV52/56,5 例 HPV66/68。两组患者的年龄、病程、HR-HPV 分型、体质量指数对比差异无统计学意义($P>0.05$),组间具有可比性。我院伦理委员会已批准本研究。

1.2 方法

对照组给予重组人干扰素 α -2b 凝胶(尤靖安)[国药准字 S20010054,生产批号:20190125、20200816,兆科药业(合肥)有限公司,规格:10 万 IU/g,5 g/支]治疗,于患者月经干净后第 3 d 开始用药,于每晚睡前清洁外阴部,使用妇科专用一次性使用推进器将 1 g 重组人干扰素 α -2b 凝胶置入阴道后穹窿,每 2 d

用药 1 次,以连续用药 10 g 为一个疗程,治疗 3 个疗程。研究组则在重组人干扰素 α -2b 凝胶(尤靖安)(治疗方案参考对照组)治疗基础上给予乳酸菌阴道胶囊(延华)(国药准字 H10980293,生产批号:20190213、20200914,西安正浩生物制药有限公司,规格:0.25 g:600 万活乳酸菌)治疗,使用前需温开水清洗外阴,使用妇科专用一次性使用推进器将胶囊放入阴道深部,2 粒/次,1 次/d,以 7 d 为一个疗程,治疗 4 个疗程,均在重组人干扰素 α -2b 凝胶使用间歇日用药。若月经周期较短可适当减少乳酸菌阴道胶囊的使用天数,经期停药。

1.3 疗效判定标准^[9]

HPV-DNA 病毒载量数量级无改变或增高,临床症状无明显改善为无效。HPV-DNA 病毒载量至少降低一个数量级,或由高危型转为低危型,临床症状减轻为有效。临床症状消失,HPV-DNA 检测呈阴性为治愈。总有效率=治愈率+有效率。

1.4 观察指标

(1)治疗前、治疗结束后,将样本刷深入患者宫颈口,沿同一个方向旋转 3 周,采集足够量的子宫颈脱落细胞,采用美国罗氏公司生产的 LightCycler Nano 32 孔荧光定量 PCR 仪检测 HPV-DNA 病毒载量情况,并观察两组 HPV-DNA 转阴率。(2)治疗结束后取适量患者阴道分泌物。检测其 pH 值,随后采用株式会社日立制作所生产的 H-8100 透射电子显微镜观察阴道微生态情况。阴道分泌物 pH ≤ 4.5 ,菌群密集度和多样性为 10~999 个细菌数/油镜,过氧化氢酶和唾液酸酐酶均呈阴性,Nugent 评分 ≤ 3 分为正常或恢复。革兰阴性短杆菌、球菌或杂菌为优势菌群,菌群密集度和多样性 1~9 或 ≥ 1000 个细菌数/油镜,阴道分泌物 pH >4.5 ,Nugent 评分 >3 分,唾液酸酐酶和过氧化氢酶呈阳性为未恢复^[10]。(3)抽取患者治疗前、治疗结束后的清晨空腹静脉血 4 mL,经离心处理:3600 r/min 的速率离心 12 min,离心半径 8 cm,取上清液保存待检测。采用酶联免疫吸附法检测肿瘤坏死因子 $-\alpha$ (TNF- α)、白细胞介素 $-\text{I}\beta$ (IL- $\text{I}\beta$)、C 反应蛋白(CRP)水平,检测所用试剂盒均采购自北京北方生物技术研究所有限公司,操作严格按其说明书进行。(4)用药期间密切观察不良反应。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 26.0 统计学软件分析数据。以均值 $\pm$ 标准误($\bar{x}\pm s$)表示计量资料,进行配对或成组 t 检验。以[n(%)]表示计数资料,采用 检验。 $\alpha=0.05$ 被设置为检验标准。

2 结果

2.1 疗效比较

研究组临床总有效率(89.36%)高于对照组(65.96%),差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

2.2 阴道微生态恢复情况分析

研究组的 Nugent 评分、阴道分泌物 pH 均低于对照组,阴道微生态正常或恢复率高于对照组($P<0.05$),见表 2。

表 1 疗效比较 [例(%)]
Table 1 Comparison of efficacy [n(%)]

Groups	Cure	Effective	Invalid	Total effective rate
Control group(n=47)	10(21.28)	21(44.68)	16(34.04)	31(65.96)
Study group(n=47)	19(40.43)	23(48.94)	5(10.64)	42(89.36)
χ^2				7.419
P				0.006

表 2 阴道微生态恢复情况分析
Table 2 Analysis of vaginal microecological restoration

Groups	Normal or recovery [n(%)]	Not recovered [n(%)]	The pH of vaginal secretion	Nugent score (scores)
Control group(n=47)	25(53.19)	22(46.81)	4.43± 0.28	2.82± 0.41
Study group(n=47)	37(78.72)	10(21.28)	3.95± 0.24	2.17± 0.36
χ^2/t		6.823	5.205	5.654
P		0.009	0.000	0.000

2.3 血清炎症因子水平变化

究组低于对照组 ($P<0.05$), 见表 3。

治疗结束后, 两组血清 TNF- α 、IL-1 β 、CRP 水平下降, 且研

表 3 血清炎症因子水平变化 ($\bar{x} \pm s$)
Table 3 Changes of serum inflammatory factors ($\bar{x} \pm s$)

Groups	TNF- α ($\mu\text{g/L}$)		IL-1 β ($\mu\text{g/L}$)		CRP(mg/L)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
Control group(n=47)	14.82± 2.78	7.34± 1.54*	74.18± 6.55	46.95± 6.86*	29.66± 5.74	20.78± 4.39*
Study group(n=47)	14.69± 2.65	4.38± 0.93*	73.65± 7.26	29.86± 4.31*	29.93± 4.52	14.06± 3.61*
t	0.232	11.280	0.372	14.462	-0.253	8.106
P	0.817	0.000	0.711	0.000	0.801	0.000

Note: compared with before treatment, * $P<0.05$.

2.4 两组患者 HPV-DNA 病毒载量、HPV-DNA 转阴情况对比

研究组低于对照组 ($P<0.05$), 研究组的 HPV-DNA 转阴率高于对照组 ($P<0.05$), 见表 4。

两组治疗结束后 HPV-DNA 病毒载量均较治疗前降低, 且

表 4 两组患者 HPV-DNA 病毒载量、HPV-DNA 转阴情况对比
Table 4 Comparison of HPV-DNA viral load and HPV-DNA negative conversion rate between the two groups

Groups	HPV-DNA viral load		HPV-DNA negative conversion rate [n(%)]
	Before treatment	After treatment	
Control group(n=47)	3.82× 10 ⁵ ± 1.42× 10 ³	4.63× 10 ⁴ ± 1.75× 10 ²	10(21.28)
Study group(n=47)	3.79× 10 ⁵ ± 1.25× 10 ³	8.17× 10 ³ ± 2.59× 10 ¹	19(40.43)
χ^2/t		15.719	4.039
P		0.000	0.044

2.5 两组不良反应发生率对比

对照组出现 1 例外阴轻度瘙痒, 不良反应发生率为 2.13% (1/47), 研究组出现 2 例外阴轻度瘙痒, 不良反应发生率为 4.26% (2/47), 均未予以特殊处理, 且此瘙痒也未影响治疗进程, 不良反应发生率组间对比无明显差异 ($\chi^2=0.344$, $P=0.557$)。

3 讨论

HPV 为环状、双链 DNA 病毒, 主要通过侵袭子宫颈上皮黏膜鳞状细胞引起人体皮肤黏膜的鳞状上皮增殖^[11-13]。近年来, 随着 HPV 感染筛查的广泛开展, HPV 感染的检出率逐年升高。现有的研究认为^[14], 90%以上女性在经历 HPV 感染后, 其感染状态自行缓解, 但也有小部分女性感染后无法自行清除, 导致处于持续感染的状态, 发展为浸润癌的风险明显升高。现临

床根据 HPV 亚型致病力的大小,将 HPV 感染分为 HR-HPV 和低危型,其中以往有研究表明 HR-HPV 致癌风险明显高于低危型 HPV 感染^[15]。HR-HPV 感染的预后转归主要取决于宿主生物学易感行为、病毒因素和机体免疫状态^[16]。而在这之中,阴道微生态是机体免疫的一部分,相关研究表明^[17],HR-HPV 感染与过度生长的厌氧菌有关。同时也有研究证实^[18],阴道菌群稳态失调可促进 HPV 病毒的表达。以上研究结果均可能指导 HR-HPV 感染的临床治疗。

迄今为止,HR-HPV 感染尚无十分有效的病毒特异性治疗手段,重组人干扰素 α -2b 凝胶具有抑制细胞增殖、调节免疫、广谱抗病毒等多项作用^[19]。该药物通过放置于阴道后穹窿部位,可促使病变局部及其邻近的正常组织产生抗病毒蛋白,发挥有效抗病毒的作用^[20]。同时也有不少研究证实重组人干扰素 α -2b 凝胶可提高自然杀伤 T 细胞、K 细胞对病毒的杀伤活性,发挥抗病毒及抗增殖作用^[21,22]。赵健等^[23]学者的研究结果显示,单纯使用重组人干扰素 α -2b 凝胶治疗 HR-HPV 感染,仍有 10%~30% 的患者无法达到理想的预期疗效。考虑到妇科病患者多存在阴道微生态严重失调情况,使得机体对各种致病微生物的抵抗作用减弱^[24],故临床提倡对此类患者采取有效的措施调节阴道微生态。本研究中乳酸菌阴道胶囊联合重组人干扰素 α -2b 凝胶治疗宫颈 HR-HPV 感染患者可有效抵抗病毒复制,调节机体阴道微生态,提高治疗效果。乳酸菌阴道胶囊主要成份为活肠链球菌,可促进阴道内的糖原产生乳酸,维持女性阴道的酸性环境,并且通过促进阴道功能恢复、促进阴道内乳酸杆菌数量增加使其平衡阴道微环境,最终达到阴道自净和抗病毒的目的^[25,26]。相关研究表明^[27],阴道菌群失调除了可增加感染风险外,还会导致机体炎症反应,促进 HR-HPV 的持续性感染。本次研究结果显示,联合治疗可更好的控制宫颈 HR-HPV 感染患者体内炎症反应。乳酸菌阴道胶囊可促进阴道微生态平衡,而阴道微生态平衡有助于提高机体免疫力和阴道的自净能力,构成阴道生物屏障,减少炎症因子的侵袭^[28-30]。同时研究还显示,治疗期间,对照组出现 1 例外阴轻度瘙痒,研究组出现 2 例外阴轻度瘙痒,并未对治疗过程产生影响,提示本次研究提出的治疗方案较为安全可靠。

综上所述,乳酸菌阴道胶囊联合重组人干扰素 α -2b 凝胶治疗宫颈 HR-HPV 感染患者,在抗病毒的同时,还可调整患者阴道微生态,降低其血清炎症因子水平,有助于提高治疗效果。

参考文献(References)

- [1] Rasheed K, Sveinbjörnsson B, Moens U. Reciprocal transactivation of Merkel cell polyomavirus and high-risk human papillomavirus promoter activities and increased expression of their oncoproteins[J]. *Virology*, 2021, 18(1): 139
- [2] 李广太. 子宫颈癌流行病学研究进展 [J]. *中华全科医师杂志*, 2009, 8(8): 515-518
- [3] Jiménez-Wences H, Peralta-Zaragoza O, Fernández-Tilapa G. Human papilloma virus, DNA methylation and microRNA expression in cervical cancer (Review)[J]. *Oncol Rep*, 2014, 31(6): 2467-2476
- [4] Verrier F, Le Coeur S, Delory T. Cervical Human Papillomavirus Infection (HPV) and High Oncogenic Risk Genotypes among Women Living with HIV in Asia: A Meta-Analysis [J]. *J Clin Med*, 2021, 10(9): 1911
- [5] 霍艳芬,霍墨杰,苏俊泽. 重组人干扰素 α -2b 凝胶联合乳酸菌阴道胶囊治疗高危型人乳头瘤病毒感染的临床观察[J]. *中国计划生育和妇产科*, 2018, 10(5): 45-48
- [6] 施晓燕, 开小利, 崔浩森. 子宫颈高危型 HPV 感染患者阴道分泌物的病原菌分布、耐药分析及对转归的影响[J]. *中国病原生物学杂志*, 2020, 15(12): 1456-1459
- [7] 顾燕楠, 曾莉, 黄永彤, 等. 宫颈高危型 HPV 感染程度与阴道菌群、宫颈局部调节性 T 细胞的关系分析 [J]. *中国妇产科临床杂志*, 2021, 22(1): 10-13
- [8] Zeng Z, Zuo F, Marcotte H. Putative Adhesion Factors in Vaginal *Lactobacillus gasseri* DSM 14869: Functional Characterization [J]. *Appl Environ Microbiol*, 2019, 85(19): e00800-e008019
- [9] 彭洁. 妇科常见疾病临床指南荟萃 [M]. 苏州大学出版社, 2018: 216-217
- [10] Nugent RP, Krohn MA, Hillier SL. Reliability of diagnosing bacterial vaginosis is improved by a standardized method of gram stain interpretation[J]. *J Clin Microbiol*, 1991, 29(2): 297-301
- [11] Gong J, Zhang G, Wang W, et al. A simple and rapid diagnostic method for 13 types of high-risk human papillomavirus (HR-HPV) detection using CRISPR-Cas12a technology[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 12800
- [12] 睦鸿颖, 史彩霞, 江宁, 等. 高危型 HPV 感染对宫颈病变组织 IFN- γ 、IL-10 表达的影响 [J]. *现代生物医学进展*, 2016, 16(13): 2484-2486, 2468
- [13] Bado P, Djigma FW, Zohoncon TM, et al. Erratum to "Polymorphism of MMP1 and MMP3 promoter regions and HR-HPV infection in women from Burkina Faso and Côte d'Ivoire" [J]. *Biomol Concepts*, 2020, 11(1): 142
- [14] 徐又先, 濮德敏. 宫颈病变与人乳头瘤病毒的免疫逃逸机制[J]. *中国生育健康杂志*, 2012, 23(4): 319-320, 封 3
- [15] 郭玲, 朱晓燕, 黄明, 等. 宫颈癌组织中 DNA 甲基转移酶的表达及其与高危型人乳头瘤病毒感染的关系 [J]. *广西医科大学学报*, 2018, 35(2): 197-200
- [16] 张冠群, 张森, 周秀春, 等. 新会区妊娠期妇女高危型人乳头瘤病毒感染的流行病学现状及自然转归研究 [J]. *中国妇幼保健*, 2018, 33(13): 3049-3051
- [17] 潘颖, 盛华芳, 康玲, 等. 高危型人乳头状瘤病毒感染与阴道菌群的相关性研究[J]. *第三军医大学学报*, 2016, 38(13): 1559-1564
- [18] 黄敏敏, 印志法, 秦新蕾. 高危型人乳头瘤病毒感染与阴道微生态及宫颈局部细胞免疫的关系 [J]. *中国医药导报*, 2020, 17(30): 118-121, 125
- [19] Shaaban R, El-Sayed WM, Samir S, et al. Molecular and Biological Characterization of a Prepared Recombinant Human Interferon Alpha 2b Isoform[J]. *Appl Biochem Biotechnol*, 2019, 188(1): 72-86
- [20] Ma H, Wang J, Guo F, et al. α -2-HS-glycoprotein is a potential marker predicting hepatitis B e antigen seroconversion in patients with chronic hepatitis B during treatment with pegylated interferon alpha-2b[J]. *Sci China Life Sci*, 2011, 54(1): 39-47
- [21] 李媛, 刘超萍. 完带汤联合重组人干扰素 α -2b 治疗持续高危型 HPV 感染疗效及对淋巴细胞亚群的影响研究[J]. *现代中西医结合杂志*, 2020, 29(14): 1557-1560
- [22] Meshcheriakova AK, Kostinov MP, Magarshak OO, et al. The influence of gel-like recombinant interferon α -2b on the clinical course of acute respiratory infection and the state of mucosal immunity in the pregnant women[J]. *Vestn Otorinolaringol*, 2014, 5(6): 50-53

- 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]. *Kardiologiia*, 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 α 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