◆临床证治◆

冠心宁对冠心病舒张性心力衰竭患者血清转化生长因子β1及结缔组织生长因子的影响

刘慧玲，张美珍，郑彩霞

浙江省医疗健康集团衢州医院（浙江衢化医院）药剂科，浙江 衢州 324000

［摘要］**目的：**观察冠心宁对冠心病舒张性心力衰竭（DHF）患者血清转化生长因子-β1（TGF-β1）、结缔组织生长因子（CTGF）的影响。**方法：**选取100例DHF患者，按随机数字表法分为常规组及治疗组各50例。常规组采用强心、利尿、扩管等基础治疗，治疗组在常规组治疗基础上加用冠心宁片。比较2组临床疗效及不良反应发生率，比较2组治疗前后TGF-β1、CTGF水平、Lee氏心衰评分、改良早期预警量表（MEWS）评分的变化，进行Pearson相关性分析。**结果：**治疗组临床总有效率为96.00%，常规组为84.00%，2组比较，差异有统计学意义（$P<0.05$）。治疗后，2组TGF-β1、CTGF水平均较治疗前下降（$P<0.05$），治疗组TGF-β1、CTGF水平均低于常规组（$P<0.05$）。治疗后，2组Lee氏心衰评分、MEWS评分均较治疗前下降（$P<0.05$），治疗组Lee氏心衰评分、MEWS评分均低于常规组（$P<0.05$）。Pearson相关性分析结果显示，Lee氏心衰评分、MEWS评分与TGF-β1、CTGF的表达水平均呈正相关。其中Lee氏心衰评分与TGF-β1呈中度相关，与CTGF呈高度相关，MEWS评分与TGF-β1、CTGF均呈正相关。常规组不良反应发生率为16.00%，治疗组为6.00%，2组不良反应发生率比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）。**结论：**冠心宁治疗冠心病DHF可提升疗效，改善患者的病情及预后，安全性高。

［关键词］冠心病；舒张性心力衰竭；冠心宁；转化生长因子β1；结缔组织生长因子

［中图分类号］R541.4；R541.6 ［文献标志码］A ［文章编号］0256-7415（2024）03-0021-06

DOI：10.13457/j.cnki.jncm.2024.03.005

Effect of Guanxinning on Transforming Growth Factor β1 and Connective Tissue Growth Factor in Serum in Patients with Diastolic Heart Failure of Coronary Heart Disease

LIU Huiling, ZHANG Meizhen, ZHENG Caixia

Department of Pharmacy, Zhejiang Medical & Health Group Quzhou Hospital (Zhejiang Quhua Hospital), Quzhou Zhejiang 324000, China

Abstract: Objective: To observe the effect of Guanxinning on transforming growth factor-β1 (TGF-β1) and connective tissue growth factor (CTGF) in serum in patients with diastolic heart failure (DHF) of coronary heart disease. **Methods:** A total of 100 cases of DHF patients were selected and divided into the routine group and the treatment group according to the random number table method, with 50 patients in each group. The routine group was given basic treatment like strengthening heart, promoting urination and

［收稿日期］2023-07-21
［修回日期］2023-11-24
［基金项目］衢州市科技计划指导性项目（2019103）
［作者简介］刘慧玲（1984-），女，主管药师，E-mail：lh13675719842@163.com。

expanding tubes，and the treatment group was additionally treated with Guanxinning Tablets based on treatment of the routine group. The clinical effects and the incidence of adverse reactions were compared between the two groups；the changes in the levels of TGF-β1 and CTGF，Lee's heart failure scores and Modified Early Warning Scale (MEWS) scores were compared before and after treatment between the two groups，and Pearson correlation analysis was performed. **Results**：The total clinical effective rate was 96.00% in the treatment group and 84.00% in the routine group，the difference being significant ($P<0.05$). After treatment，the levels of TGF-β1 and CTGF in the two groups were decreased when compared with those before treatment ($P<0.05$)，and the levels of TGF-β1 and CTGF in the treatment group were lower than those in the routine group ($P<0.05$). After treatment，Lee's heart failure scores and MEWS scores in the two groups were decreased when compared with those before treatment ($P<0.05$)，and Lee's heart failure score and MEWS score in the treatment group were lower than those in the routine group ($P<0.05$). Pearson correlation analysis showed that Lee's heart failure score and MEWS score were positively correlated with TGF-β1 and CTGF expression levels. Lee's heart failure score was moderately correlated with TGF-β1 and highly correlated with CTGF，and MEWS score was positively correlated with TGF-β1 and CTGF. The incidence of adverse reactions was 16.00% in the routine group and 6.00% in the treatment group，there being no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion**：Guanxinning for patients with DHF of coronary heart disease can enhance the curative effect and improve the condition and prognosis of patients，with high safety.

Keywords：Coronary heart disease；Diastolic heart failure；Guanxinning；Transforming growth factor β1；Connective tissue growth factor

心力衰竭是由功能性或结构性心脏病损害心室充盈、血液向体循环的射血而导致的复杂临床综合征，常发生于冠心病患者中，根据病理机制可分为收缩性心力衰竭(SHF)和舒张性心力衰竭(DHF)[1-2]。临床研究显示，充血性心力衰竭病人中DHF的表现率为33%左右，且剩余的67%患者常合并有DHF的混合性心衰[3]。目前对于DHF的治疗主要为西药对症治疗，给予强心、心室重构、利尿和扩血管等药物治疗，具有一定的疗效，但患者仍有较高的再住院率和死亡率[4]。近年来，冠心宁的应用为DHF的治疗带来新的希望，但其临床疗效观察的依据仍较为匮乏，多数报道仅从治疗有效率方面进行比较，或以心功能、脑钠肽或胱抑素C等常见指标评价[5-6]，需更多的循证指标依据对该药物的安全性、有效性进行合理评估。转化生长因子-β1(TGF-β1)、结缔组织生长因子(CTGF)是评估心衰患者病情和心肌重塑发展的可见性指标[7]。本研究观察冠心宁对冠心病DHF患者TGF-β1、CTGF的影响，分析其临床意义，报道如下。

1 临床资料

1.1 纳入标准 冠心病经影像学检查确诊；符合《舒张性心力衰竭诊断和治疗专家共识》[8]中DHF诊断标准；未接受相关药物治疗或停药时间＞4周；临床资料齐全；均签署知情同意书。

1.2 排除标准 伴有肝脏、肾脏功能等脏器严重病变；对本研究所涉及药物过敏；精神异常致无法正常沟通；合并有严重的心源性休克或心肌梗死。

1.3 一般资料 选取2022年3月—2023年3月浙江衢化医院收治的100例DHF患者，按随机数字表法分为常规组及治疗组各50例。常规组男28例，女22例；年龄46～75岁，平均(53.56±10.40)岁；病程0.5～3.0年，平均(1.26±0.60)年。治疗组男26例，女24例；年龄44～72岁，平均(55.42±9.56)岁；病程0.5～3.1年，平均(1.50±0.30)年。2组一般资料比较，差异无统计学意义($P>0.05$)，具有可比性。

2　治疗方法

2.1　常规组　采用常规强心、利尿、扩管、β受体阻滞剂等对症治疗，日常检测患者血糖、血压及血氧饱和度。口服盐酸贝那普利片(海南先声药业有限公司，国药准字H20063041，规格：10 mg)，每次10 mg，每天1次；口服琥珀酸美托洛尔缓释片(合肥合源药业有限公司，国药准字H20213593，规格：47.5 mg)，每次47.5 mg，每天1次；口服螺内酯片(广州康和药业有限公司，国药准字H44023416，规格：20 mg)，每次20 mg，每天1次；纠正患者体液潴留、血运重建和逆转心室肥厚，同时对肥胖患者进行运动指导干预。

2.2　治疗组　在常规组基础上加用冠心宁片(正大青春宝药业有限公司，国药准字Z20150028，规格：0.38 g)，每次4片，每天3次。

2组均连续治疗3个月。

3　观察指标与统计学方法

3.1　观察指标　①临床疗效。②TGF-β1、CTGF水平。采集2组空腹静脉血5 mL，采用酶联免疫吸附法检测血清TGF-β1、CTGF水平，试剂盒购自美国Beckman Coulter公司，所有操作均按照说明书进行。分别于治疗前1 d、治疗3个月后检测。③Lee氏心衰评分、改良早期预警量表(MEWS)评分。采用Lee氏心衰评分对患者胸片、肺部啰音、肝大、呼吸困难、颈静脉、浮肿等心衰6项目进行评分，各项由重到轻分别计1～4分，总分分值6～24分，分数越高代表心衰程度越严重。MEWS评分[9]从患者的呼吸、温度、收缩压、心率和意识5种指标进行衡量，每项0～3分，总分分值0～15分，分数越高代表疾病程度越严重。④不良反应发生情况。统计2组治疗期间发生的不良反应，包括恶心、呕吐、手脚麻木、上腹部不适。

3.2　统计学方法　应用SPSS21.0统计学软件处理数据。数据符合正态分布，计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示，组间比较采用独立样本t检验，组内比较采用配对样本t检验；计数资料以百分比(%)表示，采用χ^2检验；Lee氏心衰评分、MEWS评分与TGF-β1、CTGF的关系采用Pearson相关分析，判定标准：高度相关($r>0.7$)、中度相关($0.4\leqslant r\leqslant 0.7$)、低度相关($r<0.4$)。$P<0.05$表示差异有统计学意义。

4　疗效标准与治疗结果

4.1　疗效标准　显效：临床体征基本消失，心功能分级提高2级以上；有效：体征有明显好转，心功能提高1级以上；无效：临床体征无明显改善，心功能无改善。心功能分级参考《舒张性心力衰竭诊断和治疗专家共识》[8]判定，于治疗3个月后评定2组疗效。

4.2　2组临床疗效比较　见表1。治疗组临床总有效率为96.00%，常规组为84.00%，2组比较，差异有统计学意义($P<0.05$)。

表1　2组临床疗效比较　例(%)

组　别	例数	显效	有效	无效	总有效
常规组	50	15(30.00)	27(54.00)	8(16.00)	42(84.00)
治疗组	50	20(40.00)	28(56.00)	2(4.00)	48(96.00)
χ^2值					4.000
P值					0.046

4.3　2组治疗前后TGF-β1、CTGF水平比较　见表2。治疗前，2组TGF-β1、CTGF水平比较，差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后，2组TGF-β1、CTGF水平均较治疗前下降($P<0.05$)，治疗组TGF-β1、CTGF水平均低于常规组($P<0.05$)。

表2　2组治疗前后TGF-β1、CTGF水平比较($\bar{x}\pm s$)

组　别	例数	TGF-β1(ng/L)		CTGF(μg/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
常规组	50	416.35±84.91	291.27±66.72①	183.45±43.17	132.04±32.69①
治疗组	50	425.11±92.76	239.36±50.86①	190.37±40.33	109.88±31.58①
t值		0.493	4.375	0.828	3.447
P值		0.623	<0.001	0.410	0.001

注：①与本组治疗前比较，$P<0.05$

4.4　2组治疗前后Lee氏心衰评分、MEWS评分比较　见表3。治疗前，2组Lee氏心衰评分、MEWS评分比较，差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后，2组Lee氏心衰评分、MEWS评分均较治疗前下降($P<0.05$)，治疗组Lee氏心衰评分、MEWS评分均低于常规组($P<0.05$)。

4.5　Lee氏心衰评分、MEWS评分与TGF-β1、CTGF的关系　见表4、5及图1～4。Pearson相关性分析结果显示，Lee氏心衰评分、MEWS评分与TGF-β1、CTGF的表达水平均呈正相关。其中Lee

氏心衰评分与TGF-β1呈中度相关，与CTGF呈高度相关，MEWS评分与TGF-β1、CTGF均呈正相关。

4.6　2组不良反应发生率比较　见表6。常规组不良反应发生率为16.00%，治疗组为6.00%，2组不良反应发生率比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）。

5　讨论

DHF往往较SHF早发生，早期症状仅表现为肺瘀血，在病情进展后可导致一系列严重的心衰症状[10]，故对DHF进行积极防治对患者心脏功能改善

表3　2组治疗前后Lee氏心衰评分、MEWS评分比较（$\bar{x}\pm s$）分

组　别	例数	Lee氏心衰评分		MEWS评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
常规组	50	14.94±5.33	8.92±1.89①	8.32±3.36	6.28±2.12①
治疗组	50	14.64±5.53	7.78±1.42①	8.30±3.32	5.16±2.48①
t值		0.276	3.410	0.030	2.427
P值		0.783	0.001	0.976	0.017

注：①与本组治疗前比较，$P<0.05$

表4　Lee氏心衰评分与TGF-β1、CTGF的Pearson相关性分析

变量	Lee氏心衰评分	TGF-β1	CTGF
Lee氏心衰评分	1	–	–
TGF-β1	0.686①	1	–
CTGF	0.749①	0.584①	1

注：①表示在0.01双侧水平上显著相关

表5　MEWS评分与TGF-β1、CTGF的Pearson相关性分析

变量	MEWS评分	TGF-β1	CTGF
MEWS评分	1	–	–
TGF-β1	0.756①	1	–
CTGF	0.768①	0.584①	1

注：①表示在0.01双侧水平上显著相关

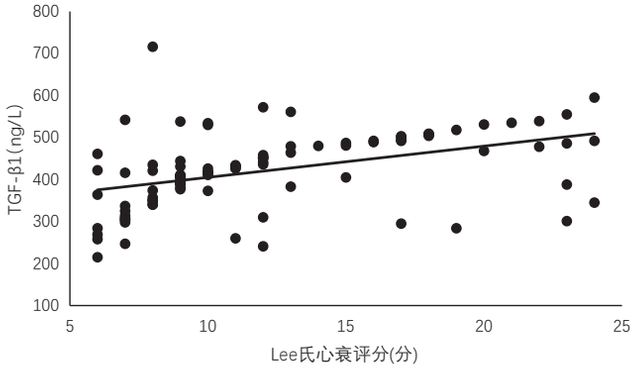


图1　Lee氏心衰评分与TGF-β1的线性散点分布图

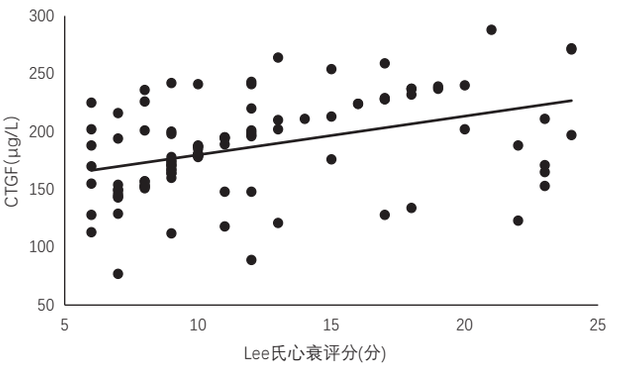


图2　Lee氏心衰评分与CTGF的线性散点分布图

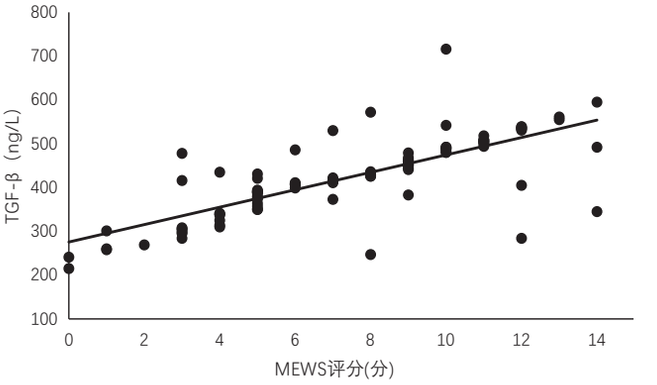


图3　MEWS评分与TGF-β1的线性散点分布图

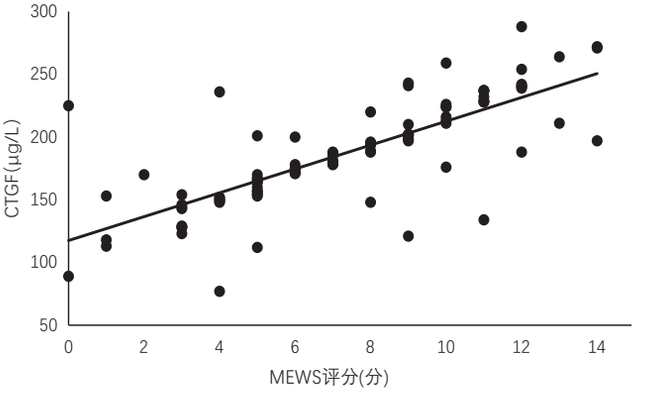


图4　MEWS评分与CTGF的线性散点分布图

表6　2组不良反应发生率比较　例（%）

组　别	例数	恶心	呕吐	手脚麻木	上腹部不适	总发生
常规组	50	3(6.00)	2(4.00)	2(4.00)	1(2.00)	8(16.00)
治疗组	50	1(2.00)	1(2.00)	0	1(2.00)	3(6.00)
χ^2值						2.554
P值						0.110

有重要意义。冠心宁是由丹参、川芎合制而成的中成药制剂，可改善冠心病慢性心力衰竭患者的心肌顺应性，抑制血小板聚集和心室重构，同时能够有效保护心肌细胞血氧平衡[6]。本研究显示，治疗组的临床总有效率为96.00%，常规组为84.00%，其可能原因是DHF的中医病机为正气亏耗、不足导致血液运行受阻，而丹参、川芎等成分的活血化瘀、通脉养心作用，有效抑制了DHF病情的进展，进而缓解患者体征，提高疗效。

TGF-β1是促进肌性成纤维细胞转化的生长因子，能促进胶原基因表达，以及合成、沉淀细胞外基质，在DHF患者心肌细胞纤维化中起重要作用，CTGF则能够介导TGF-β1促细胞基质的聚集，协同增强促纤维化[11-12]，因此，两者的水平变化可反应DHF患者机体心肌重塑的具体情况。而临床研究亦表明，心肌纤维化是心力衰竭的危险预测因子[13]。因此，本研究设想TGF-β1、CTGF在DHF患者中的表达可能存在一定的差异。结果显示，2组治疗后TGF-β1和CTGF的含量均低于治疗前，且治疗组降低幅度大于常规组（$P<0.05$），表明DHF患者的TGF-β1、CTGF有显著升高，其可能参与了DHF的发生发展，经药物治疗后能够有效降低两者的水平。心力衰竭患者的心肌收缩、舒张功能存在一定程度的损伤，心室发生重构，心肌纤维化是其主要病理过程[14]，在甄海旭[15]、张莹莹等[16]报道中发现，慢性心力衰竭患者TGF-β1、CTGF的表达水平异常，经治疗后均有明显下降趋势，心肌纤维化进程明显抑制，两则报道均支持了本研究的结果。

为进一步探讨冠心宁的改善机制，本研究以Lee氏心衰评分和MEWS评分对2组治疗前后的心衰程度和病情程度进行评价，并探讨两种评分与TGF-β1和CTGF含量之间的相关性。结果显示，2组治疗后Lee氏心衰评分和MEWS评分均低于治疗前，且治疗组降低幅度大于常规组（$P<0.05$），说明冠心宁能够有效缓解DHF患者的心衰程度及病情。同时，Pearson相关性分析结果显示，Lee氏心衰评分、MEWS评分与TGF-β1、CTGF的表达水平呈正相关，且均呈现中度或重度以上相关。现代药理表明，丹参中提取得到的丹参酮ⅡA能通过调控PI3K/AKT信号通路，控制细胞的生长、代谢和增殖，抑制相关蛋白磷酸化，进而干扰PI3K/AKT通路的过度激活，抑制H9C2心肌细胞肥大，从而抑制心肌肥厚及纤维化的进展[17]。另一方面，川芎中存在的生物碱能够通过降低心肌细胞中羟脯氨酸、丙二醛、乳酸脱氢酶、肌酸激酶的含量，以及提高超氧化物歧化酶活性等途径有效发挥抗氧化作用，从而抑制心肌纤维化的发生[18]。因此，冠心宁可能是通过丹参、川芎中的丹参酮和生物碱成分减少DHF患者的TGF-β1、CTGF的表达水平，抑制心肌纤维化作用，改善患者的心衰程度，与常规抗心衰治疗起到协同作用，从而增强临床治疗效果，有利于患者的病情监测和预后干预。此外，本研究对冠心宁的安全性进行考察，常规组、治疗组的不良反应发生率分别为16.00%、6.00%，2组之间的差异虽无统计学意义，但治疗组恶心、呕吐等不良反应未有明显增加，说明其临床应用安全性较高。

综上，冠心宁治疗冠心病DHF可提升疗效，改善患者的病情及预后，安全性高。

[参考文献]

[1] SNIPELISKY D, CHAUDHRY S P, STEWART G C. The many faces of heart failure[J]. Card Electrophysiol Clin, 2019, 11(1): 11-20.

[2] SCHULZ A, SCHUSTER A. Visualizing diastolic failure: Non-invasive imaging-biomarkers in patients with heart failure with preserved ejection fraction[J]. EBioMedicine, 2022, 10(86): 104369.

[3] GAZEWOOD J D, TURNER P L. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: Diagnosis and Management[J]. Am Fam Physician, 2017, 96(9): 582-588.

[4] PIESKE B, TSCHÖPE C, DE BOER R A, et al. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC)[J]. Eur Heart J, 2019, 21(40): 3297-3317.

[5] 赵智慧，宋雨，吴东彬，等. 冠心宁联合单硝酸异山梨酯治疗慢性心力衰竭患者临床疗效及对心功能的影响[J]. 药学研究，2023，42(5)：348-351.

[6] 张亭，智晓文，左军. 冠心宁治疗冠心病慢性心力衰竭的疗效及对患者心室重构、hs-CRP、CysC以及NT-proBNP水平的影响[J]. 海南医学，2022，33(22)：2862-2865.

[7] 左茜，魏东明，苏征，等. 小儿先天性心脏病血清TGF-β1CTGF与心肌重塑的关系[J]. 河北医学，2020，26(11)：1923-1927.

[8] 玉华，杨杰孚，张健，等. 舒张性心力衰竭诊断和治疗专家共

识[J]. 临床心血管病杂志，2020，36(1)：1-10.
[9] 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]. 中华心力衰竭和心肌病杂志(中英文)，2018，2(4)：196-225.
[10] 夏益，许金泉，李学龙. 温阳行水汤治疗阳虚水泛型舒张性心力衰竭的临床观察[J]. 中国中医药科技，2022，29(4)：639-641.
[11] 池洪杰，尚香玉，焦洁，等. 舒张性心力衰竭患者外周血转化生长因子β1与脑钠肽的表达及与舒张功能的相关性研究[J]. 中华地方病学杂志，2019，38(4)：282-287.
[12] 谢永鹏，钱颖，刘克喜，等. ARDS患者机械功与生物标志物TGF-β1和CTGF相关性分析及其在肺结构重塑中的临床意义[J]. 中国急救医学，2019，39(8)：753-757.
[13] 马伟利，蔡颖，宝凤梅，等. 芪苈强心胶囊联合西药治疗高龄慢性心力衰竭的疗效及对 NT-proBNP、TNF-α、IL-6 水平的影响[J]. 中药材，2020，43(11)：2818－2821.
[14] 易鲛隆，李伟，罗振华，等. TGF-β1和CTGF与慢性心力衰竭心肌纤维化的研究进展[J]. 现代诊断与治疗，2019，30(12)：2002-2004.
[15] 甄海旭. 老年高血压合并慢性心力衰竭患者血清TGF-β1、CTGF水平变化及其与心功能的相关性分析[J]. 医学临床研究，2019，36(1)：74-76.
[16] 张莹莹，王佳，赵帅龙. 黄连加四逆汤治疗慢性心力衰竭的临床疗效及对TGF-β1、CTGF的调节作用[J]. 中医药信息，2021，38(6)：63-67.
[17] 何德全，陈友权，王世祥. 丹参酮ⅡA通过调节PI3K/AKT通路对异丙肾上腺素诱导的大鼠心肌肥厚及纤维化的影响[J]. 中国循证心血管医学杂志，2022，14(7)：811-815.
[18] 周艳，刘絮，王立英. 川芎生物碱对大鼠心肌纤维化的影响[J]. 北华大学学报(自然科学版)，2022，23(2)：200-203.

(责任编辑：吴凌，郭雨驰)