软坚清脉颗粒对急性冠脉综合征患者血清血管内皮生长因子、生长分化因子 -15 及颈动脉斑块易损性的影响

常 肖，王 芳，孙 芳*
（青岛市市立医院西院心内科，山东青岛 266011）

摘要：目的 探讨软坚清脉颗粒对急性冠脉综合征（acute coronary syndrome，ACS）患者血清血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor，VEGF）、生长分化因子（growth differentiation factor，GDF）-15 及颈动脉斑块易损性的影响。**方法** 选择 2019 年 1 月至 2021 年 1 月青岛市市立医院心内科住院部收治的 ACS 患者 123 例，采用随机数表法分为观察组（n = 62）和对照组（n = 61）。对照组给予阿托伐他汀，观察组给予阿托伐他汀及软坚清脉颗粒。比较两组临床疗效、血清 VEGF、GDF-15 及颈动脉斑块易损性、脑钠肽（brain natriuretic peptide，BNP）、左心室射血分数（left ventricular ejection fraction，LVEF）变化、心血管不良事件发生情况及药物安全性。**结果** 观察组总有效率较对照组差异具有统计学意义（90.32% *vs* 72.13%，P < 0.05）。治疗后，两组血清 GDF-15、颈动脉斑块易损性水平均随时间推移而下降，且观察组低于对照组（P < 0.05）；血清 VEGF 水平均随时间推移而升高，且观察组高于对照组（P < 0.05）。治疗后，两组血清 BNP 水平均随时间推移而下降，且观察组低于对照组（P < 0.05）；LVEF 水平随时间推移而升高，且观察组高于对照组（P < 0.05）。观察组心血管不良事件发生率均低于对照组，差异具有统计学意义（P < 0.05）。**结论** 对 ACS 患者应用奚氏软坚清脉颗粒效果显著，可能与其可有效改善血清 VEGF、GDF-15 及颈动脉斑块易损性水平有关。

关键词：奚氏软坚清脉颗粒；急性冠脉综合征；血管内皮生长因子；生长分化因子 -15；颈动脉斑块易损性
中图分类号：R541.4；R256.2 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188（2022）10-1326-06
DOI：10.13683/j.wph.2022.10.015

Effects of Ruanjian Qingmai granules on serum vascular endothelial growth factor, growth differentiation factor-15 and vulnerability of carotid artery plaque in patients with acute coronary syndrome

CHANG Xiao, WANG Fang, SUN Fang*
(*Department of Cardiology, West Campus of Qingdao Municipal Hospital Qingdao, Shandong 266011, Qingdao Province, China*)

Abstract: ***Objective*** To investigate the effects of Ruanjian Qingmai granules on serum vascular endothelial growth factor(VEGF). Growth differentiation factor(GDF)-15 and carotid plaque vulnerability in patients with acute coronary syndrome(ACS). ***Methods*** A total of 123 ACS patients admitted to the department of cardiology, Qingdao municipal hospital from January 2019 to January 2021 were selected and randomly divided into observation group(n=62) and control group(n=62) by random number table method. The control group was given atorvastatin, while the observation group was given atorvastatin and Ruanjian Qingmai granules. The clinical efficacy, serum VEGF, GDF-15, carotid plaque vulnerability, brain natriuretic peptide(BNP) and left ventricular ejection fraction(LVEF), cardiovascular adverse events and drug safety were compared between the two groups. ***Results*** The total effective rate of the observation group was higher than that of the control group(90.32% *vs* 72.13%, P<0.05). After treatment, the levels of serum GDF-15 and carotid plaque vulnerability in the two groups decreased with time, and the observation group were lower than those in the control group(P<0.05). Serum

收稿日期：2021-11-12；修回日期：2022-03-28
作者简介：常肖，护师，研究方向：心内科疾病护理。
通信作者：孙芳，护师，研究方向：心内科疾病护理。

VEGF levels were increased with time, and the observation group was higher than that in the control group ($P<0.05$). After treatment, the serum BNP levels of the two groups decreased with time, and the observation group was lower than that of the control group ($P<0.05$). LVEF level increased with time, and the observation group was higher than that in the control group ($P<0.05$). The incidence of adverse cardiovascular events in the observation group was lower than that in the control group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). ***Conclusion*** The effect of Ruanjian Qingmai granules on ACS patients is significant, which may be related to the effective improvement of serum VEGF, GDF-15 and carotid plaque vulnerability.

Key words: Ruanjian Qingmai granule; acute coronary syndrome; vascular endothelial growth factor; growth differentiation factor-15; carotid plaque vulnerability

急性冠脉综合征（acute coronary syndrome，ACS）是以冠状动脉粥样硬化斑块破裂、继发闭塞性血栓为病理基础的一组临床综合征，临床表现主要为胸闷、胸痛，部分伴心力衰竭（heart failure，HF）、心律失常，严重威胁患者生命安全[1-2]。研究显示，多种细胞因子参与 ACS 的发生发展[3]。血清血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor，VEGF）是一种正性血管生成调节因子，可诱导血管新生，与冠状动脉的病变有关；生长分化因子（growth differentiation factor，GDF）-15 是肿瘤坏死因子 -β 超家族的成员之一，在多种心血管疾病中表达异常[4]。

临床上 ACS 的治疗方案通常首选经皮冠脉介入术、溶栓、抗栓以及抗心肌缺血等。阿托伐他汀为他汀类调血脂药，可减少胆固醇合成，具有降脂、改善血管内皮功能等多效性作用，亦可用于 ACS 的治疗[5]。中医认为，ACS 病机为痰浊内蕴，瘀毒阻络，治疗应以祛痰、解毒、清脉为主[6]。软坚清脉颗粒是上海市名中医奚九一教授所创，具有清热解毒、化痰逐瘀之功效[7]。然而，目前关于软坚清脉颗粒对 ACS 患者血清 VEGF、GDF-15 的影响的研究较少，故本研究将探讨软坚清脉颗粒对 ACS 患者血清 VEGF、GDF-15 及颈动脉斑块易损性的影响，旨在为临床诊治相关疾病提供一定参考，报道如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择

选择 2019 年 1 月至 2021 年 1 月青岛市市立医院心内科住院部收治的 ACS 患者。样本量计算根据总有效率、采用均数计算公式[8]计算：$n=P_1\times(1-P_1)+P_2\times(1-P_2)/(P_2-P_1)^2\times(\mu_\alpha+\mu_\beta)^2$，取 $\alpha=0.05$，$\beta=0.10$，$\sigma=0.76$，$\delta=0.50$，则 $\mu_\alpha=1.64$，$\mu_\beta=1.28$，$n=48$，考虑 20% 脱落，每组 60 例，共 120 例，实际入组 124 例，每组 62 例。对照组因中途脱落 1 例，入组 61 例，采用随机数表法分为观察组和对照组。ACS 诊断参照《急性冠脉综合征急诊快速诊治指南（2019）》[9]：①胸痛、胸闷持续发作超过 30 min。②肌酸激酶同工酶和肌钙蛋白（troponin，Tn）呈动态改变，超声心动图显示节段性室壁活动异常。③冠状动脉造影异常。纳入标准：①符合上述 ACS 诊断标准。②临床资料完整。③血流动力学稳定。④年龄 45 ～ 85 岁。⑤签署知情同意书。排除标准：①重症、有生命危险者。②意识障碍、精神障碍者。③合并 HF 者。④急性感染者。⑤血糖控制不佳者。⑥对本次研究药物过敏者。本研究经本院伦理委员会批准［2019（01）-03-（12）］。

1.2 方法

两组患者均常规给予抗血小板聚集药物［阿司匹林肠溶片（100 mg/ 片，20181023，德国拜耳医药保健有限公司），口服］、稳定斑块药物［瑞舒伐他汀钙片（5 mg/ 片，20181108，阿斯利康药业有限公司），口服］及降低心脏负荷抑制心室重构的药物［康忻富马酸比索洛尔片（5 mg/ 片，20190115，德国 Merck KGaA 公司），口服］。另外，对照组给予阿托伐他汀钙片（5 mg 或 10 mg/ 片，20190112，辉瑞制药有限公司）口服，一日 1 次，每次 20 mg；观察

组在对照组治疗基础上加用软坚清脉颗粒（5.5 g/袋，20190125，上海练塘药业有限公司）口服，一日2次，每次1袋。两组均连续治疗24周。

1.3 疗效观察

主要观察指标：临床疗效。疗效评定标准[10]如下。显效：临床症状消失，心功能改善2级以上；有效：临床症状减轻，未达到显效标准；无效：临床症状无明显好转。总有效率＝（显效例数＋有效例数）/总例数×100%。

次要观察指标：血清VEGF、GDF-15、颈动脉斑块易损性、BNP、LVEF、心血管不良事件发生情况及用药安全性。采集治疗前及治疗后12周时肘静脉血4 ml，提取血清，采用夹心酶联免疫吸附法［试剂盒购于赫澎（上海）生物科技有公司，仪器使用Formacs TOC/TN分析仪］测定血清VEGF、GDF-15及脑钠肽（brain natriuretic peptide，BNP）；采用超声心动图测量左心室射血分数（left ventricular ejection fraction，LVEF）；观察并记录心血管不良事件发生情况及用药期间安全性评价。

1.4 统计学分析

以SPSS24.0软件包处理分析数据，计量资料如符合正态分布，以（$\bar{x}\pm s$）表示，组间比较采用t检验；如不符合正态分布，以中位数和四分位间距表示，组间比较采用非参数秩和检验，同组比较采用配对样本t检验。单向有序等级资料采用秩和检验，计数资料以n(%)表示，组间比较采用χ^2检验。以$P<0.05$为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

采用随机数表法将所有患者分为两组，观察组62例，男26例，女36例，年龄48～72岁，平均（62.59±5.69）岁，体质量指数（body mass index，BMI）为（24.25±3.22）kg/m^2；对照组61例，男29例，女32例，年龄49～73岁，平均（62.65±5.73）岁，BMI（24.21±3.18）kg/m^2。两组在年龄、性别、体质量指数、病程、疾病类型及Tn Ⅰ等基线资料方面差异无统计学意义（$P>0.05$），具有可比性，见表1［其中心肌梗死（myocardial infarction，MI）］。

2.2 两组临床疗效比较

观察组显效32例（51.61%），有效24例（38.71%），无效6例（9.68%），总有效56例（90.32%）；对照组显效28例（45.90%），有效16例（26.23%），无效17例（27.87%），总有效44例（72.13%）。观察组总有效率高于对照组，差异具有统计学意义（$\chi^2=6.693$，$P=0.009$）。

2.3 两组血清VEGF、GDF-15及颈动脉斑块易损性比较

治疗后，两组血清GDF-15、颈动脉斑块易损性水平均随时间推移而下降，且观察组低于对照组，差异具有统计学意义（$P<0.05$），血清VEGF水平均随时间推移而升高，且观察组高于对照组，差异具有统计学意义（$P<0.05$），见表2。

2.4 两组实验室指标水平结果比较

治疗后，两组血清BNP水平均随时间推移而下

表1 两组基线资料比较

Table 1 Comparison of baseline data between the two groups

组别	性别（男/女）/n(%)	年龄/岁	BMI/kg·m^{-2}	病程/h	疾病类型			Tn Ⅰ/μg·L^{-1}
					ST段抬高型MI	非ST段抬高型MI	不稳定型心绞痛	
观察组（n=62）	26（41.94）/36（58.06）	62.59±5.69	24.25±3.22	22.14±2.41	23（37.10）	8（12.90）	31（50.00）	2.16±0.12
对照组（n=61）	29（47.54）/32（52.46）	62.65±5.73	24.21±3.18	23.04±2.73	21（34.43）	10（16.39）	30（49.18）	2.14±0.11
χ^2/t值	0.391	0.058	0.069	1.939		0.321		0.963
P值	0.532	0.954	0.945	0.055		0.852		0.337

降，且观察组低于对照组，差异具有统计学意义（$P < 0.05$），LVEF 水平随时间推移而升高，且观察组高于对照组，差异具有统计学意义（$P < 0.05$），见表 3。

2.5 两组心血管不良事件发生情况比较

治疗后，观察组复发心绞痛 1 例（1.61%），靶血管再次血运重建 2 例（3.23%）；对照组复发心绞痛 6 例（9.48%），非致命性 MI 4 例（6.56%），靶血管再次血运重建 8 例（13.11%），观察组心血管不良事件发生率均低于对照组，差异具有统计学意义（$\chi^2 = 13.217$，$P = 0.000$）。

2.6 安全性评价

观察组便秘 1 例（1.61%），腹胀 1 例（1.61%），恶心呕吐 1 例（1.61%），共 3 例（4.84%）；对照组便秘 1 例（1.64%），腹胀 1 例（1.64%），恶心呕吐 2 例（3.28%），皮疹 1 例（1.64%），共 5 例（8.20%）。观察组用药不良反应发生率低于对照组，差异无统计学意义（$\chi^2 = 0.570$，$P = 0.450$）

3 讨论

ACS 是一种常见的心血管疾病，亦是冠状动脉粥样硬化性心脏病的一种严重类型，多发生于中老年人群，其包括不稳定型心绞痛、急性 MI，可增加心脏急性缺血等后果，严重影响患者生活质量。近年来，ACS 发病率呈上升趋势，已成为威胁中老年人群身心健康的疾病[10]。学者对心血管事件（cardiovascular event，CVE）展开研究，发现动脉血管粥样硬化产生易损斑块是引发急性 CVE 的主要原因，故对易损斑块早期诊断、早期治疗对延缓 ACS 具有重要意义[11]。

阿托伐他汀是他汀类调血脂药，具有稳定斑块、降脂等作用，可调节内皮功能，减轻炎性反应程度，增强血管细胞增殖，增加循环中的血管细胞，促进血管内皮功能修复，保护心血管[12]。但据文献[13]报道，大剂量使用阿托伐他汀可引起肌无力、肌痛以及肝酶升高等不良反应，需联用其他药物。

表 2 两组血清 VEGF、GDF-15 及颈动脉斑块易损性比较（$\bar{x} \pm s$）

Table 2 Comparison of serum VEGF, GDF-15 and carotid plaque vulnerability between the two groups（$\bar{x} \pm s$）

组别	VEGF/pg·ml^{-1}		GDF-15/pg·ml^{-1}		颈动脉斑块易损性评分/分	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组（n=62）	1 265.35±76.35	1 486.69±88.21*	457.84±9.51	356.58±20.35*	54.71±3.52	24.35±3.15*
对照组（n=61）	1 267.05±71.65	1 371.54±80.59	458.08±9.97	395.56±12.35	53.59±4.05	32.48±4.56
t值	0.127	7.555	0.137	12.817	1.638	11.520
P值	0.899	0.000	0.1892	0.000	0.104	0.000

注：较对照组，*P<0.05

Note: *vs* the control group, *P<0.05

表 3 两组实验室指标水平检查结果比较（$\bar{x} \pm s$）

Table 3 Comparison of laboratory index level examination results between the two groups（$\bar{x} \pm s$）

组别	BNP/pg·ml^{-1}		LVEF/%	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组（n=62）	235.14±41.85	101.21±40.12*	50.97±7.54	59.29±6.71*
对照组（n=61）	234.97±40.96	151.51±37.25	51.05±7.69	52.08±6.68
t值	0.023	7.203	0.058	5.972
P值	0.982	0.000	0.954	0.000

注：较对照组，*P<0.05

Note: *vs* the control group, *P<0.05

近年来，中医被广泛用于临床治疗中。ACS 常见主邪为痰湿凝滞络脉，血脂升高，血管壁粥样斑块形成属“痰”，故应以祛痰、解毒、清脉为治疗目的。奚氏软坚清脉颗粒系奚九一教授经验方，方中海藻、牡蛎软坚化痰，蒲黄、垂盆草清热通络且抗炎，豨莶草祛风除湿、调节免疫，全方奏软坚化痰、清脉通络之效[14-15]。

笔者对比了不同治疗方案下 ACS 患者总有效率、BNP、LVEF 及心血管不良事件发生率，结果显示，奚氏软坚清脉颗粒联合阿托伐他汀组指标改善情况优于单用西药治疗组，提示奚氏软坚清脉颗粒可提高 ACS 临床疗效，改善患者心功能，降低心血管不良事件发生率。本研究治疗期间无明显不良反应发生，进一步说明奚氏软坚清脉颗粒联合用药治疗 ACS 安全性较高，分析原因可能是阿托伐他汀具有较强的抗炎作用，可调节脂蛋白及血浆胆固醇，进而影响心肌细胞膜脂质分布，改善心肌细胞膜理化性质，而奚氏软坚清脉颗粒有抗血小板聚集、抗血栓、保护内皮等功能，对防治颈动脉易损斑块有一定影响。

颈动脉斑块易损是动脉粥样硬化疾病的主要标志之一，是引发心脑血管事件的主要原因。VEGF 是血管内皮增殖性标志物，内皮细胞、单核细胞合成主要表达于血管内皮表面，可促进内皮细胞增殖分裂，提升血管通透性，利于改善及维持血管内皮功能。GDF-15 是血清生长分化因子中的一个亚型，其水平与患者体内炎症反应、免疫反应有关，在正常情况下含量较低，但当患者出现缺血、缺氧、动脉粥状硬化等情况时，GDF-15 水平升高[16-17]。有研究显示，当发生 ACS 时患者体内血清 VEGF、GDF-15 表达异常，这可作为预测及诊治 ACS 的重要指标[18]。本研究结果显示，奚氏软坚清脉颗粒联合西药组血清 GDF-15 及颈动脉斑块易损性水平明显下降，VEGF 水平升高，提示奚氏软坚清脉颗粒可降低体内炎症反应，调节血管内皮功能，降低易损斑块不稳定性。进一步分析原因可能是奚氏软坚清脉颗粒中垂盆草具有显著抗氧化、抗炎症反应的作用，蒲黄的抗凝作用可改善患者内皮功能并抗炎，进而改善血清 VEGF、GDF-15 水平。

4 结论

综上所述，在 ACS 患者中应用奚氏软坚清脉颗粒效果显著，可改善血清 VEGF、GDF-15 及颈动脉斑块易损性水平。

参考文献：

[1] 汤宁成, 杨巍, 吴海义. 瑞舒伐他汀联合替格瑞洛治疗急性冠脉综合征的疗效及对YKL-40 GMP-140的作用分析[J]. 河北医学, 2019, 25(12): 2061-2064.

[2] 黄芸, 姚东晓, 李景东, 等. 急性冠脉综合征患者血清CD105水平测定及意义[J]. 中国临床保健杂志, 2019, 22(2): 190-192.

[3] 陈建军, 刘扬河, 曾校, 等. 急性冠状动脉综合征患者经皮冠状动脉介入术前、后外周血MPV和血清VEGF、MMP-9变化及其与预后的关联性[J]. 中国动脉硬化杂志, 2020, 28(11): 986-990.

[4] Lee JM, Choi G, Koo BK, *et al*. Identification of high-risk plaques destined to cause acute coronary syndrome using coronary computed tomographic angiography and computational fluid dynamics[J]. JACC Cardiovasc Imaging, 2019, 12(6): 1032-1043.

[5] 王太昊, 岑运光, 田徐露, 等. 通心络胶囊联合阿托伐他汀对急性冠脉综合征行PCI术后血清vWF、hs-CRP、VEGF水平影响[J]. 中国临床研究, 2019, 32(8): 1095-1098.

[6] 王计亮, 薛静. 芪参益气滴丸联合替格瑞洛对急性冠脉综合征PCI术后血小板功能、炎性细胞因子及预后的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2019, 28(19): 2134-2137.

[7] 陶晓瑜, 乔亮, 黄渺苗, 等. 奚氏软坚清脉颗粒对急性冠脉综合征病人颈动脉斑块易损性的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2020, 18(12): 1915-1919.

[8] 王雨宁, 徐畅, 邹康, 等. 临床试验中适应性随机化的应用[J]. 中国循证医学杂志, 2020, 20(5): 616-620.

[9] 中国医师协会急诊医师分会, 国家卫健委能力建设与继续教育中心急诊学专家委员会, 中国医疗保健国际交流促进会急诊急救分会. 急性冠脉综合征急诊快速诊治指南(2019)[J]. 中华急诊医学杂志, 2019, 28(4): 421-428.

[10] 李婷婷, 刘彬, 王环宇, 等. 活血化瘀汤对冠状动脉支架植入术后再狭窄病人细胞炎症因子、sICAM-1和MMP-9表达的

影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2019, 17(9): 1380-1383.

[11] Verdoia M, Kedhi E, Suryapranata H, *et al*. Benefits of short-term or prolonged as compared to standard 1 year DAPT in patients with acute coronary syndrome treated with drug-eluting stents: a meta-analysis of 9 randomized trials[J]. J Thromb Thrombolysis, 2020, 50(2): 337-354.

[12] 谭保平, 谢文超, 莫凡睿, 等. 阿托伐他汀对老年急性冠状动脉综合征患者血清Nod样受体蛋白3的影响[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2019, 21(6): 587-590.

[13] 王瑜, 李静, 文志远. 手拈散加味联合阿托伐他汀对急性冠脉综合征患者PCI术后血小板参数、NT-proBNP和ST2的影响[J]. 四川中医, 2020, 38(8): 69-73.

[14] Ma S, Jiang Z, Qiu M, *et al*. Dual antiplatelet therapy duration in medically managed acute coronary syndrome patients: sub-analysis of the OPT-CAD study[J]. AdvTher, 2020, 37(7): 3150-3161.

[15] 刘欣燕, 刘笑迎. 扶阳软坚清脉方治疗肢体动脉硬化闭塞症疗效观察[J]. 人民军医, 2019, 62(1): 68-71.

[16] 舒红军, 郭靖涛, 周江, 等. 急性冠脉综合征患者血清GDF-15 YKL-40水平及颈动脉硬化与冠状动脉病变程度的关系[J]. 河北医学, 2019, 25(6): 919-922.

[17] 刘希奇, 李孝庆, 姚彦, 等. 脑梗死患者血清CXCL-16、GDF-15、PLA-2水平变化及意义[J]. 中国现代医学杂志, 2019, 29(15): 36-40.

[18] 周秀, 廖晓现, 成力. 血清生长分化因子15、和肽素、缺血修饰清蛋白浓度对急性冠脉综合征患者PCI治疗后心肌损伤的预测价值[J]. 岭南心血管病杂志, 2020, 26(4): 385-389.

(编辑：虞　瑛)

广 告 索 引

封二　华领医药技术(上海)有限公司
封三　CSL Behring
封底　中国医药工业信息中心
前彩插1　赛诺菲(中国)投资有限公司
前彩插2　北京诺华制药有限公司
中彩插1　山东罗欣药业集团股份有限公司
中彩插2　《世界临床药物》杂志征订信息
后彩插1　山东齐鲁制药集团有限公司
后彩插2　上海君实生物医药科技股份有限公司
1232页：公益广告