

# 银杏叶片联合曲美他嗪治疗老年慢性心力衰竭的效果及机制

贾魁,李治国,程翠婷,李志娟,刘瑞卿

(河南科技大学临床医学院 河南科技大学第一附属医院心血管内科,河南 洛阳 471003)

**摘要:**目的 探讨银杏叶片联合曲美他嗪治疗老年慢性心力衰竭(chronic heart failure, CHF)的临床疗效及其对外周血单个核细胞(peripheral blood mononuclear cells, PBMCs)转化生长因子- $\beta$ 1(transforming growth factor- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 1)/Smad3信号通路分子mRNA表达的影响。方法 选取2021年1月至2023年10月收治的96例老年CHF患者,随机分为联合组、曲美他嗪组和银杏叶片组,每组32例。比较3组患者的临床疗效、心功能指标(包括心脏指数、左室射血分数、左室收缩末期内径和左室舒张末期内径)、心力衰竭相关生物标志物(氨基末端B型利钠肽前体、可溶性基质裂解素2、血管紧张素II)水平以及PBMCs中TGF- $\beta$ 1/Smad3通路关键分子(TGF- $\beta$ 1、Smad2、Smad3、Smad7)的mRNA相对表达量,并记录不良反应发生情况。结果 联合组患者的心脏指数和左室射血分数高于曲美他嗪组和银杏叶片组,且曲美他嗪组高于银杏叶片组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );联合组患者的左室收缩末期内径和左室舒张末期内径低于曲美他嗪组和银杏叶片组,且曲美他嗪组低于银杏叶片组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。联合组患者的氨基末端B型利钠肽前体、可溶性基质裂解素2、血管紧张素II水平低于曲美他嗪组和银杏叶片组,且曲美他嗪组低于银杏叶片组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。联合组患者的PBMCs中TGF- $\beta$ 1、Smad2、Smad3的mRNA相对表达量低于曲美他嗪组和银杏叶片组;Smad7 mRNA的相对表达量高于曲美他嗪组和银杏叶片组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。3组患者的不良反应发生率差异无统计学意义( $P>0.05$ )。结论 银杏叶片联合曲美他嗪可显著改善老年CHF患者的心功能并减轻心肌损伤,其机制与抑制TGF- $\beta$ 1/Smad3信号通路有关,为中西医结合治疗CHF提供了新策略。

**关键词:**老年慢性心力衰竭;银杏叶片;曲美他嗪;转化生长因子- $\beta$ 1;左室射血分数;氨基末端B型利钠肽前体  
**中图分类号:**R543 **文献标志码:**A

## Efficacy and mechanism of ginkgo leaf tablets combined with trimetazidine in the treatment of elderly patients with chronic heart failure

JIA Kui, LI Zhiguo, CHENG Cuiting, LI Zhijuan, LIU Ruiqing

(Clinical Medicine School of Henan University of Science and Technology, Cardiovascular Department of the First Affiliated Hospital of Henan University of Science and Technology, Luoyang 471003, Henan, China)

**Abstract: Objective** To investigate the clinical efficacy of ginkgo leaf tablets combined with trimetazidine in the treatment of elderly patients with chronic heart failure (CHF) and its impact on the mRNA expression of transforming growth factor- $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1)/Smad3 signaling pathway molecules in peripheral blood mononuclear cells (PBMCs). **Methods** Ninety-six elderly patients with CHF were selected from January 2021 to October 2023 and randomly assigned to a combination group, a trimetazidine group, and a ginkgo leaf tablet group, with 32 patients in each group. The clinical efficacy, cardiac function indicators (including cardiac index, left ventricular ejection fraction, left ventricular end-systolic diameter, and left ventricular end-diastolic diameter), levels of heart failure-related biomarkers (amino-

terminal pro-B-type natriuretic peptide, soluble stromal derived factor 2, angiotensin II), and mRNA relative expression levels of key molecules in the TGF- $\beta$ 1/Smad3 pathway (TGF- $\beta$ 1, Smad2, Smad3, Smad7) in PBMCs were compared among the three groups, and the occurrence of adverse reactions was recorded. **Results** The cardiac index and left ventricular ejection fraction in the combination group were higher than those in the trimetazidine group and ginkgo leaf tablet group, and the trimetazidine group had higher values than the ginkgo leaf tablet group, with statistically significant differences ( $P < 0.05$ ). The left ventricular end-systolic diameter and left ventricular end-diastolic diameter in the combination group were lower than those in the trimetazidine group and ginkgo leaf tablet group, and the trimetazidine group had lower values than the ginkgo leaf tablet group, with statistically significant differences ( $P < 0.05$ ). The levels of amino-terminal pro-brain natriuretic peptide, soluble stromal derived factor 2, and angiotensin II in the combination group were lower than those in the trimetazidine group and ginkgo leaf tablet group, and the trimetazidine group had lower values than the ginkgo leaf tablet group, with statistically significant differences ( $P < 0.05$ ). The relative mRNA expression levels of TGF- $\beta$ 1, Smad2, and Smad3 in PBMCs from the combination group were lower than those in the trimetazidine group and ginkgo leaf tablet group; the relative mRNA expression level of Smad7 was higher than that in the trimetazidine group and ginkgo leaf tablet group, with statistically significant differences ( $P < 0.05$ ). There was no statistically significant difference in the incidence of adverse reactions among the three groups ( $P > 0.05$ ). **Conclusions**

The combination of Ginkgo leaf tablets and trimetazidine can significantly improve cardiac function and alleviate myocardial damage in elderly patients with CHF. The mechanism is related to the inhibition of the TGF- $\beta$ 1/Smad3 signaling pathway, providing a new strategy for the integrated traditional Chinese and Western medicine treatment of CHF.

**Key words:** Elderly chronic heart failure; Ginkgo leaf tablets; Trimetazidine; Transforming growth factor- $\beta$ 1; Left ventricular ejection fraction; N-terminal pro-brain natriuretic peptide

慢性心力衰竭(chronic heart failure, CHF)是由心脏结构和/或功能异常导致心室充盈或射血能力受损的临床综合征,全球发病率约为 1.5%~2.0%,常发生于老年人群<sup>[1]</sup>。转化生长因子- $\beta$ 1(transforming growth factor- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 1)/Smad3 信号通路的异常活化与心肌纤维化、心室重构等 CHF 关键病理过程密切相关,可能成为 CHF 药物干预的重要靶点<sup>[2]</sup>。

曲美他嗪是临床上常用的抗 CHF 药物,可通过抑制 TGF- $\beta$ 1/Smad3 信号通路过度激活、优化心肌能量代谢等方式保护心肌组织,从而改善心功能。但单药治疗存在疗效受限,长期使用易产生耐药性及增加不良反应发生风险等局限性<sup>[3-4]</sup>。其有效成分可调节血管舒缩功能、改善微循环,并通过抑制血小板活化、减少心肌氧耗等机制发挥心血管保护作用<sup>[5-6]</sup>。目前关于银杏叶片联合曲美他嗪治疗老年 CHF 的临床疗效和作用机制尚缺乏系统研究。本研究通过探讨两药联用对老年 CHF 患者心功能及 TGF- $\beta$ 1/Smad3 信号通路的影响,以期为临床优化 CHF 治疗方案提供依据和新思路。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

采用 PASS 11 软件估算样本量。样本量公式为

$$n = (Z_{1-\alpha/2})^2 P(1-P) / \Delta^2,$$

其中  $Z_{1-\alpha/2}$  为标准正态分布的分位数,取值为 1.10;  $\Delta$  为允许的绝对误差,取值为 0.05;  $P$  为预估总体率,取值为 0.25。求得最小样本量为 91。选取 2021 年 1 月至 2023 年 10 月在河南科技大学第一附属医院就诊的老年 CHF 患者 96 例,其中男 59 例,女 37 例,61~75(68.07 $\pm$ 3.02)岁。按照随机数字表法平均分为联合组、曲美他嗪组和银杏叶片组,每组 32 例。纳入标准:①符合《慢性心力衰竭基层诊疗指南(2019 年)》<sup>[7]</sup>中射血分数降低型心力衰竭诊断标准,并经心电图、胸部超声心动图、实验室检查确诊;②具备正常沟通能力;③年龄>60 岁;④无心脏手术史;⑤入组前 3 个月无活动性心肌梗塞。排除标准:①合并良性/恶性肿瘤;②对本研究药物过敏或存在禁忌证;③合并急慢性感染;④已植入心脏起搏器;⑤合并自身免疫性疾病。本研究经河南科技大学第一附属医院医学伦理委员会审核批准(批号 2021-1078)。得所有入组均签署知情同意书。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 主要仪器与试剂

CTS-415 全数字超声显影诊断仪(上海寰熙医疗器械有限公司);TIB-8600 实时荧光定量 PCR 仪(上海聚慕医疗器械有限公司)。氨基末端 B 型利钠肽前体(amino-terminal pro-fragment proBNP, NT-proBNP)、可溶性基质裂解素 2(soluble suppress-

sion of tumorigenicity 2, sST2) 和血管紧张素 II (angiotensin II, Ang II) 检测试剂盒 (ELISA 法) 购自上海酶联生物公司; Trizol 试剂 (美国 Invitrogen 公司); RP1105 通用反转录试剂盒 (M-MLV, 不含 Taq 酶, 北京索莱宝公司)。

### 1.2.2 治疗方案

3 组均予以血管紧张素受体-脑啡肽酶抑制剂/血管紧张素转换酶抑制剂/Ang II 受体拮抗剂、 $\beta$  受体阻滞剂、醛固酮受体拮抗剂等基础治疗。

曲美他嗪组: 口服盐酸曲美他嗪片 (任脉宁, 山西仟源医药集团股份有限公司, 国药准字 H20123233, 规格: 20 mg/片), 1 片/次, 3 次/d。

银杏叶片组: 口服银杏叶片 (长春海外制药集团有限公司, 国药准字 Z20043514, 规格: 总黄酮醇苷 9.6 mg/片、萜类内酯 2.4 mg/片), 2 片/次, 3 次/d。

联合组: 同时给予上述剂量的盐酸曲美他嗪片与银杏叶片。

3 组均连续治疗 3 个月。

### 1.2.3 治疗效果评价

按照《慢性心力衰竭中西医结合诊疗专家共识》评价治疗效果<sup>[8]</sup>。

显效: 呼吸困难、乏力、体液潴留等主要临床症状基本消失; 美国纽约心脏病协会 (New York Heart Association, NYHA) 心功能分级改善  $\geq 2$  级或达到 I 级。

有效: 临床症状体征明显改善; NYHA 心功能分级改善  $\geq 1$  级但未到达 I 级。

无效: 不符合上述标准。

以显效和有效计入总有效。

### 1.2.4 心功能超声评估

采用全数字超声诊断系统 DUS6 (深圳市理邦精密仪器股份有限公司) 检测 3 组患者治疗前后的心脏指数 (cardiac index, CI)、左室射血分数 (left ventricular ejection fraction, LVEF)、左室收缩末期内径 (left ventricular end-systolic dimension, LVESd) 和左室舒张末期内径 (left ventricular end diastolic dimension, LVEDd)。

### 1.2.5 血清标志物检测

于治疗前 (入院时) 和治疗 3 个月分别采集 3 组患者的空腹外周静脉血 5 mL, 并分离血清, 于  $-80^{\circ}\text{C}$  保存待测。采用 ELISA 法检测血清 NT-proBNP、sST2 和 Ang II 水平。所有操作严格按照试剂盒说明书进行。简要步骤如下: 将特异性抗体用包被缓冲液稀释, 加入 96 孔板 (100  $\mu\text{L}$ /孔),  $4^{\circ}\text{C}$  孵育过夜; 弃去包被液并用 PBS 洗涤 3 次 (洗板), 加入 5% 脱脂牛奶 (质量体积分数, 200  $\mu\text{L}$ /孔) 封闭,  $37^{\circ}\text{C}$  孵

育 1 h; 洗板后加样, 依次加入标准品、待测样本和空白对照 (100  $\mu\text{L}$ /孔),  $37^{\circ}\text{C}$  孵育 2 h; 依次加入生物素标记的检测抗体 (100  $\mu\text{L}$ /孔) 和辣根过氧化物酶标记的链霉亲和素 (100  $\mu\text{L}$ /孔),  $37^{\circ}\text{C}$  避光孵育 30 min; 加入 3,3',5,5'-四甲基联苯胺底物 (100  $\mu\text{L}$ /孔), 避光室温孵育 30 min, 加入终止液; 使用酶标仪, 在 450 nm 波长测定各孔吸光度, 并根据标准曲线计算样本浓度。

### 1.2.6 外周血单个核细胞的分离与保存

采用 Ficoll-Hypaque 密度梯度法分离外周血单个核细胞 (peripheral blood mononuclear cells, PBMCs)。步骤如下: 将抗凝全血与 PBS 按 1:1 比例混匀稀释; 在离心管中先加入 3~4 mL Ficoll 分离液, 再缓慢加入稀释后的血液样本; 于 3 500 r/min 离心 30 min (离心半径 10 cm); 用巴氏吸管轻柔吸取白膜层 (即 PBMCs 层); 将收集的细胞悬液加入 5 倍体积 PBS, 于 1 500 r/min 离心 10 min (离心半径 10 cm), 洗涤 2 次; 用含 10% 二甲基亚砜的胎牛血清冻存液重悬细胞并分装至冻存管, 程序性降温后置于液氮中长期保存。

### 1.2.7 实时荧光定量 PCR 法检测 PBMCs 中 TGF- $\beta$ 1/Smad3 通路关键分子 mRNA 相对表达量

步骤如下: 向 PBMCs 中加入 Trizol 试剂提取总 RNA, 并进行反转录获得 cDNA; 反转录条件为  $25^{\circ}\text{C}$ , 10 min,  $37^{\circ}\text{C}$ , 60 min,  $95^{\circ}\text{C}$ , 5 min。采用实时荧光定量 PCR 仪扩增 cDNA, 扩增条件为  $95^{\circ}\text{C}$  预变性 2 min, 随后进入循环; 循环条件为  $95^{\circ}\text{C}$ , 15 s,  $60^{\circ}\text{C}$ , 1 min,  $72^{\circ}\text{C}$ , 30 s, 共循环 40 次; 以甘油醛-3-磷酸脱氢酶 (glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, GAPDH) 作为内参基因。根据各样本的 Ct 值, 采用  $2^{-\Delta\Delta\text{Ct}}$  法计算 TGF- $\beta$ 1、Smad2、Smad3、Smad7 的 mRNA 相对表达量。引物序列见表 1。

表 1 引物序列

Table 1 Sequences of primers

基因	引物序列
GAPDH	正向引物 5'-GGAGCGAGATCCCTCCAAAAT-3'
	反向引物 5'-GGCTGTTGTCATACTTCTCATGG-3'
TGF- $\beta$ 1	正向引物 5'-ACACTCCAGCTGGGCTCTAGAGG-GAAGCGC-3'
	反向引物 5'-ACACTCCAGCTGGGGTCCAGTTT-TCCCAGGA-3'
Smad2	正向引物 5'-TACCACTCTCTCCCCTGTCAAT-3'
	反向引物 5'-GCAAACCTAAGCAGAACCTCTC-3'
Smad3	正向引物 5'-CCATCTCCTACTACGAGCTGAA-3'
	反向引物 5'-CACTGCTGCATTCCTGTTGAC-3'
Smad7	正向引物 5'-TTCCTCCGCTGAAACAGGG-3'
	反向引物 5'-CCTCCCAGTATGCCACCAC-3'

### 1.2.8 不良反应记录

记录并统计3组患者在治疗期间不良反应的发生频率。不良反应包括低血压、恶心、腹泻和电解质紊乱。

### 1.3 统计学处理

采用SPSS 26.0统计学软件。年龄、体质量指数、病程等计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示。两组间比较采用独立样本 $t$ 检验。多组对比先采用单因素方差分析,进一步两两比较采用LSD- $t$ 检验。治疗效果等

计数资料用 $n(\%)$ 表示,组间比较采用 $\chi^2$ 检验或Fisher精确检验。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

## 2 结果

### 2.1 一般资料

3组患者的性别、年龄、体质量指数、病程、心功能NYHA分级、病因、药物使用情况差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。见表2。

表2 3组一般资料比较

Table 2 Comparison of three groups of general information

临床资料	联合组 ( $n=32$ )	曲美他嗪组 ( $n=32$ )	银杏叶片组 ( $n=32$ )	$F/\chi^2$	$P$
性别/ $n(\%)$				0.616	0.735
男	18(56.25)	20(62.50)	21(65.63)		
女	14(43.75)	12(37.50)	11(34.38)		
年龄/岁	67.41±2.16	68.77±3.01	68.03±2.96	1.979	0.144
体质量指数	23.02±1.77	22.93±2.01	23.10±1.82	0.066	0.936
病程/年	3.28±0.54	3.45±0.62	3.18±0.71	1.516	0.225
心功能NYHA分级/ $n(\%)$				0.587	0.745
Ⅲ级	17(53.13)	16(50.00)	19(59.38)		
Ⅳ级	15(46.88)	16(50.00)	13(40.63)		
病因/ $n(\%)$				3.821	0.431
冠心病	14(43.75)	9(28.13)	15(46.88)		
心脏瓣膜病	11(34.38)	17(53.13)	13(40.63)		
高血压性心脏病	7(21.88)	6(18.75)	4(12.50)		
药物使用情况/ $n(\%)$					
利尿剂	24(75.00)	22(68.75)	21(65.63)	0.692	0.708
肾素-血管紧张素系统抑制剂	23(71.88)	20(62.50)	24(75.00)	1.285	0.526
$\beta$ 受体阻滞剂	16(50.00)	13(40.63)	14(43.75)	0.591	0.745
洋地黄类药物	10(31.25)	11(34.38)	9(28.13)	0.291	0.865
盐皮质激素受体拮抗剂	12(37.50)	15(46.88)	13(40.63)	0.600	0.741

### 2.2 治疗效果比较

联合组总有效率高于曲美他嗪组、银杏叶片组,

差异有统计学意义( $P<0.05$ ),曲美他嗪组与银杏叶片组总有效率差异无统计学意义( $P>0.05$ ),见表3。

表3 3组治疗效果比较/ $n(\%)$

Table 3 Comparison of treatment effects among three groups/ $n(\%)$

组别	例数	显效	有效	无效	总有效率
联合组	32	16(50.00)	14(43.75)	2(6.25)	30(93.75)
曲美他嗪组	32	13(40.63)	10(31.25)	9(28.13)	23(71.88)
银杏叶片组	32	11(34.38)	10(31.25)	11(34.38)	21(65.63)
$\chi^2$					7.902
$P$					0.019

### 2.3 心功能指标比较

治疗前3组患者的CI、LVEF、LVESd、LVEDd差异无统计学意义( $P>0.05$ );治疗3个月后3组患者CI、LVEF较治疗前升高,且联合组高于曲美他嗪

组和银杏叶片组,曲美他嗪组高于银杏叶片组。LVESd、LVEDd较治疗前下降,且联合组低于曲美他嗪组和银杏叶片组,曲美他嗪组低于银杏叶片组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表4。

表4 3组治疗前后心功能指标比较

Table 4 Comparison of cardiac function indicators before and after treatment among three groups

项目	CI / [L/(min·m <sup>2</sup> )]	LVEF/%	LVESd /mm	LVEDd/mm
治疗前				
联合组	1.88±0.54	34.86±3.22	52.38±4.76	66.13±5.81
曲美他嗪组	1.90±0.49	35.17±3.59	51.93±4.25	65.49±6.14
银杏叶片组	1.91±0.52	35.35±3.13	52.57±5.02	65.82±5.56
<i>F</i>	0.028	0.178	0.157	0.096
<i>P</i>	0.972	0.837	0.855	0.908
治疗3个月后				
联合组	2.80±0.43 <sup>*#Δ</sup>	47.72±3.27 <sup>*#Δ</sup>	42.11±2.31 <sup>*#Δ</sup>	51.87±4.16 <sup>*#Δ</sup>
曲美他嗪组	2.55±0.40 <sup>*#</sup>	43.93±3.21 <sup>*#</sup>	44.78±3.14 <sup>*#</sup>	55.24±4.55 <sup>*#</sup>
银杏叶片组	2.34±0.35 <sup>*</sup>	41.37±3.04 <sup>*</sup>	48.03±3.20 <sup>*</sup>	58.72±4.61 <sup>*</sup>
<i>F</i>	10.893	32.404	33.174	19.005
<i>P</i>	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注: \**P*<0.05 vs. 同组治疗前; #*P*<0.05 vs. 银杏叶片组; Δ*P*<0.05 vs. 曲美他嗪组。

## 2.4 心衰相关因子水平比较

治疗前3组患者的NT-proBNP、sST2和Ang II水平差异无统计学意义(*P*>0.05);治疗3个月后3组NT-proBNP、sST2、Ang II水平较治疗前下降,且

联合组低于曲美他嗪组和银杏叶片组,曲美他嗪组低于银杏叶片组,差异有统计学意义(*P*<0.05)。见表5。

表5 3组治疗前后心衰相关因子水平比较

Table 5 Comparison of levels of heart failure related factors before and after treatment among three groups

项目	NT-proBNP/(ng/mL)	sST2/(μg/L)	Ang II/(ng/L)
治疗前			
联合组	3531.74±306.24	55.93±6.39	131.58±13.46
曲美他嗪组	3518.30±285.71	56.27±7.02	132.13±15.09
银杏叶片组	3524.59±300.33	55.51±6.65	130.45±13.72
<i>F</i>	0.016	0.104	0.118
<i>P</i>	0.984	0.902	0.889
治疗3个月后			
联合组	1 523.42±157.47 <sup>*#Δ</sup>	12.14±3.03 <sup>*#Δ</sup>	92.35±7.86 <sup>*#Δ</sup>
曲美他嗪组	1 840.56±191.31 <sup>*#</sup>	18.35±3.48 <sup>*#</sup>	101.79±9.15 <sup>*#</sup>
银杏叶片组	2 064.83±217.89 <sup>*</sup>	23.60±5.11 <sup>*</sup>	110.08±10.22 <sup>*</sup>
<i>F</i>	65.251	66.648	30.226
<i>P</i>	<0.001	<0.001	<0.001

注: \**P*<0.05 vs. 同组治疗前; #*P*<0.05 vs. 银杏叶片组; Δ*P*<0.05 vs. 曲美他嗪组。

## 2.5 TGF-β1/Smad3 信号通路关键因子的 mRNA 表达比较

治疗前3组患者PBMCs中TGF-β1、Smad2、Smad3和Smad7的mRNA相对表达量差异无统计学意义(*P*>0.05)。治疗TGF-β1、Smad2和Smad3

的mRNA相对表达量较治疗前下降,联合组低于曲美他嗪组和银杏叶片组。Smad7的mRNA相对表达量较治疗前升高,联合组高于曲美他嗪组和银杏叶片组,曲美他嗪组低于银杏叶片组,差异有统计学意义(*P*<0.05)。见表6。

表6 3组治疗前后TGF-β1/Smad3信号通路关键因子的mRNA表达比较

Table 6 Comparison of TGF-β1/Smad3 signaling pathways before and after treatment among three groups

项目	TGF-β1	Smad2	Smad3	Smad7
治疗前				
联合组	0.64±0.10	0.80±0.12	0.91±0.15	0.43±0.11
曲美他嗪组	0.62±0.07	0.79±0.14	0.89±0.13	0.42±0.09
银杏叶片组	0.63±0.06	0.77±0.11	0.90±0.11	0.40±0.08
<i>F</i>	0.519	0.486	1.305	0.842
<i>P</i>	0.597	0.617	0.276	0.434

续表

项目	TGF- $\beta$ 1	Smad2	Smad3	Smad7
治疗3个月后				
联合组	0.42 $\pm$ 0.08 <sup>*#<math>\Delta</math></sup>	0.51 $\pm$ 0.07 <sup>*#<math>\Delta</math></sup>	0.55 $\pm$ 0.10 <sup>*#<math>\Delta</math></sup>	0.74 $\pm$ 0.12 <sup>*#<math>\Delta</math></sup>
曲美他嗪组	0.49 $\pm$ 0.06 <sup>**</sup>	0.59 $\pm$ 0.09 <sup>**</sup>	0.63 $\pm$ 0.11 <sup>**</sup>	0.66 $\pm$ 0.10 <sup>**</sup>
银杏叶片组	0.54 $\pm$ 0.05 <sup>a</sup>	0.66 $\pm$ 0.10 <sup>*</sup>	0.74 $\pm$ 0.13 <sup>*</sup>	0.57 $\pm$ 0.08 <sup>*</sup>
<i>F</i>	27.904	23.513	22.400	22.545
<i>P</i>	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注: \* $P$ <0.05 vs. 同组治疗前; # $P$ <0.05 vs. 银杏叶片组;  $\Delta$  $P$ <0.05 vs. 曲美他嗪组。

## 2.6 不良反应比较

(  $P$ >0.05)。见表7。

3组患者的不良反应发生率差异无统计学意义

表7 3组不良反应比较/ $n$ (%)Table 7 Comparison of adverse reactions among three groups/ $n$ (%)

组别	低血压	恶心	腹泻	电解质紊乱	总发生率
联合组	—	2(6.25)	2(6.25)	—	4(12.50)
曲美他嗪组	1(3.13)	—	—	2(6.25)	3(9.38)
银杏叶片组	—	1(3.13)	—	1(3.13)	2(6.25)
$\chi^2$					0.736
<i>P</i>					0.692

## 3 讨论

CHF的发病涉及交感神经系统、下丘脑-垂体系统、肽类系统和免疫系统等多个系统的异常激活。持续的炎症反应和氧化应激可导致血管内皮细胞损伤,引起血管壁退行性变和心肌能量代谢异常,最终导致心血管系统功能障碍并促进CHF的进展<sup>[9]</sup>。目前临床主要采用Ang-II受体拮抗剂、强心剂和 $\beta$ 受体阻滞剂等药物进行治疗,但总体疗效未达预期。既往研究显示,曲美他嗪和银杏叶片在心血管疾病治疗中均有一定疗效<sup>[10-11]</sup>。本研究探讨了二者联合治疗老年CHF患者的临床疗效及其对TGF- $\beta$ 1/Smad3信号通路的调控作用,为CHF的中西医结合治疗提供了新思路。

曲美他嗪可通过降低循环负荷量、提高血管通透性及促进血管舒张等机制改善心功能<sup>[12-13]</sup>。银杏叶片可通过多种途径发挥心血管保护作用,包括改善心肌血氧供应、促进血管内皮松弛因子分泌,抑制炎症反应和氧化应激、抑制血小板活化/聚集,降低血管阻力,并能有效抑制心肌纤维化和重塑进程,最终降低心肌氧耗量并改善心功能<sup>[14-15]</sup>。本研究结果表明,联合组的总有效率显著提高,患者的四项心功能指标均明显改善。原因可能为:①通过扩张血管及降低心肌耗氧量优化血流动力学状态,减轻心脏负荷;②通过抑制血栓形成、减轻炎症反应和氧化应激、促进侧支循环形成、增强心脏供氧能力、改

善血管舒张功能及抑制心肌细胞凋亡等多种机制改善心功能。

Li等<sup>[16]</sup>研究发现,血清NT-proBNP、sST2和AngII水平与心肌损伤程度呈正相关。本研究结果显示,联合组患者的上述指标均显著降低,表明该方案可减轻心肌损伤,与上述研究一致。本研究还发现,曲美他嗪组的改善效果优于银杏叶片组。这可能与两种药物的药代动力学特性有关;曲美他嗪可直接作用于心肌组织,局部药物浓度更高;而银杏叶片为复方制剂,活性成分相对复杂,可能降低了特异性<sup>[17-18]</sup>。

TGF- $\beta$ 1/Smad3信号通路包括TGF- $\beta$ 1、Smad2、Smad3、Smad7等关键因子,其中Smad2、Smad3属于活化型受体,Smad7属于抑制型受体。TGF- $\beta$ 1可通过促进Smad2、Smad3磷酸化并抑制Smad7磷酸化,促进炎症因子释放和纤维结缔组织增生以及引起心肌细胞和血管内皮细胞凋亡,推动包括CHF在内的多种心血管疾病的发生发展<sup>[19-21]</sup>。Wei等<sup>[22]</sup>研究表明,银杏叶提取物可通过抑制TGF- $\beta$ 1/Smad3和Smad3/p38/MAPK信号通路,减轻慢性肾间质纤维化。姜华等<sup>[23]</sup>研究表明,曲美他嗪可通过抑制TGF- $\beta$ 1表达缓解心肌损伤。本研究发现,联合组患者PBMCs中TGF- $\beta$ 1、Smad2和Smad3的mRNA表达显著降低,Smad7的mRNA表达显著升高,且调控效果均优于单一用药组。原因可能为两药联用可通过协同调控TGF- $\beta$ 1/Smad3信号通路,更有效地抑制心肌纤维化和细胞凋亡有关。

本研究存在一定局限性:①对两药联用方案调

控 TGF- $\beta$ 1/Smad3 信号通路的机制探讨较浅,需通过动物实验、Western blot 等方法进一步验证;②样本量较少,观察时间较短,结果可能存在一定程度偏倚,需扩大样本量并延长随访时间以提高结论的可靠性。

综上所述,银杏叶片联合曲美他嗪可有效改善老年 CHF 患者的心功能并减轻心肌损伤,其机制可能与抑制 TGF- $\beta$ 1/Smad3 信号通路有关,为中西医结合治疗 CHF 提供了新的策略。

## 参考文献:

- [1] 徐佳慧, 胡世莲. 慢性心力衰竭的流行病学与预防措施 [J]. 中国临床保健杂志, 2021, 24(6): 721-725.  
XU Jiahui, HU Shilian. The epidemiology and prevention of chronic heart failure [J]. Chinese Journal of Clinical Healthcare, 2021, 24(6): 721-725.
- [2] He Y, Dai MS, Tao LY, et al. Pericarpium trichosanthis inhibits TGF- $\beta$ 1-Smad3 pathway-induced cardiac fibrosis in heart failure rats via upregulation of microRNA-29b [J]. J Gene Med, 2025, 27(1): e70003-e70013.
- [3] 曾宪育. 曲美他嗪联合美托洛尔治疗冠心病合并心力衰竭患者的效果 [J]. 中国民康医学, 2024, 36(10): 22-25.  
ZENG Xianyu. Effects of Trimetazidine combined with Metoprolol in treatment of patients with coronary heart disease complicated with heart failure [J]. Medical Journal of Chinese People's Health, 2024, 36(10): 22-25.
- [4] Zhang JM, He XJ, Bai XY, et al. Protective effect of trimetazidine in radiation-induced cardiac fibrosis in mice [J]. J Radiat Res, 2020, 61(5): 657-665.
- [5] Li XX, Lu LY, Chen J, et al. New insight into the mechanisms of Ginkgo biloba extract in vascular aging prevention [J]. Curr Vasc Pharmacol, 2020, 18(4): 334-345.
- [6] Tian JF, Liu Y, Chen KJ. Ginkgo biloba extract in vascular protection: molecular mechanisms and clinical applications [J]. Curr Vasc Pharmacol, 2017, 15(6): 532-548.
- [7] 中华医学会, 中华医学会杂志社, 中华医学会全科医学分会, 等. 慢性心力衰竭基层诊疗指南(2019年) [J]. 中华全科医师杂志, 2019, 18(10): 936-947.  
Chinese Medical Association, Chinese Medical Journals Publishing House, Chinese Society of General Practice, et al. Guideline for primary care of chronic heart failure (2019) [J]. Chinese Journal of General Practitioners, 2019, 18(10): 936-947.
- [8] 陈可冀, 吴宗贵, 朱明军, 等. 慢性心力衰竭中西医结合诊疗专家共识 [J]. 心脑血管病防治, 2016, 16(5): 340-347.
- [9] Xu WP, Wang WZ, Xiao QM, et al. Effect of recombinant human brain natriuretic peptide on acute carbon monoxide poisoning complicated with heart failure with reduced ejection fraction [J]. Int Heart J, 2022, 63(2): 312-318.
- [10] 李瑾, 刘江峰, 符赵鑫. 不同剂量曲美他嗪辅助治疗扩张型心肌病心力衰竭患者的疗效比较及血清相关细胞因子水平分析 [J]. 岭南心血管病杂志, 2023, 29(2): 180-183, 189.  
LI Jin, LIU Jiangfeng, FU Zhaoxin. Comparison of efficacy of different doses of trimetazidine in adjuvant treatment of heart failure patients with dilated cardiomyopathy and analysis of serum related cytokine [J]. South China Journal of Cardiovascular Diseases, 2023, 29(2): 180-183, 189.
- [11] 韩树, 钟利群. 银杏叶片对脑梗死合并高血压患者凝血功能及血清 MCP-1、MCP1P1 的影响 [J]. 中国循证心血管医学杂志, 2023, 15(3): 345-347.  
HAN Shu, ZHONG Liqun. Influence of Ginkgo Leaf Tablets on coagulation function and levels of serum MCP-1 and MCP1P1 in patients with cerebral infarction complicated by hypertension [J]. Chinese Journal of Evidence-Based Cardiovascular Medicine, 2023, 15(3): 345-347.
- [12] 尹晓东, 张刚, 刘日辉, 等. 氯吡格雷联合曲美他嗪对冠心病合并心力衰竭患者的疗效 [J]. 西北药学杂志, 2021, 36(3): 463-466.  
YIN Xiaodong, ZHANG Gang, LIU Rihui, et al. Effect of clopidogrel combined with trimetazidine in patients with coronary heart disease and heart failure [J]. Northwest Pharmaceutical Journal, 2021, 36(3): 463-466.
- [13] 普顺华, 蒋兴玲, 郑甲林, 等. 沙库巴曲缬沙坦联合曲美他嗪治疗慢性充血性心力衰竭临床疗效观察 [J]. 重庆医学, 2020, 49(4): 539-543.  
PU Shunhua, JIANG Xingling, ZHENG Jialin, et al. Therapeutic effect of Sacubitril Valsartan combined with Trimetazidine on chronic congestive heart failure [J]. Chongqing Medicine, 2020, 49(4): 539-543.
- [14] 董媛, 原巧宁, 杨永辉. 银杏叶片联合沙库巴曲缬沙坦治疗老年慢性心力衰竭的疗效及对血清 NT-proBNP、MMP-9、IL-6 和 RBP4 水平的影响 [J]. 中国医师杂志, 2023, 25(9): 1373-1376.
- [15] 张婷婷, 郭佳. 基于心脏彩超评价银杏叶提取物联合奥美沙坦酯治疗慢性充血性心力衰竭的临床疗效 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2020, 18(1): 111-113.  
ZHANG Tingting, GUO Jia. Evaluation of clinical efficacy of Ginkgo biloba extract combined with olmesartan medoxomil in the treatment of chronic congestive heart failure based on cardiac color Doppler ultrasound [J]. Chinese Journal of Integrative Medicine on Cardio-Cerebrovascular Disease, 2020, 18(1): 111-113.

- [16] Li X, Guo DX, Zhou HL, et al. Pro-inflammatory cytokines, oxidative stress and diffuse coronary reocclusions in elderly patients after coronary stenting[J]. *Cytokine*, 2020, 129(1): 155028-155038.
- [17] Shu HY, Hang WJ, Peng YZ, et al. Trimetazidine attenuates heart failure by improving myocardial metabolism via AMPK [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12(15): 707399-707409.
- [18] Xing XT, Kong MZ, Hou QY, et al. Effects of Ginkgo leaf tablet on the pharmacokinetics of rosiglitazone in rats and its potential mechanism[J]. *Pharm Biol*, 2022, 60(1): 1190-1197.
- [19] Liu M, Ai J, Feng J, et al. Effect of paeoniflorin on cardiac remodeling in chronic heart failure rats through the transforming growth factor  $\beta$ 1/Smad signaling pathway [J]. *Cardiovasc Diagn Ther*, 2019, 9(3): 272-280.
- [20] Vivar R, Humeres C, Anfossi R, et al. Role of FoxO3a as a negative regulator of the cardiac myofibroblast conversion induced by TGF- $\beta$ 1[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*, 2020, 1867(7): 118695-118705.
- [21] Hu SY, Zhou Y, Zhong SJ, et al. Shenmai injection improves hypertensive heart failure by inhibiting myocardial fibrosis via TGF- $\beta$  1/smad pathway regulation[J]. *Chin J Integr Med*, 2023, 29(2): 119-126.
- [22] Wei CY, Zhang YS, Zhong XB, et al. Ginkgo Biloba leaf extract mitigates cisplatin-induced chronic renal interstitial fibrosis by inhibiting the epithelial-mesenchymal transition of renal tubular epithelial cells mediated by the Smad3/TGF- $\beta$ 1 and Smad3/p38 MAPK pathways [J]. *Chin Med*, 2022, 17(1): 25-35.
- [23] 姜华, 赵薇, 刘丹, 等. 单硝酸异山梨酯注射液联合曲美他嗪对慢性收缩性心力衰竭患者血清相关因子及心功能的影响[J]. *西部医学*, 2018, 30(8): 1166-1170. JIANG Hua, ZHAO Wei, LIU Dan, et al. Effects of isosorbide mononitrate injection and trimetazidine on serum levels of sICAM-1, ICAM-1, TGF-beta 1 and cardiac function in patients with chronic systolic heart failure[J]. *Medical Journal of West China*, 2018, 30(8): 1166-1170.

(编辑:郑潇)