

· 临床研究 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2018.04.024

磷酸肌酸联合灯盏花素治疗病毒性心肌炎 67 例临床研究

王文刚¹, 卜秀梅^{2△}

(1. 沈阳医学院附属中心医院, 辽宁 沈阳 110024; 2. 辽宁中医药大学, 辽宁 沈阳 110032)

摘要:目的 探讨磷酸肌酸联合灯盏花素注射液治疗病毒性心肌炎的临床疗效及其作用机制。方法 将 134 例病毒性心肌炎患者随机分为对照组和观察组, 各 67 例。对照组患者给予常规治疗 + 磷酸肌酸治疗, 观察组患者在对照组患者治疗基础上加用灯盏花素注射液治疗, 疗程均为 2 周。结果 治疗后, 两组患者肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素 6(IL-6)、白细胞介素 17(IL-17)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)、肌钙蛋白(cTnT)、丙二醛(MDA)水平均显著降低($P < 0.05$), 且观察组显著低于对照组同期($P < 0.05$); 两组患者治疗后的白细胞介素 35(IL-35)和超氧化物歧化酶(SOD)水平均显著升高($P < 0.05$), 且观察组显著高于对照组同期($P < 0.05$); 观察组总有效率显著高于对照组(94.03% 比 80.60%, $P < 0.05$)。结论 磷酸肌酸联合灯盏花素注射液治疗病毒性心肌炎, 可调节免疫平衡, 减轻炎症损伤, 降低氧化应激反应, 减少心肌损伤, 提高临床疗效, 值得临床推广。

关键词:病毒性心肌炎; 磷酸肌酸; 灯盏花素; 临床疗效; 作用机制

中图分类号: R969.4; R2-031; R972+.1

文献标识码: A

文章编号: 1006-4931(2018)04-0071-04

Clinical Study on Creatine Phosphate Combined with Breviscapine for Treating Viral Myocarditis in 67 Cases

Wang Wengang¹, Bu Xiumei²

(1. Central Hospital Affiliated to Shenyang Medical College, Shenyang, Liaoning, China 110024; 2. Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang, Liaoning, China 110032)

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of creatine phosphate combined with Breviscapine Injection in the treatment of viral myocarditis and its mechanism of action. **Methods** Totally 134 patients with viral myocarditis were randomly divided into the control group and the observation group, 67 cases in each group. The control group was given conventional treatment combined with creatine phosphate, on this basis, the observation group was given Breviscapine Injection, the course of treatment was 2 weeks. **Results** After treatment, the levels of TNF- α , IL-6, IL-17, CK-MB, cTnT and MDA were significantly lower than those before treatment, and those in the observation group were significantly lower than those in the control group in the same period ($P < 0.05$). After treatment, the levels of IL-35 and SOD were significantly higher than those before treatment, and those in the observation group were significantly higher than those in the control group in the same period ($P < 0.05$). The total effective rate of the observation group was significantly higher than that of the control group (94.03% vs. 80.60%, $P < 0.05$). **Conclusion** Creatine phosphate combined with Breviscapine Injection in the treatment of viral myocarditis can regulate immune balance, reduce inflammatory injury, oxidative stress response and myocardial injury, it also can improve the clinical efficacy, which is worthy of clinical promotion.

Key words: viral myocarditis; creatine phosphate; breviscapine; clinical effect; mechanism of action

病毒性心肌炎可由柯萨奇病毒、埃可病毒、脊髓灰质炎病毒、腺病毒、流感病毒等导致, 以柯萨奇 B 组病毒感染最常见^[1]。病毒感染可导致心肌受到损伤或启动自身免疫过程, 导致心肌细胞出现变性、渗出、坏死等病理变化, 轻度感染即可表现出典型临床症状, 重者可出现心律失常、心源性休克、心力衰竭, 甚至导致猝死, 严重威胁患者的生命安全^[2]。病毒性心肌炎的治疗目前以营养心肌、自由基清除、抗病毒等为主, 磷酸肌酸为心肌细胞保护剂, 具有清除自由基和抑制心肌细胞凋亡等功效, 是治疗病毒性心肌炎的常用药物^[3]。近年来的研究显示, 中医药辅助治疗病毒性心肌炎临床疗效确切, 如

灯盏花素注射液, 是从灯盏细辛中提取的混合物, 具有清除自由基、保护心肌缺血再灌注、抑制心肌凋亡等功效, 辅助治疗病毒性心肌炎可增强疗效, 但目前对其作用机制的研究多集中于自由基清除^[4-5]。本研究中观察了磷酸肌酸联合灯盏花素注射液对病毒性心肌炎患者免疫反应的影响, 进一步探讨灯盏花素注射液治疗该病的临床疗效及作用机制, 为临床治疗方案的选择提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准: 近期病毒感染史, 有胸闷、心悸、心前区

第一作者: 王文刚(1968-), 男, 大学本科, 副主任医师, 主要从事难治性心力衰竭及冠心病的诊治, (电子信箱)1970943865@qq.com。

[△]通信作者: 卜秀梅(1973-), 女, 硕士研究生, 副教授, 研究方向为临床护理及心理学, (电子信箱)buxiumei2002@sohu.com。

表 1 两组患者一般资料比较($n=67$)

组别	性别(男/女,例)	年龄($\bar{X} \pm s$,岁)	病程($\bar{X} \pm s$,d)	病情严重程度[例(%)]		
				轻度	中度	重度
对照组	37/30	39.85 ± 10.24	6.74 ± 3.61	33(49.25)	19(28.36)	15(22.39)
观察组	34/33	40.05 ± 12.87	6.94 ± 3.82	31(46.27)	22(32.84)	14(20.90)
χ^2/t 值	0.269 6	0.099 5	0.311 5		0.316 5	
P 值	0.603 6	0.920 9	0.755 9		0.853 6	

疼痛等症状,经心电图、实验室、病原学等检查,均符合《病毒性心肌炎诊断标准》^[6];年龄 18~60 岁,性别不限;初次发病;患者对研究内容知情,愿意配合研究,并签署知情同意书。

排除标准:β受体功能亢进,甲状腺功能亢进,二尖瓣脱垂综合征,风湿性心肌炎,中毒性心肌炎,冠状动脉粥样硬化性心脏病,结缔组织病,代谢性疾病,克山病等;妊娠或哺乳期妇女;严重肝、肾功能障碍;恶性肿瘤;对本研究用药物过敏;精神疾病或严重认知障碍;已纳入其他临床研究。

病例选择与分组:选择医院 2015 年 1 月至 2017 年 6 月收治的病毒性心肌炎患者 134 例,采用随机数字表法分为对照组和观察组,各 67 例。两组患者的性别、年龄、病程、病情严重程度等一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。详见表 1。

1.2 治疗方法

对照组患者给以卧床休息、吸氧、营养支持、抗病毒、免疫治疗、抗心律失常等基础治疗,同时给予辅酶 Q10 胶囊(广东宏远集团药业有限公司,国药准字 H19999256,规格为每粒 10 mg)10 mg,口服,3 次/日,注射用磷酸肌酸钠(哈尔滨莱博通药业有限公司,国药准字 H20054352,规格为每支 1.0 g)2.0 g+250 mL 0.9% 氯化钠注射液静脉滴注,1 次/日。观察组患者在

对照组患者治疗基础上加用灯盏花素注射液(广东京豪医药科技开发有限公司,国药准字 Z20003351,规格为每支 5 mL:20 mg)20 mL+5% 葡萄糖注射液 200 mL,静脉滴注,2 次/日。两组患者均以连续治疗 2 周为 1 疗程。

1.3 观察指标及疗效判定标准

实验室检查:治疗前后抽取患者空腹静脉血,采用酶联免疫吸附法检测血清肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、白细胞介素 6(IL-6)、白细胞介素 17(IL-17)、白细胞介素 35(IL-35)水平,采用全自动生化仪检测肌酸激酶同工酶(CK-MB)水平,采用免疫金标法检测心肌肌钙蛋白(cTnT)水平,采用黄嘌呤氧化酶法检测超氧化物歧化酶(SOD)水平,采用硫代巴比妥比色法检测丙二醛(MDA)水平。

临床疗效^[7]:显效为症状体征消失,心电图、心肌酶谱等均恢复正常水平;有效为症状、体征、心电图、心肌酶谱等均较治疗前明显改善;无效指未达有效水平或病情有进展。总有效=显效+有效。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 23.0 统计学软件进行分析。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 t 检验;计数资料以百分率表示,行 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表 2 至表 4。

表 2 两组患者治疗前后细胞因子水平比较($\bar{X} \pm s$, $n=67$)

组别	TNF-α(pg/mL)		IL-6(pg/mL)		IL-17(pg/mL)		IL-35(ng/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	168.32 ± 35.76	108.25 ± 23.90*	362.15 ± 65.18	214.36 ± 40.23*	564.35 ± 46.78	295.42 ± 26.18*	164.35 ± 34.67	322.67 ± 41.85*
观察组	173.28 ± 41.52	67.30 ± 18.59*	371.54 ± 57.62	151.38 ± 24.35*	569.04 ± 51.36	262.38 ± 24.06*	156.97 ± 37.14	377.85 ± 43.27*
t 值	0.740 9	11.070 2	0.883 5	10.962 5	0.552 6	7.606 0	1.189 0	7.503 1
P 值	0.460 1	0.000 0	0.378 6	0.000 0	0.581 5	0.000 0	0.236 6	0.000 0

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$ 。表 3 同。

表 3 两组患者氧化应激指标及心肌酶谱水平比较($\bar{X} \pm s$, $n=67$)

组别	SOD(U/mL)		MDA(μmol/L)		CK-MB(U/L)		cTnT(μg/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	54.32 ± 13.27	95.60 ± 15.86*	8.92 ± 0.57	4.13 ± 0.47*	34.82 ± 4.35	13.74 ± 1.97*	0.52 ± 0.16	0.15 ± 0.07*
观察组	51.29 ± 12.80	114.80 ± 19.67*	9.03 ± 0.49	3.24 ± 0.35*	35.87 ± 5.69	10.21 ± 1.54*	0.55 ± 0.19	0.07 ± 0.04*
t 值	1.345 2	6.219 8	1.197 9	12.431 6	1.200 0	11.555 4	0.988 6	8.122 1
P 值	0.180 9	0.000 0	0.233 1	0.000 0	0.232 3	0.000 0	0.324 7	0.000 0

表4 两组患者临床疗效比较[例(%), n=67]

组别	显效	有效	无效	总有效
对照组	30(44.78)	24(35.82)	13(19.40)	54(80.60)
观察组	40(59.70)	23(35.33)	4(5.97)	63(94.03)*

注:与对照组比较, $\chi^2=5.4570$, * $P=0.0195 < 0.05$ 。

3 讨论

病毒性心肌炎的发病机制尚未完全阐明,大多数研究认为,病毒对心肌的直接损害和心肌损伤后的自身免疫反应是导致病毒性心肌炎的主要致病机制,多种细胞因子在心肌损伤过程中发挥重要作用^[8]。IL-6是炎症反应的重要递质,病毒可刺激和诱导巨噬细胞、T细胞、B细胞等产生大量IL-6,血清IL-6水平升高,会加重心肌反应的炎症反应过程,增加心肌细胞损伤^[9]。TNF- α 具有多种生物学活性,主要由巨噬细胞和活化的单核细胞产生,可启动炎症级联反应,是机体炎症反应和损伤的重要调节因子,参与病毒性心肌炎的炎症过程^[10]。近年来的研究显示,辅助性T细胞17(Th17细胞)和调节性T细胞(Treg细胞)失衡是导致病毒性心肌炎自身免疫反应的重要机制,病毒性心肌炎患者外周血Th17数量与心肌损伤程度呈正相关,Th17细胞可分泌IL-17,促进巨噬细胞分泌IL-1 β 、IL-6、单核细胞趋化蛋白-1、TNF- α 等多种炎症递质的产生,抑制IL-17表达,可减轻炎症程度和心肌损伤^[11]。Treg细胞具有免疫抑制作用的T细胞亚群,可分泌IL-35,抑制初始CD4⁺T细胞向Th17细胞分化,抑制IL-17表达,缓解自身免疫反应诱导的炎症损伤^[12]。研究显示,IL-35水平与病毒性心肌炎患者血清CK-MB、cTnT、IL-17水平呈正相关,治疗有效的病毒性心肌炎患者血清IL-35水平显著降低^[13]。本研究中,观察组患者治疗后IL-6、TNF- α 、IL-17水平低于对照组患者,IL-35水平高于对照组患者,提示磷酸肌酸联合灯盏花素治疗病毒性心肌炎可调节Th17/Treg平衡,改善自我免疫反应,减轻炎症损伤。

正常的心肌代谢可产生活性氧,心肌中含有的抗氧化酶可清除或协助清除活性氧,使心肌细胞不受氧自由基的损害,病毒性心肌炎患者心肌炎性反应可释放大量活性氧,灭活抗氧化酶,激活自由基的一系列氧化反应,有效地清除活性氧可减少其对心肌细胞的损伤,减少细胞凋亡^[14]。MDA为过氧化脂质代谢产物,可诱导氧化损伤和加重病情,SOD可直接清除自由基,病毒性心肌炎患者存在SOD水平降低和MDA水平升高^[15]。施伟林等^[16]的研究显示,灯盏花素注射液可降低慢性阻塞性肺疾病急性发作患者MDA水平,提高SOD水平和机体抗氧化保护能力。付生弟等^[5]的研究显示,灯盏花素注射液联合参麦注射液治疗病毒性心肌炎可提高SOD活性,保护损伤的心肌。本研究中,观察组患者治疗后

MDA水平低于对照组患者,SOD水平高于对照组患者,提示联合用药有助于清除自由基,减轻氧化应激反应,与有关研究结果一致。

CK-MB主要分布心肌中,是经典的心肌损伤标志物,病毒性心肌炎患者心肌损伤后,CK-MB大量释放入血,导致CK-MB水平升高,是检测早期心肌炎的常用指标^[17]。cTnT为调节心肌组织收缩的结构蛋白,心肌受到损伤时cTnT与肌原纤维分离释放入血,是心肌损伤标志物之一,与心肌急性损伤程度呈正相关^[18]。本研究中,观察组患者治疗后的CK-MB和cTnT水平低于对照组,总有效率高于对照组,提示联合用药可减少心肌损伤,保护心肌,提高临床疗效。

综上所述,磷酸肌酸联合灯盏花素注射液治疗病毒性心肌炎可调节免疫平衡,减轻炎症损伤,降低氧化应激反应,减少心肌损伤,提高临床疗效,值得临床推广。但本研究仍有不足,如纳入病例较少,且为单中心研究,研究结论需纳入更多病例和多中心研究论证;病毒性心肌炎的发病机制复杂,灯盏花素辅助治疗病毒性心肌炎的详细机制尚待进一步研究。

参考文献:

- [1] 丁国斌. 益气复脉汤配合西医治疗病毒性心肌炎疗效及对血清心肌酶的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2016, 25(35): 3959-3961.
- [2] 张骏, 罗晓丽, 杨小利, 等. 芪冬颐心口服液治疗老年病毒性心肌炎临床研究[J]. 中国药业, 2017, 26(4): 32-35.
- [3] 林元涛, 曾晓玲, 陈亮, 等. 磷酸肌酸钠联合卡托普利治疗儿童病毒性心肌炎的疗效观察[J]. 中国基层医药, 2015, 22(12): 1823-1825.
- [4] 于学江. 灯盏花素对糖尿病心肌病大鼠血清NO、ET-1及心肌细胞凋亡的影响[J]. 中国现代药物应用, 2017, 11(15): 197-198.
- [5] 付生弟, 谢辉, 邹昌群. 灯盏花素注射液联合参麦注射液辅助治疗对病毒性心肌炎的临床疗效及机制研究[J]. 医学综述, 2016, 22(7): 1424-1426.
- [6] 吴铁吉. 病毒性心肌炎诊断标准(修订草案)[J]. 中国实用儿科杂志, 2000, 15(5): 315.
- [7] 中华心血管病杂志编辑委员会心肌炎心肌病对策专题组. 关于成人急性病毒性心肌炎诊断参考标准和采纳世界卫生组织国际心脏病学联合会工作组关于心肌病定义和分类的意见[J]. 中国循环杂志, 2001, 16(4): 307-308.
- [8] 王吉佳, 赵悦, 李晶瑶, 等. 益气舒心丸治疗病毒性心肌炎的效果和可能机制[J]. 中国生化药物杂志, 2016, 36(8): 91-93.
- [9] 曹永, 徐侠, 张培影. 五参二连颗粒对病毒性心肌炎病人血清IL-6、TNF- α 及cTnI水平的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2016, 14(19): 2213-2215.
- [10] 陈锐, 陈艳清, 贾建, 等. 病毒性心肌炎患者外周血中TNF- α 、TGF- β_1 和IFN- γ 细胞因子水平的分析[J]. 国际检验医学杂志, 2016, 37(8): 1119-1120.