

心欣舒胶囊联合环磷腺苷葡胺治疗病毒性心肌炎的临床研究

郑俊晨, 李林娟, 高 波, 王营忠, 马晓媛*

延安大学附属医院, 陕西 延安 716000

摘 要: **目的** 探讨心欣舒胶囊联合环磷腺苷葡胺治疗病毒性心肌炎的临床疗效。**方法** 选取 2015 年 3 月—2016 年 3 月延安大学附属医院收治的病毒性心肌炎患者 76 例, 随机分为对照组和治疗组, 每组各 38 例。对照组静脉滴注注射用环磷腺苷葡胺, 180 mg 加入到 5%葡萄糖溶液 250 mL, 1 次/d。治疗组在对照组基础上口服心欣舒胶囊, 5 粒/次, 3 次/d。两组患者均治疗 30 d。观察两组的临床疗效, 比较血清心肌酶谱和血清学指标的变化。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组的总有效率分别为 78.95%、94.74%, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者 CK-MB、CPK、LDH 和 AST 均明显降低, 同组治疗前后差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组这些观察指标的降低程度明显低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者 TNF- α 和 IL-6 水平明显降低, 而 SOD 水平明显升高, 同组治疗前后差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组这些观察指标的改善程度明显优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 心欣舒胶囊联合环磷腺苷葡胺治疗病毒性心肌炎具有较好的临床疗效, 可明显减轻心肌细胞损伤, 降低炎症反应, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 心欣舒胶囊; 注射用环磷腺苷葡胺; 病毒性心肌炎; 血清心肌酶谱

中图分类号: R972 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2016)09-1365-04

DOI:10.7501/j.issn.1674-5515.2016.09.011

Clinical study on Xinxinshu Capsules combined with meglumine adenosine cyclophosphate in treatment of viral myocarditis

ZHENG Jun-chen, LI Lin-juan, GAO Bo, WANG Ying-zhong, MA Xiao-yuan

Yan'an University Affiliated Hospital, Yan'an 716000, China

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of the treatment of Xinxinshu Capsules combined with meglumine adenosine cyclophosphate in treatment of viral myocarditis. **Methods** Patients (76 cases) with viral myocarditis in Yan'an University Affiliated Hospital from March 2015 to March 2016 were randomly divided into the control and treatment groups, and each group had 38 cases. Patients in the control group were iv administered with Meglumine Adenosine Cyclophosphate for injection, 180 mg added into glucose solution 250 mL, once daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Xinxinshu Capsules on the basis of the control group, 5 grains/time, three times daily. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and the changes of serum myocardial enzyme spectrum and serological indexes in two groups were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacies in the control and treatment groups were 78.95% and 94.74%, respectively, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, CK-MB, CPK, LDH, and AST in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the observational indexes in the treatment group were significantly lower than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the levels of TNF- α and IL-6 in two groups were significantly decreased, but the levels of SOD in two groups were significantly increased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the observational indexes in the treatment group were significantly better than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Xinxinshu Capsules combined with meglumine adenosine cyclophosphate has clinical curative effect in treatment of viral myocarditis, and can obviously reduce myocardial cell injury and inflammatory reaction, which has a certain clinical application value.

Key words: Xinxinshu Capsules; Meglumine Adenosine Cyclophosphate for injection; viral myocarditis; serum myocardial enzyme spectrum

收稿日期: 2016-05-17

作者简介: 郑俊晨 (1978—), 男, 硕士, 主治医师, 研究方向为心血管内科。Tel: 18709113699 E-mail: zjcd36@sina.com

*通信作者 马晓媛, 工作于延安大学附属医院。

病毒性心肌炎是心血管内科较为常见的一种疾病,其发病与呼吸道及肠道病毒有关,最常见的为柯萨奇病毒 B 组,为心肌细胞、心脏血管及心内膜等发生的免疫性炎症反应疾病^[1]。其病程长,若不及时治疗极易发展为扩张型心肌病,导致心律失常,甚至心力衰竭,严重者会导致死亡^[2]。目前临床上常给予休息、吸氧、抗炎、抗病毒及应用三磷酸腺苷等进行综合治疗,但效果并不是很理想。因此,寻找安全有效的治疗措施对病毒性心肌炎患者来说是极为重要的。环磷腺苷葡胺可起到补充机体环腺苷酸的作用,使 Ca^{2+} 与肌球蛋白结合力降低,扩张血管平滑肌,增加肌浆网钙泵活性,进而降低细胞内 Ca^{2+} 浓度,达到使心肌舒张的目的,还对血小板活化及炎性递质的释放起到抑制作用,进而改善微循环,降低心肌耗氧量,达到改善心肌细胞代谢的作用;还可增强房室结 P 细胞功能,改善窦房结传导,扩张冠脉血管,降低冠脉血管阻力^[3]。心欣舒胶囊具有增强红细胞免疫功能,并可清除沉积在心肌的循环免疫复合物,减少心肌损害;还能使自然杀伤细胞(NK 细胞)活性增加,起到抑制病毒复制作用;此外,还具有抗氧化和改善心功能等作用^[4]。基于上述药物作用,本研究对病毒性心肌炎采用心欣舒胶囊联合环磷腺苷葡胺治疗,取得了满意疗效。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取 2015 年 3 月—2016 年 3 月延安大学附属医院收治的病毒性心肌炎患者 76 例进行回顾性分析,所有患者均符合病毒性心肌炎诊断标准^[5]。其中男 39 例,女 37 例;年龄 20~55 岁,平均 (31.39 ± 2.65) 岁;病程 5 d~35 个月,平均 (6.38 ± 1.27) 个月;严重程度:47 例为轻型,20 例为中型,9 例为重型。

排除标准:(1)伴有严重肝肾功能不全者;(2)因药物、结缔组织病及其他心肌病所致心肌损伤者;(3)伴有自身免疫系统疾病者;(4)伴有精神疾病及不配合治疗者;(5)未签署知情协议书者。

1.2 药物

注射用环磷腺苷葡胺由山东绿叶制药有限公司生产,规格 30 mg/支,产品批号 150107;心欣舒胶囊由陕西东科制药有限责任公司生产,规格 0.4 g/粒,产品批号 150210。

1.3 分组和治疗方法

所有患者随机分为对照组和治疗组,每组各 38

例。其中对照组男 19 例,女 19 例;年龄 22~55 岁,平均 (31.42 ± 2.65) 岁;病程 7 d~35 个月,平均 (6.38 ± 1.27) 个月;严重程度:24 例为轻型,9 例为中型,5 例为重型。治疗组中有男 20 例,女 18 例;年龄 20~50 岁,平均 (31.35 ± 2.62) 岁;病程 5 d~32 个月,平均 (6.35 ± 1.25) 个月;严重程度:23 例为轻型,11 例为中型,4 例为重型。两组患者一般临床资料间比较没有明显差别,具有可比性。

所有患者均给予卧床休息、抗炎、抗病毒、调节免疫及营养心肌等基础治疗。在此基础上,对照组静脉滴注注射用环磷腺苷葡胺,180 mg 加入到 5%葡萄糖溶液 250 mL,1 次/d。治疗组在对照组基础上口服心欣舒胶囊,5 粒/次,3 次/d。两组患者均治疗 30 d。

1.4 临床疗效评价标准^[6]

治疗后患者临床症状完全消失,相关心肌酶和心电图均恢复正常为显效;治疗后患者临床症状较治疗前明显好转,相关心肌酶水平稍高于正常值,心电图偶有 ST 抬高为有效;治疗后患者临床症状较治疗前没有改善,甚至加重,相关心肌酶和心电图均没有改善为无效。

总有效率 = (显效 + 有效) / 总例数

1.5 观察指标

清晨取患者空腹静脉血采用自动化检测法检测血清中肌酸激酶同工酶(CK-MB)、肌酸激酶(CPK)、乳酸脱氢酶(LDH)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)水平;采用酶联免疫吸附法检测两组患者治疗前后血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)水平;采用羟基法检测两组患者治疗前后超氧化物歧化酶(SOD)水平。

1.6 不良反应

观察两组患者在用药后可能出现的皮疹、恶心呕吐、乏力、腹泻、头痛等药物不良反应情况。

1.7 统计分析

采用 SPSS 19.0 软件进行统计分析,连续变量分析使用 t 检验,率的比较选用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后,对照组显效 16 例,有效 11 例,总有效率为 78.95%;治疗组显效 20 例,有效 16 例,总有效率为 94.74%,两组总有效率比较差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

2.2 两组血清心肌酶谱比较

治疗后, 两组患者 CK-MB、CPK、LDH 和 AST 均明显降低, 同组治疗前后差异具有统计学意义 ($P<0.05$); 且治疗组这些观察指标的降低程度明显低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P<0.05$), 见表 2。

2.3 两组血清学指标比较

治疗后, 两组患者 TNF- α 和 IL-6 水平明显降低, 而 SOD 水平明显升高, 同组治疗前后差异具有统计学意义 ($P<0.05$); 且治疗组这些观察指标的改善程度明显优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P<0.05$), 见表 3。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	38	16	11	5	78.95
治疗	38	20	16	2	94.74*

与对照组比较: * $P<0.05$

* $P<0.05$ vs control group

表 2 两组血清心肌酶谱比较 ($\bar{x} \pm s$, $n=38$)

Table 2 Comparison on serum myocardial enzyme spectrum between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n=38$)

组别	观察时间	CK-MB/(U·L ⁻¹)	CPK/(U·L ⁻¹)	LDH/(U·L ⁻¹)	AST/(U·L ⁻¹)
对照	治疗前	27.52 $\pm$ 4.21	213.18 $\pm$ 34.27	218.94 $\pm$ 73.41	58.81 $\pm$ 14.42
	治疗后	19.46 $\pm$ 3.45*	192.52 $\pm$ 27.48*	187.63 $\pm$ 44.36*	46.76 $\pm$ 11.47*
治疗	治疗前	27.54 $\pm$ 4.25	212.35 $\pm$ 34.48	219.72 $\pm$ 73.38	58.78 $\pm$ 14.36
	治疗后	14.82 $\pm$ 3.32* [▲]	162.54 $\pm$ 27.36* [▲]	168.47 $\pm$ 42.62* [▲]	38.84 $\pm$ 11.35* [▲]

与同组治疗前比较: * $P<0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P<0.05$

* $P<0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P<0.05$ vs control group after treatment

表 3 两组血清学指标比较 ($\bar{x} \pm s$, $n=38$)

Table 3 Comparison on serological indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n=38$)

组别	观察时间	TNF- α /(ng·L ⁻¹)	IL-6/(ng·L ⁻¹)	SOD/(U·L ⁻¹)
对照	治疗前	412.25 $\pm$ 34.33	67.38 $\pm$ 7.41	76.72 $\pm$ 8.49
	治疗后	182.46 $\pm$ 25.35*	23.52 $\pm$ 4.48*	92.55 $\pm$ 11.28*
治疗	治疗前	411.54 $\pm$ 34.25	67.35 $\pm$ 7.38	76.68 $\pm$ 8.45
	治疗后	102.82 $\pm$ 23.42* [▲]	14.54 $\pm$ 4.36* [▲]	106.53 $\pm$ 11.47* [▲]

与同组治疗前比较: * $P<0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P<0.05$

* $P<0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P<0.05$ vs control group after treatment

2.4 两组患者治疗过程中不良反应情况比较

两组患者在治疗过程中均未出现皮疹、恶心呕吐、乏力、腹泻、头痛等药物不良反应情况发生。

3 讨论

病毒性心肌炎是心血管内科较为常见的一种疾病, 其发病与呼吸道及肠道病毒有关, 最常见的为柯萨奇病毒 B 组, 为心肌细胞、心脏血管及心内膜等发生的免疫性炎症反应疾病^[1]。其病程长, 若不及时治疗极易发展为扩张型心肌病, 导致心律失常, 甚至心力衰竭, 严重者会导致死亡^[2]。当前, 临床上常给予休息、吸氧、抗炎、抗病毒及应用三磷酸

腺苷等进行综合治疗, 但效果并不是很理想, 中成药有望给患者带来福音^[7]。因此, 寻找安全有效的治疗措施对病毒性心肌炎患者来说是极为重要的。

环磷腺苷葡胺为环磷酸腺苷 (cAMP) 的一种衍生物, 以葡甲胺为配基, 可增加 cAMP 的脂溶性, 利于其向细胞内渗入, 并且葡甲胺还可对磷酸二酯酶 (PDE) 产生一定的抑制作用, 降低 PDE 对 cAMP 的分解作用; 心肌细胞膜上的 cAMP 可促进 Ca²⁺ 向细胞内流入, 激活兴奋-收缩偶联, 当细胞内的 Ca²⁺ 达到一定浓度后, PDE 就会被激活, 进而减少 cAMP, 此时 Ca²⁺ 就会通过 Na⁺-Ca²⁺ 交换排到细胞

外。环磷腺苷葡胺可起到补充机体环腺苷酸的作用,使 Ca^{2+} 与肌球蛋白结合力降低,扩张血管平滑肌,增加肌浆网钙泵活性,进而降低细胞内 Ca^{2+} 浓度,达到使心肌舒张的目的。此外,环磷腺苷葡胺对血小板活化及炎症递质的释放起到抑制作用,进而改善微循环,降低心肌耗氧量,进而达到改善心肌细胞代谢的作用;还可增强房室结 P 细胞功能,改善窦房结传导,扩张冠脉血管,降低冠脉血管阻力^[3]。心欣舒胶囊是由黄芪、人参茎叶总皂苷、丹参、地黄、桂枝、五味子及赤芍等经现代工艺制成的中药制剂,具有增强红细胞免疫功能,并可清除沉积在心肌的循环免疫复合物,减少心肌损害;还能使 NK 细胞活性增加,起到抑制病毒复制作用;此外,还具有抗氧化和改善心功能等作用^[4]。基于上述药物作用,我们对病毒性心肌炎采用心欣舒胶囊联合环磷腺苷葡胺治疗,取得了满意疗效。

而炎症细胞因子在病毒性心肌炎的发生与发展中起着重要作用,特别是在感染早期急性阶段最为重要^[8]。TNF- α 是由单核-巨噬细胞合成和分泌的,有着杀伤和抑制肿瘤细胞、抗感染、增强中性粒细胞吞噬功能及促进 T 细胞增殖和分化等多种生物活性, TNF- α 为炎症标志物之一,通过病原体的刺激会触发细胞因子的级联反应,导致中性粒细胞及单核细胞等黏附和浸润,加重心肌细胞损伤^[9]。IL-6 是由巨噬细胞、淋巴细胞及上皮细胞等产生的一种白细胞趋化因子,是炎症反应的重要递质之一,在炎症反应中表现为对多种细胞的促炎作用和诱导急性反应蛋白生成^[10]。SOD 是一种抗氧化酶,可对各种自由基损伤起到防治和抑制作用^[11]。在本研究中,治疗后两组患者血清 CK-MB、CPK、LDH、AST 均较同组治疗前明显降低,但治疗组降低的更为显著 ($P<0.05$);治疗后两组患者血清 TNF- α 、IL-6 水平明显低于同组治疗前,而 SOD 水平明显高于同组治疗前,但治疗组上述指标改善的更为明显 ($P<0.05$)。说明心欣舒胶囊联合环磷腺苷葡胺

可降低病毒性心肌炎患者机体炎症反应和促进心肌细胞损伤修复。除此之外,治疗组与对照组治疗的总有效率为 94.74%、78.95%,两组比较差异具有统计学意义 ($P<0.05$)。两组在不良反应发生率上比较没有明显差别。说明心欣舒胶囊联合环磷腺苷葡胺治疗病毒性心肌炎效果确切。

综上所述,心欣舒胶囊联合环磷腺苷葡胺治疗病毒性心肌炎具有较好的临床疗效,可明显减轻心肌细胞损伤,降低炎症反应,具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] 孙景辉,翟淑波. 病毒性心肌炎发病机制的研究进展 [J]. 临床儿科杂志, 2012, 30(7): 607-612.
- [2] 汪朝晖,廖玉华. 病毒性心肌炎 [J]. 中国实用内科杂志, 2012, 32(7): 511-513.
- [3] 武 勇,刘功俭. 环磷腺苷葡胺在体外循环中对心肌的保护作用 [J]. 中国体外循环杂志, 2008, 6(2): 68-71.
- [4] 达胡巴雅尔. 心欣舒胶囊治疗病毒性心肌炎的临床观察 [J]. 内蒙古中医药, 2013, 32(36): 53.
- [5] 胡大一. 心血管内科学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 535-552.
- [6] 孙传兴. 临床疾病诊断依据治愈好转标准 [M]. 第 2 版. 北京: 人民军医出版社, 1998: 134-135.
- [7] 崔 宏,范 帅,胡思源,等. 荣心丸治疗病毒性心肌炎(气阴两虚或兼心脉瘀阻证)的多中心临床研究 [J]. 药物评价研究, 2016, 39(2): 245-249.
- [8] 宿瑞俊. 病毒性心肌炎与细胞因子的关系 [J]. 中国分子心脏病学杂志, 2003, 3(2): 119-124.
- [9] 张 松,饶邦复,葛均波. 肿瘤坏死因子- α 在病毒性心肌炎发病中的作用及意义 [J]. 中国免疫学杂志, 2005, 20(4): 312-314.
- [10] 莫云芝. 小儿病毒性心肌炎血清 IL-6 和 IFN- γ 水平的检测及其意义 [J]. 河南职工医学院学报, 2011, 23(3): 299-300.
- [11] 孟 睿,杨占秋. 病毒性心肌炎患者血清 SOD 与心肌炎特异性标志物的相关性研究 [J]. 湖北理工学院学报, 2013, 29(5): 55-58.