

乌司他丁联合灯盏花素注射液治疗病毒性心肌炎的临床研究

汪 飞¹, 郑生华^{2*}

1. 上海市浦东医院 心血管内科, 上海 201399

2. 上海市浦东医院 急诊内科, 上海 201399

摘要: **目的** 探讨乌司他丁注射液联合灯盏花素注射液治疗病毒性心肌炎的临床疗效。**方法** 选取2016年3月—2017年7月上海市浦东医院收治的病毒性心肌炎患者86例为研究对象, 所有患者采用Excel表法随机分为对照组和治疗组, 每组各43例。对照组静脉滴注灯盏花素注射液, 10 mg加入到5%葡萄糖注射液250 mL中, 1次/d。治疗组在对照组的基础上静脉滴注乌司他丁注射液, 20万单位加入到0.9%氯化钠注射液100 mL中, 2次/d。两组患者均持续治疗14 d。观察两组的临床疗效, 比较两组的心脏损伤标志物水平和血清炎症因子水平。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组的总有效率分别为81.4%、93.0%, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组血清肌酸激酶(CK)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、心肌肌钙蛋白I(cTnI)水平均显著降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$); 且治疗组这些心脏损伤标志物水平明显低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)水平显著下降, 超氧化物歧化酶(SOD)水平显著升高, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$); 且治疗组这些血清炎症因子水平明显优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 乌司他丁注射液联合灯盏花素注射液治疗病毒性心肌炎具有较好的临床疗效, 可改善心脏损伤, 降低炎症水平, 增强心肌功能, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 乌司他丁注射液; 灯盏花素注射液; 病毒性心肌炎; 心脏损伤标志物; 炎症因子

中图分类号: R972 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2018)04-0782-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.04.014

Clinical study on ulinastatin combined with Breviscapine Injection in treatment of viral myocarditis

WANG Fei¹, ZHENG Sheng-hua²

1. Department of Cardiology, Shanghai Pudong Hospital, Shanghai 201399, China

2. Department of Emergency Internal Medicine, Shanghai Pudong Hospital, Shanghai 201399, China

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of Ulinastatin Injection combined with Breviscapine Injection in treatment of viral myocarditis. **Methods** Patients (86 cases) with viral myocarditis in Shanghai Pudong Hospital from March 2016 to July 2017 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 43 cases. Patients in the control group were iv administered with Breviscapine Injection, 10 mg added into 5% glucose solution 250 mL, once daily. Patients in the treatment group were iv administered with Ulinastatin Injection on the basis of the control group, 200 000 U added into normal saline 100 mL, once daily. Patients in two groups were treated for 14 d. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and the levels of cardiac damage markers and serum inflammatory factors in two groups were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacies in the control and treatment groups were 81.4% and 93.0%, respectively, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the levels of CK, CK-MB, AST, and cTnI in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And levels of cardiac damage markers 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 serum inflammatory factors in the treatment group were significantly better

收稿日期: 2018-01-15

作者简介: 汪 飞 (1984—), 男, 主治医师, 本科, 主要研究方向为心律失常。Tel: 18017395682 E-mail: lan521475@163.com

*通信作者 郑生华 (1982—), 女, 主治医师, 本科, 主要研究方向为心律失常。E-mail: 625522157@qq.com

than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Ulinastatin Injection combined with Breviscapine Injection has clinical curative effect in treatment of viral myocarditis, can improve cardiac damage, decrease inflammation level, and enhance myocardial function, which has a certain clinical application value.

Key words: Ulinastatin Injection; Breviscapine Injection; viral myocarditis; cardiac damage marker; inflammatory factor

病毒性心肌炎为常见的感染性心肌炎,是遍及全球的常见病和多发病,为中青年常见的心脏病之一,严重者可引起心力衰竭、恶性心律失常而死亡。多种病毒可引起心肌炎,目前证实可导致病毒性心肌炎的病毒30余种,其中以引起肠道和上呼吸道感染的各种病毒常见。目前临床治疗尚无特效药。病理学研究,炎性细胞因子与病毒性心肌炎的发生、进展密切相关,许多炎症因子参与其中^[1]。灯盏花素系从云南特产灯盏花中提取的灯盏花乙素和少量灯盏花甲素组成,具有活血化瘀、通络止痛的功效,凭借其具有多靶点、多疗效的优点在病毒性心肌炎的治疗中发挥重要作用^[2]。乌司他丁是一种糖蛋白,为蛋白酶抑制剂,可有效抑制细胞酶的活性,减少炎症介质的释放^[3]。因此本研究选取2016年3月—2017年7月上海市浦东医院收治的86例病毒性心肌炎患者,采用乌司他丁注射液联合灯盏花素注射液治疗,旨在探讨灯盏花素注射液联合乌司他丁治疗病毒性心肌炎的疗效及对患者心脏损伤标志物和血清炎症因子水平的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2016年3月—2017年7月上海市浦东医院收治的病毒性心肌炎患者86例为研究对象,年龄24~62岁,平均 (32.5 ± 6.4) 岁,急性期62例,非急性期24例。所有患者均符合中华医学会制定的有关病毒性心肌炎的相诊断标准^[4],且本研究经过医院伦理委员会批准。作者或者家属均知情,并签订知情同意书

排除标准:(1)严重肝肾功能不全或造血系统疾病。(2)长期使用糖皮质激素或免疫抑制药物者。(3)对灯盏花素注射液、乌司他丁或近期服用过对本研究可能产生影响药物者。(4)精神疾病或不愿配合研究者。

1.2 分组和治疗方法

所有患者采用Excel表法随机分为对照组和治疗组,每组各43例。其中对照组男27例,女16例;年龄22~58岁,平均 (30.4 ± 5.1) 岁;急性期32例,非急性期11例。治疗组男29例,女14例;

年龄22~62岁,平均 (30.4 ± 5.1) 岁;急性期30例,非急性期13例。两组患者一般资料比较均无统计学差异,具有可比性。

对照组静脉滴注灯盏花素注射液(山西华卫药业有限公司生产,规格5 mL:20 mg,产品批号20151212),10 mg加入到5%葡萄糖注射液250 mL中,1次/d。治疗组在对照组的基础上静脉滴注乌司他丁注射液(广东天普生化医药股份有限公司生产,规格每支2 mL:10万单位,产品批号20151011),20万单位加入到0.9%氯化钠注射液100 mL中,2次/d。两组患者均持续治疗14 d。

1.3 临床疗效判定标准^[5]

显效:治疗后,患者临床症状和体征都消失,心电图、心肌酶谱和肌钙蛋白恢复到正常范围。有效:治疗后,患者临床症状和体征基本消失,心电图、心肌酶谱和肌钙蛋白有所恢复。无效:治疗后,患者临床症状和体征基本没有变化,心电图、心肌酶谱和肌钙蛋白均没有得到改善。

总有效率=(显效+有效)/总例数

1.4 观察指标

1.4.1 心脏损伤标志物 于治疗前后抽取空腹静脉血5 mL,测定心脏损伤标志物肌酸激酶(CK)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)、心肌肌钙蛋白I(cTnI)和天门冬氨酸氨基转移酶(AST)水平。采用美国罗氏公司免疫测定分析仪及相应配套试剂盒检测。

1.4.2 血清炎症因子 于治疗前后分别抽取空腹静脉血10 mL,高速离心分离,检测血清炎症因子肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)和超氧化物歧化酶(SOD)水平。采用酶联免疫吸附(ELISA)法,试剂盒购于南京建成生物工程研究所,按说明进行相应操作。

1.5 不良反应观察

记录和比较两组患者治疗期间的药物不良反应情况如恶心、呕吐、腹痛、发热等。

1.6 统计学方法

采用统计学软件SPSS 19.0对数据进行处理分析,计数资料进行 χ^2 检验,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,进行 t 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 对照组显效 19 例, 有效 16 例, 总有效率为 81.4%; 治疗组显效 27 例, 有效 13 例, 总有效率为 93.0%, 两组总有效率比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组心脏损伤标志物水平比较

治疗后, 两组血清 CK、CK-MB、AST、cTnI 水平均显著降低, 同组治疗前后比较差异具有统计

学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组这些心脏损伤标志物水平明显低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组血清炎症因子水平比较

治疗后, 两组血清 TNF- α 、IL-6 水平显著下降, SOD 水平显著升高, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组这些血清炎症因子水平明显优于对照组, 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	43	19	16	8	81.4
治疗	43	27	13	3	93.0*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组心脏损伤标志物水平比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 43$)

Table 2 Comparison on the level of cardiac damage markers between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 43$)

组别	观察时间	CK/(U·L ⁻¹)	CK-MB/(U·L ⁻¹)	AST/(U·L ⁻¹)	cTnI/(ng·L ⁻¹)
对照	治疗前	188.6 ± 20.5	53.6 ± 5.7	162.5 ± 22.9	16.4 ± 5.3
	治疗后	90.9 ± 0.38*	32.4 ± 4.6*	88.4 ± 8.2*	4.4 ± 1.3*
治疗	治疗前	187.8 ± 10.7	56.7 ± 6.2	163.6 ± 19.5	16.7 ± 5.2
	治疗后	84.5 ± 11.5* [▲]	21.0 ± 3.7* [▲]	64.9 ± 7.6* [▲]	1.0 ± 0.3* [▲]

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 两组血清炎症因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 43$)

Table 3 Comparison on the level of inflammatory factors between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 43$)

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	420.3 ± 39.8	63.4 ± 8.7	78.4 ± 10.7
	治疗后	180.5 ± 18.3*	24.4 ± 6.6*	90.4 ± 6.6*
治疗	治疗前	418.7 ± 42.3	64.5 ± 8.2	76.5 ± 11.2
	治疗后	117.5 ± 16.1* [▲]	15.0 ± 2.4* [▲]	115.0 ± 13.4* [▲]

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 两组不良反应观察

治疗期间, 对照组出现恶心 3 例、呕吐 2 例、腹痛 3 例、发热 2 例, 不良反应发生率为 23.3%, 而治疗组则出现恶心 1 例、呕吐 3 例、腹痛 2 例、发热 3 例, 不良反应发生率为 20.9%。两组不良反应发生率比较差异无统计学意义。

3 讨论

病毒性心肌炎属于心肌本身的炎性病变, 各种

病毒(肠道和呼吸道为主)都可引起心肌炎。其发病机制较为复杂, 迄今未明, 但多数学者认为病毒的直接损害、免疫系统失衡可能是引起疾病的主要因素^[6]。临床表现以患者主诉心律失常为主。病毒性心肌炎为自限性疾病, 目前尚无特异有效的治疗手段, 主要靠综合性治疗措施^[7]。

灯盏花素注射液由灯盏花甲素和灯盏花乙素组成, 对降低急性心肌梗死患者血清 C-反应蛋白水

平,清除患者体内炎症反应具有积极的作用^[8]。乌司他丁对胰蛋白酶、 α -糜蛋白酶等丝氨酸蛋白酶、粒细胞弹性蛋白酶、透明质酸酶、巯基酶、纤溶酶等多种酶有抑制作用,另外具有稳定溶酶体膜,抑制溶酶体酶的释放,抑制心肌抑制因子产生,清除氧自由基及抑制炎症介质释放的作用^[9]。

CK 主要存在于骨骼肌、心肌和脑组织的胞质和线粒体中,健康人血清中 CK 含量甚低,当上述组织受损时,CK 进入血液中,使其 CK 活性明显升高^[10]。CK-MB 主要分布于心肌中,监测其浓度可以提高对心肌损伤诊断的灵敏度和特异性^[11]。心肌的 AST 含量最高,在心肌细胞发生坏死后释放入血^[12]。cTnI 是目前临床敏感性和特异性最好的心肌损伤标志物,已成为心肌组织损伤最重要的诊断依据^[13]。病毒性心肌炎早期免疫应答和病毒对心肌细胞的直接毒性作用可引起血清中 CK、CK-MB、AST 和 cTnI 等心脏损伤标志物水平显著增加,因此对上述指标的测定对于把握和了解病情的恢复情况具有重要意义。本研究结果显示:两组患者血清中 CK、CK-MB、AST、cTnI 水平均改善显著 ($P<0.05$),且治疗组与对照组比较,下降更显著 ($P<0.05$)。

既往的研究显示,心肌炎发病的机制主要是因为病毒的直接溶细胞作用与感染后机体的免疫反应所致的心肌损伤。细胞因子与病毒性心肌炎的发生、进展密切联系^[14]。TNF- α 是由单核巨噬细胞产生的促炎性因子,为炎症启动的重要因子,可促进炎症细胞聚集,加重炎症反应^[15]。IL-6 具有抑制促炎因子产生的作用,在炎症反应中起着负反馈调节的作用^[16]。SOD 能直接清除自由基,酶活性的高低反映了机体受自由基损伤的程度、机体清除自由基的能力^[17]。本研究结果显示:两组患者 TNF- α 、IL-6、SOD 水平治疗后均有所改善,但治疗组改善更明显 ($P<0.05$);此外,对照组治疗有效率为 81.4%,而治疗组治疗有效率为 93.0%,两组临床疗效比较具有统计学差异 ($P<0.05$)。且两组患者用药期间不良反应比较差异无统计学意义。

综上所述,乌司他丁联合灯盏花素注射液治疗病毒性心肌炎具有较好的临床疗效,可改善心脏损伤,降低炎症水平,增强心肌功能,具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] 翟淑波,刘仕成,孙景辉.病毒性心肌炎的发病机制、诊断和治疗 [J]. 实用儿科临床杂志, 2010, 25(22): 1762-1764.
- [2] 顾坚,李堰松,顾教伟,等.灯盏花素注射液对儿童病毒性心肌炎 MCP-1 及 IL-6 的影响 [J]. 陕西中医, 2012, 33(11): 1458-1459.
- [3] 吴峰,郑毅敏,张帅,等.乌司他丁治疗病毒性心肌炎效果观察 [J]. 人民军医, 2017, 60(1): 45-46.
- [4] 中华医学会心血管病学分会,中华心血管病杂志编辑委员会,中国心肌病诊断与治疗建议工作组,等.心肌病诊断与治疗建议 [J]. 中华心血管病杂志, 2007, 35(1): 5-16.
- [5] 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.
- [6] 房慧娟,韩波.病毒性心肌炎发病机制的研究进展 [J]. 国际儿科学杂志, 2016, 43(8): 598-603.
- [7] 倪荣,李丽丽.病毒性心肌炎的发病机制和治疗进展 [J]. 中国煤炭工业医学杂志, 2016, 19(6): 936-938.
- [8] 陈玉新.灯盏花素注射液对急性心肌梗死患者血清 C-反应蛋白的影响分析 [J]. 吉林医学, 2013, 34(3): 457.
- [9] 朱月钮,朱晓东.乌司他丁在儿童危重症中的应用 [J]. 中国小儿急救医学, 2013, 20(4): 438-439.
- [10] 舒敏.心肌标志物检测在急性心肌梗死诊断中的价值探讨 [J]. 中国基层医学, 2014, 21(20): 421-422.
- [11] 赵义发,徐中林.检测 hs-CRP、CK-MB、cTnI 及 IL-35 指标对病毒性心肌炎患者诊断价值 [J]. 海南医学院学报, 2015, 21(6): 748-750.
- [12] 周伟梁,曾凡杰,秦伟毅,等.心肌损伤标志物检测在诊断病毒性心肌炎中的价值 [J]. 现代预防医学, 2015, 42(23): 4406-4408.
- [13] 李艳芳.血清心肌肌钙蛋白 I、肌红蛋白和肌酸激酶同工酶检测在冠心病早期诊断中的价值 [J]. 中国实验诊断学, 2014, 18(5): 812-813.
- [14] Takeda N. Cardiomyopathy: molecular and immunological aspects (review) [J]. *Int J Mol Med*, 2003, 11(1): 13-16.
- [15] 李友邕,周碧燕,覃李线,等.病毒性心肌炎患儿血清中 TNF- α 、hs-CRP、cTnI 检测的临床意义 [J]. 临床和实验医学杂志, 2013, 12(17): 1368-1369.
- [16] 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.
- [17] 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.