

## 参麦注射液联合地塞米松治疗病毒性心肌炎的临床研究

石志玲<sup>1</sup>, 向敏<sup>2\*</sup>

1. 湖北省中西医结合医院 药学部, 湖北 武汉 430015

2. 湖北省中西医结合医院 心内科, 湖北 武汉 430015

**摘要:** **目的** 探讨应用参麦注射液联合地塞米松治疗病毒性心肌炎的临床效果。**方法** 选取湖北省中西医结合医院 2015年3月—2017年9月收治的病毒性心肌炎患者98例, 随机分为对照组(49例)和治疗组(49例)。对照组静脉滴注地塞米松磷酸钠注射液, 0.5 mg加入5%葡萄糖注射液250 mL, 1次/d。治疗组在对照组基础上静脉滴注参麦注射液, 60 mL加入5%葡萄糖注射液250 mL, 1次/d。两组患者均连续治疗30 d。评价两组患者临床疗效, 同时比较治疗前后两组患者心肌酶谱指标、血清指标和T淋巴细胞亚群水平。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组临床有效率分别为79.6%和93.9%, 两组比较差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗后, 两组血清肌酸激酶同工酶(CK-MB)、谷草转氨酶(AST)、乳酸脱氢酶(LDH)、磷酸肌酸激酶(CK)浓度均显著减少( $P < 0.01$ ); 且治疗组上述心肌酶谱指标明显低于对照组( $P < 0.01$ )。治疗后, 两组患者血清肿瘤坏死因子(TNF)- $\alpha$ 、白细胞介素(IL)-18、丙二醛(MDA)水平较治疗前显著降低, 超氧化物歧化酶(SOD)水平显著上升, 同组比较差异具有统计学意义( $P < 0.01$ ); 且治疗组患者血清指标治疗后水平明显好于对照组( $P < 0.01$ )。治疗后, 两组患者外周血CD4<sup>+</sup>和CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>比值较治疗前均显著升高( $P < 0.01$ ), CD8<sup>+</sup>值显著降低( $P < 0.01$ ); 且治疗后治疗组患者T淋巴细胞亚群水平显著优于对照组( $P < 0.01$ )。**结论** 应用参麦注射液联合地塞米松治疗病毒性心肌炎可迅速缓解患者症状, 有效抑制机体炎症反应, 缓解氧化应激, 维持细胞免疫平衡。

**关键词:** 参麦注射液; 地塞米松磷酸钠注射液; 病毒性心肌炎; 肌酸激酶同工酶; 乳酸脱氢酶; 超氧化物歧化酶

**中图分类号:** R972 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674 - 5515(2018)06 - 1366 - 05

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.06.016

## Clinical study on Shenmai Injection combined with dexamethasone in treatment of viral myocarditis

SHI Zhi-ling<sup>1</sup>, XIANG Min<sup>2</sup>

1. Department of Pharmacy, Hubei Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Wuhan 430015, China

2. Department of Cardiology, Hubei Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Wuhan 430015, China

**Abstract: Objective** To investigate the clinical effect of Shenmai Injection combined with dexamethasone in treatment of viral myocarditis. **Methods** Patients (98 cases) with viral myocarditis in Hubei Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine from March 2015 to September 2017 were randomly divided into control (49 cases) and treatment (49 cases) groups. Patients in the control group were iv administered with Dexamethasone Sodium Phosphate Injection, 0.5 mg added into 5% glucose injection 250 mL, once daily. Patients in the treatment group were iv administered with Shenmai Injection on the basis of the control group, 60 mL added into 5% glucose injection 250 mL, once daily. Patients in two groups were treated for 30 d. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the myocardial enzymes, serum TNF- $\alpha$ , IL-18, SOD, MDA, and T lymphocyte subsets levels in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control and treatment groups were 79.6% and 93.9% respectively, and there were differences between two groups ( $P < 0.05$ ). After treatment, the CK-MB, AST, LDH and CK levels in two groups were significantly decreased ( $P < 0.01$ ). And the myocardial enzymes indexes levels in the treatment group after treatment were significantly lower than those in the control group ( $P < 0.01$ ). After treatment, the TNF- $\alpha$ , IL-18 and MDA levels in two groups were significantly decreased, but SOD level was significantly increased, and the difference was statistically significant in the

收稿日期: 2018-01-09

作者简介: 石志玲(1983—), 硕士, 主管药师, 主要从事医院药学工作。E-mail: shizhilinght@163.com

\*通信作者 向敏(1975—), 本科, 副主任医师。E-mail: Xiangmin1241@126.com

same group ( $P < 0.01$ ). And these serum indexes levels in the treatment group after treatment were significantly better than those in the control group ( $P < 0.01$ ). After treatment, the  $CD4^+$  and  $CD4^+/CD8^+$  levels in two groups were significantly increased ( $P < 0.01$ ),  $CD8^+$  was significantly decreased ( $P < 0.01$ ). And the T lymphocyte subsets levels in the treatment group after treatment were significantly better than those in the control group ( $P < 0.01$ ). **Conclusion** Shenmai Injection combined with dexamethasone in treatment of viral myocarditis can rapidly relieve clinical symptoms, inhibit inflammatory response, relieve oxidative stress, and maintain cellular immune balance.

**Key words:** Shenmai Injection; Dexamethasone Sodium Phosphate Injection; viral myocarditis; CK-MB; LDH; SOD

病毒性心肌炎属心内科常见病,是由病毒感染而引发的弥漫性或局限性心肌炎性病变。患者临床表现轻重不一,主要有全身酸痛、心悸、心前区隐痛、胸闷等。多数患者经系统、规范治疗后均可自愈,但若处理不及时、有效,可诱发心源性休克、严重心律失常等危及生命<sup>[1]</sup>。目前临床对于病毒性心肌炎尚无特异性疗法,对症治疗手段以抗心肌炎症和抗病毒感染为主。地塞米松属糖皮质激素,具有抗休克、抗过敏、抗炎等药理作用,现已广泛应用于病毒性心肌炎的辅助治疗<sup>[2]</sup>。参麦注射液为中药制剂,具有修复保护心肌细胞、减少心肌耗氧量、改善冠脉流量与微循环、抗凝、改善脏器供血等药理作用,且已普遍用于治疗气阴两虚型病毒性心肌炎<sup>[3]</sup>。因此,本研究对病毒性心肌炎采取参脉注射液联合地塞米松进行治疗,取得了满意的效果。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般临床资料

选取湖北省中西医结合医院2015年3月—2017年9月收治的98例病毒性心肌炎患者为研究对象,均满足病毒性心肌炎诊断标准<sup>[4]</sup>。其中男53例,女45例;年龄23~60岁,平均年龄(34.7±4.1)岁;病程7d~18个月,平均病程(7.2±0.9)个月;纽约心脏病协会(NYHA)心功能分级:I级15例,II级66例,III级17例;病情程度:轻度55例,中度32例,重度11例。

纳入标准:(1)年龄18~60岁;(2)患者精神状态良好,能自主配合治疗及检查;(3)自愿参加研究且签订知情同意书;(4)近3个月内未接受糖皮质激素、抗病毒、自由基清除剂等相关治疗。

排除标准:(1)患有细菌性心肌炎、立克次体性心肌炎者;(2)哺乳或妊娠期妇女;(3)伴有二尖瓣脱垂综合征、结缔组织病、 $\beta$ 受体功能亢进、代谢性疾病、冠心病等影响心肌的疾患者;(4)由毒物或药物等其他因素所引发的心脏损伤者;(5)过敏体质或对本研究涉及药物过敏者。

### 1.2 药物

地塞米松磷酸钠注射液由上海通用药业股份有限公司生产,规格1 mL:5 mg,产品批号141007、170122;参麦注射液由雅安三九药业有限公司生产,规格20 mL/支,产品批号140813、170208。

### 1.3 分组及治疗方法

随机将98例患者分成对照组(49例)与治疗组(49例),其中对照组男28例,女21例;年龄23~60岁,平均年龄(34.8±4.2)岁;病程10d~18个月,平均病程(7.1±1.2)个月;NYHA分级:I级8例,II级35例,III级6例;病情程度:轻度29例,中度15例,重度5例。治疗组男25例,女24例;年龄25~58岁,平均年龄(34.4±4.3)岁;病程7d~16个月,平均病程(7.3±1.1)个月;NYHA分级:I级7例,II级31例,III级11例;病情程度:轻度26例,中度17例,重度6例。两组患者一般临床资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

每位患者均予以相同的基础治疗,包括饮食指导与卧床休息及给予营养心肌(如辅酶Q10、极化液、肌苷等)、抗病毒、调节免疫等药物治疗。对照组患者静脉滴注地塞米松磷酸钠注射液,0.5 mg加入5%葡萄糖注射液250 mL,1次/d。治疗组患者在对照组基础上静脉滴注参麦注射液,60 mL加入5%葡萄糖注射液250 mL,1次/d。两组患者均连续治疗30 d。

### 1.4 疗效判定标准<sup>[5]</sup>

显效:发热、胸闷、乏力、心音改变、心率变化等症体征消失,包括肌酸激酶同工酶(CK-MB)、谷草转氨酶(AST)、乳酸脱氢酶(LDH)和磷酸肌酸激酶(CK)在内的心肌酶谱、心电图及心肌肌钙蛋白I(cTnI)等均恢复正常;有效:上述症体征均明显好转,心电图偶有ST段抬高,CK-MB、AST、LDH、cTnI等指标有所改善;无效:以上症体征、心电图及相关指标均未见改善。

总有效率=(显效+有效)/总例数

### 1.5 观察指标

运用酶联免疫法 (ELISA) 测定治疗前后每位患者血清 CK-MB、AST、LDH、CK 含量。采取 ELISA 测定治疗前后患者肿瘤坏死因子 (TNF)- $\alpha$ 、白细胞介素 (IL)-18 等血清炎症因子水平; 运用黄嘌呤氧化酶法检测血清超氧化物歧化酶 (SOD); 采用硫代巴比妥酸 (TBA) 法测定丙二醛 (MDA) 含量; 外周血 CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>T 细胞百分率及 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 比值选用流式细胞术进行分析。

### 1.6 不良反应

对所有患者治疗期间由药物而致的不良反应, 如不安、激动、腹痛、头晕、恶心呕吐等进行详细记录。

### 1.7 统计学分析

运用统计软件 SPSS 21.0 对研究数据进行处理, 计数资料以率表示, 采取  $\chi^2$  检验, 心肌酶谱指标、血清指标、T 淋巴细胞亚群水平以  $\bar{x} \pm s$  表示, 采用 *t* 检验。

## 2 结果

### 2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 对照组显效 20 例, 有效 19 例, 无效 10 例, 总有效率为 79.6%; 治疗组显效 25 例, 有效 21 例, 无效 3 例, 总有效率为 93.9%, 两组临床疗效比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 1。

### 2.2 两组心肌酶谱指标比较

治疗后, 两组血清 CK-MB、AST、LDH、CK 水平均显著减少, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.01$ ); 且治疗组上述心肌酶谱指标明显低于对照组, 两组患者比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.01$ ), 见表 2。

### 2.3 两组血清指标比较

治疗后, 两组患者血清 TNF- $\alpha$ 、IL-18、MDA 水平较治疗前显著降低, SOD 水平显著上升, 同组比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.01$ ); 且治疗组患者血清指标治疗后水平明显优于对照组, 两组患者比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.01$ ), 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	49	20	19	10	79.6
治疗	49	25	21	3	93.9*

与对照组比较: \* $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs control group

表 2 两组心肌酶谱指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 Comparison on myocardial enzymes between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n/例	观察时间	CK-MB/(U·L <sup>-1</sup> )	AST/(U·L <sup>-1</sup> )	LDH/(U·L <sup>-1</sup> )	CK/(U·L <sup>-1</sup> )
对照	49	治疗前	45.37 ± 7.28	51.54 ± 8.17	173.28 ± 23.17	231.67 ± 33.28
		治疗后	28.19 ± 5.83**	40.39 ± 6.54**	97.36 ± 14.95**	145.41 ± 26.47**
治疗	49	治疗前	44.16 ± 7.51	53.25 ± 7.86	169.83 ± 25.24	235.32 ± 31.43
		治疗后	20.43 ± 4.32**▲▲	35.73 ± 5.67**▲▲	75.43 ± 12.51**▲▲	109.48 ± 24.91**▲▲

与同组治疗前比较: \*\* $P < 0.01$ ; 与对照组治疗后比较: ▲▲ $P < 0.01$

\*\* $P < 0.01$  vs same group before treatment; ▲▲ $P < 0.01$  vs control group after treatment

表 3 两组血清 TNF- $\alpha$ 、IL-18、SOD 和 MDA 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 3 Comparison on serum TNF- $\alpha$ , IL-18, SOD and MDA levels between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n/例	观察时间	TNF- $\alpha$ /(ng·L <sup>-1</sup> )	IL-18/(ng·L <sup>-1</sup> )	SOD/(U·mL <sup>-1</sup> )	MDA/( $\mu$ mol·L <sup>-1</sup> )
对照	49	治疗前	32.18 ± 5.83	48.57 ± 8.32	63.47 ± 9.63	9.26 ± 1.38
		治疗后	12.84 ± 3.07**	27.61 ± 5.93**	87.35 ± 11.62**	5.52 ± 0.63**
治疗	49	治疗前	34.23 ± 5.64	50.12 ± 7.84	61.82 ± 9.95	9.39 ± 1.42
		治疗后	8.15 ± 2.12**▲▲	16.31 ± 4.28**▲▲	118.52 ± 13.16**▲▲	3.11 ± 0.45**▲▲

与同组治疗前比较: \*\* $P < 0.01$ ; 与对照组治疗后比较: ▲▲ $P < 0.01$

\*\* $P < 0.01$  vs same group before treatment; ▲▲ $P < 0.01$  vs control group after treatment

### 2.4 两组 T 淋巴细胞亚群水平比较

治疗后, 两组患者外周血 CD4<sup>+</sup>和 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 比值较治疗前均显著升高, CD8<sup>+</sup>值显著降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 且治疗后治疗组患者 T 淋巴细胞亚群水平显著优于对

照组, 两组患者比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 4。

### 2.5 两组不良反应比较

两组治疗期间均发生轻微不良反应, 但两组不良反应发生率比较差异无统计学意义, 见表 5。

表 4 两组 T 淋巴细胞亚群水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 4 Comparison on T lymphocyte subsets levels between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n/例	观察时间	CD4 <sup>+</sup> /%	CD8 <sup>+</sup> /%	CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup>
对照	49	治疗前	32.17 ± 5.86	26.65 ± 5.86	1.21 ± 0.19
		治疗后	41.63 ± 6.71*	23.48 ± 4.39*	1.73 ± 0.28*
治疗	49	治疗前	33.42 ± 5.45	25.82 ± 4.17	1.25 ± 0.17
		治疗后	46.92 ± 4.91* <sup>▲</sup>	20.67 ± 4.53* <sup>▲</sup>	1.95 ± 0.32* <sup>▲</sup>

与同组治疗前比较: \* $P < 0.05$ ; 与对照组治疗后比较: <sup>▲</sup> $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs same group before treatment; <sup>▲</sup> $P < 0.05$  vs control group after treatment

表 5 两组不良反应比较

Table 5 Comparison on adverse reactions between two groups

组别	n/例	谵妄/例	头晕/例	恶心呕吐/例	发生率/%
对照	49	1	0	1	4.1
治疗	49	1	1	1	6.1

### 3 讨论

病毒侵入是引发病病毒性心肌炎的首要原因, 常见病毒有脊髓灰质炎病毒、柯萨奇病毒 A/B 组、埃柯病毒 (ECHO) 等, 其中以柯萨奇病毒 B 组最为常见, 其他还包括呼吸道合胞病毒、流感病毒等<sup>[6]</sup>。研究认为病毒性心肌炎的发病机制可能与免疫反应、病毒直接作用、宿主遗传背景、氧化作用等因素密切相关。地塞米松属肾上腺皮质激素, 其用于治疗病毒性心肌炎的作用机制可能为通过阻止炎症细胞在炎症部位的集聚, 抑制溶酶体酶释放、控制吞噬作用等多种途径, 发挥抗炎效果; 还能通过抑制或阻断延迟性的过敏反应和/或细胞介导的免疫反应, 减弱免疫球蛋白和细胞表面受体的结合能力, 抑制 IL 合成与释放, 减少嗜酸性细胞、单核细胞、T 淋巴细胞等细胞数目, 继而缓解原发免疫反应的扩展, 阻断 T 淋巴细胞转化为淋巴母细胞, 最终起到免疫抑制作用<sup>[7]</sup>。

病毒性心肌炎可归属于“心悸”、“胸痹”等范畴, 中医学认为其发病的关键在于素体正气不足, 引起心之气阴两虚, 无力抵御外邪, 邪毒易侵, 故而发病<sup>[8]</sup>。因此中医治疗病毒性心肌炎应以益气养心、清热解毒为主。本研究所选参麦注射液源于明

代秦景明《症因脉治》中“参麦饮”为基础研制而得, 主要成分为红参和麦冬, 有生脉、养阴生津、益气固脱的功效, 恰好切合气阴两虚型病毒性心肌炎的中医病机要点。药理研究证实参麦注射液具有抗氧化应激、抗炎、调节免疫功能、增强心血管系统功能、抗休克、抗心律失常、改善心肌收缩力、扩张冠状动脉、提高机体耐缺氧力等多重药理作用, 为临床治疗病毒性心肌炎提供了理论基础<sup>[9-10]</sup>。

本研究中, 对照组临床有效率为 79.6%, 明显低于治疗组的 93.9% ( $P < 0.05$ ); 同时治疗组治疗后血清 CK-MB、AST、LDH、CK 水平较对照组显著降低 ( $P < 0.01$ )。提示参麦注射液联合地塞米松在短期内对消除病毒性心肌炎患者胸闷、乏力、心音改变等体征及改善心肌酶紊乱等更有帮助, 整体疗效更佳。同时本研究显示两组不良反应率差异无统计学意义, 且两组均未见严重副作用。说明病毒性心肌炎患者对该联合方案的耐受性较高。

心肌细胞炎性病变是病毒性心肌炎重要的病理生理过程, 期间炎性细胞因子占主导地位。TNF- $\alpha$ 、IL-18 都是参与机体免疫反应与炎性反应的关键炎症因子, 病毒性心肌炎患者血清 TNF- $\alpha$ 、IL-18 均明显升高, 处于高表达状态, 两者高表达会导致心

肌细胞免疫病理损伤<sup>[11]</sup>。本研究中,治疗后治疗组血清 TNF- $\alpha$ 、IL-18 水平均显著低于对照组,可见参麦注射液联合地塞米松联合方案对抑制病毒性心肌炎患者机体炎性介质表达、减轻心肌细胞炎性损伤更有利。心肌正常代谢过程中活性氧的产生和细胞抗氧化防御机制间是平衡的,随着病毒性心肌炎的发生发展,患者体内会持续、大量蓄积氧自由基,引发自由基病理性连锁反应,致使自由基清除酶 SOD 活性降低,且此时体内脂质过氧化反应加剧,引起 MDA 含量升高,使得心肌细胞发生氧化损伤,继而出现病理性改变<sup>[12]</sup>。本研究中,治疗后治疗组血清 SOD 水平较对照组显著升高,且 MDA 水平显著降低,提示采用该联合疗法治疗病毒性心肌炎在维持患者机体氧化-抗氧化系统平衡、减缓氧化损伤方面更具优势。此外机体自身 T 淋巴细胞免疫反应亦参与了病毒性心肌炎的病理过程。T 细胞可通过识别病毒和心肌细胞表面抗原决定簇以诱导自身免疫反应,导致 T 淋巴细胞亚群 CD8<sup>+</sup>数量增加,CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>比率下降,促使心肌细胞程序性死亡<sup>[13]</sup>。本研究中,治疗后治疗组外周血 CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>比值较对照组同期均明显上升,CD8<sup>+</sup>值明显降低,说明本联合用药方案更有利于调节病毒性心肌炎患者机体 T 淋巴细胞亚群的免疫平衡。

综上所述,参麦注射液联合地塞米松治疗病毒性心肌炎可迅速减轻患者心前区隐痛、胸闷、乏力等症状,有效抑制机体炎症反应,缓解氧化应激,维持细胞免疫平衡,保护心肌功能,疗效确切,安全可靠,值得临床推广应用。

#### 参考文献

- [1] Pollack A, Kontorovich A R, Fuster V, *et al.* Viral myocarditis-diagnosis, treatment options, and current controversies [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2015, 12(11): 670-680.
- [2] 杨德彬. 利巴韦林联合地塞米松治疗小儿急性病毒性心肌炎临床效果观察 [J]. *中国实用医药*, 2015, 10(6): 153-154.
- [3] 施敏, 沈毅. 参麦注射液治疗病毒性心肌炎的 Meta 分析 [J]. *中成药*, 2012, 34(10): 1882-1886.
- [4] 陈灏珠, 林果为, 王吉耀. *实用内科学* [M]. 第 14 版. 下册. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 1586-1588.
- [5] 张军平. 病毒性心肌炎中西医结合诊疗实践 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2014: 347-354.
- [6] 单晓彤, 蔺洪翔, 王伊林, 等. 病毒性心肌炎相关病毒及发病机制的研究新进展 [J]. *中国医师杂志*, 2016, 18(9): 1425-1428.
- [7] 李鑫, 杨蕊, 臧强, 等. 糖皮质激素的药理作用机制研究进展 [J]. *国际药学研究杂志*, 2009, 36(1): 27-30.
- [8] 李佳, 吴建林. 病毒性心肌炎的中医用药规律及病机分析 [J]. *江苏中医药*, 2017, 49(6): 70-73.
- [9] 李勤, 刘宏, 李秉芝, 等. 参麦注射液的药理作用及临床应用 [J]. *医学综述*, 2005, 11(12): 1142-1143.
- [10] 李盼, 王婷, 付姝菲, 等. 基于 Meta 分析的参附、参麦注射液临床作用比较 [J]. *中草药*, 2016, 47(16): 2949-2959.
- [11] 陈四毛. 病毒性心肌炎患者血清 IL-18、TNF- $\alpha$  水平的变化研究 [J]. *实用心脑血管病杂志*, 2011, 19(6): 930-931.
- [12] 王琳, 马玉玲, 李淑玲. 病毒性心肌炎患儿血清 SOD 活性和 MDA 含量的变化及意义 [J]. *齐鲁医学杂志*, 1998, 13(1): 37.
- [13] 魏亚, 焦晓红. 病毒性心肌炎的外周血 T 淋巴细胞免疫学研究 [J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2011, 27(5): 563.