

香丹注射液联合左卡尼汀治疗急性病毒性心肌炎的临床研究

许 沛, 黄显龙

上海市静安区闸北中心医院 急诊科, 上海 200070

摘要: **目的** 探讨香丹注射液联合左卡尼汀治疗急性病毒性心肌炎的临床效果。**方法** 选取2014年2月—2017年2月上海市静安区闸北中心医院收治的急性病毒性心肌炎患者80例, 随机分为对照组(40例)和治疗组(40例)。对照组静脉滴注左卡尼汀注射液, 100 mg/kg 加入5%葡萄糖溶液100 mL, 1次/d。治疗组在对照组基础上静脉滴注香丹注射液, 0.5 mL/kg 加入5%葡萄糖溶液100 mL, 最大剂量15 mL/d, 1次/d。两组均连续治疗14 d。观察两组患者临床疗效, 同时比较治疗前后两组患者症状改善时间、心肌酶谱、心功能指标、氧化应激指标、免疫球蛋白和淋巴细胞水平。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组临床有效率分别为77.5%、95.0%, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 治疗组患者胸闷、头晕、肢冷、烦躁等症状改善时间比对照组显著缩短($P < 0.05$)。治疗后, 两组血清天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、磷酸肌酸激酶(CK)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)、乳酸脱氢酶(LDH)水平均显著下降($P < 0.05$), 左室射血分数(LVEF)、每搏输出量(SV)显著升高($P < 0.05$), 且治疗后治疗组心肌酶谱和心功能指标改善明显优于对照组($P < 0.05$)。治疗后, 两组血清超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽(GSH)水平均显著升高($P < 0.05$), 血清丙二醛(MDA)水平均显著降低($P < 0.05$), 且治疗后治疗组比对照组改善更明显($P < 0.05$)。治疗后, 两组血清IgA、IgG水平均显著上升($P < 0.05$), 外周血Th17细胞百分率、Th17/Treg比率均显著减小($P < 0.05$), 且治疗后治疗组比对照组改善更明显($P < 0.05$)。**结论** 香丹注射液联合左卡尼汀治疗急性病毒性心肌炎更能有效缓解患者症状, 改善心功能, 调控机体氧化应激状态, 增强免疫功能。

关键词: 香丹注射液; 左卡尼汀注射液; 急性病毒性心肌炎; 心肌酶谱; 氧化应激; 免疫球蛋白; 磷酸肌酸激酶; 肌酸激酶同工酶; 左室射血分数; 谷胱甘肽

中图分类号: R972

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2018)11-2808-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.11.010

Clinical study on Xiangdan Injection combined with levocarnitine in treatment of acute viral myocarditis

XU Pei, HUANG Xian-long

Department of Emergency, Zhabei Central Hospital of Shanghai Jingan District, Shanghai 200070, China

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of Xiangdan Injection combined with levocarnitine in treatment of acute viral myocarditis. **Methods** Patients (80 cases) with acute viral myocarditis in Zhabei Central Hospital of Shanghai Jingan District from February 2014 to February 2017 were randomly divided into control (40 cases) and treatment (40 cases) groups. Patients in the control group were iv administered with Levocarnitine Injection, 100 mg/kg added into 5% glucose solution 100 mL, once daily. Patients in the treatment group were iv administered with Xiangdan Injection on the basis of the control group, 0.5 mL/kg added into 5% glucose solution 100 mL, and the maximum dose was 15 mL/d, once daily. Patients in two groups were treated for 14 d. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the symptom improvement time, the myocardial enzymogram, the cardiac function indexes, the oxidative stress indexes, the immunoglobulin and lymphocyte levels in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control and treatment groups was 77.5% and 95.0%, respectively, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the improvement times of chest distress, dizzy, limb cold, and irritability in the treatment group were significantly shorter than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the AST, CK, CK-MB, and LDH levels in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), but LVEF and SV levels were significantly increased ($P < 0.05$), and the myocardial enzymogram and cardiac function indexes in the treatment group were significantly better than those in the

收稿日期: 2018-02-09

作者简介: 许 沛 (1973—), 江苏靖江人, 主治医师, 研究方向为急救医学。E-mail: misa2007@126.com

control group ($P < 0.05$). After treatment, the serum SOD and GSH levels in two groups were significantly increased ($P < 0.05$), but serum MDA levels were significantly decreased ($P < 0.05$), and these indexes levels in the treatment group were significantly better than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the serum IgA and IgG levels in two groups were significantly increased ($P < 0.05$), but the percentage of Th17 cells in peripheral blood and Th17/Treg ratio were significantly decreased ($P < 0.05$), and these indexes in the treatment group were significantly better than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Xiangdan Injection combined with levocarnitine in treatment of acute viral myocarditis can effectively alleviate symptoms, improve cardiac function, regulate the oxidative stress state, and enhance immune function.

Key words: Xiangdan Injection; Levocarnitine Injection; acute viral myocarditis, myocardial enzymogram; oxidative stress; immunoglobulin; CK; CK-MB; LVEF; GSH

急性病毒性心肌炎属心血管疾病,当心肌受到埃可、柯萨奇、脊髓灰质炎等病毒侵害时,可导致心肌细胞发生变异及坏死,临床上以心律失常、心功能不全为主要表现,发病危急^[1]。早期若未及时予以积极、有效治疗,可进展至心力衰竭、心源性休克甚至可致死,严重威胁患者生命与健康。左卡尼汀为哺乳动物能量代谢所需的天然物质,具有促进氧化分解、能量代谢等作用,是临床常用的保护心肌药物^[2]。香丹注射液是近年来治疗急性病毒性心肌炎的常用药物,能起到增加心肌供血量、改善心肌代谢及微循环的作用,还可调节机体免疫应答,发挥抗感染作用^[3]。因此,本研究对急性病毒性心肌炎患者采用香丹注射液联合左卡尼汀的方法进行治疗,取得满意的效果。

1 一般资料

1.1 一般临床资料

选取上海市静安区闸北中心医院2014年2月—2017年2月收治的80例急性病毒性心肌炎患者为研究对象,其中男47例,女33例;年龄28~72岁,平均年龄 (40.23 ± 12.19) 岁;病程2~42 d,平均病程 (18.56 ± 5.03) d;美国纽约心功能(NYHA)分级I级21例,II级43例,III级16例。

纳入标准:符合《病毒性心肌炎诊断标准》中制定的急性病毒性心肌炎的诊断标准^[4];发病前2周内无胃肠道、上呼吸道等病毒感染史,后出现头昏、乏力、胸闷、心包摩擦音、第一心音减弱、舒张期呈策马律等临床症状;心脏超声显示心室壁活动弱化、心腔扩大,或X光片检查提示心脏扩大,且核素心功能检测出现左室舒张或收缩功能弱化等表现。心肌酶谱检测显示心肌损伤,心电图检查中ST-T段有 ≥ 2 个导联出现连续4 d以上改变。

排除标准:由先天性心脏病、中毒性心肌炎、风湿性心肌炎等其他原因导致的心肌损害患者;合并呼吸系统、血液或免疫系统、心血管系统、肝肾

系统等原发性疾病患者;过敏体质或对本研究涉及药物过敏者;因未遵医嘱服药而致疗效无法判定者;中途退出治疗等临床资料不全者。

1.2 药物

左卡尼汀注射液由哈尔滨誉衡制药有限公司生产,规格5 mL:1 g,产品批号131108、150624;香丹注射液由浙江天瑞药业有限公司生产,规格10 mL/支,产品批号131032、150718。

1.3 分组及治疗方法

随机将80例患者分成对照组(40例)和治疗组(40例),其中对照组男25例,女15例;年龄23~71岁,平均年龄 (43.43 ± 20.01) 岁;病程4~41 d,平均病程 (17.89 ± 4.94) d;NYHA分级I级10例,II级23例,III级7例。治疗组男22例,女18例;年龄24~69岁,平均年龄 (45.88 ± 20.32) 岁;病程2~42 d,平均病程 (18.87 ± 5.22) d;NYHA分级I级11例,II级20例,III级9例。两组患者的性别、年龄、病程、NYHA分级等一般资料比较差异均无统计学意义,具有可比性。

所有患者均予以相同的常规治疗,包括免疫调节、抗感染、对症治疗及营养支持等。对照组静脉滴注左卡尼汀注射液,100 mg/kg加入5%葡萄糖溶液100 mL,1次/d。治疗组在对照组的基础上静脉滴注香丹注射液,0.5 mL/kg加入5%葡萄糖溶液100 mL,最大剂量15 mL/d,1次/d。两组均连续治疗14 d。

1.4 疗效评价标准^[5]

治愈:心电图恢复正常,胸闷、乏力、心脏扩大等症状体征消失,X线显示心胸比例约为50%,实验室检查正常;好转:心电图改善,症状体征缓解或控制,X线显示心脏阴影有所减轻,但心胸比例仍 $> 50\%$,实验室检查好转或正常;无效:心电图、症状体征、心胸比例、实验室检查均未见改善。

总有效率 = (治愈 + 好转) / 总例数

1.5 观察指标

记录对比两组患者胸闷、头晕、肢冷、烦躁等症状改善时间。运用酶联免疫法检测患者治疗前后血清天门冬氨酸氨基转移酶 (AST)、磷酸肌酸激酶 (CK)、肌酸激酶同工酶 (CK-MB)、乳酸脱氢酶 (LDH) 水平。选用超声心动图分析每位患者治疗前后左室射血分数 (LVEF)、每搏输出量 (SV)。采用分光光度法对患者治疗前后血清超氧化物歧化酶 (SOD)、丙二醛 (MDA)、谷胱甘肽 (GSH) 进行测定。选用免疫透射比浊法检测患者血清免疫球蛋白 IgA、IgG 水平。采取多色流式细胞术对患者治疗前后外周血辅助性 T 细胞 17 (Th17)、调节性 T 细胞 (Treg) 细胞百分率进行分析, 并计算 Th17/Treg 比率。

1.6 不良反应

详细记录每位患者用药期间因药物而致的副作用, 包括头痛、腹泻、失眠等。

1.7 统计学分析

采用统计软件 SPSS 21.0 处理数据, 计数资料

以百分数表示, 运用 χ^2 检验, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采取 t 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 对照组治愈 16 例, 好转 15 例, 无效 9 例, 总有效率为 77.5%; 治疗组治愈 21 例, 好转 17 例, 无效 2 例, 总有效率为 95.0%, 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 两组症状改善时间比较

与对照组相比, 治疗后治疗组患者胸闷、头晕、肢冷、烦躁改善时间均显著缩短, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组心肌酶谱和心功能指标比较

治疗后, 两组血清 AST、CK、CK-MB、LDH 水平较治疗前均显著下降, LVEF 和 SV 显著升高, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗后治疗组心肌酶谱和心功能指标改善明显优于对照组, 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	治愈/例	好转/例	无效/例	总有效率/%
对照	40	16	15	9	77.5
治疗	40	21	17	2	95.0*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组症状改善时间比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on symptom improvement time between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	胸闷改善时间/d	头晕改善时间/d	肢冷改善时间/d	烦躁改善时间/d
对照	40	7.74 ± 1.65	5.73 ± 1.55	8.12 ± 1.79	6.73 ± 1.50
治疗	40	5.32 ± 1.41*	4.02 ± 1.27*	6.44 ± 1.38*	5.47 ± 1.26*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 3 两组心肌酶谱和心功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 40$)

Table 3 Comparison on myocardial enzymogram and cardiac function indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 40$)

组别	观察时间	AST/(U·L ⁻¹)	CK/(U·L ⁻¹)	CK-MB/(U·L ⁻¹)	LDH/(U·L ⁻¹)	LVEF/%	SV/mL
对照	治疗前	53.41 ± 7.52	175.42 ± 23.31	35.32 ± 6.47	197.75 ± 25.32	52.23 ± 7.85	43.87 ± 5.65
	治疗后	39.76 ± 5.31*	124.95 ± 17.53*	21.38 ± 4.23*	162.86 ± 20.77*	58.74 ± 6.50*	59.44 ± 7.32*
治疗	治疗前	52.23 ± 7.75	171.87 ± 22.54	34.10 ± 6.04	201.58 ± 24.41	51.79 ± 7.54	42.66 ± 5.83
	治疗后	28.61 ± 4.30*▲	109.65 ± 15.86*▲	16.89 ± 3.31*▲	143.21 ± 17.63*▲	65.67 ± 5.43*▲	67.85 ± 6.12*▲

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 两组氧化应激指标比较

与治疗前相比, 治疗后两组血清 SOD、GSH 水平均显著升高, 血清 MDA 水平均显著降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P<0.05$); 且治疗后治疗组比对照组改善更明显, 两组比较差异具有统计学意义 ($P<0.05$), 见表 4。

2.5 两组免疫球蛋白和淋巴细胞水平比较

治疗后, 两组血清 IgA、IgG 水平均显著上升, 外周血 Th17 细胞百分率、Th17/Treg 比率均显著降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P<0.05$); 且治疗后治疗组比对照组改善更明显, 两组比较差异具有统计学意义 ($P<0.05$), 见表 5。

表 4 两组氧化应激指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on oxidative stress indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	SOD/(U·L ⁻¹)	MDA/(nmol·mL ⁻¹)	GSH/(mg·mL ⁻¹)
对照	40	治疗前	28.03 ± 4.33	33.73 ± 4.58	42.01 ± 4.47
		治疗后	36.29 ± 5.14*	24.64 ± 3.21*	56.14 ± 5.61*
治疗	40	治疗前	27.45 ± 4.16	33.02 ± 4.75	41.37 ± 4.29
		治疗后	43.58 ± 5.79* [▲]	15.77 ± 2.70* [▲]	64.26 ± 5.83* [▲]

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 5 两组免疫球蛋白和淋巴细胞水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 5 Comparison on immunoglobulin and lymphocyte levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	IgA/(g·L ⁻¹)	IgG/(g·L ⁻¹)	Th17 细胞百分率/%	Th17/Treg 比率
对照	40	治疗前	1.02 ± 0.35	7.62 ± 1.31	4.38 ± 1.11	1.52 ± 0.71
		治疗后	1.41 ± 0.47*	8.95 ± 1.67*	2.45 ± 0.71*	0.71 ± 0.11*
治疗	40	治疗前	1.05 ± 0.30	7.71 ± 1.23	4.43 ± 1.03	1.47 ± 0.64
		治疗后	1.67 ± 0.56* [▲]	10.24 ± 1.83* [▲]	1.97 ± 0.32* [▲]	0.25 ± 0.04* [▲]

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

2.6 两组不良反应比较

治疗期间, 治疗组发生头痛 2 例, 头痛 1 例; 对照组出现头痛 1 例, 失眠 1 例, 两组均未见严重不良反应事件, 且治疗组不良反应率为 7.5%, 对照组为 5.0%, 两组比较差异无统计学意义。

3 讨论

急性病毒性心肌炎是由感染嗜心肌病毒引发的心血管炎性疾病, 常见病理发展过程为由初期的心肌间质充血、水肿及增生引发弥漫性或局部性心肌炎, 进一步诱发心肌组织缺血及心功能异常, 严重者可发展至重症心肌炎甚至致死^[6]。急性病毒性心肌炎发病机制尚未明确, 可能与病毒对心肌直接侵害、免疫异常、氧化应激、血管紧张素系统激活等有关^[7]。成人为急性病毒性心肌炎的多发群体, 若未得到及时有效干预可造成永久性的心功能损伤, 对机体发育产生不良影响, 并明显提高其患慢性心力衰竭的可能性。目前急性病毒性心肌炎的治疗主要以对症治疗为主, 包括营养心肌、纠正心律失常、

控制心力衰竭等^[8]。左卡尼汀有改善血流动力学、降低自由基含量、保护心功能、促进心肌恢复等药理作用^[9], 是临床治疗病毒性心肌炎的一线药物。

传统中医并无急性病毒性心肌炎的病名, 可归属于“怔忡”“心悸”等范畴。中医学认为本病病位在心, 患者体虚气弱, 易感外邪, 外受六淫之邪侵害心脏, 气阴两虚复感外邪, 以致心神失养、胸阳被遏, 治疗原则应以养血益气、宁心复脉为主^[10]。香丹注射液主要组分为丹参和降香, 具有活血祛瘀、通络清心的功效, 对改善心功能、调节氧化应激剂免疫反应均具有积极作用。医学研究证实香丹注射液可通过扩张冠状动脉增加血流量、降低心肌兴奋性、保护受损心肌细胞, 还可清除自由基抗氧化、降低过氧化脂质水平, 提高 SOD 水平, 亦能调节免疫、延缓疾病进展, 还能促进心肌细胞重生、改善心肌舒张功能, 改善患者预后^[11]。本研究显示, 对照组总有效率为 77.5%, 而治疗组治疗后总有效率达 95.0%; 且治疗后治疗组胸闷、头晕、肢冷、

烦躁等症状改善时间均显著缩短, 同期血清 AST、CK、CK-MB、LDH 水平较对照组治疗后均显著降低, LVEF 和 SV 值均显著升高。说明香丹注射液联合左卡尼汀对消除急性病毒性心肌炎患者症状体征、改善心功能等更有利。此外本研究中治疗组不良反应率为 7.5%, 与对照组的 5.0%相比差异无统计学意义, 且副作用均较轻微, 可见急性病毒性心肌炎患者对本联合用药方案的耐受性较高。

有报道^[12]称急性病毒性心肌炎的病理生理过程与氧化应激反应异常密切相关, 患者体内氧自由基大量蓄积可导致 MDA 水平上升, 同时 SOD、GSH 浓度降低, 可造成细胞内钙超载并发生致死性损伤, 引发心肌坏死及纤维化, 继而参与疾病发展进程。故检测 MDA、SOD、GSH 水平对评估急性病毒性心肌炎病情有一定指导意义。本研究中, 治疗后治疗组血清 MDA 水平较对照组同期显著降低, SOD、GSH 水平均显著升高, 提示香丹注射液联合左卡尼汀可更有效调节急性病毒性心肌炎患者体内氧化应激状态。文献显示急性病毒性心肌炎患者体液免疫功能下降, 血清中 IgG、IgA 均处于低表达状态, 进而无法有效抵御病毒感染, 导致病情持续恶化^[13]。本研究中, 治疗后治疗组血清 IgA、IgG 水平较对照组同期均显著升高, 提示本联合方案对增强急性病毒性心肌炎患者体液免疫功能更有帮助。此外急性病毒性心肌炎患者机体细胞免疫功能亦处于低水平, 表现为外周血中 Th17 细胞和 Treg 细胞比例失衡, 其中 Th17 细胞比例及 Th17/Treg 比率均增加, 致使病毒无法有效清除, 造成心肌细胞持续遭受损伤^[14]。本研究中, 治疗组同期外周血 Th17 细胞百分率和 Th17/Treg 比率较对照组治疗后均显著降低, 可见急性病毒性心肌炎患者采取本联合疗法治疗在提高机体细胞免疫功能上更具优势。

综上所述, 香丹注射液联合左卡尼汀治疗急性病毒性心肌炎, 更能有效缓解患者症状, 改善心功

能, 调控机体氧化应激状态, 增强免疫功能, 疗效确切, 安全可靠, 值得临床推广应用。

参考文献

- [1] Shauer A, Gotsman I, Keren A, *et al*. Acute viral myocarditis: current concepts in diagnosis and treatment [J]. *Isr Med Assoc J*, 2013, 15(3):180-185.
- [2] 朱宏明, 刘青, 房志仲. 左卡尼汀的药理及临床应用研究进展 [J]. *天津药学*, 2014, 26(4): 58-63.
- [3] 廖政邦. 复方丹参注射液在临床中的药理应用研究 [J]. *中国医药指南*, 2014, 12(15): 296-297.
- [4] 中华医学会儿科学分会心血管学组. 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.
- [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, 2002: 265-266.
- [6] 朱咏贵, 陈志衡, 杨作成. 病毒性心肌炎模型研究进展 [J]. *临床与病理杂志*, 2013, 33(1): 67-71.
- [7] 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.
- [8] 杨英珍, 王齐冰. 对病毒性心肌炎诊治的一些见解 [J]. *中华心血管病杂志*, 2002, 30(3): 129-130.
- [9] 朱俊, 彭碧苗, 徐秀余. 左卡尼汀的药理作用及临床应用进展 [J]. *海峡药学*, 2016, 28(3): 9-13.
- [10] 符佳美, 周亚滨, 孙静. 病毒性心肌炎中医辨证论治近况纂要 [J]. *中国中医急症*, 2017, 26(8): 1423-1426.
- [11] 何月光, 何华娟. 复方丹参注射液的临床应用新进展 [J]. *现代预防医学*, 2006, 33(7): 1118-1119.
- [12] 孙涛, 张蕾, 张昕, 等. 急性病毒性心肌炎氧化应激损伤与 NT-ProBNP 的相关性分析 [J]. *浙江临床医学*, 2013, 15(7): 949-951.
- [13] 孙艳, 胡乐兰. 病毒性心肌炎患儿免疫指标的检测及意义探讨 [J]. *医学检验与临床*, 2005, 16(2): 55.
- [14] 郭红, 王庆山, 邵宏伟, 等. 急性病毒性心肌炎患儿 T 淋巴细胞亚群及 NK 细胞的相关分析 [J]. *中国冶金工业医学杂志*, 2013, 30(4): 425-426.