

炎琥宁注射液联合抗病毒治疗邪毒侵心型急性病毒性心肌炎的疗效影响

王军伟 杨 光 解 翠 王 毅 程 功

(陕西省人民医院心血管内科, 西安, 710068)

摘要 目的:探讨炎琥宁注射液联合抗病毒治疗邪毒侵心型急性病毒性心肌炎(Acute Viral Myocarditis, VMC)的疗效及对患者血清中巨噬细胞移动抑制因子(Macrophage Mobile Inhibiting Factor, MIF)和白细胞介素(Interleukin, IL)-6水平的影响。方法:选取2012年2月至2016年9月陕西省人民医院收治的急性病毒性心肌炎患者300例,随机分为观察组和对照组,每组150例。对照组采取常规干预措施和抗病毒治疗。观察组在对照组基础上予炎琥宁注射液治疗,2次/d。2组患者给予4周的疗效观察。比较2组临床症状评分、血清肌钙蛋白I(Serum troponin I, cTn I)和心型游离脂肪酸结合蛋白(Fatty Acid Binding Protein, H-FABP)水平。分析2组临床治疗效果。检测2组血清中MIF和IL-6水平。结果:治疗后,观察组的症状评分、血清中cTnI和H-FABP水平显著少于对照组,差异有统计学意义($P < 0.01$)。观察组总有效率为88.59%,明显高于对照组为81.08%,差异有统计学意义($P < 0.05$)。观察组治疗后患者血清中MIF和IL-6水平显著低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.01$)。结论:炎琥宁注射液联合抗病毒治疗治疗邪毒侵心型急性VMC疗效明显,下调患者血清中MIF和IL-6水平可能与其疗效有关。

关键词 炎琥宁注射液;急性病毒性心肌炎;邪毒侵心证;巨噬细胞移动抑制因子;白细胞介素-6

Efficacy of Yanhuning Injection Combined with Antiviral Therapy in Treating Acute Viral Myocarditis of Pathogenic Toxin Invading Heart Syndrome

Wang Junwei, Yang Guang, Xie Cui, Wang Yi, Cheng Gong

(Vasculocardiology Department, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an 710068, China)

Abstract Objective: To investigate the efficacy of Yanhuning injection combined with antiviral therapy in treating acute viral myocarditis (VMC) of pathogenic toxin invading heart syndrome and the influence on serum levels of macrophage migration inhibition factor (MIF) and interleukin (IL)-6. **Methods:** A total of 300 patients of acute VMC were randomly divided into control group (150 cases) and treatment group (150 cases). The control group was treated with routine therapy and antiviral therapy. Based on control group, the observation group was given with Yanhuning injection, 2 times/d. Courses were for four weeks in both groups. Scores of symptoms and serum levels of cardiac troponin i (cTnI) and Heart-type fatty acid-binding proteins (H-FABP) were compared in 2 groups. Efficacy was analyzed in 2 groups. Serum levels of MIF and IL-6 were measured in both groups. **Results:** After treatment, symptoms score and serum levels of cTnI and H-FABP were significantly lower than those of observation group ($P < 0.01$). Efficacy rate of observation group was 88.59%, which was remarkably higher than control group 81.08% ($P < 0.05$). Serum levels of MIF and IL-6 of observation group were evidently lower than those of control group ($P < 0.01$). **Conclusion:** Efficacy of Yanhuning injection combined with antiviral therapy in treating acute VMC of pathogenic toxin invading heart syndrome, which is related to down-regulation of serum levels of MIF and IL-6.

Key Words Yanhuning injection; Acute viral myocarditis; Pathogenic toxin invasion heart; Macrophage migration inhibition factor; Interleukin-6

中图分类号:R285.6 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2017.12.031

急性病毒性心肌炎为常见心血管系统疾病,可引起全身多系统疾病,尤其是各类心律失常甚至伴心力衰竭,严重威胁患者生存。目前临床治疗急性VMC的方法包括有抗病毒、调节免疫及营养心肌等

对症支持疗法,但整体效果欠佳^[1]。近年来,随着人们生活饮食结构和生活习惯及全球气候渐暖,病毒变异、滋生频发加快,VMC的患病率呈明显增多趋势^[2]。

研究表明^[3,4],对急性 VMC 采取抗毒补心疗法可改善患者的临床症状和免疫功能,促进心肌功能恢复。炎琥宁注射液是中药有效成分制剂,其对急性 VMC 的疗效已获得临床证实^[5,6]。然而,将炎琥宁注射液联合抗病毒用于急性 VMC 的治疗尚未见报道。本研究对急性 VMC 患者予抗病毒治疗联合炎琥宁注射液干预,分析其治疗效果,并对其作用机制进行了初步探讨,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2012 年 2 月至 2016 年 9 月陕西省人民医院收治的急性病毒性心肌炎患者 300 例,随机分为观察组和对照组,每组 150 例,治疗过程中对照组不配合用药 2 例,观察组转院 1 例,最终对照组完成研究病例 148 例,观察组完成 149 例;2 组患者间的临床资料如年龄、性别、体重指数、病程、纽约心脏病协会(NYHA)心功能分级^[9]以及临床分型^[8]比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。本研究经过我院伦理委员会批准并经患者及其家属知情同意。见表 1。

1.2 诊断标准 急性病毒性心肌炎诊根据《实用内科学》^[7]标准制定。邪毒侵心证诊断根据《中药新药临床研究指导原则》^[8]标准:发热、咽痛、心烦胸闷、肌痛、心悸、小便赤、大便干、苔黄、舌尖红、脉疾数或迟缓或结、代、促。

1.3 纳入标准 1)满足急性病毒性心肌炎标准,临床分型为轻、中型者。2)满足邪毒侵心型证标准者。3)病程<6 个月。4)年龄 18~40 岁。5)患者或患者家属知情,且签署协议书。

1.4 排除标准 1)伴肝、肾及内分泌系统等严重功能不全者。2)妊娠或哺乳期女性。3)伴扩张型心脏病、严重心律失常等疾病者。4)过敏体质者。

1.5 脱落与剔除标准 1)正参与其他临床试验者。2)患者中途由于各种原因无法继续本临床研究。

1.6 治疗方法 对照组:参照《内科学》^[10]予常规干预和抗病毒治疗:1)一般干预措施:患者在急性期至少卧床休息至退热 3 周后,对细菌感染者静脉滴注青霉素钠(河北新张药股份有限公司,国药准字

H13021813),200 万单位/d,分 2 次给药。2)心肌炎性反应改善措施:口服维生素 C 片(海南制药有限公司制药一厂生产,国药准字 H41021066),100 mg/次,3 次/d;饭后服用辅酶 Q10 片(卫材药业有限公司生产,国药准字 H10930021),1 片/次,3 次/d。3)抗病毒措施:采取利巴韦林(广东肇庆星湖生物科技股份有限公司星湖生化制药厂生产,国药准字 H19999407)内服治疗,0.15 g/次,3 次/d。观察组:在对照组基础上予炎琥宁注射液(国药一心制药有限公司生产,国药准字 H20061039)0.16~0.4 g 治疗,用 5% 葡萄糖注射液稀释后静脉滴注,2 次/d。2 组患者给予 4 周疗效观察。

1.7 观察指标 1)2 组临床症状评分;2)2 组血清肌钙蛋白 I(cTnI)和心型游离脂肪酸结合蛋白(H-FABP)水平:抽取患者晨起外周血约 4 mL,室温离心取血清,采取酶联免疫吸附法分别于治疗前后测定,由同一经培训的医师严格参照试剂盒说明操。3)2 组血清中巨噬细胞移动抑制因子(MIF)和白细胞介素(IL)-6 水平:标本采集和实验操作同上,采取 Elisa 法于治疗前后测定。

1.8 疗效判定标准 临床症状评分:根据症状表现对患者的发热、心悸、咽痛及心烦胸闷进行评分为无(0 分)、轻度(2 分)、中度(4 分)以及重度(6 分)。依据患者症状改变^[11]:显效:胸闷、心悸等症状基本消失,心肌酶正常,心电图大致正常。改善:胸闷、心悸等症状基本缓解,心肌酶正常,心电图轻度异常;无效:症状和实验检查指标均无改善,甚或加重。总有效率=显效率+改善率。

1.9 统计学方法 采取 SPSS 17.0 软件对结果进行分析,计量数据用($\bar{x} \pm s$)表示,用 t 检验分析,计数资料用 χ^2 检验处理,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组症状评分比较 2 组治疗后患者的发热、心悸、咽痛、心烦胸闷评分显著降低($P<0.01$)。治疗后,观察组的症状评分显著少于对照组,差异有统计学意义($P<0.01$)。见表 2。

表 1 2 组一般资料比较($\bar{x} \pm s$)

组别	年龄(岁)	性别(例)		体重指数(kg/m ²)	病程(周)	NYHA 心功能(例)			临床分型(例)	
		男	女			I	II	III	轻型	亚临床型
对照组($n=148$)	27.33 $\pm$ 4.81	96	52	27.06 $\pm$ 4.45	1.22 $\pm$ 0.18	36	75	37	79	69
观察组($n=149$)	27.90 $\pm$ 4.75	95	54	27.22 $\pm$ 4.62	1.18 $\pm$ 0.17	34	77	38	81	68

表 2 2 组症状评分比较($\bar{x} \pm s$)

组别	发热	心悸	咽痛	心烦胸闷
对照组($n=148$)				
治疗前	3.36±0.39	3.97±0.51	3.94±0.44	4.05±0.53
治疗后	1.87±0.22*	1.93±0.24*	1.89±0.21	1.85±0.24*
观察组($n=149$)				
治疗前	3.45±0.41	4.03±0.53	4.01±0.46	4.01±0.54
治疗后	0.91±0.12* [△]	1.02±0.14* [△]	0.90±0.13* [△]	0.92±0.15* [△]

注:与本组治疗前比较,* $P<0.01$;与对照组治疗后比较,[△] $P<0.01$

2.2 2 组血清中 cTnI 和 H-FABP 水平比较 治疗后,2 组患者血清中 cTnI 和 H-FABP 水平显著降低,差异有统计学意义($P<0.01$)。观察组治疗后患者血清中 cTnI 和 H-FABP 水平显著低于对照组,差异有统计学意义($P<0.01$)。见表 3。

表 3 2 组血清中 cTnI 和 H-FABP 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	cTnI (pg/mL)	H-FABP (μg/L)
对照组($n=148$)		
治疗前	704.96±91.66	10.41±1.65
治疗后	665.05±73.91*	7.12±0.96*
观察组($n=149$)		
治疗前	705.33±92.41	10.86±1.70
治疗后	440.52±50.72* [△]	5.31±0.66* [△]

注:与本组治疗前比较,* $P<0.01$;与对照组治疗后比较,[△] $P<0.01$

2.3 2 组临床疗效比较 观察组总有效率为 88.59%,明显高于对照组为 81.08%,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 4。

表 4 2 组临床疗效比较

组别	显效(例)	改善(例)	无效(例)	总有效率(%)
对照组($n=148$)	94	26	28	81.08
观察组($n=149$)	102	30	17	88.59*

注:与对照组比较,* $P<0.05$

2.4 2 组血清中 MIF 和 IL-6 水平比较 治疗后,2 组患者血清中 MIF 和 IL-6 水平显著减少,差异有统计学意义($P<0.01$)。观察组治疗后患者血清中 MIF 和 IL-6 水平显著低于对照组,差异有统计学意义($P<0.01$)。见表 5。

表 5 2 组血清中 MIF 和 IL-6 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	MIF (μg/mL)	IL-6 (μg/mL)
对照组($n=148$)		
治疗前	30.68±3.82	66.05±7.16
治疗后	13.15±1.97*	49.36±5.95*
观察组($n=149$)		
治疗前	30.83±3.87	66.21±7.35
治疗后	8.25±1.05* [△]	40.06±4.72* [△]

注:与本组治疗前比较,* $P<0.01$;与对照组治疗后比较,[△] $P<0.01$

3 讨论

在急性 VMC 中病毒感染机体直接损伤心肌细胞,同时也可引起自然杀伤细胞、树突状细胞及巨噬细胞活化并迁移到心脏,所产生的免疫反应对心肌细胞产生了损伤效应,从而引起该病^[12-13]。因此,对急性 VMC 患者多采取常规抗病毒和心肌营养治疗。本研究以抗细菌感染、抗病毒及心肌炎性反应改善措施为对照组观察综合治疗方法,结果显示在改善临床症状、心肌酶异常等方面均起到良好治疗效果。

鉴于 VMC 的临床表现复杂,发病机制尚不十分清楚,临床辨证治疗仍存在较大困难,目前西医治疗本病尚缺乏特效药物^[14]。急性 VMC 在中医属“心悸”“温病”“怔忡”等疾病范畴,认为机体外感温热毒邪,邪毒内淫于心,损害及心,侵及血脉,引起气血运行异常,最终导致心脉闭阻^[15]。《外感温热篇》云:“温邪上受,首先犯肺,逆传心包”笔者在多年临床实践中,确立以清热解毒、抗毒补心为主的治则。

琥宁注射液的主要成分为炎琥宁,从中药穿心莲叶中提取,具有抗菌、抗病毒、解热等功效。现代药理学研究证实,炎琥宁注射液有高度生物活性,可显著抑制内毒素所制发热,提高机体对感染的应激能力,增强肾上腺皮质功能。本研究采取炎琥宁注射液联合抗病毒治疗治疗邪毒侵心型急性 VMC 疗效明显,本组结果显示:炎琥宁注射液联合抗病毒治疗可进一步降低患者的发热、心悸、咽痛、心烦胸闷评分,同时显著抑制血清中 cTnI 和 H-FABP 水平;疗效分析发现观察组总有效率为 88.59%,明显高于对照组为 81.08%,差异有统计学意义($P<0.05$)。以上结果从临床症状改善、心肌酶改善及治疗效果多方面证实了炎琥宁注射液联合抗病毒治疗急性 VMC 疗效确切,值得临床借鉴。

MIF 为多效型细胞因子,在多种组织的细胞中表达,可促进多种炎性因子表达,如,参 IL-6、TNF-α 等,与机体的炎性反应和免疫应答^[16]。研究表明^[17],急性 VMC 患者的血清 MIF 水平明显升高,且与与磷酸肌酸激酶同工酶呈正相关,通过阻断 MIF 的表达可显著缓解心肌的病变程度。IL-6 是多效应、多靶位致炎因子,可促使中性粒细胞释放大量蛋白酶,这些蛋白酶会病理性增加血管的通透性,减少循环血量,在心脏损害中发挥重要作用^[18]。IL-6 也可直接损坏心肌细胞的线粒体膜及其正常结构,破坏其能量的生成,诱导心肌细胞的凋亡^[14]。本研究

测定了两者治疗前后血清中 MIF 和 IL-6 水平变化,结果表明:炎琥宁注射液联合抗病毒治疗可进一步降低患者血清中 MIF 和 IL-6 水平,差异有统计学意义($P < 0.01$)。

综上所述,炎琥宁注射液联合抗病毒治疗急性 VMC 可较好地改善患者的临床症状和心肌酶异常,提高临床治疗效果,其下调患者血清中 MIF 和 IL-6 水平可能与之有关。

参考文献

- [1] 韩丽华,王振涛,莫晓飞,等. 心肌康方案对病毒性心肌炎急性期患者心电图及动态心电图疗效的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2013,1(5):289-291.
 - [2] 吕仕超,张军平. 中医药防治病毒性心肌炎的优势与思考[J]. 广州中医药大学学报,2013,30(4):571-573.
 - [3] 凌智君. 抗毒补心胶囊治疗病毒性心肌炎临床疗效观察[J]. 中国实用医药,2014,9(11):173.
 - [4] 李晓峰,徐敏,林琳,等. 抗毒补心胶囊治疗小儿病毒性心肌炎疗效及对免疫功能影响的研究[J]. 中医儿科杂志,2015,11(2):39-42.
 - [5] 胡明,胡相冰. 不同中成药辅助治疗急性病毒性心肌炎的成本-效果分析[J]. 中国中医急症,2015,24(6):1094-1096.
 - [6] 王龙飞,蒲志强,苏强. 不同中成药辅助治疗急性病毒性心肌炎的成本-效果分析[J]. 时珍国医国药,2015,26(3):647-649.
 - [7] 陈灏珠,林果为. 实用内科学[M]. 北京:人民卫生出版社,2014:1586-1588.
 - [8] 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则[S]. 1 辑. 1993:46-51.
 - [9] 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. 中国心力衰竭诊断和治疗指南 2014[J]. 中华心血管病杂志,2014,42(2):98-122.
 - [10] 葛均波,徐永健. 内科学[M]. 北京:人民卫生出版社,2013:282-284.
 - [11] 胡永寸. 稳心颗粒治疗病毒性心肌炎的临床疗效[J]. 中华实验和临床感染病杂志:连续型电子期刊,2013,7(4):595-596.
 - [12] 吴利伟,王凤鸣. 多因子联合调控致病病毒性心肌炎炎症通路研究进展[J]. 中华临床医师杂志:连续型电子期刊,2013,7(1):168-169.
 - [13] 孙慧超,田杰. 心肌生物标记物诊断病毒性心肌炎临床价值[J]. 中国实用儿科杂志,2015,30(6):427-430.
 - [14] 刘灿君,单洁,温海涛,等. 益气解毒护心汤治疗邪毒侵心型急性病毒性心肌炎的疗效分析[J]. 中国实验方剂学杂志,2016,22(8):149-153.
 - [15] 罗进光,张嘉宁,王智彬,等. 参麦注射液与曲美他嗪和左卡尼汀联合治疗急性病毒性心肌炎的临床疗效及对血清 TNF- α 和 IL-6 水平的影响[J]. 中华医院感染学杂志,2017,27(3):576-579.
 - [16] Rex S, Kraemer S, Grieb G, et al. The role of macrophage migration inhibitory factor in critical illness[J]. Mini Rev Med Chem, 2014, 14(14):1116-1124.
 - [17] 陈保红,耿亚,孟平英,等. 生脉注射液联合丹参注射液对小儿病毒性心肌炎的保护作用及机制研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2013,19(15):317-320.
 - [18] Adelibieke Y, Yisireyli M, Ng HY, et al. Indoxyl sulfate induces IL-6 expression in vascular endothelial and smooth muscle cells through OAT3-mediated uptake and activation of AhR/NF- κ B pathway[J]. Nephron Exp Nephrol, 2014, 128(1-2):1-8.
 - [19] Bao JL, Lin L. MiR-155 and miR-148a reduce cardiac injury by inhibiting NF- κ B pathway during acute viral myocarditis[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2014, 18(16):2349-2356.
- (2017-05-12 收稿 责任编辑:张文婷)
- (上接第 2987 页)
- [12] Khan R, Ly HQ. Transradial percutaneous coronary interventions in acute coronary syndrome[J]. Am J Cardiol, 2014, 114(1):160-168.
 - [13] 王肖龙,刘永明,朱谷晶,等. 速效救心丸对急性冠脉综合征患者早期经皮冠状动脉介入效果的影响[J]. 中国中西医结合杂志,2012,32(11):1483-1487.
 - [14] 张蕾. 益气活血中药对介入后急性冠脉综合征长期预后的影响[D]. 北京:中国中医科学院,2012.
 - [15] 王培利,王少丽,张大武,等. 益气活血中药对急性冠脉综合征患者介入术后气虚血瘀证候的影响[J]. 中医杂志,2015,56(24):2104-2107.
 - [16] 王文会,杨红蕾,赵华云,等. 益气舒心丸对急性冠脉综合征患者中医证候积分和冠脉血流储备的影响[J]. 中国中西医结合急救杂志,2016,23(2):122-125.
 - [17] 陈继红,韩轶,王晓峰. 益气活血类中药对急性冠脉综合征患者经皮冠状动脉介入术后左室重构及心功能的影响[J]. 陕西中医,2015,(7):802-803.
 - [18] 刘红樱. 益气养阴活血配伍对介入后急性冠脉综合征患者心功能的保护作用[D]. 北京:中国中医科学院,中国中医研究院,2010.
 - [19] 宋光明,刘丹,兰汉超. 益气活血中药对慢性心衰患者左室重构及中医症候疗效影响的临床研究[J]. 内蒙古中医药,2015,34(11):30.
 - [20] 王振涛,王硕仁,赵明镜,等. 活血和益气方药对心肌梗死后左心衰大鼠左室重构影响的比较研究[J]. 中国中西医结合杂志,2002,22(5):376-378.
- (2017-05-10 收稿 责任编辑:王明)