

黄芪注射液和左卡尼汀治疗小儿急性病毒性心肌炎 96 例疗效观察

李 斌

(河南省鲁山县人民医院儿科, 河南鲁山 467300)

[摘要] 目的 观察黄芪注射液、左卡尼汀联合佐治小儿病毒性心肌炎的临床疗效。方法 96 例患者随机分成两组, 对照组 48 例, 治疗组 48 例。两组均予常规休息、抗感染、营养心肌、对症支持等综合治疗, 治疗组在此基础上加用黄芪注射液与左卡尼汀。结果 治疗组总有效率 91.67%, 对照组 72.9%, 两组差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 黄芪注射液、左卡尼汀联合治疗小儿病毒性心肌炎疗效显著, 值得临床应用。

[关键词] 左卡尼汀; 黄芪注射液; 病毒性心肌炎

[中图分类号] R542.21 [文献标识码] A [文章编号] 1673-9701(2009)15-145-03

Clinical Observation of Astragalus Injection and Levocarnitine for Injection in the Treatment of Children's Virus Myocarditis

LI Bin

The People's Hospital of Lushan Contry in Henan Province, Henan 467300

[Abstract] Objective To observe the clinical effect on children's virus myocarditis treated with Astragalus injection and Levocarnitine for Injection. Methods 96 patients were randomized into two groups the treatment group(48 cases)and the control group(48 cases). The control group received the conventional treatment such as regular resting, anti-infection, alimentation, alleviating symptoms, while the treatment group was treated with Astragalus injection and Levocarnitine for Injection in addition to convention treatment. Results The efficiency of the treatment group was 91.67% and 72.9% in control group, so there was striking difference between the two groups ($P < 0.05$). Conclusion There is remarkable effect in treatment of children's virus myocarditis with Astragalus injection and Levocarnitine for Injection. [Key Words] Levocarnitine for injection; Astragalus injection; Virus myocarditis

病毒性心肌炎(Viral myocarditis, VMC)是由多种病毒感染引起的以心肌细胞炎症浸润、变性坏死或间质水肿为特征, 以心肌炎性病变为主要表现的一类疾病; 病毒可直接侵犯心肌或通过免疫反应造成心肌细胞的损伤。病毒性心肌炎是儿科常见病, 近年发病有增多趋势, 小儿, 特别是婴幼儿发病往往不易被认识, 轻者仅在查体中发现, 而重者起病急骤、进展快, 有多种并发症, 临床表现复杂, 因而易误诊, 延误治疗, 且可出现猝死^[1], 迄今为止无特效治疗方法, 所以如何提高对该病认识, 做到早期诊断、早期治疗以提高治愈率, 减少复发率和后遗症已成为儿科临床的重要课题。现将 2004 年 2 月~2008 年 8 月我院收治 96 例病毒性心肌炎患儿的临床资料分析, 报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

2004 年 2 月~2008 年 8 月我院儿科收治的 96 例病毒性心肌炎患者, 诊断标准均符合 2000 年 9 月中华医学会儿科心血管学组和中华儿科杂志编委会联合召开的全国小儿心肌炎、心脏病学术会修订的最新诊断标准^[2], 并排除其他疾病引起的继发性心肌损害如风湿性心肌炎、先天性心脏病等疾病。

将 96 例随机分成对照组和治疗组, 其中对照组 48 例, 男 26

例, 女 20 例; 年龄 1~14 岁, 平均 5.6 岁; 心电图 ST 段改变 16 例, 心律失常 19 例, 其中, 窦性心动过速 21 例, 窦性心动过缓 7 例, 窦性心律不齐 6 例, 室性早搏 18 例, 房性早搏 6 例, 交界性早搏 2 例, 室上性心动过速 2 例, 室性心动过速 1 例, 度(A~V)房室传导阻滞 1 例, 度(A~V)房室传导阻滞 7 例, 左室或右室增大 6 例, Q-T 延长 2 例。治疗组 48 例, 男 25 例, 女 23 例, 年龄 1.2~14 岁, 平均 5.5 岁; 心电图 ST 段改变 17 例, 心律失常 18 例, 其中窦性心动过速 20 例, 窦性心动过缓 8 例, 窦性心律不齐 10 例, 室性早搏 17 例, 房性早搏 7 例, 交界性早搏 1 例, 室上性心动过速 3 例, 室性心动过速 1 例, 度(A~V)房室传导阻滞 2 例, 度(A~V)房室传导阻滞 6 例, 左室或右室增大 3 例, Q-T 延长 3 例。两组患儿入院时均有不同程度的胸闷、头晕、乏力等症状。男 52 例, 女 44 例; 年龄 <3 岁 29 例, 3~7 岁 48 例, 7~13 岁 19 例; 病程: 平均 15.8d。96 例中发病前 1~4 周有前驱感染 81 例, 占 84.375%, 其中上呼吸道感染 46 例、腮腺炎 4 例、支气管肺炎 24 例、麻疹 4 例、腹泻 3 例。两组年龄、性别、治疗前病程及病情严重程度均无明显差异($P > 0.05$), 具有可比性。

1.2 治疗方法

两组病例均强调卧床休息, 早期配合抗病毒、抗感染、能量

合剂、维生素C等营养心肌治疗,如大剂量应用干扰素及丙种球蛋白等免疫制剂,给予促进心肌营养及代谢剂,如1,6-二磷酸果糖、辅酶Q10、ATP等。对照组给予三磷酸腺苷、辅酶A、维生素C、辅酶Q10等营养心肌的药物,并同时给予黄芪注射液(成都地奥制药公司,批准文号:国药准字Z51021775),每次1mL/(kg·d),加入10%GS 100~150mL静滴,1次/d,共用3周。治疗组在对照组的基础上加用左卡尼汀(上海新先锋药业有限公司生产,批准文号:国药准字H20041328)50~100mg/(kg·d),加入5%葡萄糖注射液250mL中静滴治疗,1次/d,共用3周为1个疗程,共2个疗程。

1.3 观察项目

详细记录在治疗过程中动态观察临床症状和体征的消失情况及心电图、心肌酶谱和心功能的恢复情况,每周复查心电图1次,4周复查心肌酶谱及心功能各1次。

1.4 疗效评价标准^[3]

显效:用药后2~4周内主要症状消失或大部分消失,体征、心电图和心肌酶谱正常或接近正常;有效:用药后2~4周内主要症状部分消失,体征、心电图和心肌酶有明显改善;无效:用药后2~4周内病情无明显好转。

1.5 统计学处理

采用SPSS11.5软件包进行统计学分析,计量数据用 t 检验,计数资料用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为有显著性差异。

2 结果

2.1 临床疗效比较

治疗组显效36例(75%),好转8例(16.67%),无效4例(8.33%),总有效率91.67%。对照组显效24例(50%),好转11例(18.75%),无效13例(27.08%),总有效率72.9%。两组比较差异明显($\chi^2=5.790$, $P<0.01$)。

2.2 主要临床表现和心电图恢复时间改善情况

两组治疗后主要临床表现均明显改善,与治疗前比较有显著性差异($P<0.01$)。治疗组胸闷、胸痛、心悸的消失率显著高于对照组($P<0.05$),治疗组治疗后心电图提示2例室性早搏,1例房性早搏,窦性心动过速、室性心动过速、房室传导阻滞消失,有2例患者心电图有ST-T段缺血改变,较治疗前有明显改善。

对照组治疗后心电图提示5例室性早搏,1例房性早搏频繁发作,2例窦性心动过速,1例室上性心动过速,2例一度房室传导阻滞无好转,室性心动过速消失,4例患者心电图有ST-T段缺血改变,较治疗前有明显改善。治疗组治疗后心电图较对照组改善更明显。见表1。

表1 两组主要临床表现消失情况比较(例)

组别		胸闷	胸痛	心悸	乏力	早搏
治疗组	治疗前	38*	31*	37*	36*	26*
	治疗后	3*	4	2*	6	3
对照组	治疗前	39*	30*	38*	38*	25*
	治疗后	9	7	8	10	6

注:两组治疗前后比较,* $P<0.01$;治疗组与对照组治疗后比较 $P<0.05$

2.3 两组治疗前后心肌酶谱比较

治疗组治疗后血清肌酸磷酸激酶(CPK)、天冬氨酸转氨酶(AST)、乳酸脱氢酶(LDH)、肌钙蛋白(cTnT)较治疗前明显降低($P<0.05$)。治疗组治疗后CPK和LDH低于对照组治疗后,有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

3 讨论

小儿病毒性心肌炎在诊断上应注意以下特点^[1]:①临床症状轻重不一。轻者症状很少或者无症状,只在查体中发现。②相当一部分患者(15.6%)无明显前驱感染史。③心脏症状常被全身症状及合并症掩盖或与其共存,从而造成误诊,延误心肌炎的治疗。乏力苍白、发热、气促发绀是常见的症状,重症患儿中腹痛、晕厥、抽搐比胸闷、心悸、胸痛更多见。④重症者并发症多且重,如心源性休克、急性心功能衰竭、心脑综合征、严重心律失常,是死亡的直接原因。⑤心电图异常是最常见表现,多见于心律失常及S-T段改变。⑥各项心肌酶升高,尤以特异性心肌酶CK-MB、HBHB、LDH1升高明显。⑦心脏多普勒检查虽无特异性,但可了解心肌疾病的心功能,有利于对病情的动态观察及预后判断。

近年来有研究报道,轮状病毒已成为婴幼儿VMC的常见致病病毒^[4]。病毒性心肌炎的发病机制包括两个因素,一是发病初期病毒对心肌细胞的直接损伤,二是随着病情的进展,病毒诱发的体液和细胞介导的免疫损伤占主导地位,免疫细胞释放大量自由基加重心肌损伤。

同时心肌因缺血低氧生成较多的氧自由基,可使细胞膜、心肌细胞亚结构及线粒体功能受损,进一步加重心肌能量代谢障碍。VMC急性期,柯萨奇病毒和腺病毒通过心肌细胞的相关受体侵入心肌细胞,在细胞内复制,并直接损害心肌细胞,导致其变性、坏死和溶解^[4]。机体受病毒的刺激,激活免疫系统而引发一系列心肌组织自身免疫反应,导致对心肌组织继续持续损害^[5,6]。心肌细胞缺血和炎性细胞浸润时,产生大量自由基,作用于细胞膜脂质,使其不饱和脂肪酸氧化,产生脂质过氧化物,使其膜通透性增加,钙大量内流,细胞内钙超载,导致细胞坏死。同时细

表2 两组心肌酶学指标及肌钙蛋白变化的比较(U/L $\bar{x} \pm s$)

组别(n)	例数		CK-MB	LDH	AST	cTnT/ug
治疗组	48	治疗前	52.10±9.26	178.16±28.96	59.34±10.96	0.82±0.19
		治疗后	17.81±7.76**△	112.67±27.26**	38.96±9.88**△	0.18±0.11**△
对照组	48	治疗前	51.94±10.72	178.42±30.26	58.86±11.24	0.82±0.21
		治疗后	25.12±7.24**	128.04±28.34**	46.92±10.36**	0.37±0.12**

注:两组治疗前后比较,** $P<0.01$;治疗组与对照组治疗后比较,△ $P<0.05$

胞膜通透性增加,膜电位异常,出现心律失常和心电图 ST-T 改变等^[7]。

左卡尼汀(L-CN)是一种具备多种生理功能的化合物^[8],是哺乳动物能量代谢中需要的体内天然物质,其主要功能是促进脂类代谢,线粒体脂肪酸氧化是心肌细胞最重要的能量来源。L-CN 还是一种抗氧化剂,具有清除自由基的作用。临床观察表明,氧自由基在病毒性心肌炎的发病中占主要地位。L-CN 通过防止铁螯合物形成捕捉自由基,并能促进失去酰基的膜磷脂重酯化,有利于生物膜的及时修复,起到抗氧化屏障的作用。L-CN 能够使心衰患者血浆中丙二醛水平下降、SOD 水平回升,说明 L-CN 能提高心肌细胞的抗氧化能力。

可见左卡尼汀一方面具有改善缺血缺氧心肌的能量代谢从而改善心功能的作用,另一方面具有清除自由基、提高心肌细胞抗氧化能力、维护心肌细胞膜的稳定性、使受损心肌细胞免受破坏、保证心肌细胞正常生理功能的作用。

本组资料显示,黄芪注射液能有效地控制小儿病毒性心肌炎的症状、改善预后,其原因可能与黄芪独特的生物学作用有关。

目前黄芪治疗病毒性心肌炎的可能机制^[9-11]:

(1)抗病毒作用:黄芪对干扰素有明显的刺激作用,包括自身诱生、促进诱生和活性发挥 3 个方面,黄芪能促进对病毒诱生干扰素的能力,从而一定程度地抑制病毒繁殖;可减轻病毒性心肌炎的病理改变。黄芪在病程早期有明显抑制病毒繁殖、减轻心肌炎症反应的作用,同时通过诱导干扰素增强 NK 细胞活性,间接杀伤病毒,降低心肌内病毒滴度。

(2)免疫调节作用:通过影响穿孔素(Perforin, PFP)介导的细胞毒性作用和 Fas/FasL 介导的细胞毒效应发挥免疫调节作用,减轻病毒感染后免疫反应对心肌细胞造成的免疫损伤。黄芪具有清除氧自由基、降低过氧化脂质产生、稳定细胞膜的作用,并通过提高辅助 T 细胞和杀伤 T 细胞作用,抑制病毒复制,促进 B 淋巴细胞分化成熟,以保持机体对病毒感染应答网络系统处于平衡状态,通过增强 T、NK 细胞和吞噬细胞活性来调节细胞因子平衡,减轻心肌细胞炎症反应,恢复机体正常的免疫功能。研究发现黄芪所含多糖类具有明显调节免疫的功能,可增强细胞免疫功能,同时也明显提高体液免疫功能。

(3)抗氧自由基的作用:黄芪的有效成分总黄酮和黄芪皂甙可抑制 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶和通过增强超氧化物歧化酶(SOD)的活性促进超氧阴离子、过氧化氢等的清除,从而抗氧自由基损伤,稳定细胞膜,改善心肌营养和心肌细胞线粒体功能,降低心律失常发生频率,有明显的正性肌力作用,能增加心排出量,扩张血管,有利于减轻心脏负荷,改善心功能。

(4)黄芪对细胞凋亡与 fas/fasL 介导的细胞毒作用的影响:黄芪能增强病毒性心肌炎患儿红细胞免疫功能,清除循环免疫复合物在心肌沉淀,减少心肌损伤,降低心肌细胞凋亡率和坏死率,改善细胞免疫功能,降低自身免疫现象。

(5)黄芪对 VMC 细胞内钙超载的影响:可阻止黄嘌呤氧化酶的氧化损伤作用,保护心肌;APS 在离体心脏可使 SOD 活性降低逆转,增强 SOD 活性,降低氧自由基,减少钙离子内流。

(6)对心肌的正性肌力、改善微循环、促进心肌供血、降低心

肌耗氧量的作用:对心脏有正性肌力作用,增强心肌收缩力,增加冠状血管的血流量,保护心肌细胞,改善心功能。黄芪可减少或清除体内氧自由基、扩张冠状动脉、改善心肌微循环、改善心肌能量代谢、减少心肌继发损伤,并有提高窦房结的自律性、防止异位心律、使心律恢复正常的作用。故黄芪注射液在病毒性心肌炎发病机制的各个环节均有治疗作用,具有抗炎、抗病毒、调节 T 细胞免疫及细胞因子的作用,是治疗 VMC 较为理想的一种药物,且无毒副作用。

本文中采用黄芪注射液与左卡尼汀联合治疗小儿病毒性心肌炎,两种药物从发病机制的不同方面联合起作用,对小儿病毒性心肌炎有良好的治疗效果。因此,黄芪注射液、左卡尼汀联合佐治小儿病毒性心肌炎是一种疗效显著的治疗方法,在应用抗病毒、抗氧化剂、能量合剂的同时,应及早应用黄芪注射液、左卡尼汀可减轻病情、缩短疗程、改善预后,值得临床进一步推广应用^[12-14]。

[参考文献]

- [1] 田杰. 病毒性心肌炎的诊断与治疗[J]. 实用儿科临床杂志, 2005, 20(3): 285-288.
- [2] 《中华儿科杂志》编辑委员会, 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]. 中华儿科杂志, 2000, 38(2): 75-76.
- [3] 李兴国, 王国荣. 儿科疾病诊断标准[M]. 上海: 上海医科大学出版社, 1999: 162.
- [4] 杨锡强, 易著文. 儿科学[M]. 第6版. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 341-344.
- [5] 杨楠, 张宏艳, 王静. 病毒性心肌炎患儿血清白细胞介素-18、肿瘤坏死因子- α 、干扰素- γ 水平及其相关性[J]. 实用儿科临床杂志, 2007, 22(13): 990-991.
- [6] Saraste A, Arola A, Vuorinen T et al. Cardiomyocyte apoptosis in experimental coxsackievirus B3 myocarditis[J]. Cardiovasc Pathol, 2003, 12(5): 255-262.
- [7] 孙玉华. 葡甲酸环腺苷酸辅助治疗病毒性心肌炎的疗效[J]. 实用儿科临床杂志, 2005, 20(3): 264-265.
- [8] 黄艳芳. 左卡尼汀治疗急性病毒性心肌炎 45 例疗效观察[J]. 中国医药导报, 2008, 5(3): 68-69.
- [9] 朱红俊, 陆佳. 黄芪治疗病毒性心肌炎药理研究进展[J]. 中国中医急症, 2007, 16(1): 95-96.
- [10] 季芳, 易建建. 黄芪对病毒性心肌炎小鼠心脏柯萨奇病毒和腺病毒受体表达的影响[J]. 临床心血管病杂志, 2007, 23(3): 195-197.
- [11] 彭华, 刘亚黎, 胡晓华, 等. 黄芪对病毒性心肌炎心肌细胞信号转导及转录活化因子 3 信号通路的影响[J]. 实用儿科临床杂志, 2005, 20(3): 218-220.
- [12] 邱银冰, 李小林, 陈秀连. 黄芪治疗病毒性心肌炎 51 例体会[J]. 中国医药导报, 2007, 4(3): 80.
- [13] 孙华, 孙鹏. 中西医结合治疗病毒性心肌炎 50 例临床分析[J]. 中国医药导报, 2007, 4(26): 42.
- [14] 雷友富. 参麦、黄芪注射液联用治疗急性病毒性心肌炎疗效观察[J]. 中国现代医生, 2007, 45(17): 68.

(收稿日期 2008-12-23)