

· 临床评价 ·

## 黄芪注射液联合左卡尼汀治疗柯萨奇病毒 B3 病毒性心肌炎的临床研究

王书芬<sup>1</sup>,倪 猛<sup>2</sup>,冀 叶<sup>3</sup>(1.南阳市中心医院西药药学部,河南 南阳 473000;2.南阳市中心医院消化内科,河南 南阳 473000;3.南阳市中心医院肿瘤内科,河南 南阳 473000)

[摘要] 目的:探讨黄芪注射液联合左卡尼汀治疗柯萨奇病毒 B3 病毒性心肌炎(CVB3-VMC)的效果。方法:选取2017年5月-2020年6月我院 CVB3-VMC 患者114例,按照随机数字表法分为研究组和对照组,每组57例。对照组予以左卡尼汀,研究组予以黄芪注射液配合左卡尼汀,均治疗4周。比较两组疗效、不良反应与治疗前后细胞免疫功能,IL-35以及sIL-2R炎症因子水平。结果:治疗4周后研究组总有效率高于对照组(92.98% vs 73.68%, $P < 0.05$ );研究组血清 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>、NK 细胞、IL-35 水平均高于对照组且 sIL-2R 水平低于对照组( $P < 0.05$ );两组患者不良反应发生率差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。结论:黄芪注射液联合左卡尼汀治疗 CVB3-VMC 效果显著,且安全性较好。

[关键词] 柯萨奇病毒 B3;病毒性心肌炎;黄芪注射液;左卡尼汀;疗效

[中图分类号] R972

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-8157(2022)02-0069-04

### Clinical study on the effect of *Huangqi* injection combined with levocarnitine on viral myocarditis caused by Coxsackie virus B3

WANG Shu-fen<sup>1</sup>, NI Meng<sup>2</sup>, JI Ye<sup>3</sup>(1. Department of Pharmacy, Nanyang Central Hospital, Nanyang 473000, China; 2. Department of Gastroenterology, Nanyang Central Hospital, Nanyang 473000, China; 3. Department of Oncology, Nanyang Central Hospital, Nanyang 473000, China)

[ABSTRACT] **Objective:** To explore the effect of *Huangqi* injection combined with levocarnitine on viral myocarditis caused by Coxsackie virus B3 (CVB3-VMC). **Methods:** A total of 114 patients with CVB3-VMC in our hospital from May 2017 to June 2020 were selected and divided into study group and control group based on the random number table, with 57 cases in each group. The control group was treated with levocarnitine while the study group was treated with *Huangqi* injection combined with levocarnitine. Both groups were treated for 4 weeks. The efficacy, adverse drug reaction (ADR), and cellular immune function, levels of IL-35 as well as sIL-2R inflammatory factors before and after treatment were compared between the two groups. **Results:** After 4 weeks of treatment, the total effective rate of the study group was significantly higher than that of control group (92.98% vs 73.68%,  $P < 0.05$ ). The levels of serum CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>, NK cells and levels of IL-35 in the study group were higher than those of the control group and the level of serum sIL-2R was significantly lower than that of the control group ( $P < 0.05$ ). There was no significant difference in the incidence of ADR between the two groups ( $P > 0.05$ ). **Conclusion:** *Huangqi* injection combined with levocarnitine had a significant effect on CVB3-VMC with good safety.

[KEY WORDS] Coxsackie virus B3; Viral myocarditis; *Huangqi* injection; Levocarnitine; Curative effect

病毒性心肌炎(viral myocarditis, VMC)多由柯萨奇病毒 B3(Coxsackie virus B3, CVB3)感染发病,病情可进展为扩张型心肌病甚至充血性心衰<sup>[1]</sup>。目前,临床尚缺乏特效疗法,西医多采用积极控制感染、保证充分休息、营养心肌等综合疗法,但临床效果并不理想,长期服药易产生耐药性,且病情迁延难愈。中医认为 VMC 主要病机为邪毒入侵致正气虚弱、运行失畅、心脉痹阻,治疗应以扶正固本、滋心养阴、益气补心为主<sup>[2]</sup>,黄芪注射液具有升阳补气、

益气固表、消肿利水等功效,恰合病机。此外,研究<sup>[3]</sup>认为 VMC 发病机制普遍是由于病毒引起的细胞免疫功能紊乱所致。本研究以药物对炎症因子、免疫功能的影响为切入点,分析黄芪注射液配合左卡尼汀治疗 CVB3-VMC 的效果及可能的作用机制,旨为临床治疗提供参考。

#### 1 资料和方法

##### 1.1 一般资料

选取2017年5月-2020年6月我院 CVB3-VMC 患者114例,以随机数字表法分为研究组( $n = 57$ )与对照组( $n = 57$ )。本研究经医学伦理委员会批准,批件号:2021013。

纳入标准:符合 VMC 诊断标准<sup>[4]</sup>,发病前 1 ~

[基金项目] 南阳市科学技术局项目(192102310326)

[作者简介] 王书芬,女,主管药师,研究方向:临床药学。E-mail: wshufen69@sina.com

3周存在肠道或呼吸道感染史； 年龄18~74岁； 实验室检查明确CVB3病毒感染阳性； 伴有心悸、严重乏力、心前区隐痛、胸闷头晕等症状； 中医辨证为气阴两虚型，主症：胸闷憋气、心悸不宁、心前区疼痛或不适、乏力、气短。次症：多汗、头晕、口干少饮，舌苔少，舌质淡，舌尖红，脉细数、结代或无力； 患者及家属同意参与本研究，并签署书面知情同意书。

排除标准： 合并风湿性心脏病、冠心病； 其他类型病毒性心肌炎者； 合并恶性肿瘤或肝、肾功能严重不全； 伴有甲状腺疾病者； 对本研究所用药物过敏者； 同期采用其他中医药治疗，影响疗效判断者； 精神疾病患者。

## 1.2 方法

**1.2.1 治疗方法** 两组患者均给予常规治疗，予利巴韦林注射液(15 mg·kg<sup>-1</sup>, qd, ivgtt)抗病毒，注射用维生素C(200 mg·kg<sup>-1</sup>, qd, ivgtt) 辅酶Q<sub>10</sub>胶囊(20 mg, qd)等辅助治疗，并保持充足休息，避免情绪波动，防止受凉。对照组：在上述基础上予以左卡尼汀注射液(云南龙海天然植物药业有限公司，规格：5 mL 1 g，批号：21111317, 100 mg·kg<sup>-1</sup>, qd, ivgtt)。研究组：在对照组基础上给予黄芪注射液(神威药业集团有限公司，规格：10 mL，批号：19110401)，参照药品说明书及文献确定给药剂量：体重>60 kg予20 mL, qd, ivgtt, ≤60 kg予15 mL, qd, ivgtt。两组均治疗4周。

**1.2.2 检测方法** 采集受试者清晨空腹静脉血4 mL, 3000 r·min<sup>-1</sup>离心10 min, 取血清, 于-80 °C冰箱内保存备用。酶联免疫吸附试验法测定IL-35水平, 双抗体夹心法检测可溶性白细胞介素-2受体(soluble interleukin-2 receptor, sIL-2R)水平, 试剂盒购自上海臻科生物科技有限公司；使用Gallios流式细胞仪[贝克曼库尔特商贸(中国)有限公司]检测CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>、NK细胞比例。以上操作均由相同高年资检验科医师参考仪器与试剂盒说明完成。

## 1.3 观察指标

(1)治疗4周后的临床疗效： 显效：临床症状、体征、心律失常基本消失，心电图、心肌酶谱等实验室指标基本恢复； 有效：临床症状、体征改善，心律失常部分消失，心电图、心肌酶谱等实验室指标改善； 无效：未达以上标准或病情加重。总有效率=(显效+有效)/总例数×100%。

(2)治疗前、治疗4周后细胞免疫功能指标(CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>、NK细胞)水平。

(3)治疗前、治疗4周后IL-35、sIL-2R水平。

(4)治疗期间不良反应，包括头晕头痛、注射部

位疼痛、恶心呕吐等。

## 1.4 统计学方法

采用SPSS 22.0软件处理数据，计量资料均确认具备方差齐性且近似服从正态分布，以均数±标准差表示，行t检验，计数资料以“%”表示，行χ<sup>2</sup>检验，P<0.05为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 一般资料

研究组中男性29例，女性28例，对照组中男性32例，女性25例，两组患者年龄、病程、性别、心功能分级、病情严重程度等一般资料之间无统计学差异(P>0.05)，具有可比性，见表1。

表1 患者一般资料

项目	研究组	对照组	t/χ <sup>2</sup> /u	P
年龄/岁	30.52±5.21	32.04±5.82	1.469	0.145
病程/d	36.24±2.82	35.41±2.56	1.645	0.103
心功能分级			0.746	0.456
级	8	10		
级	25	27		
级	24	20		
病情严重程度/例			0.467	0.641
轻型	10	12		
中型	25	25		
重型	22	20		

### 2.2 临床疗效

治疗4周后研究组总有效率为92.98%，对照组为73.68%，研究组显著高于对照组(P<0.05)，见表2。

表2 两组临床疗效比较.例(%)

Tab 2 Comparison of curative effects between the two groups. case(%)

组别	显效	有效	无效	总有效
研究组	24(42.10)	29(50.88)	4(7.02)	53(92.98)
对照组	18(31.58)	24(42.10)	15(26.32)	42(73.68)
χ <sup>2</sup>				7.642
P				0.006

### 2.3 细胞免疫功能指标水平

两组治疗前CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>、NK细胞水平相比，差异均无统计学意义(P>0.05)；治疗4周后研究组CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>、NK细胞水平高于对照组(P<0.05)，见表3。

### 2.4 炎症因子水平

两组治疗前血清IL-35、sIL-2R水平相比，差异无统计学意义(P>0.05)；研究组治疗4周后血清IL-35水平高于对照组，sIL-2R水平低于对照组(P<0.05)，见表4。

表3 治疗后两组细胞免疫功能指标水平比较

Tab 3 Comparison of cellular immune function indexes between the two groups after treatment

组别	CD3 <sup>+</sup> /%	CD4 <sup>+</sup> /%	CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup> /%	NK细胞/%
研究组	58.28 ± 8.15	45.08 ± 6.92	2.06 ± 0.75	39.14 ± 6.21
对照组	52.47 ± 7.36	39.72 ± 6.38	1.79 ± 0.68	33.86 ± 5.57
<i>t</i>	3.994	4.299	2.014	4.779
<i>P</i>	< 0.001	< 0.001	0.047	< 0.001

表4 两组血清IL-35、sIL-2R水平比较

Tab 4 Comparison of serum IL-35 and sIL-2R levels between the two groups

组别	IL-35/pg·mL <sup>-1</sup>		sIL-2R/ × 10 <sup>3</sup> U·L <sup>-1</sup>	
	治疗前	治疗4周后	治疗前	治疗4周后
研究组	185.68 ± 29.44	376.92 ± 39.24	614.48 ± 85.64	294.91 ± 54.37
对照组	191.05 ± 27.36	254.95 ± 35.21	627.15 ± 90.27	369.57 ± 62.30
<i>t</i>	1.009	17.467	0.769	6.817
<i>P</i>	0.315	< 0.001	0.444	< 0.001

## 2.5 不良反应

研究组治疗期间发生头晕头痛2例,恶心呕吐3例,注射部位疼痛1例,不良反应发生率为10.53%;对照组治疗期间发生头晕头痛1例,恶心呕吐2例,注射部位疼痛1例,不良反应发生率为7.02%,但两组之间差异无统计学意义( $\chi^2 = 0.439, P > 0.05$ )。

## 3 讨论

目前,西医治疗VMC的方式主要为对症治疗,包括纠正心律失常、营养心肌等,左卡尼汀为临床治疗VMC的一线药物,具有保护心功能、改善血流动力学、促进心肌恢复等作用<sup>[5]</sup>。但临床实践发现,部分患者使用西药治疗时存在不良反应、耐受性不佳等问题,且实际临床疗效仍有较大提升空间。

根据VMC主症及发病特点,归入中医“心悸”、“怔忡”、“胸痹”等范畴,病位在心,与肾、脾、肺密切相关,气阴两虚为本病病理关键,心之气阴两虚,鼓动无力,血滞而瘀,且邪毒使气阴耗损加重,治疗需从益气补心、固表养阴、化痰活血等入手<sup>[6]</sup>。黄芪注射液中主要成分为黄芪,最早于《神农本草经》记载,具有扶正固本、升阳补气、益气活血功效,《金匱要略》中已记载黄芪治疗气虚血瘀证。现代药理学研究<sup>[7]</sup>发现黄芪的主要活性成分为黄芪皂苷、异黄酮类、微量元素、黄芪多糖、氨基酸等,参与机体代谢活动,可增加心肌收缩力、心排血量,降低嗜心性病毒繁殖,从而发挥保护心肌作用。本研究结果显示,在左卡尼汀治疗基础上联合黄芪注射液,能显著增强疗效,可能机制在于左卡尼汀能促进脂肪酸氧化代谢,阻止细胞内钙超载,降低细胞内钠离子水平,从而达到保护心肌的作用<sup>[8]</sup>。在此基础上,加用黄芪注

射液,扩张血管平滑肌,减少氧自由基,改善心肌细胞内微循环,保护心肌细胞,且可阻止CVB3病毒的复制,抑制核酸合成,二者联合可能发挥协同作用,改善患者症状,减轻心肌损伤,增强治疗效果<sup>[9]</sup>。

VMC发病与病毒感染有关,病毒于机体内大量繁殖后可造成免疫功能紊乱,加重炎症反应,测定有关指标表达对评价病情转归情况具有重要意义<sup>[10]</sup>。本研究结果发现,研究组治疗4周后血清CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>、NK细胞、IL-35水平高于对照组,sIL-2R水平低于对照组。CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>、NK细胞可反映机体细胞免疫功能,IL-35为抑制性细胞因子,可对调节性T细胞起到促分化及增殖作用,增加抗炎细胞数量,抑制免疫反应;sIL-2R为免疫抑制因子,其表达增高可通过和IL-2受体竞争IL-2,阻碍T淋巴细胞与NK细胞活化。由此可见,黄芪注射液联合左卡尼汀可调节机体免疫功能,减轻炎症反应,这也是改善病情的重要机制之一。左卡尼汀具有一定程度调节机体免疫应答的作用<sup>[11]</sup>,且文献报道<sup>[12]</sup>称黄芪可间接或直接刺激机体,促进自然杀伤细胞因子释放,增强NK细胞活性;黄芪中的微量元素能提高免疫功能,增强机体抗病毒能力,减轻病毒对机体的炎症损伤,同时促进巨噬细胞增殖,快速识别外源性物质,发挥免疫调节作用,故二者联合治疗能增强患者免疫功能,减轻炎症反应。

综上所述,左卡尼汀联合黄芪注射液治疗CVB3-VMC,可通过增强免疫功能、减轻炎症反应从而提高治疗效果。但本研究未对患者进行长时间随访,未证实该治疗方案的远期疗效,后期仍有待进一步深入研究。

### [参考文献]

- [1] 杨晶晶,廖海含,唐其柱.病毒性心肌炎心脏自噬与免疫反应相互作用研究[J].医学综述,2019,25(24):4817-4821.
- [2] 金信珪,刘强.中医药治疗病毒性心肌炎的研究进展[J].中国中医急症,2019,28(11):2050-2053.
- [3] 张洪磊,霍涌波.黄芪注射液联合维生素C治疗病毒性心肌炎的效果及对免疫功能、心功能的影响[J].检验医学与临床,2019,16(24):3685-3687.
- [4] Caforio ALP, Pankuweit S, Arbustini E, et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European society of cardiology working group on myocardial and pericardial diseases[J]. Eur Heart J, 2013, 34(33): 2636-2648.
- [5] 艾国,邹标,王鸣,等.左卡尼汀治疗病毒性心肌炎疗效及对心肌损伤标志物、炎症因子的影响[J].中国循证心血管医学杂志,2020,12(8):945-947,951.
- [6] 陈婷,祝小芬,漆良琴,等.炙甘草汤辨证论治病毒性心肌炎的临床研究[J].浙江中医药大学学报,2019,43(5):460-464.
- [7] 姜辉,顾胜龙,张玉婷,等.黄芪化学成分和药理作用研究进

## 氯吡格雷和替格瑞洛对老年冠心病患者PCI术后血小板功能、炎症反应及主要不良心血管事件的影响

袁勇程, 刘尚军(三亚中心医院/海南省第三人民医院心血管内科, 海南 三亚 572000)

**[摘要]** 目的: 比较氯吡格雷和替格瑞洛对老年冠心病(CHD)患者经皮冠状动脉介入(PCI)术后血小板功能、炎症反应及主要不良心血管事件(MACE)的影响。方法: 采用回顾性分析方法, 抽取2019年3月-2020年8月在我院实施PCI术的100例老年CHD患者信息, 根据药物治疗方式分组, 给予替格瑞洛联合阿司匹林的患者为观察组, 给予氯吡格雷联合阿司匹林的患者为对照组。比较治疗前后两组的最大血小板聚集率(MPAR)、P2Y12反应单位(PRU)、IL-6、TNF- $\alpha$ 、CRP、出血事件、主要不良心血管事件以及不良反应。结果: 治疗后两组的MPAR、PRU、IL-6、TNF- $\alpha$ 及CRP水平均较治疗前明显降低( $P < 0.05$ ), 观察组上述指标均明显低于对照组( $P < 0.05$ ); 观察组MACE发生率为20.00%, 明显低于对照组(38.00%),  $P < 0.05$ 。两组不良反应发生率及出血事件无显著性差异( $P > 0.05$ )。结论: 替格瑞洛与氯吡格雷均能够明显改善老年CHD患者PCI术后的血小板功能, 降低炎症反应及MACE发生率, 但替格瑞洛的效果优于氯吡格雷。

**[关键词]** 冠心病; 老年; 经皮冠状动脉介入术; 替格瑞洛; 氯吡格雷; 血小板功能

**[中图分类号]** R973<sup>+</sup>.2

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1672-8157(2022)02-0072-04

## Effects of clopidogrel and ticagrelor on platelet function, inflammatory response and major adverse cardiovascular events in elderly patients with coronary heart disease after PCI

YUAN Yong-cheng, LIU Shang-jun(Department of Cardiology, Sanya Central Hospital/the Third People's Hospital of Hainan, Sanya 572000, China)

**[ABSTRACT]** **Objective:** To compare the effects of clopidogrel and ticagrelor on platelet function, inflammatory response and major adverse cardiovascular events (MACE) in elderly patients with coronary heart disease (CHD) after percutaneous coronary intervention (PCI). **Methods:** 100 elderly CHD patients who underwent PCI in our hospital from March 2019 to August 2020 were retrospectively enrolled in this study and were divided into groups according to drug treatment. The observation group was treated with ticagrelor and aspirin, and the control group was treated with clopidogrel and aspirin. The maximum platelet aggregation rate (MPAR), P2Y12 response unit (PRU), IL-6, TNF- $\alpha$ , CRP, bleeding events, MACE, and adverse drug reaction (ADR) before and after treatment were compared between the two groups. **Results:** The MPAR, PRU, IL-6, TNF- $\alpha$ , and CRP in the two groups were all significantly decreased after treatment ( $P < 0.05$ ), among which the above indexes of the observation group were significantly lower than those of the control group ( $P < 0.05$ ). The incidence of MACE in the observation group (20.00%) was significantly lower than that of the control group (38.00%),  $P < 0.05$ . There were no significant differences in the incidence of ADR and blood events between the two groups ( $P > 0.05$ ). **Conclusion:** Both ticagrelor and clopidogrel could significantly improve the platelet function, reduce the inflammatory response and incidence of MACE after PCI in elderly CHD patients, while ticagrelor was superior to clopidogrel.

**[KEY WORDS]** Coronary heart disease; Elderly; Percutaneous coronary intervention; Ticagrelor; Clopidogrel; Platelet function

展[J]. 安徽中医药大学学报, 2020, 39(5):93-96.

[8] 谢淑芸, 蒋靖波. 左卡尼汀联合环磷腺苷对病毒性心肌炎患者的疗效及对IFN- $\gamma$ 和IL-4水平的影响[J]. 心血管康复医学杂志, 2019, 28(4):478-481.

[9] Liu TL, Yang F, Liu J, et al. Astragaloside reduces cardiomyocyte apoptosis in a murine model of Coxsackie virus

B3-induced viral myocarditis[J]. Exp Anim, 2019, 68(4): 549-558.

[10] 管志伟, 陈小松, 宋桂华, 等. 小陷胸汤合丹参饮加减治疗痰热互结型病毒性心肌炎患者的临床疗效及其对免疫功能、氧自由基的影响[J]. 世界中医药, 2019, 14(1):135-139.

[11] 易湛苗, 董淑杰, 翟所迪, 等. 左卡尼汀及其衍生物临床应用的循证证据及评价[J]. 中国药物应用与监测, 2013, 10(2):71-74.

[12] 杜雪洋, 梁建庆, 何建成, 等. 黄芪多糖的药理作用研究[J]. 西部中医药, 2019, 32(6):152-155.

**[基金项目]** 海南省卫生健康行业科研项目(20A200540)

**[作者简介]** 袁勇程, 男, 主治医师, 研究方向: 心血管内科。

E-mail: zuduy147@163.com

(收稿日期: 2021-08-16 修回日期: 2021-11-04)