

· 论著 ·

环磷腺苷联合左卡尼汀治疗病毒性心肌炎的临床疗效评价

康锐¹, 王蒙¹, 胡伟², 陈珂³

【摘要】目的 分析环磷腺苷联合左卡尼汀治疗病毒性心肌炎 (VMC) 的临床疗效与安全性。**方法** 选择2017年1月至2020年10月于信阳市中心医院收治的180例VMC患者, 随机分为观察组与对照组, 每组各90例。对照组采用环磷腺苷静滴, 观察组为环磷腺苷联合左卡尼汀静滴。比较两组的临床疗效、心功能恢复时间、用药时间及治疗前后的血清炎症因子、心肌损伤标志物、心肌酶谱、心功能指标和免疫指标水平。**结果** 观察组疗效总有效率显著高于对照组 ($P<0.05$); 观察组心功能恢复时间及用药时间均显著低于对照组 ($P<0.05$); 治疗后观察组白细胞介素-4 (IL-4) 显著高于对照组, 白细胞介素-6 (IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、干扰素- γ (IFN- γ) 显著低于对照组 ($P<0.05$); 治疗后观察组心肌肌钙蛋白T (cTnT)、肌酸激酶同工酶 (CK-MB)、血浆N末端脑钠肽前体 (NT-proBNP)、天门冬氨酸氨基转移酶 (AST)、乳酸脱氢酶 (LDH)、磷酸肌酸激酶 (CK) 水平显著低于对照组, 左室射血分数 (LVEF)、每搏输出量 (SV) 显著高于对照组 ($P<0.05$); 治疗后观察组CD3+、CD8+、CD4+/CD8+显著高于对照组 ($P<0.05$); 两组不良反应发生率比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。**结论** VMC患者采用环磷腺苷联合左卡尼汀治疗可显著提高疗效, 减轻炎症反应损伤, 保护心肌细胞且安全性较好。

【关键词】 环磷腺苷; 左卡尼汀; 病毒性心肌炎; 临床疗效; 安全性

【中图分类号】 R542.21

【文献标志码】 A

开放科学 (源服务) 标识码 (OSID)



Clinical efficacy of adenosine cyclophosphate combined with levocarnitine in treatment of viral myocarditis Kang Rui*, Wang Meng, Hu Wei, Chen Ke. *Second Department of Cardiovascular Medicine, Central Hospital of Xinyang City, Henan Province, Xinyang 464000, China.

Corresponding author: Kang Rui, E-mail: kangrui0326@sina.com

[Abstract] Objective To analyze the clinical efficacy and safety of adenosine cyclophosphate (cAMP) combined with levocarnitine in treatment of viral myocarditis (VMC). **Methods** VMC patients ($n=180$) were chosen from Central Hospital of Xinyang City from Jan. 2017 to Oct. 2020, and then divided randomly into observation group and control group (each $n=90$). The control group was given intravenous drip of cAMP and observation group was given intravenous drip of cAMP combined with levocarnitine. Clinical efficacy, recovery time of heart function, medication duration, and levels of serum inflammatory factors, myocardial injury markers, myocardial enzyme spectrum, heart function indexes and immune indexes before and after the treatment were compared between 2 groups. **Results** The total effective rate was significantly higher ($P<0.05$), and recovery time of heart function and medication duration were significantly lower ($P<0.05$) in observation group than those in control group. The level of interleukin-4 (IL-4) was significantly higher, and levels of interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor- α (TNF- α) and interferon- γ (IFN- γ) were significantly lower in observation group than those in control group after treatment ($P<0.05$). The levels of cardiac troponin T (cTnT), creatine kinase-MB isoenzyme (CK-MB), N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP), aspartate aminotransferase (AST), lactic dehydrogenase (LDH) and creatine kinase (CK) were significantly lower, and left ventricular ejection fraction (LVEF) and stroke volume (SV) were significantly higher in observation group than those in control group after treatment ($P<0.05$). After treatment, CD3+, CD8+ and CD4+/CD8+ were significantly higher in observation group than those in control group after treatment ($P<0.05$). The difference in incidence rates of adverse reactions had no statistical significance between 2 groups ($P>0.05$). **Conclusion** The curative effect of cAMP combined with levocarnitine can be significantly improved, injury of inflammatory response can be relieved and myocardial cells can be protected with higher safety in VMC patients.

[Key words] Adenosine cyclophosphate; Levocarnitine; Viral myocarditis; Clinical efficacy; Safety

病毒性心肌炎 (VMC) 是由病毒感染引起的常见心血管疾病, 以呼吸道感染或消化道症状为

主要表现^[1]。目前临床尚无特异性治疗方法, 主要针对病毒感染和心肌炎症采取对症治疗和营养支持。环磷腺苷是临床治疗心绞痛、急性心肌梗死的辅助用药, 可调节细胞内的功能活动, 增强心肌收缩力, 改善缺氧缺血, 但治疗VMC的疗效并不理想^[2]。研究发现, VMC患者心肌损害与病

作者单位: ¹ 464000 信阳, 河南省信阳市中心医院心血管内二科; ² 464000 信阳, 河南省信阳市中心医院临床药学部; ³ 464000 信阳, 华中阜外医院心律失常二病区

通讯作者: 康锐, E-mail: kangrui0326@sina.com

doi: 10.3969/j.issn.1674-4055.2022.04.18

毒导致的过强免疫应答密切相关, 临床开始重视免疫应答的VMC治疗过程中的作用^[3]。左卡尼汀是机体能量代谢的必需物质, 有调节免疫应答的作用, 将其用于VMC的临床治疗, 取得了一定效果^[4], 但与环磷腺苷联合的报道较少。本研究通过分析环磷腺苷联合左卡尼汀治疗VMC的临床疗效与安全性, 旨在为临床用药提供更多参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象 纳入2017年1月~2020年10月于信阳市中心医院收治的180例VMC患者, 按抽签就诊顺序编号法分为观察组与对照组, 每组各90例。纳入标准: ①年龄18~60岁; ②符合《病毒性心肌炎诊断标准》中相关标准^[5]; ③心功能分级Ⅱ~Ⅲ级; ④自愿签署知情同意书。排除标准: ①因药物、结缔组织病或中毒性心肌病、风湿性心肌病等其它心肌病所致的心肌损伤; ②合并急、慢性感染或自身免疫性疾病; ③严重肝、肾功能不全或重要脏器障碍; ④合并恶性肿瘤; ⑤对本研究药物过敏者或妊娠、哺乳期妇女; ⑥入组前1月内曾接受过激素或免疫调节剂治疗。观察组中男性52例, 女性38例; 年龄25~58 (38.43 ± 6.30) 岁; 病程5 d~3月, 平均 (1.64 ± 0.62) 月; 心功能分级Ⅱ级54例, Ⅲ级36例。对照组中男性48例, 女性42例; 年龄25~55 (36.82 ± 5.87) 岁; 病程7 d~3月, 平均 (1.60 ± 0.68) 月; 心功能分级Ⅱ级60例, Ⅲ级30例。两组一般资料比较无显著差异 ($P > 0.05$)。

1.2 治疗方法 两组患者均卧床休息, 经抗感染、控制心律、营养支持等常规治疗。对照组采用环磷腺苷注射液1 g (石家庄四药有限公司, 国药准字H20051364, 规格: 5 ml) 溶于5%葡萄糖溶液250 ml静脉滴注1/d, 治疗2周。观察组在对照组基础上联合左卡尼汀注射液100 mg/kg (东北制药集团沈阳第一制药有限公司, 国药准字H20113215, 规格: 5 ml/g) 溶于5%葡萄糖溶液250 ml静脉滴注1/d, 治疗2周。

1.3 观察指标 记录两组患者心功能恢复时间及用药时间; 于治疗前、后取晨起空腹静脉血, 采用酶联免疫吸附法检测血清白细胞介素-4 (IL-4)、白细胞介素-10 (IL-10)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、干扰素- γ (IFN- γ)

及心肌肌钙蛋白T (cTnT)、肌酸激酶同工酶 (CK-MB)、血浆N末端脑钠肽前体 (NT-proBNP)、天门冬氨酸氨基转移酶 (AST)、乳酸脱氢酶 (LDH)、磷酸肌酸激酶 (CK) 水平, 采用超声心动图分析治疗前后的左室射血分数 (LVEF)、每搏输出量 (SV); 采用流式细胞仪测定外周血细胞免疫指标水平; 记录治疗期间药物不良反应发生情况。

1.4 疗效标准 参照《临床疾病诊断依据治愈好转标准》^[6]评价。显效: 症状、体征消失, 心电图及心肌酶谱恢复正常; 有效: 症状、体征明显改善, 心电图好转, 心肌酶谱降低 $\geq 50\%$; 无效: 未达以上标准。总有效=显效+有效。

1.5 统计学分析 应用SPSS 21.0处理数据, 计数资料采用卡方检验; 计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 行 t 检验。检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 两组的疗效比较 观察组中显效50例, 有效34例, 无效6例, 总有效率93.33% (84/90); 对照组中显效40例, 有效30例, 无效20例, 总有效率77.78% (70/90)。观察组疗效总有效率显著高于对照组 ($P < 0.05$)。

2.2 两组心功能恢复时间及用药时间的比较 观察组心功能恢复时间 (8.82 ± 1.78) d显著低于对照组 (10.20 ± 2.25) d, 用药时间 (10.88 ± 2.70) d显著低于对照组 (13.56 ± 3.24) d, ($P < 0.05$)。

2.3 两组的血清炎症因子水平比较 治疗后观察组IL-4显著高于对照组, IL-6、TNF- α 、IFN- γ 均显著低于对照组 ($P < 0.05$), 表1。

2.4 心肌损伤标志物比较 治疗后观察组cTnT、CK-MB、NT-proBNP均显著低于对照组 ($P < 0.05$), 表2。

2.5 心肌酶谱和心功能指标比较 治疗后观察组AST、LDH、CK显著低于对照组, LVEF、SV显著高于对照组 ($P < 0.05$), 表3。

2.6 两组治疗前后免疫功能指标比较 治疗后观察组CD3⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺显著高于对照组 ($P < 0.05$), 表4。

2.7 不良反应 治疗中对照组中出现恶心4例、呕吐2例、头晕4例、失眠2例, 不良反应发生率13.33%; 观察组中出现恶心2例、呕吐2例、头晕

表1 两组治疗前后的炎症因子水平比较

组别	时间	IL-4 (ng/ml)	IL-6 (pg/ml)	TNF- α (pg/ml)	IFN- γ (ng/ml)
观察组 (n=90)	治疗前	34.41 ± 7.42	53.78 ± 4.90	38.93 ± 5.20	85.67 ± 15.66
	治疗后	52.89 ± 9.24 ^{ab}	24.74 ± 3.57 ^{ab}	20.96 ± 3.76 ^{ab}	54.68 ± 10.90 ^{ab}
对照组 (n=90)	治疗前	33.84 ± 6.98	52.56 ± 4.43	40.05 ± 5.15	85.43 ± 14.89
	治疗后	48.42 ± 8.44 ^a	30.23 ± 4.28 ^a	24.51 ± 4.22 ^a	65.20 ± 12.36 ^a

注: IL-4: 白细胞介素-4; IL-10: 白细胞介素-10; TNF- α : 肿瘤坏死因子- α ; IFN- γ : 干扰素- γ ; 与本组治疗前比较, ^a $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较, ^b $P < 0.05$

表2 两组治疗前后心肌损伤标志物比较

组别	时间	cTnT (ng/ml)	CK-MB (U/L)	NT-proBNP (ng/L)
观察组 (n=90)	治疗前	0.68 ± 0.20	54.46 ± 4.25	259.40 ± 28.76
	治疗后	0.20 ± 0.07 ^{ab}	26.33 ± 3.20 ^{ab}	124.56 ± 18.34 ^{ab}
对照组 (n=90)	治疗前	0.66 ± 0.18	55.24 ± 4.89	262.34 ± 32.45
	治疗后	0.32 ± 0.12 ^a	30.45 ± 3.88 ^a	150.47 ± 20.22 ^a

注: cTnT: 心肌肌钙蛋白T; CK-MB: 肌酸激酶同工酶; NT-proBNP: N末端脑钠肽前体; 与本组治疗前比较, ^aP<0.05; 与对照组治疗后比较, ^bP<0.05

2例, 不良反应发生率6.67%, 两组比较差异无统计学意义 (P=0.136)。

3 讨论

VMC患者若不及时治疗, 心肌炎病变可迁延不愈, 后续发展为扩张性心肌病、心脏性猝死和充血性心力衰竭^[7,8]。常规抗病毒和心肌营养的疗效并不理想, 部分患者疗效及预后欠佳。环磷腺苷是核苷酸的衍生物, 作用广泛, 可调节细胞内的功能活动, 增强心肌收缩力, 改善心肌细胞代谢, 促进呼吸链中氧化酶的活性, 具有改善心肌缺氧缺血的功能^[9,10]。左卡尼汀是一种类维生素类营养素, 是哺乳动物能量代谢过程中不可或缺的重要物质, 能转移长链脂肪酸进入线粒体基质促使其氧化, 参与脂质代谢与能量产生, 调节细胞脂质过氧化反应, 改善心肌缺血及心功能, 增强心肌对缺血、缺氧的耐受性, 修复受损细胞^[11]。

临床研究证实, 炎症细胞异常表达在VMC的

发生发展中占主导地位。Th1和Th2是维持机体的免疫平衡的重要免疫调节细胞, 正常生理状态下处于动态平衡状态。VMC发生后心肌组织病理性损伤, 持续炎症状态可导致Th1/Th2失衡, 加重心肌损伤和全身病情。IL-6、TNF-α作为经典的促炎因子, 其在VMC病情进展中的致炎作用已被证实。本研究观察组疗效总有效率显著高于对照组, 心功能恢复时间及用药时间显著低于对照组, 治疗后观察组IL-4显著高于对照组, IL-6、TNF-α、IFN-γ均显著低于对照组, 提示二者联合治疗或可发挥协同作用, 共同调节Th1/Th2失衡, 减轻炎症反应。cTnT、CK-MB、NT-proBNP是临床检测心肌功能损伤的重要标志物。本研究治疗后, 观察组cTnT、CK-MB、NT-proBNP、AST、LDH、CK均显著低于对照组, LVEF、SV显著高于对照组, 提示联合左卡尼汀治疗可有效修复受损的心肌细胞, 促进病情好转。治疗后观察组CD3⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺显著高于对照组, 且两组均未出现严重不良反应, 提示联合左卡尼汀治疗可显著提高细胞免疫功能, 用药安全性较好。本研究的不足之处在于: 为单中心、小样本的临床研究, 未深入挖掘分析左卡尼汀联合治疗的具体机制, 需今后开展更多多中心、大样本、设计严谨的对照研究进行深入探讨。

综上所述, 环磷腺苷联合左卡尼汀治疗VMC的疗效显著, 可有效减轻炎症反应, 保护心肌细胞, 临床使用安全性好。

表3 两组治疗前后心肌酶谱和心功能指标比较

组别	时间	AST (U/L)	LDH (U/L)	CK (U/L)	LVEF (%)	SV (ml)
观察组 (n=90)	治疗前	54.35 ± 7.88	198.20 ± 28.76	176.43 ± 24.32	53.45 ± 7.98	43.94 ± 5.78
	治疗后	30.25 ± 4.33 ^{ab}	148.44 ± 18.55 ^{ab}	110.95 ± 16.73 ^{ab}	65.76 ± 6.66 ^{ab}	64.59 ± 6.41 ^{ab}
对照组 (n=90)	治疗前	52.90 ± 8.24	200.47 ± 25.68	174.54 ± 25.68	52.76 ± 8.30	42.68 ± 8.82
	治疗后	38.76 ± 5.68 ^a	166.74 ± 20.46 ^a	128.33 ± 15.78 ^a	58.97 ± 5.46 ^a	58.44 ± 7.14 ^a

注: AST: 天门冬氨酸氨基转移酶; LDH: 乳酸脱氢酶; CK: 磷酸肌酸激酶; LVEF: 左室射血分数; SV: 每搏输出量; 与本组治疗前比较, ^aP<0.05; 与对照组治疗后比较, ^bP<0.05

表4 两组治疗前后免疫功能指标比较

组别	时间	CD3+ (%)	CD8+ (%)	CD4+/CD8+
观察组 (n=90)	治疗前	45.24 ± 8.73	30.41 ± 5.45	0.82 ± 0.25
	治疗后	62.40 ± 8.78 ^{ab}	38.35 ± 3.24 ^{ab}	1.25 ± 0.30 ^{ab}
对照组 (n=90)	治疗前	44.75 ± 9.08	30.17 ± 5.11	0.80 ± 0.24
	治疗后	56.73 ± 8.54 ^a	36.12 ± 3.54 ^a	1.10 ± 0.38 ^a

注: 与本组治疗前比较, ^aP<0.05; 与对照组治疗后比较, ^bP<0.05

参考文献

[1] 韩欣宇,李舒,张杰,等. 病毒性心肌炎患者血清Gal-3、PTX-3表达及其预后意义[J]. 国际病毒学杂志,2021,28(1):32-6.

[2] 李光超,金瑄. 环磷腺苷联合维生素C治疗小儿病毒性心肌炎的作用机制[J]. 西南国防医药,2017,27(6):606-9.

[3] 万娇娇. 病毒性心肌炎免疫机制研究进展[J]. 国际儿科学杂志,2020,47(1):26-9.

[4] 龚一珍,李少春. 环磷腺苷,维生素C联合抗病毒治疗对病毒性心肌炎患儿心肌损伤的保护作用[J]. 海南医学院学报,2017,11(23):113-5.

[5] 中华医学会儿科学分会心血管学组,中华儿科杂志编辑委员会.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.

[6] 孙传兴. 临床疾病诊断依据治愈好转标准[M]. 人民军医出版社,1998:134-5.

[7] 倪荣,李丽丽. 病毒性心肌炎的发病机制和治疗进展[J]. 中国煤炭工业医学杂志,2016,19(6):936-8.

[8] 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):1425-8.

[9] 曹峰,黄金稳,刘平. 振源胶囊联合环磷腺苷治疗冠心病慢性心力衰竭的临床研究[J]. 现代药物与临床,2017,32(11):2120-3.

[10] 路凌云,杨华,杨玉军. 参芪活血汤联合环磷腺苷治疗小儿急性病毒性心肌炎的临床研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2019,17(16):2462-5.

[11] 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-γ和IL-4水平的影响[J]. 心血管康复医学杂志,2019,28(4):478-81.

本文编辑: 孙竹