

黄芪注射液对病毒性心肌炎患者氧化应激和炎症反应影响

赵振霞¹, 赵振敏², 李彤^{1*}

(1. 新乡医学院第一附属医院, 河南卫辉 453100; 2. 新乡市妇幼保健院, 河南新乡 453000)

[摘要] 目的:评价黄芪注射液对病毒性心肌炎患者氧化应激和炎症反应影响。方法:选取2011年5月至2013年12月在本院心内科住院治疗的病毒性心肌炎患者178例,根据随机数字表分成联合组和常规组,常规组患者给予综合西医治疗,联合组在常规组治疗的基础上给予黄芪注射液静脉滴注。分别于患者入院后12h和治疗2个疗程后对血清中超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD),丙二醛(malondialdehyde, MDA),谷胱甘肽转移酶(glutathione S-transferase, GST)和一氧化氮(nitric oxide, NO)浓度,以及白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6),白细胞介素-8(interleukin-8, IL-8),肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)和干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ)含量进行检测。结果:联合组总有效率为88.8%,远高于常规组的71.9%,差异具有统计学意义($P < 0.05$);治疗后,两组患者SOD和GST均较治疗前升高,MDA和NO均较治疗前降低,差异均具有统计学意义($P < 0.05$),联合组患者SOD和GST分别为 $(123.6 \pm 12.4) \text{ U} \cdot \text{mL}^{-1}$ 和 $(20.4 \pm 5.7) \text{ U} \cdot \text{mL}^{-1}$,均高于常规组;MDA和NO分别为 $(3.3 \pm 0.2) \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 和 $(68.4 \pm 10.9) \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$,均低于常规组,差异均具有统计学意义($P < 0.05$);治疗后,两组患者IL-6, IL-8, TNF- α 和IFN- γ 均较治疗前降低,差异均具有统计学意义($P < 0.05$),联合组患者治疗后IL-6, IL-8, TNF- α 和IFN- γ 分别为 (43.5 ± 20.3) , (16.8 ± 1.9) , (8.9 ± 1.5) , $(273.8 \pm 79.6) \text{ ng} \cdot \text{L}^{-1}$,均低于常规组,差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。结论:黄芪注射液可以有效提高病毒性心肌炎临床治疗效果,减轻氧化应激和炎症反应对心肌细胞的损伤作用。

[关键词] 病毒性心肌炎; 黄芪注射液; 氧化应激; 炎症反应

[中图分类号] R287.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)23-0176-04

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2015230176

Effect of Huangqi Injection on Oxidative Stress and Inflammatory Response in Patients with Viral Myocarditis ZHAO Zhen-xia¹, ZHAO Zhen-min², LI Tong^{1*} (1. First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical College, Weihui 453100, China; 2. Xinxiang Maternity and Child Health Hospital, Xinxiang 453000, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the effect of Huangqi injection on oxidative stress and inflammatory response in patients with viral myocarditis. **Method:** One hundred and seventy-eight patients with viral myocarditis hospitalized in our cardiology department from May 2011 to December 2013 were selected. All cases were divided into combined group and conventional group according to random number table. Cases in conventional group were given with comprehensive western medicine treatment, while the cases in combined group were given with Huangqi injection intravenously on the basis of the conventional group. 12 h after hospitalization and two courses of treatment, the levels of superoxide dismutase (SOD), malondialdehyde (MDA), glutathione S-transferase (GST) and nitric oxide (NO), as well as the levels of interleukin-6 (IL-6), interleukin-8 (IL-8), tumor necrosis factor- α (TNF- α) and interferon- γ (IFN- γ) were detected. **Result:** The total effective rate of combined group was 88.8%, much higher than 71.9% of conventional group. The difference was statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, SOD and GST in the two groups were $(123.6 \pm 12.4) \text{ U} \cdot \text{mL}^{-1}$ and $(20.4 \pm 5.7) \text{ U} \cdot \text{mL}^{-1}$, which were increased than those before treatment, while MDA and NO were $(3.3 \pm 0.2) \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ and $(68.4 \pm 10.9) \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ which were reduced. The differences were statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, IL-6, IL-8, TNF- α and IFN- γ levels were higher than those before treatment in both groups ($P < 0.05$). After treatment, IL-6, IL-8, TNF- α and IFN- γ levels were (43.5 ± 20.3) , (16.8 ± 1.9) , (8.9 ± 1.5) , $(273.8 \pm 79.6) \text{ ng} \cdot \text{L}^{-1}$ respectively, lower than those in convention group. The differences were

[收稿日期] 20150421(021)

[第一作者] 赵振霞, 硕士, 主治医师, 从事中西医结合心血管病的研究, Tel:13949631895, E-mail:1541421042@qq.com

[通讯作者] * 李彤, 博士, 主治医师, 从事中西医结合心血管病的研究, Tel:1394900833, E-mail:Litong33@163.com

statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion:** Huangqi injection could effectively improve the clinical treatment for viral myocarditis, reduce the effects of oxidative stress and inflammatory response on myocardial cells injury.

[Key words] viral myocarditis; Huangqi injection; oxidative stress; inflammatory response

病毒性心肌炎是由多种病毒引起的、以心肌非特异性出现局限性或弥散性间质炎性改变为主要病理改变的心肌炎,临床表现往往比较复杂^[1]。近年来,该病发病率逐年上升,大约有1/3的患者可进展为扩张性心肌病,死亡率极高^[2],导致该病发生的病因主要包括肠道病毒和流感病毒,患者在发病前7~14 d往往存在胃肠道或上呼吸道感染病史,随后突然出现气短、乏力、心悸、发热、胸闷、心前区疼痛或心律失常等病症,该病发生的具体病理生理机制尚不十分清楚,有研究指出^[3,4],该病的可能机制是由于病毒直接侵袭作用和机体细胞免疫介导的炎性引起心肌受损,该过程中产生众多细胞毒性产物和炎性因子,同时,可引起成人心肌细胞内钙超负荷,又进一步加剧了心肌细胞损伤。

目前为止,该病尚无特效治疗方法,有研究将中医应用于该病的治疗,并取得了一定效果^[5]。近年来,黄芪注射液及参麦注射液被逐渐应用于病毒性心肌炎的临床治疗,研究表明^[6],常规治疗基础上联用黄芪或参麦注射液均对病毒性心肌炎治疗有益,可提高患者的总体临床疗效。但其具体作用原理尚不十分清楚,因此,本研究从分子水平进一步探讨黄芪注射液对病毒性心肌炎患者氧化应激和炎症反应影响,以期为其作用机制提供基础资料。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2011年5月至2013年12月在本院心内科住院治疗的病毒性心肌炎患者178例,其中,男性96例,女性82例,平均年龄 (29.6 ± 12.5) 岁。根据随机数字表将患者随机分成联合组和常规组,联合组89例,男性51例,女性38例,平均年龄 (29.4 ± 11.8) 岁,病程28 d~2年,心电图显示:窦性心动过缓12例,窦性心动过速22例,窦性心动不齐24例,偶发室性早搏13例,偶发房性早搏18例。常规组89例,男性45例,女性44例,平均年龄 (30.1 ± 12.7) 岁,病程27 d~2年,心电图显示:窦性心动过缓10例,窦性心动过速21例,窦性心动不齐23例,偶发室性早搏13例,偶发房性早搏22例。两组患者在性别、年龄、病程等一般情况差异无统计学意义,具有可比性。本研究通过医院伦理委员会批准,所有患者均知情同意。

1.2 纳入标准 均符合成人病毒性心肌炎诊断标

准^[7],并经临床观察,心电图、心肌酶指标及体格检查确诊;年龄16~52岁。

1.3 排除标准 中毒性、风湿性心肌炎、先天性心脏病、代谢性疾病及结缔组织病导致的心肌损伤、甲亢和原发性心肌病患者;先天性房室传导阻滞者、心脏自主神经功能紊乱者、药物等其他原因导致的心电图改变者^[8]。

1.4 治疗 常规组给予抗病毒(病毒唑,国药准字H43020053,岳阳同联药业),极化液(医院配制),维生素C(国药准字H50021496,重庆青阳药业),辅酶Q10胶囊(国药准字H53020372,云南个旧生物药业),肌苷片(国药准字H41022232,林州亚神制药厂)等综合西医治疗方案,合并有急性心衰者给予吸氧、利尿、强心、扩血管等对症处理,合并心律失常者进行抗心律失常治疗。联合组在常规组处理的基础上给予黄芪注射液(国药准字Z23020820,哈尔滨圣泰生物制药)20~30 mL,加入250 mL的5%葡萄糖注射液(国药准字H41025622,河南同源制药)中进行静脉滴注,根据患者病情调整药物用量和滴速,每天1次,14 d为1个疗程,连续进行2个疗程。

1.5 实验室检测 分别于患者入院后12 h和治疗2个疗程后采集晨起空腹静脉血5 mL,分离血清备用。利用南京建成生物工程研究所提供的试剂盒对血清中超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD),丙二醛(malondialdehyde, MDA),谷胱甘肽转移酶(glutathione S-transferase, GST)和一氧化氮(nitric oxide, NO)浓度进行检测,采用ELISA法对血清中白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6),白细胞介素-8(interleukin-8, IL-8),肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)和干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ)进行检测,试剂盒均购自上海沪峰生物公司。所有检测均在本院检验科完成,严格按照试剂盒说明进行操作,所有试剂均在保质期内,质控均符合国家相关标准。

1.6 疗效判定 根据病毒性心肌炎治疗效果标准进行判定^[8]。临床治愈:临床症状和体征均消失,心肌酶、心电图等各项检查指标恢复正常。显效:临床症状和体征出现好转或基本消失,心肌酶、心电图等检查指标基本正常,其他检查改善明显。有效:临床症状和体征出现好转,心肌酶、心电图等检查指标好转,

但未恢复正常。无效:临床症状和体征无改变甚至加重,心肌酶、心电图等检查指标未见好转甚至加重。

1.7 统计学处理 利用 SPSS 15.0 统计分析软件进行统计学处理,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验,同组治疗前后比较采用配对 t 检验计数资料采用率值表示,组间比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗效果情况 经过治疗后,联合组总有效率为 88.8%,远高于常规组的 71.9%,差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

表 1 两组患者临床治疗效果情况 例(%)

组别	临床治愈	显效	有效	无效	总有效
联合	43(48.3)	20(22.5)	16(18.0)	10(11.2)	79(88.8)
常规	31(34.8)	15(16.9)	18(20.2)	25(28.1)	64(71.9)

注:与对照组比较¹⁾ $P < 0.05$ 。

表 2 两组患者治疗前后氧化应激指标变化情况 ($\bar{x} \pm s, n = 89$)

Table 2 Changes of oxidative stress indexes in two group before and after treatment ($\bar{x} \pm s, n = 89$)

组别	时间	SOD/ $U \cdot mL^{-1}$	MDA/ $\mu mol \cdot L^{-1}$	GST/ $U \cdot mL^{-1}$	NO/ $mmol \cdot L^{-1}$
联合	治疗前	67.5 \pm 10.4	7.9 \pm 0.4	13.5 \pm 4.6	129.7 \pm 16.8
	治疗后	123.6 \pm 12.4 ^{1,2)}	3.3 \pm 0.2 ^{1,2)}	20.4 \pm 5.7 ^{1,2)}	68.4 \pm 10.9 ^{1,2)}
常规	治疗前	68.4 \pm 10.7	8.0 \pm 0.3	13.8 \pm 4.7	128.4 \pm 17.1
	治疗后	90.7 \pm 15.3 ¹⁾	5.3 \pm 0.3 ¹⁾	17.3 \pm 5.1 ¹⁾	87.5 \pm 13.2 ¹⁾

注:与本组治疗前相比¹⁾ $P < 0.05$;与对照组治疗后比较²⁾ $P < 0.05$ (表 3 同)。

表 3 两组患者治疗前后炎症因子变化情况 ($\bar{x} \pm s, n = 89$)

Table 3 Changes of inflammatory factors in two group before and after treatment ($\bar{x} \pm s, n = 89$)

组别	时间	IL-6	IL-8	TNF- α	IFN- γ
联合	治疗前	117.4 \pm 31.3	56.4 \pm 22.9	30.3 \pm 1.7	425.5 \pm 97.9
	治疗后	43.5 \pm 20.3 ^{1,2)}	16.8 \pm 1.9 ^{1,2)}	8.9 \pm 1.5 ^{1,2)}	273.8 \pm 79.6 ^{1,2)}
常规	治疗前	121.2 \pm 29.5	55.8 \pm 23.3	29.6 \pm 1.9	427.3 \pm 101.2
	治疗后	68.4 \pm 23.7 ¹⁾	33.4 \pm 2.3 ¹⁾	14.6 \pm 2.1 ¹⁾	345.6 \pm 87.2 ¹⁾

3 讨论

病毒性心肌炎病理机制可能是病毒及其毒素的直接损伤作用、机体细胞免疫反应,以及自由基产生的氧化损伤作用,引发心肌细胞缺血、缺氧及炎性细胞浸润,进而使膜通透性增加,导致大量钙离子流入而使心肌细胞大量坏死及纤维组织增生^[9]。中医认为病毒性心肌炎属温病、胸痹、惊悸、风温、怔忡等范畴,发病源于气阴两虚心气虚则鼓动无力,心阴虚则心脉失养而发病,患者多出现出现虚、滞、瘀表现,

2.2 两组患者治疗前后氧化应激指标变化情况 对两组患者治疗前后氧化应激指标进行比较,治疗前,两组患者氧化应激指标 SOD,MDA,GST 和 NO 差异均无统计学意义;治疗后,两组患者 SOD 和 GST 均较治疗前升高,差异均具有统计学意义($P < 0.05$),MDA 和 NO 均较治疗前降低,差异均具有统计学意义($P < 0.05$),联合组患者 SOD 和 GST 高于常规组,差异均具有统计学意义($P < 0.05$),MDA 和 NO 均低于常规组,差异均具有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

2.3 两组患者治疗前后炎症因子变化情况 对两组患者治疗前后炎症因子变化情况进行比较,治疗前,两组患者炎症因子指标 IL-6,IL-8,TNF- α 和 IFN- γ 差异均无统计学意义;治疗后,两组患者 IL-6,IL-8,TNF- α 和 IFN- γ 均较治疗前降低,差异均具有统计学意义($P < 0.05$),联合组患者治疗后 IL-6,IL-8,TNF- α 和 IFN- γ 均低于常规组,差异均具有统计学意义($P < 0.05$),见表 3。

治疗上应强调益气养阴活血化瘀^[10]。

目前,病毒性心肌炎的西医治疗多以对症和支持治疗为主,尚无特效方法,且存在治疗时间较长、易反复、不良反应较多等不足,本研究在西医治疗的基础上,联合黄芪注射液用于成人病毒性心肌炎治疗,结果显示,联合组总有效率为 89.6%,远高于常规组的 72.9% ($P < 0.05$),说明联合中医治疗可以有效提高临床治疗效果。黄芪含有以黄芪皂苷为主的 40 余种化合物及氨基酸和维生素,具有益气固

表、养心通脉、补气升阳、扶正祛邪、利水消肿之功效,能够扩张血管、保护血管内皮细胞、改善微循环、改善心肌缺血、调节机体免疫、抗病毒、清除自由基等^[11],其中的黄芪皂苷IV不仅具有正性肌力作用,而且能够影响外周血T淋巴细胞亚群数量,提高心肌细胞活性及 α -干扰素水平,通过对机体细胞和体液免疫调节而抑制细菌及病毒^[12]。本研究显示,治疗前,两组患者氧化应激指标SOD,MDA,GST和NO差异均无统计学意义;治疗后,两组患者SOD和GST均较治疗前升高,MDA和NO均较治疗前降低($P < 0.05$),联合组患者SOD和GST高于常规组,MDA和NO均低于常规组($P < 0.05$),说明病毒性心肌炎患者发生了氧化应激反应,NO是重要的神经传递因子,当其代谢失常时,会出现诸多与之相关的疾病,MDA是过氧化脂质的代谢产物,具有很强的毒副作用,能够导致过氧化损伤诱发和加重病情,而SOD则能清楚体内过多的自由基,保护细胞膜免受脂质过氧化和氧化损伤,GST则是反映机体解毒状态和组织器官受损的重要生物酶^[13-14]。本研究结果提示联合黄芪注射液进行病毒性心肌炎治疗可以有效提高SOD和GST活性,而进一步减少MDA和NO含量,从而有效保护心肌细胞免受损伤。本研究显示,治疗前,两组患者炎症因子指标IL-6,IL-8,TNF- α 和IFN- γ 差异均无统计学意义;治疗后,两组患者IL-6,IL-8,TNF- α 和IFN- γ 均较治疗前降低($P < 0.05$),联合组患者治疗后IL-6,IL-8,TNF- α 和IFN- γ 均低于常规组($P < 0.05$),说明病毒性心肌炎发病过程中出现了炎症反应,而联合黄芪注射液进行治疗时,则可以有效减少炎症因子含量,降低炎症反应对机体的损伤作用。

综上所述,西药治疗基础上联合黄芪注射液可以有效提高成人病毒性心肌炎临床治疗效果,有效提高保护性因子含量,降低氧化损伤因子和炎症因子的含量,从而减轻氧化应激和炎症反应对心肌细胞的损伤作用,值得在临床推广使用。

[参考文献]

[1] Schumm J, Greulich S, Sechtem U, et al. T1 mapping as new diagnostic technique in a case of acute onset of biopsy-proven viral myocarditis[J]. Clin Res Cardiol, 2014, 103(5):405-408.

[2] Lv S, Rong J, Ren S, et al. Epidemiology and diagnosis of viral myocarditis[J]. Hellenic J Cardiol, 2013, 54(5):382-391.

[3] Valaperti A, Nishii M, Liu Y, et al. Innate immune interleukin-1 receptor-associated kinase 4 exacerbates viral myocarditis by reducing CCR5(+) CD11b(+) monocyte migration and impairing interferon production[J]. Circulation, 2013, 128(14):1542-1554.

[4] Antoniak S, Mackman N. Coagulation, protease-activated receptors, and viral myocarditis[J]. J Cardiovasc Transl Res, 2014, 7(2):203-211.

[5] 陈文娟,刘亮,胡道德. 中药治疗病毒性心肌炎的实验研究进展[J]. 中国中西医结合杂志, 2013, 33(10):1438-1440.

[6] 王松云,赵劲波,江洪. 参麦注射液联合黄芪注射液治疗成人病毒性心肌炎的Meta分析[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2013, 5(3):237-240.

[7] 杨英珍. 关于成人急性病毒性心肌炎诊断参考标准和采纳世界卫生组织及国际心脏病学会联合会工作组关于心肌病定义和分类的意见[J]. 中华心血管病杂志, 1999, 27(6):405-407.

[8] 任凤梧,路瑞华,姜小刚,等. 益心舒胶囊治疗病毒性心肌炎的临床观察[J]. 中西医结合心血管病杂志, 2014, 12(2):179-180.

[9] Bock C T, DÜchting A, Utta F, et al. Molecular phenotypes of human parvovirus B19 in patients with myocarditis[J]. World J Cardiol, 2014, 6(4):183-195.

[10] 曲淼,张明雪. 运用瘀血理论辨治病毒性心肌炎述略[J]. 时珍国医国药, 2013, 24(4):907-910.

[11] 张蕾,高文远,满淑丽. 黄芪中有效成分药理活性的研究进展[J]. 中国中药杂志, 2012, 37(21):3203-3207.

[12] 汤召峰,梁晓美,徐美华. 黄芪有效成分提高机体免疫功能的研究进展[J]. 中国中医药科技, 2014, 21(3):341-344.

[13] Baykal T, Seferoglu B, Karsan O, et al. Antioxidant profile in patients with complex regional pain syndrome type I[J]. Int J Rheum Dis, 2014, 17(2):156-158.

[14] Aryaeian N, Djalali M, Shahram F, et al. Beta-carotene, vitamin E, MDA, glutathione reductase and arylesterase activity levels in patients with active rheumatoid arthritis[J]. Iran J Public Health, 2011, 40(2):102-109.

[责任编辑 邹晓翠]