

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

陈保红*, 耿亚, 孟平英, 马永明

(漯河医学高等专科学校第二附属医院, 河南 漯河 462300)

[摘要] **目的:**探讨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。**方法:**189 例病毒性心肌炎患儿随机分为两组,对照组采用常规治疗,治疗组在常规治疗的基础上加用生脉注射液和丹参注射液,比较治疗前后血清中白细胞介素(IL)-6、单核-巨噬细胞移动抑制因子(MIF)、肿瘤坏死因子(TNF)- α 、干扰素(IFN)- γ 、丙二醛(MDA)、一氧化氮(NO)水平和心肌酶、超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)活性。**结果:**治疗后,两组 IL-6, MIF, TNF- α , IFN- γ , MDA, NO 水平和心肌酶活性明显下降, SOD, GSH-Px 活性明显上升($P < 0.05$ or $P < 0.01$),尤其治疗组更加明显,与对照组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论:**生脉注射液联合丹参注射液能较好的抑制机体炎症反应,增强心肌清除自由基,减轻心肌损害的作用。

[关键词] 小儿病毒性心肌炎; 生脉注射液; 自由基; 细胞因子

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)15-0317-04

[doi] 10.11653/syjf2013150317

Protective Effect And Mechanism of Shengmai Injections Combined with Danshen Injection on Viral Myocarditis in Children

CHEN Bao-hong*, GENG Ya, MENG Ping-ying, MA Yong-ming

(Second Affiliated Hospital of Luohe Medical College, Luohe 462300, China)

[Abstract] **Objective:** To explore protective effect and mechanism of Shengmai injections combined with Danshen injection on viral myocarditis in children. **Method:** One hundred and eight-nine cases with viral myocarditis were divided into two group randomly, the cases in control group were treated by conventional therapy while cases in treatment group were treated with Shengmai injections combined with Danshen at the base of conventional therapy, the level of interleukin (IL)-6, monocyte macrophage migration inhibitory factor (MIF), tumor necrosis factor (TNF- α), interferon- γ (IFN- γ), malondialdehyde (MDA), nitric oxide (NO) and activity of myocardial enzyme, superoxide dismutase (SOD), glutathione peroxidase (GSH-Px) were measured at treatment before and after. **Result:** The level of IL-6, MIF, TNF- α , IFN- γ , MDA, NO in both groups decreased significantly ($P < 0.05$ or $P < 0.01$), activity of myocardial enzyme in both groups decreased significantly and activity of SOD, GSH-Px in both groups increased significantly after treatment ($P < 0.05$ - $P < 0.01$), indices change in treatment group was significantly better than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** The treatment of Shengmai injections combined with Danshen Injection can inhibit inflammatory reaction and enhance myocardial free radical scavenging to reduce myocardial damage.

[Key words] children viral myocarditis; Shengmai injections; Danshen injection; free radical; cell factor

病毒性心肌炎(viral myocarditis, VMC)为儿童常见病,临床表现较复杂,轻者仅在查体中发现,重

者起病急骤、进展快,并伴随多种并发症。病毒性心肌炎的发病与免疫功能紊乱和炎性细胞因子有密切

关系,并成为目前研究的热点^[1]。本文采用生脉注射液联合丹参注射液治疗小儿病毒性心肌炎,探讨其抗炎和抗氧化作用,为临床治疗提供依据。

1 对象与方法

1.1 一般资料 病例选择为 2010 年 1 月 - 2012 年 1 月漯河医学高等专科学校第二附属医院住院接受治疗的病毒性心肌炎患儿 189 例,均符合 1999 年 9 月昆明会议制订的病毒性心肌炎诊断标准^[2],排除其他疾病引起的心肌损伤,以及脑、肾、肝等方面疾病的患儿。男 116 例,女 73 例,年龄 6 个月 ~ 12 岁,平均年龄(7.5 ± 1.4)岁。以上患儿随机分成两组,治疗组 96 例,对照组 93 例,两组患儿在年龄、性别、病程、病情等方面差异无统计学意义,具可比性。

1.2 治疗方法 对照组给予病毒唑、维生素 C、能量合剂、辅酶 Q 和维生素 E 等常规治疗,必要时吸氧、镇静、强心治疗。治疗组加用生脉注射液(四川大华西药业股份有限公司,批号 1022293,1 ~ 3 mL·kg⁻¹),丹参注射液(正大青春宝药业有限公司生产,批号 33020177,0.5 ~ 1 mL·kg⁻¹),加入 5% 葡萄糖液 100 ~ 150 mL 中静滴,1 次/d,10 d 为 1 个疗程。观察期间,两组患者均卧床休息,合并感染者酌情加用抗生素,心律失常、心衰明显者对症处理,重症患儿静脉注射人血丙种球蛋白(IVIG)。两组均在入院和治疗结束后复查心电图与心肌酶谱。

1.3 标本采集和处理 患儿入院 24 h 内与治疗 1 个疗程后清晨空腹取静脉血 3 mL,3 000 r·min⁻¹离心 10 min,取上清液置 -20 °C 冰箱备用。采用酶联免疫吸附双抗体夹心法(ELISA)检测血清白细胞介

素(IL)-6,单核-巨噬细胞移动抑制因子(MIF),肿瘤坏死因子(TNF)-α,干扰素(IFN)-γ含量。速率法测定天冬氨酸转氨酶(AST)、磷酸肌酸激酶(CPK)、乳酸脱氢酶(LDH)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)的活性,黄嘌呤氧化酶法测定超氧化物歧化酶(SOD)活性,DTNB 直接法测定谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)活性。硫代巴比妥比色法测定丙二醛(MDA)含量,硝酸还原酶法测定一氧化氮(NO)含量,试剂盒均由南京建成生物工程研究所提供。

1.4 疗效判定 显效:疗程中或疗程结束时,临床症状及体征消失,心肌酶谱及心电图正常;有效:疗程结束时临床症状及体征好转,心肌酶谱及心电图好转;无效:疗程结束时上述指标无改善^[3]。

1.5 统计学方法 应用 SPSS 15.0 统计软件进行统计学分析。计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验,计数资料采用百分比,组间比较采用 χ^2 检验。以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 疗效比较 治疗组显效 55 例,有效 33 例,无效 8 例,总有效率 91.67%;对照组显效 40 例,有效 36 例,无效 17 例,总有效率 81.72%。治疗组总有效率明显高于对照组(*P* < 0.05)。

2.2 两组心肌酶学比较 治疗前两组 AST,CPK,LDH,CK-MB 水平无差异性。治疗后,两组 AST,CPK,LDH,CK-MB 水平明显下降(*P* < 0.05 或 *P* < 0.01),尤其治疗组更加明显,与对照组比较,差异有统计学意义(*P* < 0.05)。见表 1。

表 1 两组心肌酶学比较($\bar{x} \pm s$)

U·L⁻¹

| 组别 例数 | AST | | CPK | | LDH | | CK-MB | |
|-------|-------------|-----------------------------|--------------|------------------------------|---------------|------------------------------|-------------|----------------------------|
| | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 |
| 对照 93 | 66.9 ± 14.7 | 45.1 ± 12.1 ¹⁾ | 239.3 ± 45.7 | 187.3 ± 38.4 ¹⁾ | 413.7 ± 109.7 | 169.4 ± 19.4 ²⁾ | 62.7 ± 11.8 | 26.4 ± 7.3 ²⁾ |
| 治疗 96 | 67.1 ± 13.2 | 25.3 ± 11.2 ^{2,3)} | 241.6 ± 48.6 | 105.1 ± 39.2 ^{2,3)} | 411.3 ± 112.7 | 121.7 ± 18.4 ^{2,3)} | 63.1 ± 10.7 | 14.6 ± 7.9 ^{2,3)} |

注:与治疗前比较¹⁾*P* < 0.05,²⁾*P* < 0.01;与对照组比较³⁾*P* < 0.01(表 2 ~ 3 同)。

2.3 两组 IL-6, MIF, TNF-α, IFN-γ 水平比较 两组治疗前 IL-6, MIF, TNF-α, IFN-γ 水平无差异性。治疗后,两组 IL-6, MIF, TNF-α, IFN-γ 水平均明显下降(*P* < 0.05 或 *P* < 0.01),尤其治疗组更加明显,与对照组比较差异有统计学意义(*P* < 0.05)。见表 2。

2.4 两组 SOD, GSH-Px, NO, MDA 水平比较 两组治疗前,SOD, GSH-Px 活力和 NO, MDA 水平无差异性。治疗后,两组 SOD, GSH-Px 活力明显上升,NO,

MDA 水平明显下降(*P* < 0.05-*P* < 0.01),尤其治疗组更加明显,与对照组比较,差异有统计学意义(*P* < 0.05)。见表 3。

3 讨论

病毒性心肌炎主要由柯萨奇、脊髓灰质炎病毒和埃可病毒导致,最常见的是柯萨奇 B 组病毒,其轻重差异性较大,可产生不同程度的心功能障碍。病毒直接损害心肌并引起机体免疫反应,产生大量

表2 两组 IL-6, MIF, TNF- α , IFN- γ 水平比较($\bar{x} \pm s$)

ng·L⁻¹

| 组别 | 例数 | IL-6 | | MIF | | TNF- α | | IFN- γ | |
|----|----|------------------|---------------------------------|----------------|-------------------------------|----------------|-------------------------------|-------------------|--------------------------------|
| | | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 |
| 对照 | 93 | 109.3 \pm 35.7 | 68.4 \pm 22.4 ²⁾ | 26.4 \pm 2.3 | 14.6 \pm 1.7 ¹⁾ | 28.9 \pm 1.4 | 13.4 \pm 1.7 ²⁾ | 420.7 \pm 109.3 | 349.8 \pm 94.8 ¹⁾ |
| 治疗 | 96 | 121.3 \pm 34.8 | 45.4 \pm 21.6 ^{2,3)} | 25.3 \pm 2.1 | 8.3 \pm 1.5 ^{2,3)} | 27.9 \pm 1.3 | 7.1 \pm 1.5 ^{2,3)} | 421.8 \pm 108.7 | 289.3 \pm 84.9 ³⁾ |

表3 两组 SOD, GSH-Px, NO, MDA 水平比较($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 例数 | SOD/U·mL ⁻¹ | | GSH-Px/U·mL ⁻¹ | | NO/ μ mol·L ⁻¹ | | MDA/mmol·L ⁻¹ | |
|----|----|------------------------|----------------------------------|---------------------------|--------------------------------|-------------------------------|---------------------------------|--------------------------|-------------------------------|
| | | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 |
| 对照 | 93 | 67.3 \pm 12.7 | 81.7 \pm 12.7 ¹⁾ | 48.1 \pm 14.3 | 66.7 \pm 4.1 ¹⁾ | 129.7 \pm 16.4 | 86.1 \pm 11.7 ¹⁾ | 8.1 \pm 0.3 | 4.9 \pm 0.6 ¹⁾ |
| 治疗 | 96 | 68.3 \pm 11.7 | 115.3 \pm 15.2 ^{2,3)} | 46.4 \pm 13.4 | 68.1 \pm 4.9 ^{1,3)} | 131.2 \pm 18.6 | 70.4 \pm 11.3 ^{2,3)} | 8.2 \pm 0.5 | 3.4 \pm 0.4 ^{2,3)} |

细胞因子,其在疾病的不同时期含量的变化与疾病的发生发展关系密切^[4]。MIF 参与机体炎症反应和免疫应答,抑制巨噬细胞的游走移动,诱导 IL-6, IFN- γ , TNF- α 等多种细胞因子的生成,能增强巨噬细胞的功能,增加一氧化氮释放^[5]。IFN- γ 产生与自身免疫关系密切,能诱导 MHC II 类抗原异常过度表达,并通过抗原递呈,产生炎症介质 IL-1, TNF- α 等细胞因子^[6]。TNF- α 由单核巨噬细胞产生,对机体免疫调节、机体生理功能和抗感染等方面具有重要作用。心肌炎加重时 TNF- α 含量急剧升高,增加炎症反应,刺激淋巴细胞和单核一巨噬细胞过量产生 IL-6, IL-8 等细胞因子,心肌坏死和炎症细胞浸润加重,酶的漏出导致心肌酶升高。因此,IL-6, MIF, TNF- α , IFN- γ 和心肌酶的改变均可作为判断疾病转归与预后的指标。

患心肌炎时细胞内自由基增多,导致脂质过氧化而损伤细胞,心肌细胞损伤时出现缺血缺氧并进一步增加耗能,更加重其病变^[7],并进一步产生自由基连锁反应,包括丙二醛、一氧化氮等指标的增加,超氧化物歧化酶和谷胱甘肽过氧化物等抗氧化指标的降低。使机体清除自由基能力和防止脂质过氧化能力下降,并进一步加重。MDA 是脂质过氧化反应的中间产物,是直接反应体内自由基损害的指标^[8]。SOD 和 GSH-Px 是 O₂⁻ 的清除剂,具有抗炎作用,保护机体组织免疫病理损伤,自由基过量产生可使 SOD 和 GSH-Px 损耗增加,从而使其体内活性降低。同时过多的 TNF- α 的表达,诱导并激活一氧化氮合酶(NOS)活性,产生高浓度的 NO 并与 O₂⁻ 反应生成氧化硝基阴离子(ONOO⁻),它再分解为毒性更大的 OH 和 NO₂,引起组织细胞损害,这与心肌炎发病时心肌酶增高的结果相吻合。治疗病毒性心

肌炎时,增加体内抗氧化酶的活性,清除氧自由基,降低过氧化脂质活性,可加速病毒性心肌炎的康复。

病毒性心肌炎属于心悸、胸痹、怔忡等范畴,因气阴两虚,外感邪毒,邪毒侵心,心血不足,肺病及心,耗气损阴,气滞血瘀。辨证以气阴两虚为本,可兼有痰瘀之标。本研究采用的生脉注射液由人参、麦冬和五味子组成,方中人参补充元气,振奋心阳;麦冬滋阴养心;五味子聚耗散之心气^[9],三者联用具有生津、益气、养阴复脉之功效。丹参具有活血化瘀、通络理气之功效^[10]。二者联用具有益气养阴、复脉固脱和活血化瘀之功。现代医学研究表明,生脉注射液可调节免疫、抑制过氧化脂质及自由基的产生,增强过氧化物酶的活性,保护心肌细胞。其中人参能增加心肌收缩力,增强免疫功能并减少自由基的产生;麦冬能纠正心律失常,并具有抗菌和清除氧自由基作用;五味子减少脂质过氧化损伤、清除氧自由基^[11];丹参可改善血液流变性、增强免疫功能,促进炎症吸收以及心肌功能的恢复,清除氧自由基,增加抗脂质过氧化等作用,保护细胞膜结构和功能的完整性,同时可阻滞 Ca²⁺ 内流,降低心肌细胞的损害,扩张冠状动脉,改善心肌供血。本文结果显示,两者联用能较好的降低 IL-6, MIF, TNF- α , IFN- γ , NO, 心肌酶水平,升高 SOD, GSH-Px 活性,表明生脉注射液联合丹参注射液能明显改善心肌功能,降低自由基反应,并通过减少炎症因子的过表达达到对心肌细胞的保护作用,减少心肌细胞炎性坏死,并降低心肌酶的释放。

总之,生脉注射液联合丹参注射液能较好的抑制机体炎症反应,减少炎症分子的过多的表达,增强心肌清除自由基,减轻心肌损害的作用,从而达到对心肌细胞的保护作用。

桂枝茯苓丸联合黄连素对多囊卵巢综合征 伴胰岛素抵抗患者的影响

陶柳^{1*}, 虞安写², 刘茂艳³

(1. 贵州航天医院, 贵州 遵义 563003; 2. 贵阳医学院公共卫生学院, 贵阳 550004;
3. 解放军后勤工程学院政教室, 重庆 401331)

[摘要] 目的: 观察桂枝茯苓丸联合黄连素对多囊卵巢综合征(PCOS) 伴胰岛素抵抗患者的影响。方法: 112 例 PCOS 患者随机分为观察组(桂枝茯苓丸联合黄连素)和对照组(达英-35 联合二甲双胍), 各 56 例, 比较两组患者治疗前后糖代谢、血脂水平、性激素水平的变化, 观察临床表现和排卵及妊娠情况。结果: 治疗后两组空腹胰岛素(FINS)、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)明显下降($P < 0.05$)。两组空腹血糖(FPG), FINS, HOMA-IR 无差异性。观察组患者总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)水平明显下降。两组的高密度脂蛋白(HDL-C)上升明显, 尤其观察组 HDL-C [$(1.91 \pm 0.29) \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$] 改善程度较对照组 [$(1.63 \pm 0.28) \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$] 明显($P < 0.05$)。两组患者雄激素(T)、黄体生成素(LH)、LH/卵泡刺激素(FSH)明显下降, FSH, 雌二醇(E_2)水平明显上升($P < 0.05$ 或 0.01)。观察组 LH, LH/FSH, E_2 改善程度较对照组明显($P < 0.05$), 且观察组月经稀发、痤疮、卵巢体积增大改善的程度较对照组明显($P < 0.05$), 排卵率明显高于对照组。结论: 桂枝茯苓丸联合黄连素治疗 PCOS 合胰岛素抵抗的患者, 能通过不同途径改变空腹胰岛素和雄激素水平, 改善胰岛素敏感度, 恢复月经周期, 提高妊娠率。

[关键词] 多囊卵巢综合征; 桂枝茯苓丸; 黄连素; 胰岛素; 血脂; 性激素

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)15-0320-04

[doi] 10.11653/syfy2013150320

[收稿日期] 20130128(003)

[通讯作者] * 陶柳, 副主任医师, 从事妇科工作, Tel: 18608520078, E-mail: tliuzy@163.com

[参考文献]

- [1] 靳玉红. 病毒性心肌炎患儿血清 IL-10, MIF 及 TNF- α 的表达水平及临床意义[J]. 中国实用医刊, 2012, 39(1): 85.
- [2] 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.
- [3] 杨凡, 高娣, 胡秀芬. 二磷酸果糖联合复方丹参注射液治疗小儿病毒性心肌炎 30 例[J]. 医药导报, 2006, 25(8): 801.
- [4] 朱冰. 病毒性心肌炎患儿血清 IL-6, IL-8 和 TNF- α 水平变化动态研究[J]. 重庆医学, 2009, 38(2): 163.
- [5] 胡波, 许钰, 洪国强, 等. 病毒性心肌炎肿瘤坏死因子、白介素-2 及白介素-18 的检测及其意义[J]. 中国实用内科杂志, 2007, 27(5): 363.
- [6] 马素丽, 张蕾, 李晓玲. 急性病毒性心肌炎患儿血清 MIF、TNF- α 、IFN- γ 探讨[J]. 中华全科医学, 2009, 7(9): 927.
- [7] 赵明德. 黄芪注射液合复方丹参注射液治疗病毒性心肌炎 80 例疗效观察[J]. 新中医, 2001, 33(5): 28.
- [8] 郑培永, 秦志丰, 魏晓益. 心饮对病毒性心肌炎小鼠 SOD 及 MDA 活性的影响[J]. 天津中医药, 2004, 21(3): 185.
- [9] 张雪梅. 生脉注射液与丹参注射液治疗病毒性心肌炎 40 例[J]. 辽宁中医杂志, 2004, 31(2): 126.
- [10] 金春明. 丹参注射液联合厄贝沙坦氢氯噻嗪对难治性高血压的降压及保肾作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(14): 272.
- [11] 方清. 参脉注射液对急性病毒性心肌炎患儿血清中 MIF 和 TNF- α 的影响及意义[J]. 中国民族民间医药, 2010, 19(5): 31.

[责任编辑 邹晓翠]