

The Curative Effects of Qidong Yixin Oral Solution on Infantile Viral Myocarditis

Huan Zhu¹, Linzhi Li^{2*}

¹Suining Central Hospital, Suining Sichuan

²People's Hospital of Chongqing, Chongqing

Email: 1550714374@qq.com

Received: Oct. 22nd, 2018; accepted: Nov. 5th, 2018; published: Nov. 13th, 2018

Abstract

Objective: To observe the clinical effect of Qidong Yixin oral liquid on children with viral myocarditis and establish a rat model of myocarditis to explore its possible mechanism. **Methods:** 56 cases of children with viral myocarditis treated in our hospital in June 2012-2017 were randomly divided into two groups, the observation group and the control group, 28 cases in each group, and the two groups were given routine treatment. The observation group was treated with Qidong Yixin oral liquid on this basis, and compared the curative effect, electrocardiogram, myocardial enzyme and serum IL-2 and IL-6 in the two groups. In addition, rat myocarditis model was made with adriamycin and HE staining was used to observe the morphological changes of rat cardiac myocytes after the intervention of Qidong Yixin oral liquid. The expression of MMP-2 protein was detected by Western blotting. **Results:** The total effective rate of the observation group and the electrocardiogram was significantly higher than that of the control group ($p < 0.05$). The creatine kinase and lactate dehydrogenase were significantly lower than those of the control group ($p < 0.01$), the serum level of IL-2 and IL-6 was significantly lower than that of the control group ($p < 0.01$), and the Qi Dong heart oral liquid could significantly improve the morphology of cardiac myocytes in the myocarditis and inhibit the expression of MMP-2 protein. **Conclusion:** Qidong Yixin oral liquid may have some therapeutic effects on children with viral myocarditis and rats, and its mechanism may be related to inhibiting the expression of MMP-2 protein.

Keywords

Myocarditis, Qidong Yixin Oral Solution, Myocardial Enzyme, IL-2, IL-6

芪冬颐心口服液治疗儿童病毒性心肌炎的临床效果及机制研究

朱欢¹, 李林芝^{2*}

*通讯作者。

¹遂宁市中心医院, 四川 遂宁

²重庆市人民医院, 重庆

Email: 1550714374@qq.com

收稿日期: 2018年10月22日; 录用日期: 2018年11月5日; 发布日期: 2018年11月13日

摘要

目的: 观察芪冬颐心口服液对儿童病毒性心肌炎的临床效果, 并建立心肌炎大鼠模型探讨其可能作用机制。**方法:** 将本院2012年6月~2017年6月收治的56例儿童病毒性心肌炎患者随机分为两组, 观察组和对照组, 每组28例, 两组均给予常规治疗, 观察组在此基础上采用芪冬颐心口服液治疗, 比较两组疗效、心电图、心肌酶及血清中IL-2、IL-6水平的变化。另外用阿霉素制造大鼠心肌炎模型, HE染色观察经芪冬颐心口服液干预后大鼠心肌细胞形态学的变化, western blotting检测其MMP-2蛋白的表达。**结果:** 观察组疗效和心电图总有效率显著高于对照组($p < 0.05$), 肌酸激酶与乳酸脱氢酶显著低于对照组($p < 0.01$), 血清IL-2和IL-6水平显著低于对照组($p < 0.01$); 另, 芪冬颐心口服液能显著改善心肌炎大鼠心肌细胞的形态, 抑制MMP-2蛋白的表达。**结论:** 芪冬颐心口服液对病毒性心肌炎儿童及大鼠可能有一定治疗作用, 其机制可能与抑制MMP-2蛋白的表达有关。

关键词

心肌炎, 芪冬颐心口服液, 心肌酶, IL-2, IL-6

Copyright © 2018 by authors and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

儿童病毒性心肌炎是儿科常见病, 其症状主要表现为胸闷、心悸、头晕、心律失常等, 严重影响患儿的生活和学习[1]。临床上治疗心肌炎的方法主要为抗病毒、保护和营养心肌、调节免疫等方法。芪冬颐心口服液由黄芪、麦冬、生晒参等组成, 具有显著活血益气作用, 对于胸痹、心悸气阴有一定作用。本文通过临床实验和基础研究, 探讨芪冬颐心口服液对儿童病毒性心肌炎的临床疗效及其作用机制, 具体研究如下。

2. 临床实验

2.1. 一般资料

选取重庆市人民医院 2012 年 6 月~2017 年 6 月收治的 56 例儿童病毒性心肌炎患者 58 例, 诊断标准为: 1)心功能不全; 2)心电图异常; 3)肌酸激酶同工酶(CK-MB)升高。选择的心肌炎患儿无其他继发性心肌损害, 排除肝、肾及肺部疾病及其他感染性疾病。男 32 例, 女 26 例, 年龄 5~12 岁, 平均 8.2 ± 3.6 岁, 入院时间 7~14 天, 平均 10.3 ± 3.2 天。58 例患者随机分为对照组和观察组, 两组在年龄、性别等方面均无显著性差异($P > 0.05$)。

2.2. 方法

对照组: 给予儿童病毒性心肌炎的常规治疗, 抗病毒治疗(利巴韦林, 10 mg/kg)、抗氧化(维生素 C 100

mg/kg 和辅酶 Q10 10 mg)、果糖二磷酸钠(营养心肌, 每日 3 支), 重症患儿给予糖皮质激素治疗。

观察组: 观察组的治疗方法 with 对照组相同, 在此基础上给予芪冬颐心口服液治疗, 一次 10 ml, 一日 3 次, 治疗 7 天。

2.3. 评价指标

临床症状、心电图指标变化、心肌酶、IL-2、IL-6。

2.4. 疗效标准

显效: 临床症状和体征基本消失、心电图恢复正常、心肌酶谱数量恢复正常。有效: 临床症状和体征显著好转、心电图较治疗前得到改善、心肌酶谱数量也较治疗前得到改善。无效: 临床症状、心肌酶、心电图指标均无显著性变化。

3. 动物实验

3.1. 实验动物

动物 SD 大鼠 40 只, SPF 级, 雌雄各半, 体重 250~300 g, 由重庆医科大学实验动物中心提供。

3.2. 给药方法

分组与造模 40 只大鼠随机分为空白组、模型组、芪冬颐心口服液高、低剂量组, 每组 10 只。除空白组外, 每组以 3 mg/kg 的剂量腹腔注射阿霉素, 隔日注射一次, 一共注射 4 次, 制造心肌炎模型大鼠。造模的同时, 芪冬颐心口服液高、低剂量组, 每日灌胃 100 ml/kg 和 50 ml/kg 的芪冬颐心口服液, 每日 3 次, 空白组和模型每日灌胃相应剂量的生理盐水。

3.3. HE 染色

每组任选 5 只大鼠, 处死, 打开胸腔, 剪去心脏, 切成 5 mm × 5 mm, 2~3 mm 厚的碎块, 投入 4% 多聚甲醛中固定。按照 50%、70%、80%、95%、100% 浓度的酒精进行梯度脱水, 每个半小时。经二甲苯透明, 浸蜡, 包埋, 切成 4~10 μm 的切片。脱蜡后再放入苏木精中染色约 10~30 min, 脱水, 封藏。

3.4. MMP-2 蛋白的表达

每组剩余 5 只大鼠处死后迅速取出心脏, 置于 -80℃ 备用。称重, 加入缓冲液, 保持 4℃ 的温度, 用玻璃匀浆器充分研磨, 12,000 转离心 20 min, 取上清液。用 BCA 法定量蛋白, 加入缓冲液, 于 100℃ 煮沸 5 min。配制 SDS-PAGE, 加入 50 μg 蛋白电泳, 转 PVDF 膜, 脱脂奶粉封闭 1 h。条带移入含 MMP-2 抗体(1:500)的孵育盒中, 温度保持 4℃, 过夜。第二日, 用 PBST 冲洗 PVDF 膜, 加入辣根过氧化物酶标记二抗, 继续孵育 1 h, 再用 PVDF 冲洗, 检测 MMP-2 蛋白的表达。

4. 统计分析

采用 SPSS20.0 软件对数据进行统计分析, 计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm S$)表示, 组间比较用 t 检验进行分析。计数资料以百分比表示, 组间比较用 χ^2 检验进行分析。P < 0.05 为差异有统计学意义。

5. 结果

5.1. 临床疗效

对照组 12 例显效, 8 例有效, 8 例无效, 总有效率 71.4%; 观察组 18 例显效, 6 例有效, 4 例无效,

总有效率 85.7%。观察组的有效率显著高于对照组, 且有统计学意义($p < 0.05$)。

5.2. 心电图比较

对照组 13 例显效, 9 例有效, 6 例无效, 总有效率 78.6%; 观察组 17 例显效, 9 例有效, 2 例无效, 总有效率 92.9%。观察组的有效率显著高于对照组, 且有统计学意义($p < 0.05$)。

5.3. 心肌酶谱的变化

治疗前两组肌酸激酶(CK)、同工酶(CKMB)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)和乳酸脱氢酶(LDH)比较无统计学差异($p > 0.05$)。对照组和观察组的肌酸激酶(CK)、同工酶(CKMB)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)和乳酸脱氢酶(LDH)较治疗前显著降低($p < 0.01$)。观察组的肌酸激酶(CK)和乳酸脱氢酶(LDH)水平与对照组相比显著降低($p < 0.01$), 见表 1。

Table 1. Changes of myocardial enzyme spectrum in each group ($\bar{x} \pm S$, U/L)

表 1. 各组心肌酶谱水平的变化($\bar{x} \pm S$, U/L)

组别	病例数	CK		CKMB		AST		LDH	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	28	166.88 ± 82.69	88.45 ± 34.72*	49.89 ± 11.52	21.12 ± 5.40*	56.63 ± 12.15	20.47 ± 5.05*	211.10 ± 89.74	102.89 ± 28.89*
观察组	28	167.47 ± 77.33	43.23 ± 20.05 [△]	50.76 ± 10.94	20.85 ± 4.86*	59.40 ± 13.08	21.33 ± 5.36*	208.09 ± 87.63	75.55 ± 22.20 [△]

治疗后与治疗前相比, $p^* < 0.01$; 观察组与对照组相比, $p^{\Delta} < 0.01$ 。

5.4. IL-2 及 IL-6 水平的变化

治疗前对照组和观察组血清 IL-2 和 IL-6 水平无统计学差异($p < 0.05$), 经治疗后观察组 IL-2 及 IL-6 水平较对照组显著降低($P < 0.01$), 对照组治疗前后 IL-2、IL-6 水平无显著性差异($p > 0.05$), 观察组治疗后 IL-2、IL-6 水平较治疗前显著降低($p < 0.01$), 见表 2。

Table 2. Comparison of IL-2 and IL-6 levels between two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm S$)

表 2. 两组患者治疗前后 IL-2 和 IL-6 水平比较($\bar{x} \pm S$)

组别	IL-2		IL-6	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	117.4 ± 22.1	116.7 ± 20.2	179.3 ± 26.8	175.9 ± 28.7
观察组	114.6 ± 23.0	82.9 ± 16.5 [△]	176.2 ± 25.5	135.5 ± 24.8 [△]

治疗后与治疗前相比, $p^* < 0.01$; 观察组与对照组相比, $p^{\Delta} < 0.01$ 。

5.5. 不良反应

两组均无明显不良反应发生。血常规、血生化、尿常规及肝肾功均无异常。

5.6. 大鼠 HE 染色结果

模型组大鼠心肌排列不齐, 可见水肿和坏死细胞, 细胞边界模糊不清。芪冬颐心口服液高、低剂量组心肌排列整齐, 界限清晰, 水肿和坏死细胞数量减少病理结果有较显著改善。见图 1。

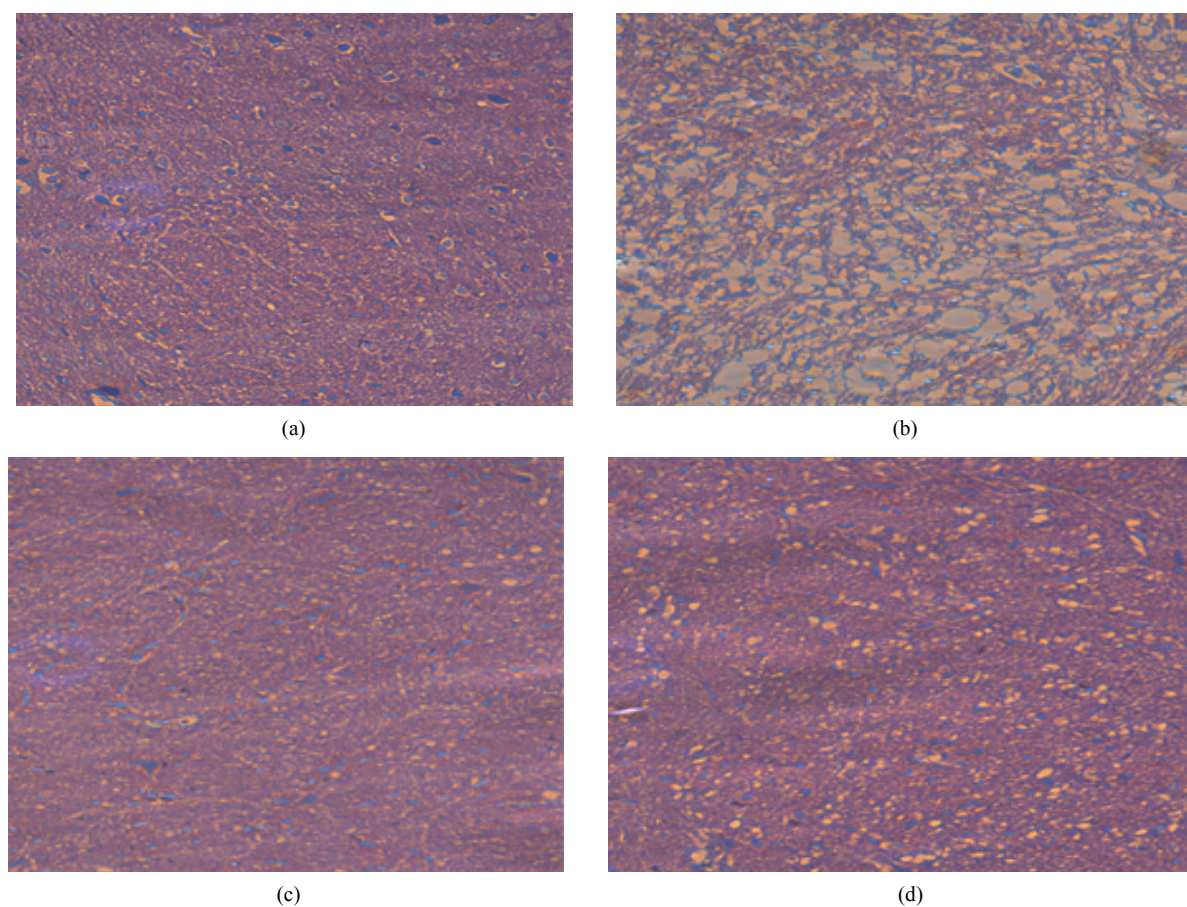


Figure 1. HE staining results of myocardium in rats of each group. (a) Blank group; (b) Model group; (c) Qidong Yixin oral liquid high dose group; (D) Qidong Yixin oral liquid low dose group

图 1. 各组大鼠心肌 HE 染色结果($\times 200$)。 (a)空白组; (b)模型组; (c)芪冬颐心口服液高剂量组; (d)芪冬颐心口服液低剂量组

5.7. MMP-2 检测结果

与空白组相比较, 模型组大鼠与芪冬颐心口服液高、低剂量组的 MMP-2 表达显著增加($p < 0.01$); 与模型组大鼠相比, 芪冬颐心口服液高、低剂量组的 MMP-2 表达显著降低($p < 0.01$)。见表 3, 图 2。

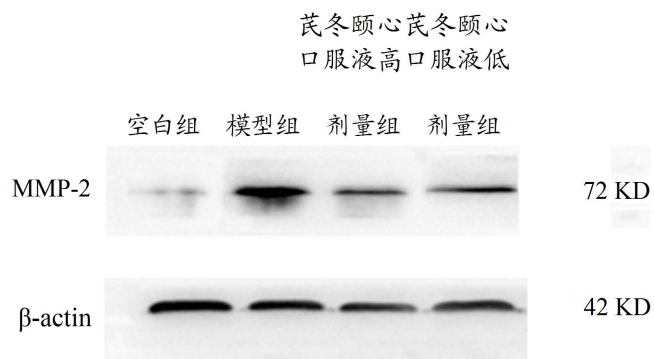


Figure 2. Western blotting map of cardiac MMP-2 protein expression in each group of rats

图 2. 各组大鼠心脏 MMP-2 蛋白表达的 western blotting 图

Table 3. expression of MMP-2 protein in heart of each group of rats ($\bar{x} \pm S$, n = 5)
表 3. 各组大鼠心脏 MMP-2 蛋白的表达($\bar{x} \pm S$, n = 5)

组别	剂量 mg/kg	MMP-2
空白组	-	0.0135 ± 0.0011 ^A
模型组	-	0.3360 ± 0.0102 [*]
芪冬颐心口服液高剂量组	100	0.1055 ± 0.0074 ^{*A}
芪冬颐心口服液低剂量组	50	0.1329 ± 0.0083 ^{*A}

与空白组相比, $p^* < 0.01$; 与模型组相比, $p^A < 0.01$ 。

6. 讨论

病毒性心肌炎是指病毒入侵心肌细胞, 引起心肌炎性病变。近年来, 病毒性心肌炎在儿童中发病率逐渐上升, 可引起患儿心律失常、心功能不全, 严重者会爆发心源性休克或充血性心衰, 甚至猝死[2]。中医认为, 小儿心肌炎多由外感风热或风湿引起。病因为风热邪毒, 内损于心。病机为: 邪毒经口鼻蕴郁于肺胃, 由表入里, 留而不去, 内舍于心, 引起心脉痹阻, 心血不畅; 或热毒之邪郁而化热, 灼伤营阴, 致心之气阴两伤, 气血瘀滞, 心脉痹阻[3]。

芪冬颐心口服液是由黄芪、麦冬、生晒参等组成。黄芪中的黄酮成分能够增加病毒性心肌炎小鼠心室肌细胞钙通道关闭时间、降低开放时间、降低开放概率从而抑制心室肌细胞钙电流[4]; 还能降低病毒性心肌炎小鼠心室肌细胞 LCCs α 1 亚单位的 mRNA 表达量, 抑制心肌细胞钙超载[5]并抑制病毒性心肌炎小鼠心室肌细胞 GRP78 表达[6], 从而改善病毒性心肌炎小鼠血流动力学[7]。另有研究显示芪冬颐心口服液所含有的麦冬成分具有显著抗心肌缺血作用, 因为麦冬多糖能减轻心肌细胞内 Ca^{2+} 超载, 可减少缺血诱导的心肌细胞死亡[8]。麦冬多糖还能激活 S1P/Akt/ERK/eNOS 信号通路, 通过增加细胞膜的稳定性和细胞的存活能力对缺血的心肌细胞起到保护作用[9]。芪冬颐心口服液中的生晒参具有补元气、益智、健脾生津的作用, 因含有 18 种人参皂甙成份, 还具有显著的强心作用[10]。

通过本临床研究发现, 芪冬颐心口服液对病毒性心肌炎患儿可提高治疗的总有效率, 改善心电图、心肌酶指标, 从而有效改善患儿的预后。从中医观点来说, 黄芪、麦冬、生晒参含有黄酮、多糖、皂甙、氨基酸等多种成分, 具有补气升阳、扶正固本、强心益气、养心通脉等作用, 适用于病毒性心肌炎患儿。通过动物实验又发现, 芪冬颐心口服液能显著改善大鼠心肌细胞的形态, 其机制与抑制 MMP-2 蛋白的表达有关。

参考文献

- [1] 彭磊, 杨春静, 崔维. 中西医结合治疗病毒性心肌炎临床研究[J]. 中医学报, 2008, 23(1): 52-52.
- [2] 田满荣, 赵晓静, 王美芹, 等. “透邪外出”法对急性病毒性心肌炎患者静息心电图和心肌酶谱的影响[J]. 辽宁中医杂志, 2015, 5(1): 984-986.
- [3] 徐毅. 中西医结合治疗病毒性心肌炎临床研究[J]. 中国中医急症, 2011, 20(8): 1221-1222.
- [4] 刘丽英. 浅议黄芪精口服液治疗儿童心肌炎的疗效观察[J]. 中西医结合心血管病杂志, 2016, 4(8): 55-56.
- [5] 李丽燕, 俞金正, 沈群. 黄芪颗粒对病毒性心肌炎模型大鼠心肌细胞中 Cav-3、Smad3 表达的影响[J]. 中国药房, 2016, 27(25): 3509-3512.
- [6] 邢春芳. 黄芪注射液对小儿病毒性心肌炎细胞免疫功能及心肌酶谱的影响[J]. 国际中医中药杂志, 2016, 1(4): 333-335.
- [7] 赵明, 戈宏焱, 陈少青, 等. 黄芪总黄酮对病毒性心肌炎小鼠心律失常的作用[J]. 中国心血管病研究杂志, 2012, 10(2): 149-151.

-
- [8] 吴琳娜. 参麦注射液辅助治疗 37 例病毒性心肌炎的效果分析[J]. 实用中西医结合临床, 2014, 2(9): 9-11.
- [9] 杨树涛. 参麦注射液联合磷酸肌酸钠对病毒性心肌炎患儿血浆 hs-CRP 和 NT-proBNP 的影响[J]. 中国实用医刊, 2013, 40(23): 80-82.
- [10] 孙娜, 徐钢, 张凡, 等. 四君子汤(生晒参/红参)对 H₂O₂ 诱导 H₉C₂ 心肌细胞凋亡的保护作用研究[J]. 中国中药杂志, 2015, 40(10): 1989-1993.

知网检索的两种方式:

1. 打开知网页面 <http://kns.cnki.net/kns/brief/result.aspx?dbPrefix=WWJD>
下拉列表框选择: [ISSN], 输入期刊 ISSN: 2161-8712, 即可查询
2. 打开知网首页 <http://cnki.net/>
左侧“国际文献总库”进入, 输入文章标题, 即可查询

投稿请点击: <http://www.hanspub.org/Submission.aspx>
期刊邮箱: acm@hanspub.org