

引用本文:高俊,安新江,吴中梅.磷酸肌酸与免疫球蛋白联合治疗病毒性心肌炎患儿对心功能及免疫学指标的影响[J].安徽医药,2024,28(1):198-201.DOI:10.3969/j.issn.1009-6469.2024.01.042.

◇ 药物与临床 ◇



磷酸肌酸与免疫球蛋白联合治疗病毒性心肌炎患儿对心功能及免疫学指标的影响

高俊¹,安新江¹,吴中梅²

作者单位:¹徐州市儿童医院心血管内科,江苏 徐州 221000;

²徐州市中心医院心内科,江苏 徐州 221000

通信作者:安新江,男,主任医师,研究方向为儿童心血管疾病诊治,Email: Ajjsxz@163.com

基金项目:徐州市科技项目(KC19033)

摘要 目的 通过联合磷酸肌酸与免疫球蛋白治疗,分析其对病毒性心肌炎(VM)患儿心功能及免疫学指标的影响。**方法** 选取徐州市儿童医院2018年6月至2021年6月收治VM患儿104例为研究对象,按照随机数表法分为观察组和对照组(各52例)。对照组采用磷酸肌酸方案,观察组采用磷酸肌酸与免疫球蛋白联合方案。比较两组临床疗效、治疗前后心功能评分及免疫学指标水平。**结果** 观察组临床总有疗效79.07%高于对照组58.14%($P<0.05$)。治疗后,观察组心室射血分数(EF)($73.15\pm 7.26\%$)、心室短轴缩短率(FS)($35.15\pm 5.00\%$)、二尖瓣舒张早期血流速度峰值与二尖瓣舒张晚期血流速度峰值的比值(VA/TE)(0.51 ± 0.40)分,对照组(63.12 ± 6.28)分、(28.75 ± 4.43)分、(0.62 ± 0.08)分,观察组升高或降低程度更为显著,优于对照组($P<0.05$)。治疗后,观察组CD3⁺($71.35\pm 6.16\%$)、CD4⁺($49.82\pm 6.12\%$)、CD8⁺($18.76\pm 2.38\%$)、CD4⁺/CD8⁺(2.68 ± 0.34)%,对照组($59.54\pm 4.26\%$)、($39.65\pm 2.79\%$)、($22.36\pm 2.99\%$)、(1.78 ± 0.23)%,观察组优于对照组($P<0.05$)。治疗后,两组心肌损伤标志物均下降,观察组优于对照组($P<0.05$)。**结论** 通过磷酸肌酸与免疫球蛋白联合治疗VM,临床效果显著,可以有效恢复VM患儿心功能,提高VM患儿免疫功能,临床应用价值较高。

关键词 心肌炎; 病毒性疾病; 磷酸肌酸; 免疫球蛋白; 心功能; 免疫学指标

Effects of combined treatment with phosphocreatine and immunoglobulin on cardiac function and immunological indexes in children with viral myocarditis

GAO Jun¹, AN Xinjiang¹, WU Zhongmei²

Author Affiliations:¹Department of Cardiology, Xuzhou Children's Hospital, Xuzhou, Jiangsu 221000, China;

²Department of Cardiology, Xuzhou Central Hospital, Xuzhou, Jiangsu 221000, China

Abstract Objective Combination of phosphocreatine and immunoglobulin was used to treat viral myocarditis (VM), and its effect on cardiac function and immunological indicators was analyzed. **Methods** A total of 104 VM patients admitted to Xuzhou Children's Hospital from June 2018 to June 2021 were selected as the research subjects, and were divided into the observation group and the control group (52 cases each) according to the random number table method. The control group was given with phosphocreatine regimen, and the observation group was given with a combination regimen of phosphocreatine and immunoglobulin. The clinical efficacy, cardiac function scores and immunological index levels before and after treatment were compared between the two groups. **Results** The total clinical effective rate in the observation group was 79.07%, which was higher than 58.14% in the control group ($P<0.05$). After treatment, ventricular ejection fraction (EF) was ($73.15 \pm 7.26\%$), ventricular short axis shortening rate (FS) was ($35.15 \pm 5.00\%$), the ratio of peak blood flow velocity in early mitral diastole to peak blood flow velocity in late mitral diastole (VA/TE) was (0.51 ± 0.40) in the observation group, (63.12 ± 6.28), (28.75 ± 4.43), (0.62 ± 0.08) in the control group, the increase or decrease of the observation group was better than that of the control group ($P<0.05$). After treatment, CD3⁺ ($71.35 \pm 6.16\%$), CD4⁺ ($49.82 \pm 6.12\%$), CD8⁺ ($18.76 \pm 2.38\%$), CD4⁺ / CD8⁺ (2.68 ± 0.34)%, control group ($59.54 \pm 4.26\%$), ($39.65 \pm 2.79\%$), ($22.36 \pm 2.99\%$), (1.78 ± 0.23)%, the observation group was better than the control group ($P<0.05$). After treatment, the markers of myocardial injury decreased in both groups, and the observation group was more significant than the control group ($P<0.05$). **Conclusion** The combination of phosphocreatine and immunoglobulin in the treatment of VM has significant clinical effects, which can effectively restore the heart function of children with VM, and improve the immune function of children with VM, with high clinical application value.

Keywords Myocarditis; Virus diseases; Creatine phosphate; Immunoglobulin; Heart function; Immunological index

病毒性心肌炎(viral myocarditis, VM)主要是病毒侵犯心脏,从而引起心肌炎性病变^[1],为儿科常见心血管系统疾病,心悸、乏力、胸痛等是其主要临床表现,还可能引发心力衰竭,严重甚至造成死亡,给患儿生命安全及患儿家庭成员心理造成严重影响^[2-3]。临床治疗主要是针对病毒感染及心肌炎症两方面,采用综合疗法^[4],改善心肌代谢、提升心肌营养、心功能、免疫功能,以病毒治疗、免疫治疗及对症处理为主,有研究^[5]报道,其有效率约60%,临床效果不尽如人意,待进一步优化。有研究^[6]已证实,磷酸肌酸作为一种心肌保护剂,在心肌炎临床治疗效果显著。近年有报道^[7]称,免疫球蛋白在VM治疗中有良好效果,但关于两者联合应用治疗VM报道不多。基于此,本研究通过磷酸肌酸与免疫球蛋白联合治疗心肌炎VM,分析其对心功能及免疫学指标的影响。现将结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 简单随机抽样徐州市儿童医院2018年6月至2021年6月收治VM患儿104例为研究对象,按照随机数字表法分为观察组和对照组(各52例)。纳入标准:(1)符合VM诊断标准^[8];(2)均为急性患儿(病程在1~3周),未接受其他治疗;(3)超声心电图检查显示心脏扩大;(4)心肌酶谱有显著变化。排除标准:(1)合并先心脏病、免疫功能缺陷等;(2)甲状腺功能亢进者;(3)精神疾病或认知障碍患儿;(4)对本药物过敏者;(5)临床资料缺失;(6)不能全程参治疗者。患儿一般资料见表1,两组性别、年龄、病程及病情分型比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。患儿监护人知情同意,本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求。

表1 病毒性心肌炎(VM)104例一般资料比较

组别	例数	性别(男/女)/例	年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	病程/(d, $\bar{x} \pm s$)	分型(中型/轻型)/例
对照组	52	28/24	6.15 $\pm$ 4.17	12.79 $\pm$ 3.92	32/20
观察组	52	27/25	6.27 $\pm$ 4.17	12.15 $\pm$ 4.04	34/18
$t(\chi^2)$ 值		(0.04)	0.14	0.82	(0.17)
P 值		0.844	0.888	0.414	0.684

1.2 治疗方法 所有患儿均在治疗前后进行1次心电图检查、心肌酶谱检查等。

对照组给予静脉注射用磷酸肌酸(吉林英联生物制药股份有限公司,批号H20045399,批号150916),1克/次,每次30~45 min,1次/日,持续治疗14 d。观察组在对照组基础上,采用联用方案,联合磷酸肌酸与免疫球蛋白,静注人免疫球蛋白

(pH4)(华兰生物工程股份有限公司,批号S10970032,规格2.5 g/50 mL),剂量2 g/kg,于2~3日内分次静滴。

1.3 观察指标 (1)临床疗效^[9]:治愈:主要临床症状消失,心肌酶谱检查和心电图检查等无异常,心功能、免疫功能等各项指标恢复正常;好转:主要临床症状显著改善,心功能、免疫功能等各项指标接近正常水平;无效:主要临床症状、检查及指标无改善甚至有加重趋势。总有效率=(治愈例数+好转例数)/总例数 $\times 100\%$ 。(2)心功能评分:采用超声心动图检查仪检测,包括心室射血分数(ejection fractions, EF)、心室短轴缩短率(fractional shortening, FS)、二尖瓣舒张早期血流速度峰值与二尖瓣舒张晚期血流速度峰值的比值(VA/TE),于治疗前、治疗后各检查1次。(3)免疫功能:采用赛默飞世尔科技(中国)有限公司提供的Attune流式细胞仪,包括试剂盒,分别于治疗前和治疗后,清晨空腹抽取患儿静脉血,分离血清,检测细胞免疫功能的淋巴细胞亚群水平,包括CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺和CD4⁺/CD8⁺,均严格按说明书操作。(4)心肌损伤标志物,于治疗前、治疗后14 d取患儿上肢静脉血,采用酶联免疫吸附法测受试者肌酸激酶(CK)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)、肌钙蛋白(cTnI)、乳酸脱氢酶(LDH)水平。

1.4 统计学方法 采用统计软件SPSS 22.0处理数据,计量资料使用 $\bar{x} \pm s$ 表示,计数资料用例(%)表示,两组计量数据比较采用 t 检验,计数数据比较采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较 观察组临床总有疗率79.07%高于对照组58.14%,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

表2 病毒性心肌炎(VM)104例临床疗效比较/例(%)

组别	例数	治愈	好转	无效	总有效
对照组	52	2(4.65)	6(13.95)	18(41.86)	25(58.14)
观察组	52	6(13.95)	15(34.88)	9(30.93)	34(79.07) ^①

注:①与对照组比较, $\chi^2=4.37$, $P=0.037$ 。

2.2 两组心功能评分比较 治疗前,两组心功能评分,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组EF、FS均升高,VA/TE降低,且观察组升高或降低程度更为显著,优于对照组($P<0.05$)。见表3。

2.3 两组免疫功能比较 治疗前,两组免疫功能差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺均升高,CD8⁺均降低,观察组优于对照组($P<0.05$)。见表4。

表3 病毒性心肌炎(VM)104例心功能评分比较/(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	EF	FS	VA/TE
对照组	52			
治疗前		48.15±9.69	22.17±6.99	0.82±0.23
治疗后		63.12±6.28	28.75±4.43	0.62±0.08
t,P值		13.15,<0.001	6.98,<0.001	6.96,<0.001
观察组	52			
治疗前		48.52±9.50	23.92±6.76	0.81±0.25
治疗后		73.15±7.26	35.15±5.00	0.51±0.40
t,P值		20.97,<0.001	12.09,<0.001	6.00,<0.001
两组比较t,P值				
治疗前		0.19,0.846	1.30,0.197	0.15,0.883
治疗后		7.54,<0.001	6.92,<0.001	8.87,<0.001

注:EF为心室射血分数,FS为心室短轴缩短率,VA/TE为二尖瓣舒张早期血流速度峰值与二尖瓣舒张晚期血流速度峰值的比值。

表4 病毒性心肌炎(VM)104例免疫功能比较/(%, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	CD3 ⁺	CD4 ⁺	CD8 ⁺	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
对照组	52				
治疗前		52.78±5.58	31.84±4.62	30.56±4.11	1.05±0.14
治疗后		59.54±4.26	39.65±2.79	22.36±2.99	1.78±0.23
t,P值		10.47,<0.001	14.22,<0.001	16.92,<0.001	23.33,<0.001
观察组	52				
治疗前		51.94±5.73	32.49±4.59	30.45±3.62	1.07±0.12
治疗后		71.35±6.16	49.82±6.12	18.76±2.38	2.68±0.34
t,P值		29.74,<0.001	24.58,<0.001	28.58,<0.001	41.34,<0.001
两组比较t,P值					
治疗前		0.76,0.451	0.72,0.473	0.14,0.885	0.90,0.371
治疗后		11.37,<0.001	10.90,<0.001	6.79,<0.001	15.56,<0.001

2.4 两组心肌损伤标志物比较 治疗前,两组心肌损伤标志物差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组CK-MB、CK、cTnI、LDH均下降,观察组优于对照组($P<0.05$)。见表5。

表5 病毒性心肌炎(VM)104例心肌损伤标志物比较/($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	CK/(U/L)	CK-MB/(U/L)	cTnI/(μ g/L)	LDH/(U/L)
对照组	52				
治疗前		634.72±43.26	50.19±13.06	0.36±0.07	148.41±20.65
治疗后		257.83±31.62	38.72±7.51	0.24±0.05	74.43±12.54
t,P值		89.04,<0.001	7.33,<0.001	19.08,<0.001	35.97,<0.001
观察组	52				
治疗前		635.42±45.31	49.37±12.45	0.39±0.06	153.67±24.15
治疗后		142.84±28.56	23.62±6.78	0.13±0.05	59.38±10.65
t,P值		89.29,<0.001	20.72,<0.001	39.28,<0.001	37.02,<0.001
两组比较t,P值					
治疗前		0.08,0.936	-0.33,0.744	1.22,0.438	1.19,0.235
治疗后		-19.46,<0.001	-10.76,<0.001	-11.16,<0.001	-6.60,<0.001

注:CK为肌酸激酶,CK-MB为肌酸激酶同工酶,cTnI为肌钙蛋白,LDH为乳酸脱氢酶。

3 讨论

VM轻重型症状间相差较大^[10],轻者常有不自觉症状表现,如心悸、气短、乏力、多汗等;重型病儿则起病急,大多伴有较重心力衰竭和心律失常等,严重甚至猝死。因此,临床研究重点需采取有效且针对性治疗措施。但临床常用维生素C、辅酶A等药物治疗效果不理想^[11-12]。

磷酸肌酸为一种高能磷酸化合物,主要以高能磷酸形式存在,对人体可提供大量外源性三磷酸腺苷,给予心肌充足营养,减轻心肌损害和细胞损伤,在保护心脏上有较好效果^[13]。免疫球蛋白作为同时有免疫增强与调节作用注射剂,可以有效促进机体细胞吞噬,有效改善免疫功能状态,减轻心肌炎症反应^[14]。另有研究^[15-16]表明,药物联合使用,可有效提高治疗效果。本研究结果显示,临床总有疗率观察组79.07%高于对照组58.14%,提示,磷酸肌酸与免疫球蛋白联合治疗VM,临床效果显著,与以上研究结果一致。

有研究^[17]报道,VM病儿早期治疗的过程中,加快促使损伤心肌细胞恢复正常,可以有效提高心功能,对整体治疗意义重大。本研究结果,两组心功能评分在治疗前无差异;治疗后,两组EF、FS均升高,VA/TE降低,且观察组优于对照组程度更为显著,提示磷酸肌酸与免疫球蛋白联合治疗VM,可以明显增加心室射血频率、射血分数及心脏每搏输血量,有效恢复心功能。分析其可能原因,磷酸肌酸可为人体提供大量外源性三磷酸腺苷,给予心肌充足营养,增加心室射血频率、射血分数及心脏每搏输血量^[18],保护心肌以减轻损害和细胞损伤;免疫球蛋白是提取与健康人群的血液,含有大量病毒抗体,可有效快捷清除VM病儿体内病毒,减轻损伤^[19],从而促进心肌舒张和收缩功能,改进EF、FS、VA/TE等心功能指标。

由T淋巴细胞介导的细胞免疫在VM患儿免疫细胞有着关键性作用,与健康儿童相比,病毒性心肌炎病儿的细胞免疫功能会有显著降低^[20]。CD3⁺是T淋巴细胞表面共有标志物,分为CD4⁺、CD8⁺两种表型,三者共同参与到T淋巴细胞的免疫调节过程。有研究表明^[10],CD3⁺作为T淋巴细胞成熟的标志,可以反映其总体情况;CD4⁺可以辅助机体抗病毒,有着细胞免疫和协助体液免疫的功能;CD8⁺协调B细胞分化产生抗体,对细胞免疫起负调节作用;CD4⁺与CD8⁺两者比值,可以反应机体正常的免疫应答,具有较高敏感性,与病毒感染、心肌炎症关系密切。本研究结果,两组免疫功能指标在治疗前无差异;治疗后,两组CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺均升高,CD8⁺均降低,且观察组较对照组更为显著,提示,磷酸肌酸与免疫球蛋白联合治疗VM,可以提高病儿的免疫功能,与以上研究结果一致。这是因为丙种球蛋白本身作为抗体可以提升免疫反应,减轻心肌炎症,但具体机制还有待进一步的研究证实,而磷酸肌酸钠中蕴含着高能磷酸键,可直接将二磷酸腺苷转变为三磷酸腺苷,三磷酸腺苷是机体可以直接利用的能量,由于心脏自身的能源储备能力不足,磷酸肌酸钠可更有效地改善心功能继而提高机体的细胞免疫功能^[21]。

综上,通过磷酸肌酸与免疫球蛋白联合治疗VM,临床效果显著,可以有效恢复患儿心功能,提高患儿免疫功能,临床应用价值较高。

参考文献

- [1] CANALES SIGUERO D, GARCÍA-MUÑOZ C, MARTÍNEZ DE LA TORRE F, et al. Paediatric viral myocarditis successfully treated with interferon beta-1b and corticoids [J]. J Clin Pharm Ther, 2021, 46(3): 862-864.
- [2] 李玉佳, 卢伟, 杜侃. 磷酸肌酸钠联合利巴韦林治疗小儿病毒性心肌炎的临床疗效及其对患儿心肌酶水平的影响[J]. 吉林大学学报(医学版), 2018, 44(1): 137-141.
- [3] MYLES H, LARGE M. Considering the impact of viral illness on the aetiology of clozapine myocarditis [J]. Aust N Z J Psychiatry, 2021, 55(2): 226.
- [4] 魏继征. 磷酸肌酸联合免疫球蛋白对病毒性心肌炎患儿症状改善及血清心肌酶谱水平变化的影响[J]. 北方药学, 2018, 15(2): 108-109.
- [5] 黄英, 刘翠兰. 磷酸肌酸联合免疫球蛋白对小儿病毒性心肌炎心功能及心肌酶的影响[J]. 药物生物技术, 2019, 26(1): 33-36.
- [6] 温建华, 湛厚才, 温娟, 等. 大剂量免疫球蛋白联合磷酸肌酸钠治疗小儿急性重症病毒性心肌炎的临床分析[J]. 基层医学论坛, 2020, 24(8): 1041-1043.
- [7] 吕明珠, 陈全景, 庞永琴, 等. 呼吸道合胞病毒感染的毛细支气管炎患儿血清半胱氨酰白三烯、嗜酸性粒细胞阳离子蛋白、免疫球蛋白E及血清炎症因子检测的临床价值[J]. 安徽医药, 2022, 26(2): 365-368.
- [8] 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.
- [9] 童人杰, 赵蓓, 解雪君. 磷酸肌酸联合免疫球蛋白治疗小儿病毒性心肌炎疗效观察[J]. 儿科药理学杂志, 2016, 22(10): 24-26.
- [10] 李青华, 张晓英, 宋靖荣. 磷酸肌酸钠对病毒性心肌炎患儿心功能及细胞免疫功能的影响[J]. 儿科药理学杂志, 2019, 25(6): 32-34.
- [11] 张红威. 磷酸肌酸钠联合维生素C对小儿病毒性心肌炎心肌酶和肌钙蛋白I的影响[J/CD]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2017, 5(30): 2-3. DOI: 10.3969/j.issn.2095-6681.2017.30.002.
- [12] 张士杰. 黄芪注射液联合磷酸肌酸钠治疗病毒性心肌炎的临床效果观察[J]. 天津药学, 2018, 30(3): 34-36.
- [13] 杨晓芳. 磷酸肌酸钠联合卡托普利治疗儿童病毒性心肌炎的疗效及心功能的影响[J]. 临床医学, 2017, 37(5): 116-117.
- [14] PETERMANN A, LAVIE-BADIE Y, ROUSSEAU H, et al. Cardiac magnetic resonance imaging with late gadolinium enhancement in acute myocarditis: towards differentiation between immune-mediated and viral-related aetiologies [J]. Arch Cardiovasc Dis, 2019, 112(10): 559-566.
- [15] 孙敏, 王涛, 李健, 等. 免疫球蛋白联合磷酸肌酸钠对病毒性心肌炎患儿心肌重塑和心肌损伤的影响[J]. 现代生物医学进展, 2020, 20(24): 4692-4695.
- [16] 夏静. 磷酸肌酸联合免疫球蛋白对病毒性心肌炎患儿心肌酶谱及心功能的影响[J]. 中国处方药, 2021, 19(3): 77-78.
- [17] 陶宝琴, 王俊秋, 杨慧敏. 维生素C联合免疫球蛋白对病毒性心肌炎小儿心肌重塑的影响[J]. 西北药学杂志, 2021, 36(5): 820-824.
- [18] SASKO B, PATSCHAN D, NORDBECK P, et al. Secondary prevention of potentially life-threatening arrhythmia using implantable cardioverter defibrillators in patients with biopsy-proven viral myocarditis and preserved ejection fraction [J]. Cardiology, 2021, 146(2): 213-221.
- [19] 李宁. 人免疫球蛋白联合磷酸肌酸对病毒性心肌炎患儿心肌酶谱的影响[J]. 西藏医药, 2018, 39(4): 49-51.
- [20] 杨丽, 张丽容. 不同剂量磷酸肌酸钠对病毒性心肌炎患儿T淋巴细胞亚群及炎症因子的影响[J]. 儿科药理学杂志, 2020, 26(8): 29-31.
- [21] 周景兴, 薛雄豪, 朱翠清. 丙种球蛋白冲击治疗小儿急性病毒性心肌炎疗效及其对T淋巴细胞亚群和心肌酶的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2017, 15(6): 760-762.

(收稿日期: 2022-05-27, 修回日期: 2022-06-21)