

抗柯注射液治疗柯萨奇 B 病毒性 心肌炎及其机理研究*

陈曙霞 梅尚文 王平全 陈美芳 钱富荣 谢龙山

内容提要 目的:探讨抗柯注射液治疗柯萨奇 B 病毒性心肌炎作用机理。方法:以苦参中抗柯萨奇病毒的有效成分制成纯度为 99.43% 的抗柯注射液(下称 RSF)治疗 76 例血中柯萨奇 B 病毒核酸(CBV-RNA)持续阳性的病毒性心肌炎患者(A 组),并与用葡萄糖加胰岛素加氯化钾治疗的 50 例患者(B 组)进行对照。结果:RSF 对血中 CBV-RNA 的清除率与所用药物剂量及血中药物浓度有相关性;患者心悸、胸闷气短的总有效率(96.0%)、抗心律失常的总有效率(100.0%, 40/40 例)明显优于 B 组(62.5%, 25/40 例)。RSF 能使射血分数、心脏每搏输出量、心排血量以及心脏指数等心功能指标明显上升($P < 0.01$),左室重量及重量指数较治疗前明显下降($P < 0.05$);RSF 治疗(5 例)5 个月后中和抗体恢复正常, NK 细胞活性上升($P < 0.01$)。结论:RSF 对逆转病毒性心肌炎的病理状态效果明显。

关键词 病毒性心肌炎 抗柯注射液 聚合酶链式反应 柯萨奇 B 病毒核酸

Therapeutic Effect of Kangke Injection on Viral Myocarditis and Its Anticoxsackie Virus Mechanism

CHEN Shu-xia, MEI Shang-wen, WANG Ping-quan, et al Renji Hospital, Shanghai Second Medical University, Shanghai (200001)

Objective: To assess the efficacy of Kangke Injection in treating viral myocarditis. **Methods:** Kangke Injection is the effective ingredient extracted from Radix Sophora flavescens (RSF). Seventy-six cases of virus myocarditis suffering from the continuous positive Cocksackie B virus ribose nucleic acid-polymerase chain reaction (CBVRNA-PCR) in blood, their peak value in blood was determined by high performance liquid chromatography (HPLC) and compared with 50 cases treated by glucose-insulin-potassium chloride (GIK). **Results:** The clearance rate of CBVRNA-PCR and RSF was dose-dependent. The effective rate of RSF on palpitation, chest distress, dyspnea was 96.02%, and that of arrhythmia was 100%, all of them were better than those of control. After RSF therapy, the parameters of heart function of ejection fraction (EF), stroke volume (SV), cardiac output (CO), and cardiac index (CI) elevated significantly ($P < 0.01$), left ventricular mass (LVM) and left ventricular mass index (LVMI) were decreased statistically significantly, while after 5 month therapy, the anti-Cocksackie group B virus neutralizing antibodies of RSF group was returned to normal titer, natural killer (NK) cell activity elevated, $P < 0.01$. **Conclusion:** RSF was an effective substance for regressing the "Pathologic status" of viral myocarditis.

Key words viral myocarditis, Kangke Injection, polymerase chain reaction, Cocksackie B virus ribose nucleic acid

病毒性心肌炎(CM)为多发病,以柯萨奇 B 病毒

(CBV)引起者最为多见,本课题组从中药苦参中提取出抗柯萨奇 B 病毒的有效成分⁽¹⁾,制成纯度为 99.43% 的抗柯注射液(下称 RSF)。本研究报道抗柯注射液对 CM 的治疗作用,观察其对临床症状、免疫调

* 国家自然科学基金课题 (No. C0303201)

上海第二医科大学仁济医院 (上海 200001)

节、心肌炎病理状态的逆转,并用分子生物学聚合酶链反应(PCR)技术测患者血中 CBV-RNA,观察 RSF 对 CBV-RNA 的清除作用。

临床资料

病例选择 对 126 例经 PCR 技术所测血中 CBV-RNA 持续阳性(超过 6~12 个月),而临床表现符合全国心肌炎心肌病专题座谈会纪要标准^[2]的患者, CBV₁₋₆型 1 株以上中和抗体阳性者,随机分成两组。A 组 76 例,男 40 例,女 36 例;年龄 18~53 岁,平均 35 岁;病程 6 个月~10 年,平均 2.5 年;76 例患者均有胸闷、气短、心悸,乏力 60 例,低热 38 例;心电图均异常,其中窦性心动过速 20 例,室性早搏 25 例(其中短阵室速者 4 例),房性早搏 17 例,房性早搏与室性早搏并存者 14 例。B 组 50 例,男 24 例,女 26 例;年龄 19~52 岁,平均 34.5 岁;病程 8 个月~10 年,平均 2.4 年;50 例患者均有胸闷、气短、心悸,乏力 40 例,低热 30 例;心电图均异常,其中窦性心动过速 6 例,室性早搏 22 例,房性早搏 15 例,房性早搏与室性早搏并存者 7 例。

方 法

1. 治疗方法 A 组所用 RSF 由本院临床药理研究室提供,每毫升含抗柯有效成分 10mg。分三种不同剂量组: A1 组(24 例)用 RSF 6mg/kg; A2 组(36 例)用 RSF 7mg/kg; A3 组(16 例)用 RSF 8mg/kg,各加入 5%葡萄糖 500ml 静脉滴注(3~4h 滴完)。B 组用 5%葡萄糖 500ml 加胰岛素 6~8u 加 10%氯化钾 10ml 静脉滴注,两组疗程均为 3~4 周。

2 观察指标 (1)临床症状与体征;(2)24h 动态心电图检测的早搏数;(3)血中 CBV-RNA 的清除与 RSF 血浓度的相关性(CBV-RNA 的检测用 PCR 技术,RSF 血药峰浓度的检测用高效液相色谱法),于治疗前及治疗后每周 1 次(同步检测)。B 组仅测 CBV-RNA,不测 RSF 血药峰浓度;(4)同步检测中和抗体与自然杀伤(NK)细胞活性,NK 细胞活性用 LDH 释放法^[3],中和抗体用 LAMBGA 所描述的微量检测法^[4];(5)超声心动图所测室间隔厚度(IVST)和左室后壁厚度(PWT)、左室舒张期内径(LVDd)、左室重量(LVM)、左室重量指数(LVMI),以及射血分数(EF)和心脏功能如心脏每搏输出量(SV)、心排血量(CO)、心脏指数(CI)等的改善情况。

IVST、PWT、LVDd 是按国际心脏病学会和 WHO 推荐的方法^[5],采用 HP-77020AC 型超声心动图测得,

LVM 及 LVMI 是按下列公式算出:

$$LVM(g) = 1.04 [(LVDd + IVST + PWT)^3 - LVDd^3] - 13.6$$

$$LVMI = LVM/BSA \text{ (体表面积)}$$

EF、CO、CI、SV 均采用多普勒超声仪检测。

统计学方法采用 *t* 检验。

结 果

1 两组治疗前后临床症状与体征情况 见表 1。A 组临床症状疗效优于 B 组($P < 0.01$)。A 组中治疗前有 40 例听诊时第一心音减退者治疗后 100%恢复正常心音,B 组中治疗前有 30 例听诊时第一心音减退者治疗后仅 15 例(50%)恢复正常,A 组的疗效较 B 组为优($P < 0.01$)。

表 1 两组临床症状疗效比较 (例(%))

组别	症状	例数	消失	改善	无效	总有效
A	心悸胸闷	76	65(85.5)*	8(10.5)	3(3.9)	73(96.1)*
	乏力	60	43(71.7)*	6(10.0)	11(18.3)	49(81.7)*
	低热	38	28(73.7)*	—	10(26.3)	28(73.7)*
B	心悸胸闷	50	—	30(60.0)	20(40.0)	30(60.0)
	乏力	40	16(40.0)	2(5.0)	22(55.0)	18(45.0)
	低热	30	12(40.0)	—	18(60.0)	12(40.0)

注:与 B 组相应症状比较,* $P < 0.01$

2 24h 动态心电图观察结果 A、B 两组中各选早搏患者 40 例,其中以室性早搏为主者各 20 例,房性早搏为主者各 13 例,房性早搏与室性早搏共存者各 7 例,治疗前后均经 24h 动态心电图检查。A 组:治疗前平均早搏数为 4001.8 ± 255.9 次,治疗后为 81.6 ± 149.5 次,治疗前后差值为 3920.0 ± 254.2 次;B 组:治疗前平均早搏数为 4032.8 ± 2312.5 次,治疗后为 1995.4 ± 2121.9 次,治疗前后差值为 2007.4 ± 1861.6 次,两组治疗后早搏次数明显减少(P 均 < 0.01)。

按中央卫生部颁布的心血管系统药物临床研究指导原则中抗心律失常疗效判断标准,心律失常消失或减少 90%以上为显效,减少 50%以上为有效,未达到有效水平为无效。A 组 40 例中显效 30 例,有效 10 例,总有效率为 100%。B 组 40 例中显效 5 例,有效 20 例,无效 15 例,总有效率为 62.5%。A 组疗效明显优于 B 组($P < 0.01$)。

3 RSF 的剂量、血药峰浓度与血中 CBV-RNA 清除的相关性 见表 2。当 RSF 剂量为 8mg/kg 时,CBV-RNA 转阴率明显高于 6mg/kg 和 7mg/kg 剂量组,提示 RSF 抗病毒作用与药物剂量有一定量效关系。

4 两组患者治疗前后心功能及左室重量比较 。

表 2 不同剂量的 RSF 血药峰浓度、血中 CBV-RNA 转阴率及 RSF 累积量比较

剂量 (mg/kg)	CBV-RNA 转阴率(%)	血药峰浓度 ($\mu\text{g/ml}$, $\bar{x} \pm s$)	RSF 平均累积量 (mg)
6	45.5(11/24)	4.71 ± 1.26	12000
7	55.5(20/36)	5.01 ± 0.92	13650
8	87.5(14/16)	6.37 ± 1.44	15600

注: () 内/上为转阴数/下为阳性数

见表 3。

A 组治疗后 EF、SV、CO 及 CI 较治疗前明显上升 (P 均 < 0.01), LVM、LVMI 较治疗前明显下降 ($P <$

0.05); 而 B 组上述指标无明显改变。

5 两组治疗后中和抗体效价与 NK 细胞活性的改变 A 组治疗后复查中和抗体者 34 例, 其中 CBV₂ 及 CBV₄ 效价为 1:1024 者 5 例, 经治疗 5 个月后均下降至正常。B 组复查者 33 例中, 效价达 1:1024 者 5 例, 经治疗 5 个月后复查有 3 例的效价在 1:512, 2 例效价仍偏高 (1:256)。同步检测的 NK 细胞活性(%), A 组治疗前为 6.20 ± 2.56 , 治疗后为 11.4 ± 2.74 ($P < 0.01$), 而 B 组治疗前为 5.54 ± 3.24 , 治疗后为 6.54 ± 3.50 ($P > 0.05$)。

表 3 两组患者治疗前后心功能及左室重量比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	EF (%)	SV (ml/搏)	CO (L/min)	CI	LVM (g)	LVMI
A	30	治疗前 0.55 ± 0.11	58.43 ± 10.73	4.76 ± 0.99	3.01 ± 0.53	271.14 ± 45.60	150.84 ± 22.63
		治疗后 $0.71 \pm 0.08^{**\Delta}$	$73.53 \pm 7.28^{**\Delta}$	$5.78 \pm 0.72^{**\Delta}$	$4.22 \pm 0.41^{**\Delta}$	$250.00 \pm 40.09^*$	$142.12 \pm 22.97^{*\Delta}$
B	30	治疗前 0.59 ± 0.11	57.77 ± 11.42	4.76 ± 1.02	3.01 ± 0.85	253.62 ± 38.97	146.50 ± 20.00
		治疗后 0.64 ± 0.11	62.57 ± 11.68	5.11 ± 0.86	3.22 ± 0.76	250.54 ± 35.39	150.90 ± 24.17

注: 与本组治疗前比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与 B 组治疗后比较, $\Delta P < 0.05$

讨 论

本研究提示抗柯注射液治疗柯萨奇 B 病毒性心肌炎除能明显改善症状及体征、提高 NK 细胞活性、增加心排血量恢复心功能外, 还能减少左心室重量和重量指数。本结果还提示抗柯注射液尚能使血中 CBV-RNA 阳性者转阴, 其转阴率随抗柯剂量的上升而增加, 且与血中药峰值密切相关。病毒增殖试验的实验室研究中, 提示当细胞受高感染复数病毒感染时, RSF 浓度为 $200 \mu\text{g/ml}$ 时使病毒增殖减少达 90% 以上^[6]。本临床研究与实验室研究结果相符, 其抗病毒作用与药物剂量有一定的依赖性。

本治疗组中和抗体的效价下降至正常说明体内病毒得到清除, 而同步检测的 NK 细胞活性上升, 说明患者免疫能力提高。

评价 RSF 对心肌炎病理病变的逆转, 最好在治疗前后作心内膜心肌活检以对比之。但由于心内膜心肌活检为创伤性, 不宜重复检查, 也不易为患者所接受, 胸部 X 线摄片心影常不大, 故不宜作为判断其疗效的标准, 采用超声心动图观察心脏的结果能敏感地对比其病变。本结果提示 RSF 治疗后 IVST 及 PWT 厚度变

薄, LVM 及 LVMI 减轻, 可能由于 RSF 治疗后对抗了病毒, 减轻了病毒所致心肌细胞的炎症和水肿。由于本组病例有限, 观察时间较短, 有待进一步扩大病例, 继续随访以观疗效。

参 考 文 献

1. 陈曙霞, 刘晶星, 陈晓敏. 苦参抗柯萨奇 B 病毒的实验研究. 中西医结合杂志 1991; 11 (基础理论研究特集): 323-327.
2. 全国心肌炎心肌病专题座谈会纪要. 中华内科杂志 1987; 2 (10): 591-594.
3. 王长安. 自然杀伤细胞测定法——LDH 释放法. 中国免疫杂志 1988; 4 (1): 44-47.
4. 陈曙霞, 刘晶星, 钱富荣. 121 例病毒性心肌炎特异性抗柯萨奇 B 病毒 (CBV) 中和抗体检测. 上海第二医科大学学报 1991; 11 (4): 200-204.
5. 崇抗美, 张国元. 高血压病左室舒张期功能异常超声心动图各项指标相关性分析. 中国高血压杂志 1994; 2 (1): 37-39.
6. 陈福祥, 刘晶星, 陆德源. 苦参总碱体外抗柯萨奇 B 病毒 3 型作用测定及其机理的初步研究. 中华实验和临床病毒学杂志 1995; 1 (2): 115-119.

(收稿: 1995-08-31 修回: 1996-10-20)