

本文引用:曹甦,姚惠辉,牛锋. 磷酸肌酸钠治疗儿童病毒性心肌炎疗效观察[J]. 新乡医学院学报,2019,36(7): 670-672. DOI:10.7683/xyxyxb.2019.07.017.

【临床研究】

磷酸肌酸钠治疗儿童病毒性心肌炎疗效观察

曹甦¹, 姚惠辉², 牛锋³

(1. 中国人民解放军联勤保障部队第988医院儿科, 河南 焦作 454003; 2. 中国人民解放军联勤保障部队第988医院门诊部, 河南 焦作 454003; 3. 中国人民解放军联勤保障部队第988医院心内科, 河南 焦作 454003)

摘要: **目的** 探讨磷酸肌酸钠治疗儿童病毒性心肌炎的临床效果和安全性。**方法** 将2017年5月至2018年8月中国人民解放军联勤保障部队第988医院收治的200例病毒性心肌炎患儿分为观察组和对照组, 每组100例。2组患儿均给予吸氧、抗氧自由基、抗病毒、抗心律失常、维持水电解质和酸碱平衡等综合治疗; 在此基础上, 对照组患儿给予1,6-二磷酸果糖100~250 mg·kg⁻¹, 静脉滴注, 每日1次; 辅酶Q10 0.4 g, 口服, 每日2次; 疗程2周; 观察组患儿给予磷酸肌酸钠0.5~1.0 g, 30~45 min内静脉滴注完毕, 每日1次, 疗程2周。分别于治疗前后检测2组患儿血清磷酸肌酸激酶(CK)、磷酸肌酸激酶同工酶(CK-MB)、乳酸脱氢酶(LDH)及心肌肌钙蛋白T(cTnT)水平, 治疗后比较2组患儿的治疗效果及不良反应。**结果** 治疗前2组患儿血清CK、CK-MB、LDH及cTnT水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$), 2组患儿治疗后血清CK、CK-MB、LDH及cTnT水平均低于治疗前($P < 0.05$); 治疗后, 观察组患儿血清CK、CK-MB、LDH及cTnT水平显著低于对照组($P < 0.05$)。观察组和对照组患儿治疗总有效率分别为98.00% (98/100)、90.00% (90/100), 观察组患儿治疗总有效率高高于对照组($\chi^2 = 4.343, P < 0.05$)。2组患儿均未发生严重不良反应。**结论** 磷酸肌酸钠治疗儿童病毒性心肌炎的临床效果确切, 且安全性高。

关键词: 病毒性心肌炎; 磷酸肌酸钠; 心肌酶

中图分类号: R542.21 **文献标志码:** A **文章编号:** 1004-7239(2019)07-0670-03

Effect of creatine phosphate sodium in treatment of viral myocarditis in infants

CAO Su¹, YAO Hui-hui², NIU Feng³

(1. Department of Pediatrics, the 988th Hospital of Chinese People's Liberation Army Joint Logistics Support Force, Jiaozuo 454003, Henan Province, China; 2. Department of Outpatient, the 988th Hospital of Chinese People's Liberation Army Joint Logistics Support Force, Jiaozuo 454003, Henan Province, China; 3. Department of Cardiology, the 988th Hospital of Chinese People's Liberation Army Joint Logistics Support Force, Jiaozuo 454003, Henan Province, China)

Abstract: **Objective** To explore the therapeutic effect of creatine phosphate sodium in treatment of viral myocarditis in infants. **Methods** Two hundred children with viral myocarditis in 988th Hospital of Chinese People's Liberation Army Joint Logistics Support Force from May 2017 to August 2018 were selected and divided into the observation group and the control group, with 100 cases in each group. All children received the comprehensive treatment measures such as oxygen inhalation, antioxidant free radicals, antiviral, antiarrhythmic, maintaining water electrolyte and acid-base balance. Based on this, the children in the control group were given fructose 1,6-diphosphate (100 - 250 mg·kg⁻¹, intravenous drip, once a day) and coenzyme Q10 (0.4 g, oral, twice a day); and the course of treatment was two weeks. The children in the observation group were given creatine phosphate (0.5 - 1.0 g) intravenously within 30 - 45 minutes, once a day for two weeks. The levels of serum creatine kinase (CK), creatine kinase isoenzyme (CK-MB), lactate dehydrogenase (LDH) and cardiac troponin T (cTnT) of children in the two groups were detected before and after treatment. The therapeutic effect and adverse reactions were compared between the two groups. **Results** There was no significant difference in the levels of serum CK, CK-MB, LDH and cTnT of children between the two groups before treatment ($P > 0.05$). The levels serum of CK, CK-MB, LDH and cTnT of children after treatment were significantly lower than those before treatment ($P < 0.05$). After treatment, the levels of serum CK, CK-MB, LDH and cTnT of children in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the total effective rate of children in the observation group and the control group was 98.00% (98/100) and 90.00% (90/100), respectively. The total effective rate of children in the observation group was significantly higher

DOI:10.7683/xyxyxb.2019.07.017

收稿日期:2019-03-03

作者简介:曹甦(1967-),女,河南平舆人,硕士,主任医师,研究方向:小儿内科疾病。

通信作者:牛锋(1978-),男,山东新泰人,硕士,副主任医师,研究方向:心脏疾病;E-mail:niufengdp@163.com。

than that in the control group ($\chi^2 = 4.343, P < 0.05$). No severe adverse reactions were found in the two groups. **Conclusion**

Creatine phosphate sodium has definite clinical effect and high safety in the treatment of viral myocarditis in children.

Key words: viral myocarditis; creatine phosphate sodium; myocardial enzymes

病毒性心肌炎(viral myocarditis, VMC)是儿科常见的心血管系统疾病之一,其发生、发展与腺病毒、柯萨奇病毒及埃可病毒等密切相关^[1]。该病的基本特征为心肌坏死、间质性炎性细胞浸润,心肌呈弥漫性或局灶性病变,若不及时治疗可进展为重症病毒性心肌炎,引发心力衰竭、恶性心律失常及心源性休克等,严重影响患儿的生长发育乃至生命安全^[2-4]。磷酸肌酸钠属于高能磷酸化合物,在心血管疾病的治疗中发挥着重要作用。本研究旨在观察磷酸肌酸钠治疗小儿 VMC 的临床效果,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2017 年 5 月至 2018 年 8 月中国人民解放军联勤保障部队第 988 医院收治的 VMC 患儿 200 例,病例纳入标准:(1)符合小儿心肌炎诊断标准^[2];(2)首次发病;(3)入院前未使用过任何其他相关药物。排除标准:(1)先天性心脏病、风湿性心脏病等器质性心脏病;(2)伴有严重恶性心律失常患儿;(3)肝肾功能障碍、造血功能障碍及对治疗相关药物有过敏史者。根据治疗方法将患儿分为观察组和对照组,每组 100 例。观察组:男 56 例,女 44 例;年龄 2.0~11.0(6.52±1.38)岁,病程 4~12(7.57±1.51)d。对照组:男 55 例,女 45 例;年龄 2.5~10.0(6.67±1.54)岁,病程 3~14(7.64±1.84)d。2 组患儿的性别、年龄、病程比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究经医院医学伦理委员会批准通过,患儿监护人均签署知情同意书。

1.2 治疗方法 2 组患儿均给予吸氧、抗氧自由基、抗病毒、抗心律失常及维持水电解质、酸碱平衡等综合治疗措施。在此基础上,对照组患儿给予 1,6-二磷酸果糖(意大利 Biomedical Foscoma Industria Chimico Farmaceutica S. P. A. 公司,进口药品注册证号 H2000111)100~250 mg·kg⁻¹,静脉滴注,每日 1 次;辅酶 Q10[卫材(中国)药业有限公司,国药准字 H10930021]0.4 g,口服,每日 2 次;疗程 2 周。观察组患儿给予磷酸肌酸钠(吉林英联生物制药股份有限公司,国药准字 H20054352)0.5~1.0 g·d⁻¹,30~45 min 内静脉滴注完毕,每日 1 次,疗程 2 周。

1.3 观察指标 (1)生物化学指标:于治疗前及疗

程结束后晨起抽取患儿静脉血 2 mL,静置分层后 3 000 r·min⁻¹离心 15 min 分离血清,采用酶速率法检测磷酸肌酸激酶(creatine kinase, CK)、磷酸肌酸激酶同工酶(creatine kinase-MB, CK-MB)、乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)水平,采用免疫增强比浊法检测心肌肌钙蛋白 T(cardiac troponin T, cTnT)水平。(2)临床疗效:治疗结束后参照《临床疾病诊断依据治愈好转标准》^[5]进行疗效评估。显效:患儿临床症状及体征完全或者基本消失,心肌酶谱恢复正常水平,心电图恢复正常范围;有效:患儿临床症状及体征有显著好转,心肌酶谱及心电图有明显改善;无效:患儿临床症状及体征无改善,甚至出现恶化。(3)不良反应:治疗过程中检测血常规、肝肾功能,观察药物不良反应。

1.4 统计学处理 应用 SPSS 14.0 软件进行统计学处理。计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 t 检验;计数资料以百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患儿血清生物化学指标比较 结果见表 1。治疗前 2 组患儿血清 CK、CK-MB、LDH 及 cTnT 水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$);2 组患儿治疗后血清 CK、CK-MB、LDH 及 cTnT 水平均低于治疗前,差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗后,观察组患儿 CK、CK-MB、LDH 及 cTnT 水平显著低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表 1 2 组患儿血清生物化学指标比较

Tab. 1 Comparison of serum biochemical indicator of patients between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	CK/(U·L ⁻¹)	CK-MB/(U·L ⁻¹)	LDH/(U·L ⁻¹)	cTnT/(U·L ⁻¹)
对照组	100				
	治疗前	618.17±24.37	74.54±4.84	127.37±3.48	9.57±1.67
	治疗后	172.14±27.42 ^a	23.58±3.22 ^a	74.58±4.63 ^a	2.56±1.27 ^a
观察组	100				
	治疗前	617.87±25.84	75.61±3.51	125.54±4.56	9.24±1.54
	治疗后	132.68±26.57 ^{ab}	15.74±3.25 ^{ab}	54.98±3.82 ^{ab}	1.27±1.41 ^{ab}

注:与治疗前比较^a $P < 0.05$;与对照组比较^b $P < 0.05$ 。

2.2 2 组患儿临床疗效比较 结果见表 2。观察组患儿治疗总有效率显著高于对照组,差异有统计学意义($\chi^2 = 4.343, P < 0.05$)。

表2 2组患儿临床疗效比较

Tab.2 Comparison of clinical efficacy of patients between the two groups

组别	n	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照组	100	49	41	10	90.00
观察组	100	61	37	2	98.00
χ^2					4.343
P					0.037

2.3 不良反应 2组患儿均未发生肝、肾功能损害及新发的心律失常、血压大幅度波动、过敏等不良反应。

3 讨论

1952年,荷兰学者 Huebner 首次在南非 1 例初生婴儿的心脏中检测到柯萨奇病毒^[6],之后关于 VMC 的报道越来越多。自 20 世纪 70 年代开始,国内外 VMC 的发病率及病死率均呈明显上升趋势。VMC 的发病机制目前尚未完全阐明,有研究显示,病毒感染后可诱发心肌自身免疫性损伤,或者病毒通过血行播散进入心肌细胞并大量复制、繁殖,其释放的毒素对心肌细胞产生直接损害,导致心肌细胞水肿及坏死^[2];另外,病毒进入心肌细胞后增加氧自由基的活性,导致细胞核核酸断裂。由于婴幼儿的免疫系统尚未发育完全,自身免疫力较差,一旦被嗜心肌病毒感染,在一系列的细胞免疫、自身免疫及体液免疫反应的介导作用下可进一步发展为 VMC,其中部分患者病情得不到及时控制而进一步发展为扩张型心肌病或终末期充血性心力衰竭,预后极差,病死率极高。以往,临床上常采用抗病毒同时联合 1,6-二磷酸果糖以及辅酶 Q10 等药物进行支持治疗,但疗效仍不太理想。本研究采用磷酸肌酸钠治疗小儿 VMC 并与传统治疗方法进行比较,结果显示,治疗后观察组患儿血清 CK、CK-MB、LDH 及 cTnT 水平显著低于对照组,观察组患儿治疗总有效率明显高于对照组,提示磷酸肌酸钠辅助治疗小儿 VMC 具有显著临床效果,且未发现肝、肾功能等损伤,未出现新发的心律失常、血压大幅度波动及过敏等不良反应,提示药物应用安全性高。本组 200 例患儿由于随访时间短,尚未发现有患儿发展为扩张型心肌病。病毒感染心肌后可通过多种途径影响心肌细胞的能量代谢,首先可通过无氧酵解代谢途径导致酸性代谢物质产生过多,细胞呈现酸中毒,影响心肌细胞的正常能量代谢,三磷酸腺苷合成减少;同时,心肌炎患儿体内过多的氧自由基可影响多种代谢酶的生物活性,线粒体受损也会影响心肌细胞三磷酸腺苷的生成和利用。磷酸肌酸钠属于内源性的高能化合物,在心肌的能量供应和保护中发挥着重要作

用^[7-8]。外源性磷酸肌酸钠是一种安全、疗效确切的心肌细胞保护剂,其主要成分为磷酸肌酸二钠盐四水合物,可稳定心肌细胞膜,缓解心肌细胞损伤,稳定心肌纤维膜,抑制损伤心肌的磷脂降解,维持心肌细胞的高磷酸状态,抑制核苷酸分解酶活性,维持腺嘌呤核苷酸浓度^[9-12]。作为一种新型的心肌细胞保护剂,磷酸肌酸钠能够穿透受损的细胞膜,直接为心肌细胞提供能量,抑制心肌细胞的水肿、坏死,快速恢复心肌酶谱水平,进而改善患儿的临床症状,提高临床治愈率,改善预后。

总之,磷酸肌酸钠治疗小儿 VMC 能有效抑制心肌细胞的炎性反应及坏死程度,提高临床效果,是一种值得应用的、安全的新型心肌细胞保护剂。

参考文献:

- [1] 田朗,李欣,杨作成. 自噬在病毒性心肌炎中的研究进展[J]. 中华实用儿科临床杂志,2017,32(1):70-72.
- [2] 中华医学会儿科学分会心血管学组,中华医学会儿科学分会心血管学组心肌炎协作组,中华儿科杂志编辑委员会,中国医师协会心血管医师分会儿童心血管专业委员会. 病毒性心肌炎诊断建议(2018)[J]. 中华儿科杂志,2019,57(2):87-89.
- [3] 叶莉芬,范勇,张晨美,等. 体外膜肺氧合抢救儿童急性暴发性心肌炎 12 例[J]. 中华儿科杂志,2016,54(11):845-846.
- [4] YU M, KANG K, BU P, et al. Deficiency of CC chemokine ligand 2 and decay accelerating factor causes retinal degeneration in mice [J]. *Exp Eye Res*, 2015, 138:126-133.
- [5] 孙传兴. 临床疾病诊断依据治愈好转标准[M]. 2 版. 北京:人民军医出版社,2002:265-266.
- [6] HUEBNER R J, BEEMAN E A, COLE R M, et al. The importance of Coxsackie viruses in human disease, particularly herpangina and epidemic pleurodynia [J]. *N Engl J Med*, 1952, 247(8):285-289.
- [7] 李彩虹. 磷酸肌酸钠、维生素 C 联合抗病毒治疗对病毒性心肌炎患儿心肌损伤的保护作用[J]. 海南医学院学报, 2016, 22(20):2482-2485.
- [8] RACHED D, ASTOUS S, BOUKAS I, et al. Coronary artery dilatation in viral myocarditis mimics coronary artery findings in kawasaki disease [J]. *Pediatr Cardiol*, 2016, 37(6):1148-1152.
- [9] ZHANG S Y, LUO Y P, HUANG D D, et al. Fatal pneumonia cases caused by human adenovirus 55 in immunocompetent adults [J]. *Infect Dis (Lond)*, 2016, 48(1):40-47.
- [10] 袁泉,张萍. 磷酸肌酸钠联合心肌康颗粒治疗小儿病毒性心肌炎实效性分析[J]. 重庆医学, 2016, 45(10):1343-1344, 1347.
- [11] 李玉佳,卢伟,社侃. 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.
- [12] 刘煜,任少琳,吴多新,等. 磷酸肌酸钠联合辅酶 Q10 治疗小儿病毒性心肌炎效果分析[J]. 解放军预防医学杂志, 2018, 36(4):518-519.

(本文编辑:孟月 英文编辑:孟月)