

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2018.12.021

综 述

稳心颗粒治疗阵发性房颤研究概况

赵涛, 赵步长, 伍海勤, 王益民, 王勇, 吴建涛, 白会强*

(西安步长中医心脑血管病医院, 陕西省西安市桃园路街道劳动北路 70 号, 710000)

摘要 概括稳心颗粒应用于阵发性房颤 (PAF) 作用机制的研究进展, 为临床治疗提供参考。在 PAF 流行病学调查及发病机制研究文献的基础上, 认为稳心颗粒对 PAF 具有良好治疗作用及安全性, 其作用机制与改善 PAF 心房电重构、心房结构重构、控制炎症等有关。

关键词 心房颤动; 阵发性房颤; 稳心颗粒; 心房重构

心房颤动 (atrial fibrillation, AF) 简称房颤, 是临床常见的一种快速型心律失常。按其发作持续时间, 房颤可分为阵发性房颤 (paroxysmal atrial fibrillation, PAF)、持续性房颤、长程持续性房颤、永久性房颤。PAF 一般持续时间短于 48 h, 且在 7 天内能自行转复为窦性心律, 但常反复发作, 如果得不到及时有效的治疗, 会逐渐转变为持续性房颤甚至永久性房颤, 严重影响患者身心健康。稳心颗粒是临床常用中成药, 具有益气养阴、活血化瘀、定悸复脉的功效, 对多种房颤包括 PAF 均有良好效果^[1]。现将稳心颗粒在 PAF 中的应用研究进展综述如下, 以期为其具体临床应用提供参考。

1 PAF 概述

房颤的发生多由于心房的不规律收缩导致心房和心耳内血栓形成, 其主要危害是相关卒中带来的高致残率和高死亡率。PAF 可以自行终止或在干预后终止, 发作时间在 7 天以内; 持续时间超过 7 天、可反复发作、不能自行终止者为持续性房颤; 永久性房颤指药物或电复律不能转复的持续房颤^[2]。

1.1 PAF 流行病学调查概况

目前集中于 PAF 的流行病学调查较少, 相关研究多数是针对房颤进行。如近年一项国际流行病学调查结果显示, 全球范围内房颤发病率和患病率均呈增长态势, 全球共有 3350 万人患有该病, 约占世界总人口的 0.5%^[3]。国内首次大规模流行病学调查发现, 房颤患病率约 0.77%, 其中男性和

女性分别为 0.9% 和 0.7%; 随着年龄增长, 患病率显著增高, 超过 80 岁年龄段患病率约为 7.5%, 是中青年的 15 倍; 而罹患房颤使患者发生脑卒中的危险性增加 1.6 ~ 3.5 倍, 病死率增加 50% ~ 90%^[4]。一项流行病学趋势研究纳入 1958—2007 年共计 9511 例受试者, 以 10 年为间隔分组, 结果显示, 相比 1958—1967 年, 1998—2007 年间男性房颤患病率从 2.4/1000 人年增至 96.2/1000 人年, 发病率从 3.7/1000 人年增至 13.4/1000 人年; 女性患病率从 13.7/1000 人年增至 49.4/1000 人年, 发病率从 2.5/1000 人年增至 8.6/1000 人年, 可见 50 年来房颤发病率和患病率均明显增高。而在房颤确诊后 20 年的随访调查中, 1998—2007 年组的脑卒中发生率较 1958—1967 年组降低 74%, 死亡率降低 25%, 推测与诊疗手段提高、相关危险因素早期即得到有效控制和预防有关^[5]。

对于 PAF 目前尚无大规模的流行病学资料。仅希腊西北部人群调查显示, PAF 年均发病率为 6.2/10000, 男性 (7.2/10000) 高于女性 (5.3/10000), 且 PAF 的发生与年龄相关, 70 ~ 79 岁达到高峰^[6]。另有统计数据显示, PAF 约占初诊房颤患者的 35% ~ 45%, 5 年内复发率 63.2%, 有 24.7% 的患者进展为永久性房颤^[7]; 而 PAF 进展为持续性房颤的患者比例每年约 0.3%^[8]。

1.2 PAF 发病机制研究概况

PAF 发病机制较为复杂, 包括自主神经机制、心房电重构、心房结构重构、炎症等^[9]。其中, 自主神经机制是指迷走神经和交感神经兴奋均能

* 通讯作者: 570331237@qq.com

促进功能性折返的发生而引起房颤。心房电生理的异常改变,包括心房异位活动、冲动传导的不均一性及心脏自主神经功能异常等均构成 PAF 持续存在的基础^[4]; P 波时限延长、P 波离散度升高,以及离子通道(包括钠离子、钾离子、钙离子通道)的改变均是心房电重构的基础之一^[1]。PAF 初期,主要是电活动的异常,数周后心房组织可能发生重构,包括心房扩大、心肌细胞溶解坏死,心肌纤维化等,均引起或加重心房电活动传导异常,促进 PAF 的发生和持续^[5]。炎症反应通过释放炎症因子、诱导氧化应激、致心房肌纤维化等作用参与心房电重构及结构重构的病变过程^[2],其中血清 C 反应蛋白(CRP)水平与病程、左房内径正相关,可以作为预测 PAF 发生的独立危险因素^[3]。此外,肾素-血管紧张素系统(RAS)、分子遗传等也可能与 PAF 发病有关^[6]。

1.3 PAF 的治疗及中医学认识

目前 PAF 的治疗方法包括射频消融术、常规外科手术和药物治疗等。2014 年美国心脏协会/美国心脏病学会/美国心率协会(AHA/ACC/HRS)发布的指南建议,对于有症状的 PAF 患者使用至少 1 种 I 类或 III 类抗心律失常药物无效后推荐接受导管射频消融(I 类建议)^[7]。

依据临床表现,中医学将房颤归属于“心悸”“怔忡”范畴论治。病机方面多认为房颤病位在心,基本病机是本虚标实,而本虚为病机关键。本虚乃心之气血阴阳的亏虚,致使心脉失养,心神不安,发为心悸;标实乃指气滞、痰火、水湿、瘀血等阻滞心脉,扰动心神而发心悸不适^[8]。但对于 PAF,目前的认识还归属于房颤范围,尚无特别描述。

2 稳心颗粒在 PAF 中的应用

稳心颗粒由党参、黄精、三七、甘松、琥珀等组成,其中党参补中益气、安精神、止惊悸为君;黄精补中气、滋心阴,辅助党参益气生血为臣;佐以三七、琥珀活血化瘀,平肝安神;使以甘松开郁散滞,疏肝理脾。诸药合用,共奏益气养阴、定悸复脉、活血化瘀之功。主要治疗气阴两虚兼心脉瘀阻所致的心悸不宁、气短乏力、头晕心烦、胸闷胸痛,适用于早搏、房颤、窦性心动过速等心律失常属上述证候者^[4]。

2.1 稳心颗粒治疗 PAF 的作用机制

目前缺少稳心颗粒应用于 PAF 模型动物的基础研究,现有的稳心颗粒治疗 PAF 的作用机制研究都是以 PAF 患者为对象开展的。

2.1.1 稳心颗粒对 PAF 心房电重构的影响 离子通道是细胞膜上的一类特殊蛋白质,通道开放时,能选择性地允许某种离子通过该通道从膜的高浓度侧向低浓度侧扩散。在心肌细胞电生理学中,外向离子电流主要有钾电流,内向离子电流主要有钠、钙电流。已有研究证实,稳心颗粒可拮抗血管紧张素 II(Ang II)对正常人心房肌细胞膜钾、钙电流的作用,明显减轻 Ang II 引起的心房肌细胞膜钾电流及钙电流密度下降程度,抑制快钠通道和瞬时外向钾电流的作用^[9]。体外心室肌细胞研究也显示,稳心颗粒可抑制大鼠心室肌细胞钙电流及瞬时外向钾电流,延长动作电位时程减少兴奋性折返的发生,从而改善心房电重构^[10]。

最大 P 波时限(Pmax)延长是房内或房间传导延缓的标志,P 波离散度(Pd)反映了心房内存在非均质电活动,是引起房颤的重要电生理学基础,二者可作为预测 PAF 人体表心电图的新指标。有研究显示,稳心颗粒联合氟伐他汀、胺碘酮或美托洛尔均可较单纯使用氟伐他汀^[11]、胺碘酮^[12]或美托洛尔^[13]的对照组显著降低 Pmax 和 Pd。这些研究结果均提示,在常规治疗的基础上联合使用稳心颗粒可以明显改善 PAF 患者心房电重构,提高治疗效果。

2.1.2 稳心颗粒对 PAF 心房结构重构的影响 基质金属蛋白酶 9(MMP-9)可以降解细胞外基质中的胶原蛋白,在 PAF 心房结构重构过程中,由于心肌间质中纤维细胞增生,胶原蛋白合成增多,MMP-9 释放代偿性增加,因此,血清中 MMP-9 含量可以反映患者左心房重构的进程。除反映心功能外,N 末端 B 型脑钠肽(NT-proBNP)也是心力衰竭及冠心病患者左心室重构的重要指标之一,其水平越高,患者左心房内压越高,左心房内径越大。此外,患者心房形态学的改变可以评估房颤程度,左心房大小是公认的预测房颤发生的危险指标,左心房越大发生房颤的风险越高^[14]。临床观察发现,采用稳心颗粒联合 RAS 抑制剂治疗高血压病合并 PAF 患者,在治疗 6、12 个月时患者血清 MMP-9、NT-proBNP 及左心房内径均较单用盐酸胺碘酮片的对照组显著降低,提示稳心颗粒可明显改善 PAF 心房结构重构^[15]。以稳心颗粒联合胺碘酮治疗 PAF 患者 6 个月,结果患者窦性心律维持率为 81.25%,高于单用胺碘酮的对照组(56.7%);LA 为(35.02 ± 1.55) mm,明显小于对照组的(36.56 ± 1.42) mm,表明稳心颗粒对于维持窦性心律及抑制左房扩大的作用亦很明显^[16]。

2.1.3 稳心颗粒对 PAF 炎症的影响 炎症不仅与房颤的发生有关,而且影响房颤的复律,除了是公认的炎症标志物外,血清中 CRP 或高敏 CRP (hs-CRP) 还能诱导心肌细胞凋亡和心肌纤维化,并诱导心肌传导组织细胞变性,其含量的变化对于预测房颤病情及预后意义重大。白细胞介素 6 (IL-6) 可以促进 CRP 合成,加重机体炎症反应。相关临床研究结果显示,稳心颗粒联合 RAS 抑制剂治疗 3、6、12 个月时可显著降低高血压合并 PAF 患者血清中 IL-6 和 hs-CRP 含量^[21];对于 PAF 复律后患者,服用稳心颗粒联合坎地沙坦 6 个月后亦可较胺碘酮显著降低 hs-CRP^[23]。以上研究均说明稳心颗粒对 PAF 患者炎症有良好抑制作用。

2.2 稳心颗粒治疗 PAF 的疗效及安全性

多项研究显示,稳心颗粒治疗 PAF 可显著提高临床疗效,且可降低联用西药的不良反应发生率。如采用稳心颗粒联合胺碘酮治疗 PAF 患者的临床观察显示,加用稳心颗粒的观察组总有效率为 92.9%,明显高于单用胺碘酮的对照组 (76.2%);同时观察组不良反应发生率为 11.9%,低于对照组的 31.0%^[18]。另有报道亦证实,与单用胺碘酮相比,联用稳心颗粒治疗 PAF 的疗效显著提高,而不良反应显著降低^[24-26]。

病窦患者极易发生较长心动周期,心房不应期离散度提高,会诱发房颤,临床多采用植入双腔起搏器预防;但植入起搏器后,长期右室起搏可导致心室收缩不协调,左心房增大,也会诱发 PAF。有研究显示,服用稳心颗粒可有效降低每人、每月心房高频事件的发生次数,且可降低左心房内径^[27-28]。

此外,作为一种常见的心律失常,PAF 常与高血压病、心力衰竭、糖尿病等互为因果,稳心颗粒对于此类患者也有确定疗效。如一项纳入 68 例老年高血压病合并 PAF 患者的临床研究,对照组接受常规降压治疗、治疗组加用稳心颗粒和氟伐他汀,结果治疗组平均每例房颤发作次数为 (5.3 ± 1.9) 次,显著少于对照组的 (6.6 ± 2.4) 次,平均每次房颤发作时间为 (151 ± 35) min,短于对照组的 (190 ± 43) min,且维持窦性心律的例数在治疗 1、3、6 个月时均明显高于对照组,提示稳心颗粒在维持患者窦性心律方面具有良好作用^[17]。另有研究发现,对于高血压病合并 PAF 患者,稳心颗粒联合美托洛尔可以发挥协同作用,在控制血压的同时可增强抗心律失常效果,防止 PAF 的发生和复发^[19]。一项随机对照研究则显示,加用稳心颗粒的充血性心力衰竭患者较接受常规治疗的对照

组在心悸乏力、气短心烦等方面的改善效果更为明显,且患者心功能参数显著改善,左心室收缩期末内径和左心室舒张期末内径缩小,运动耐量增加,心率减慢;同时 PAF 发作次数减少、持续时间缩短,提示稳心颗粒可以更为有效地控制充血性心力衰竭患者 PAF 的发作^[29]。其他同类型的疗效观察也获得了相同的结论,即稳心颗粒联合常规治疗能更为有效地控制慢性心力衰竭合并 PAF 患者的发作,且安全有效^[30]。在合并糖尿病方面亦有研究显示,稳心颗粒加厄贝沙坦联合治疗该类型患者其 PAF 控制率、临床总有效率均显著高于单用厄贝沙坦或单用稳心颗粒者,且治疗中未发现明显的负性心率和负性脉力作用,不良反应无明显增加,表明在西医治疗基础上如联合稳心颗粒可以获得更好的疗效^[31]。

3 结语

综上,由于疗效肯定、安全性好,稳心颗粒在 PAF 患者的治疗中应用广泛,但已有研究多为单中心、小样本的临床数据,其确切结果仍有待多中心、大样本的进一步验证。此外,相关基础研究较少,应进一步开展稳心颗粒药理活性、作用机制等多方面的研究,为其应用于 PAF 提供更多依据,切实保障患者用药的安全性和有效性。

参考文献

- [1] 赵涛,赵步长,伍海勤,等. 稳心颗粒应用于治疗房颤的研究进展 [J]. 中医临床研究, 2014, 9(6): 24-26.
- [2] JANUARY CT, WANN LS, ALPERT JS, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society [J]. J Am Coll Cardiol, 2014, 64(21): e1-76.
- [3] CHUGH SS, HAVMOELLER R, NARAYANAN K, et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study [J]. Circulation, 2014, 129(8): 837-847.
- [4] 周自强,胡大一,陈捷,等. 中国心房颤动现状的流行病学研究 [J]. 中华内科杂志, 2004, 43(7): 491-494.
- [5] SCHNABEL RB, YIN X, GONA P, et al. 50 year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: a cohort study [J]. Lancet, 2015, 386(9989): 154-162.
- [6] GOUDEVENOS JA, VAKALIS JN, GIOGIKAKAS V, et al. An epidemiological study of symptomatic paroxysmal atrial fibrillation in northwest Greece [J]. Europace, 1999, 1(4): 226-233.
- [7] RUIGÓMEZ A1, JOHANSSON S, WALLANDER MA, et al. Predictors and prognosis of paroxysmal atrial fibrilla-

- tion in general practice in the UK [J]. BMC Cardiovasc Disord, 2005, 11(5): 20.
- [8] TAKIGAWA M, TAKAHASHI A, KUWAHARA T, et al. Long-term follow-up after catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation: the incidence of recurrence and progression of atrial fibrillation [J]. Circ Arrhythm Electrophysiol, 2014, 7(2): 267-273.
- [9] 杨璇妹, 陈晓虎. 房颤发病机制的中西医研究 [J]. 浙江中西医结合杂志, 2017, 27(8): 732-735.
- [10] 崔琪琼, 张薇. 阵发性房颤的电生理机制及临床研究进展 [J]. 临床荟萃, 2003, 18(7): 406-407.
- [11] RUSSO V, NIGRO G, DI MEO F, et al. The effect of atrial preference pacing on atrial fibrillation electrophysiological substrate in Myotonic Dystrophy type 1 population [J]. Acta Myol, 2014, 33(3): 127-135.
- [12] JACOB KA, NATHOE HM, DIELEMAN JM, et al. Inflammation in new-onset atrial fibrillation after cardiac surgery: a systematic review [J]. Eur J Clin Invest, 2014, 44(4): 402-428.
- [13] NEGREVA M, GEORGIEV S, PRODANOVA K. Significant increase in c-reactive protein and serum amyloid a in the early hours of paroxysmal atrial fibrillation [J]. Cardiol Res, 2016, 7(1): 1-8.
- [14] 桑旭, 张明. 步长稳心颗粒治疗心律失常研究及应用进展概述 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2010, 12(10): 208-210.
- [15] 晋军, 黄岚, 张殿新. Ang II 对正常人心房肌细胞膜钾钙离子电流的影响及步长稳心颗粒的干预作用的研究 [J]. 医师报, 2008, 10(6): 19.
- [16] 赵涛, 赵步长, 伍海勤, 等. 中药稳心颗粒抗心律失常的离子通道作用机制研究 [J]. 中医临床研究, 2013, 8(5): 105-106.
- [17] 卢军利, 董艳, 邢兰访. 老年高血压病并阵发性房颤患者的窦律维持及稳心颗粒联合氟伐他汀的干预 [J]. 河北医药, 2010, 32(24): 3483.
- [18] 李新玲. 步长稳心颗粒联合小剂量胺碘酮治疗阵发性房颤的临床疗效及安全性 [J]. 中国医学创新, 2014, 11(9): 117-119.
- [19] 石红梅. 稳心颗粒、美托洛尔对高血压并阵发性房颤患者的疗效观察 [J]. 现代预防医学, 2014, 41(21): 4011-4013.
- [20] MAHABADI AA, LEHMANN N, KÄLSCH H, et al. Association of epicardial adipose tissue and left atrial size on non-contrast CT with atrial fibrillation: the Heinz Nixdorf Recall Study [J]. Eur Heart J Cardiovasc Imaging, 2014, 15(8): 863-869.
- [21] 胡红平, 文媛, 张元元, 等. 稳心颗粒联合 RAS 抑制剂对高血压合并阵发性房颤患者血清 IL-6、hs-CRP、MMP-9、NT-proBNP 及左房重构的影响 [J]. 现代中西医结合杂志, 2017, 26(25): 2796-2799.
- [22] 李逢春, 佟晶洁, 郝伟, 等. 稳心颗粒与胺碘酮联合治疗阵发性房颤 32 例 [J]. 陕西中医, 2008, 29(7): 839-840.
- [23] 崔继志, 丁雪松. 稳心颗粒联合坎地沙坦治疗阵发性房颤的临床观察 [J]. 宁夏医学杂志, 2012, 34(2): 158-160.
- [24] 常佳. 胺碘酮联合稳心颗粒治疗阵发性房颤的临床疗效 [J]. 当代护士, 2013, 20(7): 31-33.
- [25] 薛梅, 段芙蓉. 联用比索洛尔和步长稳心颗粒治疗阵发性房颤的效果探析 [J]. 当代医药论丛, 2016, 14(1): 102-103.
- [26] 张前林. 阵发性房颤应用稳心颗粒与胺碘酮联合方案治疗的效果研究 [J]. 中西医结合心血管病杂志, 2017, 5(6): 41.
- [27] 吕娜. 稳心颗粒预防双腔起搏器植入术后阵发性房颤 23 例临床观察 [J]. 中国中医药科技, 2011, 18(1): 57-58.
- [28] 孟凡杰, 李玲, 费秀珍, 等. 稳心颗粒预防双腔起搏器植入术后阵发性房颤 30 例效果观察 [J]. 中医临床研究, 2016, 11(27): 113-114.
- [29] 杨铁君, 陈友凤. 稳心颗粒治疗慢性心力衰竭合并阵发性房颤的临床观察 [J]. 医学理论与实践, 2014, 27(20): 2700-2701.
- [30] 程康林, 李新月, 曹爱琴, 等. 稳心颗粒治疗充血性心力衰竭患者阵发性房颤的疗效观察 [J]. 中药新药与临床药理, 2006, 17(3): 228-230.
- [31] 马喜明, 罗玮. 稳心颗粒与厄贝沙坦联用治疗糖尿病合并阵发性房颤的临床观察 [J]. 青海医药杂志, 2012, 42(5): 18-19.

(收稿日期: 2018-01-17; 修回日期: 2018-03-19)

编辑: 崔京艳

(上接第 1070 页)

参考文献

- [1] 葛均波, 徐永健. 内科学 [M]. 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 524.
- [2] 刘尚建, 吕仁和, 王耀献, 等. “肾络微型癥瘕”理论初探 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2009, 15(9): 649-650.
- [3] 庞博, 傅强, 赵进喜. 赵进喜辨治慢性肾功能不全经验 [J]. 北京中医药, 2009, 28(9): 678-680.
- [4] 邓德强. 赵进喜“三维护肾疗法”治疗肾病经验撷菁 [J]. 江苏中医药, 2006, 27(7): 20-21.
- [5] 赵进喜. 糖尿病肾病肾功能不全化癥散结、泄浊解毒治法与分期分型辨证思路 [J]. 江苏中医药, 2007, 39(7): 8-9.
- [6] 杨敏. 赵进喜治疗糖尿病肾病药对应用撷英 [J]. 中国中医药报, 2007-03-19(6).
- [7] 赵进喜, 庞博. 中医学“浊”的涵义及其临床意义 [J]. 中医杂志, 2009, 50(7): 581-584.

(收稿日期: 2018-03-18; 修回日期: 2018-04-13)

编辑: 崔京艳