

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2015.18.023

综 述

潜在恶性心律失常治疗进展及中医药防治特点与前景

郑 蕊¹, 陈 静², 樊官伟¹, 邢雁伟³, 商洪才^{1,4*}

(1. 天津中医药大学中医药研究院, 天津市南开区玉泉路 88 号, 300193; 2. 天津中医药大学附属保康医院; 3. 中国中医科学院广安门医院; 4. 北京中医药大学东直门医院)

摘要 心律失常是临床常见疾病, 潜在恶性心律失常是其常见类型, 目前治疗手段多样。从治疗方式即手术、药物、基因三个方面综述现阶段西医治疗潜在恶性心律失常进展, 发现其治疗的局限性; 进而对比并总结中医药防治潜在恶性心律失常整体平衡、治病求本、系统整合等优势特点; 同时以常用中成药稳心颗粒、参松养心胶囊、通脉养心丸为例, 介绍中医药治疗现状及作用机制, 说明中医药疗法在防治潜在恶性心律失常西药尚未能解决的临床问题上有广阔应用前景。

关键词 心律失常; 潜在恶性心律失常; 稳心颗粒; 参松养心胶囊; 通脉养心丸

心律失常是心脏的自律性异常或激动传导障碍导致的心动过速、过缓、心律不齐或异位心律的一类病症, 按照疾病性质和阶段心律失常可分为良性、潜在恶性和恶性, 其中潜在恶性心律失常 (potentially malignant cardiac arrhythmias, PMCA) 是指心力衰竭和心肌梗死后合并的心律失常, 是临床最常见的类型, 占心律失常人群的 60% ~ 70%^[1]。PMCA 可发展为恶性, 导致心源性猝死, 目前虽然西医治疗方式多样, 但均有其不可避免的局限性, 而中药因其能多组分系统整合发挥疗效越来越受到重视, 现就此现状进行综述如下。

1 PMCA 治疗现状及局限

1.1 手术治疗

安放心脏永久起搏器是目前治疗心力衰竭伴缓慢性心律失常最有效的方式, 但是彭毅等^[2]随访 464 例植入起搏器患者后发现, 其并发症总的发生率为 4.74%, 主要是起搏导线损伤血管内皮细胞引起血栓等。虽然治疗心律失常的目的达到, 但是血栓的形成加大了卒中风险^[3]。

PMCA 中房颤较为多发, 现阶段导管射频消融治疗房颤发展迅速, 在 2014 年相关指南^[4]中就提出, 在维持窦性心律方面, 导管射频消融术优于抗

心律失常药物, 是所有治疗措施中能达到的最佳结果。但导管消融术可能出现如肺静脉狭窄、肺静脉血栓形成等并发症, 且房颤消融术中三维旋转造影成像术、磁导航技术设备要求较高且价格昂贵, 对术者经验要求也较高, 这就限制了其广泛应用。

1.2 药物治疗

考虑到患者经济条件、方便治疗等综合因素, 药物仍然是目前 PMCA 最重要的治疗手段。但现有的 4 大类抗 PMCA 药物的疗效并不十分理想, 总有效率只有 30% ~ 60%^[5], 其中 β 受体阻滞剂是目前抗心律失常的一线药物, 但其负性肌力、降低心肌收缩率的作用可能加重患者病情。

胺碘酮是目前治疗 PMCA 的常用药物, 运用 Cox 比例风险模型分析 2838 例使用胺碘酮的 PMCA 患者, 发现其全因死亡率升高^[6]; 同时临床实践发现, 胺碘酮可诱发甲状腺功能亢进和甲状腺功能减退^[7], 其引发的肺纤维化损伤则可能有致命作用^[8]。在纳入 4628 例患有原因不明的 PMCA 受试者的临床试验中发现, 作为胺碘酮升级版的决奈达隆能减少 24% 因心血管疾病住院率和全因死亡率, 但在长期随访时发现, 其疗效并不优于胺碘酮且在第 1 年复发率较高^[9]。观察西医用药治疗现状发现, 能用于治疗 PMCA 的药物往往也具有致心律失常作用, 如奎尼丁导致尖端扭转型室性心动过速的发生率为 2.8% ~ 8.8%, 胺碘酮为 0.5%^[10],

基金项目: 国家自然科学基金(81430098)

* 通讯作者: shanghongcai@foxmail.com

这些副作用限制了患者的常规用药选择,形成西药难以解决的问题。

1.3 基因治疗

随着人类基因组计划的完成,“从基因组结构到基因组生物学,再到疾病生物学和医学科学”的设计路线图被提出,在此思路指导下,Kaltenbach 等^[1]发现,基因编码离子通道上的蛋白异常往往会影响离子通道功能,而染色体 11p15.5 位点异常导致钾通道孔道区 S140G 氨基酸改变,使通道功能增强,从而引发 PMCA。此外, Terentyev 等^[2]证实, miR-1 通过靶向作用于蛋白质磷酸酶 2A 的调节亚基 B56 α , 使肌浆网内钙离子大量释放,诱发 PMCA。对此, Xiao 等^[3]提出, miRNA 隐蔽式反义核苷酸 (miR-Mask) 干预策略,提供靶点保护者隐蔽结合位点干扰相应 miRNA 与靶 mRNA 的结合,从而达到治疗目的。

2 中医临床防治特点

考虑到 PMCA 的治疗目的更多的是提高患者生活质量,而并非要彻底消除 PMCA。因此,目前很多学者将目光集中在中医药上,寻找安全有效的稳心中药已成为近年来治疗研究的重点。根据 PMCA 的临床症状将其归属于中医学“心悸”范畴。目前中医药治疗在继承历代经验的基础上与时俱进,已形成独具优势的自身特点。

2.1 间接直接,整体平衡

中医的“天人一体观”体现了社会、心理对疾病发生发展的重要影响。思虑过度,心脾气血两虚,不能奉养心主,则发为心悸;现代生活压力大,情志不舒、肝郁气滞,气郁化火,上扰心神,亦可引发心悸。五脏为一整体,相生相克,心悸虽病位在心,但与其余四脏功能失调关系紧密^[4]。

基于现代流行病学调查的心悸证素特征研究,总结出心悸与胃、胆等脏腑相关,导致心悸的病变部位主要在心、肾、脾、肺、肝^[5],这也充分印证了中医脏腑整体辨证思想。还有研究发现,使用石菖蒲的开窍、醒神功效治疗心悸的疗效甚好^[6]。总之,中医药治疗心悸,在组方配伍上遵循君、臣、佐、使原则,有的可缓解心悸症状,有的针对病因及器质性心脏疾病病症,善于突出重点,把握主证、照顾兼证,直接或间接地发挥整合调律的作用,进而达到机体平衡状态。

2.2 病机入手,治病求本

从病因、病机入手才能达到治本目的。治病求本,本于阴阳,先要辨清寒热虚实,心悸虚者指气

血阴阳亏损,实者多由痰湿、瘀血^[7],正如《类证治裁·怔忡惊恐论治》中所言“心悸之由,不越二种,一者虚也,二者饮也”。血不养神,动而为悸,故心血亏虚是心悸病机根本。

邓铁涛提出心脾相关、痰瘀相关理论,认为正虚是本病的内因,痰与瘀是本病继发因素。脾胃为气血生化之源,损其心者调其荣卫;脾阳虚,不能运化水湿,停聚而为饮,心阳被抑,而出现心悸^[8]。李七一认为,“心脏之气不得其正”为心悸主要病因,强调补虚的重要性,临证常运用养血、滋阴、温阳、补气的治法缓解症状;另有情况为水气凌心作悸,水阴之邪上犯心阳,治宜温阳利水、降气平冲,方用苓桂术甘汤^[9]。

2.3 系统整合,改善预后

PMCA 患者可能并发多种疾病,相同患者可能同时存在多种病因、心功能状况差异也很大,所以对患者的治疗也应是综合治疗,而不应在用药后反而增加了其他更严重的身体损害。近几年西药已出现复合制剂使用的新潮流,即把不同作用的药物合并在一个药品中同时服用,使一个药物具有多种功能,这种新模式现已取得较好反馈。而中药本身就为复方制剂,具有天然的优势,可在把握中医防治原则基础上,辨证使用君、臣、佐、使,对心肌细胞多条通道进行系统干预,最终达到各机能平衡状态,从而改善预后。

3 中成药治疗现状

目前中医药在心律失常的治疗上已取得一定的进展,其治疗 PMCA 的有效性得到了世界范围的认可。在中医理论指导下,综合以上特征开发的系列中成药治疗 PMCA 亦在临床获效。现以稳心颗粒、参松养心胶囊、通脉养心丸为例,介绍中医药尤其是中成药治疗 PMCA 进展。

3.1 稳心颗粒

稳心颗粒是第一个获得国家批准的抗心律失常中成药,主治气阴两虚兼心脉瘀阻证,组方传承张仲景名方“炙甘草汤”立意。其中党参甘平入脾经,能益气强心,安神,止惊悸,其药力较人参柔和,润而不燥,故选为君药;黄精补脾气而润心肺,辅助党参益气以生血,故用为臣药;气虚血少,运行必然不畅,故虚中多夹瘀血,三七甘而微苦性温,行瘀止血定痛,兼有补益之力,琥珀甘平,活血化瘀兼平肝安神之效,故用三七、琥珀为佐药;气血不足而血瘀,气必随之而滞,故再以甘松之甘温开郁散滞、疏理肝脾之气,使君臣药补而不滞,故用

佐使。全方共奏益气养阴、定悸安神之功。

探索稳心颗粒作用机制的相关研究证实, 稳心颗粒对心房钠离子通道有选择抑制性, 可抑制晚钠电流, 提高心房复极后不应期, 而不影响正常心室功能^[21]。应用膜片钳技术发现, 稳心颗粒可使家兔心室单细胞钠、钙、钾离子通道电流的峰值降低, 同时上移钠、钙、钾离子通道的电流电压曲线, 这就解释了其治疗 PMCA 的作用机制^[21]。同时稳心颗粒对 Brugada 综合征、早复极综合征等发生致命性心律失常的重要原因“*Ito* 电流的增强”也有明显的抑制作用^[22]。另一突破是美国杰佛逊大学医学院的研究新发现: 稳心颗粒在与胺碘酮比对性试验中可以明显缩短家兔 *Tp-Te* 间期或 *Tp-Te* 间期与 *QT* 间期的比值, 再次证实其具有多种离子通道的阻滞作用, 进而达到整合调律^[23]。

临床研究方面, 张本燕^[23]观察了稳心颗粒干预 76 例 PMCA 患者的疗效, 结果有效率达 92.1%; 另有临床观察发现, 稳心颗粒治疗 PMCA 的总体有效性与胺碘酮无差异, 而致胃肠道不良反应发生率、致心律失常发生率均低于胺碘酮^[24]。系统评价亦证实, 无论单独还是与西药联合使用稳心颗粒均能改善心力衰竭患者心功能、维持 PMCA 患者窦性心律^[25]。

3.2 参松养心胶囊

参松养心胶囊组方来源于中医络病理论, “补” “养” “敛” 三法并用。探讨参松养心胶囊的作用机制发现, 其对钠通道、L 型钙通道、*IK1*、*Ito* 和 *Ik* 均具有不同程度的阻滞, 显示其独特的抑制 2 相折返的作用^[26]; 同时能通过抑制炎症因子及 NGF 信号途径, 改善心肌梗死后神经重构^[27]。以上研究均说明, 参松养心胶囊具有整合调节的作用特点, 不但阻滞多离子通道, 还可调节心脏自主神经, 增强心脏的起搏电流, 改善心脏传导功能, 快慢兼治。多中心临床研究也证实, 参松养心胶囊对 PMCA 患者心脏自主神经功能异常有明显改善作用, 并可降低致心律失常的副作用, 而调节心律的疗效不亚于目前常用的西药^[28], 与普罗帕酮相比在中医症状的疗效、安全性等方面更有优势^[29]。

3.3 通脉养心丸

阮士怡教授提出“心-脾-肾三脏一体” “益气养阴法” 防治心血管病的学术思想^[30], 并据此研发治疗 PMCA 的通脉养心丸。通脉养心丸由生脉散与炙甘草汤加减而成, 具有通脉止痛、养心补血的功效, 从组方上体现中药多途径、多因素调节心律作用。研究证实, 通脉养心丸对细胞原代培养的

缺氧损伤模型有明显抗氧化、抗炎作用, 其中单体——甘草酸单铵盐、麦冬总皂苷能抑制心肌触发活动的产生, 且与剂量呈一定的正相关^[31]; 同时还可抑制心肌细胞钙超载, 对 PMCA 中气阴两虚血瘀型冠心病室性早搏、气阴两虚型窦性心动过缓确有疗效^[32]。

4 小结

纵观治疗 PMCA 的西药具有作用迅速、疗效确切等特点, 但其副作用很难避免。从以上所列中成药来看, 中药各组分有独立的药理作用, 无论单独还是联合西药使用, 均能弥补西药治疗上的不足, 降低不良反应发生率, 说明中医药在西药尚未能解决的临床问题上的治疗优势不容忽视。但中药研究仍不全面, 对其各组分间交互作用的机制仍缺乏明确认识, 严谨的大规模试验证据仍薄弱, 尚需进一步系统研究。

参考文献

- [1] 王增武, 王馨, 陈柯萍, 等. 住院患者心律失常类型调查 [J]. 中华心律失常学杂志, 2008, 12(增刊): 170.
- [2] 彭毅, 陈志楠, 蒋桔泉, 等. 心脏永久起搏器植入 464 例并发症分析 [J]. 贵阳医学院学报, 2014, 39(2): 252-254.
- [3] Kutarski A, Pietura R, Mlynarczyk K, et al. Pacemaker lead extraction and recapture of venous access: technical problems arising from extensive venous obstruction [J]. Cardiol J, 2012(5): 517-523.
- [4] 李晓. 2014 年 AHA/ACC/HRS 心房颤动患者管理指南更新亮点 [J]. 中国心脏起搏与心电生理杂志, 2014, 28(2): 164-169.
- [5] Cai BZ, Lü YJ, Yang BF. A novel target for the regulation of cardiac arrhythmias-microRNAs [J]. Acta Pharm Sin, 2009, 44(8): 833-837.
- [6] Piccini JP, Al-Khatib SM, Wojdyla DM, et al. Comparison of safety of sotalol versus amiodarone in patients with atrial fibrillation and coronary artery disease [J]. Am J Cardiol, 2014, 114(5): 716-722.
- [7] Danzi S, Klein I. Amiodarone-induced thyroid dysfunction [J]. J Intensive Care Med, 2013, 30(4): 179-185.
- [8] Fung RC, Chan WK, Chu CM, et al. Low dose amiodarone-induced lung injury [J]. Int J Cardiol, 2006, 113(1): 144-145.
- [9] Nilsson J, Åkerborg Ö, Bégo-Le Bagousse G, et al. Cost-effectiveness analysis of dronedarone versus other anti-arrhythmic drugs for the treatment of atrial fibrillation—results for Canada, Italy, Sweden and Switzerland [J]. Eur J Health Econ, 2013, 14(3): 481-493.
- [10] Haverkamp W, Breithardt G, Camm AJ, et al. The

potential for QT prolongation and proarrhythmia by non-antiarrhythmic drugs: clinical and regulatory implications. Report on a policy conference of the European Society of Cardiology [J]. Eur Heart J, 2000, 21(15): 1216-1231.

- [1] Kaltenbach S, Capri Y, Rossignol S, et al. Beckwith-Wiedemann syndrome and long QT syndrome due to familial-balanced translocation (11; 17) (p15.5; q21.3) involving the KCNQ1 gene [J]. Clin Genet, 2013, 84(1): 78-81.
- [2] Terentyev D, Belevych AE, Terentyeva R, et al. miR-1 overexpression enhances Ca^{2+} release and promotes cardiac arrhythmogenesis by targeting PP2A regulatory subunit B56 α and causing CaMKII-dependent hyperphosphorylation of RyR2 [J]. Circ Res, 2009, 104(4): 514-521.
- [3] Xiao J, Luo X, Lin H, et al. MicroRNA miR-133 represses HERG K^+ channel expression contributing to QT prolongation in diabetic hearts [J]. Biol Chem, 2007, 282(17): 12363-12367.
- [4] 吴嘉瑞, 张冰. 颜正华诊疗心悸经验总结 [J]. 中国中医药信息杂志, 2012, 19(11): 89-90.
- [5] 姜瑞雪, 马作峰, 牛国英, 等. 基于流行病学调查的心悸证素特征研究 [J]. 中华中医药学刊, 2010, 28(6): 1258-1260.
- [6] 刘英姿, 过伟峰, 袁园. 周仲瑛从脏腑相关辨治心悸经验 [J]. 山东中医药大学学报, 2009, 33(4): 310-311.
- [7] 马妍, 江丰, 崔远武, 等. 张伯礼治疗心悸经验 [J]. 中医杂志, 2014, 55(12): 1003-1006.
- [8] 周文斌, 尹克春, 蒋丽媛. 邓铁涛调脾护心法治疗心悸的经验 [J]. 辽宁中医杂志, 2005, 32(8): 458-460.
- [9] 严冬. 李七一教授辨证治疗心悸经验 [J]. 南京中医药大学学报, 2011, 27(6): 579-581.
- [10] Burashnikov A, Petroski A, Hu D, et al. Atrial-selective inhibition of sodium-channel current by Wenxin Keli is effective in suppressing atrial fibrillation [J]. Heart Rhythm, 2012, 9(1): 125-131.
- [11] 潘永东, 姜波, 王书清. 稳心颗粒与比索洛尔联用治疗老年冠心病室性早搏的疗效 [J]. 心血管康复医学

杂志, 2010, 19(3): 319-321.

- [2] Minoura Y, Panama BK, Nesterenko VV, et al. Effect of Wenxin Keli and quinidine to suppress arrhythmogenesis in an experimental model of Brugada syndrome [J]. Heart Rhythm, 2013, 10(7): 1054-1062.
- [3] 张本燕. 步长稳心颗粒治疗充血性心力衰竭合并心律失常疗效观察 [J]. 中外医学研究, 2011, 9(21): 141.
- [4] Chen Y, Nie S, Gao H, et al. The effects of wenxin keli on p-wave dispersion and maintenance of sinus rhythm in patients with paroxysmal atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized controlled trials [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2013; 245958. doi: 10.1155/2013/245958.
- [5] 何颖, 刘莹, 邹爱英. 稳心颗粒治疗心律失常的 Meta 分析 [J]. 中草药, 2014, 45(15): 2277-2282.
- [6] 李宁, 吴相泽, 马克娟, 等. 参松养心胶囊对心肌细胞钾通道的影响 [J]. 疑难病杂志, 2007, 6(3): 133-137.
- [7] 蒋小波, 黄从新, 黄鹤, 等. 参松养心胶囊对兔心肌梗死后神经重构的影响 [J]. 中国心脏起搏与心电生理杂志, 2014, 28(1): 59-62.
- [8] Liu Y, Li N, Jia Z, et al. Chinese medicine shensongyan-gxin is effective for patients with bradycardia: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2014; 605714. doi: 10.1155/2014/605714.
- [9] 汪爱虎, 浦介麟, 齐小勇, 等. 参松养心胶囊治疗阵发性心房颤动的多中心临床研究 [J]. 中华医学杂志, 2011, 91(24): 1677-1681.
- [10] 高宇, 张军平, 阮士怡. 阮士怡教授治疗冠心病临证经验 [J]. 天津中医药, 2011, 28(1): 5-6.
- [11] 王怡, 张玲, 肖扬, 等. 通脉养心丸对缺氧诱导心肌细胞损伤炎症因子及氧化应激的影响 [J]. 中医杂志, 2011, 52(4): 326-328.
- [12] 周岩, 孙兰军. 通脉养心丸治疗窦性心动过缓(气阴两虚型)临床观察 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2014, 12(2): 170-171.

(收稿日期: 2015-01-06; 修回日期: 2015-04-07)

编辑: 崔京艳

欢迎邮购《中医杂志》

2000 年合订本 85 元, 2001 年合订本 95 元, 2002 年合订本 105 元, 2003 年合订本 105 元, 2004 年合订本 115 元, 2005 年合订本 125 元, 2007-2010 年合订本每年 140 元。2011 (缺 5、6 期)-2013 年每册 9.80 元, 2011-2013 年合订本 (每年 4 本), 每年 280 元, 2014 年合订本 (共 4 本) 400 元, 《中医杂志》2006-2008 年增刊每册 40 元。以上免费邮寄, 如需挂号每件另加 3 元。

欲购者请汇款至北京东直门内南小街 16 号中医杂志社读者服务部, 邮编: 100700, 电话: (010) 64014411-3036

欢迎邮购《中医杂志》光盘合订本

1951-1986 年 (4 张光盘) 480 元; 1987-1994 年 (1 张光盘) 260 元; 1995-2004 年 (1 张光盘) 280 元; 2005-2013 年 (1 张光盘) 300 元。

光盘合订本为计算机用数据光盘, 收入了同期出版的全部《中医杂志》的内容, 可对所有文章进行任意字检索, 方便实用。

汇款地址: 北京东直门内南小街 16 号中医杂志社北京医海林音像书店, 邮政编码: 100700

电话: (010) 64035632; 网址: <http://www.jtcm.net.cn>