

五参二连颗粒对症状性房性期前收缩患者 心率变异性的影响

王忠良* 刘 敏 张寒梅

江苏省徐州市中医院心内科, 江苏省徐州市中山南路 169 号, 221003

* 通讯作者: fwxwl@sohu.com, (0516)83909604

[摘 要] 目的 观察五参二连颗粒治疗症状性房性期前收缩 (APB) 的临床疗效及对心率变异性的影响。方法 收集 APB 患者 96 例, 随机分为对照组、五参二连颗粒组和中西医结合组各 32 例, 对照组给予倍他乐克缓释片 47.5mg, 每日 1 次; 五参二连颗粒组给予五参二连颗粒每次 10g, 每日 3 次; 中西医结合组给予倍他乐克缓释片和五参二连颗粒。疗程均为 4 周, 治疗前后做 24h 动态心电图检测 APB 总数和心率变异性, 房性心律失常按 Kleiger 法分级, 并进行中医临床症状疗效和 APB 疗效判定。结果 中医临床症状疗效比较, 中西医结合组和五参二连颗粒组总有效率明显优于对照组 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 中西医结合组优于五参二连颗粒组 ($P < 0.05$); APB 疗效比较, 中西医结合组总有效率优于对照组和五参二连颗粒组 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$); 3 组患者 Kleiger 分级变化治疗后均优于治疗前 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 治疗后组间比较, 中西医结合组优于对照组 ($P < 0.05$); 3 组患者治疗前后 APB 总数和心率变异性差异均有统计学意义 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 中西医结合组治疗后 APB 总数和心率变异性均明显优于对照组和五参二连颗粒组 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。结论 五参二连颗粒联合倍他乐克治疗 APB 疗效显著, 能显著改善心率变异性, 优于单独用倍他乐克治疗。

[关键词] 五参二连颗粒; 症状性房性期前收缩; 心率变异性

Influence of Wushen Erlian Granules on the Heart Rate Variability of Patients with Symptomatic Atrial Premature Beat

WANG Zhongliang, LIU Min, ZHANG Hanmei

(Xuzhou Municipal TCM Hospital of Jiangsu Province, Xuzhou 221003)

ABSTRACT **Objective** To observe the therapeutic effect of Wushen Erlian Granules [Granules with five *Shen*(参)-medicines as the principals and two *Lian*(连)-medicines as the adjuvants for palpitation] on the symptomatic atrial premature beat (APB) and its influence on the heart rate variability of patients. **Methods** Totally 96 cases of symptomatic APB were randomized into control group, Wushen Erlian Granules group, and combination of Chinese and western medicine group, with 32 in each. The control group was administered metoprolol tartrate slow-released tablets 47.5mg, once per day, the Wushen Erlian Granules group was prescribed Wushen Erlian Granules 10 grams each time, 3 times a day, and the combination group was given both metoprolol tartrate slow-released tablets and Wushen Erlian Granules. The course of treatment was of 4 weeks. Before and after treatment, the 24h dynamic electrocardiogram was done to measure the atrial premature beats and to detect the heart rate variability. The atrial arrhythmia was graded according to Kleiger's method, and the effect on the TCM clinical symptoms and atrial premature beats was evaluated. **Results** In the effect comparison of TCM clinical symptoms, the total effective rate of the combination of Chinese and western medicine group and Wushen Erlian Granules group was significantly higher than that of the control group ($P < 0.05$ or $P < 0.01$), and the combination group was higher than the Wushen Erlian Granules group ($P < 0.05$). In the effect comparison of atrial premature beats, the total effective rate of the combination group was higher than that of the control group and Wushen Erlian Granules group ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). The changes in the Kleiger's grades of the 3 groups after treatment were significantly better than before treatment ($P < 0.05$ or $P < 0.01$), and the between-group comparison showed that the combination group was better than the control group ($P < 0.05$). The difference in the atrial premature beats and heart rate variability of the 3 groups before and after treatment was all statistically significant ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). After treatment, the atrial premature beats and heart rate variability of the combination group were both better than those of the control group and Wushen Erlian Granules group ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). **Conclusion** Being able to improve the heart rate variability significantly, Wushen Erlian Granules plus metoprolol tartrate tablets is effective for symptomatic atrial premature beat. It's better in therapeutic effect than the single use of metoprolol tartrate tablets.

Key Words Wushen Erlian Granules [Granules with five *Shen*(参)-medicines as the principals and two *Lian*(连)-medicines as the adjuvants for palpitation]; symptomatic atrial premature beat; heart rate variability

房性期前收缩 (Atrial premature beat, APB) 是 收缩动, 是临床常见的心律失常。目前认为无症状
一种激动起源于窦房结外, 心房任何部位的过提前 APB 无需治疗, 有症状者可口服抗心律失常药物,

如倍他乐克、普罗帕酮等,临床疗效欠理想。五参二连颗粒临床治疗心律失常患者疗效较好,本研究旨在探索五参二连颗粒联合倍他乐克缓释片治疗 APB 的临床疗效,现将结果报道如下。

1 资料

1.1 诊断标准

APB 诊断标准参照《临床心电图学》^[1]制定。心电图表现:①提前出现的房性异位 P 波,该 P 波的形态与窦性 P 波不同,可以直立,也可以倒置。② PR 间期大于或等于 0.12s。③提前出现的房性异位 P 波之后 QRS 波可以表现出 3 种形式。a. 提前出现的房性 P 波之后无 QRS 波跟随,称为房早未下传。b. 提前出现的房性 P 波之后跟随一个正常的 QRS 波。c. 提前出现的房性 P 波,跟随一个宽大畸形的 QRS 波,多呈右束支阻滞图形,少数呈左束支阻滞图形,称为 APB 伴室内差异性传导。④大多伴有不完全性代偿间歇。⑤可以呈二联律、三联律。

1.2 纳入及排除标准

纳入标准:①符合 APB 诊断标准者;②有心慌、胸闷症状;③24h 动态心电图 APB 次数平均每小时大于 30 次;④Kleiger APB 分级 2 级以上病例^[2];⑤年龄 18~75 岁且签署知情同意书。

排除标准:急性心肌梗死 1 个月内、风湿性心脏病、先天性心脏病、心肌病、心功能 IV 级、慢性肾功能不全、肝脏病变、中毒者。

1.3 一般资料

病例来源于 2007 年 6 月至 2010 年 6 月徐州市中医院就诊 APB 患者 96 例。采用随机数字表法分为对照组、五参二连颗粒组和中西医结合组各 32 例。共失访 4 例,其中对照组 2 例,五参二连颗粒组 1 例,中西医结合组 1 例。对照组 30 例中男 10 例,女 20 例;平均年龄(53.4±16.2)岁,平均病程(3.2±1.5)周,用药前 24h APB 次数(3442±2113)次;缺血性心脏病 8 例,原发性高血压 8 例,2 型糖尿病 5 例。五参二连颗粒组 31 例中男 13 例,女 18 例;平均年龄(54.5±16.9)岁,平均病程(3.3±1.8)周,用药前 24h APB 次数(3389±2075)次;缺血性心脏病 7 例,原发性高血压 7 例,2 型糖尿病 6 例。中西医结合组 31 例中男 11 例,女 20 例;平均年龄(53.7±17.1)岁,平均病程(3.3±1.4)周,用药前 24h APB 次数(3517±2208)次;缺血性心脏病 9 例,原发性高血压 9 例,2 型糖尿病 6 例。3 组患者年龄、性别、发病时间、用药前 24h APB 次数、合并症等差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

2 方法

2.1 治疗方法

3 组患者原发疾病的治疗均给予常规药物,使血压、血糖等降至正常范围。入组前停用各类抗心律失常药物 5 个半衰期。对照组给予倍他乐克缓释片 47.5mg,每日 1 次(阿斯利康制药有限公司生产,批号:113779);五参二连颗粒组给予五参二连颗粒每次 10g,每日 3 次(苏药制字:Z04001452),药物组成:太子参 50g,丹参 60g,三七 10g,玄参 40g,苦参 30g,黄连 20g,莲子心 30g,酸枣仁 40g,炙甘草 15g,玉竹 15g,琥珀(粉)10g 等。制备方法:三七、琥珀(粉)碾成粗粉,与太子参等加水煎煮 2 次,每次 2h,合并煎液,过滤,静置,取上清液浓缩成膏,加入蔗糖适量,混匀,制成颗粒,由徐州市中医院制剂室制备;中西医结合组给予倍他乐克缓释片 47.5mg,每日 1 次;五参二连颗粒 1 包,每日 3 次。3 组患者疗程均 4 周。

2.2 观察指标及方法

观察用药前后主要临床症状,24h 动态心电图检测 APB 总数和心率变异性(HRV)^[3]。HRV 主要测定的时域参数:①SDNN:24h 正常 RR 间期的标准差;②SDANN:全程按 5min 分成连续的时间段,先计算每 5min 的 RR 间期平均值,再计算所有平均值的标准差。③PNN50:全部窦性心搏间期中,相邻的窦性心搏间期之差大于 50ms 的心搏数除以总的窦性心搏间期间期个数,乘以 100,单位:%。房性心律失常按 Kleiger 法分级^[2]。

2.3 中医临床症状的疗效判定标准

参考《中药新药临床研究指导原则》^[4]制定,采用尼莫地平方法,即(治疗前积分-治疗后积分)/治疗前积分×100%。①临床痊愈:原有症状、体征基本消失,总积分减少>90%;②显效:原有症状、体征大部分消失或明显减轻,总积分减少 70%~90%;③有效:原有症状、体征较治疗前减轻,总积分减少 30%~69%;④无效:原有症状、体征无好转,总积分减少<30%。

2.4 疗效判定标准

参照《中药新药临床研究指导原则》^[5]制定,显效:24h 动态心电图检查示 APB 次数较治疗前减少>90%;有效:APB 次数较治疗前减少 50%~90%;无效:APB 次数减少<50%、无变化或增加。

2.5 统计学方法

采用 SPSS 13.0 统计软件处理,计量数据以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两样本比较采用 t 检验;计数资料采用有序多分类资料分析方法,用秩和检验。

3 结果

3.1 3 组 APB 患者中医临床症状疗效比较

表 1 示,中西医结合组和五参二连颗粒组总有效率明显优于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$ 或 $P<0.01$),中西医结合组与五参二连颗粒组比较差异亦有统计学意义($P<0.05$)。

3.2 3 组 APB 患者疗效比较

表 2 示,五参二连颗粒组和对照组总有效率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。中西医结合组总有效性与对照组比较,差异有统计学意义($P<0.01$)。中西医结合组与五参二连颗粒组比较,差异亦有统计学意义($P<0.05$)。

3.3 3 组 APB 患者 Kleiger 分级情况比较

表 3 示,3 组患者 Kleiger 分级变化治疗后均明显优于治疗前($P<0.05$ 或 $P<0.01$),治疗后组间比较,中西医结合组和对照组差异有统计学意义($P<0.05$)。

3.4 3 组患者治疗前后 APB 总数和 HRV 比较

表 4 示,3 组患者治疗前后 APB 总数和 HRV

表 1 3 组 APB 患者临床症状疗效比较[例(%)]

组别	例数	痊愈	显效	有效	无效	总有效
对照组	30	6(20.0)	8(26.7)	10(33.3)	6(20.0)	24(80.0)
五参二连颗粒组	31	8(25.8)	13(41.9)	7(22.6)	3(9.7)	28(90.3)
中西医结合组	31	13(41.9)	13(41.9)	4(12.9)	1(3.2)	30(96.8)

表 2 3 组 APB 患者疗效比较[例(%)]

组别	例数	显效	有效	无效	总有效
对照组	30	6(20.0)	16(53.3)	8(26.7)	22(73.3)
五参二连颗粒组	31	12(38.7)	14(45.2)	5(16.1)	26(83.9)
中西医结合组	31	22(71.0)	8(25.8)	1(3.2)	30(96.8)

表 3 3 组 APB 患者 Kleiger 分级比较(例)

组别	时间	例数	0 级	1 级	2 级	3 级	4 级	5 级
对照组	治疗前	30	0	0	8	11	8	3
	治疗后	30	0	3	14	8	4	1
五参二连颗粒组	治疗前	31	0	0	9	10	9	3
	治疗后	31	1	5	14	7	3	1
中西医结合组	治疗前	31	0	0	10	11	8	2
	治疗后	31	4	11	10	5	1	0

表 4 3 组 APB 患者治疗前后 APB 总数与 HRV 比较($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	例数	总数(次/24h)	SDNN(ms)	SDANN(ms)	PNN50(%)
对照组	治疗前	30	3442±2113	90.1±19.1	92.3±22.5	5.7±3.2
	治疗后	30	1782±1323**	125.5±23.7*	128.3±25.9*	8.2±3.5*
五参二连颗粒组	治疗前	31	3389±2075	88.4±18.7	90.8±21.3	5.6±3.0
	治疗后	31	1634±1236**	138.1±25.8**▲	136.3±26.7*▲	9.5±3.1*
中西医结合组	治疗前	31	3517±2208	91.5±19.9	92.3±20.9	5.4±2.8
	治疗后	31	856±664**▲▲#	150.2±26.4**▲▲#	152.1±26.6**▲▲#	12.8±3.9**▲

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与对照组治疗后比较,▲ $P<0.05$,▲▲ $P<0.01$;与五参二连颗粒组治疗后比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$ 。

差异均有统计学意义($P<0.05$ 或 $P<0.01$),五参二连颗粒组治疗后 SDNN 和 SDANN 较对照组治疗后差异有统计学意义($P<0.05$),中西医结合组治疗后 APB 总数和 HRV 均明显优于对照组($P<0.05$ 或 $P<0.01$),中西医结合组治疗后 APB 总数、SDNN、SDANN 和五参二连颗粒组治疗后比较差异亦有统计学意义($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。

4 讨论

症状性 APB 属于中医学“心悸”范畴。近年来,由于生活节奏的加快,包括许多无原发病的 APB 的发病率增高,综合其临床四诊特点,认为本病的病机特点是虚实夹杂,本虚标实,气阴两虚为本,瘀阻火扰为其标。五参二连颗粒方中以“五参”为君,“二连”为臣,共奏益气阴、活血脉、清心火、定心悸之功。本方重用太子参 50g、丹参 60g、玄参 40g、苦参 30g、黄连 20g、莲子心 30g、酸枣仁 40g 体现了对这一病机特点及标本兼治理念。现代药理研究表明,苦参的两种主要抗心律失常的有效成分为苦参碱和氧化苦参碱。苦参碱有直接抑制心肌细胞膜钠内流的作用,发挥其“奎尼丁样”作用,降低心肌应激性,延长不应期,从而抑制异位节律点^[6]。黄连的抗心律失常作用,主要是通过其生物碱延长心肌细胞的动作电位时程和有效不应期,增加细胞内钾外流、钙内流而达到^[7]。甘草水提液具有广谱的抗心律失常作用^[8]。丹参的有效成分丹参酮 II_A 可抑制心肌收缩力,缩短动作电位时程,而对 0 相上升速率影响较小;可降低慢反应电位的除极速率,减慢窦房结细胞的自律性^[9]。三七主要成分三七总皂苷对乌头碱、氯仿、缺血性多种实验性心律失常模型有明显的对抗作用^[10]。玄参醇浸膏水溶液能显著增加离体兔心冠脉流量,同时对心率、心收缩力有轻度抑制^[11]。莲子心生物碱能显著提高哇巴因和乌头碱致大鼠室性早搏、室性纤颤及心脏停搏时的用量;延长 CaCl_2 诱发大鼠心律失常出现的时间;降低氯仿所致小鼠室颤发生率,延长室颤出现的时间^[12]。有研究证实

酸枣仁提取物及酸枣仁皂苷 A 具有抗心律失常作用^[13-14]。此外,酸枣仁、莲子心和琥珀等均有良好的安神作用,也有助于抗心律失常作用的发挥和心悸症状的控制。综上,五参二连颗粒是通过多途径、多环节、多靶点阻断心律失常发生,减少发作频率,并缓解心律失常的临床症状。

研究证实,HRV 可用于评估心脏病病情及预后,尤其对急性心肌梗死患者恶性室性心律失常及心源性猝死的发生有重要意义^[3,15]。因自主神经的失衡及心肌电活动的不稳定性而易促发恶性心律失常导致猝死。本研究结果显示,3 组患者中医临床疗效比较,中西医结合组和五参二连颗粒组总有效率明显高于对照组;APB 疗效比较五参二连颗粒组不劣于对照组,中西医结合组较二者更有优势($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。Kleiger 分级比较,3 组治疗前后比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),对照组和五参二连颗粒组效果相当($P > 0.05$),且中西医结合组疗效较对照组有明显优势($P < 0.05$)。3 组治疗前后 APB 总数和 HRV 均有明显疗效($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),五参二连颗粒组和中西医结合组对 HRV 的影响较对照组明显,且后者较前者更为突出($P < 0.05$)。结果提示五参二连颗粒可以明显改善中医临床疗效、改善 Kleiger 分级、减少 APB 次数和改善 HRV。单用五参二连颗粒临床疗效不劣于倍他乐克缓释片,如与倍他乐克缓释片合用可以显著提高 APB 治疗效果。

参考文献

- [1]黄宛.临床心电图学[M].北京:人民卫生出版社,2001:277.
- [2]Kleiger RE,Senior RM. Longterm electrocardiographic monitoring of ambulatory patients with chronic airway

obstruction [J]. Chest,1974,65(5):483-487.

- [3]中华心血管病杂志编委会心率变异性对策专题组. 心率变异性检测临床应用的建议[J]. 中华心血管病杂志,1998,26(4):252-255.
- [4]郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京:中国医药科技出版社,2002:65.
- [5]中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则[M]. 1995:91-94.
- [6]沈映君. 中药药理学[M]. 上海:上海科学技术出版社,1997:61.
- [7]王福军,石翔,周晓英,等. 黄连素在心血管疾病中的应用现状[J]. 实用心电学杂志,2009,18(1):76-77.
- [8]于辉,李春香,宫凌涛,等. 甘草的药理作用概述[J]. 现代生物医学进展,2006,6(4):77-79.
- [9]谢辉. 丹参酮 II A 对自发性高血压大鼠左室肥厚的影及机制[J]. 实用医学杂志,2004,20(3):252-254.
- [10]何科. 三七的药理作用研究进展[J]. 中国民族民间医药,2011,20(6):21-23.
- [11]龚维桂,钱伯初,许衡钧,等. 玄参对心血管系统药理作用的研究[J]. 浙江医学,1981,3(1):11-13.
- [12]曾宪武,张卫国,梁赅,等. 莲子心酚性生物碱的抗心律失常作用[J]. 咸宁学院学报(医学版),2007,21(5):369-372.
- [13]许顺尧,陶静仪,田巧莲,等. 酸枣仁提取物抗心律失常的实验观察[J]. 中草药,1987,18(2):18-20.
- [14]邓伟,唐其柱,李欣,等. 酸枣仁皂苷 A 对大鼠心室肌细胞 L2 型钙通道的影响[J]. 武汉大学学报(医学版),2009,30(3):299-302.
- [15]Janszky I, Ericson M, Mittleman MA, et al. Heart rate variability in long-term risk assessment in middle-aged women with coronary heart disease: the Stockholm female Coronary Risk Study[J]. J Intern Med, 2004, 255(1):13-21.

(收稿日期:2011-07-14;修回日期:2011-09-14)

[编辑:邓媛]

(上接第 2026 页)

参考文献

- [1]王学锋,赵维莅,璩斌,等. 肿瘤患者凝血及纤溶分子标志物变化[J]. 中华检验医学杂志,2000,23(6):331-333.
- [2]Sutherland DE, Weitz IC, Liebman HA. Thromboembolic complications of cancer: epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment[J]. Am J Hematol, 2003, 72(1):43-52.
- [3]F. L. 格林尼, D. L. 佩基, I. D. 弗莱明, 等. AJCC 癌症分期手册[M]. 6 版. 辽宁科学技术出版社, 2005:99-107, 113-125, 167-179, 223-241.
- [4]郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京:中国医药科技出版社, 2002:383-385.

- [5]Prandoni P, Falanga A, Piccioli A. Cancer and venous thromboembolism[J]. Lancet Oncol, 2005, 6(6):401-410.
- [6]袁海燕,李素娟. 恶性肿瘤血瘀证研究[J]. 辽宁中医杂志,2005,32(7):663-664.
- [7]张培彤,朴炳奎. 血瘀证与恶性肿瘤[J]. 中国中西医结合外科杂志,1998,4(6):378-381.
- [8]Volland C, Serre CM, Delmas P, et al. Platelet-osteosarcoma cell interaction is mediated through a specific fibrinogen-binding sequence located within the N-terminal domain of thrombospondin 1[J]. J Bone Miner Res, 2000, 15(2):361-368.

(收稿日期:2011-03-16;修回日期:2011-07-08)

[编辑:邓媛]