

• 综 述 •

炙甘草汤抗快速性心律失常研究概况

刘 巍¹ 鲁卫星^{2*}

(1. 北京大学第一医院中医中西医结合科, 北京市西城区西什库大街 8 号, 100034;

2. 北京中医药大学东直门医院)

* 通讯作者: weixinglu918@sina.com, 13811990172

[摘 要] 综述近 5 年来炙甘草汤基础及临床研究文献, 从抗药性所致的实验性心律失常, 对心肌电生理的影响及抗缺血、缺氧再灌注心律失常等方面探讨炙甘草汤抗心律失常作用机制, 可能与改善大鼠的血流动力学指标, 改善介导心肌细胞的炎症反应及心肌酶的活性, 影响心肌细胞的 L 型 Ca^{2+} 通道电流及瞬时外向钾电流、提高血中超氧化物歧化酶(SOD)活性, 降低丙二醛(MDA)和活性氧(ROS)含量等途径有关; 临床研究方面, 提示炙甘草汤对多种原因所致气阴两虚型心律失常有良好的防治效果, 尤其对房性、室性早搏及窦性心动过速有良好疗效, 且与西药联合应用时疗效优于单纯西药组, 并能减少西药的不良反应。

[关键词] 炙甘草汤; 心律失常; 基础理论; 临床研究

炙甘草汤出自张仲景《伤寒论》第 177 条“伤寒, 脉结代, 心动悸, 炙甘草汤主之。”是治疗“心动悸、脉结代”的名方。方剂组成为: (炙)甘草四两, 生姜三两, 桂枝三两, 人参二两, 生地黄一斤, 阿胶二两, 麦门冬半升, 麻仁半升, 大枣三十枚, 又名复脉汤或人参复脉汤。其证是由伤寒汗、吐、下或失血后, 或杂病阴血不足、阳气不振所致。治宜益气养血, 滋阴复脉。原方是为伤寒变证而设, 后世医家突破原方, 更多地治疗心脏系统疾病。近年来, 炙甘草汤因治疗效果显著, 药物作用稳定, 无明显毒副作用等特点, 被广泛应用于心律失常的治疗, 现结合 2006 年以来的相关文献, 对炙甘草汤治疗心律失常的基础及临床研究综述如下。

1 基础研究

1.1 抗药性所致的实验性心律失常

陈兰英等^[1]采用了复合造模方法, 即采用放血和环磷酸胺并用让大鼠出现气血两虚证, 在此基础上再用乌头碱诱发心律失常, 观察炙甘草汤口服给药对气血两虚心律失常大鼠的影响机制, 结果提示, 炙甘草汤能提高大鼠的免疫功能。其抗心律失常作用可能是通过改善大鼠的血流动力学指标^[2]及改善介导心肌细胞的炎症反应及心肌酶的活性有关^[3]。甄耀辉等^[4]观察不同剂量炙甘草汤对乌头碱所致大鼠室性早搏的预防和治疗作用, 结果提示, 延长室性早搏的潜伏期普萘洛尔组与炙甘草汤高、中剂量组

比较无显著性差异。缩短室性早搏持续时间普萘洛尔组与炙甘草汤高、中剂量组比较无显著性差异。表明炙甘草汤高、中剂量对乌头碱所致大鼠室性早搏有一定的预防及治疗作用。胡久略等^[5]通过建立多种实验性心律失常模型, 观察炙甘草汤对不同心律失常模型的影响, 结果提示, 炙甘草汤能明显推迟乌头碱、氯化钙引起的大鼠室性早搏、室性心动过速、心室颤动和死亡时间, 并能促使氯化钙致大鼠心律失常的心律恢复, 缩短心律失常持续时间能对抗氯仿致小鼠心室纤颤和大鼠冠脉结扎再灌注所致心律失常的发生率。

1.2 对心肌电生理的影响

王雪芳等^[6]研究炙甘草汤对低钾诱发家兔心律失常的电生理影响。应用常规的玻璃微电极细胞内记录技术, 采用 20mg/ml 的炙甘草汤灌流心肌细胞后与模型对照组相比细胞电生理变化不明显。用 40mg/ml 及 80mg/ml 的炙甘草汤灌流心肌细胞后与模型对照组相比动作电位时程缩短, 90% 复极化时间缩短。用 80mg/ml 的炙甘草汤灌流左心室流出道慢反应自律细胞后, 与模型对照组相比自发放电频率下降。结果提示, 炙甘草汤能缩短动作电位时程、50% 及 90% 复极化时间, 降低自发放电频率, 并能防治低钾诱发的心律失常的发生。刘艳明等^[7]研究炙甘草汤对低镁诱发豚鼠心律失常的电生理影响。应用常规的玻璃微电极细胞内记录技术,

观察炙甘草汤对低镁诱发豚鼠心律失常的动作电位0相幅值、动作电位时程、50%复极化时间、90%复极化时间、最大舒张电位、4相自动去极速度、自发放电频率的影响。提示炙甘草汤能缩短动作电位时程、50%、90%复极化时间,降低自发放电频率,并能防治低镁诱发心律失常的发生。周承志等^[8]用血清药理学的方法研究炙甘草汤含药血清对兔心肌细胞L型Ca²⁺通道电流(ICa-L)的影响,认为炙甘草汤含药血清可抑制ICa-L,且呈浓度依赖性增强,其作用机制与西药钙通道阻滞剂相同,这可能就是炙甘草汤抗心律失常作用的机理。另有实验表明,炙甘草汤含药血清能抑制家兔心室肌细胞瞬时外向钾电流^[9],延长动作电位时程^[10],从而延长心动周期,减慢自动起搏,降低自律性,故具有抗心律失常的作用;而炙甘草汤含药血清对兔心室肌细胞钠电流无明显影响,从而对动作电位幅值无明显影响,这可能是炙甘草汤无明显副作用的原因^[11]。李杰等^[12]采用中药血清药理学研究方法结合微电极阵列细胞记录技术从炙甘草汤复方整体出发探索其含药血清对大鼠离体心脏心室肌组织场动作电位的影响,并与经典抗心律失常药胺碘酮进行对比,探讨其抗心律失常的电生理机制,结果提示10%与20%浓度的炙甘草汤含药血清均能延长心室肌的心室肌电位时程,心率均减慢,具有抗室性心律失常效应。

1.3 抗缺血、缺氧再灌注心律失常

再灌注心律失常多发生于再灌注后数分钟内,其机制与氧自由基损害细胞膜引起细胞膜的完整性和(或)引起膜通透性改变、胞浆内钙超负荷、动作电位离子流变化、细胞间偶联、自主神经系统及其递质等有关^[13]。袁杰^[14]通过大鼠在体心肌缺血一再灌注模型,观察炙甘草汤对大鼠缺血一再灌注后左心功能及抗氧化酶的影响。观察到再灌注10min时,炙甘草汤处理组与生理盐水对照组比较,左心室内压力峰值(LVSP)及左心室内压最大变化速率($\pm dp/dt_{max}$)明显升高($P<0.05$ 或 $P<0.01$),左心室舒张末期压(LVEDP)明显降低($P<0.01$);再灌注20min后,炙甘草汤处理组与生理盐水对照组比较,LVSP明显升高($P<0.01$), $\pm dp/dt_{max}$ 变化不显著($P>0.05$),LVEDP降低($P<0.05$);炙甘草汤能明显提高再灌注10min时血中超氧化物歧化酶(SOD)活性($P<0.01$),降低丙二醛(MDA)和活性氧(ROS)的含量($P<0.01$)。提示炙甘草汤能明显提高缺血一再灌注损伤后的左心功能,可提高血

中SOD活性,降低MDA和ROS的含量。

2 临床研究

快速性心律失常是包括各种原因导致的过早搏动、心动过速、扑动、颤动等。多数医家认为,快速性心律失常的主要病机是心气不能主血脉,血脉运行不畅所致。心气不能主血脉之因可分为虚实两方面。实证多由痰滞、气郁、血癖所致,虚证多与阴血不足、阳气虚衰有关。治疗分别采用:滋阴和阳法,适用于气阴两虚证;涤痰通络法,适用于痰湿阻络证;解郁行滞法,适用于肝气郁结证;活血通络法,适用于瘀血阻络证。

2.1 心悸

谭运江^[16]运用炙甘草汤(炙甘草15g、生姜9g、人参6g、生地黄30g、桂枝9g、阿胶6g、麦冬10g、麻仁10g、大枣6枚)加减治疗58例心悸(房性早搏、室性早搏、窦性心动过速)患者,并与口服心律平治疗的58例进行对照观察。观察组总有效率明显优于对照组($P<0.05$);在24h动态心电图中心律失常次数,观察组明显优于对照组($P<0.01$)。张峰^[17]用稳心颗粒联合炙甘草汤(炙甘草、阿胶、党参各15g,桂枝、麦冬各12g,生地黄20g,麻子仁9g,生姜6g,大枣5枚)治疗心律失常69例,并与口服心律平治疗的69例对照,治疗组治疗各种病因所致的快速性心律失常疗效确切,尤其是对房性早搏、室性早搏总有效率优于对照组($P<0.05$)。刘高丽^[18]用炙甘草汤加减(原方加五味子、川芎)治疗心悸46例,与用心律平46例对照,结果加减炙甘草汤治疗心悸临床疗效满意,无明显不良反应。孔敬东^[19]用炙甘草汤加减配合胺碘酮治疗30例心律失常患者,并与单纯口服胺碘酮30例对照,结果提示,治疗组疗效明显优于对照组($P<0.01$)。

2.2 室性早搏

李琳^[20]观察60例室性早搏患者,随机分为治疗组33例和对照组27例,治疗组用炙甘草汤(炙甘草30g,党参18g,生地黄30g,桂枝10g,阿胶10g,麦冬10g,麻仁30g,生姜6g,大枣10枚,桑寄生30g,龙骨30g,牡蛎30g,随症加减)对照组口服心律平,在期前收缩次数及心悸、胸闷、胸痛和脉代结方面,治疗组均少于对照组($P<0.05$)。邢健东^[21]将90例伴有明显临床症状的频发室性早搏患者随机分为治疗组和对照组,治疗组给予加味炙甘草汤(炙甘草25g,党参20g,桂枝9g,生姜9g,生地黄25g,麦冬10g,麻仁10g,大枣10枚,酸枣仁15g等),对

照组给予莫雷西嗪,结果显示,在 24h 动态心电图及对患者的 QTd 和 QTcd 有轻度缩短作用方面,炙甘草汤组略优于莫雷西嗪组,差异无统计学意义,长期应用比较安全。黄霞^[22]用步长稳心颗粒联合炙甘草汤(炙甘草 9g,生姜 3g,桂枝 5g,党参 10g,生地黄 9g,阿胶 6g,麦冬 9g,麻仁 6g,大枣 5 枚)治疗器质性心脏病室早患者 45 例,并与用胺碘酮 45 例对照,总有效率 95.56%,明显优于西药组的 84.44% ($P < 0.05$),结果提示,步长稳心颗粒联合炙甘草汤治疗室性早搏有较好的疗效和安全性。何妍^[23]观察 303 例室性早搏患者(为冠心病室早和心肌炎室早),随机分为治疗组 151 例和对照组 152 例,治疗组给予炙甘草汤(炙甘草 15g,党参 15g,阿胶 10g,生地黄 15g,麦冬 20g,火麻仁 15g,桂枝 15g,黄芪 50g,黄连 15g,酸枣仁 20g),对照组给予稳心颗粒,结果治疗组总有效率为 92.71%,优于对照组的 85.53% ($P < 0.05$)。吕志军^[24]用炙甘草汤加减治疗心悸(室性早搏)气阴两虚证 60 例,依室性早搏疗效标准,总有效率 88.33%;依中医证候疗效标准,总有效率为 90.00%。52 例患者血脂有不同程度改善(86.67%),提示炙甘草汤可以有效改善心悸气阴两虚型症状,调整血脂水平。周永军^[25]观察 60 例患者,在常规口服胺碘酮片不能控制室性期前收缩的前提下加服炙甘草汤,最后 39 例经过 1 个月的试验治疗,痊愈 5 例,明显好转 12 例,好转 20 例,无效 2 例,总有效率为 94.9%。提示炙甘草汤与小剂量胺碘酮连用能够有效地治疗和控制室性期前收缩,且可改善心功能,减少胺碘酮副作用。

2.3 冠心病合并心律失常

李芳等^[26]用炙甘草汤合桃红四物汤加味(炙甘草 15g,生地黄 15g,熟地黄 15g,桂枝 9g,阿胶 6g,人参 10g,麦冬 10g,麻仁 10g,黄芪 30g,白芍 10g,丹参 20g,当归 6g,川芎 6g,桃仁 6g,红花 6g)治疗冠心病室性早搏 50 例,并与用美心律 40 例对照,结果在心电图、动态心电图、临床症状方面,炙甘草汤合桃红四物汤组优于对照组 ($P < 0.05$)。马媛^[27]认为,冠心病合并心律失常(期前收缩)多为气血不足兼有痰饮内停,血脉瘀阻,虚实相杂,以致气血不充、血脉运行不畅。治宜益气养阴、活血化瘀、定悸复脉。在此基础上用炙甘草汤去生姜、桂枝、阿胶、麻仁、大枣,加丹参、当归、苦参、白芍、香附、桑寄生组方,治疗冠心病合并心律失常 60 例,并与用胺碘酮 60 例比较,结果提示,炙甘草汤加减组和胺碘酮组

效果相当,具有良好的抗心律失常的作用。陈国通^[28]观察 100 例冠心病并发室性心律失常患者,治疗组 50 例应用炙甘草汤联合心律平治疗,对照组 50 例单用心律平治疗,观察到炙甘草汤联合心律平较单用心律平组疗效显著 ($P < 0.05$),且能更有效降低气阴两虚型冠心病患者的心率及 QTd,减少室性心律失常的发生。李创鹏^[29]用炙甘草汤(炙甘草、生地黄各 15g,麦冬、阿胶、火麻仁各 10g,党参 12g,桂枝、生姜、大枣各 6g)治疗 31 例冠心病经皮冠状动脉球囊成形术(PTCA)术后心律失常,并与用倍他乐克 29 例对照,结果提示,炙甘草汤可显著缓解临床症状,降低 PTCA 术后心律失常发生率,与倍他乐克组比较有统计学意义 ($P < 0.05$)。并观察到炙甘草汤组可显著降低 P 选择素、内皮素、CRP 的水平,优于与倍他乐克组,提示炙甘草汤抗 PTCA 术后心律失常的作用机制可能与抗血小板活化、保护内皮细胞有关^[30]。张红霞^[31]观察炙甘草汤治疗冠心病心律失常(早搏)患者 108 例,随机分为治疗组 57 例和对照组 51 例,对照组按冠心病心律失常常规西医处理;治疗组在常规西医治疗基础上,加服炙甘草汤(炙甘草 15g,人参 15g,大枣 15g,桂枝 15g,生姜 15g,生地黄 20g,阿胶 15g,麦冬 15g,火麻仁 15g),治疗组总有效率 87.72%,优于对照组的 72.55% ($P < 0.05$)。

2.4 病毒性心肌炎致快速心律失常

李军林^[32]采用乙胺碘呋酮结合炙甘草汤治疗因病毒性心肌炎致快速心律失常 49 例,并与对照组 30 例单用乙胺碘呋酮比较,结果治疗组总有效率为 89.8%。对照组总有效率为 80%,两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。提示用乙胺碘呋酮配合炙甘草汤治疗快速心律失常,临床疗效快,维持时间长,不良反应减少,能达到标本兼治目的。

3 讨论

综上所述,相比早期基础研究造模方法局限,试验方法局限,药理研究机制不清,心室肌电生理研究较少的状况,离子通道研究还未深入,临床研究较少,近 5 年的文献对炙甘草汤的基础研究及临床应用进行了进一步的探索,在基础研究方面,其作用机制可能与影响心室肌细胞动作电位、抗血小板活化、保护内皮细胞等途径有关,心室肌电生理方面研究增多,但动物实验与临床试验的相关性有待进一步探讨,药物对心肌细胞电生理影响的研究有待进一步加强。在临床研究方面,炙甘草汤对于气阴两虚型

的心律失常(尤其对房性、室性早搏及窦性心动过速)具有良好作用,同时观察到在与西药联合应用时明显优于单用西药,且能减少西药的不良反应。但目前所进行的一些临床研究大多为小样本研究,缺乏大样本、双盲、安慰剂对照研究,且心律失常的临床疗效判定标准不一,因其为阵发性,不能单凭一两次心电图做出疗效判定,这些都直接影响了临床试验结果的准确性。因此,尚需对炙甘草汤进行更进一步的研究,并制定有效统一的临床判定标准。因此,结合现代科研手段,对炙甘草汤的化学成分、药理作用、临床应用作进一步的探讨,并使三者结合起来,对指导临床、利用古方意义深远。

参考文献

- [1]陈兰英,罗雄,胡瑞刚,等.炙甘草汤对大鼠气血两虚型心律失常及免疫系统的影响[J].中国中医基础医学杂志,2009,15(1):49-51.
- [2]陈兰英,罗雄,胡瑞刚,等.炙甘草汤对大鼠气血两虚心律失常大鼠血流动力学的影响[J].中草药,2009,40(9):1438-1440.
- [3]陈兰英,罗雄,罗颖颖,等.炙甘草汤对大鼠气血两虚证心律失常大鼠血清炎症因子和心肌酶的影响[J].时珍国医国药,2010,21(7):1631-1633.
- [4]甄耀辉,邓启华.炙甘草汤对大鼠室性早搏拮抗作用实验研究[J].实用中医药杂志,2009,25(5):280-281.
- [5]胡久略,黄显章.炙甘草汤抗心律失常作用的实验研究[J].时珍国医国药,2008,19(5):1189-1190.
- [6]王雪芳,朱萍,徐喆,等.炙甘草汤对低钾诱发家兔心律失常的电生理影响[J].河北北方学院学报(医学版),2008,25(5):12-14.
- [7]刘艳明,王雪芳,张晓云.炙甘草汤对低镁诱发豚鼠心律失常的电生理影响[J].陕西中医,2009,30(6):734-735.
- [8]周承志,张道亮,王腾,等.炙甘草汤含药血清对兔心肌细胞钙电流的影响[J].北京中医药大学学报,2007,30(7):468-471.
- [9]周承志,张道亮,王腾,等.炙甘草汤含药血清对兔心肌细胞瞬间外向钾电流的影响[J].中国中西医结合杂志,2006,26(9):832-835.
- [10]周承志,张道亮,王腾,等.炙甘草汤含药血清对兔心肌细胞动作电位的影响[J].中国中医基础医学杂志,2006,12(5):335-336.
- [11]张道亮,周承志,王腾,等.炙甘草汤含药血清对兔心肌细胞钠电流的影响[J].湖北中医杂志,2006,28(7):5-7.
- [12]李杰,冯燕,娜几娜,等.炙甘草汤含药血清对大鼠离体心脏场电位影响的研究[J].新疆中医药,2010,28(5):38-40.
- [13]王显红.再灌注心律失常的研究进展[J].国外医学内科学分册,2004,31(11):470.
- [14]袁杰.炙甘草汤对大鼠在体心肌缺血一再灌注损伤后左心功能及抗氧化酶的影响[J].时珍国医国药,2008,19(2):411-412.
- [15]孙志,马丽.快速性心律失常中医药治疗概况及进展[J].中医杂志,2001,42(4):244-246.
- [16]谭运江.加减炙甘草汤治疗心悸的疗效观察 58 例[J].中国医药指南,2010,8(5):77-78.
- [17]张峰.稳心颗粒联合炙甘草汤治疗心律失常 69 例[J].陕西中医,2011,32(2):136-137.
- [18]刘高丽.炙甘草汤加减治疗心悸疗效观察[J].医药论坛杂志,2011,32(3):34-35.
- [19]孔敬东,潘冲,张瑞.炙甘草汤加减治疗心律失常 30 例临床观察[J].中国中医急症,2010,19(1):15-16.
- [20]李琳.加味炙甘草汤治疗室性期前收缩临床观察[J].临床荟萃,2010,25(21):1907-1908.
- [21]邢健东,董耀荣,赵颖.90 例加味炙甘草汤治疗室性早搏的临床观察[J].中国实用医药杂志,2007,2(15):89-91.
- [22]黄霞,林金丽.步长稳心颗粒联合炙甘草汤治疗室性早搏临床观察[J].中国中医急症,2010,19(3):432-433.
- [23]何妍,齐放,徐玲燕.加味炙甘草汤治疗室性早搏 151 例分析[J].实用中医内科杂志,2006,20(1):54.
- [24]吕志军.炙甘草汤加减治疗心悸(室性早搏)气阴两虚证 60 例[J].中国中医急症,2010,19(8):1411.
- [25]周永军.炙甘草汤联合胺碘酮治疗室性期前收缩临床分析[J].中国当代医药,2011,18(11):90-93.
- [26]李芳,李霞,丁瑜.炙甘草汤合桃红四物汤加味治疗冠心病室性早搏疗效观察[J].辽宁中医药大学学报,2010,12(8):146-147.
- [27]马媛.炙甘草汤加减治疗冠心病合并心律失常 60 例[J].现代中医药,2011,31(2):4-5.
- [28]陈国通.炙甘草汤联合心律平治疗气阴两虚型冠心病并发室性心律失常 50 例临床观察[J].福建中医药,2010,41(3):11-12.
- [29]李创鹏.炙甘草汤治疗冠心病 PTCA 术后心律失常疗效观察[J].辽宁中医杂志,2007,34(12):1725-1726.
- [30]李创鹏,彭敏.炙甘草汤对 PTCA 术后心律失常 P 选择素内皮素 CRP 影响临床研究[J].中医药学刊,2006,24(4):655-656.
- [31]张红霞.炙甘草汤治疗冠心病心律失常临床观察[J].光明中医,2011,26(4):743-744.
- [32]李军林.炙甘草汤治疗病毒性心肌炎心律失常 49 例临床观察[J].中国社区医师,2010,21(12):17.

(收稿日期:2011-09-08;修回日期:2011-10-15)

[编辑:侯建春]