

# 附子 1 号的临床研究

中国医学科学院阜外医院

姜文卿 刘秀杰 陶寿洪 李介鸣 赵淑华 郭秀珍

附子 1 号注射液, 为中国医学科学院药物研究所合成的一种新的活性成分消旋去甲乌药碱 (dl-Demet-hyl-Coelaurine 即 Higenamine) (1), 临床对缓慢性心律失常的作用, 已有报告 (2~4)。为探讨该药对左心功能的影响, 我们采用核听诊器以  $113\text{m}$  钼测定左室射血分数 (LVEF) (5), 同时对传导阻滞、心率、血压以及自觉症状等, 做了进一步观察, 并与异丙肾上腺素 (异丙肾) 对比, 分析总结如下。

## 资料与方法

本组 19 例患者, 男 11 例, 女 8 例。年龄 21~65 岁, 平均 40 岁。心电图所示: 窦性心动过缓 9 例 (其中窦房阻滞 1 例; 结区心律 4 例)。房室传导阻滞 10 例, 其中 8 例 II 度房室传导阻滞 (1 例  $\text{QRS} > 0.12''$ , 7 例  $\text{QRS} < 0.12''$ ), 2 例 III 度房室传导阻滞 ( $\text{QRS} > 0.12''$  及  $< 0.12''$  各 1 例)。病因: 冠心病 5 例 (其中急性心肌梗塞、可疑冠心病各 1 例), 原发性心肌病 5 例, 心肌炎 (后遗症) 3 例, 原因不明者 6 例 (包括病态窦房结综合征或迷走神经张力过高)。19 例中 4 例心脏扩大 (X 线提示心胸比率轻至中度增大), 而临床均无心力衰竭表现。

中医辨证: 气阴两虚 8 例, 气滞血瘀 2 例, 阴阳两虚 3 例, 心阴虚为主 2 例, 心气虚为主者 4 例。

## 观察方法

静滴附子 1 号的缓慢性心律失常 19 例中, 10 例与异丙肾作了对比, 15 例用核听诊器以  $113\text{m}$  钼测定左室射血分数 (LVEF 值) 病例中, 有 6 例与异丙肾做对比观察。

用药剂量与方法: 附子 1 号 2.5mg 溶于 5% 葡萄糖 100ml 溶液中静脉滴注, 滴速一般从  $12.5 \sim 15 \mu\text{g}/\text{min}$  开始, 逐增至  $25 \sim 50 \mu\text{g}/\text{min}$ , 出现作用或不能耐受时为止。异丙肾 0.1mg 溶于 5% 葡萄糖 100ml 静脉滴注, 滴速  $0.5 \sim 1.0 \mu\text{g}/\text{min}$  最多为  $1.6 \mu\text{g}/\text{min}$ 。同时心电图监护心率、心律变化, 并记录血压、心音、面色及症状等。

## 结果

一、15 例静滴附子 1 号及 6 例静滴异丙肾后对 LVEF 的影响, 除 1 例对两药无作用外, 其余病例所得 LVEF 均有不同程度增加, 两者与给药前对照比较, 经统计学检验, 差异非常显著 ( $P < 0.001$ ), 见表 1、图 1。如 II 度房室传导阻滞病人用附子 1 号前 EF 值为 46%, 用药后 10、30、50 分钟分别上升为 64%、72%、83% (图 2 a~b, 在插页 3)。

附子 1 号及异丙肾各 6 例, 用药后平均增加 LVEF 值, 两药间对比观察结果, 经统计学处理, 差异非常显著 ( $P < 0.001$ )。附子 1 号增加 LVEF 值最多为 42%, 最少为 3%, 异丙肾最多为 41%, 最少为 12%。

从表 1 及图 1 还可以看出, 两药用后分别平均增加 LVEF 值随每分钟给药量的增加而升高, 二者作用

表 1 静滴附子 1 号、异丙肾对 LVEF 的影响

| 测定时间  | 附子 1 号 (15 例)                        |                         |            | 异丙肾素 (6 例)                           |                         |            |
|-------|--------------------------------------|-------------------------|------------|--------------------------------------|-------------------------|------------|
|       | 平均药量<br>( $\mu\text{g}/\text{min}$ ) | $\bar{X} \pm \text{SD}$ | 增加率<br>(%) | 平均药量<br>( $\mu\text{g}/\text{min}$ ) | $\bar{X} \pm \text{SD}$ | 增加率<br>(%) |
| 用药前   |                                      | $45.7 \pm 9.7$          |            |                                      | $55.7 \pm 8.0$          |            |
| 10' 后 | 22.6                                 | $57.4 \pm 14.2$         | 25.6       | 0.83                                 | $75.7 \pm 12.9$         | 35.9       |
| 20'   | 23.0                                 | $59.2 \pm 16.9$         | 29.5       | 0.88                                 | $75.2 \pm 22.2$         | 35.0       |
| 30'   | 26.1                                 | $60.1 \pm 14.5$         | 31.5       | 0.85                                 | $75.3 \pm 14.3$         | 35.1       |
| 40'   | 28.5                                 | $63.3 \pm 13.9$         | 38.5       | 1.00                                 | $78.2 \pm 7.0$          | 40.3       |
| 50'   | 31.0                                 | $62.2 \pm 13.8$         | 36.1       | 1.03                                 | $79.7 \pm 13.6$         | 43.0       |
| 60'   | 34.0                                 | $60.4 \pm 12.0$         | 32.1       | 1.03                                 | $80.4 \pm 12.1$         | 44.3       |

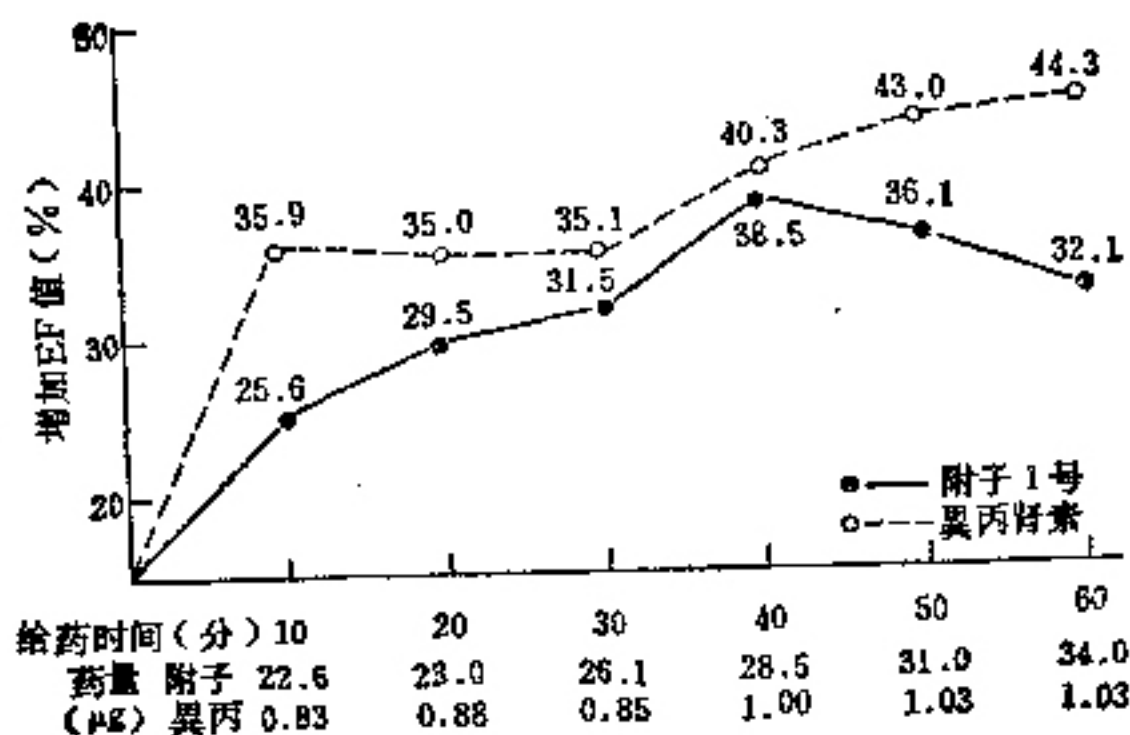


图 1 静滴附子 1 号、异丙肾后 EF 值的分布

皆较迅速, 微量的变动, 即可产生效果。

不同病因与平均增加 LVEF 值的关系: 附子 1 号静滴后, 由于病因不同, 所增加 EF 值亦异, 原发性心脏病 4 例, 心脏扩大, 平均增加 EF 值只 18.3%, 冠心

病 4 例为 33.6%; 心肌炎 2 例增加 52.1%, 而原因不明者 5 例则增加 44.0%, 最多。

二、静滴附子 1 号对传导阻滞、心率的作用: 见表 2。

表 2 静滴附子 1 号对传导阻滞、心率的作用

| 心律失常<br>类 型         | 例<br>数 | 传 导 阻 滞 改 变                                    | 心房率 次/分 |       |      | 心室率 次/分 |      |      |
|---------------------|--------|------------------------------------------------|---------|-------|------|---------|------|------|
|                     |        |                                                | 前       | 中     | 增加   | 前       | 中    | 增加   |
| 窦 缓<br>窦房阻滞<br>结区心律 | 4      | 阻滞消失<br>2 例变为窦性心律, 1 例变为 S—AB3:2<br>传导, 1 例未变。 | 54.0    | 71.0  | 17.0 | 54.0    | 71.0 | 17.0 |
|                     | 1      |                                                | 62.0    | 94.0  | 32.0 | 62.0    | 94.0 | 32.0 |
|                     | 4      |                                                |         | 73.7  | 73.7 | 44.3    | 64.3 | 20.0 |
|                     |        |                                                |         |       |      | 38.0    | 60.0 | 22.0 |
| 房 室<br>传 导<br>阻 滞   | II°    | 8                                              | 83.0    | 89.0  | 6.0  | 51.5    | 79.7 | 28.2 |
|                     |        |                                                | 79.0    | 100.0 | 21.0 | 50.5    | 60.0 | 9.5  |
|                     | III°   | 2                                              |         |       |      |         |      |      |
|                     |        |                                                | 85.0    | 100.5 | 15.5 | 39.5    | 47.0 | 7.5  |

4 例窦性心动过缓者, 用附子 1 号后平均心率增加 17.0 次/分。1 例窦房阻滞者, 用药后阻滞消失, 心率增加 32.0 次/分。4 例结区心律病人中 2 例变为窦性心律, 1 例为 3:2 窦房阻滞, 1 例结区心律未变。用药后心室率都有增加。8 例 II 度房室传导阻滞中, 1 例 3:2 阻滞 (QRS < 0.12") 用药后变为 I 度阻滞, 2 例 2:1 传导阻滞 (QRS < 0.12" 及 > 0.12" 各 1 例) 用药后变为 I 度 (见图 3)。3 例高 II 度房室传导阻滞用药后变为 3:2 传导。上述 6 例传导阻滞有所改善者, 用药后平均心房率增加 6.0 次/分, 心室率增加 28.2 次/分。而 2 例阻滞未变者, 其平均心房率增加 21.0 次/分, 平均心室率增加 9.5 次/分。2 例 III 度房室传导阻滞 (QRS > 0.12" 及 < 0.12" 各 1 例), 其阻滞无改善, 平均

心房率增加 15.5 次/分, 心室率平均增加 7.5 次/分。

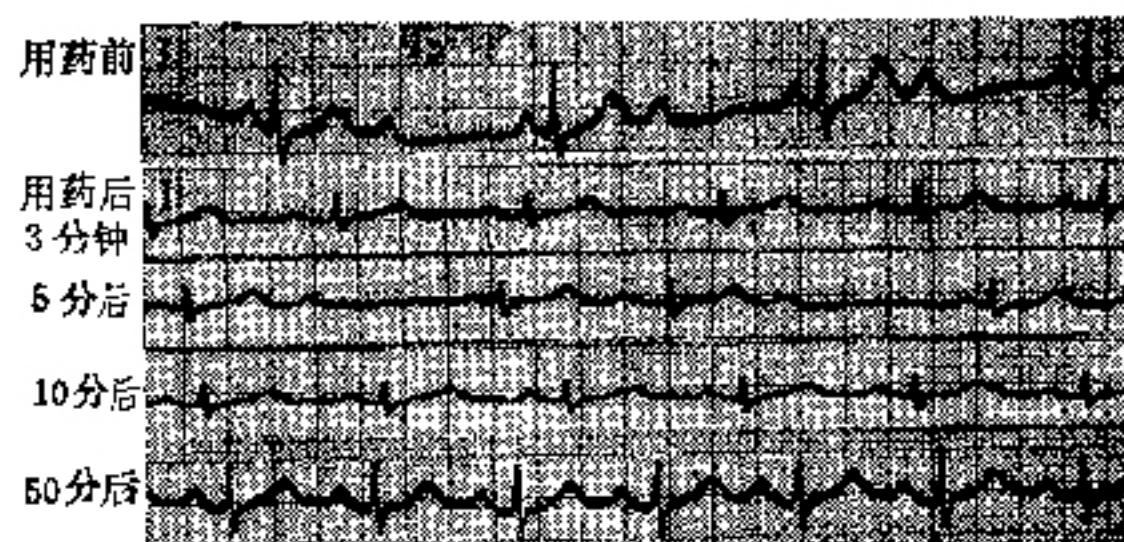


图 3 静滴附子 1 号对房室传导阻滞的影响  
(由 2:1 阻滞变为 I° 阻滞)

三、附子 1 号、异丙肾静滴对心率、传导阻滞的作用比较 (见表 3)。

表 3 附子 1 号、异丙肾静滴对心率、传导阻滞的作用比较

| 心律失常<br>类 型                                     | 例<br>数 | 药 物             | 对 阻 滞 作 用                                         | 心房率 次/分 |       |      | 心室率 次/分 |      |      |
|-------------------------------------------------|--------|-----------------|---------------------------------------------------|---------|-------|------|---------|------|------|
|                                                 |        |                 |                                                   | 前       | 中     | 增加   | 前       | 中    | 增加   |
| 窦 缓<br>窦房阻滞                                     | 2      | 附子 1 号<br>异 丙 肾 | 窦房阻滞消失                                            | 55.0    | 75.0  | 20.0 | 55.0    | 75.0 | 20.0 |
|                                                 |        |                 | 窦房阻滞消失                                            | 54.5    | 69.0  | 14.5 | 54.5    | 69.0 | 14.5 |
| 结区心律                                            | 1      | 附子 1 号<br>异 丙 肾 | 偶见窦性心律                                            |         | 61.0  | 61.0 | 43.0    | 61.0 | 18.0 |
|                                                 |        |                 | 偶见窦性心律                                            |         | 85.0  | 85.0 | 43.0    | 85.0 | 42.0 |
| II°A—VB<br>QRS < 0.12"<br>5 例<br>> 0.12"<br>1 例 | 6      | 附子 1 号          | 2 例 2:1 变为 I°<br>2 例高 II° 变为 3:2<br>2 例 II° 阻滞未变  | 87.8    | 88.8  | 1.0  | 49.8    | 70.0 | 20.2 |
|                                                 |        | 异 丙 肾           | 1 例 2:1 阻滞变 I°<br>4 例高 II° 变为 3:2<br>1 例 2:1 阻滞未变 | 87.5    | 97.0  | 9.5  | 47.5    | 72.7 | 25.2 |
| III°A—VB                                        | 1      | 附子 1 号<br>异 丙 肾 | 无改变                                               | 90.0    | 107.0 | 17.0 | 36.0    | 43.0 | 7.0  |
|                                                 |        |                 | 无改变                                               | 96.0    | 100.0 | 4.0  | 42.0    | 48.0 | 6.0  |

10例患者分别静滴附子1号及异丙肾进行对比,其结果为,窦性心动过缓及窦房阻滞各1例,用药后两者心率分别由55.0、54.5次/分,增加20.0、14.5次/分,窦房阻滞消失。1例结区心律用两药后均出现窦性心律,前者心率增加18.0次/分,后者增加42.0次/分。II度房室传导阻滞6例中,1例用附子1号时阻滞未变;而滴注异丙肾时变为3:2传导;另1例(QRS $>0.12''$ )2:1阻滞用异丙肾阻滞未变,而用附子1号时变为I度阻滞;其余4例在滴两药过程中可见相似的不同程度的传导改善及心率增加。1例III度房室传导阻滞(QRS $<0.12''$ )用两药后阻滞均无改变,只心率稍增加。以上说明两药改善传导阻滞基本一致。对心率的影响给药前后有显著性差异( $P<0.002$ ),而两药间对比则无显著差异( $P>0.25$ ),表明两药对心率作用亦相似。

#### 四、两药作用剂量分布比较:

窦性心动过缓、窦房阻滞者,用附子1号剂量20~30 $\mu\text{g}/\text{min}$ 多数有效,1例患者只用10 $\mu\text{g}/\text{min}$ 即见效。而房室传导阻滞者用量稍大,一般25~50 $\mu\text{g}/\text{min}$ 有效,1例最大剂量用66.6 $\mu\text{g}/\text{min}$ ,病人感觉手麻,略呈兴奋状态。异丙肾剂量多数为1.0 $\mu\text{g}/\text{min}$ 或以下,仅有1例用1.6 $\mu\text{g}/\text{min}$ ,可见附子1号所用剂量大约为异丙肾之25倍。

#### 五、对血压的作用:

静滴附子1号及异丙肾过程中,血压大部分有改变,用附子1号后收缩压19例中有10例上升,平均升高14.9mmHg,异丙肾用后10例中5例升高,平均为18mmHg,两者最多上升均为30mmHg。舒张压则附子1号19例中15例下降,平均下降11.6mmHg,异丙肾10例中5例下降,平均下降10.4mmHg,下降最大幅度前者为20、后者为12mmHg。上述结果说明,两药对血压作用基本类似。

#### 六、副反应:

两药静滴过程中均出现副作用,如诱发室性早搏,异丙肾似乎较附子1号稍多,而附子1号则可引起口唇、手指发麻感,个别病例有口干、头晕、面红等反应,减量后症状迅速消失,不影响继续治疗。

### 讨 论

附子为常用中药之一,临床应用已有数千年的历史,张仲景《伤寒论》中有附子的方剂约有33首,《金

匱要略》中亦有29首。李时珍所著《本草纲目》中达百余首。附子性味辛热,行十二经。主治:阳衰欲脱,身凉肢冷,脉微欲绝。可回阳救逆,功效以“温阳”为主。

1978年中国医学科学院药物研究所实验证明附子有效成分消旋去甲乌药碱对 $\beta$ 受体具有类似异丙肾的作用,但其效果较异丙肾稍逊,这一实验结果可解释中药附子“回阳救逆”的功能,提供了现代药理作用的部分依据。

我们临床观察两药的作用说明,附子1号静滴确有与异丙肾相似的兴奋 $\beta$ 受体的效应,其作用强度大约为同剂量异丙肾的 $1/25$ 。对15例缓慢性心律失常病例测定用药前后LVEF值变化结果证明,确有增强心肌收缩力,提高心排量作用。附子1号还可使周围血管扩张,降低周围血管阻力,表现为舒张压下降,面色潮红等反应,和附子“温阳”作用相符合,适用于阳虚病人;但阴虚病例亦可相机应用,有“引火归元”之效。附子1号和异丙肾均可迅速提高心率,改善窦房传导及结区的房室传导功能,能较有效的短暂纠正窦房阻滞及II度房室传导阻滞,与文献报道该药有缩短希氏束图A—H间期的作用相一致。少数病例出现一过性室性早搏,不同程度的头晕、口唇手指麻木感等类似文献所述的毒副反应。附子1号静滴起效迅速,停药作用消失亦快,对抢救急需用药或换药有利。本文初步观察结果,提示附子1号可作为异丙肾的代用药,可用于对低排血量和缓慢心率的短时间治疗。至于二者之间优缺点的比较,还有待进一步研究探讨。

### 参考文献

- 1 周远鹏等:附子药理作用的研究:1.去甲乌药碱对心血管系统的作用.中华医学杂志558(11):661,1978
- 2 郭士魁等:附子1号对33例缓慢性心律失常作用的研究.中西医结合防治研究心血管病资料第6辑49页,西苑医院,北京,1979
- 3 魏延熙等:附子1号对缓慢性心律失常的临床疗效及应用希氏图研究其对心脏传导系统的机理.上海医学2(12):2,1979
- 4 姜文卿等:附子1号对缓慢性心律失常的作用初步临床观察.中华心血管病杂志8(2):95,1980
- 5 刘秀杰等:应用核听诊器及 $^{113}\text{m}$ 铯测定左心功能.中华心血管病杂志8(2):92,1980

## Abstracts of Original Articles

### TCM Treatment of the Sick Sinus Syndrome: Effects on the Clinical Symptomatology and Plasma Sex Hormone Levels

Kuang Ankun (邝安堃) Gong Lansheng (龚兰生), et al  
Ruijin Hospital, Shanghai Second Medical College, Shanghai.

There were 27 cases. The longest duration of the disease was 20 years, the shortest 8 months (average 6 years, 6 months). They were of the following clinical types: Type I sinus bradycardia (14 cases), Type II sinus arrest or sinus block (9 cases), Type III tachycardia-bradycardia syndrome (4 cases). Before treatment, the slowest sinus rate was 27 beats/min., the fastest rate was 68 beats/min. 15 cases had history of syncopal attacks. The etiology was coronary heart disease (15 cases), myocarditis (3 cases) and unknown (11 cases). According to the diagnosis by TCM 12 cases had Yang Xu (阳虚) of the heart, 9 cases had Qi Xu (气虚) and Yin Xu (阴虚), 6 cases had Yang Xu of the heart and kidney.

With treatment, most of the patients improved significantly. Syncope disappeared in 14 patients, decreased in frequency in one. After treatment the average heart rate increased from  $50.04 \pm 1.17$  beats/min. to  $57.07 \pm 1.31$  beats/min., the mean increase being  $7.03 \pm 1.83$  beats/min. ( $P < 0.001$ )

Non-invasive left ventricular function indices, such as the pre-ejection period (PEP) index, left ventricular ejection time (LVET) index, PEP/LVET ratio and ejection fraction (EF) and mean circumferential fiber shortening rate (MVCF) were measured in 15 cases, and no significant differences were found in any of the indices before and after treatment.

The average value of plasma estradiol level ( $E_2$ ) of 10 male patients before treatment was  $96.72 \pm 20.20$  pg/ml. The average value of plasma testosterone level (T) was  $504.2 \pm 62.61$  ng/dl, and  $E_2/T$  ratio was  $0.02296 \pm 0.0054$ . After treatment, the average of  $E_2$  was  $53.44 \pm 5.74$  ( $P < 0.05$ ), the average of T was  $757.0 \pm 64.41$  ( $P < 0.01$ ),  $E_2/T$  ratio was  $0.00756 \pm 0.00101$  ( $P < 0.01$ ).

(original article on page 3)

### Clinical Study of the Effect of Higenamine on Ejection Fraction and Bradycardia

Jiang Wenqing (姜文卿) Liu Xiujie (刘秀杰) Tao Shouchi (陶寿淇), et al  
Fu Wai Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing

Higenamine, dl-Demethylcocaurine, an active principle of Strobal found experimentally to have an action similar to isoproterenol, was studied in 19 patients with sick sinus syndrome, 8 patients with second-degree and 2 cases with third-degree atrioventricular (AV) block. Higenamine was administered by intravenous drip at a rate of 12.5 to 50  $\mu$ g per min. Left ventricular ejection fraction (LVEF), which was determined in 15 patients by using nuclear scintiscopes and  $^{113m}$  In., increased from an average of  $45.7 \pm 9.7$  to  $63.3 \pm 13.9\%$  ( $P < 0.001$ ). Isoproterenol given to 6 of the patients at a rate of 0.5 to 1  $\mu$ g per min. caused an increase of LVEF from an average of  $55.7 \pm 8.0$  to  $78.2 \pm 7.0\%$ . Significant difference was found in the percentage increase of LVEF produced by the two drugs ( $P < 0.001$ ). During the administration of Higenamine the heart rate increased from an average of 54.0 to 71.0 beats/min. in 4 cases of sinus bradycardia. Sino-atrial block disappeared in 1 of the 4 cases of AV junctional rhythm. Sinus rhythm appeared in 3 cases and the heart rate increased from an average of 44.3 to 64.3 beats/min. In the other cases, the rhythm was unchanged. Side effects: ventricular premature beats and anesthesia of tongue.

(Original article on page 6)

### Observations on the Immediate Effects of Kuan-Xiong (宽胸) Aerosol on Anginal Attacks

Kuo Shikui (郭士魁) Chen Keji (陈可冀), et al  
Xi Yuan Hospital, Academy of TCM, Beijing

Kuan-Xiong aerosol are made of Volatiles of Asarum sieboldi (细辛), Alpinia officinarum (良姜), Piper longum (荜拔), Santalum album (檀香) and Dryobalanops aromatica (冰片). In treating coronary anginal attacks, the authors of this paper made observations on 317 cases totalling 2,924 times and found the effective rate ranging between 47.60–58.07% (terminating the pain within 3 min.).

In 16 cases, 327 times, the authors made a further comparison between this aerosol and nitroglycerine (manufactured both at home and abroad), the effective rates being 50.06%, 41.9% and 56.4% respectively ( $P > 0.05$ ).

Experimental studies showed that this aerosol can relieve the vascular spasm in rabbits and dogs. The authors stress that such an evident effect should not be neglected.

(Original article on page 9)

### Initial Observations on Acute Myocardial Infarction in a Comparative Study between TCM and WM

Chao Yang Hospital and Guang An Men Hospital, Academy of TCM, Beijing

A total of 276 cases were divided at random into two groups. The odd number cases (group A, 138 cases) were treated with TCM (anti-MI mixture) and WM, and the even number cases (group B, 138 cases) were