

中医药抗心律失常研究进展

中国中医研究院西苑医院内科(北京 100091) 陈可冀 陈耀青

经动物实验或临床观察初步证实具有抗心律失常作用的中药有效成分多数归属于生物碱类、强心甙类、黄酮类及皂甙类;此外,也包括少数香豆精类、萜类、挥发油类及酚类等成份。同时,中药复方及针刺也常用于治疗心律失常。现分别概述如下。

一、生物碱类

1. 常咯啉(Changrolin, Pyrozoline): $C_{24}H_{29}N_5O$, 是抗疟中药常山的主要成份——常山乙素(β -dichroïne)结构改造研制而成,为我国所创制,其作用类似奎尼丁,可能属于 I_a 类药物。对乌头碱、哇巴因、氯化钡、乙酰胆碱所诱发的动物心律失常具有明显的防治作用,可提高家兔和狗电刺激所引起的室颤阈值⁽¹⁾。该药能降低心室肌兴奋性,降低动作电位0相上升幅度(APA)和速率(V_{max}),延长有效不应期(ERP)⁽²⁾,并可延长A-H及H-V间期。剂量过大时,心电图P-R及Q-T间期延长,P波及QRS波增宽。本品对室性、室上性快速性心律失常均有一定效果。上海报告常咯啉口服治疗室性、室上性快速性心律失常489例,总有效率80.8%,其中对阵发性室性心动过速、频发性室性早搏疗效较好,对房性早搏、阵发性室上性心动过速及阵发性心房纤颤也有一定疗效;对结性早搏,窦性心动过速疗效较差。本品静脉应用起效快,安全可靠,对室性早搏效果较普罗帕酮(Propafenone, Rhythmanorm)为优。此药口服吸收良好,3~4h达血浆高峰浓度,半衰期3.2h,24h排出达50%以上。由于药后17.8%患者出现皮肤呈深褐色色泽改变及少数出现肝肾功能损害、白细胞减少,限制了该药的临床应用⁽³⁾。

2. 黄连素(小檗碱, Berberine): $C_{20}H_{19}NO_5$, 是从黄连等植物中提取的一种季胺类生物碱——小檗碱。过去多用于消炎止泻。1985年 Shaffer 报告本品有心脏正性肌力和负性频率作用⁽⁴⁾。Ksiczyczek 等还观察到有抗实验性心律失常作用⁽⁵⁾。黄伟民等进一步证明其可延长豚鼠乳头肌动作电位时程(APD)。有报道表明黄连素可提高猫的电致室颤阈⁽⁶⁾。Greco 及黄伟民的工作证明,该品具有 α -肾上腺素能受体阻滞作用^(7,8)。黄连素口服治疗45例心律失常表明,对室性心律失常的有效率为70%,对室上性心律失常的有效率为84%⁽⁹⁾。黄连素治疗难治性室性早搏等50例,有

效率为60%,显效率40%,无任何严重副作用。临床观察还发现,黄连素口服对顽固性室性心动过速可能有效。

3. 延胡索碱:延胡索为传统活血、行气、镇痛药。其生物碱水溶性部分为季胺碱(碱I),水不溶性部分为叔胺碱(碱II)。动物实验证明此二成份可分别对抗不同的实验性心律失常模型。碱I对心电图的影响与乙胺碘呋酮相似,碱II对心电图的影响与奎尼丁相似。碱I可引起心率减慢、心电图T波增宽、QTc延长,对P、QRS波和P-R间期无显著影响;碱II可引起P、QRS波增宽,P-R、QTc延长,对心率和T波影响不明显。西苑医院用双盲法观察了静脉注射该二药的临床作用,观察到碱I对室性早搏效果较好,碱II对房性、交界区性早搏治疗作用较好,对室性早搏疗效较差⁽¹⁰⁾。口服延胡索粉对房性早搏有一定治疗作用,服用10g以上能控制阵发性房颤的发作。从延胡索季胺碱中提取的有效成分巴马丁(Palmatine), $C_{21}H_{23}NO_5$, 对乌头碱、氯化钡、肾上腺素诱发的心律失常有一定拮抗作用,其对心电图的影响与碱I相似。

4. 苦参总碱:苦参总碱是从苦参根块中提得,能对抗氯仿-肾上腺素、乌头碱、哇巴因等诱发的多种实验性心律失常,主要降低APA并可延长APD及ERP,作用与奎尼丁类似。有报道认为氧化苦参碱(Oxymatrine)、苦参碱(Matrine)是苦参抗心律失常的有效成分。实验表明,苦参碱抗心律失常效应可能与其对心脏的直接作用有关。山西、山东、北京等地先后观察到本品对室性及房性早搏有一定效果。北京协作组应用苦参片治疗167例快速性心律失常,对早搏的有效率62.0%,其中室性早搏的有效率59.9%,房性早搏的有效率80.8%,对结性早搏、多源性早搏、阵发性室上速、阵发性房颤也有一定疗效⁽¹¹⁾。对缓慢性心律失常无效。

5. 蝙蝠葛碱(Dauricine): $C_{38}H_{44}N_2O_5$, 是从防己科植物蝙蝠葛的根茎中提得。具有较广泛的抗心律失常作用,能对抗氯仿-肾上腺素诱发的家兔心律失常,提高哇巴因导致豚鼠室颤及致死的用量,显著提高乌头碱诱发大鼠心律失常及致死的剂量,提高猫的电致颤阈⁽¹²⁾。对电-机械活动的影响类似奎尼丁。能减低APA和 V_{max} ,并可延长APD,对 Na^+ 、 Ca^{++} 、 K^+ 跨

膜电子流均有抑制作用。蝙蝠葛碱治疗41例顽固性心律失常(室早、房早、房颤、房扑)表明,该药对这些心律失常的显效率为78.0%,好转率12.2%,总有效率90.2%,少数患者有轻度肝功能异常。该药可能是一种优良的广谱抗心律失常药,对室性早搏疗效较佳,病态窦房结综合征患者应慎用或忌用。对13例预激综合征患者静脉注射蝙蝠葛碱进行电生理研究发现,该药能明显延长旁路前向有效不应期,阻断预激房颤时经旁路的前向传导,减慢心室率,并具有一定除颤效能。此药也能延长旁路逆向有效不应期,减慢心室率。用药后,1/3患者用心房程序刺激和3/7患者用心室程序刺激不能诱发出房室反复性心动过速。

6. 粉防己碱(Tetrandrine): $C_{38}H_{42}N_2O_6$, 是防己科植物粉防己根的主要有效成分,粉防己碱能拮抗哇巴因及氯化钙诱发的心律失常,对乌头碱及电刺激引起的心律失常拮抗作用较弱或不明显,其抗心律失常的作用机制与异搏定相似,与拮抗 Ca^{++} 内流有关。电生理研究证实可延长APD及ERP⁽¹³⁾。

7. 木防己碱(Trilobine): $C_{25}H_{34}N_2O_6$, 是从防己科植物木防己根块中提取而得,能对抗乌头碱、哇巴因诱发的心律失常,延长心室肌细胞动作电位平台期及心房肌的ERP,其抗心律失常作用可能是延长心肌不应期,消除折返而产生的⁽¹⁴⁾。

8. 关附甲素(Guan-fu base A): 关附甲素是毛茛科植物黄花乌头块根中的主要生物碱,可提高猫的电致颤阈,对兔的室颤有保护作用,可降低APA,延长APD及ERP,降低自律性。对缺血-再灌注心律失常有防治作用。

9. 宁心碱(Ningxin): 宁心碱是从天南星科植物掌叶半夏的块茎中提取的生物碱,可使离体猪心室肌细胞的APA和Vmax明显降低,并能延长APD和ERP。具有奎尼丁样抗心律失常作用。

10. 钩藤总碱: 钩藤总碱是从茜草科钩藤属植物大叶钩藤中提取。该品对乌头碱、氯化钡及氯化钙诱发的大鼠心律失常均有对抗作用,能明显减慢犬及大鼠的心率,其作用与抑制异位起搏点及窦房结,减慢房室及房内传导有关。

11. 甲基莲心碱(Neferine): $C_{38}H_{44}N_2O_6$, 系睡莲科植物成熟种子的绿色胚芽中提取所得,为双苄基异喹啉类,其药理作用可能与抑制心肌 Na^{+} 内流有关,对心肌 Ca^{++} 转运亦有抑制效应。

12. 槐果碱(Sophocarpine): $C_{15}H_{23}N_2O$, 是从豆科槐属植物苦甘草中提取。主要是对抗室性心律失常,其作用与心脏 β 受体无关。

13. 环常绿黄杨碱D(Cyclovirobuxine-D): $C_{24}H_{40}N_2O$, 是从黄杨科植物小叶黄杨中提取而得。该药主要影响动作电位的第2相,使缓慢内向电流失活过程延长及整个复极化过程推迟或减慢,延长ERP,能延长A-H间期和H-V间期。该药对冠心病引起的房性或室性早搏效果较好,对阵发性房颤可以延长不应期,缩短发作期,能使发作的频率减低并缩短发作的时限甚至消失,对慢性房颤无效。

14. 裸翠雀亭(Denudatine): 裸翠雀亭系从四川金阳乌头提取的一种生物碱,它的抗心律失常作用可能涉及占据受体。该药可能是 Na^{+} 内流抑制剂,可降低APA、Vmax,缩短APD及ERP,同时也可能影响 Ca^{++} 通道。

15. 青藤碱(Sinomenine): 青藤碱系从防己科植物毛青藤的根茎中提取,能抑制 Na^{+} 、 K^{+} 、 Ca^{++} 的转运过程,降低Vmax,延长APD、ERP。

16. 小檗胺(Berberamine): $C_{37}H_{40}N_2O_8$, 是从小檗科植物细叶小檗的根块中提取的一种双苄基异喹啉生物碱,能延长ERP,降低自律性。其作用可能与抑制 Ca^{++} 、 Na^{+} 通道,阻断组胺受体及扩张冠状动脉有关⁽¹⁵⁾。

17. 去甲乌药碱(dl-demethylecclaurine): $C_{18}H_{17}NO_3$, 系从毛茛科植物乌头的子根(即附子)中提取的有效强心成分之一。对用甲醛破坏窦房结而建立的家兔实验性病窦动物模型有一定治疗作用。目前认为该药可能是 β 受体部分激动剂,主要作用于慢通道而发挥其抗缓慢性心律失常的作用。临床上静脉滴注可改善窦房结的自律性,改善窦房、房室的传导,明显缩短A-H间期⁽¹⁶⁾。不少报道证实用药后病窦患者的SNRT、cSNRT、SACT缩短,固有心率加快,窦性静止,窦房阻滞消失。该药对不同程度的房室传导阻滞亦均有治疗作用,但该药药效时间较短,停药后作用迅速消失。少数病例用药后出现口干,心绞痛、早搏等副作用。

二、强心药类

这类药物有黄夹甙、新福甙、福寿草总甙、万年青甙、铃兰毒甙、蟾酥等,大都具有洋地黄样作用,间接起到抗心律失常作用,部分药物尚有直接抗心律失常的作用⁽¹⁷⁾。如福寿草总甙降低Vmax而延长APD,从而延长不应期。万年青甙能延长心肌绝对不应期,降低应激性,抑制心脏异位兴奋灶,对心脏的传导有一定延迟作用⁽¹⁸⁾。上海观察了福寿草片治疗快速性心律失常633例,总有效率71.4%。福寿草总甙静脉注射治疗快速房颤、房扑、窦性或异位性心动过速,15分

钟内降心率总有效率达91%。新福甙总甙对心肌炎后遗症的早搏有治疗效果,与慢心律合用有协同作用。万年青总甙注射液对多种快速性心律失常均有效,但毒性较大。黄夹甙静脉注射或口服均能明显减慢心率,对阵发性室上性心动过速、阵发性房颤效果更佳⁽¹⁹⁾。蟾酥口服对室性、室上性早搏均有一定疗效。北五加皮具有多种甙类化合物,对心衰房颤患者能较好地控制心室率。但这类药物过量大都可出现洋地黄样的毒、副反应。

三、黄酮类:包括苦参总黄酮⁽²⁰⁾,黄芩花总黄酮、广枣总黄酮⁽²¹⁾、山楂黄酮及葛根酮等^(22,23),有一定苗头。

四、皂甙类

1.三七总皂甙:三七总皂甙是从五加科人参属植物三七中提取而得,其作用机理与对心肌的直接抑制作用或钙拮抗作用有关⁽²⁴⁾。

2.人参总皂甙:人参总皂甙是从五加科植物人参的根中提取而得,能提高心内电极起搏所致急性心动过速的阈值^(25,26)。

五、香豆精类:6,7-二甲氧基香豆素(Scoparon),即七叶亭二甲醚,菊科植物茵陈蒿去根幼苗、花及果中含有此成分,已可半合成。本品有温和降压作用和对实验性心室颤动的作用。使离体心室纤颤兔心冠脉流量明显增加,并使其恢复节律收缩。

六、萜类:八厘麻毒素(Rhomotoxin),属二萜类毒素,系从植物羊躑躅的果实八厘麻中提取。能选择性作用于心肌快 Na^+ 通道,降低APA,缩短APD₅₀。亦可兴奋迷走神经,抑制窦房结的兴奋,从而减慢心率。湖北观察到该药对窦性心动过速、阵发性室上性心动过速、房颤有较好疗效,能使室上性心动过速转为窦性心律,少数房颤恢复窦性心律。过量时出现心动过缓、心电图T波低平、早搏、房室传导阻滞⁽²⁷⁾。

七、挥发油类:白菖蒲挥发油(Acorus calamus L.),从天南星科白菖蒲的根茎中提取,能抑制狗、蛙的心率,对抗乙酰胆碱、乌头碱引起的心房纤颤,对冠状动脉结扎、氯化钡、哇巴因等诱发的心律失常均有一定拮抗作用,其延长传导时间及不应期的作用与奎尼丁相似⁽²⁸⁾。

八、普通酚类:牡丹皮、徐长卿等含有丹皮酚,有减慢心率作用。

九、各种粗提物:有关单味中药的粗提物具有抗心律失常作用的报道尚较多,如缬草提取物⁽²⁹⁾、青皮注射液⁽³⁰⁾、枳实注射液、当归醇提取物、麦冬提取液等。

十、复方的应用:常用于治疗各种过早搏动的中药复方常包括有苦参、常山、甘松、延胡索、郁金、缬草、羌活、三七、葛根、炙甘草等⁽³¹⁾。常山有奎尼丁样作用,苦参的多种成分具有抗实验性心律失常作用,故此二味中药常被用作治疗早搏的主要药物。这类方剂有抗早搏汤(常山、姜半夏、苦参、炙甘草)、整律合剂(党参、丹参、苦参、柏子仁、常山、炙甘草)等。传统复方炙甘草汤(炙甘草、人参、阿胶、桂枝、麦冬、火麻仁、生地、大枣)亦常用于治疗各种早搏。转律汤(红参、丹参、苦参、酸枣仁、车前子、琥珀)加小剂量奎尼丁治疗老年心房颤动21例表明,其转律成功率优于单纯用奎尼丁组,似可避免和减少奎尼丁的毒副作用⁽³²⁾。

中药治疗缓慢性心律失常多以温阳益气方剂为主,亦可佐以活血化瘀药。常用方有麻黄附子细辛汤、四逆汤(附子、干姜、甘草)、参附汤(人参、附子)、独参汤、血府逐瘀汤(当归、生地、桃仁、川芎、牛膝、红花、桔梗、赤芍、枳壳、柴胡、甘草)。常用温阳药有附子、肉桂、细辛、麻黄、干姜、仙茅、巴戟天、鹿角片;益气药有人参、党参、黄芪、黄精、炙甘草;活血化瘀药有丹参、川芎、当归、桃仁、红花、赤芍、三七等,其中使用较多的是附子、人参、黄芪。健心片(党参、附子、桂枝、川芎、干姜、炙甘草)治疗缓慢性心律失常246例,总有效率67.1%。护心丹(麝香、人参、三七、蟾酥)治疗病态窦房结综合征21例,心电图表现、阿托品试验、固有心率及SNRT、cSNRT都有不同程度的改善。参杞阿胶丸治疗病窦30例,心率大于60次/分的有效率76.7%,6例做治疗前后电生理检查,其中5例SNRT、cSNRT、INSRT均恢复正常。心宝(洋金花、附子、官桂、人参、田七、麝香、鹿茸等)治疗病窦70例,总有效率85.71%,平均增加心率14.51次/分。升率汤(麻黄、麦冬、当归、附子、红参、细辛、丹参、郁金)治疗25例房室传导阻滞,显效9例,有效11例,总有效率80%。鹿茸注射液治疗I°~III°房室传导阻滞患者20例,总有效率85%。亦有报道阳和汤、复脉膏、补骨脂片、通阳复脉汤等治疗缓慢性心律失常有效。

十一、针刺治疗:针刺通过调整神经功能,对实验性心律失常亦有一定作用。如针刺动物的“内关”穴,可提高心脏的起搏阈值、反复的心室反应阈值和室颤阈值,延长心室相对不应期和有效不应期,并使强度-间期曲线向右明显移位⁽³³⁾。临床上针刺对快速性心律失常有一定疗效。对于不同原因引起的心律失常,针刺疗效不同。有人观察针刺内关治疗室上性心

动过速18例, 17例在出现针感后10~90秒内心动过速停止, 恢复窦性心律。室性早搏可选用足三里、三阴交、条口、承山、中都; 房性早搏常用合谷、足三里、曲池等穴; 阵发性房性心动过速常用内关、足三里、八髎等穴; 心房颤动常选用合谷、曲池、俞府、膻中、乳根、太椎、心俞等穴。

根据以上的临床和实验研究资料, 似可将抗心律失常的中药有效成分初步分类如下。

1. 主要阻滞钠通道: 常咯啉、关附甲素、蝙蝠葛碱、甲基莲心碱、裸翠雀亭等。
2. 主要阻滞钙通道: 粉防己碱、小蘗胺等。
3. 主要延长APD: 环常绿黄杨碱D、延胡索碱I、巴马丁、黄连素、木防己碱等。
4. 抑制 Na^+ 、 K^+ -ATP酶: 各强心甙中药等。
5. 兴奋 β -肾上腺素能受体: 去甲乌药碱等。

这种归类只是粗略地划分, 因为不少中药具有多种作用, 如蝙蝠葛碱除了阻滞钠通道外, 尚能阻滞 Ca^{2+} 、 K^+ 通道。近年来 K^+ 通道的研究表明, 延长APD、ERP的药物大都具有 K^+ 通道阻滞作用。应用程序性电击诱发室性心动过速进行药物研究也表明, 延长APD、ERP的药物具有较好的抗室速、室颤效应。因此, 深入研究有延长APD作用的中药有效成分也是寻找抗猝死药物的一个重要途径。

参 考 文 献

1. 杨学义, 等。抗心律失常新药对电刺激引起的室颤阈值的影响。生理学报 1980; 32(2):181。
2. 范世藩, 等。抗心律失常新药常咯啉对心肌电活动的作用。生理学报 1979; 31(2):175。
3. 常咯啉临床研究协作组。抗心律失常药常咯啉临床观察。中华医学杂志 1978; 58(2):84。
4. Shaffer JE. Inotropic and chronotropic activity of Berberine on isolated guinea pig atria. J Cardiovasc Pharmacol 1985; 7:307。
5. Ksiazczak E, et al. Antiarrhythmic effects of Berberine, a new inotropic agent on ventricular arrhythmias in dog. Clinical Research 1982; 30:673A。
6. 方达超, 等。小蘗碱的抗心室纤颤作用。中国药理学报 1986; 7(4):321。
7. Greco RJ, et al. Actions of a new inotropic agent Berberine on vascular smooth muscle. IRCS Med Science 1983; 2:570。
8. 黄伟民, 等。放射配基结合法黄连素对兔血小板 α_2 受体的作用。中华核医学杂志 1989; 9(4):238。
9. 毛方方。黄连素治疗心律失常45例临床观察。实用内科杂志 1986; 6(5):257。

10. 马胜兴, 等。延胡索治疗过早搏动的临床研究。中华心血管病杂志 1983; 11(1):6。
11. 北京苦参观察协作组。苦参治疗快速心律失常167例近期疗效。新医药学杂志 1977; 7:24。
12. 李贵荣, 等。蝙蝠葛碱抗实验性心律失常的作用。中医杂志(英文版) 1984; 4(1):25。
13. 张贵卿, 等。粉防己碱抗心律失常作用的电生理研究。中华心血管病杂志 1983; 11(3):224。
14. 明 祺, 等。碘化二甲基木防己碱对实验性心律失常及心肌电活动的作用。药学学报 1984; 19(1):12。
15. 杨宝峰。盐酸小蘗胺抗实验性心律失常作用的研究。药学学报 1987; 22(9):700。
16. 姜文卿, 等。附子I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 1980; 8(2):95。
17. 陈芷芳, 等。川芎嗪对哇巴因及氯化钙所致心律失常的影响。中国药理学通报 1988; 4(2):125。
18. 陈可冀, 等。心脑血管疾病研究。第一版。上海: 上海科学技术出版社, 1988:62。
19. 黄夹武临床试用协作组。黄夹武治疗心力衰竭和阵发性心动过速的临床观察。中华医学杂志 1976; 56(1):32。
20. 张宝恒, 等。苦参总黄酮抗心律失常的实验研究。药学学报 1979; 14(8):449。
21. 李增曙, 等。广枣总黄酮抗心律失常作用。中国药理学报 1984; 5(4):251。
22. 范礼理。葛根黄酮抗心律失常作用。药学学报 1985; 20(11):856。
23. 曹永荣。葛根素治疗过早搏动。新药与临床 1988; 7(2):72。
24. 刘 赛, 等。三七总皂甙的抗心律失常作用。中国药理学报 1984; 5(2):100。
25. 张宝恒。人参对心血管系统的作用。生理学报 1959; 23(1):1。
26. 陈 修, 等。人参总皂甙对心血管系统的作用。中华心血管病杂志 1982; 10(2):147。
27. 武汉医学院附属第一医院。中草药八厘麻对降压和减慢心率的研究。武汉新医学 1973; 3(2):1。
28. Rose BC, et al. Some aspects of chemical and pharmacological studies of acorus calamus. Ann J Am Pharm Assoc 1960; 49:32。
29. 王玉良, 等。缬草抗心律失常的心肌细胞电生理学观察。中华心血管病杂志 1979; 7(4):275。
30. 马贵同, 等。青皮注射液对室上性心动过速即刻转律49例报告。中医杂志 1987; 28(3):38。
31. 徐成斌, 等。羌活制剂(脉齐液)治疗74例早搏的临床研究。中华内科杂志 1988; 27(7):452。
32. 崔极贵。小剂量奎尼丁联合中药转律汤治疗老年心房颤动21例分析。中华老年医学杂志 1984; 3(3):155。
33. 范 伟, 等。针刺内关对缺血性室性心律失常的实验电生理研究。中华心血管病杂志 1987; 15(5):285。