

· 临床论著 ·

新的植物性钙拮抗剂颅通定治疗
心房颤动的临床研究

同济医科大学心血管病研究所(武汉 430022)

汪大金 毛煥元 雷 明 方玉珍 涂源淑

内容提要 首次应用中药延胡索的生物碱——左旋四氢巴马汀(即颅通定)口服治疗心房颤动(房颤),以动态心电图或心电遥测技术评定疗效,结果显示:对阵发性房颤有效率 81.8%,持续性房颤有效率 43.0%,其抗房颤机理与该药延长心房和房室结有效不应期有关。分析了影响药物疗效的因素和药物对血压、心率的作用。该药无严重副作用。表明颅通定是一种治疗房颤安全有效的药物。

关键词 颅通定 钙拮抗剂 延胡索 心房颤动 动态心电监测

左旋四氢巴马汀(L-Tetrahydropalmatine, L-THP)即颅通定,是从罂粟科紫堇属植物延胡索(*Corydalis turtshaninovi* Bess. f. *Yanhusuo*)中提取出的一种生物碱,有镇痛作用。临床资料表明^{〔1〕},中药延胡索治疗心房颤动(房颤)有效。近年来基础研究发现颅通定有良好的抗实验性心律失常作用^{〔2〕}。心肌电生理证实该药为钙拮抗剂,兼有 I 类和 III 类抗心律失常药物的效应,作用与苄丙咯相似。但尚无颅通定抗心律失常的临床报道,为此我们观察了颅通定治疗心房颤动的临床疗效及其副作用,观察影响药物疗效的因素,探讨了治疗房颤的机理。

资料与方法

一、病例选择 25 例住院患者,男 9 例,女 16 例。年龄 34~69 岁,平均 51 岁。全部病例经体检、体表 12 导联心电图或动态心电图检测诊断为房颤,除外呼吸衰竭、III°心力衰竭(心衰)和病态窦房结综合征等。

阵发性房颤组: 11 例,其中风湿性心脏瓣膜病 2 例,冠心病 2 例,高血压病 1 例,6 例未发现器质性心脏病。病程 1 周~14 个月(7~425 天),平均病程 168 天。

持续性房颤组(房颤持续时间 2 周以上者): 14 例,其中风湿性心脏瓣膜病 6 例,冠心病 3 例,高血压病 2 例,3 例未发现器质性心脏病。病程 3 周~8 年(21~2924 天),平均病程 874 天。

两组性别、年龄等无明显差异。

二、方法 治疗前停用抗心律失常药物及钙拮抗剂、地高辛 5 个半衰期以上。治疗前后行 24 小时动态心电图或 24 小时心电监护检测,作血脂、血糖、肝肾功能、心肌酶谱、血尿常规检查。治疗前作心脏 B 超测左房内径。治疗时每次口服颅通定 60 mg(广西东兰制药厂生产,批号 900423,每片 30 mg),每 6 小时 1 次,连续口服 3 周为 1 疗程(两组服药剂量、疗程均相同),服药期间监测血压、心率、心律,记录主诉。

统计学处理: 治疗前后各数据进行 t 检验,组间有效率行 χ^2 检验。

结 果

一、疗效判定标准 根据复测动态心电图或心电监测结果确定。显效: 房颤消失(临床及心电图观察窦性心律持续 2 周以上); 有效: 房颤发作次数和持续时间减少达 75%; 无效: 用药后未达到上述标准者。

二、疗效分析 阵发性房颤组显效3例,有效6例,无效2例,有效率81.8%;持续性房颤组显效1例,有效5例,无效8例,有效率43.0%。10例左房内径 ≥ 45 mm(持续性房颤8例,阵发性2例)者3例有效,7例无效,有效率30.0%;15例 < 45 mm者,显效4例,有效8例,无效3例,有效率80.0%, $P < 0.01$ 。10

例病程 ≤ 3 周者,有效5例,显效3例,有效率80.0%,8例 ≥ 6 个月者,有效3例,有效率37.5%, $P < 0.01$ 。年龄 < 50 岁者16例,有效率62%; ≥ 50 岁者9例,有效率56%, $P > 0.05$ 。无器质性心脏病者9例,有效率77.8%(7/9)。

三、颅通定对血压、心率及P-R、Q-T间期的影响 见附表。

附表 颅通定对25例患者血压、心率及心电图的影响 ($\bar{x} \pm S$)

时 别	收缩压	舒张压	平均动脉压	心率	P-R 间期	Q-T 间期	QRS 时间
		(kPa)		(次/min)		(ms)	
用药前	17.6 $\pm$ 0.8	11.4 $\pm$ 0.6	13.2 $\pm$ 0.6	84 $\pm$ 7.4	160 $\pm$ 72	314 $\pm$ 27	94 $\pm$ 21
用药后	16.8 $\pm$ 0.7**	11.0 $\pm$ 0.64**	12.7 $\pm$ 0.55**	72 $\pm$ 8.5*	180 $\pm$ 56*	400 $\pm$ 35*	95 $\pm$ 24**

注:与用药前比较* $P < 0.05$, ** $P > 0.05$

四、颅通定对实验室指标的影响 用药前后血脂、血糖、心肌酶谱、肝肾功能、血尿常规等实验室指标经t检验证实皆无明显变化($P > 0.05$)。

五、毒副反应 在用药全过程中无严重副作用出现,有5例患者轻度嗜睡,不影响治疗进行,仅1例II°心衰患者用药2天后感头晕、乏力,将药量减少到30 mg,每6 h 1次口服,2天后症状缓解,1周后增至本组规定剂量口服,亦未出现前述症状。另外5例I°心衰患者服药后心衰症状有不同程度改善。

讨 论

本结果显示颅通定对阵发性房颤有效率为81.8%,持续性房颤有效率43.0%,与口服延胡索治疗房颤的临床报道结果相似^[2],提示颅通定是中药延胡索治疗房颤的主要有效成份。

我们观察发现,颅通定对左房内径 < 45 mm的房颤患者效果好,而 ≥ 45 mm者仅30%有效,与Bramah N等报道^[3]类似。我们还观察到左房内径 ≥ 45 mm者持续性房颤8例,阵发性房颤仅2例,前者明显多于后者,这一差别可能是阵发性房颤疗效优于持续性房颤的主要因素。房颤病程在3周以内者,有效率达80.0%(8/10),6个月以上者有效率37.5%,差异显著($P < 0.01$),说明尽早复律的重要性。但有1例病程为49个月患者治疗仍有效,表明房

颤病程长不应作为药物复律禁忌症。年龄、性别对药物疗效无明显影响($P > 0.05$)。

由附表可见,服药后血压轻度下降,与用药前比较无显著差异($P > 0.05$),与动物实验结果不同^[4],可能与本组所用剂量较小有关。用药后心率减慢,与用药前比较有显著差异($P < 0.05$);P-R和Q-T间期用药后均延长(但无1例Q-T间延长达540 ms者),与服药前比较亦有明显差异($P < 0.05$),与文献报道相符^[5]。这主要是心脏房室传导减慢及复极时间延长所致。

口服颅通定治疗房颤过程中少数病例出现轻度嗜睡症状是其镇静作用引起,仅1例II°心衰患者头晕、乏力加重,药物减量后症状缓解。然而,较轻心衰患者仍应慎用。本组另5例I°心衰患者服药后心衰症状有不同程度减轻,可能是该药的镇静作用致患者休息较好,心脏做功减少,心肌耗氧降低,心功能得以改善。表明颅通定负性肌力作用轻微,I°心衰不是服用本药的禁忌症。本组服用剂量未发现严重副作用。目前房颤的治疗药物中奎尼丁为转复有效药物之一,但耐受差,可发生奎尼丁晕厥,Q-T间期延长,甚至发生尖端型室速,有一定危险性。本结果显示颅通定治疗房颤效果较好,副作用少且轻,是一种治疗房颤有效、安全的药物,特别适合治疗阵发性房颤,很值得临床上进一步观察和推广应用。

动物实验证明^[6,7], 颇通定对细胞动作电位复极过程的影响除了阻滞 Ca^{2+} 内流外, 对 K^{+} 外流也有阻滞作用, 对 Na^{+} 通道亦有影响, 其作用与钙拮抗剂苄丙咯相似, 是一种新的植物性钙拮抗剂, 有较广谱的抗心律失常作用。心房有效不应期明显延长, 打断心房肌微折返使房颤转复, 并且不利于房性早搏的发生, 从而防止阵发性房颤的复发。房室结有效不应期延长则是心房颤动患者心室率减慢的主要原因, 确切作用机理有待深入研究。

参 考 文 献

1. 马胜兴, 等. 延胡索转复慢性心房颤动二例. 中西医结合杂志 1984; 4(6): 361.
2. 王 瑜, 等. 左旋四氢巴马汀的抗心律失常作用. 中国药理学报 1987; 8(4): 337.
3. Bramah N, et al. Comparative electrophysiologic profiles of calcium antagonists with particular reference to bepridil. Am J Cardiol 1985; 55: 14C.
4. 姚 兵, 等. 左旋四氢巴马汀的降压作用. 徐州医学院学报 1991; 11(1): 16.
5. 赵东科, 等. 四氢巴马汀对心电图的影响. 西安医科大学学报 1987; 8(2): 157.
6. 赵东科, 等. 四氢巴马汀对豚鼠乳头肌动作电位和心肌收缩力的影响及局部麻醉作用. 西安医科大学学报 1986; 7(3): 221.
7. Yao WX, et al. A new kalium channel blocker of chinese medicinal origin-benzyltetrahydropalmatine hydrochloride. J Tongji Med Univ 1990; 10: 1.

还精煎治疗乳腺小叶增生症 80 例

南京市下关医院妇产科(江苏 210015) 周文隆

江苏省人民医院放射科 徐淑慈

1991 年 1 月~1992 年 5 月笔者采用中药复合制剂还精煎口服液治疗女性乳腺小叶增生症 80 例, 疗效满意, 现报道如下。

临床资料 80 例均为女性, 年龄 18~47 岁, 平均 31.8 岁; 病程 1 个月~13 年, 平均 23.7 个月; 未婚 3 例, 已婚 77 例; 其中经产妇 66 例, 未产妇 11 例。临床表现为乳房疼痛 71 例, 其中疼痛与月经期有关者 30 例(均为经前期疼痛加剧); 伴月经不调 18 例; 有少量乳头溢液 4 例。乳房检查: 双侧肿块 34 例, 单侧肿块 38 例, 无明显肿块 8 例。全部病例均未发现“桔皮征”及腋窝淋巴结肿大等。经冷光源乳腺诊断仪检查 80 例, 其中 20 例同时行钼靶 X 线摄片, 结果均符合乳腺小叶增生症诊断。1 例钼靶 X 线摄片显示有 2×1.5 cm 大小密度增高团块阴影, 拟诊为乳腺小叶瘤性增生。有乳头溢液者有血清 PRL 放免测定及钼靶 X 线侧位摄片检查, 均无明显异常。病程超过 2 年, 双侧乳房肿块或多个肿块直径超过 2 cm 者列为重症, 计 42 例。

治疗方法 采用上海黄山制药厂生产的还精煎口服液(由生地、熟地、何首乌、怀牛膝、锁阳、潼蒺藜、菟丝子等组成, 每支 10 ml), 每次 10 ml, 每日 2~3 次, 20 日为 1 个疗程, 连用 3 个疗程。重症者用 20 ml, 每日 2~3 次, 或延长用药时间至 4~6 个疗程。治疗期间

不用其他药物。

结 果

一、疗效标准 显效: 乳房疼痛及乳房肿块消失, 乳腺冷光源或钼靶 X 线摄片检查无异常发现; 有效: 乳房疼痛基本消失或明显减轻, 乳房肿块基本消退或较治疗前缩小 2/3 以上, 乳腺冷光源或钼靶 X 线摄片检查显示有轻度增生表现; 无效: 症状与体征未见减轻。

二、疗效分析 80 例中显效 66 例, 占 82.5%; 有效 11 例, 占 13.75%; 无效: 3 例, 占 3.75%。总有效率为 96.25%。已婚 77 例中显效 63 例, 占 81.8%; 未婚 3 例全部显效。重症 42 例中显效 30 例, 占 71.43%; 有效 10 例, 占 23.81%; 无效 2 例, 占 4.76%。原伴有月经不调 18 例中, 15 例月经恢复正常或基本正常。原伴有乳头溢液 4 例中, 3 例溢液停止。2 例在治疗随访期间妊娠分娩, 经过顺利。1 例钼靶 X 线摄片提示为乳腺小叶瘤性增生者, 经 5 个疗程治疗后, 摄片复查瘤性阴影消失。

体 会 还精煎具有补肾益精、扶正祛邪、益元强壮之功效。其作用机理可能是通过神经内分泌系统的协调作用来调节卵巢周期性性激素分泌, 从而促使乳腺组织增殖, 达到治疗和控制乳腺病理增生的目的。本法简便, 无副作用。

Abstract of Original Articles

Clinical Study of Rotundium in Treating Atrial Fibrillation

Wang Da-jin (汪大金), Mao Huan-yuan (毛焕元), Lei Ming (雷明), et al
Inst. of Cardiovascular diseases, Tongji Medical University, Wuhan (430022)

L-tetrahydropalmatine (Rotundium) is an alkaloid of *Corydalis turtchaninovii*. Some animal experiments had demonstrated that Rotundium had a good antiarrhythmic effect in blocking the calcium channel and that it was a class IV antiarrhythmic agent, similar to that of Bepridil in literatures. This is a clinical report of Rotundium (oral given) on an atrial fibrillation (AF) patients. The therapeutical results were evaluated by 24 hours ambulatory electrocardiographic monitoring and ECG. The results showed that the effective rate of Rotundium on paroxysmal atrial fibrillation and sustained atrial fibrillation of 45 mm (left atrium diameter) or more was 30%, while LAD of less than 45 mm was 80% ($P < 0.01$). Among 8 cases' duration of AF were 6 months or more, 3 cases were effective, the effective rate 37.5%, while among 10 cases' duration of AF were less than 3 weeks, 3 cases were converted to sinus rhythm, 5 cases were effective. There was a significant difference between two groups. Age and sex exerted no effect on efficacy. During taking Rotundium, blood pressure had no apparent changes and no severe side effects were found. The results showed that Rotundium is an effective, safe new drug to treat AF, especially in paroxysmal atrial fibrillation. The antiarrhythmic mechanism of Rotundium might be related to its prolonging of the effective refractory period of atrial and atrioventricular node.

Key words L-tetrahydropalmatine, Rotundium, atrial fibrillation, ambulatory electrocardiographic monitoring, calcium antagonist

(original article on page 455)

Comparative Analysis of Several Treatment Methods for Severe Congestive Heart Failure

Lou Zheng-jia (楼正家), Zhu Guang-li (祝光礼), Sun Xi-lu (孙西璐), et al
Hangzhou TCM Hospital, Hangzhou (310006)

Western medicines (WM) and the combining WM-TCM were used to treat congestive heart failure (CHF). The three groups of WM were: Digoxin with dihydro-chlorothiazide, captopril with nifedipium, and dobutamine. The three groups of combining WM-TCM were: the above-mentioned three groups of WM with Jisen Shenqi Pill (济生肾气丸 JSSQ) respectively. The result observed: Total effective rate was 82%, marked effective rate was 43%, the rates of the WM groups were 77% and 36% respectively, and the groups of combining WM-TCM were 88% and 53%. Total mortality was 8.66% (the WM groups was 11.76%, the groups of combining WM-TCM 5%). Cardio-function indexes observed in the groups of combining WM-TCM were obviously improved, including HR, SV, CI, EF, FS and A/E ($P < 0.01$). HR, CI and SV in the groups of WM were also significantly improved ($P < 0.05$) except for EF, FS and A/E ($P > 0.05$). Conclusions: (1) The treatment of CHF should depend on various conditions and different symptoms in selecting medicines, so that individual treatment could reach the optimal effects. (2) The treatment method of combining WM-TCM could