

参松养心胶囊对冠心病室性早搏疗效及心脏自主神经功能的影响

谷春华¹ 吴以岭² 田书彦¹ 高学东¹ 齐晓琳¹ 贾振华¹

杨立波¹ 李云鹏¹ 徐贵成³

摘要 **目的** 观察参松养心胶囊对冠心病室性早搏(气阴两虚、心络瘀阻型心悸)疗效及心脏自主神经功能的影响。**方法** 采用随机双盲、平行对照法按 3:1 比例随机分组,与心律宁片(苦参总碱)对照观察,病例完成治疗组 165 例,对照组 56 例,疗程均为 4 周。**结果** 两组冠心病室性早搏和中医证候疗效比较,治疗组高于对照组($P < 0.01$)。治疗后两组心率变异(HRV)和 QT 离散度(QTd)均有一定的改善;两组间 SDNN、SDANN、SDNN Index、PNN₅₀ 变化值比较差异有显著性($P < 0.05$, $P < 0.01$),治疗组疗效高于对照组。**结论** 参松养心胶囊对冠心病室性早搏和中医证候有明显疗效,对心脏自主神经功能活动有明显改善作用。

关键词 参松养心胶囊;心脏自主神经功能;心率变异;冠心病;室性早搏

Effect of Shensong Yangxin Capsule on Ventricular Premature Beat and Cardiovascular Autonomic Nervous Function in Patients with Coronary Heart Disease GU Chun-hua, WU Yi-ling, Tian Shu-yan, et al *Yiling Medicinal Academy, Shijiazhuang (050035)*

Abstract Objective To observe the clinical efficacy of Shensong Yangxin capsule (SYC) on ventricular premature beat (VPB) differentiated in TCM as palpitation of Qi-yin deficiency syndrome or Xin collateral stagnation syndrome, and cardiovascular autonomic nervous function in patients with coronary heart disease (CHD).

Methods The randomized, double-blind, parallel contrast method was adopted, patients were randomly assigned by 3:1 ratio into two groups. One hundred and sixty-five patients in SYC treated group and 56 in the control group (treated with Xinlvning tablet), and the therapeutic course for both groups was 4 weeks.

Results The clinical efficacy on VPB and in improving TCM syndromes was better in SYC group than that in the control group ($P < 0.01$). After treatment, the heart rate variability (HRV) and QT dispersion in the two groups were improved in a certain degree. The changes of SDNN, SDANN, SDNN Index and PNN₅₀ in the two groups were significantly different ($P < 0.05$, $P < 0.01$), the efficacy in the treated group was superior to that in the control group. **Conclusion** SYC has definite effect on VPB and TCM Syndromes, it can obviously meliorate the activity of cardiovascular autonomic nervous system in the patients with CHD.

Key words Shensong Yangxin capsule; cardiovascular autonomic nervous function; heart rate variability; coronary heart disease; ventricular premature beat

我们于 2001 年 4 月—2002 年 4 月对参松养心胶囊进行了临床试验研究,观察其对冠心病室性早搏疗效及心脏自主神经功能的影响,现将结果报告如下。

临床资料

1 诊断标准 (1)冠心病诊断标准参照 1979 年

基金项目:国家科技部创新基金资助项目(No. 02C26221300024)

作者单位:1. 河北以岭医药研究院(石家庄 050035);2. 河北医科大学医药研究院;3. 中国中医研究院广安门医院

通讯作者:谷春华, Tel: 0311 - 85901768 转 8555, Fax: 0311 - 85901734, E-mail: gugu8888@126.com

9 月全国中西医结合防治冠心病、心绞痛、心律失常研究座谈会修订标准制定^[1]; (2)室性早搏诊断标准参照《实用内科学》第 10 版制定^[2]; (3)心悸中医诊断标准、室性早搏中医辨证标准及临床症状、体征分析计分方法参照 1995 年卫生部颁布《中药新药治疗心悸的临床研究指导原则》制定^[3]; (4)室性早搏分级采用 Lown Woff 分级方法^[2]。

2 纳入标准 符合西医冠心病诊断,见有室性早搏 Lown 分级在 2 级至 4A 级之间,符合中医诊断心悸,辨证为气阴两虚、心络瘀阻证,年龄在 35~70 岁之间(含 35 岁、70 岁),自愿接受治疗的患者。

3 排除标准 (1)年龄在 35 岁以下,70 岁以上,妊娠或哺乳期妇女。(2)患者原有其他心脏病和其他系统疾病(如贫血、甲状腺机能亢进等)及病因不明导致的室性早搏。(3)急性心肌梗死 3 个月以内者。(4)室性早搏 Lown 分级在 4B 级以上者及其他恶性心律失常。(5)合并脑、肝、肾及造血系统等严重原发性疾病及心功能Ⅳ级者。(6)3 级高血压或属高危以上者。(7)精神病患者,大量饮酒、吸烟患者。(8)服用与治疗心律失常有关的中药 2 周以内,西药 5 个半衰期以内者。

4 一般资料 选择中国中医研究院广安门医院、中国中医研究院西苑医院、天津中医学院第一附属医院、湖北中医学院附属医院、长春中医学院附属医院 5 家临床试验基地的住院或门诊患者。病例分组根据随机化原则,通过 NDST 统计软件获得随机数字,按 3:1 的比例随机分为治疗组和对照组。治疗组 165 例,其中男 81 例,女 84 例;年龄 35~70 岁,平均 (57.4 ± 8.3) 岁;室性早搏病程 1 周~14 年,平均 (2.5 ± 2.3) 年;室性早搏 Lown 分级:2 级 69 例,3 级 23 例,4A 级 73 例;合并高脂血症 78 例,高血压病 56 例,糖尿病 12 例。对照组 56 例,男 30 例,女 26 例;年龄 39~70 岁,平均 (57.8 ± 7.1) 岁;室性早搏病程 1 周~10 年,平均 (2.3 ± 2.2) 年;室性早搏 Lown 分级:2 级 34 例,3 级 7 例,4A 级 15 例;合并高脂血症 28 例,高血压病 19 例,糖尿病 3 例。以上两组治疗前基线特征资料比较差异均无显著性,具有可比性。

方 法

1 治疗方法 治疗组口服参松养心胶囊(由人参、麦冬、五味子、山茱萸、酸枣仁、桑寄生、丹参、赤芍、廑虫、甘松、龙骨、黄连组成,每粒 0.40 g,含生药 1.53 g,石家庄以岭药业股份有限公司生产,批号:20010220),1 次 4 粒,1 日 3 次;对照组口服心律宁片(每片含苦参总碱 100 mg,黑龙江恒久制药厂生产,批号:20010103),1 次 2 片,1 日 3 次,均 4 周为 1 个疗程。原治疗冠心病的药物剂量不变或酌情减量。

2 观察指标

2.1 室性早搏疗效 观察治疗前后 24h 动态心电图室性早搏变化情况。

2.2 中医证候疗效 观察治疗前后中医症状和体征总积分变化情况。

2.3 心率变异(HRV)指标分析 按照 1998 年中华医学会全国心率变异性协作组规定的统一方法^[4],采用动态心电图及 HRV 分析软件。频域指标分

析:SDNN(ms)、SDANN(ms)、SDNN Index(ms)、RMSSD(ms)、PNN₅₀(%);QT 离散度(QTd)分析:QTd=最大 QT 间期-最小 QT 间期,根据治疗前后 24h 动态心电图记录(由专人负责记录)测量最大 QT 间期和最小 QT 间期。

2.4 安全性观察指标 观察治疗前后一般体检项目情况,血、尿、便常规,肝、肾功能、心电图的变化等,详细记录用药期间不良反应。

3 统计学方法 采用 SPSS 10.0 统计软件包进行统计分析。计量资料用配对 t 检验和独立样本 t 检验,计数资料用 χ^2 检验或确切概率法,等级资料采用 Wilcoxon 秩和检验,采用双侧检验。

结 果

1 疗效评定标准 (1)室性早搏疗效判定标准^[3]。显效:动态心电图检查,室性过早搏动次数较治疗前减少 $>90\%$;有效:室性过早搏动次数较治疗前减少 $50\% \sim 89\%$;无效:室性早搏次数减少 $<50\%$ 、无变化或加重。(2)中医证候疗效判定标准:采用尼莫地平方法,即 $[(\text{治疗前积分} - \text{治疗后积分}) \div \text{治疗前积分}] \times 100\%$,以百分数表示。临床痊愈:症状、体征基本消失,总积分减少 $\geq 90\%$;显效:症状、体征大部分消失或明显减轻,总积分减少 $\geq 70\%$;有效:症状、体征减轻,总积分减少 $30\% \sim 70\%$;无效:症状、体征无好转,总积分减少 $<30\%$ 。

2 冠心病室性早搏疗效 治疗组 165 例,显效 58 例(35.2%),有效 54 例(32.7%),无效 53 例(32.1%);对照组 56 例,显效 9 例(16.1%),有效 20 例(35.7%),无效 27 例(48.2%),两组总有效率及显效率比较差异均有显著性($P < 0.01$),治疗组室性早搏疗效优于对照组。

3 中医证候疗效 治疗组 165 例,临床痊愈 7 例(4.2%),显效 61 例(37.0%),有效 75 例(45.5%),无效 22 例(13.3%),总有效率为 86.7%,显愈率为 41.2%;对照组 56 例,临床痊愈 1 例(1.8%),显效 10 例(17.9%),有效 25 例(44.6%),无效 20 例(35.7%),总有效率为 64.3%,显愈率为 19.7%,两组总有效率及显愈率比较差异有显著性($P < 0.01$),治疗组中医证候疗效优于对照组。

4 两组治疗前后 HRV 和 QT 离散度变化分析 见表 1。两组频域指标 SDNN、SDANN、QTd 治疗前后比较,差异有显著性($P < 0.01$),表明两组心脏自主神经功能均有一定的改善。治疗后两组 SDNN、SDANN、SDNN Index、PNN₅₀ 变化值比较,差异均有

表 1 两组治疗前后 HRV 变化比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	SDNN(ms)	SDANN(ms)	SDNN Index(ms)	RMSSD(ms)	PNN ₅₀ (%)	QTd(ms)
治疗	疗前	165	91.1±25.6	82.3±25.6	36.3±11.6	21.4±10.6	3.5±4.8	51.3±29.0
	疗后	165	126.5±35.7**△△	116.2±34.9**△△	46.4±13.6**△△	28.3±14.1**	7.1±7.6**△	38.9±21.1**
	差值		-35.4±38.2▲▲	-33.9±37.3▲▲	-10.1±14.7▲▲	-6.9±13.3	-3.6±6.4▲	12.4±16.8
对照	疗前	56	90.5±22.3	81.3±21.2	39.4±12.7	24.9±15.4	4.2±4.4	49.2±23.1
	疗后	56	107.5±17.2**	97.1±16.7**	43.1±13.3	26.7±14.2	5.3±5.6	39.6±20.7**
	差值		-16.9±21.2	-15.8±19.4	-3.7±5.3	-1.8±2.3	-1.2±2.7	9.6±13.4

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与对照组治疗后比较,△ $P<0.05$,△△ $P<0.01$;与对照组差值比较,▲ $P<0.05$,▲▲ $P<0.01$

表 2 治疗前不同室性早搏分级与 HRV 频域指标和 QT 离散度分析 ($\bar{x} \pm s$)

室早分级	例数	SDNN(ms)	SDANN(ms)	SDNN Index(ms)	RMSSD(ms)	PNN ₅₀ (%)	QTd(ms)
2 级	103	96.1±24.8	86.8±24.9	39.6±12.3	23.7±11.9	4.1±4.6	42.9±22.7
3 级	30	92.8±30.6	84.7±27.1	37.6±13.1	25.6±13.9	5.5±6.8	48.8±30.1
4 级	88	84.2±21.2**	75.5±21.9**	34.1±10.4**	20.3±11.4	2.5±3.5*	60.5±29.1**

注:与 2 级比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$

显著性($P<0.05$ 或 $P<0.01$),治疗组疗效高于对照组。

5 治疗前不同室性早搏分级(Lown Woff)与 HRV 频域指标和 QTd 关系的分析 见表 2。在不同室性早搏分级中,Lown 分级 2 级和 4 级的频域指标 SDNN、SDANN、SDNN Index、PNN₅₀、QTd 比较,差异有显著性($P<0.05$ 或 $P<0.01$),表明室性早搏分级的严重程度与心脏自主神经功能的失调有一定的关联性。

6 安全性指标观察 两组均未出现与药物有关的异常以及其他不良反应,显示了较好的安全性。

讨 论

近年来认为 HRV 能定量地反映心脏自主神经的性能及其调节功能。1987 年,Kleiger 首先提出心肌梗死后其 HRV 下降是预测心脏性猝死和室性心律失常的有用指标^[5]。有关导致 QTd 增加的确切机制,目前普遍认为 QTd 增加是由于各种原因导致的心室肌复极不均一性增加所致,应用心内膜 MPA 标测技术,在临床和动物实验中均已证实,心室肌复极的离散度增大是引起某些室性心律失常的基础^[6]。多数学者认为 QTd 延长与室性恶性心律失常有关^[7]。自主神经系统失调对于启动室性心动过速性心律失常,最终导致猝死至关重要^[8]。

吴以岭教授运用其络病学理论探讨冠心病心律失常的中医病理机制及其治疗^[9],认为气阴两虚而致络虚不荣、络脉瘀阻是其主要病理机制,提出络虚不荣与心脏传导系统和自主神经功能异常的内在相关性,确定益气养阴、活血通络、清心安神的治法,并结合其临床经验组成了参松养心胶囊处方。方中人参、麦冬、五味子益气养阴,山茱萸、酸枣仁养心阴、益肝血,

桑寄生“补胸中大气”(《医学衷中参西录》),三药共补络中气血,以治其本;选丹参、赤芍、虻虫、甘松活血通络,畅通脉路,配伍龙骨重镇安神,黄连清心安神,以治其标,该方标本兼治,通补并用,组方严谨,充分发挥其在抗心律失常方面的整体协同作用。

药理研究表明^[9],参松养心胶囊对 CaCl₂ 所致小鼠心律失常有明显的保护作用,能明显减少乌头碱所致大鼠心律失常持续时间,对哇巴因所致豚鼠心律失常有明显的保护作用;能减轻大鼠心肌缺血再灌注损伤模型的心律失常程度,降低血清磷酸肌酸激酶(CK)、乳酸脱氢酶(LDH)及丙二醛(MDA)含量,增加血清超氧化物歧化酶(SOD)活性,增加再灌注心肌组织 Na⁺、K⁺-ATP 酶活性;可明显降低动脉血压、冠脉阻力、心肌耗氧量和耗氧指数,从而对心肌细胞活动提供能量保证,改善应激状态。心律宁片(苦参总碱)能明显对抗由氯仿-肾上腺素、乌头碱注射所致大鼠、兔的心律失常,对氯化钡诱发大鼠心律失常有明显治疗效果,临床观察对期前收缩的总有效率达 59%^[10]。

本临床研究表明,参松养心胶囊对室性早搏和中医证疗效优于对照组。治疗前后 HRV 和 QTd 变化分析表明,两组均对心脏自主神经功能有一定的改善作用;治疗前后两组间 SDNN、SDANN、SDNN Index、PNN₅₀变化值比较表明,治疗组疗效优于对照组。冠心病不同室性早搏分级间频域指标和 QTd 的比较表明,室性早搏越严重则频域指标下降和 QTd 增大也越大,表明心脏自主神经功能活动的受损越严重。参松养心胶囊能明显改善冠心病室性早搏患者的心脏自主神经功能,从而改善其症状和预后,对其治疗起到标本兼治的作用,为中医药防治冠心病心律失常提供了一种有效的治疗途径。

参 考 文 献

1 郑筱萸主编. 中药新药临床研究指导原则. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 68.
Zheng XY, editor. Guiding principle for clinical research on traditional Chinese medicine new drugs. Beijing: China Medico-Pharmaceutical Sciences and Technology Publishing House, 2002: 68.

2 陈灏珠主编. 实用内科学. 第 10 版. 北京: 人民卫生出版社, 1997: 1139.
Chen HZ, editor. Practical internal medicine. 10th edition. Beijing: People's Medical Publishing House, 1997: 1139.

3 中华人民共和国卫生部制定发布. 中药新药临床研究指导原则(第 2 辑). 1993: 91—93.
Ministry of Health, P. R., China. Guiding principle of clinical research on new drugs. 2nd Vol. 1993: 91—93.

4 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. 中华心血管病杂志 1998; 26(4): 252—255.
The Focus Group about Heart Rate Variability, Editorial Committee of Chinese Journal of Cardiology. Suggestion of clinical appliancation of heart rate variability test. Chin J Cardiol 1998; 26(4): 252—255.

5 Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT, et al. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after a-

cute myocardial infarction. Am J Cardiol 1987; 59: 256—262.

6 刘 莹, 黄永麟. QT 间期离散度的发生机制. 临床心血管病杂志 2001; 17(9): 391—392.
Liu Y, Huang YL. Mechanisms of QT dispersion. J Clin Cardiol 2001; 17(9): 391—392.

7 王 翔, 姜 毅. 充血性心力衰竭患者心率变异频域指标和 QT 离散度的变化. 中华医学丛刊 2003; 3(3): 5.
Wang X, Jiang Y. The changes of frequency domain heart rate variability and QT dispersion in patients with congestive heart failure. Chin Med Bull 2003; 3(3): 5.

8 Makikallio TH, Seppanen T, Airaksinen J, et al. Dynamic analysis of heart rate may predict subsequent ventricular tachycardia after myocardial infarction. Am J Cardiol 1997; 80(6): 779—783.

9 吴以岭主编. 络病学. 北京: 中国科学技术出版社, 2004: 281—282.
Wu YL, editor. Collateral diseases. Beijing: Chinese Science and Technology Publishing House, 2004: 281—282.

10 季宇斌主编. 中药有效成分药理及应用. 哈尔滨: 黑龙江科学技术出版社出版, 1995: 539—540.
Ji YB, editor. The pharmacology and application of effective ingredients in Chinese traditional medicine. Harbin: Heilongjiang Science and Technology Publishing House, 1995: 539—540.

(收稿: 2005-04-27 修回: 2005-06-02)

《中国中西医结合杂志》第六届编委会名单

名誉总编	季钟朴									
总 编 辑	陈可冀									
副总编辑	沈自尹	肖培根	陈维养(常务)							
顾 问	吴咸中	辛育龄	关幼波	邓铁涛	尚天裕	王永炎	侯 灿			
编辑委员	马必生	王一涛	王书臣	王今达	王宁生	王 阶	王学美	王 佩	王宝恩	
	王硕仁	王雪苔	尹光耀	史大卓	史载祥	刘干中	刘建勳	刘耕陶	刘歆枋	
	危北海	匡调元	朱 兵	吕爱平	吕维柏	齐清会	孙 燕	李 恩	李乃卿	
	李大金	李玉光	李连达	李廷谦	李国贤	李国栋	李鸣真	李顺成	李恩宽	
	杨任民	杨秀伟	时毓民	陈士奎	陈小野	陈冬燕	陈香美	吴伟康	陆付耳	
	张大钊	张之南	张永祥	张伯礼	张国玺	张亭栋	张荣华	张家庆	张梓荆	
	林求诚	林志彬	林瑞超	郁仁存	周文泉	周 俊	周霭祥	金益强	赵伟康	
	唐由之	顾振纶	郭赛珊	徐治鸿	梁晓春	黄晓愚	曹小定	葛秦生	谢宗万	
	谢竹藩	董福慧	曾晓春	雷 燕	蔡定芳	裴正学	黎磊石	廖家桢	廖福龙	
	戴瑞鸿									

万方数据