

灵宝护心丹治疗心动过缓型心律失常的疗效观察

韩蓓蓓, 张洁, 赵清, 侯晓峰, 李永光, 李京波, 沈成兴*

上海市第六人民医院 心内科, 上海 200233

摘要: **目的** 评价灵宝护心丹治疗心动过缓型心律失常的有效性和安全性。**方法** 选取 2020 年 11 月—2022 年 12 月上海市第六人民医院收治的窦性心动过缓患者 100 例, 随机分为对照组 (50 例) 和治疗组 (50 例)。对照组患者口服二羟丙茶碱片, 100 mg/次, 3 次/d; 治疗组患者口服灵宝护心丹, 4 丸/次, 3 次/d。两组患者治疗 12 周。观察两组患者临床疗效, 比较治疗前后两组患者中医证候评分, 动态心电图指标平均心率、总心率和最慢心率, 及不良反应情况。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组总有效率分别为 91.11%、97.87%, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗第 4、8、12 周后, 两组中医证候评分均显著降低 ($P < 0.05$); 治疗组患者中医证候评分均低于同期对照组 ($P < 0.05$)。治疗第 4、8、12 周后, 两组平均心率、总心率和最慢心率均显著提高 ($P < 0.05$); 治疗 8、12 周后, 治疗组平均心率、总心率和最慢心率显著高于同期对照组 ($P < 0.05$)。治疗组不良反应总发生率 (2.13%) 显著低于对照组 (11.11%, $P < 0.05$)。**结论** 灵宝护心丹对心动过缓型心律失常患者具有较好疗效, 且安全性较好, 长期使用优于二羟丙茶碱。

关键词: 灵宝护心丹; 二羟丙茶碱片; 心动过缓; 心律失常; 动态心电图; 中医证候评分

中图分类号: R972 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2024)03-0652-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2024.03.018

Clinical observation of Lingbao Huxindan in treatment of bradycardia arrhythmia

HAN Beibei, ZHANG Jie, ZHAO Qing, HOU Xiaofeng, LI Yongguang, LI Jingbo, SHEN Chengxing

Department of Cardiology, Shanghai Sixth People's Hospital, Shanghai 200233, China

Abstract: **Objective** To evaluate the clinical efficacy and safety of Lingbao Huxindan in treatment of bradycardia arrhythmia. **Methods** Patients (100 cases) with bradycardia arrhythmia in Shanghai Sixth People's Hospital from November 2020 to December 2022 were randomly divided into control (50 cases) and treatment (50 cases) group. Patients in the control group were *po* administered with Diprophylline Tablets, 100 mg/time, three times daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Lingbao Huxindan on the basis of the control group, 4 pills/time, three time daily. Patients in two groups were treated for 12 weeks. After treatment, the clinical evaluations were evaluated, the TCM syndrome scores, dynamic electrocardiogram indexes and adverse reactions in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical effective rate was 97.87% in the treatment group and 91.11% in the control group, the difference between the two groups was statistically significant ($P < 0.05$). After 4, 8 and 12 weeks of treatment, TCM symptom scores in both groups were significantly decreased ($P < 0.05$). The TCM syndrome scores in the treatment group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). After 4, 8 and 12 weeks of treatment, the mean heart rate, total heart rate and minimum heart rate of the two groups were significantly increased ($P < 0.05$). After 8 and 12 weeks of treatment, the mean heart rate, total heart rate and minimum heart rate in the treatment group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). The total incidence of adverse reactions in the treatment group (2.13%) was significantly lower than that in the control group (11.11%, $P < 0.05$). **Conclusion** Lingbao Huxindan has a good curative effect and safety in patients with bradycardia arrhythmias, and its long-term use is better than that of dihydroxypropylamine.

Key words: Lingbao Huxindan; Diprophylline Tablets; bradycardia; arrhythmia; dynamic electrocardiogram; TCM syndrome score

心动过缓型心律失常是一种好发于中老年人的心血管疾病, 临床特征以持续性的心率缓慢 (< 60 次/min) 为主, 且近年来发病率逐渐上升。由于心率显著下降、心脏泵血量降低, 容易引起全身多器

收稿日期: 2023-06-30

作者简介: 韩蓓蓓 E-mail: hanbbxu@126.com

*通信作者: 沈成兴, 主任医师, 博士生导师, 研究方向为冠心病、心力衰竭防治, 擅长心血管危重症疾病治疗。E-mail: shencx@sjtu.edu.cn

官血液灌注缺乏,患者可能出现头晕、乏力、心悸、胸闷、气短等症状,影响患者日常生活质量,严重者甚至可能危及生命^[1-4]。目前临床上治疗心动过缓的化学药主要为异丙肾上腺素、阿托品、麻黄碱等,严重者可进行人工心脏起搏器植入治疗,但上述治疗方法存在不良反应较多、治疗成本较高或疗效不尽人意等问题^[5-6]。研究表明,缓慢型心律失常的发生可能与局部内生腺苷受体的敏感性升高有关,茶碱类化合物具有甲基黄嘌呤结构,属于腺苷受体的拮抗剂,能够提高窦房结的自律性,从而改善窦房结功能^[7]。此外,茶碱类药物还有一定的 β 受体激动作用,可以提高心率、增强膈肌收缩力,在改善心动过缓症状的同时改善患者呼吸功能,缓解心动过缓引发的气喘症状^[8]。因此,茶碱类药物在治疗心动过缓领域也有一定的应用^[9-10]。

灵宝护心丹是治疗心血管疾病的代表中成药,全方由麝香、蟾酥、人工牛黄、冰片、红参、三七、琥珀、丹参、苏合香 9 味中药材组成,自 1985 年上市以来广泛用于治疗心动过缓、冠心病、病态窦房结综合征等心血管疾病。傅斌等^[11]发现灵宝护心丹联合参松养心胶囊治疗窦性心动过缓的疗效确切,安全性高。网络药理学研究也表明,灵宝护心丹可通过影响肾上腺素能受体的结合以及钙通道的开合来调节心肌细胞功能,进一步证实灵宝护心丹对抗心动过缓的药理作用^[12]。本研究采取随机对照的研究方法,以二羟丙茶碱作为阳性药,观察灵宝护心丹治疗心动过缓型心律失常的有效性和安全性,以期进一步探讨中药治疗心动过缓的临床疗效,为临床诊疗提供更多循证医学证据。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

本研究采用随机、对照的研究方法,纳入 2020 年 11 月—2022 年 12 月上海市第六人民医院心血管内科收治的窦性心动过缓患者 100 例为研究对象,其中男性 58 例,女性 42 例,年龄 33~74 岁,平均年龄 (54.61 ± 7.37) 岁。本临床试验经过上海市第六人民医院伦理委员会批准(批件号 2020-207)。

1.2 诊断标准

西医标准:参照《实用内科学(第 15 版)》^[13]、《临床心电图学(第 6 版)》^[14]。心电图 P 波为窦性;窦性 P 波的频率 <60 次/min;伴有窦性心律不齐,即长短 PP 间期之差超过 0.12 s。

中医诊断标准:参照《中药新药临床研究指导

原则》^[15](2002 年版),符合气虚血瘀证。主症:心悸气短,胸闷心痛,精神疲倦;次症:面色晦暗、唇甲青紫;舌脉:舌淡紫,脉结代等。辨证标准:符合主症全部症状且符合至少 1 项次症,结合舌脉即可诊断。主症(心悸气短,胸闷心痛,精神疲倦)各症状按照无、轻度、中度、重度分别计 0、2、4、6 分,次症(面色晦暗、唇甲青紫)各症状按照无、轻度、中度、重度分别计 0、1、2、3 分。

证候总评分=主症评分+次症评分

1.3 纳入及排除标准

纳入标准:(1) 18~75 岁;(2)符合西医诊断标准,心率 <60 次/min,存在心悸、胸闷、黑朦、发作性头晕等临床症状;(3)符合中医诊断标准,存在心悸气短、胸闷心痛、精神疲倦等临床症状;(4)自愿签订知情同意书。

排除标准:(1)年龄小于 18 岁或大于 75 岁;(2)合并结构性心脏病;(3)药物、内分泌、代谢与电解质紊乱所致的心动过缓者;(4)植入性装置(起搏器、CRT 或 ICD)治疗者;(5)合并其他严重的心、脑、肝、肾、造血系统疾病,精神疾病以及恶性肿瘤;(6)妊娠或哺乳期;(7)对该药物过敏者;(8)3 个月内参加其他临床试验者;(9)研究者认为不适合入选的情况。

1.4 药物

灵宝护心丹由雷允上药业集团有限公司生产,规格 0.08 g/10 丸,产品批号 TA05003;二羟丙茶碱片由上海上药信谊药厂有限公司生产,规格 100 mg/片,产品批号 2020102731。

1.5 分组及治疗方案

根据随机数字表法将患者分为对照组和治疗组,每组各 50 例。在试验过程中,共有 8 例患者脱落失访,其中治疗组脱落 3 例(余 47 例),对照组脱落 5 例(余 45 例)。本研究最终对完成全部试验的 92 例患者的临床数据进行分析。基线期,治疗组男 25 例,女 22 例,平均年龄 (60.86 ± 5.18) 岁,平均心率 (53.08 ± 1.78) 次/min,总心率 $(76\,435 \pm 4\,872)$ 次,最慢心率 (36.96 ± 2.31) 次/min;对照组男 27 例,女 18 例,平均年龄 (53.56 ± 7.59) 岁,平均心率 (52.82 ± 1.73) 次/min,总心率 $(76\,060 \pm 4\,731)$ 次,最慢心率 (36.84 ± 1.96) 次/min。两组患者的年龄、性别、动态心电图指标等临床背景差异无统计学意义,具有可比性。

对照组口服二羟丙茶碱片,100 mg/次,3 次/d;

治疗组患者口服灵宝护心丹，4 丸/次，3 次/d。两组患者均连续治疗 12 周。在治疗周期内不可联用其他同类治疗心动过缓的药物，原治疗冠心病、高血压、糖尿病等药物应保证剂量不变或酌情减量。

1.6 疗效判定标准

按照《中医心病诊断疗效标准与用药规范》^[16]和《中药新药临床研究指导原则》^[15]中的疗效评定标准拟定。显效：治疗后患者心悸、黑朦、发作性头晕、乏力、气短、胸闷等心动过缓临床症状基本消失或明显好转，中医证候积分减少 $\geq 70\%$ ，24 h 动态心电图平均心率或最慢心率提高 ≥ 10 次/min；有效：患者心悸、黑朦、发作性头晕、乏力、气短、胸闷等心动过缓临床症状大部分消失或部分好转，中医证候积分减少 30%~69%，24 h 动态心电图平均心率或最慢心率提高 5~9 次/min；无效：临床症状无明显变化，中医证候积分减少 $< 30\%$ ，24 h 动态心电图平均心率提高幅度 < 5 次/min。

总有效率 = (显效例数 + 有效例数) / 总例数

1.7 观察指标

1.7.1 中医证候评分 记录患者基线、治疗 4 周、治疗 8 周和治疗 12 周后的中医证候评分，对比两组患者在不同治疗期中医证候评分的变化情况。

1.7.2 动态心电图指标 在基线及治疗 4、8、12 周后，两组患者均需完成 24 h 动态心电图检查。比较两组患者在不同治疗期平均心率、总心率、最慢心率的变化情况。

1.8 不良反应观察

两组患者在治疗前、治疗后均需完成血常规、

尿常规、12 导联心电图、肝肾功能检查，观察期间不良反应随时记录。

1.9 统计学处理

采用 SPASS 统计学软件对数据进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，采用 t 检验；计数资料以例数或率表示，采用 χ^2 检验

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后，治疗组总有效率为 97.87%，对照组总有效率为 91.11%，两组总有效率比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 1。

2.2 两组中医证候评分比较

治疗第 4、8、12 周后，两组中医证候评分均显著降低 ($P < 0.05$)；治疗组患者中医证候评分均低于对照组，两组间比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 2。

2.3 两组动态心电图指标比较

治疗第 4、8、12 周后，两组平均心率、总心率和最慢心率均显著提高 ($P < 0.05$)；治疗 8、12 周后，治疗组平均心率、总心率和最慢心率显著高于同期对照组 ($P < 0.05$)，见表 3。

2.4 两组不良反应比较

两组患者在治疗 12 周后，共发生 6 例不良反应，其中治疗组 1 例 (2.13%)，表现为口干、胃肠道不适，继续服药后症状逐渐消失；对照组发生 5 例 (11.11%)，其中 3 例表现为口干、胃肠道不适，2 例表现为头痛恶心。治疗组不良反应总发生率显著低于对照组 ($P < 0.05$)，见表 4。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	45	15	26	4	91.11
治疗	47	29	17	1	97.87*

与对照组比较：* $P < 0.05$ 。

* $P < 0.05$ vs control group.

表 2 两组中医证候评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on TCM syndrome scores between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	中医证候评分			
		治疗前	治疗 4 周	治疗 8 周	治疗 12 周
对照	45	9.02 $\pm$ 0.52	8.97 $\pm$ 3.20*	7.72 $\pm$ 2.52*	6.27 $\pm$ 2.12*
治疗	47	9.19 $\pm$ 0.41	6.76 $\pm$ 2.11* [▲]	4.58 $\pm$ 1.38* [▲]	3.31 $\pm$ 1.05* [▲]

与同组治疗前比较：* $P < 0.05$ ；与对照组治疗同期比较：[▲] $P < 0.05$ 。

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group in the same time of treatment.

表 3 两组动态心电图指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on dynamic electrocardiogram indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$)					
组别	n/例	观察时间	平均心率/(次 min ⁻¹)	总心率/(次 min ⁻¹)	最慢心率/(次 min ⁻¹)
对照	45	治疗前	52.82±1.73	76 060±4 731	36.84±1.96
		治疗 4 周	61.87±5.39*	89 156±2 501*	36.93±3.23*
		治疗 8 周	62.30±2.25*	89 712±1 012*	37.86±3.15*
		治疗 12 周	63.46±3.08*	91 320±1 298*	40.16±4.52*
治疗	47	治疗前	53.08±1.78	76 435±4 872	36.96±2.31
		治疗 4 周	62.09±2.89*	89 409±1 523*	37.11±3.12*
		治疗 8 周	65.21±2.70*▲	93 968±2 057*▲	42.58±2.94*▲
		治疗 12 周	67.07±2.17*▲	96 581±2 588*▲	44.17±4.21*▲

与同组治疗前比较: *P<0.05; 与同期对照组比较: ▲P<0.05。
*P < 0.05 vs same group before treatment; ▲P < 0.05 vs control group in the same period.

表 4 两组不良反应比较

Table 4 Comparison on adverse reactions between two groups				
组别	n/例	口干、胃肠 道不适/例	头痛恶 心/例	总发生 率/%
对照	45	3	2	11.11
治疗	47	1	0	2.13*

与对照组比较: *P<0.05。
*P < 0.05 vs control group.

3 讨论

心动过缓是一种较为常见的心律不齐心脏疾病。轻度心动过缓(心率 50~60 次/min)的患者可能无明显不适症状,可不进行干预治疗;当心率持续、明显减慢时(心率 40~50 次/min),患者可出现疲劳、心悸、胸闷、呼吸困难等症状;当症状继续进展(心率 35~40 次/min),可能出现晕厥甚至猝死等危重症状。国内外对心动过缓尚缺乏满意的治疗方法,目前治疗方案主要包括药物或起搏器治疗。在药物治疗方面,阿托品是目前治疗心动过缓的一线用药,可即时提高心率,但阿托品在使用时需格外注意用药剂量,剂量不当可能诱发室颤,且阿托品副反应较大并不适合慢性病患者长期使用。心脏起搏器则费用昂贵,部分患者难以承担,手术也有一定风险。因此临床上仍需寻找疗效确切、安全性高的药物。

研究表明,缓慢型心律失常可能与局部内生腺苷受体的敏感性升高有关。茶碱类化合物具有甲基黄嘌呤结构,属于腺苷受体拮抗剂,可提高窦房结的自律性,从而改善窦房结功能^[7]。同时,此类药物有一定的β受体激动作用,可以提高心率,此外,茶碱类药物还能增强膈肌收缩力,有益于改善患者

呼吸功能,缓解心动过缓引发的气喘症状^[8]。因此茶碱类在治疗心动过缓领域也有一定的应用。由于其提升心率的疗效较为温和,不良反应相比阿托品、爱纳灵等药物较小,且本治疗疗程较长,因此选择较为安全的二羟丙茶碱片作为阳性对照药。

中医学认为窦性心动过缓属于“心悸、迟脉证、胸痹、厥脱”等范畴。历代医家认为本病的发生与阳气虚损、寒凝气滞、气滞血瘀、痰湿阻滞、气虚阴亏有关。《素问·举痛论》曰:“经脉流行不休,环流不休,寒气入经而稽迟”。《临证指南医案》称胸痹:“若夫胸痹,则但因胸中阳虚不运,久而成痹”。《诊家枢要》曰:“迟为阴寒阳亏之候,为寒为不足”^[17]。中医药治疗心动过缓一般以养阴、温补、活血、化瘀、化浊为主。中药复方可结合本病病机,根据中医药理论将多味药物进行配伍,使得君、臣、佐、使各药最大限度发挥治疗功效,并调节人体阴阳气血,在祛邪的同时亦不伤正。因此中药复方在治疗心动过缓领域有较大潜力。

灵宝护心丹是为防止心血管系统疾病而设计的中成药品种,组方由麝香、蟾酥、牛黄、冰片、红参、三七、琥珀、丹参、苏合香构成,全方具有强心益气,通阳复脉,芳香开窍,活血镇痛之功效。该药品上市前药效学研究表明其具有改善窦房结功能的作用,可使家兔窦房结恢复时间明显缩短。Han 等^[12]于 2023 年发表的网络药理学文章表明,灵宝护心丹可通过影响肾上腺素能受体的结合以及钙通道的开合来调节心肌细胞功能,从而发挥抗心动过缓、抗冠心病的作用。此外,谭宇等^[18]利用网络药理学与分子模拟对接的方法对灵宝护心丹进行的研究还发现,灵宝护心丹可以影响人叉头框蛋白 O、

细胞凋亡、低氧诱导因子-1、核因子- κ B 等多条信号通路,从而发挥抗炎、抗凋亡、抗氧化应激和心肌保护的作用。心动过缓的根本原因是窦房结的自律性受损引发传导异常,通常因炎症、自主神经系统紊乱等多种因素造成^[13]。灵宝护心丹的抗炎机制对于心动过缓的治疗也可发挥一定的辅助作用。

本研究在基线期,两组中医证候评分、总心率、平均心率等指标均无显著性差异,具有可比性。经 12 周治疗后,治疗组患者总有效率达 97.87%,显著高于对照组 (91.11%) ($P<0.05$)。另外,治疗组中医证候评分在治疗后明显降低,且显著低于对照组 ($P<0.05$),提示灵宝护心丹能显著缓解患者胸闷、胸痛、心悸、乏力等症状,提高生活质量。治疗后,两组的平均心率、总心率和最慢心率均有所提升,其中治疗组平均心率达 (67.07 ± 2.17) 次/min,总心率达 ($96\ 581\pm 2\ 588$) 次/min,最慢心率达 (44.17 ± 4.21) 次/min;对照组心率为 (63.46 ± 3.08) 次/min,平均总心率为 ($91\ 320\pm 1\ 298$) 次/min,最慢心率为 (40.16 ± 4.52) 次/min,治疗组的平均心率、总心率和最慢心率均显著高于对照组 ($P<0.05$)。

此外,在本研究过程中,共发生 6 例不良反应,其中治疗组 1 例 (2.13%);对照组发生 5 例 (11.11%)。治疗组不良反应总发生率显著低于对照组 ($P<0.05$)。可知在长期用药条件下,灵宝护心丹的用药安全性高于二羟丙茶碱。

综上所述,灵宝护心丹通过整体调节,标本兼治,对心动过缓型心律失常患者具有较好疗效,可以有效改善患者心悸、胸闷、胸痛、气短等症状,并且提升患者精气神,提高患者生活质量,且用药安全性较高,适合慢性病患者长期服用。因此,灵宝护心丹对于心动过缓型心律失常是是非常有潜力的改善和治疗的候选药物。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 郭学军,王居新. 中医辨证治疗窦性心动过缓的临床疗效评价 [J]. 中国实用医药, 2022, 17(10): 138-140.
- [2] 刘壮,侯平. 中医药治疗窦性心动过缓疗效及安全性 Meta 分析 [J]. 中医临床研究, 2022, 14(32): 74-78.
- [3] Sidhu S, Marine J E. Evaluating and managing bradycardia [J]. *Trends Cardiovasc Med*, 2020, 30(5): 265-272.
- [4] Elbanhaw N, Chalil S, Abozguia K. Bradyarrhythmias for the internist [J]. *Med Clin North Am*, 2019, 103(5): 897-912.
- [5] 胡海殷,季昭臣,李楠,等. 中医药治疗缓慢型心律失常随机对照临床试验采用的评价指标及问题分析 [J]. 天津中医药, 2020, 37(4): 414-421.
- [6] 王新冰,刘换霞. 中西医结合治疗窦性心动过缓的研究进展 [J]. 实用临床医学, 2017, 18(4): 106-107.
- [7] 李静,李长青,郑萍. 步长稳心颗粒与茶碱缓释片联用治疗老年窦性心动过缓疗效观察 [J]. 辽宁中医杂志, 2009, 36(1): 92-93.
- [8] 凌定来. 茶碱缓释片联合参宝胶囊治疗心动过缓疗效观察 40 例 [J]. 中国医药科学, 2014, 4(21): 70-72.
- [9] Sawalha K, Habash F J, Vallurupalli S, et al. Theophylline in treatment of COVID-19 induced sinus bradycardia [J]. *Clin Pract*, 2021, 11(2): 332-336.
- [10] 郭建丽,牛天福,杨小燕,等. 二参复脉胶囊对比心宝丸干预老年窦性心动过缓优效性及安全性随机对照双盲试验 [J]. 中医杂志, 2021, 62(3): 224-228.
- [11] 傅斌,范姝,万军,等. 灵宝护心丹联合参松养心胶囊治疗窦性心动过缓的临床观察 [J]. 中草药, 2023, 54(7): 2182-2186.
- [12] Han H G, LI Z Q, OuYang J F, et al. Mechanism of Lingbao Huxin Dan in the treatment of bradyarrhythmia complicated with coronary heart disease: a network pharmacology analysis [J]. *J Tradit Chin Med*, 2023, 43(5): 1001-1009.
- [13] 林果为,王吉耀,葛均波. 实用内科学 [M]. 第 15 版. 北京: 人民卫生出版社, 2017.
- [14] 陈新. 临床心电图学 [M]. 第 6 版. 北京: 人民卫生出版社, 2010.
- [15] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则: 试行 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002.
- [16] 沈绍功. 中医心病诊断疗效标准与用药规范 [M]. 北京: 北京出版社, 2001.
- [17] 赵志宏,刘如秀,王阶. 正确认识中医药对缓慢性心律失常的治疗 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2008, 6(2): 227-230.
- [18] 谭宇,史大卓,柴华,等. 基于网络药理学探究灵宝护心丹治疗急性心肌梗死的潜在机制 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2021, 19(7): 1057-1069.

[责任编辑 金玉洁]