

从心律失常与心衰并发症的最新临床进展解析中医治疗“脉结代，心动悸”的科学内涵

解微微^{1,2}, 高佳明^{1,2}, 石美茹^{1,2}, 王泰一^{1,2}, 崔英^{1,2}, 朱彦^{1,2*}

1. 天津中医药大学 天津市现代中药国家重点实验室, 天津 300193

2. 天津国际生物医药联合研究院 中药新药研发中心, 天津 300457

摘要: 国际最新临床结果显示, 心力衰竭(简称心衰)和房颤这 2 种常见的心脏疾病并发率极高。然而现有的治疗药物和手段均仅针对各自疾病的单一靶点, 忽略了并发症的复杂因素。基于中医药理论, 有希望从组合药物尤其是天然来源的中药复方中找到对心律失常与心衰并发症有效的治疗药物。从现有心衰和心律失常临床用药和治疗手段入手, 梳理了治疗这 2 种疾病的传统中药方剂与单味药, 并对经典名方炙甘草汤及其衍生的现代中药如稳心颗粒进行系统探究。结合网络药理学对心衰和心律失常共同靶标进行分析, 并对稳心颗粒成分作用靶点进行预测, 提出“脉结代, 心动悸”有可能是心律失常与心衰的综合临床表现, 探讨中医治疗“脉结代、心动悸”的科学内涵。

关键词: 心律失常; 心力衰竭; 稳心颗粒; 炙甘草汤; 中医药

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2018)22-5448-08

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2018.22.032

New evidence supporting “intermittent pulse and severe palpitation” theory for prevention and treatment of complications of atrial fibrillation and heart failure

XIE Wei-wei^{1,2}, GAO Jia-ming^{1,2}, SHI Xian-ru^{1,2}, WANG Tai-yi^{1,2}, CUI Ying^{1,2}, ZHU Yan^{1,2}

1. Tianjin State Key Laboratory of Modern Chinese Medicine, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China

2. Research and Development Center of Traditional Chinese Medicine, Tianjin International Joint Academy of Biotechnology and Medicine, Tianjin 300457, China

Abstract: The latest international clinical results show that heart failure and atrial fibrillation are two common heart diseases with extremely high coincidence. However, the existing therapeutic drugs and methods are all aimed at a single target of their respective diseases, ignoring the complex factors of complications. It is hopeful to find effective therapeutic drugs for arrhythmia and complications of heart failure from combination drugs, especially natural Chinese herbal medicines, based on the perspective of Chinese medicine. This article started with the existing clinical medicine and treatment methods for heart failure and arrhythmia, combed the traditional Chinese medicine prescriptions and single herb medicines for treating these two diseases, in which prepared licorice decoction and its derived modern Chinese medicines Wenxin Granule were systematically explored. The common targets of heart failure and arrhythmia and the prediction of the target of Wenxin Granule in the previous period were analyzed by network pharmacology, it was suggested that “intermittent pulse and severe palpitation” may be the comprehensive clinical manifestations of arrhythmia and heart failure. This article traced the origin and interpretation of the scientific connotation of “intermittent pulse and severe palpitation”.

Key words: atrial fibrillation; heart failure; Wenxin Granule; prepared licorice decoction; traditional Chinese medicine

心力衰竭(简称心衰)和心房性颤动(简称房颤)目前已经成为全球持续增长的两大健康问题^[1]。我国每年因为心衰而住院的患者中, 约有 18.1%在住

院期间会出现新的房颤。急性心衰合并有房颤的住院患者比例约 44%, 慢性心衰合并有房颤的住院患者比例约 37.6%。根据不同国家心衰患者住院注册

收稿日期: 2018-06-17

基金项目: 稳心颗粒国际合作项目(2013DFA31620)

作者简介: 解微微(1993—), 女, 硕士研究生, 研究方向为中药心血管药理。Tel: 13512281175 E-mail: xieweiwei212@126.com

*通信作者 朱彦, 男, 教授, 博士生导师, 研究方向为中药心血管药理。E-mail: yanzhu.harvard@iCloud.com

显示,心衰住院患者基线合并房颤的比例为 24%~44%^[2]。心衰与房颤共存率较高的可能原因是二者存在相同的致病因素,如高血压、冠心病、年龄、糖尿病、肥胖和瓣膜功能不全等。心衰是房颤的独立危险因素,但房颤会加重心衰,心房颤动过快也可能导致心衰^[3]。心衰同时也可能合并多种类型的室性心律失常,如室性早搏、持续性室速、室扑和非持续性室速。虽然目前已经有了心电图、动态心电图和植入装置等多种评估方式,但仍然难以准确对其进行评估^[4]。

《新英格兰医学杂志》公布的最新临床研究结果显示^[5],心衰和房颤这 2 种常见的心脏疾病并发率极高。心衰和房颤的结合可以导致显著的血液动力学异常,并使发病率和死亡率增多。与常用的抗心律失常药物相比,导管消融法明显优于胺碘酮,在持续性房颤患者中能很好地维持窦性心律并改善左室功能。但对导管消融手术跟踪治疗发现,3 年后消融在降低死亡率方面的优势并没有体现出来。因此,根据中医药理论,从中药中找到对心律失常与心衰并发症的有效治疗药物是目前亟待解决的问题。根据相关文献报道^[6]，“脉结代、心动悸”有可能是心律失常与心衰合并症的中医临床综合表现。本文从现有心衰和心律失常临床用药和治疗手段入手,梳理了治疗这 2 种疾病的传统中药方剂与单味药,并对经典名方炙甘草汤及其衍生的现代中药如稳心颗粒进行系统探究。结合网络药理学对心衰和心律失常共同靶标进行分析,并对稳心颗粒成分作用靶点进行预测,探讨中医治疗“脉结代、心动悸”的科学内涵。

1 心律失常与心衰的临床治疗手段及其局限性

1.1 心律失常的常规临床治疗

心律失常是目前临床上常见的心血管疾病之一,症状表现主要包括:心悸、眩晕、胸闷、憋喘以及脉律过缓、过快或不齐等^[7]。治疗心律失常的主要方法包括:药物治疗和非药物治疗。抗心律失常化学药在临床上主要分为 4 类:(1)钠通道阻滞剂,如利多卡因、奎尼丁等;(2) β 肾上腺受体阻滞剂,如普萘洛尔等;(3)延长动作电位时程药物,如胺碘酮等;(4)钙离子通道阻滞剂,如维拉帕米等。临床抗心律失常的常用化学药疗效显著,但均对患者的肝功能、肾功能和甲状腺功能等有不同程度的损伤,大部分的抗心律失常化学药均有负性肌力的作用,并且这些抗心律失常药物还有可能导致其他

类型的心律失常。同时抗心律失常化学药极易产生耐药性,很难有效地控制病情并防止心律失常反复发作^[8]。中医治疗疾病的原则是“整体观念、辨证论治”,中药复方同时也讲究的是配伍原则,通过药物之间的相互作用使药物的副作用降低,因此治疗心律失常的中药复方的开发是目前亟待解决的问题。

心律失常的非药物治疗手段主要包括射频消融、外科手术、埋藏式心律转复除颤器植入技术和植入心脏起搏器等,但化学药和器械辅助治疗都存在着部分程度的不良反应和局限性。不同患者的年龄以及其心、肺功能会有较大的差异,同时还可能有不同的基础疾病和并发症,心律失常不是独立发生的疾病,因此用于抗心律失常的药物就会有很大局限性^[8]。

1.2 心衰的临床治疗

慢性心衰是临床常见的危重疾病之一,常规的治疗药物包括:(1)利尿剂,治疗心衰的基础是利尿剂的合理应用,利尿剂可以减轻和消除肺循环、体循环不畅所引起的瘀血或水肿。但电解质紊乱、肾功能损伤是其可能常见的不良反应。(2)醛固酮受体阻滞剂,如果患者的心功能较差,在我国抗心衰的用药指南中,其他药物加用醛固酮受体拮抗剂属于 I 类推荐药品。(3)肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)阻断剂,包括血管紧张素 II 受体拮抗剂和血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI),可有效逆转心室肥厚,心室重塑得以延缓,并减轻心脏前负荷以及后负荷。但常见的不良反应有咳嗽、喉头水肿、低血压和高血钾等。(4)选择性 β 受体阻滞剂,通过上调 β 受体,降低心肌细胞钙离子内流,增强心肌收缩力。其可能出现的不良反应包括:心衰加重、体液潴留加重、低血压等。此外,正性肌力药物如洋地黄类强心苷可提高心肌收缩力,增加心排量,改善心衰的临床状况,其副作用包括洋地黄中毒、电解质紊乱等^[9]。

除药物治疗心衰外,通过手术方法也可以对心衰起到一定的治疗作用,如冠状动脉旁路搭桥手术、血管成形术、心脏移植术等。但这些手术风险高,心脏术后并发症严重,一些患者术后可能会出现肾功能不全等。

2 中医药治疗心律失常与心衰的溯源与概述

2.1 中医药治疗心律失常的溯源与概述

心律失常是指心律起源部位和心搏节律、频率以及冲动传导等任何一项或多项出现异常,是临床上常见的心血管疾病之一。我国中医学早已有对心

律失常的描述,《金匱要略》曰:“寸口脉动而弱,动则为惊,弱则为悸”;《丹溪心法》曰:“惊悸者虚,怔忡无时,血少者多,有思虑便动属虚;时作时止者痰因火动”;《素问·举痛论篇》曰:“惊则心无所倚,神无所归,虑无所定,故气乱矣”;《济生方》曰:“夫怔忡者,此心血不足也”。

2.1.1 治疗心律失常的中药复方 随着中西医结合临床实践和实验研究的进展不断深入,中药复方治疗心律失常疗效确切,可以有效减轻临床症状。王中原等^[10]研究证明黄松胶囊可以明显减少冠状动脉缺血再灌注性心律失常的发生,采用结扎大鼠冠状动脉左前降支的实验方法,可有效降低去甲肾上腺素、 Ca^{2+} 等的含量。冯妍等^[11]采用冠心病快速心律失常模型研究养心颗粒,结果证实养心颗粒可以使快速性心律失常的出现时间延迟、发病持续时间缩短。蔡小军等^[12]通过实验证明通脉养心丸能显著缩短肾上腺素所致心律失常的潜伏期和持续时间,降低心律失常发生率。雷燕等^[7]通过参松养心胶囊与化学药的随机双盲对照试验,结果证明在有效治疗器质性室性早搏方面参松养心胶囊要明显优于盐酸美西律,同时在治疗阵发性房颤与改善症状方面要比普罗帕酮更具有明显的优势,并对缓慢性心律失常也有很好的治疗作用。

2.1.2 治疗心律失常的单味中药及其有效成分 在对复方中药进行研究的同时,对单味中药的抗心律失常机制也进行了探讨,如苦参、延胡索、甘草、甘松、人参、三七等。研究表明苦参碱可以有效治疗结扎冠状动脉左前降支、乌头碱和缺血再灌注诱发的大鼠室性心律失常,其作用机制可能是缩短了心肌细胞动作电位时长^[13-15]。并且氧化苦参碱对房性和室性心律失常都有显著的疗效^[16]。延胡索中的一种生物碱颅通定,除了有镇静、镇痛、降压、催眠等作用外,同时还能延长心肌细胞动作电位有效不应期及动作电位时程(APD),并可有效阻滞钾离子外流和钙离子内流,从而发挥对心律失常的治疗作用^[17]。甘草中所含的总黄酮能有效缓解氯仿所引起的小鼠室颤,使乌头碱导致的小鼠心律失常潜伏期明显延长,还可有效治疗箭毒苷诱发豚鼠出现的室性心动过速、室性早搏和室颤^[18]。甘松中有效成分抗心律失常作用与其阻滞多种膜离子通道有关,推断其可能的机制是通过阻滞瞬时外向钾通道、快速钠通道、延迟整流钾通道等改变动作电位时长而发挥作用。其他相关研究表明,甘

松有效成分可以延长离体心脏的有效不应期时程,并能有效治疗肾上腺素引起的心律失常^[19-20]。葛郁芝等^[21]研究证明甘松挥发油在加速快钠通道失活的同时还抑制了快钠通道激活,并且对电压依赖性钠通道失活作用是可逆的。人参皂苷 Re、Rg₁、Rh、Ro 等均为抗心律失常的有效成分,这些单体成分能有效抑制钙离子通道的表达,其中作用最强的单体成分是人参皂苷 Re,与胺碘酮作用相类似,但临床实验表明并没有肺纤维化和甲状腺功能紊乱等不良反应产生^[22-23]。陈彩霞等^[24]研究证明对于触发性室性心律失常,人参皂苷 Re 治疗效果显著,并且还可以有效降低儿茶酚胺类药物对心脏产生的毒副作用。三七总皂苷中的多种成分能够对结扎大鼠冠状动脉左前降支诱发的心律失常有很好的拮抗作用,同时还能有效抑制钙离子通道,并且还还具有降压、减慢心率的作用^[25-26]。

2.2 中医药治疗心衰的溯源与概述

慢性充血性心衰又称慢性心衰(chronic heart failure, CHF)。随着人口老龄化趋势的加快,心衰已经成为人类健康的一大“杀手”,因为很多心血管方面的疾病最终可能转归为心衰。慢性心衰的发病率逐年升高,近5年存活率与恶性肿瘤相仿。心衰的临床症状表现为心悸胸闷、脘腹胀满、动则气喘,甚则喘息不能平卧、形寒肢冷、四肢水肿、颜面发绀、烦躁不安、小便短少、大便溏泻,舌质淡、苔白,脉沉细无力或结代等^[27]。

2.2.1 治疗心衰的中药复方 由于心衰涉及到相关的脏器比较多,病理机制相对复杂,症状和体征各不相同,所以目前在临床上还没有统一的辨证分型。根据中医辨证论治原则,汪慰寒教授根据自己多年的从医经验,以气血阴阳为根本,将本病大概分为6个证型:心阳虚脱证,宜回阳救逆,方用参附龙骨牡蛎汤或参附汤(明·《正体类要》);心气亏虚证,宜补益心气,方用养心汤(宋·《仁斋直指方论》)或保元汤(明·《博爱心鉴》)加减;气阴两虚证,宜益气敛阴,方用炙甘草汤(东汉·《伤寒论》)或生脉散(金·《医学启源》)加减;肾不纳气、肺肾两虚证,宜补肾纳气,方用大补元煎(《景岳全书》,明)或人参蛤蚧散(《博济方》,宋);气虚血瘀证,宜益气化瘀,方用血府逐瘀汤加生脉散(清·《医林改错》);阳虚水泛证,宜温阳利水,方用五苓散(东汉·《金匱要略》)合真武汤(东汉·《伤寒论》)^[28]。可见中医在心衰方面的治疗已经有了几千年的历史。

2.2.2 治疗心衰的主要单味中药

(1) 人参：可有效治疗心衰。《滇南本草》记载人参：“治阴阳不足，肺气虚弱”。其对心脏的作用与强心苷类似，可提高心肌收缩力。人参可以促进心肌生成，从而对心脏起到保护作用，通过对自由基的抗氧化和对脂质的抗过氧化作用而达到保护心肌细胞的目的^[29]。

(2) 黄芪：《神农本草经》记载黄芪为“补药之长”，是临床上常用的抗心衰药，具有利水消肿、益气升阳的功效。黄芪总皂苷通过干预心室结构重塑、改善心肌泵血功能和调控神经内分泌系统从而可有效治疗心衰^[30]。

(3) 大黄：大黄具有保护胃肠道黏膜、泻下等作用，帮助肠道快速清除体内毒素。大黄通过抑制肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6 (IL-6) 等细胞炎症因子，消除氧化应激，达到胃肠道抗炎作用，有效治疗重度心衰^[31]。

(4) 丹参：丹参中的丹酚酸可以抑制微血栓的形成，其作用机制是通过阻止血小板的黏附。同时丹参还具有改善微循环的作用，通过增加纤溶酶活性，使已经形成的微血栓加速溶解。丹参可以增加冠脉血流量，从而有效降低冠脉循环阻力；提高肺部血容量，以解除肺部血管痉挛^[32]。

3 炙甘草汤及其衍生方稳心颗粒的临床研究

3.1 炙甘草汤的药理学研究

炙甘草汤最早记载于东汉张仲景的《伤寒论》：“伤寒，脉结代，心动悸，炙甘草汤主之”。此方的组成：“炙甘草 (4 两)、生姜 (3 两)、人参 (2 两)、生地黄 (1 斤)、桂枝 (去皮，3 两)、阿胶 (2 两)、麦门冬 (去心，半升)、麻仁 (半升)、大枣 (30 枚)”，是临床证治的经典名方，已有悠久的历史^[33]。炙甘草汤的临床应用主在滋阴补血、通阳复脉。对“心动悸、脉结代”之证乃为宗方^[34-35]。多年来研究表明，炙甘草汤治疗心律失常没有明显不良反应，疗效相对安全可靠，应用较广。虽然目前治疗心律失常的化学药种类很多，但是其不良反应较多，常有致新的心律失常作用，因此临床用药需谨慎^[36]。炙甘草汤可能是通过阻滞 K^+ 通道电流或激活 L 型 Ca^{2+} 通道电流等^[37-38]；明显拮抗缺血缺氧导致的心肌细胞 APD、50% 复极化时程 (APD₅₀) 和 90% 复极化时程 (APD₉₀) 缩短，并使 IV 相自动去极化速度及自发电频率逐渐加快，基本恢复正常的节律，而显示出明显的抗心律失常作用^[39]。炙甘草汤含药

血清通过抑制 K^+ 通道电流使心肌细胞 APD 延长，从而有效治疗心律失常^[40]。

此外，引起跨心肌壁复极不均一性的主要电流就是 K^+ 通道电流^[41]，炙甘草汤含药血清通过抑制 K^+ 通道电流从而减少心肌跨壁复极的不均性，使跨壁折返微环路的形成减少，有效降低尖端扭转型室性心动过速等心律失常的发生率^[42]。通过查阅与炙甘草汤相关的文献研究显示，该方以治疗心律失常为主，另外还有效治疗小儿迁延性腹泻、老年慢性便秘、白细胞减少症等。

3.2 稳心颗粒的临床研究

稳心颗粒是在炙甘草汤的基础上研制而来，是我国用于治疗心律失常的第 1 个批准上市的中成药，广泛应用于临床，与不同种类的抗心律失常化学药联用效果更好，可以用于各种不同类型的心律失常的治疗，如快速性心律失常、室性早搏、心动过缓等^[7]。稳心颗粒的方剂组成：党参、黄精、三七、琥珀、甘松；方中君药为党参，性平、味甘，归脾经，能补中益气、养血生津、定惊悸，可有效防止血栓形成，能明显抑制二磷酸腺苷诱导的血小板聚集；黄精为臣药，性平、味甘，能补脾益气、滋养心阴，用于辅助党参益气生血，可以抗动脉粥样硬化，增加冠脉血流量；琥珀与三七共为佐药，琥珀甘平，活血化痰、平肝安神，有镇静、利尿的作用；三七性温，甘而微苦，化痰止血、活血定痛，兼有补益之功，可改善微循环；甘松为使药，性温、味甘，能疏肝理气、开郁醒脾，使君药、臣药补而不滞^[43-44]。

付蓉^[45]将稳心颗粒用于治疗冠心病心绞痛，可明显改善心电图与临床症状，作用机制可能为改善微循环、改善心功能、增强心肌收缩力等。陈丽茹等^[46]临床实验推测，稳心颗粒可能通过促进细胞代谢，减轻心肌间质水肿、充血并扩张冠状动脉等，有效治疗病毒性心肌炎。闰莉梅^[47]临床研究发现，依据甲亢患者的实际情况在常规治疗甲亢的基础上加入稳心颗粒，对甲亢引起的心律失常能够起到良好的治疗效果。赵彩明^[48]研究了稳心颗粒对肺心病的治疗作用，在常规治疗的基础上，给患者每天服用正常剂量的稳心颗粒，结果显示患者胸闷腹胀症状减轻，呼吸困难症状发作频率减少，将心律失常稳定在可控范围之内，同时急性发作次数减少。

4 稳心颗粒的基础研究

在稳心颗粒的化学研究方面，吴红华等^[49]采

用顶空固相微萃取与气质联用技术对稳心颗粒中挥发性成分进行了提取及分析, 鉴定得到了 50 多种化合物, 其中占总挥发性成分的 70% 左右。并且鉴定出的几种主要挥发性成分与甘松挥发油中的成分基本一致。通过对稳心颗粒中的化学成分进行分析, 为进一步探究稳心颗粒药效物质基础提供了科学依据, 并为其质量控制奠定了实验基础。同时对稳心颗粒中各单味药的化学研究, 也有了较大的进展。

在其作用机制方面, Hu 等^[50]研究证明, 稳心颗粒可以选择性抑制心房钠通道的稳态失活, 降低细胞静息膜电位, 安全有效的治疗心律失常。Hou 等^[51]通过实验证明, 稳心颗粒通过选择性抑制心脏浦肯野细胞上的晚钠电流而发挥治疗心律失常的作用。Zheng 等^[52]通过对心肌梗死兔子的 mRNA 研究结果显示, 稳心颗粒可以降低炎症相关基因 (CX3CR1、MRC1 和 FPR1) 的表达、抑制细胞凋亡, 并促进血管新生等, 在治疗心肌梗死方面有很大的前景。Wu 等^[53]通过对结扎性心肌梗死大鼠 miRNA 表达谱的研究发现, 稳心颗粒可能通过调控 miR-1、miR-133、Cx43 和 Cx45 在基因水平上的表达从而发挥治疗心肌梗死的作用。

Wang 等^[54]通过分子对接途径, 分析稳心颗粒单体成分靶标谱与心律失常疾病靶标谱, 定位稳心颗粒的活性单体及其对应的抗心律失常靶标。依据靶标生理功能对其进行分析, 稳心颗粒涉及 3 类生理功能: 离子通道与内钙调节、自主神经系统调节和体液激素, 包含了大部分的药靶关系, 大约占 74.54%。在心律失常形成最为关键的离子通道与内钙调节的机制中, 离子通道总贡献度为 25.93%。稳心颗粒通过协同调控多靶点机制, 达到了预防和治疗心律失常的作用; 另外, 由于其多分子的协同作用降低了药物中各单分子的浓度, 从而降低了不良反应的发生。通过网络药理学对稳心颗粒中已报道的有效成分针对心律失常靶点进行分析, 结果见图 1。

如图 1 所示, 共得到了 216 条药靶关系, 其中稳心颗粒对离子通道与内钙调节机制、自主神经系统调节机制和体液激素调节机制贡献度最高。预测出 124 种活性成分与 30 种靶标蛋白共产生了 216 条关系。有些活性成分具有多靶标作用, 其中蓝色代表化合物来源于党参, 红色来源于黄精, 绿色来源于三七, 紫色来源于甘松。此结果为今后稳心颗粒的分子机制探究和抗心律失常新药的发现提供了新思路。

5 展望

慢性心衰可能并发多种心律失常, 临床上常见的有房性和室性心律失常, 其中临床意义尤为重要的包括房颤、室颤和室速。另一方面, 心律失常同时也可能诱发心衰, 使病情加重, 对治疗后的恢复产生不利影响^[55]。心衰期间如果伴有房颤, 心房原有的收缩功能就会逐渐丧失, 从而可能导致心输血量减少至原来的 75% 左右, 使原有的心房血流瘀滞情况进一步恶化, 逐步升高心房内压强, 从而导致心房被迫扩大, 降低心肌收缩力, 导致心房收缩排血困难, 而减少心室输血量^[56]。

心衰时伴发有心律失常的机制目前尚待验证, 部分实验结果表明, 其主要原因包括: 电重构和结构重构。心律失常重构是指当发生心肌梗死、心衰或房颤时, 参与动作电位的蛋白、连接蛋白的表达量, 钙离子转运体以及钠、钾和钙等需要超极化激活的非选择性阳离子通道都会发生改变从而导致心律失常^[57]。其他一些可能参与其中起到诱发作用的因素包括: 神经内分泌功能失调、缺氧、缺血、电解质紊乱、物理压力、药物毒性等^[48]。心衰患者应用抗心律失常药物进行治疗时应慎重, 因为心衰药物的治疗作用与某些抗心律失常药物的负性肌力和致新的心律失常副作用之间存在矛盾。临床证明, I 类 Na^+ 通道阻滞药可增加心衰患者的猝死率; II 类 β 受体阻断药, 虽然可以降低心衰患者病死率, 但与心律失常抑制作用无关; IV 类 Ca^{2+} 通道阻滞药, 有明显的负性肌力作用, 有促进心衰的作用, 临床上谨慎使用; III 类延长动作电位时程的药物, 如胺碘酮常用于心衰联合心律失常的治疗^[56]。化学药在纠正心律失常与心衰方面有速效的特点, 但持续时间短, 长期使用具有潜在致心律失常危险。

中医诊治心律失常时, 以“整体观念、辨证论治”为指导原则, 从患者的精神情志和阴阳盛衰等方面着手, 标本兼顾。通过改善和调整患者的神经因素、体液因素, 改变心律失常的病理状态, 以达到治疗的目的。而采用中药复方治疗心衰合并心律失常则可能实现多靶点协同作用, 且作用时间长, 降低毒副作用, 疗效更加显著。

应用 IPA (ingenuity pathway analysis) 软件对心律失常和心衰的不同疾病靶标进行分析, 结果见图 2。找到了 93 个共同的疾病靶标, 并对这些疾病靶标进行了初步的功能分析, 主要包括以下几大类: G 蛋白偶联受体、离子通道、结构蛋白、生长因子

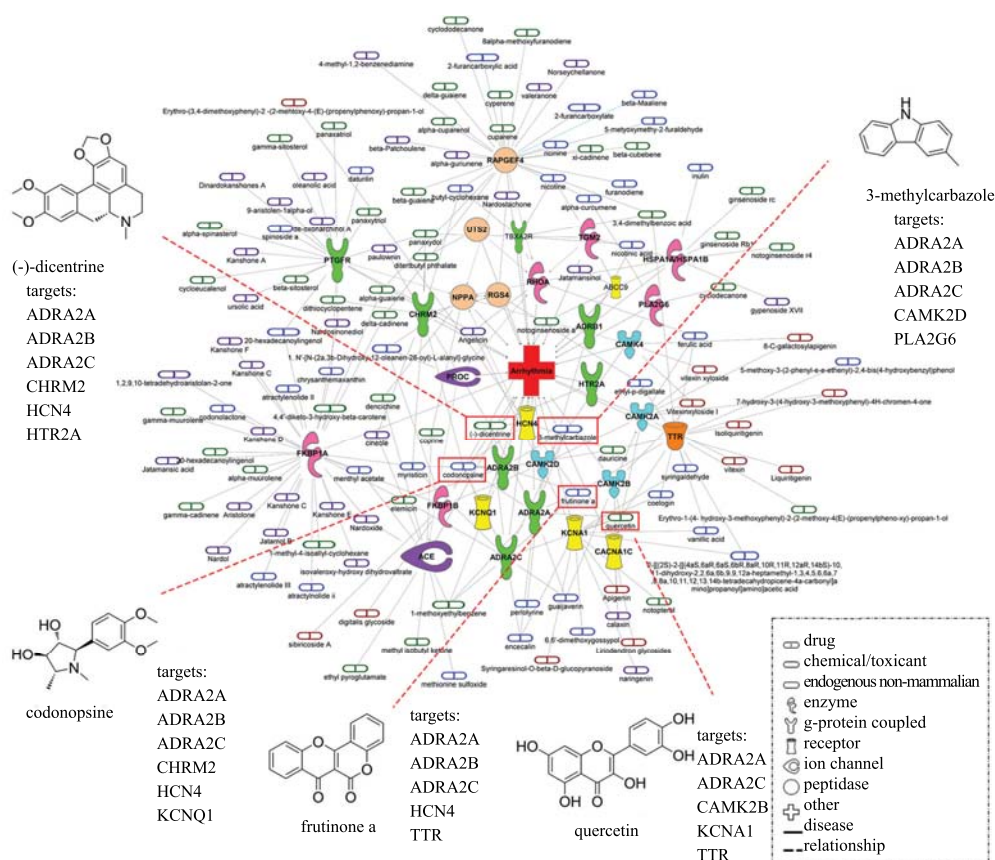


图 1 稳心颗粒抗心律失常药理网络^[53]

Fig. 1 Overall anti-arrhythmic molecular pharmacological network of Wenxin Granule

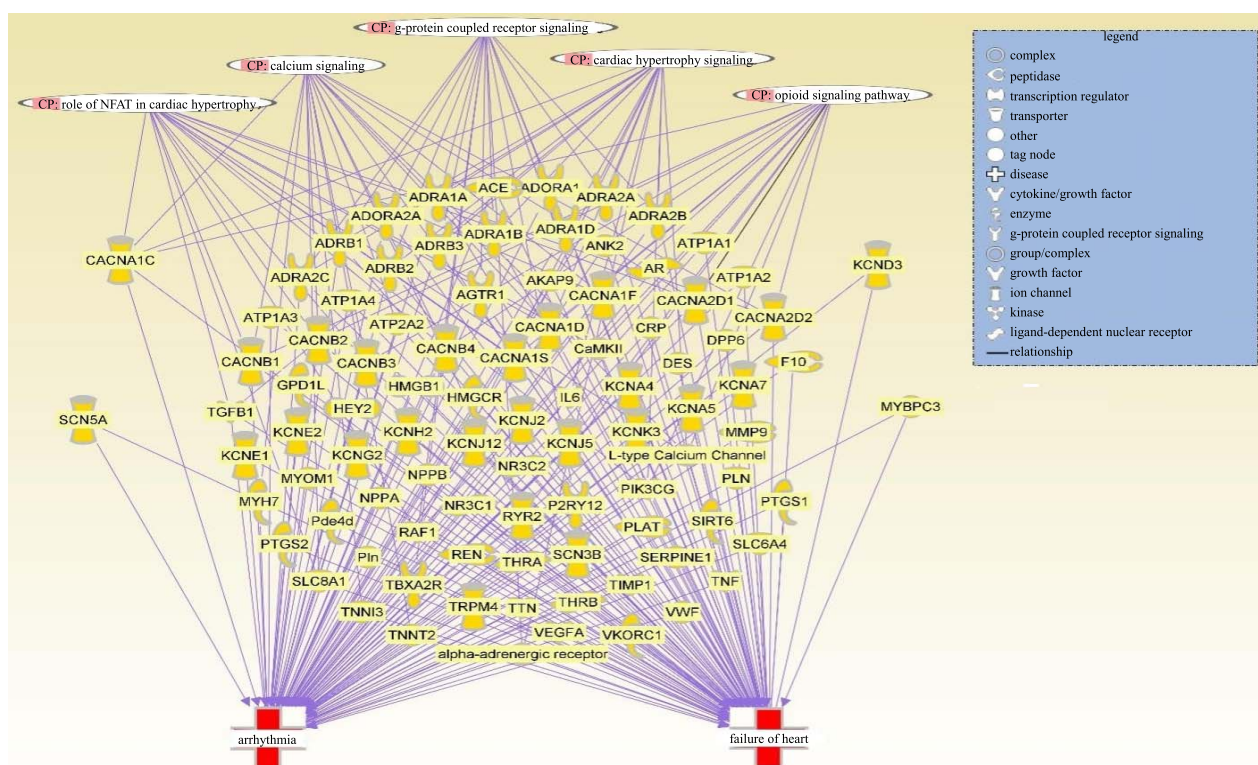


图 2 心律失常与心衰共同疾病靶标分析

Fig. 2 Common disease targets of arrhythmia and heart failure revealed by network pharmacology analysis

和调节因子等。其中与心律失常相关的离子通道如 Nav1.5、Cav1.2, 已报道稳心颗粒可以作用于这 2 种离子通道治疗心律失常, 并且这 2 种离子通道同时也与心衰有关^[58-57]。与心衰相关的离子通道 Kv4.3 和结构蛋白 MYBPC3 如果表达异常同样也可能诱发心律失常^[60-61]。

利用 IPA 软件对“心律失常”与“心衰”疾病靶标进行收集汇总, 并分析得到二者的共有靶标 93 个, 其中主要包括 G 蛋白偶联受体、离子通道和心肌结构蛋白等。其中离子通道 Nav1.5、Cav1.2、Kv4.3 和结构蛋白 MYBPC3 等已被实验证实可以作为心衰和心律失常的共同靶点。以上所预测的结果可为今后临床治疗心衰及心律失常并发症提供基础理论依据。

6 结语

国际最新临床研究结果显示, 心律失常和心衰这 2 种心脏疾病并发率极高, 通过网络药理学对这 2 种疾病现有靶标进行分析后, 得到了 90 多个共有靶标, 该结果为今后治疗心衰和房颤并发症提供了基础理论依据。中药复方炙甘草汤作为经典名方用于治疗“脉结代, 心动悸”方面的疾病已有多年历史, 稳心颗粒治疗心律失常疗效确切, 二者相对于现有的单一靶点治疗药物和治疗手段有很大的优势。但其深入的作用机制及可能应用的适应症尚需进一步研究。

参考文献

- [1] 丁超. 心力衰竭合并室性心律失常的处理策略 [J]. 中西医结合心血管病杂志, 2015, 36(3): 1-3.
- [2] 程晓曙, 杨人强. 心力衰竭与房性心律失常 [J]. 临床心电学杂志, 2003, 12(4): 257-261.
- [3] Li J, Dan H, Song X L, *et al.* The role of biologically active ingredients from natural drug treatments for arrhythmias in different mechanisms [J]. *BioMed Res Int*, 2017, doi: 10.1155/2017/4615727.
- [4] 刘慧. 稳心颗粒在抗心律失常中的临床应用 [J]. 用药研究, 2011, 19(1): 52.
- [5] Marrouche N F, Brachmann J, Andresen D, *et al.* Catheter ablation for atrial fibrillation with heart failure [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(5): 417-427.
- [6] 张翕宇. 炙甘草汤新解 [J]. 中医学报, 2017, 32(224): 64-66.
- [7] 雷燕, 陶丽丽. 中西医结合治疗心律失常研究概述 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2010, 8(4): 468-472.
- [8] 林谦. 心律失常中医治疗的现状与展望 [J]. 中西医结合心血管病杂志, 2015, 13(2): 129-131.
- [9] 邱静. 经方辨治慢性心力衰竭的文献研究 [D]. 武

汉: 湖北中医药大学, 2017.

- [10] 王中原, 刘红, 高彩霞, 等. 黄松胶囊治疗再灌注性室性心律失常的实验及临床研究 [J]. 山东中医杂志, 2001, 20(5): 359-361.
- [11] 冯妍, 周亚滨. 养心颗粒对冠心病快速性心律失常模型心肌组织 Ca^{2+} - Mg^{2+} -ATPase 活性的影响 [J]. 中医药信息, 2008, 25(2): 59-61.
- [12] 蔡小军, 王怡, 胡利民, 等. 通脉养心丸在整体水平下的抗肾上腺素急性心律失常作用 [J]. 天津中医药大学学报, 2009, 28(3): 133-135.
- [13] 黄海平, 刘翠华. 氧化苦参碱抗大鼠实验性心律失常的作用探讨 [J]. 中国医药指南, 2008, 6(6): 189-191.
- [14] 张婉, 潘振伟, 冯铁明. 苦参碱对缺血性心室肌细胞快速延迟整流钾电流的作用 [J]. 中国药理学通报, 2008, 24(3): 322-326.
- [15] 孙志洁, 董德利. 苦参总碱抗实验性心律失常的作用 [J]. 黑龙江医药, 2003, 16(3): 193-194.
- [16] 郭治彬, 付金国, 赵勇, 等. 氧化苦参碱对冠心病患者心律失常及心率变异性的影响 [J]. 中国中西医结合杂志, 2006, 26(4): 311-315.
- [17] 汪大金, 毛焕元, 雷明, 等. 新的植物性钙拮抗剂频通定治疗心房颤动的临床研究 [J]. 中国中西医结合杂志, 1993, 13(8): 455-457.
- [18] 胡小鹰, 彭国平, 陈汝炎. 甘草总黄酮抗心律失常作用研究 [J]. 中草药, 1996, 27(12): 733-735.
- [19] 马传庚, 项思远. 甘草乙醇提取液的抗心律失常的实验研究 [J]. 安徽医科大学学报, 1980, 15(4): 9-12.
- [20] 唐其柱, 黄峥嵘, 史锡腾, 等. 甘草提取物对家兔心室肌细胞钠钙通道的影响 [J]. 中华心血管病杂志, 2004, 32(E2): 267-270.
- [21] 葛郁芝, 吴志婷, 胡朗吉, 等. 中药甘松挥发油对 HEK 细胞 Nav1.5 电流-电压, 电导-电压的影响 [J]. 岭南心血管病杂志, 2013, 24(1): 15-16.
- [22] 王中峰, 江岩, 钟国赣, 等. 人参皂甙 Rg_1 对培养心肌细胞钙通道阻滞作用的单通道分析 [J]. 第三军医大学学报, 1994, 16(3): 194-198.
- [23] 赵春燕, 张文杰, 钟国赣, 等. 人参皂甙单体 Rh 对心肌作用的单钙通道分析及电子自旋共振谱研究 [J]. 中国老年学杂志, 1997, 17(4): 235-237.
- [24] 陈彩霞, 张宏艳. 人参皂甙 Re 对异丙肾上腺素致家兔室性心律失常的保护作用 [J]. 中国当代儿科杂志, 2009, 11(5): 384-388.
- [25] 但汉雄, 张宝恒, 谢世荣, 等. 三七二醇甙实验性心律失常的作用 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 1990, 4(3): 161-163.
- [26] 高宝英, 李学军, 刘磊, 等. 三七中人参三醇甙对动物缺血性心律失常的影响 [J]. 药学报, 1992, 27(9): 641-643.
- [27] 靳春兰, 沈雁. 中医药治疗慢性心力衰竭研究进展 [J]. 中医药通报, 2011, 10(3): 62-66.
- [28] 武蕾, 何红涛. 汪慰寒教授中医治疗慢性心衰经验 [J]. 中华实用中西医杂志, 2015, 18(23): 1780-1781.

- [29] 范立华, 李庆海. 李庆海教授治疗慢性心衰经验 [J]. 光明中医, 2009, 24(5): 819-820.
- [30] 姬艳, 苏王怡. 黄芩皂苷治疗心力衰竭机制研究现状 [J]. 江苏中医, 2009, 44(4): 78-80.
- [31] 谭辉, 宋开兰, 刘娅, 等. 大黄对重度充血性心力衰竭患者细胞因子及氧化应激的影响 [J]. 中国现代医学杂志, 2003, 13(22): 99-100.
- [32] 程航. 美托洛尔联合复方丹参注射液治疗难治性心衰42例疗效观察 [J]. 中国现代药物应用, 2009, 3(22): 133-134.
- [33] 荆鲁. 炙甘草汤治疗心律失常研究进展 [J]. 中国中药杂志, 2017, 32(23): 2741-2743.
- [34] 柯雪帆. 《伤寒论》研究札记 [J]. 中医药学刊, 2002, 20(4): 398.
- [35] 贾石磊, 胡道卿. 炙甘草汤的功效及其在心衰方面的研究 [J]. 北方药学, 2013, 10(4): 86-87.
- [36] 龙朋, 牟林茂. 炙甘草汤治疗心律失常应用研究 [J]. 河南中医, 2013, 33(9): 1409-1410.
- [37] 王雪芳, 张晓云, 刘艳明. 炙甘草汤对低钾诱发豚鼠心律失常的电生理影响 [J]. 陕西中医, 2007, 28(2): 233-234.
- [38] 陈兰英, 陈奇, 刘荣华, 等. 炙甘草汤及有效成分对组胺诱发离体豚鼠乳头肌出发活动及动作电位影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2002, 8(1): 41-43.
- [39] 马晓云, 胥爱文, 马建伟, 等. 炙甘草汤对缺血缺氧诱发豚鼠心律失常的电生理效应 [J]. 中药新药与临床药理, 2008, 19(2): 102-105.
- [40] 王清秀, 杨淑红, 王腾, 等. 炙甘草汤含药血清对家兔心室肌细胞瞬时外向钾电流的抑制作用 [J]. 微循环学杂志, 2016, 16(4): 19-23.
- [41] Li G R, Feng J, Yue L, *et al.* Transmural heterogeneity of action potential and Ito1 in myocytes isolated from the human right ventricle [J]. *Am J Physiol*, 1998, 275(2pt 2): H369-H377.
- [42] 王芳, 赵刚, 程岚, 等. 小檗碱对大鼠心室肌细胞短暂外向钾电流的影响 [J]. 中国心脏起搏与心电生理杂志, 2006, 20(4): 341-344.
- [43] 黄悦. 稳心颗粒基础及临床研究进展 [J]. 首都医药, 2014, 1(10): 15-17.
- [44] 何颖, 刘莹, 邹爱英. 稳心颗粒治疗心律失常的Meta分析 [J]. 中草药, 2014, 45(15): 2277-2282.
- [45] 付蓉. 步长稳心颗粒治疗冠心病心绞痛疗效观察 [A] // 步长稳心颗粒临床应用征文论文集 [C]. 北京: 中华心血管病杂志编辑部, 2003.
- [46] 陈丽茹, 张景媛. 稳心颗粒治疗病毒性心肌炎的临床观察 [A] // 步长稳心颗粒临床应用征文论文集 [C]. 北京: 中华心血管病杂志编辑部, 2003.
- [47] 闰莉梅. 步长稳心颗粒治疗甲亢性心律失常33例疗效观察 [J]. 中国医药指南, 2012, 11(10): 272-273.
- [48] 赵彩明. 心力衰竭与心律失常 [J]. 心血管病学进展, 2009, 30(1): 161-163.
- [49] 吴红华, 王忠平, 南国, 等. HS-SPME-GC-MS 联用分析稳心颗粒中的挥发性成分 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(11): 73-76.
- [50] Hu D, Barajasmartinez H, Burashnikov A, *et al.* Mechanisms underlying atrial-selective block of sodium channels by Wenxin Keli: Experimental and theoretical analysis [J]. *Int J Cardiol*, 2016, doi: 10.1016/j.ijcard.2016.01.016.
- [51] Hou J W, Li W, Guo K, *et al.* Antiarrhythmic effects and potential mechanism of Wenxin Keli in cardiac purkinje cells [J]. *Heart Rhythm*, 2016, doi: 10.1016/j.hrthm.2015.12.023.
- [52] Zheng M, Liu Z Y, Liu N N, *et al.* The effect of Wenxin Keli on the mRNA expression profile of rabbits with myocardial infarction [J]. *Evidence-Based Compl Alternat Med*, 2016, doi: 10.1155/2016/2352614.
- [53] Wu A M, Lou L X, Zhai J Y, *et al.* miRNA Expression profile and effect of Wenxin Granule in rats with ligation-induced myocardial infarction [J]. *Int J Genom*, 2017, doi: 10.1155/2017/2175871.
- [54] Wang T Y, Lv M, Du Q Q, *et al.* An integrated anti-arrhythmic target network of a Chinese medicine compound, Wenxin Keli, revealed by combined machine learning and molecular pathway analysis [J]. *Royal Soc Chem*, 2017, doi: 10.1039/c7mb00003k.
- [55] 贾文华. 心衰合并快速心律失常的中医治疗 [J]. 北京中医药大学学报, 1996, 19(6): 56-57.
- [56] 杨延宗, 洪丽. 慢性心力衰竭合并房性心律失常的处理策略 [J]. 岭南心血管病杂志, 2009, 15(4): 259-263.
- [57] Nattel S, Maguy A, leBouter S, *et al.* Arrhythmogenic ion-channel remodeling in the heart: Heart failure, myocardial infarction, and atrial fibrillation [J]. *Physiol Rev*, 2007, 87(2): 425-456.
- [58] Luo L, Ning F, Du Y, *et al.* Calcium-dependent Nedd4-2 up-regulation mediates degradation of the cardiac sodium channel Nav1.5: Implications for heart failure [J]. *Acta Physiol*, 2017, 221(1): 44-58.
- [59] Yang L, Dai D F, Yuan C, *et al.* Loss of β -adrenergic-stimulated phosphorylation of CaV1.2 channels on Ser1700 leads to heart failure [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2016, 113(49): E7976-E7985.
- [60] Huang Y, Yang J, Xie W, *et al.* A novel KCND3 mutation associated with early-onset lone atrial fibrillation [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(70): 115503-115512.
- [61] Bonqini C, Ferrantini C, Girolami F, *et al.* Impact of genotype on the occurrence of atrial fibrillation in patients with hypertrophic cardiomyopathy [J]. *Am J Cardiol*, 2016, 117(7): 1151-1159.