

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

傅 斌¹, 范 姝^{1*}, 万 军¹, 包奇昌¹, 周微红¹, 黄 勇²

1. 江西中医药高等专科学校, 江西 抚州 344000

2. 江西中医药高等专科学校附属医院(抚州市中医医院), 江西 抚州 344000

摘要:目的 探讨灵宝护心丹联合参松养心胶囊治疗窦性心动过缓的临床疗效。方法 选取 2019 年 3 月—2020 年 12 月抚州市中医医院内科诊断为窦性心动过缓患者 100 例, 随机分为对照组(50 例)和治疗组(50 例)。对照组给予参松养心胶囊(每天 3 次, 每次 4 粒), 治疗组在对照组的基础上给予灵宝护心丹(每天 3 次, 每次 4 粒), 治疗 24 周。治疗后比较两组的临床疗效、24 h 动态心电图指标、心率变异性时域指标及不良反应。结果 治疗组中医证候有效率 84.0%, 对照组为 60.0%, 两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗组动态心电图总有效率 86.0%, 对照组 64.0%, 两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组平均心率、总心率、最快心率、最慢心率、24 h 全部正常心室搏动间距(R wave-R wave, R-R)间期标准差(standard deviation of NN intervals, SDNN)、24 h 连续 5 min 节段正常 R-R 间期的标准差(standard deviation of sequential five-minute R-R interval means, SDANN)、24 h 内连续 5 min 节段平均正常 R-R 间期标准差平均数(mean value of the SD of all normal R-R intervals in every 5-min interval within 24 h, SDNN index)、24 h 连续正常 R-R 间期差值均方的平方根(root mean of square of successive differences between adjacent normal NN intervals, RMSSD)、2 个相邻 R-R 间期差 > 50 ms 心率数所占分析信息期内 HR 数的百分比(percentage of heart rate between two adjacent R-R intervals > 50 ms in analysis information period, PNN₅₀)均显著升高($P < 0.05$), 且治疗组平均心率、总心率、最快心率、最慢心率、SDNN、SDANN、SDNN index 明显高于对照组。治疗期间两组安全性较好, 两组之间无显著性差异($P > 0.05$)。结论 灵宝护心丹联合参松养心胶囊治疗窦性心动过缓疗效好, 值得临床推广。

关键词: 窦性心动过缓; 灵宝护心丹; 参松养心胶囊; 动态心电图; 心率变异性时域

中图分类号: R285.4 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2023)07-2182-05

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2023.07.018

Clinical observation of Lingbao Huxin Dan combined with Shensong Yangxin Capsules in treatment of sinus bradycardia

FU Bin¹, FAN Shu¹, WAN Jun¹, BAO Qi-chang¹, ZHOU Wei-hong¹, HUANG Yong²

1. Jiangxi College of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou 344000, China

2. Affiliated Hospital of Jiangxi College of Traditional Chinese Medicine (Fuzhou Traditional Chinese Medicine Hospital), Fuzhou 344000, China

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of Lingbao Huxin Dan (灵宝护心丹) combined with Shensong Yangxin Capsules (参松养心胶囊) in the treatment of sinus bradycardia. **Methods** A total of 100 patients diagnosed as sinus bradycardia in the internal medicine department of Fuzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine from March 2019 to December 2020 were selected and randomly divided into control group (50 cases) and treatment group (50 cases). The control group was given Shensong Yangxin Capsules (3 times/d, four capsules each time), and the treatment group was given Lingbao Huxin Dan (3 times/d, four capsules each time) on the basis of the control group. After 24 weeks of treatment, the efficacy, 24 h dynamic electrocardiogram index, time domain index of heart rate variability and adverse reactions of the two groups were compared. **Results** The effective rate of TCM syndromes in the treatment group was 84.0%, and that in the control group was 60.0%, the difference between the two groups was statistically significant ($P < 0.05$). The total effective rate of dynamic electrocardiogram was 86.0% in the treatment group and 64.0%

收稿日期: 2022-11-04

基金项目: 第七批全国名老中医药专家学术经验继承工作项目

作者简介: 傅 斌(1983—), 研究方向中西医结合内科临床与理论研究。Tel: 18079455150 E-mail: 153983170@qq.com

*通信作者: 范 姝(1985—), 研究方向中医理论与教育研究。Tel: 13979478270 E-mail: 413749545@qq.com

in the control group, the difference between the two groups was statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, average heart rate, total heart rate, the fastest heart rate, the slowest heart rate, standard deviation of NN intervals (SDNN), standard deviation of sequential five-minute R-R interval means (SDANN), mean value of the SD of all normal R-R intervals in every 5-min interval within 24 h (SDNN index), root mean of square of successive differences between adjacent normal NN intervals (RMSSD), and percentage of heart rate between two adjacent R-R intervals > 50 ms in analysis information period (PNN₅₀) of two groups were significantly increased ($P < 0.05$), and the mean heart rate, total heart rate, fastest heart rate, slowest heart rate, SDNN, SDANN and SDNN index of the treatment group were significantly higher than those of the control group ($P < 0.05$). During treatment, the safety of the two groups was good, and there was no significant difference between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** Lingbao Huxin Dan combined with Shensong Yangxin Capsules in the treatment of sinus bradycardia is effective and worthy of clinical promotion.

Key words: sinus bradycardia; Linbao Huxin Dan; Shensong Yangxin Capsules; dynamic electrocardiogram; time domain of heart rate variability

心动过缓可分为窦房结功能障碍和房室传导阻滞, 窦房结功能障碍是指窦房结和心房冲动形成和传导异常的症候群, 包括窦性心动过缓、窦性停搏等, 其中窦性心动过缓是指窦性心律频率 < 50 次/min。65 岁以上人群窦房结功能障碍的发病率约为 1%, 且无性别差异^[1]。化学药及安装起搏器具有一定限制, 中医治疗具有独特的优势^[2]。本研究采用随机对照的方法, 以对窦性心动过缓具有良好疗效的参松养心胶囊作为联合药物^[3], 观察灵宝护心丹治疗窦性心动过缓的疗效, 以期丰富临床治疗方法。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本试验采用随机对照的方法, 纳入 2019 年 3 月—2020 年 12 月抚州市中医医院内科诊断为心动过缓的患者 100 例, 依据随机数字表法分为治疗组和对照组, 各 50 例。其中, 男 54 例, 女 46 例。本临床试验获得抚州市中医医院伦理委员会批准。

1.2 诊断标准

①西医诊断标准^[4]: 参照《2018ACC/AHA/HRS 心动过缓和心脏传导延迟患者的评估和管理指南》, 心率 < 50 次/min。②中医诊断标准: 参照《中华人民共和国国家标准·中医临床诊疗术语证候部分》^[5]和《中药新药临床研究指导原则》^[6] (2002 年版) 符合气虚血瘀症状。主症: 心悸气短, 胸闷心痛, 精神疲倦; 兼症: 面色晦暗、唇甲青紫; 舌脉: 舌淡紫, 脉结代等。辨证标准: 至少 1 项主症加 3 项次症或舌脉象即可诊断。

1.3 纳入标准

①18~85 岁, 性别不限; ②符合中西医诊断标准; ③签署知情同意书。

1.4 排除标准

①年龄小于 18 岁或大于 85 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心动过缓者; ④需要安装起搏器或者已安装起搏器的患者; ⑤研究者认为存在其他任何不适合入选的情况。

1.5 治疗方案

入组患者均给予原发病的对症治疗, 对照组给予参松养心胶囊 (北京以岭药业有限公司生产, 国药准字 Z20103032, 0.4 g/粒, 生产批号 1803039), 每天 3 次, 每次 4 粒; 治疗组在对照组的基础上给予灵宝护心丹 (雷允上药业集团有限公司生产, 国药准字 Z32021181, 每 10 丸 0.08 g, 生产批号 RA05002), 每天 3 次, 每次 4 粒。两组患者连续治疗 24 周, 不能联用其他治疗心动过缓的中西药物。

1.6 疗效判定标准

按照《临床疾病诊断依据治愈好转标准》^[7]和《中药新药临床研究指导原则》中的疗效评定标准拟定。显效: 治疗后患者心悸、头晕、气短、胸闷等临床症状基本消失或明显好转, 中医证候积分^[8]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、头晕、气短、胸闷等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 24 h 动态心电图指标 治疗前后对两组患者采用 Lifecard CF 3 数字化动态心电监测仪 (美国太空实验室医疗集团公司) 分别进行 24 h 动态心电图检测, 记录患者总心率、平均心率、最快心率、最慢心率。

1.7.2 心率变异性时域指标 经过 24 h 动态心电图检测,同时收集心率变异性时域指标,包括 24 h 全部正常心室搏动间距(R wave-R wave; R-R)间期标准差(standard deviation of NN intervals, SDNN)、24 h 连续 5 min 节段正常 R-R 间期的标准差(standard deviation of sequential five-minute R-R interval means, SDANN)、24 h 内连续 5 min 节段平均正常 R-R 间期标准差平均数(mean value of the SD of all normal R-R intervals in every 5-minute interval within 24 h, SDNN index)、24 h 连续正常 R-R 间期差值均方的平方根(root mean of square of successive differences between adjacent normal NN intervals, RMSSD)、2 个相邻 R-R 间期差>50 ms 心率(heart rate, HR)数所占分析信息期内 HR 数的百分比(percentage of heart rate between two adjacent R-R intervals > 50 ms in analysis information period, PNN₅₀)。

1.7.3 安全性检查 两组患者治疗前后均进行尿常规、血常规、肝肾功能检查,观察治疗期间的不良反应情况。

1.8 统计学处理

采用 SPASS 20.0 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。 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组基线资料比较

治疗组男 26 例,女 24 例;年龄 23~78 岁,平

均(52.3±5.2)岁,合并高血压 13 例,合并冠心病 15 例,合并风湿性心脏病 2 例;对照组男 28 例,女 22 例,年龄 22~81 岁,平均(54.1±3.7)岁,合并高血压 12 例,合并冠心病 17 例,合并风湿性心脏病 1 例。两组患者一般资料对比无显著差异($P > 0.05$),具有可比性。

2.2 两组临床疗效比较

中医症候疗效治疗组总有效率 84.0%,显著高于对照组的 60.0% ($P < 0.05$),结果见表 1。动态心电图疗效治疗组总有效率为 86.0%,显著高于对照组的 64.0% ($P < 0.05$),结果见表 2。

2.3 24 h 动态心电图结果

治疗后,两组的 24 h 动态心电图指标平均心率、总心率、最慢心率、最快心率均显著高于治疗前 ($P < 0.05$),且治疗组治疗后的平均心率、总心率、最慢心率、最快心率均显著优于对照组 ($P < 0.05$),见表 3。

2.4 心率变异性时域分析

心率变异性时域分析显示,治疗后两组 SDNN、SDANN、SDNN index、RMSSD、PNN₅₀ 均显著高于治疗前 ($P < 0.05$),其中治疗后治疗组 SDNN、SDANN、SDNN index 均显著优于对照组 ($P < 0.05$)。结果见表 4。

2.5 安全性分析

两组患者在治疗 24 周后,共有 12 例患者发生 23 次不良事件,其中治疗组 5 例 11 次,对照组 7 例 12 次,两组之间无统计学差异 ($P > 0.05$)。经研究判断与药物相关的不良事件共有 6 例 13 次,其

表 1 两组窦性心动过缓患者中医证候疗效比较

Table 1 Comparison on TCM syndromic efficacy between patients with sinus bradycardia in two groups

组别	n/例	显效/例 (占比/%)	有效/例 (占比/%)	无效/例 (占比/%)	总有效率/%
对照	50	8 (16.0)	22 (44.0)	20 (40.0)	60.0
治疗	50	15 (30.0)	27 (54.0)	8 (16.0)	84.0*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组窦性心动过缓患者动态心电图疗效比较

Table 2 Comparison on dynamic electrocardiogram efficacy between patients with sinus bradycardia in two groups

组别	n/例	显效/例 (占比/%)	有效/例 (占比/%)	无效/例 (占比/%)	总有效
对照	50	6 (12.0)	26 (52.0)	18 (36.0)	64.0
治疗	50	13 (26.0)	30 (60.0)	7 (14.0)	86.0*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 3 两组 24 h 动态心电图指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on 24 h dynamic electrocardiogram indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	n/例	平均心率/(次·min ⁻¹)	总心率/(次·min ⁻¹)	最慢心率/(次·min ⁻¹)	最快心率/(次·min ⁻¹)
对照	治疗前	50	49.53±4.78	58 731±1724	33.24±2.32	81.85±4.84
	治疗后		57.82±4.52*	60 223±1675*	35.28±3.12*	87.77±4.42*
治疗	治疗前	50	49.75±4.32	59 593±1356	33.81±3.23	82.32±5.36
	治疗后		62.73±5.12* [△]	70 995±2072* [△]	39.24±2.94* [△]	92.35±4.87* [△]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [△] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [△] $P < 0.05$ vs control group after treatment

表 4 两组心率变异性时域指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on time domain indexes of heart rate variability between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	n/例	SDNN/ms	SDANN/ms	SDNN index/ms	RMSSD/ms	PNN ₅₀ %
对照	治疗前	50	110.21±13.52	87.63±18.27	37.74±15.35	24.94±9.78	5.97±5.19
	治疗后		136.57±23.49*	109.35±24.29*	49.49±11.34*	27.38±8.93*	8.29±5.14*
治疗	治疗前	50	104.32±21.78	93.28±21.52	40.37±12.25	25.49±9.12	6.14±4.92
	治疗后		142.35±27.74* [△]	128.32±28.33* [△]	54.28±13.46* [△]	28.88±9.05*	8.85±4.39*

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [△] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [△] $P < 0.05$ vs control group after treatment

中治疗组 3 例 7 次, 对照组 3 例 6 次, 两组之间无显著性差异 ($P > 0.05$)。两组发生的不良反应类型相同, 包括腹泻、腹胀、头晕、头疼, 但均属于轻度, 未采取治疗措施均转归为痊愈或者缓解。

3 讨论

窦性心动过缓可发生于心血管疾病患者, 也可发生于健康人群, 根本原因是窦房结自律性受损, 传导异常, 常由感染、炎症、自主神经系统等多种因素导致, 能够影响患者的生活质量, 甚至引起死亡事件。目前临床上主要通过药物、起搏器进行治疗, 但是起搏器的治疗成本较高, 且有些患者由于血管原因等不能安装起搏器, 或者安装后引起类似于起搏器综合征等不良反应。药物治疗方面, 临床上仍旧以化学药物为主, 短期、抢救时使用效果较好, 但是长期应用不良反应偏多, 且具有不同程度的抑制心脏自律性、传导性的作用, 如临床常用的阿托品, 主要是竞争性的抑制乙酰胆碱, 使 M 胆碱产生兴奋, 加快心率, 但是临床效果明显的同时, 患者的不良反应也比较强烈, 患者长期使用, 耐药性、不良反应导致患者依从性较差, 自行停药的风险较大, 伴随着反反复复的用药、停药、不良反应等, 导致患者苦不堪言^[9-10], 因此, 临床上亟须疗效稳定、能长期应用、不良反应少的药物。

中医对于窦性心动过缓没有确切的定义, 按照

其症状, 归属为“心悸”“眩晕”“胸痹”等范畴, 其基本病机为心阳衰微, 血脉不畅, 临床表现也复杂多变, 常见有气滞、血瘀、寒凝等, 以胸闷、气短、心悸、乏力为常见证候, 也伴随有眩晕、昏厥、畏寒等证候, 治则以温补、养阴、化痰、活血化瘀等为主^[11-12]。

参松养心胶囊是由人参、麦冬、桑寄生等组成, 具有养气益阴、活血通络之功效, 能够降低心肌细胞自律性, 改善心肌细胞代谢, 调节自主神经功能, 能够双向调节心律失常, 即可以治疗心动过缓, 又可以治疗心动过速^[13-14]。灵宝护心丹是由麝香、蟾酥、三七、牛黄、红参、丹参、琥珀、冰片、苏合香组成, 麝香具有极强的开窍醒神之功, 为醒神回苏要药; 蟾酥辛、温, 归心经, 既能开窍醒神, 又有良好的解毒、止痛之功; 苏合香主要用于寒闭神昏, 气味辛香而性温, 有一定的开窍醒神之效, 并可温里散寒、化解湿浊, 多用于痰浊闭阻心窍所致之寒闭神昏; 全方配伍活血化瘀的丹参以及补气益血之三七, 共奏强心益气、通阳复脉、芳香开窍、活血镇痛的功效。据现代药理研究发现, 麝香对中枢神经具有兴奋作用, 同时能够兴奋呼吸、强心, 其有效成分麝香酮能够抗心肌缺血、抑制血小板聚集, 提示麝香具有提高心率的作用^[15-16]; 蟾酥具有多种药理活性, 具有强心、抗肿瘤、镇痛等作用^[17];

牛黄能够抗心律失常、降压、抑制血小板聚集和血栓形成^[18]。

自中医组方来看,参松养心胶囊以人参、麦冬、五味子益气养阴,丹参、赤芍、土鳖虫益气活血,桑寄生、酸枣仁、山茱萸养血安神,黄连清心,龙骨重镇安神,然灵宝护心丹重用红参、蟾酥、三七、丹参等药物,能够大补元气、活血镇痛,相比之下,参松养心胶囊对于气虚血瘀型患者具有一定疗效,但并不十分明显,两者合用,效果较为明显。参松养心胶囊具有双向调节的作用,能够协同灵宝护心丹提升心率,同时又能制约灵宝护心丹药性过猛。结合本临床研究发现,联合灵宝护心丹后整体的中医证候总有效率提升 24%,动态心电图总有效率提升 22%,同时平均心率、总心率、最快心率、最慢心率、SDNN、SDANN、SDNN index 均有显著提高;提示了灵宝护心丹联合参松养心胶囊,治疗心动过缓具有较好的疗效,并且没有增加不良反应。

心率变异性是缓慢性心律失常的重要指标,SDNN 与总神经张力有关,SDANN 与交感神经张力有关,RMSSD 与 PNN₅₀ 则与副交感神经张力有关^[19]。本研究结果显示,对比单用参松养心胶囊,联用灵宝护心丹在中医证候评分及心电图改善方面均有较好疗效,且不增加不良反应。此结果仍需多中心、大样本的随机对照临床研究验证。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 中华医学会心电生理和起搏分会,中国医师协会心律失常专业委员会. 心动过缓和传导异常患者的评估与管理中国专家共识 2020 [J]. 中华心律失常学杂志, 2021, 25(3): 185-211.
- [2] 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.
- [3] 师幸伟,唐艳红,杨波,等. 参松养心胶囊治疗心动过缓疗效的荟萃分析 [J]. 中华心律失常学杂志, 2017, 21(4): 341-346.
- [4] 谭琛. 《2018 ACC/AHA/HRS 心动过缓和心脏传导延迟评估和管理指南》解读 [J]. 中国循证心血管医学杂志, 2019, 11(5): 513-515.
- [5] 中华人民共和国国家标准 中医临床诊疗术语疾病部分 (续上期) [J]. 成都中医药大学学报, 1998, 21(2): 53-55.
- [6] 国家中医药管理局. 中药新药临床研究指导原则 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 233-237.
- [7] 孙传兴主编. 临床疾病诊断依据治愈好转标准 [M]. 第 2 版. 北京: 人民军医出版社, 1998: 1-5.
- [8] 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则: 第 2 辑 [S]. 1995: 95-98.
- [9] 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.
- [10] 才荣莹. 参仙升脉口服液治疗窦性心动过缓 82 例临床分析 [J]. 辽宁中医杂志, 2022, 49(7): 128-131.
- [11] 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.
- [12] 耿乃志,沈艳伟,徐倩倩,等. 中医药治疗病态窦房结综合征研究进展 [J]. 时珍国医国药, 2018, 29(3): 685-687.
- [13] 王彦方,杨睿,郑晓晖,等. 参松养心胶囊对伴有心动过缓的冠心病患者心率变异性的影响 [J]. 中成药, 2010, 32(6): 905-906.
- [14] 李显丽,李永利,周倩,等. 参松养心胶囊联合胺碘酮治疗心力衰竭合并心律失常的疗效观察 [J]. 药物评价研究, 2020, 43(7): 1317-1321.
- [15] 齐娜,段文娟,李雅婧,等. 麝香酮药理作用的研究进展 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2020, 22(8): 3042-3047.
- [16] 孙蓉,王任卿,于晓,等. 麝香的化学与药理研究进展 [J]. 齐鲁药事, 2005, 24(5): 296-297.
- [17] 孙崇峰,范圣此,罗毅,等. 蟾酥化学成分及其人工合成的研究进展 [J]. 中草药, 2018, 49(13): 3183-3192.
- [18] 贾静,孙佳明,臧浩,等. 天然牛黄化学成分及药理活性研究进展 [J]. 吉林中医药, 2013, 33(3): 271-274.
- [19] 朱冰船,何桂香,潘白薇,等. 老年心血管疾病患者的心率变异性与窦性心动过缓的关系探讨 [J]. 中华老年医学杂志, 2006(3): 202-203.

[责任编辑 潘明佳]