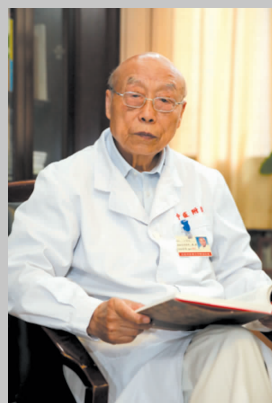


传统经典名方应对心律失常疾病大有可为^{*}

丁书文 焦华琛 王怡斐 张珊珊

(山东中医药大学附属医院, 山东 济南 250011)

丁书文



1941 年生,男,山东单县人,中医研究生学历,硕士学位。山东中医药大学附属医院主任医师,教授、博士生导师,首届全国名中医,山东省名中医药专家,山东省名老中医药专家,中国中医科学院博士后师承合作导师,享受国务院政府津贴。全国第三批、第四批、第六批名老中医学术经验继承导师。荣获省部级科技进步奖 6 项,山东省自然科学奖 1 项。撰写《心系疾病热毒论》一书,主编著作 3 部,参编全国中医院校本科教材《中医内科学》,参编《中药新药临床研究指导原则》至今仍为新药研究重要参考资料。勤于临床实践,一生从事中医心血管疾病的研究,首先提出并建立了心系疾病热毒学说,创新性将抗疟疾中药青蒿、常山引入抗心律失常的临床治疗,研发“心速宁胶囊”等中药新药 4 个品种。培养硕士、博士、博士后研究生 53 人,在山东省多地建立传承工作室,师带徒 31 人。

摘要:心律失常疾病是临床常见病,目前尚无理想的治疗方法。现介绍应用经典名方炙甘草汤治疗气血亏虚证心律失常疾病,当归六黄汤治疗心房颤动,黄连温胆汤、心速宁胶囊治疗室性早搏的临床探索。经典名方治疗心律失常疾病从整体调治,具有疗效好,能较长期稳定,对人体伤害极少,医疗费用低等优势,应予推广。

关键词:经典名方;心律失常;临床研究

中图分类号:R221 文献标识码:A 文章编号:2096-1340(2020)01-0009-06

DOI:10.13424/j.cnki.jsctcm.2020.01.003

Great Effect of Classical Prescriptions on Arrhythmia

Ding Shuwen, Jiao Huachen, Wang Yifei, Zhang Shanshan

(Affiliated Hospital of Shandong University of Chinese Medicine, Jinan China, 250011)

Abstract: Arrhythmia is a common clinical disease, and there is currently no ideal treatment. This paper introduces the clinical exploration of treating arrhythmia of deficiency of qi and blood with the classical prescription Zhigancao Decoction, treating atrial fibrillation with Danggui Liu Huang Decoction, treating ventricular premature beat with Huanglian Wendan Decoction and Xinsuning capsule. It is realized that the classical prescriptions treat arrhythmia as a whole, have advantages such as good curative effect, long-term stability, few adverse reactions to human body and low medical expenses, so it should be popularized.

Keywords: classical prescriptions; arrhythmia; clinical research

* 基金项目:全国名中医丁书文工作室项目

心律失常是临床最为常见的心血管疾病之一,分为缓慢型心律失常和快速型心律失常,其中缓慢型心律失常包括窦性心动过缓、房室传导阻滞、病态窦房结综合征等,快速型心律失常包括心房颤动或扑动、心动过速、过早搏动等。中医学中并无心律失常的病名,但根据其临床表现应将心律失常归为“心悸”“怔忡”范畴。

汉代张仲景在《伤寒论》及《金匱要略》中以惊悸、心动悸、心下悸等为病证名,记载了心悸时表现的结、代、促脉及其区别,提出了基本治则及炙甘草汤等常用方剂。宋代《济生方·惊悸怔忡健忘门》率先提出怔忡病名,对怔忡的病因病机、变证、治法作了较为详细的记述。《丹溪心法·惊悸怔忡》中提出心悸当“责之虚与痰”的理论,并列出养心丸、朱砂安神丸等方剂。明代《医学正传·惊悸怔忡健忘证》对惊悸、怔忡的区别与联系有详尽的描述。《景岳全书·怔忡惊恐》认为怔忡由阴虚劳损所致,在治疗与护理上主张“速宜节劳,切戒酒色”;“速宜养气养精,滋培根本”,提供了左归丸、右归丸等诸多经典方。清代《医林改错》论述了瘀血内阻导致心悸怔忡,记载了用血府逐瘀汤治疗心悸每多获效。

1 炙甘草汤为中医治疗心律失常第一方

炙甘草汤首载于《伤寒论·辨太阳病脉证并治下》:“伤寒,脉结代,心动悸,炙甘草汤主之。”《伤寒论》中共引用过 18 次炙甘草汤治疗心律失常。孙思邈在《千金翼方》改名为复脉汤,曰:“主虚劳不足,汗出而闷。脉结,心悸,行动如常,不出百日,危者十一日死方”。炙甘草汤有益气健脾、补血养心、复脉定悸之功,方中重用炙甘草补气生血、生地黄滋阴补血,以充气血生化之源。气能生血,配伍人参、大枣益气养阴,气旺则血生,以复脉之本;麦冬、阿胶、麻仁滋阴补血,充脉养心;桂枝、生姜温心阳、通血脉;清酒入煎,温通血脉之力倍增,使气血流畅。共奏益气养血、通阳复脉之功。临床使用炙甘草汤时,应紧紧抓住气血亏虚这一病机特征,心慌,乏力,面白少华,口干,舌淡苔白,脉沉弱结代等症候是辨证要点,在辨证施治的原则指导下,适用于缓慢型心律失常和快速型心律失常气血亏虚证,至今临床仍广泛应用。

从《伤寒论》到现在跨越 2000 多年时空,社会

文化经济环境有划时代的发展变化,人们的生活、体质、病因病机、疾病谱同时发生了巨大的变化,甚至是颠覆性变化,针对当今临床疾病和生命健康问题,多年来,我们应用传统经典名方当归六黄汤治疗心房纤颤,黄连温胆汤治疗室性早搏等快速性心律失常做了积极临床探索研究。

2 当归六黄汤辨治心房颤动

2.1 心房颤动的流行病学情况 心房颤动是临床最常见的心律失常之一。21 世纪以来呈多发流行趋势,老年人是高发人群,随着人口老龄化加速,近几年来发病率较快增长。2017 年《中国心血管病报告》表明:2004 年中国 10 个不同地区(4 个城镇和 6 个农村地区)的调查显示,35 - 59 岁人群心房颤动患病率为 0.42%, ≥ 60 岁人群为 1.83%,年龄性别校正后患病率为 0.77% (男性 0.78%,女性 0.76%)。75 - 84 岁者上升至 12%,80 岁以后可超过 1/3^[1]。1980 ~ 2010 年^[2]全球发表的与心房颤动发病率、患病率、致残率及死亡率相关的文献进行分析显示 2010 年与 1990 年相比,心房颤动的发病率、患病率、致残率及致死率较 1990 年均明显增高。

2.2 心房颤动的分类 从心房颤动发生的原因分为原发性房颤和继发性房颤。原发性房颤发病原因不明亦称特发性或良性心房颤动,心脏没有明显器质性病变,全身也无明显引起房颤的疾病,多为阵发性。继发性房颤,既往文献认为多继发于高血压,冠心病,甲亢等。而近几年来我们临床所见,多继发于扩张性心肌病,心衰,严重老年心脏瓣膜退行性病变,左房扩大等。

从心房颤动发作的持续时间分为阵发性房颤和持续性房颤。阵发性房颤发作的持续时间较短,间隔时间不等。若房颤发作时间较长持续 6 个月以上称持续性房颤,当今临床上原发性阵发性房颤发病率高,约占 80 ~ 90%。

2.3 心房颤动的治疗 20 世纪 80 年代中期以后,以电生理技术和导管射频消融术为代表的介入治疗方法成为快速性心律失常的主要治疗手段,抗心律失常药物的应用逐渐减少。但导管射频消融术治疗心房颤动转复率低,两次手术的转复率仅 70%,且复发率高,创伤较大,手术风险高,医疗费用高,相当多病人不愿接受,不少病人手术

后心房颤动复发心情压抑产生巨大的心理压力。可以说,目前西医对于心房颤动尚无理想的治疗方法。如何预防心房颤动发生,改善心房颤动的治疗现状是摆在中西医临床医生面前的重大课题。

2.4 心房颤动的症状特点 心房颤动病人多有心慌心跳,胸闷憋气,心理压力大等不适,其主要危害表现在并发症上,心房颤动易形成血栓造成脑卒中,致残甚至猝死。心房颤动易合并心衰,两者相互加重,反复住院,死亡率明显增加。

心房颤动临床症候表现特点:多见于中老年人,多见于精神易紧张易激动类型;心慌心跳,胸闷气短,约三分之一患者无明显症状;多汗,约 80~90% 心房颤动病人有多汗症,自汗、盗汗,阵阵汗出,汗出部位可能是全身,或仅上身、头颈部出汗,而且多数病人是自幼易汗体质;伴失眠多梦,焦虑烦躁,胃胀暖气等病证,有的心房颤动病人三天睡眠不好就会引发心房颤动。有的病人年龄 40 多岁,心脏没有器质性病变,就是性格易激动易激怒,肝火过盛,致使心房颤动难于控制。有的病人胃不好,经常暖气呕心泛酸,常常是暖气呕恶时引发心房颤动。这些伴有病证往往也是心房颤动发生的诱因,认真处理好这些伴有病证可以避免心房颤动的发生,有利于长期稳定。

2.5 应用当归六黄汤治疗心房颤动的临床思维及应用 我们在临床实践中认识到心房颤动繁多复杂临床症状表现中,多汗发生率高,与房颤关系最密切的是特征性症状,心房颤动与多汗两者之间有内在的病机联系。“汗为心之液”,病人不活动即阵阵汗出,不论是自汗盗汗都是火邪作祟。由此推断多汗反映出心房颤动的基本病机是阴虚火旺,病在心肾。当归六黄汤是治疗阴虚火旺盗汗的经典名方,因此,我们选用当归六黄汤为主方治疗心房颤动。几年来临床实践证明有较好疗效。

当归六黄汤,出自金·李东垣《兰室秘藏》,组方中用当归、生地黄、熟地黄滋阴,黄连、黄芩、黄柏降火,黄芪固表止汗,该方功效:滋阴清热,固表止汗。主治:阴虚内热,症见发热盗汗,面赤口干,心烦失眠、大便干结、小便黄赤、舌红脉数。

临证加减。房颤伴有胸闷憋喘,左房大,肺动

脉高压者多因心肺虚衰,加葶苈子,强心利水,泻肺平喘;伴有悸动不安,易激动者加生龙牡重镇安神;失眠加炒枣仁、夜交藤、合欢花养肝补肾;胃胀暖气烧心泛酸加木香、公英、连翘、乌贼骨等降气和胃清热燥湿。

2.6 当归六黄汤治疗心房颤动疗效分析 我们对用该方经治的 180 例房颤病人进行了随访,属原发性阵发性房颤病人 162 例,占 90%;继发性持续性房颤病人 18 例,占 10%(继发于严重心肌病变、心脏扩大、顽固心衰 12 例,严重心脏瓣膜病 3 例,肝火旺盛,严重焦虑,易急躁激怒造成的房颤 3 例)。疗程都在 1 个月以上,大部分是服中药汤剂 2~3 个月,以后间断服药维持治疗。心率快的配合倍他乐克,限制应用其他药物。

原发性阵发性房颤病例 162 例的疗效,其中 78 例(49%)房颤转复并长期稳定(1 年以上);49 例(30%)心房颤动发生次数及程度明显减轻,不适感基本消失,虽然心房颤动还存在,但病人没有不适感不影响生活工作,能接受病体共存。而且,由于阵发房颤持续时间缩短也不再服抗凝药物;35 例(22%)心房颤动及症状基本无改善属无效病例。继发性持续性房颤 18 例,心房颤动未能转复。但临床上也显示出中药治疗具有一定预防血栓形成,缓解心衰,改善症状减少痛苦,提高生活质量,延长生命的功效。一位患有严重扩张性心肌病合并顽固心衰、持续房颤 6 年的病人,一直坚持中药治疗,他在表述自己的感受时说:“与我同样疾病的病友都已离世,只有我还活着,就是因为我吃中药。”

由此,我们提出一个新的证治规律:脉结代,心动悸,又多汗,当归六黄汤主之。中医治疗心房颤动从整体调治,扶正祛邪,摒除诱发因素,使心房颤动转复并能长期稳定,没有心脏创伤及全身不良反应,病人易于接受,应予发展和推广。

3 黄连温胆汤治疗室性早搏

3.1 应用黄连温胆汤临床思维 快速性心律失常中室性早搏为常见多发疾病。当今室性早搏病人多膏粱厚味,体胖腹大,口干口苦,大便秘结,舌苔黄厚,脉象弦滑数、结代不整,反映湿热内盛是其体质特点及病机特征,是快速性心律失常室性早搏的主要病机。

黄连温胆汤是清热化痰经典名方。黄连温胆汤出自清代陆廷珍所著《六因条辨》，方中用半夏、陈皮、茯苓、甘草、生姜（二陈汤）燥湿化痰，理气和中，另配伍枳实降气破滞，化痰消积；竹茹清热除烦 涤痰止呕；黄连清热燥湿。黄连温胆汤是在温胆汤基础上加黄连，而温胆汤出自孙思邈《千金方》，由此可见该方是古代经典名方发展而来，是古代与近代人临床经验的融合发展。上世纪 90 年代初，我们开始用黄连温胆汤治疗室性早搏取得显著疗效。

3.2 黄连温胆汤基础上开发研制新药“心速宁胶囊” 此后，我们在黄连温胆汤基础上加青蒿、常山、苦参、莲子心等开发研制新药“心速宁胶囊”（国药准字 20050131），该药针对室性早搏痰热扰心证而立，是目前治疗快速性心律失常实证唯一安全有效中成药。心速宁胶囊组方有三个创新

点：首先是挖掘开发传统名方黄连温胆汤应对现代心律失常疾病取得了显著疗效，推进了中医治疗心系疾病的进展；再者是将抗疟中药青蒿、常山引入，发挥其抗心律失常功效。抗疟药物治疗心律失常历史很久，西药治疗心律失常最早药物奎尼丁，初始就是从金鸡纳树中提取出来的，而金鸡纳树在我国汉代就用于治疗疟疾。所以抗疟药与抗心律失常药渊源悠久。

在确定将青蒿常山选入心速宁胶囊处方之前，我们将青蒿、常山做成青蒿常山合剂进行了实验研究：整体动物实验显示对乌头碱、氯化钡、垂体后叶素所致室性快速性心律失常具有良好的保护作用；对犬冠脉结扎所诱发急性心肌缺血所致室性早搏及室性心动过速有明显的治疗作用；心电图生理研究结果见表 1、表 2。

表 1 青山片组对豚鼠正常心肌细胞电生理的影响($\bar{x} \pm s, n = 6$)

观察项目	0min	5min	10min	15min	20min
MAP(mv)	-77.33 ± 8.25	-73.5 ± 12.23	-73.83 ± 12.00	-67.83 ± 14.74	-73 ± 13.11
APA(mv)	111.3 ± 8.64	114.83 ± 6.40	100.33 ± 22.15	104.5 ± 11.02	116.67 ± 9.07
Vmax(mv/ms)	114 ± 17.94	96.67 ± 27.35	89.83 ± 12.48*	84.5 ± 18.12*	84.17 ± 12.93*
APD(ms)	174.33 ± 23.42	191.83 ± 24.16*	204.17 ± 21.64*	210.67 ± 23.41*	331.6 ± 34.31▲
APD50(ms)	120 ± 21.3	137.67 ± 14.92*	140.33 ± 13.50*	146.67 ± 16.09	141.67 ± 15.87*
ERP(ms)	223.33 ± 31.54	291.67 ± 43.87△	308.33 ± 46.26△	320 ± 47.97△	331.6 ± 39.31▲
ERP/APD	1.91 ± 0.42	2.08 ± 0.56	2.21 ± 0.34	2.29 ± 0.39	2.48 ± 0.49*

注：与自身对照 * $P < 0.05$ △ $P < 0.01$ ▲ $P < 0.001$

青山合剂可以明显延长动作电位时长（APD）以及有效不应期（ERP），对这两个指标的影响 5 分钟起效（ $P < 0.01$ ），20 分钟效果更明显

（ $P < 0.01$ ）。还能降低最大除极速率（Vmax），10 分钟起效。

表 2 青山健心片对缺血低氧状态下心肌细胞电生理的影响($\bar{x} \pm s, n = 6$)

观察项目	0min	5min	10min	15min	20min
MAP(mv)	-69.67 ± 13.18	-65.0 ± 13.78	-53.33 ± 8.16	-51.67 ± 11.25*	-46.0 ± 6.16*
APA(mv)	114.83 ± 10.45	119.17 ± 16.22	111 ± 16.0	107.17 ± 10.78	94.67 ± 4.97*
Vmax(mv/ms)	108.5 ± 20.93	93.83 ± 18.5	82.0 ± 20.3	72.0 ± 21.35*	60.83 ± 16.86△
APD(ms)	134.17 ± 18.28	146.67 ± 18.88	145.83 ± 24.17	133.33 ± 21.83	129.17 ± 27.09
APD50(ms)	73.5 ± 24.54	87 ± 19.34	81.33 ± 24.98	78.33 ± 26.0	76.66 ± 25.62
ERP(ms)	185 ± 21.68	233.33 ± 32.66*	250 ± 24.22*	281.6 ± 36.65△	276.67 ± 38.31△
ERP/APD	1.40 ± 0.22	1.59 ± 0.10	1.73 ± 0.34	2.24 ± 0.54*	2.21 ± 0.60*

注：与自身对照 * $P < 0.05$ △ $P < 0.01$ ▲ $P < 0.001$

对于缺血低氧状态下豚鼠，青山合剂能使乳头肌细胞的单相动作电位（MAP）降低（ $P < 0.05$ ），15 分钟起效；明显降低最大除极速率（Vmax）

（ $P < 0.01$ ）。

同时，在中国医学科学院应用细胞膜片钳技术研究显示 青蒿常山合剂低浓度（1mg 和 10mg/

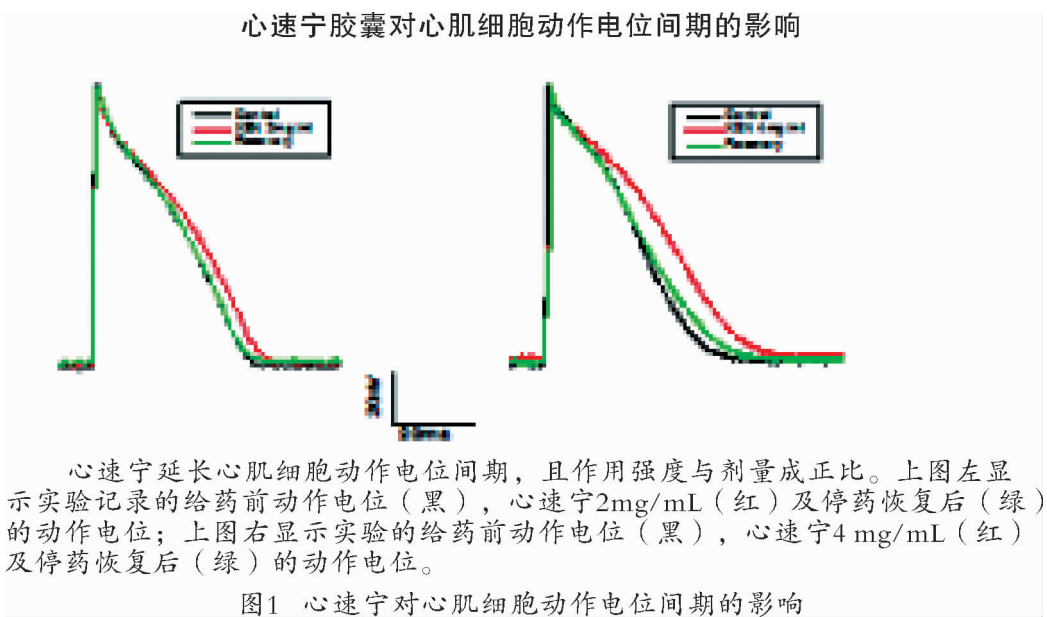
mL)对 L - Ca 无明显作用,高浓度(40mg/mL)对急性分离的豚鼠心室肌细胞 L - Ca 电流有明显的抑制作用,但对 I_{ks} 电流及其尾电流 I_{kstail} 的作用不明显。

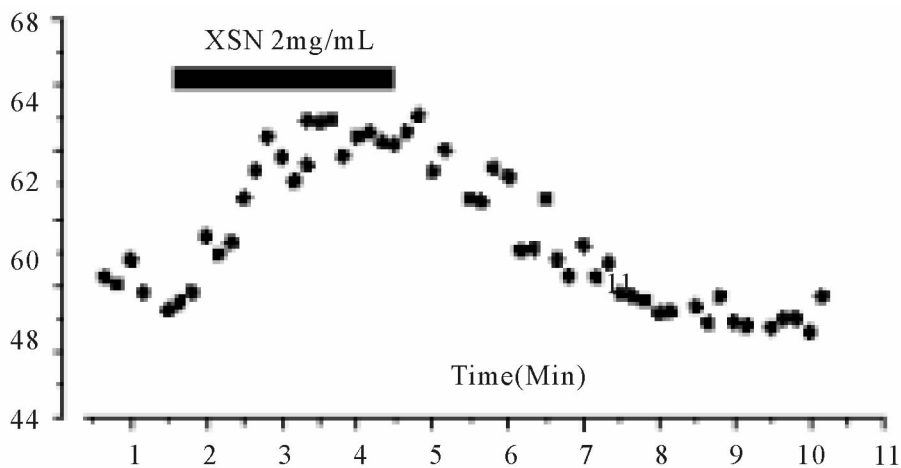
第三创新点,纳入了当今中药有效成分,如抗心律失常活性生物碱成分的黄连(小檗碱)、莲子心(甲基莲心碱)、常山(常山碱)、苦参(苦参碱)、青蒿(青蒿素),人参(人参皂甙)。心速宁胶囊由上述三部分组成,好比三匹马拉一辆马车,应该能拉得动跑的快。

心速宁胶囊组方配伍,方中以黄连、半夏为君药,清化痰热,宁心定悸。黄连苦寒,清热燥湿,半夏辛温,活胃燥湿化痰,两者相伍辛开苦降,治疗湿热痰热有力有效;茯苓、枳实、青蒿、常山、苦参、莲子心为臣药,前二味健脾化湿降气破滞,后四味性味苦寒,清热燥湿化痰,协同助力君药清化痰热,宁心定悸;人参、麦冬 甘草益气养阴,调和诸药,共为佐使药,全方共奏清热化痰、宁心定悸之功效。方中参麦草益气生津,量微药轻,意在减轻

主药苦寒辛温可能引致的耗气伤津不良反应,整方功效仍不失为清化痰热,宁心定悸之特点。用于痰热扰心所致的心悸、胸闷、心烦、易惊、口干口苦、失眠多梦、眩晕、脉结代等。

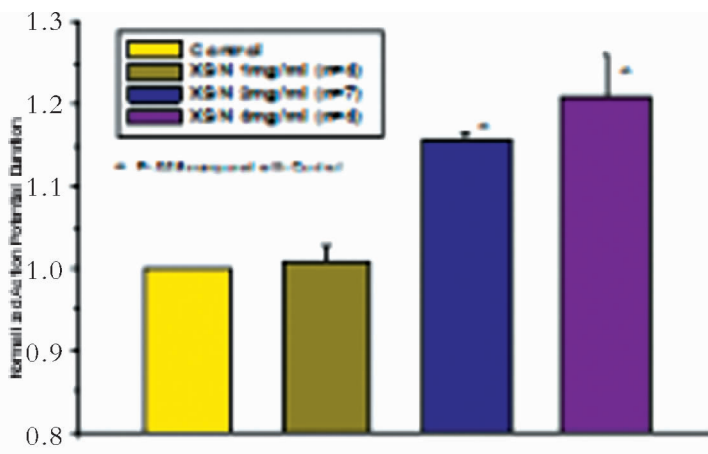
2014 ~ 2016 年,心速宁胶囊二次临床开发研究,通过 861 例 39 家医院多中心验证,与盐酸美西律双盲对照,研究结果显示:心速宁胶囊治疗频发室性早搏显效率 69%,与盐酸美西律疗效相当,安全有效。同期与英国牛津大学合作进行了心速宁胶囊对心肌细胞动作电位间期的影响研究,研究结果显示:心速宁胶囊有延长心肌细胞动作电位间期的作用,增加心肌电传导的有效不应期,进而抑制折返诱发的心律失常。该作用为 III 类抗心律失常药经典的作用机制如胺碘酮。然而胺碘酮具有令病人和医务人员担忧的毒副作用,心速宁胶囊无毒副作用。研究结果于 2015 年 5 月 19 ~ 21 日在香港国际药理学大会(ASCEPT - BPS - 2015)发表。节选图 1、图 2、图 3。





上图显示在一个单细胞实验记录的全过程：给药前动作电位间期在48 ms左右，当2mg/mL心速宁灌流到细胞后，动作电位间期快速延长至53 ms左右，停药3分钟后恢复到给药前水平。

图2 心速宁对心肌细胞动作电位的可恢复性作用



上图显示3组不同浓度心速宁的实验结果的比较。给药前对照作为1，心速宁诱发的动作电位间期的变化是相对照为1计算的。心速宁1mg/mL对动作电位同期没有明显影响，2mg/mL&4mg/mL明显延长动作电位间期，与对照比较 $P<0.05$ 。

图3 心速宁作用强度与剂量有关

综上所述，经典名方方证对应，组方精练，疗效确切，经过长期临床验证安全有效。经典名方承载着中医药的经典理论，承载着中医药传承的基因。学好用好经典名方，利用现代科学挖掘其内在智慧潜力，应对当今生命健康及疾病防治是中医创新发展的重要途径。我们临床学习运用经典名方的体会：抓关键症状，求根本病机，方证嵌接。现代病证特点是全身症状繁多复杂，多病集于一体，心律失常疾病同样是病证复杂，变证颇多，复杂多样。临床辨证思维首先应着眼整体，对繁多复杂临床表现分析归纳抓住关键症状，寻根

求源找到基本病机，然后确定治法，选用经典名方。基础方选定后，针对次证兼证进行药物加减，加减药物可能面向多学科多专业知识技术，还要考虑到中西融合相互补充，才能辨治精准高效。

参考文献

- [1] 马长生. 房颤的流行病学进展[J]. 医学与哲学(B), 2016, 37(11): 8-9+26.
- [2] Chugh S S, Havmoeller R, Narayanan K, et al. World wide epidemiologh of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study [J]. Circulation, 2014, 129 (8): 837-847.

(收稿日期:2019-9-10 编辑:文颖娟)