

麝香保心丸治疗病态窦房结综合征的疗效及部分机制探讨

张明¹ 王娟² 丁文娟² 于丽娜¹ 胡莹¹ 刘伟¹ 张晨峰¹

(1 河北省保定市第一中心医院心内科,保定,071000; 2 河北省涞源县中医院内科,保定,074300)

摘要 目的:观察运用麝香保心丸治疗病态窦房结综合征的临床疗效,并对其进行分析探讨其机制。方法:选取2016年1月至2017年12月河北省保定市第一中心医院心内科门诊及住院确诊为SSS 76例患者。通过就诊先后顺序,分别纳入观察组和对照组,每组各38例,对照组予口服氯溴酸山莨菪碱,观察组在对照组基础上予口服麝香保心丸。共治疗8周。治疗前后对患者24小时动态心电图的平均心率、食管内电生理检查(SACT、SNRT、cSNRT),TaqMan荧光探针检测Klotho基因中G-395A位点表达。结果:1)治疗后观察组总有效率(89.47%)优于对照组(73.68%)($P < 0.05$)。2)2组治疗前后的24 h Holter平均心率进行比较,2组均较治疗前明显改善($P < 0.05$),且观察组改善程度明显优于对照组($P < 0.05$)。3)治疗后2组的SACT、SNRT、cSNRT均较治疗前明显缩短($P < 0.05$),且观察组改善程度优于对照组($P < 0.05$)。4)治疗后2组组中Klotho基因中G-395A位点的表达均明显下调($P < 0.05$),其中观察组下调程度优于对照组($P < 0.05$)。结论:麝香保心丸可以有效的改善SSS患者的临床症状,其作用机制可能与Klotho基因中G-395A位点的表达下调有关。

关键词 麝香保心丸;病态窦房结综合征;食管内电生理;机制

Effect and Mechanism of Shexiang Baoxin Pill in Treating Sick Sinus Syndrome

Zhang Ming¹, Wang Juan², Ding Wenjuan², Yu Lina¹, Hu Ying¹, Liu Wei¹, Zhang Chenfeng¹

(1 Department of Cardiology, First Central Hospital of Baoding, Hebei Province, Baoding 071000, China; 2 Internal Medicine Department, Laiyuan Hospital of Traditional Chinese Medicine, Hebei Province, Baoding 074300, China)

Abstract Objective: To observe the clinical efficacy of Shexiang Baoxin Pill in the treatment of sick sinus syndrome (SSS) and analyze its mechanism. **Methods:** From January 2016 to December 2016, 76 patients with SSS were divided into the treatment group and the control group, according to the order of treatment, with 38 cases in each group. The control group was treated with oral anisodamine hydrobromide, and the treatment group was given oral Shexiang Baoxin Pill on the basis of the control group. The treatment last for 8 weeks. Before and after treatment, the average heart rate and esophageal electrophysiology (SACT, SNRT, cSNRT) were measured in 24 hours electrocardiogram and esophageal electrophysiology. And the expression G-395A of Klotho gene was detected by TaqMan fluorescence probe. **Results:** 1) After treatment, the total effective rate of the treatment group (89.47%) was better than that of the control group (73.68%) ($P < 0.05$). 2) The average heart rate of the patients in the 24 groups before and after treatment was significantly improved in the two groups (Holter) ($P < 0.05$), and the improvement of the treatment group was significantly better than that of the control group ($P < 0.05$). 3) The SACT, SNRT and cSNRT of the treatment group were significantly shorter than those before treatment ($P < 0.05$), and the improvement of the treatment group was better than that of the control group ($P < 0.05$). 4) After treatment, the expression of G-395A in the Klotho gene of the two groups was significantly lower ($P < 0.05$), and the treatment group was significantly lower than the control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** Shexiang Baoxin Pill can effectively improve the clinical symptoms of patients with SSS, and its mechanism may be related to the down-regulation of the expression of G-395A in the Klotho gene.

Key Words Shexiang Baoxin Pill; Sick sinus syndrome; Esophageal electrophysiology; Mechanism

中图分类号:R285.6 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2017.12.032

病态窦房结综合征(Sick Sinus Syndrome, SSS)是临床常见且较为难治的疾病,40岁以上是高发人群,现代医学认为因窦房结及其周围结缔组织起搏或传导功能受损,从而出现心律失常的相关症状。中医学并无SSS这一病名的描述,其隶属于“心悸”

“怔忡”“眩晕”等范畴,纵观历代医贤^[1-5]对SSS的中医阐述,认为素体虚弱,寒凝血瘀,气血凝滞,壅滞于心脉,而发为此病,因此益气活血化瘀是治疗的根本。麝香保心丸有芳香益气通脉,活血化瘀止痛之功,我们利用其治疗SSS收到不错效果,今为进一步

探讨麝香保心滴丸的可能机制,我们进一步研究分析,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取于 2016 年 1 月至 2017 年 12 月之间,在我院心内科门诊及住院就诊并确诊为 SSS 患者的 76 例。通过随机分组法,分别将患者纳入观察组和对照组,每组各 38 例,其中观察组女 18 例,男 20 例;年龄 38 ~ 70 岁,平均年龄 (50.29 ± 17.53) 岁;病程 5 ~ 12 年,平均病程 (8.01 ± 2.26) 年;对照组女 17 例,男 21 例;年龄 40 ~ 70 岁,平均年龄 (50.67 ± 16.42) 岁;病程 5 ~ 10 年,平均病程 (8.32 ± 2.41) 年。2 组患者在年龄、性别、病程,发病原因等方面差异无统计学意义 ($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 诊断标准 1) 西医诊断标准:参照 2001 年人卫版《心脏病学》及 1977 年《中华内科杂志》制定的 SSS 的相关诊断标准;2) 中医诊断标准:根据 1994 年国家中医药管理局制度的《中医病证诊断疗效标准》及 2002 年《中药新药临床研究指导原则》制定诊断及疗效评定标准。

1.3 纳入标准 1) 符合上述中西医诊断标准;2) 具有以下中的 1 项或多项者:持续而严重的症状性窦性心动过缓;窦性停搏;快速性房性心率失常;窦房传导阻滞;3) 24 h 动态心电图变化符合 SSS 临床诊断,平均心率 (bpm) < 55 次/min,阿托品试验阳性者;4) 经过院伦理委员会同意,并签署知情同意书。

1.4 排除标准 1) 不符合上述诊断标准及纳入标准者;2) 1 个月内或治疗期间服用其他引起心率失常的药物,如洋地黄、奎尼丁、 β -受体阻滞剂、肾上腺素等患者;3) 合并其他心脑血管疾病或严重肝肾功能异常者;4) 伴慢-快、快-慢综合征,阿斯综合征,无法配合治疗或拒不签署知情同意书者。

1.5 脱落与剔除标准 1) 在治疗过程中因故中途退出者;2) 对本研究提供治疗药物出现不良或过敏反应,需要进行治疗者;3) 患者无法配合治疗,依从性较差者。

1.6 治疗方法 2 组患者均给予内科常规基础对症治疗,例如高血压病、糖尿病、冠心病、心绞痛等中的、西医药物治疗,治疗过程中不使用可能影响心率失常的药物。1) 对照组:氯溴酸山莨菪碱(福建省福抗药业股份有限公司,国药准字 H35020905) 口服,5 mg/次,3 次/d,共治疗 8 周。2) 观察组:在对照组基础上口服麝香保心丸(上海和黄药业有限公司,国药准字 Z31020068),45 mg/次,3 次/d,共治疗

8 周。

1.7 观察指标

1.7.1 24 h 动态心电图检查 采用 24 h 动态心电仪器检测患者 24 h 的动态心电图情况。

1.7.2 食管内心脏电生理检查 在治疗前后通过鼻腔插入食管四极 7F 电极,将其放置在食管的左房部,按常规法(Narala 法)测定窦房结传导时间(SACT),分级递增法测定窦房结恢复时间(SNRT),校正后的窦房结恢复时间(cSNRT)。

1.7.3 TaqMan 荧光探针检测 Klotho 基因表达 治疗前后 2 组空腹采集 4 mL 静脉血,根据 DNA 提取试剂盒操作提取 DNA,采用美国国家生物信息系统获知 Klotho 基因中 G-395A,引物序列:F:5'CCGGAGACCGAGACCGACC-3',R:5'GTGTCTCCCCGTCCCTCTA-3',因此合成 Klotho 基因中 G-395A 的 TaqMan 荧光探针(美国 ABI 公司),根据 TaqMan 荧光探针试剂盒进行操作,预变性、循环、变性、退火、延伸和循环进行检测。GAPDH 作为内参,结果用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 值表示并进行统计。

1.8 疗效判定标准 根据《中医病证诊断疗效标准》及 24 h 心电图平均心率变化制定临床疗效评定标准。痊愈:24 h Holter 平均心率 > 60 次/min,且临床症状积分改善程度 $> 95\%$;PH 显效:24 h Holter 平均心率 $>$ 治疗前 10 次/min,70% $<$ 临床症状积分 $< 95\%$;有效:24 h Holter 平均心率 $>$ 治疗前 5 次/分,30% $<$ 临床症状积分 $< 75\%$;无效:24 h Holter 平均心率与治疗前无明显变化,临床症状积分 $< 30\%$ 。

1.9 统计学方法 采用 SPSS 18.0 统计软件进行数据分析,计数资料采用非参数 χ^2 检验,计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示。采用秩和检验或 t 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组治疗前后疗效评定 2 组治疗前后的疗效进行比较,观察组总有效率(89.47%)优于对照组(73.68%)($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 2 组疗效比较

组别	痊愈	显效	有效	无效	总有效率(%)
观察组($n=38$)	13	11	10	4	89.47
对照组($n=38$)	8	12	8	10	73.68

2.2 2 组 24 h 动态心电图平均心率比较 对 2 组治疗前后的 24 h Holter 平均心率进行比较,2 组均较治疗前明显改善($P < 0.05$),且观察组改善程度

明显优于对照组($P < 0.05$)。见表2。

表2 24 h 动态心电图平均心率比较(次/d)				
组别	治疗前	治疗后	<i>t</i>	<i>P</i>
观察组(<i>n</i> = 38)	49.43 ± 4.65	64.14 ± 3.37 [△]	13.65	0.005
对照组(<i>n</i> = 38)	48.98 ± 4.53	57.32 ± 5.15 ^{*△}	2.92	0.042

注:与观察组比较,^{*} $P < 0.05$;与治疗前比较,[△] $P < 0.05$

2.3 2组食管内心脏电生理检查变化比较 如表3所示,对2组治疗前后的食管内电生理检查进行比较,2组的SACT、SNRT、cSNRT均较治疗前时间明显缩短($P < 0.05$),且观察组改善程度优于对照组($P < 0.05$)。

表3 治疗前后食管内心脏电生理检查变化(ms)			
组别	SACT(ms)	SNRT(ms)	cSNRT(ms)
观察组(<i>n</i> = 38)			
治疗前	251.1 ± 43.5	2506.8 ± 403.3	1141.2 ± 323.4
治疗后	133.4 ± 23.1 [△]	1612.2 ± 341.7 [△]	501.8 ± 151.9 [△]
对照组(<i>n</i> = 38)			
治疗前	257.9 ± 41.4	2553.9 ± 392.1	1215.4 ± 303.3
治疗后	162.3 ± 27.8 ^{*△}	1943.7 ± 332.9 ^{*△}	593.7 ± 177.5 ^{*△}

注:与观察组比较,^{*} $P < 0.05$;与治疗前比较,[△] $P < 0.05$

2.4 2组Klotho基因中G-395A的表达情况比较 2组治疗前Klotho基因中G-395A的表达差异无统计学意义($P > 0.05$),治疗后2组组中Klotho基因中G-395A的表达均明显下调($P < 0.05$),其中观察组下调程度优于对照组($P < 0.05$)。

表4 2组Klotho基因中G-395A的2 ^{-△△Ct} 比较				
组别	治疗前	治疗后	<i>t</i>	<i>P</i>
观察组(<i>n</i> = 38)	0.88 ± 0.30	0.23 ± 0.08 [△]	8.94	0.011
对照组(<i>n</i> = 38)	0.89 ± 0.35	0.42 ± 0.11 ^{*△}	4.23	0.026

注:与观察组比较,^{*} $P < 0.05$;与治疗前比较,[△] $P < 0.05$

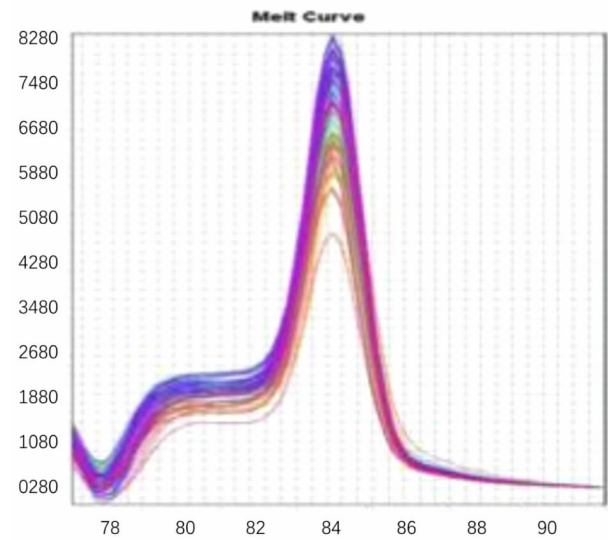


图1 G-395A基因的扩增曲线

3 讨论

“心悸”“厥证”“胸痹”“怔忡”“眩晕”等是中医文献对SSS的一系列病名记载,迟脉是该病的主要临床表现,更甚者出现损脉。基于诸多经典古籍,结合自身临床经验,现代医家对SSS的病因病机提出了诸多观点,于作盈^[1]认为阳气亏虚致寒凝气结,心脉失养,病久及阴,阴阳两虚。魏执真^[2]则在其研究中认为本病乃先天禀赋不足,气虚则血行不畅,因虚致瘀,心脉不畅而发此病。现代医家^[3-4]亦在其研究资料中亦提到心血瘀滞是SSS病情的进一步发展和继续的主要病因,杨素娟^[5]亦认为SSS病位在心、肾,肾阳亏虚温煦不足,阴寒内生,阳气无法散布周身,最终致气滞血瘀。我们结合古代医家文献与现代文献的研究结果^[6-10],认为气血是人体维持正常机能的物质基础,气血以通为贵,若气血失和,平衡失常,则将导致疾病丛生,心脏正常活动有赖于心气鼓动,如果心气亏虚,气为血帅,无法正常推动血行,则影响脉道通利,瘀血阻滞心脉,从而导致SSS患者出现心悸、胸闷、头晕、脉迟缓或结代等临床症状。因此益气通脉,活血化瘀是治疗SSS的关键。

纵观古代经方,芳香、辛散之品是主要药物组成,常与益气、温阳之品相互为用,标本兼顾,通补结合,随着SSS发病人群逐渐增多,益气活血之法愈发得到重视。麝香保心丸是治疗该病的经典中成药,其主要由人工麝香、人参提取物、人工牛黄、肉桂、苏合香、蟾酥、冰片7味药物组成,具有芳香温通,益气强心之功效,方中人参可益气,牛黄清心,肉桂温阳,可使该药寒温并用,冰片开窍醒神,并引诸药药性上行至脑窍。全方组成合理,共奏芳香温通,益气通心,活血祛瘀之功。本研究中我们发现观察组患者心绞痛症状改善情况明显优于对照组,在对心电图检查中发现麝香保心丸可明显改善患者心肌缺血症状,而这一结果亦与国内外诸多文献结果一致^[11-13]。

在对麝香保心丸作用机制的进一步探析中我们对Klotho基因中G-395A的表达进行检测,结果显示治疗后2组组中Klotho基因中G-395A的表达均明显下调,其中观察组下调程度优于对照组,这提示麝香保心丸可影响Klotho基因转录。Klotho基因首载于1997年,日本学者利用动物模型证实了Klotho基因与衰老及老龄化关系密切,随后研究人员Takeshita亦通过小鼠模型证实Klotho基因与窦房结功能关系密切^[14-15]。在400多个SNP位点中G-395A是影响基因转录的启动位点,该启动区蛋白的变化在一

(下接第2998页)

谢功能,抑制肥胖、高血压等疾病的发生,降低奥氮平引起的不良反应的同时不干扰其疗效,值得临床推广应用,但因本研究所选样本基数较小,仍需进行更深入的研究来探讨其应用价值。

参考文献

- [1]肖兵.盐酸二甲双胍治疗非典型抗精神病药物所致代谢综合征的临床研究[J].海峡药学,2015,27(6):175-176.
- [2]钟远惠,谢穗峰,喻俊,等.780例长期住院精神分裂症患者代谢综合征患病调查[J].现代临床医学,2017,43(2):105-107.
- [3]李勤.代谢综合征的中医药研究进展[J].世界中医药,2014,9(5):662-664,668.
- [4]中华医学会精神科分会.CCMD-3中国精神障碍分类与诊断标准[S].济南:山东科学技术出版社,2001.
- [5]中华医学会糖尿病学分会代谢综合征研究协作组.中华医学会糖尿病学分会关于代谢综合征的建议[J].中华糖尿病杂志,2004,12(3):156-161.
- [6]中华中医药学会糖尿病分会.糖尿病合并代谢综合征中医诊疗标准[J].世界中西医结合杂志,2011,6(2):177-179.
- [7]汪勤,朱羿,陈文麒,等.芒硝外敷和新斯的明足三里穴注射联合血必净治疗严重脓毒症的临床疗效观察[J].中国中西医结合急救杂志,2016,23(5):464-468.
- [8]Papanastasiou E. The prevalence and mechanisms of metabolic syndrome in schizophrenia: a review[J]. Ther Adv Psychopharmacol, 2013,3(1):33-51.
- [9]柏林,张国玲,高淑英,等.常用非典型抗精神病药物与首发精神分裂症患者代谢综合征的相关性研究[J].河北医学,2015,21(1):151-154.

(上接第2994页)

定程度上将影响 Klotho 蛋白的功能,研究中我们通过荧光探针手段对 Klotho 基因的突变位点 G-395A 进行检测,结果显示 2 组 SSSG-395A 的表达水平明显高于正常范围,经过一定手段干预后 2 组 G-395A 的表达水平均下降,其中观察组下降的趋势更为明显。于此同时患者的临床症状较治疗前明显改善,其中观察组改善得更明显,我们推测启动子区 G395A 处发生异常,导致 SSS 的发生发展,而麝香保心丸一定程度上纠正了此种异常,纠正了窦房结的功能障碍。

参考文献

- [1]钱锋,于清华,张晓华.于作盈教授治疗病态窦房结综合征经验机[J].中国中医急症,2013,22(10):1-1729.
- [2]李雅君.魏执真教授治巧病态窦房结综合征经验[J].云南中医学院学报,2013,36(1):54-55.
- [3]张军,赵淑静,程飞.刘玉洁教授辨治病态窦房结综合征经验浅析[J].中国中医药,2012,10(18):75-76.
- [4]牛永军,黄健.从肾论治病态窦房结综合征[J].光明中医,2012,27(2):345.
- [5]郝秀梅.杨素娟主任医师治疗病态窦房结综合征经验[J].中国中医急症,2011,20(4):571-572.

- [10]王锦萍,崔毅,王锦辉,等.上消化道出血 15 年临床流行病学变化趋势[J].中华胃肠外科杂志,2017,20(4):425-431.
- [11]陈淑娇,李灿东,赖新梅,等.160 例代谢综合征患者中医证候特点研究[J].中华中医药杂志,2015,30(3):689-692.
- [12]姚俊.中西医结合治疗代谢综合征的临床疗效[J].中国医药导报,2013,10(1):85-87.
- [13]顾颖杰,王晖.代谢综合征中医病因病机初探[J].浙江中医药大学学报,2015,39(1):22-23,27.
- [14]梁翠梅,孙颂歌,胡慧.代谢综合征中医体质分布规律及相关因素研究[J].世界中西医结合杂志,2016,11(10):1372-1375,1464.
- [15]李琛瑛,陈兆善.从痰瘀论治代谢综合征伴有血脂异常研究概况[J].长春中医药大学学报,2015,31(2):430-433.
- [16]马静,马宏筠,周正保.中药自拟方治疗非典型抗精神病药致体质量增加的临床研究[J].精神医学杂志,2014,27(5):376-378.
- [17]李洁,姚贵忠,刘丽娟,等.非典型抗精神病药物相关代谢不良反应的系统评价和 Meta-分析[J].中国心理卫生杂志,2015,29(3):210-216.
- [18]顾钟忠,王乃信,钱敏才,等.六郁汤治疗非典型抗精神病药所致代谢综合征 32 例临床研究[J].浙江中医杂志,2012,47(10):707-708.
- [19]文璐,李冰凌,金卫东,等.六郁汤对第二代抗精神病药物所致气滞湿阻代谢综合征患者体重质量影响的随机对照研究[J].浙江中医杂志,2014,49(8):555-556.
- [20]陈晓晓.60 例中药治疗非典型抗精神病药所致代谢综合征的临床研究[J].医学信息,2014,15(18):180-181.

(2017-08-22 收稿 责任编辑:王明)

- [6]吴秀锋,张新彦.血府逐瘀汤加减治疗病态窦房结综合征 30 例临床观察[J].江苏中医药,2013,45(7):25-26.
- [7]李国岩.桂枝汤加味治疗气(阳)虚血瘀型病态窦房结综合征 30 例[J].江西中医药,2013,44(3):30-32.
- [8]任秀英,张颖.升陷汤加味方治疗病态窦房结综合征临床观察内[J].四川中医,2012,30(2):79-80.
- [9]崔俊玉.病态窦房结综合征的分型与治疗[J].心电图杂志:连续型电子期刊,2013,2(2):65.
- [10]彭丁,刘仁光.病态窦房结综合征诊治进展[J].辽宁医学院学报,2013,13(1):73-76.
- [11]新平,范维琥.麝香保心丸减少高脂血症对动脉壁损害作用的实验研究[J].中国中西医结合杂志,2008,18(6):486-489.
- [12]贾连旺,沈如宝.麝香保心丸对治疗老年冠心病无症状心肌缺血的疗效观察[J].中国中医急症,2007,6(4):158-159.
- [13]李天奇,范维琥,李勇等.麝香保心丸减少兔股动脉斑块内血管新生机制探讨[J].中西医结合心脑血管病杂志,2009,9(6):285-286.
- [14]房晨鹏,蔡盈盈,邓珏琳.Klotho 基因多态性与病态窦房结综合征的关系[J].现代预防医学,2013,40(2):372-375.
- [15]Imamura A, Okumura K, Ogawa Y, et al. Klotho gene polymorphism May be a genetic risk factor for atherosclerotic coronary artery disease but not for vasospastic angina in Japanese [J]. Clin Chim Acta, 2006,371(1-2):66-70.

(2017-05-11 收稿 责任编辑:徐颖)