桂枝甘草龍骨牡蠣湯抗心律失常作用研究進展

Research progress in the anti-arrhythmic effect of *Guizhi-Gancao-Longgu-Muli* Decoction

佟穎[1]，杜武勛[2]☆，李悅[1]，張少強[2]，蔣璐[1]，靳冬慧[1]，關振棣[1]

TONG Ying, DU Wuxun, LI Yue, ZHANG Shaoqiang, et al.

（1.天津中醫藥大學；2.天津中醫藥大學第二附屬醫院；☆通訊作者）

Email: cnduwux@163.com

〔摘要〕桂枝甘草龍骨牡蠣湯為溫陽定悸方劑的代表。近年來，就桂枝甘草龍骨牡蠣湯抗心律失常作用的研究正逐步開展，其臨床應用也較廣泛，本文就桂枝甘草龍骨牡蠣湯抗心律失常的研究現狀作一評述。

〔關鍵詞〕桂枝甘草龍骨牡蠣湯；心律失常；研究進展

心律失常是指心臟激動的起源、頻率、節律、傳導速度和傳導順序的異常。心律失常種類繁多，病因複雜，臨床上常表現為自覺心中悸動不寧，驚慌不安，不能自主，呈陣發性或持續不止，可伴有胸悶、心煩易激動、氣短乏力，甚者可見心胸疼痛、喘促、肢冷汗出、暈厥等，屬於中醫「心悸」的範疇。目前，心律失常的治療仍以藥物治療為主，抗心律失常西藥具有作用迅速、療效確切等優點，但不論是I類、II類、III類，還是IV類，或洋地黃類藥物，幾乎所有藥物在一定條件下均可發生致心律失常作用。其他不良反應，如胺碘酮的肺毒性、利多卡因的神經系統毒性等在一定程度上也影響了抗心律失常西藥的臨床應用。近年來，中醫對心律失常的認識不斷深化和完善，並已積累了大量的文獻資料，且實踐證明中醫治療心律失常從整體出發，辨證施治，具有綜合作用的優勢。

桂枝甘草龍骨牡蠣湯（以後簡稱桂甘龍牡湯）乃仲景治療心陽虛心悸之方，本文就桂甘龍牡湯治療心律失常的研究進展進行綜述。

1 理論研究

桂甘龍牡湯出自《傷寒論·辨太陽病脈證併治中第六》「火逆下之，因燒針煩躁者，桂枝甘草龍骨牡蠣湯主之」，歷代醫家對桂甘龍牡湯的病機、方解等均有闡述、發揮。病機方面，成無己認為桂甘龍牡湯證的病機為「裏虛而為火熱所煩」，尤在涇則認為因「火氣內迫，心陽內傷」而悸，徐大椿以「以火遍汗，亡其陽中之陽」為其發病原因，故桂甘龍牡湯證的核心病機為心陽虛。方解方面，尤在涇釋之「桂枝、甘草以復心陽之氣，牡蠣、龍骨以安煩亂之神」，劉渡舟認為「桂枝甘草溫復心陽，龍骨牡蠣潛斂神氣而止煩躁」，故桂甘龍牡湯方中以桂枝、甘草辛甘化陽，以溫復心中陽氣；龍骨、牡蠣重鎮安神，可收斂浮越之神氣，四藥共奏溫陽定悸之效。綜上所述，桂甘龍牡湯宜於治療輕、中度心律失常，臨床表現為心悸、心中空虛欲得按、胸悶氣短、形寒肢冷、面色蒼白等症狀，辨證為心陽虛證者。

2 臨床應用

按照心律失常發生時心室率的快慢，心律失常可分為快速與緩慢型心律失常。快速型心律失常包括竇性心動過速、期前收縮、心房撲動、心房顫動、室上性心動過速、室性心動過速、心室撲動、心室顫動等；而緩慢型心律失常則包括竇性心動過緩、竇性停搏、竇房傳導阻滯、病態竇房結綜合症、房室傳導阻滯、室內傳導阻滯等[1]。臨床報道可見桂甘龍牡湯適用於治療包括快速型及緩慢型等多種心律失常，並且有良好的療效，現分述如下。

2.1 快速型心律失常

研究表明，桂甘龍牡湯治療心臟早搏有效，尤其對輕、中度的心臟早搏療效更佳[2]。桂甘龍牡湯對心陽不振型早搏患者有效，可減少早搏數量，改善患者臨床症狀，且無減慢心率等副作用[2-4]。桂甘龍牡湯對慢性房顫的轉復有一定作用，付立功將89名慢性房顫病人隨機分組，兩組均使用西藥常規治療，實驗組使用桂甘龍牡湯

Copyright 中醫學會 版權所有 CMP All Rights Reserved

合炙甘草湯加減，對照組使用炙甘草湯原方加減，比較3周後治療效果。結果顯示，實驗組房顫消失，半年內未再復發，心電圖恢復正常者佔42.22%，治療總有效率86.67%，明顯優於對照組（P<0.05）[5]。歸納臨床報道可見桂甘龍牡湯治療快速型心律失常的報道以室性早搏最為常見，其次為房性早搏與房顫。

2.2 緩慢型心律失常

桂甘龍牡湯可提高緩慢型心律失常患者的心率，改善傳導阻滯。李海霞運用桂甘龍牡湯加味治療心陽不振型心悸患者1例，該患者初診時心電圖示I度房室傳導阻滯、II度I型房室傳導阻滯、房性期前收縮，堅持服藥5個月後諸症皆愈，心電圖恢復正常，證明桂甘龍牡湯治療心陽不振型心悸具有良好療效，同時長期服用耐受性較好[6]。李秋鳳參考孟慶祥的病態竇房結綜合症分型，將32例病態竇房結綜合症患者分為單純竇緩型10例、竇－房病變型12例、慢－快綜合症6例、雙結病變4例。李氏認為陽氣虧虛，心脈失養乃病態竇房結綜合症的病機，故使用桂甘龍牡湯進行加減治療，結果顯示，除2例慢－快綜合症、2例雙結病變無效外，餘患者臨床症狀均較前減輕、24h DCG結果較前改善、無竇性停搏及慢快綜合症出現、無暈厥發作[7]。桂甘龍牡湯治療緩慢型心律失常的文獻以病態竇房結綜合症、房室傳導阻滯為主，但文獻數量較少。

3 實驗研究

桂甘龍牡湯的實驗研究主要集中在其藥效研究與抗心律失常機制研究兩方面。

3.1 藥效研究

孫彥琴[8]建立了烏頭碱致大鼠室早模型及氯仿致室顫模型，以桂甘龍牡湯為實驗組，普萘洛爾為對照組，觀察桂甘龍牡湯及普萘洛爾對藥物誘發的室性心律失常的作用。結果表明，桂甘龍牡湯可延長烏頭碱所致大鼠室早的出現時間，並可拮抗氯仿所致的小鼠室顫，其高劑量組、普萘洛爾組與空白組比較後有顯著差異，但桂甘龍牡湯高劑量組與普萘洛爾組相比無顯著差異，證明桂甘龍牡湯對藥物所致的動物室性心律失常具有保護與治療作用。而桂甘龍牡湯合黃連湯與桂甘龍牡湯合交泰丸則對上述室早、室顫模型無明顯的治療和預防入用[9-10]。

3.2 機制研究

心律失常的發生是一個複雜的過程，其中涉及到受體、離子通道、miRNA、縫隙連接蛋白及編碼通道基因等異常改變，而其核心因素為心肌細胞離子通道電流失衡和細胞間縫隙連接蛋白下調[11]。

3.2.1 調節離子通道

心肌細胞膜離子通道是其電活動的基礎，各種原因所致的Na^+、K^+、CA^{2+}等離子通道異常均可引起動作電位的改變，從而導致心律失常的發生。故研究桂甘龍牡湯對動作電位的影響及對離子通道的作用或可解釋其抗心律失常作用的機制。

劉紅軍觀察了桂甘龍牡湯漏膏對豚鼠單個心室肌細胞動作電位的影響，桂甘龍牡湯可使心室肌細胞靜息電位上升，動作電位幅值減小和最大上升斜率減慢，提示其對心室肌細胞興奮的傳導可能有抑制作用。其低濃度引起復極50%的動作電位時程(APD50)縮短，提示有效不應期縮短。高濃度引起復極50%的動作電位時程(APD50)及復極90%的動作電位時程（APD90）延長，提示不應期延長[12]。王國娟採用全細胞膜片鉗技術記錄內向整流鉀通道（IK1），觀察不同濃度的桂甘龍牡湯浸膏粉溶液對IK1的影響。實驗表明桂甘龍牡湯浸膏粉在不同濃度下均可使豚鼠心室肌細胞IK1通道在每一測試電壓下的電導降低。桂甘龍牡湯浸膏粉溶液對豚鼠心室肌細胞IK1有抑制作用，相同濃度下對外向成份的抑制更強，這可能是其抗心律失常作用的機制之一[13]。

3.2.2 改善應激狀態

應激狀態是心律失常的常見誘因，改善應激狀態可減少心律失常的發生。機體在應激時自主神經系統活性明顯失衡，交感神經活性顯著增高，副交感神經活性明顯降低，心室肌在交感神經興奮、兒茶酚胺大量分泌的作用下，尤其是對存在潛在心臟病變的個體，心室肌早期後除極、復極離散度顯著增加，從而易引發惡性心律失常[14]。與此同時，交感或迷走神經過度興奮時的應激狀態將影響縫隙連接蛋白43表達和分佈的變化，從而導

香港註冊中醫學會版權所有 Copyright HKRCMA All Rights Reserved

致縫隙連接蛋白43去磷酸化，促使心律失常的發生[15]。

童瑤等分別對急性、慢性應激狀態的大鼠進行中藥干預，以觀察中藥對應激狀態內分泌的調節作用。對急性應激大鼠予以桂甘龍牡湯等4種中藥複方灌胃，結果表明桂甘龍牡湯對絕望小鼠靜止時間、急性應激模型大鼠曠場爬格次數、尾懸掛靜止時間、尾懸掛掙扎次數等行為指標及下丘腦－垂體－腎上腺軸都有改善作用，增強機體應對急性應激的能力[16]；而針對慢性應激狀態大鼠，桂枝甘草龍骨牡蠣湯可顯着提高應激大鼠的脾指數、胸腺指數、降低IL-1B的含量水平（P<0.05），降低CRHmRNA、ACTHmRNA基因的表達，增強機體應對慢性應激的能力[17]。可見桂甘龍牡湯可改善機體應對急慢性應激的能力，從而間接減少心律失常，尤其是惡性心律失常的發生。

4 藥效物質基礎研究

桂甘龍牡湯的藥效物質基礎研究是解釋中藥複方「抗心律失常物質是甚麼」的關鍵，對於闡明其抗心律失常機制，開展複方藥動學研究，指導臨床合理用藥，提高中醫藥臨床療效均有着重要意義。而綜合分析複方與單味藥物藥效物質基礎，以藥效為核心，依據複方的配伍關係，尋找合適的藥物配伍的劑量與比例，可以充分發揮中藥配伍增效減毒的優勢。目前，已有學者針對四種單味藥藥物成分、主要成分的藥理作用及桂枝－甘草、龍骨－牡蠣藥對合煎的藥物成分實驗進行研究，而未見桂甘龍牡湯複方藥物成分的文獻報道。

4.1 單味藥物

桂枝中含有以桂皮醛、桂皮醇為主的揮發性成分，尚含有桂皮酸等有機酸類及鞣質類、糖類、甾體類、香豆素類等成分[18]。其中主要成分桂皮醛及桂皮酸具有明顯抗血小板聚集和抗血栓的作用，桂皮醛還具有擴張外周血管的作用[19-20]。

甘草主要化學成分以甘草酸、甘草次酸、甘草黃酮等為主，還包括一些生物碱類及多糖類[21]。研究表明，甘草酸、甘草次酸、甘草黃酮均具有抗心律失常作用[22-23]，甘草酸還具有抑制血小板聚集，抗血栓的作用[24]。這些作用可能是甘草抗心律失常作用的藥理基礎。

龍骨與牡蠣主要化學成分均為鈣鹽，並含少量微量元素，牡蠣中還含有少量氨基酸，具有鎮靜、抗驚厥作用[25]。

4.2 合煎藥物

單味藥物合煎後或可產生新的成分，或原有成分的煎出率發生增減，這些改變可能對藥物的效應產生一定的影響。

4.2.1 桂枝甘草合煎

李紅輝以薄層色譜法對比分析桂枝甘草配伍前後不同極性提取部位化學成分的變化。結果顯示桂枝配伍甘草雖不產生新的物質，但甘草可促進桂枝的有效物質桂皮醛的煎出[26]。

4.2.2 龍骨牡蠣合煎

張永萍採用原子吸收分光光度法對龍骨、牡蠣的生品、鍛品及其混合品煎液中8種元素含量進行測定，結果表明，龍骨與牡蠣合煎後，Zn、Cu、Mn、Fe、Cd、Na、K等微量元素的含量較單味藥煎液大大增加，說明了龍骨、牡蠣在方劑中配伍使用的必要性[27]。

5 今後研究與思考

桂甘龍牡湯適用於治療輕、中度心律失常，辨為心陽虛證者。通過復習文獻，桂甘龍牡湯在臨床上治療室性早搏、房顫、病態竇房結綜合症、房室傳導阻滯等多種心律失常均有一定的療效，已有學者針對其藥效、機制進行研究，其藥效物質基礎研究仍未見報道。然而，現有的桂甘龍牡湯治療心律失常的藥效、機制研究均為針對桂甘龍牡湯抗心律失常的「方－病」研究，並未涉及心陽虛證。中醫藥是在中醫理論的指導下，以藥性理論為基礎，通過藥物來調整人體的機能狀態來達到治療疾病的目的，其核心是辨證論治，脫離心陽虛證而單純

香港註冊中醫學會 版權所有 Copyright HKRCMP All Rights Reserved

進行桂甘龍牡湯抗心律失常的研究不符合中醫理論，甚至有可能與中醫理論相悖。我們在多年研究的基礎上，基於中醫學複方整體觀、病證整體和動態觀的學術思想，認為證是一個複雜系統，中藥複方也是一個複雜系統，複方干預人體疾病表現的證亦是一個動態的複雜系統。因此，提出基於「系統－系統」的「中醫證候系統（代謝組學標志物－效應相關標志物）－中藥複方系統（方藥化學指紋－體內藥物代謝指紋－藥效靶標）」研究模式，遵循整體性、動態性原則，開展病證結合，方證相應，量效相關的研究，建立系統與系統的整體動態的中醫藥研究模式[28]。桂甘龍牡湯的具體研究方法如下：

5.1 心陽虛證系統

辨證論治是中醫學的核心思想之一，證候是疾病發展過程中一定階段的病理變化本質，包括病因、病性、病位、邪正盛衰關係等，故辨證是論治的前提和條件，論治是辨證的結果和目的，其最終目標是為臨床治療提供相對科學合理的依據。心陽虛證證候研究採用宏觀、微觀研究相結合的方法，宏觀研究即在傳統四診合參的基礎上，通過文獻挖掘、臨床研究，借助現代統計學方法，確立心陽虛證的臨床診斷標準；而微觀研究則是在證候規範化的前提下，通過代謝組學系統評價一段時間心陽虛證患者的機體功能狀態及其變化，以尋找心陽虛證特有的代謝標志物。綜合宏觀、微觀研究，其目的是確立心陽虛證的診斷標準及療效評價指標。

5.2 桂甘龍牡湯複方系統

桂甘龍牡湯複方研究是為了解決「抗心律失常的物質是甚麼」、「如何抗心律失常」、「如何代謝」、「療效如何」四個關鍵問題，即進行藥效物質基礎、藥物作用機制、藥物代謝動力學（PK）、藥物效應動力學（PD）的研究。中藥作用於人體，通過調節人體機能而發揮其藥理作用，而其中的眾多成分，只有被吸收入血者才能產生作用，血中含有的成分才有可能是中藥體內直接作用的物質[29]，部分體外實驗中的「有效成分」有可能在藥物的吸收代謝過程中並未入血、或成分發生了改變，故藥效物質基礎是桂甘龍牡湯複方系統研究的重要一環。應用血清藥理學、藥物指紋圖譜等現代科學技術，明確桂甘龍牡湯複方的藥效物質基礎，進一步進行其抗心律失常的機制研究、PK-PD研究，其目的是確定桂甘龍牡湯適於治療心律失常的類型、尋找藥物的時間－濃度－效應曲線，從而確定桂甘龍牡湯治療心律失常的適應症，服藥劑量、頻次等，以更好的指導臨床。

綜上所述，今後我們將以方證為核心，方證相應，充分利用現代科學技術方法，遵循系統與系統的整體動態的中醫藥研究模式，對桂甘龍牡湯進一步深入研發。

香港註冊中醫學會版權所有 HKRCM All Rights Reserved

參考文獻：
〔1〕曹林生，廖玉華．心臟病學〔M〕.北京，人民衛生出版社，2010:381，400.
〔2〕王小娟，郭建生．桂枝甘草龍骨牡蠣湯加味治療心臟早搏30例〔J〕．湖南中醫學院學報，1994,14(01):23-24.
〔3〕李志勇．桂枝甘草龍骨牡蠣湯加味治療室性早搏56例臨床觀察〔J〕．內蒙古中醫藥，2013,32(25):13-14.
〔4〕朱明軍，周軍麗，黃斌，等．心悸寧膠囊治療室性早搏的臨床觀察〔J〕．中國醫藥學報，2000,15(04):33-35.
〔5〕付立功．經方加減治療慢性房顫45例觀察〔J〕．實用中醫藥雜誌，2012,28(10):833.
〔6〕李海霞．桂枝甘草龍骨牡蠣湯治愈II度房室傳導阻滯1例報道〔J〕．中西醫結合心腦血管病雜誌，2011,9(10):1268.
〔7〕李秋鳳，蔡良章，王守富．桂枝甘草龍骨牡蠣湯加減治療病態竇房結綜合症32例〔J〕．中醫研究，2008,21(07):40-41.
〔8〕孫彥琴．桂枝甘草龍骨牡蠣湯對小鼠室顫、大鼠室早的影響〔D〕．河南：河南中醫學院，2007.
〔9〕徐偉．桂甘龍牡加黃連湯對小鼠室顫、大鼠室早的影響〔D〕．河南：河南中醫學院，2007.
〔10〕李同平．桂甘龍牡湯合交泰丸對小鼠室顫、大鼠室早的影響〔D〕．河南：河南中醫學院，2007.
〔11〕楊寶峰，蔡本志．心律失常發病機制研究進展〔J〕．國際藥學研究雜誌，2010,37(02):81-88.
〔12〕劉紅軍．心悸寧浸膏粉溶液對豚鼠單個心室肌細胞動作電位的影響〔D〕．河南：河南中醫學院，2007.
〔13〕王國娟．心悸寧浸膏粉溶液對豚鼠心室肌細胞內向整流鉀電流的影響〔D〕.河南：河南中醫學院，2008.
〔14〕崔美紅，魏玉傑，劉惠亮．應激性心律失常機制及防治的研究進展〔J〕．心血管康復醫學雜誌，2014,23(04):100-104.
〔15〕黃強輝，胡建新．應激下心律失常與縫隙連接蛋白43〔J〕．中國心臟起搏與心電生理雜誌，2011,25(05):442-444.
〔16〕童瑤，鄒軍，倪力強，等．4種中藥複方對大鼠實驗性急性應激行為及下丘腦－垂體－腎上腺軸的影響〔J〕．中國中藥雜誌，2005,30(23):1863-1866.
〔17〕童瑤，鄒軍，倪力強等．化痰、温陽法對慢性應激大鼠IL-1B、IL-2及下丘腦CRHmRNA、垂體ACTHmRNA基因表達的影響〔J〕．中國中醫基礎醫學雜誌，2005,11(7):501-502,510.
〔18〕許源，宿樹蘭，王園結，等．桂枝的化學成分與藥理活性研究進展〔J〕．中藥材，2013,36(04):674-678.
〔19〕黃敬群.桂皮醛抗血栓和抗腫瘤作用的體內研究〔D〕.陝西：第四軍醫大學，2006.
〔20〕羅光明，龔千峰，劉賢旺．蘇合香研究進展〔J〕．江西中醫學院學報，1997,9(04):44-45.
〔21〕吳宗耀，牛李義，梁喜愛．甘草化學成分及藥理作用分析〔J〕．河南中醫，2010,30(12):1235-1236.
〔22〕謝世榮，黃彩雲，楊靜嫻，等．甘草黃酮抗實驗性心律失常的作用〔J〕．基礎醫學與臨床，1998,18(02):152-154.
〔23〕張明發，瞿雅琴．甘草酸類和甘草黃酮類化合物對心臟保護作用的研究進展〔J〕．現代藥物與臨床，2012,27(04):429-434.

〔24〕劉彬，齊雲．甘草酸及甘草次酸的藥理學研究進展〔J〕．國外醫藥（植物藥分冊），2006,21(03):100-104．
〔25〕張，張磊，劉洋．龍骨、牡蠣化學成分、藥理作用比較研究〔J〕．中國中藥雜誌，2011,36(13):1839-1840．
〔26〕李紅輝．桂枝甘草湯「辛甘化陽」藥效基礎初步研究〔D〕．廣州：廣州中醫藥大學，2008．
〔27〕張永萍，陳彤．生　龍骨、牡蠣、混合品及其煎出液中8種元素含量研究〔J〕．微量元素與健康研究，1995,12(02):27-28．
〔28〕杜武勛，朱明丹，肖學風，等．複方中藥藥效物質基礎研究及其今後應該注意的問題〔J〕．時珍國醫國藥，2013,24(03):692-694．
〔29〕陳梅，趙鑫，沈舒，等．中藥藥效物質基礎研究思路與方法概述〔J〕．海峽藥學，2010,22(03):11-13．

（編委：王冠明審校2016.07.05）

香港註冊中醫學會　版權所有
Copyright HKRCMP All Rights Reserved