

口服中成药治疗心律失常临床研究证据的概况性综述

王特¹, 常天瀛², 崔英子², 樊春晖¹, 刘欢¹, 黄永生^{2*}, 廖星^{3*}

(1. 长春中医药大学, 长春 130117;

2. 长春中医药大学附属医院, 长春 130021;

3. 中国中医科学院中医临床基础医学研究所循证医学基础研究室, 北京 100700)

[摘要] 目的:采用概况性综述的方法对口服中成药治疗心律失常的药品信息和临床研究现状进行梳理分析,明确当前研究存在的问题,为后续开展研究提供参考。方法:以心律失常为检索词在2020年版《中华人民共和国药典》、2018年版《中国基本药物目录》、2020年版《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录》三大目录、药智网和相关指南检索出治疗心律失常的中成药,再通过药智网查阅已纳入中成药的说明书,并提取详细信息。在中国知网(CNKI)、万方数据库(Wanfang Data)、维普(VIP)、Pubmed、Embase五大数据库检索纳入中成药的相关文献,提取符合纳排标准的文献信息,统计分析后用文字描述和图表的形式展示。结果:该研究共纳入65种口服中成药,药物功效以活血化瘀为主;药品的日平均价格为8.17元,日平均价格10元以下的药品有42种,药品价格相对适中。中成药文献共纳入351篇,包括随机对照试验259篇,非随机对照试验16篇,非对照试验8篇,系统评价62篇,指南、专家共识各2篇。涉及18种中成药,临床研究已在全国28个省市自治区直辖市开展;药品研究文献量最多的是稳心颗粒和参松养心胶囊(75.21%);所纳入的研究中,中成药联合西药与西药的对照类型最多(64.25%)。结局评价以临床疗效、症状疗效、心律失常疗效、不良反应、心率变化为主。结论:治疗心律失常的口服中成药临床研究数量差异较大,实际应用缺乏中医辨证思维;临床研究不规范,文献质量普遍偏低,后期需要进一步改进完善。

[关键词] 心律失常;口服中成药;临床研究证据;概况性综述

[中图分类号] R242;R2-031;R932;R541.7;R972+2;R256.21 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2023)06-0157-10

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20230694 **[增强出版附件]** 内容详见<http://www.syfjxzz.com>或<http://cnki.net>

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20220816.1232.017.html>

[网络出版日期] 2022-08-16 14:43:32

Clinical Evidence of Oral Chinese Patent Medicines in Treatment of Cardiac Arrhythmia: A Scoping Review

WANG Te¹, CHANG Tianying², CUI Yingzi², FAN Chunhui¹, LIU Huan¹, HUANG Yongsheng^{2*}, LIAO Xing^{3*}

(1. Changchun University of Chinese Medicine, Changchun 130117, China;

2. Affiliated Hospital of Changchun University of Chinese Medicine, Changchun 130021, China;

3. Center for Evidence-based Chinese Medicine, Institute of Basic Research in Clinical Medicine, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China)

[Abstract] **Objective:** To review the drug information and research progress on oral Chinese patent medicines in the treatment of cardiac arrhythmia to identify existing problems and provide references for follow-up research. **Method:** Chinese patent medicines against cardiac arrhythmia were retrieved from the three major

[收稿日期] 2022-06-06

[基金项目] 中国中医科学院科技创新工程项目(CI2021A00701-3);中国中医药循证医学中心“业务研究室主任专项”(2020YJSZX-2);中国中医科学院基本科研业务费优秀青年科技人才(创新类)培养专项(ZZ13-YQ-075);长春中医药大学附属医院基本中医药循证能力建设项目

[第一作者] 王特,在读博士,从事中医内科心病方向临床研究,E-mail:1259143977@qq.com

[通信作者] *黄永生,教授,主任医师,从事中医内科心病方向临床研究,E-mail:hysh_2018@163.com;

*廖星,研究员,博士生导师,从事循证中医药方法学研究和中医脑病循证评价研究,E-mail:okfrom2008@hotmail.com

drug catalogues, Yaozh.com, and relevant guidelines with arrhythmia as the retrieval term. The instructions for included Chinese patent medicines were retrieved through Yaozh.com and specific information was extracted. The research articles on Chinese patent medicines included were retrieved from the five databases, and the information meeting the inclusion and exclusion criteria was extracted and displayed in the form of text description and graphs after statistical analysis. **Result:** Sixty-five oral Chinese patent medicines were included in this study, with the main functions of activating the blood and resolving stasis. The average daily cost of medicines was 8.17 yuan, and there were 42 medicines with an average daily cost of less than 10 yuan, showing a moderate medicine cost. A total of 351 research articles on Chinese patent medicines were screened out, including 259 randomized controlled trials (RCTs), 16 non-RCTs, eight non-controlled trials, 62 systematic reviews, two guidelines, and two expert consensuses. Eighteen types of Chinese patent medicines were involved, whose clinical trials had been conducted in 28 provinces, cities, autonomous regions, and municipalities in China. Wenxin granules and Shensong Yangxin capsules were the top medicines under investigation, accounting for 75.21% of all research articles. Among the included studies, the most common comparison design was Chinese patent medicine combined with western medicine vs western medicine (64.25%). The outcome evaluation was mainly based on clinical efficacy, symptom efficacy, arrhythmia efficacy, adverse reactions, and heart rate changes. **Conclusion:** The number of clinical studies of oral Chinese patent medicines against cardiac arrhythmia varies greatly, but traditional Chinese medicine (TCM) syndrome differentiation thinking is less considered in practical application. Due to unstandardized clinical research and low-quality literature, further advancement is required in the future.

[Keywords] cardiac arrhythmia; oral Chinese patent medicine; clinical research evidence; scoping review

心律失常是临床中常见的一种心血管疾病,是由于心脏电生理的起源和(或)传导障碍,引起心脏搏动频率和(或)节律异常的一组病症^[1]。根据心律失常发生原理不同,分为冲动形成异常和冲动传导异常的心律失常;根据心律失常发生时心率快慢的不同,分为快速型心律失常和缓慢型心律失常^[2]。在全世界每年心脏猝死的370万人当中,有相当一部分是因为严重的心律失常所引起^[3]。而根据中国心源性猝死流行病学调查,我国每年心源性猝死事件中80%以上是由恶性心律失常所导致^[4]。心律失常俨然已经成为全球性的公共健康问题。当前心律失常治疗分为药物和非药物治疗两种。药物治疗包括4类抗心律失常药物:Ⅰ类,钠离子通道阻滞剂;Ⅱ类, β 受体阻滞剂;Ⅲ类,钾离子通道阻滞剂;Ⅳ类,钙离子通道阻滞剂。非药物治疗有心脏起搏器、心律转复除颤器、外科手术治疗及导管射频消融术等。然而,随着药物与非药物治疗应用的越来越广泛,患者获益的同时,一些不良反应也逐渐凸显出来。如心律失常抑制试验(CAST)研究的发表,提示人们开始重视抗心律失常药物的致心律失常作用^[5]。抗心律失常药物本身的不良反应还包括胃肠道反应、神经系统毒性、呼吸系统、心血管系统

不良反应等^[6]。非药物治疗因高昂的器械费、手术费也让大多数患者望而却步。

中医古籍中虽无心律失常病名,但结合其症状表现,可归属到心悸范畴。中医对于心悸的诊治历史悠久,从《黄帝内经》中就有“心中憺憺大动”等相关症状的记载,到《伤寒论》中提出了具体治疗方剂,“伤寒,脉结代,心动悸,炙甘草汤主之”,再经过唐宋至明清,中医对于心悸的认识和诊治不断提高和完善。中医认为心悸的病因病机多因外感六淫、内伤七情、饮食不节,他病累及心体,导致气血阴阳失调,同时夹杂痰饮、火热、血瘀等病理产物发为此病^[7-8]。在治疗方面,方法更是多种多样,有内治的中药汤剂、中成药,有外治的针灸、穴位按压、贴敷,还有新型的中药注射剂等,在缓解临床症状、改善长期预后等方面具有较大优势,且费用低廉,不良反应少^[9]。当前人们工作繁忙,再加上中药汤剂繁杂的煎煮过程和不易被人们接受的口感,使携带服用方便、无异味的中成药成为大多数患者首选。

治疗心律失常的中成药种类较多,但研究多局限于部分药品,缺少对治疗心律失常的中成药整体的研究。此外有研究显示^[10],在中成药治疗心律失常的部分文献中,因方法学、结局指标等证据质量

不高,研究设计不严谨等问题,使中成药的疗效和安全性缺乏有力支撑。临床工作者对于中成药的应用也存在不合理之处,如缺乏辨证、剂量剂型误用、配伍不当等等^[11-12]。基于此,课题组通过概况性综述的方法,对口服中成药治疗心律失常的临床研究证据进行全面概括、总结和分析,以明确当前临床研究现状及问题,以期获得真实而准确的结果,为后续进一步研究提供参考和思路。

概况性综述是一种较新的证据识别和整理方法,是通过研究某一特定主题或领域的文献,从而为临床实践、政策制定和开展研究提供关键概念、研究空白、证据来源与类型指导的研究方法^[13-14]。作为一种系统地搜索、选择和整合现有知识的综合方法能够有效地推进医疗保健实践和相关政策发展,在综合研究证据方面已成变得越来越流行^[15-19]。

1 资料与方法

1.1 口服中成药来源及检索 通过计算机在2020年版《中华人民共和国药典》、2018年版《中国基本药物目录》、2020年版《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录》(以下简称三大目录)和药智网的中成药数据库中直接检索“心律失常”“心律不齐”“心动过速”“心动过缓”“房早”“房性早搏”“房颤”“心房颤动”“病态窦房结综合征”“病窦综合征”“房性心动过速”“房性期前收缩”“室性心动过速”“室早”“室性早搏”“室性期前收缩”“房室传导阻滞”“传导阻滞”“早搏”等主题词,再以该主题词在知网上检索,搜索相关中成药;查阅心律失常的相关指南、专家共识,搜索推荐的中成药。

1.1.1 中成药纳入标准 主治中明确提到治疗心律失常的口服中成药;主治中提到“心悸”“怔忡”等明显为心律失常相关症状的口服中成药;指南或专家共识中明确推荐的口服中成药;属于经典方剂且文献支持治疗心律失常的口服中成药;同一种药品不同剂型按照一种药品纳入。

1.1.2 中成药排除标准 自拟方、未注明组成成分;组成药物相同或中成药名称重复的复方汤药。

1.1.3 口服中成药信息提取整理 因药智网中成药品相对全面,且偏于学术化,因此将所纳入的中成药主要在药智网中进行检索,下载药品说明书,依次将药品的名称、剂型、药物组成、功效、主治、药品分类、不良反应、市场价格等信息统一提取到Excel表格中,以备后期分析。对于药智网中查询不到的药品,在国家药监局和京东网补充查询。

1.2 口服中成药文献的检索 检索的数据库包括

中国知网(CNKI)、万方数据库(Wanfang Data)、维普(VIP)、Pubmed、Embase;检索时间为2012年1月1日至2021年12月31日。检索词采用主题词加自由词的方式进行检索。具体检索方式见增强出版附加材料。

1.2.1 文献纳入标准 ①研究的疾病为心律失常,包括心律不齐、心动过速(房性和室性)、心动过缓、房性早搏(房性期前收缩)、房颤、病态窦房结综合征、室性早搏(室性期前收缩)、房室传导阻滞等;②研究的药品是已纳入的口服中成药;③研究类型为随机对照试验、非随机对照试验、非临床对照试验、系统评价、Meta分析、指南、专家共识;④中文文献为核心期刊文献。

1.2.2 文献排除标准 ①研究疾病包含多种类型的心律失常,如房颤合并室性早搏等;②心律失常合并其他严重或急性疾病,例如心律失常合并心衰,心律失常合并心肌梗死;③两种目的中成药同时作为观察组药物;④目的中成药作为对照组药物;⑤重复性研究,重复报告的研究,无法获得全文的文献;⑥会议摘要、单个病案报告,短篇报道,综述、科普性杂志的研究。

1.2.3 文献信息提取 使用NoteExpress文献管理软件进行文献管理。首先对导入文献进行查重,去除重复文献后,根据预先确定的纳排标准对文献进行筛选、剔除和资料提取。所有工作由2位研究者独立完成,有问题时找第3位研究者协商解决。通过题目和摘要对文献进行初筛,剔除不符合纳排标准的文献,对于不确定的文献进行全文下载,通过阅读全文进行复筛,确定最终纳入的文献,同时记录排除的原因和文献数量。再根据预先设计好的提取表对文献进行信息提取,建立Excel数据表。提取的主要内容包括文献基本信息,题目、发表年份、第一作者、疾病种类、文献来源、课题资助、利益冲突;研究基本信息,研究类型、诊断标准、纳入标准、排除标准、样本量、年龄、基线水平、所属地区;研究详细信息,干预措施、对照措施、频率、疗程、结局指标、不良反应等。

1.2.4 数据的分析与展示 对得出的结果进行数量统计,采用统计图、统计表、频数、频率结合文字描述的方式对结果进行描述性分析。

2 结果

2.1 纳入药品结果

2.1.1 中成药的来源 通过对三大目录、药智网、知网数据库检索,以及查询《中成药治疗室性早搏

临床应用指南(2020年)》《心律失常的中西医结合紧急处理策略》《养心氏片治疗冠心病临床应用中国专家共识》《中医内科常见病诊疗指南(西医疾病部分)室性早搏》《中医内科常见病诊疗指南——中医病证部分·心悸》等指南、专家共识,结合纳排标准,最终纳入65种口服中成药。将以上中成药分为3大类。第一类中成药共14种,指收录于三大目录

和(或)相关指南、专家共识,且主治中明确提到治疗心律失常的中成药;第二类中成药共39种,指收录于三大目录和(或)相关指南、专家共识,但主治中只提及心律失常相关症状,未明确提及治疗心律失常的中成药;第三类中成药共12种,为非三大目录药品,也未被相关指南、专家共识收录,但主治中有治疗心律失常作用的中成药。见表1。

表1 65种口服中成药来源

Table 1 Sources of 65 oral Chinese patent medicines

药品名称	来源	药品名称	来源	药品名称	来源
稳心颗粒(胶囊)	①②④⑤⑦	宁心宝胶囊	③⑤	归脾丸	②③⑧
参松养心胶囊	①③④⑤	参龙宁心胶囊	③	麝香保心丸	②③
黄杨宁片	①	心宝丸	③⑤	益心宁神片	①③
心速宁胶囊	①③④	通脉养心丸	①②④⑤	养心定悸口服液(胶囊、颗粒)	①③④
灵宝护心丹	①③	参仙升脉口服液	③	七味广枣丸	③
复脉定胶囊(颗粒)	①③	珊瑚七十味丸	①	天王补心丸	①②③④⑦⑧
心可舒片(胶囊、颗粒)	①⑤	参芪五味子胶囊	③	复方龙血竭胶囊	①③
七叶神安片	①	益心丸	①③	复方血栓通胶囊	②③
心脑宁胶囊	①③	心元胶囊	①③	芪冬颐心颗粒(口服液)	①③
安神胶囊	①	益心舒胶囊	①	心复康胶囊	-
养心氏片	①③⑥	参芍片(胶囊)	①③	心律宁片	-
心可宁胶囊	③⑤	生脉胶囊	①②③⑦	心肝宝胶囊	-
速效救心丸	①②③	舒肝止痛丸	③⑦	利心丸	-
通心络胶囊	①③	滋心阴胶囊	①③	冠脉乐片	-
山玫胶囊	①	安神定志丸	⑦⑧	爱维心口服液	-
补心气口服液	①③	冠心丹参胶囊	①	保心宁片(胶囊)	-
麝香通心滴丸	①③	黄芪生脉颗粒	①	通窍益心丸	-
柏子养心片(丸)	②③	舒心口服液(糖浆)	①③	心脉安片	-
枣仁安神胶囊(颗粒)	①②	冠心生脉口服液(丸)	①	降脂宁胶囊(颗粒)	-
复方丹参滴丸(片)	①③	血府逐瘀口服液	②③⑦	抗栓保心片	-
桂枝茯苓丸	①②③	诺迪康胶囊	①②	建参片	-
黄连素片	①②③	解郁安神颗粒	①		

注:①.2020年版《中华人民共和国药典》;②.2018年版《国家基本药物目录》;③.2021年版《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录》;④.《中成药治疗室性早搏临床应用指南(2020年)》;⑤.《心律失常的中西医结合紧急处理策略》;⑥.《养心氏片治疗冠心病临床应用中国专家共识》;⑦.《中医内科常见病诊疗指南(西医疾病部分)室性早搏》;⑧.《中医内科常见病诊疗指南——中医病证部分·心悸》

2.1.2 药物组成 本研究所纳入的中成药成分以中药为主,其中纯中药制剂46种,中药+人工合成/中药提取物7种,单纯中药提取物4种,单纯藏族医药提取物3种,中药联合西药2种,藏族医药、维族医药、保密方各1种。在65种中成药处方中,包含中药或者少数民族药物171种,共321味次。使用最多的药物类别分别是活血化瘀药、清热解毒药、补气药、理气药、滋阴药、安神药、温阳药、化痰药、解表药、芳香化浊药;使用频率最高的前十味中药

依次为丹参、人参、三七、麦冬、冰片、五味子、黄芪、党参、当归、地黄。具体药物组成见增强出版附加材料。
2.1.3 功效主治 在纳入的65种中成药当中,主治中明确提出治疗心律失常的有26种,主治中仅提到“心悸”“怔忡”等心律失常相关症状的中成药有39种。药品分类以祛瘀剂最多,其次是安神剂、扶正剂。提示心律失常多和血瘀相关,若在治疗心律失常时,以活血祛瘀药为主,佐以安神药和扶正药,可能疗效会更好。该类药的主治中除了治疗心律

失常外,还治疗其他相关心脑血管疾病,如冠心病、心肌炎、高血脂、失眠、中风等,主要症状有心悸、胸闷、胸痛、怔忡、气短、乏力、眩晕、头痛、失眠、健忘、心烦、脉结代等。药品功效的表述中,有60种中成药完全按照中医术语表达,3种以中医术语+西医作用表

达,两种完全用西医学术语表达。药品主治中以“中医证候+临床症状+西医病名”表达形式为主,占64.62%(42/65),“中医证候+临床症状”占24.62%(16/65),纯西医病表达的占10.76%(7/65)。第一类的14种药品的分类、功效、主治总结见表2,余见增强出版附加材料。

表2 第一类口服中成药的分类、功效、主治归纳

Table 2 Classification, efficacy and indications of first type of oral Chinese patent medicines

药品名称	分类	功效	主治
心可舒片(胶囊、颗粒)	祛瘀剂:行气活血剂	活血化瘀,行气止痛	胸闷、心悸、头晕、头痛、颈项疼痛;冠心病心绞痛、高血脂、高血压、心律失常见上述证候者
心速宁胶囊	祛瘀剂:祛瘀化痰剂	清热化痰,宁心定悸	心悸,胸闷,心烦,易惊,口干口苦,失眠多梦,眩晕,脉结代;冠心病、病毒性心肌炎引起的轻、中度室性过早搏动见上述证候者
灵宝护心丹	祛瘀剂:益气活血剂	强心益气,通阳复脉,芳香开窍,活血镇痛	胸痹,症见胸闷气短、心前区疼痛、脉结代;心动过缓型病态窦房结综合征及冠心病心绞痛、心律失常见上述证候者
参松养心胶囊	祛瘀剂:益气活血剂	益气养阴,活血通络,清心安神	冠心病室性早搏属气阴两虚,心络瘀阻证,症见心悸不安,气短乏力,动则加剧,胸部闷痛,失眠多梦,盗汗,神倦懒言
复脉定胶囊(颗粒)	祛瘀剂:化痰通脉剂	补气活血,宁心安神	怔忡、心悸、脉结代;轻、中度房性早搏或室性早搏见有上述证候
养心定悸口服液(胶囊、颗粒)	扶正剂:补气养血剂	养血益气,复脉定悸	心悸气短,心律不齐,盗汗失眠,咽干舌燥,大便干结
黄杨宁片	祛瘀剂:行气活血剂	行气活血,通络止痛	胸痹心痛、脉结代;冠心病、心律失常见上述证候者
稳心颗粒(胶囊)	扶正剂:益气复脉剂	益气养阴,活血化痰	心悸不宁、气短乏力、胸闷胸痛;室性早搏、房性早搏见上述证候者
宁心宝胶囊	扶正剂:补气养血剂	补气养血	心律失常,房室传导阻滞,难治性缓慢型心律失常,传导阻滞
参龙宁心胶囊	祛瘀剂:补肾活血剂	益气养阴	冠心病和成年人恢复期病毒性心肌炎出现的轻度或中度室性过早搏动见上述证候者
心宝丸	祛瘀剂:补肾活血剂	温补心肾,益气助阳,活血通脉	慢性心功能不全;窦房结功能不全引起的心动过缓、病窦综合症及缺血性心脏病引起的心绞痛及心电图缺血性改变
通脉养心丸	扶正剂:养血剂	益气养阴,通脉止痛	冠心病心绞痛及心律不齐,症见胸痛、胸闷、心悸、气短、脉结代
参仙升脉口服液	祛瘀剂:补肾活血剂	温补心肾,活血化瘀	脉迟、脉结、心悸、胸闷、畏寒肢冷、腰膝酸软、气短乏力或头晕、舌质暗淡或有齿痕、或舌有瘀斑、瘀点。窦性心动过缓和轻度病态窦房结综合征不合并室上性快速心律失常
珊瑚七十味丸	藏药	镇心,安神,定惊,调血	脑血栓,脑溢血,冠心病,肢体瘫痪,心动过速或过缓,高血压,小儿麻痹,癫痫及各种神经炎等

2.1.4 药品价格 通过药智网,逐一检索第一类和第二类药品的价格。药品价格因不同剂型、不同厂家而略有差异,故以药品的常见剂型在药智网中的价格为准,药智网中查询不到的药品在京东官网辅助查询。除冠心生脉口服液、安神定志丸、七味广枣丸未查询到药品价格外,其余中成药的规格及日平均价格见表3。从表中可知,较贵的中成药有珊瑚七十味丸、参仙升脉口服液、养心定悸颗粒(口服液/胶囊)、复脉定胶囊、复方龙血竭胶囊;最便宜的为桂枝茯苓丸、归脾丸、麝香保心丸、养心氏片、心可宁胶囊;53种中成药日平均价格为8.17元,日平均价格在10元以下的有42种。

2.2 纳入文献分析结果 通过初步检索5个中英文数据库一共检索到文献12 400篇文献,经过

查重、纳排标准筛选后,一共纳入文献351篇,具体筛选流程图见图1。其中随机对照试验259篇,非随机对照试验16篇,非对照试验8篇;Meta分析和系统综述一共64篇,指南、专家共识各2篇。

2.2.1 文献发表时间趋势 从2012年至2021年10年期间,纳入的口服中成药治疗心律失常的文献在2013年发表最多,之后逐渐呈下降趋势,见图2。大多数中成药^[20-23]的Scoping review分析出来,研究量均随着时间递增,很少看到递减的,可能因为该疾病并非中医药的优势病种而不被优先考虑有关。

2.2.2 文献发表地区分布 治疗心律失常的中成药已在全国28个省市自治区直辖市开展研究,研究最多的是河北省,其次为浙江、湖北、江苏、北京、河南、辽宁、陕西、山西、四川。整体表现为在

表3 53种心律失常中成药规格、价格及日花费

Table 3 Specifications, prices and daily expenses of 53 Chinese patent medicines

序号	药品名称	规格	价格/元/d	序号	药品名称	规格	价格/元/d
1	心可舒片	0.31 g/片×4片	6.84	25	柏子养心丸	9 g/丸×1丸	9.00
	心可舒胶囊	0.3 g/粒×4粒	9.42	26	速效救心丸	40 mg/丸×4~6丸	3.04
	心可舒颗粒	0.3 g/粒×1粒	4.86	27	舒心口服液	20 mL/支×1支	9.67
2	心速宁胶囊	0.48 g/粒×4粒	14.10	28	养心氏片	0.6 g/片×2-3片	1.56
3	灵宝护心丹	0.008 g/丸×3~4粒	13.20	29	生脉胶囊	0.35 g/粒×3粒	2.70
4	参松养心胶囊	0.4 g/粒×2~4粒	4.20	30	七叶安神片	50 mg/片×1~2片	2.85
5	复脉定胶囊	0.35 g/粒×3粒	18.90	31	舒肝止痛丸	4.5 g/袋×1袋	11.63
	复脉定颗粒	15 g/袋×1袋	13.67	32	血府逐瘀口服液	10 mL/支×2支	4.07
6	养心定悸口服液	10 mL(20 mL)/支×1支	19.60	33	心可宁胶囊	0.4 g/粒×2粒	1.50
	养心定悸胶囊	0.5 g/粒×6~8粒	18.40	34	安神定志丸	-	-
	养心定悸颗粒	12 g/袋×1袋	19.76	35	归脾丸	3 g/8丸×8丸	1.12
7	黄杨宁片	0.5 mg/片×2~4片	3.32	36	复方丹参滴丸	27 mg/丸×10丸	4.35
8	稳心颗粒	9 g/袋×1袋	8.76		复方丹参片	0.32 g/片×3片	2.53
9	宁心宝胶囊	0.25 g/粒×2粒	2.98	37	桂枝茯苓丸	6 g/丸×1丸	0.93
10	参龙宁心胶囊	0.5 g/粒×4粒	4.32	38	黄连素片	30 mg/片×4片	5.01
11	心宝丸	60 mg/丸×5~10丸	7.13	39	麝香保心丸	22.5 mg/丸×1-2丸	1.25
12	通脉养心丸	1 g/10丸×4丸	9.60	40	益心宁神片	0.52 g/片×3片	9.70
13	参仙升脉口服液	10 mL/支×2支	23.40	41	诺迪康胶囊	0.28 g/片×1-2片	2.66
14	珊瑚七十味丸	1 g/袋×1袋	32.50	42	黄芪生脉颗粒	5 g/袋×1袋	13.44
15	复方血栓通胶囊	0.5 g/粒×3粒	1.83	43	滋阴阴胶囊	0.35 g/粒×2粒	3.85
16	天王补心丸	9 g/丸×1丸	1.80	44	解郁安神颗粒	5 g/袋×1袋	6.60
17	心元胶囊	0.3 g/粒×3~4粒	10.85	45	麝香通心滴丸	35 mg/丸×2丸	7.74
18	益心舒胶囊	0.4 g/粒×3粒	14.67	46	七味广枣丸	-	-
19	冠心生脉口服液	10 mL/支×1~2支	-	47	山玫胶囊	0.25 g/粒×3粒	5.91
	冠心生脉丸(水丸)	4 g/袋×1~2袋	3.53	48	枣仁安神胶囊	0.45 g/粒×5粒	4.12
	冠心生脉丸(蜜丸)	6 g/丸×1~2丸	13.50	49	参芍片	0.3 g/片×4片	4.56
20	通心络胶囊	0.26 g/粒×2~4粒	6.67	50	参芪五味子胶囊	0.21 g/粒×3~5粒	6.17
21	心脑宁胶囊	0.45 g/粒×2~3粒	8.64	51	复方龙血竭胶囊	0.3 g/粒×3粒	15.21
22	安神胶囊	0.25 g/粒×4粒	8.31	52	冠心丹参胶囊	0.3 g/粒×3粒	3.72
23	芪冬颐心颗粒	5 g/袋×1袋	14.13	53	益心丸	0.22 g/丸×1~2丸	1.74
24	补心气口服液	10 mL/支×1支	8.52				

经济较发达地区相关研究较多,经济欠发达地区相关研究相对较少。经济发达地区人群工作、生活压力普遍较大,焦虑、抑郁人群也相对较多,诸如此类的社会心理因素会使心血管疾病的发病率和死亡风险成倍增加^[20]。

2.2.3 中成药文献占比 纳入的中成药有65种,但有核心期刊文献报道的中成药只有18种,且研究数量相差悬殊,其中以稳心颗粒、参松养心胶囊的研究数量最多,分别占到总文献数的47.86%(168/351)和27.35%(96/351),其他中成药的文献相对

较少。见图3。

2.2.4 纳入研究资助情况 在纳入的351篇文献中,只有80篇临床研究有基金资助,其中国家级资助项目30项,占比37.5%;省部级28项,占比35%,市区级项目22项,占比27.5%。同样稳心颗粒的资助数量最多,其次是参松养心胶囊和养心定悸颗粒,其他中成药研究资助较少。见图4。

2.2.5 文献发表期刊分布 351篇研究中大部分发表在中国科技核心期刊上,占比为82.34%(289/351),其次是CSCD、北大中文核心、中国科技核心

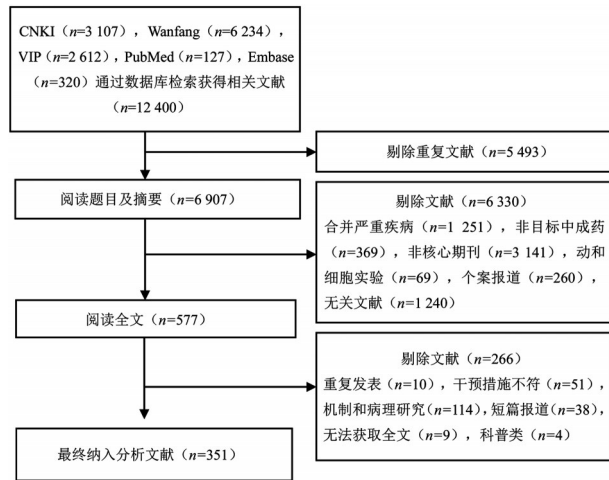


图1 文献筛选流程

Fig. 1 Literature screening flow chart

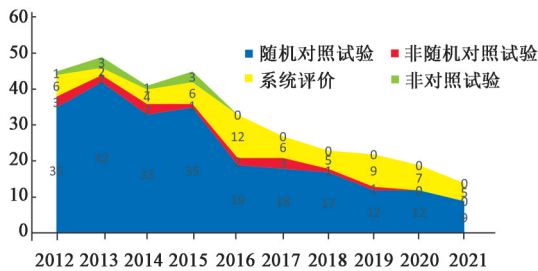


图2 口服中成药治疗心律失常临床研究文献发表时间分布

Fig. 2 Time distribution of clinical research literature published on treatment of arrhythmia with Chinese patent medicine

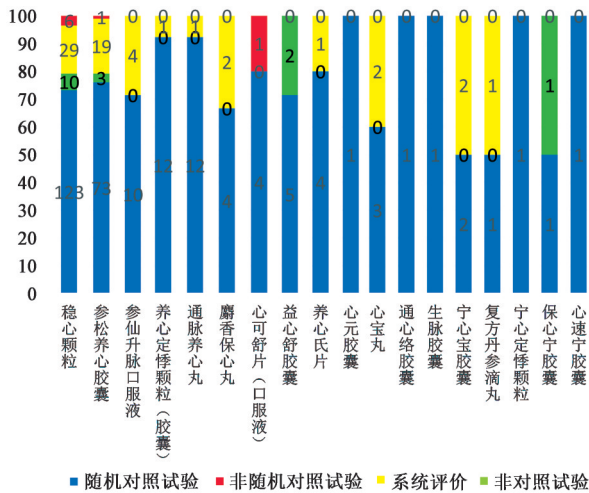


图3 口服中成药治疗心律失常临床研究文献分布特点

Fig. 3 Literature distribution of Chinese patent medicine

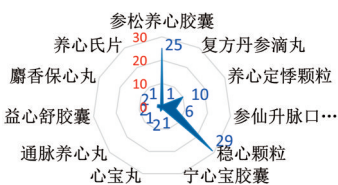


图4 文献基金资助情况

Fig. 4 Literature fund support

期刊,占比8.83%(31/351),SCIE占3.99%(14/351),北大中文核心、中国科技核心期刊占3.42%(12/351),北大中文核心占1.42%(5/351)。见表4。

表4 中成药治疗心律失常文献发表期刊类型

Table 4 Journal types publishing Chinese patent medicine in the treatment of Cardiac Arrhythmia

期刊类型	文献数量/篇	比例/%
中国科技核心期刊	289	82.34
CSCD、北大中文核心、中国科技核心期刊	31	8.83
SCIE	14	3.99
北大中文核心、中国科技核心期刊	12	3.42
北大中文核心期刊	5	1.42

注:CSCD.中国科学引文数据库;北大中文核心.北京大学图书馆《中文核心期刊目录总览》;SCIE.科学引文索引扩展版(SCI Expanded)

2.2.6 研究方案注册情况 通过对纳入的研究进行统计,有5篇研究进行了方案注册工作,均为英文文献,其余文献未进行方案注册(详见增强出版附加材料)。

2.2.7 干预措施 通过对纳入的临床研究干预措施进行分析,一共包括12种类型,中成药联合西药与西药是最常见的干预方式,占文献总数的65.25%;最常见的对照要药品是美托洛尔和胺碘酮。见表5。

表5 干预方式类型

Table 5 Intervention measures of research

序号	对照类型	数量/个	比例/%
1	中成药+西药与西药	169	65.25
2	中成药+常规治疗与常规治疗	35	13.51
3	中成药与西药	28	10.81
4	中成药与西药与联合	8	3.09
5	中成药+西药 ₁ 与西药 ₂	7	2.70
6	中成药与安慰剂	4	1.54
7	中成药与常规治疗	2	0.77
8	中成药+针刺与常规治疗	2	0.77
9	中成药+安慰剂与安慰剂	1	0.39
10	中成药+灸法与西药	1	0.39
11	中成药与西药与安慰剂	1	0.39
12	中成药与西药与空白	1	0.39

2.2.6 结局指标分析 通过对纳入的283篇临床对照研究和64篇系统评价进行分析,口服中成药治疗心律失常的主要临床结局指标有临床疗效、症状疗效、心律失常疗效(包括房早、室早、房颤、心动

过缓、心动过速、病窦综合征和传导阻滞等疗效)、心率变化、不良反应、心电图(ECG)疗效、心功能、心电图指标、动态心电图(Holter)疗效、血压变化和其他等。见图5。中成药的常见不良反应多为胃肠道反应,如恶心、呕吐、胃部不适、腹胀等。稳心颗

粒对于各种类型心律失常均有较好疗效;参松养心胶囊对于快速型的心律失常疗效较好,如心动过速、早搏等;参仙生脉口服液、宁心宝、心宝丸则更多应用于缓慢型心律失常,如窦缓、病窦综合征等。

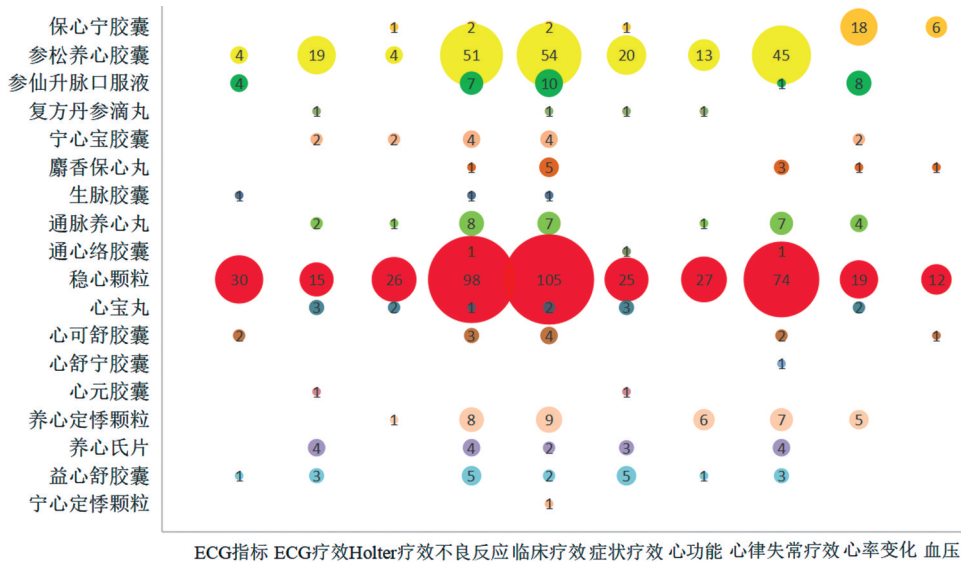


图6 结局指标气泡

Fig. 6 Bubble chart of outcome indicators

3 讨论

中成药同中药汤剂一样,是在中医药理论指导之下,以中药饮片作为原材料,按照固定的处方和制作标准,制成具有特定规格制剂的、用于临床预防和治疗疾病的药品^[21]。大部分心律失常在临床上属于慢性疾病,需要长时间调理,中成药无疑成为最佳选择。本文通过概括性综述的方法,对口服中成药治疗心律失常的临床研究现状进行了梳理和分析,现总结如下。

3.1 口服中成药治疗心律失常的药品现状分析

从药物组成和功效主治方面看,活血化瘀类中药和祛瘀剂中成药最多,说明活血化瘀是治疗心律失常的重要环节。上世纪50年代,陈可翼院士开辟了活血化瘀法治疗心血管病的先河,之后逐渐将该法用于心血管的各种疾病^[22]。中医认为心主血脉,凡心系疾病,必然会导致血分的问题,日久形成血瘀,因此,活血化瘀法成为治疗心血管疾病的重要组成部分。现代西医认为^[23],治疗心律失常的主要目的是缓解或消除相关症状,及时纠正心律失常引起的血流动力学异常。如房颤是血流动力学改变最严重的心律失常,最易产生血栓,首要治疗就是抗凝^[24]。在药品价格方面,其影响因素较多,如药物种植、原材料炮制、技术工艺、人工、运输、管理、

市场情况等^[25],都会使药品价格参差不齐。但有学者提出中成药价格不能一味求低,应适应药品本身价值,若一味压低价格,结果会导致生产企业为降低成本而出现药品质量问题^[26]。因此,相关部门应适度进行干预,在严格保证药品质量的前提下,选择合理多样的定价策略,制定科学的中药价格,以解决目前市场药品价格随意性大、波动大和定价单一的问题^[27]。

药品说明书是表达药物有效性和安全性的重要技术资料,是明确药品重要信息的法定文件,是指导医生、药师和患者科学、合理、规范、准确用药的重要依据,其表述直接关系患者用药安全^[28]。本次研究显示,部分中成药的药物组成不完整,辅料信息缺失,药品的成分或添加辅料不明确,很容易因联合用药而产生药物间的相互作用,增加不良反应和安全风险^[29]。其次,药品主治功能的描述也缺乏规范,部分中成药单纯用西医病名代替中成药的主治,这会使中药逐渐西药化,缩减中成药应用范围,违背中医“同病异治,异病同治”的原则^[30]。中成药说明书的制定多以西药说明书为参考标准,但中药和西药相差悬殊,盲目以西医标准规范中医,往往会适得其反,相关部门应引起重视,制定适合中成药特点的说明书,争取达到合理安全用药的

基础上,实现中成药的异病同治作用。

3.2 口服中成药治疗心律失常临床研究现状分析

治疗心律失常的口服中成药研究量极不平衡,主要集中在稳心颗粒和参松养心胶囊,部分重要中成药缺乏相关文献研究报道。文献质量偏低,在纳入的所有文献中,只有5篇研究进行了方案的注册工作,其余均为注册方案;在259篇随机对照试验的文献中,有205篇未明确随机序列产生的具体方式,只有7篇文献研究设置盲法,150篇文献研究诊纳排标准不完整,16篇文献没有明确提及诊纳排标准。随机序列产生的方式不明确、未施行盲法、诊纳排标准不完整都导致文献质量不高。临床研究质量不高,就无法获得高质量临床研究证据,就如当前中医药在心血管疾病的诊疗中虽已得到广泛应用,但因缺乏高质量临床研究证据,使得相关指南中的中成药,始终没能被推荐为安全有效的治疗措施,这严重制约了中医药在临床中的广泛应用^[31-32]。此外,只有9篇文献按中医证型进行干预,这不符合中医“辨证论治”原则。稳心颗粒和参松养心胶囊以治疗气阴两虚证的心律失常为主^[33],若以此治疗阳虚证或者痰热扰心证的心律失常,恐有助长邪气之嫌;心宝丸以附子、肉桂、鹿茸等大辛大热,辛温燥烈的药物为主要成分,则绝不能用于气阴两虚证心律失常的治疗,否则会有耗气伤阴之弊。

在结局指标方面,中医药临床研究的结局指标还有待规范,存在指标多样、重复、测量工具不一的问题,这将导致临床研究结果难以合并和对比,无法形成说服力强的循证证据,更难以去指导临床问题^[34]。作为中医特色比较突出的中医症候积分和中医症候疗效等结局指标仅有18篇和5篇文献提及,这对于评价中医药作用却不使用评价中医药工具的研究现象,其结果的可信度有待商榷。究其原因可能是当前研究的目的是为了急于证明中成药的临床疗效,从而可获得更多学者的认可,因此才将相对直观、数据量化的西医指标纳入其中,以增加研究的说服力。当然,中医药核心指标集也在不断的探索和研究中,如中国临床试验核心指标集研究中心(Chi COS)的成立和《中医药临床试验核心指标集研制技术标准》的发布就使得中医药核心指标集研究前进一大步^[35],相信往后中医药的临床研究会逐渐走向规范化,从而获得高质量的研究证据,得到更多国内外学者的认可。

总的来看,纳入文献的临床研究质量普遍不高,原因可能有两方面,第一,当前针对中医药的

临床研究不统一,缺乏有力标准;第二,近年来个人职称的评定和和职务升迁过度以学术论文的发表数量和层次为考核标准,使得很多人急功近利,导致学术投入与学术成果不成比例,出现过度低质量的、无价值的研究^[33]。希望相关部门能认识到当前存在的问题,制定切实可行的规范,从而提高临床研究质量,为临床证据提供高质量支撑,为中医药的广泛传播和应用提供条件。

4 不足与展望

本研究利用概况性综述的方法对三大目录及相关指南、专家共识中的65种口服中成药进行研究分析,明确当前口服中成药治疗心律失常的优势和研究现状,为口服中成药的临床应用与后期研究提供参考。但本研究也存在诸多不足之处,首先,对中成药的筛选纳入还不够细致,药品的价格只以药智网为主,难以充分反映药品的真实价格;其次,由于文献数量庞大,纳入的文献仅限近10年的核心期刊文献和英文文献,对纳入的文献也未进行质量评价,基于以上,则难以全面真实地反映出口服中成药治疗心律失常的临床现状。在以后的研究中,我们将进一步扩大研究范围,严格筛选中成药及文献,并对文献进行质量评价,为口服中成药的临床使用和临床研究提供高质量、真实、全面的研究证据。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

[参考文献]

- [1] 邓雅文,陈恒文,武庆娟,等. 基于网络药理学探讨甘松干预心律失常的作用机制[J]. 中国现代中药, 2020, 22(9): 1485-1493.
- [2] 刘阔. 心律失常的诊治进展[J]. 中国处方药, 2021, 19(9): 23-26.
- [3] KURIACHAN V P, SUMNER G L, MITCHELL L B. Sudden cardiac death[J]. Curr Probl Cardiol, 2015, 40(4): 133-200.
- [4] 陈璇,王雨锋,张筑欣,等. 中国心律失常现状及治疗进展[J]. 中国研究型医院, 2020, 7(1): 75-78, 198-201.
- [5] 廖德宁,杨志健. 抗心律失常药物致心律失常作用的机制[J]. 内科理论与实践, 2008, 3(4): 232-234.
- [6] 李连江. 抗心律失常药物不良反应分析[J]. 世界最新医学信息文摘, 2017, 17(79): 74.
- [7] 张湘卓,李杰,曾雪芹,等. 浅析心悸病证论治[J]. 时珍国医国药, 2020, 31(2): 387-389.
- [8] 耿晓娟,阮士怡,张军平. 心悸病因病机及方药演变初探[J]. 中医杂志, 2018, 59(20): 1717-1721.
- [9] 韩文兵,王双玲,李玉峰,等. 基于CiteSpace的中医药治疗心律失常研究热点分析[J]. 河南中医, 2021,

- 41(7):1045-1050.
- [10] 宗永华,闫奎坡,陈玉善,等. 中药及中成药治疗心律失常的系统评价再评价[J]. 河南医学研究,2021,30(36):6721-6725.
- [11] 洪怀章,卓少华,丘远聪,等. 2017~2019年我院门诊药房心脑血管类理血剂中成药使用情况分析[J]. 中国当代医药,2020,27(21):134-138.
- [12] 陈晶晶,孙高幸. 中成药使用的常见误区及相关注意要点[J]. 中医药管理杂志,2020,28(17):125-126.
- [13] 卢存存,王芳芳,高亚,等. Scoping Review 报告规范简介[J]. 中国药物评价,2018,35(6):401-403.
- [14] 卞薇,陈慧,宋国敏,等. 概况性评价简介[J]. 中国循证医学杂志,2017,17(4):488-493.
- [15] DAVIS K, DREY N, GOULD D. What are scoping studies? A review of the nursing literature [J]. Int J Nurs Stud, 2009, 46(10):1386-1400.
- [16] DAUDT H M, VAN MOSSEL C, SCOTT S J. Enhancing the scoping study methodology: A large, inter-professional team's experience with Arksey and O'Malley's framework [J]. BMC Med Res Methodol, 2013, 13:48.
- [17] PHAM M T, RAJIĆ A, GREIG J D, et al. A scoping review of scoping reviews: Advancing the approach and enhancing the consistency [J]. Res Synth Methods, 2014, 5(4):371-385.
- [18] 石霞,张海艳,苗青,等. 口服中成药治疗流行性感胃临床研究证据的概况性综述[J]. 中国实验方剂学杂志,2022,28(8):222-230.
- [19] 毛莉,唐健元,廖星. 口服中成药治疗乳腺癌临床研究证据的概况性综述[J]. 中国实验方剂学杂志,2022,28(8):231-238.
- [20] 北京高血压防治协会,北京糖尿病防治协会,北京慢性病防治与健康教育研究会,等. 基层心血管病综合管理实践指南2020[J]. 中国医学前沿杂志:电子版,2020,12(8):1-73.
- [21] 国家中医药管理局. 中成药临床应用指导原则[N]. 中国中医药报,2010-07-02(003).
- [22] 林谦. 心血管疾病活血化瘀研究展望[J]. 中国中西医结合杂志,2022,42(6):664-665.
- [23] 中华医学会心电生理和起搏分会,中国医师协会心律学专业委员会,中国房颤中心联盟心房颤动防治专家工作委员会. 心房颤动:目前的认识和治疗建议(2021)[J]. 中华心律失常学杂志,2022,26(1):15-88.
- [24] 朱嘉亮,史宪海,刘静,等. 中成药价格与质量一致性模型研究[J]. 中国药事,2020,34(12):1366-1371.
- [25] 赵艳花,王冠儒,马长啸. 中成药价格管理现状分析及对策研究[J]. 中国卫生经济,2021,40(12):64-67.
- [26] 范晖. 影响中药商品价格的要素与定价策略[J]. 价格月刊,2013(5):42-45.
- [27] 张冰,张晓滕,林志健,等. 《上市中成药说明书安全信息项目修订技术规范》系列团体标准[J]. 中国中药杂志,2022,47(2):285-294.
- [28] 许锦,刘彬,王庆阳,等. 某三级甲等儿童医院中成药说明书辅料标明情况及风险控制建议[J]. 中国药师,2018,21(11):2020-2022.
- [29] 孟菲,李学林. 中成药说明书中功能主治项表述方法的探讨[J]. 中医药临床杂志,2015,27(1):111-112.
- [30] 毛静远,林姗姗,王家莹,等. 2007-2020年中医药治疗心血管疾病临床试验注册情况述评[J]. 中医杂志,2022,63(7):601-607.
- [31] 郝盼盼,张运. 中西医结合治疗心血管病临床试验的回顾与展望[J]. 中华心血管病杂志,2019,47(9):697-702.
- [32] 《中成药治疗优势病种临床应用指南》标准化项目组. 中成药治疗冠心病临床应用指南(2020年)[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2021,19(9):1409-1435.
- [33] 张明妍,李凯,蔡慧姿,等. 临床试验核心指标集研究发展概况及其在中医药领域的关键问题[J]. 中医杂志,2021,62(2):108-113.
- [34] 李凯,张俊华,张明妍,等. 中医药核心指标集(COS-TCM)研究现状[J]. 世界科学技术—中医药现代化,2021,23(8):2556-2562.
- [35] 李诺,黄伟. 高质量临床医学研究的困局与出路[J]. 医学与哲学,2016,37(19):9-13.

[责任编辑 王鑫]