

## • 综 述 •

## 稳心颗粒治疗室性早搏的研究进展\*

胡华超<sup>1</sup>综述,肖 骅<sup>2△</sup>审校

(1. 重庆医科大学研究生院,重庆 400016;2. 重庆医科大学附属第一医院心血管内科,重庆 400016)

**[摘要]** 室性早搏在临床上是一种较为常见的心律失常,而目前临床常用的抗心律失常化学合成药物的不良反应较多,甚至会导致缓慢型心律失常的发生。稳心颗粒是抗心律失常中成药,其疗效佳且不良反应较传统抗心律失常药物少,能够通过多靶点作用改善室性早搏。稳心颗粒中的各种中药成分能调控多个靶基因及各种信号通路,进一步作用于钠、钾、钙等多种离子通道,同时能对抗乌头碱、氯化钡、肾上腺素等所致的心律失常。该文从稳心颗粒概述、药理机制、临床研究等方面进行了综述。

**[关键词]** 稳心颗粒; 室性早搏; 心律失常; 综述

**DOI:**10.3969/j.issn.1009-5519.2023.06.019 **中图分类号:**R541.7

**文章编号:**1009-5519(2023)06-0987-05 **文献标识码:**A

## Research progress of Wenxin Granule in treating premature ventricular contraction\*

HU Huachao<sup>1</sup>,XIAO Hua<sup>2△</sup>

(1. Graduate College, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China; 2. Department of Cardiology, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

**[Abstract]** Premature ventricular contraction is a common arrhythmia in clinical practice. At present, there are many adverse reactions of antiarrhythmic chemosynthetic drugs commonly used in clinical practice, which may even lead to the occurrence of bradyarrhythmia. Wenxin Granule is a Chinese patent drug for antiarrhythmia. It has good curative effect and fewer adverse reactions than traditional antiarrhythmic drugs. It can improve premature ventricular contraction through multi-target action. Various traditional Chinese medicine ingredients in Wenxin Granule can regulate multiple target genes and various signal pathways, further act on sodium, potassium, calcium and other ion channels, and can also fight against arrhythmia caused by aconitine, barium chloride, adrenaline, etc. The article reviews Wenxin Granules from the aspects of overview, pharmacological mechanism and clinical research.

**[Key words]** Wenxin Granule; Premature ventricular contraction; Arrhythmia; Review

室性早搏是一种伴有室性提前收缩的心律失常,常见于普通人群,较高频率的室性早搏常存在于患有结构性心脏病的人群中,频繁发作能引发乏力、心悸、心前区不适等临床症状,严重时会导致生活质量下降,甚至损害心脏功能导致射血分数下降,增加心力衰竭发生率及死亡率<sup>[1]</sup>。当患有结构性心脏病时,室性早搏会增加心律失常易感性<sup>[2]</sup>。据 Framingham 心脏研究,室性早搏可使全因死亡、心肌梗死和心源性死亡风险增加 2 倍<sup>[3]</sup>。目前用于治疗室性早搏的药物中,几乎所有的抗心律失常化学制剂药物都具有一定的不良影响。 $\beta$ 受体阻滞剂,如美托洛尔、比索洛尔等,是临床上比较常用的抗心律失常药物,但大剂量使用会出现低血压、心动过缓等相关不良反应,容

易导致缓慢型心律失常发生,严重时会导致猝死,增加死亡率<sup>[4]</sup>。中医药具有多靶点作用、疗效显著和安全性好等优点,已被公认具有广阔的发展前景。研究显示,稳心颗粒治疗室性早搏疗效较好且不良反应少<sup>[5]</sup>。本文就稳心颗粒治疗室性早搏的机制、有效性及安全性进行了综述。

## 1 稳心颗粒药物成分及中医辨证机制

在中医学范畴内,室性早搏表现为心悸,常表现为气阴两虚、瘀血阻滞。心悸病机可归纳为气血不足、心阳不振、心失所养、血行瘀滞,以气、血、阴、阳亏虚为本,以气滞、血瘀、外邪、寒凝、痰饮为标,从而出现心悸怔忡、脉涩或结代的证群<sup>[6]</sup>。根据中医辨证理论,可将治疗归纳为行气通络、滋阴补虚、补气养血、

\* 基金项目:重庆市卫生健康委员会一般项目(ZY201802005)。

△ 通信作者, E-mail: xiaohart1974@163.com。

活血化瘀。而稳心颗粒的配伍特点传承炙甘草汤,具有活血化瘀、益气滋阴、强心复脉及定惊安神等多种功效,适用于心房颤动、房性早搏、室性早搏等多种类型心律失常所致的心悸心慌、胸闷胸痛、头晕乏力等临床症状。

稳心颗粒由中国中医科学院广安门医院研发,山东步长制药有限公司应用现代制药工艺生产,是国家批准生产的第 1 个用于治疗心律失常的中成药,其能改善心脏功能和减少心律不齐<sup>[7]</sup>。稳心颗粒源于东汉张仲景《伤寒论》治疗“心动悸、脉结化”的代表药方“炙甘草汤”,按照中医君臣佐使配伍原则,由党参、三七、黄精、琥珀、甘松等道地中药材组成,主治气阴两虚症及心脉瘀阻症<sup>[7]</sup>。

根据传统中医的中药配伍理论,在稳心颗粒中,党参为君药,黄精为臣药,三七、琥珀为佐药,甘松为使药,这 5 种中药相辅相成,共同发挥抗心律失常,改善心功能作用。其中,党参性味甘平,具有生津养血、补中益气之效。根据现代药理学研究证实,党参含有菊粉和氨基酸,能增强免疫力,改善心肌收缩;黄精性味甘甜,可健脾益肾、补气滋阴、生津润肺,具有降血脂、抗动脉粥样硬化作用;三七性甘温,能活血化瘀,维持血管通畅,并且三七提取物具有抑制异位起搏,降低窦房结自律性的作用,同时也能抑制血小板聚集、强心、降压及改善微循环;琥珀性平味甘,有利水消肿、定惊安神的功效;甘松性温,能够理气解郁<sup>[8-9]</sup>。这 5 种药物配合运用,能够抑制异位起搏,减少室性早搏,从而缓解室性早搏所致的心悸、胸闷等症状。同时,稳心颗粒还能,降低血压及血液黏度,扩张冠状动脉并增加其血流量,改善心肌缺血及降低心肌耗氧量。

## 2 稳心颗粒作用机制研究

目前,稳心颗粒在临床上广泛使用,成为一种常见的抗心律失常药物之一。稳心颗粒作为一种较为成熟的中成药,其基础及临床研究都具有较长历史。在作用机制方面,国内外大量研究表明,稳心颗粒能作用于人体心肌细胞多种靶基因,调节各种信号通路及离子通道,从而对抗心律失常,同时能发挥抑制炎症反应、减少心肌氧化应激及心血管内皮损伤、改善心肌缺血的作用。并且,稳心颗粒能在中医辨证的理论机制上结合多靶点作用治疗室性早搏,其相对于  $\beta$  受体阻滞剂具有更高的安全性,更不易导致缓慢型心律失常发生。

**2.1 稳心颗粒对心肌细胞的电生理机制** 离子通道存在于心肌细胞表面,对心肌细胞发挥重要作用,能选择性允许相应离子通过。发生心律失常患者心肌细胞膜上离子通道蛋白存在结构或功能上改变,导致离子电流异常,从而引起室性早搏等异常心律发生。

目前,临床上抗心律失常药物主要通过作用于离子通道,调节心肌细胞电生理活动及电传导速率,降低异位起搏点自律性,以达到抗心律失常的效果。稳心颗粒能作用于钾、钠、钙等离子通道,产生复极后不应期,延长有效不应期,并缩短动作电位时程,发挥抗室性心律失常的作用,同时增加冠状动脉血流量,减轻心肌缺血缺氧。

(1) 稳心颗粒对钾通道的影响。钾电流参与静息电位形成并维持静息电位及促进动作电位复极,其扩散速率能影响自律性细胞 4 期自动除极。瞬时外向钾电流( $I_{to}$ )属于心肌复极化电流,依赖于电压依赖性钾通道,主要参与动作电位复极早期,其与室性早搏等心律失常的发生有关<sup>[10]</sup>。阻断  $I_{to}$  可使动作电位穹窿恢复及 ST 段正常化,防止室性心动过速、心室颤动的发生<sup>[11]</sup>。WANG 等<sup>[12]</sup>通过细胞膜片钳技术测定大鼠心肌细胞电流  $I_{to}$  等,结果显示,稳心颗粒能通过抑制  $I_{to}$  降低室性心律失常的发生次数及严重程度,可减轻大鼠缺血诱发的室性心律失常。孙小霞等<sup>[13]</sup>通过研究稳心颗粒对家兔内层、中层和外层心室肌细胞  $I_{to}$  电流的影响时发现,稳心颗粒能增加内层心室肌细胞  $I_{to}$  电流强度,使内、外层心室肌细胞  $I_{to}$  异质性缩小,减小心室的跨壁复极离散度,从而减少跨壁折返微环路的形成,发挥抗室性心律失常的作用<sup>[14]</sup>。(2) 稳心颗粒对钠通道的影响。心肌细胞接受刺激后,首先激活钠离子通道,引起去极化。钠电流能引起快反应心肌细胞动作电位 0 期去极化并决定心肌细胞的兴奋性及传导性。具有心律失常的心脏疾病患者心肌细胞内存在钠稳态失调。Nav1.5 钠通道蛋白是一种由 SCN5A 基因编码的一种复杂的大分子跨膜蛋白,其参与心肌细胞动作电位形成及传导电冲动。Nav1.5 钠通道具有开放、关闭、静息态 3 种状态,稳心颗粒通过与 Nav1.5 钠通道静息态结合,阻断钠通道,从而抑制峰钠电流,且稳心颗粒能够对 Nav1.5 钠通道的阻断作用具有明显的使用依赖性<sup>[15]</sup>。在峰钠电流之后出现持续性少量较弱的内向钠电流,称为晚钠电流,在心肌缺血或其他病理情况下会导致期钠电流异常增大,对心肌动作电位的复极产生极大影响<sup>[16]</sup>。晚期钠电流增加,会引起细胞内  $Na^+$  过多,刺激反向  $Na^+-Ca^{2+}$  交换,引起细胞内钙超载,从而诱发心律失常。XUE 等<sup>[17]</sup>研究证实,稳心颗粒能选择性抑制晚期钠电流,抑制早期后除极和延迟后除极,减轻钙超载,抑制室性心律失常,并且稳心颗粒具有较低致心律失常风险和负性肌力作用。稳心颗粒通过选择性地抑制峰钠电流和晚钠电流,在抗心律失常方面产生确切疗效。(3) 稳心颗粒对钙通道的影响。心肌细胞上有 L 型、T 型和 B 型钙通道,细胞兴奋过程中  $Ca^{2+}$  内流的主要途径与 L 型钙通道有

关,并且 L 型钙通道在心肌细胞中大量表达,心脏收缩和舒张由电激活和细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  稳态的精确协调联系介导<sup>[18]</sup>。L 型钙通道电流参与心肌工作细胞 2 期平台期的形成,在调控心肌兴奋收缩耦联中起着非常重要的作用,缺氧、缺血、心脏肥大和心力衰竭等易引起细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  超载,导致电稳定性和心脏收缩力发生变化,从而诱发恶性室性心律失常。LUO 等<sup>[19]</sup> 等应用全细胞膜片钳技术表明,稳心颗粒对 L 型钙通道电流具有浓度依赖性抑制作用,能减慢 L 型钙通道的激活,加速失活并延长通道失活后恢复时间,从而减轻心肌细胞缺氧复氧诱导的钙超载并预防缺血再灌注诱导的室性早搏和心动过速。(4) 稳心颗粒对超极化激活环核苷酸门控阳离子通道(HCN)的影响。HCN 属于电压门控孔环阳离子通道超家族,负责窦房结中的起搏电流,HCN2 可维持起搏节律稳定,而稳心颗粒能够浓度依赖性增强 HCN2 瞬时电流,减慢通道的激活和失活,延缓通道的开放速率<sup>[20]</sup>。

**2.2 稳心颗粒分子水平机制** 稳心颗粒可通过对多个靶基因及各种分子通道进行调控来改善心功能并抑制室性早搏等异常心律的发生。通过鉴定参与稳心颗粒抗心律失常功效的靶向基因,稳心颗粒可能通过下调 SCN5A、 $\beta_2$  肾上腺素能受体及上调胆碱能毒蕈碱 M2 受体来缩短 QT 间隔,减慢心率<sup>[21]</sup>。微小 RNA(miRNA)是一类由内源基因编码的非编码单链小 RNA 分子,参与转录后基因表达调控,能调控各种离子通道蛋白的表达。间隙连接和 miRNA-1 都是心律失常产生条件。WU 等<sup>[22]</sup> 研究显示,稳心颗粒可通过调节 miRNA-1 和蛋白激酶 C 介导的信号转导,磷酸化 p44/42 丝裂素活化蛋白激酶(MAPK)、ets 样基因-1、血清应答因子来保护间隙连接的超微结构及其成分 Cx43,同时提高心室颤动阈值以减轻折返产生,预防心肌梗死后潜在的致死性心律失常。

钙调素依赖性蛋白激酶 II (CaMK II) 是一种丝氨酸/苏氨酸特性的蛋白激酶,被钙/钙调蛋白复合物所调节,各种心脏病变患者 CaMK II 活性上调,使细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  浓度增加,诱发心律失常,而稳心颗粒能抑制 CaMK II 的表达,调节压依赖性 L 型钙通道  $\alpha_{1c}$  亚基和细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  瞬变,以此减轻细胞内钙超载,抑制心律失常<sup>[23]</sup>。心脏肥大是许多心血管疾病的常见病理过程,其诱发的心律失常是导致心血管猝死的最常见原因。心脏肥大与 CaMK II 信号转导途径的激活有关。YANG 等<sup>[24]</sup> 对大鼠进行研究时发现,复极至 90% 时动作电位时程的延长是因为心脏肥大引起心律失常的电生理机制,稳心颗粒能缩短这一过程并改善电重构。另外,稳心颗粒通过 CaMK II 信号转导途径降低心律失常大鼠中 CaMK II (Thr-286 位点) 的蛋白质水平,增加受磷蛋白(Thr-17 位点)和 Ryanodine

受体 2(Ser-2814 位点)的蛋白质水平,并减少了 III 型胶原纤维的积累,从而改善心功能和抑制心律失常。另外,稳心颗粒也能通过抑制 CaMK II 和钙调神经磷酸酶催化亚基 A (CnA) 激活的 T 细胞核因子(NFAT)信号通路,来降低血管紧张素 II (Ang II) 诱导的 CaMK II、CnA 和 NFATc4 的高表达,并阻止 Ang II 诱导的 NFATc4 的核易位,从而抑制心脏肥大,为治疗心律失常提供一种新方法<sup>[25]</sup>。

稳心颗粒还可通过影响炎症相关转化生长因子  $\beta$ -p38/c-Jun 氨基末端激酶 MAPK 信号传导途径和减少胶原沉积,显著改善血流动力学,抑制心脏重构,预防心律失常<sup>[26]</sup>。另外,稳心颗粒能通过激活磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B 信号通路,上调 B 细胞淋巴瘤/白血病-2 基因(Bcl-2)表达,下调 Bcl-2 相关 X 蛋白、半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3 表达,抑制氧化应激损伤,减少细胞凋亡,对心肌细胞发挥保护作用<sup>[27]</sup>。

**2.3 稳心颗粒药效学机制** 稳心颗粒能通过对离子通道的作用,拮抗一些物质诱导的心律失常,改善血流动力学,提高心脏舒缩功能。稳心颗粒可通过选择性抑制钠通道电流有效抑制用乙酰胆碱诱导的房颤,以及通过选择性抑制晚钠电流、L 型钙通道电流来拮抗 Anemonia 毒素 II 和异丙肾上腺素诱导的早期后除极、延迟后除极和触发活动,在心脏浦肯野细胞中表现出抗心律失常特性<sup>[28-29]</sup>。各种研究表明,氯仿、氯化钡、乌头碱、肾上腺素能通过不同机制诱发心律失常,而稳心颗粒在其中的作用是提高心肌自律性,延缓心律失常的发生,并且使发生心律失常的心脏更快恢复窦性节律,同时能减少心律失常的持续时间,因此稳心颗粒对氯仿、氯化钡、肾上腺素所致心律失常具有保护作用<sup>[30]</sup>。Ang II 能引起心肌细胞膜钾电流及钙电流密度下降,而稳心颗粒则能够减轻 Ang II 引起的这种作用。

长期口服稳心颗粒能下调趋化因子受体 1、甘露糖受体 ctype1 和甲酰胺受体 1 等炎症相关基因的表达,并且能降低白细胞介素(IL)-17、超敏 C 反应蛋白、A 型钠尿酸、Ang II、TNF- $\alpha$ 、IL-6、血栓素 B2、内皮素-1 水平,使血清一氧化氮水平升高,促进血管内皮功能和心肌结构改善,提高心脏收缩舒张功能<sup>[31-32]</sup>。

### 3 稳心颗粒治疗室性早搏的临床研究

稳心颗粒常用于室性早搏的治疗,能改善早搏所致心悸症状。稳心颗粒联合其他药物在治疗高血压、冠心病、心力衰竭等各种疾病引起的室性早搏、缓慢型心律失常上具有可观效果,并且不良反应少。目前,有相关指南推荐稳心颗粒治疗室性早搏<sup>[33]</sup>。

目前,已有大量稳心颗粒联合其他药物治疗室性早搏的相关临床研究。一项 meta 分析纳入 11 项随

机对照试验,结果显示,稳心颗粒联合美托洛尔组在改善室性早搏方面比单纯美托洛尔组更有效,可显著改善室性早搏发生率,同时可降低不良反应发生率及严重程度<sup>[34]</sup>。张亮等<sup>[35]</sup>将 94 例慢性心力衰竭合并室性心律失常患者随机分为胺碘酮治疗组和联合治疗组(稳心颗粒联合胺碘酮),连续治疗 4 周后发现,联合治疗组总有效率为 93.62%,高于胺碘酮治疗组的 78.72%,表明慢性心力衰竭合并室性心律失常患者接受稳心颗粒联合胺碘酮治疗是安全可行的,同时能够增强心功能,控制心率,减轻心脏受损程度,且不良反应少。高连杰<sup>[36]</sup>将纳入的 115 例高血压心脏病室性早搏患者作为研究对象,将其随机分为对照组(54 例)和研究组(61 例),研究组给予稳心颗粒联合酒石酸美托洛尔,对照组口服酒石酸美托洛尔,结果显示,对照组总有效率为 68.5%,研究组总有效率 95.1%,表明稳心颗粒联合美托洛尔更有助于提升临床治疗效果。邵淑琳等<sup>[37]</sup>的一项前瞻性研究表明,稳心颗粒联合西药治疗冠心病心力衰竭合并合性早搏的疗效较好,较单独西药而言,联合治疗可减少室性早搏发作次数,改善患者心悸气短症状,同时可降低血清 N 端脑利钠肽前体水平,改善心功能。

稳心颗粒在治疗缓慢型心律失常方面也有相关临床研究。李苗<sup>[38]</sup>将 90 例冠心病伴缓慢心律失常患者随机分为对照组(45 例)与研究组(45 例),对照组口服心宝丸和复方丹参片,研究组口服脑心通胶囊和稳心颗粒,治疗 4 周后发现,研究组临床疗效优于对照组,提示采用脑心通胶囊与稳心颗粒治疗冠心病伴缓慢心律失常,能有效缓解患者临床症状,提高治疗效果。另有随机对照研究证实稳心颗粒治疗室性早搏的有效性和安全性。HUA 等<sup>[39]</sup>研究发现,稳心颗粒组在室性早搏减少方面比对照组表现出更高的总有效率(83.8% vs. 43.5%,  $P < 0.001$ ),稳心颗粒组改善相关症状更为显著,提示稳心颗粒可有效减少室性早搏总量,改善相关症状,且无严重不良反应。

#### 4 小结与展望

目前,临床上治疗室性早搏的抗心律失常化学合成药物不多,并且这些抗心律失常药物治疗靶点单一,不良反应较多。稳心颗粒作为国家批准生产的治疗心律失常的中成药,主治气阴两虚症及心脉瘀阻症。国内外研究表明,稳心颗粒能通过多靶点作用,缩短动作电位时程、延长有效不应期,阻断折返形成,增加冠状动脉血流量,增强心脏收缩力,发挥抗心律失常作用。并且,稳心颗粒单用或联合其他药物治疗室性早搏的疗效确切,不会导致缓慢型心律失常,具有较高安全性。综上所述,稳心颗粒治疗室性早搏安全可行性,且应用前景广阔,值得进一步研究探索。

#### 参考文献

- [1] 史胜楠,邓艳萍,刘建勋,等. 中成药联合  $\beta$  受体阻滞剂治疗冠心病室性早搏网状 meta 分析[J]. 中国中医药信息杂志,2022,29(5):30-37.
- [2] NG G A. Treating patients with ventricular ectopic beats[J]. Heart,2006,92(11):1707-1712.
- [3] BIKKINA M, LARSON M G, LEVY D. Prognostic implications of asymptomatic ventricular arrhythmias: The framingham heart study[J]. Ann Intern Med,1992,117(12):990-996.
- [4] 邓华勇. 美托洛尔的药理特性及不良反应[J]. 基层医学论坛,2020,24(8):1147-1148.
- [5] LI M, QIU R, TIAN G, et al. Wenxin Keli for Ventricular premature complexes with Heart failure: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials [J]. Complement Ther Med,2017,33:85-93.
- [6] 赵涛,赵步长,伍海勤,等. 稳心颗粒处方组分的心血管药理研究进展[J]. 光明中医,2014,29(3):642-644.
- [7] Heart Rhythm Society of the Chinese Society of Biomedical Engineering, Nao Xin Tong Zhi Committee of the Chinese Association of Integrative Medicine. Expert consensus on wenxin granule for treatment of cardiac arrhythmias [J]. Chin Med J(Engl),2017,130(2):203-210.
- [8] 魏瑞丽,王志飞,马晓昌,等. 稳心颗粒治疗心律失常(气阴两虚证)的临床综合评价[J]. 中国中药杂志,2021,46(23):6068-6077.
- [9] WANG X, WANG Y, FENG X, et al. Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials on Wenxin keli[J]. Drug Des Devel Ther,2016,10:3725-3736.
- [10] CHO J H, ZHANG R, KILFOIL P J, et al. Delayed repolarization underlies ventricular arrhythmias in rats with heart failure and preserved ejection fraction [J]. Circulation,2017,136(21):2037-2050.
- [11] 汪艳丽,李洪,刘金凤,等. 瞬时外向钾电流及通道异常致心力衰竭心律失常的研究进展[J]. 中华老年多器官疾病杂志,2021,20(11):859-861.
- [12] WANG X, WANG X, GU Y, et al. Wenxin Keli attenuates ischemia-induced ventricular arrhythmias in rats: Involvement of L-type calcium and transient outward potassium currents [J]. Mol Med Rep,2013,7(2):519-524.

- [13] 孙小霞,周筠,兰燕平,等. 稳心颗粒对家兔 3 层心室肌细胞瞬时外向钾电流的影响[J]. 西安交通大学学报(医学版),2011,32(5):561-564.
- [14] 王晞,王鑫,唐艳红,等. 稳心颗粒对大鼠心室肌细胞瞬时外向钾电流的影响[J]. 医药导报,2010(12):1539-1542.
- [15] HU D, BARAJAS-MARTÉNEZ H, BURASHNIKOV A, et al. Mechanisms underlying atrial-selective block of sodium channels by Wenxin Keli: Experimental and theoretical analysis [J]. *Int J Cardiol*, 2016, 207: 326-334.
- [16] 周丽英,欧阳松,陆海源,等. 稳心颗粒对兔心室肌晚钠电流影响的研究[J]. 辽宁中医杂志, 2019, 46(2): 334-336.
- [17] XUE X, GUO D, SUN H, et al. Wenxin Keli suppresses ventricular triggered arrhythmias via selective inhibition of late sodium current [J]. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2013, 36(6): 732-740.
- [18] XU L, SUN L, XIE L, et al. Advances in L-type calcium channel structures, functions and molecular modeling [J]. *Curr Med Chem*, 2021, 28(3): 514-524.
- [19] LUO A, LIU Z, CAO Z, et al. Wenxin Keli diminishes  $Ca^{2+}$  overload induced by hypoxia/reoxygenation in cardiomyocytes through inhibiting INaL and ICaL [J]. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2017, 40(12): 1412-1425.
- [20] 李小威,黄从新,范新荣,等. 稳心颗粒对人超极化激活环核苷酸门控阳离子通道 2 电生理特性的影响[J]. 中国心脏起搏与心电生理杂志, 2011, 25(3): 249-252.
- [21] YAO Y, LIU Y, ZENG Z, et al. Identification of target genes of antiarrhythmic traditional chinese medicine Wenxin Keli [J]. *Cardiovasc Ther*, 2020, 2020: 3480276.
- [22] WU A, ZHAO M, LOU L, et al. Effect of Wenxin granules on gap junction and mir-1 in rats with myocardial infarction [J]. *Biomed Res Int*, 2017, 2017: 3495021.
- [23] TIAN G, SUN Y, LIU S, et al. Therapeutic effects of Wenxin Keli in cardiovascular diseases: An experimental and mechanism overview [J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 1005.
- [24] YANG X, CHEN Y, LI Y, et al. Effects of Wenxin Keli on cardiac hypertrophy and arrhythmia via regulation of the calcium/calmodulin dependent kinase ii signaling pathway [J]. *Biomed Res Int*, 2017, 2017: 1569235.
- [25] AN N, CHEN Y, XING Y, et al. Cardiac CaMK II and Wenxin Keli prevents Ang II-induced cardiomyocyte hypertrophy by modulating CnA-NFATc 4 and inflammatory signaling pathways in H9c2 cells [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2020, 2020: 9502651.
- [26] HUANG Y, WU A, LOU L, et al. Wenxin granules influence the TGF $\beta$ -P38/JNK MAPK signaling pathway and attenuate the collagen deposition in the left ventricle of myocardial infarction rats [J]. *Cardiol Res Pract*, 2019, 2019: 3786024.
- [27] 贾增芹,杜胜利,苟志红,等. 稳心颗粒对心肌细胞氧化应激及凋亡损伤的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2020, 29(22): 2405-2409.
- [28] HOU J W, LI W, GUO K, et al. Antiarrhythmic effects and potential mechanism of Wenxin Keli in cardiac Purkinje cells [J]. *Heart Rhythm*, 2016, 13(4): 973-982.
- [29] BURASHNIKOV A, PETROSKI A, HU D, et al. Atrial-selective inhibition of sodium-channel current by Wenxin Keli is effective in suppressing atrial fibrillation [J]. *Heart Rhythm*, 2012, 9(1): 125-131.
- [30] 王泰一,姚茜,解微微,等. 从稳心颗粒的药理学研究进展探讨抗心律失常复方药物多靶点协同作用机制和研发未来[J]. 天津中医药, 2017, 34(1): 13-17.
- [31] ZHENG M, LIU Z, LIU N, et al. The effect of Wenxin Keli on the mRNA expression profile of rabbits with myocardial infarction [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2016, 2016: 2352614.
- [32] 赖晓峰,刘文. 血清炎性因子水平与慢性心力衰竭并 OSAS 患者室性心律失常的关系及稳心颗粒的干预作用[J]. 河北医药, 2019, 41(1): 19-23.
- [33] 《中成药治疗优势病种临床应用指南》标准化项目组. 中成药治疗室性早搏临床应用指南(2020年)[J]. 中国中西医结合杂志, 2021, 41(6): 646-651.
- [34] HUANG P, LUO Y, CHEN J, et al. Efficacy and safety of Wenxin Keli combined with metoprolol tartrate in the treatment of premature ventricular contractions: A systematic review and meta-analysis [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 952657. (下转第 996 页)

- bined with riboflavin and 440 nm blue light for bacterial corneal ulcer in rabbits[J]. *Curr Eye Res*, 2017, 42(10):1401-1406.
- [26] YANI E V, GOLIKOVA V A. Features of anti-inflammatory therapy of bacterial corneal ulcers[J]. *Vestn Oftalmol*, 2020, 136(6):207-212.
- [27] FARAHANI M, PATEL R, DWARAKANA THAN S. Infectious corneal ulcers [J]. *Dis Mon*, 2017, 63(2):33-37.
- [28] SHARMA N, ARORA T, JAIN V, et al. Gatifloxacin 0.3% Versus fortified tobramycin-cefazolin in treating nonperforated bacterial corneal ulcers; Randomized, controlled trial [J]. *Cornea*, 2016, 35(1):6.
- [29] TERMOTE K, JOE A W, BUTLER A L, et al. Epidemiology of bacterial corneal ulcers at tertiary centres in Vancouver, B. C [J]. *Can J Ophthalmol*, 2018, 53(4):330-336.
- [30] HILLIAM Y, KAYE S, WINSTANLEY C. *Pseudomonas aeruginosa* and microbial keratitis[J]. *J Med Microbiol*, 2020, 69(1):3-13.
- [31] THOMAS R K, MELTON R, VOLLMER P M, et al. In vitro antibiotic resistance among bacteria from the cornea in the antibiotic resistance monitoring in ocular microorganisms surveillance study[J]. *Optom Vis Sci*, 2021, 98(9):1113-1121.
- [32] SHARMA N, GOEL M, BANSAL S, et al. Evaluation of moxifloxacin 0.5% in treatment of nonperforated bacterial corneal ulcers; A randomized controlled trial [J]. *Ophthalmology*, 2013, 120(6):1173-1178.
- [33] AUSTIN A, LIETMAN T, ROSE-NUSSBAUMER J. Update on the management of infectious keratitis [J]. *Ophthalmology*, 2017, 124(11):1678-1689.
- [34] TAATI MOGHADAM M, AMIRMOZAFARI N, SHARIATI A, et al. How phages overcome the challenges of drug resistant bacteria in clinical infections[J]. *Infect Drug Resist*, 2020, 13:45-61.
- [35] FADLALLAH A, CHELALA E, LEGEASIS J M. Corneal infection therapy with topical bacteriophage administration [J]. *Open Ophthalmol J*, 2015, 9:167-168.
- [36] FUKUDA K, ISHIDA W, UCHIYAMA J, et al. *Pseudomonas aeruginosa* keratitis in mice: Effects of topical bacteriophage KPP12 administration [J]. *PloS One*, 2012, 7(10):e47742.
- [37] FURUSAWA T, IWANO H, HIYASHIMIZU Y, et al. Phage therapy is effective in a mouse model of bacterial equine keratitis [J]. *Appl Environ Microbiol*, 2016, 82(17):5332-5339.
- [38] NAGEL T, MUSILA L, MUTHONI M, et al. Phage banks as potential tools to rapidly and cost-effectively manage antimicrobial resistance in the developing world [J]. *Curr Opin Virol*, 2022, 53:101208.

(收稿日期:2022-10-18 修回日期:2023-01-16)

(上接第 991 页)

- [35] 张亮, 贺兵兵. 稳心颗粒联合胺碘酮治疗慢性心力衰竭伴室性心律失常的疗效 [J]. *深圳中西医结合杂志*, 2022, 32(5):124-126.
- [36] 高连杰. 美托洛尔联合稳心颗粒对高血压心脏病室性早搏患者的治疗效果和血液流变学分析 [J]. *实用临床医药杂志*, 2017, 21(1):148-149.
- [37] 邵淑琳, 余璐. 稳心颗粒联合西药对气阴两虚型冠心病心力衰竭合并室性早搏患者心功能及血清 N 末端 B 型脑钠肽前体水平的影响 [J]. *世界中西医结合杂志*, 2022, 17(4):737-742.
- [38] 李苗. 脑心通胶囊与稳心颗粒治疗冠心病伴缓慢心律失常患者的临床疗效分析 [J]. *中西医结合心血管病电子杂志*, 2019, 7(5):39-40.
- [39] HUA W, GAO R L, ZHAO B C, et al. The efficacy and safety of Wenxin Keli in patients with frequent premature ventricular contractions: A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicenter trial [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2015, 128(19):2557-2564.

(收稿日期:2022-08-26 修回日期:2022-12-29)