

• 专题报道 II •

植物源天然钙离子通道拮抗剂在抗心律失常药物开发中的应用研究进展

蒲利华^{1,2}, 贺爽^{1,2}, 周正灿^{1,2}, 朱彦^{1,2*}

(1. 天津中医药大学组分中药国家重点实验室, 天津 301617;
2. 天津国际生物医药联合研究院中药新药研发中心, 天津 300457)

摘要: 心律失常是心脏活动的起源和/或传导障碍导致的心脏搏动频率和/或节律异常。心律失常疾病表现多样且病因复杂, 可单独发生, 也可与其他心血管疾病并发; 可突然发作导致猝死, 也可持续发作导致心力衰竭。在心肌细胞中, 钙超载可诱导细胞凋亡, 导致心律失常的发生。钙通道阻滞剂作为调节钙信号的心血管常规药物已在临床广泛使用, 但其对不同心律失常并发症的疗效不尽相同, 且具有潜在的治疗风险。因此, 从植物和其他天然产物资源寻求针对新作用机制和靶标的钙离子信号调节剂并将其开发为安全性更高、疗效更为显著的心律失常治疗药物意义重大。本文着眼于植物源天然钙离子通道拮抗剂对心律失常模型中钙离子信号的调控作用, 对近年的研究成果进展予以综述, 总结了通过调控Ca²⁺稳态而抗心律失常的生物碱、皂苷、醌类和黄酮类化合物等多种天然药物的作用和机制, 以期今后运用天然产物钙离子通道拮抗剂防治心律失常进行的药物开发提供理论依据。

关键词: 心律失常; 钙离子通道拮抗剂; 天然药物; 生物活性成分; 钙信号

中图分类号: R965 文献标识码: A 文章编号: 0513-4870(2022)10-3027-08

Research progress on applying plant-derived natural calcium channel blockers in the antiarrhythmic drug development

PU Li-hua^{1,2}, HE Shuang^{1,2}, ZHOU Zheng-can^{1,2}, ZHU Yan^{1,2*}

(1. State Key Laboratory of Component-based Chinese Medicine, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China; 2. Research and Development Center of Traditional Chinese Medicine, Tianjin International Joint Academy of Biomedicine, Tianjin 300457, China)

Abstract: Arrhythmia is the abnormal heart-beat frequency and/or rhythm caused by the origin of cardiac activity and/or conduction disorder. Arrhythmia disease has various manifestations and complex etiology, which can occur alone or complicated with other cardiovascular diseases. A sudden arrhythmic onset may lead to sudden death, whereas a sustained onset may lead to heart failure. In cardiomyocytes, calcium overload induces apoptosis and leads to arrhythmia. Calcium channel blockers have been widely used in clinic as a routine cardiovascular drug to regulate calcium signal, but their efficacy on different arrhythmia complications vary, and they also have potential therapeutic risks. Therefore, it is of great significance to seek calcium signal modulators targeting new mechanisms from plants and other natural product resources and develop them into anti-arrhythmia drugs with higher safety and better curative effect. This review focuses on the calcium signal regulatory effects of plant-derived natural calcium channel antagonists in arrhythmia models, highlights the research progress in recent years, and summarizes the effects and mechanisms of various natural drugs such as alkaloids, saponins, quinones and flavonoids, which regulate Ca²⁺

收稿日期: 2022-03-04; 修回日期: 2022-04-04.

基金项目: 国家重点研发计划项目 (2018YFC1704502); 国家自然科学基金资助项目 (81873037); 国家科技重大专项资助项目 (2018ZX01031301).

*通讯作者 Tel: 15822700439, Fax: 86-22-27429103, E-mail: yanzhu.harvard@icloud.com

DOI: 10.16438/j.0513-4870.2022-0284

homeostasis, to provide a theoretical basis for the drug development of natural calcium channel antagonists to prevent and treat arrhythmia in the future.

Key words: arrhythmia; calcium channel blocker; natural medicine; bioactive ingredient; calcium signal

钙是生物体内重要的元素之一。在心律失常患者中, Ca^{2+} 调控异常所致的病理性重构可进一步促进心律失常的发生^[1,2]。目前已批准的针对 Ca^{2+} 治疗心律失常的药物主要为 Ca^{2+} 通道阻滞剂, 如维拉帕米等。然而, 尽管 Ca^{2+} 通道阻滞剂对某些心律失常起效, 但应用范围有限, 如不宜用于心力衰竭患者抗心律失常的治疗, 从而缩小了其应用范围^[3]。

天然产物 Ca^{2+} 通道拮抗剂可在一定程度上抑制心律失常的发生, 通过在 PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>) 和中国知网 (<https://www.cnki.net/>) 搜索关于天然药物治疗心律失常不同机制研究的文章, 本综述总结了通过调控 Ca^{2+} 稳态而抗心律失常的生物碱、皂苷等多种天然药物的作用和机制, 以期为抗心律失常药物的进一步研究提供参考。

1 生物碱

1.1 喹诺里西啶类生物碱 苦参总碱广泛存在于苦参、苦豆子等豆科植物中, 主要含有苦参碱 (matrine, MAT)、氧化苦参碱 (oxymatrine, OMT)、槐果碱 (sophocarpine, Soph)、槐定碱等多种单体, 以 MAT、OMT 含量最高。MAT 是目前临床应用最广泛、研究最多的一种苦参碱类生物碱。哇巴因 (ouabain) 在心律失常和心脏毒性评价中常被用于造模, 其诱发心律失常的机制为诱导细胞内的钙超载, 在 $10 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 浓度下可使豚鼠心肌细胞动作电位时程 (action potential duration, APD) 延长 80%, 并增加 KCl 诱导的 L 型钙电流 ($I_{\text{Ca-L}}$) 和 Ca^{2+} 瞬变^[4]。静脉注射苦参碱可显著且剂量依赖性增加哇巴因诱导豚鼠室性早搏的剂量, 缩短其诱导的心律失常持续时间。在豚鼠心肌细胞中, $100 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 苦参碱可明显缩短哇巴因引起延长的 APD, 并阻止哇巴因诱导的 $I_{\text{Ca-L}}$ 内流和 Ca^{2+} 瞬变增加。MAT 可能通过竞争哇巴因的结合位点而抑制 $I_{\text{Ca-L}}$ 并防止钙超载的发生^[5]。且 MAT 预处理 15 天可剂量依赖性显著降低小鼠电起搏致房颤的发生率和持续时间, 作用机制为上调小鼠心房细胞膜 $I_{\text{Ca-L}}$ 密度和 Cav1.2 蛋白表达密度^[6]。由此可见, MAT 对心房肌细胞、心室肌细胞均有调节作用, 且调节机制并不相同, 是很有前途的抗心律失常潜在药物。

研究发现 OMT 预处理不仅可拮抗乌头碱引起的心律失常, 增加乌头碱诱导大鼠心律失常所需的剂量, 还可剂量依赖性 (3 、 10 和 $30 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$) 延缓冠脉结扎所

致大鼠心律失常的发生时间, 缩短其持续时间, 降低死亡率, 电生理研究表明 OMT 能浓度依赖性地显著抑制离体大鼠心肌细胞钠、钙电流^[7]。且 OMT 可降低心肌 L 型钙通道 Cav1.2 mRNA 的表达^[8], 降低心肌 Cx43 的表达^[9], 降低心梗大鼠心肌的损伤和心律失常的发生率。MAT 和 OMT 具有相同的抗心律失常作用, 部分原因是其结构相似。OMT 在体内可被代谢为 MAT, 故 OMT 是否能拮抗房颤的发生仍值得探索。

Soph 对多种心律失常均有抑制作用。研究发现 Soph 可抑制静脉注射乌头碱诱发的豚鼠室早、室速、室扑、室颤, 提高造成心脏停搏所需的乌头碱累积量^[10]。研究表明, 心肌细胞晚钠电流 ($I_{\text{Na-L}}$) 的增加导致细胞内 Na^{+} 超载, 并随后增大 $\text{Na}^{+}/\text{Ca}^{2+}$ 交换体电流 (I_{NCX}), 最终导致细胞内 Ca^{2+} 超载^[11]。在兔心室肌细胞中, Soph (20 、 40 和 $80 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$) 以浓度依赖性方式抑制 $I_{\text{Na-L}}$ 、 I_{NCX} 和 Ca^{2+} 浓度, 加快心肌舒张速度, 防止细胞内 Ca^{2+} 超载, 预防心律失常的发生和心肌细胞的损伤^[12]。通过离体心脏灌流和膜片钳研究发现, Soph ($300 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$) 能拮抗 ($15 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$) 异丙肾上腺素引起的心律失常, 抑制 I_{Na} 、 $I_{\text{Ca-L}}$ 和快激活延迟整流钾通道电流 (I_{Kr}), 延长 APD₉₀ 和有效不应期 (effective refractory period, ERP)^[13]。Soph 电生理作用与胺碘酮相似, 可通过调节多种离子通道预防心律失常的发生, 是一种有前景的抗心律失常潜在药物。

1.2 异喹啉类生物碱 粉防己碱 (tetrandrine, Tet) 为防己的有效生物活性成分之一。研究发现, Tet 及其衍生物在心血管保护方面具有显著作用, 研究者尤为关注 Tet 的抗心律失常作用^[14,15]。Tet 可有效抑制前负荷增加引起 APD 延长和 ERP 缩短, 降低振幅和室颤阈。因此 Tet 可能是通过阻滞牵张激活性离子通道, 从而抑制前负荷增加引起的心肌电生理特性改变^[16]。通过豚鼠心肌缺血再灌注损伤模型, 研究者发现 Tet 可明显减少再灌注早期心交感神经递质去甲肾上腺素的释放, 减少室颤的发生^[17]。Jiang 等^[18]研究发现 Tet ($0.5 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ 恒速静脉给药, 共 10 min) 可拮抗氯化铯 ($1.5 \text{ mmol}\cdot\text{kg}^{-1}$) 诱发早期后除极及室性心律失常的作用, 其作用机制可能是 Tet 抑制慢钙通道, 减少内向电流。由此可见, Tet 不仅可影响心肌中的 Ca^{2+} 浓度, 还可通过多靶点达到抗心律失常的作用。

异莲心碱存在于莲子植物睡莲科的胚芽中, 在抗

氧化、抗癌等方面有一定作用^[19]。研究发现^[20], 异莲心碱可通过抑制峰钠电流 (I_{Na-P})、 I_{Ca-L} 和 I_{Na-L} 消除早期后除极和晚期后除极的发生来发挥其抗心律失常的作用。

1.3 喹啉类生物碱 去氢吴茱萸碱 (dehydroevodi-amine, Deh) 是从吴茱萸中分离出的喹啉类生物碱, 对豚鼠心室肌细胞具有抗心律失常作用。Deh 可通过减少 Na^+ 和 Ca^{2+} 内向电流, 增加静息状态下细胞内液的 pH 值和 Na^+-H^+ 交换, 产生抗心律失常作用^[21]。Deh 还可通过延长实验动物心肌细胞的 APD, 抑制钙超载引发的心律失常^[22]。但也有研究指出, 因为上述抗心律失常药物浓度与其阻滞 I_{Kr} 药物浓度相近, 故使用 Deh 时应警惕致心律失常作用^[23]。

此外, 常山乙素的衍生物 changroli 被证实不仅可抑制 I_{Ca} , 还对其他离子通道 I_{Na} 、 I_K 和 I_{to} 均具有抑制作用^[24], 可改变心脏电生理, 预防心律失常的发生。

1.4 吲哚类生物碱 异钩藤碱为中药钩藤的主要活性成分之一, 具有一定的抗心律失常作用, 其可拮抗哇巴因和氯化钙引起的在体实验性心律失常, 呈剂量依赖性显著降低离体豚鼠和大鼠心肌细胞的 APD, 其作用机制与抑制钙电流有关^[25]。

对于拮抗心律失常, 生物碱类单体可多层次、多靶点发挥作用, 包括抑制 Ca^{2+} 通道和 Na^+ 通道、抗氧化应激和抗炎等, 具有良好的应用前景。然而, 各个单体在个体水平上的研究较为薄弱, 特别是体内药理学研究和安全性评价等, 以及天然产物单体与靶点直接相互作用的研究非常少, 对于生物碱这些反应发生机制中靶点的相关性及临床用药安全性有待进一步研究。

2 醌类化合物

丹参酮 IIA 为丹参的主要活性成分, 其抗心律失常作用在多种心律失常模型中都得到验证。研究发现丹参酮 IIA 在兔离体心脏 2 型长 QT 综合征模型中可显著缩短 LQT 2 (long QT 2) 的 QT 间期, 左心室内、外膜的 APD₉₀ 和 ERP, 降低室性心动过速的诱发率^[26]。细胞内钙超载可激活钙/钙调素依赖性蛋白激酶 II (CaMKII), 增加 I_{Na-L} , 形成恶性循环。因此, 抑制 CaMKII 通路是减少钙超载引起心律失常的一个治疗靶点。在兔急性心肌梗死后室性心律失常模型中, 丹参酮 IIA 组的偶发室性早搏、频发室性早搏、室性心动过速发生率明显下降, 其心肌钙调蛋白 (CaM)、CaMKII 及 L 型电压门控钙通道 (voltage-gated L-type Ca^{2+} channel, LTCC) 的 mRNA 表达较梗死组明显降低^[27]。研究者认为丹参酮 IIA 显著降低急性心肌梗死室性心律失常发生率的分子机制可能与钙调蛋白及相关离子通道蛋白基因的表达变化有关, 且发现临床中急性心梗患者再灌注治疗

的同时静脉给药丹参酮 IIA 磺酸钠, 将有效降低患者发生室性心律失常的可能性^[28]。此外, 研究发现丹参酮 IIA 磺酸钠注射液不仅对肾血管性高血压有确切的治疗作用, 还可下调肾血管性高血压患者心肌 CaM 及 CaMKII 的 mRNA 表达, 阻断 $Ca^{2+}/CaM-CaMKII$ 信号传导通路, 抑制病理性 Q 波出现, 进而减少患者并发心律失常的可能^[29]。

芦荟苷具有抗炎、抗肿瘤等多种生物活性^[30], 研究者近来发现其可通过调节多种离子电流发挥抗心律失常作用。Cao^[31]发现芦荟苷可有效消除兔的心室肌细胞的早期后除极和延迟后除极, 抑制 I_{Ca-L} 、 I_{Na-P} 及海葵毒素 II (*Anemonia sulcata* toxin II, ATX-II) 诱导增大的 I_{Na-L} , 同时其还能抑制乌头碱诱导的心律失常发生。因此, 芦荟苷是一种低成本、安全性高、有前景的抗心律失常药物。

3 苷类化合物

研究发现人参可从多离子通道阻滞作用、抑制炎症反应、调节自主神经等多方面减少心律失常的发生^[32]。人参皂苷为人参中的主要活性成分, 可通过抑制 Ca^{2+} 通道, 调节细胞内的 Ca^{2+} 信号发挥抗心律失常的功效。Cao 等^[33]采用异丙肾上腺素诱导离体大鼠心脏心律失常模型, 证实人参皂苷 Re 对原代乳鼠心肌细胞无明显的毒性, 且可通过调节 cAMP (cyclic adenosine monophosphate)/PKA (protein kinase A) 通路和抑制炎症反应减少快速型心律失常的发生。通过膜片钳技术探究人参皂苷 Re 调节心脏离子电流的潜在机制, 发现人参皂苷 Re 通过 cGMP 依赖性通路抑制 I_{Ca-L} ^[34]。

人参皂苷 Rg1 对大鼠心肌缺血再灌注 (I/R) 后的心律失常具有调节作用^[35]。研究者采用冠状动脉左前降支结扎的方法建立 I/R 模型。Rg1 组的心律失常明显改善, 心肌 I/R 面积、心肌酶及炎症因子表达水平均明显降低。Rg1 可通过抑制 PPAR- γ 诱导的炎症反应来改善大鼠心肌 I/R 后心律失常。而 Yang 等^[36]采用全细胞膜片钳技术发现人参皂苷 Rg1 和 Re 配伍后会协同增强对 I_{Ca-L} 的抑制作用。

人参皂苷 Rg2 可显著下调 $CaCl_2$ 诱导的心律失常大鼠心脏 CaMKII 磷酸化, 调节 LTCC 活性, 抑制 Ca^{2+} 内流, 减少心律失常的发生^[37]。

人参皂苷 Rb1 的研究具有较大争议, 有研究报道人参皂苷 Rb1 ($10, 100 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$) 对 I_{Ca-L} 电流幅度无明显影响^[36], 另有研究发现其可浓度依赖性地抑制 I_{Ca-L} , 且人参皂苷 Rb1 ($80 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$) 可使 L 型钙电流稳态失活曲线左移, 但不影响稳态失活曲线, 人参皂苷 Rb1 ($40 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$) 可降低缺血再灌注损伤引发的室性早搏次数, 延迟室性早搏的首发时间, 进而降低室性心动过

速的发生率^[20]。因此人参皂苷 Rb1 的不同浓度对于心肌细胞的影响需进一步探究。

芍药苷来源于芍药科植物芍药的根等。研究者采用全细胞膜片钳技术发现芍药苷可通过抑制 I_{Ca-L} 减少振荡后电位或期外收缩来预防心律失常的发生^[38]。

苷类化合物属大分子化合物,是由糖或糖衍生物的端基碳原子与另一类非糖物质(甙元)连接形成的化合物。植物体内存在且在生物体内发挥药效的多为一级苷,当苷类水解成甙元后,在水中的溶解度与疗效将大为降低,因此含甙类成分的中草药(如人参)等,在采集、加工、贮藏与制造含甙类成分的中草药(如人参)时,必须注意防止水解。另外,当在考虑药物单体制作为中成药时,应考虑中药的配伍理论,使不同的单体可发挥协同作用(如上述人参皂苷 Rg1 和 Re 配伍后可增强对 I_{Ca-L} 的抑制作用)。

4 黄酮类化合物

淫羊藿苷是从中药淫羊藿中提取的一种黄酮类化合物。淫羊藿苷可降低乌头碱诱发新西兰大耳兔心律失常的发生率,抑制异丙肾上腺素和高钙引起的左心室肌细胞的迟后除极和触发激动及 ATX-II 引起的早后除极,显著提高大耳兔的存活率。通过膜片钳技术记录的左心房肌细胞和左心室肌细胞的离子通道和动作电位,发现淫羊藿苷作用机制为抑制左心房肌细胞和左心室肌细胞的 I_{Na-L} 和 I_{Ca-L} 发挥抗心律失常作用^[39]。另外研究发现异牡荆素可影响大鼠心室肌细胞 I_{Na} 、 I_{to} 、 I_{Ca-L} 电流,为其抗心律失常作用提供了理论依据^[40]。

白藜芦醇(resveratrol, RES)可从葡萄(红酒)、花生、桑葚等植物中提取,具有很强的生物活性^[41],可降低大鼠心肌缺血再灌注后室性心律失常、房室传导阻滞的发生率和致死率^[42]。电生理实验表明 RES 可抑制内向钠电流和钙电流,增加 ERP^[43]。因此,日常多食用含有 RES 的食物对身体有益。

荜草苷是一种天然存在的生物活性类黄酮,主要存在于刚竹属竹叶等药用植物中。研究者发现其可抑制心肌细胞离子电流(I_{Na} 、 I_{to} 和 I_{Ca-L}),并能使其通道动力学特征发生改变^[44]。因此,研究者认为此结果与其抗心律失常的作用有关。

黄酮类化合物是一种植物生长中产生的次级代谢产物,一般其与糖苷相结合,具有较复杂的分子结构,但由于其溶解性差、稳定性不好等导致其生物利用率较低,目前通过结构修饰改善其生物活性的探究正在进行,有望改善其缺点,扩大应用。

5 萜类化合物

五味子乙素(schisandrin B, Sch B)是从五味子中

分离的联苯环辛二烯衍生物,对心脏具有抗氧化作用^[45]。Sch B 可拮抗乌头碱引起的心律失常作用,其作用机制为抑制离子电流 I_{Na} 、 I_{to} 和 I_{Ca-L} , 改变其通道动力学的特征^[46]。

6 其他

6-姜酚(6-Gin)为姜的主要成分之一,可治疗多种心血管疾病。通过膜片钳技术和 Ion Optix 系统研究认为,6-Gin 可减弱缺血心肌细胞的 I_{Ca-L} , 抑制心脏收缩功能^[47]。这些研究结果为进一步研究 6-Gin 作为抗心律失常候选药物的药理作用提供了新的视角。

丹皮酚(paeonol, Pae)药理作用广泛,对各类心血管疾病和神经系统疾病等疗效确切。研究者利用膜片钳全细胞技术发现 Pae 可明显缩短心肌细胞的 APD, 且浓度依赖性地阻滞 I_{Ca} , 为其抗心律失常作用的主要机制之一^[48]。但 Pae 自身水溶性差、代谢迅速的特点限制了临床应用,期待 Pae 的多方向剂型开发能为其抗心律失常的应用带来更广阔的应用前景。

藏红花酸为藏红花素的次级代谢产物,对心肌缺血^[49]、心律失常^[50]等多种心血管疾病均有保护作用。研究发现藏红花酸对多种实验性心律失常模型具有拮抗作用,高、中、低剂量藏红花酸(10、20、40 mg·kg⁻¹)均可提高由乌头碱所致大鼠心律失常的用量,也可提高哇巴因所致豚鼠心律失常的用量,并可显著降低氯化钙诱导大鼠室颤或室早的发生率及死亡率^[50],其抗心律失常的作用机制可能与其抑制 Na^+ 或 Ca^{2+} 内流等因素有关。藏红花酸用于心律失常的治疗,可有效抑制室速、室颤等现象的出现,降低心律失常对于患者的伤害。

除上述中药来源的单体化合物(总结于表 1^[5-7,10-13,18,20,22,24-27,29,34,36-40,42-44,46-48,50,51]和图 1),通常以复方用药的中药可能存在多种 Ca^{2+} 通道拮抗剂,它们之间的协同作用不容忽视,如稳心颗粒由党参、黄精、三七、琥珀、甘松 5 种中药组成,具有良好的抗心律失常疗效^[52,53]。如上述研究中提到的人参皂苷 Re、人参皂苷 Rb1 等均为稳心颗粒的物质基础。而甘松新萜^[54]为使药甘松的有效活性成分,研究发现其可抑制心室肌的主要离子通道(I_{Na} 、 I_{to} 、 I_{Ca-L}),对心脏电生理的影响可能是其抗心律失常的机制之一。

7 总结与展望

在过去的几十年里,心律失常的病理机制研究有了显著进展。虽然心律失常的具体分子机制多种多样,但 Ca^{2+} 在其中扮演了关键角色。心律失常的研究使人们对心肌细胞的生理和病理调节有了新认识。基因测序平台的快速发展及最近在体外和体内疾病模型开发方面的突破都将有助于心律失常相关疾病的诊断

Table 1 Natural product therapies with antiarrhythmic properties. AF: Atrial fibrillation; I_{Ca-L} : L-type calcium channel current; ATX-II: *Anemonia sulcata* toxin II; CaM: Calmodulin; CamKII: Calmodulin-dependent protein kinase II; LTCC: L-type Ca^{2+} channels; I/R: Ischemia reperfusion; VA: Ventricular arrhythmias; AVB: Atrioventricular block

Active ingredient	Natural drug	Molecular formula	Antiarrhythmic type	Probable mechanism	State of evidence	Ref.
Alkaloid	Matrine	$C_{15}H_{24}N_2O$	Arrhythmias following myocardial infarction; AF	$\downarrow I_{Ca-L}$; $\uparrow I_{Ca-L}$ density, Cav1.2 protein	<i>In vitro</i> /animal models	[5,6]
	Oxymatrine	$C_{15}H_{24}N_2O_2$	Arrhythmias following myocardial infarction	\downarrow Cav1.2 mRNA	<i>In vitro</i> /animal models	[7]
	Sophocarpine	$C_{15}H_{22}N_2O$	Experimental arrhythmia induced by ouabain and isoproterenol	$\downarrow I_{Ca-L}$	<i>In vitro</i> /animal models	[10-13]
	Tetrandrine	$C_{38}H_{42}N_2O_6$	Early posterior depolarization and ventricular arrhythmias	$\downarrow I_{Ca-L}$	<i>In vitro</i> /animal models	[18]
	Isoliensinine	$C_{37}H_{42}N_2O_6$	Early post depolarization and late post depolarization	$\downarrow I_{Ca-L}$	<i>In vitro</i>	[20]
	Dehydroevodiamine	$C_{19}H_{15}N_3O$	-	$\downarrow I_{Ca-L}$	<i>In vitro</i>	[22]
	Changrolin	$C_{24}H_{29}N_5O$	-	$\downarrow I_{Ca}$	<i>In vitro</i>	[24]
	Isorhynchophylline	$C_{22}H_{28}N_2O_4$	Experimental arrhythmias caused by ouabain and calcium chloride	$\downarrow I_{Ca}$	<i>In vitro</i>	[25]
Quinones	Tanshinone IIA	$C_{19}H_{18}O_3$	Long QT syndrome; ventricular arrhythmia following myocardial infarction	\downarrow CaM, CaMKII and LTCC mRNA	Animal models	[26,27]
	Tanshinone IIA sodium sulfonate	$C_{19}H_{17}NaO_6S$	Pathological Q waves	\downarrow CaM and CaMKII mRNA	Clinical research	[29]
	Aloin	$C_{21}H_{22}O_9$	Experimental arrhythmias induced by aconitine, hypercalcium and ATX-II	$\downarrow I_{Ca-L}$	<i>In vitro</i> /animal models	[37]
Glycoside	Ginsenoside Re	$C_{48}H_{82}O_{18}$	-	$\downarrow I_{Ca-L}$	<i>In vitro</i>	[36]
	Ginsenoside Rb1	$C_{54}H_{92}O_{23}$	Late post depolarizing; ventricular arrhythmias	$\downarrow I_{Ca-L}$	<i>In vitro</i> /animal models	[34]
	Ginsenoside Rg1	$C_{42}H_{72}O_{14}$	Arrhythmia following I/R	$\downarrow I_{Ca-L}$	<i>In vitro</i>	[36]
	Ginsenoside Rg2	$C_{42}H_{72}O_{13}$	Experimental arrhythmia induced by $CaCl_2$	\downarrow CaMKII phosphorylation	Animal models	[37]
	Paeoniflorin	$C_{23}H_{28}O_{11}$	-	$\downarrow I_{Ca-L}$	<i>In vitro</i>	[38]
Flavonoid	Icariin	$C_{33}H_{40}O_{15}$	Experimental arrhythmias induced by aconitine, isoproterenol, hypercalcium and ATX-II	$\downarrow I_{Ca-L}$	<i>In vitro</i>	[39]
	Isovitexin	$C_{21}H_{20}O_{10}$	-	$\downarrow I_{Ca-L}$	<i>In vitro</i>	[40]
	Resveratrol	$C_{14}H_{12}O_3$	VA and AVB following I/R	$\downarrow I_{Ca}$	<i>In vitro</i>	[42,43]
	Orientin	$C_{21}H_{20}O_{11}$	-	$\downarrow I_{Ca-L}$	<i>In vitro</i>	[44]
Terpenes	Schisandrin B	$C_{23}H_{28}O_6$	Experimental arrhythmias induced by aconitine	$\downarrow I_{Ca-L}$; \downarrow calcium channel, recovery time	<i>In vitro</i> /animal models	[46]
Others	6-Gingerol	$C_{17}H_{26}O_4$	-	$\downarrow I_{Ca-L}$	<i>In vitro</i>	[47]
	Paeonol	$C_9H_{10}O_3$	-	$\downarrow I_{Ca}$	<i>In vitro</i>	[48]
	Crocetin	$C_{20}H_{24}O_4$	Experimental arrhythmias induced by aconitine, ouabain and calcium chloride	$\downarrow I_{Ca}$	<i>In vitro</i>	[50]
	Nardosinone	$C_{15}H_{22}O_3$	-	$\downarrow I_{Ca-L}$	<i>In vitro</i>	[51]

和治疗, 同时为抗心律失常药物的研发提供了新的靶点。

值得注意的是, 目前临床常用的抗心律失常药物都具有一定潜在的致心律失常作用, 因此仍迫切需要寻找更安全的抗心律失常药物。天然药物单体的作用靶点多, 其作用机制相对复杂, 如上文提到的人参皂苷可从调节多种离子通道结合抗炎的作用机制预防心律失常的发生, 减少只作用于单一离子通道潜在的致心律失常作用。从目前已发表的文献来看, 临床用于治

疗心律失常的多为中药复方及中成药, 如稳心颗粒^[53]、心速宁胶囊^[55]等复方中药, 均含有上述某单体, 在临床具有广泛应用。但对于天然药物单体的研究更多的是利用膜片钳等技术, 作用机制大多停留在离子通道, 并没有进行更深入的研究。研究者应整合当前在心脏分子生物学、生物化学等方面的最新成果, 构建从离子通道、细胞、组织、离体器官到整体多个层次的模型, 用于系统研究微观局部变化到宏观抗心律失常表现的过程, 改变传统细胞离子通道、整体动物及临床表现单独

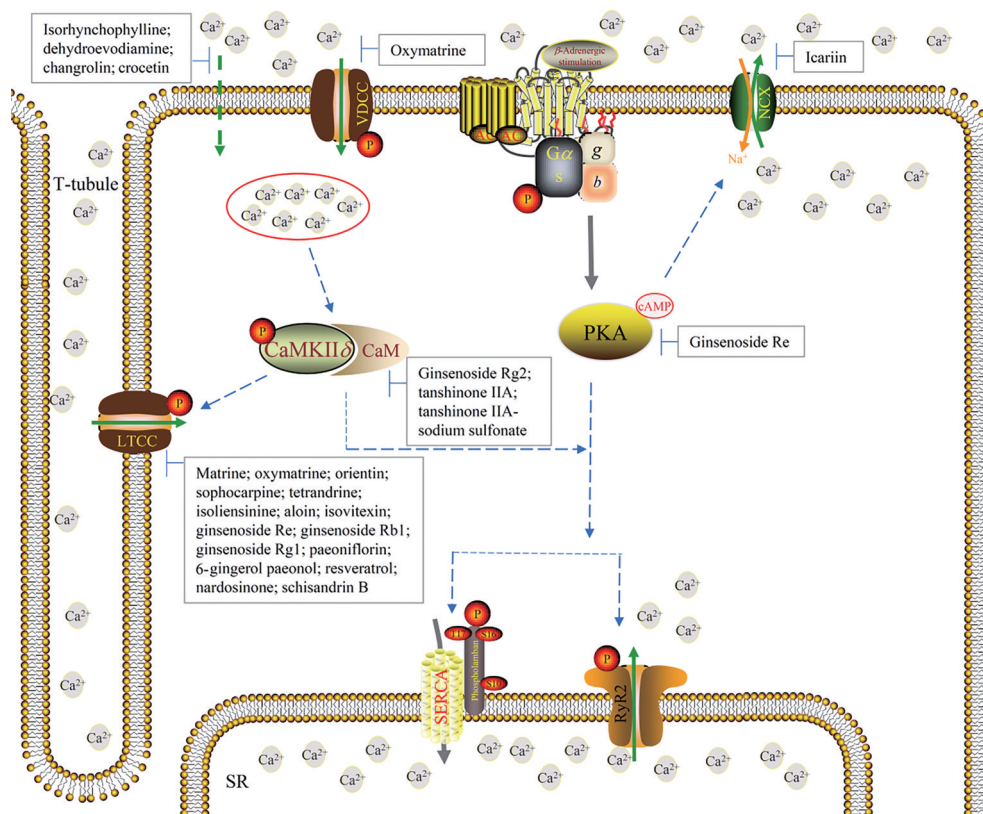


Figure 1 A diagram of known plant-derived natural product targets in calcium signaling. Details of the natural products are summarized in Table 1. NCX: Sodium-calcium exchanger type 1; PKA: Protein kinase A; cAMP: Cyclic adenosine monophosphate; SR: Sarcoplasmic reticulum; RyR2: Ryanodine receptor type-2; PKC: Protein kinase C; SERCA: Sarcoendoplasmic reticulum calcium transport ATPase; VDCC: Cav2.2 N-type voltage-dependent Ca²⁺ channel

研究心律失常的方式, 实现微观与宏观研究的统一。

新近临床研究发现, 丹参酮 IIA 磺酸钠可与多种临床抗心律失常药物联用, 治疗心律失常更加安全有效。当丹参酮 IIA 磺酸钠联合胺碘酮治疗急性心肌梗死并心房颤动, 患者的房颤转复有效率、房颤复发率、心力衰竭发生率、死亡率、不良反应率等均优于胺碘酮单药^[56]。此外, 丹参酮 IIA 磺酸钠与稳心颗粒联用也有报道, 其效果优于单药^[57]。现今天然药物单体抗心律失常研究更多停留在实验研究方面, 未在心律失常方面具有更广泛的临床应用, 如以粉防己碱为主要成分的汉防己甲素片, 虽通过动物实验与膜片钳技术认为其确有抗心律失常作用, 但其在临床主要适用症为疼痛、抗癌与硅肺, 不过粉防己碱的各种新剂型如缓释剂、靶向制剂也有陆续报道^[57], 也许其抗心律失常作用应用于临床指日可待。

提取技术工艺是造成部分的天然药物单体难以获取的原因, 很难进行临床试验研究或研究样本数量较少, 没有明确的纳入与排除标准, 且临床研究中多以心电图为评价依据, 说服力不强。而且在临床研究中, 心

律失常的疗效判定缺乏统一的标准, 不利于药品的筛选和疗效评价。在今后的研究中, 应制定相对统一完善的中药研究的方法及标准, 改善工艺方法, 以利于天然药物单体的提取制备, 对相关药物进行更加深入的研究, 明确每种单体的作用, 在探讨天然产物 Ca²⁺ 通道拮抗剂治疗心律失常的同时, 也应关注其潜在不良反应, 以更好地指导临床, 发挥天然产物的巨大作用。

作者贡献: 蒲利华负责撰写与修改文章; 贺爽、周正灿参与了数据采集及整理; 朱彦负责指导写作及修改文章。

利益冲突: 所有作者均声明不存在任何利益冲突。

References

- [1] Landstrom AP, Dobrev D, Wehrens XHT. Calcium signaling and cardiac arrhythmias [J]. *Circ Res*, 2017, 120: 1969-1993.
- [2] Dal Cortivo G, Barracchia CG, Marino V, et al. Alterations in calmodulin-cardiac ryanodine receptor molecular recognition in congenital arrhythmias [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2022, 79: 127.
- [3] Ide N, Mochizuki A, Kagawa Y, et al. A case of complete atrio-ventricular block with extremely high blood concentration of azelnidipine [J]. *J Pharm Health Care Sci*, 2021, 7: 48.

- [4] Gong DM, Shan HL, Zhou YH, et al. The ion targets of arrhythmia induced by uabain and aconitine in guinea pig and rat ventricular myocytes [J]. *Acta Pharm Sin* (药学报), 2004, 39: 328-332.
- [5] Zhou Y, Wu Y, Deng L, et al. The alkaloid matrine of the root of *Sophora flavescens* prevents arrhythmogenic effect of ouabain [J]. *Phytomedicine*, 2014, 21: 931-935.
- [6] Zhou Y, Xu W, Han R, et al. Matrine inhibits pacing induced atrial fibrillation by modulating I_{KMs} and I_{Ca-L} [J]. *Int J Biol Sci*, 2012, 8: 150-158.
- [7] Gan RT, Dong Guo, Yu JB, et al. Oxymatrine, the main alkaloid component of *Sophora* roots, protects heart against arrhythmias in rats [J]. *Planta Med*, 2011, 77: 226-230.
- [8] Sun HL, Shang L, Chu WF, et al. Cardioprotective effects and their action targets of oxymatrine [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 2007, 38: 69-72.
- [9] Qin GW, Li SN, Zhou T. Effect of oxymatrine on ventricular arrhythmia induced by acute myocardial infarction in rats [J]. *Chin J Clin (Electron Ed)* (中华临床医师杂志(电子版)), 2020, 14: 917-921.
- [10] Chen WW, Luo ZY, Chen YM, et al. Sophorine inhibits aconitine induced arrhythmia in rats and its mechanism [J]. *Chin J New Drugs Clin Rem* (中国新药与临床杂志), 2011, 30: 946-949.
- [11] Haigney MC, Lakatta EG, Stern MD, et al. Sodium channel blockade reduces hypoxic sodium loading and sodium-dependent calcium loading [J]. *Circulation*, 1994, 90: 391-399.
- [12] Zhang S, Ma JH, Zhang PH, et al. Sophocarpine attenuates the Na^+ -dependent Ca^{2+} overload induced by *Anemonia sulcata* toxin-increased late sodium current in rabbit ventricular myocytes [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2012, 60: 357-366.
- [13] Yang Z, Li C, Wang W, et al. Electrophysiological mechanisms of sophocarpine as a potential antiarrhythmic agent [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2011, 32: 311-320.
- [14] Kong X, Zuo H, Li Y. Advances in pharmacological action and clinical application of tetrandrine [J]. *J Int Pharm* (国际药学研究杂志), 2020, 47: 496-501.
- [15] Zhang X, Cao S, Wang X, et al. Research progress of tetrandrine and its derivatives [J]. *Chin J Med Chem* (中国药物化学杂志), 2022, 32: 43-52.
- [16] Wang X, Chen J, Cheng L, et al. Effects of tetrandrine on electrophysiological changes induced by increased left ventricular preload in guinea pig [J]. *China J Chin Mater Med* (中国中药杂志), 2003, 28: 61-63.
- [17] Huang K, Feng YB, Zhang YZ, et al. Effect and mechanism of tetrandrine on ventricular fibrillation at early phase of reperfusion in guinea pig [J]. *Chin Circ J* (中国循环杂志), 1998, 13: 46-48.
- [18] Jiang J, Zeng Q, Cao L, et al. Effects of tetrandrine on early afterdepolarizations and arrhythmias induced by cesium chloride in rabbits [J]. *Chin Rem Clin* (中国药物与临床), 2002, 2: 163-165.
- [19] Cheng Y, Li HL, Zhou ZW, et al. Isoliensinine: a natural compound with "drug-like" potential [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 630385.
- [20] Liu ZP. Antiarrhythmic Mechanism of Isolixinine and Ginsenoside Rb1 (异莲心碱和人参皂苷 Rb1 的抗心律失常机制) [D]. Wuhan: Wuhan University of Science and Technology, 2020.
- [21] Loh SH, Tsai YT, Lee CY, et al. Antiarrhythmic effects of dehydroevodiamine in isolated human myocardium and cardiomyocytes [J]. *J Ethnopharmacol*, 2014, 153: 753-762.
- [22] Loh SH, Lee AR, Huang WH, et al. Ionic mechanisms responsible for the antiarrhythmic action of dehydroevodiamine in guinea-pig isolated cardiomyocytes [J]. *Br J Pharmacol*, 1992, 106: 517-523.
- [23] Baburin I, Varkevisser R, Schramm A, et al. Dehydroevodiamine and hortiamine, alkaloids from the traditional Chinese herbal drug *Evodia rutaecarpa*, are I_{Kr} blockers with proarrhythmic effects *in vitro* and *in vivo* [J]. *Pharmacol Res*, 2018, 131: 150-163.
- [24] Chen WH, Yang D, Wang WY, et al. Cellular electrophysiological effects of changrolin in isolated rat cardiac myocytes [J]. *Eur J Pharmacol*, 2010, 647: 139-146.
- [25] Gan R, Dong G, Yu J, et al. Protective effects of isorhynchophylline on cardiac arrhythmias in rats and guinea pigs [J]. *Planta Med*, 2011, 77: 1477-1481.
- [26] Xu S, Wu L, Fang C, et al. Electrophysiological effects of tanshinone IIA on isolated rabbit heart type 2 long QT syndrome model [J]. *Prev Treat Cardio Cereb Vasc Dis* (心脑血管病防治), 2021, 21: 134-136, 141.
- [27] Zhu L, Wang ZH. Effects of tanshinone IIA on ventricular arrhythmias and ion channel protein gene expressions after acute myocardial infarction in rabbits [J]. *J Huazhong Univ Sci Technol (Health Sci)* (华中科技大学学报(医学版)), 2014, 43: 501-505.
- [28] Gao L, Sun HY, Wang Z, et al. Effect and mechanism of tanshinone IIA sulfonate on ventricular arrhythmia in patients with acute myocardial infarction reperfusion [J]. *J Taishan Med Coll* (泰山医学院学报), 2020, 41: 667-670.
- [29] Bu L, Bu B, Huang T. Effects of tanshinone on calmodulin-dependent protein kinase II signaling pathway and arrhythmia in patients with nephrovascular hypertension [J]. *J Emerg Syndromes Tradit Chin Med* (中国中医急症), 2016, 25: 1169-1171.
- [30] He J, Zhang W, Zhou X, et al. Aloin induced apoptosis by enhancing autophagic flux through the PI3K/AKT axis in osteosarcoma [J]. *Chin Med*, 2021, 16: 123.
- [31] Cao ZZ. Effect of Barbaloin Sodium Houuttuynia Sodium on Myocardial Electrophysiology and Their Antiarrhythmic Effect (芦荟苷和鱼腥草素钠对心肌电生理的影响及其抗心律失常作用的研究) [D]. Wuhan: Wuhan University of Science and Technology, 2018.
- [32] Cao Y, Li S, Yuan S, et al. Research progress on mechanism of antiarrhythmic action of *Panax ginseng* [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 2021, 52: 3157-3166.
- [33] Cao YY, Du BX, Li SH, et al. Effect of ginsenoside Re on isoproterenol-induced cardiac arrhythmia in isolated perfused rat heart [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 2021, 52: 6234-6244.

- [34] Bai CX, Takahashi K, Masumiya H, et al. Nitric oxide-dependent modulation of the delayed rectifier K^+ current and the L-type Ca^{2+} current by ginsenoside Re, an ingredient of *Panax ginseng*, in guinea-pig cardiomyocytes [J]. *Br J Pharmacol*, 2004, 142: 567-575.
- [35] Han ZL, Wang J, Wang LY, et al. Regulatory effect of ginsenoside Rg1 on arrhythmia after myocardial ischemia-reperfusion in rats based on PPAR- γ [J]. *Chin J Arterioscler (中国动脉硬化杂志)*, 2019, 27: 587-592, 598.
- [36] Yang Y, Ren C, Meng H, et al. Regulation on *in vitro* myocardial cell L type calcium channel of rats with active component compatibility of Shenfu Decoction [J]. *Chin Tradit Herb Drugs (中草药)*, 2014, 45: 3594-3598.
- [37] Gou D, Pei X, Wang J, et al. Antiarrhythmic effects of ginsenoside Rg2 on calcium chloride-induced arrhythmias without oral toxicity [J]. *J Ginseng Res*, 2020, 44: 717-724.
- [38] Wang R, Li N, Zhang Y, et al. The effects of paeoniflorin monomer of a Chinese herb on cardiac ion channels [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2011, 124: 3105-3111.
- [39] Jiang WZ. Icariin, A Blocker of Sodium and Calcium Channels, Inhibits Arrhythmia Arrhythmias in Rabbits (淫羊藿苷, 一种抑制心律失常的钠钙通道阻断剂) [D]. Wuhan: Wuhan University of Science and Technology, 2017.
- [40] Ren JN. Effects of Isovitexin on Ion Channels in Rat Ventricular Myocytes (异牡荆素对大鼠心室肌细胞离子通道的影响) [D]. Yangzhou: Yangzhou University, 2018.
- [41] Wang YY, Chu ZX, Yang JL, et al. Potential health benefits of resveratrol: a pharmacokinetics-caused conundrum [J]. *Chin J Clin Pharmacol Ther (中国临床药理学与治疗学)*, 2021, 26: 931-954.
- [42] Menezes-Rodrigues FS, Errante PR, Araujo EA, et al. Cardioprotection stimulated by resveratrol and grape products prevents lethal cardiac arrhythmias in an animal model of ischemia and reperfusion [J]. *Acta Cir Bras*, 2021, 36: e360306.
- [43] Chen WP, Su MJ, Hung LM. *In vitro* electrophysiological mechanisms for antiarrhythmic efficacy of resveratrol, a red wine antioxidant [J]. *Eur J Pharmacol*, 2007, 554: 196-204.
- [44] Wang XX. Applied Basic Research on the Antiarrhythmic Effect of Orientin (蕊草昔抗心律失常作用的应用基础研究) [D]. Yangzhou: Yangzhou University, 2020.
- [45] Tang H, Zhao J, Feng R, et al. Reducing oxidative stress may be important for treating pirarubicin-induced cardiotoxicity with schisandrin B [J]. *Exp Ther Med*, 2022, 23: 68.
- [46] Zou L. Effects of Schisandrin B on Aconitine-induced Autorhythmia and Its Mechanism (五味子乙素对乌头碱诱发心律失常的影响及其机制研究) [D]. Yangzhou: Yangzhou University, 2020.
- [47] Han X, Zhang Y, Liang Y, et al. 6-Gingerol, an active pungent component of ginger, inhibits L-type Ca^{2+} current, contractility, and Ca^{2+} transients in isolated rat ventricular myocytes [J]. *Food Sci Nutr*, 2019, 7: 1344-1352.
- [48] Yang SJ, Li LJ. Advances in pharmacological action and application of paeonol [J]. *Pharmacol Clin Chin Mater Med (中药药理与临床)*, 2021. DOI: 10.13412/j.cnki.zyyl.20211206.003.
- [49] Wang T, Tang QZ, Jiang H, et al. Effect of paeonol on action potentials and calcium channel currents in isolated single ventricular myocyte of guinea pig [J]. *Med J Wuhan Univ (武汉大学学报 (医学版))*, 2001, 22: 331-333.
- [50] Li ZK, Wang XZ, Song QF, et al. Effects of crocetin on myocardial injury and electrocardiogram in hyperlipidemic rats with coronary heart disease based on Nrf2/HO-1 pathway [J]. *Guiding J Tradit Chin Med Pharm (中医药导报)*, 2021, 27: 22-26.
- [51] Wang T, Lu M, Du Q, et al. An integrated anti-arrhythmic target network of compound Chinese medicine Wenxin Keli revealed by combined machine learning and molecular pathway analysis [J]. *Mol Biosyst*, 2017, 13: 1018-1030.
- [52] Cheng QL, Li HJ, Zhang DY. Study on anti-arrhythmia effect of crocetin [J]. *Med J Chin PLA (解放军医学杂志)*, 2010, 35: 395-397.
- [53] 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.
- [54] Qian W. Basic Study on Antiarrhythmic Effect of Nardosinone (甘松新酮抗心律失常作用的应用基础研究) [D]. Yangzhou: Yangzhou University, 2020.
- [55] Ma YL, Hu RM, Yang X, et al. Investigation of the cellular pharmacological mechanism and clinical evidence of the multi-herbal antiarrhythmic Chinese medicine Xin Su Ning [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 600.
- [56] Wang YY, Xie GX. Meta-analysis of tanshinone II A sodium sulfonate combined with amiodarone in the treatment of acute myocardial infarction with atrial fibrillation [J]. *World Chin Med (世界中医药)*, 2021, 16: 779-783, 794.
- [57] Jing C. Clinical analysis of Wenxin granule and tanshinone II A sodium sulfonate in the treatment of arrhythmia patients with coronary heart disease [J]. *Electron J Clin Med Lit (临床医药文献电子杂志)*, 2017, 4: 957.