

• 综述 •

# 作用于心肌细胞钙通道的中药研究近况

孙宇扬\*, 刘建勋

(中国中医科学院西苑医院, 北京 100091)

[摘要] 对作用于心肌细胞钙通道的中药研究状况进行了综述。主要综述了: 钙通道阻滞剂: 丹参、川芎、延胡索、丹皮等15种药, 钙通道激动剂: 甘草、红花、苦参等6种药。目前的研究多集中于中药单体, 对中药复方的研究值得进一步发展。

[关键词] 钙通道; 心肌细胞; 中药

[中图分类号] R285.5 [文献标识码] A [文章编号] 1005-9903(2006)05-0070-04

## Present Status on Effects of Chinese Herbs on Calcium Channels Myocardial Cells

SHU Yu-yang, LIU Jian-xun

(Xiyuan Hospital, China Academy of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100091, China)

[Abstract] The paper reviewed present status about effects of Chinese herbs on calcium channels of myocardial cells, for instance calcium channel blocking: Radix et Rhizoma Salviae Miltiorhizae, Rhizoma Chuanxiong, Rhizoma Corydalis, Cortex Moutan etc; and calcium channel agitation: Radix Glycyrrhizae, Flos Carthami Radix Sophorae Flavescentis etc. Research working indicated that the agents of affecting calcium channels were mainly monomers of Chinese herbs. The study of complex compound should be further developed.

[Key words] Calcium channel; Myocardial cells; Chinese herbs

近年来随着电生理学和药理学研究技术的不断完善, 特别是膜片钳技术的发明应用, 离子通道药理学研究也进入了一个崭新阶段。目前发现钙通道阻滞剂、激动剂在临床、科研中具有重要作用。本文就近年来中药对心肌钙通道作用的研究现状综述如下。

### 1 钙通道阻滞剂

**1.1 丹参** 丹参能扩张冠状动脉增加冠状动脉血流量, 抗心肌缺血, 还具有不同程度的降血压作用, 用于治疗冠心病、高血压病有确切疗效。实验研究表明<sup>[1]</sup>: 用丹参注射液对缺氧复氧后家兔心室肌细胞灌流 50, 100, 200mg/L 的丹参分别将心室肌细胞 L

型钙电流( $I_{CaL}$ )的峰值从(667.9 ± 158.7) pA, 减小至(537.1 ± 121.3) pA, (497.2 ± 47.9) pA, (343.8 ± 73.1) pA, 但不发生偏移, 对 $I_{CaL}$ 的最大激活电压及反转电位均无明显影响。丹参主要脂溶性成分丹参酮 II-A 也具有 L 型钙通道阻断作用, 其阻断作用呈非电压依赖性<sup>[2]</sup>。丹参水溶性成分丹参素 10mg/mL 组使钙电流减少, 并使心肌细胞钙电流-电压曲线(F-V 关系曲线)上移, 原有的电流-电压依赖特征不变<sup>[3]</sup>。

**1.2 川芎** 川芎的主要生物碱川芎嗪(TMP)具有抑制血小板聚集、扩张冠状动脉、对抗心肌缺血再灌注损伤等作用。有研究表明<sup>[4]</sup>, TMP 3 $\mu$ mol/L 对 $I_{CaL}$ 无影响; 10, 30, 100 $\mu$ mol/L TMP 对 $I_{CaL}$ 的抑制为 36.34%, 58.94%, 74.24%, 且浓度愈大, 抑制作用愈强, 但都不使 F-V 曲线的峰值发生偏移。提示 TMP 具有阻断 $I_{CaL}$ 的作用, 且呈浓度依赖性阻滞效应。

**1.3 延胡索** 延胡索的主要成分延胡索乙素, 近

[收稿日期] 2005-04-12

[通讯作者] 孙宇扬, Tel: 01062875599-6405; E-mail: syuyang@hotmail.com

年来发现具有多种心血管药理作用,可以防治多种药物诱发的心律失常,并对缺血和梗塞心肌具有保护作用。研究发现<sup>[5]</sup>, 0.1、1、10 $\mu$ mol/L的延胡索乙素使 $I_{CaL}$ 从(1.15 $\pm$ 0.22) nA、(0.91 $\pm$ 0.18) nA、(1.60 $\pm$ 0.42) nA分别降到(0.90 $\pm$ 0.21) nA、(0.56 $\pm$ 0.21) nA、(0.83 $\pm$ 0.21) nA,表现为明显的量效关系,其抑制率分别为21.7、38.5、48.0%,但都不使F-V曲线的峰值发生偏移。

**1.4 丹皮** 丹皮的活性成分丹皮酚(Pae)具有抗心律失常、降压、负性频率、减少心肌氧耗量的作用,可以显著抑制乳鼠心肌细胞 $Ca^{2+}$ 的快相和慢相摄取。有研究表明<sup>[6]</sup>50~400 $\mu$ g/mL丹皮酚浓度依赖性阻滞 $I_{CaL}$ ,使其最大峰值由(916.7 $\pm$ 197.3) pA分别降至(583.3 $\pm$ 108.8) pA、(250.0 $\pm$ 120.0) pA,抑制率分别为36.4%和72.7%,并使 $I_{CaL}$ 的F-V曲线上移,但不使F-V曲线发生偏移。提示丹皮酚对 $I_{CaL}$ 的阻滞作用为其抗心律失常作用的主要机制之一。

**1.5 人参** 人参具有抗心律失常、扩张血管、保护心肌的作用,对血压则小剂量升血压,大剂量降血压,临床用于心律失常、冠心病和高血压。其主要成分为人参皂苷。其中人参三醇类皂苷Re、Rg<sub>1</sub>、Rg<sub>2</sub>、Rh<sub>1</sub>使L、T型钙通道的开放时间缩短、关闭时间延长、开放概率减少,而Rf仅使L型钙通道的开放时间缩短、关闭时间延长、开放概率减少<sup>[7]</sup>。

**1.6 三七** 三七具有保护心肌、抗心肌缺血、抗心律失常及降血压的作用。临床多用于治疗冠心病、心绞痛。三七皂苷单体Rb<sub>1</sub>和Rg<sub>1</sub>是由三七总苷分离纯化得到的两种单体成分,有研究认为前者为钙通道阻滞剂<sup>[8]</sup>,而后者对钙通道无抑制作用<sup>[9]</sup>。Rb<sub>1</sub>10、30 $\mu$ mol/L分别使 $I_{CaL}$ 减少(16.2% $\pm$ 3.7%)和(38.3% $\pm$ 10.4%),且在3~1000 $\mu$ mol/L范围内其作用呈浓度依赖关系;Rg<sub>1</sub>10、30 $\mu$ mol/L对 $I_{CaL}$ 无明显影响。

**1.7 灯盏细辛** 灯盏细辛能明显增加冠状动脉血流量、减慢心率及抗心肌缺血。其成分灯盏花素能明显抑制心室肌细胞的 $Ca^{2+}$ 通道,使 $I_{CaL}$ 减小<sup>[10]</sup>,有明显的电压依赖性,在峰电流电压下作用最明显,而对其反转电位无明显影响。在指令电位0mV时,0.5mg%灯盏花素使 $I_{CaL}$ 减小5.4%,1mg%灯盏花素使 $I_{CaL}$ 减小22.9%,2mg%灯盏花素使 $I_{CaL}$ 减小45.0%。此作用有明显的剂量依赖性和可复性。

**1.8 黄芪** 黄芪具有调节免疫、抗病毒、改善心功能等作用,近年来被用于病毒性心肌炎的治疗。病毒感染可引起细胞跨膜钙离子内流增加,导致细胞内钙超载,提示钙离子可能参与病毒介导的细胞损伤。研究发现<sup>[11]</sup>黄芪0.2g/mL不影响正常心肌细胞L型钙通道电流的幅度,但可减缓L型钙通道电流的衰减。黄芪可抑制柯萨奇病毒感染细胞所引起的L型钙通道电流的增加。

**1.9 黄连** 黄连的主要成分小檗碱(Berberine),具有抗心律失常、降血压、松弛动脉平滑肌的作用,其对心脏的作用是双相的,小剂量兴奋心脏,大剂量则抑制心脏。膜片钳实验研究表明,Ber对心室L型和T型心肌细胞钙通道均有抑制作用<sup>[12]</sup>。Ber10、30 $\mu$ mol/L使豚鼠心室肌细胞 $I_{CaL}$ 由(1400 $\pm$ 247) pA分别减至(978 $\pm$ 204) pA及(617 $\pm$ 23) pA,抑制效应呈浓度依赖及非频率依赖,其F-V曲线的峰值下降。Ber10 $\mu$ mol/L使L型钙流失活曲线的最大半激活电压由27.8mV变为34.2mV,斜率因子由9.22变为13.03,对激活曲线无影响。Ber10、30 $\mu$ mol/L使T型钙电流峰值由加药前的(154 $\pm$ 80) pA降至(101 $\pm$ 78) pA及(48 $\pm$ 45) pA。

**1.10 当归** 当归具有抗心肌缺血、抗心律失常及扩张冠状动脉的作用。有研究观察<sup>[13]</sup>了当归提取液(Eas其主要成分为阿魏酸、丁十二酸及蒿本内酯)对 $I_{CaL}$ 的作用。以含Eas为1:32,1:16和1:8的细胞外液灌流时, $I_{CaL}$ 使峰值从(1005.0 $\pm$ 196.5) pA分别降至(880.1 $\pm$ 105.8) pA、(597.0 $\pm$ 110.5) pA和(364.2 $\pm$ 98.3) pA,与用药前相比分别下降了16.4%、40.6%和63.8%;不同浓度的Eas均可使L型钙通道F-V关系曲线上移,浓度愈高上升愈明显,但均不改变 $I_{CaL}$ 的激活电位、峰值和反转电位。从而认为Eas对 $I_{CaL}$ 具有浓度依赖性阻滞作用。

**1.11 白附子** 白附子的提取物附甲素(GA)是一种二萜类生物碱,能直接作用于窦房结,浓度依赖性减慢窦性频率,对房性和室性心律失常有一定效果。GA对 $I_{CaL}$ 具有浓度依赖性阻滞作用<sup>[14]</sup>,GA8、40 $\mu$ mol/L<sup>-1</sup>可使 $I_{CaL}$ 最大峰值从(1020.8 $\pm$ 197.3) pA分别降至(523.0 $\pm$ 101.8) pA和(429.6 $\pm$ 120.0) pA,使L型钙通道F-V关系曲线上移,但不改变其激活、峰值和反转电位。

**1.12 莲子心** 莲子心提取物莲心碱(Lie)、甲基莲心碱(Nef)有降压作用,而Nef还可抗心律失常、抗心

肌缺血。有研究认为<sup>[15]</sup> Lie 可浓度依赖性地阻滞豚鼠心室肌细胞的  $I_{CaL}$ , 但并未改变其 F-V 曲线形状, 即对通道的动力学特性无影响。然而也有研究认为<sup>[16,17]</sup> 二者不仅降低  $I_{CaL}$  使其 F-V 曲线上移而且使峰值电流电位略右移。表明 Lie 和 Nef 不仅具有对心肌 L 型钙通道的阻滞作用, 还可能影响其通道动力学特性。

**1.13 防己** 防己的提取物粉防己碱(Tet)是一种双苄基异喹啉类生物碱, 对于心血管系统有降压、降低心肌收缩力的作用, 并且对家兔实验性心肌缺血和再灌注损伤有保护作用。临床资料表明 Tet 对高血压、冠心病的治疗有良好效果。粉防己碱 0.3~300 $\mu$ mol/L 能浓度依赖性抑制豚鼠心室肌单细胞钙电流<sup>[18]</sup>。

**1.14 葛根** 葛根的有效成分葛根素有扩张冠状动脉, 抑制血液凝聚, 抗心肌缺血作用和抗心律失常作用。 $I_{CaL}$  有研究表明<sup>[19]</sup>, 2.4mmol/L 葛根素可以抑制单个大鼠心室肌细胞  $I_{CaL}$ , 且呈时间依赖性; 葛根素还可以促进 L 型钙通道 F-V 曲线的上移, 提示葛根素可以抑制大鼠心室肌细胞的 L 型钙离子通道电流。

**1.15 芍药** 芍药的活性成分芍药苷具有多种药理活性, 不但具有解痉、镇痛、镇静及改善学习记忆的作用, 而且能够抑制血小板聚集, 扩张动脉血管, 增加冠脉流量, 保护急性心肌缺血。研究发现<sup>[20]</sup> 芍药苷(10~1000 $\mu$ mol/L) 能浓度依赖性阻断  $I_{CaL}$ , 但不影响 F-V 曲线和反转电位, 激活曲线也没有明显的改变: 芍药苷可使失活曲线向较负的方向偏移, 明显延长通道从失活态的恢复时间。这表明芍药苷能改变 L 型钙通道的失活特性, 延长通道从失活态到静息态的恢复。

## 2 钙通道激动剂

**2.1 甘草** 甘草制剂或其提取物具有一定的抗心律失常作用, 临床上炙甘草汤治疗早搏病人的疗效已被人们广泛认可, 甘草主要成分甘草次酸可减少由乌头碱、氯化钡、氯仿、哇巴因、CaCl<sub>2</sub> 混合液或冠状动脉结扎后诱发的小鼠心律失常。有研究发现<sup>[21]</sup> 甘草次酸 10<sup>-6</sup>mmol/L 可使豚鼠心室肌细胞  $I_{CaL}$  峰值增加 22.51%, F-V 关系曲线有相应的下降, 但其峰值电压不变, 提示甘草次酸可促使 L 型钙通道开放, 使心肌细胞内钙浓度增加, 故可加强心肌细胞的收缩力。

**2.2 红花** 红花具有扩血管、降血压、降血脂、抗凝、抗炎和提高耐缺氧能力等作用, 其对心脏及血管的影响是双相的, 红花煎剂小剂量增强心肌收缩力, 大剂量则有抑制作用, 临床用于治疗缺血性心脏病, 脑中风等。红花黄素为由红花提取出的水溶性查尔酮类化合物。有研究表明<sup>[22]</sup> 红花黄素(3.3 $\mu$ g/L) 能增加  $I_{CaL}$  的峰值, 使其由(-1021 $\pm$ 74) pA 增至(-1436 $\pm$ 212) pA, 但不改变通道的开放概率, 而是通过增加电流幅值发挥作用。

**2.3 苦参** 氧化苦参碱(Oxy) 是苦参抗心律失常的主要有效成分之一, 能不同程度地加强离体豚鼠、大鼠、牛蛙和兔心脏乳头肌的收缩力, 降低其自发收缩频率, 增加心输出量, 降低心率, 改善心脏泵血功能。有研究发现<sup>[23]</sup> 氧化苦参碱 0.01、0.1、1、10 $\mu$ mol/L 可浓度依赖性地增加  $I_{CaL}$ , 使心肌细胞钙通道 F-V 曲线下移, 但激活电位、峰电位及反转电位无改变。提示氧化苦参碱可浓度依赖性和电压依赖性地增加心肌细胞膜 L 型钙通道电流。

**2.4 冬虫夏草** 冬虫夏草具有类似强心苷类药物的正性肌力作用, 临床用于多种心律失常, 房室传导阻滞, 难治性缓慢型心律失常、传导阻滞。药理研究结果表明<sup>[24]</sup>, 冬虫夏草水提液可明显促进豚鼠心肌细胞  $I_{CaL}$ , 使  $I_{CaL}$  从(-151 $\pm$ 23) pA 增加到(-197 $\pm$ 32) pA, 提示冬虫夏草水提液促进心肌细胞钙内流, 可能是该药治疗缓慢型心律失常的机制之一。

**2.5 枳实** 枳实提取液及其有效成分具有升压、强心、利尿和增加心、脑、肾血流量的作用, 用于治疗各种休克。辛弗林和 N-甲基酪胺是中药枳实的主要有效活性成分, 研究表明<sup>[25]</sup> 辛弗林(10、25、50、100mmol/L) 时能增大  $I_{CaL}$ , 增加率分别为 8.27%、27.29%、41.01% 和 48.74%。用 N-甲基酪胺(10、25、50、100mmol/L) 时能增大  $I_{CaL}$ , 增加率分别为 10.05%、30.12%、43.05% 和 51.90%, 二者只改变电流幅度, 不改变 F-V 曲线形状。提示辛弗林和 N-甲基酪胺有浓度依赖性的增大豚鼠心室肌细胞  $I_{CaL}$ , 促进钙通道开放的作用。

**2.6 大黄** 大黄的有效成分大黄素对淋巴细胞、肝细胞、血管平滑肌细胞、血小板等细胞内钙均有显著影响。有研究结果表明<sup>[26]</sup>, 1 $\mu$ mol/L 大黄素可明显促进  $I_{CaL}$ , 10 $\mu$ mol/L 对  $I_{CaL}$  无影响; 100 $\mu$ mol/L 明显抑制  $I_{CaL}$ , 提示大黄素对心肌细胞 L 型钙电流具有双向调节作用。

### 3 展望

80 年代,陈可冀教授率先提出关于中药钙阻滞剂(HCA)的研究方向,中药钙阻滞剂有属于天然药物、副作用更小等西药所无法比拟的优点。就目前的研究成果分析,中药以钙阻滞剂居多,但钙激动剂也并非无应用价值,其作用和钙通道阻滞剂同等重要,其发展前景也未可忽视。

目前研究也存在一些需解决的问题:实验研究的中药大多是直接选用某味中药,对中药复方研究的文献甚少。中医中药治疗疾病多以复方为主,复方研究尽管复杂,但意义重大。是否可将复方、单味、有效部位、有效成分及单体相结合研究。从整体电生理到单个心肌细胞的膜片钳全面系统地对某一有效验方进行多种电生理作用的基础研究,可以科学地证实有效验方的电生理作用。

#### [参考文献]

[1] 陈旭华,徐岩,高世明,等.丹参对家兔心室肌细胞缺氧复氧后 L 型钙通道电流的影响[J].安徽医科大学学报,2002,37(2):110-112.

[2] 徐长庆,王孝铭,范劲松,等.丹参酮 II-A 对豚鼠单个心室肌细胞跨膜电位及 L-型钙电流的影响[J].中国病理生理杂志,1997,13(1):43-47.

[3] 邓春玉,薛玉梅,阮小薇,等.丹参素对豚鼠心室肌细胞 L 型钙通道的影响[J].岭南心血管病杂志,2002,8(4):276-278.

[4] 黄从新,唐其军,李建军.川芎嗪对单个心室肌细胞电生理的影响[J].湖北医科大学学报,1999,20(2):111-113.

[5] 徐春,孙明智,高金池,等.左旋四氢巴马汀对豚鼠单个心室肌细胞  $Ca^{2+}$  通道的阻滞作用[J].中国药理学通报,1996,12(6):570-571.

[6] 王腾,唐其柱,江洪,等.丹皮酚对豚鼠心室肌细胞动作电位及钙通道电流的影响[J].武汉大学学报(医学版),2001,22(4):331-333.

[7] JIANG Yan, LIU Wei, WANG Xiao-Ming, et al. Calcium channel blockade and anti-free radical actions of panaxatriol saponins in cultured myocardiocytes[J]. Acta Pharm Sinica, 1996, 17: 138-141.

[8] 张斌,金士翱,况铄,等.三七皂甙单体 Rb1 对心肌细胞钙离子通道的影响[J].中国中药杂志,1999,24:33-35.

[9] 张斌,金士翱,况铄,等.三七皂甙单体 Rg1 对心肌细胞钙离子通道的影响[J].中国中药杂志,1999,24:624-626.

[10] 王丽娟,王勇,邱丽萍,等.灯盏花素对豚鼠单一心室肌细胞  $I_{Ca}$  的抑制作用[J].中国现代应用药学杂志,

2000, 17: 272-274.

[11] 刘恭鑫,杨英珍,顾全保,等.黄芪对感染病毒大鼠心肌细胞钙通道及钠钙交换载体的效应[J].中国病理生理杂志,1999,15(7):591-593.

[12] Xu SZ, Zhang Y, RENJY, et al. Effects of berberine on L and T-type calcium channels in guinea pig ventricular myocytes [J]. Acta Pharmacologica Sinica, 1997, 18: 515-518.

[13] 黄从新,丁仲如,李庚山,等.当归提取液对豚鼠心室肌细胞钠、钙离子通道的影响[J].中国心脏与心电生理杂志,1997,11:96-98.

[14] 裴德安.关附甲素对单个心肌细胞钠、钙通道的阻断作用[J].心功能杂志,1998,10:225-226.

[15] 赵颖,李庚山,永珍,等.莲心碱对豚鼠心室肌细胞钙离子通道的阻滞作用[J].中国心脏起搏与心电生理杂志,1997,11:171.

[16] 王嘉陵,宗贤刚,姚伟星,等.甲基莲心碱对心肌细胞  $I_{Na}$ ,  $I_{CaL}$  及稳态外向  $K^+$  电流的影响[J].中国药理学通报,1999,15:357-360.

[17] 王嘉陵,农艺,姚伟星,等.莲心碱对豚鼠心室肌细胞动作电位及钠与钙电流的影响[J].中草药,2000,31:193-196.

[18] 阎升,姚伟星,夏国瑾,等.粉防己碱、频通定对兔窦房结动作电位及豚鼠心室肌单细胞钙电流的协同作用[J].药学学报,1997,32(3):161-165.

[19] 郭晓纲,陈君柱,张雄,等.葛根素对大鼠心肌细胞 L 型钙离子通道的影响[J].中国中药杂志,2004,29(3):248-251.

[20] 张广钦,郝雪梅,陈世忠,等.芍药苷对大鼠心肌细胞 L 钙通道的阻断作用[J].中国药理学通报,2003,19(8):863-866.

[21] 仰礼真,姚望,祁小燕,等.甘草次酸对豚鼠心室肌单个细胞 L 型钙通道的影响[J].中药新药与临床药理,2002,13(3):161-163.

[22] 单宏丽,徐长庆,刘凤芝,等.红花黄素对豚鼠单个心室肌细胞动作电位和钙电流的影响[J].中国药理学通报,1999,15(4):351-354.

[23] 庄宁宁,李自成,张爱东,等.氧化苦参碱对豚鼠心室肌细胞膜 L 型钙通道的影响[J].中国心脏起搏与心电生理杂志,2004,18(3):209-211.

[24] 王赫,单宏丽,孙宏丽,等.冬虫夏草对豚鼠心室肌细胞胞浆钙离子浓度及 L 型钙电流的影响[J].中草药,2004,35(8):895-898.

[25] 方芳,宋涛,谢立新,等.救心复脉注射液对豚鼠心室肌细胞 L 型钙电流的影响[J].中南大学学报(医学版),2004,29(5):521-524.

[26] 刘影,单宏丽,孙宏丽,等.大黄素对豚鼠单个心室肌细胞胞浆游离钙浓度及 L 型钙电流的影响[J].药学学报,2004,39(1):5-8.