

综 述

抗心律失常中药活性成分研究进展

李 蕾¹ 孙美利¹ 张舒媛² 薛 峰¹ 张 晶¹ 徐瞰海^{3,4,5} 刘铜华^{3,4,5}

(1 吉林农业大学中药材学院, 长春, 130118; 2 北京中医药大学管理学院, 北京, 100029; 3 北京中医药大学, 北京, 100029; 4 北京中医药大学中医养生学教育部重点实验室, 北京, 100029; 5 北京中医药大学中医养生学北京市重点实验室, 北京, 100029)

摘要 心律失常是心脏电活动的频率、节律等活动异常的一种疾病, 中药中生物碱、黄酮、皂苷、挥发油、酯类、萜类等多种活性成分可以通过影响 Na^+ 、 Ca^{2+} 以及 K^+ 通道, 使动作电位和有效不应期延长, 进而对肾上腺素、缺血复灌以及氯化钙等引起的心律失常具有明显的抵抗作用。本文对这几种活性成分的作用机制进行了综述, 为进一步研究中药活性成分以及抗心律失常的作用机制提供了坚实的理论基础, 为抗心律失常新药的研究开发奠定了基础。

关键词 中药活性成分; 抗心律失常; 机制

Active Ingredient Research of Antiarrhythmic Medicines

Li Lei¹, Sun Meili¹, Zhang Shuyuan², Xue Feng¹, Zhang Jing¹, Xu Tunhai^{3,4,5}, Liu Tonghua^{3,4,5}

(1 College of Chinese Tradition medicine, Jilin Agricultural University, Changchun 130118, China; 2 Beijing University of Chinese Medicine, School of Management, Beijing 100029, China; 3 Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China; 4 Health Cultivation laboratory of the Ministry of Education, Beijing 100029, China; 5 Health Cultivation laboratory, Key laboratory of Beijing, Beijing 100029, China)

Abstract Arrhythmias is a type of disease caused by abnormal electrical activity of the heart rate or rhythm. Active ingredients extracted from Chinese herbal medicines such as alkaloids, flavonoids, saponins, volatile oils, esters, terpenes and other active ingredients can impact the Na^+ , Ca^{2+} and K^+ channels, so the action potential and effective refractory period can be extended, in that way to treat arrhythmias caused by adrenaline, calcium chloride and ischemic reperfusion. This mechanism of these active ingredients were reviewed to provide solid theoretical foundation for further research of anti-arrhythmias drugs.

Key Words Chinese medicine active ingredients; Anti-arrhythmias; Mechanism

中图分类号: R284; R541.7 文献标识码: A doi: 10.3969/j.issn.1673-7202.2014.09.039

随着生活压力的不断增大, 目前患心律失常的人们也越来越多, 因此关于生物碱、黄酮、皂苷等成分的抗心律失常作用也得到了很多学者的关注。本文对主要抗心律失常的活性成分作用机制进行了概括, 为进一步研究抗心律失常作用提供理论基础。通过了解中药活性成分的作用机制, 可以更好的开发利用中药, 为新药的研究开发提供依据。

1 生物碱类成分抗心律失常的作用机制

1.1 异喹啉类生物碱 粉防己碱、蝙蝠葛碱以及小檗胺在抗心律失常作用机制中均是 L-型 Ca^{2+} 阻滞剂, 可以抑制 Ca^{2+} 通道, 对有效不应期和动作电位具有延长的作用, 并且小檗胺没有减弱心肌收缩的不良反应, 而且抗心律失常范围广泛^[1-3]。甲基莲心碱具有钠、L

-型钙通道阻滞作用, 抑制稳态外向 K^+ 电流, 达到抗心律失常并对心肌细胞损伤有保护作用^[4]。延胡索碱通过阻断心肌细胞膜 L-型钙通道开放, 降低心肌细胞内游离钙离子的浓度, 发挥保护心肌细胞的作用^[5]。青藤碱和去甲乌药碱是通过影响 Na^+ 通道, 进而起到抗心律失常的作用^[6-7]。

1.2 吲哚类生物碱 中药钩藤中的活性成分钩藤碱是 K^+ 和 Ca^{2+} 通道阻滞剂, 钩藤碱可以抑制瞬间心肌细胞外向 K^+ 电流, 抑制作用较明显^[8]。

1.3 喹诺里西啶类生物碱 苦参碱能阻断心室肌细胞快速延迟钾电流, 延长 ERP, 使异常冲动更多的落在了 ERT 上, 减少了心梗后快速心律失常的发生^[9]。氧化苦参碱可以通过影响 Ca^{2+} 通道发挥作用, 并且能够

基金项目: 国际科技合作项目 (编号: 2012DFG31550); 北京中医药大学创新团队项目 (编号: 2011-CXTD-19)

作者简介: 李蕾, 女, 2012 级中药学硕士研究生, E-mail: lilei76718@126.com

通信作者: 张晶 (1971.7—), 女, 博士, 教授, 主要从事中药新药研究与开发, E-mail: zhjing0701@163.com;

徐瞰海 (1969.9—), 男, 博士后, 教授, 主要从事中药活性成分研究工作, E-mail: thxu@yahoo.com

明显抑制心肌细胞膜上的 VDC^[10]。槐定碱具有抗多种心律失常的作用,通过抑制心肌细胞 Na⁺ 内流及 K⁺ 外流而发挥作用,无抗胆碱 - M 受体作用^[11]。

1.4 二萜类生物碱 从关附子中提取出来的关附甲素对多种心律失常具有很好的抵抗作用,是一种 Na⁺ 通道阻滞剂,在抗心绞痛和改善心肌缺血等方面具有较高的应用价值,并且是一种值得进行深度研究的抗心律失常的中药^[12-13]。

1.5 喹啉类生物碱 小檗碱俗名黄连素,是 K⁺ 通道阻滞剂,通过阻滞钾电流而起作用^[14]。CPU86017 是一种新合成的 P - 对氯苄基四氢小檗碱,具有明显的 α - 阻断作用及显著的钙通道阻断作用,是一种人工合成的抗心律失常化合物^[15]。

2 黄酮类成分抗心律失常的作用机制

苦参总黄酮对氯仿及乌头碱等引起的心律失常的作用机制是阻断 β_2 受体,阻止心肌细胞钠、钾通道,可以直接减慢心肌细胞的自发搏动频率^[16]。葛根素可抑制外向 K⁺ 电流,扩张冠状动脉,增强心肌收缩力,在临床上有明显的抗心律失常作用^[17]。广枣是南酸枣的成熟果实,从该中药中提取出来的总黄酮可以抑制钾离子外流,可以延长心室肌细胞的动作电位时程、降低动作电位的振幅^[18]。

3 皂苷类成分抗心律失常的作用机制

三七总皂苷对心肌细胞 Ca²⁺ 通道的抑制作用呈剂量依赖关系,并且具有多方面的作用,如使血压降低、使心率减慢、使交感神经的传出受到抑制作用^[19-20]。

人参皂苷 Re、Rb、Rh、Rg、Ro 均具有抗心律失常作用,Re 作用最强,具有胺碘酮样作用^[21],对儿茶酚引起的心肌毒性具有拮抗作用,对异丙肾上腺素与缺血再灌注引起的心律失常具有保护和对抗作用,并减少发生率^[22]。人参皂苷 Rh1 对再灌注引起的氧自由基的产生具有清除作用;Rb1 通过对钙通道的阻滞作用使心肌细胞的凋亡受到抑制^[23]。

4 挥发油类成分的抗心律失常作用机制

从蒙药肉豆蔻中提取的挥发油对肾上腺素引起的心律失常具有很好的拮抗作用^[24]。而甘松挥发油则是通过抑制快钠通道、外向钾电流以及动作电位的上升速度来起到抗心律失常的作用,并且通过同时影响多个通道而延长 APD、ERP^[25-26]。

5 倍半萜内酯类成分的抗心律失常作用机制

青蒿素可以抑制内向钾电流,使其发生时间明显延长,室颤明显减少,体现出明显的抗心律失常作用^[27]。

6 其他类成分抗心律失常作用机制

除上述活性成分,还有酚类、萜类、中药提取物等均可以起到抗心律失常的作用。酸枣仁含大量有机酸及丰富的维生素 C 可作用于自主神经系统而调节心律^[28]。阿魏酸钠可以通过抑制 K⁺ 通道来延长不应期^[29];甘草次酸可增加 L 型钙通道,使心肌细胞内钙浓度增加^[30]。

通过对黄酮、生物碱、挥发油、酯类等活性成分抗心律失常作用机制的介绍可知,各类活性成分主要是通过影响心肌细胞膜离子通道来起到抗心律失常的作用,为抗心律失常新药的研究开发提供科学的理论依据。

参考文献

- [1] Chen L, Li QY, Yang Y, et al. Inhibitory effects of tetrandrine on the Na⁺ channel of human atrial fibrillation myocardium[J]. Acta Pharmacologica Sinica, 2009, 30(2): 166 - 174.
- [2] Yao WX, Jiang MX. Effects of tetrandrine on cardiovascular electrophysiologic properties[J]. Acta Pharmacologica Sinica, 2002, 23(12): 1069 - 1074.
- [3] Zhao YL, Li XY, Li BY. Effect of berbamine on calcium dynamics in cultured vascular smooth muscle cells[J]. Journal of Chinese Pharmaceutical Sciences, 2000, 9(3): 158 - 161.
- [4] 王嘉陵, 宗贤刚, 姚伟星, 等. 甲基莲心碱对心肌细胞 INa、ICa - L 及稳态外向 K⁺ 电流的影响[J]. 中国药理学通报, 1999, 15(4): 357 - 360.
- [5] 李荣. 延胡索碱及延胡索复方抗冠心病室性心律失常的实验与临床研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2007.
- [6] 丁仲如, 李庚山, 蒋锡嘉, 等. 青藤碱对豚鼠单个心室肌细胞膜钠、钙离子通道的阻滞作用[J]. 中国心脏起搏与心电生理杂志, 2000, 14(1): 39 - 41.
- [7] 周素娟, 杜贵友. 去甲乌药碱对心血管系统的影响[J]. 中国中药杂志, 2003, 28(10): 910 - 913.
- [8] 苗维纳. 抗心律失常中药的电生理学研究近况[J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2001, 3(5): 41 - 45.
- [9] 张婉, 潘振伟, 冯铁明, 等. 苦参碱对缺血性心室肌细胞快速延迟整流钾电流的作用[J]. 中国药理学通报, 2008, 24(3): 322 - 326.
- [10] 孙宏丽, 许超千, 李哲, 等. 氧化苦参碱对豚鼠单个心室肌细胞胞浆 Ca²⁺ 的影响[J]. 中国药理学杂志, 2004, 39(4): 264 - 266.
- [11] 崔利华, 张宝恒. 槐定碱抗心律失常作用机制分析[J]. 中药药理与临床, 1985, 2(1): 117.
- [12] 张陆勇, 王秋娟, 季慧芳, 等. 关附甲素对心肌慢反应动作电位的影响[J]. 中国药科大学学报, 1994, 25(2): 109 - 112.
- [13] 张陆勇, 后德辉, 刘静涵, 等. 关附甲素对豚鼠左心房肌的变力性作用[J]. 中国药科大学学报, 1994, 25(3): 170 - 172.
- [14] Li BX, Yang BF, Zhou J, et al. Inhibitory effects of berberine on IK1, IK, and HERG channels of cardiac myocytes[J]. Acta Pharmacologica Sinica, 2001, 22(2): 125 - 131.
- [15] Peng SX, Dai DZ, Huang ZY, et al. Tetrahydroprotoberberine quaternary ammonium compounds useful in for treating arrhythmia[P]. USA: 5470852(A), 1995: 11 - 28.

大部分医家遵循《内经》中“心主神明”这一统治中医界 2000 多年的理论,从心 - 血 - 神三点立论,认为心主血脉,脉舍神,并结合现代医学以及临床心脏手术后患者的情志改变来予以为证。但随着现代医学及解剖学的不断完善和发展,部分医家主张“脑主神明”并提出另立脑为脏。且引用明代李时珍“脑为元神之府”来印证。但此学说仍停留在初步发展阶段,并没有一个完整的体系,且在一定程度上曲解了“神”的涵义,将神仅局限于影响人体精神情志思维活动的识神。这是不全面不客观的。笔者赞同“心脑共主神明”的说法,即心所主的神,是调控人的精神、意识、思维活动的识神,而脑所主的神是人与生俱来的元神,且脑神受心精心气的支配。此说法即将“脑为元神之府”“心主神明”融为一体,又解释了现代解剖学中大脑皮层的识神功能隶属于心,心主神志来支配认识和处理一切事物这一脑与心孰主神明的矛盾。将《内经》与现代医学相结合,全面阐述了心脑共主神明的机制。

参考文献

[1]徐振国. 心脑共主神明论[J]. 新中医,1991(10):6.
[2]张继东. 试论心脑并主神明[J]. 甘肃中医,1993,6(4):1.
[3]孙广仁. 中医基础理论[M]. 北京:中国中医药出版社,2002:102.
[4]孙广仁. 中医基础理论难点解析[M]. 北京:中国中医药出版社,2001:186.
[5]田青,包祖晓,唐启盛. 解读中医学人身之“神”[J]. 吉林中医药,2008,28(9):690-691.
[6]娄益平,魏克民. 浅谈对“心主神明”的认识[J]. 浙江中医杂志,2011,46(5):347.
[7]印会河,邓铁涛. 中医基础理论[M]. 上海:上海科学技术出版社,1985:30.
[8]强世平. 心主神志与西医学心脑特性之间的联系[J]. 中医学药刊,

2005,6(23):1075-1076.
[9]邓铁涛. 邓铁涛医集[M]. 上海:上海科学技术出版社,1985:30.
[10]A. H. 克罗默著. 王鸿儒译. 生命科学用物理学[M]. 北京:人民卫生出版社,1980.
[11]Bunzel, B. Schmidl - Mohl, A. Grundböckl, et al. Does changing the heart mean changing personality A retrospective inquiry on 47 heart transplant patients [J]. Quality of Life Research, 1992, 1 (4): 251 - 256.
[12]粟周熊. 心脏移植改变性格[J]. 科学,2006(4):11.
[13]陈士奎. 变革“心主神明”为“脑主神明”[J]. 中国中医基础医学杂志,2002,8(7):14-15.
[14]段天荀. 略论“脑”当为脏[J]. 陕西中医,1993,14(3):112.
[15]姜惟. 略论脑主神明[J]. 陕西中医,1991,12(10):452.
[16]吴颢昕,梅晓云. 从心脑主神明之争探讨中医学脑的功能[J]. 中华中医药杂志,2011,26(10):2374.
[17]张云云,王文健. 从中西医结合角度认识“心主神明”[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2012,10(3):348.
[18]贾耿. 论人始生先成精[J]. 中国中医基础医学杂志,2007,13(9):19-21.
[19]贾耿. 命门脑元神与心识神[J]. 中国中医基础医学杂志,2003,9(4):9.
[20]徐雅,李澎涛. 再论“心主神明”与“脑主神明”[J]. 中医杂志,2009,50(3):268-270.
[21]刘燕池,蒋云娜. 脑与脾肾病机相关理论的探讨[J]. 中国中医基础医学杂志,1999,5(11):5-11.
[22]朴顺天. 心神为体,脑神为用[J]. 中国医药学报,2002,17(7):395-397.
[23]钟艳,周中山. 心主神志的现代医学浅释[J]. 湖南中医学报,2005(25):2.
[24]李今庸. 我国古代对“脑”的认识[J]. 湖北中医学院学报,1999(1):2-4.

(2013-11-24 收稿 责任编辑:张文婷)

(上接第 1242 页)

[16]王继光. 苦参总黄酮抗实验性心律失常作用的研究[J]. 中药药理与临床,2001,17(5):13-14.
[17]令狐路线. 葛根素治疗心律失常疗效观察[J]. 实用医技杂志,2004,11(22):2426-2427.
[18]刘冠男,陈国权,赵明. 广枣总黄酮对豚鼠心室肌细胞动作电位的作用研究[J]. 当代医学,2009,15(4):38-39.
[19]冷静,傅超美,万方. 三七三醇皂苷化学成分及药理作用的研究进展[J]. 华西药理学杂志,2011,26(1):83-86.
[20]朱智勇,王晓晴,杨映宁,等. 三七总皂甙对大鼠心室肌细胞 L - 型钙电流的抑制作用[J]. 昆明医学院学报,2003,24(3):10-12.
[21]黎阳,张铁军,刘素香,等. 人参化学成分和药理研究进展[J]. 中草药,2009,40(1):164-166.
[22]陈彩霞,张宏艳. 人参皂苷 Re 对异丙肾上腺素致家兔室性心律失常的保护作用[J]. 中国当代儿科杂志,2009,11(5):384-387.
[23]张文健,张文杰,李英骥,等. 单体人参皂苷 Rb1 对成年大鼠心肌细

胞凋亡的影响[J]. 白求恩医科大学学报,2001,27(6):598.
[24]张子英,伊乐,爱民,等. 蒙药肉豆蔻挥发油对大鼠心律失常的作用[J]. 中国民族医药杂志,2013,1(1):41-43.
[25]胡朗吉,葛郁芝,罗骏,等. 甘松挥发油对大鼠心室肌细胞瞬时外向钾电流的影响[J]. 时珍国医国药,2009,20(8):1843-1845.
[26]曹明,葛郁芝,罗骏,等. 中药甘松挥发油对大鼠心室肌细胞膜 L 型钙通道的影响[J]. 时珍国医国药,2010,21(9):2264-2266.
[27]李宝馨,杨宝峰,李玉荣,等. 青蒿素抗心律失常作用及机制研究[J]. 中国药理学通报,1999,15(5):449-452.
[28]刘宗起. 常用抗心律失常中药的临床疗效评价[J]. 黑龙江中医药,2006,(4):53.
[29]李屏,郑秋棠,周彤,等. 阿魏酸钠对家兔心室肌单向动作电位的影响[J]. 中国药理学通报,2005,7(5):558-561.
[30]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]. 中国新药与临床药理,2002,13(3):161-163.

(2013-12-03 收稿 责任编辑:曹柏)