

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2016.09.020

综 述

参松养心胶囊治疗心律失常药理学机制研究概况

马柳一^{1,2}, 尹玉洁^{1,2}, 刘焕^{1,2}, 张军芳², 贾振华^{1,*}

(1. 河北医科大学研究生学院, 河北省石家庄市中山路 361 号, 050017; 2. 河北以岭医药研究院; 3. 河北医科大学附属以岭医院)

[摘要] 参松养心胶囊是络络学说指导下依据“温、清、通、补”用药规律研制而成的抗心律失常中成药。基础研究证实, 参松养心胶囊不仅具有对心室肌细胞 Na^+ 、L 型 Ca^{2+} 、 K^+ 通道、肺静脉肌袖心肌细胞 L 型钙通道电流、内流整合钾、瞬间外向钾电流通道、起搏电流通道超极化激活的阳离子通道等多离子通道阻滞作用, 同时具有调节心脏自主神经功能、改善心脏传导功能、抑制心肌重构等非离子通道调节作用, 显示出其“快慢兼治, 整合调节”心律失常的系统效应。

[关键词] 心律失常; 络络学说; 参松养心胶囊; 离子通道

心律失常是指心脏冲动的起源部位、频率、节律、传导速度、时间、途径、顺序等的任何一项异常, 是临床常见的心血管疾病之一。心肌细胞 Na^+ 、 K^+ 、 Ca^{2+} 等离子通道间平衡失调造成的心肌电信号传导紊乱是诱发心律失常发生的重要机制。此外, 心脏的机械牵张、炎症反应、氧化应激, 心脏传导功能的异常, 细胞外基质的重塑和纤维化等也是心律失常发生的重要因素。参松养心胶囊是在络络学说指导下以“益气养阴, 活血通络, 清心安神”为治法, 以“温、清、通、补”为组方原则研制而成的抗心律失常新药。基础研究证实, 参松养心胶囊不仅能阻滞心室肌细胞 Na^+ 、 K^+ 、 Ca^{2+} 等多离子通道^[1], 可广谱抗心律失常而无致心律失常作用; 同时具有非离子通道调节作用, 可以改善窦房结及心肌传导功能, 缩短动作电位时程, 抑制心房、心室电重构^[2], 抑制心肌梗死后神经重构^[3], 显示出“快慢兼治, 整合调节”心律失常的系统效应。本文就参松养心胶囊治疗心律失常的离子通道阻滞作用和非离子通道整合调节作用进行简要综述如下。

1 多离子通道阻滞作用

1.1 心室肌细胞 Na^+ 通道、L 型 Ca^{2+} 通道

心肌细胞的动作电位是细胞膜上各离子通道相

继开放和各离子流相继活动的结果。 Na^+ 通道是第一个能接受刺激而激活的通道, 它的离子流 I_{Na} 是构成快反应细胞动作电位 0 期去极化的主要离子流, 决定了心肌细胞动作电位超射的高度和 0 期上升支增大的速率。L 型 Ca^{2+} 通道是构成工作细胞动作电位平台期的主要内向性离子流, 对心肌细胞动作电位时程 (APD) 有重要作用, 同时还是触发细胞内钙的释放引起心肌收缩耦联的主要离子流。细胞内钙超载发生延迟后除极是诱发心律失常及心肌缺血再灌注损伤的中心环节, 因此, 抑制 L 型 Ca^{2+} 通道不仅可治疗心律失常, 还可有效保护心肌。采用全细胞膜片钳技术观察参松养心胶囊对单个豚鼠心室肌细胞 Na^+ 通道、L 型钙通道电流 ($I_{\text{Ca-L}}$) 的影响, 发现豚鼠心室肌细胞 I_{Na} 和 $I_{\text{Ca-L}}$ 电流密度降低, 表现为电流密度-电压曲线上移, 但不改变其激活电位、峰电位、反转电位和曲线形态^[4], 提示参松养心胶囊在不同膜电位水平对 I_{Na} 、 $I_{\text{Ca-L}}$ 均有抑制作用, 表现为 I 和 IV 类抗心律失常药物的作用。同样采用膜片钳技术进行的另一项实验研究则发现, 参松养心胶囊可抑制大鼠心肌细胞 $I_{\text{Ca-L}}$ 电流的产生, 从而降低心肌细胞内钙超载, 发挥保护心肌的作用^[5]。

1.2 心室肌细胞 K^+ 通道

K^+ 通道电流是外向电流, 是心室肌细胞动作电位复极的主要电流, 主要包括瞬间外向钾电流 (I_{To}) 通道、延迟整流钾电流 (I_{K}) 通道、内向整

基金项目: 国家重点基础研究发展计划 (“973” 计划) (2012CB518600); 国家自然科学基金 (81273978)

* 通讯作者: jiatem@163.com

流钾 (I_{K1}) 通道、乙酰胆碱敏感钾 [$I_{K(ACh)}$] 通道、三磷酸腺苷敏感钾 [$I_{K(ATP)}$] 通道等。 I_{T0} 是心肌细胞 1 期复极化的主要电流,也是跨膜心肌壁复极不均一性的主要电流,影响平台期其他电流的激活,与缺血性心律失常关系密切^[6]。 I_K 对动作电位的时程起着重要作用,分为缓慢延迟整电流 (I_{KS}) 通道、快速延迟整电流 (I_{Kr}) 通道和超速延迟整电流 (I_{Kur}) 通道,其中 I_{KS} 是参与心肌复极化的外向电流之一,在心肌动作电位 III 期复极过程中发挥重要作用, I_{Kr} 是心律失常发生的重要靶点。 I_{K1} 在心房肌、心室肌细胞都有高密度的分布,具有很强的内向整流特性,对动作电位 3 期复极和维持静息电位有重要作用。研究发现,0.5% 参松养心胶囊溶液对 I_{K1} 、 I_{T0} 电流具有抑制作用,可抑制 I_{K1} 的内向成分,有利于消除 4 相除极,对晚期后除极起抑制作用,而抑制 I_{T0} 将减少跨壁复极不均一性,抑制 2 相折返的形成,避免心律失常的发生;对 I_{KS} 有电压依赖性抑制作用,对 I_{KS} 的阻滞作用使其在心动过速时发挥治疗心律失常的疗效,从而表现出 III 类抗心律失常的作用;实验中还发现,参松养心胶囊可以加速通道的失活速度,使 I_{Kr} 的峰电流和尾电流密度轻度下降,从而避免了其他单纯阻断 I_{Kr} 的 III 类药物逆频率依赖性致 QT 间期延长副作用的出现^[7]。参松养心胶囊对钾通道 Kv1.4 电生理特性的实验则借助 N 端的 K14 ($Kv1.4\Delta N$),将其 $Kv1.4\Delta N$ mRNA 注射入非洲爪蟾卵细胞中,使用双电极钳制法观察该药对 Kv1.4 钾通道失活和复活的影响,结果显示,参松养心胶囊可以显著抑制峰电流,使稳态失活曲线左移,失活的 $Kv1.4\Delta N$ 通道的复活减慢,显示出加速通道失活但不影响激活过程及通道整流性质的特点^[8]。

1.3 肺静脉肌袖心肌细胞 (PVC) I_{Ca-L} 、 I_{K1} 、 I_{T0} 通道

心房颤动 (简称房颤) 是最常见的心律失常之一,是由心房主导折返环引起许多小折返环导致的房律紊乱,它能够显著增加老年人心力衰竭、脑栓塞和认知功能障碍的风险,加强对其防治的研究具有重要临床意义^[9]。随着对房颤发生机制研究的深入,有学者提出房颤可能存在双重机制,即发生机制和维持机制,局灶异位兴奋参与房颤的发生,而多发子波折返参与房颤的维持^[10]。Hais-saguerre 等^[11]通过研究则发现,肺静脉在阵发性房颤的触发和维持中均起着不可忽视的作用。肺静脉被认为是异位起搏兴奋灶的主要部位之一,触发并

最终参与房颤的维持。PVC 的 I_{K1} 、 I_{T0} 等电流密度均小于左心房心肌细胞,所以共同导致肺静脉心肌细胞动作电位复极减慢,从而使得动作电位时间延长,而动作电位时间的延长为早后除极的发生提供了基础,在某些特殊调节下就可以诱发早后去极化,从而可以导致快速性心律失常的发生,因此,PVC 的电活动在快速性心律失常的发生机制中发挥重要作用。而有实验表明,参松养心胶囊对 PVC 的多种离子通道都有阻滞作用。如用酶解法获得单个 PVC,应用膜片钳技术观察参松养心胶囊对 PVC 各离子通道电流的影响,发现其可抑制心肌细胞膜上的 I_{Ca-L} ,使内流减少、相对不应期延长,控制房颤的发展;可抑制 I_{K1} 电流的内向成分,消除 4 相除极,对晚期后除极有抑制作用;可抑制 I_{T0} 电流,减少肺静脉和心房细胞间的复极不均一性,减少折返微环路的形成,抑制 2 相折返的形成,从而避免房颤的触发;同时还可延长 PVC 不同复极阶段的动作时程,抑制早期后除极和 2 相折返,这些都对房颤的治疗起到重要作用^[11]。

1.4 起搏电流通道超极化激活的阳离子通道 (hHCN4)

室性心律失常是指起源于心室的心律失常,包括室性早搏、室性心动过速、心室颤动等。恶性的室性心律失常可直接导致患者死亡,对室性心律失常的处理及心脏性猝死的预防是心脏病治疗的重要方面。室性心律失常发生率的增加至少部分是与超极化激活的环核苷酸门控通道 (HCN) 蛋白表达和 HCN 电流密度的调控增加有关^[12]。心脏病理状态下存在 hHCN4 基因表达上升,起搏电流增大。缺血性心脏病患者终末期心室肌细胞起搏电流增大两倍是由于其表达增高所致,所以利用 mRNA 抑制 hHCN4 表达上升,可以降低恶性心律失常的发生^[13]。已有研究证实,参松养心胶囊溶液对转染了 hHCN4 的 HEK293 细胞的 hHCN4 电流有明显抑制作用,这可能是参松养心胶囊治疗室性早搏的机制之一^[14]。

2 非离子通道调节作用

心脏的机械牵张、氧化应激、炎症反应,心脏传导功能的异常以及细胞外基质的重塑和纤维化等均参与心律失常的发生过程,因此,对非离子通道的调节也是治疗心律失常的重要途径。

2.1 调节心脏自主神经功能

支配心脏的自主神经包括交感神经和迷走神

经, 它们对心肌细胞生理特性的调控主要是通过神经末梢释放神经递质实现的。心脏交感神经兴奋使心肌细胞出现兴奋性效应, 而迷走神经兴奋时则反之。实验研究表明, 参松养心胶囊对自主神经系统具有调节作用。如观察参松养心胶囊对小型猪心率及固有心率的影响, 发现其可显著提高心率, 对固有心率则无明显影响^[2], 提示参松养心胶囊对缓慢性心律失常是安全有效的。而对大鼠的实验研究则显示, 参松养心胶囊可以改变心动过缓的基因表达谱, 增加心率, 对缓慢性心律失常有一定作用^[15]。心肌梗死后自主神经重构与心律失常的发生存在密切关系, 干预自主神经重构可能成为预防心律失常发生的重要途径。在新西兰兔冠状动脉结扎后给予参松养心胶囊的实验中发现, 其可通过抑制炎症因子及 NGF 信号通路降低实验动物心肌梗死后的神经密度, 从而降低了心肌梗死后心律失常的发生率^[3]。

2.2 改善心脏传导功能

心肌细胞传导兴奋性的能力称为传导性, 心脏传导系统中窦房结是正常窦性心律的起搏点, 其功能受损会引起传导功能和起搏功能的异常从而影响心脏搏动的频率和节律。此外, 心肌细胞在兴奋周期的不同时相对重复刺激表现出的不同反应能力也会影响心肌细胞兴奋的产生和传导。实验观察显示, 参松养心胶囊可显著提高小型猪窦性心律并缩短窦房结传导时间、恢复时间及房室传导时间, 改善窦房结功能和心脏传导功能, 发挥治疗缓慢性心律失常的作用^[16]。另一项研究则显示, 参松养心胶囊有助于推进窦房结、心房和房室结中脉冲传导从而提高心率, 并可以均衡缩短心肌动作电位时间^[2], 提示其有治疗缓慢性心律失常且无致心律失常的作用。

2.3 抑制心肌重构

心肌重构是各种心血管疾病发生发展的病理基础, 过度肥厚和纤维化的心肌容易导致继发性心肌缺血、舒张功能降低、心律失常等, 所以抑制心室重构成为许多心血管疾病防治过程中的重要内容。有研究采用冠状动脉结扎建立心肌梗死动物模型, 观察参松养心胶囊对心肌重构和离体心脏动作电位的影响, 结果参松养心胶囊可以降低模型大鼠心室重构从而改善心室电生理基质, 致大鼠心脏不同部位动作电位时程 (APD) 离散度减小, 有利于消除折返, 减少心律失常的发生^[17]。另有研究发现, TGF- β 1/Smad 信号在糖尿病性心肌病的心脏纤维化过程中发挥重要作用, 而参松养心胶囊可以通过

抑制其信号通路而改善心肌纤维化程度, 从而降低恶性心律失常的发生率^[18]。

3 讨论

心律失常属于中医学“心悸”“怔忡”“脉结代”范畴。在古代文献研究的基础上, 伴随着现代临床和实验研究的开展, 中医学对心律失常的研究逐步深入。以络病理论为基础, 以“营卫承制调平”理论为指导, 以益气养阴、活血通络、清心安神药配伍制成的参松养心胶囊已被临床证实, 其既可治疗快速性心律失常室性早搏、阵发性房颤, 还可以提高缓慢性心律失常的心室率^[19]。

参松养心胶囊由人参、麦冬、桑寄生、山萸肉、丹参、黄连、酸枣仁、五味子、赤芍、土鳖虫、甘松等药物组成, 其中人参为君药, 补气荣络、安神, 麦冬养阴濡络, 合人参共奏清心安神之功; 桑寄生补益宗气, 山萸肉补益肝肾, 丹参活血通络, 黄连清泄心火, 共为臣药; 酸枣仁益气养阴、荣养心络, 土鳖虫化瘀通络、搜剔血中瘀滞, 共为佐药; 甘松引诸药入心经以达病所, 并能流畅络气, 为佐使之用。全方以络病学说为指导, 针对心律失常的中医病理机制, 温清并用, 通补兼施, 既补络中气阴又通脉络瘀阻, 还清心经虚火, 使心络之气阴充盛, 脉络通利, 心神安宁, 体现了对心律失常多环节发病机制的整合调节作用。

近年来关于心律失常的西医药物治疗并未取得明显突破, 单一阻滞单离子通道的药物临床效果并不理想, 多离子通道阻滞剂虽能在一定程度上减小心肌的电学离散, 但长期服用副作用很大。中医药在心律失常治疗方面积累了丰富的经验, 依据络病学说制定的参松养心胶囊具有多离子通道阻滞与非离子通道调节的独特优势, 成为其临床快慢兼治且无导致心律失常整合调节的心脏电生理基础, 显示出通络干预“整合调节”的特色优势, 为阐明从“抗律”到“调律”心律失常药物干预思想转变的科学内涵提供了依据, 为开拓以提高临床疗效为目标的心律失常药物研究提供了思路。然而中药复方抗心律失常的研究尚存在一定问题, 如缺乏符合循证医学的系统研究, 此外, 还存在实验研究与临床研究脱轨、缺乏反映中医证候的心律失常动物模型、各组分之间交互作用的机制不明确等问题。因此, 如何开展符合循证医学的多中心、大样本、随机对照临床研究及建立符合心律失常发病机制的动物模型来阐明其在体内发挥多成分、多靶点及其相互作用机制的药效物质基础将是未来研究的焦点。

参考文献

[1]石亮 杨新春,刘秀兰,等. 参松养心胶囊干粉提取液对兔肺静脉肌袖心肌细胞动作电位和部分离子通道的影响[J]. 中华医学杂志 2009 89(30):2142-2146.

[2]FENG L ,GONG J ,JIN ZY ,et al. Electrophysiological effects of chinese medicine shen song yang xin (ssyx) on Chinese miniature swine heart and isolated guinea pig ventricular myocytes [J]. Chin Med J (Engl) 2009 122(13) : 1539-1543.

[3]蒋小波,黄从新,黄鹤,等. 参松养心胶囊对兔心肌梗死后神经重构的影响[J]. 中国心脏起搏与心电生理杂志 2014 28(1):59-61.

[4]李宁,霍有平,马克娟,等. 通络药物对心肌细胞钠钙离子通道的影响[J]. 中华医学杂志 2007 87(14):995-998.

[5]高慧燕,李学文. 参松养心胶囊对大鼠心室肌细胞 L 型钙电流和瞬间外向钾电流的抑制作用[J]. 中国药房 2014 23(25):2128-2130.

[6]DU Z ,CHAOQIAN X ,SHAN H ,et al. Functional impairment of cardiac transient outward K⁺ current as a result of abnormally altered cellular environment [J]. Clin Exp Pharmacol Physiol 2007 34(3):148-152.

[7]李宁. 参松养心胶囊抗心律失常机制研究[D]. 北京:中国协和医科大学 2007.

[8]王智泉,蒋学俊,巢升平,等. 参松养心胶囊对 Kv1.4 钾电流特性的影响[J]. 心脏杂志 2009 21(6):782-789.

[9]KALANTARIAN S ,STERN TA ,MANSOUR M ,et al. Cognitive impairment associated with atrial fibrillation: a meta-analysis [J]. Ann Intern Med 2013 158(5 Pt 1):338-346.

[10]MOE GK ,ABILDSEKOV JA. Atrial fibrillation as a self-sustaining arrhythmia independent of focal discharge [J]. Am Heart J 1959 58(1):59-70.

[11]HAISSAGUERRE M ,SHAH DC ,JAIS P ,et al. Lectrophys-

iological breakthroughs from the left atrium to the pulmonary veins [J]. Circulation 2000 102(20):2463-2465.

[12]AMOUNDAS AA ,WU R ,JUANG G ,et al. Electrical and structure remodeling of the failing ventricle [J]. Pharm Ther 2010 92(2/3):213-230.

[13]LUO X ,LIN H ,PAN Z ,et al. Down-regulation of miR-1/miR-133 contributes to re-expression of pacemaker channel genes HCN2 and HCN4 in hypertrophic heart [J]. J Biol Chem 2008 286(32):20045-20052.

[14]孙莉萍,李宁,张树林,等. 参松养心胶囊对 hHCN4 起搏电流通道的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2010 8(5):530-531.

[15]LIU Z ,HUANG J ,HU R ,et al. Gene expression profile of increased heart rate in shensongyangxin-treated bradycardia rabbits [J]. Evid Based Complement Alternat Med , 2014:715937. doi: 10.1155/2014/715937.

[16]金振一,龚菁,浦介麟,等. 参松养心胶囊对中华小型猪心脏电生理的影响[J]. 中成药 2009 31(3):471-473.

[17]柴松波,王硕仁,姚立方,等. 参松养心胶囊对大鼠心肌梗死后心室重构及其离体心脏动作电位影响的研究[J]. 北京中医药 2009 28(12):967-971.

[18]SHEN N ,LI X ,ZHOU T ,et al. Shensong Yangxin capsule prevents diabetic myocardial fibrosis byinhibiting TGF-beta1/Smad signaling [J]. J Ethnopharmacol ,2014 ,157: 161-170. doi: 10.1016/j.jep.2014.09.035.

[19]ZOU JG ,ZHANG J ,JIA ZH ,et al. Evaluation of the traditional chinese medicine shensongyangxin capsule ontreating premature ventricular contractions: a randomized , double-blind , controlled multicenter trial [J]. Chin Med J (Engl) 2011 124(1):76-83.

(收稿日期:2015-08-28;修回日期:2015-11-16)

[编辑:崔京艳]

(上接第 793 页)

病之人常有“虚不受补”的特点,用药时谨记“补而勿滞”,在用药中常佐用紫苏梗、厚朴等行气理气药。此外,所选药物均为临床常用中草药,安全性好,避免了长期使用激素的副作用和局部运用抗生素造成的菌群失调。另需注意的是,老年人大多患有牙齿疾病,或拔牙,或戴假牙,或镶金属牙,口腔易被细菌感染,所以定期清洁口腔也尤为重要。

参考文献

[1]王国云. 老年顽固性口腔溃疡 17 例临床研究[J]. 实用临床医药杂志 2010 14(24):103-104.

[2]NATAH SS ,KONTTINEN YT ,Enattah NS , et al. Recurrent aphthousulcers today: a review of the growing knowledge [J]. Int J Oral Maxillofac Surg ,2004 ,33(3):

221-234.

[3]张震康. 实用口腔学[M]. 北京:人民卫生出版社, 1993:165-167.

[4]林坚,劳绍贤. 活用泻黄散巧治口疮顽疾[J]. 暨南大学学报(医学版) 2007 28(2):207-208.

[5]刘雅蓉,李双贵. 加味泻黄散治疗顽固性口腔溃疡 35 例疗效观察[J]. 黑龙江中医药 1990 6(1):20-21.

[6]邓中甲. 方剂学[M]. 北京:中国中医药出版社,170-171.

[7]刘国富. 加味泻黄散治疗复发性口腔溃疡的临床研究[D]. 南京:南京中医药大学 2010.

[8]李源媛,王新文. 复发性口腔溃疡的治疗研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志 2011 17(11):270-273.

(收稿日期:2015-04-27;修回日期:2015-12-01)

[编辑:侯建春]