

心律调节基因与抗心律失常中药靶标研究进展

朱莉^{1,2}, 王泰一^{1,2}, 崔英^{1,2}, 朱彦^{1,2*}

1. 天津中医药大学 天津市现代中药国家重点实验室, 天津 300193

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: 心律失常是心血管疾病中一类重要的疾病, 严重威胁着人类的健康。抗心律失常药物多为离子通道阻滞剂, 存在效率低的特点, 并伴随严重的副作用。因此, 对药物作用机制的深入研究并发展新的治疗策略, 成为抗心律失常药物研究的新热点。后基因组学加速了对基因突变、基因多态性、基因表达量变化及表观遗传学改变的理解和认识, 它们在心律失常的发生和发展过程中同样起着重要作用。而传统中药在治疗心律失常方面因其疗效显著、副作用少等优势, 受到越来越多的关注。就目前与心律失常相关的基因及其对应疾病进行概述, 并从中药复方及其有效成分调节异常表达基因的角度, 对现有中药抗心律失常的可能靶点进行总结。以期对中药抗心律失常药理学研究提供借鉴。

关键词: 中药; 抗心律失常; 基因; 靶点; 心血管疾病

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2016)01-0165-10

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2016.01.025

Research progress on heart rhythm-regulating genes and targets for Chinese materia medica with anti-arrhythmic function

ZHU Li^{1,2}, WANG Tai-yi^{1,2}, CUI Ying^{1,2}, ZHU Yan^{1,2}

1. Tianjin State Key Laboratory of Modern Chinese Medicine, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China

2. Research and Development Center of TCM, Tianjin International Joint Academy of Biotechnology and Medicine, Tianjin 300457, China

Abstract: Cardiac arrhythmia is one of the most common types of cardiovascular diseases that seriously threaten human health. Presently, ion channel blockers are the main options for the treatment of cardiac arrhythmia. However, limited effectiveness and significant adverse effects severely tarnish their clinical application. Therefore, new anti-arrhythmic strategies and agents are urgently in demand. Post-genome era has paved the way for the accelerated discovery of novel gene mutations, gene polymorphisms and the change of gene expression and epigenetics that are attributable to cardiac arrhythmia. Chinese materia medica (CMM), known for its greater efficacy and less side effects, is a promising resource for novel anti-arrhythmic agents. This review summarizes cardiac arrhythmia-related genes and their pathological mechanisms. CMM formulae and derived compounds as potential multi-targeting anti-cardiac arrhythmia drugs are also discussed.

Key words: Chinese materia medica; anti-arrhythmia; gene; target; cardiovascular diseases

心律失常 (arrhythmia) 是心血管疾病中重要的一类疾病, 可导致心脏功能损伤、衰竭, 增加脑卒中 (尤其是女性^[1]) 的危险, 导致生理系统紊乱, 甚至引发心源性猝死, 严重威胁着人类的生命健康^[2]。当前, 抗心律失常药物主要是通过调节心肌细胞膜的离子通道, 改变离子流而影响细胞的电生理特征,

改变传导速度, 消除折返, 抑制自律性和触发活动, 从而抑制心律失常的发生^[2-3]。临床试验表明, 用于临床的多种化学药可引发突发致死性心律失常^[4]。以 I 类抗心律失常药普罗帕酮为例, 由于药物本身对于离子通道的抑制缺乏频率依赖性, 而出现心动过缓、传导阻滞甚至停搏现象^[5]。因此, 亟需药效

收稿日期: 2015-04-22

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81274128); 科技部国家国际合作专项 (2013DFA31620)

作者简介: 朱莉 (1989—), 女, 天津人, 硕士研究生, 研究方向为中药药理学。E-mail: happylili0315@163.com

*通信作者 朱彦 E-mail: yanzhu.harvard@gmail.com

好、副作用少的药物以及新的治疗策略来控制心律失常。中药在抗心律失常方面疗效显著，副作用少，临床常用中成药未见致心律失常等副作用的报道。有研究发现，中药可以通过调节基因表达量，来维持细胞内环境稳态，从而改善心肌细胞整体功能。由此可见，中药治疗心律失常与基因调节有着非常紧密的关系，并有望成为研制抗心律失常药物的新热点。现针对心律失常相关基因及对应疾病，以及中药复方及中药单体成分在调节基因表达量方面的研究进展进行概述。

1 基因与心律失常

随着基因组学的发展和对于心律失常潜在发生机制的深入研究，科学家们逐渐意识到心律失常相关基因的上调、下调和完全缺失与心律失常发生、发展有关^[6]，因此对于致病基因的深入研究，开发更加有针对性的药物，成为治疗心律失常的新思路^[7]。

当前针对基因治疗，可以利用病毒介导基因转移^[8]、靶向性的修复基因功能，亦可通过药物（如 fexofenadine^[2]）影响基因转录调控因子，影响突变离子通道的基因表达量，从而安全有效地改善患者心律失常并减少逆转型心律失常（TdP）的发生。由此可见，心律失常相关基因的研究具有重大的意义以及广阔的前景^[3]。

2 心律失常相关基因及其相关疾病

正常心肌细胞的离子通道可以调控心肌细胞的活性，将冲动从一个细胞传递到下一个细胞，维持正常的心肌电生理活动^[3]。心律失常相关基因对应编码离子通道的亚基、转录调节因子、酶、转运体及其他调节离子通道功能的蛋白，直接或间接地作用于心脏相关电生理活动。如蛋白磷酸酶 1（PP1）和蛋白磷酸酶 2A（PP2A）的激活可增加离子通道去磷酸化，从而修复失活通道^[9]；内向整流钾离子通道亚基 Kir2.1 表达量的提高能够使背景钾电流（IK1）增加^[10]等。而心肌细胞钙调蛋白的表达量的变化，会直接影响细胞内钙离子从肌浆网释放的能力，从而导致细胞内钙超载，引发迟后除极，最终导致心律失常。

心律失常遗传病中，有先天性长 QT 综合征（LQTS）、Brugada 综合症（BrS）、儿茶酚胺诱导的多型室性心动过速（CPVT）、短 QT 综合征（SQTS）、长 QT 间期综合征（LQTS）和室上心动过速（SVT）。上述疾病患者的特定基因发生突变或表达量产生改变时，引起离子通道功能失调，进

而引发家族性心律失常。

因此，了解各个心律失常相关基因组^[11]作用，对研究心律失常发病机制、心律失常疾病诊断、发现药物作用靶点、临床实践和实现个性化医疗有着积极的推进和辅助作用。表 1 列出了目前心律失常相关基因及相关疾病，并以功能进行了分类。从表 1 中可以看出，单一基因的异常表达可引发多种心律失常，而同一种心律失常与多种基因均相关。因此，不难得出结论，心律失常的发病机制复杂，治疗策略应从多方面，尤其可以从基因调节方面入手，而不单纯停留在单一离子通道阻断上。中药复方及中药单体在抗心律失常方面有着出色的表现，虽在离子通道阻断方面有一定的成果，但并没有说清其药理机制。以下将通过总结中药在调节心律失常相关基因方面的作用，进一步探讨中药治疗心律失常的靶标。

3 中药治疗心律失常的研究进展

心律失常属中医“心悸”“怔忡”范畴，《伤寒论》中记载“脉结代、心动悸”即是房颤。其病位于心，临床以气阴两虚、心脉瘀阻型多见。依据中医络病理论，心律失常主要是由于气阴两虚导致心络的络虚不荣和络脉瘀阻，从而发生心律失常^[88]。中药多以补虚药为主，益气养阴为中医治疗心律失常的基本原则，代表方剂有炙甘草汤和生脉散^[89]。

3.1 中药复方

部分化学药治疗心律失常会产生很多副作用，中药及中西药结合治疗效果良好^[90]，在国际上获得了越来越多的认可，对中药抗心律失常的作用机制也开始了深入的研究，其中稳心颗粒由于其对钠通道的独特作用被誉为“来自远东的心房选择性抗心律失常药物”^[91]。抗心律失常复方中药以稳心颗粒为代表，为多组方构成。因此，其作用机制可能为多靶点共同起效，除了离子通道阻断的方式，还可能通过改变基因量、时、空的效应，即改变基因的表达量、表达时间、转录位置等方式，来调节细胞整体的功能状态，改善心肌细胞生理机能，从而治疗心律失常。

中药复方治疗心律失常基因水平的作用机制见表 2。可以看出，中药复方能够对心律失常相关基因表达量起到调节作用。其中多数药物作用的 GJA1 是编码间隙连接蛋白 43（Cx43）的基因。调节该基因表达量，能够影响其蛋白表达量，从而修复心脏传导系统，恢复细胞间电偶联以及化学信息的交流，重新连接细胞，促进细胞的新陈代谢、增

表 1 已发现的心律失常相关基因及其致病机制

Table 1 Arrhythmia related genes and their pathological mechanisms

功能分类	相关疾病及作用机制
L 型电压门控钙离子通道 (I _{Ca-L})	
CACNA1C (Cav1.2 α 1c 亚基)	阵发性室上心动过速 ^[12] 、Brugada 综合征 ^[13] 、房室传导阻滞 ^[14] 、长 QT 间期综合征 ^[14] 、短 QT 间期综合征 ^[14]
CACNA2D1 (Cav2.1 α 2/ δ 1 亚基)	短 QT 间期综合征 ^[14] 、房颤 ^[12] 、心房扑动 ^[12] 、先天性长 QT 间期综合征 ^[15] 、阵发性家族室颤 ^[12] 、长 QT 间期综合征 ^[14] 、Brugada 综合征 ^[13-14]
CACNA1D (Cav1.3 α 1D 亚基)	室颤 ^[12] 、窦性心律失常、降低心率 ^[16] 、心动过缓 ^[17]
电压依赖钙离子通道 (I _{Ca})	
CACNA2D2 (Cav2.2 α 2/ δ 2 亚基)	室上心动过速 ^[12] 、房颤、室颤 ^[12]
CACNB2 (Cav3.2 β 2 亚基)	心肌梗死、室颤 ^[12] 、阵发性室上心动过速、Brugada 综合征 ^[13,18] 、短 QT 间期综合征 ^[18]
电压门控钠离子通道 (I _{Na})	
SCN1B (Nav. β I 型 β 亚基)	Brugada 综合征 ^[13] 、家族性房颤 ^[19] 、室颤 ^[12]
SCN2B (Nav. β II 型 β 亚基)	家族性房颤 ^[19]
SCN3B (Nav. β III 型 β 亚基)	Brugada 综合征 ^[13] 、家族性房颤 ^[20]
SCN4B (Nav. β IV 型 β 亚基)	长 QT 间期综合征、动作电位延长、早后除极 ^[14] 、家族性房颤 ^[21]
SCN5A (Nav1.5V 型 α 亚基)	长 QT 间期综合征 1 ^[22] /3 ^[14,23] 、Brugada 综合征、窦性心律不齐 ^[24] 、右束支传导阻滞 ^[14,25] 、房颤 ^[12] 、先天性室颤 ^[26] 、先天性长 QT 间期综合征 ^[12] 、心房扑动 ^[12] 、动作电位延长、早后除极 ^[14]
电压依赖钾离子通道 (I _{Kur})	
KCNA5 (Kv1.5, shaker-related 亚家族成员 5)、 KCNA1 (Kv β 1, shaker-related 亚家族成员 β 1)	房颤 ^[27] 、室颤 ^[12]
瞬时外向钾通道 (I _{to})	
KCND3 (Kv4.3, Shal-related 亚家族成员 3)	Brugada 综合征 ^[13]
KCNE2 (MiRP1, Isk-related 亚家族成员 2)	长 QT 间期综合征 6 ^[14,28] 、房颤 ^[2] 、延长动作电位时程、早后除极
快速激活延迟整流钾通道 (IKr)	
KCNH2 (Kv11, 亚家族 hERG 成员 2)	长 QT 间期综合征 2 ^[14,29] 、延长动作电位时程、早后除极、QT 间期综合征 ^[2] 、家族性房颤 ^[2] 、室性心律失常
KCNE3 (MiRP2, Isk-related 亚家族成员 3)、 KCNE4 (MiRP3, Isk-related 亚家族成员 4)	Brugada 综合征 ^[13]
慢速激活延迟整流钾通道 (IKs) ^[30]	
KCNQ1 (Kv7.1, KQT 样亚家族成员 1)	长 QT 间期综合征 1 ^[14,30-32] 、延长动作电位、早后除极、短 QT 间期综合征 ^[33] 、家族性房颤 ^[34]
KCNE1 (Mink, Isk-related 家族成员 1)	动作电位时程延长、早后除极、长 QT 间期综合征 5 ^[14,32,35]
KCNE1L (Mink-like, KCNE1-like)	Brugada 综合征 ^[13]
ATP 激活的内向整流钾通道 (I _{K,ATP})	
KCNJ8 (Kir6.1, 亚家族 J 成员 8)	先天性室颤 ^[14] 、早期复极综合征 ^[36]
KCNJ11 (Kir6.2, 亚家族 J 成员 11)	刺激交感神经致心律失常 ^[37]
内向整流钾通道 (I _{K1})	
KCNJ12 (Kir2.2, 亚家族 J 成员 12)	房颤、室颤、心房扑动 ^[12]
KCNJ2 (Kir2.1, 亚家族 J 成员 2)、KCNJ4 (Kir2.3, 亚家族 J 成员 4)	长 QT 间期综合征 7 ^[14,38] 、延长动作电位时程、早后除极、折返、室颤、短 QT 间期综合征 ^[39] 、家族性房颤 ^[2]
乙酰胆碱激活的内向整流钾通道 (I _{K,Ach})	
KCNJ3 (Kir3.1 亚家族 J 成员 3)、KCNJ5 (Kir3.4 亚家族 J 成员 5)	长 QT 间期综合征 ^[14] 、房颤、延长动作电位、早后除极
HCN4 (If 起搏通道亚基)	心脏起搏电流、先天病态窦房结综合征 ^[40]

续表 1

功能分类	相关疾病及作用机制
转录调节因子	
FHL2 (four and a half LIM 结构域 2)	影响 IK、I _{ks} 、细胞结构 ^[41] , 先天性长 QT 间期综合征 ^[41]
CALR (钙网蛋白)	影响细胞增殖、钙释放 ^[42-43] , 窦性心动过缓 ^[44]
PITX2 (paired-like 同源域 2)	可使 Nppa/KCNQ2 上调 ^[45] 、心动过速、房颤、心房扑动 ^[45]
酶 (内钙调节)	
CAV3 (caveolae 中的膜内在蛋白)	影响心肌收缩 ^[46] 、细胞内钙离子 ^[46] 、细胞凋亡 ^[47] , 长 QT 间期综合征 9 ^[14]
FKBP1A (FK506 结合蛋白 1α12kDa)	影响心室细胞收缩以及形态发育 ^[48]
FKBP1B (FK506 结合蛋白 1β12.6kDa)	影响钙流 ^[49-50] 、心肌梗死 ^[51-52] 、房颤 ^[53] 、室上心动过速 ^[52] 、室间隔膜形态 ^[50] 、心肌收缩 ^[50]
ASPH (天门冬氨酸 β-羟化酶)	影响钙离子释放 ^[54-55] 、室上心动过速 ^[54]
转运体	
ATP2A2 (肌浆网钙泵)	钙离子调控 ^[56] , 慢性房颤 ^[56]
PLN (受磷蛋白)	钙离子调控 ^[56] , 扩张型心肌病 ^[14] 、房颤 ^[56] 、早后除极、迟后除极 ^[14]
TTR (甲状腺素蛋白)	肌纤维混乱早后除极、迟后除极、折返、肥厚型心肌病 ^[14]
其他	
GPD1L (磷酸脱氢酶 1 样甘油醛 3)	影响 I _{Na} , Brugada 综合征 ^[13]
HSPA1A (热休克蛋白 70)	细胞凋亡、蛋白折叠 ^[57] , 房颤 ^[57]
CASQ2 (肌钙钙蛋白)	钙离子调控 ^[58] 、心律失常组织中 mRNA 减少 ^[59] 、影响心肌收缩偶联 ^[12] 和细胞形态 ^[60] 、蛋白聚合 ^[61] 、儿茶酚胺诱导的多形性室性心动过速 ^[14,62-63] 、室上心动过速 ^[64]
CRYAB (晶状体蛋白)	钙离子调控 ^[58] 、影响心肌收缩 ^[65] 、引起心肌细胞自噬 ^[66] , 房颤 ^[57]
FHL1 (four and a half LIM 结构域 1)	心房细胞中直接与 KCNA5 通道结合、调节 KCNA5 表达 ^[41,67] , 先天性长 QT 间期综合征 ^[41]
SNTA1 (syntrophin 蛋白)	长 QT 间期综合征 12 ^[14] 、延长动作电位时程、早后除极
APLP2 (淀粉样蛋白 β 前体样蛋白 2)	细胞收缩 ^[68] , 室颤 ^[68]
AKAP6 (锚定蛋白激酶 6)	与 CAMKII 依赖的信号通路相关、调节钙稳态 ^[69] , 心衰 ^[70]
AKAP7 (锚定蛋白激酶 7)	通过 cAMP 途径激活 L _{Ca-L} ^[71] 、影响延迟内向钾电流 ^[72] , 长 QT 间期综合征 ^[72]
AKAP9 (锚定蛋白激酶 9)	影响 I _{ks} , 动作电位延长、早后除极、长 QT 间期综合征 1 ^[14,27]
ANK1 (红细胞锚蛋白 1)	锚定转运分子、影响离子通道功能, 心律失常 ^[73]
ANK2 (神经元锚蛋白 2)	影响 Na/Ca 交换体 ^[74] 、Na/K-ATP 酶 ^[74] , 先天性长 QT 间期综合征 ^[74-75] 、窦性心律不齐 ^[75] 、儿茶酚胺诱导的多形性室性心动过速 ^[74] 、长 QT 间期综合征 4 ^[14,76] 、延长动作电位、早后除极
BIN1 ^[77] (侨联整合器 1)	钙通道转运, 调控钙离子、钾离子 ^[77] 、延长动作电位时程, 室颤 ^[77]
KCNIP2 (离子通道相互作用蛋白)	Kv 离子通道相互作用蛋白、影响 I _o ^[78] , 室上心动过速 ^[78]
NPPA (利钠肽 A)	房颤 ^[57] 、室上心动过速 ^[79] 、心动过缓 ^[79]
NPPB (利钠肽 B)	影响钠钾 ATP 酶 ^[79] , 房颤 ^[57] 、室上心动过速 ^[79]
间隙连接蛋白	
GJA1 (α1, 4.3×10 ⁴)、GJA5 (α5, 4.0×10 ⁴)、GJC1 (γ1, 4.5×10 ⁴)	CX43 蛋白间隙连接的形成 ^[57] , 房颤 ^[57] 、室性心动过速 ^[80] 、心动过缓 ^[80]
FXYD1 (FXD 离子转运蛋白 1)	影响 I _{Na} 、钙稳态 ^[81] 、影响钠离子外流 ^[82] 和内流 ^[83] 、心肌细胞收缩 ^[84-85]
RYR2 (兰尼丁受体 2)	肌浆网钙释放 ^[14] , 儿茶酚胺诱导的多形性室性心动过速 ^[14,86] 、心律失常性右心室发育不良、心肌病 ^[14] 、室上心动过速 ^[14]
溶质运载蛋白	
APBA3 (β 淀粉样前体结合蛋白 3)	房颤 ^[57]
SLC30A1 (α30, 成员 1)	锌离子转运, 房颤 ^[57]
SLC8A1 (溶质运载蛋白 8)	与钙调控相关 ^[56] , 室上心动过速 ^[87] 、慢性房颤 ^[56]

表2 治疗心律失常中药复方及其基因水平作用机制

Table 2 CMM formulas for anti-arrhythmia and their mechanisms in gene regulation

复方名称	复方组成	实验模型	作用机制
稳心颗粒	党参、黄精、三七、琥珀、甘松	大鼠缺血心律失常模型	GJA1↑ ^[94]
定心胶囊	生地、炙甘草、人参、黄芪、麦冬、丹参	大鼠房颤模型	ATPA2A↑ ^[92] 、 CACNA1C↑ ^[92] 、 GJA5↓ ^[95]
参松养心胶囊	人参、麦冬、山茱萸、丹参、炒酸枣仁、桑寄生、赤芍、土鳖虫、甘松、黄连、南五味子、龙骨	兔急性房颤模型	KCNH2↓ ^[93] 、 CACNA1C↓ ^[93]
健心平律丸	太子参、黄芪、竹茹、橘红、麦冬、半夏、枳壳、三七、远志	大鼠心肌缺血再灌注心律失常模型	GJA1↑ ^[96]
扶正化瘀胶囊	丹参、发酵虫草菌粉、桃仁、松花粉、绞股蓝、五味子(制)	大鼠心肌梗死室颤	GJA1↑ ^[97]
麻黄附子细辛汤	麻黄、细辛、附子	大鼠缓慢性心律失常模型	CAMKII↑ ^[98]
丹参片合参芍片	丹参, 白芍, 人参	大鼠缺血心律失常模型	GJA1↑ ^[99]
生脉注射液联合血塞通注射液	生脉注射液: 红参、麦冬、五味子; 血塞通注射液: 三七总皂苷	大鼠心肌梗死室颤	GJA1↑ ^[100]
复方黄芪养心合剂	黄芪、党参、太子参、苦参、玄参、丹参、甘松、山楂	大鼠心肌缺血再灌注心律失常模型	GJA1↑ ^[101]

↑-表达上调 ↓-表达下调, 下同

↑-up-regulated expression ↓-down-regulated expression, same as below

殖分化、物质交换等过程。稳心颗粒、健心平律丸等药物均能逆转 GJA1 基因的异常低表达, 进而保护心肌细胞, 达到治疗心律失常的目的。而定心胶囊、参松养心胶囊能够调节钾离子通道编码基因、L 型钙离子通道编码基因等^[92-93]。因此, 调节基因表达量可能是抗心律失常中药复方治疗心律失常效果好、副作用小的机制之一。但多数作用机制还未明确, 提示后续可以对这些药物进行心律失常基因组筛选, 从心律失常相关基因改变的角度, 研究其作用机制。

3.2 中药有效成分

中药复方在抗心律失常中, 显示出较好的效果。而单体成分是中药复方的物质基础。随着中药有效成分的提取分离技术的不断提高, 针对其作用机制的研究不断深入。越来越多的实验证明, 中药有效成分有抗心律失常的作用。如丹参酮 II_A 能够明显降低血清肿瘤坏死因子-α (TNF-α) 的水平, 通过抑制炎症因子的表达, 改善房颤心房组织损伤, 从而治疗房颤^[102]。中药有效成分能直接调节心律失常相关基因, 其基因水平的作用机制见表 3。如人参皂苷 Rg₁、人参皂苷 Rb₁ 等为中药三七的有效成分, 能够调节基因表达量, 而三七为复方中药稳心颗粒佐药, 提示稳心颗粒治疗心律失常的作用机制很有

可能是通过其中单体成分调节心律失常相关基因而起效的。目前, 基因芯片、转录组学、代谢组学、蛋白组学的发展为中药药理作用机制的研究提供了良好的手段, 可通过研究差异表达基因、蛋白寻找作用通路, 揭示药物作用机制, 或根据差异表达靶基因, 对中药复方中潜在有效单体成分进行筛选, 找出药效成分, 进而揭示全方药理作用机制。

4 结语与展望

研究发现, 基因突变或表达量变化导致的离子通道重构是发生心律失常的关键原因之一。因此, 通过调节特定基因表达量或使用病毒载体靶向修复缺失基因等基因治疗方式成为缓解心律失常的方法之一^[3]。通过纠正失衡 miRNA 调控其靶基因 mRNA 转录水平的最新研究结果为心律失常的基因治疗带来了新思路^[112]。当前一些治疗心律失常的药物因其产生的副作用, 使其应用受到限制。决奈达隆曾被认为是一种可以改善房颤远期预后, 具有良好应用前景的抗心律失常药物, 但对永久性房颤的作用仍存有争议, 并不主张用于心衰和左心室收缩功能障碍的病人^[113]。

中药在治疗心律失常有较好的疗效^[114], 而中药抗心律失常的作用机制非常复杂, 单一基因或单一离子通道的研究并不能诠释其科学内涵。须以整体

表 3 抗心律失常中药有效成分及其基因水平作用机制

Table 3 Compounds of CMM for anti-arrhythmia effect and their mechanisms in gene regulation

有效成分	实验模型	作用机制
生物碱类		
小檗碱	大鼠心肌组织	KCNH2↓ ^[103]
小檗胺	大鼠缺血再灌注心律失常模型	ATP2A2 ^[104]
莲心碱	高表达 hERG 蛋白的 HEK293 细胞	KCNH2↑ ^[103]
乌头碱	乳鼠心肌细胞	SCN5A↑、CACNA1C↑、KCND3↓ ^[105]
蝙蝠葛碱	快速起搏家兔心房细胞	GJA5↑ ^[106]
皂苷类		
黄芪皂苷 IV	大鼠缺氧复氧心律失常细胞模型	ATP2A2↑ ^[107]
甘草苷	乌头碱诱导心律失常的乳鼠心肌细胞	SCN5A↓、CACNA1C↓、KCND3↑ ^[105]
人参皂苷 Rg ₁	乌头碱诱导心律失常的乳鼠心肌细胞	SCN5A↓、CACNA1C↓、KCND3↑ ^[105]
人参皂苷 Rb ₁	乌头碱诱导心律失常的乳鼠心肌细胞	SCN5A↓、CACNA1C↓、KCND3↑ ^[105]
黄酮类		
丹参酮 II _A 磺酸钠	大鼠房颤细胞模型	KCNA5↑ ^[108]
丹参酮 II _A	大鼠房颤模型	CACNA1C↑ ^[109] 、KCNJ2↑ ^[110]
强心苷类		
甘松	大鼠急性心肌缺血心律失常模型	GJA1↑ ^[111]

观的思维方式，全方位、多角度地探索药物作用机制。目前，中药复方及其有效成分治疗心律失常的研究多选择具有代表性的基因和离子通道进行实验研究。但考虑到中药多组分、多靶点、多途径的起效特点，应系统地对抗心律失常相关基因靶点进行评价，从而探知其作用机制。因此，在当今基因组学快速发展的大环境下，可以设计专一的心律失常相关基因组芯片，来检测其基因差异表达变化，进而锁定关键作用基因，在蛋白水平以及其调控的细胞功能水平进行验证。这样在一定程度上，可以快速定位中药作用于心律失常的主要靶点，为后续研究奠定基础，并指明方向，对阐明中药抗心律失常作用机制以及中药现代化的发展具有重要的意义。

参考文献

[1] Roquer J, Rodriguez-Campello A, Gomis M, et al. Comparison of the impact of atrial fibrillation on the risk of early death after stroke in women versus men [J]. *J Neurol*, 2006, 253(11): 1484-1489.

[2] Nattel S, Carlsson L. Innovative approaches to anti-arrhythmic drug therapy [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2006, 5(12): 1034-1049.

[3] Dobrev D, Carlsson L, Nattel S. Novel molecular targets for atrial fibrillation therapy [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2012, 11(4): 275-291.

[4] 戴德哉. 抗心律失常药物作用的新靶点 [J]. *中国新药*

杂志, 2009, 18(7): 592-597.

[5] Podrid P J. Aggravation of arrhythmia by antiarrhythmic drugs (Proarrhythmia) [J]. *Cardiac Electrophysiol Clin*, 2010, 2(3): 459-470.

[6] Roberts J D, Gollob M H. A contemporary review on the genetic basis of atrial fibrillation [J]. *Methodist Debakey Cardiovasc J*, 2014, 10(1): 18-24.

[7] Roberts J D, Gollob M H. Impact of genetic discoveries on the classification of lone atrial fibrillation [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 55(8): 705-712.

[8] Kikuchi K. Targeted modification of atrial electrophysiology by homogeneous transmural atrial gene transfer [J]. *Circulation*, 2005, 111(3): 264-270.

[9] Levy S, Beharier O, Etzion Y, et al. Molecular basis for zinc transporter 1 action as an endogenous inhibitor of L-type calcium channels [J]. *J Biol Chem*, 2009, 284(47): 32434-32443.

[10] Dobrev D, Graf E, Wettwer E, et al. Molecular basis of downregulation of G-protein-coupled inward rectifying K (+) current I_{K_{ACh}} in chronic human atrial fibrillation: decrease in GIRK4 mRNA correlates with reduced I_{K_{ACh}} and muscarinic receptor-mediated shortening of action potentials [J]. *Circulation*, 2001, 104(21): 2551-2557.

[11] Ramirez A H, Shaffer C M, Delaney J T, et al. Novel rare variants in congenital cardiac arrhythmia genes are frequent in drug-induced torsades de pointes [J]. *Pharmacogenomics J*, 2013, 13(4): 325-329.

[12] Fahim P M. Mosby's drug consult 2003 [J]. *Int J Infect*

- Dis*, 2003(4): 294.
- [13] Berne P, Brugada J. Brugada syndrome 2012 [J]. *Circ J*, 2012, 76(7): 1563-1571.
- [14] Chopra N, Knollmann B C. Genetics of sudden cardiac death syndromes [J]. *Curr Opin Cardiol*, 2011, 26(3): 196-203.
- [15] Antzelevitch C, Pollevick G D, Cordeiro J M, et al. Loss-of-function mutations in the cardiac calcium channel underlie a new clinical entity characterized by ST-segment elevation, short QT intervals, and sudden cardiac death [J]. *Circulation*, 2007, 115(4): 442-449.
- [16] Platzer J, Engel J, Schrott-Fischer A, et al. Congenital deafness and sinoatrial node dysfunction in mice lacking class D L-type Ca²⁺ channels [J]. *Cell*, 2000, 102(1): 89-97.
- [17] Baig S M, Koschak A, Lieb A, et al. Loss of Cav1. 3 (CACNA1D) function in a human channelopathy with bradycardia and congenital deafness [J]. *Nat Neurosci*, 2011, 14(1): 77-84.
- [18] Chopra N, Knollmann B C. Genetics of sudden cardiac death syndromes [J]. *Curr Opin Cardiol*, 2011, 26(3): 196-203.
- [19] Watanabe H, Darbar D, Kaiser D W, et al. Mutations in sodium channel beta1-and beta2-subunits associated with atrial fibrillation [J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2009, 2(3): 268-275.
- [20] Olesen M S, Jespersen T, Nielsen J B, et al. Mutations in sodium channel beta-subunit SCN3B are associated with early-onset lone atrial fibrillation [J]. *Cardiovasc Res*, 2011, 89(4): 786-793.
- [21] Li R G, Wang Q, Xu Y J, et al. Mutations of the SCN4B-encoded sodium channel beta4 subunit in familial atrial fibrillation [J]. *Int J Mol Med*, 2013, 32(1): 144-150.
- [22] Green R C, Berg J S, Grody W W, et al. ACMG recommendations for reporting of incidental findings in clinical exome and genome sequencing [J]. *Genet Med*, 2013, 15(7): 565-574.
- [23] Bennett P B, Yazawa K, Makita N, et al. Molecular mechanism for an inherited cardiac arrhythmia [J]. *Nature*, 1995, 376(6542): 683-685.
- [24] Benson D W, Wang D W, Dymment M, et al. Congenital sick sinus syndrome caused by recessive mutations in the cardiac sodium channel gene (SCN5A) [J]. *J Clin Invest*, 2003, 112(7): 1019-1028.
- [25] Schott J J, Alshinawi C, Kyndt F, et al. Cardiac conduction defects associate with mutations in SCN5A [J]. *Nat Genet*, 1999, 23(1): 20-21.
- [26] Chen Q, Kirsch G E, Zhang D, et al. Genetic basis and molecular mechanism for idiopathic ventricular fibrillation [J]. *Nature*, 1998, 392(6673): 293-296.
- [27] Shimizu W, Horie M. Phenotypic manifestations of mutations in genes encoding subunits of cardiac potassium channels [J]. *Circ Res*, 2011, 109(1): 97-109.
- [28] Abbott G W, Sesti F, Splawski I, et al. MiRP1 forms IKr potassium channels with HERG and is associated with cardiac arrhythmia [J]. *Cell*, 1999, 97(2): 175-187.
- [29] Curran M E, Splawski I, Timothy K W, et al. A molecular basis for cardiac arrhythmia: HERG mutations cause long QT syndrome [J]. *Cell*, 1995, 80(5): 795-803.
- [30] Charpentier F, Merot J, Loussouarn G, et al. Delayed rectifier K(+) currents and cardiac repolarization [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2010, 48(1): 37-44.
- [31] Wang Q, Curran M E, Splawski I, et al. Positional cloning of a novel potassium channel gene: KVLQT1 mutations cause cardiac arrhythmias [J]. *Nat Genet*, 1996, 12(1): 17-23.
- [32] Neyroud N, Tesson F, Denjoy I, et al. A novel mutation in the potassium channel gene KVLQT1 causes the Jervell and Lange-Nielsen cardioauditory syndrome [J]. *Nat Genet*, 1997, 15(2): 186-189.
- [33] Bellocq C, van Ginneken A C, Bezzina C R, et al. Mutation in the KCNQ1 gene leading to the short QT-interval syndrome [J]. *Circulation*, 2004, 109(20): 2394-2397.
- [34] Chen Y H, Xu S J, Bendahhou S, et al. KCNQ1 gain-of-function mutation in familial atrial fibrillation [J]. *Science*, 2003, 299(5604): 251-254.
- [35] Schulze-Bahr E, Wang Q, Wedekind H, et al. KCNE1 mutations cause jervell and Lange-Nielsen syndrome [J]. *Nat Genet*, 1997, 17(3): 267-268.
- [36] Shimizu W, Horie M. Phenotypic manifestations of mutations in genes encoding subunits of cardiac potassium channels [J]. *Circ Res*, 2011, 109(1): 97-109.
- [37] Zingman L V, Hodgson D M, Bast P H, et al. Kir6. 2 is required for adaptation to stress [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, 99(20): 13278-13283.
- [38] Plaster N M, Tawil R, Tristani-Firouzi M, et al. Mutations in Kir2. 1 cause the developmental and episodic electrical phenotypes of Andersen's syndrome [J]. *Cell*, 2001, 105(4): 511-519.
- [39] Priori S G, Pandit S V, Rivolta I, et al. A novel form of short QT syndrome (SQT3) is caused by a mutation in the KCNJ2 gene [J]. *Circ Res*, 2005, 96(7): 800-807.
- [40] Schulze-Bahr E, Neu A, Friederich P, et al. Pacemaker channel dysfunction in a patient with sinus node disease [J]. *J Clin Invest*, 2003, 111(10): 1537-1545.
- [41] Chu P H, Chen J. The novel roles of four and a half LIM proteins 1 and 2 in the cardiovascular system [J]. *Chang Gung Med J*, 2011, 34(2): 127-134.
- [42] Nakamura K, Zuppini A, Arnaudeau S, et al. Functional specialization of calreticulin domains [J]. *J Cell Biol*,

- 2001, 154(5): 961-972.
- [43] Mesaeri N, Nakamura K, Zvaritch E, *et al.* Calreticulin is essential for cardiac development [J]. *J Cell Biol*, 1999, 144(5): 857-868.
- [44] Nakamura K, Robertson M, Liu G, *et al.* Complete heart block and sudden death in mice overexpressing calreticulin [J]. *J Clin Invest*, 2001, 107(10): 1245-1253.
- [45] Wang J, Klysis E, Sood S, *et al.* Pitx2 prevents susceptibility to atrial arrhythmias by inhibiting left-sided pacemaker specification [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107(21): 9753-9758.
- [46] Calaghan S, White E. Caveolae modulate excitation-contraction coupling and beta2-adrenergic signalling in adult rat ventricular myocytes [J]. *Cardiovasc Res*, 2006, 69(4): 816-824.
- [47] Tsutsumi Y M, Horikawa Y T, Jennings M M, *et al.* Cardiac-specific overexpression of caveolin-3 induces endogenous cardiac protection by mimicking ischemic preconditioning [J]. *Circulation*, 2008, 118(19): 1979-1988.
- [48] Shou W, Aghdasi B, Armstrong D L, *et al.* Cardiac defects and altered ryanodine receptor function in mice lacking FKBP12 [J]. *Nature*, 1998, 391(6666): 489-492.
- [49] George C H, Higgs G V, Mackrill J J, *et al.* Dysregulated ryanodine receptors mediate cellular toxicity: restoration of normal phenotype by FKBP12. 6. [J]. *J Biol Chem*, 2003, 278(31): 28856-28864.
- [50] Xin H B, Senbonmatsu T, Cheng D S, *et al.* Oestrogen protects FKBP12. 6 null mice from cardiac hypertrophy [J]. *Nature*, 2002, 416(6878): 334-338.
- [51] Wehrens X H T, Lehnart S E, Reiken S, *et al.* Enhancing calstabin binding to ryanodine receptors improves cardiac and skeletal muscle function in heart failure [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, 102(27): 9607-9612.
- [52] Wehrens X H T, Lehnart S E, Huang F, *et al.* FKBP12. 6 deficiency and defective calcium release channel (ryanodine receptor) function linked to exercise-induced sudden cardiac death [J]. *Cell*, 2003, 113(7): 829-840.
- [53] Shan J, Xie W, Betzenhauser M, *et al.* Calcium leak through ryanodine receptors leads to atrial fibrillation in 3 mouse models of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia [J]. *Circ Res*, 2012, 111(6): 708-717.
- [54] Yuan Q, Fan G C, Dong M, *et al.* Sarcoplasmic reticulum calcium overloading in junctin deficiency enhances cardiac contractility but increases ventricular automaticity [J]. *Circulation*, 2007, 115(3): 300-309.
- [55] Cai W F, Pritchard T, Florea S, *et al.* Ablation of junctin or triadin is associated with increased cardiac injury following ischaemia/reperfusion [J]. *Cardiovasc Res*, 2012, 94(2): 333-341.
- [56] El-Armouche A, Boknik P, Eschenhagen T, *et al.* Molecular determinants of altered Ca^{2+} handling in human chronic atrial fibrillation [J]. *Circulation*, 2006, 114(7): 670-680.
- [57] Mace L C, Yermalitskaya L V, Yi Y, *et al.* Transcriptional remodeling of rapidly stimulated HL-1 atrial myocytes exhibits concordance with human atrial fibrillation [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2009, 47(4): 485-492.
- [58] Terentyev D, Viatchenko-Karpinski S, Gyorke I, *et al.* Calsequestrin determines the functional size and stability of cardiac intracellular calcium stores: Mechanism for hereditary arrhythmia [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100(20): 11759-11764.
- [59] Denegri M, Avelino-Cruz J E, Boncompagni S, *et al.* Viral gene transfer rescues arrhythmogenic phenotype and ultrastructural abnormalities in adult calsequestrin-null mice with inherited arrhythmias [J]. *Circ Res*, 2012, 110(5): 663-668.
- [60] Rizzi N, Liu N, Napolitano C, *et al.* Unexpected structural and functional consequences of the R33Q homozygous mutation in cardiac calsequestrin: a complex arrhythmogenic cascade in a knock in mouse model [J]. *Circ Res*, 2008, 103(3): 298-306.
- [61] Kim E, Youn B, Kemper L, *et al.* Characterization of human cardiac calsequestrin and its deleterious mutants [J]. *J Mol Biol*, 2007, 373(4): 1047-1057.
- [62] di Barletta M R, Viatchenko-Karpinski S, Nori A, *et al.* Clinical phenotype and functional characterization of CASQ2 mutations associated with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia [J]. *Circulation*, 2006, 114(10): 1012-1019.
- [63] Viatchenko-Karpinski S, Terentyev D, Gyorke I, *et al.* Abnormal calcium signaling and sudden cardiac death associated with mutation of calsequestrin [J]. *Circ Res*, 2004, 94(4): 471-477.
- [64] Chopra N, Kannankeril P J, Yang T, *et al.* Modest reductions of cardiac calsequestrin increase sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} leak independent of luminal Ca^{2+} and trigger ventricular arrhythmias in mice [J]. *Circ Res*, 2007, 101(6): 617-626.
- [65] Maloyan A, Osinska H, Lammerding J, *et al.* Biochemical and mechanical dysfunction in a mouse model of desmin-related myopathy [J]. *Circ Res*, 2009, 104(8): 1021-1028.
- [66] Tannous P, Zhu H, Johnstone J L, *et al.* Autophagy is an adaptive response in desmin-related cardiomyopathy [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105(28): 9745-9750.
- [67] Yang Z, Browning C F, Hallaq H, *et al.* Four and a half LIM protein 1: a partner for KCNA5 in human atrium [J]. *Cardiovasc Res*, 2008, 78(3): 449-457.
- [68] Hasdemir C, Aydin H H, Celik H A, *et al.* Transcriptional

- profiling of septal wall of the right ventricular outflow tract in patients with idiopathic ventricular arrhythmias [J]. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2010, 33(2): 159-167.
- [69] Faul C, Dhume A, Schechter A D, *et al.* Protein kinase A, Ca²⁺/calmodulin-dependent kinase II, and calcineurin regulate the intracellular trafficking of myopodin between the Z-disc and the nucleus of cardiac myocytes [J]. *Mol Cell Biol*, 2007, 27(23): 8215-8227.
- [70] Zakhary D R, Moravec C S, Bond M. Regulation of PKA binding to AKAPs in the heart: alterations in human heart failure [J]. *Circulation*, 2000, 101(12): 1459-1464.
- [71] Fraser I D, Tavalin S J, Lester L B, *et al.* A novel lipid-anchored A-kinase anchoring protein facilitates cAMP-responsive membrane events [J]. *EMBO J*, 1998, 17(8): 2261-2272.
- [72] Kapiloff M S. Contributions of protein kinase A anchoring proteins to compartmentation of cAMP signaling in the heart [J]. *Mol Pharmacol*, 2002, 62(2): 193-199.
- [73] Kline C F, Mohler P J. Weighing in on molecular anchors: the role of ankyrin polypeptides in human arrhythmia [J]. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2006, 4(4): 477-485.
- [74] Sherman J, Tester D J, Ackerman M J. Targeted mutational analysis of ankyrin-B in 541 consecutive, unrelated patients referred for long QT syndrome genetic testing and 200 healthy subjects [J]. *Heart Rhythm*, 2005, 2(11): 1218-1223.
- [75] Mohler P J, Splawski I, Napolitano C, *et al.* A cardiac arrhythmia syndrome caused by loss of ankyrin-B function [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, 101(24): 9137-9142.
- [76] Mohler P J, Schott J J, Gramolini A O, *et al.* Ankyrin-B mutation causes type 4 long-QT cardiac arrhythmia and sudden cardiac death [J]. *Nature*, 2003, 421(6923): 634-639.
- [77] Hong T, Yang H, Zhang S, *et al.* Cardiac BIN1 folds T-tubule membrane, controlling ion flux and limiting arrhythmia [J]. *Nat Med*, 2014, 20(6): 624-632.
- [78] Kuo H C, Cheng C F, Clark R B, *et al.* A defect in the Kv channel-interacting protein 2 (KChIP2) gene leads to a complete loss of I (to) and confers susceptibility to ventricular tachycardia [J]. *Cell*, 2001, 107(6): 801-813.
- [79] Vesely D L. Atrial natriuretic peptides in pathophysiological diseases [J]. *Cardiovasc Res*, 2001, 51(4): 647-658.
- [80] Laird D W. Closing the gap on autosomal dominant connexin-26 and connexin-43 mutants linked to human disease [J]. *J Biol Chem*, 2008, 283(6): 2997-3001.
- [81] Song J, Zhang X Q, Carl L L, *et al.* Overexpression of phospholemman alters contractility and [Ca²⁺]_i transients in adult rat myocytes [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2002, 283(2): H576-H583.
- [82] Han F, Bossuyt J, Despa S, *et al.* Phospholemman phosphorylation mediates the protein kinase C-dependent effects on Na⁺/K⁺ pump function in cardiac myocytes [J]. *Circ Res*, 2006, 99(12): 1376-1383.
- [83] Wang X, Gao G, Guo K, *et al.* Phospholemman modulates the gating of cardiac L-type calcium channels [J]. *Biophys J*, 2010, 98(7): 1149-1159.
- [84] Barwe S P, Jordan M C, Skay A, *et al.* Dysfunction of ouabain-induced cardiac contractility in mice with heart-specific ablation of Na, K-ATPase beta1-subunit [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2009, 47(4): 552-560.
- [85] Jia L G, Donnet C, Bogaev R C, *et al.* Hypertrophy, increased ejection fraction, and reduced Na-K-ATPase activity in phospholemman-deficient mice [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2005, 288(4): H1982-H1988.
- [86] Priori S G, Napolitano C, Tiso N, *et al.* Mutations in the cardiac ryanodine receptor gene (hRyR2) underlie catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia [J]. *Circulation*, 2001, 103(2): 196-200.
- [87] Menick D R, Li M S, Chernysh O, *et al.* Transcriptional pathways and potential therapeutic targets in the regulation of Ncx1 expression in cardiac hypertrophy and failure [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2013, 961: 125-135.
- [88] 姚保富. 稳心颗粒治疗心律失常患者长期疗效观察 [J]. *中华全科医学*, 2009, 7(11): 1190-1192.
- [89] 谢朝霞. 中药治疗房颤的系统评价 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2013.
- [90] 方芳, 吴旻, 郭自强, 等. 中西医结合治疗对房颤患者生活质量的影响 [J]. *中华中医药杂志*, 2010, 25(1): 131-133.
- [91] Kalifa J, Avula U M R. The Chinese herb extract Wenxin Keli: Atrial selectivity from the far east [J]. *Heart Rhythm*, 2012, 9(1): 132-133.
- [92] 张瑞玉, 张艳, 王艳霞, 等. 定心胶囊对房颤大鼠心房电重构的影响 [J]. *中华中医药学刊*, 2008, 26(5): 981-983.
- [93] 邓贵智, 胡建新. 伊布利特、参松养心胶囊对兔急性房颤的预防作用及α1C、β1和IKr的表达 [J]. *岭南心血管病杂志*, 2011(S1): 201-202.
- [94] 王广强. 步长稳心颗粒通过调节Cx43稳定性抗缺血性心律失常作用研究 [D]. 长春: 吉林大学, 2013.
- [95] 宋婷婷. 定心胶囊对房颤大鼠心肌组织Ca²⁺-ATP酶及Cx40基因表达影响的实验研究 [D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2006.
- [96] 何绪屏, 陈东风, 郑建宏, 等. 健心平律丸抗心律失常的机理研究 [J]. *广州中医药大学学报*, 2004, 21(4): 281-283.
- [97] 吴爱明, 王硕仁, 张冬梅, 等. 扶正化瘀胶囊对心肌梗死大鼠心肌缝隙连接蛋白43表达的影响 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2007, 5(11): 1078-1080.

- [98] 张水馨. 基于 Ca^{2+} -CaM-CaMKII 信号传导通路的麻黄附子细辛汤对 CaM/CaMKII 的影响 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2014.
- [99] 吴爱明. 活血益气方药改善心肌梗死大鼠模型心肌损伤和 CX43 的研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2010.
- [100] 吴爱明, 张冬梅, 娄利霞, 等. 生脉注射液联合血塞通注射液对心肌梗死大鼠室颤阈值和心肌连接蛋白 43 表达的影响 [J]. 中西医结合学报, 2011, 9(7): 775-782.
- [101] 陈启兰. 复方黄芪养心合剂对大鼠再灌注心律失常及心室重构的作用和机理的研究 [D]. 杭州: 浙江中医药大学, 2013.
- [102] 刘维琴, 马清华. 丹参酮 II_A 对房颤大鼠外周血肿瘤坏死因子 α 表达的影响 [J]. 时珍国医国药, 2012, 23(6): 1573-1574.
- [103] 魏 婷, 梁 喆, 金 彦, 等. 小檗碱、莲心碱和甲基莲心碱对 HERG 通道表达的影响 [J]. 中国中药杂志, 2013, 38(2): 239-244.
- [104] Zhang C, Gao L, Zheng Y, *et al.* Berbamine protects the heart from ischemia/reperfusion injury by maintaining cytosolic Ca^{2+} homeostasis and preventing calpain activation [J]. *Circulat J*, 2012, 76(8): 1993-2002.
- [105] 刘 岩, 赵世萍, 董晔, 等. 甘草苷及人参皂苷对乌头碱导致心肌细胞离子通道 mRNA 表达变化的影响 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2008, 14(5): 359-361.
- [106] 张家明, 李大强, 冯义柏, 等. 蝙蝠葛碱对快速心房起搏间隙连接蛋白 40 表达和分布的影响 [J]. 中华心血管病杂志, 2004, 32(7): 609.
- [107] 张大伟. 黄芪皂苷 IV 调节缺氧/复氧心肌细胞钙转运蛋白磷酸化的通路研究 [D]. 南京: 南京医科大学, 2012.
- [108] 杨 娟. 丹参酮 II_A 磺酸钠对房颤大鼠心房肌细胞模型钾通道 Kv1. 5 基因表达影响的研究 [D]. 贵阳: 贵阳中医学院, 2012.
- [109] 刘维琴, 马清华, 牟 霞. 丹参酮 II_A 对房颤大鼠心房肌组织 LTCCa1c mRNA 表达的干预研究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(4): 199-202.
- [110] Shan H, Li X, Pan Z, *et al.* Tanshinone II_A protects against sudden cardiac death induced by lethal arrhythmias via repression of microRNA-1 [J]. *Br J Pharmacol*, 2009, 158(5): 1227-1235.
- [111] Zhang J, Qiang C C, Li W J, *et al.* Effects of *Nardostachys chinensis* on spontaneous ventricular arrhythmias in rats with acute myocardial infarction [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2014, 64(2): 127-133.
- [112] 杨宝峰, 蔡本志. 心律失常发病机制研究进展 [J]. 国际药学研究杂志, 2010, 37(2): 81-88.
- [113] 张 澍. 中国心律失常学科进展 [J]. 中国继续医学教育, 2011(11): 1-4.
- [114] 何立人, 李 燕, 舒 勤. 心律失常的中医论治 [J]. 上海中医药杂志, 2002(1): 15-17.