

## 人参抗心律失常作用机制的研究进展

曹瑀莹<sup>1</sup>, 李劲恒<sup>1,2</sup>, 袁 硕<sup>1,3</sup>, 张庆镐<sup>1\*</sup>, 刘丽萍<sup>1\*</sup>

1. 大连大学 慢性病研究中心大连市重点实验室, 辽宁 大连 116622

2. 内蒙古医科大学附属医院, 内蒙古 呼和浩特 010110

3. 延边大学, 吉林 延吉 133022

**摘要:** 人参 *Panax ginseng* 作为传统中药, 具有较好的抗心律失常作用。从多离子通道阻滞作用、抑制炎症反应、抑制心肌纤维化和重构以及调节自主神经方面, 对近 10 年人参、人参皂苷及含人参的中成药抗心律失常作用机制的研究进展进行综述。为以人参为基础, 探究高效、低毒的抗心律失常中药的实验研究及临床用药提供参考。

**关键词:** 人参; 人参皂苷; 人参中成药; 心律失常; 作用机制

中图分类号: R282.710.5 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2021)10-3157-10

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2021.10.035

## Research progress on mechanism of antiarrhythmic action of *Panax ginseng*

CAO Yu-ying<sup>1</sup>, LI Shao-heng<sup>1,2</sup>, YUAN Shuo<sup>1,3</sup>, ZHANG Qing-gao<sup>1</sup>, LIU Li-ping<sup>1</sup>

1. Dalian Key Laboratory of Chronic Disease Research Center, Dalian University, Dalian 116622, China

2. People's Hospital Affiliated to Medical University of Inner Mongolia Autonomous Region, Hohhot 010110, China

3. Yanbian University, Yanji 133022, China

**Abstract:** *Panax ginseng*, as a traditional Chinese herbal medicine, has a positive therapeutic effect on anti-arrhythmia. This article reviews the research progress of antiarrhythmic mechanism of ginsenoside and Chinese patent medicines containing *P. ginseng* in recent 10 years from the aspects of blocking ion channels, anti-inflammation, regulation of autonomic nerves activity, inhibition of myocardial fibrosis and remodeling. This article provides a reference for the experimental research and clinical use of anti-arrhythmia traditional Chinese medicine with high efficiency and low durg-toxicity.

**Key words:** *Panax ginseng* C. A. Meyer; ginsenoside; ginseng Chinese patent medicine; arrhythmia; mechanism of action

据《中国心血管病报告 2018》推算, 我国心血管疾病患病人数为 2.9 亿, 死亡率高于肿瘤及其他疾病, 居于首位<sup>[1]</sup>。心律失常是临床常见的心血管疾病之一, 是心肌细胞激活异常或传导异常所引起的心脏搏动频率或节律异常, 分为快速型和缓慢型。目前, 我国心律失常患者人数超过 1000 万。据中国心源性猝死流行病学调查资料估计, 我国每年心源性猝死事件数达 54.4 万, 其中 80% 以上由恶性心律失常引起。

人参为五加科植物人参 *Panax ginseng* C. A.

Mey. 的干燥根和根茎, 主要产自中国东北部、韩国、朝鲜、日本、美国、俄罗斯东部等地区。根据产地的不同大致分为中国人参、朝鲜人参和西洋参。根据不同的加工方法可分为红参、生晒参、糖参等。人参具有很高的药用价值, 主要成分包括人参皂苷、多糖、蛋白质、有机酸、挥发油等, 发挥生理活性最重要的成分是人参皂苷。人参具体成分组成见表 1<sup>[2-3]</sup>。

根据人参有效成分结构的不同, 其抑制心律失常的药理作用机制也不尽相同。研究表明人参皂苷

收稿日期: 2020-10-02

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (61671098); 辽宁省自然科学基金资助项目 (20180550388)

作者简介: 曹瑀莹 (1996—), 女, 硕士研究生, 研究方向为心血管疾病靶向治疗及药物筛选。E-mail: caoyuying0821@yeah.com

\*通信作者: 刘丽萍 (1974—), 女, 硕士生导师, 副教授, 从事心血管疾病靶向治疗及药物筛选研究。

Tel: (0411)87402103 E-mail: liuliping@dlu.edu.cn

张庆镐 (1964—), 男 (朝鲜族), 博士生导师, 教授, 从事慢性疾病发病机制及天然物活性成分的筛选和作用机制研究。

Tel: (0411)87402916 E-mail: zhangqinggao@dlu.edu.cn

表1 人参有效成分组成

Table 1 Composition of active components of *P. ginseng*

类别	有效组分
糖苷类化合物	原人参二醇型：人参皂苷 Rb <sub>1</sub> 、Rb <sub>2</sub> 、Rb <sub>3</sub> 、Rc、Rd、Rg <sub>3</sub> 、Rh <sub>2</sub> 等 原人参三醇型：人参皂苷 Re、Rf、Rg <sub>1</sub> 、Rg <sub>2</sub> 、Rh <sub>1</sub> 、Rh <sub>2</sub> 等 齐墩果酸型：人参皂苷 Ro 等
多糖	半乳糖醛酸、葡萄糖、阿拉伯半乳糖、鼠李糖及戊糖衍生物等
挥发油	萜类化合物： $\alpha$ -愈创木烯、 $\beta$ -广藜香烯、 $\alpha$ -金合欢烯、 $\beta$ -金合欢烯、 $\beta$ -古芸烯、 $\beta$ -榄香烯、 $\gamma$ -榄香烯等 脂肪酸及酯类化合物：亚油酸、亚麻油酸、油酸、硬脂酸、辛酸乙酯、肉豆蔻脑酸甲酯等 醇类化合物：人参炔醇、人参环氧炔醇、人参炔二醇、人参炔三醇等 酮类和醛类化合物：豆甾-3,5-二烯-7-酮、豆甾-4-烯-3-酮、5-乙氧基二氢-2(3H)-呋喃酮、十七烷酮-2、十七烷酮等 酚类和杂环类化合物：2-甲氧基-4-乙烯基苯酚、维生素 E、7,11-二甲基-3-亚甲基-1,6,10-十二碳三烯、2,3-二氢苯并呋喃、异香橙烯等 烷烃及其他化合物：2-甲基十四烷、三十六烷、二十八烷、二十一烷、十五烷等
有机酸	柠檬酸、异柠檬酸、延胡索酸、马来酸、苹果酸、丙酮酸、琥珀酸、酒石酸、水杨酸、香草酸、对羟基肉桂酸等
其他物质	蛋白质、淀粉、无机元素等

抑制心律失常活性强度排序为原人参三醇型 > 齐墩果酸型 > 原人参二醇型<sup>[2]</sup>。本文主要对人参、人参皂苷及含人参的中成药抗心律失常作用机制的研究进展进行综述，为人参临床用药及其化学成分研究提供参考。

## 1 多离子通道阻滞作用

### 1.1 抑制钙离子通道

L-型钙通道是构成心室肌细胞动作电位平台期的基础，决定平台期的长短和动作电位时程。当L-型钙通道增加，会使心肌细胞动作电位持续时间延长，引起早期后除极，进而导致心律失常<sup>[4]</sup>。L-型钙通道是钙离子内流的主要途径，钙内流影响心肌细胞的兴奋和收缩，与心律失常的发生密切相关。正常情况下，钙离子的流入和流出是相等的。当流入量增加或流出量减少时，导致钙超载。钙超载会引起肌浆网内钙离子的增加，当超负荷后会自发释放钙离子，引起延迟后除极，最终导致心律失常<sup>[5-6]</sup>。钙离子超载还会引起房室结和心肌纤维化，从而导致传导异常。

人参总皂苷可以显著抑制QRS波时程增宽和T波幅度的加大，降低室性心律失常的发生率，并且可以浓度相关性降低L-型钙电流<sup>[7-8]</sup>。研究表明，人参皂苷Re、Rg<sub>1</sub>、Rb<sub>1</sub>、Rg<sub>2</sub>均是L-型钙离子通道电流的阻滞剂。其中，人参皂苷Rg<sub>2</sub>可通过抑制钙/钙调素依赖的蛋白激酶II- $\delta$ (calcium/calmodulin dependent protein kinase II- $\delta$ , CaMKII- $\delta$ )磷酸化从而抑制L-型

钙通道钙离子内流，达到抑制CaCl<sub>2</sub>引起心律失常的作用<sup>[9-12]</sup>。Guan等<sup>[13]</sup>发现，人参皂苷Rd是受体操纵性钙通道(receptor-operated calcium channel, ROCC)和钙库操纵性钙通道(store-operated calcium channel, SOCC)抑制钙离子内流。Lu等<sup>[14]</sup>研究发现，人参皂苷Rd以浓度和电压相关性方式抑制大鼠心室肌细胞中L-型钙离子通道电流，即通过抑制心室肌中电压依赖性钙离子通道(voltage-dependent calcium channels, VDCC)阻止过量钙离子内流。Cav1.2是心肌中L-型钙离子通道的主要亚型(L-型钙通道 $\alpha$ 1C亚型)，与钙离子稳态密切相关<sup>[5]</sup>。人参皂苷Re通过抑制乌头碱引起的Cav1.2 mRNA表达增加，降低细胞内钙离子浓度，减轻乌头碱引起的心肌毒性作用，达到抗心律失常作用<sup>[15]</sup>。研究表明，对大鼠心室肌细胞给予不同浓度人参皂苷Re、Rg<sub>1</sub>后，L-型钙通道电流幅度随药物浓度增加逐渐减小，当联合使用人参皂苷Re(20  $\mu$ mol/L)和人参皂苷Rg<sub>1</sub>(80  $\mu$ mol/L)后L-型钙通道的抑制作用强于单独使用人参皂苷Re、Rg<sub>1</sub><sup>[10]</sup>。因此推测，人参抗心律失常作用可能是多种有效成分联合起效。

参附注射液通过抑制心肌细胞L-型钙通道电流来推迟房性早搏的发生，对心律失常有明显的抑制作用<sup>[16-17]</sup>。参松养心胶囊则可通过延长动作电位和降低心肌细胞钙离子内流，从而有效预防缺血性心律失常的发生<sup>[18]</sup>。在兔心动过缓模型中，参松养

心胶囊长期治疗可通过逆转多种基因，提高心率，恢复心肌收缩和钙离子稳态等，其中环化核苷酸调控阳离子通道蛋白亚型 4 (cyclic nucleotide gated potassium channel 4, HCN4) 和 T-box 转录因子 (T-box transcription factor, TBX20) 是最有可能成为参松养心胶囊临床用药的潜在治疗靶点<sup>[19]</sup>。

### 1.2 抑制钾离子通道

在心肌细胞中，阻滞钾离子通道对抑制心律失常具有极其重要作用。心肌细胞膜上钾离子通道亚型较多，作用不尽相同。内向整流钾通道 ( $I_{K1}$ ) 能维持心肌细胞静息膜电位。钾离子在超极化状态下具有内流的趋势，可使膜恢复静息期电位，钾离子在去极化状态下具有外流的趋势，可恢复膜原有的极化状态。研究发现，人参皂苷 Re 可抑制  $I_{K1}$  达到抗心律失常作用，其机制可能是在静息期促使膜电位向超极化变化，使膜兴奋性降低，降低刺激反应性<sup>[20]</sup>；瞬时外向钾通道 ( $I_{to}$ ) 具有快速激活和失活的特征，也是心室壁动作电位复极不均一性的主要电流。人参皂苷 Re、Rb<sub>1</sub> 具有抑制  $I_{to}$  的作用，因此推断其可以减少跨室壁复极不均一性，减少尖端扭转性室性心动过速等心律失常的发生<sup>[11,20]</sup>。Kv4.3 是编码  $I_{to}$  的  $\alpha$  亚单位，是构成  $I_{to}$  的分子基础。Kv4.3 表达异常会引起  $I_{to}$  的改变，促进心律失常的发生。人参皂苷 Rg<sub>1</sub> 可抑制乌头碱引起的 Kv4.3 mRNA 表达的降低，促进 Kv4.3 表达水平正常化<sup>[15]</sup>。心肌细胞含有两种延迟整流钾离子通道，分别是 hERG 钾离子通道 ( $I_{Kr}$ ) 和 KCNQ 钾离子通道 ( $I_{Ks}$ )，它们对心脏动作电位的复极和缩短动作电位持续时间具有重要意义。 $I_{Kr}$  或  $I_{Ks}$  的遗传性或病理性功能障碍

会导致长期 QT 综合征等疾病，并增加心律失常和猝死的风险<sup>[21-22]</sup>。人参皂苷 Rg<sub>3</sub> 可通过 Ser631 残基相互作用来抑制  $I_{Kr}$  通道失活，并通过 KCNQ1 和 KCNE1 亚基的共同作用，以及 KCNQ1 亚基 K318 和 V319 残基的相互作用来激活  $I_{Ks}$  通道电流，最终起到抗心律失常作用<sup>[23-24]</sup>。

### 1.3 抑制钠离子通道

电压门控型钠通道 ( $I_{Na}$ ) 是心肌细胞膜上主要离子通道，在心室肌细胞兴奋和传导过程中起着不可或缺的作用。阻断  $I_{Na}$  时，可以降低动作电位幅度 (action potential amplitude, APA) 和最大速度 ( $V_{max}$ )，提高动作电位 (action potential, AP) 的阈值，并通过延迟折返冲动传导或阻断折返循环而产生抗心律失常作用。当细胞内钠离子超载也可引起钠-钙离子交换，从而加重钙离子超载及缺血再灌注损伤。因此，抑制钠离子流入和钠离子超载在一定程度上对抑制心律失常及心肌保护具有积极作用<sup>[25]</sup>。研究表明，人参皂苷 Rb<sub>1</sub> 和参附注射液均能抑制  $I_{Na}$ ，降低 APA 和  $V_{max}$ ，起到抗心律失常作用<sup>[26-27]</sup>。除此之外，人参皂苷 Re 也具有抑制  $I_{Na}$  的作用<sup>[20]</sup>。SCN5A 编码的  $Na_v1.5$  是心肌细胞中主要的电压门控钠离子通道，其决定了心脏的兴奋性和传导性。SCN5A 基因突变引起钠通道功能异常，与各种类型心律失常密切相关<sup>[28-30]</sup>。人参皂苷 Rg<sub>1</sub>、Rb<sub>1</sub> 均可明显抑制乌头碱引起的 SCN5A 基因表达的增加，从而抑制心律失常的发生<sup>[15]</sup>。

综上所述，对多离子通道阻滞作用研究较多的是人参皂苷，其主要通过抑制钙离子、钾离子和钠离子通道抑制心律失常的发生和发展，见图 1。

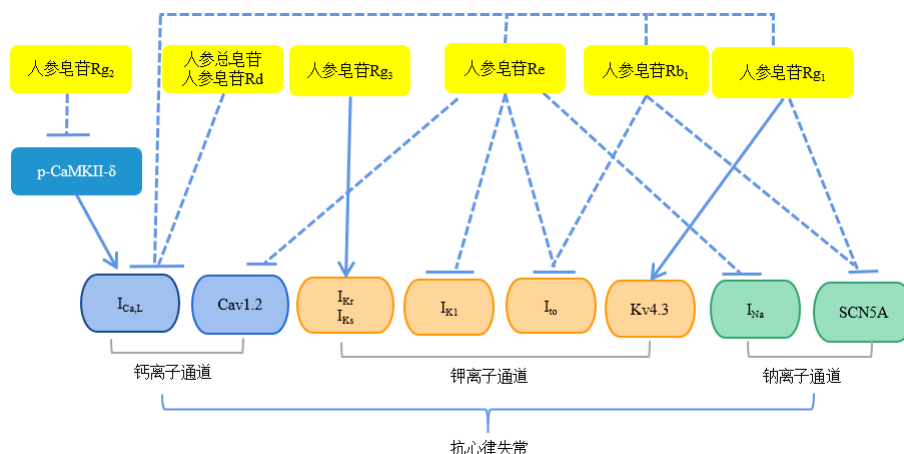


图 1 人参皂苷通过抑制离子通道抗心律失常

Fig. 1 Anti-arrhythmia effect of ginsenosides by inhibiting ion channels

## 2 抑制炎症反应

在心肌细胞中，炎症因子释放引起的炎症反应会造成心肌细胞损伤，当产生心肌缺血再灌注（ischemia-reperfusion, I/R）损伤后，往往会导致心律失常的发生。核因子-κB（nuclear factor κB, NF-κB）是细胞内重要的核转录因子，当 NF-κB 过度激活时，会引起心脏组织发生炎症反应，引起心肌细胞损伤<sup>[31-32]</sup>。韩志龙等<sup>[33]</sup>发现 I/R 后心律失常大鼠心室肌 NF-κB、肿瘤坏死因子-α（tumor necrosis factor-α, TNF-α）、白介素-1β（interleukin-1β, IL-1β）、P 选择素和 E 选择素均明显增加，其中 TNF-α 和 IL-1β 具有促炎作用，P 选择素和 E 选择素具有黏附作用，这 4 种炎症因子均受 NF-κB 调控。人参皂苷

R<sub>g1</sub> 处理后可通过抑制 NF-κB、TNF-α、IL-1β、P 选择素和 E 选择素的炎症反应以及肌酸激酶（creatine kinase, CK）、肌酸激酶同工酶 MB（creatine kinase isoenzymes MB, CK-MB）、乳酸脱氢酶（lactate dehydrogenase, LDH）等心肌酶学指标的增加改善大鼠 I/R 后心律失常（图 2）。临床研究中，参麦注射液在 64 例急性阵发性室性心律失常患者中，联合胺碘酮治疗，效果增强，且血清中 IL-6、TNF-α 及超敏 C-反应蛋白（high-sensitivity C-reactive protein, hs-CRP）降低<sup>[34]</sup>。参附注射液用于 120 例缓慢型心律失常患者中，发现可以显著降低 IL-6、TNF-α 及 hs-CRP 的水平，大剂量时疗效更显著，从而保护心肌免受损伤<sup>[35]</sup>。

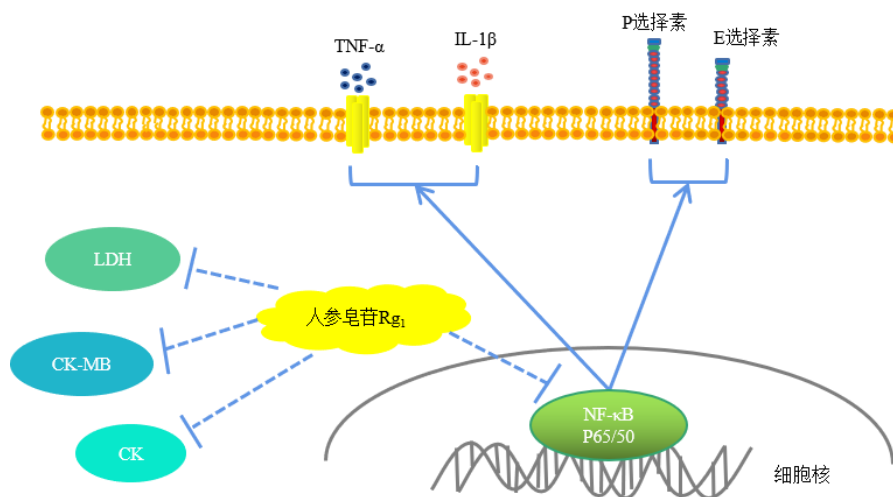


图 2 人参皂苷 R<sub>g1</sub> 通过抑制炎症反应改善 I/R 后心律失常的作用机制

Fig. 2 Mechanism of ginsenoside R<sub>g1</sub> improving arrhythmia after I/R through anti-inflammatory pathway

## 3 抑制心肌纤维化和心肌重构

缝隙连接是心肌细胞的主要连接方式，是维持心肌细胞正常电偶联的基础，其主要表达蛋白是连接蛋白（connexin, Cx）43 和 Cx40。Cx43 在心室肌和心房肌细胞中均有分布，Cx40 则主要分布在心房肌细胞中<sup>[36]</sup>。心肌纤维化、心肌肥大往往会引起心脏缝隙连接重构的发生，进而发生心律失常、房颤、I/R 损伤、心衰等心血管疾病。研究表明，转化生长因子 β1（recombinant transforming growth factor β1, TGF-β1）可刺激肌成纤维细胞的形成，也可引起胶原蛋白的产生。心肌成纤维细胞可以产生与成纤维细胞不同的细胞外基质，并改变基质金属蛋白酶（matrix metalloproteinase, MMPs）及其抑制剂（tissue inhibitor of matrix metalloproteinases, TIMPs）的平衡，促进纤维化<sup>[37-38]</sup>。心肌梗死中肌成纤维细胞

释放的化学介质会加速心律失常的发生发展。其中，TNF-α 可以通过 TGF-β 信号通路等途径参与小鼠心房纤维化的发病过程，并改变了 Cx40 的表达，这些改变与心律失常的发生和发展有关。较高水平的 IL-6、单核细胞趋化蛋白-1（monocyte chemotactic protein 1, MCP-1）和脑钠肽（brain natriuretic peptide, BNP）与房颤的发生也密切相关<sup>[39-42]</sup>。

在心肌梗死后房颤的研究中，以人参为主药的复脉颗粒明显降低房颤的发生和持续时间，有效降低左房纤维化面积，显著减少 I 型胶原蛋白沉积，增加 Cx43 和 Cx40 的表达，降低血清中 IL-6、MCP-1、TNF-α 和 BNP 的水平，降低肌成纤维细胞特异性标记物 α-平滑肌肌动蛋白（α-smooth muscle actin, α-SMA）、TGF-β1 和 MMP9 的水平，增加 TIMP-1 水平，抑制肌成纤维细胞向肌成纤维细胞的分化<sup>[43]</sup>。

Ma 等<sup>[44]</sup>发现参松养心胶囊可以降低左心房纤维化程度,下调 TGF-β1、MMP-9、I型和 III型胶原的表达,抑制心肌成纤维细胞向肌成纤维细胞的分化,达到降低大鼠心肌梗死后房颤的易感性。西洋参水煎液和生脉注射液分别治疗脑缺血大鼠及心肌梗死大鼠时,均能显著增加心室肌 Cx43 蛋白的表达,改善心

肌重构,降低心律失常的发生<sup>[45-46]</sup>。研究表明,人参皂苷 Rb<sub>1</sub> 通过增加 Cx43 蛋白的表达改善阿霉素所致的心力衰竭,人参皂苷 Re 通过增加 Cx40 和 Cx43 蛋白的表达抑制血管紧张素II诱导的心房缝隙连接重塑<sup>[47-48]</sup>,进而推断人参皂苷 Rb<sub>1</sub>、Re 均可通过抑制心肌重构来达到抗心律失常的作用(图3)。

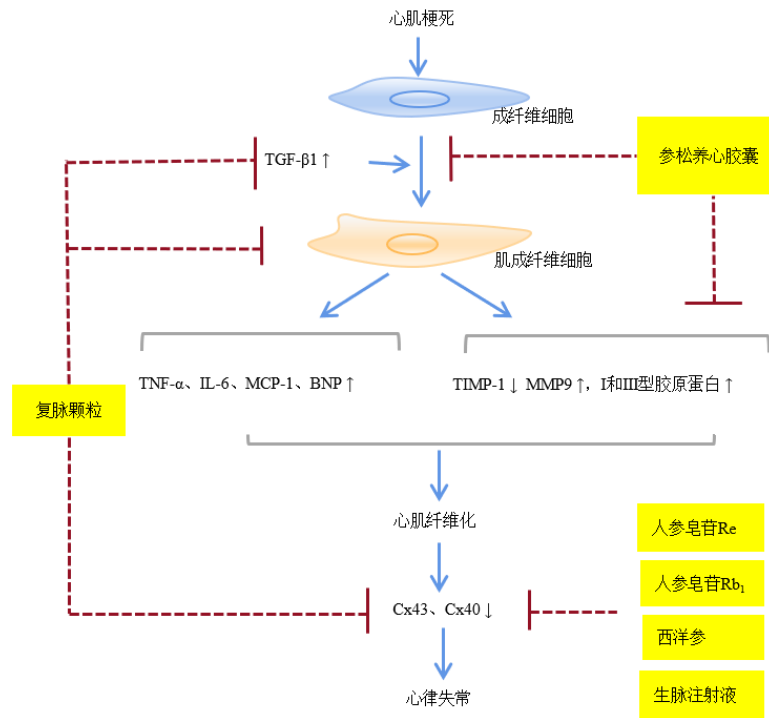


图3 人参皂苷及人参中成药通过抑制心肌纤维化和重构抗心律失常的作用机制

Fig. 3 Antiarrhythmic mechanism of ginsenosides and ginseng proprietary Chinese medicine by inhibiting myocardial fibrosis and remodeling

#### 4 调节自主神经

自主神经系统可以通过调节心肌细胞电生理的方式直接或间接引起心律失常。正常情况下,心脏的自主神经调节会使迷走神经和交感神经活动呈相对平衡的状态,当自主神经活动出现异常情况时,便会产生异常的电生理效应引起心律失常。研究发现,迷走神经刺激和乙酰胆碱的注入可导致心脏电生理发生巨大改变,包括对心房有效不应期(atroal effective refractory period, AERP)的影响、房室传导以及房颤的诱发<sup>[49]</sup>。

通过调节自主神经抑制心律失常的研究较为成熟的有参仙生脉口服液和参松养心胶囊(图4)。参仙生脉口服液通过上调他克莫司结合蛋白 12.6 (FK506 binding protein 12.6, FKBP12.6), 恢复其与兰碱尼受体 2 (ryanodine receptor 2, RyR2) 的结合, 调节 RyR2 通道的稳定性, 并上调肌浆网钙离子 ATP 酶 2a (sarco-

endoplasmic reticulum ATPase 2a, SERCA2a) 的表达, 恢复肌浆网中钙离子的储存, 进而增加心率。乙酰胆碱酯酶 (acetylcholinesterase, AchE-1) 主要位于神经肌肉接头处, 水解神经递质乙酰胆碱 (acetylcholine, Ach); 烟碱型乙酰胆碱受体 (nicotinic acetylcholine receptor, nAChR) 可在神经肌肉连接的突触前和突触后侧形成 Ach 门控离子通道。参仙生脉口服液通过增加 AchE-1 的表达, 降低 CHRNA2 基因的表达, 抑制心脏副交感神经传递, 进而达到增加心肌收缩力和增高心率的作用<sup>[50]</sup>。Zhao 等<sup>[51]</sup>发现长期间歇性房颤后可引起交感神经活动增强和迷走神经活动减弱。参仙生脉口服液能降低犬长期间歇性心房起搏后的交感神经活性和心房交感神经的过度支配, 增加迷走神经的活动; 降低酪氨酸羟化酶 (TH, 标记交感神经), 低频 (LF, 与交感神经张力或自主神经平衡相关) 以及低频和高频功率之比 (LF/HF, 交感神经和迷

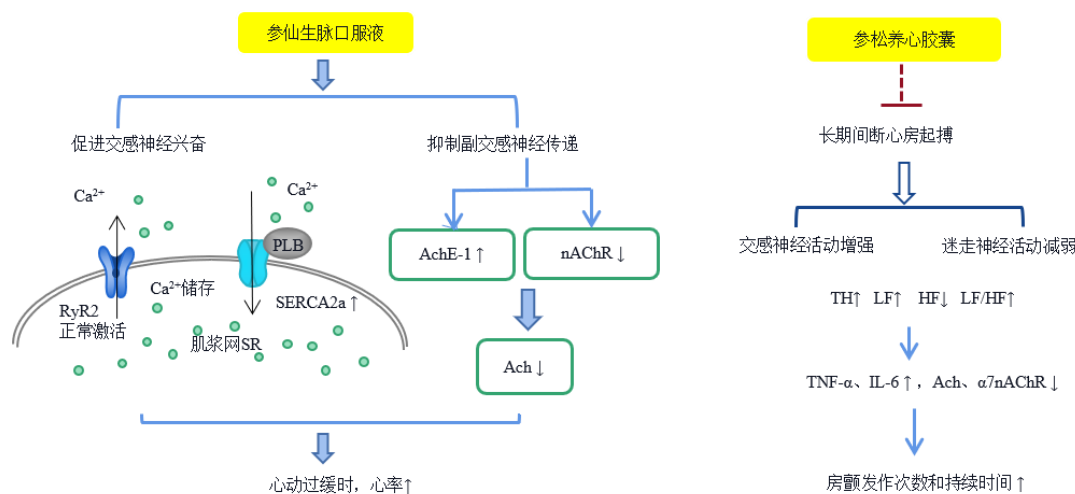


图 4 参仙生脉口服液和参松养心胶囊通过调节自主神经抑制心律失常的作用机制

Fig. 4 Mechanism of Shenxian Shengmai Oral Liquid and Shensong Yangxin Capsules on antiarrhythmia by regulating autonomic nerve

走神经活动的相互作用指数), 增加高频 (HF, 副交感神经张力的标志), 从而增加犬心房  $\alpha 7nAChR$  和 Ach 水平, 降低炎症细胞因子 TNF- $\alpha$ 、IL-6 的表达, 达到抑制房颤引起的 AERP 降低, 并减少房颤的发生次数和持续时间。

研究表明, 中成药抑制心律失常是人参与其他药物联合作用产生的结果。如参松养心胶囊共含有 12 种中药组分: 人参、麦冬、五味子、山茱萸、酸枣仁、桑寄生、丹参、赤芍、土鳖、甘松、黄连及龙骨, 有益气养心、活血通络、清心安神的功效。中医讲“心悸多与惊恐并发”。现代研究发现精神刺激使下丘脑-垂体-肾上腺轴、肾素-血管紧张素-醛固酮系统激活, 交感神经过度兴奋, 儿茶酚胺、内皮素、血管紧张素过度分泌, 导致冠状动脉缺血、窦

房结及传导系统功能异常、心脏电生理不稳定, 形成窦性心动过速、心房纤颤、早搏甚至室性心动过速、心室颤动, 而睡眠异常及情绪障碍也属于心理应激的部分<sup>[52]</sup>。参松养心胶囊中人参具有抗心律失常作用, 麦冬具有调节心肌电生理作用, 五味子具有心肌保护作用<sup>[53]</sup>, 麦冬、五味子、酸枣仁均具有镇静助眠的作用<sup>[54]</sup>, 这些单味中药联合使用对自主神经紊乱性心律失常有较好的疗效。

### 5 结语与展望

人参作为百草之王, 已有上千年的药用历史, 现代用于防治心律失常药理作用显著 (表 2), 毒副作用少, 在临床上应用十分广泛。本文对近 10 年来国内外许多专家学者对人参抑制心律失常作用进行了大量而深入的研究和探讨, 总结后发现: (1)

表 2 人参的抗心律失常作用

Table 2 Antiarrhythmic effect of *P. ginseng*

有效成分或中成药	剂量	实验动物或细胞	模型	机制	文献
人参总皂苷	200、100、50 mg·kg <sup>-1</sup> ·d <sup>-1</sup>	SD 大鼠	异丙肾上腺素诱导心肌缺血	R 波振幅恢复, ST 段恢复; CK ↓; LDH ↓; 心率 ↓; 心肌梗死面积 ↓; L-型钙通道 ↓	8
人参皂苷 Re	3、10、30、100 $\mu$ mol·L <sup>-1</sup>	SD 大鼠心室肌细胞	膜片钳记录心律失常通道相关电流	L-型钙通道 ↓	10
	10、100 $\mu$ mol·L <sup>-1</sup>	SD 大鼠心室肌细胞	膜片钳记录心律失常通道相关电流	I <sub>to</sub> ↓; I <sub>K1</sub> ↓; I <sub>Na</sub> ↓	20
人参皂苷 Rg1	10、100 $\mu$ mol·L <sup>-1</sup>	SD 大鼠心室肌细胞	膜片钳记录心律失常通道相关电流	L-型钙通道 ↓	10
	100 $\mu$ mol·L <sup>-1</sup>	Wistar 乳鼠心肌细胞	乌头碱致心律失常	Kv4.3 ↑; SCN5A ↓	15
	40 mg·kg <sup>-1</sup> ·d <sup>-1</sup>	SD 大鼠	缺血再灌注后心律失常	QRS 波宽度 ↓; 室性早搏次数 ↓; 室性心动过速次数 ↓; 室速最长持续时间 ↑; I/R 面积 ↓; NF- $\kappa$ B ↓; TNF- $\alpha$ ↓; IL-1 $\beta$ ↓; P 选择素 ↓; E 选择素 ↓; CK ↓; CK-MB ↓; LDH ↓	33

续表 2

有效成分或中成药	剂量	实验动物或细胞	模型	机制	文献
人参皂苷 Rb <sub>1</sub>	40 μmol·L <sup>-1</sup>	SD 大鼠心肌细胞	膜片钳记录心律失常通道相关电流	L-型钙通道 ↓; I <sub>to</sub> ↓	11
	1、5、10、20 μmol·L <sup>-1</sup>	新西兰大白兔	膜片钳记录心律失常通道相关电流	L-型钙通道 ↓; I <sub>Na</sub> ↓; APA 和 V <sub>max</sub> ↓	26
	100 μmol·L <sup>-1</sup>	Wistar 乳鼠心肌细胞	乌头碱致心律失常	SCN5A ↓	15
人参皂苷 Rg <sub>2</sub>	8、40、80 mg·kg <sup>-1</sup> ·d <sup>-1</sup>	SD 大鼠	CaCl <sub>2</sub> 致心律失常模型	室颤的发生率 ↓; 心律失常持续时间 ↓; 死亡率 ↓; p-CaMKII-δ ↓; L-型钙通道 ↓	12
人参皂苷 Rd	10、20、40、100 μmol·L <sup>-1</sup>	Wistar 大鼠胸、A10 细胞	Ca <sup>2+</sup> 内流导致心肌收缩	钙离子内流 ↓ (通过抑制 ROCC 和 SOCC, 不影响血管平滑肌细胞中 VDCC 和钙离子的释放)	13
	10、30、100 μmol·L <sup>-1</sup>	SD 大鼠心肌细胞	膜片钳记录心律失常通道相关电流	L-型钙通道 ↓	14
人参皂苷 Rg <sub>3</sub>	1~100、0~300 μmol	非洲爪蟾蛙卵母细胞	膜片钳记录心律失常通道相关电流	I <sub>Kr</sub> ↑; I <sub>Ks</sub> ↑	23-24
西洋参水煎液	3、6 g·kg <sup>-1</sup> ·d <sup>-1</sup>	Wistar 大鼠	脑缺血后心律失常	心律失常发生率 ↓; 心律失常出现时间 ↑; 心律失常持续时间 ↓; Cx43 ↑	45
参松养心胶囊	1.8 g·kg <sup>-1</sup> ·d <sup>-1</sup>	SD 大鼠及其心肌细胞	缺血性心律失常	室性心动过速发生率 ↓; 室颤发生率 ↓; 延迟了心律失常的发生时间 ↑; 钙离子超载 ↓; I <sub>to</sub> ↓; I <sub>K1</sub> ↓	18
参松养心胶囊	220 mg·kg <sup>-1</sup> ·d <sup>-1</sup>	成年兔	甲醛消毒棉签固定在右心房壁上腔静脉入口附近致心动过缓	心率 ↑; L-型钙通道 ↓	19
参松养心胶囊	600 mg·kg <sup>-1</sup>	SD 大鼠	心肌梗死大鼠诱发房颤	房颤诱导率 ↓; 房颤持续时间 ↓; EF ↑; FS ↑; TGF-β1 ↓; MMP-9 ↓; I 型和 III 型胶原 ↓	44
参松养心胶囊	0.2 g·kg <sup>-1</sup> ·d <sup>-1</sup>	成年杂种犬	心脏起搏器诱导阵发性心房颤动	TH ↑; LF ↑; HF ↓; LF/HF ↑; AERP ↑; dAERP ↓; 房颤诱导时间 ↓; 房颤持续时间 ↓; TNF-α ↑; IL-6 ↑; Ach ↓; α7nAChR ↓	50
参附注射液	0.3%、1%、3%、10%	SD 大鼠心肌细胞	膜片钳记录心律失常通道相关电流	L-型钙通道 ↓	17
参附注射液	15 mL·kg <sup>-1</sup> ; 1.25%、2.5%、5%、10%、15%	豚鼠及其心肌细胞	悬置微电极技术和膜片钳记录心律失常通道相关指标	I <sub>Na</sub> ↓; APA 和 V <sub>max</sub> ↓	27
参附注射液	100 mL·d <sup>-1</sup>	患者	缓慢型心律失常	LVEF ↑; LVEDD ↓; LVESD ↓; IL-6 ↓; TNF-α ↓; hs-CRP ↓	35
参麦注射液	20~100 mL·d <sup>-1</sup>	患者	阵发性室性心律失常	IL-6 ↓; TNF-α ↓; hs-CRP ↓; 临床总有效率 ↑	34
复脉颗粒	500 mg·kg <sup>-1</sup>	SD 大鼠	房颤诱发心律失常	房颤诱导率 ↓; 房颤持续时间 ↓; EF ↑; FS ↑; 传导速度 ↑; IL-6 ↓; MCP-1 ↓; TNF-α ↓; BNP ↓; α-SMA ↓; TGF-β1 ↓; MMP9 ↓; TIMP-1 ↑; Cx43 ↑; Cx40 ↑ I 型胶原蛋白 ↓; α-SMA ↓	43
生脉注射液	3.51 mL·kg <sup>-1</sup> ·d <sup>-1</sup>	SD 大鼠	心肌梗死及室颤	Cx43 ↑; 室颤诱发率 ↓	46
参仙生脉口服液	275 mg·kg <sup>-1</sup> ·d <sup>-1</sup>	成年兔	甲醛消毒棉签固定在右心房壁上腔静脉入口附近致心动过缓	ACE-1 ↑; CHRNA2 ↓; ATP2A1 和 FKBP1B ↑; 心率 ↑	51
参仙生脉口服液	1 mg·mL <sup>-1</sup>	SD 大鼠、H9C2 心肌细胞	乙酰胆碱致心动过缓	ADRB1 ↑; 心率 ↑	52

↑表示上升 ↓表示下降

↑ means rising ↓ means falling

人参抗心律失常多是联合作用。其中,含人参的中成药抗心律失常研究较多,如参松养心胶囊共含12种中药成分,具有益气养心、活血通络、清心安神的功效。这些单味中药联合使用对各类心律失常,尤其自主神经紊乱性心律失常有较好疗效;人参皂苷大部分都是单独用药,也有联合用药的研究,如联合使用人参皂苷 Re、Rg<sub>1</sub>对L-型钙通道的抑制作用强于单独使用人参皂苷 Re、Rg<sub>1</sub><sup>[10]</sup>。人参皂苷中三醇型皂苷 Re、Rg<sub>1</sub>、Rg<sub>2</sub>和二醇型皂苷 Rb<sub>1</sub>、Rd 研究较多且深入,药理作用明确,但研究多采用细胞或动物模型,对人体的研究未见报道。因此,对人参皂苷单体作为药物开发治疗心律失常值得深入研究;(2)人参抗心律失常的研究机制主要集中在调节多离子通道(钙离子、钾离子和钠离子通道),改变其电生理活性方面,钙离子通道在人参皂苷 Re、人参皂苷 Rg<sub>1</sub>抑制心律失常作用机制中研究最多。另外抗炎途径、抗心肌重构以及调节自主神经方面也有部分研究。从这些机制的研究中总结发现不同的通路之间存在内在联系。如TNF- $\alpha$ 、IL-6等炎症因子会引起纤维化、心肌重构等指标的改变,纤维化和心肌重构也会引起离子通道的改变<sup>[55]</sup>。(3)同一皂苷具有多靶点作用,含有人参的中成药同样具有多靶点和多通路作用。如人参皂苷 Re、Rb<sub>1</sub>通过抑制心肌细胞电压依赖性的钠通道、瞬时外向钾通道和内向整流钾通道电流<sup>[10,15,20]</sup>和调节Cx43蛋白的表达发挥抗心律失常的作用<sup>[47-48]</sup>;参松养心胶囊其机制研究中发现,其对L-型钙通道电流、钠通道电流、慢激活延迟整流钾电流和内向整流钾电流心肌离子通道均有不同程度的阻滞效果<sup>[18-19]</sup>,且在调节自主神经、心肌纤维化和重构中也发挥作用,其中抗炎途径也参与到抑制心肌纤维化和调节自主神经活动中<sup>[44,51]</sup>。

综上所述,人参抗心律失常作用毒副作用小,疗效显著,具有一定的优势。但其中药成分多,导致作用靶点多,作用机制复杂且盲点多。人参单体成分靶点相对明确,但临床用药少,有待开发。另外,中西医结合方面存在广阔的发展空间,有待进一步发展。如参麦注射液辅助胺碘酮治疗阵发性室性心律失常<sup>[34]</sup>。联合用药可以减少西药的毒副作用,提高中药的治疗速度,也为中医药治疗心律失常走向国际提出“中国方案”。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参考文献

- [1] 胡盛寿,高润霖,刘力生,等.《中国心血管病报告2018》概要[J].中国循环杂志,2019,34(3):209-220.
- [2] 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.
- [3] 赵岩,王红,蔡恩博,等.人参挥发油化学成分及其主要活性成分聚乙炔醇类药理作用研究进展[J].中国药房,2017,28(13):1856-1859.
- [4] Qu Z L, Xie L H, Olcese R, et al. Early afterdepolarizations in cardiac myocytes: Beyond reduced repolarization reserve [J]. *Cardiovasc Res*, 2013, 99(1): 6-15.
- [5] Zhang X Y, Ai X J, Nakayama H, et al. Persistent increases in Ca<sup>2+</sup> influx through Cav1.2 shortens action potential and causes Ca<sup>2+</sup> overload-induced afterdepolarizations and arrhythmias [J]. *Basic Res Cardiol*, 2016, 111(1): 4.
- [6] Eisner D A, Kashimura T, Venetucci L A, et al. From the ryanodine receptor to cardiac arrhythmias [J]. *Circ J*, 2009, 73(9): 1561-1567.
- [7] 陆文娟,周婧,马宏跃,等.黄芪甲苷、人参总皂苷和西洋参总皂苷对蟾酥致小鼠心律失常的影响[J].南京中医药大学学报,2012,28(1):61-64.
- [8] Han X, Li M Y, Zhao Z F, et al. Mechanisms underlying the cardio-protection of total ginsenosides against myocardial ischemia in rats *in vivo* and *in vitro*: Possible involvement of L-type Ca<sup>2+</sup> channels, contractility and Ca<sup>2+</sup> homeostasis [J]. *J Pharmacol Sci*, 2019, 139(3): 240-248.
- [9] 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):384-388.
- [10] 杨勇,任长虹,孟红旭,等.参附汤有效组分配伍对离体大鼠心肌细胞L型钙通道的影响[J].中草药,2014,45(24):3594-3598.
- [11] 裴娟慧,张银辉,陈敬洲,等.人参皂苷 Rb<sub>1</sub>对大鼠心肌细胞L型钙电流和瞬时外向钾电流的调控作用[J].中国分子心脏病学杂志,2011,11(4):230-234.
- [12] Gou D X, Pei X J, Wang J, et al. Antiarrhythmic effects of ginsenoside Rg<sub>2</sub> on calcium chloride-induced arrhythmias without oral toxicity [J]. *J Ginseng Res*, 2020, 44(5): 717-724.
- [13] Guan Y Y, Zhou J G, Zhang Z, et al. Ginsenoside-Rd from *Panax notoginseng* blocks Ca<sup>2+</sup> influx through receptor- and store-operated Ca<sup>2+</sup> channels in vascular smooth muscle cells [J]. *Eur J Pharmacol*, 2006, 548(1/2/3): 129-136.
- [14] Lu C, Sun Z, Wang L. Inhibition of L-type Ca<sup>2+</sup> current by ginsenoside Rd in rat ventricular myocytes [J]. *J Ginseng Res*, 2015, 39(2): 169-177.



- [15] 刘岩, 赵世萍, 董晞, 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.
- [16] 肖勇, 马增春, 王宇光, 等. 参附注射液配伍对乌头碱诱发心律失常的减毒研究 [J]. 中药药理与临床, 2013, 29(3): 12-15.
- [17] 吴晓丹, 孟红旭, 张林, 等. 参附注射液对大鼠心肌细胞 L 型钙通道的影响 [J]. 中医药信息, 2011, 28(6): 55-58.
- [18] Zhao Y X, Gao F, Zhang Y, *et al.* Shensong Yangxin capsules prevent ischemic arrhythmias by prolonging action potentials and alleviating Ca<sup>2+</sup> overload [J]. *Mol Med Rep*, 2016, 13(6): 5185-5192.
- [19] 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, 2014: 715937.
- [20] 孟红旭, 姚明江, 刘建勋. 人参皂苷 Re 对大鼠心肌细胞钠、钾离子通道的影响 [J]. 世界中医药, 2013, 8(10): 1147-1149.
- [21] Sanguinetti M C. HERG1 channel agonists and cardiac arrhythmia [J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2014, 15: 22-27.
- [22] Robbins J. KCNQ potassium channels: Physiology, pathophysiology, and pharmacology [J]. *Pharmacol Ther*, 2001, 90(1): 1-19.
- [23] Choi S H, Shin T J, Hwang S H, *et al.* Ginsenoside Rg<sub>3</sub> decelerates hERG K<sup>+</sup> channel deactivation through Ser631 residue interaction [J]. *Eur J Pharmacol*, 2011, 663(1/2/3): 59-67.
- [24] Choi S H, Shin T J, Lee B H, *et al.* Ginsenoside Rg<sub>3</sub> activates human KCNQ1 K<sup>+</sup> channel currents through interacting with the K318 and V319 residues: A role of KCNE1 subunit [J]. *Eur J Pharmacol*, 2010, 637(1/2/3): 138-147.
- [25] Iwai T, Tanonaka K, Inoue R, *et al.* Sodium accumulation during ischemia induces mitochondrial damage in perfused rat hearts [J]. *Cardiovasc Res*, 2002, 55(1): 141-149.
- [26] Liu Z P, Song L, Zhang P P, *et al.* Ginsenoside Rb1 exerts antiarrhythmic effects by inhibiting I<sub>Na</sub> and I<sub>CaL</sub> in rabbit ventricular myocytes [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 20425.
- [27] Luo J, Min S, Wei K, *et al.* Ion channel mechanism and ingredient bases of Shenfu Decoction's cardiac electrophysiological effects [J]. *J Ethnopharmacol*, 2008, 117(3): 439-445.
- [28] Remme C A, Bezzina C R. Review: sodium channel (dys)function and cardiac arrhythmias [J]. *Cardiovasc Ther*, 2010, 28(5): 287-294.
- [29] Abriel H, Rougier J S, Jalife J. Ion channel macromolecular complexes in cardiomyocytes: Roles in sudden cardiac death [J]. *Circ Res*, 2015, 116(12): 1971-1988.
- [30] Wilde A A, Brugada R. Phenotypical manifestations of mutations in the genes encoding subunits of the cardiac sodium channel [J]. *Circ Res*, 2011, 108(7): 884-897.
- [31] Lv F H, Yin H L, He Y Q, *et al.* Effects of curcumin on the apoptosis of cardiomyocytes and the expression of NF-κB, PPAR-γ and Bcl-2 in rats with myocardial infarction injury [J]. *Exp Ther Med*, 2016, 12(6): 3877-3884.
- [32] Ibarra-Lara M d e L, Sánchez-Aguilar M, Soria E, *et al.* Peroxisome proliferator-activated receptors (PPAR) downregulate the expression of pro-inflammatory molecules in an experimental model of myocardial infarction [J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2016, 94(6): 634-642.
- [33] 韩志龙, 王静, 王连友, 等. 基于 PPAR-γ 探讨人参皂苷 Rg<sub>1</sub> 对大鼠心肌缺血再灌注后心律失常的调节作用 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2019, 27(7): 587-592.
- [34] 杨晓明, 黄伟剑. 参麦注射液辅助胺碘酮对阵发性室性心律失常患者血清 IL-6、TNF-α 及 hs-CRP 的影响 [J]. 中国生化药物杂志, 2016, 36(3): 127-129.
- [35] 黄阎钢. 不同剂量参附注射液治疗缓慢性心律失常的临床观察 [J]. 陕西中医, 2014, 35(1): 37-40.
- [36] Severs N J, Bruce A F, Dupont E, *et al.* Remodelling of gap junctions and connexin expression in diseased myocardium [J]. *Cardiovasc Res*, 2008, 80(1): 9-19.
- [37] Berk B C, Fujiwara K, Lehoux S. ECM remodeling in hypertensive heart disease [J]. *J Clin Investig*, 2007, 117(3): 568-575.
- [38] Piersma B, Bank R A, Boersema M. Signaling In fibrosis: TGF-β, WNT, and YAP/TAZ converge [J]. *Front Med*, 2015, 2: 59.
- [39] Vasquez C, Mohandas P, Louie K L, *et al.* Enhanced fibroblast-myocyte interactions in response to cardiac injury [J]. *Circ Res*, 2010, 107(8): 1011-1020.
- [40] Liew R, Khairunnisa K, Gu Y C, *et al.* Role of tumor necrosis factor-α in the pathogenesis of atrial fibrosis and development of an arrhythmogenic substrate [J]. *Circ J*, 2013, 77(5): 1171-1179.
- [41] Lewicka E, Dudzinska-Gehrmann J, Dabrowska-Kugacka A, *et al.* Neopterin and interleukin-6 as predictors of recurrent atrial fibrillation [J]. *Anatol J Cardiol*, 2016, 16(8): 563-571.
- [42] Tuñón J, Blanco-Colio L, Cristóbal C, *et al.* Usefulness of a combination of monocyte chemoattractant protein-1, galectin-3, and N-terminal probrain natriuretic peptide to predict cardiovascular events in patients with coronary

- artery disease [J]. *Am J Cardiol*, 2014, 113(3): 434-440.
- [43] Ma J, Ma S Y, Yin C X, *et al.* Shengmai San-derived herbal prevents the development of a vulnerable substrate for atrial fibrillation in a rat model of ischemic heart failure [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 100: 156-167.
- [44] Ma J, Yin C X, Ma S Y, *et al.* Shensong Yangxin capsule reduces atrial fibrillation susceptibility by inhibiting atrial fibrosis in rats with post-myocardial infarction heart failure [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2018, 12: 3407-3418.
- [45] 谢海龙, 刘源, 于丹, 等. 西洋参对大鼠脑缺血后的心肌 Cx43 表达的影响 [J]. *中医学报*, 2017, 45(4): 29-32.
- [46] 吴爱明, 娄利霞, 张冬梅, 等. 益气活血药对心肌梗死大鼠心室缝隙连接蛋白 43 表达及室颤发生的影响 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2015, 13(16): 1837-1839.
- [47] 孔宏亮, 李占全, 苗志林, 等. 人参皂苷 Rb<sub>1</sub> 对心力衰竭大鼠心肌缝隙连接蛋白 43 的影响 [J]. *天津医药*, 2013, 41(7): 675-678.
- [48] Zhang B, Cui X, Jin H H, *et al.* Ginsenoside Re prevents angiotensin II-induced gap-junction remodeling by activation of PPAR $\gamma$  in isolated beating rat Atria [J]. *Life Sci*, 2017, 190: 36-45.
- [49] Chen P S, Tan A Y. Autonomic nerve activity and atrial fibrillation [J]. *Heart Rhythm*, 2007, 4(3 Suppl): S61-S64.
- [50] Liu Z Y, Huang J, Liu N N, *et al.* Molecular mechanisms of increased heart rate in Shenxiangshengmai-treated bradycardia rabbits [J]. *Chin Med J*, 2017, 130(2): 179-186.
- [51] Zhao H Y, Zhang S D, Zhang K, *et al.* Effect of shensong Yangxin on the progression of paroxysmal atrial fibrillation is correlated with regulation of autonomic nerve activity [J]. *Chin Med J*, 2017, 130(2): 171-178.
- [52] 张树龙. 自主神经与心律失常 [J]. *江苏实用心电学杂志*, 2012, 21(6): 389-407.
- [53] 覃永安. 生脉注射液的抗心律失常作用 [J]. *中国现代医生*, 2008, 46(28): 27-29.
- [54] 李晓春, 戴国华. 基于 HIS 对冠心病房颤用药规律的研究 [J]. *实用中医内科杂志*, 2020, 34(8): 63-68.
- [55] Harada M, van Wagoner D R, Nattel S. Role of inflammation in atrial fibrillation pathophysiology and management [J]. *Circ J*, 2015, 79(3): 495-502.

[责任编辑 崔艳丽]