

中药通过作用于离子通道防治病态窦房结综合征的研究进展

孙 然¹, 许关振¹, 孙莹莹¹, 张淑涵¹, 薄慧赢¹, 武妍彤¹, 侯 平^{2*}

(1. 辽宁中医药大学, 辽宁 沈阳 110033; 2. 辽宁中医药大学附属医院, 辽宁 沈阳 110033)

摘要: 病态窦房结综合征病因复杂, 受多种因素调控, 其中离子通道功能障碍是诱发病态窦房结综合征发生的重要因素。离子通道是细胞膜上的特殊蛋白质, 它们能选择性地允许某些离子通过细胞膜, 从而调控细胞的电活动, 通道的开放或关闭功能障碍、通道数量的改变、通道对离子的选择性改变等都影响着窦房结的功能, 其对应的通道蛋白表达及磷酸化水平均能影响细胞起搏功能, 因此, 通道激活和失活的动力学是心脏起搏的关键, 其中任何一个环节出现异常都会引发病态窦房结综合征。近年来, 中药在预防和治疗病态窦房结综合征方面取得明显的成效, 人参皂苷、黄芪甲苷、槲皮素、附子、麻黄、参仙升脉口服液、益心复脉颗粒、通阳活血汤、参松养心胶囊、增率复脉颗粒等通过作用于离子通道来防治病态窦房结综合征。本文对离子通道与病态窦房结综合征的关系以及中药作用于离子通道防治病态窦房结综合征的研究现状进行综述, 以期对相关中医药干预策略提供参考。

关键词: 中药; 病态窦房结综合征; 离子通道

中图分类号: R285.5

文献标志码: A

文章编号: 1001-1528(2025)07-2321-06

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2025.07.029

病态窦房结综合征是一种心脏节律异常疾病, 主要表现为窦房结功能障碍, 其核心问题在于窦房结及其邻近组织的病变, 这些病变可能影响到窦房结的冲动形成或者冲动传导。美国流行病学研究预测表明, 窦房结功能紊乱病例数量将从2012年的78 000例增加到2060年的172 000例^[1]。病态窦房结综合征病因复杂, 包括遗传学、年龄、药物、心脏病、代谢紊乱、其他疾病等, 如何更好、更有效地防治已成为亟待解决的热点问题。越来越多的证据表明, 病态窦房结综合征与离子通道的异常有密切关系, 是药物靶标的潜在来源, 通道的开放或关闭功能障碍、通道数量的改变、通道对离子的选择性改变等都影响着窦房结的功能, 离子通道的正常功能对于维持心脏的电生理活动和正常的节律至关重要。

将离子通道作为防治病态窦房结综合征的靶点, 寻找离子通道的激动剂或抑制剂, 可指导临床治疗。现代研究表明, 中医药可以有效调节离子通道, 延缓病态窦房结综合征的进程, 为病态窦房结综合征的治疗提供可靠的替代途径^[2]。本文将中药作用于离子通道防治病态窦房结综合征的研究现状作综述, 以期为临床相关治疗提供理论依据及指导。

1 离子通道与病态窦房结综合征

离子通道是一类存在于人体所有细胞中的完整膜蛋白,

它们可以允许特定的离子通过细胞膜, 调控细胞内的离子浓度和电位, 影响细胞的电特性和功能, 它通过膜电压的变化而打开或激活, 并随膜电压变化转变为灭活状态。窦房结起搏细胞 (sinoatrial nodal pacemaker cells, SANPCs) 通常是自发搏动, 动作电位受到诸多因素影响, 包括超极化激活的环核苷酸门控阳离子通道 (hyperpolarization-activated cyclic nucleotide gated cation channel, HCN)、钙离子通道、钠离子通道、经典瞬时受体电位通道、钾离子通道等, 其对应通道蛋白表达及磷酸化水平影响细胞起搏功能。因此, 通道激活和失活的动力学是构成膜时钟的关键, 其中任何一个环节出现异常都会引发窦房结功能障碍。

1.1 HCN 离子通道 HCN 通道也称为 I_f 通道, 在动作电位复极末期被激活, 在整个舒张去极化期供应 Na^+ 和 K^+ 介导的内向电流^[3], 包括4个亚型, 分别为 HCN1~HCN4, 四者随机组成, 形成四聚体, 它们负责通道门控特性和离子选择性^[4], 其形成后在 S5 和 S6 段之间形成离子转运的孔区。在蛋白的羧基端具有环磷酸腺苷 (cyclic adenosine monophosphate, cAMP) 结合域, cAMP 可以与通道结合^[5]。在窦房结细胞中, cAMP 对 I_f 通道的调节是产生自发活动和自主神经刺激控制心率的基础^[6], 因此, HCN 通道既有环核苷酸门控特性又有电压门控结构特性, 受膜电位和 cAMP 双调节。Fenske 等^[4] 研究发现, 缺乏 HCN1 的

收稿日期: 2024-07-12

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (81874403); 辽宁省“兴辽英才计划”项目 (XLYC1802099)

作者简介: 孙 然 (1995—), 女, 博士生, 从事缓慢性心律失常的中药干预研究。Tel: 18940041339, E-mail: 2938252313@qq.com

* 通信作者: 侯 平 (1964—), 女, 硕士, 教授, 从事缓慢性心律失常的中药干预研究。Tel: 13322403599, E-mail: houping57@

126.com

网络出版日期: 2024-09-24

网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/31.1368.R.20240924.0954.002.html>

小鼠表现出先天性窦房结功能障碍，证实了HCN1在心脏起搏中的主要作用。HCN4是窦房结电流的主要组成部分，占 I_f 通道的70%~80%^[5]，Liu等^[7]研究发现， I_f 通道的主要成分HCN4的活性取决于其磷酸化水平，由蛋白激酶A（protein kinase A, PKA）信号通路调节，其变体与窦房结功能障碍以外的其他形式心血管疾病有关，表明该离子通道具有关键作用^[8]。因此，调节HCN通道的异构体选择性分子，并进一步确定HCN通道的生理作用至关重要。

1.2 钙离子通道 钙离子通道的主要功能是调节胞内钙离子浓度及多种钙依赖蛋白酶活性，从而调控心脏的节律，对于维护钙稳态至关重要，后者依赖于“钙钟”，即舒张期肌浆网通过兰尼碱受体自发的、有节律的局部释放钙离子入胞质，“钙钟”与“膜钟”相互作用维持着胞内的钙稳态。电压门控L型Cav1.2、Cav1.3蛋白和T型Cav3.1、Cav3.2、Cav3.3蛋白编码的钙离子通道是病态窦房结综合征和心脏阻滞的病理生理靶点^[9]，Cav1.3比Cav1.2更加利于控制起搏，故窦房结通道亚型中它占主要作用^[10]。Chang等^[11]发现，钙稳态失衡导致胞内 Ca^{2+} 水平异常增加或者是超载，会引发线粒体氧化磷酸化水平失调。Li等^[12]发现，细胞质内高浓度 Ca^{2+} 可以增加线粒体其吸收及磷酸钙沉积，从而影响三磷酸腺苷（adenosine triphosphate, ATP）的合成。此外，钙过载进一步激活钙依赖性蛋白酶，促进脱氢酶向黄嘌呤氧化酶的转化，从而促进活性氧（active oxygen, ROS）的产生^[13]。因此，钙稳态失衡引起的钙离子通道异常、线粒体氧化还原失衡和线粒体功能障碍都能损伤SANPCs，抑制SANPCs搏动从而影响心率。

1.3 钠离子通道 窦房结组织中不表达钠离子通道，但14个SCN5A突变与病态窦房结综合征有关。研究表明，Nav1.5在心肌细胞中的分布和定位也可能影响病态窦房结综合征的发生，其与病态窦房结综合征之间存在密切关系^[14]。与窦房结功能障碍相关的SCN5A突变已被证明会导致非降低 I_{Na} 密度或改变通道的生物物理特性，并非由于窦房结本身的病变，而是兴奋产生后因传导功能障碍导致的病态窦房结综合征^[15]。综上所述，钠离子通道在心肌细胞中起着关键作用，其异常表达或传导功能障碍与病态窦房结综合征等心脏疾病密切相关。

1.4 经典瞬时受体电位通道 经典瞬时受体电位通道（transient receptor potential canonical, TRPC）选择性通透钠离子、钙离子，参与窦房结活性^[16]，它不仅是 Ca^{2+} 信号通路的主要参与者，还是直接靶点。TRPC3抑制IP3R介导的 Ca^{2+} 释放，从而限制内质网-线粒体 Ca^{2+} 的转移，而衰老表型的增多与TRPC3表达降低有关，这反而又导致线粒体 Ca^{2+} 摄取与负荷增加、线粒体去极化、ROS产生增加、线粒体代谢改变^[17]，表明TRPC3表达与衰老密切相关，因此窦房结功能下降与TRPC通道密切相关。Howarth等^[18]发现，Goto-Kakizaki（GK）2型糖尿病大鼠心率从年轻时开始降低，通过检测编码GK大鼠窦房结内电活动的产生和传导相关蛋白发现，TRPC通道mRNA表达降低，为2

型糖尿病大鼠低心率的病理表现提供分子基础。Sah等^[19]研究发现，TRPM7调节HCN4蛋白在窦房结和房室结中的表达参与起搏，TRPM4参与SANPCs的基础搏动频率。TRPC3/6通道在细胞内有1个抑制性 Ca^{2+} 结合位点CBS1，当 Ca^{2+} 水平较高时，该位点会结合 Ca^{2+} 促进多个胞质区结构域之间的紧密联系，从而抑制阳离子从TRPC通道胞质内空腔向胞质的流动；当 Ca^{2+} 水平较低时，它从该位点解离，使胞质区呈现较为松散的结构，从而打开离子从胞质内空腔向胞质区流动的通路。上述抑制位点提供了 Ca^{2+} 对TRPC通道的负反馈调节，TRPC通道在跨膜区还能够激活 Ca^{2+} 结合位点CBS3^[20]。抑制型和激活型 Ca^{2+} 结合位点的作用相互叠加，导致TRPC通道对胞内钙离子浓度复杂的响应，提示TRPC与 Ca^{2+} 浓度密切相关。

1.5 钾离子通道 在心脏的离子通道中钾通道种类最多，心肌细胞中已发现10种以上，它曾经被认为在SANPCs的稳定性和心率控制中起到重要作用。舒张期去极化的产生是由于动作电位中激活的延迟整流 K^+ 电流的衰减导致的^[21]，Vassalle^[22]也通过电压钳测量电流的变化证实了这一结果，导致人们广泛接受起搏器电流源于 K^+ 通道关闭的理论，并认为逐渐衰减的向外钾电流在起搏器细胞的去极化中起着重要作用。随着对钾离子通道的深入认识，发现窦房结细胞上的钾通道有内向整流钾通道（inwardly rectifying potassium channels, I_{K1} ）、延迟整流钾通道（delayed rectifier potassium channels, I_{K} ），其中前者在维持细胞的静息膜电位和动作电位的复极过程中起到关键作用，后者活动影响动作电位过程，从而影响心脏的跳动速率，而Yanagihara等^[23]发现，仅通过抑制延迟整流 K^+ 电流并不能产生去极化。随着研究的深入，Mesirca等^[24]使用GIRK4^{-/-}小鼠和 I_f 离子通道基因沉默小鼠的杂交模型测试了针对G-蛋白耦联的内向整流型钾离子通道（G-protein gated inward rectifier K^+ channel, GIRK）的药理学方法，它是 I_{KAc1} 的下游效应器，使用相关抑制剂同样可以防治窦房结功能障碍。钾离子通道在窦房结功能障碍中的重要作用，并为治疗窦房结功能障碍提供了新的药理学靶点，但目前窦房结起搏与钾离子通道的关系仍不明朗，机制还有待进一步的研究。

综上所述，离子通道与病态窦房结综合征的关系在于离子通道对心脏电活动的调控作用。

2 中药作用于离子通道防治病态窦房结综合征

2.1 中药成分及单味中药

2.1.1 人参皂苷 人参皂苷是人参干燥根提取的活性物质，具有抗氧化、清除自由基、调控离子通道的作用。Liu等^[25]发现，人参皂苷Rb1对心肌钠电流（ I_{Na} ）、L型钙电流（ I_{Ca-L} ）、动作电位影响没有报道，使用全细胞膜片钳技术来评估其对这些离子通道的影响，发现它以剂量依赖性的方式抑制 I_{Na} 和 I_{Ca-L} 。Chang等^[26]研究发现，人参皂苷可以调控ATP敏感性 K^+ 通道，部分阻滞钙离子通道，调节心肌功能及细胞内信号通路。综上所述，人参皂苷Rb1具有

抗心律失常的作用，其机制可能与抑制离子通道蛋白表达，缩短动作电位时程，提高窦性心律有关。

2.1.2 黄芪甲苷 黄芪甲苷是黄芪的主要活性成分，是心血管疾病常用的中药单体。Liu 等^[27]通过模拟缺血再灌注制备窦房结损伤模型，采用全细胞膜片钳技术记录起搏电流 (I_f) 的变化，检测 HCN4 mRNA、蛋白表达，发现它以电压依赖性的方式缩短受损窦房结细胞复极化 20%、50% 时动作电位时程，升高窦房结细胞 HCN4 的表达和 I_f 电流密度；还通过调节窦房结细胞的体积和 I_f 来维持窦房结细胞的形态、结构和电生理功能^[28]。因此，黄芪甲苷可能通过保护细胞结构和增强 I_f 发挥抗病态窦房结综合征的作用。

2.1.3 槲皮素 槲皮素被认为是一种心脏保护性类黄酮，保护细胞免受自由基造成的损害，但目前它对窦房结的心脏电生理研究有限。Kampa 等^[29]研究发现，槲皮素对内皮细胞线粒体钾通道具有活化作用，从而发挥细胞保护作用。Liang 等^[30]研究发现，槲皮素预能有效减少细胞内 Ca^{2+} 和 ROS 产生的增加，升高 SOD、CAT、GSH 活性，以浓度依赖性的方式抑制 I_{Ca-L} ，具有钙通道阻滞剂相关的药理活性，但也有其他研究发现它是心脏兴奋剂和 Ca^{2+} 通道激活剂^[31]。因此，槲皮素对钙离子通道的影响作用尚不明晰，也有可能是槲皮素作用于其他离子通道从而发挥防治病态窦房结综合征的作用。

2.1.4 附子 现代药理研究表明，附子中的生物碱可通过作用于心肌离子通道，达到调节离子通道、保护心肌，防治窦房结纤维化、调节心脏电活动的作用，从而拮抗心律失常^[32-33]。去甲乌药碱可非选择性地激动 β 肾上腺素受体，直接作用于窦房结细胞，升高 Na^+-K^+-ATP 酶活性、血浆内 cAMP 活性和大鼠 cAMP/cGMP 值，提高起搏细胞自律性，缩短窦房结的窦性心率周期，提高心率。乌头碱主要通过降低心肌细胞膜上乙酰胆碱依赖性 K^+ 通道 (I_{KAch}) 活性，缩短动作电位时间，加快窦房结细胞的自律性^[34-35]。综上所述，附子能够有效的作用于钾离子通道，从而提高窦房结的自律性，改善心率。

2.1.5 麻黄 麻黄主要成分为黄酮类、生物碱类、鞣酸类、酚酸类等，具有宣通心阳之功，而麻黄碱属于麻黄生物碱中的特有成分。Jing 等^[36]研究发现，麻黄碱能够通过激活 KCNQ1 和 KCNE1 亚基组成的慢激活钾通道 (I_{Ks})，从而加快 BALB/c 小鼠的心率，缩短 QTc 间期。侯平等^[37]研究发现，麻黄碱具有使肾上腺素能神经兴奋、促进去甲肾上腺素经交感神经末梢释放的功能，作用于电压门控钙离子通道，提高细胞内 Ca^{2+} 水平，兴奋心肌细胞，提升心率。因此，麻黄对于提升心率有显著疗效，但其用量需要谨慎，防止高剂量麻黄碱导致的不良反应。

2.2 中药复方

2.2.1 参仙升脉口服液 参仙升脉口服液由红参、枸杞子、丹参、淫羊藿、麻黄、水蛭、补骨脂、细辛等组成^[38]，方中红参补气、益心、复脉为君药，淫羊藿、补骨

脂辅助红参温阳为臣药，君臣相和，枸杞子入肾经补阳气；佐药为麻黄、细辛，有解表散寒，驱除外邪的功效；丹参、水蛭活血散瘀，为使药，共奏温补心肾、益气复脉、活血化瘀之效^[39]。网络药理学研究发现，参仙升脉口服液治疗病态窦房结综合征的作用机制与窦房结细胞的分化、心脏传导系统的调节、钙离子和钾离子的跨膜转运、丝裂原活化蛋白激酶级联调节等过程密切相关^[39]，Meta 分析也表明其在提高心率方面优于其他药物，不良反应更少^[40]。毛丹等^[41]通过检测 HCN4 mRNA、蛋白表达时发现，参仙升脉口服液对 HCN4 编码的 I_f 电流具有提升作用，此外还能够抑制 ROS 表达，从而抗窦房结纤维化。刘浩等^[16,42]通过检测病态窦房结综合征小鼠 TRPC3、TRPC6 蛋白表达，细胞内 Ca^{2+} 水平，以及钙稳态相关蛋白、mRNA 表达发现，参仙升脉口服液能降低 TRPC 通道中 TRPC3/TRPC6 通路蛋白表达和 $Ca^{2+}/CaM-CaMK II$ 通路的表达，从而抑制细胞外钙离子内流，抑制钙超载，防治窦房结纤维化。姚辉^[43]发现，大量 ROS 聚集影响内质网 Nrf2/HO-1 通路相关蛋白表达和细胞内钙稳态，后者失衡同样会加速线粒体代谢促进 ROS 的生成损伤窦房结，加速其衰老以及纤维化。参仙升脉口服液通过抑制窦房结细胞内质网应激反应，平衡细胞内钙稳态，保持正常 SANPCs 节律，改善窦房结纤维化^[43]。临床研究发现，参仙升脉口服液能够有效提高心率，改善窦房结功能指标，临床疗效显著，安全性高^[38]。综上所述，参仙升脉口服液通过温补心肾、活血化瘀，介导 HCN4 离子通道、钙离子通道，抑制窦房结氧化应激以及纤维化，达到改善心率的作用。

2.2.2 益心复脉颗粒 益心复脉颗粒由生脉散加减而成，人参、五味子、麦冬为君药，补气养阴生津，益心复脉；丹参心经血分之药，通不伤正；川芎为血中气药，活血逐瘀；黄芪益气生津，且助丹参、川芎活血通脉，诸药合用，具有益气养阴、活血复脉的功效。Zhang 等^[44]研究发现，在病态窦房结综合征小鼠的窦房结中 T 型钙通道的关键成分 CACNA1G 表达降低，用于评估窦房结中 P 细胞是否转化为工作心肌细胞的 VSNL1 表达也降低，提示益心复脉颗粒通过改善 NRF-2 缺乏诱导的 ROS 积累、SHOX2 的表达以及 T 型钙通道功能，从而有效防治病态窦房结综合征。益心复脉颗粒可通过促进 SHOX2 表达，升高 I_f 通道蛋白表达，提升心率，调控 PGC-1 α /Nrf-2 通路，促进 cAMP 表达，对心肌细胞以及神经系统均有保护作用^[45-46]。孙晓宁等^[47]记录患者 24 h 动态心电图观察疗效性指标（如平均心率、心搏总数等），发现益心复脉颗粒可提升患者心率，改善症状，检验血常规及肝功能发现其安全性良好。因此，益心复脉颗粒可改善起搏相关离子通道，对改善心率有重要意义。

2.2.3 通阳活血汤 通阳活血汤是国医大师刘志明治疗病态窦房结综合征原创方，认为病态窦房结综合征的病机是“阳虚血瘀”，应该整体治疗，心肾同治。该方主要由黄芪、人参、三七、附子、黄精等药物组成，诸药合用能够

起到虚实兼顾、温通并举的作用，既温肾通阳又无辛温燥热之虞，活血不伤正，取“阴中求阳，阳中求阴”之意，使得心肾得养，心脉充盈、脉律得安。Liu等^[7]通过免疫印迹和荧光定量检测 HCN4 通道蛋白表达和磷酸化水平，发现用药后 SANPCs 中 HCN4 蛋白及其磷酸化水平不同程度升高，cAMP 中 PKA 活性和细胞自律性增加，心率提高，对病态窦房结综合征有干预作用。通阳活血方干预后，窦房结自律性增加， I_{Ca-L} 和 I_{NCX} 内向电流增强，细胞内钙超载被抑制，RyR2、SERCA2a、Cav1.3、NCX1.1 介导的钙释放、钙回收和钙转运重新恢复平衡，并且该机制受微管蛋白 β -tubulin 调节。通阳活血方还能够通过调节 β -tubulin 恢复线粒体膜电位水平，提高线粒体自噬水平，维持线粒体呼吸链功能和线粒体能量代谢水平，抑制钙超载并维持钙稳态平衡^[48]。高剂量通阳活血方较中、低剂量具有更优效的调节 I_{Ca-L} 、 I_{NCX} 、 I_f 作用^[49]。临床实践证实，通阳活血方能提高病态窦房结综合征患者 24 h 总心率以及平均心率，改善患者心悸、气短、头晕等症状，且尚未发现不良反应，具有较高的安全性及有效性^[49]。从中医“通阳活血”的思想干预 HCN 通道、钙通道以及钠钙交换离子通道治疗病态窦房结综合征，为相关作用机制研究及临床应用提供了科学依据。

2.2.4 参松养心胶囊 参松养心胶囊由人参、麦冬、南五味子、丹参、赤芍、甘松、山萸肉、桑寄生、土鳖虫、炒酸枣仁、龙骨、黄连组成，方中人参、麦冬、南五味子补气养阴、强心复脉，山萸肉、桑寄生补肝肾之阴，炒酸枣仁、龙骨镇惊宁心安神，从心、肝、肾出发，固护正气，正气存内，邪不可干；丹参、赤芍、甘松、土鳖虫活血化瘀通络；黄连清热解毒，祛除外邪，诸药合用，共奏益气养阴、活血通络、清心安神之效^[50]。现代药理学研究分析，参松养心胶囊可以调节离子通道，提高窦房结功能，抑制心室重构，此外其治疗病态窦房结综合征可能还与调节心脏交感神经-迷走神经平衡有关^[51-53]。张洁晗^[54]研究发现，参松养心胶囊可促进 $Kv4.2$ 、 $Kv4.3$ 、 $Cav1.2$ 、 $Nav1.5$ mRNA 表达，从而改善小鼠心脏离子通道重构，提高小鼠心率并降低心律失常易感性。临床研究发现，参松养心胶囊具有双向调节作用，其不仅能够有效提高窦缓心率，还能减少室早发作次数，改善患者临床症状和生活质量，且毒性低，不良反应少^[50,53]。综上所述，参松养心胶囊的双向调节作用，既可以改善心率又可以降低心律失常易感性。

2.2.5 增率复脉颗粒 增率复脉颗粒由人参、桂枝、黄芪、淫羊藿、丹参、麦冬、川芎、黄精组成，方中人参、桂枝为君药，心气旺则心阳复，血脉通；黄芪与淫羊藿合用，上助心阳以通行血，下补肾阳以益火，丹参既可通血中之瘀滞，又可补血中之虚涩、麦冬滋阴养血，共为臣药；川芎为血中气药，助丹参活血而不伤正气，养血而不壅滞，黄精平补三脏，助人参、黄芪、麦冬益气滋阴之功，共为佐使药^[55]。增率复脉颗粒能升高窦房结心肌细胞钙离子通

道蛋白和 mRNA 表达，调控钙离子通道蛋白及蛋白酶活性调控心脏的节律，改善心率^[56]。临床研究发现，增率复脉颗粒能提高病态窦房结综合征患者的静息心率均值，且不改变血压、生化指标均值，对肝肾无不良反应^[55]。综上所述，增率复脉颗粒主要是通过介导钙离子通道蛋白表达维持胞内钙稳态平衡，达到防治病态窦房结综合征。

3 结语与讨论

病态窦房结综合征患者的窦房结细胞的离子通道功能可能会因为基因突变、老化、疾病或药物等因素受到损害^[1]。当离子通道功能异常时，它们可能无法正确地调节离子进出细胞，导致窦房结细胞的电活动受到影响^[57]。SANPC 的自律性是多离子通道相互协调的过程，通道激活、失活的动力学是组成 M 时钟的电流的时序机制。HCN 通道在动作电位复极末期被激活，在整个舒张去极化期供应 Na^+ 和 K^+ 介导的内向电流，当膜电位由最大复极电位自动去极化达阈电位时，钙离子内流引起 0 期去极化。膜电位去极化达到 0 mV 时，该通道将逐渐失活^[58]。钙离子内流减少，钾离子外流引起 3 期复极化，随着后者进行钾通道逐渐关闭，故钾离子外流进行性衰减是窦房结自动去极化最重要的离子基础。与此同时，超级化的内向离子电流通道部分激活，当自动去极化电位到约 -50 mV 时，膜上 T 型钙离子通道激活，参与 4 期自动去极化后期的形成^[59]。研究发现，去甲肾上腺素与 β -肾上腺素受体结合能够激活 I_f 、 I_{CaL} 离子通道，自律性升高；乙酰胆碱通过 M 型胆碱能受体激活 I_{KACh} ，抑制 cAMP 活性，进而影响钙离子通道的活性，自律性降低，可见离子通道之间相互影响、密不可分^[60]，其功能的正常与否对于维持心脏正常节律至关重要。深入研究离子通道在心脏电生理活动中的作用，有助于更好地理解病态窦房结综合征的发病机制，并为开发新的治疗方法提供重要线索。目前，关于 TRPC 通道在窦房结起搏中具体作用的研究仍有限，未来需要进一步探索该通道在窦房结细胞中的表达模式、调控机制及与其他离子通道的相互作用，以期更全面地了解其在窦房结起搏中的作用。

本文通过总结国内外专家运用中药作用于离子通道防治病态窦房结综合征的机制后发现，心脏是一个整体，不同离子通道之间可能会互相影响，单纯作用于离子通道的抗律药物存在局限性，但中药中不同化学成分通过各种生物反应影响生物体，离子通道涉及各种途径和靶点，而其活性物质可以通过多种途径和靶点起作用。中药成分及单味中药防治病态窦房结综合征的研究目前大多都停留在细胞、动物实验阶段，在人体中的疗效有待进一步探讨。中药多靶点作用使其确切的作用机制难以精确界定，在治疗过程中难以准确预测和调控它们对离子通道的具体影响，且未从宏观角度出发，系统全面的标准化研究难以开展。

为了阐明上述中药机制，需要研究每种活性成分单独和不同组合的途径和目标，不仅可以解释它们如何发挥作

用,更重要的是可以发现新机制和活性成分的协同作用,并为相关中医理论的创新发展奠定基础。未来还应该深入探讨活性成分给药的剂量、时间及其协同效应,从而确认上述中药防治病态窦房结综合征的临床有效性和安全性。

参考文献:

[1] Zhang H, Chen C, Liu Y, *et al.* D-galactose causes sinoatrial node dysfunction; from phenotype to mechanism[J]. *Aging (Albany NY)*, 2023, 15(21): 12551-12569.

[2] Chen M L, Wu Q M. Roles and mechanisms of natural drugs on sinus node dysfunction[J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 164: 114777.

[3] Rivolta I, Binda A, Masi A, *et al.* Cardiac and neuronal HCN channelopathies[J]. *Pflugers Arch*, 2020, 472(7): 931-951.

[4] Fenske S, Krause S C, Hassan S I, *et al.* Sick sinus syndrome in HCN1-deficient mice[J]. *Circulation*, 2013, 128(24): 2585-2594.

[5] Depuydt A S, Peigneur S, Tytgat J. Review: HCN Channels in the Heart[J]. *Curr Cardiol Rev*, 2022, 18(4): e040222200836.

[6] Difrancesco D, Tortora P. Direct activation of cardiac pacemaker channels by intracellular cyclic AMP[J]. *Nature*, 1991, 351(6322): 145-147.

[7] Liu J F, Liu R X, Peng J, *et al.* Effects of Yiqi Tongyang on HCN4 protein phosphorylation in damaged rabbit sinoatrial node cells[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2016, 2016: 4379139.

[8] Milano A, Vermeer A M, Lodder E M, *et al.* HCN4 mutations in multiple families with bradycardia and left ventricular noncompaction cardiomyopathy[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 64(8): 745-756.

[9] Torrente A G, Mesirca P, Bidad I, *et al.* Channelopathies of voltage-gated L-type Cav1.3/ α_{1D} and T-type Cav3.1/ α_{1C} Ca²⁺ channels in dysfunction of heart automaticity[J]. *Pflugers Arch*, 2020, 472(7): 817-830.

[10] 李志爽. 参仙升脉口服液调节 Ca²⁺/CaM-CaMK II 通路延缓窦房结纤维化研究[D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2021.

[11] Chang X, Li Y K, Liu J F, *et al.* β -Tubulin contributes to Tongyang Huoxue decoction-induced protection against hypoxia/reoxygenation-induced injury of sinoatrial node cells through SIRT1-mediated regulation of mitochondrial quality surveillance[J]. *Phytomedicine*, 2023, 108: 154502.

[12] Li S, Chen J X, Liu M Y, *et al.* Protective effect of HINT2 on mitochondrial function *via* repressing MCU complex activation attenuates cardiac microvascular ischemia-reperfusion injury[J]. *Basic Res Cardiol*, 2021, 116(1): 65.

[13] Chang X, Toan S, Li R B, *et al.* Therapeutic strategies in ischemic cardiomyopathy: Focus on mitochondrial quality surveillance[J]. *EBioMedicine*, 2022, 84: 104260.

[14] Shy D, Gillet L, Abriel H. Cardiac sodium channel NaV1.5 distribution in myocytes *via* interacting proteins: the multiple pool model[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2013, 1833(4):

886-894.

[15] Alkorashy M, Al-ghamdi B, Tulbah S, *et al.* A novel homozygous SCN5A variant detected in sick sinus syndrome[J]. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2021, 44(2): 380-384.

[16] 刘浩, 侯平. 参仙升脉口服液介导 TRPC3/TRPC6 通路抑制病态窦房结综合征钙离子内流[J]. *实用中医内科杂志*, 2020, 34(6): 24-27; 143.

[17] Farfariello V, Gordienko D V, Mesilmany L, *et al.* TRPC3 shapes the ER-mitochondria Ca²⁺ transfer characterizing tumour-promoting senescence[J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 956.

[18] Howarth F C, Qureshi M A, Jayaprakah P, *et al.* The pattern of mRNA expression is changed in sinoatrial node from Goto-Kakizaki type 2 diabetic rat heart[J]. *J Diabetes Res*, 2018, 2018: 8454078.

[19] Sah R, Mesirca P, Mason X, *et al.* Timing of myocardial trpm7 deletion during cardiogenesis variably disrupts adult ventricular function, conduction, and repolarization[J]. *Circulation*, 2013, 128(2): 101-114.

[20] Chen X J, Sooch G, Demaree I S, *et al.* Transient receptor potential canonical (TRPC) channels: Then and now[J]. *Cells*, 2020, 9(9): 1983.

[21] Weidmann S. Effect of current flow on the membrane potential of cardiac muscle[J]. *J Physiol*, 1951, 115(2): 227-236.

[22] Vassalle M. Analysis of cardiac pacemaker potential using a "voltage clamp" technique[J]. *Am J Physiol*, 1966, 210(6): 1335-1341.

[23] Yanagihara K, Irisawa H. Potassium current during the pacemaker depolarization in rabbit sinoatrial node cell[J]. *Pflugers Arch*, 1980, 388(3): 255-260.

[24] Mesirca P, Fedorov V V, Hund T J, *et al.* Pharmacologic approach to sinoatrial node dysfunction[J]. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2021, 61: 757-778.

[25] Liu Z P, Song L, Zhang P P, *et al.* Ginsenoside Rb1 exerts antiarrhythmic effects by inhibiting I_{Na} and I_{CaL} in rabbit ventricular myocytes[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 20425.

[26] Chang X, Zhang T, Zhang W J, *et al.* Natural drugs as a treatment strategy for cardiovascular disease through the regulation of oxidative stress[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020: 5430407.

[27] Liu R X, Li J, Liu Y, *et al.* The effect of astragaloside on pacemaker current and the cytoskeleton in rabbit sinoatrial node cells under the ischemia and reperfusion condition[J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 551.

[28] Zhu L, Liu Y J, Shen H, *et al.* Astragalus and baicalin regulate inflammation of mesenchymal stem cells (MSCs) by the mitogen-activated protein kinase (MAPK) /ERK pathway[J]. *Med Sci Monit*, 2017, 23: 3209-3216.

[29] Kampa R P, Sek A, Szewczyk A, *et al.* Cytoprotective effects of the flavonoid quercetin by activating mitochondrial BK_{Ca} channels in endothelial cells[J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 142: 112039.

[30] Liang Y R, Zhang Y Y, Liu M M, *et al.* Protective effect of

- quercetin against myocardial ischemia as a Ca^{2+} channel inhibitor: involvement of inhibiting contractility and Ca^{2+} influx via L-type Ca^{2+} channels[J]. *Arch Pharm Res*, 2020, 43(8): 808-820.
- [31] Santos M S, Oliveira E D, Santos-miranda A, et al. Dissection of the effects of quercetin on mouse myocardium[J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2017, 120(6): 550-559.
- [32] 朱安娜. 基于网络药理学探究麻黄附子细辛汤治疗病态窦房结综合征的显效成分和作用机制[D]. 保定: 河北大学, 2021.
- [33] 明 玥, 李文杰. 基于网络药理学及分子对接技术探究麻黄细辛附子汤治疗病态窦房结综合征的作用机制[J]. *中国处方药*, 2024, 22(3): 21-26.
- [34] 曾祥琿, 谢庆凤, 颜 芳, 等. 附子现代药理研究及临床应用差异探讨[J]. *新中医*, 2022, 54(4): 159-163.
- [35] 李 双, 黎 锐, 曾 勇, 等. 川乌的化学成分和药理作用研究进展[J]. *中国中药杂志*, 2019, 44(12): 2433-2443.
- [36] Jing H J, Luo L, Li H, et al. Ephedrine controls heart rhythms by activating cardiac I_{Ks} currents[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2010, 55(2): 145-152.
- [37] 侯 平, 杨 丽, 刘 宁, 等. 麻黄碱、 β -细辛醚和去甲乌药碱对大鼠心肌细胞钙离子浓度和细胞膜钙通道的影响[J]. *中国医科大学学报*, 2013, 42(3): 201-203; 216.
- [38] 何兴晶, 侯 平. 参仙升脉口服液联合隔盐灸治疗病态窦房结综合征的临床疗效及对动态心电图和窦房结相关指标的影响[J]. *辽宁中医杂志*, 2022, 49(11): 65-68.
- [39] 刘 越. 基于网络药理学的参仙升脉口服液治疗病态窦房结综合征机制研究[D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2022.
- [40] 张 聪. 参仙升脉口服液治疗缓慢性心律失常疗效与安全性的 meta 分析[D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2016.
- [41] 毛 丹, 李志爽, 程佳新, 等. 参仙升脉口服液对病态窦房结综合征小鼠 ROS 表达的影响和对 HCN4 离子通道的调控作用[J]. *吉林大学学报 (医学版)*, 2021, 47(6): 1353-1361.
- [42] 毛 丹, 李志爽, 程佳新, 等. 参仙升脉口服液通过兰尼碱受体 2 (RyR2) 调控病态窦房结综合征小鼠钙转运[J]. *解剖科学进展*, 2021, 27(4): 482-485.
- [43] 姚 辉. 参仙升脉口服液激活 Nrf2/HO-1 通路抑制内质网应激改善 SSS 小鼠窦房结纤维化[D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2020.
- [44] Zhang H, Chen C, Liu Y, et al. NRF-2/HO-1 pathway-mediated SHOX2 activation is a key switch for heart rate acceleration by Yixin-Fumai Granules[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 8488269.
- [45] 李令康, 张 恒, 陈克研, 等. 益心复脉颗粒对缓慢性心律失常小鼠认知功能的影响及机制研究[J]. *中华中医药学刊*, 2022, 40(8): 67-70; 274-275.
- [46] Wang Y L, Wu Q M, Liu J F, et al. The effect of the Tongyang Huoxue Recipe (TYHX) on the $I_{\text{to}}/I_{\text{Kur}}$ in ischemia/reperfusion sinoatrial node cells[J]. *Cardiovasc Ther*, 2022, 2022: 4114817.
- [47] 孙晓宁, 张 艳, 贺成业. 益心复脉颗粒治疗缓慢性心律失常的疗效研究[J]. *药物评价研究*, 2020, 43(12): 2457-2462.
- [48] Chang X, Zhou S Y, Liu J F, et al. Zishen Tongyang Huoxue decoction (TYHX) alleviates sinoatrial node cell ischemia/reperfusion injury by directing mitochondrial quality control via the VDAC1-beta-tubulin signaling axis[J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 320: 117371.
- [49] 常 兴. 通阳活血方调控 β -tubulin 骨架蛋白与线粒体稳态治疗病态窦房结综合征的机制研究[D]. 北京: 中国科学院, 2022.
- [50] 傅 斌, 范 姝, 万 军, 等. 灵宝护心丹联合参松养心胶囊治疗窦性心动过缓的临床观察[J]. *中草药*, 2023, 54(7): 2182-2186.
- [51] 刘 敏, 李成秋. 参松养心胶囊联合胺碘酮对心律失常患者血流动力学及心电图结果的影响[J]. *系统医学*, 2022, 7(14): 115-119.
- [52] 任晓楠, 赵 霞, 王 河, 等. 参松养心胶囊及曲美他嗪联用对慢性心力衰竭合并窦性心动过缓患者心功能和 HRV 相关指标的影响[J]. *世界中医药*, 2018, 13(6): 1432-1435.
- [53] 高丽清. 参松养心胶囊治疗窦性心动过缓伴室性早搏的临床分析[J]. *中西医结合心血管病电子杂志*, 2022, 10(12): 72-74.
- [54] 张洁晗. 络病理论指导微血管内皮细胞功能障碍介导的炎症反应在心律失常中的作用及参松养心胶囊的干预研究[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2023.
- [55] 孙航宇. 增率复脉汤治疗缓慢性心律失常的临床研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2011.
- [56] 张晓华, 赵宏宇, 钱 锋, 等. 增率复脉颗粒对病态窦房结综合征兔模型心肌细胞钙离子通道蛋白及 mRNA 表达的影响[J]. *世界中西医结合杂志*, 2022, 17(12): 2345-2349; 2360.
- [57] Lang D, Glukhov A V. Cellular and molecular mechanisms of functional hierarchy of pacemaker clusters in the sinoatrial node: New insights into sick sinus syndrome[J]. *J Cardiovasc Dev Dis*, 2021, 8(4): 43.
- [58] Bernardi J, Aromolaran K A, Zhu H, et al. Circadian mechanisms: Cardiac ion channel remodeling and arrhythmias[J]. *Front Physiol*, 2020, 11: 611860.
- [59] Dobrzynski H, Boyett M R, Anderson R H. New insights into pacemaker activity: promoting understanding of sick sinus syndrome[J]. *Circulation*, 2007, 115(14): 1921-1932.
- [60] Chen J R, Makiyama T, Wuriyanghai Y, et al. Cardiac sodium channel mutation associated with epinephrine-induced QT prolongation and sinus node dysfunction[J]. *Heart Rhythm*, 2016, 13(1): 289-298.