

apoptosis and inflammasome activation [J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 1689-1692.

[22] 吴建龙, 刘建伟, 刘海丽, 等. 错配修复蛋白与上皮间质转化标记物在大肠癌中的表达及相互关系 [J]. 河北医学, 2019, 25(3): 610-614.

[23] Zhu B, Zhao L, Liu Y, *et al*. Induction of phosphatase shatterproof 2 by evodiamine suppresses the proliferation and invasion of human cholangiocarcinoma [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2019, 108: 98-110.

五味子乙素对大鼠心室肌细胞钠电流的影响

邹 丽¹, 王秀秀¹, 钱 薇¹, 杨蕴智¹, 葛 焱¹, 许正新^{1,2,3,4*}
(1. 扬州大学医学院, 江苏 扬州 225000; 2. 江苏省重点动物传染病和人畜共患病预防控制共创中心, 江苏 扬州 225001; 3. 江苏省中西医结合老年病防治重点实验室, 江苏 扬州 225001; 4. 江苏省非编码 RNA 基础与临床转化重点实验室, 江苏 扬州 225009)

摘要: **目的** 探讨五味子乙素对大鼠心室肌细胞钠电流 (I_{Na}) 的影响。**方法** 应用 Langendorff 主动脉逆向灌流、单酶解法获得单个大鼠心室肌细胞, 采用全细胞膜片钳技术记录不同浓度的五味子乙素对大鼠心室肌细胞膜上 I_{Na} 的影响。**结果** 五味子乙素 ($>3 \mu\text{mol/L}$) 对 I_{Na} 可产生显著抑制作用 ($P<0.05$, $P<0.01$), 并呈浓度依赖性。五味子乙素 (10 、 $30 \mu\text{mol/L}$) 可使钠通道的 I - V 曲线显著上移, 但 I - V 曲线的激活电位、峰电位及形态未发生改变, 使 I_{Na} 的激活曲线向去极化方向迁移 ($P<0.01$), 半数激活电位由给药前 (-53.90 ± 5.21) mV 变为 (-43.69 ± 5.34) mV 和 (-40.80 ± 3.23) mV 。五味子乙素能使 I_{Na} 失活曲线向超级化方向移动 ($P<0.01$), 半数失活电压 (对照、 $10 \mu\text{mol/L}$ 、 $30 \mu\text{mol/L}$) 分别为 (-57.80 ± 6.21) mV 、(-71.16 ± 6.45) mV 和 (-81.03 ± 7.53) mV 。此外, 五味子乙素还能显著延长 I_{Na} 失活后恢复时间 ($P<0.01$), τ (对照、 $10 \mu\text{mol/L}$ 、 $30 \mu\text{mol/L}$) 分别为 (16.68 ± 1.72) ms 、(25.73 ± 2.93) ms 和 (43.79 ± 3.87) ms 。**结论** 五味子乙素能浓度依赖性阻滞大鼠心室肌细胞 I_{Na} , 对其激活、失活和失活后恢复动力学特征均有影响。

关键词: 五味子乙素; 心室肌细胞; 膜片钳; 钠通道

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 1001-1528(2019)11-2608-06

doi:10.3969/j.issn.1001-1528.2019.11.011

Effects of schisandrin B on sodium channel currents of rats’ ventricular myocardial cells

ZOU Li¹, WANG Xiu-xiu¹, QIAN Wei¹, YANG Yun-zhi¹, GE Yan¹, XU Zheng-xin^{1,2,3,4*}
(1. College of Medicine, Yangzhou University, Yangzhou, 225000, China; 2. Jiangsu Key Laboratory for Prevention and Control of Animal Infectious Diseases and Zoonosis, Yangzhou 225001, China; 3. Jiangsu Provincial Key Laboratory of Integrative Medicine for Prevention and Treatment of Diseases in Elderly, Yangzhou 225001, China; 4. Jiangsu Key Laboratory of Basic Medical Sciences and Clinical Transformation for Non-coding RNAs, Yangzhou 225009, China)

ABSTRACT: **AIM** To observe the effects of schisandrin B (Sch B) on sodium current (I_{Na}) in rats ventricular myocytes. **METHODS** Single rats ventricular myocytes were obtained by reverse perfusion of Langendorff aorta and single enzymatic hydrolysis. Whole cell patch clamp technique was used to record the effect of different concentrations of Sch B on I_{Na} of rats ventricular myocytes. **RESULTS** Sch B significantly inhibited I_{Na} in a concentration-dependent manner. Sch B at concentrations of $10 \mu\text{mol/L}$ and $30 \mu\text{mol/L}$ raised the IV curve of the sodium

收稿日期: 2018-12-23
基金项目: 扬州大学大学生科研创新计划项目 (x20180729)
作者简介: 邹 丽 (1992—), 女, 硕士生, 从事中药药理研究。E-mail: 1838458432@qq.com
* 通信作者: 许正新 (1964—), 男, 博士, 教授, 从事心血管药理研究。E-mail: xuzhengxin405@126.com

current, brought no change to the activation potential, peak potential and morphology of the IV curve, and shifted the activation curve of I_{Na} to the depolarization direction, with the half activation potential varying from (-53.90 ± 5.21) mV, a level found prior to the intervention to levels of (-43.69 ± 5.34) mV and (-40.80 ± 3.23) mV ($P < 0.01$) after the intervention. Additionally, Sch B at concentrations of 10 $\mu\text{mol/L}$ and 30 $\mu\text{mol/L}$ shifted the I_{Na} inactivation curve to the super-direction ($P < 0.01$), as half inactivation voltages variations were observed in the two groups (-71.16 ± 6.45) mV and (-81.03 ± 7.53) mV, in contrast to the control group's (-57.80 ± 6.21) mV. Furthermore, Sch B significantly prolonged the recovery time after I_{Na} inactivation ($P < 0.01$), as evidenced by τ increasing from (16.68 ± 1.72) ms in control group to (25.73 ± 2.93) ms and (43.79 ± 3.87) ms in the intervention groups. **CONCLUSION** Sch B can block the I_{Na} of rats ventricular myocytes in a concentration-dependent manner, and it has an effect on the activation kinetics after activation, inactivation and post inactivation recovery.

KEY WORDS: Schisandra B (Sch B); ventricular myocytes; patch clamp; sodium channel

五味子, 木兰科植物五味子 *Schisandra chinensis* (Turcz.) Baill. 的干燥成熟果实, 性味酸甘温, 具有宁心安神的功效, 主治心神失养之虚烦心悸, 失眠多梦等症状。传统中药五味子以显著的保肝作用而广泛应用于临床^[1-2]。现代药理学研究发现, 五味子对中枢神经系统^[3]、心脑血管系统^[4-5]、免疫系统^[6]亦有良好作用。刘菊秀等^[7]的研究结果提示, 适当剂量的五味子具有减弱心收缩力, 减慢心率的作用。

成分分析结果显示, 五味子含挥发性成分、木脂素和有机酸等^[8]。其中, 属于联苯环辛烯木脂素类的五味子乙素 (Schisandrin B, Sch B) 具有许多有应用前景的药理作用^[9]。胡开永等^[10]报道, 五味子乙素对阿霉素引起的心肌毒性具有保护作用; 孙红霞等^[11]研究发现, 五味子乙素对大鼠离体心脏缺血再灌注 (I/R) 损伤具有一定保护作用。众所周知, 药物引起的心脏毒性、心脏缺血再灌注损伤等一系列作用的产生与离子通道密切相关, 因此探索五味子乙素与离子通道之间的关系具有很重要的现实意义。

本实验应用全细胞膜片钳技术, 探究五味子乙素对大鼠心室肌细胞除极相的主要通道电流—钠离子通道电流 (I_{Na}) 的影响。阐述五味子乙素与钠通道有无关联, 并为其今后的开发利用及更好地服务于临床提供理论依据。

1 材料

1.1 动物 SD 大鼠 (250 ± 20) g, 雌雄不拘, 扬州大学比较医学中心提供 [SCXK (苏) 2017-0044]。

1.2 试药 五味子乙素 (成都埃尔法生物科技有限公司, 含有量为 98%, 批号 405A096); 胶原酶

II (Worthington 公司, 批号 44N15308B); 肝素钠 (Solarbio 公司, 批号 301A028); Glucose (Solarbio 公司, 批号 405A096); EGTA (Fluka 公司, 批号 101257840); BSA (albumin from bovine serum, 牛血清白蛋白, ICN 公司, 批号 8398F); Taurine (牛磺酸, Sigma 公司, 批号 101282014); CsCl (Sigma 公司产品, 批号 101368097); TEA-Cl (Sigma 公司, 批号 101394223); MgATP (Sigma 公司, 批号 1001571838); HEPES (4-羟乙基哌嗪乙磺酸, Sigma 公司, 批号 1001621577); TTX (Tetrodotoxin, 河豚毒素, Affix 公司, 批号 AF02); 其余均为国产分析纯。

1.3 仪器 EPC-10 USB/Patchmaster 单通道膜片钳放大器, 德国 Heka 公司; IX71 倒置科研级显微镜, 日本 Olympus 公司; MP-225 显微操作器系统, 美国 Sutter 公司; P-97 微电极拉制仪, 美国 Sutter 公司; 防震台, 美国 TMC 公司; 硼硅酸盐玻璃电极 (外径 1.5 mm, 内径 1.05 mm), 武汉微探有限公司。

2 方法

2.1 溶液配制 台氏液为 NaCl 135 mmol/L, KCl 5.4 mmol/L, NaH_2PO_4 0.33 mmol/L, MgCl_2 1.0 mmol/L, HEPES 5.0 mmol/L, CaCl_2 1.8 mmol/L, Glucose 10.0 mmol/L, 用 NaOH 调 pH 为 7.30~7.40; 无钙台氏液为台式液除去 CaCl_2 , 即可; 酶溶液为无钙台氏液中加入 0.4 g/L 胶原酶 II, 1 g/L 的 BSA, 0.4 g/L Taurine 和 30 μmol CaCl_2 ; KB 液为 *L*-glutamic acid 70.0 mmol/L, KCl 25.0 mmol/L, Taurine 10.0 mmol/L, NaH_2PO_4 10.0 mmol/L, EGTA 0.5 mmol/L, Glucose 11.0 mmol/L, HEPES 5.0 mmol/L, KOH 89.0 mmol/L, 用 KOH 调 pH 为 7.30~7.40; 电极

内液为 CsCl 133.0 mmol/L, NaCl 为 5.0 mmol/L, TEACl 20.0 mmol/L, EGTA 10.0 mmol/L, HEPES 10.0 mmol/L, MgATP 5.0 mmol/L, 用 CsOH 调 pH 为 7.25~7.30; 细胞外液为 NaCl 135.0 mmol/L, CsCl 5.4 mmol/L, MgCl₂ 1.0 mmol/L, CaCl₂ 1.8 mmol/L, HEPEs 5.0 mmol/L, Glucose 10.0 mmol/L, CdCl₂ 0.1 mmol/L, 用 NaOH 调节 pH 至 7.30~7.40。

五味子乙素, 以二甲基亚砜 (DMSO) 配制成 100 μmol/L 的母液冻存, 使用时用相应的细胞外液分别稀释成终浓度为 1、2、3、10、30 μmol/L。

实验采用自身对照, 按刺激方案引导、记录五味子乙素灌流前 I_{Na} (对照组), 待电流稳定后分别给予不同浓度的五味子乙素灌流, 并记录 I_{Na} 的变化。为最大化地减小因细胞大小带来的实验误差, 用电流密度表示电流值, 单位 pA/pF。

2.2 大鼠心室肌细胞的分离 大鼠心室肌细胞分离参照文献并略作改善^[12]。大鼠麻醉, 仰卧位固定, 开胸暴露心脏并于降主动脉段快速将其剪下。排出残血、稍作修剪后迅速将主动脉插入改良过的 Langendorff 灌注架上。0.4 g/L 胶原酶 II 灌流消化 20~30 min, 直到心脏变软、滴速变快、流出液浑浊并有粘稠感时停止消化, 整个过程保持 37 ℃ 并持续通氧。消化结束后取下心脏剪碎, 用 100 目滤网过滤得到单个心室肌细胞, 充氧半小时并室温避光放置 2~3 h 后即可用于实验研究。

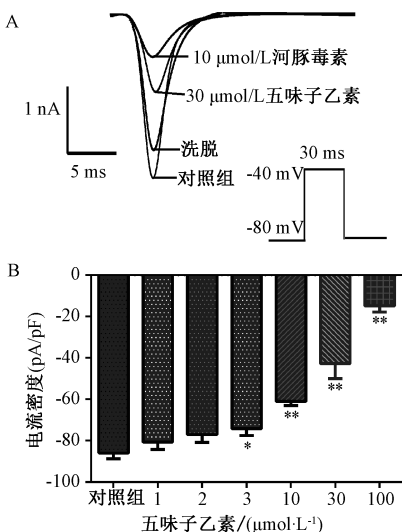
2.3 全细胞膜片钳实验 以 P-97 程序化水平拉制仪制备玻璃微电极, 其尖端直径约为 1.5~2 μm。入液电阻保持在 2~4 MΩ, 串联电阻补偿为 30%~50%。将细胞置于细胞外液中, 静置 10 min, 待贴壁后续以细胞外液灌流以除去残存的 KB 液。选用状态良好、长杆状、边缘光滑、完整、横纹清晰、立体感强、无收缩的细胞进行实验。

2.4 统计分析 采用 PatchMaster 软件采集引导出的电流, 用 Origin7.0 软件对实验数据进行分析并结合 graphpad prism6 对数据进行拟合。应用 SPSS16.0 软件进行统计处理, 数据以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 采用配对 *t* 检验, *P*<0.05 差异有统计学意义。

3 结果

3.1 五味子乙素对大鼠心室肌细胞 I_{Na} 的影响 刺激方案参考文献 [13]。当膜电位保持在 -80 mV, 可以引导出一个内向性电流, 并在短时间内达到最大值。于细胞外液中加入 Na_v 的特异性阻滞剂河豚毒素 (10 μmol/L) 后该电流明显变小, 用细胞外

液灌流洗脱河豚毒素, 此电流又得到一定程度的恢复。由此可以确定, 在此刺激方案下面所引导出的电流即为 I_{Na}, 见图 1A。给予五味子乙素, 观察给药 10 min 后, 图 1B 显示, 与对照组比较, 3、10、30、100 μmol/L 五味子乙素对 I_{Na} 的作用显著增强 (*P*<0.05, *P*<0.01), 呈浓度依赖性, I_{Na}-Peak 由给药前的 (-88.24±6.93) pA/pF 依次降为 (-77.07±6.17)、(-61.48±5.17)、(-47.78±3.69)、(-18.69±2.17) pA/pF。1、2 μmol/L 五味子乙素对 I_{Na} 无显著差异, 而五味子乙素在对阿霉素内化作用时, IC₅₀ 为 51.50 μmol/L, 100 μmol/L 五味子乙素可致细胞发生凋亡^[14]。因此后续实验研究, 选择了 3、10、30 μmol/L 3 个浓度。



注: 与对照组比较, ** *P*<0.01

图 1 不同浓度的五味子乙素对大鼠心室肌细胞 I_{Na} 的影响 (*n*=6)

Fig. 1 Effects of different concentrations of Sch B on I_{Na} of rats ventricular myocytes (*n*=6)

3.2 五味子乙素对钠通道电流-电压关系 (I-V) 曲线的影响 刺激方案参考文献 [13]。记录给予五味子乙素前后的 I_{Na}, 见图 2C, 并以各刺激脉冲下引导出的 I_{Na} 电流密度 (pA/pF) 对应相应测试电压绘制出钠通道的 I-V 曲线, 见图 2A。由图 2A 可见, 10、30 μmol/L 五味子乙素可使钠通道的 I-V 曲线显著上移, 但 I-V 曲线的激活电位、峰电位及形态未发生改变, 3 μmol/L 五味子乙素对 I-V 曲线的影响不明显。

3.3 五味子乙素对 I_{Na} 激活曲线的影响 I_{Na} 的激活曲线原始数据由 I-V 曲线的数据转化而来, 并依 Boltzmann 方程 $G/G_{max} = 1 / \{ 1 + \exp [(V_{1/2} - V) /$

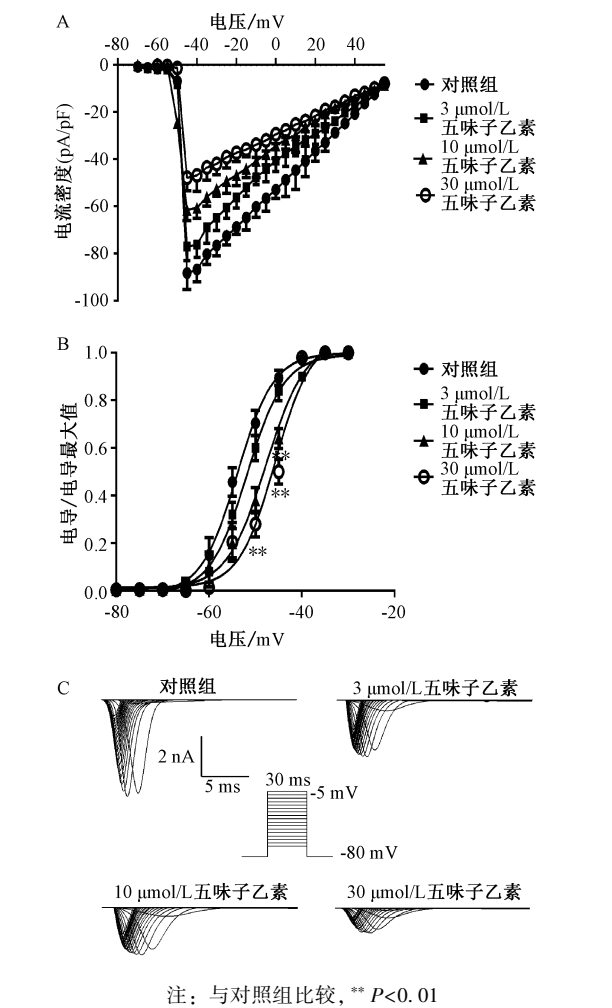


图 2 五味子乙素对钠通道 I-V 曲线和 I_{Na} 激活曲线的影响 ($n=6$)

Fig.2 Effects of Sch B on the I-V and activation curve of I_{Na} ($n=6$)

k] } 进行拟合得到稳态激活曲线, 见图 2B, 纵坐标为电导与最大电导的比值, 横坐标为相应的测试电压。如图 2B 所示, 3、10、30 $\mu\text{mol/L}$ 五味子乙素可使激活曲线发生右移, $V_{1/2-ac}$ 由给药前的 (-53.90 ± 5.21) mV 分别变为 (-48.77 ± 6.45) mV ($P>0.05$)、 (-43.69 ± 5.34) mV、 (-40.80 ± 3.23) mV ($P<0.01$), 表明随着五味子乙素浓度的增高, 激活电压相应升高, 钠通道开启的难度也逐渐增大。

3.4 五味子乙素对 I_{Na} 稳态失活曲线的影响 刺激方案参考文献 [13]。给予双脉冲刺激, 分别记录五味子乙素给药前后 I_{Na} 的稳态失活电流 (图 3B), 并按 Boltzmann 方程 $I/I_{max} = 1 / \{ 1 + \exp [(V - V_{1/2}) / k] \}$ 进行拟合, 绘制出 I_{Na} 的稳态失活曲线, 见图 3A。从图 3A 可以看出, 药物可使 I_{Na} 的

稳态失活曲线逐渐左移, 表现为向超极化方向偏移。其中, 3、10、30 $\mu\text{mol/L}$ 五味子乙素使 $V_{1/2-in}$ 由给药前的 (-57.80 ± 6.21) mV 分别变为 (-64.70 ± 7.55) mV ($P>0.05$)、 (-71.16 ± 6.45) mV、 (-81.03 ± 7.53) mV ($P<0.01$), k 从给药前 (5.30 ± 0.49) 分别变为 (6.66 ± 0.67) ($P>0.05$)、 (7.65 ± 0.58) 、 (9.19 ± 0.62) ($P<0.01$)。因此, 3 $\mu\text{mol/L}$ 五味子乙素对稳态失活动力学影响不明显, 但 10、30 $\mu\text{mol/L}$ 五味子乙素可明显改变 I_{Na} 的稳态失活动力学特征, 在稳态失活状态下通道开放静息电位水平发生改变, 加快 I_{Na} 的失活。

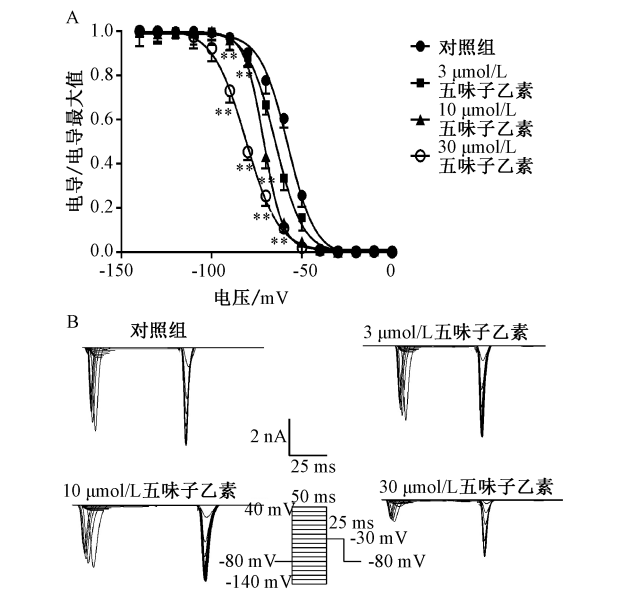
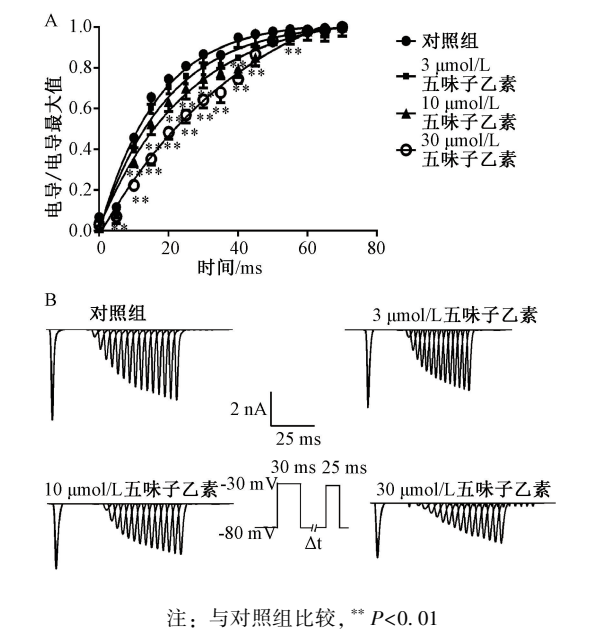


图 3 五味子乙素对 I_{Na} 稳态失活曲线的影响 ($n=6$)

Fig.3 Effects of Sch B on the inactivation curve of I_{Na} ($n=6$)

3.5 五味子乙素对 I_{Na} 失活后恢复曲线的影响 刺激方案参考文献 [13]。分别记录五味子乙素给药前后 I_{Na} 的失活后恢复电流, 见图 4B, 并通过用 One-phase association 指数方程 $I/I_{max} = 1 - \exp (-t/\tau)$ 进行拟合, 得到电流恢复曲线, 纵坐标为电流与最大电流的比值, 横坐标为相对应的的时间, 见图 4A。由图 4A 可见, 3、10、30 $\mu\text{mol/L}$ 五味子乙素能使 I_{Na} 的失活后恢复曲线逐渐右移, 恢复时间常数 τ 由给药前的 (16.68 ± 1.72) ms 变为 (19.69 ± 2.55) ms ($P>0.05$)、 (25.73 ± 2.93) ms 和 (43.79 ± 3.87) ms ($P<0.01$)。可知, 3 $\mu\text{mol/L}$ 五味子乙素对失活后恢复动力学影响不明显, 但 10、30 $\mu\text{mol/L}$ 五味子乙素可明显改变 I_{Na} 的失活后恢复动力学特征, 使 I_{Na} 从失活态向激活态转变的时间延长。



注：与对照组比较，** $P < 0.01$

图 4 五味子乙素对 I_{Na} 失活后恢复曲线的影响 ($n = 6$)

Fig. 4 Effects of Sch B on the curve of I_{Na} recovery from inactivation ($n = 6$)

4 讨论

离子通道的紊乱与多种疾病的发生密切相关，如常见的 QT 综合征、Brugada 综合征、室性心动过速等，此类疾病的发生都与心肌细胞上多种离子通道有关。而心肌细胞钠离子电流为内向电流，主要参与细胞动作电位（AP）0 相去极化过程，若钠通道发生异常，则会使心肌细胞无法产生正常的 AP，导致与钠通道相关的离子通道疾病的发生^[15]。

膜片钳技术的应用为更为有效的观察钠电流动力学特征提供了手段。实验中预观察五味子乙素对钠电流几种常见动力学参数的影响。激活曲线用来解释通道开放水平的难易程度，若曲线发生右移则提示激活电压升高，通道开放难度增大。稳态失活曲线常用来解释通道灭活的电压依赖性，若药物使其左移则表明药物电压依赖性的影响通道的灭活过程，提示该药物可能与失活态钠通道亲和力高^[16]。对于失活后恢复曲线，对其进行拟合以求得恢复时间常数，时间常数越小则恢复的越快或药物与通道分离的快，时间常数越大则分离的越慢。

五味子已广泛应用于临床，现已证实对心血管系统疾病亦有疗效。成分之一的五味子乙素在心血管方面的研究备受关注，然而五味子乙素对心肌细胞离子通道的研究尚少，对钠通道的研究也是空

白。因此，本研究根据有关报道的提示^[17]，观察不同浓度五味子乙素对 SD 大鼠心肌细胞 I_{Na} 峰值、I-V 曲线、失活和失活后恢复动力学特征的影响。结果表明，五味子乙素浓度大于 3 μmol/L 能够呈浓度依赖性地抑制 I_{Na} ，使 I-V 曲线显著上移，但曲线形态未发生改变，且五味子乙素在不同的膜电位水平下对 I_{Na} 的作用效果不同，提示五味子乙素对 I_{Na} 具有显著的电压依赖性；五味子乙素可使失活曲线显著左移，可使恢复曲线显著右移，进一步加强了药物对 I_{Na} 的抑制作用。结合实验结果分析，发现五味子乙素对钠通道的激活状态、失活状态，恢复状态均有作用，共同结果就是增强了五味子乙素对钠通道的抑制作用。因此，推测现代药理学研究证实的五味子乙素具有的对抗心脏毒性、I/R 损伤等作用可能与其抑制 I_{Na} 有关。

此外，临床上已将五味子用于心肌梗死、甲状腺机能亢进所致的心动过速治疗方剂中^[18]；古方将五味子配炙甘草汤附加苦参、仙鹤草、丹参、黄芪、龙牡等用于治疗心动过速；五味子汤加味治疗心律失常^[19]等效果都十分显著。然而这其中的作用机制还不是很明确，而本实验结果可为解释五味子在其中发挥作用提供部分参考价值。此外，推测心脏钠通道功能障碍的获得性和遗传性疾病例如Ⅲ型长 QT 综合征，心房颤动和扩张型心肌病等，利用五味子乙素可通过纠正钠通道功能异常从而对患者产生有益效果。

本实验采用全细胞膜片钳技术研究五味子乙素对心肌细胞钠离子通道的作用，以此评估其对大鼠心脏电生理的影响。然而，对于其发挥心血管系统保护作用的具体调控机制还需要在其它通道、体内过程及病理模型等方面做更全面的探讨，为其在今后开发应用提供理论依据。

参考文献：

[1] 王陈萍, 许 波, 蔡向明, 等. 不同五味子类木脂素成分对损伤肝细胞的保护作用比较[J]. 中国医药导报, 2017, 14(19): 35-38.

[2] Hong M, Zhang Y, Li S, *et al.* A network pharmacology-based study on the hepatoprotective effect of *Fructus Schisandrae*[J]. *Molecules*, 2017, 22(10). pii: E1617.

[3] Xu F M, Xue R, Ye H T, *et al.* Antidepressant-like effect of schisandrins in mice[J]. *Chin J Pharm Toxicol*, 2017, 31(3): 244-249.

[4] Chun J N, Cho M, So I, *et al.* The protective effects of *Schisandra chinensis* fruit extract and its lignans against cardiovascular disease: a review of the molecular mechanisms[J].

Fitoterapia, 2014, 97: 224-233.

[5] 胡 波, 孙红霞, 李 贺, 等. 五味子有效成分保护心室重构的研究进展[J]. 北华大学学报 (自然科学版), 2018, 19(1): 34-38.

[6] 于浩然, 陈晓宇, 田振坤, 等. 小鼠体内五味子乙素抗炎和增强免疫功能研究[J]. 中国药师, 2018, 21(6): 973-976.

[7] 刘菊秀, 苗 戎, 陈 静, 等. 五味子对心肌力学和心率的影响[J]. 中草药, 1999, 30(2): 122-124.

[8] 高 雁, 李廷利. 五味子有效成分的药理作用研究进展[J]. 中医药学报, 2011, 39(6): 104-106.

[9] Xu Y, Liu Z, Sun J, *et al.* Schisandrin B prevents doxorubicin-induced chronic cardiotoxicity and enhances its anticancer activity *in vivo* [J]. *PLoS One*, 2011, 6 (12): e28335.

[10] 胡开永, 杨 勇, 何莉华, 等. 五味子乙素和右丙亚胺对阿霉素诱导心脏毒性的保护作用[J]. 药学报, 2014, 49 (7): 1007-1012.

[11] 孙红霞, 陈建光. 北五味子乙素对大鼠离体心肌缺血再灌注损伤的保护作用及分子机制[J]. 食品科学, 2016, 37 (15): 237-241.

[12] Xu H E, Tao J, Chen J, *et al.* Isolation of Ca²⁺ tolerant cardiomyocytes from adult rats for patch clamp studies [J]. *J Nanjing Med Univ*, 2004, 18(1): 4-6.

[13] 许正新, 郑 雪, 朱 磊. 蛇床子素对大鼠心室肌细胞钠通道的影响[J]. 实用临床医药杂志, 2016, 20(7): 1-5.

[14] 孙德一, 李 妍, 王海杰, 等. 五味子乙素对 HepG2 细胞增殖、凋亡及内化阿霉素效应的影响[J]. 吉林医药学院学报, 2012, 33(3): 140-142.

[15] Hund T J, Rudy Y. Determinants of excitability in cardiac myocytes: mechanistic investigation of memory effect [J]. *Biophys J*, 2000, 79(6): 3095-3104.

[16] 裴德安, 蔺玉昌, 陈 琰. 膜片钳技术心肌细胞钠通道动力学研究[J]. 南通大学学报 (医学版), 1998, 18(2): 154-157.

[17] 姚 岚, 方 芳. 作用于心肌细胞离子通道的抗心律失常中药研究进展[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2017, 15 (9): 1057-1059.

[18] 冯 珺, 曹佳薇, 姚 君, 等. 生脉注射液与常用输液配伍稳定性研究[J]. 浙江中西医结合杂志, 2016, 26(1): 82-84.

[19] 许少平, 徐爱云, 蓝远军, 等. 五味子汤加味治疗心律失常心气不足型的效果评价[J]. 中医临床研究, 2018, 10 (2): 47-48.