

黄酮类化合物对心肌细胞离子通道作用的研究进展

王秀秀¹, 邹丽¹, 钱薇¹, 许正新^{1,2,3,4*} (1.扬州大学医学院药理教研室, 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 深入了解黄酮类化合物抗心律失常方面的作用特点及机制。方法 通过文献调研, 从离子通道角度对黄酮类化合物抗心律失常方面的研究进展进行深入归纳和总结。结果 不同类别的黄酮类化合物对钠、钾、钙通道的某些类型具有不同的影响, 这些特点构成了其抗心律失常作用的物质基础。结论 黄酮类化合物对心律失常具有良好的防治作用, 对此类化合物的深入开发与利用具有重要的临床意义和应用前景。

关键词: 黄酮类化合物; 膜片钳技术; 心肌细胞; 离子通道; 心律失常

中图分类号: R285 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2019)07-0885-03

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2019.07.023

引用本文: 王秀秀, 邹丽, 钱薇, 等. 黄酮类化合物对心肌细胞离子通道作用的研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(7): 885-887.

Research Progress of Effects of Flavonoids on Ion Channels of Cardiomyocytes

WANG Xiuxiu¹, ZOU Li¹, QIAN Wei¹, XU Zhengxin^{1,2,3,4*} (1.Department of Pharmacology, School of Medicine, Yangzhou University, Yangzhou 225000, China; 2.Jiangsu Key Laboratory of Animal Infectious Diseases and Zoonosis Prevention and Control, Yangzhou 225001, China; 3.Key Laboratory of Integrative Medicine Prevention and Treatment in Jiangsu Province, Yangzhou 225001, China; 4.Jiangsu Key Laboratory of Non-coding RNA Basic and Clinical Transformation, Yangzhou 225009, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To understand the characteristics and mechanism of flavonoids on anti-arrhythmia in depth. **METHODS** Through the method of literature research, the research progress of flavonoids on anti-arrhythmia from the perspective of ion channels were summarized. **RESULTS** Different flavonoids had different effects on some types of sodium, potassium and calcium channels, which constitute the material basis of their anti-arrhythmia effect. **CONCLUSION** Flavonoids have good preventive effects on arrhythmia, and have important clinical significance and application prospects for the in-depth development and utilization.

KEYWORDS: flavonoids; whole-cell patch clamp technique; cardiomyocytes; ion channels; arrhythmia

黄酮类化合物是存在于芸香科、唇形科、豆科、伞形科、银杏科和菊科等植物中的一大类多酚化合物, 其本质为植物次生代谢产物^[1], 就其化学结构而言, 植物黄酮类以 C₆-C₃-C₆ 为基本骨架, 母核为 2-苯基色原酮^[2], 结构式见图 1。黄酮类化合物的作用极其广泛, 有药用价值的化合物也有很多种。近年来, 国内外学者对其抗炎^[3]、抗肿瘤^[4]、降血脂^[5]、抗氧化^[6]、抗病毒^[7]、防治糖尿病^[8]及抗心律失常^[9-10]等相关药理作用进行了一系列详尽的研究和探讨。本文主要关注的是此类化合物的心脏保护作用及其在心律失常治疗中的应用。

心律失常是临床上发生率较高的一组心血管系统疾病, 其发生必然伴随心肌细胞离子通道的变化, 后者又可继发心脏功能异常。而离子通道, 作为细胞膜上的一种糖蛋白, 对细胞分子水平维

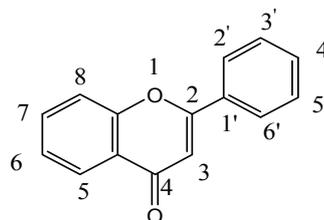


图 1 2-苯基色原酮化学结构式

Fig. 1 Chemical structure of 2-phenylchromanone

持机体正常生理功能具有重要意义, 它不但可以调节细胞膜的兴奋性, 还直接参与膜内外多种离子的转运。其中, 心肌细胞膜上离子通道开放和关闭异常, 使跨心肌膜的离子流发生改变, 就可导致心律失常的发生。本文将从心肌细胞膜上 Na⁺、K⁺、Ca²⁺ 等主要离子通道方面分析黄酮类化合物心脏作用的特征。

作者简介: 王秀秀, 女, 硕士 Tel: 18252732806 E-mail: 769883174@qq.com *通信作者: 许正新, 男, 博士, 教授 Tel: (0514)87978877 E-mail: xuzhengxin405@126.com

1 黄酮类化合物对钠通道电流的影响

钠通道电流作为除极化的第 1 个离子流, 负责动作电位在整个心脏中的传播, 影响心肌细胞的兴奋和传导, 也是引起早期去极化和诱发室性心动过速的主要电流。目前, 关于黄酮类化合物作用于钠离子通道的研究报道主要集中在抗心绞痛和心律失常方面。

葛根素是从豆科植物或甘葛藤根中提取的黄酮苷类化合物, 以其为主要成分的葛根素注射剂现已用于临床治疗心绞痛等疾病, 但关于其心律失常的作用机制尚不明确。Zhang 等^[11]利用全细胞膜片钳技术研究其对钠通道电流(I_{Na})的作用时发现: 葛根素对心肌细胞 I_{Na} 呈浓度依赖性的抑制作用; $300 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的葛根素不影响 I_{Na} 的 I-V 曲线, 但显著改变其稳态失活曲线, 延长 I_{Na} 失活后的恢复时间, 提示葛根素的抗心绞痛作用可能通过抑制心脏 Na^+ 通道的失活, 保护心室肌细胞而产生, 这可能也是其心律失常的重要机制。另有文献报道^[12], 从柑桔果实中提取的二氢黄酮类化合物橙皮苷具有抗心肌缺血、抗心律失常、降血压等作用, 实验证明橙皮苷还具有良好的心血管保护作用。Wang 等^[13]利用全细胞膜片钳技术对不同浓度橙皮苷对人心肌细胞 I_{Na} 及 HEK293 细胞表达的人心脏 Nav1.5 通道相关作用做了对比, 结果显示: 在 2 种细胞中, 不同浓度的橙皮苷呈浓度依赖性地抑制 I_{Na} , 且抑制作用具有可逆性, 此作用可能是通过改变 Nav1.5 通道的开放状态和失活状态而产生的。由此可见, 葛根素、橙皮苷等黄酮类化合物对心肌细胞 I_{Na} 的影响广泛, 其抗心绞痛与心血管保护作用与 I_{Na} 密切相关, 这可能也是此类药物抗心律失常的重要靶点。

2 黄酮类化合物对钙通道电流的影响

钙通道电流作为心肌细胞发生活动的第 2 个内向电流, 是维持动作电位(action potential, AP) 2 相平台期的主要电流, 在心律失常的发生与治疗中具有十分重要的意义。根据现有文献发现^[14], 牡荆素鼠李糖苷作为一种黄酮苷, 对心肌缺血具有明显的保护作用, 但关于其心律失常方面的报道不是很多。朱晓新等^[15]通过膜片钳实验在研究其对豚鼠心肌细胞钙电流的影响时发现: $10^{-3} \text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的牡荆素鼠李糖苷能增强豚鼠心肌细胞的 L-型 Ca^{2+} 通道电流幅值(I_{Ca-L}), 从而达到保护心肌细胞作用。然而牡荆素鼠李糖苷是否通过激动钙离子通道对心律失常发挥作用, 需要进一步

的实验验证。另有文献报道^[16], 金雀异黄酮是提取自金雀花等豆科植物中的一种异黄酮类单体, 又称染料木黄酮、染料木素, 具有抗血栓、降血脂和抗肿瘤等药理作用。Ji 等^[17]报道: 金雀异黄酮呈浓度依赖性地抑制 I_{Ca-L} , 在不影响最大激活电压的前提下使 I-V 曲线上移, 加速钙通道失活, 使复活曲线右移, 从而延长 I_{Ca-L} 失活状态下的恢复时间。王冰^[18]对淫羊藿总黄酮的研究结果显示: 该药能缩短复极 50%和 90%的动作电位时程, 降低动作电位幅值, 同时降低豚鼠心肌细胞 I_{Ca-L} , 由此推测此方面的作用有助于抑制快速型心律失常的发生。

通过以上牡荆素鼠李糖苷等黄酮类化合物对心肌细胞钙离子通道的影响可知, 钙离子通道似乎是黄酮类化合物在心肌缺血保护、预防心律失常发生等方面的关键机制之一, 在心血管疾病的预防和治疗中具有重要意义。

3 黄酮类化合物对钾通道电流的影响

不同于钠、钙这类内向电流, 钾离子通道电流属于外向电流, 不仅参与心脏离子通道的内外交换, 还是心肌细胞 AP 复极的主要电流, 在研究黄酮类化合物抗心律失常的作用机制中至关重要。

张华等^[19]研究发现, 葛根素不但抑制钠离子电流, 对瞬时外向钾电流(I_{to})、延迟整流钾电流(I_K)和内向整流钾电流(I_{K1})都具有抑制作用, 其实验结果显示: $19.2 \text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的葛根素对大鼠心肌细胞 I_{to} 有抑制作用; 此外在不影响豚鼠心室肌细胞的动作电位的前提下, 呈浓度依赖性地抑制 I_{K1} ^[20]。李德芳等^[21]发现, 异甘草素能显著减轻再灌注导致的心律失常。Noguchi 等^[22]通过实验证明: 异甘草素呈浓度依赖性地抑制超快速延迟整流钾电流(I_{Kur}), 其作用靶点主要在 $K_{v1.5}$ 通道上。另有文献报道^[23], 槲寄生可通过延长有效不应期, 消除折返达到抗心律失常作用, 但关于其此方面作用的物质基础尚不明了。王志勇等^[24]通过膜片钳实验发现: 槲寄生黄酮呈浓度依赖性地抑制 I_{to} 和 I_{K1} , 通过减慢心肌复极化过程, 延长动作电位时程, 进而延长有效不应期, 从而达到抗心律失常的作用, 研究者们认为这可能也是槲寄生抗心律失常的一个重要机制之一。

总结相关文献发现, 多种黄酮类化合物对钾离子通道均有显著的抑制作用, 因此笔者推测, 黄酮类化合物的抗心律失常作用可能与抑制钾离子通道的某几种亚型有关, 见表 1。

表 1 对不同类型钾离子通道有抑制作用的黄酮类化合物
Tab. 1 Flavonoids with inhibitory effects on different types of potassium channels

离子通道电流类别	黄酮类化合物
瞬时外向钾电流(I_{to})	葛根素、槲寄生黄酮苷、丹参酮 IIA、异牡荆素、广枣总黄酮
内向整流钾电流(I_{K1})	丹参酮 IIA、槲寄生黄酮苷、葛根素、黄芩苷、染料木黄酮
延迟整流钾电流(I_K)	异甘草素、黄芪总黄酮、葛根素、金合欢素

4 结论与展望

随着社会竞争压力的增加,生活节奏的加快,心血管系统疾病如心绞痛、心律失常已成为现代社会的多发病,且发病群体呈年轻化发展。传统的心血管系统药物,尤其是抗心律失常药物,在发挥临床疗效的同时,也可产生多种不良反应,因此,在天然植物中寻找更安全、有效的防治药物,是开发抗心律失常新药的重要途径。黄酮类化合物通过影响心肌细胞离子通道而具有一定的抗心律失常活性,其中部分黄酮类化合物表现为多通道抑制剂,具有多种药理学作用,因此从理论上来说具有潜在的成药性。

从以上研究可以看出,黄酮类化合物在抗心律失常实验研究方面取得了很大的进展,其多靶点、显效、安全等优势已逐渐得到世界范围的认可和关注,具有广阔的发展前景。然而,虽然黄酮类化合物在单细胞测量中能够直接与离子电流相互作用,但是这些作用对心脏功能的影响也仅仅是基本的分析,对于绝大多数已报道有离子通道作用的黄酮类化合物,它们能否真正用于临床仍不清楚。因此,深入研究是开发黄酮类化合物成为新型抗心律失常药物和临床应用所必须的。总之,作为当前心血管系统的重要分子靶标,各种离子通道的形态、结构和功能与机体生理、病理间的关系已越来越多地引起广大科研人员的关注,而黄酮类化合物在抗心律失常方面的突出表现,势必成为今后一段时间的一个热门话题。

REFERENCES

[1] ZHAO X W, LIU P Y, LIU D, et al. Research progress in structure-activity relationship of flavonoids [J]. *Chin Tradit Herb Drug*(中草药), 2015, 46(21): 3264-3271.

[2] ECHEVERRIA J, OPAZO J, MENDOZA L, et al. Structure-activity and lipophilicity relationships of selected antibacterial natural flavones and flavanones of chilean flora [J]. *Molecules*, 2017, 22(4): 608. Doi: 10.3390/molecules 22040608.

[3] ZHANG P, YANG J, GAO X, et al. Anti-inflammatory effects and mechanisms of flavones: a review [J]. *Animal Husbandry*

Veterinary Med, 2018, 50(2): 134-137.

[4] XIA J F, GAO J J. Flavonoids as potential anti-hepatocellular carcinoma agents: recent approaches using HepG2 cell line [J]. *Drug Discov Ther*, 2013, 7(1): 1-8.

[5] 徐学君, 张秀芳, 徐德琴, 等. 黄酮类化合物调节血脂作用的研究进展 [J]. *中国药房*, 2016, 27(1): 114-117.

[6] SABRI A C, NASSIMA M S. *In vitro* antioxidant versus metal ion chelating properties of flavonoids: a structure-activity investigation [J]. *PLoS One*, 2016, 11(10): e0165575. Doi: 10.1371/journal.pone.0165575. eCollection 2016.

[7] ZHAO X Y, CHEN J, FANG J G, et al. Study progress on antiviral activities and mechanisms of flavonoids in traditional Chinese medicine and natural medicines [J]. *Her Med*(医药导报), 2018, 37(4): 410-415.

[8] ANTUNES-RICARDO M, GUTIERREZ-URIBE J. Anti-inflammatory glycosylated flavonoids as therapeutic agents for treatment of diabetes-impaired wounds [J]. *Curr Top Med Chem*, 2015, 15(23): 2456-2463.

[9] ZHU Y H, WANG S, LI Y, et al. Research progress of flavonoids pharmacological effects [J]. *J Jilin Med Coll*(吉林医学院学报), 2018, 39(3): 219-223.

[10] 叶巧旦, 薛亚倩, 谢蔚鹏. 黄酮类物质对心血管系统的作用研究综述[J]. *中国乡村医药*, 2014, 21(21): 81-82.

[11] ZHANG G Q, HAO X M, DAI D Z, et al. Puerarin blocks Na^+ current in rat ventricular myocytes [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2003, 24(12): 1212-1216.

[12] 刘正兵, 宫剑滨. 橙皮苷及橙皮素对心血管系统保护作用及机制的研究进展[J]. *东南国防医药*, 2017, 19(5): 504-507.

[13] WANG H, WANG H F, ZHANG H, et al. Inhibitory effects of hesperetin on Nav1.5 channels stably expressed in HEK 293 cells and on the voltage-gated cardiac sodium current in human atrial myocytes [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2016, 37(12): 1563-1573.

[14] 李连达, 靖雨珍. 中医药研究[M]. 2001: 470.

[15] 朱晓新, 李连达, 刘建勋, 等. 牡荆素鼠李糖苷对缺氧再给氧损伤心肌细胞的保护作用[J]. *中国天然药物*, 2003, 1(1): 13-17.

[16] ZHANG P, ZHENG W J, ZHONG Y. Research progress of Genistein [J]. *Qilu Pharm*(齐鲁药事), 2008, 27(2): 103-106.

[17] JI E S, YIN J X, MA H J, et al. Effect of genistein on L-type calcium current in guinea pig ventricular myocytes [J]. *Acta Physiol Sin*, 2004, 56(4): 466-470.

[18] WANG B. The experimental study of effect of TFE on isolated working rat heart and Cardiomyocytes Ion Channels [D]. Changchun: Jilin University(吉林大学), 2006.

[19] ZHANG H, ZHOU J, ZHANG L, et al. Effect of puerarin on currents in rat's ionic channel of cardiac myocytes [J]. *Chin Heart J*(心脏杂志), 2007(5): 524-527.

[20] ZHANG H, ZHANG L, ZHANG Q, et al. Puerarin: a novel antagonist to inward rectifier potassium channel (I_{K1}) [J]. *Mol Cell Biochem*, 2011, 352(1/2): 117-123.

[21] LI D F, WANG Z H, LUO F, et al. Pharmacological activities of isoliquiritigenin [J]. *Lishizhen Med Mater Med Res*(时珍国医国药), 2010, 21(2): 362-364.

[22] NOGUCHI C, YANG J, SAKAMOTO K, et al. Inhibitory effects of isoliquiritigenin and licorice extract on voltage-dependent K^+ currents in H9c2 cells [J]. *J Pharmacol Sci*, 2008, 108(4): 439-445.

[23] MA J J. Effect of viscum coloratum on experimental arrhythm [D]. Changchun: Jilin University(吉林大学), 2008.

收稿日期: 2018-07-26

(本文责编: 曹粤锋)