

· 基础研究 ·

交泰丸及其组分含药血清对豚鼠
心室肌细胞钠通道的影响

邢作英 王永霞 朱明军 宋欢欢 高原 陈鹏 郑佳 陈彦 李彬 安宜沛

摘要 目的 探讨交泰丸及不同组分含药血清对单个豚鼠心室肌细胞 Na^+ 通道的影响。**方法** 制备含药血清,急性分离豚鼠心室肌细胞,细胞复钙后随机分为空白组、黄连组(黄连 100 g 煎液)、肉桂组(肉桂 10 g 煎液)、黄连加肉桂组(黄连 100 g 单煎液 + 等体积肉桂 10 g 单煎液)和交泰丸组(黄连 100 g + 肉桂 10 g 合煎),各组分别加入各含药血清,实验分为 10% 和 15% 两个浓度组,加药完成后细胞放于 $37\text{ }^{\circ}\text{C}$, 5% CO_2 的孵育箱中孵育 24 h 后进行膜片钳实验,记录 Na^+ 通道电流及其激活和失活曲线。**结果** 与空白组比较,15% 浓度黄连组、肉桂组、黄连加肉桂组、交泰丸组均不同程度抑制 Na^+ 电流($P < 0.05$),其中黄连加肉桂组差异最显著;10% 浓度药物组差异无统计学意义($P > 0.05$)。与空白组比较,15% 浓度交泰丸组 Na^+ 通道激活和失活时间常数延长($P < 0.05$)。**结论** 交泰丸及各组分含药血清对钠离子电流有不同程度的抑制作用,与 I 类抗心律失常药物的作用机制相同,这可能是交泰丸抗心律失常的电生理机制。

关键词 交泰丸;血清药理学;膜片钳;钠离子通道;动力学参数

Effects of Jiaotai Pills and Its Different Components Drug-Containing on Sodium Channel of Guinea-pig's Ventricular Myocardial Cells XING Zuo-ying, WANG Yong-xia, ZHU Ming-jun, SONG Huan-huan, GAO Yuan, CHEN Peng, ZHENG Jia, CHEN Yan, LI Bin, and AN Yi-pei Department of Heart Center, First Affiliated Hospital, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou(450000)

ABSTRACT Objective To explore the effects of Jiaotai Pills and its different serum concentrations (10% and 15%) on the sodium channel currents (INa) in guinea-pig ventricular myocytes. **Methods** Preparing the drug serum and isolating guinea-pig ventricular tissues, the myocytes were divided into five groups randomly: the control group, the Huanglian group(decoction of 100 g *Coptis chinensis* Franch.), the Rougui group(decoction of 10 g *Cinnamomum cassia* Presl), the Huanglian and Rougui group(single decoction of 100 g *Coptis chinensis* Franch. + equal volumn decoction of 10 g *Cinnamomum cassia* Presl), the Jiaotai Pills group(co-decoction of 100 g *Coptis chinensis* Franch. and 10 g *Cinnamomum cassia* Presl). Cells were divided into 10% and 15% drug concentration groups and incubated at $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ in a humidified, 5% CO_2 incubator after 24 h, patch clamp test was performed to record Na^+ channel current and its activation and inactivation curves ccurves. **Results** Compared with the control group, 15% concentration groups inhibited INa current density to different degrees(all $P < 0.05$), and the highest inhibition was 15% concentration Huanglian and Rougui group; the 10% concentration groups had no significant differences(all $P > 0.05$). Compared with the control group, the 15% concentration Jiaotai Pills prolonged the time courses of activation and inactivation(all $P < 0.05$). **Conclusion** There were varying degrees of inhibition of Jiaotai Pills decoction and its disassembled prescription in different serum concentration on INa, the effect might be a mechanism of antiarrhythmic action, and it was the same as Class I antiarrhythmic agent.

KEYWORDS Jiaotai Pills; serum pharmacology; patch clamp; sodium channels; kinetic parameters

基金项目:国家自然科学基金资助项目(No. 81102698, No. 81803944);河南省科技创新杰出青年计划(No. 124100510008);郑州市普通科技攻关(No. 112PPTSF319 - 17);河南省科技创新团队支持计划(No. C20130050);河南省高校科技创新团队支持计划(No. 131RTSTHN012);河南省 2018 年科技发展计划(No. 182102311152)

作者单位:河南中医药大学第一附属医院心脏中心(郑州 450000)

通讯作者:王永霞, Tel: 0371 - 66262960, E-mail: wyxchzhq@163.com

DOI: 10. 7661/j.cjim. 20190311. 043

心律失常在临床上十分常见,预测、预防和治疗心律失常已经成为现代医学面临的挑战之一。早在数千年前,中医学就对心悸有了较深认识。《韩氏医通》^[1]首先记载“黄连……生用为君,佐官桂少许,煎百沸,入蜜,空心服,能使心肾交于顷刻。”至清代王士雄《四科简效方》^[2],始出交泰丸方名,标明黄连肉桂之比为 10:1。功能清心除烦,引火归元,交通心肾,对心肾不交之心悸疗效显著。

交泰丸药理研究显示,交泰丸能显著降低家兔血压、增加离体心脏冠脉血流量,对大鼠心电图 S-T 段抬高有抑制作用;且对慢性心肾综合征有明显的改善作用^[3,4]。交泰丸浸膏粉溶液可以使豚鼠心室肌细胞静息电位(resting potential, RP)下移,使动作电位振幅(action potential amplitude, APA)上升,缩短动作电位 50% 进程(action potential duration at 50% repolarization, APD₅₀)和 APD₉₀,延长 APD_{50~90},这些影响可能是交泰丸在临床中有抗心律失常作用的电生理学机制^[5]。心脏正常电活动是各种离子通道相互协调作用的结果,一种通道活动异常则会引起心律失常的发生,纠正或改变离子通道电流就可以纠正心律失常。钠离子通道(sodium channels, INa)的活动是心肌细胞动作电位的基础,INa 的开放为后续钙离子通道及钾通道的开放提供电位条件,在心肌细胞正常电活动中起重要作用。目前关于交泰丸对心肌细胞钠离子通道的影响尚未见报道,本实验利用血清药理学及膜片钳实验技术,从离子通道水平探讨交泰丸对豚鼠钠离子电流及其动力学参数的影响,探讨其抗心律失常的作用机制。

材料与方法

1 动物 成年豚鼠,雌雄兼用,体重 250~350 g, 10~12 周,清洁级,合格证号: SCXK(京)2011-0004,由北京金牧阳实验动物养殖有限责任公司提供。大鼠,雄性,体重 250~350 g, 8~12 周,SPF 级,合格证号: SCXK(京)2010-0001,由北京维通利华实验动物技术有限公司提供,经河南中医药大学第一附属医院实验动物伦理委员会审核(No.YFYDW2013008)。

2 主要试剂及仪器 细胞分离及细胞储存液: Buffer A (mmol/L): 氯化钠(NaCl, 批号: 100997803) 118, 氯化钾(KCl, 批号: 1000959400) 4.8, 磷酸氢二钾(K₂HPO₄) 49.6, 硫酸镁(MgSO₄, 批号: 1001386591) 40, 葡萄糖(glucose, 批号: 1000898954) 1.1, 羟乙基哌嗪乙磺酸(HEPES, 批号: 1001531694) 25, 1 mol/L NaOH 25 ℃ 下调 pH 值至 7.3~7.4。Buffer B (mmol/L): A 缓冲液加氯化钙(CaCl₂, 批号: 10035-

04-8), 浓度调至 1.5 mmol/L。KB 液(mmol/L): KOH 80, KCl 30, 左旋谷氨酸(L-glutamic acid, 批号: 1000985138) 50, 氯化镁(MgCl₂, 批号: 1000838831) 1, HEPES 10, Glucose 10, KH₂PO₄ 20, 牛磺酸(taurine, 批号: 1001675865) 20, 乙二醇双(2-氨基乙基醚)四乙酸(EGTA, 批号: 1000960158) 0.5, 1 mol/L KOH 25 ℃ 下调 pH 值至 7.3~7.4。细胞培养液及 INa 细胞外液、电极内液: 心肌细胞培养液(mmol/L): Media 199: 肉碱(carnitine) 5, Taurine 5, 肌酸(creatine) 5, 抗生素(antibiotic)/抗真菌药(antimycotic) 0.5%。INa 细胞外液(mmol/L): NaCl 140, KCl 3.5, CaCl₂ 2, MgCl₂ 1, HEPES 10, Glucose 10, NaH₂PO₄ 1.25, NaOH 25 ℃ 下调 pH 值至 7.4。加 1/1 000 浓度的 CdCl₂, 去除钙离子电流。INa 电极内液(mmol/L): CsCl 50, NaCl 10, HEPES 10, CsF 10, EGTA 20, CsOH 25 ℃ 下 pH 值调至 7.2。以上试剂由美国 Sigma 公司提供。

主要仪器: 倒置显微镜: 日本 Olympus IX71; 膜片钳放大器: 德国, HEKA EPC-10; 三维操纵仪: 美国, Sutter 公司; 软件: 德国, HEKA PatchMaster; Igor; GraphPad Prism 5; 玻璃微电极及其他手术、细胞培养器械。

3 血清制备和分组 按照《韩氏医通》^[1]交泰丸原方比例黄连: 肉桂(10:1)配伍, 取黄连 100 g、肉桂 10 g 合并煎煮为交泰丸组。另取黄连 100 g、肉桂 10 g 分别煎煮制备黄连组和肉桂组, 黄连煎液和肉桂煎液以 1:1 比例混合为黄连加肉桂组, 各药量分别为成人的 5 倍剂量。各组 2 次煎煮的滤液浓缩至 100 mL, 以 1 mL/100 g(体重)的剂量灌胃给予大鼠, 每日 2 次, 空白组给予等容积生理盐水。前期高效液相色谱法(high performance liquid chromatography, HPLC)分析表明, 给药后 1 h 的血清样品中, 各药物的血中移行成分最多^[6]。因此选定末次给药后 1 h 为最佳采血时间。连续给药 3 天, 末次给药 1 h 后戊巴比妥钠 40 mg/kg 腹腔注射麻醉动物, 无菌下腔静脉采血, 离心收集血清。分别制得空白、黄连、肉桂、黄连加肉桂和交泰丸含药血清, 在制备的心肌细胞液中分别加入 10% 和 15% 浓度相应血清放于 37 ℃, 5% CO₂ 的孵育箱中孵育 24 h 后, 选取完整、立体、横纹清晰的细胞进行膜片钳实验。

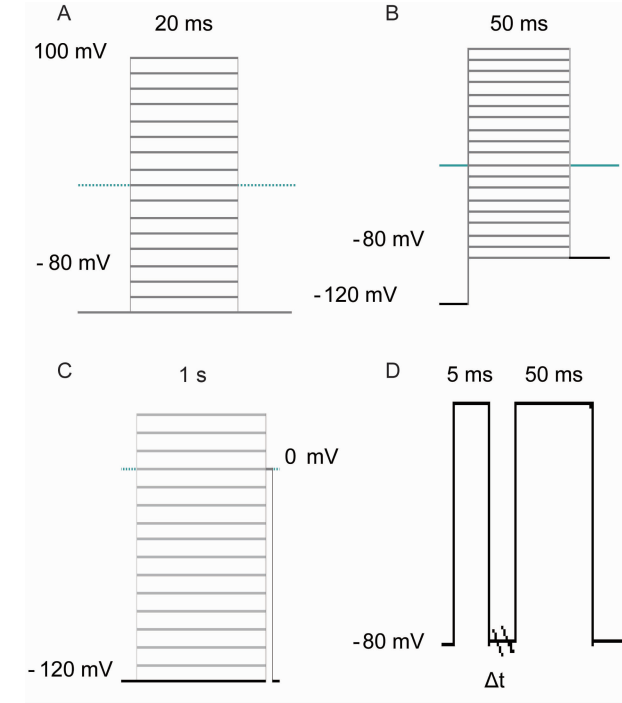
4 方法 实验在室温 25 ℃ 条件下进行, 记录空白组、黄连组、肉桂组、黄连加肉桂组和交泰丸组各组豚鼠心室肌细胞的钠离子电流以及激活和失活曲线。

4.1 豚鼠心室肌细胞分离 参照参考文献[7-9], Langendorff 灌流器恒温预热, 出口温度调为 37 ℃, 恒流泵控制灌流速度为 3~4 mL/min。酒精

50 mL,去离子水 400 mL,Buffer A 50 mL,Buffer B 100 mL,其中 50 mL 盛放于 10 cm 小皿中置于 4 ℃ 冰箱中备用。KB 液 150 mL,酶液 50 mL 均通以 100% 氧气持续饱和 30 min 以上。Buffer B(约 20 mL)封口单向灌流冲管,腹腔注射 2% 戊巴比妥钠(30 mg/kg) 1 mL 与肝素(1 000 U/mL)1 mL 麻醉豚鼠,迅速游离并取出心脏,放入盛有 4 ℃ Buffer B 的 10 cm 小皿中,游离主动脉逆行插管连于灌流装置上,行 Langendorff 灌流。先用 Buffer B 逆向灌流心脏 1~3 min 去除冠脉内血液并使心脏停跳。干净后改为 Buffer A 灌流 1~3 min,后改为酶液灌流,灌流器内进液约 10 mL 后酶液循环灌流消化心脏。待心脏变得松软,将心室肌组织剪成尽量小的组织块盛于 KB 液中,用吸管轻轻吹打,使细胞分离,获得单个心室肌细胞。用 200 目的细滤网过滤含有心肌细胞的 KB 液,过滤后的细胞液用小烧杯定容至 30 mL,以备细胞复钙使用。

4.2 细胞复钙 细胞分离成功后用相应 CaCl_2 浓度的 KB 液使细胞液逐步恢复至接近生理钙浓度,细胞复钙方案^[10]:30 mL 细胞液,第一次 5 mL KB 液 + 3.5 μL 1 mol/L CaCl_2 充分混匀后缓慢加入细胞液中;每隔 5 min 以同样方法分别加入 4.5、10、22、26 μL 1 mol/L CaCl_2 于 5 mL KB 液中,混匀后加入细胞液中,使细胞液的终浓度为 1.2 mmol/L。复钙完成后在细胞培养板中用心肌细胞培养液铺板,置于 37 ℃,5% CO_2 的孵育箱中孵育 24 h 后进行膜片钳实验。

4.3 全细胞膜片钳记录 参照参考文献[9,11],实验在室温(20~25 ℃)下进行,加入钙通道细胞外液,同时配合使用钙通道电极内液。小皿固定于倒置显微镜载物台上,显微镜下选取外形完整,形状规则,边缘整齐,表面光滑无颗粒,横纹清晰,无收缩的长杆状细胞。设定到电压钳模式描记各细胞组 INa 电流的变化。膜片钳放大器系统通过 A/D 和 D/A 数据转换器与计算机进行连接,PatchMaster 软件控制相关的刺激信号以及电流、电压信号的采集,玻璃微电极入液电阻为 4~5 M Ω 。用三维操纵仪调节电极尖端的位置使其移向细胞表面,轻压细胞微变形,吸引封接破膜。破膜成功后对全细胞膜电容进行补偿。补偿完成后给予相应的电信号刺激(图 1),进行信号采集,记录细胞钠离子电流。信号经四阶贝塞尔的低通滤波器,截止频率为 1 kHz,采样频率为 10 kHz。通道电流转化为电流密度得到 INa 的 I~V 曲线图,将 I~V 曲线的数据转化成电导后经 Boltzmann 方程拟合获得 INa 稳态激活曲线;用标化的峰值电流对 Vcondition 作图,用 Boltzmann 方程拟合,得到 INa 稳态失活曲线。



注: A 为 I~V 曲线刺激方案;B 为稳态激活曲线刺激方案;C 为稳态失活曲线刺激方案;D 为失活后恢复曲线刺激方案

图 1 记录 INa 刺激方案

6 统计学方法 实验数据采用 SPSS 17.0 统计软件进行分析,数值以 $\bar{x} \pm s$ 表示,给药后各组间进行比较采用方差分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 各组 Na^+ 电流密度比较(表 1) 与空白组比较,10%浓度的各药物组对电流抑制不显著,差异无统计学意义($P > 0.05$);15%浓度的各药物组不同程度抑制电流($P < 0.05$)。两个浓度药物组间比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。与空白组比较,差异最显著的是 15%浓度的黄连加肉桂组。

表 1 各组豚鼠心室肌细胞 Na^+ 电流密度比较 (pA/pF, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	10%浓度组	15%浓度组
空白	8	-74.33 ± 9.10	-61.21 ± 6.15
黄连	8	-52.95 ± 4.15	-29.37 ± 5.83 *
肉桂	8	-72.97 ± 4.19	-29.94 ± 3.20 *
黄连加肉桂	8	-78.07 ± 6.47	-26.13 ± 3.73 *
交泰丸	8	-62.25 ± 5.25	-34.70 ± 1.76 *

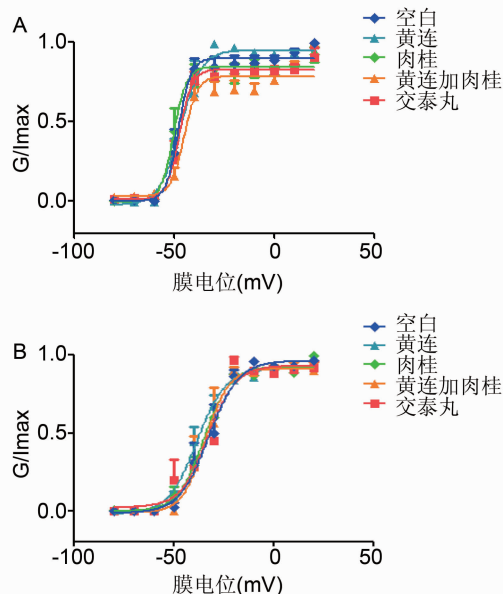
注:与空白组比较,* $P < 0.05$

2 各组 INa 激活和失活时间常数比较(表 2,图 2) 与空白组比较,15%浓度交泰丸组激活时间常数和失活时间常数增大($P < 0.05$);其余各组及各药物组间比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 2 各组豚鼠心室肌细胞 Na^+ 激活时间常数和失活时间常数比较 ($\text{ms}, \bar{x} \pm s$)

组别	浓度 (%)	激活时间常数	失活时间常数
空白	10	0.31 ± 0.05	1.79 ± 0.31
	15	0.40 ± 0.05	2.75 ± 0.28
黄连	10	0.56 ± 0.11	2.37 ± 0.44
	15	0.52 ± 0.09	3.96 ± 0.33
肉桂	10	0.49 ± 0.06	1.99 ± 0.26
	15	0.58 ± 0.10	3.78 ± 0.48
黄连加肉桂	10	0.52 ± 0.09	1.54 ± 0.17
	15	0.71 ± 0.12	3.68 ± 0.53
交泰丸	10	0.61 ± 0.09	1.95 ± 0.28
	15	$0.77 \pm 0.08^*$	$4.65 \pm 0.49^*$

注:与空白组比较, * $P < 0.05$

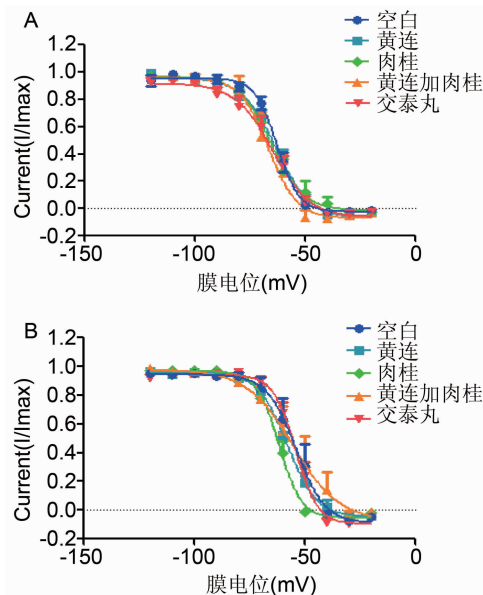


注:A 为 10% 浓度组;B 为 15% 浓度组

图 2 各组 INa 稳态激活曲线变化

讨 论

交泰丸方由黄连和肉桂两药组成,药理研究显示,黄连药材中含有生物碱、木脂素、香豆素、黄酮、萜类、甾体、有机酸、挥发油、多糖等多种化学成分,表现出降血糖、抗菌、抗炎、抗肿瘤、调血脂、抗心律失常等广泛的药理活性^[12];其中盐酸小檗碱对心血管系统、血液系统有显著作用^[13]。肉桂对心血管系统具有保护作用,中医学上有“助心阳”一说,其指标性成分桂皮醛能够扩张外周血管、改善血管末梢血液循环,同时能改善心肌供血,有一定的抗休克作用^[14];另有研究显示,肉桂酸预处理后能够保护心肌功能,减少大鼠的心肌缺血再灌注损伤^[15];单体香豆素也可提高离体心脏的冠脉血流量,预防静脉或动脉血栓形成^[16];肉桂亦可能通过影响心肌能量代谢改善糖尿病大鼠的心肌损伤^[17]。交泰丸对心肌的保护作用,可能是其抗心律失常的基础。



注:A 为 10% 浓度组;B 为 15% 浓度组

图 3 各组 INa 失活曲线变化

临床上主要应用于失眠、神经官能症、头痛、鼻衄、口疮等。目前在临床主要应用于病机为心火亢盛,心肾不交之心悸。早期的临床观察发现交泰丸对室性早搏及多种原因引起的快速性心律失常有效^[18]。该实验研究交泰丸对心肌细胞膜电位的影响,实验中排除了药物本身离子成份的影响,精确反应药物非离子因素的药理作用,从离子通道电流层面探讨其抗心律失常的药理机制。恢复离子通道电流之间的平衡^[19],能防治心律失常的发生并提高远期疗效。因此能多靶点干预、改善离子通道紊乱并恢复其正常生理功能的药物可能是抗心律失常研究的方向^[20]。 INa 作为 I 类抗心律失常药物作用的靶点,能够产生强大的内向电流,导致细胞膜去极化,使电压依赖性 Ca^{2+} 通道和 K^+ 通道开放,保障心脏兴奋的快速传播。若 INa 失活不正常,则动作电位时程会明显延长。

本研究前期利用 HPLC 建立灵敏度高、稳定性及准确性良好的方法对交泰丸水提液成分类别进行研究。用液相色谱-质谱联用 (liquid chromatograph mass spectrometer, LC-MS) 明确黄连水提液、肉桂水提液、交泰丸水提液中主要药物组分及变化。用 LC-MS 明确所采集的血清中主要成分,与相应的各组药物的体外指纹图谱对照比较分析,指认归属来源于各药味的成分峰,确认原形成分及代谢产物,追踪中药及配伍组方的药效成分。后利用膜片钳技术观察各药物组对心室肌细胞 INa 的影响。前期研究建立了黄连、肉桂、交泰丸方的指纹图谱,对比得出 10 批肉桂共有峰

4 个,黄连共有峰 10 个,交泰丸方共有峰 12 个^[6]。

本实验结果显示:交泰丸各组分药物均不同程度地抑制 INa 电流,与空白组比较 15% 浓度药物组变化差异显著($P < 0.05$);在不同钳制电压下均使 INa 峰值电流受抑制,但不改变激活电位、峰电位,反转电位和曲线的形状,表现为电流密度电压曲线上移;各组药物均不同程度地抑制钠电流。与空白组比较 15% 浓度交泰丸组激活和失活时间常数差异显著($P < 0.05$)。I 类抗心律失常药物为膜抑制剂^[21],主要降低心肌细胞对 Na^+ 的通透性,使 0 相除极上升程度及幅度减低,从而减慢传导,同时延长快反应纤维有效不应期(effective refractory period, ERP),降低 4 相除极坡度从而减低自律性。交泰丸抑制 Na^+ 内流,改变膜反应性,消除折返,抑制 Na^+ 内流减弱膜反应性,使单向传导阻滞发展成双向阻滞,消除折返激动;其作用与 I 类抗心律失常药物作用机制相同,可广泛用于阵发性心动过速、扑动或颤动以及临床上表现为快、慢不等的各种心律失常。这可能是交泰丸在临床及实验中具有抗心律失常作用的电生理机制。但是交泰丸对 INa 蛋白分子影响和整体动物心律失常的影响仍未知,是课题进一步研究的方向。

利益冲突:无。

参 考 文 献

- [1] 韩懋主编. 韩氏医通 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1989: 1-51.
- [2] 王士雄主编. 四科简效方 [M]. 北京: 中医古籍出版社, 1991: 1-26.
- [3] 朱明军, 李同平, 王永霞. 浅析交泰丸治疗心悸的临床应用与药理研究 [J]. 辽宁中医杂志, 2006, 33(9): 1168-1169.
- [4] 高海军. 复方交泰丸干预慢性肾心综合征阳虚血瘀证的临床研究 [D]. 郑州: 河南中医学院, 2015.
- [5] 王永霞, 邹志暖, 刘红军, 等. 交泰丸浸膏粉溶液对豚鼠心肌细胞膜电位的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(8): 157-160.
- [6] 曹英杰, 原双兴, 高原, 等. 交泰丸指纹图谱研究 [J]. 中国医院药学杂志, 2015, 35(10): 920-922.
- [7] Cheng LF, Yan D, Turid S, et al. Biphasic effects of haloperidol on sodium currents in guinea pig

ventricular myocytes [J]. Acta Pharmacol Sin, 2007, 28 (6): 783-788.

- [8] Song YJ, Belardinelli L. Basal late sodium current is a significant contributor to the duration of action potential of guinea pig ventricular myocytes [J]. Physiol Rep, 2017, 5(10): e13295.
- [9] Lin ZH, Xing WL, Gao CY, et al. Inhibitory effect of vascular endothelial growth factor on the slowly activating delayed rectifier potassium current in Guinea pig ventricular myocytes [J]. J Am Heart Assoc, 2018, 7(3): e007730.
- [10] 周彤, 毛晓波, 毛奕, 等. 细胞外液成分对耐钙心肌细胞急性分离及电生理记录的影响 [J]. 山西医科大学学报, 2009, 40(5): 393-397.
- [11] 杨艳敏, 浦介麟. 盐酸关附甲素对豚鼠和大鼠心肌细胞钾通道的阻断作用 [J]. 中国心脏起搏与心电生理杂志, 2006, 20(3): 256.
- [12] 盖晓红, 刘素香, 任涛, 等. 黄连的化学成分及药理作用研究进展 [J]. 中草药, 2018, 49(20): 4919-4927.
- [13] 邱艳萍. 黄连化学成分与药理作用研究进展 [J]. 中医临床研究, 2018, 10(22): 141-143.
- [14] 梁晓艳, 郭占京, 罗佩卓, 等. 肉桂的药理作用研究概况 [J]. 现代医药卫生, 2013, 29(10): 1501-1503.
- [15] 郝霁萍, 高宇勤, 贺少辉, 等. 肉桂酸预处理对大鼠心肌缺血再灌注损伤的影响及机制 [J]. 中国循证心血管医学杂志, 2016, 8(7): 800-803.
- [16] 刘亚静, 张仲. 中药肉桂的药理作用研究进展 [J]. 现代中西医结合杂志, 2011, 20(23): 2989-2990.
- [17] 卫克昭, 姚平安, 刘晓宁, 等. 肉桂对糖尿病性心脏病大鼠的心脏保护作用 [J]. 上海中医药杂志, 2018, 52(7): 69-74.
- [18] 张文华. 交泰丸加味治疗室性早搏 68 例 [J]. 广西中医药, 1994, 17(4): 7-8.
- [19] 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.
- [20] 刘斌, 石立鹏, 董肖, 等. 中医药治疗快速性心律失常研究进展 [J]. 亚太传统医药, 2018, 14(10): 91-93.
- [21] Varghese A, Spindler AJ, Paterson D, et al. Rate-dependent activation failure in isolated cardiac cells and tissue due to Na^+ channel block [J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2015, 390(10): H1753-H1763.

(收稿: 2017-07-20 在线: 2019-06-20)

责任编辑: 白 霞