

# 缬草提取物对慢性心力衰竭室性心律失常兔电生理指标的影响\*

杨淑红<sup>1,2</sup> 曹红<sup>2</sup> 胡河<sup>2</sup> 陈玉婷<sup>2</sup> 徐辉文<sup>3</sup>

[中图分类号] R541.7 [文献标识码] A [文章编号] 1005-1740(2016)03-0011-05

**【摘要】** 目的:观察缬草提取物(VOL)对慢性心力衰竭(CHF)致室性心律失常兔电生理指标的影响。方法:雄性新西兰大白兔30只,随机平分为三组:正常对照组(Control组)、CHF模型组(CHF组)和CHF+VOL组(VOL组)。CHF模型组经耳缘静脉推注异丙肾上腺素(0.3mg/kg/天,连续注射3周)诱导;Control组平行推注等体积生理盐水;VOL组对CHF兔持续静脉滴注浓度为50mg/L的VOL。记录各组在体心脏左心室单相动作电位(MAP)主要参数静息膜电位(RMP)、动作电位幅度(APA)、动作电位最大上升速率( $Max_{dv/dt}$ )和动作电位复极化恢复时程( $APD_{10-90}$ );观察各组室性心律失常诱发周长(BCL)、诱发率和心律失常持续时间;分离单个心室肌细胞后,全细胞膜片钳技术记录心室肌细胞L-型钙电流( $I_{Ca-L}$ )及电流-电压(I-V)曲线。结果:与Control组比较,CHF组RMP、APA、 $Max_{dv/dt}$ 均明显降低,APD<sub>10</sub>、APD<sub>20</sub>、APD<sub>50</sub>和APD<sub>90</sub>均显著延长( $P < 0.01$ );与CHF组比较,VOL组RMP、APA、 $Max_{dv/dt}$ 均明显增加,各APD时程均显著缩短( $P < 0.01$ )。CHF组诱发室性心律失常BCL、心律失常诱发率和持续时间均大于Control组( $P < 0.01$ );VOL组BCL、心律失常诱发率和持续时间均小于CHF组( $P < 0.01$ )。当钳制电位为+20mV时,与Control组比较,CHF组心室肌细胞 $I_{Ca-L}$ 电流密度由(-12.13±0.99pA/pF)下降为(-7.14±0.33pA/pF)( $P < 0.01$ );VOL组则较CHF组 $I_{Ca-L}$ 电流密度明显上升(-10.86±0.50pA/pF)( $P < 0.01$ ),VOL组 $I_{Ca-L}$ 的I-V曲线较CHF组明显下移,接近Control组。结论:VOL能显著降低CHF心室肌电生理易损性和室性心律失常易感性,拮抗CHF室性心律失常;其机制可能与VOL可增加心室肌细胞 $I_{Ca-L}$ 有关。

**【关键词】** 缬草提取物;慢性心力衰竭;单相动作电位;L-型钙电流;抗室性心律失常;兔

## Effect of Valeriana Officinalis L Extract on Correlated Electrophysiological Parameters of Ventricular Arrhythmias induced by Congestive Heart Failure in Rabbit

YANG Shu-hong<sup>1</sup>, CAO Hong<sup>2</sup>, HU He<sup>2</sup>, CHEN Yu-ting, XU Hui-wen

<sup>1</sup>Clinical Dressing Room; <sup>2</sup>Institute of Cardiovascular Disease; <sup>3</sup>Department of Geriatrics, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China

**【Abstract】** **Objective:** To investigate effects of valeriana officinalis L extract (VOL) on correlated electrophysiological parameters of ventricular arrhythmias induced by congestive heart failure (CHF) in rabbits. **Method:** The male New Zealand rabbits ( $n=30$ ) were divide into control, CHF and CHF+VOL (VOL) groups. The CHF models were induced by injection isoproterenol (0.3mg/Kg/d for 3 weeks), and control rabbits were injected 0.9% NaCl with same ways. The VOL group rabbits were injected 50mg/L VOL. The main cardioelectrophysiological parameters such as RMP, APA,  $Max_{dv/dt}$  and  $APD_{10-90}$ , as well as basic cycle length (BCL), rate and time of induced arrhythmias by recording monophasic action potential (MAP) with Burst-pacing in rabbits in vivo with 50mg/L VOL administration. The L-type calcium current ( $I_{Ca-L}$ ) was recorded via whole-cell patch clamp technique in enzymatically dissociated single rabbit ventricular myocytes. **Results:** Compared with control group, RMP, APA and

\* [基金项目] 湖北省自然科学基金(2011CDB504);湖北省卫计委科研基金(JX6B67; WJ2015MB088)

[作者单位] 武汉大学人民医院,武汉 430060; <sup>1</sup> 外科门诊; <sup>2</sup> 心血管研究所; <sup>3</sup> 老年病科

本文 2016-05-30 收到,2016-06-21 修回

Max<sub>dv/dt</sub> were significantly lowered, as well as APD<sub>10-90</sub> were notably lingered in CHF rabbit ( $P$  of all  $<0.01$ , respectively). Compared with CHF group, VOL could significantly increase RMP, APA and  $V_{max}$ , as well shorten APD<sub>10-90</sub> in VOL group in vivo ( $P$  of all  $<0.01$ , respectively). Compared with control group, BCL and persistence time inducing ventricular arrhythmias were significantly lengthened, and occurrence of ventricular arrhythmias were obviously increased in CHF group ( $P$  of all  $<0.01$ , respectively). However, VOL could obviously shorten BCL and persistence time of ventricular arrhythmias, and decrease rate of inducibility of ventricular arrhythmias with burst-pacing in VOL group in vivo ( $P$  of all  $<0.01$ , respectively). VOL could markedly increase the current density of  $I_{Ca-L}$ , and alter down of current-voltage (I-V) relationship curve in different command potential in CHF ventricular myocytes. When command potential was +20mV, the current densities of  $I_{Ca-L}$  were significantly increased from  $(7.14 \pm 0.33)$  pA/pF in CHF group to  $(10.86 \pm 0.50)$  pA/pF in VOL group ( $P < 0.01$ ) with VOL administration.

**Conclusion:** VOL could significantly decrease the vulnerability and susceptibility of ventricular arrhythmias induced by CHF, which was contributed to anti-ventricular arrhythmias induced by CHF. It is suggested that the mechanisms might attribute to that VOL could markedly increase  $I_{Ca-L}$  in CHF rabbits.

**【Key words】** Valeriana officinalis L extract; Congestive heart failure; Monophasic action potential; L-type calcium current; Anti-ventricular arrhythmias; Rabbit

慢性心力衰竭 (Congestive Heart Failure, CHF) 患者容易诱发室性心律失常, 甚至出现心源性猝死等恶性事件<sup>[1]</sup>。CHF 发生机制可能与离子通道表达异常, 允许离子电流进出心肌细胞内外量的多寡密切相关<sup>[2]</sup>。改善 CHF 患者的心功能, 防止室性心律失常发生是药物治疗 CHF 的重要节点<sup>[3]</sup>。抗心律失常药物能够有效减少 CHF 室性心律失常的发生。缬草 (Valeriana Officinalis L, VOL) 属于败酱科缬草属多年生草本植物<sup>[4]</sup>, 其有效成分缬草单萜碱可通过降低心肌细胞内  $[Ca^{2+}]_i$ , 发挥抗缺血再灌注损伤以及通过作用于  $Na^+$  电流发挥抗心律失常等效应<sup>[5]</sup>。但其对 CHF 诱发心律失常的相关作用及其电生理变化尚不明确。本文采用静脉注射异丙肾上腺素诱发家兔 CHF 模型, 采用单相动作电位 (Monophasic Action Potential, MAP)、全细胞膜片钳等技术记录各种电生理指标, 探讨 VOL 有效成分提取液对 CHF 所致室性心律失常的影响和电生理机制, 为 VOL 的临床应用提供实验证据。

## 1 材料与方法

### 1.1 实验动物及分组

健康雄性新西兰大耳白兔 30 只, 购于武汉生物制品研究所, 体重 1.5—2.0 kg。饲养于本院实验动物中心 (SPF 级动物室), 整个饲养过程充分提供动物生活所需湿度、温度和光线, 自由进食和饮水, 1—2 周后随机数字表法分为正常对照组 (Control 组)、CHF 模型组 (CHF 组) 和 CHF + VOL 有效成分提取物组 (VOL 组), 每组 10 只。

微循环学杂志

2016 年第 26 卷第 3 期

### 1.2 实验仪器

婴幼儿超声仪 (主机 Vivid 7, 探头 S4, 美国 GE 公司); 16 导电生理记录系统 (PowerLab 16/30, 澳大利亚 AD 公司); 电生理记录和分析模块 (Lab-Chart Pro V7, 澳大利亚 AD 公司); Langendorff 离体心脏灌流装置 (PowerLab 7, 澳大利亚 AD 公司); 倒置显微镜 (IX70-122, 日本 Olympus 公司); Pulse+Pulsefit 软件 (version 8.31, HEKA, 德国); EPC-9 放大器 (HEKA, 德国); Igor Pro 分析软件 (version 3.31, 美国); 玻璃微电极 (Sutter-7, 美国)。

### 1.3 实验药物和试剂

VOL 有效成分提取液 (制备成安瓿, 5 ml/支) 由华中科技大学老年医学研究所馈赠, 参照前期 VOL 对心肌缺血再灌注实验结果<sup>[5]</sup>, 本次实验选择浓度为 50 mg/L。自配 Tyrode 液 (mmol/L): NaCl 135.0, KCl 5.4, MgCl<sub>2</sub> 1.0, HEPES 10.0, Glucose 10.0, 用 NaOH 调 pH 至 7.35;  $I_{Ca-L}$  细胞外液 (mM): CsCl 5.4, MgCl<sub>2</sub> 1, Hepes 5, Glucose 11, 用 CsOH 调 pH 至 7.4;  $I_{Ca-L}$  细胞内液 (mM): NaCl 5, CsCl 10, Hepes 5, Mg-ATP 2.5, 用 CsOH 调 pH 至 7.4。异丙肾上腺素、戊巴比妥钠、I 型胶原酶、蛋白酶 E、小牛血清白蛋白、河豚毒素 (TTX)、BaCl<sub>2</sub> 和维拉帕米均为美国 Sigam 公司产品。

### 1.4 实验方法

1.4.1 CHF 模型制备: 参照文献<sup>[7]</sup> 并作改良。CHF 组和 VOL 组共 20 只兔, 经耳缘静脉推注异丙肾上腺素 0.3 mg/kg/天, 连续注射 3 周 (推注前后注意剃毛、消毒和止血); Control 组兔注射相同体积 0.9% NaCl 并作同样处理, 继续饲养 6 个月后, 观

察三组动物临床症状,并行超声心动图和心电图检查。超声心动图和心电图检查由同一名副高级职称专科医师完成。结果:CHF兔出现消瘦、食欲减退、嗜睡、气促和肌肉萎缩等临床症状;超声心动图指标与Control组比较,左室射血分数降低( $52.37 \pm 12.75\%$  vs  $85.21 \pm 15.58\%$ ) ( $P < 0.01$ ),左室腔扩大 $29.46\%$ ,室间隔明显变薄,左室短轴缩短率降低 $49.12\%$ ;心电图出现室性早搏,与Control组比较心率变慢( $231.07 \pm 27.32$ 次/min vs  $268.93 \pm 34.36$ 次/min) ( $P < 0.01$ ),QT间期延长( $183.62 \pm 38.42$ ms vs  $115.97 \pm 29.89$ ms) ( $P < 0.01$ )。与CHF模型兔相关报道结果<sup>[6]</sup>一致,即20只家兔均造模成功,后随机编入CHF组和VOL组,各10只,两组在临床表现、超声心动图和心动图各参数比较均无显著差异( $P > 0.05$ ),具有可比性。

**1.4.2 VOL干预方法:** VOL组家兔在做完心室MAP参数后,间隔30min(消除心脏记忆对后续实验数据的影响),开始耳缘静脉滴注VOL提取液20min(滴速为15滴/min),之后维持该滴速记录在体各项电生理指标,直到实验完成;对离体心室肌细胞 $I_{Ca-L}$ 作用的VOL提取液干预时间是在细胞外液灌流心室肌细胞10min后通过灌注给予(灌流速度为3-5ml/min),直到实验结束。

**1.5 观察指标**

**1.5.1 在体左心室MAP:** 各组兔耳缘静脉推注戊巴比妥钠麻醉(300mg/kg)后开胸,用开睑器撑开胸廓充分暴露心脏,剪开心包膜,用接触式双极铂金微电极贴于左心室前壁靠近心尖部,记录MAP心电信号。MAP心电信号经放大器放大、转换和滤波后储存于计算机,供测量、分析和统计实验数据。观察参数包括静息膜电位(RMP)、动作电位幅度(APA)、动作电位最大上升速率( $Max_{dv/dt}$ )、动作电位复极化恢复到10%、20%、50%、90%时程( $APD_{10}$ 、 $APD_{20}$ 、 $APD_{50}$ 、 $APD_{90}$ )。

**1.5.2 室性心律失常:** MAP心电信号采集完成后30min(消除心脏记忆对后续实验数据的影响),采用短阵快速刺激法<sup>[7]</sup>(Burst-pacing,波宽2ms,刺激时间10s)观察各组诱发性室性心律失常(包括室性早搏、室性心动过速或心室颤动)的诱发率和心律失常持续时间,以及诱发各种心律失常的刺激周长(BCL)。

**1.5.3 心室肌细胞 $I_{Ca-L}$ 及其电流-电压(I-V)曲线:** (1)分离心室肌细胞:上述实验结束后,各组家兔经耳缘静脉推注肝素钠(500IU/kg)抗凝,10min后摘

取心脏置于冰冻生理盐水中,插入主动脉套管,连接离体心脏循环灌流装置,先用无 $Ca^{2+}$  Tyrode液逆行灌流,再用含I型胶原酶、蛋白酶E和小牛血清白蛋白的无 $Ca^{2+}$  Tyrode液循环灌流,最后用无 $Ca^{2+}$  Tyrode液灌流。取下心脏去除心房肌、乳头肌和浦肯野纤维等组织,留取心室肌制备单个心室肌细胞悬液,离心去上清,用含BSA和氨苄青霉素Tyrode调细胞浓度至 $5 \times 10^5$ /ml,供膜片钳实验用。(2)分别将各组心室肌细胞悬液加到显微镜载物台上的细胞记录槽中,待细胞沉底贴壁,用细胞外液循环灌流10min。给予指令程序和记录信号于膜片钳软件,并通过电极内液和玻璃微电极与细胞高阻抗封接,形成全细胞膜片钳记录模式。将钳制电位设置为-40mV,指令电位由-40mV去极化到+60mV,跃阶10mV,持续时间200ms,记录一缓慢内向电流,然后灌流钙通道阻滞剂维拉帕米( $20 \mu\text{mol/L}$ )10min,该缓慢内向电流减小,即为 $I_{Ca-L}$ 。为消除 $Na^+$ 和 $K^+$ 电流的干扰,循环灌流细胞外液中加入TTX( $50 \mu\text{mol/L}$ )阻断 $I_{Na}$ ,加入 $BaCl_2$ ( $100 \mu\text{mol/L}$ )阻断 $I_{K1}$ ,记录钳制电位为+20mV时的 $I_{Ca-L}$ 电流密度。对各组数据与描记图形进行拟合,以钳制电位为横坐标,对应电流密度为纵坐标,绘制 $I_{Ca-L}$ 的I-V曲线。为消除细胞大小对统计结果造成误差, $I_{Ca-L}$ 用电流密度(pA/pF)表示。

**1.6 统计学处理**

采用Origin 6.0统计学软件。计量数据符合正态分布和方差齐性,以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,多组数据比较用单因素方差分析(One-way ANOVA),两两比较采用t检验;计数资料以率/百分比表示,率的比较采用 $\chi^2$ 检验,例数为0的计数资料用Fisher确切概率法检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

**2 结果**

**2.1 各组心室肌MAP主要参数比较**

RMP、APA、 $Max_{dv/dt}$ 和各APD时程在Control组、CHF组和VOL组间差异均具有统计学意义( $P < 0.01$ )。与Control组比较,CHF组RMP、APA和 $Max_{dv/dt}$ 明显减少( $t$ 均 $\geq 10.65$ ,均 $P < 0.01$ ),各APD时程显著延长( $t$ 均 $\geq 7.31$ ,均 $P < 0.01$ );与CHF组比较,VOL组RMP、APA和 $Max_{dv/dt}$ 明显增加( $t$ 均 $\geq 7.92$ , $P < 0.01$ ),各APD时程均缩短( $t$ 均 $\geq 17.92$ ,均 $P < 0.01$ )。见表1。

表1 各组心室肌 MAP 主要参数比较( $n$  均=10,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	RMP (mV)	APA (mV)	Max <sub>dv/dt</sub> (mV/s)	APD <sub>10</sub> (ms)	APD <sub>20</sub> (ms)	APD <sub>50</sub> (ms)	APD <sub>90</sub> (ms)
Control 组	-23.92±3.84	46.98±6.12	5 571.09±491.64	47.55±10.17	60.14±10.22	123.12±20.70	168.98±28.90
CHF 组	-14.33±6.07 <sup>1)</sup>	33.08±7.23 <sup>1)</sup>	3 334.90±505.53 <sup>1)</sup>	61.81±12.79 <sup>1)</sup>	99.71±18.89 <sup>1)</sup>	166.25±19.98 <sup>1)</sup>	215.05±30.56 <sup>1)</sup>
VOL 组	-19.29±7.51 <sup>2)</sup>	44.94±10.27 <sup>2)</sup>	4 817.34±358.83 <sup>2)</sup>	44.56±14.73 <sup>2)</sup>	56.78±14.67 <sup>2)</sup>	110.64±15.91 <sup>2)</sup>	155.42±28.37 <sup>2)</sup>
F 值	112.09	70.65	101.69	79.82	58.71	84.64	172.09

注:与 Control 组比较,<sup>1)</sup> $P<0.01$ ;与 CHF 组比较,<sup>2)</sup> $P<0.01$

## 2.2 各组诱发性室性心律失常指标比较

心律失常诱发率、持续时间分布、BCL 和  $I_{Ca-L}$  在 Control 组、CHF 组和 VOL 组间差异均有统计学意义( $P<0.01$ )。与 Control 组比较,CHF 组心律失常诱发率增加、心律失常持续时间延长( $\chi^2$  均 $\geq 6$ 。

98, 均  $P<0.01$ ), BCL 也明显延长( $t=10.82, P<0.01$ ); 与 CHF 组比较, VOL 组心律失常诱发率降低, 持续时间缩短( $\chi^2$  均 $\geq 10.96$ , 均  $P<0.01$ )。BCL 缩短( $t=5.851, P<0.01$ )。见表 2。

表2 各组家兔诱发性室性心律失常相关指标比较( $n$  均=10)

组别	心律失常诱发率 ( $n, \%$ )	心律失常持续时间( $n, \%$ )				BCL (ms, $\bar{x} \pm s$ )	$I_{Ca-L}$ 电流密度 (pA/pF, $\bar{x} \pm s$ )
		0s	<10s	10-30s	>30s		
Control 组	1(10.00)	9(90.00)	1(10.00)	0(0.00)	0(0.00)	67.93±20.25	-12.13±0.99
CHF 组	7(70.00) <sup>1)</sup>	3(30.00) <sup>1)</sup>	4(40.00) <sup>1)</sup>	2(20.00) <sup>1)</sup>	1(10.00) <sup>1)</sup>	161.81±22.57 <sup>1)</sup>	-7.14±0.33 <sup>1)</sup>
VOL 组	2(20.00) <sup>2)</sup>	7(70.00) <sup>2)</sup>	2(20.00) <sup>2)</sup>	1(10.00) <sup>2)</sup>	0(0.00) <sup>2)</sup>	90.19±23.73 <sup>2)</sup>	-10.86±0.50 <sup>2)</sup>
$\chi^2/F$ 值	8.59	6.98	7.32	9.58	5.03	10.82	9.21

注:与 Control 组比较,<sup>1)</sup> $P<0.01$ ;与 CHF 组比较,<sup>2)</sup> $P<0.01$

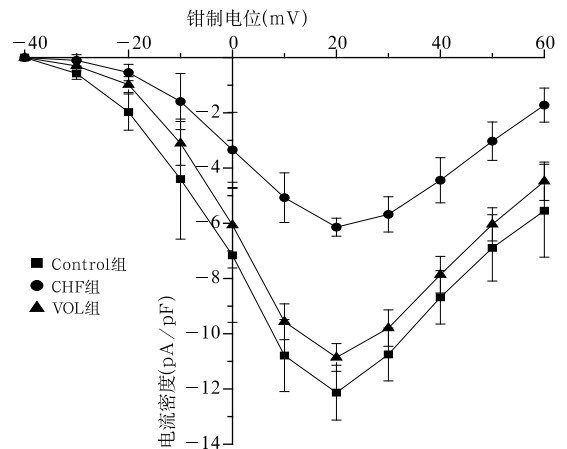
## 2.3 各组心室肌细胞 $I_{Ca-L}$ 及 I-V 曲线

各组心室肌  $I_{Ca-L}$  电流密度差异有统计学意义( $P<0.01$ )。与 Control 组比较, CHF 组  $I_{Ca-L}$  电流密度显著减小( $t=8.64, P<0.01$ ), 而 VOL 组较 CHF 组明显增加( $t=7.68, P<0.01$ ), 见表 2。各组于钳制电位 +20mV 时,  $I_{Ca-L}$  电流密度最大, -40 mV 和 +60mV 时最低, 呈明显抛物线状。各组 I-V 抛物线以 Control 组较高, CHF 组明显上抬, VOL 组较 CHF 组显著下移, 接近 Control 组。见图 1。

## 3 讨论

CHF 常引起心脏电重构, 电活动紊乱, 诱发严重室性心律失常<sup>[7]</sup>。本实验建立的家兔 CHF 模型显示, CHF 发生后, 其动作电位幅度降低, 自动除极变缓, 舒张速率低平、延长, 复极化过程中各时间段均显著延长; 这些改变有利于 CHF 兔室性心律失常的发生。本文结果证实, CHF 兔心脏在程控和短阵快速刺激下, 诱发室性心律失常的 BCL 和持续时间均显著延长, 心室电明显重构, 诱发了室性心律失常。

CHF 诱发室性心律失常易导致猝死风险, 针对

图1 各组心室肌细胞  $I_{Ca-L}$  的 I-V 曲线

性药物治疗非常关键<sup>[8]</sup>。VOL 具有增加心脏冠脉血流量、抗心肌缺血再灌注损伤和抗心律失常等作用。本研究表明, VOL 可使 CHF 兔心脏 APA 增加, Max<sub>dv/dt</sub> 增快, APD 显著缩短, 心室动作电位传导速度和心率增加, 从而增加 CHF 心输出量和动能。而且 VOL 还能稳定心脏电活动, 阻滞异位起搏点发放冲动, 防止折返性室性心律失常的形成<sup>[9]</sup>。VOL 能显著缩短诱发 CHF 室性心律失常 BCL, 明

显降低心律失常发生率,即使发生室性心律失常,但持续时间也会变短,且易终止,或转为窦性心率。进一步说明 VOL 可明显降低 CHF 室性心律失常的敏感性阈值,增强抗额外快速刺激的耐受性,显示抗 CHF 室性心律失常作用,与有关研究报道结果<sup>[10]</sup>相一致。心肌细胞动作电位平台期的形成主要由  $I_{Ca-L}$  决定,它的开启和关闭控制着动作电位传导快慢和细胞中生理性  $[Ca^{2+}]_i$  变化<sup>[11]</sup>。 $Ca^{2+}$  是心肌收缩原动力,其通过  $I_{Ca-L}$  进出细胞,产生动作电位传递的驱动力量<sup>[12]</sup>。当 CHF 心室肌细胞  $I_{Ca-L}$  下降,CHF 心脏做功能力下降,电活动减弱,动作电位传导减慢;反之, $I_{Ca-L}$  增加时,CHF 心脏的上述功能将会改善或加强。本研究中,CHF 心室肌细胞  $I_{Ca-L}$  显著减少,I-V 曲线严重上抬,成为 CHF 心脏易发折返性室性心律失常的电生理表现。而 VOL 可以显

著增加 CHF 心室肌细胞的  $I_{Ca-L}$ ,明显下移 I-V 曲线,使心室肌细胞外  $Ca^{2+}$  很快通过  $I_{Ca-L}$  进入心室肌细胞内,增加 CHF 心室肌细胞收缩动力和动作电位传导速度,避免 CHF 心脏诱发折返性室性心律失常<sup>[13]</sup>。

总之,本次动物实验表明 VOL 可明显改善 CHF 兔心电生理指标,如缩短 APD、BCL、降低心率失常发生率等,其机制可能与 VOL 增加 CHF 兔心室肌细胞的  $I_{Ca-L}$  有关。该结果为临床选择应用 VOL 治疗终末期 CHF 提供了实验依据。 ◀

本文第一作者简介:

杨淑红(1974—),女,汉族,硕士,主管护师,主要从事心脏疾病的基础研究

参 考 文 献

- 1 Wilson LD, Jeyaraj D, Wan X, et al. Heart failure enhances susceptibility to arrhythmogenic cardiac alternans [J]. Heart Rhythm, 2009,6(2):251-259.
- 2 Chua SK, Chang PC, Maruyama M, et al. Small-conductance calcium-activated potassium channel and recurrent ventricular fibrillation in failing rabbit ventricles[J]. Circ Res, 2011,108(8):971-979.
- 3 吴 明. 心律失常药物治疗进展与评价[J]. 海南医学,2007,18(3):1-3.
- 4 张 丹,周立新,林能明. 缬草的药理作用研究进展[J]. 中国临床药理学杂志,2014,23(6):397-402.
- 5 杨淑红,陈 芳,马红梅,等. 缬草提取物预处理对大鼠心肌细胞缺血再灌注损伤的保护作用[J]. 武汉大学学报医学版,2012,33(5):639-643.
- 6 王 腾,吴平亚,李文星,等. 2-甲硫基三磷酸腺苷对心力衰竭兔心室电生理的影响[J]. 中国心脏起搏与心电生理杂志,2015,29(5):479-483.
- 7 Houser SR, Margulies KB, Murphy AM, et al. Animal models of heart failure: a scientific statement from the American Heart Association[J]. Circ Res,2012,111(1):131-150.
- 8 杨 溢,刘 伟,陆秀红,等. 2-甲硫基三磷酸腺苷可抑制兔慢性心力衰竭引起的室性心律失常[J]. 中华心血管病杂志,2015,43(3):212-218.
- 9 Zhou SY, Mamdani M, Qanud K, et al. Treatment of heart failure by a methanocarba derivative of adenosine monophosphate: implication for a role of cardiac purinergic P2X receptors[J]. J Pharmacol Exp Ther, 2010,333(3):920-928.
- 10 吴 迪,张楠淇,李平亚. 缬草化学成分及生物活性研究进展[J]. 中国中医药信息杂志,2014,21(9):129-133.
- 11 Josephson IR, Guia A, Sobie EA, et al. Physiologic gating properties of unitary cardiac L-type  $Ca^{2+}$  channels[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2010,396(3):763-766.
- 12 Goldhaber JI, Xie LH, Duong T, et al. Action potential duration restitution and alternans in rabbit ventricular myocytes: the key role of intracellular calcium cycling[J]. Circ Res, 2005,96(4):459-466.
- 13 Viola HM, Macdonald WA, Tang H, et al. The L-type  $Ca^{2+}$  channel as a therapeutic target in heart disease[J]. Curr Med Chem, 2009,16(26):3 341-3 358.