

N-甲基小檗胺对细胞内钙稳态的调节作用

杨东凝,周诗,李玥霖,朱俊蒙,郝丽英,胡慧媛
(中国医科大学药学院药物毒理学教研室,沈阳 110122)

摘要 目的 探讨N-甲基小檗胺(N-MB)对H9c2心肌细胞内钙稳态的调节作用,从而明确N-MB心肌保护作用的可能机制。方法 通过MOE软件预测N-MB与Ca_v1.2通道的结合并判断二者的结合能力与结合模式。通过全细胞膜片钳技术记录稳定表达hCa_v1.2的HEK293细胞内Ca_v1.2钙通道电流的变化,观察N-MB(30 μmol/L)对Ca_v1.2钙通道电流的影响。将Fluo 3-AM荧光探针装载至H9c2心肌细胞中,激光共聚焦显微镜检测N-MB(3、30 μmol/L)对心肌细胞内Ca²⁺浓度的影响。实时定量PCR检测N-MB(3、30 μmol/L)对H9c2心肌细胞中Ca²⁺调控相关基因*Cacna1c*、*Cacnb2*、*Ryr2*、*Serca2a*、*Ncx1*表达的影响。结果 经MOE软件预测,N-MB和Ca_v1.2通道可以结合,二者相互作用的结合位点主要涉及Phe1191、Thr1420、Asn771等,作用方式有H-donor、pi-pi、pi-H 3种。N-MB(30 μmol/L)对Ca_v1.2钙通道电流可产生明显抑制作用,其抑制率为(76.09 ± 7.41)%。N-MB(3 μmol/L、30 μmol/L)作用于H9c2心肌细胞后细胞内钙信号的荧光强度明显增强($P < 0.01$)。与对照组相比,N-MB(30 μmol/L)干预后,H9c2心肌细胞*Cacna1c*、*Serca2a*、*Ncx1*表达差异无统计学意义($P > 0.05$),而*Cacnb2*表达显著减少($P < 0.001$),*Ryr2*表达显著增加($P < 0.05$)。结论 N-MB可以与Ca_v1.2钙通道结合。N-MB可能通过抑制Ca_v1.2钙通道的表达而抑制钙电流;同时可能通过促进*Ryr2*表达而升高细胞内Ca²⁺浓度来参与调节细胞内钙稳态,发挥其心肌保护作用。

关键词 N-甲基小檗胺; 细胞内钙稳态; Ca_v1.2钙通道

中图分类号 R966 文献标志码 A 文章编号 0258-4646(2025)02-0097-06

网络出版地址 <https://link.cnki.net/urlid/21.1227.R.20250115.1144.030>

DOI: 10.12007/j.issn.0258-4646.2025.02.001

Regulation of N-methyl berbamine on intracellular calcium homeostasis

YANG Dongning, ZHOU Shi, LI Yuelin, ZHU Junmeng, HAO Liying, HU Huiyuan

(Department of Pharmaceutical Toxicology, School of Pharmacy, China Medical University, Shenyang 110122, China)

Abstract Objective To explore the regulatory role of N-methyl berbamine (N-MB) in intracellular calcium homeostasis in H9c2 cardiomyocytes, and, thereby, clarify the possible mechanism of the myocardial protective effect of N-MB. **Methods** Binding of N-MB to Ca_v1.2 channels was simulated using the MOE software, and the binding affinity and binding mode were determined. The hCa_v1.2 gene was transfected into HEK293 cells, and the effect of N-MB (30 μmol/L) on the Ca_v1.2 current was detected using the whole-cell patch clamp technique. In addition, a Fluo 3-AM fluorescent probe was loaded into H9c2 cardiomyocytes, and the effect of N-MB (3, 30 μmol/L) on intracellular calcium ion concentration was observed under a laser confocal microscope. The effect of N-MB (3, 30 μmol/L) on the expression of Ca²⁺ regulation-related genes *Cacna1c*, *Cacnb2*, *Ryr2*, *Serca2a*, and *Ncx1* in H9c2 cardiomyocytes was examined using real-time quantitative PCR. **Results** N-MB was predicted to bind to Ca_v1.2 channels. The binding sites mainly involved Phe1191, Thr1420, and Asn771, and the binding modes were H-donor, pi-pi, and pi-H. N-MB (30 μmol/L) significantly inhibited Ca_v1.2 currents, with an inhibition rate of 76.09% ± 7.41%. The fluorescence intensity of intracellular Ca²⁺ level in H9c2 cardiomyocytes was significantly enhanced with N-MB treatment (3, 30 μmol/L, $P < 0.01$). Compared with the control group, differences in the expression of *Cacna1c*, *Serca2a*, and *Ncx1* in H9c2 cardiomyocytes were not significant after N-MB (3, 30 μmol/L) intervention ($P > 0.05$), whereas the expression of *Cacnb2* significantly reduced ($P < 0.001$) and the expression of *Ryr2* significantly increased ($P < 0.05$). **Conclusion** N-MB binds to Ca_v1.2 calcium channels. N-MB may regulate intracellular calcium homeostasis by inhibiting calcium currents by decreasing the gene expression of Ca_v1.2 calcium channels. Additionally, N-MB may also increase intracellular Ca²⁺ concentration by promoting the expression of *Ryr2*, which could be the mechanism underlying the myocardial protective effect of N-MB.

Keywords N-methyl berbamine; intracellular calcium homeostasis; Ca_v1.2 calcium channel

基金项目:国家自然科学基金(81100108);辽宁省教育厅基本科研项目(JYTMS20230130);
辽宁省科学技术计划(2022JH2/20200069)

作者简介:杨东凝(2001-),女,硕士研究生。

通信作者:胡慧媛, E-mail: hyhu@cmu.edu.cn

收稿日期:2024-07-15

网络出版时间:2025-01-15 17:58:33

N-甲基小檗胺 (*N*-methyl berbamine, *N*-MB) 是一种从小檗属植物细叶小檗根块中提取的双苄基异喹啉类生物碱, 结构与小檗胺相似^[1]。小檗胺具有免疫调节、抗肿瘤、抗心律失常以及抗心肌缺血缺氧等作用^[2]。根据构效关系推测, 小檗胺的*N*-甲基类似物也应有相似的药理作用。有研究^[1,3]表明, *N*-MB对心血管系统具有一定的保护作用, 如抗心律失常、保护心肌缺血再灌注损伤、降低血压等, 然而其确切机制尚未完全阐明。

Ca²⁺参与机体的许多生物学过程, 包括肌肉收缩和心脏电活动。心肌细胞内Ca²⁺释放和再吸收会导致心肌细胞收缩和舒张。钙稳态可以调控心肌细胞的收缩和舒张, 从而维持心脏的正常节律和有效泵血功能。在心肌细胞中, 钙稳态受到多种蛋白调控, 主要包括L型电压依赖钙通道(L-type calcium channel, LTCC)、肌浆网Ca²⁺-ATP酶2a、受磷蛋白、Na⁺/Ca²⁺交换体、Ryanodine受体、质膜钙泵蛋白、线粒体Ca²⁺单向转运蛋白及钙调蛋白等^[4-5]。在心肌细胞中, 膜去极化导致Ca²⁺通过位于横(T)小管的LTCC快速流入细胞, 流入的Ca²⁺触发肌浆网内储存的Ca²⁺通过Ryanodine受体大量释放, 激活心肌细胞的收缩机制^[5-7]。在心肌细胞舒张期, 主要通过2个途径降低细胞内的Ca²⁺浓度, 即Na⁺/Ca²⁺交换体和肌浆网/内质网Ca²⁺-ATP酶。前者将细胞内的Ca²⁺与细胞外的Na⁺交换, 将Ca²⁺泵出细胞, 后者可将Ca²⁺从细胞质中泵入肌浆网, 储存以供下一次收缩使用^[8-9]。L型钙通道功能异常或者Ca²⁺发生紊乱, 将会导致心脏收缩功能障碍以及心律失常^[10]。有研究^[11]发现, 细胞内Ca²⁺调控紊乱还参与心房颤动的病程发展, 是心力衰竭的重要发病机制。本研究探讨*N*-MB对心肌细胞内钙稳态的调节作用, 从而明确其对心肌保护作用的可能机制。

1 材料与方法

1.1 材料

N-MB购自中国科学院沈阳应用生态研究所。DMEM高糖培养基、L-glutamine、G418、hygromycin B、zeocin和trypsin-EDTA购自美国Invitrogen公司。胎牛血清购自德国SeraPro公司。DMSO购自加拿大Bio-sharp公司。NaCl、NaOH、KCl、Na₂HPO₄、NaHCO₃及MgSO₄·7H₂O购自北京化学工业集团有限责任公司。

青/链霉素双抗购自美国Gibco公司。HEPES、TEA-Cl、葡萄糖、MgATP及CsOH购自美国Sigma公司。KH₂PO₄购自辽宁药业医药经贸有限公司。Fluo 3-AM试剂盒购自日本Dojindo公司。总RNA提取试剂盒、反转录试剂盒、实时定量PCR试剂盒均购自日本TaKaRa公司。

1.2 *N*-MB与Ca_v1.2通道模拟对接

通过中药系统药理学数据库与分析平台(traditional Chinese medicine systems pharmacology database and analysis platform, TCMSp, <https://old.tcmsp-e.com/tcmsp.php>)获得*N*-MB的结构, 通过PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>)获得Ca_v1.2通道的氨基酸序列, 蛋白质数据库(protein data bank, PDB; <http://www wwwpdb.org>)获取Ca_v1.2通道的三维结构。利用MOE (2019.0102) 软件将分子量较大的Ca_v1.2通道作为受体、分子量较小的*N*-MB作为配体进行对接。对Ca_v1.2通道蛋白的三维结构进行去水、加氢等预处理, 运用Site Finder寻找Ca_v1.2通道蛋白的活性口袋, 然后通过Docking程序模拟二者的结合, 通过结果评分判断二者的结合能力和结合模式。

1.3 细胞培养与处理

1.3.1 HEK293细胞: 稳定表达hCa_v1.2的HEK293细胞培养于直径35 mm的细胞培养皿中, 置于37 °C, 5% CO₂培养箱培养, 每48 h按1 : 4比例进行传代。培养基配方为90% DMEM、10% 胎牛血清、2 mmol/L L-glutamine、100 μg/mL G418、100 μg/mL hygromycin B和40 μg/mL zeocin。实验当天吸去细胞培养上清液, 用PBS冲洗后, 加入0.25% trypsin-EDTA溶液, 室温下消化3~5 min。弃掉消化液, 用细胞外液重悬后将细胞转移至用于电生理记录的实验皿中备用。

1.3.2 H9c2细胞: H9c2细胞培养于t25细胞培养瓶中, 置于37 °C, 5% CO₂培养箱培养。培养基配方为90% DMEM、10%胎牛血清、1%青/链霉素双抗。*N*-MB用无血清的DMEM培养液稀释至工作浓度(3、30 μmol/L), 药物处理细胞24 h后进行检测, 同时设置不含药物的培养基作为对照组。

1.4 膜片钳电生理实验

取稳定表达hCa_v1.2通道的HEK293细胞, 室温下用全细胞膜片钳技术记录Ca_v1.2通道电流。细胞外液组成: 120 mmol/L NaCl, 10 mmol/L BaCl₂, 10 mmol/L HEPES, 20 mmol/L TEA-Cl, 10 mmol/L 葡萄糖, 用NaOH

调节pH至7.4。玻璃微电极由玻璃电极毛胚(BF150-86-10, Sutter)经拉制仪拉制而成,灌注电极内液(130 mmol/L CsCl, 5 mmol/L MgATP, 130 mmol/L CsCl, 5 mmol/L MgATP, 10 mmol/L EGTA, 10 mmol/L TEA-Cl, 10 mmol/L HEPES, 用CsOH调节pH至7.2),其后电极尖端电阻为2~5 M Ω 。将玻璃微电极插入放大器探头连接至膜片钳放大器,钳制电压和数据记录由pClamp 10软件通过电脑控制和记录,采样频率为10 kHz,滤波频率为2 kHz。在进入全细胞记录模式后,细胞钳制在-80 mV,诱发Ca_v1.2电流的步阶电压从-80 mV给予1个100 ms的去极化电压到0 mV,再返回至-80 mV。每10 s给予此电压刺激,确定电流稳定后(1 min)开始给药过程,每次给药持续时间 \geq 1 min。

1.5 细胞内Ca²⁺测定

N-MB给药24 h后弃去培养液,用1 \times HBSS洗涤细胞3次,然后加入200 μ L的5 μ mmol/L的Fluo 3-AM工作液,37 $^{\circ}$ C孵育30 min;再用HBSS洗涤3次后加入1 mL HBSS覆盖住细胞,37 $^{\circ}$ C孵育30 min;将细胞转移至激光共聚焦显微镜上观测细胞内Ca²⁺荧光强

度,激发波长为488 nm,发射波长为525 nm。

1.6 实时定量PCR检测

按照RNA提取试剂盒说明书步骤提取细胞的总RNA,然后按照反转录试剂盒说明书在标准条件下(37 $^{\circ}$ C 15 min, 85 $^{\circ}$ C 4 s, 4 $^{\circ}$ C)合成cDNA,总反应体积为20 μ L。合成适合实时定量PCR反应的*Cacna1c*、*Cacnb2*、*Ryr2*、*Serca2a*、*Ncx1*和内参*GAPDH*的特异性引物,引物序列见表1。将反转录得到的cDNA应用SYBR Green Premix Ex Taq II在Applied Biosystems 7500实时定量PCR系统中进行反应。反应条件如下:起始退火温度95 $^{\circ}$ C,进行30 s;然后按照95 $^{\circ}$ C 5 s, 60 $^{\circ}$ C 34 s,共扩增40个循环。实验结束后检测其融解曲线并保证其仅含有单峰。根据2^{- $\Delta\Delta$ Ct}法计算获得基因的相对表达量。

1.7 统计学分析

利用SPSS 29.0软件进行统计学分析。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析(ANOVA),事后检验采用Bonferroni检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

表1 引物序列

Tab.1 Primer sequences

Gene	Primer sequence (5'-3')	Product length (bp)
<i>GAPDH</i>	Forward, CAACGACCCCTTCATTGACC	208
	Reverse, GAAGACGCCAGTAGACTCCA	
<i>Cacna1c</i>	Forward, GATGCAAGACGCTATGGGCTATGAG	287
	Reverse, GCATGCTCATGTTTCGGGGTTTGTC	
<i>Cacnb2</i>	Forward, GGACCACTGTTTCTTGCTTGT	235
	Reverse, CTGCTGACTTGGCATTAAAGA	
<i>Ryr2</i>	Forward, CCACTGGGACAGACTGGTGA	141
	Reverse, GCCTTATCCATGCCCACTAA	
<i>Serca2a</i>	Forward, TCTGACTTTCGTTGGCTGTG	121
	Reverse, GCCTTTGTTATCCCCAGTGA	
<i>Ncx1</i>	Forward, CTCGTCCACCTACAGAAT	309
	Reverse, TGGTAGATGGCAGCAATGGA	

2 结果

2.1 N-MB和Ca_v1.2通道的结合预测

通过MOE模拟对接实验,发现N-MB和Ca_v1.2通道可以结合(图1A),主要结合位点涉及Phe1191、Thr1420、Asn771、Glu340、Asp342和Asp341(图1B),

结果评分均为负值,说明二者间相互作用是自发且稳定的,相互作用的方式有H-donor、pi-pi、pi-H 3种,见表2。

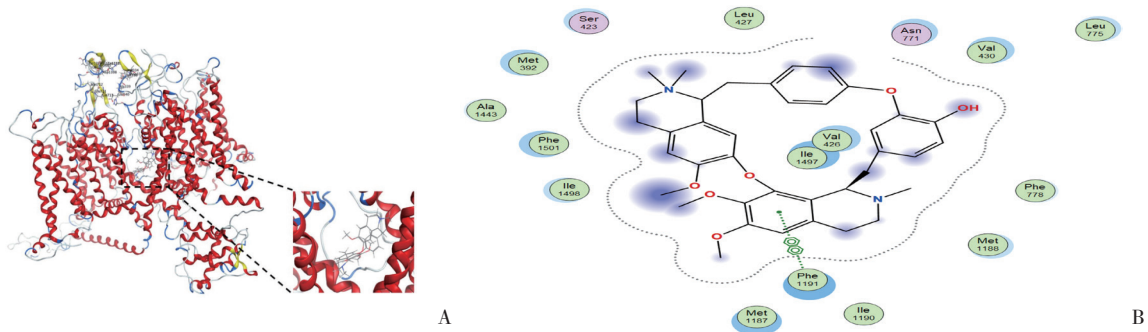
2.2 N-MB对Ca_v1.2通道电流的影响

全细胞膜片钳实验结果显示,30 μ mol/L N-MB对转染hCa_v1.2的HEK293细胞的Ca_v1.2钙通道电流

产生明显抑制作用。与对照组相比,加入30 $\mu\text{mol/L}$ *N*-MB处理后,钙电流的峰值从 (-24.79 ± 7.27) pA/pF减少至 (-5.67 ± 1.72) pA/pF,抑制率为 $(76.09 \pm 7.41)\%$,

差异有统计学意义($P < 0.05$),见图2。提示*N*-MB可抑制 $\text{Ca}_v1.2$ 钙通道,参与调节细胞内钙稳态。

2.3 *N*-MB对H9c2心肌细胞内 Ca^{2+} 浓度的影响



A, 3D diagram of *N*-MB binding to $\text{Ca}_v1.2$ calcium channels; B, 2D diagram of *N*-MB binding to $\text{Ca}_v1.2$ calcium channels.

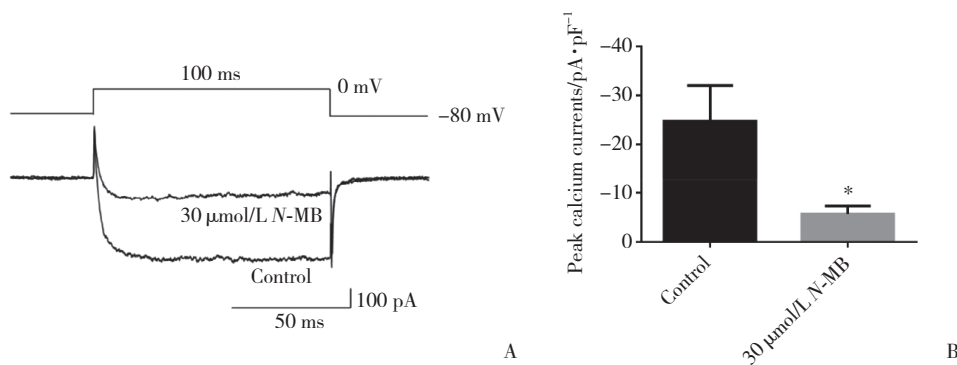
图1 *N*-MB与 $\text{Ca}_v1.2$ 钙通道的结合

Fig.1 Binding of *N*-MB and $\text{Ca}_v1.2$ calcium channel

表2 *N*-MB与 $\text{Ca}_v1.2$ 钙通道预测结合位点

Tab.2 Predicted binding sites for *N*-MB and $\text{Ca}_v1.2$ calcium channels

Binding sites	Binding types	London G scores
Phe1191	pi-pi	-8.10
Asn771	pi-H	-6.76
Thr1420	H-donor	-6.57
Glu340	H-donor	-6.57
Asp342	H-donor	-6.13
Thr1420	H-donor	-5.97
Asp341	pi-H	-5.97



A, representative traces of $\text{Ca}_v1.2$ currents recorded in HEK293 cells stably transfected with $\text{hCa}_v1.2$ gene using whole-cell patch-clamp; B, statistical plot of peak calcium current. * $P < 0.05$ vs. control group.

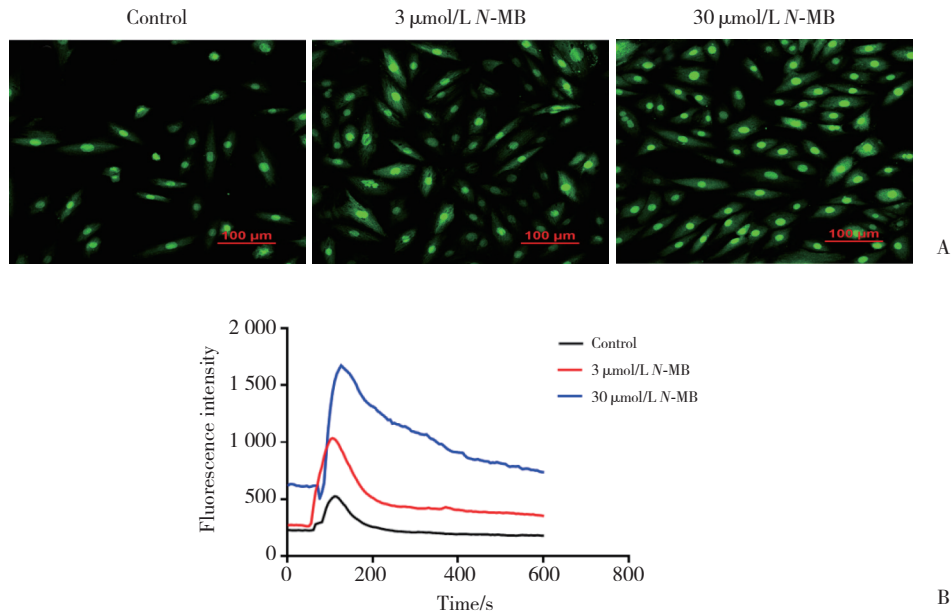
图2 *N*-MB抑制HEK293细胞中的 $\text{Ca}_v1.2$ 电流

Fig.2 *N*-MB inhibited $\text{Ca}_v1.2$ current in HEK293 cells

为了进一步明确*N*-MB对细胞内 Ca^{2+} 的调节作用,采用Fluo-3AM荧光标记结合激光共聚焦法测定*N*-MB对H9c2心肌细胞内 Ca^{2+} 浓度的影响。结果显示,对照组、3 $\mu\text{mol/L}$ *N*-MB组、30 $\mu\text{mol/L}$ *N*-MB组细胞内荧光强度分别为 1.84 ± 0.51 、 4.68 ± 0.51 、 3.19 ± 0.57 。

与对照组相比,3 $\mu\text{mol/L}$ *N*-MB组、30 $\mu\text{mol/L}$ *N*-MB组细胞内荧光强度显著增加(均 $P < 0.01$),表明3 $\mu\text{mol/L}$ 、30 $\mu\text{mol/L}$ *N*-MB均可升高心肌细胞内 Ca^{2+} 浓度(图3)。

2.4 Ca^{2+} 调控相关基因表达的变化



A, representative images detected by laser confocal scanning microscopy in H9c2 cells before and after treatment with different concentrations of N-MB; B, fluorescence intensity curve.

图3 N-MB增加了H9c2细胞内Ca²⁺的荧光强度
Fig.3 N-MB increased Ca²⁺ fluorescence intensity in H9c2 cells

实时定量PCR检测N-MB对Ca²⁺调控相关基因 *Cacna1c*、*Cacnb2*、*Ryr2*、*Serca2a*、*Ncx1* 表达的影响。结果显示,与对照组相比,N-MB干预后,*Cacna1c*、

Serca2a、*Ncx1*表达水平差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),而*Cacnb2*表达水平明显下降($P < 0.001$),*Ryr2*表达水平明显升高($P < 0.05$),见表3。

表3 N-MB对H9c2心肌细胞*Cacna1c*、*Cacnb2*、*Ryr2*、*Serca2a*、*Ncx1*表达的影响
Tab.3 Effects of N-MB on mRNA expressions of *Cacna1c*, *Cacnb2*, *Ryr2*, *Serca2a*, and *Ncx1* in H9c2 cardiomyocytes

Group	<i>Cacna1c</i>	<i>Cacnb2</i>	<i>Ryr2</i>	<i>Serca2a</i>	<i>Ncx1</i>
Control	1.00 ± 0.00	1.00 ± 0.00	1.00 ± 0.00	1.00 ± 0.00	1.00 ± 0.00
3 μmol/L N-MB	1.03 ± 0.62	0.37 ± 0.11 ¹⁾	2.13 ± 0.34 ²⁾	1.21 ± 0.37	1.09 ± 0.69
30 μmol/L N-MB	1.05 ± 0.45	0.27 ± 0.13 ¹⁾	1.39 ± 1.32	0.91 ± 0.34	1.35 ± 0.42

1) $P < 0.001$, 2) $P < 0.05$ vs. control group.

3 讨论

Ca²⁺是细胞内重要的第二信使,可以通过控制和触发包括膜稳定、收缩、分泌、细胞间通信、激活激酶等多种机制来调节细胞功能^[5]。人体通过吸收、储存和排泄的生理过程维持Ca²⁺浓度在正常范围内。细胞内钙稳态可以维持骨骼健康,参与信号转导,调节肌肉收缩,促进血液凝固^[12]。在心肌细胞内,Ca²⁺经多种蛋白调控来维持稳态。生理条件下,膜电位的去极化和复极化,触发兴奋收缩偶联(excitation-contraction coupling, ECC)。Ca²⁺经由LTCC

内流,激活Ryanodine受体,促进Ca²⁺从肌浆网释放,释放的Ca²⁺与肌钙蛋白结合,通过肌动蛋白-肌球蛋白丝桥形成引起收缩^[5-6]。然而,在病理条件下,例如钙超负荷诱导细胞凋亡,会导致心肌梗死和心律失常;钙瞬时振幅降低和肌浆网钙渗漏增强,会导致心力衰竭^[13]。因此,维持钙稳态的平衡至关重要。

N-MB为细叶小檗中的天然产物,现有研究^[14-16]表明N-MB具有抗心肌缺血、抗心律失常、扩血管的作用,但其具体机制仍不明确。推测N-MB可能作用于钙通道,影响钙通道的功能,进而调节钙稳态。本研究通过MOE软件预测获得N-MB与Ca_v1.2钙通道

三维结合模型与结合位点信息,证实了二者的直接结合作用。为进一步研究N-MB对细胞内钙稳态调节的影响,通过膜片钳电生理实验发现N-MB可对Ca_v1.2钙通道电流产生抑制作用。同时,实时定量PCR检测结果显示,参与编码L型钙通道β2亚基的*Cacnb2*在N-MB干预后表达显著减少,而参与编码Ryanodine受体的*Ryr2*在N-MB干预后表达显著增加。之前有研究^[17]证明*Cacnb2*突变和表达水平下调均会影响钙通道的功能。因此推测N-MB可导致*Cacnb2*表达降低, Ca_v1.2钙通道一定程度上被抑制。激光共聚焦显微镜测定结果显示,N-MB可升高心肌细胞内Ca²⁺浓度;结合PCR结果,认为*Ryr2*表达水平上升增加了Ryr2亚基的开放概率,进而增加了细胞内Ca²⁺浓度。虽然电生理实验结果显示N-MB可以抑制Ca_v1.2钙通道,可能导致通过Ca_v1.2钙通道进入细胞的Ca²⁺在一定程度上减少,但结合细胞内Ca²⁺荧光强度的变化,发现N-MB可以升高细胞内Ca²⁺浓度。FOWLER等^[18]发现,激活Ryanodine受体所需的Ca²⁺很少。因此,推测Ca²⁺从肌浆网释放的过程并没有被打断,反而由于某种代偿机制,*Ryr2*的表达增加,细胞内Ca²⁺增加,维持了细胞内的钙稳态。同时,结果显示N-MB对参与编码Na⁺/Ca²⁺交换体的*Ncx1*与参与编码肌浆网Ca²⁺-ATP酶2a的*Serca2a*表达无显著影响。

综上所述,N-MB可以与Ca_v1.2钙通道结合。N-MB参与细胞内钙稳态的调节,发挥心肌保护作用;其作用机制可能是通过抑制Ca_v1.2钙通道的表达抑制钙电流,同时促进*Ryr2*的表达,从而升高细胞内Ca²⁺浓度来实现的。本研究为探寻天然药物来源的心血管保护药物奠定了一定的基础。本研究仅检测了Ca²⁺调节相关基因表达,具有一定的局限性,后续需进一步探讨相关蛋白的表达,从而为明确N-MB心肌保护机制提供更多依据。

参考文献:

- [1] 韩冬云, 聂宏光, 陈磊, 等. N-甲基小檗胺对大鼠肠系膜动脉平滑肌细胞钙激活钾电流的作用[J]. 中国药理学通报, 2006, 22(4): 488-491.
- [2] 陈元, 李思琪, 陈紫葳, 等. 小檗胺在药用植物中的分布与药理活性[J]. 中国现代中药, 2022, 24(10): 2018-2025. DOI: 10.13313/j.issn.1673-4890.20210917004.
- [3] 李金鸣, 孙晓东, 常天辉, 等. N-甲基小檗胺对豚鼠单一心肌细胞慢内向离子电流的作用[J]. 中国药理与毒理学杂志, 1992, 6(4): 307-308.
- [4] 胡慧媛, 孙德日, 赵妍, 等. 急性心肌梗死大鼠钙离子调控相关基因表达的变化[J]. 中国医科大学学报, 2013, 42(7): 582-587. DOI: 10.3969/j.issn.0258-4646.2013.07.002.
- [5] NJEGIC A, WILSON C, CARTWRIGHT EJ. Targeting Ca²⁺-handling proteins for the treatment of heart failure and arrhythmias [J]. Front Physiol, 2020, 11: 1068. DOI: 10.3389/fphys.2020.01068.
- [6] BKAILY G, JACQUES D. Calcium homeostasis, transporters, and blockers in health and diseases of the cardiovascular system [J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(10): 8803. DOI: 10.3390/ijms24108803.
- [7] 吕婷婷, 孟令丙, 李思源, 等. 兰尼碱受体2基因突变与多种类型遗传性心律失常相关[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2024, 16(2): 13-18. DOI: 10.12037/YXQY.2024.02-03.
- [8] OTTOLIA M, JOHN S, HAZAN A, et al. The cardiac Na⁺-Ca²⁺ exchanger: from structure to function [J]. Compr Physiol, 2021, 12(1): 2681-2717. DOI: 10.1002/cphy.c200031.
- [9] LIU ZH, NI JY, LI L, et al. SERCA2a: a key protein in the Ca²⁺ cycle of the heart failure [J]. Heart Fail Rev, 2020, 25(3): 523-535. DOI: 10.1007/s10741-019-09873-3.
- [10] SHAH K, SEELEY S, SCHULZ C, et al. Calcium channels in the heart: disease states and drugs [J]. Cells, 2022, 11(6): 943. DOI: 10.3390/cells11060943.
- [11] 郭爽, 李树仁, 郝潇, 等. 钙稳态失衡与心房颤动介导的心肌病的关系[J]. 实用心脑血管病杂志, 2024, 32(1): 119-121. DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2023.00.287.
- [12] BATTAFARANO G, CHIPELLINI G, SAPONARO F. Editorial: calcium metabolism; hormonal crosstalk, pathophysiology and disease [J]. Front Med, 2022, 9: 899416. DOI: 10.3389/fmed.2022.899416.
- [13] LI YX, ZHANG Z, LI S, et al. Therapeutic effects of traditional Chinese medicine on cardiovascular diseases: the central role of calcium signaling [J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 682273. DOI: 10.3389/fphar.2021.682273.
- [14] 韩冬云, 李金鸣, 杨雪鹰, 等. N-甲基小檗胺对人心房肌细胞瞬时外向钾电流和延迟整流钾电流的作用[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2003, 17(5): 350-353.
- [15] 李金鸣, 张沈丽, 杨光, 等. N-甲基小檗胺对豚鼠单一心室肌细胞ATP敏感钾电流的影响[J]. 中国药理学通报, 1999, 15(6): 542-544.
- [16] LI JM, CUI GY, LIU DJ, et al. Effects of N-methyl berbamine on delayed outward potassium current in isolated rat hepatocytes [J]. Acta Pharmacologica Sinica, 1998, 19(1): 24-26.
- [17] ZHONG RJ, ZHANG F, YANG Z, et al. Epigenetic mechanism of L-type calcium channel β-subunit downregulation in short QT human induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes with CACNB2 mutation [J]. Europace, 2022, 24(12): 2028-2036. DOI: 10.1093/europace/euac091.
- [18] FOWLER ED, ZISSIMOPOULOS S. Molecular, subcellular, and arrhythmogenic mechanisms in genetic *Ryr2* disease [J]. Biomolecules, 2022, 12(8): 1030. DOI: 10.3390/biom12081030.

(编辑 武玉欣)