

·综述·

本文引用:蒲科婷,王志琪,李耀伟,邓凯文,张序晴,丛梦静,彭兰,曾嵘.基于心肌细胞能量代谢及钙稳态探讨附子作用机制[J].湖南中医药大学学报,2020,40(10):1293-1297.

## 基于心肌细胞能量代谢及钙稳态探讨附子作用机制

蒲科婷<sup>1</sup>,王志琪<sup>1,2\*</sup>,李耀伟<sup>3</sup>,邓凯文<sup>4</sup>,张序晴<sup>3</sup>,丛梦静<sup>1</sup>,彭兰<sup>3</sup>,曾嵘<sup>1</sup>

(1.湖南中医药大学药学院,湖南长沙410208;2.湖南省中药饮片标准化及功能工程中心,湖南长沙410208;

3.湖南中医药大学研究生院,湖南长沙410208;4.湖南中医药大学第一附属医院,湖南长沙410007)

**[摘要]** 附子是中医临床常用的温阳药物,可用于治疗心阳虚证,但因其性味峻猛毒性剧烈而未广泛安全运用于临床,故探明其温心阳机制及其毒效关系可促进其安全有效用药。本文以阳气之温煦推动作用的相关机制为切入点,阐述了附子温心阳作用与改善能量代谢及调节钙稳态作用的关系,来探究附子温阳作用及其机制,以期科学指导附子临床合理使用提供依据。

**[关键词]** 附子;温心阳;心肌细胞;AMPK通路;钙调蛋白;能量代谢

**[中图分类号]**R282.71 **[文献标志码]**A **[文章编号]**doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2020.10.024

### Study on the Action Mechanism of *Radix Aconiti Lateralis Preparata* Based on Energy Metabolism and Calcium Homeostasis of Myocardial Cell

PU Keting<sup>1</sup>, WANG Zhiqi<sup>1,2\*</sup>, LI Yaowei<sup>3</sup>, DENG Kaiwen<sup>4</sup>, ZHANG Xuqing<sup>3</sup>, CONG Mengjing<sup>1</sup>, PENG Lan<sup>3</sup>, ZENG Rong<sup>1</sup>

(1. College of Pharmacy, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China; 2. Hunan Provincial Center for Standardization and Functional Engineering of Chinese Herbal Pieces, Changsha, Hunan 410208, China; 3. Graduate School of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China; 4. The First Affiliated Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410007, China)

**[Abstract]** *Radix Aconiti Lateralis Preparata* is a kind of Chinese materia medica for warming Yang, and it can be used to treat heart Yang deficiency and other syndromes. Since its strong nature and toxicity, it is difficult to be widely and safely used in clinical practice. Therefore, this paper discussed its mechanism of warming heart Yang and the relationship between the toxicity and effect to promote its safe and effective application. In order to provide the basis for guiding the clinical rational use of *Radix Aconiti Lateralis Preparata*, this paper took the relevant mechanism of warming promotion of Yang Qi as the breakthrough point, and discussed the relationship between the effect of warming heart Yang of *Radix Aconiti Lateralis Preparata* and the improvement of energy metabolism and the regulation of calcium homeostasis, so as to explore the warming Yang effect of *Radix Aconiti Lateralis Preparata* and its mechanism.

**[Keywords]** *Radix Aconiti Lateralis Preparata*; warming heart Yang; AMPK pathway; calmodulin; myocardial cell; energy metabolism

附子是中医临床中常用的温阳药物,若辨证得法、使用得当则不论对慢性疾病或是危急重症均可取得显著疗效,然而在临床实践时因附子使用不当

导致中毒甚至死亡的案例亦不在少数<sup>[1]</sup>。汉代名医张仲景擅长使用附子类方剂,将其用于治疗各类虚寒疾病,究其本质在于附子可通过不同配伍、用法发挥

**[收稿日期]**2019-12-29

**[基金项目]**国家自然科学基金项目(81503492);湖南省自然科学基金项目(2015JJ6079);湖南省教育厅科学研究项目(19A376);国家级大学生创新训练计划项目(201910541019);湖南省大学生创新项目(湘教通[2019]100-1669)。

**[作者简介]**蒲科婷,女,在读本科生,研究方向:中药学专业。

**[通讯作者]**\*王志琪,女,副教授,硕士研究生导师,E-mail:wzqx2004@126.com。

程度不同的温阳作用,从而发挥不同的治疗作用<sup>[2]</sup>。但畏于附子之峻猛毒性,众多临床医家并不能放胆使用,从而导致其不能充分发挥疗效,故若能阐明附子温阳作用的毒效关系与机制,不仅可指导其临床安全用药,还可为研究此类毒效并存的药物提供思路方法<sup>[3]</sup>。

中医阴阳学说认为人与自然界的生命都是由阴阳二气演化而来<sup>[4]</sup>。中医脏腑理论认为心属火,为阳中之阳,其主一身之血脉的功能有赖于心阳的温煦推动作用;现代医学认为心脏维持正常的搏血功能需要保证其有充足的能量供应及有力量有节律的收缩舒张,这与心阳之温煦推动作用相吻合。基于此,课题组通过文献学习和网络药理学筛选发现:附子类方剂治疗心衰的作用机制与调节磷酸腺苷活化蛋白激酶(adenosine monophosphate activated protein kinase, AMPK)通路改善能量代谢及调节钙调蛋白(calmodulin, CaM)改善钙稳态有关,且 AMPK 能量代谢通路及 CaM 两者之间存在关联,故以此对附子温心阳的相关机制加以论述。

## 1 附子温心阳作用与调节 AMPK 通路的关系

### 1.1 心衰心脏的能量代谢

现代研究认为阳气的温煦功能与能量代谢有关,如阳虚体质的犬能量代谢数据,脾阳虚大鼠、肾阳虚大鼠线粒体功能研究均表明在阳虚状态下机体能量代谢水平明显降低<sup>[5-8]</sup>。健康成年人的器官中能量需求最大的是心脏<sup>[9]</sup>,正常情况下,心肌细胞所需的约 95% 的三磷酸腺苷主要由脂肪酸和碳水化合物经线粒体分解代谢产生,另有不到 5% 的三磷酸腺苷来自糖酵解<sup>[10]</sup>。在心力衰竭状态下,心肌细胞产生三磷酸腺苷的能力、对脂肪酸的摄取能力和利用率均明显下降<sup>[11-12]</sup>;与此同时,未被利用的脂肪酸促使线粒体内膜上的解偶联蛋白合成增多,过量的解偶联蛋白降低了线粒体膜两侧的质子电化学梯度,阻碍了三磷酸腺苷的生成;此外,解偶联蛋白还促进了活性氧的产生,而活性氧可进一步的引起线粒体受损;如此的恶性循环致使心肌处于能量严重缺乏状态<sup>[13]</sup>。在代偿机制下,心肌细胞的糖酵解和磷酸戊糖代谢有所增强,导致代谢产物乳酸的水平升高<sup>[14]</sup>,然而乳酸会损伤心肌细胞,故心肌细胞的此种代偿不仅未能改善衰竭心脏的能量代谢,反而加重了心肌细胞损伤。

### 1.2 AMPK 通路与能量代谢的调节

AMPK 是一种丝氨酸苏氨酸激酶,由于 AMPK

对细胞内能量代谢情况非常敏感,常将其视为反映机体能量代谢功能的指标<sup>[15]</sup>,AMPK 通路的激活则是体内对抗并改善能量代谢不足的机制之一。细胞内三磷酸腺苷的浓度、磷酸腺苷(adenosine monophosphate, AMP)与三磷酸腺苷比值的变化均可影响 AMPK 的激活<sup>[16]</sup>,进而使其调节细胞能量代谢。

心衰时,心肌细胞所产生的三磷酸腺苷不足,AMPK 通路被激活并通过多种途径提高了细胞对能量代谢底物脂肪酸与葡萄糖的摄取和利用,促进细胞内糖原的分解等,从而增加了心肌细胞内的三磷酸腺苷。活化的 AMPK 调节细胞能量代谢的具体作用环节有增加脂肪酸转运体 FAT/CD36 和膜相关脂肪酸结合蛋白 FABPpm 的蛋白表达和质膜含量<sup>[17]</sup>,升高细胞内葡萄糖转运体 GLUT4 的水平并促进其向心肌细胞膜移位<sup>[18]</sup>;抑制糖原合成酶活性并增强糖原磷酸化酶活性,以此调节细胞内的糖原合成改善糖代谢<sup>[19]</sup>;增加磷酸果糖激酶的表达<sup>[20]</sup>。

除了对细胞能量代谢底物进行调节,AMPK 还可减少活性氧的产生从而缓解其对线粒体的损伤<sup>[21]</sup>,提高细胞内线粒体的数量、促进线粒体 DNA 的复制和转录等以改善心肌细胞内能量代谢。其中后者的机制比较复杂,主要涉及过氧化物酶体增殖物受体共激活因子 1 $\alpha$ (peroxisome proliferators-activated receptors co-activator, PGC-1 $\alpha$ ) 和线粒体转录因子 A(mitochondrial transcription factor A, mtTFA)。其中,PGC-1 $\alpha$  既可调节线粒体的氧化代谢,亦可调控线粒体的基因表达,而 mtTFA 的主要功能为调控线粒体的合成。心肌细胞内活化的 AMPK,以磷酸化的方式激活 PGC-1 $\alpha$ ,激活的 PGC-1 $\alpha$  与细胞核呼吸因子 1(nucleus respiratory factor 1, NRF1)、细胞核呼吸因子 2(NRF2)及 ERR $\alpha$  转录因子发生相互作用,从而激活 mtTFA,最终增加线粒体的转录与合成<sup>[22]</sup>;心肌细胞内磷酸腺苷/三磷酸腺苷比值增大也可激活 AMPK,被活化的 AMPK 促进了细胞内尼克酰胺磷酸核糖转移酶(nicotinamide phosphoribosyl transferase, Nampt)的表达,进而提高烟酰胺腺嘌呤二核苷酸的水平,使得沉默信息调节因子 1(silent information regulator 1, SIRT1)被激活,活化的 SIRT1 以脱乙酰化反应激活 PGC-1 $\alpha$ ,AMPK 通过此途径也可促进线粒体的转录合成<sup>[23]</sup>。

### 1.3 附子作用于 AMPK 通路以改善心肌能量代谢

近期,有学者从 AMPK 通路研究了附子对能量代谢影响。其中,LU 等<sup>[24]</sup>研究表明干姜附子水煎液既可明显促进心衰大鼠心肌细胞中 SIRT1、PGC-

1 $\alpha$ 、NRF1、NRF2 4 种蛋白 mRNA 的表达,还可明显提高大鼠心肌细胞内 SIRT1、PGC-1 $\alpha$ 、NRF1、NRF2 蛋白的含量,因此,干姜附子配伍改善心功能可能是通过调节 AMPK 通路改善心肌细胞中线粒体的功能实现的。DENG 等<sup>[25]</sup>的研究认为附子中的苯甲酰乌头碱可能是其调节 AMPK 通路的主要活性物质,实验发现 BAC 可增强小鼠耗氧量,促进小鼠肝细胞、心肌细胞和骨骼肌细胞中线粒体 mtDNA 的复制,增加三磷酸腺苷的生成;苯甲酰乌头碱还能提高线粒体中 AMPK $\alpha$ 、PGC-1 $\alpha$ 、NRF1 等与 AMPK 通路相关蛋白的表达。上述研究成果提示,附子温心阳作用与调节 AMPK 通路改善能量代谢的作用直接相关,可以此为基础开展更深入的探究。

## 2 附子温心阳作用与改善钙稳态的关系

### 2.1 心肌的舒缩与钙稳态

中医学认为心主一身之血脉,而心脏推动全身血液运行,有赖于其有力量有节律的搏动;生理学认为心脏能够正常的舒张收缩的基础是心肌细胞正常的兴奋性。中医学心阳虚证一般被认为与现代医学中的急慢性心力衰竭的主要症状比较相似,心衰时心脏搏血量不足且往往伴随心律失常<sup>[26]</sup>。而钙离子对心肌细胞兴奋性具有重要作用,故心肌细胞内钙稳态及其变化与心脏之推动功能可能密切相关,如若心肌细胞内钙稳态被破坏,心脏功能也将受到影响。

在多种门控蛋白的配合下,心肌细胞中的钙离子浓度能够维持正常的动态变化,以完成心肌正常的收缩-舒张。肌浆网是存储 Ca<sup>2+</sup>的主要细胞器,心脏收缩初期所需 92% 的钙离子由其提供<sup>[27]</sup>。其调节钙离子浓度的具体途径为:当心肌细胞兴奋时,心肌细胞膜上的 L 型 Ca<sup>2+</sup>通道(LTCC)开放,细胞外少量 Ca<sup>2+</sup>经 LTCC 进入细胞,进而激活肌浆网的兰尼碱受体钙释放通道(ryandine receptor calcium release channel, RyRs),引起其发生“钙致钙”释放;释放进入胞质的 Ca<sup>2+</sup>与肌钙蛋白结合,伴随消耗一定量的三磷酸腺苷,引起心肌收缩<sup>[28]</sup>;在心肌兴奋-收缩完成后,心肌细胞内的 Ca<sup>2+</sup>主要由肌浆网钙泵及 Ca<sup>2+</sup>-ATP 酶、Ca<sup>2+</sup>-Mg<sup>2+</sup>-ATP 酶将其从胞浆内转入至肌浆网再次储存;细胞内的 Ca<sup>2+</sup>还可在钠钙交换体(sodium-calcium exchanger, NCX)和 Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATP 酶的配合下以“一钙出,三钠进”的方式转出<sup>[29]</sup>,当心肌细胞内的钙离子浓度降至 7~10 mol/L 时,心

肌细胞舒张,但是无论心肌收缩或舒张均需消耗三磷酸腺苷。

### 2.2 钙调磷酸酶与钙稳态

钙/钙调蛋白依赖性蛋白激酶 II (calcium/calmodulin-dependent protein kinase II, CaMK II)是一种多功能的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,是 CaM 家族中重要的一员。在正常的心肌细胞中,70% 的钙离子由肌浆网重新摄取,剩余的 30% 由 NCX 转出细胞外<sup>[30]</sup>。活化的 CaMK II 可直接磷酸化肌浆网钙泵导致肌浆网回摄钙离子的能力降低,还可磷酸化 NCX1 使其不能将钙离子转出细胞,以致心肌细胞内钙超载,钙稳态被破坏,导致心肌收缩舒张的时间延长,心肌收缩力不足,最终引发或加重心衰。

CaMK II 的结构中的结构域部分共有 4 个 Ca<sup>2+</sup>结合位点,其中 2 个位点被占据,只有当心肌细胞内游离的钙离子浓度增高时,升高的钙离子方能与其余 2 个 Ca<sup>2+</sup>结合位点结合<sup>[31]</sup>,继而激活 CaMK II,活化的 CaMK II 可通过磷酸化多种 CaM,包括 LTCC、RyRs、NCX 等,影响钙稳态的调节。如激活的 CaMK II 可再次开放 LTCC 引发钙超载<sup>[30]</sup>,还可减少 RyR2 的关闭量,使原本储存于肌浆网的钙离子大量外流<sup>[32]</sup>。

### 2.3 附子对 CaM 的作用

近年来,关于附子调节 CaM 的研究逐渐增加,研究表明附子苷促进大鼠心脏中 CaM 的作用与药量呈正相关<sup>[33]</sup>;附子可纠正阳虚大鼠钙调蛋白的表达,提示附子温阳作用与调节钙调蛋白有关<sup>[34]</sup>;而高剂量的附子则可增强其心脏中 CaMK II 的表达并加重大鼠心衰<sup>[35]</sup>。对附子主要活性成分乌头碱的深入研究则显示,乌头碱可促进大鼠心室肌细胞膜上 LTCC 开放,引起钙超载,最终导致心律失常<sup>[36]</sup>;乌头碱所引发的钙瞬变幅度降低而频率增加效应与其剂量呈正相关,且可通过下调肌浆网钙泵、上调 RyR2 的表达引起钙超载<sup>[37]</sup>;附子中的另一成分次乌头碱可促进心肌细胞 LTCC 和 RyR2 mRNA 的表达,导致钙超载,继而诱发心律失常<sup>[38]</sup>。

## 3 附子对心脏及 AMPK、CaM 的作用

以上论述表明,心阳之温煦推动作用与心肌细胞线粒体的能量代谢及钙稳态密切相关,而线粒体的功能与钙稳态调节之间存在着密切联系:一方面,维持钙稳态需要充足的三磷酸腺苷;另一方面,心肌细胞内的钙稳态是心肌细胞线粒体生成三磷酸腺苷的前提,同时线粒体可吸收胞浆内游离的 Ca<sup>2+</sup>以缓冲心肌细胞内过高的 Ca<sup>2+</sup><sup>[39]</sup>。

胞浆中的  $\text{Ca}^{2+}$  要进入线粒体,必须经线粒体上的钙单向转运复合体(mitochondrial calcium uniporter, MCU)转运,而只有高浓度的  $\text{Ca}^{2+}$  才能激活该通道。MCU 由必要的线粒体  $\text{Ca}^{2+}$  单向转运复合体调节器、线粒体  $\text{Ca}^{2+}$  摄取器 1(mitochondrial calcium uptake one, MICU1)和线粒体  $\text{Ca}^{2+}$  摄取器 2(MICU2)组成<sup>[40]</sup>。因此,当胞质内  $\text{Ca}^{2+}$  浓度增加时,MCU 开放增加,促使线粒体吸收游离的  $\text{Ca}^{2+}$  以调节钙稳态;但当  $\text{Ca}^{2+}$  浓度过高时,则会破坏线粒体内部的钙稳态,继而损伤线粒体的结构及功能<sup>[41]</sup>。而当能量代谢不足时,线粒体内产生的活性氧又会直接或间接地促进  $\text{Ca}^{2+}$  内流;可见心肌细胞的钙稳态及线粒体内的钙稳态和线粒体的功能之间存在密切联系。

实验研究发现,乌头碱配伍甘草次酸可显著降低心肌细胞乌头碱中毒所致的 RyR2 过表达,同时增加 NCX1 的表达,缓解细胞内钙超载,并通过调控心肌细胞膜 L 型电压门控钙通道蛋白的表达,增强心肌细胞的收缩功能<sup>[42]</sup>;附子煎液可降低线粒体膜电位,增加细胞内活性氧含量,破坏线粒体功能,并可抑制 PGC1- $\alpha$  的表达,从而降低线粒体缓冲细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  浓度的作用<sup>[43]</sup>;而干姜附子汤在改善心衰的同时可上调 MCU、MICU1、MICU2 蛋白的表达,提示其治疗心衰的作用可能与调控 MCU 改善线粒体功能有关<sup>[44]</sup>;参附注射液可改善心衰大鼠心肌细胞内线粒体结构及功能,增加三磷酸腺苷产量,还可增加衰竭心肌细胞的肌浆网钙储量、降低胞质内钙离子浓度,间接增强心肌细胞收缩力,促进心衰大鼠心功能的恢复<sup>[45]</sup>。上述实验及结果提示,附子温心阳作用机制可能与改善线粒体功能及调节钙稳态相关,且两者之间存在联系。

综上所述,心阳之盛衰与心肌细胞能量代谢及钙稳态相关,而线粒体功能是联系细胞能量代谢和钙稳态的一个枢纽,因此,可以调控线粒体与胞质内钙离子浓度变化的关键通路 MCU 为切入点,将 AMPK-CaM 通路相结合探究附子的温阳作用及其毒效关系,通过检测 MCU、MICU1、MICU2 的表达并与线粒体及胞质内钙离子浓度变化相联系,有望表征附子温心阳的毒与效。

#### 4 小结

由于中医学阳气概念是对人体多种功能宏观整体的概括,而附子的温阳功效亦是对多途径多靶点整体调节作用的概括,且中药的药效是以辨证论治为基础,故在研究时应以附子及其配伍组合的整体

药效为研究对象,以多通路多靶点结合的方式对其进行研究,如此可更加贴合中医药之整体观念,再以中医辨证论治思想为指导,通过对比其对不同证型下心脏或心肌细胞的作用,可更加全面的说明其毒与效,故以 AMPK-CaM 通路结合研究附子温心阳作用机制并探索其毒效关系,或可更加接近其作用本质。

#### 参考文献

- [1] 杨雪,夏东胜,田春华,等.508 例附子不良反应文献分析[J].中国药物警戒,2017,14(10):615-621.
- [2] 李耀伟,朱晨晨,王志琪,等.附子温阳作用与解毒方法关联初探[J].湖南中医药大学学报,2019,39(6):781-785.
- [3] 张冰,林志健,张晓朦.基于“识毒-用毒-防毒-解毒”实践的中药药物警戒思想[J].中国中药杂志,2017,42(10):2017-2020.
- [4] 张玉铭.《黄帝内经》重视阳气思想的源流与应用[J].中医临床研究,2017,9(27):13-14.
- [5] 刘飞彤,翁晓梦,赵闯,等.阴虚、阳虚体质大学生能量代谢研究[J].中医学报,2018,33(7):1337-1339.
- [6] 翟美丽,于漫,刘俊兰,等.附子理中汤对脾阳虚大鼠脂质过氧化损伤和能量代谢障碍的影响[J].中华中医药学刊,2017,35(11):2889-2891,后插 11.
- [7] 翟美丽,于漫,王彩霞.基于能量代谢相关酶活性改变探析脾阳虚证病理机制[J].辽宁中医药大学学报,2016,18(9):90-92.
- [8] 李美红,邱林,赵群菊,等.肾气丸对 2 型糖尿病阳虚证大鼠骨骼肌线粒体呼吸链复合体及 ATP 酶活性的影响[J].中医药导报,2017,23(21):82-85.
- [9] CHANDA D, LUIKEN J J, GLATZ J F. Signaling pathways involved in cardiac energy metabolism[J]. FEBS Letters, 2016, 590(15): 2364-2374.
- [10] FUKUSHIMA A, MILNER K, GUPTA A, et al. Myocardial energy substrate metabolism in heart failure: From pathways to therapeutic targets[J]. Current Pharmaceutical Design, 2015, 21(25): 3654-3664.
- [11] DOLINSKY V W, COLE L K, SPARAGNA G C, et al. Cardiac mitochondrial energy metabolism in heart failure: Role of cardiolipin and sirtuins[J]. Biochimica et Biophysica Acta, 2016, 1861(10): 1544-1554.
- [12] ABDURRACHIM D, LUIKEN J J, NICOLAY K, et al. Good and bad consequences of altered fatty acid metabolism in heart failure: Evidence from mouse models[J]. Cardiovascular Research, 2015, 106(2): 194-205.
- [13] 朱晓彤,李广平.线粒体功能障碍与心力衰竭的关系[J].中国心血管杂志,2016,21(1):65-68.
- [14] KATO T, NIIZUMA S, INUZUKA Y, et al. Analysis of metabolic remodeling in compensated left ventricular hypertrophy and heart failure[J]. Circulation. Heart Failure, 2010, 3(3): 420-430.
- [15] DASKALOPOULOS E P, DUFEYS C, BEAULOYE C, et al. AMPK in cardiovascular diseases[J]. AMP-Activated Protein Kinase, 2016, 107:179-201.

- [16] KIM T T, DYCK J R. Is AMPK the savior of the failing heart?[J]. Trends in Endocrinology and Metabolism: TEM, 2015, 26(1): 40–48.
- [17] SAMOVSKI D, SUN J Y, PIETKA T, et al. Regulation of AMPK activation by CD36 links fatty acid uptake to  $\beta$ -oxidation[J]. Diabetes, 2015, 64(2):353–359.
- [18] SHAO D, TIAN R. Glucose transporters in cardiac metabolism and hypertrophy[J]. Comprehensive Physiology, 2015, 6(1): 331–351.
- [19] HERZIG S, SHAW R J. AMPK. guardian of metabolism and mitochondrial homeostasis[J]. Nature Reviews Molecular Cell Biology, 2018,19(2):121–135.
- [20] KISHTON R, BARNES C, NICHOLS A, et al. AMPK Is essential to balance glycolysis and mitochondrial metabolism to control T-ALL cell stress and survival[J]. Cell Metabolism, 2016, 23(4):649–662.
- [21] GUO S, YAO Q, KE Z, et al. Resveratrol attenuates high glucose-induced oxidative stress and cardiomyocyte apoptosis through AMPK[J]. Molecular and Cellular Endocrinology, 2015, 412:85–94.
- [22] JAGER S, HANDSCHIN C, ST-PIERRE J, et al. AMP-activated protein kinase (AMPK) action in skeletal muscle via direct phosphorylation of PGC-1 $\alpha$ [J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2007, 104(29): 12017–12022.
- [23] MOOTHA V K, HANDSCHIN C, ARLOW D, et al. Erralpha and Gabpa/b specify PGC-1 $\alpha$ -dependent oxidative phosphorylation gene expression that is altered in diabetic muscle[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2004, 101(17): 6570–6575.
- [24] LU X, ZHANG L, LI P, et al. The protective effects of compatibility of AconitiLateralis Radix Praeparata and Zingiberis-Rhizoma on rats with heart failure by enhancing mitochondrial biogenesis via Sirt1/PGC-1 $\alpha$  pathway[J]. Biomedicine & Pharmacotherapy, 2017, 92:651–660.
- [25] DENG X H, LIU J J, SUN X J, et al. Benzoylaconine induces mitochondrial biogenesis in mice via activating AMPK signaling cascade[J]. Acta Pharmacologica Sinica, 2019, 40(5): 658–665.
- [26] 解微微,高佳明,石羨茹,等.从心律失常与心衰并发症的最新临床进展解析中医治疗“脉结代,心动悸”的科学内涵[J].中草药, 2018,49(22):5448–5455.
- [27] GAO Y S. Intracellular Ca<sup>2+</sup> regulation[M]//Biology of Vascular Smooth Muscle: Vasoconstriction and Dilatation. Singapore: Springer Singapore, 2017: 139–154.
- [28] ROE A T, FRISK M, LOUCH W E. Targeting cardiomyocyte Ca<sup>2+</sup> homeostasis in heart failure[J]. Current Pharmaceutical Design, 2015, 21(4): 431–448.
- [29] GILADI M, SHOR R, LISNYANSKY M, et al. Structure–functional basis of ion transport in sodium–calcium exchanger (NCX) proteins[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2016, 17(11): E1949.
- [30] 胡 炜,李树仁. Ryanodine 受体在心力衰竭和心律失常中的作用[J].心血管病学进展,2011,32(2):199–202.
- [31] PARRA V, ROTHERMEL B A. Calcineurin signaling in the heart: The importance of time and place[J]. Journal of Molecular and Cellular Cardiology, 2017, 103: 121–136.
- [32] 陈会花,章 忱,吕 嵘. RyR2 磷酸化在心力衰竭中的作用[J].复旦学报(医学版),2017,44(3):359–362.
- [33] 党万太,苗维纳,杨晓放,等.钙调磷酸酶在附子苷对心衰调控过程中的靶向研究[J].中药药理与临床,2011,27(2):59–61.
- [34] 刘 欣,胡 燕,崔一然,等.辛热药药性表达与钙调蛋白之间关系的实验研究[J].中国中药杂志,2014,39(5):873–878.
- [35] ZHUANG P W, HUANG Y Y, LU Z Q, et al. cAMP–PKA–CaMKII signaling pathway is involved in aggravated cardiotoxicity during fuzi and beimu combination treatment of experimental pulmonary hypertension[J]. Scientific Reports, 2016, 6: 1–11.
- [36] 刘 影,单宏丽,孙宏丽,等.乌头碱对大鼠心室肌细胞胞浆钙及 L-型钙电流的影响[J].中国动脉硬化杂志,2002,15(10):106–107.
- [37] 李 明,任思嘉,徐焕华,等.乌头碱对心肌细胞内 ATP 酶及相关离子的影响[J].中药药理与临床,2018,34(2):25–28.
- [38] 李志勇,谭 鹏,赵 晖,等.次乌头碱对心肌细胞 Ca<sup>2+</sup>调控蛋白 mRNA 表达的影响[J].重庆医学,2011,40(25):2546–2548.
- [39] GOLOVACH N G, CHESHCHEVIK V T, LAPSHINA E A, et al. Calcium-induced mitochondrial permeability transitions: Parameters of Ca<sup>2+</sup> ion interactions with mitochondria and effects of oxidative agents[J]. The Journal of Membrane Biology, 2017, 250(2): 225–236.
- [40] MAMMUCARI C, RAFFAELLO A, VECCELLIO REANE D, et al. Molecular structure and pathophysiological roles of the mitochondrial calcium uniporter[J]. Biochimica et Biophysica Acta, 2016, 1863(10): 2457–2464.
- [41] 高 鹏,杨 明,孙 林.线粒体相关内质网膜(MAM)钙转运及调节蛋白介导线粒体钙稳态[J].中国细胞生物学学报,2018,40(4): 585–593.
- [42] ZHANG Y, LI Y, JIN W, et al. Reducing toxicity and increasing efficiency: aconitine with liquiritin and glycyrrhetic acid regulate calcium regulatory proteins in rat myocardial cell[J]. African Journal of Traditional Complementary & Alternative Medicines, 2017,14(4), 69–79.
- [43] 赵佳伟,何家乐,马增春,等.附子对 H9c2 心肌细胞系线粒体的毒性作用机制[J].中国药理学与毒理学杂志,2015,29(5):816–824.
- [44] ZHANG L, LU X H, WANG J B, et al. Zingiberis rhizoma mediated enhancement of the pharmacological effect of aconiti lateralis Radix praeparata against acute heart failure and the underlying biological mechanisms[J]. Biomedecine & Pharmacotherapie, 2017, 96: 246–255.
- [45] 李石清,宋 洁,张春椿,等.参附注射液对慢性心衰大鼠心功能及心肌细胞内 Ca<sup>2+</sup>浓度的影响[J].浙江中医杂志,2017,52(6):435–437.