

天然产物基于离子通道调控胰岛素分泌的研究进展

胡庆娟, 崔申申, 李玉萍*

江西科技师范大学生命科学学院 江西省生物加工过程重点实验室, 南昌 330013

摘要: 胰岛素的分泌受多种机制调控, 包括多种离子通道。近年来, 国内外研究者在离子通道调控胰岛素分泌方面进行了大量研究。本文就天然产物通过影响离子通道来调控胰岛素分泌的研究作一综述, 为进一步开发利用天然产物提供理论参考。

关键词: 离子通道; 天然产物; 胰岛素分泌

中图分类号: R587.1

文献标识码: A

DOI: 10.16333/j.1001-6880.2017.5.029

Research Progress on Regulation of Insulin Secretion by Natural Products Based on Ion Channel

HU Qing-juan, CUI Shen-shen, LI Yu-ping*

School of Life Science, Jiangxi Science & Technology Normal University, Jiangxi

Key Laboratory of Bioprocess Engineering, Nanchang 330013, China

Abstract: Insulin secretion is regulated by a variety of mechanisms, including ion channels. In recent years, researches have been made on the regulation of insulin secretion by ion channel. In this paper, natural products regulating insulin secretion by affecting ion channels were reviewed to provide a theoretical reference for the further development and utilization of natural products.

Key words: ion channels; natural products; insulin secretion

据国际糖尿病联盟统计, 截止 2015 年全球已有 4.15 亿糖尿病患者, 发展中国家约占有 75%, 估计到 2040 年全球糖尿病患者将达到 6.42 亿^[1]。糖尿病根据病因分型主要分为 1 型糖尿病、2 型糖尿病、GDM 以及特殊类型的糖尿病, 其中以 1 型糖尿病和 2 型糖尿病最为常见。1 型糖尿病是一种自身免疫性疾病, 其治疗主要依赖于胰岛素, 因而又被称为胰岛素依赖型糖尿病。2 型糖尿病的发生主要与人的生活方式有关, 2 型糖尿病的发病机制至今尚未完全研究清楚, 一般认为在基因缺陷基础上存在与胰岛 β 细胞损伤、胰岛素 (insulin, Ins) 分泌不足以及胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR) 有关。其中, 胰岛 β 细胞膜上存在的钾离子 (K^+) 通道、钙离子 (Ca^{2+}) 通道和钠离子 (Na^+) 通道等^[2] 与胰岛素的分泌有着密切的关系。已有大量的研究表明, 天然产物及其活性成分 (多糖类、黄酮类、生物碱类、苷类等) 在

治疗糖尿病方面有显著的疗效且其副作用小, 其作用机制与抗氧化、调节磷脂酰肌醇 3 激酶等胰岛素信号通路、抑制 α 葡萄糖苷酶和醛糖还原酶活性、改善微循环、调控胰岛 β 细胞膜上的离子通道等有关^[3-6]。本文就近 20 年来天然产物通过调节离子通道电活动调控胰岛素分泌方面的研究作一综述。

1 离子通道与胰岛素分泌

胰岛 β 细胞分泌的胰岛素是体内唯一直接降低血糖的激素。胰岛素的分泌^[7] 与细胞膜电位以及细胞内 Ca^{2+} 浓度 ($[Ca^{2+}]_i$) 的变化有密切的关系。随着离子通道与胰岛素分泌相关性机制研究的逐步深入, 研究发现参与胰岛素分泌过程的离子通道主要有以下几类 (见图 1):

1.1 K^+ 通道

K^+ 通道是在细胞膜上普遍存在的一种膜蛋白, 与许多生命活动和疾病发生有关, 因此成为离子通道中的研究热点。胰岛 β 细胞中的 ATP 敏感的钾离子通道 [ATP-sensitive K^+ (K_{ATP}) channels]、钙激活的钾离子通道 [Ca^{2+} -activated K^+ (K_{Ca}) channels]

收稿日期: 2016-11-29 接受日期: 2017-02-20

基金项目: 国家自然科学基金 (31360376); 江西省自然科学基金 (20132BAB205091)

* 通信作者 E-mail: pingyuli2013@163.com

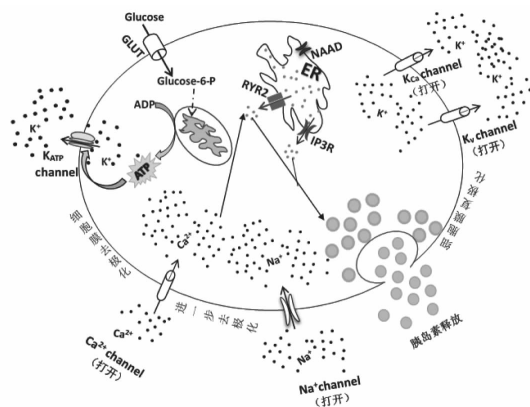


图1 离子通道调控胰岛素分泌

Fig. 1 Ion channel regulation of insulin secretion

和电压依赖性钾通道 [voltage-gated K^+ (K_v) channels] 是参与胰岛素分泌的几个主要通道。 K_{ATP} 离子通道在葡萄糖刺激的胰岛素分泌 (Glucose-stimulated insulin secretion, GSIS) 的过程中起着关键的作用^[8]。 K_{ATP} 通道主要由 4 种 Kir6. x 功能型亚基和 4 种 SUR 受体型亚基组成, 研究表明 Kir6. 2 是一种内向整流钾离子通道, 控制着离子通道的开闭。SUR1 是 ABC 结合蛋白家族的成员, 调控离子通道的功能。两者共同表达才能表现 K_{ATP} 离子通道活性, 通过相互协调作用来调节 K_{ATP} 离子通道的活性^[9]。高糖通过新陈代谢引起胞内 ATP 含量的增加, 导致 K_{ATP} 通道关闭, 细胞膜去极化, 促进细胞电活动的增加, $[Ca^{2+}]_i$ 达到峰值, 引起胰岛素分泌^[10]。 K_{Ca} 离子通道是同时受钙离子浓度和膜电压调节的离子通道, 在胰岛 β 细胞的细胞膜复极化过程中起着关键作用, 从而影响葡萄糖刺激的胰岛素分泌^[11-13]。 K_v 离子通道是受电压调节的离子通道, 在调节胰岛素分泌和胰岛 β 细胞复极化电活动中的有着重要作用^[14,15], 有研究^[16-19] 表明抑制或阻断 K_v 通道, 可导致 GSIS 的增加。因而常被作为药物作用的潜在靶点。

1.2 Ca^{2+} 通道

Ca^{2+} 通道是使 Ca^{2+} 在细胞内外以及细胞器和细胞质之间流动的蛋白质复合体, 在调节胰岛 β 细胞分泌胰岛素的过程中具有重要作用^[20]。研究发现位于细胞内质网上的三磷酸肌醇受体 (inositol 1, 4, 5-triphosphate receptor, IP3R) 通道^[21,22]、兰诺定受体 (ryanodine receptor, RYR) 通道^[23-25]、尼克酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸 (nicotinic acid adenine dinucleotide phosphate, NAADP) 受体通道^[26] 等受体型离子通

道, 通过介导细胞胞内钙库中的 Ca^{2+} 流动来调节胰岛素的释放, 在调控胰岛素的分泌方面具有一定的影响。同时, 有研究^[27] 发现阻断 $Ca_v1.3$ 通道, 能够降低胰岛素的释放。 $Ca_v1.2$ 和 $Ca_v1.3$ 通道的超极化, 能使全细胞的电压门控钙 [voltage-gated Ca^{2+} (Ca_v) channels] 通道电流加强, Ca_v 通道的开放率和通道数量增加, 胰岛素分泌增加^[28], 表明了 $Ca_v1.2$ 和 $Ca_v1.3$ 与胰岛素的分泌有着密切的关系, 可作为抗糖尿病潜在的治疗靶点。

1.3 Na^+ 通道

Na^+ 通道主要存在于神经元、内分泌细胞和肌肉细胞等细胞中, 是一种跨膜糖蛋白, 在细胞的生理过程中极其重要。Plant^[29] 于 1988 年首次报道了在小鼠胰岛 β 细胞中存在电压依赖性钠离子通道 [Voltage-gated Na^+ (Na_v) channels], 其对胰岛素的分泌有一定的影响。在对 Scn1b 基因敲除的 C57 小鼠的研究中发现, 胰岛细胞中 $Na_v1.7$ 调节亚基 Scn1b 的缺失, 会使胰岛素分泌量明显降低^[30]; 在人类胰岛 β 细胞中, 葡萄糖浓度较低时, Na^+ 通道电流对细胞电活动具有一定的作用^[31], 这都表明了 Na^+ 通道对 GSIS 过程具有一定的调控作用。

1.4 其它通道

胰岛 β 细胞胰岛素的分泌是一个极其复杂的过程^[32], 涉及多种离子及其离子通道的参与, 除以上三种主要的离子通道, 还有一些次要的离子通道对胰岛素的分泌也有一定的影响。TRPM5 通道是一种 Ca^{2+} 激活的单价阳离子通道, Krishnan 等^[33] 研究表明 TRPM5 通道参与调节了葡萄糖和 L-精氨酸刺激的胰岛素分泌, 同时增强了胰高血糖素样肽-1 刺激的胰岛素分泌。连接蛋白 36 (Connexin36, Cx36) 存在于哺乳动物中, 是间隙连接蛋白家族 γ 亚类的成员, 它在胰岛素的分泌中起着重要的作用, 有研究表明 Cx36 通道的缺乏阻碍了葡萄糖刺激的胰岛素分泌^[34]。

2 天然产物调控离子通道

离子通道是存在于细胞膜上的一种膜蛋白, 在调节细胞内的各种生理活动 (如胰岛素的分泌) 以及离子水平中发挥着关键作用^[35]。随着分子生物学以及细胞膜片钳技术的发展, 在天然产物通过离子通道的电活动来调节胰岛素分泌方面的研究取得了一定进展 (见图 2)。

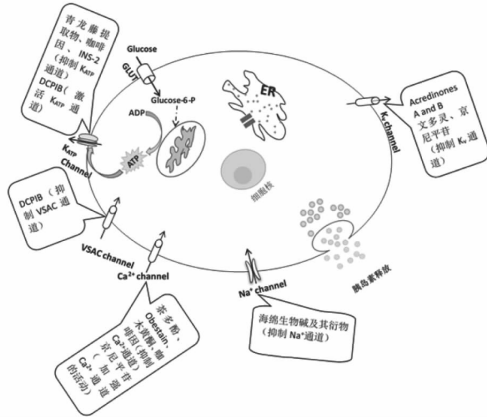


图2 天然产物对离子通道的调控

Fig. 2 Regulation of ion channels by natural products

2.1 对 K⁺ 通道的调控

近年来,已有研究报道天然产物的提取物及其生物活性成分可通过抑制或者激活 K⁺ 通道,降低外向 K⁺ 电流,延长动作电位时程等来影响细胞内 Ca²⁺ 的浓度,进而达到调控胰岛素分泌的作用(见表1)^[36-42]。

2.2 对 Ca²⁺ 通道的调控

王进等^[6]研究发现茶多酚(tea polyphenols, TP, 茶叶提取的多酚类化合物)能够提高胰岛内 Ca²⁺ 的浓度,其在胰岛水平上促进了胰岛素的分泌。陶虹等^[43]应用穿孔全细胞膜片钳技术研究表明肥胖抑制素(Obestain,大鼠胃组织提取的多肽)对胰岛β细胞株 INS-1 细胞的 L 型钙通道电流有抑制作用。

表1 天然产物对 K⁺ 通道的调控Table 1 The regulation of K⁺ channels by natural products

天然产物提取液及活性成分 Natural product extracts and active ingredients	调控的离子通道 Regulatory ion channels	作用机理 Mechanism
Acredinones A and B (海绵微生物枝顶孢提取物)	K _v	抑制外向 K ⁺ 电流,促进葡萄糖刺激的胰岛素分泌 ^[36]
文多灵(vindoline,长春花生物碱)	K _v	关闭 K _v 2.1 离子通道,降低电压门控外向 K ⁺ 电流,促进胰岛素的分泌 ^[37]
京尼平苷(Gemiposide, 梔子提取物)	K _v , Ca _v	关闭 K _v 通道,延长动作电位时程;激活 Ca _v 通道增强向内的 Ca ²⁺ 电流密度,促进胰岛素分泌 ^[38]
青龙藤(<i>Biondia henryi</i> Tsiang et P. T. Li)提取物	K _{ATP}	缩短 K _{ATP} 通道的开放时间,延长关闭时间,促进胰岛素分泌 ^[39]
咖啡因(Caffeine)	K _{ATP}	关闭 K _{ATP} 通道,增加细胞内 Ca ²⁺ 的浓度,促进胰岛素分泌 ^[40]
INS-2(牛肝提取物)	K _{ATP}	关闭 K _{ATP} 通道,刺激胰岛素分泌 ^[41]
DCPIB [4-(2-丁基-6,7-二氯-2-环戊基-茛满-1-酮-5-基)氧代丁酸,利尿酸衍生物]	VSAC, K _{ATP}	关闭容积敏感性阴离子通道(VSAC),激活 K _{ATP} 通道,抑制胰岛素的分泌 ^[42]

赵玉峰等^[44]研究发现木黄酮(Genistein,大豆提取的异黄酮类化合物)可以抑制小鼠胰岛β细胞膜上 Ca_v 离子通道的表达及其电流。在大鼠胰腺β细胞中,Zhang等^[38]运用膜片钳技术研究发现京尼平苷可加强 Ca²⁺ 通道的活动,增强向内的电流密度,表明了在京尼平苷调节胰岛素分泌的过程中有着重要的作用。Islam等^[40]研究发现咖啡因可通过关闭 L-型电压门控 Ca²⁺ 通道的活动而使细胞内 Ca²⁺ 的浓度降低,同时咖啡因还可能会通过 AMP 依赖的电压门控 Ca²⁺ 通道的磷酸化循环诱发快速的 Ca²⁺ 振荡,这表明咖啡因可能会与细胞内胰岛素的分泌有关。由此可知,天然产物提取物及其活性成分可通过影响 Ca²⁺ 通道的开放, Ca²⁺ 通道蛋白的表达及其电流,从而影响胰岛素的分泌。

2.3 对 Na⁺ 通道的调控

Zidar等^[45]在 2-氨基咪唑生物碱(clathrodin,加勒比海象耳海绵提取的生物碱)的基础结构之上,设计合成了一系列海绵生物碱的衍生物,并采用自动膜片钳电生理技术研究其对人类的 Na_v1.3-1.5 和 Na_v1.7 离子通道的影响,结果表明所有的活性化合物都能够调节 Na_v 离子通道的开放-失活状态,可作为 Na_v 的调节器。这表明了中药活性成分可通过调控钠离子通道的活动对胰岛β细胞胰岛素的分泌进行调节。

2.4 其它

Fuchs等^[46]研究发现厚朴酚(magnolol,厚朴提取物)及其衍生物能够明显的增强γ-氨基丁酸(γ-aminobutyric acid, GABA)诱导的电流。GABA 存在于哺乳动物中,能够激活膜上的 GABA_A 和 GABA_B

两种受体, GABA_A 是一种离子型受体, 控制着氯离子流入细胞, GABA_B 是一种 G 蛋白耦合受体, 控制着钾离子通道和钙离子通道 G 蛋白的激活, 对胰岛素的分泌可能具有一定的影响。

3 展望

随着分子生物学、细胞单通道记录技术及膜片钳技术的发展, 各通道的关键亚基及其分子结构已经渐渐清晰^[47]。先前研究天然产物对离子通道的作用都是在于其药理学以及细胞层面, 近年来随着分子生物学研究技术和膜片钳技术的发展, 以及对天然产物研究的深入, 人们将目光越来越多的放在了天然产物基于离子通道对胰岛β细胞胰岛素分泌调节的机制研究^[48,49]。但是, 胰岛β细胞分泌胰岛素的机制复杂, 同时天然产物本身也存在一些问题尚待进一步研究解决: (1) 天然产物种类繁多且活性成分复杂, 其通过调控离子通道从而调节胰岛β细胞分泌胰岛素的机制目前尚不清楚; (2) 天然产物的某些活性成分(如生物碱类)含量较少, 分离提取困难, 同时其结构测定以及合成、修饰等方面都存在一定的困难及特殊性; (3) 离子通道调节胰岛β细胞分泌胰岛素的机制现在仍未完全阐明, 如 Na⁺ 通道对胰岛素分泌的调节机制等; (4) 虽然已经阐明了离子通道在鼠科动物胰岛素分泌中的关键作用, 但由于对人类细胞的研究较少, 离子通道在人类细胞中的调节作用仍存在较大的争议。因而进一步加深天然产物和离子通道及其相关调控亚基的研究, 更为系统的阐明天然产物基于离子通道调控胰岛素分泌的调节机制, 寻找和开发具有调控胰岛素分泌潜能的天然活性物质, 这对于 2 型糖尿病的治疗具有重要意义, 同时也为治疗 2 型糖尿病提供了新的探寻方向。

参考文献

- 1 International Diabetes Federation (IDF). IDF diabetes atlas seventh edition. 2015.
- 2 Drews G, et al. Electrophysiology of Islet Cells//The Islets of Langerhans. Netherlands; Springer, 2010. 115-163.
- 3 Wright JJ, et al. Pharmacologic therapy of type 2 diabetes. *Med Clin N Am*, 2016, 100:647-663.
- 4 Wang C, et al. Optimization of ultrasonic-assisted extraction of flavonoid from *Portulaca oleracea* L. by response surface methodology and chemical composition analysis. *J Korean Soc Appl Biol Chem*, 2014, 57:647-653.
- 5 Wang TX(王天晓), et al. Chemical constituents from *Psor-*

alea corylifolia and their antioxidant α-glucosidase inhibitory and antimicrobial activities. *China J Chin Mater Med* (中国中药杂志), 2013, 38:2328-2333.

- 6 Wang J(王进), et al. Effect of tea polyphenols on insulin secretion and Ca²⁺ concentration in rat islet. *J Lanzhou Univ, Med Sci*(兰州大学学报, 医学版), 2010, 36:44-47.
- 7 Rorsman P, et al. The cell physiology of biphasic insulin secretion. *News Physiol Sci*, 2000, 15:72-77.
- 8 Miki T, et al. Defective insulin secretion and enhanced insulin action in K_{ATP} channel-deficient mice. *Proc Nat Acad Sci*, 1998, 95:10402-10406.
- 9 Soriano S, et al. Regulation of K_{ATP} channel by 17β-estradiol in pancreatic β-cells. *Steroids*, 2011, 76:856-860.
- 10 Rajan AS, et al. Ion channels and insulin secretion. *Diabetes Care*, 1990, 13:340-363.
- 11 Eddlestone GT, et al. Differences in K channel behaviour in glucose-responsive and glucose-unresponsive insulin-secreting tumor cell lines. *Biophys J*, 1989, 55:541a.
- 12 Guggino SE, et al. Blocking agents of Ca²⁺-activated K⁺ channels in cultured medullary thick ascending limb cells. *American J Physiol-Cell Physiol*, 1987, 252:C128-C137.
- 13 Storm JF. Action potential repolarization and a fast after-hyperpolarization in rat hippocampal pyramidal cells. *J Physiol*, 1987, 385:733-759.
- 14 Yoshida M, et al. Voltage-dependent metabolic regulation of Kv2.1 channels in pancreatic β-cells. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, 396:304-309.
- 15 MacDonald PE, et al. Voltage-dependent K⁺ channels in pancreatic beta cells: role, regulation and potential as therapeutic targets. *Diabetologia*, 2003, 46:1046-1062.
- 16 Guo Q(郭庆), et al. Effect of K_v channel on insulin secretion in rats. *Chin J Integr Med Cardio-/Cerebrovascular Dis* (中西医结合心脑血管病杂志), 2014, 12:601-603.
- 17 Dai XQ, et al. The voltage-dependent potassium channel subunit Kv2.1 regulates insulin secretion from rodent and human islets independently of its electrical function. *Diabetologia*, 2012, 55:1709-1720.
- 18 Hardy AB, et al. Characterization of Erg K⁺ channels in α- and β-cells of mouse and human islets. *J Biol Chem*, 2009, 284:30441-30452.
- 19 Li XN, et al. The role of voltage-gated potassium channels Kv2.1 and Kv2.2 in the regulation of insulin and somatostatin release from pancreatic islets. *J Pharmacol Exp Ther*, 2013, 344:407-416.
- 20 Mears D. Regulation of insulin secretion in islets of Langerhans by Ca²⁺ channels. *J Membrane Biol*, 2004, 200:57-66.
- 21 Scheenen WJJM, et al. Ca²⁺ depletion from granules inhibits exocytosis a study with insulin-secreting cells. *J Biol Chem*,

- 1998, 273:19002-19008.
- 22 Srivastava M, *et al.* Defects in inositol 1,4,5-trisphosphate receptor expression, Ca^{2+} signaling, and insulin secretion in the *anx7(+/-)* knockout mouse. *Proc Natl Acad Sci*, 1999, 96:13783-13788.
- 23 Santulli G, *et al.* Calcium release channel RyR2 regulates insulin release and glucose homeostasis. *J Clin I*, 2015, 125:1968-1978.
- 24 Dixit SS, *et al.* Effects of CaMKII-mediated phosphorylation of ryanodine receptor type 2 on islet calcium handling, insulin secretion, and glucose tolerance. *PLoS One*, 2013, 8:e58655.
- 25 Llanos P, *et al.* Glucose-dependent insulin secretion in pancreatic β -cell Islets from male rats requires Ca^{2+} release via ROS-stimulated ryanodine receptors. *PloS One*, 2015, 10:e0129238.
- 26 Arredouani A, *et al.* An emerging role for NAADP-mediated Ca^{2+} signaling in the pancreatic β -cell. *Islets*, 2010, 2:323-330.
- 27 Reinbothe TM, *et al.* The human L-type calcium channel Cav1.3 regulates insulin release and polymorphisms in CACNA1D associate with type 2 diabetes. *Diabetologia*, 2013, 56:340-349.
- 28 Yang G, *et al.* $\text{CaV}1.2$ and $\text{Ca}_v1.3$ channel hyperactivation in mouse islet β cells exposed to type 1 diabetic serum. *Cell Mol Life Sci*, 2015, 72:1197-1207.
- 29 Plant TD. Na^+ currents in cultured mouse pancreatic B-cells. *Pflugers Arch*, 1988, 411:429-435.
- 30 Ernst SJ, *et al.* Sodium channel $\beta 1$ regulatory subunit deficiency reduces pancreatic islet glucose-stimulated insulin and glucagon secretion. *Endocrinology*, 2009, 150:1132-1139.
- 31 Barnett DW, *et al.* Voltage-dependent Na^+ and Ca^{2+} currents in human pancreatic islet B-cells: evidence for roles in the generation of action potentials and insulin secretion. *Pflugers Arch*, 1995, 431:272-282.
- 32 Rorsman P, *et al.* Regulation of insulin secretion in human pancreatic islets. *Annu Rev Physiol*, 2013, 75:155-179.
- 33 Krishnan K, *et al.* Role of transient receptor potential melastatin-like subtype 5 channel in insulin secretion from rat β -cells. *Pancreas*, 2014, 43:597-604.
- 34 Bavamian S, *et al.* The intercellular synchronization of Ca^{2+} oscillations evaluates Cx36-dependent coupling. *PloS one*, 2012, 7:e41535.
- 35 Cox B. Ion channel drug discovery: A historical perspective. *UK: The Royal Society of Chem*, 2014:1-15.
- 36 Kim H, *et al.* Acredinones A and B, voltage-dependent potassium channel inhibitors from the sponge-derived fungus *acremonium* sp. F9A015. *J Nat Prod*, 2015, 78:363-367.
- 37 Yao X, *et al.* Natural product vindoline stimulates insulin secretion and efficiently ameliorates glucose homeostasis in diabetic murine models. *J Ethnopharmacol*, 2013, 150:285-297.
- 38 Zhang Y, *et al.* Geniposide acutely stimulates insulin secretion in pancreatic β -cells by regulating GLP-1 receptor/cAMP signaling and ion channels. *Mol Cell Endocrinol*, 2016, 430:89-96.
- 39 Yang W(杨蔚), *et al.* Effects of *Biondia henryi* on ATP-sensitive potassium (K_{ATP}) channel in mouse pancreatic β -cells. *Chin J Appl Physiol*(中国应用生理学杂志), 2001, 17:62.
- 40 Islam MS, *et al.* Effects of caffeine on cytoplasmic free Ca^{2+} concentration in pancreatic β -cells are mediated by interaction with ATP-sensitive K^+ channels and L-type voltage-gated Ca^{2+} channels but not the ryanodine receptor. *Biochem J*, 1995, 306:679-686.
- 41 Lazarenko R, Geisler J, Bayliss D, *et al.* D-chiro-inositol glycan stimulates insulin secretion in pancreatic β cells. *Mol Cell Endocrinol*, 2014, 387:1-7.
- 42 Best L, *et al.* Inhibition of glucose-induced electrical activity in rat pancreatic β -cells by DCPIB, a selective inhibitor of volume-sensitive anion currents. *European J Pharmacol*, 2004, 489:13-19.
- 43 Tao H(陶虹), *et al.* Suppressive effects of obestatin on L-type calcium channel currents in pancreatic INS-1 beta cell membrane. *J Ningxia Med Univ*(宁夏医科大学学报), 2014, 36:849-852.
- 44 Zhao YF(赵玉峰), *et al.* Effect of genistein on expression and current of voltage-gated calcium channels in mouse pancreatic β -cells. *Chin J Appl Physiol*(中国应用生理学杂志), 2005, 21:206-210.
- 45 Zidar N, *et al.* Substituted 4-phenyl-2-aminoimidazoles and 4-phenyl-4,5-dihydro-2-aminoimidazoles as voltage-gated sodium channel modulators. *European J Med Chem*, 2014, 74:23-30.
- 46 Fuchs A, *et al.* Structural analogues of the natural products magnolol and honokiol as potent allosteric potentiators of GABA A receptors. *Bioorgan Med Chem*, 2014, 22:6908-6917.
- 47 Yu YQ(于耀清), *et al.* Structure and classification of voltage-gated potassium, calcium and sodium channels. *Chin J Neuromed*(中华神经医学杂志), 2005, 4:515-520.
- 48 Wickenden A, *et al.* Ion channel drug discovery: challenges and future directions. *Future Med Chem*, 2012, 4:661-679.
- 49 Teichert R W, *et al.* Natural products and ion channel pharmacology. *Future Med Chem*, 2010, 2:731-744.