

综述

Nav1.4通道的研究进展

刘欢¹, 潘兰英^{2*}¹浙江农林大学食品与健康学院, 浙江省中药资源保护与创新利用重点实验室, 杭州, 311300;²浙江树人大学树兰国际医学院, 杭州, 310015)

摘要: 电压门控钠离子通道是一类门控状态由细胞膜内外电势差所控制, 仅在去极化膜电压下才能被激活打开的跨膜钠通道蛋白。其中, Nav1.4在骨骼肌中高度表达, 主要形成肌膜动作电位上升支, 参与人体一系列骨骼肌相关的生理病理活动。钠离子通道阻滞药与激活药是治疗心血管系统钠离子通道病的两大类药物, 对其进行深入、全面的了解具有重要意义。本文从Nav1.4的分子结构、功能、药物开发等方面出发, 对Nav1.4的调节机制、相关疾病以及高选择性药物研究情况进行简要综述, 为基于Nav1.4作为靶标研发的药物奠定一定的理论依据。

关键词: Nav1.4; Nav1.4选择性抑制剂; 离子通道; 靶向药物

Research progress of Nav1.4 channel

LIU Huan¹, PAN Lanying^{2*}

(¹Zhejiang Provincial Key Laboratory of Resources Protection and Innovation of Traditional Chinese Medicine, College of Food and Health, Zhejiang Agriculture and Forestry University, Hangzhou 311300, China; ²Shulan International Medical College, Zhejiang Shuren University, Hangzhou 310015, China)

Abstract: Voltage-gated sodium channels are transmembrane sodium channel proteins whose gated state is controlled by the difference in electrical potential between the inside and outside of the cell membrane, and which can only be activated and opened by depolarising membrane voltage. Nav1.4 is highly expressed in a skeletal muscle and mainly forms the ascending action potential branch, which is involved in a range of skeletal muscle-related physiopathological action activities in the body. Sodium channel blockers and activators are two classes of drugs used to treat sodium channel disorders in the cardiovascular system, and it is important to have an in-depth and comprehensive understanding of them. In this paper, from the aspects of Nav1.4 molecular structure, function, drug development, and so on, the regulatory mechanism of Nav1.4, related diseases, and the research of highly selective drugs are briefly reviewed, which lays a certain theoretical basis for the development of drugs based on Nav1.4 as a target.

Key Words: Nav1.4; Nav1.4 selective inhibitor; ion channel disease; target drug

钠通道是位于细胞质膜上的一种跨膜整合蛋白, 根据激活方式的不同被分为电压门控钠离子通道(voltage-gated sodium channels, VGSCs)、酸

质子门控钠离子通道(acid-sensitive ion channels, ASICs)以及浓度门控钠离子通道(concentration-gated sodium channels, Nac)三大类。VGSCs是指

收稿日期: 2023-02-22

基金项目: 浙江省自然科学基金项目(LBY22H270002); 浙江省自然科学基金项目(LY20C040001)

第一作者: E-mail: 2421232412@qq.com

*通信作者: E-mail: 57284307@qq.com

门控状态取决于细胞膜内外电压差,仅在去极化膜电压下才能被激活的钠通道。ASICs广泛分布于中枢和外周神经元,对周围环境pH敏感,是由细胞外质子即氢离子激活的钠离子通道。Nac因其不仅对细胞外Na⁺浓度敏感,且在去极化电压诱导下也能被激活的特点,有时也被归类于VGSCs。

VGSCs家族中目前已从哺乳动物中鉴定出九种 α 亚基亚型钠离子通道(Nav1.1~1.9),根据对河豚毒素敏感程度的不同分为河豚毒素敏感型(TTX-sensitive, TTX-S)与河豚毒素不敏感型(TTX-resistant, TTX-R)两种。TTX-S型包括Nav1.1、Nav1.2、Nav1.3、Nav1.4、Nav1.6和Nav1.7,而Nav1.5、Nav1.8和Nav1.9属于TTX-R型^[1]。其中,Nav1.4是在骨骼肌中高度表达的离子通道。本文现就Nav1.4的分子结构、相关疾病和药物研究等方面的研究进展做一综述,进一步明确骨骼肌Nav1.4相关疾病的发病机制,为相关疾病的临床诊断、治疗、预防及其基于Nav1.4的药物开发提供理论依据。

1 Nav1.4钠通道的分子结构及其门控机制

Nav1.4通道由17q23~17q25上的SCN4A基因编码,在骨骼肌中高表达,且在成人中的表达水平高于新生儿。Nav1.4通道蛋白由 α 、 β 亚基共同组成,其中 α 亚基为功能性单位,由4个同源结构域(Domain I~Domain IV)通过胞内连接环相连构成,每个结构域含有6个跨膜螺旋结构(S1~S6)^[2]。S1~S4构成电压依赖性门控的电压传感域,其中带有正电荷氨基酸残基的S4为电压传感域的电压感受器。当膜电位发生变化时,电压传感器向外和向内移动,以响应超极化或去极化^[3]。S5和S6之间的P环构成了选择性过滤器,其选择性由P环上的氨基酸残基DEKA决定^[4]。P环上的氨基酸残基暴露于细胞膜外,是外源性调节因子与钠离子通道蛋白结合的理想靶点^[5]。 β 亚基在VGSCs中由SCN1B-SCN4B基因分别编码形成 β 1- β 4以及 β 1B五种类型,而Nav1.4只含有 β 1亚基。 β 亚基最初被称为辅助亚基,与 α 亚基协同作用,增加 α 亚基的表达,影响钠电流的密度以及门控动力学参数,不参与控制钠通道的离子选择性功能。 β 亚基结构含有一个V型免疫球蛋白(Ig)结构域,使得 β 亚基成为

细胞黏附分子(CAM)Ig超家族的一部分,参与反式同源和异源细胞黏附。 β 亚基也是 β 位点淀粉样蛋白前体蛋白裂解酶-1和 γ 分泌酶序列切割的底物,切割产物可增加 α 亚基表达和介导神经突生长^[6]。 β 亚基的细胞黏附活性使得其在基因调控和大脑发育中起作用^[7]。

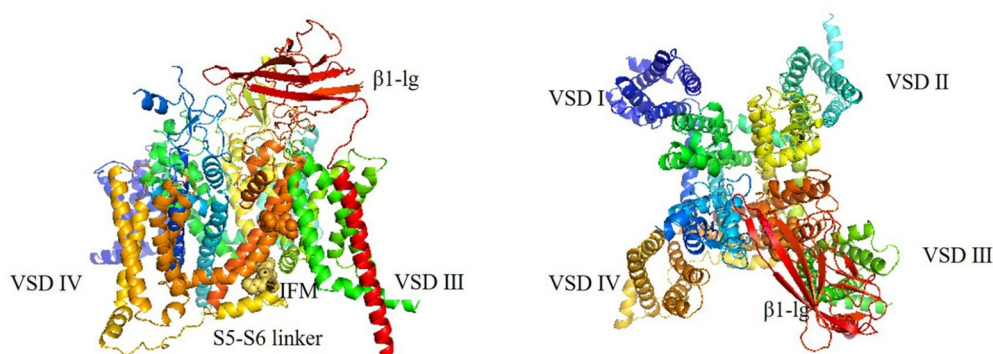
电压的变化影响控制着Nav1.4通道的功能状态。Nav1.4通道有两个门,激活门和失活门。所对应着三种状态,激活态(激活门与失活门都开放),失活态(激活门开放,失活门关闭),静息态(激活门关闭,失活门开放)。静息状态下,Nav1.4通道受到去极化电压刺激,S4螺旋通过其碱性残基与S2和S3段的酸性或极性保守残基的静电相互作用而向外运动^[8],S5-S6通道构象位移,激活门打开,引发钠离子内流;当刺激达到阈电位,钠离子爆发式的内流,引发动作电位。达到+30 mV时,充当失活门的D III-IV结构域细胞内环将疏水簇Ile/Phe/Met(IFM)快速失活基序摆入疏水结合袋,堵塞通道孔的内口,导致钠通道失活关闭^[9]。失活状态约持续数毫秒后,钠离子通道又重新进入静息状态。

2 Nav1.4基因突变与疾病

离子通道病是指由于编码离子通道的基因发生突变或表达异常导致离子通道的结构或功能异常,或体内出现针对通道的病理性内源性物质,通道功能发生不同程度的减弱或增强,导致机体整体生理功能紊乱,形成某些先天性或后天获得性疾病,主要累及神经、肌肉、心脏、肾脏等系统和器官^[11]。SCN4A突变导致一系列骨骼肌Nav1.4通道病,包括发作性肌无力和肌强直。目前,已在骨骼肌疾病患者中已经发现了超过70个SCN4A突变^[12],同时SCN1B突变也会导致多种疾病的发生。

2.1 高血钾型周期性麻痹

高血钾型周期性麻痹(hyperkalemic periodic paralysis, HyperPP)是第一个被发现的离子通道病,临床表现为发作性肌无力伴血钾升高,多见于男性。表达人类SCN4A基因Met1592Val突变的小鼠系表现出HyperPP肌强直,K⁺敏感以及运动过后休息时发作等重要特征^[13]。致病突变除Met1592Val以外,目前已经发现SCN4A基因相关突



左为侧视图，右为俯视图

图1 人体Nav1.4-β1络合物的结构^[10]

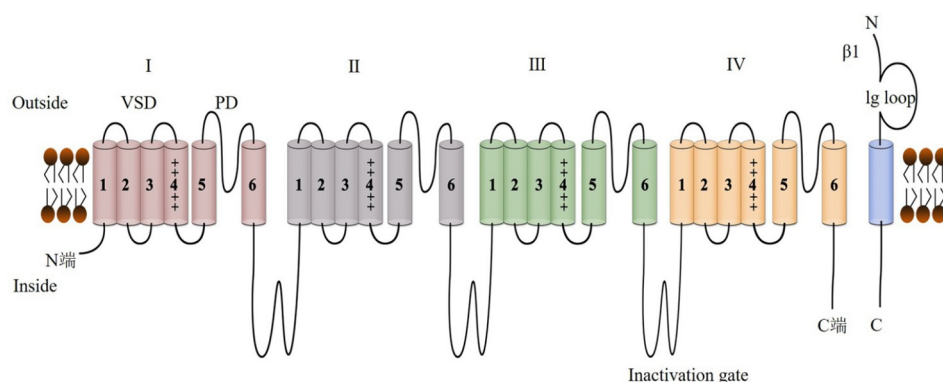


图2 Nav1.4的α亚基结构模式图

变位点有N440K、L689I、I693T、T704M、A1156T、M1360V、M1370V、I1495T/F，其中T704M和M1592V突变为特征突变^[14]。突变位点一般位于电压感受器S4跨膜片段内侧以及细胞内部连接环内，通过影响快速失活发挥作用。*SCN4A*基因突变导致HyperPP的可能机制是：*SCN4A*基因突变导致Nav1.4通道快速失活功能受损，引起Na⁺持续性内流的同时，K⁺也不断外流，造成血清中K⁺浓度升高，膜内外K⁺浓度差缩小，静息电位差减小使细胞膜常处于过度去极化，膜的兴奋性提高，对电刺激不反应从而引起肌肉麻痹^[15]。

低血钾型周期性麻痹(hypokalaemic periodic paralysis, HypoPP)和正常血钾型周期性麻痹(normokalaemic periodic paralysis, NormoPP)除发病时血钾水平低于或处于正常值范围外，在电生理、生化、病理以及突变位点等其他方面存在和HyperPP相互重叠的现象^[16,17]。除了从血钾浓度高低的不同来区分鉴别HyperPP、HypoPP、NormoPP三者外，另从发病诱因(高碳水食物可诱发

HypoPP)，持续时间(HyperPP发病持续时间短)以及肌电图(NormoPP和HyperPP肌电图可见肌强直放电)的不同区分。

2.2 先天性副肌强直

先天性副肌强直(paramyotonia congenita, PMC)是由编码骨骼肌钠离子通道α亚单位的*SCN4A*基因突变引起的常染色体显性遗传温度敏感型神经肌肉病。位于失活门IFM结构域附近和D II/III/IV的S4~S5连接区域的T704M、S804F、A1156T、T1313M、R1448C/H/L等位点是PMC中较为常见的*SCN4A*突变位点^[18]。外界温度下降时，PMC病人身体受冷使构成Nav1.4通道的大分子蛋白质的空间构型发生改变，且低温会使Nav1.4通道蛋白保持变化构型。肌膜的静息电位下降，Nav1.4通道打开使膜轻微去极化，细胞内Na⁺增加影响肌肉收缩后肌浆网内Ca²⁺的摄取，因而发病，产生肌强直。PMC和HyperPP为等位基因病，两种疾病的发生机制解释表明了它们重叠发生的可能性^[19]。钾负荷试验可区分二者，服钾后诱发无力并伴随

着血钾上升者为HyperPP,与服钾无关的则为PMC。

2.3 钾离子恶化性肌强直病

钾离子恶化性肌强直病(potassium-aggravated mytonia, PAM)是指波动性肌强直、持续性肌强直、乙酰唑胺反应性肌强直以及痛性先天性肌强直等一大类具有相似临床症状的疾患。PAM多与钠通道SCN4A基因上的S804F、I1160V、G1306A/V/E或V1589M突变有关^[20,21]。当钠通道SCN4A基因发生突变G1306A/V/E时, Gly残基被大分子残基取代, DIII-IV结构域连接环铰链的灵活性降低, 导致Nav1.4通道失活受阻, 从而引发疾病。G1306位点不同的氨基酸替换会有不同程度的临床症状, 比如G1306A突变产生波动性肌强直, G1306V突变诱发中等强度的肌强直, G1306E突变则是持续性肌强直。其他突变位点同样因影响Nav1.4通道失活而诱发肌强直。PAM临床症状与PMC十分相似, 显著不同在于K⁺的摄入会诱发细胞膜去极化而加重症状且对寒冷不敏感。

2.4 β 亚基突变相关的离子通道疾病

VGSCs β 亚基可调控 α 亚基的表达定位及其通道门控特性, 并且作为CAM, 参与神经元的聚集、迁移、神经突起增长, 调控个体的生长发育、生理病理过程。编码 β 亚基的基因突变和癫痫、心律失常、婴儿猝死综合征(sudden infant death syndrome, SIDS)、神经性疼痛等多种疾病的发生相关^[22]。VGSCs中编码 β 亚基的基因突变导致结构域Ig环关键二硫键的破坏是癫痫的主要诱因, C121W、R85C/H等相关的SCN1B突变导致 β 亚基不能参与反式同源细胞黏附调节钠电流、糖基化不完全无法与 α 亚基相互作用、运输异常不能到达膜表面使得功能异常, 疾病产生^[22,23]。这些突变导致心律失常是SIDS的一大致死因素, 且SIDS在癫痫患者中的发生风险较高。此外, SIDS也与SCN4A基因突变导致的危及生命的呼吸障碍有关^[24]。

3 Nav1.4的靶向候选药物及药物研究现状

Nav1.4相关疾病的治疗原则一直采用的是减少触发条件, 避免疾病发生。其主要原因是病因尚未完全明确, 现有药物多为对症治疗, 现使用的非选择性钠离子通道阻滞剂, 选择性不佳, 其抑制的钠离子通道家族成员多, 在心脏和中枢神

经系统中广泛分布, 难免对心脏和中枢神经系统产生不良反应, 使得临床使用受限。而SCN1A~SCN9A基因编码序列的高度保守性使得研发以Nav1.4为靶点的高选择性药物存在较大的困难。随着Nav1.4通道蛋白结构和致病机制的进一步解析以及计算机方法的广泛应用, 科研工作者通过对现使用的非选择性阻滞剂的对比研究和改造, 以及通过分析毒素蛋白高靶向性的结合机制, 为发现Nav1.4靶向药物提供了可能性。

3.1 美西律及其吡咯啉衍生物

美西律是较早研发的Nav1.4通道的阻滞剂, 通过降低钠通道的活动频率, 减轻肌强直的症状, 已被指定为是治疗强直性综合症的孤儿药^[25]。但美西律作为I b类抗心律失常药物存在诸多不良反应, 如在抑制Nav1.4通道的同时抑制在心肌细胞中表达的钠通道, 因此在治疗过程中可能会引起窦性心动过缓、室性快速性心律失常等副作用, 另外钠通道突变的产生可能会降低对美西律的亲合力引起疗效不佳的结果, 目前拉莫三嗪和雷诺嗪已被考虑作为美西律治疗肌强直的替代药物^[26,27]。Michela^[28]等研究表明, 美西律及其四甲基吡咯啉衍生物在体内的抗氧化活性有助于进一步扩大美西律对骨骼肌疾病的治疗潜力。美西律衍生物与Nav1.4通道的结合力可能与抗氧化能力的增强有关, 具体机制如下: 立体中心空间位阻的增加、手性碳原子与氨基末端基团之间距离的增加以及化合物的碱度增加, 都增强了化合物与Nav1.4通道使用频率依赖性结合^[29]。并且美西律的四甲基吡咯啉衍生物具有细胞保护作用, 可作为美西律的潜在替代药物。

3.2 多肽毒素

μ 型芋螺毒素中的 μ CTX G III A、 μ CTX G III B、 μ CTX G III C和 μ CTX P III A, β -蝎子毒素中的Css4和Tz1, 以及敬钊缨毛蛛毒素V都是Nav1.4通道高选择强抑制性剂, 能够优先和Nav1.4通道结合^[30-34]。 μ 型芋螺毒素和敬钊缨毛蛛毒素V阻断Nav1.4通道的共同机制是: 毒素与通道亲和力高, 且毒素分子表面所携带的正电荷可以消除通道蛋白的静电效应, 减弱通道俘获Na⁺的能力^[35,36]。具有双峰效应的毒素Css4和Tz1, 有可能会通过影响Nav1.4通道电压感受域的电压门控特性降低通道电

导,从而降低细胞的兴奋性,具备治疗低血钾型周期性麻痹的潜力^[33,37]。 β -蝎子毒素的作用模式与作用的神经元细胞的电活动密切相关,因此如何合理控制 β -蝎子毒素的作用模式以引发目标程度的生理性兴奋或抑郁模式将是未来药物研究的一个重大挑战。毒素分子成药性上受限较多,副作用较大,还需对结合机制进一步的探究以改造药物结构从而提高成药性。此外,还可以利用多肽毒素与Nav1.4相互作用模型开发靶向Nav1.4蛋白的药物辅助工具。

3.3 天然药物

黄精提取物,山茱萸提取物和金桔提取物可阻断Nav1.4通道,抑制电流起到放松肌肉紧张的效果^[38]。Goshajinkigan是一种传统的日本汉方药,在日本临床上用于治疗肌肉疼痛。Goshajinkigan可以在不影响Nav1.5电流的情况下,抑制Nav1.4通道^[39]。

美西律、多肽毒素和Nav1.4通道结合机制的证实为发现Nav1.4靶向药物进一步提供了研究方向和理论依据。以上几种类型的药物除美西律和Goshajinkigan已应用于临床外,其他药物还停留在实验发现阶段,需要通过大量的临床前研究和临床研究,对其毒理学、药代动力学、药效动力学进行充分评估才能作为药物进行实际应用。

4 问题与展望

电压门控钠离子通道是治疗多种疾病的重要靶点,在骨骼肌中高度表达、响应神经刺激并驱动肌肉力量的Nav1.4离子通道是治疗骨骼肌钠通道疾病的首选药物靶点。随着生物化学、分子生物学、药理学及医学等学科交叉研究的不断深入,膜片钳、核磁共振及冷冻电镜等技术手段的不断革新,Nav1.4离子通道结构、功能特性及药理作用等方面的了解也不断深入全面,SCN4A突变导致一系列骨骼肌Nav1.4通道病,包括发作性肌无力,肌强直,也会导致致命的呼吸障碍,同时SCN1B突变也会导致多种疾病的发生。随着Nav1.4通道蛋白结构和致病机制的进一步解析以及计算机方法的广泛应用,如何从基因改造的角度去纠正并治疗这些疾病值得进一步探索;鉴于众多现有药物因选择性不高,存在较多的不良反应,一些多肽毒素

作用强度过强,如何通过对现使用的非选择性阻滞剂的对比研究和改造,通过分析毒素蛋白高靶向性的结合机制,以Nav1.4为靶标研究选择性高、药效强、副作用低、使用方便的药物等均是未来的研究方向;从天然药物中去发现并应用以Nav1.4为靶标的药物也不失为一个很好的研究领域。

参考文献

- [1] Ogata N, Tatebayashi H. Kinetic analysis of two types of Na^+ channels in rat dorsal root ganglia. *J Physiol*, 1993, 466(1): 9-37
- [2] de Lera Ruiz M, Kraus RL. Voltage-gated sodium channels: structure, function, pharmacology, and clinical indications. *J Med Chem*, 2015, 58(18): 7093-7118
- [3] DeCaen PG, Yarov-Yarovoy V, Zhao Y, et al. Disulfide locking a sodium channel voltage sensor reveals ion pair formation during activation. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105(39): 15142-15147
- [4] Corry B, Thomas M. Mechanism of ion permeation and selectivity in a voltage gated sodium channel. *J Am Chem Soc*, 2012, 134(3): 1840-1846
- [5] 李宝珠, 高炳森, 吴勇, 等. 钠离子通道研究进展. *生物技术*, 2012, 22(3): 94-97
- [6] Salvage SC, Huang CLH, Jackson AP. Cell-adhesion properties of β -subunits in the regulation of cardiomyocyte sodium channels. *Biomolecules*, 2020, 10(7): 989
- [7] O'Malley HA, Isom LL. Sodium channel β subunits: emerging targets in channelopathies. *Annu Rev Physiol*, 2015, 77: 481-504
- [8] Catterall WA, Lenaeus MJ, Gamal El-Din TM. Structure and pharmacology of voltage-gated sodium and calcium channels. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2020, 60(1): 133-154
- [9] Jiang D, Shi H, Tonggu L, et al. Structure of the cardiac sodium channel. *Cell*, 2020, 180(1): 122-134.e10
- [10] Pan X, Li Z, Zhou Q, et al. Structure of the human voltage-gated sodium channel Nav1.4 in complex with $\beta 1$. *Science*, 2018, 362(6412): eaau2486
- [11] 王正朝, 罗锦标, 庞训胜, 等. 环核苷酸门控离子通道与疾病发生. *动物医学进展*, 2006(8): 1-4
- [12] Huang W, Liu M, Yan SF, et al. Structure-based assessment of disease-related mutations in human voltage-gated sodium channels. *Protein Cell*, 2017, 8(6): 401-438
- [13] Hayward LJ, Kim JS, Lee MY, et al. Targeted mutation of mouse skeletal muscle sodium channel produces myotonia and potassium-sensitive weakness. *J Clin Invest*, 2008, 118(4): 1437-1449

- [14] Miller TM, Dias da Silva MR, Miller HA, et al. Correlating phenotype and genotype in the periodic paralyses. *Neurology*, 2004, 63(9): 1647-1655
- [15] Welland NL, Hæstad H, Fossmo HL, et al. The role of nutrition and physical activity as trigger factors of paralytic attacks in primary periodic paralysis. *J Neuromuscul Dis*, 2021, 8(4): 457-468
- [16] Fu C, Wang Z, Wang L, et al. Familial normokalemic periodic paralysis associated with mutation in the SCN4A p.M1592V. *Front Neurol*, 2018, 9: 430
- [17] Wang Q, Zhao Z, Shen H, et al. The clinical and genetic heterogeneity analysis of five families with primary periodic paralysis. *Channels (Austin)*, 2021, 15(1): 20-30
- [18] Stühmer W, Conti F, Suzuki H, et al. Structural parts involved in activation and inactivation of the sodium channel. *Nature*, 1989, 339(6226): 597-603
- [19] Huang S, Zhang W, Chang X, et al. Overlap of periodic paralysis and paramyotonia congenita caused by SCN4A gene mutations two family reports and literature review. *Channels*, 2019, 13(1): 110-119
- [20] Mitrović N, George Jr AL, Lerche H, et al. Different effects on gating of three myotonia-causing mutations in the inactivation gate of the human muscle sodium channel. *J Physiol*, 1995, 487(1): 107-114
- [21] Mitrović N, George Jr AL, Heine R, et al. K⁺-aggravated myotonia: destabilization of the inactivated state of the human muscle Na⁺ channel by the V1589M mutation. *J Physiol*, 1994, 478(3): 395-402
- [22] Bouza AA, Isom LL. Voltage-gated sodium channel β subunits and their related diseases. *Handb Exp Pharmacol*, 2018, 246: 423-450
- [23] Wimmer VC, Reid CA, Mitchell S, et al. Axon initial segment dysfunction in a mouse model of genetic epilepsy with febrile seizures plus. *J Clin Invest*, 2010, 120(8): 2661-2671
- [24] Männikkö R, Wong L, Tester DJ, et al. Dysfunction of Nav1.4, a skeletal muscle voltage-gated sodium channel, in sudden infant death syndrome: a case-control study. *Lancet*, 2018, 391(10129): 1483-1492
- [25] Stunnenberg BC, LoRusso S, Arnold WD, et al. Guidelines on clinical presentation and management of non-dystrophic myotonias. *Muscle Nerve*, 2020, 62(4): 430-444
- [26] Vereb N, Montagnese F, Gläser D, et al. Non-dystrophic myotonias: clinical and mutation spectrum of 70 German patients. *J Neurol*, 2021, 268(5): 1708-1720
- [27] Lorusso S, Kline D, Bartlett A, et al. Open-label trial of ranolazine for the treatment of paramyotonia congenita. *Muscle Nerve*, 2019, 59(2): 240-243
- [28] De Bellis M, Sanarica F, Carocci A, et al. Dual action of mexiletine and its pyrroline derivatives as skeletal muscle sodium channel blockers and anti-oxidant compounds: toward novel therapeutic potential. *Front Pharmacol*, 2018, 8: 907
- [29] De Bellis M, Boccanegra B, Cerchiara AG, et al. Blockers of skeletal muscle Nav1.4 channels: from therapy of myotonic syndrome to molecular determinants of pharmacological action and back. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(1): 857
- [30] Han P, Wang K, Dai X, et al. The role of individual disulfide bonds of μ -conotoxin GIIIA in the inhibition of Nav1.4. *Mar Drugs*, 2016, 14(11): 213
- [31] 马健会, 李晖. μ -芋螺毒素——高特异性钠通道阻滞剂. *生命的化学*, 2006, 26(6): 508-510
- [32] Finol-Urdaneta RK, McArthur JR, Korkosh VS, et al. Extremely potent block of bacterial voltage-gated sodium channels by μ -conotoxin PIIIA. *Mar Drugs*, 2019, 17(9): 510
- [33] Martin-Eauclaire MF, Rochat H. Animal toxins: facts and protocols[M]. Switzerland: Birkhäuser Basel, 2000: 152-168
- [34] Leipold E, Hansel A, Borges A, et al. Subtype specificity of scorpion β -toxin Tz1 interaction with voltage-gated sodium channels is determined by the pore loop of domain 3. *Mol Pharmacol*, 2006, 70(1): 340-347
- [35] Luo J, Zhang Y, Gong M, et al. Molecular surface of JZTX-V (β -theraphotoxin-Cj2a) interacting with voltage-gated sodium channel subtype Nav1.4. *Toxins*, 2014, 6(7): 2177-2193
- [36] McArthur JR, Ostroumov V, Al-Sabi A, et al. Multiple, distributed interactions of μ -conotoxin PIIIA associated with broad targeting among voltage-gated sodium channels. *Biochemistry*, 2011, 50(1): 116-124
- [37] Leipold E, Borges A, Heinemann SH. Scorpion β -toxin interference with NaV channel voltage sensor gives rise to excitatory and depressant modes. *J Gen Physiol*, 2012, 139(4): 305-319
- [38] 潘兰英, 潘宏川. 一种植物提取物在制备Nav1.4抑制剂的药物中的应用[P]. 浙江省: CN112546150A, 2021-03-26
- [39] Imai R, Horita S, Ono Y, et al. Goshajinkigan, a traditional Japanese medicine, suppresses voltage-gated sodium channel Nav1.4 currents in C2C12 cells. *Biores Open Access*, 2020, 9(1): 116-120