

瓜馥木总碱对环核苷酸的影响及对离体心脏的作用

陈 奇 林炳流* 陈芝喜* 王汝俊* 毕 明 陶子平 熊孙平 王建华*

(江西中医学院, 南昌 330006; * 广州中医学院, 广州 510110)

提要 瓜馥木总碱对离体豚鼠心脏有负性肌力和频率作用; 能增加冠脉流量和对抗垂体后叶素引起冠脉收缩作用; 能拮抗不同浓度 Ca^{++} 引起离体大鼠心房的正性频率作用, 减少自发性收缩频率, 使异丙肾上腺素反应曲线右移; 总碱能松弛气管和小肠平滑肌; 对小鼠心肌 cAMP 水平无明显影响, 使小鼠血浆及豚鼠血浆、肝、脾组织 cAMP 水平升高。

关键词 瓜馥木; 总生物碱; 环核苷酸; 离体心脏; 离体心房; 心肌收缩; 钙; 异丙肾上腺素; 心得安

瓜馥木总碱是从瓜馥木 (*Fissistigma oldhamii* (Hemsl.) Merr.) 中提取出的生物碱, 内含 4 个生物碱单体, 即番荔枝碱和 3 个新生物碱——瓜馥木甲、乙、丙碱⁽¹⁾。瓜馥木总碱可减慢猫及离体蛙心的心率, 减小心肌收缩幅度, 降低心输出量和动脉血压。对抗异丙肾上腺素而延长小鼠缺氧死亡时间⁽²⁾。本文测定了瓜馥木总碱对血浆、心、肝、脾组织环核苷酸的影响, 并对心血管的作用机制进行了研究。

方法和结果

对环核苷酸的影响 小鼠♂, 20±1.4 g,

1983年5月15日收稿 1984年5月11日修回
1982年9月在中国药学会全国药理学术会议(哈尔滨)
宣读

Tab 1. Effects of total alkaloids of *Fissistigma oldhamii* (AFO) on cAMP levels in heart, plasma of mice. 7 mice/group. $\bar{x} \pm SD$. * $p > 0.05$, ** $p < 0.05$, *** $p < 0.01$

Drug	Route	Dose	cAMP (pmol/mg wet wt or ml)	
			In heart	In plasma
0.9% NaCl	ip	10 ml/kg	1.66 ± 0.32	66 ± 7
AFO	ip	50 mg/kg	1.39 ± 0.17*	116 ± 44**
Propranolol	ip	10 mg/kg	0.75 ± 0.27***	35 ± 6***
Propranolol	po	10 mg/kg	0.61 ± 0.11***	45 ± 6**
Propranolol + AFO	po	10 mg/kg	0.72 ± 0.08***	45 ± 9**
	po	50 mg/kg		

35 只均分为 5 组, ip 给药 30 min 后或 po 给药 60 min 后断头处死, 收集颈部动静脉混合血, 取血浆及心肌, 测定 cAMP 含量。豚鼠 ♂ 300 ± 11 g, 12 只均分为 2 组, 由颈静脉 iv 给药后 2-8 min 内剪断颈静脉收集颈静脉血, 取血浆、肝、脾组织, 测定 cAMP 含量。cAMP 测定采用蛋白竞争结合法⁽³⁾。在 Packard IRI-Carb 460 CD 型液体闪烁谱仪进行测量。

结果: 心得安使小鼠心肌和血浆 cAMP 水平降低。瓜馥木总碱对心肌 cAMP 水平下降不明显, 使血浆水平明显升高(表 1)。豚鼠血浆、肝、脾组织 cAMP 水平也明显升高(表 2)。

大鼠离体心房活动的影响 大鼠 ♂, 285 ± 46 g, 击晕后取出右心房。置于饱和 O₂ 乐氏液浴槽内 30°C 保温, 通过应变换能器记录心房自发性收缩, 浴槽内加入瓜馥木总碱和异丙肾上腺素或 Ca⁺⁺。

Tab 2. Effects of total alkaloids of *Fissistigma oldhamii* (AFO) on cAMP levels (pmol/mg wet wt or ml) in plasma, liver and spleen of 6 guinea pigs/group. $\bar{x} \pm SD$

Tissue	Group	cAMP	p
Plasma	0.9% NaCl 4 ml/kg	27.0 ± 0.5	
	AFO 20 mg/kg	39.0 ± 5.2	<0.05
Liver	0.9% NaCl 4 ml/kg	0.6 ± 0.1	
	AFO 20 mg/kg	1.0 ± 0.2	<0.05
Spleen	0.9% NaCl 4 ml/kg	2.0 ± 0.5	
	AFO 20 mg/kg	3.3 ± 1.2	<0.01

结果: 瓜馥木总碱能拮抗不同浓度 Ca⁺⁺ 引起的大鼠右心房正性变时性作用, 减少自发性收缩频率, 并使异丙肾上腺素反应曲线非平行右移, 显示非竞争性拮抗作用(图 1, 2)。

对豚鼠离体心脏的影响 按 Langendorff 氏法, 用乐氏液灌流离体豚鼠心脏, 从插入主动脉的心导管内注入药液, 观察给药前后心率、冠脉流量和心搏幅度的变化⁽⁴⁾。

结果: 心得安减低心率、心搏幅度和冠脉流量; 异丙肾上腺素增加心率、心搏幅度和增加冠脉流量; 瓜馥木总碱减少心率、心搏幅度和增加冠脉流量, 并对抗垂体后叶素引起冠脉痉挛作用(表 3)。

对气管和小肠平滑肌影响 豚鼠离体气管用 Jamieson 氏⁽⁵⁾法, 记录和计算结果同前

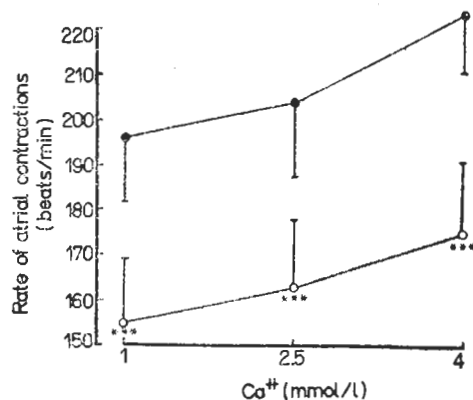


Fig 1. Effects of Ca⁺⁺ on rate of spontaneous beating of isolated rat atria in the presence (●) or absence (○) of the total alkaloids of *Fissistigma oldhamii* 1 mg/l. n = 7. $\bar{x} \pm SD$. *** $p < 0.01$

Tab 3. Effects of total alkaloids of *Fissistigma oldhamii* (AFO) on isolated guinea pig hearts. $\bar{x} \pm SD$.** $p < 0.05$, *** $p < 0.01$

Drug	Dose	Hearts	Infusion	Heart rate beat/min	%	Coronary flow ml/min	%	Contractile force mm	%
AFO	0.5 mg	5	Before	127 ± 7		10 ± 1		20 ± 1	
			After	86 ± 14	-66***	18 ± 3	+67***	7 ± 2	-67***
AFO + Pituitrin	1.0 mg 1 U/l	5	Before	132 ± 20		9 ± 2		19 ± 1	
			After	98 ± 11	-25**	16 ± 3	+68**	4 ± 1	-80***
Isoproterenol	1.25 µg	12	Before	142 ± 18		17 ± 3		21 ± 3	
			After	198 ± 21	+39***	20 ± 4	+18**	69 ± 17	+229***
Propranolol	0.1 mg	12	Before	140 ± 25		19 ± 5		20 ± 1	
			After	115 ± 15	-17**	14 ± 3	-22**	7 ± 3	-66***

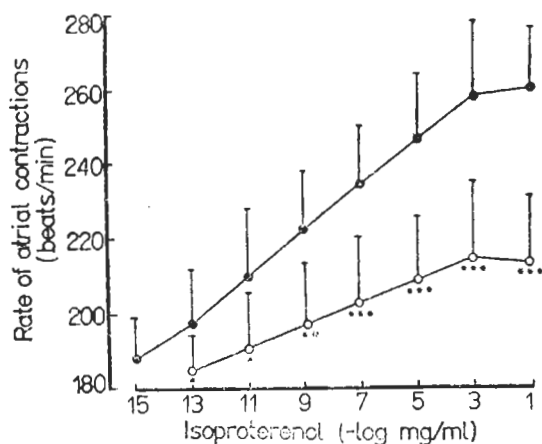


Fig 2. Effects of isoproterenol on rate of spontaneous beating of isolated rat atria in the presence (○) or absence (●) of total alkaloids of *Fissistigma oldhamii* 1 mg/l n = 7. $\bar{x} \pm SD$ * $p > 0.05$, ** $p < 0.05$, *** $p < 0.01$

法^(6,7)。兔十二指肠用 Magnus 氏浴皿法⁽⁸⁾。实验均在 37°C 台氏液中进行。

结果：心得安和组织胺使气管平滑肌收缩，异丙肾上腺素和瓜馥木总碱使之舒张。瓜馥木总碱不能对抗乙酰胆碱引起兔十二指肠的强烈收缩作用。瓜馥木总碱对兔十二指肠节律性运动的幅度有明显抑制作用。

讨 论

我们实验证明 β 受体阻滞剂心得安对心脏产生负性变力性和变时性作用的同时，使冠脉流量减少，冠脉血管和支气管平滑肌收缩，而

瓜馥木总碱则对心脏产生负性变力性和变时性作用的同时，使冠脉流量增加，冠脉血管和支气管平滑肌舒张。

β 受体阻滞剂使 β 受体激动剂的反应曲线平行右移⁽⁹⁾。而瓜馥木总碱出现非平行右移，即增加激动剂异丙肾上腺素浓度，不能出现最强的兴奋反应，呈现非竞争性反应曲线。

心得安使心肌和血浆 cAMP 水平下降，而瓜馥木总碱对心肌 cAMP 水平无明显影响，使血浆 cAMP 水平升高。

以上结果说明，瓜馥木总碱对心肌的负性作用，不是通过阻滞 β 受体。

瓜馥木总碱对各种不同浓度 Ca^{++} 对心肌的影响有拮抗作用。但是否是 Ca^{++} 拮抗剂，有待研究。

致谢 徐昌瑞、谢平、朱英同志提供瓜馥木总碱。

参 考 文 献

- 徐昌瑞、谢平、朱英、孙南君、梁晓天。中药通报 1982; 7: 30
- 陈奇、刘春梅、毕明、陶子平、熊孙平。江西医药 1982; 16: 18
- 中国医学科学院首都医院基础组、中国人民解放军 59170 部队、中国科学院原子能研究所。环磷酸腺苷的蛋白质结合测定法。见：《放射免疫分析及其它放射体测定方法》编辑组。放射免疫分析及其它放射体外测定方法，第 1 版。北京：原子能出版社，1975: 228-34
- 陈奇、王民楷、许森英。药学报 1979; 14: 141

- 5 Jamieson D. *Br J Pharmacol* 1962; 19 : 286
 6 江西中医学院气管炎药理组. *新医药学杂志* 1975;
 11 : 38
 7 陈 奇、张士善. *中华医学杂志* 1977; 57 : 512
 8 Department of Pharmacology, University of
 Edinburgh. *Pharmacological experiments on iso-*

lated preparations. 2nd ed. London: Commonwealth Printing Press, 1970 : 92

- 9 Hamer J. Beta-adrenergic blocking drugs. In:
 Hamer J, ed. *Drugs for heart disease*. 1st ed.
 London: Northumberland Press 1979: 148-243

Acta Pharmacologica Sinica 1985 Mar; 6 (1) : 48-51

EFFECT OF TOTAL ALKALOIDS OF *FISSISTIGMA OLDHAMII* ON cAMP AND ISOLATED HEARTS

CHEN Qi, LIN Bing-liu*, CHEN Zhi-xi*, WANG Ru-jun*, BI Ming, TAO Zi-ping,
 XIONG Sun-ping, WANG Jian-hua*

(*Jiangxi College of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330006; *Guangzhou College of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou 510110*)

ABSTRACT The total alkaloids isolated from *Fissistigma oldhamii* (Hemsl.) Merr. (AFO) contained 4 alkaloids: xylopine and 3 new alkaloids (fissistigma A, B, C). In the isolated guinea pig hearts AFO showed negative inotropic and chronotropic effects, increased coronary blood flow and antagonized the coronary vasoconstrictive action of pituitrin. In the isolated rat right atria AFO antagonized positive chronotropic effects of Ca^{++} 1, 2.5, 4, mmol/l and reduced spontaneous beats. The right shift of dose-response curve of isoproterenol, caused by AFO, was not parallel and exhibited a non-competitive antagonism. AFO relaxed the smooth

muscles of trachea and small intestine in guinea pigs and rabbits. Propranolol reduced coronary blood flow and constricted the trachea. In mice and guinea pigs AFO elevated, but propranolol lowered, the levels of cAMP in plasma, liver and spleen. In mouse heart the change of cAMP levels was not significant.

These results proved that AFO was not a β -receptor blocker.

KEY WORDS *Fissistigma oldhamii*; total alkaloids; cAMP; isolated heart; isolated heart atrium; myocardial contraction; calcium; isoproterenol; propranolol