

氧苦参碱对离体兔心房的作用

李锐松¹、姚秀娟、陈水英、阮于平 (第四军医大学药理教研室, 西安 710015)

提要 氧苦参碱增加兔心房收缩力, 且有良好的量-效关系。9 μM 不影响心肌兴奋性, 但缩短功能不应期; 降低肾上腺素诱发左心房自律性的阈浓度; 减慢右心房自动节律, 并降低 CaCl_2 对右心房的正性频率作用。中毒量(360 μM)降低心肌收缩力和兴奋性。

关键词 氧苦参碱; 兔离体心房; 心肌收缩; 强心剂

氧苦参碱(oxymatrine, Om)为苦豆子、苦参和山豆根等植物所含的生物碱。Om 对抗家兔由肾上腺素所致的心律失常⁽¹⁾, 增强或减弱心肌收缩力⁽²⁾。本文用离体兔心房肌在固定频率驱动下, 观察 Om 对心肌收缩性、自律性、兴奋性和功能不应期的作用。

方法和结果

本文所用的 Om 从苦豆子 (*Sophora alopecuroides* L.) 中提取所得, 宁夏盐池制药厂惠赠。临用时配制, 调 pH 至 7.3。

家兔性别不拘, 体重 $2.0 \pm \text{SD } 0.4 \text{ kg}$, 取左右心房, 分别悬吊于 30 和 37°C 的 30 ml Tyrode 液中, pH 7.3-7.4, 通 95% $\text{O}_2 + 5\% \text{CO}_2$, 静息张力为 1 g。平衡 1 h 后实验, 经肌力换能器输入 XWT-206 型台式自动平衡记录仪。

收缩性 5 个左心房, 以波宽 3 ms, 1 Hz 电刺激, 找出阈电压, 再施以比阈值高 50% 的电压引发收缩。待收缩稳定后, 用等比级数累加给药, 在每次加药后出现最大反应时立即加入第二剂量, 直至出现毒性为止。按浴槽内的最终浓度计算。Om 的最小有效量为 0.03 μM , 收缩力增加 $34 \pm 22\%$ ($p < 0.05$), 达到最大效应的浓度为 90 μM , 增强收缩力 $231 \pm 97\%$, 且

存在依剂量性。实测数据按文献⁽³⁾方法作图求得 pD_2 为 1.9。加至 360 μM 时收缩力降低, 其中有 2 条标本发生兴奋性降低, 出现间歇性收缩或无收缩反应, 提高刺激电压, 又可引发收缩。

兴奋性 以 0.1, 0.2, 0.5, 1, 5 和 10 ms 不同波宽的电刺激, 求得适可产生收缩的最小电压。以电压强度为纵坐标, 波宽为横坐标制出强度-时间曲线。10 条左心房, 浴液中加入 Om 9 μM , 给药后即刻(5 条标本)和 10 min (5 条标本)后测定, 所制得曲线与对照值接近, Om 浓度累积至 30 μM , 10 min 后再测定, 曲线仍与对照组接近。提示兴奋性无改变。

功能不应期(FRP) 5 条左心房标本, 采用双脉冲刺激技术测定 FRP, 即给左心房施以波宽 3 ms, 0.5 Hz, 20 V 的两个方波脉冲, 前一个脉冲作为引发刺激, 后一个脉冲作为试验刺激, 逐渐增加两刺激间的间隔时间, 用 E-312 型电子计数式频率计记录第二个脉冲的延迟时间, 直至在第一较大收缩尚未结束时出现较小的收缩, 此刺激间隔时间即为 FRP。用药前的 FRP 为 $189 \pm 33 \text{ ms}$ 。给予 Om 9 μM 后 5, 10 和 15 min 时, FRP 分别缩短 24 ± 7 , 18 ± 7 和 $16 \pm 10 \text{ ms}$ 。以后逐渐恢复, 至 30 min 时恢复至用药前水平。而后再加入 Om 浓度累积为 30 μM , 在加药后 5 和 10 min 时, FRP 再次缩短, 分别为 $18 \pm 11 \text{ ms}$, $15 \pm 7 \text{ ms}$ 。20 min 后开始 FRP 又恢复至正常(图 1)。

自律性 浴槽温度为 37°C。5 条左心房, 加入肾上腺素后观察 3 min, 如不出现自动节律, 于第 3 min 施加电刺激 30 s, 凡被肾上腺素直接诱发或再经电刺激后引起的自律性, 其持续时间超过 10 s 者, 作为阳性反应。

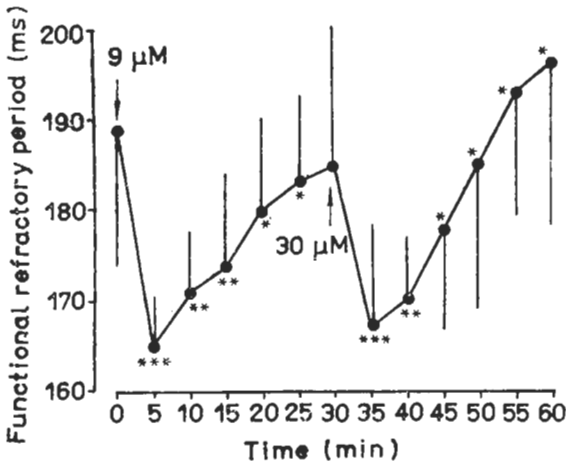


Fig 1. Effect of oxymatrine on functional refractory period of isolated atria of 5 rabbits. $\bar{x} \pm SD$. * $p > 0.05$, ** $p < 0.05$, *** $p < 0.01$.

本实验诱发自律性是按等比级数依次分别加入肾上腺素,每次冲洗后平衡 15 min 再改加另一浓度的肾上腺素,测得肾上腺素的阈浓度为 18-72 μM 。经两次测定阈浓度不变者方可作实验。第二次阈浓度测定后,不冲洗,待左心房处于静止状态下,一次加入 Om 9 μM ,分别于 5 和 10 min 电刺激左心房 30 s,5 条标本均出现自律性收缩,其中 2 条,加入 Om 后,未经电刺激即出现自律性收缩,持续 25-60 s,频率为 148-188 bpm,更换营养液,再按上法检出肾上腺素阈浓度。以加入 Om 前后所测得的两个阈浓度相差的倍数作为浓度差,用个别比较法作显著性测验。Om 可使肾上腺素阈浓度降低 1.4 ± 0.8 倍($p < 0.05$)。

右心房自动节律与收缩力 右心房自动节律收缩在 2-3 h 内稳定不变。在 5 条右心房,经稳定 1 h 后,自动节律为 160 ± 17 bpm,加入 Om 9 μM 后 3, 5 和 10 min 时,自动节律分别减少 12 ± 9 bpm($p < 0.05$), 19 ± 9 bpm ($p < 0.05$)和 29 ± 11 bpm ($p < 0.01$)。收缩力增加 $40 \pm 10\%$ ($p < 0.001$)。

Om 对 $CaCl_2$ 引起右心房正性频率作用的影响 5 条右心房悬于低 Ca^{++} (0.5 mM)的 Tyrode 液中,稳定 30-60 min 后,加入 5% $CaCl_2$,使浴槽中 Ca^{++} 浓度由 0.5 升至 3.3 mM,

右心房的自动节律由 133 ± 4 bpm 增至 181 ± 5 bpm($p < 0.01$)。然后一次加入 Om 9 μM ,右心房自动节律从加药后 1-30 min 内逐渐降低至给 $CaCl_2$ 前的水平(图 2)。

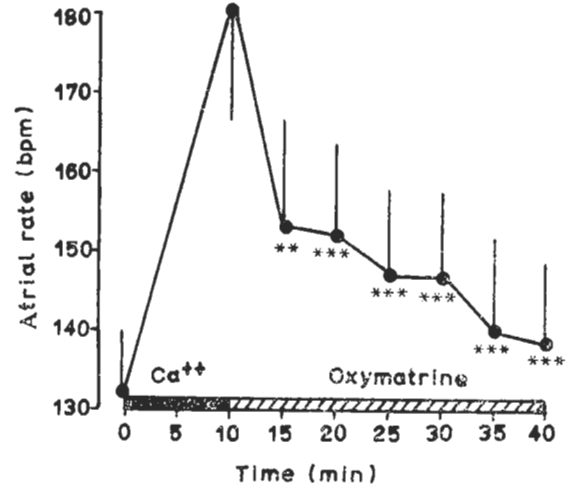


Fig 2. Antagonism by oxymatrine 9 μM on the positive chronotropic effect induced by $CaCl_2$ 3.3 mM in right atria of 5 rabbits. $\bar{x} \pm SD$. * $p > 0.05$, ** $p < 0.05$, *** $p < 0.01$.

讨 论

在生物体内试验药物的正性肌力作用,受到多种因素的影响。在离体心脏,心率的改变也可使收缩力增强或减弱⁽⁴⁾。本文 Om 在相同的剂量下(9 μM)所见到的收缩力增强,如在自发节律的右心房增强 $40 \pm 10\%$ ($p < 0.001$),就小于固定频率起搏的左心房($98 \pm 15\%$, $p < 0.01$)。所以,采用固定频率驱动心肌,可摒除这些影响因素。本文和乳头状肌⁽⁵⁾实验结果均证明 Om 是具有正性肌力作用。

离体兔左心房实验中,其收缩力会发生自然下降⁽⁶⁾。本文的量-效曲线,低浓度时斜度较小,可能此时 Om 的正性肌力作用受到这种自然降低的影响,当达到足够浓度时,完全对抗了这种自然降低,收缩力明显上升。

寻找新的强心药不仅可获得作用强的药物,而且要从多方面观察,取得最宜活性谱(activity profile),即正性肌力作用比强心甙

强, 治疗指数大于强心甙, 治疗用量时不加快心率, 作用持久, 口服有效^(7,8)。本文结果表明 Om 除增强心肌收缩力外, 还有减慢心率与安全范围宽的优点。

参 考 文 献

- 1 阎应举、阎希玲、邵伯琴. 药学通报 1980; 15 : 42
- 2 李新芳、杨庆利、丁一上、郑玉莲、沈春霞、张

- 培楼. 兰州医学院学报 1982; 4 : 26
- 3 Van Rossum JM. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1963; 143 : 299
 - 4 Blinks JR, Koch-Weser J. *J Pharmacol Exp Ther* 1961; 134 : 373
 - 5 李锐松、陈水英. 中国药理学报 1976; 7 : 219
 - 6 Grupp G, Grupp IL, Ghysel-Burton J, Godfraind T, Schwartz A. *J Pharmacol Exp Ther* 1982; 220 : 145
 - 7 Austel V, Kutter E. *Arzneimittelforsch* 1981; 31 : 130
 - 8 Kutter E, Austel V. *Ibid* 1981; 31 : 135

Acta Pharmacologica Sinica 1986 May, 7 (3) : 216-218

Effect of oxymatrine on isolated heart atria of rabbits

LI Rui-song¹, YAO Xiu-juan, CHEN Shui-ying, RUAN Yu-ping

(Dept Pharmacology, Fourth Military Medical College, Xi-an 710015)

ABSTRACT Oxymatrine, isolated from *Sophora alopecuroides*, increased the contractility of the left heart atrium of rabbit dose-dependently and decreased the contractility and excitability, when the cumulative dose reached to the toxic level (360 μ M).

Oxymatrine 9 μ M increased the automaticity induced by epinephrine and shortened the functional refractory period, but did not shift the intensity-duration curve.

On the right atrium oxymatrine 9 μ M also decreased the spontaneous rate and the positive chronotropic effect induced by CaCl_2 .

KEY WORDS oxymatrine; isolated rabbit heart atrium; myocardial contraction; cardiotonic agents

¹ Now in First Military Medical College, Guangzhou 510132