

苦豆子七种生物碱对豚鼠乳头状肌收缩性的影响

李锐松¹、陈水英 (第四军医大学药理教研室, 西安 710015)

摘要 离体豚鼠乳头状肌标本以固定频率引发收缩, 比较苦豆子中七种生物碱对心肌收缩力的影响。氧苦参碱、野靛碱、槐定、槐果碱、槐胺、苦参碱均呈依剂量正性肌力作用, 过量时, 出现自发性收缩或兴奋性降低, 惟苦豆碱呈负性肌力作用, 加大浓度, 收缩力抑制更为明显。

关键词 苦豆子; 氧苦参碱; 野靛碱; 槐定; 槐果碱; 槐胺; 苦参碱; 苦豆碱; 乳头状肌; 心肌收缩

苦豆子(*Sophora alopecuroides* L.)为豆科槐属植物。从苦豆子中已分离出25种生物碱, 其中槐果碱、苦参碱和槐定小剂量时对心脏有兴奋作用, 大剂量呈抑制⁽¹⁾。文献(2,3)对苦参碱、氧苦参碱和野靛碱对心肌收缩力的影响报道的结果不一。我们曾发现氧苦参碱可明显增强离体兔左心房收缩力, 而且有良好的量-效关系⁽⁴⁾, 为此, 本文采用离体豚鼠右室乳头状肌在固定频率引发收缩下, 试验苦豆子中七种生物碱对心肌收缩力的作用。

材 料 和 方 法

氧苦参碱(oxyamatrine, Om), 野靛碱(cytisine, Cy), 槐定(sophoridine, Sr), 槐果碱(sophocarpine, Sc), 槐胺(sophoramine, Sa), 苦参碱(matrine, M), 苦豆碱(alopecrine, A)均由宁夏盐池制药厂惠赠。Om, Cy和Sr用Krebs-Henseleit(K-H)溶液配制。Sa, M, A和Sca用1-2 N HCl使之溶解, 然后调节pH到7.3-7.4。加药总容量不超过2.0 ml, 实验全部完毕, 浴槽液的pH 7.3-7.4。

豚鼠, 体重351±SD 7 g, ♀♂不拘, 击昏后取右心室乳头状肌, 选择长短粗细相近者共

45条, 长4.80±0.09 mm, 基底部宽0.80±0.02 mm。基底部固定于自制的电极上, 置K-H液15 ml浴槽中(30℃, 通95% O₂+5% CO₂。稳定1.5-2 h后, 施以比阈电压高50%的电压(波宽3 ms, 0.5 Hz)驱动产生收缩, 输入XWT-206型台式自动平衡记录仪, 描记收缩振幅。

45条乳头状肌分为8组: Om组(n=6), Cy组(n=6), Sr组(n=5), Sc组(n=6), Sa组(n=5), M组(n=5), A组(n=7)和空白对照组(n=5)。各组药物按等比级数累加给药, 每次加药后, 观察收缩力达最大反应时, 再加入另一剂量。

结 果

七种生物碱对收缩力的影响 七种生物碱中, Om, Cy, Sr, Sc, Sa和M分别累加至

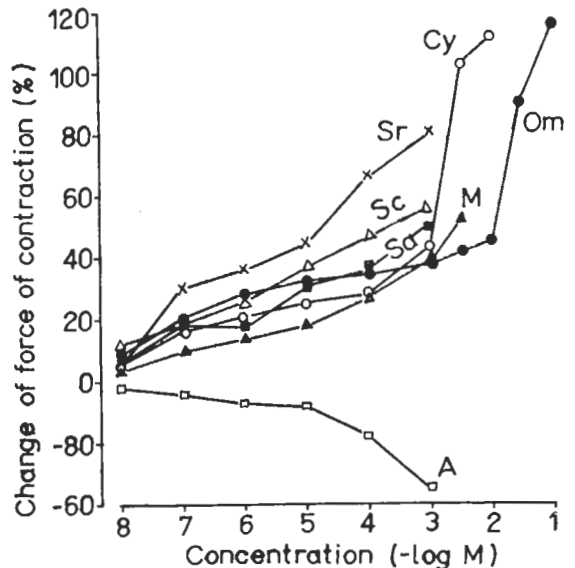


Fig 1. Effects of 7 alkaloids of *Sophora alopecuroides* on contraction of guinea pig papillary muscles. A = alopecrine; Cy = cytisine; M = matrine; Om = oxymatrine; Sa = sophoramine; Sc = sophocarpine; Sr = sophoridine

Tab 1. Effects of 7 alkaloids of *Sophora alopecuroides* on guinea pig papillary muscles. $\bar{x} \pm SD$. * $p > 0.05$, ** $p < 0.05$, *** $p < 0.01$

Alkaloids	n	Efficacy	pD ₂	Correlation coefficient	Minimal toxic concn(μM)	Maximal effective concn(μM)	Toxic action	
							Spontaneous contraction	Decrease in excitability
Oxymatrine	6	117 ± 37 %	1.6	0.893**	90 ± 16	56 ± 17	3/6	3/6
Cytisine	6	112 ± 55 %	2.86	0.825**	23 ± 0	3 ± 0.1	5/6	1/6
Sophoridine	5	90 ± 30 %	4.47	0.89**	7 ± 4	1 ± 0.6	5/5	0
Sophocarpine	6	66 ± 30 %	5.5	0.992***	2 ± 0.1	2 ± 0.5	2/6	4/6
Sophoramine	5	54 ± 24 %	5.13	0.997**	7 ± 4	1 ± 0.5	5/5	0
Matrine	5	53 ± 26 %	4.33	0.956**	12 ± 5	2 ± 0.6	2/5	3/5
Aloperine	7	-65 ± 7 %	4.33	0.554*	5 ± 3	0.6 ± 0.3	Extremely	decreased

适当浓度时, 与给药前比较, 均能增强收缩力, 只有A表现为收缩力减弱(图1)。

6种生物碱所呈现的正性肌力作用, 均有较良好的量-效关系: 剂量与效应的相关系数显著(表1)。此6种生物碱各使每条乳头状肌增强收缩力的最大效应见表1, 其效能顺序排列为: Om > Cy > Sr > Sc > Sa > M。经多组比较的秩和检验, 证明6组间相差显著, 再作多组间的两两比较, 结果见表2。表内数字为每两组生物碱收缩力增强最大值之差。A组呈负性肌力作用, 故未列入表2。

以每条乳头状肌的最大效应与用药前数值之差作为100%, 计算每个浓度时的效应与用药前数值之差在其中的%, 将所得之均值, 按文献⁽⁵⁾方法作图, 计算出pD₂值, 各种生物碱的pD₂值见表1。

在7种生物碱中, 只有A组结果相反, 小剂量时收缩力略为降低($p > 0.05$), 待用量累积至0.03 μM时, 收缩振幅为用药前的82 ±

Tab 2. Differences of efficacies of 6 alkaloids of *Sophora alopecuroides*.

* $p > 0.05$, ** $p < 0.05$

	\bar{x}	M	Sa	Sc	Sr	Cy
Oxymatrine	116.8	63.6**	63.0**	50.9**	27.1	4.8
Cytisine	112	58.8**	58.2*	46.1	22.3	
Sophoridine	89.7	36.5*	35.9**	23.8		
Sophocarpine	65.9	12.7	12.1			
Sophoramine	53.8	0.6				
Matrine	53.2					

14% ($p < 0.05$); 0.58 μM时为65 ± 7% ($p < 0.001$)。

毒性表现 当药物累积至一定浓度, 毒性表现为两种类型: 一为自发性收缩, 其收缩频率大大超过施以的阈刺激的频率; 另一为兴奋性降低, 表现为间歇性收缩或无收缩反应, 提高刺激电压后, 又可按所施予的频率引发收缩。在中毒剂量下, Sr组和Sa组的全部, Cy组的5/6标本表现为自发收缩, 而Om组, M组和Sc组半数以上的标本, 表现为兴奋性降低(见表1)。

以最小有效量与最小中毒量之间的距离作为安全范围, 可得各种生物碱的安全范围(见表1)。

A组表现为负性肌力作用, 累加浓度达到5.4 μM后, 表现为收缩力受压抑更明显。

讨 论

苦豆子生物碱属喹诺里西定(quinolizidine)生物碱, 本文所试之7种生物碱, 按其骨架结构可分为3个小型: 苦参碱型—Om, Sr, Sc, Sa和M; 金雀花碱型—Cy; 苦豆碱型—A。前两型的生物碱(Om, Sr, Sc, Sa, M, Cy)都呈正性肌力作用, 在分子结构中都有共同的部份: $\begin{array}{c} \text{—C—N—C—C—C—N, A组则} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$

无此结构, 呈负性肌力作用, 喹诺里西定衍生物中另一种无叶豆碱型中的斯巴丁(sparteine),

其分子也没有这部份结构,在狗和人体也呈负性肌力作用⁽⁶⁾。提示这部份结构可能是苦豆子生物碱的正性肌力作用基团。

致谢 承郭祖超教授审阅,并指导统计学处理。

参 考 文 献

1 Георгазе ВН. *Физиол Журн* 1938; 25 : 179

- 2 李新芳、杨庆利、丁一上、郑玉莲、沈春霞、张培棧。兰州医学院学报 1982; (4): 26, 1983; (1): 5
- 3 孟富敏。同上 1983; (1): 1
- 4 李锐松、姚秀娟、陈水英、阮于平。中国药理学报 1986; 7 : 216
- 5 Van Rossum JM. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1963; 143 : 299
- 6 李锐松、许青媛。陕西新医药 1979; 8 (7): 53

Acta Pharmacologica Sinica 1986 May, 7 (3) : 219-221

Effects of seven alkaloids of *Sophora alopecuroides* on contractility of papillary muscles of guinea pigs

LI Rui-song¹, CHEN Shui-ying

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

ABSTRACT Oxymatrine, cytosine, sophoridine, sophocarpine, sophoramine, matrine and aloperine were isolated from *Sophora alopecuroides*, and their effects on the contractility were studied on isolated guinea pig papillary muscles under the electrical stimuli (50% higher than threshold volt) with constant rate (0.5 Hz).

All the alkaloids enhanced the amplitude of contractions of papillary muscle in a concentration-dependent manner except aloperine. The toxicities of all alkaloids

except aloperine showed spontaneous contractions and decreases of excitability. The toxic concentration of aloperine was 5.4 μM , which decreased the amplitude of contraction to $65 \pm 7\%$

KEY WORDS *Sophora alopecuroides*; oxymatrine; cytosine; sophoridine; sophocarpine; sophoramine; matrine; aloperine; papillary muscles; myocardial contraction

¹ Now in First Military Medical College, Guangzhou 510132