

中国药理学报 1987 年 11 月; 8 (6) : 501-505

# 苦参碱对离体豚鼠心房及对几种致颤药物作用的影响

辛洪波、刘世芳 (内蒙古医学院药理教研室, 呼和浩特 010035)

**提要** Ma 可减慢豚鼠右房自动频率, 增加右房收缩力

和降低左房 MDF, 并呈剂量依赖关系; 其负性频率, 正性肌力和负性 MDF 作用均呈直线相关。Ma 可抑制 Ac 诱发大鼠左房自律性作用或延长 Ac 诱发自动节律

---

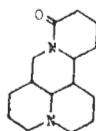
1986 年 8 月 1 日收稿

1986 年 12 月 10 日修回

的潜伏期和减慢其初始频率，也可提高 Oua 诱发豚鼠右房心律失常和 Ad 诱发豚鼠左房自律性的阈浓度，并对 Oua 的正性肌力作用有增强效应。

**关键词** 苦参碱；心房；心率；心肌收缩；乌头碱；哇巴因；肾上腺素；心律失常

苦参碱(matrine, Ma)可从多种豆科槐属植物提得。本实验用 Ma 系从苦豆子 *Sophora alopecuroides* L. 的种子和叶中提取的主要生物碱<sup>(1)</sup>。整体动物实验表明，苦参总碱能对抗乌头碱，哇巴因，肾上腺素，氯化钡等诱发的心律失常<sup>(2,3)</sup>。本文采用离体心房标本观察了 Ma 对豚鼠心房生理特性的影响并在豚鼠和大鼠心房标本上观察了其对几种致颤药物作用的对抗效应。



Matrine

## 药 品

Ma(mp 75.5–77.5℃)为浅黄色粉末结晶，宁夏盐池制药厂提供；乌头碱(aconitine, Ac)德国 E Merck 厂产品；哇巴因(ouabain, Oua)卫生部药品生物制品检定所标准品；肾上腺素注射液(injectio adrenalini, Ad)北京制药厂产品。

## 方法 和 结 果

**Ma 对离体豚鼠右心房自动频率和收缩力的影响** 豚鼠 8 只，♀♂不拘，体重  $569 \pm SD 80$  g。分离右心房，将一端固定，然后移入含有 15 ml Locke 液的浴槽中( $CaCl_2 1.8\text{ mmol/L}$ , pH 7.4–7.6, 通  $O_2$ , 30℃)，标本另一端与张力换能器和 XWT-100 型台式自动平衡记录仪相联，静止张力 1 g，平衡 40 min 后开始实验。

Ma 用适量的 HCl 1 mol/L 溶解，然后用 Locke 液稀释至所需浓度，并将其 pH 调至 7.5

左右。Ma 按累积法给予，给药间隔 10 min，浴槽累积终浓度分别为 0.1, 0.3, 1.0, 3.0 和 10.0 mmol/L。给药前记录正常频率和收缩幅度作对照，给药后第 10 min 末记录上述指标。

结果表明，Ma 具有明显的负性频率和正性肌力作用，并呈剂量依赖关系(图 1)；其负性频率与正性肌力作用呈直线相关( $r = -0.9847$ ,  $p < 0.01$ )。

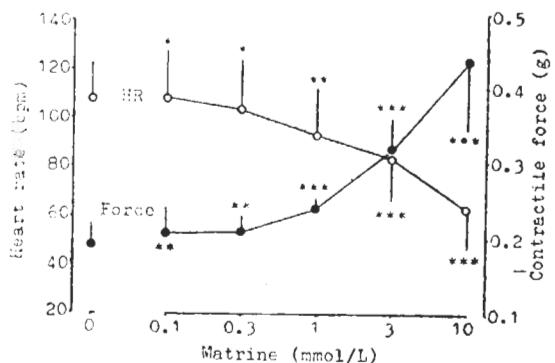


Fig 1. Effects of matrine on heart rate (○) and contraction (●) in isolated guinea pig right atrium ( $n = 8$ ,  $\bar{x} \pm SD$ ). \* $p > 0.05$ , \*\* $p < 0.05$ , \*\*\* $p < 0.01$

## Ma 对离体豚鼠左心房最大驱动频率的影响

豚鼠 8 只，♀♂不拘，体重  $588 \pm 35$  g。取左心房，其它条件同上。最大驱动频率(maximal driving frequency, MDF)的测定参照文献(4)进行，标本在驱动下(频率 1 Hz, 波宽 5 ms, 刺激强度为 2–3 倍阈刺激)平衡 40 min。测值时每隔 10 s 递增 1 Hz，直到刺激频率与心房收缩频率的比值为 2:1 时为止，以其前一刺激频率(Hz)定为 MDF。给药前先测得两次恒定的 MDF 值为对照，测值间隔 10 min，给药方法同前，给药后第 10 min 末测定 MDF。实验完毕将标本冲洗三次，平衡 30 min 后再测 MDF。

结果显示，Ma 具有明显的负性 MDF 作用，并呈剂量依赖关系(图 2)；其负性 MDF 作用与负性频率和正性肌力作用均呈直线相关(相关系数分别为  $r = 0.9615$ ,  $p < 0.01$  和

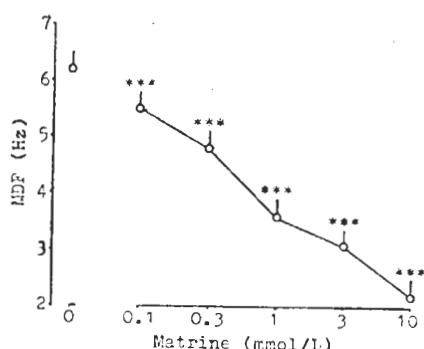


Fig 2. Effects of matrine on maximal driving frequency (MDF) in isolated guinea pig left atrium ( $n = 8$ ,  $\bar{x} \pm SD$ ). \*\*\* $p < 0.01$

$r = -0.9105$ ,  $p < 0.05$ ). 所有标本在实验完毕后测得的 MDF 值均能恢复至或接近给药前水平。

**Ma 对 Ac 诱发离体大鼠左心房自律性作用的影响** 实验参照文献(5)进行，并作了修改。大鼠 30 只，♀♂不拘，体重  $328 \pm 45$  g，随机分成三组：对照组，Ma I 组和 Ma II 组。取左心房，将其置于含有 20 ml Locke 液的浴槽中( $35^{\circ}\text{C}$ )，标本静止负荷 0.5 g，在驱动下(1 Hz, 5 ms, 9 V)平衡 40 min。Ma I 组和 Ma II 组的 Ma 浓度分别为 1.5 和 3.0 mmol/L，三组的 Ac 浓度均为 0.25  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 。Ma 在给 Ac 前 10 min 给予。三组均在给 Ac 后 1 h 内观察自动节律的发生率。观察为一连续过程：当出现早搏时(早搏为出现自动节律的标志)立即撤消驱动，同时记录自动节律出现的潜伏期和其初始频率。自动节律停止后，再用上述参数刺激标本，观察其能否被驱动。

结果见表 1，Ma (3.0 mmol/L) 有明显抑制 Ac 诱发离体大鼠左房自律性的作用(抑制率为  $7/10$ ,  $p < 0.01$ )，并能明显延长自动节律出现的潜伏期(延长 19 min,  $p < 0.01$ ,  $n = 3$ )和显著减慢其初始频率(减慢 165 bpm,  $p < 0.05$ ,  $n = 3$ )。当 Ma 浓度为 1.5 mmol/L 时，虽然其不能有效地抑制 Ac 的诱发自律性作用(抑制率为  $1/10$ ,  $p > 0.05$ )，但仍可延长潜伏期(10 min,  $p < 0.01$ ,  $n = 9$ )和减慢初始频率

Tab 1. Effects of matrine on induction of automaticity by aconitine (0.25  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ).  $n = 10$ ,  $\bar{x} \pm SD$ . \* $p > 0.05$ , \*\* $p < 0.05$ , \*\*\* $p < 0.01$

Matrine (mmol/L)	Automaticity in isolated rat left heart atria		
	Atria	Latent period (min)	Initial rate (bpm)
0	10	$12 \pm 4$	$261 \pm 97$
1.5	9*	$22 \pm 7^{***}$	$196 \pm 119^*$
3.0	$3^{***}$	$31 \pm 14^{***}$	$96 \pm 35^{**}$

( $65$  bpm,  $p > 0.05$ ,  $n = 9$ )，Ma 的上述作用均有一定的剂量依赖关系。对照组标本自动节律停止后均不能驱动，而给药组则驱动有效，且可维持 1 h 以上。

**Ma 对 Oua 诱发离体豚鼠右心房心律失常作用的影响** 豚鼠 10 只，♀♂不拘，体重  $525 \pm 54$  g，随机分成对照组和给药组。取右心房，然后移入含有 20 ml Locke 液的浴槽中( $30^{\circ}\text{C}$ )，对照组 Oua 按累积法给予，使之终浓度分别为 0.2, 0.4, 0.8, 1.6, 3.2, 6.4  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ，给药间隔 10 min，且于每累加一浓度后的第 10 min 末记录心房收缩节律，以诱发出心律失常或心跳停搏的 Oua 浓度定为阈浓度。给药组在给予 Ma(1.5 mmol/L) 后 10 min 按上述方法测出 Oua 的阈浓度，以此与对照组进行比较。同时还观察 Ma 对 Oua 所致正性肌力作用的影响。以其收缩张力增高的绝对值(g)与对照组进行比较。

结果表明，Ma(1.5 mmol/L) 能提高 Oua 诱发离体豚鼠右心房心律失常的阈浓度(对照组阈浓度为  $2.9 \pm 0.7$   $\mu\text{g}/\text{ml}$ ，实验组阈浓度为  $5.8 \pm 1.4$   $\mu\text{g}/\text{ml}$ ，提高一倍， $p < 0.01$ )，对 Oua 的正性肌力作用也有增强效应(图 3)。

**Ma 对 Ad 诱发离体豚鼠左心房自律性作用的影响** 按文献(6)用 Ad 诱发离体豚鼠左心房的自动节律。豚鼠 5 只，♀♂不拘，体重  $326 \pm 49$  g，取左心房，将标本移入含有 15 ml Locke 液的浴槽中( $\text{KCl } 2.7$ ,  $\text{CaCl}_2 2.5$  mmol/L,  $37.5^{\circ}\text{C}$ )，并在驱动下(2 Hz, 5 ms, 9 V)平衡 40 min。实验时停止驱动，当左房处于静

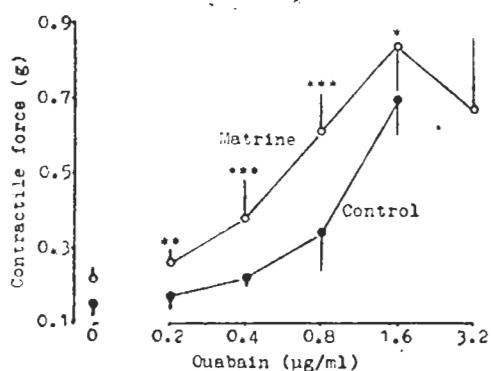


Fig 3. Effects of matrine (1.5 mmol/L) on positive inotropic action of ouabain in isolated guinea pig right atrium ( $n=5$ ,  $\bar{x} \pm SD$ ). \* $p>0.05$ , \*\* $p<0.05$ , \*\*\* $p<0.01$

止状态时，给予 Ad，观察 2.5 min，如未出现自动节律则于第 2.5 min 末刺激 30 s 诱发。凡被 Ad 直接诱发或经电刺激诱发引起的自动节律持续 10 s 以上者为阳性。将两次连续测得的诱发自动节律的相同 Ad 浓度定为给药前阈浓度，测值间隔 15 min，给予 Ma(3.0 mmol/L) 后 10 min 测定 Ad 的阈浓度。结果表明，Ma 可提高 Ad 诱发离体豚鼠左房自动节律的阈浓度(给药前为  $17 \pm 13 \mu\text{mol/L}$ ，给药后为  $35 \pm 24 \mu\text{mol/L}$ ， $p<0.05$ )。

## 讨 论

本实验结果表明，Ma 具有明显的负性频率和正性肌力作用。豚鼠乳头肌实验<sup>(7)</sup>也证明 Ma 可加强心肌收缩力。这就提示 Ma 有改善心功能的作用。

MDF 是一种间接测定心肌 ERP 的方法<sup>(4)</sup>。Ma 可明显降低 MDF，从而表明其有延长心肌 ERP 的作用；而其负性 MDF 和负性频率作用的正相关则表明 Ma 既可通过减慢心率而抗窦性心动过速，又可通过延长心肌 ERP 而抑制各种异位性心律失常，并随其浓度的增加，两者可能有正向加强其抗心律失常的作用。

有实验指出，Ac 可使心肌细胞膜  $\text{Na}^+$  通道持续开放，加速  $\text{Na}^+$  内流，促使心肌细胞膜去极化而诱发心律失常<sup>(8)</sup>。Ma 能有效地对抗

Ac 的心脏毒性，表明其可能有直接抑制心肌细胞膜  $\text{Na}^+$  内流的作用。苦参总碱对猪心室肌细胞电生理的研究<sup>(9)</sup>也支持这一看法。

Ma 能提高 Oua 诱发心律失常的阈浓度，并对 Oua 的正性肌力作用有一定的增强效应，这就表明其正性肌力作用可能与  $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$  酶的抑制无关。Ma 作为一个潜在的强心药具有一定的吸引力，它同时具有增强心肌收缩力，减慢心率和抗心律失常的有益作用。

通常认为，Ad 诱发心肌自律性是兴奋心脏  $\beta$  受体实现的。显然，Ma 的抗 Ad 作用与其正性肌力作用是相矛盾的，这就提示其抗 Ad 作用可能与阻断  $\beta$  受体无关。

上述结果表明 Ma 的抗心律失常效应可能与其对心脏的直接作用有关，而且是多途径的。

## 参 考 文 献

- 1 赵博光. 苦豆草生物碱的研究. 药学学报 1980, 15 : 182
- 2 查 力、钱家庆、吕富华. 粉防己碱和苦参总碱的抗心律失常作用. 中国药理学报 1981; 2 : 26
- 3 张宝凤、宋丽艳、朱立光、刘玉兰、李秀琴. 苦参总碱抗实验性心律失常作用的研究. 中药通报 1985; 10 (5) : 37
- 4 Tanz RD, Cavaliere TA. Modified method for determining myocardial refractory period. Proc Soc Exp Biol Med 1965; 120 : 66
- 5 Tanz RD, Kloka A, Harwood B, Rightmier D. Negative chronotropic and antiarrhythmic properties of atropine and other tropane analogues on isolated cat heart preparations. Circ Res 1978; 42 : 467
- 6 Dresel PE, Duncan DC. Induction of automaticity in cat papillary muscles by sympathomimetic amines. J Pharmacol Exp Ther 1961; 133 : 70
- 7 李锐松、陈水英. 苦豆子七种生物碱对豚鼠乳头状肌收缩性的影响. 中国药理学报 1986; 7 : 219
- 8 Tanz RD. Pharmacology of aconitine induced automaticity on *in vitro* cat myocardial preparations. II. Effects of refraction period prolongation, reduced sodium and tetrodotoxin. J Pharmacol Exp Ther 1974; 191 : 232
- 9 刘泰峰、周曾铨、董俐雯. 苦参总碱对猪心室肌动作电位的影响. 北京大学学报 1980; (3) : 69

*Acta Pharmacologica Sinica* 1987 Nov; 8 (6) : 501-505

## Effects of matrine on myocardial contraction and arrhythmia in isolated heart atria

XIN Hong-Bo, LIU Shi-Fang

(Department of Pharmacology, Inner Mongolia Medical College, Huhehaote 010035)

**ABSTRACT** Matrine (Ma) was extracted from the seeds and leaves of *Sophora alopecuroides* L. Ma showed negative chronotropic and positive inotropic actions in the isolated guinea pig right atrium and reduced the maximal driving frequency (MDF) in the isolated guinea pig left atrium in a concentration-dependent manner. Its negative MDF action were also correlated with its negative chronotropic and positive inotropic actions. Ma inhibited the automaticity in the isolated rat left atrium induced by aconitine or prolonged the latent period of the

automaticity and reduced its initial rate. The threshold concentration inducing arrhythmia by ouabain in the isolated guinea pig right atrium or automaticity by adrenaline in the isolated guinea pig left atrium as well as the positive inotropic action of ouabain were increased by Ma. These results suggest that the anti-arrhythmic action of Ma be related to its direct effects on heart.

**KEY WORDS** matrine; heart atrium; heart rate; myocardial contraction; aconitine; ouabain; epinephrine; arrhythmia

