

# 槐果碱对豚鼠心室乳头状肌跨膜电位的影响<sup>1</sup>

朱平军、刘跃春、李震元、俞德幸 (浙江医科大学生理教研室, 杭州 310006, 中国)

## Electrophysiologic effects of sophocarpine on papillary muscle in guinea pig<sup>1</sup>

ZHU Ping-Jun, LIU Yao-Chun, LI Zhen-Yuan, YU De-Zhang

(Department of Physiology, Zhejiang Medical University, Hangzhou 310006, China)

**Abstract** Sophocarpine prolonged the action potential duration of guinea pig papillary muscle in a dose-dependent manner. After the preparations were exposed to sophocarpine 50  $\mu\text{mol/L}$  for 30 min,  $\text{APD}_{50}$  and  $\text{APD}_{90}$  were prolonged from  $189 \pm 21$  and  $216 \pm 24$  ms to  $205 \pm 27$  and  $241 \pm 25$  ms ( $P < 0.01$ ). Simultaneously, ERP was prolonged from  $202 \pm 14$  to  $211 \pm 16$  ms, although the  $\text{ERP}/\text{APD}_{90}$  ratio was not changed. Sophocarpine had no significant effects on other AP parameters. Propranolol did not block sophocarpine effects.

**Key words** sophocarpine; papillary muscles; action potentials; myocardial refractory period; arrhythmia

**提要** 槐果碱可使豚鼠心室乳头状肌动作电位时间(APD)延长, 此作用具有剂量依赖性关系。在槐果碱 50  $\mu\text{mol/L}$  作用 30 min 后,  $\text{APD}_{50}$  和  $\text{APD}_{90}$  分别从对照的  $189 \pm 21$  和  $216 \pm 24$  ms 延长至  $205 \pm 27$  和  $241 \pm 25$  ms ( $P < 0.01$ )。ERP 则从对照的  $202 \pm 14$  ms 延长到  $211 \pm 16$  ms, 但  $\text{ERP}/\text{APD}_{90}$  比值无显著的改变。槐果碱对膜电位其它参数无明显作用。普萘洛尔不能阻断槐果碱的作用。

**关键词** 槐果碱; 乳头状肌; 动作电位; 心肌不应期; 心律失常

槐果碱(sophocarpine)是从豆科槐属植物苦豆子(*Sophora alopecuroides* L)中提取的生物

碱<sup>(1)</sup>。在离体豚鼠乳头状肌中, 槐果碱和其它苦豆子生物碱有正性肌力作用, 大剂量槐果碱可降低兴奋性<sup>(2)</sup>。并已知槐果碱和苦参总碱对哇巴因和乌头碱所致的实验性心律失常有对抗作用<sup>(3-5)</sup>。苦参总碱可使猪心室肌动作电位时间和有效不应期延长, 动作电位幅度和零期去极化速度降低, 因而认为其作用类似奎尼丁<sup>(6)</sup>。本文研究槐果碱对豚鼠心室乳头状肌跨膜电位和有效不应期的影响, 以探讨其抗心律失常作用的机理。

### Materials and methods

槐果碱系由宁夏盐池制药厂提供, 用台氏液配制成母液备用。

豚鼠, 体重  $410 \pm \text{SD } 20$  g, ♀♂不拘, 取其右室乳头状肌。标本制备、灌流和刺激方法详见前文<sup>(7)</sup>。从微电极引出的信号经 FW-2 型微电极放大器, 一路接 SBR-1 型示波器作连续观察; 另一路则输入到 Apple-II 微机进行实时分析, 并打印所需动作电位参数和图形。实验标本经 1 h 平衡后, 将微电极插入细胞内, 观察 0.5 h 以上, 待膜电位各参数稳定后进行实验。ERP 的测定: 每隔 8 个刺激方波后, 加入一个额外刺激, 逐渐改变其与前面正常刺激的时间间隔, 测定额外刺激所引起第一个动作电位(AP)与前面 AP 之间的时间, 以求得 ERP。每例实验中所获得膜电位参数均在同一个细胞内测定。统计学处理采用配对资料 t 检验。

1988 年 4 月 4 日收稿 1988 年 10 月 28 日接受

<sup>1</sup> 国家自然科学基金资助项目/浙江省自然科学基金资助项目/得到浙江省中医管理局的支持

Results

**槐果碱对动作电位的影响** 槐果碱对跨膜电位的作用主要表现为其对 APD 的影响。当在灌流液中加入槐果碱 50 μmol/L 30 min 后, 可见 APD<sub>60</sub> 和 APD<sub>90</sub> 延长, 而对 APD<sub>10</sub> 则无明显的作⽤ (Fig 1, Tab 1)。在 APD<sub>60</sub> 和 APD<sub>90</sub> 延长的同时, ERP 的延长也十分明显。在 4 例实验中 ERP 从对照的 202 ± 14 ms 延长到 221 ± 16 ms, 但 ERP/APD<sub>90</sub> 比值从 0.96 ± 0.02 变化至 0.95 ± 0.06, P > 0.05。

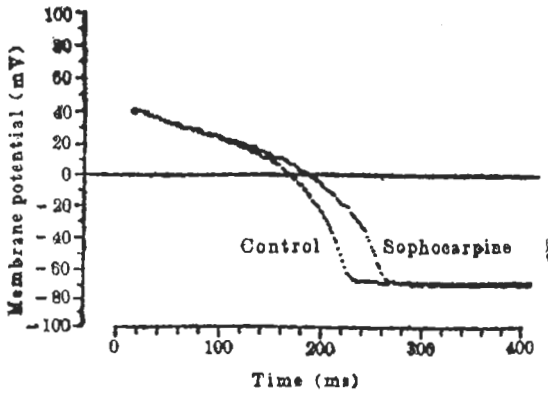


Fig 1. Effects of sophocarpine 50 μmol/L on transmembrane potential of papillary muscle in guinea pig after administration for 30 min.

Tab 1. Effect of sophocarpine 50 μmol/L on transmembrane potential of papillary muscle in guinea pig. n = 5,  $\bar{x} \pm SD$ . \*P > 0.05, \*\*\*P < 0.01 vs control

Parameter	Control	Sophocarpine 30 min
APD <sub>10</sub> (ms)	54 ± 16	61 ± 18*
APD <sub>50</sub> (ms)	189 ± 21	205 ± 27***
APD <sub>90</sub> (ms)	216 ± 24	241 ± 25***
RP (mV)	-77 ± 2	-76 ± 3*
APA (mV)	114 ± 6	113 ± 6*
V <sub>max</sub>	212 ± 57	208 ± 54*

**槐果碱作用的量效关系** 槐果碱对 AP 的影响表现为剂量依赖性。在所⽤的 4 个浓度 (0.5, 5, 50, 500 μmol/L) 中, 最小有效浓度为 5 μmol/L。在有效浓度作用范围内, AP 的变化类似于上述改变 (Tab 1), 即延长 APD<sub>60</sub>

和 APD<sub>90</sub> 而对其它参数无明显改变。若以用药前 APD 值为 100%, 则可得出槐果碱作用 30 min 后 APD 相对变化情况 (Fig 2)。

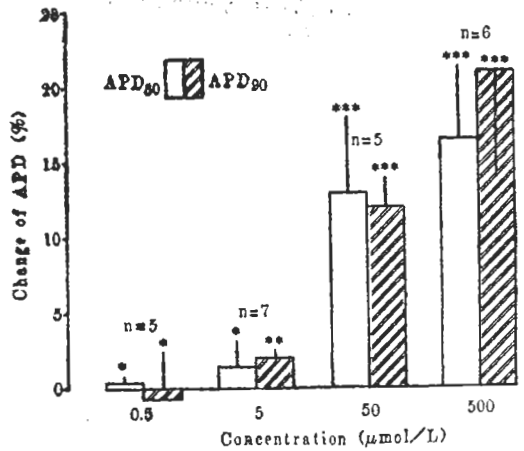


Fig 2. Dose-effects of sophocarpine on APD after administration for 30 min, in case control was estimated as 100%. \*P > 0.05, \*\*P < 0.05, \*\*\*P < 0.01 vs control.

**槐果碱对 AP 潜伏期和心肌兴奋性的作用**

槐果碱增加心肌 AP 的潜伏期, 槐果碱 50 μmol/L 作用 30 min, 5 例心肌标本 AP 潜伏期从 5.3 ± 0.8 ms 延长至 5.6 ± 0.8 ms, P < 0.05。槐果碱 50 μmol/L 对心肌的兴奋性无明显作用。6 例标本, 兴奋性增加 2 例, 减低 2 例, 无变化 2 例, P > 0.05。

**普萘洛尔阻断 β 受体后槐果碱对 AP 的作用**

5 例心肌标本经普萘洛尔 1 μmol/L 处理 1 h, 再加入 50 mol/L 观察 30 min, 发现槐果碱仍具有延长 APD 作用。APD<sub>60</sub> 和 APD<sub>90</sub> 分别从 176 ± 16 和 211 ± 17 ms 增加到 190 ± 18 (P < 0.01) 和 229 ± 16 ms (P < 0.01)。对膜电位其它参数也无明显影响。

Discussion

苦参总碱及其单体抗心律失常作用在整体动物实验中已有证明<sup>(3-5,8)</sup>。本实验结果表明槐果碱能延长豚鼠心室乳头状肌的动作电位时间 (APD<sub>60</sub>, APD<sub>90</sub>), 并伴有 ERP 的延长, 但 ERP/APD<sub>90</sub> 比值无明显改变。苦参总碱对

猪心室肌跨膜电位的影响类似于本文,但伴有APA和 $\dot{V}_{max}$ 降低<sup>(6)</sup>。这种差异可能与苦参总碱中各种单体对心肌膜电位作用不同有关。

苦豆子中所提取的苦参总碱及有关单体的抗心律失常作用机理尚未明了。由于其能对抗乌头碱等所引起的实验性心律失常<sup>(3-5)</sup>,故认为与其抑制心肌细胞的 $\text{Na}^+$ 内流有关,苦参总碱对APA和 $\dot{V}_{max}$ 的抑制作用也支持这一看法。从目前实验的结果中,我们可以认为槐果碱对膜电位的影响与苦参的抗心律失常作用相一致。因其延长心肌细胞APD与ERP,延缓AP在心肌细胞间的传导(潜伏期延长),可阻断兴奋折返而抑制折返型心律失常<sup>(9)</sup>。

普萘洛尔并不能阻断槐果碱的膜电位作用,提示槐果碱抗心律失常作用与心肌 $\beta$ 受体无关,这与其不影响心肌cAMP含量<sup>(5)</sup>相一致。

槐果碱对心肌膜电位的作用类似于Ⅲ类抗心律失常药物溴苌铵<sup>(10)</sup>,即延长APD和ERP而不降低APA和 $\dot{V}_{max}$ ,我们在犬浦氏纤维中也获这一结果(待发表),但其确切机理尚有实验待研究。

## References

- 1 Zhao BG. Studies on the alkaloids of *Sophora alopecuroides* L. *Acta Pharm Sin* 1980; 15 : 182
- 2 Li RS, Chen SY. Effects of seven alkaloids of *Sophora alopecuroides* on contractility of papillary muscles of guinea pigs. *Acta Pharmacol Sin* 1986; 7 : 219
- 3 Cha L, Qian JQ, Lü FH. Antiarrhythmic action of tetrandrine and the total alkaloids of *Sophora flavescens*. *Ibid* 1981; 2 : 26
- 4 Zhang BF, Song LY, Zhu LG, et al. Effect of *Sophora* alkaloid on experimental arrhythmia. *Bull Chin Materia Med* 1985; 10 : 37
- 5 Zhao ZY, Li YQ, Lin ZY. Anti-arrhythmic effect of sophocarpine hydrobromide. *Acta Pharmacol Sin* 1983; 4 : 173
- 6 Liu TF, Zhou ZS, Dong LW. Electrophysiologic studies on the antiarrhythmic action of kushen on porcine myocardiac cells. *Acta Sci Natural Univ Pekinensis* 1980; (3) : 69
- 7 Chu PC, Li ZY, Yu TC. Effects of inosine on the transmembrane potential and contractile force of hypoxic heart muscle. *Acta Physiol Sin* 1987; 39 : 343
- 8 Li ZB, Zhao DH, Sheng BH. Effects of sophoridine on experimental arrhythmias. *J Fourth Military Med Coll* 1986; 7 : 35
- 9 Sasyniuk BI. Concept of reentry versus automaticity. *Am J Cardiol* 1984; 54 : 1A
- 10 Singh BN, Hauswirth O. Comparative mechanisms of action of antiarrhythmic drugs. *Am Heart J* 1974; 87 : 367

1 Zhao BG. Studies on the alkaloids of *Sophora*