

- 4 Li GR, Li XG, Qian JQ, Lü FH. Effects of neferine on electrical and mechanical activity in isolated guinea pig myocardium. *Chin J Pharmacol Toxicol* 1987; 1 : 268
- 5 Franz MR. Long-term recording of monophasic action potentials from human endocardium. *Am J Cardiol* 1983; 51 : 1629
- 6 Hoffman BF, Cranefield PF, Lepeschkin E, et al. Comparison of cardiac monophasic action potentials recorded by intracellular and suction electrodes. *Am J Physiol* 1959; 196 : 1297
- 7 Lab MJ, Woolard KV. Monophasic action potentials, electrograms and mechanical performance in normal and ischaemic epicardial segments of the pig ventricle in situ. *Cardiovasc Res* 1978; 12 : 555
- 8 Franz M, Schöttler M, Schaefer J, Seed WA. Simultaneous recording of monophasic action potential and contractile force from the human heart. *Klin Wochenschr* 1980; 58 : 1357
- 9 Zong XG, Jin MW, Xia GJ, Fang DC, Jiang MX. Effects of tetrandrine on action potential and contraction of isolated guinea pig papillary muscles. *Acta Pharmacol Sin* 1983; 4 : 258

中国药理学报 *Acta Pharmacologica Sinica* 1990 Mar; 11 (2) : 161-165

麦冬总皂甙抗心律失常作用及其电生理特性

陈 敏、杨正菟、朱寄天¹、肖卓毅²、肖 蓉² (华西医科大学药学院药理教研室, 成都 610000, 中国)

Anti-arrhythmic effects and electrophysiological properties of *Ophiopogon* total saponins

CHEN Min, YANG Zheng-Wan, ZHU Ji-Tian¹, XIAO Zhuo-Ying², XIAO Rong² (Department of Pharmacology, College of Pharmacy, West China University of Medical Sciences, Chengdu 610000, China)

ABSTRACT The arrhythmias induced by chloroform-epinephrine, BaCl₂, and aconitine were prevented and antagonized by *Ophiopogon* total saponins (OTS) which were extracted from the root of *Ophiopogon japonicus* (Thunb) Ker-Gawl. The incidence of ventricular arrhythmia produced by ligation of the left anterior descending coronary artery was effectively decreased without any changes in the hemodynamic indices of dogs. The electrophysiological effects of OTS *in vivo* and *in vitro* were studied by means of contact electrode and intracellular microelectrode techniques. The results showed that OTS shortened APD₁₀, APD₅₀, APD₉₀; decreased APA and V_{max} of both monophasic and transmembrane action

potentials. OTS also increased the ERP/APD ratio and prevented or abolished the arrhythmias provoked by ouabain and aconitine. The anti-arrhythmic properties of OTS lead us to draw an inference that the anti-arrhythmic mechanism may be related to the blocking of sodium and calcium channels.

KEY WORDS *Ophiopogon japonicus*: saponins; arrhythmia; coronary circulation; action potentials; aconitine; calcium channel blockers

摘要 麦冬总皂甙(OTS) 10 mg/kg iv 可有效地预防或对抗由 CHCl₃-Adr, BaCl₂, Aco 所诱发的心律失常, 并使结扎犬冠状动脉 24 h 后的室性心律失常发生率由 87±8 降至 57±7%。电生理实验表明 OTS 15 mg/kg 可明显降低兔单相动作电位的 V_{max}, 缩短其 APD₁₀, APD₅₀; OTS 50 μg/ml 也使豚鼠乳头状肌细胞跨膜动作电位的 APA, V_{max} 明显降低, APD₁₀, APD₅₀ 明显缩短, 同时 ERP/APD 显著增大。

关键词 麦冬; 皂甙类; 心律失常; 冠状动脉循环; 动作电位; 乌头碱; 钙通道阻滞剂

麦冬 [*Ophiopogon japonicus* (Thunb) Ker-Gawl] 有滋阴生津等作用, 是古验方生脉散的主要成份之一。药理实验表明麦冬有改善心肌缺血缺氧状态的作用^(1,2), 临床曾用于冠心病的治疗⁽³⁾。有报道麦冬的水或乙醇提取液对 BaCl₂, 乌头碱 (aconitine, Aco) 等诱发的心律

Received 1988 Apr 6 Accepted 1989 Oct 16

¹ Institute of Electrophysiology, Luzhou Medical College, Luzhou 646000, China

² Institute of Materia Medica, College of Pharmacy, West China University of Medical Science, Chengdu 610041, China

失常有预防或对抗作用⁽⁴⁾。但迄今为止未见有关麦冬抗心律失常有效成份研究的报道。本文研究了麦冬总皂甙(ophiopogon total saponins, OTS)对多种实验性心律失常的预防和治疗作用,并使用接触电极和玻璃微电极技术观察了OTS对兔单相动作电位(MAP)及豚鼠乳头状肌细胞跨膜动作电位(TAP)的振幅(APA)、除极最大速率(V_{max}),复极10, 50, 90%,的 APD_{10} , APD_{50} , APD_{90} , 静息电位(RP),有效不应期(ERP)的影响,探讨了其抗心律失常的电生理基础。

MATERIALS AND METHODS

OTS由本院药物研究所提供,系川产麦冬的干燥块根中分离提出。外观呈淡黄色粉末状,溶于水或乙醇,皂甙含量约为80%。取本品1g溶于生理盐水(NS)100ml中(1%)备用。总皂甙含有多种皂甙单体,经初步鉴定的有6种,均用GC, IR, 1H -NMR, MS和 ^{13}C -NMR检测方法进行了结构推导⁽⁶⁾。Aco系Merck公司产品。

CHCl₃-Adr 诱发的兔心律失常 兔11只,♀♂不拘,体重 $2.5 \pm SD 0.3$ kg,随机分两组,CHCl₃吸入麻醉,待角膜反射消失后迅速由耳缘iv Adr 50 μ g/kg,立即记录ECG。麻醉前两组兔分别iv NS 1 ml/kg, OTS 10 mg/kg,将心律失常持续时间的平均值作t检验。

BaCl₂ 诱发的大鼠心律失常 大鼠29只,♀♂兼用,体重 237 ± 11 g,10%的水合氯醛300 mg/kg ip麻醉,颈外静脉插管给药,监视并记录II导联ECG。15只大鼠采取预防性给药,随机分两组分别iv NS 1 ml/kg, OTS 10 mg/kg, 3-5 min后iv BaCl₂ 4 mg/kg比较两组心律失常出现时间和持续时间。另外14只大鼠则采取治疗性给药,对照组6只给药组8只,由BaCl₂诱发出稳定的心律失常后,分别iv NS 1 ml/kg和OTS 10 mg/kg,观察心律失常变化情况。

Aco 诱发的大鼠心律失常 大鼠33只,体

重 235 ± 15 g,乌拉坦1.2 g/kg ip麻醉,颈外静脉插管,以0.2 ml/min的速度恒速输入Aco 10 μ g/ml诱发心律失常,监测II导联ECG,17只大鼠采取预防性给药,分两组,分别在给Aco前iv NS 1 ml/kg, OTS 10 mg/kg,比较两组出现室性早搏(VE),室性心动过速(VT),及室颤(VF)所需要的Aco量。另外16只大鼠分两组,采取治疗性给药,待Aco诱发出稳定的心律失常后,iv NS 1 ml/kg, OTS 10 mg/kg,观察心律失常变化情况。

结扎犬冠状动脉后的心律失常及血流动力学观察 健康犬6只,体重 10.8 ± 1.9 kg,戊巴比妥钠35 mg/kg iv麻醉,气管切开,人工呼吸,左侧第四肋间开胸暴露心脏,剪开心包。作心包吊床;分离自左侧冠状动脉前降支,于第一分支下采取Harris的二次结扎法结扎该动脉;关闭胸腔,恢复自然呼吸,24 h后再次麻醉,由颈动脉插管至左心室,测取左室内压(LVP),左室舒张末期压(LVEDP),及左室内压变化率(dP/dt);股动脉插管测取血压(BP);同时记录心率及II导联ECG。各指标均记录于RM-6000四道生理记录仪上。术后待犬一般情况稳定后,首先iv NS 1 ml/kg,记录1, 3, 5, 10, 15 min各指标的变化作为自身对照;30 min后iv OTS 10, 15, 20 mg/kg,各剂量组间隔30 min以上将给药前与给药后5 min各指标变化进行比较;ECG则每次连续记录1 min。以1 min内室性节律与总心率之比的比值作为疗效指标。

兔MAP的测定 兔17只,体重 2.5 ± 0.4 kg,戊巴比妥钠30 mg/kg iv麻醉,胸骨左缘2-4肋间开胸不破胸膜,充分暴露心脏,用微球形银质接触电极从左室表面引导MAP,另一参考电极置于心脏附近。引导的电信号经FW-1生物电放大器放大后输入示波器(SBR-1)监视,同时输入苹果II型微机,使用Doctor-851(南京宅生理仪器应用开发公司)软件系统的在体心肌细胞动作电位分析程

序, 自动采样分析, 处理并打印出结果。兔随机分 3 组, 分别 iv OTS 5, 10, 15 mg/kg, 观察各组给药前后 MAP 各参数的变化。

豚鼠右室乳头状肌细胞 TAP 的测定 方法仿文献(5), 但所取标本为右室乳头状肌, 由玻璃微电极引导出的电信号经放大后输入示波器监视并摄片, 同时也输入苹果 II 型微机, 用 Doctor-851 软件系统中的离体心肌细胞跨膜动作电位分析程序。自动分析处理实验结果。此外恒温水浴管与给药的双层玻璃杯相连, 以保证杯内药液温度及供氧情况始终与灌流条件完全相同。给药时夹闭灌流管, 开放药液管。

标本稳定 1 h 后开始实验, 在同一细胞内完成对照和给药后的观察, 待药效明显出现后冲洗标本观察各参数恢复情况。

RESULTS

OTS 对 CHCl_3 -Adr 诱发的心律失常作用 对照组注射 Adr 后均立即出现心律失常, 大多有室颤, 阵发性室上性心动过速和期前收缩, 而给药组 6 只中 4 只出现短暂的室上性心动过速和期前收缩, 未见室颤发生, 且心律失常持续时间对照组为 101 ± 25 s, 而给药组为 55 ± 8 s, 明显较对照组为短 ($P < 0.01$)。对 Adr 引起的心率加快无对抗作用。

OTS 对 BaCl_2 诱发大鼠心律失常的预防和对抗作用 预防性给药后, 对照组和给药组心律失常出现时间分别为 9 ± 4 min 和 7.1 ± 2.0 min 两者比较无显著差异 ($P > 0.05$), 但心律失常持续时间对照组为 11 ± 3 min, 而给药组为 4.0 ± 1.4 min, 较对照组明显为短 ($P < 0.01$), 治疗性给药时, 对照组未见转为窦性心律, 心律失常持续时间均在 7 min 以上, 而给药组 8 只中 3 只在给药后立即转为窦性心律, 其中 2 只未再出现心律失常。另 1 只 5.4 min 后心律失常再现; 另外 5 只先后于 30 s 内转为窦性心律, 维持时间 6.6 ± 1.7 min。

OTS 对 Aco 诱发的心律失常的预防和对抗作用 预防性 OTS 组, 出现 VE, VT 及 VF 的时间明显较对照组为长 ($P < 0.01$), 所需 Aco 量对照组为 23 ± 3 , 30 ± 3 , 63 ± 6 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 而给药组为 43 ± 4 , 54 ± 5 , 80 ± 8 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 较对照组显著增加 ($P < 0.01$)。治疗性给药时, 9 只中 6 只心律失常迅速消失, 维持时间 6.8 ± 1.3 min, 当心律失常再现后, 重复给同剂量 OTS, 可见相仿作用, 而对照组均未转律, 心律失常时间可达 1 h 以上。

OTS 对结扎犬冠状动脉所致室性心律失常的治疗作用及对血流动力学的影响 结扎犬冠状动脉 24 h 后, 是发生室性心律失常的高峰时间, 多呈多源性早搏, 短阵或长阵的室性心动过速, iv OTS 10 mg/kg 后, 室性节律减少, 而窦性节律增加, 室性节律发生率显著降低 ($P < 0.01$), 给药后 5 min 作用最明显, 可维持 15 min 左右; 追加剂量 15 和 20 mg/kg 后, 均可出现与第一次相仿的作用。血流动力学的观察表明, iv 3 种剂量的 OTS 后, 均可见 BP, LVP, $\pm dP/dt_{\text{max}}$ 稍有降低, LVEDP 略有增高。随剂量的增加作用增强, 剂量增至 20 mg/kg 时, 所有上述参数的变化与给药前比较均无显著性 ($P > 0.05$), 可见 OTS 治疗缺血性心律失常有效剂量下, 对心脏血流动力学无明显影响 (Tab 1)。

Tab 1. Effects of *Ophiopogon* total saponins (OTS) 10 mg/kg iv on ischemia-induced ventricular arrhythmias (VR) in dogs. $n=6$, $\bar{x} \pm \text{SD}$, * $P > 0.05$, ** $P < 0.01$ vs before medication.

	Control	OTS
VR (bpm)	Before	146 \pm 44
	After	141 \pm 39*
Sinus rhythm (bpm)	Before	24 \pm 16
	After	41 \pm 29*
Incidence of VR (%)	Before	86 \pm 7
	After	84 \pm 8*

OTS 对麻醉兔心肌 MAP 的影响 给药组 3 种剂量均对 MAP 的 APA, APD₅₀ 及 HR 影响不大 ($P > 0.05$), 15 mg/kg 剂量使 V_{max} 明

Tab 2. Effects of OTS iv on monophasic action potential in anesthetized rabbits. $\bar{x} \pm SD$. * $P > 0.05$, ** $P < 0.05$, *** $P < 0.01$ vs before medication.

	OTS (mg/kg)	Before		After	
APA (mV)	5	28.6 ± 1.5	24.0 ± 3.5*		
	10	28.8 ± 1.8	24.3 ± 3.5*		
	15	25.1 ± 3.3	19.0 ± 2.3*		
V_{max} (V/s)	5	4.5 ± 0.8	4.3 ± 1.0*		
	10	3.6 ± 0.7	3.5 ± 0.7*		
	15	4.3 ± 1.1	3.6 ± 1.1***		
APD ₁₀ (ms)	5	45 ± 6	40 ± 6***		
	10	61 ± 16	53 ± 25***		
	15	55 ± 18	36 ± 17***		
APD ₅₀ (ms)	5	96 ± 8	91 ± 14***		
	10	116 ± 22	100 ± 34***		
	15	105 ± 13	75 ± 27***		
APD ₉₀ (ms)	5	139 ± 22	131 ± 21*		
	10	154 ± 29	146 ± 20*		
	15	148 ± 18	136 ± 18*		
HR (bpm)	5	203 ± 20	199 ± 23*		
	10	183 ± 25	179 ± 33*		
	15	200 ± 22	193 ± 33*		

显降低, APD₁₀, APD₉₀ 明显缩短($P < 0.01$) (Tab 2).

OTS 对离体豚鼠乳头状肌细胞 TAP 及 ERP 的影响 15 个标本观察表明, OTS 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 对 RP 无明显作用。而 APA, V_{max} 则明显降低($P < 0.05$), APD₁₀, APD₅₀, APD₉₀ 明显缩短($P < 0.01$), 用灌流液冲洗之后其变化有

Tab 3. Effects of OTS 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ on electrophysiological parameters of guinea pig papillary muscle. $\bar{x} \pm SD$. * $P > 0.05$, ** $P < 0.05$, *** $P < 0.01$ vs before medication.

	Cells	Before medication		After medication		After washing	
APA (mV)	15	144 ± 6	98 ± 17**	112 ± 16			
V_{max} (V/s)	15	116 ± 32	71 ± 13***	90 ± 17			
APD ₁₀ (ms)	15	47 ± 11	26 ± 4***	41 ± 23			
APD ₅₀ (ms)	15	129 ± 28	99 ± 22***	108 ± 15			
APD ₉₀ (ms)	15	184 ± 26	155 ± 31***	173 ± 26			
ERP (ms)	8	143 ± 34	141 ± 34*	—			
ERP/APD	8	0.69 ± 0.05	0.74 ± 0.06***	—			
RP (mV)	15	84 ± 4	83 ± 4*	—			

不同程度的恢复, 另外 8 个标本的观察表明, OTS 使 APD 缩短的同时 ERP 未见缩短. ERP/APD 明显增大($P < 0.01$) (Tab 3).

此外药物浓度与效应之间的观察结果表明, OTS 低于 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 灌流 10-15 min, TAP 各参数基本无变化; 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 3-5 min 后便出现明显作用; 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上可诱发自发性节律活动; 更大剂量(150 $\mu\text{g}/\text{ml}$) APA 和 V_{max} 接近零 (Fig 1).

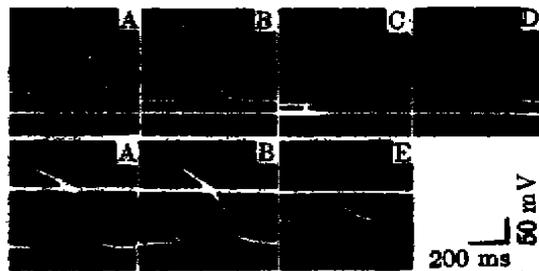


Fig 1. Effect of OTS 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (Upper) and 150 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (Lower) on TAP in guinea pig papillary muscles. A) Before medication, B) After 2 min, C) After 5 min, D) After washing 10 min, E) After 8 min.

OTS 对离体豚鼠乳头状肌细胞自发节律活动的影响 部分标本在没有给予刺激时也会出现频率比较稳定的自发搏动, OTS 50-100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 对此无抑制作用, 增大剂量反使频率增加或使节律不规则。

此外我们还观察了 OTS 对 Aco 和哇巴因诱发的自发性节律的作用。用含 Aco 0.1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 灌流液灌流 11.8 ± 1.0 min 后, 可诱发出自发性节律活动; 而事先用含 OTS 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 灌流液处理, 再用 Aco 则 30 ± 5 min 后才出现自发性节律活动; 明显推迟自发节律出现的时间($P < 0.01$); 另外用哇巴因 0.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 诱发出稳定的自发节律后, 再用含 OTS 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 的灌流液灌流 8 min 后自发节律减少了 35%, 15 min 后则减少了 65%, 少数情况下自发节律可完全消失; 之后再再用哇巴因又可诱发自发节律活动。

DISCUSSION

由 Aco 所诱发的心律失常主要与其促进钠通道开放, 加速 Na^+ 内流, 促使细胞膜去极化有关; 而 BaCl_2 则除减少 K^+ 外流外, 目前认为也与 Na^+ 和 Ca^{2+} 内流增加有关⁽⁷⁾。本实验观察到 OTS 对 Aco 和 BaCl_2 所诱发的心律失常均有不同程度的预防或对抗作用, 因而其作用机理可能涉及钠和钙通道。

电生理实验表明 OTS 降低 MAP 的 V_{max} 及 TAP 的 APA, V_{max} ; 明显缩短 TAP 的 2 期, 甚至使平台完全消失; 并可对抗哇巴因诱发的心肌细胞自发性节律活动。进一步说明了 OTS 可能作用于心肌细胞的钠和钙通道, 减少细胞外 Na^+ 和 Ca^{2+} 的内流, 进而使细胞自律性降低, 传导减慢, 有利于单向阻滞变成双向阻滞而消除折返激动; 同时 OTS 又使 ERP/APD 比值增加, ERP 相对延长, 从而发挥有益于抗心律失常的作用。此外 OTS 还明显缩短 TAP 的 APD₉₀, 缩短 3 期复极过程, 因而可能还具有促 K^+ 外流作用, 大剂量 OTS 引起大量 K^+ 外流, 造成膜电位过度降低 ($< -60 \text{ mV}$), 钠通道失活, 细胞丧失兴奋性, 因而可见 APA, V_{max} 接近零。

实验结果还表明, OTS 对结扎犬冠状动脉造成心肌缺血缺氧进而诱发的室性心律失常也有良好的治疗作用, 同时对心脏血流动力学无

明显影响, 因此, 为了寻找用于冠心病患者的抗心律失常药物, 对 OTS 抗心律失常作用及其机理的深入研究是有必要的。

REFERENCES

- 1 桂 苒、高广猷、韩国柱、刘玉华。麦冬对心血管系统药理作用的研究。药学通报 1983, 18 : 245
- 2 Gu SL, Xu NS, Ji K, et al. Effect of radix ophiopogonis upon submicrostructure during experimental myocardial infarction and anoxia. Shanghai J Trad Chin Med 1983, (7) : 44
- 3 上海中医学院附属曙光医院内科冠心病防治组。麦冬治疗冠心病的临床疗效及实验观察。中华内科杂志 1976, 1 : 210
- 4 Wei DH, Yang SQ, Liu LF, Lion QZ. Action of Ophiopogon (Ophiopogon japonica) injection against experimental arrhythmia and on the isolated heart. Chin Trad Herbal Drugs 1982, 13 (9) : 27
- 5 Fan SF, Hsu SG, Zhou NH, Wang ZM. Effects of a new potent antiarrhythmic drug changrolin on the electrical activity of myocardial cells. Acta Physiol Sin 1979, 31 : 175
- 6 杨 志、肖 蓉、肖卓殷。川产麦冬化学成分研究。华西药理学杂志 1987, 2 : 121
- 7 Späh F. Asocaiol, a new antiarrhythmic drug with sodium- and calcium-antagonistic effects on ventricular myocardium. J Cardiovasc Pharmacol 1984, 6 : 1027
- 8 Rosen MR, Hoffman BF. Mechanisms of action of antiarrhythmic drugs. Circ Res 1973, 32 : 1

欢迎购阅《投稿须知》

中国药理学报根据国内外的新规定, 修改了投稿须知, 登载于本刊 1990 年 1 月第 1 期 1-6 页, 为投稿者必读的规范。现印少量单行本以满足作者需要, 每份收成本费 4 角(包括邮资), 请汇寄本刊编辑部。