

氧化苦参碱对体外培养心肌细胞搏动的影响

李锐松、余传林、金行中 (第一军医大学药理学教研室, 广州 510515, 中国)

Effect of oxymatrine on beating of cultured myocardial cells *in vitro*

LI Rui-Song, YU Chuan-Lin, JIN Xing-Zhong

(Department of Pharmacology, The 1st Medical College of PLA, Guangzhou 510515, China)

ABSTRACT Oxymatrine (OM), extracted from *Sophora alopecuroides* L, increased the contractility of the left heart atrium and decreased the spontaneous beating rate of right atrium of rabbit as described in our previous paper. The effect of OM on the beating rate of cultured rat myocardial cells was observed in the present study by a method of recording photoelectric energy transformation. OM 50 $\mu\text{mol/L}$ decreased the beating rate of the myocytes by $50 \pm 27\%$ 15 min after administration and also antagonized the positive chronotropic effect of isoproterenol 1.5 $\mu\text{mol/L}$, while the negative chronotropic effect of OM was completely abolished by prazosin. However, OM 250 $\mu\text{mol/L}$ accelerated the beating rate of myocytes, which was cancelled by propranolol. These results suggest that OM has biphasic effects on cultured rat myocytes: slowing rate by α -adrenoceptor stimulation with 50 $\mu\text{mol/L}$ concentration and accelerating rate by β -adrenoceptor stimulation with 250 $\mu\text{mol/L}$ concentration.

KEY WORDS oxymatrine; cultured cells; myocardium; isoproterenol; propranolol; prazosin; yohimbine

摘要 氧化苦参碱(OM) 50 $\mu\text{mol/L}$ 使培养心肌细胞搏动频率减慢 $50 \pm 27\%$ 。哌唑嗪(Pra)可阻断此作用而育亨宾(Yoh)则不能。OM 50 $\mu\text{mol/L}$ 可拮抗异丙

肾上腺素(Iso)的正性频率作用。OM 100 $\mu\text{mol/L}$ 使频率只减慢 $31 \pm 6\%$ 而 250 $\mu\text{mol/L}$ 使频率加快 $32 \pm 9\%$, 并被普萘洛尔(Pro)阻断。表明 OM 在培养心肌细胞较低(高)浓度可经 $\alpha(\beta)$ 受体介导产生负(正)性频率作用。

关键词 氧化苦参碱; 培养的细胞; 心肌; 异丙肾上腺素; 普萘洛尔; 哌唑嗪; 育亨宾

氧化苦参碱(oxymatrine, OM)是从豆科槐属植物苦豆子(*Sophora alopecuroides*)中分离出的生物碱。OM能拮抗肾上腺素所致的兔心律失常⁽¹⁾, 增加兔心房⁽²⁾及豚鼠乳头状肌收缩力⁽³⁾, 减慢兔心率⁽²⁾。本文观察OM对体外培养的大鼠心肌细胞搏动的影响, 以进一步探讨其作用机理。

MATERIALS AND METHODS

新生 1-3 d Wistar 乳鼠, 由本校动物所提供, ♀♂不拘, 按前文⁽⁴⁾方法进行心肌细胞培养。每个培养瓶内选择搏动节率正常的细胞簇观察, 其每分钟搏动频率经光电换能器输入 SJ-III 型台式记录仪中描记, 在给 OM 前 10 min 内观察正常搏动频率。经固定长度的硅胶管给药, 硅胶管与注射器连接部份加以固定, 以避免培养瓶移动, 给药后轻轻抽送 3 次, 使药物混匀, 并以固定容量 Eagle 氏液将管内残留部份推入瓶内。药物浓度按加药后培养瓶中液体的最终浓度计算, 给药后走纸观察 15 min, 每个培养瓶只作一次实验, 不重复使用。

Received 1988 Aug 9 Accepted 1989 Apr 5

在 46 次实验中, 心肌细胞簇的搏动频率范围在 33-186 (97 ± 47) bpm 本实验共分为对照组; OM 组(本组又分 4 个用量组: 25, 50, 100 与 250 $\mu\text{mol/L}$ 组); Pra + OM 50 $\mu\text{mol/L}$ 组; Pro + OM 50 $\mu\text{mol/L}$ 组; Pro + OM 250 $\mu\text{mol/L}$ 组; Iso + OM 50 $\mu\text{mol/L}$ 组; Yoh + OM 50 $\mu\text{mol/L}$ 组。

RESULTS

OM 对心肌细胞搏动频率的影响 空白对照组心肌细胞簇在所观察的 15 min 内, 搏动频率无明显变化, OM 25, 50 与 100 $\mu\text{mol/L}$ 作用于心肌细胞后, 搏动频率分别减慢 13 ± 10 , 50 ± 27 和 $31 \pm 6\%$, 减慢搏动频率作用不依

Tab 1. Effect of oxymatrine on beating rate (bpm) of cultured rat myocardial cells. $\bar{x} \pm \text{SD}$. * $P > 0.05$, ** $P < 0.05$, *** $P < 0.01$ vs 0 min.

Time (min)	Oxymatrine ($\mu\text{mol/L}$)				
	Control (6 flasks)	25 (5 flasks)	50 (5 flasks)	100 (5 flasks)	250 (6 flasks)
0	82 ± 22	79 ± 21	58 ± 21	85 ± 12	52 ± 14
1	$84 \pm 22^*$ ($0.1 \pm 4\%$)	$82 \pm 26^*$ ($3 \pm 13\%$)	$49 \pm 24^*$ ($-18 \pm 27\%$)	$76 \pm 7^*$ ($-10 \pm 8\%$)	$60 \pm 16^{***}$ ($15 \pm 9\%$)
3	$83 \pm 22^*$ ($0.2 \pm 4\%$)	$80 \pm 24^*$ ($1 \pm 12\%$)	$45 \pm 24^*$ ($-26 \pm 22\%$)	$71 \pm 6^{**}$ ($-16 \pm 8\%$)	$62 \pm 15^{***}$ ($20 \pm 8\%$)
5	$84 \pm 22^*$ ($0.5 \pm 3\%$)	$79 \pm 24^*$ ($-1 \pm 9\%$)	$40 \pm 26^{**}$ ($-37 \pm 22\%$)	$64 \pm 8^{***}$ ($-25 \pm 6\%$)	$64 \pm 16^{***}$ ($23 \pm 5\%$)
10	$85 \pm 23^*$ ($2 \pm 4\%$)	$73 \pm 22^{**}$ ($-9 \pm 7\%$)	$37 \pm 26^{***}$ ($-43 \pm 23\%$)	$62 \pm 11^{***}$ ($-27 \pm 7\%$)	$66 \pm 16^{***}$ ($27 \pm 5\%$)
15	$84 \pm 24^*$ ($0.1 \pm 7\%$)	$70 \pm 23^{**}$ ($-13 \pm 10\%$)	$34 \pm 29^{***}$ ($-50 \pm 27\%$)	$59 \pm 10^{***}$ ($-31 \pm 6\%$)	$68 \pm 16^{***}$ ($32 \pm 9\%$)

Tab 2. Effect of oxymatrine on the beating rates of cultured rat myocytes after use of isoproterenol, propranolol, prazosin and yohimbine. n = Number of flasks, $\bar{x} \pm \text{SD}$, * $P > 0.05$, ** $P < 0.05$, *** $P < 0.01$ vs 0 min.

Drug	$\mu\text{mol/L}$	n	0	1	3	5	10	15 min
Iso	1.5	5	120 ± 90	—	$230 \pm 39^{***}$ ($102 \pm 52\%$)	—	—	—
Iso 1.5 + OM 50	50	5	230 ± 39	$234 \pm 40^*$ ($-2 \pm 2\%$)	$227 \pm 40^*$ ($-2 \pm 2\%$)	$211 \pm 40^{***}$ ($-9 \pm 3\%$)	$209 \pm 36^{***}$ ($-9 \pm 3\%$)	$203 \pm 33^{***}$ ($-12 \pm 2\%$)
Pro	10	4	78 ± 39	—	—	$73 \pm 32^{**}$ ($-6 \pm 4\%$)	—	—
Pro 10 + OM 50	50	4	73 ± 37	$67 \pm 31^*$ ($-8 \pm 5\%$)	$66 \pm 31^*$ ($-9 \pm 4\%$)	$65 \pm 31^{**}$ ($-12 \pm 5\%$)	$57 \pm 31^{**}$ ($-23 \pm 5\%$)	$54 \pm 27^{**}$ ($-26 \pm 7\%$)
Pro	10	5	57 ± 17	$55 \pm 17^*$ ($-4 \pm 2\%$)	$53 \pm 15^{**}$ ($-7 \pm 4\%$)	$50 \pm 15^{**}$ ($-11 \pm 5\%$)	—	—
Pro 10 + OM 250	250	5	50 ± 17	$54 \pm 16^*$ ($7 \pm 7\%$)	$54 \pm 17^*$ ($7 \pm 7\%$)	$51 \pm 17^*$ (0)	$50 \pm 17^*$ (0)	$48 \pm 17^*$ ($-5 \pm 5\%$)
Pra	10	5	137 ± 36	$154 \pm 44^{**}$ ($12 \pm 4\%$)	$175 \pm 45^{***}$ ($28 \pm 11\%$)	$191 \pm 39^{***}$ ($45 \pm 26\%$)	$204 \pm 44^{***}$ ($55 \pm 28\%$)	—
Pra 10 + OM 50	50	5	204 ± 44	$196 \pm 50^*$ ($-5 \pm 8\%$)	$197 \pm 44^*$ ($-4 \pm 8\%$)	$200 \pm 46^*$ ($-2 \pm 8\%$)	$206 \pm 47^*$ (0)	$201 \pm 47^*$ (0)
Yoh	10	5	125 ± 56	$128 \pm 57^*$ ($3 \pm 3\%$)	$134 \pm 57^*$ ($9 \pm 9\%$)	$137 \pm 64^*$ ($9 \pm 7\%$)	—	—
Yoh 10 + OM 50	50	5	137 ± 64	$122 \pm 57^*$ ($-11 \pm 8\%$)	$121 \pm 57^*$ ($-15 \pm 12\%$)	$110 \pm 63^{**}$ ($-27 \pm 23\%$)	$110 \pm 64^{**}$ ($-27 \pm 24\%$)	$110 \pm 66^{**}$ ($-28 \pm 27\%$)

剂量增加,而OM 250 $\mu\text{mol/L}$ 加入后 1 min, 频率则加快, 15 min 时增加 $32 \pm 9\%$ 。OM 所用 4 个浓度, 均未引起节律紊乱 (Tab 1)。

OM 对 Iso 正性频率作用的影响 加入 Iso 1.5 $\mu\text{mol/L}$ 3 min 时, 心肌细胞搏动频率增加 $102 \pm 50\%$, 律整, 再加入 OM 50 $\mu\text{mol/L}$, 5 min 后, 搏动频率开始减慢, 15 min 时减慢 $12 \pm 2\%$ (Tab 2)。

Pro 对 OM 作用的影响 在 2 组培养瓶中加入 Pro 10 $\mu\text{mol/L}$, 5 min 后, 其搏动频率分别降低 6 ± 4 与 $11 \pm 5\%$, 其中一组再加入 OM 50 $\mu\text{mol/L}$, 能使 Pro 的负性频率作用进一步加强, 15 min 时搏动频率减慢达 $26 \pm 7\%$ 另一组再加入 OM 250 $\mu\text{mol/L}$, OM 的增快搏动频率的作用不再出现 (Tab 2)。

Pra 和 Yoh 对 OM 作用的影响 在 5 个培养瓶中加入 Pra 10 $\mu\text{mol/L}$ 1 min 后, 搏动频率开始加快, 10 min 时增快 $55 \pm 28\%$ 。再加入 OM 50 $\mu\text{mol/L}$ 后, OM 减慢搏动频率作用不再出现。在另一组培养瓶 ($n=5$) 中, 加入 Yoh 10 $\mu\text{mol/L}$, 搏动频率无明显改变, 此时再加入 OM 50 $\mu\text{mol/L}$ 15 min 后, 搏动频率仍降低 $28 \pm 27\%$ (Tab 2)。

DISCUSSION

OM 50 $\mu\text{mol/L}$ 对培养心肌细胞的负性频

率作用随着剂量 (100 $\mu\text{mol/L}$) 的增加而减弱, 乃至变为正性频率作用。OM 这种双相作用与槐定碱的作用颇类似⁽⁴⁾, 按前文⁽³⁾分析, OM 与槐定碱都属于 quinolizidine 生物碱中的苦参碱型, 这种双相作用可能与此型生物碱都有相同结构部分 ($-\text{C}-\text{N}-\text{C}-\text{C}-\text{C}-\text{N}$) 有关。



OM 50 $\mu\text{mol/L}$ 拮抗 Iso 正性频率作用, 协同 Pro 的负性频率作用, 本身的负性频率作用能被 α_1 而不被 α_2 受体阻断剂阻断, 表明 OM 50 $\mu\text{mol/L}$ 的负性频率作用可能是通过心肌细胞的 α_1 受体介导, OM 250 $\mu\text{mol/L}$ 的正性频率作用可被 Pro 所阻断, 提示是通过 β 受体介导。

REFERENCES

- 1 阎应举, 阎希玲, 邵伯琴. 氧化苦参碱的抗心律失常作用. 药学通报 1980; 15: 282
- 2 Li RS, Chen SY, Ruan YP. Effect of oxymatrine on isolated heart atria of rabbits. *Acta Pharmacol Sin* 1986; 7: 216
- 3 Li RS, Chen SY. Effect of seven alkaloids of *Sophora alopecuroides* on contractility of papillary muscles of guinea pigs. *Ibid* 1986; 7: 219
- 4 Li RS, Ou ZA. Effect of sophoridine on cultured rat heart cells. *Acad J First Med Coll PLA* 1986; 6: 310

2nd Western Pacific Congress on Infectious Diseases and Chemotherapy

1990 Dec 11-14
Pattaya, Thailand

Please contact: P Jayanetra, Secretary General, Department of Pathology,
Faculty of Medicine, Ramathibodi Hospital,
Rama VI Road, Bangkok 104400, Thailand.