

苦参总黄酮对大鼠培养心肌细胞搏动节律失常的作用

王家珍 孙福立 韩慧婉 (中国科学院生物物理研究所, 北京 100080)

张宝恒 袁韶华 马 丽 (北京医学院药理教研室, 北京 100083)

提要 苦参总黄酮 125—250 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 时, 能减慢培养乳鼠心肌细胞团自发搏动的频率; 并能对抗心肌细胞团自发性及哇巴因诱发的搏动节律失常。

关键词 苦参; 总黄酮; 培养大鼠心肌细胞; 哇巴因

苦参为豆科植物苦参(*Sophora flavescens* Ait.) 的干燥根, 为常用中药之一。我们在筛选抗心律失常的中草药时发现苦参注射液⁽¹⁾苦参总碱⁽²⁾及苦参总黄酮⁽³⁾等都有抗心律失常的作用, 临床应用苦参浸膏片、煎剂及总碱注射液等治疗 331 例心律失常患者(室性早搏 223 人), 总有效率为 68.3%⁽⁴⁻⁶⁾, 本文报告总黄酮对体外培养的心肌细胞搏动节律失常的作用。

材料及方法

出生 1—3 d 后的 Wistar 乳鼠心室, 用胰蛋白酶溶液分散细胞, 培养在 Eagle MEM 液中, 有关细胞制备、记录及给药方法见前文⁽⁷⁾。实验时描记给药前后心肌细胞搏动的变化, 药物浓度均以加入培养瓶的最终浓度计算。

苦参总黄酮系北京医学院植化教研室提取, 以 1%吐温-80 助溶, 加少许 NaHCO_3 配成 3%总黄酮溶液, 对照液为 1%吐温-80,

两液均调至 pH 7.8, 放冰箱保存。临用前用培养液稀释成 0.25 mg/ml, 1%吐温-80 也作同样比例稀释。

给药前通常观察 30 min 左右, 待稳定后分别记录 0 min 及 5 min 作为对照值, 给药量为 0.05—0.1 ml 加到 1.9 ml 的培养液中, 给药后一般观察 20—30 min 必要时延长至 40—60 min, 每隔 5 min 描记一次, 并在示波器上连续观察变化。

在多道生理记录仪上可记录出整齐规律的收缩波, 称同步搏动波, 但在正常培养情况下约有 10—15% 的细胞团产生不同类型的自发性搏动节律失常⁽⁸⁾。有同步搏动不齐, 不齐的同步搏动中伴有扑动及纤颤运动, 严重者同步搏动波消失仅有扑动或纤颤运动。我们选用自发性心肌细胞团搏动节律失常和哇巴因诱发的的心肌细胞团搏动节律失常作为实验标本。

药物疗效评价标准分以下 4 级:

1. 特效 给药后心肌细胞由异常搏动变为正常规则的同步搏动, 在整个 20—30 min 观察过程中一直维持正常。

2. 显效 给药后心肌细胞由异常搏动变成正常规则的同步搏动, 但持续时间较短, 维持 5—15 min.

3. 有效 给药后心肌细胞同步搏动增多或扑动、纤颤运动减少 1/3 以上.

4. 无效 基本上无变化.

实验结果

总黄酮对心肌细胞团自发节律失常的影响

自多批实验中选择自发性搏动节律失常的心肌细胞团进行了 39 次实验. 当总黄酮的最终浓度达到 125—250 $\mu\text{g/ml}$ 时, 在 3 次仅有同步搏动节律失常的实验中, 给药后完全恢复正常搏动节律. 另有同步搏动不齐而频率较慢, (50 次/min 以下, 称为慢搏型) 且在不齐的搏动之间伴有纤颤运动的 25 次实验中, 给总黄酮后同步搏动渐趋向于规律, 纤颤运动减少, 其中部分标本完全恢复了正常搏动节律. 在 11 个同步搏动频率较快 (100 次/min 以上, 称快搏型) 且不齐, 同时伴有纤颤运动和/或扑动的细胞团的实验中, 给总黄酮后也出现同上的疗效. (图 1) 在对照实验中心肌细胞团的自发节律失常未见自行恢复 (图 1). 实验结果列入表 1.

总黄酮对哇巴因诱发心肌细胞团搏动节律失常的影响 在实验中选择搏动节律整齐的细胞团, 给药前分别记录 0 min 及 5 min 搏动频率和振幅, 然后加入哇巴因, 不同批的心肌细胞团敏感性相差较大, 在 18 次对照实验中发现当哇巴因的浓度达到 15—50 nM 时, 渐出现搏动节律失常, 同步搏动不齐渐加重, 振幅

降低, 纤颤运动渐增; 继之, 不齐的同步搏动也渐减少, 而扑动及纤颤运动猛增; 最后同步搏动全消失, 而形成扑动和纤颤运动. 当哇巴因诱发的节律失常发展到一定程度时即给予总黄酮 125—250 $\mu\text{g/ml}$, 并观察及记录药物的作用, 实验结果见表 1 及图 1.

总黄酮对正常心肌细胞搏动频率的影响

选择搏动节律整齐的心肌细胞团, 给药前记录 0 min 及 5 min 对照值, 当加入总黄酮 125—250 $\mu\text{g/ml}$ 时, 在 10 次实验中, 其搏动频率由 $148 \pm (\text{SD}) 31$ 减至 78 ± 35 beats/min, 平均减少了 $48 \pm 19\%$ ($P < 0.001$), 在吐温-80 对照的 10 次实验中对搏动频率无影响.

讨论

单个心肌细胞在培养过程中相互接触形成细胞团, 各个细胞间形成低电阻的结合而产生同步化搏动. 在正常情况下, 单个心肌细胞或细胞团搏动节律整齐, 但仍有 10—15% 的细胞搏动节律不齐⁽⁸⁾. 若培养条件改变或因某些药物的影响, 如加入哇巴因, 乌头碱等, 都可引起心肌细胞搏动节律失常. 心肌细胞团搏动节律失常的程度决定于细胞团中搏动节律失常的单个心肌细胞的数目⁽⁹⁻¹¹⁾. 当细胞团中约有 43% 单个细胞搏动节律失常时其同步搏动整齐, 但其间伴有纤颤运动, 这是较轻型的心肌细胞团搏动节律失常⁽¹¹⁾. 总黄酮对此型有较好的疗效. 当细胞团中约有 65% 单个细胞搏动节律失常时, 则同步搏动变得不规律而伴有纤颤和/或扑动运动, 总黄酮对此型节律失常部分

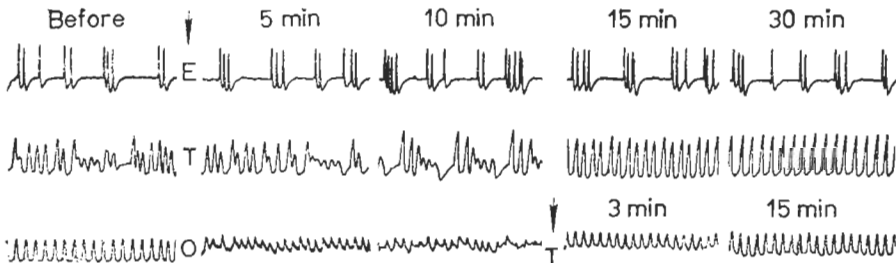


Fig 1. Effects of total flavones (TF) on arrhythmia induced by ouabain and on spontaneous arrhythmia of rat heart cells. E) Eagle MEM; O) ouabain 15 nM; T) TF 250 $\mu\text{g/ml}$; T') TF 125 $\mu\text{g/ml}$

Table 1. Effects of total flavones (TF) on arrhythmia induced by ouabain and on spontaneous arrhythmia of rat heart cells

	Cell clusters	Therapeutic effect			
		Excellent	Good	Fair	None
Ouabain arrhythmias					
Asynchronous beating with fibrillations	9	3	2	1	3
Asynchronous fast beating with flutters and fibrillations	11	2	3	3	3
Flutters and fibrillations loss of synchronous beating	5	0	0	2	3
Total	25	5	5	6	9
Spontaneous arrhythmias					
Asynchronous beating	3	3	0	0	0
Asynchronous slow beating with fibrillations	25	7	3	12	3
Asynchronous fast beating with fibrillations	6	2	2	0	2
Asynchronous fast beating with flutters and fibrillations	5	3	0	2	0
Total	39	15	5	14	5

有效。若心肌细胞团中有 79% 以上单个细胞呈现节律失常时，则同步搏动完全消失，呈现不规则的扑动和纤颤运动。总黄酮对这较重型的心肌细胞搏动节律失常，几乎无效。这与奎尼丁和普鲁卡因胺对哇巴因诱发的搏动节律失常的结果⁽¹¹⁾相同。

在哇巴因诱发心肌细胞团搏动节律失常的实验中，在形成搏动节律失常前，大多先呈现心肌细胞的收缩加强与频率加快，这与整体情况下的结果不同，我们的结果与文献⁽¹⁰⁾报道的相似。

在整体动物实验中⁽³⁾，曾证明总黄酮对多种类型的实验性心律失常都有对抗作用，并指出其抗心律失常的作用可能是对心脏的直接作用。在心肌细胞的实验中也观察到其抗节律失常作用，因而更进一步证明其抗心律失常作用是对心肌细胞的直接作用。

参 考 文 献

- 1 北京医学院药理教研组心血管组. 心脏血管疾病 1976年10月; 4(2,3):183
- 2 北京医学院药理教研组心血管组. 同上 1976年; 4(4):305
- 3 张宝恒、苏雅、马丽、李勤华. 药学学报 1979年8月; 14(8):449
- 4 北京医学院及运动医学研究所苦参协作组. 心脏血管疾病 1976年10月; 4(2,3):106
- 5 中国医学科学院阜外医院中医科. 同上 1976年10月; 4(2,3):110
- 6 胡克. 新医药杂志 1978年7月; (7):41
- 7 韩慧婉、王家珍、孙福立、曾贵云. 中国药理学报 1981年6月; 2(2):111
- 8 Hermsmeyer K, Robinson RB. *Am J Physiol* 1977 Nov; 233 (5):C 172
- 9 Goshima K. *J Mol Cell Cardiol* 1976 Mar; 8 (3):217
- 10 Ditto. *Ibid* 1977 Jan; 9 (1):7
- 11 五岛喜与太. 综合临床 1977年1月; 28 (1)58

EFFECT OF TOTAL FLAVONES OF *SOPHORA FLAVESCENS* ROOT ON ARRHYTHMIA OF CULTURED RAT HEART CELLS

WANG Jia-zhen, SUN Fu-li, HAN Hui-wan

(Institute of Biophysics, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100080)

ZHANG Bao-heng, YUAN Shao-hua, MA Li

(Department of Pharmacology, Beijing Medical College, Beijing 100083)

ABSTRACT Total flavones (TF) extracted from the root of *Sophora flavescens* Ait. were dissolved in 1% Tween-80 (pH 7.8).

The cardiomyocytes of newborn rats were cultured in Eagle MEM. TF 125-250 $\mu\text{g}/\text{ml}$ in the medium caused a decrease of $48 \pm (\text{SD}) 19\%$ of the beating rate of cell clusters.

Some cultured myocytes showed spontaneous arrhythmias. When TF 125-250 $\mu\text{g}/\text{ml}$ were added into the medium, the arrhythmias of the cell clusters disappeared in 15/39 experiments (38%) and the flutter and fibrillation were markedly diminished in 19 experiments (49%).

Flutter and fibrillation were seen in 20/25 experiments in ouabain 15-50 nM. These irregular beatings disappeared after addition of TF in 5/20 experiments and diminished conspicuously in 5/20 experiments.

Thus TF exerts a chronotropic and antiarrhythmic effect on cultured rat heart cells, but Tween-80 had no antiarrhythmic effect.

KEY WORDS *Sophora flavescens*; total flavones; cultured rat myocardial cell; ouabain