

氧化苦参碱抗心律失常作用及其机制的研究进展

张明发, 沈雅琴

上海美优制药有限公司, 上海 201204

摘要: 氧化苦参碱对心脏具有正性肌力和负性频率作用, 对心肌自律性: 在低浓度时降低、高浓度时提高自律性。氧化苦参碱能显著降低变为慢反应细胞的心室肌的自律性。其正性肌力作用的机制系促进外钙内流, 从而促进心肌细胞内的肌浆网钙大量释放所致。而负性自律性和负性频率产生的机制与阻滞钠离子通道有关。因此氧化苦参碱能防治心力衰竭、心肌缺血和各种化学药品引起的心律失常。

关键词: 氧化苦参碱; 心律失常; 心力衰竭; 心肌缺血

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2021) 04-0900-09

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2021.04.033

Research advance on antiarrhythmic action and mechanism of oxymatrine

ZHANG Mingfa, SHEN Yaqin

Shanghai Meiyu Pharmaceutical Co. Ltd., Shanghai 201204, China

Abstract: Matrine has positive inotropic action and negative chronotropic action, and in myocardial automaticity low concentration decreasing and high concentration increasing automaticity. Oxymatrine decreases myocardial automaticity of becoming slow response cells. The mechanisms of positive inotropic action is promoting extracellular calcium to flow into intracellular, thus promoting Ca^{2+} release of sarcoplasmic reticulum in myocardium. The mechanism of negative automaticity and negative chronotropic action may relate to blocking Na^{+} channel, oxymatrine can prevent and treat arrhythmia induced by heart failure, myocardial ischemia, and various chemicals.

Key words: oxymatrine; arrhythmia; heart failure; myocardial ischemia

氧化苦参碱是一种天然生物碱, 主要提取自豆科槐属植物苦参 *Sophor. flavescens* Ait.、越南槐 *S. tonkinensis* Gagnep.、苦豆子 *S. alopecuroides* L. 和白刺花 *S. viciifolia* Hance, 30 多年前就被我国批准用作保肝药和免疫调节剂。由于氧化苦参碱是苦参碱类生物碱中的典型代表之一, 而备受关注。大量研究发现氧化苦参碱具有广泛的药理作用与生物活性, 如抗菌、抗病毒、抗炎、免疫调节、抗肿瘤、保护心、肝、肺、肾、脑、血管作用, 对心脏有正性肌力、负性频率、抗心律失常作用, 还有升高白细胞, 平喘, 抗溃疡, 抗纤维化以及镇静、催眠、镇痛等中枢神经药理作用^[1]。对氧化苦参碱抗心律失常作用的研究, 起始于 20 世纪 80 年代初, 并延续至今, 有人将氧化苦参碱应用于临床抗心律失常, 并因此申请了科研成果。本文综述氧化苦参碱抗心律失常及

其机制的研究进展, 为生产企业开发氧化苦参碱抗心律失常药和临床合理应用氧化苦参碱提供参考。

1 抗心律失常作用

早在 20 世纪 80 年代初, 查力等^[2]报道 iv 苦参总碱 25 mg/kg (90% 以上为氧化苦参碱) 能显著降低氯仿-肾上腺素诱发猫的室颤和心律失常发生率; 提高乌头碱诱发大鼠心律失常所需用量 47%、心搏停止所需用量 30%; 提高哇巴因诱发豚鼠心律失常所需用量 42%、心搏停止所需用量 35%。张宝凤等^[3]报道 iv 苦参总碱 200 mg/kg 能明显提高哇巴因诱发豚鼠室性早搏、室性心动过速、心室扑动颤动和心搏停止所需的用量; 使 iv 乌头碱诱发大鼠心律失常出现的时间由对照组的 (1.4 ± 0.7) min 显著延长至 (2.7 ± 1.2) min; 给大鼠 iv 氯化钡 4 mg/kg 后立即出现室性心律失常并持续 1 h 以上, 如果 iv 苦参总

收稿日期: 2020-12-21

第一作者: 张明发(1946—), 男, 研究员, 研究方向为中药药理。Tel: 13816371915 E-mail: 13816371915@139.com

碱 200 mg/kg 进行治疗,则在 iv 后 1 min 内全部复转成窦性心律并可维持窦性心律(8.1 ± 5.9)min,但预防给药作用差。由此引出了对氧化苦参碱抗心律失常作用及其机制的研究。

1.1 抗乌头碱诱发的实验动物心律失常

查力等^[2]报道 iv 氧化苦参碱或苦参碱(剂量均为 25 mg/kg),使乌头碱诱发大鼠心律失常的用量分别提高 30.9% 和 24.6%。陈霞等^[4]报道 iv 氧化苦参碱 3、15、30 mg/kg,能剂量相关地提高乌头碱诱发大鼠室性早搏、阵发性室性心动过速和室性心动过速所需用量。张宝恒等^[5]给大鼠 iv 氧化苦参碱 15、30 mg/kg 也能提高乌头碱诱发室性早搏、阵发性室性心动过速、室性心动过速和室颤所需用量。

黄海平等^[6]报道给大鼠 iv 氧化苦参碱 10、20 mg/kg 也能提高乌头碱诱发室性早搏、室性心动过速和室颤所需用量。黄彩云等^[7]报道 iv 氧化苦参碱 10、20 mg/kg 能显著缩短乌头碱诱发大鼠心律失常的持续时间,由对照组的平均 79 min 分别缩短至 44、37 min。许青媛^[8]报道 iv 乌头碱 0.04~0.05 mg/kg 引起大鼠心律失常的持续时间可达 2~4 h,如 iv 氧化苦参碱 120 mg/kg 可在(8.50 ± 0.65)min 内消除异位节律,恢复窦性心律。

1.2 抗氯仿等药物诱发的实验动物心律失常

黄海平等^[6]报道给大鼠 iv 氧化苦参碱 20 mg/kg 能使氯仿所致的室颤发生率由对照组的 80% 降至 26.7%。许青媛^[8]也报道给小鼠 ip 氧化苦参碱 120 mg/kg 能降低吸入氯仿引起室颤的发生率;iv 氧化苦参碱 120 mg/kg 能降低氯仿-肾上腺素诱发大鼠心律失常的发生率,有效率达 87%。闫应举等^[9]报道给兔 iv 氧化苦参碱 30 mg/kg 能预防和治疗 iv 肾上腺素 50 μ g/kg 引起的心律失常,缩短恢复正常心律所需时间,预防组和治疗组分别缩短 22.22% 和 43.06%。

张宝恒等^[5]报道预先给大鼠 iv 氧化苦参碱 30 mg/kg,能使氯化钡引起的室性心律失常持续时间由对照组的(102.7 ± 24.2)min 缩短至(5.10 ± 8.32)min。而黄彩云等^[7]报道给大鼠 iv 氧化苦参碱 10、20 mg/kg,使氯化钡诱发的心律失常持续时间由对照组的平均 87 min 分别缩短至 38、32 min;也可使氯化钙-乙酰胆碱混合液诱发小鼠心房扑动和纤颤的发生率由对照组的 100% 分别降至 30% 和 0。

1.3 抗心肌缺血和缺血再灌注性实验动物心律失常

张宝恒等^[5]报道给结扎冠状动脉左前降支大鼠 iv 氧化苦参碱 15、30 mg/kg,只有 30 mg/kg 组有抗心

肌缺血性心律失常作用,能使模型大鼠的室性期外收缩数由对照组的 1 643 次降至 721 次,室性心动过速时程由对照组的 109.4 s 降至 42.7 s,室颤率由对照组的 57.14% 降至 28.6%。给大鼠 iv 氧化苦参碱 20 mg/kg 也能减少冠脉结扎诱发的室性异搏数、室性心动过速时程和室颤发生率^[6]。给大鼠 iv 氧化苦参碱 10、20 mg/kg 能减少冠脉结扎诱发的室性异搏数、室性心动过速时程、心律失常持续时间,20 mg/kg 组使室颤发生率由对照组的 75% 降至 10%^[7]。商蕾等^[10]报道预先给结扎冠状动脉左前降支大鼠 iv 氧化苦参碱 5、10、20 mg/kg,能剂量相关地对抗模型大鼠心电图 ST 段抬高和心肌梗死率,减轻结扎诱发的心肌缺血早期室性心律失常,延迟心律失常出现时间。

韩丹丹等^[11]采用结扎大鼠冠状动脉左前降支 5 min 再灌注 10 min 制作缺血再灌注性心律失常模型进行实验,发现在再灌注前 3 min,iv 氧化苦参碱 15、30、60 mg/kg,能剂量相关地延迟室性早搏出现时间、缩短室性心动过速持续时间和心律失常持续时间。贾钰华等^[12]在结扎前 10 min 给缺血再灌注性心律失常模型大鼠 ip 氧化苦参碱 5、10、20 mg/kg,能剂量相关地降低室性心律失常评分。

1.4 治疗人心律失常

郭治彬等^[13]报道 110 例冠心病频发心律失常患者在常规治疗基础上,其中 55 例加服氧化苦参碱胶囊 0.2 g/次,3 次/d,治疗 1 周末达到疗效标准者,每周增加单次 0.1 g,直至最大单次剂量达 0.4 g,有效者连续治疗 3 个月;另外 55 例加服盐酸普罗帕酮 0.15 g/次、3 次/d、治疗 3 个月。结果氧化苦参碱对室性早搏的总有效率为 78.2% 稍低于普罗帕酮的 83.6%;对房室早搏的总有效率为 63.6% 明显低于普罗帕酮组的 89.1%;房性心动过速和阵发性室性心动过速分别为 36.4%、46.2% 均稍低于普罗帕酮组的 58.3%、64.3%;氧化苦参碱对 7 例阵发性房颤无效。可是氧化苦参碱提高冠心病心律失常患者的心率变异性的作用较普罗帕酮更为显著,即提高 24 h 平均窦性 R-R 间期标准差(SDNN)、24 h 内连续 5 min 平均窦性 R-R 间期标准差(SDANN)、24 h 内连续 5 min 窦性 R-R 间期标准差的平均数(SDNNindex)、窦性 R-R 间期差数的均方根和(rMSSD)和 24 h 相邻 R-R 间期差别 > 50 ms 的心搏所占百分数(PNN50),并能显著降低房性早搏和室性早搏次数。王萍等^[14]报道 78 例冠心病心绞痛患者在常规治疗基础上口服上述剂量氧化苦参碱 1 个月就能显著提高上述 5 项

心率变异性指标。

可是史丽新^[15]报道96例心律失常患者均口服美托洛尔12.5 mg/次、3次/d,并进行常规治疗,其中48例加服普罗帕酮,另外48例加服氧化苦参碱,剂量和疗程同郭治彬等的报道^[13],结果加服氧化苦参碱组的总有效率和显效率分别为100%、72.92%,显著高于加服普罗帕酮组的66.67%、和29.17%;提高SDNN、SDANN、SDNNindex、rMSSD、PNN50和降低室性逸搏水平平均优于加服普罗帕酮组;控制心律失常所需时间为 (11.11 ± 1.55) h、住院时间为 (12.13 ± 0.11) d,均明显低于加服普罗帕酮组的 (14.48 ± 2.05) h、 (17.23 ± 1.24) d; 2组不良反应发生率均为8.33%(均为恶性、胸闷和腹胀等)。

2 抗心律失常的作用机制

2.1 正性肌力作用

2.1.1 对正常整体动物心脏的正性肌力作用 王进等^[16]报道给正常麻醉猫iv氧化苦参碱5、10 mg/kg,能增加心输出量、左心室做功指数(LVWI)、心脏指数(CI)、心搏指数(SI)、左心室内压(LVP)、左心室内压最大上升速率(dp/dt_{max}),延长心肌收缩的缩短速度、缩短间隔时间,降低左心室舒张末期压(LVEDP)和心率,但不影响外周血管阻力,因此增加心输出量是其正性肌力所为。10 mg/kg剂量组还能升高平均动脉压、收缩压和舒张压,可能是其增加心输出量所为。给正常麻醉大鼠iv氧化苦参碱10、20 mg/kg,使大鼠心肌收缩力分别提高23.3%、52.2%,并持续10 min,心率分别减慢2.5%、6.5%^[17]。

2.1.2 对病态整体动物心脏的正性肌力作用 马飞等^[18]给每周1次iv阿霉素2 mg/kg共8周制作的慢性心肌损伤模型兔,在每次iv阿霉素前0.5 h,iv氧化苦参碱10 mg/kg,由于能对抗阿霉素诱导的心肌损伤,能够提高低下的心脏收缩功能:升高左心室收缩压(LVSP)和左心室射血分数(LVEF),降低LVEDP。

王雪芳等^[19]给结扎兔冠状动脉左前降支后48 h,连续4周每天ig氧化苦参碱10 mL/kg,可通过改善心肌梗死兔左心室重构;从结扎手术后1周开始就能提高心肌梗死兔的心输出量、左心室收缩末期压(LVESP)和 dp/dt_{max} ,降低LVEDP。杨钰萍等^[20]给结扎大鼠冠状动脉后12 h,连续8周每天ig氧化苦参碱12.5、25、50 mg/kg,由于能抑制心肌梗死大鼠的心肌重构,能剂量相关地提高LVSP、 $\pm dp/dt_{max}$ 和LVMP,降低LVEDP,改善心功能。胡淑婷^[21]给结扎

大鼠冠状动脉左前降支后48 h连续4周每天ip氧化苦参碱25、50、100 mg/kg,能剂量相关地提高心衰大鼠心功能:提高 $\pm dp/dt_{max}$,降低LVEDP。

马瑞等^[22]采用结扎法制作大鼠缺血再灌注心肌损伤模型进行实验,在结扎前10 min,iv氧化苦参碱120 mg/kg,能提高LVSP、 $\pm dp/dt_{max}$ 和心率。周隆书等^[23]在结扎冠状动脉左前降支制作大鼠缺血再灌注心肌损伤模型手术前7 d每天ig氧化苦参碱50 mg/kg,能减轻缺血再灌注性心肌损伤和提高心功能,升高LVSP、 $\pm dp/dt_{max}$ 和心率。

杨晓明等^[24]报道在连续10 d给异丙肾上腺素所致的充血性心衰大鼠sc异丙肾上腺素的同时ip氧化苦参碱100、200 mg/kg,能显著升高低下的心输出量和LVESP,降低升高到LVEDP、心室质量和心室指数。徐清斌团队^[25-27]在sc异丙肾上腺素前后7 d同时ig氧化苦参碱25、50、100 mg/kg,均能显著改善模型大鼠的左心室收缩功能:升高低下的LVSP、 $\pm dp/dt_{max}$ 和心率以及降低全心质量/体质量和左心室质量/体质量比值。

黄小燕等^[28]报道给自发性高血压大鼠连续21周每天ig氧化苦参碱30、60 mg/kg,2个剂量组在给药3周开始均能降低收缩压和舒张压,能改善自发性高血压大鼠的左心室收缩和舒张功能,即升高低下的 $\pm dp/dt_{max}$,60 mg/kg剂量组还能升高LVSP,降低LVEDP。

王秀玉等^[29-30]报道给盲肠结扎穿孔法制作的脓毒症大鼠,在造模的同时iv氧化苦参碱13、26、52 mg/kg,能剂量相关地降低模型大鼠的心率、LVEDP,升高LVSP、 $\pm dp/dt_{max}$ 和平均动脉压,即能提高脓毒症大鼠的心功能。方艳妮等^[31]报道采用重复(第0、14、28天)增量ip柯萨奇病毒,建立慢性病毒性心肌炎小鼠模型,于第42 d后连续28 d,ig氧化苦参碱100 mg/kg,能明显对抗柯萨奇病毒感染小鼠的心脏体质量比值、左心室舒张末期内径、左心室收缩末期内径和心率的升高、以及主动脉血流峰值速度、射血分数和左心室缩短分数的下降,改善心功能。

2.1.3 对离体动物心脏和心肌的正性肌力作用 离体实验均表明氧化苦参碱对多种动物离体心脏和心肌具有正性肌力作用。李青等^[32]报道氧化苦参碱0.5、5、50 mmol/L能使蟾蜍心脏收缩力分别提高14.8%、47.6%、87.3%;心输出量分别提高9.4%、23.0%、50.6%;减慢心率不明显。李新芳等^[33]报道了类似的结果。氧化苦参碱也能浓度相关地提高

戊巴比妥钠或低钙诱发的离体豚鼠衰竭心脏的收缩力和心输出量,也不影响离体衰竭心脏的心率^[32]。李锐松等^[34]报道氧化苦参碱浓度相关地提高固定频率起搏的离体兔左心房的收缩力;0.03 $\mu\text{mol/L}$ 为最小有效浓度,收缩力提高 $(34 \pm 22)\%$;90 $\mu\text{mol/L}$ 为最大有效浓度,收缩力提高 $(231 \pm 97)\%$;9 $\mu\text{mol/L}$ 时收缩力提高 $(98 \pm 15)\%$;浓度达到360 $\mu\text{mol/L}$ 时收缩力降低,兴奋性也降低;9 $\mu\text{mol/L}$ 的氧化苦参碱能使自发节律的兔右心房收缩力提高 $(40 \pm 10)\%$ 。李青等^[32]报道氧化苦参碱0.1~50 mmol/L浓度相关地提高大鼠右心房的收缩力,但浓度达到30 mmol/L时可显著降低其自发收缩频率。可是浓度比李锐松等报道的高千倍。

李锐松等^[35]报道采用豚鼠心室乳头状肌进行离体实验,发现5种苦参碱类生物碱在浓度为 $1 \times 10^{-8} \sim 0.1 \text{ mol/L}$ 时,都能增强乳头状肌的收缩力,最大效应的效能顺序排列:氧化苦参碱>槐定碱>槐果碱>槐胺碱=苦参碱;氧化苦参碱增强收缩力的最大效应为 $(117 \pm 39)\%$,是苦参碱 $(53 \pm 26)\%$ 的2倍;产生最大效应时的浓度为 $(56 \pm 17) \mu\text{mol/L}$,最小中毒浓度为 $(90 \pm 16) \mu\text{mol/L}$,毒性反应表现为半数豚鼠心室乳头状肌出现自发性收缩,其频率大大超过阈刺激频率,半数标本出现兴奋性降低,需要提高刺激电压尚可引发收缩。李青等^[32]报道氧化苦参碱0.01~100 mmol/L能浓度相关地提高离体豚鼠、大鼠和兔心室乳头状肌的收缩力,最大收缩力分别提高69%、45.5%、16.7%

氧化苦参碱可能是通过增强心肌细胞膜上的L-型钙通道电流($I_{\text{Ca-L}}$)产生正性肌力作用。张玉瑶等^[36]报道1 $\mu\text{mol/L}$ 氧化苦参碱能使豚鼠单个心室肌细胞的 $I_{\text{Ca-L}}$ 由给药前的 $(-8.03 \pm 1.90) \text{ pA/pF}$ 增加至 $(-9.93 \pm 2.95) \text{ pA/pF}$,冲洗5 min后 $I_{\text{Ca-L}}$ 恢复至 $(-8.65 \pm 1.38) \text{ pA/pF}$ 。庄宁宁等^[37]报道氧化苦参碱0.01、0.1、1、10 $\mu\text{mol/L}$ 浓度相关地提高豚鼠心室肌细胞膜 $I_{\text{Ca-L}}$ 电流,0.1 $\mu\text{mol/L}$ 可使内向钙电流增加约31%,心肌细胞钙内流-电压曲线下移,不影响激活电位、峰电位及反转电位;使激活曲线向负电位方向变化,半数激活电位增加,对失活曲线无明显影响,不改变 $I_{\text{Ca-L}}$ 失活特性,提示氧化苦参碱浓度相关地和电位依赖性增强心肌细胞膜 $I_{\text{Ca-L}}$ 电流。胡淑婷报道^[21]给慢性心衰模型大鼠连续4周ip氧化苦参碱50、100 mg/kg,能显著提高心衰大鼠单个心肌细胞的 $I_{\text{Ca-L}}$ 电流、钙火花发生率和钙瞬变峰值以及咖啡因诱发的钙瞬变峰值和火花发生率;也能显著提

高心肌细胞钙调控蛋白SERCA2a(肌浆网钙ATP酶)和Cav1.2的基因表达以及SERCA2a和DHPR(细胞膜二氢吡啶受体)的蛋白表达,即氧化苦参碱通过上调开放 $I_{\text{Ca-L}}$ 通道的DHPR表达,促进钙内流,从而激活内钙储库RyR2通道并使其开放,导致大量的 Ca^{2+} 从肌浆网中释放引起胞浆内 Ca^{2+} 浓度瞬时升高,也就是说氧化苦参碱通过钙诱导钙释放的方式增强心肌收缩力;氧化苦参碱还通过上调SERCA2a的表达,增强钙回摄功能,恢复肌浆网内的钙容量,恢复心脏的泵血功能。因此氧化苦参碱对心衰所致的心律失常有效。

可是孙宏丽等^[38-39]报道10 $\mu\text{mol/L}$ 氧化苦参碱不影响细胞外钙浓度为1.8 mmol/L(正常台氏液)或无钙台氏液的静息条件下的豚鼠单个心室肌细胞内钙离子浓度,但能对抗60 mmol/L氯化钾介导的细胞外钙内流,提示氧化苦参碱能抑制电压依赖性钙通道;整体实验也发现在结扎大鼠冠状动脉左前降支前10 min,iv氧化苦参碱5、10、20 mg/kg,在明显减小心肌梗死率的同时能明显对抗急性心肌缺血大鼠心肌 $I_{\text{Ca-L}}$ 通道蛋白 $\alpha 1c$ 的基因表达的上调。

2.2 负性频率作用

王进等^[16]报道麻醉猫iv氧化苦参碱5、10 mg/kg能显著降低心率,心率分别减慢5.1%、9.2%。可是李新芳等^[33]报道兔iv氧化苦参碱37.5 mg/kg不影响心率。而李锐松等^[34]报道9 $\mu\text{mol/L}$ 氧化苦参碱能显著降低离体兔右心房的自动节律性,能对抗氯化钙提高兔右心房的自动节律作用。李青等^[32]报道氧化苦参碱0.5、5、50 mmol/L浓度相关地提高离体蟾蜍心脏的收缩力,但不影响心率,也不影响戊巴比妥钠或低钙诱导离体蟾蜍衰竭心脏的心率。李新芳等^[33]也报道氧化苦参碱能增强离体蟾蜍心脏的收缩力,不影响心率。

麻醉大鼠iv氧化苦参碱10 mg/kg^[7]或15 mg/kg^[5]均能使大鼠心率减慢,P-R和Q-T间期明显延长,证明氧化苦参碱对大鼠心脏有负性频率和负性传导作用。590 $\mu\text{mol/L}$ 氧化苦参碱能使异丙肾上腺素诱发的离体大鼠右心房心率加快的量效曲线平行右移^[5]。可是李青等^[17]报道麻醉大鼠iv氧化苦参碱10、30 mg/kg减慢心率不明显。刘芬等^[40]报道大鼠iv氧化苦参碱30、60、90 mg/kg后1 min时剂量相关地降低心率,只有90 mg/kg组减慢心率作用持续10 min。氧化苦参碱浓度达到30 mmol/L时可显著降低离体大鼠右心房的自发收缩频率^[32]。给脓毒症大鼠iv氧化苦参碱13、26、52 mg/kg,能剂量相

关地降低心率,改善心肺功能^[29-30]。

但对病理性心率减慢,如对缺血再灌注心肌损伤大鼠和异丙肾上腺素致充血性心衰大鼠,iv或ig氧化苦参碱均能提高心率^[22-23,25-27]。

2.3 负性异位自律性作用

2.3.1 对大鼠心脏的负性异位自律性作用 李霞等^[4]报道给麻醉大鼠iv氧化苦参碱30 mg/kg,能显著降低在体大鼠心室肌细胞的动作电位幅度(APA)和动作电位的0相最大上升速率($V_{\max}$),缩短50%复极化动作电位时程(APD_{50})和90%复极化动作电位时程(APD_{90}),不影响10%复极化动作电位时程(APD_{10})。李锐松等^[41]报道氧化苦参碱50 $\mu\text{mol/L}$ 能使离体大鼠心肌细胞搏动频率减慢50%,能对抗异丙肾上腺素的正性频率作用,能加强普萘洛尔的负性频率作用, α_1 受体拮抗剂哌唑嗪能阻断,而 α_2 受体拮抗剂育亨宾不能阻断50 $\mu\text{mol/L}$ 氧化苦参碱的此种负性频率作用;100 $\mu\text{mol/L}$ 氧化苦参碱能使心肌细胞搏动频率减慢31%,250 $\mu\text{mol/L}$ 反而使频率提高32%,且可被普萘洛尔所拮抗。似乎氧化苦参碱低浓度时的负性频率作用与兴奋 α_1 受体有关、高浓度时的正性频率作用与兴奋 β 受体有关。

2.3.2 对兔心脏的负性异位自律性作用 李锐松等^[34]报道氧化苦参碱9 $\mu\text{mol/L}$ 可显著降低肾上腺素致离体兔左心房出现自律性收缩的阈浓度1.4倍,即使氧化苦参碱浓度累积至30 $\mu\text{mol/L}$ 也不影响左心房的兴奋性;9~30 $\mu\text{mol/L}$ 均能缩短左心房的功能不应期。温强等^[42]采用离体兔心室肌细胞进行实验,发现氧化苦参碱40、80、160 $\mu\text{mol/L}$ 浓度相关地对抗去甲肾上腺素延长心室肌细胞的 APD_{10} 、 APD_{50} 和 APD_{90} ,降低 $V_{\max}$,不影响APA和静息电位。韩丹丹等^[11]报道氧化苦参碱0.1、1、10 mmol/L能浓度相关地降低离体兔心室乳头状肌的APA,缩短 APD_{10} 、 APD_{50} 和 APD_{90} ,而钾通道阻断剂四乙基铵能减弱氧化苦参碱的这些作用。

刘艳明等报道^[43]缺血缺氧灌流液能使离体兔左心室流出道细胞变为慢反应自律细胞:显著加快4相自动去极速率(VDD)和自发放电频率(RPF),升高APA,缩短 APD_{50} 和 APD_{80} ,并出现心律失常。而氧化苦参碱80 $\mu\text{mol/L}$ 可显著延长其 APD_{50} 和 APD_{80} ,降低APA、VDD和RPF,使RPF逐渐恢复正常。王雪芳等^[44]报道氧化苦参碱25、50、100 $\mu\text{mol/L}$ 灌流液能浓度相关地使正常离体兔右心室流出道心肌细胞跨膜电位中的 APD_{50} 和 APD_{90} 缩短、VDD和RPF变慢, $V_{\max}$ 变快,APA变小,但只有100 $\mu\text{mol/L}$

浓度的氧化苦参碱表现出作用明显;也浓度相关地使酸中毒离体兔右心室流出道慢反应自律细胞跨膜电位中的 APD_{50} 和 APD_{90} 延长、APA变大、 $V_{\max}$ 加快、VDD和RPF减慢,也是100 $\mu\text{mol/L}$ 浓度作用明显。提示氧化苦参碱对异位的慢反应自律细胞所致的心律失常有明显的保护作用。

2.3.3 对豚鼠心脏的负性异位自律性作用 张玉瑶等^[45]报道氧化苦参碱1 $\mu\text{mol/L}$ 对离体豚鼠单个心室肌细胞的静息电位和超射值无明显影响,但可使 APD_{50} 由给药前的(535±30)ms缩短至(490±47)ms, APD_{90} 由给药前的(572±50)ms缩短至(550±35)ms,冲洗5 min后 APD_{50} 恢复至(498±32)ms, APD_{90} 恢复至(554±61)ms。

曾建新等^[46]报道给部分结扎犬冠状动脉左前降支造成前壁心肌梗死犬iv氧化苦参碱50 mg/kg,轻度延长模型犬II导联QTc(由平均388 ms延长至424 ms);能显著提高左心室舒张期兴奋阈值(DET)、左心室正常区DET,但提高梗塞区DET不够明显;能显著延长右心室、左心室正常区和梗塞区的有效不应(ERP):延长率分别为20%、20%和14%;但能轻度增大左心室、左心室正常区和梗塞区的ERP的离散度;此剂量氧化苦参碱对程控电刺激诱发心肌梗死犬室性心律失常的发生率无明显影响,对心肌梗死犬自发的室颤发生率也无明显影响。

陈霞等^[47]报道氧化苦参碱100、300、1 000 $\mu\text{mol/L}$ 浓度相关地抑制离体豚鼠心室肌细胞膜钠电流,在300 $\mu\text{mol/L}$ 浓度时能使钠电流的电流-电压曲线上移。蔡本志等^[48]报道氧化苦参碱10~1 000 $\mu\text{mol/L}$ 浓度相关地抑制离体大鼠海马神经元细胞膜钠通道,半数抑制浓度为(46.1±1.3) $\mu\text{mol/L}$,在30 $\mu\text{mol/L}$ 时可使钠电流的电流-电压曲线上移,并改变钠电流的翻转电位,不影响激活电位和峰电位。通道动力学研究显示氧化苦参碱可促进钠电流复活曲线向右移动,减慢通道失活状态恢复至激活状态的过程,但对激活曲线和失活曲线无明显影响。李晓天等^[49]报道氧化苦参碱浓度在4 mmol/L时对兔血细胞膜上的Na,K-ATP酶活性的抑制率为20.6%。提示氧化苦参碱阻滞钠通道可能是其抗心律失常的作用机制之一。

张莹等^[50]报道氧化苦参碱浓度为1 $\mu\text{mol/L}$ 时能促进定位于HERG-HEK细胞膜上的HERG钾通道(系编码心肌快速激活的延迟整流的亚基因)的表达,浓度为100 $\mu\text{mol/L}$ 时不影响HERG钾通道

表达,因此可避免长时间应用氧化苦参碱导致的QT综合征出现。

3 结语

氧化苦参碱对心脏具有正性肌力和负性频率作用,对心肌自律性:在低浓度时降低、高浓度时提高自律性。氧化苦参碱能显著降低变为慢反应自律细胞的心室肌的自律性。其正性肌力作用的机制系促进外钙内流,从而促进心肌细胞内的肌浆网钙大量释放所致。而负性频率和负性自律性产生的机制与阻滞钠离子通道有关。由于苦参碱是氧化苦参碱的主要代谢物^[1],而苦参碱阻滞钾离子通道是其抗心律失常的作用机制之一^[51],应该加强氧化苦参碱对钾离子通道的研究。氧化苦参碱能防治心力衰竭、心肌缺血和各种化学品引起的心律失常。另外,苦参碱类生物碱具有免疫促进作用^[52],尤其适合免疫力降低的老年心律失常患者。在新剂型方面,也有人对氧化苦参碱磷脂复合物自乳化释药系统进行研究,以期提高生物利用度^[53]。

总之,目前对苦参碱类生物碱抗心律失常的研究,药理研究较多,而临床研究相对较少,以后应加强其抗心律失常的人体研究,以便为新药研发提供依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 张明发,沈雅琴. 氧化苦参碱的药动力学研究进展 [J]. 药物评价研究, 2020, 43(9): 1903-1911.
Zhang M F, Shen Y Q. Research advance on pharmacokinetics of oxymatrine [J]. Drug Eval Res, 2020, 43(9): 1903-1911.
- [2] 查力,钱家庆,吕富华. 粉防己碱和苦参总碱的抗实验性心律失常作用 [J]. 中国药理学报, 1981, 2(1): 26-28.
Zha L, Qian J Q, Lü F H. Effects of tetrandrine and Sophora flavescens against experimental arrhythmia [J]. Acta Pharmacol Sin, 1981, 2(1): 26-28.
- [3] 张宝凤,宋丽艳,李秀琴,等. 苦参总碱抗实验性心律失常作用的研究 [J]. 中药通报, 1985, 10(5): 37-38.
Zhang B F, Song L Y, Li X Q, et al. Effect of Sophora flavescens alkaloids against experimental arrhythmia [J]. Bull CMM, 1985, 10(5): 37-38.
- [4] 陈霞,李英骥,葛静岩,等. 氧化苦参碱对正常及乌头碱诱发心律失常大鼠动作电位的影响 [J]. 吉林大学学报:医学版, 2004, 30(5): 704-706.
Chen X, Li Y J, Ge J Y, et al. Effects of oxymatrine on action potential in normal rats and arrhythmic rats induced by aconitine [J]. J Jilin Univ: Med Ed, 2004, 30(5): 704-706.
- [5] 张宝恒,孔祥军,蔡预立,等. 氧化苦参碱抗心律失常作用 [J]. 北京医科大学学报, 1988, 20(6): 419-421.
Zhang B H, Kong X J, Cai Y L, et al. Antiarrhythmia effect of oxymatrine [J]. J Beijing Med Univ, 1988, 20(6): 419-421.
- [6] 黄海平,刘翠华. 氧化苦参碱抗大鼠实验性心律失常的作用探讨 [J]. 中国医药指南, 2008, 6(6): 189-191.
Huang H P, Liu C H. Effective exploration of oxymatrine against experimental arrhythmia in rats [J]. Guide Chin Med, 2008, 6(6): 189-191.
- [7] 黄彩云,黄胜英,谢世荣,等. 氧化苦参碱抗心律失常作用的实验研究 [J]. 大连医科大学学报, 2001, 23(4): 262-263, 269.
Huang C Y, Huang S Y, Xie S R, et al. Experimental studies on antiarrhythmic effects of oxymatrine [J]. J Dalian Med Univ, 2001, 23(4): 262-263, 269.
- [8] 许青媛. 苦参碱和氧化苦参碱抗心律失常和实验研究(摘要) [J]. 陕西新医药, 1981, 10(4): 58.
Xu Q Y. Antiarrhythmic action and experimental studies of matrine and oxymatrine (Abstract) [J]. Shaanxi J New Med, 1981, 10(4): 58.
- [9] 闫应举,闫希玲,邵伯琴. 氧化苦参碱的抗心律失常作用 [J]. 药学通报, 1980, 15(6): 282.
Yan Y J, Yan X L, Shao B Q. Antiarrhythmic action of oxymatrine [J]. Chin Pharm Bull, 1980, 15(6): 282.
- [10] 商蕾,王玲,孙宏丽,等. 氧化苦参碱对大鼠急性心肌缺血保护作用的研究 [J]. 哈尔滨医科大学学报, 2005, 39(2): 124-126, 129.
Shang L, Wang L, Sun H L, et al. Protective effects of oxymatrine on acute myocardial ischemia in rats [J]. J Harbin Med Univ, 2005, 39(2): 124-126, 129.
- [11] 韩丹丹,张文杰,刘洁,等. 氧化苦参碱对缺血再灌注致心律失常的影响及其机制 [J]. 吉林大学学报:医学版, 2007, 33(6): 1047-1049.
Han D D, Zhang W J, Liu J, et al. Effect of oxymatrine on arrhythmia induced by ischemia-reperfusion and mechanisms [J]. J Jilin Univ: Med Ed, 2007, 33(6): 1047-1049.
- [12] 贾钰华,张云仙,周玉萍,等. 定心方、氧化苦参碱治疗大鼠缺血再灌注心律失常及对ICAM-1表达的影响 [J]. 辽宁中医杂志, 2008, 35(1): 32-34.
Jia Y H, Zhang Y X, Zhou Y P, et al. Effects of DingXin recipe and oxymatrine on reperfusion arrhythmias with rats and Expression of ICAM-1 [J]. J Liaoning TCM, 2008, 35(1): 32-34.
- [13] 郭治彬,付金国,赵勇,等. 氧化苦参碱对冠心病患者心律失常及心率变异性的影响 [J]. 中国中西医结合杂志,

- 2006, 26(4): 311-315.
- Guo Z B, Fu J G, Zhao Y, et al. Therapeutic efficacy of oxymatrine on arrhythmia and heart rate variability in patients with coronary heart disease [J]. Chin J Integr Tradit West Med, 2006, 26(4): 311-315.
- [14] 王 萍, 李 芳. 动态心电图评价丹红注射液联合氧化苦参碱对冠心病心绞痛患者心肌缺血总负荷、心率变异性、Q-T离散度的影响 [J]. 中国中医药科技, 2018, 25(6): 867-868.
- Wang P, Li F. Effect of Danhong injection with oxymatrine on myocardial ischemia total load, heart rate variability and Q-T dispersity in patients with coronary heart disease and stenocardia [J]. Chin J Trad Med Sci Technol, 2018, 25(6): 867-868.
- [15] 史丽新. 心律失常患者采用氧化苦参碱治疗的效果及心率变异性分析 [J]. 医学理论与实践, 2020, 33(5): 736-737.
- Shi L X. Therapeutic efficacy of oxymatrine on patients with arrhythmia and analysis on heart rate variability [J]. J Med Theor Prac, 2020, 33(5): 736-737.
- [16] 王 进, 李 青, 毛晓洁, 等. 氧化苦参碱的血流动力学 [J]. 沈阳药科大学学报, 2000, 17(2): 140-142.
- Wang J, Li Q Mao X J, et al. Study on the hemodynamic of oxymatrine [J]. J Shenyang Pharm Univ, 2000, 17(2): 140-142.
- [17] 李 青, 王世久, 杨庆华, 等. 氧化苦参碱对大鼠在位心脏的作用 [J]. 山西医科大学学报, 2000, 31(3): 221.
- Li Q, Wang S J, Yang Q H, et al. Effect of oxymatrine on heart of rats in situ [J]. J Shanxi Med Univ, 2000, 31(3): 221.
- [18] 马 飞, 李小平, 郑磊贞, 等. 氧化苦参碱对阿霉素心脏毒性的影响 [J]. 肿瘤, 2007, 27(6): 441-444.
- Ma F, Li X P, Zheng L Z, et al. The protective effects of oxymatrine against adriamycin-induced cardiotoxicity in rabbits [J]. Tumor, 2007, 27(6): 441-444.
- [19] 王雪芳, 刘艳明. 氧化苦参碱对急性心肌梗死家兔心功能和左心室重构的影响 [J]. 中国应用生理学杂志, 2015, 31(2): 123-126.
- Wang X F, Liu Y M. Effect of oxymatrine on cardiac function and left ventricular remodeling in rabbits after acute myocardial infarction [J]. Chin Appl Physiol, 2015, 31(2): 123-126.
- [20] 杨钰萍, 沈祥春, 刘兴德, 等. 氧化苦参碱对急性心肌梗死诱发实验性大鼠心肌重塑的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(6): 125-128, 133.
- Yang Y P, Shen X C, Liu X D, et al. Protective effect of oxymatrine on cardiac remodeling after acute myocardial infarction induced by ligated coronary in rats [J]. Chin J Exp Trad Med Formulae, 2010, 16(6): 125-128, 133.
- [21] 胡淑婷. 慢性心衰大鼠心肌细胞钙调控异常及药物干预的研究 [D]. 上海: 第二军医大学, 2011.
- Hu S T. Abnormal intracellular Ca^{2+} handling in chronic rat heart failure and effect of oxymatrine [D]. Shanghai: Second Military Medical University, 2011.
- [22] 马 瑞, 魏红亮, 王 云, 等. 氧化苦参碱对大鼠缺血再灌注心肌损伤的保护作用机制研究 [J]. 现代生物医学进展, 2016, 16(31): 6028-6030, 6064.
- Ma R, Wei H L, Wang Y, et al. Protection on mechanism research on oxymatrine for the myocardial ischemia reperfusion injury rats [J]. Progress Modern Biomed, 2016, 16(31): 6028-6030, 6064.
- [23] 周隆书, 赵国龙, 王 云, 等. 氧化苦参碱预处理对大鼠缺血再灌注损伤心肌保护作用及其机制研究 [J]. 宁夏医科大学学报, 2015, 37(6): 650-656.
- Zhou L S, Zhao G L, Wang Y, et al. Protective effect of oxymatrine preconditioning on myocardial ischemia-reperfusion injury in rats [J]. J Ningxia Med Univ, 2015, 37(6): 650-656.
- [24] 杨晓明, 徐 华, 王 恬, 等. 氧化苦参碱对心肌损伤大鼠心功能保护作用的研究 [J]. 中国医药导刊, 2007, 9(2): 146-149.
- Yang X M, Xu H, Wang T, et al. The investigation about protective mechanism of oxymatrine on cardiac function in rats with myocardial injury [J]. Chin J Med Guide, 2007, 9(2): 146-149.
- [25] 徐庆斌, 熊爱琴, 徐烨华, 等. 氧化苦参碱对充血性心衰大鼠心肌组织相关因子表达的影响 [J]. 华中科技大学学报: 医学版, 2018, 47(5): 568-573, 588.
- Xu Q B, Xiong A Q, Xu Y H, et al. Effects of oxymatrine on the expression of myocardial tissue-related factors in rats with congestive heart failure [J]. Acta Med Univ Sci Technol Huazhong: Med Ed, 2018, 47(5): 568-573, 588.
- [26] 王 洋. 氧化苦参碱调控ADMA/一氧化氮通路抑制大鼠慢性心力衰竭的作用 [D]. 银川: 宁夏医科大学, 2014.
- Wang Y. Cardioprotective effect of oxymatrine on chronic heart failure via the regulation of ADMA/nitric oxide pathway in rats [D]. Yinchuan: Ningxia Medical University, 2014.
- [27] 徐烨华. 氧化苦参碱对慢性心力衰竭大鼠心肌COX-2/PGIS表达的影响 [D]. 银川: 宁夏医科大学, 2015.
- Xu YH. The effect of oxymatrine on myocardial COX-2/PGIS expression in rat with chronic heart failure [D]. Yinchuan, Ningxia Medical University, 2015.
- [28] 黄小燕, 姜法铭, 王 坤, 等. 氧化苦参碱对自发性高血压大鼠血流动力学的影响 [J]. 上海中医药杂志, 2012, 46(12): 67-69.
- Huang X Y, Jiang F M, Wang K, et al. Effects of oxymatrine on hemodynamic parameters in

- spontaneously hypertensive rats [J]. SH J TCM, 2012, 46(12): 67-69.
- [29] 王秀玉, 张鸣号, 杨美玲, 等. 氧化苦参碱对脓毒症大鼠心肌细胞凋亡的影响 [J]. 宁夏医学杂志, 2014, 36(4): 294-296, 288.
- Wang X Y, Zhang M H, Yang M L, et al. Effect of oxymatrine on myocardial apoptosis in rat with sepsis [J]. Ningxia Med J, 2014, 36(4): 294-296, 288.
- [30] 张鸣号. 氧化苦参碱对感染性休克大鼠心肺组织的保护作用 [D]. 银川: 宁夏医科大学, 2009.
- Zhang M H. Protective effect of oxymatrine on cardiopulmonary tissue in rats with septic shock [D]. Yinchuan: ningxia Medical University, 2009.
- [31] 方艳妮, 郭春燕, 汪翼. 氧化苦参碱对慢性病毒性心肌炎小鼠心肌的保护作用 [J]. 实用儿科临床杂志, 2010, 25(1): 25-27.
- Fang Y N, Guo C Y, Wang Y. Protective effect of oxymatrine on myocardium of mice with chronic viral myocarditis [J]. J Practical Pediatr Clin, 2010, 25(1): 25-27.
- [32] 李青, 王进, 王世久, 等. 氧化苦参碱的强心作用 [J]. 沈阳药科大学学报, 1999, 16(4): 281-284.
- Li Q, Wang J, Wang S J, et al. Studies on the cardiotonic activities of oxymatrine [J]. J Shenyang Pharm Univ, 1999, 16(4): 281-284.
- [33] 李新芳, 杨庆利, 丁一上, 等. 氧化苦参碱对心血管作用的初步研究 [J]. 兰州医学院学报, 1982(4): 26-30.
- Li X F, Yang Q L, Ding Y S, et al. Preliminary study of oxymatrine on cardiovascular effect [J]. J Lanzhou Med College, 1982(4): 26-30.
- [34] 李锐松, 姚秀娟, 陈水英, 等. 氧化苦参碱对离体兔心房的作用 [J]. 中国药理学报, 1986, 7(3): 216-218.
- Li R S, Yao X J, Chen S Y, et al. Effect of oxymatrine on isolated cardiac atrium of rabbits [J]. Acta Pharmacol Sin, 1986, 7(3): 216-218.
- [35] 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 [J]. 中国药理学报, 1986, 7(3): 219-221.
- Li R S, Chen S Y. Effects of seven alkaloids in *Sopgora alopeuroides* on contractility of papilliform muscles in guinea pig [J]. Acta Pharmacol Sin, 1986, 7(3): 219-221.
- [36] 张玉瑶, 王吉锡, 刘洋. 氧化苦参碱对豚鼠心室肌细胞L-型钙通道电流的影响 [J]. 职业技术, 2014(5): 101-102.
- Zhang Y Y, Wang J X, Liu Y. Effect of oxymatrine on L-type calcium channel current in single ventricular myocyte of guinea pig [J]. Vocation Technol, 2014(5): 101-102.
- [37] 庄宁宁, 李自成, 张爱东, 等. 氧化苦参碱对豚鼠心室肌细胞膜L-型钙通道的影响 [J]. 中国心脏起搏与心电生理杂志, 2004, 18(3): 209-211.
- Zhuang N N, Li Z C, Zhang A D, et al. The effect of oxymatrine on L-type calcium channel in isolated ventricular myocytes of guinea pig [J]. Chin J Cardiac Pacing Electrophysiol, 2004, 18(3): 209-211.
- [38] 孙宏丽, 许超千, 李哲, 等. 氧化苦参碱对豚鼠单个心室肌细胞胞浆 $[Ca^{2+}]_i$ 的影响 [J]. 中国药理学杂志, 2004, 39(4): 264-266.
- Sun H L, Xu C Q, Li Z, et al. Effect of oxymatrine on $[Ca^{2+}]_i$ in single ventricular myocyte of guinea pig [J]. Chin Pharm J, 2004, 39(4): 264-266.
- [39] 孙宏丽, 商蕾, 杨宝峰, 等. 氧化苦参碱心肌保护作用及其作用靶点的研究 [J]. 中草药, 2007, 38(1): 69-72.
- Sun H L, Shang L, Yang B F, et al. Cardioprotective effects and their action targets of oxymatrine [J]. Chin Trad Herb Drugs, 2007, 38(1): 69-72.
- [40] 刘芬, 刘洁, 王秋静, 等. 氧化苦参碱对大鼠血压的影响 [J]. 吉林大学学报: 医学版, 2005, 31(3): 417-419.
- Liu F, Liu J, Wang Q J, et al. Effects of oxymatrine on blood pressure in rats [J]. J Jilin Univ Med Ed, 2005, 31(3): 417-419.
- [41] 李锐松, 余传林, 金行中. 氧化苦参碱对体外培养心肌细胞搏动的影响 [J]. 中国药理学报, 1989, 10(6): 530-532.
- Li R S, Yu C L, Jing X Z. Effect of oxymatrine on pulsation of myocardial cells *in vitro* [J]. Acta Pharmacol Sin, 1989: 10(6): 530-532.
- [42] 温强, 王雪芳, 刘艳明, 等. 氧化苦参碱对去甲肾上腺素条件下兔心室肌细胞膜电位改变的影响 [J]. 河北北方医学院学报: 自然科学版, 2015, 31(1): 85-87.
- Wen Q, Wang X F, Wang Z Y, et al. Electrophysiology effect of oxymatrine on ventricle muscle cell of rabbits in conditions of norepinephrine [J]. J Hebei North Univ: Nat Sci Ed, 2015, 31(1): 85-87.
- [43] 刘艳明, 王雪芳. 氧化苦参碱对缺血缺氧致兔心律失常保护作用及机制研究 [J]. 河北医药, 2015, 37(9): 1308-1310.
- Liu Y M, Wang X F. Study on the protective effects and action mechanism of oxymatrine on hypoxia and ischemia-induced arrhythmia in rabbit left ventricular outflow tract cells [J]. Hebei Med J, 2015, 37(9): 1308-1310.
- [44] 王雪芳, 刘艳明. 氧化苦参碱对酸中毒兔右心房流出道心肌细胞跨膜电位的影响 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2015, 21(2): 162-164.
- Wang X F, Liu Y M. Effects of oxymatrine on the transmembrane potential of myocardial cells of right ventricle outflow tract with acidosis in rabbits [J]. Chin J Basic TCM, 2015, 21(2): 162-164.
- [45] 张玉瑶, 王吉锡, 刘洋. 氧化苦参碱对豚鼠心室肌细胞

- 动作电位的影响 [J]. 黑龙江医学, 2014, 38(6): 620-621.
- Zhang Y Y, Wang J X, Liu Y. Effect of oxymatrine on action potential duration of cardiac myocytes in guinea pig [J]. Helongjiang Med J, 2014, 38(6): 620-621.
- [46] 曾建新, 曹宏宇, 李青, 等. 氧化苦参碱对心肌梗死犬心律失常的作用 [J]. 中国药理学报, 1996, 17(4): 379-382.
- Zeng J X, Cao H Y, Li Q, et al. Effects of oxymatrine on arrhythmia in dogs with myocardial infarction [J]. Acta Pharmacol Sin, 1996, 17(4): 379-382.
- [47] 陈霞, 李英骥, 张文杰, 等. 氧化苦参碱对豚鼠心室肌细胞钠电流的影响 [J]. 白求恩医科大学学报, 2001, 27(1): 41-42.
- Chen X, Li Y J, Zhang W J, et al. Effects of oxymatrine on sodium current in isolated ventricular cells in guinea pig [J]. J Norman Bethune Univ Med Sci, 2001, 27(1): 41-42.
- [48] 蔡本志, 王玲, 李春莉, 等. 氧化苦参碱对大鼠海马神经元细胞钠通道的影响 [J]. 哈尔滨医科大学学报, 2007, 41(2): 85-88.
- Cai B Z, Wang L, Li C L, et al. Effects of oxymatrine on sodium channels in cultured rat hippocampal neurons [J]. J Harbin Med Univ, 2007, 41(2): 85-88.
- [49] 刘晓天, 汤汉芬, 须育方. 中药成分芍药苷、苦参碱及氧化苦参碱对膜酶作用的初步研究 [J]. 中国药学杂志, 1993, 28(11): 658-660.
- Liu X T, Tang H F, Xu Y F. Preliminary studies of paeoniflorin, matrine and oxymatrine on enzyme in cell membrane [J]. Chin Pharm J, 1993, 28(11): 658-660.
- [50] 张莹, 杜鹃, 孙宏丽, 等. 苦参碱、氧化苦参碱和白藜芦醇对HERG钾通道表达的影响 [J]. 药学学报, 2007, 42(2): 139-144.
- Zhang Y, Du J, Sun H L, et al. Effects of matrine, oxymatrine and resveratrol on HERG channel expression [J]. Acta Pharm Sin, 2007, 42(2): 139-144.
- [51] 许超千, 董德利, 杜智敏, 等. 苦参碱、小檗胺与胺碘酮、RP58866抗心律失常作用的比较 [J]. 药学学报, 2004, 39(9): 691-694.
- Xu C Q, Dong D L, Du Z M, et al. Comparison of the anti-arrhythmic effects of matrine and berbamine with amiodarone and RP58866 [J]. Acta Pharm Sin, 2004, 39(9): 691-694.
- [52] 张明发, 沈雅琴. 苦参碱类生物碱免疫促进作用的研究进展 [J]. 药物评价研究, 2019, 42(3): 579-585.
- Zhang M F, Shen Y Q. Research advances on immunostimulation of matrine-type alkaloids [J]. Drug Eval Res, 2019, 42(3): 579-585.
- [53] 王益, 李婉蓉, 杨佳佳, 等. 氧化苦参碱磷脂复合物自乳化释药系统的研制 [J]. 中草药, 2018, 49(18): 4277-4283.
- Wang Y, Li W R, Yang J J, et al. Development of self-emulsifying drug delivery system for oxymatrine phospholipid complex [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2018, 49(18): 4277-4283.

[责任编辑 李红珠]