

小檗胺对大鼠和兔心肌梗塞的保护作用

王晓虹、杨宝峰、李亦秀、李文汉 (哈尔滨医科大学药理教研室, 哈尔滨 150006)

提要 小檗胺是一种双苄基异喹啉生物碱, 近来发现它对心血管有明显的保护作用。本文在兔和大鼠急性心肌梗塞模型上观察了小檗胺对心肌的保护作用。发现小檗胺能使梗塞面积缩小, 减少家兔心肌梗塞后的Q波数; 能对抗家兔冠脉结扎后引起的CPK及FFA血中含量的增加; 亦能抑制大鼠急性缺血所造成的FFA的升高。

关键词 小檗胺; 心肌梗塞; 肌酸激酶; 非酯化脂肪酸

小檗胺(berbamine)是一种双苄基异喹啉生物碱, 其结构与粉防己碱相似, (图1)后者对心血管有明显的作用^(1,2), 从构效关系分析, 小檗胺可能具有与粉防己碱相似的药理作用。现已发现, 小檗胺能使各种动物血压下降⁽³⁾; 对离体豚鼠心室乳头肌, 心房及人心耳梳状肌都有明显的抑制作用, 能松弛猪离体冠状动脉条; 并具有不同程度的抗心律失常效应⁽⁴⁾。本文在大鼠和家兔实验性心肌梗塞模型上, 观察了小檗胺对心肌梗塞面积, ECG, CPK以及FFA的影响。

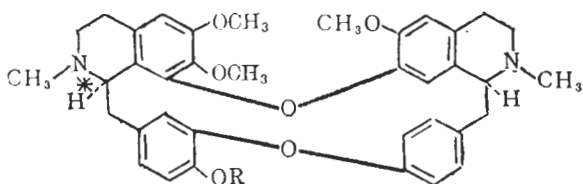


Fig 1. Berbamine (R=H); Tetrandrine (R=CH₃).

*beta-position in tetrandrine.

材 料

盐酸小檗胺系中国科学院林业土壤研究所提供, 为淡黄色粉末, 纯度在96%以上, 用蒸馏水配成1%溶液, 调pH至5.3-5.4, 0.25%维拉帕米(verapamil原名戊脉安)为芬兰ORIN

PHARMACEUTICA 产品。

方法和结果

对兔急性心肌缺血的保护作用 兔39只, ♂, 体重 $2.4 \pm SD 0.6$ kg, iv戊巴比妥钠55 mg/kg麻醉, 随机分成小檗胺(5 mg/kg)组, 维拉帕米(0.5 mg/kg)组, 等量生理盐水对照组。iv 5 min后, 胸骨左缘剪断第3第4肋骨, 用0/3丝线双道结扎冠状动脉左前降支根部。描记术前, 术后即刻, 4, 24和32 h的II导, V₄, V_{4R}导联心电图。仰卧位记录ECG。仿文献⁽⁵⁾测定血中CPK和FFA含量。24 h均再给药一次, 剂量同前。

1. 对CPK的影响 兔在术前及术后4, 24 h由颈静脉取血1.8 ml, 测定CPK及FFA。结扎前血清中CPK含量为 $4.2 \pm SD 2.1$ mmol/L, 术后测定结果见表1。

从表中可看出, 小檗胺组及维拉帕米组4和24 h血中CPK含量明显低于盐水对照组。

2. 对FFA的影响 各组兔术前血清FFA均值为 189 ± 64 μmol/L, 术后4和24 h测定结果见表1。给药两组兔4和24 h血中FFA含量较盐水对照组明显降低。

3. 对心肌梗塞面积的影响 冠脉结扎后32 h, 将兔击头处死, 迅速取出心脏, 自来水冲洗, 剔除心房, 将全心室切成3片, 放入NBT染色液中, 于37℃恒温水浴15 min⁽⁶⁾, 然后剪下坏死区称重, 计算梗塞区占全心室肌重量的百分比。结果见表1。

小檗胺组及维拉帕米组心肌梗塞面积明显低于盐水对照组。

4. 对家兔心肌梗塞后Q波的影响 冠脉结扎后4, 24和32 h将左胸前导联(V₄)及右胸前导联(V_{4R})EGG中出现Q波的例数总计起来统计, 小檗胺组和戊脉安组出现Q波例数为13

Tab 1. Effects of berbamine and verapamil after coronary artery ligation in rabbits. $\bar{x} \pm SD$. * $p > 0.05$, ** $p < 0.05$, *** $p < 0.01$

	Dose (mg/kg)	Rabbits	CPK (mmol/L)		FFA ($\mu\text{mol/L}$)		Infarct size ratio (%) 32 h
			4 h	24 h	4 h	24 h	
Control	—	13	14.1 \pm 3.7	25.7 \pm 6.7	517 \pm 174	459 \pm 201	18.0 \pm 1.8
Berbamine	5	14	8.6 \pm 1.2***	18.2 \pm 5.4***	377 \pm 164**	306 \pm 73**	8.9 \pm 2.3***
Verapamil	0.5	12	9.0 \pm 2.0***	19.6 \pm 5.0**	437 \pm 160*	302 \pm 103**	9.6 \pm 3.3***

和 25, 而盐水对照组为 55, χ^2 检验, 小檗胺与维拉帕米组均明显低于盐水对照组。

对大白鼠心肌梗塞的保护作用 大鼠 57 只, ♀♂不限, 体重 205 \pm 45 g, 随机分成对照组, 维拉帕米, 小檗胺组。ip 戊巴比妥钠 60 mg/kg 麻醉。对照组及维拉帕米组分别由尾 iv 等容积生理盐水和维拉帕米 (1.7 mg/kg), 观察 5 min; 小檗胺分成 10 mg/kg 组和 15 mg/kg 组, ip, 观察 30 min。在第 5, 6 肋间插入弯止血钳, 扩大切口约 10 mm, 撕破心包后, 立即挤压胸腔, 暴露心脏⁽⁷⁾, 按文献⁽⁸⁾描述的界标, 肺 A 圆锥左缘左心耳下缘 1 mm 处用 000,000 无损伤线结扎左冠状动脉, 缝合胸壁。

1. 对 FFA 的影响 大鼠分别于术前, 术后 1 和 4 h 由颈静脉取血 1.0 ml, 测定其血清中 FFA 含量, 术前各组大鼠血清 FFA 均值为 267 \pm 45 $\mu\text{mol/L}$ 。术后 1 和 4 h 变化情况见表 2。

Tab 2. Free fatty acids contents ($\mu\text{mol/L}$). $\bar{x} \pm SD$. ** $p < 0.05$

	Dose (mg/kg)	Rats	After	
			1 h	4 h
Control	—	10	449 \pm 101	588 \pm 177
Berbamine	10(ip)	10	353 \pm 59**	443 \pm 113**
Verapamil	1.7(iv)	7	342 \pm 64**	419 \pm 68**

给药组术后 1 和 4 h FFA 明显低于盐水对照组。

2. 对心肌梗塞面积的影响 各组大鼠于结扎后 4 h⁽⁹⁾, 开胸剪取心脏, 自来水冲洗, 剔除心房, 将全心室切成三片放入 NBT 染色液中, 37 $^{\circ}\text{C}$ 染色 15 min, 然后剪下缺血坏死组织称重,

Tab 3. Infarct sizes in rats. $\bar{x} \pm SD$. *** $p < 0.01$

	Route	Dose (mg/kg)	Rats	Infarct size ratio (%)
Berbamine	ip	15	12	8.3 \pm 2.2***
Control	—	—	13	19.0 \pm 2.2
Berbamine	ip	10	13	11.4 \pm 2.4***
Verapamil	iv	1.7	7	11.6 \pm 2.6***

计算占全心室肌重量的%。结果见表 3。

结果表明小檗胺及维拉帕米组的心肌梗塞面积明显小于盐水对照组。

讨 论

在确定大鼠心肌梗塞范围上, 参照文献⁽⁹⁾的方法, 做了一些改动, 采用简易的大体标本染色, 效果较好。

本实验结果表明, 小檗胺能缩小大鼠心肌梗塞面积和抑制 FFA 的升高; 减少家兔心肌梗塞后出现的 Q 波数; 并能对抗家兔结扎冠状动脉后引起血中 CPK 及 FFA 含量的增加, 是与已知有缩小实验性心肌梗塞面积的维拉帕米⁽¹⁰⁾作为对照药, 在本实验条件下得到证实, 可以认为小檗胺的抗心肌缺血作用是可信的。

临床上大面积心肌梗塞患者的血中 CPK 和 FFA 增高, 且证明梗塞面积大小与 CPK 量之间具有一定相关性^(11,12)。本实验结果小檗胺可抑制心肌梗塞后 CPK 和 FFA 的增高, 同时也减小心肌梗塞面积, 为小檗胺有效地保护缺血性心肌提供实验基础。

参 考 文 献

1 方达超、姚伟星、曲 铃、江明性, 中国药理

- 学报 1981; 2 : 163
- 2 查力、钱家庆、吕富华. 药学学报 1981; 16 : 53
 - 3 周仲达、韩传环、王萍. 同上 1980; 15:248
 - 4 杨宝峰、王晓虹、李亦秀、李文汉. 哈尔滨医科大学学报 1984; 18 : 78
 - 5 上海市医学化验所主编. 临床生化检验, 上册. 第1版. 上海: 上海科学技术出版社. 1982: 167, 337
 - 6 徐叔云、卞如濂、陈修, 主编. 药理实验方法学. 第1版. 北京: 人民卫生出版社, 1982 : 715
 - 7 Fiedler VB. *Eur J Pharmacol* 1983; 88 : 263
 - 8 Selye H, Bajusz E, Grasso S, Mendell P. *Angiology* 1960; 11 : 398
 - 9 Clark C, Foreman MT, Kane KA, McDonald FM, Parratt JR. *J Pharmacol Methods* 1980; 3 : 357
 - 10 Reimer KA, Lowe JE, Jennings RB. *Circulation* 1977; 55 : 581
 - 11 Opie LH, Tansey M, Kennelly BM. *Lancet* 1977; 2 : 890
 - 12 Nordlander R, Nyquist O, Sylver C. *Cardiology* 1981; 68 : 201

Acta Pharmacologica Sinica 1986 May, 7 (3) : 231-233

Protective effect of berbamine on myocardial infarction in rabbits and rats

WANG Xiao-hong, YANG Bao-feng, LI Yi-xiu, LI Wen-han

(Dept Pharmacology, Harbin Medical University, Harbin 150006)

ABSTRACT Berbamine (5 mg/kg iv) decreased the size of infarction induced by coronary artery ligation in both rabbits (infarct size ratio: $8.9 \pm 2.3\%$ in berbamine group vs control $18.0 \pm 1.8\%$, $p < 0.01$) and rats (infarction size ratio: $8.3 \pm 2.2\%$ in berbamine group vs control $17.8 \pm 1.6\%$, $p < 0.01$). The contents of creatine kinase in rabbits with acute myocardial infarction treated by berbamine (8.6 ± 1.2 mmol/L at 4 h; 18.2 ± 5.4 mmol/L at 24 h) were apparently less than that in rabbits treated by saline (14.1 ± 3.7

mmol/L at 4 h, $p < 0.01$; 25.7 ± 6.7 mmol/L at 24 h, $p < 0.05$). Berbamine inhibited the increase of free fatty acids after 4 h: 377 ± 164 $\mu\text{mol/L}$ vs control 517 ± 174 $\mu\text{mol/L}$; $p < 0.05$). The number of Q wave was decreased in rabbits treated with berbamine after the coronary artery ligation ($p < 0.01$). Berbamine effectively protected animals from experimental infarction.

KEY WORDS berbamine; myocardial infarction; creatine kinase; nonesterified fatty acids