

小檗碱的抗心室纤颤作用

方达超、宗贤刚、金满文、周少明¹、江明性 (同济医科大学药理教研室, 武汉 430033)

提要 Ber使麻醉猫电致VFT提高 $159 \pm 41\%$ 。在不改变豚鼠心乳头状肌AP的其它参数时, 显著延长APD和ERP, 同时表现出正性肌力作用。这些作用发生快, 呈浓度依赖性, 又可被正常台氏液洗脱。其细胞水平的作用机理可能是促进 Ca^{++} 的跨膜内流, 鉴于本实验结果, 推测Ber的抗心律失常和抗心室纤颤的作用可能具有临床意义。

关键词 小檗碱; 乳头状肌; 动作电位; 心肌收缩; 抗心律失常药

小檗碱(berberine, Ber)为黄连(*Coptis chinensis* Franch)中的主要有效成份, 是一季铵类生物碱。Ber能对抗儿茶酚胺类对麻醉兔所引起的心律失常及心电图改变^(1,2)。对氯仿和乌头碱所致心室纤颤亦有明显的保护作用⁽³⁾。季铵类化合物目前被认为是潜在的抗心律失常和/或抗心肌纤颤的药物⁽⁴⁾。Ber系季铵生物碱, 为此, 本文观察了Ber对麻醉猫电致室颤阈值(VFH)的影响, 及它对豚鼠心乳头状肌动作电位(AP)和收缩力的作用, 探讨它的抗心律失常的机理。

材 料 和 方 法

麻醉猫电致VFT的测定 猫5只, ♀♂不拘, 体重 $2.7 \pm SD 0.6$ kg, 戊巴比妥钠(30 mg/kg)麻醉, 人工呼吸。沿左侧第四肋间开胸暴露心脏, 将二刺激电极分别置于心尖部和左侧房室交界处, 以7 Hz, 2 ms的方波连续刺激10 s, 每隔3 min刺激一次, 逐次增加电压强度, 直至产生室颤, 记录致室颤的阈电压。室颤发生后一般均在10-30 s自动恢复窦性心律(不恢复者剔除)。然后iv Ber(1 mg/kg, 1 min内推完), 观察电致VFT的变化。

离体豚鼠心乳头状肌AP及收缩力的测定 豚鼠, ♀♂不拘, 体重 350 ± 54 g, 心乳头状肌标本的制备及实验方法同前文⁽⁵⁾。

心乳头状肌标本以1 Hz, 3 ms, 110%阈电压强度的方波刺激。以双脉冲刺激标本, 第二个刺激从平台期开始插入, 逐渐延长二脉冲的间隔, 在不引起连续两次动作电位的最长二脉冲刺激间隔, 为心肌细胞的有效不应期(ERP)⁽⁶⁾。

按 $1/2 \log M$ 递增给药, 各浓度作用时间为15 min, 观察Ber对心乳头状肌直接作用的量-效关系。另外, 单用Ber 50 μM , 观察其对心肌影响的时-效关系及其作用的洗脱。

Ber为盐酸注射液(1 mg/ml), 常州制药厂生产。

结 果

Ber对麻醉猫电致VFT的影响 iv Ber后电致VFT显著提高, VFT由给药前 13 ± 3 V增至 35 ± 11 V, 提高 $159 \pm 41\%$, 与给药前比较差异非常显著。

Ber对豚鼠心乳头状肌AP及收缩力影响的量-效关系 在6-120 μM 浓度范围内, Ber具有浓度依赖性地延长AP复极至20%(APD₂₀)和90%(APD₉₀)的时程以及ERP。延长APD₉₀和ERP的最大效应分别为 $53 \pm 25\%$ (从 195 ± 40 ms延长至 289 ± 23 ms, $n=9$, $p<0.01$)和 $63 \pm 35\%$ (从 196 ± 51 ms延长至 304 ± 29 ms, $n=9$, $p<0.01$)。延长两者的EC₅₀均为22 μM , ERP/APD的比值无明显增大。各浓度均不明显影响静息电位(RP)、超射(OS)、动作电位零相上升的幅度(APA)和最大速率(dV/dt_{max})见图1。在12和60 μM 的浓度时, 心肌的等长收缩张力(Fc)分别增加23%和25% ($p<0.05$)。

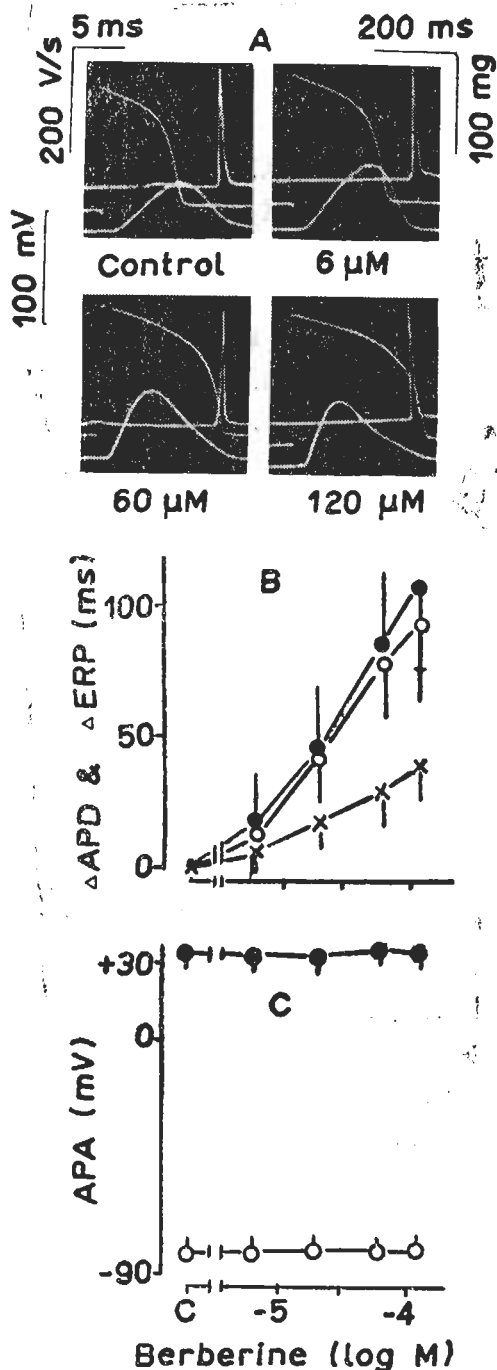


Fig 1. Effects of berberine. A) dV/dt_{max} (upper trace), action potential (middle trace) and contractile force (lower trace) recorded from the same papillary muscle of guinea pig heart. B) Prolongation of APD_{20} (x), APD_{90} (o) and ERP (●). C) Change of overshoot (●) and resting potential (○).

Ber 对豚鼠心乳头状肌 AP 及收缩力的影响的时-效关系 给6条心乳头状肌标本用 $50 \mu M$ 的 Ber 处理, 分别记录给药后 1, 5, 10, 20, 30, 40 min 的效应. 结果发现, Ber 对 APD 和 ERP 的延长作用发生较快, 给药后 1 min 即开始, 15 min 达约 80% 的效应, 20 min 后作用达稳定状态. Ber 作用 5 min 后, 标本之 Fc 增强 $31 \pm 24\%$ ($p < 0.05$), 此效应维持至 40 min, 见图 2.

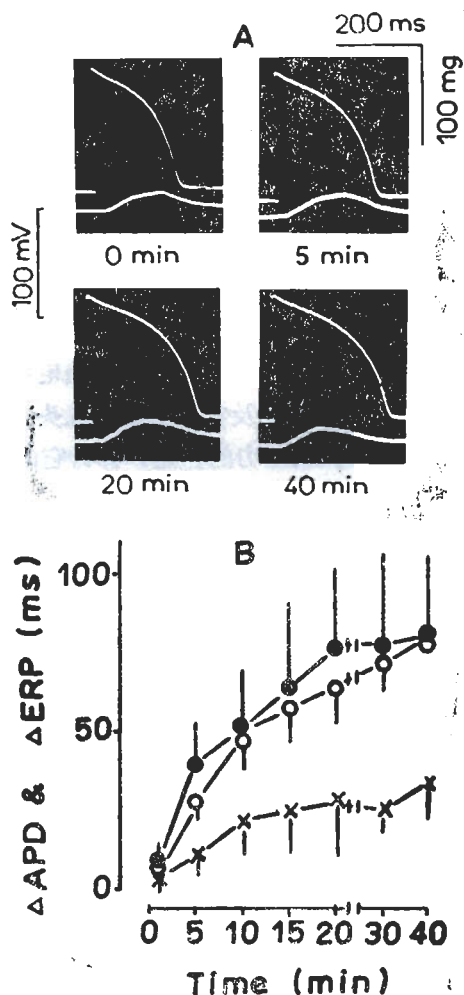


Fig 2. Effect of berberine $50 \mu M$. A) Action potential (upper trace) and contractile force (lower trace) recorded from the same papillary muscle of a guinea pig heart. B) Prolongation of APD_{20} (x) and APD_{90} (o) and ERP (●).

Ber 对豚鼠心乳头状肌 APD 和 ERP 延长作用的洗脱 Ber $50 \mu\text{M}$ 作用 40 min 后, APD_{90} 和 ERP 分别由 174 ± 38 和 166 ± 44 ms 延长至 238 ± 32 和 241 ± 61 ms ($n=5$, $p<0.01$) 此时用正常台氏液连续更换浴槽溶液三次, 观察并记录冲洗后 15 min 和 30 min 心乳头状肌之 APD_{90} 和 ERP, 两者在冲洗后 30 min 分别恢复到 187 ± 58 和 179 ± 59 ms, 此值与给 Ber 前比较, 差异不显著, 即 Ber 的作用可被洗脱。图 3 为一原始记录结果。

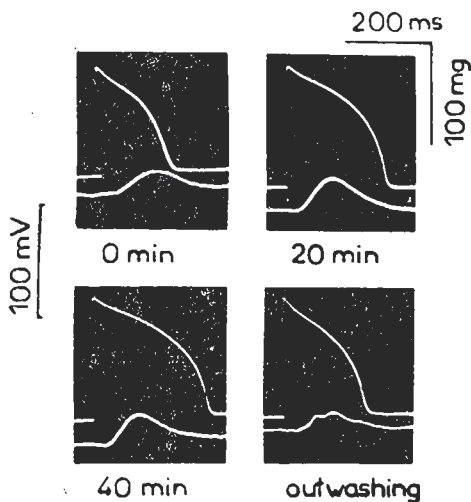


Fig 3. Outwashing of Ber ($50 \mu\text{M}$) effects upon action potential (upper trace) and contractile force (lower trace) with Tyrode solution.

讨 论

Ber 显著提高猫的电致 VFT。对离体豚鼠心乳头状肌的作用, 主要表现为心肌 APD 和 ERP 的显著延长和 Fc 的加强, 与其它作者所发现 Ber 能明显增加豚鼠左心房的 Fc 和收缩速率的结果⁽⁹⁾相一致。这些作用与其它具有抗心律失常作用的季铵类化合物如 UM-272(pranolium), clofilium 等的作用^(7,8)相似。Clofilium 延长心肌 APD 和 ERP 的作用很强⁽⁸⁾, 延长犬浦氏纤维 APD 和 ERP 的最大效应均为 35%。本实验发现 Ber 延长豚鼠心乳头状肌 APD 及 ERP 的最大效应分别为 $53 \pm 25\%$ 和 $63 \pm 35\%$,

此作用似能解释它对麻醉兔心电图 QT_c 的延长和拮抗儿茶酚胺类所诱发的心律失常⁽¹⁾及抗室颤作用⁽⁹⁾。

溴苄铵显著延长 APD 和 ERP, 但不增大 ERP/APD 的比值⁽¹⁰⁾, Ber 的作用与其相似。Ber 的抗心律失常及临床治疗室性心动过速有效⁽¹¹⁾的机理可能是它延长 APD 和 ERP, 能使心肌不应期均一化, 取消折返冲动而发挥抗心律失常作用。因为抗心律失常药改善心肌不应期潴散的作用较它们对不应期绝对值的影响更为重要⁽¹²⁾。凡能延长或缩短心肌 APD 和/或 ERP 的抗心律失常药均能使心肌不应期潴散程度减小⁽¹³⁾。溴苄铵为临床上用于抗心律失常的季铵化合物, 主要用于治疗室性心律失常, 尤其是折返型室性心动过速和/或心室纤颤⁽⁴⁾。Clofilium 临床试用于心室纤颤病人有效⁽⁸⁾。Ber 能显著提高麻醉猫电致 VFT, 推测其在临床上也可能具有抗心室纤颤的作用。

从 AP 图形看, Ber 主要是通过延长 AP 的平台期, 而使 APD 和 ERP 延长。联系其增强心肌机械活动的作用, 其作用原理可能为直接或间接地促进 Ca^{++} 跨膜内流⁽⁹⁾。大多数抗心律失常药均能抑制心肌, 而 Ber 与溴苄铵相似, 具有正性肌力作用, 这对于伴有心衰之心律失常者似更有利。

Ber 的作用容易洗脱, 这似与其为季铵类化合物, 不易进入细胞内有关, 因此它对心肌的作用是可逆性的。此外, Ber 的作用发生快, 给药后 1 min, APD 和 ERP 即见延长。这些作用特点均有益于它在临床上抗心律失常或抗心室纤颤的应用, 使它既能及时发挥疗效, 其作用又容易被控制。

参 考 文 献

- 1 古家敏夫. Berberine の家兔心电图に及ぼす影響。第 1 篇: 各种体液性物质の心电图变化に及ぼす影響。日本薬理学雑誌 1959; 55: 1125
- 2 古家敏夫. Berberine の家兔心电图に及ぼす影響。第 2 篇: 非体液性自律性神経毒の心电图

- 变化に及ぼす影響。同上 1959; 55 : 1162
- 3 后德辉、李玲、王秋娟、陈贵发。五种原小碱碱型化合物对实验性耐缺氧及心律失常的作用。南京药学院学报 1983; 1 : 30
 - 4 Lucchesi BR, Patterson ES. Antiarrhythmic drugs. In : Antonaccio MJ, ed. *Cardiovascular pharmacology*. 2nd ed. NY: Raven Press, 1984 : 329-414
 - 5 宗贤刚、金满文、夏国瑾、方达超、江明性。粉防己碱对豚鼠心乳头肌动作电位和收缩力的影响。中国药理学报 1983; 4 : 258
 - 6 李震元。常咯啉对大鼠心室肌快和慢反应动作电位的影响。同上 1982; 3 : 172
 - 7 Kniffen FJ, Shuster DP, Lucchesi BR. Antiarrhythmic and electrophysiologic properties of UM-272, dimethyl quaternary propranolol, in the canine heart. *J Pharmacol Exp Ther* 1973; 187 : 260
 - 8 Steinberg MI, Malloy BB. Clofilium—a new antifibrillatory agent that selectively increases cellular refractoryness. *Life Sci* 1979; 25 : 1397
 - 9 Shaffer JE, Vuong A. Inotropic effects of berberine on isolated guinea pig left atria. *Fed Proc* 1983; 42 : 1131
 - 10 Bigger JT, Jaffe CC. The effect of bretylium tosylate on the electrophysiologic properties of ventricular muscle and Purkinje fibres. *Am J Cardiol* 1971; 27 : 82
 - 11 黄伟民、李素萍、周琦、蒋西华、梁瑞廉、崔广根。黄连素治疗室性心动过速3例报告。实用内科杂志 1985; 5 : 69
 - 12 方达超。抗心律失常药。见：徐叔云、陈修、卞如濂，主编。临床药理学(上册)。上海：上海科技出版社 1983 : 232-53
 - 13 Surawicz B. Pharmacologic treatment of cardiac arrhythmias : 25 years of progress. *J Am Coll Cardiol* 1983; 1 : 365

Acta Pharmacologica Sinica 1986 Jul; 7 (4) : 321-324

Antifibrillatory effect of berberine

FANG Da-chao, ZONG Xian-gang, JIN Man-wen, ZHOU Shao-ming, JIANG Ming-xing
(Dept Pharmacology, Tongji Medical University, Hankou 430033)

ABSTRACT Berberine (Ber 1 mg/kg iv), a quaternary ammonium alkaloid, distinctly elevated the ventricular fibrillation threshold ($159 \pm 41\%$) to electrical stimulation in anesthetized cats.

It increased the duration of action potential (APD) at 20% and 90% of repolarization (APD_{20} , APD_{90}) and effective refractory period (ERP) of isolated guinea pig papillary muscles. These effects appeared 1 min after exposure to Ber and reached a steady state within 20 min. Ber prolonged APD_{90} and ERP by a maximum of $53 \pm 25\%$ and $63 \pm 35\%$, respectively. EC_{50}

was $22 \mu M$. These effects were abolished after Ber was washed out with Tyrode's solution in 30 min. Associated with the prolongation of APD and ERP, the isometric contractile force of the preparation was increased, but no changes in resting potential, amplitude and maximal upstroke velocity of the action potential were seen in the presence of Ber.

KEY WORDS berberine; papillary muscles; action potentials; myocardial contraction; anti-arrhythmic agents