

小檗碱对豚鼠离体心肌生理特性的影响

汪永孝、姚秀娟、谭月华 (第四军医大学药理教研室, 西安 710015)

提要 小檗碱(Ber)0.1-300 $\mu\text{mol/L}$ 对豚鼠离体右心房肌和乳头状肌呈现剂量依赖性正性变力作用, 并未见到小剂量加强心肌收缩力, 较大剂量抑制心肌收缩力的“双相作用”, 对右心房则显示剂量依赖性负性变时作用。Ber 还能延长心肌的功能不应期, 抑制肾上腺素诱发的异常自律性, 但对兴奋性无明显影响, 前者可能是 Ber 抗心律失常的机理之一。

关键词 小檗碱; 心房; 乳头状肌; 心肌收缩

小檗碱(berberine, Ber)在临床上主要用于治疗肠道感染性疾病。晚近 Ber 试用于充血性心力衰竭⁽¹⁾和心律失常患者^(2,3), 效果良好。动物实验亦证实它有明显的抗心律失常作用⁽⁴⁻⁷⁾。

张昌绍⁽⁸⁾报道 Ber 对离体心肌收缩力呈“双相作用”, 即小剂量为加强作用, 较大剂量

为抑制作用。但 Sabir 等⁽⁹⁾报道 Ber 小剂量和较大剂量均为加强作用。对右心房自发节律活动, 张氏报道 Ber 无影响⁽⁸⁾, Sabir 等报道为增强作用⁽⁹⁾。本文目的在于: (1) 观察 Ber 对离体心肌收缩力和右心房自发节律活动的影响, 以便就文献中的矛盾提出看法; (2) 观察 Ber 对心肌电生理特性的影响, 探讨其抗心律失常作用的可能机理。

方 法

豚鼠 $414 \pm \text{SD } 45 \text{ g}$, ♀♂不拘, 击头致昏, 取出右心室乳头状肌和/或心房组织, 其下端固定于刺激电极上, 置于含 25 ml 改良台氏液的浴槽中, $29.5 \pm 0.5^\circ\text{C}$, 连续通入纯氧, 其上端和肌力换能器相连, 将信号输至 XWT-264 型自动平衡记录仪。标本平衡 1 h 后开始实验。

改良台氏液成分(mmol/L): NaCl 137.00, KCl 3.00, MgCl_2 1.07, CaCl_2 3.60, NaHCO_3

1986年4月1日收稿 1986年11月24日修回
本文曾在1986年10月北京国际传统医学和现代药理学学术会议(TMMP)分组会上宣读

12.02, NaH_2PO_4 0.60, $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6$ 6.11, Tris 5.00, pH 7.35 ± 0.05 .

硫酸小檗碱系第二军医大学制药厂生产, 纯度为 99% 以上, 用蒸馏水配成溶液。

结 果

对收缩性的影响

1. 乳头状肌 通过 SEN-7103 型刺激器给予波宽 8 ms、频率 1 Hz, 比阈电压高 20% 的方波连续刺激标本, 以引发收缩。平衡 1 h 后, 描记收缩曲线作为对照。然后分次加入 Ber, 使浴槽内药浓度按 $\frac{1}{2} \log \text{mol/L}$ 依次递增。给药间隔为 4 min, 并描记每次加药 3 min 后的收缩曲线。结果见表 1, Ber 在 0.1–300 $\mu\text{mol/L}$ 范围内, 呈现剂量依赖性正性变力作用。当 Ber 达 300 $\mu\text{mol/L}$ 时, 乳头状肌的收缩力可增加 50%。

2. 右心房 右心房标本保留窦房结, 有自发节律性收缩。Ber 对右心房肌亦具有剂量依赖性正性变力作用(表 1)

Tab 1. Effects of berberine on contraction of papillary muscles and right atrium from guinea pigs. $n=8$, $\bar{x} \pm \text{SD}$.

Concentration (-log mol/L)	Developed tension(mm)	
	Papillary muscle	Right atrium
Before	9.8 ± 0.9	11.2 ± 2.4
7	$10.1 \pm 0.9^*$	$11.0 \pm 2.3^*$
6.5	$10.6 \pm 0.9^{**}$	$11.2 \pm 2.2^*$
6	$10.9 \pm 1.1^{***}$	$11.2 \pm 2.2^*$
5.5	$11.3 \pm 1.2^{***}$	$11.8 \pm 1.6^*$
5	$11.8 \pm 1.5^{***}$	$12.4 \pm 2.3^{**}$
4.5	$12.6 \pm 1.4^{***}$	$13.4 \pm 2.0^{**}$
4	$13.4 \pm 1.4^{***}$	$14.0 \pm 2.1^{**}$
3.5	$14.7 \pm 1.2^{***}$	$15.2 \pm 2.1^{***}$

* $p > 0.05$, ** $p < 0.05$, *** $p < 0.01$

对自律性的影响

1. 乳头状肌 乳头状肌本身无自律活动, 但可被肾上腺素诱发, 这可能是通过增加其中浦肯野氏纤维的自律性所致。将浴槽温度恒定在 $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$, 加入肾上腺素 0.08 $\mu\text{mol/L}$, 若 2 min 内无自律活动出现, 给予波宽 8 ms、

频率 1 Hz、阈上电压的方波刺激 30 s, 若仍然不出现, 则逐次成倍提高肾上腺素浓度, 直至诱发出自律活动, 并保持 10 s 以上。此时肾上腺素之浓度为阈浓度。冲洗标本, 30 min 后再测一次, 取两次阈浓度的均值为用 Ber 前的对照值。冲洗标本, 30 min 后加入 Ber, 5 min 后按前法测定肾上腺素阈浓度。结果 Ber 50 $\mu\text{mol/L}$ 使肾上腺素阈浓度由给药前的 $2.3 \pm 0.9 \mu\text{mol/L}$ 提高到 $2.8 \pm 1.3 \mu\text{mol/L}$ ($n=5$, $p > 0.05$)。300 $\mu\text{mol/L}$ 使肾上腺素阈浓度由 $2.2 \pm 0.8 \mu\text{mol/L}$ 提高到 $34 \pm 12 \mu\text{mol/L}$ ($n=8$, $p < 0.01$)。表明 Ber 高浓度时可以抑制肾上腺素诱发乳头状肌出现自发节律活动。

2. 右心房 窦房结的自发节律性活动使右心房肌产生节律性收缩, 一般而言, 后者可以代表窦房结的自律性。标本稳定 1 h 后, 描记其节律性收缩, 然后加入 Ber, 使浴槽内药浓度按 $\frac{1}{2} \log \text{mol/L}$ 递增。给药间隔为 4 min, 并描记给药后 3 min 心肌的节律性收缩。Ber 在 0.1–300 $\mu\text{mol/L}$ 内, 具有剂量依赖性负性变时作用, 当 Ber 为 300 $\mu\text{mol/L}$ 时, 右心房心率减慢 15% (图 1)。

对不应性的影响

1. 乳头状肌 连续给波宽 5 ms, 波幅相等的两个超强刺激(5 倍于阈电压), 前一刺激

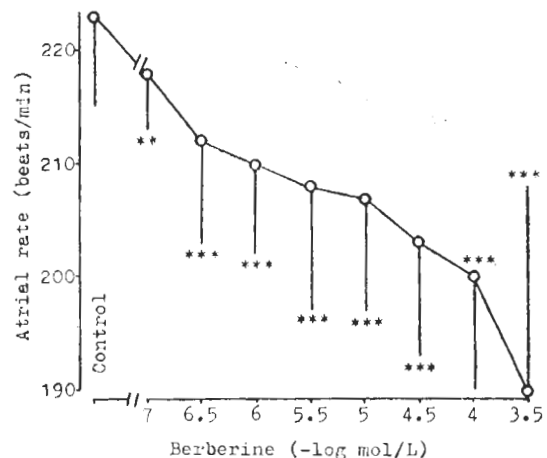


Fig 1. Effects of berberine on spontaneously beating guinea pig right atria. $n=7$, ** $p < 0.05$, *** $p < 0.01$ compared to before medication.

(1 Hz)为引发刺激, 后一刺激为试验刺激。然后由长及短逐步改变第二刺激的延迟时间, 记录对两刺激均能引起乳头状肌收缩的最短延迟时间, 此为功能性不应期(FRP)。休息 5 min 后, 加 Ber 50 $\mu\text{mol/L}$, 5 min 后, 再测定 FRP。冲洗标本, 平衡 15 min, 加 Ber 300 $\mu\text{mol/L}$, 5 min 后同前再测 FRP。结果 Ber 50 $\mu\text{mol/L}$ 使乳头状肌 FRP 由给药前的 240 ± 28 ms 延长到 248 ± 31 ms ($p < 0.05$, $n = 7$), 当 Ber 增至 300 $\mu\text{mol/L}$ 时, 使 FRP 延长到 278 ± 31 ms ($p < 0.01$)。

2. 左心房肌 测定方法同上。Ber 亦能明显延长心房肌的 FRP, 50 $\mu\text{mol/L}$ 可使 FRP 从 178 ± 22 ms 延长到 187 ± 25 ms ($p < 0.05$, $n = 7$); 300 $\mu\text{mol/L}$ 使 FRP 进一步延长到 221 ± 24 ms ($p < 0.01$)。

对兴奋性的影响

1. 乳头状肌 以频率 1 Hz, 不同波宽 (0.2, 0.5, 1, 3, 5, 10 ms) 的方波刺激乳头状肌, 求得适可引起收缩的最小电压。结果见表 2, Ber 50 和 300 $\mu\text{mol/L}$ 均可使最小电压略为升高, 但都无统计学差异, 表明 Ber 对乳头状肌的兴奋性影响不大。

Tab 2. Effects of berberine (Ber, 50, 300 $\mu\text{mol/L}$) on minimal voltage inducing contractile at different duration of electric stimulus (1 Hz) in guinea pig papillary muscles. $n = 10$, $\bar{x} \pm \text{SD}$. * $p > 0.05$ compared with control.

Duration (ms)	Intensity of stimulus (V)		
	Control	Ber 50 $\mu\text{mol/L}$	300 $\mu\text{mol/L}$
0.2	1.31 ± 0.34	$1.36 \pm 0.36^*$	$1.49 \pm 0.41^*$
0.5	0.78 ± 0.17	$0.84 \pm 0.13^*$	$0.88 \pm 0.22^*$
1	0.61 ± 0.16	$0.65 \pm 0.12^*$	$0.70 \pm 0.16^*$
3	0.50 ± 0.17	$0.51 \pm 0.16^*$	$0.56 \pm 0.16^*$
5	0.46 ± 0.16	$0.47 \pm 0.16^*$	$0.52 \pm 0.15^*$
10	0.43 ± 0.16	$0.45 \pm 0.16^*$	$0.49 \pm 0.16^*$

2. 左心房肌 Ber 50 和 300 $\mu\text{mol/L}$ 对左心房肌兴奋性的影响和乳头状肌相似, 对强度-时间曲线亦无明显的作用。

讨 论

张昌绍⁽⁸⁾报道 Ber 7-14 $\mu\text{g/ml}$ (相当于 9-19 $\mu\text{mol/L}$) 使兔和猫右心房肌收缩力增强, 而 71-143 $\mu\text{g/ml}$ (相当于 93-186 $\mu\text{mol/L}$) 则使收缩力减弱, 即表现为小剂量兴奋心肌, 较大剂量抑制心肌的“双相作用”。但 Sabir 等⁽⁹⁾并未看到“双相作用”, 只观察到 Ber 增加兔、豚鼠和大鼠右心房肌的收缩力, 其所用浓度为 3-100 $\mu\text{g/ml}$ (相当于 4-130 $\mu\text{mol/L}$)。本文的结果是 Ber 在 0.1-300 $\mu\text{mol/L}$ 范围内, 对豚鼠乳头状肌和右心房肌均表现为剂量依赖性正性变力作用, 而无“双相作用”。Ber 加强心肌收缩力的作用较为持久, 三个标本在 300 $\mu\text{mol/L}$ 中观察了 20 min, 未见其作用减弱。当浴槽内药浓度高达 1 mmol/L 时, Ber 很快开始沉淀析出, 此时心肌收缩力逐渐减弱。产生沉淀是药物发挥作用所不允许。因此, 放弃观察药浓度在 1 mmol/L 以上时, Ber 对心肌收缩力的影响。

Ber 对右心房自发节律活动, 张昌绍⁽⁸⁾在离体兔和猫的右心房标本证实其无明显影响。而 Sabir 等⁽⁹⁾报道 Ber 能增强兔、豚鼠和大鼠离体右心房自发节律活动。我们的实验结果是 Ber 对豚鼠离体右心房自发节律活动, 呈现剂量依赖性负性变时作用。这和张昌绍及 Sabir 等的报道是不同的。

本研究全部结束后, 我们看到 Shaffer⁽¹⁰⁾报道 Ber 0.1-300 $\mu\text{mol/L}$ 使豚鼠左心房肌的收缩力增强, 当 Ber 浓度高达 1 mmol/L 时, 其作用开始变弱, 但未见 Ber 析出沉淀, 这可能是内含助溶剂二甲基亚砷之故。对右心房自发节律活动亦表现为剂量依赖性负性变时作用。该文和我们的实验结果基本吻合。Ber 对心肌的变力和变时作用, 我们的实验结果和张昌绍及 Sabir 等报道有所不同, 其原因可能与选用的动物种类、营养液和温度存有差别有关。

心肌的自律性增加和/或折返激动是快速性心律失常的重要原因⁽¹¹⁾。本实验证实 Ber 能

减慢右心房窦房结的自发节律活动,抑制肾上腺素诱发的心肌异常自律性,还可延长心肌的不应期而可能中断折返, Ber 的上述作用可能是其抗心律失常的机理之一。

参 考 文 献

- 1 Maroko PR, Ruzylo W. Hemodynamic effects of berberine, a new inotropic drug, in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1983; 68 (suppl 3) : 374
- 2 黄伟民、李素萍、周 绮、蒋西华、梁瑞廉、崔广根. 黄连素治疗心动过速 3 例报告. *实用内科杂志* 1985; 5 : 69
- 3 黄伟民、张伯寅、张宗祁, 等. 黄连素治疗室性快速心律失常 50 例疗效观察. 同上 1985; 5 : 587
- 4 Ribeiro LGT, Bowker BL, Maroko PR. Beneficial effects of berberine on early mortality after experimental coronary artery occlusion in rats. *Circulation* 1982; 66 (suppl 2) : 56
- 5 Krol R, Zalewski A, Maroko PR. Beneficial effects of berberine, a new positive inotropic agent, on digitalis-induced ventricular arrhythmias. *Ibid* 1982; 66 (suppl 2) : 56
- 6 后德辉、李 玲、王秋娟、陈贵发. 5 种原小檗碱型化合物对实验性耐缺氧及抗心律失常的作用. *南京药学院学报* 1983; 14 (1) : 30
- 7 汪永孝、姚秀娟、谭月华. 小檗碱抗实验性心律失常的作用. *第四军医大学学报* 1986; 7 : 205
- 8 Jang CS. The action of berberine on mammalian hearts. *J Pharmacol Exp Ther* 1941; 71 : 178
- 9 Sabir M, Akhter MH, Bhide NK. Further studies on pharmacology of berberine. *Indian J Physiol Pharmacol* 1978; 22 : 9
- 10 Shaffer JE. Inotropic and chronotropic activity of berberine on isolated guinea pig atria. *J Cardiovasc Pharmacol* 1985; 7 : 307
- 11 Sasyniuk BI. Concept of reentry versus automaticity. *Am J Cardiol* 1984; 54 : 1A

Acta Pharmacologica Sinica 1987 May; 8 (3) : 220-223

Effects of berberine on physiologic properties of isolated guinea pig myocardium

WANG Yong-Xiao, YAO Xiu-Juan, TAN Yue-Hua

(Dept Pharmacology, Fourth Military Medical University, Xi-an 710015)

ABSTRACT The inotropic and chronotropic effects of berberine (Ber) were verified and the anti-arrhythmic mechanism was investigated in isolated guinea pig papillary muscles and atrium preparations. Ber 0.1-300 $\mu\text{mol/L}$ produced a positive inotropic and a negative chronotropic action, both of which were concentration-dependent. No "biphasic effect" was observed. Ber 50-300 $\mu\text{mol/L}$ lengthened the functional refractory

period (FRP), depressed the abnormal automaticity elicited by adrenaline, but did not alter the intensity-duration curve. Suppression of normal and abnormal automaticity and prolongation of FRP may contribute to the effectiveness of Ber on arrhythmia.

KEY WORDS berberine; heart atrium; papillary muscles; myocardial contraction