

小檗碱对犬心肌梗塞后自发性室颤的防治作用

徐 智、曹宏宇、李 青 (江西医学院第一附属医院心血管内科, 南昌 330006, 中国)

Protective effects of berberine on spontaneous ventricular fibrillation in dogs after myocardial infarction

XU Zhi, CAO Hong-Yu, LI Qing

(Department of Cardiovascular Diseases, Jiangxi Medical College, Nanchang 330006, China)

ABSTRACT The effects of berberine (Ber 5 mg/kg iv) on ventricular tachyarrhythmias and electrophysiologic consequences in both normal and ischemic myocardium were studied in the open-chest dogs subjected to programmed electrical stimulation (PES) and intimal surface anodal direct current stimulation of the circumflex coronary artery on 5-8 d after acute myocardial infarction. Its effects were compared with procainamide (PA). Both drugs distinctly lengthened the QTc interval and the effective refractory period (ERP) of normal and infarct myocardium in both ventricles and decreased the dispersion of ERP in infarct myocardium (IDR) as well as the dispersion of ERP in left ventricle (VDR). The PES-induced ventricular tachycardia (VT) or ventricular fibrillation (VF) was prevented in 4 out of 6 Ber treated and 5 out of 6 PA treated dogs. Ber prevented spontaneous VF in 4 dogs (n=5). PA prevented spontaneous VF in 3 dogs (n=5). Normal saline (NS) did not prevent PES-induced VT/VF and spontaneous VF. The results suggest that Ber may be effective in preventing the onset of reentrant ventricular tachyarrhythmias and sudden coronary death after myocardial ischemic damage.

KEY WORDS berberine; myocardial

Received 1988 Apr 18 Accepted 1988 Nov 26

infarction; ventricular fibrillation; arrhythmias; procainamide

摘要 用程控刺激技术, 测定了 iv 小檗碱 (Ber) 对慢性心肌梗塞犬的正常心肌和梗塞心肌的电生理及快速室性心律失常的影响, 并与普鲁卡因胺 (PA) 对比。两药均可显著延长 QTc 间期, RERP, NERP 及 IERP, 缩小 IDR 和 VDR, 抑制程控刺激诱发的 VT/VF。同时, Ber 可预防梗塞后由急性心肌缺血所致的自发性 VF, 直接证实了 Ber 的抗 VF 作用。

关键词 小檗碱; 心肌梗塞; 心室纤颤; 心律失常; 普鲁卡因胺

小檗碱 (berberine, Ber) 可使豚鼠心乳头状肌的动作电位和有效不应期 (ERP) 延长, 并提高麻醉猫的心室纤颤阈⁽¹⁾, 但对在体心脏的缺血性快速室性心律失常的作用尚未见报道。本文以慢性心肌梗塞犬为研究对象, 观察了 Ber 对缺血心脏电生理的影响, 及它对程控刺激诱发的室性心动过速 (VT) 或心室纤颤 (VF) 和对梗塞后急性缺血所致的自发性 VF 的防治作用, 并与普鲁卡因胺 (procainamide, PA) 作了比较, 探讨了 Ber 抗 VT/VF 的机理。

MATERIALS AND METHODS

慢性心肌梗塞模型 杂种犬 24 只, ♀♂ 不拘, 体重 $13.3 \pm SD 1.8$ kg, 戊巴比妥钠 30 mg/kg 麻醉, 人工呼吸, 无菌操作, 于左侧第五肋间开胸, 切开心包, 充分暴露心脏。

其中 18 只犬，在距左冠状动脉前降支(LAD)起始点之下 1.5 cm 处将其分离，并与 5 号针头一起结扎，随之抽出针头，造成 LAD 部分狭窄。20 min 后，用小动脉夹完全夹闭 LAD，并将其下位血管与左冠状动脉迴旋支(LCX)的钝缘支形成的吻合支缝扎，即见受阻动脉供血的心肌青紫。2 h 后，去除动脉夹，经观察阻断血管远端搏动恢复及心肌青紫消退证实缺血区心肌再灌注。余 6 只犬，仅分离 LAD，不予结扎，以作手术对照。

恢复期的心室程控刺激 术后 5-8 d，将犬重新麻醉、通气、开胸如前。维持动脉血 P_{O_2} 为 10.5-15 kPa， P_{CO_2} 为 4.5-6.0 kPa，pH 7.35-7.45。电热毯加温维持肛温 38.2-39.2℃，右股动脉切开插管监测血压。将 8-10 根表面绝缘、前端带有小钩和深度标记的单极心肌电极(直径 0.2 mm)插入左室梗塞区、正常区及右室心肌，分别达心外膜下 2 (心肌外层)、5 (心肌中层)和 8 mm (心肌内层)。采用国产 XD-2 A 型心脏电生理诊疗仪进行心室程控刺激。刺激脉冲的电流强度为 2 倍舒张期阈值，脉宽为 2 mm。采用国产 SJ-41 型多道生理记录仪进行心电监护并记录。实验步骤如下：

1 测定心室舒张期兴奋阈值(DET) 心室基础刺激间期(S_1-S_1)为 300 ms，逐步增加电压，直至引起 8 个以上心室搏动。所需的最小电压定为 DET。

2 测定心室有效不应期(ERP) S_1-S_1 为 300 ms，每 8 个 S_1 之后，给予 1 个期前刺激(S_2)。 S_1-S_2 为 250 ms， S_2 以 5 ms 步长负扫描，直至 S_2 不能引起心室激动(V_2)止，此 S_1-S_2 间期即为相应刺激部位的 ERP，包括：右室有效不应期(RERP)；左室正常区有效不应期(NERP)；左室梗塞区有效不应期(IERP)。

左室 NERP 差异(NDR)为该区最长与最短 ERP 的差值；左室 IERP 差异(IDR)为该区最长与最短 ERP 的差值；左室 ERP 离散性(VDR)为左室最长与最短 ERP 的差值。

3 诱发与终止 VT/VF 在心室梗塞区与梗塞区毗邻的正常区任选 4-6 个部位进行程控刺激。 S_1-S_1 为 300 ms，在每 8 个 S_1 之后，依次给予 1(S_2)、2(S_2S_3)和 3 个($S_2S_3S_4$)期前刺激，每个期前刺激分别按 10 ms 步长进行舒张期负扫描，直达 ERP⁽²⁾。程控刺激进行至诱发 VT/VF 或完成整个刺激程序为止。诱发的 VT 用心室短阵快速刺激终止，诱发的 VF 用直流电心外膜除颤，所需电量为 15-20 J。

犬分 4 组，各 6 只：虚假手术对照组，NS 组(iv NS 2.5 ml/kg)，Ber 组(iv Ber 5 mg/kg)，PA 组(iv PA 25 mg/kg)。于给药前后进行心室程控刺激，刺激部位与程序不变。用药后不再诱发 VT/VF 为显效；用药后仍可诱发与用药前相同的心律失常为无效。

梗塞后自发性 VF 上述实验后，于距 LCX 起始点 1 cm 处分离该血管 1 cm。采用日本光电 MFV-1200 型电磁血流量计测定 LCX 血流量。再次 iv 药物后，将前端 4 mm 未绝缘的针形电极插入 LCX，输入 150 μ A 恒定直流电，使 LCX 血管腔内形成血栓，造成左室后侧壁急性缺血。持续监护心电至出现自发性 VF 或通电 6 h 止。

病理检查 取心，电极保留原位。剖开 LCX，取出血栓称重。沿房室沟平行方向做 5 mm 厚左心室切片，氯化三苯基四氮唑(TTC)染色，正常心肌呈红色，坏死心肌不着色。观察和记录心肌梗塞的部位、形态并确定电极位置后，切出梗塞心肌，计算其占左心室重量的%，即 IS。于左心正常区、梗塞区取标本 5 块，制成石蜡切片，HE 染色，光镜下观察心肌形态。

药品 盐酸小檗碱(Ber·HCl)注射液(2 mg/ml)由江西制药厂生产。盐酸普鲁卡因胺(PA·HCl)注射液(0.1 g/ml)由上海医科大学红旗制药厂生产。

RESULTS

药物对 QTc 间期的影响 Ber iv 后，QTc

间期从 413 ± 27 延长至 490 ± 30 ms ($n=6, P < 0.05$)。PA iv 后, QTc 间期从 410 ± 50 延长至 510 ± 50 ms ($n=6, P < 0.01$)。表明 Ber 及 PA 有明显延长 QTc 间期的作用。NS 对 QTc 间期无影响。

药物对左心室 DET 的影响 左心室多部位测定表明, Ber 对 DET 的影响不明显, iv Ber 前后, 正常区 DET 分别为 0.98 ± 0.14 和 1.00 ± 0.18 V ($n=24, P > 0.05$); 梗塞区 DET 分别为 2.8 ± 2.6 和 3.0 ± 2.6 V ($n=31, P > 0.05$)。PA 则使 DET 提高, iv PA 后, 正常区 DET 从 1.3 ± 0.6 增至 1.5 ± 0.6 V ($n=19, P < 0.05$); 梗塞区 DET 从 3.0 ± 2.8 增至 4 ± 3 V ($n=31, P < 0.01$)。NS 对 DET 无影响。

药物对心室 ERP 和 ERP 差异的影响 Ber 和 PA iv 后, RERP、NERP 及 IERP 均显著延长。PA 对 NERP 和 IERP 的延长作用较 Ber 明显 (Tab 1)。左室各层心肌之间, 两药延长 ERP 的作用均无明显不同 ($P > 0.05$)。与给药前相比, iv Ber 和 PA 后 NDR 的变化无显著差别, 而 IDR 和 VDR 均显著缩小, 但两药相比 $P > 0.05$ (Tab 2)。

药物对程控刺激诱发 VT/VF 的影响 给药前, Ber 组和 PA 组各诱发 VT 4 只犬、VF 2 只犬, NS 组诱发 VT 5 只犬, VF 1 只犬。三组间诱发的快速室性心律失常无显著差别。给药后, Ber 组 1 只犬诱发 VT, 1 只犬诱发 VF, 余 4 只犬均属正常心律, 与给药前相比, 快速室性心律失常的诱发受到明显抑制 ($P < 0.05$)。PA 组 1 只犬诱发 VT, 余 5 只犬均未诱发 VT/VF, 与给药前相比, 快速室性心律失常的诱发显著减少 ($P < 0.01$)。NS 组诱发的 VT/VF 动物数与给 NS 前相同。

药物对左室后侧壁缺血所致自发性 VF 的影响 LCX 通电刺激后, 4 组犬均在基本相同的时间内出现了由后侧壁缺血引起的 ECG。ST-II、III、aVL、aVF 抬高, 伴 LCX 血流量明显降低, 4 组之间基础 LCX 血流量、ST 段抬高时的 LCX 血流量和平均股动脉压均无显

Tab 1. Effects of iv berberine (Ber, 5 mg/kg) and procainamide (PA, 25 mg/kg) on effective refractory period of right ventricle (RERP), normal region (NERP) and infarct region (IERP) in left ventricle in dogs of chronic myocardial infarction. $\bar{x} \pm SD$. * $P > 0.05$, ** $P < 0.05$, *** $P < 0.01$ vs before medication, † $P < 0.05$, †† $P < 0.01$ vs Ber. n = number of sites.

Parameter(ms)	n	Before	After	% Change
NS RERP	5	158 ± 22	162 ± 16*	3 ± 1
NERP	20	162 ± 20	162 ± 18*	0
IERP	24	188 ± 23	186 ± 25*	-1 ± 1
Ber RERP	6	190 ± 24	198 ± 28**	4 ± 2
NERP	24	179 ± 13	193 ± 16***	7.8 ± 1.9
IERP	31	205 ± 16	220 ± 15***	7 ± 6
PA RERP	5	170 ± 30	184 ± 24**	10 ± 6
NERP	19	165 ± 26	192 ± 23***	13 ± 4†††
IERP	27	180 ± 30	210 ± 30***	13 ± 7††

Tab 2. Effects of iv Ber 5 mg/kg and PA 25 mg/kg on dispersion of refractoriness within normal region (NDR), infarct region (IDR) and left ventricle (VDR) in dogs of chronic myocardial infarction. n = 6, $\bar{x} \pm SD$. * $P > 0.05$, *** $P < 0.01$ vs before medication, † $P > 0.05$ vs Ber. n = number of dogs.

Parameter(ms)	Before	After	% Change
NS NDR	12 ± 9	14 ± 5*	6 ± 5
IDR	34 ± 24	42 ± 17*	19 ± 10
VDR	48 ± 17	52 ± 14*	10 ± 6
Ber NDR	7 ± 5	8 ± 7*	7 ± 6
IDR	34 ± 8	24 ± 10***	-31 ± 19
VDR	42 ± 11	32 ± 14***	-25 ± 16
PA NDR	15 ± 5	12 ± 6*	-18 ± 6
IDR	44 ± 15	28 ± 14***	-37 ± 15†
VDR	48 ± 13	35 ± 15***	-30 ± 19†

著差别, 说明犬心肌缺血程度相似。NS 组所有犬均在 30 min 以内出现自发性 VF, 但 Ber 组自发性 VF 数明显减少 (Tab 3), 存活犬仅出现频发室性早搏 (Fig 1), 表明 Ber 对梗塞后急性心肌缺血所致的自发性 VF 有预防作用。PA 亦可使自发性 VF 减少。

病理检查 各组之间 LCX 内血栓重量无显著差别。Ber 组、PA 组和 NS 组之间梗塞范

Tab 3. Effects of iv Ber 5 mg/kg and PA 25 mg/kg on acute posterolateral ischemia and spontaneous ventricular fibrillation in dogs of chronic myocardial infarction. $\bar{x} \pm SD$. * $P > 0.05$, ** $P < 0.05$ vs saline, † $P > 0.05$, †† $P < 0.01$ vs control.

Parameter	Control (n = 6)	Saline (n = 5)	Ber (n = 5)	PA (n = 5)
Weight(kg)	13.6 ± 1.6	13.2 ± 1.1 [†]	13.1 ± 2.7* [†]	13.7 ± 1.9* [†]
Mean arterial pressure (kPa)	14.2 ± 2.1	13.3 ± 1.2 [†]	13.1 ± 2.4* [†]	12.8 ± 1.6* [†]
Time to ST segment elevation(min)	104 ± 30	104 ± 30 [†]	110 ± 12* [†]	110 ± 40* [†]
LCX blood flow before stimulation(ml/min)	30 ± 7	32 ± 6 [†]	34 ± 6* [†]	35 ± 7*
LCX blood flow at ST segment elevation (ml/min)	3.1 ± 1.6	2.8 ± 1.8 [†]	2.6 ± 1.5* [†]	3.0 ± 1.4* [†]
Thombus mass (mg)	22 ± 11	18 ± 9 [†]	22 ± 15* [†]	23 ± 16* [†]
Infarct size (%)	0	31 ± 8	28.5 ± 3.0*	32 ± 7*
Spontaneous VF	0/6	5/5 ^{††}	1/5* ^{††}	2/5* [†]

LCX = left circumflex coronary artery.

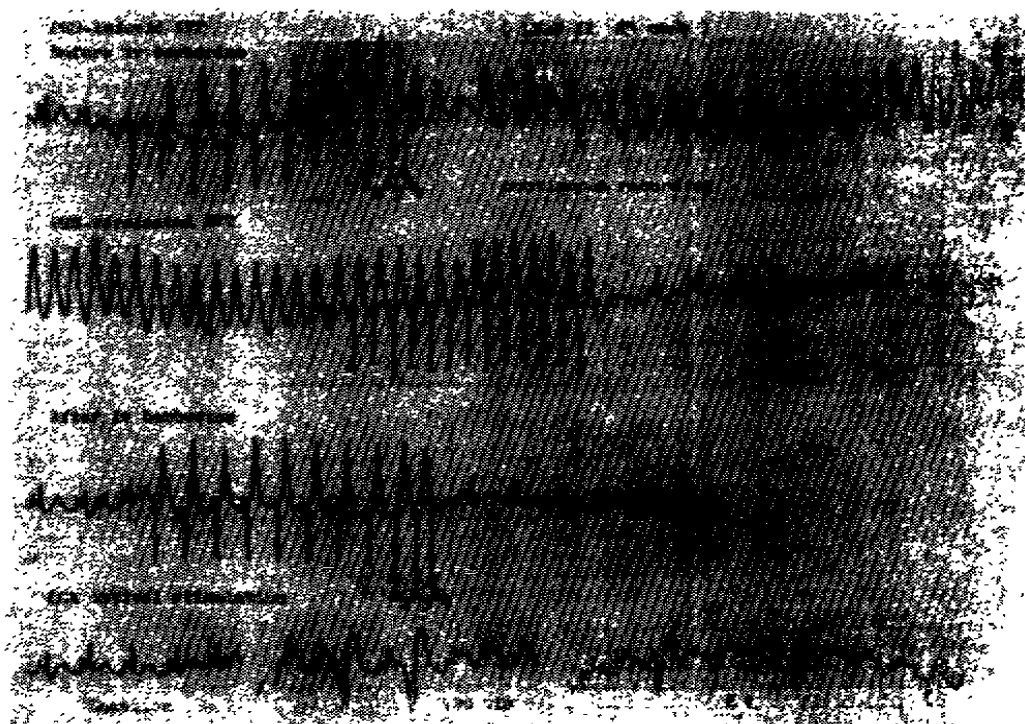


Fig 1. Effects of iv berberine 5 mg/kg on sustained ventricular tachycardia (SVT) induced by programmed electrical stimulation (PES) and spontaneous ventricular fibrillation caused by acute posterolateral ischemia in dogs of postinfarction. S₁S₂S₃S₄, first, second and third extrastimulus. LCX, left circumflex coronary artery.

围大小相似(Tab 3)。冠状动脉结扎犬均见左室前壁有再灌注形态改变的心肌梗塞,梗塞区内心肌坏死不均匀,常间杂有染色正常的岛状心肌组织。

DISCUSSION

关于模型的建立 犬 LCX 的急性梗阻可引起已有一定程度狭窄的 LAD 分布的心肌相对缺血⁽⁸⁾,导致已梗塞的心肌电紊乱加重而出

现自发性 VF。此模型较之用电刺激法测定室颤阈更接近临床，因而是研究自发性 VF 防治的一种有价值的方法。

Ber 和 PA 对程控刺激诱发的 VT/VF 及自发性 VF 的防治作用 Ber 能抑制程控刺激诱发的 VT/VF，预防梗塞后急性缺血所致的自发性 VF，其作用机理是：延长心肌 ERP，变单向阻滞为双向阻滞，使期前刺激在给药后达不到产生折返的配对间期(诱发窗口)，而不能诱发 VT/VF；由于 QTc 间期延长，心肌 ERP 均一化，改善了心肌兴奋性变化的不一致性，降低了缺血导致的心肌电紊乱程度，从而抑制了自发性 VF。由此可推测：临床使用 Ber 对预防心肌梗塞后 VT/VF 所致的冠心病猝死有一定作用。

PA 为 Ia 类抗心律失常药，可使缺血心肌 ERP 延长，离散性降低，从而发挥抗心律失常效应^(4,5)，本文结果也证实了 PA 的这一作用，并证明 Ber 具有与 PA 类似的作用，但 PA 能显著提高 DET，而 Ber 对 DET 影响不大，提示两药抗心律失常的机理有所不同。

REFERENCES

- 1 Fang DC, Zong XG, Jin MW, Zhou SM, Jiang MX. Antifibrillatory effect of berberine. *Acta Pharmacol Sin* 1986; 7 : 321
- 2 Wilber DJ, Lynch JJ, Montgomery D, Lucchesi BR. Postinfarction sudden death: significance of inducible ventricular tachycardia and infarct size in a conscious canine model. *Am Heart J* 1985; 109 : 8
- 3 Gascho JA, Beller GA. Adverse effects of circumflex coronary artery occlusion on blood flow to remote myocardium supplied by a stenosed left anterior descending coronary artery in anesthetized open-chest dogs. *Ibid* 1987; 113 : 679
- 4 Myerburg RJ, Bassett AL, Epstein K, et al. Electrophysiological effects of procainamide in acute and healed experimental ischemic injury of cat myocardium. *Circ Res* 1982; 50 : 386
- 5 Wellens HJJ, Bar FWHM, Lie KI, Duren DR, Dohmen HJ. Effects of procainamide, propranolol and verapamil on mechanism of tachycardia in patients with chronic recurrent ventricular tachycardia. *Am J Cardiol* 1977; 40 : 579

American Chinese Pharmaceutical Association

ACPA was formed in 1986 and has now several hundred members of Chinese heritage. A quarterly newsletter is circulated. The President, Dr Chow, encourages all interested individuals to join ACPA and submit news about pharmacists and pharmaceutical scientists' activities in your country. Please contact Moses S S Chow, Pharm D

Hartford Hospital
Hartford CT 06115-0729
U S A