

小檗硷对心脏传导性能的影响¹

王 玉、刘烈炬²、方达超 (同济医科大学药理教研室,² 生物医学工程室, 汉口 430030, 中国)

Effects of berberine on conductivity of heart¹

WANG Yu, LIU Lie-Ju², FANG Da-Chao
(Department of Pharmacology, ²Biomedical Engineering,
Tongji Medical University, Hankou 430030, China)

ABSTRACT In isolated guinea pig sinus node and crista terminalis cells, berberine, (Ber) $10 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ shortened the S-C and C-H intervals; increased the membrane responsiveness accompanying in the dose dependent inhibition of action potentials of these cells. The sinus cells were more sensitive to the depressive effect of Ber than crista terminalis cells. Similarly, after iv Ber ($10 \text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$), the intervals of A-H and H-V were decreased; whereas AERP and AVNFRP prolonged on His bundle electrogram in anesthetized rabbits. The above results indicate that Ber possessed a positive dromotropic effects on both intra-atrial and atrioventricular conductions, which were independent to increase of V_{max} and APA. Thus the actions of Ber might be relevant to its effects on myocardial cell membrane by decreasing impedance and increasing electric coupling. Furthermore, Ber $15 \text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ iv in rabbits caused a severe myocardial inhibition.

KEY WORDS berberine; sinoatrial node; atrioventricular node; heart conduction system; bundle of His; electrophysiology; microelectrodes

摘要 在离体实验中, 小檗硷(Ber) $10 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 使 S-C 及 C-H 间期缩短, 膜反应性增强, 并依浓度性抑制窦房结及界嵴细胞 AP 各指标; 对前者作用强于后者。在整体实验中, Ber $10 \text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 缩短 A-H 及 H-V 间期, 延长 AERP 及 AVNFRP, 提示 Ber 加快房内及房室传导, 但其同时并不伴有 V_{max} 及 APA 增加, 可能与降低心肌膜阻抗, 增加电偶联有关。另外 Ber $15 \text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ iv 时出现严重心脏抑制。

关键词 小檗硷; 窦房结; 房室结; 心脏传导系统; 希氏束; 电生理学; 微电极

Received 1989 Sep 13 Accepted 1990 Nov 1

¹ Project supported by the National Natural Foundation of China, No 3860573

小檗硷(berberine, Ber)具有特殊的抗心律失常作用^(1,2)。在离体豚鼠心房, Ber 具有正性肌力及负性频率作用⁽³⁻⁵⁾。Ber 对窦房结(SN)、房室结(AVN)、界嵴(crista terminalis, CT)及乳头状肌细胞动作电位(AP)均有明显的抑制作用^(6,7)。电压钳实验表明 Ber 有阻 Na^+ 内流、促 Ca^{2+} 内流的作用⁽⁸⁾。但对心脏传导性能的影响迄今未见报道。本实验从离体心脏、整体希氏束心电图(HBE)及离体心肌膜反应性 3 个方面探讨 Ber 对心脏传导性能的影响。

MATERIALS AND METHODS

离体心脏传导性能的测定 将兔($2.8 \pm \text{SD}$ 0.6 kg)及豚鼠($287 \pm \text{SD}$ 90 g)击晕, 取心, 置于正常台氏液中⁽⁴⁾, 制备 SN 及 AVN 组织^(6,9), 分别将各组织内表面朝上, 固定于有机玻璃浴槽内, 用台氏液灌流($8 \text{ml} \cdot \text{min}^{-1}$, $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$, pH 7.4)。

用两根玻璃微电极, 一根插入 SN 或 AVN 细胞内, 另一根插入 CT 细胞内, 将一根双极同芯电极放置于希氏束或 CT 区域, 在记录 SN 或 AVN 细胞 AP 同时, 引导希氏束及心房表面心电图。上述信号同时输入示波器监视, 并由“多功能电生理处理机”(处理机)⁽¹⁰⁾自动采样处理并打印出 AP 各项指标、S-H 传导时间(SN 细胞 O 相 AP 到希氏束表面心电图之间的间期)、S-C 传导时间(SN 细胞 O 相 AP 到 CT 细胞 O 相 AP 之间的间期)。除常见的 AP 指标外, 还测定了 AP 3 期复极速率(SR_3)、4 期除极速率(SDRP_4)、最大舒张期电位(MDP)、校正窦房恢复时间(CSRT)。各刺激信号均由处理机发出, 经刺激隔离器通过放置于 CT 组织上的双极铂丝电极趋动标本, 实验只采用给药前后微电极始终在同一细胞内所获结果进行

统计分析。

膜反应曲线(MRC)的测定 实验由处理机程控完成⁽¹¹⁾，由该机发出 8 个基础刺激(S₁刺激)，周期 300 ms，波宽 3 ms，2 倍阈电压，再自动插入一个额外刺激(S₂刺激)。S₂的波宽、电压同 S₁刺激。每串刺激间隔 6 秒，S₁至 S₂间期从 40 ms 开始递增，每次递增 5 ms 并由该机自动处理打印下述指标：S₁-S₂间期、S₂-APA (S₂刺激所引起的额外反应 AP 的幅值)、S₂-V_{max} (S₂刺激所引起 O 相 AP 最大上升速率)、PV (激活电位)。每次实验重复两次，取其 \bar{x} 。

整体动物 HBE 记录 兔 $\hat{\sigma}$ 不拘，体重 2.5 ± SD 0.4 kg，乌拉坦 1 g · kg⁻¹ iv 麻醉。将一根 5 F 四极导管经左颈动脉插入主动脉根部，在主动脉瓣水平记录 HBE⁽¹²⁾，另一根 4 F 四极导管从右颈静脉插入右心房，结扎固定。其末端两极用于刺激，近端两极记录高位心房电图。刺激由处理机发出，刺激参数基本同前。S₁-S₂间期从 200 ms 开始递减，每次递减 5 ms 直到 S₂刺激不能引起心房兴奋为止。HBE 经二导记录仪(LMS-2A)放大记录。整个实验由 II 导联 ECG 连续监视。实验测定下述指标：校正窦房恢复时间(SNRTc)、每搏周期(SCL)、心房有效不应期(AERP)、AVN 功能性不应期(AVNFRP)、A-H 间期(心房到希氏束传导时间)、H-V 间期(希氏束到心室传导时间)、V 时间(心室内传导时间)。

实验所用 Ber 为武汉市药物检验所提供。实验资料分别由 F 或 t 检验在计算机上统计处理。

RESULTS

对离体心脏传导的影响 在离体灌流的豚鼠 SN-CT 标本上，Ber 10 μmol · L⁻¹ 能明显缩短 S-C 及 S-H 间期，分别缩短了 12% 及 10% (Tab 1)。由 Tab 1 可见 Ber 对 SN 和 CT 细胞 AP 都具明显抑制作用，特别是对 SN 细

胞的抑制作用强于 CT 细胞。对 CT 细胞 AP 之 V_{max} 及 APA 的影响不明显，而对 CT 细胞 SR₃ 的减慢作用大于 SN 细胞，分别使 CT 及

Tab 1. Electrophysiologic effects of berberine 10 μmol · L⁻¹ on isolated superfused guinea pig sinoatrial node and crista terminalis. n=6, \bar{x} ± SD, *P > 0.05, **P < 0.05, *P < 0.01 vs control.**

	Sinoatrial node cell		Crista terminalis cell	
	Control	Berberine	Control	Berberine
APA (mV)	73 ± 10	72 ± 10*	102 ± 5	101 ± 4*
APD ₅₀ (ms)	78 ± 10	90 ± 9***	37 ± 6	43 ± 7**
APD ₉₅ (ms)	121 ± 6	137 ± 8***	76 ± 11	86 ± 12**
V _{max} (V · s ⁻¹)	11 ± 5	9 ± 5**	187 ± 73	180 ± 77*
SR ₃ (V · s ⁻¹)	1.6 ± 0.3	1.2 ± 0.2**	3.6 ± 0.3	2.3 ± 0.3**
MDP (mV)	12 ± 4	10 ± 4**		
SDRP ₄ (mV · s ⁻¹)	55 ± 6	50 ± 5**		
SCL (ms)	325 ± 7	338 ± 6***		
S-C (ms)	17 ± 3	15 ± 4**		
C-H (ms)	20 ± 4	18 ± 4**		

SR₃: slope of phase 3 repolarization, MDP: maximal depolarization potential, SDRP₄: spontaneous depolarization rate of phase 4, SCL: sinus cycle length, CSRT: corrected sinus recovery time, S-C: interval of sinus nodal cell to crista terminalis cell, C-H: interval of crista terminalis cell to His bundle cell.

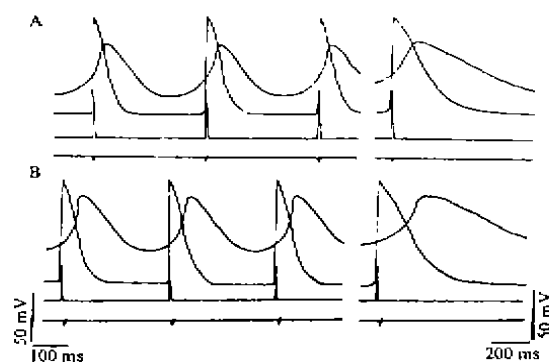


Fig 1. Effects of berberine on action potential configuration of the N cell of the atrioventricular node and crista terminalis cell. First tracing: action potential of N cell; Second tracing: action potential of crista terminalis cell; Third tracing: V_{max} of action potential of crista terminalis cell; The lower panels: atria electrogram. (A) Control; (B) After berberine 1 μmol · L⁻¹.

SN 细胞 AP 之 SR_3 减慢了 36% 及 18%。使 MDP 降低 17% ($P < 0.01$)，在 4 例兔 CT-AVN 标本上，Ber $10 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 明显缩短 CT-AVN 间期(CT 细胞 O 相 AP 到 AVN 细胞 O 相 AP 之间期)(Fig 1)。

对 CT 细胞 MRC 的影响 实验测定了 6 例豚鼠 CT 细胞膜反应性变化指标，以 PV (-mV) 为横坐标， V_{max} ($\text{V} \cdot \text{s}^{-1}$) 为纵坐标作 PV- V_{max} 曲线图(Fig 2)。Fig 2 反应了膜的激活电位与 V_{max} 的函数关系^(13,14)。曲线起点表示 S_1 刺激所引起 AP 复极过程中能引起 S_2 反应的最高膜电位。Ber $10 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 使豚鼠 CT 细胞 MRC 平行左移，说明膜反应性增强。以 S_1-S_2 间期为横坐标， V_{max} 为纵坐标，作 $(S_1-S_2)-V_{\text{max}}$ 曲线图，可反应 S_1-S_2 间期与

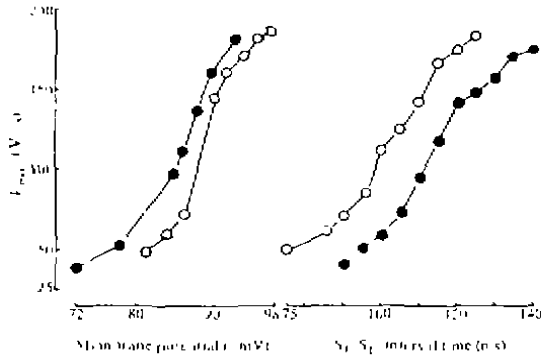


Fig 2. Relationship between V_{max} and membrane potentials or S_1-S_2 intervals from guinea pig atria. Before (○) and 20 min after (●) berberine $10 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$.

V_{max} 的函数关系。此曲线也呈 S 型。以 V_{max} 作为指标反映快 Na^+ 通道的状态，曲线的起点表示能引起 S_2 刺激反应的最小时间间隔，即 ERP (Tab 2)。曲线的终点表示快 Na^+ 通道完全恢复所需时间。Ber $10 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 使 $(S_1-S_2)-V_{\text{max}}$ 曲线平行右移，并使 ERP 及 CSRT 明显延长(Tab 2)。

Tab 2. Effects of berberine $10 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ on corrected sinus recovery time and functional refractory period in isolated superfused guinea pig sinus node and atria. $n=6$, $\bar{x} \pm \text{SD}$. * $P > 0.05$, *** $P < 0.01$ vs control.

	CSRT (ms)		ERP (ms)	
	SAN	SAN	SAN	CT
Control	21 ± 4	88 ± 3	59 ± 9	
Berberine	32 ± 6**	106 ± 4***	90 ± 6***	

对麻醉兔 HBE 的影响 在 16 例麻醉兔 HBE 实验中，Ber 1, 5, 10, 15 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ iv 使 AERP、AVNFRP 及 SNRTc 明显延长。(Tab 3)上述作用均具明显的浓度依赖性。Ber $1 \text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 对 A-H 及 H-V 间期及 V 时间没有明显影响，但在 $5 \text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 时使 A-H 及 H-V 间期缩短，在 $10 \text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 时作用最明显，使 A-H 及 H-V 间期分别缩短了 14% 及 21% ($P < 0.01$)，但当 Ber $15 \text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 时使 A-H 及 H-V 延长。Ber 对 V 时间的影响从 $5 \text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 开始延长， $15 \text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 时最为明显。

Tab 3. Electrophysiologic effects of berberine in anesthetized rabbits $n=14$, $\bar{x} \pm \text{SD}$. * $P > 0.05$, *** $P < 0.01$.

	Control	1	Berberine ($\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)		
			5	10	15
SNRTc (ms)	61 ± 10	68 ± 15***	86 ± 14***	88 ± 10***	90 ± 15***
SCL (ms)	220 ± 28	230 ± 27**	246 ± 30***	283 ± 37***	318 ± 37***
AERP (ms)	78 ± 11	85 ± 11***	97 ± 11***	103 ± 13***	117 ± 9***
AVNFRP (ms)	121 ± 4	126 ± 5***	143 ± 7***	148 ± 10***	154 ± 12***
A-H (ms)	49 ± 8	49 ± 9*	46 ± 10***	42 ± 13***	45 ± 12***
H-V (ms)	19 ± 3	19 ± 4*	18 ± 4***	15 ± 4***	18 ± 4***
V (ms)	44 ± 7	44 ± 7*	45 ± 8***	46 ± 7**	50 ± 6***

SNRTc: corrected sinus nodal recovery time, AERP: atrial effective refractory period, AVNFRP: atrioventricular nodal functional refractory period, A-H: atrioventricular nodal conduction time, H-V: His-Purkinje system conduction time, V: ventricular conduction time.

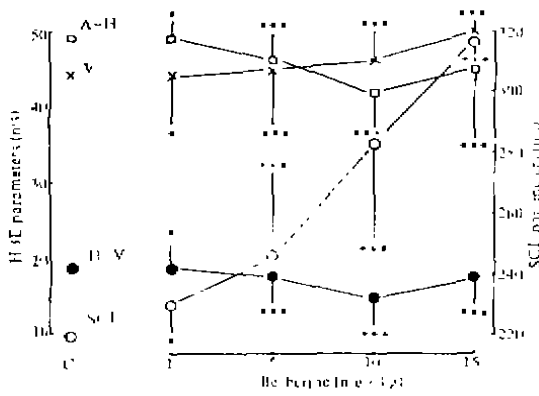


Fig 3. Effects of berberine on the His bundle electrograph (HBE) in the anesthetized rabbits. $n=14$, $\bar{x} \pm SD$. * $P < 0.05$, *** $P < 0.01$.

使 V 时间延长了 14% ($P < 0.01$, Fig 3).

DISCUSSION

与兔 SN-CT 标本所得结果⁽⁸⁾相似, Ber 对豚鼠 SN 细胞 AP 抑制作用强于 CT 细胞. 说明 Ber 主要影响心脏慢反应细胞. 无论在离体还是在整体实验, 均可见 Ber 加快传导, 但同时 V_{max} 及 APA 并不增加, 说明 V_{max} 和 APA 以及兴奋性⁽⁴⁾均不是 Ber 加快传导的原因. 心肌细胞电阻抗变化及细胞间电偶联作用性能的改变, 能明显影响细胞的传导性⁽¹⁵⁾. Ber 为季胺类化合物, 有可能通过影响膜阻抗及电偶联而加快传导.

Ber 延长兔 AERP、AVNFRP 及豚鼠 SN 及 CT 细胞 AP 之 ERP 的作用与其阻 K^+ 外流有关, 而 $(S_1-S_2)-V_{max}$ 曲线平行右移说明 Ber 使快 Na^+ 通道开始恢复和完全恢复的时间均延长. 但 $MP-V_{max}$ 曲线左移, 引起 S_2 刺激反应的膜电位增高, 提示 Ber 延缓快 Na^+ 通道的恢复不是由于通道恢复所需膜电位(电压依赖性)的降低, 而可能由于通道恢复所需时间(时间依赖性)延长之故. 此外, Ber 对心脏快、慢反应细胞电生理的影响与多种离子的(Ca^{2+} , K^+ , Na^+)的抑制有关.

在整体 HBE 实验中, Ber 对 A-H 及

H-V 间期的影响呈非浓度依赖性, 特别在 $15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 时出现全心抑制. 在 16 兔中有 4 兔出现结性心律. 提示高浓度 Ber iv 时对心脏传导系统有严重抑制作用.

Ber 延长 ERP 及 APD, 延长快 Na^+ 通道恢复时间等与 I_A 类抗心律失常药有类似特点⁽²⁾. 加之其正性肌力、负性频率及加快传导作用, 可望为一有前途的抗心律失常药.

REFERENCES

- 1 黄伟民, 任建英, 张伯寅, 董乃琪, 张宗祁 黄连素治疗室性快速心律失常 50 例疗效观察. 实用内科杂志 1985; 11 : 587
- 2 Xu Z, Cao HY, Li Q Protective effects of berberine on spontaneous ventricular fibrillation in dogs after myocardial infarction. *Acta Pharmacol Sin* 1989; 10 : 320
- 3 Shaffer JE. Inotropic and chronotropic activity of berberine on isolated guinea pig atria. *J Cardiovasc Pharmacol* 1985, 7 : 307
- 4 Wang Y, Zhao JL, Fang DC, Jiang MX Effects of berberine on the isolated atria of guinea pig *Chin Pharmacol Bull* 1986; 2 : 11
- 5 Maroko PR, Ruzyllo W. Hemodynamic effects of berberine, a new inotropic drug, in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1983; 68 (Suppl 3) : 374
- 6 Wang Y, Liu LJ, Fang DC Electrophysiologic effects of berberine on isolated sinoatrial and atrioventricular nodes of rabbit. *Acta Pharmacol Sin* 1990; 11 : 422
- 7 Fang DC, Zong XG, Jin MW, Zhou SM, Jiang MX. Antifibrillatory effect of berberine. *Acta Pharmacol Sin* 1986; 7 : 321
- 8 Sun XD, Li JM, Tian LJ, Wang YP, Yu YF, Zhang KY. Effect of berberine on slow inward ionic current in guinea pig ventricular papillary muscle. *Acta Pharmacol Sin* 1989; 10 : 130
- 9 Carvalho AP, Mello WC, Hoffman BF. Electrophysiological evidence for specialized fiber types in rabbit atrium. *Am J Physiol* 1959, 196 : 483
- 10 Liu LJ, Liu GS, Wang Y, Ren S. A multi-channel signal processing system for the experiment of electrophysiology *Chin J Med Instr* 1989; 13 : 83
- 11 Liu GS, Liu LJ, Wang Y, Fang DC, Ren S. Program control of membrane responsiveness curve, effective refractory period and corrected sinus recovery time. *Acta Univ Med Tongji* 1990;

- 19 : 254
- 12 Jaillon P, Winkle PA. Electrophysiologic comparative study of procainamide and N-Acetylprocainamide in anesthetized dogs concentration-response relationship. *Circulation* 1979; 60 : 1386
- 13 Rosen MR, Wit AL, Hoffman BF. Electrophysiology and pharmacology of cardiac arrhythmias. 1. Cellular electrophysiology of the mammalian heart. *Am Heart J* 1974; 88 : 380
- 14 Xie JT, Belic N, McCullough J, Singer DH. Effects of resibufogenin on membrane responsiveness and afterpotential of human and canine myocardial cells. *Acta Pharmacol Sin* 1985; 6 : 254
- 15 Weingart R. The actions of ouabain on intercellular coupling and conduction velocity in mammalian ventricular muscle. *J Physiol (Lond)* 1977; 264 : 341

中国药理学报 *Acta Pharmacologica Sinica* 1991 Jan; 12 (1) : 44-47

小檗胺对缺血性快速室性心律失常的电生理作用

郭治彬、曹宏宇、徐智、李青 (江西医学院第一附属医院心血管内科, 南昌 330006, 中国)

Electrophysiological effects of berbamine on ischemic ventricular tachyarrhythmia

GUO Zhi-Bing, CAO Hong-Yu, XU Zhi, LI Qing (Department of Cardiovascular Disease, 1st Affiliated Hospital, Jiangxi Medical College, Nanchang 330006, China)

ABSTRACT The effects of berbamine (Ber, 10 mg · kg⁻¹ iv) on ischemic ventricular tachyarrhythmia and electrophysiologic consequences in both normal and ischemic myocardia were studied in the open-chest dogs subjected to programmed electrical stimulation (PES) on 5-8 d after acute myocardial infarction. Its effects were compared with procainamide's (PA). Both drugs distinctly lengthened the QTc interval and the effective refractory period (ERP) of normal and infarct ventricular myocardium, decreased the dispersion of ERP in infarct myocardium (IDR) and the dispersion of ERP in left ventricle (VDR), and increased the diastolic excitability threshold (DET) of normal and infarct ventricular myocardium remarkably. The PES-induced ventricular tachycardia (VT) or ventricular fibrillation (VF) was prevented in 5 out of 6 dogs treated with berbamine and procainamide respectively. (Normal saline did not prevent PES-induced VT or VF). The results suggest that berbamine may be effective in preventing the onset of reentrant ventricular tachyarrhythmia after myocardial ischemic damage.

KEY WORDS berbamine; berbines; myocardial infarction; arrhythmia; procainamide; electrophysiology; ischemia; cardiac pacing, artificial

提要 用冠脉二期结扎并部分再灌注法, 辅以心脏程控刺激技术(PES), 研究了iv小檗胺(Ber)对在体心脏慢性心肌梗死犬的正常心肌和梗死心肌的电生理及缺血性快速室性心律失常的影响, 并与普鲁卡因胺对比。两药均可显著延长QTc间期, RERP, NERP及IERP, 缩小IDR和VDR, 提高DET, 抑制PES诱发的VT或VF, 表明Ber有抗缺血性快速室性心律失常的作用。

关键词 小檗胺; 小檗因类; 心肌梗死; 心律失常; 普鲁卡因胺; 电生理学; 缺血; 人工心脏起搏

小檗胺(berbamine, Ber)是小檗科植物细叶小檗(*Berberis poiretii* Schneid)根块中提取的一种双苄基异喹啉生物碱⁽¹⁾, 能对抗哇巴啉及乌头碱诱发的心律失常⁽²⁻⁴⁾, 提高兔的心室纤颤阈值^(2,3), 抗心肌缺血^(1,5), 降血压⁽⁶⁾, 松弛血管平滑肌⁽⁷⁾, 抑制心肌收缩性和自律性⁽⁸⁾等作用, 但对在体心脏的缺血性快速室性心律失常的作用及心脏电生理的影响尚未见文献报道。本文以慢性心肌梗死犬为研究对象, 观察了iv Ber对慢性缺血性心脏电生理的影响, 及它对心脏程控刺激诱发的室性心动过速(VT)或心室纤颤(VF)的防治作用, 并与普鲁卡因胺(procainamide, PA)作了比较, 探讨了小檗胺抗

Received 1989 Oct 9

Accepted 1990 Oct 4