

- 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

VT 或 VF 的作用机理。

MATERIALS AND METHODS

药品 Ber 由中国科学院应用生态研究所提供, 为黄褐色粉末, 纯度在 96% 以上, 用注射用水配成 1% 溶液供 iv 用; PA 注射液 (0.1 g · ml⁻¹) 由上海医科大学红旗制药厂生产。

慢性心肌梗死模型 健康杂种犬 24 只, ♀ ♂ 不拘, 体重 13.4 ± 1.4 kg, 戊巴比妥钠 30 mg · kg⁻¹ iv 麻醉, 气管内插管, 接人工呼吸机, 左股静脉切开输液, 维持血气、体温在正常范围, 无菌操作, 沿左侧第四肋间开胸, 切开心包, 充分暴露心脏。其中 18 只犬在距左心耳尖端 0.5 cm 处分离左冠状动脉前降支 (LAD), 将其与 5 号注射针头一起结扎, 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回旋支 (LCX) 的钝缘支形成的吻合支用 4 × 12.0 / 4 号带线无创缝合针缝扎, 即可见供血受阻断的心肌青紫, 活动减弱。2 h 后, 去除小动脉夹, 被阻断血流的远端搏动恢复及心肌青紫消退表明缺血区心肌得到再灌注, 余 6 只犬开胸后仅在距 LAD 起始点之下 1.5 cm 处将其分离, 但不结扎, 以作假手术对照组。

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_{O₂} 为 10.5-15 kPa, P_{CO₂} 为 4.5-6.0 kPa pH 7.35-7.45, 电热毯加温维持肛温 38.2-39.2℃, 右股静脉切开输液、给药, 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心极肌刺激电极 (外直径 0.2 mm) 插入左室梗死区、正常区及右室心肌。用国产 XD-2A 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 倍的舒张期心肌兴奋阈值, 波宽为 2 ms, 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) 心室基础电刺激间期 (S₁-S₁) 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 测定心室肌有效不应期 (ERP) S₁-S₁ 为 300 ms, 每 8 个 S₁ 之后, 给予 1 个期前刺激 (S₂), S₁-S₂ 为 250 ms, S₂ 以 5 ms 步长负扫描, 直至 S₂ 不能引起心室激动 (V₂) 止, 此 S₁-S₂ 间期即为相应刺激部位的 ERP。包括: 右室心肌有效不应期 (RERP), 左室正常区心肌有效不应期 (NERP), 左室梗死区心肌有效不应期 (IERP)。

左室 NERP 离散 (NDR) 为该区最长与最短 ERP 的差值, 左室 IERP 离散 (IDR) 为该区最长与最短 ERP 的差值, 左室 ERP 离散 (VDR) 为左心室最长与最短 ERP 的差值。

3 诱发与终止 VT 或 VF 在心室梗死区和与梗死区毗邻的正常区任选 4-6 个部位进行程控刺激, S₁-S₁ 为 300 ms, 在每 8 个 S₁ 之后, 依次给予 1 (S₂), 2 (S₂S₃) 和 3 个 (S₂S₃S₄) 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⁽⁹⁾。程控刺激进行至诱发 VT 或 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。

犬分四组, 各 6 只: 假手术对照组 NS 组 (iv NS 2.5 ml · kg⁻¹), Ber 组 (iv Ber 10 mg · kg⁻¹), PA 组 (iv PA 25 mg · kg⁻¹), 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 或 VF 为有效, 用药后仍可诱发与用药前相同的心律失常者为无效。

病理检查 取心, 电极保留原位, 去除左右心房及右室心肌, 沿房室沟平行方向做 5 mm 厚左室心肌切片, 氯化三苯基四氮唑 (TTC) 染色, 观察和记录心肌梗死的部位、形态并确定电极位置后, 切出梗死心肌, 计算其占左室重量的 %, 即心肌梗死范围 (IS)。于左室正常区、梗死区取标本, HE 染色, 光镜下观察心肌形态。

RESULTS

Ber 及 PA 对 QTc 间期的影响 Ber 和 PA iv 后, QTc 间期分别从 365 ± 36, 410 ± 50

ms 延长至 443 ± 4.1 和 510 ± 50 ms ($n=6$, $P<0.01$), 表明 Ber 及 PA 均有明显延长 QTc 间期的作用. Iv NS 前后 QTc 间期则分别为 440 ± 40 ms 及 450 ± 50 ms ($n=6$, $P>0.05$).

Ber 及 PA 对左心室 DET 的影响 在左右心室多部位测定点(n)表明, 梗死犬(包括 NS 组、Ber 组和 PA 组)右室和左室正常区所测得的 DET、ERP 与假手术对照组犬相比无显著差别; iv Ber 和 PA 后, 正常区和梗死区 DET 均显著提高. 在 Ber 组, 正常区 DET 从 1.6 ± 0.6 V 增至 2.2 ± 0.8 V ($n=29$, $P<0.01$), 梗死区 DET 从 3.2 ± 1.3 V 增至 4.1 ± 1.5 V ($n=15$, $P<0.01$); iv PA 后, 正常区 DET 从 1.3 ± 0.6 V 增至 1.5 ± 0.6 V ($n=19$, $P<0.05$), 梗死区 DET 从 3.0 ± 2.8 V 增至 4 ± 3 V ($n=31$, $P<0.01$); NS 对正常区和梗死区 DET 无影响.

Ber 及 PA 对心室 ERP 和 ERP 离散性的影响 Iv Ber 和 PA 后, RERP、NERP 及 IERP 均显著延长 (Tab 1), 但两药相比 $P>0.05$. 与给药前相比, iv Ber 和 PA 后 NDR 的变化无显著差别 ($P>0.05$), 而 IDR 和 VDR 均显著缩小 (Tab 2).

Ber 及 PA 对心室程控刺激诱发 VT 或

Tab 1. Effects of iv berbamine (Ber) $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ and procainamide (PA) $25 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ on effective refractory period of right ventricle (RERP), normal region (NERP) and infarct region (IERP) in left ventricle in dogs of chronic myocardial infarction. n = number of sites, $\bar{x} \pm \text{SD}$. * $P>0.05$, ** $P<0.05$, *** $P<0.01$ vs before medication; + $P>0.05$ vs PA.

Parameter (ms)	n	Before	After	% Change	
NS	RERP	6	158 ± 22	$162 \pm 16^*$	3 ± 1
	NERP	20	162 ± 20	$162 \pm 18^*$	0
	IERP	24	188 ± 23	$186 \pm 25^*$	-1 ± 1
Ber	RERP	6	145 ± 11	$159 \pm 18^{**}$	$10 \pm 7^+$
	NERP	25	149 ± 16	$168 \pm 19^{***}$	$12 \pm 6^+$
	IERP	13	178 ± 25	$200 \pm 22^{***}$	$13 \pm 11^+$
PA	RERP	6	170 ± 30	$184 \pm 24^{**}$	10 ± 6
	NERP	19	165 ± 26	$192 \pm 23^{***}$	13 ± 4
	IERP	27	180 ± 30	$210 \pm 30^{***}$	13 ± 7

Tab 2. Effects of iv Ber $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ and PA $25 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ on dispersion of refractoriness within normal region (NDR), infarct region (IDR) and left ventricle (VDR) in 6 dogs of chronic myocardial infarction. $\bar{x} \pm \text{SD}$. * $P>0.05$, *** $P<0.01$ vs before medication.

Parameter (ms)	Before	After	
NS	NDR	12 ± 9	$14 \pm 5^*$
	IDR	34 ± 24	$42 \pm 17^*$
	VDR	48 ± 17	$52 \pm 14^*$
Ber	NDR	17 ± 10	$13 \pm 10^*$
	IDR	41 ± 7	$19 \pm 9^{**}$
	VDR	55 ± 13	$44 \pm 10^{***}$
PA	NDR	15 ± 5	$12 \pm 6^*$
	IDR	44 ± 15	$28 \pm 14^{**}$
	VDR	48 ± 13	$35 \pm 15^{***}$

VF 的影响 心室多部位程控刺激(PES)表明, 假手术对照组犬均未诱发 VT 或 VF, 而给药前, Ber 组和 NS 组各诱发 VT 5 只犬, VF 1 只犬 (Fig 1), PA 组诱发 VT 4 只犬, VF 2 只犬, Ber 组、NS 组和 PA 组之间诱发的快速室性心律失常无显著差别 ($P>0.05$). 给药后, PA 组和 Ber 组各诱发 VT 1 只犬, 余 5 只犬均未能诱发 VT 或 VF, 与给药前相比, 快速室性心律失常的诱发显著减少 ($P<0.05$). NS 组诱发的 VT 或 VF 数与给 NS 前相同.

病理检查 Ber 组, NS 组和 PA 组犬均见左心室前壁有再灌注形态改变的心肌梗死, 梗死区内心肌坏死不均匀, 常间杂有染色正常的岛状心肌组织, 心肌间质内有多量单核细胞浸润, 3 组犬的心肌梗死范围大小相似 (Tab 3), 假手术对照组犬的心肌染色正常.

DISCUSSION

犬冠状动脉二期结扎并再灌注后 5-8 d 用心脏程控刺激诱发的快速室性心律失常与心肌梗死患者反复发作性室速、室颤有相似的电生理及组织学特征⁽¹⁰⁾. 因此, 在此模型上探讨心肌梗死后室性心律失常的产生机制及评价新的抗心律失常药物均有重要意义.

小檗胺能抑制缺血性快速室性心律失常, 其作用机制是: 延长心肌 ERP, 变单向传导阻

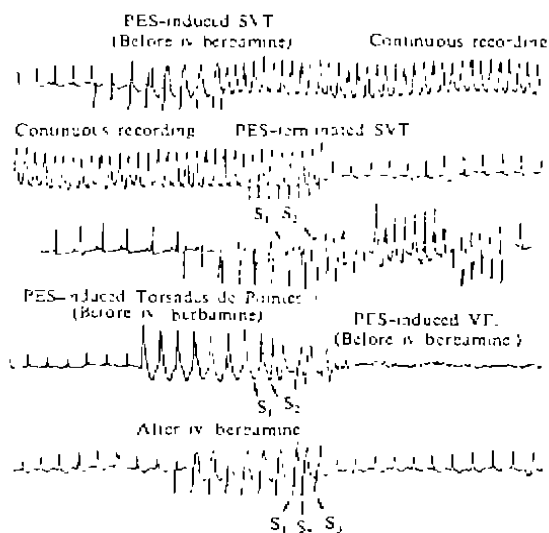


Fig 1. Effect of iv Ber 10 mg · kg⁻¹ on sustained ventricular tachycardia (SVT) (1st row), torsades de pointes (3rd row), and ventricular fibrillation (VF) (4th row) induced by programmed electrical stimulation (PES) in dogs of chronic myocardial infarction. After iv berbamine, PES-induced VT/VF and Torsades de pointes was suppressed (5th row). S₁: basic ventricular drive beats; S₂: 1st extrastimulus; S₃: 2nd extrastimulus.

Tab 3. Effects of iv Ber 10 mg · kg⁻¹ and PA 25 mg · kg⁻¹ on infarct size in 6 dogs of chronic myocardial infarction. $\bar{x} \pm SD$. * $P > 0.05$ vs saline.

Drug	Weight (kg)	Infarct size (%)
Control	13.6 ± 1.6*	0
Saline	13.2 ± 1.1	31 ± 8
Ber	13.3 ± 1.3*	29 ± 3*
PA	13.7 ± 1.9*	32 ± 7*

滞为双向传导阻滞,使期前刺激在给药后达不到产生折返的配对间期而不能诱发 VT 或 VF;由于使 QTc 间期延长,心肌不应期离散性显著降低而使 ERP 均一化,改善了心肌兴奋性变化的不一致性,间接缩小了传导时间的离散性,降低缺血导致的心肌电生理紊乱程度。同时,由于显著提高 DET,而增加心电生理的稳定性,从而具有抗缺血性快速室性心律失常作用。

PA 为 Ia 类抗心律失常药物,可使缺血心

肌 ERP 延长,ERP 离散性降低,从而发挥抗心律失常作用^(11,12)。本文结果表明, Ber 具有与 PA 类似的作用,预期临床使用 Ber 对防治心肌梗死后缺血性快速室性心律失常有一定疗效。

REFERENCES

- 1 Wang XH, Yang BF, Li YX, Li WH. Protective effect of berbamine on myocardial infarction in rabbits and rats. *Acta Pharmacol Sin* 1986; 7 : 231
- 2 Yang BF, Wang XH, Li YX, Li WH. Antiarrhythmic action of berbamine. *J Harbin Med Univ* 1984; 18 : 78
- 3 Yang BF, Wang XH, Li YX, Li WH. Effect of berbamine hydrochloride on experimentally-induced arrhythmias. *Acta Pharm Sin* 1987; 22 : 700
- 4 Li FL, Zhou XP, Li WH. Protective activity of berbamine against cardiac toxicity of ouabain. *Chin J Pharmacol Toxicol* 1989; 3 : 75
- 5 Li YX, Li WH. A pharmacologic study on the antimyocardium ischemic effect of berbamine. *J Harbin Med Univ* 1984; 18 : 14
- 6 Zhou ZD, Han CH, Wang P. A study on the hypotensive action and mechanism of berbamine hydrochloride. *Acta Pharm Sin* 1980; 15 : 248
- 7 Sun SK, Gao YR, Li WH. Primary research on relaxation mechanisms of berbamine on the isolated rabbit aorta. *J Harbin Med Univ* 1987; 21 : 1
- 8 Li NY, Li WH, Li YX. Effects of berbamine on isolated myocardium in guinea pigs and humans. *Acta Pharmacol Sin* 1986; 7 : 222
- 9 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
- 10 Davis J, Glassman R, Wit AL. Method for evaluating the effects of antiarrhythmic drugs on ventricular tachycardias with different electrophysiologic characteristics and different mechanisms in the infarcted canine heart. *Am J Cardiol* 1982; 49 : 1176
- 11 Myerburg RJ, Bassett AL, Epstein K, et al. Electrophysiological effect of procainamide in acute and healed experimental ischemic injury of cat myocardium. *Circ Res* 1982; 50 : 386
- 12 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