

## 四氢原小檗碱类药物对大鼠实验性心肌梗死的保护作用

宣波、李德兴、王伟<sup>1</sup> (南京医学院药理教研室, 南京 210029, 中国)

R969.51

Protective effects of tetrahydroprotoberberines on experimental myocardial infarction of rats

XUAN Bo, LI De-Xing, WANG Wei<sup>1</sup> (Department of Pharmacology, Nanjing Medical College, Nanjing 210029, China)

**ABSTRACT** The protective effects of tetrahydroprotoberberines (THPB), viz., *l*-tetrahydropalmatine (THP), *l*-stepholidine (SPD), and tetrahydroberberine (THB) on experimental myocardial infarction by ligating the left coronary artery were estimated in rats. The myocardial infarction size (MIS) was determined by nitro-blue tetrazolium technique. THP, SPD, and THB, as well as propranolol, played a remarkable role in diminishing the MIS within 24 h and decreasing the rise of creatine kinase (CK) and aspartate aminotransferase (AST) in the serum within 4 h after the ligation of the coronary artery. Among these drugs, SPD provided the myocardium with the best protective benefit. Systolic and diastolic blood pressures (SBP and DBP) were rapidly lowered after SPD 2.5 mg · kg<sup>-1</sup> iv by 39.5% and 48.5%, respectively. The value of the MBP × HR × LVET was concomitantly decreased by 35.1% in the anaesthetized rats. The myocardial contractility and diastolic compliance were not implicated during the experimental regimen. The prophylactic administration of SPD 2.5 mg · kg<sup>-1</sup> improved the cardiac hemodynamic alterations caused by ligating the left coronary artery. SPD depressed the elevation of *T* and LVEDP, and reduction of  $+dP/dt_{max}$ ,  $V_{pm}$ , and  $V_{max}$  besides complete resistance to the reduction of  $-dP/dt_{max}$  and LVSP, underlying the precautions against the damage of the myocardial contractility and diastolic compliance, especially the latter.

**KEY WORDS** tetrahydropalmatine; stepholidine;

tetrahydroberberine; myocardial infarction; creatine kinase; aspartate aminotransferase; hemodynamics; tetrahydroprotoberberine; berbines

**提要** 应用大鼠实验性心肌梗死模型, 比较 THP, SPD 和 THB 对心肌梗死的保护作用。结果表明三种药物均能明显缩小冠脉结扎后 24 h 的 MIS, 并能降低血清 CK 和 AST 的增高, 其中 SPD 作用较强。预先静注 SPD 2.5 mg · kg<sup>-1</sup>, 不同程度地对抗大鼠冠脉结扎后心舒张性能和收缩性能的损伤, 其中对舒张性能的保护作用优于收缩性能。

**关键词** 四氢巴马汀; 千金藤立定; 四氢小檗碱; 心肌梗死; 肌酸激酶类; 天冬氨酸氨基转移酶类; 血液动力学; 四氢原小檗碱; 小檗碱类

左旋四氢巴马汀 (*l*-tetrahydropalmatine, THP), 左旋千金藤立定 (*l*-stepholidine, SPD) 和四氢小檗碱 (tetrahydroberberine, THB) 均属四氢原小檗碱类 (tetrahydroprotoberberines, THPB), 具有镇静、安定和镇痛作用<sup>(1,2)</sup>。近年来本室证明 THP 具有抗心律失常, 抑制心肌收缩力, 抑制平滑肌细胞<sup>45</sup>Ca 内流等作用<sup>(3-5)</sup>。SPD 有明显降压作用。本文旨在观察 THP, SPD 和 THB 对大鼠实验性心肌梗死以及 SPD 对心肌缺血大鼠血液动力学的影响。

### MATERIALS AND METHODS

THP 由湛江制药厂提供, SPD 和 THB 由上海药物研究所赠送, 普萘洛尔 (propranolol, Pro) 注射液由北京制药厂出品。THP 和 THB 用 H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 0.1 mol · L<sup>-1</sup> 溶解, 加蒸馏水配成 6 mmol · L<sup>-1</sup> 溶液备用; SPD 用 H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 0.05 mol · L<sup>-1</sup> 溶解, 加蒸馏水配成 6 mmol · L<sup>-1</sup> 溶液备用。上述药品在临用前用 NaOH 1.0 mol · L<sup>-1</sup> 调节 pH 至 5.0 并稀释至 1.5 mmol · L<sup>-1</sup>。肌酸激酶 (creatinase,

Received 1990 Dec 12 Accepted 1991 Nov 29  
<sup>1</sup>Department of Pathology, Nanjing Medical College, Nanjing 210029, China

CK)试剂盒由美国 Instrumentation Laboratory 出品, 天冬氨酸氨基转移酶 (aspartate aminotransferase, AST) 试剂盒由上海东风试剂厂提供。

大鼠在体心脏冠脉结扎法及指标测定 Sprague-Dawley 大鼠 70 只, 体重  $235 \pm s 43$  g, ♀♂ 兼用, 随机分为 7 组: 伪结扎, saline, solvent, Pro, THP, SPD 和 THB 组。各组均在结扎前 30 min ip 给予相应药物, THP ( $5.3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ), SPD ( $5.0 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ), THB ( $5.1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ), Pro ( $1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ), 结扎后 1 h, 6 h 再分别给予结扎前剂量的  $\pm/2$ 。伪结扎, saline 组给予生理盐水, solvent 组给予溶剂对照液。各组给药容量均为  $10 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1}$ 。

各组动物于结扎后 4 h 眶静脉取血 1.0 ml, 测血清 CK 和 AST, 于结扎后 24 h 麻醉剪取心脏, 测定其心肌梗死范围 (MIS), 大鼠左冠状动脉结扎按照 Selye 氏方法<sup>(6)</sup>, 暴露心脏过程不超过 30 s。伪结扎组仅在结扎部位穿线不结扎。

**MIS 测定** 硝基四氮唑蓝 (NBT) 染色法<sup>(7)</sup>, 称重计算梗死心肌占左心室重量百分比。CK 测定: 利用 CK 试剂盒测定, 仪器为美国 IL 公司的 Monarch-2000 自动生化分析仪。AST 测定: 利用 AST 试剂盒测定, 仪器同上。

**大鼠血液动力学参数的测量** Sprague-Dawley 大鼠 22 只, 雄性, 体重  $317 \pm s 47$  g, 随机分为 solvent 和 SPD 组。乌拉坦  $1 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$  ip 麻醉, 气管插管, 人工呼吸, 频率 1 Hz, 潮气量 3.5 ml, 开胸, 在肺动脉圆锥左缘与左心耳根部之间稍下 1-2 mm 处放一预置线以备结扎左冠状动脉。左股动脉插入塑料导管, 测取血压, 右颈总动脉向心插入 PE<sub>50</sub> 导管至左心室, 两导管均与压力换能器 (YS-0.5) 相连, 稳定 30 min。

用长江-1 型微机系统与 SJ-42 型四导生

理记录仪 (上海医用电子仪器厂) 联机测定心率 (HR), 左心室收缩压 (LVSP), 左心室舒张末期压 (LVEDP), 左心室内压最大变化速率 ( $\pm dP/dt_{\max}$ ), 动脉收缩压 (SBP), 舒张压 (DBP), 等容舒张期心室内压下降的时间常数 (T), 等容收缩期心肌收缩成分最大缩短速率 ( $V_{\text{pm}}$ ), 零负荷时心肌收缩成分最大缩短速率 ( $V_{\text{max}}$ ), 和平均压  $\times$  心率  $\times$  左室射血时间三项乘积 (MBP  $\times$  HR  $\times$  LVET)。指标稳定后, 测各项参数的正常值, 然后自股静脉注射 SPD  $2.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ , 并测给药后 0, 1, 3, 5 和 15 min 的各项参数值, 结扎大鼠左冠状动脉, 测结扎后 0, 3, 5, 10, 20, 30 和 40 min 的各项参数作动态观察。

**数据处理** 定量指标以  $\bar{x} \pm s$  表示, 用分组 *t* 检验检测显著性。

## RESULTS

**对大鼠 MIS 的影响** 结扎后 24 h saline, solvent, Pro, THP, SPD 和 THB 组的 MIS (%) 分别为  $39 \pm 6$ ,  $35 \pm 5$ ,  $26 \pm 4$ ,  $26 \pm 4$ ,  $27 \pm 7$  和  $29 \pm 6$ 。结果表明: THP, SPD 和 THB 均能明显缩小 MIS ( $P < 0.01$ ), 与 Pro 组无显著差异 ( $P > 0.05$ )。

**对血清 CK 和 AST 的影响** 伪结扎组血清 CK 和 AST 含量分别为  $501 \pm 155 \text{ IU} \cdot \text{L}^{-1}$  ( $n=7$ ),  $157 \pm 21 \text{ IU} \cdot \text{L}^{-1}$  ( $n=7$ ), 与 saline 组有显著差异 ( $P < 0.01$ )。THP, SPD 和 THB 均能显著抑制冠脉结扎后 4 h 血清 CK 和 AST 的增高, 其中 SPD 的作用优于 THP 和 THB, 与 Pro 效果相近。见 Fig 1。正常大鼠血清 CK 含量为  $327 \pm 56 \text{ IU} \cdot \text{L}^{-1}$  ( $n=7$ ), 明显低于伪结扎组 ( $P < 0.05$ ), 其差异可能系手术所致。

**SPD 对正常大鼠及缺血大鼠血液动力学的影响**

**1 SPD 对正常大鼠血液动力学的影响** 如 Tab 1 所示, SPD  $2.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  iv 后 SBP

Tab 1. Effects of *l*-stepholidine (SPD) iv 2.5 mg · kg<sup>-1</sup> and solvent (Sol) iv 5 ml · kg<sup>-1</sup> on hemodynamic parameters in anesthetized rats. n=11,  $\bar{x} \pm s$ , \*P>0.05, \*\*P<0.05, \*\*\*P<0.01 vs before.

| Parameter                                     | Group | Before      | 0 min         | 1 min         | 3 min        | 5 min        | 15 min       |
|---|-------|-------------|---------------|---------------|--------------|--------------|--------------|
| SBP, kPa                                      | Sol   | 14.9 ± 3.1  | 13.7 ± 3.3*   | 15.7 ± 3.2*   | 16.0 ± 3.7*  | 16.3 ± 3.9*  | 14.0 ± 3.7*  |
|   | SPD   | 15.2 ± 2.1  | 9.2 ± 2.4***  | 10.8 ± 3.2*** | 12.4 ± 2.7*  | 14.0 ± 2.1*  | 15.6 ± 2.4*  |
| DBP, kPa                                      | Sol   | 8.0 ± 2.0   | 7.3 ± 2.4*    | 88.7 ± 2.4*   | 8.9 ± 2.8*   | 9.1 ± 2.7*   | 7.7 ± 2.1*   |
|   | SPD   | 9.1 ± 2.1   | 4.7 ± 1.9**   | 6.1 ± 2.7*    | 7.6 ± 2.4*   | 8.3 ± 2.3*   | 9.3 ± 2.3*   |
| +dP/dt <sub>max</sub> , kPa · s <sup>-1</sup> | Sol   | 864 ± 110   | 862 ± 111*    | 912 ± 113*    | 894 ± 148*   | 883 ± 169*   | 828 ± 210*   |
|   | SPD   | 855 ± 146   | 716 ± 122**   | 762 ± 124*    | 807 ± 143*   | 828 ± 142*   | 866 ± 128*   |
| -dP/dt <sub>max</sub> , kPa · s <sup>-1</sup> | Sol   | 447 ± 66    | 449 ± 96*     | 469 ± 99*     | 477 ± 101*   | 479 ± 116*   | 494 ± 115*   |
|   | SPD   | 491 ± 73    | 380 ± 122*    | 407 ± 130*    | 430 ± 107*   | 457 ± 96*    | 503 ± 87*    |
| MBP × HR × LVET (× 100), kPa · bpm · ms       | Sol   | 1 633 ± 150 | 1 512 ± 279*  | 1 726 ± 405*  | 1 852 ± 357* | 2 065 ± 820* | 1 788 ± 379* |
|   | SPD   | 1 709 ± 311 | 1 110 ± 386** | 1 302 ± 488*  | 1 401 ± 405* | 1 545 ± 334* | 1 630 ± 318* |

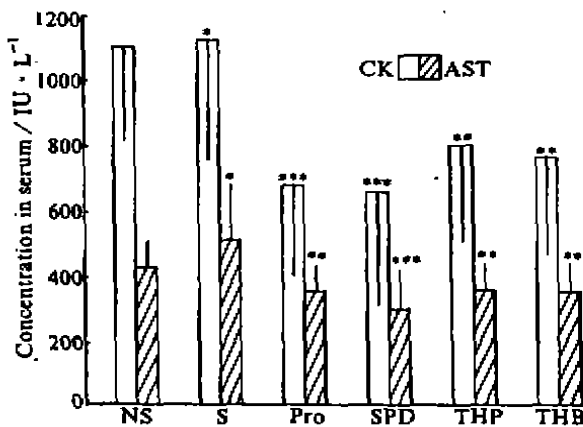


Fig 1. Effects of three tetrahydropyridoberberines (THPB) on serum creatine kinase (CK) and aspartate aminotransferase (AST) activity 4 h after coronary artery ligation in rats. NS=normal saline, S=solvent, Pro=propranolol, SPD=*l*-stepholidine, THP=*l*-tetrahydropalmatine, THB=tetrahydroberberine. n=10-12,  $\bar{x} \pm s$ , \*P>0.05, \*\*P<0.05, \*\*\*P<0.01 vs NS.

和 DBP 立即下降, 分别降低 39.5% 和 48.5% (P<0.01), 以后逐渐恢复, 于给药后 15 min 基本恢复正常。+dP/dt<sub>max</sub> 和 -dP/dt<sub>max</sub> 在给药后即刻分别下降 16.3% 和 22.7% (P<0.05)。MBP × HR × LVET 在给药后 0, 1, 3 min 分别下降 35.1%, 23.9%, 18.0%, 与给药前比较有显著差异。T 值, V<sub>pm</sub> 和

V<sub>max</sub> 及其它参数(HR, LVSP, LVEDP)无明显改变。表明 SPD 能显著降低血压, 减少心肌耗氧量, 而对心脏的收缩和舒张性能影响较小。solvent 组对血液动力学参数无明显影响。

2 SPD 对缺血大鼠血液动力学的影响

Fig 2 显示, 预先给溶剂对照液, 高位结扎冠脉后立即引起 LVSP, +dP/dt<sub>max</sub>, V<sub>pm</sub> 和 V<sub>max</sub> 明显降低, 并持续至结扎后 40 min。同时, -dP/dt<sub>max</sub> 亦明显下降而 T 值和 LVEDP 则明显增高, 在 40 min 内未见改善。说明冠脉结扎后心脏的收缩性能和舒张性能明显下降。

预先给予 SPD 2.5 mg · kg<sup>-1</sup> 可完全对抗冠脉结扎后所致的 LVSP 降低。+dP/dt<sub>max</sub> 虽有所下降, 但仅在结扎后 3 min 与结扎前正常值相比有显著差异(P<0.05)。V<sub>pm</sub> 和 V<sub>max</sub> 于结扎后 3-40 min 均显著降低, 但降低程度较 solvent 组小。说明 SPD 能改善大鼠冠脉结扎后的收缩性能。SPD 并可完全对抗冠脉结扎后所致的 -dP/dt<sub>max</sub> 下降。LVEDP 于结扎后虽上升但其增值均小于 solvent 组。T 值在结扎后延长, 但程度较小, 并在结扎后 3-40 min 与 solvent 组比较差异显著。说明 SPD 能改善大鼠冠脉结扎后的心舒张性能, 并优于收缩性能的改善。solvent 组和 SPD 组的 HR, SBP, DBP 和三项乘积在结扎前后无明显改变。

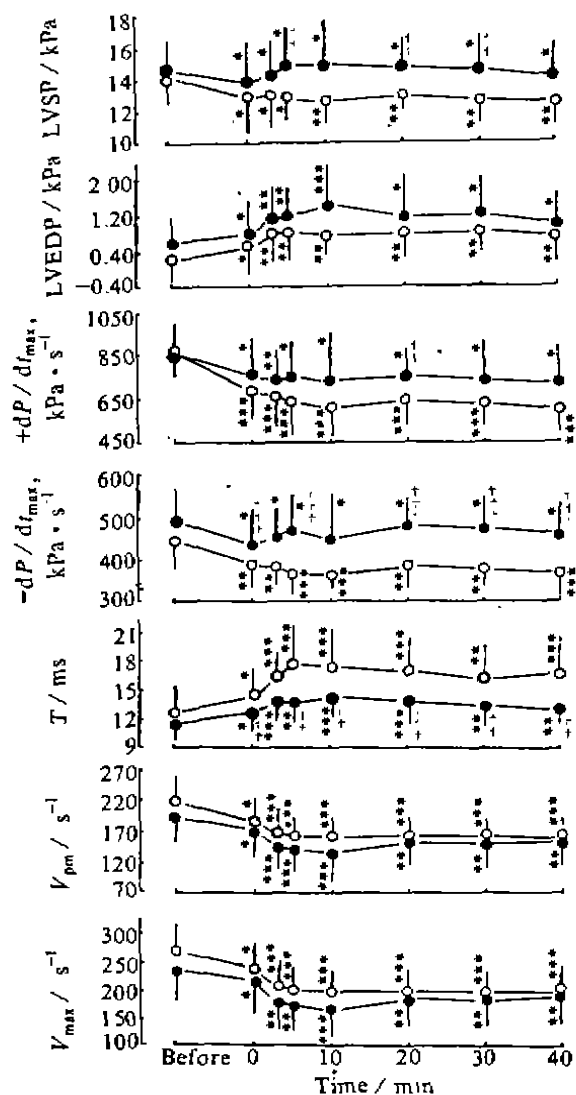


Fig 2. Effects of *l*-stepholidine (SPD) iv 2.5 mg · kg<sup>-1</sup> on LVSP, LVEDP, +dP/dt<sub>max</sub>, -dP/dt<sub>max</sub>, T, V<sub>pm</sub>, and V<sub>max</sub> after coronary artery ligation in rats. Solvent (○), SPD (●), n=11,  $\bar{x} \pm s$ , \*P>0.05, \*\*P<0.05, \*\*\*P<0.01 vs before, ++P<0.05, +++P<0.01 vs solvent.

DISCUSSION

预实验中发现血清 CK 于冠脉结扎后 4 h 达峰值, 故选择 4 h 作为血清酶的检测点.

MIS 是影响预后的重要因素, 而血清 CK

和 AST 活性反映心肌缺血损伤的程度和范围. 等摩尔数(1.5 mmol · L<sup>-1</sup>, 10 ml · kg<sup>-1</sup>) THP、SPD 和 THB 缩小 MIS 作用相似, 而在抑制血清酶(CK, AST)增高方面, SPD 作用较强. THPB 的立体结构和量子化学测定认为<sup>(8)</sup>: SPD 为双羟基取代的 THPB, 可增高电子云密度, 化学能量和药理效应. 与本结果相符.

大鼠冠脉结扎后由于能量产生障碍, 最终心肌收缩无力, 舒张不全和顺应性降低. 本文采用多项指标综合分析 SPD 对大鼠心肌舒缩性能的影响, 其中 T 值作为评价心肌舒张性能的指标比 -dP/dt<sub>max</sub> 更为敏感<sup>(9)</sup>, 而 V<sub>pm</sub> 和 V<sub>max</sub> 指标与 +dP/dt<sub>max</sub> 比, 负荷依赖性小, 反映收缩性能更为直接<sup>(10)</sup>. SPD 对正常大鼠的心肌舒缩性能基本不受影响, +dP/dt<sub>max</sub> 下降可能是受负荷影响之故; 而对缺血心肌的舒缩性能均有保护作用, 且对舒张性能的保护作用优于对收缩性能的保护作用, 这种优先恢复舒张期顺应性的作用值得重视. SPD 降低缺血前 BP 及心肌耗氧量, 为缺血期心肌舒缩性能的恢复提供能量基础可能是其保护缺血心肌的机制之一. SPD 的降压作用与外周 α-受体阻断有关<sup>(11)</sup>. SPD 为 THPB 中作用最强者, 能否发展为有效的抗心肌缺血药, 值得继续研究.

REFERENCES

- 1 Kin KC, Tsoch SY, Tang XC, Hsu B. Pharmacologic actions of tetrahydroberberine on the central nervous system. *Acta Physiol Sin* 1962; 25 : 182-90.
- 2 Zhang ZD, Jin GZ, Xu SX, Yu LP, Chen Y, Jiang FY, et al. Effects of *l*-stepholidine on central nervous and cardiovascular systems. *Acta Pharmacol Sin* 1986; 7 : 522-6.
- 3 Wang Y, Li DX. Anti-arrhythmic action of *l*-tetrahydropalmatine. *Acta Pharmacol Sin* 1987; 8 : 337-40.
- 4 Sun F, Li DX. Effects of *l*-tetrahydropalmatine on isolated guinea pig atria. *Chin Pharmacol Bull*

- 1989; 5 : 158-61.
- 5 Li MY, Li DX. Effects of tetrahydroberberine on isolated rabbit aortic rings and on  $^{45}\text{Ca}$  influx in isolated guinea pig *taenia coli* smooth muscle. *Chin J Pharmacol Toxicol* 1990; 4 : 184-6.
- 6 Selye H, Bajusz E, Grasso S, Mendell P. Simple techniques for the surgical occlusion of coronary vessels in the rat. *Angiology* 1960; 11 : 398-407.
- 7 Nachlas MM, Shnitka TK. Macroscopic identification of early myocardial infarcts by alterations in dehydrogenase activity. *Am J Pathol* 1963; 42 : 379-406.
- 8 Xuan JC, Lin GD, Jin GZ, Chen Y. Relevance of stereo and quantum chemistry of four tetrahydroprotoberberines to their effects on dopamine receptors. *Acta Pharmacol Sin* 1988; 9 : 197-205.
- 9 Weiss JL, Frederiksen JW, Weisfeldt ML. Hemodynamic determinants of the time-course of fall in canine left ventricular pressure. *J Clin Invest* 1976; 58 : 751-60.
- 10 Li YX. Cardiac muscle mechanics in the evaluation of myocardial contractility. *Prog Physiol Sci* 1980; 11 : 212-9.
- 11 Xiong ZL, Sun Z, Jin GZ, Chen Y. Influence of *l*-stepholidine on blood pressure and its relation to  $\alpha$ -adrenoceptors. *Acta Pharmacol Sin* 1987; 8 : 497-501.

BIBLID: ISSN 0253-9756 中国药理学报 *Acta Pharmacologica Sinica* 1992 Mar; 13 (2) : 171-173

171-173

### 苯海索对豚鼠乳头状肌慢反应动作电位的影响

姜波、张青卿、可君 (河南医科大学药理教研室, 郑州 450052, 中国) R965.1

#### Effects of trihexyphenidyl on slow action potentials in guinea pig papillary muscles

JIANG Bo, ZHANG Gui-Qing, KE Jun (Department of Pharmacology, He-nan Medical University, Zhengzhou 450052, China)

**ABSTRACT** Effects of trihexyphenidyl (THP) were examined on the slow action-potentials (SAP) induced by isoproterenol (Iso), histamine (His), Bay k 8644 or tetrodotoxin (TTX), in guinea pig papillary muscles. THP 10, 50, and 100  $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$  depressed the maximal upstroke velocity ( $V_{\text{max}}$ ) and the action potential amplitude (APA) of SAP. These effects were reversed partially by the elevation of the concentration of calcium from 2.0 to 5.6  $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ . The results suggest that THP can inhibit calcium inflow in myocardium.

**KEY WORDS** trihexyphenidyl; action potentials; papillary muscles; Bay k 8644; tetrodotoxin

Received 1990 Nov 5

Accepted 1991 Dec 13

**摘要** 苯海索(THP) 10, 50, 100  $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$  降低由异丙基肾上腺素(Iso)、组织胺(His)、Bay k 8644 和河豚毒素(TTX)诱发的离体豚鼠乳头状肌慢反应动作电位(SAP)的零相最大除极速率( $V_{\text{max}}$ )和动作电位振幅(APA)。提高灌流液中的  $\text{Ca}^{2+}$  浓度到 5.6  $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ，可部分拮抗此作用。提示 THP 有阻滞心肌  $\text{Ca}^{2+}$  内流的作用。

**关键词** 苯海索; 动作电位; 乳头状肌; Bay k 8644; 河豚毒素

苯海索(trihexyphenidyl, THP)系人工合成的抗胆碱药。具有抗胆碱作用的莨菪类药物和三环类抗抑郁药有舒张血管、降低心肌收缩力和抗心律失常作用<sup>(1-4)</sup>，其机制与阻滞  $\text{Ca}^{2+}$  内流有关<sup>(1-3)</sup>。THP 能扩张血管，增加大鼠心肌血流量，其机制也涉及对  $\text{Ca}^{2+}$  内流的抑制<sup>(5)</sup>。THP 是否具有抗心律失常作用，其对心肌  $\text{Ca}^{2+}$  跨膜转运有何影响? 本文采用离体豚鼠乳头状肌标本，观察了 THP 对多种方法