

## · 综 述 ·

## 小檗胺的心血管药理作用研究进展

郭治彬 付金国

**摘要** 小檗胺是从小檗科小檗属植物细叶小檗等中草药植物中提取的一种双苄基异喹啉生物碱,有抗心律失常、抗心肌缺血、扩血管降压、降低心功能和心率、抗血栓等心血管药理作用,其中小檗胺的抗心律失常作用研究最为深入,它可通过抑制钠、钾、钙等离子通道、负性频率和负性传导作用、提高心肌舒张期兴奋阈值、延长心肌有效不应期而起到显著的抗心律失常作用,作为新型抗心律失常中草药、植物药等研究方向,值得进一步的研究和开发。

**关键词** 心血管疾病;小檗胺;心律失常;药理学

**Progress of Cardiovascular Pharmacologic Study on Berbamine** GUO Zhi-bin and FU Jin-guo *Department of Cardiovascular Diseases, The First Affiliated Hospital of Jiangxi Medical College, Nanchang (330006)*

**Abstract** Berbamine (molecular formula  $C_{37}H_{40}N_2O_6$ ) is a bi-benzyl-isoquinolyl alkaloid extracted from *Berberis poirae* Schneid (genus of *Berberis*, family of *Berberidaceae*), a kind of Chinese plants. In aspect of cardiovascular pharmacology, berbamine shows actions of anti-arrhythmia, anti-myocardial ischemia, vasodilating to lower blood pressure, and antithrombosis, it could lower heart function and heart rate. Study on its anti-arrhythmia was the deepest one. The significant anti-arrhythmia action can be achieved by inhibiting ionic channels of sodium, potassium, calcium, etc., negative frequency and negative transduction, improving the diastolic excitation threshold of myocardium, prolonging effective refractory period of myocardium. As a direction of researches on new type of antiarrhythmic herbs and herbal drugs, the study on berbamine is worthy of further research and development.

**Key words** cardiovascular disease; berbamine; arrhythmia; pharmacology

小檗胺(berbamine, BA)是从小檗科(beridaceae)小檗属(berberis)植物细叶小檗(berberis poirae)等中草药植物中提取的一种双苄基异喹啉生物碱<sup>[1-3]</sup>,其分子式为  $C_{37}H_{40}N_2O_6$ ,近年来,小檗胺的心血管药理作用研究取得了很多进展<sup>[1-26]</sup>,本文就小檗胺的心血管药理作用研究进展概述如下。

### 1 抗心律失常作用

杨宝峰等<sup>[4,5]</sup>研究证实,小檗胺能明显推迟多巴胺诱发豚鼠心律失常出现时间及延长豚鼠存活时间,能缩短氯化钙-乙酰胆碱诱发小鼠心律失常的持续时间,提高家兔的电致室颤阈值(VFT),对乌头碱、氯化钙、电刺激及强心甙诱发的心律失常都有对抗作用。陈庆文等<sup>[6]</sup>研究了小檗胺灌胃给药对大鼠冠脉结扎缺血性心律失常及心肌梗死的影响,发现 BA 明显拮抗

大鼠冠脉结扎所诱发的心律失常,明显缩短心律失常持续时间,减少室速、室颤发生率,并且减少心肌梗塞的面积,对心肌有一定的保护作用,其作用与维拉帕米相仿。郭治彬等<sup>[2,3]</sup>在犬在体心脏心电药理学实验模型上研究证实,小檗胺能显著延长 QTc 间期及正常区和缺血区心室肌有效不应期(ERP),提高心肌舒张期兴奋阈值(DET),缩小缺血 ERP 离散度和左室心肌 ERP 离散度,抑制心室程控电刺激(PES)诱发的持续性室速和室颤,并可预防犬心肌梗塞后再缺血所致的自发性 VF,说明小檗胺能抑制缺血性快速室性心律失常。

杨宝峰等<sup>[4,5]</sup>在离体心肌上研究发现,小檗胺可使异丙基肾上腺素(Iso)量效曲线右移的同时,使最大值明显下降,而心得安则无此作用,BA 不能对抗由异丙肾上腺素所诱发的小鼠血浆 cAMP 的水平升高,而心得安则能,由此推测小檗胺不是  $\beta$  受体阻滞剂。小檗胺对大鼠侧脑室给药诱发的中枢性心律失常也无对抗作用,说明其对抗心律失常的作用点不在中枢。乌头碱通过兴奋支配心脏的植物神经系统和对心脏的直接

基金项目:江西省卫生厅科技计划资助课题(No. 0301027)

作者单位:江西医学院第一附属医院心血管内科(南昌 330006)

通讯作者:郭治彬, Tel: 0791-8692501, E-mail: zbguo@126.com

作用引起心律失常,当剪断大鼠两侧颈部迷走神经时,小檗胺仍能对抗乌头碱诱发的心律失常,说明小檗胺对抗此模型引起的心律失常和迷走神经关系不大。

## 2 对心肌细胞离子通道的影响

最近的研究表明,小檗胺主要通过阻断钙、钾、钠离子通道而起到抗心律失常的作用<sup>[7-13]</sup>。Qiao GF 等<sup>[7]</sup>研究小檗胺对氯化钾、去甲肾上腺素(NE)及咖啡因引起大鼠培养心肌细胞 $[Ca^{2+}]_i$ 动员的影响,结果发现,小檗胺对心肌细胞静息 $[Ca^{2+}]_i$ 水平无影响,但可剂量依赖性地抑制 KCl 60mmol/L 及 NE 30 $\mu$ mol/L 引起的内钙动员,此作用与维拉帕米相似,表明小檗胺对大鼠心肌细胞靠电压依赖性和受体操纵性钙通道而升高的心肌细胞 $[Ca^{2+}]_i$ 有拮抗作用,并不影响 $[Ca^{2+}]_i$ 释放。Zhao YL 等<sup>[8,9]</sup>在培养的家兔主动脉平滑肌上也证实,小檗胺可抑制心肌细胞外钙内流,而不影响心肌细胞内钙释放,进一步证实小檗胺有阻断电压依赖性钙通道和受体依赖型钙通道的作用。Li BY 等<sup>[10]</sup>以 Fura 3-AM 负载培养的平滑肌细胞(VSMC)和心肌细胞,用共聚焦技术检测细胞内钙荧光强度的变化研究小檗胺对 ATP 诱导的细胞内钙动员的作用,结果发现,BA 对静息荧光强度无影响,但降低 ATP 升高的胞内钙,BA 100 $\mu$ mol/L 延长达峰值的时间,并不能完全抑制 ATP 各项高的胞内钙,在无外钙时,BA 对 ATP 诱导的胞内钙升高无抑制作用,BA 的作用与维拉帕米相似,BA 可阻断 ATP 引起的外钙内流,对其内钙释放无影响。

武喜臣等<sup>[11]</sup>用微电极技术研究证实,小檗胺可降低人离体心房梳状肌的自发性节律性和 4 相除极斜率,其作用机制与维拉帕米相似,与抑制钙通道有关。李金鸣等<sup>[12]</sup>用膜片钳制技术全细胞记录模式研究小檗胺对豚鼠单一心室肌细胞 ATP 敏感钾电流的作用,结果发现小檗胺能阻断豚鼠心室肌细胞 ATP 敏感钾离子通道,且具浓度依赖关系。Han DY 等<sup>[13]</sup>应用膜片钳全细胞记录技术研究小檗胺对人心房肌细胞瞬时外向钾电流( $I_{to}$ )和延迟整流钾电流( $I_k$ )的作用,发现小檗胺可以抑制人心房肌细胞瞬时外向钾电流( $I_{to}$ )和延迟整流钾电流( $I_k$ )。乌头碱通过促进钠离子内流,加速起搏点自律性并缩短 ERP 而导致心律失常,此模型被用来筛选 I 类抗心律失常药物,电刺激也是通过促进钠离子内流而导致心律失常,小檗胺对乌头碱和电刺激诱发的心律失常均有明显的对抗作用,表明小檗胺的抗心律失常作用也与抑制钠离子通道有关<sup>[1-6]</sup>。

目前的研究表明小檗胺既可以抑制钙离子通道和

钠离子通道,又可以抑制钾离子通道( $I_{to}$ 、 $I_k$  和  $I_{KATP}$ ),提示小檗胺可以从抑制多离子通道的角度起到抗心律失常作用,小檗胺很可能是一种有效的新型 III 类抗心律失常药物,值得进一步研究。

## 3 对动作电位时程的影响

李光泽等<sup>[14]</sup>用细胞内微电极技术研究证明,小檗胺可以降低离体豚鼠右心室乳头肌动作电位平台幅度和时间,并有兴奋-收缩脱耦联作用,小檗胺还可以明显降低高  $K^+$  除极豚鼠右心室乳头肌的动作电位幅度(APA)和 0 相最大上升速度。武喜臣等<sup>[15]</sup>研究发现,小檗胺可以降低狗心浦氏纤维动作电位平台幅度,延长复极 90% 的动作电位时程(APD90)。

## 4 对缺血心肌的保护作用

王晓红等<sup>[16]</sup>在大鼠与兔的急性心肌梗塞模型上发现,小檗胺静脉给药能缩小大鼠和兔心肌的梗塞面积,减少家兔心肌梗塞后出现的 Q 波数,并能对抗家兔结扎冠状动脉后引起血中肌酸激酶(CPK)及游离脂肪酸(FFA)含量的增加,延长小鼠在减压缺氧条件下的生存时间。王明宇等<sup>[17]</sup>证实,小檗胺胃内灌注可以明显改善垂体后叶素诱发大鼠心肌缺血后的 ST 段的变化,并可明显降低大鼠心率的作用,说明小檗胺对心肌缺血有保护作用。

心肌梗死恢复期与心肌缺血改善血供后体内产生大量的氧自由基,氧自由基是一种化学反应很强的物质,可以对组织细胞有很强的破坏作用,氧自由基可以作用于细胞膜磷脂不饱和脂肪酸使之形成过氧化脂质,参与体内的许多病理过程。张威伟等<sup>[18]</sup>对麻醉兔心肌梗塞的模型研究表明,小檗胺可以明显恢复兔心肌梗塞时体内的超氧化物歧化酶(SOD)与谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)的活力,抑制麻醉状态下心梗兔的心肌脂质过氧化反应,并促进氧自由基的清除。周虹等<sup>[19]</sup>研究证实,小檗胺可以清除因大鼠脑缺血而产生的自由基。张伟等<sup>[20]</sup>对大鼠心肌缺血一再灌注模型的研究发现,小檗胺能加强缺血一再灌注后心功能的恢复,可以减少缺血期钠含量的增加和钾含量的降低,并减轻再灌注期钙的过负荷,但没有阻止缺血期  $Na^+$ - $K^+$ -ATP 酶活性的降低,因而小檗胺可能是通过减少缺血期钠内流而减轻钠的过负荷。再灌注期小檗胺可以减轻  $Na^+$ - $K^+$ -ATP 酶活性的降低和钙的负荷。小檗胺可能是通过减少再灌注时产生的氧自由基,并阻止缺血和再灌注时钠、钙的过度负荷而起到心肌保护作用。

## 5 扩张血管、降压作用

罗大力等<sup>[21]</sup>用家兔离体胸主动脉条研究表明,小

槲胺可呈非竞争性及剂量依赖型的对抗高 KCl 及高  $\text{CaCl}_2$  引起的主动脉收缩有抑制作用,对去甲肾上腺素引起的主动脉收缩有非竞争抑制作用,并与维拉帕米进行比较,考虑与抑制钙通道有关,对家兔的主动脉平滑肌细胞的研究表明,小槲胺可以阻断外钙内流,但不抑制内钙的释放,考虑与小槲胺阻断电压依赖性钙通道和受体依赖型钙通道的作用有关。Li BY 等<sup>[22]</sup>研究表明小槲胺对 5-羟色胺引起的离体猪大脑基底动脉收缩有抑制作用,王伯苓等<sup>[23]</sup>研究证实小槲胺具有一定降低肺动脉高压的作用,二者均考虑与小槲胺可以阻断钙通道的作用有关,表明小槲胺有扩张大动脉的作用。

## 6 对心功能和心率的影响

杨宝峰等<sup>[24]</sup>研究表明,小槲胺可以呈剂量依赖性的抑制豚鼠的工作心肌,降低心功能,在  $3\mu\text{mol/L}$  时小槲胺对心脏的收缩及舒张功能均有抑制作用,但在  $1\mu\text{mol/L}$  时小槲胺对工作心肌绝大多数心功能指标无显著作用,但此浓度能明显对抗肾上腺素诱发的心律失常,提示小槲胺发挥抗心律失常时对正常心功能影响不大,这对抗心律失常药物的临床应用具有重要的意义。当 BA 达  $100\mu\text{mol/L}$  时心室停搏各项心功能参数接近于零,但右心房仍可以搏动,说明小槲胺对窦房结的影响不大。郑广华等<sup>[25]</sup>研究证实,氧-(4-乙氧基丁基)小槲胺  $250\sim 400\mu\text{mol/L}$  可剂量依赖性减弱蛙心收缩活动,但不影响心率,  $450\sim 500\mu\text{mol/L}$  可引起心跳减慢,甚至停搏。

## 7 抗血小板聚集、抗血栓作用

李亦秀等<sup>[26]</sup>研究表明,小槲胺可以对 ADP 诱导的家兔血小板最大聚集率有明显的抑制作用,对大白鼠血栓形成模型有抗血栓作用,其作用与潘生丁类似。

综上所述,在心血管药理作用方面,小槲胺有抗心律失常、抗心肌缺血、扩血管降压、降低心功能和心率、抗血栓等作用,其中小槲胺的抗心律失常作用研究最为深入,它可通过抑制钠、钾、钙等离子通道,提高心肌舒张期兴奋阈值,延长心肌有效不应期而起到显著的抗心律失常作用,作为新型抗心律失常中草药、植物药等研究方向,值得进一步研究和开发。

## 参 考 文 献

- 郭治彬. 抗心律失常生物碱的研究进展. 中国药理学通报 1995;11(4):276—280.
- Guo ZB. Progress in study of antiarrhythmic alkaloids. Chin Pharmacological Bull 1995;11(4):276—280.
- 郭治彬,曹宏宇,徐智,等. 小槲胺对室性心律失常的防治作用. 中华心血管病杂志 1993;21(2):110—111.
- Guo ZB, Cao HY, Xu Z, et al. Protective effect of berbamine on ventricular tachyarrhythmias. Chin J Cardiol 1993;21(2):110—111.
- 郭治彬,曹宏宇,徐智,等. 小槲胺对缺血性快速室性心律失常的电生理作用. 中国药理学报 1991;12(1):44—47.
- Guo ZB, Cao HY, Xu Z, et al. Electrophysiological effects of berbamine on ischemic ventricular tachyarrhythmia. Acta Pharmac Sinica 1991;12(1):44—47.
- 杨宝峰,王晓红,李亦秀,等. 小槲胺对实验性心律失常的药理作用研究. 哈尔滨医科大学学报 1984;3:78—80.
- Yang BF, Wang XH, Li YX, et al. Antiarrhythmic action of berbamine. J Harbin Med Univ 1984;3:78—80.
- 杨宝峰,王晓红,李亦秀,等. 盐酸小槲胺抗实验性心律失常作用的研究. 药学学报 1987;22(9):700—703.
- Yang BF, Wang XH, Li YX, et al. Effects of berbamine hydrochloride on experimentally-induced arrhythmias. Acta Pharmac Sinica 1987;22(9):700—703.
- 陈庆文,杨礼理,张永春,等. 小槲胺对大鼠缺血性心律失常及心肌梗塞的影响. 哈尔滨医科大学学报 1994;28(2):96—97.
- Chen QW, Yang LL, Zhang YC, et al. Protective effect of berbamine on the arrhythmia and the myocardial infarction induced by ischemia in rats. J Harbin Med Univ 1994;28(2):96—97.
- Qiao GF, Zhou H, Li BY, et al. Antagonistic effect of berbamine on  $[\text{Ca}^{2+}]_i$  mobilization by KCl norepinephrine and caffeine in newborn rat cardiomyocytes. Acta Pharmacol Sinica 1990;20(4):292—296.
- Zhao YL, Li XY, Li BY. Effect of berbamine on calcium dynamics in cultured vascular smooth muscle cells. J Chin Pharm Sci 2000;9(3):158—161.
- Zhao YL, Ma HP, Li BY. A confocal study of intracellular calcium mobilization and the effect of berbamine in cultured vascular smooth muscle cells from rabbit aorta. Chin J Pharmacol Toxicol 2000;14(2):96—100.
- Li BY, Qiao GF, Zhao YL, et al. Effects of berbamine on ATP-induced  $[\text{Ca}^{2+}]_i$  mobilization in cultured vascular smooth muscle cells and cardiomyocytes. Acta Pharmacol Sinica 1999;20(8):705—708.
- 武喜臣,李光泽,方志伟,等. 盐酸小槲胺对人离体心房梳状肌的自发性节律的影响. 哈尔滨医科大学学报 1991;25(5):319—320.
- Wu XC, Li GZ, Fang ZW, et al. Effects of berbamine on spontaneous rhythm in human atrial pectinate. J Harbin Med Univ 1991;25(5):319—320.
- 李金鸣,张沈丽,杨光,等. N-甲基小槲胺对豚鼠单一心室肌细胞 ATP 敏感钾电流的影响. 中国药理学通报 1999;

- 15(6):542—544.
- Li JM, Zhang SL, Yang G, et al. Effect of N-methyl berbamine on ATP-sensitive  $K^+$  currents in single ventricular myocytes of guinea pig. *Chin Pharmacol Bull* 1999;15(6):542—544.
- 13 Han DY, Li JM, Yang XM, et al. Effect of N-methyl berbamine on transient outward potassium current and delayed rectifier potassium current in human atrial myocytes. *Chin J Pharmacol Toxicol* 2003;17(5):350—353.
- 14 李光泽,武喜臣,李文汉. 盐酸小檗胺对豚鼠乳头肌电生理特性和机械收缩力的影响. *哈尔滨医科大学学报* 1986;20(4):90,82.
- Li GZ, Wu XC, Li WH. Effects of berbamine hydrochloride on electrophysiologic character and contractility of papillary muscle in guinea pigs. *J Harbin Med Univ* 1986;20(4):90,82.
- 15 武喜臣,李光泽,李亦秀,等. 盐酸小檗胺对狗心浦氏细胞动作电位的影响. *哈尔滨医科大学学报* 1987;21(4):6—8.
- Wu XC, Li GZ, Li YX, et al. Effects of berbamine hydrochloride on action potential duration of Purkinje cell in dogs. *J Harbin Med Univ* 1987;21(4):6—8.
- 16 王晓红,杨宝峰,李亦秀,等. 小檗胺对大鼠和兔心肌梗塞的保护作用. *中国药理学报* 1986;7(3):231—233.
- Wang XH, Yang BF, Li YX, et al. Protective effect of berbamine on myocardial infarction in rabbits and rats. *Acta Pharmacol Sinica* 1986;7(3):231—233.
- 17 王明宇,孙建平,杨礼理,等. 小檗胺对垂体后叶素诱发大鼠心肌缺血的保护作用. *哈尔滨医科大学学报* 1994;28(2):94—95.
- Wang MY, Sun JP, Yang LL, et al. Protective effect of berbamine on the myocardial ischemia induced by pituitrin in rats. *J Harbin Med Univ* 1994;28(2):94—95.
- 18 张威伟,巴秀云,任杰,等. 小檗胺、维拉帕米抑制麻醉兔梗塞心肌脂质过氧化反应. *中国麻醉学杂志* 1993;13(5):335—336.
- Zhang XW, Ba XY, Ren J, et al. Inhibitive effect of berbamine and verapamil on oxygen free radicals after myocardial infarction in rabbits. *Chin J Anesthesiol* 1993;13(5):335—336.
- 19 周虹,王玲,郝晓梅,等. 小檗胺对大鼠脑缺血后自由基的影响. *中国中药杂志* 1998;23(5):307.
- Zhou H, Wang L, Hao XM, et al. Effect of berbamine on oxygen free radicals after experimental cerebral ischemia in rats. *Chin J Chin Materia Medica* 1998;23(5):307.
- 20 张伟,陈尚恭,句海松,等. 小檗胺对大鼠心肌缺血/再灌注损伤的保护作用机制. *中华心血管病杂志* 1993;25(5):300—303.
- Zhang W, Chen SG, Ju HS, et al. Protective effects of berbamine on myocardial ischemia and reperfusion injury in rats. *Chin J Cardiol* 1993;25(5):300—303.
- 21 罗大力,高云端,李文汉. N-甲基小檗胺扩血管作用原理的研究. *中国药理学通报* 1990;6(1):30—33.
- Luo DL, Gao YR, Li WH. The mechanism of dilating vascular smooth muscle by N-methyl berbamine. *Chin Pharmacol Bull* 1990;6(1):30—33.
- 22 Li BY, Zhang DQ, Zhang YC, et al. Antagonist activity of berbamine on the serotonin-induced contraction of isolated pig basilar artery. *J Harbin Med Univ* 1992;28(1):16—20.
- 23 王伯苓,崔松山,杨白玉,等. 大鼠实验性肺动脉高压的功能、形态关系及大蒜素等的阻抑作用观察. *中国医学科学院学报* 1996;18(6):461—467.
- Wang BL, Cui SS, Yang BY, et al. Observation of relationship between function and structure of experimental pulmonary artery hypertension in rats and inhibitory effect of garlicin and other herbal medicines. *Acta Academiae Medicinae Sinicae* 1996;18(6):461—467.
- 24 杨宝峰,李柏岩,武喜臣,等. 盐酸小檗胺对豚鼠离体工作心肌的作用. *中国药理学通报* 1991;7(1):67—69.
- Yang BF, Li BY, Wu XC, et al. Effects of berbamine on isolated working heart of guinea pig. *Chin Pharmacol Bull* 1991;7(1):67—69.
- 25 郑广华,温志祥. 氧-(4-乙氧基丁基)小檗胺对离体蛙心的毒性作用. *医学理论与实践* 1999;12(9):500.
- Zheng GH, Weng ZX. Effects of O-(4-ethoxyl-butyl)-berbamine on isolated frog hearts. *J Med Theory Pract* 1999;12(9):500.
- 26 李亦秀,高云端,张永春,等. 盐酸小檗胺抑制血小板聚集及抗血栓作用的研究. *哈尔滨医科大学学报* 1986;20(3):1—2.
- Li YX, Gao YR, Zhang YC, et al. Inhibitive effect of berbamine on platelet coagulation and thrombosis. *J Harbin Med Univ* 1986;20(3):1—2.

(收稿:2005-04-13 修回:2005-05-18)