

## 研究论文

# 小檗碱对清醒大鼠血液动力学的影响

方达超 胡国新\* 侯淑贤 胡 燕 江明性

(同济医科大学药理教研室, 汉口)

**提要** 静脉注射小檗碱 (berberine, Ber) 能引起清醒大鼠血压、左室压、及左室舒张末期压的降低。其下降程度  $DAP > SAP > LVSP$  心率先反射性加快后缓慢而持久下降。在后负荷及心率下降的同时并不伴有  $\pm(dp/dt)_{max}$ ,  $(dp/dt)_p^{-1}$  的降低或  $LVP(dp/dt)_p^{-1}$  环及其斜率的缩小, 甚至还略有增加。这表明 Ber 对心肌的收缩性能有增强作用。因此降压效应主要为降低心率及外周血管阻力所致。

**关键词** 小檗碱; 血液动力学; 心肌收缩; 低血压

小檗碱对肛尾肌, 输精管和主动脉条的  $\alpha_1$  及  $\alpha_2$  受体具有阻断效应<sup>(1,2)</sup>。在离体心房则表现正性肌力和负性频率作用<sup>(3,4)</sup>。其对整体动物心血管系统的影响虽有报道<sup>(5,6)</sup>, 但均系在麻醉状态下进行的。本文报道清醒大鼠静脉注射小檗碱对血液动力学诸指标 (左室压 LVSP; 左室压力变化最大速率  $\pm(dp/dt)_{max}$ ; 左室压力上升速度—压力变化比  $(dp/dt)_p^{-1}$ ; 左室舒张末期压力 LVEDP; 血压 BP; 收缩压 SAP; 舒张压 DAP; 平均动脉压 MAP; 心率 HR; 及左室力速向量环  $LVP-(dp/dt)_p^{-1}$  的影响, 以期对其心血管作用获得较全面了解。

## 方 法

Wistar 种雄性大鼠在戊巴比妥钠 (35 mg/kg, ip) 麻醉下, 作左心室, 右股动脉及静脉插管<sup>(7)</sup>, 插管的另一端经皮下从颈部背侧皮肤切口引出。术后 20 h 左右将股动脉和左室插管分别经 MPU-0.5 型压力换能器输入 RM-6000 型八道生理记录仪及 SBR-1 型示波器记录各项血流动力学指标。右股静脉插管接注射器作给药用(图 1)。

## 结 果

### 一、盐酸小檗碱(1 mg/kg, iv × 3)对血液动力学影响

(一) 对 BP 及 LVSP 的影响 每次给药后 BP 迅速下降, 30 s 末达最低点, 平均动脉压 (MAP) 下降约 30% [5.332 kPa (40 mmHg)] 然后逐渐回升, 但回升程度随给药次数的增加而逐步减弱。在第三次给药后 30 min, 血压仍显著低于给药前水平 ( $P < 0.05$ )。实验全过程舒张压下降程度均大于收缩压。LVSP 下降程度小于 BP, 且恢复较快, 20 min 时已恢复至给药前水平。

(二) 对  $\pm(dp/dt)_{max}$ ,  $(dp/dt)_p^{-1}$  及  $LVP-(dp/dt)_p^{-1}$  环的影响 每次给药后  $\pm(dp/dt)_{max}$  先略下降继之以增高, 然均不够显著。 $(dp/dt)_p^{-1}$  则有不同程度的上升 ( $P < 0.05$ )。LVP-

本文于 1985 年 11 月 26 日收到。

\* 温州医学院药理教研组

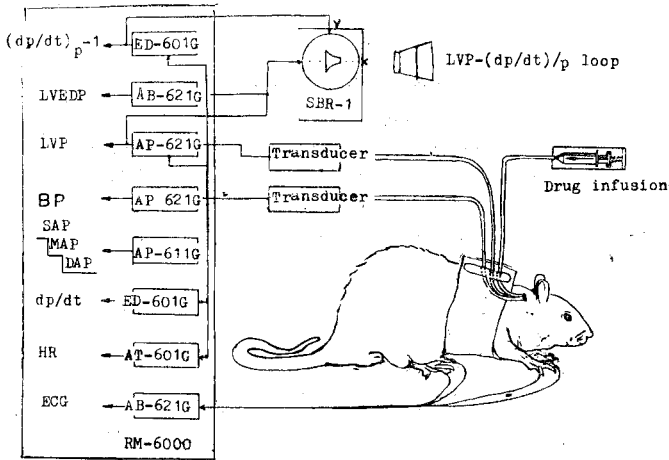


Fig 1. Illustration of the conscious, fully instrumented rat preparation

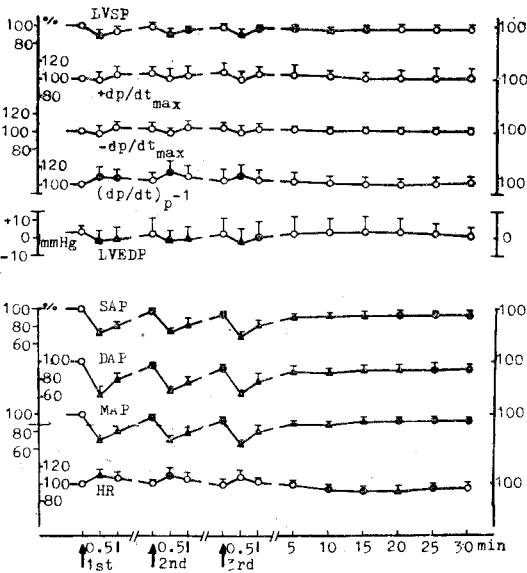


Fig 2. Change of haemodynamics in conscious rats after berberine hydrochloride (1 mg/kg x 3 iv). Male Wistar rats 467 ± 52 g (n=7), ○ P > 0.05, ● P < 0.05, ▲ P < 0.01

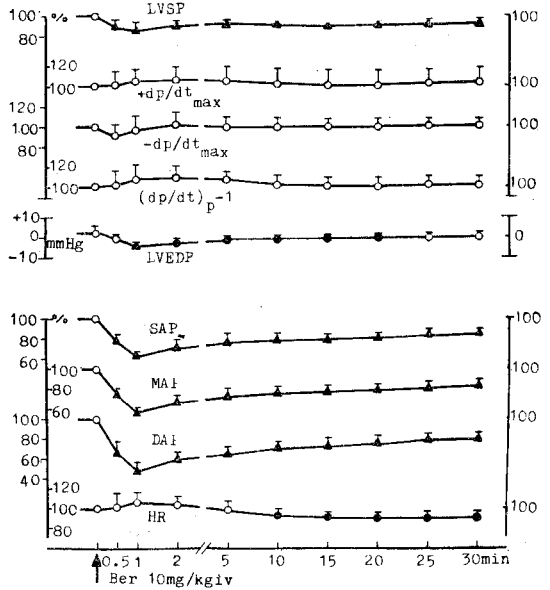


Fig 3. Change of haemodynamics in conscious rats after berberine (10 mg/kg iv). Male Wistar rats 430 ± 52 g (n=7), ○ P < 0.05, ● P > 0.05, ▲ P < 0.01

(dp/dt)<sub>p</sub><sup>-1</sup> 环未缩小, 斜率则稍有增大(图 4 A)。

(三) LVEDP 及 HR 的变化 每次给药后 LVEDP 均下降, HR 也有一过性加快。第三次给药后 HR 逐渐减慢, 在 30 min 时才见恢复(图 2)。

## 二. 盐酸小檗碱(10 mg/kg, iv)对血液动力学的影响

(一) 对 LVSP 及 BP 的影响 LVSP 及 BP 给药后至 30 min 下降均呈高度显著性差异, 以 1 min 最为明显, LVSP 降低了 15%, SAP, MAP, DAP 分别下降了 38, 43, 52%。30 min 时 LVSP 已回升至原水平的 92%, SAP, MAP, DAP 则仅分别回升至原水平的 83, 81, 79%。DAP 下降幅度大于 SAP 后者又大于 LVSP (P < 0.01, 图 3)。

(二) ±(dp/dt)<sub>max</sub>, (dp/dt)<sub>p</sub><sup>-1</sup> LVP-(dp/dt)<sub>p</sub><sup>-1</sup> 环 ±(dp/dt)<sub>max</sub>, (dp/dt)<sub>p</sub><sup>-1</sup> 给药

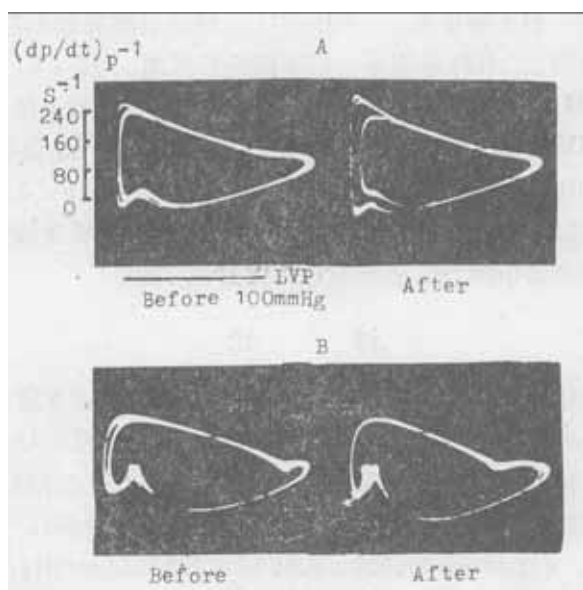


Fig 4. Effects of berberine on LVP-(dp/dt)/P loop on conscious rat. A. 1 mg/kg iv, B. 10 mg/kg iv

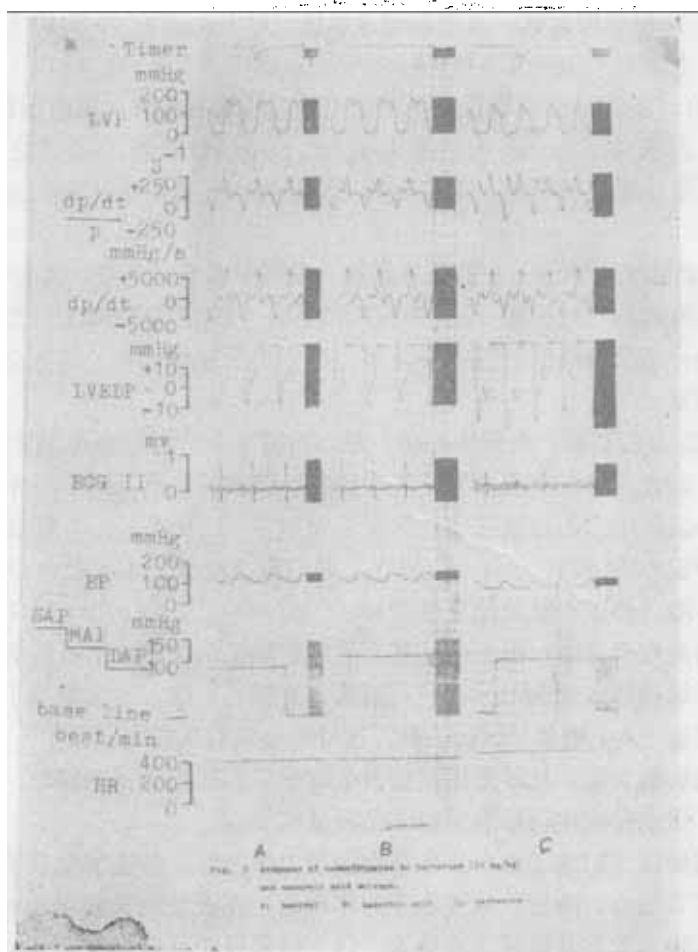


Fig 5. Haemodynamics response to berberine (10 mg/kg) and ascorbic acid solvent, A: Control B: Ascorbic acid C: Berberine

后均未下降且略有增加,但不够显著。 $-(dp/dt)_{\max}$  给药后略降低但与给药前比较也无差异。用药后  $LVP-(dp/dt)_p^{-1}$  环体未缩小,斜率则略有增加。(图 4 B)

(三) **LVEDP 及 HR 的变化** 给药后 LVEDP 有不同程度的下降,以给药后 1 min 最明显,20 min 后 LVEDP 才接近给药前水平。给药后 HR 呈现一过性加快( $P>0.05$ )。5 min 后 HR 开始变慢,30 min 时仍未恢复,与给药前比较差异显著 ( $P<0.05$ )。

(四) **对照试验** 盐酸小檗碱溶液系将盐酸小檗碱溶解于抗坏血酸溶液中配制而成。用相同浓度及容量的抗坏血酸溶液 iv, 各项指标均无变化(图 5)。

## 讨 论

清醒大鼠血液动力学研究中,国外用氯烷麻醉作实验前处理,6 h 后大鼠处于清醒状态时,所测得的血液动力学各项指标值<sup>(8)</sup>,除 LVEDP 较高外,其它数据均与本实验所得结果相近。本实验所测得的清醒大鼠血液动力学指标如下: LVSP  $21.589 \pm 2.53$  kPa ( $162 \pm 19$  mmHg),  $+(dp/dt) 813.264 \pm 133.32$  kPa ( $6100 \pm 1000$  mmHg/s),  $-(dp/dt) 666.61 \pm 133.32$  kPa<sup>a</sup> ( $5000 \pm 1000$  mmHg)/s,  $(dp/dt)_p^{-1} 35.996 \pm 6.66$  kPa ( $270 \pm 50$  mmHg/s), LVEDP  $0.066 \pm 0.47$  kPa ( $-0.5 \pm 3.5$  mmHg), SAP  $18.665 \pm 2.67$  kPa ( $140 \pm 20$  mmHg), MAP  $15.598 \pm 2.53$  kPa ( $117 \pm 19$  mmHg), DAP  $12.665 \pm 2.79$  kPa ( $95 \pm 21$  mmHg), HR  $422 \pm 20$  beat/min。

Sabir<sup>(5)</sup>曾用乌拉坦麻醉大鼠,用烟鼓记录血压。给 Ber 前的大鼠血压  $8.0 \sim 10.0$  kPa ( $60 \sim 75$  mmHg),用 Ber  $0.15 \sim 0.3$  mg/kg iv 后,血压下降  $2.6 \sim 3.3$  kPa ( $20 \sim 25$  mmHg),持续约 10 min 左右。本实验在清醒状态下,使用压力换能器测得大鼠血压较为真实。Ber 无论是小剂量分次给药或大剂量一次 iv 除先引起一过性血压陡降外,均继之以持续而稳定的下降,尤其是大剂量作用更为明显。舒张压的下降程度大于收缩压,表明血管总外周阻力的降低。

Ber 对心率的影响报道不一。有的报道增加,有的则减慢,一般认为与剂量有关。本实验中可以看出,在给药的当时引起一过性的心率加快,可能是急骤降压引起的交感反射所致。以后则表现为持续性的降低,说明 Ber 本身的作用为减慢心率。这些在清醒大鼠上的连续观测中都比较明显。

Ber 对心肌收缩力的影响,在离体心房,和心肺装置上,可见到小剂量引起兴奋,大量剂量则引起抑制。唐青云等在麻醉犬静脉滴注盐酸小檗碱时,也得到了同样的结果。本实验中虽未见到增强心肌收缩力的直接表现,但众所周知,  $+(dp/dt)_{\max}$  与后负荷及心率均呈正相关,即当后负荷或心率下降时,  $+(dp/dt)_{\max}$  也应随之降低。本实验中在给 Ber 后,后负荷及心率均显著下降,然而心脏收缩性能指标  $+(dp/dt)_{\max}$ ,  $(dp/dt)_p^{-1}$ ,  $LVP-(dp/dt)_p^{-1}$  环并不降低,有的尚有所升高,虽不够显著。就清楚地提示, Ber 对心肌的收缩性能有所增强。当然若将血压保持恒定如 Maroko<sup>(10)</sup>, 结果会更明确一些。本实验为了保持清醒大鼠的自然状态故未那样做。Ber 增加  $+(dp/dt)_{\max}$  也曾在心衰病人得到证实<sup>(11)</sup>。由于 Ber 在降压的同时还增加心肌收缩性能,且舒张压程度大于收缩压,故除心率减慢外,主要应考虑其对外周阻力的影响。这点在离体动脉条实验<sup>(2)</sup>已经证实了。

本实验在清醒情况下记录了大白鼠多项血液动力学指标,并连续观察了 Ber 对这些指标的影响,除了肯定其强心,降压,减慢心率的作用外,并清楚地观察到 Ber 对心率的反射性影响,这在麻醉动物可能部分被减弱或掩盖。以上结果可能对临床使用 Ber iv 时的药效提供一较完整而明晰的概念。

## 参 考 文 献

1. 姚伟星, 等. 小檗碱对大鼠输精管及肛尾肌中  $\alpha_1$  及  $\alpha_2$  肾上腺素受体的阻断作用. 中国药理学报 1986;7:511.
2. 罗来源, 等. 小檗碱在大鼠肛尾肌及兔主动脉条上的肾上腺素  $\alpha$  受体阻断作用. 中国药理学报 1986;7:407.
3. Shaffer JE. Inotropic and chronotropic activity of berberine on isolated guinea pig atria. *Cardiovasc Pharmacol* 1985;7:307.
4. 王玉, 等. 小檗碱对离体豚鼠心房的作用. 中国药理学通报 1986;3:11.
5. Sabir M, et al. Studies on pharmacology of berberine. *Ind Physiol Pharmac* 1978;22:9.
6. 唐青云, 等. 静滴盐酸黄连素对心血管机能的影响. 中国药理学通讯 1985;22:9.
7. 胡燕, 等. 清醒大鼠血液动力学实验方法. 中国药理学通报 1986;2:61.
8. Flaim SF, et al. Multiple simultaneous determination of hemoedynamics and flow distribution in conscious rat. *J Pharmacol Methods* 1984;11:1.
9. Jang CS. The action of berberine on mammalian hearts. *J Pharmacol Exp Ther* 1941;71:178.
10. Maroko PR, et al. Protoberberine alkaloid-A new family of inotropic agents. *Circulation* 1982;66 part II:137.
11. Maroko PR and Ruzyllo W. Effects of berberine. A new inotropic drug, in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1982;68 part II (suppl III):374.

## HEMODYNAMIC EFFECTS OF BERBERINE ON CONSCIOUS RATS

FANG Da-Chao, HU Guo-Xin, HOU Shu-Xian, HU Yan and JIANG Ming-Xing

(Department of Pharmacology, Tongji Medical University, Hankou)

**ABSTRACT** Berberine(Ber) (1 mg/kg  $\times$  3 or 10 mg/kg) given intravenously to conscious rats was shown to decrease BP, LVSP and LVEDP. The magnitude of decrease was in the order of  $DAP > SAP > LVSP$ . The HR was first accelerated reflexly and then decreased gradually and persistently. The cardiac contractility as shown by  $+(dp/dt)_{max}$ ,  $(dp/dt) P^{-1}$  and  $LVP-(dp/dt)/P^{-1}$  loop were not diminished and even augmented, in spite of the concomitant decrease of after load and heart rate. The above results indicate that Ber has positive inotropic and negative chronotropic actions on the heart, while its hypotensive effect is mainly due to lowering of total peripheral resistance in addition to slowing of heart rate.

**Key words** Berberine; Hemodynamics; Myocardial contraction; Hypotension