

# 治疗高血压药物的研究

## XIII. 野菊花成分 HC-1 的实验治疗及毒性

刘菊芳\* 朱巧贞 钱名堃 丁光生

(中国科学院药物研究所)

野菊花醇浸膏水溶液能降低动物血压<sup>[1,2]</sup>, 其醇提浸膏用于治疗高血压病人也有一定疗效<sup>[3,4]</sup>. 本文实验由野菊花中分离出有效成分 HC-1, 并研究其疗效与毒性.

### 药 物

野菊花购自奉贤药材公司, 1959年11月采, 经鉴定为 *Chrysanthemum indicum* L.<sup>[5]</sup>. 用其干燥粉末 3.5 公斤, 加 95% 酒精热提 4 次, 每次 3 小时. 浸出液放冷后有蜡状物析出, 过滤. 集合浸出液减压浓缩至糖浆状, 用乙醚处理至无明显的颜色. 再以蒸馏水捏溶数次, 除去糖分后, 即得黄色粉末, 代号 HC-1. 干燥后得 92 克 (产率 2.6%), 内含结晶性的野菊花内酯、黄酮甙、苦味素及部分杂质.

### 实 验

#### 一、麻醉猫的急性试验

猫 10 只, 体重 2—3 公斤, 静脉注射戊巴比妥钠 30 毫克/公斤麻醉后, 颈动脉插管记录血压于烟鼓纸上. 待血压平稳后, 肠内注射<sup>[6]</sup> HC-1. 在给药前 5 分钟及给药后 30, 60, 90 及 120 分钟分别记录其心搏率及呼吸率. 3 只猫肠内注射 50 毫克/公斤, 降压面积百分比<sup>[7]</sup>为 -19%; 7 只猫肠内注射 100 毫克/公斤, 降压面积百分比为 -22%. 对心搏率与呼吸率均无显著影响.

#### 二、正常狗的急性试验

雄狗 4 只, 均以 HC-1 灌胃. 灌胃前及灌胃后每 15 分钟用听诊法在颈动脉皮桥测量血压至恢复原水平为止, 并观察一般情况, 结果如下: 199 号狗, 10 公斤, 给 50 毫克/公斤一次后呕吐, 血压不下降.

200 号狗, 10.5 公斤, 给 50 毫克/公斤, 1/2 小时后再给 50 毫克/公斤, 舒张压最多降低 24 毫米汞柱.

186 号狗, 6.5 公斤, 给 100 毫克/公斤, 1/2 小时后再给 30 毫克/公斤, 舒张压仅降低 8 毫米汞柱.

157 号狗, 8 公斤, 给 100 毫克/公斤, 1/2 小时后再给 50 毫克/公斤, 舒张压降低 36

本文 1961 年 9 月 13 日收到.

\* 齐齐哈尔医学院药理教研组进修教师.

毫米汞柱。

以上3狗,在第2次給药后1/2小时,血压显著下降,持續2小时以上,无其他特殊表现。

### 三、腎型高血压狗的慢性实验治疗

Goldblatt 腎型高血压狗4只,1960年5月2日起,每天用听診法測量頸动脉皮桥血压1次,历2周,平均即得給药前的血压数值。然后1狗不给药作为对照;3狗灌服HC-1,每天剂量在前2周为100毫克/公斤,第3周增加1倍,然后停药观察1周。每狗的一般活动、食量及体重均无显著变化。其平均血压列表1。

表1 慢性腎型高血压狗以HC-1灌胃对血压的影响

(第1及第2周每天剂量100毫克/公斤,第3周每天200毫克/公斤)(平均血压±标准差,毫米汞柱)

組 別		对 照	HC-1			
狗 号		154	70	75	124	
收 縮 压	給 药 前 2 周	170 ± 3	171 ± 6	121 ± 5	174 ± 9	
	給 药 期	第 1 周	171* ± 5	138*** ± 9	112* ± 12	172* ± 10
		第 2 周	170* ± 10	145*** ± 7	114* ± 8	169* ± 7
		第 3 周	170* ± 8	141*** ± 14	108** ± 12	164** ± 7
	停 药 后 1 周	165* ± 5	158*** ± 4	116* ± 4	170* ± 4	
舒 张 压	給 药 前 2 周	129 ± 3	123 ± 4	80 ± 4	128 ± 5	
	給 药 期	第 1 周	132* ± 5	106*** ± 5	76* ± 7	124* ± 5
		第 2 周	132* ± 4	105*** ± 5	79* ± 5	128* ± 6
		第 3 周	131* ± 4	103*** ± 6	71** ± 9	124* ± 7
	停 药 后 1 周	129* ± 6	115*** ± 4	78* ± 6	127* ± 5	

\* 該周血压平均数与对照期2周平均数比較; 測驗差异“不显著”(P > 0.05)。

\*\* “显著”(0.05 ≥ P > 0.01)。

\*\*\* “非常显著”(P ≤ 0.01)。

70号狗,雄,11公斤,給药第2日血压就下降,第3周剂量加倍时,舒张压更低,停药后血压逐渐回升,1周后血压尚未恢复至原水平。将給药第1,2,3周及停药1周的血压与对照期比較,相差均非常明显(P < 0.01)。

75号狗,雄,12公斤,給药前血压水平不高,給药后第1—2周血压下降不显著,第3周剂量加倍后血压下降明显,停药1周后血压已接近原水平。

124号狗,雌,11公斤,收縮压在給药第3周剂量加倍时下降,但舒张压始終未下降。

154号对照狗,雄,21公斤,在此5周内血压无明显变化。

在給药前、給药2周末、3周末与停药1周后,各进行心电图、肝机能(血清碘溴酞鈉存留率)及腎机能(全血中非蛋白氮含量)試驗。結果均未見到严重影响。見表2。

### 四、正常狗慢性毒性試驗

每日上午以300毫克/公斤的HC-1給6号狗(雌,9公斤)灌胃,共給3周。灌药后上午不呕吐,但有6次在下午喂飯后吐出部分食物。服药期間,飯量、体重、心电图及血清

表 2 狗以 HC-1 灌胃对肝、肾机能的影响

组 别		对 照	HC-1				
狗 号		154	70	75	124	6	
血清磺 溴酞钠 存留率 %	給 药 前	4	6	19	4	3	
	給药期	2 周末	7	14	6	—	
		3 周末	6	7	18	6	1
	停药 1 周末	19	6	11	4	—	
全血非 蛋白氮 含量毫 克%	給 药 前	35	35	45	31	38	
	給药期	2 周末	30	36	39	36	31
		3 周末	38	41	40	49	53
	停药 1 周末	37	41	43	43	—	

磺溴酞钠存留率无明显改变。全血中非蛋白氮含量在给药 3 周末增至 53 毫克%(表 2)。停药 2 日后解剖,肉眼观察无特殊发现,显微镜检查有轻度间质性肾炎,肾曲管颗粒状变性,主动脉中层平滑肌纤维局限性断裂。

## 讨 论

HC-1 在水中很难溶解,因此吸收较缓慢,作用缓和,维持时间较长。急性降压试验中,给药 1 小时后降压才较显著,但维持时间亦较长,如用来治疗早期高血压病人,不致因血压骤然下降而产生不良反应。

评定 HC-1 对麻醉猫的降压效果,是计算给药后 2 小时内的降压面积百分比,而 HC-1 是在给药 1 小时后降压才比较明显。故延长计算时间,降压效果当更显著。无论正常狗、急性或高血压狗慢性实验中,当剂量增大时,舒张压降低幅度增大,维持低血压水平的時間亦延长。

根据以上试验,HC-1 对麻醉与不麻醉动物均有一定降压效果,治疗剂量毒性不大,作用缓和,可以推荐临床试用。

我們也曾用 95, 50, 25% 乙醇及水提取的野菊花浸膏试验对麻醉猫的降压作用,证明乙醇浓度愈低,效果愈差;水提者基本不降压。

## 摘 要

野菊花降压有效。本文实验用热醇提取出有效成分 HC-1, 并研究其疗效及毒性。

麻醉猫小腸注射 50—100 毫克/公斤, 2 小时内的降压面积百分比为 -19 至 -22%。正常血压狗 4 只, 分别灌服 50, 100, 130 及 150 毫克/公斤, 舒张压分别下降 0, 24, 8 及 36 毫米汞柱, 作用缓慢, 维持 2 小时以上。

慢性肾型高血压狗 3 只, 前 2 周每日灌胃 100 毫克/公斤, 第 3 周每日灌胃 200 毫克/公斤。其中 2 狗血压显著降低。这 3 狗每周作心电图、血清磺溴酞钠存留率及全血非蛋白氮含量的测定, 未见到严重毒性反应。

另 1 只正常狗每日服 300 毫克/公斤, 連續 3 周, 除有时呕吐外, 亦无其他严重毒性反

应。

HC-1 产量较高,毒性不大,作用缓和,对麻醉与不麻醉动物有一定降压效果,可以推荐临床试用。

**致谢** 上海第二医学院附属广慈医院病理科储谦医师协助病理检查,本所曾广方教授提供宝贵意见,陈维洲同志分析心电图资料,王嘉康同志参加部分技术工作,特此致谢。

### 参 考 文 献

- [1] 上海第二医学院药理教研组,野菊花的药理研究。上海市高血压研究所高血压研究技术资料汇编,第一辑,1959年,116页。
- [2] 孙祺薰,陈维洲,李晓玉,丁光生,治疗高血压药物的研究。IX.野菊花醇浸膏水溶液的降压作用。生理学报,1959,23,254。
- [3] 上海第二医学院附属广慈医院高血压病房,野菊花治疗高血压病35例的临床疗效分析。上海市高血压研究所高血压研究技术资料汇编,第一辑,1959年,14页。
- [4] 上海第二医学院附属新华医院内科,中药野菊花治疗高血压病的初步临床观察32例。同上,11页。
- [5] 陈政雄,钱名堃,曾广方,中药野菊花化学成分的研究。待发表。
- [6] 陈维洲,孙祺薰,李晓玉,丁光生,治疗高血压药物的研究。IX.复方二仙合剂的降压作用及毒性。药学报,1960,8,35。
- [7] 朱巧贞,陈维洲,丁光生,治疗高血压药物的研究。血压变化的定量比较——净升、降压面积百分比。待发表。

## STUDIES ON ANTIHYPERTENSIVE DRUGS

### XIII. EXPERIMENTAL THERAPY AND TOXICITY OF HC-1, AN EXTRACT FROM *CHRYSANTHEMUM INDICUM*

LIU JU-FANG, CHU CHIAO-CHEN, CHIEN MING-KUN AND TING KUANG-SHENG

(Institute of Materia Medica, Academia Sinica)

#### ABSTRACT

*Chrysanthemum indicum* is effective in lowering blood pressure. Extraction with hot ethanol yielded an active fraction, HC-1.

In anesthetized cats, intraduodenal injections of 50—100 mg/kg of HC-1 produced an average “% of hypotensive areas” in 2 hours varying from -19% to -22%. Four normotensive dogs were fed 50, 100, 130 and 150 mg/kg resp., and the diastolic pressure dropped 0, 24, 8 and 36 mm Hg resp. The hypotensive action was slow and lasted more than 2 hours.

Three renal hypertensive dogs were fed daily 100 mg/kg in the first 2 weeks, and 200 mg/kg for the 3rd week. Weekly tests on EKG, serum BSP retention, and blood NPN revealed no serious alterations. In two of them the blood pressure was brought down significantly.

Daily feeding of 300 mg/kg to one healthy dog for 3 weeks brought forth no grave reactions except vomiting at times.

HC-1 is marked with (a) high yield, (b) low toxicity, (c) mild action, and (d) certain hypotensive effects in anesthetized and unanesthetized animals. So it may be recommended to clinical trial.