

研究论文

中国萝芙木碱 Verticillatine 对麻醉狗和猫
心功能与血流动力学的影响

曾 贵 云 高 世 嘉

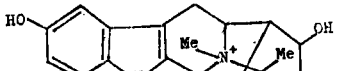
(中国医学科学院药物研究所, 北京)

提要 Verticillatine (Vt) 0.5~1.0 mg/kg iv, 能使麻醉狗的血压下降, 心率减慢, CI, LVSP, LV dp/dt max, LVWI, TPR 降低, 作用随剂量增加而加强。冠脉阻力稍降低, 但心肌氧利用率和氧耗减少。颈内动脉和股动脉血流增加, 阻力减少。给麻醉猫 iv Vt 和六羟季铵 1.0 mg/kg 后, BP, LVP 和 LV dp/dt max 降低, 但 LV dp/dt/p 和 LVEDP 无明显变化。说明 Vt 能降低心脏后负荷, 对前负荷无明显影响。

关键词 中国萝芙木碱; 血流动力学; 血流量; 六羟季铵

Verticillatine(Vt) 是从中国萝芙木 *Rauwolfia verticillata*(Lour) Bail. 中提取出的一个新生物碱⁽¹⁾, 对正常和高血压动物有明显的降压效力⁽²⁾, 兼有植物神经节和 α -肾上腺素受体阻断作用⁽³⁾。临床上用于治疗严重高血压病人, 急性降压作用显著, 副反应很小⁽²⁾。本文报告 Vt 对麻醉狗和猫血流动力学的影响, 并与神经节阻断药六羟季铵(C₆)进行比较, 为临床用药提供资料。

材 料 和 方 法

Vt 为白色结晶, 由本所植化室林茂同志提供, 溶于水, 性稳定, 用生理盐水配成 10~20 mg/ml 溶液, pH 6.7, 冰箱保存, 其化学结构为 。六羟季铵(C₆)是德国 E. Merck 公司产品。

实验动物由中国医学科学院动物中心供应。狗 1 只, 体重 17±3 kg(SD), 猫 11 只, 体重 2.4±0.5 kg, 雌雄不拘、静注(狗)或腹腔注射(猫)戊巴比妥钠 30 mg/kg 麻醉。人工呼吸。从股动脉插 7 号心导管(狗)或细塑料管(猫)到腹主动脉。通过压力换能器(0.5-mpu)测主动脉平均压(MAP)、收缩压(SBP)和舒张压(DBP)。在 X 光透视下从右颈静脉插 6 号心导管到冠状窦内, 以备取静脉血, 第 4 或第 5 肋间开胸, 分离主动脉根部和冠状动脉左旋支。从心尖插入心导管, 测定左心室收缩压(LVSP)。通过微分器测定左心室压力上升和下降最大速率(±LV dp/dt max)。分离股动脉, 颈总动脉、颈内和颈外动脉, 结扎颈外动脉。在主动脉根部、冠状动脉左旋支、颈总动脉和股动脉上分别放置适当直径的电磁流量计

本文于 1986 年 3 月 14 日收到。

本文曾在第三届全国药理学会(1984·九江)上宣读。

探头(MF-46),以测定主动脉流量(心排出量CO),冠脉血流量(CBF),颈内动脉血流量(ICF)和股动脉血流量(FBF)。用针形电极插在四肢皮下记录II导心电图(ECG)。上述指标记录在生理多道仪(RM 86)上。用血氧饱和度计(AO)测定动脉血和冠状窦静脉血的血氧饱和度,用舒劳氏法测100%氧饱和度的血氧含量。按公式⁽⁴⁾推算出血管阻力(VR),总外周阻力(TPR)、心脏指数(CI),每搏指数(SI),左心室做功指数(LVWI)和心肌耗氧量,实验数据以均值 \pm SD表示,用t测验比较给药前后差别的显著性。

结 果

一. 对麻醉狗心功能和血流动力学的影响

8只麻醉狗静注Vt 0.2和1.0 mg/kg,两次给药间隔1h以上。3只狗静注0.05 mg/kg和对照溶剂。结果发现0.2和1.0 mg/kg后,SBP, DBP, 心率(HR), LVSP, CI, LV dp/dt max, LVWI和TPR均明显下降,随剂量增加而加强,作用维持时间延长(图1、表1)。剂量为0.05 mg/kg时,上述指标亦有下降趋势。盐水对血流动力学无改变。在静注1.0 mg/kg的8只狗中,有5只狗测定了给药前和给药后10,20,30 min动静脉血氧含量,发现给药后心肌氧利用率降低,从对照的 17 ± 8 下降到 $9\pm 4\%$ (第10 min),心肌 O_2 耗减少,从 11 ± 4 减少到 9 ± 3 ml/100 g/min($P<0.05$)。

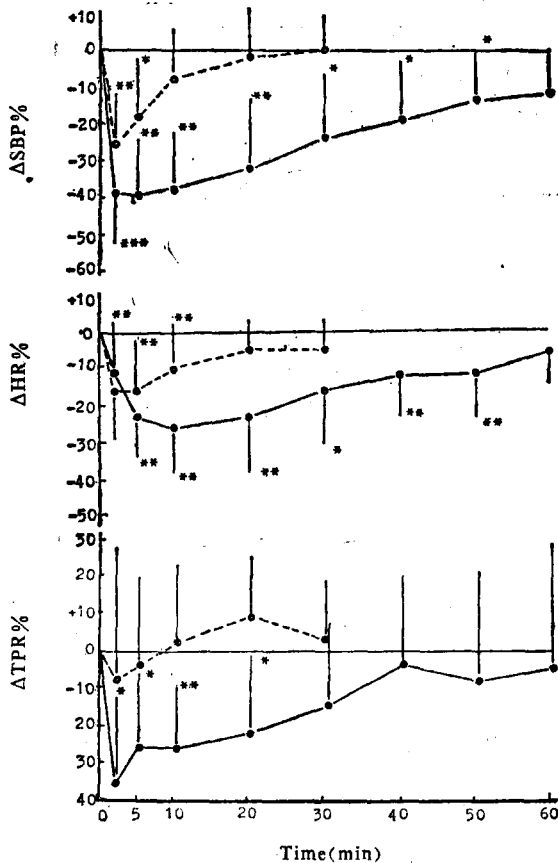


Fig 1. Effects of Vt at the dosage of 0.2 mg/kg (-----, n=8), 1.0 mg/kg (—, n=8) on SPB, HR and TPR in anesthetized dogs ($\bar{X}\pm$ SD)

Tab 1. Effects of Vt on the cardiac hemodynamics in anesthetized dogs

Items measured	0.05 mg/kg(n=3)		0.2 mg/kg(n=8)		1.0 mg/kg(n=8)	
	B	A	B	A	B	A
HR (beats/min)	151±15	144±25	152±31	122±28**	145±31	98±25***
BP (mmHg)	123±12 83±20	92±19 56±13	122±25 92±19	89±22*** 56±19***	134±28 106±19	74±16*** 50±14***
LVSP (mmHg)	135±6	103±17	129±22	90±22**	129±26	71±14**
LVdp/dt _{max} (mmHg/s)	1350±86	1150±259	1250±359	771±251*	1317±416	600±164**
CI(1 min/M ²)	3.2±0.7	3.7±1.2	3.9±0.9	3.2±1.1**	2.9±0.9	2.5±0.9**
LVWI (kgM/min/M ²)	5.4±1.7	4.4±1.5	6.5±1.9	3.8±1.6***	5.0±2.0	2.1±1.1*
TPR (dyne·s·cm ⁻⁵ ·10 ⁵)	51±19	33±7	45±12	31±10	43±18	27±6**

X±SD; *p<0.05; **p<0.01; ***p<0.001

B=before medication, A=after medication

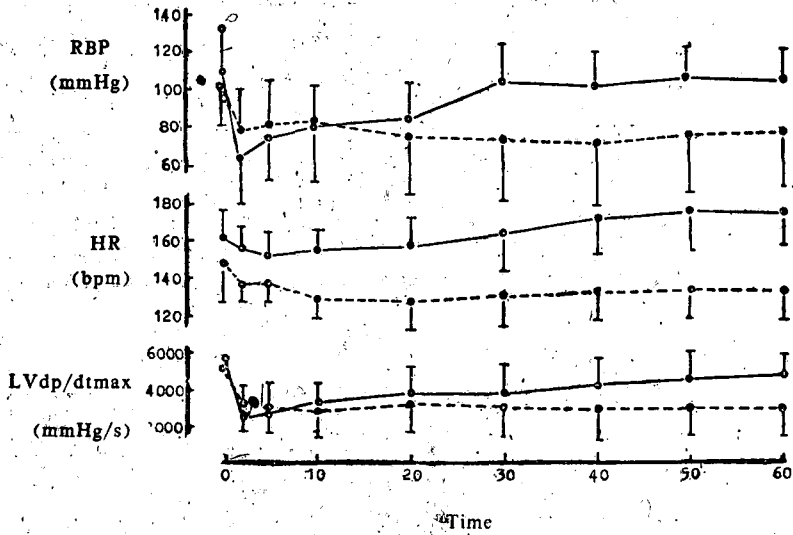


Fig. 2. Effects of Vt (—) and C₆(- - -) (2 mg/kg, iv) on cardiac function in anesthetized cats

Tab 2. Effects of Vt on blood flow in anesthetized dogs

Dose (mg/kg)	n		Coronary artery		Internal carotid artery		Femoral artery	
			BF ^a	VR ^c	BF ^a	VR ^c	BF ^b	VR ^d
0.05	3	B	63±13	2.1±0.8	82±32	1.8±1.1	28±12	5.2±2.9
		A	57±5	1.8±0.6	107±60	1.2±0.9	40±8*	2.7±0.9
0.2	7	B	181±143	1.0±0.6	87±44	1.7±1.4	35±7	3.7±0.7
		A	141±107	1.1±1.1	103±58	0.9±0.4	59±22*	1.6±0.6***
1.0	8	B	208±119	0.9±0.7	80±33	1.9±1.0	37±18	4.1±1.5
		A	156±116***	0.4±0.4	106±39**	0.8±0.5***	49±18*	1.9±1.0***

X±SD; *p<0.05; **p<0.01; ***p<0.001 B=before medication; A=after medication; BF=blood flow

VR=vascular resistance; a:ml/100g/min; c:mmHg/ml/100 g/min; b:ml/min; d:mmHg/ml/min

二. 对血流量的影响

静注 Vt 0.05~1.0 mg/kg 后, 冠脉血流随灌注压下降而有所降低, 但只有 1.0 mg/kg 有统计学差异。0.05 和 0.2 mg/kg 对冠脉阻力无影响, 1.0 mg/kg 则使阻力稍下降。静注不同剂量 Vt 后, 颈内动脉和股动脉血流量增加, 血管阻力下降。对颈内动脉阻力下降有一定量效关系。但只有 1.0 mg/kg 有统计意义。上述结果说明 Vt 在引起血压明显下降时, 心和外周血管有不同程度扩张, 以外周血管扩张较明显, 冠脉扩张很弱。

9 只猫静注 Vt 2 mg/kg, 其中 3 只和另 2 只猫静注 C_6 2 mg/kg。结果见表 3 和图 2。Vt 和 C_6 均引起 BP, LVSP, LV dp/dt max 明显下降, 给药后 5 min 内, Vt 的作用比 C_6 强, 作用维持时间比 C_6 短。Vt 对麻醉猫的 HR 影响很小, C_6 有使 HR 减慢的趋势。二者对 CVP 和 LVEDP 均无明显影响。

Tab 3. Effects of Vt and C_6 (2 mg/kg, iv) on cardiac function in anesthetized cats

Drug	n	LVdp/dt _{max} (mmHg/s)	LVSP (mmHg)	BP (mmHg)	HR (b/min)	LVEDP (mmHg)	LVdp/dt/p (s)
Vt	B	5567±1935	114±17	$\frac{110 \pm 24}{71 \pm 8}$	162±20	-1.1±1.7	50±14
	A	2444±933**	64±18***	$\frac{61 \pm 22^{***}}{37 \pm 15^{***}}$	155±14	-1.1±1.7	38±15
C_6	B	5580±1154	112±19	$\frac{103 \pm 24}{67 \pm 18}$	149±23	-0.8±2.2	54±13
	A	2860±1472*	76±30**	$\frac{73 \pm 34^{**}}{43 \pm 24^{**}}$	125±15	-2.7±2.3	35±4

$\bar{X} \pm SD$; * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$; B=before medication; A=after medication

讨 论

本研究观察到 Vt 有明显降低 BP, LVSP, TPR 的效力, 说明 Vt 能降低心脏后负荷。本研究还观察到 LV dp/dt max 也明显降低, LV dp/dt max 是反应心肌收缩性的常用指标, 但受后负荷的影响⁽⁵⁾。麻醉猫静注 Vt 2 mg/kg 后 LV dp/dt max 明显下降, 而 LV dp/dt/p 下降不明显 ($P > 0.05$)。Vt 对离体心脏收缩力无抑制作用⁽³⁾, 说明 Vt 对心肌收缩性可能影响甚小, 在静注 Vt 后, CVP 和 LVEDP 无明显改变, 表明它对心脏前负荷无影响。我们曾观察到 Vt 对神经节和 α 肾上腺素受体有阻断作用⁽³⁾, 这是它引起血管扩张、血压下降的主要原因。其降压作用强、维持时间短, 无耐药现象, 适用于高血压急诊。在应用强降压药后, 往往因血压下降引起心脏和脑供血不足而产生不良反应。本研究观察到麻醉狗在静注不同 Vt 后, 血压虽明显下降, 但冠脉血流只轻度降低, 冠脉阻力无改变或降低, 心肌氧利用率和氧耗降低, 说明对心脏无不利影响。在血压下降时, 供应脑的颈内动脉血流增加, 阻力下降, 表明脑循环改善。严重高血压病人在肌注或静滴 Vt 后, 血压明显下降时, 自觉症状改善, 不良反应很小。这可能与 Vt 的上述血流动力学作用有关。

参 考 文 献

- 林茂. 红果罗芙木季胺碱的化学研究. 药学学报 1985; 20:198.
- 曾贵云等. 中国罗芙木生物碱 II 号 Verticillatine 的降压作用. 中华心血管病杂志 1986; 14:350.
- 田宝红、曾贵云. 中国罗芙木碱 Verticillatine 的降压作用机制. 中国药理学报待发表.
- 范礼理等. 葛根黄酮对犬冠脉循环, 心脏血流动力学和心肌代谢的作用. 中华医学杂志 1975; 55:224.
- Kumada T, et al. An index (dp/dt)/(p/t) for assessment of left ventricular function. Jap Cir J 1973; 37:1447.

EFFECTS OF VERTICILLATINE ON THE CARDIAC HEMODYNAMICS IN ANESTHETIZED DOGS AND CATS

ZENG Gui-Yun and KAO Shi-Jia

(Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing)

ABSTRACT Verticillatine (Vt) is a new alkaloid isolated from *Rawolfia verticillata* (Lour.) Bail. In the present study, the haemodynamic effects of Vt was investigated and compared with those of hexamethonium (C_6). In anesthetized dogs, intravenous injection of Vt (0.05~1.0 mg/kg) induced a dose-dependent decrease of SBP, DBP, HR, CI, LVSP, LVdp/dt_{max}, LVWI and TPR. The coronary blood flow and coronary artery resistance were slightly reduced, while the blood flow of the internal carotid artery and femoral artery increased and their vascular resistance lowered. After injection of Vt (1 mg/kg), a decrease of myocardial extraction of oxygen and myocardial oxygen consumption were observed. In anesthetized cats, following intravenous injection of Vt and C_6 (2 mg/kg), the BP, LVSP and LVdp/dt_{max} were all decreased, but the LVdp/dt/p, CVP and LVEDP did not change. The effects of Vt were stronger and the duration of action was shorter than those of C_6 . These results indicate that Vt may have beneficial hemodynamic effects for the treatment of hypertension.

Key words Verticillatine; Hexamethonium, Hemodynamics; Blood flow