

中国蘿芙木的藥理研究, IV.*

蘿芙木根生物硷中几个成分的降压作用和毒性

徐丽娜 鄺啓蔭 鄭幼兰 高民德 于澍仁

馮亦璞 曲淑岩 高其銘 曾貴云 金蔭昌

(中国医学科学院藥物研究所藥理室)

根据动物实验^[1-3]和临床研究^[4]证明中国蘿芙木的生物硷具有明显的降压作用后, 研究其中的降压有效成分就成为一个重要的問題。赵承燾曾提取出一种生物硷“蘿芙甲素”, 并經动物实验证明有降压作用^[5], 主要是由于它的解肾上腺素作用。我們用各地蘿芙木根的生物硷給高血压狗进行实验治疗时, 曾見眼睑下垂、瞬膜松弛、瞳孔縮小、鎮靜、全身顫抖及其他神經症状^[3]。說明其中可能含有利血平或具有与利血平类似作用的成分。本所化学研究室已經証实, 各地所产蘿芙木的生物硷确含有利血平^[6]。此外, 还含有其他生物硷多种, 我們首先用提取利血平后剩余的海南根硷进行实验, 結果表明这一部分混合生物硷对麻醉动物和不麻醉的高血压动物仍有显著的降压作用。其次研究了从各地蘿芙木根中分离出的生物硷的降压效力, 发现“海南9号”, “广西6号”生物硷及“云南2-22”的降压作用显著。

材 料 和 方 法

实验所用除去利血平后的海南根硷, “海南9号”生物硷, “广西6号”生物硷及“云南2-22”生物硷是由本所合成藥物化学室和天然藥物化学室供給的。实验前配成稀磷酸溶液, 使pH为5—6。麻醉动物实验, 实验治疗及毒性实验的方法与以前的报告相同^[3]。此外还用戊巴比妥鈉麻醉的大白鼠进行实验, 直接描記頸动脉血压。

結 果

(一) 对麻醉动物血压的影响

給戊巴比妥鈉麻醉的狗靜脉注射除去利血平后的海南根硷1毫克/公斤, 血压下降88毫米汞柱, 为原血压的59%, 降压作用維持4小时以上。降压时呼吸及脉搏加快, 頸动脉加压反射降低或消失, 肾上腺素升压反应减弱。

6只戊巴比妥鈉麻醉的狗, 在靜脉注射“海南9号”生物硷1毫克/公斤后, 血压下降56—114毫米汞柱, 为原血压的40—80%; 作用維持1—3小时以上。給药后血压立即下降(图1a), 呼吸加速, 脉搏变慢。頸动脉加压反射减弱或消失, 肾上腺素升压反应减弱, 但并未消失或翻轉。

* 1959年8月12日收到。

給麻醉狗靜脉注射“广西 6 号”生物硷 1 毫克/公斤, 未見血压下降, 2 毫克/公斤降压 46—70 毫米汞柱, 相当于原血压的 27—44%, 維持 1—5 小时以上, 当剂量增加到 3 毫克/公斤时, 血压下降 130 毫米, 为原血压的 83%。其血压下降是給药后立即发生, 此时呼吸加速、脉搏先变快后减慢、頸动脉加压反射消失、肾上腺素升压反应减弱、消失或輕度翻轉(图 1b)。

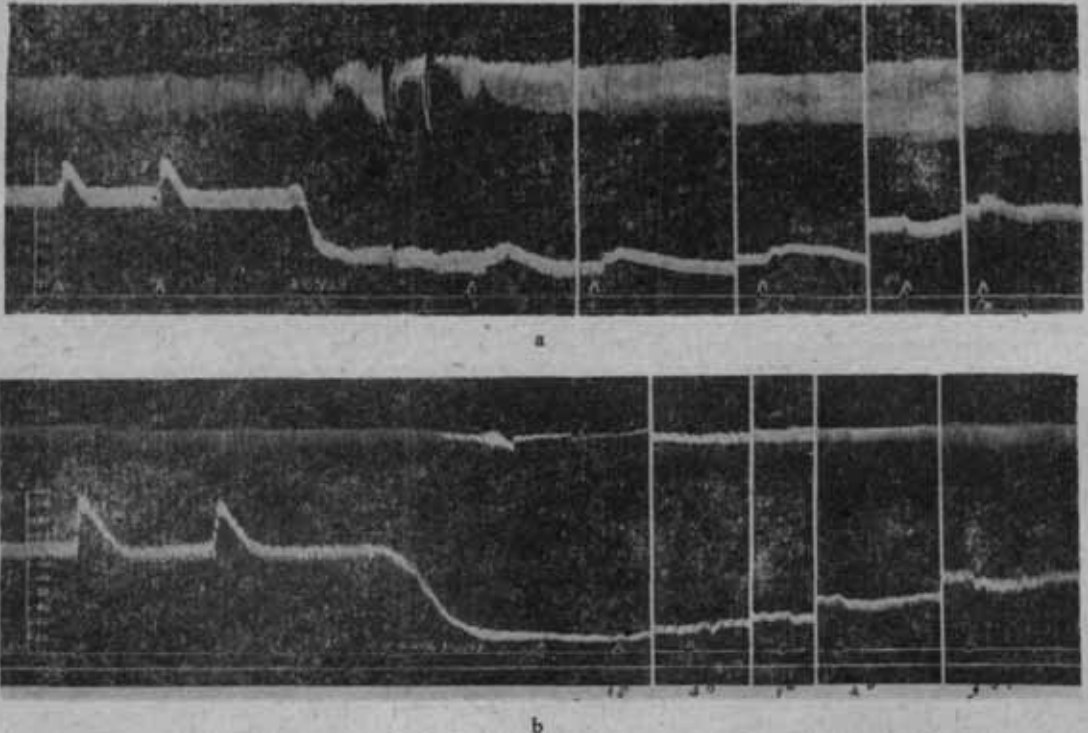


图 1a 狗, ♂, 26 公斤, 戊巴比妥鈉麻醉。曲綫自上而下, 呼吸、血压、基綫, 時間(6 秒/1 格) A: 靜脉注射肾上腺素 3 微克/公斤, 海南 No. 9。靜脉注射“海南 9 号”1 毫克/公斤, 給药后血压立即下降, 肾上腺素加压反应减弱。

1b 狗, ♀, 17 公斤, 曲綫意义和 1a 同。A: 靜脉注射肾上腺素 2 微克/公斤, 广西 No. 6。靜脉注射“广西 6 号”3 毫克/公斤, 給药后血压下降, 肾上腺素的升压反应消失及翻轉。

“云南蘿芙木 2-22”当靜脉注射剂量为 0.5—1 毫克/公斤时, 能使麻醉狗血压下降 88 毫米汞柱, 为原血压的 71%, 作用維持在 2 小时以上。給戊巴比妥鈉麻醉的大白鼠靜脉注射 4 毫克/公斤时, 血压下降 44—50 毫米汞柱, 为原血压的 64—65%, 作用維持时间在 15 分钟到 1 小时以上。

(二) 实验治疗

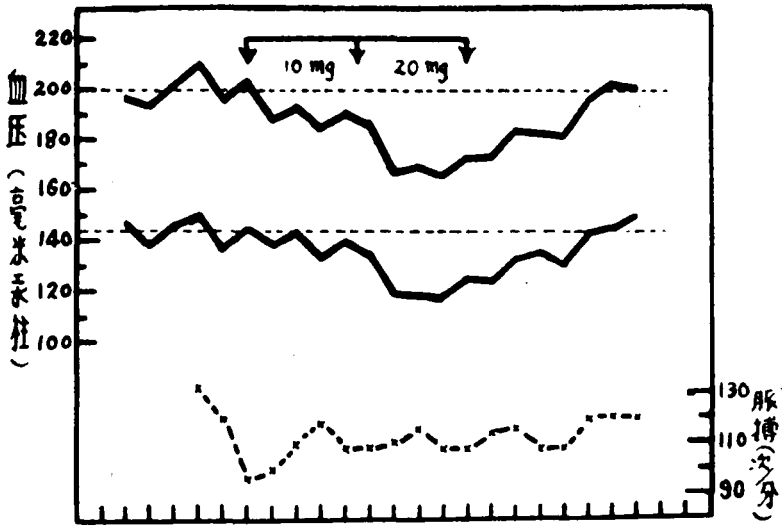
5 只腎型高血压狗每天口服除去利血平的海南总硷 10—30 毫克/公斤, 都有显著的降压反应(表 1、图 2), 其中 2 只(39 号、97 号)的脉搏变慢, 并有明显的安静现象及全身顫抖等神經症状, 此外, 还出現瞬膜松弛、眼瞼下垂和瞳孔縮小。97 号狗在服药第 8 天发生腹瀉, 由于副作用比較严重, 仅給药 8 天。其余 3 只狗在治疗过程中, 一般行为无明显改变。

3 只腎型高血压狗每天口服“海南 9 号”生物硷 3—20 毫克/公斤, 动物血压均下降

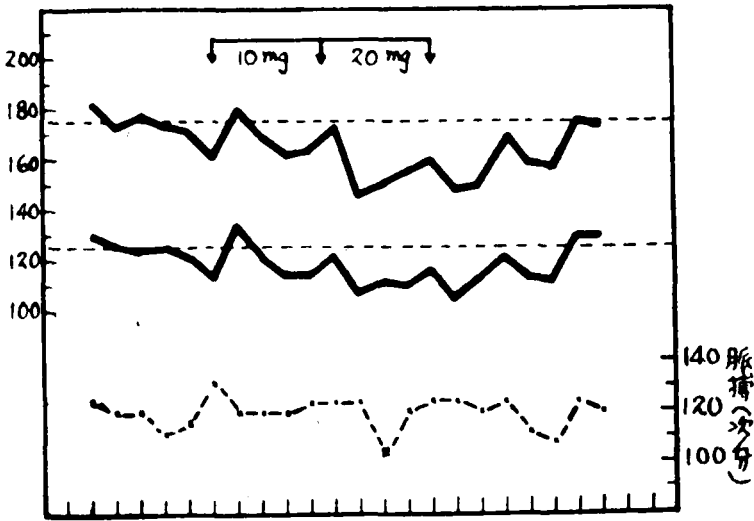
表 1 海南島產薑黃素根去利血平后的生物效對高血壓狗血壓的影響

狗 号	性 别	体 重 (公斤)	逐日剂量 (毫克/公斤)	血 压 的 改 变						脉 搏 的 改 变		
				給藥前5天的血压 平均值(波动范围) (毫米 汞 柱)	血压降低量超 过20毫米的期 間即降壓期間	降壓期間的 平均血压 (毫米汞柱)	降 压 量 (毫米汞柱)	血压下降 到最低的 日 期	最低 血压 (毫米汞柱)	恢复到給藥 前平均血压 的日期	給藥前五天 的平均脉搏 (波动范围)	降壓期間脉 搏平均值 (波动范围)
58-31	♂	12	第1—5天, 10 第6—10天, 20	200/144 (190—210/136—150)	給藥第7天到 停藥第2天, 共5天	170/122	30/22	給 藥 第9天	166/118	停 藥 第6天	126 (120—132)	112 (108—114)
58-32	♀	11	同 上	172/121 (150—185/120—134)	給藥第7天到 停藥第16天, 共19天	150/105	22/16	停 藥 第3天	143/112	停 藥 第23天	136 (100—138)	120 (100—138)
58-51	♂	14	同 上	175/125 (164—182/118—134)	給藥第7天到 停藥第2天, 共5天	152/110	23/15	給 藥 第7天	146/108	停 藥 第6天	118 (112—124)	119 (104—124)
39	♀	12.5	第1—10天, 30	164/127 (160—170/118—128)	給藥第5天到 停藥第4天, 共9天	133/106	31/21	給 藥 第8天	120/96	停 藥 第6天	109 (103—118)	83 (66—110)
97	♂	17	第1—3天,30 第4天,15 第5—7天,10 第8天,5	182/138 (170—196/126—150)	給藥第3天到 停藥第3天, 共3天	146/105	36/33	給 藥 第8天	121/88	停 藥 第6天	121 (120—124)	95 (64—120)

(表 2、图 3). 71 号狗在第 1—5 天每天口服 3 毫克/公斤, 血压下降不太明显, 以后将剂量增加到 5—10—20 毫克/公斤, 当剂量增加后, 血压下降程度增加不多. 停药后血压逐



时间(日) 犬 58—31 ♂ 海南羅美木根硷(去 Reserpine) 10—20mg/kg



时间(日) 犬 58—51 ♂ 海南羅美木根硷(去 Reserpine) 10—20 mg/kg

图 2 除去利血平后的海南羅美木根硷对高血压动物血压的影响. 每图上面实线为收缩压, 下面实线为舒张压, 虚线为给药前 5 天的血压平均值, 最下曲线为脉搏.

渐回升. 降压期间血压平均下降 21/14 毫米. 58-81 号狗第 1—5 天每天口服 5 毫克/公斤, 第 6—14 天每天口服 10 毫克/公斤, 给药后血压逐渐下降, 停药后第 14 天恢复到原来水平. 降压期间, 血压平均下降 31/23 毫米. 97 号狗每天口服 10 毫克/公斤, 连续 10 天, 给药后第 4 天血压开始明显下降. 降压期间血压平均下降 22/13 毫米. 在治疗过程中, 58-81 号狗的脉搏稍微变慢. 3 只狗的食量都稍微减少, 一般行为无特殊改变.

表2 海南椰菜木 No. 9 对高血压犬血压和脉搏的影响

犬号	性别	体重	高血压类型 形成时间	逐日剂量 (毫克/公斤)	血压的				改变的			脉搏的		备考
					给药前5天血压 平均值 (波动范围) mmHg	血压降低量 超过20毫米 汞柱的日期 即降压日期	降压期间血压平均值 (波动范围) mmHg	血压下降 平均值 (mmHg)	血压下降到 最低日期 (血压值)	恢复到给 药前平均 血压的日期	给药前5天 的平均脉搏 (波动范围)	降压期间 脉搏平均值 (波动范围)		
71	♂	12kg	肾型 (1年7个月)	1-5天, 3 6-10天, 5 11-15天, 10 16-19天, 20	217/169 (210-220/150-180)	给药第4天 停药第2天 共18天	196/157 (180-200/140-170)	21/12	给药第4天 (190/150)	停药 第8天	95 (92-98)	89 (84-96)	食欲 减少	
58-81	♂	21kg	肾型 (6个月)	1-5天, 5 6-14天, 10	174/120 (170-190/110-130)	给药第4天 停药第5天 共16天	143/97 (130-160/80-120)	31/23	给药第4天 (130/90)	停药 第14天	115 (112-120)	92 (82-106)	食欲 减少	
97	♂	17kg	肾型 (1年11个月)	10天, 10	171/128 (170-175/125-130)	给药第4天 停药第3天 共9天	149/115 (145-150/110-120)	22/13	给药第7天 (145/110)	停药 第6天	98 (92-104)	97 (82-104)	食欲 减少	

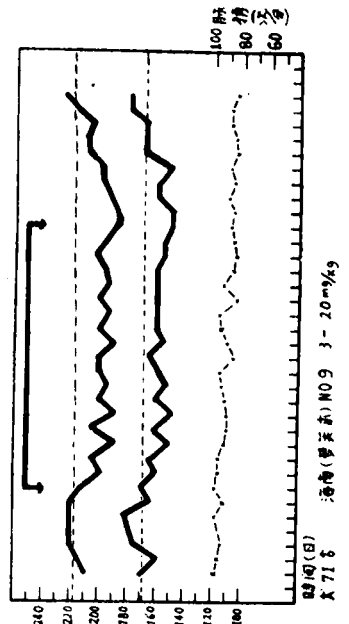
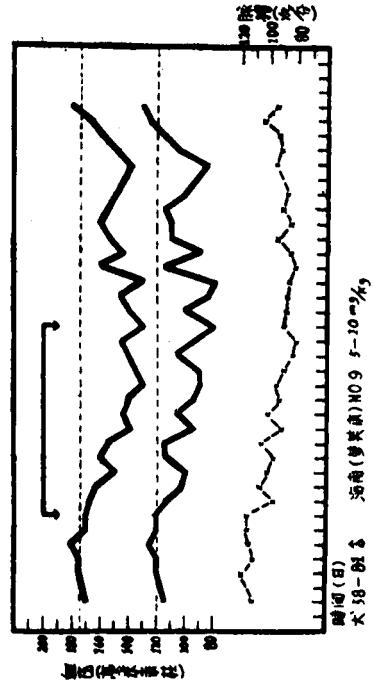


图3 “海南9号”生物盐对高血压均血压的影响，曲线意义和图2同。

曾給 1 只腎型高血壓狗一次靜脈注射“海南 9 号” 1 毫克/公斤，給藥后，動物臥倒、大便、血壓听不清楚，根据給藥 25 分鐘后所測得的血壓值看来，其血壓下降是十分明显的，血壓最多降低 92 毫米，为原血壓的 54%。1 小时 20 分鐘后，血壓恢复到原来水平(图 4)，此时動物行为已部分恢复，但仍有伏臥現象。給藥后動物脉搏增加，呼吸加深，并出現瞳孔縮小和瞬膜松弛。

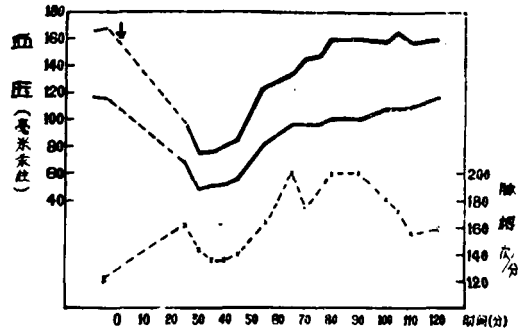


图 4 不麻醉高血壓狗在一次靜脈注射“海南 9 号”时的血壓变化。上面实綫为收縮压，下面实綫为舒張压，最下曲綫为脉搏，箭头为靜脈注射“海南 9 号” 1 毫克/公斤。

(三) “海南 9 号”生物硷的毒性实验

“海南 9 号”对小白鼠的一次口服半数致死量为 0.93±0.023 克/公斤，給藥后動物行为无多大改变，死亡前呼吸变慢，并发生抽搐。

3 只实验治疗的动物，在給藥前，治疗期間和停藥后检查了肝腎功能、心电图、血液和尿常規，結果表明肝腎功能、心电图、血液和尿均无异常改变。

討 論

从上述結果可以看出，海南蘿芙木根生物硷在除去利血平后，对麻醉动物及高血壓动物均有明显的降壓作用，只是所需的劑量較大。高血壓狗在每天口服硷 5 毫克/公斤左右，血壓即明显下降；除去利血平后，則需 20 毫克/公斤左右。因此我們认为，除利血平外尚有其他降壓成分存在，但利血平在蘿芙木硷的降壓效力中，占有重要地位。5 只高血壓狗在口服除去利血平的蘿芙木硷后，有 2 只出現安靜不动、嗜睡、顫抖、瞳孔縮小、瞬膜松弛及眼臉下垂等神經症状，另 3 只狗的一般行为則无明显改变。故我們认为蘿芙木硷除利血平外，尚有作用于中枢的成分，可能含量較少或作用較弱。

在海南蘿芙木硷中，除分离出已知的利血平、Rounescine 及 Ajmalicine 外，尚分离出一种含量較多的“海南 9 号”生物硷。根据上述实验，証明它对麻醉动物及高血壓动物均有降壓作用。高血壓狗每天口服 10—20 毫克/公斤时，血壓下降，但不如蘿芙木硷明显。其副作用很小，除食量稍有减小外，未見中枢神經症状及胃腸症状。1 只高血壓狗在靜脈注射“海南 9 号” 1 毫克/公斤时，動物伏臥，可能是由于血壓突然下降所致，但該狗瞳孔縮小、瞬膜松弛，并在血壓恢复后，仍有伏臥及安靜現象，这些現象又表明它可能对中枢有一定的作用。“海南 9 号”能減弱腎上腺素的升壓反应，但不能完全对抗或翻轉，表明它的解腎上腺素作用不强。它的降壓作用性質和它在降壓作用中所占的地位尚需进一步探討。

“广西 6 号”生物硷在較大劑量时(靜脈注射 2—3 毫克/公斤)能使麻醉动物的血壓明显下降，并能減弱、消除或翻轉腎上腺素的升壓作用，因此我們认为它是属于解交感神經的降壓藥物。

从中国蘿芙木根硷的成分分离实验中，发现了一些新的降壓成分，这些成分的化学和藥理作用性質有待进一步研究。

总 结

(1) 給戊巴比妥鈉麻醉狗靜脉注射除去利血平的海南蘿芙木根硷 1 毫克/公斤, “海南 9 号” 生物硷 1 毫克/公斤, “广西 6 号” 生物硷 2—3 毫克/公斤, 及 “云南 2-22” 0.5—1 毫克/公斤时, 血压均有明显下降, “广西 6 号” 具有明显的解腎上腺素作用。

(2) 5 只高血压狗在每天口服除去利血平的海南硷 10—30 毫克/公斤时, 血压明显下降, 其中 2 只狗有鎮靜、顫抖、瞳孔縮小及瞬膜松弛現象, 一只狗有腹瀉。

(3) 3 只腎型高血压狗每天口服 “海南 9 号” 3—20 毫克/公斤, 均出現血压下降, 无明显的副作用, 对肝腎功能、心电图、血液和尿都无不良影响。

参 考 文 献

- [1] 夏炳南、傅乃武、朱承喜、金蔭昌, 藥学学报, 1959, 9, 355—360.
- [2] 曾貴云、郑幼兰、徐丽娜、王振綱、傅乃武、朱承喜、鄭启蔭、金蔭昌, 藥学学报, 1959, 9, 361—369.
- [3] 曾貴云、徐丽娜、于澍仁、鄭启蔭、金蔭昌, 藥学学报, 1959, 9, 370—376.
- [4] 中国医学科学院阜外医院, 工作总結报告, 1959.
- [5] 林吉強、陈維洲, 生理学报, 1957, 21, 283.
- [6] 中国医学科学院藥物研究所化学研究室, 工作总結报告, 1959.

PHARMACOLOGICAL STUDIES ON CHINESE RAUWOLFIA, IV.

THE HYPOTENSIVE EFFECTS AND TOXICITY OF A FEW FRACTIONS ISOLATED FROM THE ALKALOID

HSU LI-NAH, KUANG CHI-YIN, CHENG YOU-LAN, KAO MIN-TE, YU SHU-JEN, FENG YI-PU,
CH'U SHU-YEN, KAO CH'I-MING, TSENG KWEI-YUN, CHIN YIN-CH'ANG

(Pharmacological Laboratory, Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences, Peking)

ABSTRACT

A residue obtained by removing reserpine completely from the alkaloid of Hainandao roots and three single fractions—"Hainan No. 9", "Kwangsi No. 6", and "Yunnan 2-22"—have been found to produce remarkable fall of blood pressure following intravenous injection into anesthetized dogs. "Kwangsi No. 6" was effective at a dose of 2—3 mg/kg, all the others at a dose of 1 mg/kg. "Kwangsi No. 6" revealed a stronger adrenolytic action.

Five hypertensive dogs which received a daily oral dose 10—30 mg/kg of Hainan alkaloid without reserpine showed remarkable fall of blood pressure. Two of them had sedation, tremors, constriction of pupil and relaxation of nictitating membrane; one had diarrhea.

The blood pressure of 3 renal hypertensive dogs also dropped following a daily oral administration of "Hainan No. 9" at a dose of 3—20 mg/kg/day. There appeared no side effects, nor was there any untoward effect on the liver, kidney, heart and blood picture.