

# 中国蘿芙木的藥理研究, III\*

## 广东、广西和云南所产蘿芙木根生物硷的 降压作用和毒性的比較

曾貴云 徐丽娜 于澍仁 鄭啓蔭 金蔭昌

(中国医学科学院藥物研究所藥理室,北京)

我国各地所产蘿芙木絕大部分同為一种,即 *Rauwolfia verticillata* (Lour.) Baill. 赵承嘏首先从广东产蘿芙木根提出“蘿芙甲素”<sup>[1]</sup>. 林吉強等研究了它对麻醉动物的降压作用<sup>[2]</sup>. 我們首先研究了广东产蘿芙木叶的粗制剂及生物硷的降压作用,証明口服前者后可使高血压狗的血压显著下降;高血压鼠口服叶硷后,血压也明显下降<sup>[3]</sup>. 繼而証明海南島所产蘿芙木叶和根的生物硷均能显著地降低高血压动物的血压<sup>[4]</sup>. 这两种从不同植物部分提出的生物硷經过我們和本院北京协和医院内科分别在临床試用的結果,初步表明在接受治疗的病人中,70%以上表現明显的血压下降<sup>[5]</sup>. 根据这些結果,已将根的生物硷扩大临床試用. 化学研究指出各地所产蘿芙木根所含生物硷成分有質和量的不同,因此有必要比較其降压作用和毒性,以确定是否都可以試用于临床.

### 材 料 和 方 法

实验所用各地蘿芙木根的生物硷是用同一方法提取的. 实验前用稀磷酸配成溶液,使pH为4—5. 急性血压实验是用戊巴比妥鈉麻醉的狗,直接记录頸动脉或股动脉血压. 实验治疗的方法与以前的报告相同<sup>[3]</sup>,狗的血压是在經手术移植到皮鞘內的頸动脉上用听診法測定. 凡收縮压維持在160毫米汞柱以上达2个月的狗,认为已有“原发”高血压. 收縮压在此水平以下的狗,經手术先后将兩側腎动脉狹窄,手术后血压能維持在比原水平高30毫米的,称为腎型高血压.

### 結 果

#### (一) 蘿芙木硷对麻醉狗血压的影响

給麻醉狗靜脉注射各地所产蘿芙木根生物硷0.5毫克/公斤,血压即显著下降,并維持很長時間(表1). 在降压过程中,頸动脉加压反射減弱或消失. 海南島、云南和广东根硷能加強或減弱腎上腺素的升压反应,广西根硷則使之減低,甚至消失,但都未見翻轉現象(图1).

\* 1959年8月12日收到.

表 1 中国蘿芙木根对麻醉动物血压的影响

蘿芙木硷 样 品	狗 号	剂 量 毫克/公斤	給药前血压 毫米汞柱	給药后最 低血压 毫米汞柱	降 压 程 度		維 持 降 压 时 間	腎上腺素 升压反应
					絕對值 毫米汞柱	为原血压的 %		
海南根硷	588-5	0.5	144	54	90	62	2 小时以上	增加 先增加后降 低
	5812-23B	0.5	138	54	84	61	1 小时以上	
	587-28A	1.0	164	32	132	80	2 小时以上	
	587-21A	1.0	150	33	117	78	2 小时以上	
广东根硷	8811-20	0.5	136	62	74	54	2 小时 3 分	減低
	596-30	0.5	150	28	122	81	2 小时以上	減低及消失
	5812-3	1.0	186	56	130	69	3 小时以上	
	593-38	1.0*	136	48	88	65	2 小时以上	增加
云南根硷	596-15	0.5	132	50	82	62	1.5 小时以上	增加
	589-18	1.0	120	40	80	67	1 小时以上	減低
	589-26	1.0	116	30	86	74	2 小时以上	无改变
广西根硷	589-13	0.5	148	84	64	43		減低
	589-10	1.0	160	30	130	81	5 小时以上	減低
	596-16B	1.0	146	52	94	64	3 小时以上	減低及消失

\* 广州化工局供給的样品。

**(二) 蘿芙木硷对高血压狗血压的影响**

实验治疗是用 6 只腎型和 1 只“原发”(6 号) 高血压狗进行的, 先后共作了 12 次試驗, 药都經口服, 結果見表 2 及图 2。从实验結果可見四个不同地方所产蘿芙木根生物硷都能使高血压狗的血压显著下降, 有效剂量都在每天 5 毫克/公斤上下, 有些狗每天服用 2 毫克/公斤已有明显的血压下降。在降压期間, 脉搏減慢。除 2 只每日服用較小剂量(99 号狗每天口服广东根硷 1—3 毫克/公斤, 15 号狗每天口服海南根硷 2 毫克/公斤), 只有輕度瞬膜松弛和瞳孔稍縮小外, 其余 10 次試驗都見明显的眼臉下垂、瞬膜松弛、瞳孔縮小, 安靜及行动迟鈍等現象。服海南根硷的 3 只狗中, 有 1 只副作用比較严重, 出現輕度顫抖及咬人等神經症状, 并見腹瀉和食量減少。服广东根硷的 3 只中, 除上述剂量較小的 1 只外, 其余 2 只都有較重的全身顫抖等神經症状, 以 71 号狗最严重, 同时出現腹瀉, 因不認人, 不能繼續測量血压, 遂停止給药。同狗在服用海南和广西根硷时, 則未見如此严重的反应。服云南根硷的 6 号和 97 号狗也有全身顫抖、不認人等神經症状, 且有腹瀉。服用广西根硷的 3 只动物, 只 65 号狗有輕微顫抖及腹瀉; 此狗和 71 号狗的食量都減少。在全部实验中, 因每只狗的降压反应和副作用不同, 剂量和疗程都斟酌情况有所增減。当副作用过于严重时, 甚至在沒有完成預計的 10 日疗程, 中途即停止給药。

在不同时期曾給 2 只“原发”和 7 只腎型高血压狗口服印度蘿芙木总生物硷, 每天 5 毫克/公斤, 一般給药 10 天。其中只 4 只降压量超过 30 毫米, 1 只超过 20 毫米, 3 只的血压仅稍稍下降, 另一只虽連續服药 20 天也未見血压下降。多数狗呈現眼臉下垂、瞬膜松弛、瞳孔縮小、鎮靜、顫抖等神經症状及腹瀉等副作用, 和上述中国蘿芙木硷相似。

以上結果說明: 中国各地所产蘿芙木根生物硷的降压作用比印度蘿芙木总生物硷強, 而副作用則相似。

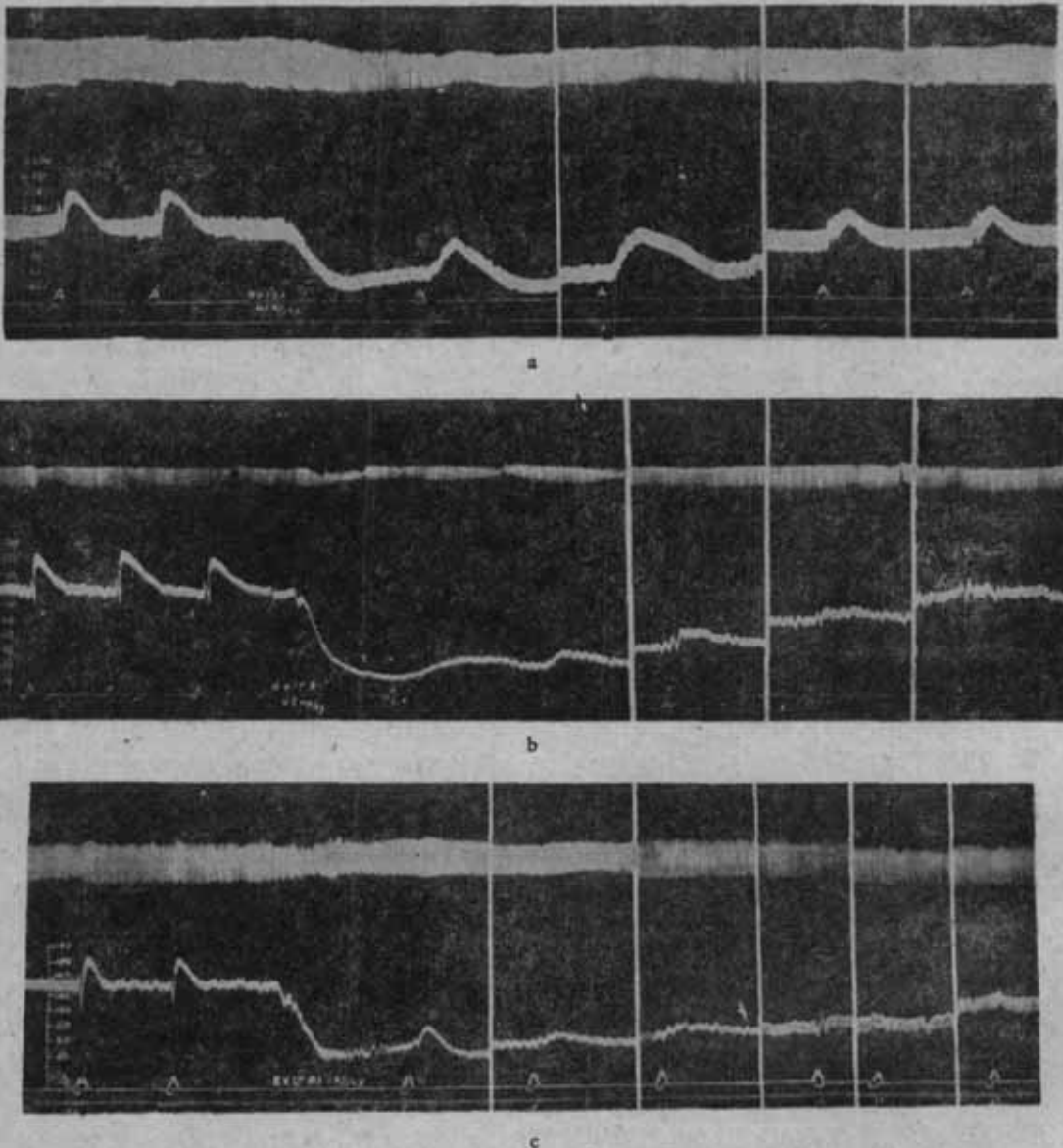


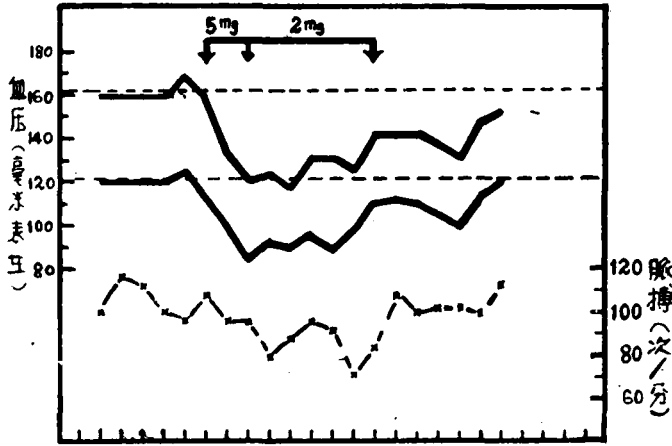
图1 中国薹芙木根硷对麻醉动物血压的影响: 每图曲线自上而下: 呼吸, 血压, 时间(6秒/1格)  
 a: 犬, ♀, 13公斤, 戊巴比妥钠麻醉. A: 静脉注射肾上腺素5微克/公斤, R. V(云南): 静脉注射云南薹芙木根硷0.5毫克/公斤. 给药后, 肾上腺素加压反应增强.  
 b: 犬, ♀, 17公斤, 戊巴比妥钠麻醉. A: 静脉注射肾上腺素2微克/公斤, R. V(广东): 静脉注射广东薹芙木根硷0.5毫克/公斤, 给药15分钟后, 肾上腺素加压反应减弱.  
 c: 犬, ♀, 23公斤, 戊巴比妥钠麻醉. A: 静脉注射肾上腺素1微克/公斤, R. V(广西): 静脉注射广西薹芙木根硷1毫克/公斤. 给药后, 肾上腺素加压反应减弱或消失.

### (三) 毒性

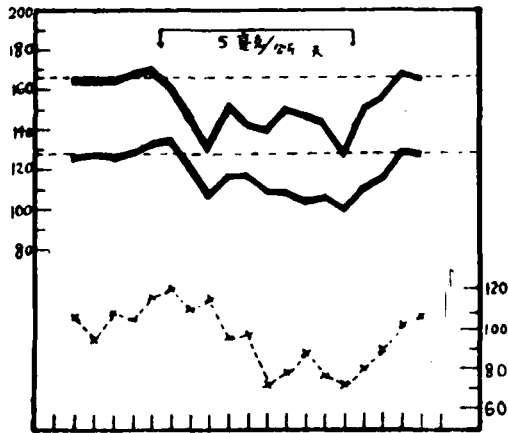
将各地所产薹芙木根的生物硷溶于稀磷酸溶液内, 给17—22克的小白鼠一次口服. 从不同剂量致死的百分率, 用 Miller 与 Tainter 法求出半数致死量(LD<sub>50</sub>). 结果海南根硷为 0.82 ± 0.005 克/公斤, 广东根硷为 1.30 ± 0.053 克/公斤, 云南根硷为 1.15 ± 0.033 克/公斤, 广西根硷为 0.69 ± 0.028 克/公斤. 给药后动物呈现安静及闭眼, 但当

表 2 高血压狗口服中国蘿芙木根后的血压变化

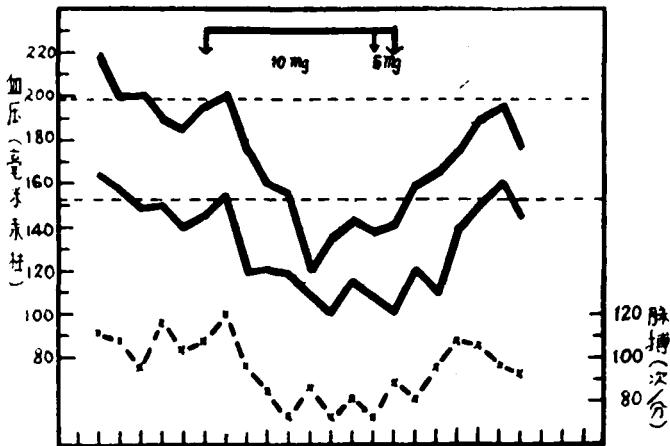
蘿芙木 砵 样品	狗 号	性 别	体重 公斤	逐日剂量 毫克/公斤	給药前 5 天 的血压平均 值(波动范 围)毫米汞 柱	血压降低 量超过 20 毫米的期 間即降压 期間	降压期 間的平均 血压毫 米汞柱	降压力 量 毫米汞柱	血压下降 到最低的 日期	最低血 压, 毫 米汞柱	恢复到 給药前 平均血 压的日 期
海南根 砵	71	♂	16	第 1 天, 10 第 2 天, 5(未 服完) 第 3 天, 5 第 4, 5 天, 2	173/124 (162—182) (120—130)	給药第 2 天 到停药第 4 天, 共 7 天	133/90	40/34	給药第 4 天	124/80	停药第 7 天
	65	♂	14	第 1—5 天, 5 第 6—10 天, 10	193/146 (182—202) (140—150)	給药第 5 天 到停药第 3 天, 共 8 天	165/121	28/25	給药第 6 天	151/113	停药第 5 天
	15	♀	19	第 1—10 天, 2	180/124 (170—186) (120—130)	給药第 2 天 到停药第 11 天, 共 20 天	153/99	27/25	給药第 10 天	140/90	停药 1 月 未恢复
广东根 砵	39	♀	12.5	第 1—10 天, 5	166/128 (164—172) (124—134)	給药第 3 天 到停药第 1 天, 共 8 天	140/109	26/19	給药第 10 天	128/100	停药第 3 天
	71	♂	14.7	第 1, 2 天, 5 第 3 天, 2.5	181/130 (177—192) (120—130)	給药第 2 天血压降到 145/100, 以后因神經症状严重停药, 血压 也无法测量					
	99	♂	17.5	第 1—5 天, 1 第 6—10 天, 2 第 11—20 天, 3	171/130 (164—184) (116—142)	給药第 13 天 到停药第 1 天, 共 8 天	150/109	21/21	給药第 16 天	141/107	停药第 6 天
广西根 砵	39	♀	12.5	1—10 日, 10	165/123 (162—172) (118—130)	給药第 3 天, 停药第 4 天, 共 11 天	129/89	36/34	給药第 7 天	110/82	停药第 8 天
	65	♂	11	1—8 日, 10 8—10 日, 5	199/153 (180—220) (140—165)	給药第 3 天, 停药第 4 天, 共 11 天	151/115	48/38	給药第 6 天	120/100	停药第 5 天
	71	♂	15	1—8 日, 5 9—10 日, 2.5	175/129 (160—180) (110—140)	給药第 3 天, 停药第 2 天, 共 9 天	139/102	36/27	給药第 8 天	130/95	停药第 6 天
云南根 砵	6	♂	12	1—3 日, 5 4—10 日, 2	162/121 (160—188) (120—125)	給药第 2 天, 停药第 5 天, 共 12 天	130/98	32/23	給药第 5 天	117/90	停药 1 周 未恢复
	97	♂	19	1—2 日, 10 3 日, 5 4—10 日, 2	175/131 (162—196) (116—146)	給药第 2 天, 停药第 8 天, 共 6 天	142/103	33/28	給药第 4 天	131/97	停药第 8 天
	99	♂	17	1—2 日, 10 3—10 日, 5	170/125 (166—182) (114—133)	給药第 2 天, 停药第 1 天, 共 9 天	140/100	30/25	給药第 7 天	132/92	停药第 3 天



时间(日) R. Vert. (云南) 根硷 2—5 mg/kg  
犬 6 ♂



时间(日) 广东 蘿芙木根硷  
犬 ♀ No 39



时间(日) R. Vert. (广西) 根硷 5—10 mg/kg  
犬 65 ♂

图 2 高血压狗口服蘿芙木根硷后的血压及脉搏变化  
各图上面实线为收缩压,下面实线为舒张压,虚线为治疗前5天的血压平均值,最下曲线为脉搏

給聲音刺激時，很易惊醒。動物一般在給藥後數小時內死亡，死亡前有陣發性抽搐和呼吸困難，呼吸停止後，心跳仍存。

## 討 論

實驗結果表明，四個產地的蘿芙木根礫均有明顯的降壓效力。給麻醉狗靜脈注射 0.5—1 毫克/公斤時，即出現明顯而持久的血壓下降，其降壓性質與印度蘿芙木礫相似，而降壓效力稍強<sup>[6-9]</sup>。高血壓狗在每天口服礫 2—10 毫克/公斤時，均出現血壓下降、脈搏變慢及不同程度的副作用。當劑量較小時，血壓雖仍下降，而副作用則甚微，如 15 號狗在每天口服海南蘿芙木礫 2mg/kg 及 99 號狗每天口服廣東蘿芙木礫 1—3 毫克/公斤時，副作用很小，當劑量加大，降壓效力增加，但副作用亦十分明顯。我們用利血平在高血壓狗進行實驗的結果，也與此相似。由於狗形成高血壓的時期不同及高血壓的程度不同，所需的劑量亦有差異。如 65 號狗的血壓較 71 號狗高，在治療過程中（廣西及海南蘿芙木），所用的劑量也較大（約大一倍）。另一方面，有的狗能耐受較大劑量（如 39 號狗及 65 號狗），有的狗則對藥物較敏感（如 6 號狗及 71 號狗）。這除了與高血壓水平有關外，個體差異也是一個重要因素。因此，臨床應用中國蘿芙木礫及利血平時，根據不同病人選擇適當劑量是十分必要的。

高血壓狗在口服各地所產蘿芙木根礫後，均出現安靜、嗜睡、眼瞼下垂、瞬膜鬆弛和瞳孔縮小，有的動物還發生顫抖。蘿芙木礫所引起的這些神經症狀可能是由於含有利血平及 Raunescine 所致。但其降壓作用則不完全是由於利血平所引起。中國科學院所提取的廣西蘿芙木生物礫中的一個部分，其中並無利血平，在應用較大劑量時亦有降壓作用<sup>[10]</sup>；海南蘿芙木根礫在去除利血平後，也能使高血壓狗的血壓下降，只是所需劑量約為礫的 4—6 倍，故我們認為在礫的降壓效力方面，利血平起了重要作用。但除利血平外，尚有其他降壓成分。至於哪些生物礫引起降壓作用，以及其間的相互關係如何，尚需更多的實驗加以探討。

各地蘿芙木對腎上腺素升壓作用的影響不同，可能也與所含化學成分有關，利血平能使腎上腺素升壓反應加強，ajmalicine、蘿芙甲素、廣西蘿芙木的一個生物礫<sup>[11]</sup>及其他一些生物礫，則能使腎上腺素的加壓反應減弱，消失及翻轉。廣西蘿芙木含利血平較少，而含其他生物礫較多，故其解腎上腺素的作用較明顯。根據我們的實驗，中國蘿芙木礫的降壓作用主要是屬於中樞範圍。

海南、雲南和廣西蘿芙木已經試用於臨床，並獲得與實驗室相符的結果<sup>[12]</sup>。試驗表明，中國蘿芙木是可以代替進口蘿芙木用於臨床。

## 總 結

(1) 產於廣東、廣西、雲南和海南島的蘿芙木根礫具有明顯的降壓作用，給麻醉狗靜脈注射 0.5—1 毫克/公斤時，血壓明顯而持久地下降，脈搏變慢，呼吸加速，對腎上腺素升壓反應的影響因產地不同而有差異。

(2) 用高血壓狗進行了 12 次實驗治療，所有動物在每天口服 2—10 毫克/公斤時，血壓明顯下降，多數動物出現安靜、嗜睡、眼瞼下垂、瞬膜鬆弛、瞳孔縮小；有的動物發生顫

抖及腹泻。以广东蘿芙木的副作用最大,云南次之,广西最小。

(3) 各地蘿芙木根硷对小白鼠口服的半数致死量分别: 为海南  $0.82 \pm 0.005$  克/公斤, 广东  $1.30 \pm 0.053$  克/公斤, 云南  $1.15 \pm 0.033$  克/公斤, 广西  $0.69 \pm 0.028$  克/公斤。

### 参 考 文 献

- [1] 赵承燾, 科学通报, 1957, 2, 51.
- [2] 林吉强, 陈维洲, 生理学报, 1957, 21, 283.
- [3] 夏炳南, 傅乃武, 朱承喜, 金蔭昌, 药学报, 1959, 9, 355—360.
- [4] 曾贵云, 郑幼兰, 徐丽娜, 王振纲, 傅乃武, 朱承喜, 鄭启蔭, 金蔭昌, 药学报, 1959, 9, 361—369.
- [5] 徐秀芬, 陈在嘉, 曾贵云, 鄭启蔭, 1958年广州蘿芙木會議上报告.
- [6] Chopra. R. N., Bose. B. C., Gupta. G. C., Chopra. I. C., *Ind. J. Med. Res.*, 1942, 30, 319.
- [7] Gupta. G. C., Ghosh. S., Dutta. A. T., Kahali. B. C., *J. Amer. Pharm. Assoc.*, 1947, 36, 416.
- [8] Ray. G. K., Roy. P. K., Dasgupta. S. R., Werner. G., *Arch. exp. Path. Pharmacol.*, 1953, 219, 310.
- [9] Bein. H. G., *Pharmacol. Rev.*, 1956, 8, 435.
- [10] 中国科学院药物研究所, 生理学报, 1959, 23, 54.
- [11] 徐丽娜, 鄭启蔭, 郑幼兰, 高民德, 于樹仁, 馮亦璞, 曲淑岩, 高其銘, 曾贵云, 金蔭昌, 药学报, 1959, 9, 377—383.
- [12] 中国医学科学院阜外医院, 工作总结报告, 1959.

## PHARMACOLOGICAL STUDIES ON CHINESE RAUWOLFIA, III

### THE HYPOTENSIVE ACTION AND TOXICITY OF THE ALKALOID OF THE ROOTS OF RAUWOLFIA COLLECTED FROM VARIOUS PROVINCES

TSENG KWEI-YUN, HSU LI-NAH, YU SHU-JEN, KUANG CHI-YIN, CHIN YIN-CH'ANG

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

The alkaloid extracted from the rauwolfia roots collected from Kwangtung, Yunnan and Kwangsi were compared with that from Hainandao for the hypotensive effect and toxicity. All of them given intravenously to anesthetized dogs at 0.5—1 mg/kg produced a remarkable and sustained fall of blood pressure. The pulse rate decreased, while the respiratory rate increased. Their influence on the pressor effect of adrenaline varied from a potentiation to a reversal.

The blood pressure of all hypertensive dogs which received a daily oral dose of 2—10 mg/kg of either one of the alkaloid dropped remarkably. Most animals showed sedation, lethargy, drop of eye-lids, relaxation of nictitating membrane and constriction of the pupil. Some had tremors and soft stools. The side effects produced by the Kwangtung alkaloid were most severe, those of the Yunnan alkaloid were next, while those of the Kwangsi alkaloid produced much less side effects.

The LD<sub>50</sub> of the alkaloid for mice by oral route have been estimated as follows:

Hainan,	$0.82 \pm 0.005$ g/kg;	Kwangtung,	$1.30 \pm 0.053$ g/kg;
Yunnan,	$1.15 \pm 0.003$ g/kg;	Kwangsi,	$0.69 \pm 0.028$ g/kg.