

中国蘿芙木的藥理研究, II.*

海南島蘿芙木的降壓作用和毒性試驗

曾貴云 郑幼兰 徐丽娜 王振綱
傅乃武 朱承喜 鄺啓蔭 金蔭昌

(中国医学科学院藥物研究所藥理室)

在发现广东大陆部分出产蘿芙木后,植物学家又相繼在海南島、云南和广西发现了蘿芙木,經鑑定和广东所产为同一品种,即 *Rauwolfia verticillata* (Lour.) Baill.

我們在肯定了广东所产蘿芙木叶的粗制剂和生物硷的降壓作用^[1,2]后,首先用海南島所产叶的粗制剂物和生物硷进行实验,結果也发现它們有显著的降壓作用. 由于化学研究指出根含生物硷較多,因而又进行試驗,肯定了根的生物硷的降壓作用. 此外,又进行了一系列的毒性观察以确定国产蘿芙木的何种制剂可以在临床試用,結果表明根的生物硷比較适宜.

材 料 和 方 法

本实验所用蘿芙木的叶和根是本所藥用植物室在海南島采集的,經植物化学室制成粗制剂和生物硷供实验用. 狗及鼠的人工高血压形成及实验治疗方法和以前的报告相同^[2]. 急性毒性实验所用动物为小白鼠,用 Miller 与 Tainter 法^[3]求得半数致死量. 亚急性毒性实验是用小白鼠、大白鼠和狗做的. 在实验期間每天称小白鼠体重以观察蘿芙木制剂对于生长的影响. 大白鼠在服藥前、服藥期内和停藥后检查了血、尿和血非蛋白氮. 对狗除做以上检查外,还描記了心电图和检查了肝功能. 非蛋白氮是用 Folin 与吳宪氏法測定的,肝功能的測定是采用酚溴酞方法,酚溴酞的靜脉注射剂量是5毫克/公斤. 一部分狗的心电图、血常規及肝腎功能检查是結合实验治疗进行的.

結 果

(一) 对麻醉狗血压的影响

給戊巴比妥鈉麻醉的狗靜脉注射叶的粗制剂50毫克(生藥)/公斤即可使血压下降,增加剂量时降壓量增多,維持時間也增长. 50毫克/公斤,使血压下降10—84毫米,为原血压的11—56%;100毫克/公斤降壓31—62毫米,为原血压的42—54%;200毫克/公斤,降壓42—82毫米,为原血压的44—64%. 注射后血压立即下降,2—3分鐘内降到最低水平,以后逐漸回升,一小时以后才恢复到原来水平. 重复注射不見急性耐受. 血压下

* 1959年8月12日收到.

降时呼吸加快加深,个别动物显有呼吸抑制和肠张力增加。

给麻醉狗静脉注射叶的生物硷, 2 毫克/公斤降压不明显, 3 毫克/公斤使血压下降 45—56%。剂量增加, 作用则加强, 降压时间也延长。重复注射时不见急性耐受。除血压降低外, 脉搏减慢, 呼吸稍加快, 肠张力增加。切断两侧迷走神经或注射阿托品后, 生物硷减慢脉搏的作用消失, 而降压作用仍然存在。在降压期间, 颈动脉加压反射减低或消失, 而肾上腺素的升压反应加强, 乙酰胆硷的降压作用稍稍延长。根生物硷的降压作用比叶生物硷强, 0.5 毫克/公斤使血压下降 84—90 毫米, 为原血压的 62—63%; 1 毫克/公斤降压 117—132 毫米, 为原血压的 59—80%。降压时间维持 2 小时以上。对肾上腺素的升压反应或增强或稍减弱, 如图 1 所示。

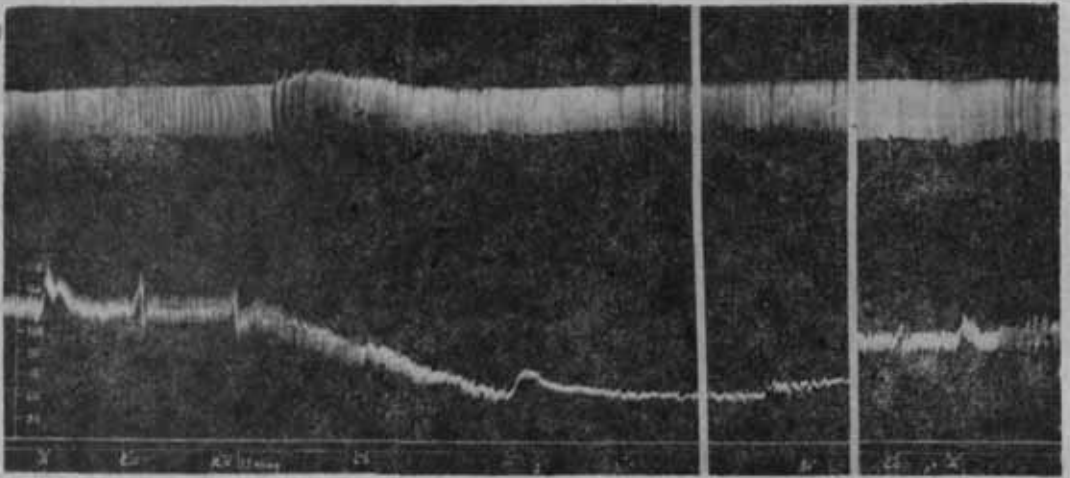


图 1 大♂18 公斤, 戊巴比妥钠麻醉, 曲线自上而下: 呼吸, 血压, 时间 (6 秒/1 格), A. 静脉注射肾上腺素 5 毫克/公斤, C. O. 阻断颈总动脉血流 15 秒钟, R. V. 静脉注射海南藤木根硷 0.5 毫克/公斤

(二) 对不麻醉高血压狗血压的影响

1. 粗制剂对高血压狗血压的影响: 6 只肾型高血压狗和 2 只“原发”高血压狗每天口服藤木叶粗制剂 4 克(生药)/公斤, 共 10 天, 其中 39 号狗因血压下降过剧, 并出现比较严重的副作用, 因此在给药第 9 天及 10 天将剂量减到 2 克/公斤, 结果列入表 1。多数动物在服药 2—3 天后血压即开始下降, 4 只降压量超过 40 毫米, 3 只超过 20 毫米, 1 只的血压在给药的后一段时期降低 18/9 毫米。全部动物的收缩压下降较舒张压明显, 脉搏减慢, 心电图说明心率减慢是由于收缩间歇期延长, P—R 间期无改变。多数动物的血压在停药后 5—8 天恢复到原来水平。给药期间 7 只狗曾腹泻, 1 只呕吐、食量减少、甚至拒食、体重减轻。3 只狗有明显的镇静作用: 眼睑下垂、瞬膜松弛、瞳孔缩小。

2. 叶硷对高血压狗血压的影响: 3 只肾型高血压狗和 1 只“原发”高血压狗口服叶生物硷, 其中 2 只先是每天服用 40 毫克/公斤, 但因血压下降急剧, 活动显著减少, 甚至脉搏变弱, 因此 6 号狗从第 2 天起即改服 20 毫克/公斤, 62 号狗从第 4 天起改服 20 毫克/公斤。其余 2 只在整个 10 天疗程中都是每天口服 40 毫克/公斤。4 只狗的血压都在服药第 2 或 3 天开始下降, 且很显著(表 2、图 2)。6 号狗降压情况和服用印度藤木根总硷每天 5 毫克/公斤时相似, 并且维持较低血压水平达一个月以上。其余 3 只的血压在

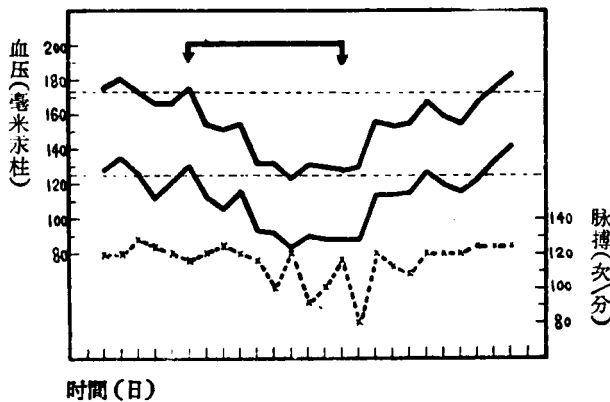
表1 海南黄耆木叶粗制剂对高血压犬血压及脉搏的影响

犬号	性别	体重(公斤)	高血压类型(形成时间)	血压的改变				脉搏改变			
				治疗前五天血压平均值(波动范围) mmHg	血压降低量超过20mmHg的日期即降压期间	降压期间血压平均值(波动范围) mmHg	血压下降量 mmHg	血压下降到最低日期(血压值)	恢复到给药前水平日期	给药前五天脉搏平均值(波动范围)次/分	降压期间脉搏的平均值(次/分)
6	♂	14	原发	179/122 (166—200/110—130)	给药第2天—停药第4天 共 12 天	125/87 (100—170/60—100)	54/35	给药第6天 (108/72)	一月未 恢复	126 (118—130)	106 (86—122)
24	♂	8	原发	183/123 (160—200/110—130)	给药第2天—停药第2天 共 10 天	155/108 (132—180/80—120)	28/15	给药第6天 (148/102)	停药 第5天	128 (126—130)	134 (118—146)
62	♂	20.5	肾型 (4个月)	200/124 (180—220/120—140)	给药第3天—停药第3天 共 10 天	159/92 (140—180/80—110)	41/32	给药第8天 (150/90)	停药 第5天	116 (112—120)	94 (84—100)
67	♂	7.5	肾型 (6个月)	203/164 (190—230/171—180)	给药第5天—停药第8天 共 13 天	174/143 (160—200/130—152)	29/21	给药第9天 (163/137)	停药 第21天	88 88	84 (76—96)
68	♀	10	肾型 (5个月)	221/183 (210—230/170—200)	给药第2天—停药第2天 共 10 天	198/165 (190—210/150—180)	23/18	给药第6天 (190/162)	停药 第7天	86 (84—88)	79 (76—82)
71	♂	13.5	肾型 (3个月)	210/161 (190—230/150—190)	给药第3天—停药第5天 共 12 天	164/126 (150—180/110—140)	46/35	给药第7天 (155/117)	停药 第8天	88 (84—92)	81 (76—92)
39	♀	13	肾型 (2年2个月)	175/129 (154—194/114—146)	给药第3天—停药第4天 共 52 天	120/79 (70—146/44—100)	55/50	给药第10天 (85/55)	停药 第56天	116 (112—120)	99
70	♀	18.5	肾型 (3个月)	174/123 (160—190/110—140)	治疗前期(5天) 血压平均值 171/121 治疗后(5天) 血压平均值 156/114		3/2 18/9	给药第8天 (152/112)	停药 第6天	89 (88—92)	治疗前期87 治疗后92

表 2 海南藤英木叶硷对高血压犬, 血压, 脉搏的影响

犬号	性别	体重 (公斤)	高血压类型 (形成时间)	血 压 的 改 变					脉 搏 的 改 变		
				给药前5天的血压平均值 (波动范围) mmHg	血压降低量超过20毫米汞柱的日期, 即降压期间	降压期间血压平均值 (波动范围) mmHg	血压下降值 (平均) 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	给药前五天的平均脉搏 (波动范围) 次/分	降压期间脉搏平均值 (波动范围)
6	♂	13	原发	192/139 (184—202/ 130—154)	给药第2天— 停药第7天 共 16 天	148/103 (114—170/ 60—120)	44/36	给药第2天 (118/79)		107/1' (90—118)	103/1' (84—124)
99	♂	20	肾型 (9个月)	173/125 (162—182/ 112—138)	给药第3天— 停药第2天 共 9 天	135/94 (114—164/ 72—124)	38/31	给药第9天 停药 第9天		122/1' (120—128)	108/1' (80—124)
62	♂	20	肾型 (10个月)	207/131 (190—230/ 120—150)	给药第2天— 停药第2天 共 10 天	151/90 (121—187/ 69—115)	56/41	给药第4天 停药 第6天		150/1' (142—154)	145/1' (128—156)
71	♂	16	肾型 (8个月)	186/130 (170—220/ 120—146)	给药第2天— 停药第7天 共 15 天	142/92 (127—165/ 75—115)	44/38	给药第6天 停药 第10天		125/1' (120—132)	98/1' (68—128)

停药 6—10 天后恢复到原来水平。在给药期间 4 只狗的心率都减慢, 心电图表现为 R—R 间期延长。62 号狗的心电图还表现给药前及停药 10 天后 S 波在基线以上, 在给药第 8 天 S 波回到基线。给药期间, 动物出现安静、嗜睡、眼睑下垂、瞬膜松弛、瞳孔缩小等现象。71 号狗曾有几便稀。其余正常。



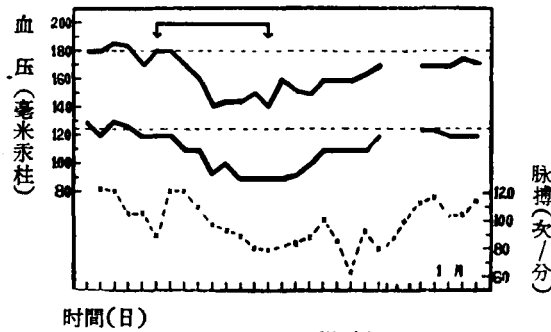
肾型高血压犬 99 号海南藤英木叶硷 40 mg/kg 口服

图 2 高血压狗口服海南藤英木叶硷时的血压和脉搏变化

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, 箭头为给药期间

3. 根硷对高血压狗血压的影响: 本实验共用 3 只肾型高血压狗。71 号狗在第 1 天口服根硷 10 毫克/公斤, 当天血压即下降, 并有腹泻, 第 2 天剂量减到 5 毫克/公斤, 第 3—5 天减到 2 毫克/公斤, 但仍有较重的腹泻、食欲减低, 并出现轻度发抖及神经紊乱的症状。因此给药 5 天后即停药, 停药后副作用渐消失、血压逐渐回升, 停药第 7 天恢复到

原来水平。在降压期間平均血压比原水平低 40/54 毫米，脉搏稍微減慢。65 号狗第 1—3 天及第 9—10 天每天口服 5 毫克/公斤，第 4—8 天每天口服 10 毫克/公斤。第 3 天血压开始下降，停药后第 11 天恢复到原来水平。在降压期間，平均血压比原水平低 28/25 毫米，脉搏減慢，显有鎮靜作用，但无腹瀉。15 号狗每天口服 2 毫克/公斤，連續 10 天。給药后第 2 天血压即开始下降，停药后血压渐渐回升，但到一个月后尚未完全恢复到原来水平，降压期間血压平均下降 27/25 毫米(图 3)。脉搏稍微变慢，一般行为无改变。3 只狗都有不同程度的瞳孔縮小、瞬膜松弛和眼瞼下垂現象。



犬 15 号 ♀ R. Vert, (海南)根硷 2 mg/kg

图 3 高血压狗在口服海南蘿芙木根硷时的血压和脉搏变化曲线意义和图 2 同

4. 叶硷对高血压鼠血压的影响：8 只腎型高血压鼠每天口服叶生物硷 40 毫克/公斤，10 天后，将 5 只的每天剂量增加为 80 毫克/公斤，另 3 只則改为皮下注射，每天 20 毫克/公斤。兩組又連續給药 10 天。結果每天口服 40 毫克/公斤时血压都見下降，下降 13—23 毫米不等；增加剂量或改經皮下注射較小剂量时，血压下降更多，如表 3 及图 4 所示。

表 3 海南島蘿芙木叶硷对高血压大白鼠血压的影响

鼠号	服药前血压, 毫米汞柱	第 1 疗程			第 2 疗程		
		剂量及途径	最低血压毫米汞柱	降压量毫米汞柱	剂量及途径	最低血压毫米汞柱	降压量毫米汞柱
343	142	40毫克/公斤 口服	126	16	80毫克/公斤 口服	119	23
345	141	40毫克/公斤 口服	120	21	80毫克/公斤 口服	109	32
361	136	40毫克/公斤 口服	113	23	80毫克/公斤 口服	115	21
363	139	40毫克/公斤、口服	125	14	80毫克/公斤 口服	119	20
364	140	40毫克/公斤 口服	117	23	80毫克/公斤 口服	106	34
275	147	40毫克/公斤 口服	134	13	20毫克/公斤 皮下	120	27
320	152	40毫克/公斤 口服	133	19	20毫克/公斤 皮下	120	32
326	149	40毫克/公斤 口服	135	14	20毫克/公斤 皮下	112	37

(三) 毒性

叶的粗制剂对小白鼠(体重 18—21 克)的口服半数致死量是 74±2.5 克(生药)/公斤，叶及根的生物硷对小白鼠的口服半数致死量分别为 2.35±0.1 及 0.82±0.005 克/公斤。給药后动物的自由活动减少，多数在給药后 2 小时内死亡，死亡前有陣发抽搐和呼吸困

难,呼吸先心跳停止。

小白鼠,雌雄各半,体重 11—13 克, 10 只一組, 共 4 組, 每組分別口服叶的粗制剂或生物硷, 每天剂量分别为半数致死量的 1/10 或 1/20, 共 14 天。結果各組小鼠体重增加情况与对照組沒有区别, 說明粗制剂和生物硷在所試剂量对小白鼠的生长沒有影响。体

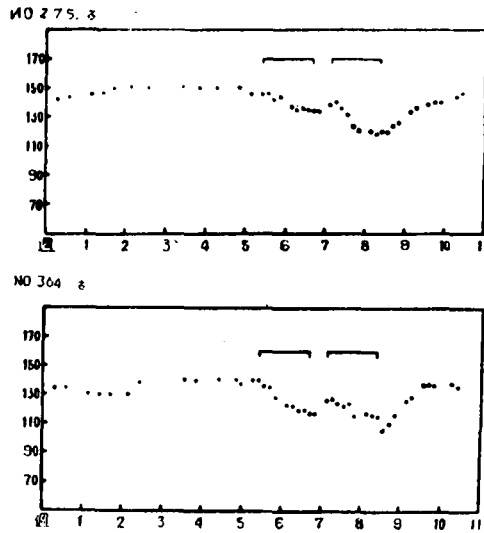


图 4 高血压大白鼠口服海南蘿芙木叶硷时的血压变化
前一个□为每天口服 40 毫克/公斤, 后一个□: No. 364 为每天口服 80 毫克/公斤,
No. 275 为每天皮下注射 20 毫克/公斤

重 160—200 克的大白鼠, 5 只一組共 4 組, 进行与小白鼠相同的亚急性毒性实验, 每天剂量按体重計也相同。結果接受粗制剂的大白鼠的紅白血球, 在服药期間稍見减少, 但仍

表 4 海南蘿芙木叶对大白鼠血液非蛋白氮的影响

所試药物及每天剂量	鼠 号	血液非蛋白氮, 毫克/100毫升		
		給 药 前	給药第 12 天	停药第 10 天
叶的粗制剂 7.4 克/公斤	1	24	55	30
	2	37	50	46
	3	30	53	35
	11	49	35	28
	12	23	56	22
叶的粗制剂 3.7 克/公斤	4	17	70	29
	5	32	58	29
	6	34	40	23
	13	27	40	—
	14	30	28	31
对 照	7	15	44	70
	8	25	45	30
	9	20	30	60
	10	45	38	42
	15	30	45	22

在正常範圍內, 血象和尿檢查正常。多數動物血液的非蛋白氮增加, 但對照組波動也較大(表 4)。接受葉子生物礮的 2 組大白鼠在給藥前、給藥期間及停藥後, 紅白血球計數、血象及尿常規檢查都正常, 血液非蛋白氮在給藥期間一般都稍減低。組織切片的顯微鏡檢查除接受較大劑量粗制劑的部分動物有肝細胞脂肪變性及濁腫外, 其餘都沒有顯著病理變化。

3 只狗每天口服葉的粗制劑 4 克(生藥)/公斤, 共 10 天。其中 39 號為腎型高血壓狗, 在實驗期間的血壓變化見表 1, 因血壓下降過低, 第 9, 10 兩天劑量改為 2 克/公斤。3 只狗的紅白血球計數、血紅蛋白、血象都正常, 酚溴酞在血液里儲留量在服藥後有明显的增加。1 只(131 號)狗(一年前曾靜脈注射葡萄糖酸鈣)血液的非蛋白氮顯著增加, 其餘 2 只也稍稍加多(表 5)。

表 5 海南島蘿芙木葉粗制劑對狗肝腎功能的影響

狗 號	注射 45 分鐘後血里酚溴酞儲留量			血液的非蛋白氮毫克/100 毫升			尿 檢 查
	給藥前	給藥第 9 天	停藥第 13 天	給藥前	給藥第 9 天	停藥第 13 天	
103	12%	20%	27%	32	34	35	給藥期間出現蛋白尿
39	8%	33%	35%	38.5	44	45	未出現蛋白尿
131	15%	21%	10%	28.5	44	63	給藥期間出現蛋白尿及血尿, 停藥 2 周後尚未恢復

在進行葉及根的生物礮治療實驗的同時, 也檢查了全部狗的血、尿以及肝腎功能。結果表明所用降壓劑量對於狗的血、尿及肝腎功能都沒有不良的影響。

討 論

實驗結果表明, 海南蘿芙木葉粗制劑和葉及根礮都有顯著的降壓作用, 其降壓性質相似, 但所需劑量不同。根據麻醉動物實驗及高血壓狗實驗治療, 葉礮的劑量約為根礮的 6 倍。當給麻醉狗靜脈注射這些制劑後, 血壓立即下降, 維持時間達 2 小時以上。血壓下降時呼吸加速, 脈搏變慢, 腸張力增加, 對腎上腺素的加壓反應加強, 這和印度蘿芙木粗制劑及礮的作用相似^[4-6]。在實驗治療過程中, 動物均出現脈搏變慢、安靜、嗜睡、眼瞼下垂、瞬膜鬆弛和瞳孔縮小等現象。服用根礮後, 有的動物發生顫抖, 這些作用亦和印度蘿芙木礮及利血平相同^[7-9]。以後證明海南蘿芙木葉及根均含利血平, 只是葉的含量甚微。海南蘿芙木根礮除含有利血平外, 尚分離出 Raunescine, Ajmalicine 及其他多種生物礮。在治療過程中, 動物所出現的上述神經症狀可能是由利血平及 Raunescine 引起。

科學院藥物研究所曾用廣西蘿芙木生物礮進行實驗, 高血壓狗在每天口服 10 毫克/公斤時, 血壓下降, 但未出現安靜現象, 該生物礮有阻斷神經節和解除腎上腺素的作用^[10]。這些作用特性與本實驗所用的生物礮不同, 後者對中樞神經系統有明显的作用, 而對神經節無阻斷作用, 對腎上腺素的升壓反應多半加強。這除了因產地不同, 所含成分有所差異外, 主要是由於提取方法不同所致。科學院藥物研究所從廣西蘿芙木提取

的生物硷主要是季胺类强生物硷。而本实验所用硷的主要有效成分则含于弱硷及中性硷中。

印度蘿芙木硷及利血平的降压作用,不是通过副交感神经引起,这点与中国蘿芙木相同^[7,9]。我们的实验证明,当切除迷走神经及注射阿託品后,海南蘿芙木硷的降压作用仍保存,对乙酰胆硷的降压反应也无影响。

实验结果表明海南蘿芙木叶粗制剂的副作用和毒性较大。多数动物发生腹泻和呕吐,肝肾功能也显有一定改变,蘿芙木硷的副作用和毒性较小,因此,临床上应以采用硷为宜。

总 结

(1) 海南蘿芙木有明显的降压作用,给麻醉狗静脉注射叶的粗制剂 50—100 毫克(生药)/公斤,叶硷 3 毫克/公斤及根总硷 0.5—1 毫克/公斤时,血压明显下降,而且维持时间很长,脉搏变慢、呼吸加速、肠张力增加、肾上腺素加压反应加强,无急性耐受现象。

(2) 9 只高血压狗口服叶的粗制剂每天 4 克(生药)/公斤,4 只每天口服叶硷 20—40 毫克/公斤,3 只每天口服根硷 2—10 毫克/公斤后,血压明显下降,多数动物脉搏变慢、安静、瞳孔缩小、瞬膜松弛、眼睑下垂。个别动物发生颤抖,有的动物腹泻,三种制剂中以叶硷所产生的这些症状最轻。

(3) 9 只高血压大白鼠在每天口服叶硷 40—80 毫克/公斤时,血压明显下降。

(4) 小白鼠一次口服叶的粗制剂半数致死量为 74 ± 2.5 克/公斤,叶硷为 2.35 ± 0.1 克/公斤,根硷为 0.82 ± 0.005 克/公斤。在亚急性实验中,对小白鼠生长无影响,叶及根硷对狗的肝肾功能、心电图、血液和尿无不良影响,叶的粗浸出物对肝肾功能则有一定的损害作用。

本实验所用制剂由本所植化室姜达衡先生和尚天民同志供给。

参 考 文 献

- [1] 夏炳南、金蔭昌, 科学通报, 1957, 6: 180.
- [2] 夏炳南、傅乃武、朱承喜、金蔭昌, 药学报, 1959, 9, 355—360.
- [3] Miller. L. C., Tainter. M. L., *Proc. Soc. exp. & Biol. Med.*, 1944, 57, 261.
- [4] Chopra. R. N., Bose. B. C., Gupta. G. C., Chopra. I. C., *Ind. J. Med. Res.*, 1942, 30, 319.
- [5] Gupta. G. C., Ghosh. S., Dutta. A. T., Kahali. B. C., *J. Amer. Pharm. Assoc.*, 1947, 36, 416.
- [6] Ray. G. K., Roy. P. K., Dasgupta. S. R., Werner. G., *Arch. exp. path. pharmak.* 1953, 219, 310.
- [7] Bein. H. G., *Experimentia*, 1953, 9, 107.
- [8] Bein. H. G., Gross. F., Tripod. G., Meiner. R., *Schweiz. Med. Wschr.* 1953, 83, 1007.
- [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.

PHARMACOLOGICAL STUDIES ON CHINESE RAUWOLFIA, II.

THE HYPOTENSIVE EFFECT AND TOXICITY OF RAUWOLFIA COLLECTED FROM HAINANDAO

TSENG KWEI-YUN, CHENG YOU-LAN, HSU LI-NAH, WANG CHEN-KANG, FU NAI-WU,
CHU CH'ENG-HSI, KUANG CH'I-YIN, CHIN YIN-CH'ANG

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

ABSTRACT

The rauwolfia plant growing on Hainandao has been identified to be also *Rauwolfia verticillata* (Lour.) Baill. The leaves and roots collected from that island were studied for hypotensive effect and toxicity. A crude extract of the leaves, the alkaloid of leaves and roots, when injected intravenously at respective dosages of 50—200 mg (leaves)/kg, 3 mg/kg and 0.5—1 mg/kg produced remarkable and sustained drop of the blood pressure of anesthetized dogs. The pulse rate slowed down, the respiratory rate increased; and the intestinal tone increased. The pressor effect of adrenaline became potentiated. No tachyphylaxis appeared on repeated injection.

All the hypertensive dogs, 9 treated with the crude extract of leaves at a daily dose of 4 g (leaves)/kg, 4 treated with the alkaloid of leaves at 20—40 mg/kg/day, and 3 treated with the alkaloid of roots at 2—10 mg/kg, by oral route, showed remarkable fall of blood pressure. The pulse rate of most animals decreased. Sedation, pupil constriction, nictitating membrane relaxation and drop of eye-lids were also shown by most of the treated animals. Some showed also tremors and some others had soft stools. Among the preparations studied the alkaloid of leaves gave much less symptoms than the others. Nine hypertensive rats receiving a daily oral dose of 40—80 mg/kg also showed significant drop of blood pressure.

The LD₅₀ in mice has been found to be 74 ± 2.5 g (leaves)/kg, 2.35 ± 0.1 g/kg and 0.82 ± 0.005 g/kg respectively for the crude extract of leaves and the alkaloid of leaves and roots, given by gastric tube. No effect on the growth of mice was found in subacute toxicity tests. The alkaloid of both leaves and roots did not affect the liver and kidney function, electrocardiogram, blood and urine components of dogs, but the crude extract of leaves appeared to produce some damage to the liver and kidney.