

治疗高血压药物的研究, VII.*

海南島蘿芙木根生物硷对心脏和脑血流动力的作用

李曉玉** 陈維洲 丁光生

(中国科学院药物研究所, 上海)

近年来, 蘿芙木属植物治疗高血压已在临床广泛应用, 因此国产蘿芙木受到普遍重视, 各地都在研究中, 我所也曾报导过蘿芙木素^[1]及蘿芙木生物硷^[2]的药理作用。

中国医学科学院药物研究所从海南島产蘿芙木根提得生物硷(以下简称蘿芙木硷), 溶于1%磷酸中, pH约为5, 发现对麻醉动物及高血压狗均有降压作用, 对肝功能、肾功能、血象、尿和心电图均无不良影响, 初步临床观察疗效在70%以上, 证明完全可以代替进口的印度蘿芙木^[3]。本文从血流动力学观点来分析该蘿芙木硷的降压作用, 并报告其对脑血流的影响。

实 验

(一) 对麻醉狗心脏血流动力的作用

狗5只, 平均体重±标准差为13.3±1.6kg, 皮下注射盐酸嗎啡 2mg/kg 后½小时由静脉注射三氯醛糖 80mg/kg 麻醉。按 Fick 氏原理从每分钟氧消耗量及动静脉血氧含量差计算心输出量。电测压计测定主动脉及肺动脉压, 并用 Elema 双綫直接描記式心电图同

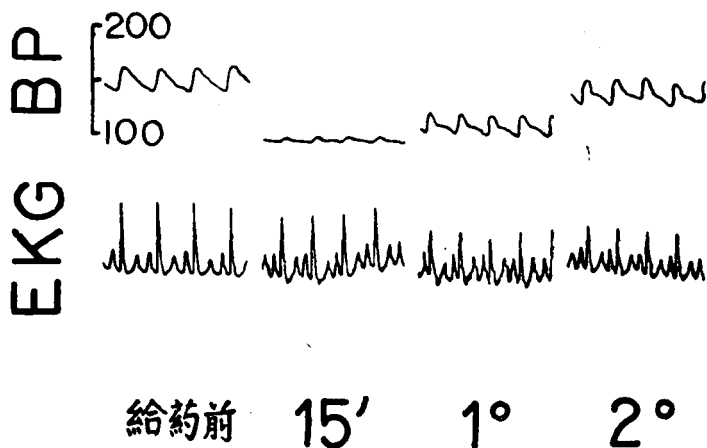


图1 静脉注射蘿芙木硷 0.5 mg/kg 后主动脉压(上曲线)降低, 心电图(下曲线)呈现心搏加快及 R 波变低

* 1959年7月20日收到。

** 中国科学院药物研究所研究生。

时描记心电图第 II 标准导程。详细操作及计算见前文^[4]。以记纹鼓描记股动脉平均血压。在血压稳定时作对照测定一次, 然后由静脉注射罗芙木硷 0.5mg/kg, 于给药后 $\frac{1}{2}$, 1 及 2 小时各作一次测定。

表 1 5只狗静脉注射罗芙木硷 0.5 mg/kg 后心脏血流动力学的各项结果 (平均值±标准差)

		给 药 前	1/2 小时后	1 小时后	2 小时后
股动脉平均压	mmHg	149±24	91±23	118±25	119±25
	%	100	-39±5	-21±3	-20±12
心脏指数*	l/min/m ²	2.3±0.1	2.2±1.0	3.6±1.4	2.6±1.4
	%	100	-3±36	+60±55	+16±14
总外周阻力	dyne.sec.cm ⁻⁵ ×100	84±20	58±15	47±16	60±24
	%	100	-31±16	-44±17	-29±16
心搏率	beat/min	116±26	204±15	198±18	198±39
	%	100	+76±35	+71±23	+71±43
心搏指数**	ml/beat/m ²	21±4	11±5	18±7	14±5
	%	100	-48±25	-14±25	-33±19
左心室作功量	kg.m/min/m ²	4.5±0.4	3.1±2.2	6.1±2.7	4.1±2.2
	%	100	-33±51	34±65	-9±12
肺动脉平均压	mmHg	17±3	9±2	13±3	11±1
	%	100	-43±19	-20±12	-31±12
肺血管阻力	dyne.sec.cm ⁻⁵ ×100	8±2	6±2	7±3	7±4
	%	100	-25±21	-13±33	-13±34
右心室作功量	kg.m/min/m ²	0.5±0.1	0.3±0.1	0.7±0.4	0.4±0.1
	%	100	-43±32	+41±65	-20±23
氧消耗量	ml/min	77±13	88±21	126±43	133±13
	%	100	+14±38	+64±71	+73±25
动静脉血氧差	ml%	5.3±0.5	6.9±1.3	6.3±4.4	8.2±1.4
	%	100	+30±15	+19±49	+55±38

* 心脏指数=心输出量(l/min)/体表面积(m²)。

** 心搏指数=心脏指数(ml/min/m²)/心搏率(beat/min)。

5 只狗各项结果的平均值见表 1。静脉注射罗芙木硷后血压立即开始下降, 约在 15 分钟降至最低, 以后逐渐回升(图 1)。其中 3 只狗在给药后 2—3 小时已接近恢复, 此时如再静脉注射罗芙木硷 0.5mg/kg, 则降压短暂而不明显; 剂量加至 1.0mg/kg 时也仅平均降压 29mmHg(14%), 且于 1—2 小时后接近恢复。给药后心搏显著加快 ($P < 0.01$); 1/2 小时虽心搏量减少 ($P < 0.01$), 但心输出量在降压最低时并未减少, 1 小时后反大大增加 ($P < 0.01$)。总外周阻力以给药后 1 小时减少最为明显, 以后随血压之恢复略有回升, 但仍较原水平为低。左、右心室作功并未受到明显抑制。肺动脉压及肺血管阻力在

給药后也减少。心电图呈现 R—R 間期变短及 R 波电压稍变低 (图 1)。

(二) 对兔脑血流动力的作用

雄性家兔 9 只, 体重 $2.5 \pm$ 标准差 0.1kg 。結扎两侧椎动脉及頸总动脉上除頸内动脉外的一切分支, 将頸总动脉連到气泡流量计上測定全脑血流量。詳細方法及計算見前文^[5]。

靜脉注射蘿芙木硷 $5\text{mg}/\text{kg}$ 后 頸总动脉压、脑血流量及脑血管阻力变化見表 2。不麻醉兔共 5 只, 4 只出現降血压, 但于 10 分鐘后开始回升, 1 只降血压不显著。三氯醛糖麻醉兔 2 只, 降血压程度略強, 維持時間亦較长。麻醉及不麻醉兔脑血流量均减少, 其减少程度超过血压下降的%, 故計算出的脑血管阻力均較給药前增高。

不麻醉兔 2 只, 頸动脉注射蘿芙木硷 0.2mg 后对血压无影响, 但有暫时的脑血流量增加及脑血管阻力減低。以溶剂 1% 磷酸作对照注射, 結果完全相同, 故不能認为蘿芙木硷引起脑血管扩张。

表 2 兔頸脈注射蘿芙木硷 $5\text{mg}/\text{kg}$ 后对脑血流的影响。不麻醉組 5 兔, 麻醉組 2 兔, 平均值 \pm 标准差

			給药前	給药后時間(分鐘)				
				4	8	12	16	20
頸总动脉平均压	不麻醉	mmHg	106 ± 20	88 ± 26	88 ± 27	92 ± 23	95 ± 21	96 ± 20
		%	100	-17 ± 14	-17 ± 12	-13 ± 4	-10 ± 17	-9 ± 5
	麻醉	mmHg	91	72	67	72	78	75
		%	100	-21	-26	-21	-14	-17
脑血流量	不麻醉	ml/100g脑/min	131 ± 50	93 ± 29	83 ± 29	85 ± 40	92 ± 38	90 ± 31
		%	100	-27 ± 20	-34 ± 22	-37 ± 19	-29 ± 17	-30 ± 17
	麻醉	ml/100g脑/min	130	78	75	89	89	81
		%	100	-42	-46	-32	-32	-39
脑血管阻力	不麻醉	$\frac{\text{mmHg}}{\text{ml}/100\text{g脑}/\text{min}}$	0.9 ± 0.3	1.0 ± 0.3	1.1 ± 0.3	1.2 ± 0.4	1.1 ± 0.3	1.1 ± 0.3
		%	100	18 ± 24	33 ± 29	42 ± 66	33 ± 19	33 ± 16
	麻醉	$\frac{\text{mmHg}}{\text{ml}/100\text{g脑}/\text{min}}$	0.7	1.1	1.1	0.9	1.0	1.0
		%	100	+39	+45	+16	+28	+37

討 論

Reserpine (Serpasil) 对心輸出量的影响不一致, 在降血压最低时心輸出量往往减少, 并伴有周围阻力的降低, 証明其降血压作用是由于周围血管的扩张^[6-9]。Rauwolfscine 也被認为有直接扩张外周血管作用^[10]。蘿芙木硷包含成分复杂, 从本文实验結果看来, 在血压降低时, 心搏量虽有减少, 但心搏率大大增加, 故仍能維持甚至超过給药前的心輸出量; 同时总外周阻力一致减少, 說明蘿芙木硷的降血压作用主要是由于外周血管的扩张。这点与外国蘿芙木的結果^[6-10]是符合的。

蘿芙木生物硷能使狗心搏徐緩, 但在心肺装置上見到心搏过速^[11]。Innes 等分別試驗了蘿芙木中 10 种不同的生物硷, 发现 Ajmaline, Serpentine, Aricine, Reserpinine 和 α -Yohimbine 使心搏变慢, 而 Reserpine 型生物硷如 Raunescine, Isoraunescine, Deserpidine,

Reserpine 和 Rescinnamine 在早期却引起心搏加快^[12]。海南島蘿芙木根生物硷靜脉注射后狗的心搏显著加快，是否也与各种生物硷的含量有关，尚待进一步研究。

麻醉狗重复靜脉注射时降压程度较弱，持續時間亦较短，說明該硷有快速耐受現象。

Reserpine 对高血压患者的脑血流量无显著影响，当血压降低时脑血管阻力亦随之减小^[13,14]。本文結果指出在該硷降压时兔脑血流量减少，脑血管阻力增大。Sokoloff^[15]及 Lassen^[16]最近綜述了葯物对脑循环的作用，认为脑血流量很少受葯物的影响，能經常保持在較稳定的范围内，多数扩张血管的葯物对脑血管的直接作用不显著，而血管松弛往往是血压降低的結果。Heymans, C. 教授来参观本实验时也曾謂脑血流受血压升降之影响較大，在血压降低时血流往往較慢。本文从血压及脑血流量計算出的脑血管阻力增大，不应单纯理解为脑血管收缩的結果。

摘 要

根据 Fick 氏原理測定麻醉狗心輸出量。靜脉注射海南島蘿芙木根生物硷 0.5mg/kg 后，血压下降，心搏加快，总外周阻力則降低。虽心搏量减少，每分鐘心輸出量仍未减少，因此該硷的降压作用主要是由于外周血管的扩张。重复靜脉注射有快速耐受現象。

气泡流量計測定兔脑血流量。靜脉注射該硷 5mg/kg，降压时观察到脑血流減慢。

中国医学科学院葯物研究所惠贈蘿芙木硷；本所王孝路同志协助部分統計工作，特此致謝。
曹翠玉及庞大伟同志参加技术工作。

参 考 文 献

- [1] 林吉強、陈維洲，生理学报，1957，21，283。
- [2] 中国科学院葯物研究所葯理組，生理学报，1959，23，54。
- [3] 中国医学科学院葯物研究所，1959年3月21日来函。
- [4] 李晓玉、孙祺薰、丁光生，生理学报，1959，23，166。
- [5] 孙祺薰、陈維洲、李晓玉、丁光生，生理学报，1959，23，29。
- [6] Moyer, J. H., *Ann. New York Acad. Sci.*, 1954, 59, 82.
- [7] ———, Hughes, W. and Huggins, R., *Am. J. med. Sci.*, 1954, 227, 640.
- [8] ———, *Arch. int. Med.*, 1955, 96, 518.
- [9] Trapold, J. H., Plummer, A. J. and Yonkman, F. F., *J. Pharmacol.*, 1954, 110, 205.
- [10] Levy, B. and Koelle, G. B., *Fed. Proc.*, 1958, 17 (Part 1), 389.
- [11] Plummer, A. J., Earl, A., Schneider, J. A., Trapold, J. and Barrett, W., *Ann. New York Acad. Sci.*, 1954, 59, 8.
- [12] Innes, I. R., Krayner, O. and Waud, D. R., *J. Pharmacol.*, 1958, 124, 324.
- [13] Kleh, J. and Fazekas, J. F., *Am. J. med. Sci.*, 1954, 228, 560.
- [14] Hafkenschiel, J. H., Sellers, A. M., King, G. A. and Thorner, M. W.: *Ann. New York Acad. Sci.*, 1955, 61, 78.
- [15] Sokoloff, L., *Pharmacol. Rev.*, 1959, 11, 1.
- [16] Lassen, N. A., *Physiol. Rev.*, 1959, 39, 183.

STUDIES ON DRUGS FOR TREATMENT OF HYPERTENSION, VII.

CARDIAC AND CEREBRAL HEMODYNAMIC EFFECTS OF THE
ALKALOID FROM THE ROOT OF *RAUWOLFIA VERTICILLATA*
FROM HAINANDAO

LI HSIAO-YÜ, CHEN WEI-ZHOU AND TING KUANG-SHENG
(*Institute of Materia Medica, Academia Sinica, Shanghai*)

ABSTRACT

The cardiac output of anesthetized dogs was determined by direct Fick's principle. Intravenous injections of the alkaloid 0.5 mg/kg produced hypotension, tachycardia, and a marked reduction of the total peripheral resistance. Though the stroke volume became less, the minute cardiac output remained undiminished. Hence, the hypotensive effect was chiefly due to vasodilatation. Repeated administrations resulted in marked tachyphylaxis.

The cerebral circulation of rabbits, anesthetized or conscious, was measured with a bubble flowmeter. Intravenous injections of 5 mg/kg resulted in a hypotension during which a slowing down of the cerebral blood flow was observed.