

治疗高血压药物的研究, VIII.*

萝芙木根硷对狗肾血流动力的作用

李曉玉** 王孝路 丁光生

(中国科学院药物研究所, 上海)

中国医学科学院药物研究所从海南島蘿芙木 *Rauwolfia verticillata* (Lour.) Baill. 根中提得生物硷(以下簡稱蘿芙木硷)。我們曾报导过該硷对动物心脏和脑血流动力的影响^[1], 本文繼續研究此硷对于麻醉狗的腎小球滤过率(肌酐清除率)及腎血流量(对氨基馬尿酸清除率)的影响。

方 法 及 計 算

狗 20 只(雄12, 雌8), 平均体重±标准差为12.6±3.2公斤。靜脉注射三氯醛糖80毫克/公斤(16只)或戊巴比妥鈉30毫克/公斤(4只)麻醉。下腹部正中切开, 二側輸尿管插管收集尿液, 股动脉插管记录血压。

对氨基馬尿酸及肌酐(均系捷克 Chemapol 药厂出品) 100 及 250 毫克溶于 25 毫升生理盐水中, 靜脉注射作为初剂量, 然后以每分鐘 1.5 毫升的速度从頸外靜脉連續滴注含有 0.2% 对氨基馬尿酸及 0.8% 肌酐的生理盐水溶液, 以維持二者在血浆中相当恆定的浓度(对氨基馬尿酸約 1—2 毫克%, 肌酐 15—30 毫克%^[2])。半小时后开始收集 10 分鐘尿液, 在其中点时用肝素潤湿过之注射器从頸总动脉抽血 5—6 毫升, 离心得血浆, 同时用 Wintrobe 氏法測定血球比容。记录 10 分鐘尿量, 将尿液稀釋使对氨基馬尿酸及肌酐在血、尿中浓度之比約为 1:1。对照组每隔 1/2 小时測定 1 次; 給药組連續測定 2 次, 取其平均数作为对照期数值, 然后由靜脉注射蘿芙木硷 0.25 毫克/公斤, 在 30, 60, 90 及 120 分鐘后各重复測定 1 次。

以鎢酸鈉法沉淀血浆蛋白, 离心后制成 1:5 无蛋白血滤液。按 Folin-吳宪^[3]氏法加入硷性苦味酸溶液, 15 分鐘后以 Gallenkamp 3918 型光电比色計及 Ilford No. 624 綠色滤玻片測定肌酐在血浆及尿液中之浓度。按 Smith 等氏法^[4]測定血浆及尿液中对氨基馬尿酸浓度, 用酸性硫酸鎢法沉淀血浆蛋白, 制成 1:10 无蛋白血滤液, 加入亚硝酸鈉重氮化后, 用氨基磺酸銨除去过剩之 NO_2^- , 最后以 *N*-(1-naphthyl)-ethylenediamine dihydrochloride 作为偶联剂, 显色后 15 分鐘, 用 Ilford No. 621 藍色滤玻片进行比色, 从标准曲綫上查出血浆及尿液中对氨基馬尿酸之含量。

計算公式如下^[5,6]:

* 1959年9月8日收到。

** 中国科学院药物研究所研究生。

$$\text{肾小球滤过率 (ml/min)} = \frac{\text{尿液肌酐浓度 (mg\%)} \times \text{尿量 (ml/min)}}{\text{血浆肌酐浓度 (mg\%)}}$$

$$\text{肾血浆流量 (ml/min)} = \frac{\text{尿液对氨基馬尿酸浓度 (mg\%)} \times \text{尿量 (ml/min)}}{\text{血浆对氨基馬尿酸浓度 (mg\%)}}$$

$$\text{肾血流量 (ml/min)} = \frac{\text{肾血浆流量 (ml/min)}}{1 - \text{血球比容量}}$$

$$\text{肾小球滤过部分 (\%)} = \frac{\text{肾小球滤过率 (ml/min)}}{\text{肾血浆流量 (ml/min)}}$$

$$\text{肾血管阻力 (mm Hg/ml/min)} = \frac{\text{肾动脉压* (mm Hg)} - \text{肾静脉压** (mm Hg)}}{\text{肾血流量 (ml/min)}}$$

结 果

(一) 給药前数值

本实验中 20 只狗的对照测定平均在麻醉后 98±29 分钟, 其肾脏血流动力学的各项数值列为表 1.

表 1 20 只狗給药前肾脏血流动力学的各项数值

	平 均 数	标 准 差	最小—最大
体 重 (kg)	12.6	3.2	9.0—20.5
血 压 (mm Hg)	130	12	110—154
肾小球滤过率 (ml/min)	65	17	43—99
肾血浆流量 (ml/min)	117	32	72—168
血球比容量 (%)	43	5	33—53
肾血流量 (ml/min)	213	47	127—270
肾小球滤过部分 (%)	56	20	29—75
肾血管阻力 (mm Hg/ml/min)	0.52	0.13	0.35—0.88

(二) 对照组

共作 10 只狗(雄 7, 雌 3), 平均体重±标准差为 12.6±2.3 公斤。其中 8 只用三氯醛糖麻醉, 2 只用戊巴比妥钠麻醉, 观察 2—3 小时内, 发现此二种麻醉剂对肾小球滤过率及肾血流量的影响无显著差别。10 只狗的血球比容量平均为 42±5%。

肾脏血流动力学作用结果见表 2。观察 2 小时期间血压、肾小球滤过率、肾血浆流量、肾血流量、肾小球滤过部分及肾血管阻力均无显著变化。

(三) 給药组

狗 10 只(雄 5, 雌 5), 平均体重±标准差为 12.6±4.0 公斤。平均血球比容量为 46±6%, 与对照组无显著差别。

* 設肾动脉压=股动脉压^[7]。

** 暫取 20 mm Hg 作为肾静脉压^[7]。

表 2 麻醉狗静注注射萝芙木硷 0.25mg/kg 后肾脏血流动力作用之变化。对照组及注射萝芙木硷组各 10 狗

	组别	对 照 期	萝芙木硷 0.25mg/kg 静注注射后			
			30'	60'	90'	120'
股动脉平均压 (mm Hg)	对 照	128±10	*131±19	*130±6	*132±6	*133±6
	萝芙木硷	133±13	***82±24	***109±15	*123±12	*129±9
肾小球滤过率 (ml/min)	对 照	63±16	*63±12	*64±7	*54±15	*60±10
	萝芙木硷	66±19	***21±19	***35±18	***38±18	*52±18
肾血浆流量 (ml/min)	对 照	116±35	*124±28	*127±31	*114±40	*113±40
	萝芙木硷	119±33	***28±26	***60±27	***72±27	*109±28
肾血流量 (ml/min)	对 照	212±47	*200±60	*221±56	*193±70	*193±70
	萝芙木硷	214±48	***51±46	***108±46	***133±44	*198±47
肾小球滤过部分 (%)	对 照	51±8	*57±15	*53±15	*49±12	*56±13
	萝芙木硷	61±27	*70±14	*53±15	*53±24	***49±18
肾血管阻力 (mm Hg/ml/min)	对 照	0.5±0.1	*0.6±0.2	*0.5±0.2	*0.6±0.2	*0.6±0.2
	萝芙木硷	0.6±0.2	*1.9±1.8	***1.2±0.5	**0.9±0.4	*0.6±0.2

* 表示该次测定之平均数与对照期比较, 测验差异“不显著”(P > 0.05).

** 表示“显著”(0.05 ≥ P > 0.01).

*** 表示“非常显著”(P ≤ 0.01).

肾脏血流动力作用变化见表 2。静脉注射萝芙木硷 0.25 毫克/公斤以后, 血压往往立即下降, ½ 小时后平均降低原水平 40% 左右, 过 1 小时以后逐渐回升, 一般在 2 小时内恢复。血压降低时尿量减少, 肾小球滤过率显著减低, 肾血流量亦明显减少, 肾小球滤过部分变化不大, 肾血管阻力在 1 小时后增大。这些变化随着血压之上升亦逐渐恢复。个别狗给药后降压程度较弱, 则以上变化都不明显。

讨 论

三氯醛糖对肾血流量影响较小^[8], 戊巴比妥钠麻醉后 5 小时内肾功能变化不大^[9,10]。我们的实验中亦未发现二者有显著差别。

实验计算结果与尿量关系很大, 为了准确地收集尿液, 我们曾试过不同的导尿方法, 发现普通导尿及膀胱瘘管因位置的影响, 均不能保证尿液的完全空出, 输尿管下段插管又往往受输尿管痉挛的影响, 以致尿量减少, 因此最后采用了从输尿管下段逆行插管至肾盂的方法, 对照组狗的尿量才比较恒定。

Phillips 等^[11] 报告狗肾的对氨基马尿酸的清除率为 0.87±0.04, Asheim 等^[12] 报告为 82% (75—90%), 较人肾的清除率为低。我们曾在 X 光透视下将心脏导管从颈外静脉插入右肾静脉, 抽血分析其中仍含有对氨基马尿酸。所以从对氨基马尿酸清除率算出之肾血流量必较实际之流量为低。

麻醉狗静注注射 Reserpine 对肾脏血流动力作用并无明显的影响^[13-16], 但 Reserpine 的作用较缓和, 降压程度亦较弱。在急性低血压状态, 肾血流量往往与血压呈比例地减

低^[17],特别当血压低于50—60毫米汞柱时,肾小球滤过率及肾血流量减少更快^[18]。肾血管阻力增大可能是由于肾血流速度减慢之结果^[19]。本文实验一方面说明静脉注射蘿芙木硷可能有抑制肾血流动力的作用,另一方面这些现象也可能是由于血压降低的继发结果,当血压恢复时肾小球滤过率及肾血流量数值亦趋正常,说明这种抑制是暂时性的。

摘 要

三氯醛糖或戊巴比妥钠麻醉狗,应用肾脏对肌酐及对氨基馬尿酸的清除率测定其肾小球滤过率及肾血流量。

对照组(10只狗)2小时内的肾脏血流动力学各项数值均无显著变化。给药组(10只狗)静脉注射蘿芙木硷0.25毫克/公斤后血压急速下降,尿量减少,肾小球滤过率及肾血流量均显著减低,但肾小球滤过部分则不变。肾血管阻力增大。以上变化于2小时后随血压之回升而恢复,降压较缓较弱者则变化不显著,因此这些现象也可能是血压骤降所继发的一种暂时性抑制。

中国医学科学院药物研究所惠贈蘿芙木硷,特此致謝。

曹翠玉同志参加統計工作。

参 考 文 献

- [1] 李晓玉、陈雄洲、丁光生,药学报,1959,9,336—340.
- [2] Thompson, D. D., Kavalier, F., Loazno, R. and Pitts, R. F., *Am. J. Physiol.*, 1957, **191**, 493—500.
- [3] Folin, O. and Wu, H. (吳宪), *J. Biol. Chem.*, 1919, **38**, 81—112.
- [4] Smith, H. W., Finklestine, N., Aliminoso, L., Crawford, B. and Graber, M., *J. Clin. Invest.*, 1945, **24**, 388—404.
- [5] ————, *The kidney, Structure and function in health and diseases*. 1951, 1st ed, p. 575. New York, Oxford.
- [6] Mériel, P., Galinier, F., Ribaut, S. et Suc, J. -M., *Hémodynamique rénale*. 1956, 1ère ed, p. 25. Paris, Doin.
- [7] Moyer, J. H. and Handley, C. A., *J. Pharmacol.*, 1952, **104**, 329—333.
- [8] ————, ————, and Huggins, R. A., *ibid.*, 1951, **103**, 368—376.
- [9] Glauser, K. F. and Selkurt, E. E., *Am. J. Physiol.*, 1952, **168**, 469—479.
- [10] Blatties, C. M. and Horvath, S. M., *ibid.*, 1958, **192**, 353—356.
- [11] Phillips, R. A., Dole, V. P., Hamilton, P. B., Emerson, K., Jr., Archibald, R. M. and Van Slyke, D. D., *ibid.*, 1946, **145**, 314—336.
- [12] Åshiem, Å., Helander, C. G. and Persson, F., *Acta Physiol. Scand.*, 1958, **44**, 103—117.
- [13] Moyer, J. H., *Ann. New York Acad. Sci.*, 1954, **59**, 82—94.
- [14] ————, Hughes, W. and Huggins, R., *Am. J. Med. Sci.*, 1954, **227**, 640—648.
- [15] ————, *Arch. Int. Med.*, 1955, **96**, 518—529.
- [16] De Felice, E. A., *Arch. Int. Pharmacodyn.*, 1958, **64**, 1—13.
- [17] Bálint, P., Kiss, É. and Sturcz, J., *Acta Physiol. Hung.*, 1959, **15**, 237—248.
- [18] Mendelsohn, M. L. and Szutu, C., *Am. J. Physiol.*, 1953, **173**, 355—358.
- [19] Haddy, F. J., Scott, J., Fleishman, M. and Emanuel, D., *ibid.*, 1958, **195**, 111—119.

STUDIES ON DRUGS FOR TREATMENT OF HYPERTENSION, VIII.

RENAL HEMODYNAMIC EFFECTS OF THE ALKALOID FROM THE ROOT OF *RAUWOLFIA VERTICILLATA* IN DOGS

LI HSIAO-YÜ, WANG XIAO-LU AND TING KUANG-SHENG

(*Institute of Materia Medica, Academia Sinica, Shanghai*)

ABSTRACT

Glomerular filtration rate (creatinine clearance) and renal blood flow (PAH clearance) were determined in dogs anesthetized with chloralose or Na-pentobarbital.

In the control group (10 dogs), the renal hemodynamic effects did not show any significant changes in 2 hours. In the medicated group (10 dogs), after an intravenous injection of the alkaloid 0.25 mg/kg, there appeared a prompt hypotension, oliguria, a reduction of GFR and RBF, but no change in the glomerular filtration fraction. The renal vascular resistance increased. Since these renal hemodynamic alterations were found to be closely parallel to the modifications of blood pressure, they might also be a temporary depression secondary to the acute hypotension.