

雲南蘿芙木的藥理研究，一*

雲南蘿芙木的降壓作用及其機制

鄧士賢 王懋德 張子昭 王德成

(昆明醫學院藥理學教研組)

王典五 莫雲強 雷紹忠

(昆明製藥廠中心試驗室)

自從夾竹桃科植物印度蛇木 (*Rauwolfia Serpentina* Benth.) 的各種制劑 (特別是 Reserpine) 對高血壓的療效引起全世界醫、藥學家的重視後, 我國學者也從本國尋找其代替品, 並在雲南、廣東、廣西及海南島找到了同屬植物蘿芙木 *R. Verticillata* (Lour.) Baill. 李承祜等^[1]及雲南藥用植物研究所^[2]曾做過其生藥學的研究。趙承嘏等^[3]曾從廣東蘿芙木提出一種生物鹼, 名為蘿芙甲素 (*Rauwolfia A*), 經夏炳南等^[4], 林吉強等^[5,6]進行了藥理研究。羅潛等^[7,8]對廣東產蘿芙木亦進行了藥理研究, 一致肯定了其降壓及鎮靜作用。

雲南蘿芙木, 產量極富, 據雲南藥用植物研究所^[9]及昆明製藥廠的分析, 含生物鹼 1—3%。初步藥理實驗說明其降壓作用良好^[10]。雲南蘿芙木鹼片目前正在北京, 上海及昆明三地區的一些醫院進行廣泛臨床試用。據對昆明地區 100 例高血壓患者的治療觀察, 療效達 76.8—83.3%^[11]。又據上海中醫學院附屬上海第十一人民醫院 26 例高血壓第二期經常服用其他蛇木制劑 (Reserpine) 無效的患者, 改服雲南蘿芙木鹼片, 療效達 50%^[12], 並具有較 Reserpine 副作用少的優點。

為了供給臨床一些有關雲南蘿芙木的藥理資料, 本文對降壓效果、心臟、呼吸、快速耐受現象、毒性及其降壓機制作作了研究。

藥物來源及制劑

研究所用藥物係昆明製藥廠^[13]從雲南兩個地區野生的蘿芙木根中提出的蘿芙木生物鹼, 呈暗棕褐色乾燥粉末, 露置空氣中, 不潮解, 不變質。

精確稱取一定量蘿芙木鹼加適量 $N/10$ 鹽酸液, 攪拌溶解, 用 $N/5$ 氫氧化鈉調整至 pH 4—5, 然後再以蒸餾水稀釋, 使每毫升含蘿芙木鹼 3 毫克, 溶液呈淡黃棕色。

實驗方法及結果

全部實驗所用貓, 以烏拉坦 1 克/公斤作腹腔注射麻醉。用水銀檢壓計接連于頸動脈記錄血壓, 用氣管套管的側枝联接于馬利氏氣鼓記錄呼吸, 用聽診器數其心跳, 由股靜脈

* 1959年6月23日收到。

給藥，給藥后一般观察 2—8 小时。

(一) 对麻醉动物的降压作用及对呼吸、心跳的影响

猫 15 只，体重 2.0 ± 0.5 公斤。8 只猫记录其注射前 5 分钟及注射薤苳木硷 3 毫克/公斤后 10、30、60、120、180、240 及 300 分钟的血压、呼吸和心率，分别求得其平均数。注射后血压立刻显著下降，平均最低时在注射后 2 小时，收缩压与舒张压分别降低原血压水平的 53%。2 小时后逐渐趋于恢复，但大多数猫于注射后 5 小时，血压仍保持在原水平的 30% 左右(图 1)。呼吸和心率随血压下降都有改变，一般在 1—10 分钟内出现。心率减慢者有 6 只猫，增加者有两只。几乎全部猫在降压初期，呼吸幅度稍变大，在降压最低时(即平均 2 小时)，多数出现呼吸频率加快，最后呼吸逐渐恢复原来水平。7 只猫给予同剂量从另一地区产薤苳木根中提出的生物硷，平均在注射后 2 小时降低原水平的 57—60%，持续时间亦在 5 小时以上。一般直至 8 小时左右血压尚未恢复原水平。

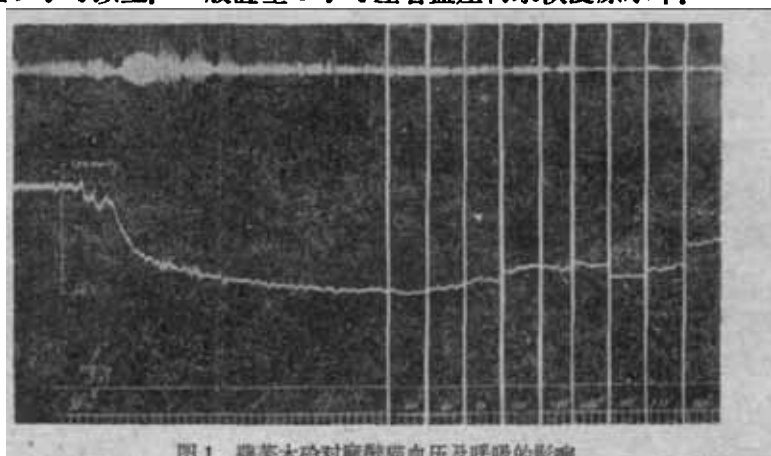


图 1 薤苳木硷对麻醉猫血压及呼吸的影响

猫♂，2.6 公斤 R：静脉注射 3 毫克/公斤 上曲线：呼吸 中曲线：血压

(二) 对麻醉动物降压作用的快速耐受现象

猫 4 只，第一次给药降压效果均为原水平的 45% 左右，持续约 2—3 小时，待血压恢复至原水平的三分之二或接近于原水平时，第二次给予同剂量的薤苳木硷，借以观察有无快速耐受现象。结果发现第二次给药后其血压下降幅度仅有第一次给药后血压下降幅度的 50% 左右，4 只猫的结果接近一致(图 2)。

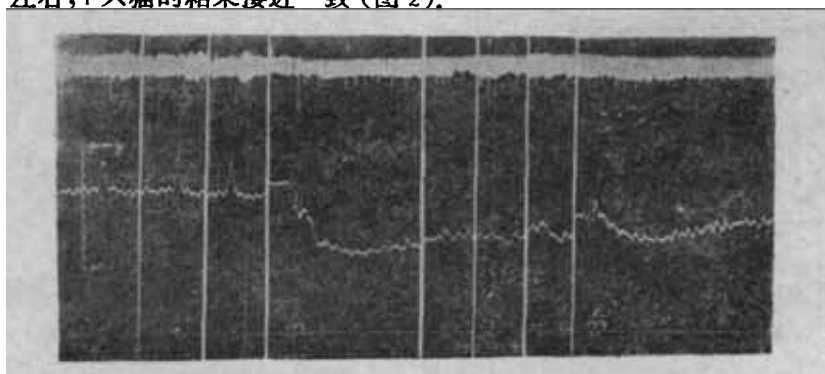


图 2 麻醉猫血压对薤苳木硷的快速耐受性及阻断颈总动脉血流对薤苳木硷降压作用的影响

猫♀，2.2 公斤 20'：阻断颈总动脉血流时间 20 秒 R₁、R₂：静脉注射 3 毫克/公斤

(三) 降压作用机制的探討

对加压反射的影响——猫 4 只，2 只分出右侧迷走神經，另 2 只分出左侧脛骨神經并剪断之。刺激其向心端，加压反射的高度經 3 次实验一致后，注射蘿芙木硷 3 毫克/公斤，再刺激时加压反射的程度明显減弱或被抑制(图 3)，这种作用在 2—3 小时后依然存在。猫 3 只，阻断右侧頸总动脉血流 10—20 秒，待加压反射程度一致后，注射同剂量的蘿芙木硷，再以同样時間阻断血流，其加压反射也显著地被抑制(图 2)，此效应在注射后 2—3 小时亦依然存在。

切断两侧迷走神經，靜脉注射阿托品或普魯卡因——猫 8 只，3 只切断两侧迷走神經，3 只注射阿托品 0.5 毫克/公斤，2 只注射普魯卡因 10 毫克/公斤(注射后有短暫的血压下降，頸动脉竇加压反射減弱現象)。全部动物均待血压稳定后，注射蘿芙木硷 3 毫克/公斤，其血压下降均未受到影响(图 4 及图 5)。

对腎上腺素作用的影响——猫 5 只，体重 2—3 公斤，按体重給予腎上腺素 1、2、5 微克/公斤，靜脉注射后，观察其血压升高程度，待一致后，注射蘿芙木硷 3 毫克/公斤，然后

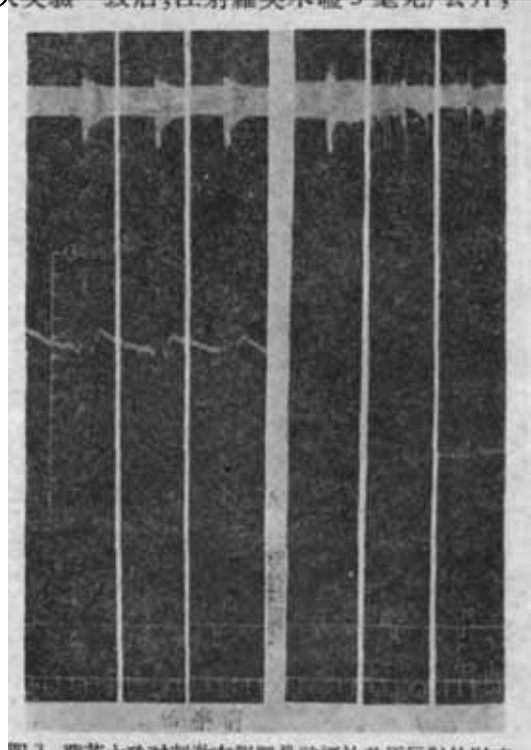


图 3 蘿芙木硷对刺激左侧脛骨神經的升压反射的影响
猫♀，2.3 公斤
T, T': 給药前后刺激脛骨神經 10 秒钟

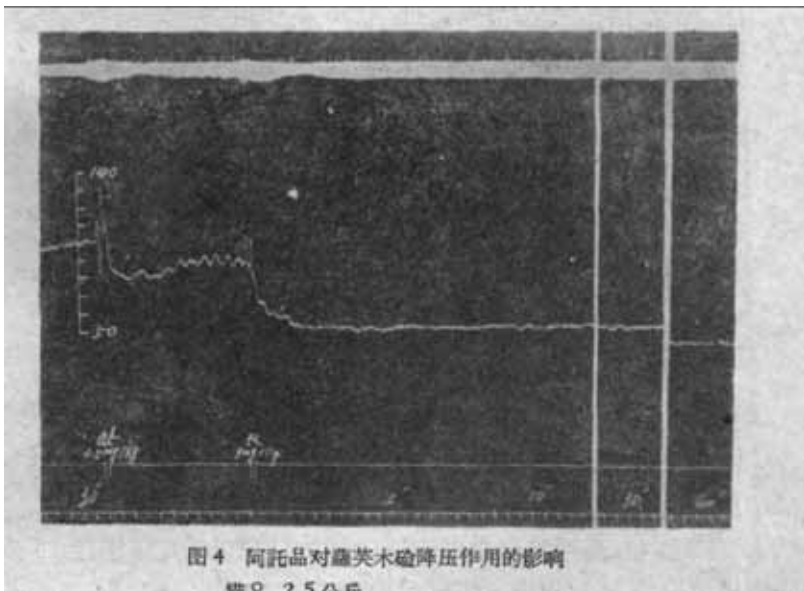


图 4 阿托品对蘿芙木硷降压作用的影响
猫♀，2.5 公斤
at: 靜脉注射阿托品 0.5 毫克/公斤
R: 靜脉注射蘿芙木硷 3 毫克/公斤

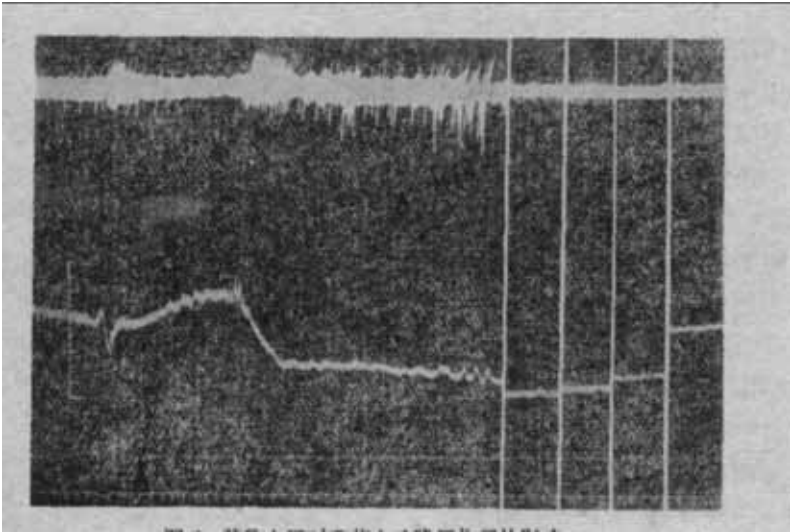


图5 普鲁卡因对蘿芙木硷降压作用的影响

猫♂, 2.1公斤

P: 静脉注射普鲁卡因 10 毫克/公斤

R: 静脉注射蘿芙木硷 3 毫克/公斤

再注射不同剂量的肾上腺素时, 加压高度显著减低, 其中 1 只猫出现有反轉現象, 但用另两只猫实验时, 虽蘿芙木硷剂量增加至 15 毫克/公斤, 并不出现反轉現象, 仅加压高度被抑制的情况更为明显。另一只猫, 注射蘿芙木硷 1.5 毫克/公斤, 加压高度被抑制的情况随剂量的减小亦較减弱(图 6)。

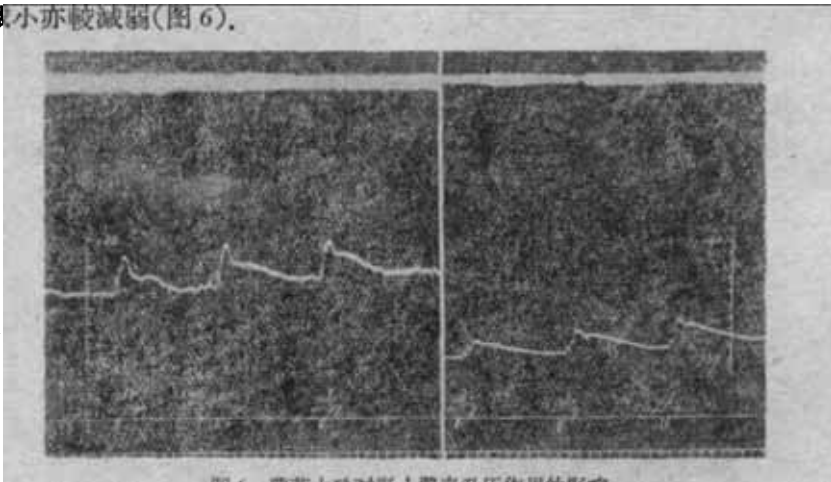


图6 蘿芙木硷对肾上腺素升压作用的影响

猫♀, 1.8公斤

adr 及 adr': 給蘿芙木硷前后静脉注射肾上腺素 2 毫克/公斤

对离体兔耳灌注的影响——取 1.5—2.5 公斤的家兔一批, 以烏拉坦 1 克/公斤腹腔注射麻醉后, 按 Кравков-Писемский 氏^[41] 离体兔耳血管灌注法自耳根处剪下兔耳, 用預先通入氧气的乐氏液洗净血管内的血液, 接于一灌注装置, 灌注液面与耳动脉間之距离恆定地維持在約 40 厘米高度, 灌注液温度則保持在 37°C。先以乐氏液灌注 10 分钟, 并记录每分钟自静脉流出的滴数, 使流出滴数恆定后, 即換以 1:10,000 及 1:5,000 蘿芙木硷液(用乐氏液配制)灌注。实验共进行了 6 次, 結果証明給药前后流出滴数并无明显区别。若在同

一次實驗中更換亞硝酸鈉溶液(1:2,000)灌注，則1—2分鐘後，見到流出滴數顯著增加。

對兔離體後肢與保留神經離體後肢血管灌注的影響——取1.5—2公斤的家兔一批，用烏拉坦1克/公斤由耳靜脈注射麻醉後，使之仰臥並固定於手術台上，將左後肢自臀部截斷，分為兩組：(1)僅保留坐骨神經或股神經與整體相聯系，(2)完全切斷神經。保留神經者，由耳靜脈注射蘿芙木礮3毫克/公斤；不保留神經者，用蘿芙木礮溶液灌注，濃度為1:10,000及1:5,000。將左股動脈接於一灌注裝置，按兔耳灌注法進行灌注。記錄10—20分鐘內由股靜脈流出的滴數，給藥後觀察40分鐘。結果上兩組實驗均未發現給藥前後流出的滴數有明顯的區別。若在同一動物實驗中，改給亞硝酸鈉溶液(靜脈注射0.5%1毫升/公斤，或1:2,000溶液)灌注，約在1—2分鐘後，則流出之滴數顯著增加。

(四) 對原位貓心的影響

貓4只，體重2—3.5公斤，用烏拉坦1克/公斤作腹腔注射麻醉，記錄頸動脈血壓，將氣管套管連接於人工呼吸器上以維持呼吸，打開胸腔用顧氏心肌槓杆描記心肌活動，由股靜脈注射蘿芙木礮3毫克/公斤，發現在血壓下降的同時，有2只貓心率未改變，僅收縮幅度增大。有1只貓在血壓下降的同時，伴有心臟收縮幅度變小而收縮次數亦減慢(圖7)。另1只貓在血壓下降的同時，心臟收縮幅度增大及心率增加。心臟活動的改變，一般在給藥後10—60分鐘出現。



圖7 蘿芙木礮對原位貓心的影響

貓♂，2.5公斤

R：靜脈注射蘿芙木礮3毫克/公斤

上曲綫：心肌收縮 中曲綫：血壓

(五) 對麻醉貓心電圖的影響

貓4只，體重2.1—3.2公斤，用烏拉坦1克/公斤作腹腔注射麻醉。用心動電流器(Cardiostat牌)第Ⅱ導程記錄心臟活動的電位變化。先記錄正常的心臟活動情況，然後靜脈注射蘿芙木礮3毫克/公斤，於1, 2, 3分鐘；1, 1½, 2, 2½及3小時，觀察心臟活動變化。結果：其中3只貓於用藥後3分鐘至3小時內，出現心率不同程度的變慢，R—R間期延長，PR和QT間期亦略延長。若預先切斷兩側迷走神經，然後再注射藥，亦出現心率變

慢情形(图 8)。其中 1 只猫用药后心率略增快,出现 R—R, PR 和 QT 間期均略縮短。

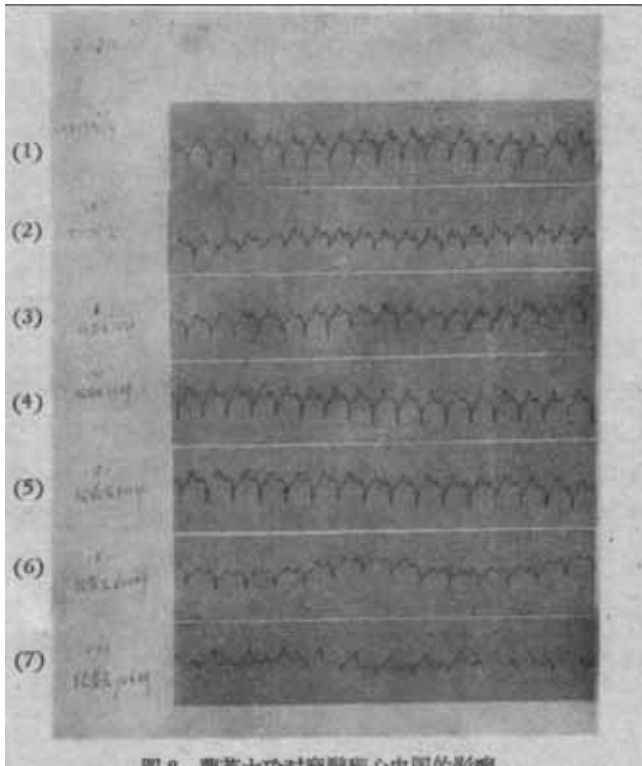


图 8 蘿芙木硷对麻醉猫心电图的影响

猫♂, 2.2 公斤

(1)未用药前, (2)切断两侧迷走神经后, (3)给药(静脉注射 3 毫克/公斤)后 1 分钟, (4)给药后 3 分钟, (5)给药后 30 分钟, (6)给药后 60 分钟, (7)给药后 90 分钟

(六) 毒性试验

选用健康活泼体重 19—23 克的小白鼠 60 只, 雌雄各半, 灌胃给药, 观察 7 天, 以修正的 Kärber 氏^[15]法计算其 LD_{50} 为 870 毫克/公斤。给药后, 一般呈镇静安眠状态, 双目紧闭, 但触之即醒, 死前双目紧闭, 呼吸困难及心脏衰竭。

讨 论

从云南两地区所产蘿芙木提出的生物硷, 对麻醉猫的降压效果基本相近。

云南蘿芙木硷对麻醉猫的降压特点为: 静脉注射 3 毫克/公斤后, 血压立即有显著下降, 平均最低时在注射后两小时, 收缩压与舒张压分别降低原血压水平的 53%, 2 小时后又逐渐趋于恢复, 但大多数猫于注射后 5 小时血压下降乃保持原水平的 30% 左右, 一般在 8 小时仍有降压作用。蘿芙甲素的降压作用与本品相似, 即作用快而持久^[6]。Reserpine 与此不同, 其降压开始相当慢(1/2—1 小时), 系逐渐下降, 维持时间为 4—6 小时^[16]。

云南蘿芙木硷第二次给药后, 血压下降只有第一次给药的 50% 左右, 即有快速耐受现象。本实验结果说明本药有产生耐受性的可能性, 可供临床参考。据最近云南省立第一人民医院内科临床观察, 亦发现本药有耐受性。Reserpine 与此相异, 长久服用亦无耐

受性与成癮性^[17]。

几乎全部猫在降压的初期，呼吸幅度稍变大，在血压最低时（即平均 2 小时），多数出現呼吸頻率加快，最后呼吸逐漸恢复原来水平。蘿芙甲素在降压初期呼吸幅度稍变小，呼吸頻率的改变在 2 小时内出現略快或略慢^[6]。据文献記載，Reserpine 通常使呼吸逐漸受到抑制，頻率变慢，呼吸量降低^[16]。

云南蘿芙木硷对麻醉猫原位心脏影响出現情况不等：在血压下降的同时，有时对心率无明显作用，有时使心率減慢，也有时使心率加快。对麻醉猫心电图实验，亦出現不等情况，4 只猫中，3 只出現心率不同程度的变慢，R—R 間期延长，PR 和 QT 間期亦略延长，其中 1 只預先切断兩側迷走神經，然后再給药，亦出現心率变慢情况；另 1 只出現心率略快，R—R，PR 和 QT 間期均略縮短。这可能与动物参差及血压下降极低时反射性使心率加快有关。

一般认为印度蛇木制剂对血压的下降主要由于末梢阻力的降低，但此并非对末梢血管有直接作用^[16]。云南蘿芙木硷也有相同点；即在离体兔耳及下肢灌注实验，均未发现血管扩张作用。在保留坐骨神經或股神經的离体后肢灌注实验，也同样未发现血管扩张作用，說明其血压下降部位与延脑的血管运动中枢关系不大。

Reserpine 能加强肾上腺素的加压作用^[19]，而云南蘿芙木硷剂量 1.5—3 毫克/公斤时，能使肾上腺素的加压作用出現不同程度的降低，亦有出現反轉的情况，但剂量增至 15 毫克/公斤时，只出現肾上腺素升压作用高度被抑制。蘿芙甲素亦有类似的情况，但剂量加大，反轉作用更明显^[6]。

云南蘿芙木硷的降压机制与印度蛇木制剂（包括 Reserpine）有一些相同；即抑制加压反射；例如对剪断麻醉猫的右側迷走神經或左側脛骨神經用电刺激向心端，或阻断右側頸总动脉血流所致的加压反射，本品均有抑制作用。此外，切断兩側迷走神經，静脉注射阿托品或普魯卡因，待血压稳定后，再注射本品仍有降压作用，这些事实說明了它的降压机制也可能是抑制丘脑下部的交感中枢^[20]。此作用亦与蘿芙甲素相同^[6]。

云南蘿芙木硷已制成片剂，供临床应用。以口服投药求得对小白鼠的 LD₅₀ 为 870 毫克/公斤。在实验过程中曾看到小白鼠有鎮靜，催眠現象。据文献記載^[20]，Reserpine 以口服投药，其 LD₅₀ 为 500 毫克/公斤，与此比較，云南蘿芙木硷的 LD₅₀ 約为 Reserpine 的 1.7 倍。

結 論

（一）云南蘿芙木硷对麻醉猫有显著的降压作用，其特点为作用快而持久。在血压下降的同时，有时对心率无明显作用，有时心率減慢或加快。对麻醉猫心电图实验，用药后有时出現心率变慢，R—R 間期，PR 和 QT 間期延长，不因切断迷走神經而消除；有时出現心率略快，出現 R—R，PR 和 QT 間期均略縮短。

（二）对麻醉猫的降压，第二次給药后血压下降率，只有第一次給药后的 50% 左右，即有快速耐受現象。

（三）云南蘿芙木硷对麻醉猫呼吸的影响，几乎全部猫在降压的初期呼吸幅度稍变大，在血压最低时，多数猫出現呼吸頻率加速，最后呼吸逐漸恢复。

(四) 于离体兔耳, 后肢灌流及保留坐骨神经或股神经后肢灌流实验, 均未发现血管扩张作用。

(五) 云南蘿芙木硷能抑制加压反射, 可能抑制交感中枢, 并能使肾上腺素的升压作用显著降低, 亦有出现反转作用的情况, 但剂量加大时, 只出现肾上腺素高度被抑制。

(六) 小白鼠一次口服云南蘿芙木硷的 LD_{50} 为 870 毫克/公斤, 死前主要症状为呼吸困难。

本文于 1959 年 7 月曾在中华医学会昆明分会报告。在实验过程中昆明医学院药理学教研组梁绍权, 张正仙协助。并承病理生理学教研组王子灿同志及附属医院内科罗应昌, 吕元香二同志给予帮助, 特此致谢。

参 考 文 献

- [1] 李承祜、吴美枢、张令仪、傅克治, 药学报, 1957, 5, 293—306.
- [2] 魏均燏, 云南药用植物研究所资料, 1958.
- [3] 赵承燧, 科学通报, 1957, 2, 51—52.
- [4] 夏炳南、金蔭昌, 科学通报, 1957, 6, 182.
- [5] 林吉强、陈维洲, 科学通报, 1957, 6, 182.
- [6] 林吉强、陈维洲, 生理学报, 1957, 21, 283.
- [7] 罗潜、胡本荣、李月华, 人民保健, 1959, 1, 67.
- [8] 罗潜、赵香兰、薛涛云, 人民保健, 1959, 2, 160.
- [9] 魏均燏, 云南药用植物研究所资料, 1958, 1.
- [10] 乐开礼、揭德馨、魏均燏, 云南药用植物研究所资料, 1958, 1.
- [11] 云南蘿芙木临床研究组, 1959(待发表).
- [12] 上海市第十一人民医院, 1959(待发表).
- [13] 昆明制药厂中心试验室, 昆明制药厂资料, 1959.
- [14] 薩拉勃夫, H. И. (叶家齐等译), 药理学实习, 高等教育出版社, 1957, 101.
- [15] Finney, D. J., Probit Analysis. 1952. 2nd. Ed., p. 39, Cambridge University Press, London.
- [16] 刘天培, 生理科学进展, 1958, 2, 393.
- [17] Robson, J. M. and Keele, C. A., Recent Advances in Pharmacology, 1956, 2nd. Ed., p. 78, London.
- [18] 阿尼奇科夫, C. B. (哈尔滨医科大学等译), 药理学, 1956, 第176页, 人民卫生出版社.
- [19] Bein, H. J., *Experientia*, 1953, 9, 107.
- [20] Bein, H. J., *Pharmacol. Rev.*, 1956, 8, 435.

PHARMACOLOGICAL STUDIES ON *RAUWOLFIA VERTICILLATA* (LOUR.) BAILL. PRODUCED IN YUNNAN PROVINCE I.

HYPOTENSIVE ACTION AND ITS MECHANISM

CHENG SHIH-HSIEN, WANG MAO-TE, CHANG TZE-CHAO, WANG TE-CH'ENG

(Department of Pharmacology, Kunming Medical College)

WANG TIEN-WU, MO YUN-CHIANG, LEI SHAO-CHUNG

(Research Department of Kunming Pharmaceutical Factory, Kunming)

ABSTRACT

The alkaloid (named verticilloid) of *Rauwolfia verticillata* (Lour.) Baill. was isolated by Kunming Pharmaceutical Factory of Yunnan province. The present paper reports the experimental results on its hypotensive action and the mechanism involved.

1. Verticilloid produced a hypotensive effect on urethan-anesthetized cats. In intravenous injections at the dosage of 3 mg/kg it produced a prompt fall of arterial blood pressure of about 53%, and lasted for about 8 hours. A second administration of the drug at the same dose showed tachyphylaxis.

2. During the fall of the blood pressure after verticilloid administration, there was no significant change in heart beat. A dose of 3—6 mg/kg given intravenously caused a shortening of the R—R, PR and QT intervals of the EKG of anesthetized cats.

3. The respiratory amplitude was increased slightly during the early phase of the fall of blood pressure in all anesthetized cats. The respiratory rate was increased in most cases at the time when the blood pressure was at its lowest. The respiration rate recovered only gradually.

4. In perfused isolated rabbit's ears whose hind legs and legs with the innervation were kept intact, verticilloid showed no direct vasodilating effect.

5. Verticilloid inhibited the pressor responses to electrical stimulation of the afferent vagi and tibial nerves and also the carotid occlusion pressor reflex. The hypotensive effect was not eliminated by atropinisation or vagotomy. Verticilloid caused inhibition and sometimes reversal of the pressor response to injected adrenaline.

6. The LD₅₀ after oral administration of the drug was found to be 870 mg/kg for mice, the chief symptom before death was dyspnea.