

# 石蒜裂碱乙醚的降压作用

王 洪 顾天华 顾德官 吴士涓 蔡明德 邱喜盛 赵光胜 沈家麒

(上海市高血压研究所, 上海)

**提要** 静脉注射石蒜裂碱乙醚 1-20mg/kg 使正常血压麻醉大鼠、猫和狗的血压下降 30-80mm Hg, 维持 2 小时以上。清醒正常血压大鼠每天灌胃给石蒜裂碱乙醚 50-100mg/kg, 降压比利血平 1mg/kg 为强。对两肾型 Goldblatt 高血压大鼠石蒜裂碱乙醚 25-50 mg/kg 灌胃, 亦有明显降压。3 只两肾型高血压狗静注 3-10mg/kg, 其中 2 狗有一定的降压作用。石蒜裂碱乙醚的降压作用不是通过中枢, 而主要是通过外周作用方式。

石蒜裂碱乙醚对小鼠口服和静注的 LD50 分别为 765±31 和 106±4mg/kg。每日灌胃 200mg/kg 共 4 周, 不影响断奶小鼠体重增长。狗一次静注 50-60mg/kg 后血象、尿素氮、心电图未见异常改变; 除在 1 只狗出现可逆性 SGPT 升高 (停药后 6 天恢复), 其它肝功能试验无异常变化。

**关键词** 石蒜裂碱乙醚; 降压作用; 两肾型 Goldblatt 高血压大鼠和狗; 毒性

国外报道<sup>(1,2)</sup> 在石蒜科植物中发现石蒜裂碱有一定的降压作用。国内从石蒜科植物 (*Lycoris radiata*) 中生产加兰他明和石蒜碱过程中的副产品石蒜裂碱乙醚 (9-O-ethyl lycorenine-HCl), 其结构

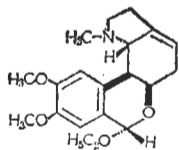


图 1

用大鼠多次灌胃给药, 一次直接测压法, 发现石蒜裂碱乙醚的降压效果比胍乙啶与利血平等已知降压药明显<sup>(3)</sup>。为此, 我们进一步在多种动物肯定了它的降压效果, 临床高血压病人也初步证明其降压效果。本文报道石蒜裂碱乙醚的降压作用、作用机制与毒性。

## 材 料

石蒜裂碱乙醚由中国科学院药物研究所植物化学研究室洪山海教授提供, 实验时以生理盐水新鲜配制供用。

## 方法与结果

### 一、降压作用

1. 麻醉正常血压动物 实验用正常大鼠、猫、狗和家兔, 雌雄兼有。除家兔用乌拉坦 1.0g/kg 静脉麻醉外, 大鼠用戊巴比妥钠 45mg/kg 腹腔麻醉, 猫和狗用 30 mg/kg 静脉麻醉。颈动脉插管描记血压。

大鼠 11 只、猫 20 只和狗 4 只分别静注石蒜裂碱乙醚 5-20, 1.25-5, 1-5 mg/kg 后均见血压立即下降, 血压下降约 30-80 mmHg, 维持 2 小时以上。当再加大剂量, 在给药后 4 小时血压仍未恢复到给药前水平。在降压的同时心率未见明显增加, 呼吸略加快。家兔 6 只静注 3-5 mg/kg 亦有降压作用, 但比上述动物的降压幅度为小, 时间较短。另有 3 只麻醉猫由灌胃给 25-50 mg/kg, 15-20 分钟后血压逐渐下降, 幅度最大下降约 60 mmHg, 维持 5 小时。

2. 清醒正常血压大鼠 共 28 只, 体重 180-250g, 雌性。大鼠用尾容积法测定血压后, 再按体重与血压水平平均分成四组, 在等毒性基础上比较石蒜裂碱乙醚与利血平的降压作用。大鼠每天灌胃一次, 连续给药 6 天, 每次给药后 1 小时用尾容积法测定血压。在末次灌胃 1 小时测压后, 大鼠即用戊巴比妥钠 45 mg/kg 腹腔麻醉, 直接记录颈动脉血压。结果见表 1。

从表 1 中可见每天给石蒜裂碱乙醚 50mg/kg 在给药后第 1 天, 血压已显著下降, 而利血平尚未下降, 至给药后第 6 天无论间接或直接测压, 都比利血平 1mg/kg 的降压作用为明显, 但经统计学处理直接血压的一组有显著差别,  $P < 0.01$ 。

3. 清醒两肾型 Goldblatt 高血压大鼠 稳定性高血压大鼠, 雌性, 体重 250-400g, 共二批试验。第一批 11 只按血压水平及体重均分成二组。给药组每天灌胃石蒜裂碱乙醚 25mg/kg 和对照组给等容量的水, 共 2 周。每天灌胃后 1 小时用尾容积法测量血压, 降压结果见表 2。第二批 13 只同样分成两组, 给药组用石蒜裂碱乙醚 50mg/kg 灌胃, 在首次给药后 0.5, 1, 2, 4 和 8 小时分别测定血压, 以后每天给药后测定血压 1 次, 降压效果见图 2。从上述二批结果可见灌胃给石蒜裂碱乙醚 25-50mg/kg 对两肾型 Goldblatt 高血压大鼠有明显的降压作用。

表 1 石蒜裂碱乙醚与利血平对大鼠降压作用的比较 ( $\bar{x} \pm SD$ )

组别	鼠数	剂量 (mg/kg)	间接血压 (mmHg)						直接血压 (给药后 6 天)
			给药前	给药后					
				1 天	2 天	4 天	5 天	6 天	
对照组	7		101±7	108±9	103±8	102±6	104±6	102±6	136±9
利血平组	7	1	102±5	101±7	86±7	83±15	83±13	84±14	113±5
石蒜裂碱乙醚组	7	50	101±6	79±18*	81±14	83±14	74±15	71±11	92±13 <sup>Δ</sup>
	7	100	101±5	75±8*	71±7	85±15	78±11	66±15*	74±19 <sup>Δ</sup>

\* 与利血平组比较  $P < 0.05$

Δ 与利血平组比较  $P < 0.01$

表 2 石蒜裂碱乙醚 25mg/kg 对两肾性 Goldblatt 高血压大鼠血压的影响 ( $\bar{x} \pm SD$ )

组别	鼠数	间接血压 (mmHg)							
		给药前	给药后						
			1 天	2 天	3 天	4 天	7 天	14 天	
对照组	6	167±18	155±15	153±20	158±18	151±19	159±16	164±5	
给药组	5	160±10	131±25*	127±30*	119±19 <sup>Δ</sup>	123±12 <sup>Δ</sup>	133±22*	114±19 <sup>Δ</sup>	

\* 与对照组比较  $P < 0.05$

Δ 与对照组比较  $P < 0.01$

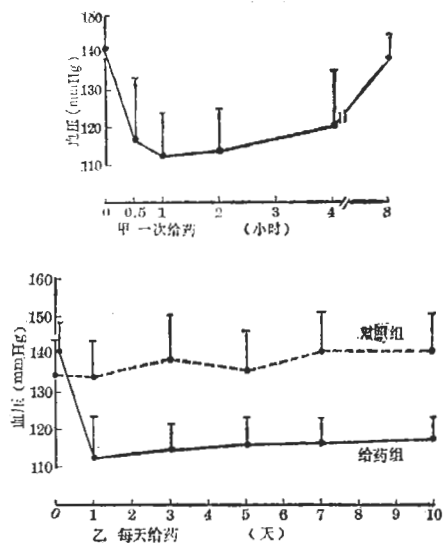


图2 石蒜裂碱乙醚50mg/kg灌胃对二肾型Goldblatt高血压大鼠降压作用

4. 清醒两肾型Goldblatt高血压狗 清醒高血压狗3只(#2, #5, #9)用听诊法测量颈动脉皮桥血压,待血压平稳后由静脉注射石蒜裂碱乙醚(2只剂量3mg/kg, 1只10mg/kg)。#9狗(雌, 13kg)用3mg/kg无降压作用; #2狗(雌, 11.5kg)给3mg/kg后1分钟,血压从200/130降到180/100, 15分钟降为140/74 mmHg,维持约1小时, 2小时后逐渐恢复; #5狗(雌, 14kg)给10mg/kg后2分钟血压从170/130降到160/80, 10分钟降至116/80 mmHg维持1小时, 2小时后逐渐恢复。

二、降压机制的探讨 实验除特别说明外均用猫进行, 体重2.0-3.0kg, 雌雄均有, 用戊巴比妥钠30mg/kg静脉麻醉, 记录左颈总动脉血压, 股静脉给药。

1. 快速耐受性 猫3只, 静注本品3mg/kg, 待血压恢复或接近恢复时重复给药1-2次, 未见降压幅度及维持时间有所减弱。狗2只, 体重分别为10和11.5kg, 经重复静注本品1与5mg/kg共3次, 与上述结果相同。

2. 对阻断颈总动脉引起加压反应的影响 猫5只, 经阻断颈总动脉血流15秒后均产生升压反应。以后注射石蒜裂碱乙醚2mg/kg,

并在血压降至最低点及恢复过程中重复进行阻断, 见到加压反应显著减弱, 且随血压恢复而加压反应也逐渐恢复。

3. 侧脑室注射 猫4只, 参照Feldberg等法<sup>(4)</sup>从侧脑室注入石蒜裂碱乙醚0.2或0.3mg/kg, 未见降压作用。

4. 椎动脉注射 猫5只静注石蒜裂碱乙醚0.3mg/kg产生弱而短暂的降压作用, 然后按Reis等法<sup>(5)</sup>椎动脉内注射同剂量本品所出现的降压作用与静注相同, 提示石蒜裂碱乙醚不是通过中枢而引起降压。

5. 六烃季铵的影响 猫6只, 静注六烃季铵5mg/kg使血压下降, 达平稳后静注石蒜裂碱乙醚3mg/kg, 仍有降压作用。

6. 对肾上腺素升压反应的影响 猫6只, 静注肾上腺素5 $\mu$ g/kg后, 出现对 $\alpha$ 受体兴奋的升压与对 $\beta$ 受体兴奋的降压。在注射石蒜裂碱乙醚3mg/kg产生降压的过程中再注射肾上腺素, 出现升压部分的减弱以至消失, 而降压部分却不受影响。随着血压的恢复, 对肾上腺素升压反应也逐渐恢复。

7. 芬妥胺的影响 猫6只, 静注 $\alpha$ -肾上腺素能受体阻滞剂芬妥胺1mg/kg后血压下降, 此时去甲肾上腺素的升压反应完全被抑制, 但如静注石蒜裂碱乙醚2mg/kg则仍出现降压作用。

8. 心得舒的影响 猫6只, 静注石蒜裂碱乙醚0.5mg/kg降压待血压基本恢复后, 静注 $\beta$ -肾上腺素能阻滞剂心得舒1mg/kg, 再注射本品0.5mg/kg, 降压幅度及维持时间均较前减小。

9. 兔耳灌注 离体兔耳灌注按Кравков-Писемский法于室温下进行, 洛氏溶液面高60cm, 共用兔耳7只。当石蒜裂碱乙醚灌液浓度为 $1 \times 10^{-3}$ 时, 滴数从 $27 \pm 12$ 增至 $69 \pm 24$ ( $P < 0.01$ ), 再用洛氏液灌流, 则流速恢复; 而石蒜裂碱乙醚浓度为 $1 \times 10^{-4}$ 时, 灌流速度未见明显改变。保留神经离体兔耳灌注按Николаев法共用家兔5只, 自另耳静脉注入石

蒜裂碱乙醚 5mg/kg, 使血压从  $88 \pm 3$  mmHg 降至  $70 \pm 13$  mmHg。给药前及给药后 20-30 分钟兔耳灌流滴数分别为  $36 \pm 19$  及  $33 \pm 16$  ( $P > 0.05$ ) 未见明显改变。

10. 离体豚鼠心脏灌流 豚鼠 10 只, 体重 200-300g, 雌雄不拘。按 Langendorff 法用通  $O_2$  的洛氏液灌流。灌流管 2 套用以灌流对照液与药液, 灌流管的液面高度为 70 cm, 温度保持  $37 \pm 1^\circ C$ 。当灌流液含  $1 \times 10^{-4}$  石蒜裂碱乙醚时对心脏收缩力与冠脉流量均无明显影响; 当药液浓度增至  $1 \times 10^{-3}$  时, 则明显抑制心脏收缩。

### 三、毒性试验

1. 小鼠急性  $LD_{50}$  的测定 小鼠 160 只, 体重 17-23g, 雌雄各半。按体重及性别均匀分成二组, 分别灌胃及静注石蒜裂碱乙醚观察 2 天, 按简化机率单位法求得  $LD_{50}$  分别为  $765 \pm 31$  mg/kg 与  $106 \pm 4$  mg/kg。死亡发生于给药后 2 小时内, 死前发生惊厥及惊跳。

2. 狗急性毒性 狗 3 只, 体重 14.0-16.5 kg, 一次静脉注射石蒜裂碱乙醚 50-60 mg/kg 后立即出现流涎、软弱和结合膜充血。在给药前和给药后不同时间检查血象、肝功能(SGPT, CCFT, TTT, ZTT)、肾功能(BUN)和心电图, 发现 1 只狗在用药后 24 小时 SGPT 上升至 95u、(正常狗  $< 40$ u), 第 6 天恢复正常, 其余均无异常发现。

3. 对小鼠生长发育的影响 断奶小鼠 50 只, 雄性, 平均体重  $9.0 \pm 0.8$ g, 均匀分二组, 分别用石蒜裂碱乙醚 200 mg/kg 或等容积蒸馏水灌胃, 每日一次, 连续 4 周, 每周秤体重 2 次, 给药后 4 周用药组与对照组体重分别为  $23.0 \pm 3.1$ g 与  $23.8 \pm 1.9$ g, 无明显差别 ( $P > 0.05$ ), 表明石蒜裂碱乙醚 200 mg/kg 给药 4 周对小鼠生长无明显影响。

## 讨 论

石蒜裂碱乙醚对正常血压动物, 无论清醒或麻醉, 静脉注射或灌胃都产生明显、持久的

降压作用; 在清醒正常血压大鼠和两肾型 Goldblatt 高血压大鼠有明显降压作用; 两肾型 Goldblatt 高血压狗静注本药也有降压作用, 故本药有可能成为一个有希望的降压药, 值得进一步研究。

虽然石蒜裂碱乙醚能抑制颈总动脉阻断引起的升压反射。但我们用椎动脉注射本药未见比等剂量周身给药更强的降压作用。一般认为椎动脉给药是研究降压药物的中枢作用的一个较好的给药途径, 结合本药侧脑室内给药未见血压下降以及保留神经离体兔耳灌流实验中未见出现反射性血管扩张现象, 提示本药的降压作用不是通过中枢途径。

经六羟季铵 5 mg/kg 阻滞神经节后石蒜裂碱乙醚仍有降压作用, 提示降压部位可能在神经节之后。从猫和狗多次静注石蒜裂碱乙醚未见明显快速耐受性以及家兔也有降压作用, 推测它的降压作用与释放组胺无关。石蒜裂碱乙醚能对抗肾上腺素对血管  $\alpha$  受体的兴奋作用, 说明本药作用可能在  $\alpha$  受体或  $\alpha$  受体之后的环节, 但用芬妥胺 1mg/kg 阻滞  $\alpha$ -肾上腺素能受体后仍有降压, 提示其作用很可能是在  $\alpha$  受体有关联的下一个环节。在离体兔耳灌流实验中(药物浓度在  $1 \times 10^{-8}$ )证明有扩张兔耳血管作用, 故本药通过直接扩张血管引起降压的可能性不能完全排除。用心得舒 1mg/kg 完全阻滞  $\beta$ -肾上腺素能受体后本药的降压作用减弱, 推测血管  $\beta$  受体可能参与降压作用。综上所述我们认为石蒜裂碱乙醚的降压机制主要是外周作用, 可能影响血管  $\alpha$  和  $\beta$  受体效应的公共环节而引起血压下降。

断奶小鼠每天用本药大剂量灌胃不影响小鼠的生长; 狗一次大剂量静注除 1 只发现肝功能有可逆性 SGPT 升高外, 对血象、肾功能及心电图无明显影响, 故石蒜裂碱乙醚的毒性不大。

## 参 考 文 献

- 1 羽野寿、松井正规. 日本药理学杂志 1960 年 1 月 20 日, 56 (1): 23 §

2 Levina TA, Romanovskaya AI. *Farmakol Alkaloidov Glukozidov, Akad Nauk Uzb SSR, Khim-Pokhuol Biol Otd*, 77, 1966 (Russ), (CA 1967 Sep 25; 67 (13):62938d  
3 丁光生. 药学通报 1978年10月; 13 (2):65

4 Feldberg W, Sherwood SL. *J Physiol (Lond)* 1953 Apr; 120 (1-2):3P  
5 Reis HR, van Zwieten PA; *Arch int Pharmacodyn* 1967 Oct; 169 (2):494

*Acta Pharmacologica Sinica* 1980 Sep; 1 (1):30-34

## HYPOTENSIVE EFFECTS OF 9-O-ETHYL LYCORENINE-HCl

WANG Hong, GU Tian-hua, GU De-guan, WU Shi-wei, CAI Ming-de, QIU Xi-sheng, ZHAO Guang-sheng, SHEN Gia-qi

(Shanghai Research Institute of Hypertension, Shanghai)

**ABSTRACT** In anesthetized rats, cats and dogs, intravenous injections of 9-O-ethyl lycorenine-HCl 1-20 mg/kg reduced the blood pressure by 30-80 mm Hg, the depressor effect lasting more than 2 hours. In normotensive rats this compound (50-100 mg/kg daily by gavage) lowered arterial blood pressure more than reserpine (1 mg/kg daily) did. In two-kidney Goldblatt hypertensive rats gavage of this agent 20-50 mg/kg daily also lowered blood pressure significantly. Intravenous administrations of 3-10 mg/kg to hypertensive dogs produced some hypotensive effect too. The mechanism of this hypotensive action appears to be peripheral

in nature.

The acute oral and iv LD<sub>50</sub> in mice were 765±31 and 106±4 mg/kg, respectively. It did not affect the growth of the weaned mice fed daily with 200 mg/kg for 4 weeks. In 4 healthy dogs a single iv injection of 50-60 mg/kg did not yield abnormal changes in the blood count, blood BUN and ECG, except that 1 dog appeared momentary elevation of SGPT which returned to normal level 6 days after withdrawal of the drug.

**KEY WORDS** 9-O-ethyl lycorenine-HCl; hypotensive effects; two-kidney Goldblatt hypertensive rats and dogs; toxicities