

烈香杜鹃油对心血管系统的药理作用

杜继曾 李庆芬 刘立庆 龚生兴* 李明星** 邢定介 (中国科学院西北高原生物研究所, 西宁)

提要 烈香杜鹃油对离体大鼠心脏有减慢心率和降低心收缩力的作用。麻醉大鼠静脉滴注烈香杜鹃油直至死亡, 心电图呈现 P-R、Q-T 间期延长和 QRS 增宽。清醒大鼠及兔以不同给药途径连续给药数日, 除心率变慢, ECG 无明显改变。烈香杜鹃油可阻止垂体后叶素引起的兔与大鼠 ST-T 的变化。显著提高大、小鼠急性减压缺 O₂ 的耐受力。增加狗颈内动脉血流量和降低血管阻力。对麻醉兔有明显的一过性的降压作用, 急性降压的机制可能系抑制心脏活动和扩张血管所致。

关键词 烈香杜鹃油; 离体和原位心脏; 心电图; 耐缺 O₂; 颈内动脉血流; 降压作用

杜鹃花属中某些植物对心血管系统也有一定作用^(1,2)。我国将杜鹃制剂用于防治气管炎及心血管疾病, 例如闹羊花治高血压和心动过速⁽³⁾, 冠心丸治冠心病⁽⁴⁾。本文探讨烈香杜鹃油对心血管系统的药理作用。

实验材料

烈香杜鹃油系从烈香杜鹃 (*Rhododendron*

anthopogonoides Maxim.) 植物的嫩枝叶, 经水蒸气蒸馏出之芳香挥发油。实验时, 将油剂用吐温 80 助溶, 并视实验要求, 以生理盐水或洛氏液稀释成乳剂(下称杜鹃油)备用。其它药物均为市售品。

实验动物有小白鼠(18—25 g)、大白鼠(100—350 g)、家兔(2.0—3.5 kg)和狗(19—36 kg), 雌雄兼用。

实验结果

一、烈香杜鹃油对大鼠离体灌流心脏的作用 按 Langendorff 氏法, 用 38°C 恒温洛氏液, 以高度 70 cm 恒压灌流心脏。观察心率、收缩振幅和冠脉流量。

1. 对正常离体心脏活动的影响 灌流液中注射杜鹃油 0.48 mg, 明显地抑制心率和心肌收缩幅度, 增加冠脉流量(表 1)。

2. 抗乌头碱作用 注射乌头碱 0.01 mg

表 1 药物对离体大鼠心脏的作用

组别	剂量 (mg/只)	鼠心数 (只)	注射	心率 (次/min)		冠脉流量 (ml/min)		心肌收缩振幅 (mm)	
				$\bar{x} \pm SE$	P 值	$\bar{x} \pm SE$	P 值	$\bar{x} \pm SE$	P 值
杜鹃油	0.48	8	前	70 ± 6	<0.001	1.5 ± 0.1	<0.05	3.0 ± 0.4	<0.01
			后	59 ± 7		1.6 ± 0.1		2.3 ± 0.3	
乌头碱	0.01	7	前	66 ± 5	<0.001	1.9 ± 0.1	<0.01	3.3 ± 0.6	<0.01
			后	318 ± 24		1.7 ± 0.1		6.4 ± 1.3	
杜鹃油对抗 乌头碱	乌头碱 0.01	6	前	64 ± 6	<0.05	1.6 ± 0.1	>0.05	3.8 ± 0.8	<0.05
	杜鹃油 1.12		后	130 ± 24**		1.6 ± 0.1		4.3 ± 0.7*	

杜鹃油对抗乌头碱组与乌头碱组比较: *P<0.05; **P<0.001

后, 明显增加心率和收缩振幅, 然后每隔 2 min 注射杜鹃油 0.19 mg, 共 6 次, 有对抗乌头碱的效应(表 1)。

二、烈香杜鹃油对在体心脏活动的影响

大鼠 13 只, 戊巴比妥钠麻醉, 接人工呼吸器,

剖开左胸, 杠杆描记心脏搏动。外颈静脉插管给药, 30 s 注完。注射杜鹃油 50 mg/kg 后,

1979年9月18日收稿 1980年5月2日修回

* 现在通讯处: 浙江衢县卫生防疫站

** 现在通讯处: 青海省科学技术情报研究所

减慢大鼠心率约 14%，0.5 h 左右可恢复。心缩力无规律性改变，多呈现心缩力减弱。

三、烈香杜鹃油对心脏的毒性作用 大鼠 9 只，戊巴比妥钠麻醉，描记 II 导联心电图。仿 Marmo 等⁽⁶⁾法，外颈静脉注射 10% 的杜鹃油 50 mg/kg/分，直至死亡，计算致死量为 504 ± 8 mg/kg ($\bar{x} \pm SE$, 下同)。其心电图呈现心率减慢，给药后期出现 P-R、Q-T 间期延长，QRS 波群增宽及房室传导障碍等，直至心室纤颤死亡。

大鼠 13 只，每天腹腔注射杜鹃油 88 mg/kg，共 13 天，心电图仅见少数鼠心率减慢。兔 10 只，每天腹腔注射杜鹃油 20 mg/kg，共 10 天。另 7 只每天灌胃 143 mg/kg，共 7 天，心电图均无显著改变。

表 2 烈香杜鹃油对静脉注射脑垂体后叶素所致动物急性心肌缺血的影响

给药途径	给药天数	药物	每次剂量 (mg/kg)	动物 (只)	给杜鹃油后 T 波升高值 (mV) ($\bar{x} \pm SE$)	P 值
腹腔	10*	杜鹃油	20	兔 (7)	前 0.38 ± 0.03 后 0.23 ± 0.04	<0.025
		生理盐水	1.0 ml/只	兔 (9)	前 0.32 ± 0.06 后 0.34 ± 0.05	>0.05
静脉	1次	杜鹃油	80	兔 (6)	前 0.33 ± 0.01 后 0.24 ± 0.07	<0.05
		生理盐水	0.5 ml/只	兔 (3)	前 0.35 ± 0.08 后 0.60 ± 0.28	>0.05
口服	7	杜鹃油	143	兔 (7)	前 0.31 ± 0.02 后 0.24 ± 0.05	>0.05
		蒸馏水	0.3 ml/只	兔 (7)	前 0.45 ± 0.07 后 0.37 ± 0.05	>0.05
腹腔	13	杜鹃油	89	大鼠 (13)	前 0.57 ± 0.02 后 0.23 ± 0.10	<0.01
		生理盐水	0.5 ml/只	大鼠 (13)	前 0.54 ± 0.11 后 0.63 ± 0.09	>0.05

* 第 10 天又静脉注射 40 mg/kg 杜鹃油

五、烈香杜鹃油对急性减压缺 O₂ 耐受力的影响 小鼠和大鼠分别由腹腔和灌胃给药，之后 20 和 60 min，再分别施于 180 和 130 mm Hg 低压缺 O₂，以生存率和生存时间为指标，观察缺 O₂ 的耐受力。

四、烈香杜鹃油对实验性心肌缺血的预防作用 采用脑垂体后叶素引起心肌缺血模型^(6,7)，以心电图 T 波抬高的程度为指标，比较给垂体后叶素前、后 T 波抬高所增加的 %。

家兔耳静脉注射杜鹃油 80 mg/kg，1 min 后，注射后叶素 2 IU/kg，T 波抬高较给杜鹃油前明显降低，而吐温生理盐水对照组变化不明显(表 2)。每天腹腔注射杜鹃油 20 mg/kg，共 9 天，于第 10 天又从耳静脉注射 40 mg/kg，结果差异显著(表 2)。每天口服杜鹃油 143 mg/kg，共 7 天，无效。

大鼠每天腹腔注射杜鹃油 89 mg/kg 共 13 天后，再从舌静脉注射后叶素 1 IU/kg，结果杜鹃油可明显抑制垂体后叶素的 T 波抬高(表 2)。

小鼠腹腔注射 100, 200 和 400 mg/kg 的 3 个剂量组杜鹃油，生存率分别提高 1.1, 4.7 和 3.0 倍。杜鹃油显著地延长小鼠和大鼠缺 O₂ 生存时间(表 3)。

小鼠 40 只分为 2 组，分别由腹腔给杜鹃

表 3 烈香杜鹃油对鼠急性减压缺 O₂ 生存时间的影响

给药途径	药 物	剂 量 (mg/kg)	鼠 (只)	平均生存时间(s) ($\bar{x} \pm SE$)	P 值
腹 腔	生理盐水	0.1 ml/只 200	小鼠 (15)	61±5	<0.001
	杜鹃油		小鼠 (15)	443±50	
腹 腔	生理盐水	1.0 ml/只 10 20	大鼠 (50)	129±10	<0.001
	杜鹃油		大鼠 (20)	449±41	<0.001
	杜鹃油		大鼠 (30)	556±26	<0.001
灌 胃	蒸 馏 水	0.2 ml/只 500	小鼠 (21)	112±13	<0.01
	杜鹃油		小鼠 (21)	215±28	

油 200 mg/kg 及盐酸罂粟碱 40 mg/kg, 两组存活时间分别为 513±59 和 253±64 s, 差异非常显著(P<0.001)。

肾上腺素(E)和去甲肾上腺素(NE)可增加心肌氧耗, 因而会降低机体对减压缺 O₂ 的耐受力。实验用 60 只小鼠, 分成 3 组。第 1 组小鼠腹腔注射杜鹃油 200 mg/kg 后 15 min, 再皮下注射 E 1 mg/kg 或 NE 2 mg/kg, 再经 15 min 接受缺氧; 第 2 组腹腔注射吐温生理盐水后 15 min, 再皮下注射 E 1 mg/kg 或 NE 2 mg/kg; 第 3 组给等容量吐温生理盐水作为对照组。给 E 和 NE 小鼠的平均生存时间分别为 45±5 和 42±7 s, 比吐温生理盐水对照组(125±26 s)缩短 64%和 65%(P<0.01)。给杜鹃油后再注射 E 或 NE, 小鼠平均生存时间为 554±48 和 468±61 s, 与单给 E 或 NE 组比较, 生存时间分别延长 11 和 10 倍左右, 有非常显著的差异(P<0.001)。杜鹃油加 E 和杜鹃油加 NE 组与吐温生理盐水对照组比较, 两组间差异也非常显著(P<0.001)。结果表明, 肾上腺素和去甲肾上腺素降低小鼠对缺 O₂ 的耐受力, 杜鹃油有提高因 E 和 NE 所致的降低缺 O₂ 耐受力的作用。

六、烈香杜鹃油对狗颈内动脉血流及兔耳血管的作用

1. 对一侧颈内动脉血流的影响 麻醉狗 3 只, 用气泡流量计测量颈内动脉血流量, 并计算血管阻力⁽⁸⁾。颈内动脉注射杜鹃油 1 或

2 mg/kg, 注射后 3 和 10 min 时颈内动脉血流量比注射吐温生理盐水对照分别增加 60±11%(P<0.01) 和 47±14%(P<0.05) 或 77±19%(P<0.01) 和 54±20%(P<0.05); 而血管阻力相应降低 32±8%(P<0.05) 和 23±13%(P>0.05) 或 49±5%(P<0.01) 和 42±5%(P<0.01)。对颈动脉血压无明显改变。股静脉注射 10 mg/kg 对血流无明显影响。

2. 对兔耳血管的作用 用洛氏液以恒温恒压法灌流保留耳大神经的离体兔耳。6 只兔耳, 在耳动脉注射 2 mg 杜鹃油, 1 min 时灌流滴数增加 80%, 与吐温洛氏液对照组相比差异显著(P<0.05), 3 min 后作用消失。股静脉注射杜鹃油 80 mg/kg, 1 min 灌流量增加 29%, 吐温洛氏液对照增加 6%, 两者无差异(P>0.05)。

七、烈香杜鹃油的急性降压作用

1. 麻醉兔 6 只, 静脉注射杜鹃油 50 或 80 mg/kg, 2 min 左右血压速降, 比给药前分别下降 47%和 72%, 两剂量组分别在 10 和 30 min 左右渐至恢复, 注射吐温生理盐水, 血压无明显变化。静注杜鹃油, 血压下降, 待恢复到原水平时, 再注射同剂量杜鹃油, 两次血压下降程度相近, 未见快速耐受现象。

2. 对 M-胆碱能和肾上腺素能的影响 兔 2 只, 剪断双侧迷走神经后再注射杜鹃油 80 mg/kg, 其降压作用无明显减弱, 表明它的降压不是通过迷走神经。兔 4 只, 静注杜

鹃油的前后观察乙酰胆碱(1 $\mu\text{g}/\text{kg}$)引起降压,无明显改变。静注阿托品 1 mg/kg 后,再静注杜鹃油,也不减弱杜鹃油的降压作用。表明杜鹃油降压作用与M-胆碱能系统无直接关系。

兔 3 只,静注杜鹃油的前后,观察肾上腺素(5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ iv)的升压反应,未发现有所减弱。静注杜鹃油后对阻断一侧颈总动脉血流引起的升压反应也无抑制。提示杜鹃油的降压不是通过阻滞肾上腺素能 α 受体和抑制血管运动中枢而实现的。

讨 论

一般认为,垂体后叶素导致的心电图 ST-T 变化,系冠脉痉挛,外周阻力增加,产生急性心肌缺血缺 O_2 的结果^(7,9)。本实验发现烈香杜鹃油能对抗垂体后叶素引起的 ST-T 的改变。也可提高大、小鼠减压缺 O_2 耐受力,特别是杜鹃油可提高给 E 和 NE 后降低小鼠的缺 O_2 耐受力,提示杜鹃油对心肌缺 O_2 可能有保护作用。为临床所观察到杜鹃油对冠心病心绞痛与缺血性心电图均有一定疗效提供了实验的依据,为今后在高原地区治疗缺 O_2 性疾病提

供了线索。

近年来,兰州军区第一医院观察到高血脂兔给予烈香杜鹃油,可明显减轻动脉粥样斑块的形成。应用于冠心病的防治,似更具临床意义。

致谢 本文所用烈香杜鹃油系我所王生新同志提供。

参 考 文 献

- 1 Толокнева АЗ. *Фармакол и токсикол* 1956 Янв-Фев; 19 (1) : 39
- 2 Лисевичкая ЛИ, Шинкаренко АЛ, Оганесян ЭТ. *Биол науки* 1968; (12) : 50
- 3 全国冠心病座谈会编. 一九七三年全国冠心病座谈会资料选编(摘要). 第 1 版. 北京:人民卫生出版社, 1974 : 272—273
- 4 同上, 1974 : 137—139
- 5 Marmo E, Coscia L, Cataldi S. *Jpn J Pharmacol* 1972 Jun; 22 (3) : 283
- 6 陈修、陈维洲、丁光生. 生理学报 1964 年 3 月; 27 (1) : 74
- 7 Black JW. *J Pharm Pharmacol* 1960 Feb; 12 (2) : 87
- 8 曾贵云、周远鹏、张丽英、范礼理. 中华医学杂志 1974 年 5 月; 54 (5) : 265
- 9 Хаджай ЯИ. *Фармакол и токсикол* 1961 Мар-апр; 24 (2) : 227

Acta Pharmacologica Sinica 1980 Dec; 1(2):105—109

CARDIOVASCULAR ACTIONS OF THE ESSENTIAL OIL OF *RHODODENDRON ANTHOPOGONOIDES*

DU Ji-zeng, LI Qin-fen, LIU Li-qing, GONG Sheng-xing, LI Ming-xing, XING Ding-jie
(Northwest Plateau Institute of Biology, Chinese Academy of Sciences, Xi-ning)

ABSTRACT A study on the pharmacologic effects of the essential oil of *R. anthopogonoides* (EORA) on the cardiovascular system revealed that

1. EORA produced a decrease of the cardiac contractility and heart rate in anesthetized rats and isolated hearts of rats,

2. The iv drip of EORA $504 \pm 8 \text{ mg}/\text{kg}$ ($\bar{x} \pm \text{SE}$) led to the death of anesthetized rats and ECG patterns showed lengthening of the intervals of P-R, Q-T and QRS complex. The different routes of administration of EORA at small daily doses for a few days did not produce a noticeable influence on the ECG of conscious rats and

rabbits except a slowing of the heart rate.

3. Intravenous injections of pituitrin induced a heightened T wave. This could be prevented by a pretreatment with iv EORA 80 mg/kg in rabbits or ip EORA 89 mg/kg/day for 13 days in rats. An ip or po administration of EORA elevated significantly the tolerance toward the acute hypoxia when the mice and rats were exposed to a reduced atmospheric pressure.

4. In anesthetized dogs, EORA caused a decrease of the internal carotid vascular resistance, so the blood flows were marked-

ly increased.

5. An iv injection of EORA 50 or 80 mg/kg produced a prompt and remarkable fall of the arterial blood pressure in anesthetized rabbits. The acute hypotensive action of EORA is chiefly due to its direct inhibitory effect on the cardiac activities and its vasodilatation.

KEY WORDS essential oil of *R. anthopogonoides*; isolated & *in situ* rat's heart; ECG; hypoxic tolerance; internal carotid blood flow; hypotensive effect