

## 环维黄杨星 D 的一些心血管作用

刘锡玖 姚明辉 方泰惠\* 宋运璞 伍必英 孙瑞元 (皖南医学院药理教研室, 芜湖 241000)

**提要** CVB 0.1-0.2 mg/l 和 0.2 g/l 对离体兔和蟾蜍心脏均有正性肌力和负性频率作用, 与强心甙无协同或相加作用。在常压缺 O<sub>2</sub> 下, CVB 能延长小白鼠耐缺 O<sub>2</sub> 时间。麻醉犬 iv CVB 1 mg/kg, 增加冠脉流量与增强心收缩力, 减慢心率效应相一致, 而 iv 6-8 mg/kg 时出现心律不齐及房室传导阻滞。小鼠 LD<sub>50</sub>: iv 为 8.9 mg/kg, ip 为 92 mg/kg, po 为 293 mg/kg。家兔亚急性毒性试验发现 3 兔肝脏有点状坏死灶, 提示临床用药应注意肝功能的变化。

**关键词** 环维黄杨星 D; 强心作用; 冠脉血流; 耐缺 O<sub>2</sub>; 毒性

黄杨科植物小叶黄杨 (*Buxus microphylla* Sieb et Zuce var. *sinica* Rehd et Wils.) 有行气活血, 祛湿通络之效。曾作抗结核和治疗疟疾之用<sup>(1)</sup>。临床试治冠心和风心病人均收到一定疗效。1974 年我室发现黄杨木粉煎剂及粗提物有强心和抗心律失常的作用。由南京空军卫生处及江苏植物研究所分别提得总碱, 并分离出数种生物碱, 其中 I 号碱为无色结晶, 经结构测定证实为环维黄杨星 cyclovirobuxine-D<sup>(2,3)</sup> (以下简称 CVB)。本文报告其心血管方面的一些作用和毒性试验。

### 方法与结果

#### CVB 对心脏的作用

1. 离体蟾蜍心脏用 CVB 0.1-0.2 mg/l 后, 心收缩力增强, 振幅增大 15% 左右。以无 Ca<sup>2+</sup> 任氏液灌流使振幅减小一半, 后再加 CVB 0.1 mg/l, 收缩振幅增加 37%。当药液

浓度为 0.4-0.8 mg/l 时, 出现心脏抑制, 房室传导阻滞, 最后心脏停止于半舒张状态。若药浓度低于 0.1 mg/l, 则对心脏无作用。

2. 离体兔心以 38°C 通 O<sub>2</sub> 的洛氏液, 在 66 cm H<sub>2</sub>O 柱恒压下灌流, 观察心收缩振幅, 心率和灌流量的变化。结果 8 只兔心用 CVB 1 ml (0.2 mg) 注入心插管的侧方橡皮管内, 给药后 (3 min 的  $\bar{x}$ ) 较药前收缩力增强, 灌流量也增加, 当加入 2% 戊巴比妥钠使兔心致衰, 再给本药 0.2 mg 变化就更加明显, 结果见表 1。

此外, 6 只麻醉猫 iv CVB 0.2 mg/kg 在位心脏出现同样的效应, 心收缩较药前增强 18±4%, 心率减慢 16±2%。

**CVB 对犬冠脉血流量的影响** 杂种犬 12 只, 体重 10.3±2.1 kg, ♀♂ 兼有, iv 戊巴比妥钠 30 mg/kg 麻醉, 气管插管, 人工呼吸, 用水银检压计直接描记颈总动脉血压, 左侧第 4 肋间开胸, 分离左冠状动脉前降支, 用日本光电 MF-26 型电磁流量计卡式探头, 测定冠脉血流量, 勾起心尖连于杠杆观察心收缩幅度, 并描记给药前后 II 导联心电图。

Iv CVB 0.5 或 0.8 mg/kg 不表现效应, 当

1980 年 12 月 27 日收稿 1981 年 9 月 10 日修回  
部分内容于 1980 年全国第一届心血管药理专业会上报告

\* 现在南京中医学院

Table 1. Changes ( $\bar{x} \pm SD$ ) of isolated rabbit hearts after cyclovirobuxine-D(CVB) 0.2 mg was injected into the perfusate.

Perfusate	Contractile force	Heart rate	Perfusion flow
Locke's soln	+7±2%	-15±4%	+35±6%
Locke's soln + 2% Sod. Pentobarbital	+27±7%	-12±4%	+39±7%

iv CVB 1 mg/kg 1 min 推完。冠脉前降支血流量增加高峰，多数出现于药后 2-3 min, 1-3 min 增加的平均血流量为  $51 \pm 12\%$ ，与对照组 iv 罂粟碱比较差异不显著见表 2。1-10 min 冠脉血流量较药前平均增加  $31 \pm 10\%$ ，每 min 血流变化率见图 1，给药后  $\frac{1}{2}$  min 开始心收缩渐增强，平均幅度增加  $38 \pm 8\%$ ，心率减慢  $24 \pm 8\%$ ，切断交感和付交感神经不影响 CVB 的作用。7 只狗药后心动周期普遍延长，平均由 0.2 延至 0.27 s。其中 5 只狗的 T 波倒置，3 只狗出现偶发早搏 (2-3 次/min)。一次 iv 6-8 mg/kg 致使狗出现多源性(房、室)早搏，房室传导阻滞，甚至心室纤颤，血压急骤下降，冠脉流量也显著减少。

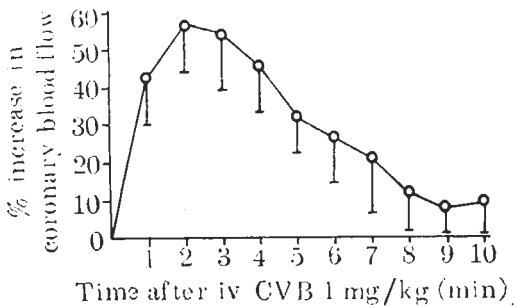


Fig 1. Effect of CVB on coronary blood flow in 12 anesthetized dogs

**CVB对离体血管灌流的影响** 离体兔耳<sup>(4)</sup> 11 只，用通 O<sub>2</sub> 的洛氏液在 36—38℃，50 cm H<sub>2</sub>O 柱下灌流，待灌流量稳定在 1.8-2.1 ml/min，改换含 Adr. 10<sup>-6</sup> 的洛氏液<sup>(6)</sup>，连续计数 3 min，平均流量稳定在 0.9-1.1 ml/min，由灌流系统注入 0.05% CVB 0.2 ml，作用消失后在同一标本上用 2% NaNO<sub>2</sub> 0.2 ml 作对照，结果见表 3，离体大白鼠后肢标本 10

Table 2. Changes ( $\bar{x} \pm SD$ ) after iv CVB (12 dogs) and papaverine (5 dogs)

	CVB 1 mg/kg	Papaverine 2 mg/kg	P value
Coronary blood flow			
1-3 min <sup>f</sup>	51±12%***	55±5%	>0.05
1-10 min <sup>f</sup>	31±10%***		
Contractile force	38±8%***	23±6%	<0.05
Heart rate	-24±8%***	12±7%	<0.01

Respective contrast \*\*\* P<0.01 #average value

Table 3. Effects of CVB on perfusion flows (ml/min,  $\bar{x} \pm SD$ )

	Drug	Before	After	Increase of per- fusion flow (%)	P value
Rabbit ears (n=11)	0.05% CVB	1.0±0.1	1.6±0.1	55±5	>0.05
	2% NaNO <sub>2</sub>	1.0±0.1	1.5±0.1	47±7	
Rathind limbs (n=10)	0.05% CVB	2.6±0.2	3.2±0.3	20±6	>0.05
	2% NaNO <sub>2</sub>	2.5±0.2	3.5±0.2	39±9	

只<sup>(4)</sup>，按上法同样灌流，压力为 60 cm H<sub>2</sub>O 柱，实验与对照药品各用 0.4 ml，结果见表 3，实验表明 CVB 对处于收缩状态的兔耳(主要为皮肤血管)和大白鼠后肢血管(肌肉血管为主)有不同程度的扩张作用，但作用短暂，4 min 即恢复原状，与对照药比较 P>0.05。

**CVB对小白鼠常压缺 O<sub>2</sub> 的影响** 小鼠 60 只，分 3 组，分别 ip CVB 0.8 mg/kg，心得安 30 mg/kg 及生理盐水组，测定常压下小鼠

缺 O<sub>2</sub> 存活时间, CVB 组为 14.2±0.6 min, 心得安组为 13.2±0.7 min, 均较生理盐水组 9.3±0.5 min 为长(P<0.01)。

### 毒性试验

1. 急性 LD<sub>50</sub> 体重 18-22 g 小白鼠 300 只, ♀♂ 兼有, 按体重随机分组, 分批实验。按 po 和 ip CVB 后 72 h 内的死亡率, 用改进 Kärber 氏法计算 LD<sub>50</sub>±95% 可信限结果如下: po 为 293±75 mg/kg, ip 为 89±18 mg/kg。另外观察 79 年和 80 年注射针剂的 ip LD<sub>50</sub> 分别为 92±7 mg/kg 和 92±12 mg/kg。按 iv 后 30 min 死亡率, 用分组序贯法计算而得 LD<sub>50</sub> 为 8.9±1.8 mg/kg。

2. CVB 亚急性毒性实验 家兔 24 只, 体重 1.9-2.3 kg ♀♂ 兼有, 分成 3 组, 2 组 CVB 的剂量分别为 1.2 mg/kg/d 和 0.3 mg/kg/d 用胶浆剂为辅料加入饲料中喂饲, 对照组给同容量蒸馏水。用药期间每周测体重, 外观观察, 3 组家兔体重增长曲线无明显差别, 进食和外观也无异常。药前, 药后 30 和 60 d 检查 ECG, 血象各 1 次, 未见明显改变。60 d 杀兔作病理检查, 心, 肺, 脾, 肾上腺未见特殊改变, 在 1.2 mg/kg/d 组中 2 兔和 0.3 mg/kg/d 组中的 1 兔, 肝脏有点状, 局灶性坏死灶, 对照组未见该种变化。

3. CVB 的生物毒效半衰期 小白鼠 40 只, 体重为 20±1.0 g, 分成 2 组, 一组由尾静脉 iv CVB 1 mg/ml 直至死亡, 测得最小致死量 MFD=23.1±1.7 mg/kg。另一组先用本药 LD<sub>1</sub> 的量 po, 24 h 再 iv CVB, 测得的 MFD=15.9±1.1 mg/kg, 二组差异显著(P<0.01)。

按毒效半衰期公式, 算出 24 h 毒效留存率为 7.16%, 由此计算出生物毒效半衰期。

$$\text{生物毒效半衰期} = \frac{-0.301 \times 24}{\log(7.16\%)} = 6.3 \text{ h}$$

4. CVB 对洋地黄毒性的影响 小鼠 90 只体重 20±2 g, 分成 3 组, 甲和乙组预先给 CVB 100.6 mg/kg/d (LD<sub>1</sub> 量), 和 116 mg/kg/d (LD<sub>10</sub> 量) po 3 d, 对照组不用药。第 3

天 po 后, 3 组均由 ip 洋地黄毒甙 1.33 mg/kg (预先测得的 LD<sub>20</sub> 量) 结果甲组死亡 4/30, 乙组死亡 6/28, 对照组死亡 7/30, 3 组间差异不显著。CVB 对洋地黄毒甙的毒性无增强或相加作用。

### 讨 论

CVB 在有效剂量下, 对离体蟾蜍, 兔心以及麻醉猫, 犬心脏均有强心作用, 收缩力加强同时心率减慢, 犬 ECG 出现 P-P 和 P-R 间期的延长, 不受切断交感, 付交感神经的影响, 提示了 CVB 的强心作用可能不是通过神经反射机制引起的, 临床试用于冠心和风心所发生的疗效可能与强心作用有一定关系。CVB 的化学结构亦为甙体化合物, 与洋地黄联用实验表明二药毒性无相加或增强, 但尚未得到临床验证。

在犬的冠脉流量实验中, 我们选用了左冠状动脉前降支, 虽较左旋支略细<sup>(6)</sup>, 但不影响实验结果。CVB 的有效剂量只有在 1 mg/kg 时, 才出现冠脉流量的增加, 当低于或高于此量时均无此作用。在中毒时, 心脏受抑同时冠脉流量也显著减少, 从离体器官灌流实验证明本药对皮肤, 肌肉血管有不同程度的扩张作用, 因此, 我们认为 CVB 引起的冠脉血流变化, 可能主要是由于强心作用的结果, 也与血管的直接作用有关。

家犬实验 iv 有效量 (1 mg/kg) 和中毒量 (6-8 mg/kg) 之间距离较近, 因此 CVB iv 的安全范围较小, 所以临床 iv 应特别慎重。与胡式冷等提出的看法<sup>(7)</sup> 相一致。CVB 的 po LD<sub>50</sub> 比 ip 大 3 倍, 比 iv 大 30 倍, po 为主要给药途径。临床用含 CVB 0.35 或 0.5 mg/片, tid, 多数病例疗程为 2 月, 毒副反应小, 病人自觉症状好转 ECG 得到改善者占 60%。虽据推算而得的生物毒效半衰期为 6.3 h, 但考虑在亚急性毒性试验中, 有 3 兔肝脏呈现点状, 局灶性坏死灶, 故长期 po 须注意肝功能的变化, 肝病患者暂以不用为妥。

总之, CVB 能有效地治疗冠心病, 凤心等疾病, 从另一些实验中发现它还具有抗心律失常, 缩小心肌梗塞范围, 改善心肌缺血<sup>(8)</sup>等作用, 故 CVB 可能是一种作用广泛, 新型的强心, 抗心律失常, 抗心绞痛的药物, 其确切的药理作用还有待于深入探讨。

**致谢** 安徽省医研所周仲达同志指导冠脉流量实验, 周晓琳同志参加部分工作, 病理检查由芜湖市第二人民医院病理科徐千里同志进行。

### 参 考 文 献

1 Brown KS, Kupchan SN. *J Am Chem Soc* 1964

*Acta Pharmacologica Sinica* 1982 Jun; 3 (2): 101—104

## SOME CARDIOVASCULAR EFFECTS OF CYCLOVIROBUXINE-D

LIU Xi-jiu, YAO Ming-hui, FANG Tai-hui\*, SONG Yun-ying, WU Bi-ying, SUN Rui-yuan (Department of Pharmacology, Wannan Medical College, Wuhu 241000)

**ABSTRACT** Cyclovirobuxine-D (CVB) 0.1—0.2 mg/l or 0.2 g/l exerted positive inotropic and negative chronotropic effects on isolated toad and rabbit hearts. It showed neither synergistic nor additive effects with cardiac glucoside. Under normobaric hypoxia, CVB prolonged the survival time of mice. In 12 anesthetized dogs, iv CVB 1 mg/kg caused a significant increase in coronary blood flow, an inotropic effect, a decrease in heart rate and iv CVB 6—8 mg/kg caused cardiac arrhythmias and A—V block.

Oct 20; 86 (20):4414

- 2 南京军区空军后勤部卫生处. 中草药通讯 1978 9月, (9): 6
- 3 王立中, 单文煊. 江苏医药 1979 年 10 月; 5(10): 14
- 4 田村丰幸. 药理学实验法, 协同医学出版社, 东京: 昭和 38 年版. 1964 年: 219,
- 5 李世英, 时 德, 吴凯南, 罗亿治, 朱治本, 刘文清. 中华医学杂志 1979 年 9 月, 59(9): 550
- 6 孔祥云, 杨月鲜, 赵根然, 凌风东. 中华心血管杂志 1980 年 9 月; 8 (3): 223
- 7 胡武冷, 周念辉, 范世藩. 中国药理学报 1981 年 6 月; 2(2): 101
- 8 方泰惠, 伍必英, 姚明辉, 孙瑞元, 吴人川. 中草药通讯 1979 年 4 月; (4): 33

The acute iv, ip and po LD<sub>50</sub> in mice were 8.9, 9.2, 293 mg/kg, respectively. In subacute toxic experiment in rabbits, the blood cell counts and ECG were not much changed. Histological examination revealed some localized necrotic lesions in the liver of 3 rabbits. It is suggested that the hepatic function should be watched during clinical trial with CVB.

**KEY WORDS** cyclovirobuxine-D; cardiotonic effect; coronary blood flow; tolerance for hypoxia; toxicities