

翠雀固灵的降压作用

连其深* 冯高阔 (江西医学院药理学教研室, 南昌 330006)

提要 翠雀固灵(DS)对麻醉犬、大鼠及清醒的肾型高血压大鼠均有迅速而持久的降压作用。降压初期呼吸加深加快, 降压期间心率变慢。DS的降压与其神经节的阻滞作用和直接抑制心脏有关, 它的降压作用可明显地被苯海拉明所对抗, 故组胺释放也可能是其降压机制之一。小鼠 LD_{50} 为 iv 117mg/kg, ip 329 mg/kg。

关键词 翠雀固灵; 降压剂; 神经节阻滞剂; 心肌收缩; 半数致死量

我们发现赣皖乌头总生物碱对麻醉犬、猫和家兔均有明显的降压作用。翠雀固灵(delsoline, DS)系从赣皖乌头总生物碱中分离出的 C_{10} 二萜类生物碱, 其化学结构见图 1⁽¹⁾。本文研究了 DS 的降压作用。

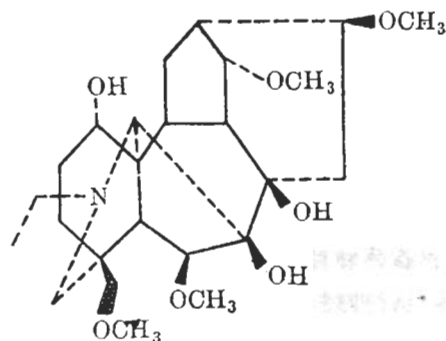


Fig 1. Delsoline

方法和结果

DS 为无色多角形结晶, 稳定, 难溶于水。实验时加 0.5% HCl 使其溶解, 生理盐水稀释成 1% DS 溶液备用(0.5 N $NaHCO_3$ 调整 pH 为中性)。麻醉均 iv 戊巴比妥钠。

麻醉动物急性降压实验 麻醉犬 5 只, iv DS 1.25 mg/kg 后, 血压在 1-2 min 内降至最低, 平均降低 $30 \pm SD$ 7%, 降压持续 46 ± 28 min。待血压复原平稳后, 再 iv DS 2.5 mg/kg,

血压亦经 1-2 min 降至最低, 平均降低 $47 \pm 3\%$, 降压持续 69 ± 12 min。降压初期呼吸加深加快, 降压期间心率减慢。

麻醉大鼠 5 只, iv DS 10 mg/kg, 15-30 s 后血压降至最低, 平均降低 $20 \pm 13\%$, 持续降压 24 ± 11 min。血压降至最低时, 心率减慢亦最明显, 平均减慢 $16 \pm 6\%$, 以后随血压的复原而恢复。

麻醉大鼠 5 只, 十二指肠内注入 DS 40 mg/kg, 给药后约 2 min 血压开始降低, 9-15 min 降到最低, 平均降低 $20 \pm 2\%$, 经 37-120 min 血压逐渐复原。降至最低时, 心率平均减慢 $21 \pm 3\%$, 以后心率随血压的恢复而复原。

实验性肾型高血压大鼠降压实验 30 只大鼠, 体重 250 ± 34 g。仿文献法⁽²⁾完全结扎左肾动脉。用尾容积法测量收缩压(测量仪是江西大学生物系制造)。术后 3 周, 其中 13 鼠出现高血压。实验分两组, 给药组 7 鼠 ip DS 75mg/kg $qd \times 6$ d。对照组 6 鼠 ip 等容量生理盐水。均于 ip 后 0.5-1 h 测量其收缩压。结果见表 1。

Tab 1. Systolic blood pressure (mm Hg) 0.5-1 h after ip delsoline 75 mg/kg $qd \times 6$ d to renal hypertensive rats. ($\bar{x} \pm SD$) Compared with control * $p > 0.05$, ** $p < 0.05$ *** $p < 0.01$

| | Control(n=6) | Treated(n=7) |
|-----------|--------------|--------------|
| Before Rx | 164 ± 20 | 175 ± 22* |
| During Rx | d 1 | 149 ± 12** |
| | d 2 | 139 ± 30** |
| | d 3 | 138 ± 28** |
| | d 4 | 125 ± 19*** |
| | d 5 | 122 ± 20*** |
| | d 6 | 129 ± 27*** |
| After Rx | d 1 | 161 ± 40* |
| | d 2 | 161 ± 36* |
| | d 3 | 163 ± 31* |
| | d 5 | 173 ± 26* |
| | d 7 | 179 ± 28* |
| | d 1 | 167 ± 29 |
| | d 2 | 169 ± 31 |

1983年2月17日收稿 1984年4月10日修回

* 现在江西赣南医学院药理学教研室

对闭塞颈总动脉(BCO)加压反射的影响

麻醉犬7只,每隔5 min用动脉夹闭塞双侧颈总动脉15 s.如此共2次,测得iv DS前BCO升值(从 126 ± 12 升到 158 ± 18 mm Hg). iv DS 2.5 mg/kg,当血压下降最低时,BCO使血压从 69 ± 16 升到 72 ± 18 mm Hg.按公式:加压反应值% = [血压升高值/(原血压 - 60)] × 100加以校正计算⁽³⁾,结果在给药前加压反应值为48%,而给药后为33%.这提示DS有抑制BCO加压反射的作用.

对肾上腺素升压作用的影响 麻醉犬5只,每次iv盐酸肾上腺素10 μg.取得2次升压反应一致后,iv DS 2.5 mg/kg,降压最明显时再iv盐酸肾上腺素.结果给药前升高 28 ± 10 mmHg,给药后升高 55 ± 14 mmHg.表明DS对α肾上腺素受体没有阻断作用.

对神经节及神经肌肉接头的作用

1. 颈上神经节实验 麻醉犬5只,电刺激一侧颈迷走交感神经远心端(16 Hz, 3-10 V, 1 ms),间隔2 min刺激5 s,记录同侧瞬膜收缩曲线.采用同侧舌动脉逆向注射法给药⁽⁴⁾.试验药物对瞬膜的作用,经舌动脉注入生理盐水或1% DS 0.4 ml后,均不影响瞬膜收缩.夹住颈外动脉,经舌动脉注入生理盐水0.4 ml到神经节部位,瞬膜收缩不受影响;而注入1% DS 0.4 ml瞬膜收缩被完全阻滞达8-10 min,此后瞬膜收缩才逐渐复原.

另5只麻醉犬,电刺激一侧颈迷走交感神经远心端(刺激参数同上),间隔2 min后夹住颈外动脉,经舌动脉注入0.01% ACh 0.2 ml到神经节部位,记录同侧瞬膜收缩曲线.按此法注入1% DS 0.4 ml后,电刺激及再次注入0.01% ACh 0.2 ml所致的瞬膜收缩均被完全阻断;此后注入0.1% ACh 0.4 ml,结果瞬膜出现收缩,但电刺激所致的瞬膜收缩仍被明显阻断(图2).

2. 腹腔神经节实验 麻醉犬5只,电刺激左侧内脏大神经远心端(16 Hz, 3-5 V, 10 ms),每隔2 min刺激5 s.取得2次升压效应一

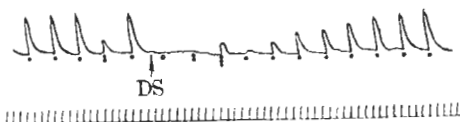


Fig 2. Influence of detsoline (DS) on contraction of the nictitating membrane in anesthetized dog (♀, 9.3 kg). Stimulation of preganglionic sympathetic nerve with rectangular wave pulses (·); Injection of 0.01% ACh 0.2 ml (:), 0.1% ACh 0.4 ml (:) and 1% DS 0.4 ml (↑) into the lingual artery with clamp on external carotid artery. Time interval: 30 s.

致后, iv DS 1.25 mg/kg, 降压最明显时, 升压效应减弱23-40%. 此作用随血压的恢复而消失.

3. 副交感神经节实验 麻醉犬5只, 电刺激颈迷走神经干外周端(16 Hz, 2-5 V, 10 ms, 5 s), 间隔2 min后iv ACh(1-3 μg/次), 如此交替进行. 待2次降压及心率减慢反应一致后, iv DS 2.5 mg/kg, 再电刺激迷走神经外周端所致的降压及心率减慢反应完全消失, 4-45 min后才逐渐复原. 但DS不影响外源性ACh的作用.

以上实验表明DS有阻滞犬颈上神经节、腹腔神经节以及心脏内迷走神经节的作用.

4. 在体神经肌肉阻断实验 家兔6只, 制备在体坐骨神经-胫前肌标本. 采用胫前动脉逆向给药法注入DS 6-8 mg后, 完全阻断电刺激坐骨神经外周端引起的胫前肌收缩(其中2只系部分阻断). 阻断前未见有肌肉兴奋现象. 此阻断作用持续2-13 min后, 肌肉收缩幅度才逐渐复原. 阻断期间并不影响直接电刺激肌肉所致的收缩效应. 甲基硫酸新斯的明0.04 mg可明显对抗DS的箭毒样作用. 提示DS在局部高浓度时可阻断神经肌肉兴奋的传递.

对犬后肢血管阻力的影响 采用恒速泵血管灌注法⁽⁵⁾, 引右股动脉血经SYB-Z型恒速输液泵灌注犬左股动脉. 5只麻醉犬iv DS 2.5 mg/kg后, 血压降低 $46 \pm 9\%$, 降压持续 50 ± 12 min; 后肢血管阻力降低 $37 \pm 13\%$, 仅经 10 ± 4 min就恢复到给药前水平. 股动脉导管

内注入 DS 0.25 mg/kg 后, 颈动脉血压未见改变, 后肢血管阻力却升高 8 ± 5 mm Hg, 表明 DS 对犬后肢血管没有直接扩张作用。

对心脏活动的影响

1. 离体蛙心实验 黑斑蛙 (*Rana nigromaculata* Hallowell) 12 只, 按 Straub 氏法制备离体蛙心。Ringer's 液中 DS 浓度 >20 mg/l 时, 心率开始呈现减慢; 浓度达 1-2 g/l 时, 心收缩振幅变小, 继而出现不同程度的房室传导阻滞。如换以 Ringer's 液, 可恢复正常心律和收缩振幅。

2. 离体兔心灌流实验 家兔 6 只, 按 Langendorff 氏法进行离体兔心灌流。待心脏活动稳定后, 从心脏插管的侧支注入 1% DS 0.2 ml, 立即记录给药后心率、冠脉流量和心收缩振幅, 并与给药前比较。结果见表 2。

Tab 2. Effect of delsoline 2 mg injected into the perfusing aorta on heart rate (HR), coronary arterial flow (CAF) and cardiac contraction amplitude (CCA) in isolated hearts of 6 rabbits. $\bar{x} \pm SD$. * $p > 0.05$, ** $p < 0.05$, *** $p < 0.01$

| Time (min) | HR (beats/min) | CAF (ml/min) | CCA (%) |
|------------|----------------|--------------|------------|
| 0 | 160 ± 19 | 21 ± 4 | 100 |
| 1 | 130 ± 12*** | 16 ± 4* | 63 ± 10*** |
| 2 | 114 ± 14*** | 15 ± 3** | 70 ± 8*** |
| 3 | 118 ± 17*** | 15 ± 3** | 74 ± 8*** |
| 4 | 121 ± 21*** | 16 ± 4** | 78 ± 7*** |
| 5 | 128 ± 23*** | 16 ± 4** | 83 ± 10*** |
| 6 | 131 ± 23*** | 16 ± 4** | 89 ± 12* |
| 7 | 135 ± 21** | 17 ± 3** | 93 ± 14* |
| 8 | 135 ± 24** | 18 ± 2* | 93 ± 13* |
| 9 | 138 ± 21** | 17 ± 3** | 92 ± 14* |
| 10 | 138 ± 21** | 17 ± 2** | 93 ± 13* |

3. 在体犬心实验 麻醉犬 5 只, 开胸后人工呼吸, 同步记录血压和心脏收缩曲线。iv DS 2.5 mg/kg 后, 血压降至最低时, 心收缩振幅减弱 $38 \pm 5\%$, 心率减慢 $20 \pm 7\%$ 。

盐酸苯海拉明对 DS 降压作用的影响 麻

醉犬 6 只, iv 盐酸苯海拉明 5-8 mg/kg, 证明已阻断磷酸组胺(10-20 μg/次)的降压作用后, iv DS 2.5 mg/kg, 血压仅降低 $19 \pm 8\%$, 降压持续时间仅 23 ± 6 min。与单独 iv DS 2.5 mg/kg 比较, 差异非常显著($p < 0.001$)。表明盐酸苯海拉明可明显对抗 DS 的降压作用。

急性毒性实验 小鼠体重 18-22 g, ♀♂各半, 每组 10 鼠。ip 6 个剂量, 相邻剂量比为 0.85, 给药容量 20 ml/kg; iv 5 个剂量, 相邻剂量比为 0.8, 给药容量 10 ml/kg。给药 1 次后观察 3 d 内小鼠死亡数。采用机率法计算 LD₅₀⁽⁶⁾。结果小鼠 LD₅₀(95%可信限)为 iv 117 (105-130)mg/kg, ip 329(295-367) mg/kg。

讨 论

本研究表明 DS 既可阻滞犬颈上、腹腔神经节, 又可阻滞心脏内迷走神经节, 此种无选择性正说明 DS 是神经节阻滞剂而非肾上腺素能神经阻滞剂。这亦可能是 DS 抑制 BCO 加压反射的原因。

DS 的直接减慢心率和抑制心肌收缩力也是其降压的原因之一。但应指出, DS 的神经节阻滞作用在其降压中占有决定性意义, 犬后肢血管恒速灌流实验正说明了此点。因为是恒速灌流, 这就排除了心脏方面的影响。iv DS 后, 后肢血管阻力明显降低, 这显然是神经节阻滞后的继发性作用。鉴于 DS 的降压作用可明显地被盐酸苯海拉明所对抗, 推测其降压可能亦与促进组胺释放有关。

根据文献记载, 下列神经节阻滞剂小鼠 ip LD₅₀ 分别为: 碘化环轮宁 2.9 mg/kg⁽⁷⁾; 喷妥林铵 36 mg/kg, 美加明 39 mg/kg, 六烃季铵 42 mg/kg, 四乙铵 56 mg/kg⁽⁸⁾; 潘必定 175 mg/kg⁽⁹⁾。而 DS 为 329 ± 36 mg/kg, 其 LD₅₀ 与犬、大鼠的有效降压剂量比值较大, 表明 DS 的毒性较低。

本研究即将完成之际, Finer-Moore 等⁽¹⁰⁾指出二萜生物碱 acomonine 的化学结构有误, 实际上就是 DS。因此文献^(11,12)报道的 acomo-

nine 就是 DS 的药理作用。本研究结果实际上是证实和进一步补充了 DS 的药理作用。

致谢 承杨藻宸、谭世杰、周正教授和王大元副研究员审阅。本院陈葆仁副教授指导提取、鉴定并供给部分 DS。郭丽莉同志参加部分技术工作。

参 考 文 献

- 1 陈葆仁、杨义芳、田如美、张长益、肖幼静、刘铭勋. 药学学报 1981; 16 : 70
- 2 Cangiano JL, Sargent CR, Maldonado MM. *J Pharmacol Exp Ther* 1979; 208 : 310
- 3 Prochnik G, Maison GL, Stutzman JW. *Am J Physiol* 1950; 162 : 553
- 4 Trendelenburg U, Haeusler G. Nerve-muscle preparation of the nictitating membrane. In: Daniel EE, Paton DM, eds. *Methods in pharmacology*; vol 3. 1st ed. NY : Plenum, 1975 : 457-68

- 5 郭兆贵、许树梧、贾宏钧,等. 中医杂志 1980; 21 : 73
- 6 Finney DJ. *Probit analysis*. 2nd ed. London: Cambridge University Press, 1952
- 7 孙周、阳兴玉、戴中林、金国章、张振德. 中国药理学报 1980; 1 : 23
- 8 Stone CA, Torchiana ML, Navarro A, Beyer KH. *J Pharmacol Exp Ther* 1956; 117 : 169
- 9 Spinks A, Young EHP. *Nature* 1958; 181 : 1397
- 10 Finer-Moore J, Mody NV, Pelletier SW, Gray NAB, Crandell CW, Smith DH. *J Org Chem* 1981; 46 : 3399
- 11 Khamdamov I, Dzhakhangirov FN, Sadritdinov FS. *Dokl Akad Nauk Uzb SSR* 1975; 32 : 37. (CA 1976; 84 : 84349 r)
- 12 Tulyaganov N, Dzhakhangirov FN, Sadritdinov FS, Khamdamov I. Pharmacology of some acornite alkaloids. In: Sultanov MB, ed. *Farmakal Rastit Veshchestv*. 1st ed. Tashkent: Izd "Fan" Uzb, 1976 : 76-91. (CA 1978; 89 : 140208 m)

Acta Pharmacologica Sinica 1985 Mar; 6 (1) : 37-40

HYPOTENSIVE EFFECT OF DELSOLINE

LIAN Qi-shen, FENG Gao-hong (Dept Pharmacology, Jiangxi Medical College, Nanchang 330006)

ABSTRACT Delsoline (DS) is a C_{19} -diterpenoid alkaloid isolated from the roots of *Aconitum finetianum* Hand-Mazz. With ip DS 1.25, 2.5 in anesthetized dogs and 10 mg/kg in rats, the arterial blood pressure (BP) decreased rapidly by 30%, 47% and 20%, respectively. Afterwards, the reduced BP gradually returned to the control levels. In conscious rats hypertension induced by ligation of left renal artery, DS 75 mg/kg (qd \times 6 d) ip resulted in a marked fall of systolic BP accompanied by a slow heart rate and an early enhanced respiration amplitude.

Experiments on the superior cervical, cervical and intracardiac vagal ganglia of dogs revealed that DS had a ganglioblocking effect. DS 6-8 mg injected into anterior tibial artery of rabbits exhibited a curare-like effect on the anterior tibial muscles. DS produced a negative inotropic action on isolated hearts of frogs and rabbits or intact hearts of dogs, when blood from right femoral artery was pumped at a constant speed into left femoral artery in

dogs, vascular resistance in left hind-limb and carotid BP were conspicuously reduced by iv DS 2.5 mg/kg. When DS 0.25 mg/kg was injected into the femoral artery, the vascular resistance increased slightly but the carotid BP did not change. DS 2.5 mg/kg inhibited the pressor reflex initiated by bilateral carotid occlusion, but did not antagonize or reverse the pressor response resulted from iv epinephrine 10 μ g in dogs.

These results suggest that hypotensive effect of DS is mainly attributable to its ganglionic blocking. Its negative cardiac inotropic effect is involved in the hypotensive action. Since the hypotension can be significantly attenuated by diphenhydramine, histamine release may also play a role in the hypotensive effect.

The acute LD_{50} of DS in mice were iv 117 mg/kg and ip 329 mg/kg.

KEY WORDS delsoline; antihypertensive agents; ganglionic blockaders; myocardial contraction; acute LD_{50}