

中国药理学报 1987年5月; 8(3): 247-250

八厘麻毒素的降压作用及其与中枢肾上腺素 α 受体的关系

陈兴坚、樊红鹰、姚育法、张家新、古维新、刘晓明、刘菊芳

(第一军医大学药理教研室, 广州 510132)

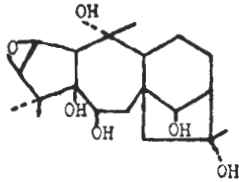
提要 麻醉兔耳 iv 八厘麻毒素降压显著, 小剂量侧脑室注射(icv)亦有明显的降压效应。此效应可被 icv 酚

妥拉明和哌唑嗪明显减弱。育亨宾能完全抵消其降压作用。本品亦能降低大鼠血浆肾素活性。表明八厘麻毒素的降压机理似与激动中枢肾上腺素 α_2 受体有密切关系。

1985年9月30日收稿 1986年8月20日修回

关键词 八厘麻毒素；酚妥拉明；育亨宾；哌唑嗪；降压剂；脑室内注射；肾素

八厘麻毒素(rhomotoxin)系杜鹃花科羊躑躅 *Rhododendron molle* G. Don 成熟果实的有效成分。降压作用迅速且较强，用于高血压病的抢救，效果佳⁽¹⁻³⁾。降压机理已有报道^(1,3-5)。毛焕元等⁽⁴⁾提出：本品降压不受 α 、 β 受体阻断剂的影响，并以等量八厘麻毒素注入椎动脉、脑室内和静脉，发现 iv 给药降压最佳，认为八厘麻毒素无中枢降压作用。笔者发现八厘麻毒素同样能降低兔平均动脉压，且小剂量注射于脑室有明显的降压效应，本文就八厘麻毒素的中枢降压机理作一研究。



Rhomotoxin

材 料

八厘麻毒素系武汉医学院第一附属医院药剂科生产；酚妥拉明系上海第十三制药厂生产；育亨宾系美国 Sigma 公司生产；盐酸哌唑嗪系北京医药工业研究所生产；血管紧张素 I 药箱系上海高血压研究所提供；1270 Rackgamma II Gamma counter 系瑞典 LKB 生产。SJ-III 型二道生理记录仪系绵阳涪江机器厂生产。

方法与结果

兔，♀♂不拘，乌拉坦 1.0 g/kg iv 麻醉，

气管插管，接人工呼吸机 54 次/min，每分通气量 1 L，股动脉描记平均动脉压于二道生理记录仪上。侧脑室给药见⁽⁷⁾。所有血压均在给药后 3 min 内观察其最低值，比较其最低值的变化。所有结果均以 $\bar{x} \pm SD$ 表示；统计学上的显著性均以给药前、后自身对照或者组间比较进行 t 测验。

八厘麻毒素的降压作用 兔 5 只，体重 $2.4 \pm SD$ 0.3 kg，耳静脉注入八厘麻毒素 8 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ，血压逐渐下降，所有兔均在 1 min 内达到最低值，然后逐渐回升，至 15 min 左右接近正常，最低值从给药前 12.7 ± 3.1 kPa (95 ± 23 mmHg) 降至 7.2 ± 1.3 kPa (54 ± 10 mmHg)，降压幅度为 5.5 ± 1.6 kPa (41 ± 12 mmHg)，平均降压 43%，而等量生理盐水(NS)耳静脉注入后，血压几乎无变化(见表 1)。

八厘麻毒素的中枢降压作用 兔 5 只，体重 2.5 ± 0.4 kg，耳静脉注射八厘麻毒素 1.2 μg (30 μl)/kg，3 min 内血压几乎无变化，而等量、等容量本品注入侧脑室 1-2 min 内血压降至最低值，从给药前 14.3 ± 1.3 kPa 降至 8.1 ± 0.7 kPa，降压幅度 6.1 kPa，平均降低 43%(表 1)。同时，icv 等容量生理盐水，3 min 内血压从 13.7 ± 1.9 kPa 降至 13.6 ± 1.5 kPa，几乎无变化；与 icv 八厘麻毒素比较，相差非常显著($p < 0.01$)。

酚妥拉明对八厘麻毒素降压作用的影响

兔 6 只，体重 2.6 ± 0.4 kg，侧脑室一次注入酚妥拉明 50 $\mu\text{g}/50 \mu\text{l}$ ，血压波动于 15.1 ± 1.1 kPa，10 min 后，再 icv 八厘麻毒素，3 min 内血压仅轻度下降，而后血压逐渐回升，降压幅度为 2.0 ± 1.1 kPa，平均降低 14%(见表 2)。

Tab 1. Antihypertensive effect of rhomotoxin on mean arterial blood pressure (kPa) of rabbits. $n=5$, $\bar{x} \pm SD$. *** $p < 0.01$ compared to saline(iv). †† $p < 0.01$ compared to rhomotoxin(iv) and saline(icv).

	$\mu\text{g}/\text{kg}$	Before	After	Change
Rhomotoxin (iv)	8	12.7 ± 3.1	7.2 ± 1.4	$-5.5 \pm 1.6^{***}$
Saline (iv)		14.2 ± 1.6	14.4 ± 2.0	$+0.2 \pm 0.4$
Rhomotoxin (icv)	1.2	14.3 ± 1.3	8.2 ± 0.7	$-6.1 \pm 1.6^{\dagger\dagger}$
Rhomotoxin (iv)	1.2	13.9 ± 1.6	13.6 ± 1.7	-0.3 ± 0.1
Saline (icv)		13.7 ± 1.9	13.6 ± 1.5	-0.1 ± 0.4

Tab 2. Influence of pretreatment with phentolamine, yohimbine and prazosin on mean arterial blood pressure (kPa) in rabbits induced by icv rhomotoxin 1.2 $\mu\text{g}/\text{kg}$. $\bar{x} \pm \text{SD}$. *** $p < 0.01$, compared to saline group.

Pretreatment	n	After pretreatment	After rhomotoxin	Change
Phentolamine	6	14.7 \pm 1.4	12.7 \pm 1.7	-2.0 \pm 1.1***
Yohimbine	5	13.5 \pm 2.7	13.5 \pm 2.3	0 \pm 0.6***
Prazosin	5	14.0 \pm 1.2	12.7 \pm 1.3	-1.3 \pm 0.7***
Saline	5	14.3 \pm 1.3	8.2 \pm 0.7	-6.1 \pm 1.6

育亨宾(yohimbine)对八厘麻毒素降压作用的影响 兔5只, 体重2.5 \pm 0.2 kg. icv育亨宾50 $\mu\text{g}/50 \mu\text{l}$, 15 min内血压波动于13.4 \pm 1.6 kPa, 15 min后, 自侧脑室注入等量八厘麻毒素, 后者的降压作用明显减弱以至消失, 其血压水平波动于给药前值 \pm 1.1 kPa之间, 平均动脉压几乎无变化(见表2)。

哌唑嗪(prazosin)对八厘麻毒素降压作用的影响 兔5只, 体重2.8 \pm 0.4 kg, icv哌唑嗪30 $\mu\text{g}/30 \mu\text{l}$, 15 min内, 血压轻度下降, 平均降压1.7 \pm 0.5 kPa. 15 min后, icv等量八厘麻毒素, 所有兔血压仅轻度下降, 平均降压1.3 \pm 0.7 kPa, (见表2)。

八厘麻毒素对大鼠血浆肾素活性的影响

大鼠5只, $\text{♀}\text{♂}$ 不拘, 体重252 \pm 26 g. 戊巴比妥钠ip 30 mg/kg麻醉, 用血管紧张素I放射免疫分析法测定血浆肾素酶活性, 方法见文献⁽⁸⁾。(用 γ -计数器计算放射活性, 自动计算血浆肾素)。采用自身对照, 计算给药前和给八厘麻毒素10-20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ iv后10 min血浆肾素值, 给药前为9.3 \pm 1.7 ng/(ml·h), 给八厘麻毒素后10 min为6.9 \pm 1.1 ng/(ml·h), 相差非常显著($p < 0.01$)。

讨 论

八厘麻毒素用于临床作为重症高血压病急救药物已多年, 但其降压机理各说不一。笔者应用本品于兔有降压作用, 且使用外周iv不引

起降压的剂量1.2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 进行icv, 血压在30 s内开始下降, 多在1 min(个别在2 min)内下降至最低值, 而icv等容量生理盐水血压却无明显变化。上述事实说明, 八厘麻毒素的降压作用与中枢神经系统有密切关系。进一步研究其中枢降压机理与受体关系时, 应用肾上腺素非选择性 α 受体阻断剂酚妥拉明, 能明显减弱八厘麻毒素的降压作用。进一步使用肾上腺素 α_1 受体阻断剂哌唑嗪和 α_2 受体阻断剂育亨宾, 发现哌唑嗪能明显减弱八厘麻毒素的降压效应, 而育亨宾却完全取消其降压作用, 经统计处理, 两组相差显著($p < 0.05$)。结果表明: 八厘麻毒素的降压作用似乎与激动中枢神经系统 α_2 受体更为密切。此外, Reid等报道⁽⁹⁾, 中枢降压药如可乐宁能通过中枢性调节, 降低肾交感神经活性而引起肾素分泌减少, 且降压与血浆肾素活性的变化有密切关系。Ganong⁽¹⁰⁾还提出, 中枢神经系统脑中抑制肾素释放的受体是突触后 α_2 受体。八厘麻毒素显著降低血浆肾素活性($p < 0.01$); 本文结果与文献^(9,10)结果相近。从上述结果, 我们初步认为, 八厘麻毒素的降压机理主要激动中枢突触后 α_2 受体, 降低肾交感神经活性, 进而抑制肾素分泌而产生降压作用。

参 考 文 献

- 1 毛焕元、涂源叔、聂福鼎、冯义柏. 八厘麻毒素对129例高血压患者快速降压的临床观察. 武汉医学院学报 1980; 9(1): 77
- 2 洪令煌、廖志坚. 八厘麻毒素对105例重症高血压快速降压疗效分析. 同上 1981; 10(1): 91
- 3 武汉医学院一附院内科. 八厘麻毒素对重症高血压病快速降压的临床应用. 中华心血管病杂志 1979; 7: 91
- 4 毛焕元、冯义柏、郭清桂、李崇渔、崔金镜、胡文淑. 八厘麻毒素对降低血压和减慢心率的机制研究. 武汉医学院学报 1984; 13: 367
- 5 方达超、曾繁典、冷大毛、江明性. 八厘麻毒素的血液动力学研究. 同上 1981; 10(1): 82
- 6 李治安、毛焕元. 八厘麻毒素对高血压患者降压前后的临床血液动力学观察. 同上 1982; 11(2): 80
- 7 陈兴坚、余传林. 闹羊花醇提物降压作用的研究

- 究。第一军医大学学报 1985; 5 : 194
- 8 李迪元、张 昫、陆以信、虞颂芬、陈贤妙、赵光胜。用灵敏的血管紧张素 I 放射免疫分析法测定血浆肾素酶活性。生物化学与生物物理学报 1979; 11 : 353
- 9 Reid IA, Macdonald DM, Pachnis B, Ganong WF. Studies concerning the mechanism of suppression of renin secretion by clonidin. *J Pharmacol Exp Ther* 1975; 192 : 713
- 10 Ganong WF. Relation of central α -adrenoceptor and other receptor to the control of renin secretion. *Chest* 1983; 83 (suppl) : 299

Acta Pharmacologica Sinica 1987 May; 8 (3) : 247-250

Relation of antihypertensive effect and central α -adrenoceptor of rhomotoxin

CHEN Xing-Jian, FAN Hong-Ying, YAO Yu-Fa, ZHANG Jia-Xing, GU Wei-Xing, LIU Xiao-Ming, LIU Ju-Fang

(Dept Pharmacology, First Military Medical College, Guangzhou 510132)

ABSTRACT Rhomotoxin 8 $\mu\text{g}/\text{kg}$ iv caused a decrease of arterial blood pressure in rabbits. Small doses 1.2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ also showed antihypertensive effect when injected intracerebroventricularly but not when given intravenously. The antihypertensive effect of rhomotoxin 1.2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ icv was partially antagonized by the α -adrenoceptor blocker phentolamine 50 μg icv and α_1 blocker prazosin 30 μg icv and completely antago-

nized by α_2 blocker yohimbine 50 μg icv. The plasma renin activity of rats was suppressed 25.8% by rhomotoxin. These results suggest that the antihypertensive effect of rhomotoxin is closely related to central α_2 -adrenoceptors.

KEY WORDS rhomotoxin; phentolamine; yohimbine; prazosin; antihypertensive agents; intraventricular injections; renin