

乙酰天麻素对麻醉犬和兔的椎动脉和颈内动脉血流量的效应

陈植和、张正仙、王新华、向建鸣 (昆明医学院药理教研室, 昆明 650031)

熊建明、莫云强 (昆明制药厂中心试验室, 昆明 650100)

提要 乙酰天麻素(AG)200 mg/kg 十二指肠给药, 测定血液动力学效应。药后 10-60 min 犬椎动脉血流量明显增加(+15-30%), 其它血液动力学指标无明显改变; 兔颈内动脉血流量显著增加(+24-111%), 同时, 心输出量无明显变化。尼卡的平使兔颈内动脉血流量明显增加伴心输出量轻度增加。本实验结果提示 AG 对脑循环有一定的选择性作用。

关键词 乙酰天麻素; 尼卡的平; 脑血管循环; 椎动脉; 颈内动脉; 血液动力学; 犬; 兔

乙酰天麻素(acetylgastrodin, AG)系天麻素衍生物, 具有镇静作用, 急慢性毒性和致畸实验显示本品安全性大⁽¹⁾。在离体牛基底动脉条试验中 AG 可拮抗 5-HT 和 K^+ (40 mmol/L) 引起的收缩⁽²⁾。为进一步了解 AG 对整体动物的作用, 本研究观察本品对麻醉犬和兔血液动力学参数的影响。同时, 在兔实验中与强力脑血管扩张药尼卡的平(nicardipine)进行了比较。

材料和方 法

天麻素水溶性好, 但 AG 难溶于水及其它常用注射溶媒, 因此, 本实验采用 AG 混悬液麻醉动物十二指肠给药, 可与临床口服基本一致。

AG 由昆明制药厂中心试验室合成(纯度为 99.8%), 临用前磨细, 以 0.01% 吐温-80 的生理盐水配成 20% AG 混悬液。尼卡的平由湖北医药工业研究所合成并提供, 先用乙醇溶解为 2 mg/ml, 再用 0.01% 吐温生理盐水稀释为 250 μ g/ml。

麻醉犬血液动力学 杂种犬 16 只, $\text{♀}\text{♂}$ 兼用, 体重 $11.9 \pm \text{SD } 1.9$ kg, 随机等分为两

组, 戊巴比妥钠 30 mg/kg, iv 麻醉。经股动脉将充以肝素生理盐水的聚乙烯管插入至降主动脉, 接于 MPU-0.5 A 压力换能器测取平均动脉血压(mAP)。在第七颈椎水平分离出椎动脉(可见远心端进入横突), 套上内径 2 mm 电磁流量计探头; 在人工呼吸下沿左侧第 3 肋间隙开胸, 分离升主动脉并套上内径 14 mm 探头。连接于 MF-27 型方波电磁流量计, 分别测量右侧椎动脉流量(VAF)和主动脉流量, 后者作为心输出量(CO)。平均动脉血压和心输出量两项信号输入 EO-601 G 模拟乘除器, 得到总外周阻力(TPR)。从左颈总动脉插入充肝素生理盐水的心导管至左心室, 并连接于 MPU-0.5 A 压力换能器。测取左室内压(LVP)。此信号再按文献(3)方法处理后, 分别得到左室内压变化速率(LV dp/dt)和左室舒张末压(LVEDP)。描记 L_2 导联心电图计数心率(HR)。以上 8 项指标同步记录于 RM-6000 型多导生理仪。经剑突下切口分离出十二指肠并套上橡皮筋备作牵拉及给药。

麻醉兔颈内动脉流量和心输出量 日本种大耳兔 24 只, $\text{♀}\text{♂}$ 兼有, 体重 2.2 ± 0.4 kg, 随机均分为 3 组, 戊巴比妥钠 40 mg/kg iv 麻醉, 分离左侧颈总动脉所有颅外分支并结扎, 仅保留颈内动脉, 内径 2 mm 流量计探头置于颈总动脉; 人工呼吸下开胸, 分离出升主动脉并套上内径 4 mm 流量计探头, 连接于 MF-27 型流量计, 分别测取该侧颈内动脉血流量和心输出量。同上法, 分离出十二指肠备作牵拉及给药。

手术后稳定约 10 min, 先作牵拉及穿刺十二指肠假手术操作, 观察各项指标 10 min(在

Tab 1. Effects of saline (NS) and acetylgastradin (AG) 200 mg/kg intraduodenally on hemodynamics of anesthetized dogs. $n = 8$, $\bar{x} \pm SD$. * $p > 0.05$, ** $p < 0.05$, *** $p < 0.01$

| | | Change from control after medication | | | | | | |
|----------------|----|--------------------------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|----------------|----------------|
| Control | | 10 min | 20 min | 30 min | 40 min | 50 min | 60 min | |
| LVP(kPa) | NS | 14.8±3.1 | +0.3 ±0.7 | +0.4±0.7 | +0.8±0.8 | +0.7±0.8 | +0.4±1.1 | +0.5±0.9 |
| | AG | 13.3±1.7 | +0.4 ±1.3* | +0.8±1.9* | +0.4±3.1* | +0.5±3.2* | +0.1±3.6* | +0.4±2.8* |
| LVDp/dt(kPa/s) | NS | 352±139 | +23 ±44 | +25±54 | +33±58 | +35±63 | +20±65 | +12±63 |
| | AG | 323±69 | +10 ±40* | +27±66* | +27±108* | +35±127* | -3 ±164* | +35±144* |
| LVEDP(kPa) | NS | 0.5±0.3 | +0.1 ±0.1 | 0 ±0.1 | +0.1±0.1 | +0.1±0.3 | +0.1±0.3 | 0 ±0.1 |
| | AG | 0.4±0.3 | +0.1 ±0.1* | +0.1±0.1* | +0.1±0.1* | +0.1±0.1* | +0.3±0.5* | +0.4±0.7* |
| mAP(kPa) | NS | 14.1±2.5 | +0.3 ±0.7 | +0.5±0.5 | +0.5±1.5 | +0.5±1.2 | +0.1±2.1 | 0 ±2.1 |
| | AG | 12.7±1.9 | -1.7 ±0.9* | 0 ±1.7* | -0.4 ±2.5* | -0.3 ±3.2* | -0.8 ±3.9* | -0.3 ±3.2* |
| CO(L/min) | NS | 1.1±0.18 | -0.03 ±0.05 | -0.04 ±0.07 | -0.05 ±0.10 | -0.08 ±0.10 | -0.14 ±0.12*** | -0.19 ±0.16*** |
| | AG | 1.3±0.34 | -0.01 ±0.08* | +0.02 ±0.12* | -0.04 ±0.15* | -0.04 ±0.17* | -0.08 ±0.17* | -0.06 ±0.14* |
| TPR(kPa/L/min) | NS | 14.4±3.5 | +0.5 ±0.9 | +1.2±1.7 | +2.0 ±2.3** | +2.3 ±1.5** | ±2.3 ±1.7** | ±2.8 ±1.7** |
| | AG | 11.9±4.9 | +0.4 ±0.6* | +0.9±1.6* | +1.0 ±2.8* | +1.4 ±2.8* | -0.2 ±2.8* | +0.3 ±3.0* |
| VAF(ml/min) | NS | 21±9.2 | +0.8 ±3.0 | +1.6 ±2.6 | +1.3 ±1.5 | +0.6 ±1.4 | -0.9 ±2.9 | -1.6 ±3.5 |
| | AG | 19±3.8 | +2.9 ±1.4*** | +3.8 ±2.5*** | +5.3 ±2.8*** | +5.7 ±4.2*** | +4.4 ±5.0** | +4.8 ±4.3** |
| HR(beats/min) | NS | 210±20 | +2 ±5 | +2 ±5 | -2 ±11 | -4 ±13 | -6 ±11 | -4 ±11 |
| | AG | 187±35 | +3 ±12* | +1 ±10* | +3 ±23* | +5 ±22* | +4 ±30* | +7 ±22* |

NS: 0.01% Tween-80 in saline 1.0 ml/kg; AG; 20% acetylgastradin suspended in 0.01% Tween-80 saline ie, 1.0 ml/kg.

Tab 2. Effects of saline, AG and nicardipine intraduodenally on (A) cardiac output and (B) internal carotid flow of anesthetized rabbits. $n = 8$, $\bar{x} \pm SD$. * $p > 0.05$, ** $p < 0.05$, *** $p < 0.01$

| | | Change from control after medication (ml/min) | | | | | |
|----------------|---------|---|------------|-------------|-------------|--------------|--------------|
| Control | | 10 min | 20 min | 30 min | 40 min | 50 min | 60 min |
| Saline | 162±43 | -3.5±9.1* | -1.3±14.0* | -2.9±16.3* | -7.1±15.7* | -7.7±16.2* | -14.3±18.1* |
| A AG 200 mg/kg | 230±142 | -4.6±17* | -10.6±26* | -3.9±16* | -10±21* | -10±27* | -17±43* |
| Nic 250 µg/kg† | 116±34 | +8.3±9.5** | +10±9.7** | +14±11*** | +16±13*** | +9±18* | 0 ±15* |
| Saline | 8.6±4.3 | -0.4±1.2* | -0.5±1.2* | 0 ±1.3* | -0.6±1.3* | -0.5±1.5* | -0.6±1.9* |
| B AG 200 mg/kg | 9.5±3.8 | +2.3±2.1** | ±3.9±4.7** | +6.6±5.3*** | +9.1±6.1*** | +10.5±6.9*** | +10.3±7.8*** |
| Nic 250 µg/kg† | 6.9±3.0 | +1.4±2.8* | +2.8±3.0** | +4.9±2.9*** | +6.1±3.5*** | +5.2±3.8*** | +4.0±3.6** |

† 0.025% Nic suspended in 0.01% Tween-80 saline, 1.0 ml/kg.

此期间, 各项指标不能恢复接近原水平或不稳定的动物弃去不用), 待稳定后(约再经 5 min) 分别给予 AG 200 mg/kg (20% AG 混悬液 1.0 ml/kg); 0.01% 吐温生理盐水 1.0 ml/kg 及尼卡的平 250 μ g/kg (250 μ g/ml 稀释液即 1.0 ml/kg)。

结 果

麻醉犬血液动力学 AG 组和生理盐水组血液动力学各项参数测定结果列于表 1。

由表可见, 给予 AG 后的 10-60 min 椎动脉流量增加 15-30% ($p < 0.05, 0.01$), 其作用峰时在 30-40 min。其它各项血液动力学参数均无明显改变 ($p > 0.05$)。生理盐水组除 30-60 min 的总外周阻力轻度升高, 以及 50-60 min 的心输出量轻度下降趋势外, 其余各项参数均无明显改变。表现为 AG 选择性增加椎动脉流量的同时, 未见任何其它心血管效应(包括总外周阻力和心输出量在观察中后期之变化趋势)。

麻醉兔颈内动脉流量和心输出量 AG, 生理盐水和尼卡的平 3 组的测定结果列于表 2。

由表可见, 给予 AG 后 10-60 min 颈内动脉流量增加 24-111%, 其作用峰时在 40-60 min, 心输出量并无明显改变。生理盐水组的上述两项指标均无明显变化。尼卡的平组在药后 20-60 min, 颈内动脉流量增加 41-88%, 其作用峰时在 30-50 min, 心输出量在 10-40 min 有轻度增加 (+7-14%)。

讨 论

狗、猫头部颅内外血管存在丰富的吻合支(血管网, *retia mirabilia*)。事实上, 上颌动脉(眼内动脉支)是狗和猫脑供血最多的一支血管, 它们的颈内动脉较细且供血意义不大。兔的颈内动脉有一定程度的脑供血意义^(4,5)。因此, 本实验测定狗椎动脉和兔颈内动脉流量以反映脑血流量。但应指出, 我们考虑到兔的椎动脉结扎后供应脑的血流量会受到影响, 故

未结扎双侧椎动脉和对侧颈总动脉, 仅测得一侧颈内动脉流量, 其意义不如测定全脑血流量⁽⁶⁾。所以, 本实验未能在同一动物同时测定椎动脉和颈内动脉流量, 这是不足之处。

采用充肝素生理盐水的聚乙烯管和心导管测定动脉血压和心腔内压, 免全身肝素化; 且心导管经颈总动脉插入左心室代替目前通用的心尖插管⁽⁷⁾, 手术创伤减小, 血液动力学参数比较稳定持久。我们在预试中发现, 牵拉和穿刺十二指肠可引起心输出量和椎动脉或颈内动脉流量等项指标的明显改变, 5 min 后逐渐恢复至原水平, 为此, 采用牵拉和穿刺十二指肠假手术操作后 10 min 之测定值作为药前对照值。此外, 安排生理盐水组平行观察 60 min 以了解急性实验过程及空白溶媒所引起的变化趋势。结果说明本实验上述诸方面的干扰因素可以控制在允许的误差范围内。

AG 明显增加麻醉兔颈内动脉流量和麻醉犬椎动脉流量, 同时对心输出量、心率和血液动力学其它参数无明显影响。强力脑血管扩张药尼卡的平为二氢吡啶衍生物, 属于钙通道阻滞剂, 不论 *iv*(1.0-10.0 μ g/kg), *im*(3-30 μ g/kg), 或十二指肠给药(30-300 μ g/kg)均可使麻醉犬、猫、猴脑血流量显著持久增加。且反射性心肌收缩力增强⁽⁸⁾。我们在麻醉兔十二指肠给予尼卡的平(250 μ g/kg)也观察到颈内动脉流量显著增加的同时伴有心输出量轻度增高。相比之下, AG 未见有任何心脏效应。但由于本实验未同时测定股动脉等血流量, 仅用心输出量和总外周阻力无明显改变来说明 AG 对脑循环的选择性作用是有局限性的。

天麻素为对羟基苯甲醇的葡萄糖甙, 水溶性好, 在其糖上引入乙酰基衍生为 AG 后, 脂溶性大大提高, 不仅中枢镇静作用效价提高, 且对脑循环有明显作用。AG 虽可溶于聚乙二醇(PEG-400), 但以蒸馏水或生理盐水稀释时即析出。无法使聚乙二醇的浓度低于 50%。我们在预试的 6 只犬发现聚乙二醇 1.0 ml/kg, *iv* 有明显的心血管效应(未发表资料)。

Smith 等曾报道聚乙二醇浓度超过 40% 即可引起红细胞膜损伤, 发生溶血⁽⁹⁾。故本实验采用十二指肠给药。AG 给药后 10 min 即逐渐呈现供脑血流量增加效应, 提示本品脂溶性提高, 吸收迅速, 显效快。虽然 AG 对脑血管的作用活性不高, 所用剂量较大, 但鉴于本品口服几乎无毒性, 故对脑血管疾病可能仍有应用开发价值。

参 考 文 献

- 1 熊建明、莫云强、梁斌、陈植和、邓士贤。乙酰天麻素对小鼠和大鼠胎仔的影响。中国药理学报 1987; 8 : 57
- 2 李惠兰、苏芹、向建鸣、张子昭、莫云强。乙酰天麻素的血管平滑肌的解痉作用。药理学报 1986; 21 : 539
- 3 李云霞、黄倩霞、刘莉、周铁军。关于左室等容收缩相心肌收缩性能指标的实验研究。生理学报 1980; 32 : 97
- 4 Gillilan LA. Extra- and intra-cranial blood supply to brains of dog and cat. *Am J Anat*

- 1976; 146 : 237
- 5 Chungcharoen D, Daly M de B, Neil E, Schweitzer A. The effect of carotid occlusion upon the intrasinusal pressure with special reference to vascular communications between the carotid and vertebral circulation in the dog, cat and rabbit. *J Physiol (Lond)* 1952; 117 : 56
- 6 孙祺薰、陈维州、李晓玉、丁光生。防治血吸虫病药物的研究 XV. 吐酒石对兔脑血流的影响。生理学报 1959; 23 : 29
- 7 陈植和、王德成、李惠兰、魏均炳、王菊芬、杜元冲。三七根、叶、花皂甙对麻醉犬血流动力学的影响。药理学报 1983; 18 : 818
- 8 Takenaka T, Usuda S, Nomura T, Maeno H, Sado T. Vasodilator profile of a new 1,4-dihydropyridine derivative, 2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylic acid 3-[2-(N-benzyl-N-methylamino)]-ethyl ester 5-methyl ester hydrochloride (YC-93). *Arzneimittelforsch* 1976; 26 : 2172
- 9 Smith BL, Donald EC. Behavior of erythrocytes in various solvent systems III. Water-polyethylene glycols. *J Pharm Sci* 1967; 56 : 351

Acta Pharmacologica Sinica 1987 Jul; 8 (4) : 321-325

Effects of acetylgastrodin on vertebral and internal carotid artery blood flow in anesthetized dogs and rabbits

CHEN Zhi-He, ZHANG Zheng-Xian, WANG Xin-Hua, XIANG Jian-Ming

(Dept Pharmacology, Kunming Medical College, Kunming 650031)

XIONG Jian-Ming, MO Yun-Qiang

(Central Laboratory of Kunming Pharmaceutical Factory, Kunming 650100)

ARSTRACT Acetylgastrodin is a derivative of gastrodin which is an effective constituent of *Gastrodia elata*. In anesthetized dogs and rabbits, the hemodynamics with special reference to cerebral circulation were studied.

Following intraduodenally administration of acetylgastrodin suspension 200 mg/kg to dogs, the vertebral artery flow increased at 10-60 min (+15-30%, $p < 0.05, 0.01, n = 8$). The peak effect was

reached at 30-40 min, but no obvious influences to left ventricular pressure, left ventricular dP/dt , left ventricular end-diastolic pressure, mean arterial pressure, cardiac output, total peripheral resistance and heart rate were observed ($p > 0.05, n = 8$). Similarly, the internal carotid flow of rabbits markedly increased (+24-111%, $n = 8, p < 0.05, 0.01$), but the cardiac output did not change.

The hemodynamics after intraduodenal

saline had no significant change ($p > 0.05$, $n = 8$). However, in the same route, nicardipine $250 \mu\text{g}/\text{kg}$ caused a significant increase of internal carotid flow of rabbits ($+41 - 88\%$, $p < 0.05$, 0.01 , $n = 8$), with mild rise of cardiac output.

These results suggest that the effects of

acetylgastrodin on cerebral circulation seem to be selective.

KEY WORDS acetylgastrodin; nicardipine; cerebrovascular circulation; vertebral artery; internal carotid artery; hemodynamics; dogs; rabbits

* * * * *