

# 左旋千金藤立定对血压的影响及与 $\alpha$ 肾上腺素受体的关系

熊志翎、孙 周 (江西医学院药理教研室, 南昌 330006)

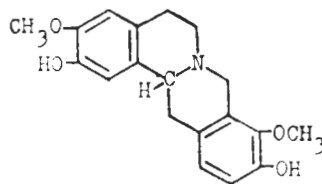
金国章、陈 熾 (中国科学院上海药物研究所, 上海 200031)

**提要** iv SPD 2.5 或 0.5 mg/kg 使犬和大鼠出现明显的降低颈动脉血压作用, 能为酚妥拉明和育亨宾所拮抗; 它使利血平化动物出现升压效应, 并为育亨宾、酚苄明和哌唑嗪所阻滞。提示 SPD 有激动突触前  $\alpha_2$  受体和降压作用, 大剂量 SPD 还可阻滞突触后  $\alpha$  受体和参与降压作用。经利血平处理后出现的升压作用可能与兴奋突触后  $\alpha_1/\alpha_2$  受体有关。

**关键词** 左旋千金藤立定; 降压剂;  $\alpha$  肾上腺素受体; 利血平; 育亨宾

左旋千金藤立定 (*l*-stepholidine, SPD) 是从云南防己科植物河谷地不容 (*Stephania intermedia* Lo) 中分离获得的生物碱<sup>(1)</sup>, 为四氢原小檗碱同类物 (tetrahydroprotoberberines, THPB)。SPD 是脑内多巴胺 (DA) 受体阻滞剂, 而且有部分激动剂的性质<sup>(2-5)</sup>, 动物表现有镇静、镇痛、抗吐和抗定向活动等作用, 可望推荐到临床用于中枢 DA 功能失调性疾病、复合麻醉以及镇静和镇痛等。在心血管系统方面, iv SPD 10 和 40 mg/kg 能引起麻醉犬血压明显下降, 伴有总外周阻力降低, 对心脏功能无明显不良影响<sup>(5,6)</sup>, 但对 SPD 的降压机理尚缺少系统研究。本文探讨 SPD 对血压的影响与  $\alpha$

受体的关系。



*l*-Stepholidine

## 药品与动物

SPD 由中国科学院上海药物研究所提供。用  $H_2SO_4$  0.05 mol/L 加热溶解, 以 NaOH 1 mol/L 调整 pH 至 5.0。盐酸育亨宾 (yohimbine hydrochloride) 系美国 Sigma 出品; 酚妥拉明 (phentolamine) 注射液系 Ciba 出品; 盐酸酚苄明 (phenoxybenzamine hydrochloride) 注射液系 Smith Kline & French 出品; 盐酸哌唑嗪 (prazosin hydrochloride) 系北京制药工业研究所出品; 重酒石酸去甲肾上腺素 (noradrenaline bitartrate, NA) 注射液系广州明兴制药厂出品; 盐酸肾上腺素 (adrenaline hydrochloride, Adr) 注射液系上海第十制药厂出品; 盐酸可乐定 (clonidine hydrochloride) 系丹阳制药厂出

品; 利血平(reserpine)注射液系广州 侨光制药厂出品。

犬体重  $10.4 \pm \text{SD } 1.5 \text{ kg}$ , 大鼠体重  $293 \pm 34 \text{ g}$ , 由本院动物室供应, 均为杂种,  $\text{♀}$   $\text{♂}$  兼用。

### 方法与结果

犬 iv 3% 戊巴比妥钠  $30 \text{ mg/kg}$ 、大鼠 ip 3.5% 戊巴比妥钠  $17.5 \text{ mg/kg} + 20\%$  乌拉坦  $0.5 \text{ g/kg}$  麻醉, 气管插管, 一侧颈总动脉连接汞检压计, 用 DJW-3 型电动记纹鼓描记血压。犬从股静脉给药, 大鼠从两侧颈外静脉给药, 激动剂  $0.1 \text{ ml/次}$ , 拮抗剂  $0.3-0.6 \text{ ml/次}$ 。在试验对受体的作用时, 一般先给受体激动剂, 待出现降压或升压作用, 且两次相似后, 再给予受体阻滞剂加同量受体激动剂。试验 SPD 的作用时, 一般用  $\text{H}_2\text{SO}_4$   $25 \text{ mmol/L}$  ( $\text{pH } 5.0$ ) 液作对照。

#### SPD 对麻醉动物的急性降压作用

1. SPD 对麻醉犬的急性降压作用 麻醉犬 12 只, 给药前平均血压为  $19.0 \pm 2.5 \text{ kPa}$  ( $142 \pm 19 \text{ mm Hg}$ ), iv SPD  $2.5 \text{ mg/kg}$ ,  $0.5-1 \text{ min}$  后血压降至  $13.2 \pm 2.4 \text{ kPa}$  ( $p < 0.01$ ), 平均降压  $33 \pm 8\%$ , 持续  $14 \pm 7 \text{ min}$ 。连续给药未见明显快速耐受性(图 1 A)。另有犬 7 只, iv SPD  $40 \text{ mg/kg}$  后, 血压由  $18.1 \pm 0.8 \text{ kPa}$  降至  $8.3 \pm 1.3 \text{ kPa}$  ( $p < 0.01$ ), 平均下降  $54 \pm 6\%$ , 持续  $118 \pm 27 \text{ min}$ , 降压幅度及降压持续时间均显著大于  $2.5 \text{ mg/kg}$  剂量组 ( $p < 0.01$ )。

2. SPD 对麻醉大鼠的急性降压作用 麻醉大鼠 16 只, 记录颈总动脉血压。iv SPD  $0.5 \text{ mg/kg}$ ,  $0.5-2 \text{ min}$  后血压降至最低, 由给药前  $14.4 \pm 1.9 \text{ kPa}$  降至  $10.2 \pm 1.5 \text{ kPa}$ , 平均降低  $29 \pm 6\%$  ( $p < 0.01$ ), 持续  $9 \pm 3 \text{ min}$ 。连续给药未见明显快速耐受性(图 2 A)。

#### 降压作用与突触前 $\alpha_2$ 受体的关系

1. 酚妥拉明对 SPD 降压作用的影响 麻醉犬 4 只, iv SPD  $2.5 \text{ mg/kg}$ , 血压降低  $25 \pm 4\%$  (由  $18.0 \pm 1.8$  降至  $13.6 \pm 1.9 \text{ kPa}$ ,

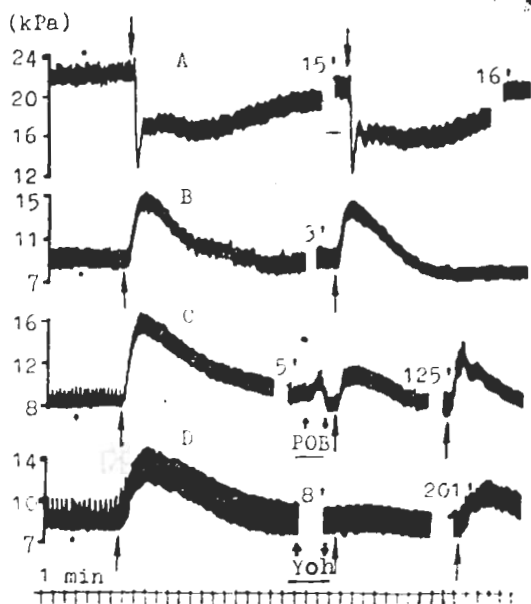


Fig 1. Effects of *l*-stepholidine (SPD) on blood pressure in anaesthetized dogs. (A) Non-reserpinized dog ( $\text{♂}$ ,  $12.8 \text{ kg}$ ); (B) Reserpinized dog ( $\text{♂}$ ,  $12.0 \text{ kg}$ ); (C) Reserpinized dog ( $\text{♂}$ ,  $10.5 \text{ kg}$ ); (D) Reserpinized dog ( $\text{♀}$ ,  $8.5 \text{ kg}$ ); (●)  $\text{H}_2\text{SO}_4$  ( $0.025 \text{ mol/L}$ )  $0.1 \text{ ml/kg}$ , iv; (↓) SPD  $2.5 \text{ mg/kg}$ , iv; (POB) phenoxybenzamine  $2.5 \text{ mg/kg}$ , iv; (Yoh) yohimbine  $1 \text{ mg/kg}$ , iv.

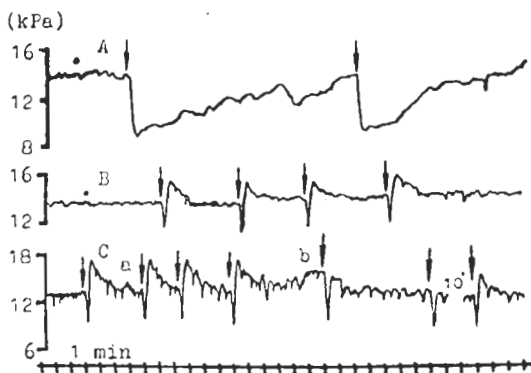


Fig 2. Effects of *l*-stepholidine (SPD) on blood pressure in anaesthetized rats. (A) Non-reserpinized rat ( $\text{♂}$ ,  $320 \text{ g}$ ); (B) Reserpinized rat ( $\text{♀}$ ,  $313 \text{ g}$ ); (C) Reserpinized rat ( $\text{♀}$ ,  $234 \text{ g}$ ); (●)  $\text{H}_2\text{SO}_4$  ( $0.025 \text{ mol/L}$ )  $0.1 \text{ ml/kg}$ , iv; (↓) SPD  $0.5 \text{ mg/kg}$ , iv; (a) 5% methanol  $0.3 \text{ ml}$  iv as control; (b) Prazosin  $1 \text{ mg/kg}$ , iv.

$p < 0.01$ ). iv 酚妥拉明 1 mg/kg 后, 再 iv 同量 SPD, 结果 1 犬降压 12.3% (由 15 降至 13 kPa, 持续时间缩短 (由 17.5 缩为 1.5 min); 2 犬升压  $21 \pm 7\%$  (由  $12.9 \pm 0.7$  升至  $15.5 \pm 0.1$  kPa); 还有 1 犬先降压 21.9% (由 14 降至 11 kPa), 后升压 13.3% (升至 16 kPa). 说明 SPD 的降压作用可被酚妥拉明所拮抗或翻转, 提示与  $\alpha$  受体有关.

2. 育亨宾对 SPD 降压作用的影响 麻醉大鼠 32 只, 分为 4 组, 每组 7-9 只. iv 对照液 (乳酸 25 mmol/L, pH 6.0) 不影响 SPD 的降压作用. iv 育亨宾 1.25, 2.5 和 5 mg/kg 则显著拮抗 SPD 的降压作用, 呈剂量依赖关系; SPD 的降压持续时间亦明显缩短 (图 3). 进一步提示 SPD 的降压作用与  $\alpha_2$  受体有关.

3. 利血平化对 SPD 降压作用的影响 犬 7 只, 术前 24-26 h sc 利血平 2.5 mg/kg, 6 h 后再给一次 (总量为 5 mg/kg), 麻醉药量减半. iv SPD 2.5 mg/kg, 血压不降反有明显升高, 平均升压  $29 \pm 10\%$ , 持续  $12 \pm 4$  min (图 1 B), 这与非利血平化组 (图 1 A) 的结果正好相反. 提示 SPD 的降压作用与突触前  $\alpha_2$  受体有关.

另有大鼠 16 只, 术前 24-28 h ip 利血平

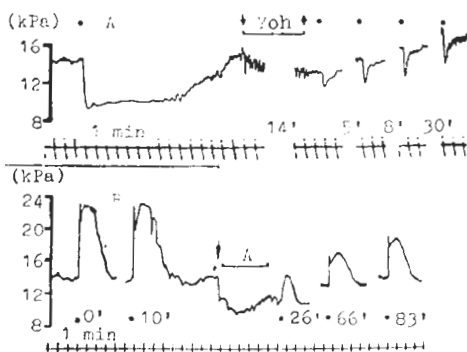


Fig 3. Effect of yohimbine on the hypotensive action induced by *l*-stepholidine (SPD) and effect of SPD on the hypertensive action induced by nor-adrenaline (NA) in rats. A: (●) SPD 0.5 mg/kg, iv; (△) yohimbine 5 mg/kg, iv. B: (●) NA 1 µg/kg, iv; (△) SPD 20 mg/kg, iv.

5 mg/kg, 6 h 后重复一次 (总量为 10 mg/kg), 麻醉药量减半. iv SPD 0.5 mg/kg, 血压出现先降后升的双相作用, 平均仅降压  $10 \pm 9\%$ , 持续时间亦缩短至  $0.3 \pm 0.2$  min, 显著小于非利血平化组大鼠 ( $p$  均  $< 0.01$ ), 并升压  $8 \pm 7\%$  (图 2 B). 亦提示 SPD 的降压作用与突触前  $\alpha_2$  受体有关.

### 降压作用与突触后 $\alpha$ 受体的关系

1. SPD 对 NA 升压作用的影响 麻醉犬 8 只, 分成 3 组, 观察 SPD 对 NA (2 µg, iv) 升压作用的影响. iv SPD 5-20 mg/kg 对 NA 的升压作用无明显抑制, 增大为 40 mg/kg 始能阻滞 NA 对犬的升压效应 ( $p < 0.05$ ), 阻滞率为  $51 \pm 7\%$ . 另有麻醉大鼠 47 只, 分为 6 组, 每组 7-9 只, 观察 SPD 对 NA (1 µg/kg, iv) 升压作用的影响. 结果 SPD 5-40 mg/kg 使 NA 升压幅度及持续时间明显减弱, 与剂量有关. 小剂量 SPD (0.5 mg/kg) 和硫酸对照液对 NA 升压效应无影响 (图 4). 提示大剂量 SPD 具有阻滞突触后  $\alpha$  受体并使血压降低的作用.

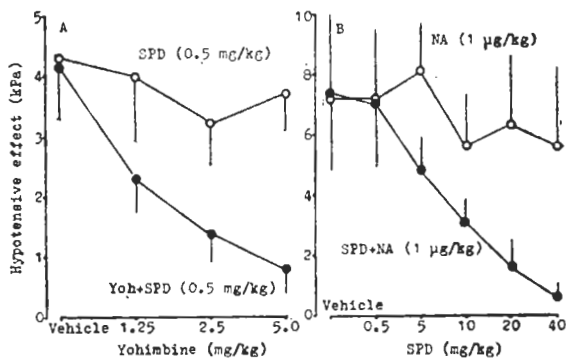


Fig 4. Effects of various doses of yohimbine on the hypotensive actions induced by SPD (part A) and effects of various doses of SPD on the hypertensive actions induced by NA (part B) in rats.

2. SPD 对 Adr 升压作用的翻转 麻醉大鼠 6 只, iv Adr 1 µg/kg, 血压先升高  $24 \pm 12\%$ , 尔后降低  $13 \pm 10\%$ . iv SPD 50 mg/kg 后再给同量 Adr, 结果仅出现降压, 58 ± 22 min 后 Adr 的先升后降双相作用重新出现. 亦提示大剂量 SPD 有阻滞突触后  $\alpha$  受体并促使血压

下降的作用。

3. SPD对可乐定升压作用的影响 麻醉大鼠6只, iv 可乐定 10  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , 血压先升后降。其中升压作用能被 SPD 20  $\text{mg}/\text{kg}$  明显抑制 ( $p < 0.01$ )。提示大剂量 SPD 还有阻滞突触后  $\alpha_2$  受体并引起血压下降的作用。

利血平化升压作用与突触后  $\alpha$  受体的关系 犬4只, 同前法利血平化及麻醉后, iv SPD 2.5  $\text{mg}/\text{kg}$ , 所致的升压作用不能为育亨宾 0.25  $\text{mg}/\text{kg}$  所阻滞, 但可被育亨宾 0.5  $\text{mg}/\text{kg}$  拮抗  $43 \pm 6\%$  ( $p < 0.01$ )。育亨宾剂量加大为 1-2  $\text{mg}/\text{kg}$  则可完全阻滞 SPD 的升压效应 (图 1 D)。表明 SPD 的升压作用与其兴奋突触后  $\alpha_2$  受体有关。

另有利血平化犬4只, iv 酚苄明 2.5  $\text{mg}/\text{kg}$  能部分阻滞 ( $38 \pm 8\%$ ) SPD 2.5  $\text{mg}/\text{kg}$  的升压效应 ( $p < 0.05$ ) (图 1 C), 提示 SPD 的升压效应还与激活突触后  $\alpha_1$  受体有关。大鼠的实验结果支持这一点。大鼠 14 只, 按前法利血平化及麻醉后, 分为二组, 一组给予哌唑嗪 ( $n = 9$ ), 另一组给予酚苄明 ( $n = 5$ )。结果在给予哌唑嗪 (1  $\text{mg}/\text{kg}$ ) 和酚苄明 (5  $\text{mg}/\text{kg}$ ) 的动物, SPD 的升压相分别减弱  $85 \pm 18\%$  ( $p < 0.01$ , 图 2 C) 和  $84 \pm 15\%$  ( $p < 0.01$ )。

## 讨 论

小剂量 SPD 的降压作用可能是激动突触前  $\alpha_2$  受体的结果 已知激活交感神经末梢上的突触前  $\alpha_2$  肾上腺素受体能抑制 NA 的释放, 导致外周交感神经功能减弱, 血管张力减低, 血压下降<sup>(7-9)</sup>。本文结果表明 SPD 的降压作用能被育亨宾和酚妥拉明阻滞, 提示 SPD 的降压作用与激动  $\alpha_2$  受体有密切关系。再经利血平化动物试验, 使 SPD 的降压作用消失或显著减弱, 进一步说明 SPD 的降压作用是激动突触前  $\alpha_2$  受体的结果。

大剂量 SPD 对突触后  $\alpha$  受体的阻滞作用也参与降压机制 NA 和 Adr 的升压效应来自突触后  $\alpha_1$  及  $\alpha_2$  受体的兴奋作用, 小剂量

SPD 难以拮抗, 当剂量增大 10—16 倍时就能拮抗 NA 升压、并使 Adr 显示出翻转效应, 与我们先前的报道<sup>(10)</sup>一致。可乐定的升压作用主要来自外周突触后  $\alpha_2$  受体的兴奋, 而大剂量 SPD 能阻滞此作用。所以推论大剂量 SPD 阻滞突触后  $\alpha$  受体的作用也参与降压机制。

小剂量 SPD 对利血平化动物的升压作用是兴奋突触后  $\alpha$  受体的结果 利血平化后, 动物交感神经末梢的 NA 被排空, 突触前  $\alpha_2$  受体调控 NA 释放的作用即被取消<sup>(11,12)</sup>, 有利于研究药物对突触后  $\alpha$  受体的作用。本文在利血平化动物观察到小剂量 SPD 有升压作用, 并为育亨宾和哌唑嗪、酚苄明所拮抗, 说明突触后  $\alpha_2$ 、 $\alpha_1$  受体均参与升压作用。在非利血平化动物, 小剂量 SPD 激动突触前  $\alpha_2$  受体的作用可能强于对突触后  $\alpha$  受体的激动作用, 使升压效应难以呈现。

SPD 有一定的中枢性降压作用。受体结合试验证明 SPD 与  $\alpha_2$  受体有亲和力, 兔主动脉条试验证明 SPD 对  $\alpha$  受体有阻滞作用。支持本文的结论, 其结果将另文报道。

致谢 李宝华教授对本文的完成给予帮助, 并提供哌唑嗪。

## 参 考 文 献

- 1 陈 熾、陈雅研、宋国强、王怀女。千金藤属生物碱的研究 IV. 河谷地不容中的生物碱。中草药 1985; 16 (1): 1
- 2 施卫星、陈 熾、金国章。1-千金藤立定对大鼠旋转行为的作用。中国药理学报 1984; 5: 222
- 3 许守玺、陈 熾、金国章。四氢原小檗碱同类物对脑内 DA 受体的亲和力比较。科学通报 1985; 30: 468
- 4 金国章、汪晓立、施卫星。新化学类型的脑内多巴胺受体阻滞剂—四氢原小檗碱同类物。中国科学 [B] 1985; (10): 925
- 5 张振德、金国章、许守玺、陈 熾、张晏如、蒋富银。1-千金藤立定的中枢神经药理作用。中国药理学报 1986; 7: 522
- 6 张振德、陈 熾、金国章, 等。1-千金藤定碱对犬心血管系统的作用。徐州医学院学报 1985; 5: 23
- 7 Langer SZ. Presynaptic regulation of the

- release of catecholamines. *Pharmacol Rev* 1981; 32 : 337
- 8 Stark K. Presynaptic receptors. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1981; 21 : 7
- 9 Timmermans PBMWM, van Zwiten PA.  $\alpha_2$  adrenoceptors: classification, localization, mechanisms and targets for drugs. *J Med Chem* 1982; 25 : 1389
- 10 熊志翎、蔡锡麟、陈飞、马伦、孙周. 用放射性胶体  $^{113m}\text{In}$  研究 *l*-SPD 对大鼠肝脏血流量的影响. *核技术* 1986; 6 : 56
- 11 Heusler G. Clonidine-induced inhibition of sympathetic nerve activity: No indication for a central presynaptic or an indirect sympathomimetic mode of action. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 1974; 286 : 97
- 12 Tsu WH, Kakuk AJ. Effect of amitraz and chlordimeform on heart rate and pupil diameter in rats: Mediated by  $\alpha_2$ -adrenoreceptors. *Toxicol Appl Pharmacol* 1984; 73 : 411

*Acta Pharmacologica Sinica* 1987 Nov; 8 (6) : 497-501

## Influence of *l*-stepholidine on blood pressure and its relation to $\alpha$ -adrenoceptors

XIONG Zhi-Ling, SUN Zhou (Department Pharmacology, Jiangxi Medical College, Nanchang 330006)  
JIN Guo-Zhang, CHEN Yan

(Shanghai Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200031)

**ABSTRACT** Intravenous injection of *l*-stepholidine (SPD) 2.5 and 0.5 mg/kg lowered the blood pressure by  $30 \pm 8\%$  and  $29 \pm 6\%$  in anaesthetized dogs and rats respectively. This hypotensive action of SPD was antagonized by phentolamine 1 mg/kg or yohimine 1.25-5 mg/kg. However, SPD 0.5 and 2.5 mg/kg increased the blood pressure in reserpinized rats or dogs, which was antagonized by yohimbine 0.5-2 mg/kg, phenoxybenzamine 2.5-5 mg/kg or prazosin 1 mg/kg. SPD 5-50 mg/kg iv inhibited the pressor action induced by noradrenaline or clonidine, or reversed the pressor action induced by

adrenaline.

These results indicated that the hypotensive action of SPD was mainly related to the stimulation on presynaptic  $\alpha_2$ -adrenoceptor, while in large doses (more than 10-16 times for hypotensive dose), to block the postsynaptic  $\alpha$ -adrenoceptors; its hypertensive action was related to the stimulation on postsynaptic  $\alpha_2/\alpha_1$  adrenoceptors.

**KEY WORDS** *l*-stepholidine; antihypertensive agent; alpha adrenergic receptors; reserpine; yohimbine