

- 2 Heal DJ. Phenylephrine-induced activity in mice as a model of central  $\alpha_1$ -adrenoceptor function. *Neuropharmacology* 1984; **23** : 1241
- 3 Gong QY, Yang ZC. Studies on the mechanism of ephedrine on rabbit aorta and atrium. *Acta Physiol Sin* 1984; **36** : 367
- 4 Costall B, Naylor RJ, Olley JE. Stereotypic and anticataleptic activities of amphetamine after intracerebral injections. *Eur J Pharmacol* 1972; **18** : 83
- 5 Nicoletti F, Ferrara N, Patti F, et al. Influence of sex steroids and prolactin on haloperidol-induced catalepsy. *Brain Res* 1983; **279** : 352
- 6 Huchet A-M, Huguet F, Tsoucaris-Kupfer D, Legrand M, Narcisse G. Interaction between central  $\alpha_1$ - and  $\alpha_2$ -adrenoceptors on sympathetic tone in rats. *Neuropharmacology* 1986; **25** : 509
- 7 Martin GE, Papp NL. Blockade of MK-801 induced ipsiversive turning in 6-OHDA lesioned rats by  $\alpha_1$ -adrenoceptor antagonists. *Pharmacol Biochem Behav* 1984; **20** : 893
- 8 Zarrindast MR. Dopamine-like properties of ephedrine in rat brain. *Br J Pharmacol* 1981; **74** : 119

中国药理学杂志 *Acta Pharmacologica Sinica* 1991 Sep; **12** (5) : 471-474

### 维替新拉亭对麻醉犬和猫脑血流、血管阻力及血压的影响

曾贲云、田宝鸿 (中国医学科学院药物研究所, 北京 100050, 中国)

周荣、杜莉芬、徐超 (北京神经外科研究所, 北京 100050, 中国)

**Effects of verticillatine on cerebral blood flow, cerebral vascular resistance and blood pressure in anesthetized dogs and cats**

ZENG Gui-Yun, TIAN Bao-Hong  
(*Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100050, China*)  
ZHOU Rong, DU Li-Fen, XU Chao (*Beijing Neurosurgical Institute, Beijing 100050, China*)

**ABSTRACT** The effects of verticillatine (Ver), hexamethonium (Hex) and nimodipine (Nim) on mean arterial pressure (MAP), cerebral blood flow (CBF) and cerebrovascular resistance (CVR) were determined in pentobarbital anesthetized animals using the method of electromagnetic flow meter in dogs and hydrogen clearance in cats. Ver or Nim iv induced significant reduction of MAP and CVR. CBF was increased in dogs and unaltered in cats. The Hex treated dogs and cats exhibited a fall of MAP and CBF with enhancement of CVR. In cats after middle

cerebral artery occlusion (MCAO), regional cerebral blood flow (rCBF) was reduced from  $190 \pm 70$  to  $90 \pm 20 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ . Ver and Nim iv caused similar changes of MAP and CVR to those before MCAO. The results suggest that Ver and Nim may have vasodilation effect and improve the cerebral circulation. Thus, they would be beneficial to patients suffering from hypertension.

**KEY WORDS** *Rauwolfia* alkaloids; verticillatine; hexamethonium; nimodipine; cerebral ischemia; cerebrovascular circulation; blood pressure

**提要** 用氢清除法和电磁流量计研究了维替新拉亭(Ver)、六羟季铵(Hex)和尼莫地平(Nim)对麻醉猫和犬的 CBF, CVR 和 MAP 的影响。结果表明 iv Ver 和 Nim 后 CVF 增加(犬)或无改变(猫), MAP 及 CVR 明显下降, 但 Hex 在引起血压下降时 CBF 明显降低, CVR 显著升高。Ver 及 Nim 尚能降低缺血区的 CVR, 提示二者可能改善脑循环, Hex 则降低脑供血。

**关键词** 萝芙木生物碱类; 维替新拉亭; 六羟季铵; 尼莫地平; 脑缺血; 脑血管循环; 血压

Received 1990 Jan 13

Accepted 1991 Jun 3

严重高血压患者常伴有脑循环障碍，出现脑缺血症状。降压药在降低血压时可因灌注压下降而减少脑血流导致严重副反应，因此选择既有降压作用又能改善脑循环的药物治疗高血压患者将收到良好效果。钙拮抗剂尼莫地平(nimodipine, Nim)能选择性扩张脑血管<sup>(1-3)</sup>，保护缺血性脑损伤<sup>(2,4,5)</sup>，维替新拉亭(verticillatine, Ver)是从中国萝芙木 *Rauwolfia verticillata* Lour 中提取出的一个新生物碱，它具有神经节和  $\alpha$  受体阻滞作用<sup>(6)</sup>，高血压病人 iv 或 im 此药后血压明显下降，症状改善而无六经季铵(Hex)的副反应<sup>(7)</sup>，提示 Ver 对脑循环可能有改善作用。本文比较研究了 Ver, Hex 和 Nim 对脑血流、脑血管阻力和血压的影响。

MATERIALS AND METHODS

Ver 为白色结晶，由中国医学科学院药物研究所林茂教授提供，Hex 为 E Merck AG 产品，二者均溶于生理盐水，pH 6.7，Nim (山东新华制药厂) 溶于 50% 丙二醇(1 mg · ml<sup>-1</sup>)，4℃ 避光保存，实验前用生理盐水稀释。数据以  $\bar{x} \pm SD$  表示，用 *t* 检验评价给药前后的差异。

犬 15 只，♀ ♂ 兼用体重 14 ± SD 2 kg，戊巴比妥钠 30 mg · kg<sup>-1</sup> iv 麻醉，分为 3 组，分别股静脉 iv Ver, Hex 或 Nim，股动脉插心导管至腹主动脉，与 0.5 MPU 型压力换能器相连，测主动脉平均压(MAP)，分离颈总动脉和颈外动脉，结扎颈外动脉，将直径为 3 mm 的电磁流量计探头放置在颈总动脉上，以测定颈内动脉血流(ICBF)，在 MB-86 型生理记录仪上连续记录 MAP 和 ICBF，颈内动脉血管阻力(ICVR)=MAP / ICBF。

猫 12 只，体重 2.6 ± 0.2 kg，戊巴比妥钠麻醉(35 mg · kg<sup>-1</sup>, ip)分为 2 组，第 1 组(n=7) iv Ver 或 Nim，第 2 组(n=5) iv Hex，从股动脉插入细塑料管并与水银检压计相连，

股静脉插管给药，用氢清除法<sup>(8)</sup>测定大脑皮层的局部脑血流(rCBF)，灼断大脑中动脉造成局部脑缺血。将猫头部固定在立体定位仪上，在冠状缝后 2 mm 矢状缝左侧 1.5 cm 处开 2 mm × 2 mm 的骨窗，切开硬脑膜，将电极插入大脑皮层(深 2 mm)，参考电极置于骨窗旁的颅骨上。电极与电解式组织血流计(RBF-2, 日本)相连。刺激参数为 600 mV, 50  $\mu$ A, 10 s，描记出清除曲线。按公式  $F = 69.3 \times 0.5 T$  计算出 rCBF ml · kg<sup>-1</sup> · min<sup>-1</sup>，脑血管阻力 rCVR = MAP / rCBF。间隔 15 min 测定一次 rCBF。

RESULTS

对血压的影响 麻醉犬 iv Ver 0.2 或 1.0 mg · kg<sup>-1</sup> 后血压立即下降，2 min 下降到最低水平，0.2 mg · kg<sup>-1</sup> 的作用维持 10-30 min，1.0 mg · kg<sup>-1</sup> 维持 30-60 min，重复给药无明显耐受现象。Hex 的降压作用和 Ver 相似(Tab 1)，第二次给药降压效力稍减，iv Nim 5-10  $\mu$ g · kg<sup>-1</sup> 血压也很快下降，作用维持时间和 Ver 相似，无明显耐药现象。

麻醉猫在 iv Ver 1, 2 mg · kg<sup>-1</sup> 后血压立即下降，2-5 min 达峰效应，1 mg · kg<sup>-1</sup> 的作用维持 10-15 min，2 mg · kg<sup>-1</sup> 维持 30-40 min。Hex 的降压程度和维持时间和 Ver 相似(Tab 2)，但作用出现较慢，iv 5-10 min 后血压下降最明显，重复给药有明显耐药现象，iv Nim 50  $\mu$ g · kg<sup>-1</sup> 的降压性质和 Ver 2 mg · kg<sup>-1</sup> 相似。阻断大脑中动脉对血压无明显影响，再次 iv Ver 1 mg · kg<sup>-1</sup> 或 Nim 50  $\mu$ g · kg<sup>-1</sup> 其降压程度与阻断中脑动脉前近似(Tab 3)。

对 CBF 及 CVR 的影响 麻醉犬 iv Ver 0.2, 1.0 mg · kg<sup>-1</sup> 或 Nim 5, 10  $\mu$ g · kg<sup>-1</sup> 后颈内动脉血流增加，血管阻力降低(Tab 1)。Ver (1, 2 mg · kg<sup>-1</sup>)或 Nim (50  $\mu$ g · kg<sup>-1</sup>)对麻醉猫的 rCBF 无明显影响，但 rCVR 显著降低(Tab 2)。灼断大脑中动脉后 rCBF 减

**Tab 1. Effects of iv verticillatine (Ver), hexamethonium (Hex) and nimodipine (Nim) on mean arterial pressure, internal carotid blood flow (ICBF) and internal carotid vessel resistance (ICVR) in anesthetized dogs.  $n=5$ ,  $\bar{x} \pm SD$ . \* $P > 0.05$ , \*\* $P < 0.05$ , \*\*\* $P < 0.01$ . A (after iv) vs B (before iv).**

Drugs	Dose, $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$	MAP, kPa		ICBF, $\text{ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$		ICVR, $\text{kPa} \cdot \text{ml}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$	
		B	A	B	A	B	A
Ver	0.2	17.3 ± 2.3	12.3 ± 1.4**	880 ± 500	1 150 ± 640**	2.8 ± 2.0	1.3 ± 0.1**
	1.0	19.2 ± 7.9	9.7 ± 2.1***	690 ± 280	1 080 ± 500**	3.0 ± 1.0	1.1 ± 0.6**
Hex	0.2	19.4 ± 4.4	16.4 ± 5.2**	1 170 ± 650	1 050 ± 680**	2.1 ± 1.2	2.0 ± 1.4*
	1.0	19.2 ± 5.8	14.4 ± 4.8***	1 240 ± 600	1 050 ± 670**	1.7 ± 0.8	1.7 ± 1.2
Nim	0.005	15.5 ± 2	13.5 ± 2.4*	800 ± 300	920 ± 290**	2.1 ± 0.5	1.5 ± 0.3**
	0.01	14.5 ± 2.7	12.0 ± 1.5**	900 ± 590	1 130 ± 620**	2.4 ± 0.5	1.6 ± 0.4**

**Tab 2. Effects of iv Ver, Hex, and Nim on regional cerebral blood flow (rCBF) and cerebral vessel resistance (rCVR) in anesthetized cats before ischemia.  $\bar{x} \pm SD$ . \* $P > 0.05$ , \*\* $P < 0.05$ , \*\*\* $P < 0.01$ . vs Baseline values.**

	Time, min	n	MAP, kPa	rCBF, $\text{ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$	rCVR, $\text{kPa} \cdot \text{ml}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$
Ver, $1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$	0	7	14.9 ± 2.7	160 ± 50	10 ± 2
	5	7	10.3 ± 2.3***	140 ± 50*	10 ± 2*
	15	6	15.3 ± 1.5*	140 ± 60*	12 ± 4*
	30	7	16.5 ± 2.1*	160 ± 50*	11 ± 3*
2 mg · kg <sup>-1</sup>	0	6	16.4 ± 2.5	190 ± 60	9 ± 3
	5	6	10.0 ± 3.7*	220 ± 80*	5 ± 2**
	15	5	14.5 ± 3.7*	190 ± 80*	9 ± 3*
	30	6	15.0 ± 2.7*	180 ± 60*	9 ± 2*
Hex, $1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$	0	5	14.1 ± 2.0	160 ± 30	11 ± 3
	5	5	11.2 ± 2.4***	90 ± 30**	12 ± 3*
	15	5	13.6 ± 2.8*	100 ± 40*	14 ± 4*
	30	5	16.0 ± 1.7*	90 ± 30*	19 ± 6*
Nim, $50 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$	0	6	15.7 ± 2.8	180 ± 80	10 ± 4
	5	6	10.4 ± 2.5**	220 ± 90*	5 ± 2**
	15	6	13.1 ± 1.5**	170 ± 70*	9 ± 3*
	30	6	14.3 ± 1.6*	170 ± 60*	10 ± 3*

**Tab 3. Effects of iv Ver and Nim on MAP, rCBF and CVR in anesthetized cats after ischemia.  $\bar{x} \pm SD$ . \* $P > 0.05$ , \*\* $P < 0.05$ , \*\*\* $P < 0.01$ . vs Baseline values.**

	Time, min	n	MAP, kPa	rCBF, $\text{ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$	rCVR, $\text{kPa} \cdot \text{ml}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$
Ver, $1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$	0	6	14.4 ± 1.9	90 ± 25	17 ± 4
	5	6	9.2 ± 1.2***	79 ± 23*	13 ± 3**
	15	6	14.7 ± 1.7*	73 ± 17*	21 ± 5*
	30	5	14.5 ± 1.1*	93 ± 30*	17 ± 4*
Nim, $50 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$	0	5	15.5 ± 1.7	94 ± 44	19 ± 7
	5	5	10.1 ± 1.1**	109 ± 33*	10 ± 3**
	15	5	12.0 ± 0.3*	107 ± 34*	12 ± 4*
	30	4	12.7 ± 0.7*	103 ± 39*	14 ± 6*

少,  $190 \pm 70$  vs  $90 \pm 20$  ml · kg<sup>-1</sup> · min<sup>-1</sup>  $P < 0.05$ . 在此基础上 iv Ver 1 mg · kg<sup>-1</sup> 或 Nim 50 μg · kg<sup>-1</sup> 后 rCVR 下降程度和阻断大脑中动脉前相似(Tab 3). Hex 则降低颈内动脉血流和 rCBF.

### DISCUSSION

测定脑血流的方法较多, 但均有其局限性<sup>(9)</sup>, 不同方法所测得结果有一定差异. 因此在评价药物的作用时常采用多种方法. 本工作用电磁流量计法测定了 Ver, Hex 及 Nim 对犬颈内动脉血流的影响. 结果表明 Ver 在降低血压时颈内动脉血流增加, 血管阻力降低, 这和我们过去的结果一致<sup>(10)</sup>, Hex 对动物脑血流的作用未见文献报道. 本工作观察到 Hex 的降压作用和 Ver 相似, 但颈内动脉血流明显减少. 用氢清除法也得到同样结果, 说明 Hex 在降低血压时, 由于灌注压下降, 可导致脑供血减少. 这可能是它产生副反应的原因之一.

小剂量 Nim 增加 CBF, 剂量加大引起血压下降过低则 CBF 不再增加<sup>(1,3,4)</sup>. 本文用电磁流量计法观察到 Ver 和 Nim 使颈内动脉血流增加, 阻力降低, 而氢清除法则只出现 rCVR 降低, rCBF 无改变. 这可能是与剂量有关, 更可能是不同方法所得结果的差异. 本研究在用犬进行实验时, 只测了一支颈内动脉血流, 此血流受其它脑血管血流的影响, 加之犬的颅内外交通支较多, 因此所测血流只代表部分脑血流, 它包括了一部分其它脑血管及颅外血管的血流, 所涉及的范围较大, 氢清除法所测的血流仅为大脑中动脉支配的大脑皮层区域, 范围局限. Ver 和 Nim 除能使颈内动

脉血流增加, 阻力降低外, 麻醉猫的正常和缺血脑区的血管阻力也降低. 提示二者均有改善脑循环作用, 这有益于高血压患者的治疗. Ver 的此作用可能与它阻断 α 受体有关.

### REFERENCES

- 1 Kazda S, Garthoff B, Krause HP, Schloßmann K. Cerebrovascular effects of the calcium antagonistic dihydropyridine derivative nimodipine in animal experiments. *Arzneimittelforschung* 1982; 32 : 331
- 2 Steen PA, Newberg LA, Milde JH, Michenfelder JD. Cerebral blood flow and neurologic outcome when nimodipine is given after complete cerebral ischemia in the dog. *J Cereb Blood Flow Metab* 1984; 4 : 82
- 3 Haws CW, Gourley JK, Heistad DD. Effects of nimodipine on cerebral blood flow. *J Pharmacol Exp Ther* 1983; 225 : 24
- 4 Barnett GH, Bose B, Little JR, Jones SC, Friel HT. Effects of nimodipine on acute focal cerebral ischemia. *Stroke* 1986; 17 : 884
- 5 Wang W, Liu LS, Zhang XW, Jin L, Zhao N. Effects of nimodipine on prevention of stroke in SHRSP. *Chin Circ J* 1989; 4 : 146
- 6 Tian BH, Zeng GY. Mechanism of hypotensive effects of verticillatine. *Acta Pharmacol Sin* 1988; 9 : 58
- 7 Zeng GY, Tian BH, Liu LS, Wu XG. Hypotensive effect of verticillatine. *Chin J Cardiol* 1986; 14 : 350
- 8 Pasztor E, Symon L, Dorsch NWC, Branston NW. The hydrogen clearance method in assessment of blood flow in cortex, white matter and deep nuclei of baboons. *Stroke* 1973; 4 : 556
- 9 Heiss WD. What method to choose for quantification of cerebral blood flow in experimental research. *Stroke* 1981; 12 : 555
- 10 Zeng GY, Gao SJ. Effects of verticillatine on the cardiac hemodynamics in anesthetized dogs and cats. *Acta Pharm Sin* 1986; 21 : 881