

14 Stoepel K, Heise A, Kazda S. Pharmacological studies of the antihypertensive effect of nitrendipine. *Arzneimittelforschung* 1981; 31 (II): 2056-61.

⑥

31-35

间尼索地平 and 尼索地平对清醒肾性高血压大鼠及犬的抗高血压作用

刘文虎, 傅绍莹, 李蕴山 R969.4
(河北医学院药理教研室, 石家庄 050017, 中国)

摘要 间尼索地平(m-Nis)降低 SBP 在肾性高血压大鼠(RHR, ig)强于尼索地平(Nis, P<0.05); 在肾性高血压犬(RHD, po)相近 (P>0.05), 降压作用与其血药浓度呈正相关. 在 RHR 和 RHD, m-Nis 降低 DBP 强于 Nis (P<0.01), 优于降低 SBP (P<0.05 和 P<0.01), Nis 对 SBP 和 DBP 作用相似(P>0.05). 降压作用均伴有心率加快. 连续灌服 21 天, 明显而平稳地降低 RHD 血压, 停药后仍持续约一周.

关键词 降压剂; 肾血管高血压; 犬; 大鼠; 间尼索地平; 尼索地平

BIBLID: ISSN 0253-9756 中国药理学报 Acta Pharmacologica Sinica 1992 Jan; 13 (1): 35-38

⑦

35-38

钩藤碱和异钩藤碱对麻醉犬血压及器官血流的作用¹

石京山, 刘国雄, 吴芹 (遵义医学院药理教研室, 遵义 563003, 中国) R969.1
黄一平, 张光德 (广西中医药研究所, 南宁 530022, 中国)

Effects of rhynchophylline and isorhynchophylline on blood pressure and blood flow of organs in anesthetized dogs

SHI Jin-Shan, LIU Guo-Xiong, WU Qin
(Department of Pharmacology, Zunyi Medical college, Zunyi 563003, China)
HUANG Yi-Ping, ZHANG Xian-De
(Guangxi Institute of Traditional Chinese Medicine and Materia Medica, Nanning 530022, China)

ABSTRACT In anesthetized thoracotomized dogs, rhynchophylline (Rhy 5 mg · kg⁻¹, iv) reduced the mean arterial pressure (MAP), heart rate (HR), and coronary blood flow (CBF) by 1.16 ± 0.67 kPa, 19 ± 12 beats/min, and 0.12 ± 0.04 ml · min⁻¹ · g⁻¹, whereas isorhynchophylline (Isorhy 1 mg · kg⁻¹, iv) reduced the parameters by 3.58 ± 0.19 kPa, 26 ± 18 beats/min, and 0.10 ± 0.04 ml · min⁻¹ · g⁻¹, respectively. In unthoracotomized

dogs, Rhy (10 mg · kg⁻¹, iv) decreased renal blood flow (RBF) by 0.35 ± 0.16 ml · min⁻¹ · g⁻¹, but did not change the MAP. Isorhy (5 mg · kg⁻¹, iv) reduced the MAP by 3.44 ± 1.44 kPa, but the RBF remained unaffected. These results indicated that the hypotensive effect of Isorhy in a dosage not affecting RBF was more potent than that of Rhy.

KEY WORDS rhynchophylline; isorhynchophylline; blood pressure; blood flow velocity; hemodynamics; oxygen consumption

摘要 Rhy 5 mg · kg⁻¹ iv 使麻醉开胸犬的 MAP, HR 及 CBF 分别下降 1.16 ± 0.67 kPa, 19 ± 12 beats/min 及 0.12 ± 0.04 ml · min⁻¹ · g⁻¹, Isorhy 1 mg · kg⁻¹ iv 使上述指标分别下降 3.58 ± 0.19 kPa, 26 ± 18 beats/min 和 0.10 ± 0.04 ml · min⁻¹ · g⁻¹; 在未开胸犬, Rhy 10 mg · kg⁻¹ iv 对 MAP 无明显影响, 但 RBF 减少 0.35 ± 0.16 ml · min⁻¹ · g⁻¹, Isorhy 5 mg · kg⁻¹ iv 使 MAP 降低 3.44 ± 1.44 kPa 而 RBF 不变. 结果提示 Isorhy 的降压作用强于 Rhy 且对 RBF 无不良影响.

Received 1991 Feb 5 Accepted 1991 Sep 3
¹Project supported by the Natural Science Foundation of Guizhou Province, No893038

关键词 钩藤碱; 异钩藤碱; 血压; 血流速度; 血液动力学; 氧消耗

钩藤碱(rhynchophylline, Rhy)和异钩藤碱(isorhynchophylline, Isorhy)均为钩藤 *Uncaria rhynchophylla* (Miq) Jacks 的主要生物碱。我们以前的工作表明, Rhy 及 Isorhy 均具有降压作用, 其机制主要是扩张血管, 降低外周阻力所致, 部分与其负性频率和负性肌力作用有关^(1,2)。然而, 对二者的降压强度未进行过直接比较, 它们对器官血流分布, 特别是对肾血流和冠脉血流的影响亦未见报道。本文观察并比较了 Rhy 及 Isorhy 对麻醉犬血压、器官血流及心肌氧耗的影响。

MATERIALS AND METHODS

Rhy 及 Isorhy 系广西中医药研究所提纯的白色粉末, 用 HCl 0.1 mol · L⁻¹ 溶解后再以蒸馏水稀释并将 pH 调至 6.0~6.5 备用 (Isorhy 临用时配制)。实验所用杂种犬由本院动物室提供, ♂ ♀ 兼用, 体重 10.6 ± s 0.3 kg, 随机分组, 3%戊巴比妥钠 30 mg · kg⁻¹ iv 麻醉后用日本产 RM-6000 型多导生理记录仪记录 II 导心电图及心率(HR), 股动脉收缩压(SAP), 舒张压(DAP)及平均动脉压(MAP)。用阻抗法测定心输出量(CO), 剖开腹部后用日本产 MFV-2100 型电磁流量计钳形探头测定左侧肾血流量(RBF), 脾血流量(SBF)和左侧髂动脉血流量(IBF)。为直接测定冠脉血流量(CBF), 另用麻醉开胸犬, 测定其 SAP, DAP, MAP, HR 及右颈总动脉血流量(JBF)的同时, 参照文献⁽³⁾方法分离冠状动脉后, 用电磁流量计直形探头(Φ=3 mm)一端与股动脉相连, 另一端经 Φ=1.5 mm 的聚乙烯导管迅速插入冠状动脉左旋枝, 以股动脉血灌注并测定其 CBF。在主动脉根部挂上钳形探头测 CO。给药前后分别由股动脉和冠状窦附近静脉采血 0.4 ml, 用美国产 Corning-170 型血气分析仪测血氧含量变化。

所有参数均以给药前为对照值进行配对 t 检验分析。

RESULTS

血压和心率 麻醉开胸犬, Rhy 5 mg · kg⁻¹ iv (n=7)后 2~5 min, SAP, DAP 及 MAP 出现短暂性降低(P<0.01), HR 显著减慢(P<0.01), 且维持 30 min 以上; Isorhy 1 mg · kg⁻¹ iv (n=7)后 10 min, SAP, DAP 及 MAP 出现明显而持久的下降(P<0.01), HR 在药后 5 min 开始减慢, 但仅维持 10 min。在麻醉未开胸犬, Rhy 10 mg · kg⁻¹ iv (n=8)后 2~5 min 可见 SAP 降低而 DAP 及 MAP 无明显变化(P>0.05), HR 的变化与开胸犬相似; Isorhy 5 mg · kg⁻¹ iv (n=7)后犬的 SAP, DAP 及 MAP 出现迅速而持久的下降伴有明显的 HR 减慢(Fig 1)。两药降低麻醉犬血压的幅度有明显差异(P<0.01)。

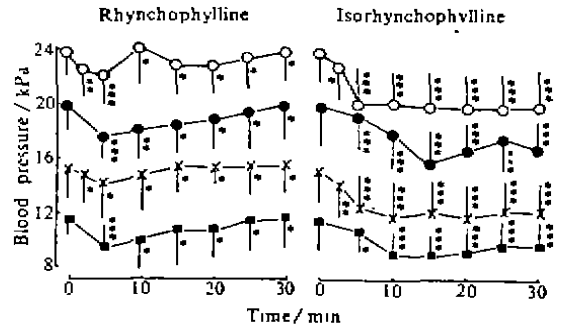


Fig 1. Effects of Rhy and Isorhy on SAP (○), DAP (□) in unthoracotomized dogs (Rhy 10 mg · kg⁻¹, n=8; Isorhy 5 mg · kg⁻¹, n=7), and SAP (●), DAP (■) in open-chest dogs (Rhy 5 mg · kg⁻¹, n=7; Isorhy 1 mg · kg⁻¹, n=7). $\bar{x} \pm s$, *P>0.05, **P<0.05, ***P<0.01 vs 0 time.

器官血流分布 麻醉未开胸犬, Rhy 10 mg · kg⁻¹ iv (n=8)使 SAP 出现短暂下降的同时伴有 RBF 及 SBF 的减少, 后两项变化维持时间较长, CO 无明显变化(P>0.05), IBF 在药后 2~5 min 可见短暂性增加(P<0.05); 而 Isorhy 5 mg · kg⁻¹ iv (n=7)引起 SBF 降低, IBF 在药后 30 min 可见明显的减少, CO 及

RBF 则未见明显改变. 在开胸犬, Rhy 5 mg · kg⁻¹ iv 使 CO 下降的同时伴有 CBF 的减少, JBF 则无明显改变 ($P > 0.05$); Isorhy 1 mg · kg⁻¹ iv 对开胸犬 CO 与 CBF 的影响与 Rhy 相似 (Tab 1), 并使犬的 JBF 降低 ($P < 0.05$).

心肌氧耗 在人工正压呼吸保持血 pO_2 及 pH 不变的情况下, 分别 iv Rhy 5 mg · kg⁻¹ 和 Isorhy 1 mg · kg⁻¹ 使犬的 CO 及 CBF 下降的同时伴有心肌氧供的减少 ($P < 0.05$), 但同时可见心肌氧耗亦降低 ($P < 0.05$), 心肌氧供与氧耗之间的比值不变 ($P > 0.05$) (Tab 2).

Tab 1. Effects of Rhy ($n = 8$) and Isorhy ($n = 7$) on heart rate, cardiac output, and organ blood flows in anesthetized dogs. $\bar{x} \pm s$. * $P > 0.05$, ** $P < 0.05$, *** $P < 0.01$ vs 0 time.

Drug / mg · kg ⁻¹	Parameter	Time / min				
		0	5	10	20	30
Rhy 10	HR / beats · min ⁻¹	148 ± 33	138 ± 33**	127 ± 23***	129 ± 24***	131 ± 25***
	CO / L · min ⁻¹	1.32 ± 0.49	1.34 ± 0.62*	1.25 ± 0.58*	1.20 ± 0.55*	1.19 ± 0.42*
	RBF / ml · min ⁻¹ · g ⁻¹	2.23 ± 0.39	1.83 ± 0.39**	1.89 ± 0.36**	1.86 ± 0.37**	1.84 ± 0.35**
	SBF / ml · min ⁻¹ · g ⁻¹	0.91 ± 0.36	0.79 ± 0.27*	0.69 ± 0.22*	0.78 ± 0.35*	0.78 ± 0.38*
	IBF / ml · min ⁻¹	147 ± 34	159 ± 35*	150 ± 35*	157 ± 38*	159 ± 36*
Isorhy 5	HR / beats · min ⁻¹	146 ± 29	135 ± 28**	123 ± 28**	124 ± 31**	126 ± 33**
	CO / L · min ⁻¹	1.20 ± 0.46	1.19 ± 0.39*	1.07 ± 0.48*	1.21 ± 0.67*	1.12 ± 0.60*
	RBF / ml · min ⁻¹ · g ⁻¹	2.20 ± 0.39	2.08 ± 0.42*	2.17 ± 0.38*	2.12 ± 0.33*	2.24 ± 0.38*
	SBF / ml · min ⁻¹ · g ⁻¹	0.90 ± 0.39	0.87 ± 0.28*	0.71 ± 0.27*	0.78 ± 0.32**	0.83 ± 0.35**
	IBF / ml · min ⁻¹	153 ± 33	165 ± 42*	147 ± 46*	142 ± 45*	133 ± 43**

Tab 2. Effects of Rhy and Isorhy on cardiac output, regional coronary blood flow, and myocardial oxygen consumption in anesthetized openchest dogs. $n = 7$, $\bar{x} \pm s$. * $P > 0.05$, ** $P < 0.05$, *** $P < 0.01$ vs 0 time.

Drug / mg · kg ⁻¹	Parameter	Time / min		
		0	1	5
Rhy 5	CO / L · min ⁻¹	1.26 ± 0.16	1.17 ± 0.21*	1.11 ± 0.22*
	CBF / ml · min ⁻¹ · g ⁻¹	0.60 ± 0.09	0.48 ± 0.05**	0.48 ± 0.07*
	Arterial oxygen saturation / %	94.2 ± 4.5	96.2 ± 1.4*	95.3 ± 2.7*
	Venous oxygen saturation / %	41.2 ± 6.8	50.7 ± 18.4**	39.1 ± 9.8*
	Oxygen supply / (μl O ₂) · min ⁻¹ · g ⁻¹	113 ± 20	90 ± 15**	94 ± 19**
	Oxygen consumption / (μl O ₂) · min ⁻¹ · g ⁻¹	69 ± 12	44 ± 22*	56 ± 13*
Isorhy 1	O ₂ supply / consumption ratio	1.81 ± 0.24	2.48 ± 1.10*	1.73 ± 0.29*
	CO / L · min ⁻¹	1.13 ± 0.25	1.04 ± 0.26*	0.94 ± 0.29*
	CBF / ml · min ⁻¹ · g ⁻¹	0.57 ± 0.07	0.53 ± 0.09**	0.47 ± 0.07*
	Arterial oxygen saturation / %	96.2 ± 1.2	96.2 ± 1.8*	95.8 ± 1.6*
	Venous oxygen saturation / %	37.8 ± 6.6	35.2 ± 3.9*	37.9 ± 3.0*
	Oxygen supply (μl O ₂) · min ⁻¹ · g ⁻¹	109 ± 10	99 ± 16**	92 ± 16**
	Oxygen consumption, (μl O ₂) · min ⁻¹ · g ⁻¹	69 ± 12	59 ± 11*	57 ± 14**
	O ₂ supply / consumption ratio	1.60 ± 0.21	1.65 ± 0.07*	1.60 ± 0.08*

DISCUSSION

以前的工作表明, Rhy 和 Isorhy 均具有明显的降压及负性频率作用, 且在引起大致相同降压效应时 Rhy 的剂量比 Isorhy 大 5-10 倍^(1,2,4,5). 本研究也发现, 在相同实验条件下, 明显低于 Rhy 剂量的 Isorhy 使犬的血压降低更为显著而持久, 说明其降压作用强于 Rhy. 这一差异目前尚不能完全解释. Rhy 和 Isorhy 对 KCl 和去甲肾上腺素等所致离体血管平滑肌收缩的抑制强度相似⁽⁶⁾, 因此, 二者在降压效应上的差异似与它们对血管的直接抑制作用无关.

虽然 Rhy 及 Isorhy 在降压的同时因 CBF 降低而减少心肌氧供, 但二者的负性频率作用有利于减少心肌氧耗而保持心肌氧代谢的平衡. 本研究结果与文献^(1,2)根据动力学推测的心肌氧耗参数的变化一致. 在未开胸犬, 低于 Rhy 剂量的 Isorhy 在明显降压的同时对 RBF 无明显影响是其作为降压药时优于 Rhy 的另一特点. Isorhy 降低 JBF 而 Rhy 对此影响不大, 可能与后者所用剂量降压效应有限, 以致对脑的灌注压影响不大有关. 在不引起

血压持续下降的剂量下 Rhy 的负性频率作用仍很明显, 提示 Rhy 在抗心律失常方面较之降压作用更值得研究.

ACKNOWLEDGMENT 黄燮南副教授提供宝贵意见

REFERENCES

- 1 Zhang W, Liu GX. Effects of rhynchophylline on myocardial contractility in anesthetized dogs and cats. *Acta Pharmacol Sin* 1986; 7 : 426-8.
- 2 Shi JS, Liu GX, Wu Q, Zhang W, Huang XN. Hypotensive and hemodynamic effects of isorhynchophylline in conscious rats and anesthetized dogs. *Chin J Pharmacol Toxicol* 1989; 3 : 205-11.
- 3 Ishibashi T, Nakazawa M, Imai S. Effect of MCT-176, a new calcium channel blocker, on large and small coronary arteries in dogs. *Cardiovasc Res* 1989; 23 : 295-302.
- 4 Shi JS, Wu Q, Liu GX. Effect of uncaria alkali on the bloodflow dynamic of clear headed rat. *Guizhou Yiyao* 1989; 13 : 72-3.
- 5 Chang TH, Li HT, Li M, Wang YF, Wu L, Li DH. Hypotensive action of *Rhynchophylla* alkaloids and rhychophylline. *Zhonghua Yixue Zazhi* 1978; 58 : 408-11.
- 6 Shi JS, Wu Q, Liu GX. Effects of isorhynchophylline on isolated rabbit aortic strip. *Acta Acad Med Zunyi* 1990; 13 : 16-9.

BIBLID: ISSN 0253-9756 中国药理学报 *Acta Pharmacologica Sinica* 1992 Jan; 13 (1) : 38-41

河豚毒和维拉帕米对氯化铯所致猫在体心脏触发性活动的影响

谢来华, 解景田 (南开大学生物系生理学教研室, 天津 300071, 中国) R 965-1

Effects of tetrodotoxin and verapamil on triggered activities induced by cesium chloride in cat heart *in vivo*

XIE Lai-Hua, XIE Jing-Tian
(Division of Physiology, Department of Biology, Nankai University, Tianjin 300071, China)

ABSTRACT Cesium chloride (CsCl, 0.5 mmol ·

Received 1991 Jan 14

Accepted 1991 Jun 21

kg⁻¹, iv) decreased sinus rate, shortened monophasic action potential duration (MAPD), and induced early afterdepolarization (EAD) in cat heart *in vivo*. Tetrodotoxin (TTX, 8 μg · kg⁻¹, iv) suppressed the prolonged MAPD. TTX and verapamil (Ver, 0.5 mg · kg⁻¹, iv) decreased the EAD amplitude and suppressed the sustained ventricular tachycardia induced by repeated injection of CsCl. These results suggested that the normal inward sodium "window" current and slow inward current (I_o) carried by