

- 2 Guo MP, Wang QC, Liu GF. Pharmacokinetics of cytotoxin 14 from *Naja naja atra* venom. *Acta Pharmacol Sin* 1992; **13**: 544-6.
- 3 Du TC, Shen JH, Wang KZ, Wu WY, Wu CR, Gu BX. Membrane toxins from Chinese cobra (*Naja naja atra*) venom: Cytolysis and synthesis of fragments. In: Shen ZW, editor. *Nucleic acids and proteins*. Beijing: Science Press. 1980; 163-8.
- 4 Wang QC, Wei JN, Liu GF. Distribution of ¹²⁵I-labelled thrombin-like enzymes isolated from *Agkistrodon acutus* venom in rats and mice. *Chin J Pharmacol Toxicol* 1991; **5**: 56-8.
- 5 Gumaa KA, Usman OH, Kertesz G. Distribution of ¹²⁵I-labelled *Bitis arietans* venom in the rats. *Toxicon* 1974; **12**: 565-8.
- 6 Tseng LF, Chiu TH, Lee CY. Absorption and distribution of ¹²⁵I-labelled cobra venom and its purified toxins. *Toxicol Appl Pharmacol* 1968; **12**: 526-35.

92-96

19

消旋四氢巴马汀对血压及外周组织去甲肾上腺素和肾上腺素含量的影响

邢淑华, 葛晓群, 颜梅, 卞春甫 (徐州医学院药理教研室, 徐州221002, 中国)

R965.2

Effects of *dl*-tetrahydropalmatine on blood pressure and norepinephrine and epinephrine contents in peripheral tissues

XING Shu-Hua, GE Xiao-Qun, YAN Mei, BIAN Chun-Fu (Department of Pharmacology, Xuzhou Medical College, Xuzhou 221002, China)

ABSTRACT Administration of *dl*-tetrahydropalmatine (THP) iv, ip, and ig lowered the pressure and concurrently slowed the heart rate in anesthetized rats. The hypotensive and bradycardic effects were not produced by injecting THP into the vertebral artery in anesthetized rabbits. These results suggest that the site of hypotensive action of THP may not be a central one. The HPLC coupled with electrochemical detection showed that the contents of norepinephrine (NE) in the heart, aorta, and femoral artery and epinephrine (E) in the adrenal gland were markedly reduced by THP ($P < 0.01$). A positive correlation was found between the hypotensive effect and the reduction of NE in the aorta and femoral artery ($r = 0.97, P < 0.01$).

KEY WORDS *dl*-tetrahydropalmatine; norepinephrine; epinephrine; blood pressure; heart rate; high pressure liquid chromatography

A 摘要 消旋四氢巴马汀(THP) iv、ip 和 ig 均可明显地降低麻醉大鼠的血压和减慢心率。THP 1.0、5.0、10.0 mg·kg⁻¹ 椎动脉注射对麻醉兔血压和心率无明显影响, 而以等剂量 iv, 则可引起降压。高压液相色谱-电化学检测法测定结果表明 THP 可明显减少大鼠心脏、主动脉、股动脉中 NE 和肾上腺中 E 含量。THP 降压效应与血管中 NE 含量下降呈显著正相关。

关键词 消旋四氢巴马汀; 去甲肾上腺素; 肾上腺素; 血压; 心率; 高压液相色谱

消旋四氢巴马汀(*dl*-tetrahydropalmatine, THP)是延胡索(*Corydalis yanhusuo* W T Wang)的主要有效成分, 国内对其镇痛、镇静安定作用及机制曾进行过许多研究, 并获得较大进展¹。虽有资料表明 THP 具有降压作用, 但对其降压机制则未见明确报道。本文旨在进一步观察不同途径给予 THP 对血压和心率的影响, 并测定心脏、血管及肾上腺中 NE 或 E 的含量, 以期初步探讨其降压作用机制。

MATERIALS AND METHODS

药品 THP (南宁制药厂), 可乐定 (clonidine, Clo, 河北邢台制药厂), 利血平 (reserpine, Res, 广州侨光制药厂), 肾上腺素 (epinephrine, E) 和去甲肾上

Received 1992-01-27

Accepted 1993-06-04

腺素(norepinephrine, NE)为瑞士 Fluka 公司产品。

血压和心率的测定⁴¹ Sprague-Dawley 大鼠, 体重 234 ± 27 g; 兔体重 2.1 ± 0.3 kg, ♂♀兼用, 随机分组, 均以乌拉坦 $1.0 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ ip 麻醉, 记录颈动脉血压, II 导联 ECG 及心率。

兔椎动脉给药 麻醉后固定于手术台上, 分离左侧锁骨下动脉及其分枝, 结扎除椎动脉以外的所有分枝, 将连接注射器的塑料导管由锁骨下动脉插入椎动脉入口以备给药。

NE 和 E 含量测定 大鼠经断头器处理后置冰台上迅速分离出心脏、主动脉、股动脉和肾上腺, 以冷生理盐水冲洗残血, 用滤纸吸干后立即投入液氮, 固化后称重、匀浆, 以氧化铝进行吸附提取⁴², 用 Varian Series 5000 高压液相色谱仪联用化学检测器测定提取上清液中 NE 和 E 含量。色谱条件: 不锈钢色谱分析柱 $150 \text{ mm} \times 4 \text{ mm}$ 加预柱 $50 \text{ mm} \times 4 \text{ mm}$, 固定相为 ODS (YWG-C₁₈10 μm), 流动相为含有甲醇和 IPR-B₁ 离子对色谱试剂的乙酸钠-柠檬酸缓冲液, pH 4.5, 流速 $0.6 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1}$, 检测器极化电压为 $+0.8 \text{ V}$, 碳糊电极。

数据处理 数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 用 *t* 检验或直线相关分析实验结果。

RESULTS

不同途径给予 THP 对麻醉大鼠的降压作用

THP 以 $2.5 - 20.0 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ iv, 1-5 min

内血压降至最低, 呈量-效依赖关系($r = 0.9831, P < 0.05$), 降压作用维持 60 min 以上, 降压的同时虽伴有心率减慢, 但两种效应的峰值时间并不一致 (Tab 1)。THP $30 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ip, 2 min 开始降压, 15 min 达峰值, 由给药前 $12.7 \pm 2.0 \text{ kPa}$ 降至 $8.0 \pm 1.8 \text{ kPa}$ ($P < 0.01$), 维持时间超过 90 min, 心率由给药前 $370 \pm 68 \text{ bpm}$ 减慢至 $287 \pm 80 \text{ bpm}$ ($P < 0.01$)。THP $30, 60 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ig, 20 min 时血压开始下降, 60 min 达峰值, 由给药前 $13.5 \pm 1.2, 15.6 \pm 1.5 \text{ kPa}$ 降至 $11.6 \pm 1.1, 12.3 \pm 1.9 \text{ kPa}$ ($P < 0.01$), 给药后 120 min 血压下降值仍显著, 但对心率影响不明显。

椎动脉注射 THP 对麻醉兔血压的影响

椎动脉注射 Clo $5 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$, 血压由给药前 $15.6 \pm 1.3 \text{ kPa}$ 迅速降至 $11.3 \pm 2.2 \text{ kPa}$ ($P < 0.01$), 维持 60 min 以上。THP 以 $1.0, 5.0, 10.0 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 椎动脉注射, 给药后 30 min 内血压及心率均未见明显改变, 但以相同剂量 iv, 血压则分别由 $13.3 \pm 0.6, 12.8 \pm 0.7, 12.1 \pm 0.4 \text{ kPa}$ 降至 12.4 ± 0.5 ($P < 0.01$), 11.4 ± 0.6 ($P < 0.01$), $10.5 \pm 0.5 \text{ kPa}$ ($P < 0.05$), 心率仅略有减慢 (Tab 2)。

THP 对 NE 和 E 含量的影响

大鼠 iv

Tab 1. Effects of THP injected into vein on blood pressure and heart rate in anesthetized rats. $n = 6$ rats, $\bar{x} \pm s$. ^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$ vs 0 min.

$\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$	0 min	1 min	10 min	30 min	60 min
Blood pressure/kPa					
2.5	14.1 ± 1.6	11.6 ± 1.8^c	12.4 ± 1.7^c	12.4 ± 1.8^c	12.8 ± 1.8^c
5.0	12.1 ± 1.4	8.8 ± 1.6^c	9.9 ± 1.5^c	10.2 ± 1.6^c	10.9 ± 1.3^c
10.0	13.5 ± 1.8	8.4 ± 1.9^c	8.6 ± 2.2^c	9.7 ± 2.0^c	10.4 ± 2.1^c
20.0	13.8 ± 1.1	7.0 ± 1.3^c	7.3 ± 1.1^c	8.4 ± 1.2^c	8.8 ± 1.2^c
Heart rate/bpm					
2.5	406 ± 65	383 ± 65^c	370 ± 52^c	356 ± 46^c	357 ± 49^c
5.0	383 ± 65	341 ± 63^c	320 ± 46^c	313 ± 47^b	337 ± 51^c
10.0	394 ± 22	352 ± 27^c	306 ± 61^b	343 ± 49^c	323 ± 41^b
20.0	428 ± 67	268 ± 83^c	244 ± 38^c	288 ± 41^c	304 ± 54^c

Tab 2. Effects of THP injected into vertebral artery (ia) and vein (iv) on blood pressure and heart rate in anesthetized rabbits. $n=6$ rabbits, $\bar{x}\pm s$. $^aP>0.05$, $^bP<0.05$, $^cP<0.01$ vs 0 min.

mg·kg ⁻¹	Route	0 min	1 min	5 min	10 min	30 min
Blood pressure/kPa						
1.0	ia	13.8±1.0	13.9±0.9 ^a	13.8±0.9 ^a	13.8±1.0 ^a	13.8±1.0 ^a
5.0	ia	11.6±1.2	11.7±1.4 ^a	11.6±1.2 ^a	11.6±1.2 ^a	11.5±1.3 ^a
10.0	ia	11.5±1.3	11.7±1.1 ^a	11.5±1.2 ^a	11.4±1.3 ^a	11.6±1.3 ^a
1.0	iv	13.3±0.6	13.2±0.5 ^a	12.6±0.5 ^c	12.4±0.5 ^c	12.7±0.7 ^b
5.0	iv	12.8±0.5	11.7±0.7 ^c	11.7±0.7 ^c	11.4±0.6 ^c	11.8±0.7 ^c
10.0	iv	12.1±0.4	10.9±0.6 ^c	10.6±0.8 ^b	10.5±1.0 ^b	10.8±0.6 ^c
Heart rate/bpm						
1.0	ia	230±28	226±20 ^a	224±20 ^a	225±21 ^a	225±20 ^a
5.0	ia	248±18	224±18 ^a	248±18 ^a	244±17 ^a	248±18 ^a
10.0	ia	252±11	244±9 ^a	248±9 ^a	248±9 ^a	248±9 ^a
1.0	iv	237±23	230±17 ^a	233±24 ^a	233±24 ^a	230±21 ^a
5.0	iv	246±19	240±18 ^a	233±21 ^b	233±16 ^b	233±21 ^b
10.0	iv	253±17	240±18 ^a	237±15 ^b	240±13 ^b	237±15 ^b

THP 20 mg·kg⁻¹, 于30, 60, 120 min 断头取

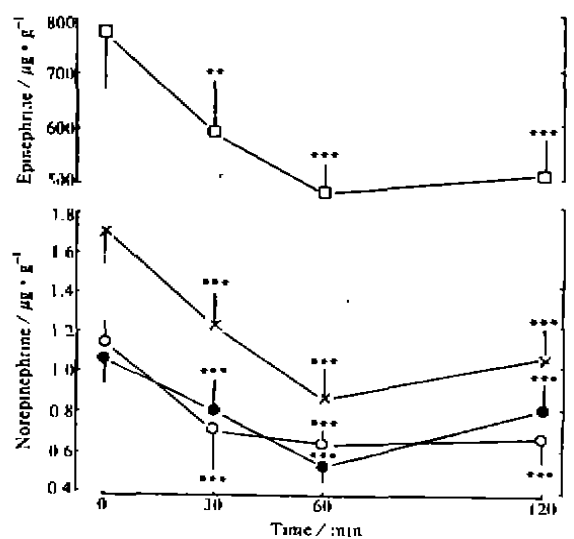


Fig 1. NE contents in heart (○), aorta (●) and femoral artery (×) and E contents in adrenal gland (□) after iv THP 20 mg·kg⁻¹ in 6 rats. $\bar{x}\pm s$. $^bP<0.05$, $^cP<0.01$ vs saline.

组织,测定 NE 和 E 的含量, iv 等容积生理盐水作对照组. 心脏、主动脉、股动脉中 NE 含量和肾上腺中 E 含量均显著减少(Fig 1).

THP 以 5—40 mg·kg⁻¹ iv, 60 min 断头测定各组织中 NE 或 E 含量, 结果如 Tab 3 所示, 随着剂量的增加, NE 和 E 含量下降愈趋增多.

Clo 40 μg·kg⁻¹ iv, 主动脉和股动脉中 NE 含量明显升高. THP 20 mg·kg⁻¹ 与之合用, NE 和 E 的含量与对照组接近, 比 THP 20 mg·kg⁻¹ 单用组显著提高. Res 5 mg·kg⁻¹ iv 后 4 h, 心脏、血管中 NE 和肾上腺中 E 含量明显减少, 显著强于 THP 的结果(Tab 3).

血管中 NE 含量变化与降压效应的关系

以 iv THP 5—20 mg·kg⁻¹ 1 h 后主动脉和股动脉中 NE 含量的变化为横坐标, 血压变化为纵坐标绘制散点图, 可见各点分布呈直线趋势, 相关分析表明血压和 NE 含量间存在正相关(Fig 2).

Tab 3. Effects of THP, clonidine (Clo), and reserpine (Res) iv on norepinephrine and epinephrine contents in rats. $n=6$ rats, $\bar{x}\pm s$. ^a $P>0.05$, ^b $P<0.05$, ^c $P<0.01$ vs saline, ^f $P<0.01$ vs THP 20 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$.

Group $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$	Norepinephrine/ $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$			Epinephrine/ $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$
	Heart	Aorta	Femoral artery	Adrenal gland
Saline	1.14 \pm 0.13	1.05 \pm 0.12	1.73 \pm 0.18	778 \pm 116
THP 5.0	1.02 \pm 0.15 ^a	0.89 \pm 0.15 ^b	1.36 \pm 0.16 ^c	597 \pm 51 ^f
10.0	0.69 \pm 0.09 ^c	0.81 \pm 0.15 ^c	1.14 \pm 0.21 ^c	489 \pm 55 ^c
40.0	0.52 \pm 0.11 ^c	0.50 \pm 0.04 ^c	0.82 \pm 0.17 ^c	482 \pm 72 ^c
Res 5.0	0.09 \pm 0.02 ^c	0.44 \pm 0.04 ^c	0.60 \pm 0.15 ^c	263 \pm 68 ^c
Clo 40 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$	1.36 \pm 0.38 ^a	1.25 \pm 0.12 ^b	2.12 \pm 0.29 ^b	854 \pm 177 ^a
THP 20 + Clo 40 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$	1.18 \pm 0.22 ^f	1.00 \pm 0.18 ^f	1.74 \pm 0.37 ^f	859 \pm 82 ^f

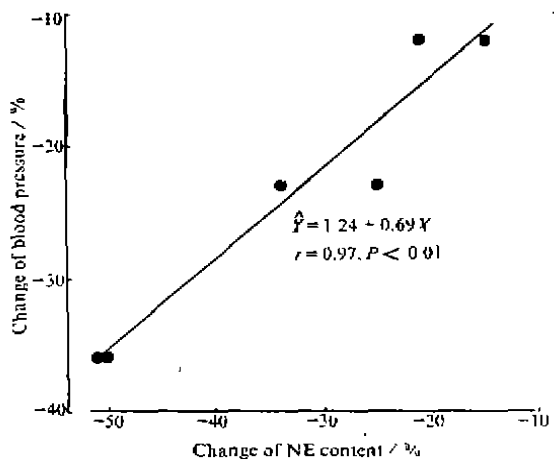


Fig 2. Relationship between hypotensive effect and NE contents in artery after iv THP (5–20 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$) in rats.

DISCUSSION

本文结果表明, THP iv、ip 和 ig 均能显著降低麻醉大鼠的血压, 且维持时间较久。除 ig 外, 心率均有减慢。iv 降压效应在 1 min 达高峰, 而心率减慢于 10 min 时方达峰值, 免 iv THP 心率减慢程度较血压下降为弱, 这些结果表明心率减慢并非降压的主要原因。THP 椎

动脉给药无降压作用, 而等剂量静脉注射则有, 可见其降压作用部位主要不在中枢。

THP 可减少心脏、主动脉、股动脉中 NE 和肾上腺中 E 含量, 且降压效应与血管内 NE 含量下降呈正相关。我室曾报道 *l*-THP 对 α_1 和 α_2 受体均有阻滞作用^[4], 故 THP 降压效应很可能是降低外周组织中 NE、E 含量和阻滞 α 受体的复合效应, 其降压作用起始快可能与阻滞 α 受体有关, 维持时间久则可能除与 α 受体阻滞因素外, 还与 NE 和 E 含量减少有关。

本文观察到 Res 可显著减少外周组织中 NE 和 E 的含量, 其中心脏 NE 含量减少达 90%, 与文献^[5]报道相近。而 THP 即使剂量增加至 40 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, NE 含量仅下降 50% 左右。加之 Clo 可拮抗 THP 降低 NE 含量的作用, 因此, 推测 THP 减少外周组织中 NE 含量的作用与 Res 不完全相同, 可能部分由于阻滞突触前 α_2 受体增加释放而致含量降低。

REFERENCES

- Jin GZ. Progress in studies of the pharmacology of *l*-tetrahydropalmatine and *l*-stepholidine. Acta Pharm Sin 1987; 22: 472–80.

- 2 Yao B, Bian CF, Qin W. Hypotensive action of *l*-tetrahydropalmatine. Acta Acad Med Xuzhou 1991; **11**: 16-9.
- 3 Liu GQ, Algeri S, Garattini S. Depletion of monoamines in the rat by *dl*-tetrahydropalmatine. Acta Pharm Sin 1983; **18**: 641-7.
- 4 Yao B, Bian CF, Xu PC, Zhen JL. The action of *l*-tetrahydropalmatine on α_1 and α_2 adrenoceptors. Acta Acad Med Xuzhou 1991; **11**: 20-4.
- 5 Paasonen MK, Kraye O. The release of norepinephrine from the mammalian heart by reserpine. J Pharmacol Exp Ther 1958; **123**: 153-60.
- ~~~~~

Papers are welcome

Acta Pharmacologica Sinica publishes original researches on pharmacology, toxicology, and other biomedical sciences, both experimental and clinical. Manuscripts in English of full-length articles from any part of the world are welcome. The articles should be prepared according to the "Information for authors" in Acta Pharmacologica Sinica 1994 Jan; **15** (1): 3-16 or the "Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals" in N Engl J Med 1991 Feb 7; **324** (6): 424-8 and Br Med J 1991 Feb 9; **302** (6772): 338-41.

An ABSTRACT (no more than 150 words) is followed by 3-10 KEY WORDS, using terms from medical subject headings (MeSH) list of Index Medicus when possible. Mean values (\bar{x}) must be accompanied by *s* (SD, not SEM). Body weights are expressed in actually measured $\bar{x} \pm s$. Do not include more digits in the data than are justified. Use Système International d'Unités (SI units). The statistical significances are indicated by $^aP > 0.05$, $^bP < 0.05$, $^cP < 0.01$. The number of REFERENCES should not exceed 15.

Please send manuscripts to Acta Pharmacologica Sinica, 294 Tai-yuan Road, Shanghai 20 00 31, China. Fax 86-21-437-0269. Phone 86-21-431-1833, Ext 58. Telex 33275 CASS CN. Telegram 3434.