

对麻醉大鼠 ECG 的影响 不同剂量的 DMOC ig 1 h 后对 ECG 的影响不同, 33 mg·kg⁻¹ 对大鼠 ECG 没有明显的影响, 100—500 mg·kg⁻¹ 对大鼠 ECG 有明显影响, 最明显的变化是 Q-T 间期延长, J 点抬高, T 波电压升高, 并随药物剂量增加其作用加强。未见有房室传导阻滞, P-R 间期不延长, 而 PA 不能延长 Q-T 间期, 可明显延长 P-R 间期。

DISCUSSION

本研究证实了 DMOC 抗 Aco 诱发大鼠室性心律失常的作用, 并随剂量的增加其作用加强, 而且作用强度较 PA 强, 但对 Oua 诱发的大鼠室性心律失常没有抑制作用。而对抗 Aco 诱发大鼠室性心律失常的作用机制与 PA 有所不同, PA 可使 P-R 间期延长, DMOC 不延长 P-R 间期。盐水组静脉快速推注 Aco 出现心律失常的时间与文献报告一致^[3], 大鼠的 ECG 房波消失, 即刻出现 VE, 进而出现 VT, VF, HS。由 Aco 所诱发的心律失常主要与其促进钠通道开放, 加速 Na⁺内流, 促使细胞膜

去极化有关^[6]。本实验观察到 DMOC 对 Aco 和 BaCl₂所诱发的心律失常均有不同程度的对抗作用, 因此其作用机制可能涉及钠通道。

REFERENCES

- Shuji Y, Kyuji M, Tokunosuke S, Makoto F, Okni N. Physiological action of "Inchinko" and analogues of coumarin-about analgesia and anti-inflammatory effects. Res "Kampo" 1980; 107: 411-2.
- Komiya T, Tsukui M, Oshio H. Studies on "Inchinko" I. Capillarisin, a new choleretic substance. J Pharm Soc Jap 1976; 96: 841-54.
- Raschack M. Wirkung von Ajmalin und seinen therapeutisch verwendeten Derivaten N-Propylajmalin und Dimonochloracetylajmalin auf funktionelle Refraktärzeit und Kontraktionskraft am Meerschweinchenvorhof sowie Aconitin-Arrhythmien an der Ratte. Arzneimittelforschung 1975; 25: 639-41.
- Dong YL, Chen WZ, Ding GS. Comparison of arrhythmic effects of aconitine and its 5 analogues. Acta Pharmacol Sin 1981; 2: 173-6.
- Szekeres L. Methods in pharmacology. vol 1. Appleton-Century-Crofts, New York, 1971: 161-90.
- Bhargava KP, Kohli RP, Sinha JN, Tayal G. Role of catecholamines in centrogenic cardiac arrhythmia induced by aconitine. Br J Pharmacol 1969; 36: 240-52.

蒿属香豆精对兔血流动力学的影响

黄教成, 王秀荣, 孙爱续, 王荣祥 (中国中医研究院中药研究所药理室, 北京100700, 中国)

Effects of scoparone on hemodynamics in anesthetized rabbits

HUANG Jiao-Cheng, WANG Xiu-Rong, SUN Ai-Xu, WANG Rong-Xiang

(Department of Pharmacology, Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100700, China)

ABSTRACT The effects of scoparone (Sc), tetra-

methylpyrazine (TMP), and papaverine (Pap) on hemodynamics were compared in anesthetized rabbits. Three dosage levels (1.25, 2.5, 5 mg·kg⁻¹, iv) were used for each agent. Sc lowered the blood pressure (BP), increased the cerebral blood flow (CBF) dose-dependently, but did not show significant influence on the femoral artery blood flow (FBF), the maximal decrease of BP, and the maximal increases of CBF being 15% and 20% of the control, respectively. In contrast, TMP raised the BP as well as increased the CBF and FBF simultaneously. Pap, however, lowered the BP, slightly increased the CBF and decreased the FBF

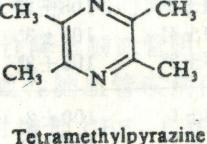
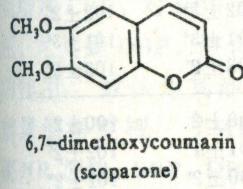
only at large doses. The results suggested that Sco may cause a selective dilatation of cerebral blood vessels.

KEY WORDS scoparone; tetramethylpyrazine; papaverine; blood flow velocity; blood pressure; tetramethylpyrazine; 6,7-dimethoxycoumarin

摘要 IV Sco, TMP 和 Pap 以三个剂量($1.25, 2.5, 5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)，Sco 使血压(BP)下降，脑血流量(CBF)增加，作用明显依赖于剂量，对股动脉血流量(FBF)无明显影响，血压最大降低值及 CBF 增加最大值分别为对照组的 15% 及 20%；TMP 使 BP 升高，同时 CBF, FBF 均增加；Pap 仅 $5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 使 BP 降低，CBF 略增加，FBF 略减少。结果提示 Sco 可能选择性扩张脑血管。

关键词 蒿属香豆精；川芎嗪；罂粟碱；血流速度；血压；四甲基吡嗪；6,7-二甲氧基香豆素

蒿属香豆精(scoparone, Sco)是菊科植物茵陈蒿(*Artemisia capillaris* Thunb.)中主要成分之一^[1]。具有降压及增加冠脉流量作用(未发表资料)。用恒速灌流法发现它明显降低椎动脉阻力^[2]，推测可能增加脑血流量。本文报道其对家兔血流动力学的作用，侧重研究其对脑血流量的影响。



MATERIALS AND METHODS

Sco 为合成品，白色针晶，mp 144—5°C。其 uv 和 ir 光谱及质谱均与标准品完全一致。Sco 用溶剂(含 20% 聚乙二醇 400 及 20% 乙醇)配成 0.5%，0.25%，0.125% 溶液。盐酸罂粟碱(papaverine hydrochloride, Pap, Sigma 产品)。盐酸川芎嗪注射液(injectio ligustrazini hydrochloridi, Lig (TMP)，北京第四制药厂出品)均用生理盐水配成与 Sco 浓度相同的三种溶液。

新西兰兔 18 只，♂，体重 $2.8 \pm 0.4 \text{ kg}$ 。均分

Sco, TMP 和 Pap 三组。戊巴比妥钠 $40 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ iv 麻醉。分离出左侧颈总动脉，插管连至 MPU-0.5A 型压力换能器及 AP-601G 型载波放大器描记血压，用 ED-601G 型微分器将血压波微分后触发 AT-601G 型心率计描记心率。分离出右侧颈总动脉，结扎颈外动脉，分离出左侧股动脉，分别以 MFV-1200 型电磁流量计探头卡住颈和股动脉，描记颈动脉血流量，以颈内动脉血流量代表脑血流量(CBF)及股动脉血流(FBF)。血压，心率(HR)，血流量均用日本光电 RM-6000 型多导仪描记，同时用我们自行研制的 AMSAHEA 微机系统^[3]从多导仪的输出口对上述变量采样，进行实时分析，计算血流动力学参数(Tab 1, 2)。手术后约 20 min 各项变量基本稳定，用 ATOM-501B 型输液泵经耳缘静脉给药 $2 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1}$ ，速度为 $1 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1}$ 。给药前对各参数采样 5 min，所得数值均数作为对照值，给药后采样 27 min，共 32 min。每兔只注射一种药物，先给等量($2 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1}$)溶剂作为对照，然后依次给予 $1.25, 2.5$ 和 $5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 剂量药物，每次注射采样均为 32 min，每两次注射之间至少间隔 10 min。除 HR 外的五项变量(收缩压(SBP)，舒张压(DBP)，平均动脉压(MBP)，CBF，FBF)均以每分钟的相对值对时间积分计算出曲线下面积(AUC)。将每组 6 只兔，每只兔四种处理(溶剂及药物三个剂量)的 AUC 数据，进行 F 检验，同时分别将药物每个剂量的数据与溶剂对照进行组间 t 检验。此外，CBF，FBF 的最大血流量(F_{\max})及达最大血流量的时间(T_{\max})亦进行同样统计处理。

RESULTS

对 CBF 和 FBF 的影响 Sco 使 CBF 呈剂量依赖性增加，经 t 检验三种剂量的 F_{\max} 均显著高于溶剂对照， $5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 给药后 10 及 32 min 的总血流量(F_{tot})亦显著高于溶剂对照，各剂量的 T_{\max} 均为 5 min 左右，未见明显差别；Sco 三个剂量均使 FBF 的 F_{\max} 增加，但与溶剂对照相比差别均不显著，而对 F_{tot} 的影响则给药后 10 min 及 6—32 min 均略低于溶剂对照；TMP 使 CBF 的 F_{\max} 呈剂量依赖性增加，经 F 检验差别显著，三个剂量的 F_{tot} 亦高于溶剂对照，但量效关系不如 Sco 规律，仅 $5, 1.25 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ iv 后 10 min 的 F_{tot} 显著高于溶剂对照，各剂量的

Tab 1. Effects of scoparone, tetramethylpyrazine, and papaverine on cerebral blood flow, femoral blood flow, and maximal blood flow (E_{max}) in 6 anesthetized rabbits. $\bar{x} \pm s$. ^a $P > 0.05$, ^b $P < 0.05$, ^c $P < 0.01$ vs vehicle.

Drug	Cerebral blood flow (%)			Femoral blood flow (%)		
	6-15 min	6-32 min	F_{max} (%)	6-15 min	6-32 min	F_{max} (%)
Vehicle	1.0 $ml \cdot kg^{-1}$	100 \pm 6	100 \pm 3	100 \pm 6	100 \pm 8	100 \pm 9
Sco	1.25 $mg \cdot kg^{-1}$	106 \pm 8 ^a	102 \pm 10 ^a	120 \pm 17 ^b	91 \pm 25 ^a	91 \pm 23 ^a
Sco	2.5 $mg \cdot kg^{-1}$	108 \pm 14 ^a	105 \pm 12 ^a	118 \pm 9 ^c	98 \pm 11 ^a	127 \pm 44 ^a
Sco	5.0 $mg \cdot kg^{-1}$	112 \pm 8 ^b	112 \pm 8 ^c	120 \pm 15 ^b	91 \pm 26 ^a	118 \pm 20 ^a
Vehicle	1.0 $ml \cdot kg^{-1}$	100 \pm 4	100 \pm 4	100 \pm 5	100 \pm 8	100 \pm 9
TMP	1.25 $mg \cdot kg^{-1}$	105 \pm 4 ^b	103 \pm 2 ^a	110 \pm 3 ^c	101 \pm 17 ^a	99 \pm 14 ^a
TMP	2.5 $mg \cdot kg^{-1}$	104 \pm 6 ^a	100 \pm 3 ^a	111 \pm 11 ^a	110 \pm 18 ^a	98 \pm 11 ^a
TMP	5.0 $mg \cdot kg^{-1}$	108 \pm 2 ^c	104 \pm 3 ^a	114 \pm 6 ^c	118 \pm 18 ^a	144 \pm 62 ^a
Vehicle	1.0 $ml \cdot kg^{-1}$	100 \pm 4	100 \pm 4	100 \pm 3	100 \pm 15	100 \pm 20
Pap	1.25 $mg \cdot kg^{-1}$	106 \pm 4 ^b	107 \pm 7 ^a	107 \pm 7 ^a	95 \pm 8 ^a	96 \pm 9 ^a
Pap	2.5 $mg \cdot kg^{-1}$	107 \pm 10 ^a	108 \pm 8 ^a	116 \pm 19 ^a	82 \pm 28 ^a	81 \pm 30 ^a
Pap	5.0 $mg \cdot kg^{-1}$	104 \pm 4 ^a	106 \pm 8 ^a	112 \pm 15 ^a	97 \pm 14 ^a	84 \pm 6 ^a

Tab 2. Effects of scoparone, tetramethylpyrazine, and papaverine on area under curve (AUC) of systolic, diastolic, and mean blood pressures in 6 anesthetized rabbits. $\bar{x} \pm s$. ^a $P > 0.05$, ^b $P < 0.05$, ^c $P < 0.01$ vs vehicle.

Drug	AUC of SBP-t (%)		AUC of DBT-t (%)		AUC of MBP-t (%)	
	6-15 min	6-32 min	6-15 min	6-32 min	6-15 min	6-32 min
Vehicle	1.0 $ml \cdot kg^{-1}$	100 \pm 2				
Sco	1.25 $mg \cdot kg^{-1}$	98 \pm 2 ^a	98 \pm 2 ^a	96 \pm 2 ^b	99 \pm 1 ^a	95 \pm 2 ^c
Sco	2.5 $mg \cdot kg^{-1}$	98 \pm 3 ^a	100 \pm 2 ^a	95 \pm 4 ^b	100 \pm 2 ^a	95 \pm 3 ^c
Sco	5.0 $mg \cdot kg^{-1}$	95 \pm 4 ^c	97 \pm 4 ^a	86 \pm 4 ^c	95 \pm 2 ^c	86 \pm 4 ^c
Vehicle	1.0 $ml \cdot kg^{-1}$	100 \pm 1	100 \pm 2	100 \pm 2	100 \pm 2	100 \pm 2
TMP	1.25 $mg \cdot kg^{-1}$	97 \pm 5 ^a	100 \pm 5 ^a	103 \pm 2 ^b	103 \pm 2 ^b	102 \pm 2 ^b
TMP	2.5 $mg \cdot kg^{-1}$	101 \pm 2 ^a	101 \pm 2 ^a	99 \pm 4 ^a	100 \pm 3 ^a	101 \pm 3 ^a
TMP	5.0 $mg \cdot kg^{-1}$	104 \pm 1 ^c	102 \pm 2 ^a	103 \pm 2 ^b	103 \pm 3 ^b	103 \pm 2 ^b
Vehicle	1.0 $ml \cdot kg^{-1}$	100 \pm 1	100 \pm 1	100 \pm 1	100 \pm 2	100 \pm 2
Pap	1.25 $mg \cdot kg^{-1}$	101 \pm 2 ^a	102 \pm 1 ^c	101 \pm 2 ^a	103 \pm 2 ^a	101 \pm 1 ^a
Pap	2.5 $mg \cdot kg^{-1}$	102 \pm 2 ^a	99 \pm 2 ^b	101 \pm 2 ^a	103 \pm 2 ^b	100 \pm 2 ^a
Pap	5.0 $mg \cdot kg^{-1}$	100 \pm 2 ^a	100 \pm 2 ^a	94 \pm 7 ^a	99 \pm 4 ^a	96 \pm 2 ^c

T_{max} 均为 3 min 左右, 未见明显差别, TMP 使 FBF 的 F_{tot} 及 F_{max} 均呈剂量依赖性增加, 但经统计差别尚不显著; Pap 亦使 CBF 增加, 但量效关系不如 Sco 明显和规律, 三个剂量的 F_{max} 及 iv 后 10 及 32 min 的 F_{tot} 均大于溶剂对照, 但仅 1.25 $mg \cdot kg^{-1}$ 10 min 的 F_{tot} 与溶剂对照差别显著, 各剂量的 T_{max} 均为 iv 后 3 min 左右。

对 FBF 则使之减少, 三个剂量 iv 后 10 及 32 min 的 F_{tot} 均小于溶剂对照, F_{max} 除 5 $mg \cdot kg^{-1}$ 外亦小于溶剂对照, 但统计差别均不显著 (Tab 1)。

对血压的影响 Sco 使 SBP, DBP, MBP 呈剂量依赖性下降, 经 F 及 t 检验差别均显著; TMP 使 SBP, DBP, MBP 均升高, 以给药

后10 min 的 AUC 值进行比较，虽然 *F* 检验 $P > 0.05$ ，但 *t* 检验药物 $5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 的 SBP, 1.25 及 $5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 的 DBP 及 MBP 均显著高于溶剂对照；Pap 对 SBP 无明显影响，使 DBP 及 MBP 短时下降，以注射后10 min 的 AUC 值进行比较，仅 $5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 组的 MBP 显著低于溶剂对照；以32 min 的 AUC 值进行比较，未见药物与作用间有任何规律性关系(Tab 2)。

对 HR 的影响 Sco $2.5, 1.25 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 对 HR 无明显影响， $5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 使 HR 加快，iv 后 4, 14, 15 min HR 均显著高于溶剂对照($P < 0.05$)；TMP $5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 使 HR 略加快，但与溶剂对照差别不显著；Pap 对 HR 未见明显影响。

DISCUSSION

兔的颈内动脉有一定程度的供血意义^[4]。故本文测定兔颈内动脉流量以反映供脑血流量。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，仅测得一侧颈内动脉流量，其意义不如测定全脑血流量^[5]。

选用经典的和当前较常用的中药脑血管扩张药 Pap 和 TMP 与 Sco 作比较研究。Sco 明显增加 CBF，对 FBF 无明显影响，同时降低血压，尤其是 DBP，似有选择性降低脑血管阻力的作用。故认为其治疗缺血性脑血管疾病的前景值得重视。TMP 同时增加 CBF, FBF，使 HR 加快，SBP, DBP 升高，与文献结果^[6]相符。CBF, FBF 的增加似由于心搏出量增加而非外周阻力下降所致。Pap 与 Sco 实验结果大致相似，但在相同剂量下作用不如 Sco 明显，这可能与 Pap 剂量较小有关。如按等克分子

给药比较，Pap 应较本文剂量增加近一倍，作用可能较 Sco 为强或相近。

本实验采用一只兔多次给药求量-效关系的方法，给药顺序未采用拉丁方设计，不能完全排除药效叠加可能造成的误差。FBF 测定方法误差较 CBF 者大，主要原因可能与家兔股动脉比颈总动脉细，用外卡式流量探头，后者易得较稳定的记录结果有关。在 FBF 减少的情况下，尤不易得到稳定结果。为进一步确证 Sco 选择性扩张脑血管，尚需采用其他实验方法，如同时恒压灌流椎动脉及股动脉，或在较大动物上用内插式探头测定 CBF 及 FBF，或做不同离体血管肌条实验。

REFERENCES

- 1 Jamwal KS, Sharma ML, Chandhoke N, Ghatak BJ Ray. Pharmacological actions of 6,7-dimethoxy coumarin (scoparone) isolated from *Artemesia scoparia* Waldst and kit. *Indian J Med Res* 1972; **60**: 763-71.
- 2 王秀荣，黄教成。介绍一种快速筛选脑血管扩张药物的实验动物模型。中国中药杂志 1991; **16**: 686-8.
- 3 Huang JC, Cheng SC, Zhang XP, Wang XR, Wang RX, Deng CG. A microcomputer system for real time analysis of hemodynamic signals in experimental animals. *J Biomed Eng* 1990; **7**: 197-203.
- 4 Chungcharoen D, de Daly MB, Neil E, Schweitzer A. The effect of carotid occlusion upon the intrasinusal pressure with special reference to vascular communication between the carotid and vertebral circulation in the dog, cat and rabbit. *J Physiol (Lond)* 1952; **117**: 56-76.
- 5 Sun QX, Chen WZ, Li HU, Ting KS. Studies on antibilharzial drugs XV. Effect of tartar emetic on the cerebral blood flow in rabbits. *Acta Physiol Sin* 1959; **23**: 29-36.
- 6 Zeng GY, Zhou YP, Zhang LY, Zhang Y. Effects of tetramethylipyrazine on cardiac hemodynamics in dogs. *Acta Pharm Sin* 1982; **17**: 182-6.