狭叶藜芦碱甲对犬血流动力学的影响

中国医学科学院
中国协和医科大学 药用植物研究所(北京 100094)　马丽焱*　周远鹏**　江京俐　於　兰

摘　要　麻醉开胸犬 iv 1.25、2.5 μg/kg 狭叶藜芦碱甲(V_3)后，平均动脉压、心率、左室收缩压、右室内压最大上升速率及心脏做功均明显降低，5 min 内最强，并且作用随剂量的增加而加强；对心输出量无明显影响；冠脉血流和脑血流亦无显著改变。小鼠 iv 的 LD_{50}为 1.1 mg/kg。

关键词　藜芦　血流动力学　血管阻力

藜芦是最早发现具有降压活性的药物之一。不仅可以降低血压，还能抑制心肌兴奋性传导，故用于治疗高血压心衰时，降压的同时尚可改善心衰所致的心动过速，有利于缓解心脏过度负荷[1]，但因毒性较大，限制了它的广泛应用。狭叶藜芦碱甲(stenophylline A. V_3)是从狭叶藜芦 *Veratrum stenophyllum* Diels 中新分离提取得到的一种异甾醇类生物碱。本文报告它对麻醉犬心功能、心脑血液供应等多项指标的影响，及它的急性毒性，以期阐明它对血流动力学的作用，为进一步从藜芦中寻找高效、低毒的抗高血压活性成分提供线索。

1　材料

1.1　药物：V_3 结构见图 1，由本所植化室徐丽珍教授提供。本品为白色粉末，水溶性小，使用时先用少许 95%乙醇助溶，生理盐水配制成 1 mg/mL V_3 之母液(pH6.4)。

1.2　动物：杂种犬，SD 大鼠，昆明种小鼠均由中国医学科学院动物中心提供。

2　方法和结果

2.1　对麻醉犬血流动力学的影响[2]：犬 6 只，体重 11～15 kg，雌雄不拘。以戊巴比妥钠 iv 30 mg/kg 麻醉，仰位固定，分离右侧颈总动脉，结扎除颈内动脉以外的其它分支，并在甲状腺动脉远心端的颈总动脉上放置口径

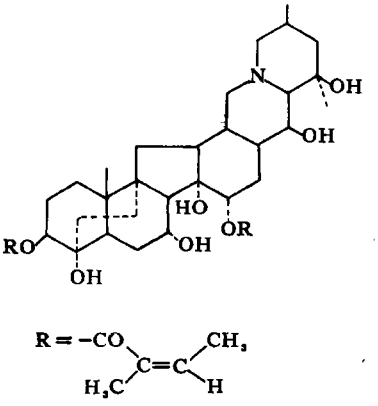

图 1　stenophylline A (V_3)

适宜的钩型电磁流量计探头，测定颈内动脉血流量(ICBF)。血压(MAP)经股动脉测得。在人工呼吸下于左侧第四肋间开胸，暴露心脏，剪开心包膜，分离主动脉根部及冠状动脉左旋支，用电磁流量法同步记录升主动脉和冠脉血流量(CBF)，以前者代表心输出量(CO)。从心尖部插管连压力换能器，并输入微分器，将左室收缩压(LVSP)、左室压最大变化速率($\pm dP/dt_{max}$)、心电图(ECG)以及上述各项指标均记录在 RM-86 型多用生理仪上。术后稳定 10 min，记录正常值，然后 iv V_3 1.25 或 2.5μg/kg，对照组给予相同容积的生理盐水，观察给药后 1、3、5、10、15、20、30、40、50、60 min 上述指标的变化，计算心脏指数(CI)、心博指数(SI)、左室作功指数

* Address: Ma Liyan, Institute of Medicinal Plant Development, Chinese Academy of Medical Sciences, Chinese Xiehe Medical University, Beijing
马丽焱　女，34 岁，博士，助研。专业方向：心血管药理学。主要科研成果：参与中药Ⅱ类新药"脑安泰"的研制，目前该药已完成临床前试验。
** 中国药品生物制品检定所

(LVWI)和总外周阻力(TPVR)。实验数据以 $\bar{x}\pm s$ 表示，表中所列为给药前和给药后1、3、5 min时各参数的平均值。统计处理用配对 t 检验进行给药前后比较。

iv V_3 1.25和2.5μg/kg后1 min，MAP迅速下降，5 min内作用最强，分别比给药前降低了18.3%和34.6%，小剂量组20 min内基本恢复，大剂量组作用可持续30～40 min。LVSP、HR也有相似变化。dP/dt_{max}明显降低($P<0.01$)。CD、SI、CI变化不显著(见表1)。

表1　iv V_3 对麻醉犬血流动力学的影响($\bar{x}\pm s$)

	NS		V_3 1.25 μg/kg		V_3 2.5 μg/kg	
	药前	药后平均变化(%)	药前	药后平均变化(%)	药前	药后平均变化(%)
MAP(kPa)	13.8±2.2	1.1	11.9±1.8	−18.3*	12.2±2.4	−34.6**
HR(beat/min)	157±36	−0.2	148±29	−8.8	165±37	−28.7**
LVSP(kPa)	17.8±3.6	−0.4	18.7±1.9	−17.2*	18.2±1.9	−30.9**
$+dP/dt_{max}$(kPa/s)	232±24	−0.8	249±20	−26.3**	240±30	−39.0**
$-dP/dt_{max}$(kPa/s)	123±31	0.0	112±23	−23.6	124±35	−43.6**
LVWI(kg.m/min.M^2)	2.8±0.5	0.0	2.7±0.4	−24.5**	2.8±0.9	−41.6**
CI(L/min.M^2)	2.0±0.5	0.0	2.3±0.6	−2.8	2.4±0.7	−8.3
SI(mL/min.M^2)	13.9±5.1	0.7	16.4±5.9	5.1	15.3±4.8	27.9
CO(L/min)	1.2±0.3	0.0	1.4±0.3	−3.5	1.5±0.4	−7.1
TPVR(dyne.sec/cm^5*100)	68.9±19.1	5.2	53.2±21.7	12.2	58.5±18.7	25.8

给药前后比较，*$P<0.05$，**$P<0.01$

iv V_3 1.25和2.5 μg/kg时，除大剂量组减少颈内动脉血管阻力(BVR)外，对颈内动脉血流量、冠状动脉血流量及其血管阻力(CVR)无明显影响(见表2)。

表2　iv V_3 对麻醉犬器官血流量的影响($\bar{x}\pm s$)

剂量(μg/kg)	给药	冠状动脉 CBF	冠状动脉 CVR	颈内动脉 ICBF	颈内动脉 BVR
NS	前	98.9±19.3	0.14±0.04	71.0±21.6	0.19±0.05
	后	99.9±24.7	0.15±0.05	74.3±20.9	0.18±0.06
V_3 1.25	前	90.5±22.2	0.14±0.03	77.6±21.5	0.16±0.05
	后	91.6±13.8	0.11±0.03	71.5±16.7	0.14±0.06
V_3 2.50	前	103.1±26.2	0.12±0.03	64.5±17.6	0.20±0.06
	后	103.8±28.9	0.09±0.04	61.4±15.8	0.14±0.05*

CBF与ICBF：mL/min·100g　CVR与BVR：kPa/(mL/min)·100g　给药组前后比较*$P<0.05$

2.2　快速耐药性实验[3]：SD大鼠4只，♂，体重237±29 g。连续3次iv V_3 40 μg/kg，俟前一次给药后Bp基本恢复时，再重复给药。3次iv相同剂量的V_3所致的血压降低幅度相似。表明动物对V_3的反应不存在快速耐药性。

2.3　急性毒性实验[4]：正常小鼠50只，体重20±2 g，♂♀各半。分组后用序贯法测V_3的LD_{50}。尾静脉注射V_3，观察给药后1周内动物的异常表现及死亡情况。iv V_3中毒剂量后，小鼠活动明显减少，呈安定倦伏，唾液分泌增多，唇尾发绀，最后抽搐而死，死亡多在1 h内出现，LD_{50}=1.1 mg/kg。

3　讨论

本文测定血流动力学的多项指标，观察到iv V_3两种剂量均有明显而可靠的降压作用，血压下降的同时不仅不反射性兴奋心脏，反而减慢心率，左心作功亦明显减少，并且作用强度和作用持续时间均呈现明显的量-效关系，剂量加大，作用增强，维持时间延长。

LVSP，$+dP/dt_{max}$是评价心肌收缩功能的常用指标，在一定程度上反映心室壁肌张力的强度以及心肌纤维收缩成份的收缩速度。iv V_3 1.25或2.5 mg/kg，使LVSP、$+dP/dt_{max}$下降，表明V_3有抑制心肌收缩性能的作用。但由于同时降低了后负荷，在实验所用的剂量范围内，V_3并未影响心脏泵血功能。

局部血流量主要受局部灌注压和局部血

管阻力的调节，前者与血压成正比，后者则与局部阻力血管的收缩程度呈正相关。V_3 明显降低血压的同时，对脑血流量和冠脉流量的影响不明显，说明 V_3 可能存在扩张脑血管和冠脉的作用。

综上所述，V_3 降压作用起效迅速，无快速耐受性，不反射性兴奋心脏，显著减少心肌作功和氧耗，同时并不影响心脑等重要器官的血液供应。V_3 的这些特性，从而证明其具有较好的抗血压作用的开发利用价值。

参 考 文 献

1 金国章，等. 生理学报，1956，20：233

2 周远鹏，等. 中华医学杂志，1978，58：664

3 谭敦宪，等. 中国药理学报，1988，9：69

4 徐叔云，等. 药理实验方法学（第二版）. 北京：人民卫生出版社，1994. 205

（1996-06-25 收稿）

Effect of Stenophylline A on Cardiohemodynamics in Anesthetized Dogs

Ma Liyan，Zhou Yuanpeng，Jiang Jingli，*et al* (Institute of Medicinal Plant Development，Chinese Academy of Medical Sciences，Chinese Xiehe Medical University，Beijing 100094)

Abstract Effects of stenophylline A(V_3)，1.25 and 2.5 μg/kg，iv on hemodynamics were studied in 6 anesthetized dogs. V_3 dose-dependently decreased mean arterial pressure，heart rate，left ventricular systolic pressure，dp/dt max with little influence on cardiac output，coronary and cerebral blood flow. The action appared immediately after administration，reached the highest in 5 min，and lasted 20～40min. There was no tachyphylaxis. The LD50(iv) was about 1.1 mg/kg.

Key words *Veratrum stenophyllum* Diels　hemodynamics　stenophylline A

蒺藜的降血糖作用

山西省中医药研究院（太原 030012）　冯玛莉*　武玉鹏　杨艳华　吴新民

山西医学院第二附属医院　李宝平

摘　要　以不同剂量蒺藜 ig 正常小鼠，蒺藜有降血糖作用，呈一定量效关系趋势；蒺藜明显降低四氧嘧啶糖尿病小鼠血糖、血清及胰腺组织过氧化脂质含量，提高四氧嘧啶糖尿病小鼠血清胰岛素水平；具有改善小鼠糖耐量作用。

关键词　蒺藜　血糖　胰岛素　过氧化脂质

蒺藜为蒺藜科植物蒺藜 *Tribulus terrestris* L. 的干燥成熟果实，具有平肝解郁、活血祛风、明目、止痒作用。现代药理学研究证实蒺藜水浸液、乙醇-水浸出液对动物有降压作用；蒺藜生物碱及水溶部分抑制动物肠蠕动，对乙酰胆碱表现拮抗作用；体外可抑制金黄色葡萄球菌、大肠杆菌的生长[1]。Chakraborty 以蒺藜全草石油醚乙醇提取物使大鼠血糖、血胆固醇升高，血浆肾上腺素、皮质酮含量升高[2]。临床用于利尿，实践证实具有止咳、祛痰、平喘作用[3]，但蒺藜（果实）降血糖作用未见报道。作者观察了蒺藜对正常、四氧嘧啶糖尿病小鼠血糖、血清胰岛素、血清及胰腺组织过氧化脂质（LPO）及糖耐量

* Address：Feng Mali，Shanxi Institute of Traditional Chinese Medicine and materia Medica，Taiyuan

冯玛莉　女，1986 年毕业于山西医学院医学系，获医学学士学位。现任主治医师，中心实验室副主任，从事中西医结合实验研究。运用早期胚胎体外培养方法观察补肾方剂对早期胚胎发育的影响及对 X-线照射损伤小鼠的保护作用；研制具有降血糖作用、改善受损伤胰岛 β 细胞结构功能的复方茶剂；主要承担、完成省部级科研项目 10 余项；获中药保健新药证书 2 个；获省引进新技术奖、科技进步奖各 1 次，在学术期刊发表论文 20 余篇。