

# 洛土辛对大鼠及狗血流动力学的影响<sup>△</sup>

同济医科大学药理教研室(武汉 430030) 王嘉陵\* 赵志方 张帆 江明性

**摘要** 采用左心室及血管插管法,研究了洛土辛(Lot)对大鼠及狗血流动力学的影响。Lot 2.5, 5, 10 mg/kg, iv 可剂量依赖性增加麻醉大鼠的左心室压(LVP)、左室压力变化最大速率( $\pm dp/dt_{\max}$ )、动脉收缩压(SAP),降低左室舒张末期压(LVEDP),但对心率(HR)和动脉舒张压(DAP)却无明显的影响。麻醉大鼠 Lot 5 mg/kg、麻醉狗 Lot 3 mg/kg, iv 可获相似结果,其对狗血流动力学影响的起效时间较快且作用持续较长。在毁脊髓大鼠, Lot 5 mg/kg, iv 不仅显著地增加 LVP,  $\pm dp/dt_{\max}$ , SAP, 明显增加 DAP 和 HR。提示 Lot 对血流动力学影响的特性与 PDE Ⅲ 抑制剂相似。

**关键词** 洛土辛 血流动力学 磷酸二酯酶抑制剂

## Effect of Lotusine on Haemodynamics in Rat and Canine

Wang Jialing, Zhao Zhifang, Zhang Fan, *et al.* (Department of Pharmacology, Tongji University of Medical Sciences, Wuhan 430030)

**Abstract** Lotusine (Lot), a pure alkaloid extracted from the green seed embryo of *Nelumbo nucifera* Gaertn, has been demonstrated to possess the properties of phosphodiesterase Ⅲ inhibitors in isolated myocardium and blood vessels. In this paper, the effects of Lot on haemodynamics were studied in rat and canine. Lot 2.5, 5, 10 mg/kg, iv could obviously increase left ventricular pressure (LVP), systolic or diastolic maximum rate of pressure change ( $\pm dp/dt$ ), left ventricular end diastolic pressure (LVEDP) and systolic artery blood pressure (SAP) in dose-dependent manners. But there is no significant influence on diastolic artery blood pressure (DAP) and heart rate (HR). In anesthetized rat, with Lot 5 mg/kg, iv and anesthetized canine with Lot 3 mg/kg, iv, results similar to the above could be obtained. Moreover, it was found that the effect of Lot on anesthetized canine appeared earlier and was more persistent than that on anesthetized rat. In pithed rat, Lot 5 mg/kg, iv enhanced not only LVP,  $\pm dp/dt$ , SAP, but also DAP and HR. The results suggested that the properties of the effect of Lot on haemodynamics are similar to that of phosphodiesterase Ⅲ inhibitors.

**Key words** Lotusine haemodynamics phosphodiesterase Ⅲ inhibitor

洛土辛(lotusine, Lot)系从睡莲科植物莲 *Nelumbo nucifera* Gaertn 成熟种子绿色胚芽的水溶性部位中提取分离出的一种单苄基异喹啉类生物碱单体,波谱及理化数据与文献相符<sup>[1,2]</sup>,化学名:1-二甲基-6-羟基-7-甲氧基-10-苄基(对-羟基)四氢异奎啉。未见莲子心中具有正性肌力活性的单体成分及对动物血流动力学影响的报道。我们的研究表明, Lot 明显增加离体心肌收缩力,但对心率却

无明显增快作用,其正肌作用略强于氨力农(amrinone)<sup>[3]</sup>;它还能扩张血管,提高血小板 cAMP 含量,具有磷酸二酯酶(phosphodiesterase, PDE) Ⅲ 抑制剂的性质<sup>[4]</sup>。其正肌作用机制除与 PDE Ⅲ 抑制有关外,还与延长动作电位时程,促钙内流有关。

## 1 材料与方法

1.1 药品: Lot 盐酸盐由本室植化组提供<sup>[2]</sup>,含量(HPLC 归一法计算)大于 95%,

\* Address: Wang Jialing, Department of Pharmacology, Tongji University of Medical Sciences, Wuhan  
<sup>△</sup>武汉市科委自然科学基金资助

无色方晶,mp 213 C~214 C,溶于水,饱和水溶液 pH 6.0。其他试剂均为国产分析纯。

1.2 动物及方法:Wistar 大鼠,雌雄兼用,体重(264±38) g;杂种狗,体重(10.6±2.7) kg,雌雄不拘,同济医科大学实验动物学部提供。大鼠或犬,戊巴比妥钠 30~35 mg/kg,iv 麻醉,参照文献<sup>[5,8]</sup>法,分别于左右两侧颈总动脉,一侧股静脉,插入冲满肝素生理盐水的导管;右侧颈动脉导管一端经升主动脉、主动脉瓣插入左心室,另一端与血压换能器相联;同样,联接左侧动脉插管与另一血压换能器上,并将信号输入 RM-6000 型八道生理记录仪(Nikon Kohden),记录血流动力学诸指标;药物经股静脉插管给予。毁脊髓大鼠,于乙醚麻醉下施行手术,气管插管,按文献<sup>[5]</sup>法毁脊髓后,并立即用呼吸机(浙江医科大学仪器厂产品)给予正压呼吸,iv 给药的液体量小于 0.5 mL。

2 结果

2.1 Lot 对麻醉大鼠血流动力学影响:麻醉大鼠 iv Lot 2.5,5,10 mg/kg,每剂量 iv 间隔时间为 45 min,记录给药前(对照)及后 10

min 时的血流动力学诸指标,结果见表 1。Lot 可剂量依赖性地增加左心室(LVP)、左室压力变化最大速率( $\pm dp/dt_{max}$ 、动脉收缩压(SAP),降低左室舒张末期压(LVEDP),但对心率(HR)和动脉舒张压(DAP)的影响不明显。另外,值得注意的是 Lot 在明显增加 SAP 的同时却并不明显增加 DAP。

表 2 显示 Lot 作用的时间过程,Lot 5 mg/kg,iv 后 1~3 min,先出现轻微、一过性的 LVP、 $\pm dp/dt_{max}$ 、SAP、DAP 下降,尔后各指标逐渐提高,且于 8~10 min 时已明显高于给药前水平,作用维持约 5 min。30~40 min 降至给药前水平。

2.2 Lot 对毁脊髓大鼠血流动力学影响:毁脊髓大鼠,待血流动力学诸指标稳定 30 min 后开始实验。表 3 显示 Lot 5 mg/kg,iv 可显著地增高 LVP、 $\pm dp/dt_{max}$ 、SAP、DAP,作用持续 20 min;5 min 时,对 HR 的影响呈短暂显著性增快。

2.3 Lot 对麻醉狗血流动力学影响:见表 4。Lot 3 mg/kg,iv 可显著地增高 LVP、 $\pm dp/dt_{max}$ 、SAP、降低 LVEDP,但对 DAP 和 HR

表 1 Lot iv 对麻醉大鼠血流动力学影响的剂量-效应关系( $\bar{x}\pm s,n=7$ )

| 指标            | 对照        | Lot(mg/kg) |            |             |
|---------------|-----------|------------|------------|-------------|
|               |           | 2.5        | 5          | 10          |
| LVP(kPa)      | 19.2±2.1  | 21.7±2.3*  | 22.5±2.5*  | 23.3±2.4**  |
| +dp/dt(kPa/s) | 767±96    | 849±104*   | 895±113*   | 945±129*    |
| -dp/dt(kPa/s) | 615±119   | 663±124    | 683±135    | 707±113*    |
| LVEDP(kPa)    | 0.21±0.13 | 0.14±0.17  | 0.11±0.12* | 0.09±0.07** |
| SAP(kPa)      | 16.9±1.7  | 18.5±2.1   | 19.1±2.3*  | 19.8±2.2**  |
| DAP(kPa)      | 12.3±1.9  | 11.3±2.1   | 12.2±2.2   | 12.7±2.3    |
| HR(bpm)       | 423±49    | 412±53     | 405±68     | 407±56      |

与对照比较: \*P<0.05 \*\*P<0.01

表 2 Lot 5 mg/kg iv 对麻醉大鼠血流动力学的影响( $\bar{x}\pm s,n=8$ )

| 指标            | 对照        | iv Lot 不同时间(min) |           |           |           |           |
|---------------|-----------|------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|
|               |           | 1                | 5         | 10        | 15        | 20        |
| LVP(kPa)      | 18.9±2.3  | 17.8±2.9         | 19.8±3.1  | 21.8±2.4* | 21.4±2.5* | 19.9±2.6  |
| +dp/dt(kPa/s) | 747±111   | 698±119          | 794±139   | 866±124*  | 822±117** | 785±119   |
| -dp/dt(kPa/s) | 618±105   | 576±83           | 599±112   | 653±144   | 643±135   | 637±143   |
| LVEDP(kPa)    | 0.24±0.19 | 0.3±0.2          | 0.18±0.13 | 0.16±0.17 | 0.22±0.18 | 0.23±0.17 |
| SAP(kPa)      | 16.9±1.7  | 15.8±2.1         | 17.2±2.2  | 18.9±2.2* | 18.6±2.3  | 18.2±2.1  |
| DAP(kPa)      | 11.8±1.8  | 9.7±2.0          | 10.1±2.2  | 11.5±2.1  | 11.5±2.2  | 11.6±2.3  |
| HR(bpm)       | 416±46    | 410±48           | 395±66    | 399±50    | 406±48    | 407±46    |

与对照比较: \*P<0.05 \*\*P<0.01

表 3 Lot 5 mg/kg iv 对毁脊髓大鼠血流动力学的影响( $\bar{x} \pm s, n=8$ )

| 指标            | 对照        | iv Lot 不同时间(min) |            |             |           |           |
|---------------|-----------|------------------|------------|-------------|-----------|-----------|
|               |           | 2.5              | 5          | 10          | 20        | 25        |
| LVP(kPa)      | 9.8±1.6   | 11.8±1.9         | 12.6±2.1*  | 13.2±2.4**  | 12.0±2.1* | 11.5±2.3  |
| +dp/dt(kPa/s) | 302±81    | 425±92*          | 458±112*   | 447±98**    | 432±105*  | 371±89    |
| -dp/dt(kPa/s) | 201±55    | 295±103          | 314±105*   | 330±112*    | 306±102*  | 245±60    |
| LVEDP(kPa)    | 0.21±0.18 | 0.05±0.08*       | 0.07±0.08* | 0.05±0.06** | 0.15±0.09 | 0.12±0.11 |
| SAP(kPa)      | 6.5±0.8   | 8.1±1.4          | 8.7±1.5*   | 8.9±1.6**   | 8.2±1.5*  | 7.9±1.4   |
| DAP(kPa)      | 3.8±0.6   | 4.3±1.1          | 4.6±0.9    | 5.0±0.8*    | 4.6±0.9   | 4.3±0.8   |
| HR(bpm)       | 202±39    | 237±44           | 247±43*    | 244±45      | 233±41    | 221±43    |

与对照比较: \*  $P < 0.05$  \*\*  $P < 0.01$

表 4 Lot 3 mg/kg iv 对麻醉狗血流动力学影响的剂量( $\bar{x} \pm s, n=6$ )

| 指标            | 对照       | iv Lot 不同时间(min) |            |           |           |           |
|---------------|----------|------------------|------------|-----------|-----------|-----------|
|               |          | 1                | 5          | 10        | 15        | 20        |
| LVP(kPa)      | 16.5±1.5 | 18.9±2.1*        | 22.2±2.3** | 21.8±2.2* | 19.6±2.1* | 19.1±2.1* |
| +dp/dt(kPa/s) | 506±94   | 615±109*         | 701±102**  | 698±116** | 657±89*   | 606±114   |
| -dp/dt(kPa/s) | 426±87   | 492±89           | 618±107*   | 607±127** | 574±113*  | 492±106   |
| LVEDP(kPa)    | 2.1±1.3  | 1.9±1.5          | 1.3±1.1    | 0.8±0.6*  | 1.1±0.9*  | 1.3±1.4   |
| SAP(kPa)      | 13.9±1.1 | 15.8±1.3*        | 16.2±1.3*  | 16.1±1.4* | 15.9±1.4* | 15.7±1.3* |
| DAP(kPa)      | 11.2±1.3 | 12.0±1.3         | 12.2±1.4   | 12.1±1.3  | 12.1±1.2  | 11.9±1.2  |
| HR(bpm)       | 211±24   | 213±22           | 211±17     | 214±15    | 219±18    | 216±19    |

与对照比较: \*  $P < 0.05$  \*\*  $P < 0.01$

的影响不明显;与 Lot 对麻醉大鼠血流动力学的作用比较, Lot 对麻醉狗血流动力学的作用起效时间快且无一过性降低 LVP、 $\pm dp/dt_{\max}$ 、SAP 现象发生,作用持续 20 min。

### 3 讨论

本研究采用血流动力学方法,首次证实 Lot 增加 LVP、 $\pm dp/dt_{\max}$  及 SAP,表明其有增强在体心肌收缩功能作用;这与我们在离体心肌功能性实验中所获结果吻合<sup>[3]</sup>,提示 Lot 可能是莲子心中具有正性肌力活性的成分。

在麻醉大鼠及狗, Lot 在明显增加 LVP、 $\pm dp/dt_{\max}$  及 SAP 之同时并不增快 HR,甚至略降低 HR,这可能与 SAP 升高引起的、反射性的 HR 减慢有关;在毁脊髓大鼠,除去神经反射因素的影响, Lot (5 min 时,  $P < 0.05$ ) 出现短暂的增加 HR;在离体心肌标本上, Lot 虽明显增加心肌收缩力,但对 HR 增快作用却不明显<sup>[3]</sup>;在不同心肌标本, Lot 对 HR 影响的差异,这些与其具有 PDE III 抑制剂<sup>[6,7]</sup>的特性有关。另外,扩张血管降低外周阻力是 PDE III 抑制剂的又一特性, Lot 在显

著增加 LVP、 $\pm dp/dt_{\max}$ 、SAP 之同时并不明显增加 DAP,这可能与其舒张血管<sup>[4]</sup>有关。提示 Lot 对血流动力学影响的特性与 PDE III 抑制剂相似。

日本学者曾报道莲子心中存在有去甲乌药碱(dldemethylcolarine, DMC)成分,但国产莲子心成分研究中均未报道其存在;DMC 存在于附子中,曾用于临床治疗心衰、休克、缓慢型心律失常等<sup>[8,9]</sup>。Lot 与 DMC 同属单苄基异喹啉类化合物,DMC 明显增快心率,而 Lot 对麻醉狗的频率影响不大,提示 Lot 对血流动力学的影响有利于心衰的治疗。

### 参考文献

- 1 古川宏,等. 药学杂志(日文),1965,85(5):472
- 2 王嘉陵,等. 中国中药杂志,1991,16(11):673
- 3 王嘉陵,等. 中药药理与临床,1999,15(4):14
- 4 王嘉陵,等. 同济医科大学学报,1999,28(5):392
- 5 王嘉陵,等. 药科学报,1992,27(12):881
- 6 Martin J Perry, et al. Current Opinion Chem Biology, 1998,2:472
- 7 Fischer T A, et al. Drugs, 1992,44:928
- 8 沈幼荣,等. 中国药理学报,1986,7(5):439
- 9 周远鹏,等. 中药药理与临床,1992,8(3):43

(1999-03-02 收稿)