

溴化二甲基环环藤宁的降压作用

孙周 阳兴玉 戴中林 (江西医学院药理教研室, 南昌)

全国章 张振德 (中国科学院上海药物研究所, 上海)

提要 从地不容(*Stephania epigae* Lu)中提得的环环藤宁(cycleanine)经季铵化后成为二甲基溴化盐称为环环宁, 可用作手术控制性降压药。

麻醉犬静脉注射环环宁0.5-1.0mg/kg后, 血压立即下降70-110mmHg, 随即缓缓上升, 10-30分钟时已基本恢复, 同时伴有心率减慢, 吸呼变浅变快。麻醉猫的结果亦相似, 但在麻醉兔环环宁不引起降压。

降压机理与它阻滞交感神经节功能、释放组胺、减少心输出量等作用有关, 而与血管运动中枢、颈动脉窦关系不大。

小白鼠腹腔注射碘化环环宁的LD₅₀为2.9mg/kg。大白鼠亚急性毒性试验证明环环宁对心、肝、肾等都无明显病变。

关键词 环环藤宁; 溴化二甲基环环藤宁; 降压作用; 神经节阻滞剂; 组胺释放

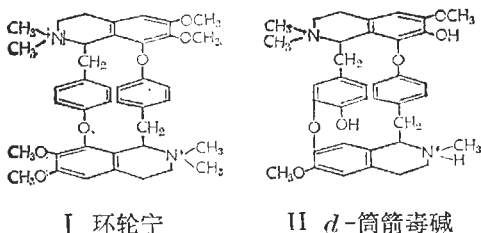
手术控制性降压药在心脏外科、颅脑外科中起着重要辅助作用, 能防止因血压过高的意外事故, 并能顺利进行许多难度高的手术, 因此受到临床麻醉工作者的重视。国外常用的药物是阿福那特(arfonad), 国内的麻醉工作者渴望着国产的手术控制性降压药能研究成功。中国科学院上海药物研究所发现防己科植物地不容(*Stephania epigae* Lu)的一个有效成分——风箱树素(cephalanthin)能治疗和预防白血球减少症。而另一生物碱, 确证为环环藤宁(cycleanine)⁽¹⁾。将环环藤宁季铵化, 成为二甲基溴化盐(简称环环宁), 它的结构(I)与筒箭毒碱(II)极为相似。动物试验证明环环宁有肌

松作用和明显的降压作用⁽²⁾。在临床试用中, 认为肌肉松弛效果不理想。上海第三人民医院首先用作控制性降压药取得满意结果⁽³⁾, 并为许多人所证实, 可代替进口的阿福那特在临床应用^(4,5)。本文报道环环宁降压作用的动物试验结果。

方法和结果

本实验所用环环宁系指溴化环环宁, 小部分实验曾用碘化环环宁时加以注明。药物由中国科学院上海药物所供给。犬58只, 体重6-16.5kg, 雌雄兼用。由静脉注射戊巴比妥钠30mg/kg麻醉, 用水银测压计记录颈总动脉血压, 用马利氏气鼓记录呼吸, 部分犬用听诊器计数心率。

一、降压作用 犬8只, 平均血压为 140 ± 11 mmHg ($\bar{x} \pm SD$, 下同), 静脉注射环环宁0.5mg/kg, 6只犬的血压立即下降 51 ± 20 mmHg, 2只犬的血压从146和140降到36和20mmHg, 随即缓缓上升, 10-30分钟时已恢复或接近原水平。其中有4只犬在血压平稳后再次静脉注射环环宁1.0mg/kg, 血压同样立即下降 56 ± 21 mmHg, 随即缓缓上升, 30分钟时已基本恢复(图1)。另有麻醉犬7只, 血压 131 ± 17 mmHg, 静脉注射环环宁1.5mg/kg, 血压立即下降 104 ± 11 mmHg, 多数狗不久即缓慢上升, 但30分钟时未能恢复到原水平; 其中1只犬的血压下降后未能回升。在降压的同时, 犬的心率减慢, 呼吸变浅并加快。以上结果表明, 环环宁具有一过性降压作用。作用发



1979年10月26日收稿 1980年1月21日修回
 本文于1979年8月在全国药理学会议(成都)上宣读。

生迅速, 持续时间不长, 剂量少于 1.0mg/kg , 能自行恢复。

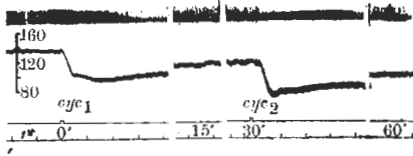


图1 环轮宁对犬颈动脉血压的影响(雄犬 12kg)
上面为呼吸记录, 中间为血压记录(mmHg)
下面为时间记号(分)
Cyc1为静注环轮宁 0.5mg/kg
Cyc2为静注环轮宁 1.0mg/kg

用麻醉猫5只, 静脉注射碘化环轮宁 $0.5-1.0\text{mg/kg}$, 血压下降 $34 \pm 14\text{mmHg}$, 历时1小时可恢复。另用兔6只, 静脉注射环轮宁 1.0mg/kg 后, 血压未见下降, 说明有种属差异性。

二、对神经节的作用

1. 颈上神经节试验 在6只犬中, 切断一侧迷走交感神经干, 用方波电刺激远侧端(频率 $10/\text{秒}$, 波宽 1ms , $4-5\text{V}$), 间隔3分钟刺激3秒, 记录同侧瞬膜收缩曲线。经同侧舌动脉逆向给药法⁽⁶⁾注射环轮宁时, 将颈外动脉与舌动脉分叉处的远端用动脉夹暂时夹住, 使由舌动脉注入的药物流入同侧的颈上神经节; 当不夹颈外动脉时, 由舌动脉缓慢注射的药物随动脉血流入同侧瞬膜。结果在6只犬中有5只犬经注射 0.5% 环轮宁 $0.2-0.4\text{ml}$ 至神经节后, 血压基本不变, 瞬膜收缩则减弱 $30-65\%$, 持续 $10-20$ 分钟后逐渐恢复到原水平。将等量环轮宁流入瞬膜时, 则未见瞬膜收缩有明显变化(图2)。

2. 腹腔神经节试验 在5只犬中, 开腹找出一侧内脏大神经并切断之, 用方波电刺激离中端(频率 10 次/秒, 波宽 1ms , 3V), 每隔3分钟刺激10秒, 取得2次加压效应一致后, 静脉注射环轮宁 0.5mg/kg , 再刺激内脏大神经观察到5只犬在血压下降的同时, 加压效应减弱 $40-85\%$, 持续 $8-12$ 分钟后逐渐恢复到给药前水平(图3)。

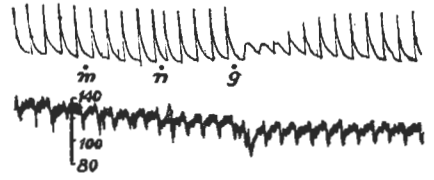


图2 环轮宁对犬颈上神经节的影响(雄犬 9.5kg)
上面为瞬膜收缩曲线(每间隔3分钟刺激3秒)
下面为血压曲线(mmHg)
m: 0.5% 环轮宁 0.4ml , 流入瞬膜
n: 生理盐水 0.4ml , 流入神经节
g: 0.5% 环轮宁 0.4ml , 流入神经节

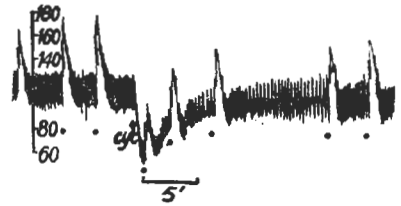


图3 环轮宁对犬腹腔神经节的影响(雄犬 11kg)
曲线为颈总动脉血压(mmHg)
•: 电刺一侧内脏大神经远心端, 间隔3分钟刺激10秒。
Cyc: 静脉注射环轮宁 0.5mg/kg

以上试验表明环轮宁有阻滞交感神经节传递的作用。

三、释放组胺作用

1. 血中组胺含量测定 犬6只, 血压 $128 \pm 17\text{mmHg}$, 先自股动脉取血 5ml , 静脉注射环轮宁 1.5mg/kg 后, 当血压降至最低时再取血 5ml 。将二次血样分别处理后, 用豚鼠回肠法⁽⁷⁾测定动脉血中组胺含量。结果6只犬给药前动脉血中组胺含量为 $19 \pm 1\text{ng/kg}$ (按组胺的基质计算, 下同), 给药后升高到 $37 \pm 14\text{ng/kg}$, 平均增加 18ng/kg (87%), $P < 0.05$ 。

2. 抗组胺药物的拮抗试验 麻醉犬7只, 4只预先静脉注射扑尔敏 3mg/kg 或盐酸苯海拉明 $8-10\text{mg/kg}$, 而后静脉注射环轮宁 1mg/kg , 结果血压下降程度大为减轻, 只有原来降压程度的 20% 左右; 各犬经重复静脉给药, 未见降压作用减弱。3只犬先静脉注射环轮宁 1mg/kg , 当血压降至最低时, 立即静脉注射

上述抗组胺药物,可加速血压的恢复。

以上结果表明,环轮宁有释放组胺的作用。

四、对心血管的作用

1. 在体蟾蜍心脏试验 蟾蜍8只,仿八木氏法制备在体心脏,描记心缩曲线,将1%环轮宁0.01-0.05ml注入静脉套管内。结果有3只心缩基线稍增高,3只心缩振幅稍加大,2只心脏没有明显变化,心率均未见明显变化。

2. 离体大白鼠心脏试验 大白鼠5只,按Langendorff法制备离体心脏,描记正常收缩曲线后,将0.5%环轮宁0.2ml注入灌流管内,结果有4只心脏先出现振幅稍增大,随后基线稍升高而振幅缩小,持续时间仅约1分钟。心率未见明显变化。

3. 在体犬心试验 麻醉犬3只,打开胸腔,用Cushny法描记心脏活动并记录颈动脉血压。静脉注射环轮宁1-2mg/kg后,血压下降,这时心脏基线稍升高,收缩振幅稍变小,心率减慢。

4. 心电图观察 麻醉犬4只,静脉注射碘化环轮宁0.45mg/kg,3犬的血压下降10-50mmHg,1犬的血压由120降至20mmHg,4犬的血压都在5-6分钟内恢复,心电图无明显变化。另5犬,给药1mg/kg,其中3犬血压下降25-70mmHg,心电图正常或T波稍有倒置;其余2犬血压从130和140降到20mmHg,心电图出现S-T段抬高或T波倒置,30分钟后血压和心电图都可恢复。由此看来,心电图的变化似与血压下降程度有关,可能是由于降压后血液供应不足的继发反应。

5. 大白鼠下肢灌流试验 大白鼠16只,腹腔注射戊巴比妥钠麻醉。制备下肢血管灌流标本后,每3分钟收集和计数流出的灌流量一次。待流出速度恒定后,向灌流管内缓慢注入0.5%环轮宁0.2ml或0.6ml,同时设乐氏液对照组,观察流出量的变化。结果在大白鼠下肢灌流标本中,环轮宁对下肢血管表现有缩血管作用。

五、毒性试验

1. 急性毒性试验 选用体重18-22g小鼠,雌雄平均分组,腹腔注药后,观察小鼠在24小时内死亡数,按Litchfield和Wilcoxon法⁽⁸⁾求出碘化环轮宁的LD₅₀为2.9mg/kg(可信限2.4-3.1)。

2. 亚急性毒性试验 选用体重70g左右的大白鼠,性别不论,按体重分为3个给药组,5mg/kg×7天组、1mg/kg×13天组和1mg/kg×13天后 再饲养14天组。各组中的半数大鼠每天一次肌内注射环轮宁,另外的半数大鼠同时注射生理盐水设为对照。所有大鼠在给药和观察结束后的第二天称重,在戊巴比妥钠麻醉下取血检查血象(红细胞数、白细胞数、白细胞分类),用改良穆氏法检查SGPT和血清NPN,最后将大鼠处死,取心、肝、肾作组织切片进行病理检查。结果在给药和对照大鼠中,除5mg/kg×7天组和1mg/kg×13天组的大鼠体重增加显著较少外,对心、肝、肾、血象均未发现明显病理变化。5mg/kg组注药后大鼠普遍出现肌松现象,其中有5只大鼠因呼吸麻痹致死,死后作组织切片检查,亦未发现心、肝、肾脏有病变。

讨 论

作为手术控制性降压药,要求降压迅速可靠,短暂易控,没有严重不良反应。环轮宁在麻醉犬和猫的降压试验中,静脉注射0.5-1.5mg/kg立即产生显著的一过性降压作用,符合临床上所提出的上述几项要求,适合作为控制性降压药物,临床试用后也获得满意的效果⁽³⁻⁵⁾,有可能成为一个国产的手术控制性降压药,并表明从中草药中发展手术控制性降压的前景是值得重视的。

环轮宁的结构与筒箭毒碱极为相似,药理作用的性质亦相似,都有阻滞神经肌肉传递,出现肌肉松弛作用,亦有阻滞神经节传递和组胺释放出现降压作用。但两药的药理作用各有侧重,筒箭毒碱以肌松作用为主,而环轮宁以

暂时性降压作用更明显,因此临床的应用就各取其长,这是非常合理的。

环轮宁的降压机理经分析后有下列数方面:颈上神经节和腹腔神经节试验显示出环轮宁有阻滞交感神经节的作用;从给药前后动脉血中组胺的含量测定和抗组胺药物拮抗试验证明环轮宁有释放组胺的作用,与曹子恩等的结果一致⁽⁴⁾。可以认为神经节阻滞和释放组胺是环轮宁降压作用的主要原因。陈维洲等给麻醉犬静脉注射环轮宁 0.8mg/kg 后,心脏输出和外周血管阻力均有减少⁽⁹⁾。本文用犬在体心脏和心电图进行的试验表明,环轮宁对犬心脏没有抑制作用,但心率变慢,因此心输出量减少也应是环轮宁降压的原因。至于在大白鼠下肢灌流中表现有缩血管作用,与犬外周血管阻力减少不一致,产生不同的原因有待进一步分析。

为了探讨环轮宁降压作用与中枢和颈动脉窦的关系,本实验比较了椎动脉给药和静脉给药的降压效果,未见有明显差别;仿 Avido 法将颈动脉窦区域制成盲袋样⁽¹⁰⁾,比较甲状腺动脉给药与静脉给药的降压效果也属相似;切断双侧送走神经对环轮宁的降压作用没有影响;表明环轮宁的降压作用与脑内血管运动中枢或颈动脉窦区域关系不大。

致谢 病理切片及镜检由江西医学院病理教研室蒋佩青付主任进行。

参 考 文 献

- 1 黄加鑫、陈熾. 药学学报 1979 年 10 月; 14(10):612
- 2 阳兴玉、孙周、卢琦华、戴中林、金国章、赵丹丹. 中麻通讯 1977 年 11 月; (3):10
- 3 上海新华医院、上海第三人民医院、上海华山医院麻醉科. 上海第二医学院 1979 年论文报告会资料汇编, 1979 年 9 月
- 4 曹子恩、王建新、万惠琴、庄蟾芬. 麻醉学通讯 1979 年 8 月; (2):39
- 5 王宗朝、曹勇. 待发表资料
- 6 Trendelenberg U, Haeusler G. Nerve-muscle preparations of the nictitating membrane. In: Schwartz A, ed. *Methods in Pharmacology*, vol 3. 1st ed. New York: Plenum Press, 1975: 457—68
- 7 Code CF, McIntire FC. Quantitative determination of histamine. In: Glick D, ed. *Methods of biological analysis*, vol 3. 1st ed. New York: Interscience Publ, 1956: 49—95
- 8 Litchfield JT, Wicoxon F. *J Pharmacol Exp Ther* 1949 Jun; 96 (1): 99
- 9 陈维洲、董月丽、丁光生. 中国药理学报 1980 年 9 月; 1 (1): 27
- 10 金国章、胥彬. 生理学报 1958 年 3 月; 22 (1):71

Acta Pharmacologica Sinica 1980 Sep; 1 (1):23—27

HYPOTENSIVE EFFECT OF DIMETHYL CYCLEANINE BROMIDE

SUN Zhou, YANG Xing-yu, DAI Zhong-lin

(Department of Pharmacology, Jiangxi Medical College, Nanchang)

JIN Guo-zhang (K C Kin), ZHANG Zhen-de

(Shanghai Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Sciences, Shanghai)

ABSTRACT Cycleanine was isolated from *Stephania epigeae* Lu. This paper reports its cardiovascular effects in dogs.

In anesthetized dogs, intravenous injections of dimethyl cycleanine bromide

(or iodide) at the dosage of 0.5—1.0 mg/kg produced a prompt fall of arterial blood pressure of about 70—110 mm Hg. The decreased blood pressure gradually returned to its original levels in 30 minutes.

Hypotension induced by cycleanine was accompanied by a bradycardia and a shallow but rapid respiration.

The mechanism of hypotensive effect of cycleanine was studied.

It was found that ganglionic transmission was inhibited obviously, the histamine release in arterial blood was increased and the cardiac output was decreased. These were suggested to be the main causes of the hypotension.

The acute LD_{50} by intraperitoneal

injection in mice was 2.9 (95% fiducial limits 2.4 and 3.1) mg/kg. In subacute toxic examination in rats, the blood picture serum GPT and serum NPN were not much changed after administration of cycleanine. The histological appearance did not show any pathological changes. The gain of body weight was retarded.

KEY WORDS cycleanine; dimethyl cycleanine bromide; hypotension; ganglionic blocking agent; histamine release