

中国药理学报 1980年9月; 1 (1):34—39

附子注射液和去甲乌药碱对心血管作用的比较

黄能慧* 周远鹏 刘文化 范礼理 曾贵云

(中国医学科学院药物研究所, 北京)

提要 本研究比较了附子注射液(简称附子)和消旋去甲乌药碱(简称去甲乌药碱)对麻醉犬血流动力和清醒犬血压及心率的作用, 并分析了其作用性质。

1979年10月3日收稿 1980年3月5日修回

* 现在通讯处: 贵阳医学院药理教研组。

麻醉犬静注附子 2g/kg 后, 冠脉和股动脉血流量显著增加, 冠脉、颈内和股动脉血管阻力以及总外周阻力降低, 心脏指数、心搏指数和心肌 O_2 消耗量增加, 其作用与静脉注射去甲乌药碱 5 μ g/kg 相似。

麻醉犬静注附子 2g/kg 后, 血压和心率无明显变化, 而去甲乌药碱 5 μ g/kg 则使心率加快, 血压下降。清醒犬静注附子后, 引起血压升高, 心率加速。利血平化后使附子心率加快和舒张压升高作用稍减弱, 但对收缩压升高作用无明显影响。附子对不麻醉犬心率加速作用和麻醉犬冠脉血流及心肌耗 O_2 量增加作用可被心得安部分对抗; 对不麻醉犬的升压作用能被酚妥拉明翻转。本研究结果表明, 附子和去甲乌药碱的作用不完全相同, 附子的心血管作用可能是通过 α 及 β 肾上腺能受体的兴奋而实现。

关键词 附子; 去甲乌药碱; α -肾上腺素能受体; β -肾上腺素能受体; 血流动力学作用

中药附子是毛茛科植物乌头块状子根, 属于中医温里药, 用于“阳虚欲脱”, 临床上用于治疗休克和慢性心律失常。Kosuge 等⁽¹⁾从 150kg 日本附子 *Aconitum japonicum* Thunb. 中提取出 100 mg 去甲乌药碱 (higenamine, dl-demethylcochlorine) 认为是强心有效成分。我所合成了去甲乌药碱, 并报告了它对心血管系统的作用⁽²⁾。临床上治疗慢性心律失常及房室传导阻滞有一定疗效⁽³⁾。上海第九制药厂制作的附子注射液也试用于心血管疾病, 是否附子注射液产生的效果与去甲乌药碱的作用相似, 尚未研究, 本文报告二者的比较结果。

材 料 和 方 法

附子注射液为棕黄色透明溶液, 上海第九制药厂惠赠。其制作方法为熟附片水煎 3 次, 滤液加 95% 乙醇使含醇量达 85%, 滤液减压浓缩, 用活性炭脱色, 按常规作成注射剂, pH 为 6.5—6.8, 浓度为 3g (生药)/ml。经化学测定, 注射液中含 K^+ 8.3 mg%, Na^+ 158 mg%, 未测出 Ca^{++} 含量。

去甲乌药碱为本所合成室合成, 白色粉剂, 熔点 255—258°C。实验前用生理盐水配成 1mg/ml 的溶液, pH 为 5, 用时再稀释到 5 μ g/ml, 一次静脉推注, 1 分钟注完。

心得安注射液 (1mg/ml) 和利血平 (0.25

mg/片) 均为北京制药厂生产。酚妥拉明注射液 (10mg/ml) 为 Ciba 药厂产品。

血流动力学实验用体重 14—25kg 健康成年犬 13 只, 雌雄均有。静脉注射戊巴比妥钠 30mg/kg 麻醉, 在 X 线透视下用 7 号心导管经右颈外静脉插入冠状静脉窦, 以备取血用。将 8 号心导管经右股动脉插入主动脉, 用电血压计记录主动脉的平均压。分离左颈总动脉、颈外及颈内动脉, 结扎颈内动脉以外的其他分支。气管插管与 SC 型电动呼吸机相连进行人工呼吸。然后沿左侧第 4 肋间开胸, 分离左冠状动脉旋支及主动脉根部。在颈总动脉、左冠状动脉旋支及主动脉根部分别放置适当直径的卡式电磁流量计探头, 测血流量。以升主动脉血流量代表心排出量。用插管式探头测股动脉血流量。插管的一端接金属三通, 供取动脉血用。血流量和血压连续记录在多导记录仪上。

给药前和给药后 2, 5 和 10 分钟分别取冠状窦和股动脉血, 用 CY-2 型测 O_2 仪测血 O_2 分压, 由血 O_2 解离曲线查出血 O_2 饱和度⁽⁴⁾, 用全血铁测量法测血铁含量, 以血铁计算血 O_2 含量⁽⁵⁾, 各项观察指标的计算方法见前文^(6,7)。

清醒犬在安静环境中用听诊法测量皮鞘内的颈总动脉血压, 用触诊法测心率。待血压和心率平稳后, 静注附子 2g/kg, 给药后每分钟测一次血压和心率。将每只犬之血压和心率绘于座标纸上, 用求积仪测定给药后 5 分钟内增减绝对值, 并计算出平均每分钟的变化值。

结 果

一、附子对麻醉开胸犬血流动力学的作用
10 只正常血压的麻醉开胸犬, 静注附子 2g/kg 后, 心率稍减慢, 血压下降, 但不显著。冠脉血流量明显增加, 作用以给药后 2—5 分钟最明显, 其峰值从 95 ± 7 ($\bar{x} \pm SE$) 增加到 121 ± 12 ml/100g/min。冠脉阻力和总外周阻力降低, 心肌效率下降, 心脏指数和心搏指数有所增加, 给药后 2—5 分钟的心肌 O_2 耗量虽有所增加, 但差异不显著 (表 1)。

表 1 麻醉犬静脉注射附子 (10 犬) 或去甲乌药碱 (6 犬) 对心脏血流动力学和心肌 O_2 代谢的影响。 ($\bar{x} \pm SE$)

注 射	附 子 (2g/kg)		去 甲 乌 药 碱 (5 μ g/kg)	
	前	后	前	后
心 率 (beat/min)	181 \pm 5	174 \pm 6	181 \pm 11	198 \pm 14**
血 压 (mmHg)	93 \pm 7	86 \pm 6	85 \pm 10	64 \pm 7**
冠脉血流量 (ml/100g/min)	95 \pm 7	121 \pm 12*	106 \pm 12	135 \pm 20*
冠脉阻力 (mmHg/ml/100g/min)	1.07 \pm 0.15	0.82 \pm 0.13**	0.92 \pm 0.20	0.59 \pm 0.15**
心排出量 (L/min)	2.75 \pm 0.22	2.97 \pm 0.24**	2.39 \pm 0.30	2.52 \pm 0.33**
心脏指数 (I/min/m ²)	3.62 \pm 0.24	3.89 \pm 0.25**	3.35 \pm 0.37	3.54 \pm 0.39*
心搏指数 (ml/beat/m ²)	19.9 \pm 1.5	22.7 \pm 1.7**	19.2 \pm 2.7	18.7 \pm 2.7
总外周阻力 (dyn·sec·cm ⁻⁵ × 10 ²)	30.8 \pm 2.9	28.8 \pm 2.6*	36.6 \pm 5.1	34.7 \pm 4.9*
左心室作功 (kg-m/min/m ²)	4.61 \pm 0.51	4.50 \pm 0.53	4.27 \pm 0.77	3.72 \pm 0.89
心肌 O_2 消耗量 (ml/100g/min)	13.5 \pm 1.1	16.3 \pm 1.9	14.8 \pm 2.2	17.5 \pm 2.7
心肌效率 (%)	22 \pm 5	19 \pm 5**	20 \pm 7	14 \pm 5

前后比较 *P<0.05, **P<0.01, 下同。

附子和去甲乌药碱的作用维持时间较短, 一般在 10 分钟内恢复到原水平。两次给药间隔 30 分钟以上, 未发现交互作用。我们用交叉给药对 6 只犬比较了附子和去甲乌药碱对心脏血流动力学的作用, 结果见表 1。二者的心血管作用有些相似之处, 表现在均引起冠脉血流量增加, 冠脉阻力和总外周阻力降低, 心排出量和心脏指数以及心肌 O_2 消耗量增加, 但去甲乌药碱使心率明显加快, 血压下降, 附子对血压则无明显影响。

二、对麻醉犬器官血流量的影响 10 只麻醉犬静注附子 2g/kg 后, 冠脉、颈内及股动脉血流量均增加, 增加最大值分别为 27, 6 和

30%, 血管阻力分别降低 30, 26 和 78%。6 只犬, 静脉注射去甲乌药碱 5 μ g/kg 后冠脉血流量增加, 股动脉和颈内动脉血流量的增加不明显, 但血管阻力均降低(表 2)。冠状动脉内注射附子 0.1g/kg 后, 血流量增加 44%, 阻力降低 37%。股动脉内注射 0.1g/kg 后, 血流量增加 207%, 阻力降低 55%, 表明附子对股动脉的扩张作用比冠状血管明显。

三、附子的心血管作用性质的分析

1. 心得安对附子作用的影响 6 只正常麻醉开胸犬, 先静脉注射附子 2g/kg 或去甲乌药碱 5 μ g/kg, 观察心脏血流动力学及心肌氧耗量的变化, 然后静脉注射心得安 0.5 mg/kg,

表 2 静注附子 2g/kg 或去甲乌药碱 5 μ g/kg 对麻醉犬器官血流和血管阻力的影响

药 物	冠 状 动 脉		颈 内 动 脉		股 动 脉		
	药 前	药 后	药 前	药 后	药 前	药 后	
血 流 量 ml 100g/min	附 子	95 \pm 7	121 \pm 12*	88 \pm 16	93 \pm 16	33 \pm 4	43 \pm 6**
	去甲乌药碱	106 \pm 12	135 \pm 20*	115 \pm 22	129 \pm 22	25 \pm 7	28 \pm 7
血管阻力 mmHg ml/100g/min	附 子	1.07 \pm 0.15	0.82 \pm 0.13**	1.07 \pm 0.14	0.85 \pm 0.12**	4.98 \pm 0.53	2.56 \pm 0.39**
	去甲乌药碱	0.92 \pm 0.20	0.59 \pm 0.15**	1.09 \pm 0.21	0.70 \pm 0.10*	6.10 \pm 1.62	4.60 \pm 1.27*

10 分钟后再静注同剂量的附子或去甲乌药碱, 2 次给药之间的间隔为 40 分钟。结果如图 1 所示。注射心得安后, 去甲乌药碱引起的血压下降可为心得安对抗 ($P < 0.05$)。其心率加快、冠脉流量和心排出量的增加也有所降低。对附子引起的冠脉流量和心肌 O_2 耗量的增加在给心得安后亦有所下降, 但上述变化均无统计学上的差异。

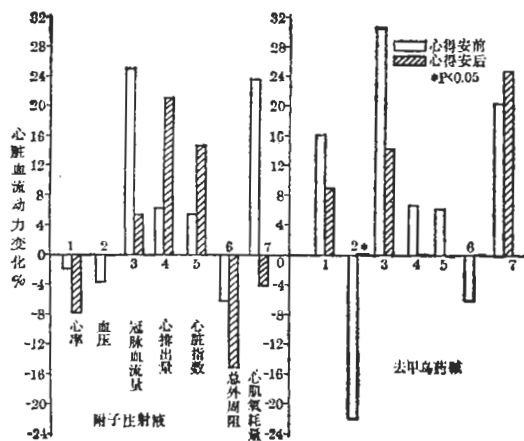


图 1 心得安对附子和去甲乌药碱作用的影响

2 只清醒肾型高血压及 2 只正常血压犬静脉注射附子 2g/kg 后, 可使心率加快, 收缩压和舒张压升高。给药后 1—2 分最明显, 15 分钟恢复到给药前水平。给药后 5 分钟内心率平均增加 11 ± 4 次/分, 收缩压和舒张压分别增加 13 ± 4 和 11 ± 6 mmHg。4 小时后静脉注射心得安 1mg/kg, 10 分钟后即出现心率变慢, 但血压改变不明显。此时再静脉注射上述剂量的附子, 心率增加 7 ± 7 次/分, 收缩压和舒张压分别增加 9 ± 8 和 10 ± 4 mmHg。

2. 酚妥拉明对附子作用的影响 4 只清醒犬静脉注射附子后, 5 分钟内心率平均增加 11 ± 7 次/分, 收缩压和舒张压分别升高 18 ± 3 和 14 ± 3 mmHg。静注酚妥拉明 1mg/kg 后, 随即静注附子 2g/kg, 则心率的加快作用更明显, 平均增加 35 ± 8 次/分, 收缩压和舒张压则分别降低 18 ± 11 和 10 ± 3 mmHg。

3. 利血平对附子作用的影响 4 只不麻

醉犬于实验前 3 天每天口服利血平 0.05 mg/kg (与食物混合后自行食入), 使动物利血平化。利血平化前静注附子 2g/kg, 心率增加 11 ± 7 次/分, 收缩压和舒张压分别升高 18 ± 3 和 14 ± 3 mmHg。利血平化后静注同剂量附子, 心率增加 5 ± 5 次/分, 收缩压和舒张压升高 17 ± 3 和 10 ± 4 mmHg。

讨 论

刘天培等⁽⁸⁾观察到给麻醉犬静脉或动脉内注射附子水煎剂后股动脉血管阻力降低, 认为附子的此种作用是属毒蕈碱及组胺样作用。我们给麻醉犬静脉或动脉内注射附子注射液也观察到股动脉血流增加, 血管阻力下降, 静脉注射时总外周阻力也降低, 这说明附子能扩张外周血管。本文的实验提示附子的作用可能是通过肾上腺素能受体的兴奋。此种差异可能是由于制剂制作方法不同所致。

冠脉血流的测定, 大体上可分为冠脉流入量和流出量(冠状窦流量)。后者受到心肌收缩力等因素的影响。近年来比较广泛采用电磁流量计探头置于冠状动脉上测定冠脉流入量的方法。这对心肌损伤较小、反应灵敏、准确、可连续记录。我们用此方法观察到附子注射液可使麻醉犬左冠状动脉旋支的血流量增加 30%。刘天培等⁽⁹⁾用测冠状窦血流的方法观察到附子增加冠脉血流更明显, 这可能与方法和制剂的不同有关。

附子的品种和制剂不同, 其所含成分、药理作用和毒副作用有较大差异⁽⁹⁾。有的作者认为附子的强心成分是 Ca^{++} ⁽¹⁰⁾, 嗣后一些研究则认为去甲乌药碱⁽¹²⁾, 多巴胺氮甲烷 (coryneine) 及其它生理性儿茶酚胺类似物⁽¹¹⁾。本研究发现附子可增加麻醉犬心排出量、心脏指数和心肌 O_2 消耗量。我们还观察到附子 (0.15—0.3g/ml) 使蟾蜍离体心脏收缩力加强, 心搏出量增加。这些结果表明附子也有与去甲乌药碱相似的强心作用。但附子注射液对麻醉犬的血压和心率无明显影响, 对清醒犬则

引起血压升高, 心率加快, 此种升压作用可被酚妥拉明所翻转, 这说明附子除了具有 β 受体兴奋作用外, 还可能有 α 受体兴奋作用。

利血平化犬于静注附子后心率加快和舒张压升高程度稍减弱, 提示附子还可能促进神经末稍释放儿茶酚胺。这是附子中某种特异成分引起, 还是制剂的非特异反应, 尚待进一步工作证实。

致谢 上海第九制药厂陈炜同志赠送附子注射液, 本所合成室黄龙珍和王存英同志提供去甲乌药碱。

参 考 文 献

1 Kosuge T, Yokota M. *Chem Pharm Bull*

Acta Pharmacologica Sinica 1980 Sep; 1 (1):34—39

COMPARISON OF CARDIOVASCULAR EFFECTS OF ACONITE ROOT AND HIGENAMINE IN DOGS

HUANG Neng-hui, ZHOU Yuan-peng, LIU Wen-hua, FAN Li-li, TSENG Kuei-yun
(*Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing*)

ABSTRACT The effects of aconite root and higenamine (*dl*-demethylcoclaurine) on the hemodynamics were compared in 13 anesthetized dogs. Their effects on blood pressure and heart rate were compared in 4 conscious dogs.

Blood flow was measured by means of electromagnetic flow meter. After intravenous injections of the aqueous-alcoholic extract of processed aconite root which was used in the clinic, the coronary and femoral blood flows increased, the vascular resistance of coronary, femoral and internal carotid arteries decreased, while the cardiac index and stroke index as well as myocardial O_2 consumption elevated. These effects of aconite were found to be similar to that of

1976 Jan; 24(1):176

2 周远鹏、范礼理、张丽英、曾贵云. 中华医学杂志 1978年11月; 58(11):664

3 阜外医院、西苑医院、友谊医院. 待发表.

4 Altman PL, Dittmer DS, eds. *Biology Data Book*, vol 3, 2nd ed. Bethesda: Fed Am Soc Exp Biol, 1974:1865

5 上海市立医学化验所主编: 实用临床检验. 第1版. 上海: 上海科技出版社, 1965:734

6 曾贵云、周远鹏、张丽英、范礼理. 中华医学杂志 1974年5月; 54(5):265

7 范礼理、曾贵云、周远鹏、张丽英、程雨时. 中华医学杂志 1975年10月; 55(10):724

8 刘天培、潘鑫鑫. 药学学报 1966年4月; 13(4):250

9 ヒキノヒロシ, 佐藤 博、山田千鶴子、今野 长八、大泉康、远藤勝也. 药学杂志 1979年3月; 99(3):252

10 饶受人. 药学学报 1966年3月; 13(3):195

11 Konno C, Shirasaka M, Hikino H. *Planta Med* 1979 Feb; 35(2): 150

higenamine 5 μ g/kg.

In anesthetized dogs, no significant changes in blood pressure and heart rate were observed after intravenous administration of aconite root 2 g/kg, whereas tachycardia and hypotension were obvious after intravenous injections of higenamine 5 μ g/kg in anesthetized dogs. In conscious dogs iv aconite elicited both hypertension and tachycardia. The augmentations of diastolic blood pressure and heart rate induced by the aconite were slightly depressed by a pretreatment with reserpine. The tachycardia in conscious dogs and the augmentation of coronary blood flow and myocardial O_2 consumption in anesthetized dogs were partly antagonized by the β -adrenoreceptor antagonist—propranolol

The pressor effect in conscious dogs elicited by aconite was reversed to a depressor one after the α -blocker—phentolamine.

This indicates that there are some differences between the cardiovascular effects of aconite root and higenamine, the latter

is a β -agonist while the former probably has both α -and β -adrenoreceptor stimulating effects.

KEY WORDS aconite root; *dl*-demethylcoclaurine; higenamine; α -and β -adrenoreceptor; hemodynamic effects

* * *

* * *