

1-千金萆啉碱对犬心血管系统的作用

张振德 陈 燕 金国章

(中国科学院上海药物研究所)

孙 周 丁阅莉

(江西医学院药理教研室)

卞春甫 秦 伟

(徐州医学院药理教研室)

提要 静注1-SPD 40mg/kg能使麻醉犬的血压有明显下降,在10min内降为原有水平的63%,60-180min恢复正常,并伴有总外周阻力明显下降。心搏量和心输出量的影响均不明显,1-SPD有降压时对心脏功能无明显的不良影响。

关键词 1-千金萆啉碱; 心输出量; 血压; 外周阻力

1-千金萆啉碱(1-Stepholidine 1-SPD)系从云南河谷地不容(*Stephania intermedia*, LO)中分离获得的生物碱(陈燕等,待发表资料)1-SPD的结构式与左旋四氢巴马汀(1-THP,即颅通汀)和四氢小檗碱(THB)类似。它们都是四氢原小檗碱同类物(Tetrahydroprotoberberines, THPB)。

1-THP具有镇痛、镇静作用,已在临床应用^{①-③}。近年来发现1-THP和THB的作用机制均与阻滞DA受体有关^{④⑤}。根据构效关系的设想,进一步研究1-SPD的中枢作用,证明它是一个较强的DA受体阻滞剂(金国章、施卫星等,待发表资料),从受体结合试验和犬鼠旋转行为的试验中,证实1-SPD是部份激动作用的阻滞剂,这种作用特性在DA受体阻滞剂中还是第一次发现,值得推

荐临床试用治疗有关中枢DA系统功能失调的疾病。所以,本文进行1-SPD对心血管系统影响的临床前药理试验。

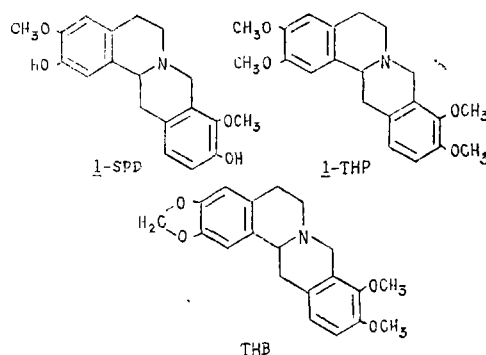


图1 THPB化学结构式

药 理 实 验

1-SPD (mp 163℃, $[\alpha]_D^{25} = -440$) 为游离碱,白色结晶,用10% H_3PO_4 或

0.1NH₂SO₄ 溶解, 再加入1N NaOH调至PH5.0, 40mg/kg。

杂种犬, 体重为11.5±(SD)2.3kg雌雄兼用。戊巴比妥钠静脉麻醉后, 股动脉插管接水银检压计, 测量其平均动脉血压(BP)并用生理多导仪RM-86型(NIHON KOHDEN), 同步记录心音图(PCG), II导程心电图(ECG)和心率(HR)的变化; 在颈部与胸部涂上5%Na₂S溶液脱毛后, 各缚上二条带状电极, 记录ΔZ波, ΔZ波通过微分器得到dz/dt波。记录仪的纸速为100mm/s。

按Kubicek公式^{①②}计算:

1. SV(心搏出量)=P(L/Z₀)²。

(dz/dt)_{max}·LVET; p为血流电阻, 率取135(Ω-cm); L为两电极的距离; Z为基础阻抗值; (dz/dt)_{max}为微分波最大射血速率(Ω/S); LVET为左室射血期°

2. CO(心输出量)=SV·HR

3. TPVR(总外周阻力)=MAP×1332×60/CO。

给药前测量各项指标, 给药后每间隔1、10、30和60min各测定1次。

犬8只均分两组, 静注1-SPD10或40mg/kg, 观察下列项目:

对血压和心率的影响 静注1-SPD10mg/kg后, 在1min内对血压有明显下降(从109mmHg下降到65mmHg, p<0.05), 经10min后开始逐渐趋向恢复。心率无明显变化(p>0.05)。当静注1-SPD40mg/kg后, 血压明显下降, 在1-10min内降压的最低值为63%(从115降到43mmHg, p<0.01)经60-180min后恢复正常(图1)。心率仍无明显变化(p>0.05)。

对心搏出量(SV)及心输出量(CO)的影响 给予1-SPD10mg/kg后1min, 使SV与CO稍有增加, 但差异不明显(P>0.05)10min后基本恢复正常。当1-SPD增

加为40mg/kg给药后1、10、30和60min内使SV和CO增加, 但差异仍不显著(p>0.05)。

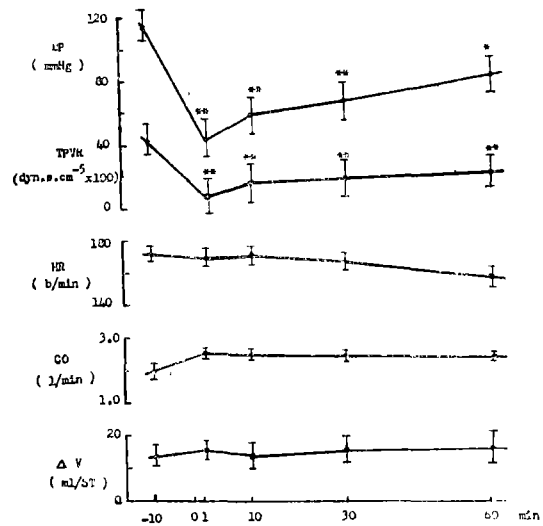


图2 静注1-SPD40mg/Kg对犬心脏功能的影响

TPVR总外周阻力

HR心率

SV心搏出量

CO心输出量

BP血压

对总外周阻力的影响 静注1-SPD10mg/kg, 1min后, 总外周阻力有显著降低(从47.25降到22.32dyn·s·cm⁻⁵, p<0.01)g经30-60min后恢复正常。1-SPD40mg/kg, 使总外周阻力在1、10、30和60min内均有明显下降(P<0.01)(图1)。

上述结果提示, 1-SPD对心脏功能无明显不良影响, 但用量较大时, 能引起血压降低, 并伴有总外周阻力减弱, 经过一定时间后血压基本上恢复正常。

讨 论

应用RM-86型生理多导仪的阻抗心动描记法, 测量麻醉犬心输出量时, 不必开胸或心内插导管, 并可连续监测变化的时程关系, 所以, 此法有不少优点。试验证明, 1-PDS

10或40mg/kg对心脏功能无明显的影响,提示它对心脏无不良付作用。在静注1-SPD 40 mg/kg时,使血压下降,但CO不降低,所以,它的降压与外周阻力的下降有关。此作用可能由于1-SPD阻滞 α -受体功能,导致总外周阻力的减少和血压下降。此作用很可能发生在中枢,其机理正在研究中。

本文作者证明,1-THP, THB和1-SPD都是脑内DA受体阻滞剂,它们属于THPB同类物,这是未见文献报导的新化学类型(同前),应值得重视的;其次,1-SPD又有部分激动阻滞剂作用^③,这些药理特性,将对临床应用产生什么结果,更值得重视和研究。因为脑内DA受体阻滞剂最大的医疗价值,是用于治疗精神病,称之为安定剂。经典的安定剂,如吩噻嗪类(phenothiazine),丁苯酮类(butyrophenone),疏杂蒽类(th-

ioxantene)等,长期使用的最大付作用是迟发性运动不能(tardive dyskinesia, TD)竭力希望发展非经典的安定剂,以克服这付作用,其中氯氮平(clozapine)是比较理想,可惜对造血系统有不良影响,趋向于淘汰的^④,迄今尚未见其它新苗。TD的发生是由DA受体超敏,阻滞剂对它不敏感,激动剂对它很敏感,混合激动-阻滞剂可能有阻止TD的发展。所以,1-SPD应运而出,拟推荐试用于治疗精神病,和试用于其它方面,例如复合麻醉,镇静和镇痛等。本文的结果提示1-SPD对心血管系统的影响,在一般情况下,可能不会出现有明显的付作用,将为它作上述临床试用提供有用的参考。

[本文承陈维洲同志提出宝贵意见,作者表示衷心感谢。本文承中国科学院提供基金(生84-07)的课题内容。]

参 考 文 献

1. 陈燕,等。千金藤层生物碱的研究 河谷地下不容中的生物碱。中草药1985; 16(1):1。
2. 金国章,等。延胡索的药理研究 延胡索乙素旋光异构体的中枢作用。生理学报1964; 26:47。
3. 金国章,等。延胡索乙素药理作用的新资料。上海市科学技术论文选集1960; 277—289。
4. Hsu Bin (胥彬) and Kin Kuo-chang (金国章). Some pharmacological properties of corlydilis B (Tetrahydropalmatine) and its related compounds. Scientia Sinica 1964; 13:601。
5. 汪晓立,等。四氢小檗碱对中枢多巴胺能突前和突后受体功能的阻滞作用。中国药理学报1982; 3:73。
6. 金国章,等。左旋四氢巴马汀的镇静安定作用和脑内单胺类递质的关系。中国药理学报1983; 4:4。
7. 金国章,等。新化学类型的脑类系多巴胺受体阻滞剂——四氢原小檗碱同类物。中国科学1985(待发表)。
8. 施卫星,等。1—千金藤立定对大鼠旋转行为的作用。中国药理学报1984; 5:222。
9. 许班玺,等。THPB 同类物的神经研究 II 1-THP d-THP 旋光异构体对DA能系统的不同作用。中国药理通讯 1984; 1(3—4):29。
10. Kubicek WG, Patterson RP, and Witsoe DA. Impedance cardiography as a noninvasive method of monitoring cardiac function and other parameters of the

cardiovascular system. Ann N Y Acad Sci 1970; 170:724.

11. 陈修, 等。枳实及其升压有效成分与多巴胺, 多巴酚乙胺对心脏功能和血流动力学的对比研究。药学学报 1980; 15(2):71。
12. Jenner p, et al. in Psychopharmacology part I preclinical Psychopharmacology (Grahame-smith DG & cowen PJ eds). Excerpta Medica. Amsterdam, 1963, pp. 180.

(1984年12月29日收稿)