

附子对心血管系统作用和毒性的比较

中国医学科学院药物研究所药理室

周远鹏 刘文化

内容提要 本文通过动物实验比较研究了附子的乙醇浸膏(I)、水溶部分(II)和除钙水溶部分(III)的强心作用和毒性,结果表明,其强心成分为水溶性的,钙离子在炮制附子的强心作用中起了一定作用。附子虽经炮制,仍存在有毒成分——乌头碱类生物碱,(I)的毒性明显大于(II)和(III)。

许多实验均证明附子有明显的强心作用^[1~6],但所用制剂均未除尽乌头碱(Ac)类生物碱,剂量稍大则出现毒性作用^[2, 3]。同时,有关它的强心部分或成分也有不同的报道^[1, 5, 6]。我们比较研究了含Ac类脂溶性二萜生物碱的乙醇浸膏(I),不含Ac类生物碱的水溶部分(II)和除钙水溶部分(III)的强心作用和毒

性。试图阐明附子的毒性和强心部分以及钙离子在附子强心作用中的地位,以便进一步从中寻找附子的强心成分。

材料和方法

一、药物:所用制剂由我所植化室提供,经炮制

表1 附子不同制剂的制作方法和特点

制 剂	制 作 方 法	制 剂 特 点			
		Ac类脂溶性二萜生物碱	Na ⁺	无机离子含量%* K ⁺ Ca ²⁺ Mg ²⁺	
乙醇浸膏(I)	90%乙醇回流提取,取滤液蒸去乙醇	有	0.34	0.90	11.80 0.32
水溶部分(II)	取(I)加0.2% HCl溶解过滤,取滤液加NaOH调pH8~9,再用醋酸乙酯提取,取水溶液蒸干即得	无	0.21	1.40	12.20 1.20
除钙水溶部分(III)	(II)经无水乙醇提取,提取液蒸去乙醇后,加饱和草酸铵水溶液,过滤,滤液蒸干即得。	无	0.008	0.054	0.036 0.66

* 原子吸收光谱测定

的白附片购自四川江油。将附片粉碎,按表1方法分离提取。

上述制剂均在临床用时用蒸馏水配成所需要浓度,pH6~7。

二、动物:猫,体重2~2.5kg,雌雄兼有,腹腔注射戊巴比妥钠30mg/kg麻醉,人工呼吸。经股动脉插入细塑料管至腹主动脉,经心尖插入6号心导管到左心室。2个导管均与MPU型压力换能器相连,分别测定主动脉平均血压(BP)和左心室压力(LVP)。将LVP的电信号输入微分器,测定左心室压力上升最大速率(LV dp/dt max)。记录Ⅱ导联心电图,并用心电触发心率计记录心率。所有指标均记录在RM₈₈生理仪上。

从股静脉恒速注射1.5%戊巴比妥钠造成猫心力衰竭,以LV dp/dt max降至500mmHg/秒,即降至正常值的30%左右作为心力衰竭的指标,待稳定3~

5分后,股静脉注射生理盐水或药物1ml,2分钟注完。观察给药前后上述指标的变化。

结 果

一、急性毒性:1.半数致死量(LD₅₀):取体重18~22g雄小鼠,用序贯法测得(I),(II)和(III)的静脉注射LD₅₀分别为93,590和680mg/kg。(I)引起小鼠先兴奋后抑制,唾液分泌,恶心呕吐等症状,最后死于呼吸抑制。(II)和(III)则未见上述表现。

2.最小致死量和致心律失常量:取雄大鼠30只(200±6g),腹腔注射乌拉坦1.2g/kg麻醉。连续静脉注射药物,其体积为第1分钟0.2ml,随后0.05ml/分,总体积1.5ml左右。描记Ⅱ导联心电图,计标引起心律失常和死亡所需剂量。以心电活动停止20~30秒钟为死亡的指标。

结果表明,(I),(II)和(III)对大鼠的最小致死

量分别是 236 ± 36 , 1.074 ± 7 和 $764 \pm 22 \text{mg/kg}$ 。(I) 致大鼠心律失常的剂量为 $22.9 \pm 1.2 \text{mg/kg}$, 相当于附片 513mg/kg , 为最小致死量的 $1/10$, 而(II)和(III)在致死剂量下也不引起心律失常。

上述可见, (I)的毒性明显大于(II)和(III)。

二、对血压和心率的影响

1. 对正常猫血压和心率的影响: 见表 2。

表 2 附子水溶部分和除钙水溶部分对正常猫血压心率和心收缩功能的影响(每组 8 只动物)

药 物	剂 量 mg/kg	BP mmHg	HR beat/ min	LVP mmHg	LV dp/dt max mmHg/sec
水 溶 部 分	15	84 ± 10	159 ± 14	105 ± 14	1481 ± 267
		$59 \pm 19^{**}$	163 ± 15	$137 \pm 12^{**}$	$2175 \pm 292^{**}$
		$104 \pm 11^{**}$			
	30	115 ± 9	186 ± 14	168 ± 16	1650 ± 151
		$83 \pm 10^{***}$	179 ± 10	$145 \pm 21^*$	$1493 \pm 160^*$
		$126 \pm 7^*$		181 ± 15	1793 ± 170
除 钙 水 溶 部 分	15	107 ± 9	164 ± 6	141 ± 12	1563 ± 282
		$70 \pm 6^{***}$	161 ± 5	106 ± 12	$1350 \pm 228^*$
		$119 \pm 9^{**}$		$161 \pm 17^{**}$	$1906 \pm 362^*$
	30	98 ± 6	166 ± 8	143 ± 1	1325 ± 164
		$63 \pm 5^{***}$	161 ± 7	$117 \pm 14^{**}$	$975 \pm 197^{**}$
		$104 \pm 7^{**}$		$158 \pm 13^{**}$	1350 ± 301

注: 与给药前比 * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ *** $P < 0.001$

给药后有两个数者, 前一个为先降低, 后一个为后升高

如表 2 所示, 给 8 只正常猫静注(II) 15mg/kg 后, 血压呈双向反应, 先短暂而明显降低, 最多降低 $27 \pm 7\%$, 随后增加, 给药后 4 分钟明显高于给药前的水平, 最大增加 $28 \pm 8\%$, 作用维持 15 分钟以上。 30mg/kg 对血压的影响与 15mg/kg 的作用相似, 但降压作用明显加强, 升压作用明显减弱。

(III)对正常猫血压的影响与(II)相似, 给 15mg/kg 后, 血压先降低 $33 \pm 5\%$ (峰值), 后增加 $12 \pm 3\%$ (峰值); 30mg/kg 的升压作用强度和维持时间均不及 15mg/kg 。从上述结果可以看出, (III) 15mg/kg 的降压作用明显强于相应剂量的(II) ($P < 0.05$), 而升压作用也比(II)弱 ($P < 0.01$)。 30mg/kg 的降压程度相似, 升压作用以(II)为强, 但两者在统计上并无明显差异。上述剂量的(II)和(III)对心率无明显影响。

静脉注射(I) 2.4mg/kg ($1/40 \text{LD}_{50}$), 仅在给药过程中血压有轻度降低, 心率无变化。当静脉注射 4.7mg/kg ($1/20 \text{LD}_{50}$) 时, 5 只动物中, 有 2 只在给药后 2~3 分钟出现心律失常, 血压明显降低; 另 3 只未

发生心律失常的猫, 血压也明显降低(降低 22.4%)。心率无明显改变。

2. 对心力衰竭猫血压和心率的影响: 从表 3 可见, (II)对心力衰竭猫血压的影响与正常猫相似。静脉注射 30mg/kg 后, 先短暂降低 ($23 \pm 6\%$) 而后升高 ($92 \pm 30\%$), 升压作用维持 15 分钟以上。给药 1 分钟, 心率明显加快, 其峰值增加 $31 \pm 7\%$, 维持 10 分钟以上。(III)也有先降压(降低 $27 \pm 5\%$), 后升压(增加 $46 \pm 9\%$) 的作用, 但升压作用比(II)弱 ($P < 0.01$), 而加快心率的作用强度和维持时间均与(II)相似。

生理盐水对正常和心力衰竭猫的血压和心率均无明显影响

表 3 附子水溶部分和除钙水溶部分对心力衰竭猫血压心率和心收缩功能的影响(iv 30mg/kg)

药 物		BP mmHg	HR beat/min	LVP mmHg	LV dp/dt max mmHg/sec
水 溶 部 分 (10)	心衰前	115 ± 9	157 ± 10	173 ± 13	2070 ± 317
	心衰后	47 ± 7	94 ± 6	70 ± 9	525 ± 68
	给药后	$33 \pm 3^{**}$	$120 \pm 5^*$	$132 \pm 14^{***}$	$1450 \pm 216^*$
		$79 \pm 11^{**}$			
除 钙 水 溶 部 分 (8)	心衰前	116 ± 9	155 ± 11	178 ± 15	2219 ± 360
	心衰后	47 ± 5	84 ± 7	67 ± 7	531 ± 93
	给药后	$28 \pm 5^{***}$	$108 \pm 7^*$	$56 \pm 8^*$	488 ± 90
		$70 \pm 10^{**}$		$104 \pm 10^{**}$	$1075 \pm 194^{**}$

注: 与给药前(心衰后)比, 测定差别显著性, () 内为动物数, * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ *** $P < 0.001$

三、对 LVP 和 LV dp/dt max 的影响

1. 正常猫: 结果见表 2。静注(II) 15mg/kg 2 分钟后, LVP 和 LV dp/dt max 均明显增加, 其峰值分别比给药前增加 $36 \pm 8\%$ 和 $45 \pm 13\%$, 20 分钟时, 仍高于给药前水平。静注(III) 15mg/kg 后 LVP 和 LV dp/dt max 分别先降 $11.4 \pm 4\%$ 和 $11.8 \pm 3.7\%$ 随后分别升高 $13 \pm 3\%$ 和 $21 \pm 6\%$, 此作用比(II)弱。

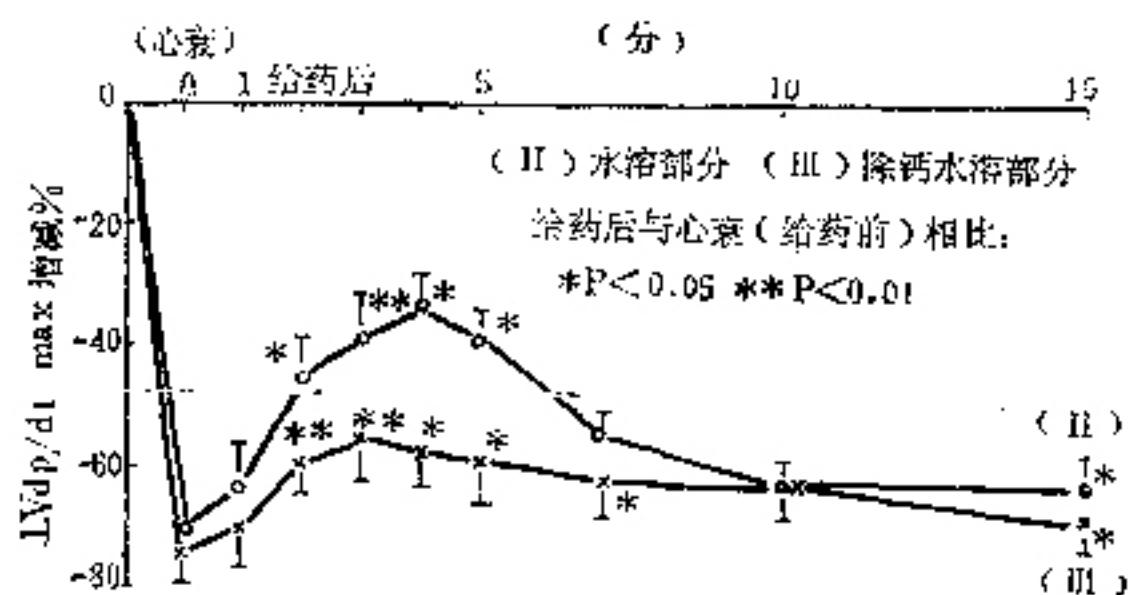
静注(II)和(III) 30mg/kg 主要引起 LVP 和 LV dp/dt max 降低, (II)使 LVP 和 LV dp/dt max 分别降低 $18 \pm 5\%$, 和 $15 \pm 3\%$, (III)使 LVP 和 LV dp/dt max 分别降低 $20 \pm 5\%$ 和 $19 \pm 3\%$ 。它们虽均增加 LVP 和 LV dp/dt max, 但仅(II)增加 LVP 有明显统计差异。

静注(I) 2.4mg/kg ($1/40 \text{LD}_{50}$) 仅在给药过程中 LVP 和 LV dp/dt max 有轻度降低, 当给 4.7mg/kg 时 ($1/20 \text{LD}_{50}$), 有 2 只动物产生心律失常, LVP 和 LV

dp/dt max 也明显降低, 3 只未出现心律不齐的动物, 上述指标有不同程度的降低。

2. 心力衰竭猫: 静脉滴注戊巴比妥钠造成心衰, 待 LVP 和 LVdp/dt max 分别降至正常水平的 $41 \pm 3\%$ 和 $30 \pm 4\%$ 后, 静注 (I) 30mg/kg 。给药后, LVP 和 LV dp/dt max 逐渐升高, 其峰值分别恢复到正常水平的 75 ± 5 和 $72 \pm 6\%$, 比给药前(心衰时)增加了 $96 \pm 20\%$ ($P < 0.001$) 和 $220 \pm 83\%$ ($P < 0.05$)。给药后 10 分钟, 仍比给药前分别增加 25 和 59%。给 (II) 30mg/kg 后, 心脏收缩功能先短暂轻度减弱, 而后加强, LVP 从给药前的 67 ± 7 降至 56 ± 8 , 然后增加到 $104 \pm 10\text{mmHg}$, 分别比给药前降低 19 ± 6 ($P < 0.05$) 和增加 $63 \pm 15\%$ ($P < 0.01$), LV dp/dt max 从给药前(心衰时)的 531 ± 93 降至 488 ± 90 , 然后再增加到 $1,075 \pm 194\text{mmHg/秒}$, 比给药前降低 7.4 ± 4 和增加 121 ± 25 ($P < 0.01$)。其加强心收缩力的作用维持 15 分钟以上, (I) 和 (II) 均明显增加心衰猫的 LVP 和 LV dp/dt max, 但前者的作用明显强于后者。两者有明显的差异 ($P < 0.01$ 和 $P < 0.05$) (表 3 和附图)

生理盐水对正常和心力衰竭动物的心收缩功能均无影响。



附图 附子水溶部分和除钙水溶部分对心力衰竭猫 LVdp/dt max 的影响

注: 给药后与心衰(给药前)相比, 测定差别显著性, * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$

讨 论

比较研究了附子(I)、(II)和(III)的毒性和强心

作用, 证明附子(I)的毒性明显大于(II)和(III), 且于大鼠最小致死量的 1/10 即引起心律失常, 而(II)和(III)则无这种作用。附子(II)和(III)对正常和心衰猫均有明显的强心作用, 但(I)在小鼠的 $1/40\text{LD}_{50}$ 的剂量下, 并不出现强心作用, 而在 $1/20\text{LD}_{50}$ 时, 则部分动物出现心律失常。这些数据表明附子虽经炮制, 仍含有有毒成分 Ac 类脂溶性二萜生物碱。这类物质并无强心作用, 而强心成分为水溶性的, 这与其他作者^[1,2]的结果相符。

附子在炮制过程中加入了包括钙离子在内的大量无机离子。附子(II)中钙离子含量虽高达 12%, 但(III)中仅含微量 (0.036%) 钙离子, 相应剂量的这种浓度的钙对正常猫的心收缩功能并无影响, 可是(II)对正常和心力衰竭猫仍有明显的强心作用。这提示钙离子在附子的强心作用中起了部分作用, 但附子尚含有其它强心物质, 这种物质是水溶性的。至于是否为已知的去甲乌药碱或/和氯化甲基多巴胺或其它成分, 这还需要进一步研究。

(本所植化室宋维良教授, 陈迪华同志提供样品。劳动卫生研究所徐伯洪同志测定无机离子含量, 特此致谢)

参 考 文 献

1. 矢数四郎: 东亚产 Aconitine 根(乌头, 附子)の药理学的研究及び治疗応用の検討。第二篇 Aconite 根成分抽出过程中に生じた諸物質の药理学の検索。日本药理学杂志 53(5):895, 1958
2. 饶曼人: 中西医结合对乌头、附子的研究。江苏中医 (11): 4, 1967
3. ヒキノヒロシノ, 他: Pharmacological action of aconitine roots 药理学杂志 99(3):252, 1979
4. 饶曼人: 关于“乌头、附子”强心作用的研究。药学学报 13(3):195, 1966
5. 矢数道明: 东京医大药理学のアコニツト根(乌头、附子)の研究。日本东洋医学会志 19(2):83, 1968
6. 顾科民等: 附子回阳救逆作用的初步药理探讨。上海中医药杂志 (6):10, 1962

《中国医学文摘—中医》1984年征订启事

本刊收载全国公开发行的中西医药刊物、医药院校学报及其他刊物中有关中医中药、中西医结合的文章摘要。

本刊为双月刊, 64 页, 每册国内定价 0.40 元。国内外公开发行。欢迎从速办理订阅手续。国内读者请到当地邮局订阅, 国内期刊代号: 2—633; 国外读者请向中国国际书店(北京 2820 信箱)订阅, 国外代号: BM 299。