

前胡丙素对高血压大鼠血压及犬血管阻力的影响

饶曼人*, 陈丹

(南京医科大学心血管药理研究室, 江苏南京 210029)

摘要:目的 观察前胡丙素(pra-C)的降压及对外周血管阻力的影响。方法 在肾型高血压大鼠模型与正常血压大鼠用尾容积法测血压。用RDB-III型输液泵连接于麻醉杂种犬,以控制血流量与压力法直接测定椎动脉、冠脉左旋支、股动脉的阻力。结果 pra-C 20 mg·kg⁻¹·d⁻¹ 给药30 d对肾性高血压大鼠(RHR)降压峰值时间为6 h,从(213±10) mmHg降至(144.0±1.5) mmHg,降低原水平30%,持续至20 h。pra-C分别以100 μg·kg⁻¹及20 μg·kg⁻¹与pra-E 20 μg·kg⁻¹ iv可降低上述血管的阻力,减慢心率,降低阻力呈剂量相关。结论 pra-C有降压作用,降低犬外周动脉阻力,增加小鼠耐缺氧时间。

关键词:前胡丙素;肾型高血压;外周阻力;耐缺氧

中图分类号: R282.71; R972.4

文献标识码: A

文章编号: 0513-4870(2001)11-0803-04

前胡丙素 praeruptorin C (pra-C) 及 praeruptorin E (pra-E) 是从伞形科 Umbelliferae 植物白花前胡 *Peucedanum praeruptorum* Dunn 根中提出的单体成分。有报道 pra-C 及双氢丙素增加冠脉流量的作用为 khellin 的 1.5 倍。pra-E 为 80 年代提取的新成分。在离体猪冠脉条及豚鼠左心房研究中发现^[1,2], 抑制冠脉条的 IC₅₀ 为 79 μm·L⁻¹, pra-C 和 pra-E 均能松弛猪冠脉条,降低豚鼠左心房收缩力,其效应与钙拮抗剂相似。Kozawa T^[3] 用豚鼠结肠带作实验, pra-C 能阻滞⁴⁵Ca²⁺ 穿入平滑肌细胞。以上研究提示 pra-C 可能有钙拮抗作用,而该类物质主要用于降压、抗心绞痛、抗心律失常。为此,本研究拟探索 pra-C 的降压作用,以及 pra-C 和 pra-E 对椎动脉、冠状血管及股动脉血管阻力的影响,以及对小鼠耐缺氧的作用。

材料与方 法

药品与动物 pra-C 由江苏省中医药研究院植化室提供; pra-E 由南京中山植物所植化室提供; 硝苯地平由南京小营制药厂提供。犬为杂种犬, Sprague-Dawley 大鼠及昆明种小白鼠,均由江苏省实验动物中心提供。

肾型高血压大鼠(RHR), 体重(250±12) g, ♀ ♂ 兼有, 健康 Sprague-Dawley 大鼠 24 只, 动脉血压在清醒非麻醉及保温(37℃, 30 min) 状态下用尾容积法, 以 MRB-III 型大鼠血压心率记录仪(上海高血压病研究所产品) 测血压 3 次, 取平均值, 作为手术前正常血压。测压后戊巴比妥麻醉, 腹正中切开, 将 0.2 mm 直径的银夹狭窄左肾动脉, 手术后注射青霉素 10 万单位, 6 周后可获得两肾一夹即 Goldblatt 肾型高血压模型, 选用收缩压 >190 mmHg 大鼠随机分为 3 组, 每组 8 只: (1) pra-C 组: pra-C 20 mg·kg⁻¹·d⁻¹ ig, 配成 2 mg·0.2 mL⁻¹ 浓度, 以聚乙二醇 400 作为溶剂。(2) Nif 组: 为已知药对照, 硝苯地平(nifedipine) 20 mg·kg⁻¹·d⁻¹ ig, 同样以聚乙二醇 400 作为溶剂。(3) 溶剂对照组: 聚乙二醇 400 2 mL·kg⁻¹·d⁻¹ ig, 连续给药 30 d, 前 15 d 于 d1, 5, 10, 12 和 d13, 后 15 d 于 d20, 25, 27 和 d30, 分别在给药后 2, 4, 6, 20 和 24 h 各测血压 3 次, 取平均值。

正常血压大鼠 正常清醒血压大鼠 24 只, 测量 3 次血压, 取平均值, 与上述 RHR 一样分为 3 组, 给药方法与剂量亦同上, 连续 30 d。

椎动脉、冠脉左旋支与股动脉阻力的测定 体重(14±4) kg, 杂种犬 36 只, ♀ ♂ 兼用, 以 ♂ 为主, 按本研究室建立的直接测定外周血管阻力的方法^[5], iv 戊巴比妥钠 30 mg·kg⁻¹ 麻醉, 人工呼吸, 从颈根部分离椎动脉, iv 肝素 5 mg·kg⁻¹, 1-2 h 后再注射 3 mg·kg⁻¹, 分离一侧颈动脉并插管, 由颈动脉供血, 通过 RDB-III 型输液泵, 将血液输送到直接插入锥动脉

收稿日期: 2000-12-11.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(39570819).

作者简介: 饶曼人(1930-), 女, 教授;

陈丹(1955-), 女, 讲师.

* Tel: (025) 6663597, E-mail: Raomanren@263.net

脉的插管,调节输液泵的流量,使测定的外周血管阻力与血压基本接近,记录锥动脉阻力,在泵后管道中用恒温水浴(37 ± 0.5) $^{\circ}\text{C}$,保持血液温度,分离另一侧颈动脉记录全身血压。待血压与外周阻力稳定后进行实验,分别于给药前后记录血压、外周阻力与心率。另用犬6只,左第四肋间开胸,剪开心包缝于胸壁成摇篮状,于左心耳下方分离冠脉左旋支,同上法测定冠脉阻力。犬6只同上法测定股动脉阻力。 pra-C 用聚乙二醇400配成 $20 \mu\text{g} \cdot 0.2 \text{ mL}^{-1}$ 及 $100 \mu\text{g} \cdot 0.2 \text{ mL}^{-1}$ 两种浓度,以 $0.2 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$ 的容量iv,并以同等容量的溶剂作对照给药。6只犬给予溶剂对照,给药后观察90 min,对血压、阻力均无影响。

小鼠耐缺氧实验 取18 - 24 g昆明种小鼠54只,按体重、性别、活动状态分为6组,每组9只。每批实验共9只小鼠, pra-C 组、 pra-E 组及溶剂对照组均3只,ig给药15 min后,分别sc异丙肾上腺素 $20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$,25 min后将9只小鼠置于同一密闭玻璃容器内(内用有机玻璃隔成9格),容器内放有吸收 CO_2 的钠石灰,观察小白鼠死亡时间,作为耐缺氧指标,实验期间室温 $20 - 25^{\circ}\text{C}$ 。

统计学处理 所有数据均采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间分析采用 t 检验。

结 果

1 pra-C 对肾型高血压大鼠的降压作用

经两肾一夹手术后6周,形成稳定的高血压,血压值以mmHg(kPa)表示, pra-C 组血压原为 124 ± 2 (16.5 ± 0.2),手术后血压升高为 213 ± 10 (28.4 ± 1.3),较原水平上升73%,Nif组较原水平上升81%,溶剂对照组上升75%;在给予 pra-C 前2周于给药后2 h血压即开始显著下降为 176 ± 5 (23.4 ± 0.6),较原水平降低18%,6 h为降压峰值时间,血压下降至 164 ± 4 (21.8 ± 0.5),较原水平降低23%,持续到20 h 183 ± 7 (24.4 ± 0.9)仍较原水平降低14%。而Nif降压作用较强,给药后2 h即降低原水平29%,峰值时间为4 h,较原水平降低31%,6 h后血压即已恢复,可见 pra-C 降压作用较Nif温和而持久。溶剂对照组无任何影响。给药后2周可见, pra-C 降压作用较前2周更强,更持久,在给药后2 h为 155 ± 3 (20.4 ± 0.6)降低原水平29%,6 h仍为作用峰值时间,血压为 144 ± 2 (19.2 ± 0.2),降低原水平33%,直到24 h 181.5 ± 1.5 (24.2 ± 0.2),仍低于原水平15%,而Nif的降压效果与前2周相似,可见

pra-C 给药时间愈久,降压作用愈强愈持久,无耐药现象,长期给药优于Nif,溶剂对照组无影响。

2 pra-C 对正常血压大鼠的降压作用

ig pra-C $20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 30 d后,d 30测量血压,药后6 h为降压峰值时间血压由原水平 127 ± 3 (16.9 ± 0.4)降至 97.5 ± 2.3 (13 ± 0.3),降低原水平的23%,20 h已基本恢复。Nif降压峰值在2 - 4 h,降低原水平22%与19.6%,6 h已基本恢复。说明二者对正常血压动物降压作用较弱,但 pra-C 的降压作用较Nif温和持久,与作用于高血压模型一致。

3 pra-C 与 pra-E 对外周血管阻力的影响

3.1 对锥动脉血管阻力的作用 麻醉杂种犬24只, pra-C $100 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ iv及 $20 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ iv,阻力与血压表示值mmHg(kPa)大剂量降低锥动脉阻力较小剂量更显著, $100 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 降低锥动脉阻力的峰值时间在60 min,给药前 128 ± 15 (17 ± 2.0)/ 119.0 ± 1.3 (15.9 ± 1.3)降低到 68 ± 8 (9.0 ± 1.0)/ 62 ± 7 (8.2 ± 0.9)降低了原水平47%,60 min后开始回升,到90 min锥动脉阻力为 92 ± 11 (12.7 ± 1.5)/ 88 ± 11 (11.7 ± 1.5)仍比原水平低25%,可见 pra-C 降低锥动脉阻力时间持久。 $20 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 降低锥动脉阻力的峰值时间在50 min 给药前 123 ± 12 (16.4 ± 1.7)/ 117 ± 12 (15.6 ± 1.7)降低到 73 ± 7 (9.7 ± 1.0)/ 57 ± 7 (7.7 ± 1.0),降低了原水平的40.8%,60 min后开始回升,90 min已恢复到原水平,二者呈明显的剂量相关。血压亦相应降低,但较锥动脉阻力降低较少,而且峰值时间也不一致。 pra-C $100 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ iv降压峰值时间在50 min,从给药前 132 ± 15 (17.5 ± 2.1)/ 125 ± 15 (16.7 ± 2.1)降低到 101 ± 12 (13.4 ± 1.6)/ 95 ± 9 (12.6 ± 1.3)降低原水平23%, $20 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 降压峰值时间也在50 min,降低原水平24%。心率减慢, pra-C $100 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 在15 min时从给药前(175 ± 14)次/min,降低到(149 ± 14)次/min,减少原水平14.8%, $20 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 在30 min时减少原水平12%。 pra-E $20 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 锥动脉阻力显著降低,峰值在50 min,降低原水平29%,较同剂量的 pra-C 作用较弱,持续到70 min即已恢复原水平;血压降低峰值在30 - 40 min降低原水平18%,心率轻度减慢30 min时减少原水平12%。

3.2 对冠脉左旋支与股动脉阻力的影响 麻醉杂种犬 pra-C $100 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ iv ($n = 4$)在作用峰值时间30 min,冠脉左旋支阻力降低原水平27%,血压降低原水平12%,持续30 min后逐渐恢复。 pra-E $20 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 冠脉阻力降低原水平13%,血压7%,峰值

时间 30 min, 持续 30 min 后恢复。pra-C 与 pra-E ($n = 4$) 分别 iv $100 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 后, pra-C 使股动脉阻力降低原水平 36%, 血压 25%, pra-E 降低股动脉阻力 12%, 血压 8%, 二者峰值时间均为 30 min, 以后逐渐回升。pra-E 作用较弱。

4 对小鼠耐缺氧的影响

pra-C $25 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ig, 小白鼠耐缺氧时间为 $(11.2 \pm 1.4) \text{ min}$ ($n = 9$), 同量 pra-E $(7.6 \pm 1.2) \text{ min}$ ($n = 9$), 溶剂对照组 $(6.1 \pm 0.8) \text{ min}$ ($n = 9$), 二者与对照组比较有显著性差异 ($P < 0.01$)。pra-C $12.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ig, pra-C 耐缺氧时间为 $(7.9 \pm 0.9) \text{ min}$, 同量 pra-E $(7.0 \pm 0.8) \text{ min}$, 溶剂对照组 $(6.0 \pm 0.7) \text{ min}$, 与对照组比较有显著性差异 (均 $P < 0.01$)。

讨 论

本研究室曾对江苏产白花前胡进行品种鉴定, 确定系 *Pencedanum praeruptorum* Dunn, 根据提取的前胡甲、乙、丙及 E 素进行了降压与抗心肌缺血研究的筛选研究, 发现其中前胡丙素 (pra-C) 扩张血管作用最强, 虽然早年已确定其结构式, 但未见有关降压作用的研究报告。本文用肾型高血压 (RHR) 大鼠模型和正常血压大鼠研究其降压效应, 两种动物 ig 一次 pra-C 后血压即下降, 降压峰值在 6 h, 连续给药 30 d 者降压效应比 15 d 强, 而且持久, 说明该药无耐药性。与同剂量 Nif 比较, 降低幅度基本相似, 但 Nif 持续时间短, 开始时降压幅度稍强一些, 但无显著差别。而 pra-C 降压作用温和持久, 可见此药很有开发的價值。不同剂量 pra-C 对外周血管有明显的扩张作用, 在控制流量与压力情况下, 能明显降低锥动脉、冠脉、下肢血管阻力, 以降低锥动脉阻力作用最强, 并呈剂量依赖性。pra-C 降低外周阻力时亦降低血压, 提示其降压作用主要是通过降低外周阻力; 冠脉左旋支与下肢血管阻力亦显著降低, 但对下肢阻力作用较降低冠脉阻力强, 这些作用说明 pra-C 在降低血压时能扩张脑、心血管, 增加供血供氧, 对高血压患者是有利的。小鼠耐缺氧实验表明 pra-C 及 pra-E 均能显著延长耐缺氧时间, 且呈剂量依赖性, 提示 pra-C 及 pra-E 对心肌缺氧是很有利的。本室研究也证明 pra-C 能减轻心脏受缺血再灌注的伤

害^[4], 我们用高血压左室肥厚的模型^[6,7], pra-C 能有效地逆转高血压左室肥厚, 改善心脏舒张功能, 降低胶原含量, 改善左室肥厚心肌的 Na^+ , K^+ , -ATP 酶和 Ca^{2+} -ATP 酶, 也能逆转高血压左室肥厚动物血管肥厚的病理改变, 提示 pra-C 作为抗高血压药物进行深入研究, 有很重大的意义。更重要的是 pra-C 在降压时, 即使外周阻力下降很低, 心率并没有反射性增快, 随着剂量增大, 心率减慢, 在测定锥动脉阻力时, 心率减慢呈剂量依赖性, 有利于降低心肌耗氧量。我们曾用离体豚鼠右心房^[8]进行研究, pra-C $10 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 给药后 10 min 右房自律性下降 $(86 \pm 8) \%$, 40 min 后抑制作用趋于稳定, 下降 $(71 \pm 5) \%$, 而且抑制 CaCl_2 所致右心房频率加快作用。离体实验也证明了整体犬实验时心率减慢的作用, 但此减慢的幅度很少, 不会造成心率过缓。

REFERENCES:

- [1] Rao MR, Shen XH, Zou X. Effects of praeruptorin C and E isolated from "Qian Hu" on swine coronary artery and guinea-pig atria [J]. *Eur J Pharmacol*, 1988, **155**:293 - 296.
- [2] Wu X, Rao MR. Calcium-antagonistic effects of praeruptorin C on isolated guinea pig atria and rabbit aorta [J]. *Chin J Pharmacol Toxicol* (in Chinese), 1990, **4**(2):104 - 106.
- [3] Kozawa T, Sakai K, Uchida M, et al. Calcium antagonistic action of a coumarin isolated from "Qian Hu", a Chinese traditional medicine [J]. *J Pharm Pharmacol*, 1981, **33**(5):317 - 320.
- [4] Yang JR, Li QP, Rao MR. Protective effects of praeruptorin C and nifedipine on ischemia-reperfused injury in working rat hearts [J]. *Acta Pharm Sin* (in Chinese), 1992, **27**(10):729 - 733.
- [5] Rao MR, Liang MD. Effects of protocatechuic acid on myocardial oxygen consumption and tolerance to anoxia in animals [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 1980, **1**(2):95 - 99.
- [6] Sun L, Rao MR, Liu PQ. Effects of praeruptorin C on cardiac dysfunction, myocardial compliance and collagen content in renovascular hypertensive rats [J]. *Acta Pharm Sin* (in Chinese), 1997, **32**(8):578 - 582.
- [7] Sun L, Rao MR, Wang JX. Effects of praeruptorin C on the intracellular free calcium in normal and hypertrophied rat ventricular myocytes [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 1997, **18**(3):251 - 254.
- [8] Wu X, Rao MR. Effects of praeruptorin C on isolated guinea pig atrium and myocardial compliance in patients [J]. *Acta Pharmacol Sin* (in Chinese), 1990, **11**(3):235 - 238.

EFFECTS OF PRAERUPTORIN C ON BLOOD PRESSURE IN HYPERTENSIVE RATS AND VASCULAR RESISTANCE IN DOGS

RAO Mar ren, CHEN Dan

(Department of Cardiovascular Pharmacology, Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China)

ABSTRACT: **AIM** To study the effects of praeruptorin C (pra-C) on conscious renovascular hypertensive and normotensive rats and the vascular resistance of vertebral, left circumflex coronary and femoral artery in anesthetized dogs. **METHODS** Hypertensive rats were obtained after the left renal arteries of normal rats were narrowed to 0.2 mm diameter by silver clips. Systolic blood pressure was measured by the tail cuff method. Measurements of systolic blood pressure were carried out before administration of the drug as well as 2, 4, 6, 20 and 24 h after drug administration. Hypertensive and normotensive rats were given pra-C $20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ orally once daily for 30 days. Using sum of squares of deviations from the mean data were analysed and compared with the controls before and after drug administration. Nifedipine was compared with pra-C on the same dose. Vascular resistance were measured on the constant rate perfusion preparation. **RESULTS** Pra-C reduced significantly the blood pressure in hypertensive and normotensive rats. The peak effect of pra-C and nifedipine were observed 4 - 6 h and 2 - 4 h after drug administration respectively. The hypotensive effect of pra-C was similar to that of the nifedipine at the same dose, but the action of oral pra-C lasted longer than that of nifedipine. The blood pressure lowering effect of pra-C after 3 weeks (20 - 30 d) of treatment is even more potent than at the beginning (1 - 15 d) of the trial. This indicates that there is no acquired tolerance in blood pressure. Pra-C $20 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ or $100 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ iv in dogs produced distinct fall of vascular resistance in vertebral, left circumflex coronary and femoral arterial resistance. Peak of effect was observed 50 - 60 min after drug administration. Reduction in vertebral vascular resistance was much more than that of the other two arteries. However, the effects recovered to its initial values 70 min after medication. The medication caused a reduction of systolic blood pressure and slowing of heart rate. Pra-C is better than nifedipine in slowing heart rate. Pra-C prolonged the tolerance to anoxia in mice. **CONCLUSION** These results suggest that the antihypertensive action of pra-C may be due to peripheral vasodilation. It is reasonable to anticipate that pra-C may be an agent of choice in the treatment of hypertensive encephalopathy.

KEY WORDS: praeruptorin C; renovascular hypertensive rats; peripheral vascular resistance; tolerance to anoxia