

治療高血壓病藥物研究情況簡報

中國科學院藥物研究所

高血壓病是最常見的疾病之一，尚缺乏適當的藥物來治療。我們在近幾年來，曾以中藥為主要對象進行了治療高血壓藥物的研究。1955年冬又與中央衛生研究院藥物系及我院植物研究所南京中山植物園訂立協議，分工合作，共同進行這方面的研究。現就我所工作，分藥理與藥物化學兩部分敘述。

藥理部分

1952年我們開始探討杜仲的藥理作用和毒性。系統的中藥研究是從1954年開始的。

我們的研究方法主要參考蘇聯保健部學術委員會藥理學委員會規定的原則。所用提取物均由本所藥物化學組供給。兩年來主要工作有下列三項：

(一) 急性試驗觀察15種中藥的降低血壓作用：動物在麻醉情況下記錄頸總動脈血壓，注射藥物的初提液，觀察降低血壓的程度，對心跳頻率的影响，對呼吸頻率及幅度的影响，以及有無快速耐受現象。15種藥物為藜蘆、黃芩、益母草、海州常山、川芎、千里光、蘇、桑寄生、廣玉蘭、槲寄生、蚕豆花、豨薟、夏枯草、藁本、黃連。初步結果証明藜蘆、黃芩、廣玉蘭及海州常山四藥比較好。

(二) 設計間接測量頸動脈皮橋 (carotid loop) 狗血壓的儀器：設計成一種儀器裝置簡單、操作比較方便、間接測量頸動脈皮橋狗收縮壓可記錄的方法；利用同一種壓脈帶 (cuff) 及2.2厘米直徑的膜式听診器，可以听診確定收縮壓和舒張壓，結果與文獻中報告的一致。曾將記錄法間接測量與用Liddell和Sherrington式薄膜檢壓計直接測量作對照實驗。對於用本方法時壓迫皮橋所引起的加壓反射的程度作了探討。并統計了30只正常狗668次收縮壓的數值。

(三) 腎型高血壓狗的實驗治療和毒性反应的觀察：巴甫洛夫認為實驗治療學應該是實驗藥理學的主要方向。因此，高血壓的實驗治療成為我們工作中的主要環節。兩年來收集了有關實驗性高血壓的資料，加以總結，曾在生理科學會上海分會作專題報告。我們採用兩側腎動脈狹窄的方法製備高血壓狗，用這種實驗性高血壓來進行實驗治療在目前是比較適當，也是蘇聯學者所採用的。我們共做了108只皮橋狗，施行兩側腎動脈狹窄的有58只，其中因狹窄過度或其他原因死亡的31只，高血壓狀態不顯著或尚不穩定的11只，高血壓狀態明顯而又穩定的16只。

中藥在進行實驗治療前均經正常動物口服（胃管灌注）毒性反应的觀察。實驗治療過程分為：訓練動物、對照、給藥和停藥四期。我們已進行了下列三種藥物的試驗：

(1) 藜蘆 (*Veratrum* sp.) 取根磨粉，用95%乙醇萃取，蒸干後所得物溶于1%醋酸，中和後用為試驗。3只高血壓狗每天灌胃1—2.5克/千克（按生藥計）。連服14天，收縮壓降低最多時達13—26毫米汞柱，降低對照期水平的6—14%。另用高血壓狗3只試驗綠藜蘆鹼 (Veratrine)，每天口服20—150微克/千克。連服8—23天，降壓最多時達11—44毫米汞柱（6—20%）。

(2) 杜仲 (*Eucommia ulmoides* Oliv.) 將樹皮製成20—40%煎劑。用3只高血壓狗作試驗，每天劑量5—8克/千克，連服4周，停藥觀察4周。2只狗在停藥期降壓較明顯，1只僅在給藥期略有降壓作用。收縮壓降低最多時達8—22毫米汞柱（4—10%）。比治療劑量大3—5倍時，對正常動物有安靜和貪睡的表现。

(3) 黃芩 (*Scutellaria baicalensis* Georgi) 取根，製成16%浸劑在室溫攪拌1日或振蕩2日後過濾，濾液供實驗用。

兔 3 只，每天灌胃 1 次，剂量 3 克/千克，服藥 8 周。到期殺死，巨体解剖檢查無肉眼病理变化；取腦、心、肺、脾、腎、腎上腺、胃及十二指腸做組織切片檢查，無明顯器質性改变。狗 3 只，剂量 6 克/千克/天，每天分 3 次灌胃，服藥 8 周。到期做血液常規檢驗，結果正常；同上做巨体解剖及切片檢查，也無明顯的器質性改变。这些兔及狗在服藥期間，外觀、体重及食量如常。

高血压狗及正常狗各 3 只，用听診法測量頸动脉皮桥的血压。服藥 4 周，剂量 3 克/千克/天，每天分 3 次灌胃。高血压狗在服藥第 2—3 周血压顯著下降；其中 80 号狗一周內平均收縮压最低时在停藥第 2 周，比对照期水平降低了 38.9 毫米汞柱，为对照期水平的 19.4%；舒張压在服藥第 4 周降低了 23.1 毫米汞柱 (16.8%)。正常狗在服藥第 3—4 周血压顯著下降；其中 49 号狗最低时在停藥第 1 周，收縮压降低了 31.4 毫米汞柱 (20%)，舒張压降低了 19.9 毫米汞柱 (20.6%)。

3 只高血压狗服藥后均明顯地表現出心跳頻率减少。

目前我們尚在進行藜蘆的進一步研究，黃芩精提物 Baicalin 及國產蘿芙木 (*Rauwolfia verticillata*) 的降低血压作用的研究。

藥物化学部分

我們曾对几种常用的治療高血压病中藥的化学成分進行了研究。

(1) 藜蘆：从浙江省天目山采集得到的藜蘆中分离得两种新的植物鹼，暫定名为天目藜蘆鹼甲和天目藜蘆鹼乙。天目藜蘆鹼甲的實驗式为 $C_{27}H_{43}ON$ ，熔点 172—174°。 $[\alpha]_D^{16} = -99.3^\circ$ 。已制得其結晶鹽三种：鹽酸鹽，熔点 302°；溴氨酸鹽，熔点 307°；碘化甲基季胺鹽，熔点 244°。天目藜蘆鹼乙的實驗式为 $C_{34}H_{51}O_8N$ ，熔点

231°， $[\alpha]_D^{13} = +24^\circ$ 。已制得五种結晶鹽：鹽酸鹽，熔点 215°；溴氨酸鹽，熔点 226°；苦味酸鹽，熔点 201°；硫氰酸鹽，熔点 227°；碘化甲基季胺鹽，熔点 224°。

(2) 桑寄生：所用原料为北寄生，共分离出五种結晶成分，其中三种为已知的，即土当归酸、 β -香樹脂醇及中肌醇。另二种为新的，一种熔点 140—141°，另一种熔点 218—219°。初步鑒定为黃鹼类化合物，現正在繼續研究。

(3) 黃芩：分离得已知的黃芩素及貝卡林 (Baicalin)，后者產量提高达 4%。据上海市第十一人民医院初步臨床試驗的結果，說明有一定效果。該院拟進一步以多一些的病例進行試驗。

貝卡林过去只得到其單甲基化合物，現我們制得二甲基化合物，熔点 198—199°，为無色針狀結晶，產率 90%。現尚在繼續研究中。

(4) 川芎：川芎的原植物据本院植物研究所南京中山植物園的报告，首次定为 *Ligusticum wallichii* Fr.，改正了过去誤作 *Conioselinum univittatum* Turcz.。

从川芎的揮發油部分，我們分出了一种內酯体，其对苯基苯甲酰 (p-phenylphenacyl) 衍生物的熔点为 98°，實驗式为 $C_{27}H_{28}O_4$ ，与日產川芎中的 Cnidium lacton 計算相应的衍生物 $C_{27}H_{30}O_4$ 相似，尚有待确定。

从游离酸部分分得阿魏酸 (Ferulic acid)，已經乙酰化及合成証明。阿魏酸的存在，可能是川芎的鎮靜作用的原因之一。

从川芎中尚分得少量生物鹼，初步分析結果为 $C_{27}H_{37}N_3 \cdot H_2PtCl_6$ 。因含量太少，尚不能作最后決定。

此外，对廣玉蘭、長春花、鉤藤等中藥也在進行化学成分的分析。