

西施花降血壓作用機轉之探討

中國醫藥學院

蔡輝彥

壹. 序言:

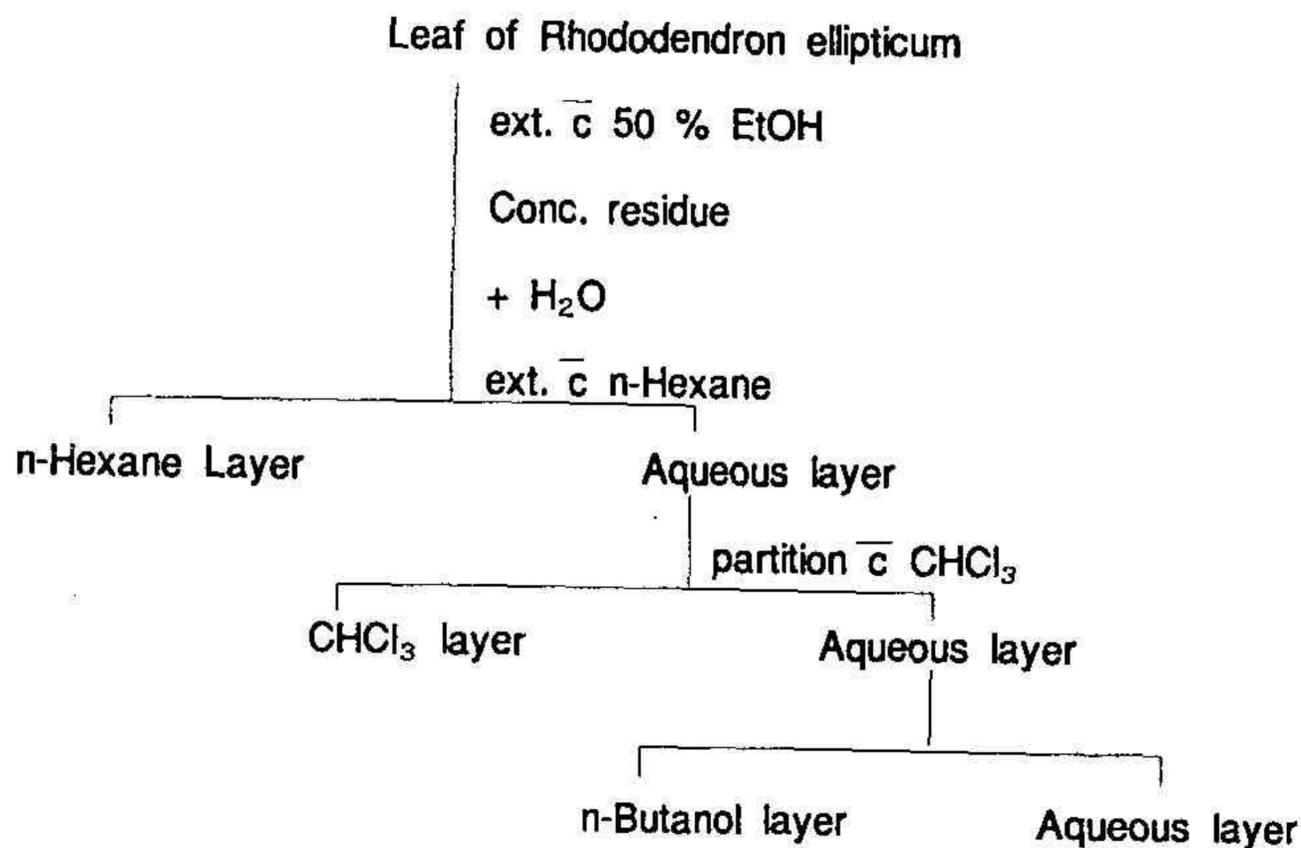
近年來，國人工作步調漸漸加快，生活日趨緊張，高血壓等心臟血管疾病罹患率有逐漸升高的趨勢，所以理想的高血壓治療劑的開發是刻不容緩的。

西施花 (*Rhododendron ellipticum* MAXIMOWICZ)，係台灣之民間用藥。為杜鵑花科(Ericaceae) 植物，台灣民間以本植物之葉用於治療高血壓。本研究室經藥物篩選，發現西施花 50 % 酒精水抽出物確實具有降低正常大白鼠血壓的作用，其有效成分可能在其正丁醇溶出層，故進一步探討其降血壓之作用機理，希望能得知其確實療效及作用原理，有助於理想的高血壓治療劑的開發。

貳、實驗材料及配製:

一、西施花之提取與分離:

採得西施花葉，陰乾後切片，以50 %乙醇溶液於室溫下浸泡一週，如此反覆抽取三次，經過濾，合併減壓濃縮得粗抽物。加水使成懸浮液，再以正己烷萃取三次，減壓濃縮至乾，得正己烷層。同上法，依序以氯仿、水飽合之正丁醇萃取，得氯仿層、正丁醇層及水層。(如圖一)



<圖一>

二、藥品之配製:

1. 西施花對血壓之影響:

西施花以生理食鹽水溶解，離心後取上清液由股靜脈給藥。

下列各藥分別以生理食鹽水溶解，由股靜脈給藥: atropine 1.0 mg/Kg/hr，phenylephrine 0.125 mg/Kg/hr，nifedipine 5 mg/Kg/hr，chlorpheniramine 3 mg/Kg/hr。

2. 西施花對青蛙腹直肌之影響:

Chlorpheniramine (Vena) (30 mg/Kg)，indomethacin (9 mg/Kg)，以生理食鹽水溶解，由腹腔給藥。

Frog-Ringer sol'n (Ca⁺⁺ and Ca⁺⁺ free):

(salts in g/5 liters)

NaCl	32.50
NaHCO ₃	1.00
KCl	0.70
CaCl ₂	0.79
Aeration	air

Ach(10⁻⁵ M)以生理食鹽水溶解。

3. 皮膚滲透性實驗:

serotonin (5-HT 1 nM/site) , Histamine (His 50 nM/site)

分別以生理食鹽水溶解，用於皮膚視窗滲透性反應(Skinwindows test)。

三、實驗動物

雄性Wistar(200-250 g)或Sprague-Dawley(150-225 g)大白鼠，
餵食一般老鼠飼料，自由給水，於室溫下飼養。於實驗前十二小時禁食，但可自由給水。

雄性ICR 小白鼠，重18-25 g，飼養方式同上。

參、實驗方法:

一、急性毒性實驗:

實驗係採 Litchfield 和 Wilcoxon之方法，使用體重18-25 g ICR系雄性小白鼠，全草粗抽出物腹腔給藥後，連續觀察 72 小時，記錄其中毒及死亡情形，求得使小白鼠一半死亡之劑量及其 95 %可信度。

二、西施花對正常大白鼠血壓影響:

使用 200~250 g Wistar系之大白鼠，以Urethane(1.25 g/kg)腹腔注射麻醉後，游離出股動脈和股靜脈，各插入內徑0.38 mm，外徑 1.09 mm 之聚乙烯管 (Polyethylene tubing)，股動脈插管內充滿 Heparin 0.1 mg/ml Saline，另一端藉Pressure transducer接入GOULD pressure processor amplifier 並以GOULD 2600S recorder記錄血壓，等血壓平穩後，由股靜脈給藥，並記錄血壓之變化。(實驗組給予用生理食鹽水配製的西施花，離心後取上清液給藥，對照組則給予同量之生理食鹽水。)

三、西施花對預先投與藥物之大白鼠血壓的影響:

實驗如同一，僅於游離靜脈血管後，再度游離另一靜脈，接上自

動輸液設備 Perfusor (B. BRAUN) 並於實驗前持續投與 atropine 1.0 mg/kg/h, phenyephine 0.125 mg/kg/h, chlorpheniramine 3 mg/Kg/hr, nifedipine 5 mg/kg/hr 等藥物, 等血壓平穩後, 由股靜脈給藥。

四、西施花對離體青蛙腹直肌的影響:

青蛙以探針毀其腦及脊髓, 打開腹腔, 暴露腹直肌, 剪斷胸骨, 在劍突處剪斷附著於其上之一對腹直肌, 置於通有氧氣之 Krebs-Ringer 氏液中, 清洗乾淨。然後從正中分開二腹直肌, 取其中一塊, 二端縫線一端固定在 L 形管上, 上端連接描記槓桿。

將此標本置於含 10 毫升 Krebs-Ringer 氏液之 Magnus 氏器官槽 (Organ bath) 內, 槽內並通入氧氣, 以循環式水浴槽將器官槽內溫度維持在 37 ± 0.5 °C。藉 GOULD Isometric transducer 接入 GOULD transducer amplifier 並以 GOULD GOULD 2600S recorder 記錄腹直肌收縮、舒張情況。肌肉懸掛張力維持在 0.5 公克左右, 待平衡 90-120 分鐘血管張力穩定後給藥。其間每 15 分鐘更換 Kreb's ringer solution 一次。實驗前以 Norepinephrine 10^{-7} M 或 K^+ 30 mM 使肌肉收縮, 記錄其最大收縮程度與收縮情形。

五、皮膚視窗滲透性反應 (Skin windows test) :

本實驗採 Otani 及 Hugli 皮膚視窗試驗經修飾的方法, 用體重 150-225 g Sprague -Dawley 系雄性大白鼠, 稱重分組後給藥, 30 分鐘後, 以 pentobarbital 30 mg/kg 體重腹腔注射麻醉, 腹部毛以電動剃毛機小心剃除, 並在腹部皮膚上用筆標示六分區, 由陰莖靜脈注入 2% Evans blue (0.15 ml/100 g), 兩分鐘後, 在各分區皮內給予 50 μ l 之下列不同的致炎物質: Histamine (His 50 ng/site), serotonin (5-HT 1 nM/site) 及 saline。三十分鐘後犧牲之。取下直徑約 20 mm 的各分區滲藍皮膚, 將之剪碎, 並置於 3 ml 的 0.5 % sodium sulfate 及 7 ml 的 acetone 之混合液中萃取, 經二十四小時後, 以 600 g 的速度離心二十分鐘 (KUBOTA KA-100), 小心傾出上清液, 使用分光光

度計 (Bacharach coleman 35 spectrophometer) 在 620 nm 的波長下測其吸光度。

肆、實驗結果之統計分析：

本研究結果的數據，以 Unpaired Student's t-test 或 Paired Student's t-test 方法統計之，以分析其間差異的顯著性，凡 P 值小於 0.05 時，則認為其差異有統計意義。

伍、結果：

一、急性毒性實驗:(表一)

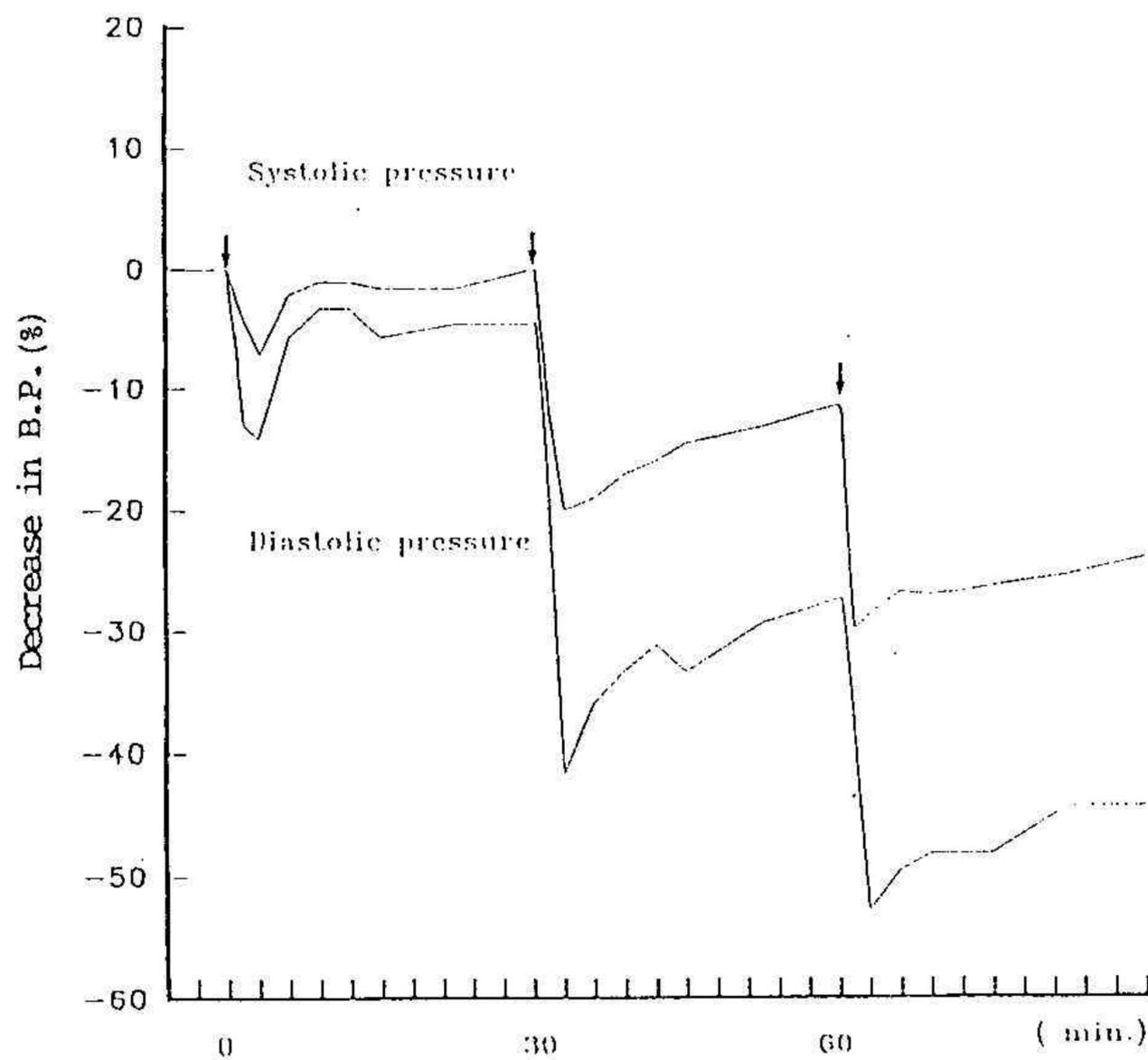
由腹腔給與西施花，作小白鼠之急性毒性試驗，其半數致死劑量為 485.00 mg/Kg，95 % 可信度為 394.62 - 593.10 mg/Kg

LD50 (mg/kg)	485.00
95% Confidence Limit (mg/kg)	394.60-593.10

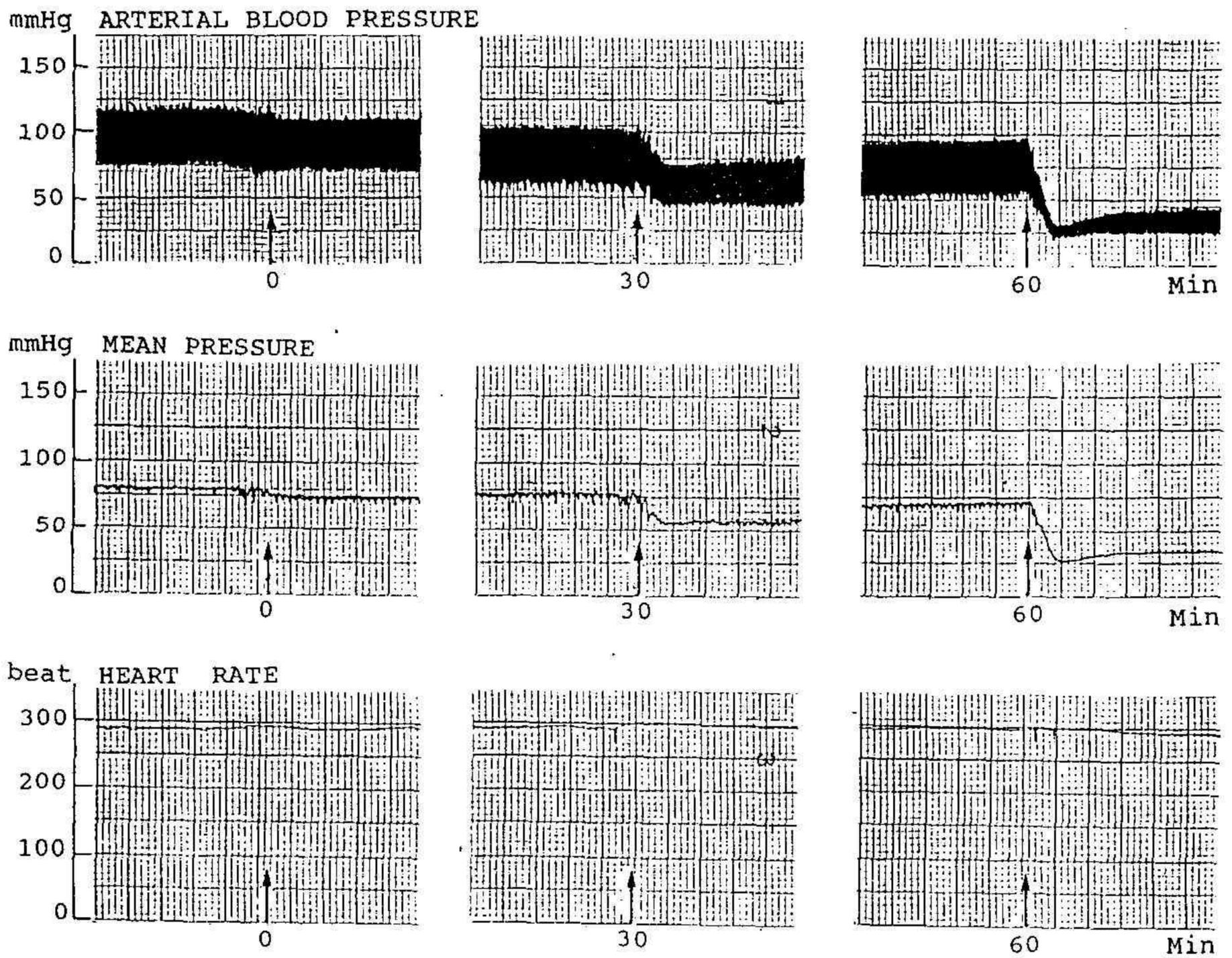
<表一>西施花對小白鼠之急性毒性實驗之影響

二、西施花對正常大白鼠血壓影響:(圖二、圖三、)

正丁醇層水溶部分具有降血壓之作用，其作用經多次靜脈給藥，比一次給藥之降壓作用強且持久(圖二)。對收縮壓及舒張壓均有下降之情形，且對心跳影響不大(圖三)。



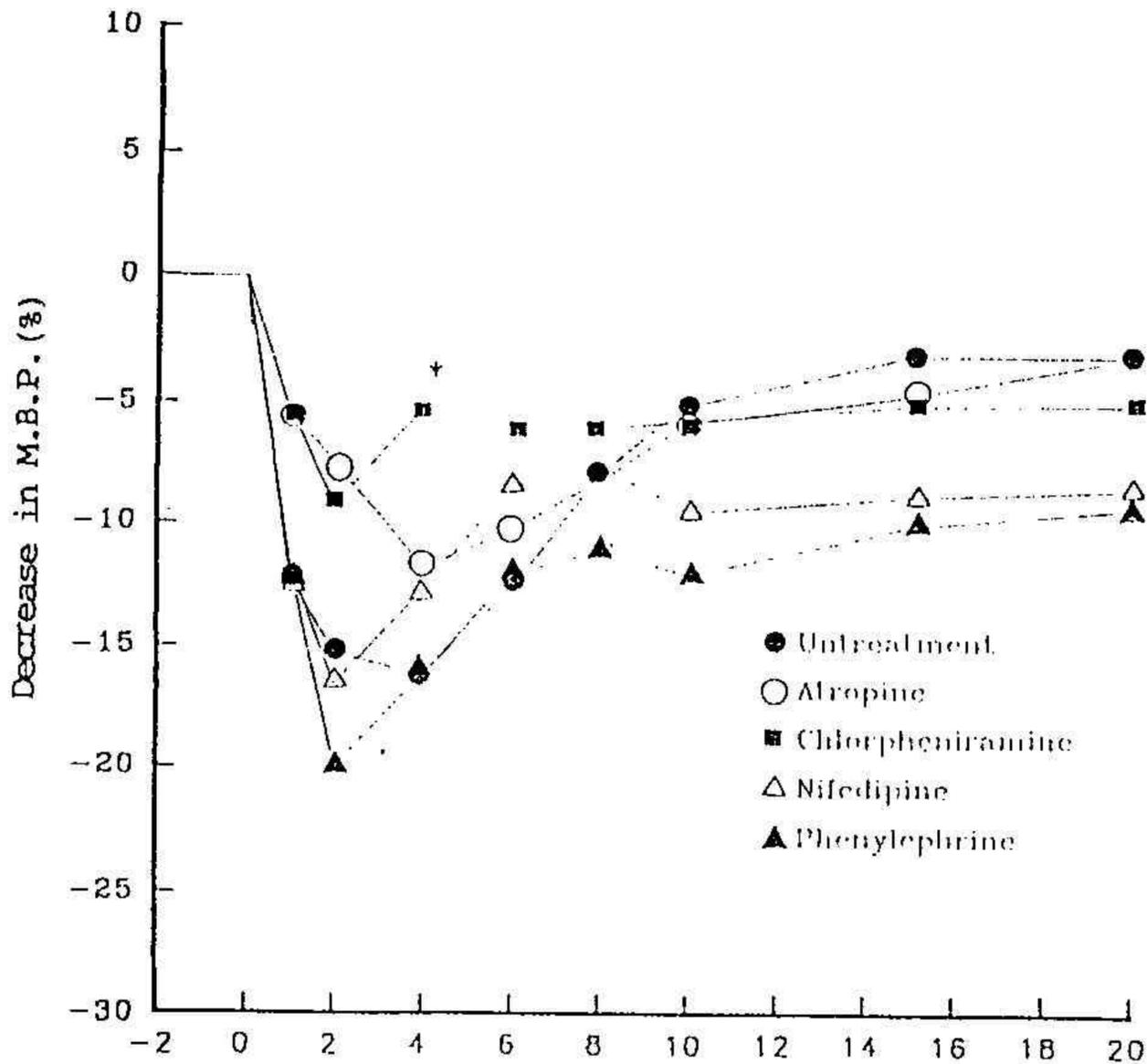
<圖二>西施花連續三次給藥，對正常大白鼠收縮壓及舒張壓之影響。



<圖三>西施花對大白鼠血壓及心跳之影響

三、西施花對預先投與藥物之大白鼠血壓的影響:(圖四)

事先連續給予下列藥物: Atropine 1.0 mg/Kg/hr, Phenylephrine 0.125 mg/Kg/hr, Chlorpheniramine 3 mg/Kg/hr, Nifedipine 5 mg/Kg/hr後, 再給予西施花; 其中Chlorpheniramine可拮抗西施花之降壓效果, 而其他藥物則無統計上之意義。

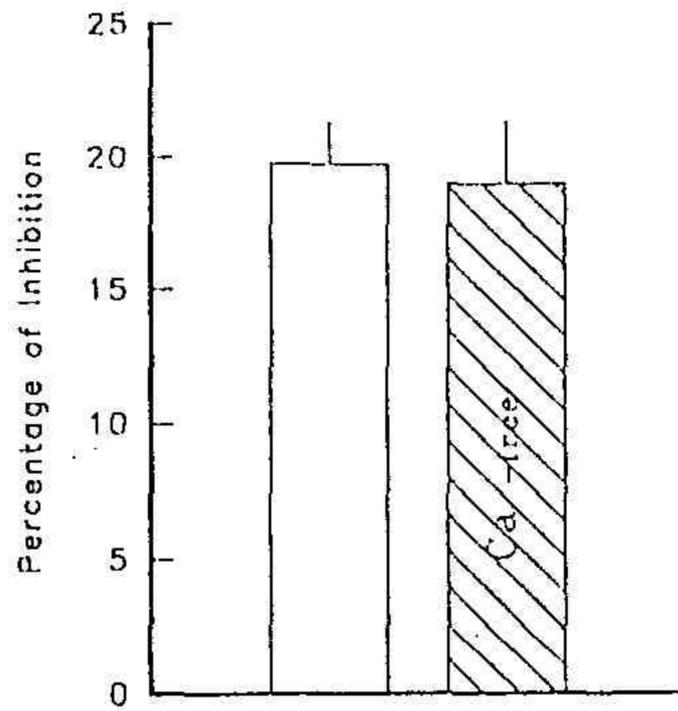


<圖四>西施花對預先投與藥物之大白鼠血壓之影響

藥物: Atropine 1.0 mg/Kg/hr, Phenylephrine 0.125 mg/Kg/hr
Chlorpheniramine 3 mg/Kg/hr, Nifedipine 5 mg/Kg/hr, saline

四、西施花對離體青蛙腹直肌的影響:(圖五)

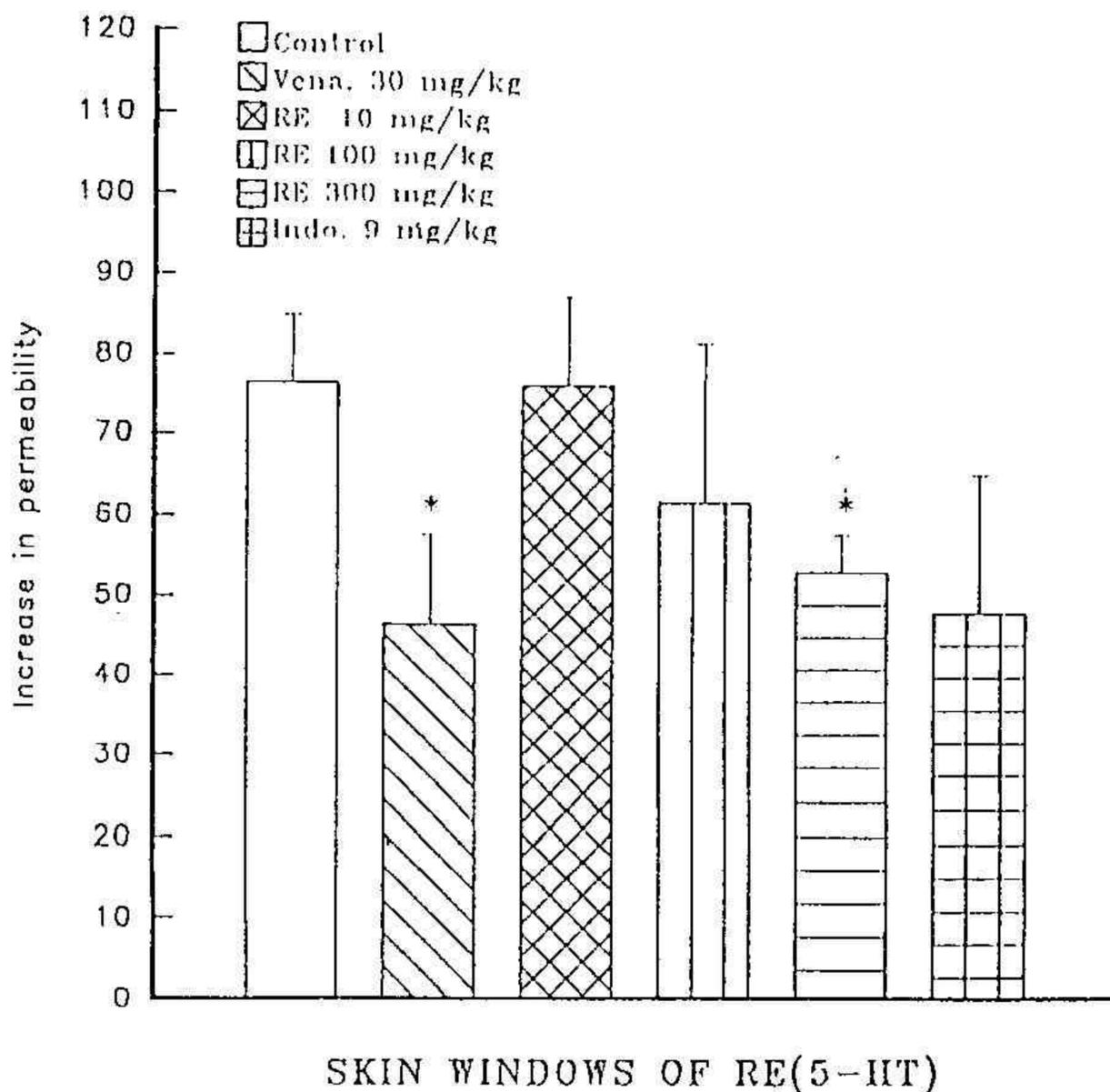
西施花可對抗 Acetylcholine 引起之離體青蛙腹直肌收縮。
其收縮作用並不受 Ca^{++} 之影響。



<圖五> Ca^{++} 之有無對西施花所對抗 ACh 引起之離體青蛙腹直肌收縮之影響

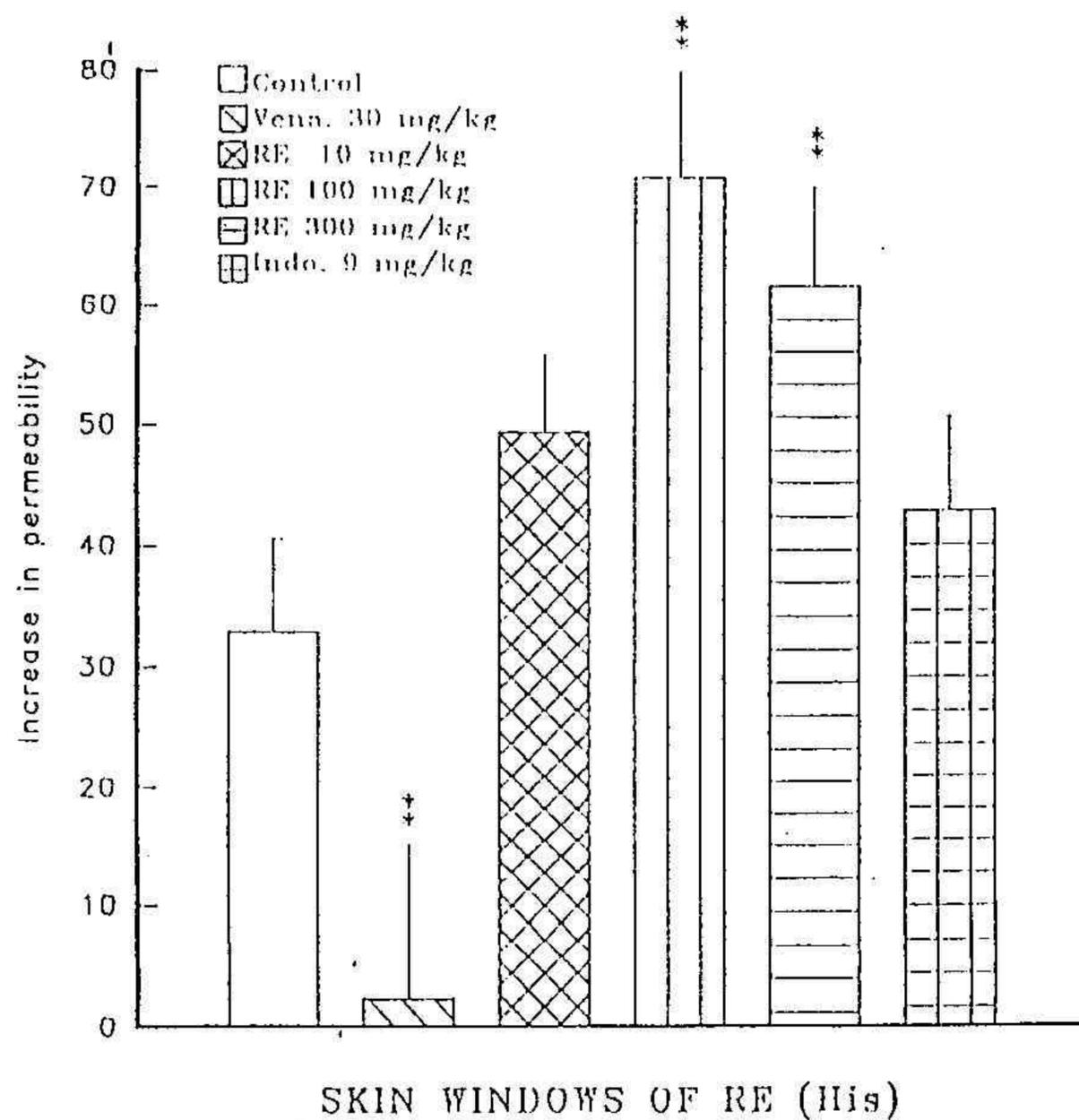
五、皮膚視窗滲透性反應 (Skin windows test) :(圖六、圖七)

事先投與三個不同劑量之西施花(IV)，會呈 Dose-Dependent 降低皮膚血管之通透性，對抗 5-HT 之作用。其中西施花 300 mg/Kg 及 Chlorpheniramine (Vena) 30 mg/Kg 具有統計上之異差，而其他則無統計上之意義(圖六)。



<圖六>西施花不同濃度對於 5-HT 所引起之皮膚視窗通透性改變之影響

事先給與三個不同濃度之西施花，對 Histamine 引起之皮膚血管
 通透性改變，有加成之作用；其中西施花 100 mg/Kg, 300 mg/Kg
 具有統計上之意義。而 Chlorpheniramine (Vena) 可減少通透性
 ，且具統計上之異差。



<圖七>西施花不同濃度對於 Histamine 引起之皮膚視窗滲透性改變之影響

陸、結論:

- 一、正丁醇層水溶部分對於小白鼠經腹腔給藥，其半數致死劑量(LD50)及95% 可信限為 485.00 mg/kg (394.62-593.10mg/kg) 。
- 二、正丁醇層水溶部分具有降壓之作用，其作用經多次靜脈給藥，比一次給藥之降壓作用強且持久。而在大劑量下(60mg/kg) 靜脈給藥大白鼠會因呼吸抑制而死亡。
- 三、正丁醇層水溶部分所致之降壓作用，不被 phenyephrine, atropine 及nifedipine 所拮抗，但可被 chlorpheniramine 所抑制。
- 四、正丁醇層水溶部分10, 100, 300 mg/kg經口投與，可增加histamine 所致之大白鼠皮膚血管通透性。
- 五、正丁醇層水溶部分 0.3 mg/ml對於青蛙腹直肌收縮有抑制作用，此作用不受鈣離子濃度影響。

綜合以上之結果，西施花正丁醇層水溶部分之降壓作用，可能係間接經由組織胺游離所引起；而其對呼吸之抑制作用，除了與橫隔肌之抑制有關外，可能與組織胺游離及中樞之抑制有關，正進一步探討中。

柒、參考文獻：

1. D. C. Plug, Arch. ges. physiol. 40 : 480 (1887)
2. S. W. Hardikar, J. Pharmacol. exp. Thre. 20 : 17 (1922)
3. W. C. Lin, H. L. CHANG, T. W. TAN and H. Y. TSAI,
Chin. Med. J. , 32 : 443-7 (1983)
4. Y Kageyama ,H Juzuki ,K Arima and T. Saruta,
Hypertension, 10 : 375-382 (1987)
5. Goldblatt H ,Lynch J. H. ,Hanzal R. F. and Summerville W. W. ,
J. Exp. Med. , 59 : 347-380 (1934)
6. R. F. Furchgott and S. Bhadrakam,
J. Pharmacol. exp. Thre., 108 :129 (1953)
7. J. T. Litchfield and F. A. Wilcoxon,
J. Pharmacol. Exp. Ther., 96 : 99-113 (1949)
8. 謝明村,陳介甫,蔡宗統,
中國醫藥學院研究年報 Vol. 12 (1981)
9. A. Otani and T. E. Hugli,
Inflammation, 2 : 67-82 (1977)
10. R. P. Hof and U. T. Rhuegg ,
American Journal of Medicine 86 (4A) : 50-6 (1989)