

# 款冬酮的升压机理

李一平、王筠默 (上海中医学院药理教研室, 上海 200032)

**提要** 款冬酮使脊髓猫显著升压, 经猫椎动脉(ia)则降压。其升压作用不受  $C_6$  影响, 但被酚妥拉明和利血平减弱。款冬酮引起兔主动脉条收缩, 其作用不被酚妥拉明或维拉帕米阻断, 但在无  $Ca^{++}$  溶液中显著减弱。提示款冬酮升压部位在外周, 其升压作用是促进儿茶酚胺类递质释放与直接收缩血管平滑肌的综合结果, 后者与细胞外  $Ca^{++}$  有关。

**关键词** 款冬酮(14R, 7R)-14-乙酰氧基-7-[(2'E)-3'-甲基戊烯-2'-氧基]-oplopanone; 主动脉血压; 利血平; 去甲肾上腺素; 钙

菊科植物款冬(*Tussilago farfara* L.) 花在中医传统用于润肺、化痰、止咳。王筠默发现它的乙醚提取物有强大的升压和呼吸兴奋作用<sup>(1)</sup>。应百平等<sup>(2)</sup>从款冬花中分得一倍半萜酯(图1), 命名款冬酮(tussilagone, Tus)。Tus 具有显著的与剂量有关的即刻升压作用与呼吸兴奋作用, 血流动力学试验表明它能强烈收缩血管(另文发表)。本文探讨了它的升压作用机理。

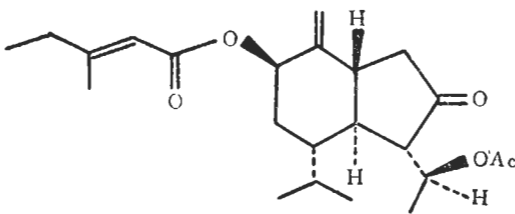


Fig 1. Tussilagone (14R, 7R)-14-acetoxy-7-[(2'E)-3'-methylpent-2'-enoxy]-oplopanone.

## 方法与结果

Tus 结晶由中国科学院上海药物研究所应百平提供。药品与豆磷脂、注射用油、甘油、注射用水混合, 经超声分散制成静脉乳剂。

**Tus 对脊髓猫血压的影响** 2♀2♂, 体重  $2.4 \pm SD 0.5$  kg 制备脊髓猫。颈动脉插管, 水

银检压计及记纹鼓测压。iv Tus 0.2 mg/kg 升压 kPa 为  $16.7 \pm 3.5$  ( $125 \pm 27$  mm Hg)。

**椎动脉给 Tus 对血压和呼吸影响** 猫 2♀2♂, 体重  $2.7 \pm 0.3$  kg。ip 戊巴比妥钠 40 mg/kg 麻醉。同前法记录血压。气管插管, 由玛利氏气鼓描记呼吸运动。分离椎动脉并插管。ia Tus 0.02 mg/kg 使血压下降  $1.73 \pm 0.4$  kPa ( $13 \pm 3$  mm Hg), 呼吸急剧兴奋。

**神经节和  $\alpha$  受体阻断剂对 Tus 升压作用的影响** 猫 1♂4♀, 体重  $2.4 \pm 0.3$  kg。同前法麻醉和测血压、呼吸。iv 给药, Tus 0.2 mg/kg 作为对照, 然后给神经节阻断剂六甲溴铵( $C_6$ )5 mg/kg, 待血压下降并稳定后, 给 Tus 0.2 mg/kg。30 min 后给  $\alpha$  受体阻断剂酚妥拉明 2.5 mg/kg, 随后给 Tus 0.2 mg/kg。比较给阻断剂前后 Tus 的升压作用。麻醉猫对照升压  $11. \pm 2.8$  kPa ( $83 \pm 21$  mm Hg), 在  $C_6$  和酚妥拉明基础上, Tus 升压分别为  $9.5 \pm 4.4$  和  $6.27 \pm 2.7$  kPa ( $71 \pm 33$  和  $47 \pm 20$  mm Hg), 后者与对照值之间有显著差异 ( $p < 0.05$ )。

**Tus 对利血平化猫的血压影响** 3♀2♂, 体重  $2.2 \pm 0.4$  kg。in 利血平 1 mg/kg<sup>(3)</sup>。24 h 后 ip 戊巴比妥钠 30 mg/kg 麻醉。同前法记录血压。iv Tus 0.2 mg/kg, 比较其升压作用与上一次实验 Tus 升压对照值的差别。iv Tus 0.2 mg/kg 使利血平化猫升压 kPa  $7.46 \pm 1.2$  ( $59 \pm 9$  mm Hg), 与对照升压值有明显差异 ( $p < 0.05$ )。

**Tus 对兔主动脉条的收缩作用** 家兔 8♀4♂, 体重  $2.3 \pm 0.4$  kg。将胸主动脉剪成  $3 \times 35$  mm 条状, 悬于 10 ml 改良 Krebs 液中。溶液配方(mM):  $Na^+ 143$ ;  $Cl^- 124$ ;  $Mg^{++} 1.2$ ;  $K^+ 5.0$ ;  $Ca^{++} 3.4$ ;  $SO_4^{--} 1.2$ ;  $PO_4^{--} 1.2$ ;  $HCO_3^- 25$ ;  $pH = 7.4$ , 无  $Ca^{++}$  溶液在原配方中不加  $CaCl_2$ ,

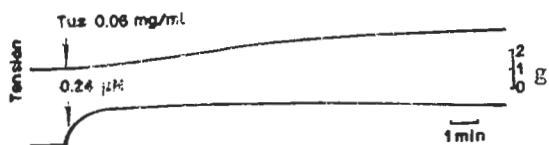


Fig 2. Contraction of aortic strips of rabbit caused by tussilagon and norepinephrine.

液温 37-38℃, 通 95%O<sub>2</sub> + 5%CO<sub>2</sub>. 用张力换能器测定等张收缩. 静息张力 1 g, 平衡 1-2 h, 每 15 min 换液一次, 并调整张力保持 1 g. 每兔取标本 2 只, 1 只给以产生最大张力时的 Tus 剂量(0.06 mg/ml), 1 只给产生与 Tus 相等的张力的去甲肾上腺素(NE, 0.24 μM). 测定产生的张力作为对照. 洗涤并待张力恢复后分两组, 一组 6 对标本加酚妥拉明(13 μM), 10 min 后分别加 Tus 和 NE (剂量不变), 观察产生的张力. 洗涤后换无 Ca<sup>++</sup> 溶液, 并用该液洗 3 次, 温育 30 min. 分别加 Tus 和 NE. 另一组 6 对标本给维拉帕米(Ver, 10 μM), 10 min 后分别加 Tus 和 NE. 图 2 表明, Tus 能引起主动脉条收缩, 但其型式与 NE 不同, Tus 张力上升与消退缓慢, 能产生的最大张力较低. 从表 1 可见, Tus 的收缩作用不受酚妥拉明的影响, 而 NE 则可被酚妥拉明阻断. 然而在无 Ca<sup>++</sup> 溶液中, Tus 的收缩作用明显降低, 虽 NE 有所降低, 但无显著意义,

Ver 未能改变 Tus 的收缩幅度, 但使 NE 幅度明显减小.

## 讨 论

Tus 对脊髓猫仍有升压作用, 同时又因中枢发出的迷走冲动不能下达, 升压作用显著增强, 表明 Tus 的升压部位在外周. 椎动脉给 Tus 0.02 mg/kg 未见升压, 但产生强烈而持久的呼吸兴奋作用, 此表明 Tus 的升压部位不在脑干, 但呼吸兴奋则与延脑有关. 需指出, 从本结果看到椎动脉给药反而使压力有所降低, 这一现象可能与呼吸兴奋导致过度通气有关.

Tus 的升压作用不受六甲溴铵影响, 但可被酚妥拉明和利血平明显降低. 这些结果提示, 它的升压作用与神经节兴奋无直接关系, 而与 α 受体兴奋有一定关系, 且这种兴奋可能是促进神经末梢释放儿茶酚胺递质的结果.

Tus 能收缩兔主动脉条, 但作用较弱, 并具有一些不同于 α 受体激动剂 NE 的特点. 一般认为 NE 引起血管平滑肌的收缩可分为“起始快速相”和“慢速相”(4). 而 Tus 没有“起始快速相”, 整个过程中张力缓慢增加. NE 对兔主动脉条收缩作用可被酚妥拉明阻断, 而 Tus 则不同. 表明 Tus 对兔主动脉条是一种直接作用. 可以推测, Tus 的升压作用可能是促进神经末梢儿茶酚胺递质释放与对血管平滑肌直接

Tab 1. Influence of phentolamine, Ca<sup>++</sup>-free solution and verapamil on contractile effects of tussilagon and norepinephrine on aortic strips of rabbits. n = 12,  $\bar{x} \pm SD$ . \* p > 0.05, \*\* p < 0.05, \*\*\* p < 0.01

Treatment	Tussilagon 0.06 mg/kg Tension (g)	Difference	Norepinephrine 0.24 μM Tension (g)	Difference
Control	1.17 ± 0.44	—	1.72 ± 1.01	—
Phentolamine 13 μM premedicated	1.27 ± 0.66*	0.10 ± 0.38*	0	-1.72 ± 1.01***
Ca <sup>++</sup> -free solution	0.27 ± 0.24*	-0.90 ± 0.30***	0.75 ± 0.53*	-0.97 ± 1.01*
Control	0.92 ± 0.21	—	1.73 ± 0.93	—
Verapamil 10 μM premedicated	0.55 ± 0.48*	-0.32 ± 0.42*	0.82 ± 0.43*	-1.22 ± 0.81**

收缩的综合结果。

值得指出两者在无  $\text{Ca}^{++}$  溶液中的变化明显不同。NE 收缩所需  $\text{Ca}^{++}$  的来源主要是细胞内<sup>(4)</sup>，因此在无  $\text{Ca}^{++}$  溶液中其作用未显著减弱，此与文献报道<sup>(5)</sup>相似。而 Tus 在无  $\text{Ca}^{++}$  溶液中的收缩作用显著减弱，表明依赖细胞外  $\text{Ca}^{++}$  的存在。平滑肌细胞膜上至少有两种或更多的  $\text{Ca}^{++}$  通道可供细胞外  $\text{Ca}^{++}$  内流<sup>(6,7)</sup>。目前比较清楚的是电位依赖性  $\text{Ca}^{++}$  通道 (PDC) 与受体激活性  $\text{Ca}^{++}$  通道 (ROC)。  $\text{Ca}^{++}$  拮抗剂 Ver 能选择性抑制 PDC<sup>(8,9)</sup>，对细胞内贮库释放  $\text{Ca}^{++}$  也有抑制作用<sup>(7,9)</sup>。本实验 NE 作用被 Ver 一定程度地抑制，与文献报道<sup>(10)</sup>相似。而 Tus 的作用并未因 Ver 而显著改变，表明 Tus 不是通过 PDC 促进  $\text{Ca}^{++}$  内流。 $\text{Ca}^{++}$  激动剂的作用方式复杂多样，Tus 对血管平滑肌直接作用的进一步机理，有待研究。

### 参 考 文 献

- 1 王筠默。款冬花的药理研究(二)。药学学报 1979; 14 : 266
- 2 Ying BP, Yang PM, Zhu RH: The structure of tussilagin, an active component from *Tussilago farfara* L., International Symposium

- on Organic Chemistry of Medicinal Natural Products (IUPAC), Shanghai 1985
- 3 Feigl EO. Sympathetic control of coronary circulation. *Circ Res* 1967; 20 : 262
- 4 Breemen CV, Farinas B, Casteels R, Terba P, Wuytack F, Deth R. Factor controlling cytoplasmic  $[\text{Ca}^{+2}]$  concentration. *Philos Trans R Soc Lond B* 1973; 265 : 57
- 5 Hudgins PM, Weiss GB. Differential effects of Ca removal upon vascular smooth muscle contraction induced by NE, histamine and potassium *J Pharmacol Exp Ther* 1968; 159 : 91
- 6 Bolton TB. Mechanisms of action of transmitters and other substances on smooth muscle. *Physiol Rev* 1979; 59 : 606
- 7 Triggle DT, Swamy VC. Pharmacology of agents that affect calcium. *Chest* 1980; 78 (1 suppl) : 174
- 8 Nayler WG and Poole-Wilson P. Calcium antagonists: definition and mode of action. *Basic Res Cardiol* 1981; 76:1
- 9 Bondi AY. Effects of verapamil on excitation-contraction coupling in frog sartorius. *J Pharmacol Exp Ther* 1978; 205 : 49
- 10 Haeussler G. Differential effect of verapamil on excitation-contraction coupling in smooth muscle and on excitation-secretion coupling in adrenergic nerve terminals. *J Pharmacol Exp Ther* 1972; 180 : 672

*Acta Pharmacologica Sinica* 1986 Jul, 7 (4) : 333-336

## Pressor mechanism of tussilagone

LI Yi-ping, WANG Yun-mo

(Shanghai College of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032)

**ABSTRACT** Tussilagone (14 R, 7R)-14-acetoxy-7-[ (2'E) -3'-methylpent-2'-enoyloxy]-oplopanone, first isolated by Chinese from *Tussilago farfara* L., had a prominent pressor effect on spinal cats and a slight depressor effect on anesthetized cats injected via vertebral artery. The pressor

effect was not influenced by hexamethonium bromide, but reduced by phentolamine or premedication of reserpine. Tussilagone induced the contraction of aortic strips of rabbits. The contractile pattern was not influenced by phentolamine or verapamil, but reduced in  $\text{Ca}^{++}$ -free

solution. This was different from that of norepinephrine.

These results indicate that the vasoconstricting effect of tussilagone is peripheral, and is a combined result of increasing the release of catecholamine transmitter from nerve terminals and a direct action

on vascular smooth muscle. The direct action depends on the extracellular  $\text{Ca}^{++}$ .

**KEY WORDS** tussilagone (14*R*, 7*R*)-14-acetoxy-7-[(2'*E*)-3'-methylpent-2'-enoyloxy]-oplopanone; aorta; blood pressure; reserpine; norepinephrine;  $\text{Ca}^{++}$

\* \* \* \* \*