

款冬酮对清醒狗和失血性休克狗 血流动力学的影响

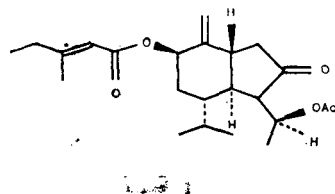
李一平 王筠默*

(上海中医学院药理教研室)

提要 狗的血流动力学研究表明,款冬酮能显著增加外周阻力,其程度大于多巴胺。心肌纤维等容收缩速度指标Vpm、中心静脉压、冠状动脉和肾动脉流量无显著改变。心搏出量(SV)增加。心率减慢。然而对失血性休克狗,款冬酮使Vpm和CO明显增加。与多巴胺比较,款冬酮对失血性休克狗不仅升压作用强,维持时间长,并使心肌力量-速度向量环的形态恢复得更接近于正常。

关键词 款冬花;款冬酮;升压作用;血流动力学;多巴胺;失血性休克

款冬花为菊科款冬属植物款冬(*Tussilago farfara* L.)的花蕾。祖国医学认为有润肺、化痰及止咳作用,临床上用以治疗急慢性支气管炎、咳嗽、气喘等⁽¹⁾。王筠默曾发现款冬花的乙醚提取物有强大的升高血压与呼吸兴奋作用⁽²⁾。我们与中国科学院上海药物研究所应百



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

Fig 1. The chemical structure of Tussilagone.

平等合作,以升压有效成分为目标,将款冬花进行分离筛选,获得一纯净有效成分结晶:(7R,14R)-14-acetoxy-7-[(2'E)-3'-methylpent-2'-enoxy]-oplopanone,结构如图1,为倍半萜酯,命名款冬酮(tussilagone,简称Tus)⁽³⁾。我们证实Tus对麻醉狗、猫和大白鼠有强大的,与剂量正相关的即刻升压作用,并具有很强的呼吸兴奋作用,其毒性较低(另文发表)。而且,Tus的呼吸兴奋作用部位在中枢,升压作用部位在外周。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Ca²⁺有

关⁽⁴⁾。本文观察了其对于清醒狗和失血性休克狗血流动力学的影响,并与多巴胺(DA)作了比较。

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、注射用水按比例混合,经超声分散制成静脉乳剂。

一. Tus与DA对清醒狗血流动力学影响的比较

杂种狗共14条,雌雄兼用,体重 14.0 ± 0.5 kg($\bar{X} \pm SD$),分两组。2.5%硫喷妥钠iv诱导麻醉,0.06%琥珀酰胆碱静脉滴注维持。气管插管用人工呼吸机控制呼吸。一组狗分离左颈总动脉,在示波器监视下将心导管逆行插入左心室。左心内压(LVP)信号经联机(online)处理得出(dp/dt)/P,其正向峰值表示等容收缩期心肌纤维缩短速度(Vpm)。LVP

本文于1985年4月5日收到。

* 现在上海师范大学生物系(兼上海中医学院中药系教授)。

与(dp/dt)/P同时输入SBR-1型双线示波器X与Y轴,获得连续显示的心肌力量-速度向量环,示波照相机拍摄函数曲线^(5,6)。于左胸第四肋间开胸,剪开心包,分离冠状动脉左回旋枝套上电磁流量计探头。打开腹腔,暴露左肾动脉并固定流量探头,分别联接CDL-1型电磁流量计测量冠状动脉流量(CAF)和肾动脉流量(RAF)。II导联心电图(ECG),CAF或RAF,(dp/dt)/P及LVP同时输入SJ-41四道生理记录仪。另一组狗左颈总动脉插管,联接压力换能器测颈总动脉压力(AP)。右胸第三肋间开胸分离升主动脉,安装流量探头测心搏出量(SV)。左股静脉插管测中心静脉压(CVP)。II导联心电图、SV和AP输入SJ-41记录仪。心输出量(CO)由SV乘心率(HR)得出。计算平均动脉压(MAP=舒张压+1/3脉压)和总外周阻力($TPR = \frac{MAP \times 1332}{CO}$)。手术结束各指标稳定30 min后开始iv给药。先给空白乳剂,以证实乳剂本身对观察指标无影响。然后交替给升压等效剂量的Tus(0.07~0.15 mg/kg)和DA(0.05~0.1 mg/kg),注射时间均控制于30 s。连续观察至药物作用消失。各项指标变化见表1。Tus显著提高外周阻力,DA则不那么显著。Tus对Vpm无显著影响,而DA能显著提高Vpm。Tus在升压时显著减慢心率并延长P-R间期,DA也有相同趋势但无统计学意义。Tus使SV显著增加,但并非由于提高心肌收缩力而是延长射血时间。DA也有相同趋势,但由于心率减慢导致CO均呈减少趋势。Tus和DA对CVP均无明显影响。对CAF,Tus无显著作用,DA有增加趋势。对RAF,Tus显示减少趋势,DA有增加趋势,但均未达到统计学显著性。从图2可见,Tus和DA对清醒狗心肌力量-速度向量环产生的变化较为相似,不同的是DA对(dp/dt)/P增加显著(插表1,图2)。

Tab 1. Influence of Tus and DA on the hemodynamics of conscious dogs and dogs during hemorrhagic shock ($\bar{X} \pm SD$)

Parameters	Conscious dogs				Dogs during hemorrhagic shock			
	Tus(0.07~0.15mg/kg)		DA(0.05~0.1mg/kg)		Tus(0.07~0.2mg/kg)		DA(0.05~0.4mg/kg)	
	Control(n)	Change	Control(n)	Change	Control(n)	Change	Control(n)	Change
LVSP (kPa) (mmHg)	16.67±3.60 (125±27(8))	8.80±3.20 (66±24)**	16.67±4.53 (125±34)(7)	8.90±2.53 (67±19)**	5.87±0.93 (44±7)(6)	12.40±5.60 (93±42)**	5.87±0.93 (44±7)(7)	8.40±4.0 (63±30)**
Vpm(s ⁻¹)	58.9±13.8 (7)	-1.4±12.9	59.0±12.7 (6)	37.0±17.5**	40.0±8.5(5)	21.6±15.7*	45.0±4.5 (6)	30.7±11.4 (6)
CVP (cmH ₂ O)	6.3±1.26(6)	0.8±0.88	6.1±1.1(6)	-0.2±0.41	3.8±1.55(4)	0.8±0.96	4.3±1.55 (4)	-0.4±0.25
MAP (kPa) (mmHg)	13.33±4.93 (100±37)(5)	7.33±1.07 (55±8)**	14.13±4.40 (106±33)(5)	5.87±3.33 (44±25)*	5.07±0.93 (38±7)(5)	11.47±3.73 (86±28)**	5.33±1.47 (40±11)(5)	7.33±2.73 (55±22)**
SV(ml/beat)	7.2±2.3(5)	2.0±1.6*	7.0±2.7(5)	2.2±3.3	1.7±0.6(4)	2.8±1.9	2.4±1.0 (4)	2.2±1.6
CO(ml/min)	1380±435(5)	-175±125	1367±523(5)	-45±145	261±45(4)	136±57*	402±90(4)	218±185
TPR (dyn·s/cm ⁵)	6413±3430 (5)	4775±2282**	7110±3878 (5)	2614±2707	12209±4172 (4)	11630±3326	8729±4911 (4)	2279±3270
CAF (ml/min)	51±20.6(5)	3.3±33.8	42.2±12.7 (5)	33.2±39.4	—	—	—	—
RAF (ml/min)	96.0±18.4 (4)	-14.9±13.8	106.1±20.1 (4)	25.4±51.2	—	—	—	—
HR (beat/min)	186±37(13)	-53±34**	185±32(12)	-22±49	163±35(11)	-58±36**	178±49 (12)	-9±38
P-R Interval (ms)	80.4±4.5 (12)	13.3±12.1**	80.0±5.3 (10)	6±11.7	80.0±10.0 (8)	17.2±19.7*	78.3±10.0 (8)	2.2±5.7

* P<0.05, ** P<0.01

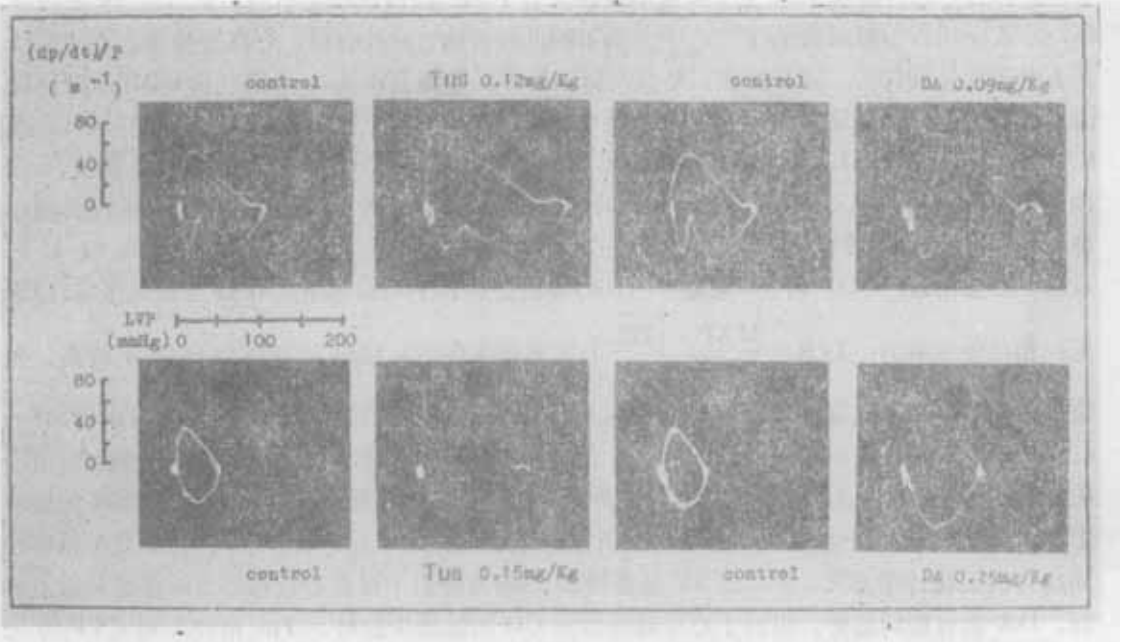


Fig 2. Comparison of the influence of Tus and DA on myocardial force-velocity loop. The upper part is from a conscious dog, the lower part is from a dog during hemorrhagic shock.

二. Tus与DA对失血性休克狗血流动力学影响的比较

以上实验观察完毕后,从颈总动脉放血使MAP下降并稳定在40 mmHg左右,放血量约为22 ml/kg,造成失血性休克模型并让其稳定20 min。交替iv Tus (0.07~0.2mg/kg)和DA (0.05~0.4 mg/kg)。各项观察指标与清醒狗基本相同,计算升压作用维持时间。从表1可见,对失血性休克狗,Tus所用剂量小,升压幅度大。而DA所用剂量大,升压幅度小,升压作用维持时间Tus为 4.5 ± 0.98 min,DA为 2.0 ± 1.69 min,两者有显著差异($P < 0.05$)。大量失血条件下,外周阻力升高,Tus仍能显著提高外周阻力,而DA的增量小,无显著意义。此外,Tus显示了对清醒狗所没有的显著增加Vpm的作用,表明Tus能提高失血性休克狗的心肌收缩力。同时,Tus显著增加CO,DA则反而不明显。由图2可见,由于Tus同时对LVP和 $(dp/dt)/P$ 有较大增加,能较好地使环的形状接近于清醒狗的对照状态。

讨 论

Tus对心血管系统和呼吸系统均有较强的兴奋作用,前者被证实是外周性的,后者是中枢性的⁽⁴⁾。为了单纯观察Tus对心血管系统的药理作用,本文采用琥珀酰胆碱阻断其呼吸兴奋作用。

Tus对清醒狗和失血性休克狗均能显著提高外周阻力,其作用强于DA,表明其收缩血管作用十分强烈。特别是在失血性休克情况下,由于机体的代偿机制,外周阻力已经升高,Tus的升压作用与维持时间均大于DA,其升压作用十分可靠。产生此差别的原因,推测是由于Tus的升压机制不同于DA,我们已证实Tus具有直接收缩血管平滑肌的作用⁽⁴⁾。当失血发生,体内产生大量儿茶酚胺使血管收缩,此时投入外源性儿茶酚胺,其收缩血管效果

可能不如投入一作用机制不同的药物。

心泵功能的优劣直接受心肌收缩状态的影响,左心室压力微分最大值 $(dp/dt)_{max}$ 被广泛用来间接反映心肌纤维的收缩特征⁽⁷⁾。但 $(dp/dt)_{max}$ 只有在前负荷与后负荷保持在一定范围内,才能反映收缩速度⁽⁸⁾。不少学者认为左心室压力微分与变化压力的比 $(dp/dt)/P$ 及其正向峰值 V_{pm} 参数有相对不依赖负荷影响的特点,进一步将 $(dp/dt)/P$ 与左心室压力 LVP 绘制成心肌力量-速度曲线,便可从中了解在不同张力发展过程中的心肌收缩速度⁽⁹⁾。由于 Tus 显著提高后负荷,本文采用 $(dp/dt)/P$ 指标来衡量 Tus 对心肌收缩功能的影响,并与 DA 比较。发现 Tus 对清醒狗心脏没有明显的变力作用,表明 Tus 不同于 DA,其升压作用是比较单纯的收缩血管的结果。但令人感兴趣的是, Tus 对失血性休克而收缩功能降低的狗的的心脏有明显的正性肌力作用,而且其增加 CO 的作用比 DA 显著。从图 2 可以看到,在休克条件下, Tus 使向量环在 X, Y 两个方向都适度增加,环的形状与清醒狗对照状态接近。DA 对 $(dp/dt)/P$ 的提高虽大于 Tus,但在休克条件下,过度提高心肌收缩力,对心肌供氧是不利的。在不同条件下 Tus 对心肌收缩性影响不同的原因还不清楚,有待进一步研究。虽然我们对血管的研究表明 Tus 可能是一钙促进剂⁽⁴⁾。

Tus 对 CAF 无影响,对 RAF 有减少趋势。表明其与 DA 不同,可能不具有 β -受体和 DA 受体兴奋作用,因而不能在升压时选择性地扩张一部分血管。这也是其提高外周阻力作用强烈的原因之一。Tus 减慢心率与升压引起的反射有关。即使在休克条件下, Tus 增加心肌收缩力时心率也呈显著减慢,也提示 Tus 可能不具有 β -受体兴奋作用。

从本文结果可以看到, Tus 是一强烈收缩血管物质,其缩血管作用具有与 DA 不同的特点。并且在失血性休克条件下,具有相当的提高心肌收缩力作用。目前,升压药在临床休克治疗中仍占有一席之地,如能降低 Tus 的呼吸兴奋作用至一适当程度,并增加其水溶性, Tus 有可能成为一个新的临床选择用药。值得对其进一步研究。

致谢 上海中医学院曙光医院沈幼棠同志帮助建立血流动力学方法;上海中药制药一厂中心试验室赵斌同志协助工作。

参 考 文 献

1. 全国中草药汇编编写组. 全国中草药汇编上册. 第1版 北京:人民出版社, 1975:817.
2. 王筠默. 款冬花的药理研究(二). 药学报 1979;14:266.
3. Ying BP, et al. The structure of tussilagone, an active component from *Tussilago farfara* L. *International Symposium on Organic Chemistry of Medicinal Natural Products (IUPAC)*. Shanghai:1985.
4. 李一平, 等. 款冬酮的升压机理. 中国药理学报 1986;7:333.
5. 沈幼棠. 心肌力量-速度向量环测量技术. 生理科学进展 1979;10:364.
6. 沈幼棠. 心肌力量-速度环测量及其实验研究. 中国生物医学工程学报 1983;2:86.
7. Mason DT. Usefulness and limitations of the rate of rise of intraventricular pressure (dp/dt) in the evaluation of myocardial contractility in man. *Am J Cardiol* 1969;23:516.
8. Schmidt HD and Hoppe H. Influence of the contractile state of the heart on the preload dependence of the maximal rate of intraventricular pressure rise dp/dt_{max} . *Cardiology* 1978;63:112.
9. Sonnenblick EH. The contractile state of the heart as expressed by force-velocity relations. *Am J Cardiol* 1969;23:488.

THE EFFECTS OF TUSSILAGONE ON THE HEMODYNAMICS OF CONSCIOUS DOGS AND DOGS DURING HEMORRHAGIC SHOCK

LI Yi-Ping and WANG Yun-Mo

(Department of Pharmacology, Shanghai College of Traditional Chinese Medicine, Shanghai)

ABSTRACT Traditional Chinese herbal medicine has long used Kuandong Hua (*Tussilago farfara* L.) in the treatment of various respiratory conditions. Recently, an ingredient of this plant (7R, 14R)-14-acetoxy-7 [(2'E)-3'-methylpent-2'-enoyloxy]-oplopanone, was shown to be a potent cardiovascular and respiratory stimulant and has been named Tussilagone (Tus). In conscious dogs, Tus increased peripheral resistance more than did dopamine. The velocity of myocardial contractile element shortening, central venous pressure, coronary artery flow, and renal artery flow were not significantly changed. While stroke volume increased, cardiac output showed a slight but insignificant decrease due to a distinct reduction in heart rate. However, in dogs during hemorrhagic shock, Tus increased the velocity of myocardial contractile element shortening and cardiac output significantly. Compared with dopamine, Tus exhibited stronger pressor effect associated with longer duration and was more effective in restoring the shape of deformed myocardial force-velocity loop to normal.

Key words *Tussilago farfara* L.; Tussilagone (7R, 14R)-14-acetoxy-7-[2'E)-3'-methylpent-2'-enoyloxy]-oplopane; Pressor effect; Hemodynamics; Dopamine; Hemorrhagic shock