

- 册.北京:科学出版社,1985.400
- 3 江苏新医学院.中药大辞典.上册.第2版.上海:上海科学技术出版社,1985.1054
- 4 全国中草药汇编编写组.全国中草药汇编.北京:人民卫生出版社,1975.451
- 5 罗集鹏,等.药学报,1985,20(9):666
- 6 渠桂荣,等.天然产物开发与研究,1990,2(1):70
- 7 谢志民,等.中药材,1992,15(10):38
- 8 李丕显,等.植物杂志,1993,(1):20
- 9 Buchanan R A,et al. J Am Oil Chem Sci,1978,55(9):657
- 10 Baruah P,et al. Phytochemistry,1983,22(8):1741
- 11 渠桂荣,等.中草药,1992,23(8):412
- 12 Hooper S N,et al. J Ethnopharmacol,1984,10(2):181
- 13 Makoto K,et al. Agric Biol Chem,1978,42(2):475
- 14 渠桂荣,等.中国中药杂志,1993,18(2):101
- 15 Ragga M A,et al. Phytochemistry,1983,22(2):489
- 16 渠桂荣,等.中草药,1995,26(5):233
- 17 Bondarenko V G,et al. Khim Prir Soedin,1973,9(4):554
- 18 Bondarenko V G,et al. Khim Prir Soedin,1974,(5):665
- 19 Bondarenko V G,et al. Khim Prir Soedin,1976,(4):542
- 20 Bondarenko V G,et al. Khim Prir Soedin,1978,(3):403
- 21 Albert R,et al. Flara,1980,173(3):229
- 22 Keddy N S,et al. Nutr Rep Int,1986,34(5):859
- 23 渠桂荣,等.中国中药杂志,1995,18(5):297
- 24 Besonova V P,et al. Ukr Bor Zh,1989,46(3):83
- 25 Robert D G,et al. Physiol Plant,1984,6(2):195
- 26 杨立志,等.大同医学学报,1991,(1):1
- 27 白建平,等.中药药理与临床(特辑),1992,(8):78
- 28 郭月英,等.沈阳药学院学报,1994,4(11):278
- 29 Nuyken W,et al. Weeds,1985,(1):71

(1996-10-03 收稿)

1997-05-15 修回)

## 葛根素的药理学和临床应用研究进展

潍坊医学院应用药理实验室(261042) 朱庆磊\* 吕欣然

**摘要** 葛根素为葛根异黄酮的主要有效成分,具有多种药理作用和广泛的临床应用。对葛根素的药物代谢动力学、药效学及其临床应用进行了较系统的综述。

**关键词** 葛根素 药理作用 临床应用

葛根素(puerarin,Pur)为豆科葛属植物葛 *Pueraria pseudo-hirsuta* Tang et Wang 根异黄酮的主要有效成分之一,其化学名为4,7-二羟基-8-*D*-葡萄糖基异黄酮,分子量为416。近年来国内学者对Pur的药理作用和临床应用做了大量研究,其为一种 $\beta$ -受体阻断剂,对冠状动脉有扩张作用,能保护全心缺血心肌和心肌缺血再灌注损伤,减少人和动物急性心肌梗面积等多种药理作用;临床主要应用于心绞痛、心肌梗塞、心律失常、高粘血症、高血压、 $\beta$ 高敏症和视网膜动脉阻塞等疾病。作为改善心脑血管循环的新药,Pur具有一

定的发展前景。现就Pur的药理学作用和临床应用研究进展作一综述。

### 1 药物代谢动力学

Pur口服或静脉给药均可吸收,人静脉注射5 mg/kg为二室开放模型。健康人分布半衰期( $t_{1/2\alpha}$ )、清除半衰期( $t_{1/2\beta}$ )分别为10.3、74.0 min,平均滞留时间(MRT)为1.28 h,稳态表观分布容积 $V_{ss}$ 为0.298 L/kg,说明Pur在人体内分布快且广,消除也快,不易蓄积。Pur主要分布于肾、血浆,其他脏器次之,可通过血脑屏障进入脑组织,与血浆蛋白结合率为24.6%<sup>[1]</sup>。

\* Address: Zhu Qinglei, Laboratory of Applied Pharmacology, Weifang Medical College, Weifang  
朱庆磊 男,25岁,心血管药理学硕士,现为军事医学科学院心血管药理学博士生。曾参与导师吕欣然教授“蝎毒对心脑血管缺血性疾病防治作用”的课题研究,并获山东省科技进步三等奖。

## 2 药物效动力学

### 2.1 心脑血管系统作用

2.1.1 改善微循环作用:应用激光多普勒血流仪证明 Pur 无论对正常鼠脑循环还是对局部滴加去甲肾上腺素引起的微循环障碍均有明显的改善作用<sup>[2]</sup>;Pur 能改善异丙肾上腺素引起的小鼠微循环障碍,可使毛细血管前小动脉的冠径增加,流速加快,其作用优于罂粟碱<sup>[3]</sup>。另外,突出性耳聋患者注射 Pur 后听力改善的同时,甲皱微循环也得到改善,以血流速度及血管形态的改善最为明显<sup>[4]</sup>。

2.1.2 对血压和心率的影响:Pur 对正常和高血压动物都有一定的降压作用。iv Pur 能使正常麻醉狗的血压短暂而明显地降低;ip Pur 100 mg/kg 能显著降低清醒自发性高血压(SHR)大鼠的血压并减慢其心率,同时使 SHR 大鼠的血浆肾毒活性(PRA)显著降低<sup>[5]</sup>。对 50 例高血压患者 iv Pur 再次证实 Pur 有降压及减慢心率的作用并对肾素-血管紧张素系统有抑制作用,还能降低血浆儿茶酚胺含量<sup>[6]</sup>。说明其降压效应与抑制肾素-血管紧张素系统和降低儿茶酚胺含量有关。

2.1.3 对缺血心肌的保护作用:iv Pur 能使犬中度缺血区的心肌血流量明显增加,进入缺血区的侧枝血流增多,但严重缺血区的心肌血流量无明显变化<sup>[7]</sup>。ip 200 mg/kg Pur 对垂体后叶素所致大鼠心肌缺血有明显改善作用<sup>[8]</sup>。采用低温体外循环下犬动物模型,用电镜观察从形态学方面表明:Pur 对停搏 140 min 的全心缺血心肌的超微结构具有良好的保护作用<sup>[9]</sup>。采用全细胞钳制技术发现 Pur 能抑制大鼠背根神经节细胞河豚毒素不敏感性钠内流(TTxr)<sup>[10]</sup>,由于心肌细胞亦存在 TTxr,这可能是 Pur 对缺血心肌有保护作用的电生理基础,其对脑缺血是否有保护作用值得进一步探讨。

2.1.4 对心肌缺血再灌注损伤的保护作用:用离体大鼠工作心脏发现  $1.4 \times 10^{-4}$  mol/L Pur 能明显降低冠状动脉结扎 30 min 后再灌注时心肌肌酸磷酸激酶释放量,促进再灌

流时心脏功能的恢复<sup>[11]</sup>。Pur 能明显改善缺血后再灌注犬心肌左室功能,增加冠脉血流,对心肌缺血再灌注有明显保护作用<sup>[12]</sup>。进一步研究证明:Pur 能明显降低缺血再灌注时心肌乳酸的生成,降低氧耗量和肌酸磷酸激酶释放量,对缺血再灌注后心肌的超微结构亦有所改善<sup>[13]</sup>。从而从生化和形态学方面阐明了 Pur 对心肌缺血再灌注的保护作用。

2.1.5 对心律失常的影响:iv Pur 100 mg/kg 可对抗氯仿-肾上腺素诱发兔的心律失常,对豚鼠哇巴因中毒引起的室性早搏及室性心动过速也有显著对抗。但对大鼠因乌头碱引起的心律失常无明显对抗<sup>[14]</sup>。提示 Pur 抗心律失常作用与  $\beta$ -受体阻断有关。

2.1.6 对血液流变学的影响:视网膜动脉阻塞病人经 Pur 治疗后,全血比粘度、红细胞电泳、血球压积和纤维蛋白原均见明显降低,而对全血还原粘度、血浆比粘度、血沉几无影响<sup>[15]</sup>。提示 Pur 可能仅作用于血管及血液的物理性质方面,对血液的化学性质无影响。

2.1.7 对血小板聚集和 5-羟色胺(5-HT)释放的影响:Pur 能抑制肾上腺素(Adr)诱导的人和动物的血小板聚集,其抑制 ADP 诱导的大鼠血小板聚集的  $ID_{50}$  为 0.43 mg/mL,对 5-HT 和 ADP 联合诱导的家兔和绵羊血小板的聚集也同样具有抑制作用。 $ID_{50}$  分别为 1.31 和 0.60 mg/mL,抑制 ADP 合并 5-HT 诱导的人血小板聚集的  $ID_{50}$  为 2.70 mg/mL,但对 5-HT 单独诱导者则无影响。此外, Pur 还可明显抑制凝血酶原诱导的血小板中的 5-HT 释放<sup>[16]</sup>,这可能为解释本品治疗偏头痛的原理之一。

2.1.8 对动脉内皮细胞的作用:Pur 使内皮细胞中糖胺多糖代谢明显减慢,动脉内壁表面糖胺多糖相对减少,有利于防止动脉粥样硬化。另外, Pur 还能使内皮细胞羟脯氨酸代谢减慢,使内壁的胶原或胶原含量相对减少,利于防止血小板粘附、聚集和血栓形成<sup>[17]</sup>。

2.1.9 对  $\beta$ -肾上腺素能受体的阻断作用:自 1980 年首先报道了山东产野葛根浸膏的  $\beta$ -

受体阻断作用后,进一步研究发现 Pur 0.1 和 3  $\mu\text{mol/L}$  能使离体兔右心房肌和豚鼠气管条对异丙肾上腺素(Iso)所致正性变时性和负性变力性作用的量-效曲线平行右移,  $\text{PA}_2$  分别为 7.79 和 5.33。Pur 20~100 mg/kg 能对抗 Iso 5~10  $\mu\text{g/kg}$  引起的猫心率和血压下降并可为利血平化减弱和翻转,能减弱和完全阻断肾上腺素 10  $\mu\text{g/kg}$  的降压效应和引起的心电图变化<sup>[18,19]</sup>。Pur 能阻滞 Iso 致猫的股静脉对甲氧明引起的收缩所产生的舒张作用<sup>[20]</sup>。上述研究分别从离体器官和整体动物水平证明 Pur 为一  $\beta$ -受体阻断剂,且对心房肌  $\beta_1$  受体的选择性强于气管条的  $\beta_2$  受体<sup>[18]</sup>。应用放射配基结合分析法表明,Pur 能明显降低大鼠心肌膜制剂中  $\beta$ -受体的最大结合量,结合竞争试验显示 Pur 如同其它  $\beta$ -受体配体一样,能与标记配体竞争与受体结合,从而提示它为  $\beta$ -受体的一种配体。已知  $\beta$ -受体的效应器为腺苷酸环化酶(AC),受体激动剂可使之激活,拮抗剂则使之抑制,Pur 与  $\beta$ -受体结合后能完全抑制肾上腺素对 AC 的激活作用,从而从分子水平证明 Pur 为一种  $\beta$ -受体阻断剂<sup>[21]</sup>。这也许是其产生众多心血管药理作用的分子基础。

## 2.2 其他药理作用

2.2.1 降低血糖:给四氧嘧啶性高血糖大鼠灌胃 Pur 500 mg/kg,可使血糖明显下降,Pur 与阿司匹林复方 250+50 mg/kg 亦能使血糖下降,而单纯阿司匹林组则无降糖作用,Pur 250 mg/kg 接近最低有效量,提示大剂量 Pur 能降低血糖;但对肾上腺素性高血糖则无降低作用<sup>[22]</sup>。降糖机理有待研究。

2.2.2 对血脂的影响:大剂量 Pur(500 mg/kg)能明显降低血清胆固醇,但对血清游离脂肪酸和甘油三酯则无明显影响<sup>[22]</sup>。

2.2.3 对体温的影响:Pur 0.2 g/kg ip 可抑制 2,4-二硝基苯酚所致的大鼠体温升高<sup>[8]</sup>。其是否与前列腺素有关,尚待研究。

## 2.3 毒性试验

2.3.1 急性毒性试验:小鼠尾静脉注射 Pur

的  $\text{LD}_{50}$  高达 738 mg/kg,以 60 kg 成人计得急性毒性的阈剂量为 2838 mg/次 iv,说明 Pur 基本属于无毒化合物<sup>[23]</sup>。

2.3.2 亚急性毒性试验:大鼠和兔分别以 516.7、273.1 mg/kg ip、iv 用药两周,观察 30 d,饮食、体重、血象、生化检查(谷丙转氨酶、血糖、血胆固醇、甘油三酯)、病理组织学(心、肝、肾重要脏器)检查均未见异常改变。故 Pur 毒性极低<sup>[23]</sup>。

## 3 临床应用

### 3.1 心血管系统疾病

3.1.1 心绞痛:由于 iv Pur 引起血压下降,心率减慢,总外周阻力降低,左室压力及其上升最大速率降低,从而降低了心肌的氧耗量;同时,又使冠脉血管扩张,冠脉血流量增加,从而增加氧的供给,使氧的供求平衡得到改善,故临床上用于心绞痛有一定效力。临床对 30 例心绞痛患者用 Pur 治疗,结果显示:Pur 能明显缓解心绞痛,改善缺血心肌心电图,降低心肌氧耗量,同时提高患者血浆 6-酮-PGF<sub>1 $\alpha$</sub> 及 HDL 水平,使  $\text{TXB}_2$ /6-酮-PGF<sub>1 $\alpha$</sub>  比值降低<sup>[24]</sup>。

3.1.2 心肌梗塞:对 30 例心肌梗塞患者用 Pur 治疗后,患者心肌氧耗指数下降,磷酸肌酸激酶含量降低,心电图明显改善,心肌梗塞扩展率降低,最终梗塞范围减少<sup>[25]</sup>。

3.1.3 高粘血症:26 例冠心病患者用 Pur 治疗后,发现全血比粘度、还原粘度、血栓长度、血栓干重、血小板粘附率均明显降低<sup>[26]</sup>。表明:Pur 可改善冠心病人的高粘血症。

3.1.4 心律失常:13 例早搏患者(室性早搏 10 例,房性早搏 3 例)应用 Pur 治疗后,改善症状有效率为 53%,减少早搏次数有效率为 38%<sup>[27]</sup>。说明 Pur 对治疗心律失常有作用。

3.1.5 高血压:50 例患者应用 Pur 治疗后,平均动脉压由治疗前的  $16.89 \pm 2.13$  kPa 降为治疗后的  $14.90 \pm 2.13$  kPa,治疗结束时有效率为 76%<sup>[6]</sup>。

3.2 视网膜动脉阻塞:180 名(186 眼)视网膜动脉阻塞患者应用 Pur 治疗后,显效 42

例,有效 109 例,无效 35 例,总有效率为 81.2%。其中有 68 名患者进行了视网膜荧光造影,可见微循环时间缩短,同时证明 Pur 有明显的增进视力,扩大视野等作用<sup>[15,28,29]</sup>。另外,对 51 例视网膜动脉阻塞患者的视网膜电图(ERG)和振荡电位(OPs)作了分析,结果表明,经 Pur 治疗后,白光和红光的 OPs 较治疗前有明显改善,而 ERGb 波无明显变化<sup>[30]</sup>,从而从电生理角度探讨了 Pur 治疗视网膜动脉阻塞的作用机理。

3.3 单纯性青光眼:33 例(64 眼)慢性单纯性青光眼患者点用 1%Pur 后,眼内压明显下降(24 h 平均眼内压由  $4.57 \pm 1.73$  kPa 降至  $3.43 \pm 1.67$  kPa)<sup>[31]</sup>。表明 Pur 对治疗单纯性青光眼有一定作用。

3.4 突发性耳聋:30 例患者应用 Pur 治疗后,听力和甲皱微循环得到改善<sup>[4]</sup>。

3.5 拟菊酯类农药中毒:10 例拟菊酯类农药中毒患者应用 Pur 治疗后,痊愈 5 例,显效 5 例<sup>[32]</sup>,其解毒机理值得深入探讨。

#### 4 结语

Pur 作为葛根的主要有效成分,具有众多的药理作用,且具有毒性低、安全范围广、药源丰富的优点,因此有广阔的发展前景;但其尚存在溶解度和口服生物利用度低等缺点,另外现今研究仅限于离体器官和整体水平,今后的研究应着重于提高其溶解度,以促进其口服生物利用度,进一步为临床提供方便的剂型。再者,随着现代医学科学技术的发展,有必要从分子水平进一步探讨其作用机制,为临床推广应用于心脑血管疾病和新药

研制提供理论依据和指导。

#### 参考文献

- 1 金昔陆,等.中国临床药理学杂志,1991,7(2):115
- 2 段重高,等.中华医学杂志,1991,71(9):56
- 3 姜秀莲,等.药科学报,1989,24(2):251
- 4 蔡正华,等.中国中西医结合杂志,1994,14(2):98
- 5 宋雪鹏,等.中国药理学报,1988,9(1):55
- 6 陈沪生,等.山东医科大学学报,1987,25(3):28
- 7 范礼理,等.药科学报,1984,19(11):801
- 8 周远鹏,等.中国中药杂志,1995,20(10):619
- 9 董士勤,等.首都医学院学报,1992,13(3):190
- 10 吉宏龙,等.中国药理学报,1996,17(2):115
- 11 金行中,等.第一军医大学学报,1987,7(2):115
- 12 Fan L.L, et al. Chin Med, 1992, 105(1):1
- 13 Fan L.L, et al. Chin Med J, 1992, 105(6):451
- 14 柴象枢,等.中国药理学报,1985,6(3):166
- 15 谷万章,等.实用眼科杂志,1990,8(1):9
- 16 尹钟洙,等.中国医学科学院学报,1981,3(增刊):44
- 17 黄兆宏,等.老年学杂志,1992,12(6):350
- 18 吕欣然,等.中国药理学报,1986,7(6):537
- 19 Lu XR, et al. Chin Med J, 1987, 100(1):25
- 20 王磊一,等.中国药理学报,1994,15(2):180
- 21 吕宝璋,等.解放军医学杂志,1985,10(2):97
- 22 申竹芳,等.药科学报,1985,20(11):863
- 23 李华渊,等.昌潍医学院学报,1985,7(2):29
- 24 杨国君,等.中西医结合杂志,1990,10(2):82
- 25 李小鹰,等.中华心血管病杂志,1985,13(3):175
- 26 王丽华,等.山东医药,1990,30(4):5
- 27 曹永荣,等.新药与临床,1988,7(2):72
- 28 雷嘉启,等.中医杂志,1988,29(10):49
- 29 雷嘉启,等.中国中医眼科杂志,1993,3(1):19
- 30 滕岩,等.实用眼科杂志,1992,10(7):396
- 31 康汝秀,等.中国中医眼科杂志,1992,2(2):77
- 32 赵淑贤,等.中西医结合杂志,1990,10(5):264

(1996-10-30 收稿)

1997-05-23 修回)

#### 新 书 介 绍

近期由辽宁科技出版社出版的《中草药及其制剂质量分析方法》新书,系统介绍了中草药及其制剂分析中的常用方法,包括高效液相色谱法,气相色谱法,薄层扫描法等,并对这些方法的基本原理、操作条件、定性和定量分析的程度进行了详细的论述。各论介绍了 200 种单味药及其制剂的含量测定方法,是从事中医中药科研、生产、临床特别是开发的工作人员较好的一本工具参考书。

本书作者赵余庆,男,40 岁。现任辽宁中医学院教授。《中草药》杂志副主任编委。从事天然药物研究近二十年,在国内外刊物发表学术论文 50 余篇,出版专著三部。该书是作者结合本人多年研究经验编写而成。

本书分精装与简装两种。精装定价 26.00 元,简装定价 19.80 元,另加邮费 5 元,欲购者请将书款寄至:110003 沈阳市和平区文化路 41 号沈阳飞龙保健品有限公司科技发展中心 王月敏收,款到即寄书。