

- [19] Zhang L. *Discovering Sources of Herbal* (本经逢原) [M]. Shanghai: Shanghai Science and Technology Publishers, 1959.
- [20] Wang H. *Woling Herbal* (握灵本草) [M]. Edition Supplied by Zhu Zhongxun, 1740.
- [21] Lin P Q. *Therapy Methods of Similar Symptoms* (类证治裁)

- [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 1988.
- [22] Institute of CMM of China Academy of TCM, Beijing Institute for the Control of Pharmaceutical and Biological Products. *Collection of Experience on Chinese Medical Preparation* (中药炮炙经验集成) [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 1974.

葛根素药理作用的研究进展

高风英

(山东省潍坊市肝胆医院, 山东 潍坊 261041)

葛根素为豆科葛属植物葛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*-葡萄糖醛基异黄酮,相对分子质量为 416。随着现代药理研究方法的改进和临床实验的开展,有关葛根素许多药理作用被发现证实,目前已被制成各种制剂广泛应用于多种疾病的治疗。本文总结了 30 多年来有关葛根素各种药理作用的研究发现,供临床用药参考。

1 葛根素的药动学

葛根素在人体内具有吸收快、分布广、消除快和不易蓄积的特点,在人体内呈二室开放模型的代谢方式,分布半衰期、消除半衰期分别为 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。

2 葛根素对心率和血压的影响

葛根素具有抗心律失常及降血压的作用。曹永荣报道,13例早搏患者(室性早搏 10例,房性早搏 3例)应用葛根素治疗后,改善症状有效率为 53%,减少早搏次数有效率为 38%。柴象枢研究发现,葛根素有对抗氯仿-肾上腺素诱发的家兔的心律失常,也有对抗豚鼠因哇巴因中毒引起的室早和室速,这表明葛根素有抗心律失常作用。宋雪鹏^[1]发现,静脉滴注葛根素 100 mg/kg 能显著降低清醒自发性高血压大鼠的血压并减慢心率,同时使自发性高血压大鼠的血浆肾素活性显著降低。陈沪生等对 50例高血压患者 iv 葛根素,平均动脉压由 (16.89±2.13) kPa 降为 (14.90±2.13) kPa,有效率为 76%。有的研究证实葛根素在降压同时对肾素-血管紧张素系统有抑制作用,同时还降低儿茶酚胺含量^[2]。王磊一在猫股静脉条上研究证明,葛根素能够阻滞异丙肾肾上腺素的抗甲氧明缩血管效应^[3]。有关其作用机制,吕欣然等证明葛根浸膏和葛根素均有 β -肾上腺素能受体阻断作用,葛根素对于离体兔右心房和豚鼠气管条标本中异丙肾肾上腺素所致正性变时性和负性变力性的量效曲线平行右移,测得 PA_2 值分别为 7.79 和 5.53,表明对心房肌的 β_1 受体的选择性阻断作用强于气管条的 β_2 受体。iv 葛根素 20~100 mg/kg 可拮抗 5~10 μ g/kg 异丙肾肾上腺素引起的猫心率增加和血压下降,葛根素能减弱和完全阻断 10 μ g/kg 肾上腺素引起的降

压效应及所致的心电图变化^[4]。吕宝璋等用放射配基结合分析法证明: iv 100 mg/kg 葛根素,能与大鼠心肌膜制剂中 β_1 受体结合,并可完全拮抗肾上腺素激活的腺苷酸环化酶 (AC),从分子受体水平表明葛根素属于 β_1 受体阻断剂。

3 对心肌缺血的影响

葛根素具有扩张冠状动脉,保护心肌超微结构,减少心肌梗死范围等作用。范礼理发现 iv 葛根素能使犬的血压下降,心率减慢,总外周阻力降低,左室压力和左室压力上升最大速率降低,降低心肌耗氧量,同时还扩张冠脉血管,增加冠脉血流量,还发现 iv 葛根素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^[5]。某些学者研究发现:葛根素能明显降低犬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改变有所改善,从生化和形态学方面阐明了葛根素对心肌缺血-再灌注的保护作用^[6]。董士勤采用低温体外循环下原位犬动物实验模型,用电镜观察和比较冷钾停搏液和添加葛根素的冷钾停搏液灌注后,停搏 140 min 全心缺血心肌的超微结构变化,结果显示:含葛根素的心脏停搏液对心肌超微结构具有良好的保护作用。葛根素能明显缓解心绞痛,改善缺血心肌心电图,降低心肌耗氧量,同时提高患者血浆 6-酮-PGF_{1 α} 及 HDL 水平,使 TXA₂/6-酮-PGF_{1 α} 比值降低^[7]。李小鹰对 30例心肌梗死患者用葛根素治疗后,结果表明:患者心肌耗氧指数下降,磷酸激酶含量降低,心电图明显改善,心肌梗死率降低,最终梗死范围减少。综合上述研究证明,葛根素有明显改善冠心病患者及病理模型的血供,减少心肌缺血-再灌注损伤,在治疗冠心病方面具有扩展性重要作用。

4 对脑血管的作用

葛根素具有扩张脑血管,增加脑血流量,改善大脑氧供的作用。研究发现,葛根总黄酮使大鼠脑血流量增加,脑血管阻力下降,剂量增大作用亦加强,但不如罂粟碱的作用强^[8]。葛根素注射液注入麻醉犬的颈动脉发现,葛根素具有扩张脑血管,加快脑血流速度,增加脑血流量的作用。

* 收稿日期: 2003-03-17

作者简介: 高风英 (1973-),女,山东省青岛市人,心内科主治医师,主要研究方向为心血管疾病的诊治 E-mail: Gaofengying995@163.com

5 对微循环作用

葛根素具有改善耳、视网膜等器官微循环的作用。目前研究发现,葛根素能够改善人耳听力,改善内耳微循环,治疗突发性耳聋,其中以血流速度及血管形态的改善最为明显^[9];葛根素还具有扩张视网膜动脉,加快视网膜动脉的血流速度,改善视网膜的血液供应的作用^[10]。刘振威等研究发现葛根素有扩张微动脉管径和加快血流速度及改善微循环等作用。

6 对血液流变学的作用

葛根素具有抑制血小板聚集,改善血液流变,降低血液黏滞度的作用。高尔等研究发现,正常雄性家兔分别 iv 30 mg/kg 葛根素 30 min后,对家兔红细胞压积、全血比黏度、血浆比度、全血还原黏度、红细胞电泳时间、血沉等血液流变学指标有改善作用。尹仲洙研究发现,葛根素能抑制肾上腺素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单独诱导者无影响。此外,葛根素还可明显抑制凝血酶原诱导的血小板中的 5-HT释放。

7 对动脉内皮细胞的作用

葛根素具有保护动脉血管内皮细胞,阻止动脉粥样硬化,防止血栓形成的作用。某些学者研究发现,葛根素能使人血管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,这有利于防止动脉粥样硬化。另外,葛根素还能使内皮细胞羟脯氨酸代谢减慢,使内壁的胶原和胶原含量相对减少,可防止血小板黏附、聚集和血栓形成^[11]。

8 降血糖作用

临床研究发现,葛根素有较缓和的降低血糖的作用,对 II型糖尿病有较好疗效,对糖尿病性视网膜病变者疗效更佳,但对肾上腺素性高血糖则无降低作用^[12]。

9 对肺源性心脏病的作用

刘振威等研究发现,葛根素在慢性肺源性心脏病的治疗中有纠正心力衰竭、降低肺动脉和右心压力、改善血液流变学及动脉血气的作用。

10 毒副作用

葛根素毒性低,小鼠 iv 葛根素的 LD_{50} 为 738 mg/kg,大鼠和兔分别以 516.7、273 mg/kg iv,连续用药,两者共观察

30 d,动物体重、血象、心肝肾重要脏器检查均未见异常,急性慢性动物实验表明葛根素属基本无毒性化合物。

11 结语

随着现代药理研究方法的飞速发展,以上有关葛根素的药理作用已经得到明确证实,中草药加工提取工艺的不断改进,像愈风宁心滴丸、落液林等各型高纯度、低杂质、使用方便的葛根素制剂均已上市,况且葛根素在人体内具有分布快、消除快、毒性低等优点,可以在临床上推广使用。

References

- [1] Song X P, Chen P P, Chai X S. Effects of puerarin on blood pressure and plasma renin activity in spontaneously hypertensive rats [J]. *Acta Pharmacol Sin* (中国药理学报), 1988, 9 (1): 55-58.
- [2] Li S M, Liu B, Chen H F. Effect of puerarin on plasma endothelin, renin activity and angiotensin II in patients with acute myocardial infarction [J]. *Chin J Integrated Tradit Chin West Med* (中国中西医结合杂志), 1997, 17(6): 339-341.
- [3] Wang L Y, Zhao A P, Chai X S. Effects of puerarin on cat vascular smooth muscle *in vitro* [J]. *Acta Pharmacol Sin* (中国药理学报), 1994, 15(2): 180-182.
- [4] Lu X R, Gao E, Xu L Z, *et al.* Puerarin beta-adrenergic receptor blocking effect [J]. *J Chin Pharm Sci*, 1987, 100 (1): 25-28.
- [5] Fan L L, Sun L H, Li J, *et al.* The protective effect of puerarin against myocardial reperfusion injury. Study on cardiac function [J]. *J Chin Pharm Sci*, 1992, 105(1): 11-17.
- [6] Liu Q, Wang L, Lu Z, *et al.* Effect of puerarin on coronary collateral circulation in dogs with experimental acute myocardial infarction [J]. *China J Chin Mater Med* (中国中药杂志), 1999, 24(5): 304-306.
- [7] Zhao Z, Yang X, Zhang Y. Clinical study of puerarin in treatment of patients with unstable angina [J]. *Chin J Integrated Tradit Chin West Med* (中国中西医结合杂志), 1998, 18(5): 282-284.
- [8] Wang L, Zhao A, Wang F, *et al.* Protective effect of puerarin on acute cerebral ischemia in rats [J]. *China J Chin Mater Med* (中国中药杂志), 1997, 22(12): 752-754.
- [9] Liu J M, Ma L, He W P. Therapeutic effect of puerarin therapy on sudden deafness [J]. *Acad J First Med Coll PLA* (第一军医大学学报), 2002, 22(11): 1044-1045.
- [10] Xuan B, Zhou Y H, Yang R L, *et al.* Improvement of ocular blood flow and retinal functions with puerarin analogs [J]. *J Ocul Pharmacol Ther* (眼科药物治疗杂志), 1999, 15(3): 207-216.
- [11] Shi R L, Zhang J J. Protective effect of puerarin on vascular endothelial cell apoptosis induced by chemical hypoxia *in vitro* [J]. *Acta Pharm Sin* (药学报), 2003, 38(2): 103-107.
- [12] Ren P, Hu H, Zhang R. Observation on efficacy of puerarin in treating diabetic retinopathy [J]. *Chin J Integrated Tradit Chin West Med* (中国中西医结合杂志), 2000, 20(8): 574-576.

《中草药》杂志被确认为允许刊载处方药广告的第一批医药专业媒体

据国家药品监督管理局、国家工商行政管理局和新闻出版署发布的通知,《中草药》杂志作为第一批医药专业媒体,允许发布“粉针剂、大输液类和已经正式发文明确,必须凭医生处方才能销售、购买和使用的品种以及抗生素类的处方药”的广告。

电话: (022) 27474913 23006821 传真: 23006821 联系人: 陈常青