

葛根素的抗心律失常作用

柴象枢 王志新 陈平平 王磊一 (山东省医学科学院生理室, 济南 250012)

吕欣然 康白 (昌潍医学院药理室, 潍坊 261000)

提要 iv 葛根素 100 mg/kg 对抗氯仿-肾上腺素诱发兔的心律失常; 对豚鼠因哇巴因中毒引起的室早及室速也有显著对抗, 但对室颤的保护则不明显; 对大白鼠因乌头碱引起的心律失常无明显对抗。心得安 1mg/kg 与心得宁 3 mg/kg 对上述三种心律失常的对抗皆强于葛根素。葛根素的局麻作用微弱。其急性小鼠 LD₅₀ 是 738 mg/kg。

关键词 葛根素; 氯仿-肾上腺素; 哇巴因; 乌头碱; 抗心律失常

葛根素(puerarin)从植物野葛 *Pueraria pseudohirsuta* (Willd.) Ohwi 根中分离而得⁽¹⁾, 可减慢心率及降压⁽²⁾。我们继葛根浸羔⁽³⁾之后, 又证明葛根素有 β -受体阻断效应。本工作观察了葛根素的抗实验性心律失常作用, 并与心得安及心得宁进行了比较。

药 物

氯仿及肾上腺素皆由山东新华药厂生产。

哇巴因系卫生部药品生物制品研究所分装的标准品, 配成 20 μ g/ml 的生理盐水溶液。

乌头碱为 Merck 厂出品, 以稀 HCl 溶解后 pH 调至 7, 用生理盐水配成 20 μ g/ml 的溶液。

葛根素由山东医科院药研所药物室提供, 根据实验需要用生理盐水或加丙二醇助溶配成 0.2, 0.4, 0.8, 1.6, 2.0, 5.0, 10% 的溶液。

心得安及心得宁系北京制药厂生产的注射剂。

方法与结果

急性小鼠 LD₅₀ 用小鼠 70 只, 体重 19.0 \pm SD 1.0 g 按等比级数分为 6 组, 由尾 iv 葛根素, 并与同容量的助溶剂对照, 观察 24 h, 所

得 LD₅₀ 为 738 mg/kg, 其 95% 可信限 604-902 mg/kg。

对氯仿-肾上腺素诱发的家兔心律失常

参照文献⁽⁴⁾, 家兔 25 只, 体重 2.7 \pm 0.2 kg, 雌雄兼用, 分为 4 组, 吸入氯仿麻醉至角膜反射刚刚消失时立即由耳缘快速 iv 0.01% 肾上腺素 0.5 ml/kg, 用心电示波器连续记录其 II 导心电图, 可观察到室性早搏(VE)、室性心动过速(VT)及室颤(VF)的出现。对照组于 1 min 前先 iv 溶媒; 其他 3 组分别 iv 葛根素、心得安及心得宁, 观察它们对氯仿-肾上腺素所致心律失常的对抗作用。

Tab 1. Effects of puerarin on cardiac arrhythmias induced by chloroform-epinephrine. $\bar{x} \pm SD$. ***p < 0.01

| Drugs | Dose (mg/kg) | Rabbits | Duration of arrhythmias (s) |
|-------------|--------------|---------|-----------------------------|
| Control | — | 5 | 237 \pm 36 |
| Puerarin | 100 | 10 | 106 \pm 50*** |
| Propranolol | 1 | 5 | 44 \pm 42*** |
| Practolol | 3 | 5 | 44 \pm 57*** |

由表 1 可看出与对照组相比, 葛根素可显著对抗氯仿-肾上腺素诱发的心律失常, 但其作用强度较心得安及心得宁为弱。

对哇巴因诱发的豚鼠心律失常 参照文献⁽⁵⁾, 豚鼠 25 只, 体重 364 \pm 26 g, 雌雄兼有, 分 4 组。ip 乌拉坦 1.5 g/kg 麻醉, 由颈静脉灌注哇巴因 10 μ g/min 观察其产生 VE, VT, VF 的时间。对照组于 1 min 前先 iv 溶媒; 其他三组分别 iv 葛根素、心得安及心得宁, 观察其对哇巴因诱发心律失常的作用。

表 2 说明葛根素明显地提高了哇巴因的 VE 及 VT 阈值, 对其 VF 阈值虽有所改善, 但

Tab 2. Effect of puerarin on arrhythmias induced by ouabain (10 $\mu\text{g}/\text{min}$). $\bar{x} \pm \text{SD}$. * $p > 0.05$, ** $p < 0.05$, *** $p < 0.01$

| Drugs | Dose (mg/kg) | Guinea pigs | Ouabain ($\mu\text{g}/\text{kg}$) to produce | | |
|-------------|--------------|-------------|--|-----------------|-----------------|
| | | | VE | VT | VF |
| Control | — | 5 | 173 \pm 15 | 164 \pm 32 | 258 \pm 45 |
| Puerarin | 100 | 10 | 178 \pm 29*** | 208 \pm 40** | 280 \pm 45* |
| Propranolol | 1 | 5 | 233 \pm 19*** | 281 \pm 48*** | 379 \pm 25*** |
| Practilol | 3 | 5 | 224 \pm 31*** | 313 \pm 14*** | 413 \pm 17*** |

差异并不显著.而心得安及心得宁则对抗明显.

对乌头碱诱发的大鼠心律失常 参照文献⁽⁶⁾, 大鼠 30 只, 体重 277 \pm 34 g, ♀ ♂ 兼有分 4 组. ip 乌拉坦 1 g/kg 麻醉, 从股静脉 iv 乌头碱 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 观察心律失常出现的时间, 观察 7 min 未出现心律失常者以 7 min 计. 对照组于 1 min 前 iv 溶媒, 其他 3 组分别注射葛根素、心得安及心得宁, 观察对乌头碱心律失常的对抗作用.

Tab 3. Effects of puerarin on arrhythmias induced by aconitine. $\bar{x} \pm \text{SD}$. * $p > 0.05$, ** $p < 0.05$

| Drugs | Dose (mg/kg) | Rats | Latency before arrhythmias (s) |
|-------------|--------------|------|--------------------------------|
| Control | — | 10 | 89 \pm 23 |
| Puerarin | 100 | 10 | 99 \pm 20* |
| Propranolol | 1 | 5 | 326 \pm 29** |
| Practolol | 3 | 5 | 186 \pm 50** |

结果(表 3)葛根素虽也可使乌头碱诱发的 心律失常有改善, 但并不显著, 心得安的作用 是显著的, 心得宁也有一定作用.

葛根素的局麻作用 仿文献⁽⁷⁾, 进行了家兔角膜反射及豚鼠皮肤反射的实验:

1. 家兔角膜反射用 0.2% 葛根素或 0.1% 心得安滴眼, 观察两药对角膜反射的影响. 结果见图 1.

葛根素角膜麻醉微弱, 而心得安之角膜麻醉作用则甚为明显.

2. 豚鼠皮肤反射以 0.2, 0.4, 0.8 及 1.6% 葛根素与 0.05, 0.1, 0.2, 0.4% 心得安, 均用 0.2 ml 给豚鼠皮内注射, 测试对电针刺刺激反应. 结果见图 2.

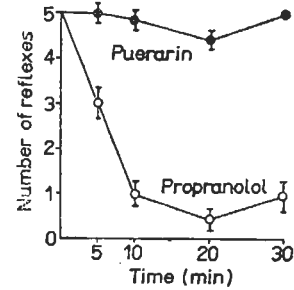


Fig 1. Number of reflexes by corneal touch in rabbits after eye drops of 2.0% puerarin and 0.1% propranolol. $n = 10$ eyes. $\bar{x} \pm \text{SD}$

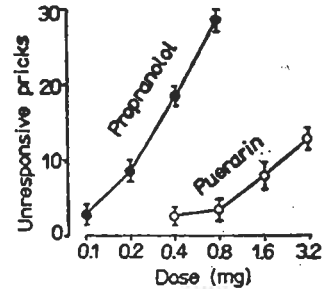


Fig 2. Local anesthesia after intradermal injections in guinea pig. $\bar{x} \pm \text{SD}$

显示葛根素的局麻作用微弱, 心得安却很强.

讨 论

氯仿-肾上腺素心律失常的产生主要是 β -受体激动所致⁽⁸⁾, 葛根素因有 β -受体阻滞作用, 很可能是经此机制产生的对抗效应, 只是作用强度弱于心得安及心得宁.

哇巴因致心律失常时, 交感神经紧张性影响占重要地位, β -受体阻滞剂大都有对抗作

用⁽⁹⁾，葛根素可能是通过此种机制显著的对抗 VE 和 VT，只是皆弱于心得安及心得宁。

乌头碱引起的心律失常主要因对心肌的直接毒性所致。经兔角膜反射和豚鼠皮肤反射表明葛根素的局麻作用微弱，故对此类心律失常对抗作用不明显，而心得安却作用显著，心得宁也较差。

关于葛根素抗实验性心律失常的机理，我们曾观察到该药引起窦性心律变慢，P—R 间期延长和心肌细胞动作电位幅度降低、除极速率减慢和有效不应期相对延长等电生理变化。

参 考 文 献

1 方起程、林 茂、孙庆民、柳雪玫、郎惠英。

中华医学雜誌 1974; 54: 271

- 2 曾贵云、周远鹏、张丽英、范礼理。同上 1974; 54: 265
- 3 吕欣然、陈淑梅、孙 塘。药学报 1980; 15: 218
- 4 张宝恒、苏 雅、马 丽、李 勤华。药学报 1979; 14: 449
- 5 王志敏、张月芳、陈立信、丁光生。生理学报 1980; 32: 23
- 6 李良泉、瞿志祥、王志敏，等。中国科学 1979; (9): 723
- 7 Yabunchi Y, Hashimoto K, Yamashita S, Uno T, Shintani S, Nakagiri H. *Clin Pharmacol Physiol* 1977; 4: 545
- 8 Baun T, Rowles G, Shropshire AT. *J Pharmacol Exp Ther* 1971; 176: 350
- 9 Matsubara I, Hashimoto K, Katono Y, et al. 日藥理誌 1976; 72: 557

Acta Pharmacologica Sinica 1985 Sep, 6 (3): 166-168

ANTI-ARRHYTHMIC ACTION OF PUERARIN

CHAI Xiang-shu, WANG Zhi-xin, CHEN Ping-ping, WANG Lei-yi
(Dept Physiology, Shandong Academy of Medical Sciences, Ji-nan 250012)

LÜ Xin-ran, KANG Bai (Dept Pharmacology, Changwei Medical College, Weifang 261000)

ABSTRACT Puerarin, isolated from root of *Pueraria pseudohirsuta*, 100 mg/kg antagonized the cardiac arrhythmia induced by chloroform-epinephrine in rabbits and ventricular extra-systole and ventricular tachycardia induced by ouabain in guinea pigs, but was not so effective on aconitine-induced arrhythmia. Its weak

local anesthetic activity was revealed by corneal reflex and skin test. The LD₅₀ of puerarin was 738 mg/kg in mice by tail iv.

KEY WORDS puerarin, anti-arrhythmia agent, chloroform-epinephrine, ouabain, aconitine, acute LD₅₀