

葛根素对含β-肾上腺素受体的离体器官和整体动物的阻断作用

吕欣然、高尔、许兰芝、李华洲、康白、陈维宁、陈淑梅¹

(昌潍医学院药理教研室, 潍坊 261000)

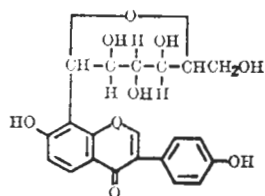
柴象枢 (山东省医学科学院生理研究室, 济南 250012)

提要 葛根素(Pur)0.1和3 μmol/L能使离体兔右心房肌和豚鼠气管条对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, PA₂为7.79和5.33。Pur 20-100 mg/kg能对抗Iso 5-10 μg/kg引起的猫心率加快及血压下降, 减低麻醉猫心率和血压下降并可为利血平化减弱或翻转, 还能减弱或完全阻断肾上腺素10 μg/kg的降压和引起的心电图变化。

关键词 葛根素; 肾上腺素β受体阻滞剂; 异丙肾上腺素; 利血平; 肾上腺素; 心房; 气管

豆科植物野葛 *Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi, 产于江浙、东北及山东等地。从葛根中提出了葛根素 puerarin(Pur)、黄豆甙元、黄豆甙、7-木糖-葛根素等多种成分并进行了一些药理研究⁽¹⁻⁴⁾, 我们报告了山东产野葛 *Pueraria pseudo-hirsuta* 根浸膏的β-受体阻断作用⁽⁵⁾, 本文研究 Pur 对含β-受体离体器官及整体动物的阻断作用。

Pur 由山东省医科院药物所提供。



Puerarin (Pur)

方法与结果

Pur 对离体器官的作用 用β肾上腺素受体阻断剂的经典筛选方法⁽⁶⁻⁸⁾, 在含有β受体的离体器官(家兔心房肌, 豚鼠气管条), 观察

Pur 0.1, 3 和 100 μmol/L 对异丙肾上腺素(Iso)生理效应的影响。结果表明: 0.1 和 3 μmol/L 使心房肌对 Iso 的正性变时性作用的剂量-反应曲线平行右移, 以此求出 PA₂ = 7.79、斜率为 -0.76, 符合 Schild 提出的竞争性拮抗剂特点⁽⁹⁾; 同浓度 Pur 抗 Iso 负性变力性作用的剂量-反应曲线, 亦呈平行右移, 以此求出 PA₂ = 5.33, 斜率为 -0.58(见图 1)。

Pur 对整体动物的作用 猫与猴 iv 戊巴比妥钠 30 mg/kg 或氯醛糖 80 mg/kg 麻醉、气管插管、颈动脉接 SL 型三导记录仪, 由股静脉 iv 药物。

1. Pur 对 Iso 生理效应的影响 8 只麻醉猫 iv Iso 10 μg/kg 使正常血压下降 26 ± 4%, 心率增加 26 ± 7%。如先 iv Pur 40 mg/kg, 当 Pur 作用最明显的时候(10-15 min)给 Iso 则降压和增加心率的作用分别减少 24 和 39%(P 值均 < 0.01)(见图 2)。

以 Pur 10, 30, 90 mg/kg iv 拮抗 Iso 加快心率的作用与普萘洛尔(propranolol)0.1, 0.3, 0.9 mg/kg 拮抗 Iso 0.2 (μg/kg)/min iv 的效果接近。

2. Pur 对肾上腺素作用的影响 猫 5 只 iv Pur 40 mg/kg 能明显减弱或完全取消 iv 肾上腺素 10 μg/kg 所致的舒血管降压反应; 保留而略增强其缩血管升压作用。

3. Pur 对利血平化猫的心率及血压的影响 猫 5 只 iv Pur 100 mg/kg 使正常心率减少 29%(p < 0.05); 血压下降 16%(p < 0.01), 但此作用可被 48 h 或 24 h 前 iv 利血平 0.5 mg/kg 所减弱或翻转。该现象与 iv 普拉洛尔(practolol) 1 mg/kg 的结果相似(见图 3)。

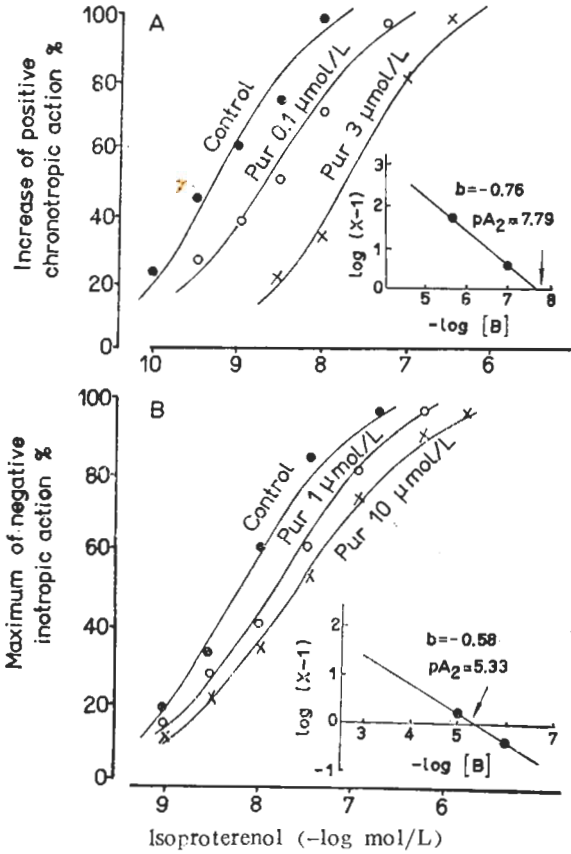


Fig 1. Cumulative log concentration-response curves for isoproterenol in the presence of puerarin. A. Heart atria of 6 rabbits; B. Trachea of 6 guinea pigs

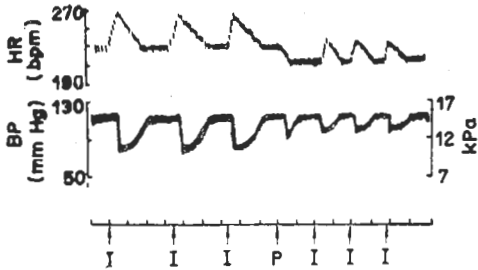


Fig 2. Influence of iv puerarin 40 mg/kg(P) on the effects of iv isoproterenol 10 μg/kg (I) on heart rate and carotid arterial pressure in an anesthetized cat

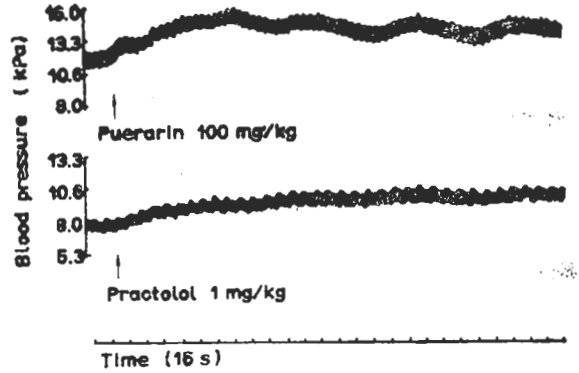


Fig 3. Effect of puerarin 100 mg/kg or practolol 1 mg/kg on carotid arterial pressure after the premedication of reserpine 0.5 mg/kg 24 h previously (cat 3.1 kg, pentobarbital anesthesia)

4. Pur 对心电图的影响 猫 5 只和猴 2 只, 在麻醉状态记录 II 导心电图, 观察 iv Pur 40-100 mg/kg 的影响。结果见心率变慢及相应的 Q-T 间期延长。而由 iv Iso 5 μg/kg 引起的心率加快、P-R 及 Q-T 间期缩短以及 T 波高耸等典型表现均可因事先(10-15 min) iv Pur 而明显减弱或消失。

讨 论

葛根素对离体器官表现了较为明显地抗 Iso 效应, 使剂量-反应曲线平行右移, 呈竞争性拮抗特征, 同时显示: Pur 对心房肌 β₁ 受体的选择性强于气管条的 β₂ 受体。

在麻醉动物, 葛根素对 Iso 诱发之心率加快、降压、心电图变化的拮抗以及减弱肾上腺素的降压反应等都从整体角度验证了葛根素对 β-肾上腺素受体的阻断效能。

利血平化动物, 葛根素的降压效应被减弱或翻转, 一方面说明葛根素的降压作用与 β-肾上腺素受体的阻断有关; 另一方面也提示葛根素有一定的内在拟交感活性。

色酮类化合物有 β-受体阻断作用⁽¹⁰⁾, 而葛根素在结构上具有色酮的基本骨架, 这可为研究其药效构象提供根据。

总之, 离体和整体的经典实验均可说明葛

根素对 β -肾上腺素受体有明显地阻断作用,且对 β_1 -受体器官效能强于 β_2 -受体器官。

参 考 文 献

- 1 柴田承二. 和漢藥成份の研究 (第 I 報), 葛根成份の化学研究, その 1. 薬学雑誌 1959; 79: 863
- 2 三浦孝次. 葛根の化学の 并に薬理学研究. 応用薬理 1971; 5: 274
- 3 方起程, 林 茂, 孙庆民, 柳雪玫, 郎惠英. 葛根黄酮的研究. 中华医学杂志 1974; 54: 271
- 4 曾贵云, 周运鹏, 张丽英, 范礼理. 葛根的药理研究 1. 葛根对犬血压、血管反应性脑循环及外周循环的作用. 中华医学杂志 1974; 54: 265
- 5 吕欣然, 陈淑梅, 孙 塘. 葛根对 β -肾上腺素能受体阻断作用的研究. 药理学报 1980; 15: 218
- 6 Black JW, Stephenson JS. Pharmacology of a new adrenergic beta-receptor-blocking compound (Nethalide). *Lancet* 1962; 2: 311
- 7 Dunlop D, Shanks RG. Selective blockade of adrenoceptive β -receptors in the heart. *Br J Pharmacol* 1968; 32: 201
- 8 茅玉康, 杨藻宸. 六种肾上腺素 β 受体阻滞剂对 β_1 和 β_2 受体阻滞作用的比较. 中国药理学报 1980; 1: 7
- 9 Arunlashana O, Schild HO. Some quantitative uses of drug antagonists. *Br J Pharmacol* 1959; 14: 48
- 10 Da Re P, Valenti P, Borraccini A, Primofiore GP. β -Adrenergic blocking agents of the chromone and xanthone groups. *J Med Chem* 1972; 15: 198

Acta Pharmacologica Sinica 1986 Nov, 7 (6): 537-539

Blocking effect of puerarin on β -adrenoceptor of isolated organs and whole animal

LÜ Xin-ran, GAO Er, XU Lan-zhi, LI Hua-zhou, KANG Bai, CHEN Wei-ning, CHEN Shu-mei (Dept Pharmacology, Changwei Medical College, Weifang 261000)

CHAI Xiang-shu (Dept Physiology, Shandong Academy of Medical Sciences, Ji-nan 250012)

ABSTRACT Puerarin 0.1 and 3 $\mu\text{mol/L}$ caused parallel rightward shifts of isoproterenol concentration-response curves for positive chronotropic action on isolated right atria of rabbits and negative inotropic action on isolated trachea of guinea pigs. The PA_2 values and slopes of isoproterenol antagonist effect were 7.79 and 5.33, respectively.

Puerarin 20-100 mg/kg iv blocked the isoproterenol-induced tachycardia and hypotension in cats, decreased normal heart rate and reduced the blood pressure in

anesthetized cats. All these effects were attenuated or reversed by the prior reserpine. Puerarin also reduced significantly or blocked completely the secondary vasodilating hypotensive response of epinephrine 10 $\mu\text{g/kg}$ iv and the isoproterenol-induced shortening of P-R and Q-T intervals.

KEY WORDS puerarin; adrenergic beta receptor blockers; isoproterenol; trachea; reserpine; epinephrine; heart atrium; cardiovascular system