

0.10 和 5.71 ± 0.22 , Ami 和 Ver 对基底动脉作用更强($P < 0.01$).

Ami 对 CaCl_2 量-效曲线的作用 Ami 和 Ver 可非竞争性拮抗 CaCl_2 对兔基底动脉和肠系膜动脉的收缩作用, 表现为量-效曲线的最大反应压低, 曲线右移(Fig 1). Ami 对此二动脉作用的 pD'_2 值分别为 4.5 ± 0.3 和 4.58 ± 0.12 . Ver 对此二动脉作用的 pD'_2 值分别为 6.4 ± 0.5 , 6.5 ± 0.6 , 均无显著性差异($P > 0.05$).

Ami 对 NE 量-效曲线的作用 Ami 和 Ver 非竞争性拮抗 NE 对兔基底动脉和肠系膜动脉的收缩作用, 使量-效曲线的最大反应压低, 曲线右移(Fig 1). Ami 对此二动脉作用的 pD'_2 值分别为 5.80 ± 0.13 和 5.56 ± 0.12 . Ver 对此二动脉作用的 pD'_2 值分别为 6.0 ± 1.0 和 4.3 ± 0.3 , 对基底动脉抑制作用更强($P < 0.01$).

DISCUSSION

Ami 对 KCl, CaCl_2 , NE 引起的兔基底动脉和肠系膜动脉收缩呈非竞争性拮抗, 作用

特点与 Ver 相似, 表明其具有钙拮抗作用. 已证明钙拮抗剂对脑血管具有选择性作用^[5], Ami 对 KCl, NE 引起的兔基底动脉的收缩呈选择性抑制, 其对兔基底动脉 KCl 量-效曲线抑制作用浓度在 0.07 到 $1.4 \mu\text{g}/\text{ml}$ 之间(最大收缩为对照值的 $90 \pm 5\%$ 到 $22 \pm 4\%$), 抗抑郁治疗时血药浓度可达到该浓度, 这使其有可能舒张脑血管而较少影响周围血管, 该舒张作用在抗抑郁治疗中的重要性值得进一步探讨.

REFERENCES

- 1 Germers HJ. Calcium-channel blockers in the treatment of migraine. *Am J Cardiol* 1985; 55(3): 139 B
- 2 Defeudis FV. Are vascular mechanism involved in antidepressant action? *Gen Pharmacol* 1985, 16: 553
- 3 Liu YB, Ke J, Weng SA. Effects of atropine on basilar, mesenteric artery rings and portal vein strips. *Acta Pharmacol Sin* 1987; 8: 224
- 4 Van Rossum JM. Cumulative dose-response curves. Techniques for the making of dose-response curves in isolated organs and the evaluation of drug parameters. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1963; 143: 299
- 5 Weir B. Calcium antagonists, cerebral ischemia and vasospasm. *Can J Neurol Sci* 1984; 11: 239

中国药理学报 *Acta Pharmacologica Sinica* 1990 Nov; 11 (6): 520-524

人参多糖降血糖和肝糖原的作用

杨明、王本祥、金玉莲、王岩、崔志勇 (吉林省中医中药研究院, 长春 130021, 中国)

Effects of ginseng polysaccharides on reducing blood glucose and liver glycogen

YANG Ming, WANG Ben-Xiang, JIN Yu-Lian, WANG Yan, CUI Zhi-Yong (*Academy of Traditional Medicine & Materia Medica of Jilin Province, Changchun 130021, China*)

ABSTRACT Ginseng polysaccharides (GH_1) 50-

200 mg/kg ip or sc reduced blood glucose and liver glycogen of mice. Adrenalectomy did not affect this action. GH_1 increased the content of pyruvic acid, but decreased the content of lactic acid by weakening the activity of lactate dehydrogenase. GH_1 accelerated oxidative-phosphorylation of carbohydrate since the activities of succinate dehydrogenase (SDH) and cytochrome oxidase (CCO) were obviously stimulated. Besides the promotion of the activity of SDH in human embryonic lung fibroblasts (HELFL), GH_1 decreased the content of polysaccharides in

Received 1989 Sep 18 Accepted 1990 May 9

HELFB of the 24th age generation, but increased that of the 40th age generation. On the other hand, GH₁ stimulated the release of insulin. It is suggested that the reduction of blood glucose and liver glycogen induced by GH₁ be primarily due to the increase of carbohydrate utilization and the decrease of glycogenesis.

KEY WORDS ginseng; polysaccharides; blood glucose; liver glycogen; lactate dehydrogenase; succinate dehydrogenase; cytochrome oxidase

摘要 人参多糖(GH₁) 50~200 mg/kg 给小鼠 ip, sc 引起血糖和肝糖原含量降低。肾上腺切除术并不影响其作用。GH₁ 使丙酮酸含量增加, 并抑制 LDH 活性使乳酸减少。GH₁ 还可增强 SDH 和 CCO 的活性。对 HELFB 内 SDH 活性也具有增强作用, 并可降低低代龄 HELFB 内多糖类含量, 对高代龄则具有增加作用。此外, GH₁ 对胰岛素的释放亦有促进作用。

关键词 人参; 多糖类; 血糖; 肝糖原; 乳酸脱氢酶; 琥珀酸脱氢酶; 细胞色素氧化酶

徐东铭等⁽¹⁾从人参根中分离纯化出单体人参多糖(ginseng polysaccharides, GH₁), M_r 为 4500, 由半乳糖醛酸和阿拉伯糖组成。其中半乳糖醛酸含量为 46%。我们已证明 GH₁ 具有增强免疫和抗肿瘤作用⁽²⁻⁴⁾。基于许多多糖具有降血糖作用⁽⁵⁾。我们研究了 GH₁ 降血糖和肝糖原作用。

MATERIALS AND METHODS

昆明种小鼠 328 只, 体重 20.0±SD 0.9 g; Wistar 大鼠 56 只, 150±11 g, ♀♂兼用。

单体 GH₁ 由我院植化室徐东铭提供, 是用琼脂糖 4B 柱层析分离得到的单峰。

血糖含量测定用邻甲苯胺法⁽⁶⁾, 肝糖原含量测定用碘试剂法⁽⁷⁾, 琥珀酸脱氢酶(succinate dehydrogenase, SDH)和细胞色素氧化酶(cytochrome oxidase, CCO)活性用装有氧电极测量装置的血气分析仪(丹麦 Radiometer 公司)测定⁽⁸⁾, 血乳酸和丙酮酸含量及乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)活性均用比色法^(9, 10)测定, 人胚肺成纤

维细胞(human embryonic lung fibroblasts, HELFB)内 SDH 和多糖类分别按琥珀酸脱氢酶法⁽¹¹⁾和过碘酸-Schiff 反应⁽¹²⁾测定。胰岛素用放射免疫法⁽¹³⁾测定。

RESULTS

GH₁ 不同剂量 ip, sc 对小鼠血糖和肝糖原的影响 ♂小鼠 64 只随机分成 8 组, 按 Tab 1 所示剂量于 2 d 内每天 ip, sc 给药一次, 对照组分别 ip, sc 生理盐水 5 ml/kg。末次给药后 4 h 处死小鼠, 测血糖和肝糖原, 结果表明: GH₁ ip, sc 可明显降低血糖和肝糖原含量。

Tab 1. Effects of ip and sc ginseng polysaccharides (GH₁) on contents of blood glucose and liver glycogen. n=8, $\bar{x} \pm SD$. *P>0.05, **P<0.05 vs control.

GH ₁ (mg/kg)	Blood glucose (mmol/L)		Liver glycogen (mg/g wet tissue)	
	ip	sc	ip	sc
0	6.8±1.4	6.6±1.8	24±8	14±9
50	5.6±1.6*	5.5±0.7*	17±6*	7±6*
100	5.3±1.1**	5.2±0.9*	18±6*	7±7*
200	5.2±1.1**	5.0±1.0**	15±5**	5±4**

GH₁ 一次 ip, sc 后不同时间对小鼠血糖和肝糖原的影响 ♀小鼠 160 只随机分为 4 组, 第 1, 3 组分别 ip, sc 生理盐水 5 ml/kg, 第 2, 4 组 ip, sc GH₁ 200 mg/kg, 按 Tab 2 所示不同时间, 每组剪头处死 10 只小鼠, 测血糖及肝糖原。可见 GH₁ 具有明显的降血糖和肝糖原作用。

对去肾上腺大鼠血糖和肝糖原的影响 ♂大鼠 30 只摘除肾上腺后饲养 3 d, 随机取出 24 只分成 3 组, 另取 8 只正常大鼠为空白对照组, 空白对照组和病理对照组 ip 生理盐水 5 ml/kg, 另外 2 组去肾上腺大鼠分别 ip GH₁100, 200 mg/kg, ip 后 2 h, 处死大鼠, 测血糖和肝糖原, 结果表明:空白对照组血糖和肝糖原含量分别为 7.1±0.8 mmol/L 和 44.2±2.5 mg/g wet liver, 病理对照组和

Tab 2. Blood glucose and liver glycogen changes induced by GH₁ ip and sc. n=10, $\bar{x} \pm SD$. *P>0.05, **P<0.05, ***P<0.01.

Route	GH ₁ (mg/kg)	Blood glucose (mmol/L)				Liver glycogen (mg/g wet tissue)			
		0.5 h	1 h	2 h	8 h	0.5 h	1 h	2 h	8 h
ip	0	6.6±0.9	5.9±0.6	5.5±0.6	6.6±0.4	40±6	35±7	34±5	14±7
	200	5.6±0.5***	3.6±0.8**	3.6±0.9**	5.6±0.6**	37±6*	17±5**	23±8***	5±3***
sc	0	6.4±1.7	6.3±2.1	6.6±0.8	6.6±2.2	24±5	20±9	22±6	19±5
	200	6.0±0.8*	5.7±1.0*	5.5±0.9**	5.0±0.8**	20±10*	18±8*	14±7*	10±7**

GH₁ 2个剂量组血糖含量分别降至 5.4±0.8, 4.5±1.0 (P>0.05), 4.1±1.2 (P<0.05) mmol/L; 上述3组肝糖原分别降至 11.0±5.7, 4.1±2.8 (P<0.01) 2.0±1.6(P<0.01) mg/g wet liver, 其中 GH₁ 200 mg/kg 与病理对照组比较, 血糖和肝糖原降低均有显著差异。

对大鼠血中及肝组织中 LDH 活性及乳酸和丙酮酸含量的影响 ♂大鼠 24 只随机分成 3 组, 于 3 d 内每天 ip 一次 GH₁, 对照组 ip 生理盐水 5 ml/kg, 末次给药后 1 h, 断头处死大鼠, 测定血及肝组织中 LDH 活性及血中乳酸和丙酮酸含量, 结果表明: GH₁ 可明显增加血中丙酮酸含量, 而降低血乳酸含量, 同时使血清及肝组织中 LDH 活性降低(Tab 3)。

Tab 3. Effects of ip GH₁ on lactate dehydrogenase activity and contents of pyruvic and lactic acids. n=8, $\bar{x} \pm SD$. *P>0.05, **P<0.05, ***P<0.01.

GH ₁ (mg/kg)	0	100	200
Lactate dehydrogenase Serum(IU/dl)	138±44	103±26*	105±28*
Liver (IU/mg protein)	675±17	667±48*	630±35**
Pyruvic acid (mg/dl blood)	1.0±0.3	1.41±0.28**	1.7±0.6**
Lactic acid (mg/dl blood)	33±13	17±6**	8±4**

GH₁ 对小鼠肝中 SDH 和 CCO 活性的影响 ♂小鼠 64 只随机分为 2 组, 按 Tab 4 所示剂量 iv GH₁, 对照组 iv 生理盐水 5ml/kg, 分别于 iv 后 10, 20, 30 和 60

min, 断头, 取肝, 测定 SDH 及 CCO 活性, 结果表明:GH₁ 可明显增强 SDH 和 CCO 的活性。

Tab 4. Effects of iv GH₁ on activities of SDH and CCO. n=8, $\bar{x} \pm SD$. *P>0.05, **P<0.05, ***P<0.01.

GH ₁ (mg/kg)	10 min	20 min	30 min	60 min
Succinate dehydrogenase (kPa/mg wet liver)				
0	2.7±0.6	3.4±0.7	2.4±0.6	2.09±0.27
100	3.3±0.5**	3.8±0.8*	3.0±0.6*	2.9±0.4**
Cytochrome oxidase (kPa/mg wet liver)				
0	4.6±1.3	5.2±0.5	4.8±0.5	5.9±1.7
100	4.6±2.0*	6.7±1.2***	6.1±0.6**	6±3*

GH₁ 对人胚肺成纤维细胞 (HEL F) 内 SDH 活性及多糖类含量的影响 将由液氮中复苏的 24 和 40 代龄的 HELF 制成 9×10⁴ 细胞/ml 的细胞悬液. 向培养瓶中加入上述细胞制备液 1 ml. 给药组每瓶中加入 GH₁ 药液 1 ml, 对照组瓶中加入无药培养液 1 ml, 每组 10 个培养瓶, 经 37℃ 孵育 3 d 后, 按前述方法分别显示 SDH 和多糖类(糖原). 由 Tab 5 可知, 在所用药浓度下, GH₁ 可增加低代龄和高代龄 HELF 内 SDH 活性, 其最适浓度为 1.80 μg/ml. 但 GH₁ 对不同代龄 HELF 中多糖类含量却有不同影响, 对低代龄呈降低作用, 对高代龄则有升高作用。

GH₁ 对正常小鼠胰岛素分泌的影响 ♀小鼠 40 只随机分成 5 组, 第 1 组 ip 生理盐水 5 ml/kg, 其余 4 组分别在处死小鼠前 10, 20, 30 和 60 min ip GH₁ 200 mg/kg, 处死

Tab 5. Effects of GH_1 on the SDH activity and polysaccharides contents in HELF. $n=10$, $\bar{x} \pm \text{SD}$. * $P>0.05$, ** $P<0.05$, *** $P<0.01$. AU = arithmetical unit, AG = age generation.

GH_1 ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	Succinate dehydrogenase (AU)		Polysaccharides(AU)	
	24AG	40AG	24AG	40AG
0	0.26 ± 0.06	0.26 ± 0.06	0.33 ± 0.08	0.24 ± 0.07
9.00	$0.24 \pm 0.03^*$	$0.24 \pm 0.06^*$	$0.28 \pm 0.07^{**}$	$0.29 \pm 0.04^{**}$
1.80	$0.30 \pm 0.04^{***}$	$0.30 \pm 0.07^{***}$	$0.30 \pm 0.06^{**}$	$0.30 \pm 0.05^{**}$
0.36	$0.27 \pm 0.05^*$	$0.28 \pm 0.04^*$	$0.32 \pm 0.07^*$	$0.28 \pm 0.04^{**}$

小鼠, 取血清测定胰岛素浓度, 结果表明: 对照组胰岛素浓度为 $2.5 \pm 1.2 \mu\text{U}/\text{ml}$, 上述 4 组胰岛素浓度分别为 $4 \pm 3^*$, $5.5 \pm 2.4^{**}$, $2.0 \pm 1.2^*$, $2.0 \pm 0.3^*$, $n=8$, $\bar{x} \pm \text{SD}$. * $P>0.05$, ** $P<0.05$ vs control.

DISCUSSION

上述结果表明: 不同注射途径给 GH_1 对正常小鼠血糖和肝糖原含量均有降低作用, 当给小鼠 ip GH_1 后 10 和 20 min, 可促进血清胰岛素释放. 从其对肝糖原的影响及一次 ip GH_1 200 mg/kg 后, 其降血糖作用可持续 8 h 的作用来看, GH_1 的作用与胰岛素不同, 后者在使血糖降低时, 使肝糖原的含量增加. 由此看来, GH_1 对糖代谢的影响并非完全通过释放胰岛素的机理.

GH_1 降血糖作用可能主要由于其明显增强了与线粒体氧化磷酸化作用和反映呼吸链中段和末段活性状态的二个重要呼吸酶 SDH 和 CCO 的活性, 从而加速了糖的有氧氧化代谢过程. GH_1 使丙酮酸含量增加也充分证明了这一点. 用离体二倍体成纤维细胞(HELF)实验, 亦表明 GH_1 对 SDH 活性有升高作用, GH_1 对年轻 HELF 中多糖类物质具有在整体实验中所看到的降低作用, 但对高龄 HELF, GH_1 则能增加其含量. 在整体实验时, GH_1 对年轻和老龄动物的肝糖原是否有不同影响, 有待研究. 由此可见, GH_1 对机体肝脏及组织细胞的有氧氧化过程均有促进作用. 这可能是其降血糖的主要原因.

由于 GH_1 对去肾上腺大鼠仍不失其降低

血糖和肝糖原作用, 从而表明其降低肝糖原作用并不依赖于肾上腺素. GH_1 降低肝糖原作用可能与其抑制 LDH 活性使乳酸减少有一定关系, 因为无氧酵解产生乳酸大部分要回到肝脏重新合成肝糖原.

REFERENCES

- 1 Xu DM, Huang EX, Xu ML, Xu YH. Studies on active constituents of ginseng polysaccharides in jection. *Chin Pharm Bull* 1987; 22 : 597
- 2 Wang BX, Cui JC, Liu AJ. The effect of polysaccharides of roots of panax ginseng on the immune function. *Acta Pharm Sin* 1982; 17 : 66
- 3 Wang BX, Cui JC, Liu AJ. The effect of ginseng on immune responses. In: Chang HM, Yeung HW, Tso W-W, Koo A, eds. *Advances in chinese medicinal materials research*. Singapore : World Scientific Publ Co, 1985 : 519-27
- 4 Wang BX, Liu AJ, Cui JC. Study on the antitumour activity of the polysaccharides of ginseng. *10 th International Congress of Pharmacology*. Sydney. 1987 : 1230
- 5 Tomoda M, Shimizu N, Oshima Y, Takahashi M, Murakami M, Hikino H. Hypoglycemic activity of twenty plant mucilages and three modified products. *Planta Med* 1987; 53 : 8
- 6 Hyvarinen A, Nikkila EA. Specific determination of blood glucose with o-toluidine. *Clin Chim Acta* 1962; 7 : 140
- 7 Van der Vies J. Two methods for the determination of glycogen in liver. *Biochem J* 1954; 57 : 410
- 8 Dai GH, Yang TS. Determination of activities of SDH and CCO and mitochondrial oxidative phosphorylation in the myocardium by the use of oxygen electrode. *Chin J Endemiol* 1985; 4 : 78
- 9 Friedemann TE, Haugen GE. Pyruvic acid. I. Collection of blood for the determination of pyruvic and lactic acids. *J Biol Chem* 1942; 144 : 67
- 10 Cabaud PG, Wroblewski F. Ruggiero V

Colorimetric measurement of lactic dehydrogenase activity of body fluid. *Am J Clin Pathol* 1958; 30: 234

- 11 Nachlas MM, Tsou KC, De Souza E, Chang CS, Seligman AM. Cytochemical demonstration of succinic dehydrogenase by the use of a new p-nitrophenyl substituted ditetrazole. *J Histochem*

Cytochem 1957; 5: 420

- 12 Pearse AGE *Histochemistry, theoretical and applied*, 2nd ed. London: Churchill, 1960: 831
- 13 Fu XW, Sun AM. Galanin-induced inhibition of insulin release from cultured rat islets. *Acta Pharmacol Sin* 1988; 9: 437

中国药理学报 *Acta Pharmacologica Sinica* 1990 Nov; 11 (6): 524-527

酮替芬对兔血小板聚集和大鼠中性粒细胞血小板激活因子生成的影响¹

王选锭²、卞如濂 (浙江医科大学药理教研室, 杭州 310006, 中国)

Effects of ketotifen on rabbit platelet aggregation and platelet activating factor formation from rat neutrophils¹

WANG Xuan-Ding, BIAN Ru-Lian
(Department of Pharmacology, Zhejiang Medical University, Hangzhou 310006, China)

ABSTRACT The effects of ketotifen (Ket) on rabbit platelet aggregation induced by platelet activating factor (PAF), ADP and arachidonic acid (AA) and PAF formation from A-23187-stimulated rat neutrophils *in vitro* were studied. PAF (15-100 pmol/L) induced rabbit platelet aggregations, with an EC₅₀ of 33 pmol/L. Ket shifted the PAF dose-dependent platelet aggregation curve to the right in a parallel fashion with no depression of the maximal response and reversed the secondary aggregation phase, suggesting that Ket had competitive antagonistic activity against PAF-induced platelet aggregation. It also showed inhibitory effects on platelet aggregations induced by ADP 10 μmol/L and AA 50 μmol/L, the IC₅₀ were 94.5 and 143.5 μmol/L respectively. However, it failed to influence PAF formation from rat neutrophils stimulated by A-23187 2.5 μmol/L *in vitro*. The inhibitory effects of Ket on platelet activation, particularly PAF-induced platelet

aggregation, may contribute to its anti-asthmatic properties.

KEY WORDS ketotifen; blood platelets; platelet activating factor; platelet aggregation; neutrophils

摘要 PAF (15-100 pmol/L) 诱导兔血小板聚集呈明显剂量-效应关系, EC₅₀ 为 33 pmol/L; Ket 竞争性拮抗 PAF 诱导血小板聚集, 较高浓度时还能抑制 ADP 及花生四烯酸诱导的血小板聚集, 但本文未能证实 Ket 对大鼠中性粒细胞 PAF 生成有抑制作用。Ket 的抗血小板聚集作用可能为其平喘作用机理之一。

关键词 酮替芬; 血小板; 血小板激活因子; 血小板聚集; 嗜中性白细胞

酮替芬 (ketotifen, Ket) 临床上用于预防哮喘急性发作, 但其预防机理至今尚未完全阐明。Ket 能有效地阻止血小板激活因子 (platelet activating factor, PAF) 诱导支气管收缩和气道反应性增高⁽¹⁾, 提示其平喘作用可能与抑制 PAF 有关。为进一步阐明其平喘机理, 本文观察了 Ket 的抗兔血小板聚集作用以及对 A-23187 诱导大鼠中性粒细胞生成 PAF 的影响。

MATERIALS AND METHODS

Ket 由上海第十六制药厂生产。PAF,

Received 1989 Nov 3 Accepted 1990 Jul 2

¹ Project supported by the National Natural Science Foundation of China, No 3861201

² Now in Institute of Clinical Pharmacology, Zhejiang Medical University, Hangzhou 310009, China