

• 综述 •

葛根的药理作用和临床应用研究进展

中国医学科学院药物研究所药理室 周远鹏

葛根为豆科葛属植物,全世界约有 20 多种,主要分布在亚热带的亚洲。我国约 10 多种,遍布全国,以云南、广西和四川等地为多;以野葛 *Pueraria leba-ta*(Willd.) Ohwi 分布最广,资源丰富,含黄酮量最高。中医常用的粉葛 *Pueraria thomsonii* Benth 的黄酮含量较低。在我国,其它品种资源较少,且多零星分布。葛根含黄酮量除与品种不同有关外,不同的采集期含黄酮量不同,以花期和果期含量最高⁽¹⁾。

我国和日本及其它国家学者相继从葛根中分离出一些成分,目前已知的成分有 20 多个^(2~8),其中以黄酮类化合物为主,并含有生物碱。近 20 多年来对葛根进行了许多研究,现主要就葛根的药理作用和临床应用进展简介如下。

药 理 作 用

一、毒性^(8~11,13) 葛根粗制剂及其成分的毒性研究表明,酒浸膏、MTF-101、总黄酮和卡塞因 R 静脉注射(iv)的 LD₅₀(小鼠)分别为 2.1±0.1, 1.044, 1.6~2.1 和 0.0375g/kg, iv 1g/kg 葛根素不致小鼠死亡;小鼠腹腔注射(ip) 0.8g/kg 黄豆甙元无中毒症状。小鼠每天口服(po)酒浸膏 10 和 20g/kg, 共 3 天,或一次 po 黄豆甙元 1 和 5g/kg, 未见中毒症状;每天 po 酒浸膏 1g/kg 或黄豆甙元 25、50 和 100mg/kg, 连续 2 个月,狗每天 po 酒浸膏 2g/kg, 连续 14 天,或黄豆甙元 25 和 50mg/kg, 连续 2 个月,不影响动物的行为;血象、肝肾功能以及心、肝、脾、肺、肾等实质器官也无改变。可见葛根的毒性很小。

二、对平滑肌的影响 葛根含收缩和舒张平滑肌的成分。Harada & Veno⁽¹²⁾用丙酮、乙醇和水连续提取,将葛根分为 13 个部分,即脂溶部分 PA₁, PA₂, PA₃, PA₄, PA₅, 水溶部分 PM₁, PM₂, PM₃, PM₄ 和 PM₅ 以及 PW₁, PW₂, PW₃。发现脂溶部分 PA₃, PA₄, PA₅ 及水溶部分 PM₂ 和 PM₄ 在 5×10⁻⁴~3×10⁻³g/ml 浓度可使豚鼠离体回肠松弛,能非竞争性地对抗乙酰胆碱(Ach)和组织胺引起的回肠收缩,PM₁, PM₃ 和 PM₅ 3×10⁻³~1×10⁻²g/ml 则引起豚鼠离体回肠收缩,PM₅ 1×10⁻²g/ml 引起的收缩可被 5×

10⁻⁹g/ml 的阿托品和 1×10⁻¹⁰g/ml 苯海拉明减弱。葛根水溶性提取物 MTF-101⁽¹³⁾ 有很强的收缩平滑肌的作用, iv 1g/kg 引起在位小肠收缩力增加 62.5%, 并能增加在位小肠内压, 而 Ach 1mg/kg 使之增加 42%, 而无增加小肠内压的作用。我们的实验证明⁽¹⁴⁾, 葛根酒浸膏和总黄酮可抑制由 Ach 和 PGF_{2α}引起的大鼠离体回肠的收缩, 对处于正常状态下的大鼠离体回肠也具有明显的松弛作用。学者们一直试图分离收缩和松弛平滑肌的单一成分。1959 年 Shibata, 等发现⁽²⁾, 葛根的甲醚提取物中, 含有 2 个收缩和舒张平滑肌的成分, 收缩成分存在于中式醋酸铅沉淀及碱式醋酸铅溶液中, 而松弛成份则存在于碱式醋酸铅沉淀中, 并证实松弛平滑肌的成分为黄豆甙和黄豆甙元, 它们均能明显对抗 Ach 引起的小鼠回肠收缩, 其效力约为罂粟碱的 1/3。其后中本泰正等⁽¹⁵⁾和 Harada 等⁽¹²⁾分别从 MTF-101 和脂溶的 PA 部分中提取出黄豆甙并证明它是葛根的主要解痉成分。

收缩成分可能是非黄酮类化合物, 因为从具有收缩平滑肌作用的 MTF-101 中除去异黄酮后, 这种收缩作用反而加强, 其作用具有 Ach 性质⁽¹⁵⁾; 此外, 三浦孝次等⁽⁸⁾从葛根中分离出一种称“卡塞因 R”的生物碱, 也具有 Ach 样作用, 对豚鼠离体小肠的收缩作用约为 Ach 的 1/10, 1×10⁻⁵g/ml 即可对抗 10⁻⁸g/ml 硫酸阿托品的作用。葛根中的多种异黄酮化合物可能为舒张平滑肌的成分; 而收缩成分可能为胆碱、乙酰胆碱和卡塞因 R 等物质。

三、对体温的影响 1956 年, 孙世锡⁽¹⁶⁾给人工发热兔(耳静脉注射过期伤寒菌苗)口服 20% 葛根煎剂或 20% 乙醇浸剂后, 体温降低, 而浸剂的作用比煎剂明显。给药后半小时, 升高的体温降至正常水平, 1 小时的作用最强, 一直维持在正常体温以下达 4~5 小时, 7 小时渐趋正常。Harada 等⁽¹²⁾观察到 PA₃, PA₅, PM₂ 和 PW₃ 使正常小鼠体温降低, PA₄ 和 PW₃ 的作用较持久而明显, 其他的则为暂时性体温降低。其降低体温的物质和机理还不清楚。PM₄ 和 PM₅ 以及 PW₂ 均有增加小鼠体温的作用, PM₅ 的作用强于 PM₄。由于 PM₅ 为甲醇提取物, 经透析后升温作用消失, 因

而PM₅引起的体温升高不可能是热原,而可能为特殊的物质。

四、对心血管系统的影响 1. 对血压和心率的影响: 葛根对正常和离血压动物有一定的降压作用, iv葛根浸膏, 总黄酮和葛根素使正常麻醉狗的血压短暂而明显地降低^(17,18), iv脂溶部分PA和水溶部分PM得相似的结果。口服葛根水煎剂(2 g/kg)或酒浸膏(2 g/kg)或总黄酮和葛根素对清醒高血压狗也有一定的降压作用⁽¹⁷⁾。

值得注意的是ivPM₂引起正常狗血压升高,说明葛根除含有降压物质外,还含有升高血压的物质⁽¹²⁾。

葛根降压作用的机制还不清楚,从一些实验结果^(12,17,18)来看,可能是复杂的。葛根酒浸膏、总黄酮、葛根素、PA₃和PA₅的降压作用不受阿托品的影响,而PM₅的降压作用则为阿托品阻断。葛根酒浸膏减弱乙酰甲胆碱引起的高血压狗的降压反应和去甲肾上腺素引起的升压反应,即具有减弱体内降压和升压物质反应的作用,这可能是治疗头疼的原因之一。

吕欣然等⁽¹⁸⁾发现葛根浸膏能对抗异丙肾上腺素引起的降压,减弱甚至完全取消肾上腺素的降压作用,增强其升压作用。以及对抗异丙肾上腺素引起的黑斑蛙、麻醉狗、猫、兔和清醒兔的心率加快,因而认为葛根是 β -受体阻滞剂,其降压作用是由 β -受体阻滞的结果。但该作用并未被其它学者证实,冯亦璞等⁽¹⁹⁾用葛根的主要有效成分葛根素观察了对大鼠心肌 β -受体、火鸡红细胞膜腺苷环化酶活性以及兔离体左心房条收缩的影响,都未证实有 β 受体阻断作用。

葛根还具有减慢心率的作用,葛根黄酮和葛根素使正常和心肌缺血狗心率明显减慢^(20,21)。

2. 对血流量的影响: 麻醉狗iv葛根总黄酮后,部分动物的脑血流量增加,但所有动物的血管阻力均降低;颈内动脉注射总黄酮和葛根素后,血流量的增加和阻力降低更明显⁽¹⁷⁾。葛根总黄酮还能使乙酰甲胆碱引起的脑内动脉扩张和去甲肾上腺素引起的收缩作用减弱,使处于异常状态的血管功能恢复到正常水平⁽¹⁷⁾。临床研究也证明,葛根有改善脑循环的作用。给高血压动脉硬化病人肌肉注射(im)葛根总黄酮后,53%的患者脑血流图改善,表现为流入时间缩短,波幅和快流入段增加,主峰角血管阻力指数和流入时间指数减小,血流容积速度增加,波形好转。其作用温和,并非单向扩张血管增加血流,而是使低幅波升高,高幅波降低,使异常波趋向正常⁽²²⁾。葛根治疗脑血管疾病的作用也可能与此有关。

iv葛根总黄酮和葛根素对股动脉血流量和血管阻

力无明显影响,但股动脉内注射可使血流量增加,血管阻力降低⁽²⁰⁾。股动脉内注射脂溶部分PA₃, PA₅和水溶部分PM₁, PM₃, PM₄, PM₅以及PW₂得到相似的结果,增加股动脉血流量的强度为罂粟碱的1/10~1/20, PM₄的作用微弱,而PM₂则无此作用⁽¹²⁾。

葛根总黄酮和葛根素有明显的扩张冠状血管的作用,可使正常和痉挛状态的冠脉血管扩张。正常狗iv30mg/kg,其冠脉血流量增加40%,血管阻力降低29%;直接注入冠状动脉1 mg/kg,血流量增加92%,阻力降低42%。上述作用随剂量增加而加强。当用垂体后叶素使冠状血管收缩而引起冠脉血流量减少、阻力增加以及血压升高时,总黄酮亦能使冠脉血流量增加,血管阻力降低⁽²⁰⁾,葛根水煎剂、酒浸膏、总黄酮、葛根素和黄豆甙元均能对抗垂体后叶素引起的大鼠急性心肌缺血^(20,23),可能是扩张冠脉血管的结果。

3. 对心脏功能和心肌代谢的影响: 由于葛根总黄酮和葛根素引起血压降低,心率减慢,总外周阻力减少,左心室压力和左心室压力上升最大速率降低,从而降低了心肌的氧消耗;同时又使冠脉血管扩张,冠脉血流量增加,阻力降低而增加氧的供给,氧的供求平衡得到改善^(20,21),临床上用于心绞痛有一定效力。

给正常狗iv总黄酮后,冠状窦血氧含量明显增加,乳酸和丙酮酸含量也增加,但其比值不变⁽²⁰⁾。因此,对葡萄糖代谢并无明显影响。但用结扎冠状动脉前降支引起心肌缺血后,其缺血区的血氧含量明显降低,乳酸明显增加,静脉注射葛根总黄酮可使缺血区氧含量增加,乳酸含量减少⁽²¹⁾,表明葛根能改善正常和缺血心肌的代谢。

4. 对血小板聚集性和5-羟色胺(5-HT)释放的影响: 葛根素能抑制二磷酸腺苷(ADP)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50%的浓度(ID₅₀)为0.43mg/ml;而对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,ID₅₀分别为1.31和0.6mg/ml,但对5-HT单独诱导者则无影响。抑制ADP合并5-HT诱导的人血小板ID₅₀为2.7mg/ml⁽²⁴⁾。

此外,葛根素还明显抑制由凝血酶诱导的血小板中5-HT的释放⁽²⁴⁾,这可能部分解释它们治疗偏头痛的原理。

5. 对血中儿茶酚胺的影响: 葛根缓解高血压患者的头疼、项强及冠心病患者的心绞痛有较好疗效,其治疗作用的原理,是否与患者血浆儿茶酚胺水平有关。我们⁽²⁵⁾的工作表明,高血压患者口服葛根黄豆甙元后,血浆儿茶酚胺水平无明显变化,但大多数患

者的症状缓解, 症状改善与儿茶酚胺之间似无规律的关系。iv 葛根素后, 则多数高血压患者血压轻度降低, 心率稍减慢, 血浆儿茶酚胺含量减少, 多数患者自觉症状减轻。

iv 葛根素对重症心绞痛患者的血浆儿茶酚胺有明显的影响。给药后, 13 例患者血浆儿茶酚胺从 $4.06 \pm 0.64 \text{ ng/ml}$ 降至 $1.63 \pm 0.89 \text{ ng/ml}$, 血压和心率无明显改变。有 5 例心绞痛发作的患者, 于给药后症状减轻, 血中儿茶酚胺下降。其降低心绞痛患者血浆儿茶酚胺含量, 可能与减少缺血心肌乳酸产生有关。

6. 对心律失常的影响: 最近证明⁽¹¹⁾, 葛根酒浸膏, 黄豆甙元和葛根素均有明显预防乌头碱和氯化钡诱发的心律失常作用, 酒浸膏和黄豆甙元的作用比葛根素强。葛根素还能明显缩短氧仿—肾上腺素诱发的家兔的心律失常时间, 并明显提高哇巴因引起的室性早搏和室性心动过速的阈值⁽²⁶⁾。

临床应用

中医用葛根及含有葛根的方剂治疗多种疾病, 主要用于治疗风热感冒, 项背强痛, 小儿麻疹不透, 肠炎, 痢疾发热和口渴等症。随着葛根的深入研究, 扩大了它的临床应用并展示了新的前景。

一、对高血压的作用 通过对住院高血压患者的严格对照观察证明, 口服葛根酒浸膏并无明显的降压效力⁽²⁷⁾。但血压的波动似减少, 这对高血压患者有利。葛根煎剂、酒浸膏、总黄酮、黄豆甙元和葛根素对高血压引起的头痛、头晕、项强和耳鸣等症状有明显的疗效, 尤以头痛、项强更显著^(23, 27~29)。葛根酒浸膏治疗伴有头痛的 75 例高血压患者的有效率为 73.9%, 显效 44%; 82 例伴有头晕者有效率为 73.1%, 显效为 25.6%; 项强 37 例的有效率为 86.4%, 显效 43.2%; 伴有耳鸣的 23 例有效率为 86.6%, 显效 26%。对肢麻也有一定疗效, 以对头痛和项强为最佳⁽²⁷⁾。葛根黄豆甙元的作用与酒浸膏相似^(23, 29)。多数病人在服用 1~2 周后出现作用, 未见不良反应。

二、对心绞痛的作用 不同作者^(23, 30~32)均观察到口服葛根酒浸膏和黄豆甙元有缓解心绞痛的作用。阜外医院等⁽³¹⁾用葛根酒浸膏治疗心绞痛 191 例, 症状有效率为 69~91%, 心电图改善率为 41.3~51.2%, 同时, 活动耐量增加。黄豆甙元治疗 177 例冠心病心绞痛的有效率为 79.1%, 其中 63 例在治疗前后作了心电图检查的患者的的心电图改善率为 46%, 其疗效与酒浸膏相似⁽³²⁾。

三、对突发性耳聋的影响^(33, 34) 用含有葛根的

方剂治疗耳聋由来已久, 但从未单独用葛根及其成分治疗本病。1971~1973 年, 北京耳鼻喉科研究所听力组以纯音听力计测定的听力曲线为指标, 结合主观症状的改善来判断疗效。观察到口服葛根酒浸膏片 141 例早期突发性耳聋患者中, 29 例 (20.6%) 痊愈, 有效率 79.4%; 暴震性耳聋 24 例, 5 例治愈, 17 例有效, 总有效率 70.8%; 11 例内耳震荡聋均有效。

以后, 他们又观察了葛根黄豆甙元对早期突发性耳聋的治疗作用。20 例患者口服该药后, 有效率为 75%。

作者还观察到酒浸膏治疗椎—基底动脉供血不足有较好疗效, 多数患者主观症状有明显好转。对中毒性耳聋、美尼尔氏综合征和病程较长的感觉性聋未见明显疗效。葛根治疗早期突发性聋的作用可能是改善了内耳或椎—基底动脉系统的血循环有关。

四、对偏头痛的作用 高秀贤等⁽³⁵⁾用葛根酒浸膏治疗 53 例偏头痛, 获得较好的近期疗效。他们选用具有偏头痛特征, 病程一年以上, 除外颅内器质性病变的患者。口服葛根酒浸膏 2 周后发生作用, 总有效率 83%, 其中 18 岁以下的 17 例患者中, 显效 4 例, 缓解 7 例, 好转 5 例, 无效 1 例, 有效率 94.1%。葛根治疗偏头痛的作用可能与改善脑循环、调节脑血管对升压和降压物质的反应性有关, 而减少血小板释放 5-HT 也可能起了重要作用。

综上所述, 葛根资源丰富, 毒性甚微, 有较广泛的药理作用。在临床上对多种疾病均有较好疗效, 值得进一步研究。

(本文承蒙费芸教授审阅, 特此致谢)

参考文献

1. 中国医学科学院药物研究所植物室. 中国葛属 (*Pueraria*) 植物资源的利用研究. 《葛根的研究》鉴定材料植化部分, 1974 年 11 月, 北京
2. Shibata S, et al. The constituents of pueraria roots. *Chem Pharm Bull (Tokyo)* 1959; 7:134.
3. 方起程, 等. 葛根黄酮的研究. *中华医学杂志* 1974; 54(5): 271.
4. 编辑部. 葛根を見直す—最近の薬理学研究の知見もふめて(上). *汉方研究* 1978; 11:411.
5. 柴田承二, 等(谭洪根摘译). 葛根的异黄酮甙. *国外医学参考资料药学分册* 1975; 1:55.
6. 柴田承二, 等(王孝等摘译). 葛根的成分研究. *国外医学参考资料药学分册* 1974; 3:172.
7. 中本泰正, 他. 葛根の水溶性抽出物の研究(第 1 报)活性エキスの制法およびその含有成分について. *药理学报* 1975; 95(9):1123.

8. 三浦孝次 (谭洪根摘译). 葛根的新有效成分提取法. 国外医学参考资料药学分册 1975; 1:56.
9. 中国医学科学院药物研究所. 葛根的药理研究.《葛根的研究》鉴定材料毒性部分, 1974年11月, 北京.
10. 中国医学科学院药物研究所. 葛根黄豆甙元毒性作用的观察.《防治冠心病药物—合成葛根黄豆甙元》鉴定材料毒性部分, 1977年11月, 北京.
11. 范礼理, 等. 葛根黄酮抗心律失常作用的研究. 第二届全国心血管药理学术会会议资料, 1983年11月, 武汉.
12. Harada M, Ueno K. Pharmacological studies on pueraria root. 1. Fractional extraction of pueraria root and identification of its pharmacological effects. Chem Pharm Bull (Tokyo) 1975; 23:1798.
13. 中本泰正, 他. 葛根の水溶性抽出物の研究 (第2报) 葛根の活性エキス (MTF-101) とアセチルコリンとの生物学的相連について. 药理学杂志 1975; 95(9):1128.
14. 中国医学科学院药物研究所. 葛根的药理研究.《葛根的研究》鉴定材料药理部分, 1974年11月, 北京.
15. 中本泰正, 他. 葛根の水溶性抽出物の研究 (第4报) 葛根の活性エキス (MTF-101) かうのタイシン単離並びにその体温下降作用と鎮痛について. 药理学杂志 1977; 97(1):103.
16. 孙世锡. 几种中药解热作用之药理研究. 中华医学杂志 1956; 42(10):964.
17. 曾贵云, 等. 葛根的药理研究 I. 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(5):265.
18. 吕欣然, 等. 葛根对 β -肾上腺素能受体阻滞作用的研究. 药理学学报 1980; 15(4):218.
19. 冯亦璞, 等. 葛根素和葛根黄豆甙元对肾上腺素能受体的影响. 第二届全国心血管药理专业学术会议资料, 1983年11月, 武汉.
20. 范礼理, 等. 葛根的药理研究 II. 葛根黄酮对犬冠脉循环、心脏血流动力学和心肌代谢的作用. 中华医学杂志 1975; 55(10):724.
21. 周运麟, 等. 葛根的药理研究 III. 葛根黄酮对急性心肌梗塞犬正常和梗塞区心肌血流和代谢的作用. 中华医学杂志 1977; 57(9):550.
22. 中国医学科学院阜外医院高血压病研究小组. 葛根黄酮对脑血液循环的作用. 心血管疾病 1972; 1:29.
23. 中国医学科学院药物研究所. 葛根的临床应用和实验研究. 医学研究通讯 1972; 2:14.
24. 尹钟洙, 等. 葛根素的药理研究 V. 葛根素对人和动物血小板聚集性和 5-HT 释放的影响. 中国医学科学院学报 1981; 3(增刊1):44.
25. 曾贵云, 等. 葛根黄酮对高血压冠心病患者血浆儿茶酚胺含量的影响. 中华医学杂志 1979; 59(8):479.
26. 柴象枢, 等. 葛根素抗实验性心律失常的研究. 中国药理学报, 待发表.
27. 中国医学科学院阜外医院, 等. 葛根治疗高血压 102 例临床疗效分析.《葛根的研究》鉴定材料临床部分, 1974年11月, 北京.
28. 首钢医院, 等. 葛根黄豆甙元治疗高血压和冠心病 78 例临床疗效小结.《防治冠心病药物—合成葛根黄豆甙元》鉴定材料临床部分, 1977年7月, 北京.
29. 北京友谊医院下厂医疗队. 葛根甙元治疗高血压及心绞痛疗效观察小结.《防治冠心病药物—合成葛根黄豆甙元》鉴定材料临床部分, 1977年7月, 北京.
30. 首钢医院, 等. 葛根片治疗心绞痛疗效分析. 心脏血管疾病 1975; 3(2):95.
31. 中国医学科学院药物研究所, 等. 葛根的研究技术鉴定书.《葛根的研究》鉴定材料, 1974年11月, 北京.
32. 中国医学科学院药物研究所, 等. 合成葛根黄豆甙元技术鉴定书.《防治冠心病药物—合成葛根黄豆甙元》鉴定材料, 1977年7月, 北京.
33. 北京耳鼻喉科研究所听力组. 葛根治疗突发性耳聋 (附294例疗效对比分析). 中华医学杂志 1973; 53(10):591.
34. 北京耳鼻喉科研究所听力组. 葛根黄豆甙元治疗 20 例耳聋疗效分析.《防治冠心病药物—合成葛根黄豆甙元》鉴定材料临床部分, 1977年7月, 北京.
35. 高秀贤, 等. 葛根片防治偏头痛 53 例的临床疗效. 中华内科杂志 1977; 新 2(6):326.

腐植酸钠肛栓治疗痔出血

北京二龙路医院肛肠外科 刘铁英

我们自 1983 年 4 月~1984 年 4 月, 使用腐植酸钠肛栓治疗痔出血 63 例, 取得满意疗效。

病例选择 以临床确诊的痔出血患者为对象 (内痔和混合痔出血者), 病程最长者 4 年, 最短者两个月, 年龄为 16~67 岁; 男 40 例, 女 23 例; 有 10 例排便时喷血; 有 41 例排便时滴血; 还有 12 例大便带血。

药物用法 采用北京生产的腐植酸钠制成肛栓, 每枚重 1g, 每晚睡前放入肛内 2 枚, 翌日奏效, 20 天为一疗程。

疗效评定 显效: 痔出血停止、创面愈合、痔核明显变小, 有 40 例占 67%; 有效: 痔出血明显减

少, 创面缩小、痔核变小, 有 16 例占 25%; 无效: 痔出血比原来减少 30% 以下, 痔核无变化, 有 5 例占 8%。总有效率 92%。

讨论 腐植酸钠又名泥炭, 本草记载泥炭具有止血和去腐生肌功能。据观察, 腐植酸钠治疗痔出血的主要机制, 似与其具有独特的胶粘性和吸附力有关, 它能较长时间覆盖着创面, 不受粪便摩擦, 同时可能加速血液凝固、减少毛细血管通透性, 对痔核起着止血、消肿消炎、促进创面愈合等良好作用。腐植酸钠肛栓, 使用方便, 无毒性反应, 尤其对年老体弱不适合手术者很适用。