

大豆苷元耐缺氧的实验研究

曾靖¹, 黄志华¹, 邱峰², 姚新生², 叶和杨¹ (1. 赣南医学院药理生理教研室, 江西 赣州 341000; 2. 沈阳药科大学植化教研室, 辽宁 沈阳 110015)

摘要:目的 研究大豆苷元对小鼠的耐缺氧作用。方法 常压耐缺氧法、对抗异丙肾上腺素法、断头喘息法、结扎双侧颈总动脉法及游泳实验法。结果 大豆苷元能显著延长常压耐缺氧条件下小鼠的存活时间;显著延长皮下注射异丙肾上腺素的小鼠在常压缺氧条件下的生存时间;显著性延长断头小鼠的喘息时间;显著延长脑缺氧时间和游泳时间。结论 大豆苷元具有显著的耐缺氧作用。

关键词:大豆苷元;耐缺氧;异丙肾上腺素

中图分类号:R282.710.5

文献标识码:A

文章编号:1007-7693(2004)06-0454-03

The anti-hypoxia activity of daidzein

ZENG Jing¹, HUANG Zhi-hua¹, QIU Feng², YAO Xing-sheng², YE He-yang¹ (1. Department of Pharmacology, Gan Nan Medical College, Ganzhou 341000, China; 2. Department of Plants Chemistry, Shenyang Pharmaceutical University 110015, China)

ABSTRACT:OBJECTIVE To study the effect of daidzein on anti-hypoxia of mice. **METHOD** The hypoxia method of mice under the normal pressure, the hypoxia method of mice to resist isoprenaline, the hypoxia method that the heads of mice were cut down, the hypoxia method of ligating the common carotid arteries in mice and the hypoxia method of mice swimming living time. **RESULTS** Daidzein could prolong obviously the living time of mice under the normal pressure and hypoxia, and it could also prolong obviously the living time of mice into whom isoprenaline had been injected, but it could also prolong the living time of mice after the heads of

作者简介:曾靖,男,1958年生,1984年毕业于江西中医学院药学系药学专业,大学本科,学士学位。药理学教授。主要从事心血管药理、中草药药理研究。

大豆苷元(Daidzein ,DD)系葛根中的主要成分。葛根始载于《神农本草经》,为豆科植物野葛和粉葛的干燥根,具有解肌退热、生津透疹、升阳止泻的功效。其化学成分复杂,含有葛根素、葛根素木糖苷、大豆黄酮、大豆黄酮苷、大豆苷、大豆苷元等。其中主要有效成分为大豆苷元和葛根素^[1]。葛根素的药理作用^[2-4]研究较多,临床应用也非常广泛,对心脑血管疾病^[5-8]、视网膜疾病^[9,10]等具有良好疗效。本课题组也发现大豆苷元具有抗心律失常作用^[11]、松弛胆囊作用^[12]。本实验报道其耐缺氧作用。

1 材料、药品与试剂

1.1 药品与试剂

DD由沈阳药科大学植化教研室提供(纯度97%)。实验前用N-二甲基甲酰胺溶解,聚山梨酯-80助溶后,用生理盐水稀释至所需浓度,用NaHCO₃调pH至7.0。溶剂对照液含N-二甲基甲酰胺-聚山梨酯-80-生理盐水(2:1:7)。盐酸异丙肾上腺素注射液,上海禾丰制药有限公司(990301);盐酸普萘洛尔注射液,北京制药厂(770603);钠石灰,北票矿务局氢氧化钙厂(971001)。

1.2 动物

18~22g昆明种小鼠(♀、♂兼用),由本院实验动物中心提供。

2 方法^[13]与结果

2.1 DD对小鼠常压耐缺氧的影响

取小鼠50只,随机分为5组,每组10只。第一组ip对照溶剂20.0mL·kg⁻¹;第二组ip1%普萘洛尔溶液20.0mg·kg⁻¹;第三组、第四组、第五组为给药组,分别ip2.0、2.5、4.0mg·kg⁻¹的DD溶液。25min后,将小鼠分别放入250mL的磨口广口瓶内,密封(瓶内放钠石灰10g,用以吸收二氧化碳和水,钠石灰上垫有滤纸,用以吸收尿液,广口瓶用前均盛水校正容量;每瓶放小鼠一只,瓶口涂以凡士林以防漏气。)以最后一次呼吸为指标,观察小鼠的存活时间,然后进行t检验,结果见表1。

表1 DD对小鼠常压耐缺氧的影响($\bar{x}\pm s$)

Tab 1 The effect of the daidzein on the living time of mice under the normal pressure and hypoxia($\bar{x}\pm s$)

Group	n	Dose (mg·kg ⁻¹)	Living time (min)	Prolong (%)
Solvate	10	-	42.5±3.6	-
Propranolol	10	20.0	81.0±17.0 ²⁾	90.60
DD	10	2.0	48.9±3.5 ¹⁾	15.05
DD	10	2.5	77.1±15.3 ²⁾	81.40
DD	10	4.0	85.3±19.6 ²⁾	100.71

Note: ¹⁾ P<0.05; ²⁾ P<0.01 vs solvate

2.2 DD对异丙肾上腺素增加心肌耗氧量的影响

取小鼠50只,随机分为5组,每组10只。第一组sc生理盐水30mL·kg⁻¹,5min后,给小鼠ip溶剂20.0mL·kg⁻¹;25min后,分别放入250mL磨口广口瓶内密封;第二组为模型组,给小鼠sc盐酸异丙肾上腺素15mg·kg⁻¹,5min后,给小鼠ip对照溶剂20.0mL·kg⁻¹,25min后,分别放入广口瓶中密封;第三组、第四组、第五组为给药组,分别给小鼠sc盐酸异丙肾上腺素15.0mg·kg⁻¹,5min后,第三组、第四组、第五组分别ip2.0、3.0、4.0mg·kg⁻¹DD溶液。25min后,分别放入广口瓶内密封,与前述相同,每瓶放小鼠1只,以最后一次呼吸为指标,记录小鼠的存活时间,并进行t检验,结果见表2。

表2 DD对异丙肾上腺素增加心肌耗氧量的影响($\bar{x}\pm s$)

Tab 2 The effect of daidzein on myocardial hypoxia induced by isoprenaline in mice($\bar{x}\pm s$)

Group	n	Dose (mg·kg ⁻¹)	Living time (min)	Prolong (%)
Solvate + NS	10	-	43.3±1.80	
Solvate + Iso	10	15	35.2±1.4 ¹⁾	
DD + Iso	10	2.0+15	42.3±2.2 ¹⁾	20.20
DD + Iso	10	3.0+15	46.2±1.3 ²⁾	31.25
DD + Iso	10	4.0+15	48.5±2.6 ²⁾	37.78

Note: ¹⁾ P<0.05; ²⁾ P<0.01 vs model

2.3 DD对小鼠脑缺血的影响

取小鼠40只,随机分为4组,每组10只。第一组ip对照溶剂20.0mL·kg⁻¹;第二组、第三组、第四组为给药组,分别ip3.0、4.0、5.0mg·kg⁻¹DD溶液。25min后,快速断头,记录小鼠断头后至最后一喘息所需的时间,并进行t检验,结果见表3。

表3 DD对小鼠脑缺血的影响($\bar{x}\pm s$)

Tab 3 The effect of daidzein on ischemia of brain in mice($\bar{x}\pm s$)

Group	n	Dose (mg·kg ⁻¹)	Living time (min)	Prolong (%)
Solvate	10	-	19.4±0.8	
DD	10	3.0	24.0±1.7 ¹⁾	23.71
DD	10	4.0	26.4±2.4 ²⁾	36.08
DD	10	5.0	28.1±2.1 ²⁾	44.84

Note: ¹⁾ P<0.05; ²⁾ P<0.01 vs solvate

2.4 DD对结扎双侧颈总动脉的影响

取小鼠40只,随机分为4组,每组10只,第一组为溶剂对照组,给小鼠ip10.0mL·kg⁻¹溶剂对照液;第二组、第三

组.第四组为给药组,分别给小鼠 ip DD 溶液 0.5,1.0,1.5 mg·kg⁻¹。4 组小鼠喂养条件一致,每天灌胃一次,连续 7d,末次给药后 45 min 行乙醚麻醉,剪开小鼠颈部皮肤,分离出双侧颈总动脉,并同时结扎,记录小鼠结扎双侧颈总动脉至呼吸停止的时间,并进行 t 检验,结果见表 4。

表 4 DD 对结扎双侧颈总动脉的影响($\bar{x} \pm s$)

Tab 4 The effect of daidzein on living time of mice ligated the common carotid arteries($\bar{x} \pm s$)

Group	n	Dose (mg·kg ⁻¹)	Living time (min)	Prolong (%)
Solvate	10	-	86.0 ± 12.8	
DD	10	0.5	118.1 ± 17.8 ¹⁾	37.32
DD	10	1.0	184.4 ± 43.3 ²⁾	114.4
DD	10	1.5	210.1 ± 41.2 ³⁾	144.1

Note: ¹⁾ P < 0.05; ²⁾ P < 0.01; ³⁾ P < 0.001 vs solvate

2.5 DD 对小鼠游泳实验的影响

取昆明小鼠 40 只,体重 18~22g,随机分为 4 组,第一组为溶剂对照组,给小鼠 ip 对照溶剂 20.0 mL·kg⁻¹;第二组、第三组、第四组为给药组,分别给小鼠 ip DD 溶液 1.0,1.5,2.0 mg·kg⁻¹。连续给药 5d,于第六天在小鼠尾部毛发上夹一 2g 重的金属夹,然后放入一盛满 20℃左右清水的大容器(40×30×20cm)中,水不能过满,以免小鼠跳出。立即记录时间,以小鼠最后一次沉入水中,且头部不再冒出水面 10s 为小鼠的游泳存活时间,并进行 t 检验,结果见表 5。

表 5 DD 对小鼠游泳实验的影响($\bar{x} \pm s$)

Tab 5 The effect of daidzein on the time of swimming in mice ($\bar{x} \pm s$)

Group	n	Dose (mg·kg ⁻¹)	Living time (min)	Prolong (%)
Solvate	10	-	4.2 ± 1.3	
DD	10	1.0	6.1 ± 1.8 ²⁾	45.2
DD	10	1.5	6.4 ± 1.9 ²⁾	61.9
DD	10	2.0	8.2 ± 1.6 ³⁾	95.23

Note: ²⁾ P < 0.01; ³⁾ P < 0.001 vs solvate

3 讨论

小鼠在密闭容器中受缺氧因素损害,主要反应在心和脑缺氧。由于常压缺氧为非特异性缺氧,大豆苷元能显著地延长小鼠的常压耐缺氧存活时间,这表明大豆苷元对脑缺氧或心肌缺血具有改善作用。

在对抗异丙肾上腺素引起的心肌耗氧增加所致心肌缺血实验中,由于该实验提高了对心脏的特异性,大豆苷元能

显著地延长了小鼠对异丙肾上腺素引起的心肌耗氧增加所致心肌缺血的存活时间,这进一步证实其对心肌缺血具有明显的改善作用。

在断头喘息和结扎双侧颈总动脉的实验中,脑血液供应中断,但脑中原有的血和营养物质尚能使脑功能维持一段时间,表现在小鼠规律地喘息,大豆苷元能明显延长小鼠的喘息时间,即能使脑耗能减少,对断头脑缺氧及结扎颈总动脉脑缺氧具有保护作用。

在游泳实验中,大豆苷元能显著延长其游泳存活时间,增加小鼠的耐力,表明其对外周组织的缺氧也具有改善作用。

总之,大豆苷元对脑缺氧、全身性缺氧时所致心肌缺氧、异丙肾上腺素所致心肌耗氧增加引起的心肌缺氧有明显的改善作用。大豆苷元的以上作用可能是通过拮抗儿茶酚胺类物质降低心肌耗氧量,因而对缺血、缺氧心肌起保护和改善作用的。

参考文献

[1] 王淑群,姚崇舜,陈济民.葛根中主要成分的药代动力学研究[J].中草药,1996,27(11):696.

[2] 范礼理,曾贵云.葛根的药理研究 II 葛根黄酮对冠状循环心脏血流动力学和心肌代谢的作用[J].中华医学杂志,1995,55(10):724.

[3] 范理礼.葛根素对急性心肌梗死狗区域性心肌血流与心脏血流动力学的作用[J].药理学报,1994,19(11):801.

[4] 禹志领.葛根总黄酮对脑缺血的保护作用[J].中国药科大学学报,1997,28(1):310.

[5] 赵志明.葛根素治疗不稳定心绞痛的临床研究[J].中国中西医结合杂志,1998,(5):282.

[6] 陈江斌.葛根素对冠心病患者纤溶功能的影响[J].中国中西医结合杂志,1999,19(1):649.

[7] 温跃才.葛根素注射液治疗脑血栓形成 150 例[J].湖南中医杂志,1998,(3):44.

[8] 王谨敏.葛根素注射液治疗脑动脉硬化疗效观察[J].福建中医学院学报,1998,(2):19.

[9] 张庆莲.葛根注射液眼科临床应用[J].长春中医学院学报,1999,15(3):45.

[10] 谷万章,王月春,卜秀英,等.葛根注射液治疗视网膜动脉阻塞疗效分析[J].中国中医眼科杂志,1994,4(2):67.

[11] 叶和杨,邱峰,曾靖,等.大豆苷元抗心律失常作用的研究[J].中国中药杂志,2003,28(9):853.

[12] 曾靖,缪作华,邱峰,等.大豆苷元对胆囊收缩运动的影响[J].中药材,2004,27(5):369.

[13] 陈奇.中药药理研究方法学[M].北京:人民卫生出版社,2000:781.

收稿日期:2003-04-25