

当归油对大鼠离体子宫平滑肌收缩功能的影响

山东省天然药物工程技术研究中心(烟台 264000)
同济医科大学基础药理教研室

闫升* 乔国芳 刘志峰 刘珂
王嘉陵

摘要 当归油(含藁本内酯 ligustilide > 70%), 用 1% 吐温-80 助溶, 无论对正常未孕离体子宫还是对经缩宫素处理的离体子宫, 都可剂量依赖性(浴槽终浓度为 1 mg/100 mL ~ 32 mg/100 mL) 地抑制子宫平滑肌的收缩功能, 其性质与妇痛宁滴丸相似, 但作用稍强, 表明其有抗子宫平滑肌痉挛作用。

关键词 当归油 藁本内酯 子宫平滑肌 收缩功能

Effect of the Oil of *Angelica sinensis* on the Contractile Function of Isolated Uterine Smooth Muscle of Mice

Shandong Engineering and Technique Research Center of Natural Drugs (Yantai 264000) Yan Sheng, Qiao Guofang, Liu Zhifeng and Liu Ke

Department of Pharmacology, Tongji Medical University Wang Jialing

Abstract The oil of *Angelica sinensis* (Oliv.) Diels (contains ligustilide > 70%), could markedly inhibit the contractile function of isolated uterine smooth muscle of mice in a concentration-dependent manner (the ultimate bath concentration is 1 mg/100 mL ~ 32 mg/100 mL) whether the test sample was isolated from normal or oxytocin treated mice. It proved that angelica oil had significant anticonvulsive effect in uterine smooth muscle of mice.

Key words the oil of *Angelica sinensis* (Oliv.) Diels ligustilide uterine smooth muscle contractile function

当归 *Angelica sinensis* (Oliv.) Diels 为妇科之要药、血中之圣药, 性味甘、辛、温, 归肝、心、脾经。补血活血、调经止痛、润肠通便。主治妇人漏下绝子, 女人沥血、腰痛、崩中、月经不调等^[1]。当归的化学成分可分为挥发油和水溶性物质两部分。挥发油中藁本内酯含量最多。研究表明, 藁本内酯对兔离体子宫, 无论未孕或早孕均有明显抑制作用, 表现为张力下降, 节律变慢, 收缩力减弱, 几分钟后完全松弛, 作用时间持久^[2]。

由于当归油中主要成分藁本内酯对热极不稳定, 传统水蒸气蒸馏得到的当归油中, 藁本内酯含量很低。因此我们采用 CO₂ 超临界萃取工艺制得当归油, 经 GC 分析, 含藁本内酯 > 70%。并按卫生部中药新药审批的有关要求^[3], 进行离体子宫收缩功能方面的试验, 为该药的临床应用提供研究基础。

1 材料

1.1 药品及样品: 当归油 (angelica oil, AO) 含藁本内酯 > 70%, 批号 990407, 山东绿叶制药股份有限公司提供, 用 1% 吐温-80 助溶, 配制不同浓度的溶液。妇痛宁滴丸(商品名: 闰中宝, GZB), 含当归油

2 毫克/粒, 其中含藁本内酯 30%, 批号 980801, 甘肃兰州和盛堂制药有限公司生产, 按其成药标示量, 取适量, 研磨, 加入乙醚萃取, 离心 (3 000 r/min, 10 min), 取上清液, 重复 3 次, 合并上清液, 挥发去乙醚, 用 1% 吐温-80 助溶, 配制不同浓度的溶液。缩宫素 (Oxy), 10 U/mL, 广州明兴制药厂生产。己烯雌酚注射液, 2 mg/mL, 上海第九制药厂生产。

1.2 溶液: 洛氏液 (mmol/L): NaCl 154, KCl 5.6, CaCl₂ 2.1, NaHCO₃ 2.4, Glucose 5.0。

1.3 动物: Wistar 大鼠, 性, 体重 (202 ± 53) g。同济医科大学实验动物学部提供, 合格证号: 医动字第 11-019 号。

2 方法与结果

2.1 实验数据均以 $\bar{x} \pm s$, 并用 *t*-test 进行统计学处理。

2.2 当归油对大鼠离体子宫收缩功能的影响^[4]: 实验动物随机分为 3 组, 即吐温-80 对照组 (Tween), 当归油组 (AO), 妇痛宁滴丸阳性药对照组 (GZB)。取正常健康未孕大鼠, 于实验前 24 ~ 48 h, 按 0.2 mg/100 g 体重 ip 己烯雌酚, 人工地促使动物处在

* Address: Yan Sheng, Shandong Provincial Engineering and Technique Research Center of Natural Drugs, Yantai
闫升 男, 28 岁, 1997 年 7 月毕业于同济医科大学, 药理学硕士, 研究方向为心血管药理学。

动情前期或动情期,以提高子宫对药物的敏感性。实验时猛击大鼠头部致昏,打开腹腔,迅速剪取子宫,立即置于盛有经混合气(95% O₂+ 5% CO₂)饱和的洛氏液中,小心清除子宫周围的结缔及脂肪组织,制成长约 1.5~2 cm 小段,将标本转入另一盛有混合气饱和的洛氏液的烧杯中,于 4℃ 冰箱中静置 15 h 左右取出,将标本的一端固定在标本板小钩上,置于

盛有 10 mL 洛氏液的浴槽内,另一端与肌力换能器相连。恒温水浴保持浴槽内温(31±0.5) 通入混合气 60~80 个气泡/分。标本负荷 2 g,平衡 1 h。按 2 倍浴槽终浓度(mg/100 mL)积累给药,给药间隔为 10 min,将子宫收缩记录于台式平衡记录仪上,见表(1~3)。

结果表明,当归油 1 mg/100 mL ~ 32 mg/100

表 1 当归油对大鼠离体子宫平滑肌收缩频率的影响($\bar{x} \pm s, n = 9 \sim 10$)

浓度 C (mg/100 mL)	Log ₂ C (mg/100 mL)	收缩频率(次/10分钟)		
		Tween	AO	GZB
对照	—	3.5±1.2	3.6±1.5	3.6±1.7
1	0	3.4±1.6	3.2±1.1	3.6±2.7
2	1	3.4±1.5	3.4±1.3	3.4±2.3
4	2	3.4±1.7	4.0±2.0	3.1±1.6
8	3	3.6±1.8	4.0±1.9	2.1±1.0 [#]
16	4	3.2±0.9	3.1±1.6	1.8±0.8 [#]
32	5	3.4±1.0	2.2±0.4 [#]	—

与对照水平比较: * P < 0.05; 与 Tween 组比较: # P < 0.05

表 2 当归油对大鼠离体子宫收缩幅度的影响($\bar{x} \pm s, n = 9 \sim 10$)

浓度 C (mg/100 mL)	Log ₂ C (mg/100 mL)	收缩幅度(g)		
		Tween	AO	GZB
对照	—	2.4±1.0	2.3±1.1	2.3±0.7
1	0	2.3±1.1	2.4±1.4	1.9±1.3
2	1	2.3±1.0	2.0±1.2	1.9±0.9
4	2	2.3±1.0	1.6±0.9	1.6±0.9
8	3	2.0±0.9	1.1±0.9 [#]	1.3±0.9 [#]
16	4	2.0±1.0	0.8±0.5 ^{***##}	0.8±0.6 ^{***##}
32	5	2.0±0.8	0.5±0.5 ^{***##}	—

与对照组水平比较: * P < 0.05 ** P < 0.01 *** P < 0.001; 与 Tween 组比较: # P < 0.05 ### P < 0.001

表 3 当归油对大鼠离体子宫收缩活动力的影响($\bar{x} \pm s, n = 9 \sim 10$)

浓度 C (mg/100 mL)	Log ₂ C (mg/100 mL)	收缩活动力		
		Tween	AO	GZB
对照	—	7.5±3.2	7.5±4.1	7.5±1.5
1	0	6.8±3.5	7.3±4.3	5.2±3.1
2	1	7.3±3.9	7.2±4.8	5.0±2.7 [*]
4	2	7.0±3.9	6.7±5.2	4.6±3.4 [*]
8	3	6.5±2.9	5.0±6.1	2.9±2.6 ^{***##}
16	4	5.7±1.9	2.6±2.0 ^{***##}	1.8±1.2 ^{***##}
32	5	6.1±2.0	1.1±0.9 ^{***##}	—

与对照水平比较: * P < 0.05 ** P < 0.01 *** P < 0.001; 与 Tween 组比较: # P < 0.05 ## P < 0.01 ### P < 0.001

mL 对正常子宫平滑肌功能各项指标影响表现为: 1) 对收缩频率呈双相性影响,小剂量略增加频率(P > 0.05),大剂量却明显抑制收缩频率。2) 剂量依赖性抑制收缩幅度和活动力,与给药前自身水平、吐温对照组比较,大剂量时(大于 8 mg/100 mL)抑制作用尤为明显。

2.3 当归油对缩宫素所致大鼠离体子宫收缩功能的影响^[4]: 标本制备除不需在 4℃ 冰箱中静置 15 h 左右外,其他步骤方法同 2.1。实验动物随机分为 3 组,即吐温 -80 对照组(Tween),当归油组(AO),

妇痛宁滴丸阳性药对照组(GZB)。浴槽内加入缩宫素 0.05 U/10 mL,作用 10 min 后再积累加入不同浓度的当归油,制作量效曲线。结果见表 4~6。结果表明,当归油剂量依赖性抑制缩宫素所致的子宫平滑肌兴奋作用。妇痛宁滴丸阳性药的作用与当归油相似,但略弱。吐温-80 对照组对各项指标无明显影响,60 min 后略有下降,与给药前比较差异无显著性意义(P > 0.05)。

3 讨论

当归在我国有悠久的历史。现代医学用单

表 4 当归油对缩宫素 (0.05 U/10 mL) 所致离体大鼠子宫收缩频率的影响 ($\bar{x} \pm s, n=9 \sim 10$)

浓度 C (mg/100 mL)	Log ₂ C (mg/100 mL)	收缩频率 (次/10 分钟)		
		Tween	AO	GZB
对照	—	4.8 ± 1	4.9 ± 1.6	5.2 ± 0.9
1	0	4.7 ± 1	4.2 ± 1.1	4.6 ± 0.8
2	1	4.8 ± 0.9	4.9 ± 0.9	4.8 ± 0.98
4	2	4.6 ± 0.9	4.5 ± 0.9	4.6 ± 1.5
8	3	4.7 ± 0.5	3.2 ± 1.5* #	4 ± 1.6
16	4	4.5 ± 0.8	2.6 ± 2.2#	3.8 ± 1.8
32	5	4.1 ± 0.8	—	3.2 ± 1.8*

与对照水平比较: * $P < 0.05$; 与 Tween 组比较: # $P < 0.05$; 与 GZB 组比较: $P < 0.05$

表 5 当归油对缩宫素 (0.05 U/10 mL) 所致大鼠离体子宫收缩幅度的影响 ($\bar{x} \pm s, n=9 \sim 10$)

浓度 C (mg/100 mL)	Log ₂ C (mg/100 mL)	收缩幅度 (g)		
		Tween	AO	GZB
对照	—	3.5 ± 1.8	3.6 ± 1.7	3.6 ± 1.9
1	0	3.6 ± 1.8	3.4 ± 1.8	3.8 ± 2.0
2	1	3.5 ± 1.5	3.1 ± 1.5	3.8 ± 2.1
4	2	3.4 ± 1.5	2.3 ± 1.2	3.5 ± 2.2
8	3	3.2 ± 1.2	1.2 ± 0.9*** #	3.3 ± 2.0
16	4	3.0 ± 0.9	0.7 ± 0.6*** #	2.4 ± 1.6
32	5	2.8 ± 0.8	—	1.6 ± 0.7* #

与对照水平比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$; 与 Tween 组比较: # $P < 0.05$ ## $P < 0.01$ ### $P < 0.001$;

与 GZB 组比较: $P < 0.05$ $P < 0.01$ $P < 0.001$

表 6 当归油对缩宫素 (0.05 U/10 mL) 所致大鼠离体子宫活动力的影响 ($\bar{x} \pm s, n=9 \sim 10$)

浓度 C (mg/100 mL)	Log ₂ C (mg/100 mL)	活动力		
		Tween	AO	GZB
对照	—	16.7 ± 9.0	15.1 ± 3.2	18.3 ± 9.9
1	0	17.0 ± 8.8	12.3 ± 4.8	17.0 ± 8.8
2	1	16.6 ± 8.2	14.0 ± 5.3	18.4 ± 11.8
4	2	15.7 ± 7.6	10.1 ± 4.8*	14.0 ± 7.4
8	3	15.4 ± 6.2	2.9 ± 1.2*** #	13.1 ± 8.4
16	4	13.7 ± 5.1	1.6 ± 1.3*** #	7.6 ± 3.5** #
32	5	11.5 ± 4.0	—	4.5 ± 2.3*** #

与对照水平比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ *** $P < 0.001$; 与 Tween 组比较: # $P < 0.05$ ### $P < 0.001$;

与 GZB 组比较: $P < 0.05$ $P < 0.01$

味当归制成各种制剂或提取有效成分应用于临床, 对许多疾病均有较好的疗效。对痛经及月经不调有显著疗效, 服药后可使经前、经期和经后腹痛减轻, 并能促进子宫发育、经期调顺、分泌物减少、炎症减轻。

现代医学研究证明, 当归含有兴奋和抑制子宫平滑肌的两种成分, 具有“双向性”作用, 其抑制成分主要为挥发油, 挥发油中藁本内酯含量最多。研究表明, 藁本内酯对兔离体子宫, 无论未孕或早孕均有明显抑制作用, 表现为张力下降, 节律变慢, 收缩力减弱, 几分钟后完全松弛, 作用时间持久^[2]。当归油还能抑制离体狗、兔、豚鼠等动物子宫收缩, 弛缓子宫肌紧张, 作用快而持久^[7,8]。已知当归含有的藁本内酯、丁烯基酞内酯等有抗乙酰胆碱作用, 推测当归所具有的较显著的抗子宫平滑肌痉挛作用与此有关^[9]。

本实验结果表明, 当归油无论对正常未孕离体

子宫还是对经缩宫素处理的离体子宫都可剂量依赖性及时依从性地抑制子宫平滑肌的收缩功能, 提示该品具有较显著的抗子宫平滑肌痉挛作用, 即治疗痛经的作用。

参考文献

- 1 江苏新医学院. 中药大辞典. 上海: 上海科学技术出版社, 1971: 876
- 2 山田阳城. 国外医药-植物药分册, 1993, 8(3): 116
- 3 国家医药管理局. 中药临床前研究指导原则. 北京: 人民卫生出版社, 1992: 87
- 4 徐叔云, 卞如濂, 陈修主编. 药理实验方法学. 第二版. 北京: 人民卫生出版社, 1994: 1467
- 5 吕富华, 吴熙瑞, 洪山海. 中华医学杂志, 1954, 9: 679
- 6 方洪钜, 吕瑞绵, 刘国声. 药学报, 1978, 14(10): 618
- 7 皮西平. 中华医学杂志, 1995, 9: 967
- 8 刘绍光, 张发初, 张耀德. 卫生实验处药物研究室药理研究专辑, 第一集, 第一期, 1935, 21: 611
- 9 王浴生, 邓文龙, 薛春生主编. 中药药理与应用. 第二版. 北京: 人民卫生出版社, 1998: 439

(2000-01-24 收稿)