

当归散对正常和缩宫素处理大鼠离体子宫活动力的影响

张建英,楚更五*,刘秀萍,聂坚
(云南中医学院,昆明 650200)

[摘要] 目的:探索复方当归散对大鼠体外子宫平滑肌的作用及部分作用机制。方法:运用 PowerLab10T 生物信号记录系统,记录大鼠体外子宫平滑肌的活动,采用振幅、频率/周期、基线和活动力变化为观察指标,探讨当归散水提取物对子宫平滑肌自主收缩运动的影响,初步探索其治疗先兆流产的作用机制。结果:当归散水提取物能明显抑制子宫平滑肌的收缩振幅和基线,显著降低其活动力,均具有统计学意义。缩宫素能明显抬高大鼠离体子宫平滑肌收缩的基线并且缩短收缩周期/增加收缩频率,差异有显著性意义;中药当归散可使缩宫素引起的变化恢复至离体子宫正常收缩水平,使收缩波形的振幅、频率/周期和基线以及活动力与正常离体子宫平滑肌收缩各项指标无显著性差异。结论:当归散水提取物能抑制大鼠体外子宫平滑肌自主收缩,并拮抗缩宫素引起的兴奋性收缩,为探索当归散安胎作用机制提供了客观依据。

[关键词] 当归散;大鼠;子宫平滑肌

[中图分类号] R285.5 [文献标识码] A [文章编号] 1005-9903(2011)07-0201-03

Effects of Danggui San on Isolated Smooth Muscle of Uterus and Uterine Smooth Muscle Strips Stimulated by Oxytocin in Rats

ZHANG Jian-ying, CHU Geng-wu*, LIU Xiu-ping, NIE Jian
(Yunnan University of Trditional Chinese Medicine, Kunming 650200, China)

[Abstract] Objective: To investigate the effects of Danggui San on uterine smooth muscle in rats and the related mechanism of it. Method: The effect of Danggui San decoction on the spontaneous activity of uterine smooth muscle by was observed PowerLab 10T biological signaling system and the activity of isolated uterus smooth muscle was recorded. The indexes include the amplitude, frequency / period, baseline and mobility in rat's uterine smooth

[收稿日期] 2010-11-12

[基金项目] 2008 年云南中医学院科学研究基金立项。

[第一作者] 张建英,讲师,主要从事中医综合实验研究,Tel:15825294609,E-mail:lifangti126.com@126.com.

[通讯作者] * 楚更五,教授,从事情志致病机制及心身疾病防治规律研究,Tel:13518712100,E-mail:chugengwu@yahoo.com.cn.

[9] 项昭保,唐春红,陈岗,等. 木瓜中齐墩果酸测定方法的研究[J]. 天然产物研究与开发,2001,13(4):23.

[10] Naito T. 半夏厚朴汤对人血浆和唾液中神经肽水平的影响[J]. 国外医学. 中医中药分册,2005,27(1):36.

[11] Naito T. 比较半夏泻心汤和六君子汤对人血浆 CGRP 和 P 物质水平的影响[J]. 上海中医药杂志,2006,40(6):37.

[12] 郑海兴,周忠光,何倜. 伸筋草煎剂对小鼠免疫功能影响的实验研究[J]. 中医学报,2005,33(4):36.

[13] 罗海,孙中吉. 天麻素的基础药理研究和临床应用[J]. 武警医学院学报,2007,16(4):465.

[14] 张泓,魏文树,陈敏珠. 白芍总甙的免疫调节作用及机理[J]. 中国药理学与毒理学杂志,1990,4(3):190.

[15] 齐敏. 甘草酸药理作用及机制的研究进展[J]. 牡丹江医学院学报,2009,30(3):79.

[16] 王龙妹,傅惠娣,周志兰. 枸杞子、白术、细辛、苍耳子对白细胞介素-2 受体表达的影响[J]. 中国临床药学杂志,2009,9(3):172.

[17] 黄青萍,蔡乐. 钩藤的药理作用及临床应用[J]. 广西中医药,2003,26(4):6.

[责任编辑 何伟]

muscle movement track. **Result:** The water extracts of Danggui San could significantly restrain the amplitude, baseline and mobility; oxytocin could significantly drive up the baseline and increase the frequency. Danggui San could rectify these changes back to the normal level. **Conclusion:** The water extracts of Danggui San can restrain the mobility of uterine smooth muscle and rectify the excitation of oxytocin. This can afford impersonal evidence for illustrating Danggui San for stabilizing embryo and the partial mechanism involved.

[**Key words**] Danggui San; rat; uterine smooth muscle

当归散是中医治疗胎动不安的传统方剂^[1],由当归、黄芩、芍药、川芎、白术 5 味中药组成。临床用该方为基本方加减治疗先兆流产报道较多^[2-3]。为阐明当归散治疗先兆流产的作用及其部分机制,我们观察了当归散水提取物对正常大鼠和缩宫素未处理大鼠离体子宫平滑肌的作用。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 药品、试剂与设备 当归、黄芩、芍药、川芎、白术均购于云南鸿翔中草药有限公司;氯化乙酰胆碱,批号 20080924,购于国药集团化学试剂有限公司;Locke 液(氯化钠 9.0 g,氯化钾 0.42 g,无水氯化钙 0.06 g,碳酸氢钠 0.2 g,葡萄糖 2.0 g,均为分析纯,加蒸馏水 1 000 mL);缩宫素注射液,10 u·mL⁻¹,批号 081211,上海第一生化药业有限公司,按照初步实验用生理盐水配成 0.01 μ·mL⁻¹;己烯雌酚注射液,0.5 g·L⁻¹,批号 0804281,天津金耀氨基酸有限公司。张力换能器;恒温水浴槽;Powerlab 多功能生理记录仪,澳大利亚产,AD Instrument;ML 118,Quad Bridge。

1.1.2 动物 SD 大鼠,雌性,成年未孕 10 只,许可证号 SCXK(川)2008-24。正常饲养,实验前 72 h 按 2 mg·kg⁻¹sc 乙烯雌酚,人工促使动物处在动情期或动情前期,以提高子宫对药物的敏感性和使动物条件均衡。颈椎脱臼处死,立即剖腹,剪取子宫平滑肌,去除卵巢和子宫侧支交接部位,取一侧长约 3 cm 的分支,保存在 Locke 液中备用。

1.2 方法

1.2.1 中药提取 水提:按研究确定的最佳水提取方案,取当归散复方 2 250 g,加 8 倍量水煮提 0.5 h,滤过,再用 6 倍量水煮提 0.5 h,合并两次提取液,沉淀取上清液浓缩得浸膏 501.2 g。按照预实验剂量配制成含生药 25 g·mL⁻¹。

1.2.2 大鼠体外子宫平滑肌标本的连接与记录 将子宫平滑肌固定于 Powerlab 系统的体外器官浴槽内,槽内加 60 mL 的 Locke 液,恒温 32 ℃,pH 7.3 ~

7.4,持续通入 95% O₂ 和 5% CO₂ 混合气,上端通过张力换能器连于自动记录仪,描记收缩曲线,静息张力为 1.0 g,标本稳定 30 min 后,开始实验,实验数据以子宫平滑肌收缩的平均最小值(表征基线水平)(g)、振幅(g)、高峰波出现周期(s)、频率(周期的倒数)以及活动力(振幅与频率的乘积)表示。观察其张力变化,即相性收缩和张力性收缩,在本实验所应用软件中,相性收缩以收缩波形的幅值和波峰出现的周期/频率表示,而张力性收缩主要以平均最小值(基线)表示。对未孕大鼠体外子宫肌条张力变化进行比较。记录张力曲线及在不同条件下观察 10 min 内子宫平滑肌条收缩幅度的变化状况。每观察一样品后,冲洗标本 3 次,然后再平衡 30 min 进行下一样品的实验。加药后监测 pH。每次加入的当归散水提液或缩宫素溶液均为 0.2 mL。

1.3 统计学方法 Chart5 分析软件获得数据;加药前后的差异用配对 *t* 检验,SPSS 分析软件处理,*P* < 0.05 为有统计学意义。

2 结果

2.1 营养液 pH 加药后均测量营养液环境中 pH,结果 pH 7.3 ~ 7.4,可以排除药物酸碱度对实验结果的影响。

2.2 当归散水提物对大鼠子宫平滑肌的作用 当归散水提物对于大鼠离体子宫平滑肌具有显著的抑制收缩的作用,其作用表现为降低基线和收缩振幅,从而显著性降低其活动力(*P* < 0.05);而对于收缩的周期或频率无显著影响,见表 1。

2.3 当归散水提物对缩宫素影响下的大鼠子宫平滑肌的作用 缩宫素对大鼠离体子宫平滑肌的兴奋作用主要表现为提高基线,减少收缩周期,增加频率。当归散能对抗缩宫素引起的大鼠离体子宫的兴奋性收缩,对于缩宫素影响下的基线、振幅、周期及活动力均有显著的作用(*P* < 0.05, *P* < 0.01),而使各项数据向正常离体子宫收缩和张力性收缩的水平调整,达到与正常值无显著性差异。见表 2。

表 1 当归散水提物对大鼠离体子宫平滑肌的作用 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

时间	收缩最小值/g	振幅/g	高峰波出现周期/s	活动力
给当归散前	0.77 ± 0.47	3.70 ± 1.20	65.18 ± 18.62	0.06 ± 0.02
给当归散后	0.64 ± 0.53 ²⁾	2.74 ± 0.71 ²⁾	74.07 ± 44.73	0.04 ± 0.02 ¹⁾

注:给当归散后与给药前比较¹⁾ $P < 0.05$, ²⁾ $P < 0.01$ 。

表 2 当归散水提物对缩宫素影响下的大鼠子宫平滑肌的作用 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

时间	收缩最小值/g	振幅/g	周期/s	活动力
给药前	0.28 ± 0.19	3.03 ± 1.00	65.58 ± 19.34	0.05 ± 0.02
缩宫素后	1.19 ± 0.90 ²⁾	2.83 ± 0.91	50.19 ± 10.17 ¹⁾	0.06 ± 0.02
给当归散后	0.56 ± 0.54 ³⁾	2.51 ± 0.86 ³⁾	57.65 ± 11.77 ⁴⁾	0.05 ± 0.02 ⁴⁾

注:给缩宫素后与给药前比较¹⁾ $P < 0.05$, ²⁾ $P < 0.01$;给当归散后与缩宫素后比较³⁾ $P < 0.05$, ⁴⁾ $P < 0.01$ 。

3 讨论

当归散出自仲景《金匱要略·妇人妊娠病脉证并治第二十》:“妇人妊娠,宜常服当归散主之”。《丹溪心法》亦云:“黄芩安胎,乃上、中二焦药,能降火下行也。产前安胎,白术、黄芩,妙药也。条芩,安胎圣药也”。当归散作为安胎复方,中医药古籍中多有记载。

构成当归散的各药的现代药理研究较多,罗文华^[4]等研究认为:黄芩提取物对子宫的自发收缩及催产素引起的强直性收缩均有不同程度的抑制作用,说明黄芩治疗胎动不安的作用机制主要是抑制子宫平滑肌收缩。而炒黄芩的作用强于生黄芩,这与中医安胎剂中多用黄芩炒品相吻合。张操^[5]等认为黄芩苷能够使家兔离体子宫平滑肌收缩减弱,收缩振幅减小,降低单位时间内收缩曲线下面积,且呈剂量依赖关系。黄芩苷能够显著抑制子宫平滑肌自律性及由氯化钾、缩宫素诱导的家兔离体子宫平滑肌收缩反应。白术安胎的功效与其抑制子宫收缩作用有关^[6],白术醇提取物与石油醚提取物对未孕小鼠子宫的自发性收缩以及对催产素、益母草引起的子宫兴奋性收缩均呈显著抑制作用,并随药物浓度增加而抑制作用增强,存在量效关系,白术醇提取物能完全拮抗催产素对豚鼠在体怀孕子宫的紧张性收缩,白术醇提液对离体子宫抑制作用较强,而水提液抑制作用较弱。当归对动物平滑肌呈兴奋和抑制两种作用^[7],当归挥发油及阿魏酸具有抑制子宫平滑肌收缩作用,当归水溶性及醇溶性的非挥发性成分具有兴奋子宫平滑肌作用。芍药中的主要成分芍药苷有较好的解痉作用,对大鼠子宫平滑肌的自发性收缩及催产素引起的收缩均有抑制作用,其配糖体对小鼠离体子宫,低浓度呈兴奋作用,高浓度呈抑制

作用。川芎浸膏能增强妊娠家兔离体子宫收缩,大剂量反而使子宫麻痹、收缩停止,川芎成分丁烯基酯内酯和丁基酯内酯有很强的抑制子宫收缩的作用,阿魏酸与中性成分川芎内酯也有解痉作用。当归散原方药理研究报道较少,本实验证实,复方当归散对大鼠离体子宫平滑肌具有显著的抑制收缩的作用,其作用是方中各药共同作用的结果。

催产素又名缩宫素,是垂体后叶素的主要成分,其主要作用为促进子宫平滑肌收缩。本实验结果亦表明催产素对大鼠离体子宫平滑肌有兴奋作用,主要体现在提高基线,增加频率上。此兴奋作用可以被当归散水提物对抗,而使其向正常离体子宫收缩和张力性收缩的水平调整,达到与正常值无显著性差异。其作用机制需要进一步探索。

[参考文献]

[1] 范永升. 全国高等中医药院校规划教材·金匱要略[M]. 北京:中国中医药出版社,2004:362.

[2] 黎清婵. 加味当归散治疗胎动不安 60 例疗效观察[J]. 湖南中医杂志,2004,20(4):33.

[3] 张丽荣. 加味当归散治先兆流产 27 例[J]. 铁道医学,1998,26(3):191.

[4] 罗文华,田颖刚. 黄芩提取物对小鼠子宫平滑肌的作用研究[J]. 江西中医学院学报,2000,12(2):73.

[5] 张操,付雷,林原,等. 黄芩苷对家兔离体子宫平滑肌的作用[J]. 现代生物医学进展,2009,9(6):1044.

[6] 王本祥. 现代中药药理与临床[M]. 天津:天津科技翻译出版公司,2004:487.

[7] 侯家玉,方泰惠. 全国高等中医药院校规划教材·中药药理学[M]. 北京:中国中医药出版社,2007:3.

[责任编辑 何伟]