

片姜黄对动物的终止妊娠作用

浙江人民卫生实验院药物研究所 张寅恭 沈康元 石其贤 卢凤英

我们在抗早孕药物筛选中,发现片姜黄有明显的终止动物妊娠作用。现将该实验结果报道于下。

实 验 材 料

实验用的片姜黄购自杭州和温州市药材公司,经本所生药室鉴定为姜科植物温郁金(*Curcuma aromatica* Salisb)的干燥根茎。实验用水煎剂:取片姜黄若干,加适量水,煮沸 30 分钟,倒出煎液,再加水煮沸 30 分钟,合并两次煎液,以棉花过滤后,再浓缩为 100%(生药 1 克/毫升)或 200% 溶液(pH 为 6~7),再经滤纸过滤,置滤液于冰箱内保存备用,使用期不超过 5 天。

方法与结果

1. 对小白鼠和家兔的终止妊娠作用

实验用小白鼠和家兔。健康小鼠系未生育过的昆明种成年雌小鼠,体重 28~35 克,与成年雄小鼠合笼后,每日检查雌鼠 1 次,发现阴栓作为妊娠第 1 天。小鼠分别于妊娠早期(6~7 天)、中期(10~14 天)和晚期(16~18 天)腹腔或皮下注射片姜黄水煎剂 5 或 10 克/公斤体重,每天 1 次,连续 2 天;片姜黄水煎剂经口喂服 50 克/公斤体重,每天 1 次,连续 2 天。小鼠于停药后 1~5 天解剖,检查子宫内胚胎发育情况,记录妊娠动物数,正常胚胎和坏死胚胎数。此外,在给药期间每日检查小鼠阴道 2 次,观察有无出血现象,凡阴道无出血,剖检时又无着床痕迹,则不列入计数。

健康雌性家兔,体重 2~3 公斤,经隔离 3~4 周,确定无孕后,肌注苯甲酸雌二醇 80 微克,24 小时后先后与有生育力的 2 只雄兔交配,于阴道内检出精子作为妊娠第 1 天,分别于妊娠早期(8~10 天)、中期(13~15 天)和晚期(23~25 天),腹腔或皮下注射片姜黄水煎剂 4~8 克/公斤,每天 1 次,连续 2~3 天,于停药后 3~7 天解剖,检查子宫,并记录胚胎数。

对照组小鼠和家兔均注射等量的生理盐水。

小鼠实验结果见表 1。结果表明腹腔或皮下注射片姜黄水煎剂对小鼠早、中、晚各期妊娠都有明显作

表 1 片姜黄对小鼠各期妊娠的作用

妊娠期	组别	剂量(克/公斤/天×天数)	给药途径	动物总数	妊娠动物数	终止妊娠率(%)
早 期	给药组	50×2	口服	10	9	10
		5×2	腹腔	10	1	90
		10×2	腹腔	10	1	90
		10×2	腹腔	10	0	100
		10×2	皮下	10	1	90
	对照组	生理盐水	腹腔	10	10	0
中 期	给药组	10×2	腹腔	10	1	90
	对照组	生理盐水	腹腔	10	10	0
晚 期	给药组	10×2	腹腔	10	1	90
	对照组	生理盐水	腹腔	10	10	0

用,终止妊娠率分别为 90~100%,口服给药则无效。

早期妊娠小鼠,在第 1 次给药后 18 小时左右可见阴道出血,数小时后大部分小鼠出血渐止。一般在第 2 次给药后 24 小时剖检,可在子宫内见到坏死变性胚胎,呈黑褐色小片,游离于宫腔中,有时可见坏死胚胎由阴道排出体外。停药 2~3 天后解剖,大部分小鼠子宫内已无游离胚胎。中期妊娠小鼠,给药 1 次后,于次日清晨可见阴道出血,出血量一般要比早期妊娠小鼠的为多,停药 1~3 天后解剖,可见子宫内有残胎,停药 5 天后解剖,大部分小鼠子宫内已无残胎,或仅见痕迹。妊娠晚期小鼠,给药 1 次后,大部分小鼠在 24 小时内娩出仔鼠,少数动物则在第 2 次给药后才娩出。娩出仔鼠大部分死亡,少数存活,其形态、大小均无异常。

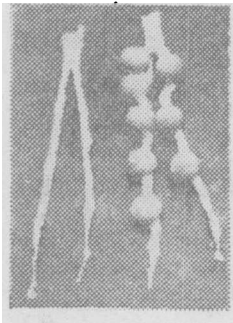
家兔实验结果见表 2。从表 2 中可见对照组 6 只家兔全部妊娠,其中 4 只在妊娠第 16~18 天解剖,胚胎发育正常,正常胎数平均为 7.8 只;另 2 只家兔足月娩出仔兔 9 只,平均为 4.5 只,均存活。对早期妊娠 2 只家兔采用片姜黄 4 克/公斤的试验中,1 只有终止妊娠作用,1 只无效;但当剂量增加到 8 克/公斤时,则 8 只早孕家兔全部终止妊娠。对 4 只妊娠中期给药家兔亦全部终止妊娠;皮下注射给药的 4 只晚期妊娠家兔,于停药 1~3 天全部流产,仔兔大部分死亡,少

表2 片姜黄对家兔各期妊娠的作用

妊娠期	组别	剂量(克/公斤/天×天数)	给药途径	动物总数	妊娠动物数	平均正常胎数(只)
早期	给药组	4×3	腹腔	2	1	2.5
		8×3	腹腔	4	0	0
		8×3	皮下	4	0	0
中期	给药组	8×3	腹腔	4	0	0
	对照组	生理盐水	腹腔	4	4	7.8
晚期	给药组	8×2	皮下	4	0	0*
	对照组	生理盐水	皮下	2	2	4.5

* 流产仔兔12只, 平均3只

数存活。流产仔兔形态和正常分娩仔兔无明显差异, 惟死亡的仔兔较小, 显系妊娠日不足, 早产所致。终止妊娠家兔在停药后2~7天解剖, 则妊娠早期(8~9天)给药的, 可见子宫内胚胎很小或仅见痕迹; 给药稍迟(13~15天)的, 子宫内胚胎比对照组的明显缩小, 变硬、坏死变形。见附图。



右: 对照组兔, 妊娠16天子宫, 胚胎发育正常。
左: 给药组兔, 妊娠第9天开始腹腔注射片姜黄(8克/公斤/天×3), 妊娠第14天解剖, 子宫内胚胎已被吸收

终止妊娠的小鼠和家兔子宫及其死亡胚胎组织学观察表明, 子宫内膜萎缩、解体, 胚胎组织已完全坏死。

2. 对小鼠子宫创伤性蜕膜形成的作用

小鼠子宫实验性蜕膜形成的方法, 按作者⁽¹⁾报道的方法进行。于小鼠假孕第4天, 在右侧子宫角1/3系膜对侧处穿一丝线, 同时皮下注射片姜黄水煎剂0.3克/只, 每天1次, 连续2天。于假孕第8天将动物处死, 取出两侧子宫, 按Greenwald法⁽²⁾, 以两侧子宫角重量之差, 为蜕膜瘤生成的指标, 并与对照组比较, 结果见表3。

从表3可以看出, 对照组假孕小鼠创伤性子宫蜕膜重量比对照组子宫角增加499.3%, 而给药组实验侧子宫角重量下降-1.5%, 蜕膜生长明显受到抑制。表明片姜黄具有明显的抗孕激素活性。

3. 黄体酮对片姜黄所致的早期流产的拮抗作用

妊娠7天小鼠20只, 分为2组, 每组10只。一

表3 片姜黄对小鼠子宫创伤性蜕膜形成的作用

组别	动物数	体重(克)	子宫重量(毫克)		实验侧子宫角重量增加(%)
			右侧	左侧	
给药组	10	27.6±1.5	67.1	68.1	-1.5
对照组	10	29.6±2.0	179.2	29.9	499.3

组每只小鼠腹腔注射片姜黄水煎剂10克/公斤, 同时皮下注射黄体酮(油溶液)1毫克; 另一组仅腹腔注射片姜黄水煎剂10克/公斤。两组均给药2天, 于停药后2~3天解剖。

结果单独腹腔注射片姜黄水煎剂的10只早期妊娠小鼠全部流产, 而在注射片姜黄水煎剂同时注射黄体酮的10只小鼠中仅1只流产, 证明黄体酮对片姜黄所致的小鼠早期流产有明显的拮抗作用。

4. 片姜黄的雌激素活性与抗雌激素活性

片姜黄的雌激素活性与抗雌激素活性测定采用Rubin等的未成熟小鼠子宫重量法。用21~22日龄雌小鼠25只, 分为5组, 每组5只。第1组为对照, 注射生理盐水; 第2组和第3组分别腹腔和皮下注射片姜黄水煎剂10克/公斤; 第4组皮下注射苯甲酸雌二醇1微克/只; 第5组在注射苯甲酸雌二醇(1微克/只)的同时, 再腹腔注射片姜黄水煎剂10克/公斤。各组均每天给药1次, 连续3天, 于停药后24小时解剖, 取出子宫称重。结果见表4。

表4 未成熟小鼠子宫对片姜黄的反应

组别	药物	给药途径	剂量	动物数	子宫重量* (毫克/克体重)
1	生理盐水	腹腔	0.1毫升/只/天×3	5	0.638±0.25
2	片姜黄	腹腔	10克/公斤/天×3	5	0.624±0.14
3	片姜黄	皮下	10克/公斤/天×3	5	0.584±0.19
4	苯甲酸雌二醇	皮下	1微克/只/天×3	5	3.220±0.35
5	苯甲酸雌二醇+片姜黄	腹腔	1微克/只/天×3 10克/公斤/天×3	5	3.200±0.34

* 表内数字为均值±标准误。2、3组与1组比较, 无明显差异, t 值分别为0.049、0.172, P 值均大于0.5; 4、5组与1组比较, 差异均非常显著, t 值分别为6.003、6.071, P 值均小于0.001; 4组与5组比较, 无明显差异, $t=0.041$, $P>0.5$

从表4可以看出, 给药片姜黄的两组小鼠子宫重量与对照组比较没有明显差异。只给苯甲酸雌二醇组与苯甲酸雌二醇加片姜黄组的小鼠子宫重量相比也无差别。表明片姜黄既无雌激素活性, 也无抗雌激素活性。

5. 片姜黄的急性半数致死量(LD₅₀)测定

用体重 21~25 克雌性小鼠 50 只, 分为 5 组, 每组 10 只, 由腹腔注射不同剂量的片姜黄水煎剂, 给药 1 次, 观察 72 小时, 记录死亡动物数。按寇氏(Kärber)法求得 LD_{50} 为 33.7 克/公斤, 标准误为 3.09 克/公斤。给药 5 分钟后, 小鼠活动减少, 大剂量组于半小时内全部死亡, 死前出现抽搐。低剂量组小鼠在给药后, 略呈安静状态, 第二天恢复正常。

讨 论

上述研究证明, 片姜黄对终止小鼠和家兔的早、中、晚期妊娠具有明显的作用: 对早期妊娠, 可使胚胎坏死、吸收或排出体外, 对晚期妊娠, 可使胎仔提早娩出。

妊娠维持的机理, 在妊娠的不同阶段可能不尽相同。从片姜黄对小鼠及家兔各期妊娠都有终止作用这一点来推测, 片姜黄的作用机理也可能不止一种。根据孕酮对片姜黄终止早期妊娠具有拮抗作用, 以及片姜黄可抑制小鼠蜕膜瘤发育来看, 片姜黄具有拮抗内源性孕酮的作用。在妊娠早期孕酮主要是由卵巢黄体分泌, 妊娠中期则由胎盘产生, 它对妊娠的维持都起着十分重要的作用。因此, 片姜黄拮抗内源性孕酮的作用, 可能是终止早期妊娠的机理之一。

据报道^[8], 片姜黄水煎剂和盐酸浸剂对动物离体和子宫都有明显的收缩作用, 作用时间相当持久, 发生阵发性收缩, 而且相当规律。这同我们在实验中观察到片姜黄可使小鼠及家兔妊娠晚期的胎仔和胎盘完整地排出或娩出是一致的。胎仔和胎盘的娩出或排出有赖于宫缩。由此看来, 片姜黄的终止妊娠作用很可能与它的增加子宫收缩作用有关。

但由于我们所用的片姜黄是水煎剂, 在未得到片姜黄终止妊娠的有效成分之前, 欲了解其确切的作用机理是不易的, 这有待今后的进一步研究。

在给药途径方面, 中草药最常用为口服。但在初筛姜黄时, 小鼠口服较大剂量片姜黄水煎剂效果较差, 以后改用腹腔注射, 才证明了片姜黄的终止妊娠作用。所以在筛选催产孕中草药时, 除了口服外, 还应使用多种给药途径, 以免漏掉有效药物。

小 结

片姜黄水煎剂不论腹腔或皮下注射(小鼠 5~10 克/公斤, 家兔 8 克/公斤)均能终止小鼠和家兔的各期(早、中、晚)妊娠, 但口服无效。片姜黄腹腔注射 LD_{50} 为 33.7 ± 3.09 克/公斤。片姜黄无雌激素和抗雌激素活性, 但有明显的抑制蜕膜生长作用, 黄体酮对片姜黄的早期流产有明显的拮抗作用。片姜黄终止动物妊娠的作用机理, 很可能是由于该药具有抗孕激素活性和收缩子宫作用。

本文曾于 1979 年 11 月在南京中国药学会第四届全国药理学学术会议药理组报告。

参 考 文 献

- (1) 浙江人民卫生实验院药物研究所避孕孕药研究组: 炔诺酮庚酸酯的生物学活性。动物学报 21(3):222, 1975。
- (2) Greenwald GS: The anti-fertility effects in pregnant rats of a single injection of estradiol cyclopentylpropionate. Endocrinol 69:1068, 1961.
- (3) 张言志: 子宫收缩药姜黄的药理作用。中华医学杂志 41(5):440, 1955。

针刺内关穴治疗癔病性失音

河南省焦作市人民医院新医科 何金贵

我科采用针刺内关穴治疗癔病性失音患者 38 例, 收到了良好效果, 现报道如下:

一、临床资料: 38 例均为女性, 年龄 21~30 岁, 均于精神因素后发病, 病程 1~4 天。

二、治疗方法及疗效: 取穴内关(双), 进针 1~1.5 寸, 给予中强度刺激。全部病例均一次治愈。

三、病案举例: 张××, 女, 26 岁。1978 年 10 月 27 日因争吵恼怒而引起大哭, 继即失音。曾在本大队

卫生室治疗无效, 3 天后来我科就诊。检查: 无其他病理体征, 能理解问话, 但不能回答。经针刺内关(双)约半分钟后即能发音, 答问如常。

四、体会: 中医认为本病多因暴怒所伤, 致使气机紊乱而突然发病。内关为心包经的络穴, 它有宽胸、理气、和胃、宁心、安神的作用。《内经》云: “膻中者, 臣使之官, 喜乐出焉。”(此处所言膻中, 系指心包经)故应用针刺内关穴治疗本病, 多能应手奏效。