

# 芫花酯甲的子宫收缩和致热作用

吕欣然 陈淑梅 (昌潍医学院药理教研室, 潍坊 261000)

**提要** 芫花酯甲显著地增强离体及在体子宫的节律性收缩。实验还对宫体与宫颈, 已孕子宫与未孕子宫以及宫腔给药与 iv 的作用差别进行了比较。芫花酯甲的致热作用可能是通过内生性致热原引起的。

**关键词** 芫花酯甲; 子宫收缩; 致热作用; 内生性致热原

子宫颈植入芫花 (*Daphne genkwa*) 根可以催生<sup>(1)</sup>。根中含芫花酯甲(yuanhuacine)<sup>(2)</sup>, 可引产。本文观察芫花酯甲对动物离体及在体子宫的作用, 分析了临床应用中最常见的致热作用的机理。

## 方法与结果

### 一、对离体及在体子宫的作用

1. 离体子宫实验 参考催产素生物鉴定法<sup>(3)</sup>, 用大鼠和豚鼠各 12 只, 其中初孕及用雌激素者各半, 将动物分为 4 组, 每只动物 2 条子宫角和 1 条子宫颈分别用 Magnus 氏法制备标本, 以收缩张力的增强为主要指标。

15 只大鼠宫角累积加入芫花酯甲 0.01 μg/ml, 其收缩张力明显增强(图 1)且仍保持一定节律, 并随浓度的增加而增强。另 5 只未孕子宫角在加入本药 0.07 μg/ml 后可激起兴奋, 若在此作用的基础上加入雌二醇 0.2 mg, 其收缩张力、幅度及频率均较单纯芫花酯甲作用为强, 显示雌二醇与芫花酯甲对宫角的兴奋有一定的协同效果。

10 只大鼠宫颈用药量同宫角, 或高于宫角 2-3 倍, 其收缩张力、幅度及频率均不见明显增强, 也不为雌二醇增强, 说明雌二醇与芫花酯甲对宫颈无明显协同作用。

20 只豚鼠宫角用药量与大鼠宫角相同, 但其收缩张力、幅度及频率均明显较大鼠为强,

甚至使其出现较长时间的持续收缩状态。10 只豚鼠宫颈用药量与大鼠宫颈相同, 除其收缩张力略显增强外, 幅度及频率无甚反应。

用 2 只大鼠及 2 只豚鼠的宫角与宫颈进行比较实验, 观察到芫花酯甲 5 μg 的效能与脑垂体后叶素 0.5 U 的作用相近似。

2. 在位子宫实验 成年家兔 6 只, 体重约 2 kg。其中 3 兔在戊巴比妥钠 iv 麻醉下剖腹, 用在位子宫悬垂法记录宫缩。宫腔内注射芫花酯甲 100 μg/kg。9 次结果发现在 3-5 min 内即可出现强烈的宫缩。另 3 只兔宫腔注射生理盐水, 而 iv 芫花酯甲 100 μg/kg 后观察 2 h, 均未见明显的宫缩。

**二、致热作用** 参考热原检查法<sup>(4)</sup>用兔 68 只及豚鼠 12 只记录直肠温度 3 次, 求其平均值做为对照, 给芫花酯甲后记录体温。

#### 1. 不同给药途径的致热作用

8 只豚鼠在乙醚浅麻及无菌条件下剖腹, 宫腔注射芫花酯甲 50 μg/kg 后闭腹, 包扎, 记录用药前后的体温变化。结果发现肛温升高  $0.90 \pm (SD) 0.06^{\circ}\text{C}$  ( $P < 0.05$ )。4 只豚鼠宫腔内注射生理盐水, 未见明显体温变化。

5 只兔 iv 芫花酯甲 100 μg/kg 体温升高  $0.80 \pm 0.06^{\circ}\text{C}$  ( $P < 0.01$ )。

11 只兔用人工方法在背部 sc 25 ml 空气造成人工气腔, 腔内注入芫花酯甲 100-200 μg/kg 复制炎症肉芽囊<sup>(5)</sup>, 体温升高  $1.05 \pm 0.10^{\circ}\text{C}$  ( $P < 0.01$ ), 比 4 只兔的松节油炎症肉芽囊所致的发热作用为弱(图 2)。

#### 2. 致热机理的分析

1) 内生性致热原的观察 取芫花酯甲复

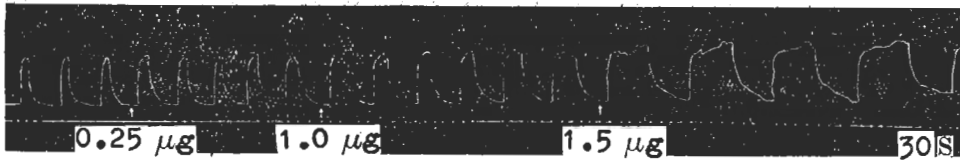


图 1. Effects of yuanguanine 0.01  $\mu\text{g/ml}$  on isolated rat uterine horns

制肉芽囊导致发热的兔血清，在无菌条件下再分别给 11 只正常兔 iv 0.5-1.0 ml 可引起体温升高  $0.95 \pm 0.08^\circ\text{C}$  ( $P < 0.01$ ) 说明血清内可能含有致热物质。此种发热血清经胃蛋白酶处理 (每 ml 血清加 10 mg 胃蛋白酶置室温下 30 min 以破坏其致热性)，再给 9 只正常兔 iv 未见明显发热反应 ( $0.34 \pm 0.05^\circ\text{C}$ ,  $P > 0.05$ ) (图 3)。

为观察正常兔血清能否致热，给 5 只兔各 iv 正常血清 1 ml 均未见发热反应 ( $0.22 \pm 0.09^\circ\text{C}$ ,  $P > 0.05$ )。

取因肉芽囊机化而体温已消退的 5 兔肉芽囊内渗出液，以其滤液再分别给原兔 iv 0.5-1 ml，可重又引起明显发热反应 ( $0.98 \pm 0.18^\circ\text{C}$ ,  $P < 0.01$ )，若事先将渗出液经胃蛋白酶处理 (方法同前) 或加热  $90^\circ\text{C}$  30 min 灭活后，再给另 5

只兔 iv 则未见明显发热反应 ( $0.10 \pm 0.06^\circ\text{C}$ ,  $P > 0.05$ )。表明炎性渗出液中的致热原可能为内生性致热原，是通过血流而致热的。

2) 乙酰水杨酸的降温作用 用兔 5 只 ig 乙酰水杨酸 0.5 g/kg bid x 3 d. 末次 ig 后 4 h 在肉芽囊中注入芫花酯甲，按一定间隔时间记录体温，未发现芫花酯甲的通常致热作用 (图 2)。表明乙酰水杨酸可阻滞芫花酯甲的致热作用。

## 讨 论

关于芫花引产的机理，众说不一。有人认为<sup>(6)</sup>芫花能促使蜕膜细胞分泌前列腺素导致宫缩，也有人<sup>(7)</sup>提出了胎盘蜕膜的退变与坏死是宫缩主要机理的意见，据我们的实验结果来看，直接兴奋子宫平滑肌，增强其节律性收缩可能是引产的原因之一。

本文结果表明芫花酯甲有普遍致热作用，无论宫腔、iv 或 sc 给药都能引起发热。芫花酯甲的致热作用是通过血运产生的，如果阻碍

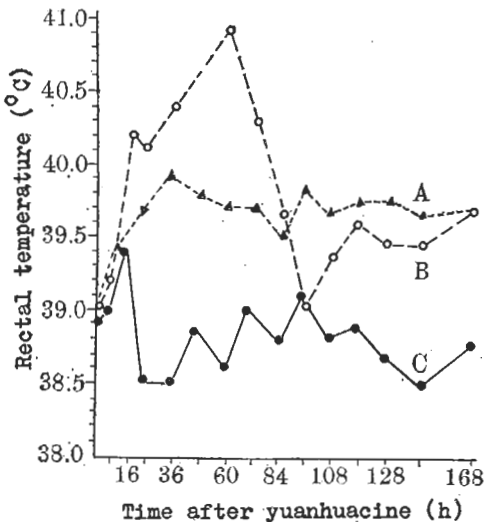


图 2. Pyrogenic action after injection of drugs into the subcutaneous "granuloma pouch" in rabbits (2-2.5 kg). A) yuanguanine 200  $\mu\text{g/kg}$ . B) turpentine oil 0.2 ml/kg. C) yuanguanine after the rabbit was given intragastrically acetyl salicylic acid 0.5 g/kg bid x 3 d.

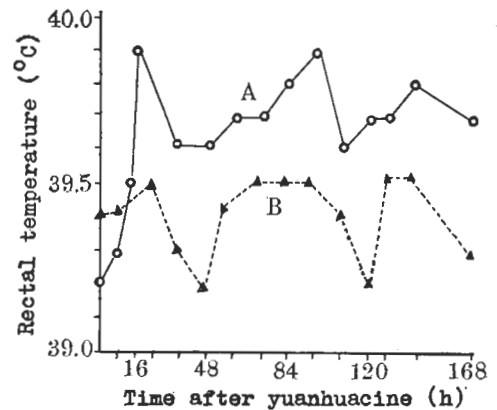


图 3. A) Pyrogenic action of iv 0.5-1 ml of the serum of another rabbit made febrile by injection of yuanguanine into the subcutaneous "granuloma pouch". B) When the serum was previously treated by pepsin

致热物质吸收入血(肉芽囊壁增生机化), 则致热作用消失; 同时, 耐热性及热原破坏性实验表明, 血清和渗出液滤液中的致热物质属内生性致热物<sup>(8)</sup>, 引起发热的原因, 可能是由于芫花酯甲作为一外因性激活因子, 激活了原存在于WBC等组织细胞中的非活化型内生性致热原前驱物, 使其转变为有致热作用的热原, 通过渗透性增高的细胞膜将此种内生性致热原释放在血中作用于中枢所致。目前认为<sup>(9)</sup>致热原的作用是降低了位于视前区—丘脑下部前区的热敏神经原的敏感性, 提高了其调定点的缘故, 而水杨酸类的退热作用则是提高热敏神经原的敏感性, 降低其调定点的关系。通过乙酰水杨酸退热实验表明: 芫花酯甲的致热作用可能是通过体内产生的内生性致热原作用于视前区—丘脑下部前区的体温调节整合中枢的结果。

此外, 前列腺素可以致热。故在芫花致热

过程中, 前列腺素所起的作用如何, 有待探讨。

**致谢** 宋汉英教授审阅, 解放军第89医院提供药物并参加部分实验工作。我室刘雪君、陈维宁两同志参加部分工作。

### 参 考 文 献

- 1 世界书局编. 中国药学大辞典(上). 新1版. 北京: 人民卫生出版社, 1956:741—2
- 2 应百平、王成瑞、周炳南、潘百川、刘嘉森. 化学学报 1977年5月; 35(1, 2):103
- 3 中华人民共和国药典二部. 1977年版. 附录90
- 4 同上. 附录53
- 5 Selye H. *Proc Soc Exp Biol Med* 1953 Feb; 82(2):328
- 6 王振海、陈之磊、应国华. 中华妇产科杂志 1979年4月; 14(2):125
- 7 梁耀光. 同上 1979年10月; 14(4):290
- 8 上田英雄、武内重五郎、丰仓康夫. 发热(临床症状シリーズ5). 第1刷. 东京: 南江堂, 1978:16—25
- 9 Wit A. Wang SC. *Am J Physiol* 1968 Nov; 215(5):1160

*Acta Pharmacologica Sinica* 1981 Sep; 2 (3): 186—188

## UTERINE CONTRACTION AND PYROGENIC ACTION OF YUANHUACINE

LÜ Xin-ran, CHEN Shu-mei

(Department of Pharmacology, Chang Wei Medical College, Weifang 261000)

**ABSTRACT** Yuanhuacine is a new diterpenoid isolated from *Daphne genkwa*. Rats (0.3 kg) and guinea pigs (0.6—0.8 kg) were used. Effects of yuanhuacine (0.01 µg/ml) on isolated uteri *in vitro* and yuanhuacine (intra-uterine 100 µg/kg) on uteri *in situ* were studied. The uterine contractions were all augmented, stronger in uterine bodies and pregnant uteri than in uterine Cervix and non-pregnant uteri. No augmentation was seen after iv 100 µg/kg in rabbits.

The rectal temperature of guinea pigs rose  $0.90 \pm 0.06^\circ\text{C}$  after intra-uterine

injections of yuanhuacine 50 µg/kg. The temperature of rabbits rose  $0.80 \pm 0.06^\circ\text{C}$  after iv 100 µg/kg, and rose  $1.05 \pm 0.10^\circ\text{C}$  after yuanhuacine was injected 100—200 µg/kg into the subcutaneous “granuloma pouch”. Intragastric gavage of acetylsalicylic acid in rabbits prevented the pyrogenic action. The sera of febrile rabbits contained certain endogenous pyrogens which were destroyed by pepsin.

**KEY WORDS** yuanhuacine; uterine contraction; pyrogenic action; endogenous pyrogens