

川芎挥发油治疗原发性痛经的作用研究

Research on effects of essential oil of *Ligusticum chuanxiong* on primary dysmenorrhea

临床与基础
桥接研究

Clinical and Basic
Bridging Research

马凤至^{1a}, 熊亮^{1a,1b}, 冯芮^{1a},
刘娟^{1a}, 周勤梅^{1a,1c}, 戴鸥^{1a}

(1. 成都中医药大学, a. 药学院 西南特色中药资源国家重点实验室; b. 医学技术学院; c. 中药创新研究院, 四川 成都 611137)

MA Feng-zhi^{1a}, XIONG Liang^{1a,1b},
FENG Rui^{1a}, LIU Juan^{1a},
ZHOU Qin-mei^{1a,1c}, DAI Ou^{1a}

(1. a. State Key Laboratory of Southwestern Chinese Medicine Resources, School of Pharmacy; b. College of Medical Technology; c. Innovation Institute of Chinese Medicine and Pharmacy, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 611137, Sichuan Province, China)

基金项目:国家自然科学基金面上基金资助项目(82374152);国家自然科学基金优秀青年基金资助项目(82022072);四川省自然科学基金资助项目(2024NSFSC1830);四川省科技创新人才计划基金资助项目(2023JDRC0041)

作者简介:马凤至(2000-),女,硕士研究生,主要从事中药药效物质基础的相关研究

通信作者:戴鸥,副教授,硕士生导师

Tel: (028)65484412

E-mail: daiou@cdutcm.edu.cn

摘要:目的 探讨川芎挥发油对原发性痛经(PD)的治疗作用,并初步探讨其作用机制。方法 将48只雌性未孕KM小鼠随机分为空白组、模型组、阳性对照组和低、中、高剂量实验组。除空白组外,其余组均灌胃戊酸雌二醇构建PD小鼠模型。从第7天开始,上午空白组和模型组均灌胃给予等体积的蒸馏水,阳性对照组灌胃给予120 mg·kg⁻¹布洛芬溶液,低、中、高剂量实验组分别灌胃给予22、44、88 mg·kg⁻¹川芎挥发油溶液,连续5 d。用酶联免疫吸附试验法检测小鼠子宫组织中缩宫素(OT)和前列腺素F_{2α}(PGF_{2α})含量。用缩宫素诱导的大鼠离体子宫收缩模型,通过不同阻断药(吲哚美辛、甲磺酸酚妥拉明、盐酸普萘洛尔、硫酸阿托品、盐酸苯海拉明、盐酸雷尼替丁和硝苯地平)预孵育的方式来探究川芎挥发油舒张子宫平滑肌作用机制。结果 空白组、模型组、阳性对照组和低、中、高剂量实验组的OT含量分别为(3.57±0.81)、(5.54±0.60)、(4.63±0.75)、(4.15±0.76)、(4.04±1.19)和(3.67±0.66) pg·mg⁻¹, PGF_{2α}含量分别为(1.22±0.38)、(2.53±0.45)、(1.84±0.52)、(1.30±0.31)、(1.21±0.35)和(0.48±0.15) pg·mg⁻¹。模型组的上述指标与低、中、高剂量实验组和空白组、阳性对照组相比,在统计学上差异均有统计学意义(P<0.01, P<0.05)。在预孵育吲哚美辛、甲磺酸酚妥拉明和硫酸阿托品后,川芎挥发油的舒张子宫平滑肌作用明显减弱;在盐酸普萘洛尔、盐酸苯海拉明、盐酸雷尼替丁和硝苯地平预孵育后,川芎挥发油的舒张子宫平滑肌活性未发生明显变化。结论 川芎挥发油对PD具有显著的治疗作用,其机制可能与抑制环氧合酶、阻断α以及M受体有关。

关键词:川芎;挥发油;原发性痛经;子宫平滑肌;作用机制

DOI:10.13699/j.cnki.1001-6821.2025.08.015

中图分类号:R28 **文献标志码:**A

文章编号:1001-6821(2025)08-1132-06

Abstract: Objective To explore the effects of essential oil of *Ligusticum chuanxiong* (LCEO) on primary dysmenorrhea (PD) and preliminarily its mechanism of action. **Methods** Forty-eight female non-pregnant KM mice were randomly divided into blank group, model group, positive control group and experimental - L, - M, - H groups. Except for the blank group, the remaining groups were gavaged with estradiol valerate to establish the PD mouse model. Starting from the 7th day, the blank group and the model group were gavaged with equal volumes of distilled water in the morning, the positive control group was administered 120 mg·kg⁻¹ of ibuprofen solution by gastric lavage, while the low, medium, and high dose experimental groups were gavaged with 22, 44 and 88 mg·kg⁻¹ of LCEO, respectively, for 5 consecutive days. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was used to measure the

levels of oxytocin (OT) and prostaglandin $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$) in mice uterine. Using the oxytocin - induced rat isolated uterine contraction model, the study explored the mechanism of LCEO in relaxing uterine smooth muscle through preincubation with different blocking agents (Indomethacin, phentolamine mesylate, propranolol hydrochloride, atropine sulfate, diphenhydramine hydrochloride, ranitidine hydrochloride and nifedipine). **Results** The OT contents in the blank group, model group, positive control group and experimental - L, - M, - H groups were (3.57 ± 0.81) , (5.54 ± 0.60) , (4.63 ± 0.75) , (4.15 ± 0.76) , (4.04 ± 1.19) and (3.67 ± 0.66) $\text{pg} \cdot \text{mg}^{-1}$; the $PGF_{2\alpha}$ contents were (1.22 ± 0.38) , (2.53 ± 0.45) , (1.84 ± 0.52) , (1.30 ± 0.31) , (1.21 ± 0.35) and (0.48 ± 0.15) $\text{pg} \cdot \text{mg}^{-1}$, respectively. The above indexes in the model group were compared with the experimental - L, - M, - H and blank, positive control groups, there were statistically significant differences in all comparisons ($P < 0.01$, $P < 0.05$). After preincubation with indomethacin, phentolamine mesylate, and atropine sulfate, the relaxant effect on uterine smooth muscle of LCEO was significantly weakened. After preincubation with propranolol hydrochloride, diphenhydramine hydrochloride, ranitidine hydrochloride and nifedipine, the relaxant effect on uterine smooth muscle of LCEO did not show any significant changes. **Conclusion** LCEO has a significant effect on primary dysmenorrhea, and its mechanism may be related to inhibiting cyclooxygenase and blocking receptors α and M.

Key words: *Ligusticum chuanxiong Hort.*; essential oil; primary dysmenorrhea; uterine smooth muscle; mechanism of action

原发性痛经(primary dysmenorrhea, PD)是指无盆腔疾病的月经期疼痛^[1],其发生时往往出现子宫痉挛且常伴随疼痛产生,严重影响青春期及年轻女性的正常生活与工作^[2]。从中医治疗痛经的经验来看,痛经病因属“寒、瘀、虚”。叶嘉慧等^[3]认为痛经作为痛经的一类,其发生可以概括为“不通”或者“不荣”2个方面。中医学认为痛经的发病多为瘀阻所致,因此临床治疗也多从活血化瘀角度出发,治疗效果显著^[4]。川芎作为代表性活血化瘀药,在多种治疗妇科痛经的方剂中均有记载。本课题组前期发现,川芎中重要活性部位挥发油对缩宫素(oxytocin, OT)诱导的大鼠离体子宫平滑肌收缩有显著抑制作用^[5]。本研究用小鼠PD模型以及OT诱导的大鼠离体子宫收缩模型,进一步研究了川芎挥发油治疗痛经的作用。

材料与方法

1 材料

动物 健康成年雌性未孕 KM 小鼠,鼠龄 2 个月,体质量 (20 ± 2) g,健康成年未孕 SD 大鼠,鼠龄 2 个月,体质量 220 ~ 260 g,均购自斯贝福(北京)生物技术有限公司。动物许可证号:SCXK(京)2019-0010、SCXK(京)2024-0001。本实验经成都中医药大学伦理委员会批准(伦理批号:2024017)。

药品与试剂 川芎饮片,批号:220937,产地:四川,购自四川新荷花中药饮片股份有限公司,经成都中医药大学高继海副教授鉴定为川芎根茎;布洛芬缓

释胶囊,规格:每粒 0.4 g,批号:M27M,批准文号:国药准字 H20013062,购自中美天津史克制药有限公司;戊酸雌二醇,规格:每片 1 mg,批号:789A,批准文号:国药准字 J20171038,购自拜耳医药保健有限公司广州分公司;缩宫素注射液,规格:每支 10 U,批号:230705,批准文号:兽药字 163231571,购自上海全宇生物科技动物药业有限公司;盐酸维拉帕米,规格:每瓶 50 mg,批号:100223-202103,购自中国食品药品检定研究院;吲哚美辛,规格:每瓶 20 mg,批号:S172302,甲磺酸酚妥拉明,规格:每瓶 25 mg,批号:S203802,盐酸普萘洛尔,规格:每瓶 10 mg,批号:S407604,硝苯地平,规格:每瓶 50 mg,批号:S108801,均购自美国 Selleck 公司;硫酸阿托品,规格:每瓶 20 mg,批号:AFCE1004,盐酸苯海拉明,规格:每瓶 20 mg,批号:AFCI1251,盐酸雷尼替丁,规格:每瓶 20 mg,批号:MRCI1201,均购自成都埃法生物科技有限公司。二甲基亚砜(dimethyl sulfoxide, DMSO),购自北京索莱宝科技有限公司;OT、前列腺素 $F_{2\alpha}$ (prostaglandin $F_{2\alpha}$, $PGF_{2\alpha}$) 酶联免疫吸附试验(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)试剂盒,均购自武汉伊莱瑞特生物科技股份有限公司。

仪器 P13516 Powerlab 多功能生理记录仪、ML0186 离体组织器官恒温灌流系统,均为澳大利亚埃德仪器国际贸易上海有限公司产品;BP221S 电子天平,德国 Sartorius 公司产品。

2 实验方法

2.1 溶液配制

川芎挥发油溶液 用水蒸气蒸馏法提取川芎挥发

油,取川芎饮片4 kg,粉碎机打成粉,加入10倍量水,浸泡2 h,提取9 h^[6],用无水硫酸钠除水,最后避光密封储存于-20℃冰箱中备用。小鼠实验时用5‰的羧甲基纤维素钠将挥发油稀释至8.80 mg·mL⁻¹的母液备用;大鼠离体子宫平滑肌收缩实验时用DMSO配制成160 mg·mL⁻¹的溶液,备用。

布洛芬溶液 取布洛芬1.20 g溶解在5‰羧甲基纤维素钠100 mL中,制成质量浓度为12 mg·mL⁻¹的母液,备用。

盐酸维拉帕米溶液 取盐酸维拉帕米粉末1.97 mg溶解在DMSO 0.40 mL中,制成浓度为1×10⁻² mol·L⁻¹的母液,实验时再加入DMSO稀释成5×10⁻⁴ mol·L⁻¹使用。

2.2 模型构建、动物分组与给药方法^[7]

将KM小鼠在正常光照和适宜温度的环境中,适应性喂养5 d,随机选取8只KM小鼠作为空白组,其他小鼠随机分为模型组、阳性对照组和低、中、高剂量实验组,每组8只。以戊酸雌二醇联合缩宫素复制小鼠PD模型(晚上灌胃戊酸雌二醇,第1和10天的剂量为4 mg·kg⁻¹,第2~9天的剂量为3 mg·kg⁻¹)。从第7天开始,上午空白组和模型组均灌胃给予等体积的蒸馏水,阳性对照组灌胃给予120 mg·kg⁻¹布洛芬溶液,低、中、高剂量实验组分别灌胃给予22、44、88 mg·kg⁻¹川芎挥发油溶液,连续5 d。末次给药1 h后,每只小鼠腹腔注射缩宫素2 U。腹腔注射缩宫素后,出现扭体反应即可证明PD小鼠模型建立成功。

2.3 样本采集

在注射缩宫素1 h后,用戊巴比妥钠麻醉并处死小鼠,分离子宫,剔除周围脂肪,收集子宫组织。随机选取部分子宫以4%多聚甲醛固定,剩余组织-80℃保存,备用。

2.4 子宫组织病理学观察^[8]

将子宫组织固定在多聚甲醛中24 h后,依次进行脱水、包埋、切片,经苏木精-伊红(hematoxylin-eosin, HE)染色后,在显微镜下进行镜检,最后进行图像采集和分析。

2.5 ELISA法检测OT和PGF_{2α}水平^[9-10]

取出-80℃保存的子宫组织,制成匀浆,严格按照ELISA检测试剂盒的说明书步骤进行操作,检测子宫组织中OT和PGF_{2α}的含量。

2.6 大鼠离体子宫平滑肌肌条的制备^[5]

取SD大鼠,实验前2 d每晚灌胃8 mg·kg⁻¹戊酸雌二醇复制动情期大鼠模型,第3天进行离体实验

时,用戊巴比妥钠麻醉并处死大鼠,迅速剖取子宫,转移至盛有洛氏液的大皿中,去除多余的脂肪组织。最后取处理好的子宫组织,每段约2~3 cm,将肌条的一端固定于盛有洛氏液的浴槽[温度(37.0±0.5)℃],另一端连接在张力换能器上,使子宫肌条负重1 g,并且持续性通气。

2.7 川芎挥发油对OT诱导的子宫收缩的影响^[11]

按照“2.6”的方法制备子宫肌条,将处理好的子宫肌条在洛氏液中平衡30 min左右,加入8×10⁻³ U·mL⁻¹的OT刺激子宫肌条,收缩稳定约10 min后,实验组累积加入川芎挥发油(终质量浓度依次为0.01、0.02、0.04、0.08、0.16 mg·mL⁻¹),空白组用相应体积的DMSO,阳性对照组累积加入盐酸维拉帕米(终浓度依次为3.13×10⁻⁸、6.25×10⁻⁸、1.25×10⁻⁷、2.50×10⁻⁷、5.00×10⁻⁷ mol·L⁻¹),时间间隔为5 min。用生理记录仪分析系统记录子宫收缩的曲线,并计算给药后子宫平滑肌的收缩张力抑制率。收缩张力抑制率=(给药前参数-给药后参数)/给药前参数×100%。

2.8 川芎挥发油对不同阻断药预孵育的子宫肌条的影响^[12]

按照“2.6”的方法制备子宫肌条,将子宫肌条在洛氏液中稳定约30 min后,分别用不同的阻断药(1×10⁻⁵ mol·L⁻¹吲哚美辛、1×10⁻⁶ mol·L⁻¹甲磺酸酚妥拉明、1×10⁻⁵ mol·L⁻¹盐酸普萘洛尔、2×10⁻⁵ mol·L⁻¹硫酸阿托品、2×10⁻⁶ mol·L⁻¹盐酸苯海拉明、2×10⁻⁵ mol·L⁻¹盐酸雷尼替丁和5×10⁻⁹ mol·L⁻¹硝苯地平)预孵育子宫肌条10 min,随后加入8×10⁻³ U·mL⁻¹的OT刺激子宫肌条,稳定收缩10 min后加入0.08 mg·mL⁻¹川芎挥发油。记录给药后10 min内的数据,收缩张力抑制率计算方式见“2.7”,将以上得到的数据与未给予阻断药的数据进行对比分析。

3 统计学处理

用SPSS 25.0软件进行统计分析。实验数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示,数据符合正态性分布和方差齐性时,多组间比较时用单因素方差分析(one-way analysis of variance, ANOVA);数据不符合正态性或方差齐性时,比较用非参数检验。

结 果

1 各组小鼠子宫组织病理学的变化情况

低、中、高剂量实验组分别给予22、44、88

mg · kg⁻¹ 川芎挥发油;阳性对照组给予 120 mg · kg⁻¹ 布洛芬溶液;空白组和模型组均给予等体积的蒸馏水。

HE 染色结果显示:空白组子宫黏膜突起丰富,黏膜上皮细胞排列整齐,黏膜内可见散在分布的子宫腺,腺上皮形态结构完整,未有明显病理损伤改变;模型组子宫样本出现组织病理损伤,主要表现为子宫黏膜层变薄,固有层内有大量炎性细胞浸润(矩形框),上皮细胞变性呈空泡样改变或坏死、脱落(圆形框),表明小鼠 PD 模型建立成功;经布洛芬和川芎挥发油干预后,上述病理变化得以改善,子宫黏膜突起变得丰富,黏膜上皮细胞排列整齐,炎性浸润减少,上皮细胞变形减少。结果见图 1。

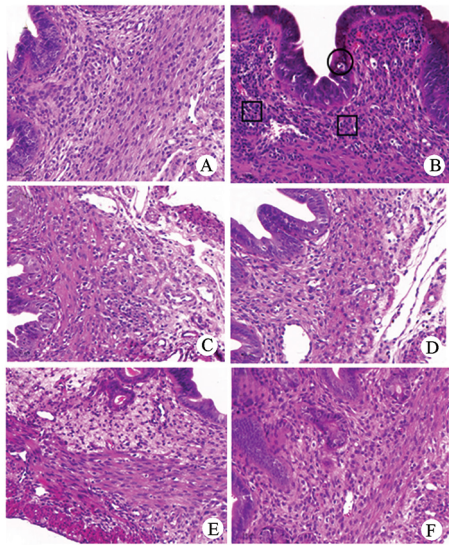


图 1 各组小鼠子宫组织病理学的变化情况(苏木精-伊红, ×300)

Figure 1 Histopathological changes in mouse uterine tissues in each group (hematoxylin-eosin, ×300)

Ectangular frame: Infiltration of inflammatory cells; Circular frame: Epithelial cell degeneration exhibiting vacuolar changes or necrosis and desquamation; A: Blank group, distilled water; B: Model group, distilled water; C: Positive control group, 120 mg · kg⁻¹ ibuprofen solution; D, E, F: Experimental -L, -M, -H groups, 22, 44, 88 mg · kg⁻¹ essential oil of *Ligusticum chuanxiong* (LCEO) solution, respectively.

2 川芎挥发油对子宫组织 OT、PGF_{2α}含量的影响

模型组与空白组比较,小鼠子宫的 OT 和 PGF_{2α} 含量均显著增加,在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.01$)。阳性对照组与低、中、高剂量实验组小鼠子宫的 OT 和 PGF_{2α} 含量均较模型组显著减少,在统计学上差异均有统计学意义($P < 0.01$, $P < 0.05$)。结果见表 1。

表 1 川芎挥发油(LCEO)对小鼠子宫组织中缩宫素(OT)和前列腺素 F_{2α}(PGF_{2α})含量的影响($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Effects of LCEO on oxytocin (OT) and prostaglandin F_{2α} (PGF_{2α}) content in mice uterine tissues($\bar{x} \pm s$)

Group	Dose (mg · kg ⁻¹)	n	OT (pg · mg ⁻¹)	PGF _{2α} (pg · mg ⁻¹)
Blank	-	8	3.57 ± 0.81	1.22 ± 0.38
Model	-	8	5.54 ± 0.60 ^{##}	2.53 ± 0.45 ^{##}
Positive control	120.00	8	4.63 ± 0.75 [*]	1.84 ± 0.52 [*]
Experimental -L	22.00	8	4.15 ± 0.76 ^{**}	1.30 ± 0.31 ^{**}
Experimental -M	44.00	8	4.04 ± 1.19 ^{**}	1.21 ± 0.35 ^{**}
Experimental -H	88.00	8	3.67 ± 0.66 ^{**}	0.48 ± 0.15 ^{**}

Compared with blank group, ^{##} $P < 0.01$; Compared with model group, ^{*} $P < 0.05$, ^{**} $P < 0.01$.

3 大鼠离体子宫实验结果

3.1 川芎挥发油对 OT 诱导的大鼠子宫肌条收缩的影响

实验组给予川芎挥发油(终质量浓度依次为 0.01、0.02、0.04、0.08、0.16 mg · mL⁻¹),阳性对照组给予盐酸维拉帕米(终浓度依次为 3.13 × 10⁻⁸、6.25 × 10⁻⁸、1.25 × 10⁻⁷、2.50 × 10⁻⁷、5.00 × 10⁻⁷ mol · L⁻¹),空白组给予相应体积的 DMSO。

累积给予 0.01、0.02、0.04、0.08、0.16 mg · mL⁻¹ 川芎挥发油后,收缩张力抑制率分别为(5.24 ± 3.12)%、(20.14 ± 6.37)%、(42.03 ± 8.90)%、(66.84 ± 9.13)% 和 (87.17 ± 5.38)%,这说明川芎挥发油对 OT 诱导引起的子宫肌条收缩有明显的舒张作用,并且这种舒张作用具有浓度依赖性;累积给予 3.13 × 10⁻⁸、6.25 × 10⁻⁸、1.25 × 10⁻⁷、2.50 × 10⁻⁷、5.00 × 10⁻⁷ mol · L⁻¹ 盐酸维拉帕米后,收缩张力抑制率分别为(7.33 ± 3.43)%、(31.03 ± 8.63)%、(54.06 ± 9.99)%、(70.50 ± 8.01)% 和 (80.94 ± 5.38)%,这说明盐酸维拉帕米也能呈浓度依赖性地舒张离体子宫;给予 DMSO 对子宫肌条没有明显的舒张作用。川芎挥发油和盐酸维拉帕米的半最大效应浓度(concentration for 50% of maximal effect, EC₅₀)分别为(0.05 ± 0.01) mg · mL⁻¹ 和 (0.14 ± 0.03) μmol · L⁻¹。结果见图 2。

3.2 不同阻断药对川芎挥发油舒张子宫平滑肌作用的影响

在吲哚美辛、甲磺酸酚妥拉明、硫酸阿托品预孵育后,川芎挥发油的舒张子宫平滑肌活性均明显变弱,在统计学上差异均有统计学意义($P < 0.01$, $P < 0.05$);在盐酸普萘洛尔、盐酸苯海拉明、盐酸雷尼替代和硝苯地平预孵育后,川芎挥发油的舒张子宫平滑肌活性均未发生明显变化,在统计学上差

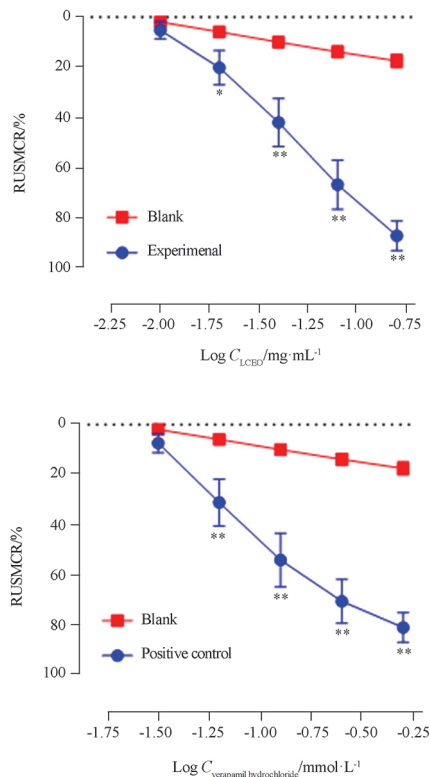


图2 LCEO对OT诱导的子宫收缩的影响

Figure 2 Effect of LCEO on OT-induced uterine contraction

Experimental group: 0.01, 0.02, 0.04, 0.08, 0.16 $\text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ LCEO; Positive control group: 3.13×10^{-8} , 6.25×10^{-8} , 1.25×10^{-7} , 2.50×10^{-7} , $5.00 \times 10^{-7} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ verapamil hydrochloride; Blank group: Dimethyl sulphoxide; RUSMCR: Relaxation of uterine smooth muscle contraction rate; Compared with blank group, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$.

异均无统计学意义(均 $P > 0.01$)。结果见表2和图3。

表2 不同阻断药对LCEO舒张子宫平滑肌张力抑制率的影响($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Effects of different blockers on the relaxation of uterine smooth muscle contraction rate (RUSMCR) of LCEO($\bar{x} \pm s$)

Group	Dose ($\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)	<i>n</i>	RUSMCR of LCEO(%)
LCEO control	—	8	75.58 ± 3.44
Indomethacin	1×10^{-5}	8	$58.42 \pm 4.85^{**}$
Phentolamine mesylate	1×10^{-6}	8	$66.36 \pm 7.36^{*}$
Propranolol hydrochloride	1×10^{-5}	8	72.68 ± 4.95
Atropine sulfate	2×10^{-5}	8	$65.52 \pm 8.75^{*}$
Diphenhydramine hydrochloride	2×10^{-6}	8	74.62 ± 9.02
Ranitidine hydrochloride	2×10^{-5}	8	79.53 ± 3.80
Nifedipine	5×10^{-9}	8	81.09 ± 6.34

LCEO control group: $0.08 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ LCEO; Compared with LCEO control group, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$.

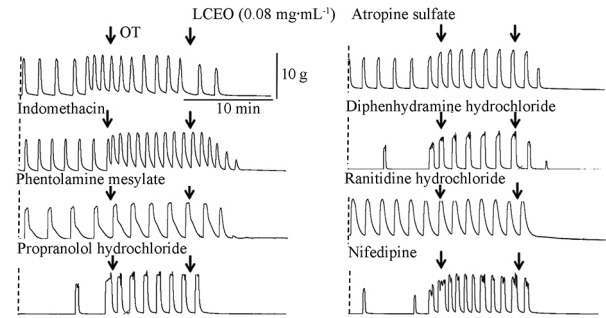


图3 LCEO和不同阻断药共同作用下的子宫平滑肌收缩曲线图

Figure 3 Contraction curves of uterine smooth muscle after treatment of LCEO and different blocking agents

讨论

作为育龄女性最常见的妇科疾病及盆腔疼痛首要病因,PD普遍存在诊断不足、治疗不充分及患者自我忽视现象,甚至常被误认为月经周期的生理性表现。PD常发于年轻女性,严重者可出现剧痛难忍,并伴有恶心呕吐、头昏厥逆等^[13]。对于PD的治疗,一方面,通过减少诱导子宫痉挛疼痛的内分泌物质产生可以缓解疼痛^[14]。PGF_{2α}会导致子宫肌层和小动脉血管收缩、子宫组织缺氧等^[15],从而加剧PD的疼痛,抑制PGF_{2α}的合成与释放能够减轻疼痛。研究发现,PGF_{2α}合成与释放和OT关系紧密,且PGF_{2α}反过来增加OT的释放,起协同作用^[16]。在针对PD研究中,PGF_{2α}和OT作为药效衡量指标^[17],其重要性不可忽视。本研究中HE染色的结果提示,小鼠PD模型造模成功,且经川芎挥发油给药后,小鼠子宫组织中PGF_{2α}和OT的含量明显降低。这说明川芎挥发油发挥治疗PD的作用机制可能与影响PGF_{2α}和OT的合成释放有关。另一方面,缓解子宫痉挛收缩亦可以达到治疗PD的目的^[14]。现代医学研究发现,PD发生最直接的原因与子宫的异常收缩密切相关^[18],当子宫收缩异常时,子宫肌层的血液供应不足,导致缺氧和代谢产物堆积,从而产生疼痛信号^[19]。

子宫平滑肌的收缩活动依赖于肌层平滑肌细胞内钙离子浓度的动态调控。细胞内钙离子浓度的上升是平滑肌收缩的必要条件。细胞外钙离子主要通过L型钙离子电压依赖性通道进入胞内,从而引起子宫平滑肌收缩^[20];同时,子宫上也存在α、β、M、H₁以及H₂受体^[21-24],当这些受体被激活后,导致胞内Ca²⁺浓度升高,诱发子宫收缩。除以上这些通道外,

有文献表明,PGF_{2α}亦能升高胞内Ca²⁺浓度,从而导致子宫收缩^[19,25]。因此,本研究选择体外痛经模型^[26],用上述通道的阻断药预孵育子宫肌条来探究川芎挥发油舒张子宫平滑肌的机制,结果发现,川芎挥发油可能通过以下2种途径舒张子宫平滑肌:一是作用于α、M受体;二是抑制子宫内前列腺素的合成释放,此结果与整体动物实验中川芎挥发油可以降低PD模型小鼠子宫组织中PGF_{2α}水平的结果一致。

本课题组前期研究发现,川芎挥发油具有舒张子宫平滑肌作用^[5],通过本研究证实了川芎挥发油不仅在整体动物水平上发挥显著治疗PD的作用,而且在体外痛经模型中发现川芎挥发油舒张子宫平滑肌的机制与α、M受体以及抑制前列腺素的合成释放有关。本研究提示:川芎挥发油是川芎治疗PD的重要有效组分,这为川芎治疗PD提供了现代科学解释。

参考文献:

- [1] 王歌,王瑞琼,魏兴民,等. 甘肃中医药大学女大学生原发性痛经人群中医证型分布情况及自我护理研究[J]. 中医药导报, 2021,27(1):175—177,181.
- [2] KHO K A, SHIELDS J K. Diagnosis and management of primary dysmenorrhea [J]. *JAMA*,2020,323(3):268—269.
- [3] 叶嘉慧,林寒梅. 林寒梅中医论治疗原发性痛经[J]. 实用中医内科杂志,2024,38(3):59—61.
- [4] 陈琼,张婷婷. 原发性痛经相关因素与治疗的研究进展[J]. 广东医学,2013,34(20):3208—3211.
- [5] 刘娟,蒲忠慧,彭成,等. 川芎中总生物碱、总酚酸和总挥发油对大鼠离体子宫平滑肌收缩活动的抑制作用[J]. 中国药房, 2018,29(5):621—624.
- [6] 张天浩,黄露,戴鸥,等. 基于5-HT_{1B}受体的川芎挥发油抗偏头痛研究[J]. 中华中医药学刊,2022,40(3):174—177,271.
- [7] 冉鑫,尹洁,王瑞琼,等. 当归精油对原发性痛经小鼠子宫PGF_{2α}、PGE₂、AVP的影响[J]. 时珍国医国药,2022,33(3):530—532.
- [8] 武柳君,陈艳,林紫薇,等. 益母草水煎液对原发性痛经大鼠的治疗作用及其代谢组学分析[J]. 中国中药杂志,2023,48(22):6093—6106.
- [9] 姜美佳,高希焕,范楷,等. 吴茱萸碱介导前列腺素E受体2/Nod样受体蛋白3通路对原发性痛经大鼠的影响[J]. 中国临床药理学杂志,2024,40(5):708—712.
- [10] 王瑞琼,王志旺,杜丽东,等. 当归有效组分对原发性痛经模型小鼠下丘脑—垂体—卵巢轴的调控作用研究[J]. 中国临床药理学杂志,2023,39(5):708—712.
- [11] CHIANG Y F, HUNG H C, CHEN H Y, *et al.* The inhibitory effect of extra virgin olive oil and its active compound oleocanthal on prostaglandin-induced uterine hypercontraction and pain - *ex vivo* and *in vivo* study [J]. *Nutrients*,2020,12(10):1—16.
- [12] 行海,张团笑. 苦豆子总碱对大鼠离体子宫平滑肌收缩的影响[J]. 辽宁中医药大学学报,2015,17(4):34—36.
- [13] IACOVIDES S, AVIDON I, BAKER F C. What we know about primary dysmenorrhea today: A critical review [J]. *Hum Reprod Update*,2015,21(6):726—778.
- [14] 刘素军,贺克,刘姣,等. 三棱总黄酮对大鼠子宫平滑肌收缩的调节作用研究[J]. 河北中医,2023,45(5):821—830.
- [15] DAWOOD M Y. Primary dysmenorrhea: Advances in pathogenesis and management [J]. *Obstet Gynecol*,2006,108(2):428—441.
- [16] 嵇波,任晓喧,赵雅芳,等. 原发性痛经发病机制与防治研究述评[J]. 中国现代医学杂志,2008,18(13):1856—1858,1862.
- [17] 中华中医药学会中药实验药理专业委员会. 痛经动物模型制备规范(草案)[J]. 中国实验方剂学杂志,2018,24(19):20—24.
- [18] 陈丽娟. 凤仙花治疗痛经的药效学及其机制的实验研究[J]. 中国临床药理学杂志,2015,31(14):1449—1451.
- [19] 孙兰,李家春,刘莉娜,等. 散结镇痛胶囊对小鼠子宫平滑肌收缩的影响及其机制研究[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2020,22(6):1828—1835.
- [20] 王琪,刘宏,吕玲. 子宫收缩的分子机制与相关调控药物的研究进展[J]. 中国医院药学杂志,2012,32(17):1393—1396.
- [21] 贾海燕,徐婉晴,张庭华,等. 血根碱对大鼠离体子宫平滑肌收缩的影响及其机制研究[J]. 中国畜牧兽医,2017,44(7):2209—2213.
- [22] 方明珠,王志举. 大黄苷元对小鼠离体子宫平滑肌收缩的影响及机制研究[J]. 中医研究,2014,27(6):71—73.
- [23] 徐敬东,王文,秦晓民. 远志增强未孕大鼠子宫平滑肌运动的机制研究[J]. 中国中药杂志,2005,30(4):56—58,80.
- [24] FAN Y Q, LIU C H, WANG F, *et al.* Coumarins with different substituents from *Leonurus japonicus* have opposite effects on uterine smooth muscle [J]. *Int J Mol Sci*,2024,25(18):10162.
- [25] LIANG C S, SUN H, MENG X J, *et al.* Separation and simultaneous quantitation of PGF_{2α} and its epimer 8-iso-PGF_{2α} using modifier-assisted differential mobility spectrometry tandem mass spectrometry [J]. *Acta Pharm Sin B*,2018,8(2):228—234.
- [26] 唐梦婕,廖治. 痛经动物模型的介绍[J]. 中国临床药理学杂志,2024,40(7):1072—1075.

(收稿日期 2024-11-13)