

赤雹果乙醇提取物对子宫内膜炎继发性痛经作用研究

李亚洲,高冲,胡晓丞,刘玉玲,佟继铭*
(河北省中药研究与开发重点实验室,承德医学院,河北 承德 067000)

[摘要] 目的:观察赤雹果乙醇提取物(AETF)对子宫内膜炎继发性痛经的治疗作用。方法:采用大鼠子宫内植入塑料管法,诱发子宫内膜炎继发性痛经模型。术后第 2 天开始灌胃(ig)给药,AETF 低、中、高剂量(0.3,0.6,1.2 g·kg⁻¹)连续 7 d。以子宫的肿胀度,血液流变学(全血黏度、血浆黏度、红细胞聚集率)及子宫组织中 PGE₂ 含量为指标,观察 AETF 治疗继发性痛经的作用。结果:AETF 0.3,0.6,1.2 g·kg⁻¹剂量组大鼠的子宫肿胀度、血浆黏度、红细胞聚集率均显著低于模型组($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$);1.2 g·kg⁻¹剂量组大鼠全血黏度显著低于模型组($P < 0.01$);0.6,1.2 g·kg⁻¹剂量组大鼠子宫组织中的 PGE₂ 含量显著低于模型组($P < 0.05$)。结论:AETF 治疗子宫内膜炎继发性痛经的作用与血液流变学指标的改善、子宫组织中 PGE₂ 含量的降低有关。

[关键词] 赤雹果乙醇提取物;继发性痛经;血液流变学;前列腺素 E₂

[中图分类号] R285.5 [文献标识码] A [文章编号] 1005-9903(2012)03-0153-03

Syudy on Effects of Alcohol Extract of *Thladiantha dudia* Fruits on Secondary Dysmenorrhea Induced by Endometritis

LI Ya-zhou, GAO Chong, HU Xiao-cheng, LIU Yu-ling, TONG Ji-ming*
(Hebei Key Laboratory of Chinese Medicine Reseach and Development,
Chengde Medial College, Chengde 067000, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the effects of the alcohol extract of *Thladiantha dudia* fruits (AETF) on secondary dysmenorrhea induced by endometritis. **Method:** The secondary dysmenorrhea model of endometritis was established by implanting the plastic tube into uterus. Degree of uterus edema, hemorheology (blood viscosity, blood plasma viscosity, erythrocytes aggregation) and concentration of prostaglandin E₂ (PGE₂) were observed. **Result:** AETF 0.3, 0.6, 1.2 g·kg⁻¹ groups clearly decreased blood plasma viscosity and erythrocytes aggregation, depressed degree of uterus edema, as compared with model group ($P < 0.01$ or $P < 0.05$). AETF 1.2 g·kg⁻¹ group clearly decreased blood viscosity, compared with model group ($P < 0.01$ or $P < 0.05$). AETF 0.6, 1.2 g·kg⁻¹ groups clearly decreased concentration of PGE₂ in the uterus, compared with model group ($P < 0.05$). **Conclusion:** The effects of AETF on secondary dysmenorrhea induced by endometritis are related to amelioration of hemorheology and reduction of PGE₂ concentration.

[Key words] alcohol extract of *Thladiantha dudia* fruits; secondary dysmenorrhea; hemorheology; prostaglandin E₂

赤雹果为多年生草本葫芦科植物赤雹的成熟干
燥果实,主要分布于华北、东北、内蒙古等地区,味酸、苦、平,具有活血祛瘀、清热解毒之功效。曾用于治疗跌打损伤、痛经、乳房肿痛、风湿痹等多种疾病,在满族民间沿用已久,疗效显著,且无明显的毒副作用。佟继明^[1]等人研究证明其对缩宫素诱发的原发性痛经模型有显著的治疗作用。本文采用大鼠子宫内植入塑料管法诱发子宫内膜炎做为继发性痛经

[收稿日期] 20110607(009)
[基金项目] 河北省自然科学基金项目(C200600863);河北省教育厅项目(2005225)
[第一作者] 李亚洲,在读硕士生,从事中药药理研究
[通讯作者] * 佟继铭,教授,硕士生导师,从事中药药理研究,
Tel: 0314-2290076, E-mail: tongjiming@163.com

的模型,观察赤雹果乙醇提取物对模型的作用及其与血液流变性和前列腺素 E₂ (PGE₂) 的关系,为临床应用提供依据。

1 材料

1.1 动物 雌性 Wistar 大鼠,体重 180 ~ 220 g,清洁级,由天津市山川红实验动物科技有限公司提供,质量合格证编号 0002688。

1.2 药品 赤雹果,2009 年 10 采自河北省青龙满族自治县,由承德医学院赵春颖副研究员鉴定为葫芦科多年蔓生草本植物赤雹 *Thladiantha dubia* Bunge 的果实,样品保留在承德医学院中药研究所。赤雹果乙醇提取物 (AETF,提取率为 39.75%),承德医学院中药所药理毒理研究室制备,临用时用蒸馏水配制为所需浓度;元胡止痛片,广西世彪药业有限公司,批号 100601;阿司匹林,石家庄康力药业有限公司,批号 090226;青霉素钠,华北制药股份有限公司,批号 D0909312。

1.3 仪器 JA2003 型电子天平,上海精科天平厂;TDL-40B 型台式离心机,山海安亭科学仪器厂;DHF-1 型高速分散器,上海金达生化仪器厂;LBY-N6 型全自动血液流变仪, LBY-BX3 型红细胞变形仪,微量血浆测试装置,均由北京普利生有限公司提供。

2 方法

2.1 子宫内膜炎继发痛经大鼠模型的制备^[2] 取雌性大鼠 56 只,体重 180 ~ 220 g,随机分为空白组、模型组、阿司匹林组 (0.2 g·kg⁻¹)、元胡止痛片组 (0.6 g·kg⁻¹)、AETF 低、中、高剂量 (0.3,0.6,1.2 g·kg⁻¹),后 6 组大鼠用 4% 的水合氯醛 (5 mL·kg⁻¹) 麻醉,剪下腹部毛,用 75% 乙醇消毒皮肤,于下腹正中切口 2 cm 打开腹腔,于左侧子宫中段行横切口,将无菌塑料管 (管径 0.2 cm,长 0.5 cm 的塑料管,乙醇消毒) 埋入子宫内,与子宫切口缝合固定,以防脱落。伤口局部滴加青霉素钠溶液 0.1 mL (0.1 mg 溶于注射用水 0.2 mL),术后第 2 天开始灌胃 (ig) 给药,连续 7 d。模型组和空白组给予等体积的蒸馏水。

2.2 对子宫肿胀度的影响 第 7 天给药 1 h 后以 4% 的水合氯醛 (5 mL·kg⁻¹) 分别麻醉大鼠,剖腹,剥离两侧子宫,电子天平分别称质量。计算肿胀度、肿胀率和抑制率。

肿胀度 (g) = 炎性侧子宫质量 - 非炎侧子宫质量

肿胀率 = $\frac{A_1 - A_2}{A_1} \times 100\%$

抑制率 = $\frac{S_1 - S_2}{S_1} \times 100\%$

其中 A₁ 代表炎性侧子宫平均重量,A₂ 代表非炎侧子宫平均重量,S₁ 代表模型组平均肿胀率,S₂ 代表给药组平均肿胀率。

2.3 对血液流变学的影响 大鼠麻醉后经腹主静脉采血 5 mL,加入肝素抗凝管,测血液流变学指标 (全血黏度,血浆黏度,红细胞聚集率)。

2.4 对子宫组织中 PGE₂ 含量的影响^[3] 取炎性侧子宫组织放入冷生理盐水中匀浆,制备 10% 的组织匀浆,离心取上清液 0.25 mL,加入 0.5 mol·L⁻¹ KOH-甲醇溶液 2 mL,在 50 ℃ 水浴中异构化 20 min,用甲醇溶液稀释到 5 mL,离心 10 min (2 500 r·min⁻¹),取上清液,在 278 nm 紫外光处测定,以吸光度 (A) 显示 PGE₂ 的含量。

2.5 统计学分析 应用 SPSS 17.0 进行数据统计,试验数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用单因素方差分析比较各组间的差异性,P < 0.05 为有统计学意义。

3 结果

3.1 对大鼠子宫的影响 模型组大鼠子宫组织肿胀度显著高于空白组 (P < 0.01);与模型组比较,AETF 高、中、低剂量、阿司匹林组和元胡止痛片组能显著减轻子宫肿胀程度 (P < 0.05 ~ P < 0.01)。见表 1。

表 1 AETF 对大鼠子宫的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

组别	剂量	子宫肿胀度	肿胀率	抑制率
	/g·kg ⁻¹	/mg	/%	/%
空白	-	1 ± 1.7	-	-
模型	-	113 ± 73	36.3	-
阿司匹林	0.2	47 ± 28 ²⁾	19.1	47.1
AETF	0.3	67 ± 34 ¹⁾	27.3	24.6
	0.6	65 ± 37 ¹⁾	23.9	33.9
	1.2	48 ± 26 ²⁾	22.6	37.6
元胡止痛片	0.6	52 ± 32 ²⁾	22.6	37.7

注:与模型组比较¹⁾ P < 0.05,²⁾ P < 0.01 (表 2 ~ 4 同)。

3.2 对大鼠血液流变学的影响 模型组大鼠的全血黏度 (高、中、低切),血浆黏度,聚集率与空白组比较有所升高,但没有显著性差异。AETF 高剂量组大鼠的全血黏度显著低于模型组 (P < 0.05 ~ 0.01),中、低剂量组大鼠的全血黏度有所降低但无显著性差异;高、中、低剂量组大鼠的的血浆黏度和聚集率显著低于模型组 (P < 0.05 ~ 0.01);阿司匹林组与元胡止痛片组大鼠的全血黏度,血浆黏度,聚集率与模型组比较显著性下降 (P < 0.05 ~ 0.01)。见表 2 ~ 3。

3.3 对大鼠子宫组织中 PGE₂ 含量影响 模型组大

表2 AETF 对大鼠全血黏度的影响($\bar{x} \pm s, n = 8$)

组别	剂量	全血黏度/mPa·s		
	/g·kg ⁻¹	150 1/s	60 1/s	10 1/s
空白	—	3.83 ± 0.36	4.94 ± 0.51	9.34 ± 1.38
模型	—	4.10 ± 0.51	5.27 ± 0.36	10.46 ± 1.91
阿司匹林	0.2	3.50 ± 0.49 ²⁾	4.52 ± 0.55 ²⁾	8.39 ± 1.07 ²⁾
AETF	0.3	3.95 ± 0.28	4.90 ± 0.46	9.32 ± 1.10
	0.6	3.89 ± 0.46	4.90 ± 0.65	8.88 ± 1.24 ¹⁾
	1.2	3.60 ± 0.41 ¹⁾	4.65 ± 0.44 ¹⁾	8.47 ± 1.15 ²⁾
元胡止痛片	0.6	3.63 ± 0.49 ¹⁾	4.66 ± 0.58 ¹⁾	8.65 ± 1.03 ²⁾

表3 AETF 对大鼠血浆黏度和聚集率的影响($\bar{x} \pm s, n = 8$)

组别	剂量	血浆黏度	聚集率
	/g·kg ⁻¹	/mPa·s	/%
空白	—	1.26 ± 0.02	53.7 ± 8.5
模型	—	1.26 ± 0.05	55.7 ± 5.9
阿司匹林	0.2	1.19 ± 0.05 ²⁾	45.7 ± 5.7 ²⁾
AETF	0.3	1.20 ± 0.04 ¹⁾	48.6 ± 5.8 ¹⁾
	0.6	1.20 ± 0.05 ¹⁾	47.2 ± 6.0 ¹⁾
	1.2	1.16 ± 0.02 ²⁾	47.0 ± 6.5 ¹⁾
元胡止痛片	0.6	1.20 ± 0.06 ¹⁾	45.8 ± 9.24 ²⁾

鼠子宫组织中的 PGE₂ 含量显著高于空白组 ($P < 0.01$); AETF 高、中剂量组和阿司匹林组的 PGE₂ 含量显著低于模型组 ($P < 0.05 \sim 0.01$), 低剂量组和元胡止痛片组的 PGE₂ 含量与模型组比较有所降低但无显著性意义。见表 4。

表4 AETF 对大鼠子宫匀浆 PGE₂ 含量影响($\bar{x} \pm s, n = 8$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	PGE ₂ 含量/μg
空白	—	0.64 ± 0.08
模型	—	0.84 ± 0.08
阿司匹林	0.2	0.70 ± 0.11 ²⁾
AETF	0.3	0.75 ± 0.08
	0.6	0.74 ± 0.09 ¹⁾
	1.2	0.73 ± 0.08 ¹⁾
元胡止痛片	0.6	0.76 ± 0.10

4 讨论

痛经为妇科常见疾病,在临床上表现为行经前后或月经来潮时小腹疼痛,甚至连带腰痛,有时伴有头晕或恶心呕吐,严重者可见面色苍白、出冷汗、手足厥冷、剧痛昏倒等危象^[4]。痛经主要与月经时子宫内膜合成与释放前列腺素有关,该类痛经患者子宫内膜与经血中前列腺素(PG)含量较正常妇女明显升高,PG可刺激子宫收缩,引起子宫血流不足,并使子宫基础张力升高,收缩频率加快,这种异常变化引发痛经^[5]。前列腺素还是重要的炎性介质,前列腺素不直接刺激伤害感受器,而是使其对机械刺激感受伤害的化学介质如缓激肽和组胺敏化,产生炎

性疼痛,抑制前列腺素的生物合成,是非甾体抗炎药的镇痛机制之一。此实验表明子宫内膜炎继发性痛经模型大鼠的子宫肿胀度大,组织中 PGE₂ 的含量升高,致炎物质释放,导致炎性疼痛。而 AETF 可直接抑制受损伤的子宫组织并明显减少炎症子宫中 PGE₂ 的含量,消除子宫的肿胀而减轻其炎症的反应,缓解痛经。

中医学认为,痛经于气血运行不畅有关,其病因多为冲任瘀阻或寒凝经脉而致,不通则痛,病机的关键在瘀^[6]。经期或经期前后,血海由满盈而泻溢,气血变化急骤,这时致病因素如情志所伤、起居不慎或六淫为害等可乘机侵入,导致冲任痹阻或寒凝经脉,使气血运行不畅,胞宫经血流通受碍,以致不通则痛或冲任胞宫失于濡养,不荣则痛^[7]。王氏认为“寒为痛经之根”病机分虚实两大类,实寒为寒邪客于血脉,血液凝滞致痛经;虚寒可因气虚和肾虚导致胞脉失养而致痛经;黄氏强调:气血不和;精血不足又兼气血瘀滞可出现痛经;舒氏等阐述了气滞痰滞,血瘀痰湿,肝郁亏虚等原因引起痛经^[8]。实验中 AETF 通过改善血液黏度而改善局部病灶的血液循环,加强血液的流动性,改善组织的低氧状态,促进炎症的吸收,从而达到治疗继发性痛经的作用。

[参考文献]

[1] 佟继铭,李兰芳,刘玉玲,等. 满药赤芍果乙醇提取物治疗原发性痛经的实验研究[J]. 时珍国医国药, 2008,19(11):2688.

[2] 葛欣,何晓英,谢静文. 盆腔炎片对小鼠免疫功能、血瘀大鼠血液流变学的影响及抗大鼠子宫炎症的实验研究[J]. 中国中医科技,2000,7(5):291.

[3] 陈奇. 中药药理研究方法学[M]. 北京:人民卫生出版社,1993:370.

[4] 郑雪凌. 痛经研究进展[J]. 食品与药品,2006,8(10):62.

[5] 嵇波,任晓暄,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.

[6] 李兰芳,解丽君,李国风,等. 黄芪和白芍复方制剂干预痛经模型鼠后血液流变学指标变化[J]. 中国临床康复,2006,10(11):94.

[7] 吴宜艳,李海侠,杨志,等. 痛经舒口服液对痛经大鼠血液流变学及子宫组织 PGF_{2a} 含量的影响[J]. 中国医药导刊,2008,10(7):1069.

[8] 程敏辉,王琳. 中医药治疗痛经概述[J]. 黑龙江医学,2004,28(4):303.

[责任编辑 聂淑琴]