

# 清宫胶囊对药物不全流产大鼠子宫组织匀浆内皮素的影响

李晖, 陈建设

(河南省中医院, 郑州 450002)

**[摘要]** 目的: 观察清宫胶囊对药物不全流产大鼠子宫组织匀浆内皮素(ET)的影响。方法: 将早孕雌性大鼠 50 只随机分成正常妊娠组、模型对照组、益母草颗粒冲剂组、清宫胶囊低、高剂量组, 采用米非司酮和米索前列醇造成流产模型后, 分别 ig 生理盐水、益母草颗粒混悬液 ( $14 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ), 清宫胶囊内容物混悬液 ( $1.9, 3.8 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ), 连续 7 d, 用放射免疫法(RIA)检测和比较药物流产后各组大鼠子宫匀浆中 ET 含量, 观察清宫胶囊对药物流产后子宫出血的作用; 显微镜下观察子宫、宫腔残留组织情况。结果: 清宫胶囊可促进药流后宫腔内胚囊和残留组织的排出; 清宫胶囊组子宫组织匀浆中 ET 含量明显高于对照组。结论: 清宫胶囊治疗药流后阴道出血的作用机制可能是通过升高大鼠子宫组织匀浆中 ET 水平, 加快了子宫内膜、子宫肌组织及血管的收缩修复, 达到止血、促进子宫复旧的目的。

**[关键词]** 清宫胶囊; 药物流产; 大鼠; 内皮素

**[中图分类号]** R285.5 **[文献标识码]** B **[文章编号]** 1005-9903(2011)17-0219-02

清宫胶囊由莪术、益母草、枳壳、红花等 10 余味中药组成, 主要用于治疗药物流产后子宫出血。临床应用 10 余年来疗效确切且无明显副作用。本研究通过观察清宫胶囊对药流后大鼠子宫内膜病理改变及子宫组织匀浆内皮素(ET)含量, 对该药的作用机制进行探讨, 为本药的临床应用提供实验依据。

## 1 材料

**1.1 动物** Wister 大鼠, 普通级, 性成熟未生育, 雌性 80 只, 体重 ( $250 \pm 10$ ) g, 雄性 40 只, 体重 ( $300 \pm 10$ ) g, 均由河南医科大学动物实验中心提供。编号 2007LA-163, 合格证河南省实验动物管委会医动字第 4106061 号。

**1.2 药品及试剂** 清宫胶囊的制备: 莪术、益母草、枳壳、红花、人参、川牛膝、车前子等药物分别加水煎煮 3 次, 煎煮时间分别为 40, 30, 30 min, 滤过, 合并滤液, 浓缩至稠膏状备用; 水蛭、当归、川芎、肉桂粉碎成粗颗粒后拌入上述稠膏中,  $60 \text{ }^{\circ}\text{C}$  以下干燥, 粉碎成细粉, 混匀, 每 1 g 浸膏粉相当于原生药 3.2 g 用零号胶囊填充即得; 益母草颗粒冲剂: 15 g/袋, 四川蜀中制药有限公司, 批号 070804, 用量为  $14 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ; 米非司酮片, 上海华联制药有限公司, 批

号 070701, 米索前列醇, 上海华联制药有限公司, 批号 070602, 配制成 1% 混悬液备用。内皮素(ET)放射免疫试剂盒, 北京东亚免疫技术研究所, 批号 200821。

**1.3 仪器** 高速分散匀浆机: 宁波新芝生物科技股份有限公司; Ahbt-5B 光学显微镜, Olympus; 3SN-695B 放免  $\gamma$  测定仪, 上海原子能研究所。

## 2 方法

**2.1 分组、造模与给药** 将性成熟未生育的雌性 Wister 大鼠与雄性大鼠下午 6:00 按 2:1 或 1:1 比例合笼, 次日上午 8:00 进行阴道涂片检查, 以发现典型阴栓或涂片镜检发现精子为妊娠第 1 天。取受孕的雌性大鼠 50 只随机分成 5 组, 每组 10 只。正常妊娠组、模型对照组、益母草颗粒冲剂组、清宫胶囊低、高剂量组, 除正常妊娠组外, 其余各组均于妊娠第 7 天上午 8:00 ig 米非司酮混悬液  $8.3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ , 当天下午 6:00 ig 米索前列醇混悬液  $100 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ , 造成药物流产模型, 同时于阴道内置入定量消毒棉球 1 个(90 mg), 用塑料薄膜包裹外半侧, 以防血液漏出和尿液返流。

造模成功次日开始 ig 给药, 正常与模型组予生理盐水、益母草颗粒混悬液  $14 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  (为成人用量的 20 倍)、清宫胶囊内容物混悬液  $1.9, 3.8 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  (分别为成人用量的 20, 40 倍), 均 ig, 1 次/d, 连用 7 d。

## 2.2 检测指标及方法

**2.2.1 组织形态学观察** 于治疗后第 7 天, 除正常

**[收稿日期]** 2011-03-12

**[基金项目]** 河南省科技攻关项目(022463004)

**[第一作者]** 李晖, 主治医师, 医学硕士, 从事中医生殖医学研究, E-mail: Leehui.2005@yahoo.com.cn

组外,其余各组在盐酸氯安酮注射液(0.10 g·kg<sup>-1</sup>) ip 麻醉后解剖,各组取左侧同部位子宫组织,常规制片,HE 染色,光镜下观察胚囊、宫腔残留组织情况。

病理组织学分级标准自拟。0 级:胚囊排出,无或少量绒毛残留,少量蜕膜组织残留;I 级:胚囊排出,少量绒毛残留,较多蜕膜组织残留;II 级:胚囊排出,大量绒毛残留;III 级:胚囊未完全排出,较多绒毛和蜕膜组织残留;IV 级:胚囊完整,大量绒毛和蜕膜组织残留。

**2.2.2 子宫组织匀浆 ET 测定** 取出右侧子宫,滤纸吸去血迹,称取同一部位子宫组织 300 mg,立即置生理盐水研磨制成匀浆,4 ℃ 3 000 r·min<sup>-1</sup> 离心 15 min,取适量上清液,采用放射免疫法检测 ET。

**2.3 统计学处理** 采用 SPSS 13.0 软件,计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,方差齐者采用单因素方差分析,方差不齐者采用 Kruskal-wallis H 检验,计数资料采用 Kruskal-wallis H 检验。两两比较方差齐者用 LSD 法,方差不齐者用 Dunnett's T3 法。采用双侧检验,以  $P < 0.05$  为有统计学意义。

### 3 结果

**3.1 组织形态学观察** 光镜下观察各实验组动物的妊娠组织、子宫内膜等情况。各组间的病理学变化有差异( $P < 0.05$ ),清宫胶囊低、高剂量组的病理学改善优于模型组,见表 1。说明清宫胶囊能较好地兴奋子宫,促进宫腔残留组织及瘀血的排出,促使子宫内膜修复。

表 1 清宫胶囊对子宫组织形态学的影响( $n = 10$ )

组别	剂量 /g·kg <sup>-1</sup>	分级				
		0	I	II	III	IV
模型	-	0	1	3	3	3
对照	-	1	3	4	2	0
清宫胶囊	1.9	2	3	3	2	0
	3.8	3	4	2	1	0

**3.2 子宫匀浆中 ET 含量** 同模型组比较,益母草颗粒组、清宫胶囊高、低剂量组 ET 含量明显增高, ( $P < 0.05$ ),且清宫胶囊高、低剂量组 ET 含量明显高于益母草颗粒组( $P < 0.05$ ),说明清宫胶囊能显著增高药流后大鼠子宫组织匀浆 ET 含量。见表 2。

### 4 讨论

药物流产目前已被公认为是一种安全、有效的非手术终止妊娠的抗早孕方法,米非司酮配伍米索前列醇是常用的药物流产药物,其作用机制是米非司酮与孕激素受体结合而阻断孕激素的活性,使

表 2 清宫胶囊对大鼠子宫组织匀浆中 ET 含量的影响( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

组别	剂量/g·kg <sup>-1</sup>	ET/pg·mL <sup>-1</sup>
正常	-	356.00 ± 96.55 <sup>1)</sup>
模型	-	453.05 ± 116.85
益母草颗粒	14	690.55 ± 102.58 <sup>1)</sup>
清宫胶囊	1.9	729.07 ± 89.92 <sup>1,2)</sup>
	3.8	829.19 ± 95.09 <sup>1,2)</sup>

注:与模型组比较<sup>1)</sup>  $P < 0.05$ ;与益母草颗粒组比较<sup>2)</sup>  $P < 0.05$ 。

蜕膜及绒毛变性坏死,释放内源性前列腺素而诱导流产;合并应用前列腺类药物促使子宫收缩,使绒毛和蜕膜组织在收缩过程中逐步排出。但药流后存在阴道出血时间长和流产不全等问题。研究表明出血异常的主要原因是子宫蜕膜、绒毛剥脱缓慢、不全,引起出血量多、时间长,影响子宫内膜的修复是药物流产后子宫出血的主要原因<sup>[1]</sup>。ET 是迄今所知作用最强、持续时间最久的缩血管生物活性多肽<sup>[2]</sup>,能使子宫血管强烈收缩,进而增强子宫收缩强度,促使绒毛和蜕膜组织的快速排出,减少子宫出血时间。

药物不全流产后出血属祖国医学“产后恶露不绝”、“胞衣残留”等范畴。其发病机制为药流后部分胞衣滞留子宫及胚囊坏死剥离导致冲任损伤,引起瘀滞胞宫;或因气虚统血无力,血停致瘀;或寒凝血瘀,滞而不通。著名妇科专家褚玉霞教授认为本病的病机关键为“瘀血滞留胞中”,又顾及产后“多虚、多瘀”“易寒”的生理特点,按“活血逐瘀、益气温阳、调理冲任”的原则研制的清宫胶囊,临床应用可缩短药流后出血时间,减少出血量方面效果显著。本研究表明,清宫胶囊能够促进药物流产后子宫内胚囊绒毛组织和蜕膜组织的排出,其作用明显优于模型组;说明清宫胶囊能较好的兴奋子宫,促进宫腔残留组织及瘀血的排出,缩短出血时间,有利于子宫内膜修复;清宫胶囊能显著增高药流后大鼠子宫组织匀浆 ET 含量。提示该药缩短药流后子宫异常出血时间、减少出血量、促进子宫复旧的作用机制与升高药流后大鼠子宫内组织匀浆中 ET 水平有关。

### [参考文献]

[1] 许梅芬,金毓翠,岑幻仙. 药物流产后子宫刮出物的组织学观察[J]. 中华妇产科杂志,1994,29(12):739.

[2] 金惠铭,卢建,殷莲华. 细胞分子病理生理学[M]. 郑州:郑州大学出版社,2002:225.

[责任编辑 何伟]