

清宫胶囊对药物流产后大鼠血清 E₂ 及子宫 NO, NOS 水平的影响

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流产后大鼠血清 E₂ 及子宫组织匀浆一氧化氮(NO)含量和一氧化氮合酶(NOS)活性的影响, 探讨其疗效机制。方法: 将受孕的雌性大鼠 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 g·kg⁻¹·d⁻¹), 清宫胶囊混悬液(1.9, 3.8 g·kg⁻¹·d⁻¹)7 d, 检测各组大鼠血清雌二醇(E₂)含量及子宫匀浆 NO 含量和 NOS 活性, 观察清宫胶囊对药物流产后子宫出血的作用。结果: 清宫胶囊组血清 E₂ 含量明显高于模型组, NO, NOS 明显低于模型组。结论: 清宫胶囊治疗药物流产后出血的作用机制可能与升高大鼠血清中 E₂ 水平, 降低 NO, NOS 水平有关。

[关键词] 清宫胶囊; 药物流产; 雌二醇; 一氧化氮; 一氧化氮合酶

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2011)14-0237-03

Effect of Qingong Capsule on Estrogen in Blood, Content of Nitric Oxide and Activity of Nitric Oxide Synthase in Uterus Homogenate of Rats after Medicine Induced Abortion

LI Hui, CHEN Jian-she

(Henan Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450002, China)

[Abstract] **Objective:** To explore the mechanism of Qingong capsule on uterine hemorrhage after medicine induced abortion. **Method:** Induced abortion models were made with pregnant rats drenched with mifepristone and misoprostol. The level of estrogen in blood, contents of nitric oxide (NO) and the activity of nitric oxide synthase (NOS) in uterus homogenate of the rats after medicine induced abortion in every group were measured and compared. The action of Qingong (1.9, 3.8 g·kg⁻¹·d⁻¹) capsule on medicine induced abortion was observed. **Result:** The Estrogen content in uterus homogenate Qingong capsule group was obviously higher than that in model group, and the content of NO and NOS were obviously lower than those in model group. **Conclusion:** The mechanism of Qingong capsule on uterine haemorrhage after medicine induced abortion may be related with improving the level of estrogen in blood and reducing the contents of NO and NOS in uterus tissue, thus it has better preventive and therapeutic effects on vaginal bleeding after medical abortion.

[Key words] Qingong capsule; medicine induced abortion; estrogen; nitric oxide; nitric oxide synthase

药物流产是指在怀孕早期采用药物终止妊娠的

方法。目前效果肯定的药物为米非司酮配伍米索前列醇, 完全流产率可达 95% ~ 98%^[1], 但是药物流产后阴道出血一直是临床难以解决的问题, 清宫胶囊是褚玉霞教授的经验方, 能够明显缩短药物流产后出血时间, 减少出血量, 有利于子宫复旧。本实验通过观察清宫胶囊对药物流产后大鼠 E₂ 以及子宫匀

[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

浆一氧化氮(NO),一氧化氮合酶(NOS)的影响,以探讨其药效作用机制。

1 材料

1.1 动物 Wister 大鼠,性成熟未生育,雌性 80 只,体重(250±10)g,雄性 40 只,体重(300±10)g,均由河南医科大学动物实验中心提供。合格证号河南省实验动物管委会医动字第 4106061 号。

1.2 药品及制备 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,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℃以下干燥,粉碎成细粉,混匀,含生药 3.2 g·g⁻¹粉,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 g·kg⁻¹·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,临用时配成所需浓度。

1.3 试剂 血清雌二醇(E₂)放免试剂盒,北京市普尔伟业生物科技有限公司、解放军总医院科技开发中心放免所,批号 071203;NO,NOS 酶联免疫试剂盒,南京建成生物工程研究所生产,批号 20071215;考马斯亮蓝蛋白测定试剂盒,南京建成生物工程研究所生产,批号 20071214。

1.4 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),紫外-可见分光光度计(岛津 UV-265 型),DL-5-B 型离心机(上海安京科学仪器制造厂),AEI-200 型电子分析天平(岛津)。

2 方法

2.1 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 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(4×10)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 8:00 上午 ig 米非司酮混悬液 8.3 mg·kg⁻¹,当天 6:00 下午 ig 米索前列醇混悬液 100 μg·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),用塑料薄膜包裹外侧半,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 g·kg⁻¹(为

成人用量的 20 倍)、清宫胶囊混悬液 1.9, 3.8 g·kg⁻¹(分别为成人用量的 20,40 倍),1 次/d,连用 7 d。

2.2 指标测定

2.2.1 E₂ 测定 治疗 7 d 后,各组动物于 8:00 Am 以 5% 水合氯醛(3 mL·kg⁻¹)ip 麻醉下剖腹,取腹主动脉血 5 mL,待其自然凝固后,以 2 000 r·min⁻¹ 离心 10 min 分离血清,-20℃保存,用放射免疫法测定。

2.2.2 NO,NOS 测定 取血毕,动物麻醉下剖腹取右侧子宫组织 200 mg,用冰冷的生理盐水冲洗除去血液,滤纸拭干,剪碎,以冰生理盐水 2 mL 在冰浴下研磨制成 10% 子宫组织匀浆,以 2 000 r·min⁻¹、低温离心 10 min,取上清液,低温保存备用,NO,NOS 及考马斯亮蓝蛋白测定均按试剂盒说明书进行。

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

模型组与正常组比较,E₂,NO,NOS 水平均下降(P<0.05);与模型组比较,清宫胶囊高剂量组 E₂ 水平升高,NO 水平下降、高、低剂量组 NOS 水平下降(P<0.05);与益母草颗粒比较,清宫胶囊高剂量组 NO 下降(P<0.05);清宫胶囊高、低剂量组 NOS 下降,差异有统计学意义(P<0.05);说明清宫胶囊对药流后大鼠血清 E₂ 水平有明显升高作用,对药流后大鼠子宫组织匀浆 NO,NOS 水平有进一步降低的作用。见表 1。

表 1 清宫胶囊对药物流产后大鼠血清 E₂ 及子宫匀浆 NO,NOS 水平的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量 /g·kg ⁻¹	E ₂ /ng·L ⁻¹	NO /kU·g ⁻¹	NOS /kU·g ⁻¹
正常	-	26.57 ± 8.59 ¹⁾	16.31 ± 3.28 ¹⁾	18.39 ± 2.00 ¹⁾
模型	-	11.87 ± 2.85	12.83 ± 2.45	13.04 ± 1.91
益母草颗粒	14	14.02 ± 2.45	12.31 ± 2.33	12.36 ± 1.18
清宫胶囊	1.9	15.28 ± 2.49	11.38 ± 2.12	10.51 ± 2.13 ^{1,2)}
	3.8	16.24 ± 2.43 ¹⁾	8.25 ± 2.80 ^{1,2)}	9.57 ± 1.10 ^{1,2)}

注:与模型组比较¹⁾P<0.05;与益母草颗粒组比较²⁾P<0.05。

4 讨论

药物流产方法简便,不需宫内操作,故为广大妇女接受。但该方法存在部分患者药物流产不全^[2],

阴道出血时间长、出血量过多的问题。研究证实药物流产后异常子宫出血的主要原因是子宫收缩乏力导致绒毛或蜕膜残留影响子宫内膜修复^[3]。雌激素可促使子宫内膜和血管增生,修复子宫内膜创面;雌激素不足,子宫内膜修复缓慢,使出血时间延长^[4-6]。NO 是一种血管内皮舒张因子,它与子宫平滑肌活动密切相关,妊娠期血液及子宫组织中 NO 增加,通过激活细胞膜上的鸟苷酸环化酶,引起子宫平滑肌和血管松弛、舒张。NOS 主要作用是参与 NO 的形成,使血管平滑肌舒张,血管阻力下降。药流后 NO 和 NOS 降低对子宫收缩和缩短子宫出血时间有利。

清宫胶囊是著名妇科专家褚玉霞教授根据产后“多虚、多瘀”“易寒”的生理特点及药流后出血以“损伤致瘀,瘀阻胞宫”为主的基本病机,在从“瘀”论治原则指导下,以“活血逐瘀,益气温阳”为基本治法,结合多年的临床经验拟定。该方临床应用治疗药物流产后出血、产后恶露不绝疗效显著。方中莪术、水蛭活血破瘀为君;当归、川芎、红花、益母草养血活血、祛瘀生新为臣;枳壳、肉桂温经散寒、理气止痛,人参大补元气、扶正祛邪共为佐;车前子利水消肿、滑利下行,合川牛膝引血下行为使。全方共奏活血逐瘀、益气温阳、调理冲任之功效。

本研究表明清宫胶囊可改变药物流产后大鼠血清 E₂ 及子宫组织 NO,NOS 水平,清宫胶囊高剂量组

血清 E₂ 水平明显升高,子宫组织匀浆 NO,NOS 含量降低,证实了清宫胶囊能通过升高流产模型大鼠血清中 E₂ 水平、进一步降低模型大鼠 NO,NOS 含量,加强子宫平滑肌及血管的收缩功能,从而促进残留组织及瘀血的排出,减少阴道出血量,缩短出血时间。

[参考文献]

- [1] 乐杰. 妇产科学[M]. 6 版. 北京:人民卫生出版社, 2003:397.
- [2] Cranney A, Tugwell P, Zytaruk N, et al. Meta-analysis of calcitonin for the treatment of postmenopausal osteoporosis [J]. *Endocrine Reviews*, 2002, 23(4):540.
- [3] 晓燕, 李大金, 周先荣, 等. 米非司酮抗早孕宫腔组织的病理学研究[J]. *中华妇产科杂志*, 1999, 34: 272.
- [4] 杨雪峰, 任芬岩. 米非司酮对早孕蜕膜雌孕激素受体的影响[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2000, 16(10):605.
- [5] 黄丽丽, 石一复. 米非司酮抗早孕蜕膜雌孕激素受体的免疫组织化学研究[J]. *中华妇产科杂志*, 1999, 34(5):275.
- [6] 王振海, 张彤艳. 药物流产后子宫出血与早孕蜕膜和绒毛雌孕激素受体的关系[J]. *中华妇产科杂志*, 2000, 35(3):180.

[责任编辑 何伟]