

香延止痛方治疗原发性痛经的研究

杜静¹, 王东梅^{2*}

(1. 山东中医药大学 护理学院, 济南 250355; 2. 山东中医药大学附属医院中医妇科, 济南 250011)

[摘要] **目的:** 评定香延止痛方治疗原发性痛经的药效学。**方法:** 根据文献建立大、小鼠痛经模型, 分为模型组、阿司匹林组 (大鼠 $0.042 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$, 小鼠 $0.06 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$), 香延止痛方小剂量组 (大鼠 $5.19 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$, 小鼠 $7.41 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$)、香延止痛方大剂量组 (大鼠 $10.37 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$, 小鼠 $14.82 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$), 观察香延止痛方的镇痛作用。用免疫学方法测量大鼠子宫组织中前列腺素 E_2 (PGE_2) 和前列腺素 $F_{2\alpha}$ ($\text{PGF}_{2\alpha}$), 观察药物的影响。**结果:** 香延止痛方能显著延长痛经模型小鼠的扭体反应潜伏期, 减少扭体反应次数, 与模型组比较, 差异有显著性 ($P < 0.05$)。能显著降低大鼠子宫组织中的 $\text{PGF}_{2\alpha}$ 含量, 提高 PGE_2 的含量, 降低 $\text{PGF}_{2\alpha} / \text{PGE}_2$, 与模型组比较, 差异有显著性 ($P < 0.05$)。**结论:** 研究显示香延止痛方可能通过提高痛阈及改变子宫中 PGE_2 和 $\text{PGF}_{2\alpha}$ 的含量, 起到治疗痛经的作用。

[关键词] 香延止痛方; 中医药疗法; 原发性痛经; 药效学

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2011)07-0183-03

Experimental Study of Xiangyan Zhitong Decoction for Treating Primary Dysmenorrheal

DU Jing¹, WANG Dong-mei^{2*}

(1. Nursing College, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China;
2. The Department of Gynecology of TCM, Shandong Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250011, China)

[Abstract] **Objective:** The experimental study aims to study the pharmacodynamics of Xiangyan Zhitong decoction in primary dysmenorrheal therapy, we observed the pain-releasing effects of Xiangyan Zhitong decoction on dysmenorrheal in mouse and rat models induced by oxytocin. Changes of PGE_2 and $\text{PGF}_{2\alpha}$ content in rat peripheral blood and uterus tissues were measured, which could provide the pharmacological basis for clinical application of Xiangyan Zhitong decoction. **Method:** Dysmenorrheal was induced by diethylstilbestrol and oxytocin in mouse and rat with aspirin as the control, and the effectss of Xiangyan Zhitong decoction were observed for releasing oxytocin-induced pain and on PGE_2 and $\text{PGF}_{2\alpha}$ expression in rat peripheral blood and uterus tissue. **Result:** Xiangyan Zhitong decoction significantly inhibited the pain reactions in mice and rats induced by oxytocin. The content of PGE_2 increased obviously in rat peripheral blood and uterus tissue, while $\text{PGF}_{2\alpha}$ decreased significantly. TCM group showed better effectiveness. **Conclusions:** Xiangyan Zhitong decoction could raise pain threshold and change the secretion of PGE_2 and $\text{PGF}_{2\alpha}$. It has anti-dysmenorrheal effects.

[Key words] Xiangyan Zhitong decoction; primary dysmenorrheal; Chinese medicine therapy; pharmacodynamics

[收稿日期] 20100927(002)

[第一作者] 杜静, 硕士, 讲师, 从事女性生殖内分泌研究, Tel:13153198891

[通讯作者] * 王东梅, 医学博士, 主任医师, 教授, 从事女性生殖内分泌研究, Tel:0531-68616666

妇女正值经期或经行前后出现周期性的小腹疼痛或痛引腰骶, 甚至剧痛晕厥者, 称为痛经, 又称“经行腹痛”。我国 1980 年全国抽样调查结果表明: 痛经发生率为 33.19%, 原发性痛经占总发生率的 36.06%, 其中轻度 44.6%, 中度 38.81%, 重度

14%^[1],给妇女的身心健康和工作学习带来了严重影响。对于原发性痛经目前西医治疗主要使用抑制前列腺素的药物如非甾体抗炎药(NSAIDs)或激素类药物如口服避孕药(OCPs)进行治疗,这些药物往往只能改善症状,而且使用 NSAIDs 常常有 20%~25% 的无效率^[2]。

香延止痛方是王东梅主任医师积数十年的潜心探索总结出的治疗痛经的经验方。作者认为痛经辨证虽有寒、热、虚、实之分,但以寒凝血瘀证最常见,尤其是北方寒冷地区,女性经期或素日劳伤风冷,致寒邪伤于下焦,客于冲任,邪与血搏结,阻于胞宫,不通则痛。临床上运用温经散寒,化瘀止痛的香延止痛方治疗,取得满意疗效。本研究旨在从动物实验的角度,来探讨香延止痛方的作用机制,为临床治疗原发性痛经提供实验和理论依据。

1 材料

1.1 动物 KM 雌性小鼠,体重 18~22 g;SD 雌性大鼠,体重 180~220 g,均由山东中医药大学实验动物中心提供。动物生产许可证分别为 SCXK(鲁)20050015;SYXK(鲁)20050043。

1.2 药品与试剂 缩宫素注射液(上海第一生化药业有限公司,批号 060902);己烯雌酚片(合肥久联制药有限公司,批号 20080104);阿司匹林肠溶片(济南永宁制药股份有限公司,批号 080105);香延止痛方其药物组成为:香附、延胡索、肉桂、当归、赤芍、白芍、炒小茴、干姜、陈皮、生甘草等,各药在方中的比例分别为 4:4:2:3:3:5:2:3:3:2。上药由山东中医药大学附属医院制剂室参照制药的相关规定,制定工艺流程和质量标准,按照文献采取煎煮法^[3],水煎、过滤、浓缩后装瓶制备;前列腺素 E₂(PGE₂) ELISA 试剂盒(批号 E0804r)和前列腺素 PGF_{2α} ELISA 试剂盒(批号 0805r 均购自北京北方伟业发展有限公司)。

1.3 仪器 电子分析天平(AE200,1/万,梅特勒-托利多仪器有限公司,沪字 00000624 号);匀浆机(T₂₅ basic, IKA works Guangzhou);低速自动平衡离心机[DT₅-3,北京时代北利离心机有限公司,京药监械(准)字:2006 第 141089 号]。

2 方法

大、小鼠痛经模型的建立均参照文献中己烯雌酚和催产素的用药剂量。实验组和对照组阿司匹林及香延止痛方给药剂量根据人与实验动物的体表面

积比值表^[4]折算出大、小鼠等效剂量。

2.1 对缩宫素致小鼠痛经模型疼痛的影响 取 18~22 g 的雌性未孕小鼠 40 只,随机分为 4 组:①模型对照组;②阿司匹林组;③香延止痛方小剂量组;④香延止痛方大剂量组。每组 10 只。根据文献资料^[5]建立小鼠痛经模型,上述 4 组小鼠每天 ig 己烯雌酚 2 mg·kg⁻¹,连续给药 12 d,从给药的第 7 天开始①组加服水,0.1 mL/只;②组加服阿司匹林肠溶片 0.06 g·kg⁻¹;③组加服香延止痛方生药 7.41 g·kg⁻¹;④组加服香延止痛方生药 14.82 g·kg⁻¹。各组于第 12 天给药 1 h 后 ip 缩宫素 20 IU·kg⁻¹,记录注射缩宫素后小鼠出现扭体反应的时间(扭体潜伏期)和 30 min 内扭体次数。

2.2 对缩宫素致大鼠痛经模型疼痛的影响 取 180~220 g 的雌性未孕大鼠 24 只,随机分为 4 组:①模型对照组;②阿司匹林组;③香延止痛方小剂量组;④香延止痛方大剂量组。每组 6 只。根据文献资料^[6]建立大鼠痛经模型,上述 4 组大鼠每天 ig 己烯雌酚 0.2 mg/只,连续给药 10 d,从给药的第 3 天开始①组加服水,1 mL/只;②组加服阿司匹林肠溶片,0.042 g·kg⁻¹;③组加服香延止痛方生药 5.19 g·kg⁻¹;④组加服香延止痛方生药 10.37 g·kg⁻¹。各组于第 10 天给药 1 h 后 ip 缩宫素 2 U/只,记录注射缩宫素后大鼠的扭体潜伏期和 30 min 内扭体次数。

2.3 对缩宫素致痛经模型大鼠子宫组织中 PGE₂, PGF_{2α} 的影响 取 2.2 项 4 组大鼠,颈椎脱臼处死,分离出子宫,剔除周围的结缔组织,然后用 1/万电子分析天平称取子宫的质量,以每克子宫组织加 2 mL 生理盐水用匀浆机制备匀浆,后用离心机 2 500 r·min⁻¹,离心 10 min,分离出上清液,-20℃保存,保存好的子宫组织匀浆由山东中医药大学附属医院检验科进行检测。具体方法严格按照 PGE₂ 和 PGF_{2α} 放免试剂盒操作。

2.4 统计分析 实验结果采用 SPSS 统计软件进行统计学处理,数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示,使用 *t* 检验。*P* < 0.05 有统计学意义。

3 结果

3.1 对缩宫素所致小鼠痛经模型疼痛的影响 香延止痛方 2 个剂量组均能延长小鼠扭体潜伏期,减少小鼠 30 min 内扭体次数。见表 1。

表1 香延止痛方对缩宫素所致小鼠扭体反应的影响($\bar{x} \pm s, n=10$)

| 组别 | 剂量/ $g \cdot kg^{-1}$ | 扭体潜伏期/s | 30 min内扭体/次 |
|-------|-----------------------|-------------------------------|----------------------------|
| 模型 | - | 312.30 ± 120.03 | 20.10 ± 9.06 |
| 阿司匹林 | 0.06 | 446.30 ± 142.06 ¹⁾ | 12.70 ± 6.33 ¹⁾ |
| 香延止痛方 | 7.41 | 463.00 ± 179.08 ¹⁾ | 14.08 ± 5.78 ¹⁾ |
| | 14.82 | 539.00 ± 178.42 ¹⁾ | 11.50 ± 5.72 ¹⁾ |

注:与模型组比较¹⁾ $P < 0.05$ (表2同)。

3.2 对缩宫素所致大鼠痛经模型疼痛的影响 香延止痛方2个剂量组与模型组相比较,扭体反应潜伏期均延长,30 min内扭体反应次数均减少,但经统计分析处理,没有统计学差异。

3.3 对缩宫素所致痛经模型大鼠子宫组织中 PGE₂ 和 PGF_{2α} 的影响 香延止痛方能提高大鼠子宫组织中 PGE₂ 的含量,降低 PGF_{2α} 的含量,使 PGF_{2α}/PGE₂ 降低。见表2。

表2 香延止痛方对缩宫素所致大鼠子宫组织中 PGE₂ 和 PGF_{2α} 的影响($\bar{x} \pm s, n=6$)

| 组别 | 剂量/ $g \cdot kg^{-1}$ | PGE ₂ / $ng \cdot L^{-1}$ | PGF _{2α} / $ng \cdot L^{-1}$ | PGF _{2α} /PGE ₂ |
|-------|-----------------------|--------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------------------|
| 模型 | - | 25.34 ± 3.86 | 426.90 ± 48.22 | 17.60 ± 5.35 |
| 阿司匹林 | 0.042 | 42.39 ± 18.13 ¹⁾ | 306.92 ± 41.95 ¹⁾ | 8.70 ± 2.94 ¹⁾ |
| 香延止痛方 | 5.19 | 40.23 ± 12.47 ¹⁾ | 304.02 ± 57.73 ¹⁾ | 7.96 ± 2.31 ¹⁾ |
| | 10.37 | 55.66 ± 18.21 ¹⁾ | 316.64 ± 58.32 ¹⁾ | 6.37 ± 1.85 ¹⁾ |

4 讨论

4.1 香延止痛方组方特点 香延止痛方具有温经散寒,化瘀止痛的功效。方中香附疏肝理气,调经止痛;延胡索活血散瘀,行气止痛,两药合用,理气化瘀止痛,肉桂入血分,善散血分之寒,能补火助阳,三者共为君药。当归补血活血,调经止痛;赤芍活血散瘀止痛,且清热凉血;白芍疏肝理气,柔肝养血,缓中止痛,共为臣药。小茴香辛温芳香,理气止痛;干姜温中逐寒,回阳通脉;陈皮理气和胃止呕,诸药共为佐药。甘草缓急止痛,调和诸药,为使药。

4.2 前列腺素与原发性痛经 原发性痛经的发生与子宫前列腺素的含量有很大的关系。大量试验已经证实^[7],痛经患者子宫内膜及经血中 PGF_{2α} 的浓度显著高于对照组,痛经越严重的妇女,其经血中 PGF_{2α} 水平就越高。PGF_{2α} 与 PGE₂ 对非妊娠子宫的作用不同, PGE₂ 可抑制子宫平滑肌的自发活动,而 PGF_{2α} 则促使子宫平滑肌收缩,子宫血流量减低, PGF_{2α}/PGE₂ 的升高导致子宫平滑肌收缩加重。因此,一旦子宫内膜产生和释放 PGF_{2α} 过多,导致二者比值过度升高,引起子宫平滑肌痉挛性收缩,导致子

宫血流减少,缺血及缺氧,酸性代谢产物堆积于肌层而导致痛经,重者甚至呈痉挛性疼痛。本实验研究初步证实了香延止痛方能提高痛阈和改变子宫中 PGE₂ 和 PGF_{2α} 的含量。

4.3 单味药物药理作用分析 药理研究表明^[8],方中干姜、小茴香、延胡索等能对实验动物局部平滑肌表现为肌松、解痉作用^[9]。当归挥发油及阿魏酸具有抑制子宫平滑肌收缩的作用,还有抗炎镇痛作用,当归水提物对醋酸引起的小鼠扭体反应有明显的抑制作用^[9]。肉桂^[8]有镇痛作用,其水和醚提物均有明显的镇痛作用。芍药甘草汤可明显抑制人子宫平滑肌细胞中前列腺素及其代谢产物的生成和释放。陈皮有抑制子宫收缩的作用。

香延止痛方配伍得当,各药协同作用,相得益彰,组方既遵循了中医辨证用药规律,又融入了现代药理研究的成果,严谨合理。本研究亦初步证明了其治疗原发性痛经的科学性及作用机制。此外,原发性痛经疼痛的发生还与血管加压素、缩宫素、β-内啡肽等改变有关,在以后的研究中可以观察香延止痛方对于这些因素的影响,来进一步探讨其作用机制。

[参考文献]

- [1] 全国妇女月经生理常数协作组. 中国妇女月经生理常数的调查分析[J]. 中华妇产科杂志, 1980, 15(4):219.
- [2] Dawood M. Dysmenorrhoea[J]. Pain Analgesia, 1985, 84(2):23.
- [3] 陈奇. 中药药理研究方法学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2006:69.
- [4] 贺石林,王键,王净净. 中医科研设计与统计学[M]. 长沙:湖南科学技术出版社, 2001:48.
- [5] 孙海燕,曹永孝,刘静,等. 小鼠痛经模型的建立[J]. 中国药理学通报, 2002, 18(2):233.
- [6] 彭芝配,滕久祥,党海珍,等. 九气拮痛胶囊对催产素所致痛经大鼠镇痛作用机制的研究[J]. 湖南中医学院学报, 2005, 25(2):7.
- [7] 曹泽毅. 中华妇产科学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2004:2482.
- [8] 黄春林,朱晓新. 中药药理与临床手册[M]. 北京:人民卫生出版社, 2006:225.
- [9] 沈不安. 中药药理与临床运用[M]. 北京:人民卫生出版社, 2006:454.

[责任编辑 聂淑琴]