

## 三七茜草有效部位对置环家兔子宫 组织前列腺素平衡的影响

谭朝阳\*, 尤昭玲, 尹香花, 付灵梅

(湖南中医药大学中药药性与药效研究实验室, 长沙 410208)

[摘要] 目的: 探讨三七、茜草治疗宫环出血的作用机制, 筛选其有效部位。方法: 通过建立置铜-宫内节育器(Cu-IUD)家兔的动物模型, 观察三七、茜草中提取的有效部分对置 Cu-IUD 家兔的 6-酮前列腺素  $F_1$  ( $6\text{-K-PGF}_1$ )、血栓素  $B_2$  ( $\text{TXB}_2$ ) 含量的影响。结果: 三七总皂苷、三七素、大叶茜草素均能使家兔子宫匀浆  $6\text{-K-PGF}_1/\text{TXB}_2$  比值明显降低, 而三七、茜草提取后的剩余物无相应作用或作用较弱。结论: 三七总皂苷、三七素、大叶茜草素是三七、茜草治疗宫环出血的主要有效部位。

[关键词] 宫环出血; 三七总皂苷、三七素、大叶茜草素; 6-酮-前列腺素  $F_1$ ; 血栓素  $B_2$

[中图分类号] R285.5 [文献标识码] B [文章编号] 1005-9903(2010)04-0103-03

宫内节育器(intrauterine device, IUD)被育龄妇女广泛接受和采用。但置器后所致的经期延长、月经量多等子宫异常出血反应是困扰置器者的主要问题, 亦是影响其续用率的主要原因。作者认为血瘀是置 IUD 后子宫异常出血的根本病机, 故以三七、茜草两味药组成的活血化瘀方进行防治, 取得了较好的临床效果。为了探讨其作用机制, 筛选有效部位, 从三七、茜草中分别提取出三七总皂苷、三七素、大叶茜草素, 观察其对置 Cu-IUD 家兔子宫局部组织中 6-酮-前列腺素  $F_1$  ( $6\text{-K-PGF}_1$ ) 和血栓素  $B_2$  ( $\text{TXB}_2$ ) 含量的影响。

### 1 材料

**1.1 药物** 三七总皂苷、三七素、大叶茜草素等均由本课题组提取。三七总皂苷: 加水溶解成  $1.4\text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$  的溶液, 相当于含三七生药  $0.175\text{ g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。

三七素: 加水溶解成  $0.14\text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$  的溶液, 相当于含三七生药  $0.175\text{ g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。大叶茜草素: 加水溶解成  $0.58\text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$  的溶液, 相当于含茜草生药  $0.7\text{ g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。三七剩余物: 三七提取三七总皂苷和三七素后的剩余部分, 加水煎煮, 滤过, 滤液浓缩成含三七生药  $0.175\text{ g}\cdot\text{mL}^{-1}$  的溶液。茜草剩余物: 茜草提取大叶茜草素后的剩余部分, 加水煎煮,

滤过, 滤液, 浓缩成含生药  $0.7\text{ g}\cdot\text{mL}^{-1}$  的溶液。

**1.2 动物及条件** 健康普通级日本大耳白兔 56 只, 雌性未孕, 兔龄 6~8 月, 体重  $2.5\sim 3.5\text{ kg}$ , 由湖南中医学院实验动物中心提供, 证书编号医动字 20-003。单笼饲养, 每笼 1 只; 实验室温度 ( $25\pm 1$ ) 左右, 相对湿度 ( $65\pm 5$ )%, 通风、清洁, 饲料、给水充分, 安静。

**1.3 仪器和试剂** 宫内节育器(TCu220), 天津市医疗器械厂生产, 型号 32 mm, 批号 20020114。GC-1200 型全自动计数器, 安徽中国科技大学中佳公司。6-酮-前列腺素  $F_1$  ( $6\text{-k-PGF}_{1x}$ ) 和血栓素  $B_2$  ( $\text{TXB}_2$ ) 放射免疫试剂盒, 购自中国人民解放军总医院放免研究所, 批号为 20020510。

### 2 方法

**2.1 分组** 雌性未孕日本大耳白兔 72 只, 称重后编号, 按体重分层, 再按随机数目表法分为 9 个组: 三七总皂苷组、三七素组、三七剩余物组、大叶茜草素组、茜草剩余物组、吲哚美辛对照组、模型组、假手术组、空白对照组, 每组 8 只。

**2.2 造模** 参照采用文献<sup>[1]</sup>的造模方法, 根据家兔双角子宫的生理结构, 将 IUD 剪去 T 形的上半部分, 取其下端带一小孔的棒状部分(含 5 节铜环, 全长约 2 cm) 备用。除空白对照组 8 只及假手术组 8 只外, 其余 56 只家兔在 2% 戊巴比妥钠 ( $50\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ) 静脉麻醉下行无菌剖腹术。先固定四肢, 去毛剖腹, 暴露子宫角, 在右侧子宫距阴道 3.5 cm 处作一直径 2 mm 的切口, 朝阴道方向插入改造后的 IUD 并将其固定于子宫壁上, 缝合切口, 假手术组家兔用同样的

[收稿日期] 2009-10-09

[基金项目] 国家中医药管理局新药开发专项基金项目 (D1X046B)

[通讯作者] \* 谭朝阳, Tel: (0731) 88458225; E-mail: tontzy@163.com

方法麻醉, 剖腹, 在右侧子宫作切口但不放置 IUD, 术后每只动物分别肌注青霉素 80 万 U 抗感染, 所有动物均在同样环境下采用同样饲料分笼饲养 30 d。

**2.3 给药方法** 造模后第 31 天开始分别给药: 模型组、假手术组、空白对照组给予每天  $ig\ 8\ mL \cdot kg^{-1}$  蒸馏水; 三七各组(以生药量计)、茜草各组(以生药量计)、吲哚美辛对照组分别按每天 4.082, 1.54, 0.0035  $g \cdot kg^{-1}$ ,  $ig$  体积为  $8\ mL \cdot kg^{-1}$ 。各组均连续用药 7 d。

**2.4 标本采集及检** 各组动物于末次  $ig$  后 2 h 用空气栓塞法处死动物, 迅速剖腹取 Cu-IUD 接触处子宫组织 200 mg, 未置器动物取右侧相应部位子宫组织 200 mg, 用眼科剪剪成小碎块, 再加入 4.5 mL 生理盐水和 0.5 mL 无水乙醇(1:9), 倒入玻璃匀浆器, 按 1500  $r \cdot min^{-1}$  研磨 8 min, 使组织匀浆化, 制成 4% 的组织匀浆, 将匀浆以 3500  $r \cdot min^{-1}$  离心 15

min, 取上清液 -70 保存。采用放射免疫试剂盒测定 6-K-PGF<sub>1</sub> 和 TXB<sub>2</sub>, 并采用 SPSS10.0 版统计软件对实验数据进行处理。

### 3 结果

模型组家兔子宫匀浆 6-k-PGF<sub>1</sub> 水平明显增高, TXB<sub>2</sub> 水平明显降低, 6-K-PGF<sub>1</sub> /TXB<sub>2</sub> 比值明显升高, 空白对照组、假手术组与模型组相比较具有统计学意义( $P < 0.01$ ), 说明造模后上述指标发生了变化。三七总皂苷组、三七素组、大叶茜草素、吲哚美辛组与模型组比较, 家兔子宫匀浆 6-K-PGF<sub>1</sub> 含量明显降低, TXB<sub>2</sub> 含量明显增高, 6-K-PGF<sub>1</sub> /TXB<sub>2</sub> 比值明显降低( $P < 0.01$ ), 说明三七总皂苷、三七素、大叶茜草、吲哚美辛组都具有治疗作用; 而三七剩余物组、茜草剩余物组与模型组比较具无显著性差异( $P > 0.05$ ), 见表 1。

表 1 三七茜草复方有效部位对置 Cu-IUD 家兔子宫匀浆前列腺素的影响 ( $n=8$ , 均±s)

| 组别    | 生药剂量 / $g \cdot kg^{-1}$ | 6-K-PGF <sub>1</sub> / $pg \cdot mg^{-1}$ | TXB <sub>2</sub> / $pg \cdot mg^{-1}$ | 6-K-PGF <sub>1</sub> /TXB <sub>2</sub> |
|-------|--------------------------|---|---------------------------------------|--|
| 空白对照  | -                        | 49.22 ±5.04 <sup>1)</sup>                 | 7.34 ±0.85 <sup>1)</sup>              | 6.91 ±1.17 <sup>1)</sup>               |
| 假手术   | -                        | 51.17 ±7.15 <sup>1)</sup>                 | 7.27 ±0.81 <sup>1)</sup>              | 7.50 ±1.39 <sup>1)</sup>               |
| 模型    | -                        | 75.87 ±11.24                              | 4.56 ±1.09                            | 17.68 ±2.50                            |
| 吲哚美辛  | $3.5 \times 10^{-3}$     | 49.44 ±3.77 <sup>1)</sup>                 | 6.79 ±0.86 <sup>1)</sup>              | 7.71 ±1.22 <sup>1)</sup>               |
| 三七总皂苷 | 4.08                     | 53.30 ±5.50 <sup>1)</sup>                 | 6.44 ±0.63 <sup>1)</sup>              | 8.54 ±1.34 <sup>1)</sup>               |
| 三七素   | 4.08                     | 54.30 ±6.39 <sup>1)</sup>                 | 6.76 ±0.75 <sup>1)</sup>              | 8.10 ±0.97 <sup>1)</sup>               |
| 大叶茜草素 | 1.54                     | 51.11 ±6.76 <sup>1)</sup>                 | 7.03 ±0.68 <sup>1)</sup>              | 7.22 ±1.30 <sup>1)</sup>               |
| 三七剩余物 | 4.08                     | 68.80 ±8.99                               | 5.15 ±0.69                            | 15.53 ±1.73                            |
| 茜草剩余物 | 1.54                     | 68.60 ±10.39                              | 5.26 ±1.29                            | 15.47 ±2.02                            |

注:与模型组比较, <sup>1)</sup>  $P < 0.01$

### 4 讨论

前列腺素 (prostaglandin, PGs) 是一种不饱和脂肪酸, 广泛存在于人体各组织中, 前列腺素类物质主要通过血小板与血管壁的作用调节止血与血栓形成过程, 其中起主要作用的是前列腺素和血栓素。正常子宫内膜含有致出血性的 PGs(如 PGI<sub>2</sub>、PGE 等)及止血性的 PGs。研究表明, 置入 IUD 后, 子宫内膜局部 PGs 水平发生选择性变化, PGI<sub>2</sub>/TXA<sub>2</sub> 比值增大是 IUD 出血增多的主要原因之一<sup>[2]</sup>, 但它们性质极不稳定, 分别代谢为无活性的 6-K-PGF<sub>1</sub> 和 TXB<sub>2</sub>, 故分别以此两者作为定量测定指标, 可了解前列腺素间的动态平衡。

三七总皂苷是三七主要有效成分, 能调节脂质

代谢, 抑制血管平滑肌细胞的增殖, 抗氧自由基, 抗凝血、促纤溶、抑制血小板聚集、改善高凝状态, 抗炎等多种生理作用<sup>[3]</sup>, 而三七的止血活性成分三七素, 主要通过机体代谢, 诱导血小板释放凝血物质而产生止血作用<sup>[4]</sup>。茜草中大叶茜草素对花生四烯酸(AA)、胶原诱导的兔血小板聚集有较强抑制作用, 对血小板活化因子(PAF)诱导的聚集也有抑制作用<sup>[5]</sup>。

从三七中提取主要有效成分三七总皂苷和三七素, 从茜草中提取大叶茜草素, 分别给造模后的家兔  $ig$ , 与模型组比较, 家兔子宫匀浆 6-K-PGF<sub>1</sub> 含量明显降低, TXB<sub>2</sub> 含量明显增高, 6-K-P/TXB<sub>2</sub> 比值明显降低( $P < 0.01$ ), 说明三七总皂苷、三七素、大叶茜