

经痛停治疗原发性痛经的实验研究

李萍^{1*}, 胡叶芬², 覃菁³, 刘振杰¹

(1. 广西中医学院药理教研室, 广西南宁 530001; 2. 广西平南县百草诊所, 广西平南 537300;
3. 广西中医学院第一附属医院, 广西南宁 530022)

[摘要] 目的: 探讨经痛停治疗原发性痛经的药理学作用及可能机制。方法: 采用小鼠醋酸刺激扭体、热板法和痛经扭体观察药物镇痛作用; 采用小鼠耳肿胀法、腹腔毛细血管通透性法观察药物抗炎作用; 观察经痛停对正常雌性大鼠体外子宫平滑肌和缩宫素所致的子宫平滑肌收缩的作用。结果: 经痛停可明显减少雌性小鼠痛经模型和醋酸所致小鼠扭体反应次数, 并可提高小鼠在热板上的热痛阈; 对二甲苯诱发的耳肿胀有抑制作用, 对醋酸所致的腹腔毛细血管通透性亢进有明显的抑制作用; 能显著抑制正常大鼠体外子宫和缩宫素所致的体外子宫平滑肌的收缩。结论: 经痛停具有明显的抗痛经、镇痛、抗炎作用。

[关键词] 经痛停; 原发性痛经; 镇痛; 抗炎

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** B **[文章编号]** 1005-9903(2008)12-0071-04

原发性痛经好发于初潮后6个月~2年内。据报道青春期约50%的女性发生痛经^[1], 因此寻找安全可靠的药物十分必要。经痛停由10多味中药组成, 具有活血化瘀、通经止痛的作用, 临床上用于治疗原发性痛经取得良好的疗效。本文对经痛停进行初步的药理学研究。

1 材料

1.1 动物 健康昆明种小鼠, 体重(20±2)g, 广西中医学院实验动物中心提供, 证书号: 桂医动字第11004号。健康Wistar雌性未孕大鼠, 体重(200±20)g, 广西医科大学实验动物中心提供。

1.2 药物及试剂 痛经停, 由当归、川芎、红花、黄芪、牛膝、元胡等10多味中药组成, 制成粉末。取500g粉末用纱布包, 第1次用8倍纯净水浸泡20min, 煮沸30min, 过滤; 第2次用6倍水煮沸20min, 过滤; 第3次用6倍水煮沸20min, 过滤。合并3次滤液, 浓缩至生药2g·mL⁻¹。痛经停高、中、低剂量分别是成人剂量的20倍、10倍和2倍。颅痛定, 成都市涌江制药厂生产, 批号0501001。己烯雌酚, 广州白云山明兴制药有限公司生产, 批号051001。阿司匹林, 湖南新汇制药有限公司生产, 批号050601。缩宫素注射液, 上海第一生化药业有限公司生产, 批号060105。冰醋酸, 北京化工厂生产, 批号

20020418。

1.3 仪器 BL-410生物机能实验系统, 成都泰盟电子有限公司。

2 方法和结果

2.1 经痛停对小鼠的镇痛作用实验

2.1.1 对小鼠热板致痛的影响 取雌性小鼠, 体重(20±2)g, 逐一置于水温为(55±0.5)℃的热板上, 以小鼠受热刺激舔后足为痛觉指标, 筛选合格小鼠50只(5s<痛域值<30s), 随机分为5组, 每组10只。即正常对照组和经痛停低、中、高(分别为生药4.0, 20.0, 40.0g·kg⁻¹)剂量组及阳性对照组(颅痛定, 0.01g·kg⁻¹), ig给药, 1次/d。正常对照组ig等容积生理盐水, 连续7d。测给药前(2次的平均值)及末次给药后30, 60, 90min小鼠的痛阈值。结果见表1。

结果表明: 经痛停中剂量组小鼠的痛阈值在给药后90min比给药前有显著提高($P < 0.05$), 经痛停高剂量组小鼠的痛阈值在给药后60, 90min比给药前有显著提高($P < 0.01$)。提示经痛停具有抑制热板引起疼痛的作用, 镇痛作用持续时间较长, 随剂量增高镇痛作用也有所增强。

2.1.2 对小鼠醋酸扭体的影响 取小鼠, 雌雄各半, 分组、给药同2.1.1, 连续给药7d, 各组小鼠于ig给药后1h, 分别腹腔注射0.6%的冰醋酸0.2mL/只, 立即观察给药20min内扭体次数, 并计算扭体反应抑制率。结果见表2。

[收稿日期] 2008-07-16

[通讯作者] * 李萍, Tel: (0771-) 2168813; E-mail: lizli92@163.com

表 1 痛经对小鼠热板致痛的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量 (g·kg ⁻¹)	药前痛阈 (s)	药后痛阈(s)		
			30 min	60 min	90 min
正常对照组	—	22.00 ± 3.89	20.77 ± 3.98	21.07 ± 5.01	20.20 ± 6.20
颠痛定组	0.01	19.70 ± 4.24	23.58 ± 3.19 ¹⁾	24.81 ± 4.07 ¹⁾	26.67 ± 4.30 ²⁾
经痛停组	4	20.89 ± 2.54	21.46 ± 3.17	22.67 ± 2.62	22.86 ± 4.32
	20	21.59 ± 3.95	23.05 ± 7.21	26.13 ± 6.60	27.46 ± 6.32 ¹⁾
	40	20.08 ± 2.45	23.58 ± 5.54	28.06 ± 4.71 ²⁾	29.72 ± 3.91 ²⁾

注:与正常对照组比较¹⁾ $P < 0.05$, ²⁾ $P < 0.01$ (下同)

表 2 经痛停对醋酸致小鼠疼痛作用的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量(g·kg ⁻¹)	扭体次数	抑制率(%)
正常对照组	—	38.3 ± 8.1	—
颠痛定组成	0.01	14.7 ± 6.4 ²⁾	61.6
经痛停组	4.0	21.1 ± 8.9 ²⁾	43.0
	20.0	19.1 ± 3.0 ²⁾	50.1
	40.0	16.5 ± 7.3 ²⁾	55.8

结果表明:经痛停各剂量组与正常对照组相比,能明显降低醋酸引起的小鼠扭体反应的次数($P < 0.01$),其中经痛停中、高剂量组的扭体反应抑制率达到 50% 以上,提示经痛停具有明显的镇痛作用。

2.1.3 经痛停对小鼠痛经模型的影响¹⁾²⁾ 取雌性小鼠 50 只,随机分为 5 组,分组给药同 2.1.1。各组小鼠 sc 己烯雌酚注射液,连续 5 d,1 次/d,首日 0.2 mg/只,第 2~4 d 0.1 mg/只,第 5 d 0.2 mg/只。第 4 d 起 ig 给药,分别给予生理盐水、经痛停各剂量、颠痛定,连续 3 d。末次给药后 1 h,各鼠腹腔注射缩宫素 0.2 μ/只,观察注射后 20 min 内各组小鼠扭体次数和扭体反应发生率,以扭体反应为痛经指标。结果见表 3。

表 3 经痛停对缩宫素致小鼠痛经反应的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量(g·kg ⁻¹)	扭体次数	抑制率(%)
模型对照组	—	15.9 ± 4.5	—
颠痛定组	0.01	4.1 ± 2.8 ²⁾	74.2
经痛停组	4.0	10.3 ± 4.3 ²⁾	35.2
	20.0	7.8 ± 5.2 ²⁾	50.9
	40.0	6.2 ± 4.6 ²⁾	61.0

注:与模型对照组比较²⁾ $P < 0.01$

结果表明:经痛停高、中、低 3 个剂量组均可明显减少缩宫素所致小鼠疼痛的扭体发生数($P < 0.01$),其中经痛停中、高剂量组扭体反应抑制率达到

50% 以上,提示经痛停具有明显的镇痛作用,其作用呈一定的剂量依赖关系。

2.2 经痛停对小鼠的抗炎作用实验

2.2.1 对二甲苯致小鼠耳廓肿胀的影响 取雌性小鼠 50 只,随机分为 5 组,即正常对照组、经痛停组低、中、高剂量组(剂量同 2.1.1)、阳性对照组(阿司匹林,0.18 g·kg⁻¹)。ig 给药,1 次/d,连续 7 d。于末次给药后 30 min,右侧耳廓正反面均匀涂抹二甲苯 0.1 mL,左耳涂抹等量的生理盐水为对照。15 min 后断颈处死小鼠,用 6 mm 直径打孔器于两耳相同部位冲下耳片,用电子天平称重。以左右耳片重量差为肿胀度,计算给药组的肿胀抑制率。结果见表 4。

表 4 经痛停对二甲苯致小鼠耳廓肿胀的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量(g·kg ⁻¹)	肿胀度(mg)	抑制率(%)
正常对照组	—	7.1 ± 1.9	—
阿司匹林组	0.18	4.0 ± 3.0 ²⁾	43.7
经痛停组	4.0	6.7 ± 2.6	5.6
	20.0	5.1 ± 2.5 ¹⁾	28.2
	40.0	4.8 ± 2.0 ²⁾	32.4

结果表明:经痛停中、高剂量组均能明显抑制小鼠耳廓肿胀($P < 0.01$),提示经痛停具有明显的抗炎作用。

2.2.2 对小鼠腹腔毛细血管通透性的影响 小鼠 50 只雌雄各半,随机分为 5 组,分组及剂量同 2.2.1,ig 给药,1 次/d,连续 7 d,末次给药后 1 h,各鼠先给予 0.6% 醋酸 0.2 mL/只,10 min 后 iv 0.5% 的伊文思蓝 0.1 mL·g⁻¹,20 min 后脱颈处死,腹腔注射 6 mL 生理盐水,取腹腔液过滤后,3 000 r·min⁻¹,离心 15 min,取上清液在 590 nm 处测吸光值。结果见表 5。

结果表明:经痛停中、高剂量组可以显著降低醋酸所致毛细血管通透性的增加($P < 0.05 \sim 0.01$),提示经痛停对急性炎症渗出有明显的抑制作用。

表 5 经痛停对小鼠腹腔毛细血管通透性的影响
($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量($\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$)	吸光度 A
正常对照组	—	0.685 7 \pm 0.322 2
阿司匹林组	0.18	0.397 6 \pm 0.124 0 ²⁾
经痛停组	4.0	0.546 9 \pm 0.094 6
	20.0	0.444 9 \pm 0.126 8 ¹⁾
	40.0	0.418 3 \pm 0.082 9 ²⁾

2.3 经痛停对离体子宫平滑肌活动的影响^[3]

2.3.1 对正常大鼠离体子宫平滑肌收缩的影响

取雌性未孕 Wistar 大鼠, 实验前 24, 48 h 分别 sc 己烯

表 6 经痛停对正常大鼠离体子宫平滑肌收缩功能的影响($\bar{x} \pm s, n = 8$)

组别	终浓度 ($\text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$)	频率 ($\text{次} \cdot \text{min}^{-1}$)	幅度 (mm)	活动力 ($\text{mm} \times \text{次} / \text{min}$)
正常对照组	—	6.43 \pm 0.48	13.53 \pm 2.74	87.00 \pm 19.22
阿司匹林组	0.2	3.96 \pm 0.82 ²⁾	3.66 \pm 3.03 ²⁾	14.49 \pm 5.26 ²⁾
经痛停组	3.2	5.78 \pm 0.70 ¹⁾	12.02 \pm 3.21	69.48 \pm 12.17 ¹⁾
	6.4	4.08 \pm 1.05 ²⁾	9.74 \pm 2.78 ²⁾	39.74 \pm 19.58 ²⁾
	12.8	3.17 \pm 0.93 ²⁾	2.88 \pm 1.90 ²⁾	9.13 \pm 3.24 ²⁾

结果表明: 经痛停各剂量组对正常大鼠离体子宫的收缩频率、幅度和活动力有显著抑制作用($P < 0.05 \sim 0.01$), 药物浓度增加, 抑制作用增强。

2.3.2 对缩宫素所致离体大鼠子宫平滑肌收缩的影响

方法同 2.3.1, 待子宫活动稳定后, 在浴槽中加入催产素(终浓度为 $10 \text{ mU} \cdot \text{mL}^{-1}$) 描记子宫收缩

表 7 经痛停对缩宫素所致离体大鼠子宫平滑肌收缩功能的影响($\bar{x} \pm s, n = 8$)

组别	终浓度 ($\text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$)	频率 ($\text{次} \cdot \text{min}^{-1}$)	幅度 (mm)	活动力 ($\text{mm} \times \text{次} / \text{min}$)
正常对照组	—	6.43 \pm 0.48	13.53 \pm 2.74	87.00 \pm 19.22
缩宫素组	10 mU/mL	8.34 \pm 1.06	12.39 \pm 2.17	103.33 \pm 28.97
阿司匹林+ 缩宫素组	0.2	5.35 \pm 1.03 ²⁾	8.14 \pm 1.76 ²⁾	43.54 \pm 13.75 ²⁾
经痛停+ 缩宫素组	3.2	7.43 \pm 1.01 ¹⁾	10.25 \pm 2.06	76.16 \pm 26.38 ¹⁾
	6.4	5.16 \pm 0.83 ²⁾	10.08 \pm 5.47 ²⁾	52.01 \pm 10.87 ²⁾
	12.8	3.81 \pm 0.68 ²⁾	8.77 \pm 2.18 ²⁾	33.41 \pm 9.98 ²⁾

注: 与缩宫素组比较¹⁾ $P < 0.05$, ²⁾ $P < 0.01$

子宫活动力影响不明显, 但可致正常子宫平滑肌收缩频率明显增加($P < 0.01$)。而经痛停各剂量组均可不同程度地对抗缩宫素所致的子宫平滑肌收缩($P < 0.05 \sim 0.01$)。

3 讨论

中医学认为, 痛经的发生, 与冲任胞宫的藏泻有关。认为经前至经时, 胞行血中之滞, 病因邪伏胞宫, 气滞血瘀, 不通则痛^[4]。经痛停以当归、红花、川

芎等活血化瘀, 为治疗血瘀诸痛之要药; 牛膝祛瘀血, 通血脉, 引瘀血下行, 而使其血脉通畅, 达到通则不痛之功效; 川芎、元胡, 一为血中气药, 一为气中血药, 两者并用以加强活血化瘀止痛之功效。黄芪益气, 与当归合用, 气血双补^[5~6]。

雌酚 $1.0 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, 实验时颈椎脱臼法处死大鼠, 剖腹取出子宫, 立即置于盛有乐氏液的玻璃平皿中, 剥离附着于子宫的结缔组织和脂肪组织, 迅速移入盛有 30 mL 乐氏液的浴槽中, 温度 (37 ± 0.5) $^{\circ}\text{C}$, 通入混合氧, 一端固定于浴槽底部, 另一端与张力换能器相连, 子宫前负荷为 1 g, 通过 BL-410 生物机能实验系统记录正常子宫活动情况, 待子宫活动稳定后, 向浴槽中分别加入经痛停溶液(终浓度分别为生药 3.2, 6.4, 12.8 $\text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$)、阿司匹林(终浓度为 0.2 $\text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$), 描记子宫收缩曲线, 记录子宫收缩频率、幅度和子宫活动力(频次 \times 幅度)。结果见表 6。

曲线, 当收缩作用达高峰且子宫活动稳定在较高水平时, 再分别向浴槽中加入经痛停溶液(终作用浓度分别为生药 3.2, 6.4, 12.8 $\text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$)、阿司匹林(终浓度为 0.2 $\text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$), 描记子宫收缩曲线, 记录子宫收缩频率、幅度和子宫活动力。结果见表 7。

结果表明: 缩宫素对正常子宫平滑肌收缩幅度、

现代医学普遍认为, 原发性痛经的疼痛与子宫平滑肌活动增强所导致的子宫张力增加和过度痉挛性收缩有关^[7]。由于子宫异常收缩, 使子宫血流量

减少,造成子宫缺血,导致痛经的发生。痛经者子宫静止张力升高,子宫收缩强度及频率增加,且收缩不协调或呈非节律性,异常的子宫收缩使子宫缺血缺氧,引起痛经^[8]。故缓解子宫平滑肌痉挛是治疗原发性痛经的关键。

实验结果可见,经痛停对热刺激、醋酸所致小鼠疼痛具有明显的抑制作用,以中、高剂量作用显著。而对缩宫素致实验性小鼠痛经也有明显的抑制作用,提示经痛停能抑制子宫平滑肌的收缩,从而起到缓解痛经的作用。经痛停对二甲苯致小鼠耳肿胀有明显的抑制作用,并可显著降低醋酸所致毛细血管通透性的增加,以中、高剂量作用显著,提示经痛停对急性炎症的渗出和水肿有明显的抑制作用。经痛停可抑制体外正常大鼠子宫平滑肌收缩,能拮抗缩宫素所致的大鼠体外子宫收缩活动增强,且随着剂量的增大,作用增强,表明经痛停对正常和病理性子宫平滑肌收缩均有抑制作用,具有较强的抗子宫平滑肌痉挛作用,为经痛停在临床治疗痛经提供了实

验依据。

[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, 1998, 15(4): 219.
- [2] 陈奇. 中药药理研究方法学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1996. 452.
- [3] 徐叔云, 卞如濂, 陈修. 药理实验方法学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2002. 1581-1585.
- [4] 沈晓雄. 中医治疗原发性痛经的现状[J]. 上海中医药杂志, 1989, 4: 41
- [5] 冉先德. 中华药海[M]. 哈尔滨: 哈尔滨出版社, 1993. 1569-1574.
- [6] 梅全喜, 毕焕新. 现代中药药理手册[M]. 北京: 中国中医药出版社, 1998. 276-278.
- [7] 曹泽毅. 中华妇产科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1996. 2218.
- [8] 乐杰. 妇产科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2000. 380.