

# 宫宁颗粒治疗药物流产子宫出血的实验研究

梁爱华\*, 薛宝云, 王金华, 李春英  
(中国中医科学院中药研究所, 北京 100700)

[摘要] 目的: 研究宫宁颗粒对大、小鼠药物流产后子宫出血的治疗作用。方法: 孕7 d大鼠或小鼠一次性灌胃给予米非司酮8 mg/kg(大鼠), 12 mg/kg(小鼠), 诱发孕鼠流产子宫出血模型。于流产当日, 灌胃给予宫宁颗粒3, 6, 12 g生药/kg, 每日给药1次, 连续5 d。测定大、小鼠子宫出血量; 小鼠出血时间; 大鼠凝血酶原时间(PT)、凝血酶时间(TT)、部分凝血活酶时间(APTT)。结果: 宫宁颗粒6, 12 g生药/kg可减少大、小鼠流产后的子宫出血量; 缩短大鼠PT, TT, 显示有明显的止血作用。结论: 宫宁颗粒对药物流产后的子宫出血有明显的止血作用。

[关键词] 流产; 米非司酮; 宫宁颗粒

[中图分类号] R285.5 [文献标识码] B [文章编号] 1005-9903(2007)02-0055-03

## Experimental Study of Gongning Granule on Uterus Haemorrhage Induced by Drug-abortion

LIANG Ai-hua\*, XUE Bao-yun, WANG Jin-hua, LI Chun-ying

(Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the effect of Gongning Granule on uterus haemorrhage induced by drug-abortion in mice and rats. **Methods:** Pregnant mice or rats were intragastrically(ig) administrated with mifepristone 8 mg/kg in rats or 12 mg/kg in mice at day 7 postgestational to induce uterus haemorrhage. The mice or rats were treated with Gongning Granule ig at doses of 3, 6, 12 g crude drug/kg body weight, once a day for consecutive 5 days. The amount of uterus haemorrhage of mice and rats, bleeding time and clot time of mice, PT, TT and APTT of rats were tested. **Results:** Gongning Granule of 6, 12 g/kg decreased the amount of uterus haemorrhage of mice and rats, shortened the PT and TT of rats. The results indicated that Gongning Granule has an obvious hemostasia effect. **Conclusion:** Gongning Granule have an obvious hemostasia effect on uterus haemorrhage induced by drug-abortion.

[Key words] Abortion; Mifepristone; Gongning Granule

药物流产后子宫出血不止属于中医学“小产”和“产后恶露不行”之范畴。中医认为流产后耗伤天癸, 以致气血虚亏, 冲任不固, 瘀血阻络, 瘀热阻胞等, 因此治疗应虚实兼顾, 祛邪扶正并施。益气 and 血, 固冲摄血以治其本; 活血化瘀以治其标。宫宁颗粒由小蓟、炙黄芪、当归、益母草、炒蒲黄等中药组成, 具有化瘀止血, 益气固冲的功效, 临床上用于治

疗药物流产后子宫出血, 属血瘀气虚、冲任不固证者。米非司酮是临床上常用的早孕流产药, 其主要的副作用为子宫出血量较多、时间较长。目前已采用大鼠和小鼠建立了米非司酮流产子宫出血动物模型<sup>[1-3]</sup>。本研究采用此模型, 观察了宫宁颗粒的化瘀止血作用, 为其临床应用提供药效学依据。

### 1 试验材料

**1.1 药品** 米非司酮, 北京紫竹药业有限公司, 批号: 43010510; 宫宁颗粒, 由小蓟、炙黄芪、当归、益母草、炒蒲黄等组成, 由浙江万马药业有限公司提供, 批号: 011229, 含量: 6.7 g生药/g提取物; 益母草膏,

[收稿日期] 2006-06-16

[通讯作者] \* 梁爱华, Tel: (010) 84035683; E-mail: liangaihua@sina.com

湖北太子药业有限公司,批号:20020302;宫血宁,云南白药集团股份有限公司,批号:20010205;去痛片,北京市永康药业有限公司,批号:20020314;缩宫素注射液,南京新天生物化学制药有限公司,批号:20020301;己烯雌酚,北京益民制药厂,批号:0107040。

**1.2 试剂** 凝血酶时间(TT)试剂盒由上海太阳生物技术公司生产,批号 TT25003;凝血酶原时间(PT)、部分凝血活酶时间(APTT)试剂盒均由上海医科大学华山医院技协试剂所生产,批号:020407,020409。

**1.3 动物** ICR 小鼠或昆明小鼠(SPF 级或二级),用于流产试验的小鼠体重为 30~35 g,用于其它试验的小鼠体重为 18~22 g,由北京维通利华试验动物技术有限公司提供,动物合格证号:SCXK11-00-0008。SD 大鼠,体重雌性 220~250 g,雄性 350~380 g,中国医学科学院实验动物研究所提供,动物合格证号:SCKX11-00-0006。大、小鼠均以标准颗粒饲料饲养,由北京九江口饲料厂提供。

**1.4 仪器** Humanlyzer2000 型半自动生化分析仪(德国):AYW8002 半自动血凝分析仪(中国同理大众)。

## 2 方法

**2.1 米非司酮造成的小鼠和大鼠流产子宫出血模型** 参照文献[1~3],雌性大鼠或小鼠均与雄性大鼠或小鼠以 2:1 比例进行合笼交配,次日清晨查阴栓(小鼠),或取阴道液涂片检查精子(大鼠),查到阴栓或精子者记录为受孕第 1 d,于受孕第 7 d 灌胃给予米非司酮 12.5 mg/kg(小鼠)或 8 mg/kg(大鼠),以造成流产。给予米非司酮的同一天开始,在阴道内放置 20 mg 消毒棉球(小鼠)或 40 mg 海绵(大鼠),每日更换,连续 5 d。将每天取出的棉球或海绵收集在一起,放入一洁净密闭试管中 0~5℃保存。于受孕后第 12 d,从眼眶静脉丛取血 20 μL,用 2 mL 5% NaOH 溶解;将每只动物所收集的棉球,用 4 mL 5% NaOH 浸泡溶解 24 h,挤压棉球,使血液完全浸出,将浸提液过滤。分别将每只动物的静脉血溶解液和棉球血溶解液分别用分光光度计于波长 546 nm 测定 A 值。用下列公式计算每只动物的子宫出血量:

子宫出血量(μL) = 静脉血量(μL) × 棉球血浸提 A 值 × 浸泡棉球血用的 NaOH 体积(mL) / 静脉血 A 值 × 静脉血稀释用 NaOH 体积(mL)

### 2.2 宫宁颗粒对子宫出血量和凝血时间的影响

将上述受孕的大鼠或小鼠随机分成流产对照组、阳性对照药组和宫宁颗粒不同剂量组,另取未交配雌性动物作为正常对照组。于受孕第 7 d 1 次性灌胃给予米非司酮(见 2.1),同 1 天开始灌胃给予宫宁颗粒(3.6、12 g 生药/kg)或阳性对照药,每日给药 1 次,连续给药 5 d。流产对照组灌胃给予同体积蒸馏水,时间相同。各组均按 2.1 所述方法收集并测定子宫出血量。此外,在小鼠试验中,各组动物均于末次给药后 24 h,采用断尾法测定出血时间;用毛细玻璃管法测定凝血时间。在大鼠试验中,于末次给药后 24 h,给大鼠腹腔注射 30 mg/kg 戊巴比妥钠麻醉,经腹主动脉取血,枸橼酸钠抗凝(抗凝剂:血液 = 1:9 v/v),离心取血浆,用血凝分析仪测定血浆凝血酶原时间(PT)、凝血酶时间(TT)、部分凝血活酶时间(APTT)。

### 2.3 统计方法

各组试验数据均以均数 ± 标准差表示。宫宁颗粒各剂量组及阳性对照药组分别与流产对照组进行比较,用 t 检验进行统计分析。

## 3 结果

**3.1 对米非司酮引起的小鼠流产后子宫出血的止血作用** 流产模型组的凝血时间较正常对照组动物明显延长( $P < 0.01$ ),出血时间有延长趋势,子宫出血量较正常组增多(与正常对照组比较  $P < 0.01$ )。宫宁颗粒 6、12、24 g 生药/kg 可明显减少米非司酮流产小鼠的子宫出血量(与模型组比较  $P < 0.01$  或  $P < 0.05$ );24 g 生药/kg 组的出血时间和凝血时间明显缩短(与模型组比较  $P < 0.05$ )。阳性药益母草膏 6.5 g 膏/kg 可明显减少流产后的子宫出血量,缩短出血时间。结果表明,宫宁颗粒对米非司酮流产小鼠具有明显的止血作用,结果见表 1。

表 1 宫宁颗粒对小鼠药物流产后子宫出血量和出血时间的影响( $\bar{x} \pm s$ )

组别	剂量 (g 生药/kg)	n	子宫出血量 (μL)	出血时间 (min)	凝血时间 (s)
正常对照组	—	10	3.65 ± 1.30 <sup>2)</sup>	15.25 ± 2.74	32.30 ± 7.53 <sup>2)</sup>
模型组	—	12	42.50 ± 19.06	20.77 ± 10.31	179.42 ± 87.48
益母草膏	6.5 g 膏/kg	12	30.25 ± 11.49 <sup>1)</sup>	13.39 ± 5.49 <sup>1)</sup>	127.75 ± 56.89
宫宁颗粒	3	12	26.50 ± 16.39	17.86 ± 9.78	113.00 ± 55.15 <sup>1)</sup>
	6	12	20.50 ± 11.43 <sup>1)</sup>	18.67 ± 4.98	148.30 ± 79.35
	12	12	18.25 ± 16.59 <sup>2)</sup>	15.38 ± 7.70	142.25 ± 59.93
	24	12	17.92 ± 16.06 <sup>2)</sup>	12.73 ± 6.37 <sup>1)</sup>	67.25 ± 30.36 <sup>1)</sup>

注:与模型组比较<sup>1)</sup>  $P < 0.05$ ,<sup>2)</sup>  $P < 0.01$ (下同)。

3.2 对米非司酮引起的大鼠流产后子宫出血的止血作用 流产模型组次日开始可见子宫出血, PT, TT, APTT 较正常对照组明显延长 ( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ )。宫宁颗粒 6, 12 g 生药/kg 组子宫出血量明显减少(与模型组比较分别为  $P < 0.05$  和  $P < 0.01$ ); 6, 12 g 生药/kg 组的 PT, TT 明显缩短(与模型组比较

$P < 0.05$  或  $P < 0.01$ ); 12 g 生药/kg 组的 APTT 有一定的缩短趋势, 但在统计学上与模型组无显著差异。阳性药宫血宁组的 PT 明显缩短, 子宫出血量明显减少(与模型组比较  $P < 0.01$ )。结果表明宫宁颗粒和阳性药宫血宁对大鼠药物流产后的子宫出血均具有明显的止血作用。结果见表 2。

表 2 宫宁颗粒对大鼠药物流产后凝血时间和子宫出血量的影响( $\bar{x} \pm s, n=10$ )

组别	剂量 (g 生药/kg)	PT (s)	TT (s)	APTT (s)	子宫出血量 (mL)
正常对照	—	13.21 ± 1.62 <sup>2)</sup>	52.63 ± 10.77 <sup>2)</sup>	19.91 ± 2.83 <sup>1)</sup>	0.032 ± 0.006 <sup>2)</sup>
模型组	—	16.02 ± 1.48	90.71 ± 27.33	33.53 ± 17.59	0.121 ± 0.024
宫血宁	0.14g 胶囊/kg	14.29 ± 1.54 <sup>1)</sup>	91.31 ± 44.52	40.23 ± 19.19	0.079 ± 0.017 <sup>2)</sup>
宫宁颗粒	3	15.29 ± 1.40	62.29 ± 9.62 <sup>1)</sup>	31.07 ± 15.75	0.099 ± 0.034
	6	14.43 ± 1.41 <sup>2)</sup>	62.04 ± 14.18 <sup>1)</sup>	32.62 ± 14.49	0.091 ± 0.031 <sup>1)</sup>
	12	13.82 ± 1.28 <sup>2)</sup>	68.16 ± 15.42 <sup>1)</sup>	28.04 ± 11.60	0.089 ± 0.017 <sup>2)</sup>

3.3 宫宁颗粒对正常小鼠出血时间和凝血时间的影响 宫宁颗粒 12 g 生药/kg 组的凝血时间明显缩短(与对照组比较  $P < 0.05$ ), 对出血时间无明显影响, 3、6 g 生药/kg 组的凝血时间和出血时间无明显影响。结果见表 3。

表 3 宫宁颗粒对正常小鼠出血时间和凝血时间的影响( $\bar{x} \pm s, n=12$ )

	剂量 (g 生药/kg)	出血时间 (min)	凝血时间 (s)
对照组	—	20.05 ± 7.96	68.40 ± 31.82
宫血宁	0.2 g 胶囊/kg	17.27 ± 7.74	52.25 ± 23.45
宫宁颗粒	3	15.61 ± 7.30	49.92 ± 17.04
	6	16.55 ± 7.52	50.42 ± 22.75
	12	14.77 ± 9.91	42.92 ± 16.17 <sup>1)</sup>

### 4 讨论

宫宁颗粒主要用于治疗临床药物流产后子宫出血不止属瘀血未尽, 气虚失摄、冲任不固之虚实夹杂型病证。以小蓟止血为君药, 同时又能祛瘀, 达到祛瘀止血的目的。方中黄芪既可益气升阳以固冲, 益气摄血以止血以治其本, 又可益气行血, 通络行瘀以治其标, 使气旺而血行, 瘀去而络通, 合君药以助化瘀止血, 益气固冲之功。当归则有补血养血、活血行气、调经止痛的作用。益母草与当归、黄芪等协同以达活血养血、行气通络、化瘀止痛之功效。炒蒲黄具

有活血化瘀止血的作用, 现代药理研究证明其具有使产后子宫收缩力加强或紧张性增强, 缩短凝血与出血时间, 抑制血小板黏附和聚集的作用。全方诸药协同作用, 以活血行气、化瘀止血治标为先; 益气固冲, 摄血止血治本为兼, 气血并治、标本兼顾。本研究结果表明, 宫宁颗粒可减少早孕大鼠和小鼠经米非司酮流产后的子宫出血量, 缩短米非司酮流产小鼠的出血时间, 缩短流产大鼠的血浆凝血酶时间、凝血酶原时间, 表明对流产后的子宫出血具有明显的止血作用。本研究结果为宫宁颗粒治疗流产后子宫出血提供了实验依据。

### [参考文献]

- [1] 王晓东, 赵军宁, 张白嘉, 等. 药物致早孕大鼠子宫出血模型的建立[J]. 中国药理学通报, 1999, 15(2): 182-184.
- [2] 王晓东, 赵军宁, 张白嘉, 等. 宫复安对子宫的药理作用研究[J]. 中药药理与临床, 1999, 15(1): 33.
- [3] 张婷婷. 祛膜汤治疗药物流产后出血的实验动物病理观察[J]. 实用中医药杂志, 1997, 2(24): 27.
- [4] 苗明三. 实验动物和动物实验技术[M]. 北京: 中国中医药出版社, 1997. 132, 254.
- [5] 徐叔云. 药理实验方法学[M], 北京: 人民卫生出版社, 1994. 1471.