

益母安宫胶囊对药物致早孕大鼠流产的影响

康旭亮^{1,2}, 周爱香^{1*}, 李小芹¹, 李洪梅¹, 吴子伦¹, 戴柏勇¹

(1. 中国中医科学院中药研究所, 北京 100700; 2. 中国中医科学院基础理论研究所, 北京 100700)

[摘要] 目的: 观察益母安宫胶囊对药物致早孕大鼠流产出血量、子宫形态学的影响及其对家兔子宫平滑肌收缩、小鼠出血时间的影响。方法: 采用米非司酮配伍米索前列醇造成早孕大鼠不完全流产模型; 在体观察益母安宫胶囊对家兔子宫平滑肌收缩的影响; 采用剪尾法测定出血时间。结果: 益母安宫胶囊可减少药物致早孕大鼠流产的子宫出血量, 减少子宫腔内的绒毛、蜕膜组织物, 减轻子宫内膜炎症细胞浸润; 可促进家兔在体子宫平滑肌收缩; 明显缩短小鼠的出血时间。结论: 益母安宫胶囊可降低药物致早孕大鼠流产的出血量, 促进子宫平滑肌收缩, 缩短出血时间。

[关键词] 益母安宫胶囊; 药流后出血; 子宫

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** B **[文章编号]** 1005-9903(2006)07-0048-03

益母安宫胶囊由益母草、川芎、旱莲草等 6 味中药组成, 具有化瘀驱邪、理气止痛, 益阴扶正的功能, 临床用于缓解药流后宫缩无力、出血、疼痛等症取得良好效果。我们通过动物实验, 进一步观察了益母安宫胶囊对药物致早孕大鼠流产后的子宫出血量及子宫形态学、家兔在体子宫收缩、小鼠出血时间的影响, 以期为临床用药提供实验依据。

1 试验材料

1.1 受试药物 益母安宫胶囊, 由中国中医科学院中药研究所剂型室提供, 批号: 020925, 含 20.25g 生药/g 干膏, 临用前以蒸馏水配制至所需浓度, 小鼠用 8.8g/kg/d, 大鼠用 4.4g/kg/d 相当于临床等效剂量为中剂量, 高剂量为中剂量的 2 倍, 低剂量为中剂量的 1/2。

1.2 阳性对照药 益母草颗粒, 江西济民可信药业有限公司生产, 批号: 020612, 家兔用 3.1g/kg; 宫血宁胶囊, 云南白药集团股份有限公司生产, 批号:

010605, 大鼠用 0.14g/kg、小鼠用 0.286g/kg, 相当于临床等效剂量的 2 倍。

1.3 动物 小鼠, 昆明种, 体重 20 ± 2g, 由北京生物制品研究所提供, 合格证号为京动许字 1999 第 012 号; 大鼠, SD 种, 体重 200 ± 20g, 由北京维通利华实验动物技术有限公司提供, 合格证号 SCXK(京) 2002-2003; 家兔, 由北京学院路通利试验动物养殖场提供, 合格证号第 024 总 069 号, 均为雌性。

1.4 试剂 米非司酮片, 北京紫竹药业有限公司生产, 批号: 43020305; 米索前列醇片, Searle Pharmaceuticals English, 批号: FEB2004。

1.5 仪器 ZS-3 型半自动生化分析仪, 北京中生生物工程高技术公司出品; MP-100 多导生理记录系统, 美国产。自动脱水机, 日本 Sakura 产品; 切片机, 德国 Leitz 产品; 自动染色机, 日本 Sakura 产品 RSH-100 型; 光学显微镜, 日本 Nikon 产品; 自动照相生物显微镜, 日本 Olympus 产品 BH-2 型。

2 实验方法和结果

2.1 益母安宫胶囊对药物致早孕大鼠流产的影

[收稿日期] 2005-11-07

[通讯作者] 周爱香, Tel: (010) 64285181

响^[1] 将大鼠按雌、雄 2:1 的比例合笼,次日晨观察雌性大鼠有无阴道栓,以发现有阴道栓为妊娠第 1d。将受孕的大鼠按体重均匀分组,正常对照组不经任何处理,仅用于病理学观察。于受孕第 7d,除正常组外其余各组分别灌胃米非司酮 8.3mg/kg(上午 8:00)和米索前列醇 100μg/kg(下午 4:00) 10mL/kg,同时每鼠于阴道内置入定量棉球,造模后次日各组分别灌胃给药,10mL/kg,正常组及模型组给予等体积的蒸馏水,每日 1 次,连续给药 7d,每日更换棉球,将取出的棉球装入塑料袋中密闭冷藏保存,连续收集至受孕第 14d。受孕第 15d 大鼠尾静脉取血 20μL,加入 4mL(50g/L)氢氧化钠溶液中,混匀待测。将孕鼠处死,取出子宫,作病理组织学检查。将每鼠连续收集的棉球用适量的 50g/L 氢氧化钠溶液浸提,取 5mL 浸提液过滤,以 50g/L 氢氧化钠溶液为空白对照,用分光光度计于 544nm 波长下,测定尾静脉血氢氧化钠溶液 A 值和子宫浸提液 A 值,按公式计算造模 7 天内的子宫出血量。结果见表 1。

$$\text{子宫出血量(mL)} = \frac{\text{尾静脉血量(20}\mu\text{L)} \times \text{子宫浸提液 A} \times \text{V}_2}{\text{尾静脉血氢氧化钠溶液 A} \times 4}$$

式中:V₂ 为浸提子宫血所用 50g/L 氢氧化钠的量(mL)

组织形态学检查结果显示,益母安宫胶囊可减少子宫腔内的绒毛、蜕膜组织,减轻子宫内膜突症细胞浸润。

2.2 益母安宫胶囊对家兔在体子宫平滑肌收缩的影响^[2] 将家兔均匀分组,用 10% 乌拉坦腹腔注射 5mL/kg,麻醉后背位固定于兔台上,腹部剪毛并沿腹中线切开下腹,暴露子宫,经子宫角切一小口,将末

表 1 益母安宫胶囊对药物致孕流产大鼠子宫出血量的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量 (g/kg)	出血量 (mL)	抑制率 (%)
模型对照组	-	0.313 ± 0.076	-
宫血宁胶囊	0.14	0.245 ± 0.060 ¹⁾	21.57
益母安宫胶囊	8.8	0.239 ± 0.059 ¹⁾	23.49
	4.4	0.242 ± 0.056 ¹⁾	22.79
	2.2	0.244 ± 0.059 ¹⁾	21.93

注:与模型对照组相比,¹⁾ P < 0.05

端带有橡皮球囊的塑料管插入子宫内,自导管缓慢注入生理盐水,使球囊充满液体并排尽其中气体,使球囊壁紧贴子宫壁,导管的另一端通过张力换能器与 TSD140 放大器相连,记录子宫内压的变化,十二指肠给药,记录给药前及给药后 30, 60, 90, 120, 150min 内子宫收缩的改变(子宫内压的变化)。结果见表 2。表 2 结果可见,益母安宫胶囊所试剂量可不同程度的增加家兔在体子宫平滑肌收缩强度,与空白对照组相比有显著性差异,高、中剂量作用明显,对子宫平滑肌收缩频率无明显影响。

2.3 益母安宫胶囊对小鼠出血时间的影响^[3] 取健康雌性小鼠 50 只,按体重均匀分组,各组分别灌胃给药,对照组给予同体积的蒸馏水,每日 1 次,连续 7d,末次给药 0.5h 后,以利剪将小鼠尾尖 0.5cm 处剪断,血液自行流出后记时,每隔 10s 用滤纸吸去血滴 1 次,直至血流自行停止,即为出血时间。结果见表 3。

2.4 统计学处理 所有指标均以 t 检验进行统计学处理。

表 2-1 益母安宫胶囊对家兔在体子宫平滑肌收缩强度的影响($\bar{x} \pm s, n = 6$)

组别	剂量 (g/kg)	强度增加值 (mv)				
		30min	60min	90min	120min	150min
空白对照组	-	0.22 ± 1.15	- 0.05 ± 2.8	- 0.69 ± 3.07	- 2.64 ± 3.92	- 3.26 ± 4.02
益母草颗粒	3.1	8.37 ± 5.13 ¹⁾	8.67 ± 5.84 ¹⁾	8.43 ± 4.56 ²⁾	5.78 ± 3.83 ²⁾	4.15 ± 4.31 ¹⁾
益母安宫胶囊	5.0	8.76 ± 4.53 ²⁾	10.1 ± 5.88 ²⁾	10.0 ± 3.76 ²⁾	8.68 ± 5.23 ²⁾	7.94 ± 7.46 ¹⁾
	2.5	7.50 ± 5.39 ¹⁾	8.47 ± 5.45 ¹⁾	8.35 ± 5.27 ²⁾	6.21 ± 5.33 ²⁾	4.82 ± 4.85 ¹⁾
	1.25	6.33 ± 3.97 ¹⁾	4.64 ± 2.13 ²⁾	0.74 ± 4.02	0.33 ± 3.14	- 2.23 ± 4.38

注:与空白对照组相比,¹⁾ P < 0.05, ²⁾ P < 0.01。(下同)

表 2-2 益母安宫胶囊对家兔在体子宫平滑肌收缩频率的影响($\bar{x} \pm s, n = 6$)

组别	剂量 (g/kg)	频率增加值 (次/min)				
		30min	60min	90min	120min	150min
空白对照组	-	0.67 ± 2.73	- 1.00 ± 4.15	- 1.00 ± 5.06	- 1.33 ± 3.78	- 2.33 ± 3.27
益母草颗粒	3.1	- 1.17 ± 3.30	- 0.83 ± 6.40	- 3.00 ± 6.78	- 3.00 ± 5.44	- 2.67 ± 6.86
益母安宫胶囊	5.0	- 0.67 ± 2.73	- 2.83 ± 4.31	- 5.17 ± 4.02	- 3.00 ± 2.83	- 5.00 ± 5.02
	2.5	1.67 ± 1.86	1.83 ± 1.94	1.00 ± 0.89	2.67 ± 1.63	1.33 ± 2.34
	1.25	- 1.17 ± 2.56	0.50 ± 3.73	- 1.83 ± 5.71	- 0.50 ± 4.14	- 2.50 ± 4.06

表3 益母安宫胶囊对小鼠出血时间的影响($\bar{x} \pm s, n=10$)

组别	剂量 (g/kg)	出血时间(s)	抑制率(%)
空白对照组	-	274.0 ± 107.1	-
宫血宁胶囊	0.28	130.0 ± 44.52 ²⁾	52.5
益母安宫胶囊	17.6	164.0 ± 59.5 ¹⁾	40.1
	8.8	172.0 ± 62.0 ¹⁾	37.2
	4.4	144.0 ± 72.3 ²⁾	47.4

3 讨论

实验结果表明, 益母安宫胶囊可减少药物致早孕大鼠流产的子宫出血量, 组织病理学检查显示, 减少子宫腔内的绒毛、蜕膜组织物, 减轻子宫内膜炎症细胞浸润; 同时还可促进家兔在体子宫平滑肌收缩; 明显缩短小鼠的出血时间。由此提示: 益母安宫胶

囊减少药物流产后出血可能是通过增强子宫收缩力, 促进绒毛、蜕膜组织物排出, 减少其在子宫腔内的残留; 减轻子宫内膜炎症细胞浸润; 缩短出血时间来发挥作用, 为临床合理用药提供参考, 其作用机制及作用环节还有待进一步研究。

[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] 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. 1587-1588.
- [3] 中华人民共和国卫生部药政管理局. 中药新药研究指南(药学 药理学 毒理学)[S]. 1994. 172.