

环宁片对离体大鼠子宫平滑肌收缩活动的影响

文乐兮, 尤昭玲, 雷 磊, 贺 林, 付灵梅
(湖南中医学院, 湖南 长沙 410007)

摘要:目的: 探讨环宁片治疗铜宫内节育器(Cu-IUD)所致子宫异常出血的作用机理。方法: 以黄体酮和缩宫素作对照, 观察大鼠子宫平滑肌的收缩活动。结果: 环宁片对大鼠子宫平滑肌有不同程度的增强作用, 但对由缩宫素引起的子宫平滑肌强烈收缩有明显的对抗作用。结论: 环宁片对子宫平滑肌的收缩力起到双向性的调节作用, 从而改善子宫平滑肌的病理状态, 达到止血的目的。

关键词: 环宁片; 宫内节育器; 子宫出血; 大鼠; 子宫收缩活动

中图分类号: R285.5 文献标识码: B 文章编号: 1005-9903(2004)06-0039-04

Effect of Huangning Tablet on Contraction Activity of Isolated Rat uterine Smooth Muscle

Wen Le-xi, You Zhao-ling, Lei Lei, He Lin, Fu Ling-mei

(Hunan College of Traditional Chinese Medicine, Changsha 410007, China)

Abstract: Objective: To investigate the effective mechanism of Huangning-Tablet for abnormal uterine hemorrhage caused by copper intrauterine device(Cu-IUD). Methods: Observing Huangning-Tablet-induced contraction activity of rat-uterine smooth muscles in comparison with that caused respectively by progesterone and oxytonin. Results: Huangning-Tablet can, to different extent, strengthen this contraction and it also has obvious resistance to the strong contraction brought about by oxytocin. Conclusion: Huangning-Tablet has dual-direction function of regulating the contractility of uterine smooth muscle, and consequently improves pathological state and exerts haemostatic function.

Key words: Huangning-Tablet; the copper intrauterine device(Cu-IUD); uterine hemorrhage; rat; uterine contraction activity

宫内节育器(IUD)所致的月经量多、经期延长, 以及由此所引起的贫血等病证是临床常见计划生育措施的并发症, 不仅严重危害妇女的身心健康, 而且影响计划生育措施的推广使用。近年来, 我们一直从事本病发病机理及中医药防治的研究。本实验即观察了以滋阴化瘀立法的环宁片对离体大鼠子宫平滑肌收缩活动的影响, 探讨环宁片对 Cu-IUD 所致子宫异常出血的治疗作用和作用机制。现将结果报告如下。

1 实验材料

1.1 药物 环宁片由湖南中医学院及药学院共同研制。由旱莲草、阿胶、炒蒲黄等药组成, 具有滋阴养血, 化瘀止血之功效, 按临床用药量制成浸膏剂供研究用, 实验当日用蒸馏水配成所需浓度备用, 动物的大、中、小剂量分别相当于临床等效剂量的 9、

3.1 倍(所用标示量均为相当生药量)分别为 3.888g/mL、1.296mg/mL、0.432mg/mL, 缩宫素注射液, 10U/mL, 广东明兴制药厂生产, 批号: 000513, 用时稀释成 10mu/mL; 黄体酮注射液, 0.002g/mL, 上海第九制药厂生产, 批号: 0008777; 己烯雌酚注射液, 2mg/mL, 上海第九制药厂生产, 批号: 00089777。

1.2 试剂与器械 乐氏液按文献^[1]方法于实验前配制; LMS 二道生理记录仪, 成都医疗仪器厂; JH-2 肌张力传感器, 航空航天部仪器厂 AG205; 电子天平, 梅特勒-托力多公司; TP100 型动物天平, 湘仪天平仪器厂。

1.3 动物与饲养 SD 大白鼠: 清洁级, 雌性, 鼠龄 3 个月以内, 体重 180~ 220g 左右, 由上海西普尔-必凯实验动物有限公司动物实验中心提供。实验前 24h 皮下注射己烯雌酚 0.1mg/kg, 人工成功动情, 以提高子宫的敏感性^[2]。合格证号: 沪动合证字 152 号; 饲养条件: 每笼 5 只, 每天更换消毒垫料一次, 实验室温度 22±1℃, 湿度 60±5%, 通风换气 20~ 22 次/h,

压力梯度为 20~ 50Kpa。实验室环境符合 SPF 动物实验室要求, 证书号: 省动管字 2001-615。

1.4 实验分组 取 SD 大鼠, 雌性, 分为环宁片小(4.32g/kg)、中(12.96g/kg)、大(38.88g/kg) 剂量组、黄体酮组(0.0018g/kg)、缩宫素组(0.09U/kg)、缩宫素组(0.09U/kg)+ 环宁片小(4.32g/kg) 组、缩宫素组(0.09U/kg)+ 环宁片中组(12.96g/kg)、缩宫素组(0.09U/kg)+ 环宁片大组(38.88g/kg)、生理盐水对照组。每组 10 只大鼠。

2 实验方法

用颈椎脱臼法处死大白鼠, 迅速剪开腹腔, 轻轻剥离子宫周围脂肪组织, 穿线结扎阴道端, 剪取约长 2cm 子宫, 立即置于盛有洛氏液的玻璃平皿中, 小心清除残留的结缔组织和脂肪, 阴道端固定于盛有洛氏液溶槽的 L 形通气管小钩上, 另一端与肌力换能器相连。恒温水浴保持工作温度 $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$, 并不断向工作液中通入氧气(60~ 80 个汽泡/分), 记录一般正常曲线后, 加入药物, 每只 1mL, 观察 30min, 以每 10min 为一时间段, 记录子宫平滑肌的收缩频率与幅度, 计算其变化率(%) ((用药后-用药前)/用药前 \times 100%) 和子宫活动力(频率 \times 幅度)^[3]。并进行给药

前后自身比较和组间比较。

本实验全部数据采用 SPSS 统计软件包处理。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较用单因素方差分析。

3 结果

3.1 对正常大鼠离体子宫平滑肌收缩的影响 离体子宫平滑肌在体外较恒定的条件下可维持一定时间较稳定的收缩频率和幅度, 生理盐水对照组对子宫平滑肌收缩频率、幅度及活动力均无明显影响。环宁片(4.32g/kg、12.96g/kg、38.88g/kg) 有明显增强子宫平滑肌活动力作用, 以给药 10、20、30min 三个时间段作用较强, 增强率在 19.13% 以上, 环宁片大组(38.88g/kg) 在给药后 20min 对子宫平滑肌的增强作用最明显。前后对照有显著性差异($P < 0.01$); 10、20、30min 三个时间段和生理盐水组比较都有显著性差异($P < 0.01$); 环宁片中组(12.96g/kg)、环宁片小组(4.32g/kg) 在 10、20min 时间段时也有统计学意义($P < 0.05$, $P < 0.01$)。黄体酮有明显地抑制子宫平滑肌活动力的作用, 前后对照有显著性差异($P < 0.01$)。环宁片各剂量组和黄体酮组比较都有显著性差异($P < 0.01$) (表 1~ 3)。

表 1 环宁片对大鼠离体子宫平滑肌收缩频率及变化率的影响($n = 10, \bar{x} \pm s$, 次)

组别	剂量(g/kg)	药前	10min 变化率(%)	20min 变化率(%)	30min 变化率(%)
生理盐水组	—	7.09 \pm 0.37	7.20 \pm 0.27 ²⁾	7.47 \pm 0.27 ²⁾	7.03 \pm 0.20 ²⁾
		—	1.63 \pm 1.93	5.61 \pm 6.52	- 0.60 \pm 5.90
黄体酮组	0.0018	7.39 \pm 0.35	6.55 \pm 0.77 ⁴⁾	5.04 \pm 0.59 ⁴⁾	5.04 \pm 0.17 ⁴⁾
		—	- 11.13 \pm 13.34	- 31.63 \pm 8.96	- 31.68 \pm 3.61
环宁片小组	4.32	7.53 \pm 0.24	7.69 \pm 0.43 ³⁾	7.66 \pm 0.23 ³⁾	6.34 \pm 0.21 ⁴⁾
		—	4.72 \pm 7.11	3.44 \pm 5.22	- 14.40 \pm 3.02
环宁片中组	12.96	7.67 \pm 0.16	8.20 \pm 0.28 ³⁾	8.11 \pm 1.45 ³⁾	6.80 \pm 0.25 ³⁾
		—	8.27 \pm 3.25	12.13 \pm 4.44 ²⁾	- 10.88 \pm 3.78 ¹⁾
环宁片大组	38.88	7.43 \pm 0.29	7.93 \pm 0.71 ⁴⁾	8.79 \pm 0.29 ⁴⁾	7.37 \pm 0.24
		—	7.01 \pm 12.79	19.05 \pm 8.11 ¹⁾	- 0.36 \pm 5.39

注: 与黄体酮对照组比较¹⁾ $P < 0.05$, ²⁾ $P < 0.01$; 自身前后对照比较³⁾ $P < 0.05$, ⁴⁾ $P < 0.01$ 。表 2 同。

表 2 环宁片对大鼠离体子宫平滑肌收缩幅度及变化率的影响($n = 10, \bar{x} \pm s$, mm)

组别	剂量(g/kg)	药前	10min 变化率(%)	20min 变化率(%)	30min 变化率(%)
生理盐水组	—	5.32 \pm 0.20	5.49 \pm 0.24	5.5 \pm 0.33	5.41 \pm 0.20
		—	3.28 \pm 4.93 ²⁾	3.42 \pm 5.61 ²⁾	1.75 \pm 3.61 ²⁾
黄体酮组	0.0018	5.84 \pm 0.29	5.66 \pm 0.17	5.27 \pm 0.48 ⁴⁾	4.7 \pm 0.14 ⁴⁾
		—	- 2.88 \pm 5.32	- 9.62 \pm 8.86	- 19.37 \pm 4.06
环宁片小组	4.32	5.29 \pm 0.21	5.23 \pm 0.26	6.05 \pm 0.32 ⁴⁾	5.41 \pm 0.17
		—	- 2.17 \pm 2.73	15.28 \pm 8.67 ¹⁾	0.83 \pm 4.55 ²⁾
环宁片中组	12.96	5.28 \pm 0.22	5.20 \pm 0.10	6.33 \pm 0.29 ⁴⁾	5.15 \pm 0.20
		—	- 1.61 \pm 2.77	19.22 \pm 7.26 ¹⁾	- 2.55 \pm 4.80 ²⁾
环宁片大组	38.88	5.35 \pm 0.23	5.31 \pm 0.17	6.39 \pm 0.24 ⁴⁾	5.12 \pm 0.23 ³⁾
		—	- 1.50 \pm 5.22	18.63 \pm 6.66 ¹⁾	- 4.25 \pm 6.01 ¹⁾

表 3 环宁片对大鼠离体子宫平滑肌活动力及变化率的影响 ($n = 10, \bar{x} \pm s, \text{mm}$)

组 别	剂量(g/kg)	药前	10min 变化率(%)	20min 变化率(%)	30min 变化率(%)
生理盐水	—	37.69 ± 1.75	39.49 ± 1.44 4.95 ± 5.10 ²⁾	41.07 ± 2.51 9.06 ± 6.36 ²⁾	38.03 ± 1.61 1.07 ± 5.92 ²⁾
黄体酮组	0.0018	43.16 ± 3.05	37.04 ± 4.74 ⁴⁾ - 13.73 ± 13.43	26.52 ± 3.74 ⁴⁾ - 38.58 ± 7.70	23.69 ± 0.99 ⁴⁾ - 44.94 ± 3.65
环宁片小组	4.32	39.55 ± 1.53	40.11 ± 1.03 2.35 ± 4.68 ¹⁾	46.69 ± 3.40 ⁴⁾ 19.13 ± 10.32 ¹⁾	33.77 ± 1.85 ⁴⁾ - 13.75 ± 4.60 ²⁾
环宁片中组	12.96	40.32 ± 1.65	41.89 ± 1.40 6.57 ± 4.83 ¹⁾	51.65 ± 10.04 ⁴⁾ 33.49 ± 7.43 ¹⁾	35.27 ± 1.88 ⁴⁾ - 13.45 ± 4.57 ¹⁾
环宁片大组	38.88	40.07 ± 2.13	41.92 ± 4.08 5.32 ± 13.43 ¹⁾	56.27 ± 3.08 ³⁾ 41.05 ± 13.99 ¹⁾	38.13 ± 2.34 - 4.57 ± 8.90 ²⁾

3.2 环宁片对缩宫素所致大鼠子宫平滑肌强烈收缩的影响 正常收缩的子宫平滑肌当加入缩宫素 0.09U/kg 后收缩频率明显增加, 约 10min 达高峰, 随后稳定在这一水平, 40min 后逐渐消退。实验选择缩宫素 10min 再加入环宁片 4.32g/kg、12.96g/kg、38.88g/kg, 比较加药组与单纯缩宫素组作用的差异, 结果表明加入环宁片 4.32g/kg 后 30min 时间段有轻度的抑制由缩宫素引起的收缩频率的增加, 与单纯缩宫素比较有显著性差异 ($P < 0.01$); 加入环宁片

12.96g/kg 后 20min 时间段有轻度的抑制由缩宫素引起的收缩频率的增加, 30min 时间段最明显, 达 3.79%, 与单纯缩宫素比较有显著性差异 ($P < 0.01$); 加入环宁片 38.88g/kg 20min 时间段即有对抗缩宫素引起子宫平滑肌强烈活动力的作用, 在给药 30min 可明显抑制由缩宫素引起的收缩频率的增加, 达 6.94%, 与单纯缩宫素比较有显著性差异 ($P < 0.01$) (表 4~ 6)。

表 4 环宁片对缩宫素所致子宫平滑肌收缩频率及变化率的影响 ($n = 10, \bar{x} \pm s, \text{次}$)

组 别	剂量(U/kg)	药前	10min 变化率(%)	20min 变化率(%)	30min 变化率(%)
生理盐水组	—	7.03 ± 0.40	7.72 ± 0.28 10.05 ± 5.94 ²⁾	7.47 ± 0.271 6.50 ± 6.05 ²⁾	7.03 ± 0.20 0.31 ± 6.66 ²⁾
缩宫素组	0.09	5.63 ± 0.54	11.13 ± 0.19 ⁴⁾ 99.02 ± 15.73	10.74 ± 0.11 ⁴⁾ 92.04 ± 15.01	10.58 ± 0.13 ⁴⁾ 89.13 ± 14.24 ¹⁾
缩宫素+	0.09	10.33 ± 0.25	11.16 ± 0.17 ⁴⁾	10.55 ± 0.07	10.35 ± 0.11
环宁片小组	4.32		7.75 ± 3.00	1.48 ± 2.73	- 1.22 ± 2.04 ²⁾
缩宫素+	0.09	10.43 ± 0.38	10.92 ± 0.24	10.44 ± 0.12	10.09 ± 0.18
环宁片中组	12.96		4.13 ± 3.72	- 1.11 ± 4.23	- 3.79 ± 4.07 ²⁾
缩宫素+	0.09	10.49 ± 0.52	10.77 ± 0.12	10.29 ± 0.11	9.81 ± 0.11 ³⁾
环宁片大组	38.88		2.25 ± 4.78	- 2.57 ± 4.76	- 6.94 ± 4.24

注: 与单纯缩宫素对照组比较¹⁾为 $P < 0.05$, ²⁾为 $P < 0.01$; 自身前后对照比较³⁾ $P < 0.05$, ⁴⁾ $P < 0.01$ 。表 5、6 同。

表 5 环宁片对缩宫素所致子宫平滑肌收缩幅度及变化率的影响 ($n = 10, \bar{x} \pm s, \text{mm}$)

组 别	剂量(U/kg)	药前	10min 变化率(%)	20min 变化率(%)	30min 变化率(%)
生理盐水组	—	5.32 ± 0.20	5.49 ± 0.24 3.28 ± 4.93 ²⁾	5.50 ± 0.33 3.42 ± 5.61 ²⁾	5.41 ± 0.20 1.75 ± 3.61 ²⁾
缩宫素组	0.09	6.30 ± 0.22	3.64 ± 0.11 ⁴⁾ - 42.16 ± 2.58	3.55 ± 0.11 ⁴⁾ - 43.57 ± 3.17	3.90 ± 0.13 ⁴⁾ - 38.06 ± 2.17
缩宫素+	0.09	4.28 ± 0.16	4.17 ± 0.08	4.08 ± 0.14 ³⁾	4.07 ± 0.10
环宁片小组	4.32		- 2.93 ± 4.01 ¹⁾	- 4.77 ± 4.50	- 4.10 ± 3.69 ¹⁾
缩宫素+	0.09	4.29 ± 0.16	4.45 ± 0.13	4.33 ± 0.12	4.35 ± 0.14
环宁片中组	12.96		3.63 ± 4.84 ²⁾	0.84 ± 4.05 ²⁾	0.84 ± 5.56 ²⁾
缩宫素+	0.09	4.38 ± 0.16	4.55 ± 0.11	4.35 ± 0.22	4.33 ± 0.15
环宁片大组	38.88		3.68 ± 5.93 ²⁾	- 1.05 ± 5.75 ²⁾	- 1.05 ± 4.72 ¹⁾

表 6 环宁片对缩宫素所致子宫平滑肌活动力及变化率的影响 ($n=10, \bar{x} \pm s, \text{mm}$)

组 别	剂量(U/kg)	药前	10min 变化率(%)	20min 变化率(%)	30min 变化率(%)
生理盐水组	—	37.37 ± 2.05	42.37 ± 2.21	41.07 ± 2.51	38.03 ± 1.61
缩宫素组	0.09	35.50 ± 3.94	13.67 ± 8.27	9.94 ± 4.90 ²⁾	1.96 ± 6.09 ²⁾
			40.52 ± 1.49 ³⁾	38.13 ± 1.32	41.26 ± 1.50 ⁴⁾
缩宫素+	0.09	45.17 ± 2.33	46.23 ± 1.05	43.71 ± 1.53	41.99 ± 1.26
环宁片小组	4.32		4.65 ± 5.72 ¹⁾	- 3.35 ± 6.22 ¹⁾	- 5.23 ± 4.59 ²⁾
缩宫素+	0.09	45.02 ± 2.40	48.50 ± 1.77 ³⁾	44.84 ± 1.45	43.58 ± 1.24
环宁片中组	12.96		7.96 ± 7.64	- 0.36 ± 5.54 ¹⁾	- 3.02 ± 6.40 ¹⁾
缩宫素+	0.09	45.54 ± 2.72	48.44 ± 1.32 ³⁾	44.04 ± 2.16	42.04 ± 1.32 ³⁾
环宁片大组	38.88		5.94 ± 7.52 ¹⁾	- 3.66 ± 5.70 ¹⁾	- 7.83 ± 6.15 ¹⁾

4 讨论

环宁片由旱莲草、炒蒲黄、三七等药组成,具有滋阴补肾,化瘀止血之功效。临床上主要用于治疗阴虚血瘀型宫环出血病的月经过多/经期延长等症,疗效显著。为了验证环宁片的临床作用,本实验采用离体实验方法观察环宁片对子宫平滑肌的作用。以此来进行环宁片的药效学研究,并为药物的临床应用提供依据。

环宁片中旱莲草滋阴益肾,凉血止血,用于出血兼阴伤者疗效颇佳,宋代《日华子本草》明确旱莲草具有“止血”之功,明朝李时珍《本草纲目》则补充其“补益肾阴”的重要功用。蒲黄、三七祛瘀止血,全方标本兼顾,调补阴血,从而使瘀去阴足,而出血自止。现代药理研究表明:旱莲草有良好的止血效果,将狗的股动脉半切断,用本品粉敷于出血处,稍加压迫,即能止血;水提物亦有显著止血作用;鞣质有加速血液凝固作用^[4]。子宫对药物的效应在很大程度上由子宫所处的内分泌环境所决定^[5]。黄体酮能抑制子

宫活动,而缩宫素则加强子宫收缩。本研究结果表明环宁片对大鼠子宫平滑肌有不同程度的增强作用,但对由缩宫素引起的子宫平滑肌强烈收缩有明显的对抗作用,提示环宁片对子宫平滑肌的收缩力起到双向性的调节作用,从而改善子宫平滑肌的病理状态,达到止血的目的。

参考文献:

- [1] 赵轶千,王雨若.生理实验指导[M].北京:人民卫生出版社,1985.158.
- [2] 侯淑贤.扑尔敏和息斯敏对大鼠及家兔子宫收缩的抑制作用[J].同济医科大学学报,1995,24(3):184.
- [3] 徐淑云,卞如濂,陈修.药理实验方法学[M].第二版,北京:人民卫生出版社,1994.1467.
- [4] 张映君.中药药理学[M].北京:人民卫生出版社,2000.606-609.
- [5] 孙宝治,蔡斐茜.子宫的内分泌功能及作用[J].中国实用妇科与产科杂志,1999,15(5):277-279.