

# 内异痛经颗粒的实验研究

康旭亮, 周爱香, 李洪梅, 邬洪波, 戴柏勇, 李小芹  
(中国中医研究院中药研究所, 北京 100700)

**摘要:**目的: 观察内异痛经颗粒对大鼠子宫内异位症的治疗作用及其抗炎、镇痛作用。方法: 采用移植大鼠自身子宫内膜的方法造成子宫内膜异位症模型, 观察内异痛经颗粒对该模型的治疗作用; 采用子宫炎症法观察其抗炎作用; 采用扭体法观察其对缩宫素所致小鼠疼痛反应的影响。结果: 内异痛经颗粒高、中、低三剂量组均可不同程度的降低大鼠子宫内膜异位症的全血粘度, 并减轻其病理改变; 对子宫炎症引起的肿胀均有一定的抑制作用; 对缩宫素所致小鼠扭体发生次数均有减少作用。结论: 内异痛经颗粒对大鼠子宫内膜异位症有一定的治疗作用且有抗炎、镇痛作用。

**关键词:** 子宫内膜异位症; 全血粘度; 抗炎; 镇痛

**中图分类号:** R285.5   **文献标识码:** B   **文章编号:** 1005-9903(2004)02-0048-04

内异痛经颗粒由当归 *Angelica sinensis* (Oliv.) Diels、茜草 *Rubia cordifolia* L.、川芎 *Ligusticum chuawxiang* Hort.、元胡 *Corydalis yanhusuo* W. T. Wang 等十味中药组成, 具有化瘀止痛, 消癥散结功能, 临床用于治疗子宫内膜异位症、经期腹痛取得良好的疗效。现根据本药物的作用特点, 对内异痛经颗粒进行了治疗大鼠子宫内膜异位症、抗炎、镇痛三方面的试验研究。

## 1 材料

**1.1 药物及试剂** 内异痛经颗粒, 中国中医研究院中药研究所剂型室提供, 8.5g 生药/g 药粉, 批号: 020627; 妇女痛经丸, 北京同仁堂科技发展股份有限公司制药厂生产, 批号: 1070671; 缩宫素, 上海第一生化药业公司(上海生物化学制药厂)生产, 批号: 020161; 己烯雌酚, 上海第九制药厂生产, 批号: 010102; 冰醋酸, 北京化工厂生产, 批号: 20020418。

**1.2 动物** 健康 Wistar 雌性大鼠, 5~6 周龄, 体重  $104.0 \pm 4g$ , 中国医学科学院实验动物研究所繁育场提供, 许可证编号: SCXK11-00-0006; 健康昆明种雌性小鼠, 体重  $20 \pm 1g$ , 北京生物制品研究所实验动物研究中心提供, 合格证号为京动许字 1999 第 012 号。

**1.3 仪器** 恒温干燥箱, 北京朝阳区来广营医疗器械厂生产; BS200S-WE1 组织天平, 北京赛多利斯天平有限公司制造; R-20 型血液粘度测试仪, 北京中勒世帝公司生产; SAKURA 自动脱水机, 日本生产;

Leite 旋转式切片机, 德国生产; SAKURA RSH-100 自动染色机, 日本生产; 光学显微镜, 日本尼康。

## 2 方法和结果

**2.1 内异痛经颗粒对大鼠子宫内膜异位症的影响<sup>[1~4]</sup>** 术前连续 2d 皮下注射己烯雌酚  $0.1mg/kg$ , 手术时用 3% 戊巴比妥钠  $1ml/kg$  腹腔注射麻醉, 腹部皮肤常规消毒, 沿腹中线剪开腹壁和腹膜(切口大约 3cm), 找右侧子宫, 在离卵巢 1cm 处, 分离附着于子宫肌壁的脂肪和结缔组织后, 剪取中间约 1.5cm 一段子宫体置于盛有生理盐水的培养皿中, 断端吻合, 剥离子宫内膜, 剪成  $4mm \times 4mm$  三块, 分别缝在左侧子宫卵巢附近、子宫正中、子宫角附近。缝合线为无损伤 6~0 锦纶单丝线。对照组开腹、缝合作假手术。手术后, 肌肉注射庆大霉素  $0.2ml/只$ , 连续 4d。

手术 1 个月后, 随机抽出 4 只, 观察移植的子宫内膜生长情况, 移植子宫内膜成活后, 将子宫内膜异位症动物随机分组, 各给药组按  $10ml/kg$  给相应药物, 对照组与模型组给蒸馏水, 连续 30d, 末次给药后 24h, 用 3% 戊巴比妥钠按  $1ml/kg$  ip 麻醉, 剖腹取出移植的子宫内膜, 进行病理学检查, 腹主动脉取血进行血液流变学测定。

病理观察指标: 定量法采用假腺体记数法, 用 *t* 检验进行统计学处理; 半定量法采用假腺体形成和炎症细胞浸润及出血情况综合判断, 用秩和检验进行统计学处理。

半定量标准:

“-”子宫内膜正常, 腺体大、小均匀;

“+”子宫内膜轻度假腺体形成, 少量炎症细胞浸润;

“++”子宫内膜假腺体形成, 炎症细胞浸润, 并

有少量出血;

“+++”子宫内膜有大量的假腺体形成, 炎症细胞浸润明显增多, 间质有出血、肿胀。试验结果

表 1 内异痛经颗粒对子宫内膜异位症大鼠血液流变学的影响( $\bar{x} \pm s$ ;  $n = 10$ )

组别	剂量 (g/kg)	全血粘度(mPa. s)			
		150s <sup>-1</sup>	38s <sup>-1</sup>	10s <sup>-1</sup>	5s <sup>-1</sup>
模型对照	—	4.00 ± 0.46	4.48 ± 0.62	5.74 ± 1.31	8.14 ± 2.91
正常对照	—	3.2 ± 0.41**	3.41 ± 0.54**	3.77 ± 0.86**	4.39 ± 1.47**
妇宁片	0.00072	3.77 ± 0.20	4.13 ± 0.30	5.09 ± 0.71	6.84 ± 1.60
妇女痛经丸	3.3	3.65 ± 0.25*	4.00 ± 0.32*	4.75 ± 0.60*	6.03 ± 1.01
内异痛经颗粒	13.0	3.54 ± 0.37*	3.75 ± 0.45**	4.30 ± 0.65**	5.25 ± 1.02*
内异痛经颗粒	6.5	3.57 ± 0.39*	3.87 ± 0.41*	4.62 ± 0.57*	5.98 ± 1.05*
内异痛经颗粒	3.25	3.70 ± 0.43	4.11 ± 0.53	5.17 ± 0.85	7.12 ± 1.55

注: 与模型对照组相比\*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$

表 1 结果可见, 与模型组相比, 所有给药组全血粘度均有不同程度的降低, 内异痛经颗粒高剂量组在 10s<sup>-1</sup> 和 38s<sup>-1</sup> 时与模型组相比有显著的降低作用并具有极显著性差异 ( $P < 0.01$ ), 在 150s<sup>-1</sup> 和 5s<sup>-1</sup> 时亦有显著性差异 ( $P < 0.05$ )。中剂量组全血粘度与模型组相比在 150s<sup>-1</sup>、38s<sup>-1</sup>、10s<sup>-1</sup>、5s<sup>-1</sup> 时均降低有显著性差异 ( $P < 0.05$ )。低剂量组全血粘度与模型组相比在 5min、10min、38min、150min 时亦降低。说明内异痛经颗粒可降低子宫内膜异位症大鼠的全血粘度。

表 2 内异痛经颗粒对子宫内膜异位症大鼠异位子宫内膜病理改变的影响( $\bar{x} \pm s$ ;  $n = 10$ )

组别	剂量 (g/kg)	假腺体 (数)	病理改变程度 (H 值)
正常对照	—	0	55.0**
模型对照	—	4.60 ± 3.86	—
妇宁片	0.00072	1.70 ± 1.34*	70.0**
痛经丸	3.3	1.50 ± 0.85*	88.0
内异痛经颗粒	13.0	0.80 ± 0.92*	72.0*
内异痛经颗粒	6.5	1.10 ± 0.57*	72.0*
内异痛经颗粒	3.25	2.50 ± 2.68	71.0**

表 2 结果显示, 正常对照组无假腺体, 模型对照组假腺体数明显增多, 给药组与模型对照组相比均有不同程度的减少, 西药阳性、中药阳性、高、中剂量组明显减少, 与模型对照组相比有显著性差异 ( $P < 0.05$ )。病理综合判断(半定量法)各给药组与模型组相比, 西药阳性组、高、中剂量组与模型组相比均有显著性差异 ( $P < 0.05$ ), 低剂量组与模型组比较有

极显著性差异 ( $P < 0.01$ )。表明内异痛经颗粒可不同程度的抑制异位内膜的病理改变。

2.2 内异痛经颗粒对大鼠子宫炎症的影响<sup>[5]</sup> 方法: 取 230~260g Wistar 雌性大鼠 50 只, 腹腔注射 3% 戊巴比妥钠 1ml/kg 进行麻醉, 剪下腹部毛, 常规消毒, 于腹正中线切口 2cm, 暴露子宫, 沿右侧子宫角上 1cm 处做一横切口, 将一塑料管放置于子宫内, 与子宫切口缝合固定, 以防脱落, 缝合皮肤。术后将大鼠随机分组, 各组分别灌胃给药, 对照组给予等体积的蒸馏水, 连续给药 7d, 取出两侧子宫, 组织天平称重, 每鼠的右侧子宫重量减去左侧子宫重量, 即为肿胀度, 计算各组肿胀度之均值、标准差、肿胀率及抑制率, 用  $t$  检验比较组间差异。

计算公式如下:

$$\text{肿胀率 } E(\%) = \frac{V_t - V_n}{V_n} \times 100$$

$$\text{抑制率 } I(\%) = \frac{E_c - E_n}{E_c} \times 100$$

其中  $V_n$  和  $V_t$  分别代表未致炎和致炎子宫平均重量,  $E_n$  和  $E_c$  分别代表给药组和对照组的平均肿胀率。

试验结果

由表 3 结果可知与对照组相比内异痛经颗粒各给药组肿胀度均减小, 高剂量组有极显著性差异 ( $P < 0.01$ ), 中剂量组和阳性药组有显著性差异 ( $P < 0.05$ ); 与对照组相比, 各给药组及阳性组的肿胀率均较低; 各给药组对大鼠子宫炎症的抑制率呈剂量依赖关系。说明内异痛经颗粒可抑制子宫炎症模型大鼠的子宫肿胀, 具有抗子宫炎症的作用。

表 3 内异痛经颗粒对子宫炎症大鼠  
子宫肿胀的影响( $\bar{x} \pm s$ ;  $n = 10$ )

组别	剂量 (g/kg)	肿胀度 (g)	肿胀率 %	抑制率
对照组	—	0.30 ± 0.14	107.3	—
妇女痛经丸	3.33	0.16 ± 0.07*	48.99	54.35
内异痛经颗粒	13.0	0.14 ± 0.07* *	41.75	61.10
内异痛经颗粒	6.5	0.16 ± 0.10*	46.22	56.93
内异痛经颗粒	3.25	0.22 ± 0.10	64.81	39.61

**2.3 对缩宫素所致小鼠疼痛(模拟痛经)反应的影响**<sup>[6-7]</sup> 方法:选取健康成熟雌性小鼠 50 只,体重 19~21g,随机分组,各给药组按 20ml/kg 给药,空白对照组给予相同体积的蒸馏水,每天灌胃给药 1 次,连续 4d,末次给药 1h 后腹腔注射缩宫素 0.2u/只,观察记录各小鼠 30min 内扭体次数,比较各组的差异,并计算抑制率。

### 试验结果

表 4 内异痛经颗粒对缩宫素致小鼠疼痛的影响( $\bar{x} \pm s$ ;  $n = 10$ )

组别	剂量 (g/kg)	扭体数 (次)	抑制率 (%)
模型对照组	—	10.3 ± 7.5	—
妇女痛经丸	6.8	4.3 ± 4.3*	58.3
内异痛经颗粒	26.0	2.7 ± 3.5*	73.8
内异痛经颗粒	13.0	3.4 ± 4.3*	67.0
内异痛经颗粒	6.5	5.1 ± 4.7	50.5

由表 4 结果可知,内异痛经颗粒高、中、低三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,其中高、中剂量组与模型对照组相比有显著性差异( $P < 0.05$ ),且内异痛经颗粒对缩宫素所致疼痛反应的抑制作用呈一定的剂量依赖关系。

### 3 讨论

1990 年中国中西医结合学会妇产科专业委员会第三届学术会议将子宫内膜异位症中医诊断标准修订为血瘀证<sup>[8]</sup>,血瘀既是它的病理机制,又是它的致病原因。在《血证论》中指出:“凡瘀血,急以祛瘀为要。”《医碥》中亦云:“盖瘀败之血,势无复返于经之理,不去则留蓄为患,故不问人之虚实强弱,必去无疑。”故治疗子宫内膜异位症当以活血化瘀为主并贯穿于治疗过程的始终。因血瘀证与血液流变学密切相关,许多学者在临床和实验中研究了子宫内膜异位症与血液流变学的关系,发现子宫内膜异位症患者血液具有浓、粘、凝、聚的特征,可有全身或局部的微循环障碍,表现为全血比黏度很高。本实验也遵

循这一原则从血液流变学角度来考查内异痛经颗粒对血液流变学的影响。本实验证实子宫内异位症动物同样存在血液高凝状态,由实验结果可知:所有给药组全血比黏度与模型组相比均有不同程度的降低,与模型组相比,内异痛经颗粒高剂量组在  $38s^{-1}$  和  $10s^{-1}$  时有显著的降低作用并具有极显著性差异( $P < 0.01$ ),在切变率  $150s^{-1}$  和  $5s^{-1}$  时亦有显著性差异( $P < 0.05$ );中剂量组全血粘度在  $50s^{-1}$ 、 $38s^{-1}$ 、 $10s^{-1}$ 、 $5s^{-1}$  时均降低且有显著性差异( $P < 0.05$ );低剂量组全血粘度与模型组相比在  $50s^{-1}$ 、 $38s^{-1}$ 、 $10s^{-1}$ 、 $5s^{-1}$  时亦降低。提示内异痛经颗粒具有降低全血粘度的作用,降低全血粘度可能是内异痛经颗粒治疗子宫内膜异位症的机理之一。

异位的子宫内膜一般会增大,增厚以及有假腺体的形成,另外还会有炎症细胞浸润等。模型组异位子宫内膜形态不规则,形成假腺体。给药组高、中、低三个剂量组异位内膜假腺体明显萎缩,表明内异痛经颗粒可不同程度的减轻异位内膜的病理改变。

痛经是子宫内膜异位症最常见的症状之一,尤以继发性痛经被认为是子宫内膜异位症的典型症状。由镇痛试验结果可知,高、中剂量组均明显减少缩宫素所致小鼠疼痛的扭体发生数,小剂量组亦能减少扭体次数,提示内异痛经颗粒具有较强的镇痛作用。

子宫内膜异位症的病灶部位常伴有炎症的发生。由抗炎试验结果可知,内异痛经颗粒高、中、低剂量组均可不同程度的抑制子宫炎症模型大鼠的子宫肿胀度,具有抗子宫炎症的作用。

### 参考文献:

- [1] 李祥云,李路,庄剑青.“内异消”对实验性家兔子宫内膜异位症的药效学研究[J].上海中医药杂志,1997,(6):42-44.
- [2] 刘金星,秦元军,张家英.化瘀消痰、软坚散结法治疗家兔实验性子宫内膜异位症的研究[J].山东中医药大学学报,1998,22(3):228-229.
- [3] 陈德甫,赵爱民,肖宇红,等.雷公藤多甙对兔子宫内膜异位症动物模型内分泌功能的影响[J].上海医学,1998,21(11):654-656.
- [4] 高月平.“消饮症”治疗子宫内膜异位症的实验研究[J].四川中医,2000,18(11):10.
- [5] 中药新药研究指南(药学 药理学 毒理学)[M].北京:中华人民共和国卫生部药政管理局,1989,174-175.
- [6] 赵自强,牛阳,韩生银.铁心甘草治疗痛经药理作用的

- 实验研究[J]. 中国中医药科技, 1995, 2(6): 26-27.
- [7] 高铁祥, 易生富. 田大夫胶囊治疗痛经的实验研究[J]. 中国中医药科技, 1999, 6(4): 233-234.
- [8] 中国中西医结合学会妇产科专业委员会第三届学术会  
议. 子宫内膜异位症、妊娠高血压综合征及女性不孕症  
的中西医结合诊疗标准[J]. 中西医结合杂志, 1991, 11  
(6): 376.