

中药复方对抗雷公藤多苷毒性的研究[△]

Ⅱ. 对抗雷公藤多苷对雌性大鼠生殖系统的影响

大连大学医学系药理教研室(116622)

梁文波* 黄彩云 张学梅

大连大学医学系病理教研室

李维佳 柳晓光 任欣

吉林医学院附属医院

刘俊平 胡薇

摘要 以瓜蒌、石斛、白芍、川芎、生地、元参、牛膝、五味子、菟丝子、枸杞子、车前子、覆盆子、益母草、泽兰、麦冬、当归组成的中药复方,其水提剂 11.27, 5.64, 2.82 g/kg 与雷公藤多苷合用给大鼠 ig, 3 个剂量均能不同程度地纠正雷公藤多苷所致的大鼠动情周期异常、子宫重量减轻及子宫肌层变薄,光镜下各试验组卵巢均无明显改变。

关键词 中药复方 雷公藤多苷 毒性 对抗

雷公藤多苷(multi-glycosides of *Tripyrygium wilfordii* Hook. f., GTW)用于治疗各种自身免疫性疾病(如类风湿性关节炎)疗效显著,但在治疗疾病的同时出现口干、便秘(或腹泻)、胃部不适、女性月经紊乱或闭经、男性精子减少甚至消失等副作用,且长期服用可致某些重要脏器的损害,影响了它的广泛应用和相关疾病的治疗。我们自拟“五子四物瓜石汤”加减与雷公藤多苷合用,对抗它导致的大鼠动情周期异常、精子减少及消化系统不良反应,保护重要脏器,而不影响其抗炎免疫作用,进而达到扬 GTW 之长,克 GTW 之短的目的。我们观察了中药复方对抗雷公藤多苷对雌性大鼠动情周期及生殖器官的影响。

1 材料

1.1 药物:雷公藤多苷(10 mg/片),上海医科大学红旗制药厂产,批号:960101。中药瓜蒌、石斛、白芍、川芎、生地、元参、牛膝、五味子、菟丝子、枸杞子、车前子、覆盆子、益母草、泽兰、麦冬、当归均购自大连市药材公司。

1.2 中药复方水提剂+GTW:中药复方水

提剂大、中、小剂量为 11.27, 5.64, 2.82 g 生药/kg,分别浓缩至 10 mL/kg 生药液体量,并在其中加入与 GTW 组等量的 GTW 制成悬液,冰箱保存备用。

1.3 仪器:BH-OLYMPUS 生物显微镜,日本产;505-E 欧波同低温冷冻切片仪,日本产;BH2.2-PM-10 AD-C.35 AD 摄影生物显微镜,日本产。

1.4 动物:SD 雌性大鼠、一级,体重 190~250 g,购自大连医科大学实验动物中心。

2 方法与结果

2.1 对大鼠动情周期的影响^[1,2]:雌性健康的 SD 纯系大鼠 80 只,每天 16:00~18:00 进行阴道细胞学检查,连续观察两个动情周期,选择周期 4~5 d 的大鼠 60 只为实验对象。实验分 6 组,每组 10 只,以 30 mg/kg 的 GTW 为阳性对照组,大剂量复方中药为阴性对照组,蒸馏水为正常对照组,大剂量复方中药+GTW、中剂量复方中药+GTW、小剂量复方中药+GTW 为治疗组,每组每天 ig 给药 1 次,每周称体重调节给药量。给药后观察动物的活动情况、毛色、便性状、食欲等,连

* Address: Liang Wenbo, Medical Department of Dalian University, Dalian

梁文波 男,1984年毕业于吉林医学院,1995年毕业于延边医学院,获医学硕士学位,现为大连大学基础医学部药理教研室副教授。研究方向为抗炎免疫药理,先后主持了“中药复方对抗雷公藤多苷毒性的研究”和“复方雷公藤多苷的研究”项目,其中“复方雷公藤多苷的研究”作为大连市科委项目已通过成果鉴定。

[△]大连市科委青年基金项目

续给药 3 个月,实验结束前 10 d 进行阴道涂片、作细胞学检查,观察动情周期(表 1)。结

表 1 对大鼠动情周期的影响

组别	动物 (只)	剂量 (/kg)	动情周期在 4 ~5 d 动物数
中药复方+GTW	10	11.27 g+30 mg	6
	10	5.64 g+30 mg	8
	10	2.82 g+30 mg	9
GTW	10	30 mg	2
阴性对照	10	11.27 g	10
正常对照	10	—	10

果 GTW 组大鼠动情周期大多缺失、不完整、延长(8~10 d),而各治疗组动情周期完整,且大多仍维持在 4~5 d,尤其中、小剂量中药复方+GTW 组效果佳。说明 GTW 所致的

表 2 对大鼠子宫和卵巢重量的影响($\bar{x}+s$)

组别	动物 (只)	剂量 (/kg)	子宫 (mg/100 g)	卵巢 (mg/100 g)
中药复方+GTW	10	11.27 g+30 mg	130.59±21.22 [△]	46.40±13.18
	10	5.64 g+30 mg	139.30±19.87 [△]	55.63±12.69
	10	2.82 g+30 mg	152.79±23.69 ^{△△}	49.38±13.77
GTW	10	30 mg	93.13±21.28 *	45.87±10.36
阴性对照	10	11.27 g	133.54±36.17	56.79±15.94
正常对照	10	—	130.69±24.31	55.83±13.79

与正常对照组比较: * $P<0.05$

与 GTW 组比较: $\Delta P<0.05$ $\Delta\Delta P<0.01$

GTW 组肉眼可见子宫变细、质脆,各剂量中药复方+GTW 组及各对照组子宫丰润、韧性好,各组卵巢形态正常。将子宫、卵巢以 10% 的中性福尔马林液固定,石蜡切片、HE 染色,光镜检查。结果 GTW 组子宫肌层变薄,子宫内膜腺体细胞明显减少。而各剂量中药复方+GTW 组镜下子宫肌层厚度、内膜腺体细胞数均正常,与各对照组间无差别。各实验组卵巢的各级卵泡发育尚好。

3 讨论

结果表明 GTW 可致大鼠子宫重量减轻、肌层变薄,同时导致大鼠动情周期缺失、不完整、延长,而对大鼠卵巢无明显影响,这与以往的研究报道一致^[3~5]。各剂量中药复方均可对抗 GTW 所致的大鼠子宫重量减轻、肌层变薄,同时均可不同程度的纠正 GTW 导致的动情周期异常,说明中药复方

大鼠动情周期异常,以适量的该复方中药与其配伍应用是可以纠正的。

2.2 对大鼠子宫和卵巢重量的影响:实验结束时称体重,尔后处死大鼠,立即摘取双侧卵巢、子宫,用滤纸吸干,以分析天平称重,以其重量指数判断中药复方对抗雷公藤多苷毒性的作用。结果 GTW 组子宫重量明显下降,与正常对照组间比较有显著性差异,而各剂量中药复方+GTW 组子宫重量无明显变化,均明显重于 GTW 组,说明中药复方能够纠正 GTW 所致的子宫重量下降。卵巢重量各组间无显著性差异,见表 2。

2.3 对大鼠子宫及卵巢病理改变的影响^[3]:

对雌性大鼠生殖系统具有一定的保护和调节作用。其作用机制尚有待于进一步研究。另外,各剂量复方中药+GTW 组对大鼠卵巢的重量及形态也无明显影响。

目前,雷公藤多苷治疗 RA 等自身免疫性疾病的关键在于病人不能耐受而影响长期维持治疗,小剂量中药复方+GTW 的联合使用能达克 GTW 之短,扬 GTW 之长,可延长病人耐受时间,有望成为治疗 RA 等疾病的一个新途径。

参考文献

1 王 欣,等. 北京医科大学学报,1996,17(1):14
2 李仪奎主编. 中药药理实验方法学. 上海:上海科学技术出版社,1991:224
3 郑家润,等. 中国医学科学院学报,1985,7(4):256
4 李 玲,等. 同济医科大学学报,1988,(1):49
5 李 玲,等. 同济医科大学学报,1988,(2):114
(1998-10-17 收稿)