

导小鼠产生免疫性肝损伤^[4~7],表现与人类病毒性肝炎的病变更为相似。血清 ALT 目前仍是反映肝受损的敏感指标。故选用以上 3 个肝损伤模型,对夏枯草合剂的保肝效应进行考察。结果显示夏枯草合剂对 CCl₄ 所致小鼠血清 ALT 增高有明显的降低作用;在 D-GalN+LPS 所致小鼠肝损伤中,夏枯草合剂明显降低肝损伤小鼠血清 ALT 水平;对 BCG+LPS 引起的小鼠血清 ALT 水平升高都有显著降低作用。结果表明夏枯草合剂对 3 种肝损伤均有显著的保护作用,为其应用于临床提供了药理学依据。

参考文献:

[1] Liu J, Liu Y P. Protective effect of oleanolic acid against chemical-induced acute necrotic liver injury in mice [J]. Acta Pharmacologica Sinica, 1995, 16(2): 97-102.

- [2] Wang G S, Liu G T. Role of tumor necrosis factor and nitric oxide in the protection of *N*-methyl-*N*-(3,4-methylenedioxy-benzoyl)methyl-acetanide against immunological liver injury in mice [J]. Chinese Journal of Pharmacology and Toxicology, 1997, 11(3): 175-179.
- [3] Shands J W, Senterfitt V C. Endotoxin-induced hepatic damage in BCG-infected mice. [J]. Am J Pathol, 1972, 67: 23-40.
- [4] Nagai H, Yakue L, Yamada H, *et al.* Liver injury model in mice for immunopharmacological study [J]. Japan J Pharma, 1988, 46: 247-254.
- [5] Ferluga J, Laplan A, Allison A C. Protection of mice against endotoxin-induced liver damage by anti-inflammatory drugs [J]. Agents Action, 1979, 9: 566-574.
- [6] Nagai H, Yakuo L, Yamada H, *et al.* Liver injury model in mice for immunological study [J]. Japan J Pharma, 1988, 46: 247-254.
- [7] 王根生,刘耕陶. 枯否氏细胞与肝细胞损伤[J]. 中国药理学通报, 1994, 10(5): 330-334.

药流宫血安治疗药流后子宫出血的实验研究

华晓东, 韩晶*

(天津市药品检验所, 天津 300070)

摘要: 目的 观察药流宫血安对药流后子宫出血的影响。方法 测定药物对正常及药流小鼠的出、凝血时间, 抗炎、镇痛作用及对大鼠离体子宫收缩的影响。结果 药流宫血安可缩短小鼠出血时间, 减少药流后小鼠的阴道出血量, 并使大鼠离体子宫收缩幅度增加, 同时具有消炎、镇痛作用。结论 药流宫血安对药流后子宫出血有明显的治疗作用。

关键词: 药流宫血安; 药流; 米非司酮

中图分类号: R285.5; R286.92 文献标识码: A

文章编号: 0253-2670(2001)07-0627-04

Hemostatic studies of YAOLIUGONGXUE'AN GRANULE* on metrorrhagia induced by abortifacient

HUA Xiao-dong, HAN Jing

(Tianjin Institute for Drug Control, Tianjin 300070, China)

Key words: YAOLIUGONGXUE'AN; abortion by abortifacient; mifepristone

* YAOLIUGONGXUE'AN GRANULE is a preparation of traditional Chinese medicine used in the treatment of metrorrhagia induced by abortifacient.

药流宫血安由花蕊石、三七、益母草、菟丝子等中药制成,具有化瘀止血、固肾调经等功效,临床用于治疗月经过多及药物流产后子宫出血过多等症。我们研究了药流宫血安的止血、镇痛、抗炎等作用,为该药的临床研究提供依据。

1 实验材料

1.1 供试药物: 药流宫血安, 飞鹰公司研制的治疗药流后子宫出血的新药, 批号: 990413。云南白药, 消炎痛, 己烯雌酚注射液, 米非司酮, 益母草浸膏, 缩宫

素注射液, 子宫肌蓄养液(NaCl 9 g, KCl 0.4 g, CaCl₂ 0.06 g, 葡萄糖 0.5 g, NaHCO₃ 0.5 g, 全量 100 mL)。

1.2 实验动物: 昆明种小鼠, 体重(22±2) g, Wistar 大鼠, 体重(220±20) g, 均购自北京医学科学院实验动物繁育场, 合格证号: 医动字第 01-3001 号(二级动物)。

2 实验方法与结果

2.1 药流宫血安颗粒剂止血作用的研究

* 收稿日期: 2000-11-08

作者简介: 华晓东(1971-), 男, 1993年毕业于天津医科大学预防医学专业, 医学学士, 药师, 现从事药理、毒理研究工作。

2.1.1 对小鼠出血时间的影响(断尾法)^[1,2]:取健康小鼠50只,雌雄各半,随机分为5组,药流宫血安给药组分别 ig 给予原料浸膏 8.6, 17.2, 34.4 g 生药/kg, 阳性对照组给予云南白药 1 g/kg (20 mL/kg), 空白对照组给予同体积生理盐水, 连续 5 d, 于末次给药后 30 min, 以利剪在距小鼠尾尖 0.5 cm 处横断, 血液自行流出后计时, 每隔 15 s 用滤纸吸取血滴 1 次, 直至自然停止, 计算出血时间, 结果见表 1。

表 1 药流宫血安对小鼠出血时间的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量 (g 生药/kg)	动物数 (只)	出血时间 (min)
空白对照	—	10	13.33 ± 4.33
药流宫血安	8.6	10	10.76 ± 1.99
	17.2	10	9.05 ± 2.76*
	34.4	10	7.24 ± 2.16**
云南白药	1.0	10	7.65 ± 1.42**

与空白对照比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$

结果表明, 给药 5 d 后, 药流宫血安原料浸膏 17.2, 34.4 g 生药/kg 组与对照组比较, 其出血时间均明显缩短, 并有明显的量效关系。

2.1.2 对正常及受孕小鼠凝血时间的影响(玻片法)^[2]:取健康小鼠(雌雄各半)及受孕小鼠各 50 只, 随机分为 5 组, 每组 10 只。正常小鼠分组及用药同 2.1.1。受孕小鼠于孕第 7 天 ig 给予米非司酮 12.5 mg/kg (10 mL/kg) 造成流产, 并于造型当日开始给药, 药流宫血安给药组剂量同 2.1.1, 连续 5 d 至孕第 11 天。健康及药流后小鼠均于末次给药后 30 min, 眼内眦球静脉丛取血, 自血液滴在玻片上开始计时, 每隔 30 s 用清洁大头针自血滴边缘向里轻轻挑动一次, 观察到挑起血丝为止, 计算凝血时间, 结果见表 2。

表 2 药流宫血安对正常及孕流小鼠凝血时间的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量 (g 生药/kg)	正常小鼠 (s)	孕流小鼠 (s)
空白对照	—	82.90 ± 39.01	147.12 ± 65.38
药流宫血安	8.6	60.80 ± 13.88	125.04 ± 68.55
	17.2	67.30 ± 8.34	131.52 ± 87.51
	34.4	74.40 ± 30.68	109.32 ± 62.88
云南白药	1.0	48.50 ± 16.28**	62.39 ± 15.43**

$n = 10$, 与空白对照比较: ** $P < 0.01$

结果表明, 给药 5 d 后, 阳性对照组凝血时间与对照组相比明显缩短 ($P < 0.01$), 而药流宫血安对健康及孕流后小鼠的凝血时间并无明显影响。

2.2 药流宫血安对正常大鼠离体子宫平滑肌收缩作用的影响^[3]:取雌性未孕大鼠, 实验前 24 ~ 48 h 按 0.2 mg/100 g 体重 sc 己烯雌酚, 实验时将离体

子宫放入盛有 20 mL 蓄养液的浴槽中, 另一端与肌力换能器相连。恒温水浴保持温度在 (37 ± 0.5) , 并不断向蓄养液中通气。给药前记录一段正常子宫收缩曲线后, 每次加入不同浓度药液 0.2 mL, 记录给药后的子宫收缩曲线, 相邻两次给药间隔时间为 10 min, 结果见表 3。

表 3 药流宫血安对正常大鼠子宫平滑肌收缩作用的影响($n = 9$)

组别	终浓度 (g 生药/mL 蓄养液)	收缩幅度 (mm)
正常组	—	8.44 ± 5.63
缩宫素	0.02 U/mL	49.06 ± 13.16
药流宫血安	0.005	41.00 ± 18.06**
	0.01	57.50 ± 13.35**
	0.02	65.33 ± 11.19**
	0.04	73.00 ± 12.94**

与正常组相比: ** $P < 0.01$

实验结果表明, 药流宫血安对正常大鼠离体子宫平滑肌均有明显的收缩作用, 且其收缩作用随剂量加大而增强。

2.3 药流宫血安对小鼠子宫的影响: 选用雌性性成熟小鼠, 乙醚麻醉后取俯位, 于背部脊柱两侧肋下做纵切口, 摘取两侧卵巢。术后 1 周开始每日做阴道涂片检查阴道上皮周期性变化情况, 连续检查 5 d, 未呈现动情期变化的小鼠作为手术合格动物。将去势合格的动物随机分为 5 组, 每组 10 只, 给药组分别 ig 药流宫血安原料浸膏 8.6, 17.2, 34.4 g 生药/kg (20 mL/kg), 空白对照 ig 同体积的生理盐水, 阳性对照每只小鼠 sc 己烯雌酚 0.2 mL, 连续 5 d。自给药之日起, 每天做阴道涂片检查动情周期转换情况, 5 d 后处死小鼠, 解剖检查每只动物的子宫积液和水肿情况, 称量子宫湿重后, 将子宫放在 10% 福尔马林液中固定, 石蜡包埋, 自子宫输卵管端向子宫体方向于不同位置作切片。每侧子宫取 4 片, 每只子宫共做 8 个切片, H. E 染色后, 于显微镜下用测微尺测量子宫上皮细胞的增生高度(每只子宫两侧共测量 40 个位点, 所得平均值作为该子宫上皮细胞的平均高度)及基质细胞层的厚度(每只子宫测量 8 个位点, 所得平均值作为该子宫上皮细胞的高度)。

2.3.1 动情周期转换^[4,5]:结果见表 4。空白对照组动物均未呈现动情周期变化, 而阳性对照组在给药后第 3 天即有从动情周期转入动情期的变化, 至第 5 天所有动物均呈现或呈现过动情期变化; 药流宫血安各剂量组小鼠在给药后的阴道涂片检查中, 均呈现过上皮细胞增多的变化, 但未出现转入动情期的角化上皮改变。

表 4 药流宫血安对小鼠动情周期的影响

组别	剂量 (生药 g/kg)	动物数 (只)	动情周期转换 (只)
空白对照	—	10	0
药流宫血安	8.6	10	0
	17.2	10	0
	34.4	10	0
己烯雌酚	0.2 mL/只	10	10

2.3.2 对小鼠子宫体重比的影响^[5]: 结果见表 5。药流宫血安各剂量组小鼠在给药 5 d 后解剖, 取子宫称重, 各组子宫体重比明显大于对照组, 表明药流宫血安具有使去势小鼠子宫增重的作用, 显示一定的类雌激素样作用。

2.3.3 对小鼠子宫上皮细胞高度及基质细胞层厚度变化的影响^[6,7]: 在己烯雌酚的作用下, 小鼠子宫上皮细胞高度明显增大, 基质细胞层厚度明显增宽; 药流宫血安各剂量组均可使子宫上皮细胞高度明显增加, 而基质细胞层厚度变化不明显 ($P > 0.05$)。药流宫血安各剂量组可使子宫上皮细胞增生, 显示具有一定的类雌激素样作用, 结果见表 6。

表 5 药流宫血安对小鼠子宫体重比的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量 (g/生药 kg)	动物数 (只)	子宫体重比 (mg/10 g)
空白对照	—	10	5.49 ± 1.24
药流宫血安	8.6	10	7.23 ± 1.56*
	17.2	10	6.67 ± 0.67*
	34.4	10	6.96 ± 1.12*
己烯雌酚	0.2 mL/只	10	40.95 ± 11.30**

与空白对照相比: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$

表 6 药流宫血安对小鼠子宫上皮细胞高度及基质细胞层厚度的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量 (g 生药/kg)	上皮细胞高度 (μm)	粘膜层高度 (μm)
空白对照	—	6.99 ± 0.54	18.70 ± 4.96
药流宫血安	8.6	7.95 ± 1.09**	20.89 ± 5.78
	17.2	8.28 ± 0.63**	18.65 ± 7.56
	34.4	9.33 ± 0.84**	20.24 ± 5.86
己烯雌酚	0.2 mL/只	15.93 ± 1.98**	50.78 ± 14.68*

与空白对照组相比: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$

2.4 对米非司酮致小鼠流产后子宫出血情况的影响^[4,8,9]: 取健康小鼠, 雌雄按 2:1 比例合笼交配, 次日晨雌鼠作阴栓检查, 以查到阴栓为受孕第 1 天。将查到阴栓的受孕小鼠随机分为 5 组, 每组 10 只, 于受孕第 7 天造型, ig 米非司酮 12.5 mg/kg, 体积为 10 mL/kg, 同时每鼠于阴道内置入定量海绵 (0.032 ~ 0.035 g), 造型当日给药, 给药组分别 ig 药流宫血安原料浸膏 8.6, 17.2, 34.4 g 生药/kg (10 mL/kg), 空白对照给予同体积的生理盐水, 阳

性对照给予益母草浸膏 6 g/kg, 连续 5 d。每日更换海绵, 观察记录每鼠子宫出血情况, 并将取出的海绵装入玻璃小瓶密闭冷藏, 连续收集至受孕第 11 天。受孕第 12 天眼眶取静脉血 20 μL , 加入 4 mL 5% NaOH 溶液中, 并以 5% NaOH 溶液为空白对照, 用 HITACHI U-1100 型紫外分光光度计于 545 nm 波长下, 测定静脉血吸光度 (A), 取血后将小鼠处死, 取出子宫放入 10% 福尔马林液中固定, H. E 染色, 进行组织学检查。将第鼠连续收集的海绵加入适量的 5% NaOH 溶液浸提 24 h 后, 测定子宫出血 A 值, 按下式计算自造型日起 5 d 内的子宫出血总量。

$$\text{子宫出血量 (mL)} = \frac{\text{静脉血量} \times \text{子宫出血 A} \times \text{V2}}{\text{静脉血 A} \times \text{V1}}$$

式中: V1 为稀释静脉血所用 5% NaOH 量 (mL)

V2 为浸提子宫血所用 5% NaOH 量 (mL)

实验结果见表 7。病理组织学检查, 对照组流产子宫的宫腔扩大, 内、系膜动静脉扩张, 肌层较薄。而与对照组相比, 给药组流产子宫宫腔缩小, 内膜区动、静脉收缩, 肌层致密、增厚, 腺体增生。结果表明, 药流宫血安具有减少药流后小鼠子宫出血量并促进流产子宫复原的作用。

表 7 药流宫血安对药流后小鼠子宫出血量的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量 (g 生药/kg)	动物数 (只)	出血量 (mL)
空白对照	—	10	0.015 9 ± 0.001 0
药流宫血安	8.6	10	0.011 3 ± 0.005 1*
	17.2	10	0.013 4 ± 0.003 2*
	34.4	10	0.010 3 ± 0.003 4**
益母草浸膏	6.0	10	0.013 7 ± 0.002 5*

与空白对照组相比: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$

2.5 药流宫血安的抗炎作用

2.5.1 药流宫血安对二甲苯致小鼠耳廓肿胀的抑制作用^[2]: 取健康小鼠 50 只, 雌雄各半, 随机分为 5 组, 每组 10 只, 给药组分别 ig 药流宫血安原料浸膏 8.6, 17.2, 34.4 g 生药/kg (20 mL/kg), 阳性对照组给予消炎痛 10 mg/kg, 空白对照给予同体积的生理盐水, 连续 5 d, 于末次给药后 45 min, 于一侧耳壳正、反两面均匀涂抹二甲苯 0.05 mL, 40 min 后处死动物, 沿耳廓基线剪下两耳, 于同一部位用直径 7 mm 的打孔器冲下耳片, 称重, 以两耳片重量差为肿胀指标, 各给药组的肿胀抑制率见表 8。

2.5.2 对大鼠异物埋置致子宫炎症的影响^[2,3]: 将 Wistar 大鼠 (190 ~ 210 g) 用乙醚麻醉, 于下腹正中做一 2 cm 切口, 暴露子宫, 沿左侧子宫角上 1 cm 处作一横切口, 将一塑料管 (管径 2 mm, 长 0.5 cm, 重 11 mg, 酒精消毒) 放置于子宫内, 并与子宫切口缝合

表 8 药流宫血安对二甲苯致小鼠耳廓肿胀的影响(n= 10)

组别	剂量 (g 生药 /kg)	肿胀度 (mg)	肿胀抑制率 %
空白对照	-	14.20 ± 3.77	-
药流宫血安	8.6	10.50 ± 2.51*	26.06
	17.2	8.90 ± 2.33**	37.32
	34.4	8.80 ± 3.46**	38.03
消炎痛	10.0	4.50 ± 2.84**	68.31

与空白对照组相比: * P < 0.05 ** P < 0.01

固定以防脱落。取手术成功大鼠 50 只, 随机分为 5 组, 每组 10 只, 术后 2 h 开始 ig 给药, 分组及剂量同 2.5.1, 连续 5 d, 阳性对照连续给药 3 d, 于末次给药后 1 h 乙醚麻醉处死动物, 取出两侧子宫称重, 以两侧子宫重量差为肿胀度值, 计算各给药组的肿胀抑制率, 见表 9。药流宫血安 17.2 g 生药 /kg 以上剂量对异物埋置致大鼠子宫炎症有明显的抑制作用。

表 9 药流宫血安对异物埋置致大鼠子宫炎症的影响(n= 10)

组别	剂量 (g 生药 /kg)	肿胀度 (mg)	肿胀抑制率 %
空白对照	-	0.055 ± 0.018	-
药流宫血安	8.6	0.042 ± 0.026	23.18
	17.2	0.033 ± 0.017*	40.33
	34.4	0.028 ± 0.008**	48.36
消炎痛	10.0	0.033 ± 0.022**	40.51

与空白对照组相比: * P < 0.05 ** P < 0.01

2.6 药流宫血安的镇痛作用: 对 ip 醋酸致小鼠扭体反应的影响^[2]。取健康小鼠 50 只, 雌雄各半, 分组及给药剂量同 2.5.1, 连续 5 d, 阳性对照连续给药 3 d, 于末次给药后 60 min, ip 0.6% 醋酸溶液 0.4 mL, 注射 5 min 后开始计时, 观察 15 min 内各组动物产生扭体反应的次数, 结果见表 10。

表 10 药流宫血安对小鼠疼痛作用的影响($\bar{x} \pm s$)

分组	剂量 (g 生药/kg)	动物数 (只)	扭体次数 (次)
空白对照	-	10	35.7 ± 4.99
药流宫血安	8.6	10	30.0 ± 5.42*
	17.2	10	28.6 ± 6.50*
	34.4	10	25.0 ± 6.65**
消炎痛	10.0	10	13.3 ± 9.07**

与空白对照组相比: * P < 0.05 ** P < 0.01

3 讨论

药流宫血安 ig 给药, 可明显缩短小鼠出血时间并减少药物流产后小鼠子宫出血量, 其作用主要通过收缩子宫平滑肌, 同时表现轻微类雌激素样作用, 使子宫内膜区动、静脉收缩, 肌层致密、增厚, 从而减少子宫出血, 该药还具有镇痛作用及抗炎作用, 可明显抑制大鼠异物埋置所致子宫炎症。以上结果为该药用于临床治疗月经过多及药物流产后子宫出血过多等症提供了可靠的依据。

参考文献:

- [1] 中华人民共和国卫生部药政局: 新药(西药)临床前研究指导原则汇编(药理学 毒理学)[S]. 1993.
- [2] 中华人民共和国卫生部药政局: 新药(中药)临床前研究指导原则汇编(药理学 毒理学)[S]. 1993.
- [3] 徐叔云, 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, 1991.
- [4] 王晓东, 赵军宁, 张白喜, 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.
- [5] 王晓东, 赵军宁, 张白喜, 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): 33-35.
- [6] 张婷婷, 吴敦序, 戴得英, 等. 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.
- [7] 袁炯良, 常燕, 朱心强. 用多终点体内试验法研究流丹的雌激素活性[J]. 癌变, 畸变, 突变, 1999, 11(5): 252-256.
- [8] 肖碧莲, 高纪, 马丽媛. 月经血量测定方法[J]. 中华妇产科杂志, 1980, 15(3): 159-160.
- [9] Hallberg L, Nilsson L. Determination of menstrual blood loss [J]. Scand J Clin Lab Invest, 1964, 16: 244.

参麦注射液与化疗合用治疗非小细胞肺癌 63 例临床观察

赵艳秋, 姚亚民, 王黎*

(河南省肿瘤医院 内科, 河南 郑州 450003)

中图分类号: R285.64

文献标识码: B

文章编号: 0253-2670(2001)07-0630-03

1998 年 5 月 ~ 2000 年 3 月我们用参麦注射液与化疗合用治疗非小细胞肺癌 38 例, 经与单纯化疗

组 39 例对比观察, 疗效满意。现报道如下:

1 资料与方法

* 收稿日期: 2000-12-08

作者简介: 赵艳秋(1965-), 女, 籍贯郑州, 毕业于中山医科大学医学系, 获医学学士学位, 副主任医师, 研究方向为实体瘤的化疗, 特别是肺癌的治疗, 擅长中西医结合治疗恶性肿瘤。