乳泉颗粒剂催乳作用的实验研究

田 洪¹, 陈子渊¹, 何清林²

(1. 湖南省药品检验所, 湖南 长沙 410001; 2. 湖南省医药工业研究所, 湖南 长沙 410014)

摘要:目的 探讨乳泉颗粒剂的催乳作用。方法 用左旋多巴(*l*-dopa)建立母鼠产生乳汁分泌不足的模型, 观察不同剂量的乳泉颗粒剂对哺乳期母鼠体重、泌乳量和血清催乳素的影响, 以及对仔鼠生长的作用。结果 大鼠_{ig}给予乳泉颗粒剂 5.56 g/kg 能明显增加母鼠的泌乳量, 显著促进母鼠的生长, 也有促进仔鼠生长的趋势; 同时还能提高母鼠血清催乳素的含量。结论 乳泉颗粒剂对造模母鼠显示了明显的催乳作用。

关键词: 乳泉颗粒剂; 左旋多巴; 催乳作用; 催乳素

中图分类号: R 285.5 文献标识码: A 文章编号: 0253-2670(2001)09-0815-03

Experimental studies on galactagogue effect of RUQUAN GRANULE*

TIAN Hong¹, CHEN Zi-yuan¹, HE Qing-lin²

(1. Hunan Institute for Drug Control, Changsha Hunan 410001, China; 2. Hunan Institute of Pharmaceutical Industry, Changsha Hunan 410014, China)

Key words: RUQUAN GRANULE; *l*-dopa; galactagogue effect; prolactin

* RUQUAN GRANULE is a recipe composed of *Semen Vaccariae*, *Radix Rhapontici*, et al. . It is used in stimulation of lactation in post partum.

乳泉颗粒剂由王不留行和漏芦等中药组成。具有通经、活血和下乳之功效, 临床主要用于治疗产后乳少、乳汁不畅等症。我们用左旋多巴建立母鼠产后泌乳不足的模型, 对其进行催乳试验的研究。

1 实验材料与方法

1.1 药物: 乳泉颗粒剂(20000328), 0.4367 g 生药/g, 由株洲千金药业股份有限公司株洲中药厂提供; 通乳冲剂(200101), 辽宁省桓仁中药厂生产; 左旋多巴注射液(*l*-dopa, 990902), 上海福达制药有限公司生产; 人血清垂体泌乳素放射免疫分析测定盒(0009), 北京北方生物技术研究所。

1.2 动物: SD 大鼠, 体重 160~180 g, 雌雄兼用; 均由湖南省药检所动物房提供。合格证号: 湘医实动准字 1996-025 号。

1.3 仪器: AEL-200 电子分析天平, 湘西仪表厂出品; GC-1200 γ 放射免疫计数器, 中国科技大学中佳光电仪器分公司。

1.4 药物配制方法和实验动物分组: 实验动物一般分为 5 组, 对照组给等体积蒸馏水、模型对照组、通乳冲剂阳性对照组(给药剂量相当于人临床一日用量的 2 倍)和乳泉颗粒剂高、低剂量组(给药剂量分别相当于人临床一日用量的 4 倍和 1 倍)。通乳冲剂, 用

蒸馏水配成 94.5 g/100 mL; 乳泉颗粒剂分别用蒸馏水配成 27.8 和 6.95 g 生药/100 mL, 给药体积为 2.0 mL/100 g。除另有规定, 均每日 _{ig} 给药 1 次。连续 10 d, 实验室温度 25~30℃。

1.5 实验方法^[1,2]: 取未经孕产的 SD 大鼠雌鼠与雄鼠按 4:1 同笼饲养, 以便交配受孕。分娩后第 2 天, 使每只母鼠带仔鼠 8 只, 多余的弃掉, 同时将母鼠按 1:4 均分成 5 组, 除正常对照组外, 其余 4 组的母鼠每日 _{ip} *l*-dopa 20 mg/kg 1 次, 连续 10 d, 并同时按 1.4 剂量和方法进行 _{ig} 给药, 1 次/日, 连续 10 d, 各组动物均正常喂养。每日晨 8 时用精密电子天平称每窝仔鼠体重, 然后将仔鼠与母鼠分离, 以每窝仔鼠总重量(g)/每窝仔鼠个数为平均体重, 观察平均每只仔鼠每日体重的变化; 仔鼠与母鼠分离 2 h 后, 再次称量全窝仔鼠体重作为喂乳前体重值, 随即将仔鼠送回母鼠身边哺乳喂养; 2 h 后第三次称量全窝仔鼠体重作为喂乳后体重值。并每日称量母鼠的体重, 连续观察 10 d, 于第 11 日自母鼠腹主动脉取血, 用放射免疫法测定血清催乳素的含量, 同时剥离乳腺组织, 用福尔巴林液固定, 石蜡包埋, 切片 HE 染色, 光镜检查; 并计算每日母鼠 2 h 平均泌乳量[(喂乳后体重值-喂乳前体重值)/仔鼠个数],

收稿日期: 2001-01-08

作者简介: 田 洪(1968-), 女, 苗族, 湖南麻阳县人。1989年毕业于湖南中医学院中药专业, 学士学位, 1996年被聘为主管药师。主要从事药品的安全性评价及中药药理学研究。研究方向: 中药新药毒理学及药效学研究, 已在国内外公开杂志上发表科研论文 20 余篇。Tel: 0731-2296970

仔鼠体重增长率[(当日离乳体重值-第1日离乳体重值)/第1日离乳体重值],以及母鼠体重增长率[(当日体重值/第1日体重值)/第1日体重值]。所得数据进行 *t* 检验。

2 实验结果

2.1 乳泉颗粒剂对哺乳期母鼠体重增长的影响^[3]: 见表 1。

表 1 乳泉颗粒剂对哺乳期乳鼠体重增长的影响($\bar{x} \pm s, n = 8$)

组别	剂量 (g/kg)	体重值 (g)	体重增长率(%)				
			第 2 天	第 3 天	第 4 天	第 5 天	第 6 天
对照	-	216.4 ± 31.1	2.0 ± 1.3	3.6 ± 1.0	5.5 ± 1.4	8.0 ± 1.9	9.6 ± 2.1
模型对照	-	220.0 ± 42.5	1.6 ± 0.9	2.3 ± 1.6	3.2 ± 1.5 [#]	3.7 ± 1.8 [#]	4.4 ± 1.9 [#]
通乳冲剂	18.9	212.8 ± 42.4	1.8 ± 1.2	2.6 ± 1.0	4.3 ± 1.8	6.0 ± 2.0 [*]	6.5 ± 3.5
乳泉颗粒剂	1.39	215.5 ± 31.0	1.5 ± 0.6	2.9 ± 1.1	4.3 ± 1.5	5.6 ± 1.8	6.7 ± 2.3 [*]
	5.56	211.1 ± 46.2	1.9 ± 0.7	3.3 ± 1.4	4.9 ± 1.7 [*]	6.6 ± 1.7 ^{**}	8.4 ± 1.9 ^{**}

续表 1

组别	剂量 (g/kg)	体重增长率(%)				
		第 7 天	第 8 天	第 9 天	第 10 天	第 11 天
对照	-	12.2 ± 2.4	16.9 ± 7.6	18.7 ± 7.7	21.1 ± 7.7	23.6 ± 8.2
模型对照	-	5.0 ± 2.0 [#]	6.1 ± 2.6 [#]	7.2 ± 2.2 [#]	8.3 ± 2.2 [#]	9.1 ± 2.4 [#]
通乳冲剂	18.9	9.5 ± 2.9 ^{**}	11.9 ± 3.7 ^{**}	13.2 ± 4.5 ^{**}	15.2 ± 4.6 ^{**}	16.9 ± 4.8 ^{**}
乳泉颗粒剂	1.39	8.2 ± 2.5 [*]	9.7 ± 3.0 [*]	10.6 ± 2.6 [*]	13.1 ± 3.7 [*]	14.9 ± 4.2 ^{**}
	5.56	10.0 ± 2.4 ^{**}	11.8 ± 2.6 ^{**}	13.4 ± 3.4 ^{**}	15.2 ± 3.5 ^{**}	17.2 ± 3.8 ^{**}

与对照组比较: [#] *P* < 0.01; 与模型组比较: ^{*} *P* < 0.05 ^{**} *P* < 0.01

表 2 乳泉颗粒剂对哺乳期母鼠泌乳量的影响($\bar{x} \pm s, n = 8$)

组别	剂量 (g/kg)	平均泌乳量(g)				
		第 1 天	第 2 天	第 3 天	第 4 天	第 5 天
对照	-	0.15 ± 0.06	0.23 ± 0.12	0.21 ± 0.06	0.28 ± 0.15	0.28 ± 0.13
模型对照	-	0.12 ± 0.06	0.12 ± 0.08	0.12 ± 0.06 [#]	0.12 ± 0.05 [#]	0.11 ± 0.02 [#]
通乳冲剂	18.9	0.12 ± 0.04	0.21 ± 0.10	0.22 ± 0.09 [*]	0.18 ± 0.04 [*]	0.20 ± 0.06 ^{**}
乳泉颗粒剂	1.39	0.11 ± 0.03	0.14 ± 0.06	0.17 ± 0.08	0.20 ± 0.10	0.21 ± 0.12 [*]
	5.56	0.13 ± 0.04	0.20 ± 0.06	0.19 ± 0.06 [*]	0.24 ± 0.10 [*]	0.24 ± 0.07 ^{**}

续表 2

组别	剂量 (g/kg)	平均泌乳量(g)				
		第 6 天	第 7 天	第 8 天	第 9 天	第 10 天
对照	-	0.25 ± 0.06	0.24 ± 0.05	0.27 ± 0.08	0.28 ± 0.09	0.29 ± 0.11
模型对照	-	0.11 ± 0.06 [#]	0.11 ± 0.08 [#]	0.11 ± 0.05 [#]	0.14 ± 0.03 [#]	0.14 ± 0.08 [#]
通乳冲剂	18.9	0.18 ± 0.03 ^{**}	0.22 ± 0.09 [*]	0.21 ± 0.06 ^{**}	0.20 ± 0.04 ^{**}	0.25 ± 0.09 [*]
乳泉颗粒剂	1.39	0.16 ± 0.06	0.18 ± 0.08	0.21 ± 0.08 ^{**}	0.20 ± 0.06 [*]	0.17 ± 0.05
	5.56	0.20 ± 0.05 ^{**}	0.22 ± 0.08 [*]	0.23 ± 0.03 ^{**}	0.22 ± 0.06 ^{**}	0.21 ± 0.04 [*]

与对照组比较: [#] *P* < 0.01; 与模型组比较: ^{*} *P* < 0.05 ^{**} *P* < 0.01

结果表明:模型组大鼠 ip 左旋多巴后,母鼠泌乳量降低。从第 3 天起与正常对照组比较显著减少。乳泉颗粒剂高剂量组和通乳冲剂组能显著对抗左旋多巴所致的母鼠乳汁分泌减少,从第 3 天起,与模型组比较有显著差异,并持续至第 10 日,能明显增加造模母鼠的乳汁分泌量。

2.3 乳泉颗粒剂对哺乳期母鼠血清催乳素(PRL)的影响^[3,4]: 见表 3。

结果表明:模型组大鼠 ip 左旋多巴后,体重增长明显慢于正常对照组,有的母鼠体重甚至出现滞长。乳泉颗粒剂高剂量组从第 4 天起,低剂量组从第 6 天起,与模型组比较,能显著对抗左旋多巴引起的大鼠体重滞长。

2.2 乳泉颗粒剂对哺乳期母鼠泌乳量的影响: 见表 2。

表 3 乳泉颗粒剂对哺乳期母鼠血清 PRL 的影响($\bar{x} \pm s, n = 8$)

组别	剂量 (g/kg)	动物数 (只)	血清 PRL(μU/mL)
对照	-	8	76.61 ± 11.55
模型对照	-	8	55.97 ± 9.9 [#]
通乳冲剂	18.9	8	70.36 ± 10.36 [*]
乳泉颗粒剂	1.39	8	59.14 ± 10.79
	5.56	8	70.50 ± 12.82 [*]

与对照组比较: [#] *P* < 0.01; 与模型组比较: ^{*} *P* < 0.05

结果表明:大鼠 ip 左旋多巴后,母鼠血清催乳素明显降低。乳泉颗粒剂高剂量组和通乳冲剂组与模型组比较,能显著对抗左旋多巴引起的母鼠血清

催乳素减少。

2.4 乳泉颗粒剂对哺乳期仔鼠体重的影响:见表 4。

表 4 乳泉颗粒剂对哺乳期仔鼠体重增长的影响($\bar{x} \pm s, n = 8$)

组别	剂量 (g/kg)	体重值 (g)	体重增长率(%)				
			第 2 天	第 3 天	第 4 天	第 5 天	第 6 天
对照	-	65.5 ± 22.4	15.0 ± 3.2	31.5 ± 8.4	51.0 ± 13.9	65.4 ± 17.0	83.2 ± 22.4
模型对照	-	62.0 ± 17.5	13.2 ± 3.1	25.5 ± 8.8	41.7 ± 14.8	53.7 ± 17.6	67.2 ± 20.7
通乳冲剂	18.9	64.2 ± 18.6	15.7 ± 4.4	30.5 ± 8.5	50.3 ± 11.5	66.3 ± 16.0	80.9 ± 20.4
乳泉颗粒剂	1.39	63.5 ± 21.4	14.7 ± 5.8	29.1 ± 9.7	45.4 ± 15.5	58.4 ± 19.2	75.2 ± 24.3
	5.56	67.0 ± 20.1	14.3 ± 4.7	28.9 ± 7.3	43.8 ± 10.8	58.2 ± 14.2	75.6 ± 17.1

续表 4

组别	剂量 (g/kg)	体重增长率(%)				
		第 7 天	第 8 天	第 9 天	第 10 天	第 11 天
对照	-	101.8 ± 27.4	118.8 ± 39.0	139.0 ± 45.8	155.8 ± 48.1	179.8 ± 54.7
模型对照	-	82.5 ± 24.4	98.0 ± 27.4	115.5 ± 31.2	133.2 ± 35.1	158.4 ± 41.6
通乳冲剂	18.9	96.9 ± 24.4	109.4 ± 28.8	128.6 ± 31.5	144.0 ± 35.7	163.6 ± 40.0
乳泉颗粒剂	1.39	89.2 ± 28.5	106.9 ± 35.1	124.6 ± 41.1	144.5 ± 48.7	164.6 ± 57.2
	5.56	92.0 ± 20.0	106.9 ± 25.6	120.7 ± 30.0	141.0 ± 34.2	159.9 ± 37.9

结果表明:模型组仔鼠出生后体重增长滞后于正常对照组,并持续至第 10 日。乳泉颗粒剂高、低剂量组及通乳冲剂组的仔鼠体重增长,与模型组比较,均未见明显差异。

3 讨论

产后因失血过多或内分泌失调等原因引起的泌乳不足,在我国育龄妇女中占有一定的比例,有的甚至还出现无乳现象。母乳质量的好坏直接影响到新生儿的健康发育。催乳作用只能在乳汁分泌不足时才能显示出来,而在正常授乳的情况下不会体现催乳作用^[2]。催乳素(Prolactin, PRL)是多功能激素,是由脑垂体产生的,它直接作用于体细胞,能促进乳腺生长、发育和乳液形成,非妊娠的动物 PRL 水平相当,妊娠后血浆中 PRL 水平逐渐增加,在分娩前达到高峰,哺乳期进一步增加。大鼠与人类相似,是催乳素依赖性动物,其泌乳的发动、维持与催乳素密切相关。因此,我们采用 ip 左旋多巴,建立母鼠产后泌乳不足的动物模型,研究乳泉颗粒剂对母鼠泌乳及其子代生长发育的影响,从而为临床应用提供科学依据。

具有活血通经、下乳通经之功效^[5],本品在临床上应用收到了良好的疗效,能明显促进乳汁的分泌。哺乳期催乳素的水平直接影响到乳汁的分泌;而多巴胺能抑制催乳素的分泌,它直接作用于垂体腺细胞,刺激释放催乳素的抑制因子。因此应用多巴胺前体左旋多巴能提高多巴胺的浓度,能抑制哺乳期母鼠催乳素的分泌,故导致乳汁分泌减少^[6]。乳泉颗粒剂能明显对抗 l-dopa 抑制泌乳的作用,使哺乳期母鼠催乳素和乳汁分泌增加,促进仔鼠的生长。至于乳泉颗粒剂拮抗 l-dopa 的作用机制有待进一步研究。

参考文献:

[1] 徐立,魏翠娥,陆明海.佛手增乳膏对大鼠产后泌乳不足的影响[J].中药新药与临床药理,1995,6(3):17-19.
 [2] 宋淑兰,谢启文,王玉波.实验性大鼠产后泌乳不足模型的建立及灭吐灵催乳作用[J].中国应用生理学杂志,1991,7(4):340-342.
 [3] 李光泽,周虹,袁淑华,等.催乳口服液药理作用的实验研究[J].中药新药与临床药理,1995,6(1):31-33.
 [4] 顾茂瑜,郑露露,刘刚,等.乳泉口服液的药效学研究[J].中成药,1993,15(11):28-29.
 [5] 黄泰康.常用中药成分与药理手册[M].北京:中国医药科技出版社,1998.
 [6] 李家泰.临床药理学[M].第二版.北京:人民卫生出版社,1999.

乳泉颗粒剂中王不留行和漏芦等中药成分,均

欢迎订阅 2002 年《中国药理学杂志》

《中国药理学杂志》是由中国药学会主办,中国药理学杂志编辑部出版的综合性药理学学术刊物,月刊,国内外公开发行。读者为高、中级药理学工作者及其医药卫生人员。内容包括药理学各学科,辟有专题笔谈、综述、中药及天然药物、药理、药剂、临床药理学、药品检验及质量、药物化学、药物与临床、生物技术、新药介绍、药学史、药理学人物、药事管理、学术讨论、科研简报等栏目。

本刊为大 16 开,2002 年页码从 72 页增至 80 页,每期定价仍为 9.00 元。国内邮发代号:2-232,国外代号:M313。地址:北京东四西大街 42 号(100710);电话:(010) 65229531;传真:(010) 65597969。