

妇乐颗粒对去卵巢拟阴虚内热大鼠的影响

徐亚香¹, 师海波²

(1. 长春市妇产科医院, 吉林 长春 130021; 2. 吉林省中医中药研究院, 吉林 长春 130021)

更年期综合征是妇女在绝经期前后由于雌激素水平波动或下降所致的以植物神经功能紊乱为主的一组症候群, 中医辨证以阴虚内热最为常见。妇乐颗粒是在临床经验方的基础上结合现代工艺手段制成的纯中药制剂, 由熟地黄、地骨皮、当归、淫羊藿、酸枣仁等9味中药组成, 具有滋阴清热功能, 用于治疗更年期综合征阴虚内热证。根据更年期综合征阴虚内热证的临床特点, 本实验以去卵巢结合灌服热性中药的方法制备了“更年期”阴虚内热大鼠模型, 观察妇乐颗粒对模型大鼠生殖、内分泌、单胺类神经递质等的调节作用, 为其临床应用提供依据。

1 材料

1.1 药物: 妇乐颗粒, 深棕色粉末, 含生药 2.57 g/g, 为制粒前不含赋型剂干粉, 本院化学室提供, 批号 20021201。更年安胶囊, 通化金汇药业股份有限公司, 批号 20030218。

1.2 试剂: 5-羟色胺 (5-HT)、5-羟吲哚乙酸 (5-HIAA), Sigma 公司; 重酒石酸去甲肾上腺素注射液、盐酸多巴胺注射液, 上海禾丰制药有限公司; 戊巴比妥钠, 北京化学试剂厂; 雌二醇 (E_2)、促黄体生成激素 (LH)、促卵泡激素 (FSH)、催乳素 (PRL) 放免试剂盒, 美国 Beckman 公司; 其他试剂均为国产分析纯。

1.3 仪器: RF-540 型荧光分光光度计, 日本岛津株式会社; 化学发光仪, 美国 Beckman 公司; YLS-1A 型多功能小鼠自主活动仪, 山东医学科学院设备站; 电脑数字式体温计, 欧姆龙 (大连) 公司产品; 电子天平, 北京赛多利斯天平有限公司。

1.4 动物: Wistar 大鼠, 160~170 g, 雌性, 购自长春高新医学动物实验研究中心, 合格证号: SCXK- (吉) 2003。

2 方法

2.1 去卵巢拟阴虚内热证大鼠模型制备: 用 3% 水合氯醛 ip 麻醉大鼠, 腹位固定, 于最末肋骨下腋中线上距脊柱约 2 cm 处剪毛, 切开皮肤和背肌, 夹

出卵巢, 分离脂肪团, 结扎卵巢下输卵管后切除双侧卵巢, 术后第 4、5、6、7 天逐只进行阴道涂片检查, 以确定卵巢摘除完全, 术后第 7 天选取无动情期变化大鼠 ig 热性中药 (附子-干姜 1:1 水煎制成 50% 煎液) 20 mL/kg, 每天 1 次, 连续 14 d。

2.2 分组与给药: 模型大鼠随机分 5 组, 分别为模型对照组 (20 mL/kg 水), 更年安胶囊 1.2 g/kg (临床等效剂量的 5 倍) 组, 妇乐颗粒 5、2.5、1.25 g/kg (分别为临床等效剂量的 4、2、1 倍) 组, 另取 10 只大鼠行假手术, 不去卵巢作为假手术对照组, 各组大鼠分别于末次给予热性中药 1 h 后 ig 给药, 每天 1 次, 连续 10 d。

2.3 阴道上皮细胞角化检测: 末次给药后 1 h 各组大鼠做阴道涂片, 95% 乙醇固定, 巴氏染色, 镜下观察角化程度, 其中染色为蓝色的细胞, 为未角化细胞; 染色为绿色的细胞, 为中低层角化; 染色为红色的有核鳞状上皮细胞, 为表层角化; 染色为红色无核多边形鳞状上皮, 为过角化。将中低层角化、表层角化、过角化定为角化细胞, 镜下记数 100 个上皮细胞中角化细胞和未角化细胞所占百分数。

2.4 肛温测量: 分别于给药第 4、6、8、10 天的药后 1 h 测量大鼠直肠温度 (探头深入肛门约 3 cm)。

2.5 血清 E_2 、LH、FSH、PRL 含量检测: 末次给药后 24 h, 3% 水合氯醛 ip 麻醉, 腹主动脉采血, 4 000 r/min 离心 15 min, 制备血清, 采用放射免疫分析法测定血清中 E_2 、LH、FSH、PRL 水平。

2.6 下丘脑中单胺类递质多巴胺 (DA)、去甲肾上腺素 (NE)、5-HT、5-HIAA 水平测定: 大鼠处死后立即剖取下丘脑, 液氮保存, 精密称量下丘脑, 冰浴条件下以预冷酸性正丁醇制成匀浆 (1:30), 采用荧光分光光度法^[1]测定下丘脑中 DA、NE、5-HT、5-HIAA 水平, 计算 5-HT/NE 值、5-HIAA/5-HT 值。

2.7 子宫质量测量: 动物处死后, 立即剖腹摘取子宫, 用电子天平称湿质量, 计算子宫指数 (mg/g)。

3 结果

收稿日期: 2003-12-25

作者简介: 徐亚香 (1965—), 女, 副主任医师, 主要从事妇产科临床研究。

3.1 妇乐颗粒对去卵巢拟阴虚内热大鼠血清性激素水平的影响:见表 1。妇乐颗粒及更年安胶囊可使模型大鼠升高的血清 FSH、LH、PRL 水平明显降低,对 FSH、PRL 的作用 5 g/kg 妇乐颗粒作用最强,对 LH 的作用 5 g/kg 妇乐颗粒与更年安胶囊(1.2 g/kg)作用相当,对模型大鼠降低的 E_2 水平有一定的升高趋势,但无统计学意义。

3.2 妇乐颗粒对去卵巢拟阴虚内热大鼠下丘脑中单胺类神经递质水平的影响:结果见表 2。妇乐颗粒及更年安胶囊可使模型大鼠下丘脑中升高的 5-HT、5-HIAA 水平明显降低,降低的 NE 水平明显增高,明显降低 5-HT/NE 值,对 DA 水平及 5-HIAA/5-HT 值无明显影响。对 5-HT 和 5-HIAA 的影响,5 g/kg 妇乐

颗粒与 1.2 g/kg 更年安胶囊接近且作用最强;对 NE 的作用 5 g/kg 妇乐颗粒最强。

3.3 妇乐颗粒对去卵巢拟阴虚内热大鼠肛温的影响:结果见表 3。去卵巢及给予热性中药后模型组大鼠肛温明显增高,给予受试药物后不同时间大鼠升高的肛温明显降低,给药后第 8 天,5 g/kg 妇乐颗粒和 1.2 g/kg 更年安胶囊降温明显,给药后第 10 天 5、2.5、1.25 g/kg 妇乐颗粒和更年安胶囊均有明显的降温作用。

3.4 妇乐颗粒对去卵巢拟阴虚内热大鼠子宫质量及阴道上皮细胞角化程度的影响:结果见表 4。妇乐颗粒及更年安胶囊可使模型大鼠减轻的子宫质量明显增加,明显增加阴道上皮细胞角化程度。

表 1 妇乐颗粒对去卵巢大鼠血清 E_2 、FSH、LH、PRL 水平的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

Table 1 Effect of Fule Granule on E_2 , FSH, LH, and PRL levels in rat serum without ovary ($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

组别	剂量/(g · kg ⁻¹)	E_2 /(pg · mL ⁻¹)	FSH/(mIU · mL ⁻¹)	LH/(mIU · mL ⁻¹)	PRL/(ng · mL ⁻¹)
假手术	—	24.7 ± 7.59**	4.69 ± 1.096**	2.41 ± 0.850*	3.90 ± 0.823**
模型	—	15.9 ± 2.28	6.60 ± 1.468	3.36 ± 0.618	5.36 ± 0.871
更年安胶囊	1.2	18.3 ± 3.40	5.02 ± 1.636*	2.61 ± 0.506**	4.14 ± 0.759**
妇乐颗粒	5	18.0 ± 3.56	4.95 ± 1.035**	2.61 ± 0.600*	4.04 ± 0.994**
	2.5	17.2 ± 4.23	5.27 ± 1.284*	2.80 ± 0.509*	4.23 ± 0.878**
	1.25	17.6 ± 4.88	5.37 ± 1.311	2.92 ± 0.709	4.46 ± 0.894*

与模型组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$

* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ vs model group

表 2 妇乐颗粒对去卵巢大鼠下丘脑中 DA、NE、5-HT、5-HIAA 水平的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

Table 2 Effect of Fule Granule on DA, NE, 5-HT, and 5-HIAA levels

in rat hypothalamus without ovary ($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

组别	剂量/(g · kg ⁻¹)	DA/(ng · kg ⁻¹)	NE/(ng · kg ⁻¹)	5-HT/(ng · kg ⁻¹)	5-HIAA/(ng · mL ⁻¹)	5-HT/NE	5-HIAA/5-HT
假手术	—	190.38 ± 85.81	785.19 ± 160.41*	221.81 ± 91.41*	294.80 ± 77.18*	0.289 ± 0.122***	1.514 ± 0.545
模型	—	233.48 ± 112.16	639.97 ± 68.64	397.37 ± 109.14	774.95 ± 160.59	0.614 ± 0.130	2.126 ± 0.901
更年安胶囊	1.2	193.25 ± 53.38	749.06 ± 70.52**	246.79 ± 65.08*	559.57 ± 148.48*	0.243 ± 0.330***	2.337 ± 0.638
妇乐颗粒	5	195.87 ± 48.26	751.26 ± 84.90**	249.10 ± 81.11*	540.52 ± 142.21*	0.329 ± 0.093***	2.227 ± 0.313
	2.5	196.13 ± 45.77	745.84 ± 87.14*	277.08 ± 98.43*	607.95 ± 175.45*	0.368 ± 0.113***	2.428 ± 1.016
	1.25	204.07 ± 37.59	658.16 ± 145.14	323.38 ± 101.15	673.15 ± 272.14	0.495 ± 0.136	2.263 ± 1.009

与模型组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ *** $P < 0.001$

* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ *** $P < 0.001$ vs model group

表 3 妇乐颗粒对去卵巢大鼠肛温的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

Table 3 Effect of Fule Granule on anus temperature in rats without ovary ($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

组别	剂量/(g · kg ⁻¹)	给药后不同时间肛温/℃			
		4 d	6 d	8 d	10 d
假手术	—	37.87 ± 0.591	37.92 ± 0.473*	37.81 ± 0.450**	37.90 ± 0.550**
模型	—	38.23 ± 0.516	38.41 ± 0.522	38.57 ± 0.594	38.72 ± 0.454
更年安胶囊	1.2	37.97 ± 0.503	38.15 ± 0.445	38.06 ± 0.453*	38.22 ± 0.437*
妇乐颗粒	5	38.00 ± 0.490	38.18 ± 0.426	38.06 ± 0.389*	38.06 ± 0.366**
	2.5	38.18 ± 0.529	38.26 ± 0.389	38.14 ± 0.534	38.18 ± 0.405*
	1.25	38.35 ± 0.599	38.34 ± 0.484	38.26 ± 0.378	38.26 ± 0.472*

与模型组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$

* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ vs model group

表 4 妇乐颗粒对去卵巢大鼠子宫质量及阴道上皮细胞角化程度的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n=10$)Table 4 Effect of Fule Granule on weight of womb and keratinization of vagina epithelial cells ($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

组别	剂量 ($\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$)	子宫指数 ($\text{mg} \cdot \text{g}^{-1}$)	阴道上皮细胞 (100 个)	
			角化细胞/%	未角化细胞/%
假手术	—	1.93±0.381**	74.5±8.15***	25.5±8.15***
模型	—	1.40±0.357	31.7±10.39	68.3±10.39
更年安胶囊	1.2	1.78±0.347*	45.2±15.45*	54.8±15.45*
妇乐颗粒	5	1.83±0.262**	47.3±17.07*	52.7±17.07*
	2.5	1.75±0.240*	45.3±16.07*	54.7±16.07*
	1.25	1.67±0.365	42.7±15.78	57.3±15.78

与模型组比较: * $P<0.05$ ** $P<0.01$ *** $P<0.001$ * $P<0.05$ ** $P<0.01$ *** $P<0.001$ vs model group

4 讨论

女性进入更年期,由于卵巢功能减退,下丘脑-垂体-卵巢轴(性腺轴)平衡失调,生殖、内分泌系统性激素分泌紊乱,卵巢对促性腺激素的应激能力减弱,分泌的雌激素大幅度降低,反馈性的引起下丘脑、垂体分泌亢进,促性腺激素分泌过多,引起植物神经功能失调,进而出现潮热、多汗、烦躁不安、失眠等多种植物神经紊乱症状。

本实验采用去卵巢并灌服热性中药的方法模拟人类更年期阴虚内热证,结果可见大鼠造模后阴道上皮角化细胞明显减少,未角化细胞明显增多,肛温明显升高,血清中 E_2 水平明显降低, LH、FSH、PRL

水平明显增高,子宫质量明显减轻,下丘脑中单胺类神经递质 NE 水平明显降低, 5-HT、5-HIAA 水平明显增高, 5-HT/NE 值明显提高,表明血清性激素及下丘脑中神经递质水平已经明显紊乱,拟更年期阴虚内热模型已明显形成。妇乐颗粒可明显降低模型大鼠血清促性腺激素 FSH、LH、PRL 水平,对血清 E_2 水平有一定增加作用,同时可明显增加模型大鼠子宫质量,明显增加阴道上皮细胞角化程度,表明其对拟更年期阴虚内热大鼠紊乱的生殖、内分泌系统有明显的正向调节作用,同时可以直接作用于子宫,对子宫有直接营养作用,降低子宫的萎缩老化进程;对模型动物升高的肛温有明显的降低作用,表明其对阴虚内热症状有明显的抑制作用;明显降低下丘脑中 5-HT、5-HIAA 水平,提高 NA 水平,降低 5-HT/NE 比值,表明其有部分纠正拟更年期阴虚内热大鼠中枢单胺类神经递质紊乱的作用,进而改善植物神经系统紊乱症状。结果表明妇乐颗粒对拟更年期阴虚内热大鼠紊乱的植物神经系统,生殖、内分泌系统具有明显的正向调节作用。

Reference:

- [1] Li Y K. *Methodology of Pharmacological Experiment on Chinese Materia Medica* (中药药理实验方法学) [M]. Shanghai: Shanghai Scientific and Technical Publishers, 1991.

芦荟含药血清对内毒素的体外抑制作用

崔 桅,卜一珊,高笑舫

(天津市第一中心医院 药学部,天津 300192)

芦荟为百合科芦荟属多年生肉质草本植物,其种和变种共有 500 多种。主要的药用芦荟有库拉索芦荟 *Aloe vera* L.、好望角芦荟 *A. ferox* Miller、索科特芦荟 *A. socotrana* Lam. 和芦荟 *A. vera* L. var. *chinensis* (Haw.) Berger。芦荟作为中药被应用已近千年,具有致泻、抗菌、抗炎、保肝、抗肿瘤、抗组织损伤等作用。本实验通过含药血清与内毒素体外作用后测定内毒素残留量观察芦荟体外抑制内毒素的作用。

1 材料

1.1 实验动物:Wistar 大鼠 20 只,体重 200~240 g,雌雄各半(北京市实验动物研究所提供)。

1.2 药物与试剂:库拉索芦荟(由天津吉媛芦荟种植园提供);细菌内毒素(批号 2001-11,中国药品生物制品检定所提供;鲎试剂(批号 011228,湛江海洋生物制品厂提供);KT-200 血浆前处理液(天津一瑞化学试剂有限公司提供)。

1.3 仪器:EDS-99 细菌内毒素测定系统、T01 智能恒温仪(湛江经济技术开发区正杰科学仪器有限公司产品)。

收稿日期:2003-12-22

基金项目:天津市卫生局基金(200024)

作者简介:崔 桅(1965—),女,副主任药师,现于天津市人民医院工作,研究方向为临床药理学。Tel: (022) 87729520