

合成水苏碱对功血模型大鼠子宫血管舒缩因子的影响

★ 朱虹¹ 龙子江² 李国忠¹ (1. 安徽省铜陵市人民医院药剂科 铜陵 244000; 2 安徽中医学药理教研室 合肥 230038)

摘要:目的:观察经化学方法低成本合成的水苏碱在治疗功能性子宫出血时对子宫血管舒缩因子一氧化氮和内皮素的影响。方法:采用米非司酮加米索前列醇致早孕大鼠流产复制功能性子宫出血模型,测定一氧化氮和内皮素含量。结果:水苏碱能够明显降低功能性子宫出血模型降低子宫匀浆一氧化氮含量,增加子宫平滑肌血管内皮素含量($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。结论:实验结果初步阐明了收缩子宫血管是水苏碱治疗功能失调性子宫出血的途径之一。

关键词:合成水苏碱;功能失调性子宫出血模型;一氧化氮;内皮素

中图分类号:R 285.5 **文献标识码:**A

Effects of Synthesis Stachydrine on ET and NO of Dysfunctional Uterine Bleeding

ZHU Hong¹, LONG Zi-jiang², LI Guozhong¹

1. Tong Ling People's Hospital, Anhui Province, Tongling 244000

2. Anhui University of Traditional Chinese Medicine, Hefei 230038

Abstract: Objective: to observe the effect of Synthesis Stachydrine on endothelin and nitric oxide (NO) of dysfunctional uterine bleeding. Methods: imitate the model rats according to pharmacy experimental method, and we measured the content of nitric oxide and endothelin. Results: Synthesis Stachydrine can reducing NO, increase the level of ET. Conclusions: Synthesis Stachydrine can cure dysfunctional uterine bleeding effectively.

Key words: Synthesis Stachydrine; model of dysfunctional uterine bleeding; NO; ET

临床研究发现药物流产后阴道出血时间过长与子宫收缩乏力有关。目前认为一氧化氮(NO)和内皮素(ET)与子宫平滑肌活动密切相关,为此本试验通过病证结合的方法复制功能性子宫出血大鼠模型,对经化学方法低成本合成的水苏碱在治疗功能性子宫出血时对子宫血管舒缩因子一氧化氮和内皮素的影响进行探讨。

1 试验材料

1.1 动物

Wistar大鼠,雌性,体重在200~250g之间,由南京医科大学实验动物中心提供,合格证号:SCXK(苏)2002-0031,适应性喂养7d使用。

1.2 主要药品及试剂

受试药:化学合成水苏碱单体,由安徽中医学院药物化学教研室提供;阳性对照药:益母草流浸膏,由安徽中医学院药物化学教研室提供;米索前列醇:北京紫竹药业生产,批号20070628;米非司酮:北京紫竹药业,批号20070511;NO生化试剂盒:由南京

建成生物工程研究所提供,批号20071010;ET放射免疫试剂盒由北京福瑞生物技术研究所提供,批号20071007;生理盐水:安徽丰原药业股份有限公司无为药厂,批号07022833;乌拉坦:上海青析化工科技有限公司,批号070416。

1.3 主要仪器

DFM-96型16管放射免疫 γ 计数器,中国科学技术大学科技实业总公司产品;754紫外-可见分光光度计,由上海精密科学仪器有限公司生产;电热恒温干燥箱,由上海三星电热仪器厂生产;TDL-5型台式低速大容量离心机,上海安亭科学仪器厂;电热恒温水浴锅:上海医疗器械五厂生产;BS-110S精密天平,北京塞多利斯天平有限公司制造。

2 试验方法

2.1 分组及给药

将健康未孕的Wistar雌性大鼠100只与雄性大鼠于5:00 PM按2:1比例合笼,次日晨6:00进行阴道检查,以涂片镜检发现精子为妊娠第1d,取受孕

的60只雌性大鼠将其随机分成6组^[1],分别设为正常组,模型组,阳性对照组,受试药小、中、大三个剂量组,除正常组外其余各组均于妊娠第7d早上按体积灌胃给予米非司酮8.3 mg/kg体重,18:00给予米索前列醇100 μg/kg体重,各组动物正常饮食,造模成功后,于妊娠第8日各组动物开始灌胃给药,正常组和模型组均给等量生理盐水(10 ml/kg),人工合成水苏碱分小、中、大组分别0.009、0.018、0.036 g/kg体重灌胃给药,阳性对照组益母草流浸膏即为益母草100%水煎液,按10 g/kg体重灌胃给药,每日1次,连用7 d。

2.2 指标的检测

2.2.1 大鼠ET的测定 用20%的乌拉坦ip 1ml/100g体重麻醉,然后腹主动脉取血2 ml置于抗凝管中,将抗凝管管口封好后上下颠倒数次,混匀后即刻放入4℃冰箱2 h,取出后,4℃下3 000 r/min离心10 min,分离血浆,按试剂盒方法测定ET。

2.2.2 大鼠子宫内膜上NO的测定 大鼠妊娠第14 d,取血后处死动物,分离子宫,剥离周围组织后,剪取子宫。用冰冷的生理盐水反复冲洗,除去血液,用滤纸拭干,迅速在电子天平称重后,放入一次性试管内,用量筒量取0.9%生理盐水作匀浆介质。因为组织中NO含量较少,稀释倍数为5倍。匀浆后离心速度为1 000 r/min,离心5 min,取上清液约0.5 ml,用化学法测定NO,按试剂盒说明操作。

2.3 统计方法与处理

实验数据均以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,各组间数据比较采用单因素方差分析, $P < 0.05$ 为有统计学意义。所有统计应用SPSS 11.0软件进行统计学处理。

3 结果

3.1 合成水苏碱对大鼠血浆ET的影响

由表1可以看出模型组大鼠ET较正常组明显降低,说明模型成功,阳性组和受试药小中大剂量组比模型组均有升高,说明合成水苏碱能够增加ET含量。

表1 合成水苏碱对功血模型大鼠血浆ET的影响

组别	n	剂量/g·kg ⁻¹	ET/pg·ml ⁻¹
正常组	10	-	123.485 ± 81.66
模型组	10	-	43.742 ± 33.03 ^{△△}
阳性对照组	10	10	84.623 ± 10.54 ^{**}
水苏碱-小剂量	10	0.009	107.528 ± 43.84 ^{**}
水苏碱-中剂量	10	0.018	119.723 ± 60.71 ^{**}
水苏碱-大剂量	10	0.036	138.645 ± 54.04 ^{**}

注:与模型组比,^{*} $P < 0.05$,^{**} $P < 0.01$;与对照组比,^{△△} $P < 0.01$ 。

3.2 合成水苏碱对大鼠子宫匀浆NO的影响

由表2可以看出模型组大鼠NO较正常组明显升高,说明模型成功,阳性组和受试药各剂量组比模型组均有降低,说明合成水苏碱能够通过降低大鼠子宫平滑肌上NO含量。

表2 合成水苏碱对功血模型大鼠子宫匀浆NO的影响

组别	数量	剂量/g·kg ⁻¹	NO/μmol·L ⁻¹
正常组	10	-	20.29 ± 5.51
模型组	10	-	54.54 ± 13.30 ^{△△}
阳性对照组	10	10	13.81 ± 7.60 ^{**}
水苏碱-小剂量	10	0.009	10.30 ± 2.84 ^{**}
水苏碱-中剂量	10	0.018	8.00 ± 2.27 ^{**}
水苏碱-大剂量	10	0.036	15.02 ± 6.12 ^{**}

注:与模型组比,^{*} $P < 0.01$;与对照组比,^{△△} $P < 0.01$ 。

4 讨论

功能失调性子宫出血是指下丘脑-垂体-卵巢轴神经内分泌调节机制失常所致的没有任何器质性病变或全身疾病而引起的不正常的子宫出血^[1],并且常导致各种并发症,中医学将其称之为崩漏。子宫出血是妇科临床最常见的主证之一^[2],国内有报导功血约占妇科门诊量的三分之一以上^[3],因发病机理复杂而成为妇科疑难重症。现代医学对本病的治疗仍以性激素治疗,抗纤溶治疗及手术治疗为常用方法^[4],其作为主要疗法的激素治疗,虽作用肯定,但其疗效难以巩固,且有一定程度的副作用。而手术疗法则难以使青春期及有生育要求的患者接受,并且可出现副损伤。

益母草主入血分,功主活血调经,祛瘀止痛,善治血瘀经闭,产后瘀阻腹痛,恶露不尽等症,水苏碱是益母草发挥药效的最主要成分之一。然而水苏碱从益母草中提取精制过程繁琐、耗时、收率低^[5](以益母草干粉计算,水苏碱收率为0.18%),且需耗费大量的有机溶剂和昂贵的试剂(如雷氏盐、硫酸银等),生产成本高。王效山等^[6]对其结构进行分析,认为可用化学合成的方法制备,以L-脯氨酸和碘甲烷为原料合成水苏碱,并在此基础上采用正交试验法对反应条件进行优化,收率可达95.01%,故本试验对水苏碱治疗功能失调性子宫出血的部分机制进行研究探讨。

米非司酮合并前列腺类药物可促使子宫收缩,使绒毛和蜕膜组织在收缩过程中逐步排出。因此,子宫收缩强度在药物流产过程中起着重要作用,子宫收缩乏力导致绒毛和蜕膜组织残留、感染和子宫内膜修复不良等,是造成药物流产阴道出血时间过长的主要原因。NO是一种血管内皮衍生舒张因子,它与子宫平滑肌活动密切相关,尤其对妊娠子

尿酸清对尿酸性肾病大鼠单核细胞趋化蛋白-1的影响*

★ 孔锡容 张光荣 (江西中医学院 南昌 330006)

摘要:目的:探讨尿酸清防治尿酸性肾病的机制。方法:采用酶联免疫吸附(ELISA)、免疫组化等方法,观察单核细胞趋化因子-1(MCP-1)在尿酸性肾病大鼠血清和肾组织中的表达,及中药尿酸清对其表达的影响。结果:模型组外周血清 MCP-1 的表达高于正常组、中药组、西药组,差异有统计学意义;中药组与西药组外周血清 MCP-1 的表达差异无统计学意义,但均高于正常组,对比有显著性差异。模型组、中药组、西药组肾小管 MCP-1 的阳性着色率均较正常组高,差异有统计学意义;西药组略高于模型组,差异无统计学意义;中药组低于模型组、西药组,差异有统计学意义。结论:尿酸清可能通过对 MCP-1 表达的抑制,有效地减少炎症细胞的浸润,减轻肾小管间质损害,在一定程度上阻止了肾间质纤维化的速度,从而达到延缓尿酸性肾病进展的目的;并改善机体的病理状态,从而提高了生活质量与生存率。

关键词:尿酸清;尿酸性肾病;大鼠;单核细胞趋化蛋白-1

中图分类号:R 285.5 **文献标识码:**A

尿酸性肾病过去俗称痛风性肾病,是体内嘌呤代谢紊乱使血尿酸生成过多,或因肾脏排泄减少使血尿酸升高,尿酸盐浓度在血中呈过饱和状态时,沉积于肾脏而引起的肾脏病变。以往认为本病只是发达国家常见,近年来,随着我国人民饮食结构的变化,蛋白质及富含嘌呤成分食物摄入量的增加,社会的老龄化进程,其发病率逐年上升,引起国内医学界

的重视^[1]。为了进一步探讨中医药防治尿酸性肾病,我们进行了尿酸清对尿酸性肾病大鼠单核细胞趋化蛋白-1 影响的研究。现报告如下:

1 材料和方法

1.1 实验动物

选用清洁级健康的雄性 SD 大鼠 43 只,体重(200±20)g,由江西中医学院动物中心提供。

宫,通过影响环鸟苷酸(cGMP)作用于子宫平滑肌,从而影响子宫收缩。ET 是子宫血管的强烈收缩剂,其与靶细胞受体结合后,促使平滑肌和血管的收缩。妊娠后低水平的 ET 使子宫螺旋动脉收缩减弱,有利于胚胎的发育。药物流产后 ET 活性增高,增强子宫内血管的收缩而促使宫腔内残留排出而止血。ET 和 NO 是一对作用相反的子宫血管活性物质,参与子宫内血流调节,与子宫的出血、止血密切相关,在调节子宫血管张力和血流量中发挥局部作用。血管活性物质调节失衡,可导致内皮细胞功能失常,结构受损。功血患者出现的月经过多、流血时间过长的现象与子宫内螺旋动脉的收缩不良有直接的关系,螺旋动脉的收缩不良则是子宫内局部微环境发生改变的结果。本实验结果证明合成水苏碱可以降低功血模型大鼠子宫平滑肌的 NO 含量,提高功血模型大鼠子宫平滑肌血管 ET 含量,推测水苏碱可以改善子宫内螺旋动脉的收缩不良,

收缩血管,增加血管阻力,减少血流量,改善子宫内组织微循环,促进子宫内组织的修复,从而达到减少药物流产后子宫出血的目的。

参考文献

- [1] 王晓东. 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.
- [2] 王琳. 子宫异常出血者子宫液中蜕膜相关蛋白 200 水平正常可反映子宫内组织正常[J]. 国外医学妇产科学分册, 1997, 24(5): 310.
- [3] 曹泽毅. 中华妇产科学(下册)[M]. 第三版, 北京: 人民卫生出版社, 2002: 2118.
- [4] 徐苓. 功能失调性子宫出血的药物治疗[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2004, 20(4): 199.
- [5] 郑虎占, 董泽宏, 余靖. 中药现代研究与应用[M]. 北京: 学苑出版社, 1998: 3803.
- [6] 何黎琴, 王效山. 水苏碱的合成工艺研究[J]. 华西药学杂志, 2005, 20(1): 50-51.

(收稿日期: 2008-09-02)

* 基金项目: 江西省卫生厅课题。