

补肾复方对去势雌性恒河猴 E_2 及 HDL-C 水平的影响

★ 尤昭玲^{1*} 张延武² 文乐兮¹ 孟琮¹ 任丽萍¹ (1. 湖南中医药大学 长沙 410007; 2. 湖南中医药大学 2006 级博士 长沙 410007)

摘要:目的:探讨补肾复方对去势雌性恒河猴血清 E_2 水平及 HDL-C 水平的影响。方法:将 4 只性成熟雌性恒河猴行双侧卵巢切除术,复制成人工绝经模型,然后按体重分层,随机分为补肾复方组和倍美力对照组,每组 2 只。每日灌胃 1 次,28 d 为一疗程,连续给药 3 个疗程。观察给药前后血清 HDL-C、 E_2 水平变化。结果:两组间在不同的时间对血清 E_2 水平的影响有统计学意义($P < 0.05$),但重复测量间和处理间无统计学意义($P > 0.05$)。两组间在不同的时间、重复测量和处理间对 HDL-C 水平的影响无统计学意义($P > 0.05$)。结论:补肾复方升高血清 E_2 水平的作用,随着用药时间的延长,优于倍美力。

关键词:补肾复方;围绝经期综合症;恒河猴; E_2 ;HDL-C

中图分类号:R 285.5 **文献标识码:**A

雌激素替代疗法是现代医学治疗围绝经期综合征的首选治疗方案,但随着大样本随机临床试验的开展,其治疗作用也正在否定,中医药治疗有疗效好,副作用小的优点。本文通过对去势雌性恒河猴血清 E_2 水平及 HDL-C 水平的测定,探讨补肾复方防治围绝经期综合征的作用机理。

1 材料和方法

1.1 动物 实验动物为性成熟雌性恒河猴,分类所属为哺乳纲,灵长目,狭鼻亚目,猴科,猴属。清洁级,体重 5~7 kg。单笼饲养,笼体底面积 0.88 m² (1.1 m × 0.8 m),高 0.9 m,附设饮水装置。购自中国军事科学院动物实验中心。动物质量合格证号为 99001。猴舍通风良好,温度、湿度恒定。每天喂以混合营养颗粒饲料和时令水果,自由进水。

1.2 药物制备 补肾复方由熟地、山茱萸、菟丝子、桑寄生、生地黄、石斛、珍珠母、夜交藤、五味子、泽泻、甘草共 11 味药组成,均购自湖南金沙大药房,同一批次。每疗程煎药 1 次,采用韩国生产 KJ-120 型自动煎药机,加水(以浸过药面约 5 cm 为宜)浸泡 30 min,煎煮 2.5 h,去渣取液。药物浓度调整为含生药 3 g/mL。药液 1/3 放 4℃ 冰箱保存,另外 2/3 放 -20℃ 冻存。西药对照药物结合雌激素倍美力由美国惠氏制药有限公司提供(规格:0.625 mg × 28 片)。倍美力制备成水溶液,药物浓度为 0.01 mg/mL。

1.3 试剂与器械 日本岛津 7200 全自动生化分析仪(日本岛津株式会社)、TD4-1 台式离心机(湖南仪器仪表总厂离心机厂)、-80℃ 低温冰箱(日本 Sanyo 公司)、KJ-120 型自动煎药机(韩国)等。 E_2 放射免疫分析药盒由北京科美东雅生物技术有限公司提供。HDL-C 试剂盒由上海华可生物试剂有限公司提供。

1.4 方法 4 只去势恒河猴先按体重分层,然后随机分为药物组和对照组 2 组,每组 2 只。参考文献[1]方法用氯氨酮 5~8 mg/kg 肌肉注射麻醉,行双侧卵巢切除术,复制成人工绝经模型。术后观察 6 个月,4 只恒河猴均无月经来潮,证明造模成功。术后 6 个月开始给药。药物组、对照组给药量按照人和动物体表面积折算的等效剂量比值表计算,补肾复方组 7.2 g/(kg·d)、倍美力组 0.025 mg/(kg·d)。每日灌胃 1 次,28 d 为一疗程,连续给药 3 个疗程。给药前与每疗程最后 1 次给药次晨在后肢皮下静脉抽血,分离血清。血清放 -80℃ 低温冰箱保存备测。血清 E_2 采用放射免疫法按试剂盒说明书检测。HDL-C 采用酶法应用岛津 7200 全自动生化分析仪测定。

1.5 统计学分析 结果采用 DPS 统计软件重复测量资料方差分析进行统计,以 $P < 0.05$ 为有显著性差异。

2 结果

* 作者简介:尤昭玲(1949-),女,教授、博士生导师,主要从事中医妇科临床、教学、科研工作。

2.1 补肾复方对去势雌性恒河猴血清 E_2 的影响 见表 1。

表 1 两组药物在不同时间血清 E_2 水平 ($\bar{x} \pm s$, pg/ml)

分组	n	给药前	第一疗程	第二疗程	第三疗程
倍美力组	2	5.20 ± 2.74	6.39 ± 0.78	5.33 ± 0.51	3.00 ± 0.96
补肾复方组	2	2.54 ± 2.59	3.89 ± 1.53	5.17 ± 0.42	7.41 ± 0.44

表 2 方差分析表

变异来源	平方和	自由度	均方	F 值	P 值	G-G 调整	H-F 调整
处理间	0.1378	1	0.1378	0.0041	0.9508		
重复测量间	2.5648	3	0.8549	0.4968	0.6891	0.5840	0.6561
处理 × 测量	16.9879	3	5.6626	3.2904	0.0445	0.0883	0.0575
处理对象	200.1242	6	33.3540				
误差	30.9771	18	1.7210				
总和	250.7918	31					

Greenhouse-Geisser $\varepsilon = 0.5355$, Huynh-Feldt $\varepsilon = 0.8234$

协方差 Mauchly 球形性检验, $W = 0.0150$, 卡方值 $\chi^2 = 19.8457$, $df = 5$, $P = 0.0013$ 。

球形性检验 $P = 0.0013$ 可知同一个体的各次重复测量结果间存在相关性。

处理间 $P = 0.9508$, 差异无统计学意义, 两药对血清 E_2 的水平的影响相同。

重复测量间 $P = 0.6891$, 差异无统计学意义, 两药同一时间点对血清 E_2 的水平的影响相同。

处理 × 测量间 $P = 0.0445$, 差异有统计学意义, 两组随用药时间的变化, 对升高 E_2 的作用有影响。

2.2 补肾复方对去势雌性恒河猴 HDL-C 水平的影 见表 3。

表 3 两组药物在不同时间血清 HDL-C 水平 ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)

分组	n	给药前	第一疗程	第二疗程	第三疗程
倍美力组	2	1.53 ± 1.11	1.29 ± 0.01	1.56 ± 0.28	1.71 ± 0.52
补肾复方组	2	0.61 ± 0.18	1.39 ± 0.69	1.84 ± 0.29	2.10 ± 0.42

表 4 方差分析表

变异来源	平方和	自由度	均方	F 值	P 值	G-G 调整	H-F 调整
处理间	0.0063	1	0.0063	0.0022	0.9642		
重复测量间	0.9758	3	0.3253	2.1052	0.1353	0.1678	0.1353
处理 × 测量	0.4961	3	0.1654	1.0703	0.3865	0.3715	0.3865
处理对象	17.3685	6	2.8947				
误差	2.7813	18	0.1545				
总和	21.6280	31					

Greenhouse-Geisser $\varepsilon = 0.6330$, Huynh-Feldt $\varepsilon = 1.0000$

协方差 Mauchly 球形性检验, $W = 0.2560$, 卡方值 $\chi^2 = 6.4339$, $df = 5$, $P = 0.2663$

球形性检验 $P = 0.2663$ 可知同一个体的各次重复测量结果间不存在相关性。

处理间 $P = 0.9642$, 差异无统计学意义, 两药对

血清 HDL-C 的水平的影响相同。

重复测量间 $P = 0.1353$, 差异无统计学意义, 两药同一时间点对血清 HDL-C 的水平的影响相同。

处理 × 测量间 $P = 0.3865$, 差异无统计学意义, 两组随用药时间的变化, 对血清 HDL-C 水平没有影响。

3 讨论

雌激素可通过多种途径来对女性心血管起保护作用, 减少绝经妇女冠状动脉粥样硬化性心脏病的发病与死亡危险, 其作用机制尚未明了。雌激素对动脉的保护作用与对血脂浓度的调节有关, 雌激素对心血管系统有保护作用, 但在应用中发现其有增加子宫内膜癌及乳腺癌的发病危险。

补肾复方是尤昭玲教授临床用以治疗绝经前后出现烘热汗出、心烦心悸、失眠多梦、眩晕耳鸣、腰膝酸痛等症状的经验方。临床观察该方: 能够明显改善围绝经期综合征患者的临床症状; 降低患者血清 FSH 水平, 升高 E_2 水平, 总有效率达 90% 安全有效。中医证型与性激素相关性研究表明, FSH、LH 升高, E_2 下降, 中医辨证均为肾阴虚型。临床肾阴虚型占发病患者 70% ~ 75% [2]。以肾气衰退, 肾阴亏虚为发病之本; 心肝火旺, 神魂失守为发病之标。治宜补肾养肝, 宁心安神。补肾复方组方以滋补肾阴药合安神药为主, 全方有补阴作用, 且寓“静则阴生”之意, 与绝经后冠心病病机相符。

本实验结果表明, 补肾复方对升高 E_2 的作用, 随着用药时间的延长, 优于倍美力; 两药对升高 HDL-C 水平的作用是则相同。补肾复方治疗绝经后冠心病的机理可能与其能够提高血中雌激素浓度, 通过雌激素对血脂的调节作用, 升高血中 HDL-C 水平, 促进动脉粥样硬化斑块中胆固醇清除有关。

参考文献

- [1] 谢文桂, 袁耀萼, 尼儿雌醇对去势卵巢猴实验性动脉粥样硬化的研究[J]. 广西医学, 1995, 17(6): 492.
- [2] 梁瑞宁, 姜玉蝉. 丹地片治疗女性更年期综合征临床研究[J]. 山东中医药大学学报, 2003, 27(3): 197-198.

(收稿日期: 2009-02-22)

欢 迎 投 稿 ! 欢 迎 订 阅 !