

· 实验研究 ·

毛冬青甲素对大鼠实验性输卵管炎性阻塞的作用

广东省中医院妇科(广州 510120) 刘小玉 李丽芸* 张淑明*

广州中医学院 罗元恺* 李宇萍

广州医药工业研究所 周伟贞

内容提要 本实验通过在大鼠输卵管腔内注入 15% 苯酚糊剂建立输卵管炎性阻塞模型, 观察毛冬青甲素对该模型组织学和血液流变学的影响, 旨在探讨毛冬青甲素对输卵管炎性阻塞的防治作用。结果表明: 毛冬青甲素能抑制输卵管炎所致的结缔组织增生, 对抗粘膜上皮的变性坏死, 抑制炎症的浸润。用药组与对照组比较, 差异有显著性意义($P < 0.05 \sim 0.01$)。同时, 造模大鼠经用药后其血液比粘度、红细胞电泳率、红细胞聚集指数等指标显著改善。为毛冬青甲素治疗输卵管炎性阻塞提供了初步依据。

关键词 毛冬青甲素 输卵管阻塞 血液流变学 大鼠

慢性输卵管炎是造成阻塞性不孕的重要原因, 随着阻塞性不孕病例的不断增多, 如何防治输卵管炎性阻塞已引起我国学者的关注^①。中医学认为, “血瘀”是慢性输卵管炎的主要病机, 临床资料表明, 应用活血化瘀中药毛冬青治疗慢性输卵管炎及其阻塞疗效显著^②。本工作通过建立大鼠实验性输卵管炎性阻塞(血瘀)模型, 探讨毛冬青的提取物毛冬青甲素防治输卵管炎性阻塞的作用及其机理。

材料与方法

一、药物 15% 苯酚糊剂(液化苯酚 3 ml, 加蒸馏水至 20 ml, 加入适量的纤维素调成糊剂), 3% 戊巴比妥钠, 福尔马林, 毛冬青甲素(广州市医药工业研究所提供)。

二、动物 雌性 SD 大白鼠, 4 月龄, 体重 170~200 g, 由广东省卫生厅动物场提供。

三、造模方法 以 25 mg/kg 戊巴比妥钠腹腔麻醉大鼠后, 按照“子宫大鼠法”^③以 15% 的苯酚糊剂 0.01 ml 分别注入大鼠双侧输卵管腔内, 手术按常规进行, 每一只大鼠换一次手术器械, 在术中如发现大鼠出现子宫炎症, 或注入药物有阻力, 予以剔除。

四、实验方法 本实验将 45 只模型大鼠随机分为 5 组: (1) 低剂量预防组: 毛冬青甲素 100 mg/kg·d, 造模第二天后连续灌胃 9 天; (2) 高剂量预防组: 毛

冬青甲素 150 mg/kg·d; (3) 预防对照组: 蒸馏水 2 ml/d。 (2)、(3) 组给药方法、时间、天数同(1)组。 (4) 治疗组: 毛冬青甲素 150 mg/kg·d, 造模第 1 天开始灌药, 连续 25 天; (5) 治疗对照组: 蒸馏水 2 ml/d, 给药方法、时间、天数同(4)组。

各组大鼠于末次喂药后第一天, 心脏取血 5 ml, 供测定血液流变学用, 然后处死大鼠, 从子宫向输卵管注入美蓝液, 检查输卵管通畅情况, 最后取出双侧输卵管, 以 10% 福尔马林固定, 供组织学检查。

血液流变学指标的检测参照国际血液学标准化委员会制订的有关指导意见^④, 采用上海医科大学出品的 XN-5 型血粘计细胞电泳仪进行。

结 果

一、病理改变

1. 肉眼观察 以美蓝液注入大鼠输卵管, 结果高剂量预防组 18 条输卵管有 7 条通畅, 预防对照组仅 1 条通畅, 两组比较有显著性差异($P < 0.01$); 低剂量预防组 14 条输卵管仅 1 条通畅, 与预防对照组比较, 差异无显著性($P > 0.05$)。治疗组与治疗对照组均只有 1 条输卵管通畅, 可能与灌药时间过短有关(因药源问题, 仅喂药 25 天)。

2. 镜下观察

(1) 大鼠输卵管炎症程度的比较 为有利于分析结果, 我们将输卵管壁分成五层: 粘膜上皮、皱襞及管腔、固有层、肌层和浆膜及浆膜下, 逐层读片统计。

* 指导者

每层观察若干指标(表1), 每个指标按组织学改变的严重程度分为正常、轻度、中度、重度四级, 分别给予0、1、2、3分, 把每层的分数累加, 分级来分析各样本的炎症程度。结果显示: 高、低剂量预防组的炎症程度分别与预防对照组比较, 差异有显著性意义($P<0.01$ 和 $P<0.05$), 且剂量与效应一致; 治疗组与治疗对照组比较, 炎症程度明显轻于治疗对照组, 有显著性差异($P<0.05$), 见表2。

表1 造模大鼠输卵管各层的组织学观察指标

输卵管层次	观察指标
粘膜上皮	纤毛消失, 组织变性坏死
皱襞及管腔	皱襞增厚, 增宽或消失, 管腔粘连阻塞或扩张
固有层	急、慢性炎症细胞, 组织变性坏死, 结缔组织增生, 固有层变厚
肌层	急、慢性炎症细胞, 纤维结缔组织增生, 肌层紊乱
浆膜及浆膜下	急、慢性炎症细胞, 纤维结缔组织增生, 充血水肿

(2)毛冬青甲素对各层敏感指标的影响 为进一步了解毛冬青甲素防治输卵管炎性阻塞的作用机理,

表2 造模大鼠各组输卵管炎症程度比较

组别	样本数	炎症程度			
		正常	轻度	中度	重度
高剂量预防**	17	0(0)	16(94)	1(6)	0(0)
低剂量预防*	14	0(0)	6(46)	6(46)	1(8)
预防对照	18	0(0)	1(6)	13(72)	4(22)
治疗^^	11	0(0)	10(91)	1(9)	0(0)
治疗对照	14	0(0)	1(7)	13(93)	0(0)

注: (1)表内数据为输卵管条数。统计方法采用等级序值法, 与预防对照组比较, * $P<0.05$, ** $P<0.01$; 与治疗对照组比较^^ $P<0.01$ 。下同。(2)输卵管条数不一, 均由尸动物及病理切片等原因所致

我们分析了输卵管各层的观察指标, 计算各项指标的有效百分比。有效百分比=(某指标对照组的分数-用药组的分数)/对照组的分数, 计分方法同前, 把每一层百分比最高的指标作为敏感指标。结果发现: 毛冬青甲素对固有层结缔组织增生最为敏感, 其次是粘膜上皮坏死、肌层结缔组织增生、管腔的粘连阻塞。提示毛冬青甲素主要通过抑制结缔组织增生和对抗粘膜上皮坏死而起到减轻输卵管炎性阻塞的作用, 见表3。

表3 毛冬青甲素对大鼠输卵管各层敏感指标的影响

组别	样本数	粘膜上皮坏死				肌层结缔组织增生				固有层结缔组织增生				管腔粘连阻塞			浆膜层炎症细胞浸润				
		-	+	2+	3+	-	+	2+	3+	-	+	2+	3+	-	+	2+	3+	-	+	2+	3+
高剂量预防	17	11	6	0	0**	11	5	1	0**	11	5	1	0**	6	8	2	1**	8	9	0	0*
低剂量预防	14	6	5	3	0*	7	4	3	0*	8	4	1	1*	4	5	3	2*	7	5	1	1
预防对照	18	2	11	5	0	0	5	11	2	3	8	7	0	0	7	3	8	2	13	3	0
治疗	11	4	6	1	0	2	6	3	0	2	7	2	0	2	7	2	0	5	5	1	0
治疗对照	14	2	8	4	0	0	3	11	0	0	2	12	0	0	3	11	0	1	12	1	0

注: 表中-、+、2+、3+分别表示正常、轻度、中度、重度

二、毛冬青甲素对实验性大鼠血液流变性的影响

结果表明, 高剂量预防组在喂用毛冬青甲素9天后, 全血比粘度和血浆比粘度以及红细胞聚集指数下降, 红细胞电泳率(单位电场强度下红细胞在单位时间内移动的距离)上升, 与预防对照组比较, 经t检

验, 有显著性差异($P<0.05$)。低剂量预防组的血液流变性指标亦趋于改善, 但与预防对照组比较, 无统计学意义($P>0.05$)。治疗组与治疗对照组比较, 虽见前者有所改善, 但差异无显著性($P>0.05$), 可能与该组喂药时间过短, 样本量过少有关, 见表4。

表4 毛冬青甲素对大鼠血液流变学的影响

组别	鼠数	全血比粘度 (mPa·s)		血浆比粘度 (mPa·s)	红细胞电泳率 (cm/s)	红细胞聚集指数	红细胞压积 (%)	血沉 (mm/h)
		低切	高切					
高剂量预防	9	10.21±1.53 *	7.12±1.09	1.57±0.03 *	2.44±0.36 *	1.46±0.14 *	43.56±2.92	0
低剂量预防	7	11.18±1.37	7.45±1.16	1.58±0.04	2.21±0.35	1.51±0.14	44.10±2.86	0
预防对照	9	12.28±2.13	7.73±0.80	1.62±0.04	1.91±0.46	1.63±0.18	47.78±2.17	0
治疗	6	11.93±2.42	7.56±1.47	1.68±0.04	1.89±0.42	1.58±0.16	46.97±2.34	0
治疗对照	7	12.34±2.68	8.21±1.65	1.78±0.06	1.98±0.64	1.78±0.23	48.56±2.43	0

讨 论

一、关于大鼠输卵管炎性阻塞(血瘀)模型的建立 有人⁽⁵⁾曾报道,以30%苯酚胶浆剂注入人体输卵管内,成功地造成输卵管阻塞以达绝育目的。还有人⁽⁶⁾以同一浓度的苯酚糊剂注入兔输卵管内造成输卵管炎症模型以观察药物作用。开始时我们也尝试以30%苯酚糊剂造模,但由于大鼠输卵管具有短、窄、壁薄的特点⁽⁷⁾,30%的苯酚糊剂使输卵管组织损伤严重,不利于药物的观察。因此,我们改用了10%和15%两个浓度,结果以15%浓度0.01 ml注入最适宜。造模后第9天20条输卵管中19条发生完全阻塞。镜下见大鼠输卵管各层的主要病理变化以增生性炎症改变为主,与人体输卵管炎性阻塞变化相似。造模大鼠与正常大鼠的血液流变学比较,全血比粘度、血浆比粘度、红细胞聚集指数增高,红细胞电泳率降低,其改变与慢性盆腔炎患者血液流变性改变基本一致⁽⁸⁾。因此,从造模大鼠的特征性病理改变和血液流变性的变化特点分析,可以认为这一模型大致符合输卵管炎性阻塞患者的临床改变,可利用其进行药理学及病理生理学的研究。

二、关于毛冬青甲素对大鼠输卵管炎性阻塞模型的影响 中医学认为,血瘀是输卵管炎性阻塞的主要病机。因此,活血化瘀是治疗本病的关键。本工作表明活血化瘀中药毛冬青的提取物毛冬青甲素可能具有下列作用:即通过纠正由于炎症所致血液的浓、粘、聚状态,改善局部病灶的血液循环和微循环,改善其

组织的低氧状态,促进炎症的吸收,从而起到防治输卵管炎性阻塞的作用。

同时,本实验也表明:毛冬青甲素可直接抑制受损的输卵管壁结缔组织的增生和炎症细胞的浸润,从而减轻其炎症反应。在这一过程中,毛冬青甲素对参与炎症反应的免疫系统有何影响,尚有待进一步探讨。

(本工作承蒙我院中心实验室和科研科大力支持,特此致谢)

参 考 文 献

1. 王秀云. 66例输卵管阻塞不孕的处理及临床病理分析. 中华妇科杂志 1989; 24(4): 201.
2. 李丽芸. 盆腔炎的证治和综合疗法(附94例临床观察). 新中医 1988; 20(9): 22.
3. 上海非手术绝育科研协作组. 输卵管注药绝育的药理实验. 中华妇产科杂志 1979; 14(2): 98.
4. International Committee for Standardization in Haematology Guidelines for measurement of blood viscosity and erythrocyte deformability. Clinical Hemorheology 1986; 6(5): 439.
5. 陈镛卿,等. 苯酚胶浆剂注入人输卵管绝育的病理过程及其成败原因探讨. 中华妇产科杂志 1979; 14(2): 84.
6. 李 玲,等. 通管汤对输卵管的抗炎作用. 中西医结合杂志 1987; 7(5): 293.
7. 杨安峰,等. 大鼠的解剖和组织. 第1版. 北京: 科学出版社, 1985: 97.
8. 刘小玉,等. 毛冬青甲素治疗慢性盆腔炎的临床观察. 中国中医药学会第五届全国中医妇科学交流会议论文集(天津) 1992: 149.

全国首届中医药信息研讨会征文通知

全国首届中医药信息研讨会定于1993年10月26日~29日在北京召开。本次大会的宗旨为交流国内外中医药信息,促进中医药在国内外的发 展;并同时组建中国中医药信息研究会筹委会,以促进中医药信息研究的开展。大会除聘请著名学者及专家对下列有关专题作专题报告外,并欢迎各界人士投稿、参会。征文内容:(一)国际中医药信息分析与研究:1. 北美、西欧、东欧、韩国、日本、东南亚、港澳台中医药研究现状及展望;2. 国际中草药研究动态及展望;3. 国际针灸研究动态及展望。(二)国内中医药信息分析与研究:1. 新药报批过程中存在的问题与解决方法;2. 中医药治疗艾滋病现状及展望;3. 中医药出口创汇的现状、问题及解决方法;4. 中医药戒毒、戒酒和戒烟研究的现状及展望;5. 中医药减肥降脂研究的现状及展望;6. 中医药抗衰老研究的现状及展望;7. 传统及现代性医学研究现状及展望;8. 国家重点中医药课题中标分析;9. 中医药成果及专利产品的开发与利用;10. 中医药新产品及新技术的开发与推广;11. 中医药科技文献的现代检索技术及其利用。凡投稿者请提交800字以内的论文摘要,并注明作者姓名、职称及详细联系地址。所有入选论文均将收入大会正式出版的论文汇编——《93, 94 国内外中医药市场预测与分析》一书。论文摘要截止日期为1993年9月25日,论文摘要请寄:北京市东直门内北新仓18号中国中医研究院中医药信息研究所情报研究室崔蒙收,邮政编码:100700。凡对以上专题感兴趣者,不论有无论文均可来信索取会议通知及注册表。

中国中医研究院中医药信息研究所
国家中医药管理局中医药文献检索中心

indicated that Cinobufotalin had a significant effect in inhibiting the replication of HBV.

Key words Hepatitis B virus, chronic carriers, Cinobufotalin

(original article on page 473)

Effects of Ilexonin A on Chemical Salpingitis Induced Tubal Obstruction in Rats

Liu Xiao-yu (刘小玉), Li Li-yun (李丽芸), et al

Dept. of Gynecology, Guangdong Provincial TCM Hospital, Guangzhou (510120)

Ilexonin A, a new drug in improving the blood circulation and microcirculation, is extracted from *Ilicis pubescentis*. The preventive and therapeutic effects of Ilexonin A on chemical salpingitis induced tubal obstruction (CSTO) with morphological and hemorheological change in rats was studied. Results showed that Ilexonin A was effective in treating CSTO by opposing the degeneration and necrosis of epithelium, inhibiting the hyperplasia of connective tissue, and reducing the infiltration of inflammatory cells. The improvement of morphology was more significant in treated groups than that in controls ($P < 0.05 - 0.01$). The indices concerning model rat's hemorheology were also analysed between treated groups and controls. It indicated that Ilexonin A could improve the viscosity of blood and aggregation of red blood cells. It is suggested Ilexonin A could promote the absorption of inflammatory substances as a result of improving hemorheology.

Key words Ilexonin A, tubal obstruction, hemorheology, rat

(original article on page 478)

Effects of Scorpion Injection on Interleukin 1 and Pathology in Experimental Glomerulonephritis in Situ

Zheng Zhi-hua (郑智华), Ye Ren-gao (叶任高), et al

Kidney Research Inst., Sun Yat-sen University of Med. Sci., Guangzhou (510080)

The model of experimental glomerulonephritis in situ in rats was established by administration of C-BSA. 24 male Wistar rats were randomly assigned to three groups: C-BSA, control and C-BSA+scorpion (scorpion injection, ip, 1.0g/kg, once/day). At the end of 4th week, the bioactivity of serum IL-1 was assayed by thymocyte proliferation method and the renal pathology was checked up. Urine sample was collected for 24 hour once/week for protein determination. Result: Quantity of proteinuria in scorpion group was reduced significantly in comparing with C-BSA group. Level of IL-1 was significantly lower in scorpion group than that in C-BSA group. Injury of renal tissue also was mild in the treated group. These results suggested that scorpion injection could suppress the activities of IL-1 and ameliorate the pathological injury in this experimental glomerulonephritis in situ.

Key words experimental glomerulonephritis, scorpion injection, interleukin 1

(original article on page 481)