

[药 理]

白金颗粒对盆腔炎性疾病后遗症模型大鼠的药效学

梁 草^{1,2}, 王志萍^{1,2*}, 黎 芳^{1,2}, 黄 燕², 叶美麟^{1,2}, 冯 桥³, 张 波^{1,2}

(1. 广西高校中药制剂共性技术研发重点实验室, 广西南宁 530001; 2. 广西中医药大学, 广西南宁 530001; 3. 广西国际壮医医院, 广西南宁 530001)

摘要: **目的** 研究壮药白金颗粒(白背叶根和金刚刺)对盆腔炎性疾病后遗症模型大鼠的药效学。**方法** 用大肠杆菌和金黄色葡萄球菌的混合菌加机械损伤法建立盆腔炎性疾病后遗症大鼠模型, 随机分为模型组, 白金颗粒高、中、低剂量组, 阳性对照组(地塞米松片、花红颗粒), 空白对照组及假手术组 8 组, 每组 10 只大鼠。连续给药 14 d 后, 于末次给药 24 h 大鼠腹主动脉取血, 检测血液流变学、血常规, 观察子宫组织病理形态。**结果** 模型大鼠的血液流变学指标及白细胞数、中性粒细胞百分比显著降低, 子宫组织病理形态显著改善。**结论** 白金颗粒对大鼠盆腔炎性疾病后遗症有较好的治疗作用。

关键词: 白金颗粒; 盆腔炎性疾病后遗症; 血液流变学; 血常规; 病理形态

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1001-1528(2017)07-1329-07

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2017.07.001

Pharmacodynamics of Baijin Granules on model rats with sequelae of pelvic inflammatory disease

LIANG Cao^{1,2}, WANG Zhi-ping^{1,2*}, LI Fang^{1,2}, HUANG Yan², YE Mei-lin^{1,2}, FENG Qiao³, ZHANG Bo^{1,2}

(1. Key Laboratory of Common Technology of Traditional Chinese Medicine Preparation in Universities of Guangxi, Nanning 530001, China; 2. Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530001, China; 3. Guangxi International Zhuang Medicine Hospital, Nanning 530001, China)

ABSTRACT: **AIM** To study the pharmacodynamics of Baijin Granules [*Mallotus apelta* (Lour.) Muell. Arg., *Smilax china* L.], Zhuang medicine, on model rats with sequelae of pelvic inflammatory disease. **METHODS** The rat model for sequelae of pelvic inflammatory disease was built with mixed bacteria (*Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus*) and mechanical injury. Subsequently, the rats were randomly divided into eight groups, including model, Baijin Granules low-, middle-, high-dose, positive control (dexamethasone and Huahong Granules), blank control and sham operation groups, with ten rats in each group. After 14 days of successive administration, the hemorheology and blood routine in rats' abdominal aorta were measured by collecting blood in 24 hours of last administration. The pathological morphology of uterine tissue was observed. **RESULTS** The hemorheology indexes, WBC count and neutrophil percentage were significantly decreased in the model rats, and the pathological morphology of uterine tissue was markedly improved. **CONCLUSION** Baijin Granules have good therapeutic effects on sequelae of pelvic inflammatory disease in rats.

KEY WORDS: Baijin Granules; sequelae of pelvic inflammatory disease; hemorheology; blood routine; pathological morphology

收稿日期: 2017-03-17

基金项目: 广西壮族自治区卫生厅中医药科技专项(GZZJ14-08); 广西自然科学基金项目(2014GXNSFAA118182); 广西高校科技创新能力提升工程专项项目(70-ZJGX201501001)

作者简介: 梁 草(1990—), 女, 硕士生, 研究方向为中药民族药新制剂与新剂型。Tel: 15678167847, E-mail: 617391762@qq.com

* 通信作者: 王志萍(1965—), 女, 教授, 研究方向为中药民族药新制剂与新剂型。Tel: 13878818902, E-mail: 318007460@qq.com

盆腔炎性疾病 (PID), 是指女性上生殖道的一组感染性疾病, 主要包括子宫内膜炎、输卵管炎、输卵管卵巢脓肿、盆腔腹膜炎, 当PID未得到及时正确的治疗时所发生的一系列后遗症, 称为盆腔炎性疾病后遗症 (sequelae of pelvic inflammatory disease, 简称SPID), 既往称之为慢性盆腔炎, 其可出现组织破坏、广泛的粘连、增生及瘢痕形成等病理改变^[1]。SPID病情较顽固, 可导致月经紊乱、白带增多、腰腹疼痛及不孕等症状, 极大地影响妇女的生殖健康, 且增加家庭和社会经济负担。目前对SPID的治疗主要有物理疗法、手术治疗、抗菌药物治疗、中药治疗等方法, 但单一疗法效果较差, 抗菌药物治疗虽能较好地改善SPID的症状, 但出现诸多不良反应如耐药性、免疫器官、肝肾功能受损等。而壮族民间常有一些治疗该病的药物方剂 (如“白金方”), 一般不出现耐药性, 不良反应少, 但其治疗效果不明确。

在壮医临床实践中, “咪花肠”疾病 [如月经病 (壮名: Binghnyiedging)、白带病 (壮名: Rongzbezdaiq)] 的症状与SPID相类似, 临床症状亦为白带增多、月经紊乱、腰骶部疼痛、下腹部坠胀、疼痛^[2]。壮医理论认为, 人体正气不足, 湿热、寒湿等毒邪趁虚入侵“咪花肠”, 使热毒、湿毒、痰毒等毒邪内生, 龙路、火路, 与气血相互搏结, 使“三道”、“两路”相互制约, 气血运行瘀滞不畅, 瘀积“咪花肠”, 病程日久, 天、地、人三气不能同步, 从而形成本病^[3]。

壮药白金颗粒原方为广西壮族民间常用的经验方, 主要由白背叶根和金刚刺等壮药材组成, 具有通谷道、调火路等功效, 治疗“咪花肠”疾病效果良好, 但由于原方为传统汤剂, 不方便服用和携带, 本课题组前期采用现代制剂技术制成了壮药新制剂——白金颗粒。本实验拟在前期基础上, 进一步探讨壮药白金颗粒制剂对“咪花肠”疾病大鼠, 即SPID模型大鼠的血液流变学、血常规及子宫组织病理形态的影响, 为其临床应用提供实验依据。

1 实验材料

1.1 实验仪器 FASCO系列-3010B全自动血液流变快测仪 (重庆维多科技有限公司); xs-800j全自动五分类血细胞分析仪 (日本希森美康公司); 电子分析天平 (德国Sartorius, BP211D); ZMN-9802全电脑自动组织脱水机 (常州市华利电子公司); ZMN-7803全自动组织包埋机 (常州市华利电子公司); ZMN-6802漂烘处理仪 (常州市华利电子公

司); HHB11.500恒温培养箱 (上海市跃进医疗器械一厂); 德国LEICA RM石蜡切片机 (上海创迅医疗器械有限公司); BX53正置荧光数码成像显微镜 (日本Olympus公司)。

1.2 实验动物 SPF级SD大鼠, 雌性, 体质量(200±20)g, 购买于广西医科大学实验动物中心, 生产许可证号SYXK(桂)2014-0002。

1.3 菌液 大肠杆菌、金黄色葡萄球菌, 由广西中医药大学微生物免疫学教研室提供。按大肠杆菌:金黄色葡萄球菌=1:1比例, 配制成密度为 3×10^9 /mL的细菌混悬液。

1.4 受试药物 壮药白金颗粒 (广西高校中药制剂共性技术重点实验室研制, 批号20150101): 其日服处方量为白背叶根 [采自广西南宁市郊区老虎岭, 经广西中医药大学韦松基教授鉴定为大戟科植物白背叶 *Mallotus apelta* (lour.) Muell. Arg. 的干燥根] 30g、金刚刺 (购自广西南宁市国医药店, 批号20150924, 经广西中医药大学韦松基教授鉴定为百合科植物菝葜 *Smilax china* L. 的干燥根茎) 15g。制剂的制备工艺为按料液比为1:8加入50%乙醇回流提取3次, 每次加热回流1h, 300目滤布过滤, 合并滤液, 浓缩至相对密度1.15 (60℃左右), 测定含水量, 计算其含固率, 加入适量混合辅料 (可溶性淀粉:糊精=1:2.5), 使其含固率为33.34%, 混合均匀, 喷雾干燥, 干法制粒, 制得深红棕色、清香、味苦甘、微涩的壮药白金颗粒, 按5g/袋规格分装, 每袋相当于含药材15g, 成人每日3次, 每次1袋, 温开水冲服。花红颗粒 (广西花红药业股份有限公司, 批号20150104); 醋酸地塞米松片 (浙江仙琚制药股份有限公司, 批号150104); 水合氯醛 (青岛宇龙海藻有限公司, 批号20150508)。

1.5 实验药物的配制 化药阳性对照组药液: 取地塞米松片适量, 加纯净水配制为0.4mg/mL溶液。中药阳性对照组药液: 取花红颗粒适量, 加纯净水配制为相当于药材0.84g/mL。试药高剂量组溶液: 称取壮药白金颗粒适量, 加纯净水配制为相当于药材0.81g/mL, 相当于70kg体质量成人临床剂量的2倍。试药中剂量组溶液: 取上述试药高剂量组溶液适量, 加纯净水配制为相当于药材0.405g/mL, 相当于70kg体质量成人临床剂量的1倍。试药低剂量组溶液: 取上述试药适量, 加纯净水配制为相当于药材0.203g/mL, 相当于70kg体质量成人临床剂量的1/2倍。

2 实验方法

2.1 模型的建立^[4-6] 取雌性SD大鼠80只,实验前置于室内适应环境7 d,室温18~20℃,标准饲料饲养,自由饮水。于造模前24 h禁食,正常饮水,次日用10%水合氯醛腹腔注射麻醉大鼠,给药剂量为0.3 mL/100 g,大鼠麻醉后,剪去下腹部正中毛,露出皮肤,用碘伏、医用酒精消毒,于下腹部正中切一小口约0.8~1 cm,开腹后将子宫暴露并固定,在子宫分叉处用4号针头(磨去针头尖)分别朝大鼠左右两侧子宫方向进针,并于子宫腔内来回抽拉2次后,注入密度为 3×10^9 /mL细菌混合悬液0.1 mL后,分层缝合大鼠腹部,消毒手术区。按上述方法只进行开、关腹步骤而未来回抽拉及注射菌液的大鼠,为假手术对照组。空白对照组不作任何处理。手术后恢复饮水,正常清洁饲养,用碘伏消毒手术区7 d。

2.2 试验分组及给药 建模后第15天,除空白对照组和假手术组外,对模型大鼠逐一称重,并随机分为6组:模型组,中药阳性对照组,化药阳性对照组,试药高、中、低剂量组,每组10只。根据前期进行的剂量实验摸索,按人:大鼠=1:6.3换算。试药高、中、低剂量组分别按70 kg体质量

成人临床剂量的2、1、1/2倍换算,中药阳性对照组、化药阳性对照组按成人临床1倍剂量换算。模型组、假手术组、空白对照组给予灌服等量纯净水,每日灌胃量按1 mL/100 g计。每天1次,连续14 d。

2.3 血液指标检测 末次给药24 h后,用10%水合氯醛腹腔注射麻醉大鼠,剂量为0.3 mL/100 g,将大鼠在平板上固定,剪去下腹部正中毛,用碘伏、医用酒精消毒,于下腹部正中切一约1 cm长的小口,暴露腹主动脉,用采血针于腹主动脉取血,取4 mL放入EDTA-K2抗凝管中,取1 mL放入用肝素处理的采血管,用全自动血液流变快测仪进行血液流变学分析,检测全血黏度、血浆黏度和红细胞压积,并用全自动五分类血细胞分析仪进行血常规检测分析,记录白细胞总数及中性粒细胞百分比。

2.4 病理组织学检查 按“2.3”项下方法取血后,摘取大鼠双侧子宫,除去脂肪组织,称重后用10%的多聚甲醛溶液固定,梯度乙醇脱水,二甲苯透明,石蜡包埋,切割制备成2~3 μm厚的组织薄片,HE染色,中性树胶封片,光镜下观察子宫病理形态变化,根据表1中的病变组织观察指标及评分标准^[7]打分。

表1 盆腔炎症性疾病后遗症大鼠子宫内膜病理组织学的评分标准

Tab. 1 Grading criteria for the histopathology of endometrium in rats with sequelae of pelvic inflammatory disease

| 观察项目 | 评分/分 | 评分标准 |
|---------|------|---------------------|
| 宫腔粘连或扩张 | 0 | 无粘连或扩张 |
| | 1 | 粘连或扩张 < 1/3 |
| | 2 | 粘连或扩张 1/3 ~ 2/3 |
| | 3 | 粘连或扩张 > 2/3 |
| 腔壁结构改变 | 0 | 各层结构正常 |
| | 1 | 黏膜固有层腺体结构消失 |
| | 2 | 肌层与黏膜层分界不清 |
| | 3 | 各分层结构不清 |
| 上皮变性坏死 | 0 | 单层柱状上皮 |
| | 1 | 上皮细胞扁平或脱落 < 1/3 |
| | 2 | 上皮细胞扁平或脱落 1/3 ~ 2/3 |
| | 3 | 全层上皮细胞变性坏死 |
| 内膜充血水肿 | 0 | 无内膜充血水肿 |
| | 1 | 固有膜轻微充血水肿 |
| | 2 | 明显充血水肿 |
| | 3 | 全层充血水肿 |
| 上皮细胞增生 | 0 | 上皮细胞呈单层柱状,间质疏松 |
| | 1 | 上皮细胞呈高柱状,可见核分裂相 |
| | 2 | 上皮细胞增生呈低乳头状,增生密集 |
| | 3 | 上皮细胞增生呈分支乳头状 |

2.5 统计学分析 计量资料,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,数据采用SPSS 10.0统计软件进行分析处理,多组间比

较用单因素方差分析,组间比较用LSD、SNK检验, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

3 实验结果

3.1 对 SPID 大鼠血常规的影响 假手术组的白细胞数、中性粒细胞数与空白对照组无显著性差异 ($P > 0.05$)。模型组的白细胞数、中性粒细胞数均比假手术组显著升高, 差异具有统计学意义 ($P < 0.01$)。试药高、中、低剂量组的白细胞数、中性粒细胞数均比模型组显著降低, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$, $P < 0.01$), 说明试药高、中、低剂量组均能降低盆腔炎性疾病后遗症模型大鼠的白细胞数、中性粒细胞数。

与模型组比较, 中药阳性对照组能显著降低大鼠血清中的白细胞数及中性粒细胞数, 差异具有统计学意义 ($P < 0.01$), 而化药阳性对照组中白细胞数及中性粒细胞数显著升高, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$, $P < 0.01$)。详见表 2。

3.2 对 SPID 大鼠血液流变学的影响 假手术组血液流变学各项指标 (高切、中切、低切、血浆黏度、红细胞积压) 与空白对照组比较, 无显著性差异 ($P > 0.05$); 模型组血液流变学各项指标 (高切、中切、低切、血浆黏度、红细胞积压) 均比假手术组明显升高, 差异具有统计学意义

表 3 壮药白金颗粒对盆腔炎性疾病后遗症大鼠血液流变学的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)

Tab. 3 Effect of Zhuang medicine Baijin Granules on the hemorheology in rats with sequelae of pelvic inflammatory disease ($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)

| 组别 | 全血黏度/(mPa·s) | | | | | 血浆黏度/ (mPa·s) | 红细胞积压 |
|---------|-----------------------------|---------------------------|----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|---------------------------|-----------------------------|
| | 高切(200/s) | 中切(40/s) | 中切(30/s) | 低切(10/s) | 低切(1/s) | | |
| 空白对照组 | 5.48 ± 0.38 ^{##} | 6.47 ± 0.41 ^{##} | 6.81 ± 0.43 ^{##} | 11.17 ± 0.38 ^{##} | 12.41 ± 0.43 ^{##} | 1.12 ± 0.05 ^{##} | 0.50 ± 0.03 ^{##} |
| 假手术组 | 5.75 ± 0.28 ^{##} | 6.68 ± 0.48 ^{##} | 6.73 ± 0.63 ^{##} | 11.37 ± 0.39 ^{##} | 12.56 ± 0.42 ^{##} | 1.11 ± 0.05 ^{##} | 0.51 ± 0.02 ^{##} |
| 模型组 | 6.69 ± 0.15 ^{△△} | 7.78 ± 0.34 ^{△△} | 8.79 ± 1.12 ^{△△} | 12.66 ± 0.62 ^{△△} | 13.82 ± 0.65 ^{△△} | 1.32 ± 0.05 ^{△△} | 0.61 ± 0.04 ^{△△} |
| 化药阳性对照组 | 6.36 ± 0.56 ^{△△} | 7.12 ± 0.64 ^{##} | 7.49 ± 0.68 ^{△##} | 10.46 ± 2.30 ^{△##} | 11.63 ± 2.56 ^{△##} | 1.28 ± 0.06 ^{△△} | 0.56 ± 0.05 ^{△△##} |
| 中药阳性对照组 | 6.02 ± 0.21 ^{△△##} | 6.91 ± 0.60 ^{##} | 7.17 ± 0.52 ^{##} | 11.45 ± 0.47 ^{##} | 12.65 ± 0.48 ^{##} | 1.15 ± 0.07 ^{##} | 0.51 ± 0.03 ^{##} |
| 试药高剂量组 | 5.29 ± 0.22 ^{△△##} | 6.25 ± 0.25 ^{##} | 6.88 ± 1.10 ^{##} | 10.95 ± 0.33 ^{##} | 12.16 ± 0.37 ^{##} | 1.10 ± 0.05 ^{##} | 0.48 ± 0.02 ^{△##} |
| 试药中剂量组 | 6.24 ± 0.40 ^{△△##} | 6.96 ± 0.66 ^{##} | 7.52 ± 0.52 ^{△##} | 11.87 ± 0.46 ^{##} | 13.30 ± 0.58 | 1.29 ± 0.05 ^{△△} | 0.52 ± 0.02 ^{##} |
| 试药低剂量组 | 6.34 ± 0.43 ^{△△#} | 7.85 ± 0.51 ^{△△} | 8.26 ± 0.54 ^{△△} | 12.27 ± 0.46 [△] | 13.63 ± 0.51 ^{△△} | 1.28 ± 0.14 ^{△△} | 0.54 ± 0.03 ^{△##} |

注: 与假手术组比较, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$; 与模型组比较, $\# P < 0.05$, $\#\# P < 0.01$

3.3 对 SPID 大鼠子宫组织病理形态的评分 假手术组大鼠子宫组织病理形态各项指标的分值, 与空白对照组无显著性差异 ($P > 0.05$), 说明开、关腹操作没有引起感染, 无因操作带来的实验误差。模型组大鼠子宫的宫腔粘连或扩张、腔壁结构改变、上皮变性坏死、上皮细胞增生、炎症细胞浸润, 与临床 SPID 的病变一致, 内膜充血水肿评分各组比较均无显著差异 ($P > 0.05$)。模型组大鼠子宫组织病理形态的分值均比假手术组显著升高,

表 2 壮药白金颗粒对盆腔炎性疾病后遗症大鼠血常规的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)

Tab. 2 Effect of Zhuang medicine Baijin Granules on the blood routine in rats with sequelae of pelvic inflammatory disease ($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)

| 组别 | 血常规 | |
|---------|------------------------------|------------------------------|
| | 白细胞数($\times 10^9$) | 中性粒细胞数/% |
| 空白对照组 | 5.93 ± 0.98 ^{##} | 27.40 ± 5.72 ^{##} |
| 假手术组 | 6.09 ± 1.09 ^{##} | 27.57 ± 6.15 ^{##} |
| 模型组 | 11.52 ± 3.87 ^{△△} | 33.89 ± 6.05 ^{△△} |
| 化药阳性对照组 | 25.90 ± 5.47 ^{△△##} | 94.46 ± 1.96 ^{△△##} |
| 中药阳性对照组 | 6.03 ± 1.99 ^{##} | 27.58 ± 2.87 [#] |
| 试药高剂量组 | 5.76 ± 0.94 ^{##} | 24.66 ± 4.20 ^{##} |
| 试药中剂量组 | 6.21 ± 1.22 ^{##} | 27.86 ± 6.58 [#] |
| 试药低剂量组 | 6.55 ± 0.89 ^{##} | 24.08 ± 5.80 ^{##} |

注: 与假手术组比较, $\Delta\Delta P < 0.01$; 与模型组比较, $\# P < 0.05$, $\#\# P < 0.01$

($P < 0.01$), 提示 SPID 大鼠模型建模成功。与模型组比较, 试药高剂量组与中药阳性对照组一样, 大鼠血液流变学的各项指标 (高切、中切、低切、血浆黏度、红细胞压积) 均显著性降低, 差异具有统计学意义 ($P < 0.01$), 说明试药高剂量组均能降低盆腔炎性疾病后遗症大鼠血液流变学的各项指标。详见表 3。

差异具有统计学意义 ($P < 0.05$, $P < 0.01$), 提示建模成功。试药高、中、低剂量组与中药阳性对照组一样, 其大鼠子宫组织病理形态的分值均比与模型组显著降低, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$, $P < 0.01$), 说明试药高、中、低剂量组均能降低 SPID 模型大鼠的子宫组织病理形态的分值, 改善子宫病变。化药阳性对照组与模型组比较, 除腔壁结构改变评分外, 大鼠子宫其余病理指标均无显著性差异 ($P > 0.05$)。详见表 4。

表4 盆腔炎性疾病后遗症大鼠子宫组织病理形态的评分 ($\bar{x} \pm s, n=10$, 分)

Tab. 4 Grades of pathological morphology of uterine tissue in rats with sequelae of pelvic inflammatory disease ($\bar{x} \pm s, n=10$, score)

| 组别 | 宫腔粘连或扩张 | 腔壁结构改变 | 内膜充血水肿 | 上皮变性坏死 | 上皮细胞增生 | 炎症细胞浸润 |
|---------|---------------------------|---------------------------|-------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|
| 空白对照组 | 0.90 ± 0.74 ^{##} | 0.40 ± 0.52 ^{##} | 0.70 ± 0.67 | 0.50 ± 0.53 ^{##} | 0.70 ± 0.67 [#] | 1.10 ± 0.32 ^{##} |
| 假手术组 | 0.90 ± 0.32 ^{##} | 0.60 ± 0.52 ^{##} | 0.70 ± 0.67 | 0.80 ± 0.42 [#] | 0.70 ± 0.67 [#] | 1.30 ± 0.48 [#] |
| 模型组 | 1.80 ± 0.42 ^{△△} | 1.50 ± 0.53 ^{△△} | 1.10 ± 0.32 | 1.40 ± 0.70 [△] | 1.40 ± 0.52 [△] | 1.80 ± 0.42 [△] |
| 化药阳性对照组 | 1.29 ± 0.49 | 1.00 ± 0.00 [#] | 0.71 ± 0.76 | 1.29 ± 0.76 | 0.86 ± 1.07 | 1.43 ± 0.53 |
| 中药阳性对照组 | 1.00 ± 0.48 ^{##} | 0.60 ± 0.52 ^{##} | 1.00 ± 0.82 | 0.70 ± 0.48 [#] | 0.80 ± 0.63 [#] | 1.20 ± 0.42 ^{##} |
| 试药高剂量组 | 1.00 ± 0.67 ^{##} | 0.30 ± 0.48 ^{##} | 1.00 ± 0.47 | 0.40 ± 0.70 ^{##} | 0.20 ± 0.42 ^{##} | 1.40 ± 0.52 |
| 试药中剂量组 | 1.50 ± 0.53 [△] | 0.40 ± 0.52 ^{##} | 1.20 ± 0.42 | 0.50 ± 0.71 ^{##} | 0.70 ± 0.48 [#] | 1.30 ± 0.48 [#] |
| 试药低剂量组 | 1.50 ± 0.71 [△] | 0.60 ± 0.52 ^{##} | 1.00 ± 0.47 | 0.70 ± 0.48 [#] | 1.00 ± 0.82 | 1.30 ± 0.48 [#] |

注：与假手术组比较，[△] $P < 0.05$, ^{△△} $P < 0.01$ ；与模型组比较，[#] $P < 0.05$, ^{##} $P < 0.01$

3.4 对SPID大鼠子宫组织病理形态的影响 由图1~2可见，空白对照组、假手术组大鼠子宫组织均未见明显异常。模型组主要病变为大鼠子宫内膜肌层与黏膜层结构紊乱、分层不清，大多数可见宫腔粘连或扩张、内膜有轻微充血水肿、上皮细胞变

性坏死脱落、上皮细胞轻微增生、黏膜下层大量炎症细胞浸润等病变，基本符合临床SPID病变特征。试药高、中、低剂量组与中药阳性对照组基本一样，主要病变为子宫内膜有轻微充血水肿，呈量效关系。

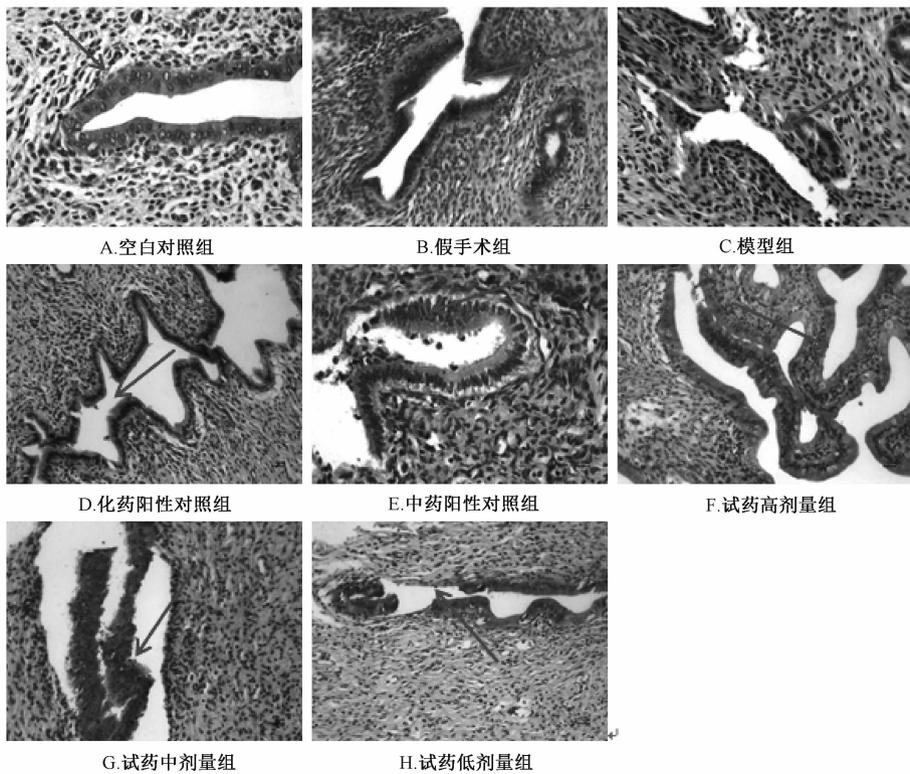


图1 壮药白金颗粒给药后大鼠子宫形态变化的HE染色图 (HE, ×200)

Fig. 1 HE staining images of the uterine morphology changes of rats underwent Zhuang medicine Baijin Granules (HE, ×200)

4 讨论

现代医学认为，SPID主要由诱发病原微生物上行感染的因素所致，临床多使用2种以上抗生素或皮质激素治疗。由于长期使用抗生素、皮质激素

会导致耐药性以及毒副作用，且慢性炎症会导致组织充血水肿、盆腔脏器炎性粘连等而影响药物吸收渗透，使得病情反复，不能彻底治愈，后期多转求中药民族药治疗^[8]，其可清热解毒、活血化瘀，

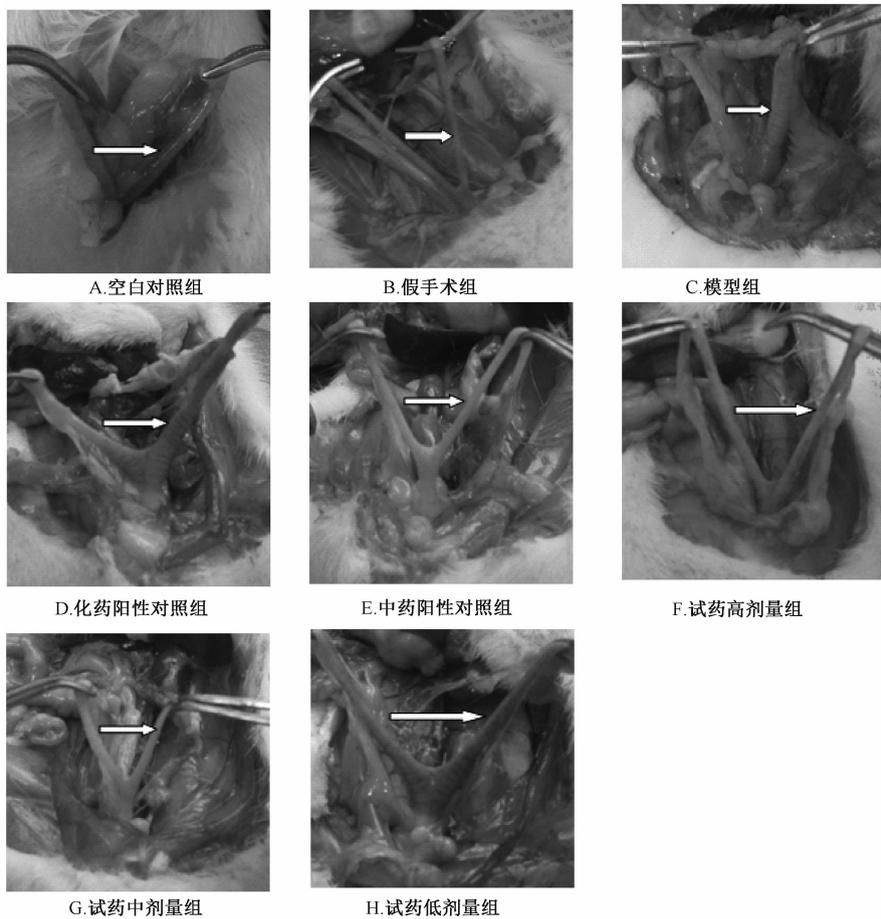


图2 壮药白金颗粒给药后大鼠子宫形态图

Fig. 2 Images of the uterine morphology of rats underwent Zhuang medicine Baijin Granules

疗效显著，不良反应少。壮药白金颗粒原汤剂在壮医临床中用于治疗“咪花肠”病，疗效明显，其颗粒治疗 SPID 有显著效果，开发应用前景广阔。

由于机械损伤加细菌感染的造模方法感染率高，病变均一，致炎途径、病理表现和病变机制比单纯细菌感染致炎或单纯机械损伤致炎更接近人类 SPID 的发生^[9-10]，因此，本实验采用该方法建立大鼠模型。结果显示，所诱发的大鼠 SPID 模型符合相关病理特点。

当机体发生急、慢性炎症反应时，血液中白细胞总数、中性粒细胞数常会发生相应的改变（如细胞数增加等），因此，白细胞总数、中性粒细胞数所占的百分比常可反映出不同程度炎症的病理变化^[11]。本实验结果显示，试药高、中、低剂量组均能显著降低 SPID 大鼠的白细胞数和中性粒细胞数，这可能与该处方所含药材具有抗炎抑菌、调节免疫、抗氧化、抗肿瘤等作用有关。另外，中药阳性对照药对 SPID 模型大鼠子宫炎症有良好的抑制

作用，而化药阳性对照药却无此作用，且白细胞数与中性粒细胞数显著升高，可能是由于化药阳性药属于糖皮质激素，可抑制机体的免疫功能，长期应用或大剂量应用可诱发感染或加重感染，使体内潜在的感染灶扩散或静止感染灶复燃^[12]，导致大鼠免疫力下降。

现代药理学研究发现，活血化瘀药、清热解毒药除了有抗炎、抑菌作用外，也有抑制红细胞及血小板聚集、降低血浆黏度的作用，从而促进血液循环，改善盆腔瘀血状态。壮医理论认为，气血运行瘀滞不畅，道路不通，是引起“咪花肠”病的病因，这与西医血液流变学有一定的关系。其中血液黏度是血液流变学检查中最重要的指标之一，是反映血液流变性的综合指标^[13-14]。当促炎性细胞因子刺激机体时，局部血液动力学和流变学可发生改变，血液流变学各项指标（高切、中切、低切、血浆黏度等）高于正常值，引起机体血液循环障碍，使血液呈现出“黏、浓、凝、聚”状态^[15]。

本实验研究结果显示, 试药能降低 SPID 模型的血液流变学各项指标, 这可能是试药主要通过作用于火路、龙路在体表的网结, 疏通火路、龙路之瘀滞, 恢复天、地、人三气的同步运行, 从而达到治疗 SPID 的目的。

壮药白金颗粒的主要成分是白背叶根和金刚刺, 两者都是为广西民间常用壮药材, 壮医药理论认为, 其具有调火路、除湿毒、祛风毒、清热毒之功效, 用于肉扭(淋证)、隆白呆(带下)、子宫下垂、子宫肌瘤、诺吟尹(筋骨酸痛)等^[16]。本实验证明, 该药能抑制大鼠 SPID 模型子宫腔壁粘连或扩张及腔壁结构改变, 促进其病变上皮细胞增生修复, 减轻炎症细胞浸润, 使损伤子宫恢复, 这可能与白背叶根和金刚刺具有活血化瘀、清热解毒的药理作用有关。实验结果提示, 化药阳性药对该模型大鼠子宫病理影响不明显, 其原因有待加大样本量后作进一步探讨。

5 结 论

壮药白金颗粒能有效抑制 SPID 大鼠的白细胞数和中性粒细胞数的升高, 改善 SPID 大鼠血液“浓、黏、凝、聚”的状态, 促进血液循环和微循环, 并加速损伤子宫恢复。因此, 它对大鼠 SPID 模型有理想的治疗作用, 可为进行下一步应用研究提供实验依据。

致谢 本工作得到广西卫生厅、科技厅、教育厅的经费资助; 各项血液指标的检测得到了广西中医药大学仁爱分院检验科大力支持; 大鼠子宫组织病理形态的分析得到了广西锐赛生物公司的协助。在此, 一并感谢。

参 考 文 献:

[1] 刘美芳. 盆炎方对盆腔炎性疾病后遗症大鼠模型血清 IL-6、

IL-8、IL-10 的影响[D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2014.

[2] 黄汉儒. 中国壮医学[M]. 南宁: 广西民族出版社, 2000: 341-353.

[3] 赵俊娟, 裴 颖. 慢性盆腔炎患者血液流变学指标的变化[J]. 中国血液流变学杂志, 2001, 11(2): 128-140.

[4] 鲁耀邦, 屈金艳, 郭建生, 等. 妇科千金片对急性盆腔炎大鼠子宫、卵巢 TNF- α 、IL-2 mRNA 转录水平的影响[J]. 中成药, 2012, 34(1): 29-32.

[5] 史凯凯, 段德华, 杨 静. 败酱复方对混合菌液所致大鼠慢性盆腔炎的治疗作用[J]. 数理医药学杂志, 2006, 19(2): 169-171.

[6] 冯书梅, 孙维峰. 慢性盆腔炎动物模型子宫病理学改变与血流变学关系[J]. 临床与实验病理学杂志, 2011, 27(5): 484-485.

[7] 刘志为, 李晋芳. 妇炎康丸治疗慢性盆腔炎的实验研究[J]. 海峡药学, 2008, 20(3): 40-43.

[8] 向海燕, 侯连兵, 黄嗣航, 等. 金刚藤分散片对大鼠慢性盆腔炎的药效学研究[J]. 中药材, 2007, 30(4): 449-452.

[9] 陈 明. 中药治疗慢性盆腔炎的药效学实验研究概述[J]. 中医药临床杂志, 2008, 20(2): 202-204.

[10] 刘国生, 王桐生, 龙子江, 等. 盆腔炎冲剂对大鼠慢性盆腔炎模型的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2004, 10(3): 24-26.

[11] 陈慰峰. 医学免疫学[M]. 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 23.

[12] 周刚徐, 伟 邢, 汉 学. 糖皮质激素的合理使用[J]. 中外健康文摘, 2010, 9(10): 404.

[13] 陆 勤, 赵翠英. 盆腔炎血液流变学变化及临床意义[J]. 江苏中医, 1998, 19(12): 12-13.

[14] 汪明德, 叶芳建, 林亚平, 等. 盆宁颗粒对盆腔炎模型鼠血液流变学和镇痛作用的影响[J]. 中华中医药学刊, 2012, 30(8): 1719-1722.

[15] 冯书梅. 慢性逐瘀汤治疗慢性盆腔炎临床疗效及动物实验研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2011.

[16] 韦浩明, 蓝日春, 滕红丽. 中国壮药材[M]. 南宁: 广西民族出版社, 2010: 29.