

## 散结灵胶囊治疗子宫肌瘤的效应机制

刘丹, 陈霞, 岳枫, 陈会丛, 黄倩, 张晓笛, 张瀚涛, 李晋生, 杜莹洁\*  
(北京中研同仁堂医药研发有限公司, 中药复方新药开发国家工程研究中心, 北京 100079)

**摘要:** **目的** 研究散结灵胶囊治疗子宫肌瘤的效应机制。**方法** 采用长期外源性雌激素、孕激素肌肉注射复制大鼠子宫肌瘤模型; 采用肾上腺素法复制大鼠急性血瘀模型; 采用醋酸扭体法复制小鼠疼痛模型, 综合评价散结灵胶囊治疗子宫肌瘤的药效学作用特点和效应机制。**结果** 散结灵胶囊可显著降低子宫肌瘤模型大鼠子宫和卵巢脏器系数, 下调血清中雌二醇(E2)和催乳素(PRL)水平, 改善子宫肌纤维明显的增生肥大、肌层增厚、肌纤维排列紊乱、内膜腺体数量增多、中性粒细胞浸润等病理改变; 明显改善急性血瘀模型大鼠全血的低切变率, 延长凝血酶原时间(PT), 降低血浆中的纤维蛋白原(FIB)含量; 显著抑制醋酸致小鼠腹腔疼痛刺激的扭体反应潜伏期和扭体次数。**结论** 散结灵胶囊对鼠类具有较好的改善子宫肌瘤病变、活血化瘀、镇痛作用。

**关键词:** 散结灵胶囊; 子宫肌瘤; 效应机制

中图分类号: R285.5

文献标志码: A

文章编号: 1001-1528(2018)08-1676-06

doi:10.3969/j.issn.1001-1528.2018.08.002

## Efficacy and mechanism evaluation of Sanjieling Capsules on uterine fibroids

LIU Dan, CHEN Xia, YUE Feng, CHEN Hui-cong, HUANG Qian, ZHANG Xiao-di,  
ZHANG Han-tao, LI Jin-sheng, DU Ying-jie\*

(National Engineering Research Center for R&D of TCM Multi-ingredient Drugs, Beijing Zhongyan Tongrentang Medicine R&D Co., Ltd., Beijing 100079, China)

**ABSTRACT: AIM** To evaluate the efficacy and mechanism of Sanjieling Capsules on uterine fibroids. **METHODS** The rat models of uterine fibroids induced by long-term intramuscular injection of artificial estrogen and progesterone, as well as epinephrine-based rat models of acute blood stasis and acetic acid-based mouse models of pain were prepared for a comprehensive evaluation of the pharmacodynamic effect and mechanism of Sanjieling Capsules in the treatment of uterine fibroids. **RESULTS** The intervention of Sanjieling Capsules resulted in significantly reduced uterus and ovary coefficient, decreased serum levels of E2 and PRL, and obviously improved uterine myofibrotic hyperplasia, thickening of muscular layer, adenomyosis, overly developed endometrial glands, and infiltration of neutrophils; significantly improved low shear rate of whole blood, prolonged prothrombin time (PT), and decreased plasmatic fibrinogen content (FIB) in rat models of acute blood stasis. The latency and frequency of torsional response to acetic acid-induced abdominal pain were significantly inhibited in mice. **CONCLUSION** Sanjieling Capsules can effectively manage rodents' uterine leiomyoma, blood stasis and pain. **KEY WORDS:** Sanjieling Capsules; uterine fibroids; efficacy and mechanism

子宫肌瘤是女性生殖器官中最常见的良性肿瘤, 常发生于生育年龄的妇女, 在女性所有良性肿瘤中约占 51.87%<sup>[1]</sup>。临床表现以不规则阴道出血、月经量多、经期延长、腹痛、腰疼为主, 肿瘤

大者可出现压迫症状, 如尿频、排尿困难, 导致贫血和不孕, 严重影响女性生活质量和生育能力。

迄今为止, 子宫肌瘤的病因及发病机制尚不明确。西医大多仍以内分泌、手术治疗为主要措施,

收稿日期: 2018-01-15

作者简介: 刘丹(1985—), 女, 工程师, 从事中药复方新药药理学研究。Tel: (010) 87632553, E-mail: ld851031@sina.com

\*通信作者: 杜莹洁(1979—), 女, 工程师, 从事中药复方新药开发。Tel: (010) 87632553, E-mail: foliumflos@vip.163.com

但相关药物均有恶心、呕吐等明显不良反应，而且每种仅针对某种机制，作用谱较窄，难以形成广泛疗效；手术治疗创伤大，有一定复发率，不易被患者接受。中医药有治法丰富、疗效稳定、毒副作用小等优势，但大多以汤剂为主，煎熬复杂，不易保存，不利于患者长期坚持服用；中成药剂型稳定，药效持久，便于患者携带与服用，故研究治疗子宫肌瘤确切有效的中成药已成为热点。

散结灵胶囊由乳香（醋炙）、没药（醋炙）、五灵脂（醋炙）、地龙、木鳖子、当归、石菖蒲、草乌（甘草银花炙）、枫香脂、香墨组成，具有散结消肿、活血止痛的作用。临床用于阴疽初起、皮色不变、肿硬作痛、瘰疬鼠疮，对子宫肌瘤有一定治疗作用。因此，本实验将研究散结灵胶囊治疗子宫肌瘤的药效学特点及效应机制，为临床合理用药提供实验依据。

## 1 材料

1.1 动物 SPF级SD大鼠，雌性，体质量180~200 g，购自北京维通利华实验动物技术有限公司，许可证号SCXK（京）2012-0004；SPF级SD大鼠，雄性，体质量180~200 g，购自中国食品药品检定研究院，许可证号SCXK（京）2009-0017；SPF级ICR小鼠，体质量18~20 g，购自北京维通利华实验动物技术有限公司，许可证号SCXK（京）2012-0001。

1.2 试药 散结灵胶囊（北京同仁堂科技发展股份有限公司制药厂，批号13161496）；米非司酮（北京紫竹药业有限公司，批号43091512）；桂枝茯苓胶囊（江苏康缘药业股份有限公司，批号130515）；复方丹参片（北京同仁堂科技发展股份有限公司制药厂，批号14120044）；阿司匹林泡腾片（阿斯利康制药有限公司，批号1003001）；苯甲酸雌二醇（阿拉丁化学试剂公司，批号45131）；黄体酮注射液（上海通用药业股份有限公司，批号130703）；雌二醇（E2）、孕酮（P）、催乳素（PRL）放免试剂盒（北京北方生物技术研究所，批号20140620）；盐酸肾上腺素注射液（天津药业集团新郑股份有限公司，批号130712）；凝血酶原时间（PT）、纤维蛋白原（FIB）测定试剂盒（北京世帝科学仪器有限公司，批号STY20101-6913、STY20401-57）。

1.3 仪器 XH6080放免仪（西安核仪厂）；BT-300血液流变测试仪（北京博莱特通科技有限公司）；LG-PABER-I血小板聚集凝血因子分析仪

（北京世帝科学仪器公司）。

## 2 方法

2.1 给药剂量确定 散结灵胶囊的人临床用量为3.6 g/d，为中剂量，上、下再各设1个剂量，分别为中剂量的2、1/2倍，按照动物与人体表面积等效剂量折算，大鼠0.720、0.360、0.180 g/kg，以及小鼠1.08、0.54、0.27 g/kg分别为散结灵胶囊高、中、低剂量；桂枝茯苓胶囊的人临床用量为2.79 g/d，折算成大鼠为0.279 g/kg；米非司酮的人临床用量为0.012 5 g/d，折算成大鼠为0.001 25 g/kg；复方丹参片的人临床用量为2.88 g/d，折算成大鼠为0.288 g/kg；阿司匹林泡腾片的人临床用量为2.0 g/d，折算成小鼠为0.30 g/kg。

2.2 散结灵胶囊对子宫肌瘤大鼠的影响考察 SD大鼠随机分为7组，每组15只，分别为空白组，模型组，米非司酮组，桂枝茯苓胶囊组，散结灵胶囊高、中、低剂量组。除空白组外，其余各组大鼠后肢外侧肌肉注射苯甲酸雌二醇[0.5 mg/(kg·d)]，3次/周，12周后加注黄体酮注射液（5 mg/kg），2次/周，连续4周，制备大鼠子宫肌瘤模型<sup>[2]</sup>；空白组注射等量的无菌玉米油。

于造模成功后，散结灵胶囊高、中、低剂量组分别灌胃给予相应药物0.720、0.360、0.180 g/kg，米非司酮组灌胃给予相应药物0.001 25 g/kg，桂枝茯苓胶囊组灌胃给予相应药物0.279 g/kg，空白组、模型组灌胃给予等体积蒸馏水，均1次/d，连续60 d。末次给药结束后，大鼠腹腔注射戊巴比妥钠（50 mg/kg）麻醉，腹主动脉取血，离心制备血清，放射免疫法测定血清中雌二醇（E2）、孕酮（P）、催乳素（PRL）水平。再取大鼠子宫和卵巢，称定质量，计算两者脏器系数（脏器湿重/动物体质量×100%），并将子宫置于4%多聚甲醛中固定，石蜡包埋，切片，HE染色，光镜下观察其组织形态学变化。

2.3 散结灵胶囊对肾上腺素致大鼠急性血瘀的影响考察 SD大鼠随机分为6组，每组12只，分别为空白组，模型组，复方丹参片组，散结灵胶囊高、中、低剂量组。复方丹参片组灌胃给予相应药物0.288 g/kg，散结灵胶囊高、中、低剂量组分别灌胃给予相应药物0.720、0.360、0.180 g/kg，空白组、模型组灌胃给予等体积蒸馏水，均1次/d，连续7 d。除空白组外，各组在末次给药后30 min多点皮下注射肾上腺素（0.6 mg/kg）以制备大鼠

急性血瘀模型<sup>[3]</sup>；空白组皮下注射等量生理盐水，给药后禁食，第8天各组大鼠腹腔注射戊巴比妥钠(50 mg/kg)麻醉，腹主动脉取血，取1.5 mL，加0.1 mL 1%肝素抗凝，测定全血黏度；取4.5 mL，加3.28%枸橼酸钠(9:1)抗凝，离心取血浆，测定血浆凝血酶原时间(PT)和纤维蛋白原(FIB)含量。

2.4 散结灵胶囊对小鼠醋酸腹腔疼痛刺激反应的影响考察 ICR小鼠随机分为5组，每组12只，分别为模型组，阿司匹林泡腾片组，散结灵胶囊高、中、低剂量组。阿司匹林泡腾片组灌胃给予相应药物0.30 g/kg，散结灵胶囊高、中、低剂量组分别灌胃给予相应药物1.08、0.54、0.27 g/kg，模型组灌胃给予等体积蒸馏水，均1次/d，连续

5 d。于末次给药后1 h，小鼠腹腔注射0.7%冰醋酸生理盐水溶液0.2 mL，观察它们在15 min内出现扭体反应的次数及扭体反应潜伏期(从腹腔注射冰醋酸至首次出现扭体反应所需时间)<sup>[4]</sup>。

2.5 统计学分析 通过SPSS 17.0软件进行处理，数据以( $\bar{x} \pm s$ )表示，数据先作方差齐性检验，方差齐者，采用One-Way ANOVA法进行组间比较；方差不齐者，采用t'检验进行组间比较。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

### 3 结果

#### 3.1 散结灵胶囊对子宫肌瘤大鼠的影响

3.1.1 脏器系数 表1显示，与模型组比较，各给药组两者脏器系数均较模型组显著降低( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ )。

表1 散结灵胶囊对大鼠脏器系数的影响( $\bar{x} \pm s$ )

Tab. 1 Effects of Sanjieling Capsules on rat organs coefficients ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	剂量/(g·kg <sup>-1</sup> )	动物数/只	子宫脏器系数	卵巢脏器系数
空白组	—	15	0.198 ± 0.042 **	0.037 ± 0.011 *
模型组	—	15	0.272 ± 0.050	0.046 ± 0.011
米非司酮组	0.001 25	14	0.212 ± 0.048 **	0.034 ± 0.008 **
桂枝茯苓胶囊组	0.279	14	0.229 ± 0.074 *	0.034 ± 0.015 **
散结灵胶囊高剂量组	0.720	13	0.213 ± 0.042 **	0.032 ± 0.007 **
散结灵胶囊中剂量组	0.360	12	0.222 ± 0.048 *	0.033 ± 0.008 **
散结灵胶囊低剂量组	0.180	13	0.233 ± 0.051 *	0.037 ± 0.011 *

注:与模型组比较,\* $P < 0.05$ ,\*\* $P < 0.01$

3.1.2 血清P、E2、PRL水平 表2显示，与空白组比较，模型组E2、PRL水平显著升高( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ )，而P水平无显著变化( $P >$

0.05)；与模型组比较，散结灵胶囊高、中剂量组E2、PRL水平显著降低( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ )。

表2 散结灵胶囊对大鼠血清中P、E2、PRL水平的影响( $\bar{x} \pm s$ )

Tab. 2 Effects of Sanjieling Capsules on rat serum levels of P, E2 and PRL ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	剂量/(g·kg <sup>-1</sup> )	动物数/只	P/(ng·mL <sup>-1</sup> )	E2/(pg·mL <sup>-1</sup> )	PRL/(IU·mL <sup>-1</sup> )
空白组	—	15	2.38 ± 1.59	14.51 ± 8.59 *	149.99 ± 41.45 **
模型组	—	15	2.35 ± 1.45	23.01 ± 11.20	203.93 ± 38.96
米非司酮组	0.001 25	13	2.03 ± 0.81	16.26 ± 4.10 *	158.29 ± 39.27 **
桂枝茯苓胶囊组	0.279	13	2.32 ± 1.80	15.08 ± 8.70 *	156.31 ± 42.85 **
散结灵胶囊高剂量组	0.720	13	2.22 ± 1.18	15.77 ± 6.43 *	158.91 ± 26.16 **
散结灵胶囊中剂量组	0.360	12	2.28 ± 1.08	16.36 ± 3.88 *	165.24 ± 44.45 *
散结灵胶囊低剂量组	0.180	13	1.72 ± 0.68	18.17 ± 6.30	177.74 ± 53.73

注:与模型组比较,\* $P < 0.05$ ,\*\* $P < 0.01$

3.1.3 子宫组织病理变化(病理指标评分标准见文献[5])图1显示，模型组大鼠子宫肌纤维呈明显的增生肥大，肌层明显增厚(表3)，肌纤维排列紊乱，呈编织状，出现穿插现象，内膜腺体数量增多，部分腺体形态不规则，有扩张或扭曲现象，腺体上皮细胞呈单层或复层立方或柱状，部分有明显的中性粒细胞浸润等明显的子宫肌瘤病理变化。与模型组比较，米非司酮组、桂枝茯苓胶囊组可显著减轻子宫肌瘤模型大鼠病理变化程度；散结

灵胶囊组对其也有显著改善作用，并且可降低子宫平滑肌纤维病变程度积分(表4)。

3.2 散结灵胶囊对肾上腺素致大鼠急性血瘀的影响

3.2.1 全血黏度 表5显示，与模型组比较，复方丹参片组、散结灵胶囊组在低切变率(1/s)下，散结灵胶囊低剂量组在高切变率(180/s)下均可显著降低大鼠全血黏度( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ )。

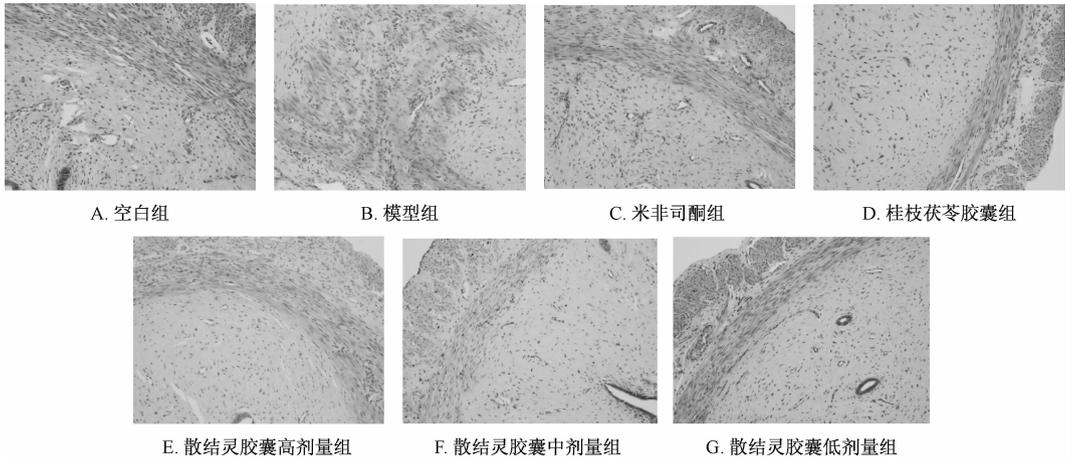


图1 大鼠子宫组织病理变化 (HE, ×200)

Fig. 1 Pathological changes of rat uterus tissues (HE, ×200)

表3 散结灵胶囊对大鼠子宫平滑肌纤维厚度的影响 ( $\bar{x} \pm s$ )

Tab. 3 Effects of Sanjieling Capsules on the thickness of rat uterine smooth muscle fibers ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	动物数/只	平均厚度/ $\mu\text{m}$	最大厚度/ $\mu\text{m}$
空白组	13	165.04 ± 41.85	312.21 ± 65.05
模型组	14	197.56 ± 50.24	472.82 ± 105.43
米非司酮组	11	149.69 ± 33.39 **	318.67 ± 62.70 **
桂枝茯苓胶囊组	13	149.41 ± 36.33 **	342.87 ± 89.49 **
散结灵胶囊高剂量组	13	150.90 ± 26.90 **	364.81 ± 72.88 **
散结灵胶囊中剂量组	11	155.38 ± 42.33 **	383.46 ± 127.08 *
散结灵胶囊低剂量组	12	137.24 ± 36.01 **	367.90 ± 108.72 **

注:与模型组比较, \*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$

表4 散结灵胶囊对大鼠子宫平滑肌纤维病变程度积分的影响 ( $\bar{x} \pm s$ )

Tab. 4 Effects of Sanjieling Capsules on scores of pathological change degree of rat uterine smooth muscle fibers ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	动物数/只	增生肥大程度积分/分	排列紊乱程度积分/分	穿插程度积分/分
空白组	15	1.32 ± 0.19 **	1.34 ± 0.20 **	1.30 ± 0.24 **
模型组	15	2.86 ± 0.43	2.79 ± 0.52	2.79 ± 0.45
米非司酮组	15	2.80 ± 0.74	2.63 ± 0.76	2.59 ± 0.81 **
桂枝茯苓胶囊组	14	2.48 ± 0.48 *	2.32 ± 0.59 *	2.30 ± 0.71 **
散结灵胶囊高剂量组	13	2.12 ± 0.45 **	1.81 ± 0.40 **	1.63 ± 0.43 **
散结灵胶囊中剂量组	12	2.51 ± 0.28 *	2.29 ± 0.60 *	2.29 ± 0.60 **
散结灵胶囊低剂量组	13	2.46 ± 0.42 *	1.34 ± 0.20 **	1.90 ± 0.27 **

注:与模型组比较, \*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$

表5 散结灵胶囊对大鼠全血黏度的影响 ( $\bar{x} \pm s$ )

Tab. 5 Effects of Sanjieling Capsules on rat whole blood viscosity ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	剂量/( $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ )	动物数/只	全血黏度/( $\text{mPa} \cdot \text{s}^{-1}$ )		
			180/s	30/s	1/s
空白组	—	12	3.44 ± 0.35 **	4.84 ± 1.02 **	14.50 ± 7.16 **
模型组	—	11	4.54 ± 0.55	7.50 ± 1.57	39.00 ± 24.66
复方丹参片组	0.288	11	4.50 ± 0.31	7.09 ± 0.74	27.83 ± 11.59 *
散结灵胶囊高剂量组	0.720	11	4.58 ± 0.16	7.26 ± 0.44	23.13 ± 3.09 **
散结灵胶囊中剂量组	0.360	12	4.82 ± 0.32	7.65 ± 0.67	27.72 ± 7.41 *
散结灵胶囊低剂量组	0.180	12	4.92 ± 0.39 *	8.00 ± 0.93	28.34 ± 6.75 *

注:与模型组比较, \*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$

3.2.2 PT、FIB 表6显示,与模型组比较,散结灵胶囊高剂量组能显著延长PT ( $P < 0.05$ ),显著

降低FIB含有量 ( $P < 0.05$ )。

表6 散结灵胶囊对大鼠血浆PT、FIB影响 ( $\bar{x} \pm s$ )  
Tab. 6 Effects of Sanjieling Capsules on rat plasmatic PT and FIB ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	剂量/(g·kg <sup>-1</sup> )	动物数(PT)/只	PT/s	动物数(FIB)/只	FIB/(g·L <sup>-1</sup> )
空白组	—	12	21.43 ± 2.74 **	11	2.39 ± 0.21 **
模型组	—	12	17.38 ± 4.23	11	5.27 ± 0.51
复方丹参片组	0.288	12	18.07 ± 1.63	12	4.90 ± 0.69
散结灵胶囊高剂量组	0.720	11	20.58 ± 4.26 *	10	4.74 ± 0.63 *
散结灵胶囊中剂量组	0.360	12	18.35 ± 1.59	12	5.48 ± 0.48
散结灵胶囊低剂量组	0.180	12	18.73 ± 1.49	12	5.34 ± 0.49

注:与模型组比较,\*P<0.05,\*\*P<0.01

3.3 散结灵胶囊对小鼠醋酸腹腔疼痛刺激反应的影响 表7显示,与模型组比较,阿司匹林泡腾片组、散结灵胶囊组均可显著减少小鼠扭体次数

(P<0.01);阿司匹林泡腾片组及散结灵中、低剂量组可显著延长小鼠扭体反应潜伏期(P<0.05,P<0.01)。

表7 散结灵胶囊对小鼠扭体反应的影响 ( $\bar{x} \pm s$ )

Tab. 7 Effects of Sanjieling Capsules on mouse writhing reactions ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	剂量/(g·kg <sup>-1</sup> )	动物数/只	扭体次数/次	扭体反应潜伏期/s
模型组	—	12	55.08 ± 12.41	185.00 ± 25.91
阿司匹林泡腾片组	0.30	12	27.92 ± 5.82 **	272.33 ± 58.28 **
散结灵胶囊高剂量组	1.08	12	23.58 ± 8.15 **	235.00 ± 52.69
散结灵胶囊中剂量组	0.54	12	29.83 ± 9.70 **	242.58 ± 78.49 *
散结灵胶囊低剂量组	0.27	12	28.67 ± 12.06 **	258.50 ± 79.36 **

注:与模型组比较,\*P<0.05,\*\*P<0.01

#### 4 讨论

中医认为,子宫肌瘤属于“癥瘕”的范畴,由于机体正气不足,风寒湿热之邪内侵,或情志内伤、房室所伤、饮食不节,而致脏腑功能紊乱,气机从而被滞,瘀血、痰饮、湿浊等有形之邪停聚下腹胞宫,久积而成该症,其主要病因病机可归纳为气滞血瘀、痰湿瘀结、湿热瘀阻、肾虚血瘀等<sup>[6-7]</sup>。由此可见,瘀血内阻是子宫肌瘤病机关键,中医治疗大多以活血化瘀、软坚散结为主。

散结灵胶囊是北京同仁堂科技股份有限公司的中药品种,由《外科正宗》中的小金丹方加减而来,以其散结之效而命名。方中乳香、没药、五灵脂活血祛瘀,消肿定痛;枫香脂调气血,消痈疽;草乌逐寒湿,通经络,开顽痰;当归、石菖蒲、地龙温经养血,开通经络;木鳖子祛皮里膜外凝结之痰毒,消结肿,恶疮;香墨消肿化瘀,全方配伍专以行散,共奏散结消肿、活血止痛之功,大多用于治疗阴疽初起,皮色不变,肿硬作痛,瘰疬鼠疮等。乳香、没药、当归、五灵脂、地龙等是中医活血化瘀的代表药材,其中没药可缩小子宫肌瘤体积,改善子宫动脉血流<sup>[8]</sup>;当归具有抗雌激素样作用,可抑制子宫平滑肌组织增生<sup>[9-10]</sup>。

现代医学研究发现,子宫肌瘤是具有雌激素受体(ER)和孕激素受体(PR)的甾体激素依赖性肿瘤,这2种受体在其发生发展中均起到关键作

用,由于子宫肌瘤中两者mRNA及其蛋白表达均高于周围正常肌组织<sup>[11-13]</sup>,故其生物效应强于正常子宫肌层。有研究表明,子宫肌瘤患者的血清催乳素(PRL)水平明显高于正常人群,子宫肌瘤组织局部PRL浓度、PRL受体及其mRNA水平均显著高于周围正常子宫肌组织。目前认为它可能是通过局部自分泌/旁分泌途径与局部各种因子相互作用,从而促进子宫肌瘤发生和发展<sup>[14]</sup>。

本实验选择雌激素、孕激素联合应用建立子宫肌瘤大鼠模型,该模型成熟稳定,与人类子宫肌瘤发病原因吻合,更易于观察相关药物的预防与治疗作用。结果发现,散结灵胶囊能显著降低大鼠子宫和卵巢脏器系数,改善大鼠子宫肌纤维明显增生肥大、肌层明显增厚、肌纤维排列紊乱、内膜腺体数量增多、中性粒细胞浸润等病理现象,提示它在一定程度上可抑制子宫平滑肌厚度增加,改善子宫肌瘤病理组织学病变。同时,散结灵胶囊还能明显降低大鼠血清中E2、PRL水平,但对血清P水平无明显改变,表明它能有效拮抗动物体内雌激素水平增高,抑制子宫肌瘤生长,改善子宫肌瘤症状,从而达到治疗该疾病的作用。

已有研究表明,子宫肌瘤患者血液处于黏聚状态,流动性降低,可能有血瘀存在<sup>[15]</sup>。中医治疗子宫肌瘤大多从病机关键入手,在活血化瘀的基础上行软坚散结消癥、补虚散结消癥、祛痰消痛或清

热养阴消愈<sup>[16]</sup>。本实验发现,散结灵胶囊能明显改善急性血瘀模型大鼠全血低切变率,延长凝血酶原时间(PT),降低血浆中的纤维蛋白原(FIB)含量,体现出较好的活血化瘀作用。

综上所述,散结灵胶囊具有较好的改善子宫肌瘤病变、活血化瘀、镇痛作用,其中下调血清E2、PRL水平可能是其效应机制的关键环节,具体有待深入研究。

#### 参考文献:

[1] 贾志玲,王娟,郭春燕,等.双模法建立子宫肌瘤动物模型的试验研究[J].内蒙古农业大学学报(自然科学版),2012,33(Z1):18-22.

[2] 王占利,李坤寅,赵颖,等.长期与短期双模法子宫肌瘤大鼠模型制备的比较[J].中医研究,2012,25(5):54-57.

[3] 和岚,蒋文跃,毛腾敏.注射肾上腺素模拟“气滞”复制急、慢性血瘀模型初探[J].中国中西医结合杂志,2004,24(3):244-246.

[4] 徐淑云,卞如濂,陈修.药理实验方法学[M].北京:人民卫生出版社出版,2003:882-883.

[5] 莫蕙,许立,林倩雯,等.消瘤颗粒对子宫肌瘤模型大鼠影响的实验研究[J].中华中医药杂志,2010,25(8):1295-1298.

[6] 韩凤娟,滕杨,王秀霞.中医药治疗子宫肌瘤临床研究进展[J].中医药导报,2014,20(16):51-54.

[7] 杨晓乐,时燕萍.中医药干预子宫肌瘤实验的最新概况[J].中医药导报,2014,20(1):103-104.

[8] 孙宗庆.苍砂白芥汤治疗痰瘀互结型子宫肌瘤的临床研究[D].广州:广州中医药大学,2014.

[9] 陈妮妮.中药治疗子宫肌瘤的证治规律分析及疗效评价的循证研究[D].北京:北京中医药大学,2015.

[10] 李颖.丹七化癥胶囊治疗子宫肌瘤的临床观察及药效学研究[D].天津:天津中医学院,2003.

[11] 王运端,陈利社,张静,等.雌激素受体、孕激素受体与子宫肌瘤生长的关系[J].河北医药,2011,33(7):1051.

[12] 张桂香,赵学东,郑纪宁,等.子宫肌瘤雌激素受体亚型mRNA的表达[J].临床与实验病理学杂志,2005,21(1):77-80.

[13] 封全灵,刘弘扬.孕激素受体和线粒体porin蛋白在子宫肌瘤组织中的表达[J].现代妇产科进展,2013,22(11):897-899.

[14] 郑旭琴,孙敏,刘超.催乳素与人类肿瘤关系的新认识[J].国外医学内分泌学分册,2004,24(2):111-113.

[15] 王莉琳,时燕萍.子宫肌瘤的血液流变学应用探讨[J].中华中医药学刊,2010,28(11):2409-2411.

[16] 李莉,宋静慧.子宫肌瘤治疗研究进展[J].内蒙古医学杂志,2012,44(4):441-445.

## 龟龄帕安丸对帕金森病大鼠神经干细胞移植后中脑黑质 TH、GDNF、Ptx3 表达的影响

常学辉<sup>1</sup>, 张良芝<sup>2\*</sup>, 黎民<sup>1</sup>

(1. 河南中医药大学第二临床医学院, 河南 郑州 450002; 2. 河南中医药大学基础医学院, 河南 郑州 450008)

**摘要:**目的 观察龟龄帕安丸对帕金森病大鼠神经干细胞移植后中脑黑质 TH、GDNF、Ptx3 表达的影响。**方法** 6-羟多巴注射法建立帕金森病模型后,60只造模大鼠随机分为空白对照组,美多芭组,龟龄帕安丸高、中、低剂量组,神经干细胞移植组,各组灌胃给药28d。然后,免疫组化法检测大鼠中脑黑质 TH、GDNF、Ptx3 蛋白表达,原位杂交法检测 TH mRNA 表达。**结果** 与神经干细胞移植组比较,美多芭组、龟龄帕安丸组 TH、GDNF、Ptx3 蛋白及 TH mRNA 表达均显著增加 ( $P < 0.01$ )。**结论** 龟龄帕安丸可增加帕金森病大鼠中脑黑质 TH、GDNF、Ptx3 蛋白表达,可能是其治疗帕金森病的作用机制之一。

**关键词:** 龟龄帕安丸; 帕金森病; 神经干细胞移植; 中脑黑质; TH; GDNF; Ptx3

中图分类号: R285.5

文献标志码: A

文章编号: 1001-1528(2018)08-1681-06

doi:10.3969/j.issn.1001-1528.2018.08.003

收稿日期: 2017-12-25

基金项目: 河南省高等学校重点科研项目 (16A360019)

作者简介: 常学辉 (1975—), 男, 博士, 教授, 从事常见脑病中医防治研究。Tel: 13383865938, E-mail: 13383865938@126.com

\* 通信作者: 张良芝 (1975—), 女, 硕士, 教授, 从事中医杂病防治研究。Tel: 13333865263, E-mail: zlz0721@163.com