

实验研究

新生化汤对大鼠药物流产后出血时间及人体子宫收缩的影响

邱 涛¹ 王锡贞² 王香桂³ 吕圭源² 李万里²

摘要 实验研究表明,新生化汤能缩短米非司酮配伍米索前列醇终止 SD 大鼠早孕后阴道流血时间;对正常或已兴奋的离体人子宫平滑肌具有兴奋作用,这可能是新生化汤缩短米非司酮配伍米索前列醇终止早孕后阴道流血时间的作用机理之一。

关键词 生化汤/治疗应用 子宫收缩/药物作用

80 年代初抗孕激素米非司酮(Mifpristone, 又称 RU₄₈₆)的问世被认为是药物流产领域的一个重大突破。据报道,米非司酮(简称 Mif)配伍前列腺素类药物(PG)抗早孕成功率可达 90%~95%,但孕囊排出后阴道流血时间过长或大出血是 Mif 配伍 PG 终止早孕的一个主要不足。据报道,1 万余名应用 Mif 配伍 PG 终止早孕的妇女中 80 名(0.8%)需刮宫止血,其中 9 人(0.1%)则需输血,与手术流产输血率相似,这使得药物流产尚不能完全代替负压吸宫术。对此,国内外计划生育工作者给予了高度重视。本课题根据药物流产时孕妇特有的生理病理环境,在傅青主生化汤的基础上,结合王锡贞教授的临床体会加减组成了新生化汤。经临床观察,疗效满意,为进一步证实其疗效,我们进行了实验研究。

1 实验材料

1.1 动物:均由浙江省医学科学院动物中心提供,其中,SD 大鼠雌性 69 只(210±11g)、雄性 20 只(300±30g),NIH 雌性小鼠 20 只(20±1g)。以上动物均由浙江中医学院实验动物中心提供饲料和 I 级实验动物房,常规饲养。

1.2 药品:新生化汤用水煎醇沉法制备,大剂量含生药 3.0g/ml,小剂量含生药 1.0g/ml;米非司酮(Mif)由浙江仙居制药厂提供,纯度 99.9%,批号 950623,以麻油稀释为 4mg/ml 备用;米索前列醇(Mis)为中科院上海有机化学研究所刘志昱教授赠送,纯度 98%以上,以少量酒精溶解,麻油稀释为 60μg/ml, -20℃保存;益母草流浸膏由杭州余杭药厂生产,含生药 1g/

ml,批号 950122,用蒸馏水以 9:10 稀释备用;垂体后叶素由上海禾丰制药有限公司生产,批号 940801,规格 10U/ml。

1.3 主要仪器:LMS-2B 型二道生理记录仪(成都仪器厂制造);超级恒温器(上海市实验仪器厂制造)。

2 方法与结果

2.1 新生化汤对药流后大鼠阴道流血时间的影响:成年 SD 大鼠每天 16:00 按雌雄 4:1~2:1 合笼,次日上午 8:00~9:00 检查阴栓或阴道涂片,以见到阴栓或涂片发现精子日为妊娠第 1 天,连续观察 9 天。取妊娠大鼠 40 只,随机分为 5 组。(1)阴性对照组:每只动物均于第 7 天每日予 Mif 10mg/kg 灌胃(ig),连续 3 天,第 8 天起每日加用 Mis 120 μg/kg (ig),连续 3 天(Mif、Mis 剂量均是人日用剂量的 10 倍);(2)阳性对照组:用法同组 1,在第 5 天起加用益母草流浸膏(ig),相当于人日用量的 15 倍,连续 6 天;(3)中药小剂量组:Mif、Mis 用法同组 1,在第 5 天起加用小剂量新生化汤(ig),相当于人日用量的 5 倍,连续 6 天;(4)中药大剂量组:Mif、Mis 用法同组 1,在第 5 天起加用大剂量新生化汤(ig),相当于人日用量的 15 倍,连续 6 天;(5)正常妊娠组:不予任何药物,仅于第 14 天处死后观察妊娠情况,作为计算妊娠抑制率的对照指标。

观察指标:(1)5 组动物均于第 14 天处死,清点胚胎数及死胎情况(包括死胎排出),比较除正常妊娠组外另 4 组的妊娠抑制率(妊娠抑制率=未妊娠动物数/实验动物数×100%);(2)流产后出血时间:将小棉球塞进大鼠阴道,每 24 小时检查一次出血情况。

第 7 天称各组大鼠体重,阴性对照组 9 只,体重 234±17.4g;阳性对照组 7 只,体重 233±15.0g;中药小剂量组 8 只,体重 231±20.2g;中药大剂量组 7 只,体重 237±18.2g;正常妊娠组 9 只,体重 239±18.8g。各组间体重差异无显著性(P 均>0.05),具有可比性。

第 14 天处死所有大鼠。正常妊娠组 9 只大鼠的子宫呈结节状膨大,色红润,胚胎数 12±4 个(3~17 个);另 4 组大鼠的子宫均无结节状膨大和瘀血点,呈未妊娠状态,色淡红。结合用 Mif、Mis 后均有阴道流

1 上海市徐汇区妇幼保健所妇保科,上海市龙华西路 280 弄临 2 号(200232)

2 浙江中医学院

3 浙江省中医院

收稿日期:1998-11-20;修回日期:1999-03-05

血,定为已完全流产。4 组妊娠抑制率均为 100%,无统计学差异。

流产后出血时间比较:阴性对照组 9 只,出血时间 56.0 ± 12.0 小时;阳性对照组 7 只,出血时间 58.3 ± 18.9 小时;中药小剂量组 8 只,出血时间 57.0 ± 12.4 小时;中药大剂量组 7 只,出血时间 41.1 ± 11.7 小时。中药大剂量组和阴性对照组之间比较差异有显著性 ($P < 0.05$)。

2.2 新生化汤对离体人子宫平滑肌收缩的影响:从育龄妇女子宫次切术取得新鲜子宫平滑肌标本,立即浸入林格氏液中,洗净血迹,切成 $2\text{cm} \times 0.2\text{cm} \times 0.2\text{cm}$ 的肌条,将肌条两端用丝线结扎,一端挂于麦氏浴槽挂钩上,另一端与换能器相连,麦氏浴槽内盛满 Genell 改良台式液(含 $\text{NaCl} 8\text{g}$ 、 $\text{KCl} 0.42\text{g}$ 、 $\text{CaCl}_2 0.24\text{g}$ 、 $\text{MgCl}_2 0.005\text{g}$ 、 $\text{NaHCO}_3 1\text{g}$ 、葡萄糖 0.5g 、蒸馏水加至 1000ml),温度保持在 31°C ,不断通入空气。LMS-2B 型二道生理记录仪设定:时间常数(S)DC、灵敏度 $0.5 (25\text{mV}/\text{cm})$ 、滤波 10Hz 。观察以下指标:(1)用药前后子宫收缩的强度、频率、子宫活动力(子宫活动力=收缩强度 $\times$ 频率);(2)对加入垂体后叶素后已兴奋的子宫平滑肌的作用。

结果:(1)对具有正常收缩性的离体人子宫平滑肌的影响,在离体人子宫平滑肌具有正常收缩性的情况下,加入中药小剂量 20 滴。结果显示,中药小剂量提高了离体人子宫平滑肌的收缩强度、频率和子宫活动力;(2)对加入垂体后叶素后已兴奋的子宫平滑肌的作用:给具有正常收缩性的离体人子宫平滑肌加入垂体后叶素 5 滴,使其收缩强度、频率和子宫活动力均升高,然后再加入中药小剂量 20 滴。结果发现,中药小剂量可使已兴奋的平滑肌的收缩强度进一步增加,收缩频率虽减少,但每次收缩持续的时间均延长。

2.3 最大耐受量试验:取 6~8 周龄、体重 $19 \sim 21\text{g}$ NIH 雌性小鼠 20 只,禁食 16 小时(不禁水),予中药大剂量 $0.3\text{ml}/10\text{g}$ 体重,4 小时后再灌胃 1 次,全日总量相当于人每日口服剂量的 180 倍。用药后连续 7 日,严密观察动物反应情况,并记录动物外观、行为活

动、精神状态、食欲(饲料消耗量)、大小便及颜色、皮毛、肤色、呼吸、鼻、眼、口腔有无异常分泌物等情况。

结果,连续观察 7 天,20 只小鼠毛色红润,活泼如常,食欲及二便无特殊,鼻、眼、口腔也无异常分泌物,未出现死亡。

3 讨论

米非司酮配伍前列腺素终止早孕后阴道流血时间过长的原因,目前认为主要有以下几方面因素^[3]:(1)妊娠物残留和/或感染是主要原因。至于妊娠物残留可能与下列因素有关:米非司酮的剂量、用法及其配伍;宫缩乏力;胚囊大小;子宫位置;生育史及体重等。(2)个体及种族差异。(3)子宫内膜修复不良。(4)米非司酮对血凝—纤溶系统的影响。

本课题通过动物实验表明,大剂量新生化汤组的 SD 大鼠终止早孕后的阴道流血时间明显缩短($P < 0.05$)。离体人子宫平滑肌实验证明:新生化汤无论对具有正常兴奋性的离体人子宫平滑肌,还是对已兴奋的离体人子宫平滑肌均具有兴奋作用,这可能是它缩短米非司酮配伍米索前列醇终止早孕的阴道流血时间的作用机理之一。急性毒性试验未见毒性反应。

米非司酮配伍前列腺素终止早孕后阴道出血时间长可归属于中医学产后恶露不绝的范畴。药流后恶露不绝的主要原因是蜕膜残留,这与中医学的瘀血阻滞冲任相吻合。《医学心悟》认为恶露不绝由于:“瘀血停积,阻碍新血,不得归经”。傅青主生化汤是产后祛瘀生新的有效方剂,寓“生新”于“祛瘀”之中。新生化汤全方共 6 味药,系浙江中医学院王锡贞教授秉承傅青主生化汤寓“生新”于“祛瘀”之中的方义,结合药流后孕妇的生理病理特点,结合临床经验,在原方基础上加减而成。对新生化汤的药效及机理尚有待于继续研究。

参考文献

- 1 姚明辉,贡泌燕,陈林爱,等.米索前列醇与米非司酮对早孕大鼠和小鼠的流产作用.新药与临床,1993,12(6):330~332.
- 2 刘昌官,褚军,吴晓云.米索前列醇对大鼠抗早孕药理研究.生殖与避孕,1995,15(1):47~52.
- 3 邱涛.药流后阴道流血时间过长的原因研究进展.中国计划生育学杂志,1998,6(7):329~330.

北京秋海棠文化书社邮购医学图书目录

家庭医疗保健指南 40.00

家庭医学 48.00

现代实用临床药理学 160.00

国家基本药物临床手册 35.00

大内科临床基本功 32.00

大内科急救全书 33.00

诊断学大辞典 68.00

中国药房现代管理 19.00

历代中医名著文库,全套 12 本,中国中医药学会中医药文化研究会主任委员高

文柱主编,中国中医药学会副秘书长李

俊德教授任副主编.全套:1198.00

本草纲目(新校注本)198.00

千金方 128.00

外台秘要方 128.00

医心方 98.00

本草汇精要 98.00

证类本草 88.00

医学实践录(熊树德主编)18.00

临床大本草 78.00

中药药理与临床应用 48.00

中医时辰治疗学 28.00

名老中医谈养生之道(中国中医药学会

副秘书长李俊德主编)18.00

现代针灸全书 98.00

中国驻颜全书 68.00

书法字典 68.00

书法大字典 260.00

五体书法字典 48.00

弘一大师遗墨 68.00

中国集部百科知识(新版)230.00

动物世界 58.00

全国中医执业医师复习指导(3 本)88.00

全国中医助理医师复习指导 72.80

邮购办法:长年邮购,全部免收

邮资。汇款地址:北京市崇文门南羊

市口 23 号北京秋海棠文化书社,邮

编:100062,联系人:何超,电话:

(010)67125819。(广告编号:200001-13)