

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2017.11.015

坤泰胶囊对雌激素、孕激素联合诱发子宫肌瘤大鼠激素水平及相关生长因子的影响

刘笑梅^{*}, 张蕾, 陈桂玲, 姬秀红, 潘立伟, 何霞霞

(天津市南开医院妇产科, 天津市南开区长江道 6 号, 300100)

摘要 目的 探讨坤泰胶囊对围绝经期子宫肌瘤患者的可能作用机制。方法 将 43 只 SD 大鼠随机分为造模组 36 只和空白组 7 只。造模组采用雌孕激素负荷法建立子宫肌瘤大鼠模型。将造模成功的 36 只大鼠随机分为模型组、雌二醇组和坤泰组, 每组 12 只。坤泰组给予坤泰胶囊 0.5 g/(kg·d) 灌胃, 雌二醇组给予戊酸雌二醇片 50 μg/(kg·d) 灌胃, 空白组和模型组给予生理盐水 10 ml/(kg·d) 灌胃。每天 1 次, 连续 30 天。观察大鼠子宫形态和病理组织学变化, 检测血清雌二醇 (E₂)、孕酮 (P) 水平, 对子宫组织雌激素受体 (ER)、孕激素受体 (PR)、碱性成纤维细胞生长因子 (bFGF)、血管内皮生长因子 (VEGF)、转移生长因子 β3 (TGF-β3)、B 淋巴细胞瘤-2 基因相关 X 蛋白 (Bax)、B 淋巴细胞瘤-2 基因 (Bcl-2)、增殖细胞核抗原 (PCNA) 蛋白表达进行半定量分析评分。结果 与正常组比较, 模型组子宫重量、宫颈最大直径、宫体最大直径、子宫系数, 血清 E₂、P 水平, 子宫组织 ER、PR、VEGF、bFGF、TGF-β3、Bcl-2、PCNA 蛋白表达明显增加, Bax 蛋白表达明显下降 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。与模型组比较, 坤泰组及雌二醇组宫颈最大直径、宫体最大直径, 血清 E₂、P 水平, 子宫组织 ER、PR、VEGF、bFGF、TGF-β3 蛋白表达均明显降低, Bax 蛋白表达明显上升 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 且坤泰组宫颈最大直径、宫体最大直径, 血清 E₂、P 水平低于雌二醇组, Bax 蛋白高于雌二醇组 ($P < 0.05$)。结论 坤泰胶囊能抑制子宫肌瘤的生长, 调控雌激素、孕激素及其受体, 抑制相关生长因子, 促进细胞凋亡, 抑制细胞增生可能是其机制之一。

关键词 子宫肌瘤; 坤泰胶囊; 围绝经期综合征; 生长因子; 雌激素; 孕激素

围绝经期综合征指女性 45 ~ 55 岁, 由于卵巢功能减退引起雌激素水平降低引发的潮热盗汗、心烦失眠等症状^[1]。临床多以补充雌激素, 即激素替代疗法治疗围绝经期综合征, 但其对激素依赖性肿瘤患者慎用^[2], 如子宫肌瘤。子宫肌瘤是女性生殖器中最常见的良性肿瘤, 发病机制尚未有定论, 但它作为激素依赖性肿瘤, 患者局部病灶组织持续被高雌激素、孕激素水平刺激一直认为是其主要致病因素之一^[3-4]。另外, 子宫肌瘤好发于 40 ~ 50 岁的围绝经期女性, 其患病率高达 51.2% ~ 60%^[5], 而围绝经期女性本身激素水平波动变化大, 也增大了对子宫肌瘤发生发展的控制难度。我们既往研究发现, 针对围绝经期综合征患者的心理和生理状态方面的症状, 坤泰胶囊具有与低雌激素

疗法相当的疗效, 且对患者的疲乏、头痛等症状, 其疗效优于激素替代疗法^[6-8]。本研究通过对雌激素、孕激素联合诱发子宫肌瘤的雌性大鼠模型用药, 探讨坤泰胶囊对子宫肌瘤的发生发展的影响及可能作用机制, 为临床应用提供实验依据。

1 资料与方法

1.1 动物

选取 7 月龄未孕 SD 系清洁级雌性大鼠 43 只, 体重 (250 ± 7.8) g, 购自中国人民解放军军事医学科学院卫生学环境医学研究所实验动物中心, 实验动物许可证号: SCK-(军) 2009-003 号。

1.2 药物

坤泰胶囊组成: 熟地黄、黄连、白芍、黄芩、阿胶、茯苓, 由贵阳新天药业有限责任公司生产, 批号: 140403。戊酸雌二醇片, 由拜耳医药保健有限公司广州分公司生产, 批号: 108A2。黄体酮注射液(天津金耀氨基酸有限公司, 批号: 0806090)。

基金项目: 天津市卫生局科技基金(2013KZ055)

^{*} 通讯作者: xiaomeiundsvn@163.com; 18698087063

1.3 主要试剂与仪器

雌激素受体 (ER) 单克隆抗体 (批号: 20140420)、孕激素受体 (PR) 多克隆抗体 (批号: 20140421)、增殖细胞核抗原 (PCNA) 单克隆抗体 (批号: 20140309)、B 淋巴细胞瘤 2 基因 (Bcl-2) 多克隆抗体 (批号: 20140316)、B 淋巴细胞瘤 2 基因相关 X 蛋白 (Bax) 多克隆抗体 (批号: 20140224)、血管内皮生长因子 (VEGF) 多克隆抗体 (批号: 20140520)、转移生长因子 $\beta 3$ (TGF- $\beta 3$) 多克隆抗体 (批号: 20140417)、碱性成纤维细胞生长因子 (bFGF) 多克隆抗体 (批号: 20140423)、雌二醇 (E_2) 酶联免疫试剂盒 (批号: 20140215)、孕酮 (P) 酶联免疫试剂盒 (批号: 20140217), 以上试剂均购于北京博奥森生物技术公司; 苯甲酸雌二醇 (宁波第二激素厂, 批号: 08070710); HE 染色试剂盒 (南京森贝伽生物科技有限公司, 批号: SBJ0446)。BX41 型光学显微镜 (日本 Olympus 公司), ETI-Max30000 型全自动酶标检测仪 (意大利 DiaSorin 公司), 病理图像分析系统 Med 6.0 (德国 CMIAS 公司), 365 型石蜡切片机 (美国 zhongda 公司), LD4-2A 常温离心机 (山东京医用离心机厂), 3K15 超速冷冻离心机 (Gene Company Limited), 游标卡尺 (0 ~ 150 mm, 香港丰量国际集团有限公司)。

1.4 动物分组、造模及给药

参照文献 [6], 采用雌孕激素负荷法建立大鼠子宫肌瘤模型。将 43 只 SD 大鼠采用抽签法随机分为造模组 36 只和空白组 7 只。适应性饲养 3 天后, 造模组大鼠每周一、三、五肌肉注射苯甲酸雌二醇 0.05 mg/100 g, 共 20 周。第 14 周至 20 周每周加注黄体酮注射液两次, 每次 0.04 mg/100 g, 共 7 周。空白组同时肌肉注射生理盐水 0.2 ml。造模后进行大鼠子宫病理学检查, 对比空白组大鼠腺体增生及肌纤维增生明显者表明造模成功 [6]。

将 36 只造模成功大鼠采用抽签法随机分为模型组、坤泰组和雌二醇组, 每组 12 只。造模结束第 2 天开始灌胃给药, 空白组和模型组给予生理盐水 10 ml/(kg · d); 坤泰组给予坤泰胶囊 0.5 g/(kg · d) (相当于成人用量的 8 倍); 雌二醇组给予戊酸雌二醇片 50 μ g/(kg · d)。每天 1 次, 连续 30 天。

1.5 观察指标及方法

1.5.1 大鼠子宫形态 处死前一天大鼠称重。末次给药 24 h 后麻醉大鼠, 腹主动脉取血、迅速

取离体的新鲜大鼠子宫称重, 计算子宫系数, 子宫系数 = 子宫重量 (g) / 体重 (g)。游标卡尺测量子宫颈以上最大横径和分角子宫体部位最大子宫直径, 然后用 10% 中性甲醛固定子宫组织。

1.5.2 大鼠子宫病理组织学 大鼠子宫分角以上相同部位横切取材 0.3 mm, 石蜡包埋, 标本切片, 进行 HE 染色, 显微镜下观察平滑肌细胞。

1.5.3 血清 E_2 、P 水平测定 采用酶联免疫吸附法, 根据试剂盒说明书测定。

1.5.4 子宫组织 ER、PR、bFGF、VEGF、TGF- $\beta 3$ 、Bax、Bcl-2、PCNA 蛋白表达 采用免疫组化法, 根据试剂盒说明书操作。免疫组化法结果采用半定量分析, 每组标本每例各取 5 个不同视野, 每个视野均为子宫平滑肌瘤。平滑肌细胞胞浆、胞核均有棕褐色颗粒沉着为阳性着色。参照 Fromowitz 等综合计分法 [14] 进行半定量判定。着色强度评定为: 不着色为 0 分; 着色弱者为 1 分; 着色强度介于弱和强之间者为 2 分; 着色强者为 3 分。阳性细胞所占比例评定标准为: 弱阳性 (+), 背景清晰, 对比鲜明, 定位准确, 平滑肌细胞胞浆、胞核均有棕黄色颗粒沉着, 以胞浆为主, 覆盖视野 10% ~ 25% (1 分); 阳性 (++) , 棕黄色颗粒沉着覆盖视野 25% ~ 50% (2 分); 强阳性 (+++) , 棕黄色颗粒沉着覆盖视野 50% ~ 75% (3 分)。免疫组化半定量分析总分 = 着色强度评分 + 阳性细胞所占比例评分。

1.6 统计学方法

采用 SPSS 19.0 统计软件处理数据。正态数据以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 采用方差分析; 偏态分布数据以 M (Q25 ~ Q75) 表示, 采用非参数检验。显著性水平为 0.05。

2 结果

正常组与模型组各有 1 只大鼠死亡。

2.1 各组大鼠子宫形态学情况

肉眼观察子宫形态发现, 正常组子宫呈粉红色, 颜色鲜亮, 宫体细长, 无结节。与正常组相比, 模型组、坤泰组、雌二醇组大鼠子宫色泽变浅, 呈淡粉色, 光泽度低, 宫体变短且增粗明显。模型组和雌二醇组子宫体可见有明显肿物或结节状, 部分子宫内充满白色脓样黏性液体, 而坤泰组子宫体未见此类特征。表 1 示, 与正常组比较, 模型组子宫重量、宫颈最大直径、宫体最大直径、子宫系数明显增大 ($P < 0.01$)。与模型组比较, 坤

表 1 各组大鼠子宫各项指标比较

组别	鼠数	子宫重量 [g, M (Q25 ~ Q75)]	子宫系数 [M (Q25 ~ Q75)]	宫颈最大直径 (cm, $\bar{x} \pm s$)	宫体最大直径 (cm, $\bar{x} \pm s$)
正常组	6	0.33 (0.90 ~ 0.45)	1.14 (0.90 ~ 1.23)	4.02 ± 0.44	3.42 ± 0.25
模型组	11	0.57 (0.46 ~ 0.76)*	1.90 (1.75 ~ 2.55)*	5.86 ± 0.57*	4.10 ± 0.36*
坤泰组	12	0.52 (0.46 ~ 0.63)	1.88 (1.63 ~ 2.22)	4.24 ± 0.51 [△]	3.23 ± 0.35 [△]
雌二醇组	12	0.47 (0.46 ~ 0.52)	1.75 (1.60 ~ 1.90)	5.70 ± 0.27 ^{△▲}	3.87 ± 0.25 ^{△▲}

注: 与正常组比较, * $P < 0.01$; 与模型组比较, $\Delta P < 0.05$; 与坤泰组比较, $\Delta P < 0.05$

泰组及雌二醇组宫颈最大直径、宫体最大直径均明显降低 ($P < 0.05$), 且雌二醇组均高于坤泰组 ($P < 0.05$)。

2.2 各组大鼠子宫病理组织学情况

图 1 示, HE 染色结果表明, 正常组子宫平滑肌层较薄, 肌纤维呈细长状, 排列比较规则。模型组大鼠子宫平滑肌层明显较正常组增厚, 肌纤维细胞增生、肥大, 排列无明显规则, 镜下可见细胞核偶有分裂现象, 黏膜腺体的数量明显增多, 腺体体积增大, 密度增加。相较于模型组和雌二醇组, 坤泰组大鼠子宫平滑肌细胞排列较整齐, 核分裂现象少, 肌细胞肥大程度轻。雌二醇组大鼠腺体增生及肌纤维增生情况较模型组减轻, 但较坤泰组明显。

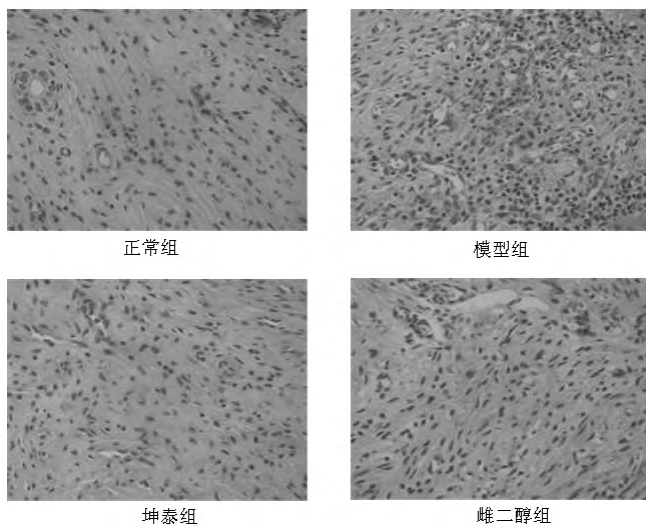


图 1 各组大鼠子宫病理组织学图 (HE 染色, $\times 400$)

2.3 各组大鼠血清 E_2 和 P 水平比较

表 2 各组大鼠血清 E_2 、P 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	鼠数	E_2 (pg/ml)	P (ng/ml)
正常组	6	68.80 ± 3.94	1.02 ± 0.27
模型组	11	115.19 ± 11.69*	2.68 ± 0.50*
坤泰组	12	103.15 ± 8.92* [△]	2.22 ± 0.43* [△]
雌二醇组	12	114.55 ± 7.66* ^{△▲}	2.60 ± 0.36* [△]

注: E_2 , 雌二醇; P, 孕酮; 与正常组比较, * $P < 0.01$; 与模型组比较, $\Delta P < 0.01$; 与坤泰组比较, $\Delta P < 0.05$, $\Delta P < 0.01$

表 2 示, 与正常组比较, 模型组大鼠血清 E_2 、

P 水平明显升高 ($P < 0.01$); 与模型组比较, 坤泰组大鼠血清 E_2 、P 水平明显降低 ($P < 0.01$), 且明显低于雌二醇组 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。

2.4 各组大鼠子宫组织 ER 和 PR 表达比较

免疫组化染色显示, 正常组和坤泰组子宫平滑肌细胞中细胞核染色为棕黄色的部分较少, ER 和 PR 阳性表达皆较弱, 二者比较无差异。而模型组中 ER 和 PR 表达分布聚集, 呈簇状, 阳性表达最强。雌二醇组子宫平滑肌细胞染色程度浅于模型组, 聚集密度降低, 但染色程度高于坤泰组。表 3 示, 与正常组比较, 模型组和雌二醇组 ER 和 PR 表达半定量分析总分明显升高 ($P < 0.01$), 坤泰组 ER 和 PR 表达半定量分析总分差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 与模型组比较, 坤泰组 ER 和 PR 表达半定量分析总分均明显下降 ($P < 0.05$), 雌二醇组差异无统计学意义, 且雌二醇组与坤泰组差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表 3 各组大鼠子宫组织 ER 和 PR 表达半定量分析总分比较 份, M (Q25 ~ Q75)]

组别	鼠数	ER	PR
正常组	6	1.00 (0.00 ~ 1.00)	1.00 (0.00 ~ 1.00)
模型组	11	9.00 (2.00 ~ 9.00)*	9.00 (4.00 ~ 9.00)*
坤泰组	12	1.00 (1.00 ~ 1.75) [△]	1.00 (1.00 ~ 5.00) [△]
雌二醇组	12	4.00 (2.50 ~ 8.25)*	5.00 (4.00 ~ 9.00)*

注: ER, 雌激素受体; PR, 孕激素受体; 与正常组比较, * $P < 0.01$; 与模型组比较, $\Delta P < 0.05$

2.5 各组大鼠子宫组织相关生长因子表达比较

表 4 示, 与正常组比较, 模型组、雌二醇组 VEGF、bFGF、TGF- $\beta 3$ 表达半定量分析总分均明显升高 ($P < 0.01$), 坤泰组差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 与模型组比较, 坤泰组 VEGF、bFGF、TGF- $\beta 3$ 表达半定量分析总分均明显降低 ($P < 0.01$), 雌二醇组各指标差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。

2.6 各组大鼠子宫组织 Bax、Bcl-2、PCNA 蛋白表达比较

表 5 示, 与正常组比较, 模型组子宫平滑肌 Bax 蛋白表达半定量分析总分明显下降, Bcl-2 和

表 4 各组大鼠子宫组织 VEGF、bFGF、TGF-β3 表达半定量分析总分比较 [份, M (Q25 ~ Q75)]

组别	鼠数	VEGF	bFGF	TGF-β3
正常组	6	1.00 (0.00, 1.25)	1.00 (0.00, 1.25)	1.00 (0.75, 1.00)
模型组	11	6.00 (4.00, 6.00)*	6.00 (4.00, 6.00)*	6.00 (4.00, 6.00)*
坤泰组	12	2.00 (1.00, 3.75) [△]	2.00 (2.00, 3.75) [△]	2.00 (1.25, 2.00) [△]
雌二醇组	12	4.00 (3.00, 6.00)*	4.00 (3.25, 6.00)*	4.00 (3.25, 4.00)*

注: VEGF, 血管内皮生长因子; bFGF, 碱性成纤维细胞生长因子; TGF-β3, 转移生长因子 β3; 与正常组比较, * $P < 0.01$; 与模型组比较, $\Delta P < 0.01$

表 5 各组大鼠子宫组织 Bax、Bcl-2、PCNA 蛋白表达半定量分析总分比较 [份, M (Q25 ~ Q75)]

组别	鼠数	Bax	Bcl-2	PCNA
正常组	6	9.00 (6.00, 9.00)	0.50 (0.00, 1.00)	0.00 (0.00, 1.00)
模型组	11	2.00 (1.00, 4.00)*	9.00 (4.00, 9.00)**	9.00 (4.00, 9.00)**
坤泰组	12	9.00 (6.00, 9.00) [△]	1.00 (1.00, 3.25) [△]	1.00 (1.00, 2.00) ^{△△}
雌二醇组	12	4.00 (2.00, 6.00) [▲]	4.00 (2.50, 9.00)	5.00 (2.50, 9.00)

注: Bax, B 淋巴细胞瘤-2 基因相关 X 蛋白; Bcl-2, B 淋巴细胞瘤-2 基因; PCNA, 增殖细胞核抗原; 与正常组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与模型组比较, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$; 与坤泰组比较, $\Delta P < 0.05$

PCNA 蛋白明显上升 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$); 与模型组比较, 坤泰组 Bax 蛋白表达明显上升, Bcl-2 和 PCNA 蛋白明显下降 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 雌二醇组差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 与雌二醇组比较, 坤泰组 Bax 蛋白表达半定量分析总分上升 ($P < 0.05$), Bcl-2 和 PCNA 蛋白表达差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

3 讨论

围绝经期综合征属于中医学“经断前后诸证”“脏躁”等范畴。妇女于七七之前后, 肾气由盛渐衰, 天癸、冲任二脉也随之衰少, 如素体阴阳有所偏衰, 素性抑郁, 有痼疾, 易导致阴阳失调而发病。辨证以肾阴阳之虚为主, 治疗以调肾阴阳为大法, 若涉及他脏者, 则兼而治之。坤泰胶囊由《伤寒杂病论》中的黄连阿胶汤化裁而来, 方中熟地黄为君, 滋肾水; 黄连泄心火、清心热, 白芍滋阴, 阿胶养血补血, 均为臣; 黄芩、茯苓为佐, 健脾益气, 为熟地黄补肾提供源泉, 全方共奏滋阴降火、清心除烦、宁心安神、调节阴阳之用, 标本兼治。

本研究选择 7 月龄的更年期大鼠制备子宫肌瘤模型, 通过对子宫形态学及病理组织观察, 发现雌孕激素负荷法可以导致子宫组织异常增生, 而坤泰组与模型组相比, 增生无明显增加甚至下降。由于雌激素、孕激素水平含量在子宫肌瘤组织中异常高于正常肌层组织, 而其相应受体也会随之增加^[11-12]。当雌激素、孕激素与其相应的受体结合时, 会共同刺激子宫肌瘤细胞的生长和增殖^[13]。

Sen N 等^[4] 研究结果表明, PR 的高表达量与子宫肌瘤呈显著相关性。同时有研究也证实通过拮抗 PR 治疗子宫肌瘤可以取得良好疗效^[14]。因此 ER、PR 通过介导雌激素、孕激素对子宫肌瘤的生长、增殖起着重要作用这一理论已被广泛认可。本研究发现, 相较于雌激素、孕激素水平和其对应受体高表达的模型组, 坤泰组能明显降低子宫平滑肌细胞 E₂、P 和相应的 ER、PR 表达量, 揭示坤泰胶囊能降低子宫肌瘤模型中的激素及其受体异常表达, 从而减少受体与激素结合, 降低子宫肌瘤增生风险。

VEGF 可诱导和促进血管生成, 增强毛细血管的通透性, 诱导血管内皮细胞生成, 为肿瘤的生成提供足够的血供, 研究证明子宫肌瘤组织 VEGF 表达水平显著高于正常子宫肌组织^[15]。bFGF 为血管形成因子之一, 参与子宫肌瘤新生血管的生成, 增加局部组织血运, 并可促进细胞有丝分裂、细胞增殖分化^[16]。TGF-β3 属于多效性肽类生长因子, 在子宫肌瘤生长过程中起到细胞外基质重建的作用, 研究表明子宫肌瘤组织 TGF-β3 表达水平高于正常子宫肌组织^[17]。在本研究中, 坤泰组这 3 种高水平表达的生长因子均较模型组降低, 可能对抑制子宫肌瘤的增大起到积极作用。

子宫肌瘤与细胞增殖密切相关。其中, PCNA 是细胞增殖的指标之一^[18], 它位于细胞核内, 是 DNA 聚合酶的辅助蛋白^[19], 为 DNA 合成必须的原料。本研究结果表明, 坤泰胶囊能减少子宫肌瘤大鼠子宫组织中 PCNA 表达量。另一方面, 细胞凋亡与肿瘤发生发展也具有相关性, 多数研究表明细胞凋亡的抑制会促进肿瘤细胞的增生。Bcl-2 是抑癌

基因之一,其编码产物可抵抗细胞凋亡^[20]。与 Bcl-2 不同, Bax 则是凋亡的促进者,其表达产物可促进细胞凋亡,对肿瘤细胞起到抑制作用^[21]。本研究发现,坤泰胶囊能使子宫肌瘤模型中的 Bcl-2 表达量降低,而 Bax 表达量升高,提示坤泰胶囊在细胞增殖方面并没有参与围绝经期子宫肌瘤的发生机制,或对子宫肌瘤的细胞增殖具有抑制作用。

综上所述,坤泰胶囊对子宫肌瘤模型大鼠可通过调控雌孕激素及其受体、抑制相关生长因子、促进细胞凋亡,抑制细胞增生的途径,从而降低子宫肌瘤增生的风险。但目前研究样本量过小,还需经大样本实验证实。

参考文献

- [1] 王绍海,林守清,金敏娟,等. 绝经后妇女应用不同性激素治疗方案的效果观察 [J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2007, 23(3): 184-188.
- [2] 陈蓉,林守清,杨欣,等. 坤泰胶囊与戊酸雌二醇对更年期综合征各种症状的不同疗效分析 [J]. 医学综述, 2013, 19(10): 1869-1872.
- [3] 刘晓敏,王英红,潘晓琳. ER, PR 及 Ki-67 与子宫肌瘤的相关性研究 [J]. 中国妇幼保健, 2013, 28(5): 3663-3666.
- [4] SEN N, DEMIRKAN NC, COLAKOGLU N, et al. Are there any differences in the expression of hormonal receptors and proliferation markers between uterine and extrauterine leiomyomas [J]. Int J Surg Pathol, 2008, 16(1): 43-47.
- [5] 曹泽毅,郎景和,王临红,等. 中华妇产科学 [M]. 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 2014: 2224-2242.
- [6] CHEN JM, GAO HY, DING Y, et al. Efficacy and safety investigation of Kuntai capsule for the add-back therapy of gonadotropin releasing hormone agonist administration to endometriosis patients: a randomized, double-blind, blank- and tibolone-controlled study [J]. Chin Med J (Engl), 2015, 128(4): 427-432.
- [7] 段婧. GnRHa 联合中成药坤泰胶囊与 GnRHa 减量治疗子宫内膜异位症的临床疗效观察 [J]. 中国实用医药, 2013, 8(32): 1-3.
- [8] 陈建美,徐凤秋. 坤泰胶囊治疗绝经期综合征合并子宫肌瘤 40 例临床分析 [J]. 中国药物与临床, 2013, 13(4): 511-512.
- [9] FUJII S, NAKASHIMA N, OKAMURA H, et al. Progesterone-induced smooth muscle-like cells in the subperitoneal nodules produced by estrogen. Experimental approach to leiomyomatosis peritonealis disseminata [J]. Am J Obstet Gynecol, 1981, 139(2): 164-172.
- [10] FROMOWITZ FB, VIOLA MV, CHAO S, et al. Ras p21 expression in the progression of breast cancer [J]. Hum Pathol, 1987, 18(12): 1268-1275.
- [11] 王丽珍. 子宫平滑肌瘤中 ER, PR 及 Survivin, Ki-67 表达的研究 [J]. 北方药学, 2013, 10(12): 75-76.
- [12] REYNOLDS LP, GRAZUL-BILSKA AT, REDMER DA. Angiogenesis in the female reproductive organs: pathological implications [J]. Int J Exp Pathol, 2002, 83(4): 151-163.
- [13] KITAWAKI J, OBAYASHI H, ISHIHARA H. Oestrogen receptor-alpha gene polymorphism is associated with endometriosis, adenomyosis and leiomyomata [J]. Hum Reprod, 2001, 16(1): 51-55.
- [14] DONNEZ J, TATARCHUK TF, BOUCHARD P, et al. Ulipristal acetate versus placebo for fibroid treatment before surgery [J]. N Engl J Med, 2012, 366(5): 409-420.
- [15] 陆一竹,黄照环,张茜薇等. 益气消癥法对雌激素诱导子宫肌瘤模型豚鼠血管内皮生长因子及其受体蛋白表达的影响 [J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2013, 15(9): 2047-2051.
- [16] BIRNER MJ, JOHNSON ME, HAO FK, et al. Whole genome oligonucleotide-based array comparative genomic hybridization analysis identified fibroblast growth factor 1 as a prognostic marker for advanced-stage serous ovarian adenocarcinomas [J]. J Clin Oncol, 2007, 25(16): 2281-2287.
- [17] 陈红菊,尹伶,余爱平,等. TGF-β3 和 MMP11 在大鼠子宫肌瘤模型中的表达 [J]. 贵阳医学院学报, 2011, 36(6): 585-588.
- [18] 王芳. Survivin、PCNA 在子宫肌瘤中的表达及相关性研究 [J]. 中国医药指南, 2014, 12(14): 83-84.
- [19] 李凯,刘凤英. 交界性子宫平滑肌瘤临床病理特征及 P53、PCNA 表达的意义 [J]. 中国医药导报, 2011, 8(9): 16-19.
- [20] 黄凤,毛丽松,张佳. Bcl-2、IGF-2 蛋白在子宫肌瘤组织中的表达及其相关性研究 [J]. 中国现代医生, 2013, 51(13): 13-14.
- [21] SPRICK MR, WALCZAK H. The interplay between the Bcl-2 family and death receptor-mediate apoptosis [J]. Biochim Biophys Acta, 2004, 1644(2/3): 125-132.

Impact of *Kuntai Capsule* (坤泰胶囊) on the Hormone Level and Related Growth Factors of Rats with Uterus Myoma Induced by Both Estrogen and Progesterone

LIU Xiaomei, ZHANG Lei, CHEN Guiling, JI Xiuhong, PAN Liwei, HE Xiaxia

(Department of Gynaecology and Obstetrics, Nankai Hospital, Tianjin, 300100)

ABSTRACT Objective To explore the effect and possible mechanism of *Kuntai Capsule* (坤泰胶囊) in treating uterus myoma. **Methods** Forty-three SD rats were randomized into modeling group ($n=36$) and blank group ($n=7$). Uterus myoma rat models were built in the modeling group by estrogen and progesterone loading method. Thirty-six successfully modeled rats were randomized into model group, estradiol group and Kuntai group, with 12 in each group. The Kuntai group was given *Kuntai Capsule* 0.5 g/(kg · d) by gavage. The estradiol group was given estradiol valerate tablet 50 μ g/(kg · d) by gavage. The blank group and the model group were given normal saline 10 ml/(kg · d) by gavage once every day, for 30 days. Rats' uterine morphology and pathologic histology changes were examined. The estradiol (E_2) and progesterone (P) levels were detected. Semi quantitative analysis score was made on the protein expressions of uterine tissue estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR), basic fibroblast growth factor (bFGF), vascular endothelial growth factor (VEGF), transfer growth factor β 3 (TGF- β 3), X protein associated to gene2 of B lymphocyte tumor (Bax), B lymphocyte tumor-gene2 (Bcl-2) and proliferating cell nuclear antigen (PCNA). **Results** Compared with the normal group, uterine weight, maximum diameter of cervix, maximum diameter of uterine body, uterine coefficient, serum levels of E_2 and P, uterine tissue protein expressions of ER, PR, VEGF, bFGF, TGF- β 3, Bcl-2 and PCNA in the model group increased, while Bax protein expression decreased ($P<0.05$ or $P<0.01$). Compared with the model group, maximum diameter of cervix, maximum diameter of uterine body, serum levels of E_2 and P, uterine tissue protein expressions of ER, PR, VEGF, bFGF and TGF- β 3 in the Kuntai group and the estradiol group decreased, while Bax protein expression increased ($P<0.05$ or $P<0.01$). Moreover, maximum diameter of cervix, maximum diameter of uterine body, as well as serum levels of E_2 and P in the Kuntai group were lower than those in the estradiol group; Bax protein expression was higher than it in the estradiol group ($P<0.05$). **Conclusion** *Kuntai Capsule* might inhibit the growth of uterus myoma. Regulating estrogen, progesterone and the receptors, inhibiting related growth factors, promoting apoptosis and inhibiting cell proliferation might be one of the mechanisms.

Keywords uterus myoma; *Kuntai Capsule*; perimenopausal syndrome; growth factor; estrgen; progesterone

(收稿日期: 2017-01-20; 修回日期: 2017-03-10)

编辑: 王利菊

特色王氏热透灸免费公益培训

一、王氏热透灸的特点

1. 药艾条直径 4 cm, 长 10 cm, 单根最长可燃烧 3 个小时, 可以多根并用 (3—16 根) 燃烧温度高达 500 余度; 2. 有专用灸器; 3. 无烟艾灸; 4. 大面积、短时间、近距离、高温、药力峻、强渗透、施用后即有灸感 (透肉、透筋、透骨); 5. 充分展现古灸大法四两拨千斤的太极功力。

二、该技术可应用于针灸康复科、疼痛科、肾病科、肿瘤科、治未病科等。

热透灸创始人王廷峰简介:

安徽省阜阳市东方针灸医院院长; 安徽省师带徒指导老师; 安徽省阜阳市颍淮基层名中医; 曾出版《扶阳化脓灸法》、《扁鹊灸法治顽疾》、《中国灸法》、在中国中医报连载化脓灸系列文章, 擅长化脓灸疗法、王氏热透灸疗法治病, 临床施灸均获良效。



扫码免费培训