

· 实验研究 ·

# 消积颗粒治疗大鼠盆腔炎性疾病后遗症的实验研究<sup>\*</sup>

谈忠毅<sup>1</sup> 谈瑄忠<sup>1▲</sup> 许慧琴<sup>2</sup>

**摘要** 目的:观察消积颗粒对盆腔炎性疾病后遗症模型大鼠的影响,并探究其治疗的作用机制。方法:从 50 只 SPF 级未孕成年 SD 雌性大鼠中随机选取 10 只作为空白对照组,另 40 只大鼠采用苯酚法完成大鼠造模后,随机分为模型组和消积颗粒低、中、高剂量组,灌胃给药,每日 1 次,连续 28 d。结果:模型组大鼠出现行为迟缓、精神萎靡、毛发蓬松等现象,且体重明显降低,而消积颗粒低、中、高剂量组大鼠体征明显改善,体重在给药第 2 w 后明显增加,与模型组比较具有统计学差异( $P < 0.01$ );模型组血清 IL-6、TNF- $\alpha$  较空白对照组显著升高,而消积颗粒低、中、高剂量组均较模型组显著降低,差异具有统计学意义( $P < 0.01$ );与空白对照组比较,模型组血清 TXB<sub>2</sub> 升高,PGF<sub>1 $\alpha$</sub>  降低, TXB<sub>2</sub>/PGF<sub>1 $\alpha$</sub>  比值提高,而消积颗粒低、中、高剂量组与模型组比较, TXB<sub>2</sub> 均降低, PGF<sub>1 $\alpha$</sub>  均升高, TXB<sub>2</sub>/PGF<sub>1 $\alpha$</sub>  比值均降低,差异具有统计学意义( $P < 0.01$ );各组大鼠卵巢系数未见明显差异;模型组子宫系数较空白对照组显著升高,而消积颗粒中、高剂量组均能降低子宫系数,与模型组比较差异显著( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ );模型组子宫内膜上皮细胞变性、坏死,宫壁结构改变,子宫腔粘连缩小、扩张或偏位,消积颗粒能够使子宫内膜上皮细胞变性、坏死及宫壁结构改变程度减轻,其中,中、高剂量组与模型组比较具有统计学差异( $P < 0.05$ )。结论:消积颗粒治疗盆腔炎性疾病后遗症是通过改善体征和体重、降低炎症因子、减轻炎症反应和血瘀、改善血液循环、降低子宫系数、减轻炎症反应等环节发挥作用。

**关键词** 消积颗粒;盆腔炎性疾病;盆腔炎性疾病后遗症;炎症因子

盆腔炎性疾病(pelvic inflammatory disease, PID)是指女性上生殖道及其周围组织感染造成的一组疾病,包括盆腔腹膜炎、输卵管炎、子宫内膜炎和输卵管卵巢脓肿等,若得不到及时治疗,可能造成异位妊娠、慢性盆腔痛、不孕以及炎症反复发作等后遗症的发生,即盆腔炎性疾病后遗症(Sequelae of Pelvic Inflammatory Disease, SPID)。SPID 多发于育龄妇女,其可出现组织被广泛的破坏和粘连、组织增生及瘢痕形成等病理改变,严重影响患者的身心健康<sup>[1]</sup>。中医治疗 SPID 具有明显的优势,消积颗粒是南京中医药大学附属南京中医医院的院内制剂,是高淑华主任医师的经验方<sup>[2]</sup>。本方由赤芍、红花、香附、蒲公英、生薏苡仁、昆布等药味组成,临床上可明显改善 SPID 患者的症状。本实验旨在研究消积颗粒对 SPID 模型大鼠的影响,探究其治疗机制,为 SPID 的临床治疗及新药开发提供依据。

## 1 材料与方法

### 1.1 实验材料

1.1.1 药物 消积颗粒(由南京中医药大学附属南京中医院制剂部提供,批号:20160311)。

1.1.2 试剂 苯酚(成都市科龙公司,批号:20130515);黄耆树胶(国药集团,批号:W20111220);大鼠白细胞介素-6(IL-6)试剂盒(上海酶联生物有限公司,批号:201606);大鼠肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )试剂盒(上海酶联生物有限公司,批号:201606);大鼠血栓素 B<sub>2</sub>(TXB<sub>2</sub>)(上海酶联生物有限公司,批号:201606);大鼠前列腺素 1 $\alpha$ (PGF<sub>1 $\alpha$</sub> )(上海酶联生物有限公司,批号:201606)。25% 苯酚胶浆配制:取西黄芩胶 1 g 置干燥坩埚内,加 4 mL 甘油研磨均匀,再加液化苯酚 5 mL,继续研磨至均匀状态,最后加蒸馏水 11 mL 研磨至浓稠均匀无颗粒。

1.1.3 动物 SPF 级未孕成年 SD 雌性大鼠,体重 200 ~ 220 g,由浙江省实验动物中心提供,实验动物使用许可证号:SYXK(苏)2014-0001。

1.1.4 仪器 TD 6001 电子天平(天津市天马公司);FA2104 电子分析天平(上海精密科学仪器有限公司)

<sup>\*</sup>基金项目 南京市卫生局医药卫生科研项目(No.YKK14146)

<sup>▲</sup>通讯作者 谈瑄忠,男,主任中药师。研究方向:中药医院制剂与新药开发研究。E-mail:txz282@163.com

• 作者单位 1.南京中医药大学附属南京市中医院(江苏 南京 210022);2.南京中医药大学(江苏 南京 210023)

司);CKX-31生物显微镜(日本奥林巴斯);Synergy HT多功能酶标仪(美国Bio TeK);LDZ5-2离心机(北京医用离心机厂)。

### 1.2 实验方法<sup>[3-4]</sup>

1.2.1 造模 取雌性大鼠50只,随机选取40只大鼠采用腹腔麻醉(10%水合氯醛溶液4 mL/kg),常规消毒后,下腹正中切口约2 cm,暴露子宫,在右侧子宫中段处以4号针头小心进针,向卵巢方向缓慢注入苯酚胶浆0.04 mL/只,再逐层缝合切口,进行正常饲养。保留10只不造模作为空白对照。

1.2.2 分组及给药 造模7 d后,将40只大鼠按体重分层随机分为4组,每组10只,分别为模型组及消积颗粒低、中、高剂量组。消积颗粒低、中、高剂量组的给药剂量分别为2.6 g/kg、5.2 g/kg、10.4 g/kg;空白对照组、模型组则给予生理盐水。各组按上述剂量灌胃给药(10 mL/kg),每日1次,连续28 d。

### 1.3 观察指标

1.3.1 体征观察及体重 每天观察大鼠的毛发、精神、行为等体征状况;分别在给药前、给药后第1、2、3、4 w测定大鼠体重。

1.3.2 血液生化指标 末次给药后次日大鼠眼眶取血5 mL,待静置1 h后,离心10 min(3000 rpm),取血清,保存温度为-20 °C,后期用于测定血清TXB<sub>2</sub>、

IL-6、TNF-α、PGF<sub>1α</sub>等指标。

1.3.3 脏器系数 脱颈椎处死大鼠,取出子宫、卵巢,称重并计算其系数。

1.3.4 病理组织学检查 取材后,将右侧子宫用10%甲醛溶液固定后,脱水,石蜡包埋。切片经HE染色,用光学显微镜进行观察。病理观察指标为:(1)子宫内膜上皮细胞变性坏死状况;(2)子宫壁慢性炎细胞浸润状况;(3)子宫腔扩张、粘连或闭塞状况;(4)子宫腔壁结构改变状况;(5)子宫内膜充血水肿状况<sup>[5]</sup>。第1、3项指标积分标准为:0分为无病变;1分为范围<1/3的轻度病变;2分为范围在1/3~2/3间的中度病变;3分为范围在2/3以上的重度病变。第2、4、5项指标根据病变严重程度计分:无明显病变为0分;轻度病变为1分,中度病变为2分,重度病变为3分<sup>[5]</sup>。

1.4 统计方法 采用SPSS 16.0统计软件包,多组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用t检验。

## 2 结果

2.1 对体征及体重的影响 模型组大鼠出现行为迟缓、精神萎靡、毛发蓬松等现象,且体重明显减轻,与空白对照组比较具有统计学差异( $P<0.05$ 或 $P<0.01$ );而消积颗粒低、中、高剂量组大鼠体征明显改善,体重在给药第2 w后明显增加,与模型组比较具有统计学差异( $P<0.01$ )。见表1。

表1 各组大鼠体重的变化情况( $\bar{x} \pm s$ )

组别	剂量(g/kg)	给药前体重(g)	给药后体重(g)			
			1 w	2 w	3 w	4 w
空白对照组	-	222.3±5.5	230.5±6.0	240.1±5.7	249.8±7.7	255.4±7.5
模型组	-	217.3±6.4	223.7±6.5 <sup>#</sup>	219.4±8.1 <sup>##</sup>	217.4±7.9 <sup>##</sup>	217.7±6.6 <sup>##</sup>
消积颗粒低剂量组	2.6	217.7±7.3	226.6±5.9	233.6±4.6 <sup>**</sup>	241.8±6.0 <sup>**</sup>	250.4±8.5 <sup>**</sup>
消积颗粒中剂量组	5.2	214.7±7.5	223.7±7.4	232.7±7.1 <sup>**</sup>	242.0±5.5 <sup>**</sup>	250.9±7.7 <sup>**</sup>
消积颗粒高剂量组	10.4	216.6±8.7	226.0±8.2	235.3±5.6 <sup>**</sup>	243.6±6.2 <sup>**</sup>	253.8±7.9 <sup>**</sup>

注:与空白对照组比较,<sup>#</sup> $P<0.05$ ,<sup>##</sup> $P<0.01$ ;与模型组比较,<sup>\*\*</sup> $P<0.01$

2.2 各组大鼠IL-6、TNF-α水平比较 模型组血清IL-6、TNF-α较空白对照组显著升高,而消积颗粒低、中、高剂量组IL-6、TNF-α均较模型组显著降低,差异具有统计学意义( $P<0.01$ )。见表2。

2.3 各组大鼠TXB<sub>2</sub>、PGF<sub>1α</sub>水平及其比值比较 与空白对照组比较,模型组血清中的TXB<sub>2</sub>升高,PGF<sub>1α</sub>降低,TXB<sub>2</sub>/PGF<sub>1α</sub>比值提高,两组差异具有统计学意义( $P<0.01$ );而消积颗粒低、中、高剂量组均能降低TXB<sub>2</sub>,升高PGF<sub>1α</sub>,使其TXB<sub>2</sub>/PGF<sub>1α</sub>比值降低,与模型组比较差异具有统计学意义( $P<0.01$ )。见表3。

2.4 各组大鼠卵巢、子宫脏器系数比较 各组大鼠

表2 各组大鼠血清IL-6、TNF-α水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	剂量(g/kg)	IL-6(pg/mL)	TNF-α(ng/L)
空白对照组	-	58.13±12.67	179.83±29.21
模型组	-	189.34±9.40 <sup>##</sup>	576.51±33.42 <sup>##</sup>
消积颗粒低剂量组	2.6	147.59±6.10 <sup>**</sup>	475.06±29.89 <sup>**</sup>
消积颗粒中剂量组	5.2	120.98±6.17 <sup>**</sup>	346.26±33.42 <sup>**</sup>
消积颗粒高剂量组	10.4	99.60±18.57 <sup>**</sup>	275.18±49.95 <sup>**</sup>

注:与空白对照组比较,<sup>##</sup> $P<0.01$ ;与模型组比较,<sup>\*\*</sup> $P<0.01$

卵巢系数未见明显差异;模型组子宫系数显著升高,与空白对照组比较具有统计学差异( $P<0.01$ );而消积颗粒中、高剂量组均能降低子宫系数,与模型组比较

表3 各组大鼠血清TXB<sub>2</sub>、PGF<sub>1α</sub>水平及其比值比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	剂量(g/kg)	TXB <sub>2</sub> (ng/L)	PGF <sub>1α</sub> (ng/L)	TXB <sub>2</sub> /PGF <sub>1α</sub>
空白对照组	-	173.09±19.79	895.99±92.04	0.20±0.03
模型组	-	527.61±32.60 <sup>##</sup>	400.58±74.74 <sup>##</sup>	1.35±0.23 <sup>##</sup>
消积颗粒低剂量组	2.6	422.52±27.43 <sup>**</sup>	530.96±97.36 <sup>**</sup>	0.82±0.16 <sup>**</sup>
消积颗粒中剂量组	5.2	360.27±43.53 <sup>**</sup>	595.98±89.73 <sup>**</sup>	0.62±0.13 <sup>**</sup>
消积颗粒高剂量组	10.4	267.71±30.19 <sup>**</sup>	699.37±64.17 <sup>**</sup>	0.39±0.07 <sup>**</sup>

注:与空白对照组比较,<sup>##</sup> $P<0.01$ ;与模型组比较,<sup>\*</sup> $P<0.05$ ,<sup>\*\*</sup> $P<0.01$

差异显著( $P<0.05$ 或 $P<0.01$ )。见表4。

表4 各组大鼠卵巢及子宫系数比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	剂量(g/kg)	卵巢系数(%)	子宫系数(%)
空白对照组	-	0.04±0.01	0.17±0.07
模型组	-	0.05±0.01	0.48±0.14 <sup>##</sup>
消积颗粒低剂量组	2.6	0.04±0.01	0.38±0.13
消积颗粒中剂量组	5.2	0.04±0.01	0.33±0.13 <sup>*</sup>
消积颗粒高剂量组	10.4	0.05±0.01	0.31±0.10 <sup>**</sup>

注:与空白对照组比较,<sup>##</sup> $P<0.01$ ;与模型组比较,<sup>\*</sup> $P<0.05$ ,<sup>\*\*</sup> $P<0.01$

**2.5 病理组织学检查** 模型组大鼠的病理表现为子宫内膜上皮细胞变性、坏死,宫壁结构改变,子宫腔粘连缩小、扩张或偏位,与空白对照组比较有统计学差异( $P<0.01$ )。在使用消积颗粒后,子宫内膜上皮细胞变性、坏死及宫壁结构改变程度减轻,其中,中、高剂量组与模型组比较差异显著( $P<0.05$ )。见表5、图1。

表5 各组大鼠子宫病理学评分结果( $\bar{x} \pm s$ )

组别	剂量(g/kg)	病理综合评分(分)
空白对照组	-	2.00±1.80
模型组	-	5.90±2.60 <sup>##</sup>
消积颗粒低剂量组	2.6	5.30±2.36
消积颗粒中剂量组	5.2	3.75±1.39 <sup>*</sup>
消积颗粒高剂量组	10.4	2.90±2.08 <sup>*</sup>

注:与空白对照组比较,<sup>##</sup> $P<0.01$ ;与模型组比较,<sup>\*</sup> $P<0.05$

### 3 讨论

盆腔炎性疾病是妇科临床发病率较高的疾病,易反复发作,临床症状有下腹疼痛坠胀、腰痛、月经不调等,甚者可导致异位妊娠、输卵管阻塞和不孕<sup>[6]</sup>。该病可归属于中医学“妇人腹痛”“热入血室”“癥瘕”“不孕”等范畴<sup>[2]</sup>。中医临床实践认为,盆腔炎性疾病后遗症主要呈现“湿、热、瘀”的病理状态,究其病机特点,主要为湿热余毒为患。现代研究亦表明,盆腔炎患者的血液呈浓、黏、凝、滞状态,符合中医学“血瘀证”特点。本实验采用较为成熟的苯酚胶浆致炎法造模,造模7天后肉眼观察模型组大鼠出现精神萎靡、行为迟缓、毛发蓬松等现象,且体重明显降低;病理主

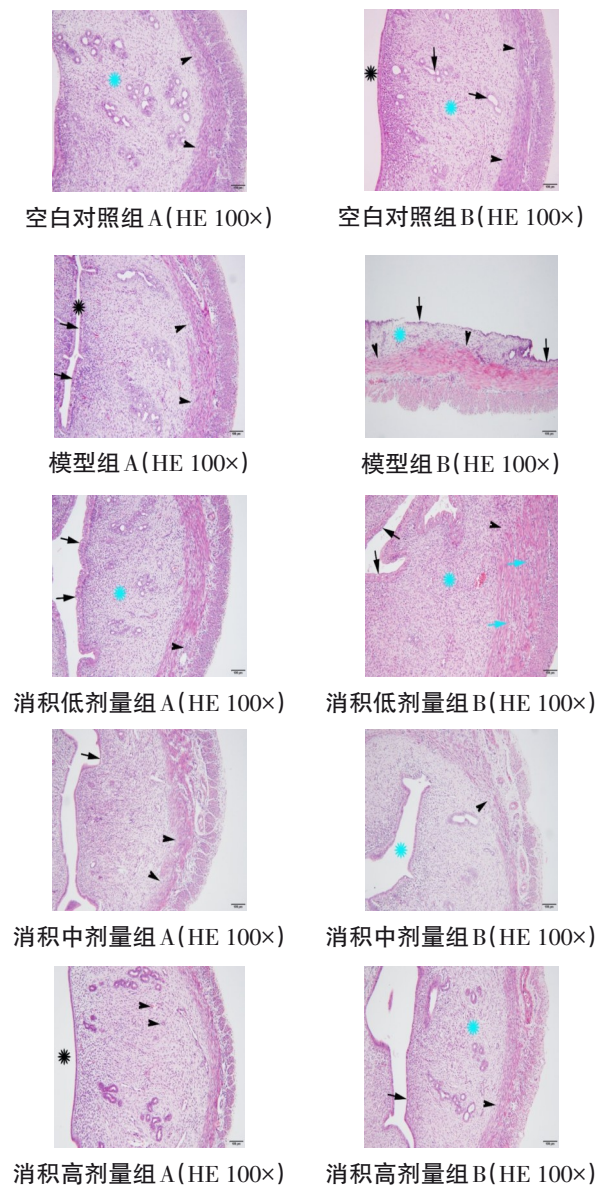


图1 各组大鼠子宫病理学检查结果

要表现为模型组子宫内膜上皮细胞突变坏死,宫壁结构改变,子宫腔粘连缩小、扩张或偏位<sup>[7]</sup>。消积颗粒能够改善SPID大鼠的体征和体重,使子宫内膜上皮细胞突变坏死、宫壁结构改变程度减轻。IL-6作为  
(下转第60页)