

# 妇血康颗粒的促排卵作用<sup>Δ</sup>

付书婕\*, 李迪, 黄增琼, 巫玲玲, 蒋伟哲<sup>#</sup>(广西医科大学药学院, 南宁 530021)

中图分类号 R285.5;R97 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)11-1000-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.11.14

**摘要** 目的:研究妇血康颗粒促排卵作用。方法:40只未成年雌性Wistar大鼠随机均分为正常对照(等容生理盐水)组、己烯雌酚(1 mg/kg)组与妇血康高、低剂量(0.4、0.1 g/kg)组,灌胃给药,每天1次,连续14 d。末次给药1 h后,检测大鼠血清黄体生成素(LH)、孕激素(P)、雌二醇(E<sub>2</sub>)和促卵泡激素(FSH)的分泌量;计算大鼠卵泡数;对大鼠子宫、卵巢组织进行病理切片观察。结果:与正常对照组比较,妇血康高、低剂量组大鼠血清LH活性增强,P含量减少,卵泡成熟总数增加,大鼠卵巢组织状态明显改善,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),且大鼠子宫变化不大;妇血康高剂量组大鼠血清E<sub>2</sub>含量减少,差异有统计学意义( $P<0.05$ );妇血康低剂量组大鼠血清FSH含量减少,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。结论:妇血康颗粒可调节大鼠下丘脑-垂体-卵巢(HPO)轴的功能,促进卵泡发育成熟和排卵。

**关键词** 妇血康颗粒;下丘脑-垂体-卵巢轴;促进排卵

## Study on the Promoting Ovulation Effect of Fuxuekang Granules

FU Shu-jie, LI Di, HUANG Zeng-qiong, WU Ling-ling, JIANG Wei-zhe (School of Pharmacy, Guangxi Medical University, Nanning 530021, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To study the promoting ovulation effect of Fuxuekang granules. METHODS: 40 underage female SD rats were randomly divided into normal control group (constant volume of normal saline), diethylstilbestrol groups (1 mg/kg), and Fuxuekang low-dose and high-dose groups (0.1, 0.4 g/kg). The rats were given relevant medicines intragastrically once a day for consecutive 14 days. 1 h after last administration, the contents of LH, progesterone (P), estradiol (E<sub>2</sub>) and follicle stimulating hormone (FSH) in serum of rats were measured. The counting of mature follicle was calculated. The pathological section of uterus and ovary tissue were observed by light microscope. RESULTS: Compared with normal control group, the activities of LH, the counting of mature follicle in serum of rats increased in Fuxuekang low-dose and high-dose groups, while the content of P reduced; ovary tissue of rats were improved significantly; there were statistical significance ( $P<0.05$ ). No obvious change was found in uterus. The content of E<sub>2</sub> reduced in Fuxuekang high-dose group; there was statistical significance ( $P<0.05$ ). The content of FSH reduced in Fuxuekang low-dose group; there was statistical significance ( $P<0.05$ ). CONCLUSIONS: Fuxuekang granules could modulate hypothalamic-pituitary-gonadotrophic (HPO) function, and it can promote the follicular development and maturity, and then promote ovulation.

**KEYWORDS** Fuxuekang granules; Hypothalamic-pituitary-ovarian; Promoting ovulation

妇血康颗粒是根据民间临床经验,采用广西地区独有的天然名贵草药滇桂艾纳香(*Blumea riparia* (Bl.) DC.)作为主药,经现代科学工艺浓缩精炼而成的纯中药制剂,是一种疗效确切,安全无毒副作用的妇科、产科血症止血药。临床研究表明,妇血康颗粒对流产子宫出血(血瘀证)疗效确切。其中,君药滇桂艾纳香具有补血活血、祛瘀生新、敛血止血之功效,能促进子宫平滑肌收缩,使血管闭合,加快子宫内膜脱落,具有很好的止血作用<sup>[1]</sup>。中药复方治疗月经失调、功能性不孕等下丘脑-垂体-卵巢(HPO)轴功能失调性疾病由来已久,而对其药效学研究始于20世纪80年代<sup>[2]</sup>。目前,有关妇血康颗粒的促排卵作用研究尚未见报道,本课题组首次采用未成

年大鼠自然条件下HPO轴功能不健全模型,观察妇血康颗粒对大鼠排卵的影响,并探讨其相关机制,为充分利用广西特色药材资源提供实验依据。

## 1 材料

### 1.1 仪器

FMA-87型全自动放免 $\gamma$ 计数器(上海技术监督局实验工厂);SZX10型显微镜(日本Olympus公司);BS110S型电子天平(德国Sartorius公司);HP8453型分光光度计(美国Agilent公司);Fj-200型高速分散均质机(上海标本模型厂)。

### 1.2 药品与试剂

妇血康干膏粉(广西桂西制药有限公司,批号:110510,0.7 g干膏粉相当于10 g妇血康颗粒);己烯雌酚(合肥久联制药有限公司,批号:20110102,规格:0.5 mg/片);ER $\alpha$ (MC-20)兔抗大鼠多克隆抗体(一抗,批号:SC-542)、兔二步法检测试剂盒(二抗,批号:SC-658)均购自美图Santa Cruz公司;DAB显色试剂盒(批号:110820)、孕激素(P)放射免疫试剂盒(批号:110912)、雌二醇(E<sub>2</sub>)放射免疫试剂盒(批号:111015)、黄体生成素(LH)放射免疫试剂盒(批号:111020)、促卵泡激素

<sup>Δ</sup> 基金项目:南宁市科学研究与技术开发计划项目(No.20124012);广西高校重点学科和重点实验室(校地校企共建科技创新平台)建设项目(2011-13, 2013-3)

\* 讲师,硕士。研究方向:中药及天然药物活性成分。E-mail: fsj99331785@126.com

<sup>#</sup> 通信作者:教授,博士研究生导师,博士。研究方向:新药研发。电话:0771-5358272。E-mail:jiangweizhe6812@163.com

(FSH)放射免疫试剂盒(批号:110723)均购自北方生物技术研究所。

### 1.3 动物

SPF级Wistar未成年大鼠40只,♀,6~7周龄,体质量95~110g,购自广西医科大学实验动物中心[实验动物使用许可证号:SCXK(桂)2009-0002]。

## 2 方法

### 2.1 分组、给药与标本取材

40只大鼠随机均分为4组,即正常对照(等容生理盐水)组、己烯雌酚(1mg/kg)组与妇血康高、低剂量(400、100mg/kg)组。ig给药,每天1次,连续14d。于末次给药1h后,拔眼球采血3ml,置于未加抗凝的试管中,静置20min,以离心半径为8cm、3000r/min离心20min,取血清,-80℃贮藏,备用。

### 2.2 性激素指标测定

通过放射免疫分析法常规测定大鼠血清FSH、LH、E<sub>2</sub>和P的水平,按照相应试剂盒的方法步骤分别测定。

### 2.3 卵泡成熟总数计算与卵巢、子宫的组织形态观察

处死大鼠,剖取卵巢、子宫,分别称定质量后固定于10%甲醛内,常规脱水,包埋,6μm切片,苏木精-伊红(HE)染色,光镜观察卵巢、子宫的组织形态变化。卵泡成熟总数以每只大鼠双侧卵巢切片中黄体数与成熟卵泡数相加之和计。通过显微镜观察大鼠卵巢、子宫的组织形态学。

### 2.4 统计学方法

数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用SPSS17.0软件处理分析实验数据。多组间单因素比较先用单因素分析其正态分布,后以LSD法进行统计。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 3 结果

### 3.1 妇血康颗粒对大鼠血清FSH、LH、E<sub>2</sub>和P水平的影响

与正常对照组比较,妇血康高剂量组大鼠血清LH活性增强,E<sub>2</sub>、P含量减少,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );妇血康低剂量组大鼠血清LH活性增强,FSH活性减弱,P含量减少,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。妇血康颗粒对大鼠血清FSH、LH、E<sub>2</sub>和P水平的影响见表1。

表1 妇血康颗粒对大鼠血清FSH、LH、E<sub>2</sub>和P水平的影响( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

Tab 1 Comparison of the levels of FSH, LH, E<sub>2</sub> and P in serum of model rats among those groups( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

组别	剂量,mg/kg	FSH,μu/ml	LH,μu/ml	E <sub>2</sub> ,pg/ml	P,ng/ml
正常对照组		0.76 ± 0.34	0.38 ± 0.47	1284 ± 322	27.00 ± 8.95
己烯雌酚组	1	0.60 ± 0.33	0.83 ± 0.81*	1275 ± 329	19.25 ± 7.95*
妇血康低剂量组	100	0.46 ± 0.24*	1.31 ± 0.58*	1062 ± 263	15.33 ± 10.50*
妇血康高剂量组	400	0.77 ± 0.33	2.15 ± 0.82*	987 ± 371*	11.56 ± 9.70*

与正常对照组比较: \* $P < 0.05$

vs. normal control group: \* $P < 0.05$

### 3.2 妇血康颗粒对大鼠成熟卵泡总数的影响

与正常对照组比较,妇血康高、低剂量组大鼠成熟卵泡总数增加,差异有统计学意义( $P < 0.01$ 或 $P < 0.05$ )。妇血康颗粒对大鼠成熟卵泡总数的影响见表2。

### 3.3 妇血康颗粒对大鼠卵巢组织形态学的影响

大体观察到己烯雌酚组大鼠卵巢略大,颜色较深;妇血康高、低剂量组与正常对照组无明显差异。镜下观察到正常对照组可见较多原始、初级、次级卵泡,成熟卵泡较少见,偶见黄体;妇血康高、低剂量组可见各级卵泡,成熟卵泡略增,黄体增

表2 妇血康颗粒对大鼠成熟卵泡总数的影响( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

Tab 2 Comparison of the amount of mature follicle of rats among those groups( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

组别	剂量,mg/kg	卵泡成熟总数/个
正常对照组		5.12 ± 1.64
己烯雌酚组	1	9.37 ± 2.87**
妇血康低剂量组	100	7.50 ± 1.31*
妇血康高剂量组	400	8.25 ± 2.76**

与正常对照组比较: \* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$

vs. normal control group: \* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$

多,颗粒细胞层变厚;己烯雌酚组可见各级卵泡,较多的成熟卵泡,黄体增多,卵细胞清晰可见,颗粒细胞层明显增厚。大鼠卵巢组织形态学变化见图1、图2。

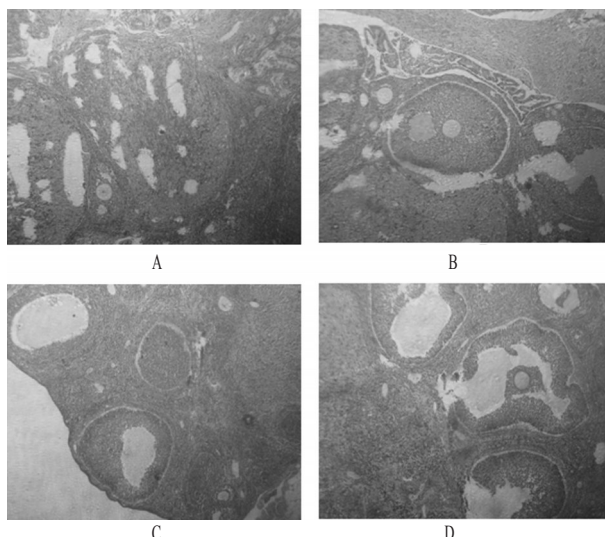


图1 大鼠卵巢组织形态学变化(HE, 100×)

A.正常对照组;B.妇血康低剂量组;C.妇血康高剂量组;D.己烯雌酚组  
Fig 1 Morphology change of ovarian tissue of rats among those groups(HE, 100×)

A.normal control group; B.Fuxuekang low-dose group; C.Fuxuekang high-dose group; D.diethylstilbestrol group

### 3.4 妇血康对大鼠子宫组织形态学的影响

大体观察到己烯雌酚组大鼠子宫轻度充血,明显增粗,子宫长度没有明显变化;妇血康高、低剂量组与正常对照组无明显差异,大鼠子宫外观色白,直径较细。镜下观察到正常对照组大鼠子宫管壁较薄,黏膜较薄,固有层结缔组织较致密,腺体较少,腺腔小,上皮细胞呈柱状,排列紧密;妇血康高、低剂量组大鼠子宫内腺体数目略增多,略大,其他不太明显;己烯雌酚组大鼠子宫内膜增厚明显,组织疏松,子宫腺体增多、变大,上皮细胞高柱状排列,间质内有水肿。大鼠子宫组织形态学变化见图3。

## 4 讨论

在卵泡发育过程中,卵泡细胞表达的功能性促性腺激素受体是卵泡获得对促性腺激素发生反应能力的前提<sup>[3]</sup>。由于卵泡发育成熟及成熟卵泡排出是连续过程,正常排卵需要完整的HPO轴之间的正常功能,其中任何一个环节失调,或器质性病变,都可造成暂时或长期的卵泡发育障碍、无排卵<sup>[4]</sup>。卵泡能否发育成熟直接关系到妇女生殖及内分泌功能是否正常。在下丘脑促性腺激素释放激素的作用下,垂体分泌的

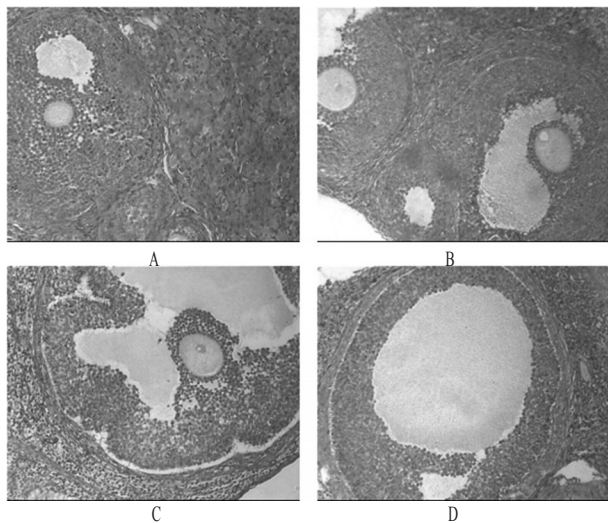


图2 大鼠卵巢组织形态学变化(HE, 200×)

A.正常对照组;B.妇血康低剂量组;C.妇血康高剂量组;D.己烯雌酚组  
**Fig 2 Morphology change of ovarian tissue of rats among those groups(HE, 200×)**

A.normal control group; B.Fuxuekang low-dose group; C.Fuxuekang high-dose group; D. diethylstilbestrol group

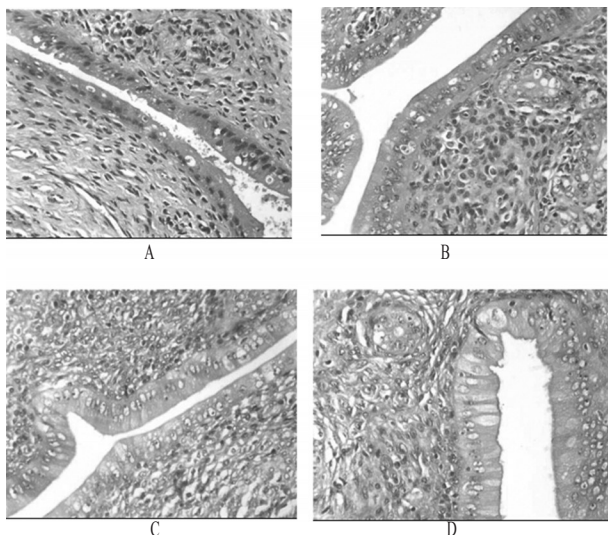


图3 大鼠子宫组织形态学变化(HE, 400×)

A.正常对照组;B.妇血康低剂量组;C.妇血康高剂量组;D.己烯雌酚组  
**Fig 3 Morphology change of uterus of rats among those groups (HE, 400×)**

A.normal control group; B.Fuxuekang low-dose group; C.Fuxuekang high-dose group; D. diethylstilbestrol group

FSH和LH直接参与卵巢功能的调节<sup>[6]</sup>。FSH主要促进卵泡的各种细胞的生长发育,以利生殖细胞的成熟,并刺激卵巢颗粒细胞的增生,使卵泡激素分泌及芳香化酶活化<sup>[6]</sup>。LH主要作用是促排卵,在卵巢周期中期出现高峰,促使卵泡成熟,排出卵子,使排卵后的卵泡变成黄体,黄体的形成与维持都需要有LH,并能使黄体合成分泌P。FSH是刺激卵泡发育最重要的激素,可促使窦前卵泡及窦状卵泡的颗粒细胞增殖与分化,缝隙连接形成、分泌卵泡液,使卵泡生长发育<sup>[7]</sup>。FSH和LH在卵巢功能调节中具有协同作用<sup>[3]</sup>。

本研究结果表明,高、低剂量妇血康颗粒均能明显增强未

成年♀大鼠血清LH活性及增加卵泡成熟总数。妇血康低剂量组可减弱FSH的活性,但显微镜下观察仍表现为促进卵巢的成熟,增加卵泡成熟总数,可能妇血康颗粒本身就有类似FSH的作用;妇血康高剂量组大鼠血清FSH分泌量无明显变化(本研究中接近正常值),提示妇血康颗粒在一定剂量范围内对FSH活性有减弱作用,具体机制有待进一步探讨。

妇血康颗粒能促进卵巢的成熟和排卵,促进黄体的形成与合成,使单一雌激素作用转为雌、孕激素的共同作用。显微镜下观察可见妇血康对正常未成年大鼠的子宫组织未有明显影响,但稍有促进子宫向分泌期转化的趋势。妇血康颗粒可降低健康大鼠 $E_2$ 、P的含量,其抑制作用不是通过FSH及LH而引起的。因此可以推测妇血康颗粒抑制 $E_2$ 及P的作用机制是妇血康颗粒与雌激素受体结合,直接或间接抑制芳香化酶或孕激素合成的关键酶。

妇女进入更年期,卵巢功能逐渐减退,分泌的雌激素水平降低,对下丘脑、垂体的负反馈作用减弱,使下丘脑促性腺激素释放激素分泌增加,继而FSH分泌增加,升高的FSH会加快卵泡成熟的速度,促使雌激素的分泌又增加,因而雌激素水平呈现或高或低的波动状态<sup>[8]</sup>。在此变化过程中。人体不断地进行自身调节,使HPO轴达到一种新的相对平衡状态。 $E_2$ 下降的过程并非呈线性,而是波动性下降,直至最终稳定在较低水平,这种雌激素的撤退比雌激素低下本身更为重要<sup>[9]</sup>。妇女更年期这种HPO轴功能的失调,不仅影响了其有关激素的效应器官功能,而且直接或间接地影响了植物神经系统,引起全身一系列复杂的病理改变,导致更年期综合征的发生<sup>[10]</sup>。

笔者选择未成年大鼠作为HPO轴及靶器官结构功能调节模型,是因为其HPO轴调节功能不健全,没有正常卵巢周期。而未成年大鼠是自然条件下HPO轴功能不健全的模型,未成年大鼠HPO轴及靶器官反应灵敏,便于观察效果;未成年大鼠来源充足,周龄、体质量等生理状况容易控制在同一水平,可减少实验的系统误差。

本研究发现,妇血康颗粒能够使大鼠血清 $E_2$ 含量减少,下丘脑弓状核雌激素受体升高,使局部下丘脑神经肽Y水平降低,促性腺激素释放激素分泌升高,从而使FSH活性减弱,LH活性增强,促进排卵。综上所述,妇血康颗粒能通过多环节、多靶点发挥促排卵作用,其调节HPO轴功能的作用是妇血康颗粒的重要药理作用之一,为临床防治生殖内分泌平衡失调性疾病提供了药理学基础。本研究对药效学深入研究,为拓展企业优势产品妇血康颗粒的新用途——促进卵泡成熟及排卵作用提示了一个研究方向。但是,妇血康颗粒促进排卵的作用机制可能是多方面的,有待进一步系统、细致的研究。

### 参考文献

- [1] Salamsen LA, Kovacs GT, Findlay JK. Current concepts of the mechanisms of menstruation[J]. *Bailliers Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 1999, 13(2):161.
- [2] 宋清霞.中药复方对下丘脑-垂体-卵巢轴作用机理实验研究概况[J].*时珍国医国药*, 2005, 16(12):1 297.
- [3] 王永宏,熊瑛.补肾化痰方对不孕大鼠促排卵及卵巢促黄体生成素受体表达的影响[J].*中华中医药杂志*, 2009, 24(5):656.
- [4] 罗凌.补肾调冲方对排卵障碍性不孕症患者卵泡发育及内膜的影响[J].*新中医*, 2008, 40(4):30.

# 金桔胶囊抗炎镇痛、镇咳祛痰和免疫增强的药理学作用

项娟娟\*(解放军第323医院,西安 710054)

中图分类号 R285;R97 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)11-1003-03  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.11.15

**摘要** 目的:研究金桔胶囊抗炎镇痛、镇咳祛痰和免疫增强的药理学作用。方法:采用小鼠耳廓肿胀法和腹腔致炎法,观察金桔胶囊的抗炎作用;采用醋酸刺激扭体法复制小鼠疼痛模型,观察金桔胶囊的镇痛作用;采用氨水引咳法和酚红祛痰法观察金桔胶囊镇咳和祛痰作用;采用碳廓清法观察金桔胶囊对小鼠非特异性免疫功能的影响。结果:8.0、4.0 g/kg 金桔胶囊能明显抑制二甲苯致小鼠耳廓炎性肿胀,延长小鼠扭体反应潜伏期、减少扭体次数,延长小鼠咳嗽潜伏期、减少咳嗽次数,增加小鼠气管的酚红排量( $P<0.05$ ),升高碳廓清指数及吞噬指数( $P<0.05$ );8.0、4.0、2.0 g/kg 金桔胶囊能降低醋酸致小鼠腹腔毛细血管通透性( $P<0.01$ 或 $P<0.05$ )。结论:金桔胶囊具有明显的抗炎镇痛、镇咳祛痰和免疫增强作用。

**关键词** 金桔胶囊;抗炎;镇痛;镇咳祛痰;免疫增强

## Anti-inflammatory, Analgesic, Antitussive and Expectorant, and Immunoenhancement Effect of Jinju Capsules

XIANG Juan-juan(No. 323 Hospital of PLA, Xi'an 710054, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To study the anti-inflammatory, analgesic, antitussive and expectorant, and immunoenhancement effect of Jinju capsules. METHODS: The anti-inflammatory function of Jinju capsules was observed through mice ear swelling induced by dimethylbenzene and peritoneal inflammatory model; acetic acid stimulation writhing method was used to induce mice pain model in order to test the analgesic effect of Jinju capsules. The antitussive and expectorant effects were observed with cough model by ammonia stimulation and phenol red secretion respectively. Carbon clearance test was used to study the effect of it on non-specific immunity. RESULTS: 8, 4 g/kg Jinju capsules could significantly suppress the mice ear edema induced by dimethylbenzene, prolonged incubation period of mice writhing response and cough, decreased times of writhing and cough, and increased the excretion of phenol red in mice trachea( $P<0.05$ ); increased carbon clearance index and pyagocytic index( $P<0.05$ ). 8, 4 and 2 g/kg Jinju capsules could decrease the permeability of abdominal blood capillary in mice( $P<0.01$  or  $P<0.05$ ). CONCLUSIONS: Jinju capsules have significant anti-inflammatory, analgesic, antitussive and expectorant, and immunoenhancement function.

**KEYWORDS** Jinju capsules; Anti-inflammatory; Analgesia; Antitussive and expectorant; Immunoenhancement

咽喉肿痛、咳嗽并伴有黏痰是呼吸道感染的主要症状,消炎、镇痛、止咳化痰是临床治疗的主要手段。金桔胶囊是解放军第323医院药剂科研制的中药复方制剂,临床多用于呼吸道感染所致咽喉肿痛、咽中不适、咳嗽并伴有黏痰等症的治疗。方中金银花、栀子为常用的抗炎解毒药,在此基础上加入镇痛作用的鬼针草、白芷,具有镇咳祛痰作用的牛耳草、万寿菊、桔梗,以及调节免疫功能的大青叶和五味子。为验证本方的抗

炎镇痛、镇咳祛痰、增强免疫作用,笔者选用ICR小鼠复制模型,并以清热解毒口服液等为阳性对照药研究金桔胶囊的药理作用,为其临床应用提供依据。

### 1 材料

#### 1.1 仪器

TU-1901型双光束紫外-可见分光光度计(北京普析通用仪器有限责任公司)。

- [5] 李伟红,周丰,庄笑梅,等.芹菜素对雌性大鼠下丘脑-腺垂体-卵巢轴调控作用[J].中国公共卫生,2011,27(7):885.
- [6] 何倩,王永宏,周小青,等.补肾活络中药对雄激素致不孕大鼠卵泡数、子宫内膜面积和内分泌的影响[J].中国中医药信息杂志,2007,14(8):34.
- [7] 杨涓,高慧,韩冰,等.雷公藤多苷对大鼠卵泡发育及其旁分泌调控机制的影响[J].中国药房,2011,22(31):2886.

- [8] 从建华,刘菲.更年期综合征妇女血清某些激素水平变化[J].安徽医学,2003,24(2):36.
- [9] 阎润虎,刘志诚.女性更年期综合征的中西医认识[J].现代中西医结合杂志,2003,12(13):1442.
- [10] Zeinalzadeh M, Basirat Z, Esmailpour M. Efficacy of letrozole in ovulation induction compared to that of clomiphene citrate in patients with polycystic ovarian syndrome [J]. *J Reprod Med*, 2010, 55(1/2):36.

(收稿日期:2013-07-08 修回日期:2013-08-15)

\* 主治医师,硕士。研究方向:药理毒理学。E-mail:xiangjj513@163.com