

宫环止血片止血及镇痛作用的实验研究

付灵梅, 尤昭玲, 雷 磊, 文乐兮, 陈怀敏

(湖南中医学院中西医结合系, 湖南 长沙 410007)

[摘要] 目的: 探讨宫环止血片对小鼠的止血、镇痛作用, 为开发治疗铜宫内节育器所致子宫异常出血的新药提供实验依据。方法: 以氨基己酸、三七粉作对照, 采用毛细玻管及小鼠断尾法观察宫环止血片对小鼠凝血、出血时间的影响; 以阿司匹林作对照, 采用热板法及扭体法观察宫环止血片对小鼠的镇痛作用。结果: 宫环止血片随剂量的增加而明显缩短小鼠凝血时间, 各治疗组和蒸馏水组比较都有显著性差异; 宫环止血片与蒸馏水组比较, 各剂量组都能明显缩短出血时间; 宫环止血片各剂量组均能延长小鼠热板痛反应时间及减少小鼠扭体次数。结论: 药理实验证明宫环止血片具有显著的止血、镇痛作用。

[关键词] 宫环止血片; 凝血; 镇痛; 动物, 实验

[中图分类号] R965; R289.5 [文献标识码] A [文章编号] 1672-1977(2004)02-0129-03

Hemostatic and analgesic effect of Gonghuan Zhixue Tablet on mice

FU Ling-Mei, YOU Zhao-Ling, LEI Lei, WEN Le-Xi, CHEN Huan-Ming

(Department of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Hunan College of Traditional Chinese Medicine, Changsha, Hunan Province 410007, China)

ABSTRACT Objective: To explore the hemostatic and analgesic effect of Gonghuan Zhixue Tablet (GHZXT) on mice and to produce experimental evidence for exploiting new drug for endometrorrhagia caused by Cu-intrauterine contraceptive device (Cu-IUD). Methods: Compared with 6-aminocaproic acid and notoginseng, the effects of GHZXT on clotting and bleeding time of mice with capillary method and severed tail were investigated; and compared with aspirin, the analgesic effects of GHZXT on mice were investigated with hot plate and torsive body method. Results: The clotting time of mice was remarkably shortened with a rising of the dosage of GHZXT and the difference between each therapeutic group and distilled water group was remarkable. As compared with distilled water group, the bleeding time of each dosage group of GHZXT was obviously shortened; and each dosage of GHZXT could prolong the time of pain reaction to hot plate and decrease the degree of torsive body of the mice. Conclusion: Pharmacological experiment has proved that GHZXT has evident hemostatic and analgesic function.

KEY WORDS Gonghuan Zhixue Tablet; blood clotting; analgesia; animals, laboratory

J Chin Integr Med, 2004, 2(2): 129-131

宫环止血片为尤昭玲教授通过数十年临床研究, 在《普济方》二神散基础上加味而成的经验方。由香附、白芍、三七等 8 味药组成, 具有疏肝化瘀止血作用, 用于育龄妇女放置宫内节育器后所致的经期延长、月经过多、经间期出血等子宫异常出血副反应, 证属肝郁血瘀者。本研究通过观察宫环止血片对小鼠凝血、出血时间的影响及其镇痛作用, 探索其作用机制, 现报道如下。

1 材料与方

1.1 药品 宫环止血片, 由湖南省药品研究服务中心提供(批号: 20010302); 氨基己酸, 0.5 g/片, 湖南制药厂生产(批号: 000902-2); 三七粉, 湖南省医药公司提供(批号: 20010409); 阿司匹林, 徐州第二制药厂生产(批号: 20010412)。

1.2 动物 昆明种小鼠, 体重 18 ~22 g, 购于湖南

中医学院实验动物中心。

1.3 凝血时间测定 采用毛细玻管法, 取昆明种清洁级小鼠 60 只, 雌雄各半, 体重 18 ~22 g, 先称重编号, 按性别、体重分层, 再用随机数字表法随机分成 6 组, 即蒸馏水组、三七粉(1.04 g/kg)组、6-氨基己酸(0.78 g/kg)组、宫环止血片小剂量(0.44 g/kg)组(简称小剂量组)、宫环止血片中剂量(1.31 g/kg)组(简称中剂量组)、宫环止血片大剂量(3.94 g/kg)组(简称大剂量组)。25 ml · kg⁻¹ · d⁻¹灌胃给药, 连续 3 d, 最后 1 次给药后 2 h 用直径 1 mm 的玻璃毛细管插入鼠内眦后静脉丛取血, 至毛细玻管内血栓达 5 cm。每隔 30 s 折断毛细管一段, 检查有无出现血凝丝, 计算从毛细玻管采血到出现血凝丝的

[基金项目] 国家中医药管理局新药开发专项基金资助项目 (No. DIX0468)

[作者简介] 付灵梅(1973-), 女, 在读博士研究生。

Correspondence to: Dr. FU Ling-Mei. E-mail: flm1208@163.com

时间。

1.4 出血时间测定 采用小鼠断尾法,取昆明种清洁级小鼠 60 只,雌雄各半,体重 18 ~22 g,分组、给药剂量、时间同前。最后 1 次给药后 30 min,分别距小鼠尾尖 0.5 cm 处用利剪横断,血液自动流出后计时,每隔 15 s 用滤纸吸去血滴 1 次,直至血液流出自然停止,计算出血时间。

1.5 热板痛反应 按文献^[1]方法选用雄性小鼠,将 YDS-4 型药理生理多用仪和恒温电热箱接通电源,恒温(55 ±0.5) ,秒表记录自小鼠放入恒温电热箱到出现舔后足的反应时间作为痛阈指标,每只小鼠测定 2 次,以反应时间不超过 30 s 的小鼠选作实验用。将小鼠随机分为宫环止血片小剂量(0.44 g/kg)组、中剂量(1.31 g/kg)组、大剂量(3.94 g/kg)组和阿司匹林(0.20 g/kg)组、蒸馏水组,每组 10 只,各组测 2 次痛阈,取均值作为基础痛阈,然后各组分别按表 1 所示剂量灌胃给药,给药后 30 min、60 min、90 min、120 min 分别测定痛阈 1 次,比较给药后痛阈和给药前痛阈的差值。

1.6 小鼠扭体反应 取雄性小鼠 50 只随机分为宫环止血片小剂量(0.44 g/kg)组、中剂量(1.31 g/kg)组、大剂量(3.94 g/kg)组和阿司匹林(0.20 g/kg)组、蒸馏水组,每组各 10 只,分别按表 1

所示剂量灌胃给药。另取醋酸溶液 10 ml/kg 腹腔注射给受试小鼠致痛,30 min 内观察各组出现扭体的小鼠数和各鼠的扭体次数。

2 结果

2.1 各组凝血时间比较 宫环止血片对小鼠凝血时间随剂量的增加而明显缩短,其凝血作用和氨基己酸相似($P > 0.05$);小剂量组的作用略次于三七粉组;各治疗组和蒸馏水组比较都有显著性差异($P < 0.01$)。见表 1。

2.2 各组出血时间比较 宫环止血片与蒸馏水对照组比较,各剂量组都能明显缩短出血时间($P < 0.01$),且优于氨基己酸组($P < 0.01$),大剂量组优于三七粉组($P < 0.01$)。见表 1。

2.3 对小鼠热板痛反应的影响 宫环止血片各剂量组均能延长小鼠热板痛反应的时间(与蒸馏水组比较, $P < 0.01$),且随剂量的增加其效应增强,其作用在 60 min 时达到高峰,大剂量组的作用与阿司匹林组的作用相当($P > 0.05$)。见表 2。

2.4 对小鼠扭体反应的影响 宫环止血片各个剂量组均能减少出现扭体的小鼠数和各鼠的扭体次数(与蒸馏水组比较, $P < 0.01$),但其作用略次于阿司匹林组,且随剂量的增加其效应增强。见表 3。

表 1 宫环止血片对小鼠凝血、出血时间的影响

Tab 1 Effects of Gonghuan Zhixue Tablet on clotting and bleeding time of mice

Group	Dosage (g/kg)	n	Clotting time (s)		Bleeding time (s)	
Distilled water	-	10	343.50 ±21.61		230.60 ±13.13	
6-aminocaproic acid	0.78	10	267.90 ±24.55*		159.50 ±13.36*	
Notoginseng	1.04	10	248.90 ±25.73*		150.60 ±14.10*	
Low dosage of GHZXT	0.44	10	273.50 ±9.82*		145.80 ±12.76*	
Middle dosage of GHZXT	1.31	10	259.40 ±10.56*		140.90 ±11.64*	
High dosage of GHZXT	3.94	10	250.50 ±17.14*		124.40 ±22.42*	

* $P < 0.05$, vs distilled water group; $P < 0.05$; $P < 0.01$, vs notoginseng group; $P < 0.05$, $P < 0.01$, vs 6-aminocaproic acid group

表 2 宫环止血片对小鼠热板痛反应时间的影响

Tab 2 Effects of Gonghuan Zhixue Tablet on pain reaction time of mice to hot plate

Group	Dosage (g/kg)	n	Pain threshold (s)			
			30 min	60 min	90 min	120 min
Distilled water	-	10	3.5 ±1.6	2.5 ±1.2	2.2 ±1.4	1.6 ±0.9
Low dosage of GHZXT	0.44	10	8.3 ±3.2*	10.1 ±5.9**	6.9 ±2.3*	4.5 ±1.2*
Middle dosage of GHZXT	1.31	10	11.4 ±8.9**	14.8 ±8.9**	9.3 ±3.2**	7.6 ±2.3**
High dosage of GHZXT	3.94	10	16.9 ±7.6**	18.8 ±9.4**	13.8 ±8.9**	9.5 ±3.4**
Aspirin	0.20	10	18.7 ±12.4**	20.7 ±16.4**	15.8 ±9.6**	10.5 ±6.3**

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, vs distilled water group; $P < 0.01$, vs aspirin group; $P < 0.05$, $P < 0.01$, vs high dosage of GHZXT group

表 3 宫环止血片对小鼠扭体反应的影响
Tab 3 Effects of Gonghuan Zhixue Tablet on torsive body reaction of mice

Group	Dosage(g/kg)	n	Torsive body reaction	
			Cases	Frequencies
Distilled water	-	10	10	50.2 ±23.8
Low dosage of GHZXT	0.44	10	8	25.6 ±11.6**
Middle dosage of GHZXT	1.31	10	7	22.7 ±13.5**
High dosage of GHZXT	3.94	10	7	19.8 ±10.6**
Aspirin	0.20	10	6	16.8 ±12.8**

** P < 0.01, vs distilled water group; P < 0.05, P < 0.01, vs aspirin group; P < 0.05, P < 0.01, vs high dosage of GHZXT group

3 讨论

宫内节育器具有安全、简便、经济、长效及取器后不影响生育的特点,因此广泛被育龄妇女接受和采用。据统计,目前全球使用宫内节育器避孕的妇女已逾 1 亿人,中国约占总数的一半^[2]。然而放置宫内节育器后出现经期延长,或淋漓不尽,或月经过多,经间期出血等子宫异常出血的副反应发生率约占 20% ~50%^[3],且由于出血量多,出血时间延长,常引起贫血和潜在感染,甚至因副反应严重而不得不取器。这不仅影响我国计划生育政策的实施,而且更有害于广大妇女的身心健康。西医多采用前列腺素合成酶抑制剂治疗,虽有一定疗效,但由于其副作用及疗效不能持久,尚不能圆满解决出血问题。尤昭玲教授自 20 世纪 80 年代始一直从事本病发病机制及中医药防治的研究。本病临床多分为肝郁血瘀、气虚血瘀、阴虚血瘀三型,但因育龄妇女特殊的生理、心理因素,其中肝郁血瘀是最常见的证型^[4],故以疏肝化瘀止血立法,创宫环止血片,临床用于肝郁血瘀型宫环出血疗效显著。全方组方特点有三。第一,以香附疏肝理气,白芍养血敛阴,一散一收,既与肝体阴用阳之生理特性相应,又与《内经》“肝欲散,急食辛以散之,用辛补之,酸泻之”之治疗法则相符。第二,以蒲黄、三七、马鞭草化瘀止血,香附疏

肝理气。如此配伍,行气助化瘀,化瘀助解郁,尤妙在理气化瘀不动血,调经止血不留瘀。第三,以白芍、女贞子、旱莲草滋肾养肝,既寓“滋水涵木”之意,又与女性“不足于血”(《灵枢·五言五味》)之生理特征合拍,还可免理气化瘀之品伤阴耗血之忧。总之,全方标本兼顾,气血并调,从而使瘀去气畅郁解,而出血自止。现代药理研究表明,香附、白芍具有消炎、镇痛及雌激素样作用,三七、蒲黄、仙鹤草均能缩短凝血、出血时间,增加血小板数量^[5]。本实验结果也表明,宫环止血片对小鼠能明显缩短凝血、出血时间,延长小鼠热板痛反应时间及减少扭体次数,证实该方有较好的止血、镇痛作用。

[参考文献]

- 1 张均田. 现代药理实验方法[M]. 北京:北京医科大学,中国协和医科大学联合出版社,1998. 1382.
- 2 戴德英. 现代中医药应用与研究大系[M]. 第 7 卷. 上海:上海中医药大学出版社,1995. 280-295.
- 3 尤昭玲,王若光. 宫内节育器引起异常子宫出血中医治疗评述[J]. 湖南中医药导报,1998,4(3):10-11.
- 4 王若光,雷磊,付灵梅,等. 尤昭玲教授论治宫环出血的经验[J]. 新中医,2002,34(1):12-14.
- 5 李仪奎. 中药药理学[M]. 北京:中国中医药出版社,1992. 126-128.

[收稿日期] 2003-08-11 [本文编辑] 白玉金

《中西医结合学报》加入“万方数据——数字化期刊群”的声明

为了实现科技期刊编辑、出版发行工作的电子化,推进科技信息交流的网络化进程,本刊已于 2003 年入网“万方数据——数字化期刊群”。所有向本刊投稿并经录用的稿件,将一律由杂志社统一纳入“万方数据——数字化期刊群”,进入因特网提供信息服务。凡有不同意见入网者,请在来稿时申明。本刊所付稿酬已包含稿件上网服务报酬,不再另付。

“万方数据——数字化期刊群”,是国家“九五”重点科技攻关项目。本刊全文内容按照统一格式制作,读者可上网查询浏览本刊内容,并订阅本刊。万方主页网址: <http://www.wanfangdata.com.cn>

《中西医结合学报》网址: <http://zxyjhx.periodicals.net.cn>

《中西医结合学报》杂志社