

治疗子宫内膜异位症

穿心莲内酯药效评价获肯

▲ 天津天士力集团研究院药理毒理所 张莉华 王晶 曹晶 颜璐璐 马晓慧 河北医科大学药理教研室 张国红
上海复旦大学附属妇产科医院 郭孙伟 天津天士力集团研究院研发项目管理部 陆文亮 周水平

子宫内膜异位症是指具有生长能力和功能的子宫内膜组织种植在子宫腔以外部位而引起的疾病，是一种常见的妇科多发病，在育龄妇女中发病率可达 10%~15%，且有明显上升的趋势。患者中 80% 有明显的痛经，50% 合并不育，严重影响患者的生活质量和生育需求，是妇科领域的难治之症和研究热点。子宫内膜异位症是雌激素依赖性疾病，治疗时可用药物暂时抑制卵泡发育，不产生雌激素，以达到治疗目的。现有的针对子宫内膜异位症治疗药物多以性激素为主，治疗效果不理想，且不良反应大。长期以来，中药以其多靶点且不良反应少的特点，在妇科疾病的治疗上占有不可取代的地位。本研究对穿心莲内酯缓解子宫内膜异位症的作用效果进行初步评价。

材料和方法

实验动物

SPF 级 CD-1 孕鼠 30 只。SPF 级雌性 SD 大鼠 50 只。

药品

受试药物：穿心莲内酯，批号 20100501，中药新资源提供；阳性药：达那唑胶囊，批号 20100603，江苏联环药业股份有限公司；安痛定（复方氨基比妥注射液），批号 1012291，天津金耀氨基酸有限公司。

实验方法

穿心莲内酯改善小鼠子宫内膜异位症模型的药效评价 制备小鼠子宫内膜异位症模型。将造模成功的小鼠随机分为 6 组：模型组、阳性对照药达那唑（164 mg/kg）组、穿心莲内酯低剂量（30 mg/kg）组、穿心莲内酯中剂量（60 mg/kg）组及穿心莲内酯高剂量（120 mg/kg）组。每组分别灌胃各自药物，给药 4 周，安痛定（21 mg/kg）组于热板实验前 60 min 腹腔注射给药，正常对照组灌胃等量生理盐水，各组动物每周测定热板实验 1 次，于末次给药后

60 min 进行最后 1 次热板实验后处死动物，取血清测定血清中雌激素含量，取双侧子宫称重，进行病理组织学检查。

穿心莲内酯改善大鼠子宫内膜异位症模型的药效评价 制备大鼠子宫内体移植模型。于造模后第 2 天，将大鼠随机分为 5 组：假手术组、模型组、穿心莲内酯低剂量（15 mg/kg）组、穿心莲内酯高剂量（30 mg/kg）组及阳性药对照药达那唑（80 mg/kg）组，每组 10 只。每组分别灌胃各自药物，连续给药 4 周。末次给药后第 2 天处理动物，取血清，测定血清中雌二醇（E2）及孕酮（P）的含量；打开腹腔，测量移植子宫组织的体积（V），比较各组大鼠异位子宫体积大小；取正常子宫及异位子宫内膜组织，进行 HE 染色，观察组织病理学改变。

数据处理

实验数据用均数 $\bar{x} \pm s$ 标准差表示，采用 one-way ANOVA 进行统计分析， $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

实验结果

穿心莲内酯改善小鼠子宫内膜异位症模型的药效评价

对痛阈值的影响

与正常组比较，模型组痛阈值明显降低（ $P < 0.01$ ），说明子宫内膜异位症小鼠对痛觉的敏感程度增强。给药后各组痛阈值有所提高，给药第一周时，穿心莲内酯高剂量组、达那唑组及安痛定组痛阈值明显提高，且与模型组比

较差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ， $P < 0.01$ ）；随着给药进程的推进，各组改善效果均逐渐增强，末次给药后，穿心莲高、中、低剂量组、达那唑组及安痛定组痛阈值明显提高，且与模型组比较差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ， $P < 0.01$ ）。

对子宫重、子宫系数及血清雌激素水平的影响

与正常组比较，模型组雌激素明显降低（ $P < 0.01$ ）。给药后各组雌激素水平有所提高。穿心莲内酯低、中、高剂量组显示出抑制雌激素趋势，且有一定的剂量依赖性，但由于该模型雌激素变化尚无定论，因此对该

指标的评价还有待进一步研究。

与正常组比较，模型组子宫重量、子宫系数明显降低（ $P < 0.01$ ）。给药后各用药组子宫重、子宫系数有所降低，但与模型组比较差异无统计学意义（ $P > 0.05$ ）。

病理组织学检查结果

子宫取材后，每组随机抽取 8 只样本送检，

HE 染色后光镜下观察，结果见表 1。

表 1 对子宫内膜异位症小鼠子宫病理组织学观察结果

组别	剂量 (mg/kg)	N	肌腺症	内膜间质浸润	内膜腺体浸润上 1/2	内膜腺体浸润下 1/2
正常对照组	—	8	0/8	0/8	0/8	0/8
模型组	—	8	6/8	4/8	4/8	2/8
穿心莲内酯低剂量组	30	4	3/4	2/4	2/4	1/4
穿心莲内酯中剂量组	60	8	2/8	2/8	1/8	1/8
穿心莲内酯高剂量组	120	8	2/8	2/8	2/8	0/8
达那唑组	164	8	1/8	2/8	1/8	0/8

结果与讨论

本研究发现，模型小鼠痛阈值、雌激素水平均较正常组降低，子宫发育异常，子宫重及子宫系数较正常组明显降低，这可能与其幼年服用他莫西芬而引起子宫肌层分化紊乱及影响成年鼠动情周期变化等因素有关。给予穿心莲内酯及达那唑治疗 4 周后，小鼠痛阈值均明显提高；子宫重及子

宫系数较模型组有所降低，但差异无统计学意义。血清雌激素检测发现，穿心莲内酯能改变模型鼠雌激素水平，且随着剂量的降低，雌激素水平升高明显，呈现一定的剂量依赖性；病理组织学检测发现，给予穿心莲内酯及达那唑治疗 4 周后，给药组出现子宫腺肌症及浸润趋势的例数较模型组减

对大鼠子宫内膜异位症模型的药效评价

对血清激素水平的影响

模型组与假手术组相比，血清雌二醇和孕酮的浓度无明显差异（ $P > 0.05$ ）；达那唑组孕酮浓度明显升高，且与模型组比较差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ），

而其雌二醇浓度与模型组相比无明显差异（ $P > 0.05$ ）；穿心莲内酯各组血清雌二醇和孕酮浓度与模型组相比均无统计学差异（ $P > 0.05$ ）。

对异位子宫体积的影响及病理组织学观察结果

经肉眼和镜下观察确定异位宫内膜的成模情况，给药 4 周后，达那唑组大鼠腹壁子宫组织的体积明显缩小（ $P < 0.05$ ），穿心莲内酯高剂量组异位子宫组织的体积与模型组相比明显减少（ $P < 0.01$ ）。

HE 染色后光镜下观察，假手术组腹壁组织为肌肉组织，未见宫内膜；模型组有 7 只动物腹壁可见宫内膜，异位宫内膜呈囊泡状，异位上皮同子宫内膜，可见间质（4/7）和腺体；达那唑组 10 只均有宫内膜，有 2 例可见局部间质（2/10）；穿心莲内酯低剂量组有 6 只出现异位宫内膜，其中 2 例可见间质（2/6）；穿心莲内酯高剂量组有 8 只出现异位宫内膜，其中 2 例可见间质（2/8）。结果见图 1。

→ 图 1 子宫内膜异位症大鼠异位子宫组织 HE 染色

