

土荆皮乙酸对妊娠大鼠子宫内膜及肌层血流量的影响

王伟成、顾芝萍 (中国科学院上海药物研究所, 上海 200031, 中国)

顾克仁、陈荣锡 (香港中文大学医学院生理系, 香港)

Effects of pseudolaric acid B on blood flows of endometrium and myometrium in pregnant rats

WANG Wei-Cheng, GU Zhi-Ping

(Shanghai Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200031, China)

Anthony KOO, Wing-Shik CHEN

(Department of Physiology, The Chinese University of Hong Kong, NT, Hong Kong)

ABSTRACT Effects of pseudolaric acid B (PB) on endo- and myo-metrial blood flows were measured by hydrogen gas clearance technique in 336 pentobarbital-anesthetized rats divided into control and 2 medicated groups (ig PB 20 and 30 mg · kg⁻¹ on d 7-9 of pregnancy). Measurements of endo- and myo-metrial blood flows were done on d 7-14 of pregnancy. Results showed that the endo- and myo-metrial blood flows were reduced by 33-66% and 30-65% respectively, vs ig 1% CMC 0.5 ml ($P < 0.01$). Uterine weight during d 10-14 of pregnancy stopped gain. The systemic arterial pressure remained relatively unchanged. It is concluded that PB causes a significant decrease of blood flow in both endo- and myo-metrium, which is accounted as the most important cause of embryo's death.

KEY WORDS pseudolaric acid B; female contraceptive agents; endometrium; myometrium; blood flow velocity

摘要 给妊娠 d 7-9 大鼠 ig 土荆皮乙酸(pseudolaric acid B, PB) 20 与 30 mg · kg⁻¹ 后, 妊娠 d 7-14 应用氢清除率技术, 测得子宫肌层及内膜层血流量皆较正常对照组为低($P < 0.01$), 证明了 PB 使早孕大鼠子宫血流量减少是造成胚胎死亡的重要原因。

关键词 土荆皮乙酸; 女用避孕药; 子宫内膜; 子宫肌层; 血流速度

土荆皮乙酸(pseudolaric acid B, PB)对大鼠、仓鼠、兔及狗, 经 ig, im, sc 给药都具有明显的抗生育作用⁽¹⁾。PB 无雌激素及抗雌激素活性, 亦无抗黄体酮活性, 当用抗生育有效剂量时, 亦不影响卵巢的功能。用 PB 200 μg · ml⁻¹ 培养液也不能完全杀伤正常培养的蜕膜及绒毛细胞, 但是用无效剂量的 PB 在大鼠妊娠的 6-12 d 时 ig, 发现足日产下的仔鼠的体重, 身长和胎盘的重量皆明显地小于正常⁽²⁾, 提示 PB 有可能作用于母体的循环系统, 而影响对胚胎的血液供给。本文应用氢清除率技术测定 PB 对妊娠大鼠子宫内膜及肌层血流量的影响, 以阐明其抗生育作用的机制。

MATERIALS AND METHODS

PB 由中科院上海药物研究所植化室提供, 混悬于 1% 羧甲基纤维素(CMC)。

Krebs 液 pH 7.4 通 5% CO₂ + 95% O₂。

Sprague-Dawley ♀ ♂ 大鼠由香港中文大学动物中心提供。成熟 ♀ ♂ 大鼠合笼, 每日晨做阴道涂片, 以发现精子当天为妊娠的 d 1。

子宫肌层和内膜层血流量测定 采用氢清除率技术^(3,4), 原理是利用无活性的(体内不能产生或消耗的)扩散性高的 H₂, 用呼吸或其它方法, (如在动脉内注入含 H₂ 溶液)输入体内, 基于血液的流动使体内各组织的 H₂ 达一定浓度的饱和状态, 然后停止输入 H₂, 组织中的 H₂ 又随血流溢出, 连续记录此廓清过程。

测定方法是将大鼠用 Na pentobarbital 40 mg · kg⁻¹ im 麻醉后, 作气管插管, 使自动呼吸, 管之远端接近漏斗并连于一瓶纯 H₂, 其间有一流量计, 以控制 H₂ 量的吸入。剖腹, 暴露子宫, 将 37℃ 的 Krebs 液 2 ml ·

Received 1990 Jun 12

Accepted 1991 Jul 8

min⁻¹滴在子宫部位, 同时将探测电极(Model UHE-201, Unique Medical Co, Tokyo)插入子宫角肌层或内膜层, 另一参考电极插入大鼠后肢皮下, 两电极电连接于感应器(Model MP-2-R, Narishige Scientific Instrument Lab, Tokyo), 经放大器(Model PHG-201, Unique Medical Co, Tokyo)将讯号放大后, 记录器(Model WTR 751, Watanabe Instruments Co, Tokyo)上连续记录此廓清过程, 得一廓清曲线, 在半对数方格纸上作图, 应为一一直线. 求此直线之 $t_{1/2}$ 血流量计算用基于 Fick原理的Kety理论式⁽⁵⁾ $K = \lambda / t_{1/2}$, $K =$ 单位重量血流 ($\text{ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (\text{g tissue})^{-1}$), $\lambda =$ 血液/组织氢分配系数.

大鼠血压及子宫重量测定 用大鼠尾动脉测量仪, 测量麻醉后妊娠大鼠给药前后不同妊娠日的血压, 体重与子宫的重量.

RESULTS

对妊娠大鼠子宫肌层及内膜层血流量的影响 取妊娠 d 7 大鼠 336 只, 按给大鼠 ig PB 的抗早孕有效剂量 20 与 30 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 及对照分为 3 组, 每组 56 只分别于妊娠的 d 7, 8, 9 的 07:00 给药, 对照组 ig 1% CMC 0.5 ml, 给药后分别检查妊娠 d 7-14 的子宫肌层及内膜层血流量, 每日测量 7 鼠. 对妊娠 d 7 大鼠

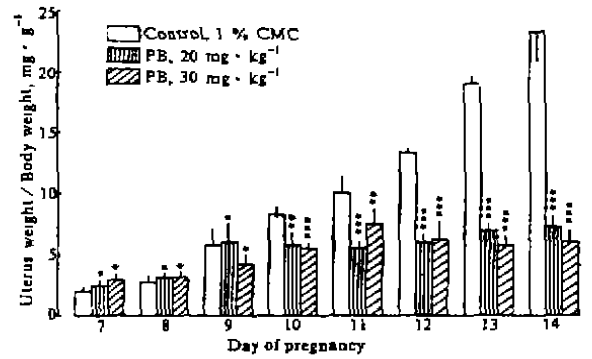


Fig 1. Effects of ig pseudolaric acid B (PB) on uterus weight in pregnant rats. $n=7$, $\bar{x} \pm \text{SD}$. * $P > 0.05$, ** $P < 0.05$, *** $P < 0.01$ vs control.

子宫血流量测定在当日 14:00 (其它在 09:00) 进行. 结果给药后妊娠 7-14 d 子宫肌层及内膜层血流量都明显地低于相应妊娠日的对照组 ($P < 0.01$). 不同剂量组间肌层及内膜层的血流量无明显差异 ($P > 0.05$). 给药组在妊娠 d 12 或 13 以后, 肌层及内膜层的血流量都有明显的增加 ($P < 0.05-0.01$) (Tab 1).

对子宫重量及血压和影响 孕鼠数量与分组亦如前述, 在血流量测定以后, 秤大鼠体重与子宫重量, 以两者之比作为指标, 观察 PB 对胎儿生长的影响. 在妊娠的 d 7-9 两给药组的子宫增重与对照组相比 $P > 0.05$, 而在妊娠 d 10 以后, 给药组的子宫重量不再增加, 与对照组相比, 差异显著 ($P < 0.01$) (Fig 1). 对

Tab 1. Effects of ig pseudolaric acid B (PB) on myometrial and endometrial blood flows of rat. PB was given on d 7-9 of pregnancy. $n=7$, $\bar{x} \pm \text{SD}$. ** $P < 0.05$, *** $P < 0.01$ vs 1% CMC. + $P > 0.05$, ** $P < 0.05$, *** $P < 0.01$ vs d 9 of pregnancy.

	Blood flow, $\text{ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (\text{g tissue})^{-1}$					
	CMC 1%	Myometrium		CMC 1%	Endometrium	
		PB 20,	30 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$		PB 20,	30 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$
d 7	3.1 ± 0.5	1.4 ± 0.5***	1.4 ± 0.3***	2.0 ± 0.9	1.0 ± 0.2***	1.0 ± 0.2***
8	3.5 ± 0.5	1.2 ± 0.6***	1.4 ± 0.4***	2.2 ± 0.6	0.8 ± 0.2***	1.0 ± 0.2***
9	3.6 ± 0.5	1.2 ± 0.3***	1.3 ± 0.3***	2.0 ± 0.7	1.1 ± 0.3***	0.9 ± 0.3***
10	3.6 ± 0.7	1.3 ± 0.4***+	1.3 ± 0.4***+	2.6 ± 0.7	1.0 ± 0.2***+	1.1 ± 0.4***+
11	3.7 ± 0.6	1.6 ± 0.4***+	1.8 ± 0.5***+	2.6 ± 0.6	1.0 ± 0.3***+	1.1 ± 0.4***+
12	3.7 ± 0.4	1.9 ± 0.4***++	2.4 ± 0.4***++	2.6 ± 0.5	1.1 ± 0.3***+	1.3 ± 0.3***+
13	3.7 ± 0.7	2.0 ± 0.7***++	1.9 ± 0.4***++	2.6 ± 0.7	1.4 ± 0.4***++	1.4 ± 0.3***++
14	3.8 ± 0.7	2.6 ± 0.4***+++	2.1 ± 0.4***+++	2.6 ± 0.6	1.8 ± 0.4***++	1.5 ± 0.3***+++

对照组血压是 $12.2 \pm \text{SD } 0.7 \text{ kPa}$, 给药组是 $12.2 \pm 1.1 \text{ kPa}$ ($P > 0.05$).

DISCUSSION

本实验证明用氢清除率测定法测量子宫血流量的明显优点是它能准确地用数量表示器官血流量在各层组织的分布, 而且可以反复测量, 操作简便, 不需抽血, 且对测定部位的组织损害轻微, 这也是本法优于微球体技术 (Microsphere technique) 之点.

在正常妊娠过程中, 子宫总重量的增加伴有子宫肌层, 内膜及胎盘血流量的增加⁽⁶⁾. 本实验发现, 给早孕大鼠 ig PB 的抗生育有效剂量, 可使妊娠 d 7-9 大鼠子宫肌层及内膜层的血流量较相应妊娠日的对照组分别减少了 30%-64% 和 33%-66%, 而在妊娠 d 12 或 13 以后血流量有明显的回升, 但仍明显地低于同一妊娠日的对照组, 与此相应, 在给药期间, 子宫的总重量与对照组相比未见有明显差异, 而在妊娠 d 10 以后, 给药组的子宫总重量不再增加, 说明在此期间胎仔发育停止或死亡. 特别须提出的是, 在给药期间或给药后的 5 d 内, 大鼠全身的血压正常, 这就排除了由于 PB 引起血压变化而使子宫血流量减少的因素, 因此 PB 使早孕大鼠子宫内膜及肌层血

流量明显减少是造成胚胎死亡和出现大量死胎的重要原因. 当然 PB 使妊娠子宫血流量减少也只是一个现象, 其作用机制尚待研究.

REFERENCES

- 1 Wang WC, Lu RF, Zhao SX, Zhu YZ. Antifertility effect of pseudolaric acid B. *Acta Pharmacol Sin* 1982; 3 : 188
- 2 Wang WC, You GD, Jiang XJ, Lu RF, Gu ZP. Endocrine activity of pseudolaric acids A and B and their effects on sex hormones, prostaglandins, uteri, and fetuses. *Acta Pharmacol Sin* 1991; 12 : 187
- 3 Aukland K, Bower BF, Berliner RW. Measurement of local blood flow with hydrogen gas. *Circ Res* 1964; 14 : 164
- 4 Murakami M, Moriga M, Miyake T, Uchino H. Contact electrode method in hydrogen gas clearance technique: a new method for determination of regional gastric mucosal blood flow in animals and humans. *Gastroenterology* 1982; 82 : 457
- 5 Kety SS. Theory of blood-tissue exchange and its application to measurement of blood flow. In: Brun HD, ed. *Methods in medical research*, vol 8. Chicago: Year Book Publ. 1960 : 223-7
- 6 Rosenfeld CR, Morriss FH, Makowski EL, Meschia C, Battaglia FC. Circulatory change in the reproductive tissue of ewes during pregnancy. *Gynecol Obstet Invest* 1974; 5 : 252

欢迎投稿《中国药理学报》

《中国药理学报》已成为美国 Science Citation Index 所选录的中国十种期刊之一, 美国 Current Contents / Life Sciences 仅选录中国两种期刊—《中国药理学报》与《中国科学》. 作者论文发表在我刊后, 一个月之内即可进入国际联机检索系统, 信息反馈非常快. 欢迎投稿我刊 (尤其是英文稿).