

催奶灵注射液对溴隐亭诱发大鼠缺乳的治疗作用

宋敏¹, 麦晨¹, 陈婉文¹, 黄显会¹, 张云², 付美琴², 唐国洋²

(1 华南农业大学 兽医学院, 广东 广州 510642; 2 广州环球生物药品有限公司, 广东 广州 510430)

摘要: 为了研究催奶灵注射液对哺乳期大鼠的催乳作用, 采用母大鼠灌服溴隐亭建立缺乳模型, 观察不同剂量的催奶灵注射液对哺乳期缺乳母鼠泌乳量、乳腺组织的影响, 以及对仔鼠体质量增长的促进作用。试验结果表明, 中剂量的催奶灵注射液, 即母鼠腹腔注射催奶灵注射液 0.90 g/kg 可显著对抗溴隐亭引起的母鼠泌乳量减少, 增加缺乳母大鼠的泌乳量, 明显对抗溴隐亭引起的大鼠乳腺萎缩, 并显著提高其仔鼠体质量增长率。说明注射催奶灵注射液 0.90 g/kg 对溴隐亭诱发的哺乳期缺乳大鼠有治疗作用。

关键词: 产后缺乳; 催奶灵注射液; 溴隐亭; 催乳作用; 大鼠

中图分类号: S859.1

文献标识码: A

文章编号: 1001-411X(2011)02-0113-03

Therapeutic Effect of Cuinailing Injections on Rats with Postpartum Hypogalactia Induced by Bromocriptine

SONG Min¹, MAI Chen¹, CHEN Wan-wen¹, HUANG Xian-hui¹, ZHANG Yun², FU Mei-qin², TANG Guo-yang²

(1 College of Veterinary Medicine, South China Agricultural University, Guangzhou 510642, China;

2 Guangzhou Huanqiu Biological Medicine Co., Ltd., Guangzhou 510430, China)

Abstract: To study the galactagogue effect of Cuinailing injection on rats with postpartum hypogalactia, maternal rats were fed with bromocriptine to induce hypogalactia, and then treated with different doses of Cuinailing injection. The galactagogue effects of Cuinailing injection was evaluated by changes in milk production and breast tissue of maternal rats, as well as by mass gain of the pups. The results showed that the medium dose of Cuinailing injection (0.90 g/kg) significantly increased the milk production of maternal rats with puerperal hypogalactia, and diminished the postpartum hypogalactia and mastatroph effects induced by bromocriptine. In addition, Cuinailing injection also markedly increased mass gain of the suckling pups. The results demonstrated that the medium dose (0.90 g/kg) of Cuinailing injections was capable of improving lactation function of maternal rats induced by bromocriptine.

Key words: postpartum hypogalactia; Cuinailing injections; bromocriptine; galactagogue effect; rat

本研究根据《中国兽药典》方剂催奶灵散减方成功研制出了催奶灵注射液^[1], 该注射液是由黄芪、川芎、王不留行、路路通 4 味中药材提取而成。此方遵循了中医学“乳汁为血所化, 赖气运行, 气血同源, 乳血同源”的理论, 方中黄芪、川芎为益气养血之要药; 王不留行、路路通通络下乳, 散瘀消肿。诸药合用具有益气养血、通络增乳、疏肝理气、活血通乳之功效, 临床上用于气血虚弱型或兼有肝郁气滞的母猪产后乳汁不足, 乳汁不下。同时, 该方具有给药方便、起效快、毒副作用小等特点, 并且已通过了过敏性、刺激

性及溶血性等安全性的试验要求^[2]。本研究采用大鼠灌服溴隐亭建立缺乳模型, 通过观察仔鼠体质量增长情况、哺乳大鼠泌乳量及乳腺组织学形态等方面的变化, 评价催奶灵注射液的催乳作用, 为其应用于临床提供药效学资料。

1 材料与方法

1.1 药品及试剂

催奶灵注射液, 每 1 mL 相当于原生药 1 g, 广州环球生物药品有限公司中试生产加工, 批号:

收稿日期: 2010-03-09

作者简介: 宋敏(1985—), 女, 硕士研究生; 通信作者: 黄显会, 男(1969—), 高级兽医师, E-mail: xhhuang@scau.edu.cn

0807001;0.9%氯化钠溶液(广东利泰药业有限公司,批号:08021541);催奶灵散,由广州环球生物药品有限公司提供,批号:0808001,溴隐亭注射液,由匈牙利吉瑞大药厂生产,批号:200803。

1.2 动物

SD大鼠,雌雄兼用,体质量210~250 g,由广东省医学实验动物中心提供,合格证号SCXK(粤)2008-0002。

1.3 试验动物分组及给药方法

将试验动物分为6组,分别为空白对照组、模型对照组、催奶灵注射液高、中、低剂量组、催奶灵散阳性对照组,每组10只。采用溴隐亭建立大鼠缺乳模型^[3-4],将溴隐亭用生理盐水配成溴隐亭溶液,除空白对照组给等体积蒸馏水外,其余5组的母鼠以0.5 mg/kg的剂量给母鼠灌服溴隐亭,同时催奶灵注射液高、中、低剂量组分别腹腔注射1.80、0.90、0.45 g/kg的催奶灵注射液,另外将适量的催奶灵散加水煎煮成含原生药0.1 g/mL的溶液,每只母鼠灌服1.00 g/kg作为催奶灵散阳性对照组。以上给药均为每日1次,连续7 d。

1.4 试验方法

参照文献[5-6]取未经孕产的SD大鼠雌鼠与雄鼠按4:1同笼饲养,自然交配受孕,受孕鼠单笼饲养用作试验。分娩后第3 d,将每窝仔鼠一律调整为8只,同时将母鼠分为6组,按1.3中的剂量和方法进行给药,1次/d,连续7 d,各组动物均正常喂养。每日上午9时用精密电子天平称每窝仔鼠体质量,然后将仔鼠与母鼠分离,以每窝仔鼠总质量(g)/每窝仔鼠个数为平均体质量,观察平均每只仔鼠每日体

量的变化;仔鼠与母鼠分离2 h后,用手指轻压仔鼠腹部排出尿液并再次称量全窝仔鼠体质量作为喂乳前体质量值,随即将仔鼠送回母鼠身边哺乳喂养;2 h后第3次称量全窝仔鼠体质量作为喂乳后体质量值。以[(喂乳后体质量-喂乳前体质量)/仔鼠个数]计算每日母鼠2 h平均泌乳量,观察母鼠泌乳量的变化;连续观察7 d,计算试验结束后各组仔鼠的死亡率并处死母鼠,同时剥离母鼠乳腺组织,用福尔马林液固定,石蜡包埋,切片HE染色,光镜检查。

1.5 统计分析

试验数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用Duncan's多重比较进行方差分析。

2 结果

2.1 催奶灵注射液对仔鼠体质量增长率及死亡率的影响

从表1可见,模型组的仔鼠体质量增长率于给药后第3 d开始,与空白组相比有显著性差异($P < 0.05$),至给药后第5 d,模型组的仔鼠体质量增长停滞,甚至出现负增长,表明溴隐亭诱导母鼠缺乳模型造成功。催奶灵散阳性对照组的仔鼠体质量增长率于给药后第3 d开始较模型组有显著增长($P < 0.05$)。催奶灵注射液高、中、低剂量组分别于给药后第3、3、5 d开始,仔鼠的体质量增长率较模型组有显著增长($P < 0.05$),能显著对抗溴隐亭引起的仔鼠体质量滞长,但其中催奶灵注射液低剂量组的仔鼠增长幅度缓慢,与给药后第3 d开始,显著落后于空白组的仔鼠增长率($P < 0.05$)。

表1 催奶灵注射液对仔鼠体质量增长及死亡率的影响

Tab.1 The influence of Cuinailling injects on mass growth and mortality of the offsprings

组别	剂量/ (g · kg ⁻¹)	初始体 质量/g	体质量增长率 ¹⁾ /%						死亡率/ %
			第2 d	第3 d	第4 d	第5 d	第6 d	第7 d	
空白组		8.07	12.7 ± 0.6a	27.8 ± 1.2a	39.9 ± 2.0a	56.8 ± 4.7a	68.8 ± 5.3a	78.5 ± 6.7a	5.0
模型组		8.68	9.8 ± 1.3a	16.8 ± 3.5b	20.1 ± 4.1b	18.3 ± 3.7c	16.8 ± 4.0c	12.6 ± 4.1c	60.0
阳性对照	1.00	7.57	11.9 ± 0.4a	25.5 ± 1.2a	36.5 ± 1.7a	48.7 ± 2.8a	59.9 ± 4.1a	66.2 ± 5.0a	8.7
催奶灵注射液	1.80	7.51	9.8 ± 1.6a	23.2 ± 2.5a	35.9 ± 3.5a	48.4 ± 4.9a	63.6 ± 6.5a	76.9 ± 7.8a	5.0
	0.90	7.68	9.8 ± 1.3a	25.2 ± 2.7a	40.9 ± 3.1a	56.4 ± 4.9a	68.7 ± 5.2a	79.7 ± 5.9a	2.5
	0.45	8.00	7.8 ± 2.7a	16.6 ± 4.3b	25.3 ± 5.4b	32.3 ± 6.0b	40.9 ± 5.2b	48.2 ± 8.9b	33.7

1)表中数据为 $\bar{x} \pm s$,同列数据后凡有一个相同小写字母者,表示差异不显著($P > 0.05$,Duncan's法)。

至试验结束,模型组的死亡率高达60%,催奶灵注射液低剂量组也高达33%,2组仔鼠的死亡率远远高于其他组。

2.2 催奶灵注射液溴隐亭致大鼠缺乳模型母鼠泌乳量的影响

由表2可见,与空白组比较,模型组母鼠泌乳量于给药后第3 d开始显著减少($P < 0.05$);与模型组比较,催奶灵注射液中剂量组于给药后第3 d开始母

鼠泌乳量有显著性差异($P < 0.05$);而催奶灵注射液高、低剂量组与催奶灵散阳性对照组母鼠的泌乳量均于给药后第4 d开始较模型组有显著性差异($P < 0.05$)。

2.3 催奶灵注射液对哺乳期大鼠乳腺组织学的影响

试验结束后,处死母鼠并取乳腺作组织学检查。由图1可见,模型组母鼠的乳腺脂肪结缔组织显著增多,乳腺小叶分叶不明显,腺泡组织稀少、分散,腺

表 2 催奶灵注射液对溴隐亭致大鼠缺乳模型母鼠泌乳量的影响¹⁾

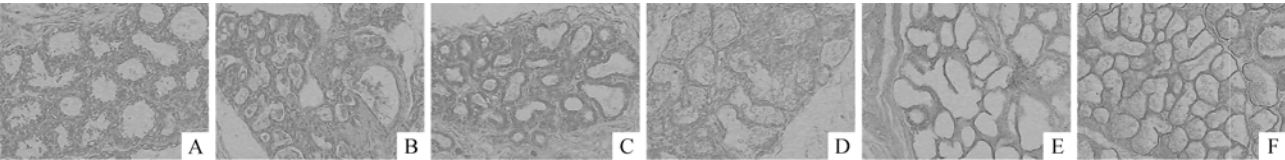
Tab. 2 The infulence of Cuinailing injects on milk production of the maternal rats with postpartum hypogalactia

组别	剂量 /(g·kg ⁻¹)	平均泌乳量/g						
		第 1 d	第 2 d	第 3 d	第 4 d	第 5 d	第 6 d	第 7 d
空白组		0.49±0.06a	0.50±0.08a	0.58±0.12a	0.57±0.04a	0.49±0.06a	0.48±0.08a	0.46±0.04a
模型组		0.48±0.05a	0.40±0.05a	0.26±0.08b	0.09±0.05c	0.06±0.03c	0.03±0.03c	0.02±0.02c
阳性对照	1.00	0.47±0.06a	0.48±0.08a	0.40±0.04b	0.39±0.04b	0.40±0.04a	0.36±0.05a	0.34±0.04b
催奶灵注射液	1.80	0.32±0.04a	0.31±0.03a	0.38±0.04b	0.39±0.05b	0.39±0.04a	0.40±0.04a	0.34±0.03b
	0.90	0.40±0.04a	0.53±0.07a	0.61±0.10a	0.55±0.04a	0.47±0.08a	0.40±0.06a	0.48±0.09a
	0.45	0.41±0.06a	0.34±0.06a	0.32±0.07b	0.29±0.08b	0.32±0.08b	0.29±0.09b	0.34±0.09b

1)表中数据为 $\bar{x}\pm s$,同列数据后凡有一个相同小写字母者,表示差异不显著($P>0.05$,Duncan's 法).

腔狭窄,仅个别可见少量分泌物,呈现明显的乳腺萎缩状态;催奶灵注射液高、中剂量组母鼠乳腺腺泡腔及导管数量明显增多,并扩大增生,乳腺小叶间脂肪结缔组织减少;催奶灵注射液低剂量组母鼠乳腺腺

泡腔及导管数量与模型组相比明显增多,但腺泡和腺管增生程度不及高、中剂量组.催奶灵散阳性对照组的母鼠乳腺组织学变化则处于催奶灵注射液低剂量组和高中剂量组之间.



A: 正常组;B 模型组;C: 阳性对照组;D: 低剂量组;E: 中剂量组;F: 高剂量组.

图 1 催奶灵注射液对哺乳大鼠乳腺组织学形态的影响

Fig. 1 The infulence of Cuinailing injects on the breast tissue of lactating rats

3 讨论

催乳作用仅在泌乳不足时才能显示出来,而在正常授乳情况下则看不出催乳作用.因此进行产后泌乳不足和催乳作用的试验研究,首先需要建立适当的动物模型.本试验采用溴隐亭建立母鼠产后泌乳不足的动物模型,研究催奶灵注射液对母鼠泌乳及其仔鼠生长发育的影响.溴隐亭是一种半合成的类多肽碱角生物碱衍生物,是非特异的多巴胺促效剂,可以兴奋垂体泌乳素细胞膜上多巴胺 D2 受体,也可间接兴奋下丘脑的 DA 受体而增加 PIF 的释放,从而有效地抑制泌乳素的分泌.本试验结果表明溴隐亭可明显抑制哺乳大鼠的泌乳量,可成功建立大鼠缺乳模型.

因催奶灵注射液是根据《中国兽药典》中催奶灵散减方研制开发的注射剂,故选用催奶灵散作为阳性对照组.由催奶灵注射液对仔鼠增质量情况、母鼠泌乳量及母鼠乳腺组织学影响的试验结果可以看出,催奶灵注射液低剂量组虽与模型组差异显著,但仍落后于其他组,说明按体重质量低剂量组的剂量不足,还不足以对抗溴隐亭引起的抑制作用.催奶灵注射液高、中剂量组及阳性对照组与空白组没有显著差别,表明催奶灵注射液高、中剂量组与阳性对照组已经能够完全对抗溴隐亭的抑乳作用,并能使缺乳母鼠恢复至正常水平.但催奶灵注射液高、中剂量组

的各指标并没有表现出一定的量效关系,说明按母鼠体质量腹腔注射中剂量的催奶灵注射液,即 0.90 g/kg,效应强度已达到最大效能,即使剂量增大,效应也不会进一步增大.催奶灵散阳性对照组各指标均低于催奶灵注射液高、中剂量组,但差异不显著($P<0.05$).临床上治疗母猪缺乳常采用催奶灵散拌料给药或冲水灌服,但由于催奶灵散味苦,适口性差且缺乳母猪往往食欲不振,采食量下降,拌料给药效果并不理想,而临床上灌服给药也有操作不方便的缺点.上述试验结果表明催奶灵注射液催乳作用显著,对增加母鼠的泌乳量有确切疗效,且给药方便,为该药临床治疗母猪产后缺乳症提供了试验参考.

参考文献:

[1] 中国兽药典委员会. 中华人民共和国兽药典:2 部[M]. 北京:中国农业出版社,2005:499.
[2] 宋敏,吴海坤,魏海涛,等. 催奶灵注射液的安全性试验[J]. 中国兽药杂志,2009,43(9):16-18.
[3] 陈涛,李文胜,张春梅. 养血生乳液促进产后乳汁分泌的实验研究[J]. 中国中医药科技,1995,2(2):16.
[4] 姜海斌. 产宝口服液催乳作用的实验研究和临床观察[D]. 长沙:湖南中医学院图书馆,2004.
[5] 许素琴,何俏军. 麦当乳通颗粒对左旋多巴诱发大鼠缺乳的治疗作用[J]. 中国中药杂志,2007,32(8):722.
[6] 徐立,魏翠娥,陆明海. 佛手增乳膏对大鼠产后泌乳不足的影响[J]. 中药新药与临床药理,1995,6(3):17.

【责任编辑 柴 焰】