

玫瑰红芪当归水煎剂对围绝经期大鼠 IL-2 含量及 Sparc 表达的影响

陈雪娟^a, 安方玉^{b*}, 颜春鲁^c, 刘雪松^a, 王彦博^c, 靳安顺^d, 成新平^d, 杨晓蓉^e (甘肃中医药大学, a.基础医学院, b.教学实验实训中心, c.中西医结合学院, d.公共卫生学院, e.临床医学院, 兰州 730000)

摘要:目的 观察玫瑰红芪当归水煎剂对围绝经期大鼠 IL-2 含量及 Sparc 表达变化的影响。方法 通过手术切除 Wistar ♀ 大鼠双侧卵巢复制围绝经期综合征模型。造模后第 7 天用 ELISA 法检测血清雌二醇(estradiol, E2)含量确定造模是否成功, 于造模成功后第 2 周将切除卵巢的大鼠随机分为模型组, 玫瑰红芪当归水煎剂低、中、高剂量组(1.4, 2.8, 5.6 g·kg⁻¹)和戊酸雌二醇片组(0.09 mg·kg⁻¹), 每组 10 只。另设 10 只 Wistar ♀ 大鼠作为正常组。末次给药 24 h 后, 腹主动脉采血处死大鼠后, 称取各组大鼠体质量, 并计算其子宫指数及胸腺指数, HE 染色法观察各组大鼠子宫组织形态学变化, ELISA 法测定各组大鼠血清 E2 和白细胞介素-2(interleukin-2, IL-2)的含量, 实时荧光定量 PCR 法检测各组大鼠富含半胱氨酸的酸性分泌蛋白(secreted protein acidic and rich in cysteine, Sparc)的基因表达, 免疫组化法观察各组大鼠雌激素受体 α(estradiol receptor α, ERα)的蛋白表达。结果 与模型组相比, 玫瑰红芪当归水煎剂中、高剂量组和戊酸雌二醇片组能明显降低大鼠的体质量, 明显升高大鼠的子宫指数、胸腺指数、脾脏指数、Sparc 的基因表达和 ERα 的蛋白表达($P<0.05$); 玫瑰红芪当归水煎剂各治疗组和戊酸雌二醇片组能明显升高模型组大鼠 E2 含量和 IL-2 的含量($P<0.05$)。HE 染色发现, 玫瑰红芪当归水煎剂高剂量组和戊酸雌二醇片组子宫黏膜层出现腺体, 单层柱状上皮细胞排列整齐。结论 玫瑰红芪当归水煎剂治疗围绝经期综合征与调节机体内分泌-免疫系统有关, 为临床应用和新药开发提供实验依据。

关键词: 玫瑰红芪当归水煎剂; 围绝经期; 内分泌激素; 免疫功能; 富含半胱氨酸的酸性分泌蛋白

中图分类号: R285.5

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2020)02-0149-06

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2020.02.005

引用本文: 陈雪娟, 安方玉, 颜春鲁, 等. 玫瑰红芪当归水煎剂对围绝经期大鼠 IL-2 含量及 Sparc 表达的影响[J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(2): 149-154.

Effect of Rose, Astragalus and Angelica Decoction on IL-2 Contents and Sparc Expression in Perimenopausal Rats

CHEN Xuejuan^a, AN Fangyu^{b*}, YAN Chunlu^c, LIU Xuesong^a, WANG Yanbo^c, JIN Anshun^d, CHENG Xinping^d, YANG Xiaorong^e (Gansu University of Traditional Chinese Medicine, a.Basic Medical College, b.Teaching Experiment Training Center, c.Clinical College of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, d.School of Public Health, e.Clinical College, Lanzhou 730000, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To observe the effect of rose, astragalus and angelica decoction on the changes of IL-2 and secreted protein acidic and rich in cysteine(Sprac) expression during perimenopause period in rats. **METHODS** Peri-menopausal syndrome models were established by surgical removal of the bilateral ovaries of female Wistar rats. After successful modeling by detecting the content of estradiol(E2) by ELISA on the 7th postoperative day, the rats were randomly divided into model group, rose, astragalus and angelica decoction low, medium and high dose groups(1.4, 2.8, 5.6 g·kg⁻¹) and estradiol valerate tablet group(0.09 mg·kg⁻¹) in the second week after successful modeling, each for 10 rats. Another 10 female Wistar rats were picked as the normal group. 24 h after the last administration, abdominal aortic blood was took to measure the indexes of the uterus, thymus and spleen was checked by weighing method, HE staining to observe uterus tissue morphology, the concentration of E2 and IL-2 in serum was measured by ELISA, Sparc gene expression of uterus tissue was checked by real-time fluorescence quantitative PCR, estradiol receptor α(ERα) protein expression of uterus tissue was determined by immunohistochemistry. **RESULTS** Compared with the model group, the weight of rats in rose, astragalus and angelica decoction middle, high dose group and estradiol valerate tablet group was significantly lower, the index of uterus, thymus and spleen were significantly higher, the gene expression of Sparc was raised and the protein of ERα were also significantly higher($P<0.05$); serum E2 and IL-2 in rose, astragalus and angelica decoction treatment group and estradiol valerate tablet group were significantly higher($P<0.05$). The glands appeared and monolayer columnar epithelial cells arranged neatly in high dose

基金项目: 甘肃省自然科学基金项目(1308RJZA161); 甘肃省高校大学生就业创业能力提升工程项目(6-1); 甘肃中医药大学教学研究与教学改革项目(ZH-201606)

作者简介: 陈雪娟, 女, 硕士, 副教授 Tel: 18993161199 E-mail: 172033996@qq.com ***通信作者:** 安方玉, 女, 硕士, 副教授 Tel: 13893639394 E-mail: anfyuwsmh@163.com

group of astragalus and angelica decoction treatment group and estradiol valerate tablet group by HE staining. **CONCLUSION** Rose, astragalus and angelica decoction can regulate beneficially the unbalanced reproductive endocrine-immune net-work. It can provide experimental basis for clinical application and new perimenopause drugs development.

KEYWORDS: rose, astragalus and angelica decoction; perimenopause; endocrine hormones; immunologic function; secreted protein acidic and rich in cysteine

围绝经综合征主要是由于卵巢功能衰退、雌激素分泌减少引起的以功能性子宫出血、潮热多汗、心悸失眠、乏力、抑郁等为主要临床表现的一种综合征^[1],已经成为严重影响中老年妇女身心健康和生存质量的关键隐患。目前,仍然以激素替代疗法(hormone replacement therapy, HRT)作为围绝经期综合征的主要治疗手段,但是激素治疗会引发一系列不良反应^[2-4]。降低 HRT 的不良反应、提高围绝经期综合征的临床疗效是治疗的关键。传统中药以低毒、安全、高效、整体调理作用的优势在围绝经期综合征的治疗中越来越受到关注。

玫瑰、红芪和当归属于甘肃道地药材,玫瑰具有化湿和中、活血散瘀等功效,红芪具有生津养血、行滞通痹、敛疮生肌等功效,当归具有润肠通便、活血化瘀、调经止痛等功效。已有相关研究^[5]发现,玫瑰颗粒中的红芪、酸枣仁、熟地等药物能提高去卵巢大鼠的雌二醇(estradiol, E2)水平,降低去卵巢大鼠的卵泡刺激素(follicle-stimulating hormone, FSH)和黄体生成素(luteinizing hormone, LH)含量,同时增加了去卵巢大鼠的子宫和肾上腺系数,减轻了去卵巢大鼠的阴道和子宫的萎缩程度。同时也有研究发现^[6-7],当归芍药散中的白芍、泽泻、当归、川芎具有植物雌激素样作用,且方中当归具有上调去卵巢大鼠子宫内膜及固有层雌激素受体 β (estradiol receptor β , ER β)表达的作用。说明红芪和当归在围绝经综合征的治疗中具有良好效果,为此,本实验采用手术摘除 Wistar 大鼠的双侧卵巢复制围绝经期综合征大鼠模型,观察玫瑰、红芪和当归水煎剂对围绝经期大鼠内分泌激素和免疫功能的影响,初步探讨其作用机制。

1 材料

1.1 动物

6 周龄 Wistar 大鼠,♀,SPF 级,体质量 180~220 g,由甘肃中医药大学科研实验中心动物饲养室提供,许可证号:SCXK(甘)2011-0007。

1.2 药物及试剂

玫瑰红芪当归水煎剂由玫瑰 6 g,红芪 15 g,当归 10 g 组成,均购自甘肃中医药大学附属医院;E2 ELISA 检测试剂盒和大鼠白细胞介素(interleukin-2, IL-2)ELISA 检测试剂盒(上海源叶生物科技有限公司,批号分别为 201708A 和 201708A);大鼠雌激素受体 α (estradiol receptor α , ER α)一抗(Abcam 公司);Trizol Reagent 试剂(美国 Sigma,批号:47123);GoScript TM Reverse Transcription System 试剂盒和 GoTaq qPCR Master Mix 试剂盒(Promega,批号分别为 0000073135 和 0000121531);戊酸雌二醇片(拜耳医药保健有限公司广州分公司,批号:156A;规格:每片 1 mg)。

1.3 仪器

FA2004N 型电子天平(上海精密科学仪器有限公司);ZY12306 型微量加样器(Sciencetific 公司);TDZ5-WS 型医用离心机(湖南平凡科技有限公司);DNM-9606 型酶标分析仪(北京普朗新技术有限公司);7500 型实时荧光定量分析仪(深圳市三利化学有限公司);BX53 型显微镜(日本 OLYMPUS 公司)。

2 方法

2.1 药物给药剂量

玫瑰红芪当归水煎剂由玫瑰 6 g,红芪 15 g,当归 10 g 组成,由甘肃中医药大学科研实验中心赵磊教授鉴定。具体换算方法参考文献^[8],玫瑰红芪当归水煎剂人用剂量是 $31 \text{ g} \cdot \text{d}^{-1}$,换算成标准体质量每只大鼠的剂量为 $31 \times 0.018 = 0.558 \text{ g}$,按照大鼠的标准体质量为 200 g,得出大鼠的剂量为 $0.558 \text{ g} \times 5 \approx 2.8 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$,以此计算所得剂量作为干预的中剂量,即玫瑰红芪当归水煎剂低、中、高剂量分别为 1.4, 2.8, $5.6 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 。雌激素戊酸雌二醇片的给药剂量为 $0.09 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 。

2.2 围绝经期综合征大鼠模型的建立

将 Wistar 大鼠 70 只随机分为正常组(15 只)和卵巢切除组(55 只),参考文献^[9-10],采用手术切除法切除卵巢切除组大鼠的双侧卵巢。每只大鼠分别以 10%水合氯醛溶液腹腔注射麻醉后,俯卧位

下无菌切除其双侧卵巢, 正常组大鼠仅切除卵巢周围约卵巢大小的脂肪组织, 不切除卵巢。造模后第 7 天正常组和卵巢切除组各取 5 只大鼠, 用 ELISA 法检测 2 组大鼠的血清 E2 含量以判定造模是否成功。

2.3 分组与给药

根据参考文献^[11], 于术后第 2 周根据体质量随机将卵巢切除组的大鼠分为模型组, 玫瑰红芪当归水煎剂低、中、高剂量组(1.4, 2.8, 5.6 g·kg⁻¹)和戊酸雌二醇片组(0.09 mg·kg⁻¹), 每组 10 只。各干预组的给药体积均为 10 mL·kg⁻¹, 灌胃给药, 正常组和模型组给予等体积蒸馏水, 每天 1 次, 连续 6 周。末次给药后, 称量各组大鼠体质量后, 股动脉采血处死各组大鼠, 制备血清, 同时开腹摘取各组动物的双侧子宫, 并将子宫周围附着的脂肪组织剥离干净备用。

2.4 动物体质量及子宫系数、胸腺指数和脾脏指数测定

将上述剥离干净的子宫用分析天平准确称取湿重, 计算子宫系数。子宫系数(mg·g⁻¹)=子宫质量(mg)/体质量(g), 胸腺(脾脏)指数(mg·g⁻¹)=胸腺(脾脏)质量(mg)/体质量(g)。

2.5 血清 E2 和 IL-2 含量的测定

将制备好的血清用 ELISA 法测定 E2 含量。具体操作按试剂盒说明书进行。

2.6 子宫组织的病理学切片检测

将上述称量后的子宫每组取 6 个用 4%多聚甲醛固定, 采用石蜡包埋法制作蜡块, 并用切片机切片, 切片厚度约 5 μm, HE 染色, 封片、镜检。

2.7 子宫组织 Sparc 基因表达的测定

用 RNA 抽提试剂提取子宫组织 RNA, Q5000 测定 RNA 含量。按 Promega 试剂盒说明书步骤合

成 cDNA 第一链, 按 Promega 实时荧光定量试剂盒操作说明书进行 PCR 反应, 反应条件: 预变性 95 °C, 2 min, 变性 95 °C、15 s, 退火 58 °C、45 s, 延伸 60 °C、1 min。共 45 个循环。每个样品各重复 3 次, 数据经 2^{-ΔΔC_t} 处理后进行 Sparc 基因相对表达量分析。

2.8 子宫组织 ERα 蛋白表达的测定

经预实验确定 ERα 的浓度分别为 1:400, 同时用 PBS 缓冲液代替一抗设立阴性对照, 染色步骤按试剂盒说明书进行。用免疫组化数据分析软件 Image proplus 6.0 对各组染色结果进行分析, 并测定各组切片的 A 值。每组取 6 张切片, 每张切片取 5 个视野, 最后取其平均值作为该切片的 A 值。

2.9 统计学分析

采用 SPSS 21.0 分析软件, 将实验数据所得结果用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用单因素方差分析(One-Way-Anova), $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

3 结果

3.1 玫瑰红芪当归水煎剂对大鼠体质量、子宫系数、胸腺指数和脾脏指数的影响

与正常组相比, 模型组大鼠的体质量明显升高, 子宫系数、胸腺指数和脾脏指数明显下降($P < 0.05$); 与模型组相比, 玫瑰红芪当归水煎剂中、高剂量组和戊酸雌二醇片组大鼠体质量明显降低, 子宫系数、胸腺指数和脾脏指数明显增加($P < 0.05$), 结果见表 1。

3.2 玫瑰红芪当归水煎剂对大鼠血清 E2 和 IL-2 含量的影响

与正常组相比, 模型组大鼠的血清 E2 和 IL-2 含量明显降低($P < 0.05$); 与模型组相比, 玫瑰红芪当归水煎剂各给药组和戊酸雌二醇片组大鼠的血清 E2 和 IL-2 含量明显增加($P < 0.05$), 结果见表 2。

表 1 各组大鼠体质量、子宫系数、胸腺指数及脾脏指数测定结果($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

Tab. 1 Measurement results of body weight, uterine coefficient, thymus index and spleen index in each group($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	体质量/g	子宫系数/mg·g ⁻¹	胸腺指数/mg·g ⁻¹	脾脏指数/mg·g ⁻¹
正常组	—	225.00±9.95	1.19±0.08	2.33±0.21	3.41±0.15
模型组	—	285.00±34.46 ¹⁾	0.38±0.10 ¹⁾	1.07±0.19 ¹⁾	1.84±0.22 ¹⁾
玫瑰红芪当归水煎剂低剂量组	1.4	253.90±22.38	0.48±0.08	1.43±0.15	2.07±0.37
玫瑰红芪当归水煎剂中剂量组	2.8	241.00±18.81 ²⁾	0.67±0.10 ²⁾	1.95±0.25 ²⁾	2.53±0.34 ²⁾
玫瑰红芪当归水煎剂高剂量组	5.6	236.10±25.20 ²⁾	0.76±0.11 ²⁾	2.16±0.32 ²⁾	2.89±0.49 ²⁾
戊酸雌二醇片组	0.000 09	236.33±17.95 ²⁾	0.77±0.07 ²⁾	2.24±0.17 ²⁾	3.13±0.57 ²⁾

注: 与正常组比较, ¹⁾ $P < 0.05$; 与模型组比较, ²⁾ $P < 0.05$ 。

Note: Compared with normal group, ¹⁾ $P < 0.05$; compared with model group, ²⁾ $P < 0.05$.

表 2 各组大鼠血清 E2 和 IL-2 含量测定结果($\bar{x} \pm s, n=10$)
Tab. 2 Measurement results of E2 and IL-2 content in serums in each group($\bar{x} \pm s, n=10$)

组别	剂量/ g·kg ⁻¹	E2/ng·mL ⁻¹	IL-2/pg·mL ⁻¹
正常组	—	20.26±4.28	158.73±23.18
模型组	—	9.17±4.83 ¹⁾	89.47±15.93 ¹⁾
玫瑰红芪当归水煎剂低剂量组	1.4	12.87±3.49 ²⁾	126.61±33.59 ²⁾
玫瑰红芪当归水煎剂中剂量组	2.8	17.15±4.73 ²⁾	137.53±24.13 ²⁾
玫瑰红芪当归水煎剂高剂量组	5.6	19.19±3.79 ²⁾	142.94±35.27 ²⁾
戊酸雌二醇片组	0.000 09	16.48±3.34 ²⁾	149.71±19.27 ²⁾

注: 与正常组比较, ¹⁾ $P<0.05$; 与模型组比较, ²⁾ $P<0.05$ 。

Note: Compared with normal group, ¹⁾ $P<0.05$; compared with model group, ²⁾ $P<0.05$.

3.3 玫瑰红芪当归水煎剂对大鼠子宫组织病理形态变化的影响

正常组大鼠子宫管径较粗, 内膜深厚, 腺体丰富, 单层柱状上皮细胞排列整齐; 模型组, 玫瑰红芪当归水煎剂低、中剂量组大鼠子宫壁明显变薄, 管腔狭窄, 黏膜层腺体消失, 固有层细胞密集, 柱状上皮细胞排列紊乱; 玫瑰红芪当归水煎剂高剂量组大鼠子宫壁变薄, 管腔狭窄, 黏膜层出现腺体, 单层柱状上皮细胞排列整齐; 戊酸雌二醇组大鼠子宫壁变薄, 管腔狭窄, 单层柱状上皮细胞排列整齐。结果见图 1。

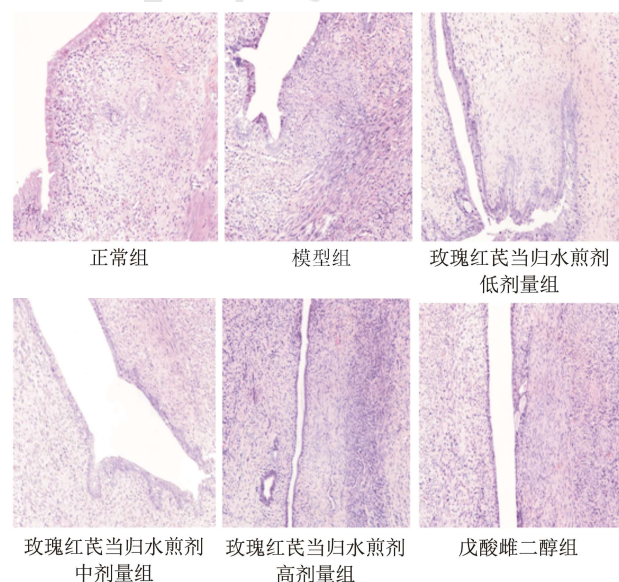


图 1 各组大鼠子宫组织病理形态改变(HE, 200×)

Fig. 1 Histopathological changes of uterus in rats of each group(HE, 200×)

3.4 玫瑰红芪当归水煎剂对大鼠子宫组织 Sparc 基因表达和 ERα 蛋白表达的影响

与正常组相比, 模型组大鼠子宫组织的 Sparc

基因表达明显降低($P<0.05$); 与模型组相比, 玫瑰红芪当归水煎剂中、高剂量组和戊酸雌二醇片组大鼠子宫组织的 Sparc 基因表达均明显增加($P<0.05$), 结果见表 3。

ERα 在子宫内膜基质细胞、腔上皮、腺上皮和子宫肌层中均有表达。与正常组比较, 模型组大鼠子宫腔上皮及基质中 ERα 的表达水平明显降低($P<0.05$); 与模型组比较, 玫瑰红芪当归水煎剂各剂量组均能上调子宫中的雌激素受体 ERα 蛋白的表达, 其中、高剂量组差异有统计学意义($P<0.05$)。结果见表 3 和图 2。

表 3 各组大鼠子宫组织 Sparc 基因表达和 ERα 蛋白表达测定结果($\bar{x} \pm s, n=6$)

Tab. 3 Measurement results of Sparc gene expression and ERα protein expression in uterine tissue in each group($\bar{x} \pm s, n=6$)

组别	剂量/ g·kg ⁻¹	Sparc (2 ^{-ΔΔC_t})	ERα(OD 值)
正常组	—	1.01±0.05	1 578.45±176.14
模型组	—	0.76±0.10 ¹⁾	873.27±127.47 ¹⁾
玫瑰红芪当归水煎剂低剂量组	1.4	0.99±0.11	918.91±201.54
玫瑰红芪当归水煎剂中剂量组	2.8	1.07±0.08 ²⁾	1 367.19±214.32 ²⁾
玫瑰红芪当归水煎剂高剂量组	5.6	1.09±0.04 ²⁾	1 478.39±195.62 ²⁾
戊酸雌二醇片组	0.000 09	1.35±0.08 ²⁾	1 279.35±168.33

注: 与正常组比较, ¹⁾ $P<0.05$; 与模型组比较, ²⁾ $P<0.05$ 。

Note: Compared with normal group, ¹⁾ $P<0.05$; compared with model group, ²⁾ $P<0.05$.

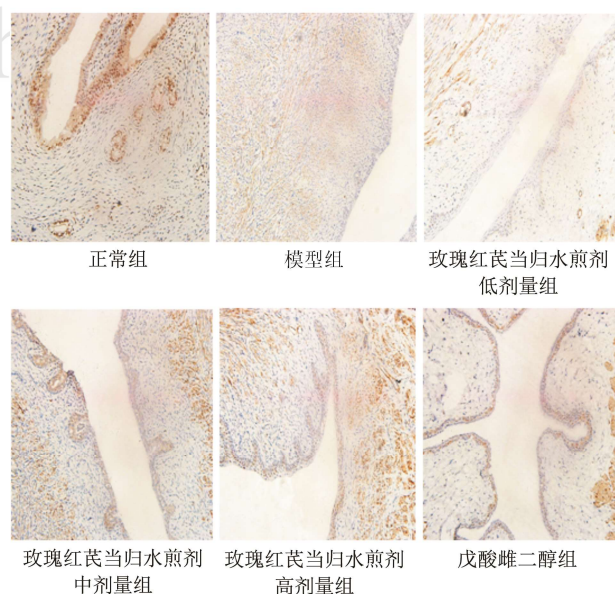


图 2 ERα 在各组大鼠子宫组织中的表达情况(免疫组化, 200×)

Fig. 2 Expression of ERα in uterus tissue in rats of each group(IHC, 200×)

4 讨论

围绝经期综合征是指妇女在绝经前后, 机体由于丧失雌激素的保护作用而导致女性心血管系统、糖脂代谢及骨代谢紊乱的一种临床疾病, 同时使临床上高血压、冠心病、糖尿病、骨质疏松等疾病的发病率明显增加, 严重影响着中老年妇女的生活质量^[12]。由本实验结果得知, 模型组的大鼠体质量均明显大于正常组, 提示体质量增加可能与更年期大鼠的内分泌动态平衡被破坏引起机体的脂代谢紊乱密切相关; 同时玫瑰红芪当归水煎剂中、高剂量组和戊酸雌二醇片组的大鼠体质量均呈下降趋势。说明玫瑰红芪当归水煎剂可能具有调节机体脂代谢的功效, 具体机制有待进一步研究。

当女性进入更年期后, 卵巢功能的衰退诱发雌激素分泌逐渐减少, 使雌激素对下丘脑-垂体-性腺轴的负反馈作用减少, 进一步促进了垂体 FSH、LH 的分泌, 后者反过来抑制了卵泡的发育和卵子的生长, 导致机体内分泌功能进一步紊乱, 最终出现一系列更年期综合征的临床症状和体征^[13]。另外, 雌激素作用的发挥必须借助雌激素受体 (estrogen receptor, ER), 二者形成复合物后通过雌激素反应元件 (estrogen reflect element, ERE) 和 AP-1 通路调控基因的转录和表达^[14]。ER 和不同类型的 ER 配体结合所致的分子药理学活性及不良反应也各不相同^[15]。ER α 的主要作用是促进细胞增殖, 是雌激素发挥作用的关键。Kurita 等^[16]的研究发现, 敲除小鼠的 ER α 基因后, E2 对小鼠的子宫增重作用消失, 说明 E2 通过 ER α 起到子宫增重作用。本实验结果发现, 模型组的大鼠 E2 的含量和 ER α 的蛋白表达均明显低于正常组, 提示雌激素含量及 ER 表达可能于更年期大鼠的下丘脑-垂体-性腺轴的调节功能紊乱有关; 同时玫瑰红芪当归水煎剂各剂量组和戊酸雌二醇片组的大鼠 E2 含量均呈上升趋势, 且玫瑰红芪当归水煎剂中、高剂量组和戊酸雌二醇片组的大鼠 ER α 的蛋白表达也均呈上升趋势。说明玫瑰红芪当归水煎剂对下丘脑-垂体-性腺轴的激素分泌可能具有调节的功效。

IL-2 是一种机体受到抗原或丝裂原刺激后主要由 CD4⁺T 细胞合成、并能促进 T 细胞增殖的细胞因子^[17]。女性在围绝经期除了出现卵巢的老化或衰退以外, 还可以出现免疫系统的老化, 其中

以 T 细胞功能受损最为明显, 其分泌的 IL-2 随着年龄增加而减少, 被认为是判定免疫老化的主要细胞因子之一^[18]。Sparc 是一种富含半胱氨酸的小分子糖蛋白, 其主要功能是破坏细胞黏附、抑制细胞周期和调节细胞因子。Sparc 主要参与多种疾病的发生和发展^[19]。赵薇等^[20]的研究发现, Sparc mRNA 在围绝经期大鼠的卵巢组织中表达是下调的。本实验结果发现, 模型组的大鼠胸腺指数、脾脏指数、IL-2 的含量和 Sparc 的基因表达均明显低于正常组, 提示更年期大鼠的免疫功能是受损的; 同时玫瑰红芪当归水煎剂各剂量组和戊酸雌二醇片组的大鼠 IL-2 的含量均呈上升趋势, 且玫瑰红芪当归水煎剂中、高剂量组和戊酸雌二醇片组的大鼠胸腺指数、脾脏指数和 Sparc 的基因表达也均呈上升趋势。说明玫瑰红芪当归水煎剂可能通过提高 Sparc 的蛋白表达从而进一步促进细胞因子 IL-2 的分泌, 从而增强了模型组大鼠的免疫功能。

综上所述, 玫瑰红芪当归水煎剂可显著提高模型组大鼠血清 E2 含量和 IL-2 含量、Sparc 的基因表达、ER α 蛋白表达, 明显降低模型组大鼠体质量, 提示玫瑰红芪当归水煎剂对更年期综合征的内分泌代谢有一定的调节作用, 同时对更年期综合征的免疫功能也有增强作用, 这可能是其治疗机制之一。

REFERENCES

- [1] MA K, CHEN Y X. Discussion on strategy of treatment of perimenopausal syndrome with Chinese and western medicine [J]. Chin J Chin Mater Med(中国中药杂志), 2015, 40(20): 3899-3906.
- [2] CHEN Y N, SHI H R. Estrogen, hormonal replacement therapy and cardiovascular diseases [J]. J Int Obstet Gynecol, 2012, 39(1): 26-28.
- [3] 杨长群, 汪向红, 解敏. 围绝经期女性雌激素替代疗法对激素水平的影响[J]. 河北医药, 2015(1): 84-85.
- [4] DOBOS G, TAO I. The model of Western integrative medicine: the role of Chinese medicine [J]. Chin J Integr Med, 2011, 17(1): 11-20.
- [5] PANG D Y, JIANG X C, CHENG W D, et al. Effects of Meishen granule on reproductive endocrine-immune function in ovariectomized rats [J]. Pharmacol Clin Chin Mater Med(中药药理与临床), 2015, 31(2): 69-72.
- [6] WANG Y L, HU S Y, FANG Q, et al. Study on the mechanism of Danggui Shaoyao Powder and Guizhi Fuling Pill in the treatment of primary dysmenorrhea based on biological network [J]. Chin Herb Med(中草药), 2015, 38(11): 2348-2352.
- [7] DING Y, HUA Y Q, LIN Z W, et al. Effect of Danggui Shaoyao powder on the uterine structure and estrogen receptor

- expression in model rats in perimenopausal period [J]. China Pharm(中国药房), 2017, 28(34): 4788-4792.
- [8] 陈奇. 中药药理实验方法学[M]. 第三版. 北京: 人民卫生出版社, 1992: 33.
- [9] 阳松威, 郭建生, 王晓倩, 等. 补肾疗更浸膏对去势更年期模型大鼠神经内分泌功能失调的作用[J]. 中成药, 2016, 38(3): 651-654.
- [10] BU SM, WANG H B, KONG L H, et al. Effects of different intervention methods on the protein expression of α and β in the uterus of ovariectomized rats [J]. Prog Mod Biomed, 2016, 16(28): 5440-5443, 5582.
- [11] LI C, XUE X O, SHI L L. Effect of daidzein on estrogen receptor expression in uterus of oophorectomy rats [J]. Chin J Clin Obstet Gynecol(中国妇产科临床杂志), 2005, 6(4): 269-271.
- [12] HAN B, FU G M, CAI K, et al. Effect of *Lepidium meyenii* (Maca) ethanol extract on endocrine hormone levels in climacteric rats [J]. Nat Prod Res Dev(天然产物研究与开发), 2016(28): 1207-1211, 1218.
- [13] 周华. 围绝经期的内分泌变化与心理的关系[J]. 中国保健营养, 2014, 24(3): 1134-1135.
- [14] 葛新. G蛋白偶联雌激素受体介导子宫内膜癌细胞雌激素的非转录效应的研究[D]. 郑州: 郑州大学, 2013.
- [15] CHEN D Y, LING Z, PAN M D, et al. Regulate effect of icariin on osteogenesis inhibition of MC3T3-E1 induced by glucocorticoid in an estrogen receptor dependent manner [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学), 2016, 33(8): 971-977.
- [16] KURITA T, LEE K, SAUNDERS PT, et al. Regulation of progesterone receptors and decidualization in uterine stroma of the estrogen receptor- α knockout mouse [J]. Biol Rep, 2001, 64(1): 272-283.
- [17] 龚非力. 医学免疫学[M]. 北京: 科学出版社, 2000: 61.
- [18] GUO R, ZHANG L E, WAN X J, et al. Effects of chitosan on IL-2, IL-6 and TNF- α in perimenopausal rats [J]. Chin Mater Child Health Care(中国妇幼保健), 2013, 28(2): 327-329.
- [19] ZHAO H L, SUN Y L, ZHANG L Y. Research progress of SPARC protein [J]. Chin J Birth Health Heredity(中国优生与遗传杂志), 2017, 25(1): 1-2.
- [20] ZHAO W, WEN H X, ZHENG H L, et al. Effect of Zuoguiyin on the expression of ovarian vascular endothelial growth factor and SPARC in perimenopausal rats [J]. China J Chin Mater Med(中国中药杂志), 2009, 34(22): 2932-2936.

收稿日期: 2019-01-28

(本文责编: 李艳芳)

中国现代应用药理学

<http://www.chinjmap.com>