

基于 CYP450 酶系对比研究香附与来曲唑对大鼠卵泡发育的影响及其机制

周婷

(湖南省长沙市中医院 长沙 410100)

关键词：香附；来曲唑；芳香化酶；P450arom；卵泡发育；芳香化酶抑制剂

中图分类号：R968

文献标识码：B

doi:10.3969/j.issn.1671-4040.2013.07.065

近年来第三代芳香化酶抑制剂来曲唑在促排卵中的应用愈来愈受到关注，其可阻断雄激素转化为雌激素，降低雌激素浓度，从而增加促性腺激素的分泌而促进卵泡发育。临床研究也表明中医中药可以促卵泡发育及排卵，其中香附使用率高，因香附有“气中之司，妇科之帅”之称，为妇科调经之要药。笔者通过动物实验对比观察香附与来曲唑对卵巢组织 P450arom 的影响，探讨香附的作用靶点和作用机制，以更好地指导临床用药。

1 资料与方法

1.1 实验材料

1.1.1 实验动物 清洁级成熟雌性 SD 大鼠 48 只，购自上海斯莱克实验动物中心 [许可证号：SCXK(沪)2009-0005 号]，周龄 6 周，体重 180~200 g，平均(192± 10) g。每日定时作阴道涂片检查，选择动情周期 4~5 d，连续两个正常动情周期的大鼠用于实验。全部动物均于湖南中医药大学普通动物房饲养，恒温 22 ℃，12 h 光照，12 h 黑暗交替，自由摄取食物和水。

1.1.2 实验药物及主要试剂 来曲唑（芙瑞）：2.5 mg/片（江苏恒瑞医药股份有限公司，购自湖南中医附一医院，产品批号 09061656）；醋香附中药配方颗粒：0.5 g/袋，每袋相当于中药饮片 10 g（广东一方制药有限公司，购自湖南中医附一医院，产品批号 0908044）；Aromatase 试剂盒（购自于武汉博士德有限公司）。

1.2 实验方法 将具有规律动情周期的 48 只清洁级雌性 SD 大鼠按随机排列表法分为四组并编号：A 组：空白对照组（12 只）；B 组：香附组（12 只）；C 组：来曲唑组（12 只）；D 组：香附 + 来曲唑组（12 只）。同步化大鼠性周期后于大鼠的第一个性周期的动情前期开始灌胃，用药剂量按照人与大鼠用药剂量换算公式计算，分别溶于 2 mL 蒸馏水溶液中对大鼠进行灌胃：A 组：蒸馏水溶液 10 mL/kg 灌胃；B 组：香附水溶液 10 mL/kg 灌胃，药物浓度为 0.1 g/mL（取人 1 d 用药剂量 10 倍实验）；C 组：来曲唑

水溶液 10 mL/kg 灌胃，药物浓度为 0.025 mg/mL；D 组：来曲唑水溶液 10 mL/kg + 香附水溶液 10 mL/kg 灌胃。每日同一时间灌胃一次，持续灌胃 9 d 后断头处死，取卵巢标本行免疫组化和 HE 染色。各级卵泡采用计数，免疫组织化学结果采用平均灰度值。

1.3 统计学处理 采用 SPSS15.0 软件分析数据。计数资料采用 χ^2 检验，计量资料以 $(\bar{X} \pm S)$ 表示，采用 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

B、C、D 三组均可增加大鼠次级卵泡数目，其中 C 组较 B 组增加更多，D 组则多于 C 组，差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)；B、C、D 三组均能抑制卵巢颗粒细胞中 P450arom 的表达，其中 D 组和 C 组的抑制效果最强，而 B 组作用优于 A 组但弱于 C 组。见表 1。

表 1 各组大鼠次级卵泡计数及卵巢组织 P450arom 的表达 $(\bar{X} \pm S)$		
组别	平均卵泡个数	P450arom 平均灰度值
A 组(空白组)	4.250± 0.988	144.670± 4.823
B 组(香附组)	7.306± 1.041	173.472± 5.083
C 组(来曲唑组)	10.361± 1.041	197.950± 4.823
D 组(香附 + 来曲唑组)	12.194± 1.041	192.125± 5.083

3 讨论

第三代芳香化酶抑制剂是治疗绝经期乳腺癌的内分泌新药，其中来曲唑在促排卵中的应用愈来愈受到关注。临床用于促排卵一般在月经周期第 3~7 天，2.5 mg/d，口服，其通过与亚铁血红蛋白中的铁原子结合，与内源性底物竞争芳香化酶的活性位点，从而可逆地抑制该酶的活性，选择性抑制雌激素生物合成，有效地阻断雄烯二酮及睾酮向雌激素转化，且只降低体内雌激素水平，而不影响其他甾体激素生物合成^[1]。香附味辛、微苦、微甘、平，归肝、脾、三焦经，有行气解郁、调经止痛之功效。现代药理研究表明，香附具有雌激素样作用，可使子宫平滑肌松弛，皮下注射或阴道内给药，以子香烯的作用最强，可出现阴道上皮细胞完全角质化，此可能是治疗月经不调的主要理论依据之一^[2]。临床研究表明中医中药调经以促卵泡发育、促排卵疗效确切、可提高妊娠率的中药为主，其中香附使用率高，

鲍曼不动杆菌的分布及耐药性分析

江新 甘正端 黄庆梅
(广西横县人民医院 横县 530300)

摘要:目的:了解我院鲍曼不动杆菌分布及耐药情况,为临床抗菌药物的选用提供依据。方法:对 2011 年 1 月~2012 年 12 月我院临床送检标本中分离到的 166 株鲍曼不动杆菌进行细菌鉴定和药敏试验,对数据进行统计学分析。结果:临床科室分布以重症监护室(ICU)为主,其次为神经外科和呼吸内科;大多数菌株分离来至痰标本,占 80.1%,其次为组织分泌物,占 6.6%;药敏试验显示鲍曼不动杆菌对多粘菌素 E、碳青霉烯类、头孢哌酮舒巴坦敏感较高,其余大多数抗菌药物的耐药率较高(>50%),呈多重耐药性。结论:鲍曼不动杆菌耐药现象严重,临床治疗时应依据药敏结果选用抗生素,并定期监测其分布和耐药变化,为临床提供可参考依据。

关键词:鲍曼不动杆菌;耐药性;抗菌药物

中图分类号:R446.5 文献标识码:B doi:10.3969/j.issn.1671-4040.2013.07.066

鲍曼不动杆菌(*Acinetobacter baumannii*, ABA)是一种不发酵糖类的革兰阴性杆菌,它广泛分布在自然界环境、水与土壤之中,也可定值于正常人体表及与外界相通的腔道如呼吸道、胃肠道及泌尿道中。其为条件致病菌,当人体免疫力低下时,往往导致医院感染如医院获得性肺炎、血流感染、腹腔感染、中枢神经系统感染、泌尿系统感染、皮肤软组织感染等。近来鲍曼不动杆菌耐药情况日趋严重,已成为临床抗感染治疗的棘手问题。笔者对本院 2011 年 1 月~2012 年 12 月分离的鲍曼不动杆菌资料进行回顾性分析。现报道如下:

1 资料与方法

1.1 菌株来源 选取 2011 年 1 月~2012 年 12 月本院住院患者送检标本中分离的 166 株鲍曼不动杆菌,不包括重复菌株。标准菌株:大肠埃希菌 ATCC25922、铜绿假单胞菌 ATCC27583,均由广西壮族自治区临床检验中心提供。

1.2 细菌鉴定与药敏试验 细菌分离培养根据《全国临床检验操作规程》第 3 版,鉴定及药敏试验采用法国生物梅里埃公司 ATB 自动微生物药敏鉴定仪进行细菌鉴定和药敏分析。

1.3 统计学分析 采用 WHONET5.4 软件进行数据统计分析。

其能解气、血、痰、火、湿、食六般郁邪,调经常配合当归、川芎、熟地、红花、川楝子、桃仁等,因此香附为妇科调经之要药。在卵巢内部,由于 p450arom 受抑制,使雄激素转化为雌激素受阻,导致雄激素在卵泡内短暂积聚,从而增强 FSH 受体的表达并促使卵泡发育。说明 P450arom 在卵泡发育和排卵过程中起着重要作用,是卵泡发育和排卵的关键机制之一。本研究从卵泡数目、卵巢组织 P450arom 方面对比观察香附和来曲唑对大鼠卵泡发育及排卵的影响,以探索香附调经的作用靶点及其机制。实验结

2 结果

2.1 临床科室分布 临床分离到的 166 株鲍曼不动杆菌均来自住院患者,其中以 ICU 分布最高 65 株(39.2%),其次为神经外科和呼吸内科,分别为 35 株(21.1%)和 25 株(15.1%)。见表 1。

表 1 166 株鲍曼不动杆菌临床科室分布 株

病区	菌株数	构成比(%)
ICU	65	39.2
神经外科	35	21.1
呼吸内科	25	15.1
神经内科	10	6.0
胸外科	8	4.8
儿科	6	3.6
骨外科	5	3.0
其他	12	7.2

2.2 标本来源分布 166 株鲍曼不动杆菌临床标本的主要来源依次为痰液,占 80.1%,组织分泌物、尿液、引流液次之,分别为 6.6%、6.0%、3.6%。见表 2。

表 2 166 株鲍曼不动杆菌标本临床分布 株

标本来源	菌株数	构成比(%)
痰液	133	80.1
组织分泌物	11	6.6
尿液	10	6.0
引流液	6	3.6
血液	4	2.4
其他	2	1.2

2.3 耐药性分析 鲍曼不动杆菌对碳青霉烯类抗生素亚胺培南和美洛培南的耐药率分别为 21.9%和 21.9%。结果表明:(1)香附和来曲唑都可促进大鼠卵泡发育;(2)香附和来曲唑均能下调卵巢组织 P450arom 表达,以促进卵泡发育和排卵;(3)通过香附与来曲唑对大鼠卵巢组织 P450arom 的表达,进一步推测两者促卵泡发育可能具有相同的作用靶点和作用机制。

参考文献

[1]Kilic-Okman T,Kucuk M,Altaner S.Comparison of the effects of letrozole and clomiphene citrate on ovarian follicles, endometrium, and hormone levels in the rat[J].Fertil Steril,2003,80(6):1 330-1 332
[2]王洁琳,郑志群.第三代芳香化酶的促排卵作用的研究进展[J].医学综述,2007,13(15):1 176-1 178

(收稿日期:2013-08-01)