

雌激素纳米脂质体对萎缩性阴道炎大鼠的血清性激素及阴道粘膜影响

方梓羽 陈艳丽

柳州市工人医院妇科 广西柳州 545001

【摘要】目的 研究新型雌激素纳米脂质体对于萎缩性阴道炎应用效果。**方法** 实验选取周龄 6-7 周的雌性大鼠 60 只作为研究对象，随机分为模型组、普通雌激素凝胶组、雌激素纳米脂质体组。三组去卵巢后使生殖器达到衰老、萎缩状态，表示造模成功，模型组不给药，其余组连续阴道给药 30 天。比较各组大鼠阴道 PH 值，粘膜情况，以及用药前后的性激素差异。**结果** 与模型组比较，普通雌激素凝胶组、雌激素纳米脂质体组大鼠阴道 PH 值、子宫和阴道体重指数、血清 FSH、E₂、LH、MDA、ROS、SOD 水平均有显著改善（ $P < 0.05$ ）。雌激素纳米脂质体组对于血清 E₂ 水平较普通雌激素凝胶组更低，差异有统计学意义。**结论** 雌激素纳米脂质体组对萎缩性阴道炎的疗效确切，大鼠内分泌功能得到调节，生殖道衰老情况有所改善。

【关键词】 雌激素纳米脂质体；萎缩性阴道炎；大鼠；血清性激素；阴道粘膜

【中图分类号】 R711.31

【文献标识码】 A

【文章编号】 1002-3763 (2025) 05-013-02

我国正加速步入老龄化社会，老年女性的医疗保健需求日益突显，萎缩性阴道炎作为妇科门诊常见病与多发病，在绝经期女性发生率高达 38%^[1]，外用雌激素软膏是主要治疗方案，但阴道粘膜为复层鳞状上皮，且绝经期女性阴道粘膜萎缩菲薄，阴道微生态平衡受破坏，药物渗透吸收困难，症状反复，治疗效果不理想^[2]。针对这一现状，项目前期通过薄膜水化法制备的雌二醇纳米脂质体，利用其控释性、稳定性等优势，在动物模型上进行验证，探索其对于萎缩性阴道炎的治疗效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取周龄 6-7 周的雌性大鼠 30 只作为研究对象，体质量为 200-245g，平均体质量为 (218.15 ± 14.36) g。随机分为模型组（10 只）体质量为 (212.16 ± 13.38) g、普通雌激素凝胶组（10 只）体质量为 (215.51 ± 15.14) g、雌激素纳米制剂组（10 只）体质量为 (219.51 ± 11.25) g。3 组大鼠基本资料有可比性（ $P > 0.05$ ），差异不大。

1.2 方法

1.2.1 建立动物模型

设立模型组、普通雌激素凝胶组和雌激素纳米脂质体组。实验开始时，使用 2% 戊巴比妥钠通过腹腔注射实施麻醉。待动物麻醉后，将其以仰卧位固定在操作台上，选择最下肋骨稍后位置作为手术区域，对该部位进行剃毛和碘酒彻底消毒。于脊柱两侧切开皮肤及肌肉，分离并结扎卵巢血管，完整摘除双侧卵巢，缝合创口。术后腹腔注射 2 万单位青霉素，每日一次，持续给药 3 天以预防感染。观察期间每日记录大鼠精神状态、饮食、活动情况。造模成功判定标准为：阴道上皮细胞角化率显著降低，阴道黏膜变薄、皱襞消失，组织学观察显示阴道壁萎缩，同时血清雌二醇（E₂）水平较正常大鼠显著下降，即视为生殖器达到衰老、萎缩状态，造模成功。

1.2.2 用药方法

实验中的给药剂量均根据人体表面积与大鼠体表面积的换算关系确定。普通雌激素软膏组采用戊酸雌二醇（国药准字 H20051718，规格：1g：0.625mg×14g×1 盒）进行阴道给药，每日剂量为 0.125mg，相当于成人用量的 10 倍。雌激素纳米脂质体组则使用雌激素脂质体（1g 5ml），每次给予 0.2g（1ml）。所有给药操作均使用一次性注射器（去除针头）将药物推入大鼠阴道，随后用特制小棉签涂抹阴道口，以防止药物外溢。

各组均每日给药一次，连续 20 天，模型组不进行任何药物干预。

1.2.3 观察指标

三组大鼠均持续给药 30 天，随后对各组阴道 pH 值、血清卵泡生成激素（FSH）、雌二醇（E₂）及黄体生成激素（LH）水平进行比较分析。使用精密 pH 试纸或便携式 pH 计，获取阴道分泌物测定 pH 值。对比各组在不同时间点 pH 值变化。然后麻醉大鼠采集 5ml 剖腹动脉血，静置离心分离血清后置冰箱备用。采用放射免疫分析法测定血清激素，化学发光法测定丙二醛（MDA）和超氧化物歧化酶（SOD），酶联免疫吸附法（ELISA）检测活性氧簇（ROS）水平则采用。

1.2.4 统计学方法

本研究采用 SPSS19.0 软件进行统计分析。计量资料组间比较，若为两组样本则采用独立样本 t 检验；多组样本比较则先进行单因素方差分析（ANOVA），当结果显示差异具有统计学意义时，进一步采用 LSD 法进行两两比较。所有统计检验均以 P 值 < 0.05 作为差异具有统计学意义的判定标准。

2 结果

2.1 雌激素脂质体对生殖道萎缩大鼠的一般情况影响

术后 20 天的观察结果显示，三组大鼠均出现明显变化，毛发质地变得粗糙且失去光泽，体型显著增大，并频繁出现搔抓行为。给药干预后，普通雌激素软膏组和雌激素纳米脂质体组的大鼠表现出明显改善，毛发恢复光泽，体型虽有所增大但增幅远低于模型组，且基本未观察到搔痒行为。未给药的模型组大鼠仍持续表现出明显的代谢异常体征。

2.2 各组大鼠阴道 PH 值的比较结果

三组大鼠中，模型组大鼠阴道 PH 值显著升高，给药后普通雌激素软膏组和雌激素纳米脂质体组大鼠阴道 PH 值较模型组明显降低，差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ）。普通雌激素软膏组和雌激素纳米脂质体组大鼠阴道 PH 值差异无统计学意义（ $P > 0.05$ ）。三组中乳杆菌比例雌激素纳米脂质体组高于普通雌激素软膏组高于模型组，且两两比较具有统计学差异（ $P < 0.05$ ）。

表 1：各组大鼠阴道 PH 值比较

组别	例数	阴道 PH 值	乳杆菌比率（%）
模型组	10	7.65 ± 0.47	5.58
普通雌激素软膏组	10	$5.89 \pm 0.51^*$	36.15*
雌激素纳米脂质体组	10	$5.76 \pm 0.55^*$	57.46*#

* 与模型组比较 $P < 0.05$; # 与普通雌激素组比较 $P < 0.05$

2.3 各组大鼠血清 FSH、E2 和 LH 水平比较
与模型组比较, 普通雌激素软膏组、雌激素纳米脂质体组

的 FSH、LH 明显降低, E2 明显增高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。而雌激素纳米脂质体组血清 E2 低于普通雌激素组, FSH 高于普通雌激素组 ($P < 0.05$), 两组间 LH 比较无统计学差异, 说明雌激素纳米脂质体组对血清 E2 的影响较小。

表 2: 各组大鼠血清 FSH、LH、E2 值比较

组别	例数	FSH(mIU/ml)	LH(mIU/ml)	E2 (pg/ml)
模型组	10	13.51±2.37	8.36±2.30	13.86±5.25
普通雌激素软膏组	10	8.12±1.59*	4.58±1.06*	48.35±5.94*
雌激素纳米脂质体组	10	9.49±1.36*#	4.87±0.96*	30.06±5.37*#

* 与模型组比较 $P < 0.05$; # 与普通雌激素组比较 $P < 0.05$

3 讨论

萎缩性阴道炎也称为老年性阴道炎, 多见于绝经后女性, 由于卵巢功能衰退或者消失, 体内雌激素水平降低, 导致阴道黏膜萎缩变薄, 阴道皱襞消失, 丧失了阴道的自然防御能力; 同时, 阴道内上皮细胞糖原含量降低, PH 值上升, 机体内菌群和免疫功能平衡失调, 病原体容易趁虚而入, 主要表现为尿痛、外阴、阴道瘙痒、干涩、阴道粘连等^[3]。是临床常见、且易反复发作的老年妇科疾病, 给患者的心理、生活造成巨大的困扰。萎缩性阴道炎的病程较长, 需要长期规范治疗, 药物治疗是目前最主要的治疗方法。常用的药物有雌激素软膏、抗生素、中药汤剂等, 不同药物的作用机制、治疗效果有明显差异。其中雌激素软膏外用治疗绝经生殖泌尿综合症(无 MHT 禁忌症患者)已被纳入国内专家共识^[4]。局部阴道用雌激素可促进阴道黏膜细胞增殖分化, 增加胶原蛋白合成, 重建阴道物理屏障, 恢复萎缩阴道的正常功能。但是另一方面, 阴道黏膜对药物的转运主要通过脂溶性通道, 与直肠、粘膜的单层上皮相比, 阴道粘膜为复层鳞状上皮, 且萎缩性阴道炎的阴道微生态环境受破坏, 药物不易吸收渗透, 影响其生物利用度, 用药效果不理想, 复发率高, 同时性激素类药物需要长期低剂量给药, 需要解决药物的缓释问题。

前期我们采用薄膜水化法制备包载雌二醇的脂质体, 并验证生物性能良好。本研究以萎缩性阴道炎大鼠模型作为研究对象, 进一步探讨雌激素纳米脂质体对萎缩性阴道炎的作用效果。结果发现普通雌激素组和雌激素纳米脂质体组均能明

显降低阴道 PH 值, 显著阴道内提高乳杆菌比例; 同时能够提高大鼠血清 E2, 其中雌激素纳米脂质体组血清 E2 低于普通雌激素组, FSH 高于普通雌激素组 ($P < 0.05$), 两组间 LH 比较无统计学差异, 说明在同样能够改善阴道萎缩状态的剂量下, 雌激素纳米脂质体组对血清 E2 的影响较小。

综上所述, 雌激素纳米脂质体组对萎缩性阴道炎的疗效确切, 大鼠内分泌功能得到调节, 生殖道衰老情况有所改善。同时相较普通雌激素软膏其对血液中 E2 波动影响较小, 药物应用纳米的理化性质, 提高药物作用的稳定性、生物相容性, 对全身的 E2 波动影响少, 降低雌激素用药的风险, 提高药物长期使用的安全性。

参考文献

[1] 张萍. 国产与进口雌激素软膏治疗绝经后妇女萎缩性阴道炎效果及对阴道微环境、性激素影响 [J]. 中国计划生育学杂志, 2022, 30 (4): 757-760.
[2] 李婷, 白会会, 宗晓楠, 等. 保妇康栓对萎缩性阴道炎阴道上皮细胞修复机制的实验研究 [J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2021, 37 (5): 595-597.
[3] GRAHAM M E, HERBERT W G, SONG S D, et al. Gut and vaginal microbiomes on steroids: implications for women's health [J]. Trends Endocrinol Metab, 2021, 32 (8): 554-565.
[4] 中华医学会妇产科学分会感染性疾病协作组. 阴道微生态评价的临床应用专家共识 [J]. 中华妇产科杂志, 2016, 51 (10): 721-723

(上接第 12 页)

等指标, 其中 CRP 是一种急性相蛋白, 其主要有肝细胞合成, 当炎症性刺激如微生物入侵具体或其自身组织受到损伤史, 该指标水平明显升高, 此时则会增加肾小球内皮细胞渗透性, 增加蛋白质合成量, 进而损伤肾脏组织^[4]。CysC 是一种非糖基化蛋白质, 具有较小相对分子质量, 可通过肾小球实现重吸收, 主要可对肾小球滤过功能予以有效反应, 因而是早期诊断患者的特异性指标。HbA1c 是一类综合性蛋白, 是由结合血红蛋白与血糖形成, 其可有效反应血糖控制情况。Cr 可有效反应肾小球滤过功能, 而 MAU 可对尿液中有无白蛋白蛋白质加以反应。上述指标联合检测, 则可有效诊断患者病情^[6]。本文的研究中, 两组对象 MAU、CRP、CysC、HbA1c、Cr 等水平及检测阳性率对比发现研究组均明显高于参照组 ($P < 0.05$), 有统计学价值。可见, 与健康者相比, 糖尿病肾病患者上述指标均呈现为增高趋势。

综上所述, 在早期诊断糖尿病肾病中生化检验指标的效果

显著, 且 CRP、CysC、HbA1c 水平可对患者病情予以评估, 值得推广研究。

参考文献

[1] 尹娟. CysC、Hcy、HbA1c、hs-CRP 在糖尿病早期肾损伤中的应用 [J]. 中国实用医刊, 2018, 42(12): 21-22.
[2] 王晓娟, 徐光耀. 生化检验指标在糖尿病肾病早期诊断中的作用 [J]. 健康必读, 2020, 05(8): 250.
[3] 李航. 糖尿病肾病早期诊断中生化检验指标的临床研究 [J]. 临床医药文献电子杂志, 2020, 7(30): 142-143.
[4] 王晓娟, 徐光耀. 生化检验指标在糖尿病肾病早期诊断中的作用 [J]. 健康必读, 2020, 03(4): 279-280.
[5] 王欣. 生化检验指标在糖尿病肾病早期诊断中的作用分析 [J]. 糖尿病天地, 2019, 16(6): 105.
[6] 刘素兰, 刘兰燕. 生化检验指标在糖尿病肾病早期诊断中的作用 [J]. 健康大视野, 2019, 11(10): 229.