文章编号:1000-5404(2005)02-0119-04

论著

辛基酚和三羟异黄酮对大鼠乳腺癌发生及细胞增殖影响的研究

王 斌,麋漫天,彭俊华,朱俊东 (第三军医大学预防医学院营养与食品卫生学教研室,重庆 400038)

提 要:目的 研究辛基酚和三羟异黄酮在体内、外条件下对乳腺癌发生、增殖的影响。**方法** 将 20 d 龄雌性 SD 大鼠 92 只完全随机分为阴性对照组(8 只)、阳性对照组(21 只)、三羟异黄酮处理组(GEN 组,21 只)、辛基酚处理组(OP 组,21 只)及 GEN、OP 联合处理组(GP 组,21 只),采用二甲荃苯蒽(7,12-dimethyl benz[a] anthracence, DMBA)诱发大鼠乳腺癌模型,观察 OP、GEN 干预对乳腺癌发生的影响。同时,体外培养 MCF-7 细胞,观察 OP、GEN 对细胞增殖的影响,运用 MTT 比色法检测各组乳腺癌细胞的增殖功能,用免疫荧光细胞化学法检测细胞中增殖细胞核抗原(proliferation cell nuclear antigen, PCNA)的表达。**结果** 与对照组相比较,GEN 大鼠肿瘤体积显著降低($P<0.05$),肿瘤数目降低更为显著($P<0.01$);OP 组肿瘤体积显著降低($P<0.05$);GP 组肿瘤数目和肿瘤体积均显著降低($P<0.05$)。与对照组相比较,GEN 组培养 72 h 后 MCF-7 细胞增殖及 PCNA 表达均显著降低($P<0.01$);OP 组细胞增殖能力显著增强($P<0.01$),PCNA 表达至 72 h 显著上升($P<0.05$);GP 组 MCF-7 细胞的增殖及 PCNA 表达均显著降低($P<0.01$)。**结论** 辛基酚、三羟异黄酮能分别促进和抑制 DMBA 诱导的大鼠乳腺癌发生及体外 MCF-7 细胞的增殖;且二者共同作用时,后者能抑制前者的促进作用。

关键词:乳腺癌;辛基酚;三羟异黄酮;PCNA
中图法分类号:R730.23; R737.9; R977.12 **文献标识码**:A

Effects of octylphenol and genistein on the incidence and proliferation of breast cancer

WANG Bin, MI Man-tian, PENG Jun-hua, ZHU Jun-dong (Department of Nutrition and Food Hygiene, College of Preventive Medicine, Third Military Medical University, Chongqing 400038, China)

Abstract: Objective To study the effects of octylphenol (OP) and genistein (GEN) on the incidence and proliferation of mammary tumor *in vitro* and *in vivo*. **Methods** A total of 84 young female SD rats were randomly divided into four groups: control, GEN, OP, and GP groups. Rat breast cancer was established by gastric irrigation of DMBA at the dose of 100 mg/kg (body weight), and then the effects of OP and GEN intervention on the incidence of breast cancer were observed. Meanwhile, we also observed the effects of OP and GEN intervention on the proliferation of MCF-7 cells *in vitro* by MTT and immunohistochemical staining of the proliferating cell nuclear antigen (PCNA). **Results** Compared with the positive control group, the tumor volumes and number in GEN group decreased significantly ($P<0.05$ and $P<0.01$, respectively). In OP group, the tumor volumes decreased significantly ($P<0.05$). In GP group, the tumor number and volumes decreased significantly ($P<0.05$). Compared with that in the control group, the proliferation of MCF-7 cells in OP group increased significantly ($P<0.01$), but in GEN and GP groups, the proliferation and expression of PCNA decreased significantly ($P<0.01$). **Conclusion** OP and GEN can respectively promote and inhibit the incidence of breast cancer induced by DMBA and the proliferation of MCF-7 cells. GEN can antagonize the effect of OP when they are used together.

Key words: breast cancer; octylphenol; genistein; proliferating cell nuclear antigen

近年来,环境激素及其对人类健康和生态系统的危害越来越为人们所关注,已成为一个新的全球性问题。环境激素又称环境内分泌干扰物(environmental endocrine disruptors, EEDs),研究认为它们通过干扰机体内分泌物质的合成、释放、运输、代谢、结合等过程,激活或抑制内分泌系统的功能,从而干扰机体内环境的稳定[1]。由于该类化合物大多具有雌激素样作用,因此又称其为"环境雌激素"(environmental estrogen)。

辛基酚(octylphenol, OP)和三羟异黄酮(genistein, GEN)是两种不同来源的环境雌激素。其中,OP 作为一种广泛应用于洗涤剂、化妆品和油彩等产品制造的化工原料,属于环境化学污染物,研究发现它能够影响

作者简介:王 斌(1980-),男,江西省九江市人,硕士研究生,助教,主要从事营养与肿瘤方面的研究。电话:(023)68752291
通讯作者:麋漫天,电话:(023)68752292;E-mail: mimt@sina.com
收稿日期:2004-10-27;修回日期:2004-11-06

机体生殖系统的发育，破坏内分泌系统的平衡，甚至可能导致肿瘤的发生[2,3]；GEN 是一种膳食来源的植物雌激素，其摄入水平与乳腺癌的发生呈负相关[4]。当 OP 与 GEN 联合作用时，对乳腺癌的发生及癌细胞增殖有何影响，尚不清楚。本研究采用二甲基苯蒽(7,12-dimethylbenz[a] anthracence，DMBA)诱导致大鼠乳腺癌动物模型和体外培养 MCF-7 细胞相结合，通过观察 OP、GEN 单独及联合作用时乳腺癌发生和癌细胞增殖的变化，以期从体内、外探讨 OP 和 GEN 共同作用对乳腺癌发生、发展的影响。

1 材料与方法

1.1 主要试剂

OP(Sigma 公司，纯度 > 98%)；GEN(西安交大保赛生物技术公司纯度 > 98%)；SP 试剂盒(Sigma 公司)；小鼠抗人 PCNA 抗体(博士德公司)；Cy 3 荧光标记二抗(北京中杉产品)；二甲亚砜(DMSO，Fluka 公司)；四甲基偶氮唑盐(MTT，Sigma 公司)。

1.2 动物实验

1.2.1 实验分组　将 20 d 龄雌性 SD 大鼠 92 只(体质量为 55～65 g，第三军医大学大坪医院野战外科研究所实验动物中心提供)完全随机分为阴性对照组(8 只)、阳性对照组(21 只)、三羟异黄酮处理组(GEN 组，21 只)、辛基酚处理组(OP 组，21 只)及 GEN、OP 联合处理组(GP 组，21 只)。于鼠龄的第 21 天开始，按照 1 ml/100 g 的标准，分别在大鼠后腿外侧皮下注射 500 mg/kg GEN(GEN 组)、120 mg/kg OP(OP 组)以及 500 mg/kg GEN + 120 mg/kg 的 OP(GP 组)，对照组注射等量的溶剂 DMSO。连续 7 d，1 次/d。大鼠饲养于标准实验动物房内，自由进食和饮水。

1.2.2 乳腺癌模型的制备　于鼠龄的第 43 天按 100 mg/kg 标准行 DMBA 灌胃，1 周后再灌 1 次(阴性对照组按此方法行生理盐水灌胃)。此后每周用手触摸乳腺组织，以发现可触摸的乳腺肿块。观察并记录乳腺肿瘤发生时间、数量，肿瘤诱发率 = 荷瘤大鼠数/大鼠总数。各组大鼠持续喂养 180 d。

1.2.3 乳腺癌标本检测　于大鼠第 2 次给药后的第 180 天，颈椎脱臼处死大鼠，仔细剥离乳腺肿块，用游标卡尺测量肿瘤的长、宽度，计算体积大小($V = \pi ab^2/6$，V、a、b 分别代表肿瘤的体积、长度和宽度)，并进行组织病理学观察。记录每组大鼠乳腺癌发生的数目、体积。

1.3 细胞实验

1.3.1 细胞培养及处理　人乳腺癌 MCF-7 细胞，购于中科院上海细胞所，用含 10% 小牛血清的 DMEM 培养液于 37 ℃，5% CO_2 培养箱中常规培养传代。实验开始前 4 d 将细胞用 PBS 洗涤后改为在无酚红的 DMEM/F12 培养液中培养以耗尽细胞内储存的雌激素。各实验组的处理浓度为对照组(溶剂)、GEN 组 32 μmol/L、OP 组 8 μmol/L 和 GP 组 32 μmol/L GEN + 8 μmol/L OP，各组培养液 DMSO 的终浓度为 0.05%(v/v)。

1.3.2 细胞增殖检测　将经无酚红 DMEM/F12 培养液培养 4 d 的 MCF-7 细胞接种于 96 孔培养板中培养 24 h，待细胞贴壁后加入相应浓度的受试物，每组设 3 个平行孔，于培养 24、48、72 h 时每孔加入 15 μl (5 mg/ml)MTT，继续孵育 4 h，弃去培养液后每孔加入 200 μl 异丙醇、DMSO 混合液(1∶1，v/v)，用酶标仪在波长 492 nm 处测定吸光度(A)值。重复上述实验 3 次。

1.3.3 细胞 PCNA 表达检测　实验中，细胞生长于小盖玻片上，多聚甲醛固定，用 1∶75 稀释的小鼠抗人 PCNA 抗体 37 ℃孵育 50 min，滴加 Cy 3 荧光标记二抗孵育，甘油封片，用德国的 Leica-NT 激光共聚焦显微镜观察、照相并进行数据分析。每组取 35 个细胞测定其荧光强度，计算其平均值。

1.4 统计学处理

实验结果以 $\bar{x} \pm s$ 和百分率表示。采用 SPSS 10.0 统计软件进行单因素方差分析和析因方差分析，率的比较用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 OP、GEN 对 DMBA 诱导下大鼠乳腺癌发生的影响

实验期间，阳性对照组、GEN 组、OP 组、GP 组分别有 10、6、7、7 只大鼠死亡，死因主要是肺部感染和灌胃所致的消化道出血，尸检未发现乳腺癌。阴性对照组大鼠实验期间生长良好，均未检出乳腺癌。如表 1 所示，至实验观察终点(180 d)时，其余 4 组大鼠的乳腺癌发生率分别为 72.73%、46.67%、92.86% 和 57.14%。与阳性对照组相比，GEN 组大鼠乳腺癌发生率有所降低($P > 0.05$)，肿瘤体积显著减少($P < 0.05$)，肿瘤数减少更加显著($P < 0.01$)；OP 组乳腺癌发生率升高，肿瘤数目减少($P > 0.05$)，肿瘤体积显著减少($P < 0.05$)；GP 组乳腺癌发生率有所降低($P > 0.05$)，肿瘤数和肿瘤体积均显著减少($P < 0.05$)。实验表明 GEN 能降低 DMBA 诱导下乳腺癌的发生率，同时显著减少肿瘤体积和肿瘤数；OP 可使乳腺癌的发病呈增高趋势；当两者共同作用时，GEN 在一定程度上能对抗 OP 的促癌效应，使肿瘤发生呈降低趋势，并能显著减少肿瘤数和肿瘤体积。

表 1 OP、GEN 对 DMBA 诱导下大鼠乳腺癌发生的影响

Tab 1 Effects of OP and GEN on the incidence of breast cancer induced by DMBA

Group	Rat number (n)	Incidence rate (%)	Tumor number (n) ($\bar{x} \pm s$)	Tumor volume (cm^3) ($\bar{x} \pm s$)
Positive Control	11	72.73(8/11)	3.36 ± 1.31	14.83 ± 4.29
GEN	15	46.67(7/15)	0.91 ± 0.52**	3.81 ± 1.17*
OP	14	92.86(13/14)	3.18 ± 0.80	4.34 ± 2.38*
GP	14	57.14(8/14)	1.82 ± 0.67*	3.97 ± 1.84*

$\chi^2 = 8.779$, $P = 0.032$; $F_{number} = 4.187$, $P_{number} = 0.011$; $F_{volum} = 4.380$, $P_{volum} = 0.015$; *：$P < 0.05$, **：$P < 0.01$, *vs* control

2.2 OP、GEN 对 MCF-7 细胞增殖的影响

如表 2 所示，与对照组相比，32 μmol/L GEN 能抑制 MCF-7 细胞的增殖，当培养时间延长至 48 h 时增殖抑制作用非常显著($P < 0.01$)；8 μmol/L OP 能促进细胞的增殖，在 3 个时相点(24、48、72 h)下检测其增殖促进作用均非常显著($P < 0.01$)；当两者共同作用时，GEN 能抑制 OP 的促增殖作用，培养 48 h 后，MCF-7 细胞的增殖显著降低($P < 0.01$)。

2.3 OP、GEN 对 MCF-7 细胞 PCNA 表达的影响

如表 3 所示，与对照组相比，32 μmol/L GEN 能抑制 MCF-7

细胞 PCNA 的表达，培养 72 h 后 PCNA 表达显著下降（$P < 0.01$）；8 μmol/L OP 能促进 PCNA 表达，至 72 h PCNA 表达显著上升（$P < 0.05$）；当两者共同作用时，GP 组 PCNA 的表达显著降低（$P < 0.01$）。提示该浓度下 GEN 能抑制 OP 的促 PCNA 表达作用。OP 及 GP 实验组 72 h 的 PCNA 表达见图 1、2。

表 2　OP、GEN 对 MCF-7 细胞增殖的影响（$\bar{x} \pm s$）

Tab 2　Effects of OP and GEN on the proliferation of MCF-7 cells（$\bar{x} \pm s$）

Group	n	24 h	48 h	72 h
Control (solvent)	3	0.113 ± 0.004 3	0.229 ± 0.005 1	0.402 ± 0.005 9
GEN (32 μmol/L)	3	0.112 ± 0.003 7	0.226 ± 0.003 4	0.307 ± 0.008 2*
OP (8 μmol/L)	3	0.173 ± 0.005 1*	0.262 ± 0.005 3*	0.528 ± 0.004 1*
GP (GEN + OP)	3	0.113 ± 0.005 4	0.207 ± 0.004 3*	0.243 ± 0.005 0*

$F_{time} = 140.157$，$P_{time} = 0.000\ 1$；$F_{group} = 22.004$，$P_{group} = 0.000$；

*：$P < 0.01$，*vs* control

表 3　OP、GEN 对 MCF-7 细胞 PCNA 表达的影响（$\bar{x} \pm s$）

Tab 3　Effects of OP and GEN on the expression of PCNA in MCF-7 cells（$\bar{x} \pm s$）

Group	n	24 h	72 h
Control (solvent)	35	73.99 ± 12.19	118.10 ± 27.81
GEN (32 μmol/L)	35	65.03 ± 16.82	61.66 ± 11.38*
OP (8 μmol/L)	35	79.63 ± 14.87	133.70 ± 21.04
GP (GEN + OP)	35	60.23 ± 8.80*	55.95 ± 13.38*

$F_{time} = 50.395$，$P_{time} = 0.000$；$F_{group} = 82.563$，$P_{group} = 0.000$；

*：$P < 0.01$，*vs* control

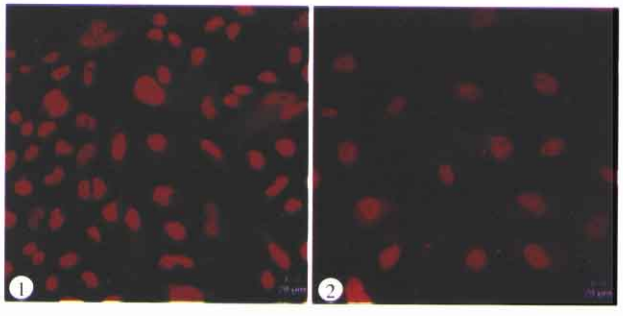


图 1　OP 组 72 h PCNA 的表达（SABC-Cy3 × 200）

Fig 1　PCNA expression at 72 h in OP group（SABC-Cy3 × 200）

图 2　GP 组 72 h PCNA 的表达（SABC-Cy3 × 200）

Fig 2　PCNA expression at 72 h in GP group（SABC-Cy3 × 200）

3　讨论

随着工农业的发展和环境污染的加重，越来越多的具有雌激素活性的化合物被排放到环境中，导致机体内雌激素实际负荷量增加。流行病学调查显示，近年来人类的生殖障碍、发育异常以及某些肿瘤（如乳腺癌、前列腺癌、卵巢癌等）发生的增高可能与环境雌激素暴露增加有关[5,6]。OP 是一种环境化学污染物，被广泛应用于洗涤剂、化妆品和油彩等产品的制造，也是生产辛基酚甲醛树脂不可缺少的原料。研究表明[7]它可干扰机体内分泌系统的平衡，并具有破坏胎儿性细胞发育的作用。实验研究发现[8]，OP 处理浓度在 1 ~ 10 μmol/L 时能有效促进 MCF-7 细胞的增殖并抑制细胞凋亡，而浓度更高时则直接表现出对细胞的毒性作用[9]。GEN 是豆类食品中主要的黄酮类物质，具有雌激素活性。临床流行病学调查结果显示，西方发达国家妇女的乳腺癌发病率显著高于发展中国家，尤其是东南亚地区妇女；比较研究发现，摄入异黄酮的水平与乳腺癌发病率呈负相关[10]。研究表明，乳腺癌发生、发展是一个激素依赖性的多步骤过程，许多乳腺癌致病危险因子都与雌激素的暴露增加有关[11,12]。由于环境激素大都具有雌激素样作用，可能通过模拟或干扰体内正常雌激素的功能而对机体健康产生危害。那么，环境雌激素的暴露是否直接与乳腺癌的发生相关，且当 OP、GEN 共同作用于机体时，它们对乳腺癌的发生、发展如何影响，尚不清楚。

本研究采用 DMBA 诱导致大鼠乳腺癌动物模型和体外培养 MCF-7 细胞相结合，观察、比较 OP 和 GEN 干预下各实验组乳腺癌发生和 MCF-7 细胞增殖情况。实验发现，与对照组相比较，GEN 大鼠肿瘤体积显著降低（$P < 0.05$），肿瘤数目降低更为显著（$P < 0.01$）；OP 组肿瘤体积显著降低（$P < 0.05$）；GP 组肿瘤数目和肿瘤体积均显著降低（$P < 0.05$）。与对照组相比较，GEN 组培养 72 h 后 MCF-7 细胞增殖及 PCNA 表达均显著降低（$P < 0.01$）；OP 组细胞增殖能力显著增强（$P < 0.01$），PCNA 表达至 72 h 显著上升（$P < 0.05$，见图 1）；GP 组 MCF-7 细胞的增殖及 PCNA 表达均显著降低（$P < 0.01$，培养 72 h 后 PCNA 表达见图 2）。PCNA 是 DNA 多聚 δ 辅酶，其表达水平直接与 DNA 复制有关，可作为研究细胞增殖能力的一项指标。随着细胞增殖动力学研究的深入，PCNA 已经开始用于多项肿瘤临床诊断、治疗指导和预后评估[13,14]。以上结果提示，OP、GEN 能分别促进和抑制 DMBA 诱导下大鼠乳腺癌的发生及体外 MCF-7 细胞的增殖，且二者共同作用时，后者能抑制前者的促进作用。

目前国外对环境雌激素的研究已取得一定进展，但在其作用机制和生物效应方面等还有许多问题尚未阐明。随着经济的发展，以化工产品为代表的环境激素污染物在社会上的应用将日益广泛。针对于此，如何采取有效措施防护环境污染物对人体健康的危害，是当前医学工作者研究的重要任务。OP 和 GEN 是两种不同来源的环境雌激素，但对人类健康的影响却截然不同。本研究发现当二者共同作用时，GEN 能抑制 OP 的促乳腺癌效应，提示通过补充 GEN 的膳食途径来预防环境雌激素暴露下激素相关性肿瘤的发生具有一定的可行性，其作用机制还有待于进一步研究。

参考文献：

[1] Foster W G, Hughes C L, Chan S, *et al*. Human developmental exposure to endocrine active compounds[J]. Eoviron Toxicol Pharmacol, 2002, 12(2): 75－81.

[2] Nagao T, Yoshimura S, Saito Y, *et al*. Reproductive effects in male and female rats from neonatal exposure to p-octylphenol[J]. Reprod Toxicol, 2001, 15(6): 683－692.

[3] Murono E P, Derk R C. Exposure to octylphenol increases basal testosterone formation by cultured adult rat Leydig cells[J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 2002, 81(2): 181－189.

[4] Dixon R A, Ferreira D. Genistein[J]. Phytochemistry, 2002, 60(3): 205－211.

[5] Safe S. Endocrine disruptors and human health: is there a problem[J]. Toxicology, 2004, 205(1-2): 3－10.

[6] Knorr S, Braunbeck T. Decline in reproductive success, sex reversal, and dDevelopmental alterations in japanese medaka (Oryzias latipes) after continuous exposure to octylphenol[J]. Ecotoxicol Environ Saf, 2002, 51(3): 187－196.

[7] Sweeney T. Is exposure to endocrine disrupting compounds during fetal/post-natal development affecting the reproductive potential of farm animals [J]? Domest Anim Endocrinol, 2002, 23(1-2): 203－209.

[8] Desaulniers D, Leingartner K, Zacharewski T, *et al*. Optimization of an MCF7-E3 cell proliferation assay and effects of environmental pollutants and industrial chemicals[J]. Toxicology *In Vitro*, 1998, 12(4): 409－422.

[9] Diel P, Olff S, Schmidt S, *et al*. Effects of the environmental estrogens bisphenol A, o, p-DDT, p-tert-octylphenol and coumestrol on apoptosis induction, cell proliferation and the expression of estrogen sensitive molecular parameters in the human breast cancer cell line MCF-7[J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 2002, 80(1): 61－70.

[10] Ingram D, Sanders K, Kolybaba M, *et al*. Case-control study of phytoestrogens and breast cancer[J]. Lancet, 1997, 350(9083): 990－994.

[11] Hulka B S, Moorman P G. Breast cancer: hormones and other risk factors [J]. Maturitas, 2001, 38(1): 103－116.

[12] Kuller L H, Matthews K A, Meilahn E N. Estrogens and women's health: interrelation of coronary heart disease, breast cancer and osteoporosis[J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 2000, 74(5): 297－309.

[13] Chu J S, Huang C S, Chang K J. Proliferating cell nuclear antigen (PCNA) immunolabeling as a prognostic factor in invasive ductal carcinoma of the breast in Taiwan[J]. Cancer Lett, 1998, 131(12): 145－152.

[14] Grossi F, Loprevite M, Chiaramondia M, *et al*. Prognostic significance of K-ras, p53, bcl-2, PCNA, CD34 in radically resected non-small cell lung cancers[J]. Eur J Cancer, 2003, 39(9): 1242－1250.

（编辑　薛国文）

（上接 118 页）

3组患者术中血压(MBP)、心率略有降低但无组间差别。按临床经验判定围手术期循环变化均处于不需干预的稳定范围，各组同时相点间比较无显著差别($P>0.05$)，见表2。

表2　患者围手术期循环变化（$\bar{x}\pm s$）

组别	n	MBP (kPa)			HR (次/min)		
		术前	术中	术后	术前	术中	术后
A组	102	11.9±0.75	10.4±0.25	11.7±0.68	90±6.7	82±6.5	80±6.9
B组	97	12.1±0.86	11.8±0.76	12.3±0.63	90±5.9	84±8.5	79±7.2
C组	100	11.5±0.65	10.1±0.48	12.1±0.61	85±6.5	83±4.4	82±9.5

A组有1例患者术后30 min出现恶心、呕吐，查血压11/7 kPa，心率130次/min，经静脉注射葡萄糖溶液后迅速缓解，其他患者均未见术后精神和消化道的临床异常表现。

3　讨论

人工流产多在门诊进行，无论是术中麻醉还是术后镇痛既要求效果确切，还必须做到不其影响患者在术后短期内自行离开医院。依托米脂、异丙酚的开发利用使得术中麻醉已达到基本满意的要求，但如何有效控制术后宫缩疼痛尚无成熟的临床用药方案[1-2]。

甲羟孕酮具有孕激素的一般作用，可缓慢地减轻子宫兴奋性，抑制其活动；氨糖美锌是吲哚美辛(消炎痛)的肠溶制剂，能有效抑制前列腺素合成，具有明显的消炎镇痛作用；沙丁胺醇(舒喘灵)选择性兴奋β2受体，可抑制子宫平滑肌收缩。三者均被较多地推荐为治疗女性痛经的药物。本研究依据临床常用剂量制成混合制剂。各自的药效学特性应该在口服后30 min出现镇痛疗效，但结果显示该制剂和用药方案对人流术后30 min的急性宫缩疼痛控制并无效果，术后8、16 h时间方有临床治疗效果。而人流后宫缩痛主要发生在术后1 h以内，此后逐渐减轻到患者可以耐受的程度，提示本研究中口服药物配方和给药途径用于控制人流后疼痛意义不大。究其原因我们推测首先是该口服剂量在术后30 min时临床效应过小，不足以控制急性宫缩痛；其次是手术麻醉应激使得胃肠蠕动和药物吸收减慢，延迟了起效时间。

可塞凤化学名氯诺昔康，是一种副作用较小的非甾体类镇痛消炎药，前列腺素合成抑制剂。研究结果显示静脉注射可塞凤可显著降低人流术后急性宫缩痛，术后30 min患者VAS下降约40%，而所有患者术后8、16 h均完全不痛，临床效果非常肯定。更重要的是该镇痛方法操作简便，未引起患者显著的精神和消化道副作用，值得在门诊无痛人流术中推广使用。

关键词：人工流产；疼痛；氯诺昔康

中图法分类号：R614　　文献标识码：B

参考文献：

[1] Phair N, Jensen J T, Nichols M D. Paracervical block and elective abortion: the effect on pain of waiting between injection and procedure[J]. Am J Obstet Gynecol, 2002, 186(6): 1304－1307.

[2] Li C F, Wong C Y, Chan C P, *et al*. A study of co-treatment of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) with misoprostol for cervical priming before suction termination of first trimester pregnancy[J]. Contraception, 2003, 67(2): 101－105.

（编辑　薛国文）