

乳癖消合剂抗实验性大鼠乳腺增生作用研究

张信岳¹,周国儿²,李钦¹,陈爱君¹ (1.浙江省医学科学院药物所,杭州 310013;2.舟山市人民医院药剂科,浙江 舟山 316004)

摘要:目的 观察乳癖消合剂对大鼠实验性乳腺增生的治疗作用。方法 10周龄雌性 SD大鼠肌肉注射苯甲酸雌二醇 $0.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,连续 20 d,继而肌注黄体酮 $5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,连续 5 d,造模后灌胃给予乳癖消合剂 2.5,5,10 g(生药) $\cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,连续 35 d后检查血清雌、孕激素水平,测定第 2,3对乳头高度及直径,并取第 2对乳腺进行病理切片,在镜下评价乳腺增生程度。结果 乳癖消合剂能抑制雌二醇+黄体酮所致乳腺增生大鼠的乳头高度及直径的增加,降低造模大鼠血清垂体促乳素、雌二醇含量,增加孕酮含量,并明显抑制乳腺增生程度。结论 乳癖消合剂对大鼠实验性乳腺增生具有明显的治疗作用。

关键词:乳癖消合剂;乳腺增生

中图分类号:R282.710.5 文献标识码:A 文章编号:1007-7693(2007)03-0176-04

Experimental Study on Effects of Rubixiao Mixture Against Mammary Gland Hyperplasia in Rats

ZHANG Xin-yue¹, ZHOU Guo-er², LI Qin¹, CHEN Ai-jun¹ (1. Institute of Materia Medica, Zhejiang Academy of Medical Sciences, Hangzhou 310013, China; 2. Department of Pharmacy, Zhoushan City People's Hospital, Zhoushan 316004, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To observe the therapeutic effect of rubixiao mixture (RBX) on mammary gland hyperplasia (MGH) in rats. **METHODS** SD female rats were injected intramuscular with estrogen (E2) $0.025 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ for 25 days following Progesterone (P) $5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ for 5 days to establish rat models of MGH. RBX was orally administered for 35 days, then serum sex hormones levels were estimated, the height and diameter of teats were measured, and the pathologic changes of mammary gland were observed under microscope. **RESULTS** RBX could decrease the increased height and diameter of teats, reduce the level of pituitary lactotropes (PRL) and estradiol, increase the level of progesterone. RBX could also lower the hyperplasia grade of mammary gland. **CONCLUSION** RBX has significant effect on hyperplasia of mammary gland in rats.

KEY WORDS: Rubixiao mixture; Mammary gland hyperplasia

乳癖消合剂处方由柴胡、郁金、川楝子、白术、仙茅、天冬、仙灵脾、三棱、莪术、青皮、陈皮等中药组成,临床作为医院制剂以合剂入药用于乳腺增生有较好的疗效。笔者通过动物试验进一步验证其抗乳腺增生作用。

1 实验材料

1.1 药物与试剂

乳癖消合剂,由舟山市人民医院药剂科提供,每 1 mL 含生药 2.0 g,批号:20050301;乳块消胶囊,安康正大制药有限

作者简介:张信岳(1968-),男,副研究员,浙江中医学院硕士毕业,现工作于浙江省医学科学院药物研究所药理室。

公司产品,规格:每粒 0.3 g,用法用量:每次 4~6 粒,一日 3 次,批号:20030509;苯甲酸雌二醇注射液,上海通用药业股份有限公司产品,批号:040304;黄体酮注射液,浙江仙琚制药股份有限公司产品,批号:041205;激素测定用各种放免试剂盒均为卫生部上海生物化学制品所产品。

1.2 动物

SD大鼠,雌性,体重 200~250 g,由浙江省实验动物中心提供,合格证:SCXK(浙)20030001号。

1.3 仪器

MOTIC生物显微图像采集分析系统,厦门麦奥迪克仪器公司产品。

2 实验方法

10周龄 SD雌性大鼠 60只,体重 200~250g,随机留取 10只作为正常对照,其余 50只大鼠按文献^[1]方法复制乳腺

表 1 乳腺增生评分标准

Tab 1 Scoring criteria of MGH

评级	乳腺增生现象
-	切片中仅见几个小叶稀疏分布,每个小叶内腺泡数 <5个,导管内无分泌。
±	切片中小叶分布较稀疏,每小叶内有 5~10个腺泡,腺泡间有结缔组织。
+	切片中小叶稍增,每个低倍视野可见 5~10个小叶,小叶中的腺泡数也增至 10个左右,腺泡间有少量结缔组织,有的导管扩张。
++	低倍镜下可见 10多个小叶,广泛分布,每个小叶有近 20个腺泡,腺体呈“背靠背”状,导管扩张或有分泌。
+++	小叶较多,低倍视野下约占 1/2~3/4,肌肉、皮下均有小叶分布,小叶腺泡广泛增生,导管及小导管均有较多分泌物。

3 结果

3.1 对乳腺增生大鼠乳头高度和直径的影响

造模后大鼠第 2、3对乳头高度及乳头直径明显增加,与正常对照组相比有明显差异($P < 0.05$),乳癖消合剂中、高剂量用药后乳头高度明显低于模型对照组($P < 0.05$),乳头直径也有降低趋势。见表 2。

3.2 对乳腺增生大鼠血清性激素水平的影响

造模后大鼠血清垂体促乳素(PRL)、雌二醇(E2)含量显著高于正常对照组,孕酮(P)则显著低于对照组,睾酮(T)略有降低,乳癖消各剂量组对上述改变均有一定的对抗作用,中、高剂量组 PRL、E2及 P含量与模型组相比均有显著性差异。见表 3。

3.3 对乳腺增生大鼠乳腺病理组织学的影响

表 3 乳癖消合剂对乳腺增生大鼠血清生殖激素水平的影响($\bar{x} \pm s$)

Tab 3 Effect of RPX on the levels of serum reproductive hormones in MGH rats($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量 /g·kg ⁻¹	动物数 /只	PRL /ng·mL ⁻¹	E2 /pg·mL ⁻¹	P /ng·mL ⁻¹	T /ng·mL ⁻¹
正常对照	-	10	0.03 ± 0.01	46 ± 18	17.8 ± 6.2	1.59 ± 0.59
模型对照	-	10	0.10 ± 0.06 ¹⁾	134 ± 24 ¹⁾	2.9 ± 1.1 ¹⁾	1.27 ± 0.20
乳块消胶囊	1.2	10	0.05 ± 0.01	103 ± 60	5.3 ± 2.9 ²⁾	1.36 ± 0.30
乳癖消高剂量	10	10	0.03 ± 0.03 ²⁾	49 ± 16 ²⁾	7.8 ± 3.6 ²⁾	1.40 ± 0.20
乳癖消中剂量	5	10	0.03 ± 0.02 ²⁾	59 ± 29 ²⁾	8.5 ± 5.5 ²⁾	1.50 ± 0.34
乳癖消低剂量	2.5	10	0.06 ± 0.04	111 ± 35	4.1 ± 1.5	1.48 ± 0.45

注:与正常对照组比较,¹⁾ $P < 0.05$;与模型对照组比较,²⁾ $P < 0.05$

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

乳腺病理切片镜下可见正常对照组大鼠的乳腺小叶数量少,稀疏分布,小叶内腺泡少,一般 2~4个,腺泡上皮呈立

增生模型,首先肌肉注射苯甲酸雌二醇 0.5 mg·kg⁻¹·d⁻¹,每天一次,连续 20 d,继而改为肌肉注射黄体酮 5 mg·kg⁻¹·d⁻¹,每天一次,连续 5 d。造模后大鼠随机再分为 5组,每组 10只,分别灌胃乳癖消合剂高、中、低剂量(分别为 10, 5, 2.5 g生药·kg⁻¹),阳性对照组灌胃给予乳块消胶囊 1.2 g·kg⁻¹,正常对照组和模型对照组以等体积自来水灌胃,给药体积均为 20 mL·kg⁻¹,连续 35 d。末次给药后次日,大鼠乙醚麻醉,心脏取血,2 000 r·min⁻¹离心分离血清,放免法测定垂体促乳素(PRL)、雌二醇(E₂)、孕酮(P)等雌、孕激素水平,用游标尺测量大鼠第 2、3对乳头高度及直径,并取第二对乳腺固定于 10%福尔马林中,石蜡包埋后病理切片(每侧乳腺切纵横两张切片),HE染色后镜检,按表 1 评级标准进行评级,另取子宫、卵巢称重,按每 100 g 体重计算脏器系数。

表 2 乳癖消合剂对乳腺增生大鼠乳头高度的影响($\bar{x} \pm s$)

Tab 2 Effect of RPX on the teats height or diameter in MGH rats($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量 /g·kg ⁻¹	动物数 /只	乳头高度/mm (2、3对平均)	乳头直径/mm (2、3对平均)
正常对照	-	10	2.31 ± 0.39	3.30 ± 0.34
模型对照	-	10	2.79 ± 0.47 ¹⁾	3.76 ± 0.20 ¹⁾
乳块消胶囊	1.2	10	2.63 ± 0.27	3.69 ± 0.39
乳癖消高剂量	10	10	2.22 ± 0.50 ²⁾	3.44 ± 0.43
乳癖消中剂量	5	10	2.11 ± 0.30 ²⁾	3.57 ± 0.29
乳癖消低剂量	2.5	10	2.73 ± 0.18	3.70 ± 0.19

注:与正常对照组比较,¹⁾ $P < 0.05$;与模型对照组比较,²⁾ $P < 0.05$

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

方形,腺泡腔小,无分泌物或仅有少许分泌物,见图 1。模型对照组几乎所有大鼠的乳腺均增生:小叶数量大大增加,在

低倍视野下几可达 1/2 以上, 皮下及肌肉间均可见广泛分布的乳腺小叶, 小叶内腺泡也大大增生, 多时可达 20 多个, 腺泡间结缔组织大大减少, 以至于腺体呈“背靠背”现象, 腺泡腔扩大, 充满分泌物, 乳腺导管扩张, 内有较多分泌物, 见图 2。阳性药组乳腺小叶数及每个小叶内腺泡数多于正常乳腺, 但远远少于模型组, 腺泡及导管扩张、分泌情况也大大减轻, 见图 3。乳癖消合剂高、中剂量组大鼠的乳腺与阳性药组乳腺相仿, 小叶数及每个小叶内腺泡数多于正常乳腺, 但远远少于模型组, 腺泡及导管扩张、分泌情况也大大减轻, 见图 4。乳癖消合剂低剂量组大鼠的乳腺小叶增生情况比模型组略轻, 具体评级结果见表 4 经 R_{idit} 分析, 乳癖消中、高剂量组对大鼠乳腺增生有明显的治疗作用。



图 1 正常对照组大鼠乳腺, 腺体数量极少, 稀疏分布, 小叶内腺泡少, 一般 2~4 个, 腺泡腔小, 腺泡不扩张, 腺泡上皮呈立方形, 无分泌物或仅有少许分泌物, 处于静止期状态, 导管未扩张, 无分泌。HE ×10

Fig 1 The Mammary gland of rats in negative control group the body of gland appeared rare and scattered the acini in lobule of mammary gland were in a few amount generally including 2~4 the acinic cavity seemed very small and had no ectasia the acinic epithelium developed acubic shape and there was none or just a little secretion coming out from the acini which were in a static state moreover the mammary ducts had no ectasia and secretion

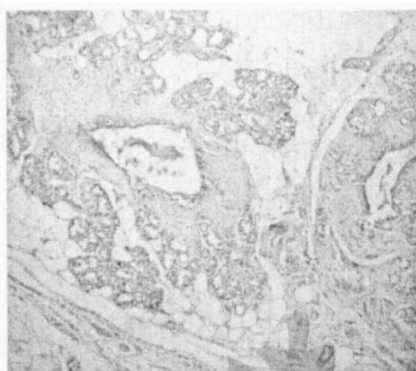


图 2 模型组大鼠乳腺: 小叶数量大大增加, 在低倍视野下几可达 1/2 皮下及肌肉间均可见广泛分布的乳腺小叶, 小叶内腺泡也大大增生, 腺泡间结缔组织大大减少, 以至于腺体呈“背靠背”现象, 腺泡腔扩大, 乳腺导管扩张, 内有较多分泌物。HE ×10

Fig 2 The Mammary gland of rats in model control group the number of lobule was so sharply increased that it had almost reached the half in low power field Both in the cortical area and between the muscles there were widespread with lobule of mammary gland in which the acini fast increased In the case of that the acini seemed to lean against each other The acinic cavity as well as the mammary ducts expanded and lots of secretion came out from the ducts

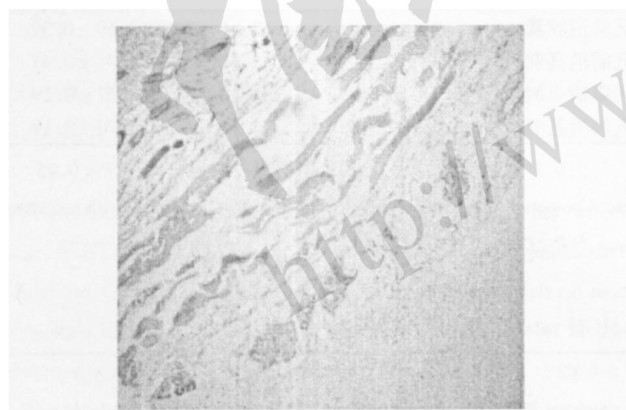


图 3 阳性组大鼠乳腺乳腺小叶较模型组大大减少, 仅比正常对照组稍多, 每个小叶内腺泡数也大大减少, 未见分泌。HE ×10

Fig 3 The Mammary gland of rats in positive control group the lobules of mammary gland in this group were far less than those of rats in model control group and just a little more than those of rats in negative control group the acini inside every lobule also much decreased no secretion could be seen

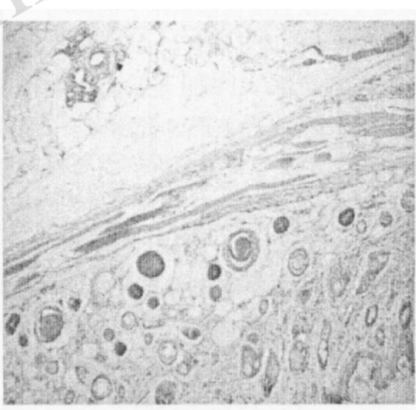


图 4 乳癖消合剂高剂量组大鼠乳腺与阳性组乳腺相似, 乳腺小叶较模型组大大减少, 每个小叶内腺泡数也大大减少, 未见分泌。HE ×10

Fig 4 The Mammary gland of rats in RBX high dosage group the mammary gland of rats in this group were similar to those of rats in positive control group and the lobules of mammary gland were far less than those of rats in model control group the acini inside every lobule also much decreased no secretion could be seen

表 4 乳癖消合剂对乳腺增生大鼠乳腺病理组织学评级的影响

Tab 4 Effect of RPX on the examination results of histological structure of the mammary glands in MGH rats

组 别	剂量 /g• kg ⁻¹	可评价 切片数	乳腺增生分级					U值
			-	±	+	++	+++	
正常对照	-	40	25	15				-
模型对照	-	32	1		4	25	2	6.9870 ¹⁾
乳块消胶囊	1.2	38	5	13	13	7		5.1177 ²⁾
乳癖消高剂量	10	32	2	6	13	9	2	3.335 ²⁾
乳癖消中剂量	5	36		11	16	9		4.4522 ²⁾
乳癖消低剂量	2.5	40			13	19	8	0.2337

注:与正常对照组比较,¹⁾ $P < 0.05$;与模型对照组比较,²⁾ $P < 0.05$

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

3.4 对乳腺增生大鼠子宫、卵巢系数的影响

造模后大鼠子宫系数升高,卵巢系数下降,乳癖消合剂各剂量组对上述变化有一定的改善趋势,而乳块消胶囊对造模引起的上述改变无明显改善作用。见表 5。

表 5 乳癖消合剂对乳腺增生大鼠子宫、卵巢系数的影响 ($\bar{x} \pm s$)

Tab 5 Effect of RPX on the relative weight of uterus and ovarium in MGH rats ($\bar{x} \pm s$)

组 别	剂量 /g• kg ⁻¹	体重 /g	子宫系数 /g• 100g ⁻¹	卵巢系数 /g• 100g ⁻¹
正常对照	-	285 ±9	0.206 ±0.057	0.045 ±0.003
模型对照	-	257 ±23	0.302 ±0.129	0.032 ±0.007 ¹⁾
乳块消胶囊	1.2	270 ±18	0.238 ±0.025	0.035 ±0.006
乳癖消高剂量	10	258 ±10	0.232 ±0.054	0.036 ±0.010
乳癖消中剂量	5	256 ±14	0.302 ±0.122	0.036 ±0.015
乳癖消低剂量	2.5	258 ±21	0.293 ±0.084	0.037 ±0.007

注:与正常对照组比较,¹⁾ $P < 0.05$;与模型对照组比较,²⁾ $P < 0.05$

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

4 讨论

乳腺增生为妇科常见病,发病率 30% ~ 50%,有一定的致癌倾向,其产生与内分泌失调尤其是卵巢功能失调有关,对乳腺增生的治疗方法目前主要采用性激素替代疗法或手

术切除方法,但性激素不良反应较大,手术也往往不易为患者接受,采用中药口服治疗有较好的应用前景。

祖国传统医学认为,乳腺增生属于“乳癖”、“乳中结核”范畴,其发病与冲任二脉关系至为密切,肾气不足,冲任失调为发病之本,肝气郁结,痰瘀凝滞为发病之标,一般月经前期加重,行经后减轻^[2]。乳癖消合剂处方由柴胡、郁金、川楝子、白术、仙茅、天冬、仙灵脾、三棱、莪术、青皮、陈皮等纯中药组成,方中柴胡、青皮、陈皮疏肝理气,三棱、莪术活血化瘀,郁金、川楝子行气止痛,白术、仙茅、天冬、仙灵脾补肾健脾,全方共奏疏肝解郁、理气止痛、活血化瘀、温补脾肾的功效,作为医院制剂用于乳腺增生取得了较好的疗效,本次动物实验也证明了对大鼠实验性乳腺增生模型有明确的治疗作用,其作用机制有待进一步研究。

参考文献

[1] HUANG Y L, WEN D C, WEI Y F, *et al*. Experimental study of traditional Chinese medicine in the treatment of mammary gland hyperplasia (MGH) in rats [J]. Acta Acad Med Guangzhou(广州医学院学报), 2002, 30(1): 29-31.

[2] ZHANG G L. Summary of traditional Chinese medicine in the treatment of mammary gland hyperplasia (MGH) [J]. Chin J Inf Tradit Chin Med(中国中医药信息杂志), 2002, 9(12): 64-65.

收稿日期: 2006-10-30