

夏清口服液对大鼠乳腺增生的影响及机理研究

林成仁 王 敏 石体仁 王 勤 李艳荣 董晓霞 葛争艳
刘京华 李宏坤 刘建勋(中国中医研究院西苑医院 北京 100091)

摘要 夏清口服液明显改善大鼠乳腺组织增生性病理形态学变化,其主要表现为明显减少乳腺小叶数和腺泡数,显著减小乳腺体积、腺泡腔直径及乳房直径;此外,夏清口服液明显增加胸腺和脾脏系数,显著降低血清 E_2 水平,明显升高血清 P 水平和 SOD 活性。

关键词 夏清口服液 乳腺增生 动物模型 雌二醇

Effect of Xiaqing Oral Liquid on Hyperplasia of Mammary Glands in Rats and Its Mechanism

*Lin Chengren, Wang Min, Shi Tiren, Wang Qin, Li Yanrong, Dong Xiaoxia,
Ge Zhengyan, Liu Jinghua, Li Hongkun, Liu Jianxun
(Xiyuan Hospital, China Academy of TCM, Beijing, 100091)*

Abstract: Xiaqing oral liquid (XQOL) could improve the pathologic changes in morphology due to hyperplasia of mammary glands in rats; the numbers of acinus and lobule of mammary glands were markedly decreased, the volume of mammary glands, and diameters of acinus cavities and breasts were significantly reduced; in addition, XQOL could remarkably increase the coefficients of thymus and spleen, obviously reduce E_2 level in serum, noticeably elevate P level and SOD activity in serum.

Key words: Xiaqing Oral liquid, hyperplasia of mammary glands, animal model, dihydrotheelin

乳腺增生病是一种常见的妇科疾病,其发病率为 10% 左右^[1],系乳腺癌前期病变。此症的治疗目前尚处在探讨阶段,临床研究和实验研究尚需加强。夏清口服液系由夏枯草、香附、川芎、当归、漏芦等中药组成,具有疏肝理气、行气活血、化痰散结之功效,临床上用于乳腺增生病的治疗(日服 2 次,每次 20ml,每 ml 含生药 2.5g,疗程 3 个月),具有较好疗效。本文观察夏清口服液对大鼠乳腺增生的影响,并研究其作用机理,为解释其临床疗效提供实验依据。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 试剂及药物 夏清口服液,实验用药

为该药提取清膏,5g 生药/ml,由成都望源制药厂提供;消核片(0.25g/片),四川光大制药有限公司生产,批号:951259;苯甲酸雌二醇注射液(1mg/ml),上海第九制药厂生产,批号:940402;0.9%氯化钠注射液,石家庄四药股份有限公司生产,批号:96020406;催乳素(PRL)和雌二醇(E_2)分析药盒,均由天津德普生物技术和医学产品有限公司提供;睾酮(T)和孕酮(P)分析药盒,均由中国原子能科学研究院同位素所提供。

1.1.2 动物 60 只 Wistar 雌性未孕健康大鼠,体重(221.8±13.3)g,由军事医学科学院实验动物中心提供。合格证号:医动字第 013039 号。

1.2 方法 将大鼠随机分为 6 组(每组 10 只):正常对照组,模型组,夏清口服液 20g 生药/kg 组,10g 生药/kg 组,5g 生药/kg 组,消核片 1g/kg 组。除正常对照组外,其余 5 组大鼠每隔 1 日于前腋下交替注射苯甲酸雌二醇(0.8mg/kg)1 次,共注射 10 次,同时按所述剂量每日灌胃给药 1 次(正常对照组和模型组灌胃等体积蒸馏水),正常对照组大鼠则每隔 1 日于前腋下交替注射等体积 0.9%氯化钠注射液。末次给药后 24h,用戊巴比妥钠(30mg/kg)麻醉,腹主动脉取血,分离血清,测定 E₂、P、T、PRL 水平(RIA 法),同时测定超氧化物歧化酶(SOD)活性(化学发光法)、丙二醛(MDA)含量(TBA 比色法);用 8mm 打孔器取胸部第二对乳房的乳腺,进行包埋、切片、HE 染色,镜下观察其病理形态学变化,并测定乳腺小叶数、腺泡数、腺泡腔直径及导管直径;用 15mm 打孔器取第三对乳房的乳腺,测定其体积(容积测量法);此外,取子宫、胸腺及脾脏,称重并计算其脏器系数。给药前后均用精密游标卡尺测量每只大鼠胸部第一对乳房直径。

2 结果

表 1 夏清口服液对乳腺体积、小叶、腺泡及腺导管的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量 (g/kg)	乳腺体积 (cm ³)	小叶数 (叶/切面)	腺泡数 (个/mm ²)	腺泡腔直径 (μm)	腺导管直径 (μm)
正常组	—	—	—	—	—	—
模型组		0.14 ± 0.07	6.9 ± 2.0	239.7 ± 82.3	52.6 ± 14.5	60.7 ± 25.3
夏清组	20	0.07 ± 0.06*	5.1 ± 1.4*	136.3 ± 66.0**	36.9 ± 7.5**	52.0 ± 10.0
	10	0.13 ± 0.07	6.1 ± 1.1	235.1 ± 84.6	37.1 ± 6.8**	50.0 ± 17.3
	5	0.11 ± 0.06	6.0 ± 1.7	245.4 ± 78.0	39.9 ± 5.8*	59.3 ± 24.0
消核片组	1	0.08 ± 0.03*	5.6 ± 1.0	118.9 ± 50.3***	37.5 ± 8.8*	54.1 ± 18.7

注:与模型组比较 * P < 0.05, ** P < 0.01, *** P < 0.001 (n = 10) 以下同

2.3 对乳房直径及脏器系数的影响 由表 2 可见,与正常对照组比较,模型组乳房直径和子宫系数均显著增加,胸腺和脾脏系数则均显著减小;与模型组比较,夏清大剂量组乳房直径显著减小,胸腺和脾脏系数则明显增加,夏清中剂量组和消核片组乳房直径亦显

2.1 对乳腺组织影响的大体及镜下观察 大体和镜下观察可见,正常对照组大鼠乳房小,乳腺处于静息期状态,无增生性病变,腺泡极少,小叶不明显,脂肪和结缔组织较多,腺导管腔无扩张;模型组大鼠乳房增大,乳腺增生呈弥漫性,无局部包块,腺泡和小叶显著增加,脂肪和结缔组织明显减少,腺泡腔和腺导管腔明显扩张,腺泡腔内含分泌物及脱落的细胞;与模型组比较,夏清大剂量组和消核片组乳腺组织上述变化有明显改善;夏清中、小剂量组乳腺组织上述变化亦有所改善,但总体上与模型组基本相似。

2.2 对乳腺体积、小叶、腺泡及腺导管的影响 由表 1 可见,正常对照组乳腺组织属正常组织结构,无增生性病变,模型组乳腺组织增生性病变严重;与模型组比较,夏清大剂量组乳腺体积明显减少,乳腺小叶数和腺泡数均显著减少;消核片组乳腺体积亦明显减小,乳腺腺泡数亦显著减少;夏清口服液 3 个剂量组和消核片组的腺泡腔直径均明显小于模型组,但 4 组的腺导管直径与模型组比较均无明显差异。

著减小,脾脏系数明显增加;夏清小剂量组脾脏系数明显大于模型组;各给药组子宫系数与模型组比较均无明显差异。

2.4 对性激素水平的影响 表 3 显示,模型组血清 E₂ 水平显著高于正常对照组,P、T 及 PRT 水平与正常对照组比较无明显差异;

表2 夏清口服液对乳房直径及脏器系数的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量 (g/kg)	乳房直径(mm)			脏器系数(g/100g 体重)		
		药前	药后	差值	胸腺	脾脏	子宫
正常组		0.93±0.07	0.95±0.07	0.02±0.03***	0.15±0.05**	0.33±0.08**	0.21±0.06***
模型组		0.94±0.07	1.76±0.09	0.83±0.12	0.10±0.02	0.23±0.03	0.58±0.10
夏清组	20	0.94±0.06	1.51±0.13	0.57±0.15***	0.13±0.03*	0.35±0.15*	0.55±0.19
	10	0.93±0.07	1.59±0.14	0.66±0.12**	0.12±0.03	0.34±0.14*	0.54±0.20
	5	0.91±0.08	1.69±0.14	0.78±0.15	0.12±0.03	0.33±0.12*	0.61±0.12
消核片组	1	0.96±0.09	1.59±0.16	0.64±0.15**	0.12±0.04	0.28±0.05*	0.55±0.13

n=10

夏清大剂量组和消核片组血清 E₂ 水平明显低于模型组, P 水平则明显高于模型组; 夏清中、小剂量组的血清 E₂、P 水平与模型组比较无明显差异; 各给药组血清 T、PRL 水平与模型组比较无明显差异。

表3 夏清口服液对性激素水平的影响(pg/ml, $\bar{x} \pm s$)

组别	E ₂	P	T	PRL
正常组	5.0±2.6***	1308.8±757.5	400.1±63.0	5879.0±524.8
模型组	2604.6±432.5	1259.9±692.4	435.6±59.3	6142.1±489.8
夏清组	1978.1±456.0**	2449.7±1292.2*	486.9±64.5	5785.7±258.3
	2451.1±511.7	1936.2±1378.1	472.5±106.1	6585.7±910.3
	2540.6±504.1	2107.9±1267.7	442.3±63.4	6365.2±703.8
消核片组	2056.7±667.0*	2384.7±1113.8*	505.4±167.3	5777.3±322.0

注: 剂量与动物数同前表

2.5 对 SOD 活性及 MDA 含量的影响 由表 4 可见, 与正常对照组比较, 模型组血清 SOD 活性显著降低, MDA 含量显著增加; 与模型组比较, 夏清大、中剂量组及消核片组血清 SOD 活性明显升高; 各给药组 MDA 含量与模型组比较均无明显差异。

表4 夏清口服液对血清 SOD 活性及 MDA 含量的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量 (g/kg)	SOD (U/ml)	MDA (nmol/ml)
正常组		1023.5±96.6***	5.09±0.63***
模型组		822.1±57.6	7.02±1.15
夏清组	20	936.8±72.8**	6.37±0.81
	10	913.4±52.0**	7.07±1.42
	5	816.2±58.8	7.23±1.31
消核片组	1	893.8±58.3*	6.51±1.11

n=10

3 讨论

乳腺增生病属于祖国医学“乳癖”的范畴, 是妇科的一种常见病、多发病, 是乳腺癌的易患因素之一, 迄今尚无疗效确切的药物^[2]。

乳腺增生病的病因仍不很清楚, 一般认

为与性激素失调有关^[3,4], 主要是雌激素水平升高或活性增强, 孕激素水平相对降低所致。因此, 本研究选用 E₂ 作为工具药复制大鼠乳腺增生模型, 结果发现模型大鼠乳房增大, 乳腺增生呈弥漫性, 乳腺腺泡和小叶显著增加, 腺泡腔和腺导管腔明显扩张; 血清 E₂ 水平显著升高, P、T 及 PRL 水平无明显变化; 血清 SOD 活性显著下降, MDA 含量显著增加; 胸腺和脾脏明显萎缩, 子宫则明显肿大。说明 E₂ 水平升高可能是引起乳腺增生病的主要原因。本研究利用此模型观察夏清口服液的药理作用, 结果取得了较为理想的疗效。

本研究选用大鼠作为复制乳腺增生病模型的对象, 其组织相与人类的乳腺增生病基本一致^[5], 且复制方法简单易行, 复制时间短, 成功率高, 重复性好, 饲养管理方便, 是一种比较理想的乳腺增生病动物模型。

参考文献

- 1 郭廷信, 郭诚杰. 乳腺增生病有关资料调查. 陕西中医学院学报, 1985, 8(1): 33~34
- 2 吴建新. 乳腺增生病研究概况. 中西医结合杂志 1989, 9(4): 252~254
- 3 孙跃平, 田头. 乳腺增生症雌孕激素放免测定. 中华妇产科杂志, 1989, 24(3): 177~178
- 4 Sitruk-Ware R. Benign breast disease I: Hormonal investigation. Obstet Gynecol, 1979, 4: 457~459
- 5 饶金才, 李兰珍, 陈云生, 等. 乳腺增生病动物模型的复制及病理类型. 中国病理生理杂志, 1992, 8(6): 671~672

(收稿: 1998-02-20)