

复方鹿角乳痛宁胶囊抗乳腺增生和镇痛的作用

胡彦武^{1,2}, 任立群², RITA², 金颖³, 汪菲³, 刘凯², 闫梦彤², 范志民^{3*}

(1. 通化师范学院 制药与食品科学学院, 吉林 通化 134002;

2. 吉林大学 药学院, 长春 130021; 3. 吉林大学 第一医院, 长春 130021)

[摘要] **目的:**研究复方鹿角乳痛宁胶囊抗乳腺增生和镇痛作用,并探讨其相关的作用机制。**方法:**在抗乳腺增生实验中,采用雌二醇(E₂)和黄体酮诱导雌性未孕大鼠形成乳腺增生模型,评价受试药复方鹿角乳痛宁胶囊对乳腺增生大鼠乳腺组织性激素受体蛋白表达及血清性激素水平的影响;在镇痛实验中,采用冰乙酸致小鼠疼痛出现扭体反应、光热辐射致大鼠疼痛出现甩尾反应,评价复方鹿角乳痛宁胶囊的镇痛作用。**结果:**与模型组比较,复方鹿角乳痛宁胶囊各剂量组均可显著降低乳腺增生大鼠乳腺组织雌激素受体(ER),孕激素受体(PR)蛋白表达,减少其阳性表达细胞占同类细胞数目的比率($P < 0.01$),复方鹿角乳痛宁胶囊高、中剂量组显著降低乳腺增生大鼠血清E₂,升高孕酮(P)水平($P < 0.05, P < 0.01$);此外,复方鹿角乳痛宁胶囊高、中剂量组可显著延长小鼠扭体反应潜伏期($P < 0.01$),减少扭体反应次数($P < 0.01$),并显著缩短给药后60,120,180,240 min由光热辐射致大鼠疼痛反应的痛阈值($P < 0.01$)。**结论:**复方鹿角乳痛宁胶囊可通过调节乳腺增生大鼠性激素水平抗乳腺增生,并具有显著的镇痛作用。

[关键词] 复方鹿角乳痛宁胶囊; 抗乳腺增生; 镇痛; 雌二醇; 黄体酮; 冰乙酸

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2016)20-0122-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2016200122

[网络出版地址] <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20160830.0755.020.html>

[网络出版时间] 2016-08-30 7:55

Inhibitory Effect of Fufang Lujiao Rutongning Capsule on Mammary Gland Hyperplasia in Rats

HU Yan-wu^{1,2}, REN Li-qun², RITA², JIN Ying³, WANG Fei³, LIU Kai², YAN Meng-tong², FAN Zhi-min^{3*}

(1. School of Pharmaceutics and Food Science, Tonghua Normal University, Tonghua 134002, China;

2. Jilin University School of Pharmaceutical Sciences, Changchun 130021, China;

3. The First Hospital of Jilin University, Changchun 130021, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the effects of Fufang Lujiao Rutongning capsule in relieving hyperplasia of mammary gland and pain in rats with mammary gland hyperplasia, and discuss its relevant action mechanisms. **Method:** In the experiment of anti-hyperplasia of mammary glands, the model of mammary gland hyperplasia was induced by estradiol (E₂) and progesterone, in order to evaluate the protein expression of sex hormone receptors in breast tissues and the serum levels of sex hormone. In the analgesic experiment, glacial acetic acid was used to induce writhing response, and photothermal radiometry was adopted to cause tail flick, in order to evaluate the analgesic effect of Fufang Lujiao Rutongning capsule. **Result:** Compared with the model group, Fufang Lujiao Rutongning capsule could markedly reduce the protein expressions of estrogen receptor and progesterone receptor in mammary tissues of rats with mammary gland hyperplasia, and the percentage of positive expression cells

[收稿日期] 20150812(011)

[基金项目] 吉林省科技厅医药产业发展专项(YYZX201239);长春市科技计划项目(14KG048)

[第一作者] 胡彦武,博士,副教授,从事心血管分子药理学方向研究,Tel:0435-3209377,E-mail:hywcz@163.com

[通讯作者] *范志民,教授,博士生导师,从事乳腺癌的差异表达蛋白质分析和乳腺癌的早期诊断、治疗,生存分析和预后因素研究,E-mail:fanzhimin780213@126.com

in similar cells ($P < 0.01$); high and middle-dose group markedly decrease E_2 and increased corporin in rat serum ($P < 0.05$, $P < 0.01$). In addition, Fufang Lujiao Rutongning capsule high and middle-dose groups could significantly prolong the incubation period of body torsion reaction ($P < 0.01$), reduce the body torsion reaction times ($P < 0.01$), and significantly shorten the pain threshold in rats induced by photothermal radiometry at 60, 120, 180, 240 min after the treatment ($P < 0.01$). **Conclusion:** Fufang Lujiao Rutongning capsule has the anti-mammary gland effect by regulating sex hormone levels, with a remarkable analgesic effect.

[Key words] Fufang Lujiao Rutongning capsule; resist hyperplasia of mammary gland; analgesia; estradiol; progesterone; glacial acetic acid

乳腺增生症是乳腺外科常见疾病之一,属乳腺组织的增生性病变,既非炎症,亦非肿瘤,其以乳腺腺泡、导管上皮细胞及结缔组织增生为基本病变特征^[1]。有研究显示,该病多由不良精神刺激所导致,绝大部分患者为女性,其内分泌功能紊乱,雌激素、孕激素比例失衡,刺激乳腺组织过度增生而发病^[2]。对于本病症的治疗,西医临床目前多采用激素疗法,多以三苯氧胺作为首选治疗药物,虽可取得一定的临床疗效,但易并发恶心、呕吐等消化系统不良反应,且复发率较高。而中医药重整体观念、辨证论治,对乳腺增生的治疗,优势不可替代,已取得了良好的疗效,逐渐被临床认可^[3]。乳腺增生属于现代医学疾病名称,可归属于中医学中“乳癖”范畴^[4],其病因病机为冲任失调,气滞、血瘀、痰结阻于乳络,宜以温补肾阳、活血化瘀、化痰散结为主要治则^[5-6]。

复方鹿角乳痛宁胶囊是以吉林大学第一医院院内制剂乳痛宁为基础方,将其生产工艺进行改进,并优化组方配伍而成的中成药制剂,由鹿角、香附、三棱、莪术等 9 味中药组成,方中君药鹿角、香附在国内治疗乳腺增生病的中药复方中多有报道^[7]。基础方乳痛宁做为院内制剂,在临床应用多年,患者已达上万例,治疗乳腺增生效果确切,治愈率高,毒副作用小,深受广大乳腺增生患者的信赖,而引入现代制剂技术,将乳痛宁中君药鹿角微粉化,可提高其有效成分溶出度与生物利用度,从而增强其药效,体现了复方鹿角乳痛宁胶囊的特点和优势。本实验旨在探讨复方鹿角乳痛宁胶囊抗乳腺增生作用及镇痛作用,研究其对乳腺增生大鼠性激素水平的调节作用,为其临床治疗乳腺增生病提供基础理论依据。

1 材料

1.1 动物 清洁级 Wistar 大鼠,8~10 周龄,体重(200±20)g,由吉林大学实验动物中心提供,动物合格证号 SCXK(吉)2007-0004;清洁级 ICR 小鼠,21~28 日龄,体重(20±2)g,由吉林大学实验动物

中心提供,动物合格证号 SCXK(吉)2007-0007。

1.2 药物及试剂 复方鹿角乳痛宁胶囊(长春迈灵生物工程有限公司,批号 131202),苯甲酸雌二醇注射液(上海通用药业股份有限公司,批号 130908),黄体酮注射液(广州白云山明兴制药有限公司,批号 130604),枸橼酸他莫昔芬(扬子江药业集团有限公司,批号 131012),阿司匹林(沈阳奥吉娜药业有限公司,批号 121221);雌二醇(E_2),孕酮(P)试剂盒(北京华英生物技术研究,批号均为 130701);雌激素受体(ER),孕激素受体(PR)抗体,通用型二步法免疫组化试剂盒及 DAB 显色试剂盒(北京中杉金桥生物科技有限公司,批号分别为 ZA1305,ZA1320,K135922D,K135615B)。

1.3 仪器 H1650 型台式高速离心机(湖南湘仪离心机仪器有限公司),Nikon ECLIPSE 80i 型正置显微镜及 TU-1901 型双光束紫外-可见分光光度计(北京普析通用仪器有限公司),DG5031 型酶联免疫检测仪(南京华东电子团体医疗装备有限责任公司)。

2 方法

2.1 复方鹿角乳痛宁胶囊抗乳腺增生作用

2.1.1 动物分组、造模及给药 参照文献[7]中的给药剂量,取 Wistar 雌性未孕大鼠 120 只,适应性喂养 7 d 后,随机分为 6 组,分别为正常组,模型组,他莫昔芬组(1.8 mg·kg⁻¹),复方鹿角乳痛宁高、中、低剂量组(280,140,70 mg·kg⁻¹),每组各 20 只。除正常组 *im* 生理盐水(0.25 mL·kg⁻¹),连续 30 d 外,其余各组均 *im* 苯甲酸雌二醇注射液(0.5 mg·kg⁻¹),每天 1 次,连续用药 25 d 后,继以黄体酮注射液(5 mg·kg⁻¹)*im* 给药,1 次/d,连续用药 5 d,建立大鼠乳腺增生病模型^[8]。实验结束后,评价造模效果,以游标卡尺测量大鼠第 2 对乳头直径为指标,其数值显著大于正常组,乳腺组织石蜡切片经苏木素-伊红(HE)染色,在光镜下观察,见乳腺组织腺泡和小叶数量增多,间质内脂肪及结缔组织少见,腺泡腔扩张,腔内及导管腔内有大量分泌物,导管上皮增

生,细胞呈不规则排列,可确定模型复制成功^[7]。造模结束后,除正常组和模型组 *ig* 生理盐水(10 mL·kg⁻¹)外,其余各组大鼠分别 *ig* 给药,每天 1 次,连续给药 30 d。

2.1.2 血清 E₂,P 的测定 末次给药前禁食 12 h,给药 0.5 h 后,乙醚麻醉大鼠,摘眼球取血,常规分离血清,测定血清 E₂,P 水平。

2.1.3 ER,PR 在乳腺组织中表达情况 末次给药取血后,各组大鼠脱颈椎处死,取部分乳腺组织,4% 多聚甲醛溶液固定,4 ℃ 过夜后,常规石蜡包埋切片,按试剂盒说明,采用免疫组化法检测各组 ER,PR 蛋白表达情况。每组随机选取 5 个低倍镜视野(×200)和 5 个高倍镜视野(×400),用 Introduction to Image-Proplus 6.0 病理图像分析软件对所选视野内的免疫组化阳性信号进行图像分析,计算各组大鼠乳腺组织中 ER,PR 阳性表达细胞占同类细胞数目的比率(%)。

2.2 复方鹿角乳痛宁胶囊镇痛作用

2.2.1 对乙酸诱发小鼠扭体反应的影响 取雌性 ICR 小鼠 50 只,适应性喂养 7 d 后,随机分为 5 组,分别为模型组,阿司匹林组(200 mg·kg⁻¹),复方鹿角乳痛宁高、中、低剂量组(400,200,100 mg·kg⁻¹),每组各 10 只。阿司匹林组、复方鹿角乳痛宁高、中、低剂量组小鼠分别 *ig* 给药,模型组 *ig* 等体积生理盐水(10 mL·kg⁻¹),每天 1 次,连续 7 d。末次给药后 30 min,各鼠 *ip* 0.6% 乙酸溶液 0.2 mL/只,观察、记录各鼠扭体潜伏期及 30 min 内扭体(伸展后肢、腹部内凹和臀抬高)次数,并计算镇痛率。

$$\text{镇痛率} = (\text{正常组扭体次数} - \text{给药组扭体次数}) / \text{正常组扭体次数} \times 100\%$$

2.2.2 对光热辐射致大鼠疼痛反应的影响 取雌性 Wistar 大鼠适应性喂养 7 d 后,进行初筛,逐只放于光热尾痛测试仪上,凡痛阈值 < 5 s 或 > 30 s 者均弃去不用。挑选痛阈值在 5 ~ 30 s 内的大鼠 50 只,根据体重随机将其分为 5 组,分别为正常组,阿司匹林组(140 mg·kg⁻¹),复方鹿角乳痛宁高、中、低剂量组(280,140,70 mg·kg⁻¹),每组各 10 只。阿司匹林组、复方鹿角乳痛宁高、中、低剂量组大鼠分别 *ig* 给药,正常组 *ig* 等体积生理盐水(10 mL·kg⁻¹),每天 1 次,连续 7 d。首次给药前 30 min,用光热尾痛测试仪测量大鼠的甩尾发生时间,测 2 次取其平均值作为给药前痛阈值,实验第 7 天给药后 60,120,180,240 min 分别测定各大鼠痛阈值,观察各组大鼠痛阈值变化情况。

2.3 统计学分析 采用 SPSS 17.0 软件完成统计学处理,实验结果均以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间均数比较采用单因素方差分析,组间两两之间比较采用 LSD-*t* 检验,以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

3 结果

3.1 复方鹿角乳痛宁胶囊抗乳腺增生作用

3.1.1 对乳腺增生大鼠血清激素水平的影响 与正常组比较,模型组大鼠血清 E₂ 水平明显升高($P < 0.05$),P 水平明显降低($P < 0.05$);与模型组比较,他莫昔芬组、复方鹿角乳痛宁高、中、低剂量组大鼠血清 E₂ 水平均不同程度降低;其中,他莫昔芬组、复方鹿角乳痛宁高、中剂量组明显降低($P < 0.05$);P 水平升高,以他莫昔芬组、复方鹿角乳痛宁高、中剂量组升高显著($P < 0.01$)。而他莫昔芬组与复方鹿角乳痛宁胶囊高、中剂量组的差别不显著,提示复方鹿角乳痛宁高、中剂量组降低血清 E₂,P 水平作用与阳性药他莫昔芬相当。见表 1。

表 1 复方鹿角乳痛宁胶囊对乳腺增生大鼠血清激素水平的影响($\bar{x} \pm s, n = 20$)

Table 1 Effect of Fufang Lujiao Rutongning capsule on serum levels of hormones in mammary gland hyperplasia of rats($\bar{x} \pm s, n = 20$)

组别	剂量/mg·kg ⁻¹	P/μg·L ⁻¹	E ₂ /ng·L ⁻¹
正常	-	2.57 ± 2.18	29.50 ± 14.47
模型	-	0.74 ± 0.37 ¹⁾	49.94 ± 23.71 ¹⁾
他莫昔芬	1.8	1.52 ± 0.64 ³⁾	40.11 ± 16.22 ²⁾
复方鹿角乳痛宁胶囊	70	1.43 ± 2.01	45.80 ± 11.69
	140	1.60 ± 0.61 ³⁾	34.15 ± 11.46 ²⁾
	280	1.66 ± 0.52 ³⁾	37.40 ± 11.19 ²⁾

注:与正常组比较¹⁾ $P < 0.05$;与模型组比较²⁾ $P < 0.05$,³⁾ $P < 0.01$ 。

3.1.2 对乳腺增生大鼠乳腺组织 ER,PR 表达的影响 可见有被染为棕黄色颗粒的细胞为 ER,PR 阳性表达细胞,模型组大鼠乳腺组织 ER,PR 阳性细胞占同类细胞数目的比率较正常组显著升高($P < 0.01$);与模型组比较,复方鹿角乳痛宁胶囊各剂量组大鼠乳腺 ER,PR 阳性细胞占同类细胞数目的比率均显著降低($P < 0.01$),其中高、中剂量组效果尤为明显,与阳性药他莫昔芬组作用相当。见表 2,图 1。

3.2 复方鹿角乳痛宁胶囊镇痛作用

3.2.1 对乙酸诱发小鼠扭体反应的影响 与模型组比较,阿司匹林组、复方鹿角乳痛宁高、中、低剂量组小鼠扭体潜伏期显著延长($P < 0.01$),扭体反应次数明显减少($P < 0.05, P < 0.01$),复方鹿角乳痛宁

高、中、低剂量组镇痛率分别为 39.25% , 47.84% , 34.66% , 尤以中剂量组镇痛效果显著, 略高于阿司匹林组, 但差异不显著。见表 3。

表 2 复方鹿角乳痛宁胶囊对乳腺增生大鼠乳腺组织 ER, PR 表达的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 20$)

Table 2 Effect of Fufang Lujiao Rutongning capsule on expression of ER, PR in mammary gland hyperplasia of rats ($\bar{x} \pm s, n = 20$) %

组别	剂量/mg·kg ⁻¹	ER	PR
正常	-	11.53 ± 8.02	11.72 ± 7.75
模型	-	42.75 ± 20.02 ¹⁾	43.80 ± 22.50 ¹⁾
他莫昔芬	1.8	17.16 ± 8.24 ²⁾	17.93 ± 8.29 ²⁾
复方鹿角乳痛宁胶囊	70	24.22 ± 10.46 ²⁾	26.50 ± 10.89 ²⁾
	140	20.40 ± 7.36 ²⁾	20.89 ± 9.66 ²⁾
	280	17.64 ± 6.99 ²⁾	17.64 ± 8.70 ²⁾

注:与正常组比较¹⁾ $P < 0.01$; 与模型组比较²⁾ $P < 0.01$ 。

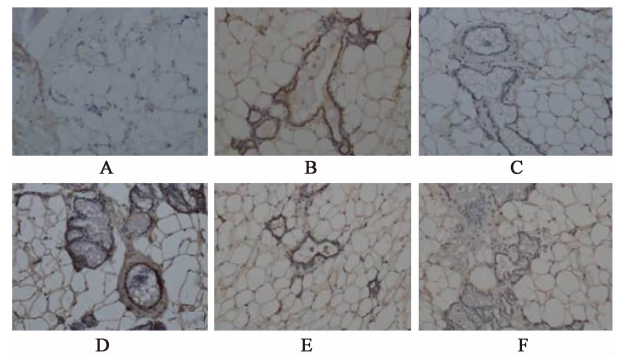
表 3 复方鹿角乳痛宁胶囊对乙酸诱发小鼠扭体反应的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 3 Effect of Fufang Lujiao Rutongning capsule on body torsionby induced acetic acid in mice ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/mg·kg ⁻¹	潜伏期/min	扭体次数/次	镇痛率/%
模型	-	2.27 ± 0.43	46.57 ± 13.77	-
阿司匹林	200	4.01 ± 1.34 ²⁾	30.71 ± 5.22 ¹⁾	34.06
复方鹿角乳痛宁胶囊	100	3.35 ± 0.55 ²⁾	30.43 ± 6.68 ¹⁾	34.66
	200	3.98 ± 0.78 ²⁾	24.29 ± 6.10 ²⁾	47.84
	400	3.80 ± 0.80 ²⁾	28.29 ± 3.77 ²⁾	39.25

注:与模型组比较¹⁾ $P < 0.05$, ²⁾ $P < 0.01$ 。

3.2.2 对光热辐射致大鼠疼痛反应的影响 与给药前比较,除正常组外,其余各组大鼠给药后各不同时间点,其痛阈值均显著提升 ($P < 0.01$); 与正常组比较,给药 60 min 后,阿司匹林组、复方鹿角乳痛宁高、中、低剂量组大鼠痛阈值均有不同程度提高,但



A. 正常组; B. 模型组; C. 他莫昔芬组; D. 复方鹿角乳痛宁胶囊 70 mg·kg⁻¹ 组; E. 复方鹿角乳痛宁胶囊 140 mg·kg⁻¹ 组; F. 复方鹿角乳痛宁胶囊 280 mg·kg⁻¹ 组

图 1 各组大鼠乳腺组织 ER, PR 的阳性表达 (免疫组化, ×200)

Fig.1 Positive expression of ER, PR in rat breast tissue of each groups (IHC, ×200)

表 4 复方鹿角乳痛宁胶囊对光热辐射致大鼠疼痛反应的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 4 Effects of Fufang Lujiao Rutongning capsule on pain induced by light radiation in rats ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/mg·kg ⁻¹	给药前	给药后 60 min	给药后 120 min	给药后 180 min	给药后 240 min
模型	-	6.20 ± 0.95	7.10 ± 3.35	6.18 ± 1.38	6.76 ± 2.11	5.92 ± 2.30
阿司匹林	140	6.00 ± 0.52	8.13 ± 1.55 ⁴⁾	7.94 ± 1.02 ^{2,4)}	8.81 ± 2.16 ^{1,4)}	7.17 ± 1.24 ^{1,3)}
复方鹿角乳痛宁胶囊	70	5.97 ± 0.72	7.98 ± 1.07 ⁴⁾	8.77 ± 2.01 ^{2,4)}	8.74 ± 1.75 ^{1,4)}	11.35 ± 5.86 ^{1,4)}
	140	5.96 ± 0.70	9.46 ± 2.97 ⁴⁾	11.48 ± 3.20 ^{2,4)}	12.54 ± 3.62 ^{2,4)}	9.59 ± 3.40 ^{1,4)}
	280	5.98 ± 0.80	8.39 ± 2.53 ⁴⁾	8.76 ± 1.27 ^{2,4)}	11.04 ± 2.25 ^{2,4)}	8.29 ± 1.38 ^{1,4)}

注:与模型组比较¹⁾ $P < 0.05$, ²⁾ $P < 0.01$; 与给药前比较³⁾ $P < 0.05$, ⁴⁾ $P < 0.01$ 。

4 讨论

复方鹿角乳痛宁胶囊为中成药制剂,由鹿角、香附、三棱、莪术、土鳖虫、水蛭、白芍、熟地黄、甘草共 9 味中药组成,是以吉林大学第一医院院内制剂乳痛宁为基础方^[7],将其组方配伍进行优化,生产工

差异不显著,而给药 120, 180, 240 min,阿司匹林组、复方鹿角乳痛宁高、中、低剂量组大鼠痛阈值均显著提高 ($P < 0.05$, $P < 0.01$),而阿司匹林组与复方鹿角乳痛宁胶囊各剂量组药效相当,差异不显著。见表 4。

艺进行改进而成。方中鹿角生用,散热行血、消肿辟邪,专治乳房胀痛,乳房结块,与香附相须为用,共奏疏肝理气、散热行血、消肿散结之功效,共为君药;三棱、莪术破血祛瘀,行气止痛,土鳖虫、水蛭破血逐瘀,散痞消结,共为臣药;熟地黄养血滋阴,补精益

髓,为壮水之要药,专治肝肾阴亏,虚损百病,白芍养血敛阴,柔肝止痛,与熟地黄合用补中有散、散中有收、调摄冲任,与甘草同用,益气养血、缓急止痛,共为佐药;使以甘草,调和诸药。以上药味合用,共奏疏肝理气,破血祛瘀,消坚散结,缓急止痛,调摄冲任之功效,故能治乳癖也。

现代医学认为,乳腺增生病与雌激素和孕激素失调关系密切^[9],雌激素主要作用是导致乳腺组织结构发生紊乱,刺激乳腺导管上皮和纤维组织不同程度的增生和腺管或腺泡形成囊肿,而孕激素的作用则是促进乳腺腺泡的发育^[10]。本研究中采用外源性雌激素(苯甲酸雌二醇)和孕激素(黄体酮)诱导大鼠发生乳腺增生,造模方法可靠。研究结果显示,模型组大鼠乳腺组织增生情况明显,第2对乳头直径、乳腺组织腺泡、小叶数量增多,导管上皮增生,标志乳腺增生模型复制成功,复方鹿角乳痛宁胶囊各剂量组均不同程度调节乳腺增生大鼠血清 E₂, P 水平以及乳腺组织 ER, PR 蛋白表达水平,尤其以高、中剂量组作用显著,与阳性药他莫昔芬作用相当。此研究结果表明,复方鹿角乳痛宁胶囊可对通过调节体内性激素水平,对乳腺增生病发挥较好的治疗作用。

乳房疼痛是乳腺增生最常见的症状,影响日常生活及工作。为此,本研究考察了复方鹿角乳痛宁胶囊的镇痛作用,以证实其在乳腺增生疾病治疗过程中发挥的辅助作用。研究结果表明,复方鹿角乳痛宁胶囊能明显减轻乙酸诱发小鼠扭体反应,减少扭体反应次数、降低痛阈值,并显著减轻光热辐射致大鼠疼痛反应,降低痛阈值,通过与阳性药阿司匹林的药效对比,显示复方鹿角乳痛宁胶囊的镇痛作用与阿司匹林相似,中剂量的镇痛作用尤其显著。此研究结果提示,复方鹿角乳痛宁胶囊有明显的镇痛作用,

可有效减轻乳腺增生疾病患者的伴随症状,可有效减轻该疾病疼痛症状引发的不良情绪及其对患者日常生活的影响。

综上所述,复方鹿角乳痛宁胶囊具有明显的镇痛和抑制乳腺增生的作用,但其作用机制尚有待于进一步深入研究。

[参考文献]

- [1] 王川,朱银静,肖雪,等. 乳癖舒胶囊的镇痛及抑制大鼠乳腺增生的作用[J]. 西北药学杂志,2014,29(1):38-41.
- [2] 王雄,吴金虎,陈永刚,等. 回乳抑增 I 号对实验性乳腺增生大鼠的作用及其机制研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2013,19(13):274-279.
- [3] 陈薇,方志娥,王琴. 逍遥散治疗乳腺增生研究进展[J]. 中国药业,2015,24(8):127-128.
- [4] 张拴成,肖红玲,王丽娜,等. 消瘀通络散对乳腺增生模型大鼠血清激素水平的影响[J]. 山东中医杂志,2012,31(7):511-512.
- [5] 王灿,苗明三. 乳络通胶囊对小鼠乳腺增生模型的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2013,19(20):259-262.
- [6] 陈莎莎,郭巧生,金融,等. 乳块消方对实验性乳腺增生大鼠的影响[J]. 中国中药杂志,2007,32(12):1198-1202.
- [7] 张科伟,付彤,任立群,等. 乳痛宁对大鼠乳腺增生模型的作用[J]. 吉林大学学报:医学版,2006,32(3):413-415.
- [8] 李才. 人类疾病动物模型的复制[M]. 北京:人民卫生出版社,2008:462-463.
- [9] 段好刚,魏玉辉,李波霞,等. 疏乳消块方不同溶媒提取物对大鼠乳腺增生的治疗作用[J]. 中国现代应用药学,2013,30(10):1058-1062.
- [10] 黄月玲,文端成,韦永芳,等. 大鼠乳腺增生模型的建立[J]. 广东医学,2002,23(4):362-363.

[责任编辑 周冰冰]