

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

王雄, 吴金虎*, 陈永刚, 刘新国, 李居怡, 邹吉利

(武汉市第三医院药学部, 武汉 430060)

[摘要] **目的:** 研究回乳抑增 I 号对实验性乳腺增生大鼠的影响, 并探讨其作用机制。**方法:** 80 只大鼠随机分为正常组、疾病模型组、病症结合模型组、三苯氧胺组 ($1.57 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)、乳癖散结组 ($0.50 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$) 和回乳抑增 I 号高、中、低 ($31.6, 15.80, 7.9 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$) 剂量组。采用肌肉注射苯甲酸雌二醇联合黄体酮的方法复制乳腺增生大鼠模型, 在疾病模型基础上用鼠夹夹尾复制病症结合模型, 造模后给予不同剂量药物治疗, 连续 4 周。测定乳房直径、体重和血清激素 (ELISA 法检测) 等指标, 显微镜下观察各组大鼠乳腺组织病理形态学变化。**结果:** 与病症结合模型组比较, 回乳抑增 I 号高剂量能显著缩小大鼠乳房直径 ($P < 0.01$), 恢复大鼠体重 ($P < 0.01$); 明显降低血清雌二醇 ($P < 0.01$)、泌乳素 ($P < 0.05$)、促卵泡激素 ($P < 0.05$)、促性腺激素释放激素 ($P < 0.01$) 和 5-羟色胺 ($P < 0.05$); 提高孕酮 ($P < 0.05$), 促黄体生成素 ($P < 0.01$); 显著减轻乳腺小叶数、小叶内腺泡数和分泌物。**结论:** 回乳抑增 I 号能显著改善血清激素水平的紊乱, 抑制乳腺增生的发生。

[关键词] 回乳抑增 I 号; 乳腺增生; 病症结合模型; 激素; 病理形态

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)13-0274-06

[doi] 10.11653/syfy2013130274

Effects and Mechanism of Huiru Yizeng I on Hyperplasia of Mammary Glands in Rats

WANG Xiong, WU Jin-hu*, CHEN Yong-gang, LIU Xin-guo, LI Ju-yi, ZOU Ji-li

(Department of Pharmacy, Third Hospital of Wuhan, Wuhan 430060, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the effect of Huiru Yizeng I on hyperplasia of mammary glands in rats, and explore the mechanism. **Method:** Eighty rats were divided into control group, disease model group, integrated disease model group, tamoxifen group ($1.57 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$), Rupi Sanjie group ($0.50 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$), Huiru Yizeng I high ($31.6 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$), middle ($15.80 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$) and low dose ($7.9 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$) group. The model of mammary gland hyperplasia was induced by im benzoate estradiol and progesterone. The model of integrated disease was made by clipping the tail of every rat with a tong after experiencing mammary gland hyperplasia. The model rats were treated with different drugs for 4 weeks respectively. The breast diameter, body weight and serum hormone (determined by ELISA) was determine and pathomorphology change of glandular tissue in all groups was detected by microscope. **Result:** Huiru Yizeng I could significantly diminish the breast diameter ($P < 0.01$) and restore the body weight of rats ($P < 0.01$), decrease serum estradiol (E_2) [$(2.387 \pm 0.22) \text{ pmol} \cdot \text{L}^{-1}$, $P < 0.01$], prolactin (PRL) [$(300.17 \pm 17.26) \text{ ng} \cdot \text{L}^{-1}$, $P < 0.05$], follicle-stimulating hormone (FSH) [$(0.42 \pm 0.019) \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$, $P < 0.05$], gonadotropin releasing hormone (GnRH) [$(1.175 \pm 0.35) \text{ ng} \cdot \text{L}^{-1}$, $P < 0.01$] and 5-hydroxy tryptamine (5-HT) [$(18.179 \pm 2.053) \text{ ng} \cdot \text{L}^{-1}$, $P < 0.05$], increase progesterone (P) [$(0.99 \pm 0.078) \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, $P < 0.05$], luteinizing hormone (LH) [$(1.724 \pm 0.254) \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$, $P < 0.01$], and significantly lessen the amount of lobules of mammary gland, gland alveolus and secretion. **Conclusion:** Huiru

[收稿日期] 20120924(010)

[基金项目] 武汉市卫生局科研项目 (WZ11C07)

[第一作者] 王雄, 硕士, 药师, 从事中药药理学研究, Tel: 15997449875, E-mail: wangxiong-133494@163.com

[通讯作者] * 吴金虎, 博士, 主任药师, 从事医院药学研究, Tel: 15994260163, E-mail: wujinhuyx@163.com

Yizeng I can remarkably improve the disorder of serum hormone, and decrease the occurrence of hyperplasia of mammary glands.

[Key words] Huiru Yizeng I; hyperplasia of mammary glands; integrated disease model; hormone; pathomorphology

乳腺增生症是由不良精神刺激等导致女性内分泌功能紊乱,雌激素、孕激素比例失衡,刺激乳腺组织过度增生引起,临床以乳房囊性肿块或结节性硬块,甚至触痛,腺体增厚为主要表现^[1],是临床上一种常见的乳腺疾病。该病病程长,易复发,且具有一定癌变倾向^[2]。乳腺增生病的发病高峰年龄为30~40岁,近几年该病的发病率渐趋增高^[3]。目前,西医对其治疗多采用激素治疗,虽有一定疗效,但不良反应多,易复发,而中药复方能调节机体内分泌,治疗乳腺增生疗效显著,已逐渐被临床认可。回乳抑增 I 号是我院多年来的医院制剂,在治疗乳腺增生等疾病方面疗效显著,由麦芽、浙贝母、牡蛎、昆布、夏枯草等10味中药组成。为进一步证实其疗效并对其作用机制进行探讨,本研究通过建立乳腺增生疾病模型及病症结合的动物模型,从血清激素指标、乳腺组织病理形态等角度探讨回乳抑增 I 号治疗乳腺增生的作用机制,为临床上开发治疗乳腺增生的新制剂提供科学依据。

1 材料

1.1 药物和试剂 苯甲酸雌二醇注射液(上海通用药业股份有限公司,批号100802),黄体酮注射液(浙江仙琚制药股份有限公司,批号110403),乳癖散结胶囊(陕西白鹿制药股份有限公司,批号110437),三苯氧胺(宁波市天衡制药有限公司,批号110201)。雌二醇(E_2)、孕酮(P)、泌乳素(PRL)、促卵泡激素(FSH)、促黄体生成素(LH)、促性腺激素释放激素(GnRH)、5-羟色胺(5-HT) ELISA 检测试剂盒(均为上海丽臣商贸有限公司,批号10/2011)。

回乳抑增 I 号,处方组成:麦芽、夏枯草、玄参、浙川贝、郁金、丹参、白芥子、淡昆布、牡蛎、山慈姑,各药材由湖北清大药业公司提供,经武汉市第三医院药学部吴金虎教授鉴定,各药材品种均符合2010年版《中国药典》规定。复方制备方法:药材加8倍量水浸泡60 min用武火煮沸15 min,后用文火煮30 min。再用8倍量水重复煎煮1次。2次煎液合并,滤过,浓缩至含生药 $2.51 \text{ g} \cdot \text{mL}^{-1}$, 4°C 储存备用。

1.2 动物 80只雌性未孕Wistar大鼠,体重180~200 g,鼠龄8~10周,由湖北省疾病预防控制中心

提供,动物许可证号SCXK(鄂)2008-0005。

2 方法

2.1 分组及乳腺增生模型的建立 80只雌性大鼠随机分成8组:正常对照组、疾病模型组、病证结合模型组、三苯氧胺组、乳癖散结组、回乳抑增 I 号高、中、低剂量组。

疾病造模:正常对照组生理盐水 $0.1 \text{ mL}/\text{只}$,im,1次/d,连续30 d。其余各组均im苯甲酸雌二醇注射液 $0.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$,连续25 d,继而改用黄体酮注射液 $5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$,im,连续5 d^[4-5]。

病证结合造模:疾病造模的同时,除正常对照组外,各造模大鼠均用鼠夹夹尾,激怒大鼠使其与其他大鼠厮打,很快激怒同笼的其他大鼠,每次刺激30 min,1次/d,连续30 d。

2.2 给药 造模完成后,开始ig给药。回乳抑增 I 号高、中、低剂量组($31.6, 15.80, 7.9 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$),三苯氧胺组($1.57 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)、乳癖散结组($0.50 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$)、正常组、疾病模型组、病证模型组均予等量蒸馏水,1次/d。连续1个月。

2.3 观测指标和方法

2.3.1 乳房直径 用游标卡尺精确测量大鼠第2对乳房直径。造模4周、给药2,4周后大鼠第2对乳房直径的变化。

2.3.2 体重 观察造模4周、给药2周和4周后称大鼠体重。

2.3.3 血清 E_2 , P, PRL, FSH, LH, GnRH, 5-HT 含量测定 末次给药后,各组大鼠禁食供水12 h,摘除眼球取血, $3\ 000 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心5 min,取血清。用ELISA试剂盒按酶联免疫吸附法测定血清 E_2 , P, PRL, FSH, LH, GnRH, 5-HT的含量。

2.3.4 乳腺组织病理形态观察 各组大鼠剖取乳腺组织,常规制片,HE染色后在显微镜下观察各组大鼠乳腺组织形态学变化,包括腺泡、小叶增生、导管形状及厚度以及是否出现分泌物。

2.4 统计学方法 采用SPSS 16.0软件进行统计学分析,数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示。组间比较采用 t 检验, $P < 0.05$ 表示有显著性差异。

3 结果

3.1 对乳房直径的影响 与正常组大鼠相比,疾病

模型组大鼠在造模 4 周后乳房直径明显增加 ($P < 0.05$), 病证结合模型组大鼠的乳房直径也明显增加 ($P < 0.05$), 且乳头出现红肿和增大。与病证结合模型组大鼠比较, 给药 4 周后, 三苯氧胺大鼠乳房直径显著减小 ($P < 0.05$); 乳癖散结组大鼠乳房直径减小, 但无统计学差异; 回乳抑增 I 号高剂量组效果最明显 ($P < 0.01$), 乳房直径基本恢复至正常组, 中剂量组乳房直径减小 ($P < 0.05$); 低剂量组变化不明显, 见表 1。

3.2 对体重的影响 正常组大鼠饮水饮食正常, 体重增长迅速; 与正常组比较, 疾病模型组和病证结合模型组大鼠在造模 4 周后体重显著减轻 ($P < 0.05$), 增长缓慢。与病证结合模型组比较, 给药 4 周后, 三苯氧胺组和乳癖散结组大鼠体重明显增长 ($P < 0.05$); 回乳抑增 I 号高、中剂量组大鼠给药后饮食饮水均恢复正常, 体重增长迅速 ($P < 0.01$); 低剂量组大鼠体重变化不明显, 见表 2。

表 1 回乳抑增 I 号对乳腺增生大鼠乳房直径的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

mm

组别	剂量/ $g \cdot kg^{-1}$	造模后	治疗 2 周	治疗 4 周
正常	-	0.95 ± 0.129	0.93 ± 0.186	0.98 ± 0.092
疾病模型	-	1.58 ± 0.073 ²⁾	1.59 ± 0.267 ²⁾	1.60 ± 0.096 ²⁾
病证结合模型	-	1.55 ± 0.085 ²⁾	1.56 ± 0.122 ²⁾	1.58 ± 0.115 ²⁾
回乳抑增 I 号	31.60	1.40 ± 0.216	1.36 ± 0.119	1.03 ± 0.154 ⁴⁾
	15.80	1.34 ± 0.117	1.33 ± 0.226	1.15 ± 0.062 ³⁾
	7.90	1.40 ± 0.321	1.41 ± 0.229	1.39 ± 0.198
三苯氧胺	1.57×10^{-3}	1.42 ± 0.241	1.38 ± 0.198	1.15 ± 0.179 ³⁾
乳癖散结	0.50	1.39 ± 0.158	1.34 ± 0.218	1.21 ± 0.234

注: 与正常组比较¹⁾ $P < 0.05$, ²⁾ $P < 0.01$; 各给药组与病证结合模型组比较³⁾ $P < 0.05$, ⁴⁾ $P < 0.01$ (表 2 ~ 4 同)。

表 2 回乳抑增 I 号对乳腺增生大鼠体重的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

g

组别	剂量/ $g \cdot kg^{-1}$	造模后	治疗 2 周	治疗 4 周
正常	-	243.0 ± 12.0	287.0 ± 11.8	296.0 ± 9.2
疾病模型	-	230.3 ± 9.3 ¹⁾	257.3 ± 8.3	266.9 ± 12.5
病证结合模型	-	224.2 ± 7.9 ¹⁾	250.5 ± 13.5 ¹⁾	255.6 ± 5.9 ¹⁾
回乳抑增 I 号	31.60	227.0 ± 9.3	271.5 ± 6.9	291.7 ± 8.1 ⁴⁾
	15.80	233.1 ± 13.7	267.6 ± 9.3	293.8 ± 8.7 ⁴⁾
	7.90	242.1 ± 10.3	259.7 ± 9.1	265.7 ± 7.7
三苯氧胺	1.57×10^{-3}	232.2 ± 8.9	252.8 ± 12.8	278.1 ± 8.7 ³⁾
乳癖散结	0.50	232.4 ± 9.5	267.7 ± 8.2	284.6 ± 10.1 ³⁾

3.3 对血清激素等指标的影响

3.3.1 对血清 E_2 的影响 与正常组相比, 疾病模型组和病证结合模型组大鼠血清 E_2 含量显著升高 ($P < 0.01$); 与病证结合模型组相比, 三苯氧胺组和乳癖散结组血清 E_2 含量显著降低 ($P < 0.05$), 回乳抑增 I 号高、中、低剂量组血清 E_2 含量显著降低 ($P < 0.01$), 见表 3。

3.3.2 对血清 P 的影响 与正常组相比, 疾病模型组大鼠血清 P 含量显著降低 ($P < 0.05$), 病证结合模型组大鼠血清 P 含量无明显变化; 与病证结合模型组相比, 三苯氧胺组和乳癖散结组血清 P 含量显著升高 ($P < 0.01$), 回乳抑增 I 号高、中剂量组血清

P 含量显著升高 ($P < 0.05$), 低剂量组 P 显著升高 ($P < 0.01$), 见表 3。

3.3.3 对血清 PRL 的影响 与正常组相比, 疾病模型组和病证结合模型组大鼠血清 PRL 含量显著升高 ($P < 0.05$); 与病证结合模型组相比, 乳癖散结组血清 PRL 显著降低 ($P < 0.05$), 三苯氧胺组无明显变化, 回乳抑增 I 号高、中、低剂量组血清 PRL 含量显著降低 ($P < 0.05$), 见表 3。

3.3.4 对血清 FSH 的影响 与正常组相比, 疾病模型组和病证结合模型组大鼠血清 FSH 含量显著升高 ($P < 0.05$); 与病证结合模型组相比, 三苯氧胺组和乳癖散结组血清 FSH 含量无明显变化, 回乳抑

表 3 回乳抑增 I 号对乳腺增生大鼠血清 E₂, P, PRL 含量的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	E ₂ /pmol·L ⁻¹	P/μg·L ⁻¹	PRL/ng·L ⁻¹
正常	-	2.801 ± 0.148	1.413 ± 0.169	286.375 ± 15.08
疾病模型	-	3.856 ± 1.597 ²⁾	0.835 ± 0.08 ¹⁾	411.265 ± 8.91 ¹⁾
病证结合模型	-	13.624 ± 1.169 ²⁾	0.322 ± 0.023	1750.3 ± 104.8 ¹⁾
回乳抑增 I 号	31.60	2.387 ± 0.22 ⁴⁾	0.99 ± 0.078 ³⁾	300.17 ± 17.26 ³⁾
	15.80	2.673 ± 0.278 ⁴⁾	1.235 ± 0.096 ³⁾	292.857 ± 19.495 ³⁾
	7.90	2.830 ± 0.108 ⁴⁾	0.937 ± 0.22 ⁴⁾	264.936 ± 18.42 ³⁾
三苯氧胺	1.57 × 10 ⁻³	3.818 ± 0.483 ³⁾	4.5 ± 0.494 ⁴⁾	414.29 ± 25.240
乳癖散结	0.50	2.821 ± 0.427 ³⁾	1.03 ± 0.14 ⁴⁾	327.915 ± 20.5 ³⁾

增 I 号高、中、低剂量组血清 FSH 含量显著降低 ($P < 0.05$), 见表 4。

3.3.5 对血清 LH 的影响 与正常组相比, 疾病模型组和病证结合模型组大鼠血清 LH 含量无明显变化, 具体原因有待进一步深入研究, 见表 4。

3.3.6 对血清 GnRH 的影响 与正常组相比, 疾病模型组和病证结合模型组大鼠血清 GnRH 含量显著升高 ($P < 0.05$); 与病证结合模型组相比, 三苯氧胺组和乳癖散结组血清 GnRH 含量无显著变化, 回乳抑增 I 号高剂量组血清 GnRH 含量显著降低 ($P <$

0.01), 中剂量组也显著降低 ($P < 0.05$), 低剂量组无明显变化, 见表 4。

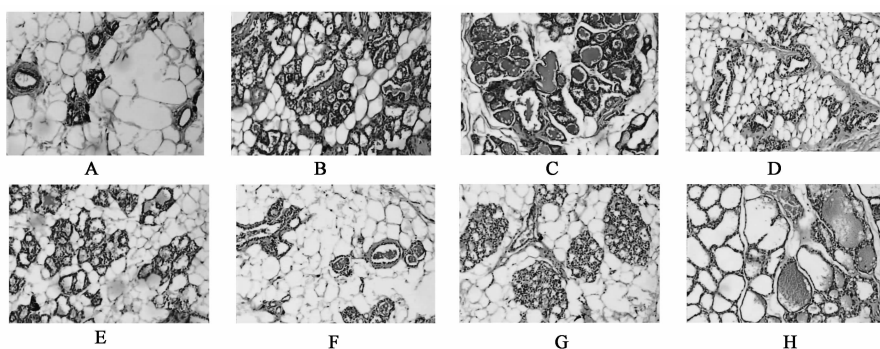
3.3.7 对血清 5-HT 的影响 与正常组相比, 疾病模型组大鼠血清 5-HT 显著升高 ($P < 0.05$), 病证结合模型组大鼠血清 5-HT 也显著升高 ($P < 0.01$); 与病证结合模型组相比, 乳癖散结组血清 5-HT 显著降低 ($P < 0.05$), 三苯氧胺组无明显变化, 回乳抑增 I 号高剂量组血清 5-HT 显著降低 ($P < 0.05$), 中、低剂量组血清 5-HT 也显著降低 ($P < 0.01$), 见表 4。

表 4 回乳抑增 I 号对乳腺增生大鼠血清 FSH, LH, GnRH, 5-HT 含量的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	FSH/U·L ⁻¹	LH/U·L ⁻¹	GnRH/ng·L ⁻¹	5-HT/ng·L ⁻¹
正常	-	0.083 ± 0.021	1.851 ± 0.106	1.261 ± 0.347	17.292 ± 0.747
疾病模型	-	0.523 ± 0.011 ¹⁾	1.684 ± 0.107	1.507 ± 0.101 ¹⁾	20.333 ± 2.456 ¹⁾
病证结合模型	-	0.599 ± 0.067 ¹⁾	1.653 ± 0.058	1.821 ± 0.101 ¹⁾	27.515 ± 4.375 ²⁾
回乳抑增	31.60	0.42 ± 0.019 ³⁾	1.724 ± 0.254 ⁴⁾	1.175 ± 0.35 ⁴⁾	18.179 ± 2.053 ³⁾
	15.80	0.454 ± 0.028 ³⁾	1.836 ± 0.127	1.234 ± 0.32 ³⁾	19.670 ± 1.436 ⁴⁾
	7.90	0.518 ± 0.026 ³⁾	1.606 ± 0.216	1.324 ± 0.09	18.030 ± 1.344 ⁴⁾
三苯氧胺	1.57 × 10 ⁻³	0.988 ± 0.27	2.620 ± 0.190 ³⁾	1.854 ± 0.124	27.714 ± 5.097
乳癖散结	0.50	0.474 ± 0.04	2.118 ± 0.328 ⁴⁾	1.423 ± 0.242	19.101 ± 1.866 ³⁾

3.4 对乳腺组织病理形态的影响 正常组大鼠乳腺腺泡小叶状均匀分布, 导管细长, 分枝少, 腺泡、导管均有两层细胞, 内为腺上皮, 单层立方状, 排列整齐, 外为胞浆空亮的肌上皮细胞, 间质为脂肪组织及疏松结缔组织, 无淋巴细胞浸润; 模型组 (疾病模型组和病证结合模型组) 大鼠乳腺腺泡及导管增生, 小叶内腺泡密集, 大小不等, 腺泡腔和导管扩张, 腔内出现大量分泌物, 腺泡中腺上皮呈分泌状, 导管分枝增多, 导管上皮局灶性增生, 间质有淋巴组织增生及浆细胞浸润。证明乳腺增生造模成功。三苯氧胺组大鼠乳腺小叶及腺泡不增生, 导管形状为细长状,

腺上皮增生 2 层, 无分泌物, 无淋巴细胞浸润; 乳癖散结组大鼠乳腺腺泡及小叶部分增生, 导管扩张, 可见分枝, 腺上皮增生 3~4 层, 空亮细胞减少, 腔内有少许分泌物, 有少量淋巴细胞浸润; 回乳抑增 I 号高剂量组大鼠乳腺腺泡恢复正常, 分布均匀, 腺上皮无分泌现象, 大多数导管细长, 分枝少, 个别区域略扩张, 腔内残留少许分泌物, 间质内散有少量淋巴细胞、浆细胞浸润; 中剂量组大鼠乳腺小叶及腺泡部分增生, 导管轻度扩张, 部分可见分枝, 腺上皮增生 2 层, 有少许分泌物; 低剂量组大鼠乳腺小叶及腺泡增生明显, 导管细长, 腺上皮增生 3~4 层, 有大量分泌物。见图 1。



A. 正常组; B. 疾病模型组; C. 病证结合模型组; D. 三苯氧胺 1.57 mg·kg⁻¹组;

E. 乳癖散结 0.50 g·kg⁻¹组; F. 回乳抑增 31.6 g·kg⁻¹组; G. 回乳抑增 15.80 g·kg⁻¹组; H. 回乳抑增 7.9 g·kg⁻¹组

图 1 回乳抑增 I 号对乳腺增生大鼠乳腺组织的影响(HE 染色, ×100)

4 讨论

乳腺的正常生长发育直接受雌激素的影响, E₂ 能促使乳腺小叶的腺泡发育^[7]。现代医学认为, 乳腺增生多由内分泌激素失调引起。雌激素水平增高和活性增强, 雌激素和孕激素比例失调是引起内分泌紊乱, 造成乳腺异常增生的重要原因之一^[8]。乳腺增生后, 其组织结构发生紊乱, 从正常形态发展到增生乃至肿瘤形成^[9]。本实验通过对大鼠血清激素含量的测定, 显示造模后大鼠体内 E₂, PRL 含量明显高于正常组大鼠, P 含量显著低于正常组。同时, 模型组大鼠血清中 FSH, GnRH 含量均显著升高, 说明乳腺增生时, 下丘脑分泌过量的 GnRH, 导致垂体分泌 FSH 增多, 促使卵巢分泌过多的 E₂。乳腺组织增殖过度, 复旧不全, 引起乳腺导管上皮和纤维组织不同程度的增生。实验中经大量雌激素刺激的大鼠乳腺组织, 表现为乳头充血, 增高, 光镜下乳腺导管上皮层次增多, 乳腺小叶增多, 腺泡数目明显增加, 腺腔扩张, 腔内出现大量分泌物。

乳腺增生的发生, 除了体内激素分泌异常之外, 还与个人情志有关, 临床上有患者为生气后情志抑郁而致病, 也有患者乳房肿块疼痛常随喜怒增减^[10]。传统中医认为, 其发病机制为肝郁气滞, 肝肾不足、痰瘀结凝、乳络受阻^[11]。经典的乳腺增生模型多采用注射雌激素和孕激素造模, 但这仅适用于乳腺增生“病”的模型, 作者采用病证结合的造模方式造出肝郁气滞证乳腺增生病, 此种模型比单纯的疾病模型更客观, 是一种新的尝试^[12], 更加符合实际发病情况。5-HT 是临床上精神类疾病或抑郁患者的检测指标之一, 病证结合模型大鼠血清中 5-HT 含量显著升高, 说明对模型大鼠夹尾刺激制备的乳腺增生大鼠处于肝郁状态, 较好的模拟了人类乳腺增生病的特点。

中医药治疗乳腺增生病, 以疏肝理气、活血消癥为法, 兼顾气、血、痰诸病邪。回乳抑增 I 号用于治疗肝气郁结、气滞血癖、乳房胀痛疗效显著。方中重用麦芽以回乳消胀, 夏枯草能消肿散结同为君药; 佐以玄参、浙贝母清热散结, 以助夏枯草散结之功, 郁金能活血行气而开郁止痛, 丹参善活血散结调经止痛, 共助麦芽疏肝消胀, 4 味同为臣药。白芥子利气散结通络止痛, 昆布消痰散结, 牡蛎软坚散结, 山慈菇解毒消癥散结, 俱为佐药。全方配伍, 回乳、散结、疏肝、止痛之法具备, 直达肝经, 共奏回乳消胀、软坚散结、化痰通络、行气活血之功效。灌胃回乳抑增 I 号后, 能显著降低乳腺增生大鼠血清 E₂, PRL, FSH, GnRH, 5-HT 的含量, 升高血清 P 的含量; 能够显著减轻乳腺增生大鼠乳头肿大、充血, 减少乳腺小叶数和腺泡数, 抑制腺泡分泌作用, 改善导管上皮增生程度, 使乳腺增生病情减轻, 其中高剂量组效果最显著。本实验研究通过对乳腺增生大鼠激素水平的调节, 及乳腺组织病理形态的改变等, 证明了回乳抑增 I 号的确切疗效及作用机制, 为临床上治疗乳腺增生病提供了实验依据。

[参考文献]

- [1] 张淑英. 乳安片治疗乳腺增生病 150 例临床观察 [J]. 黑龙江医药, 2010, 23(4): 590.
- [2] 杨毅. 乳腺增生病现代研究概况 [J]. 中医药学刊, 2005, 23(8): 1469.
- [3] 卜伟平. 消核散结胶囊治疗乳腺增生症 80 例 [J]. 中国中医药, 2010, 8(16): 167.
- [4] 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 [J]. 中国病理生理杂志, 1992, 8(6): 671.
- [5] 余望怡, 姜海斌, 孟琼. 乳腺增生病动物模型的实验研究 [J]. 中国实验动物学报, 2004, 12(4): 236.

茜草和茜草炭对正常大鼠凝血-纤溶系统的影响

耿启彬², 黄海龙², 翁壮锋², 陈鹏², 张万忠^{1*}, 蔡玉春^{1*}

(1. 南方医科大学药学院, 广州 510515; 2. 南方医科大学生物技术学院, 广州 510515)

[摘要] **目的:**研究茜草和茜草炭对正常 Wistar 大鼠凝血-纤溶系统的影响, 通过其药理作用探讨它们的止血化瘀机制。**方法:**将 Wistar 大鼠随机分为 6 组, 每组 7 只, 分别为茜草和茜草炭水煎制低剂量、高剂量组(含生药 5.0, 10.0 g·kg⁻¹), 阳性对照组(氨甲苯酸 0.6 g·kg⁻¹), 空白对照组(生理盐水 10 mL·kg⁻¹)。灌胃 7 d, 用 ELISA 法检测大鼠血浆中组织型纤溶酶原激活剂(t-PA)、纤溶酶原激活物抑制剂(PAI)和纤溶酶原(PLG)活性。**结果:**和空白对照组比较, 茜草在实验剂量下均能提高 t-PA 的活性, 且高剂量时提高 t-PA 的活性更显著($P < 0.01$)。高剂量茜草炭能使大鼠 t-PA 活性提高($P < 0.05$), 但其作用低于高剂量茜草组。低剂量时对大鼠 t-PA 活性影响不显著。茜草和茜草炭对 PAI 和 PLG 的活性影响均不显著。**结论:**茜草高、低剂量均能提高 t-PA 的活性, 且在高剂量时提高更显著, 进而影响凝血-纤溶系统, 从而发挥其止血化瘀作用。茜草炭对纤溶系统也有一定作用, 但可能是多种酶的综合作用。茜草和茜草炭对凝血-纤溶系统药理作用效果不同, 进而影响它们的临床使用。

[关键词] 茜草; 茜草炭; 纤溶酶原激活物; 纤溶酶原激活物抑制物; 纤溶酶原; 凝血-纤溶系统

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)13-0279-04

[doi] 10.11653/syfyj2013130279

Effects of *Rubia cordifolia* and Charred *R. cordifolia* on Coagulation-fibrinolytic System of Normal Rats

GENG Qi-bin², HUANG Hai-long², WENG Zhuang-feng², CHEN Peng²,
ZHANG Wan-zhong^{1*}, CAI Yu-chun^{1*}

(1. School of Pharmaceutical Sciences, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China;

2. School of Biotechnology, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China)

[Abstract] **Objective:** To study the effects of *Rubia cordifolia* L. and Charred *R. cordifolia* on coagulation-fibrinolytic system in normal Wistar rats and their mechanism of stasis-resolving hemostatic based on

[收稿日期] 20120701(006)

[基金项目] 广东省大学生创新实验计划项目(1212110035)

[第一作者] 耿启彬, 本科, 从事分子药理学的研究工作, Tel: 13631391990, E-mail: qibingeng@126.com

[通讯作者] *张万忠, 博士, 教授, 从事纳米药理学等研究工作, Tel: 13246408506, E-mail: zhangwz998@126.com;

*蔡玉春, 硕士, 讲师, 从事分子药理学的研究工作, Tel: 020-61648592, E-mail: caroline9988@139.com

[6] 陈奇. 中药药理研究方法学[M]. 2版. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 78.

[7] 俞葛峰. 妇产科内分泌学[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1983: 62.

[8] 傅蔓华, 徐敏, 吉庆明. 癖速消与他莫昔芬联合应用对大鼠乳腺增生的干预作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(12): 244.

[9] Bundred N J. Aetiological factors in benign breast disease[J]. Br J Surg, 1994, 81(6): 788.

[10] 韩铁军, 高霞, 王俊丽. 乳腺增生病中医学历史渊源、发病机理和证型的研究分析与探讨[J]. 中国中医基础医学杂志, 2008, 14(8): 623.

[11] 吴承东, 杨焕杰. 消癖合剂对大鼠乳腺增生的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(10): 224.

[12] 李淑敏, 石鹤峰. 中医药治疗乳腺增生病实验研究近况[J]. 中医研究, 2004, 17(4): 59.

[责任编辑] 李玉洁