

铁帚清浊丸对前列腺增生的影响及抗炎免疫作用

周军*, 韦桂宁, 李茂, 覃良, 李伟芳
(广西中医药研究院, 南宁 530022)

[摘要] 目的: 考察铁帚清浊丸对前列腺增生的影响及抗炎免疫作用。方法: 给去势大鼠皮下注射丙酸睾酮诱导形成前列腺增生模型, 观察铁帚清浊丸对抗前列腺增生的作用。大鼠足跖浮肿法、大鼠棉球植入法和小鼠耳肿胀法观察铁帚清浊丸的抗炎作用; 小鼠碳粒廓清法和溶血素测定法观察铁帚清浊丸对免疫功能的调节作用。结果: 铁帚清浊丸能显著抑制丙酸睾酮诱导去势大鼠前列腺的增生, 降低前列腺指数的增加 ($P < 0.05$); 显著抑制大鼠棉球肉芽肿增生、角叉菜胶致大鼠的足肿和二甲苯致小鼠的耳肿 ($P < 0.05$, $P < 0.01$); 显著提高小鼠 HC_{50} 和碳末廓清指数 ($P < 0.05$)。结论: 铁帚清浊丸具有抗炎, 提高免疫力及抑制前列腺增生的作用。

[关键词] 铁帚清浊丸; 前列腺增生; 抗炎; 免疫

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** B **[文章编号]** 1005-9903(2010)14-0139-04

Experimental Study on Effects of Tiezhou Qingzhuo Pill on Prostatic Hyperplasia, Anti-inflammation and Immunity Regulation

ZHOU Jun*, WEI Gui-ning, LI Mao, QIN Liang, LI Wei-fang

(1. Guangxi Institute of Chinese Medicine & Pharmaceutical Science, Nanning 530022, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the anti-inflammatory, immune regulating effect of Tiezhou Qingzhuo Pill (TZQZP) and its effects on prostatic hyperplasia. **Method:** The hyperplasia of prostate induced by testosterone in castrated rat was investigated. Anti-inflammatory was evaluated by paw edema test and cotton bailing granulation in rats, and ear tumefaction in mice; immune regulating effect was observed by the means of carbon particle clearance and haemolysin antibodies. **Result:** TZQZP could obviously inhibit the index of prostate in prostatitis rat ($P < 0.05$); inhibit the paw edema and cotton bailing granulation in rats, and ear tumefaction in mice ($P < 0.05$, $P < 0.01$); enhance the phagocytic activity of monocytes and increased content of haemolysin antibody ($P < 0.05$). **Conclusion:** TZQZP has evident effects of anti-inflammation, immune regulation, and inhibition of prostatic hyperplasia.

[Key words] Tiezhou Qingzhuo Pill; prostatic hyperplasia; anti-inflammation; immunity

前列腺增生是泌尿外科老年男性较常见的疾病, 如不及时治疗, 严重者可导致尿潴留、肾功能损害等疾患。中医药在治疗前列腺增生上积累了大量丰富的经验, 具有良好的临床疗效, 不但能够缓解症状, 改善排尿, 延缓手术时间, 提高患者的生存质量, 并且较手术治疗患者心理压力小、痛苦少, 为该病的

治疗提供了一条很好的途径^[1-3]。铁帚清浊丸由猪殃殃、铁扫帚、粉萆薢、鱼腥草等制成。具清热解毒, 利湿去浊之功效, 用于慢性前列腺炎、前列腺肥大之湿热下注型症候。本实验观察铁帚清浊丸抗前列腺增生作用, 并从抗炎及免疫方面进行进一步研究。

1 材料

1.1 动物 昆明种小鼠, 清洁级; Wistar 大鼠, 清洁级, 均由广西医科大学实验动物中心提供, 动物合格证号 SCXK(桂)2003-0003。

1.2 药物及试剂 铁帚清浊丸, 广西中医学院制药

[收稿日期] 20100302(001)

[通讯作者] *周军, 高级实验师, 主要研究方向: 中药药理, Tel: 0771-5888554

厂,批号 030205,由猪殃殃、铁扫帚、粉萆薢、鱼腥草等制成,铁帚清浊浸膏(以下称铁帚清浊),每 1 g 含生药 4.1 g; 苯甲酸雌二醇注射液,广州明兴制药厂,批号 040101; 阿司匹林,湖南制药厂,批号 030615; 香菇菌多糖片,江苏长江药业有限公司,批号 020516; 地塞米松,天津药业涟水有限公司,批号 030715; 丙酸睾酮,上海第九制药厂,批号 970302115。

1.3 仪器 722 型分光光度计,上海第三分析仪器厂;分析天平,上海第二分析仪器厂。

2 方法

2.1 铁帚清浊对睾丸素致去势大鼠前列腺增生的影响^[6] 选取健康雄性 Wistar 大鼠 60 只,体重 280 ~ 300 g,随机分为 5 组,每组 12 只,即模型对照组、雌二醇组(50 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$)和铁帚清浊低、中、高剂量组(按生药量计为 12.0, 24.0, 48.0 $\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 组)。无菌下切除双侧睾丸,术后 1 周全部动物开始 sc 0.4 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 丙酸睾酮,同时 ig 给药,模型对照组 ig 给予等容积蒸馏水,每天 1 次,连续 4 周。于末次给药后 24 h 处死动物,取出前列腺,清除前列腺表面的脂肪,称质量,计算脏器系数,进行病理学检查并评分^[4],计量资料采用方差分析,等级资料采用秩和检验^[5]。前列腺增生分级标准^[5]:注射丙酸睾酮后小鼠前列腺上皮细胞增生,细胞呈高柱状,形成乳头突向腺腔,重者可见乳头密集几乎充塞管腔。腺腔扩大,部分前列腺平滑肌增生,细胞肥胖,层次增多,间质充血水肿。按不同增生程度分为 4 级:1 级:无明显增生,上皮细胞成立方或柱状,有不明显增生,间质有少量炎细胞浸润。2 级:轻度增生,部分上皮细胞呈高柱状,形成较多短乳头,间质有炎细胞浸润。3 级:中度增生,上皮细胞高柱状,形成较长尖细或杆状乳头,乳头较密集,部分区域平滑肌增生,间质充血水肿。4 级:重度增生,腺体上皮细胞高柱状,高度达正常细胞数倍,形成大量乳头,部分腺腔几乎被密集乳头充塞,腺腔可扩张,腺体周围平滑肌增生,层次增多,间质充血水肿。

2.2 铁帚清浊的抗炎作用^[6]

2.2.1 对大鼠棉球肉芽肿的影响 健康雄性 Wistar 大鼠 50 只,体重 160 ~ 180 g,乙醚浅麻醉后无菌条件下,将 20 mg 无菌棉球植入腹股沟皮下,缝合皮肤,肌注青霉素、链霉素抗感染,分组给药同 2.1,其中阳性药为阿司匹林组(200 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)。术后 1 h

按 10 $\text{mL}\cdot\text{kg}^{-1}$ ig 给药,对照组 ig 等容积蒸馏水,每天 1 次,连续 7 d,于第 8 d 颈椎脱臼处死大鼠,剥离棉球肉芽组织,于 60 $^{\circ}\text{C}$ 烘箱中干燥 3 h,电子天平精密称重(1/1 000 g),减去原棉球重量,计算肉芽质量,对试验结果进行方差分析。

2.2.2 对角叉菜胶所致大鼠足肿的影响 取正常健康 Wistar 大鼠 50 只,雌雄各半,体重 250 ~ 300 g,分组给药同 2.1,其中阳性药为地塞米松组(5 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$),每天 1 次,连续 3 d,末次给药后 30 min,用 1% 角叉菜胶生理盐水液每只 0.1 mL 足跖皮下注射,用千分卡尺测量致炎前和致炎后 1, 2, 3, 4, 5, 6 h 足跖厚度,计算致炎后不同时间肿胀值,对试验结果进行方差分析。

肿胀值 = 致炎后大鼠足跖厚度(mm) - 致炎前同足跖厚度(mm)

2.2.3 对二甲苯所致小鼠耳廓肿胀的影响 选取昆明种雄性小鼠 50 只,体重 26 ~ 30 g,分组给药同 2.1,每天 ig 给药 1 次,连续 5 d,末次给药后 50 min,每鼠右耳两面涂二甲苯 50 μL ,左耳为对照不涂二甲苯,隔 15 min 处死小鼠,剪下两耳片,用 8 mm 打孔器在左右耳相应部位等面积切下两圆片称质量,左右耳片的质量差值作为肿胀度,对试验结果进行方差分析。

2.3 免疫调节作用^[6]

2.3.1 血清溶血素的测定 选取昆明种雄性小鼠 50 只,体重 18 ~ 22 g,随机分为 5 组,每组 10 只,即对照组、香菇菌多糖组(5 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)、和铁帚清浊低、中、高剂量组(9.0, 18.0, 36.0 $\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$)。ig 给药体积均为 10 $\text{mL}\cdot\text{kg}^{-1}$,对照组给予等体积蒸馏水,每天 1 次,连续 10 d。于给药的第 3 d 各鼠 ip 20% 鸡血红细胞悬液 0.2 mL 进行免疫,免疫 7 d 后摘眼球取血,分离血清。用生理盐水将血清稀释 500 倍,取 1 mL 的稀释血清加入反应管内,再加入 0.5 mL 的 5% SRBC,置冰浴中,每管中加入 1 mL 的补体,在 37 $^{\circ}\text{C}$ 水浴中反应 30 min 后 0 $^{\circ}\text{C}$ 终止反应,离心,取上清液用分光光度计(540 nm)测定吸光度(A),测 SRBC 半数溶血值,计算样品的半数溶血值 HC_{50} ,对试验结果进行方差分析。

2.3.2 对小鼠碳粒廓清率的影响 选取昆明种雄性小鼠 50 只,分组、给药同 2.3.1。末次给药后 30 min,尾静脉注入 10% 的印度墨汁 0.01 $\text{mL}\cdot\text{g}^{-1}$ 体重,于 2 min 和 7 min 分别从眶后取血 20 μL ,将其加

到 2 mL 0.1% Na₂CO₃ 溶液中摇匀,用分光光度计在 680 nm 波长处测吸光度(A),计算廓清指数,对试验结果进行方差分析。

3 结果

3.1 铁帚清浊对去势大鼠前列腺增生的影响 与对照组比较,铁帚清浊 24.0,48.0 g·kg⁻¹ 剂量组可显著降低去势前列腺增生大鼠前列腺湿重指数($P < 0.05$);组织学检查发现对照组腺体明显增生,腺上皮呈乳头状,胞核深染,铁帚清浊组组织上皮呈乳头增生不明显,腺腔宽大,上皮为立方状,以大剂量组明显;24.0,48.0 g·kg⁻¹ 剂量组可显著改善前列腺增生的病理状态($P < 0.05$)。提示铁帚清浊对前列腺增生有显著的抑制作用。结果见表 1~2。

表 1 铁帚清浊丸对睾酮素致去势大鼠前列腺增生的影响($\bar{x} \pm s, n = 12$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	前列腺指数/mg·(100 g) ⁻¹
模型对照	-	88.94 ± 21.17
雌二醇	5 × 10 ⁻⁵	59.23 ± 19.26 ²⁾
铁帚清浊	48.0	63.53 ± 24.61 ¹⁾
	24.0	71.01 ± 13.11 ¹⁾
	12.0	81.02 ± 20.31

注:与对照组比较¹⁾ $P < 0.05$,²⁾ $P < 0.01$, (表 3~6 同)。

3.2 抗炎作用

3.2.1 对大鼠棉球肉芽肿的影响 与对照组比较,

表 2 铁帚清浊丸对丙酸睾酮素所致大鼠前列腺增生的影响(镜检, $n = 12$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	动物数/只				P 值 与模型组比较
		1*	2*	3*	4*	
模型对照	-	0	2	7	3	
雌二醇	5 × 10 ⁻⁵	3	7	2	0	<0.01
铁帚清浊	48.0	2	7	3	0	<0.05
	24.0	1	7	4	0	<0.05
	12.0	1	6	4	1	>0.05

注:* 为不同等级评分

铁帚清浊 24.0,48.0 g·kg⁻¹ 剂量组可显著抑制大鼠棉球肉芽肿($P < 0.05$)。结果见表 3。

表 3 铁帚清浊丸对大鼠棉球肉芽肿的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	肉芽干重/mg·(100 g) ⁻¹ 体重
模型对照	-	49.9 ± 9.0
阿司匹林	0.2	36.0 ± 8.1 ²⁾
铁帚清浊	48.0	38.2 ± 13.0 ¹⁾
	24.0	41.7 ± 6.9 ¹⁾
	12.0	43.5 ± 9.0

3.2.2 铁帚清浊对角叉菜胶所致大鼠足肿胀的影响 与对照组比较,铁帚清浊 48.0 g·kg⁻¹ 剂量组在致炎后 3,4,5 h,24.0 g·kg⁻¹ 剂量组在致炎后 4,5 h 均能显著抑制角叉菜胶所致的大鼠足肿($P < 0.05$)。结果见表 4。

表 4 铁帚清浊对角叉菜胶所致大鼠足肿胀的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	足肿胀值/mm					
		1 h	2 h	3 h	4 h	5 h	6 h
模型对照	-	36.50 ± 16.00	91.53 ± 17.16	131.84 ± 24.12	127.84 ± 27.01	120.84 ± 25.66	97.84 ± 21.37
地塞米松	0.005	27.94 ± 10.71	86.34 ± 20.95	101.53 ± 28.70 ¹⁾	98.53 ± 30.69 ¹⁾	90.53 ± 17.33 ²⁾	77.53 ± 17.12 ²⁾
铁帚清浊	48.0	30.23 ± 9.56	97.23 ± 17.28	109.23 ± 18.62 ¹⁾	103.23 ± 16.72 ¹⁾	95.03 ± 9.10 ¹⁾	79.03 ± 9.99 ²⁾
	24.0	25.02 ± 10.96	100.21 ± 21.08	113.21 ± 21.70	105.21 ± 17.04 ¹⁾	98.21 ± 18.97 ¹⁾	89.21 ± 21.79
	12.0	29.21 ± 12.50	93.02 ± 15.25	105.72 ± 29.05	115.72 ± 33.01	109.72 ± 24.70	97.72 ± 21.71

3.2.3 对二甲苯所致小鼠耳廓肿胀的影响 与对照组比较,铁帚清浊 36.0 g·kg⁻¹ 剂量组可显著抑制二甲苯所致小鼠耳廓肿胀($P < 0.05$)。结果见表 5。

表 5 铁帚清浊丸对二甲苯致小鼠耳廓肿胀的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	肿胀度/mg	抑制率/%
模型对照	-	6.02 ± 2.51	-
阿司匹林	0.2	3.11 ± 1.81 ²⁾	48.32
铁帚清浊	36.0	3.66 ± 2.10 ¹⁾	39.20
	18.0	3.32 ± 2.31	44.85
	9.0	5.41 ± 2.33	10.13

3.3 免疫调节作用 与对照组比较,铁帚清浊 18,36 g·kg⁻¹ 剂量组可显著提高小鼠 HC₅₀($P < 0.05$),36.0 g·kg⁻¹ 剂量组可显著提高小鼠碳粒廓清率($P < 0.05$),提示铁帚清浊对非特异性免疫、体液免疫有显著提高的作用。结果见表 6。

4 讨论

前列腺炎是男性的常见疾病,前列腺增生则是老年男性的常见病,二者之间存在着密切联系,前列腺炎可能是引起前列腺增生的重要原因之一,并

表 6 铁帚清浊丸对小鼠 HC₅₀ 的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	HC ₅₀	廓清指数 K
对照	-	131.43 ± 18.79	0.025 2 ± 0.010 5
香菇菌多糖	0.005	177.73 ± 33.80 ²⁾	0.043 7 ± 0.017 2 ¹⁾
铁帚清浊	36.0	162.94 ± 26.98 ¹⁾	0.038 4 ± 0.009 7 ¹⁾
	18.0	154.21 ± 25.32 ¹⁾	0.033 3 ± 0.019 5
	9.0	149.02 ± 28.13	0.032 9 ± 0.015 4

且在前列腺增生这一疾病的发展过程中起重要的作用^[7-8],其机制可能是通过各种炎症细胞产生的炎症因子及各种酶引起前列腺上皮细胞或间质细胞的增生,最终导致临床上前列腺增生症状的产生。目前临床尚无理想的治疗药物,但是临床实践表明,中草药在对前列腺增生的防治中具有独特的作用^[1-4]。

本实验结果表明,铁帚清浊丸可抑制睾酮引起去势大鼠前列腺增生,对急、慢性炎症模型的炎症有抑制作用,并能提高正常小鼠的免疫力。提示铁帚清浊丸可显著改善前列腺增生的症状,且具有抗炎和增强免疫作用。抗炎作用可能是其对抗前列腺炎症诱发前列腺增生的重要原因,且该药对非特异性炎症的抑制作用可能与其提高机体的免疫功能有关。其具体作用机制,有待进一步研究。

[参考文献]

- [1] 洪晓华,王勤,李宏坤,等. 前列疏胶囊对实验性前列腺增生模型的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2008,14(2):60.
- [2] 侯慧茹,张何,张景云,等. 癃闭消颗粒对实验性大鼠前列腺增生的治疗作用[J]. 中国实验方剂学杂志,2005,11(3):60.
- [3] 黄秀梅,李波,沈连忠,等. 乌灵菌抗良性前列腺增生的作用机理[J]. 中成药,2006,28(6):891.
- [4] 饶湘,宝丽,冯霞. 蜂花前清茶对小鼠实验性前列腺增生的改善作用[J]. 中药材,2008,31(9):1381.
- [5] 陶玲,沈泽春,王永林,等. 前列舒乐胶囊对实验性动物前列腺增生的预防及治疗[J]. 时珍国医国药,2006,17(8):1469.
- [6] 李仪奎. 中药药理实验方法学[M]. 上海:上海科学技术出版社,2版,2006:765,721.
- [7] Hou Y, De Voss J, Dao V, et al. An aberrant prostate antigen-specific immune response causes prostatitis in mice and is associated with chronic prostatitis in humans [J]. J Clin Invest,2009,119(7):2031.
- [8] 沙键,唐来坤,郇俊生,等. 前列腺增生症与慢性前列腺炎临床关系的研究[J]. 中华现代外科学杂志,2009,6(1):6.

[责任编辑 聂淑琴]