

花川保列颗粒对大鼠非菌性前列腺炎模型的实验研究

孙继红¹, 胡梅^{1*}, 巫凤娟¹, 李孟林², 唐靖雯², 陈真¹

(1. 中国药科大学药理教研室, 南京 210009; 2. 贵州威门药业股份有限公司, 贵阳 550018)

[摘要] 目的: 观察花川保列颗粒对大鼠急、慢性非细菌性前列腺炎模型的影响及其对一般炎症与疼痛模型的作用。方法: 在大鼠前列腺内注入角叉菜胶, 造成非细菌性急性前列腺炎和慢性前列腺炎, 观察花川保列颗粒对前列腺液中白细胞数、卵磷脂小体密度及腺体组织学改变的影响。采用二甲苯致小鼠耳肿胀模型和大鼠棉球肉芽肿模型观察其抗炎作用, 采用醋酸扭体模型观察其镇痛作用。结果: 大鼠灌胃给予花川保列颗粒可减少角叉菜胶所致急性前列腺炎模型大鼠的前列腺液中的白细胞数和卵磷脂小体, 改善慢性模型大鼠前列腺的病理变化; 抑制二甲苯引起的小鼠耳肿胀; 减轻大鼠棉球肉芽肿重量。对醋酸引起的扭体反应有明显抑制作用。结论: 花川保列颗粒对大鼠实验性非菌性前列腺炎具有治疗作用。

[关键词] 花川保列颗粒; 非菌性前列腺炎; 抗炎; 镇痛

[中图分类号] R285.5 [文献标识码] B [文章编号] 1005-9903(2010)04-0135-04

Experimental study of Huachuanbaolie Granules on nonbacterial prostatitis in rats

SUN Ji-hong¹, HU Mei^{1*}, WU Feng-juan¹, LI Meng-lin², TANG Jing-wen², CHEN Zhen¹

(1. Department of Pharmacology, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China;

2. Guizhou Weimen Pharmaceutical Co., Ltd., Guiyang 550018, China)

[Abstract] **Aim:** To investigate the effects of Huachuanbaolie Granules (HCBL) on nonbacterial prostatitis and its anti-inflammatory and analgesia activity. **Methods:** Acute and chronic nonbacterial prostatitis model in rats were induced by carrageenin, Effects of HCBL on count of white blood cells, density of lecithin corpuscle in secretion and histological changes of prostates were observed. The anti-inflammatory activity was evaluated by xylene-induced ear edema in mice and cotton pellet-induced granuloma in rats. Analgesia activity was tested according to acetic acid-induced writhing in mice. **Results:** HCBL lowered the count of white blood cells, increased the density of lecithin corpuscle in secretion of prostates, and inhibited inflammatory infiltration, edema and fibroblast proliferation in carrageenin-induced acute or chronic prostatitic rats. Anti-inflammatory activity was confirmed in cotton pellet-induced granuloma in rat. HCBL could obviously decrease the writhing number induced by acetic acid and inhibit the ear edema induced by xylene in mice. **Conclusion:** The data suggest that HCBL has anti-inflammation and analgesia effects, It is an effective medicine for the treatment of prostatitis.

[Key words] Huachuanbaolie Granules; nonbacterial prostatitis; anti-inflammation; analgesia

花川保列颗粒主要由头花蓼、川芎、白芷和怀牛膝等中药组成。本研究通过整体药效实验, 观察花川保列颗粒对非细菌性前列腺炎的治疗作用以及抗炎、镇痛作用, 为其临床上治疗慢性前列腺炎提供实验证据。

1 材料

1.1 动物 SD 大鼠, 雄性, 清洁级, 由上海西普尔-必凯实验动物中心提供, 动物合格证号: SCXK(沪)2003-0002。ICR 小鼠, 雄性, 体重 18 ~22 g, 由南京医科大学动物实验中心提供, 动物合格证号: SCXK(苏)2002-0031。

1.2 药品与试剂 花川保列颗粒(贵州威门药业有限公司, 批号 20030901), 为深棕色颗粒, 收率为 20.7%, 即每克浸膏粉相当于 4.83 g 原生药材; 前列

[收稿日期] 2009-09-03

[通讯作者] * 胡梅, Tel: 13813829842; E-mail: humei2984@yahoo.com.cn

回春胶囊(吉林省东丰药业股份有限公司,批号 20020424);阿司匹林片(四川康福来药业集团有限公司,批号 030701);醋酸地塞米松片(浙江仙琚制药股份有限公司,批号 030342),均用 0.5% CMC-Na 配成混悬液使用。戊巴比妥钠(中国医药上海化学试剂公司,批号 F20021216)用蒸馏水溶解;角叉菜胶(Sigma 公司,Type 型,批号 122K1444),临用前 1 d 用无菌生理盐水配成 1% 浓度。

2 方法与结果

2.1 对大鼠非细菌性前列腺炎模型的作用

2.1.1 对大鼠非细菌性急性前列腺炎模型的作用^[1] 雄性 SD 大鼠,体重 180 ~220 g,随机分成 6 组。正常对照组和模型组 ig 0.5% CMC-Na, 试验组 ig 花川保列颗粒 3.6, 7.2, 14.4 g · kg⁻¹ (以生药材计),阳性对照组 ig 前列回春 4.8 g · kg⁻¹,连续给药 14 d,每天 1 次,给药体积 10 mL · kg⁻¹。第 13 天给药后 1 h, ip 戊巴比妥钠 30 mg · kg⁻¹ 麻醉,下腹部正中切口,开腹,给药组和模型组大鼠前列腺腹叶注入 1% 无菌角叉菜胶生理盐水溶液 0.1 mL, 正常对照

组注入注射用 0.9% 氯化钠溶液 0.1 mL,缝合创口。24 h 后麻醉大鼠,用定量毛细管取 10 μL 前列腺按摩液,计数白细胞数。另取 1 滴前列腺液制成推片,检查卵磷脂小体密度,并对其分级:满视野为 4 级,3/4 视野为 3 级,2/4 视野为 2 级,1/4 视野为 1 级。取另 1 侧前列腺组织,用 10% 甲醛溶液固定,进行组织病理学检查。将间质炎细胞浸润、组织水肿和腺体破坏程度定为 0, 1, 2 和 3 级。结果见表 1 ~2。

表 1 花川保列颗粒对角叉菜胶致大鼠急性前列腺炎的影响(̄±s, n=8 ~9)

组别	剂量 /g · kg ⁻¹	白细胞数 /10 ⁶ /L	卵磷脂小体 密度 /分
溶媒对照	-	3.0 ±0.8 ²⁾	3.5 ±0.7 ²⁾
模型	-	20.7 ±8.9	1.4 ±0.5
前列回春	4.8	6.8 ±1.7 ^{2,4)}	2.9 ±0.3 ²⁾
花川保列	14.4	6.8 ±2.7 ^{2,4)}	2.5 ±1.0 ^{1,3)}
	7.2	5.8 ±1.4 ^{2,4)}	2.9 ±1.1 ²⁾
	3.6	14.5 ±5.9 ⁴⁾	1.6 ±0.5 ⁴⁾

注:与模型组比较,¹⁾ P < 0.05, ²⁾ P < 0.01;与溶媒对照组比较,³⁾ P < 0.05, ⁴⁾ P < 0.01,采用组间 t 检验。

表 2 花川保列颗粒对角叉菜胶致大鼠急性前列腺炎组织学的影响(n=8 ~9)

组别	剂量 /g · kg ⁻¹	炎细胞浸润				间质水肿				腺体破坏			
		-	±	+	++	-	±	+	++	-	±	+	++
溶媒对照	-	7	1	0	0 ²⁾	8	0	0	0 ²⁾	8	0	0	0 ²⁾
模型	-	0	1	7	1	0	0	1	8	2	7	0	0
前列回春	4.8	0	8	0	0 ²⁾	0	8	0	0 ²⁾	8	0	0	0 ²⁾
花川保列	14.4	0	5	3	0 ¹⁾	0	6	2	0 ²⁾	7	1	0	0 ¹⁾
	7.2	0	6	2	0 ¹⁾	0	3	5	0 ²⁾	6	2	0	0
	3.6	0	1	7	0	0	0	8	0 ¹⁾	5	3	0	0

注:与模型组比较,¹⁾ P < 0.05, ²⁾ P < 0.01,采用等级序值法检验。

从表 1 可以看出,模型组前列腺液中的白细胞数显著增多,卵磷脂小体密度显著下降,花川保列颗粒高、中剂量组和前列回春组大鼠前列腺液中的白细胞数显著减少,卵磷脂小体密度明显增加(P < 0.01, P < 0.05)。

表 2 病理组织学结果显示,正常对照组的前列腺组织形态学无显著改变,而模型组前列腺组织充血、水肿,炎细胞浸润明显。与模型组比较,前列回春组炎症程度和间质水肿以及腺体破坏明显减轻(P < 0.01);花川保列颗粒低剂量组的组织形态学略有改善,前列腺水肿减轻(P < 0.05);中剂量组的组织形态学有一定改善,间质水肿和炎细胞浸润明显减轻(P < 0.05, P < 0.01);高剂量组的组织形态学有明显改善,间质水肿、炎细胞浸润和腺体破坏明

显减轻(P < 0.05, P < 0.01)。花川保列颗粒对大鼠前列腺炎的组织形态学有一定改善作用。

2.1.2 对大鼠慢性非细菌性前列腺炎的作用^[2]

雄性 SD 大鼠,分组、给药剂量和造模方法同 2.2.1。造模第 2 天开始给药,连续 ig 21 d。末次给药后次日称体重后处死,取出前列腺组织,称湿重,计算前列腺系数,然后用 10% 甲醛溶液固定,进行组织病理学检查。将间质炎细胞浸润、间质水肿和成纤维细胞增生程度定为 0, 1, 2 和 3 级。结果见表 3 ~4。

表 3 结果表明,与模型组比较,花川保列颗粒高剂量组和前列回春组大鼠前列腺系数明显减少,对角叉菜胶所致大鼠前列腺增生有抑制作用(P < 0.05),花川保列颗粒中、低剂量组前列腺系数虽未明显减少,但有下降趋势。

表 3 花川保列颗粒对大鼠慢性前列腺炎
脏器系数的影响 ($\bar{x} \pm s, n=10$)

组别	剂量 / $g \cdot kg^{-1}$	体重 / g	前列腺系数
溶媒对照	-	339 \pm 29	0.17 \pm 0.02 ²⁾
模型	-	316 \pm 28	0.21 \pm 0.03
前列回春	4.8	315 \pm 38	0.19 \pm 0.01 ¹⁾
花川保列	14.4	338 \pm 31	0.18 \pm 0.01 ¹⁾
	7.2	324 \pm 26	0.20 \pm 0.01
	3.6	343 \pm 41	0.19 \pm 0.03

注:与模型组比较,¹⁾ $P < 0.05$, ²⁾ $P < 0.01$; 前列腺系数 = 前列腺湿重/体重 $\times 100\%$ 。

表 4 花川保列颗粒对大鼠慢性前列腺炎组织学的影响 ($n=10$)

组别	剂量 / $g \cdot kg^{-1}$	成纤维细胞增生				炎细胞浸润				间质水肿			
		-	\pm	+	++	-	\pm	+	++	-	\pm	+	++
溶媒对照	-	9	1	0	0 ¹⁾	9	0	1	0 ¹⁾	2	2	6	0
模型	-	1	1	6	2	0	0	10	0	0	0	10	0
前列回春	4.8	1	3	6	0	3	6	1	0 ¹⁾	0	0	10	0
花川保列	14.4	4	4	2	0 ¹⁾	4	4	2	0 ¹⁾	1	3	6	0
	7.2	0	2	8	0	3	1	6	0	2	0	8	0
	3.6	1	1	8	0	1	1	8	0	2	0	8	0

注:与模型组比较,¹⁾ $P < 0.05$; 采用等级序值法检验。

2.2 抗炎作用

2.2.1 小鼠耳肿胀实验^[3] 雄性 ICR 小鼠 50 只, 随机分成 5 组: 花川保列颗粒高, 中, 低剂量组, 阳性对照前列回春组以及溶媒对照组。各组均 ig 给药 1 周, 溶媒对照组给等体积 0.5% CMC-Na。末次给药前禁食过夜, 药后 1 h, 取二甲苯 0.02 mL/只均匀涂抹在小鼠右耳两面致炎, 按文献方法, 计算肿胀度和肿胀抑制率。

表 5 花川保列颗粒对二甲苯致小鼠耳肿胀的影响 ($\bar{x} \pm s, n=10$)

组别	剂量 / $g \cdot kg^{-1}$	肿胀度 / mg	肿胀抑制率 / %
溶媒对照	-	6.2 \pm 1.2	-
前列回春	7.2	4.6 \pm 0.9 ²⁾	25.8
花川保列	20.0	4.2 \pm 1.0 ²⁾	32.3
	10.0	4.4 \pm 0.9 ²⁾	29.0
	5.0	5.0 \pm 1.1 ¹⁾	19.4

注:与溶媒对照组比较,¹⁾ $P < 0.05$, ²⁾ $P < 0.01$, 采用组间 t 检验 (下同)。

与溶媒对照组相比, 花川保列颗粒高, 中, 低剂量组能明显抑制二甲苯引起的耳肿胀, 肿胀抑制率分别为 32.3%, 29.0% 和 19.4%, 结果见表 5。

2.2.2 大鼠棉球肉芽肿实验^[3] 雄性 SD 大鼠 60 只, 体重 125 ~ 165 g, 随机分为 6 组: 花川保列颗粒高, 中, 低剂量组, 阳性对照组 (前列回春组和地塞米松组) 及溶媒对照组。在戊巴比妥钠麻醉下, 左右腋窝下各植入 1 个重 20 mg 的灭菌棉球, 然后缝合。自手术当日开始给药, 各组均 ig 给药 2 周, 溶媒对照组给等体积 0.5% CMC-Na。末次给药后次日脱颈

表 4 病理组织学结果显示, 正常对照组的前列腺组织形态学无显著改变, 而模型组前列腺组织成纤维细胞增生和炎细胞浸润明显。与模型组比较, 前列回春组炎细胞浸润减轻, 但间质水肿和成纤维细胞增生明显。花川保列颗粒低、中剂量组的组织形态学无明显改善, 高剂量组成纤维细胞增生和炎细胞浸润明显减轻 ($P < 0.05$)。花川保列颗粒高剂量组对慢性前列腺炎的组织形态学有一定的改善作用。

椎处死, 取出棉球, 以肉芽肿净重 (干重) 作为肿胀程度。花川保列颗粒高, 中, 低剂量组均对大鼠棉球肉芽肿形成有明显抑制作用 ($P < 0.01$) 结果见表 6。

表 6 花川保列颗粒对大鼠棉球肉芽肿形成的抑制作用 ($\bar{x} \pm s, n=10$)

组别	剂量 / $g \cdot kg^{-1}$	肉芽肿净重 / mg	抑制率 / %
溶媒对照	-	87.4 \pm 14.4	-
前列回春	4.8	66.7 \pm 14.6 ²⁾	23.7
地塞米松	0.006	26.7 \pm 3.6 ²⁾	69.5
花川保列	14.4	62.2 \pm 15.8 ²⁾	28.8
	7.2	68.6 \pm 9.7 ²⁾	21.5
	3.6	73.7 \pm 12.8 ¹⁾	15.7

2.3 小鼠醋酸扭体实验^[3] ICR 小鼠, 分组方法及给药剂量同 2.2.1。于末次给药后 1 h, ip 0.8% 醋酸溶液 0.2 mL/只。记录注射醋酸后 15 min 内小鼠扭体次数, 结果见表 7。花川保列颗粒高剂量组对醋酸引起的小鼠扭体次数有明显抑制作用 ($P < 0.05$)。

表 7 花川保列颗粒对醋酸所致小鼠扭体次数的影响 ($\bar{x} \pm s, n=10$)

组别	剂量 / $g \cdot kg^{-1}$	扭体次数 / 次 / 15 min
溶媒对照	-	37 \pm 11
阿司匹林	0.2	10 \pm 4 ²⁾
花川保列	20.0	27 \pm 7 ¹⁾
	10.0	34 \pm 7
	5.0	33 \pm 6