

# 前列疏胶囊对实验性前列腺增生模型的影响

洪晓华, 王 勤, 李宏坤, 刘建勋\*

(中国中医科学院西苑医院基础研究室, 北京 100091)

[摘要] 目的: 观察中药复方前列疏胶囊对实验性前列腺增生动物模型的影响。方法: 采用前列腺腹叶植入 3 个 16 d 胎龄胎鼠尿生殖窦组织致小鼠前列腺增生模型以及去势大鼠皮下注射丙酸睾丸素  $2.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  40 d 致大鼠前列腺增生模型, 给药 30 d, 观察前列腺重量、脏器指数、腺腔面积及病理组织学改变。结果: 小鼠模型前列疏胶囊各组可明显降低前列腺重量和脏器指数 ( $P < 0.01$ ), 中、高剂量组能明显缩小前列腺腺腔面积 ( $P < 0.01, P < 0.05$ ); 大鼠模型前列疏胶囊各剂量组前列腺重量明显下降 ( $P < 0.01$ )、脏器指数降低 ( $P < 0.01$ ), 前列腺腺腔面积明显缩小 ( $P < 0.05 \sim 0.01$ )。病理组织学检查显示, 前列疏胶囊对两种前列腺增生模型病理组织学改变有减轻作用。结论: 前列疏胶囊有较好的抗前列腺增生作用。

[关键词] 前列腺增生; 胚胎尿生殖窦; 丙酸睾丸素; 腺腔面积

[中图分类号] R285.5 [文献标识码] B [文章编号] 1005-9903(2008)02-0060-03

## Effect of Qianlieshu Capsule on the Experimental Prostatic Hyperplasia

HONG Xiao-hua, WANG Qing, LI Hong-kun, LIU Jian-xun\*

(Department of Basic Theory, Xi Yuan hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100091, China)

[Abstract] **Objective:** To study the effect of Qianlieshu Capsule on experimental prostatic hyperplasia. **Methods:** The animal model of prostatic hyperplasia was established by fetal urogenital sinus implanting in ventral prostates. Wistar Rats were administered testosterone propionate  $2.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  subcutaneously for 40 days after orchietomy, and Qianlieshu was given in different dosages for 30 days. The prostate weight, index, lumens areas and pathological changes were observed. **Results:** Qianlieshu Capsule can obviously decrease prostate weight and index in mice, reduce prostatic lumens areas were only found in middle and high dosages. Decrease prostate weight, index and prostatic lumens areas were observed in rat. The pathological changes were reduced. **Conclusion:** Qianlieshu Capsule has significant anti-benign prostatic hyperplasia actions.

[Key words] prostatic hyperplasia; fetal urogenital sinus; testosterone propionate; prostate lumens areas

良性前列腺增生 (benign prostate hyperplasia BPH) 是老年男性常见病, 因以排尿困难和尿潴留为主要症状, 故属中医的“癃闭”范畴。前列疏胶囊是由黄芪、滑石、夏枯草、女贞子等 8 味中药组成的中药复方制剂, 具有化气利水、利气散结、软坚磨积、平衡阴阳的功效, 临床治疗前列腺增生, 小便不利、滴沥不尽、尿潴留等疗效满意。本研究通过胚胎尿生殖窦植入小鼠前列腺增生模型和注射外源性激素丙

酸睾丸酮诱导去势大鼠前列腺增生模型探讨其抑制前列腺增生药理作用。

### 1 材料

**1.1 动物** 昆明种小白鼠 70 只, 清洁级, 雄性, 体重 (28~30) g, 昆明种 16 d 孕鼠 30 只; Wistar 种大鼠, 雄性, 体重 (170~180) g, 清洁级, 中国医学科学院实验动物研究所提供, 许可证号: SCXK11-00-0006。

**1.2 药物** 前列疏胶囊由黄芪、滑石、夏枯草、女贞子等 8 味中药组成, 采用水煎醇沉、真空干燥制备工艺。实验用提取膏粉,  $3.89 \text{ g 生药} \cdot \text{g}^{-1}$  膏粉, 石家庄以岭药业股份有限公司提供, 批号: 20020901。保列

[收稿日期] 2007-08-23

[通讯作者] \* 刘建勋, Tel: (010) 62875599-6177; E-mail:

liujx0324@sina.com.cn

治(Proscar), 5 mg·片<sup>-1</sup>, 美国默沙东药厂, 批号: 221729, 试验时用蒸馏水配制成所需浓度。丙酸睾丸素注射液 50 mg·mL<sup>-1</sup>, 上海通用药业股份有限公司, 批号: 02030105, 试验时用橄榄油配制成所需浓度。橄榄油, 化学纯, 北京芳草医药化工研制公司, 批号: 980428。戊巴比妥钠, 佛山市化工实验厂, 批号: 960901。水合三氯乙醛, 分析纯, 北京市旭东化工厂, 批号: 010713。

**1.3 仪器** OLYMPUS SZX-12 体式显微镜。医学病理图象分析仪。

## 2 方法

**2.1 小鼠胚胎尿生殖窦植入前列腺增生模型制备<sup>[1-2]</sup>** 小鼠 50 只, 1% 戊巴比妥钠腹腔麻醉, 无菌操作打开下腹部, 分离前列腺腹叶, 用尖镊子向前列腺腹叶内植入 3 个 16 d 胎龄同品系胎鼠的尿生殖窦组织进行造模; 另取小鼠 10 只, 在前列腺腹叶用针头探刺 3 次作为(1)假手术组。术后 24 h 将造模小鼠随机分组, 每组 10 只, (2)模型组, (3)~(5)前列疏胶囊(1, 2, 4 g 生药·kg<sup>-1</sup>)组, (6)保列治(0.7 mg·kg<sup>-1</sup>)组。各给药组灌胃给药 1 次/d, 连续 30 d, (1), (2)组给予等容积蒸馏水。末次药后 24 h 处死动物摘取前列腺腹叶, 称量湿重(mg), 计算脏器指数(mg·10 g<sup>-1</sup>体重); 送检病理, 10% 甲醛固定, 石蜡包埋, 切片, HE 染色, 光学显微镜下进行病理组织学检查, 从每只动物组织切片上选取 5 个最大前列腺腺腔用医学病理图象分析仪分别测定其面积, 所得面积总和的平均值作为前列腺腺腔面积( $\mu\text{m}^2$ )。

**2.2 大鼠前列腺增生模型制备<sup>[1, 3]</sup>** 大鼠 60 只, 3.5% 水合氯醛腹腔麻醉, 无菌操作施去势手术, 1 周后随机分组, 每组 10 只, (1)空白对照组, (2)模型组, (3)~(5)前列疏胶囊 0.75, 1.5, 3 g 生药·kg<sup>-1</sup>组, (6)保列治 0.5 mg·kg<sup>-1</sup>组。除(1)组外, (2)~(6)组皮下注射丙酸睾丸素 2.5 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>, 连续 40 d, 注射 10 d 后给药组灌胃给药 1 次/d, 连续 30 d, (1)~(2)组给予等容积蒸馏水。末次药后 24 h 摘取前列腺称量湿重(g), 计算前列腺脏器指数(0.01 g·g<sup>-1</sup>体重); 病理组织学检查(同 2.1)。

**2.3 数据处理** 实验数据以( $\bar{x} \pm s$ )表示, 统计学处理用 *t* 检验。

## 3 结果

**3.1 对胚胎尿生殖窦植入小鼠前列腺增生模型的影响** 见表 1, 图 1~3。

表 1 对胚胎尿生殖窦植入小鼠前列腺增生的影响( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

组别	剂量 (/kg)	前列腺湿重 (mg)	前列腺指数 (0.1 mg·g <sup>-1</sup> 体重)	前列腺腺腔面积 ( $\mu\text{m}^2$ )
假手术组	—	61.18 ± 11.66 <sup>2)</sup>	14.89 ± 2.32 <sup>2)</sup>	4 110.78 ± 119.32 <sup>2)</sup>
模型组	—	95.50 ± 8.91	22.41 ± 1.78	6 832.70 ± 795.92
前列疏胶囊组	1 g	67.09 ± 12.60 <sup>2)</sup>	18.67 ± 3.20 <sup>2)</sup>	5 648.72 ± 1097.82
前列疏胶囊组	2 g	70.20 ± 11.89 <sup>2)</sup>	17.38 ± 3.04 <sup>2)</sup>	4 856.50 ± 1032.28 <sup>2)</sup>
前列疏胶囊组	4 g	76.90 ± 7.75 <sup>2)</sup>	18.26 ± 2.68 <sup>2)</sup>	4 647.24 ± 679.67 <sup>2)</sup>
保列治组	0.7 mg	65.73 ± 17.73 <sup>2)</sup>	17.48 ± 4.09 <sup>2)</sup>	4 256.80 ± 1025.76 <sup>2)</sup>

注: 与模型组比较<sup>1)</sup> *P* < 0.05, <sup>2)</sup> *P* < 0.01(下同)。



图 1 假手术组(HE 染色 4×10)腺腔上皮呈小脊状增生

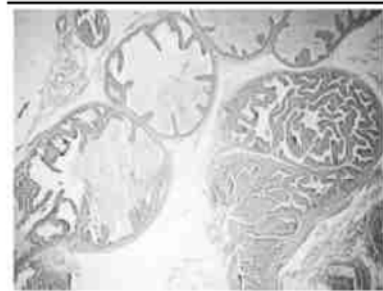


图 2 尿生殖窦植入模型组(HE 染色 4×10)腺腔大, 上皮增生明显



图 3 前列疏高剂量组(HE 染色 4×10)腺上皮增生呈脊状

由表 1 可见, 模型组前列腺重量、脏器指数和腺腔面积明显高于假手术组(均 *P* < 0.01), 模型成立; 阳性对照药保列治与模型组比较前列腺重量、指数及腺腔面积均明显降低呈显著性差异(均 *P* < 0.01); 前列疏胶囊 3 个组前列腺重量和脏器指数均低于模型组呈显著性差异(*P* < 0.01), 中、高剂量组前列腺腺腔面积明显小于模型组(*P* < 0.05, *P* < 0.01)。病理组织学检查显示, 假手术组前列腺腺泡

小,大小均匀,少数腺上皮为嵴状增生;模型组腺腔增大,部分腺上皮增生,充满腺腔;保列治组腺腔小于模型组;前列疏胶囊高剂量组腺腔略有增大,腺上皮增生呈锯齿状;中剂量组腺腔大小同高剂量组,腺上皮增生好于模型组;低剂量组腺腔大小不一,腺上皮增生呈锯齿状或小乳头状;提示前列疏胶囊对尿生殖窦植入诱发小鼠前列腺增生模型的病理变化有减轻作用。

### 3.2 对去势大鼠注射丙酸睾丸素致前列腺增生模型的影响 见表 2,图 4~ 6。

表 2 对去势大鼠注射丙酸睾丸素致前列腺增生模型的影响( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

组别	剂量 (/kg)	前列腺湿重 (g)	脏器指数 (0.1 mg·g <sup>-1</sup> 体重)	前列腺腺腔面积 (μm <sup>2</sup> )
空白对照组	—	0.05 ± 0.02 <sup>2)</sup>	0.02 ± 0.005 <sup>2)</sup>	1 129.45 ± 282.22 <sup>2)</sup>
丙睾模型组	—	1.40 ± 0.12	0.39 ± 0.04	9 298.80 ± 1 370.88
前列疏胶囊组 0.75 g	0.75 g	1.13 ± 0.18 <sup>2)</sup>	0.33 ± 0.04 <sup>2)</sup>	7 720.68 ± 1 779.71 <sup>1)</sup>
前列疏胶囊组 1.5 g	1.5 g	1.21 ± 0.11 <sup>2)</sup>	0.35 ± 0.02 <sup>2)</sup>	6 959.74 ± 875.87 <sup>2)</sup>
前列疏胶囊组 3 g	3 g	1.12 ± 0.11 <sup>2)</sup>	0.32 ± 0.03 <sup>2)</sup>	5 878.83 ± 213.60 <sup>2)</sup>
保列治组	0.5 mg	0.98 ± 0.10 <sup>2)</sup>	0.29 ± 0.03 <sup>2)</sup>	5 497.55 ± 1 034.65 <sup>2)</sup>

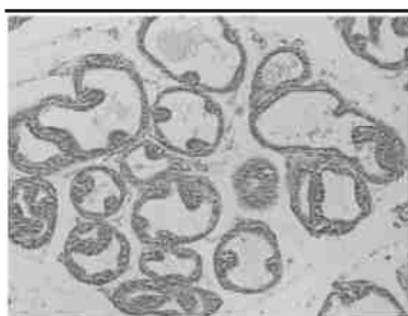


图 4 空白对照组(HE 染色 10 × 10)腺上皮呈立方状

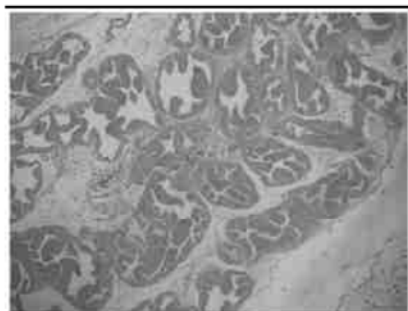


图 5 丙睾模型组(HE 染色 4 × 10)腺体增生,部分充满腺腔

由表 2 可见,模型组前列腺重量明显增加,前列腺脏器指数升高,前列腺腺腔面积增大,与空白对照组比较均有显著性差异( $P < 0.01$ ),模型成立。保列治组前列腺重量、脏器指数、腺腔面积均低于模型组( $P < 0.01$ );前列疏胶囊低,中,高组与模型组比较前列腺重量明显减轻( $P < 0.01$ ),指数降低( $P <$

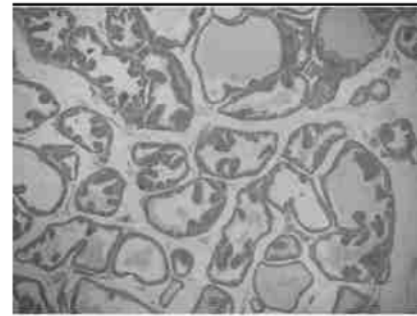


图 6 前列疏高剂量组(HE 染色 4 × 10)腺体增生呈乳头状

0.01),腺腔面积缩小( $P < 0.05 \sim 0.01$ )。病理组织学观察显示:模型组前列腺腺泡比空白对照组明显变大,不规则,增生显著,呈乳头状、嵴状,腺上皮为高柱状,或复层及假复层;保列治组腺体有增生,腺上皮脱落明显,腺上皮细胞退变极少;前列疏胶囊 3 个组腺体有增生,呈小乳头状,腺上皮为立方状,腺腔较小;表明前列疏胶囊对大鼠前列腺增生模型的病理变化有减轻作用。

### 4 讨论

胚胎尿生殖窦植入小鼠前列腺增生模型目前被认为比较近似于人类良性前列腺增生疾病过程,在药理学研究中被广泛采用。胚胎尿生殖窦由尿生殖窦的间质和上皮组成,据报道将胚胎尿生殖窦直接植入成年小鼠前列腺内 4 周后,可使前列腺腺体增大,湿重和 DNA 分别增加(6~ 8)倍<sup>[2]</sup>而无需外源性激素。我们在实验中观察到胚胎尿生殖窦植入小鼠前列腺增生模型的前列腺湿重增加、显微镜下腺腔增大、腺上皮增生充满管腔。去势大鼠注射丙酸睾丸素前列腺增生模型亦有以上同样的改变。实验结果表明,前列疏胶囊不仅可使胚胎尿生殖窦植入小鼠前列腺增生模型和注射丙酸睾丸素所致大鼠前列腺增生两种模型前列腺的湿重、脏器指数降低,同时组织学观察亦显示前列腺腺腔缩小、腺上皮细胞呈立方状,腺体增生减轻,提示其抑制前列腺增生作用明显。前列疏胶囊作为中药复方制剂具有多年良好的临床治疗基础,药理学实验也证实其临床疗效,为今后新药研发提供了科学依据。

### [参考文献]

[1] 新药(西药)临床前研究指导原则汇编(药学 药理学 毒理学) [S]. 中华人民共和国卫生部药政局, 1993. 101.

[2] 钱伯初. 一个新的前列腺增生模型-小鼠尿生殖窦植入法[J]. 中国药理学通报, 1982, 5 (1): 57.

[3] 侯士良, 崔 瑛, 马爱莲, 等. 三妙胶囊治疗前列腺增生生理研究[J]. 中国中药杂志, 2000, (2): 110.