

癃闭欣通颗粒活血化癥及抗前列腺炎的实验研究

黄世福^{1*}, 董自波², 杨士友¹, 陈 菡¹, 徐鹏夫¹

(1. 安徽省药物研究所, 安徽 合肥 230022; 2. 鲁南厚普制药有限公司, 山东 临沂 276003)

[摘要] 目的: 观察癃闭欣通颗粒的活血化癥及对实验性前列腺炎模型的作用。方法: 采用肾上腺素联合冰浴造成血癥模型观察其血液流变学, 消痔灵造成实验性前列腺炎模型观察其排尿量及对前列腺的病理学改变。结果: 癃闭欣通颗粒可降低模型大鼠的血液黏稠度, 具有一定的活血化癥作用; 对因消痔灵所致实验性前列腺炎大鼠排尿量降低有一定的增加作用; 对实验性前列腺炎大鼠的病理组织学改变有明显的治疗和预防作用。结论: 癃闭欣通颗粒具有抗实验性前列腺炎的作用。

[关键词] 癃闭欣通颗粒; 血液流变学; 利尿; 实验性前列腺炎

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** B **[文章编号]** 1005-9903(2006)05-0067-03

癃闭欣通颗粒是根据医院临床验方, 经现代提取工艺研制而成的中药新药。该药由苦参、黄柏等药味组成。具有清热祛湿、活血通络、化癥行水之功能, 用于治疗慢性前列腺炎。现将其活血化癥、利尿及对消痔灵所致实验性前列腺炎模型大鼠病理组织学的影响等药理作用报告如下, 为临床合理用药提供理论依据。

1 材料

1.1 动物 Wistar 大鼠, 皖医动准第 03 号, 由安徽省医学科学研究所实验动物中心提供。

1.2 药品及主要试剂 癃闭欣通颗粒, 该药由苦参、黄柏等药味组成, 成人临床日用量为 2.02g/kg (按生药算, 以下同), 山东鲁南厚普制药有限公司, 批号: 030515; 前列通癥胶囊, 珠海星光制药有限公司生产, 批号: 030116; 盐酸肾上腺素注射液: 上海禾丰制药有限公司生产, 批号 20021219; 肝素钠: 上海第一生化药业有限公司, 批号 021123; 消痔灵注射液: 北京双鹤高科天然药物有限责任公司生产, 批号: 020401。

1.3 主要仪器 Liang-100 型血液黏度计(全套设备), 中国上海医科大学实验仪器厂出品; 80-2 离心沉淀器, 上海手术器械厂产品; Leica 石蜡切片机, 德国; Olympus 光学显微镜, 日本产; 手术器械若干。

2 方法

2.1 对血癥模型大鼠红细胞压积、全血黏度、血浆黏度的影响^[1] 血癥模型的制备: 每天灌胃给予相应的供试液, 连续 7d, 于第 7d 皮下注射 Adr(盐酸肾上腺素) 0.08ml/100g 体重共 2 次, 两次间隔 4h, 在两次注射 Adr 之间(前后各间隔 2h) 将大鼠浸入冰水内 5min。处置后停食, 次晨给药 1h 后检测。

试验操作: 参照文献, 选用体重 250~300g 的大鼠 48 只, 随机分 6 组, 按表 1 剂量分别连续给药 7d, 第 7d 按上述方法造模, 停食后次晨给药 1h 后乙醚浅麻, 腹腔静脉取血, 每毫升血中含 30U 肝素钠抗凝, 用 Liang-100 型血液黏度计(全套设备)按仪器说明书在 37℃条件下测红细胞压积、全血黏度, 回收全血离心后取血浆 37℃条件下测血浆黏度(血液黏度的测定应在 37±0.3℃的恒温条件下进行; 血液样品在 37℃条件下应在 2h 内完成测量工作, 而在 4℃的保存条件下可延长至 12h 内完成; 每一样品的测试工作完成后, 均要用蒸馏水仔细清洗黏度计, 并重新用参比溶液来标定, 直至生理盐水的流出时间重新恢复其 10.0~10.15s 的标准范围内, 清洗时均要用吸耳球打空各种清洗液及样品, 以免参比溶液混入, 影响实验结果和血液的回收利用), 所测值反应的不是欲测全血及血浆粘度的绝对值, 而是以参比溶液(生理盐水)的黏度为 1 的比较值, 二者切变率之比称比黏度值, 取本仪器所测具有代表性的最高和最低比黏度值进行统计处理, 计算各组之比黏度均值与标准差, 比较组间差异显著性。

2.2 对大鼠实验性前列腺炎模型的影响^[2] 模型制备: 选择大鼠, ♂, 体重 380~420g, 将其随机分为 7

[收稿日期] 2005-06-14

[通讯作者] 黄世福, Tel: (0551) 3632371; E-mail: huangluo123@sina.com

组。除空白生理盐水对照组外,乙醚麻醉,无菌条件下腹正中切口,直达腹腔,提出膀胱及两侧精囊,暴露附于精囊内侧的前列腺背叶,注入 25% 消痔灵注射液 0.2mL,缝合肌肉、皮肤,造成实验性前列腺炎的动物模型。术后当天,癃闭欣通预防组开始给药,造模 7d 后,其它各组开始给药。

排尿量测定:造模 28d,各组大鼠禁食 12h,自由饮水。对照组和模型组大鼠灌以 5mL/只生理盐水,用药组则灌以含有药物的等量生理盐水。每只代谢笼放一只大鼠,放入前轻压动物下腹,排尽余尿,收集 6h 的尿液。

病理组织学检查:造模 30d 后,股动脉放血处死大鼠,取前列腺做病理组织学检查。标本用 10% 福尔马林固定,常规脱水,切片,HE 染色,于光学显微镜下观察并摄片。

病理分级标准:0 级:记作 1 分,前列腺间质无炎性细胞浸润,腺腔内为均匀粉红色分泌物;I 级:记作 2 分,间质中有少量炎性细胞浸润,腺腔内分泌

物无明显改变;II 级:记作 3 分,间质中大量炎性细胞浸润,腺腔内分泌物减少;III 级:记作 4 分,间质中大量炎性细胞浸润,腺腔内分泌物明显减少或消失。

2.3 结果进行统计学分析 量反应资料进行单侧 *t* 检验,等级反应资料进行秩和检验。

3 结果

3.1 对血瘀模型大鼠红细胞压积、全血黏度、血浆黏度的影响 大鼠经给予肾上腺素和冰水处理后,造成全血黏度和血浆黏度升高,红细胞压积值增加,说明采用此方法已造成了急性血瘀模型。癃闭欣通颗粒可以降低模型动物红细胞压积值,其中,大剂量与模型组比较分别为 $P < 0.01$ 和 $P < 0.01$;降低模型动物全血黏度及血浆黏度值,其中,大剂量组全血黏度高、低切变率值及血浆黏度与模型组比较分别为 $P < 0.05 \sim P < 0.01$ 。提示癃闭欣通颗粒可以降低模型大鼠的血液黏稠度,具有一定的活血化瘀作用。见表 1。

表 1 对血瘀模型大鼠血液流变学的影响($\bar{x} \pm SD, n = 8$)

组别	剂量 (g/kg)	红细胞压积 (HCT%)	血浆黏度(血浆与生理盐水 相比的比黏度值)	全血黏度(全血与生理盐水相比的比黏度值)	
				低切比黏度值	高切比黏度值
生理盐水	0.2mL/10g	49.4 ± 2.1 ³⁾	1.59 ± 0.14 ³⁾	11.45 ± 1.68 ³⁾	6.37 ± 1.00 ²⁾
模型组	0.2mL/10g	54.8 ± 2.2	2.54 ± 0.25	17.74 ± 2.98	10.87 ± 2.14
前列通瘀	0.5	51.1 ± 2.5 ²⁾	1.96 ± 0.24 ¹⁾	14.43 ± 2.84 ¹⁾	8.00 ± 1.63 ²⁾
癃闭欣通	5.05	52.9 ± 3.0	2.11 ± 0.35	15.37 ± 1.91	9.68 ± 1.66
癃闭欣通	10.1	50.6 ± 2.6 ²⁾	1.95 ± 0.14 ²⁾	13.73 ± 2.00 ²⁾	8.71 ± 1.95 ¹⁾
癃闭欣通	20.2	50.5 ± 2.7 ²⁾	1.93 ± 0.41 ¹⁾	14.39 ± 2.41 ¹⁾	8.66 ± 1.81 ¹⁾

与模型组相比¹⁾ $P < 0.05$,²⁾ $P < 0.01$,³⁾ $P < 0.001$ 。

3.2 对大鼠实验性前列腺炎模型的影响

3.2.1 对实验性前列腺炎模型大鼠排尿量的影响

试验表明,模型大鼠前列腺经手术给予消痔灵后,排尿量降低,给予癃闭欣通颗粒后排尿量增加,其中癃闭欣通颗粒预防组及大剂量组与模型组相比分别为 $P < 0.01$ 和 $P < 0.05$,提示癃闭欣通颗粒具有一定的利尿作用。见表 2。

3.2.2 对实验性前列腺炎模型大鼠病理组织学的影响

由试验可知,模型大鼠前列腺分级多为 II 级、III 级;生理盐水组前列腺分级多为 0 级、I 级;高剂量组大鼠前列腺病理改变多为 0 级、I 级、II 级;中剂量组大鼠前列腺多为 0 级、I 级、II 级;小剂量对大鼠前列腺炎的治疗不理想;预防组多为 0 级、I

表 2 对实验性前列腺炎大鼠尿量的影响($\bar{x} \pm s, n = 8$)

组别	剂量(g/kg)	6h 尿量(ml)
生理盐水组	—	5.7 ± 1.1 ³⁾
模型组	—	2.9 ± 0.9
前列通瘀治疗组	0.5	3.8 ± 1.0
癃闭欣通预防组	10.1	4.3 ± 0.5 ²⁾
癃闭欣通治疗组	5.05	3.1 ± 0.6
癃闭欣通治疗组	10.1	3.4 ± 1.0
癃闭欣通治疗组	20.2	4.3 ± 1.2 ¹⁾

注:与模型组相比较¹⁾ $P < 0.05$,²⁾ $P < 0.01$,³⁾ $P < 0.001$ 。

级。经秩和检验,癃闭欣通治疗组(20.2、10.1g/kg)及预防组(10.1g/Kg)与模型组比较,有显著差异($P < 0.05$)。提示癃闭欣通颗粒对大鼠实验性前列腺

炎的病理组织学改变有明显的预防和治疗作用。见表 3。

表 3 对实验性前列腺炎模型大鼠病理组织学的影响($\bar{x} \pm s, n = 8$)

组别	剂量 ($g \cdot kg^{-1}$)	病理分级				平均 得分	秩和检验 T_A 、 T_B 及 P 值
		0	I	II	III		
生理盐水组	10mL·kg ⁻¹	7	1	0	0	1.13 ± 0.35 ³⁾	
模型组	10mL·kg ⁻¹	0	2	3	3	3.13 ± 0.83	98, 38, < 0.05
前列通瘀组	0.5	3	3	2	0	1.88 ± 0.83 ²⁾	90, 46, < 0.05
癃闭欣通预防组	10.1	3	4	1	0	1.75 ± 0.71 ²⁾	92.5, 43.5, < 0.05
癃闭欣通治疗组	5.05	2	2	3	1	2.3 ± 1.06	81, 55, > 0.05
癃闭欣通治疗组	10.1	4	3	1	0	1.63 ± 0.74 ²⁾	93.5, 42.5, < 0.05
癃闭欣通治疗组	20.2	3	2	3	0	2.00 ± 0.93 ¹⁾	87.5, 48.5, < 0.05

注: ①平均得分采用单侧 t 检验, 与模型组比较¹⁾ $P < 0.05$, ²⁾ $P < 0.01$, ³⁾ $P < 0.001$ 。②分组评分采用秩和检验, $n_1 = 8, n_2 = 8, < 0.05$ 时, $T_1 = 52, T_2 = 84$ 。各组单独与模型组相比较, 模型组与生理盐水组相比 T_A 值均大于 T_2 , 给药组与模型相比除治疗组小剂量外均为 $T_B < T_1$ 。

4 讨论

中医药治疗慢性前列腺炎首当辩证论治, 根据证候表现选用方药。因本病病因复杂, 症状各异, 概括起来有虚实两证, 实者有湿热(湿毒)、血瘀(瘀热)、痰浊(瘀浊); 虚者有中虚、肾虚。关于慢性前列腺炎的治疗, 应以化湿解毒以正本清源, 活血散瘀以疏通气血, 利尿泄浊以引邪下行, 共成清利湿热, 活血化瘀, 消浊通淋之功。脾湿去热清, 血行通畅, 浊化窍通, 兼以滋阴补肾, 则诸证可除^[3-5]。

实验表明, 大鼠经给予肾上腺素和冰水处理后, 造成全血黏度和血浆黏度升高、红细胞压积值增加, 采用此方法已造成了急性血瘀模型。给予癃闭欣通颗粒后, 模型大鼠红细胞压积值、全血黏度及血浆黏

度值降低, 提示癃闭欣通颗粒可以降低模型大鼠的血液黏稠度, 改善血液黏稠症状, 具有一定的活血化瘀作用。大鼠前列腺手术给予消痔灵后, 排尿量降低, 同时模型组大鼠前列腺间质可见大量急慢性炎性细胞(淋巴细胞、单核细胞及巨噬细胞)浸润, 腺上皮乳头状增生, 腺腔内粉红色分泌物明显减少或消失, 已造成了慢性前列腺炎; 给予癃闭欣通颗粒预防和治疗后排尿量增加、前列腺病理改变较轻, 无明显炎性细胞浸润, 腺上皮正常, 腺腔内粉红色分泌物均匀分布, 提示癃闭欣通颗粒对实验性前列腺炎模型有一定的预防和治疗作用。

癃闭欣通颗粒的药理学研究表明本品具有镇痛、抗炎、抗菌作用, 并可对抗角叉菜胶所致大鼠足组织及血清中 PGE_2 的含量的升高和足组织中 MDA 的含量的升高, 本品同时具有活血化瘀、利尿及对用消痔灵所致实验性前列腺炎模型病理组织学改变有一定的预防和治疗等作用, 这与中医药治疗慢性前列腺炎理论相吻合, 为该药的临床应用提供了理论依据。

[参考文献]

- [1] 李仪奎. 中药药理实验方法学[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1991. 49- 61.
- [2] 尹艳艳, 明亮, 李前进, 等. 天泉通治疗慢性前列腺炎的实验研究[J]. 中国中医药科技, 2004, 11(5): 269- 271.
- [3] 赵天恩, 徐文严. 慢性前列腺炎的研究进展[J]. 国外医学皮肤性病学分册, 2002, 28(3): 139- 141.
- [4] 吴观运, 张爱珍. 中医药治疗慢性前列腺炎近况[J]. 中医药动态, 1996, 4: 19- 22.
- [5] 万中林, 匡奕璜. 中医药治疗慢性前列腺炎最新进展[J]. 江西中医药, 1999, 30(4): 11- 13.