

乳复康片治疗乳腺增生病的实验研究

孙勤国, 安炳仁, 王建久, 吴健鸿
(武汉市三医院, 武汉 430060)

摘要: 观察乳复康片治疗和预防实验性大鼠乳腺增生病的作用。结果: (1) 预防组乳头红肿、乳腺增大和显微小叶、腺泡、导管增生均轻于模型组; (2) 治疗组乳腺肿胀及解剖所见的大体分级和病理显微分级均显著优于模型组; (3) 乳复康片组的血液流变学指标均低于对照组。

关键词: 乳复康片; 纤维囊性增生; 乳腺

中图分类号: R285.5 文献标识码: B 文章编号: 1005-9903(2000)01-0040-03

Experimental Study of Rufukang Tablets on Hyperplasia of Mammary Gland

SUN Qing-guo, AN Bing-ren, WANG Jian-jiu, WU Jian-hong
(Wuhan Hospital No. 3, Wuhan 430060)

Abstract: Curative and preventive effects of rufukang tablets against hyperplasia of mammary glands were investigated in rats. The result showed that the symptoms of red and tumefaction of nipples, hyperplasia of mammary glands and microscopic leaflets, acini and tubes in preventive treatment group were lighter than that in model group. Tumefaction and macropathological and micropathological grade of mammary gland were better than model group. The index of blood rheology in treatment group was lower than control group.

Key words: Rufukang tablet, fibrocystic hyperplasia, mammary gland

乳复康片是武汉市三医院治疗乳腺增生病的经验方, 由桔核、柴胡、蚤休、广木香等 10 余味中药组成。作为医院制剂应用多年, 临床有效率达 95%^[1]。为进一步证实其疗效并对其作用机理作初步探讨, 我们观察了乳复康片对实验性大鼠乳腺增生模型的预防和治疗作用。

1 材料和方法

1.1 药物和试剂 乳复康片: 武汉市三医院中药房提供, 批号: 970418, 每片重 0.3g, 每片含生药 1.26g, 粉碎后过 100 目筛备用。乳核散结片: 广州众胜制药厂生产, 批号: 960804, 每片重 0.5g, 去糖衣后, 粉碎过 100 目筛备用。苯甲酸雌二醇注射液(以下简称 E₂), 上海第九药厂生产, 批号: 960502。黄体酮注射液(以下简称 P), 上海第九药厂生产, 批号 960802。E₂ 放射免疫试剂盒, 上海内分泌研究所提供。

1.2 动物 二级 Wistar 大鼠, 雌性未孕, 体重 180~200g, 同济医科大学实验动物中心提供。合格证: 鄂医动管证字第 19~52 号。

1.3 方法

1.3.1 分组给药 选取雌性未孕大鼠 80 只, 正常饲养 2w 后, 按体重随机分成以下 A、B、C 组。A 组: 模型组, 55 只。每只肌注 E₂ 0.5mg/kg·d, 连续 40d, 继而改用肌注 P 4mg/kg·d, 连续 10d, 乳头出现红、肿和增大, 并有部分乳晕出现, 处死 5 只, 通过病理切片确认乳腺增生模型成功。其余 50 只随机分成 D、E、F、G、H 5 组, 分别灌服不同药物至第 80d。B 组: 预防组, 10 只。处理同模型组, 并同时灌服乳复康片 3.8g/kg·d, 至第 50d。C 组: 空白对照组, 15 只。每日肌注同 A 组等容量生理盐水, 共 50d。处死 5 只与 A 组作病理切片对照, 其余 10 只从第 51d 起灌服与 D 组等容量的生理盐水, 至第 80d。D、

E、F组:乳复康片高、中、低剂量组,各10只。灌服乳复康片7.6、3.8、1.8g生药/kg·d,连续30d。G组:乳核散结片对照组,10只。灌服乳核散结片1.2g制剂/kg·d,连续30d。H组:模型对照组:10只,灌服同D组等容量生理盐水,连续30d。

1.3.2 观察指标

1.3.2.1 大体和显微观察 肉眼观察各大鼠乳头形态变化,取后3对乳房作大体观察,倒数第2对乳房作病理切片检查,10%甲醛固定,HE染色。大体观察和显微观察均按4级半定量分析。大体分级标准:①乳头红、肿、大明显,解剖可见乳腺组织明显增大,后3对乳房连接成片,分界不清。

②乳头肿大,解剖可见乳腺组织明显增大,后3对乳房呈片状,但分界尚清。③乳头稍增大,解剖可见乳腺组织明显增大,分界清楚。④无变化,乳腺组织很少。

显微分级标准^[2]:①乳腺小叶,明显增生,数量增加,腺泡或导管处于极度扩张状态,腺管上皮增生,层次增多,腺泡内及导管内有分泌物存在(图1)。

②乳腺小叶大部分增生,但受到抑制,腺泡及导管内分泌物明显减少,部分腺泡或导管仍处于明显的扩张状态(图2)。③乳腺小叶增生受到明显抑制,个别腺泡轻度增生或导管轻度扩张,腺泡及导管内有少量分泌物存在(图3)。④乳腺小叶不增生,腺体数量极少,腺泡不扩张,处于静止期状态(图4)。

1.3.2.2 血清E₂和血液流变学测定^[3]实验

结束时采血测定。血清E₂:放免法;血液粘度:XX₃型血粘细胞电泳自动计时仪(高切600s⁻¹,低切60s⁻¹);红细胞压积:压积管法。

1.4 统计方法 等级资料用Ridit分析,组间均数比较用t检验。

2 结果

2.1 造模结果

Wistar大鼠肌注E₂、P后,乳头出现

红肿和增大,并有乳晕出现,解剖可见乳腺组织明显增大,后3对乳房连接成片,分界不清。病理切片可见乳腺小叶和腺泡明显增加和增生,导管增生,腺体呈分泌状,导管内可见分泌物,乳腺增生造模成功。乳腺增生类型有导管型、腺泡型、囊性型及混合型。

2.2 乳复康预防给药对乳腺增生的作用 与模型组(A组)比较,在注射雌、孕激素同时灌服乳复康片的预防组(B组),乳腺增生情况明显较轻。大体观察的乳头红肿、乳腺增大和显微观察小叶、腺泡和导管的增生,B组均明显轻于A组。见表1。

表1 乳复康预防给药对乳腺增生的作用

组别	乳头数/动物数	大体分级				显微分级			
		1	2	3	4	1	2	3	4
A组	30(10)/5	24	4	2	0**	8	2	0	0**
B组	60(20)/10	10	14	30	6	2	6	10	2

与B组比较** P < 0.01

2.3 乳复康片对乳腺增生的治疗作用 结果如表2所示,乳复康片及乳核散结片对乳腺增生均有明显的治疗作用,各治疗组乳腺肿胀及解剖所见的大体分级和显微分级均显著优于模型组。乳复康片治疗作用呈量效依

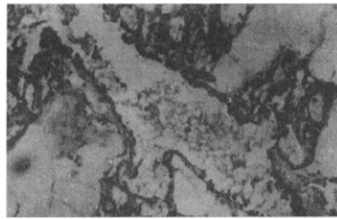


图1 乳腺增生,导管型,显微一级,H-5大鼠,×100

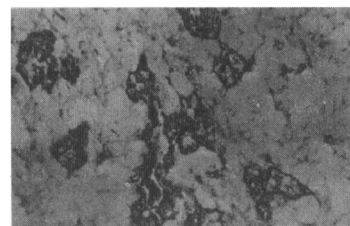


图2 乳腺增生,腺泡、导管明显增生,但受到抑制,显微二级,F-4大鼠,×100

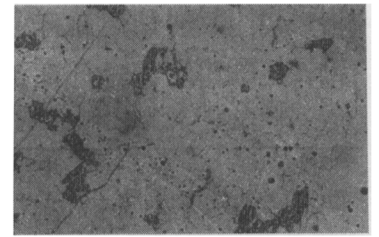


图3 乳腺增生,腺泡、导管轻度增生,显微三级,E-7大鼠,×100

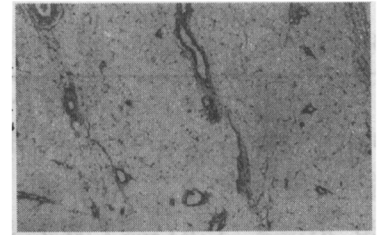


图4 正常乳腺,导管不扩张,显微四级,C-3大鼠,×40

赖性,高、中剂量组优于低剂量组,乳核散结片疗效与乳复康片低剂量组相当。

表2 乳复康片对乳腺增生的治疗作用

组别	乳头数/动物数	大体分级				显微分级			
		1	2	3	4	1	2	3	4
D组	60(20)/10	6	6	30	18**	2	2	10	6**
E组	60(20)/10	6	12	30	12**	2	4	10	4**
F组	60(20)/10	12	12	30	6**	4	4	10	2**
G组	60(20)/10	12	18	30	0**	4	6	10	0**
H组	60(20)/10	40	12	0	8##	14	6	0	0##
C组	60(20)/10	0	0	0	60	0	0	2	18

与C组比较 ## $P < 0.01$, 与H组比较** $P < 0.01$

2.4 乳复康片对大鼠血清 E₂ 和血液流变学

表3 乳复康片对模型大鼠血清 E₂ 及血液流变学的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	全血粘度(比)		血浆粘度(比)	红细胞压积(%)	血清 E ₂ (nmol/L)
	高切	低切			
D组	4.76 ± 0.53**	8.60 ± 1.08**	1.80 ± 0.22**	42.01 ± 1.98**	2.21 ± 0.56**
E组	4.80 ± 0.66**	8.85 ± 1.12**	1.79 ± 0.20**	42.08 ± 2.08**	2.30 ± 0.67*
F组	5.32 ± 0.79	9.96 ± 2.21*	1.89 ± 0.21*	43.20 ± 1.85*	2.59 ± 0.61*
G组	5.22 ± 0.56	10.01 ± 1.99*	1.92 ± 0.18*	44.20 ± 1.96#	2.55 ± 0.58*
H组	5.86 ± 0.81##	12.67 ± 2.51##	2.10 ± 0.18##	45.80 ± 2.38##	3.23 ± 0.69##
C组	4.45 ± 0.44	7.59 ± 1.08	1.74 ± 0.15	41.30 ± 2.64	1.86 ± 0.46

与C组比较# $P < 0.05$, ## $P < 0.01$; 与H组比较* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

有所不同^[5,6]。本研究表明,Wistar大鼠肌注 E₂0.5mg/kg·d,连续40d,继而改用肌注 P 4mg/kg·d,连续10d,可以造成大鼠乳腺增生模型,成型稳定,周期短,容易观察到药物的预防和实验治疗作用。

3.2 乳复康片可以预防和/或治疗大鼠乳腺增生病,其作用随剂量增加而明显。经急性及长期毒理试验证实,该药无毒副作用。

3.3 乳腺增生具有明显的雌激素依赖性,模型组血清 E₂ 水平显著高于空白对照组,而各药物组血清 E₂ 水平显著低于模型组,表明乳复康片的治疗作用与改善机体内分泌环境有关。

3.4 已有资料表明^[3],乳腺增生病患者血液流变性发生变化,呈高粘状态。本研究表明,乳腺增生的大鼠血液流变性也发生变化,乳复康片可以改善血液流变性,有活血化瘀作用,也表明活血通络作用是乳复康片预防和治疗乳腺增生病的机理之一。

的影响 结果如表3所示,模型组血清 E₂ 显著高于空白对照组,血液流变学也发生明显变化,全血粘度(比)、血浆粘度(比)、及红细胞压积均显著高于空白对照组。各用药组血清 E₂ 及血液流变学指标有所改善,大部分指标接近正常水平。乳复康片高、中剂量组作用优于低剂量组,乳核散结片疗效与乳复康片低剂量组相当。

3 结论

3.1 E₂ 配合少量 P 肌肉注射是常用的乳腺增生造模方法^[4],不同种属动物因受体分布和敏感性的差异,造模所需激素用量和时间

参考文献:

- [1] 王建久,薛秀安,孙勤国,等.乳复康片治疗乳腺增生病的疗效观察[J].中医杂志,1998,39(12):738~740
- [2] 李建国,朱建宙,张玉芝,等.“药味乳康罩”抑制小白鼠乳腺小叶增生病理组织学观察[J].河南中医,1998,13(3):16
- [3] 高世嘉,庄逢源,安丽,等.乳腺增生病血液流变学特点和“乳腺2号”的药理作用[J].中国血液流变学杂志,1993,3(3):5~8
- [4] 饶金才,李兰珍,陈云生,等.乳腺增生病动物模型的复制与病理类型[J].中国病理生理杂志,1992,8(6):671~672
- [5] 常复蓉,王殿俊,叶其正,等.乳痛灵冲剂抑制家兔乳腺增生的研究[J].中成药,1992,14(9):29
- [6] 达丽卿,王迎进,李亚明,等.乳脐散抑制家兔乳腺增生的研究[J].西北药学杂志,1994,14(9):29

(收稿日期:1998-04-08)