

表2 两组TCD比较 (n=50)

Table 2 Comparison of TCD in two groups (n=50)

组别	$V_{max}/(cm \cdot s^{-1})$		
	LVA	RVA	BA
实验 治疗前	38.25±4.82	37.65±5.23	40.12±3.78
治疗后	46.54±4.28* Δ	44.86±4.26* Δ	48.72±4.15* Δ
对照 治疗前	39.10±4.74	37.76±4.62	41.81±3.84
治疗后	44.23±4.76*	42.65±3.82*	45.42±3.02*

与本组治疗前比较: * $P<0.05$; 与对照组比较: $\Delta P<0.05$ * $P<0.05$ vs pretreatment of same group; $\Delta P<0.05$ vs control group

其供血的脑干或小脑功能障碍。(2)椎动脉壁由交感神经纤维包绕,形成椎动脉丛,椎动脉交感神经受刺激,引起椎-基底血管痉挛,是导致椎-基底动脉供血不足的更主要原因。(3)血液流变学的改变,血小板聚集,血液黏滞度增高,导致椎动脉供血不足,而出现眩晕。中医认为,眩晕属于虚、痰之症,乃血虚肝亢,痰结络阻,脑失所养所致。

西比灵(又称氟桂嗪)作为钙离子拮抗剂,可抑制

钙离子进入神经细胞,增加脑细胞对缺血缺氧的耐受性,稳定神经细胞膜,减少缺血缺氧后神经细胞的损伤和水肿,有效缓解脑血管痉挛而改善脑血供,但因动脉硬化、血管弹性下降及血液黏滞度增高所致的脑供血不足者,单一使用此类药物难以取得满意疗效,且该药有嗜睡、头昏、恶心等不良反应,部分病例有致眩晕加重作用,故致其临床使用受到限制。养血清脑颗粒由川芎、当归、决明子、夏枯草、熟地黄、白芍药、珍珠母、细辛等组成。川芎、当归有扩张血管、抑制血小板的黏附与聚集、缓解血管平滑肌痉挛、降低血液黏滞度的作用,故能增加脑血流量,增加大脑的供血供氧,改善眩晕;熟地黄养血滋阴补肾;珍珠母、决明子能平肝息风止痉;细辛散寒温通经络,故能解除脑血管痉挛,解除眩晕。研究表明西比灵治疗颈性眩晕有效,而联合应用养血清脑颗粒和西比灵对颈性眩晕的治疗和预防效果更佳。并且两者联合治疗不良反应少,适宜颈性眩晕患者的长期用药。

前列通片对前列腺增生的抑制作用

田少鹏¹, 梁海清¹, 倪依东¹, 王汝俊², 杜群², 巫燕莉², 刘晓玲²

(1. 广州中一药业有限公司, 广东 广州 510140; 2. 广州中医药大学 脾胃研究所, 广东 广州 510405)

前列腺增生属祖国医学“癃闭”、“症积”范畴,是老年男性泌尿系统常见病、多发病。目前,在前列腺疾病治疗方面,西医对慢性前列腺炎的治疗主要以服用抗生素、消炎药为主,但疗效不理想。前列腺增生的治疗仍然主要采取外科手术方法,切除前列腺或睾丸,但很多人不愿意接受手术的方法,仍然采用药物治疗。前列通片是广州中一药业有限公司产品,为中药保护品种,具有清利湿浊、化痰散结作用,主治前列腺炎和前列腺增生病属湿热瘀阻证候。以往药理研究表明该药有一定抗菌、消肿散结作用,未对其抑制增生机制进行研究。本实验主要观察前列通片对小鼠及大鼠前列腺增生的抑制作用。

1 材料

1.1 动物: NIH 小鼠, 体重 18~23 g, 广东省医学实验动物中心提供, 合格证 2001A044; SD 大鼠, 雄性, 体重 240~300 g, 广东省医学实验动物中心提供, 合格证 2001A046。

1.2 药物及试剂: 前列通片: 药粉含生药量 8.448 g/g, 广州中一药业有限公司产品, 批号 E00036; 前列欣胶囊: 每粒含药量 0.5 g, 济南宏济堂制药有限公司生产, 批号 20020821; 丙酸睾酮注射液: 25 mg/mL, 广州明兴制药厂生产, 批号 020201。橄榄油: 进口分装, 用作丙酸睾酮稀释剂。

2 方法

2.1 小鼠前列腺增生模型建立、分组及给药^[1]: 取 NIH 小鼠 92 只, 随机取出 22 只作为正常组外, 其余小鼠 sc 丙酸睾酮 5 mg/kg, 每日 1 次, 连续 21 d, 21 d 后从造模小鼠中随机抽取 10 只, 正常组随机抽取 10 只, 处死, 剖检证实前列腺增生, 确认模型成功后, 将余下小鼠随机分为 5 组: 模型组, 前列通片高、中、低剂量 (12.64、6.32、3.16 g/kg) 组, 前列欣胶囊 (1.25 g/kg) 组。正常组余下小鼠作正常对照。给药组按上述剂量 ig 给药治疗, 正常组及模型组 ig 等体积蒸馏水, 每日 1 次, 连续 21 d。给药结

收稿日期: 2005-01-05

作者简介: 田少鹏(1950—), 男, 天津市人, 于广州中一药业有限公司产品开发部工作, 长期从事科研、新产品开发工作。

Tel: (020) 81961450 Fax: (020) 81949532 E-mail: tianshaopeng@yahoo.com.cn; shaopeng5090@sohu.com

束处死全部小鼠,称体重,取前列腺用电子分析天平称质量,并计算前列腺指数(前列腺质量/体重)。前列腺用10%中性福尔马林固定,石蜡包埋、切片、常规HE染色,于光镜下进行病理学观察。

2.2 大鼠前列腺增生模型建立、分组及给药^[2]:取SD大鼠70只,ip戊巴比妥钠(40 mg/kg)麻醉,无菌操作下手术摘取双侧睾丸,9 d后取10只摘除睾丸大鼠,称体重后取前列腺,用电子天平称质量,其余大鼠随机分为5组,每组12只,即模型组,前列通片高、中、低剂量(6.32、3.16、1.58 g/kg)组,前列欣胶囊(0.625 g/kg)组。各组大鼠均sc丙酸睾丸酮注射液3 mg/kg,每天1次,连续30 d。模型组ig蒸馏水,其余各组动物同时ig给药,取正常大鼠ig蒸馏水为正常对照组。动物每周称体重1次,并根据体重变化调整给药量,给药结束的次日称体重后麻醉动物,摘取前列腺精密称质量后,用10%中性福尔马林固定,做病理组织学检查。以前列腺质量、前列腺指数、前列腺增生的病理形态学变化综合评价前列通片的药理学作用。

2.3 前列腺增生评价标准:以前列腺质量、前列腺指数、前列腺(腺上皮、平滑肌、纤维组织等)的病理形态学变化综合评价。腺上皮增生:“+”表示轻度:少量腺上皮细胞增生,部分区域覆层;“+++”表示重度:大量腺上皮细胞增生,部分呈乳头状;“++”表示中度:介于轻度与重度之间。平滑肌增生:“+”表示轻度:平滑肌细胞轻度增多,肥大;“+++”表示重度:平滑肌细胞大量增多,腺体被压缩,管腔狭窄;“++”表示中度:介于轻度与重度之间。“-”表示无增生。

2.4 统计处理:组间比较行 t 检验和 χ^2 检验。

3 结果

3.1 前列通片对小鼠前列腺增生的影响:结果见表1和2。模型组小鼠前列腺湿质量、前列腺指数均较正常组明显增加($P<0.05$),前列通片3个剂量组及前列欣胶囊组前列腺湿质量均较模型组明显减轻($P<0.05, 0.01$),但前列腺指数差异不显著,主要是与给药组小鼠体重比模型组明显下降有关。病理组织学观察,前列通片高剂量及阳性药前列欣胶囊对前列腺纤维组织增生有明显的抑制作用($P<0.05$)。

3.2 前列通片对大鼠前列腺增生的影响:结果见表3和4。模型组大鼠前列腺湿质量、前列腺指数均较正常组明显增加($P<0.01$),前列通3个剂量组及前列欣胶囊组前列腺湿质量、前列腺指数均较模型

组明显减少($P<0.01$)。病理检测表明,给药组动物前列腺纤维组织增生有所改善。

表1 前列通片对小鼠前列腺增生的影响($\bar{x}\pm s$)

Table 1 Effect of Qianlietong Tablets on prostatic hyperplasia in mice ($\bar{x}\pm s$)

组别	剂量/ (g·kg ⁻¹)	动物/ 只	体重/g	前列腺 质量/mg	前列腺指数/ (mg·g ⁻¹)
正常	—	11	34.3±5.0	16.1±3.2	0.48±0.10
模型	—	11	37.0±3.8	22.2±3.4 [△]	0.61±0.13 [△]
前列通	3.16	12	31.3±3.7*	17.1±3.3**	0.55±0.11
	6.32	10	32.8±2.3*	19.5±1.9*	0.53±0.11
	12.64	10	31.4±2.7*	18.3±3.1*	0.59±0.13
前列欣胶囊	1.25	11	32.2±4.1*	19.3±3.3*	0.57±0.12

与正常组比较: $\Delta P<0.05$ 与模型组比较: * $P<0.05$ ** $P<0.01$

$\Delta P<0.05$ vs normal group * $P<0.05$ ** $P<0.01$ vs model group

表2 小鼠前列腺增生病理形态学结果

Table 2 Pathomorphological results of prostatic hyperplasia in mice

组别	剂量/ (g·kg ⁻¹)	动物/ 只	腺上皮和平滑肌增生					纤维组织增生	
			—	+	++	+++	—	有	
正常	—	11	10	0	1	0	11	0	
模型	—	11	11	0	0	0	3	8	
前列通	3.16	12	12	0	0	0	6	6	
	6.32	10	10	0	0	0	6	4	
	12.64	10	9	0	1	0	8	2*	
前列欣胶囊	1.25	11	10	0	1	0	9	2*	

与模型组比较: * $P<0.05$

* $P<0.05$ vs model group

表3 前列通片对大鼠前列腺增生的影响($\bar{x}\pm s$)

Table 3 Effect of Qianlietong Tablets on prostatic hyperplasia in rats ($\bar{x}\pm s$)

组别	剂量/ (g·kg ⁻¹)	动物/ 只	体重/ g	前列腺质量/ g	前列腺指数/ (mg·g ⁻¹)
正常	—	9	265.6±15.1	0.794±0.199	2.98±0.69
模型	—	12	326.7±34.3	1.393±0.160 ^{△△}	4.29±0.58 ^{△△}
前列通	1.58	12	313.3±18.5	1.032±0.205**	3.23±0.55**
	3.16	12	315.0±18.5	1.065±0.191**	3.38±0.56**
	6.32	12	308.8±31.6	1.042±0.196**	3.33±0.78**
前列欣胶囊	0.625	12	318.3±25.7	1.126±0.212**	3.55±0.63**

与正常组比较: $\Delta\Delta P<0.01$; 与模型组比较: ** $P<0.01$

$\Delta\Delta P<0.01$ vs normal group; ** $P<0.01$ vs model group

表4 大鼠前列腺增生病理形态学结果

Table 4 Pathomorphological results of prostatic hyperplasia in rats

组别	剂量/ (g·kg ⁻¹)	动物/ 只	腺上皮和平滑肌增生					纤维组织增生	
			—	+	++	+++	—	有	
正常	—	9	9	0	0	0	9	0	
模型	—	12	8	2	2	0	0	12	
前列通	1.58	12	6	6	0	0	3	9	
	3.16	12	7	5	0	0	4	8	
	6.32	12	8	4	0	0	4	8	
前列欣胶囊	0.625	12	7	4	1	0	5	7	

4 讨论

现代医学认为前列腺增生是由静力和动力两种因素引起的膀胱流出道梗塞,既前列腺增大所致的静力性梗阻和前列腺平滑肌张力增加所致的动力性梗阻。也有人认为基本的嗜碱性纤维细胞生长因子可使成纤维细胞和基质细胞增生,从而导致成纤维(下转第1568页)

2.6 检测限的确定:用雷公藤甲素对照品溶液逐级稀释后进样,用峰高相当于3倍噪音时对照品的质量浓度表示,最低检测限为2.7 ng/mL。

2.7 重现性试验:取同一批号药材6份,制备供试品溶液,按上述色谱条件进样分析,测定,计算雷公藤甲素的质量分数,结果其RSD为2.66%($n=6$)。

2.8 精密度试验:精密吸取对照品溶液重复进样6次,每次进样1 μ L(分流比50:1),测定雷公藤甲素峰面积,计算得其RSD为0.94%($n=6$)。

2.9 稳定性试验:取供试品溶液,分别在0、2、4、8、16、24 h进样,每次进样1 μ L(分流比50:1),测定峰面积,结果雷公藤甲素峰面积RSD为1.78%,表明供试品溶液在24 h内稳定。

2.10 加样回收率试验:精密称取含雷公藤甲素7.79 μ g/g的药材粉末1 g,共6份,按80%、100%、120%水平分别精密加入雷公藤对照品,按供试品溶液制备方法操作,按上述色谱条件进行测定,计算回收率,结果雷公藤甲素的平均回收率为95.45%,RSD为2.15%($n=6$)。

2.11 样品测定:分别取不同批次的雷公藤药材约2 g,制备供试品,按上述色谱条件进行测定,3批药材中雷公藤甲素的测定结果见表1。

表1 雷公藤中雷公藤甲素的测定结果($n=3$)

Table 1 Determination of triptolidide in sample ($n=3$)

批次	雷公藤甲素/(μ g $\cdot$ g $^{-1}$)
1	8.41
2	8.76
3	7.79

3 讨论

3.1 色谱方法的选择:雷公藤甲素在药材中的量较

少,最大吸收波长为218 nm,由于杂质干扰,很难采用HPLC法做高灵敏度的检测;通过GC柱前衍生法后进样,发现雷公藤甲素峰能达到较好的分离,灵敏度明显增加,故采用柱前衍生法。

3.2 提取条件的选择:根据雷公藤甲素的性质,提取方式考察了超声,索氏提取等方法,并对不同溶剂、提取时间、洗脱液用量进行了综合考察,同时考察了过氧化铝色谱柱和不过氧化铝色谱柱对样品测定的影响,最后确定了采用醋酸乙酯超声45 min,过氧化铝柱,洗脱液用量为50 mL为最佳提取方案。

3.3 反应溶剂的考察:通过文献查找,采用四氢呋喃和乙醚作为反应溶剂较多,本实验主要考察两者效果间的差异。结果反应溶剂四氢呋喃明显优于乙醚。

3.4 衍生时间的考察:雷公藤甲素与三氟醋酐在很短的时间内就能达到很高的转移率,通过对雷公藤甲素在衍生时间为1 h内(5、10、20、30、40、60 min)量的变化情况比较,发现反应30 min基本达到平衡,最终把时间定为35 min。

3.5 升温程序选择:通过对升温程序的比较发现以本实验采用程序升温时,雷公藤甲素峰和其他成分分离良好,峰形较好。

References:

- [1] Cheng H B, Tu S H, Yang G. Improved RP-HPLC method of determination of triptolidide quantity in TWH F. tablets [J]. *Chin Arch Tradit Chin Med* (中医药学刊), 2004, 22 (11): 2013-2014.
- [2] Hu Y S, Zhang R, Tang Q H. Determination of triptolidide of *Tripterygium wilfordii* preparation with gradient elution by HPLC [J]. *Chin J Pharm Anal* (药物分析杂志), 1998, 18 (Suppl): 55-57.
- [3] Yang L L, Zhang X, Yuan Y S. Determination of triptolidide in human plasma by gas chromatography-electron capture detection [J]. *Chin J Chromatogr* (色谱), 2001, 19(1): 58-59.

(上接第1539页)

性结节的形成,造成前列腺增生。祖国医学认为前列腺增生的病机之一为肾虚与湿浊内蕴,病久而常有气滞与挟瘀,《医学心悟小便不通》曰:“癃闭与淋证不同。淋则便数而茎痛,癃闭则小便点滴而难通”。前列通片由薜荔、两头尖、泽兰、黄芪、肉桂、小茴香、黄柏、蒲公英、车前子、琥珀等10味中药组成。方中薜荔活血通经、消癥,利尿通淋;两头尖活血祛瘀;泽兰活血通经利尿;黄芪补气固本,配肉桂、小茴香通阳化浊。兼用黄柏、蒲公英、车前子、琥珀清热解暑、活血散瘀、利尿通淋以达到清利湿浊,化瘀散结的功效。现代药理研究表明黄芪有利尿作用,能够降低生理性尿蛋白的排泄。肉桂中桂皮醛有中枢及末梢性扩张血管的作用,增强血液循环;肉桂油有抗菌作用。蒲公英、车前

子有利尿作用,蒲公英还有较强的抗菌和杀菌作用。小茴香油可缓解痉挛、减少疼痛,还有抗菌作用。本实验结果表明前列通片3个剂量对丙酸睾酮诱发的小鼠前列腺增生和丙酸睾酮诱发的去睾大鼠前列腺增生有抑制作用,均可使前列腺的质量及前列腺指数降低,前列腺纤维组织增生减轻。其抑制前列腺增生作用机制尚待深入研究。

References:

- [1] Liu M, Zhang S Y. Experimental studies of Sanmiaoshan on model effects of prostatic hyperplasia in mice and rats [J]. *Primary J Chin Mater Med* (基层中药杂志), 2001, 16(4): 3-7.
- [2] Zhu H J, Nan X Y, Dang J G. Experimental study of the effects of *Sophora flavescens* Ait. and *Cucurbita pepo* L. on benign prostatic hyperplasia [J]. *Chin J Surg Integrated Tradit West Med* (中国中西医结合外科杂志), 1999, 5(4): 258-261.