

- [3] 何立群, 高建东, 郑平东. 抗纤灵冲剂对成纤维细胞增殖及其分泌 ECM 与 TNF α 的影响 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2001, 2(9): 511-514.
- [4] 王 怡, 何立群, 郑平东. 抗纤灵冲剂对慢性肾衰竭肾功能及纤维化指标影响的临床研究 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2002, 3(7): 396-398.
- [5] 何立群, 王 怡, 曹和欣, 等. 抗纤灵冲剂对慢性肾衰模型肾组织 TNF mRNA、PDGF mRNA 的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2003, 9(5): 29-33.
- [6] 王 怡, 何立群, 高建东. 抗纤灵颗粒改善慢性肾衰竭纤维化的研究 [J]. 中成药, 2003, 25(10): 820-824.
- [7] 周健淞, 陈 刚, 何立群, 等. 抗纤灵二号方对单侧输尿管梗阻大鼠肾小管上皮细胞转分化的调节作用 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2008, 9(11): 961-965.
- [8] 孙 蓉, 杨 倩. 肾虚证动物模型研制进展与中药药效评价的思考 [J]. 药物评价研究, 2010, 33(1): 22-24.
- [9] Klahr S, Morrissey J. Obstructive nephropathy and renal fibrosis [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2002, 283: F861-F875.
- [10] 王瑞石, 刘志红, 尹 茹, 等. 肾小管损伤标记物检测的临床意义及其影响因素 [J]. 肾脏病与透析移植杂志, 2005, 14(2): 110-116.
- [11] Bazzi C, Petrini C, Rizza V, *et al.* Urinary N⁻acetylglutamate excretion is a marker of tubular cell dysfunction and a predictor of outcome in primary glomerulonephritis [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2002, 17: 1890-1896.
- [12] Eddy A A. Molecular basis of renal fibrosis [J]. *Pediatr Nephrol*, 2000, 15(3-4): 290-301.
- [13] Cheng J, Grand J P. Transforming growth factor beta signal transduction and progressive renal disease [J]. *Exp Biol Med*, 2002, 227(11): 943-956.
- [14] Bottinger E P, Bitzer M. TGF beta signaling in renal disease [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2002, 13(10): 2600-2610.
- [15] Leask A, Holmes A, Black C M, *et al.* Connective tissue growth factor gene regulation. Requirements for its induction by transforming growth factor beta 2 in fibroblasts [J]. *J Biol Chem*, 2003, 278(15): 13008-13015.
- [16] Zhang C, Meng X, Zhu Z, *et al.* Role of connective tissue growth factor in renal tubular epithelial myofibroblast transdifferentiation and extracellular matrix accumulation *in vitro* [J]. *Life Sci*, 2004, 75(3): 367-379.
- [17] Qi W, Twigg S, Chen X, *et al.* Integrated actions of transforming growth factor beta and connective tissue growth factor in renal fibrosis [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2005, 288(4): F800-F809.

翁沥通胶囊中铜绿的拆方研究

任雷鸣*, 赵 丁, 王 雪, 吴志刚, 赵 艳

(河北医科大学药学院 药理学研究室, 河北 石家庄 050017)

摘要:目的 研究铜绿在翁沥通胶囊镇痛、抗炎及治疗前列腺增生功效中的作用。方法 采用醋酸扭体模型比较不含铜绿的翁沥通胶囊(A药)和含铜绿的翁沥通胶囊(B药)的镇痛作用;采用小鼠二甲苯炎症模型比较A药和B药的抗炎作用;采用小鼠sc丙酸睾酮诱导前列腺增生模型,比较A药和B药的抗前列腺增生作用。结果连续ig 7 d翁沥通A药和B药0.6、1.2、2.4、4.8 g/kg(按生药量计算),小鼠15 min内的扭体次数均显著少于对照组($P < 0.05, 0.01$)。翁沥通B药1.2、2.4、4.8 g/kg及翁沥通A药2.4 g/kg连续ig 7 d,明显减轻小鼠耳片肿胀度($P < 0.05, 0.01$);翁沥通A药的其他4个剂量组的小鼠耳片肿胀度与对照组相比均无明显差异。翁沥通B药0.3、1.2 g/kg连续ig 14 d,明显减轻前列腺增生模型小鼠的前列腺湿质量及湿质量系数、前列腺干质量及干质量系数($P < 0.05, 0.01$);翁沥通A药仅有1.2 g/kg明显减轻模型小鼠的前列腺湿质量、湿质量系数及前列腺干质量($P < 0.05, 0.01$),对前列腺干质量系数无明显影响($P > 0.05$)。结论 铜绿在翁沥通胶囊的组方中,对于该方剂的抗炎和抗前列腺增生功效发挥重要作用。

关键词:翁沥通胶囊;铜绿;镇痛;抗炎;前列腺增生

中图分类号:R285.5 文献标识码:A 文章编号:0253-2670(2010)11-1862-04

良性前列腺增生(BPH)是以排尿困难进行性加重,如尿频、尿等待、尿线无力、尿间断或尿滴沥等为临床症状的一类前列腺疾病,是中老年人群的常见病和多发病。对于轻度和中度BPH患者,临床上常采用药物治疗。1976年,Caine等^[1]就使用非选择性 α 受体阻断药酚苄明治疗BPH患者。但

是,非选择性的 α 受体阻断药不良反应较大,约有10%患者不能耐受而停药。天然药物因其作用全面而温和,不良反应较小,适合长期服用等特点,在治疗良性前列腺增生方面越来越受到重视。前列腺炎也是泌尿科临床上最常见的炎症性疾病之一,高达25%~50%的男性曾经或正在受到前列腺炎的

①收稿日期:2010-03-12

基金项目:河北省自然科学基金(C2006000802)

* 通讯作者 任雷鸣(1956—),男,教授,主要从事神经和心血管药理学研究。Tel: (0311) 86266405 E-mail: renleiming@263.net

困扰^[3]。20 世纪 90 年代中期,欧洲临床上广泛地应用植物药治疗慢性前列腺炎所致的男性下尿路综合征,其中德国更有 90% 患者临床采用植物药治疗^[4]。翁沥通胶囊具有清热祛湿通利、活血通瘀散结的功效,是我国研制的复方纯中药制剂,临床用于治疗湿热蕴结、痰瘀交阻所致的前列腺增生症,并被列为国家中药保护品种。近年,国内临床报道翁沥通胶囊治疗慢性前列腺炎^[5-6]、慢性非细菌性前列腺炎^[7]和慢性骨盆疼痛综合征^[8]获得良好效果。

翁沥通胶囊的主要成分为薏苡仁、浙贝母、川木通、铜绿等。研究显示翁沥通胶囊体内具有降低前列腺质量指数、减轻炎症细胞浸润和纤维母细胞增生、改善局部血液循环的作用^[9];大鼠血清药理学实验研究还发现,翁沥通胶囊能阻断 α_1 受体^[10]。这些实验结果为翁沥通胶囊临床应用奠定了基础。由于翁沥通胶囊需要长期服用,临床医师对铜绿的应用持谨慎态度,甚至提出取消应用铜绿的建议。处方中的铜绿在方剂的组成中发挥何种作用,铜绿在翁沥通胶囊治疗 BPH 和慢性前列腺炎中的地位如何仍不清楚。铜绿的主要成分为含水碱式碳酸铜或醋酸铜,是中医临床常用的“以毒攻毒”类药物,用于治疗外科疮疡及恶性肿瘤^[11]。本实验采用不添加和添加铜绿的两种翁沥通胶囊,研究铜绿在该复方制剂中对镇痛、抗炎和抗前列腺增生药理活性的影响。

1 材料与方法

1.1 药品:翁沥通胶囊 A (不添加铜绿,批号 20040820A),翁沥通胶囊 B (添加铜绿,批号 20040820B) 和铜绿均由华北制药集团制剂有限公司提供,临用时加水研磨制成混悬液备用;本实验所用翁沥通胶囊的剂量均按生药量计算。阿司匹林由石家庄市协和制药厂提供,批号 990801。冰醋酸由河北省石家庄市红旗化学试剂厂提供,批号 85908。己烯雌酚片剂,天津市力生制药股份有限公司,批号 0308008,临用时加水研磨制成混悬液备用。丙酸睾酮注射液,天津金耀氨基酸有限公司,批号 0401131,临用时以灭菌橄榄油稀释至所需浓度。

1.2 动物昆明种小鼠,雄性,体质量 18~24 g,由河北省实验动物中心提供,许可证号:SCXK (J) 2003-1-003。实验期间饲以该中心提供的固体饲料,自由饮水。

1.3 翁沥通胶囊 A 和 B 对小鼠醋酸扭体模型的影响^[12]:取小鼠 132 只,体质量 18~22 g,雄性,随机分为 12 组,每组 11 只。翁沥通胶囊 A 及翁沥通胶囊 B 各自分为 5 个剂量组:0.3、0.6、1.2、2.4 和

4.8 g/kg;阳性对照组给予阿司匹林 0.2 g/kg,对照组给予水。以上各组均 ig 给药,容积 0.2 mL/10 g 体质量,每日 1 次,连续 7 d。于末次给药后 30 min,ip 0.6% 冰醋酸 0.2 mL/只,观察 15 min 内小鼠因冰醋酸刺激腹膜所引起的扭体反应次数。

1.4 翁沥通胶囊 A 和 B 对小鼠耳片肿胀的影响^[12]:取小鼠 132 只,雄性,体质量 18~22 g。随机分为 12 组,每组 11 只。翁沥通胶囊 A 及翁沥通胶囊 B 各自分为 5 个剂量组:0.3、0.6、1.2、2.4、4.8 g/kg;阳性对照组给予阿司匹林 0.2 g/kg,对照组给予水。以上各组均 ig 给药,容积 0.2 mL/10 g 体质量,每日 1 次,连续 7 d。于末次给药后 30 min,取二甲苯 0.1 mL 滴于小鼠右耳廓并用玻棒涂匀,左耳作为对照涂以 0.1 mL 生理盐水。给予二甲苯 2 h 后将小鼠脱臼致死,沿耳廓基线剪下两耳,用直径 9 mm 的打孔器分别在左、右两耳相同部位打下圆形耳片,称质量。以左、右耳片质量之差表示肿胀度。

1.5 翁沥通胶囊 A 和 B 对小鼠前列腺增生模型的作用^[13]:取体质量 20~24 g 雄性小鼠 110 只,随机留取 10 只作为空白对照,其余 100 只每日 sc 丙酸睾酮 5 mg/kg,空白对照组 sc 等容积橄榄油,连续 2 周。2 周后,由 100 只模型动物中随机取出 10 只,连同空白对照组 10 只小鼠一并称体质量后,脱臼处死,仔细剖取前列腺各叶,立即称湿质量。计算前列腺湿质量系数,空白对照组为 (2.296 ± 0.412) mg/g,丙酸睾酮组为 (3.557 ± 0.75) mg/g;经 t 检验分析,两组的前列腺湿质量系数差异显著 ($P < 0.01$),表明已造成前列腺增生模型,停止注射丙酸睾酮。

将已形成前列腺增生的 90 只小鼠随机分为 9 组,每组 10 只。翁沥通胶囊 A 及翁沥通胶囊 B 各分为 3 个剂量组:0.3、1.2、4.8 g/kg;阳性对照药组给予己烯雌酚 12 mg/kg;铜绿组给予铜绿 120 mg/kg;模型给予水。以上各组均 ig 给药,容积 0.2 mL/10 g 体质量,每日 1 次,连续 2 周。于末次给药后次日,称体质量,脱臼处死小鼠,剖腹,仔细分离前列腺各叶,称前列腺湿质量后,置前列腺于 60 ℃ 烤箱 24 h,称干质量。计算前列腺干质量系数 (干质量/体质量)、湿质量系数 (湿质量/体质量)。

1.6 数据处理:所有数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示。采用单因素方差分析对各实验组进行统计学检验, F 值小于 0.05 时进一步采用 Dunnett 检验分析各给药组与对照组间的显著性差异。

2 结果

2.1 翁沥通胶囊 A 和 B 对小鼠醋酸扭体模型的影响: 对照组小鼠 ip 0.6% 冰醋酸后, 15 min 内的扭体次数为 31.40 ± 5.19 ; 连续 7 d ig 给予翁沥通 A 药和 B 药各剂量组小鼠 15 min 内的扭体次数均显著少于对照组 ($P < 0.05, 0.01$); A 药和 B 药相比, 二者的作用无明显差异; 阿司匹林亦可显著减少小鼠扭体次数 (表 1)。

表 1 翁沥通胶囊 A 和 B 对小鼠醋酸扭体模型的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 11$)

Table 1 Effect of Wenglitong Capsula A and B on acetic acid writhing model of mice ($\bar{x} \pm s, n = 11$)		
组别	剂量/(g · kg ⁻¹)	扭体次数/(次 · 15 min ⁻¹)
对照	-	31.40 ± 5.19
翁沥通 A 药	0.3	25.00 ± 11.9
	0.6	23.60 ± 5.34**
	1.2	21.27 ± 4.34**
	2.4	18.36 ± 4.65**
翁沥通 B 药	4.8	22.18 ± 5.34**
	0.3	28.36 ± 5.39
	0.6	26.18 ± 4.05*
	1.2	21.27 ± 5.18**
	2.4	21.20 ± 6.16**
	4.8	18.82 ± 5.44**
阿司匹林	0.2	14.27 ± 3.64**

与对照组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$, 表 2 同
* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ vs control group, Table 2 is same

2.2 翁沥通胶囊 A 和 B 对小鼠耳片肿胀的影响: 对照组小鼠的耳片肿胀度为 (9.72 ± 3.91) mg; 连续给予翁沥通胶囊 7 d 后, 翁沥通 B 药 3 剂量及翁沥通 A 药 2.4 g/kg 明显减轻小鼠耳片肿胀度 ($P < 0.05, 0.01$); 翁沥通 A 药的其他 4 个剂量组的小鼠耳片肿胀度与对照组相比, 均无明显差异; 阿司匹林明显减轻小鼠耳片肿胀度 ($P < 0.01$)。结果见表 2。

2.3 翁沥通胶囊 A 和 B 对小鼠前列腺增生模型的影响

表 3 翁沥通胶囊 A 和 B 对小鼠前列腺增生模型的治疗作用 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 3 Treatment of Wenglitong Capsula A and B for prostatic hyperplasia of mice ($\bar{x} \pm s, n = 10$)					
组别	剂量/(g · kg ⁻¹)	前列腺湿质量/mg	前列腺湿质量系数/(mg · g ⁻¹)	前列腺干质量/mg	前列腺干质量系数/(mg · g ⁻¹)
模型	-	101.16 ± 15.16	2.390 ± 0.247	26.28 ± 5.77	0.620 ± 0.125
翁沥通 A 药	0.3	83.28 ± 27.66	2.184 ± 0.686	20.31 ± 5.28*	0.533 ± 0.130
	1.2	84.36 ± 11.97*	2.109 ± 0.297*	21.04 ± 3.45*	0.526 ± 0.084
	4.8	102.96 ± 12.44	2.454 ± 0.239	26.80 ± 3.45	0.640 ± 0.077
	0.3	82.56 ± 10.52*	2.051 ± 0.331*	20.66 ± 2.32*	0.512 ± 0.070*
翁沥通 B 药	1.2	84.29 ± 13.32*	1.992 ± 0.294*	19.80 ± 2.86*	0.468 ± 0.064**
	4.8	99.21 ± 8.92	2.440 ± 0.225	25.88 ± 4.01	0.636 ± 0.097
	0.12	83.14 ± 16.14*	2.107 ± 0.351*	20.27 ± 3.92*	0.515 ± 0.090*
铜绿					
己烯雌酚	0.012	67.16 ± 18.91**	1.676 ± 0.467**	13.57 ± 3.44**	0.339 ± 0.085**

与模型组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$
* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ vs model group

表 2 翁沥通胶囊 A 和 B 对二甲苯致小鼠耳片肿胀的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 11$)

Table 2 Effect of Wenglitong Capsula A and B on ear swelling of mice induced by xylene ($\bar{x} \pm s, n = 11$)		
组别	剂量/(g · kg ⁻¹)	耳廓肿胀度/mg
对照	-	9.72 ± 3.91
翁沥通 A 药	0.3	7.21 ± 3.72
	0.6	7.55 ± 4.19
	1.2	7.60 ± 4.28
	2.4	5.25 ± 3.70*
	4.8	7.23 ± 2.95
翁沥通 B 药	0.3	7.85 ± 3.15
	0.6	8.41 ± 3.32
	1.2	5.11 ± 3.45**
	2.4	5.74 ± 3.27*
	4.8	4.70 ± 3.55**
阿司匹林	0.2	3.92 ± 3.14**

作用: 与模型组比较, 翁沥通胶囊 B 0.3、1.2 g/kg 剂量显著降低模型小鼠的前列腺湿质量及湿质量系数、前列腺干质量及干质量系数 ($P < 0.05, 0.01$); 翁沥通胶囊 A 仅有 1.2 g/kg 剂量明显减轻模型小鼠的前列腺湿质量、湿质量系数及前列腺干质量 ($P < 0.05, 0.01$), 对前列腺干质量系数无明显影响 ($P > 0.05$); 翁沥通胶囊 A 0.3 g/kg 仅显著降低小鼠的前列腺干质量; 铜绿 120 mg/kg 亦能明显减轻模型小鼠的前列腺湿质量及湿质量系数、前列腺干质量及干质量系数 ($P < 0.05, 0.01$)。结果见表 3。己烯雌酚对小鼠前列腺增生模型亦有非常显著的治疗作用 ($P < 0.01$)。

3 讨论

翁沥通胶囊临床成人日用量 2.4 g, 折合生药 10.86 g, 按人体质量 60 kg 计算约为 0.18 g/kg。按照人与小鼠的体表面积折算, 小鼠每日 ig 1.89 g/kg 相当于临床成人日用量。为了与临床剂量相

对应,本研究选用翁沥通胶囊 A 和 B 的剂量范围为 0.3~4.8 g/kg。

本实验采用翁沥通胶囊的两种配方,即不添加铜绿的翁沥通胶囊(A药)和翁沥通胶囊原处方(B药),分析了铜绿在翁沥通胶囊镇痛、抗炎及治疗前列腺增生功效中的作用。结果表明,在小鼠醋酸扭体模型中 A 药和 B 药都能明显减少小鼠的扭体次数,而且两药的作用强度无明显差别。这一实验结果证明,去除铜绿后不影响翁沥通胶囊处方中其他药物对炎性疼痛的抑制作用,即翁沥通胶囊的镇痛作用与方剂中的铜绿无关。在小鼠耳片二甲苯炎症模型中,翁沥通胶囊原处方(B药)在 1.2、2.4 及 4.8 g/kg 剂量时均明显减轻小鼠耳片的肿胀度,有明显的抗炎作用;而去除铜绿的 A 药仅在 2.4 g/kg 剂量时才表现出明显的抗炎作用,证明铜绿明显增强了翁沥通胶囊中其他药物的抗炎效果。

对于丙酸睾酮诱发的前列腺增生模型小鼠,翁沥通胶囊原处方(B药)在 0.3、1.2 g/kg 剂量时均能显著降低小鼠的前列腺湿质量及湿质量系数、前列腺干质量及干质量系数。去除铜绿的翁沥通胶囊(A药)在 1.2 g/kg 剂量下仅显著降低模型小鼠的前列腺湿质量、湿质量系数及干质量;在 0.3 g/kg 剂量下仅显著降低小鼠的前列腺干质量;说明去除铜绿后,其他药味组方仍然具有抗前列腺增生功效,但是作用较原方剂明显减弱。单独使用铜绿亦能显著降低小鼠的前列腺湿质量及湿质量系数、前列腺干质量及干质量系数,说明铜绿本身在较高剂量时即有抗前列腺增生的作用。铜绿的主要成分为含水碱式碳酸铜或醋酸铜,作为“以毒攻毒”类药物用于外科疮伤和恶性肿瘤的治疗已有很多年的历史,小鼠 iv 铜绿的 LD₅₀ 为 1.47 g/kg;据文献记载临床成人日服用铜绿的剂量为 0.5~1.0 g^[14]。翁沥通胶囊原方剂中铜绿的量较少,临床成人日服用量为 60 mg。按照人与小鼠的体表面积折算,本研究中所用铜绿的剂量约为翁沥通胶囊临床成人剂量的 10 倍,约为文献记载临床最低剂量(0.5 g)的 1.3 倍。

本研究结果证实,铜绿本身在临床剂量下具有抗实验性前列腺增生的作用;同时,翁沥通胶囊中所含的铜绿能增强方剂中其他药物抗前列腺增生的功效。

上述研究结果表明,铜绿在翁沥通胶囊的组方中,对于该方剂的抗炎和抗前列腺增生功效发挥重要作用;去除方剂中的铜绿将会明显降低翁沥通胶囊的抗炎作用和抗前列腺增生作用,但不影响翁沥通胶囊的镇痛作用。

参考文献:

- [1] Caine M, Pfau A, Perlberg S. The use of alpha-adrenergic blockers in benign prostatic obstruction [J]. *Br J Urol*, 1976, 48(4): 255-263
- [2] 杨必成, 杨义芳. 治疗良性前列腺增生的天然药物研究进展 [J]. *中草药*, 2009, 40(12): 2000-2005
- [3] Szoke I, Torok L, Dosa E, *et al.* The possible role of anaerobic bacteria in chronic prostatitis [J]. *Int J Androl*, 1998, 21(3): 163-168
- [4] Buck A C. Phytotherapy for prostate [J]. *Br J Urol*, 1996, 78(3): 325-336
- [5] 吴天鹏, 吴荣杨, 张孝斌, 等. 中药翁沥通治疗慢性前列腺炎疗效观察 [J]. *临床泌尿外科杂志*, 2005, 20(7): 426-427
- [6] 徐 罡, 丁 强, 高小峰, 等. 翁沥通治疗慢性前列腺炎: 多中心随机双盲安慰剂对照试验 [J]. *中华泌尿外科杂志*, 2005, 26(11): 781
- [7] 陈 刚, 薛 蔚, 吕坚伟. 翁沥通胶囊治疗慢性非细菌性前列腺炎 83 例分析 [J]. *中国男科学杂志*, 2002, 16(1): 47-48
- [8] 周忠民, 杨纪华, 高伟兴. 翁沥通胶囊治疗慢性骨盆疼痛综合征 [J]. *华北煤炭医学院学报*, 2003, 5(4): 431-432
- [9] 卢海刚, 吴敬敏, 赵 丁, 等. 翁沥通血清对 α_1 -受体激动剂诱发血管收缩的影响 [J]. *中国中药杂志*, 2004, 29(9): 920-921
- [10] 朱忠宁, 卢海刚, 马士平, 等. 翁沥通胶囊的药理作用研究 [J]. *中国男科学杂志*, 2004, 18(4): 43-45
- [11] 黄国健, 杜浩萍, 徐 梅, 等. 铜绿主要成分醋酸铜的抗肝癌作用及对肾功能、外周血影响的实验研究 [J]. *中国中药信息杂志*, 1996, 3(5): 24-26
- [12] 徐叔云, 卞如濂, 陈 修. 药理实验方法学 [M]. 第 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 2003
- [13] 邓虹珠, 张次慧, 程永华, 等. 消癥灵对小鼠实验性前列腺增生等的影响 [J]. *中国中药杂志*, 1989, 14(7): 44-47
- [14] 高天爱. 矿物药及其应用 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 1997, 53