

乳舒片对大鼠乳腺增生及激素分泌的影响

刘 静^{1,2}, 胡金芳^{1,2}, 郭传敏¹, 申秀萍¹

1 天津药物研究院, 天津 300193

2 天津中医药大学 中药学院, 天津 300193

摘 要 目的: 研究乳舒片对大鼠乳腺增生及激素分泌的影响。方法: 大鼠隔日 ip 苯甲酸雌二醇, 连续 6 周, 复制大鼠乳腺增生模型。应用乳舒片(高、中、低 3 个剂量组)处理模型大鼠 4 周, 测定第 1、2 对乳头高度及直径, 采血测定血清中雌激素和孕激素水平, 取胸前第 1、2 对乳房乳腺、胸腺、脾脏、子宫卵巢称重, 计算脏器系数; 并将乳腺、子宫及卵巢置于 10% 甲醛溶液中固定, 做病理组织检查。结果: 乳舒片可改善乳腺增生大鼠乳腺的组织形态学结构, 缩小乳头大小和乳腺体积, 减少乳腺小叶腺泡数、腺泡腔、分泌物, 并可使血清雌激素水平降低 ($P < 0.01$)。结论: 乳舒片可能通过调节乳腺增生大鼠的性激素水平, 改善增生乳腺的形态学变化而有效地对抗雌激素引起的大鼠乳腺增生。

关键词 乳舒片; 乳腺增生; 雌激素

中图分类号: R982

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376(2009)02-0096-05

Effect of Rushu Tablet on hyperplasia of mammary glands and hormones in rats

LIU Jing^{1,2*}, HU Jin-fang^{1,2}, GUO Chuan-min¹, SHEN Xiu-ping¹

1 Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China;

2 Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China

Abstract **Objective:** To study the effects of Rushu Tablet on estrogen, progesterone and pathological change of mammary tissue in hyperplasia of mammary gland and hormone of rats. **Methods:** The hyperplasia of mammary gland model was induced by Estradiol benzoate intraperitoneal injection in SD female rats once every two days for six weeks. The model rats were treated with low, middle, and high dosages of Rushu Tablet, respectively. To kill all rats after 4 weeks, determinate the level of estrogen, weight organs, and organ coefficient, and observe the tissue of mammary glands. **Results:** Rushu Tablet could be used for improving the morphological structure of mammary, shortening the papilla and lobule of mammary gland size, diminishing alveoli, Acinar cavity and secretion, reducing the level of estrogen in hyperplasia mammary gland rats ($P < 0.05$). **Conclusion:** Rushu Tablet could inhibit mammary gland hyperplasia whose mechanism may base on the regulating of hormone in hyperplasia of mammary gland rats.

Key words Rushu Tablet; hyperplasia of mammary gland; estrogen

乳腺增生病又称乳腺结构不良, 是乳腺主质和间质不同程度地增生与复旧不全所致的乳腺结构在数量和形态上的异常, 既非炎症, 也非肿瘤。中医称之为“乳癖”, 认为其病因多与情志相关, 其次为饮食、劳倦内伤。病性属本虚标实, 发病之标为肝气郁结、痰凝血瘀, 发病之本为冲任失调^[1]。乳舒片由柴胡、当归等药味组成, 具有疏肝解郁、化痰散结、活血通络、调理冲任的作用, 用于乳腺增生疾病的治疗。本研究参考部分文献建立乳腺增生模

型^[2~3], 观察其对模型大鼠的影响, 探讨其作用机制。

1 试验材料

1.1 试验动物

Wistar 大鼠, 雌雄各半, 体质量(200±20)g, 清洁级, 由天津药物研究院动物室生产提供, 合格证号: W-J 津实动质 R 准字 001 号。饲养在有中央空调的观察室(津实设施准第 012 号, 符合屏障级标准)中, 喂饲鼠专用全价营养块料(天津市华

荣实验动物科技有限公司生产), 饮自来水。

1.2 药品与试剂

乳舒片药粉, 由天津药物研究院提供; 乳块消片, 西安碑林药业股份有限公司, 市售; 苯甲酸雌二醇注射液, 天津金耀氨基酸有限公司生产; 雌二醇 (E_2)、孕酮 (P)、泌乳素 (PRL)、促黄体生成素 (LH)、促卵泡成熟激素 (FSH)、睾酮 (T) 放免试剂盒: 天津九鼎医学生物工程有限公司。

1.3 仪器

G & G 电子天平, 美国双杰兄弟 (集团) 有限公司生产; 游标卡尺; PB203-N 电子天平, Mettler-Toledo Group 生产。

2 方法

2.1 大鼠乳腺增生模型的建立

试验选用 Wistar 雌性成年大鼠 60 只, 除对照组 10 只外, 其余大鼠隔日 ip 苯甲酸雌二醇注射液 0.6 mg/kg, 对照组每日 ip 同体积生理盐水, 连续造模 6 周。

2.2 分组与给药

造模结束后, 模型大鼠随机分为 5 组, 分别为模型组, 乳块消组, 乳舒片高、中、低 3 个剂量组。每组 10 只。各组每日 ig 给药 1 次, 连续给予 4 周, 对照组及模型组 ig 给予同体积蒸馏水。其中乳块消片给药剂量为 6 片/kg, 乳舒片高、中、低剂量组给药剂量分别为 5、2.5、1.25 g 生药/kg。

2.3 观察指标

试验结束前 1 d, 用精密卡尺测量各组大鼠乳头直径及长度, 计算乳头体积, 作为乳头肿胀度。于末次给药后 2 h, 将大鼠称重, 记录体重后眼底静脉丛取血, 3 000 r/min 离心, 分离血清, 用雌二醇、孕酮、泌乳素、促黄体生成素、促卵泡成熟

激素及睾酮放免试剂盒测定血清中雌二醇、孕酮、泌乳素、促黄体生成素、促卵泡成熟激素及睾酮含量。处死大鼠, 取胸前第 1、2 对乳房乳腺、胸腺、脾脏、子宫卵巢称重, 计算脏器系数; 并将乳腺置于 10% 甲醛溶液中固定, 做病理组织检查。

2.4 数据处理

所有实验数据结果均以 ($\bar{x} \pm s$) 表示。采用统计软件 SPSS11.5 进行 t 检验。

3 结果

3.1 对模型大鼠乳头肿胀度的影响

本实验模型组大鼠与对照组比较, 乳头整体明显增大, 乳头竖起, 较坚实, 充血, 乳头直径增大, 重量增加, 同时子宫卵巢系数显著增加; 乳舒片组大鼠与模型组比较, 乳头直径及高度显著减小, 乳腺重量明显减轻, 子宫卵巢系数显著减小。结果见表 1~3。

3.2 对模型大鼠性激素水平的影响

由试验结果可知, 与对照组比较, 模型组大鼠血清雌激素水平显著升高, 而孕激素、泌乳素、睾酮、促黄体生成素等其它激素无显著性变化; 乳舒片组大鼠血清雌激素水平显著降低, 孕激素、泌乳素、睾酮、促黄体生成素等激素则无显著性影响。结果见表 4、5。

3.3 对模型大鼠乳腺组织形态的影响

与对照组比较, 模型组大鼠乳腺导管上皮细胞增生明显, 管腔明显扩张, 有分泌物, 小叶明显增多, 腺泡增生明显; 乳舒片组大鼠小叶增大不明显, 腺泡腔和腺导管腔少数扩张, 分泌物减少。对各组动物乳腺增生、扩张、腔内分泌物、上皮增生程度作半定量等级, 划分, “+++” 为高度变化; “++” 为中度变化; “+” 为轻度变化; “-” 为阴性。结果见表 6 及图 1。

表 1 乳舒片对模型大鼠乳头直径、长度和体积的影响 ($\bar{x} \pm s, n=10$)

Table 1 Effect of Rushu Tablet on diamiter, a length and volum of nipple in model rats ($\bar{x} \pm s, n=10$)

组别	剂量/ ($g \cdot kg^{-1}$)	乳头直径/cm	乳头长度/cm	乳头体积/ mm^3
对照组	—	0.08±0.02	0.13±0.02	0.065±0.026
模型组	—	0.12±0.02 ^{△△}	0.22±0.03 ^{△△}	0.269±0.104 ^{△△△}
乳块消组	6 片· kg^{-1}	0.10±0.02 ^{***}	0.18±0.04 ^{***}	0.154±0.071 ^{***}
乳舒片组	5	0.08±0.02 ^{***}	0.16±0.04 ^{***}	0.099±0.063 ^{***}
	2.5	0.10±0.01 ^{***}	0.18±0.03 ^{***}	0.145±0.051 ^{***}
	1.25	0.10±0.01 ^{***}	0.19±0.03 ^{***}	0.175±0.059 ^{***}

模型组与对照组比较: [△] $P<0.01$, ^{△△} $P<0.001$; 给药组与模型组比较: ^{**} $P<0.001$

[△] $P<0.01$, ^{△△} $P<0.001$ vs model and control groups;

^{***} $P<0.001$ vs administrated and model groups

表 2 乳舒片对模型大鼠乳腺质量的影响 ($\bar{x} \pm s, n=10$)Table 2 Effect of Rushu Tablet on weight of nipple in model rats ($\bar{x} \pm s, n=10$)

组别	剂量/ ($\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$)	乳腺质量/g	乳腺系数/ ($\text{mg} \cdot \text{g}^{-1}$)
对照组	—	0.157 ± 0.071	0.651 ± 0.316
模型组	—	$0.436 \pm 0.138^{\Delta\Delta\Delta}$	$1.944 \pm 0.642^{\Delta\Delta\Delta}$
乳块消组	$6 \text{ 片} \cdot \text{kg}^{-1}$	$0.253 \pm 0.084^{**}$	$0.999 \pm 0.301^{**}$
乳舒片组	5	$0.189 \pm 0.048^{***}$	$0.765 \pm 0.169^{***}$
	2.5	$0.214 \pm 0.042^{***}$	$0.871 \pm 0.192^{***}$
	1.25	$0.236 \pm 0.035^{**}$	$1.009 \pm 0.171^{**}$

模型组与对照组比较: $\Delta\Delta\Delta P < 0.001$; 给药组与模型组比较: $^{**}P < 0.01$, $^{***}P < 0.001$ $\Delta\Delta\Delta P < 0.001$ vs model and control groups; $^{**}P < 0.01$, $^{***}P < 0.001$ vs administrated and model group表 3 乳舒片对模型大鼠子宫卵巢系数的影响 ($\bar{x} \pm s, n=10$)Table 3 Effect of Rushu Tablet on coefficient of ovary and uterus device in model rats ($\bar{x} \pm s, n=10$)

组别	剂量/ ($\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$)	子宫卵巢系数/ ($\text{mg} \cdot \text{g}^{-1}$)
对照组	—	2.858 ± 1.288
模型组	—	$4.492 \pm 1.644^{\Delta}$
乳块消组	$6 \text{ 片} \cdot \text{kg}^{-1}$	$3.073 \pm 0.664^{*}$
乳舒片组	5	$2.979 \pm 0.578^{*}$
	2.5	$3.154 \pm 0.547^{*}$
	1.25	3.292 ± 0.585

模型组与对照组比较: $\Delta P < 0.05$; 给药组与模型组比较: $^{*}P < 0.05$ $\Delta P < 0.05$ vs model and control groups; $^{*}P < 0.05$ vs administrated and model groups表 4 乳舒片对 E_2 、T、PRL、P 水平的影响 ($\bar{x} \pm s, n=10$)Table 4 Effect of Rushu Tablet on levels of E_2 , T, PRL, and P ($\bar{x} \pm s, n=10$)

组别	剂量/ ($\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$)	雌二醇含量 / ($\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$)	睾酮含量 / ($\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$)	泌乳素含量 / ($\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)	孕酮含量 / ($\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)
对照组	—	13.36 ± 5.95	342.40 ± 184.05	12.25 ± 4.95	26.56 ± 9.75
模型组	—	$65.84 \pm 33.96^{\Delta\Delta\Delta}$	$167.30 \pm 48.42^{\Delta}$	13.10 ± 5.79	28.44 ± 10.40
乳块消组	$6 \text{ 片} \cdot \text{kg}^{-1}$	$30.93 \pm 15.96^{*}$	132.15 ± 27.04	13.16 ± 5.00	19.19 ± 10.13
乳舒片组	5	$25.11 \pm 10.48^{**}$	167.96 ± 61.04	11.31 ± 5.25	20.86 ± 13.55
	2.5	$28.26 \pm 14.81^{**}$	131.90 ± 38.74	12.03 ± 6.25	16.90 ± 12.37
	1.25	40.52 ± 17.51	146.63 ± 41.06	12.72 ± 4.81	23.59 ± 9.41

模型组与对照组比较: $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta\Delta P < 0.001$; 给药组与模型组比较: $^{*}P < 0.05$, $^{**}P < 0.01$ $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta\Delta P < 0.001$ vs model and control groups; $^{*}P < 0.05$, $^{**}P < 0.01$ vs administrated and model groups表 5 乳舒片对 LH、FSH 水平的影响 ($\bar{x} \pm s, n=10$)Table 5 Effect of Rushu Tablet on levels of LH and FSH ($\bar{x} \pm s, n=10$)

组别	剂量/ ($\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$)	滤泡激素含量/ ($\text{IU} \cdot \text{L}^{-1}$)	黄体生成素含量/ ($\text{IU} \cdot \text{L}^{-1}$)
对照组	—	5.56 ± 2.10	7.90 ± 3.07
模型组	—	5.91 ± 2.10	7.87 ± 3.02
乳块消组	$6 \text{ 片} \cdot \text{kg}^{-1}$	6.34 ± 2.34	8.40 ± 3.36
乳舒片组	5	5.88 ± 2.09	7.53 ± 2.89
	2.5	5.42 ± 1.60	6.76 ± 1.90
	1.25	6.18 ± 2.21	8.83 ± 2.63

表 6 乳舒片对模型大鼠乳腺病理组织学的影响
Table 6 Effect of Rushu Tablet on histopathology of mammary in model rats

组别	小叶数/个	小叶腺泡数/个	腺泡扩张程度	导管数/个	导管扩张程度	腔内物		上皮增生		上皮萎缩	
						腔泡	导管	腔泡	导管	腔泡	导管
对照组	3~5	5~8	+	1~2	+	+	+	—	—	—	—
模型组	5~6	15~20	++	2~3	+	+	+	+++	+++	—	—
乳块消组	2~3	5~8	+	1~2	+	+	+	—	—	—	—
乳舒片低剂量组	2~3	4~5	+	1~2	+	+	+	—	—	—	—
乳舒片中剂量组	2~3	5~6	+	1~2	+	+	+	—	—	—	—
乳舒片高剂量组	5~6	5~7	++	2~3	+	+	+	+	+	—	—

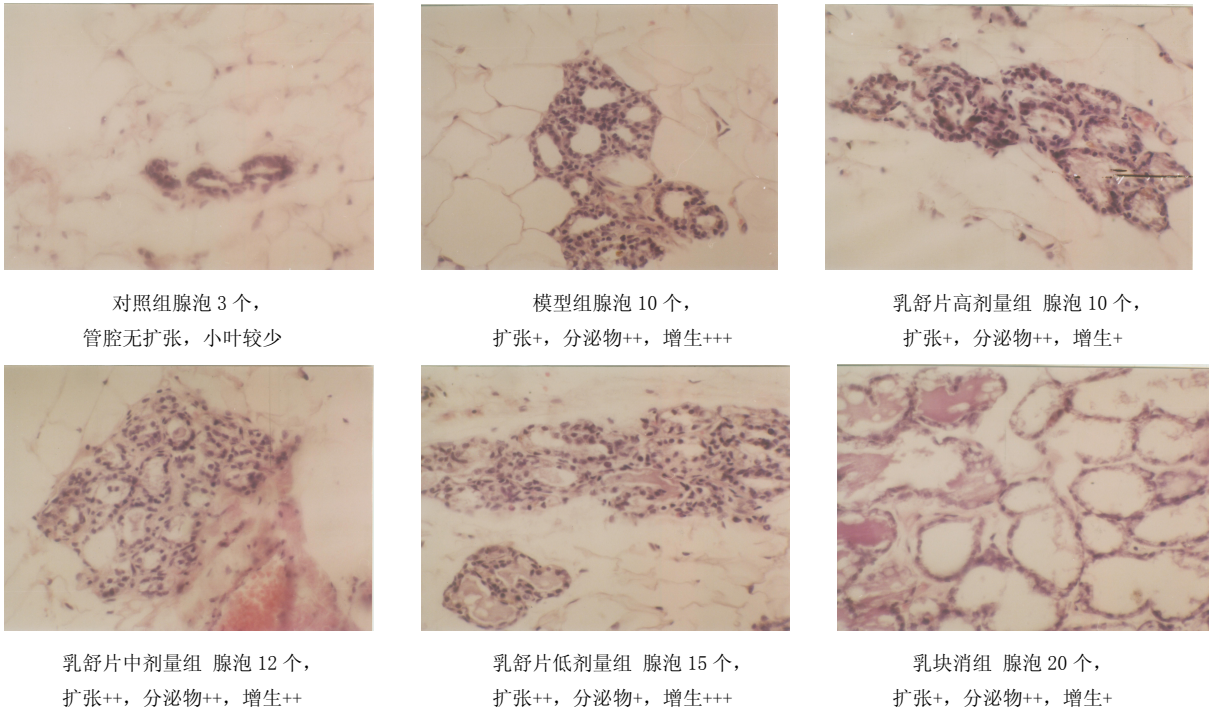


图 1 各组乳腺组织形态学改变
Fig. 1 Change of histomorphology of mammary in every groups of rats

4 讨论

中医认为乳腺增生主要为肝郁气滞，痰瘀郁结于经络，从而形成“乳癖”，其病机主要由于情志内伤，肝失疏泄，肝气郁结，乳络不畅，久之成核；或肝郁痰生，脉络阻滞，痰郁互生成核，肝肾阴虚火旺，乳络被灼，气血瘀滞，乳腺不通所致单侧或双侧乳房内发生大小不等的包块；冲脉隶属阳明而附于肝。经血下注，冲任不调，故乳房胀痛。中医治疗主要以活血化瘀，软坚散结为主。

现代医学认为内分泌紊乱是造成乳腺增生的主要原因；乳房是内分泌激素作用的靶器官，卵巢功

能失调后体内雌激素相对增多，黄体素分泌减少，使乳腺组织不断处于雌激素的刺激之中，不能由增殖转入复旧或复旧不全，久之导致乳腺组织增生。现代药理研究证明，柴胡可促进雌激素在肝脏的代谢，有效消除或缓解主症；当归可改善机体血液循环，降低血液粘稠度，抑制组织内单胺氧化酶活力，抑制胶原纤维合成，从而促进乳腺增生之肿块及纤维吸收^[4~7]。乳舒片由柴胡、当归等药味组成，具有疏肝解郁，化痰散结，活血通络，调理冲任的作用，临床用于乳腺增生疾病的治疗。本实验结果表明，乳舒片可显著缩小乳腺增生模型大鼠的乳头直

径,降低乳头高度,显著抑制模型大鼠乳腺导管上皮细胞增生、管腔扩张,使小叶及腺泡数减少,间质出血、水肿减轻,对乳腺增生模型大鼠有显著的治疗作用,其治疗机制可能与乳舒片降低血清中雌二醇的水平,调节激素分泌失调有关。

参考文献:

- [1] 谢美清, 巩文娟, 郭宏伟. 逍遥散对乳腺增生病大鼠乳腺组织和雌孕激素的影响[J]. 广西中医药, 2008, 3(6): 50-52.
- [2] 余望贻, 姜海斌, 孟 琼, 等. 乳腺增生病动物模型的实验研究[J]. 中国实验动物学报, 2004, 12(4): 235-238.
- [3] 黄月玲, 文端成, 韦永芳, 等. 大鼠乳腺增生模型的建立[J]. 广东医学, 2002, 23(4): 362-363.
- [4] 李卫民, 李廷冠, 李敏江, 等. 乳腺康胶囊对乳腺增生大鼠组织和性激素的影响[J]. 中成药, 2003, 25(10): 817-819.
- [5] 杜红光, 谢 黛. 柴胡疏肝汤对实验性乳腺增生大鼠的治疗作用[J]. 海峡药学, 2008, 2(6): 42-44.
- [6] 李朝平, 刘迎萍. 通乳散癖汤对乳腺增生病模型大鼠的影响[J]. 中国中医药信息杂志, 2008, 15(12): 34-36.
- [7] 周 会, 龙子江, 陈 明, 等. 抗乳增片对乳腺增生模型大鼠乳腺组织的影响[J]. 中成药, 2008, 30(10): 1536-1538.

《中草药》、《中国药学杂志》及陈新谦、陈常青 荣获“新中国 60 年有影响力的期刊及期刊人”

为纪念新中国诞辰 60 周年,表彰和鼓励对期刊事业做出重要贡献的期刊和期刊工作者,总结经验,促进期刊行业健康发展,中国期刊协会、中国出版科学研究所联合举办了“新中国 60 年有影响力的期刊及期刊人”推选活动。经过各地、各行业期刊协会和专家评审委员会的严格评审,中国药学会主办期刊《中草药》、《中国药学杂志》及《中国药学杂志》副主编陈新谦编审、《中草药》杂志执行主编陈常青研究员分别荣获“新中国 60 年有影响力的期刊及期刊人”称号。

[本刊讯]