

桂枝茯苓胶囊对实验性大鼠前列腺增生的影响

刘春宇¹, 潘建新², 张克平², 韩峰², 顾振纶^{2*}

(1. 苏州大学医学院 药理学系, 江苏 苏州 215007; 2. 苏州大学医学院 药理教研室, 江苏 苏州 215007)

摘要:目的 观察桂枝茯苓胶囊对丙酸睾丸素致大鼠前列腺增生症的影响。方法 大鼠去睾丸 7 d 后, sc 丙酸睾丸素 (3 mg/kg) 建立大鼠前列腺增生症病理模型, 同时连续 ig 桂枝茯苓胶囊 (2.16、1.08、0.54 g/kg) 30 d, 末次给药后 1 h, 处死动物, 取前列腺称质量, 测定体积并进行病理学检查。结果 桂枝茯苓胶囊给药组大鼠前列腺质量和体积均低于模型组 ($P < 0.05, 0.01$); 病理镜检显示桂枝茯苓胶囊给药组前列腺腺腔组织扩张较轻, 且增生腺上皮高度较模型组低, 尤以大、中剂量组最为明显 ($P < 0.05, 0.01$)。结论 桂枝茯苓胶囊可明显抑制大鼠前列腺组织增生。

关键词: 桂枝茯苓胶囊; 丙酸睾丸素; 前列腺增生症

中图分类号: R285.51 文献标识码: A 文章编号: 0253-2670(2004)09-1027-03

Effects of Guizhi Fuling Capsule on prostatic hyperplasia in experimental rats

LIU Chun-yu¹, PAN Jian-xin², ZHANG Ke-ping², HAN Feng², GU Zhen-lun²

(1. Department of Pharmacy; 2. Department of Pharmacology, Medical College of Suzhou University, Suzhou 215007, China)

Abstract: **Object** To observe the effect of Guizhi Fuling Capsule (GFC) on prostatic hyperplasia in rats induced by testosterone propionate. **Methods** Seven days after the male rats were castrated, testosterone propionate (3 mg/kg) was sc injected in rats. Meanwhile, the rats were administered GFC (2.16, 1.08, 0.54 g/kg) once a day, and the treatment continued for 30 d. An hour after the final administration, the rats were put to death, and the weight and volume of prostates were measured. The construction of prostate cells was also observed under light microscope. **Results** In the GFC group, the weight and volume of prostate was significantly decreased compared with that in the model group ($P < 0.05, 0.01$). The atrophy of the prostatic gland was found under the microscope in the GFC group ($P < 0.05, 0.01$). The epithelial cell height was lower than model group, with the significance of large and middle dose groups. **Conclusion** GFC can inhibit prostatic hyperplasia in rats significantly.

Key words: Guizhi Fuling Capsule (GFC); testosterone propionate; prostatic hyperplasia

良性前列腺增生症 (benign prostatic hyperplasia, BPH) 是中老年男性常见病之一, 发病率占老年男性的 70% ~ 75%^[1]。随着我国人口结构日趋老龄化, 前列腺增生将困扰着越来越多的中老年人。因此, 研究开发治疗前列腺增生的有效药物, 是目前医药界当务之急。桂枝茯苓胶囊是以活血化瘀治则为主, 以桂枝、茯苓、牡丹皮及白芍等中药组方的治疗慢性前列腺增生的方剂。本实验观察桂枝茯苓胶囊对大鼠前列腺增生的影响。

1 材料与方法

1.1 材料: 桂枝茯苓胶囊浸膏粉, 棕褐色粉末, 含生药 3.87 g/g (江苏省康缘药业有限责任公司提供, 批号 020420); 前列康片 (浙江康恩贝制药有限公

司产品, 批号 020115); 丙酸睾丸素 (上海第九制药厂生产, 规格 25 mg/mL, 批号 020506), 临用时用橄榄油稀释成 10 mg/mL。

1.2 动物: SD 大鼠, 雄性, 60 只, 体重 (237.9 ± 30.1) g, 由苏州大学实验动物中心提供, 实验动物生产许可证号: SCXK (苏) 2002-0021; 实验动物使用许可证号: SYXK (苏) 2002-0078。

1.3 实验方法^[2]: 选用健康雄性 SD 大鼠 60 只, 随机取出 10 只作为正常组。另 50 只用 4% 水合氯醛麻醉, 无菌条件下摘除双侧睾丸, 缝合皮肤。1 周后, 将去睾丸大鼠随机分为 5 组, 每组 10 只, 分别为模型组、桂枝茯苓胶囊大、中、小剂量组 (分别相当于生药 2.16, 1.08, 0.54 g/kg)、阳性药对照组 (前列

* 收稿日期: 2003-11-25

作者简介: 刘春宇 (1961—), 女, 江苏人, 副教授, 主要从事中药有效成分及药理作用研究。

Tel: (0512) 65221518 E-mail: chunyu@public.sz.js.cn

康, 1.7 g/kg); 实验动物分笼饲养, 除正常组外, 其余大鼠每日 sc 丙酸睾丸素 3 mg/kg, 共 30 d, 各给药组同时 ig 相应药液, 正常组 ig 等体积水。于末次给药后 1 h 处死动物, 取前列腺各叶, 电子天平称湿质量, 容积法测前列腺体积, 取左右头叶称湿质量, 并在 37 ℃ 烘干后称干质量, 计算前列腺指数 (即每 100 g 体重的前列腺质量或体积)。取腹叶前列腺固定于 10% 福尔马林液中作常规石蜡切片, HE 染色镜检, 用显微测微尺测量腺腔直径和腺上皮高度, 每例随机测量 5 个腺腔, 取其平均值进行统计处理。

表 1 桂枝茯苓胶囊对前列腺增生大鼠前列腺质量及体积的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

Table 1 Effects of GFC on weight and volume of prostate in prostate hyperplasia rats ($\bar{x} \pm s$, $n= 10$)							
组 别	剂 量 $/(g \cdot kg^{-1})$	头叶湿质量/ $(mg \cdot 100 g^{-1})$		头叶干质量/ $(mg \cdot 100 g^{-1})$		腹叶湿质量	体积
		左	右	左	右	$/(mg \cdot 100 g^{-1})$	$/(cm^3 \cdot 100 g^{-1})$
正常	—	20.61 ± 5.41 ^{**}	24.76 ± 6.43 ^{**}	3.92 ± 0.86 ^{**}	4.76 ± 1.58 ^{* *}	111.18 ± 26.91 ^{**}	0.132 ± 0.017 ^{* *}
模型	—	69.34 ± 13.86	70.20 ± 11.98	13.00 ± 2.60	12.58 ± 3.23	270.11 ± 49.03	0.349 ± 0.058
桂枝茯苓胶囊	2.16	47.22 ± 8.76 ^{**}	48.77 ± 12.50 ^{**}	9.27 ± 2.44 ^{**}	9.31 ± 2.01 [*]	170.40 ± 42.10 ^{**}	0.187 ± 0.093 ^{* *}
	1.08	51.04 ± 8.13 ^{**}	54.15 ± 6.90 ^{**}	9.83 ± 1.63 ^{**}	9.69 ± 1.55 [*]	204.02 ± 34.70 ^{**}	0.262 ± 0.040 ^{* *}
	0.54	49.97 ± 11.46 ^{**}	50.59 ± 12.06 ^{**}	9.29 ± 1.50 ^{**}	9.58 ± 1.74 [*]	265.49 ± 84.80	0.307 ± 0.087
前列康	1.70	45.58 ± 8.10 ^{**}	46.96 ± 8.23 ^{**}	9.13 ± 2.25 ^{**}	9.35 ± 1.96 [*]	177.94 ± 26.00 ^{**}	0.236 ± 0.014 ^{* *}

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

腺腔无扩张, 腺上皮呈单层柱状, 腺体间可见间质。模型组腺体排列紊乱, 上皮细胞数目增加, 多呈高柱状, 腺上皮高度增加, 形成乳头状突入腺腔内, 腺腔明显扩张, 内可见分泌物。桂枝茯苓胶囊中、大剂量组腺腔扩张不明显, 增生腺上皮细胞数目明显少于模型组, 且低柱状上皮多见, 部分趋于恢复正常, 腺腔直径与腺上皮高度同模型组相比, 差异非常显著 ($P < 0.05, 0.01$)。桂枝茯苓胶囊小剂量组腺体排列略为紧密, 腺腔内可见乳头状增生, 结果见表 2 与图 1。

表 2 桂枝茯苓胶囊对大鼠前列腺腺腔直径和腺上皮高度的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

组别	剂量/ $(g \cdot kg^{-1})$	腺腔直径/ μm	腺上皮高度/ μm
正常	—	171.0 ± 34.14**	16.9 ± 2.23**
模型	—	287.0 ± 51.43	27.3 ± 3.65
桂枝茯苓胶囊	2.16	231.0 ± 41.22*	21.3 ± 3.27**
	1.08	243.0 ± 34.98*	23.0 ± 4.06*
	0.54	254.0 ± 39.21	24.9 ± 4.84
前列腺康	1.70	239.0 ± 32.81*	22.5 ± 4.35*

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

3 讨论

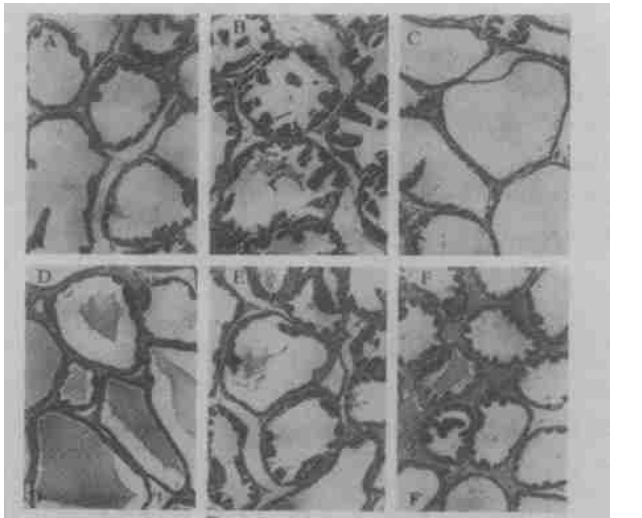
前列腺增生的生化机制目前尚不十分明确, 一般认为主要有 3 条途径: ① 雄激素途径: 雄激素睾酮 (T) 和双氢睾酮 (DHT) 作用于前列腺基质和

1.4 统计学处理: 数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 SPSS 10.0 统计程序进行单因素方差分析, 组间采用 Dunnett 方法比较。

2 结果

2.1 对大鼠前列腺质量和体积的影响: 桂枝茯苓胶囊各剂量组与模型组相比, 可明显减轻大鼠前列腺头叶干、湿质量, 减轻腹叶湿质量, 减小前列腺体积。尤以桂枝茯苓胶囊大、中剂量组效果最为明显, 差异非常显著 ($P < 0.01$), 见表 1。

2.2 病理镜检结果: 正常组前列腺腺体排列整齐,



A—正常组 B—模型组 C—前列康片组
D~F—桂枝茯苓胶囊 (0.54、1.08、2.16 g/kg) 组
A—normal group B—model group C—Qianlietang Tablet group
D—F—GFC (0.54, 1.08, 2.16 g/kg) group

图 1 桂枝茯苓胶囊对前列腺增生大鼠前列腺病理变化的影响

Fig. 1 Effects of GFC on pathological changes of prostate in prostate hyperplasia rats

上皮细胞, 产生生长因子, 引起腺体增生。④ 雌激素途径: 雌激素作用于前列腺间质成纤维细胞、基底上皮细胞, 产生角质生长因子 (EGF) 和碱性成纤维细胞生长因子 (bFGF) 及其受体, 同时增加雄性激

素受体 (AR) 数量及对雄激素刺激的敏感性, 促进激发 BPH。^{〔4〕}生长因子途径: 雄激素和雌激素的作用都通过介导多种类的多肽生长因子来实现, 生长因子有正调控因子和负调控因子, 一旦分泌失调, 正性因子增多, 负性因子减少, 则细胞增殖快于细胞凋亡, 导致前列腺增生^{〔3〕}。

国内研究前列腺增生的动物模型多数采用激素法。雄激素维持前列腺细胞生长平衡是通过刺激细胞增长(激动效应)和抑制细胞死亡(拮抗效应)来完成的^{〔4〕}。雄激素在细胞凋亡中的作用, 至今已被定位为生存信号和死亡抑制因子之一。由于前列腺形态和机能的维持依赖于雄激素, 故去睾丸后可使前列腺迅速萎缩, 给予雄激素又可使之增生。本实验将去睾丸大鼠以 sc 丙酸睾丸素成功地造成前列腺增生动物模型。模型大鼠给予桂枝茯苓胶囊治疗 30 d

后, 与模型组相比, 明显减轻前列腺质量, 减小前列腺体积。病理结果表明桂枝茯苓胶囊组与模型组相比, 腺腔组织扩张较轻, 增生腺上皮细胞数目也较少, 腺腔直径缩小, 腺上皮高度明显降低, 差异非常显著 ($P < 0.05, 0.01$)。实验结果提示, 桂枝茯苓胶囊可抑制大鼠前列腺增生, 其作用机制有待进一步研究。

References:

- [1] Pan L F, Gao J, Zhang L. Treatment of Qianlieheji on prostate hyperplasia in 50 patients [J]. *J Anhui Coll Tradit Chin Med* (安徽中医学院学报), 1997, 16(1): 28.
- [2] Zhang X M, Li N, Wang X Y, et al. Studies on the effect and mechanism of Qianlietai on BPH rats [J]. *J Taishan Med Coll* (泰山医学院学报), 2001, 22(4): 288-290.
- [3] Wu G X, Lin Y X, Ou M R, et al. An experimental study (I) on the inhibition of prostatic hyperplasia with extract of seeds of *Brassica alba* [J]. *China J Chin Mater Med* (中国中药杂志), 2002, 27(10): 766-768.
- [4] Thompson C B. Apoptosis in the pathogenesis and treatment of disease [J]. *Science*, 1995, 267: 1456-1462.

野罂粟碱对福尔马林致痛反应的镇痛作用及其机制

佟继铭¹, 李兰芳², 宋成军^{1*}

(1. 承德医学院中药研究所, 河北 承德 067000; 2. 河北省医学科学院, 河北 石家庄 050021)

野罂粟 *Papaver nudicaule* L. 是一种具有镇痛和止咳作用的中药。本研究室前期研究证明, 从野罂粟中提取的总生物碱具有显著的镇痛、止咳、平喘^{〔1~3〕}和抗炎作用。野罂粟碱 (nudicauline, Nu) 是从野罂粟总碱中分离出的一种生物碱。本实验通过小鼠福尔马林致痛模型, 对 Nu 的镇痛作用及其机制进行了研究。

1 材料

1.1 药品: 野罂粟碱 (Nu, 纯度 90.18%), 由承德医学院中药研究所植化研究室提供; 盐酸吗啡, 沈阳第一制药厂产品, 批号 980918。L-硝基精氨酸甲酯 (L-NAME), Sigma 公司产品, 批号 97H0245; 盐酸纳络酮, 北京四环制药厂产品, 批号 001123。

1.2 动物: 昆明种小鼠, 体重 20~22 g, 河北医科大学实验动物中心提供, 合格证号: 04056。

2 方法与结果

2.1 Nu 对福尔马林致痛反应的影响: 昆明种小鼠 50 只, 雌雄各半, 体重 (20±1) g, 随机分为 Nu

(2.5、5、10 mg/kg) 组, 吗啡 (5 mg/kg) 组和生理盐水对照组, 每组 10 只。各组 sc 给药后 30 min, 于小鼠右后足掌 sc 1% 福尔马林 20 μL, 分别记录注射后第 1 时相 (0~10 min) 及第 2 时相 (20~30 min) 的疼痛反应, 并按文献^{〔4〕}方法对痛反应进行评分。0 分: 行走自如; 1 分: 跛行, 不动时撑地; 2 分: 抬足; 3 分: 抖足或舔足。按下列公式计算评分值。

$$\text{评分值} = (0t_1 + 1t_2 + 2t_3 + 3t_4) / (t_1 + t_2 + t_3 + t_4)$$

t_1 、 t_2 、 t_3 、 t_4 分别为评分 0、1、2、3 分的持续时间

Nu 显著降低第 1 时相痛反应评分, 10 mg/kg Nu 也可降低第 2 时相的评分; 吗啡对两个时相的评分均有显著的抑制作用, 见表 1。

2.2 Nu 的镇痛作用与内啡肽系统的关系: 昆明种小鼠 50 只, 雌雄各半, 体重 (21±1) g, 随机分为 5 组, 分别为 Nu (10 mg/kg) 组、Nu (10 mg/kg) + 纳络酮 (4 mg/kg) 组、吗啡 5 mg/kg 组、吗啡 (5 mg/kg) + 纳络酮 (4 mg/kg) 组和生理盐水对照组, 每组 10 只, sc 纳络酮 20 min 后, 给药组 sc Nu

* 收稿日期: 2003-12-22

基金项目: 国家科技部重点科技项目 (96-901-10-60)

作者简介: 佟继铭 (1951—), 女 (满族), 河北省青龙满族自治县人, 教授, 硕士生导师, 现任承德医学院中药研究所 河北省中药研究与开发重点实验室药理毒理研究室主任, 研究方向为中药新药研究与开发。Tel: (0314) 2658216 E-mail: tongjiming@163.com