

蛹虫草菌丝体多糖对小鼠乳腺增生模型的影响

姚艳飞¹, 路秀丽², 王 莘^{1*}

1. 吉林农业大学生命科学学院, 吉林 长春 130118

2. 吉林农业大学食品科学与工程学院, 吉林 长春 130118

摘要: **目的** 观察蛹虫草菌丝体多糖对乳腺增生模型小鼠雌激素水平、免疫功能及病理形态改变的影响。**方法** 实验设对照组、模型组、蛹虫草菌丝体多糖组和乳康丸阳性对照组。采用苯甲酸雌二醇联合黄体酮制备小鼠乳腺增生模型。以放射免疫法检测小鼠血清雌二醇水平, 计算子宫指数, 观察小鼠免疫功能和病理形态。**结果** 与模型组比较, 蛹虫草菌丝体多糖能够显著降低乳腺增生小鼠血清雌二醇水平、子宫指数 ($P<0.05$), 明显增加单核-巨噬细胞廓清指数、吞噬指数及脾脏指数 ($P<0.05$), 乳腺腺泡和导管的增生在一定程度上减少。**结论** 蛹虫草菌丝体多糖能够调节乳腺增生小鼠雌激素分泌, 增强机体免疫能力, 且有效抑制小鼠乳腺腺泡和导管的扩张及增生。

关键词: 蛹虫草; 菌丝体多糖; 乳腺增生; 雌二醇; 免疫功能

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2011)09-1796-03

Effect of *Cordyceps militaris* mycelium polysaccharides on cyclomastopathy of mice

YAO Yan-fei¹, LU Xiu-li², WANG Xin¹

1. College of Life Sciences, Jilin Agricultural University, Changchun 130118, China

2. College of Food Science and Engineering, Jilin Agricultural University, Changchun 130118, China

Key words: *Cordyceps militaris* (L.) Link; mycelium polysaccharides; cyclomastopathy; estradiol; immune function

乳腺增生是以腺泡上皮、导管上皮以及纤维结缔组织等增生为主要病理变化的乳腺疾病^[1], 是女性最常见的乳腺疾病。目前现代医学多以内分泌药物为该病主要治疗手段, 效果虽好, 但均存在一定的不良反应。真菌多糖以其多种生物活性、低不良反应等特点引起人们广泛关注, 成为最具开发前景的药品新资源之一。蛹虫草 *Cordyceps militaris* (L.) Link 又名北冬虫夏草、蛹草, 性味甘平, 益肺肾、补精髓、止血化痰, 是一种药食兼用的名贵中药^[1]。研究表明, 蛹虫草含有虫草酸、虫草素、多糖及腺苷等有效成分, 其中蛹虫草多糖具有多种生物活性和药理作用, 如调血脂、抗肿瘤、抗炎、抗衰老等^[2], 且对氢化可的松致小鼠肝脏损伤和肾损伤具有明显的保护作用^[3-4]。

目前有关蛹虫草菌丝体多糖对乳腺增生影响的研究尚未见报道。本实验通过观察乳腺增生模型小鼠雌激素水平及免疫功能的变化等, 研究蛹虫草菌

丝体多糖对小鼠乳腺增生的影响。

1 材料与方法

1.1 动物

健康雌性未孕昆明种小鼠, 体质量 18~22 g, 长春市生物制品研究所提供, 合格证号 2008-0005。

1.2 药品与试剂

蛹虫草菌丝体多糖, 吉林农业大学生物工程实验室提供, 质量分数为 59.78%; 黄体酮注射液 (10 mg/mL), 浙江仙琚制药股份有限公司产品, 批号 091206; 苯甲酸雌二醇注射液 (1 mg/mL), 天津金药氨基酸有限公司产品, 批号 0909281; 雌二醇放射免疫试剂盒, 北京莱雅生物科技有限公司提供; 乳康丸, 吉林吉春制药有限公司, 批号 090304。

1.3 仪器

Sn-695 型放射免疫计数器 (上海核所日环光电仪器有限公司), TDL-5 离心机 (上海安亭科学仪器厂), DHG-9073B5-III 电热恒温鼓风干燥箱

收稿日期: 2010-12-31

基金项目: 长春市科技局项目 (2008214)

作者简介: 姚艳飞 (1985—), 女, 硕士研究生, 研究方向为生物大分子的营养与代谢。Tel: 13699266279 E-mail: yanfei851001@126.com

*通讯作者 王 莘 E-mail: wangxin5853@126.com

(上海新苗医疗器械制造有限公司), AUY220 电子分析天平(上海天普仪器分析有限公司), DSY—2—4 孔水浴锅, 722E 型分光光度计(上海光谱仪器制造有限公司)。

1.4 乳腺增生模型的制备

小鼠 ip 给予苯甲酸雌二醇 0.8 mg/kg, 隔天注射, 共注射 10 次, 继而注射黄体酮 4 mg/kg, 隔天注射, 共注射 4 次。造模小鼠末次注射黄体酮 24 h 后, 随机选取小鼠, 取乳腺组织进行病理切片, 与正常小鼠乳腺切片比较, 确定造模是否成功^[5]。

1.5 分组与给药

从蛹虫草菌丝体多糖 100、150、250 mg/kg 剂量中筛选有效剂量, 结果表明 250 mg/kg 为有效剂量, 因此将该剂量作为本实验的给药剂量。

将 80 只小鼠随机分为对照组、模型组、乳康丸阳性对照组、蛹虫草菌丝体多糖组, 每组 20 只。除模型组外, 蛹虫草菌丝体多糖组每天 ig 蛹虫草菌丝体多糖 250 mg/kg, 乳康丸组每天 ig 乳康丸 210 mg/kg, 给药组均于小鼠造模完成后第 2 天起开始给药, 连续 25 d; 对照组每天 ig 生理盐水 0.5 mL。

1.6 检测指标

末次给药后 24 h, 每组 10 只小鼠眼眶取血, 4 ℃ 静置 30 min, 而后 3 000 r/min 离心 15 min, 用放免法测定血清雌二醇水平。取小鼠子宫, 称湿质量, 计算子宫指数。

子宫指数=子宫质量/体质量

末次给药后 2 h, 每组取另 10 只小鼠, 尾 iv 印度墨汁稀释液 10 mg/kg, 按文献方法操作^[6], 计算碳粒廓清指数及吞噬指数。

每组动物处死后取胸腺、脾脏, 称湿质量, 计算免疫器官指数。

免疫器官指数=免疫器官质量/体质量

1.7 病理学检查

各组小鼠给药完毕后, 随机选取小鼠, 取乳腺组织制作病理切片, 镜检(×100)。根据乳腺导管增生程度分级计算小鼠乳腺导管上皮增生率^[7]。

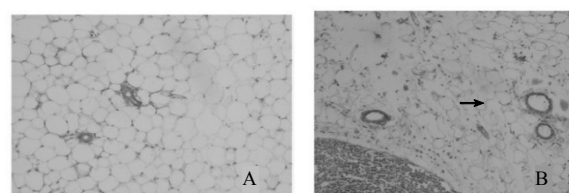
1.8 统计学方法

采用 SPSS 17.0 进行数据统计, 数据均采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 各组数据间的比较采用方差分析。

2 结果

2.1 病理学观察验证模型成功与否

模型组小鼠乳腺导管均出现明显扩张、增生及腔内出现黏液、结缔组织增生的症状, 见图 1。



A-正常小鼠乳腺切片 B-模型组小鼠乳腺切片
箭头所指为乳腺主要病理变化
A-biopsy of normal mice B-biopsy of model mice
Arrow sign marks main change of pathology

图 1 正常小鼠与乳腺增生模型小鼠乳腺切片病理学观察
Fig. 1 Pathology biopsy of normal and cyclomastopathy mice

2.2 对乳腺增生小鼠雌二醇水平与子宫指数的影响

由表 1 可见, 与对照组比较, 模型组小鼠血清雌二醇水平和子宫指数显著增加($P<0.05$)。与模型组比较, 蛹虫草菌丝体多糖组小鼠血清雌二醇水平及子宫指数明显降低($P<0.05$)。

表 1 蛹虫草菌丝体多糖对乳腺增生小鼠血清雌二醇水平及子宫指数的影响($\bar{x} \pm s, n=10$)

Table 1 Effect of *C. militaris* mycelium polysaccharides on content of serum estradiol and uterus index in cyclomastopathy mice ($\bar{x} \pm s, n=10$)

组别	剂量/ (mg·kg ⁻¹)	雌二醇/ (pg·mL ⁻¹)	子宫指数/%
对照	—	35.38 ± 4.52	0.208 ± 0.016
模型	—	75.50 ± 17.83 [#]	0.319 ± 0.078 [#]
蛹虫草菌丝体多糖	250	53.54 ± 5.43 [*]	0.252 ± 0.031 [*]
乳康丸	210	55.25 ± 7.31	0.238 ± 0.025

与对照组比较: [#] $P<0.05$; 与模型组比较: ^{*} $P<0.05$, 下表同

[#] $P<0.05$ vs control group; ^{*} $P<0.05$ vs model group, same as below

2.3 对乳腺增生小鼠免疫功能的影响

由表 2 可见, 与对照组比较, 模型组小鼠单核-巨噬细胞廓清指数和吞噬指数显著降低($P<0.05$)。与模型组比较, 蛹虫草菌丝体多糖组小鼠廓清指数、吞噬指数明显增加, 差异显著($P<0.05$)。与模型组比较, 蛹虫草菌丝体多糖组小鼠的脾脏指数显著增加($P<0.05$), 而胸腺指数无显著差异($P>0.05$)。

2.4 对乳腺增生小鼠乳腺病理学变化的影响

由表 3 可知, 与对照组比较, 模型组小鼠乳腺腺泡直径和数量明显增加($P<0.05$), 表明造模成功。与模型组比较, 蛹虫草菌丝体多糖组小鼠乳腺组织腺泡直径及数量显著降低($P<0.05$), 导管上皮增生率明显降低, 表明小鼠乳腺增生得到显著改善。

表 2 蛹虫草菌丝体多糖对乳腺增生小鼠免疫器官及免疫功能的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)Table 2 Effect of *C. militaris* mycelium polysaccharides on immune organ and immune function in cyclomastopathy mice ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组 别	剂量/(mg·kg ⁻¹)	廓清指数	吞噬指数	脾脏指数/%	胸腺指数/%
对照	—	0.03±0.02	5.07±0.35	0.531±0.072	0.298±0.621
模型	—	0.02±0.05 [#]	4.78±1.93 [#]	0.451±0.093 [#]	0.278±0.023 [#]
蛹虫草菌丝体多糖	250	0.05±0.07 [*]	6.03±0.74 [*]	0.661±0.061 [*]	0.334±0.029
乳康丸	210	0.04±0.01	5.57±0.28	0.632±0.053	0.367±0.351

表 3 蛹虫草菌丝体多糖对乳腺增生小鼠乳腺病理变化的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)Table 3 Effect of *C. militaris* mycelium polysaccharides on pathological change of mammary gland in cyclomastopathy mice ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组 别	剂量/(mg·kg ⁻¹)	乳腺腺泡直径/μm	乳腺腺泡数/个	导管上皮增生率/%
对照	—	20.80±3.46	5.07±1.09	0
模型	—	39.61±9.87 [#]	20.18±5.46 [#]	70.83
蛹虫草菌丝体多糖	250	34.40±2.91 [*]	13.09±6.00 [*]	2.75
乳康丸	210	33.62±8.90	11.36±2.01	1.25

3 讨论

乳腺增生与卵巢功能失调、内分泌紊乱有关,其中雌激素水平增高、孕激素水平相对较低是主要原因^[8]。本实验结果表明,在雌二醇诱发小鼠乳腺增生的同时,伴有子宫肿大、胸腺萎缩等脏器的变化。蛹虫草菌丝体多糖能够降低乳腺增生小鼠血清雌二醇水平以及子宫指数。有研究表明,蛹虫草能够明显提高生殖系统受损及正常大鼠的睾酮水平,且有明显促进雄激素分泌的作用^[9],这可能是在本实验中蛹虫草菌体多糖抑制雌二醇分泌及子宫肿大的机制。雌二醇还可以降低免疫器官淋巴细胞数量,降低天然杀伤细胞的活性,使机体出现免疫调节紊乱的情况。而多糖作为一种非特异免疫调节剂对网状内皮系统和巨噬细胞有显著的激活作用,还能促进淋巴细胞转化,这可能是在本实验中蛹虫草菌丝体多糖提高乳腺增生小鼠巨噬细胞吞噬功能和脾脏指数的作用机制。因此通过调整机体内分泌,提高机体免疫功能可能是蛹虫草菌体多糖对乳腺增生的作用机制之一。

综上所述,蛹虫草菌丝体多糖能够调节乳腺增生模型小鼠的雌激素水平及免疫功能,且能有效抑制小鼠乳腺腺泡和导管的扩张及增生。

参考文献

- [1] 施 英, 吴娱明, 廖森泰, 等. 蛹虫草药理作用研究进展 [J]. 广东蚕业, 2006, 40(3): 43-45.
- [2] 施明珠, 李有贵, 钟 石, 等. 蛹虫草醇提物对氢化可的松致小鼠肝损伤的保护作用 [J]. 中草药, 2009, 40(2): 262-265.
- [3] 王建芳, 杨春清. 蛹虫草有效成分及药理作用研究进展 [J]. 中医药信息, 2005, 22(5): 30-32.
- [4] 施明珠, 李有贵, 钟 石, 等. 北冬虫夏草对氢化可的松诱导的老龄小鼠肾损伤的保护作用 [J]. 现代药物与临床, 2009, 24(3): 160-163.
- [5] White R R, Halperin T J, Oison J, et al. Impact of core needle breast biopsy on the surgical management of mammographic abnormalities [J]. Ann Surg, 2001, 233(6): 769-777.
- [6] 陈 奇. 中药药理研究方法学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2006.
- [7] 李卫民, 谢美清, 李卫红, 等. 乳癖舒对乳腺增生大鼠的治疗作用 [J]. 北京中医药大学学报, 2009, 32(3): 188-190.
- [8] 朱文斌, 严天蔚, 王成鑫. 疏肝舒乳颗粒治疗乳腺增生症的影像学研究 [J]. 中国现代医学杂志, 2004, 14(8): 137-139.
- [9] 胡亚平. 功能性食药菌蛹虫草的开发技术研究 [D]. 长沙: 湖南农业大学, 2004.