

# 乳康方对乳腺增生大鼠雌孕激素紊乱的作用

宋易华,马云龙,葛建立

**摘要 目的:**观察乳康方对大鼠乳腺增生病性激素等相关指标的作用及机理。**方法:**采用苯甲酸雌二醇、黄体酮联合制成大鼠乳腺增生模型。随机分为正常对照组、模型对照组、乳癖消组、三苯氧胺组、乳康方低剂量组、乳康方高剂量组。治疗30 d后取大鼠乳腺组织做病理观察,并检测血清雌二醇(E<sub>2</sub>)、孕酮(P)、泌乳素(PRL)水平变化。**结果:**乳癖消组、三苯氧胺组、乳康方低剂量组、乳康方高剂量组与模型对照组比较均可显著降低血清E<sub>2</sub>、PRL含量( $P < 0.01$ ),P含量虽均有所升高但仅乳康方高剂量组与模型对照组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。**结论:**乳康方高剂量组可通过降低大鼠血液中E<sub>2</sub>、PRL含量,升高P的含量调整大鼠体内激素代谢紊乱水平,从而起到治疗作用。

**关键词:**乳康方;乳腺增生;雌二醇;孕酮;泌乳素

**中图分类号:**R285.5;Q95-33 **文献标识码:**A **文章编号:**1007-6948(2012)03-0258-03

doi:10.3969/j.issn.1007-6948.2012.03.012

**Effects of Rukangfang (乳康方) on Breast Hyperplasia in Rats** Song Yi-hua, Ma Yun-long, Ge Jian-li  
*Hospital of Traditional Chinese Medicine Hospital of Hebei, Shijiazhuang(050011), China*

**Abstract: Objective** To observe the effects of Rukangfang (乳康方) on breast hyperplasia in Rats.  
**Methods** The model that hyperplastic mammary of gland rats was built by injecting Extradose Benzoate and Progesterone. Sixty rats were randomly divided into normal control group, model group, and Rupixiao group, TAM group, high-dose Rukangfang group, low-dose Rukangfang group for 30 days. The breast tissue of Gland rats was observed in pathology and the levels of estradiol (E<sub>2</sub>), progesterone (P), prolactin (PRL) were tested.  
**Results** Comparing to model group, the Rupixiao group, TAM group, high-dose Rukangfang group and low-dose Rukangfang group could significantly decrease the contents of E<sub>2</sub> and PRL( $P < 0.01$ ). The contents of P had an increasing tendency, but compared with model group, high-dose Rukangfang group was significantly different( $P < 0.05$ ). **Conclusion** High-dose Rukangfang group can decrease PRL and E<sub>2</sub> and increase P, so that it can adjust the levels of metabolic disorder hormone in MGH rats and make the acini atrophy.

**Key words:** Rukangfang; Breast hyperplasia; Estradiol; Progesterone

乳腺增生病(mammary gland hyperplasia, MGH)主要症状为乳房肿块、乳房疼痛、乳头溢液等,在中医学中归属于“乳癖”范畴。一般研究认为,乳腺增生的发生与内分泌功能紊乱、卵巢功能失调,致使体内雌二醇(E<sub>2</sub>)、孕酮(P)以及垂体泌乳素(PRL)等激素的紊乱有关。乳康方为治疗“乳癖”临床经验方,针对肝气郁结、痰凝血瘀、冲任失调证有良好的疗效。本课题运用外源性性激素,诱发大鼠乳腺增生病模型,观察“乳康方”对大鼠乳腺增生病性激素等相关指标及组织形态学的影响。

## 1 材料与方法

1.1 动物 健康清洁级雌性未孕 Wistar 大鼠60只,75~85日龄,体质量(220±12)g,由河北医科大学实验动物中心提供,合格证号804002。

1.2 药物 乳康方药物组成:柴胡、制香附、元胡、鹿角胶、仙灵脾、浙贝母、夏枯头、炮山甲、桃仁、红花、陈皮、瓜蒌。采用传统的煎煮方法,浓缩制成水煎液,密封分装,4℃放置。乳癖消片由辽宁好护士药业(集团)有限责任公司生产(批号075062,规格10 mg/片)。苯甲酸雌二醇注射液由天津金耀氨基酸有限公司生产(批号0706367,规格1 mL 1 mg)。黄体酮注射液由天津金耀氨基酸有限公司生产(批号0728462,规格1 mL 20 mg)。三苯氧胺(TAM)由上海医药集团有限公司华联制药厂生产(批号080452,规格10 mg/片)。

1.3 主要仪器与试剂 隔水式电热恒温培养箱(PYX-DHS),高速冷冻离心机(DL-5000B),高性能无菌实验台(DL-CJ-1N),酶联免疫检测仪(MK3),倒置相差显微镜(IX-70),125I 雌二醇放射免疫试剂盒,125I 孕酮放射免疫试剂盒,125I 催乳素放射

基金项目:河北省中医药管理局科研项目(2008027)  
河北省中医院中西医结合外科(石家庄 050011)

免疫试剂盒。

1.4 模型制备 Wistar雌性大鼠60只,以普通饲料适应性饲养1周。随机分为6组:正常对照组、模型对照组、乳癖消组、三苯氧胺组、乳康方低剂量组、乳康方高剂量组,每组10只。参考相关文献报道的造模方法<sup>[1]</sup>,除正常对照组外,在每只大鼠大腿内侧肌肉注射苯甲酸雌二醇注射液,0.5 mg/kg/d,连续25 d。接着继续注射黄体酮注射液,5 mg/kg/d,连续5 d。建立大鼠乳腺增生模型。第2周起至第5周的连续30 d内,正常对照组以生理盐水0.2 mL/只/d肌肉注射。

1.5 给药方法 模型成功后,于第6周开始药物治疗。按成人(体重70 kg)临床用量的10倍换算,将乳癖消组和三苯氧胺组药物于每次使用时,以片剂研末加蒸馏水制成混悬液。所含生药浓度,乳康方I组:0.027 g/mL;乳康方II组:0.054 g/mL;乳癖消组:0.080 g/mL;三苯氧胺组:0.036 mg/mL。第6周至第10周连续30 d,每日按10 mL/kg体重灌服中药混悬液。正常对照组:灌服蒸馏水10 mL/kg;模型对照组:灌服蒸馏水10 mL/kg;三苯氧胺组:灌服三苯氧胺0.36 mg/kg/d;乳癖消组:灌服乳癖消药液0.80 g/kg/d;乳康方低剂量组:灌服乳康方药液0.27 g/kg/d;乳康方高剂量组:灌服乳康方药液0.54 g/kg/d。

1.6 血清性激素含量的检测 末次给药后第2 d,断头取血,分离血清,采用放射免疫法测定血清E<sub>2</sub>、P、PRL水平含量。操作流程严格按照试剂盒说明书进行。

1.7 乳腺组织的病理学检查 取下第3对完整乳房,用4%多聚甲醛固定,石蜡包埋切片,HE染色,在光镜下做组织学观察。

1.8 统计分析 用SPSS 11.5统计软件进行统计处理,所有数据用均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示。采用单因素方差分析法对实验结果进行统计学分析。以P < 0.05为有显著性差异。

## 2 结果

2.1 血清E<sub>2</sub>、P、PRL含量的测定 与正常对照组相比,模型对照组、乳癖消组、三苯氧胺组、乳康方低剂量组、乳康方高剂量组大鼠血清中E<sub>2</sub>、PRL的含量均明显升高,P含量均明显降低,有统计学意义(P < 0.01)。治疗后与模型对照组相比,乳癖消组、三苯氧胺组、乳康方低剂量组含量、乳康方高剂量组E<sub>2</sub>、PRL含量均明显降低,有统计学意义(P < 0.05);P含量虽均有升高趋势,但只有乳康方高剂量组比较差异有统计学意义(P < 0.05)。见表1。

表1 治疗后各组大鼠血清E<sub>2</sub>、P、PRL含量变化的比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	样本数	E <sub>2</sub> (pg/mL)	P(ng/mL)	PRL(ng/mL)
正常对照组	10	7.98±2.27	34.41±6.33	1.38±0.27
模型对照组	10	23.59±5.89 <sup>a</sup>	17.58±4.58 <sup>a</sup>	2.72±0.41 <sup>a</sup>
乳癖消组	10	19.25±3.53 <sup>a,b</sup>	19.03±3.48 <sup>a</sup>	2.34±0.31 <sup>a,b</sup>
三苯氧胺组	10	18.15±3.54 <sup>a,b</sup>	21.09±7.65 <sup>a</sup>	2.25±0.30 <sup>a,b</sup>
乳康方低剂量组	10	17.67±3.87 <sup>a,b</sup>	22.28±4.40 <sup>a</sup>	2.19±0.39 <sup>a,b</sup>
乳康方高剂量组	10	12.61±3.32 <sup>a,b</sup>	28.54±6.70 <sup>a,b</sup>	1.78±0.49 <sup>a,b</sup>

注:与正常对照组相比较,<sup>a</sup>P < 0.01;与模型对照组相比较,<sup>b</sup>P < 0.05

2.2 乳腺组织的病理学检查 模型组大鼠,镜下可见乳腺增生呈弥漫性,无局部包块,腺泡和小叶显著增加,脂肪和结缔组织明显减少,腺泡腔和腺导管腔明显扩张,腺泡腔内含分泌物及脱落的细胞。与模型组比较,乳康方I组和乳康方II组乳腺组织上述变化有显著改善,且乳康方II组的改善尤为明显。镜下可见乳腺小叶体积明显缩小,乳腺胞泡显著减少,部分腺泡有扩张,腺泡腔内分泌物较少,小叶间质的结缔组织和脂肪组织显著增多,特别是脂肪组织的增多。乳癖消组和三苯氧胺组上述变化亦有所改善,但总体上与模型组基本相似。见图1~3。

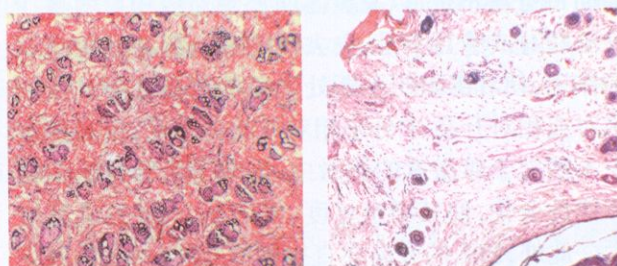


图1 模型对照组中乳腺增生呈弥漫性 HE染色(×100) 图2 乳康方低剂量组中乳腺增生有所改善 HE染色(×100)

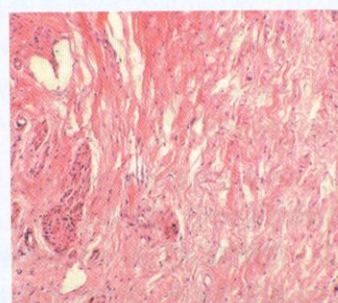


图3 乳康高剂量组中乳腺增生明显改善 HE染色(×100)

## 3 讨论

MGH属中医学的“乳癖”的范畴,认为本病与肝气郁结、痰凝血瘀、冲任失调有关,其中冲任失调为

发病之本,肝气郁结、痰凝血瘀为发病之标。其病位在肝、脾、肾;病性是本虚标实,与肝、胃、肾、冲任诸经有密切关系。治疗上宜疏肝养血、调补肝肾冲任以治本;理气活血、化痰散结以治标。乳康方以柴胡、香附疏肝理气,使肝气得以条达;鹿角胶、仙灵脾补肝肾、温肾阳、调和冲任。以上诸药疏肝养血、调补肝肾冲任以治本,是一组从整体上调整脏腑、经络功能的药物。脏腑经络功能失调,导致气血痰凝滞于乳房局部,故又配伍桃仁、红花、元胡活血行气止痛,合香附、柴胡气血并调,使血行气畅;陈皮、瓜蒌理气化痰,配以浙贝母、炮山甲、夏枯头软坚散结,与行气活血药同用,共奏消散之功,此为一组理气活血、化痰散结以消散乳房局部肿块和疼痛而治标的药物。全方诸药合用,肝脾肾并调,气血津液同治,标本兼顾,共奏疏肝理气、调补肝肾冲任、活血化痰、化痰散结之功。

现代医学认为,MGH发病主要是雌激素与孕激素平衡失调所致<sup>[2]</sup>。周期性的激素分泌失调,和(或)乳腺组织对激素的敏感性增高,是本病发病的主要原因。本实验用采用苯甲酸雌二醇、黄体酮联合肌注大鼠,成功制造了乳腺增生病动物模型。表明本实验模型的建立,符合实验研究目的的要求。排卵前期E<sub>2</sub>分泌不足,以及黄体期E<sub>2</sub>绝对或相对增高,P分泌相对或绝对不足,失去制约E<sub>2</sub>与保护乳腺组织的作用,使乳腺组织不断处于E<sub>2</sub>的刺激之中。当E<sub>2</sub>绝对或相对升高,P分泌相对或绝对不足,使乳腺组织不断处于雌激素的刺激中,影响了乳腺组织正常节律性变化,使其增殖过度、复旧不全,导致乳腺增生。此外,PRL的升高亦直接刺激乳腺组织,并进一步抑制黄体期P的分泌,同时能刺激E<sub>2</sub>的合成,有助

于E<sub>2</sub>水平升高,导致E<sub>2</sub>/P比例失调,致使E<sub>2</sub>持续对乳腺组织不良刺激,从而引起乳腺增生<sup>[3-4]</sup>。本实验中,我们检测到,模型对照组大鼠血液中的E<sub>2</sub>和PRL的浓度,比正常对照组大鼠要高,而P水平则有较大幅度的降低。说明大鼠乳腺增生病的出现,不但与E<sub>2</sub>和P的分泌失调有关,同时也还与垂体激素的分泌活动失去平衡有直接的联系。现代医学对乳腺增生病的治疗主要是调节卵巢内分泌趋向正常或阻断激素作用靶点,大多采用内分泌治疗方法,如三苯氧胺等<sup>[5]</sup>。

本实验结果显示,乳康方能有效调节内分泌紊乱,调整生殖激素E<sub>2</sub>、P、PLR的分泌水平,减轻E<sub>2</sub>/P比例失调,从而达到治疗MGH的目的。病理形态学结果,表明乳康方能显著改善大鼠乳腺增生模型乳腺组织细胞的增生,降低乳腺组织对不良刺激的敏感性,保护乳腺细胞的正常结构和功能的作用。且药理作用与剂量呈正相关,因此可以作为治疗乳腺增生的选用药。

#### 参考文献:

- [1] 黄月珍,文瑞成,韦永芳,等. 大鼠乳腺增生模型的建立 [J]. 广东医药,2002,22(4):362-363.
- [2] 刘志民,张峰,张洪勤. 内分泌外科学 [M]. 北京:中国医药科技出版社,2004:9-10.
- [3] 马保华,王淑娥.“乳增消”对E<sub>2</sub>所致小鼠乳腺增生的疗效观察 [J]. 西北农业大学学报,1998,26(3):63-67.
- [4] 陈泳辉,胡耀威,郭志坚.乳康汤对大鼠乳腺增生及调节内分泌激素的作用研究 [J]. 广州医药,2011,42(03):7-9.
- [5] 宗林,王松,陈松,等. 小剂量三苯氧胺联合乳安片治疗乳腺增生症 [J]. 现代中西医结合杂志,2010,19(5):567-568.

(收稿:2012-03-06 修回:2012-04-18)

(责任编辑 张瑾)

#### ·作者须知·

##### 数字的具体要求

表示特定起点与终点定界的时间段时,起点与终点之间以一字线即“—”为分隔符,而不再用波纹线即“~”表示,如2008—2011年(不再用2008~2011年)。除上述时间段之外的其他计数、计量范围的表示,仍然用波纹线“~”,如2~6 kg。表示百分数的范围和偏差时,前一个数字的百分符号不能省略,如:5%~95%不能写成5-95%, $(50.2 \pm 0.6)\%$ 不能写成 $50.2 \pm 0.6\%$ , $37^\circ\text{C} \pm 1^\circ\text{C}$ 不能写成 $37 \pm 1^\circ\text{C}$ 。附带尺寸单位的数值相乘,按下列方式书写:4cm × 3cm × 5cm,不能写成 $4 \times 3 \times 5\text{cm}^3$ 。幂次相同的参数范围,前一个参数的幂次不能省略,如 $3 \times 10^9 \sim 5 \times 10^9$ 不能写成 $3 \sim 5 \times 10^9$ ,但可写成 $(3 \sim 5) \times 10^9$ 。数字的有效位数一般按标准差的1/3来确定,如 $(3.6 \pm 0.42)\text{kg}$ ,标准差的1/3为0.14,有效位数在小数点后1位,故应取小数点后1位,即 $(3.6 \pm 0.4)\text{kg}$ ;又如 $(8.61 \pm 0.27)\text{cm}$ ,标准差的1/3为0.09,有效位数在小数点后2位,故应取小数点后2位,即 $(8.61 \pm 0.27)\text{cm}$ 。百分数的有效位数要以分母确定:分母<10,不用百分数表示,宜用分数表示,如5/7;分母10~99,百分数到个位,如57%;分母100~999,百分数到小数点后1位,如57.0%,其余以此类推。