

[文章编号] 1000-2200(2005)03-0201-03

·基础医学·

# 乳健安胶囊治疗乳腺增生病的实验研究

李 敏, 廖松岩, 李晓明, 祝晓光

[摘要] 目的: 观察乳健安胶囊对实验性大鼠乳腺增生病的治疗作用。方法: 复制动物乳腺增生模型, 灌乳健安, 观察功能学、组织细胞学变化和性激素水平变化。结果: 乳健安胶囊明显改善大鼠乳腺组织增生性病理形态学变化, 其主要表现为明显减少乳腺小叶数和腺泡数, 显著减小乳腺体积、腺泡腔直径及乳房直径。同时显著降低血清雌二醇水平和血清孕酮水平 ( $P < 0.01$ )。结论: 乳健安治疗乳腺增生病效果显著。

[关键词] 乳腺增生; 乳腺, 动物; 大鼠模型; 乳健安; 雌二醇; 孕酮

[中国图书资料分类法分类号] R 655.8 [文献标识码] A

## Experimental study of the therapeutic effect of Rujianan capsule on hyperplasia of mammary gland

LI Min, LIAO Song-yan, LI Xiao-ming, ZHU Xiao-guang

(Department of Pharmacology, Bengbu Medical College, Bengbu 233003, China)

[Abstract] **Objective** To study the therapeutic effect of Rujianan capsule (RJAC) on mammary hyperplasia in rats. **Methods**: RJAC, a traditional Chinese medicine, was given to hyperplasia model of rats by per oral. The changes of mammary histocytes, function and sex hormone were observed. **Results**: RJAC can mend hyperplastic pathologic changes. It can reduce the volume and diameter of mammary gland, the number of breast leaflets and acini. The serum estrogen ( $E_2$ ) level and the serum progesterone (P) level were decreased ( $P < 0.01$ ). **Conclusions**: RJAC is effective in treatment of hyperplasia of mammary gland.

[Key words] hyperplasia of mammary glands; mammary glands, animal; rat model; Rujianan; estradiol; progesterone

乳腺增生病是最常见的乳腺疾病, 可发生于青春开始以后的任何年龄妇女, 约占全部乳腺疾病的 75%。现代医学认为, 乳腺增生病的发生与内分泌功能紊乱、卵巢功能失调致使体内雌激素水平增高或活性增强、孕激素水平降低、孕激素与雌激素比例失调有关。西医治疗此病主要采用性激素疗法和内分泌疗法。使用中医药治疗本病, 疗效可靠, 副作用少, 已逐渐被临床广泛采用。乳健安是我院药物研究所研制的中药制剂, 本实验通过制备大鼠乳腺增生模型进行乳健安药效学研究, 为其临床治疗乳腺增生病提供可靠的实验依据。

### 1 材料与方法

1.1 动物 Wistar 大鼠 60 只, 健康雌性未孕, 75 ~ 85 日龄, 体重(210 ± 13) g。由河南医科大学实验动物中心提供, 动物合格证号: 医动字第 410116 号。

1.2 药物 乳健安胶囊, 蚌埠医学院药物研究所提供, 批准号为 030720; 乳增宁胶囊, 由安徽新力药业股份有限公司蚌埠涂山制药厂提供, 国药准字 Z10950011; 苯甲酸雌二醇注射液为上海通药业股份有限公司产品, 批准号: 020402; 黄体酮注射液为上海通药业股份有限公司产品, 批准号: 020404。测定激素所用的放免试剂盒均由天津九鼎医学生物工程有限公司提供。

1.3 造模、分组、给药 将大鼠随机分为 6 组, 每组 10 只, 其中 1 组作正常对照组, 肌肉注射生理盐水

carcinoma: The role of fibroblasts [J]. *Br J Cancer*, 1999, 80(3-4): 315 ~ 321.

[2] Elson BAR, Finleton B, Rothenberg NL, et al. Matrix metalloproteinases: Biologic activity and clinical implications [J]. *J Clin*, 2000, 18(5): 1135 ~ 1149.

[3] Davidson B, Goldberg I, Gotlieb WH, et al. The prognostic value of metalloproteinases and angiogenic factors in ovarian carcinoma [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2002, 187(1-2): 39 ~ 45.

[4] Murphy AN, Unsworth EJ, Stetler-Stevenson WG. Tissue inhibitor of metalloproteinases-2 inhibits bFGF induced human microvascular

endothelial cell proliferation [J]. *J Cell Physiol*, 1993, 157(2): 351 ~ 358.

[5] Brown PD. Matrix metalloproteinase inhibitors [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 1998, 52(1-3): 125 ~ 136.

[6] Mannello F, Gazzanelli G. Tissue inhibitors of metalloproteinases and programmed cell death: Conundrums, controversies and potential implications [J]. *Apoptosis*, 2001, 6(6): 479 ~ 482.

[7] 汪万英, 郁佳, 李永昊. 细菌 L 型感染小鼠致体细胞增生和诱发肿瘤的研究 [J]. 中国人兽共患病杂志, 2000, 16(6): 37 ~ 39.

[8] 汪万英, 何杰, 张世馥, 等. 金葡菌及其 L 型感染荷瘤小鼠的实验研究 [J]. 中国微生态学杂志, 1996, 8(5): 38 ~ 39.

[收稿日期] 2004-09-02

[作者单位] 蚌埠医学院药理学系, 安徽蚌埠 233003

[作者简介] 李敏 (1978-), 女, 安徽蚌埠人, 助教。

20 ml/kg, 每天 1 次, 连续 25 天。其余 5 组, 按 0.5 mg/kg 肌肉注射苯甲酸雌二醇, 每天 1 次, 连续 20 天, 再肌肉注射黄体酮 5 mg/kg, 每天 1 次, 连续 5 天<sup>[1,2]</sup>。各组造模结束后随机抽样, 检测造模成功率。将造模成功后 5 组大鼠进行以下处理: (1) 病理模型组, 灌服自来水 20 ml/kg; (2) 乳增宁组, 灌服乳增宁  $1.30 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ; (3) 乳健安大、中、小 3 个剂量组, 分别灌服乳健安  $2.60 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 、 $1.30 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 、 $0.65 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ; (4) 正常对照组, 灌服自来水 20 ml/kg。连续给药 12 周。

1.4 取材 末次给药后 2 h, 用乌拉坦  $1.20 \text{ g/kg}$  腹腔麻醉, 颈动脉采血进行激素测定, 放血处死后游标卡尺测第二、三对乳头高度, 取下第二对完整乳房组织, 10% 甲醛溶液固定, 石蜡包埋切片, 苏木精-伊红染色, 光镜 ( $10 \times 10$ ) 下观察乳腺组织的病理学变化。

1.5 统计学方法 采用方差分析和  $q$  检验及秩和检验。

## 2 结果

2.1 对大鼠乳头高度的影响 实验结果可见, 病理模型组比正常对照组大鼠第二、三对乳头高度显著增高 ( $P < 0.01$ )。乳增宁、乳健安大鼠第二、三对乳头高度明显低于病理模型组 ( $P < 0.01$ ), 与正常对照组之间差异均无显著性 ( $P > 0.05$ ) (见表 1)。

表 1 乳健安对各组大鼠乳头高度的影响 ( $\bar{x} \pm s$ )

分组	n	乳头高度 (mm)	
		第二对	第三对
正常对照组	10	$1.87 \pm 0.22$	$1.85 \pm 0.22$
病理模型组	10	$2.51 \pm 0.38^{\Delta\Delta}$	$2.43 \pm 0.35^{\Delta\Delta}$
乳增宁组	10	$1.92 \pm 0.05^{**}$	$1.90 \pm 0.10^{**}$
乳健安小剂量组	10	$1.89 \pm 0.14^{**}$	$1.93 \pm 0.22^{**}$
乳健安中剂量组	10	$1.98 \pm 0.19^{**}$	$1.93 \pm 0.16^{**}$
乳健安大剂量组	10	$1.91 \pm 0.11^{**}$	$1.88 \pm 0.09^{**}$
F	—	13.82	10.97
P	—	< 0.01	< 0.01
MS <sub>组内</sub>	—	0.044	0.044

$q$  检验: 与病理模型组比较 \*  $P < 0.01$ ; 与正常对照组比较  $\Delta\Delta P < 0.01$

2.2 对乳腺组织的影响 光镜下观察可见: 正常对照组大鼠乳腺组织, 导管紧缩, 有少量腺泡, 但无扩张, 均属非增生乳腺组织。病理模型组乳腺组织均有轻、中、重度增生<sup>[3]</sup>。轻度增生: 表现为导管扩张不明显, 上皮增生, 无明显乳头形成或小叶轻度增生, 腺泡上皮增生未充满腺腔, 无明显囊泡形成。重

度增生: 表现为导管扩张明显, 上皮增生呈乳头状, 小叶明显扩张, 腺泡上皮增生充满腺腔, 明显囊泡形成。中度增生介于两者之间。本实验结果表明, 正常对照组为正常乳腺组织结构, 无增生病变, 而模型组病变较为严重。乳健安各组与模型组比较乳腺组织均有所改善。其中乳健安大剂量组效果最为显著。乳健安中、小剂量组及乳增宁组乳腺组织变化亦明显改善 (见表 2)。

表 2 乳健安对各组大鼠乳腺组织病变程度的影响

分组	n	病理变化程度				Hc	P
		无变化	轻	中	重		
正常对照组	10	10	0	0	0		
病理模型组	10	0	1	4	5		
乳增宁组	10	1	6	2	1	31.00	< 0.005
乳健安小剂量组	10	1	4	4	1		
乳健安中剂量组	10	2	5	2	1		
乳健安大剂量组	10	3	5	2	0		

2.3 对性激素水平的影响 乳腺增生具有明显的雌激素依赖性, 病理模型组血清雌激素 ( $E_2$ ) 及孕酮 (P) 均明显高于各用药组和正常对照组 ( $P < 0.01$ )。  $E_2$  含量除大剂量组 ( $P > 0.05$ ) 外, 各用药组均高于正常对照组 ( $P < 0.05 \sim P < 0.01$ ), 而乳增宁组和乳健安大剂量组的 P 含量均低于正常对照组 ( $P < 0.01$ ), 其余用药组与正常对照组差异均无显著性 ( $P > 0.05$ ) (见表 3)。

表 3 乳健安对各组大鼠性激素水平的影响 (ng/L;  $\bar{x} \pm s$ )

分组	n	性激素	
		$E_2$	P
正常对照组	10	$11.52 \pm 1.72^{**}$	$35.18 \pm 8.56^{**}$
病理模型组	10	$24.41 \pm 3.54$	$59.68 \pm 5.69$
乳增宁组	10	$17.00 \pm 6.39^{\Delta\Delta}$	$24.55 \pm 2.64^{\Delta\Delta}$
乳健安小剂量组	10	$19.10 \pm 2.26^{\Delta\Delta}$	$38.90 \pm 6.11^{\Delta\Delta}$
乳健安中剂量组	10	$16.35 \pm 2.97^{\Delta\Delta}$	$34.35 \pm 3.72^{\Delta\Delta}$
乳健安大剂量组	10	$13.38 \pm 2.82^{\Delta\Delta}$	$22.90 \pm 4.28^{\Delta\Delta}$
F	—	15.78	57.67
P	—	< 0.01	< 0.01
MS <sub>组内</sub>	—	13.034	30.351

$q$  检验: 与病理模型组比较 \*  $P < 0.01$ ; 与正常对照组比较  $\Delta\Delta P < 0.01$

## 3 讨论

孕酮配合少量雌激素肌肉注射是常用的乳腺增生造模方法<sup>[1,4]</sup>, 本实验采用的模型优点是与人乳腺增生病变基本一致, 复制成功率 100%, 可重复性强, 稳定可靠, 是目前最理想的动物乳腺增生病模型<sup>[4]</sup>。

# 67 kDa 层粘连蛋白受体在胆囊癌中的表达及意义

鲁贻民, 刘会春, 刘金新

[ 摘要 ] 目的: 研究 67 kDa 层粘连蛋白受体(67LR) 在胆囊癌中的表达情况与其生物学行为之间的关系。方法: 应用免疫组织化学 SP 法检测 40 例胆囊癌、21 例慢性胆囊炎及 9 例胆囊腺瘤组织中 67LR 的表达。结果: 胆囊癌组织中 67LR 阳性表达率为 52.50%, 明显高于慢性胆囊炎( $P < 0.01$ ), 而与胆囊腺瘤差异无显著性( $P > 0.05$ )。67LR 阳性表达率淋巴结转移者明显高于无淋巴结转移者( $P < 0.005$ )。结论: 67LR 可能在促进胆囊腺瘤恶变以及胆囊癌细胞获得浸润、转移能力等方面起作用。

[ 关键词 ] 胆囊肿瘤; 层粘连蛋白受体; 免疫组织化学

[ 中国图书资料分类法分类号 ] R 735.8 [ 文献标识码 ] A

## Expression of 67 kDa laminin receptor in gallbladder carcinomas and its significance

LU Yi-min, LIU Hui-chun, LIU Jin-xin

(Department of Hepatobiliary Surgery, Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu 233004, China)

[ Abstract ] **Objective:** To investigate the correlation of the expression of 67 kDa laminin receptor(67LR) with its biological behavior of gallbladder carcinoma. **Methods:** The 67LR protein expression in 40 cases of gallbladder carcinoma, 21 cases of chronic cholecystitis and 9 cases of gallbladder adenoma were detected by immunohistochemistry SP method. **Results:** The positive expression rate of 67LR was 52.50% in the cases with gallbladder carcinoma, which was significantly higher than that with chronic cholecystitis( $P < 0.01$ ), whereas no significant difference was detected between the cases with gallbladder adenoma or carcinoma( $P > 0.05$ ). The positive expression rate of 67LR in gallbladder carcinoma with lymph node metastasis was significantly higher than that without metastasis( $P < 0.005$ ). **Conclusions:** 67LR may play an important role in both premalignant transformation of gallbladder adenoma and acquisition of the invasive and metastasis ability.

[ Key words ] gallbladder neoplasms; laminin receptor; immunohistochemistry

### 浸润和转移是恶性肿瘤特别重要的生物学特

征, 两者产生的分子生物学基础是细胞与细胞、细胞与其基质间网络结构系统紊乱所致<sup>[1]</sup>。层粘连蛋白(LN)及层粘连蛋白受体(67LR)是网络中的重要组成部分之一, 并且 67LR 在 LN 调节肿瘤细胞生长、分化、黏附及浸润转移过程中发挥重要作用。目前对 67LR 在多种恶性肿瘤中的表达情况报道不少,

[ 收稿日期 ] 2004-08-12

[ 作者单位 ] 蚌埠医学院附属医院 肝胆外科, 安徽 蚌埠 233004

[ 作者简介 ] 鲁贻民(1971—), 男, 安徽安庆人, 硕士研究生, 住院医师, 研究方向: 肝胆肿瘤研究。

乳腺增生病的发病原因主要是由于内分泌激素失调(雌激素与孕激素平衡失调)所致, 表现为黄体期孕激素分泌减少, 雌激素量相对增多, 致使乳腺组织长期受雌激素刺激, 缺乏孕激素的节制与保护作用, 乳腺导管和小叶在周而复始的月经周期中, 增生过度而复旧不全, 从而导致乳腺增生病的发生。

乳腺增生中医属于乳癖(mammary addiction)范畴, 中医认为“情志内伤, 肝郁气滞; 肝肾不足, 冲任失调; 痰瘀凝结, 乳络受阻; 阳明胃热, 热伤血络”是本病的特点。中医治疗原则是疏肝解郁、理气止痛、调理冲任、活血化瘀、软坚散结, 注重标本兼治<sup>[5]</sup>。乳健安胶囊正是根据这一理论及治病原则而设计的, 其主要由艾川、楝子叶、柴胡、淫羊藿、白芍等组成, 艾叶散寒止痛, 温经止血, 柴胡疏肝解热、调经, 川楝子舒肝, 行气止痛, 淫羊藿补肾壮阳, 白芍柔肝止痛<sup>[9]</sup>。本实验结果表明, 乳健安各剂量组大鼠乳

房高度明显低于病理模型组, 与正常对照组结果相近; 乳腺组织增生病变程度明显轻于病理模型组; 用乳健安后大鼠体内 E<sub>2</sub>、P 水平均低于病理模型组。研究结果表明乳健安对乳腺增生有良好的治疗效果, 其作用机制有待于进一步研究。

### [ 参 考 文 献 ]

- [ 1 ] 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.
- [ 2 ] 朱 愉, 多秀瀛. 实验动物的疾病模型 [ M ]. 天津: 天津科学技术翻译出版公司, 1997: 392.
- [ 3 ] 李维华, 纪小龙. 乳腺增生病 [ A ]. 见: 刘彤华主编. 诊断病理学 [ M ]. 北京: 人民卫生出版社, 1994: 566~572.
- [ 4 ] 饶金才, 李兰珍, 陈云生, 等. 乳腺增生病动物模型的复制及病理类型 [ J ]. 中国病理生理杂志, 1992, 8(6): 671~672.
- [ 5 ] 麦镇江. 中药复方治疗乳腺增生症的药理作用及临床研究进展 [ J ]. 中药材, 2004, 27(8): 615~618.
- [ 6 ] 江苏新医学院编. 中药大辞典 [ M ]. 上海: 上海科学技术出版社, 1986: 232, 559, 1832, 2250.