

岩鹿乳康胶囊对乳腺增生大鼠血清雌孕激素的影响

郭宇飞¹ 王书勤² 赵素贞¹ 周海军¹

(1 河南省中医院乳腺科, 郑州, 450002; 2 河南中医学院, 郑州, 450004)

摘要 目的:探讨岩鹿乳康胶囊对成年雌性乳腺增生大鼠血清雌激素、孕激素水平的影响。方法:选取 Wister 大鼠 60 只, 将其随机分为 6 组:空白组、疾病模型组、去卵巢组、三苯氧胺组、乳癖消组、岩鹿乳康胶囊组。采用酶联免疫吸附试验 (ELISA) 检测大鼠血清中雌二醇 (E_2) 和孕酮 (P) 水平。结果:与乳癖消组以及疾病模型组比较, 岩鹿乳康组血液中 E_2 的水平均显著降低 ($P < 0.05$), P 水平明显升高 ($P < 0.05$); 与三苯氧胺组比较, 岩鹿乳康组血液中 E_2 和 P 水平差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。结论:岩鹿乳康胶囊能显著降低血中雌激素以及升高孕激素水平。

关键词 岩鹿乳康胶囊; 大鼠; 乳腺增生; 雌激素; 孕激素

Effects of Yanlu Rukang Capsule on Estrogen and Progesterone in Serum of Rats with Hyperplasia of Mammary Glands

Guo Yufei¹, Wang Shuqin², Zhao Suzhen¹, Zhou Haijun¹

(1 Galactophore Department, Henan Province Hospital of TCM, Zhengzhou 450002, China;

2 Henan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450004 China)

Abstract Objective: To study the effects of Yanlu Rukang Capsule on estrogen and progesterone in serum of rats with hyperplasia of mammary glands. **Methods:** All 60 Wister rats were randomly divided into six groups; blank control group, tamoxifen group, Yanlu Rukang group, Rupixiao group, disease model group, ovariectomized group. Then, the content of estradiol (E_2) and progesterone (P) in serum of rats were detected by ELISA methods. **Results:** Compared with Rupixiao group and model group, the content of E_2 in blood in the Yanlu Rukang group was significantly decreased, and the content of P was significantly higher ($P < 0.01$); Compared with tamoxifen group, the content of E_2 and P in the blood in the Yanlu Rukang group did not significantly changed, and there was no statistical significance ($P > 0.05$). **Conclusion:** Yanlu Rukang capsule can significantly reduce estrogen and elevated progesterone levels in blood.

Key Words Yanlu Rukang Capsule; Rats with hyperplasia of mammary glands; Progesterone

中图分类号: R289.5 文献标识码: A doi: 10.3969/j.issn.1673-7202.2018.06.051

乳腺增生中医称为“乳癖”, 又称乳腺结构不良, 是既非炎症反应, 亦非肿瘤, 以乳腺肿块及疼痛为临床特点的一种疾病。随着生存环境的改变及生活节奏的加快, 乳腺病的发病呈上升趋势。乳腺增生成为女性特别是育龄妇女最常见的乳腺病, 发病率为 80%~90%, 居乳腺病发病的首位^[1]。目前用于乳腺增生病治疗的中成药, 品种繁多, 治法不一, 用药方法不一。中西药并用以暂时缓解症状为目的, 导致病情易反复, 不良反应明显。近年来, 研究发现, 乳腺增生是一种由于内分泌失调导致的疾病^[2]。雌激素的过度刺激可使乳腺组织从正常生长到增生乃至肿瘤形成^[3]。乳腺增生患者体内雌激素分泌增多, 孕激素分泌不足; 患者体内泌乳素水平升高, 对乳腺组织有直接刺激作用, 还可抑制黄体期孕酮的分泌, 促进雌二醇的合成, 从而导致雌孕激素比

例失调, 在雌激素持续刺激下, 使乳腺组织增生过度, 导致乳腺增生^[4]。因此, 关于本病的治疗, 西医多以对抗雌激素为主, 代表药物有甲基睾丸素、三苯氧胺等。本类药物针对其症状的改善有一定的作用, 并且起效快、服用方便, 但是对内分泌影响较大, 不良反应明显, 例如三苯氧胺长期使用可致子宫内膜癌等, 不适宜在临床长期及广泛的应用^[5]。我们在前期岩鹿乳康胶囊治疗脾肾虚型乳癖中发现, 其临床疗效独特、不良反应少^[6]。岩鹿乳康胶囊的作用机制与乳腺雌激素水平调节相关。我们就岩鹿乳康胶囊对乳腺增生大鼠雌孕激素方面的影响进行探讨。现报道如下。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 动物 清洁级成年未孕 Wistar 雌性大鼠 80

基金项目: 河南省教育厅自然科学研究计划项目 (2013B216153)

作者简介: 郭宇飞 (1959.10—), 男, 硕士, 主任医师, 河南省中医院乳腺科主任, 研究方向: 中西医结合临床乳腺疾病的防治, E-mail: guoyufei2@163.com

只(北京维通利华有限公司提供),鼠龄7~8周,体重180~200 g,在SPF条件下饲养。

1.1.2 药物 岩鹿乳康胶囊(云南海洋药业有限公司,国药准字Z20025379);枸橼酸他莫昔芬片(三苯氧胺)(扬子江药业集团有限公司,国药准字H32021472);乳癖消颗粒(哈尔滨太华药业有限公司,国药准字Z19990028);以上各药以60 kg人为标准,成人6倍给药。苯甲酸雌二醇注射液(苏州市苏牧动物药业有限公司,批号:100862511);黄体酮注射液(天津金耀药业有限公司,国药准字H12020533)。

1.1.3 试剂与仪器 美国Labnet生产微型高速离心机(型号为C2500-R-230V);日本ASONE生产的电热恒温培养箱(型号为ICV-450);Thermo scientific生产的全自动酶标仪(型号为Multiskan MK3);伊莱瑞特生物科技有限公司的大鼠雌二醇(E_2)酶联免疫吸附测定试剂盒(货号为E-EL-R0348c),大鼠孕激素/孕酮酶联免疫吸附试验测定试剂盒(货号为E-EL-R0775c)。

1.2 方法

1.2.1 分组与模型制备 饲养1周结束后,选取60只适应性良好的大鼠,按照完全随机分组的原则分为空白组、疾病模型组、去卵巢组、三苯氧胺组、乳癖消组、岩鹿乳康胶囊组,每组10只。除空白组外,其余各组大鼠后腿内侧交替肌内注射苯甲酸雌二醇注射液0.5 mg/(kg·d),连续25 d,随后改为黄体酮注射液4 mg/(kg·d)交替肌内注射,连续5 d。

1.2.2 给药方法 造模结束次日开始给药。1)空白对照组:给予生理盐水0.2 mL/d,共30 d。2)疾病模型组:给予生理盐水0.2 mL/d,共30 d。3)去卵巢组:用戊巴比妥钠按40 mg/kg腹腔注射麻醉,无菌条件下摘除双侧卵巢,关闭腹腔。术后应用青霉素(4万U/kg)。给予生理盐水0.2 mL/d,至试验结束。4)三苯氧胺组:于100 mL含有0.5% CMC-Na的溶液中加入60 mg三苯氧胺,搅拌使其充分溶解,每只大鼠灌胃量约0.01 mL/(g·d)的三苯氧胺药物溶液,为成人剂量的6倍(成人剂量10 mg/60 kg),共30 d。5)乳癖消组:于100 mL的0.5%羧甲基纤维素钠(CMC-Na)溶液中加入12 g乳癖消片,搅拌使其充分溶解,每只大鼠灌胃量约0.01 mL/(g·d)乳癖消溶液,为成人剂量的6倍(成人剂量6 g/60 kg),共30 d。6)岩鹿乳康胶囊组:于100 mL的0.5%羧甲基纤维素钠溶液中加入36 g岩鹿乳康胶囊,搅拌使其充分溶解,每只大鼠灌

胃量约0.01 mL/(g·d)岩鹿乳康溶液,为成人剂量的6倍(成人剂量6 g/60 kg),共30 d。

1.2.3 检测指标与方法 1)观察并记录记录大鼠乳头直径及乳头高度,测量采用电子游标卡尺进行。2)于末次给药后第1天各组大鼠用10%水合氯醛(0.35 mL/100 mL)麻醉,腹部备皮约2.5 cm,络合碘消毒皮肤,纵向切口,分离皮肤和肌肉层,纵向剪开肌肉层,游离肠胃,充分暴露腹主动脉,右手持采血管平针进腹主动脉,左手用眼科镊轻轻辅佐,约抽取动脉血5 mL,采用酶联免疫吸附试验(ELISA)测定血清 E_2 和P的水平。

1.3 统计学方法 数据整理统计和分析采用SPSS 20.0统计软件进行处理,计量资料采用($\bar{x} \pm s$)表示,比较采用 t 检验; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 6组治疗后的大鼠乳头直径及高度比较 与空白对照组比较,疾病模型组乳头直径及高度明显增大($P < 0.05$)。与疾病模型组比较,去卵巢组乳头直径及乳头高度均明显减小($P < 0.05$)。与疾病模型组比较,三苯氧胺组、乳癖消组、岩鹿乳康胶囊组乳头直径、乳头高度均明显减小($P < 0.05$);与三苯氧胺组比较,岩鹿乳康胶囊组乳头直径差异无统计学意义($P > 0.05$),但乳头高度明显增高($P < 0.05$);与乳癖消组比较,岩鹿乳康胶囊组乳头直径明显减小($P < 0.05$)。见表1。

表1 6组治疗后的大鼠乳头直径及高度比较($\bar{x} \pm s$)

组别	乳头直径	乳头高度
空白对照组($n=10$)	0.76 ± 0.12	0.87 ± 0.18
疾病模型组($n=10$)	0.98 ± 0.17*	1.69 ± 0.23*
去卵巢组($n=10$)	0.65 ± 0.11 [△]	0.91 ± 0.16 [△]
三苯氧胺组($n=10$)	0.75 ± 0.13 [△]	0.93 ± 0.17 [△]
乳癖消组($n=10$)	0.82 ± 0.15 [△]	1.31 ± 0.19 [△]
岩鹿乳康胶囊组($n=10$)	0.69 ± 0.12 ^{△□}	1.27 ± 0.18 ^{△▲}

注:与空白对照组比较,* $P < 0.05$;与疾病模型组比较,[△] $P < 0.05$;与三苯氧胺组比较,[▲] $P < 0.05$;与乳癖消组比较,[□] $P < 0.05$

2.2 6组血清中 E_2 和P比较 与空白对照组比较,疾病模型组血清 E_2 水平明显增高($P < 0.05$),P水平明显降低。与疾病模型组比较,去卵巢组 E_2 水平明显降低($P < 0.05$)。与疾病模型组比较,三苯氧胺组、乳癖消组、岩鹿乳康胶囊组血清血清 E_2 水平明显降低($P < 0.05$),P水平明显升高($P < 0.05$)。与三苯氧胺组比较,岩鹿乳康胶囊组血清 E_2 、P水平差异无统计学意义($P > 0.05$);与乳癖消组比较,岩鹿乳康胶囊组血清 E_2 水平明显降低($P < 0.05$),P水平明显升高($P < 0.05$)。见表2。

表2 6组血清中E₂和P水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	E ₂ (pg/mL)	P (ng/mL)
空白对照组 (n=10)	39.24 ± 6.76	37.42 ± 9.23
疾病模型组 (n=10)	85.65 ± 12.17*	18.69 ± 5.23*
去卵巢组 (n=10)	23.76 ± 5.44 [△]	16.13 ± 4.75 [△]
三苯氧胺组 (n=10)	48.86 ± 8.13 [△]	29.41 ± 7.12 [△]
乳癖消组 (n=10)	67.42 ± 9.25 [△]	26.28 ± 7.41 [△]
岩鹿乳康胶囊组 (n=10)	42.26 ± 7.49 ^{△▲}	32.67 ± 6.84 ^{△▲}

注:与空白对照组比较,* $P < 0.05$;与疾病模型组比较,[△] $P < 0.05$;与乳癖消组比较,[▲] $P < 0.05$

3 讨论

现代医学认为,乳房为性激素的靶器官,其功能受下丘脑-垂体-卵巢分泌的激素调控。乳腺增生的发病因素诸多,性腺轴失调为其主要原因^[7]。现代药理研究指出,岩陀主要化学成分为岩白菜素,具有抗炎、抗HIV、抑制微生物、镇咳、抗氧化、镇痛、增强免疫等作用^[8]。有研究指出,岩陀在其他增生性疾病中如乳腺,具有抑制纤维组织增生、增加局部血流量,减轻炎性反应的作用^[9]。鹿角霜其含磷酸钙、碳酸钙、氮化物等,并含有睾酮、孕酮、垂体泌乳素、雌二醇4种甾体生物激素,其中某些成分有可能是鹿角治乳腺病的物质基础^[10-11]。研究证明,鹿角霜等有类雌激素样作用,能提高雌激素水平^[12-13]。亦有指出鹿角霜有类似雄激素作用调节雌孕激素比例^[14],亦能拮抗雌激素或泌乳素^[15]。李增战等^[16]认为,鹿角霜能地对抗戊酸雌二醇性小鼠乳腺增生,促进正常小鼠巨噬细胞的吞噬功能,并能刺激血液中T淋巴细胞的增殖。大剂量能明显抑制MA2737小鼠乳腺癌的生长。总之,鹿角霜改善内源激素的分泌,进而调整内分泌水平^[17]。鹿衔草药理作用包括降压、扩血管、强心保护心肌作用。研究证明鹿衔草通过植物雌激素样作用,提升血清雌激素水平^[18]。

从本研究各组的大鼠乳头直径及高度以及血清中E₂和P的结果比较分析得出,岩鹿乳康胶囊不仅治疗乳腺增生效果显著,且可以从根本上调控雌孕激素,纠正内分泌紊乱。疾病模型组与空白对照组比较显示造模成功。乳癖消组治疗有效,对雌孕激素有影响;即降低雌激素升高孕激素。韩蓉等^[19]在乳腺宁片对乳腺增生大鼠及激素水平的影响中也有所证实,但效果弱于岩鹿乳康组与三苯氧胺组。三苯氧胺治疗效果显著,但纠正内分泌紊乱不如岩鹿乳康胶囊;这或许是临床应用三苯氧胺产生不良反应的原因之一^[20]。而郁琳等^[21]在三苯氧胺、丹那哇治疗子宫内位症血清雌、孕激素及子宫内

雌孕激素受体的变化一文中指出,经三苯氧胺治疗3个月后,血清雌二醇值升高;而治疗6个月后,血清雌二醇值下降^[21]。去势组治疗效果佳,对于一般育龄期女性而言选择这种治疗方法不现实。

中医学称乳腺增生病为乳癖,多因情志内伤,肝气郁结,乳络阻滞或肾阳不足以致冲任不调,气滞痰凝所致;治法则以疏肝理气,温补肾阳,活血化瘀,软坚散结,消肿止痛等为主。岩鹿乳康胶囊是由岩陀,鹿角霜,鹿衔草3种药物组成。岩陀,苦、涩、凉;具有清热凉血,调经止痛。取其行气、活血、化瘀,散结止痛之功治疗乳腺增生病。鹿角霜为引药归肝、肾之经,其味咸,故能温阳寒,软坚散结。且为血肉有情之品温补肾阳之要药,更是治疗乳腺增生的常用药物,并且疗效显著^[22-23]。鹿衔草味甘苦,性温,归肺、胃、肝、肾经,能补虚,益肾,活血调经,且可以引药归经入卵巢以调摄冲任^[24]。仅从名字由来便可知补肾之佳品,亦是治疗乳腺增生病之良药^[25]。3药合用清热凉血,调经止痛,以治疗乳癖。临床研究亦证实,此方对此病有效^[6,26]。

总之,岩陀,鹿角霜,鹿衔草均入肾经,有补肾之功;补肾的药物均对性激素有调节作用。由于中药是从多方面,多角度调整内分泌,具体降低或是升高激素水平或许与用量与配伍有关。

参考文献

- [1] 孙巧云. 调冲消癥方治疗乳腺增生病63例[J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(4): 197-201.
- [2] 陈冬, 夏有兵, 凌立君, 等. 浮针疗法对乳腺增生病疼痛的疗效观察[J]. 南京中医药大学学报, 2016, 32(2): 134-137.
- [3] 彭志坚, 沈胡刚, 顾建伟. 耳穴贴压联合消癥煎治疗乳腺增生病临床观察[J]. 中国针灸, 2015, 35(8): 778-780.
- [4] 米热古丽·艾乃都, 祖拉亚提·库尔班, 麦丽帕提·木哈巴提, 等. 异常黑胆质成熟剂对病症结合乳腺增生症模型大鼠性激素受体的影响研究[J]. 新疆医科大学学报, 2016, 39(6): 686-691.
- [5] 陈翠翠, 徐雨婷, 陈晰. 乳腺增生病的治疗现状[J]. 医学临床研究, 2015, 32(5): 990-992.
- [6] 郭宇飞, 赵素贞, 周海军, 等. 岩鹿乳康胶囊治疗冲任失调型乳腺增生病64例的临床研究[J]. 中医临床研究, 2015, 7(25): 72-73.
- [7] 刘杨, 王文斌, 缪文青, 等. 消癥丸治疗乳腺增生病的临床研究[J]. 中医药信息, 2016, 33(4): 93-96.
- [8] 刘斌, 谭成玉, 池晓会, 等. 岩白菜素的研究进展[J]. 西北药学杂志, 2015, 30(5): 660-662.
- [9] 段文越, 郭巍怡, 邹澄, 等. 岩白菜素偶氮衍生物的制备[J]. 云南中医学院学报, 2016, 39(2): 25-29.
- [10] 陈东亚, 李舸远, 翁萍, 等. 复方鹿角胶囊对小鼠腹腔巨噬细胞分泌NO和淋巴细胞增殖的影响[J]. 中国生化药物杂志, 2015, 35(3): 18-20, 24.
- [11] 鲍悦, 高久堂, 孙佳明, 等. 中药鹿角胶的研究进展[J]. 吉林中医药, 2016, 36(2): 173-175, 204.

- [12] 杨瑞, 玛依努尔, 刘小晴, 等. 两种促排卵方案对高龄多囊卵巢综合征患者疗效比较[J]. 中国医药, 2012, 7(8): 1019-1020.
- [13] 周一辰, 殷岫绮. 补肾调经方治疗卵巢储备功能下降 30 例临床观察[J]. 上海中医药大学学报, 2014, 28(5): 38-41.
- [14] 杨通宇, 胡建山, 李文忠, 等. 鹿角壮骨胶囊治疗绝经后骨质疏松症患者的临床疗效观察[J]. 中国妇幼保健, 2016, 31(5): 1034-1036.
- [15] 董家军, 彭逸龙, 王海清, 等. 雌激素受体及多巴胺受体在泌乳素腺瘤的表达[J]. 中华神经外科疾病研究杂志, 2016, 15(1): 9-11.
- [16] 李增战, 陈捷, 苗文红, 等. 鹿仙散结汤治疗晚期乳腺癌 30 例[J]. 陕西中医, 2007, 28(5): 526-527.
- [17] 林贺, 律广富, 田文婷, 等. 鹿角胶抗乳腺增生的作用研究[J]. 吉林中医药, 2013, 33(2): 169-171.
- [18] 林丽琼. 鹿衔草对去卵巢大鼠钙调节激素的影响[D]. 福州: 福建中医药大学, 2012: 1-15.
- [19] 韩蓉, 李仁廷, 王华. 乳腺宁片对乳腺增生大鼠及激素水平的影响[J]. 四川中医, 2015, 33(8): 40-42.
- [20] 米热古丽·艾乃都, 阿依先木·他西, 哈里旦木·吾加不都, 等. 维药异常黑胆质成熟剂对乳腺增生模型大鼠乳腺组织病理形态及血清性激素水平的影响[J]. 科技导报, 2014, 32(26): 79-84.
- [21] 郁琳, 石燕, 庄梦斐, 等. 定坤丹治疗子宫内位症的药理作用与机制[J]. 中华生殖与避孕杂志, 2016, 36(12): 963-970.
- [22] 徐英宏, 张娴. 治疗乳腺增生的中药复方研究进展[J]. 实用药物与临床, 2013, 16(12): 1210-1213.
- [23] 王伟志, 夏春阳, 朱忠才. 海珠消癖丸治疗乳腺增生的临床疗效观察[J]. 黑龙江中医药, 2012, 41(1): 18-19.
- [24] 李瑞. 岩鹿乳康胶囊治疗乳腺增生症兼月经不调 168 例临床观察[J]. 中国医药指南, 2015, 13(2): 220-221.
- [25] 胡克菲, 李永华, 裴晓华, 等. 乳腺增生病的中医药治疗研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(23): 353-356.
- [26] 郭宇飞, 周海军, 赵素贞, 等. 岩鹿乳康胶囊联合逍遥丸治疗肝郁气滞型乳腺增生症 60 例疗效观察[J]. 光明中医, 2015, 30(10): 2139-2140.

(2017-05-04 收稿 责任编辑: 杨觉雄)

(上接第 1520 页)

- [10] 张桂林, 王佳. 自然杀伤细胞抗肿瘤免疫疗法的研究进展[J]. 中国医药, 2016, 11(8): 1256-1260.
- [11] 安德兴. 抗肿瘤中药在癌症治疗与预防中的应用[J]. 中国医药指南, 2017, 15(9): 16-17.
- [12] 袁野, 申春梯, 蒋敬庭. 中药对 T 细胞免疫干预的抗肿瘤作用[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2017, 24(2): 189-193.
- [13] 邱淑敏, 陈涛, 刘美玲, 等. 中药诱导肿瘤细胞凋亡机制研究进展[J]. 动物医学进展, 2015, 36(1): 83-86.
- [14] 严冬, 谢文剑, 李春, 等. 夏枯草化学成分及其体外抗肿瘤活性研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(11): 49-54.
- [15] Usami Y, Ishida K, Sato S, et al. Intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) expression correlates with oral cancer progression and induces macrophage/cancer cell adhesion[J]. Int J Cancer, 2013, 133(3): 568-578.
- [16] 任杰红, 陈林芳, 张路晗, 等. 人参皂苷 Rg1 的免疫促进作用[J]. 中药新药与临床药理, 2002, 13(2): 92-93.
- [17] 孙睿, 张健文, 梁辉, 等. 人参皂苷 Rg1 对大鼠Ⅲ型前列腺炎血清细胞免疫因子的影响[J]. 四川中医, 2017, 35(2): 54-56.
- [18] 李帅, 刘云霞. 中医药防治骨肉瘤肺转移的研究进展[J]. 新中医, 2017, 49(11): 137-141.
- [19] 邵建立, 李志忠, 焦根龙, 等. 灵芝酸 A 对骨肉瘤细胞增殖、凋亡和迁移的影响[J]. 南方医科大学学报, 2015, 35(5): 619-624.
- [20] 任婷婷, 郭卫, 卢新昌, 等. 三氧化二砷抑制骨肉瘤转移和侵袭的体外研究[J]. 肿瘤研究与临床, 2009, 21(12): 796-798.
- [21] 李梅, 窦迪, 罗杰, 等. 中药联合生长抑素类似物治疗晚期胃胰腺神经内分泌肿瘤的疗效分析[J]. 临床肿瘤学杂志, 2017, 22(3): 238-242.
- [22] 张江华, 李恩, 李彬. 补肾健脾、扶正祛邪中药在荷瘤小鼠化疗过程中的减毒增效作用[J]. 中国老年学杂志, 2015, 35(13): 3548-3549, 3550.
- [23] 文洁, 徐立春. 中药单体联合西药对肿瘤细胞凋亡的影响[J]. 中国医药导报, 2013, 10(3): 40-42.
- [24] 代国, 郑迪, 胡庆柱, 等. 汉黄芩素抗骨肉瘤 143B 细胞的实验研究[J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(36): 7008-7012.
- [25] Li-Weber M. Targeting apoptosis pathways in cancer by Chinese medicine[J]. Cancer Lett, 2013, 332(2): 304-312.

(2017-12-21 收稿 责任编辑: 杨觉雄)