

乳安消片对乳腺增生大鼠的治疗作用

陈发菊^{1,2}, 彭梅^{1,2}, 杨艳^{1,2}, 杨娟^{1,2}, 杨小生^{1,2*}, 王海波³

(1. 贵州医科大学药用植物功效与利用国家重点实验室, 贵州 贵阳 550014; 2. 贵州省中国科学院天然产物化学重点实验室, 贵州 贵阳 550014; 3. 贵州宏骄科技有限公司, 贵州 贵阳 550000)

摘要: 目的 观察乳安消片对乳腺增生大鼠的治疗作用。方法 60只大鼠随机分为空白对照组、模型组、乳癖消片组(960 mg/kg)及乳安消片低、中、高剂量组(580、1 160、1 740 mg/kg), 每组6只, 除空白对照组外各组大鼠后腿内侧肌内注射苯甲酸雌二醇和黄体酮以建立乳腺增生模型。灌胃给药45 d后, 测定第2对乳头高度及乳房直径, ELISA检测血清雌二醇(E₂)、催乳素(PRL)、孕酮(PROG)水平, HE染色进行组织病理学观察。结果 与模型组比较, 乳安消片组E₂、PRL水平显著降低($P < 0.05$), PROG水平显著升高($P < 0.05$), 并且中、高剂量组乳头高度及乳房直径显著减小($P < 0.05$)。结论 乳安消片对乳腺增生大鼠具有明显的治疗作用, 其机制可能与调节体内性激素水平有关。

关键词: 乳安消片; 乳腺增生; 治疗作用

中图分类号: R285.5

文献标志码: A

文章编号: 1001-1528(2019)01-0060-04

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2019.01.013

Therapeutic effects of Ru'anxiao Tablets on rats with mammary gland hyperplasia

CHEN Fa-ju^{1,2}, PENG Mei^{1,2}, YANG Yan^{1,2}, YANG Juan^{1,2}, YANG Xiao-sheng^{1,2*},
WANG Hai-bo³

(1. State Key Laboratory for Efficacy and Utilization of Medicinal Plants, Guizhou Medical University, Guiyang 550014, China; 2. Guizhou Province and Chinese Academy of Sciences Key Laboratory for Natural Product Chemistry, Guiyang 550014, China; 3. Guizhou Hongjiao Technology Co., Ltd., Guiyang 550000, China)

KEY WORDS: Ru'anxiao Tablets; mammary gland hyperplasia; therapeutic effects

乳腺增生在中年妇女人群中发病率高, 是乳腺癌发生的前期病变^[1-2], 并且发病年龄逐渐趋向于低龄化, 国内一些地区的发病率接近30%, 对妇女的身心健康及生活质量构成严重威胁^[3]。乳腺增生是由胸腺下丘脑垂体部分免疫系统发生障碍引起的自身免疫性疾病^[4], 异常性激素持续刺激乳房, 导致正常乳房组织过度增生, 归属于中医“乳癖”的范畴。根据中医理论, 乳腺增生是肝脏和肾脏亏虚的功能障碍综合征, 临床表现为乳头溢液、乳房疼痛等, 可通过乳房X光或彩色超声检查确诊^[5]。

目前, 西医采用激素类药物缓解乳腺增生症状, 但往往伴随着许多副作用和严重并发症, 不适

合长期治疗^[6]; 外科手术也很难被多数人接受, 而且容易复发; 中药能有效治疗乳腺增生^[7-8], 并且毒副作用较小。乳安消片由陈皮、党参、夏枯草、山药、蒲公英组成, 主要用于治疗乳腺增生、乳腺结节、子宫肌瘤、月经不调、痛经、身倦乏力、失眠多梦、面色失华易长斑、烦躁易怒等^[9], 本实验将研究该制剂对乳腺增生大鼠的治疗作用, 并探索其可能机制。

1 材料

1.1 试药 乳安消片(贵州宏骄科技有限公司, 批号20160601); 乳癖消片[辽宁上药好护士(集团)有限公司, 批号Z21021823]。苯甲酸雌二醇(批号E102160)、黄体酮(批号P106426)(上海

收稿日期: 2018-01-16

基金项目: 黔科合基础[2016]1098

作者简介: 陈发菊(1990—), 女, 硕士, 助理研究员, 研究方向为药理学。Tel: 15186736528, E-mail: 1054446528@qq.com

*通信作者: 杨小生(1966—), 男(仡佬族), 博士, 研究员, 博士生导师, 研究方向为天然产物化学。E-mail: gzcnp@sina.cn

阿拉丁生化科技股份有限公司); 大鼠雌二醇 (E₂)、孕酮 (PROG)、催乳素 (PRL) 酶联免疫检测试剂盒 (武汉华联科生物科技有限公司, 批号 DRE20048、DRE20697、DRE20710); 4% 多聚甲醛 (索莱宝生物科技有限公司, 批号 20170722)。

1.2 仪器 游标卡尺 (上海汇一尺业有限公司); TP1020 自动组织脱水机、包埋机、CM2245 轮转式石蜡切片机、光学显微镜 (德国 Leica 公司); 电子天平 [赛多利斯科学仪器 (北京) 有限公司]; -80 °C 低温冰箱 (日本三洋公司); Milli-Q 纯水处理器 (美国 Millipore 公司); W-80A 型漩涡混合器 (江苏海门麒麟医用仪器厂); 酶标仪 (美国 Bio-Rad 公司); 烘箱 (上海精宏实验设备有限公司); 离心机 (德国 Eppendorf 公司)。

1.3 动物 雌性 SD 大鼠, 购自重庆腾鑫生物技术有限公司 [许可证号 SCXK (军) 2012-0011]。

2 方法

2.1 分组及给药 60 只大鼠随机分为空白对照组、模型组、乳癖消片组及乳安消片低、中、高剂量组, 每组 10 只。除空白对照组外各组大鼠后腿内侧肌内注射苯甲酸雌二醇 (0.5 mg/kg), 每天 1 次, 连续 25 d, 随后肌内注射黄体酮 (5 mg/kg), 每天 1 次, 连续 5 d, 以建立乳腺增生模型^[10-12]。同时, 空白对照组和模型组大鼠灌胃给予生理盐水 (1 mL/100 g), 其他组大鼠分别灌胃给予乳癖消片 (960 mg/kg)、乳安消片 (580、1 160、1 740 mg/kg), 每天 1 次, 连续 45 d。

2.2 指标检测 于末次给药 24 h 后, 游标卡尺精密测量大鼠第 2 对乳头高度及乳房直径。大鼠颈动脉取血, 4 °C、3 500 r/min 下离心 10 min 取血清,

-20 °C 保存, 按照 ELISA 试剂盒说明书测定大鼠血清 E₂、PROG、PRL 水平。腹腔注射 7% 水合氯醛 (0.5 mL/100 g) 麻醉大鼠, 将其以仰卧式固定于鼠板上, 取第 2 对乳房的乳腺, 4% 多聚甲醛固定 2 d, 组织脱水, 石蜡包埋, 切片, 进行 HE 染色。
2.3 统计学分析 应用 SPSS 13.0 软件进行处理, 数据以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用单因素方差分析。以 $P < 0.05$ 为具有显著性差异。

3 结果

3.1 乳安消片对大鼠乳头高度及乳房直径的影响 表 1 显示, 与空白对照组比较, 模型组大鼠乳头高度及乳房直径显著增大 ($P < 0.05$); 与模型组比较, 乳安消片中、高剂量组两者显著减小 ($P < 0.05$)。

表 1 乳安消片对大鼠乳头高度及乳房直径的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)

Tab. 1 Effects of Ru' anxiao Tablets on rat nipple heights and breast diameters ($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)

组别	剂量/ (mg·kg ⁻¹)	乳头高度/ mm	乳房直径/ mm
空白对照组	—	1.20±0.16	0.99±0.12
模型组	—	2.09±0.22*	1.68±0.19*
乳癖消片组	960	1.33±0.16 [#]	0.87±0.09 [#]
乳安消片低剂量组	580	1.91±0.06	1.60±0.09
乳安消片中剂量组	1 160	1.72±0.06 [#]	1.44±0.11 [#]
乳安消片高剂量组	1 740	1.49±0.24 [#]	1.21±0.19 [#]

注: 与空白对照组比较, * $P < 0.05$; 与模型组比较, [#] $P < 0.05$

3.2 乳安消片对大鼠血清 E₂、PROG、PRL 水平的影响 表 2 显示, 与空白对照组比较, 模型组大鼠 E₂、PRL 水平显著增加, PROG 水平显著降低 ($P < 0.05$); 与模型组比较, 乳安消片组大鼠三者水平显著升高 ($P < 0.05$)。

表 2 乳安消片对大鼠血清 E₂、PROG、PRL 水平的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)

Tab. 2 Effects of Ru' anxiao Tablets on rat serum levels of E₂, PROG and PRL ($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)

组别	剂量/(mg·kg ⁻¹)	E ₂ /(pg·mL ⁻¹)	PROG/(ng·mL ⁻¹)	PRL/(ng·mL ⁻¹)
空白对照组	—	141.5±0.51	56.14±0.25	0.69±0.002
模型组	—	389.2±0.32*	15.96±0.27*	15.74±0.06*
乳癖消片组	960	134.6±2.32 [#]	42.90±0.42 [#]	0.86±0.05 [#]
乳安消片低剂量组	580	331.3±0.83 [#]	23.83±0.11 [#]	13.62±0.06 [#]
乳安消片中剂量组	1 160	162.5±2.22 [#]	43.79±0.38 [#]	10.11±0.11 [#]
乳安消片高剂量组	1 740	127.8±0.41 [#]	50.19±0.62 [#]	2.93±0.08 [#]

注: 与空白对照组比较, * $P < 0.05$; 与模型组比较, [#] $P < 0.05$

3.3 大鼠乳腺组织病理形态 图 1 显示, 与空白对照组比较, 模型组大鼠乳腺小叶腺泡数增多, 小叶体积增大, 导管扩张, 腺泡内有大量分泌物; 乳癖消片组大鼠腺泡内分泌物及乳腺小叶腺泡数较模

型组减少; 乳安消片组大鼠腺泡内分泌物及乳腺小叶腺泡数较模型组显著减少, 以高剂量组更明显。

4 讨论

下丘脑-垂体-性腺轴是神经结构组成部分之

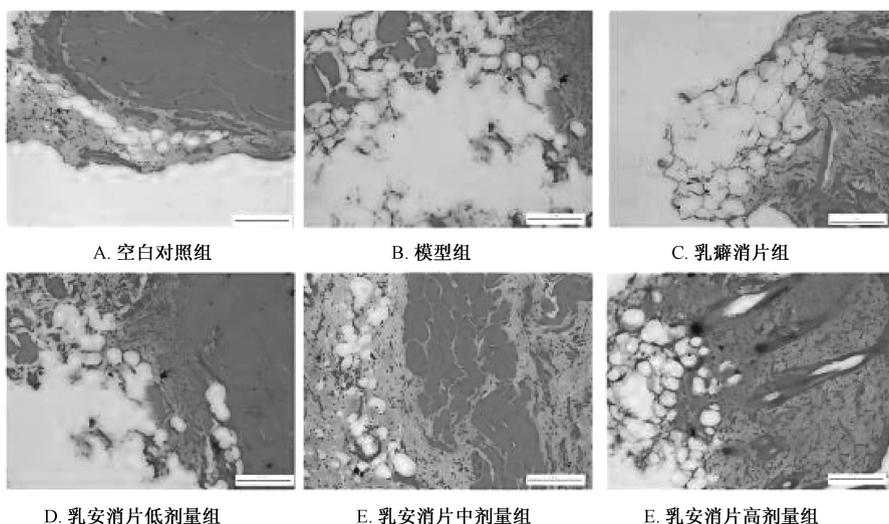


图1 大鼠乳腺组织病理形态 (HE, ×200)

Fig. 1 Pathological morphologies of rat mammary tissues (HE, ×200)

一, 在维持内环境稳定和机体正常生理功能中扮演着重要角色^[13], 性激素分泌异常会导致许多疾病的发生, 如高催乳素血症、乳腺增生、子宫肌瘤等。各种性激素水平共同调控乳腺组织, 其中催乳素 (PRL) 水平升高被认为是引起乳腺增生的重要因素, 孕酮 (PROG) 水平对腺泡组织和乳腺小叶起到促进作用, 雌二醇 (E_2) 水平增高对导管周围纤维组织和乳腺导管的生长起到抑制作用^[14]。性激素紊乱常发生于乳腺增生模型中, 可通过调控下丘脑-垂体-性腺轴平衡来调节 E_2 、PROG、PRL 水平, 恢复卵巢功能, 消除小叶增生及腺泡增生。

本实验发现, 乳安消片在乳腺增生大鼠中担任着重要的激素调节剂, 具有消肿止痛、软坚散结、疏肝健脾、调理各脏腑的功效, 方中山药补脾养胃, 生津益肺, 补肾; 夏枯草清肝泄火, 明目, 散结消肿; 党参健脾益肺, 增强免疫力, 改善微循环, 养血生津; 蒲公英利尿利胆, 清热解毒, 消肿散结; 陈皮主要用于食少吐泄、咳嗽痰多、胸腹胀满。与模型组比较, 灌胃给药 45 d 后乳安消片组大鼠血清中 E_2 、PRL 水平显著下降, PROG 水平显著升高, 表明它可通过调控性激素水平对乳腺增生起到保护或治疗作用。另外, 选择乳癖消片作为阳性药物, 它主要由漏芦、蒲公英、玄参、连翘、鹿角、海藻、牡丹皮、三七、鸡血藤、赤芍、木香组成, 方中漏芦、蒲公英、玄参、连翘消肿解毒, 鹿角、海藻软坚散结, 牡丹皮、三七活血化瘀, 鸡血藤补血通络, 赤芍、木香行气止痛, 诸药合用, 共奏疏肝益气、活血化瘀、祛瘀散结、清热

解毒之功效, 用于乳腺增生的长期治疗, 而且安全有效, 无严重不良反应^[15]。同时, 组织病理学结果表明, 乳安消片能缓解乳腺增生, 减少乳腺小叶腺泡数。

综上所述, 乳安消片能调节乳腺增生大鼠体内紊乱的激素, 表明其所含中药材具有平衡功能, 对乳腺增生具有保护作用, 其机制可能是通过调节下丘脑-垂体-性腺轴紊乱使性激素水平恢复正常, 从而达到治疗乳腺增生的目的。

参考文献:

- [1] Ferrara A. Benign breast disease[J]. *Radiol Technol*, 2011, 82(5): 447M-462M.
- [2] Silvera S A N, Rohan T E. Benign proliferative epithelial disorders of the breast: a review of the epidemiologic evidence[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2008, 110(3): 397-409.
- [3] 莫淡荷. 城乡育龄妇女乳腺增生的状况及相关因素[J]. *中国当代医药*, 2011, 18(12): 142, 145.
- [4] Golsteyn E J, Fritzier M J. The role of the thymus-hypothalamus-pituitary-gonadal axis in normal immune processes and autoimmunity[J]. *J Rheumatol*, 1987, 14(5): 982-990.
- [5] Fan Y Y, Pei X H, Liu Z L, et al. Effectiveness of external Sanjierupi Gao on mastalgia caused by mammary gland hyperplasia: a placebo controlled trial[J]. *J Tradit Chin Med*, 2013, 33(5): 603-607.
- [6] Li X L, Xin P, Wang C F, et al. Mechanisms of traditional Chinese medicine in the treatment of mammary gland hyperplasia[J]. *Am J Chin Med*, 2017, 45(3): 443-458.
- [7] Qian L Q, Pei X H, Xu Z Y, et al. Clinical observation on treatment of hyperplasia of mammary gland by Lirukang Granule [J]. *Chin J Integr Med*, 2007, 13(2): 120-124.
- [8] Jia Y P, Liu X, Jia Q W, et al. The anti-hyperplasia of mam-

- mary gland effect of protein extract HSS from *Tegillarca granosa* [J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 85: 1-6.
- [9] 王海波. 一种治疗妇科疾病及具有美容作用的药食两用中药配方及生产工艺: 中国, CN106334065A [P]. 2017-01-18.
- [10] 饶金才, 李兰珍, 陈云生, 等. 乳腺增生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.
- [11] 李 璘, 陆 茵, 李 峰. 乳增平康对雌激素造成大鼠乳腺增生模型的作用[J]. 中药药理与临床, 2004, 20(5): 42-43.
- [12] 李卫民, 李廷冠, 李敏江, 等. 乳腺康胶囊对乳腺增生大鼠乳腺组织和性激素的影响[J]. 中成药, 2003, 25(10): 817-819.
- [13] Goya R G. The immune-neuroendocrine homeostatic network and aging[J]. *Gerontology*, 1991, 37(4): 208-213.
- [14] 刘 硕, 朱华伟, 陈玉兴, 等. 乳房保健方对苯甲酸雌二醇联合黄体酮建立大鼠乳腺增生模型的影响及抗氧化作用研究[J]. 临床医学工程, 2016, 23(8): 1022-1024.
- [15] 刘佩琦. 乳腺增生症采用乳癖消颗粒与乳癖消片治疗的疗效对比[J]. 基层医学论坛, 2014, 18(34): 4657-4658.

基于网络药理学及 ADME 预测分析血脂灵片治疗血脂异常的 Q-marker

郭 锐¹, 苏 瑾², 李志雄¹, 张懂懂¹, 国大亮^{1*}, 肖学风^{1*}

(1. 天津中医药大学中药学院, 天津 300193; 2. 中国中医科学院中药研究所, 北京 100700)

摘要: 目的 基于网络药理学及 ADME 预测分析血脂灵片治疗血脂异常的 Q-marker。方法 通过网络药理学平台对血脂灵片治疗血脂异常的分子机制进行分析, 预测相关药效成分。再采用“Chempider”得到药效成分的结构式, 应用 ACD/Percepta 软件进行 ADME 预测, 选择满足 $P_{app} > 7.0 \times 10^6$ cm/s、 $F > 66\%$ 的成分。结果 有 22 种成分满足条件, 血脂灵片可能通过作用于能量代谢相关的靶标, 以及能量代谢、内分泌等相关通路来治疗血脂异常。结论 血脂灵片治疗血脂异常的 Q-marker 有 22 个。

关键词: 血脂灵片; 血脂异常; Q-marker; 网络药理学; ADME 预测

中图分类号: R285.5

文献标志码: A

文章编号: 1001-1528(2019)01-0063-07

doi:10.3969/j.issn.1001-1528.2019.01.014

Analysis of Q-marker for Xuezhiling Tablets in treating dyslipidemia based on network pharmacology and ADME prediction

GUO Rui¹, SU Jin², LI Zhi-xiong¹, ZHANG Dong-dong¹, GUO Da-liang^{1*}, XIAO Xue-feng^{1*}

(1. School of Chinese Materia Medica, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China; 2. Institute for Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China)

KEY WORDS: Xuezhiling Tablets; dyslipidemia; Q-marker; network pharmacology; ADME prediction

血脂异常也称为高脂血症或脂代谢紊乱, 通常指血清中胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白胆固醇过高, 高密度脂蛋白胆固醇过低, 是引起心脑血管疾病发生的重要危险因素之一^[1-4], 随着经济发展、生活水平不断提高, 人们患血脂异常的风险也

在不断增加^[5]。目前, 治疗血脂异常的药物以西药为主, 如他汀类、贝特类、烟酸类, 虽然作用较强, 但服用后可能会出现肝损伤、横纹肌溶解、皮肤过敏、消化系统、泌尿系统疾病等不良反应^[6-7]。血脂灵片被 2015 年版《中国药典》收载,

收稿日期: 2018-03-19

基金项目: 国家自然科学基金项目 (81774227)

作者简介: 郭 锐 (1991—), 女, 硕士生, 从事中药药理和质量控制研究。Tel: 13821136691, E-mail: 517439825@qq.com

* 通信作者: 国大亮 (1972—), 男, 博士, 讲师, 从事中药药剂和药代动力学研究。E-mail: 13920632603@126.com

肖学风 (1966—), 女, 博士, 教授, 从事中药新药和药代动力学研究。Tel: 13820066504, E-mail: kai1219@163.com