

“乳增消”对 E_2 所致小鼠乳腺增生的疗效观察

屈 马保华 王淑娥 武 浩 张联莉

(西北农业大学动物医学系,陕西杨凌 712100)

摘 要 给小白鼠注射苯甲酸雌二醇诱发乳腺增生,然后用中药“乳增消”散剂外用治疗。病理学检查结果表明,苯甲酸雌二醇所致小白鼠乳腺增生类型包括小叶增生及囊性增生,中药“乳增消”外用能有效治疗乳腺增生,并对皮肤组织无毒、副作用。

关键词 中药,苯甲酸雌二醇,乳腺增生,小鼠

中图分类号 R655.8

乳腺增生是中、青年妇女的常见病,多发病,其发病机理至今不完全明确,大多数学者认为是性激素分泌失调,雌激素持续刺激乳腺组织引起的。激素疗法服药时间比较长,且外源性激素易引起自身激素的失衡;内服舒肝、理气、消核等中药一般要服 2~3 个月之久;针刺疗法需 1~3 个疗程,病人不易坚持;外用膏药贴于乳房皮肤之上,亦不方便。作者研制的“乳增消”散剂,做成药垫外用。乳房皮肤不肿、不痛、不痒。曾对 43 例患者进行治疗,取得了较为满意的疗效。为了探讨发病及治疗机理,进一步提高治疗效果,选用小白鼠进行试验。

1 材料和方法

1.1 “乳增消”散剂

“乳增消”散剂是西北农业大学动物医学系生殖内分泌研究室在古药方的基础上,对中药进行反复筛选,由南星、苍术、姜黄、石菖蒲、冰片等 10 多种中药经过炮制,按比例混合、粉碎,80 目过筛后制成的。

1.2 苯甲酸雌二醇 (E_2) 注射液

南京动物激素厂生产,油剂,每支 2 mL 含 E_2 4 mg,批号 960208。因每只小白鼠注射量较小,不易吸取,使用时用灭菌玉米油 (E_2 注射液与玉米油为 1:3 的比例混匀稀释) 配成 E_2 含量为 $0.5 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ 的注射液。

1.3 试验动物分组与给药方法

选用昆白系雌性健康未孕小白鼠 80 只,购自第四军医大学实验动物中心,30~40 日龄,体重 20~25 g,每 5 只饲养于一个小鼠罐内,罐底铺以 5 cm 厚锯末,正常添加饲料,更换饮水,购回后观察饲养 7 d 后用于试验。

乳腺增生试验动物模型复制 将 80 只小白鼠随机分为 E_2 组、 E_2 + “乳增消”散剂对抗

收稿日期 1997-09-12

课题来源 西北农业大学青年科学基金资助项目

作者简介 屈 男,1942 年生,副研究员

- 组(对抗组)、生理盐水对照组(盐水组)及空白对照组(空白组),分别称重进行以下处理:
- ① E₂ 组(50 只):从试验开始日起,隔日背部皮下注射稀释的 E₂ 注射液 0.15 mL/只(含 0.075 mg E₂),共注射 18 次(34 d)。
 - ② 对抗组(10 只):E₂ 注射程序及剂量同 E₂ 组,并从开始每隔 3 d 撒 3 g“乳增消”散剂于鼠罐内所铺锯末上,每 9 d 换 1 次锯末。
 - ③ 盐水组(10 只):与 E₂ 组同一程序,每次每只注射 0.15 mL 灭菌生理盐水。
 - ④ 空白组(10 只):正常饲养,不进行处理。

于试验的 36 d 将所有小鼠称重,随机抽取 E₂ 组 10 只、对抗组 7 只、盐水组 9 只、空白组 5 只小鼠,颈椎脱臼法处死。随机剪取每只鼠的第 2~4 对乳房的 4 只乳房及周围 3 mm 左右皮肤作样品,以组织面贴于滤纸片上,保存于 100 g° kg⁻¹ 福尔马林溶液中送检。病理组织检查时,将样品修剪后石蜡包埋,4~6 μm 连续切片, H. E. 染色,显微镜观察。

1.4 乳腺增生的治疗

将 E₂ 组所余 40 只小白鼠随机分为 10 d 治疗组、20 d 治疗组、45 d 治疗组和 45 d 不治疗自愈观察组(自愈组),每组 10 只。

- ① 10 d 治疗组:从试验的 36 d 开始,每隔 3 d 给罐内铺垫的锯末上撒“乳增消”散剂 3 g,第 46 d 处死,采样 10 只小鼠(40 只乳房),进行病检。
- ② 20 d 治疗组:给药方式同 10 d 治疗组,第 56 d 采样 9 只小鼠(36 只乳房)。
- ③ 45 d 治疗组:给药方式同 10 d 治疗组,第 81 d 采样 10 只小鼠(40 只乳房)。
- ④ 自愈组:停止注射 E₂ 后,不作任何处理以观察自愈情况,与 45 d 治疗组同时处死采样 9 只小鼠(36 只乳房),进行病理检查。

2 结 果

2.1 试验期间各组小鼠体重变化

在乳腺增生试验动物模型复制期间, E₂ 组和对抗组小鼠增重较盐水组和空白组少。进入治疗期后,停止注射外源性 E₂, 体重增加逐渐恢复正常,而且自愈组与各治疗组的相应阶段体重增加差异不显著 (P> 0.05),见表 1。

表 1 试验期间各组小鼠体重变化				g/只			
模型复制期				模型复制治疗期			
组 别	0 d	36 d	组别	36 d	46 d	56 d	81 d
E ₂ 组	22.2±1.5	26.5±3.8a	10 d 治疗组	25.7±3.6	30.1±2.6a	-	-
对抗组	22.2±1.3	23.4±2.4b	20 d 治疗组	26.6±4.8	-	32.7±2.3g	-
盐水组	21.8±1.4	30.5±3.2e	45 d 治疗组	26.4±4.1	-	-	32.8±3.8g
空白组	22.1±1.4	30.8±2.3d	45 d 自愈组	26.9±3.5	29.4±1.4f	31.5±1.8h	32.5±2.7j

注: a, b, c, d P< 0.05; e, f, g, h, i, j P> 0.05

2.2 试验期间各组小鼠乳腺组织变化

对照组乳腺组织变化 空白对照组在皮下脂肪组织中散有乳腺腺泡,未见小叶结构,未见增生样改变(图 1, 4);生理盐水组与空白对照组一致,只是脂肪组织增多,亦可见散在的乳腺腺泡,未见小叶结构和增生样改变。

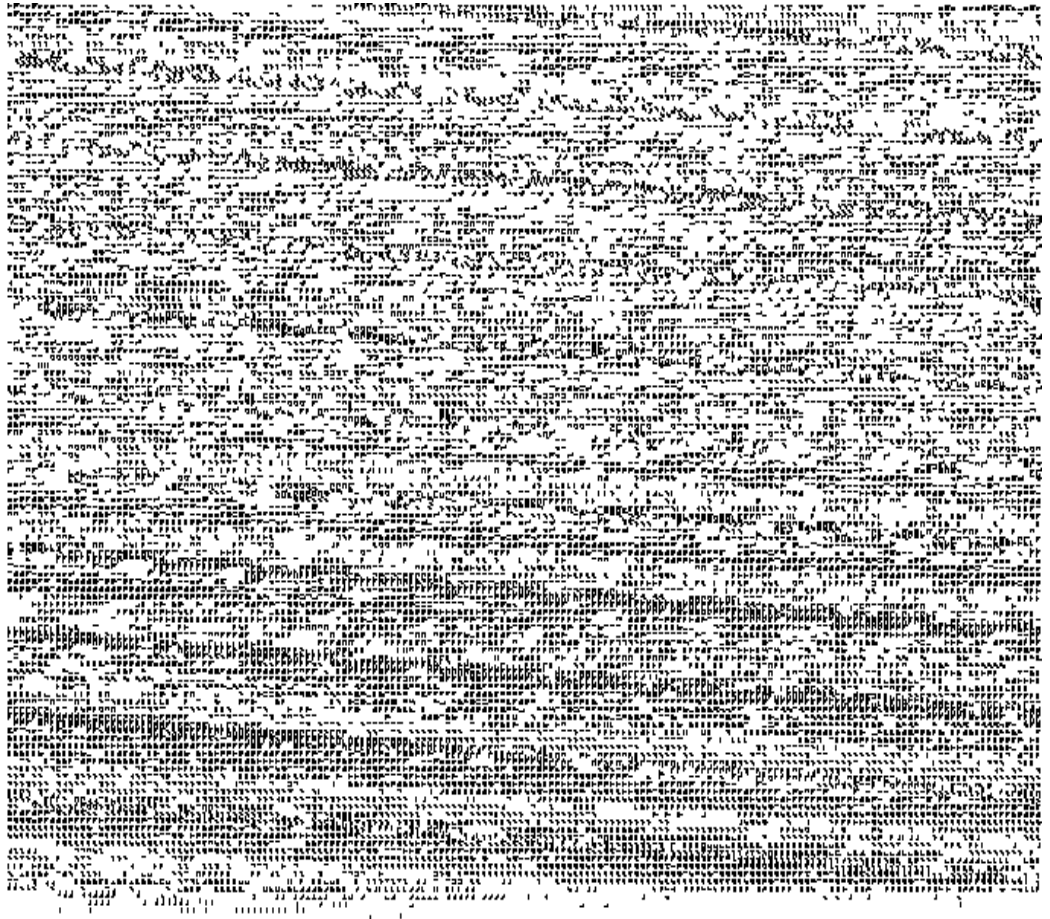


图 1 试验动物模型复制期和模型复制治疗期组织切片 (H. E. $\times 100$)

1. 小叶增生; 2. 囊性增生; 3. 对抗组; 4. 空白对照; 5. 10 d 治疗组;
6. 20 d 治疗组; 7. 45 d 治疗组; 8. 自愈组

试验组乳腺组织的变化 模型动物均有小叶增生和囊状增生发生,只是二者在不同小鼠个体之间发生的主次程度不同 ①小叶增生:小叶数目增多,小叶内腺泡增生,数目增多,使小叶范围扩大,形态不规则,相邻小叶互相连接,有的甚至融合。腺泡上皮增生形成复层或多层,细胞体积增大,但细胞核未见明显变化。腺泡内可见红染的酸性分泌物。小叶间结缔组织轻度增生,毛细血管扩张充血,并有少量淋巴细胞浸润(图 1, 1)。②囊状增生:

大、中、小导管均可见扩张,上皮细胞增生呈复层或多层,腔内有脱落的上皮细胞和红染的酸性分泌物。其中部分小腺管扩张呈囊状,囊壁细胞由立方变得扁平(图 1, 2) ③ E_2 组、对抗组、盐水组和空白组病检乳房数分别为 40, 28, 36 和 20 只,增生乳房数分别为 40, 28, 0 和 0 只。其中 E_2 组表现显著的小叶增生和囊状增生;对抗组小叶增生及囊状增生明显,但囊腔内分泌物淡染(图 1, 3)

2.3 治疗效果

10 d 治疗组 各乳腺小叶增生、囊状增生仍明显可见,囊腔未见缩小,但囊腔内分泌物淡染,与对照组较类似(图 1, 5)

20 d 治疗组 各乳腺小叶增生和囊状增生均减轻,囊腔缩小,分泌物减少,间质纤维结缔组织明显增生(图 1, 6)

45 d 治疗组 各乳腺囊状增生及小叶增生均消失,间质纤维结缔组织明显减少。脂肪组织明显增多,其间散在有一些乳腺腺泡(图 1, 7)

各治疗组皮肤及其附件(皮脂腺、汗腺、毛囊)清晰可见,细胞未见异常变化

45 d 自愈组 显微镜下和复制模型组无明显差异,小叶增生和囊状增生仍明显可见(图 1, 8)

3 结论与讨论

3.1 试验期间各组小鼠体重变化

在乳腺增生试验动物模型复制期间, E_2 组和对抗组小鼠增重较盐水组和空白组少,这主要是由于 E_2 诱导小鼠表现发情,引起采食减少,使体重增加缓慢。另外,从表 1 中可以看出,小鼠进入治疗期后,停止注射外源性 E_2 ,体重增加逐渐恢复正常,而且自愈组与治疗组的相应阶段体重增加差异不显著 ($P > 0.05$),这进一步说明试验鼠的体重变化及差异主要受外源性 E_2 的影响。

3.2 乳腺增生与雌激素长期持续刺激有关

乳腺也是一对性器官,其组织受卵巢雌激素、孕激素的影响而发生周期性、生理性增生和复旧,当复旧不全时导致乳腺导管、小叶或结缔组织的细胞过度生长,统称乳腺增生症。该试验以外源性的 E_2 对未孕的小白鼠成功地制造出乳腺增生模型,与郭诚杰等在家兔^[1]和小白鼠^[2]制造乳腺增生模型的结果是一致的。再次证明乳腺增生与雌激素持续刺激有关。雌激素水平升高,孕激素水平相对下降,雌激素对乳腺组织长期持续刺激引起乳腺增生^[3]。

3.3 “乳增消”散剂外用对乳腺增生的治疗作用

“乳增消”散剂外用后第 10 d 虽然囊性增生和小叶增生无改变,但腺管内的分泌物出现稀释薄淡染,说明“乳增消”散剂外用 10 d 后已有效。第 20 d 后囊性增生和小叶增生明显减轻或基本消失,说明“乳增消”散剂外用 20 d 后出现明显的治疗作用。继续外用至 45 d 后囊状增生和小叶增生完全消失,在脂肪组织中散在有一些乳腺腺泡,与正常乳腺组织结构一样,说明已治愈。这和患乳腺增生病人带“乳增消”药垫于 10~20 d 左右疼痛缓解以至消失,40~50 d 左右硬结消失,乳房质地变得松软,恢复到正常状态的治疗过程基本是一致的。

3.4 “乳增消”散剂外用对皮肤无害

显微镜下观察治疗组小鼠的皮肤及其附件(皮脂腺、汗腺、毛囊等)结构清晰可见,细胞无异常变化。据笔者记录(未发表资料),患乳腺增生病人佩带“乳增消”散剂制成的外用药垫后,乳房部皮肤不肿、不痛、不痒。化妆品有毒物质限量中规定的汞、铅和砷的限量分别为 1.40 和 $10\mu\text{g/g}$, 铬未规定^[4], 本试验中用原子吸收法测定“乳增消”散剂中汞、铅和铬的含量分别为 0.11 、 0.069 和 $0.053\mu\text{g/g}$, 砷未检出, 这说明长时间外用“乳增消”散剂对乳房皮肤不会产生炎性刺激和致癌作用, 是安全可靠的。

致谢: 本研究得到王建辰教授悉心指导, 表示衷心感谢。

参 考 文 献

- 1 郭诚杰, 张宏印, 高战影等. 针刺对抗 E_3 所致家兔乳腺增生病的观察. 陕西中医, 1987, 8(11): 517~ 518
- 2 郭诚杰, 王长海. 针刺对 E_2 所致大白鼠乳腺增生病疗效的实验观察. 中国针灸, 1991(34): 33~ 35
- 3 郭诚杰, 张卫华, 郑少祥等. 针刺治疗乳腺增生 114 例疗效观察及机理探讨. 陕西中医, 1988, 9(5): 193~ 195
- 4 中华人民共和国国家标准——化妆品卫生标准, GB7916- 87

Treatment Effect of “Eliminate Hyperplasia of Mammary Gland” to Mammary Gland Hyperplasia Inducing by E_2 in Mouse

Qu Xi Ma Baohua Wang Shue Wu Hao Zhang Lianli

(Department of Veterinary Science, North western Agricultural University, Yangling, Shaanxi 712100)

Abstract Mammary gland hyperplasia was induced by injections of estradiol benzoate and treated by external using of traditional Chinese medicine “Eliminate the hyperplasia of mammary gland”. The results of the pathological examination were that types of hyperplasia of mammary gland induced by estradiol benzoate included lobule hyperplasia and saccate hyperplasia. Traditional Chinese medicine “Eliminate the hyperplasia of mammary gland” could cure hyperplasia of mammary gland effectively without toxicity or by-effect to skin tissue.

Key words traditional Chinese medicine, estradiol benzoate, mammary gland hyperplasia, mouse