

● 中西药苑 ●

生鸡内金对乳腺增生大鼠的作用研究

胡建平¹ 李珊珊² 刘元新³(1 江西省中医药研究院 南昌 330046; 2 江西中医药大学 2013 级研究生 南昌 330004;
3 江西省九江县中医院 九江 332100)

摘要:目的:研究生鸡内金对乳腺增生大鼠的影响,并探讨其作用机制。方法:通过注射苯甲酸雌二醇及黄体酮建立大鼠乳腺增生模型。分空白组、模型组、逍遥组、逍金组、内金组给予相应治疗药物后,观察各组大鼠乳房形态变化,检测其血液流变学、血清激素水平,并取大鼠乳腺组织进行病理学检测,对各组结果进行比较分析。结果:生鸡内金对肝郁脾虚证乳腺增生大鼠的乳房外形及病理变化具有较好的改善作用,乳房外形缩小,小叶和腺泡的数量减少,上皮细胞增生亦减轻,且能较好地改善大鼠血液流变学情况,而对血清激素水平的影响不明确。结论:生鸡内金可以有效干预肝郁脾虚证大鼠的乳腺增生改变,并可改善血液流变学,但与激素水平的调节关联不明确。

关键词:乳腺增生;生鸡内金;作用机制

中图分类号:R655.7

文献标识码:B

doi:10.13638/j.issn.1671-4040.2015.12.046

鸡内金,健脾消食、软坚散结,为中医临床常用药物之一,然而目前临床多用于食积之证以消食化积,且为炒制入药^[1]。近十余年我们亦常应用生鸡内金于癥瘕积聚之证,尤其是妇科疾病,突出表现在乳腺增生病,疗效显著。本研究通过对乳腺增生症动物模型进行实验性药物治疗,着重观察了生鸡内金对动物乳腺增生病理形态学变化、血液流变学及血清激素水平的影响。

1 材料与方

1.1 实验动物 健康未育成年雌性 SD 大鼠 [许可证号:SCXK(湘)2013-0004], 60 只,体重(160±10)g, SPF 级。

1.2 药物和主要试剂 逍遥散:按原方比例,柴胡、当归、白芍、白术、茯苓各 2 份,甘草 1 份,共研细末,水煎,去滓取汁。生鸡内金:自备,研极细粉,过筛,调入蒸馏水或逍遥散汤药中成悬浊液。苯甲酸雌二醇注射液[兽药字(2011)110252511]2 ml:4 mg。黄体酮注射液(国药准字 H12020533), 1 ml:20 mg。橄榄油(商品条形码:8437012663671)1 L。

1.3 实验方法 健康未育成年雌性 SD 大鼠,根据体重随机分为空白组、模型组、逍遥组、逍金组、内金组。除空白组外,采用大鼠腹腔注射苯甲酸雌二醇 0.25 mg/kg, 1 次/d, 连续 25 d, 然后注射黄体酮 2 mg/kg, 1 次/d, 连续 5 d, 复制成乳腺增生动物模型。在此基础上,用夹尾方式激怒大鼠,制成肝郁脾虚证乳腺增生大鼠病理模型。空白组以生理盐水代之。于造模后第 14 天,根据分组给予相应药物,其中逍遥组:逍遥散汤药 13.75 g(生药)/(kg·d);内金组:生鸡内金 0.75g(生药)/(kg·d);逍金组:逍遥散汤药和生鸡内金剂量同逍遥组合内金组;空白组和模型组给予等体积生理盐水。连续给药 3 周后,处理动

物,采集标本,进行相应检测。

1.4 观察指标 (1)于末次给药后 24 h,乙醚麻醉动物,眼静脉丛取血。将取得血液分为两份,一份分离血清,放射免疫法测定血清中雌二醇、孕酮的含量。另一份肝素抗凝,以血液流变仪测定全血黏度。(2)以游标卡尺测量每只大鼠胸部第 1 对乳房直径、乳头高度。(3)动物处死后,用 8 mm 打孔器,取胸部第 2 对乳房,固定于 10%中性福尔马林溶液内,制作病理切片,HE 染色。于光学显微镜下观察其病理形态学变化,利用图像采集软件分别放大 100 倍和 200 倍采集图像并进行分析。

1.5 统计学方法 本实验数据为计量数据,均以($\bar{x} \pm s$)描述数据的集中和离散趋势,采用单因素方差分析。检验标准:以 $P < 0.05$ 为差异显著性。

2 结果

2.1 形态观察 通过对各组大鼠的乳房外形测量数据进行统计学比较,结果显示模型组大鼠的乳房直径和乳头高度均明显大于高于空白组($P < 0.01$),表明本实验此次造模成功。各治疗组通过药物干预,虽然与空白组比较,乳房直径和乳头高度亦明显增大($P < 0.01$),但与模型组比较则显著缩小($P < 0.01$),其中又以含鸡内金的内金组和逍金组为明显,表明生鸡内金对乳腺增生具有抑制作用。各组乳房直径和乳头高度见表 1。

表 1 生鸡内金对乳腺增生大鼠乳房形态的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	n	剂量[g(生药)/(kg·d)]	乳房直径(mm)	乳头高度(mm)
空白组	15	-	0.54±0.07	0.87±0.07
模型组	15	-	1.53±0.09*	1.61±0.11*
逍遥组	15	13.75	1.25±0.11*△	1.32±0.12*△
内金组	15	0.75	1.09±0.13*△△	1.19±0.09*△△
逍金组	15	14.50	0.93±0.10*△△	1.16±0.12*△△

注:与空白组比较,* $P < 0.01$;与模型组比较,△ $P < 0.01$;与逍遥组比较,△ $P < 0.01$ 。

2.2 光镜观察 通过各组大鼠的乳腺病理组织光镜观察可见,正常大鼠乳腺的小叶数量较大,导管无明显扩张,腔内无分泌物,复层上皮,乳腺小导管和腺泡少见;而模型组大鼠乳腺组织镜下可见乳腺导管与腺泡均明显增生、扩张,部分导管上皮增生,向腔内突出,腔内分泌物少,腺泡上皮增生,间质纤维增生明显。各给药组中,逍遥组大鼠乳腺组织增生与模型组相比较显著性不大,而含鸡内金的内金组与逍金组相较之模型组则增生显著减轻,导管轻度扩张,上皮向腔内有突出,呈乳头状增生,腔内有少量分泌物和脱落的上皮,腺泡上皮轻度增生。各组大鼠乳腺病理组织改变见图 1~ 图 5。

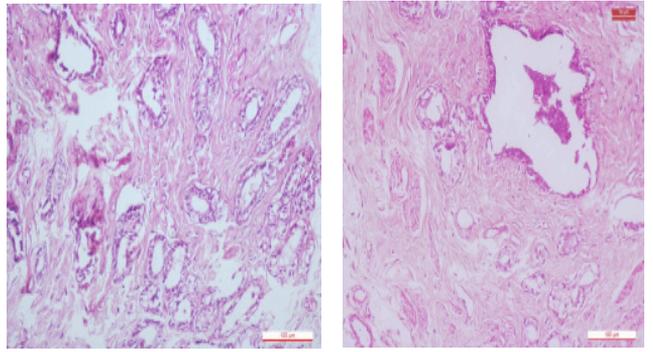


图 3 逍遥组大鼠乳腺组织(HE× 100) 图 4 内金组大鼠乳腺组织(HE× 100)

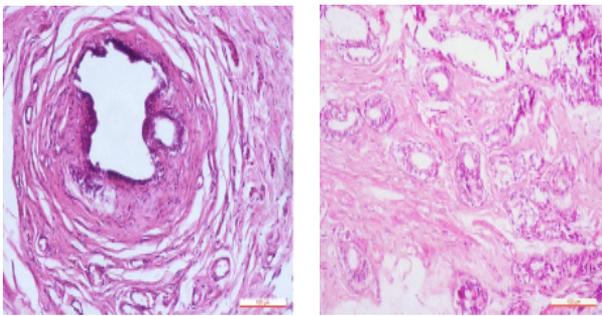


图 1 空白组大鼠乳腺组织(HE× 100) 图 2 模型组大鼠乳腺组织(HE× 100)

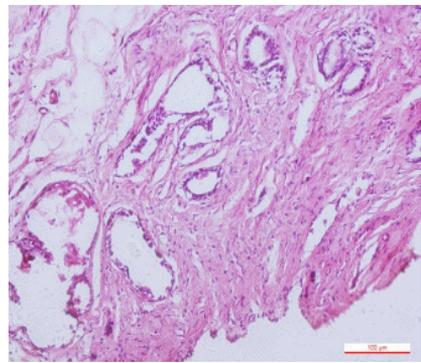


图 5 逍金组大鼠乳腺组织(HE× 100)

2.3 血液流变学检测结果 通过对各组大鼠血液流变学指标检测数据进行统计学比较,结果显示模型组 RT200、RT30、RT1、HIIXS 等指标较之空白组明显增高,有显著性差异 ($P < 0.01$);各给药组较之空白组,部分指标有显著性差异 ($P < 0.01$ 或 $P <$

0.05);各给药组较之模型组则明显降低,具有显著性差异 ($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$);而各给药组之间相比较无显著性差异,且彼此间并无明确规律性。各组血液流变学检测结果见表 2。

表 2 生鸡内金对乳腺增生大鼠血液流变学的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	n	剂量[g _{生药} /(kg·d)]	RT200(mPa·s)	RT30(mPa·s)	RT1(mPa·s)	HIIXS(mPa·s)
空白组	15	-	4.89± 0.50	6.79± 0.72	30.08± 3.90	6.19± 0.47
模型组	15	-	5.99± 1.40**	9.56± 1.36**	56.53± 9.37**	12.68± 1.58**
逍遥组	15	13.75	4.80± 0.41△△	6.86± 0.53△△	33.82± 6.63△△	7.11± 1.74*△△
内金组	15	0.75	5.14± 0.64△△	7.59± 0.87*△△▲	39.22± 4.86**△△▲	7.66± 1.08**△△
逍金组	15	14.50	5.26± 0.90△	7.16± 0.91△△	36.73± 5.52**△△	6.73± 0.94△△

注:与空白组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与模型组比较,△ $P < 0.05$,△△ $P < 0.01$;与逍遥组比较,▲ $P < 0.05$ 。

2.4 血清激素水平检测结果 通过对各组大鼠血清激素水平检测数据进行统计学比较,结果显示黄体酮各组间无显著性差异;雌二醇检测结果则显示逍遥组和内金组较之空白组有显著性差异 ($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$),但结合模型组与空白组及给药组与模型组的比较结果进行分析,各组药物对大鼠雌二醇并无明确的纠正作用,且由于各单个样本检查结果的差异较大,导致该检测指标的评价意义不大。各组血清激素水平检测结果见表 3。

表 3 生鸡内金对乳腺增生大鼠血清激素水平的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	n	剂量[g _{生药} /(kg·d)]	黄体酮(mIU/ml)	雌二醇(pg/ml)
空白组	15	-	0.21± 0.08	12.59± 4.24
模型组	15	-	0.15± 0.09	9.23± 5.39
逍遥组	15	13.75	0.17± 0.10	7.93± 3.98*
内金组	15	0.75	0.14± 0.07	5.59± 2.21**
逍金组	15	14.50	0.20± 0.06	8.10± 2.74

注:与空白组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$ 。

3 讨论

鸡内金是一味临床常用的传统中药,性甘味平,具有健脾消食、固精止遗、化坚消石之功。目前临床主要作为治疗饮食积滞病症的常用药物之一,且为

炒制入药,其药理研究亦多局限于对消化系统机能的影响^[2]。对于该药的另一重要功效(即化坚消石),临证运用的较少。明末清初中医大家张锡纯却对此独有情钟,认为该药生用有较好的软坚散结之功。在其所著《医学衷中参西录》中认为鸡内金更“善化瘀血”,将其广泛应用于多种瘀血阻滞的病症,收效甚捷,从而开创了运用鸡内金治疗血瘀病之先河。尤其是在妇科瘀血微痕等有形之疾的运用见长,“不但能消脾胃之积,无论脏腑何处有积,鸡内金皆能消之,是以男子痃癖、女子微痕,久久服之皆能治愈”。且张氏提出运用鸡内金消微通瘀强调:“必须生用,方有效验,若炒熟用之则无效矣”。对此,后世有的医家亦有报道^[3-4],证之于临床,确属良言,多获佳效。

本实验结果表明,逍遥丸对肝郁脾虚证乳腺增生大鼠的乳房外形及病理变化具有一定的改善作用,乳房外形缩小,小叶和腺泡的数量减少,上皮细胞增生亦减轻;而方中加入鸡内金后,其疗效得到很大的提高,含鸡内金的治疗组较之模型组及逍遥组均有显著性差异($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$)。对血液流变

学的影响结果可以看出,各药物治疗组较之模型组均有一定程度的改善($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$),但含鸡内金的内金组与逍遥组较之逍遥组并无明显优势。而从血清激素水平检测结果中可以看出,各给药组及模型组均无明确的纠正效果。综合以上实验结果,生鸡内金对肝郁脾虚证乳腺增生大鼠乳腺本身的病变具有较好治疗作用,且能较好地改善大鼠血液流变学情况,而对血清激素水平的影响不明确,所以其治疗作用可能与激素水平的调整关系不大。通过本实验研究,进一步证实了该药在妇科有形病证中的应用价值,为该药的推广应用提供理论和实验基础,并对其作用机制进行了初步探讨,更深层次的作用机制有待于进一步的研究。

参考文献

- [1]罗江波,胡建平.生鸡内金在实验性乳腺增生病症中的作用研究[J].江西中医药,2008,39(12):72-73
- [2]李卫先,李飞燕,李达,等.鸡内金不同炮制方法水提液对小鼠胃肠运动比较的研究[J].湖南中医杂志,2008,24(2):100-101
- [3]张文凤,张锡纯巧用鸡内金经验[J].江苏中医药,2009,41(7):64-65
- [4]李公文.张锡纯先生运用鸡内金的学术经验[J].中医临床研究,2011,3(2):71

(收稿日期:2015-10-29)

(上接第 80 页)除阴道旁组织;下推膀胱,在杯状举宫器上缘下 3~4 cm 切开阴道。

2.5 术后护理 术后第 3 天开始患者在护士指导下进行膀胱功能锻炼,每天缩肛 5 次以上,每次持续时间不少于 15 min,以后视身体状况适当增加锻炼次数和持续时间。术后 7~14 d 拔尿管,拔尿管后患者排空膀胱,在 B 超下测定残余尿量,如拔除尿管后测得残余尿量 > 100 ml,则需要继续留置导尿。

3 体会

随着宫颈癌患者的年轻化,宫颈癌根治术后膀胱功能、直肠功能紊乱以及性生活失调等越来越引起重视,出现上述并发症的主要原因是术中损伤了盆腔自主神经。目前腹腔镜手术具有开腹手术无法比拟的微创效果^[1],手术视野局部放大、精细化的操作,术中明确盆腔自主神经的解剖部位和走向,减少了术后并发症发生。但目前大多数患者对这种手术方式缺乏了解,存在各种顾虑,以及对手术的恐惧感和紧张心理都会加重焦虑情绪。因此需要在术前加强宣教,告知有关术前和术后的注意事项,使病人做好充分的心理准备,消除患者的紧张、恐惧心理,使其树立信心,能够积极配合进行手术治疗。由于盆腔手术容易损伤血管,激活凝血酶原系统,使血液处

于高凝状态^[2],同时宫颈癌保留盆腔自主神经的手术难度较大,时间相对较长,因此术后容易形成血栓。据文献报道,深静脉血栓 50% 发生在术后 1 d,30% 发生在术后第 2 天^[3]。因此术前讲解预防血栓的重要性,指导患者被动和主动适应性功能锻炼等预防措施;术中加强细节管理,正确摆放体位、避免下肢静脉穿刺、合理补液,减轻血液黏稠度和对下肢血管压迫损伤;术后早期即开始协助在床上进行足踝及下肢主动、被动运动,促进下肢血液循环,减少下肢发生的危险因素。宫颈癌术后的患者留置尿管时间过长,多有紧张、焦虑心理。责任护士需要加强心理护理,介绍其他患者治疗的成功经验,选择恰当的拔管时机、教导常见的诱导排尿法,循序渐进,使患者树立信心,促进膀胱功能恢复,可以明显的降低术后尿潴留的发生率。

参考文献

- [1]郎景和.妇科内镜技术的普及、提高与发展[J].中国实用妇科与产科杂志,2010,26(1):2-3
- [2]朱新贤,欧阳一芹,韩巍巍,等.妇科盆腔手术后下肢深静脉血栓形成的回顾分析和前瞻性研究[J].现代妇产科进展,2014,23(1):10-12
- [3]Yamaguchi T,Hasegawa M,Niimi R,et al.Incidence and time course of asymptomatic deep vein thrombosis with fondaparinux in patients undergoing total joint arthroplasty [J].Thromb Res,2010,126(4):323-326

(收稿日期:2015-09-21)