

丹蒲颗粒对实验性慢性非细菌性前列腺炎病理模型的影响

卢建新* 张亚强* 高筱松* 王勒渝* 张秀英* 毕振春* 解荣庆* 徐秋*

摘要 目的:探讨丹蒲颗粒治疗慢性前列腺炎的作用机理,评价其临床疗效。方法:用消痔灵注射液制成大鼠实验性慢性非细菌性前列腺炎病理模型,以生理盐水为实验对照组,前列泰片为阳性药物对照组,观察丹蒲颗粒对病理模型的影响。结果:丹蒲颗粒组大多数前列腺腺腔比模型组增大,部分恢复正常,腔内分泌物明显增多。间质内炎性细胞浸润明显减少,纤维组织增生也明显减少。与模型组相比,差异均有显著性($P < 0.05$)。大多数动物层粘连蛋白(LN)和纤维连接蛋白(FN)呈弱阳性,少数动物呈阳性线状分布于腺体基底膜、间质血管周围和点片状散布于间质内,与模型组相比,差异有显著性($P < 0.05$)。结论:丹蒲颗粒有减轻病理模型炎症反应,减少纤维化程度的作用。

主题词 前列腺炎/中医药疗法 @ 丹蒲颗粒

慢性前列腺炎是男性泌尿生殖系统常见病,因其病因复杂,病程迁延,缠绵难愈。丹蒲颗粒是我们临床上用于治疗慢性前列腺炎的有效方药。为了进一步探讨丹蒲颗粒治疗慢性前列腺炎的作用机理,我们制成了大鼠实验性慢性非细菌性前列腺炎病理模型,在此基础上观察丹蒲颗粒对其影响,报告如下。

1 材料与方法

1.1 动物与药品:选择雄性 Wistar 大鼠 66 只,体重 350~400g,3~4 月龄。购于中国医学科学院实验动物中心,常规饲养观察 1 周无异常后进行实验。

丹蒲颗粒(丹参、赤芍、蒲公英、败酱草、生薏苡仁等,本院制剂室生产,每袋 6g)药物溶于生理盐水中,每毫升含生药 1g。前列泰片(黄柏、红花、熟地黄、萹蓄、瞿麦等,甘肃河西制药厂生产,每片 0.44g)药物研碎后溶于生理盐水中,每毫升含原生药 0.188g。

1.2 动物模型制作和分组:用戊巴比妥钠按 25mg/kg 腹腔麻醉后,取下腹正中切口,直达腹腔,提出膀胱及两侧精囊,暴露附于精囊内侧的前列腺背叶,分别注入 20%消痔灵注射液 0.2ml,缝合肌肉、皮肤。术后第 7 天,将大鼠随机分成 6 组:模型组、生理盐水组、丹蒲颗粒 10 倍组、丹蒲颗粒 20 倍组、前列泰 10 倍组、前列泰 20 倍组,每组大鼠 11 只。丹蒲颗粒 10 倍、20 倍组

分别按每 2.5g/kg 和 5.0g/kg 灌胃给药。前列泰 10 倍、20 倍分别按 1.4g/kg 和 2.8g/kg 灌胃给药,生理盐水组给生理盐水 2.5ml,均每日 1 次。30 天后断头处死大鼠,取前列腺组织标本观察。在末次给药后 24 小时,将所有动物处死,取出前列腺组织,置于 10%甲醛液固定,常规脱水透明,石蜡切片,HE 染色,光学镜下观察组织形态变化。另外,取 2 只正常大鼠的前列腺组织标本,作为正常对照观察。将前列腺组织标本,连续切片,切片厚 3 μ m,分别选用 FN、LN 二种抗体,采用 ABC 免疫酶标法进行免疫组织化学染色,DAB 作为底物显色,于光镜下观察。结果判断:淡棕黄色为弱阳性,棕黄色为阳性,深棕黄色为强阳性。

2 结果

2.1 组织病理学结果:正常大鼠前列腺腺上皮多为单层柱状或立方状,腺腔形态不一,皱襞多,腔内含有许多分泌物,间质内有少量平滑肌和纤维结缔组织。模型组大鼠前列腺腺腔缩小、甚至闭塞,腔内分泌物明显减少或无。间质内可见明显的淋巴细胞和单核细胞等炎性细胞浸润,纤维组织明显增生。生理盐水组大鼠前列腺的组织形态学变化与模型组相似,两组相比差异无显著性($P > 0.05$)。丹蒲颗粒组和前列泰片组(10 倍组和 20 倍组):大多数前列腺腺腔比模型组增大,部分恢复正常,腔内分泌物明显增多。间质内炎性细胞浸润明显减少,纤维组织增生也明显减少。与模型组相比,差异均有显著性($P < 0.05$)。见表 1、表 2。

2.2 FN、LN 免疫组织化学观察结果:正常大鼠 FN 呈弱阳性线状分布于腺体基底膜和呈弱阳性点状散布于间质。LN 呈弱阳性线状分布于腺体基底膜、包绕间质血管,呈弱阳性点片状散布于间质。模型组、生理盐水组和用药各组(10 倍组和 20 倍组)大鼠,FN 的表达和分布结果基本相同,即各组大多数大鼠 FN 呈弱阳性,少数大鼠 FN 呈阳性线状或点状分布于腺体基底膜和间质纤维组织内。经统计学处理,生理盐水组、用药各组与模型组相比,差异均无显著性($P > 0.05$)。模型组大多数大鼠 LN 呈阳性或强阳性密集分布在腺体的基底膜和片状分布于间质的血管周围及纤维组织内。生理盐水组大鼠 LN 的表达和分布与模型组基本相似,两组差异无显著性($P > 0.05$)。丹蒲颗粒组和

基金项目:国家中医药管理局课题(97A202)

* 中国中医研究院广安门医院泌尿科,北京市宣武区北线阁 5 号(100053)

收稿日期:2002-06-26

表 1 各组大鼠前列腺腺腔大小、腺腔分泌物变化程度比较

组 别	鼠数 (只)	腺体管腔大小			腺腔分泌物		
		正常	轻度缩小	明显缩小	多	减少	明显减少
模型组	11	1	6	4	0	2	9
生理盐水组	11	2	5	4	0	3	8
丹蒲颗粒 10 倍	11	3	7	1	7	2	2
丹蒲颗粒 20 倍	11	5	6	0	9	2	0
前列泰片 10 倍	11	3	7	1	6	4	1
前列泰片 20 倍	11	4	6	1	9	1	1

表 2 各组大鼠前列腺间质炎性细胞浸润、纤维组织增生变化程度比较

组 别	鼠数 (只)	炎性细胞浸润			纤维组织增生		
		无	轻度	重度	无	轻度	重度
模型组	11	0	5	6	0	4	7
生理盐水组	11	0	6	5	0	6	5
丹蒲颗粒 10 倍组	11	5	6	0	1	8	2
丹蒲颗粒 20 倍组	11	9	2	0	6	4	1
前列泰片 10 倍组	11	7	4	0	3	7	1
前列泰片 20 倍组	11	9	2	0	2	8	1

表 3 各组大鼠前列腺 FN、LN 表达程度比较

组 别	鼠数	FN 表达			LN 表达		
		弱阳性	阳性	强阳性	弱阳性	阳性	强阳性
模型组	11	9	2	0	1	5	5
生理盐水组	11	9	2	0	2	6	3
丹蒲颗粒 10 倍组	11	10	1	0	8	3	0
丹蒲颗粒 20 倍组	11	11	0	0	9	2	0
前列泰片 10 倍组	11	9	2	0	8	3	0
前列泰片 20 倍组	11	11	0	0	10	1	0

前列泰片组(包括 10 倍组和 20 倍组)大多数大鼠 LN 呈弱阳性,少数大鼠 LN 呈阳性线状分布于腺体基底膜、间质血管周围和点片状散布于间质内,与模型组相比,差异有显著性($P < 0.05$)。见表 3。

3 讨论

慢性前列腺炎属中医“淋”、“浊”、“腰痛”等范畴,其病理变化主要为前列腺腺泡萎缩,腺腔缩小甚至闭塞,腔内分泌物明显减少,间质内慢性炎性细胞浸润和纤维组织增生,导致前列腺硬结和硬化。刘猷枋教授^[1]根据慢性前列腺炎临床主要表现,认为其病机为中医的血瘀证,经过多年临床实践创制了以活血化瘀治则为主的前列腺汤,应用于临床,疗效显著。丹蒲颗粒是在前列腺汤处方基础上,经进一步临床观察研究而制成的颗粒剂型,大量的临床实践表明,本药可明显改善患者的临床症状,减轻前列腺局部炎症反应,具有促进前列腺质地变软的作用。实验研究表明^[2],该方可明显减轻病理组织炎症和纤维母细胞增生。

近年研究认为纤维连接蛋白(FN)和层粘连蛋白(LN)在前列腺炎症中起着重要作用。章小平等通过兔慢性细菌性前列腺炎形成过程中的动态观察发现, FN

主要参与慢性前列腺炎的急性、亚急性炎症及早期间质纤维化,在慢性期及其纤维化明显时则表达较弱, LN 参与整个炎症过程并维持慢性期间质纤维化^[3]。

我们观察到 FN 在前列腺炎的慢性期和在间质明显增多的纤维组织内表达较弱,各组之间差异无显著性,与章小平观察结果相同。Tedkata 等认为 FN 在纤维化明显增多时表达较弱,可能是紧密排列的胶原纤维包裹而使 FN 抗原不能充分暴露之缘故^[4]。

在本组实验中,模型组炎症最重、纤维化最明显, LN 则呈强阳性和阳性表达,现认为可能是 LN 可通过促进淋巴细胞和单核细胞释放类似的生长因子,使间质纤维化持续发展,并使 LN 与抗原能很好结合^[5]。用药各组由于前列腺组织中淋巴细胞、单核细胞明显减少及纤维组织也明显减少,则 LN 的表达随之明显减弱,因此,我们认为, LN 可作为判断慢性前列腺炎的炎症和纤维化程度的参考指标。

我们认为,活血化瘀药可能具有抑制炎症免疫反应作用,抑制了淋巴细胞和单核细胞释放类似的生长因子,从而减少了 LN 合成,并使前列腺炎减轻,纤维化程度减弱,异常的免疫指标也恢复正常。根据中医基本理论及现代免疫调节学说,可以认为丹蒲颗粒的作用主要是通过调节免疫反应平衡起作用,特别是调节辅助性 T 细胞和抑制性 T 细胞的平衡,提高 T 细胞功能,抑制异常免疫反应而达到治疗目的。

参考文献

- 1 张亚强,刘猷枋. 前列腺方治疗慢性前列腺炎血瘀证的临床与实验研究. 中国中西医结合杂志,1998,18(9):524-536.
- 2 张亚强,刘猷枋. 中药前列腺汤对实验性前列腺炎病理模型的影响. 中西医结合杂志,1991,11(8):480-481.
- 3 章小平,鲁功成. 兔慢性细菌性前列腺炎形成过程中纤维连接蛋白和层粘连蛋白的分布变化. 中华泌尿外科杂志,1995,16(6):360-362.
- 4 Torikata C, Villiger B, Kuhn C3rd, et al. Ultrastructural distribution of fibronectin in normal and fibrotic human lung. Lab Invest, 1985, 52(4):399-408.
- 5 Cantin AM, Bioleau R, Begin R. Increased procollagen III aminoterminal peptide-related antigens and fibroblast growth signals in the lungs of patient with idiopathic pulmonary fibrosis. Am Rev Respir Dis, 1998, 137(3):572-578.

• 书 讯 •

由周大勇主编的《循证思维及其方法与实践》一书已由中国科学技术出版社出版。循证医学是近年来在医学基础和临床研究中的前沿学科。该书介绍有关循证医学与临床思维相结合的理论,是融理论、方法、实践于一体的具有实用性、前瞻性和普及性的专业理论书籍。书中以循证医学要求的最佳证据——随机对照试验为主线,阐述了医学统计学中的基本概念、检验方法和科研设计等。本书适合于基层医药卫生人员和医学院校学生在理论学习的临床实践中参考和借鉴。下编临床实践部分亦对慢性乙型肝炎患者和乙肝病毒携带者的自我调理和保健有指导和咨询作用。购书地址:北京三想医药书店(北京 39 支局三想医药书店,邮编:100039,电话:010-68234503,联系人:张岩);兰州甘肃省新华西北书城 4 层医药卫生类书区(兰州市庆阳路 230 号,邮编:730030,电话:0931-4960008)。