

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2018.19.016

前癃通胶囊对良性前列腺增生模型大鼠 前列腺组织病理形态学的影响

袁轶峰¹, 李毅², 朱文雄¹, 刘涛¹, 周兴¹, 张熙^{2*}

(1. 湖南中医药大学第一附属医院, 长沙市雨花区韶山中路 95 号, 410007; 2. 湖南中医药大学)

摘要 目的 探讨前癃通胶囊对良性前列腺增生 (BPH) 大鼠前列腺组织病理形态学的影响。方法 采用双侧睾丸与附睾切除术联合经皮下注射丙酸睾酮复制 BPH 大鼠模型, 将造模成功 60 只 BPH 大鼠随机分为前癃通胶囊高、中、低剂量组和对照组及模型组, 每组 12 只, 另外选取 12 只大鼠作为空白组。从术后第 8 天开始至第 21 天, 前癃通胶囊低、中、高剂量组分别给予前癃通胶囊溶液 0.51、1.02、2.04 g/(kg·d) 灌胃, 对照组给予前列癃闭通胶囊溶液 2.04 g/(kg·d) 灌胃, 空白组和模型组给予生理盐水 10 ml/(kg·d) 灌胃。检测大鼠体重和前列腺湿重、体积, 并计算前列腺指数; 观察前列腺组织的病理变化, 计算前列腺腺上皮面积、间质面积。结果 与空白组比较, 模型组大鼠前列腺湿重、体积及指数均升高, 前列腺病理显示腺体上皮细胞增生, 腺上皮明显增厚, 乳头样增生腺体向腺腔内凸出, 腺腔间隙增宽, 可见较多分泌物, 前列腺腺上皮面积、间质面积均增大 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$); 前癃通胶囊高、中剂量组与对照组能有效改善 BPH 大鼠前列腺病理变化, 降低前列腺湿重、体积及指数, 减小前列腺腺上皮面积、间质面积 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$); 且前癃通胶囊高剂量组效果最佳, 优于对照组 ($P < 0.05$)。结论 前癃通胶囊能改善 BPH 大鼠前列腺腺上皮与间质病理变化, 从而缩小前列腺体积、降低前列腺指数。

关键词 良性前列腺增生; 前癃通胶囊; 前列腺指数; 病理形态学

良性前列腺增生症 (benign prostatic hyperplasia, BPH) 是指由前列腺增大而导致的一系列下尿路症状, 表现为尿频、尿急、尿痛、排尿困难、排尿费力、排尿无力、尿线低下、尿余沥、排尿时间延长, 严重时常发生尿潴留及尿失禁等。病理学研究认为, 前列腺增生由前列腺上皮与基质细胞的过度增生构成^[1]。国内流行病学数据显示, 老年男性 (60~69 岁) 因良性前列腺增生症状而烦恼、困扰者超过 60%^[2]。目前西医学治疗 BPH 临床上常用 α -受体阻滞剂、5 α -还原酶抑制剂、M 受体拮抗剂以及植物制剂等, 虽疗效确切, 但其费用高并常伴有不良反应^[3]。手术治疗存在手术风险大、远期疗效不佳等问题。前癃通汤为国家级名中医贺菊乔教授治疗 BPH 的经验方, 现已制成胶囊剂在临床上广泛使用^[4]。本研究观察了该方对 BPH 大鼠前列腺体积及前列腺组织病理形态的作用, 为临床应

用提供实验依据。

1 材料与方法

1.1 动物

清洁级雄性白色封闭群大鼠 72 只, 6~8 周龄, 体重 250~300 g, 由湖南斯莱克景达实验动物有限公司提供, 实验动物合格证号: 湘医动字第 49-346 号。饲养环境: 温度 16~20℃, 湿度 65%~70%, 自由饮食。

1.2 药物

前癃通胶囊药物组成: 黄芪 15 g, 蒲黄 10 g, 三七 10 g, 益母草 15 g, 王不留行 15 g, 三棱 10 g, 莪术 10 g, 炮山甲 5 g 等, 由湖南中医药大学第一附属医院制剂科制造, 规格: 0.5 g×40 粒/瓶, 批号: 160223。前列癃闭通胶囊, 贵州益佰制药股份有限公司, 0.5 g/粒, 批号: 164350。

1.3 主要试剂与仪器

丙酸睾酮注射液, 杭州动物药品厂, 批号: 131206; 10% 水合氯醛, 上海展云化工有限公司, 批号: 161115; 注射用青霉素钠, 华北制药集团动

基金项目: 湖南省技术创新引导计划临床医疗技术创新引导项目 (2017SK50305); 湖南省中医药科研计划项目 (201832); 国家自然科学基金 (81673984); 贺菊乔全国名老中医药专家传承工作室建设项目

* 通讯作者: zhangxi5381281@163.com, 13875975319

物保健品有限责任公司, 批号: 160508; 苏木素伊红 (HE) 染色试剂盒, 南昌雨露实验器材有限公司, 批号: 170801。

HSL-45 病理组织包埋冷冻台 (澳大利亚郝思琳医用仪器有限公司); 2025 型组织切片机 (德国徕卡仪器公司); BP-61 型电子天平 (日本 Olympus 公司); DMLB2 型普通光学显微镜 (德国徕卡仪器公司); DEIAS-2000P 型高清晰度彩色病理图像分析系统 (德国徕卡仪器公司)。

1.4 动物分组及干预方法

大鼠适应性喂养 1 周后, 采用随机数字表法按 5:1 比例分成造模组 60 只, 空白组 12 只。造模组参考文献 [5-7] 建立 BPH 大鼠模型: 以 10% 水合氯醛 (0.3 ml/100 g) 经腹腔注射麻醉, 固定为仰卧位, 络合碘消毒并铺单; 于阴囊处取横切口, 逐层打开阴囊, 游离睾丸并于附睾尾部结扎, 切除双侧睾丸与附睾, 检查渗血情况后采取间断缝合关闭阴囊, 经腹腔注射青霉素钠 (20 万 U) 1 次预防感染。经 7 天自然恢复后, 以丙酸睾酮注射液 4 mg/(kg·d) 经背部皮下注射; 空白组将睾丸与附睾与周围组织充分游离但不切除, 经 7 天自然恢复后, 经背部皮下注射生理盐水 0.1 ml。按上述原则给药 21 天复制大鼠模型。

将造模成功大鼠采用随机数字表法分为模型组、对照组和前癃通胶囊低、中、高剂量组, 每组 12 只。从术后第 8 天开始至第 21 天, 前癃通胶囊低、中、高剂量组分别给予前癃通胶囊溶液 0.51、1.02、2.04 g/(kg·d) 灌胃, 相当于临床人用量 6、12、24 倍。对照组给予前列癃闭通胶囊溶液 2.04 g/(kg·d) 灌胃 (临床人用量 24 倍)。空白组和模型组给予 10 ml/(kg·d) 生理盐水灌胃。

1.5 观察指标及方法

1) 末次给药后 24 h, 测量大鼠体重, 麻醉处死后迅速摘除大鼠前列腺, 用电子天平称量湿重, 采用水取代法测量体积, 计算前列腺指数 = 前列腺

湿重/大鼠体重 × 100% [8]。2) 前列腺组织病理学检测。采用 4% 多聚甲醛溶液将大鼠前列腺进行快速固定, 并进行石蜡包埋, 置于 4℃ 的环境下冷藏。通过切片机将大鼠前列腺组织制成厚 4 μm 的切片, 经 HE 染色后在光镜下观察各组前列腺组织的病理形态结构, 用高清晰度彩色病理图像分析系统记录并分析 HE 染色图, 计算前列腺腺上皮面积、间质面积。

1.6 统计学方法

采用 SPSS 21.0 软件分析处理, 计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 先进行正态性以及方差齐性检验, 多组间比较采用单因素方差分析, 两两比较方差齐者采用 LSD 检验, 若方差不齐, 则将数据转换满足方差齐性后再进行上述分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

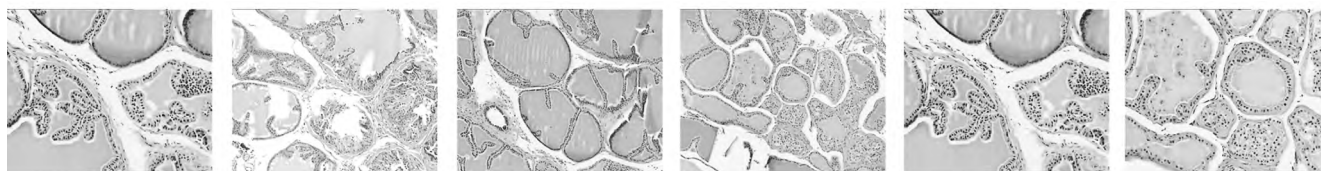
2.1 各组大鼠体重、前列腺湿重、前列腺体积及前列腺指数比较

表 1 示, 各组大鼠体重比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。与空白组比较, 模型组、对照组和前癃通胶囊低、中剂量组前列腺湿重、体积及前列腺指数均升高 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 前癃通胶囊高剂量组仅前列腺湿重升高 ($P < 0.05$), 前列腺体积及前列腺指数差与空白组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。与模型组比较, 对照组和前癃通胶囊中、高剂量组前列腺湿重、体积及前列腺指数均降低 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 前癃通胶囊低剂量组与模型组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。前癃通胶囊低、中、高剂量组组间两两比较, 差异具体统计学意义 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 以前癃通胶囊高剂量组降低最明显。与对照组比较, 前癃通胶囊高剂量组前列腺湿重、体积及前列腺指数均降低 ($P < 0.05$)。

表 1 各组大鼠体重、前列腺湿重、前列腺体积及前列腺指数比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	鼠数	体重 (g)	前列腺湿重 (g)	前列腺体积 (ml)	前列腺指数
空白组	12	249.23 ± 5.66	0.99 ± 0.28	0.76 ± 0.20	0.30 ± 0.10
模型组	12	250.22 ± 4.71	1.88 ± 0.29**	1.36 ± 0.25**	0.76 ± 0.15**
前癃通胶囊低剂量组	12	254.47 ± 5.87	1.79 ± 0.22**	1.44 ± 0.26**	0.70 ± 0.09**
前癃通胶囊中剂量组	12	259.44 ± 6.69	1.31 ± 0.18**△△##	1.23 ± 0.30**△△##	0.50 ± 0.10**△#
前癃通胶囊高剂量组	12	274.34 ± 4.59	1.04 ± 0.21**△△##○	0.94 ± 0.26△△##○	0.37 ± 0.06△△##○
对照组	12	267.54 ± 7.55	1.23 ± 0.22**△△	1.26 ± 0.27**△	0.45 ± 0.15**△△

注: 与空白组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与模型组比较, △ $P < 0.05$, △△ $P < 0.01$; 与对照组比较, ▲ $P < 0.05$; 与前癃通低剂量组比较, # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$; 与前癃通中剂量组比较, ○ $P < 0.05$



空白组 模型组 前癌通胶囊低剂量组 前癌通胶囊中剂量组 前癌通胶囊高剂量组 对照组

图 1 各组大鼠光镜下前列腺组织显微结构 (HE 染色, $\times 400$)

2.2 各组大鼠前列腺组织病理形态学比较

图 1 示, 空白组前列腺腔体未见明显扩张, 腔内表层平整光滑, 腺上皮内层细胞呈单层柱状、外层细胞呈立方或扁平形, 排列规整。模型组可见腺体上皮细胞增生, 腺上皮明显增厚, 乳头样增生腺体向腺腔内凸出, 腺腔间隙增宽, 可见较多分泌物, 腺体间可见间质充盈, 间质内血管充血水肿, 平滑肌增多。对照组和前癌通胶囊各剂量组前列腺增生组织中各结构病理变化得到明显改善。

2.3 各组大鼠前列腺腺上皮面积与间质面积比较

表 2 示, 与空白组比较, 模型组、对照组和前癌通胶囊各剂量组大鼠前列腺腺上皮面积、间质面积均增大 ($P < 0.01$); 与模型组比较, 前癌通各剂量组和对照组大鼠前列腺腺上皮面积、间质面积均减小 ($P < 0.01$); 前癌通胶囊低剂量组大鼠前列腺腺上皮面积、间质面积大于对照组, 而前癌通胶囊高剂量组大鼠前列腺腺上皮面积、间质面积小于对照组 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$); 前癌通胶囊中剂量组与对照组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。前癌通胶囊各剂量组间两两比较差异均有统计学意义 ($P < 0.01$), 以前癌通胶囊高剂量组大鼠前列腺腺上皮面积、间质面积最小。

表 2 各组大鼠前列腺腺上皮面积、间质面积比较 ($\times 10^4 \mu\text{m}^2$, $\bar{x} \pm s$)

组别	鼠数	腺上皮面积	间质面积
空白组	12	0.61 $\pm$ 0.20	0.61 $\pm$ 0.25
模型组	12	1.97 $\pm$ 0.43*	6.25 $\pm$ 1.30*
前癌通胶囊低剂量组	12	1.90 $\pm$ 0.27* Δ Δ Δ	5.49 $\pm$ 1.25* Δ Δ
前癌通胶囊中剂量组	12	1.81 $\pm$ 0.26* Δ #	4.43 $\pm$ 0.97* Δ #
前癌通胶囊高剂量组	12	1.42 $\pm$ 0.26* Δ Δ Δ Δ Δ	3.27 $\pm$ 0.65* Δ Δ Δ Δ Δ
对照组	12	1.60 $\pm$ 0.34* Δ	4.11 $\pm$ 0.77* Δ

注: 与空白组比较, * $P < 0.01$; 与模型组比较, Δ $P < 0.01$; 与对照组比较, Δ $P < 0.05$, Δ Δ $P < 0.01$; 与前癌通胶囊低剂量组比较, # $P < 0.01$; 与前癌通胶囊中剂量组比较, Δ $P < 0.01$

3 讨论

根据良性前列腺增生症临床症状特点, 可归于中医学“精癰”“癰闭”的范畴, 对于其症状及病因病机有诸多详细记载。其病因病机不外乎“膀胱

胀气化不利, 三焦水道受阻”。贺菊乔教授认为, BPH 相当于中医学的“癰瘕病”, 气虚血瘀是 BPH 的基本病机, 治疗宜用破血消癰、调气利水之法, 结合现代药理学研究, 创制了前癌通汤。方中黄芪为君药, 味甘, 性温, 益气利水、大补元气助血行。现代药理研究证明, 黄芪可通过提高膀胱肌收缩能力, 缓解尿道口内括约肌紧张达到缓解下尿路的症状, 并可逆转前列腺上皮细胞及基质细胞的增生^[1]; 蒲黄味甘、性平, 利尿通淋、破血消癰, 现代研究表明其对良性前列腺增生有抑制作用, 作用机制可能与睾酮相关^[2]; 三七味甘、微苦, 性温, 有调气机以利小便、祛瘀血而消癰瘕之能; 益母草味辛、苦, 性寒, 活血化癰、利尿通淋, 中草药研究发现其有效成分益母草总碱可改善大鼠良性前列腺增生病理结构并调整激素水平^[3]; 王不留行味甘、苦, 性平, 行而不止、走而不守, 其提取物可改善退化状态的膀胱逼尿肌平滑肌细胞达到改善逼尿肌功能的目的, 并有抑制新生血管发生之效^[4]; 炮山甲味咸, 性微寒, 其性善走窜, 功专行散, 以消癰瘕。中医辨证与现代药理学结合, 诸药合用, 共奏益气利水、活血散结之功。

前癌通胶囊作为院内制剂在临床上应用多年, 有着安全性较好、不良反应少、疗效确切、适合长期服用的特点^[5]。前列癰闭通胶囊能有效改善前列腺组织腺上皮及间质增生, 抑制新生血管的形成, 缩小前列腺体积, 改善下尿路症状, 现已制成成药应用于临床^[6], 故选为对照药物。本研究结果显示, 前癌通各剂量组和对照组大鼠前列腺病理形态均得到了一定程度的改善, 前列腺湿重、体积及指数皆较模型组下降, 前列腺腺上皮面积与间质面积亦减小, 证实前癌通胶囊对 BPH 有良好的疗效, 并且高剂量组效果更佳, 其作用效果更是优于前列癰闭通胶囊。前癌通胶囊对 BPH 大鼠前列腺组织超微结构的深层次机制有待进一步研究。

参考文献

- [1] TOMISLAV K, MAJA G, MAJA P, et al. Symptoms and quality of life in patients with BPH [J]. Medicus, 2015, 24

- (1): 87-92.
- [2] MANGERA A, CHAPPLE C. Update summarising the conclusions of the international conclusion on male lower urinary tract symptoms [J]. World J Clin Urol, 2015, 14(2): 83-91.
- [3] BHOJANI N, GANDAGLIA G, SOOD A, et al. Morbidity and mortality after benign prostatic hyperplasia surgery: data from the American College of Surgeons national surgical quality improvement program [J]. J Endourol, 2014, 28(7): 831-840.
- [4] 杨晶, 贺哲淳, 袁轶峰, 等. 前癃通胶囊治疗良性前列腺增生症 120 例 [J]. 中国民间疗法, 2015, 23(1): 41-43.
- [5] SHIN IS, LEE MY, HA HK, et al. Inhibitory effect of Yuk-mijih-wang-tang, a traditional herbal formula against testosterone-induced benign prostatic hyperplasia in rats [J]. BMC Complement Altern Med, 2012, 12: 48. (2012-04-40) [2018-04-02]. <https://link.springer.com/article/10.1186/1472-6882-12-48>.
- [6] 蔡鸿财, 宋乐彬, 张国巍, 等. 夏荔芪胶囊对良性前列腺增生模型大鼠 PCNA、caspase-3 表达水平的影响 [J]. 中华男科学杂志, 2017, 23(8): 728-733.
- [7] 徐晓林, 赵瑞宁, 聂黎虹, 等. 丙酸睾酮诱导去势大鼠前列腺增生模型的建立 [J]. 宁夏医科大学学报, 2017, 39(3): 256-259.
- [8] 魏伟, 吴希美, 李元建. 药理实验方法学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 54.
- [9] 张立庄, 谢冰川. 黄芪通闭汤治疗良性前列腺增生症的临床研究 [J]. 中药药理与临床, 2016, 32(3): 166-168.
- [10] 徐薇, 庄田畋, 刘杨, 等. 黄芪抗大鼠前列腺增生的实验研究 [J]. 贵阳中医学院学报, 2018, 40(1): 18-22.
- [11] 苗明三, 肖开, 高渐联, 等. 益母草总碱对老龄大鼠前列腺增生模型的影响 [J]. 中草药, 2015, 46(13): 1937-1942.
- [12] 牛彩琴, 敬华娥, 张团笑, 等. 王不留行对大鼠子宫平滑肌的影响 [J]. 河南中医, 2014, 34(2): 234-236.
- [13] 周仕轶, 王林. 前列癃闭通胶囊对大鼠前列腺微血管密度的影响 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2006, 8(4): 140-141.

Effects of *Qianlongtong Capsule* (前癃通胶囊) on the Histopathology of Prostate Tissue of Benign Prostatic Hyperplasia Model Rats

YUAN Yifeng¹, LI Yi², ZHU Wenxiong¹, LIU Tao¹, ZHOU Xing¹, ZHANG Xi²

(1. The First Affiliated Hospital of Hunan University of Traditional Chinese Medicine, Changsha, 410007; 2. Hunan University of Traditional Chinese Medicine)

ABSTRACT Objective To study the effects of *Qianlongtong Capsule* (前癃通胶囊) on the histopathology of prostate tissue in rats with benign prostatic hyperplasia (BPH). **Methods** The BPH model rats was established by orchidopididymectomy and subcutaneous injection of testosterone propionate. Sixty BPH rats were randomly divided into 5 groups: Control group, model group, Qiantongtong Capsule high-dose group, middle-dose group, low-dose group, with 12 rats in each group. Another 12 rats were recruited as the blank group. The medication was started from the 8th day to the 21st day after modeling, with the dose of 0.51, 1.02 and 2.04 g/(kg·d) in the low-dose group, middle-dose group and high-dose group of Qiantongtong Capsule respectively by gavage. Qiantongtong Capsule solution (2.04 g/kg·d) was given to the control group by gavage. Equal volume of normal saline (10ml/kg·d) was given to the rats in the model group and the blank group by gavage. The body weight and prostate-related index of the rats were measured, and the pathological changes and ultrastructure of prostate tissue were observed by light microscopy. **Results** Compared with the blank group, the weight, volume and indexes of prostate were all increased in model group. Meanwhile, the pathology of prostate indicated the hyperplasia of epithelial cell of the gland, the thicken of glandular epithelium, the papillary hyperplastic gland protruded into the glandular cavity, the broaden of glandular cavity, more secretion and the enlargement of the prostate gland epithelium area and stroma area ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). Qiantongtong Capsule high-dose group, middle-dose group, low-dose group and control group can effectively improve the pathological changes of prostate in BPH rats, reduce the wet weight, volume and index of prostate, and reduce the area and interstitial area of prostate gland. ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). The Qiantongtong Capsule high-dose group had the best effects, which was better than the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** *Qianlongtong Capsule* can improve the pathological changes of prostate gland epithelium and interstitium of BPH rats, and reduce prostate volume and lower the prostate index.

Keywords Benign prostatic hyperplasia; *Qianlongtong Capsule*; prostate index; pathological morphology

(收稿日期: 2018-04-02; 修回日期: 2018-05-17)

编辑: 邓 媛