

三妙胶囊治疗前列腺增生药理研究

侯士良¹, 崔 瑛¹, 马爱莲¹, 赵 晶¹, 许伏新², 袁秀荣³, 杨传标⁴

(1. 河南中医学院, 河南 郑州 450003; 2. 安徽省卫生厅 药政局, 安徽 合肥 230000;
3. 上海中医药大学方剂教研室, 上海 200032; 4. 第一军医大学 中医系, 广东 广州 510000)

[摘要] 目的: 观察三妙胶囊对丙酸睾丸素致大、小鼠前列腺增生的影响。方法: 皮下注射丙酸睾丸素(雄性小鼠 $5 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 21 d; 雄性大鼠 $3 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 14 d) 造成前列腺增生动物模型。给药组分别灌胃: 三妙胶囊组小鼠 $36.3, 18.2 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$, 大鼠 $25.2, 12.6 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$; 前列康组 $1.9 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 。正常对照组和模型对照组灌胃等体积生理盐水。末次给药后 24 h, 测定雌二醇 (E_2)、碱性磷酸酶 (AKP) 和血清锌 (Zn^{2+}); 处死动物, 取前列腺称重, 计算前列腺指数并进行病理学检查。结果: 三妙胶囊可降低前列腺增生模型大、小鼠的前列腺湿重和前列腺指数 ($P < 0.01$), 提高血清 E_2 活性 ($P < 0.01$), 抑制血清 Zn^{2+} 浓度 ($P < 0.01$)。结论: 三妙胶囊有治疗前列腺增生作用, 其机理可能与提高血清 E_2 活性、降低 Zn^{2+} 浓度有关。

[关键词] 三妙胶囊; 前列腺增生; 血清 E_2 活性; 血清 AKP, Zn^{2+} 浓度

[收稿日期] 1999-01-06

[基金项目] 河南省科委科技攻关项目(9 61200728)

前列腺增生症(BPH)是中老年男性常见病,50岁以上男性发病率可达85%。随着我国人口结构日趋老龄化,前列腺增生将困扰着越来越多的中老年人。因此,研究治疗该病的有效药物,是医药界面临的迫切任务。我们通过长期临床实践,筛选出以古方三妙散为基础的有效制剂,临床疗效确切。现将该制剂药理研究报告如下。

1 实验材料

1.1 动物 昆明种小鼠、SD大鼠均由河南医科大学实验动物中心提供。

1.2 药物 三妙胶囊(苍术、黄柏、牛膝、肉桂、冬葵子、甘草),由河南中医学院一附院制剂中心提供,批号950512;前列康,浙江康恩贝制药公司,批号940409;丙酸睾丸素注射液,上海第九制药厂,批号940601;阿司匹林(ASP),南京第二制药厂,批号940413。临用时以蒸馏水配制成混悬液。

1.3 试剂 血清雌二醇放射免疫测定试剂盒,天津利科公司,批号950311;血清锌试剂盒,北京化工厂临床试剂分厂,批号950213

2 方法与结果

2.1 对小鼠前列腺增生的作用^[1] 取体重18~22g的雄性小鼠65只,随机分出15只作正常对照,其余小鼠每天皮下注射丙酸睾丸素5mg·kg⁻¹体重,给药21d后,处死10只小鼠,剖检前列腺,经形态和病理切片确认造模成功后,再将其余小鼠随机分成4组。分别灌胃等体积三妙胶囊混悬液(36.3,18.2g·kg⁻¹,以生药计),前列康混悬液(1.9g·kg⁻¹,以片重计)及生理盐水,正常对照组给予等体积生理盐水,每日1次。连续用药30d,末次给药24h,眼眶取血,放射免疫法^[2]测定雌二醇(E₂),磷酸苯二钠法测定酸性磷酸酶(ACP)的含量,剖取小鼠前列腺称重,并计算前列腺指数(前列腺湿重/体重),同时进行病理学观察。结果表明,三妙胶囊大、小剂量组均能显著抑制实验小鼠前列腺增生,与模型组比较,前列腺湿重、前列腺指数均极显著降低(P<0.01),且与前列康作用相当(P>0.05),见表1。三妙胶囊大、小剂量组均能显著抑制前列腺增生小鼠血清中ACP的活性,与模型组比较有极显著性差异(P<0.01)。三妙胶囊能够增强小鼠血清E₂的活性,小剂量与模型组比较有极显著性差异(P<0.01),见表2。以上均采用q检验。

表1 三妙胶囊对小鼠前列腺湿重及指数的影响

组别	剂量/ g·kg ⁻¹	前列腺湿重/ mg	前列腺指数/ mg·g ⁻¹
正常对照组		28.7±4.2 ²⁾	0.9±0.2 ²⁾
模型组		56.1±69.1	1.5±0.2
三妙胶囊组	18.2	34.3±4.7 ²⁾	1.0±0.2 ²⁾
	36.3	32.0±4.1 ²⁾	0.9±0.1 ²⁾
前列康组	1.9	34.1±4.3 ²⁾	1.0±0.2 ²⁾

注:① $\bar{x} \pm s$ ②n=10 ③与模型组比较 ¹⁾P<0.05 ²⁾P<

0.01

表2 三妙胶囊对小鼠血清E₂,ACP的影响

组别	剂量/ g·kg ⁻¹	E ₂ / pg·ml ⁻¹	ACP/ U%
正常对照组		5.2±1.6 ²⁾	2.4±0.3 ²⁾
模型组		3.2±0.8	3.8±0.6
三妙胶囊组	18.2	4.7±1.1 ²⁾	2.9±0.5 ²⁾
	36.3	4.9±2.3 ¹⁾	2.3±0.5 ²⁾
前列康组	1.9	5.6±1.6 ²⁾	2.9±0.5 ²⁾

2.2 对大鼠前列腺增生的作用^[3] 取体重200~240g的雄性大鼠65只,随机取15只作正常对照,其余大鼠每天皮下注射丙酸睾丸素3mg·kg⁻¹,连续2周,取8只剖检,确认造模成功后,将余下大鼠随机分为4组,分别灌胃等体积的三妙胶囊混悬液(25.2,12.6g·kg⁻¹)、前列康混悬液(1.88g·kg⁻¹)和生理盐水。正常对照组给予等体积生理盐水。每日1次,连续20d。最后一次给药24h后,腹主动脉取血进行血清Zn²⁺及ACP的测定,剖取前列腺,称湿重,计算前列腺指数,并进行病理学观察。结果表明,三妙胶囊大、小剂量组均能明显抑制大鼠前列腺增生,与模型组比较,前列腺湿重、前列腺指数均有极显著性降低(P<0.01)。其中,大剂量组作用优于前列康组(P<0.05),见表3。三妙胶囊可明显抑制血清ACP活性及血清Zn²⁺含量(P<0.01,P<0.05),见表4。以上均采用q检验。

病理切片显示:模型组大鼠前列腺明显呈结节状增生,腺腔扩大,排列紊乱;腺上皮部分呈高柱状,层次增加;部分腺体呈乳头状向腔内突出;局部前列腺被破坏。三妙胶囊小剂量组部分前列腺腔明显扩大,上皮为单层柱状,高柱状兼有,少数层数增加,部分腺上皮增生,呈乳头状向腔内突出。大剂量组前列腺腔极少数扩大,大小接近一致,排列整齐,核圆形,居中,腺上皮为单层柱状上皮,少数呈高柱状,前列腺增生程度大为下降,接近正常对照组。

表 3 三妙胶囊对大鼠前列腺湿重、前列腺指数的影响

组别	剂量/ g·kg ⁻¹	前列腺湿重/ g	前列腺指数/ mg·g ⁻¹
正常对照组		1.0 ± 0.2 ²⁾	3.3 ± 0.7 ²⁾
模型组		2.1 ± 0.2	6.9 ± 1.0
三妙胶囊组	12.6	1.5 ± 0.2 ²⁾	5.1 ± 0.9 ²⁾
	25.2	1.4 ± 0.2 ^{2,3)}	4.7 ± 0.6 ^{2,3)}
前列康组	1.9	1.6 ± 0.2 ²⁾	5.3 ± 0.7 ²⁾

注: ³⁾与前列康组比较 $P < 0.05$

表 4 三妙胶囊对前列腺增生大鼠血清 ACP, Zn²⁺ 的影响

组别	剂量/ g·kg ⁻¹	ACP/ U·L ⁻¹	Zn ²⁺ / μg·100 ml ⁻¹
正常对照组		9.6 ± 1.9 ²⁾	567.5 ± 49.4 ²⁾
模型组		14.1 ± 2.3	698.3 ± 83.9
三妙胶囊组	12.6	11.6 ± 2.5	667.9 ± 74.2
	25.2	10.2 ± 2.5 ²⁾	614.8 ± 87.8 ¹⁾
前列康组	1.9	11.2 ± 2.5 ¹⁾	677.4 ± 66.2

2.3 利尿实验 取雄性大鼠 32 只,按文献方法观

表 5 三妙胶囊对正常大鼠尿量及尿中离子排出量的影响

组别	剂量/ g·kg ⁻¹	5h 尿量/ ml	Cl ⁻ / mg	Na ⁺ / mg	K ⁺ / mg
生理盐水组		2.3 ± 0.3	32.7 ± 4.5	7.4 ± 1.4	9.3 ± 3.3
三妙胶囊组	12.6	3.4 ± 0.7 ⁵⁾	37.5 ± 4.7 ⁴⁾	11.3 ± 3.9 ⁵⁾	14.2 ± 4.2 ⁵⁾
	25.2	4.1 ± 0.8 ^{5,7)}	41.9 ± 4.0 ^{5,6)}	13.9 ± 5.4 ⁵⁾	16.3 ± 4.5 ⁵⁾
前列康组	1.9	3.0 ± 0.7 ⁴⁾	36.9 ± 3.8 ⁴⁾	9.8 ± 3.5	13.9 ± 4.2 ⁴⁾

注: ① $n = 8$ ② 与生理盐水组比较 ⁴⁾ $P < 0.05$ ⁵⁾ $P < 0.01$ 与前列康组比较 ⁶⁾ $P < 0.05$ ⁷⁾ $P < 0.01$ (下同)

表 6 三妙胶囊对小鼠热板法的镇痛作用

组别	剂量/ g·kg ⁻¹	给药前 痛阈/s	0.5h	1h	1.5h	2h	2.5h
			痛阈/s (提高率/%)	痛阈/s (提高率/%)	痛阈/s (提高率/%)	痛阈/s (提高率/%)	痛阈/s (提高率/%)
生理盐水组		18.5 ± 3.5	19.2 ± 1.4 (3.6)	19.3 ± 3.7 (4.2)	20.1 ± 3.1 (8.8)	20.1 ± 3.5 (8.7)	19.5 ± 2.8 (7.4)
三妙胶囊组	18.2	18.2 ± 3.1	21.5 ± 2.6 ⁴⁾ (18.2)	23.4 ± 3.3 ^{4,6)} (27.8)	24.1 ± 3.2 ^{4,6)} (32.3)	26.0 ± 3.9 ^{5,6)} (42.7)	24.7 ± 3.7 ^{5,7)} (35.5)
	36.3	18.4 ± 1.8	23.2 ± 3.5 ^{5,6)} (26.4)	25.1 ± 4.4 ^{5,7)} (36.3)	25.9 ± 4.0 ^{5,7)} (40.7)	28.3 ± 3.1 ^{5,7)} (53.7)	25.5 ± 3.3 ^{5,7)} (44.1)
前列康组	1.9	18.5 ± 2.9	20.0 ± 3.1 (8.3)	20.1 ± 3.0 (8.5)	20.2 ± 4.3 (9.1)	21.2 ± 3.1 (14.6)	21.1 ± 3.8 (14.2)
阿司匹林组	0.2	18.9 ± 4.7	28.9 ± 4.4 ^{5,7)} (3.2)	32.0 ± 5.2 ^{5,7)} (69.8)	33.2 ± 5.6 ⁵⁾ (6.1)	33.0 ± 6.7 ^{5,7)} (74.9)	1.9 ± 6.2 ^{5,6)} (69.1)

2.4.2 扭体法 体重 18 ~ 22 g 小鼠 50 只,随机分为 5 组,给药后 30 min,按文献[6]方法进行实验。结果显示,三妙胶囊大、小剂量组均能抑制醋酸所致小鼠扭体次数,与生理盐水组比较有极显著差异($P < 0.01$);大剂量组与前列康组比较有极显著性差异($P < 0.01$);小剂量组与前列康组比较仅在前 10 min 内有极显著性差异($P < 0.01$);但均弱于阿司匹林组,见表 7。以上采用 q 检验。

察给药后 5h 尿量,并测定尿中 Na⁺, K⁺, Cl⁻ 的含量^[4,5]。结果表明,三妙胶囊大、小剂量组尿量均显著增加,与生理盐水组比较有极显著性差异($P < 0.01$)。大剂量组明显强于前列康组($P < 0.01$)。三妙胶囊能显著增加尿中 K⁺, Na⁺, Cl⁻ 的排出,与生理盐水组比较有显著性差异($P < 0.01$);与前列康组比较均有增加的趋势。大剂量三妙胶囊组尿 Cl⁻ 的排出与前列康比较有统计学差异($P < 0.05$),见表 5。以上采用 q 检验。

2.4 镇痛作用

2.4.1 热板法 取痛反应潜伏期在 5 ~ 30s 者雌性小鼠 55 只,随机分为 5 组,按文献[6]方法进行试验,结果显示,三妙胶囊大、小剂量组从 0.5 h 开始均表现一定的镇痛作用,与生理盐水组和前列康组比较,痛阈值均有显著性提高($P < 0.05$, $P < 0.01$),但明显弱于阿司匹林组,见表 6。以上采用 q 检验。

2.5 抗炎作用

2.5.1 对二甲苯所致小鼠耳肿胀的影响 取体重 18 ~ 22 g 小鼠 50 只,随机分为 5 组,连续灌胃给药 1 周,末次给药后 1 h,参照文献[7]方法进行实验。结果三妙胶囊大、小剂量组均能抑制二甲苯引起的小鼠耳肿胀,与生理盐水组和前列康组比较有极显著差异($P < 0.01$),但均弱于阿司匹林组,见表 8。以上采用 q 检验。

表 7 对醋酸致痛小鼠的影响

组别	剂量/ g·kg ⁻¹	10 min		10 ~ 20 min	
		扭体数/次	抑制率/ %	扭体数/次	抑制率/ %
生理盐水组		29.2 ± 1.7		22.2 ± 1.7	
三妙胶囊组	18.2	20.5 ± 3.2 ^{5,7)}	29.8	14.8 ± 2.8 ⁵⁾	33.3
	36.3	18.7 ± 2.5 ^{5,7)}	36.0	10.9 ± 1.5 ^{5,7)}	50.9
前列康组	1.9	27.0 ± 2.6 ⁴⁾	7.5	17.8 ± 4.7 ⁴⁾	19.8
阿司匹林组	0.2	12.8 ± 3.5 ^{5,7)}	56.2	6.4 ± 2.4 ^{5,7)}	71.2

注: n = 10

表 8 对二甲苯所致小鼠耳肿胀的影响

组别	剂量/ g·kg ⁻¹	左右耳重量差/ mg	炎症抑制率/ %
生理盐水组		14.9 ± 0.9	
三妙胶囊组	18.2	10.3 ± 0.6 ^{5,7)}	30.6
	36.3	7.5 ± 0.9 ^{5,7)}	49.8
前列康组	1.9	12.7 ± 0.9 ⁵⁾	14.7
阿司匹林组	0.2	5.1 ± 0.8 ^{5,7)}	65.6

注: n = 10

表 9 对小鼠皮下植入棉球肉芽肿的作用

组别	剂量/ g·kg ⁻¹	肉芽组织干重/ mg	炎症抑制率/ %
生理盐水组		12.9 ± 2.3	
三妙胶囊组	18.2	7.6 ± 2.4 ⁵⁾	41.0
	36.3	6.1 ± 2.2 ^{5,6)}	51.2
前列康组	1.9	10.1 ± 3.5 ⁴⁾	22.1
阿司匹林组	0.2	3.3 ± 0.6 ^{5,7)}	74.8

注: n = 10

2.5.2 对小鼠棉球肉芽肿的作用^[8] 取体重 18 ~ 22 g 小鼠,随机分为 5 组,于无菌条件下将 2 mg 消毒棉球埋植在小鼠前肢腋窝皮下。连续灌胃给药 10 d,然后处死小鼠,取出棉球肉芽肿,干燥,称重,比较组间差异。结果表明,三妙胶囊大、小剂量组肉芽组织干重明显减轻,与生理盐水组比较有极显著性差异($P < 0.01$);大剂量组与前列康组比较有显著性差异($P < 0.05$),但高于阿司匹林组,见表 9。以上采用 q 检验。

2.5.3 对甲醛引起大鼠足跖肿胀及 PGE₂ 的影响 取体重 155 ~ 195 g 雄性大鼠 50 只,随机分为 5 组,每组 10 只。按文献^[7,9]方法进行足跖肿胀实验,并测定 PGE₂ 的含量。结果表明,三妙胶囊大、小剂量组均表明较强的抑制足肿胀作用,与生理盐水组比较,大剂量组自第 2 天起就有极显著差异($P < 0.01$),与阿司匹林组比较,自第 3 天起作用接近,见表 10(采用 q 检验)。三妙胶囊大、小剂量组对炎性组织中 PGE₂ 含量均有显著抑制作用,与生理

表 10 对甲醛引起大鼠足跖肿胀的影响

组别	剂量/ g·kg ⁻¹	致炎后不同时间的足跖肿胀度/ mm				最后足重/ g
		1h	2h	3h	4h	
生理盐水组		1.2 ± 0.2	1.1 ± 0.2	0.8 ± 0.2	0.6 ± 0.1	1.6 ± 0.2
三妙胶囊组	12.6	1.0 ± 0.2	0.9 ± 0.1 ⁴⁾	0.6 ± 0.1 ⁴⁾	0.5 ± 0.2	1.5 ± 0.2
	25.2	1.0 ± 0.2	0.8 ± 0.2 ⁵⁾	0.5 ± 0.1 ⁵⁾	0.5 ± 0.1 ⁴⁾	1.5 ± 0.1
前列康组	1.9	1.1 ± 0.2	0.9 ± 0.1 ⁴⁾	0.6 ± 0.1	0.6 ± 0.1	1.6 ± 0.2
阿司匹林组	0.2	0.8 ± 0.1 ⁵⁾	0.7 ± 0.1 ⁵⁾	0.5 ± 0.1 ⁵⁾	0.4 ± 0.1 ⁵⁾	1.5 ± 0.1

盐水组和前列康组比较,大剂量组有极显著差异($P < 0.01$),且与阿司匹林组接近,表明大剂量组有较强的抑制炎症作用,见表 11(采用 q 检验)。

表 11 对大鼠炎性组织 PGE₂ 含量的影响

组别	剂量/ g·kg ⁻¹	PGE ₂ 含量/ (A/G)	炎症抑制率/ %
生理盐水组		0.16 ± 0.02	
三妙胶囊组	12.6	0.14 ± 0.02	12.5
	25.2	0.11 ± 0.02 ^{5,7)}	32.5
前列康组	1.9	0.15 ± 0.01	8.8
阿司匹林组	0.2	0.10 ± 0.01 ^{5,7)}	40.6

3 讨论

以丙酸睾丸酮皮下注射法成功地造成前列腺增生动物模型。经给予三妙胶囊治疗后,可使前列腺增生大、小鼠的前列腺湿重和前列腺指数显著降低($P < 0.01$)。其中大剂量组的作用明显优于前列康组($P < 0.05$)。提示三妙胶囊对前列腺增生有治疗作用。实验发现,三妙胶囊有利尿、镇痛、抗炎作用,提示该制剂对前列腺增生症的排尿不畅及伴发感染时出现的炎症可有改善作用。

雌激素在前列腺增生中起一定作用,有人认为

雌激素可抑制前列腺增生^[10-12]。实验观察到,三妙胶囊在抑制前列腺增生的同时,也能提高血清 E₂ 活性,提示三妙胶囊治疗前列腺增生的作用机制与提高雌激素活性有关。

前列腺增生的发生与双氢睾酮积聚有关。在某些个体,随年龄增长,前列腺内形成双氢睾酮的能力增强,发生双氢睾酮异常增多,促发前列腺增生。前列腺增生患者血清双氢睾酮显著增高,其浓度与血清锌水平呈正相关,两者在前列腺增生发生中起一定作用。由于 Zn²⁺ 是维持 5- α 还原酶活性的重要成分,而此还原途径是双氢睾酮生成的主要途径^[12],所以降低血清 Zn²⁺ 浓度可能减少双氢睾酮的产生和积聚,并进而抑制前列腺增生。实验发现,三妙胶囊在抑制前列腺增生的同时,能显著降低血清 Zn²⁺ 浓度,表明三妙胶囊治疗前列腺增生与抑制血清锌活性有关。

[参考文献]

[1] 邓虹珠,张次慧,程永华,等. 消癭灵对小鼠实验性前列腺增生的影响. 中国中药杂志,1989,14(7):44.

[2] 肖祥熊,朱承漠. 放射免疫分析. 武汉:同济大学出版社,1986.28.

[3] 陈维国,周行明,雷颖,等. 丙酸睾酮诱发大鼠前列腺增生. 南京铁道医学院学报,1988,7(2):11.

[4] 陈奇. 中药药理研究方法. 北京:人民卫生出版社,1993.349.

[5] 施济仁,贾守约. 临床检验手册. 济南:山东科学技术出版社,1988.754.

[6] 李仪奎. 中药药理实验方法学. 上海:上海科学技术出版社,1991.157,38.

[7] 戴岳,杭秉茜,孟庆玉,等. 女贞子的抗炎作用. 中国中药杂志,1989,14(7):47.

[8] 杨文凯,丁华,卢盛华,等. 前列宁对前列腺增生的影响及抗炎免疫作用的研究. 中草药,1991,22(6):260.

[9] 胡慧娟,杭秉茜,王朋书,等. 当归的抗炎作用. 中国中药杂志,1991,16(11):684.

[10] 马胜骧,孙光,方平,等. 前列腺增生症病因学探讨. 中华泌尿外科杂志,1989,(1):44.

[11] 朱理瓊,冯学瑞,张洪慈,等. 中药癭淋安康对实验大鼠睾酮紊乱的影响. 天津中医,1994,11(5):29.

[12] 刘义炎,熊旭林,鲁功成,等. 良性前列腺增生患者锌、雄性激素代谢的改变及意义. 中华内分泌代谢杂志,1993,9(1):30.

Experimental Study on Effect of Sanmiao Mixture Capsules on Prostate Hyperplasia in Mice and Rats

HOU Shi-liang¹, CUI Ying¹, MA Ai-lian¹, ZHAO Jing¹, XU Fu-xin², YUAN Xiu-rong³, YANG Chuan-biao⁴

(1. Henan College of TCM, Henan Zhengzhou 450003, China;

2. Pharmaceutical Policy Office of Anhui Public Health Bureau, Anhui Hefei 230000, China;

3. Prescription Laboratory, Shanghai University of TCM, Shanghai 200032, China;

4. Guangzhou First Military Medical College, Guangdong Guangzhou 510000, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the effect of Sanmiao Mixture Capsules (SMC) on prostate hyperplasia in mice and rats. **Method:** The model of prostate hyperplasia was made by injecting testosterone propionate in to male mice (5g·kg⁻¹·d⁻¹, 21d) and rats (3g·kg⁻¹·d⁻¹, 14d). The treated group was administered SMC (mice: 36.3g·kg⁻¹ and 18.2g·kg⁻¹; rats: 25.2g·kg⁻¹ and 12.6g·kg⁻¹), the normal control group 1.9g·kg⁻¹, and the model control group NS. hours after the last administration serum tests were carried out on E₂, AKP and Zn²⁺. Then the animals were killed, prostates taken out and weighed, index of prostate was calculated and pathological examination performed. **Result:** In the SMC treated group, the prostate weight and index were lowered (P < 0.01) the mean activation of E₂ was raised, and the mean concentration of AKP and Zn²⁺ was inhibited (P < 0.01). **Conclusion:** SMC are helpful in checking prostate hyperplasia in mice and rats, the mechanism being probably related to the raising of activation of E₂ as well as to the inhibition of concentration of AKP and Zn²⁺.

[Key words] Sanmiao Mixture Capsules; prostate hyperplasia; serum tests on E₂; serum tests AKP and Zn²⁺

[责任编辑 方文贤]