丹蒲胶囊对大鼠细菌性前列腺炎病理模型的影响*

卢建新　高小松　孔令青　庞　然　郭　军　张亚强

摘要　目的 :探讨纯中药制剂丹蒲胶囊治疗细菌性前列腺炎的作用机制。方法 :将标准大肠杆菌 0.2ml 注射至大鼠前列腺腹侧叶,造成细菌性前列腺炎病理模型,同时应用丹蒲胶囊治疗,观察对病理模型的影响。结果 :光学显微镜显示模型大鼠前列腺间质炎细胞浸润及纤维组织增生明显,丹蒲胶囊组大鼠前列腺间质炎细胞浸润及纤维组织增生程度均轻于对照组。结论 :丹蒲胶囊具有修复前列腺组织,减轻病变前列腺间质炎症反应和纤维组织增生作用。

关键词　丹蒲胶囊　细菌性前列腺炎模型　前列腺间质炎症反应　纤维组织增生

Effect of Danpu Capsule on Pathological Model of Rats with Bacterial Prostatitis LU Jian-xin, GAO Xiao-song, KONG Ling-qing, et al *Department of Renal Surgery, Guang'anmen Hospital, China Academy of TCM, Beijing (100053)*

Objective: To investigate the mechanism of Danpu Capsule (DPC) in treating bacterial prostatitis. **Methods**: The pathological model of bacterial prostatitis was established by injecting 0.2 ml of standard E. Coli in the ventral lobe of rat's prostate, and the model was treated with DPC to observe its effect. **Results**: Optical microscopic examination showed obvious mesenchymal inflammatory cell infiltration and hyperplasia of fibrous tissue in prostate of model rats, but these pathological changes were reduced after treatment of DPC. **Conclusion**: DPC has the effects of repairing prostatic tissue, alleviating mesenchymal inflammatory reaction and hyperplasia of fibrous tissue.

Key words　Danpu Capsule, bacterial prostatitis model, prostatic mesenchymal inflammatory reaction, hyperplasia of fibrous tissue

丹蒲胶囊是刘猷枋教授创制的前列腺汤的胶囊剂型,是我科用于治疗慢性前列腺炎的常用有效药物[1]。以往的研究证实,前列腺汤能够减轻慢性非细菌性前列腺炎病理模型的炎症反应和纤维组织增生[2]。为了进一步探索该方治疗细菌性前列腺炎的作用机制,我们采用标准大肠杆菌菌液,成功建立了细菌性前列腺炎症病理模型,观察丹蒲胶囊对病理模型的形态学变化,现报告如下。

材料和方法

1　**菌种**　标准大肠杆菌菌种(ATCC 25922),由中国药品生物制品检定所提供,中国中医研究院广安门医院检验科细菌室增菌至 1400 万个/ml。

2　**药物**　丹蒲胶囊由丹参、泽兰、赤芍、蒲公英、败酱草、红花、白芷、桃仁、石苇、小茴香、川楝子组成,由我院制剂室提供,每克药粉相当于 2.45g 生药,批号 :990826。前列泰片由黄柏、红花、油菜蜂花粉、扁蓄、瞿麦、熟地组成,中国甘肃河西制药厂提供,每片含生药 0.44g,批号 :981001。

3　**模型制作和分组**　选取健康雄性 Wistar 大鼠(中国医学科学院实验动物中心提供)48 只,体重 350~400g,3~4 月龄。用戊巴比妥钠按 25mg/kg 腹腔注射麻醉,在无菌条件下取下腹正中切口,直达腹腔,暴露位于膀胱颈外侧的前列腺腹叶(分左右两叶),提起右叶,1ml 注射器注入标准大肠杆菌菌液 0.2ml,0.5%碘伏棉球轻轻按压针眼后,缝合肌肉、皮肤。

手术造模后,将大鼠随机分为 4 组,每组 12 只(每组均从 1~12 入组编号)。术后 3 天开始投药 :丹蒲小剂量组每只每天给丹蒲胶囊 1g/kg,相当临床用量的 10 倍,用生理盐水稀释成 3ml 混悬液 ;丹蒲大剂量组每只每天给丹蒲胶囊 2g/kg,相当于临床用量的 20 倍 ;前列泰片组每只每天给前列泰片 2.2g/kg,相当于临床用量的 20 倍,丹蒲大剂量组和前列泰片组药物均用生理盐水稀释成 5ml 混悬液 ;模型组每只每天给予 3ml 生理盐水。均采用灌胃法给药,每日 1 次,用药 4 周后断头处死各组大鼠,取前列腺腹叶右叶组织标本进行观察。另取未造模的正常大鼠 2 只作对照,观察正常

* 国家自然科学基金资助课题(No.39770937)
中国中医研究院广安门医院泌尿外科(北京　100053)
通讯作者 :卢建新 ;Tel :010 - 88001040,13701365044 ;E-mail :lujianxin123@yahoo.com.cn
万方数据

大鼠的前列腺组织情况。

4 前列腺病理情况 观察前列腺形状、色泽及与周围组织粘连情况，并用 10% 福尔马林固定标本，系列脱水，浸蜡，石蜡包埋，切片厚度 3 ~ 5μm，HE 染色，光镜观察前列腺组织形态学变化。根据预实验观察结果，我们将标本按病变范围、淋巴细胞浸润程度及间质增生程度三个方面进行比较。分别制定等级评分标准（盲法双人阅片）：(1) 病变范围，分别以 0、1、2、3、4 代表标本切片基本正常、小部分病变、部分病变、大部分病变、全部病变 5 个等级。(2) 淋巴细胞浸润程度，分别以 0、1、2 代表标本切片中偶见或未见淋巴细胞、淋巴细胞散在或偶见成灶状分布、淋巴细胞成灶状分布为主甚或成片 3 个等级。(3) 间质增生程度，分别以 0、1、2、3 代表标本切片未见间质纤维增生、纤维母细胞散在、纤维母细胞成束状分布、可见胶原或玻璃样变 4 个等级。

5 统计学方法 采用秩和检验，所有统计结果的处理采用 Stata 4.0 软件。

结 果

1 各组动物一般情况 在饲养过程中，所有大鼠在手术后均出现体毛失去光泽，体重下降，至手术后 2 周，体重才恢复到术前水平，毛色恢复光泽；手术切口均于术后 5 天愈合。其中丹蒲大剂量组 1 号大鼠（术后 3 天）、12 号大鼠（术后 12 天），前列泰片组 10 号大鼠（术后 27 天），模型组 4 号大鼠（术后 1 天）死亡。除模型组 4 号大鼠为手术不当，损伤膀胱致死外，其余大鼠死亡皆因灌胃给药误入肺内致死，标本舍弃。

2 解剖所见 据预实验结果显示，本法所造模型炎症局限于大鼠前列腺腹叶右叶，并不波及前列腺左叶及膀胱，故重点观察前列腺右叶。正常大鼠前列腺腹叶组织柔韧，红润，有光泽，与周围组织无粘连。本实验观察的各组大鼠前列腺与周围组织均无粘连。丹蒲小剂量组有 2 只（16.7%）大鼠前列腺右叶上有深褐色斑点，前列泰片组有 5 只（45.5%）大鼠前列腺右叶上有深褐色斑点，组织表面显苍白，欠光泽。模型组有 5 只（45.5%）大鼠前列腺右叶上有深褐色斑点，组织表面显苍白，欠光泽。余各大鼠的前列腺左右叶肉眼观察无差别。

3 显微镜观察 正常前列腺上皮细胞多为立方或柱状，腺腔形态不一，皱襞多，间质含少量平滑肌细胞及成纤维细胞。模型大鼠显示病变为腺腔梗阻、萎缩，间质大量淋巴细胞浸润、纤维组织增生。与模型组及前列泰片组比较，丹蒲胶囊大、小剂量组大鼠前列腺在病变范围、淋巴细胞浸润程度及间质增生程度等方面均较轻，其中丹蒲小剂量组有 7 只大鼠，丹蒲大剂量组有 4 只大鼠的前列腺镜下所见与正常大鼠基本相同。

3.1 各组大鼠前列腺组织病变范围 与前列泰片组及模型组比较，丹蒲大、小剂量组病变范围减轻，差异均有显著性（$P < 0.05$ 或 $P < 0.01$）。丹蒲大、小剂量组组间比较差异无显著性（$P > 0.05$）。

3.2 各组大鼠前列腺组织淋巴细胞浸润程度 与前列泰片组及模型组比较，丹蒲小剂量组大鼠前列腺组织淋巴细胞浸润程度减轻，差异均有显著性（$P < 0.05$）。丹蒲大剂量组大鼠浸润程度轻于前列泰片组及模型组，但组间比较差异均无显著性（$P > 0.05$）。丹蒲大、小剂量组组间比较差异无显著性（$P > 0.05$）。

3.3 各组大鼠前列腺组织间质增生程度 丹蒲大、小剂量组轻于前列泰片组及模型组，组间比较差异均有显著性（$P < 0.05$ 或 $P < 0.01$），丹蒲大、小剂量组组间比较差异无显著性（$P > 0.05$）。

讨 论

前列腺显微结构研究显示，前列腺是由间质和网状的腺体成分构成。慢性前列腺炎患者前列腺局部主要以：(1) 前列腺触诊压痛、硬化、硬结为特点。(2) 病理改变以淋巴细胞及单核细胞浸润为主，伴纤维结缔组织增生，导管及腺泡有萎缩和增生[3]。本实验吸收我科首建的慢性非细菌性前列腺炎病理模型的造模经验，建立了大鼠慢性细菌性前列腺炎症病理模型。据预实验及正式实验对所造模型的观察，所有模型均发生了病变，且病变的前列腺镜下表现为腺腔梗阻、萎缩，间质大量淋巴细胞浸润，纤维组织增生，证明我们建立的造模方法完全成功。经过丹蒲胶囊治疗后，发

表 1 各组大鼠前列腺病变范围、淋巴细胞浸润程度及间质增生程度积分比较 （只）

组别	鼠数	病变范围						淋巴细胞浸润程度				间质增生程度				
		0	1	2	3	4	秩和	0	1	2	秩和	0	1	2	3	秩和
丹蒲小剂量	12	7	2	1	1	1	186.50 $^{*\triangle}$	7	3	2	185.00 $^{*\triangle}$	7	1	2	2	192.00 $^{*\triangle}$
丹蒲大剂量	10	4	4	2	0	0	154.00 $^{**\triangle\triangle}$	4	4	2	189.00	5	1	4	0	151.00 $^{*\triangle\triangle}$
前列泰片	11	0	4	2	3	2	326.00	0	6	5	324.50	0	2	6	3	305.00
模型	11	0	3	4	3	1	323.50	0	8	3	291.50	0	0	7	4	342.00

注：与前列泰片组比较，$^{*}P < 0.05$，$^{**}P < 0.01$；与模型组比较，$^{\triangle}P < 0.05$，$^{\triangle\triangle}P < 0.01$

万方数据

生病变的前列腺炎症病理可以改善，甚至恢复到接近正常状态。

刘猷枋教授通过大量临床实践，结合慢性前列腺炎患者中医症状和体征多表现为腰骶、少腹、会阴等部位的疼痛症状及前列腺腺体硬结、硬化、压痛和慢性前列腺炎的病理改变为腺腔梗阻、萎缩、间质纤维化的特点，采用宏观辨证和微观辨证相结合，认为本病应属于中医学‘血瘀证’范畴。根据《内经》‘血实宜决之’的治疗原则，拟定前列腺汤组方。现代中药药理研究证实丹参、赤芍、泽兰、桃仁、红花具有抗凝血及纤溶作用，蒲公英、败酱草、丹参、赤芍、白芷有抗炎、抗病原微生物的功效，败酱草能够增强免疫力，丹参、白芷、败酱草尚能镇痛镇静。

以往的研究证实，前列腺汤有减轻消痔灵注射液引起的大鼠前列腺炎细胞浸润及纤维组织增生作用，并可使病理模型的前列腺上皮细胞分泌功能恢复[2]。本次研究结果显示，丹蒲胶囊治疗组大鼠的前列腺从病变范围、间质淋巴细胞浸润程度及纤维组织增生3个方面均明显轻于前列泰片组及模型组，加之大小剂量治疗组间疗效差异无显著性，未见有明显量效关系，从而有力地证明了本方的疗效。我们以往实验研究证明，前列腺汤对大肠杆菌体外最低抑菌浓度为50mg/ml，对棉球致皮下肉芽肿有明显抑制作用，对角叉菜胶引起的足肿胀有明显抑制作用，并能显著提高氢化可的松引起的免疫功能低下小鼠的抗体生成(待发表)。我们另外有实验研究证实，丹蒲胶囊能够降低实验性血瘀模型家兔的全血粘度、血小板粘附率和体外血栓干重，对腹腔注射肾上腺素造成的实验性微循环障碍模型小鼠微动脉血流减慢有十分显著的推迟作用[4]。结合本次实验结果，说明丹蒲胶囊具有减轻标准大肠杆菌引起的大鼠前列腺间质炎细胞浸润及纤维组织增生作用，从而修复前列腺组织。研究结果丰富了前列腺方治疗慢性前列腺炎的实验依据。

参 考 文 献

1 刘猷枋，杨永元.中西医结合治疗慢性前列腺炎.中华外科杂志 1980;18(3):250—251.

2 张亚强，刘猷枋，于灵惠，等.中药前列腺汤对实验性前列腺炎病理模型的影响.中国中西医结合杂志 1991;11(8):480—481.

3 刘彤华，李维华.诊断病理学.北京:人民卫生出版社，1994:476.

4 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):534—536.

(收稿:2002-08-20 修回:2002-12-28)

(上接200页)

2 赵淑珍，陈香美，于家菊.莲慈汤对7/8肾切除大鼠转化生长因子β表达及肾小球硬化的影响.中国中西医结合杂志 1998;18(基础理论研究特集):96—97.

3 Nakai S, Kawakita T, Himeno K, et al. Combined treatments with Ninjin-youei-to (Ren-shen-yang-rong-tang) plus a suboptimal dose of prednisolone on autoimmune nephritis in MRL/1pr mice. Int J Immunopharmacol 1998;20:275.

4 Wong CK, Ho CY, Li EK, et al. Elevation of proinflammatory cytokine (IL-18, IL-17, IL-12) and Th2 cytokine (IL-4) concentrations in patients with systemic lupus erythematosus. Lupus 2000;9(8):589—593.

5 Liossis SN, Tsokos GC. Molecular aspects in the pathogenesis of human systemic lupus erythematosus. Arch Immunol Ther Exp 2000;48(1):11—19.

6 Del PG. The concept of type-1 and type-2 helper T cells and their cytokines in humans. Int Rev Immunol 1998;16(3—4):427—455.

7 Allen JE, Maizels RM. Th1-Th2: reliable paradigm or dangerous dogma? Immunol Today 1997;18:387—392.

8 和 虹，邵宗鸿.再生障碍性贫血T淋巴细胞研究进展.中华血液学杂志 1999;20:553—555.

9 于志恒，白雪源，陈香美，等.肾脏基因表达数据库的建立与肾脏衰老相关基因表达谱研究.中华肾脏病杂志 2001;17(2):135—140.

10 Lauwerys BR, Renauld JC, Houssiau FA. Inhibition of in vitro immunoglobulin production by IL-12 in murine chronic graft-versus-host disease: synergism with IL-18. Eur J Immunol 1998;28(6):2017—2024.

11 Kawashima M, Yamamura M, Taniai M, et al. Levels of interleukin-18 and its binding inhibitors in the blood circulation of patients with adult-onset Still's disease. Arthritis Rheum 2001;44(3):550—560.

12 Ogama S, Nitta K, Hara Y, et al. CD28 knockout mice as a useful clue to examine the pathogenesis of chronic graft-versus-host reaction. Kidney Int 2000;58(5):2215—2220.

13 Weintraub JP, Cohen PL. Ectopic expression of B7-1 (CD80) on T lymphocytes in autoimmune lpr and gld mice. Clin Immunol 1999;91(3):302—309.

14 Yoshifumi T, Kohei N, Alexandra H, et al. Role of the costimulatory molecule CD28 in the development of lupus in MRL/lpr mice. J Immunol 1999;163:3153—3159.

(收稿:2002-05-22 修回:2002-12-25)

万方数据