

周期穴位埋线法对乳腺增生症大鼠血清 E2、P 的影响*

黄莅婷, 纪峰[△], 谢鲤荔, 王宝莲, 林莺, 黄黎珊

(福建中医药大学, 福建 福州 350122)

摘要: **目的** 观察周期穴位埋线法对乳腺增生症大鼠血清雌激素 E2、孕激素 P 的影响。**方法** 将 32 只雌性未孕 SD 大鼠随机分为空白组、模型组、周期穴位埋线组和普通穴位埋线组。治疗组每个性周期埋线 1 次, 1 次为 1 个疗程, 共 3 个疗程。于末次治疗后, 腹主动脉采血。用放射免疫法检测大鼠血清 E2 及孕激素 P 水平。**结果** 与模型组对比, 周期穴位埋线组大鼠血清 E2 含量明显降低, 血清 P 含量明显升高, 均有极显著差异 ($P < 0.01$); 普通埋线组大鼠血清 E2 含量明显降低, 血清 P 含量明显升高, 均有显著性差异 ($P < 0.05$)。与普通穴位埋线组比较, 周期穴位埋线组大鼠血清 E2 和 P 的降低更明显, 有显著性差异 ($P < 0.05$)。**结论** 周期穴位埋线法和普通埋线法均能抑制和改善乳腺增生症, 但周期穴位埋线法疗效优于普通埋线法, 其原因可能与调节血清的性激素水平有关。

关键词: 周期疗法; 穴位埋线; 乳腺增生; 雌二醇; 孕激素

中图分类号: R245.9*1

文献标志码: A

文章编号: 1000-2723(2017)04-0005-05

DOI: 10.19288/j.cnki.issn.1000-2723.2017.04.002

乳腺增生症(hyperplasia of mammary gland, HGM) 又称乳腺结构不良或乳腺增生病, 是乳腺间质和腺体出现不同程度的增生和复旧不全所致的乳腺结构的紊乱, 是女性最常见的非肿瘤、非炎症乳房疾病, 约占乳房疾病的 75%^[1-2]。临床中笔者采用穴位埋线结合周期疗法治疗乳腺增生症, 取得了良好的临床疗效。本研究采用乳腺增生症大鼠模型, 观察周期穴位埋线后大鼠血清中 E2、P 水平, 以进一步探讨周期穴位埋线法治疗乳腺增生症的机理, 为周期穴位埋线法治疗本病提供可靠的实验基础。现报告如下。

1 材料与方法

1.1 实验动物

清洁级 7~8 周龄雌性未孕 SD 大鼠 32 只, 体质量 (200 ± 20)g, 委托福建中医药大学动物实验中心购买, 许可证号: SCXK(浙)2014-0001。于福建中医药大学动物实验中心清洁级动物实验室内适应性喂养 2 周, 温度 20~26℃, 明暗各 12h, 通风情况良好。采用自由饮水和进食的喂养方式, 饲料为福建中医药大学动物实验中心提供的大鼠普通饲料。

1.2 实验药物、试剂和仪器

苯甲酸雌二醇注射液: 杭州动物药品厂, 生产批号: 160305, 2mL/4mg; 黄体酮注射液: 浙江仙琚制药股份有限公司, 生产批号: 150906, 1mL/20mg; 雌二醇放射免疫分析药盒: 北京北方生物技术研究所有限公司, 生产批号: 170220; 碘(125I)孕酮放射免疫分析药盒: 北京北方生物技术研究所有限公司, 生产批号: 170220; AG-104 型电子天平(梅特勒-托利多); 游标卡尺(无锡凯保鼎工具有限公司); 电热恒温水浴锅(上海精宏实验设备有限公司); 涡旋震荡仪(QL-902 海门市其林贝尔仪器制造有限公司); 离心机(Thermo-scientific HERAEUS PICO 17 Centrifuge); 放射免疫计数器(GC-911 科大创新股份有限公司中佳分公司)

1.3 分组、造模及成模观察

将 32 只清洁级雌性 SD 大鼠随机分成空白组、模型组、普通穴位埋线组、周期穴位埋线组, 每组 8 只。除空白组外, 其余各组均根据黄月玲^[3]经典大鼠乳腺增生症模型造模方法, 予每日肌注苯甲酸雌二醇

* 基金项目: 国家自然科学基金青年基金(81102651); 福建省自然科学基金(2016J01388)

收稿日期: 2017-08-01

作者简介: 黄莅婷(1992-), 女, 福建厦门人, 在读硕士研究生, 研究方向: 针灸对生殖内分泌调节基础与临床研究。

[△]通信作者: 纪峰, E-mail: 34516432@qq.com

0.5mg/kg, 连续 25d, 随后予每日肌注黄体酮 4mg/kg, 连续 5d, 以建立大鼠乳腺增生症模型; 空白组予每日肌注 0.9% 生理盐水 0.2mL, 连续 30d。

成模观察: 造模后, 观察大鼠乳头外观、高度及直径及组织形态学检测。

乳头外观: 空白组大鼠乳头需拨开毛才可见, 状如小米, 呈米白色或淡粉色; 造模组大鼠乳头隔毛可见, 肉眼可明显观察到其呈现出红肿状态。

乳头高度及直径测量: 随机选取造模组与空白组大鼠各 8 只, 以精准度为 0.01mm 的游标卡尺测量大鼠第 2 对左侧的乳头高度及直径, 造模组大鼠与模型组比较, 乳头的直径及高度均有明显增高 ($P < 0.05$)。见表 1。

乳腺组织形态学: 在光镜下观察, 空白组大鼠导

管腔无扩张, 小叶及乳腺腺泡数量正常, 腺泡腔无扩张, 未见增生; 造模组大鼠导管腔明显扩张, 小叶及乳腺腺泡数量明显增多、扩张。见图 1。

表 1 空白组、模型组大鼠乳头高度及直径比较 ($\bar{x} \pm s$, mm)

组别	n	第二对乳头高度	第二对乳头直径
空白组	8	0.76 ± 0.143	1.19 ± 0.119
造模组	8	$1.31 \pm 0.230^*$	$1.67 \pm 0.273^*$

注: 与空白组比较, $*P < 0.05$

1.4 大鼠动情周期观察

造模成功后, 连续进行 9d 阴道涂片, 采用阴道组织涂片法观察大鼠造模后性周期时长, 及周期中每个阶段的间隔时间。根据阴道涂片结果, 确定大鼠性周期各阶段的开始日期及间隔时间, 为周期穴位埋线做准备。见图 2。

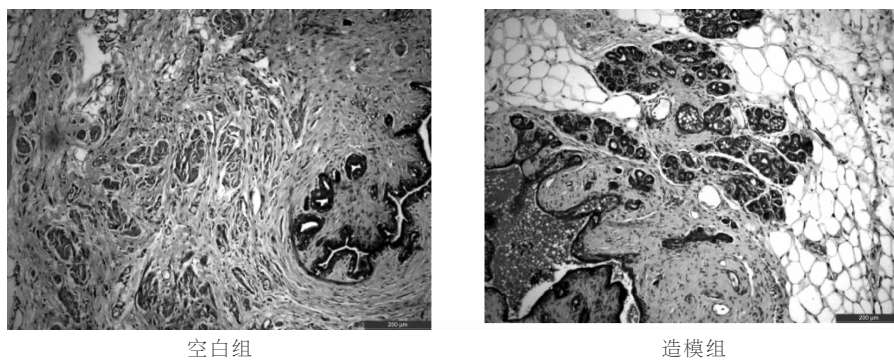


图 1 大鼠乳腺组织形态 HE ($\times 100$)

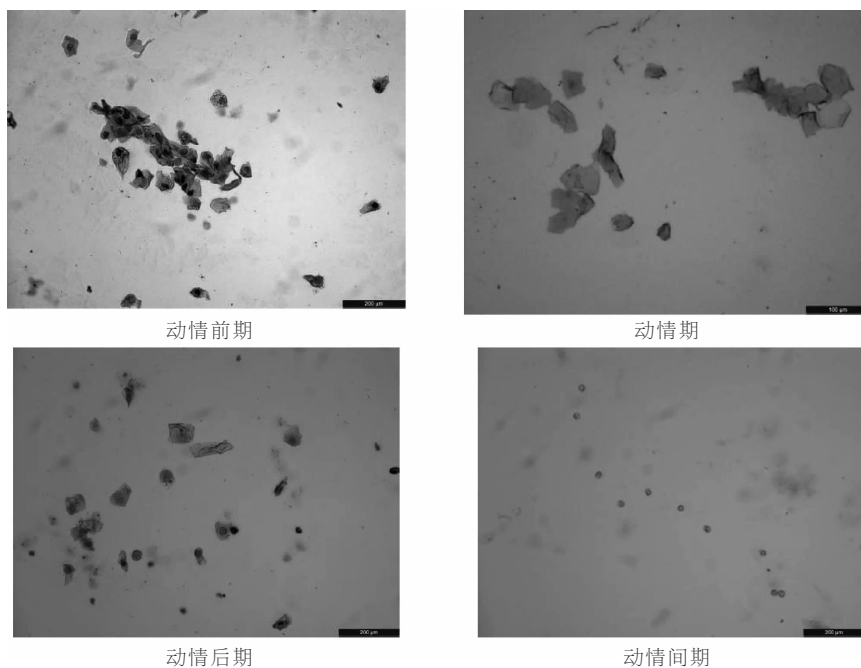


图 2 大鼠动情周期阴道涂片 HE ($\times 200$)

1.5 干预方法

周期穴位埋线组:取屋翳、膻中为主穴,并根据性周期不同分期选穴。发情前期:加三阴交、足三里;发情期:加三阴交、关元;发情后期:加肾俞、志室。于大鼠第1个性周期的发情前期、第2个性周期的发情期以及第3个性周期的发情后期当天,分别选择相对应的穴位进行埋线,双侧穴位每次选择其中一侧,每个周期轮流交替进行埋线,共3个周期。具体操作:无菌可吸收性外科缝线剪成0.5cm左右的小段若干备用,用黑手套将大鼠套头,5%碘伏棉球对穴位常规消毒后进行埋线。埋线时,持针刺入到穴位预定深度后,将可吸收线置入所取穴位的皮下组织内,出针,按压。出针后大鼠穴区无需做特殊处理。

普通穴位埋线组:用黑色手套将大鼠套头后,取屋翳、膻中、三阴交进行埋线,每个周期埋线1次,共3次,埋线方法同周期穴位埋线组。

模型组:与治疗组相同时间进行抓取以及黑手套套头。

空白组:与治疗组相同时间进行抓取以及黑手套套头。

1.6 取材与指标检测

于干预结束后次日,4组大鼠统一禁食不禁水12h,称重,用10%水合氯醛按3mL/kg腹腔注射麻醉,腹主动脉采血,静置1~2h后,3000r/min离心5min,分离血清,分装,-20℃冰箱保存备用。采用放免法测定E2、P激素水平,严格按照放射免疫试剂盒说明书进行操作,在福建中医药大学中西医结合研究院生化免疫中心(国家中医药管理局三级实验室)完成,检测人员未参与实验过程。

1.7 统计学处理

采用SPSS18.0统计软件进行数据统计分析,数据以($\bar{x} \pm s$)表示,若各组数据均符合正态分布,则各组数据组间比较采用单因素方差分析,若方差齐则运用LSD统计分析,若方差不齐则用Games Howell统计分析;若各组数据未均符合正态分布,则运用非参数检验统计分析。 $P < 0.05$ 表示有显著性差异, $P < 0.01$ 表示有极显著差异。

2 结果

实验结果表明,与空白组比较,模型组大鼠的血清E2含量升高而P含量降低,差异均具有极显著性($P < 0.01$);与模型组比较,周期穴位埋线组血清E2

含量降低而P含量升高,差异均具有极显著性($P < 0.01$),而普通埋线组血清E2含量降低而P含量升高,差异均具有显著性($P < 0.05$)。周期穴位埋线组和普通埋线组相比,周期穴位埋线组对E2和P的改善更明显($P < 0.05$)。见表2。

表2 周期穴位埋线疗法对乳腺增生症大鼠血清E2、P的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	n	E2/pg·L ⁻¹	P/ng·L ⁻¹
空白组	8	3.631±0.832 ^{△◇}	6.520±1.294 ^{△◇}
模型组	8	11.750±2.746 ^{*◇◇}	1.486±0.425 ^{*◇◇}
周期穴位埋线组	8	5.325±0.745 ^{**△◇}	3.861±0.962 ^{**△◇◇}
普通穴位埋线组	8	7.068±0.776 ^{*△△}	2.296±0.327 ^{*△△}

注:与空白组比较,* $P < 0.01$,** $P < 0.05$;与模型组比较,[△] $P < 0.01$,^{△△} $P < 0.05$;与普通埋线组比较:[◇] $P < 0.01$,^{◇◇} $P < 0.05$

3 讨论

现代医学认为,乳房是多种内分泌激素的靶器官,乳腺增生症对性激素具明显的依赖性^[4]。乳腺组织随着E2、P的周期变化发生有规律的生理变化,有研究表明E2、P为主的性激素对乳腺组织的生理、病理变化均起着主导作用。在E2、P的共同作用可促进乳腺腺泡的生长,而E2的刺激会促进乳腺导管的增长,E2的过度刺激又可诱发小叶间的水肿。P在生理状态下可促进腺泡发育,在一定条件下能对抗E2带来的增生效应,抑制乳腺对E2的反应^[5]。而血清中E2的异常升高,会引起下丘脑-垂体-卵巢轴功能的紊乱,使乳腺组织过度增生而又复旧不全,最终引发乳腺增生症^[6]。临床上治疗乳腺增生症通常采用内分泌治疗,首选抗雌激素剂他莫昔芬,他莫昔芬对乳腺增生症有效,但副作用较大,易引起女性月经周期紊乱,长期服用甚至会增加子宫内膜癌的风险^[7]。

乳腺增生症属中医学中“乳癖”范畴,其发病的病理基础是冲任失调。女性的性周期与“肾气-天癸-冲任”息息相关,冲任下起胞宫,上连乳房^[8],女性的乳房在月经周期中,随着冲任、血海变化呈现出经前充盈与经后疏泄的变化^[9]。而充盈和疏泄的失衡是乳腺增生的病机,因此在治疗乳腺增生症时,按照月经周期进行辨证论治是关键^[10]。

穴位埋线疗法是针灸学与现代医学结合的结晶,起源于针灸留针理论^[11]。穴位埋线疗法作为一种复合疗法,可起到针刺、刺血、留针、埋针的作用,埋线使用的羊肠线作为异种蛋白,又可产生组织疗效效

应,埋线过程中使局部组织受到一定程度的损伤,又可激发穴位处机体组织损伤的后作用效应^[12]。穴位埋线疗法与传统针刺疗法相比,对膻穴的刺激更持久,刺血作用更强,且刺激强度又可随时间而变化,对于乳腺增生这类慢性疾病疗效更优^[13],并可减少患者就诊次数,为患者提供了便利。

周期穴位埋线是着眼于女性性周期,结合了乳腺增生的病理特点和女性的生理特点,与单纯的穴位埋线相比更具针对性。本实验选用屋翳、膻中为主穴,屋翳属足阳明胃经,位于乳房附近,可条畅乳房气机,散结消肿;膻中属任脉,不仅为气会,且位于乳房周边,既可宣调一身气机又可疏通乳房局部气滞。根据不同周期选取相应穴位,经后期(大鼠动情前期)血海空虚,表现为阴长而达到重阴,是阴精逐渐恢复的关键阶段。此阶段治疗以补益精血,调补冲任为主,为天癸阴精的滋长奠基。选用三阴交、足三里以滋阴养血、调补冲任。三阴交作为三条阴经交会之所,可调节肝、脾、肾经气。足三里作为足阳明胃经的合穴,可补益脾胃气血;经间期(大鼠动情期)正值氤氲之时,表现为重阴转阳、阴盛阳动,治疗以温肾培元为主,选用三阴交、关元以温肾培元。三阴交可同时调节肝脾肾三经气血,达到补脾益肾养血的效果。彭晓涛^[14]研究表明三阴交对大鼠雌激素水平具有调节作用。关元位于任脉,可振奋肾阳,起到温助肾阳的功效;经前期(大鼠动情后期)随着阴阳皆逐渐生长,而表现出阴阳俱盛的特征,故在此阶段治疗应注重调和肾阴肾阳,于阴中求阳,选用肾俞、志室以补肾助阳,引血下行。除此之外,张艺士^[15]研究表明肾俞还可调节内分泌平衡。周期穴位埋线疗法比单纯的穴位治疗更具有针对性,遵循了阴阳之法,故疗效更佳。有研究表明^[16],采用周期穴位埋线疗法,能更好地调节气血冲任,有效改善患者的血清性激素水平,从而调节内分泌系统,使下丘脑-垂体-卵巢轴系统的各个环节相互协调,进入良性循环。

综上所述,乳腺增生症的病机与 E2 的过度刺激密不可分,周期穴位埋线法与普通埋线疗法均可在一定程度上调节乳腺增生症大鼠模型紊乱的血清性激素水平,周期穴位埋线法对血清性激素的调节作用更佳,能更有效减轻血清 E2、P 水平紊乱刺激导致

的乳腺增生,促进性激素水平的良性变化。

参考文献:

- [1] 林毅,蔡炳勤. 外科专病中医临床诊治 [M]. 北京:人民卫生出版社,2000:106.
- [2] 刘聪,岳永花,郝旭亮. 乳腺增生发病机制的研究进展 [J]. 医学综述,2012,18(5):704-706.
- [3] 黄月玲,文端成,韦永芳,等. 大鼠乳腺增生模型的建立 [J]. 广东医学,2002,23(4):362-363.
- [4] 龚东方,谢娟,唐纯志. 针刺对乳腺增生模型大鼠雌激素、雌激素受体及其信号传导的干预作用 [J]. 广州中医药大学学报,2009,26(5):450-454.
- [5] 钱丽旗,裴晓华,陈荣明,等. 利乳康口服液对乳腺增生大鼠血清性激素的影响 [J]. 中国中医药信息杂志,2004,11(8):684-686.
- [6] 陆德铭. 实用中医乳房病学 [M]. 上海:上海中医药大学出版社,1996:412.
- [7] 刘茁,李炜,刘蕾. 慎用他莫昔芬治疗乳腺增生症 [J]. 中国临床药学杂志,2002,11(5):305-306.
- [8] 黄敏,金维捷,杨晓冬,等. 中医周期性疗法治疗乳腺增生症的研究进展 [J]. 云南中医中药杂志,2013,34(1):78-79.
- [9] 刘琴,李莉,陈光亮. 乳腺增生病的辨证论治研究概况 [J]. 安徽医药,2012,16(12):1882-1884.
- [10] 李良. 林毅教授论治乳腺增生病经验拾萃 [J]. 时珍国医国药,2015,26(4):980-982.
- [11] 徐敬田,葛晓彬. 穴位埋线疗法源流考 [J]. 中医文献杂志,2016,34(6):19-22.
- [12] 温木生. 试论穴位埋线疗法的综合性效应及治疗机理 [J]. 陕西中医学院学报,1993,16(2):6-7.
- [13] 郭爱松. 穴位埋线疗法研究近况 [J]. 针灸临床杂志,2013,29(7):89-91.
- [14] 彭晓涛,徐玲,李由,等. 电针“三阴交”调节自然围绝经期大鼠雌激素及单胺类神经递质的实验研究 [J]. 中国临床保健杂志,2014,17(5):516-518.
- [15] 张艺士,陈长水,陈贵珍,等. 穴位激光照射对去势大鼠子宫雌激素受体 mRNA 表达的影响 [J]. 中国现代医学杂志,2011,21(13):1408-1411.
- [16] 李卫东,许华群,唐敬强,等. 穴位埋线联合人工周期疗法治疗卵巢早衰:随机对照研究 [J]. 中国针灸,2014,34(1):29-33.

(编辑:徐建平)

Effect of Periodic Catgut Implantation at Acupoint on the Quantity of E2 and P in Rats Model of Hyperplasia of Mammary Gland

HUANG Liting, JI Feng, XIE Lili, WANG Baolian, LIN Ying, HUANG Lishan
(Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou 350122, China)

ABSTRACT: **Objective** To observe the effect of periodic acupoint catgut implantation on the quantity of estrogen E2 and progesterone P in rats model of Hyperplasia of mammary gland. **Methods** 32 Female non-pregnant SD Rats were randomly divided into normal control group, model control group, periodic acupoint catgut embedding group and common acupoint catgut embedding group. The treatment group was embedded 1 time in each sexual cycle, 1 times for a course, and a total of 3 sexual cycle. After the intervention, blood samples were drawn from the abdominal aorta, separate the serum, then test the quantity of E2 and P by using the electrochemical immunoluminometric. **Results** Compared with the model control group, serum E2 level of periodic acupoint catgut embedding group was significantly decreased, and the serum P level was significantly increased, and there were significant differences ($P < 0.01$); The serum E2 level of the common acupoint catgut embedding group was significantly reduced, and the serum P level increased significantly, and there were significant differences ($P < 0.05$). Compared with the common acupoint catgut embedding group, the decrease of serum E2 level and P level in the rats with periodic acupoint catgut embedding group was more obvious, and there was significant difference ($P < 0.05$). **Conclusion** the periodic Catgut embedding method and the common acupoint catgut embedding method can inhibit and improve the hyperplasia of mammary gland, but the effect of the periodic acupoint catgut embedding method is better than the common acupoint catgut embedding method, which may be related to the regulation of serum sex hormone level.

KEY WORDS: sexal cycle therapy; cierch acupoint catgut implantation; hyperplasia of mammary glandc; estradiol; progestogen

《云南中医学院学报》欢迎网上投稿
网址:<http://www.xb.ynutcm.edu.cn>