维普资讯 http://www.cqvip.com

文章编号:0253－3626(2003)04－0448－03

三苯氧胺对大鼠乳腺增生形态学的影响

甘长清，吴凯南，苏新良

(重庆医科大学临床学院普外科,重庆 400016)

【摘 要】目的:探讨不同剂量的三苯氧胺(TAM)对实验性乳腺增生症形态学的影响。方法:用雌二醇和黄体酮诱导 Wistar 大鼠乳腺增生动物模型。180 只雌性大鼠随机分为六组:A 组:空白对照组,B 组:模型对照(单用性激素)组,C 组:性激素加 TAM(166.7μg)组,D 组:性激素加 TAM(333μg)组,E 组:性激素加 TAM(500μg)组,F 组:性激素加 TAM(667μg)组,喂养 2 个月后,经光镜及电镜观察。结果:光镜观察:C 组、D 组用药前后 $P>0.05$,无明显差别。E 组、F 组 $P<0.01$,用药前后对比有显著差别。说明 E 组及 F 组剂量的 TAM 有明显抑制乳腺增生的作用。结论:三苯氧胺有抑制雌二醇和黄体酮诱导的 Wistar 大鼠乳腺增生的作用,尤 E 组及 F 组明显。

【关键词】三苯氧胺;雌二醇;黄体酮;乳腺增生

【中国图书分类法分类号】R665.8 【文献标识码】A 【收稿日期】2002－11－21

Effect of different dosage of tamoxifen on the morphology of the mammary hyperplasia of rats

GAN Changqing, et al

(*Department of General Surgery, College of Clinical Medicine, Chongqing Medical University*)

【Abstract】 *Objective*: To study the effect of different dosage of tamoxifen (TAM) on the morphological change of experimental mammary hyperplasia. *Methods*: The animal model of mammary hyperplasia of Wistar rats was induced with estradiol and progesterone. One hundred and eighty female Wistar rats were selected randomly into group A (control group), group B (model control group), group C (166.7 μg dosage of TAM), group D(333μg dosage of TAM), group E(500μg dosage of TAM), and group F (667μg dosage of TAM) and fed for 2 months. Samples of breasts were collected and observed under light microscope and electronmicroscope. *Results*: For light microscope observation: there were obvious difference between premedication and postmedication in group E and F, respectively ($P<0.01$), but no obvious difference were found in group C and D($P>0.05$), implying that 500 μg dosage and 667 μg dosage of TAM had obvious inhibitory effect on mammary hyperplasia under light microscope. *Conclusion*: Through light microscope and electronmicroscope observation, TAM especially 500μg and 667μg dosage proves to have obvious inhibitory effect on mammary hyperplasia induced by estradiol and progesterone.

【Key words】 Tamoxifon; Estradiol; Progesterone; Mammary hyperplasia

乳腺增生症(Hyperplastic disease of breast, HDB)是各年龄段的妇女常见的非炎症性、非肿瘤性病变,主要表现为乳腺导管上皮不同程度增生伴中小导管不同程度扩张[1]。治疗乳腺增生症的药物较多,但至今尚无令人满意的有效的药物。本实验用雌二醇和黄体酮诱导 Wistar 大鼠乳腺增生动物模型,研究三苯氧胺(Tamoxifen, TAM)对实验性乳腺增生症的作用。

作者介绍:甘长清(1964－),男,主治医师,主要研究方向:乳腺癌。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物

Wistar 雌性育龄期未孕大白鼠 180 只,体重 80～120g,由重庆医科大学实验动物中心提供。

1.1.2 药物

苯甲酸雌二醇和黄体酮购于重庆医科大学临床学院药剂科。TAM 为上海华联制药有限公司产品(批号:001003)

1.1.3 鼠料及配制方法

TAM 成人剂量为 20mg/60kg/d,每只大鼠按 100g 计算,则每只鼠剂量为 20mg×60kg×100g=33.3μg。实验设

维普资讯 http://www.cqvip.com

计 C、D、E、F 组 TAM 用量分别为 166.7μg、333μg、500μg、667μg。每只鼠每天食用约 25g 鼠饲料，将 TAM 按上述比例配入饲料中喂养。依次类推。

1.2 方法

1.2.1 动物分组及实验过程

180 只 Wistar 大白鼠随机分为 6 组，每组 30 只，A 组：空白对照组，B 组：模型对照组（单用激素组），C 组：激素加 166.7μg TAM 组，D 组：激素加 333μg TAM 组，E 组：激素加 500μgTAM 组，F 组：激素加 667μgTAM 组。各组动物分笼喂养，随意进食进水，适应性喂养一周后，每只鼠腹腔注射苯甲酸雌二醇 0.5mg/kg.d×25d，继用黄体酮 4/mg.d×5d（均相当于成人用药剂量的 10 倍），以造成动物增生模型，随即各组处死 15 只，经病理确认乳腺增生已形成。各组余下 15 只继续用雌二醇和黄体酮（剂量同上）。而 C、D、E、F 组分别用 166.7μg、333μg、500μg、667μg TAM 喂养一月后处死。切取乳腺组织一对备检。

1.2.2 观察指标

光镜观察：切取标本甲醛固定，石蜡包埋 HE 染色，光镜观察各组乳腺组织的增生情况。

电镜观察：切取标本戊二醛固定，送重庆医科大学电镜室，用透射电镜观察其乳腺组织在电镜下的形态学改变。

2 结 果

2.1 乳腺大体及光镜检查结果

表 1 各组大鼠乳腺增生的光镜观察结果

	例数	用药前增生率%	用药后增生率%	似然比 χ^2	P 值
A 组：	15	0	6.67		
B 组：	15	93.30	100	1.421	0.233
C 组：	15	100	93.3	1.421	0.233
D 组：	15	93.3	66.70	3.581	0.058
E 组：	15	100	60	9.834	0.002
F 组：	15	100	46.70	12.646	0.001

注：增生率% = 增生例数/大鼠例数



图 1 空白对照组

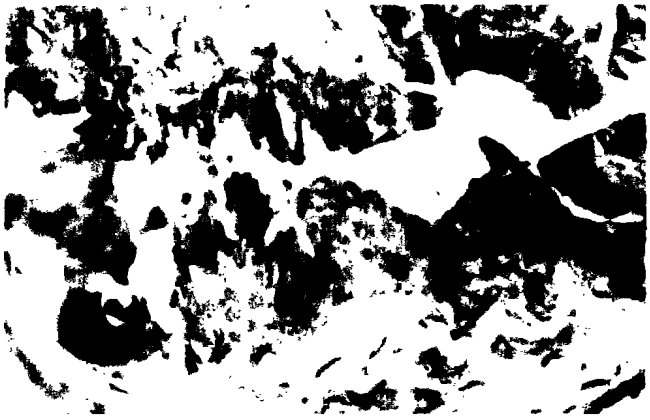


图 2 模型对照组



图 3 空白对照组



图 4 模型对照组



图 5 治疗组

维普资讯 http://www.cqvip.com

A 组未见有大体病变；光镜观察乳腺上皮细胞层次少，排列正常（见图 1）。B 组用性激素后乳腺明显增大，质地变硬，而 C、D、E、F 组用 TAM 后乳腺有不同程度的变小，质地变软：光镜观察乳腺上皮细胞层次多，排列紊乱（见图 2）。

由此可知，用药前齐性检验 $F=3.084$，$P=0.544>0.05$，提示该组用药前具有随机性。C、D 组用 TAM 前后比较 $P>0.05$，无显著差别。E、F 组 $P<0.01$，用 TAM 前后对照有显著差别，说明 500μg、667μg TAM 剂量组有明显的抑制乳腺增生的作用。

2.2 电镜观察结果

2.2.1 空白对照组（A 组）

乳腺腺泡由单层柱状或立方上皮组成，偶见扁平的细胞位于基底部。细胞核圆形或椭圆形，常染色质较丰富，可有核仁，胞浆内有发达的粗面内质网和高尔基复合体，核上区有电子密度较深的分泌颗粒，腺腔内有短小的微绒毛。（见图 3）

2.2.2 模型对照组（B 组）

乳腺上皮细胞层数增多，排列紊乱，细胞核大而园，常染色质丰富，核仁大而明显，核质比大，细胞器少，含有较多的游离多聚核蛋白体。（见图 4）

2.2.3 治疗组（C、D、E、F 组）

与模型对照组相比，细胞核外形不规则，异染色质稍有增多，核仁较少，核浆比明显变小，胞浆内细胞器较丰富，偶见有分泌颗粒的细胞。（见图 5）

3 讨 论

乳腺是下丘脑—垂体—卵巢轴激素重要的靶器官，乳腺的正常生长发育直接受雌性激素的影响。研究认为：乳腺增生病的发生与内分泌功能失调有关，主要是体内孕激素水平低下而雌激素分泌过量，长期作用于乳腺组织的结果[1]。

三苯氧胺能降低血清 E2 含量，消除疼痛及肿块，疗效好、不良反应少，是目前较为理想的治疗 HDB 的药物[2]。TAM 是非甾体类激素新药，它通过与靶细胞质雌激素受体（ER）竞争性结合，阻断雌激素效应而发挥抗肿瘤作用和抗增生作用。临床上三苯氧胺是一种重要的预防乳腺癌的药物，也是一种潜在的预防乳腺癌的调节剂[3]。TAM 对于瘤块型患者内分泌治疗，疗效可靠，确为独立重要的治疗手段[4]。20 世纪 70 年代开始文献报道主要用于治疗绝经后乳腺癌及 ER 阳性乳腺癌，并对卵巢癌、宫内膜癌亦有效。

本实验用雌二醇和黄体酮诱导大白鼠乳腺增生模型，使用三苯氧胺治疗，观察其疗效。实验结果显示：C 组用 TAM 前后无显著差别，D 组用 TAM 前后，乳腺增生率从 93.3% 降至 66.7%，但 P 值为 0.058，可能与样本量小有关。E、F 组用 TAM 前后对照 $P<0.01$，有显著差别，说明 E、F 组有明显抑制乳腺增生的作用。电镜观察结果显示：模型对照组乳腺上皮细胞层数增多，排列紊乱，细胞核大而园，常染色质丰富，核仁大而明显，核质比大，细胞器少，含有较多的游离多聚核蛋白体。应用 TAM 治疗一个月后，电镜显示与模型对照组相比，细胞核外形不规则，异染色质稍有增多，核仁较少，核浆比明显变小，胞浆内细胞器较丰富，偶见有分泌颗粒的细胞。说明在造成乳腺增生模型并用三苯氧胺治疗后，乳腺增生的程度有降低，即 TAM 有抑制乳腺增生的作用，当然也不可无限制和加大剂量用于临床病人。已有文献报道，长期使用三苯氧胺可以导致妇女发生子宫内膜癌，如 Fotion 等报告[5]，两例子宫癌病人，分别使用 TAM 治疗 6 年和 7 年，结果发生异位的恶性混合苗勒氏瘤，并分别于 3 个月和 6 个月后死亡。Dumortien[6] 等报道，一个长期使用 TAM 治疗的病人发生子宫内膜中胚层混合瘤。故对此类病人应定期随访，作妇科检查及子宫及附件超声检查，必要时行宫内膜活检。

参 考 文 献

[1] 李树玲. 乳腺肿瘤学[M]. 第 1 版，北京：科学技术文献出版社，2000；73－80.

[2] 何建军，彭运连，许达聪，等. 三苯氧胺治疗乳腺增生症的临床研究[J]. 中国普通外科杂志，2000：9(2)；163－165.

[3] Neven－P；Wernaeve－H，Guidelines fox monitoring patiens taking tamoxifen treatment[J]. Drug－sat，2000；22(1)：1－11.

[4] 徐 立，陈纯义，陈立新，等. 瘤块型乳腺增生病例分析[J]. 实用肿瘤学杂志，1999；13(3)：210－211.

[5] FOtiou－S，Hatjieleftheriou－G，Kyrousis－G，et al，Long－term tamoxifen treatment：a possible aetiological fater in the devlopment of uterine carcinosarcoma：two case－reports and review of the literature [J]. Anticancer－Res，2000；20(3B)：2015－2020.

[6] Dumortier－J，Freyer－G，Sasco－AJ，et al. Endometerial mesodermal mixed tumor occurring after tamoxifen treatment：report on a new case and revieve of the literature[J]. Annoncol，2000；11(3)：355－358.