

万氏阳和解凝膏治疗乳腺增生病 34 例临床研究

高晴倩 余秋阳 吴雪卿 冯佳梅 瞿文超 邵士珺 万 华

(上海中医药大学附属曙光医院乳腺科, 上海 201203)

摘 要 目的:观察万氏阳和解凝膏治疗乳腺增生病的临床疗效。方法:70例乳腺增生病患者随机分为治疗组(34例)与对照组(36例)。治疗组予万氏阳和解凝膏外敷,对照组予安慰剂(万氏阳和解凝膏1/10有效成分)外敷,2组患者用药时间均为2个月经周期。比较2组患者治疗前与治疗1个月经周期、2个月经周期及停药1个月经周期后随访时乳房疼痛视觉模拟评分法(VAS)评分、乳房疼痛天数、乳房肿块最大径,并评估临床疗效。于治疗前、治疗2个月经周期后进行血常规、肝肾功能检查,并监测乳房用药后局部皮肤不良反应发生情况。结果:治疗组总有效率为64.7%,明显高于对照组的30.6% ($P<0.01$)。治疗各时期及随访时2组患者乳房疼痛VAS评分、乳房疼痛天数均较治疗前明显改善 ($P<0.05$),治疗组改善优于对照组 ($P<0.05$)。治疗2个月经周期及随访时治疗组乳房肿块最大直径较治疗前明显减小 ($P<0.05$),且明显小于对照组 ($P<0.05$)。治疗期间2组患者均未发生严重的全身不良反应,治疗组出现局部皮肤瘙痒3例、泌乳素升高1例,对照组出现局部皮肤瘙痒1例,2组患者不良事件发生率比较,差异无统计学意义 ($P>0.05$)。结论:万氏阳和解凝膏治疗乳腺增生病可明显缓解乳房疼痛,缩小乳房肿块,提高临床疗效,且安全性较高。

关键词 乳腺增生;万氏阳和解凝膏;外敷**中图分类号** R655.805 **文献标志码** A **文章编号** 1672-397X (2021) 05-0044-03**基金项目** 上海市名老中医学术经验研究工作室(SHGZS-2017020);上海市中医药人才培养计划(ZY3-RCPY-3-1028)

乳腺增生病是一种以乳腺腺泡、导管上皮细胞及周围结缔组织增生为基本病理变化的非炎症、非肿瘤性良性病变^[1],占乳房疾病的70%~80%,且发病率正逐年递增^[2]。有研究显示,增生性病变可增加乳腺癌发病风险^[3]。本病可归属于中医学“乳癖”范畴,病因病机为情志不畅、饮食不节、劳倦内伤以致气滞血瘀、痰湿内结,痰瘀阻于乳络,结聚形成肿块,临床表现为慢性反复发作的乳房肿块,皮色不变,常伴有隐痛或胀痛,症状随喜怒而消长^[4]。万华教授结合长期临床经验,在阳和解凝膏(《外科证治全生集》)基础上化裁出经验方万氏阳和解凝膏,温经化痰、行气活血,外治乳腺增生病有较好的疗效。本研究观察了万氏阳和解凝膏治疗乳腺增生病的临床疗效,并与安慰剂进行比较,现报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 选择2019年5月至2019年11月于我院确诊为乳腺增生病的患者70例,按照随机数字表法分为治疗组34例与对照组36例。2组患者年龄、病程、婚育情况等一般资料比较,差异无统计学意义 ($P>0.05$),具有可比性,见表1。

表1 治疗组与对照组患者一般资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

一般资料	治疗组	对照组	P值
年龄 ($\bar{x} \pm s$) /岁	36.0±6.6	35.9±7.3	0.947
病程 ($\bar{x} \pm s$) /月	65.2±66.4	53.7±43.6	0.805
婚姻(已婚/未婚)/例	27/7	26/10	0.582
初潮时间 ($\bar{x} \pm s$) /岁	13.4±0.7	13.3±1.1	0.062
生育次数 ($\bar{x} \pm s$) /次	0.8±0.6	0.7±0.7	0.623
流产次数 ($\bar{x} \pm s$) /次	0.6±0.8	0.6±0.8	0.802
乳房疼痛积分 ($\bar{x} \pm s$) /分	6.6±2.5	6.7±2.6	0.666
乳房肿块积分 ($\bar{x} \pm s$) /分	3.6±0.9	3.4±0.7	0.441

1.2 诊断标准 按照《现代中医乳房病学》^[5]^[107]中乳腺增生病诊断标准。

1.3 纳入标准 符合西医乳腺增生病诊断标准者;年龄18~50岁的女性,且月经周期与经期基本规律;治疗前1个月经周期内总体乳房疼痛VAS评分 ≥ 4 分;治疗前1个月经周期内累计乳房疼痛天数 ≥ 3 d;患者自愿接受本研究治疗方法并签署知情同意书。

1.4 排除标准 合并乳腺炎症、乳腺肿瘤及其他有手术指征的乳腺疾病者;合并严重心、脑、肝、肾、血液等系统疾病或合并影响其生存的其他严重疾病者;乳腺局部皮肤有破损者;妊娠或哺乳期妇女、近半年有妊娠计划者;过敏性体质、皮肤易对橡皮胶等

外用制剂过敏或已知对本药成分过敏者;本次治疗前1个月内使用过治疗乳腺增生病的中西药物且半年内使用过激素类药物者;酗酒和/或服用精神活性物质,药物滥用和依赖者。

2 治疗方法

2.1 治疗组 予万氏阳和解凝膏治疗。药物组成:川乌、草乌、肉桂、当归、川芎、赤芍、乳香、没药、木香、白芷、大黄、青黛、黄连、黄柏、滑石。上述药物按等比例研粉,取2.5 g药粉掺药于5 g凡士林上制成1剂中药贴剂。双侧乳房每日各1剂,以最大肿块为中心贴敷,连续贴敷6~8 h,经期不停用。

2.2 对照组 予万氏阳和解凝膏模拟剂(即安慰剂)。取0.25 g万氏阳和解凝膏药粉掺于5 g凡士林上制成1剂模拟剂(1/10原药物剂量),贴敷方法同治疗组。

2组均以治疗1个月经周期为1个疗程,共治疗2个疗程,于停药1个月经周期后随访。

3 疗效观察

3.1 观察指标 记录2组患者治疗前、治疗1个月经周期后、治疗2个月经周期后和随访时乳房疼痛程度、疼痛天数及乳腺靶肿块最大径,均于月经结束后5 d内评价或检测。

3.1.1 乳房疼痛程度 采用疼痛视觉模拟评分法(VAS)评价上个月经周期乳房总体疼痛程度。

3.1.2 乳房疼痛天数 记录上个月经周期内疼痛天数(VAS评分大于0分即当天有疼痛,0分即当天无疼痛)。

3.1.3 乳腺靶肿块最大径 由主治及主治以上级别医师,按照临床乳房触诊的操作规程检查并记录患者肿块的最大径。

3.2 疗效标准 参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[6]及《中医病证诊断疗效标准》^[7]拟定疗效标准。

于治疗前及治疗2个月经周期后按照《现代中医乳房病学》^{[5][10]}中的评分标准评价2组患者的乳房疼痛和乳房肿块积分。乳房疼痛积分包括乳房疼痛程度、乳房触痛和上个月经周期乳房疼痛持续时间,各项分值0~4分,总分范围为0~12分。乳房肿块积分包括乳房肿块的质地、分布范围和大小,各项分值0~3分,总分范围为0~9分。总分越高代表症状越严重。

临床治愈:临床症状、体征消失或基本消失,疗效指数 $\geq 95\%$;显效:临床症状、体征明显改善,疗

效指数 $\geq 70\%$, $<95\%$;有效:临床症状、体征均有好转,疗效指数 $\geq 30\%$, $<70\%$;无效:临床症状、体征均无明显改善,甚或加重,疗效指数 $<30\%$ 。疗效指数=[(治疗前乳房疼痛和乳房肿块积分-治疗后乳房疼痛和乳房肿块积分)/治疗前乳房疼痛和乳房肿块积分] $\times 100\%$ 。

3.3 安全性指标 于治疗前、治疗2个月经周期后检测2组患者血尿常规、肝肾功能。治疗期间监测乳房用药后局部皮肤不良反应(红斑、干燥、灼热、糜烂、肿胀、瘙痒)发生情况。

3.4 统计学方法 采用SPSS 22.0软件进行统计学分析。计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示,组内比较采用配对样本 t 检验,非正态分布资料用四分位数表示,采用配对样本比较的Wilcoxon秩和检验;组间比较采用方差分析,非正态分布资料采用两独立样本秩和检验。计数资料以例或百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验,临床疗效比较采用Fisher精确概率法。所有的统计检验均采用双侧检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

3.5 治疗结果

3.5.1 2组患者临床疗效比较 见表2。

组别	例数	临床治愈	显效	有效	无效	总有效率/%
治疗组	34	0	3	19	12	64.7 ^{△△}
对照组	36	0	0	11	25	30.6

注:与对照组比较, $\Delta P<0.01$ 。

3.5.2 2组患者治疗前后和随访时乳房疼痛程度比较 见表3。

3.5.3 2组患者治疗前后和随访时乳房疼痛天数比较 见表4。

3.5.4 2组患者治疗前后和随访时乳房靶肿块直径比较 见表5。

组别	例数	治疗前	治疗1个月经周期后	治疗2个月经周期后	随访时
治疗组	34	5.1 $\pm$ 1.4	3.3 $\pm$ 1.6 ^{*△}	2.0 $\pm$ 1.7 ^{*△}	2.3 $\pm$ 1.6 ^{*△}
对照组	36	5.1 $\pm$ 1.2	4.1 $\pm$ 1.5 [*]	3.5 $\pm$ 1.7 [*]	3.8 $\pm$ 1.5 [*]

注:与本组治疗前比较, $*P<0.05$;与同期对照组比较, $\Delta P<0.05$ 。

组别	例数	治疗前	治疗1个月经周期后	治疗2个月经周期后	随访时
治疗组	34	7.0(4.0,12.0)	4.0(3.0,7.0) [*]	3.0(0.0,5.0) ^{*△}	3.0(2.0,4.0) ^{*△}
对照组	36	10.0(5.0,15.0)	7.5(4.5,13.0) [*]	6.5(3.0,10.5) [*]	7.0(3.0,11.5) [*]

注:与本组治疗前比较, $*P<0.05$;与同期对照组比较, $\Delta P<0.05$ 。

组别	例数	治疗前	治疗1个月经周期后	治疗2个月经周期后	随访时
治疗组	34	2.0(1.0,3.0)	2.0(1.0,2.0)	1.5(1.0,2.0) ^{*△}	1.8(1.0,2.0) ^{*△}
对照组	36	2.0(1.0,2.0)	2.0(1.0,2.0)	2.0(1.0,2.0)	2.0(1.0,2.0)

注:与本组治疗前比较, $*P<0.05$;与同期对照组比较, $\Delta P<0.05$ 。

3.6 安全性观察 治疗期间2组患者均未发生严重的全身不良反应,治疗组出现泌乳素轻度增高1例、局部皮肤瘙痒3例,对照组出现局部皮肤瘙痒1例。上述皮肤瘙痒程度均轻,暂停药物后皮肤恢复,后又继续敷药,未出现皮疹及糜烂。2组患者不良事件发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

4 讨论

乳腺增生病是乳腺正常发育和退化过程失常导致的一种良性乳腺疾病^[1],临床多表现为与月经周期及情志变化密切相关的乳房疼痛和乳房肿块。孕激素及黄体期孕酮下降、雌激素和泌乳素升高等内分泌功能紊乱与本病的发生发展密切相关^[8]。西医常规治疗本病以口服他莫昔芬为主,但可能会产生月经周期紊乱、潮热等较多不良反应^[9]。

《诸病源候论·妇人杂病诸候四》指出:“足阳明之经脉,有从缺盆下于乳者,其经虚,风冷乘之,冷折于血,则结肿。夫肿热则变败血为脓,冷则核不消”,认为本病的主要病机为体虚受风,寒凝气滞,气滞血瘀^[10]。现代医家认为乳癖总的病因病机为情志不畅、饮食不节、劳倦内伤,致气滞、痰凝、血瘀结聚乳络,日久成块,不通则痛。阳和解凝膏出自清·王洪绪《外科证治全生集》卷四,曰:“治一切阴疽流注、溃烂不堪及冻疮毒根等症”,临床多用于治疗寒湿凝滞所致之阴疽、流注、瘰疬、冻疮、乳癖等疮疡,既往小样本的研究也提示阳和解凝膏治疗乳腺增生病具有一定的疗效^[11-12]。万氏阳和解凝膏在原方基础上精简药味,方中肉桂、川乌、草乌为君药,温经散寒、化痰通络;当归、川芎、赤芍、乳香、没药、木香、大黄为臣药,活血化瘀、疏肝理气;白芷、青黛、黄连、黄柏、滑石为佐药,消肿解毒、散结止痛。全方共奏温经和阳、行气活血、祛风散寒、化痰通络之功。乳腺增生病与肝、脾、肾有关,临床辨证应当“治病必求于本”,万氏阳和解凝膏既疏肝理气,又能化痰活血,抓住了乳腺增生病的发病机制,充分体现了“一病一主方”的治疗特色。万氏阳和解凝膏直接敷贴于体表,渗透皮肤,药至病所,引脏腑之气向病变部位布散,从而使乳腺症状和体征很快得到缓解,尤其是对于脾胃功能不佳或不愿口服中药者,万氏阳和解凝膏可体现出明显优势,替代口服药物治疗。

本研究结果显示,万氏阳和解凝膏治疗乳腺增生病可明显缓解乳房疼痛,缩小乳房肿块,延缓乳腺增生病病情的发展。在安全性方面:2组患者均未出现全身性严重不良反应;治疗组出现泌乳素轻度增高1例,因果关系判断为“可疑”,考

虑可能是患者使用外用中药制剂导致激素水平的波动,拟在今后的研究中增加对性激素水平的检测以评价药物安全性;2组发生个例可耐受的皮肤瘙痒,对症处理后改善。下一步我们将对万氏阳和解凝膏开展进一步的研究,通过探索剂量、改进制作工艺、增强透皮效果,以更好地应用于临床。

参考文献

- [1] 马薇,金泉秀,吴云飞,等.乳腺增生症诊治专家共识[J].中国实用外科杂志,2016,36(7):759.
- [2] 王桂玲,任连成,刘春香.乳腺增生与乳腺癌相关性研究[J].中国医药导刊,2014,16(6):972.
- [3] DYRSTAD S W, YAN Y, FOWLER A M, et al. Breast cancer risk associated with benign breast disease: systematic review and meta-analysis[J]. Breast Cancer Res Treat, 2015, 149(3):569.
- [4] 陈红凤.中医外科学[M].4版.北京:中国中医药出版社,2016:133.
- [5] 林毅,唐汉钧.现代中医乳房病学[M].北京:人民卫生出版社,2003.
- [6] 郑筱萸.中药新药临床研究指导原则(试行)[M].北京:中国医药科技出版社,2002:5.
- [7] 国家中医药管理局.中医病证诊断疗效标准[S].南京:南京大学出版社,1994:23.
- [8] LI X L, XIN P, WANG C F, et al. Mechanisms of traditional Chinese medicine in the treatment of mammary gland hyperplasia[J]. Am J Chin Med, 2017, 45(3):443.
- [9] LI H T, LIU H H, YANG Y X, et al. Therapeutic effects of a traditional Chinese medicine formula plus tamoxifen vs. tamoxifen for the treatment of mammary gland hyperplasia: a meta-analysis of randomized trials[J]. Front Pharmacol, 2018, 9:45.
- [10] 张序文,吴雪卿.乳癖病证源流考略[J].上海中医药大学学报,2016,30(5):9.
- [11] 黄婷,张春洪,李娟,等.46例中药敷贴治疗乳癖临床分析[J].重庆医学,2008,37(10):1103.
- [12] 蔡剑虹.蔡国珍运用阳和解凝膏治疗乳腺增生25例[J].江西中医药,2014,45(4):50.

第一作者:高晴倩(1984—),女,医学硕士,主治医师,主要从事中医药防治乳腺疾病的临床研究。

通讯作者:万华,主任医师,教授,博士研究生导师。drwanhua@163.com

修回日期:2021-02-20

编辑:蔡强 吴宁