

丹鹿胶囊治疗冲任失调、郁滞痰凝证乳腺增生的多中心、开放、单臂Ⅳ期临床研究

郑丽 陆芳 赵阳 张晓军

(中国中医科学院西苑医院, 北京 100091)

摘要 目的:观察丹鹿胶囊治疗冲任失调、郁滞痰凝证乳腺增生的临床疗效。方法:采用多中心、开放、单臂Ⅳ期临床研究方法,纳入37家医院符合入组条件的冲任失调、郁滞痰凝证乳腺增生患者2435例,给予口服丹鹿胶囊治疗2个月经周期。于治疗前、治疗1个月经周期和治疗2个月经周期时对患者进行访视,记录乳房肿块大小、乳房疼痛视觉模拟评分法(VAS)评分,于治疗前和治疗2个月经周期时记录中医证候发生情况并进行凝血指标、血常规、肝肾功能等安全性指标检测,疗程结束后随访2个月评价临床综合疗效。结果:共2294例患者完成研究。与治疗前比较,治疗1个月经周期和2个月经周期时患者乳房肿块均显著缩小($P<0.05$),乳房疼痛程度显著减轻($P<0.05$),治疗2个月经周期时上述指标改善程度更为明显($P<0.05$)。治疗2个月经周期时患者腰膝酸软、神疲乏力、胸胁胀痛、心烦易怒、月经不调证候显著缓解($P<0.0001$)。患者临床综合疗效总有效率为86.49%。血常规指标出现异常7例(0.31%),主要异常指标为中性粒细胞,表现为中性粒细胞计数增加,可能与受试者用药期间罹患感冒等感染性疾病有关;1例患者出现严重肝功能异常,考虑与受试者长期合并使用可能影响肝脏功能的药物有关,该严重不良事件发生与丹鹿胶囊的关系难以判断;15例患者治疗期间出现胃部不适,11例出现恶心呕吐,3例出现消化不良,1例出现腹泻,均为轻度,可自行缓解。结论:丹鹿胶囊治疗冲任失调、郁滞痰凝证乳腺增生疗效显著且安全性较高,值得临床推广应用。

关键词 乳腺增生;冲任失调;郁滞痰凝;丹鹿胶囊;乳房肿块;乳房痛;多中心研究

中图分类号 R269.558 **文献标志码** A **文章编号** 1672-397X(2021)08-0037-03

乳腺增生是女性临床常见疾病,以周期性加重的乳房疼痛和乳房肿块为主要临床表现。三苯氧胺为近年临床常用的内分泌治疗药物,在乳腺增生治疗中疗效确切^[1]。但临床实践发现,三苯氧胺不良反应发生率较高,且存在症状缓解慢等问题^[2],故寻求新的治疗药物具有重要意义。乳腺增生可归属于中医学“乳癖”范畴,肝郁为标,肾虚为本,病理机制为本虚标实^[3]。冲任失调、郁滞痰凝证是乳腺增生常见的中医证型^[4]。江苏省中医院许芝银教授根据多年临床实践经验提出了乳腺增生以补益肝肾、调摄冲任为主,行瘀化痰、散结止痛为辅的治疗方法,并拟丹鹿胶囊。丹鹿胶囊处方由鹿角、昆布、牡蛎、制何首乌、蛇床子、赤芍等组成,具有补肾固冲、调补气血、理气化痰作用。鉴于以上背景,我们开展丹鹿胶囊治疗乳腺增生的大样本、多中心临床研究,以验证其疗效和安全性,现将其中单臂Ⅳ期临床研究结果报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 采用多中心、开放、单臂Ⅳ期临床研究方法,纳入37家医院符合纳入标准的冲任失调、

郁滞痰凝证型乳腺增生患者2435例。进入分析集的患者例数为2294例,占全部入组人数的94.21%。未进入分析的141例患者中,5例因在研究期间服用了方案规定的禁用药物被剔除,136例因失访且无任何疗后数据被剔除。2435例患者年龄18~59岁,平均年龄(37.19 ± 8.0)岁;平均身体质量指数为(20.69 ± 1.48) kg/m^2 ;平均行经天数为(5.48 ± 1.42)d;有既往乳腺增生治疗史者668例。本研究经中国中医科学院西苑医院医学伦理委员会审批通过(批件编号:2017XL026-2)。37家医院为:中国中医科学院西苑医院,马鞍山市人民医院,赣南医学院第一附属医院,江西中医药大学附属医院,贵州医科大学附属医院,温州市中医院,海南医学院第一附属医院,浙江省中医院,太原市中心医院,湖南省中医药研究院附属医院,南通大学附属医院,长治医学院附属和平医院,黑龙江中医药大学附属第一医院,贵阳医学院第一附属医院,河北省中医院,兰州大学第二医院,黄冈市中心医院,大连医科大学附属第二医院,上海中医药大学附属龙华医院,徐州市中心医院,常

州市肿瘤医院,襄阳市第一人民医院,梅河口市中心医院,陕西省第二人民医院,延边大学附属医院,马鞍山十七冶医院,岳池县人民医院,山西省汾阳医院,北京市平谷区医院,中山大学孙逸仙纪念医院,大连大学附属中山医院,天津中医药大学第一附属医院,厦门大学附属第一医院,内蒙古包钢医院,菏泽市中医医院,南方医科大学顺德医院,柳州市人民医院。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 参照《乳腺增生症诊治专家共识》^[5]中乳腺增生相关内容制定。(1)乳房疼痛:乳房有不同程度的胀痛、刺痛或隐痛,多为双侧,也可单侧,随月经周期或情绪变化而改变。(2)乳房肿块:一侧或两侧乳房发生单个或多个大小不等、形态不规则、质韧、边界不清肿块,有压痛。(3)辅助检查:①超声——可见腺体组织回声紊乱或回声增强欠均匀,导管可见囊状扩张;②钼靶——可见乳腺呈现较均匀密度增高阴影,可在一个象限或多个象限出现;③病理——可见乳腺导管、腺泡不同程度增多、扩张,间质纤维组织增生。以上(1)、(2)项必备,并有第(3)项中任意一项者即可确诊。

1.2.2 中医诊断标准 参照《中医病证诊断疗效标准》^[6]中冲任失调、郁滞痰凝证型乳腺增生相关内容制定。(1)主要症状:①乳房疼痛;②乳房肿块。(2)次要症状:①腰膝酸软;②神疲乏力;③胸胁胀痛;④心烦易怒;⑤月经不调。(3)舌质淡,苔白或白腻。(4)脉弦细或濡缓。以上主症具备,并兼次症1项及以上,结合舌象、脉象即可辨证。

1.3 纳入标准 18岁以上女性;符合西医乳腺增生诊断标准;符合中医乳腺增生诊断标准,且为冲任失调、郁滞痰凝证;签署知情同意书。

1.4 排除标准 合并急性乳腺炎、乳腺良或恶性肿瘤等其他乳腺相关疾病者;有乳腺外伤或手术史者;合并胰腺炎等其他导致胸部疼痛的疾病者;孕妇或哺乳期妇女;严重心、肝、肾功能不全者;过敏体质或对本研究药物成分过敏者。

2 治疗方法

给予丹鹿胶囊(江苏苏中药业集团股份有限公司,国药准字Z20150004,规格0.5 g/粒)口服,2.0 g/次,3次/d。总疗程为2个月经周期,经期停药,且用药期间不使用激素、止痛类药物及同类中药。

3 疗效观察

3.1 观察指标 于治疗前、治疗1个月经周期-3 d或+7 d、治疗2个月经周期-3 d或+7 d对患者进行访视,疗程结束后随访2个月。

3.1.1 乳房肿块大小 治疗前后由乳腺专科医师触诊,测量乳腺肿块最大横径。

3.1.2 乳房疼痛程度 治疗前后采用视觉模拟评分法(visual analog scale, VAS)判定患者乳房疼痛程度,0分表示无痛,10分表示剧痛,分数越高提示疼痛越严重。

3.1.3 中医证候发生情况 治疗前后统计患者腰膝酸软、神疲乏力、胸胁胀痛、心烦易怒、月经不调等各证候发生例数^[5-7]。

3.1.4 安全性评价 治疗期间监测心率、呼吸、血压等,并观察恶心呕吐、胃部不适、潮热盗汗等药物相关不良反应发生情况,治疗前和疗程结束后检测患者血常规、尿常规、心电图、肝功能和凝血四项。

3.2 临床综合疗效判定 采用问卷调查、触诊结合影像学检查评估患者临床综合疗效^[5-7]。治愈:治疗后乳房肿块和疼痛症状完全消失,疗程结束后随访2个月内无复发;显效:治疗后乳房肿块和疼痛症状显著缓解,随访2个月内无加重;有效:治疗后乳房肿块和疼痛症状有所缓解;无效:治疗后乳房肿块和疼痛症状无缓解或加重。总有效=治愈+显效+有效。

3.3 统计学方法 采用SPSS 20.0软件对数据进行统计分析。计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示,不同时间点患者乳房肿块大小、乳房疼痛程度比较采用wilcoxon符号秩检验。计数资料用率和构成比表示,采用McNemar检验。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

3.4 治疗结果

3.4.1 患者治疗前后乳房肿块大小、乳房疼痛程度比较 见表1。

表1 患者治疗前后乳房肿块大小、乳房疼痛VAS评分比较($\bar{x} \pm s$)

时间	例数	乳房肿块大小/cm	VAS评分/分
治疗前	2294	4.18±0.36	4.88±1.44
治疗1个月经周期时	2287	2.97±0.26*	3.11±1.15*
治疗2个月经周期时	2294	1.75±0.23*#	1.59±1.38*#

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$;与治疗1个月经周期时比较,# $P < 0.05$ 。

3.4.2 患者治疗前后各中医证候发生情况比较 疗程结束后患者各中医证候发生例数均较治疗前明显减少($P < 0.0001$),见表2。

3.4.3 临床综合疗效 完成研究的2294例患者中,治愈132例,显效446例,有效1406例,无效310例,总有效率为86.49%(1984/2294)。

3.5 安全性评价 治疗期间患者呼吸、心率、血压均未见异常,凝血指标及心脏、肾脏功能指标治疗前后未见异常。血常规指标治疗前正常,治疗后转异常有临床意义者7例(0.31%),主要异常指标为中性粒细胞,有4例(0.17%);1例患者出现严重肝功能异常,考虑与受试者长期合并使用可能影响肝脏功能的药物有关,该严重不良事件发生与丹鹿胶囊的关系难以判断;15例患者出现胃部不适,11例出现恶心呕吐,3例出现消化不良,1例出现腹泻,均为轻度,可自行缓解。患者不良反应总发生率为1.66%(38/2294)。

4 讨论

数据显示,我国女性乳腺增生患病率较高^[8]。且研究发现,乳腺增生持续时间较长且严重者,乳腺癌发病风险显著增加^[9]。乳腺增生常见症状为周期性加重的乳房疼痛、乳房肿块,在此基础上,全身常伴有腰膝酸软、神疲乏力、胸胁胀痛、心烦易怒、月经不调等症。

中医认为,乳腺增生的发生与肝肾及冲任关系密切^[10]。冲任之本在于肾,肾气化生“天癸”,从而激发冲任。肾气不足、血海空虚则冲任失调,由此发生气滞、血瘀、痰浊等因素结于胸部,出现乳房疼痛、肿块和胸胁胀痛、心烦等症。同时,任脉调理阴经气血,为“阴脉之海”;冲脉为“十二经脉之海”主女子月经。任冲同起于胞宫,相互交通。因此冲任失调,亦会出现腰膝酸软、神疲乏力、月经不调。

笔者认为,针对以上情况,治疗当以补肾固冲、温阳散结为法。丹鹿胶囊成分包括鹿角、制何首乌、蛇床子、牡丹皮、赤芍、郁金、牡蛎、昆布。其中鹿角、蛇床子补肾温阳,何首乌补益精血,牡丹皮、赤芍凉血化瘀,郁金理气活血止痛,牡蛎、昆布敛阴潜阳、化痰散结。诸药均入肾经,部分药物同归肝肾二经。全方以补肾固冲、调补气血为基础,兼以理气、活血、化痰,其组方属标本同治且兼顾温凉,以此针对乳腺局部和全身症状的治疗,体现了中医整体观念和辨证论治思路。

本研究评估丹鹿胶囊治疗乳腺增生的疗效发现,治疗后患者乳腺肿块大小及疼痛程度均得到显著缓解,符合既往研究结果。同时观察到,丹鹿胶囊在缓解患者腰膝酸软、神疲乏力、胸胁胀痛、心烦易怒、月经不调等中医证候方面有确切疗效。安全性评价提示,丹鹿胶囊治疗乳腺增生安全性较高,有望

表2 患者治疗前后中医证候发生情况比较

中医证候	治疗前(n=2294)		治疗后(n=2147)		统计量	P值
	例数	占比/%	例数	占比/%		
腰膝酸软	1435	62.55	816	38.01	807.3574	<0.0001
神疲乏力	1237	53.92	294	13.69	732.6992	<0.0001
胸胁胀痛	1754	76.46	580	27.01	940.3134	<0.0001
心烦易怒	1463	63.78	355	16.53	900.7297	<0.0001
月经不调	331	14.43	122	5.68	109.7670	<0.0001

在临床推广应用。下一步拟研究丹鹿胶囊治疗乳腺增生的具体作用机制,此外丹鹿胶囊长期、广泛应用的有效性、安全性还需要在今后开展更大样本量的临床研究以进一步证实。

参考文献

- [1] 刘岩山,启明星,吴忠亮,等.三苯氧胺辅助手术切除乳腺增生结节对内分泌水平和预防复发的影响[J].河北医药,2018,40(2):270.
- [2] 王桂林.三苯氧胺治疗乳腺增生症的不良反应分析[J].北方药学,2020,17(10):171.
- [3] 王娜娜,王旭.王旭教授从肝脾肾辨治甲状腺结节合并乳腺增生[J].四川中医,2018,36(5):9.
- [4] 孙云霞,王芳芳,褚胜杰,等.肩井穴“扎跳”联合疏肝调神针法治疗乳癖肝郁痰凝证疗效研究[J].陕西中医,2020,41(12):1810.
- [5] 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.
- [6] 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,1994:45.
- [7] 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,2002:51.
- [8] 朱新玉,白亚娜,李娜,等.金昌队列女性人群乳腺增生影响因素[J].中国老年学杂志,2017,37(20):5154.
- [9] 左恒玲,贾保霞,余小琴,等.彩色多普勒超声对小乳腺癌与乳腺增生诊断及鉴别诊断的评价[J].实用临床医学,2019,20(11):60.
- [10] 李晶晶.中医推拿疏肝理气调冲任法治疗乳腺增生的临床疗效观察[J].中国保健营养,2018,28(8):98.

第一作者:郑丽(1982—),女,医学硕士,副主任医师,从事中西医结合诊治乳腺疾病研究。

通讯作者:张晓军,本科学历,主任医师,硕士研究生导师。zxj6298@sohu.com

收稿日期:2021-04-27

编辑:吴宁