

“乳必宁颗粒”治疗乳腺增生症 50 例临床研究

张严锋 季佳文 杨海霞 刘岳 季艳 施玲玲 邱祖萍

(南通市通州区中医院, 江苏南通 226300)

摘要 目的:探讨乳必宁颗粒治疗乳腺增生症(HMG)的临床疗效。方法:将100例HMG患者按随机数字表法随机分为治疗组和对照组,每组50例。对照组予枸橼酸他莫昔芬片口服,治疗组予南通市通州区中医院院内制剂“乳必宁颗粒”冲服,2组患者均连续治疗2个月后观察疗效,并于治疗结束后1个月随访并复查,评估病情反复情况。比较2组患者治疗前后以及随访时乳房疼痛视觉模拟评分法(VAS)评分、乳房肿块大小、血清雌激素[孕酮(P)、雌二醇(E₂)、泌乳素(PRL)]水平等指标的变化情况,治疗后比较2组患者临床疗效,记录治疗期间与治疗药物相关的不良反应发生情况。结果:治疗后及随访时2组患者乳房疼痛VAS评分、肿块大小均较治疗前明显降低($P < 0.05$),随访时2组患者上述指标均明显低于治疗后($P < 0.05$);治疗后治疗组患者乳房肿块明显小于对照组($P < 0.05$),随访时治疗组患者乳房疼痛VAS评分、乳房肿块大小均明显小于对照组($P < 0.05$)。治疗后及随访时2组患者血清E₂水平均明显低于治疗前($P < 0.05$),随访时2组患者E₂水平均明显低于治疗后($P < 0.05$)。治疗后及随访时2组患者血清P水平均明显高于治疗前($P < 0.05$),随访时2组患者P水平均明显高于治疗后($P < 0.05$);治疗后治疗组患者P水平明显低于对照组($P < 0.05$),随访时治疗组患者P水平明显高于对照组($P < 0.05$)。治疗后2组患者血清PRL水平均明显低于治疗前($P < 0.05$),随访时治疗组患者PRL水平明显低于治疗后($P < 0.05$),对照组患者PRL水平明显高于治疗后($P < 0.05$),随访时治疗组患者PRL水平明显低于对照组($P < 0.05$)。治疗后治疗组总有效率为96.00%,明显高于对照组的82.00%($P < 0.05$)。2组患者胃肠道反应、阴道出血等与治疗药物相关的不良反应发生率比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论:乳必宁颗粒治疗HMG疗效确切,可有效减轻患者乳房疼痛,缩小乳房肿块,调节雌激素水平,临床疗效显著,其疗效的稳定性和持续性较枸橼酸他莫昔芬更具优势,且有较好的安全性。

关键词 乳腺增生症;乳必宁颗粒;枸橼酸他莫昔芬片;雌二醇;孕酮;泌乳素

基金项目 南通市科学技术局社会民生科技项目(MS12021046)

乳腺增生症(hyperplasia of mammary glands, HMG)是由于女性乳腺在正常发育和退化过程中发生失常,导致乳腺细胞良性过度增殖而引起的一种疾病^[1]。该疾病为乳腺导管和乳腺小叶发生结构退行性变化和结缔组织进行性增生,临床表现为乳房肿块和疼痛。HMG多发生于25~45岁的中青年女性,约占女性乳房疾病总数的75%,是目前临床上较为常见的一类乳房疾病^[2]。最新病理学研究表明,乳腺非典型增生已经被认为是乳腺癌的癌前病变,成为影响女性身体健康的严重问题之一^[1]。HMG的现代医学治疗主要依靠药物和手术,药物治疗主要是使用激素抑制剂,这类药物虽疗效确切,但存在停药后易复发、不良反应多等问题^[3]。HMG可归属于中医学“乳癖”范畴,其基本病机是气滞痰凝、血瘀结聚,可治以理气化痰、化痰散结。“乳必宁颗粒”为南通市通州区中医院院内制剂,具有疏肝理气、化痰软坚、消瘰散结之功,临床用于治疗HMG获效较好。本研

究观察了乳必宁颗粒对HMG患者乳房肿块大小、疼痛程度以及血清雌激素水平等的影响,并与使用西药枸橼酸他莫昔芬片治疗的对照组进行比较,现报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 选择2021年7月至2022年7月在南通市通州区中医院就诊的HMG患者100例,按随机数字表法随机分为治疗组与对照组,每组50例。治疗组平均年龄(35.74 ± 5.13)岁,平均病程(3.42 ± 0.84)年;对照组平均年龄(36.32 ± 5.84)岁,平均病程(3.26 ± 0.75)年。2组患者年龄、病程等一般资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究经南通市通州区中医院伦理委员会批准(2021004)。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 按照《乳腺增生症诊治专家共识》^[1]中HMG的诊断标准。乳房疼痛:真性乳

腺疼痛,多为周期性乳腺疼痛,疼痛程度轻重各异,常伴有影像学上结节或囊肿样改变;乳腺肿块或囊肿:双侧多发,亦可单发,肿块呈结节状、片块状或颗粒状,质地较软,亦可表现为硬韧,生长缓慢,其性状可随月经周期发生变化,可伴有乳腺疼痛。

1.2.2 中医诊断标准 参照《中医外科学》^[4]中HMG肝郁痰凝证和冲任失调证中医诊断标准拟定。(1)肝郁痰凝证:多见于青壮年妇女,乳房肿块,质韧不坚,胀痛或刺痛,随喜怒消长;伴有胸闷胁胀,善郁易怒,失眠多梦,心烦口苦;舌淡红,苔薄黄,脉弦滑。(2)冲任失调证:多见于中年妇女,乳房肿块月经前加重,月经后缓减;乳房疼痛较轻或无疼痛;伴有腰酸乏力,神疲倦怠,月经失调,量少色淡,或闭经;舌淡,苔白,脉沉细。由临床经验较为丰富的副主任中医师及以上职称医师综合判定。

1.3 纳入标准 符合HMG的中西医诊断标准;年龄18~51岁;月经周期规律,月经量正常;近半个月未服用其他药物;同意参与本研究并签署知情同意书。

1.4 排除标准 哺乳期或妊娠期女性;乳腺恶性肿瘤患者;合并造血系统严重疾病或肝、肾、心等重要脏器疾病者;对本研究治疗药物过敏者。

2 治疗方法

2.1 对照组 予枸橼酸他莫昔芬片(扬子江药业集团有限公司,国药准字H332021472,规格10 mg/片)口服,1片/次,2次/d。

2.2 治疗组 予乳必宁颗粒(南通市通州区中医院,苏药制字Z04002092,规格10 g×12袋)冲服,1袋/次,3次/d。药物组成:炒柴胡、当归、白芍、天冬、生牡蛎、浙贝母、夏枯草、土鳖虫、八月札。

2组疗程均为2个月,治疗结束后停药,停药1个月后随访。

3 疗效观察

3.1 观察指标

3.1.1 乳房疼痛程度评分 分别于治疗前后及随访时采用疼痛视觉模拟评分法(VAS)^[5]对2组患者的乳房疼痛程度进行评分,按照0~10分进行评级,0分为无痛,10分为严重疼痛。

3.1.2 乳房肿块大小 分别于治疗前后及随访时采用日本日立超声彩超(型号:ARIETTA 60)测量2组患者乳房肿块三维径线并计算体积(体积计算公式 $V=0.523abc$,其中a、b、c分别代表肿块的3个径线)^[6]。

3.1.3 血清雌激素水平 分别于治疗前后及随访时抽取2组患者晨起空腹静脉血5 mL,离心取血清,采用 γ -放射免疫计数器(安徽中科中佳科学仪器有限公司,型号:CC-1200)测算2组患者血清孕酮(P)、雌二醇(E_2)和泌乳素(PRL)水平。

3.1.4 不良反应 记录2组患者治疗及随访期间有无出现恶心呕吐、阴道出血、外阴瘙痒、泛发皮疹等与治疗药物相关的不良反应。

3.2 临床疗效判定标准 参照《中医病证诊断疗效标准》^[7]中HMG疗效判定标准拟定。治愈:乳房肿块消失,疼痛消失。显效:乳房肿块最大直径缩小 $>1/2$,疼痛消失。有效:乳房肿块最大直径缩小 $>1/2$,但乳房疼痛减轻不明显;或乳房肿块最大直径缩小 $\leq 1/2$,乳房疼痛减轻。无效:乳房肿块不缩小或增大变硬,或单纯乳房疼痛缓解。总有效率(%)=[(治愈例数+显效例数+有效例数)/总例数] $\times 100\%$ 。

3.3 统计学方法 采用SPSS 26.0统计学软件进行数据分析。本研究所有计量资料均符合正态分布,用均值 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组内比较采用配对样本 t 检验,组间比较采用成组 t 检验。计数资料以例或百分比表示,其中单向有序列联表采用秩和检验(Kruskal-Wallis单因素ANOVA),双向无序列联表和配对四格表采用卡方检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

3.4 治疗结果

3.4.1 2组患者治疗前后及随访时乳房疼痛VAS评分比较 治疗前2组患者乳房疼痛VAS评分比较差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后及随访时2组患者乳房疼痛VAS评分均较治疗前明显降低($P<0.05$),随访时评分均明显低于治疗后($P<0.05$);治疗后2组患者VAS评分比较差异无统计学意义($P>0.05$),随访时治疗组VAS评分明显低于对照组($P<0.05$)。见表1。

表1 治疗组与对照组患者治疗前后及随访时乳房疼痛VAS评分比较($\bar{x}\pm s$) 单位:分

组别	例数	治疗前	治疗后	随访时
治疗组	50	4.20 \pm 0.83	3.36 \pm 0.78*	1.90 \pm 0.58**
对照组	50	4.38 \pm 0.97	3.46 \pm 0.91*	2.58 \pm 0.86#
t		0.997	0.592	4.637
P		0.321	0.555	0.000

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$;与本组治疗后比较,# $P<0.05$ 。

3.4.2 2组患者治疗前后及随访时乳房肿块大小比较 治疗前2组患者乳房肿块大小比较差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后及随访时2组患者乳房肿

块均较治疗前明显缩小 ($P < 0.05$), 随访时均明显小于治疗后 ($P < 0.05$); 治疗后及随访时治疗组乳房肿块均明显小于对照组 ($P < 0.05$)。见表2。

3.4.3 2组患者治疗前后及随访时血清雌激素水平比较 治疗前2组患者血清 E_2 、P、PRL水平比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后及随访时2组患者上述指标组内及组间比较结果见表3。

表3 治疗组与对照组患者治疗前后及随访时血清 E_2 、P、PRL水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	E_2 / (pg/mL)			P / (ng/mL)			PRL / (ng/mL)		
		治疗前	治疗后	随访时	治疗前	治疗后	随访时	治疗前	治疗后	随访时
治疗组	50	124.18±5.50	87.31±5.75*	77.81±4.24*#	0.38±0.04	0.46±0.04*	0.56±0.09*#	31.31±3.56	28.14±2.94*	24.58±3.47*#
对照组	50	125.22±10.37	86.79±5.46*	76.92±3.87*#	0.39±0.05	0.49±0.04*	0.53±0.05*#	30.63±3.53	27.89±3.05*	31.89±3.24*#
<i>t</i>		0.625	-0.461	-1.098	0.869	3.412	-2.073	-0.971	-0.416	-4.019
<i>P</i>		0.534	0.646	0.275	0.387	0.001	0.041	0.334	0.678	0.000

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$;与本组治疗后比较,# $P < 0.05$ 。

3.4.4 2组患者临床疗效比较 治疗后治疗组临床总有效率为96.00%,明显高于对照组的82.00% ($P < 0.05$)。见表4。

表4 治疗组与对照组患者临床疗效比较

组别	例数	治愈/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
治疗组	50	10	28	10	2	96.00
对照组	50	2	20	19	9	82.00
χ^2		-	-	-	-	13.673
<i>P</i>		-	-	-	-	0.000

3.5 不良反应发生情况 治疗组患者出现胃肠道反应3例、阴道出血1例、皮疹1例,对照组患者出现胃肠道反应2例、阴道出血1例、外阴瘙痒1例,2组患者药物不良反应发生率比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

4 讨论

HMG的临床症状主要表现为乳房疼痛和肿块,发病具有明显的周期性,与月经周期及情绪变化等因素有关。HMG的发病机制尚未完全明确,其病因主要为内分泌功能紊乱,即由下丘脑-垂体-卵巢轴内分泌功能紊乱导致的激素水平紊乱,最终导致乳腺结构异常^[8-9]。HMG发病机制复杂,病理表现存在个体化差异,目前现代医学尚无标准的治疗方案。但由于乳腺增生反复发作,导致部分乳腺组织纤维化从而形成乳腺肿物,存在恶变风险,属于乳腺癌前病变,故应积极治疗。他莫昔芬为选择性雌激素受体调节剂,可减少雌激素对乳腺的刺激,从而可减轻HMG临床症状^[10],美国食品药品监督管理局批准他莫昔芬片可以作为治疗乳腺疼痛的二线药物^[11],但是长期用药易出现

表2 治疗组与对照组患者治疗前后及随访时乳房肿块大小比较 ($\bar{x} \pm s$) 单位:cm³

组别	例数	治疗前	治疗后	随访时
治疗组	50	5.15±0.61	2.86±0.67*	2.72±0.64*#
对照组	50	4.87±0.87	3.34±0.72*	3.31±0.73*#
<i>t</i>		-1.907	3.411	4.305
<i>P</i>		0.060	0.001	0.000

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$;与本组治疗后比较,# $P < 0.05$ 。

不同程度的头痛、胃肠道反应等,患者耐受性差,难达预期疗效^[3]。

HMG可归属于中医学“乳癖”范畴,陈实功在《外科正宗》中指出本病多由“思虑伤脾,恼怒伤肝,郁结而成也”。中医学认为HMG的形成主要由于情志不畅,肝气郁结于乳络,导致乳络阻塞不通,不通则痛,而肝气郁久化热,热灼津液,炼津为痰,气滞痰凝血瘀,最终形成乳房肿块。临床治疗本病应以理气化痰、化痰散结为主。《中医外科学》将乳癖分为肝郁痰凝及冲任失调二证^[4],乳必宁颗粒对此两种证型均有不错的治疗效果。沈冲等^[12]也初步验证了乳必宁颗粒治疗本病的临床有效性。乳必宁颗粒方中炒柴胡、当归、白芍养肝体而柔肝用;天冬、浙贝母、生牡蛎化痰软坚;夏枯草清肝火、消瘰疬;八月札疏肝和胃、理气止痛、消瘰疬;土鳖虫活血散瘀消癥。诸药合用,共奏疏肝理气、化痰软坚、消瘰散结之功。本研究结果显示,乳必宁颗粒和枸橼酸他莫昔芬片均可有效减轻患者乳房疼痛,缩小乳房肿块,且随访时治疗组乳房疼痛VAS评分明显低于对照组,治疗后及随访时治疗组乳房肿块均明显小于对照组,治疗后治疗组总有效率明显高于对照组。说明乳必宁颗粒在减轻患者乳房疼痛、缩小乳房肿块以及提高临床疗效等方面明显优于枸橼酸他莫昔芬片,且随访时发现患者病情得到持续改善,并未出现反复。

E_2 是生物活性最强的雌激素,当其水平过度升高时,过多的 E_2 与乳腺组织雌激素受体结合,导致乳腺导管及腺泡上皮细胞增生过度,细胞免疫功能降低,乳腺组织的自我修复力减弱,引起乳腺增生^[13]。PRL是垂体前叶分泌的一种蛋白质激素,主要作用

为促进乳腺生长发育,其与PRL受体结合,一方面可直接导致乳腺增生,另一方面会导致E₂和P水平的紊乱,E₂和P水平对垂体分泌PRL有促进作用,持续升高的雌激素会引起PRL水平增高,间接刺激乳腺组织,导致不良增生^[14]。孕激素由黄体细胞分泌,P为人类重要的孕激素,可下调E₂的激素水平。在病理状态下,P水平的下调间接促进了腺体增生的发生^[15]。E₂、PRL分泌过多和P分泌不足均与HMG的发病有关^[16]。本研究结果显示,乳必宁颗粒和枸橼酸他莫昔芬片均可明显升高HMG患者血清P水平,降低血清PRL、E₂水平,从而对乳腺增生有一定的抑制作用。本研究结果还显示,治疗后乳必宁颗粒对于E₂、PRL、P的改善效果较枸橼酸他莫昔芬片略差,但随访时治疗组患者PRL水平明显低于对照组,P水平明显高于对照组,说明乳必宁颗粒对于HMG的治疗效果更为长效持久,即使停药也能实现疗效的稳定和持续,而对照组患者则表现出停药后指标的反弹现象。我们认为这与中药对体质的长久调节有关,体质是慢性病的土壤和根基,它是人体表现出来的一种综合的、相对稳定的特质^[17],甚至能影响机体对某些疾病的易感性和病变类型的倾向性。HMG患者多属气机郁滞、痰湿凝滞证,乳必宁颗粒通过对机体内气机、津液的调节,达到疏肝理气、化痰软坚散结的效果,肝气条达,津液得以输布而不集聚于内,则HMG得以有效控制。体质的调节是较为缓慢的过程,可通过远期疗效体现,虽然我们观察到治疗后治疗组上述激素指标对比对照组并无明显优势,但由于患者的体质在一定程度上发生了变化,即使停药后病情仍会持续向好的方向发展,但对照组上述指标停药后出现一定程度的反弹,因此随访时治疗组患者PRL和P水平均显示出较对照组明显的改善,表明乳必宁颗粒更有助于长期控制乳腺增生,改善HMG患者的临床症状,提高生活质量。

综上,乳必宁颗粒治疗HMG疗效确切,可有效减轻患者乳房疼痛,缩小乳房肿块,调节雌激素水平,提高临床总有效率,在维持临床疗效及防止疾病反复方面有较好的作用,且患者无明显不良反应发生,值得临床进一步推广。然而,本研究样本量较小,随访时间较短,下一步我们将进一步扩大样本量,开展多中心、大规模研究,从更深层面探讨乳必宁颗粒治疗HMG的疗效和内在作用机制,如通过网络药理学和实验研究乳必宁颗粒起效的主要药物以及具体活性成分、具体作用靶点等,并通过延长随访时间观察远期疗效,增加对复发率的观察,从而更好地评价其疗效。

参考文献

- [1] 中华预防医学会妇女保健分会乳腺保健与乳腺疾病防治学组.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] 陈佃红.乳腺增生疾病研究进展[J].世界最新医学信息文摘, 2019, 19 (26): 112.
 - [3] 辛智芳.乳腺增生症的分类和诊治[J].中华乳腺病杂志(电子版), 2008, 2 (6): 689.
 - [4] 李曰庆.中医外科学[M].北京:中国中医药出版社, 2017: 113.
 - [5] 宋文阁,王春亭,傅志俭,等.实用临床疼痛学[M].郑州:河南科学技术出版社, 2008: 27.
 - [6] 张云亭,袁聿德.医学影像检查技术学[M].北京:人民卫生出版社, 2000: 202.
 - [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: 46.
 - [8] 陈孝平.外科学[M].2版.北京:人民卫生出版社, 2010: 398.
 - [9] 左文述,徐忠法,刘奇.现代乳腺肿瘤学[M].济南:山东科学技术出版社, 1996: 1382.
 - [10] 张俊林.平乳汤联合他莫昔芬治疗乳腺增生症的疗效及对患者性激素的影响[J].中国合理用药探索, 2019, 16 (1): 55.
 - [11] 段学宁.乳腺良性疾病诊治共识与争议[J].中国实用外科杂志, 2016, 36 (7): 713.
 - [12] 沈冲,杨海霞,陈飞,等.乳必宁治疗乳腺增生病50例临床观察[J].浙江中医杂志, 2006, 41 (12): 733.
 - [13] 叶延程,丁高恒,马占军,等.乳康胶囊对乳腺增生大鼠乳腺组织及相关受体表达的影响[J].中国中医药科技, 2019, 26 (6): 845.
 - [14] 刘岩山,启明星,吴忠亮,等.消结安胶囊联合手术切除治疗乳腺增生结节疗效及对血清性激素水平和免疫功能的影响[J].现代中西医结合杂志, 2018, 27 (23): 2589.
 - [15] 赵娴,乔迪,侯咪.针刺加服乳乐冲剂对乳腺增生大鼠血清催乳素、雌二醇、孕酮及其受体在乳腺组织中表达的影响[J].针刺研究, 2018, 43 (10): 645.
 - [16] 闫丽君,刘曼筠,李晓惠.中医推拿配合温针灸灸鱼际穴治疗肝郁气滞型乳腺增生的疗效及对患者内分泌激素水平的影响[J].中国妇幼保健, 2019, 34 (1): 200.
 - [17] 袁尚华,吴梦玮,富斌,等.城市女性乳腺增生病与中医体质的相关性研究[J].中华中医药杂志, 2015, 30 (1): 82.
- 第一作者:张严锋(1978—),男,医学硕士,副主任中医师,研究方向为中医外科疾病的诊治。
通讯作者:邱祖萍,本科学历,主任中医师。
178011876@qq.com

收稿日期: 2023-06-03

编辑:吴宁 张硕秋