

• 临床研究 •

小剂量托瑞米芬联合甲羟孕酮治疗乳腺增生病的疗效评价

杜果城¹,张茂春²,魏成刚¹,任明扬¹,吴诚义³

(1. 四川省南充市中心医院普外科 637000;2. 川北医学院附属医院超声科,四川南充 637000;
3. 重庆医科大学附属第一医院 400016)

摘要:目的 探讨小剂量托瑞米芬联合甲羟孕酮治疗乳腺增生病的疗效。方法 将 300 例乳腺增生病患者随机分成两组,实验组服用小剂量托瑞米芬及甲羟孕酮,对照组服用三苯氧胺加乳癖消,观察其疗效、起效时间、复发情况及药物不良反应。结果 实验组患者起效快,有效率高,实验组有效率(90.1%)与对照组有效率(68.7%)比较差异有统计学意义($P<0.05$),两组复发率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 小剂量托瑞米芬联合甲羟孕酮对乳腺增生病具有良好的治疗效果。

关键词:托瑞米芬;甲羟孕酮;小剂量;乳腺纤维囊性病
doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2011.13.016 文献标识码:A 文章编号:1671-8348(2011)13-1287-02

Effect evaluation on small dose toremifene and medroxyprogesterone on treating mastopathy

Du Guocheng¹,Zhang Maochun²,Wei Chenggang¹,Ren Mingyang¹,Wu Chengyi³

(1. Department of General Surgery,Nanchong Central Hospital,Nanchong,Sichuan 637000,China;
2. Department of Ultrasound,Affiliated Hospital,Chuanbei Medical College,Nanchong,Sichuan 637000,China;
3. First Affiliated Hospital,Chongqing Medical University,Chongqing 400016,China)

Abstract:Objective To investigate the effect of small dose toremifene and of medroxyprogesterone on treating mastopathy. **Methods** 300 patients with mastopathy were randomly divided into two groups,exprimental group and control group. Small doses of toremifene and medroxyprogesterone were used in the exprimental group,and tamoxifen and Rupixiao Tablets were used in the another group. The therapeutic value,onset time,relapse rates and side effects were observed. **Results** The onset time in the exprimental group was short than that in the control group($P<0.05$),and the effective rate was 90.1% in the exprimental group and 68.7% in the control group respectively. The relapse rates and side effects had no significant difference between the two groups. **Conclusion** Small dose of toremifene and medroxyprogesterone is effective on treating mastopathy. **Key words:** toremifene;medroxyprogesterone;low-small dose;fibrocystic disease of breast

乳腺增生病是妇女常见病,因其疼痛和肿块具有恶变可能而严重影响着患者的身心健康。作者采用小剂量托瑞米芬联合甲羟孕酮周期性用药治疗乳腺增生病患者 150 例,取得良好疗效,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本组 300 例患者均为 2007 年 3 月至 2009 年 10 月在本院乳腺专科门诊就诊的患者,符合以下条件:(1) 25~50 岁(中位年龄 42 岁)妇女,已婚已育,有较严重的乳房疼痛;(2)乳房内具有多个片状或条索状大小不等的增厚结节;(3)乳房红外线检查表现为乳腺增生的灰色影像;(4)B 超声像显示腺体可见片状增厚回声区,回声不均,似网状与正常组织,多无明显界线,腺体内结构紊乱;(5)对于孤立或具有中等以上硬度肿块、临床不能除外乳腺癌者未纳入;(6)钼靶照片可疑癌性包块或钙化未纳入。

1.2 方法 将符合上述纳入条件的患者按照就诊先后排序,奇数者进入实验组,偶数者进入对照组,随机平均分为两组。实验组给予托瑞米芬 30 mg(半片),每天 1 次,加服甲羟孕酮 2 mg,每天 2 次;对照组服用三苯氧胺 10 mg,每天 2 次,加乳癖消片 4 片每天 3 次。均饭后服药,月经期停药。1 个月经周期为 1 个疗程,共用药 2 个疗程。疗效判定标准。(1)治愈:乳腺胀痛、乳腺肿块消失,近红外线、B 超显示乳腺实质均匀;(2)显效:乳腺疼痛明显减轻,或仅偶尔轻痛,肿块有所缩小,或肿块变软;(3)无效:经 2 个疗程治疗后症状、体征无明显改善甚至加重。其中,治愈及显效者均计入有效总例数统计。观察指标:观察各组起效时间、疗效及药物不良反应,并随访 3~34 个月,记录其复发率(复发诊断标准:原已消失或减轻的乳房疼痛

或肿块重新出现或加重)。

1.3 统计学处理 应用 SPSS 13.0 统计软件进行数据处理,两组总有效率比较用 χ^2 检验,其余资料比较采用 t 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 疗效比较见表 1。

表 1 两组疗效比较						
分组	<i>n</i>	治愈(<i>n</i>)	显效(<i>n</i>)	总有效(<i>n</i>)	无效(<i>n</i>)	总有效率(%)
对照组	150	45	58	103	47	68.7
实验组	150	71	65	136	14	90.1
<i>P</i>		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

2.2 起效时间及复发例数见表 2。

表 2 两组起效时间和复发情况比较			
分组	有效(<i>n</i>)	起效时间(d)	复发[<i>n</i> (%)]
对照组	103	8.6±4.7	24(23.3)
治疗组	136	3.5±5.2	28(20.6)
<i>P</i>	<0.05	<0.05	>0.05

2.3 药物不良反应 消化系统不良反应较常见,偶有月经紊乱、皮肤过敏等。

3 讨 论

乳腺增生病约占乳腺专科门诊的 50%~70%,其发病原因大致有^[1-3]:(1)体内雌激素水平升高,或孕激素水平降低,或

雌/孕激素比例失调,使乳腺实质增生过度 and 复旧不全;(2)部分乳腺实质成分中女性激素受体质和量异常,导致这些部分对激素的反应异常,使乳腺各部分的增生程度各异^[1]。既往有采用维生素 E、维生素 B₆、碘化钾、中药等治疗,但疗效不稳定。

三苯氧胺能够治疗乳腺增生病已经得到国内外学者证实,但其不良反应较大,常导致月经紊乱,少数患者可出现深静脉血栓形成,长期应用后发生子宫内膜癌和肝细胞癌的危险性增加,故限制了其在乳腺增生病中的应用^[4]。托瑞米芬是新一代抗雌激素药,其结构和机制与三苯氧胺类似。通过与靶细胞雌激素受体竞争性结合,争夺雌激素受体,从而拮抗雌激素,缓冲雌激素对乳腺的刺激,使乳腺局部雌/孕激素比例趋于平衡,而其不良反应较少见^[5]。但其价格较贵,限制了其在临床的推广应用。本实验中采用每日服用托瑞米芬半片,降低了费用,增加了在临床推广使用的可能性。

甲羟孕酮可补充内源性孕激素的不足,恢复靶器官的正常功能,同时也能抑制垂体前叶泌乳细胞对下丘脑释放激素的反应和促性腺激素的释放,从而减轻对乳腺的刺激和增生。吴诚义和谢明均^[6]证实,经治疗病情改善的乳腺增生病患者体内孕激素水平有所提高,也提示孕激素对本病可能有治疗作用。

本研究中联合应用托瑞米芬和甲羟孕酮,二者均为小剂量,结果显示本方案抗乳腺增生的总有效率优于临床常用的三苯氧胺加乳癖消方案($P<0.05$),并且具有起效快(平均服药后 3.5 d 自觉症状开始缓解)、完全治愈率高($P<0.05$)的优点。研究中没有观察到本方案治疗患者具有更高的复发率($P>0.05$),显示疗效迅速而持久。其不良反应轻微,多在用药的第 1 个月经周期内发生,继续使用多逐渐消失。有研究显示,托瑞米芬能调节血脂代谢,提高血清高密度脂蛋白水平,这与其抗乳腺增生作用间有无关系需要进一步观察^[7]。

虽然上述用药方法能取得较好疗效,但患者用药前多有顾虑:(1)担心西药的不良反应大;(2)这两种药的说明书基本都提示可治疗肿瘤,而没有说明用于治疗乳腺增生病。因此,需要与患者进行详细交流和沟通,在用药前就尽量减除患者的担忧,密切随访,提高依从性,同时这也是对此类患者的一种

治疗^[8]。
小剂量托瑞米芬联合甲羟孕酮治疗乳腺增生病疗效确切,不良反应较小,可为患者节约一定费用,具有临床实用性,但对不同特点的乳腺增生病患者的临床疗效有无差异是本课题组下一步研究的方向。

参考文献:

[1] 吴孟超,吴在德.黄家驷外科学[M].北京:人民卫生出版社,2008:1154.
[2] 刘多.青年乳腺增生症病因及特点探析[J].中医医学刊,2003,21(10):1778-1779.
[3] 方志沂.乳腺囊性增生症病与乳腺癌[J].中国实用外科杂志,2000,20(5):265-267.
[4] Peters-Engl C, Medl M, Danmayr E, et al. Endometrial cancer after tamoxifen treatment: a descriptive study of 25 breast cancer patients who subsequently developed endometrial cancer[J]. Anticancer Res, 1996, 16(58):3241-3245.
[5] Harold AH, Morihiko K, Alajos H. Toremifene: An evaluation of its safety profile[J]. Breast, 2006, 15(2):142-157.
[6] 吴诚义,谢明均.乳增宁胶囊治疗乳腺囊性增生病 162 例临床研究[J].重庆医学,2003,32(3):369-370.
[7] Tominaga T, Kimijima J, Kimura M, et al. Effects of toremifene and tamoxifen on lipid profiles in post-menopausal patients with early breast cancer: interim results from a Japanese phase III trial[J]. Jpn J Clin Oncol, 2010, 40(7):627-733.
[8] Sukharev AE, Ermolaeva TN, Beda NA, The medical social and psychological issues of women with mastopathy [J] Probl Sotsialnoi Gig Zdravookhranennii i Istori Med, 2009, 3:8-10.

(收稿日期:2010-08-21 修回日期:2010-10-11)

(上接第 1286 页)

[8] Bedossa P, Dargere D, Paradis V, et al. Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C[J]. Hepatology, 2003, 38:1449-1457.
[9] 方芳,张本春,王惠菊,等.慢性乙型肝炎肝脏 B 超形态学与肝纤维化的相关性分析[J].山东医药,2009,49(4):87-88.
[10] Saito H, Tada S, Nakamoto N, et al. Efficacy of non-invasive elastometry on staging of hepatic fibrosis[J]. Hepatol Res, 2004, 29:97-103.
[11] Foucher J, Chanteloup E, Vergniol J, et al. Diagnosis of cirrhosis by transient elastography (FibroScan): a prospective study[J]. Gut, 2006, 55:403-408.
[12] Ziolk M, Handra-luca A, Kettaneh A, et al. Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in

patients with chronic hepatitis C[J]. Hepatology, 2005, 41:48-54.
[13] 张均倡,熊倩,黎凤娇,等.瞬时弹性记录仪 Fibroscan 在慢性病毒性肝炎及肝硬化中的应用[J].中西医结合肝病杂志,2010,20(5):301-302.
[14] 王宇,贾继东. Fibroscan 评价肝纤维化进程[J].肝脏,2007,12(5):336-338.
[15] 韩亚琴,臧素纲,周玉贵,等.血清 α -醋酸萘酯酶在 160 例肝病中的诊断意义[J].重庆医学,2010,39(3):334-335.
[16] 李林芳,戴琳,张琪,等.瞬时弹性记录仪检测肝纤维化影响因素及稳定性分析[J].南方医科大学学报,2008,28(4):595-597.

(收稿日期:2010-05-12 修回日期:2010-10-10)