

· 临床研究 ·

消核糖浆治疗乳腺增生症的临床研究

徐发良,熊忠讯,李伟,陈红[△],曹勇,于峰,曾俊杰,朱宁生,曾晓华

(重庆市肿瘤医院乳腺疾病治疗中心 400030)

摘要:目的 观察中药制剂消核糖浆治疗乳腺增生症的临床疗效。方法 将确诊为乳腺增生症的患者随机分为两组,分别接受消核糖浆和乳癖消片治疗;治疗 2 个疗程后对乳腺增生的情况进行复查和评估。结果 与乳癖消片对比,消核糖浆治疗女性乳腺增生,以及乳腺增生合并的微小囊肿和(或)纤维结节的总有效率比较分别为 75.91% : 73.77% ($P=0.0411$)、28.93% : 23.88% ($P=0.00036$)。结论 与目前常用于治疗乳腺增生症的乳癖消片相比,消核糖浆治疗乳腺增生症的疗效更好、仅有可接受的不良反应,并且对乳腺增生合并的微小囊肿和(或)纤维结节也有较好的疗效。

关键词:乳腺增生症;中医药;消核糖浆;药物治疗

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2013.06.018

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2013)06-0649-02

Clinical research on treatment of hyperplasia of mammary glands with Xiaohe Syrup

Xu Faliang, Xiong Zhongxun, Li Wei, Chen Hong[△], Cao Yong, Yu Feng, Zeng Junjie, Zhu Ningsheng, Zeng Xiaohua

(The Treatment Center of Breast Diseases, Chongqing Cancer Hospital and Institute, Chongqing 400030, China)

Abstract: Objective To assess the clinical value of Xiaohe syrup, a Chinese drug preparation, for treating mammary gland hyperplasia. **Methods** The patients who finally diagnosed as mammary gland hyperplasia were randomly divided into two groups and treated with Xiaohe syrup and Rupixiao, respectively. After two courses of treatment, the state of mammary gland hyperplasia was rechecked and assessed. **Results** Compared with Rupixiao treatment, the total effective rate of Xiaohe syrup on female mammary gland hyperplasia, and minute galactoma and/or fibroadenoma were 75.91% vs 73.77% ($P=0.0411$), and 28.93% vs 23.88% ($P=0.00036$), respectively. **Conclusion** Compared to Rupixiao for treating mammary gland hyperplasia and related diseases, Xiaohe syrup is more effective with acceptable side effects.

Key words: mammary gland hyperplasia; traditional Chinese medicine; Xiaohe syrup; drug treatment

乳腺增生症多见于青壮年女性,属于中医学“乳癖”的范畴。乳腺增生症包括乳腺单纯增生和乳腺囊性增生,后者被很多学者认为是乳腺癌的癌前病变^[1]。但由于大部分患者难以鉴别乳腺单纯增生和乳腺囊性增生,因而对乳腺增生症大都存在普遍的、盲目的恐惧感。乳腺增生症的发生率高、影响人群广,2010年中国城市健康状况大调查发现乳腺增生位列我国城市女性居民高发疾病之首^[2]。现代医学治疗乳腺增生症的效果不确切,中医药治疗具有独特的优势^[3]。对乳腺增生症进行有效的中医药治疗干预,既可改善乳腺增生的近期疗效,还可能在乳腺癌的预防中起到积极作用。采用本院研制的中成药制剂“消核糖浆”治疗乳腺增生症,取得了较好的疗效、受到患者的好评;本文在此基础上初步评价消核糖浆的疗效和不良反应,有利于消核糖浆的推广和应用和合理改进。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本院乳腺外科门诊 2011 年 1 月至 2012 年 1 月收治乳腺疾病患者 19 983 例,其中女性乳腺增生症 8 079 例。乳腺增生症的纳入标准参照文献制定^[4]:年龄 20~55 岁、乳房胀痛反复发作、专科检查发现乳房肿块、彩色多普勒超声(彩超)检查提示乳腺增生。排除标准参照文献制定^[5]:乳腺恶性肿瘤、直径大于 0.5 cm 的乳腺囊肿或纤维腺瘤(彩超提示包膜完整)、妊娠或哺乳期乳腺、使用避孕药及性激素类药物、合并心肝肾等重要器官功能障碍、心理和精神疾病患者、不需

药物治疗或拒绝接受药物治疗者。将入组后完成全部疗程且资料完整的女性乳腺增生症 6 845 例随机分为两组,对照组 3 221 例,治疗组 3 624 例。其中乳腺增生症合并微小囊肿和(或)纤维结节(直径小于或等于 0.5 cm,彩超提示未见包膜)3 912 例。

1.2 治疗方法 治疗组服用消核糖浆(重庆市肿瘤医院配制,渝药制字 Z0050057,有效成分为夏枯草、牡蛎、昆布、路路通、枳壳、王不留行、丹参、莪术、川芎、白芍、延胡索、柴胡等,功能:活血疏肝、散结止痛) 20 mL/次,3 次/日。对照组服用目前最常使用的治疗乳腺增生症的中成药乳癖消片,3 片/次,3 次/日进行治疗^[6]。每月为 1 个疗程,两组患者均完成 2 个疗程后复查、评估。

1.3 疗效判定方法 乳腺增生症的疗效判定,参照 2002 年中华全国中医学会外科学会乳腺病专业委员会制定的乳腺增生症疗效评价标准^[7]。治愈:肿块消失,疼痛消失,停止治疗 3 个月未复发者;显效:肿块消散一半以上,乳腺疼痛消失;有效:肿块消退不足一半,乳腺疼痛减轻;无效:肿块无变化者。乳腺增生合并的微小囊肿和(或)纤维结节的疗效判定方法:通过彩超检查,对比治疗前后病变完全消失或最大径缩小 50% 以上视为有效,其余情况均判定为无效(本方法借鉴了 WHO 通用的实体瘤的疗效评价标准而制定);疗效判定的时间点确定于月经周期的第 10 天左右(体内激素变化对乳腺的影响小、乳腺处

于相对静止状态)。

1.4 统计学处理 本文数据为计数资料,采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组女性乳腺增生症的疗效 女性乳腺增生症患者经消核糖浆治疗的有效率为 75.91%,略高于对照组的有效率 ($\chi^2 = 4.173, P = 0.041$)。见表 1。

表 1 两组女性乳腺增生症的疗效

组别	n	治愈+显效+有效(n)	无效(n)	有效率(%)
治疗组	3 624	2 751	873	75.91
对照组	3 221	2 376	845	73.77

2.2 两组乳腺微小囊肿和(或)纤维结节的疗效 消核糖浆对乳腺增生症合并的微小囊肿和(或)纤维增生结节的有效率为 28.93%,显著高于对照组 ($\chi^2 = 12.731 5, P = 0.000 36$)。见表 2。

表 2 两组乳腺增生合并的微小囊肿和(或)纤维结节的疗效

组别	n	有效(n)	无效(n)	有效率(%)
治疗组	2 057	595	1 462	28.93%
对照组	1 855	443	1 412	23.88%

2.3 消核糖浆的主要不良反应 首次服用消核糖浆治疗的患者,可出现原慢性胃病症状轻微加重、月经期延长、月经量增多和颜色改变等不良反应;但经过简单调整后,均得到明显好转。见表 3。

表 3 服用消核糖浆出现的主要不良反应

不良反应	出现例数	处理	结果
胃胀、返酸、恶心	21	饭后服药	明显好转
上腹不适	16	饭后服药	明显好转
经期延长	45	经期停药	明显好转
经量增多	24	经期停药	明显好转
月经颜色改变	8	经期停药	明显好转
血糖升高	5	停药、检测血糖	恢复

3 讨论

乳腺增生属于传统医学“乳癖”、“乳痞”和“乳中结核”的范畴^[8]。传统医学认为^[9-10],其致病因素包括情志不畅、忧郁忿怒、饮食内伤、七情劳倦和禀赋不足;病性属本虚标实,冲任失调为发病之本,肝气郁结、痰凝血瘀为发病之标。病位在肝脾肾三脏,肝失疏泄、脾失健运、肾精亏损以致痰气互结、血瘀成块、冲任失调,阻于乳络而成“乳癖”;治疗以疏肝解郁、化痰散结、调理冲任为大法。临床一般采用疏肝解郁、理气止痛、活血破瘀、软坚散结和补气健脾养血的中成药治疗^[6,11-12],如乳癖消、红金消结胶囊、乳疾灵颗粒、乳核散结片、逍遥颗粒、乳康片、乳核内消液、乳块消片以及自拟的中药方剂等。结合文献报道^[13-14],作者在乳腺增生的治疗中发现这些药物也存在一些局限性:(1)需长期口服,对胃肠道多有刺激性,影响患者的

依从性;(2)对增生合并微小囊肿和(或)微小纤维腺瘤的疗效不满意;(3)疗效还需进一步提高;(4)可能发生肝脏首过效应及消化液对药物的灭活作用,发生血药浓度峰谷现象,从而影响疗效。

针对上述问题,本院研制了中成药制剂“消核糖浆”,具有活血舒肝、散结止痛的功效,用于乳房胀痛、乳癖结块、乳痛初起和乳腺增生等症的治疗;并先后对其提取工艺进行了优化^[15]。消核糖浆原名“消核合剂”,自 1981 年生产以来,已通过数万人次的乳腺增生症患者使用,取得了较好的疗效,得到多数患者的肯定,具有一定影响力;但一直未进行临床疗效和毒不良反应的对照研究。

本文设计了消核糖浆与乳癖消片的对照研究,纳入女性乳腺增生症患者 6845 例,证实消核糖浆对女性乳腺增生具有较好疗效,疗效显著高于乳癖消片;治疗过程中胃肠道刺激性小、对月经的影响轻微,广受患者好评。消核糖浆的良好疗效及不良反应轻微,与其组方考究有关:方中夏枯草清肝火、散结消肿;牡蛎平肝潜阳、软坚散结;昆布软坚散结、消痰、利水;路路通祛风活络、利水通经;枳壳破气、行痰、消积;王不留行活血通经、下乳消痈、利尿通淋;丹参活血调经、祛瘀止痛、凉血消痈、清心除烦、养血安神;莪术破血祛瘀,行气止痛;川芎活血行气,祛风止痛;白芍养血柔肝,缓中止痛,敛阴收汗;延胡索活血散瘀,行气止痛;柴胡疏散退热,升阳舒肝。全方共奏软坚散结、活血疏肝破瘀、行气止痛之功效。由于冲任失调可由气血经络和脏腑功能失调引起,本方采用活血疏肝、散结止痛的方法对冲任失调进行间接的调理,而未采用调理冲任的药物,同样达到了较好的疗效,此为本方的特色之一。

值得注意的是,消核糖浆不仅对女性乳腺增生具有较好疗效,而且对乳腺增生合并的微小囊肿和(或)纤维结节也具有一定的疗效,这一功能为许多乳腺增生合并囊肿和纤维结节的患者具有重要作用。但消核糖浆对乳腺增生合并的微小囊肿和(或)纤维结节的总有效率还比较低(不足 30%),对男性乳房发育的疗效是否优于乳癖消片等常规中成药,尚需进一步研究。如果针对患者的不同病情进行组方优化和细化,消核糖浆还可能具有更强的针对性,在一定程度上达到辨证施治的效果。例如,将消核糖浆细化为 1、2、3 号方,其中 1 号方治乳腺增生,重在疏肝;2 号方治乳腺增生合并的微小囊肿,重在逐水;3 号方治增生合并的纤维结节,重在破瘀。此外,还可考虑将该组方制成外用剂型,通过皮肤透入和经络传导而产生治疗作用,使用更便捷。

消核糖浆对乳腺增生症的疗效明显、不良反应轻微,但目前仅限于本院患者使用,可望进一步扩大应用范围。此外,由于乳腺微小囊肿和(或)纤维结节的界定和疗效判定目前尚无统一的相关标准可供参考,本研究采用彩超测量的方法进行了初步的疗效评定。

参考文献:

- [1] 吴祥德,董守义.乳腺疾病诊治[M].2版.北京:人民卫生出版社,2009:163-168.
- [2] 费菲.我国首份一线城市百万健康人群不健康数据发布[J].首都医药,2011,18(7):63-64. (下转第 654 页)

参考文献:

- [1] 韩德五. 肠源性内毒素血症所致“继发性肝损伤”的临床依据[J]. 世界华人消化杂志, 1999, 7(12): 1055-1058.
- [2] Liu LM, Zhang JX, Luo J, et al. A role of cell apoptosis in lipopolysaccharide(LPS)-induced nonlethal liver injury in D-galactosamine(D-GalN)-sensitized rats[J]. Dig Dis Sci, 2008, 53(5): 1316-1324.
- [3] Wang YY, Dahle MK, Steffensen KR, et al. Liver X receptor agonist GW3965 dose-dependently regulates LPS-mediated liver injury and modulates posttranscriptional TNF-alpha production and p38 mitogen-activated protein kinase activation in liver macrophages[J]. Shock, 2009, 32(5): 548-553.
- [4] Xie GQ, Jiang JX, Chen YH, et al. Induction of acute hepatic injury by endotoxin in mice[J]. Hepatobiliary Pancreat Dis Int, 2002, 1(4): 558-564.
- [5] Mignon A, Rouquet N, Fabre Z, et al. LPS challenge in D-galactosamine-sensitized mice accounts for caspase-dependent fulminant hepatitis, not for septic shock[J]. Am J Respir Crit Care Med, 1999, 159(10): 1308-1315.
- [6] Wu C, Zhang Y, Sun Z, et al. Molecular evolution of Cide family proteins: novel domain formation in early vertebrates and the subsequent divergence[J]. BMC Evol Biol, 2008, 8(8): 159-160.
- [7] Morikawa A, Sugiyama T, Kato Y, et al. Apoptotic cell death in the response of D-galactosamine-sensitized mice to lipopolysaccharide as an experimental endotoxic shock model[J]. Infect Immun, 1996, 64(3): 734-738.
- [8] Kuhla A, Eipel C, Abshagen K, et al. Role of the perforin/granzyme cell death pathway in D-Gal/LPS-induced inflammatory liver injury[J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2009, 296(5): 1069-1076.
- [9] Wang K, Damjanov I, Wan YJ, et al. The inhibition of apoptosis by glycyrrhizin in hepatic injury induced by injection of lipopolysaccharide/D-galactosamine in mice[J]. Lab Invest, 2010, 90(2): 257-265.
- [10] Xu FL, You HB, Li XH, et al. Glycine attenuates endotoxin-induced liver injury by downregulating TLR4 signaling in Kupffer cells[J]. Am J Surg, 2008, 196(1): 139-148.
- [11] Michal G, Timea C, Bharath N, et al. Lipopolysaccharide induces and activates the Nalp3 inflammasome in the liver[J]. World J Gastroenterol, 2011, 17(43): 4772-4778.
- [12] Wei Z, Robert A, Roth HS, et al. Oxidative stress is important in the pathogenesis of liver injury induced by sulindac and lipopolysaccharide cotreatment[J]. Toxicology, 2010, 272(1/3): 32-38.
- [13] Ji Q, Zhang L, Jia H, et al. Pentoxifylline inhibits endotoxin-induced NF-kappa B activation and associated production of proinflammatory cytokines[J]. Ann Clin Lab Sci, 2004, 34(4): 427-436.
- [14] Pathil A, Warth A, Chamulitrat W, et al. The synthetic bile acid-phospholipid conjugate ursodeoxycholyly lysophosphatidylethanolamide suppresses TNF-alpha-induced liver injury[J]. J Hepatol, 2011, 54(4): 674-684.
- [15] Cao W, Zhang W, Liu J, et al. Paeoniflorin improves survival in LPS-challenged mice through the suppression of TNF-alpha and IL-1beta release and augmentation of IL-10 production[J]. Int Immunopharmacol, 2011, 11(2): 172-178.
- (收稿日期: 2012-10-21 修回日期: 2012-11-30)
-
- (上接第 650 页)
- [3] 张琼, 陈家旭. 乳腺增生病辨证分型研究探讨[J]. 中华中医药杂志, 2006, 21(5): 316-317.
- [4] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准[M]. 南京: 南京大学出版社, 1994: 131.
- [5] 冯晓岚, 陈银环. 女性乳腺增生症中医证型分析[J]. 实用中医药杂志, 2011, 27(11): 802-803.
- [6] 吴健兰, 刘璐, 高莉敏. 乳癖消治疗乳腺增生病随机对照试验的系统评价[J]. 中国中医药信息杂志, 2011, 18(3): 24-27.
- [7] 林毅, 唐汉钧. 现代中医乳房病学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2003: 107-109.
- [8] 曲经杰, 高高, 马晓欣. 中药治疗乳腺增生的探讨[J]. 实用药物与临床, 2006, 9(5): 296-296.
- [9] 司银套, 申贝贝, 常宁甫. 乳腺增生病中医发病机制与防治思路浅探[J]. 江苏中医药, 2011, 43(8): 3-5.
- [10] 陈舒, 陈成博. 乳腺增生病的中医药治疗概况[J]. 浙江中医杂志, 2011, 46(2): 148-151.
- [11] 卢家风, 曲秀君. 红金消结胶囊治疗乳腺病的临床疗效观察[J]. 中国实用医药, 2008, 3(27): 135-136.
- [12] 赵芳, 张玉洲. 乳癖散结胶囊治疗乳腺增生的 Meta 分析[J]. 中国中医药咨询, 2011, 3(15): 59-60.
- [13] 房晓. 谈乳腺增生的常用药物及不良反应[J]. 中国现代药物应用, 2011, 5(17): 55-56.
- [14] 赖熙雯, 刘晓雁, 宋兴华. 乳腺增生病中医药治疗性文献的质量评价[J]. 广州中医药大学学报, 2009, 26(4): 405-407.
- [15] 张援, 文洪宇. 通藿王消核糖浆的提取工艺研究[J]. 中国药业, 2003, 12(3): 58-58.
- (收稿日期: 2012-10-22 修回日期: 2012-11-19)