

乳块消颗粒联合溴隐亭治疗乳腺增生的临床研究

张青虹¹, 王绪麟², 夏荣江¹, 曾晶¹, 孙传衍¹, 许有春¹, 虞桓³, 王景妹⁴

1. 海口市妇幼保健院 乳腺外科, 海南 海口 570203

2. 中南大学湘雅医学院附属海口医院 乳腺甲状腺外科, 海南 海口 570208

3. 海口市妇幼保健院 药学部, 海南 海口 570203

4. 海口市妇幼保健院 妇女保健科, 海南 海口 570203

摘要: **目的** 探讨乳块消颗粒联合溴隐亭治疗乳腺增生的临床疗效。**方法** 回顾性分析 2020 年 1 月—2022 年 12 月在海口市妇幼保健院治疗的 120 例乳腺增生患者临床资料。根据用药种类的不同分为对照组和治疗组, 每组各 60 例。对照组口服甲磺酸溴隐亭片, 2.5 mg/次, 2 次/d; 在此基础上, 治疗组口服乳块消颗粒, 10 g/次, 3 次/d。两组患者经 8 周治疗。观察两组患者临床疗效, 比较治疗前后两组患者临床症状评分, 乳腺肿块直径、腺体层厚度、输乳管内径和低回声区直径, 及雌二醇 (E₂)、泌乳素 (PRL)、孕酮 (P)、p53、血管内皮生长因子 (VEGF) 和转化生长因子-β1 (TGF-β1) 水平。**结果** 治疗后, 治疗组临床总有效率为 98.33%, 明显高于对照组 (83.33%, $P < 0.05$)。治疗后, 两组患者乳痛评分、肿块硬度评分、肿块范围评分、肿块大小评分均明显降低 ($P < 0.05$), 并以治疗组下降最为显著 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组乳腺肿块直径、腺体层厚度、输乳管内径、低回声区直径均明显减小 ($P < 0.05$), 并以治疗组减小最为显著 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组 E₂、PRL、p53、VEGF、TGF-β1 表达明显降低, 而 P 水平明显升高 ($P < 0.05$), 且治疗组改善最为显著 ($P < 0.05$)。**结论** 乳块消颗粒联合溴隐亭治疗乳腺增生可有效改善患者症状, 促进乳腺结构、形态改善, 调节机体性激素及细胞因子表达。

关键词: 乳块消颗粒; 甲磺酸溴隐亭片; 乳腺增生; 性激素; 乳痛评分; 肿块硬度评分; 泌乳素; 血管内皮生长因子

中图分类号: R984

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2023)08-2001-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2023.08.029

Clinical study on Rukuaixiao Granules combined with bromocriptine in treatment of breast hyperplasia

ZHANG Qing-hong¹, WANG Xu-lin², XIA Rong-jiang¹, ZENG Jing¹, SUN Chuan-yan¹, XU You-chun¹, YU Huan³, WANG Jing-mei⁴

1. Department of Breast Surgery, Haikou Hospital of the Maternal and Child Health, Haikou 570203, China

2. Department of Breast and Thyroid Surgery, Haikou Affiliated Hospital of Central South University Xiangya School of Medicine, Haikou 570208, China

3. Department of Pharmacy, Haikou Hospital of the Maternal and Child Health, Haikou 570203, China

4. Department of Women's Health, Haikou Hospital of the Maternal and Child Health, Haikou 570203, China

Abstract: **Objective** Explore the clinical efficacy of Rukuaixiao Granules combined with bromocriptine in treatment of breast hyperplasia. **Methods** The clinical data of 120 patients with breast hyperplasia treated in Haikou Hospital of the Maternal and Child Health from January 2020 to December 2022 were analyzed retrospectively, and they were divided into control group and treatment group according to the types of drugs, each group had 60 cases. Patients in the control group were *po* administered with Bromocriptine Mesilate Tablets, 2.5 mg/time, twice daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Rukuaixiao Granules on the basis of the control group, 10 g/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 8 weeks. After treatment, the clinical evaluation was evaluated, and the clinical symptom scores, diameter of breast mass, thickness of glandular layer, inner diameter of breast duct and diameter of hypoechoic area, and the levels of E₂, PRL, p53, VEGF, TGF-β1 and P in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical effective rate of the treatment group was 98.33%, which was

收稿日期: 2023-04-27

基金项目: 海南省自然科学基金青年基金项目 (821QN426)

作者简介: 张青虹, 女, 研究方向为乳腺外科。E-mail: zhangqinghong890@163.com

significantly higher than that of the control group (83.33%, $P < 0.05$). After treatment, the scores of breast pain, mass hardness, mass size and mass size were significantly decreased in two groups ($P < 0.05$), especially in the treatment group ($P < 0.05$). After treatment, the diameter of breast mass, the thickness of glandular layer, the inner diameter of breast duct and the diameter of hypoechoic area were significantly decreased in two groups ($P < 0.05$), especially in the treatment group ($P < 0.05$). After treatment, the expression of E_2 , PRL, p53, VEGF and TGF- $\beta 1$ in two groups were significantly decreased, while the level of P was significantly increased ($P < 0.05$), especially in the treatment group ($P < 0.05$). **Conclusion** Ruduanxiao Granules combined with bromocriptine can effectively improve the symptoms of patients with breast hyperplasia, promote the improvement of breast structure and morphology, and regulate the expression of sex hormones and cytokines.

Key words: Rukuaixiao Granules; Bromocriptine Mesilate Tablets; hyperplasia of mammary glands; sexual hormones; breast pain scores; mass hardness scores; PRL; VEGF

乳腺增生是乳腺外科常见的一种良性疾病,在我国超过 90%的成年女性都患有该病,多发于 30~50 岁^[1]。临床以乳腺疼痛、肿块、局限性或弥漫性腺体增厚、颗粒状或条索状结节等为主要表现,有 3.6%~20.0%患者伴有乳头溢液,对患者的身心健康有着严重影响。目前,临床上对该病的治疗方法较多,包括手术、药物及非药物治疗等,旨在预防乳腺恶性肿瘤、提高患者生活质量,但仍以药物治疗为主^[2]。溴隐亭是一种多巴胺受体激动剂,具有减少乳房囊肿及/或小结的数量和体积,减轻孕激素/雌激素不平衡所致的乳房疼痛等作用^[3]。乳块消颗粒具有疏肝理气、活血化瘀、消散乳块的功效^[4]。因此,本研究对乳腺增生的患者给予乳块消颗粒联合溴隐亭进行治疗,旨在为临床治疗提供临床依据。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取 2020 年 1 月—2022 年 12 月在海口市妇幼保健院治疗的 120 例乳腺增生患者,年龄 32~56 岁,平均年龄 (43.72 ± 1.53) 岁;病程 6.7~35.6 个月,平均病程 (23.75 ± 1.63) 个月。

纳入标准:(1)符合乳腺增生诊断标准者^[5];(2)年龄大于 18 岁者;(3)无乳腺手术史者。排除标准:(1)孕妇;(2)对药物过敏者;(3)严重高血压者;(4)确诊为乳腺良性或恶性肿瘤者;(5)严重心血管疾病者;(6)伴有乳腺炎者;(7)伴有精神性疾病者;(8)未取得知情同意者。

1.2 药物

甲磺酸溴隐亭片由 Novartis Farma S.p.A 生产,规格 2.5 mg/片,产品批号 190713、210607;乳块消颗粒由北京富国堂医药科技有限公司生产,规格 10 g/袋,产品批号 190903、200125、210207、220223。

1.3 分组及治疗方法

根据用药种类的不同分为治疗组和对照组,每

组各 60 例。其中对照组年龄 32~55 岁,平均年龄 (43.53 ± 1.37) 岁;病程 6.7~35.2 个月,平均病程 (23.48 ± 1.39) 个月。治疗组年龄 32~56 岁,平均年龄 (43.94 ± 1.82) 岁;病程 6.7~35.6 个月,平均病程 (23.96 ± 1.87) 个月。两组基础资料间比较差异无统计学意义,具有可比性。

所有患者均给予常规指导。对照组口服甲磺酸溴隐亭片,2.5 mg/次,2 次/d;在此基础上,治疗组口服乳块消颗粒,10 g/次,3 次/d。两组患者经 8 周治疗进行效果对比。

1.4 疗效评价标准^[6]

治愈:乳腺疼痛及肿块消失,停用药物 3 个月内没有复发;显效:乳腺疼痛消失,肿块最大直径减小 50%以上;有效:乳腺疼痛没有减轻,但肿块最大直径减小 50%以上,或乳腺疼痛减轻,肿块直径减小不足 50%;无效:未达到上述标准。

总有效率 = (治愈例数 + 显效例数 + 有效例数) / 总例数

1.5 观察指标

1.5.1 临床症状评分^[7] 比较两组乳痛评分、肿块硬度评分、肿块范围评分、肿块大小评分。乳痛:接触压痛或自发痛、疼痛频率(阵发性、持续性)及对生活的影响等,分为 0~4 级,依次计 6、12、18、24、30 分,分数越高则乳痛程度越重;肿块:(1)硬度:分为 1~3 级,其中 1 级(质软如正常腺体,计 3 分)、2 级(质韧如鼻尖,计 6 分)、3 级(质硬如额,计 9 分);(2)范围:按肿块分布的乳房象限数量分为 1~4 级,其中 1 级(1~2 个乳房象限,计 3 分)、2 级(3~4 个乳房象限,计 6 分)、3 级(5~6 个乳房象限,计 9 分)、4 级(7~8 个乳房象限,计 12 分);(3)大小:按肿块最大直径大小分为 1~3 级,其中 1 级(≤ 2 cm,计 3 分)、2 级(2.1~5 cm,计 6 分)、3 级(> 5 cm,计 9 分)。

1.5.2 彩色多普勒超声指标 采用彩色多普勒超声

诊断仪和线阵高频探头 (LOGIQ P6, 美国) 检测两组治疗前后乳腺肿块直径、腺体层厚度、输乳管内径、低回声区直径。

1.5.3 性激素及细胞因子 空腹抽取肘静脉血 6 mL, 离心 (3 000 r/min, 4 °C 环境) 10 min 收集血清, 保存于 -20 °C 冰箱中待检。雌二醇 (E₂)、泌乳素 (PRL)、孕酮 (P) 的检测采用化学发光仪检测 (Cobas e 601, 德国罗氏), 试剂盒购于上海齐源生物科技有限公司, 均严格按照说明书进行操作; p53、血管内皮生长因子 (VEGF)、转化生长因子-β1 (TGF-β1) 的检测采用 ELISA 法测定 (ST-360, 上海科华生物工程股份有限公司), 试剂盒上海科培瑞生物科技有限公司, 均严格按照说明书进行操作。

1.6 不良反应

比较两组胃肠道不适、嗜睡、疲乏等药物不良反应。

1.7 统计学分析

数据处理采用 SPSS 21.0 软件。两组临床症状

评分、乳腺超声指标、性激素和细胞因子水平的比较采用 *t* 检验, 计数资料采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 治疗组临床总有效率 (98.33%) 明显高于对照组 (83.33%, $P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组临床症状改善比较

治疗后, 两组患者乳痛评分、肿块硬度评分、肿块范围评分、肿块大小评分均明显降低 ($P < 0.05$), 并以治疗组下降最为显著 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组超声检测指标比较

治疗后, 两组乳腺肿块直径、腺体层厚度、输乳管内径、低回声区直径均明显减小 ($P < 0.05$), 并以治疗组减小最为显著 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组性激素及细胞因子水平比较

治疗后, 两组 E₂、PRL、p53、VEGF、TGF-β1 表达明显降低, 而 P 水平明显升高 ($P < 0.05$), 且以治疗组改善最为显著 ($P < 0.05$), 见表 4。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	治愈/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	60	27	19	4	10	83.33
治疗	60	38	13	8	1	98.33*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组临床症状评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on clinical symptom scores between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	乳痛评分	肿块硬度评分	肿块范围评分	肿块大小评分
对照	60	治疗前	20.88 ± 1.82	6.69 ± 1.33	7.89 ± 1.45	6.28 ± 1.19
		治疗后	11.43 ± 1.35*	5.27 ± 0.76*	6.16 ± 0.94*	4.96 ± 0.42*
治疗	60	治疗前	20.73 ± 1.76	6.67 ± 1.31	7.87 ± 1.43	6.23 ± 1.15
		治疗后	7.34 ± 1.12*▲	4.12 ± 0.14*▲	4.35 ± 0.82*▲	3.12 ± 0.36*▲

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: ▲ $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group after treatment

表 3 两组超声检测指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on ultrasonic testing index between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	肿块直径/mm	腺体层厚度/mm	输乳管内径/mm	低回声区直径/mm
对照	60	治疗前	4.95 ± 0.71	14.63 ± 1.78	2.47 ± 0.58	22.91 ± 2.79
		治疗后	2.73 ± 0.26*	11.63 ± 0.96*	1.65 ± 0.23*	17.64 ± 1.25*
治疗	60	治疗前	4.92 ± 0.68	14.57 ± 1.74	2.42 ± 0.53	22.82 ± 2.76
		治疗后	1.32 ± 0.12*▲	8.75 ± 0.84*▲	1.21 ± 0.12*▲	13.52 ± 1.16*▲

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: ▲ $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group after treatment

表 4 两组性激素及细胞因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 60$)

Table 4 Comparison on levels of sex hormones and cytokines between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 60$)

组别	观察时间	E ₂ /(pmol·L ⁻¹)	PRL/(ng·mL ⁻¹)	P/(nmol·L ⁻¹)	p53/(mmol·L ⁻¹)	VEGF/(ng·L ⁻¹)	TGF-β1/(mmol·L ⁻¹)
对照	治疗前	1 077.92 ± 292.61	28.63 ± 4.37	1.35 ± 0.35	69.62 ± 4.41	20.67 ± 1.48	58.75 ± 5.83
	治疗后	887.48 ± 82.32*	19.46 ± 1.74*	2.59 ± 0.57*	46.93 ± 2.82*	11.63 ± 1.29*	42.57 ± 2.46*
治疗	治疗前	1 077.67 ± 292.58	28.58 ± 4.31	1.32 ± 0.38	69.57 ± 4.38	20.62 ± 1.43	58.62 ± 5.74
	治疗后	674.65 ± 71.24*▲	15.28 ± 1.52*▲	4.86 ± 0.62*▲	40.25 ± 2.74*▲	7.94 ± 1.17*▲	31.81 ± 2.35*▲

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: ▲ $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group after treatment

2.5 两组不良反应比较

治疗期间均无药物相关不良反应发生。

3 讨论

乳腺增生是以乳房胀痛和肿块为主要表现得常见女性疾病,有着发病率高、治愈难、易复发、可癌变等特点,给患者身心带来严重影响^[8]。有关调查显示,育龄期女性乳腺增生的患病率为 68.03%,在所有乳腺疾病中占 98.30%,40~49 岁高发^[9]。该病的病理学形态多样且复杂,可分为乳腺囊性增生和乳腺腺病 2 大类,其发病主要是因内分泌紊乱导致机体性激素及其受体发生变化所致^[10]。有关分析显示,痛经、月经紊乱、初产年龄、流产次数和不规律饮食等是我国女性乳腺增生的危险因素^[11]。目前临床对其治疗主要以药物为主,化学药主要以性激素类药物、非甾体类抗炎、维生素类药物为主^[12],虽然起效较快,但极易复发,且不良反应较多,导致临床应用有着一定限制^[13]。伴随祖国医学的不断发展,中药在治疗乳腺增生上的优势逐渐明良。

溴隐亭属于多巴胺受体激动剂,是麦角灵的衍生物,其可抑制泌乳素分泌,而不影响其他垂体激素分泌,进而有着减少乳房囊肿及/或小结的数量和体积,减轻孕激素/雌激素不平衡所致的乳房疼痛等作用^[3]。在中医上乳腺增生属于“乳癖”范畴,其发病是因肝失疏泄,致使气滞、血瘀、痰凝等积聚于乳络而发病,在治疗上以疏肝理气、活血化瘀、化痰散结为主^[14]。乳块消颗粒是由橘叶、地龙、王不留行、丹参、川楝子及皂角刺等制成的中成药,具有疏肝理气、活血化瘀、消散乳块的功效,临床多用于乳腺增生、乳房胀痛等等治疗^[4]。因此,本研究对乳腺增生患者给予乳块消颗粒联合溴隐亭进行治疗,取得了满意效果。

乳腺为性激素作用的主要靶器官,现代医学认为,乳腺增生的发生同机体内分泌紊乱有着密切相

关性,雌激素 E₂ 的大量分泌可促进乳腺间质和主质过度增生,而具有抗增生和拮抗刺激的 P 分泌过少可导致复旧不全,进而促进乳腺增生发生。另外,PRL 过量分泌对乳腺组织正常节律性变化也有着干扰,可负性影响下丘脑-垂体-性腺轴功能,进一步加重内分泌紊乱^[15]。乳腺增生伴随肿块的不断增大,其增生区新生血管也逐渐增多,血流信号变得极为丰富,进一步促进病灶生长^[16]。VEGF 是机体中重要的促血管生成因子,其通过刺激血管内皮细胞增殖、迁移来诱导血管形成,从而参与乳腺增生的发病^[17]。TGF-β1 在肿瘤的发生、发展中有着重要作用,其具有促进肿瘤的侵袭和转移作用,53 的突变同 TGF-β1 的作用有着密切相关性,研究显示 2 种细胞因子在乳腺增生患者中呈高表达^[18-19]。本研究中,治疗后两组 E₂、PRL、P、p53、VEGF、TGF-β1 表达均改善,并以治疗组改善最为显著($P < 0.05$)。说明,乳块消颗粒联合溴隐亭治疗乳腺增生可调节机体性激素及细胞因子表达。

乳腺超声检查能够清晰、直观的显示乳腺腺体断层解剖结构,可准确检测出乳腺局部组织结构和形态,是评估乳腺增生重要手段^[20-21]。本研究,治疗后,两组乳腺肿块直径、腺体层厚度、输乳管内径、低回声区直径均减小,并以治疗组减小最为显著($P < 0.05$)。说明乳块消颗粒联合溴隐亭治疗乳腺增生可促进乳腺结构、形态改善。此外,在有效率及临床症状评分上治疗组均优于对照组($P < 0.05$)。说明,乳块消颗粒联合溴隐亭治疗乳腺增生效果显著。

综上所述,乳块消颗粒联合溴隐亭治疗乳腺增生可有效改善患者症状,促进乳腺结构、形态改善,调节机体性激素及细胞因子表达,有着良好的临床应用价值。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Singletary S E, Robb G L, Hortobagyi G N. 现代乳腺疾病治疗学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 59-60.
- [2] 彭成浩, 刘国文. 乳腺增生病的治疗现状 [J]. 现代生物医学进展, 2011, 11(8): 1594-1597.
- [3] 田文. 溴隐亭治疗乳腺增生症的临床研究 [J]. 新医学, 1989, 9(7): 361.
- [4] 唐凤珍, 侯慧茹, 张景云. 乳块消颗粒剂的药理作用研究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 1998, 8(3): 43-44.
- [5] 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. 乳腺增生症诊治专家共识 [J]. 中国实用外科杂志, 2016, 36(7): 759-762.
- [6] 中华全国中医学会外科学会. 乳腺增生病诊断及疗效评定标准 (修订稿) [J]. 中国医药学报, 1988, 3(3): 66.
- [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: 109-110.
- [8] 王宝菊. 乳腺增生发病机制相关研究进展 [J]. 中国城乡企业卫生, 2021, 36(11): 50-52.
- [9] 张黎峰. 中国6省25县/区育龄妇女乳腺疾病流行病学调查 [D]. 北京: 北京协和医学院, 2015.
- [10] 林淑雯, 李天禹. 乳腺增生症中西医发病机制及治疗的认识 [J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2020, 41(6): 742-744.
- [11] 李斌, 廖秋月, 王兆芬, 等. 中国女性乳腺增生危险因素 Meta 分析 [J]. 中国健康教育, 2016, 32(5): 443-446.
- [12] 童玉春, 宋捷, 江一鸣, 等. 乳腺增生病药物治疗机制研究进展 [J]. 药物评价研究, 2019, 42(10): 2106-2110.
- [13] 蒲洁琨, 汤建华, 龙卿. 乳腺增生病的中西医治疗进展 [J]. 河北北方学院学报: 自然科学版, 2020, 36(10): 66-69.
- [14] 陈义政, 邵华. 中医药治疗乳腺增生症机制研究进展 [J]. 中国中医药现代远程教育, 2023, 21(1): 204-206.
- [15] 张家花. 女性乳腺增生病患者 T, E₂, GH, PRL 水平的临床意义 [J]. 放射免疫学杂志, 2002(3): 172-173.
- [16] 宋爱莉, 李静蔚, 刘晓菲, 等. 乳腺增生病与血管生成因子表达关系的临床研究 [J]. 中国普通外科杂志, 2005, 14(4): 277-280.
- [17] 刘兰芳, 杜新生, 王春阳, 等. 乳腺浸润性导管癌血管内皮生长因子和环氧合酶-2 的表达及意义 [J]. 临床肿瘤学杂志, 2006, 11(11): 840-843.
- [18] 唐小乔. 乳宁颗粒治疗乳腺增生对外周血 P53 蛋白、转化生长因子 $\beta 1$ 水平的影响 [J]. 中国医药科学, 2022, 12(19): 16-19.
- [19] 王皓. 十四味融结汤辅治乳腺增生的疗效及对患者中医症候、激素水平和外周血 P53 蛋白、TGF- $\beta 1$ 水平的影响 [J]. 四川中医, 2020, 38(4): 183-187.
- [20] 朱青, 夏春霞, 朱强, 等. 超声检查评价乳腺增生症中成药治疗疗效的价值 [J]. 中华医学超声杂志: 电子版, 2015, 12(12): 957-961.
- [21] 卜丹. 彩色多普勒超声在乳腺增生症诊断中的临床价值 [J]. 中国当代医药, 2019, 26(4): 174-176.

[责任编辑 金玉洁]