

消乳散结胶囊联合他莫昔芬治疗乳腺增生症的疗效观察

王 阳, 贾国丛, 常庆龙, 杨红星

郑州大学第三附属医院 乳腺二科, 河南 郑州 450052

摘 要: **目的** 观察消乳散结胶囊联合他莫昔芬治疗乳腺增生症的临床效果。**方法** 选择 2017 年 2 月—2019 年 4 月在郑州大学第三附属医院治疗的乳腺增生症患者 77 例, 随机分为对照组 (38 例) 和治疗组 (39 例)。对照组口服枸橼酸他莫昔芬片, 1 片/次, 2 次/d。治疗组在对照组基础上口服消乳散结胶囊, 3 粒/次, 3 次/d。两组患者连续治疗 3 个月。观察两组患者临床疗效, 同时比较治疗前后两组患者性激素水平和临床症状改善情况。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组临床有效率分别为 71.05%、92.31%, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者孕酮 (P) 和卵泡刺激素 (FSH) 水平均明显升高 ($P < 0.05$), 而黄体生成激素 (LH) 和雌二醇 (E2) 水平均显著降低 ($P < 0.05$), 且治疗组 P、FSH、LH 和 E2 水平明显比对照组好 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组肿块最大径和疼痛程度均明显降低 ($P < 0.05$), 且治疗组明显比对照组小 ($P < 0.05$)。**结论** 消乳散结胶囊联合他莫昔芬治疗乳腺增生症, 可明显缓解乳房胀痛, 缩小乳腺肿块, 改善性激素水平, 临床效果较好。**关键词:** 消乳散结胶囊; 枸橼酸他莫昔芬片; 乳腺增生症; 卵泡刺激素; 黄体生成激素; 雌二醇

中图分类号: R984

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2020)09-1800-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2020.09.014

Clinical observation of Xiaoru Sanjie Capsules combined with tamoxifen in treatment of mammary hyperplasia

WANG Yang, JIA Guo-cong, CHANG Qing-long, YANG Hong-xing

No. 2 Department of Breast, the Third Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China

Abstract: **Objective** To observe the clinical effect of Xiaoru Sanjie Capsules combined with tamoxifen in treatment of mammary hyperplasia. **Methods** Patients (77 cases) with mammary hyperplasia in the Third Affiliated Hospital of Zhengzhou University from February 2017 to April 2019 were randomly divided into control (38 cases) and treatment (39 cases) groups. Patients in the control group were *po* administered with Tamoxifen Citrate Tablets, 1 tablet/time, twice daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Xiaoru Sanjie Capsules on the basis of the control group, 3 grains/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 3 months. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the sex hormone levels and the improvement of clinical symptoms in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy and in the control and treatment groups was 71.05% and 92.31%, respectively, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the levels of P and FSH in two groups were significantly increased ($P < 0.05$), but the levels of LH and E2 were significantly decreased ($P < 0.05$), and the sex hormone levels in the treatment group were significantly better than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the maximum diameter of the mass and VAS score in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and these indexes in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Xiaoru Sanjie Capsules combined with tamoxifen in treatment of mammary hyperplasia can obviously relieve breast tenderness, reduce breast lumps, improve sex hormone levels, which has a good clinical effect.

Key words: Xiaoru Sanjie Capsules; Tamoxifen Citrate Tablets; mammary hyperplasia; FSH; LH; estradiol

乳腺增生症是女性群体高发病, 也是乳腺外科 腺病变, 患者乳腺组织发生增生以及复旧不良, 乳
门诊常见疾病, 其发病率高达 50%, 是一种良性乳 腺出现胀痛^[1]。乳腺增生症反复发作易产生乳房肿

收稿日期: 2020-03-16

基金项目: 河南省医学科技攻关计划普通项目 (201503111)

作者简介: 王 阳, 研究方向为乳腺肿瘤。E-mail: 3063940753@qq.com。

块,增加癌变风险,及时治疗该病对预防乳腺癌具有积极意义^[2]。他莫昔芬是雌激素受体调节剂,能够结合雌激素受体,作用于蛋白激酶C,抑制其分泌过程,干扰乳腺组织的持续生长,但单独使用该药物整体效果不够理想^[3]。目前中医针对该病的治疗原则主要以化结消炎、止痛活血为主。消乳散结胶囊主要组分包括三七、香附、柴胡等,具有散结止痛、活血解郁等功效,有助于乳腺增生组织吸收^[4]。本研究选择2017年2月—2019年4月在郑州大学第三附属医院治疗的乳腺增生患者77例,给予他莫昔芬或者消乳散结胶囊联合他莫昔芬进行治疗。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2017年2月—2019年4月在郑州大学第三附属医院治疗的77例乳腺增生症患者,均满足《现代普通外科学》中关于乳腺增生症的诊断要求^[5]。其中年龄22~56岁,平均年龄 (34.59 ± 5.27) 岁;体质指数 $18.31 \sim 27.51 \text{ kg/m}^2$,平均体重指数 $(23.15 \pm 4.13) \text{ kg/m}^2$;病程1~4年,平均 (1.67 ± 0.35) 年;单侧增生21例、双侧增生56例。本研究已通过医院伦理委员会审查、批准。

1.2 纳入及排除标准

纳入标准:(1)年龄18~60岁;(2)伴随不同程度乳房刺痛、胀痛、瘙痒等临床症状;(3)患者乳房肿块与周围组织没有显著粘连,腋下淋巴结未出现肿大,且已排除其他疾病;(4)患者对本研究所使用的药物无过敏反应;(5)患者临床资料完整;(6)患者及家属知情,且已签署入组同意书。

排除标准:(1)患者乳房生理性疼痛,如青春期乳痛、经前轻度乳房胀痛、仅有乳痛但无乳腺肿块;(2)患者近期使用过激素类药物;(3)患者处于妊娠期或哺乳期;(4)患者伴有精神异常;(5)患者伴有其他影响药物吸收的疾病。

1.3 药物

枸橼酸他莫昔芬片由扬子江药业集团有限公司生产,规格10 mg/片,产品批号161008;消乳散结胶囊由山东步长神州制药有限公司生产,规格0.4 g/粒,产品批号160913。

1.4 分组及治疗方法

随机将患者分为对照组(38例)和治疗组(39例),其中对照组年龄23~56岁,平均 (34.18 ± 4.95) 岁;体质指数 $18.51 \sim 27.51 \text{ kg/m}^2$,平均体质指数 $(22.70 \pm 4.62) \text{ kg/m}^2$;病程1~3年,平均病程

(1.45 ± 0.42) 年;单侧增生10例、双侧增生28例。治疗组年龄22~54岁,平均年龄为 (35.01 ± 5.37) 岁;体重指数 $18.31 \sim 27.21 \text{ kg/m}^2$,平均体质指数为 $(23.28 \pm 4.00) \text{ kg/m}^2$;病程1~4年,平均病程为 (1.71 ± 0.29) 年;单侧增生11例、双侧增生28例。两组增生位置、病程、体重和年龄等一般资料方面比较差异无统计学意义,具有可比性。

对照组患者口服枸橼酸他莫昔芬片,1片/次,2次/d。治疗组在对照组基础上口服消乳散结胶囊,3粒/次,3次/d。用药期间,患者应保持心情舒畅,严禁食用辛辣、酸冷类刺激性食物,避免劳累。患者连续治疗3个月。

1.5 疗效评价标准^[6]

痊愈:患者乳房胀痛、肿块等症状消失,月经正常,3个月后随访无复发;显效:患者乳房肿块最大径降低超过50%,乳房胀痛等症状消失;有效:患者乳房最大径降低超过50%,但乳房胀痛等症状没有减轻,或乳房肿块最大径降低小于50%,乳房胀痛等症状明显减轻;无效:患者乳房肿块无缩小或有所增大,乳房胀痛等症状没有减轻甚至加重。

总有效率=(痊愈+显效+有效)/总例数

1.6 观察指标

1.6.1 性激素水平 治疗前后各取患者空腹静脉血3 mL,使用电化学发光法对孕酮(P)、黄体生成激素(LH)、雌二醇(E2)、卵泡刺激素(FSH)等性激素水平进行测定包括。

1.6.2 临床症状改善情况 观察并比较两组治疗前后临床症状情况,包括肿块最大径,疼痛程度,其中疼痛情况采用视觉模拟评分法(VAS)进行评价,分值范围0~10分,0分为无痛,10分为剧痛^[7]。

1.7 不良反应观察

观察并对比两组不良反应情况,包括胃部不适、头痛和月经失调等。

1.8 统计学处理

采用统计学软件SPSS 21.0对研究数据进行统计学处理,使用百分率、 $\bar{x} \pm s$ 表示,进行 t 、 χ^2 检验,单侧检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后,对照组患者痊愈5例,显效11例,有效11例,总有效率71.05%;治疗组患者痊愈12例,显效17例,有效7例,总有效率92.31%,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	痊愈/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	38	5	11	11	11	71.05
治疗	39	12	17	7	3	92.31*

与对照组比较: * $P < 0.05$ * $P < 0.05$ vs control group

2.2 两组性激素水平比较

与治疗前相比,治疗后两组患者 P 和 FSH 水平均明显升高 ($P < 0.05$),而 LH 和 E2 水平均显著降低 ($P < 0.05$),且治疗后治疗组 P 和 FSH 水平明显比对照组高 ($P < 0.05$),LH 和 E2 水平明显比对照组低 ($P < 0.05$),见表 2。

2.3 两组临床症状改善情况比较

与治疗前相比,治疗后两组肿块最大径和 VAS

评分均明显降低 ($P < 0.05$),且治疗后治疗组最大径和 VAS 评分明显比对照组小 ($P < 0.05$),见表 3。

2.4 两组不良反应比较

治疗期间,对照组发生胃部不适 3 例,头痛 2 例,月经不调 1 例,不良反应发生率为 13.16%;治疗组发生胃部不适 2 例,头痛 3 例,月经不调 2 例,不良反应发生率为 15.38%,两组不良反应发生率相比差异没有统计学意义,见表 4。

表 2 两组性激素水平比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 2 Comparison on sex hormone levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	P/(ng·mL ⁻¹)	LH/(U·L ⁻¹)	E2/(pmol·L ⁻¹)	FSH/(U·L ⁻¹)
对照	38	治疗前	0.36±0.05	12.44±2.95	541.28±94.28	5.46±1.10
		治疗后	0.54±0.10*	8.05±1.68*	321.74±62.61*	7.86±1.30*
治疗	39	治疗前	0.38±0.07	12.18±3.02	546.39±86.72	5.27±1.03
		治疗后	0.77±0.16*▲	6.60±1.49*▲	229.52±48.39*▲	9.19±1.84*▲

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 两组临床症状改善情况比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 3 Comparison on the improvement of clinical symptoms between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	肿块最大径/cm		VAS 评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	38	2.11±0.35	1.45±0.32*	7.52±1.53	5.12±1.11*
治疗	39	2.05±0.41	0.70±0.13*▲	7.38±1.40	3.09±0.62*▲

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 两组不良反应比较

Table 4 Comparison on adverse reactions between two groups

组别	n/例	胃部不适/例	头痛/例	月经失调/例	发生率/%
对照	38	3	2	1	13.16
治疗	39	2	3	2	15.38

3 讨论

乳腺增生症是在乳腺间质或实质发生的增生性疾病,该病在中青年妇女群体中较常见,尤其多发

于超过 30 岁的女性。近年来,随着人们生活条件的改善和生活方式的转变,乳腺增生症发病率越来越高,并表现出低龄化趋势^[8]。该病常在女性情绪波

动较大或月经前期发生,体内孕激素、雌激素水平失调、饮食不当、生活不规律等均可诱发该病。患者临床症状主要包括乳房出现大小和形态不一、边界不清的肿块,乳房伴有触痛或者肿胀^[9]。鉴于该病发病率高且病程较长,存在恶变风险,选择合适的治疗方法可有效防止癌变。

西医多采用调节内分泌的方法治疗乳腺增生症,如使用抗雌激素类药物他莫昔芬,该药可降低雌激素对乳腺组织的影响,阻碍乳腺纤维组织和上皮组织增生过度,但该药物单独使用效果欠佳,且容易导致患者月经紊乱^[10]。

乳腺增生症属于中医“乳中结核”“乳癖”等范畴,主要是由肝郁气滞、情志内伤、痰瘀凝结、冲任失调所引起,患者乳络积聚出现肿块,血气不通,不通则痛。因此,中医治疗以软坚散结、活血化瘀、疏肝理气为主。消乳散结胶囊为一种中成药,由炒白芍、柴胡(醋炙)、玄参、醋香附等多种中药制成,具有活血止痛、化痰散结、疏肝解郁的功效。药理研究表明该药有类似内分泌激素的效果,对于下丘脑-垂体-卵巢轴功能有多靶器官、多水平的调节效果,可有效改善患者内源性激素分泌水平,所以有内分泌功能调节的效果;该药能使雌激素水平降低,有助于雌激素在肝脏代谢,改善孕激素不足,增强血液循环,使血液黏稠降低,有助于增生肿块和纤维吸收;该药有助于炎性渗出物和病理产物的吸收^[11]。消乳散结胶囊用于乳腺增生症治疗可使患者乳腺肿块明显减小,改善性激素水平,有助于患者尽快恢复。

本研究中,对照组治疗总有效率明显低于治疗组,表明消乳散结胶囊联合他莫昔芬治疗乳腺增生症,可缩小乳腺肿块大小,改善乳房胀痛等临床症状,疗效较好。性激素水平异常是乳腺增生症发生的主要病理机制,孕、雌激素比例失调,尤其是雌激素相对增高,黄体期孕激素分泌减少,从而刺激乳腺上皮细胞增生^[12]。与治疗前相比,治疗后两组P和FSH水平均明显增高($P<0.05$),LH和E2水平均降低($P<0.05$),且治疗后治疗组P和FSH水平明显比对照组高($P<0.05$),LH和E2水平明显比对照组低($P<0.05$),表明消乳散结胶囊联合他莫

昔芬治疗乳腺增生症,可明显改善机体性激素水平。与治疗前相比,治疗后两组肿块最大径和疼痛程度均明显降低($P<0.05$),且治疗后治疗组最大径和疼痛程度明显比对照组小($P<0.05$),表明消乳散结胶囊联合他莫昔芬治疗乳腺增生症,可明显缩小肿块大小,降低患者疼痛程度。

综上所述,消乳散结胶囊联合他莫昔芬治疗乳腺增生症,可明显缓解乳房胀痛,缩小乳腺肿块大小,改善性激素水平,临床效果较好,且未出现严重不良反应,安全可靠。

参考文献

- [1] Zheng Z H, Liu L, Zou S F, *et al.* Experimental study on the clinical effects of Xiaoru Sanjie Jiaonang on mammary glands hyperplasia and ki-67 [J]. *Am J Transl Res*, 2018, 10(3): 837-846.
- [2] 宋春侠, 刘 华. 黄霖教授治疗乳腺增生经验 [J]. *中国中医急症*, 2010, 19(5): 803-804.
- [3] 段 凌, 潘志欣. 他莫昔芬联用三甲散治疗乳腺增生病 [J]. *辽宁中医药大学学报*, 2010, 12(7): 157-158.
- [4] 张爱梅. 消乳散结胶囊治疗乳腺增生的临床疗效 [J]. *中国医药导报*, 2012, 9(19): 111-112.
- [5] 华积德. 现代普通外科学 [M]. 北京: 人民军医出版社, 1999, 420-453.
- [6] 王立恒. 中医病证诊疗标准 [M]. 济南: 黄河出版社, 1990: 132.
- [7] Lord B A, Parsell B. Measurement of pain in the prehospital setting using a visual analogue scale [J]. *Prehosp Disaster Med*, 2003, 18(4): 353-358.
- [8] Wei S, Zhou X, Niu M, *et al.* Network pharmacology exploration reveals the bioactive compounds and molecular mechanisms of Li-Ru-Kang against hyperplasia of mammary gland [J]. *Mol Genet Genomics*, 2019, 294(5): 1159-1171.
- [9] 陈佃红. 乳腺增生疾病研究进展[J]. 世界最新医学信息文摘: 电子版, 2019, 19(26): 112, 114.
- [10] 张宇馨, 蔡卫民. 他莫昔芬的遗传药理学研究及其临床应用 [J]. *世界临床药物*, 2009, 30(11): 698-701.
- [11] 杨 芳, 郭 红. 消乳散结胶囊治疗乳腺增生症 48 例疗效及靶靶分析 [J]. *陕西中医*, 2009, 30(11): 1452-1453.
- [12] 邵淑丽, 李秀云, 杨金存, 等. 女性性腺激素水平与乳腺疾病的相关性研究 [J]. *医学检验与临床*, 2009, 20(1): 21-23.