

## 乳疾灵胶囊联合乳腺增生口服液治疗乳腺增生的临床研究

乔 柏, 宋美楠

濮阳市油田总医院 普外一科, 河南 濮阳 457001

**摘要:** 目的 探讨乳疾灵胶囊联合乳腺增生口服液治疗乳腺增生的临床效果。方法 选取 2019 年 1 月—2020 年 3 月濮阳市油田总医院收治的 100 例乳腺增生患者, 以随机数字表法分为对照组 ( $n=50$ ) 和治疗组 ( $n=50$ )。对照组口服乳腺增生口服液, 20 mL/次, 2 次/d。治疗组在对照组基础上口服乳疾灵胶囊, 3 粒/次, 3 次/d。两组患者均于经期停药, 均以 1 个月经周期为 1 个疗程, 连续治疗 3 个疗程。观察两组的临床疗效, 比较两组治疗前后肿块直径、乳痛视觉模拟量表 (VAS) 评分、36 项健康调查简表 (SF-36) 评分及血清性激素 [雌二醇 ( $E_2$ )、黄体生成素 (LH)、孕酮 (P)]、促血管新生因子 [血管内皮生长因子 (VEGF)、碱性成纤维细胞生长因子 (bFGF)] 水平。结果 治疗后, 治疗组总有效率为 96.0%, 显著高于对照组 84.0% ( $P<0.05$ )。治疗后, 两组肿块直径、乳痛 VAS 评分均显著降低, 但 PCS 评分、MCS 评分显著增高 ( $P<0.05$ ); 治疗后, 治疗组肿块直径、乳痛 VAS 评分低于对照组, 但 PCS 评分、MCS 评分高于对照组 ( $P<0.05$ )。治疗后, 两组血清  $E_2$ 、LH 水平均较本组治疗前显著降低, 但血清 P 水平较本组治疗前显著升高 ( $P<0.05$ ); 且治疗组治疗后血清性激素水平改善程度较对照组更显著 ( $P<0.05$ )。治疗后, 两组血清 VEGF、bFGF 水平较本组治疗前均显著下降 ( $P<0.05$ ); 且治疗组比对照组血清 VEGF、bFGF 水平的降低更显著 ( $P<0.05$ )。结论 乳疾灵胶囊联合乳腺增生口服液治疗乳腺增生可取得确切疗效, 患者肿块大小及乳痛症状得以有效改善, 生活质量明显提高, 并可使患者体内异常表达的性激素和促血管生成因子得到纠正, 值得临床推广应用。

**关键词:** 乳疾灵胶囊; 乳腺增生口服液; 乳腺增生; 性激素; 促血管生长因子

中图分类号: R984 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2021)05-0986-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2021.05.025

## Clinical study on Rujiling Capsules combined with Ruxian Zengsheng Oral Liquid in treatment of mammary gland hyperplasia

QIAO Bai, SONG Mei-nan

Department of General Surgery, Puyang Oilfield General Hospital, Puyang 457001, China

**Abstract: Objective** To investigate the clinical effect of Rujiling Capsules combined with Ruxian Zengsheng Oral Liquid in treatment of mammary gland hyperplasia. **Methods** A total of 100 patients with breast hyperplasia treated in Puyang Oilfield General Hospital from January 2019 to March 2020 were selected and divided into control group ( $n=50$ ) and treatment group ( $n=50$ ) by random number table method. Patients in the control group were *po* administered with Ruxian Zengsheng Oral Liquid, 20 mL/time, twice daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Rujiling Capsules on the basis of the control group, 3 grains/time, three times daily. Patients in both groups stopped taking medication during menstrual period, and each menstrual cycle was taken as a course of treatment. They were treated for 3 consecutive courses. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the diameter of the tumor, the visual analog scale for milk pain (VAS) score, the score of 36 health survey short form (SF-36), and the serum sex hormones [estradiol ( $E_2$ ), luteinizing hormone (LH), Progesterone (P)], pro-angiogenesis factors [vascular endothelial growth factor (VEGF), basic fibroblast growth factor (bFGF)] levels in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the total effective rate of 96.0% in treatment group was significantly higher than that of control group (84.0%,  $P < 0.05$ ). After treatment, mass diameter and VAS score of breast pain were significantly decreased in both groups, but PCS score and MCS score were significantly increased ( $P < 0.05$ ). After treatment, mass diameter and VAS score in the treatment group were lower than those in the control group, but PCS score and MCS score were higher than those in the control group ( $P < 0.05$ ). After treatment, serum  $E_2$  and

收稿日期: 2021-02-08

基金项目: 濮阳市科技攻关项目 (80614)

作者简介: 乔 柏, 副主任医师, 研究方向是普外科疾病的诊疗。E-mail: haudnsh@126.com

LH levels in both groups were significantly lower than those before treatment, but serum P level was significantly higher than that before treatment ( $P < 0.05$ ). The improvement of serum sex hormone level in treatment group was more significant than that in control group ( $P < 0.05$ ). After treatment, the levels of serum VEGF and bFGF in two groups were significantly decreased compared with before treatment ( $P < 0.05$ ). The decrease of serum VEGF and bFGF in treatment group was more significant than that in control group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Rujiling Capsules combined with Ruxian Zengsheng Oral Liquid has definite curative effect in treatment of mammary gland hyperplasia, and can effectively improve size of the lump, the symptoms of breast pain, and quality of life, and can correct the abnormal expression of sex hormones and pro-angiogenic factors in patients, which is worthy of clinical promotion and application.

**Key words:** Rujiling Capsules; Ruxian Zengsheng Oral Liquid; mammary gland hyperplasia; sex hormone; proangiogenic growth factor

乳腺增生是综合多种病症(如乳腺结构不良症、乳痛症、乳腺纤维性增生症等)的统称,是临床最常见的乳腺疾病,指的是乳腺导管、小叶、腺泡上皮及纤维组织单项或多项良性增生。该病多发于30~50岁妇女,90%左右女性伴有不同程度的乳腺增生,主要临床表现为多发性乳房肿块和周期加重性乳房胀痛<sup>[1]</sup>。50%左右患者伴有与女性激素功能失调有关的痛经、月经不规则或卵巢肿瘤等妇科病症,且具有恶变倾向,因此对女性身心健康造成严重影响。药物治疗及充分的个体化心理干预,结合必要的活检与适当的手术治疗是当前乳腺增生有效的治疗手段,其中中医药治疗是一线治疗方法<sup>[2]</sup>。乳腺增生口服液和乳疾灵胶囊均为中药制剂,其中前者主要功效为散结化痰、行气通络,用于肝郁痰凝瘀滞所致的乳腺增生<sup>[3]</sup>;后者主治肝郁气滞、痰瘀互结所致的乳腺增生,有疏肝解郁、散结消肿之效<sup>[4]</sup>。因此,本研究以乳疾灵胶囊联合乳腺增生口服液治疗乳腺增生,取得了满意效果。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2019年1月—2020年3月濮阳市油田总医院收治的100例乳腺增生患者,均为女性,其中年龄24~55岁,平均年龄(36.1±5.4)岁;病程6个月~7年,平均病程(3.1±0.6)年;单侧24例,双侧76例。

**纳入标准** (1)符合乳腺增生的诊断标准<sup>[5]</sup>; (2)自愿签订知情同意书; (3)病程6个月以上; (4)近3个月内未使用激素或相关药物治疗; (5)年龄18~55岁; (6)无乳腺手术史。

**排除标准** (1)青春期、妊娠期乳痛等生理性乳痛及其他乳痛而无肿块者; (2)严重心肝肾等原发疾病者; (3)功能性子宫出血、严重月经失调及妊娠、哺乳期妇女; (4)正在服用避孕药或性激素

药物者; (5)合并乳腺癌、乳腺纤维瘤、乳腺炎等其他乳腺疾病者; (6)精神异常者; (7)对本研究药物过敏者。

### 1.2 药物

乳疾灵胶囊由西安太极药业有限公司生产,规格0.45g/粒,产品批号180908、190604;乳腺增生口服液由成都地奥集团天府药业股份有限公司生产,规格20mL/支,产品批号181120、191013。

### 1.3 分组和治疗方法

将所有患者以随机数字表法分为对照组( $n=50$ )和治疗组( $n=50$ )。其中对照组年龄24~55岁,平均年龄(36.2±5.7)岁;病程7个月~7年,平均病程(2.9±0.9)年;患侧:单侧13例,双侧37例。治疗组年龄25~52岁,平均年龄(35.8±5.0)岁;病程6个月~6年,平均病程(3.3±0.5)年;患侧:单侧11例,双侧39例。两组一般资料相比差异无统计学意义,具有可比性。

所有患者均采用相同的非药物干预,包括舒缓工作和生活压力,起居规律,适当体育锻炼,保持心情舒畅、心态平和,多吃全麦食品、豆类及蔬菜。对照组口服乳腺增生口服液,20mL/次,2次/d。治疗组在对照组基础上口服乳疾灵胶囊,3粒/次,3次/d。两组患者均于经期停药,均以1个月经周期为1个疗程,连续治疗3个疗程后评价两组疗效。

### 1.4 疗效判定标准<sup>[6]</sup>

**临床治愈:**主要症状(肿块、乳痛)消失,停药>3个月未复发; **显效:**肿块最大直径缩小超过一半,乳痛消失; **有效:**乳痛减轻,但肿块最大直径缩小未至一半; **无效:**肿块未缩小或增大变硬,或仅为单纯乳痛缓解而肿块不缩小。

总有效率=(临床治愈+显效+有效)/总例数

### 1.5 观察指标

**1.5.1 乳腺肿块最大直径** 治疗前后应用四维彩

色多普勒超声诊断仪（深圳迈瑞，型号 DC-N3S）按由上至下、从左往右的顺序对每位患者进行乳腺检查，测量并记录其肿块最大直径。

**1.5.2 相关评分** 视觉模拟量表（VAS）：用于主观评价患者乳痛情况，该测评工具分为 0~10 个等级（对应 0~10 分），得分越高则患者痛感越强烈<sup>[7]</sup>。

36 项健康调查简表（SF-36）：用于评估患者生活质量状况，该量表包含 2 个子类，即躯体健康总测量（PCS，包括生理职能、生理功能、总体健康、躯体疼痛 4 个维度）和心理健康总测量（MCS，包括情感职能、社会功能、精神健康、活力 4 个维度）；每个子类评分范围为 0~100 分，得分越高提示患者这方面功能状况越佳，生活质量越高<sup>[8]</sup>。

**1.5.3 实验室指标** 每位患者于治疗前后排卵期采集空腹肘静脉血 6 mL，离心并取上清液，冻存于 -20 °C 冰箱中备用。血清性激素指标[雌二醇（E<sub>2</sub>）、黄体生成素（LH）、孕酮（P）]水平运用全自动电化学发光免疫分析仪（美国雅培，型号 12000SR）及化学发光法（天津博奥赛斯）检测，血清促血管新生因子[血管内皮生长因子（VEGF）和碱性成纤维细胞生长因子（bFGF）]水平用酶标仪（上海拜格生物，型号 BIO-RAD）及酶联免疫法（上海科华生物）测定；按说明书严格操作。

**1.6 不良反应观察**

记录治疗期间患者不良反应发生情况。

**1.7 统计学分析**

应用统计软件 SPSS 23.0 处理数据，计数资料

以百分比表示，行  $\chi^2$  检验，以  $\bar{x} \pm s$  表示计量资料，行 *t* 检验。

**2 结果**

**2.1 两组临床疗效比较**

治疗后，治疗组总有效率为 96.0% 显著高于对照组 84.0% ( $P < 0.05$ )，见表 1。

**2.2 两组肿块直径和相关评分比较**

治疗后，两组肿块直径、乳痛 VAS 评分显著降低，但 PCS 评分、MCS 评分显著增高 ( $P < 0.05$ )；治疗后，治疗组肿块直径、乳痛 VAS 评分低于对照组，但 PCS 评分、MCS 评分高于对照组 ( $P < 0.05$ )，见表 2。

**2.3 两组血清性激素水平比较**

治疗后，两组患者 E<sub>2</sub>、LH 水平均较本组治疗前显著降低，但血清 P 水平较本组治疗前显著升高 ( $P < 0.05$ )；且治疗组治疗后血清性激素水平改善程度较对照组更显著 ( $P < 0.05$ )，见表 3。

**2.4 两组血清 VEGF、bFGF 水平比较**

治疗后，两组血清 VEGF、bFGF 水平较本组治疗前均显著下降 ( $P < 0.05$ )；且治疗组比对照组血清 VEGF、bFGF 水平的降低更显著 ( $P < 0.05$ )，见表 4。

**2.5 两组不良反应比较**

对照组出现月经量增多 1 例，不良反应发生率是 2.0%；治疗组发生经量增多、胃肠道不适各 1 例，不良反应发生率是 4.0%，停药后均自行缓解，两组不良反应发生率比较差异无统计学意义。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	临床治愈/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	50	10	13	19	8	84.0
治疗	50	13	15	20	2	96.0*

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

表 2 两组肿块直径和相关评分比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 Comparison on tumor diameter and related scores between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n/例	观察时间	肿块直径/mm	乳痛 VAS 评分	PCS 评分	MCS 评分
对照	50	治疗前	3.85 ± 0.73	5.78 ± 0.81	68.92 ± 8.23	54.33 ± 7.31
		治疗后	2.48 ± 0.50*	2.88 ± 0.45*	83.65 ± 4.10*	70.25 ± 5.21*
治疗	50	治疗前	3.91 ± 0.68	5.73 ± 0.80	69.31 ± 7.86	55.14 ± 7.77
		治疗后	1.32 ± 0.41*▲	1.95 ± 0.39*▲	93.55 ± 3.13*▲	89.67 ± 5.38*▲

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 两组血清性激素水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )Table 3 Comparison on serum sex hormone levels between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n/例	E <sub>2</sub> /(pmol·L <sup>-1</sup> )		LH/(U·L <sup>-1</sup> )		P/(nmol·L <sup>-1</sup> )	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	50	686.69 ± 54.68	327.45 ± 37.86*	13.24 ± 3.65	9.35 ± 2.73*	0.35 ± 0.12	0.72 ± 0.18*
治疗	50	691.37 ± 60.49	276.54 ± 30.11*▲	13.17 ± 3.82	6.06 ± 2.20*▲	0.36 ± 0.15	1.21 ± 0.27*▲

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 两组血清 VEGF、bFGF 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )Table 4 Comparison on serum VEGF and bFGF levels between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n/例	VEGF/(ng·L <sup>-1</sup> )		bFGF/(ng·L <sup>-1</sup> )	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	50	25.61 ± 6.82	15.69 ± 4.11*	32.22 ± 8.21	24.28 ± 7.15*
治疗	50	25.75 ± 7.20	10.33 ± 3.14*▲	29.68 ± 7.78	18.63 ± 5.47*▲

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

### 3 讨论

乳腺增生的发生与内分泌功能紊乱密切相关,正常情况下,乳腺在内分泌激素作用下会随着月经周期变化而出现增生和复旧的改变,当由于某些原因(精神、生活方式、营养及内分泌失调等)导致内分泌激素代谢失衡,使乳腺发生增生过度 and 复旧不全,引起结构紊乱,则形成乳腺增生<sup>[9]</sup>。该病具有发病率高、病程长、易于复发等特点,具有多种病理类型,是乳腺癌的危险因素之一,需定期检查并积极治疗,防患于未然。因此乳腺增生的危害往往不在于疾病本身,更多的是精神心理压力,严重危害女性身心健康。目前西医治疗以药物和手术为主,药物治疗主要为口服激素抑制剂,但具有明显的不良反应(月经紊乱、增加子宫内膜癌风险等),且停药后易复发;而该病本身没有手术适应证,手术的创伤也不易被患者接受。中医药治疗乳腺增生具有特殊优势,能有效减轻患者临床症状,降低不良反应,提高患者生活质量,故已成为本病的首选治疗手段<sup>[10]</sup>。

中医认为,乳腺增生的基本病机为由肝失条达,气机郁滞,痰瘀互结所致的本虚标实之症,属“乳癖”等范畴。因此治疗上多从肝经入手,以疏肝行气、活血祛瘀、化痰散结为主。乳腺增生口服液由11味药材(夏枯草、香附、白芍等)精制而成,有化痰祛瘀、养血活血、畅气机、通络止痛之功。乳疾灵胶囊(柴胡、赤芍、丹参等9味药材组成)则为中药散结剂,具有理气解郁、活血调经、祛瘀消

肿、软坚散结之效。二者联用可共奏疏肝解郁、理气化痰、消瘀散结、通络止痛之功,与乳腺增生中医病机要点相契合。现代药理研究表明,乳腺增生口服液有降低E<sub>2</sub>水平、提高P水平的作用,从而正性调节内分泌;同时具有镇痛、消肿作用;还能抑制血小板聚集,增强机体抗氧化能力,在抗乳腺增生方面效果显著<sup>[11]</sup>。另外郝素贞等<sup>[12]</sup>报道显示,乳疾灵胶囊治疗乳腺增生的疗效确切,与常规西药相比,本品能显著降低不良反应发生率和复发率。本研究中治疗组总有效率为96.0%,显著高于对照组(84.0%);且治疗组治疗后肿块直径、乳痛VAS评分较对照组显著降低,SF-36评分则显著增高;治疗期间未见严重不良事件。可见乳腺增生采用乳疾灵胶囊联合乳腺增生口服液治疗是安全有效的。

乳房是内分泌系统进行相关激素分泌的靶器官之一,乳腺增生与以下丘脑-垂体-卵巢轴(HPOA)为主的内分泌激素紊乱有关。其中E<sub>2</sub>和P直接参与调节,E<sub>2</sub>主要通过雌激素受体结合介导上皮细胞增殖;P可在雌激素作用下促进乳腺腺泡发育,其分泌不足(绝对或相对)则对E<sub>2</sub>的制约作用及乳腺组织的保护作用降低,使间质结缔组织淋巴细胞浸润,引起过度增生,故E<sub>2</sub>/P失调(即E<sub>2</sub>升高、P下降)是乳腺增生的重要病因;LH可与促卵泡激素(FSH)协同作用促进卵泡成熟,生成并维持黄体,分泌雌激素和孕激素,LH水平异常升高则会加重内分泌紊乱<sup>[13-14]</sup>。血管增生在乳腺增生发生、发展过程中具有重要作用,其中VEGF和

bFGF 是促进内皮细胞生长特异性高、作用性强的两种血管生成因子, 主要通过促进血管内皮细胞增殖、分裂, 诱导新血管生成, 共同参与乳腺增生病理过程, 增生程度增加, 其表达水平也随之增高<sup>[15]</sup>。本研究中治疗组治疗后对血清 E<sub>2</sub>、LH、VEGF、bFGF 水平的降低作用更显著, 而对血清 P 水平的升高作用更显著; 表明乳疾灵胶囊联合乳腺增生口服液能进一步正性调控乳腺增生患者体内性激素水平及下调促血管生成因子的表达水平。

综上所述, 乳疾灵胶囊联合乳腺增生口服液治疗乳腺增生可取得确切疗效, 患者肿块大小及乳痛症状得以有效改善, 生活质量明显提高, 并可使患者体内异常表达的性激素和促血管生成因子得到纠正, 值得临床推广应用。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] 徐春红. 乳腺增生病的流行病学综述 [J]. 北方药学, 2013, 10(12): 92-93.
- [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] 国家药典委员会. 国家食品药品监督管理局国家药品标准新药转正标准(第 93 册) [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2014: 34-37.
- [4] 国家药典委员会. 国家食品药品监督管理局国家药品标准新药转正标准(第 92 册) [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2013: 27-30.
- [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): 759-762.
- [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] 严广斌. 视觉模拟评分法 [J]. 中华关节外科杂志: 电子版, 2014, 8(2): 273.
- [8] 李 鲁, 王红妹, 沈 毅. SF-36 健康调查量表中文版的研制及其性能测试 [J]. 中华预防医学杂志, 2002, 36(2): 109-113.
- [9] 崔 超. 乳腺增生发病机制的研究进展 [J]. 中国社区医师, 2018, 34(30): 8-9.
- [10] 蒋孜明, 李媛媛. 中医药治疗乳腺增生病的研究进展 [J]. 广西医科大学学报, 2017, 34(2): 303-306.
- [11] 乳腺增生口服液说明书 [Z]. 2016 年版. 成都地奥集团天府药业股份有限公司.
- [12] 郝素贞, 李敬华, 邹燕鹏, 等. 乳疾灵胶囊治疗乳腺增生病的疗效观察 [J]. 中国医学创新, 2014, 11(22): 132-134.
- [13] 张家花. 女性乳腺增生病患者 T、E<sub>2</sub>、GH、PRL 水平的临床意义 [J]. 放射免疫学杂志, 2002, 15(3): 172-173.
- [14] 刘 宓, 王 伟, 刘 翥, 等. 绝经前良性乳腺疾病血清性激素水平 [J]. 检验医学与临床, 2012, 9(7): 781-782.
- [15] 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.

[责任编辑 金玉洁]