

乳康片联合达那唑治疗乳腺增生症的临床研究

李凡凡, 于孝辉, 郑越超

天津中医药大学第一附属医院 乳腺外科, 天津 300193

摘要: 目的 探讨乳康片联合达那唑治疗乳腺增生症的临床效果。方法 选取 2019 年 2 月—2020 年 2 月天津中医药大学第一附属医院收治的 96 例乳腺增生症患者, 采取随机数字表法分成对照组 ($n=48$) 和治疗组 ($n=48$)。对照组口服达那唑胶囊, 1 粒/次, 2 次/d, 于行经当天开始服药。治疗组在对照组基础上口服乳康片, 3 片/次, 3 次/d, 饭后服用, 经期停药。两组均连续治疗 3 个月。观察两组的临床疗效, 比较两组治疗前后乳腺疼痛视觉模拟量表 (VAS) 评分、肿块最大径、36 项健康调查简表 (SF-36) 总分、乳腺供血动脉血流动力学参数[收缩期峰值流速 (V_{max})、阻力指数 (RI)] 及血清性激素[雌二醇 (E_2)、孕酮 (P)、P/ E_2 比值] 水平变化情况。**结果** 治疗后, 治疗组患者总有效率为 95.8%, 显著高于对照组的 83.3% ($P<0.05$)。治疗后, 两组患者乳腺疼痛 VAS 评分、肿块最大径均显著低于本组治疗前, 但 SF-36 总分均显著高于本组治疗前 ($P<0.05$); 治疗后, 治疗组乳腺疼痛 VAS 评分、肿块最大径低于对照组, 但 SF-36 总分高于对照组 ($P<0.05$)。治疗后, 两组乳腺供血动脉 V_{max} 、RI 均较本组治疗前显著降低 ($P<0.05$); 且治疗后, 治疗组乳腺供血动脉血流动力学参数改善优于对照组 ($P<0.05$)。治疗后, 两组血清 E_2 水平均显著下降, 但血清 P 水平、P/ E_2 比值显著升高 ($P<0.05$); 治疗后, 治疗组血清性激素水平改善优于对照组 ($P<0.05$)。**结论** 乳康片联合达那唑治疗乳腺增生症的总体疗效确切, 能安全有效地缓解患者症状和体征, 改善其生活质量, 并对患者乳腺供血动脉血流动力学及内分泌功能均有显著改善作用, 值得临床应用。

关键词: 乳康片; 达那唑胶囊; 乳腺增生症; 肿块最大径; 36 项健康调查简表评分; 性激素

中图分类号: R984 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2021)06-1181-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2021.06.015

Clinical study on Rukang Tablets combined with danazol in treatment of hyperplasia of mammary glands

LI Fan-fan, YU Xiao-hui, ZHENG Yue-chao

Department of Breast Surgery, First Affiliated Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of Rukang Tablets combined with danazol in treatment of hyperplasia of mammary glands. **Methods** A total of 96 patients with breast hyperplasia admitted to the First Affiliated Hospital of Tianjin University of Chinese Medicine from February 2019 to February 2020 were selected and divided into control group ($n=48$) and treatment group ($n=48$) by random number table method. Patients in the control group were *po* administered with Danazole Capsules, 1 tablet/time, twice daily, and the medication began on the day of menstruation. Patients in the treatment group were *po* administered with Rukang Tablets after meals on the basis of the control group, 3 tablets/time, 3 times daily, and stopped taking during menstruation. Both groups were treated continuously for 3 months. The clinical efficacy of the two groups was observed, and the visual analogue scale (VAS) scores of breast pain, the maximum diameter of the mass, the total score of 36 health survey summary (SF-36), and the hemodynamic parameters of the mammary artery [peak systolic flow rate (V_{max})], resistance index (RI)] and serum sex hormones [estradiol (E_2), progesterone (P), P/ E_2 ratio] in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the total effective rate (95.8%) in the treatment group was significantly higher than that in the control group (83.3%) ($P<0.05$). After treatment, VAS score and maximum diameter of breast pain in two groups were significantly lower than before treatment, but total SF-36 score was significantly higher than before treatment ($P<0.05$). After treatment, the VAS score and the maximum

收稿日期: 2021-03-24

基金项目: 天津市卫生和计划生育委员会科研基金项目 (2017KZ091)

作者简介: 李凡凡, 主治医师, 研究方向是乳腺疾病临床诊疗。E-mail: gaoyingyunht@163.com

diameter of breast pain in the treatment group were lower than those in the control group, but the total score of SF-36 in the treatment group was higher than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, V_{\max} and RI of breast supplying artery in two groups were significantly decreased compared with before treatment ($P < 0.05$). After treatment, the improvement of the mechanical parameters of the mammary artery in the treatment group was better than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, serum E_2 level in both groups was significantly decreased, but serum P level and P/ E_2 ratio were significantly increased ($P < 0.05$). After treatment, the improvement of serum sex hormone level in treatment group was better than that in control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Rukang Tablets combined with danazol has definite curative effect in treatment of hyperplasia of mammary glands, can safely and effectively relieve the symptoms and signs of patients, improve their life quality, and significantly improve the hemodynamics and endocrine function of the mammary gland blood supply artery, which is worthy of clinical application.

Key words: Rukang Tablets; Danazol Capsules; hyperplasia of mammary glands; maximum diameter of mass; total score of 36 health survey summary tables score; sex hormones

乳腺增生症是一种良性乳腺疾病, 主要是由乳腺正常发育和退化过程失常所致。该非炎症性、非肿瘤性疾病多发生于 30~50 岁女性, 患者以乳腺疼痛(多为非周期性疼痛)、结节状态或肿块形成为主要临床表现, 3.6%~20.0% 的患者伴有无色或淡黄色的乳头溢液^[1]。该乳腺疾病作为乳腺癌的高危因素, 已对女性身心健康造成了极大的威胁, 因此积极防治乳腺增生症意义重大。目前临床治疗乳腺增生症的方法较多, 包括非药物治疗、药物干预(包括西药和中药)和手术干预等, 其中药物干预仍是该乳腺疾病重要的治疗方式^[2]。达那唑(又称丹那唑)属于人工合成的雄性激素, 可使乳腺结节消失, 减轻乳腺疼痛和触痛, 是当前临床治疗乳腺增生症的常用药^[3]。乳康片属于中药制剂, 有活血破瘀、疏肝解郁、理气止痛、软坚散结等诸多功效, 是临床治疗乳腺增生症的理想中成药之一^[4]。因此, 本研究对乳腺增生症采取乳康片联合达那唑进行治疗, 取得了满意效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2019 年 2 月—2020 年 2 月天津中医药大学第一附属医院收治的 96 例乳腺增生症患者, 其中年龄 22~50 岁, 平均年龄 (38.9 ± 5.8) 岁; 单侧发病者 25 例, 双侧发病者 71 例; 病程 5 个月~9 年, 平均病程 (2.7 ± 0.8) 年。

纳入标准 (1) 符合乳腺增生症的诊断标准^[5]; (2) 近 3 个月内无性激素类药物等相关治疗史; (3) 自愿签订知情同意书; (4) 无自身免疫性疾病史; (5) 均为女性, 月经周期正常, 年龄 20~50 岁; (6) 近期无外伤、感染或手术史。

排除标准 (1) 无法独立完成视觉模拟量表(VAS)等相关量表患者; (2) 哺乳或妊娠期妇女;

(3) 合并其他原因引起的乳腺疼痛者; (4) 伴有严重心、肝、肾或造血系统等原发疾病者; (5) 既往有乳腺手术史者。

1.2 药物

乳康片由安康正大制药有限公司生产, 规格 0.3 g/片, 产品批号 20190107; 达那唑胶囊由浙江仙琚制药股份有限公司生产, 规格 0.1 g/粒, 产品批号 1812024。

1.3 分组和治疗方法

使用随机数字表法将 96 例患者随机分成对照组($n=48$)和治疗组($n=48$)。其中对照组年龄 22~49 岁, 平均年龄 (38.2 ± 5.4) 岁; 单侧发病者 14 例, 双侧发病者 34 例; 病程 5 个月~8 年, 平均病程 (2.6 ± 0.7) 年。治疗组年龄 24~50 岁, 平均年龄 (39.4 ± 6.1) 岁; 单侧发病者 11 例, 双侧发病者 37 例; 病程 6 个月~9 年, 平均病程 (2.8 ± 0.9) 年。两组基线资料比较差异无统计学意义, 具有可比性。

所有对象均予以相同的非药物性治疗, 包括心理疏导、调整饮食及生活习惯。对照组口服达那唑胶囊, 1 粒/次, 2 次/d, 于行经当天开始服药。治疗组在对照组基础上口服乳康片, 3 片/次, 3 次/d, 饭后服用, 经期停药。两组均连续治疗 3 个月。

1.4 疗效判定标准^[6]

临床治愈: 肿块及乳痛均消失, 停药后 3 个月不复发者; **显效:** 肿块最大径缩小 $\geq 50\%$ 且乳痛消失者; **有效:** 肿块最大径缩小 $< 50\%$ 但乳痛消失, 或肿块最大径缩小 $\geq 50\%$ 但乳痛不减轻者; **无效:** 单纯乳痛缓解而肿块最大径不缩小, 或肿块最大径不缩小, 甚或增大变硬者。

总有效率 = (临床治愈 + 显效 + 有效) / 总例数

1.5 观察指标

1.5.1 相关评分 VAS 评分: 用于评估患者乳腺疼

痛的严重程度, 该量表是让患者根据自身主观疼痛程度在一条长 10 cm 的刻度线 (0~10 cm 依次对应 0~10 分) 上做标记, 分数越高提示患者疼痛越强烈^[7]。36 项健康调查简表 (SF-36): 用于评估患者生活质量状况, 该测评工具共有 36 个条目, 涵盖生理功能、生理职能、精神健康、躯体疼痛等 8 个维度的内容, SF-36 总分采用百分制, 分值越高则说明患者生存质量越高^[8]。

1.5.2 超声指标 使用美国 GE 公司产的 LOGIQ P3 型彩色超声诊断系统于治疗前后对所有患者行常规乳腺超声检查, 测定其肿块最大径及患侧乳腺供血动脉收缩期峰值流速 (V_{\max}) 和阻力指数 (RI), 检查时间选在月经结束后第 3 天。

1.5.3 激素水平 所有患者均于治疗前后各抽 1 次空腹肘静脉血 3 mL 备用, 抽血时间选在月经后 10~12 d 的卵泡期。选用德国 Roche 公司产的 Elecsys 2010 型全自动免疫分析仪及化学发光法 (试剂盒购自天津博奥赛斯生物) 测定患者血清雌二醇 (E_2)、孕酮 (P) 水平, 并计算 P/ E_2 比值, 操作均按说明书。

1.6 不良反应观察

对所有患者用药期间可能出现的痤疮、恶心、月经失调等不良反应进行详细记录。

1.7 统计学分析

采取统计软件 SPSS 22.0 处理数据, 以百分比表示计数资料, 行 χ^2 检验, 以 $\bar{x} \pm s$ 描述计量资料, 组内比较行配对样本 t 检验, 组间对比行独立样本 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 95.8% 显著高于对照组的 83.3% ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组相关评分和肿块最大径比较

治疗后, 两组乳腺疼痛 VAS 评分、肿块最大径均显著低于本组治疗前, 但 SF-36 总分均显著高于本组治疗前 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组乳腺疼痛 VAS 评分、肿块最大径低于对照组, 但 SF-36 总分高于对照组 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组乳腺供血动脉血流动力学参数比较

治疗后, 两组乳腺供血动脉 V_{\max} 、RI 均较本组治疗前显著降低 ($P < 0.05$); 且治疗后, 治疗组乳腺供血动脉血流动力学参数改善优于对照组 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组血清性激素水平比较

治疗后, 两组血清 E_2 水平均显著下降, 但血清 P 水平、P/ E_2 比值显著升高 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组血清性激素水平改善优于对照组 ($P < 0.05$), 见表 4。

2.5 两组不良反应比较

对照组发生痤疮、月经失调各 1 例, 不良反应发生率是 4.2%; 治疗组有恶心、音哑、月经失调各 1 例, 不良反应发生率是 6.3%。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。

3 讨论

乳腺增生症本质上是由于乳腺导管上皮细胞、间质纤维组织进行性增生和复旧不全引起的乳腺正

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	48	8	15	17	8	83.3
治疗	48	12	18	16	2	95.8*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组相关评分和肿块最大径比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	n/例	VAS 评分		肿块最大径/mm		SF-36 总分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	48	6.47 ± 2.32	2.29 ± 0.60*	4.39 ± 0.92	2.35 ± 0.71*	55.83 ± 14.76	71.54 ± 12.43*
治疗	48	6.81 ± 2.19	1.75 ± 0.44* [▲]	4.68 ± 0.83	1.84 ± 0.50* [▲]	53.17 ± 15.49	82.48 ± 10.62* [▲]

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 3 两组乳腺供血动脉血流动力学参数比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on the hemodynamic parameters of the mammary gland supply arteries between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	$V_{\max}/(\text{cm}\cdot\text{s}^{-1})$		RI	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	48	9.85±2.79	7.38±2.14*	0.66±0.08	0.62±0.06*
治疗	48	9.37±2.54	6.46±1.71*▲	0.67±0.09	0.59±0.06*▲

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 两组血清性激素水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on serum sex hormone levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	$E_2/(\text{pmol}\cdot\text{L}^{-1})$		$P/(\text{nmol}\cdot\text{L}^{-1})$		P/E_2	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	48	416.52±107.33	273.38±66.82*	1.25±0.36	2.34±0.75*	2.96±0.88	8.39±2.50*
治疗	48	421.84±111.49	182.65±46.20*▲	1.20±0.33	3.57±0.91*▲	2.83±0.79	19.22±5.61*▲

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

常结构紊乱。现代医学认为内分泌功能紊乱是乳腺增生症的主要致病原因,此外还与体内催乳素升高、乳腺性激素受体的质和量异常等有关。研究显示年龄、孕育史、哺乳史、月经史、社会心理因素、饮食结构及服避孕药史等均是乳腺增生症的危险因素,这可能与这些因素可能导致性激素或其受体改变有关^[9]。乳腺增生症是女性最常见的乳腺良性疾病,绝大多数成年女性都或多或少地伴有不同程度的乳腺增生,乳腺疼痛是患者最常见的主诉症状之一,同时还存在恶变倾向,因此该病严重影响广大女性的身心健康。药物干预仍是当前临床治疗乳腺增生症的重要手段,其中性激素类药物是西医治疗乳腺增生症的一线药物^[10]。达那唑是一种 17 α -乙炔睾酮的衍生物,能直接抑制卵巢的类固醇激素生成,以降低体内雌激素水平,从而减少雌激素对乳腺的刺激作用;还可通过作用于靶细胞的雌激素受体部位,来降低靶细胞对雌激素的敏感性,现已广泛用于乳腺增生症的临床治疗中^[11]。

乳腺增生症属中医学“乳癖”等范畴。中医认为乳腺增生症的发生多由脾肾亏虚,肝郁气滞,痰凝乳络,冲任不调所致。乳康片是妇科常用药,主要是由 15 味药材(包括牡蛎、海藻、天冬、玄参、莪术、乳香等)经现代制药工艺精制而成的中药复方制剂,有补气健脾、活血化瘀、疏肝理气、消散乳块、通络止痛之功,正切中乳腺增生症之常见中医病机要点。动物实验发现乳康片可能通过调节下丘脑-垂体-卵巢轴功能,来改善神经内分泌免疫

功能,使体内 E_2 、 P 、 PRL 等性激素水平的周期性节律趋于正常,从而使乳腺生理功能恢复正常^[12-13];此外本品还可通过降低外周血 E_2 水平,抑制乳腺上皮细胞分化及增殖活性,并可促使增生的乳腺上皮细胞转化为正常细胞,从而达到防治乳腺增生症的目的。乔健等^[14]研究指出,乳康片是治疗乳腺增生症的理想药物。本研究显示,达那唑单药治疗组及乳康片联合用药组都能有效缓解乳腺增生症患者的乳腺疼痛和缩小肿块,改善其生活质量,但联合用药组的效果更佳,总体疗效更确切。另外所有患者均无严重不良事件发生。提示采取乳康片联合达那唑治疗乳腺增生症是安全有效的。

研究表明,乳腺增生症患者伴有乳腺供血动脉血流动力学异常,一般表现为 V_{\max} 及 RI 增大^[15]。究其原因可能是因为随着乳腺正常结构紊乱程度的加重,滋养血管增多,血流速度加快,阻力增大;还有可能是因为肿块体积较大,使其周边的动脉血管受压变窄,进而引起血流动力学改变。另外有研究显示,内分泌功能紊乱是乳腺增生症的主要致病原因,女性在卵泡期体内 P 水平偏低、雌激素水平相对或绝对过高,使 P/E_2 比例失调,导致乳腺组织处于 E_2 的不断刺激中,而失去足量 P 的保护与调节作用,致使乳腺实质和间质过度增生及复旧不全,最终导致乳腺增生^[16]。本研究显示,治疗后治疗组比对照组对乳腺供血动脉 V_{\max} 、 RI 和血清 E_2 水平的降低作用及对血清 P 水平、 P/E_2 比值的升高作用更显著,说明乳康片联合达那唑能进一步改善乳腺

增生症患者乳腺供血动脉血流动力学状态,纠正雌、孕激素比例失调。

综上所述,乳康片联合达那唑治疗乳腺增生症的总体疗效确切,能安全有效地缓解患者症状和体征,改善其生活质量,并对患者乳腺供血动脉血流动力学及内分泌功能均有显著改善作用,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] 杨洪善. 乳腺增生症的临床症状及治疗进展 [J]. 临床合理用药杂志, 2010, 3(12): 144.
- [2] 陈翠翠, 徐雨婷, 陈 晰. 乳腺增生病的治疗现状 [J]. 医学临床研究, 2015, 32(5): 990-992.
- [3] 陈 红, 李红云, 甄文华. 达那唑的临床应用 [J]. 青岛医药卫生, 2004, 36(3): 210-211.
- [4] 陈友文. 治疗乳腺小叶增生的纯中药制剂—乳康片 [J]. 海峡药学, 2000, 12(1): 84.
- [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] 胡克菲, 郭 琪, 裴晓华, 等. 435 例女性乳腺增生症影响因素的临床研究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(9): 319-322.
- [10] 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.
- [11] 蒋式时, 陶如凤. 丹那唑(Danazol)的药理及妇科临床应用 [J]. 国外医学·妇产科学分册, 1981, (5):241-245.
- [12] 刘胜春, 吴凯南, 厉红元, 等. 乳康片对雌二醇、孕酮和泌乳素影响的实验研究 [J]. 重庆医科大学学报, 1999, 24(1): 28-30.
- [13] 厉红元, 吴凯南, 刘胜春, 等. 乳康片治疗大鼠乳腺增生的实验研究 [J]. 中华肿瘤防治杂志, 2001, 8(4): 288-290.
- [14] 乔 健, 孙晓东. 乳康片治疗乳腺增生 90 例 [J]. 陕西中医, 2002, 23(3): 198.
- [15] 庄国梅, 甘子明, 郑瑞莲. 彩超对乳腺增生症乳房供血动脉血流参数的研究 [J]. 中国医药科学, 2013, 3(9): 111-114.
- [16] 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, 15(3): 172-173.

[责任编辑 金玉洁]