

小金丸联合乳安片治疗乳腺增生症的临床研究

李凡凡, 杨宁, 郑越超

天津中医药大学第一附属医院 国家中医针灸临床医学研究中心 乳腺外科, 天津 300193

摘要: **目的** 探讨小金丸联合乳安片治疗乳腺增生症的临床效果。**方法** 选取2019年5月—2021年5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,使用随机数字表法将所有患者分成对照组和治疗组,每组各48例。对照组口服乳安片,5片/次,2次/d。治疗组在对照组基础上口服小金丸,1.2g/次,2次/d。所有患者均于月经来潮第7天开始用药,连用21d后停药7d,此为1个疗程,连续治疗2个疗程后评价两组疗效。比较治疗前后两组乳腺疼痛视觉模拟量表(VAS)评分、肿块最大径、肿块评分、乳腺增生区血流动力学指标及血清雌二醇(E₂)、催乳激素(PRL)、孕酮(P)和血管内皮生长因子(VEGF)水平。**结果** 治疗后,治疗组总有效率是93.75%,较对照组79.17%显著增高($P < 0.05$)。治疗后,两组乳腺疼痛VAS评分、肿块最大径及肿块大小、硬度、范围评分均较本组治疗前显著降低($P < 0.05$);且均以治疗组的改善更显著($P < 0.05$)。治疗后,两组乳腺增生区血流信号分级均显著优于同组治疗前,RI均显著降低($P < 0.05$);但乳腺增生区血流动力学指标均以治疗组改善更显著($P < 0.05$)。治疗后两组血清E₂、PRL和VEGF水平均显著下降,而血清P水平均显著增高($P < 0.05$);且治疗后,治疗组血清E₂、PRL、VEGF、P水平改善优于对照组($P < 0.05$)。**结论** 小金丸联合乳安片对乳腺增生症患者具有确切的临床疗效,可安全有效地缓解患者乳腺疼痛,软化并缩小乳腺肿块,减少增生区内部血供,纠正内分泌功能紊乱,抑制体内促血管生成因子的异常表达。

关键词: 小金丸; 乳安片; 乳腺增生症; 内分泌紊乱; 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(2022)03-0567-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2022.03.022

Clinical study of Xiaojin Pills combined with Ru'an Tablets in treatment of mammary hyperplasia

LI Fan-fan, YANG Ning, ZHENG Yue-chao

Department of Breast Surgery, National Clinical Research Center of Chinese Acupuncture and Moxibustion, First Teaching Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of Xiaojin Pills combined with Ru'an Tablets in treatment of mammary hyperplasia. **Methods** A total of 96 patients with mammary hyperplasia admitted to the First Teaching Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine from May 2019 to May 2021 were selected. All patients were divided into control group and treatment group by random number table method, with 48 cases in each group. Patients in the control group were *po* administered with Ru'an Tablets, 5 tablets/time, twice daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Xiaojin Pills on the basis of the control group, 1.2 g/time, twice daily. All patients started medication on the 7th day of menstrual cramps, and stopped the medication for 7 d after 21 d of continuous use. This was one course of treatment. The curative effects of the two groups were observed after 2 consecutive courses of treatment. The visual analog scale (VAS) score, the maximum diameter of the tumor, the tumor score, the hemodynamic index of the breast hyperplasia area and the serum estradiol (E₂), prolactin (PRL), progesterone (P), and vascular endothelial growth factor (VEGF) were compared between the two groups before and after treatment. **Results** After treatment, the total effective rate of 93.75% in the treatment group was significantly higher than 79.17% in the control group ($P < 0.05$). After treatment, VAS score, maximum diameter, mass size, hardness and range score of breast pain in two groups was significantly decreased compared with before treatment ($P < 0.05$). The improvement was more significant in the treatment group ($P < 0.05$). After treatment, blood flow signal grade in breast hyperplasia area in both groups was significantly better than before treatment, but RI was significantly decreased ($P < 0.05$).

收稿日期: 2021-08-16

基金项目: 天津市卫生和计划生育委员会科研基金资助项目(2017KZ091)

作者简介: 李凡凡, 研究方向是乳腺外科。E-mail: gaoyingyunht@163.com

However, the hemodynamic indexes in the hyperplasia area were improved more significantly than those in the treatment group ($P < 0.05$). After treatment, serum E₂, PRL, and VEGF levels were significantly decreased, while serum P level was significantly increased in both groups ($P < 0.05$). After treatment, the levels of E₂, PRL, VEGF, and P in the treatment group were better than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Xiaojin Pills combined with Ru'an Tablets has a definite clinical effect on patients with breast hyperplasia, and can safely and effectively relieve breast pain, soften and reduce breast masses, reduce blood supply in the hyperplasia area, correct endocrine dysfunction, and also can inhibit angiogenesis factors in the body abnormal expression.

Key words: Xiaojin Pills; Ru'an Tablets; mammary hyperplasia; endocrine disorders; vascular endothelial growth factor

乳腺增生症是一种非炎症性、非肿瘤性的乳腺疾病,是指乳腺实质增生过度与复旧不全,好发于中青年妇女。该良性乳腺疾病以乳腺疼痛,乳腺出现形态各异、数量不定的可移动且不黏连的肿块为主要临床表现,并可伴乳头溢液、月经异常等其他不适^[1]。西医认为乳腺增生症是由内分泌功能紊乱引起,可使用性激素类药物和非性激素类药物等治疗,但临床实践发现副作用较多且较大^[2]。乳腺增生症属于中医学“乳癖”范畴。中医认为,肝失疏泄,则易引起气滞、血瘀、痰凝等病理产物积聚于乳络,发为本病。故治法应以疏肝理气、活血化瘀、化痰散结等为主。乳安片是复方中药,有理气化痰、软坚散结之功效,主治气滞血瘀所致的乳癖^[3]。小金丸属于中药制剂,具有化痰止痛、散结消肿之功,适用于痰气凝滞所致的乳癖^[4]。因此,本研究对乳腺增生症采取小金丸联合乳安片进行治疗,取得了满意效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2019 年 5 月—2021 年 5 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 18~53 岁,平均年龄(39.8±6.5)岁;婚姻状况:已婚 76 例,未婚 20 例;病程 6 个月~5 年,平均病程(18.5±5.3)个月;患侧:单侧 32 例,双侧 64 例。

纳入标准:(1)满足乳腺增生症的诊断标准^[5];(2)既往无乳腺手术史;(3)均为女性,年龄 18~55 岁;(4)入组前近 3 个月内无针对性治疗史;(5)自愿签订知情同意书;(6)既往对小金丸和乳安片中任何成分无过敏史。

排除标准:(1)合并其他良性或恶性肿瘤者;(2)生理性乳房胀痛者;(3)伴有心肝肾等重要脏器功能不全者;(4)月经周期异常者;(5)合并其他妇科疾病者;(6)近期有感染、外伤或手术史;(7)哺乳或妊娠期妇女;(8)无法配合完成视觉模拟量表(VAS)等相关调查者。

1.2 药物

小金丸由吉林四环澳康药业有限公司生产,每 10 丸重 6 g,产品批号 190205、200403;乳安片由陕西香菊药业集团有限公司生产,规格 0.3 g/片,产品批号 20190304、20200507。

1.3 分组和治疗方法

使用随机数字表法将所有患者分成对照组和治疗组,每组各 48 例。其中对照组年龄 18~53 岁,平均年龄(40.7±6.3)岁;婚姻状况:已婚 37 例,未婚 11 例;病程 6 个月~4 年,平均病程(18.1±4.9)个月;患侧:单侧 17 例,双侧 31 例。治疗组年龄 19~51 岁,平均年龄(39.1±6.8)岁;婚姻状况:已婚 39 例,未婚 9 例;病程 8 个月~5 年,平均病程(18.9±5.1)个月;患侧:单侧 15 例,双侧 33 例。两组一般资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

每位患者均给予相同的基础治疗,包括调整生活习惯和心理疏导。对照组口服乳安片,5 片/次,2 次/d,治疗组在对照组治疗基础上口服小金丸,1.2 g/次,2 次/d,每次打碎后服用。所有患者均于月经来潮第 7 天开始用药,连用 21 d 后停药 7 d,此为 1 个疗程,连续治疗 2 个疗程后评价两组疗效。

1.4 疗效判定标准^[6]

临床治愈:症状与体征(乳痛、肿块)消失,疗程结束后随访 3 个月无复发。显效:乳痛消失,肿块最大径缩小 1/2 以上。有效:乳痛减轻,肿块最大径缩小不足 1/2;或乳痛无变化,肿块最大径缩小 1/2 以上。无效:肿块无变化,甚或增大,质地变硬;或肿块无变化,仅单纯乳痛缓解。

总有效率=(临床治愈例数+显效例数+有效例数)/总例数

1.5 观察指标

1.5.1 VAS 评分 用于主观评价受试对象乳腺疼痛程度,VAS 评分范围为 0~10 分,分值越高则患者疼痛感越强烈^[7]。

1.5.2 超声指标 选用日本 Canon 公司产的 Apilo

500 型超声诊断仪于治疗前后对每位受检者行乳腺常规超声检查, 测量其乳腺肿块最大径; 同时观察受试者乳腺增生区血流情况, 按照 Adler 半定量法^[8]对其乳腺增生区血流信号进行分级, 并计算阻力指数 (RI)。

1.5.3 乳腺肿块量化标准 采用 3 级评分法对患者乳腺肿块大小、硬度进行分级量化, 即大小 (最大径 ≤ 2 cm、2.1~5 cm、 > 5 cm)、硬度 (质软如正常腺体、质韧如鼻尖、质硬如额), 肿块大小、硬度均按其严重程度依次计 3、6、9 分; 采用 4 级评分法对患者乳腺肿块分布范围进行分级量化, 即分布范围达 1~2、3~4、5~6、7~8 个乳房象限, 依次计 3、6、9、12 分^[9]。

1.5.4 激素水平及血清学指标 用真空采血管于治疗前后收集每位患者空腹肘静脉血 5 mL, 分离血清, -20°C 冻存备用; 使用北京利德曼公司产的 CI-1000 型化学发光免疫分析仪检测血清雌二醇 (E_2)、催乳激素 (PRL) 和孕酮 (P) 水平, 试剂盒 (化学发光法) 均购自北京北方生物; 运用美国赛默飞世尔公司产的 K3 型酶标仪及酶联免疫法 (试剂盒均由上海信裕生物提供) 测定血清血管内皮生长因子 (VEGF) 水平, 操作均按说明书进行。

1.6 不良反应观察

记录患者因用药所致的不良反应情况。

1.7 统计学分析

应用统计软件 SPSS 20.0 分析数据, 计量资料

以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 行 t 检验, 计数资料以百分比表示, 行 χ^2 检验, 等级资料行 Wilcoxon 秩和检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 治疗组总有效率是 93.75%, 较对照组 79.17% 显著增高 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组主要症状与体征改善情况比较

治疗后, 两组患者乳腺疼痛 VAS 评分、肿块最大径及肿块大小、硬度、范围评分均较本组治疗前显著降低 ($P < 0.05$); 且均以治疗组的改善更显著 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组乳腺增生区血流动力学指标比较

治疗后, 两组乳腺增生区血流信号分级均显著优于同组治疗前, RI 均显著降低 ($P < 0.05$); 但乳腺增生区血流动力学指标均以治疗组改善更显著 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组血清激素水平及血清学指标比较

与本组治疗前相比, 治疗后两组血清 E_2 、PRL 和 VEGF 水平均显著下降, 而血清 P 水平均显著增高 ($P < 0.05$); 且治疗后, 治疗组血清 E_2 、PRL、VEGF、P 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

两组患者均未见明显不良反应。

3 讨论

乳腺增生症是以乳房出现肿块和胀痛为典型表现的一种女性常见疾病, 具有不易治愈、发病率高、

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	16	14	10	79.17
治疗	48	11	20	14	3	93.75*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组主要症状与体征改善情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on the improvement of main symptoms and signs between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	VAS 评分	肿块最大径/cm	乳房肿块		
					大小评分	硬度评分	范围评分
对照	48	治疗前	7.07 \pm 1.34	2.39 \pm 0.73	5.21 \pm 1.32	6.40 \pm 1.40	7.31 \pm 1.72
		治疗后	2.75 \pm 0.56*	1.08 \pm 0.32*	4.14 \pm 0.56*	4.48 \pm 0.47*	5.54 \pm 1.09*
治疗	48	治疗前	7.23 \pm 1.18	2.47 \pm 0.68	4.97 \pm 1.23	6.26 \pm 1.54	7.57 \pm 1.64
		治疗后	1.52 \pm 0.37* [▲]	0.77 \pm 0.21* [▲]	3.48 \pm 0.27* [▲]	3.62 \pm 0.35* [▲]	4.72 \pm 0.43* [▲]

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 两组乳腺增生区血流动力学指标比较

Table 3 Comparison on hemodynamic indexes in the mammary hyperplasia area between two groups

组别	n/例	观察时间	血流信号分级/例				RI
			0 级	I 级	II 级	III 级	
对照	48	治疗前	26	13	9	0	0.73±0.20
		治疗后	37*	7*	4*	0	0.62±0.15*
治疗	48	治疗前	23	17	8	0	0.70±0.22
		治疗后	44*▲	3*▲	1*▲	0	0.54±0.12*▲

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 两组血清激素水平及血清学指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	n/例	观察时间	E ₂ /(pmol·L ⁻¹)	PRL/(μg·L ⁻¹)	P/(nmol·L ⁻¹)	VEGF/(ng·L ⁻¹)
对照	48	治疗前	453.16±123.89	28.11±4.26	1.64±0.50	276.39±51.72
		治疗后	212.52±60.35*	21.05±3.28*	3.02±0.84*	192.58±42.66*
治疗	48	治疗前	460.67±119.43	26.66±4.59	1.53±0.45	268.74±48.95
		治疗后	151.23±39.34*▲	15.07±2.64*▲	4.97±0.95*▲	159.32±31.81*▲

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

易复发、可癌变等特点, 给女性身心健康造成严重影响。一项流行病学资料显示, 育龄妇女乳腺增生症的患病率为 68.03%, 占全部乳腺疾病的 98.30%, 高发年龄段为 40~49 岁^[10]。该病是女性最常见恶性肿瘤乳腺癌的高危因素, 其组织病理学形态复杂多样, 主要可分为两大类, 即乳腺囊性增生(包括囊肿、盲管型腺病、导管上皮增生和大汗腺样化生 4 个亚型)与乳腺腺病(包括小叶增生、纤维腺病、硬化性腺病 3 个亚型)。该良性增生性疾病的主要致病原因是内分泌功能紊乱, 而引起性激素或其受体改变的因素繁杂, 因此乳腺增生症的危险因素较多。一项 Meta 分析显示, 月经紊乱、不规律饮食、初产年龄、怀孕次数、痛经、流产次数等均为我国女性乳腺增生症的危险因素^[11]。药物治疗仍是当前临床治疗乳腺增生症的重要手段, 其中西药治疗以丹那唑、三苯氧胺等性激素类药物和维生素 A、维生素 B1 片等维生素类药物及非甾体类抗炎、碘剂等非性激素类药物为主, 这类药物虽起效快但作用难于持续, 复发风险高, 且长期服用毒副作用较多且较大, 大大限制了其临床应用^[12]。随着现代医学与中医学的交流与互渗, 中医药在防治乳腺增生症方面的独特作用正逐步显现。

乳安片是临床防治乳腺增生症的常用中成药, 主要是由牡蛎、淫羊藿、鸡内金、黄芪、丹参、青

皮等 15 味药材经现代制药工艺精制而成, 能起到疏肝理气、活血化瘀、软坚散结的功效, 正切中乳腺增生症之中医病机要点。动物实验证实, 乳安片可通过降低乳腺增生大鼠血清 E₂、PRL 水平及增加血清 P、睾酮(T)水平, 来改善乳腺组织病理形态^[13]。小金丸作为温经活血剂, 其组方源自《外科证治全生集》中的古方小金丹, 主要是由 10 味药材(包括麝香、木鳖子、枫香脂、没药、当归等)经现代先进制药工艺精制而成的中药丸剂, 有活血散瘀、消肿止痛、化痰散结等功效^[14]。研究指出, 小金丸具有改善血液流变学、抗乳腺增生、提高免疫功能和抗炎镇痛等药理作用^[15]。马瑞等^[16]研究显示, 小金丸治疗乳腺增生的疗效较好, 且副反应较少, 安全性高。中医认为, 乳腺增生症的发生与肝郁气滞、痰凝血瘀密切相关。而乳安片侧重于理气活血、行气止痛, 主要针对肝郁气滞; 小金丸则偏向于活血化瘀、温经止痛, 主要针对痰凝血瘀; 因此二者联用的功效能与乳腺增生症的病因病机高度吻合。本研究显示, 治疗组采取小金丸联合乳安片治疗后, 总有效率达 93.75%, 较单用乳安片治疗的对照组的 79.17% 显著升高, 治疗后患者乳腺疼痛和肿块的改善效果较同期对照组也均更为显著, 且全部患者无明显副作用; 提示小金丸联合乳安片是治疗乳腺增生症的安全可行且有效的方案。

随着乳腺增生症患者乳腺肿块增生程度的加重,乳腺增生区新生血管也随之增多,血流信号变丰富,RI增大^[17]。乳腺是性激素作用的重要靶器官,因此现代医学认为,乳腺增生症的发生与内分泌功能紊乱(主要表现为体内E₂、PRL分泌过多,而P相对减少)有关。其中E₂等雌激素大量分泌会刺激乳腺主质和间质不同程度的过度增生,加之作为具有拮抗雌激素、抗增生作用的P分泌不足,引起复旧不全,从而导致乳腺增生的发生;此外PRL的过量分泌也会干扰乳腺组织的正常节律性变化,并可对下丘脑-垂体-性腺轴功能产生负性影响,致使内分泌功能紊乱进一步加重^[18]。同时乳腺增生症的发生发展与新生血管形成密切相关,新生血管能增加增生区血液供应,促进病灶组织生长。VEGF是体内诱导血管形成的重要促进因子,主要可通过刺激血管内皮细胞增殖与迁移的途径,来诱导内皮细胞形成血管,进而参与乳腺增生症的发病过程^[19]。本研究显示,治疗后治疗组对乳腺增生区血流信号分级、RI及血清E₂、PRL、P和VEGF水平的改善效果较对照组更显著,提示小金丸联合乳安片能进一步减少乳腺增生症患者增生区异常血流,纠正内分泌功能紊乱,控制病情进展。

综上所述,小金丸联合乳安片治疗乳腺增生症的整体疗效显著优于单用乳安片,能安全有效地减轻患者乳腺疼痛,软化并缩小乳腺肿块,减少病灶内部血供,改善内分泌功能,下调体内促血管生成因子表达,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] 孙峰. 乳腺增生病308例临床分析 [J]. 中国医药指南, 2011, 9(21): 111-112.
- [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] 国家药品监督管理局. 国家药品监督管理局国家中成药标准汇编中成药地方标准上升国家标准部分(外科妇科分册) [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 158-162.
- [4] 天海. 消肿散结良药—小金丸 [J]. 家庭中医药, 2015, 22(5): 34.
- [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] Adler D D, Carson P L, Rubin J M, et al. Doppler ultrasound color flow imaging in the study of breast cancer: Preliminary findings [J]. *Ultrasound Med Biol*, 1990, 16(6): 553-559.
- [9] 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.
- [10] 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.
- [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] 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.
- [13] 刘茂军, 冯玥, 申秀萍, 等. 乳安片对大鼠乳腺增生及调节激素水平研究 [J]. 天津中医药, 2013, 30(5): 308-311.
- [14] 曹波, 慈志敏, 许润春, 等. 基于抗血小板聚集效价的小金丸质量评价研究 [J]. 中草药, 2020, 51(5): 1251-1256.
- [15] 熊茜, 冯碧, 曹波, 等. 小金丸现代研究概况及关键问题分析 [J]. 中国中药杂志, 2018, 43(24): 4801-4807.
- [16] 马瑞, 张丹, 林从尧. 小金丸、逍遥丸及乳癖散结胶囊治疗乳腺增生的临床观察 [J]. 现代中西医结合杂志, 2015, 24(2): 140-142.
- [17] 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.
- [18] 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.
- [19] 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]