

乳癖散结颗粒联合托瑞米芬治疗乳腺增生症的临床研究

姜文娟¹, 彭国维¹, 熊小琴¹, 文春华¹, 周小文^{2*}, 张婷¹

1. 湖南中医药大学第一附属医院 乳腺科, 湖南 长沙 410021

2. 湘乡市中医医院 老年病科, 湖南 湘潭 411400

摘要: **目的** 探讨乳癖散结颗粒联合枸橼酸托瑞米芬片治疗乳腺增生症的临床疗效。**方法** 将湖南中医药大学第一附属医院在 2022 年 2 月—2024 年 5 月收治的 92 例乳腺增生症患者作为研究对象, 按随机数字表法将患者分为对照组和治疗组, 每组 46 例。对照组患者口服枸橼酸托瑞米芬片, 1 片/次, 1 次/d。治疗组在对照组基础上开水冲服乳癖散结颗粒, 1 袋/次, 3 次/d。两组患者持续治疗 45 d。比较两组患者的治疗效果、肿块大小、主观疼痛程度、血清指标。**结果** 治疗组的总有效率为 93.48%, 对照组的总有效率为 78.26%, 组间差异显著 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组的肿块显著缩小 ($P < 0.05$), 且治疗组缩小程度比对照组高 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者静息、按压 VAS 评分均显著减小 ($P < 0.05$); 治疗组的静息、按压 VAS 评分均小于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者的血清血管内皮生长因子 (VEGF)、转化生长因子- $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) 水平低于治疗前, 血清 B 细胞淋巴瘤因子 3 (Bcl-3) 水平高于治疗前 ($P < 0.05$); 治疗组的血清 VEGF、TGF- $\beta 1$ 水平低于对照组, 血清 Bcl-3 水平高于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 乳癖散结颗粒联合枸橼酸托瑞米芬片可提高乳腺增生症的疗效, 进一步缩小肿块大小, 减轻疼痛程度, 抑制异常组织生长。

关键词: 乳癖散结颗粒; 枸橼酸托瑞米芬片; 乳腺增生症; 肿块大小; 静息 VAS 评分; 按压 VAS 评分; 血管内皮生长因子; 转化生长因子- $\beta 1$; B 细胞淋巴瘤因子 3

中图分类号: R984

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2024)11-2919-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2024.11.030

Clinical study on Rupi Sanjie Granules combined with toremifene in treatment of breast hyperplasia

JIANG Wenjuan¹, PENG Guowei¹, XIONG Xiaoqin¹, WEN Chunhua¹, ZHOU Xiaowen², ZHANG Ting¹

1. Department of Breast Surgery, The First Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410021, China

2. Department of Geriatrics, Xiangxiang Hospital of Traditional Chinese Medicine, Xiangtan 411400, China

Abstract: Objective To explore the clinical efficacy of Rupi Sanjie Granules combined with Toremifene Citrate Tablets in treatment of breast hyperplasia. **Methods** 92 Patients with breast hyperplasia from The First Hospital of Hunan University of Chinese Medicine from February 2022 to May 2024 were selected, and were divided into control group and treatment group using a random number table method, with 46 patients in each group. Patients in the control group were *po* administered with Toremifene Citrate tablets, 1 tablets/time, once daily. On the basis of the control group, patients in the treatment group were took Rupi Sanjie Granules with boiled water, 1 bag/time, 3 times daily. Two groups of patients were continuously treated for 45 d. The treatment efficacy, tumor size, subjective pain level, and serum indicators between two groups of patients were compared. **Results** The total effective rate of patients in the treatment group was 93.48%, that of the control group was 78.26%, and the difference between the groups was significant ($P < 0.05$). After treatment, tumor sizes in both groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and the degree of tumor sizes reduction in the treatment group was higher than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the VAS scores of two groups of patients at rest and under pressure were significantly reduced ($P < 0.05$). The VAS scores at rest and under pressure in the treatment group were lower than those in the control group after treatment ($P < 0.05$). After treatment, the serum levels of vascular endothelial growth factor (VEGF) and transforming growth factor- $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) in both groups of patients were lower than these before treatment, but the serum level of B-

收稿日期: 2024-08-16

基金项目: 湖南省卫生健康委科研计划项目 (202203075671)

作者简介: 姜文娟 (1985—), 女, 护师, 本科, 研究方向为乳腺科疾病。E-mail: 493454554@qq.com

*通信作者: 周小文 (1987—), 女, 主管护师, 本科, 研究方向为老年疾病。E-mail: 394347767@qq.com

cell lymphoma factor 3 (Bcl-3) was higher than these before treatment ($P < 0.05$). The serum levels of VEGF and TGF- β 1 in the treatment group were lower than those in the control group, while the serum levels of Bcl-3 were higher than that in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** The combination of Rupi Sanjie Granules and Toremifene Citrate Tablets can improve the efficacy of breast hyperplasia, further reduce tumor size, alleviate pain, and inhibit abnormal tissue growth.

Key words: Rupi Sanjie Granules; Toremifene Citrate Tablets; breast hyperplasia; tumor size; VAS score at rest; VAS score under pressure; VEGF; TGF- β 1; Bcl-3

乳腺增生是一种良性非肿瘤乳腺疾病,常发生于育龄期妇女,具有一定癌变倾向,给患者的身心健康造成较大影响^[1]。临床治疗乳腺增生的常用药物包括三苯氧胺、黄体酮、溴隐亭、托瑞米芬、小金丸、桂枝茯苓丸等^[2]。托瑞米芬为新型抗雌激素药物,能抑制雌激素对乳腺增生腺体的刺激作用,减轻乳腺增生症状,缩小乳腺肿块大小^[3]。乳癖散结颗粒由赤芍、柴胡、延胡索等中药组成,能疏肝解郁、消肿散结、活血祛瘀、调经止痛,用于乳腺增生的治疗^[4]。本研究使用乳癖散结颗粒联合枸橼酸托瑞米芬片治疗乳腺增生症,取得了良好疗效。

1 资料与方法

1.1 临床资料

将湖南中医药大学第一附属医院在 2022 年 2 月—2024 年 5 月收治的 92 例乳腺增生症患者作为研究对象,其中年龄 29~51 岁,平均(36.11±4.72)岁;病程 1~3 年,平均(1.58±0.22)年;肿块直径 12~46 mm,平均(27.26±4.11)mm;单侧 42 例,双侧 50 例。本研究通过湖南中医药大学第一附属医院伦理委员会审查(编号 2021-1217-03)。

纳入标准:(1)满足乳腺增生症的临床诊断标准^[5],并经影像学检查确诊;(2)月经周期基本正常女性;(3)心肝肾功能正常;(4)患者签订知情同意书。

排除标准:(1)对乳癖散结颗粒、托瑞米芬过敏;(2)自身免疫系统、内分泌系统病变;(3)乳腺炎、乳腺纤维瘤等其他乳腺疾病;(4)主要器官严重疾病;(5)精神状态、认知、语言功能异常;(6)其他因素引起的乳腺疼痛;(7)乳腺既往手术史;(8)备孕、妊娠、哺乳女性。

1.2 药物

乳癖散结颗粒,规格 4 g/袋,陕西白鹿制药股份有限公司,批号 20220103、20230112、20240109。枸橼酸托瑞米芬片,规格 60 mg/片,Orion Corporation,批号 0201091、0211065、0309043、0401132。

1.3 分组与治疗方法

按随机数字表法将患者分为对照组和治疗组,

每组 46 例。对照组年龄 29~51 岁,平均(36.17±4.84)岁;病程 1~3 年,平均(1.62±0.19)年;肿块直径 12~45 mm,平均(27.08±4.19)mm;单侧 20 例,双侧 26 例。治疗组年龄 30~50 岁,平均(36.05±4.60)岁;病程 1~3 年,平均(1.54±0.25)年;肿块直径 13~46 mm,平均(27.44±4.03)mm;单侧 22 例,双侧 24 例。两组资料未见明显差异,存在可比性。

对照组患者口服枸橼酸托瑞米芬片,1 片/次,1 次/d。治疗组在对照组基础上开水冲服乳癖散结颗粒,1 袋/次,3 次/d。两组患者持续治疗 45 d。

1.4 临床疗效评价标准^[6]

治愈:乳房肿块、疼痛均消退;好转:肿块缩小,疼痛消失或降低;未愈:肿块、疼痛无变化。

总有效率=(治愈例数+好转例数)/总例数

1.5 观察指标

1.5.1 肿块大小 患者在治疗前后进行彩色多普勒超声检查。使用超声诊断仪检测患者的乳腺肿块的变化,记录肿块最长直径的变化,多发者为各个肿块最长直径的总和。

1.5.2 主观疼痛程度 使用视觉模拟评分法(VAS)评估患者在静息状态下乳腺的疼痛程度;由主治医师进行初诊检查,使用 VAS 评估患者在医师相同力度按压下的疼痛程度。VAS 评分 0~10 分,分值越小则疼痛程度越轻^[7]。

1.5.3 血清指标 在治疗前后采集患者血液标本,抗凝,以 3 000 r/min 离心 5 min 后,保留血清,置于贝克曼库尔特 UniCel DxI 800 型全自动化学发光免疫分析仪上采用放射免疫法测定血管内皮生长因子(VEGF)、转化生长因子- β 1(TGF- β 1)、B 细胞淋巴瘤因子 3(Bcl-3)水平,参考武汉菲越生物科技有限公司生产的试剂盒上标注方法。

1.6 不良反应观察

记录患者口干、恶心、便秘、潮热多汗、子宫出血、头晕的发生情况

1.7 统计学处理

数据采用 SPSS 26.0 分析数据,计量资料以

$\bar{x} \pm s$ 表示, 以独立 t 检验进行组间数据比较, 以配对 t 检验进行组内数据比较, 计数资料的比较行 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组治疗效果比较

由表 1 可知, 治疗组的总有效率为 93.48%, 对照组的总有效率为 78.26%, 组间差异显著 ($P < 0.05$)。

2.2 两组肿块大小比较

由表 2 可知, 治疗后, 两组患者的肿块显著缩小 ($P < 0.05$), 且治疗组缩小程度比对照组高 ($P < 0.05$)。

2.3 两组主观疼痛程度比较

由表 3 可知, 治疗后, 两组患者静息、按压 VAS 评分均显著减小 ($P < 0.05$); 治疗组的静息、按压 VAS 评分均小于对照组 ($P < 0.05$)。

表 1 两组患者总有效率比较

Table 1 Comparison on total effective rates between two groups of patients

组别	n/例	治愈/例	好转/例	未愈/例	总有效率/%
对照	46	12	24	10	78.26
治疗	46	15	28	3	93.48*

与对照组对比: * $P < 0.05$ 。

* $P < 0.05$ vs control group.

表 2 两组患者肿块大小的比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on tumor size between the two groups of patients ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	肿块最长直径/mm	
		治疗前	治疗后
对照	46	27.08 ± 4.19	15.30 ± 4.27*
治疗	46	27.44 ± 4.03	11.28 ± 3.09*▲

与本组治疗前对比: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后对比: ▲ $P < 0.05$

* $P < 0.05$ compared with this group before treatment; ▲ $P < 0.05$ compared with the control group after treatment.

表 3 两组患者在静息和按压下的主观疼痛程度比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on subjective pain levels of two groups of patients at rest and under pressure ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	静息 VAS 评分	按压 VAS 评分
对照	46	治疗前	4.19 ± 1.15	6.80 ± 2.14
		治疗后	3.20 ± 0.89*	4.57 ± 1.36*
治疗	46	治疗前	4.23 ± 1.08	6.96 ± 2.05
		治疗后	2.45 ± 0.72*▲	3.18 ± 1.03*▲

与本组治疗前对比: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后对比: ▲ $P < 0.05$

* $P < 0.05$ compared with this group before treatment; ▲ $P < 0.05$ compared with the control group after treatment.

2.4 两组血清指标比较

由表 4 可知, 治疗后, 两组患者的血清 VEGF、TGF- β 1 水平低于治疗前, 血清 Bcl-3 水平高于治疗前 ($P < 0.05$); 治疗组的血清 VEGF、TGF- β 1 水平低于对照组, 血清 Bcl-3 水平高于对照组 ($P < 0.05$)。

2.5 两组不良反应比较

由表 5 可知, 两组在治疗期间不良反应发生率无明显差异。

3 讨论

乳腺增生症的临床表现以乳胀、乳痛为主, 触诊可发现肿块、腺体、结节等。乳腺增生症的主要病理特征为乳腺结缔组织异常性增生和生长, 其发病与卵巢激素分泌有关, 过度的雌二醇分泌可持续性刺激乳腺组织, 造成组织过度增生^[8]。乳腺中含有大量的雌孕激素受体, 可与多种雌孕激素相结合, 刺激乳腺实质和末梢导管上皮不规则增生^[9]。

表 4 两组患者血清中 VEGF、TGF-β1、Bcl-3 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on serum levels of VEGF, TGF-β1, and Bcl-3 in two groups of patients ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	VEGF/(ng·L ⁻¹)	TGF-β1/(ng·L ⁻¹)	Bcl-3/(μg·L ⁻¹)
对照	46	治疗前	73.59±9.87	47.30±7.65	25.87±4.93
		治疗后	57.02±8.46*	40.12±5.52*	31.24±5.07*
治疗	46	治疗前	74.87±9.56	47.65±7.38	25.76±4.89
		治疗后	50.34±7.25*▲	35.09±4.80*▲	38.05±5.11*▲

与本组治疗前对比: *P<0.05; 与对照组治疗后对比: ▲P<0.05

*P<0.05 compared with this group before treatment; ▲P<0.05 compared with the control group after treatment.

表 5 两组患者出现不良反应的情况

Table 5 Adverse reactions in two groups of patients

组别	n/例	口干/例	恶心/例	便秘/例	潮热多汗/例	子宫出血/例	头晕/例	发生率/%
对照	46	1	2	1	1	1	1	15.22
治疗	46	1	1	1	1	1	0	10.87

托瑞米芬是一种非甾体抗雌激素药物,能与雌激素受体竞争性结合,抑制雌激素与其受体结合,以阻断雌激素对乳腺的刺激,减轻乳腺周期性疼痛和硬结等症状^[10]。中医将乳腺增生症归为“乳癖”的范畴,饮食不当、劳倦内伤、七情不悦等因素导致脏腑正气不足,阴阳失衡,经脉不通则痛;过食寒凉,损伤脾胃,内生水湿、痰浊,血脉阻滞,气滞血瘀,蕴结于乳房,发为乳癖^[11]。乳癖散结颗粒主要由柴胡、川芎、夏枯草、赤芍等组成,能疏肝解郁、凉血消肿、消积止痛、息风止痉、活血祛瘀、软坚散结,符合该病的病机^[12]。本研究结果显示,治疗组的总有效率比对照组高,且肿块大小、主观疼痛程度降低程度均比对照组高,结果表明乳癖散结颗粒联合托瑞米芬可提高乳腺增生的疗效,有效缩小肿块大小,减轻疼痛程度。

VEGF 可促进血管生长,加快乳腺增生症的病情,改变血管通透性,促进血管内皮细胞增生和迁移^[13]。TGF-β1 可与乳腺细胞上 I、II 型受体相结合,促进细胞增殖和生长,继而促进乳腺异常生长,加快肿块生长^[14]。Bcl-3 可促进乳腺增生症患者机体中异常生长组织细胞凋亡,阻止乳腺肿块增大^[15]。本研究结果显示,治疗后,治疗组的血清 VEGF、TGF-β1 水平比对照组小,血清 Bcl-3 水平比对照组大。结果提示,乳癖散结颗粒联合托瑞米芬有助于降低乳腺增生症患者的异常生长,降低新血管形成,促进异常细胞的凋亡,发挥抗乳腺增生作用。与李剑等^[16]研究结果相比,本研究从分子角度论证

了乳癖散结颗粒联合托瑞米芬发挥抗乳腺增生症的作用机制。本研究还显示,两组患者在治疗期间未见明显差异,结果提示乳癖散结颗粒联合托瑞米芬二者联用未增加不良反应风险。

综上所述,乳癖散结颗粒联合枸橼酸托瑞米芬片可提高乳腺增生症的疗效,进一步缩小肿块大小,减轻疼痛程度,抑制异常组织生长。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 夏仲元. 乳腺增生病诊治思路 [J]. 江苏中医药, 2007, 39(11): 2-3.
- [2] 张磊, 宋晓玲, 张明旭, 等. 治疗乳腺增生药物的剂型研究进展 [J]. 中国药师, 2020, 23(1): 142-147.
- [3] 张浩, 李伟汉, 刘平贤, 等. 平消胶囊联合托瑞米芬治疗乳腺增生病的临床研究 [J]. 现代肿瘤医学, 2006, 14(7): 831-832.
- [4] 万凤凤, 赵凯, 马晓娇, 等. 乳癖散结颗粒联合达那唑治疗乳腺增生老年妇女内分泌激素及体重指数的疗效分析 [J]. 现代生物医学进展, 2024, 24(6): 1145-1149.
- [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] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准 [M]. 南京: 南京大学出版社, 1994: 131-132.
- [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): 34.
- [8] 吴涛, 陈宪梅, 曲梦柔, 等. 乳腺增生发病机制及中药外用治疗研究现状 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2023,

- 25(9): 84-89.
- [9] 楼丽华, 娄海波, 赵虹, 等. 乳腺增生病辨证分型与性激素的相关性研究 [J]. 中医杂志, 2005, 46(11): 848-850.
- [10] 马士辉, 凌飞海, 黄志华, 等. 桂枝茯苓胶囊联合托瑞米芬治疗乳腺增生症 180 例疗效观察 [J]. 中国医师进修杂志, 2010, 33(36): 45-46.
- [11] 吴玢, 郭智涛. "轻可去实"法治疗乳腺增生性疾病的探讨 [J]. 环球中医药, 2021, 14(1): 100-102.
- [12] 任莉, 简瑜颖. 红金消结胶囊与乳癖散结颗粒联合治疗乳腺增生的临床效果 [J]. 中华养生保健, 2022, 40(13): 30-33.
- [13] 李泉. 性激素与 VEGF、bFGF 水平在乳腺增生病辨证分型中的意义 [J]. 国际检验医学杂志, 2013, 34(17): 2250-2251.
- [14] 王晓冰, 李春英, 庞恩桥, 等. TGF- β 1 及其 I、II 型受体在乳腺增生病及导管癌组织中的表达及意义 [J]. 癌症, 2002, 21(5): 552-552.
- [15] 王妍妍, 赵永新, 王建强, 等. 乳腺肿块患者血清和肿块组织中 B 细胞淋巴瘤因子 3 蛋白的表达及临床意义 [J]. 新乡医学院学报, 2021, 38(7): 649-652.
- [16] 李剑, 赵二保. 托瑞米芬联合乳癖散结胶囊治疗中重度乳腺增生疗效分析 [J]. 实用医技杂志, 2016, 23(2): 182-183.

[责任编辑 解学星]