

## 乳腺增生病药物治疗机制研究进展

童玉春<sup>1</sup>, 宋捷<sup>1,3</sup>, 江一鸣<sup>1,2</sup>, 项蓉蓉<sup>1,3</sup>, 任瑶<sup>1,3</sup>, 梁文波<sup>1\*</sup>

1. 大连大学 中山临床学院, 辽宁 大连 116011

2. 大连大学 新华临床学院, 辽宁 大连 116021

3. 大连大学 医学院, 辽宁 大连 116622

**摘要:** 乳腺增生病 (Hyperplastic disease of breast, HDB) 是我国育龄女性最常见的乳腺疾病, 且发病率呈逐年上升趋势。青春期至绝经期间均可发病, 且近年来发病年龄呈低龄化, 其恶变率随年龄增长而逐渐增加。HDB 与乳腺癌有共同的危险因素, 癌变危险性较正常人高, 尤其是乳腺不典型增生已被公认为乳腺癌的癌前病变, 所以 HDB 的危害不容小觑。现代医学、传统医学及二者结合治疗 HDB 的各种方案中, 药物治疗都起着至关重要的作用, 不同药物作用机制不同, 甚至有些药物作用机制尚不明确。综述目前治疗 HDB 的药物及其具体作用机制, 并探讨其优缺点, 为进一步探索研发出新的抗 HDB 药物提供较为全面及科学的参考。

**关键词:** 乳腺增生病; 病因病机; 传统中药; 西药治疗; 药物作用机制

**中图分类号:** R984 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376 (2019) 10-2106-05

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-6376.2019.10.037

## Advances in research on drug treatment mechanism of breast hyperplasia

TONG Yuchun<sup>1</sup>, SONG Jie<sup>1,3</sup>, JIANG Yiming<sup>1,2</sup>, XIANG Rongrong<sup>1,3</sup>, REN Yao<sup>1,3</sup>, LIANG Wenbo<sup>1</sup>

1. Zhongshan Clinical College, Dalian University, Dalian 116011, China

2. Xinhua Clinical College, Dalian University, Dalian 116021, China

3. School of Medicine, Dalian University, Dalian 116622, China

**Abstract:** Hyperplastic disease of breast (HDB) is the most common breast disease in women of childbearing age in China, and the incidence rate is increasing year by year. It can occur from puberty to menopause, and the age of onset is younger in recent years, and its malignant rate gradually increases with age. HDB and breast cancer have common risk factors, and the risk of cancer is higher than that of normal people. Especially breast atypical hyperplasia has been recognized as a precancerous lesion of breast cancer, so the harm of HDB should not be underestimated. Modern medicine, traditional medicine and the combination of the two in the treatment of HDB, drug treatment play a vital role, the mechanism of action of different drugs is different, and even some mechanisms of action of drugs are not clear. This article reviews the current treatment of HDB drugs and its specific mechanism of action, and explores its advantages and disadvantages, providing a more comprehensive and scientific reference for further exploration and development of new anti-HDB drugs.

**Key words:** mammary gland hyperplasia; etiology and pathogenesis; traditional Chinese medicine; western medicine treatment; mechanism of drug action

乳腺增生病(HDB)又称乳腺囊性增生病、乳腺囊肿等,是乳腺正常发育与退化过程失常的一种非肿瘤非炎症性乳腺良性疾病<sup>[1]</sup>,可发展为不典型增生,易增加患乳腺癌的风险。近年来,各种乳房疾病的发病率都呈现出显著的增长趋势,《2018年全球癌

症统计数据》显示乳腺癌为“女性头号杀手”,其发病率(24.2%)和死亡率(15%)在女性所患疾病中均为最高,除乳腺癌发病率增高外,乳腺良性疾病发病率也有所增长,其中HDB的发病率增长更为明显,已成为最常见的乳腺疾病。虽然传统医学与现

收稿日期: 2019-03-07

基金项目: 国家自然科学基金项目(81573664)

作者简介: 童玉春(1994—),女,在读硕士研究生,主要从事抗肿瘤中药基础方面研究。E-mail: 1063329572@qq.com

\*通信作者: 梁文波(1962—),男,博士,教授,主要从事中药抗肿瘤药理研究。E-mail: dllwb@126.com

代医学对HDB的认识和诊疗有所不同,但二者都认为乳腺增生是乳腺癌的一种癌前病变<sup>[2]</sup>。因此,应重视HDB的防治。

但因HDB的致病因素复杂而具体发病机制尚不明确,至今仍无治疗该病的理想药物。现代医学界普遍认为的发病机制主要是各种直接或间接因素引起机体内分泌失调,雌/孕激素(E/P)比例失衡,最终通过各种机制诱发HDB。治疗上仍以内分泌治疗为主的非手术治疗为主要措施,其关键在于通过各种途径抗E及调节E、P平衡达到治疗目的。传统医学界则认为HDB与情志不畅、肝气未得正常疏泄等所致气滞血瘀和冲任不调等经脉失调有关,属“乳癖症”<sup>[3]</sup>。其治疗原则基本共通,以疏肝解郁、调理冲任、活血散结、健脾化痰药物为主,但因缺乏大样本资料的支撑,尚无治疗本病的统一标准<sup>[4]</sup>。目前现代医学及传统医学均存在治疗HDB的药物,但作用机制各异甚或不清,现将目前公认的HDB治疗药物及其药用机制进行汇总,为进一步探索研发出针对性更强的HDB靶向药物提供参考。

## 1 现代医学治疗乳腺增生病的药物及其作用机制

### 1.1 三苯氧胺

即他莫昔芬(Tamoxifen, TAM),为三苯乙烯衍生物,其本身是一种前药,与雌激素受体(ER)的亲和力相对较低,但其于肝脏中的代谢物阿非莫昔芬(afimoxifene, 4-OHT)和内昔芬与ER的亲和力是TAM的30~100倍<sup>[5-6]</sup>。4-OHT是三苯乙基选择性雌激素受体拮抗剂(SERM),为TAM的主要活性代谢物,与ER竞争性结合后通过招募其他辅阻遏物与DNA结合产生一种核复合物以调节基因表达,使细胞停留在细胞周期的G<sub>0</sub>和G<sub>1</sub>阶段,减少DNA合成并抑制E效应;另可经此消耗ER,减少E在体内吸收,以调节E/P比例,抑制乳腺组织及周围纤维组织过度增生<sup>[7]</sup>。TAM可通过与胰岛素样生长因子-1(IGF-1)受体通路相互作用来抑制细胞增殖和细胞周期蛋白D1、E的表达,促进细胞凋亡;TAM作用于下丘脑垂体轴,可下调催乳素(PRL)的分泌以抑制乳腺进一步的发育;TAM还能降低血清E含量和低密度脂蛋白胆固醇<sup>[8]</sup>。因此,TAM不仅能用于HDB的治疗,还能预防乳腺非典型增生者发展为乳腺癌<sup>[9-10]</sup>。

### 1.2 托瑞米芬(Toremifene, TOR)

又称4-氯他莫西芬,为三苯氧胺的衍生物,是靶细胞胞质ER的竞争性配体,具有组织选择性的竞争和拮抗作用。TOR在骨中有E活性,子宫和肝

脏中有部分E活性,在乳房中表现抗E活性而发挥抗肿瘤和抗HDB作用<sup>[11]</sup>;能增加血液性激素结合球蛋白(SHBG)水平<sup>[12]</sup>,减少血清游离的性激素并抑制其功能;对绝经女性有抗促性腺激素(Gn)作用,并可使其IGF-1水平降低约20%<sup>[13]</sup>,下调IGF-1对细胞生长和增殖的促进作用及对细胞凋亡的抑制作用,从而发挥抗HDB作用。TOR与TAM大部分特性相同,且表现出更好的安全性。与TAM不同的是,TOR不是前药,也不依赖细胞色素P450 2D6(CYP2D6)代谢进行生物活化;因此,CYP2D6代谢不良者或正在服用CYP2D6抑制剂的患者选用TOR更可取<sup>[14]</sup>。在治疗乳房疼痛方面效果可能比TAM更好<sup>[15]</sup>。

### 1.3 丹那唑(Danazol)

别名达那唑、炔睾醇,是一种合成的雄甾酮类化合物,其药用机制有:(1)与性激素受体结合:与雄激素受体(AR)亲和力高,但效力仅约睾酮(T)的1/200;对PR的亲和力和功效相对较低,但其主要代谢物之一炔孕酮为一种弱孕酮,可能会增加Danazol在体内的P活性;与ER的亲和力被认为最低。(2)占据SHBG和皮质类固醇结合蛋白,上调与血浆蛋白结合的T、E<sub>2</sub>、P和皮质醇的比例,服用Danazol的女性体内游离T增加了两倍,可间接介导该药的部分雄激素作用。(3)通过抑制类固醇合成酶来抑制性激素生成,从而降低血浆E<sub>2</sub>水平。(4)通过其微弱的P和雄激素活性激活垂体中的PR和AR,抑制Gn的分泌,并于卵巢抑制其合成E<sub>2</sub>,进而降低血清E<sub>2</sub>水平,减少其对乳腺的作用。(5)通过抑制ER的表达来降低靶细胞对E的敏感性<sup>[16-19]</sup>。该药在治疗HDB过程中可致多毛、肝酶升高等副作用,不宜长期使用;有血栓栓塞性疾病的患者禁用。

### 1.4 溴隐亭(bromocriptine, BRC)

BRC是一种天然麦角生物碱麦角隐亭的半合成衍生物,作为一种特异性多巴胺受体(DA<sub>2R</sub>)激动剂,主要与D<sub>2</sub>类受体结合,功能与下丘脑分泌的PRL抑制因子相似,可透过血脑屏障直接作用于腺垂体中的PRL分泌细胞,与其DA<sub>2R</sub>结合发挥类多巴胺作用,抑制其分泌PRL,并促进PRL的降解,降低血中PRL水平,抑制乳腺的生长发育及分泌;另可下调PRL对促卵泡成熟激素的拮抗作用,促进恢复卵巢功能,调整激素平衡;还能恢复乳腺对激素受体的控制<sup>[20]</sup>。BRC和左旋多巴及多巴胺不同,后两者除激动DA<sub>2R</sub>外,还能激动肾上腺素能 $\alpha$ 及 $\beta$ 受体,而BRC只作用于DA<sub>2R</sub>,对 $\alpha$ 及 $\beta$ 受体则均无作

用。在治疗HDB时,若丹那唑无效者,可选用此药。但其不良反应较常见,正在服用降压药或利尿药者应慎用。

### 1.5 碘化钾溶液(KI)

长期低剂量使用KI能降低血清E2水平,升高P和黄体生成素(LH),从而调节HDB大鼠E2、P平衡。这可能与KI刺激垂体前叶分泌LH,促使卵巢滤泡黄体素化以降低E2水平有关<sup>[21]</sup>。长期使用KI可通过促进甲状腺素(T4)合成,血清T4增多经负反馈调节减少TRH和TSH的分泌,而前者可促进PRL的释放,由此可用于抗HDB。

### 1.6 Pasireotide

Pasireotide是一种生长抑素类似物(somatostatin analogues, SSA),与其他SSA相比,可作用于5种生长抑素亚型受体中的4种。Pasireotide可抑制GH诱导的IGF-I对乳腺的作用,进而抑制细胞增殖及E2对乳腺的作用并刺激细胞凋亡,也可通过抑制垂体GH减少肝脏IGF-I的生成达上述效果<sup>[22]</sup>。Pasireotide理论上可抑制或预防GH和E2诱导的HDB,即使不作首选,抑制IGF-I的观念可作为HDB与乳腺癌预防的另一重要方法<sup>[23]</sup>,但要将其推广至HDB的防治需行进一步的安全性研究。

### 1.7 激素类药物

**1.7.1 甲基睾丸素、丙酸睾丸酮** 作为雄激素制剂,通过负反馈调节下调Gn的分泌,从而调节卵巢分泌功能,使E2、P水平趋于平衡,达到治疗效果。

**1.7.2 安宫黄体酮** 该药防治HDB的机制,一是直接抑制E2对乳腺的作用;二是通过下调腺垂体分泌Gn降低卵巢E2的分泌。

**1.7.3 甲状腺素片** 甲状腺分泌的T4可促使卵巢滤泡黄体素化,降低E2水平,抑制E2对乳腺的作用。甲状腺功能失调可能诱发HDB,因此可给予甲状腺素片经反馈调节下丘脑-垂体-甲状腺轴间接调节E/P比例,但该药属激素类,不宜长期大量使用。

### 1.8 维生素类

维生素A(Vit-A)、维生素B6(Vit-B6)、维生素E(Vit-E),能护肝,改善肝功,可促进肝脏灭活E以调节激素平衡;此外,能够改善自主神经功能<sup>[24]</sup>。Vit-A可促进过氧雄烯酮和孕烯酮活化为有抗E作用的雄烯酮及孕酮。Vit-E与TAM协同作用可诱导腺垂体分泌Gn以调节性腺功能;通过抑制组织纤维化减缓细胞出现营养不良及退行性变以保护乳腺管;通过维持胆碱酯酶活性间接发挥镇静作用,有助于提升患者痛阈,减轻疼痛感<sup>[25]</sup>。

### 1.9 其他

**1.9.1 利尿药** HDB患者出现乳房疼痛可能与乳房组织的充血水肿有关,因此短期使用利尿药有助于缓解症状,可短期选用安体舒通和氢氯噻嗪。

**1.9.2 乳酪乳酸杆菌(LC 9018)** LC 9018是人体存在的益生菌,可通过肽聚糖与病变细胞结合将其致死,还可诱导经淋巴因子激活的杀伤细胞杀死异常细胞<sup>[26]</sup>,对HDB有一定治疗效果。

**1.9.3 抗病毒药物** 用PCR法检测HDB患者手术标本中5种病毒(人乳头瘤病毒、巨细胞病毒、疱疹病毒、EB病毒、腺病毒)的DNA总阳性率为86.9%,经抗病毒药物封闭注射治疗效果较好,痊愈率达92.5%<sup>[27]</sup>。

## 2 传统中药治疗乳腺增生病对患者机体的影响

### 2.1 对激素水平的影响

复方鹿角乳痛宁可使中、高剂量组HDB大鼠血清E2水平显著降低,P水平显著升高<sup>[28]</sup>。相关实验显示桂枝茯苓胶囊可使HDB大鼠血清E2水平显著下降并升高P水平;从荔枝核中提取的皂苷可通过调节HDB大鼠体内E2信号的传导通路降低血清E2水平,升高P水平,达到抗HDB的效果。

### 2.2 对受体及相关基因表达的影响

乳腺组织中的激素发挥作用是通过结合并激活相应受体而引发一系列的反应,因此可通过干预激素受体及相关基因的表达和功能达到抗HDB的目的。如用免疫组化法检测经乳络通胶囊干预的HDB大鼠的乳腺组织,中、高剂量组HDB大鼠乳腺组织中ER、PR阳性表达显著降低,乳腺小叶增生情况受到明显抑制<sup>[29]</sup>。乳康口服液可明显降低HDB大鼠乳腺组织中的ER、PR水平,并抑制下丘脑及垂体促性腺激素释放激素受体表达,下调与乳腺癌发生相关的标志物P53、Oct4及端粒酶的表达,经此可预防HDB发展为乳腺癌<sup>[30]</sup>。

### 2.3 对免疫功能的影响

任何疾病都可能与机体免疫功能异常有关,主要表现在免疫细胞、免疫分子及其质、量和功能等方面的异常。抗乳增片高剂量组HDB大鼠外周血的CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>及CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>比值较模型组均明显升高,抗乳增片给药组大鼠较模型组大鼠的血清TNF- $\alpha$ 明显降低,而IL-2显著升高,可见该药能通过改善机体免疫功能增强其抗HDB作用<sup>[31]</sup>。相关实验证明夏枯草口服液、乳结安胶囊可通过升高HDB大鼠外周血中CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>水平及CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>比值改善患者免疫功能,以促进HDB的治疗。



## 2.4 对血流动力学的影响

传统医学将HDB归为“乳癖”或“乳核”，认为其主要与肝郁气滞、乳络受阻、痰瘀凝结、情志不畅等有关。情志不畅，气滞不舒，可至气血流转失常，乳络不通，气滞血瘀结痰为核，引发此病。用全自动血流变仪测定HDB大鼠的红细胞压积、血浆黏度等指标，结果均高于正常大鼠，实验证明当归芍药散加味可通过调理肝脾、散结化瘀改善HDB大鼠血液的高凝状态及乳房组织的局部微循环，减轻HDB大鼠的乳腺增生程度以达治疗目的<sup>[32]</sup>。

## 2.5 对细胞凋亡过程的影响

HDB的具体病因病机虽尚未明确，但其本质表现是乳腺细胞增殖与凋亡失衡，即增殖过度或凋亡减少。因此在治疗时，可通过抑制增殖或促进乳腺细胞凋亡达到治疗目的。用当归芍药散加味干预HDB大鼠后，通过TUNEL法和PCR方法分别检测HDB大鼠乳腺上皮细胞凋亡情况及乳腺组织中P53基因的表达情况，综合分析后发现，该药可下调乳腺上皮细胞P53基因的表达，促进凋亡，从而抗HDB并预防其发展为乳腺癌<sup>[33]</sup>。

## 2.6 对机体抗氧化能力的影响

自由基数量增加、活性增强及脂质过氧化作用增强也可引起HDB，机体抗氧化能力的重要指标超氧化物歧化酶(SOD)和谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)水平在HDB患者中普遍低于正常人，而丙二醛(MDA)较高。蒙药乳康-I(M-I)号可使HDB大鼠血清及乳腺组织中的SOD、GSH-Px水平显著升高，MDA水平明显下降，M-I号治疗HDB可能与其调节机体抗氧化能力也有关<sup>[34]</sup>。止痛消结丸干预HDB大鼠后，中、高剂量组大鼠血清SOD水平较模型组大鼠明显升高<sup>[35]</sup>。

## 2.7 对微量元素的影响

研究发现HDB大鼠乳腺及肝脏中微量元素的含量及分布出现明显改变，其中锌(Zn)、硒(Se)均显著减少，铜(Cu)、铁(Fe)均明显增多。作为SOD等生物酶活性中心的Cu、Zn涉及机体几乎所有的细胞代谢，体内Zn水平降低可削弱免疫反应致机体免疫力下降<sup>[36]</sup>。研究发现乳康平胶囊能调节HDB大鼠乳腺和肝脏中的Cu、Zn、Fe、Se、锰(Mn)含量，维护机体免疫功能及细胞代谢，辅助治疗HDB<sup>[37]</sup>。

## 2.8 其他

**2.8.1 抗炎镇痛** HDB可致不同程度的疼痛，在治疗HDB时应注意去炎止痛的重要性。抗HDB药物青香乳康颗粒能不同程度地抑制小鼠棉球肉芽肿

和耳肿胀达到抗炎目的，且能使小鼠对热和化学刺激发挥一定镇痛作用<sup>[38]</sup>。

**2.8.2 抗新血管生成** HDB患者的乳腺过度增生靠不断生成新血管增加血供，通过减少新血管生成或阻断增生组织的血供亦可有效治疗HDB。血管内皮生长因子(VEGF)与碱性成纤维细胞生成因子(bFGF)常用做新血管生成研究的重要指标。解毒胶囊能通过下调HDB大鼠乳腺组织中VEGF与bFGF的表达，抑制新血管生成，从而抗HDB<sup>[39]</sup>。

现有的抗HDB传统中药及其制剂虽有一定疗效，但仍存在一些不可忽视的问题。首先，其具体作用机制尚不明确，虽然目前对中药的研究有所进展，但大多仅限于所研究中药复方中的几种成分，且尚不够深入；其次，其疗效不够完整，大多抗HDB中药为经验用方，缺乏大样本的临床研究数据支撑；再者，其安全性欠可靠，尽管报道出的不良反应较少，如恶心呕吐、白带异常等<sup>[40]</sup>，但仍不可忽视，尚需进一步研究证明，且其使用尚无统一规范<sup>[41]</sup>。

## 3 讨论

综上，HDB的病因病机尚不明确，且无理想治疗药物。现代医学与传统医学对HDB的认识略有差异，有待进一步接轨。现代医学仅对出现明确病理改变的HDB患者进行干预，且仍以内分泌治疗为主。传统中药治疗HDB主要通过调节激素及其受体和相关基因水平、调节免疫功能、改善血流动力学、抗氧化、抗新血管生成、诱导细胞凋亡等方式达到治疗目的。与现代医学药物相比，其疗效相对稳定，不良反应较少。虽然传统医学与现代医学的药物可通过一定的作用机制达到抗HDB目的，但其疗效并不十分理想，要探索研发出疗效更理想作用机制更明确的抗HDB新药物尚需进一步深入研究。

## 参考文献

- [1] 郭真, 卢崇亮. 乳腺增生症及其内分泌治疗[J]. 现代中西医结合杂志, 2009, 18(5): 579-581.
- [2] 宋潇逸, 邵华. 中西医对治疗乳腺增生症的研究进展[J]. 当代医药论丛, 2018, 16(9): 136-137.
- [3] 朱兆芳. 两种药物联合治疗乳腺增生症的体会[J]. 中国社区医师(医学专业), 2013, 15(5): 140-141.
- [4] 赖春花, 邱天健, 姚毅, 等. 乳腺增生病的药物治疗进展[J]. 江西中医药, 2011, 42(5): 79-80.
- [5] Desta Z, Ward B A, Soukhova N V, et al. Comprehensive evaluation of tamoxifen sequential biotransformation by the human cytochrome P450 system *in vitro*: prominent roles for CYP3A and CYP2D6[J]. J Pharmacol Exp Ther, 2004, 310(3): 1062-1075.

- [6] Ahmad A, Shahabuddin S, Sheikh S, et al. Endoxifen, a new cornerstone of breast cancer therapy: demonstration of safety, tolerability, and systemic bioavailability in healthy human subjects [J]. Clin Pharmacol Ther, 2010, 88(6): 814-817.
- [7] 张惠, 任密生, 赵海军, 等. 曼月乐避孕环在三苯氧胺治疗乳腺增生过程中的辅助作用 [J]. 河北医科大学学报, 2012, 33(9): 1075-1076.
- [8] Christov K, Ikui A, Shilkaitis A, et al. Cell proliferation, apoptosis, and expression of cyclin D1 and cyclin E as potential biomarkers in tamoxifen-treated mammary tumors [J]. Breast Cancer Res Treat, 2003, 77(3): 253-264.
- [9] 何建军, 彭运连, 许达聪, 等. 三苯氧胺治疗乳腺增生症的临床研究 [J]. 中国普通外科杂志, 2000, 9(2): 163-165.
- [10] 周英. 三苯氧胺配合乳康片治疗乳腺增生症临床分析 [J]. 实用中西医结合临床, 2003, 3(3): 32-33.
- [11] Parker L M. Managing breast cancer risk [J]. Cancer, 2004, 101(10): 2363-2364.
- [12] Ellmén J, Hakulinen P, Partanen A, et al. Estrogenic effects of toremifene and tamoxifen in postmenopausal breast cancer patients [J]. Breast Cancer Res Treat, 2003, 82(2): 103-111.
- [13] Roelfsema F, Yang R J, Takahashi P Y, et al. Effects of toremifene, a selective estrogen receptor modulator, on spontaneous and stimulated GH secretion, IGF-I, and IGF-binding proteins in healthy elderly subjects [J]. J Endocr Soc, 2018, 2(2): 154-165.
- [14] Georg F. Weber. Molecular Therapies of Cancer [M]. 2015.
- [15] John H. Donohue. The Breast: Comprehensive Management of Benign and Malignant Diseases [J]. Annals of Surgery, 1992, 162(1): 37-38.
- [16] Albert Altchek. Diagnosis and Management of Ovarian Disorders [M]. Elsevier, 2003.
- [17] Tzingounis V A, Cardamakis E. Modern approach to endometriosis [J]. Ann NY Acad Sci, 1997, 816(1 Adolescent Gy): 320-330.
- [18] Dmowski WP. Danazol. A synthetic steroid with diverse biologic effects [J]. J Reprod Med, 1990, 35(1 Suppl): 74-75.
- [19] Ronald T. Burkman. TeLinde's Operative Gynecology [M]. 2012.
- [20] 田文. 溴隐亭治疗乳腺增生症的临床研究 [J]. 新医学, 1989, 20(7): 361.
- [21] 现代乳腺肿瘤学(第2版) [J]. 中华肿瘤防治杂志, 2007, 14(1): 1.
- [22] Murray R D, Kim K, Ren S G, et al. Central and peripheral actions of somatostatin on the growth hormone - IGF-I axis [J]. J Clin Invest, 2004, 114(3): 349-356.
- [23] Kleinberg D L, Ameri P, Singh B. Pasireotide, an IGF-I action inhibitor, prevents growth hormone and estradiol-induced mammary hyperplasia [J]. Pituitary, 2011, 14(1): 44-52.
- [24] 宋爱莉. 乳腺增生治疗新进展 [C]//第十一届全国中医及中西医结合乳腺病学术会议论文集. 广西桂林, 2009: 198-203.
- [25] 朱昭远. 三苯氧胺、维生素E联合治疗乳腺囊性增生症868例观察 [J]. 江苏临床医学杂志, 2002, 6(2): 142-144.
- [26] 钱庭元, 曲昭煜. 乳酪乳酸杆菌注射液治疗家兔乳腺增生症的疗效观察 [J]. 中国医院药学杂志, 2004, 24(9): 555-556.
- [27] 杨碎胜. 应用抗病毒药物治疗乳腺增生病 [J]. 中国肿瘤, 1999, 8(9): 424.
- [28] 胡彦武, 任立群, RITA, 等. 复方鹿角乳痛宁胶囊抗乳腺增生和镇痛的作用 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(20): 122-126.
- [29] 王灿, 苗明三. 乳络通胶囊对大鼠乳腺增生模型的影响 [J]. 中药药理与临床, 2014, 30(2): 128-131.
- [30] 吴晓燕, 瞿发林, 许立. 乳康口服液对乳腺增生大鼠作用机制研究 [J]. 中国药师, 2016, 19(4): 647-651.
- [31] 周会, 汪天明, 王靓, 等. 抗乳增片对乳腺增生症大鼠T细胞亚群及免疫分子的影响 [J]. 中成药, 2013, 35(9): 2001-2003.
- [32] 朱娜贞. 调理肝脾法辨治杂病的理论与实验研究--当归芍药散加味对乳腺增生模型大鼠乳腺上皮细胞凋亡、P53基因表达的影响 [D]. 福州: 福建中医药大学, 2016.
- [33] 王苹, 张婷婷, 杨娜. 当归芍药散加味对乳腺增生大鼠血液流变学及乳腺组织形态学的影响 [J]. 福建中医药, 2014, 45(2): 52-54, 58.
- [34] 王忠超, 李敏, 张彬, 等. 蒙药乳腺-I号对乳腺增生大鼠抗氧化能力、乳腺组织雌激素受体和孕激素受体表达的影响 [J]. 吉林大学学报: 医学版, 2012, 38(6): 1052-1057, 1036.
- [35] 胡春玲. 止痛消结丸对乳腺增生模型动物SOD和LH的作用研究 [D]. 西安: 陕西中医药大学, 2011.
- [36] 牛玉峰, 李挥, 李春香, 等. SD大鼠乳腺增生模型组织器官中微量元素变化的研究 [J]. 微量元素与健康研究, 2007, 24(6): 1-2.
- [37] 李春香, 王亮, 赵立峰, 等. 乳康平对肝郁型乳腺增生病大鼠乳腺中5种微量元素含量的影响 [J]. 时珍国医国药, 2010, 21(9): 2231-2232.
- [38] 丁晓玲. 青香乳康颗粒治疗乳腺增生病的主要药效学及机制研究 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2010.
- [39] 谷丽艳, 解静茹, 刘齐, 等. 解毒胶囊对乳腺增生大鼠VEGF和bFGF表达的影响 [J]. 中华中医药学刊, 2016, 34(7): 1559-1562.
- [40] 林霜. 浅谈中药治疗乳腺增生症的临床研究 [J]. 内蒙古中医药, 2017, 36(18): 95.
- [41] 陈奎铭, 王小平, 袁媛, 等. 乳腺增生中成药应用现状 [J]. 现代中西医结合杂志, 2016, 25(26): 2961-2964.