

不同剂量小金胶囊治疗甲状腺结节 与乳腺增生病临床疗效研究

肖 飞¹ 丁全如¹ 裴学军¹ 方 洋¹ 张学斌² 赵 刚¹

(1 健民药业集团药物研究院,武汉,430052; 2 中国中药协会中药药物经济学专业委员会,北京,100101)

摘要 目的:比较分析不同剂量的小金胶囊(0.35 g/粒)治疗甲状腺结节与乳腺增生病的疗效。方法:采用前瞻性研究设计,选取2014年5月至2016年8月全国各地三级乙等以上医院15家,从统一约定的同一时点开始,采用小金胶囊(0.35 g/粒)治疗的全部符合入排标准的病例竞争性纳入,计划纳入甲状腺结节病例300例,进行为期6个月的随访调查,以中医证候改善和结节缩小为主要疗效指标;计划纳入乳腺增生病例500例,进行为期3个月的随访调查,以乳房疼痛疗效、增生体积缩小疗效为主要疗效指标。结果:共纳入病例851例,其中甲状腺结节353例,乳腺增生498例。甲状腺结节患者根据重要变量性别、年龄和吸烟量等因素分为3个分层,乳腺增生病患者根据重要变量年龄和生育次数因素分为4个分层。甲状腺结节患者中,小金胶囊用量为5~6粒/次可取得100%有效率,4粒/次为88%以上有效率;乳腺增生病患者中,小金胶囊用量5~6粒/次可取得100%疼痛症状有效率,4粒/次为85%以上有效率。结论:小金胶囊(0.35 g/粒)不论用于甲状腺结节还是乳腺增生病的治疗,服用量采用4粒/次可取得较好疗效,且相对较为经济,在该用量基础上进一步增加每次服用量可适当增加疗效,且未见不良反应发生。

关键词 小金胶囊;甲状腺结节;乳腺增生病;剂量;疗效

Clinical Efficacy of Different Dosages of Xiaojin Capsule in the Treatment of Thyroid Nodule and Breast Hyperplasia

Xiao Fei¹, Ding Quanru¹, Pei Xuejun¹, Fang Yang¹, Zhang Xuebin², Zhao Gang¹

(1 Academy of Drug Research, Jianmin Pharmaceutical Group Co., Ltd, Wuhan 430052, China; 2 Specialty Committee of Chinese Medicine Economics, China Association of Traditional Chinese Medicine (TCM), Beijing 100101, China)

Abstract Objective: To compare the clinical efficacy of different dosages of Xiaojin Capsule (0.35 g/capsule) in the treatment of thyroid nodule and breast hyperplasia. **Methods:** This study was designed using the prospective study. All cases that conformed to the inclusion and exclusion standard were competitively included from the same agreed time. The 300 thyroid nodule cases (six-month follow-up, main indicators were TCM symptom improvement and nodule narrowing) and 500 breast hyperplasia cases (three-month follow-up, main indicators were breast pain relief and hyperplasia shrinking) from 15 hospitals of grade B class 3 and over from May 2014 to August 2016 were selected to join the investigation. **Results:** A total of 353 thyroid nodule cases and a total of 498 breast hyperplasia cases completed the study. The thyroid nodule cases were divided into three layers based on gender, age, and smoking amount factors. The breast hyperplasia cases were divided into four layers based on age and fertility number factors. In thyroid nodule cases, dosage of 5-6 capsules per time achieved 100% efficient, and dosage of 4 capsules per time achieved >88% efficient. In breast hyperplasia cases, dosage of 5-6 capsules per time achieved 100% pain symptom efficient, and dosage of 4 capsules per time achieved >85% efficient. **Conclusion:** Dosage of 4 capsules per time of Xiaojin Capsule may obtain good curative effect and is relatively economic for both thyroid nodule and breast hyperplasia treatment. Furthermore, dosage increase may appropriately increase the curative effect with no adverse drug reaction.

Key Words Xiaojin Capsule; Thyroid nodule; Breast hyperplasia; Dosage; Curative effect

中图分类号:R265 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2018.10.022

众所周知,药物应用剂量与所取得的临床疗效密切相关。有些药物的疗效在一定范围内随着剂量的增加而增强^[1-2],当然,并非药物剂量越大所取得疗效越好,不同剂量阿司匹林所取得的防治疗效已有大量文献予以论证^[3-4],甚至有的药物随着剂量的

增加,其不良反应则随之显现^[5-6];而有些药物剂量增加在取得更优疗效的同时不良反应却未增加^[7-8]。因此,明确药物用法用量对于临床合理用药、安全用药具有重要的意义。

小金胶囊(0.35 g/粒)是在经典名方小金丹的

基础上结合现代制剂技术而开发的中药品种,广泛用于治疗瘰癧(甲状腺结节)、乳癖(乳腺增生病)、瘰癧、乳岩、多发性脓肿等。因该品种说明书中标注的用法用量较为宽泛(3~7 粒/次,2 次/d),临床实际每次从 1~7 粒均有应用,对于不同疾病所采用的用法用量亦不相同。故本研究将针对甲状腺结节及乳腺增生患者,采用前瞻性真实世界研究方法,搜集并分析小金胶囊不同剂量之间的疗效差异,为临床用量提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2014 年 5 月至 2016 年 8 月全国各地三级乙等以上医院 15 家参与本研究,包括中山大学附属第一医院、中山大学附属肿瘤医院、山东省中医院、湖北省中医院、上海市中医院、武汉市中医院、华北石油管理局总医院、北京华信医院等 8 家三级甲等医院。研究共纳入患者 851 例,其中甲状腺结节患者 353 例,乳腺增生病患者 498 例。

由于该项研究与另一对照药同时开展,且患者基线指标存在实验组对照度不均衡的情况,故通过寻找特征变量,对患者进行了分层分析。其中,甲状腺结节患者根据性别、年龄和吸烟量因素等重要变量分为 3 个分层。见表 1。乳腺增生病患者根据年龄和生育次数因素等重要变量分为 4 个分层。见表 2。

表 1 353 例甲状腺结节患者研究分层情况

分层	性别	年龄(岁)	吸烟量(支/d)	人数(例)
分层 1	女	18~47	0	139
分层 2	女	47~65	≤5	157
分层 3	男	21~65	>5	57

表 2 498 例乳腺增生病患者研究分层情况

分层	年龄(岁)	生育次数(次)	例数(例)
分层 1	≤30	0	78
分层 2	≤30	≥1	80
分层 3	>30	≤1(0~1)	266
分层 4	>30	>1	74

1.2 纳入标准

1.2.1 甲状腺结节 1)符合《中国甲状腺疾病诊治指南》中甲状腺结节的诊断标准;2)甲状腺功能正常;3)年龄 18~75 岁。

1.2.2 乳腺增生病 1)符合中华中医外科学会乳腺病专业委员会第八次会议通过的“乳腺增生病诊断标准”;2)年龄 18~65 岁女性;3)服用观察药品

时间不少于 1 个月经周期。

1.3 排除标准

1.3.1 甲状腺结节 1)怀疑甲状腺癌,需做针吸涂片细胞学检查者;2)正在或曾经接受 TSH 抑制治疗者;3)男性甲状腺结节中有分化性甲状腺癌、双侧髓样甲状腺癌家族史者;4)正在或曾经接受指服用治疗甲状腺结节或乳腺增生的中成药、传统中药或保健食品者。

1.3.2 乳腺增生病 1)外生理性乳痛及妊娠期、哺乳期药物引起的乳腺异常;2)疑恶性病变者,或经钼靶 X 线、活检、病理检查除外恶性肿瘤;3)月经不调以月经周期不确定为表现者;4)治疗时间有 1 个月经周期,但是没有严格按照说明书用药者。

1.4 研究方法 采用流行病学前瞻性真实世界研究方法,从研究前统一约定的同一时点开始,在样本医院中,研究者选择小金胶囊治疗且符合入排标准的甲状腺结节或乳腺增生病患者,以周为单位竞争性入组,每周末统计并通知各医院截至当时的纳入情况。计划共纳入甲状腺结节病例 300 例(进行 6 个月的随访调查),乳腺增生病例 500 例(进行 3 个月的随访调查)。所有患者均使用小金胶囊(健民药业集团股份有限公司,国药准字 Z10970132)治疗,详细记录用法用量。调查从纳入开始,采用调查表的方式,收集患者每次服用药物粒数及最终获得的疗效数据。

1.5 疗效判定标准

1.5.1 甲状腺结节 主要考察 2 个疗效指标:1)中医证候疗效:有效:中医临床症状、体征均有好转,积分减少≥30%;无效:中医临床症状、体征无明显改善或加重,积分减少<30%;其中,积分减少=(治疗前总积分-治疗后总积分)/治疗前总积分×100%;2)结节缩小疗效:有效:结节体积缩小≥30%;无效:结节体积缩小<30%。

1.5.2 乳腺增生病 主要考察 2 个疗效指标:1)乳房疼痛症状(根据触压痛、自发痛情况分为 4 级);2)增生体积缩小疗效(根据增生肿块最大直径分为 3 级)。2 种疗效指标判定标准均为:有效:改善率≥30%;无效:改善率<30%。

1.6 统计学方法 采用 SAS 9.3 统计学软件进行数据分析。分类指标的描述使用例数和百分数进行统计描述。资料符合正态分布,采用参数检验;资料不符合正态分布且经数据转换仍不符合参数检验要求者,采用非参数检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 小金胶囊不同用量病例数分析 353 例甲状腺结节患者,每次不同服用量大部分集中于 3 粒/次和 4 粒/次,其次为 2 粒/次和 6 粒/次。见表 3。498 例乳腺增生病的病例数患者,每次不同服用量病例数大部分集中于 3 粒/次和 4 粒/次。见表 4。

表 3 甲状腺结节患者各分层小金胶囊不同服用量病例数(例)

分层	每次服用量							总计
	1 粒	2 粒	3 粒	4 粒	5 粒	6 粒	7 粒	
分层 1	4	14	99	19	0	3	0	139
分层 2	2	13	92	32	4	14	0	157
分层 3	1	7	38	8	1	1	1	57

表 4 乳腺增生病患者各分层小金胶囊不同服用量病例数(例)

分层	每次服用量							总计
	1 粒	2 粒	3 粒	4 粒	5 粒	6 粒	7 粒	
分层 1	0	0	41	30	4	2	1	78
分层 2	0	0	38	30	5	4	3	80
分层 3	0	1	129	61	25	22	28	266
分层 4	0	0	49	14	8	2	1	74

2.2 不同分层不同剂量小金胶囊治疗甲状腺结节临床疗效

2.2.1 中医证候疗效 甲状腺结节患者,分层 1 和分层 2 不同剂量小金胶囊中医证候疗效比较,差异有统计学意义($P < 0.01$),其中,分层 1 用量为 6 粒/次时有效率为 100%,其次为 4 粒/次,有效率

94.7%;分层 2 用量为 5 粒/次、6 粒/次时有效率均为 100%,其次为 4 粒/次,有效率 90.3%;分层 3 用量为 5 粒/次、6 粒/次时有效率均为 100%,其次为 4 粒/次,有效率 88.9%。分析结果同时显示,多数甲状腺结节病例应用小金胶囊 3 粒/次和 4 粒/次治疗。见表 5。

2.2.2 结节缩小疗效 甲状腺结节患者,分层 1 不同剂量小金胶囊结节缩小疗效差异有统计学意义($P < 0.01$),用量为 6 粒/次时有效率 66.7%,4 粒/次有效率 61.1%。分层 2 和分层 3 不同剂量药物结节缩小疗效之间差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 6。从绝对值上可见,服用 4 粒/次取得的疗效最好(分层 2 有效率 77.4%,分层 3 有效率 87.5%)。

2.3 不同分层不同剂量小金胶囊治疗乳腺增生病临床疗效

2.3.1 疼痛症状疗效 乳腺增生病患者,各分层小金胶囊不同剂量疼痛症状疗效比较,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),总有效率较高的用量集中在 5~6 粒/次,其中分层 2、分层 3、分层 4 中用量 5~6 粒/次有效率均为 100%,4 粒/次有效率为 85% 以上。见表 7。

2.3.2 增生缩小疗效 各分层不同剂量小金胶囊疗效间差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 8。

2.4 不同剂量小金胶囊不良反应发生情况 所有病例均未见药物不良事件及不良反应。

表 5 不同剂量小金胶囊治疗甲状腺结节有效病例数分布[$n = 353$,例(%)]

分层	每次服用量							统计量	P
	1 粒	2 粒	3 粒	4 粒	5 粒	6 粒	7 粒		
分层 1	0(0.0)	5(62.5)	54(75.0)	18(94.7)	0(0.0)	3(100.0)	0(0.0)	6.69	0.0097
分层 2	0(0.0)	8(66.7)	53(70.7)	28(90.3)	4(100.0)	13(100.0)	0(0.0)	13.52	0.0002
分层 3	0(0.0)	4(80.0)	24(82.8)	8(88.9)	1(100.0)	1(100.0)	1(100.0)	0.75	0.3850

表 6 不同剂量小金胶囊治疗甲状腺结节的结节缩小有效病例数分布[$n = 353$,例(%)]

分层	每次服用量							统计量	P
	1 粒	2 粒	3 粒	4 粒	5 粒	6 粒	7 粒		
分层 1	1(25.0)	2(14.3)	58(59.2)	11(61.1)	0(0.0)	2(66.7)	0(0.0)	5.67	0.0173
分层 2	0(0.0)	4(30.8)	36(38.7)	24(77.4)	2(40.0)	6(42.9)	0(0.0)	3.34	0.0675
分层 3	0(0.0)	3(42.9)	15(39.5)	7(87.5)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0.03	0.8860

表 7 不同剂量小金胶囊治疗乳腺增生病疼痛症状有效病例数分布[$n = 498$,例(%)]

分层	每次服用量					统计量	P
	3 粒	4 粒	5 粒	6 粒	7 粒		
分层 1	21(51.2)	29(96.7)	3(75.0)	2(100.0)	0(0.0)	4.82	0.0282
分层 2	25(65.8)	28(93.3)	5(100.0)	4(100.0)	3(100.0)	7.83	0.0051
分层 3	62(46.6)	53(89.8)	26(100.0)	23(100.0)	25(92.6)	48.9	<0.0001
分层 4	28(57.1)	12(85.7)	8(100.0)	2(100.0)	1(100.0)	8.59	0.0034

表 8 不同剂量小金胶囊治疗乳腺增生病增生体积缩小有效病例数分布[*n* = 498, 例(%)]

分层	每次服用量					统计量	<i>P</i>
	3 粒	4 粒	5 粒	6 粒	7 粒		
分层 1	9(22.0)	9(30.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(100.0)	0.18	0.6700
分层 2	15(39.5)	18(60.0)	1(20.0)	0(0.0)	1(33.3)	0.78	0.3786
分层 3	41(30.8)	27(45.8)	7(26.9)	8(34.8)	9(33.3)	0.04	0.8398
分层 4	17(34.7)	6(42.9)	2(25.0)	1(50.0)	1(100.0)	0.42	0.5160

3 讨论

小金胶囊处方源于清代经典名方,适合外科疽证的治疗,适应证较为广泛。本研究主要针对目前临床上应用较多的甲状腺结节和乳腺增生 2 种疾病的疗效进行分析^[9]。本研究通过流行病学前瞻性真实世界研究方式搜集病例,对临床实际用法用量的病例数进行统计,获得不同剂量小金胶囊(0.35 g/粒)的疗效情况。

分析结果可见,综合中医证候评价疗效和结节缩小疗效,小金胶囊治疗甲状腺结节时,对于 18 ~ 47 岁无吸烟史的女性患者,用量为 6 粒/次疗效最好,综合经济性角度考虑,用量为 4 粒/次较好,且疗效明显优于用量为 3 粒/次;47 ~ 65 岁吸烟量在每日不超过 5 支的女性患者,用量为 4 粒/次的疗效较好,明显优于用量为 3 粒/次的;21 ~ 65 岁吸烟量在每日超过 5 支的男性患者,用量为 4 粒/次的疗效较好,尤其是结节缩小疗效明显优于用量为 3 粒/次。

乳腺增生病患者因分层 1 患者 5 粒以上/次病例数较少,5 粒/次的乳房疼痛疗效低于 4 粒/次的结果不具统计学意义,各分层总体上看,小金胶囊 4 粒/次的服用量取得超过 85% 的治疗乳房疼痛有效率,而 3 粒/次有效率仅为 46% ~ 66%,明显低于 4 粒/次的疗效。增生体积缩小疗效总有效率较高者散在于各剂量中,并未表现出趋势。除病例数较少的剂量组,从绝对值上分析可见,用量为 4 粒/次取得的增生体积缩小疗效较好,明显优于用量为 3 粒/次的疗效。

综上所述,小金胶囊(0.35 g/粒)不论用于甲状腺结节还是乳腺增生病的治疗,服用量采用 4 粒/次可取得较好疗效,且相对较为经济,在 4 粒/次基础上进一步增加每次服用量可适当增加疗效,且未见不良反应发生。

参考文献

[1] 王青,陶定波,姜宾,等. 不同剂量川芎嗪辅助治疗缺血性脑血管病疗效及对相关血清因子水平的影响[J]. 中国中西医结合杂志,2017,26(16):1722-1724.

[2] 李立,王骐,张娜,等. 不同剂量阿托伐他汀钙治疗急性脑梗死的疗效及其相关因素的影响[J]. 西部医学,2018,30(6):839-842.

[3] Roberge S, Bujold E, Nicolaidis KH. Meta-analysis on the effect of aspirin use for prevention of preeclampsia on placental abruption and antepartum hemorrhage[J]. Am J Obstet Gynecol, 2018, 218(5):483-489.

[4] Feng XR, Liu ML, Liu F, et al. Dose-response of aspirin on platelet function in very elderly patients[J]. Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban, 2016, 48(5):835-840.

[5] 冯群,孙蓉,黄伟,等. 不同剂量雷公藤对小鼠抗炎作用的效-毒关联评价[J]. 中药药理与临床,2014,30(1):75-79.

[6] 王世春,万磊,丁冠男. 不同剂量等比重罗哌卡因蛛网膜下腔麻醉在剖宫产术中的应用研究[J]. 临床和实验医学杂志,2013,12(14):1135-1137.

[7] 阳俊,李泽. 重症支原体肺炎采用不同剂量糖皮质激素治疗的应用效果观察[J]. 中国继续医学教育,2017,9(32):101-103.

[8] 许晓伟,刘亚丽,苏维芳,等. 不同剂量瑞舒伐他汀对老年急性冠脉综合征患者血管内皮功能及血脂水平的影响[J]. 海南医学,2016,27(16):2586-2588.

[9] 邵纯,叶美芳,赖松军. 小金胶囊治疗甲状腺结节的临床观察[J]. 实用中西医结合临床,2015,15(11):65-66.

(2018-09-12 收稿 责任编辑:杨觉雄)

(上接第 2455 页)

[16] Costa C H D, Rufino R, Silva J R L E. Células inflamatórias e seus mediadores na patogênese da DPOC Inflammatory cells and their mediators in COPD pathogenesis[J]. Revista Da Associação Médica Brasileira, 2009, 55(3):347-354.

[17] Zhou G, Xiao W, Xu C, et al. Chemical constituents of tobacco smoke induce the production of interleukin-8 in human bronchial epithelium, 16HBE cells[J]. Tobacco Induced Diseases, 2016, 14(1):24.

[18] 方荣,王倩,冯丽伟,等. IL-13、TNF-α 在慢性阻塞性肺疾病和哮喘患者中的检测意义[J]. 临床肺科杂志,2016,21(8):1410-1412.

[19] 黄白丽,马志超,付姣. IL-18、IL-13 与 TNF-α 在慢性阻塞性肺疾病中的变化及意义[J]. 海南医学,2010,21(22):25-27.

[20] 袁凤云,霍建民. IL-13 和 TNF-α 在支气管哮喘及慢性阻塞性疾病(COPD)中的临床研究[J]. 齐齐哈尔医学院学报,2007,28(2):154-157.

(2017-08-22 收稿 责任编辑:芮莉莉)