

临床研究

小金胶囊(0.35 g/粒)在乳腺囊性增生中的应用价值

王 蓉¹ 古文倩² 黄自明¹

(1 湖北省妇幼保健院,武汉,430070; 2 健民药业集团药物研究院,武汉,430052)

摘要 目的:探索小金胶囊(0.35 g/粒)治疗乳腺囊性增生病的临床疗效及安全性。方法:选取2015年11月至2017年1月湖北省妇幼保健院收治的行Mammotome病检证实为乳腺囊性增生病的患者330例作为研究对象,按照随机数字表法随机分为A、B、C 3组,每组110例,分别给予小金胶囊(0.35 g)、他莫昔芬片、乳癖消片治疗,疗程为3个月,治疗结束后对3组进行疗效评估。结果:治疗12周后,A组的总有效率显著高于C组(90.9% VS 69.1%, $P < 0.05$),与B组比较差异无统计学意义(90.9% VS 89.1%, $P > 0.05$);A组乳房VAS评分及肿块大小评分显著高于C组($P < 0.05$),与B组比较差异无统计学意义($P > 0.05$);A组不良反应发生率显著低于B组(1.8% VS 24.5%, $P < 0.05$),与C组比较差异无统计学意义(1.8% VS 4.5%, $P > 0.05$)。结论:小金胶囊治疗乳腺囊性增生病疗效确切,不良反应少,应用安全,值得临床推广。

关键词 乳腺囊性增生病;小金胶囊(0.35 g/粒);卵巢

Application Value of Xiaojin Capsules(0.35 g/Piece) in Cystic Hyperplasia of BreastWANG Rong¹, GU Wenqian², HUANG Ziming¹

(1 Maternal and Child Health Hospital of Hubei Province, Wuhan 430070, China; 2 Academy of Drug Research, Jianmin Pharmaceutical Group, Wuhan 430052, China)

Abstract Objective: To explore clinical efficacy and safety of Xiaojin Capsules(0.35 g/piece) in the treatment of breast cystic hyperplasia. **Methods:** A total of 330 patients with cystic hyperplasia of breast admitted in Maternal and Child Health Hospital of Hubei Province from November 2015 to January 2017 and confirmed by Mammotome examination were selected as study objects, and they were randomly divided into groups A, B and C, with 110 patients in each group. They were treated with Xiaojin Capsules (0.35 g), Tamoxifen Tablets and Rupixiao Tablets for 3 months, respectively. After the treatment, the efficacy of the 3 groups was evaluated. **Results:** After 12 weeks of the treatment, the total effective rate in the group A was significantly higher than that in the group C(90.9% VS 69.1%, $P < 0.05$), but there was no significant difference between the group A and the group B(90.9% VS 89.1%, $P > 0.05$). The breast VAS score and mass size score in the group A were significantly higher than those in the group C ($P < 0.05$), but there was no significant difference between the group A and the group B($P > 0.05$). In the group A, the incidence of adverse reactions was significantly lower than that in the group B(1.8% VS 24.5%, $P < 0.05$), but there was no significant difference with the group A and the group C(1.8% VS 4.5%, $P > 0.05$). **Conclusion:** Xiaojin Capsules' efficacy in breast cystic hyperplasia is exact, with less adverse reactions, which is worthy of clinical promotion.

Keywords Breast cystic hyperplasia; Xiaojin Capsules(0.35 g/piece); Ovary

中图分类号:R242 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2020.02.023

乳腺囊性增生病简称为乳腺增生,常见于25~45岁的女性,是女性的常见病、多发病^[1]。其发病率约占育龄期妇女的40%,占乳腺疾病的75%^[2]。囊性增生病的女性发生乳腺癌的危险性是一般女性的2~4倍,癌变率为1%~5%^[3],因此,此病的防治对预防乳腺癌有重要意义。此病常以乳房内多发囊性病灶为主要临床表现,常伴有乳房胀痛、常随月经周期的变化而变化,多数行经后疼痛减轻甚至消失,

少数乳痛可伴随整个经期,偶见乳头溢液。其病因和发病机制尚未完全明确,但普遍认为与机体激素代谢异常,尤其是雌、孕激素比例失调有关,即雌激素水平升高刺激乳腺导管扩张,而孕激素又分泌不足而导致乳腺异常增生^[4]。在治疗上,单纯使用西药治疗停药后易复发,且不良反应多,采取手术方式可以获得病理学诊断和切除有恶变风险的病变,但是很难根治,同时因体内环境尚在,术后复发和再发

基金项目:中国人口福利基金会妇幼关爱基金-科研支撑计划(FY201500570586);健民集团小金胶囊国家中药标准化项目(ZYBZH-C-HUB-20)

作者简介:王蓉(1982.07—),女,硕士研究生,副主任医师,研究方向:乳腺肿瘤,E-mail:363890921@qq.com

通信作者:黄自明(1974.08—),男,博士研究生,主任医师,研究方向:乳腺肿瘤,E-mail:2498702558@qq.com

风险高^[5]。因此近年来,采用中医中药治疗乳腺增生已成为主流的治疗方式。本研究旨在探讨运用中药小金胶囊(0.35 g/粒)治疗行 Mammotome 微创手术后病理确诊为乳腺囊性增生病的患者,与他莫昔芬片、乳癖消片进行对比,评估其疗效性与安全性,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015 年 11 月至 2017 年 1 月湖北省妇幼保健院收治的行 Mammotome 病检证实为乳腺囊性增生病的患者 330 例作为研究对象,按照随机数字表法随机分为 A、B、C 3 组,每组 110 例。A 组 110 例,年龄 28 ~ 45 岁,平均年龄 (39.2 ± 7.98) 岁,病程 3 个月至 2 年,平均病程 (14.66 ± 1.56) 个月;B 组 110 例,年龄 26 ~ 44 岁,平均年龄 (39.7 ± 7.46) 岁,病程 3 个月至 1.7 年,平均病程 (13.87 ± 1.23) 个月;C 组 110 例,年龄 27 ~ 44 岁,平均年龄 (38.9 ± 7.65) 岁,病程 3 个月至 2.2 年,平均病程 (14.04 ± 1.82) 个月。3 组患者一般资料经统计学分析,差异无统计学意义 ($P > 0.05$),具有可比性。见表 1。

表 1 3 组患者一般资料比较[例(%)]

一般资料	A 组 (n = 110)	B 组 (n = 110)	C 组 (n = 110)	χ^2 值	P 值
年龄					
≥ 40	48(43.6)	60(54.5)	53(48.2)	2.644	0.267
< 40	62(56.4)	50(45.5)	57(51.8)		
病程					
< 6 月	38(34.5)	26(23.6)	35(31.8)	3.377	0.185
> 6 月	72(65.5)	84(76.4)	75(68.2)		
囊肿大小					
< 5 mm	42(38.2)	38(34.5)	30(27.3)	3.055	0.217
≥ 5 mm	68(61.8)	72(65.5)	80(72.7)		
囊肿数量					
单发	13(11.8)	21(19.1)	16(14.5)	2.310	0.315
多发	97(88.2)	89(80.9)	94(85.5)		
月经状态					
规律	58(52.7)	66(60.0)	71(64.5)	3.234	0.198
不规律	52(47.3)	44(40.0)	39(35.5)		

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 参照 2016 年《乳腺增生症诊治专家共识》^[6]中乳腺增生症的诊断标准,临床表现为双侧乳腺,少数也可为单侧疼痛、结节状态或肿块,部分患者合并乳头溢液。

1.2.2 中医诊断标准 参照中华中医药学会 2012 年制定的《中医外科常见病诊疗指南》^[7]中乳癖的诊断标准,临床表现为乳房有不同程度的胀痛、刺痛或隐痛,可放射至腋下、肩背部,可与月经、情绪变化

有相关性;患者一侧乳房或者双侧乳房有单个或多个大小不同、形态多样的肿块,肿块分散至患者整个乳房部位,与周围组织的边缘界限不清晰,与皮肤或者深部组织不粘连,存在触痛的现象,可随着患者的情绪和月经周期的改变而消长,部分患者的乳头有溢液现象或者瘙痒症状存在。

1.3 纳入标准 1) 年龄 25 ~ 45 岁;2) 符合乳腺囊性增生症的诊断标准;3) 均经彩超检查出 1 个或多个可测量的囊性病灶;4) 无既往乳腺等内分泌病史;5) 愿意接受研究药物者。

1.4 排除标准 1) 患者有乳腺恶性肿瘤;2) 不典型增生等癌前病变;3) 妊娠期或哺乳期;4) 有血栓、栓塞性疾病者,有深部静脉血栓史、肺栓塞史者;5) 过敏体质者;6) 精神系统疾病,无法正常沟通交流者。

1.5 脱落与剔除标准 失访或者没有按照规定用药而导致对药物疗效判断产生影响的患者。

1.6 治疗方法

1.6.1 观察组(A 组) 采用中成药小金胶囊(健民药业集团股份有限公司,国药准字 Z10970132),3 粒/次,2 次/d,连续服用 12 周,经期停药。

1.6.2 对照组(B 组) 采用西药枸橼酸他莫昔芬片(扬子江药业集团有限公司,国药准字 H32021472),10 mg/次,1 次/d,连续服用 12 周,经期停药。

1.6.3 对照组(C 组) 采用中成药乳癖消片(沈阳红药集团股份有限公司,国药准字 Z21020747),5 片/次,3 次/d,连续服用 12 周,经期停药。

1.7 观察指标

1.7.1 临床疗效比较 根据疗效判断标准记录 3 组患者治愈、显效、有效、无效例数,计算总有效率。

1.7.2 乳房疼痛评分与分级比较 在治疗前、治疗 12 周后对 3 组患者行触诊(月经净后 7 d),进行乳房疼痛程度评分,即疼痛评分表(Visual Analogue Scale,VAS)评分:即取长度 10 cm 的 VAS 游标尺,每 1 cm 代表 1 分,正面为 0 ~ 10 之间的标尺,代表分数,0 分为无痛,10 分为剧痛,中间部分表示不同程度的疼痛,反面为 0 ~ 10 共 11 个阿拉伯数字,评分时让患者在游标尺上指出最能代表其疼痛程度的刻度,医生读出背面相对对应分数并记录其疼痛程度分值。乳房疼痛评分与分级标准为:0 级(0 分):无乳房疼痛;1 ~ 3 级(3 分):轻微隐痛、触痛;4 ~ 6 级(6 分):疼痛比较重,性质为胀痛、钝痛或窜痛,但尚可以忍受;7 ~ 10 级(9 分):疼痛加剧,性质为刺痛、坠痛不能触痛甚至触衣而痛,难以忍受。

表 2 3 组临床疗效比较[例(%)]

组别	治愈	显效	有效	无效	总有效率	χ^2 值	<i>P</i> 值
A 组(<i>n</i> = 110)	58(52. 7)	25(22. 7)	17(15. 5)	10(9. 1)	100(90. 9)	1. 157	0. 763
B 组(<i>n</i> = 110)	54(49. 1)	22(20. 0)	22(20. 0)	12(10. 9)	98(89. 1)	24. 207	0. 000 *
C 组(<i>n</i> = 110)	33(30. 0)	16(14. 5)	27(24. 5)	34(30. 9)	76(69. 1)	24. 207	0. 000 *

注:B 组、C 组与 A 组比较, * *P* < 0. 05

表 3 治疗前后乳房疼痛及肿块大小评分比较($\bar{x} \pm s, n = 110$)

组别	VAS 评分	乳腺肿块大小评分
A 组		
治疗前	6. 34 ± 1. 52	6. 71 ± 1. 56
治疗 12 周后	2. 67 ± 1. 03	2. 86 ± 1. 32
B 组		
治疗前	6. 89 ± 1. 67	6. 85 ± 1. 67
治疗 12 周后	2. 94 ± 1. 21	2. 97 ± 1. 26
C 组		
治疗前	6. 93 ± 1. 73	6. 77 ± 1. 61
治疗 12 周后	3. 46 ± 1. 53 * Δ	3. 45 ± 1. 61 *

注:B 组、C 组与 A 组比较, * *P* < 0. 05; B 组与 C 组比较, Δ *P* < 0. 05

表 4 A 组与 B 组和 C 组不良反应比较[例(%)]

组别	胃肠不适	潮热	阴道分泌物增多	月经失调闭经	发生率	χ^2 值	<i>P</i> 值
A 组(<i>n</i> = 110)	2(1. 8)	0(0. 0)	0(0. 0)	0(0. 0)	2(1. 8)	24. 824 *	0. 000
B 组(<i>n</i> = 110)	7(6. 4)	10(9. 1)	6(5. 5)	4(3. 6)	27(24. 5)	1. 328	0. 249
C 组(<i>n</i> = 110)	5(4. 5)	0(0. 0)	0(0. 0)	0(0. 0)	5(4. 5)		

注:B 组、C 组与 A 组比较, * *P* < 0. 05

1. 7. 3 乳腺肿块大小评分与分级比较 在治疗前、治疗 12 周后对 3 组患者行触诊(月经净后 7 d)和彩超检查,以患侧乳房最大肿块的直径来计算肿块大小并评分:0 级(0 分):无肿块;1 级(3 分):肿块直径≤2 cm;2 级(6 分)肿块直径>2 cm,≤4 cm;3 级(9 分)肿块直径>4 cm。

1. 7. 4 观察治疗期间 3 组的不良反应发生情况

不良反应参照《WHO 不良反应术语集》,统计胃肠道反应、白带增加、皮疹、潮热、月经紊乱例数并进行比较分析。

1. 8 疗效判断标准 本研究参照 2002 年中华中医药外科学会—乳腺疾病专业委员会在第八次会议上审议并且通过的《乳腺增生病疗效评价标准》。临床痊愈:改善率≥90%;显效:改善率≥70%,且<90%;有效:改善率≥30%,且<70%;无效:改善率<30%。其中,计算 3 组患者治疗前和治疗后的乳房疼痛、乳腺肿块的总积分,即改善率,改善率=(治疗前的总积分-治疗后的总积分)/治疗前的总积分×100%。

1. 9 统计学方法 采用 SPSS 19. 0 统计软件进行统计分析,符合正态分布计量资料组间比较采用 *t* 检验,以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,不符合正态分布

计量资料采用秩和检验,等级资料以[例(%)]表示,计数资料组间比较采用 χ^2 检验,以 *P* < 0. 05 表示差异有统计学意义。

2 结果

2. 1 临床疗效比较 治疗 12 周后,A、B 2 组总有效率明显高于 C 组(*P* < 0. 05),而 A、B 2 组的总有效率比较差异无统计学意义(*P* > 0. 05)。见表 2。

2. 2 乳房疼痛及肿块大小评分比较 治疗前,A、B、C 3 组的 VAS 评分及乳腺肿块大小评分比较,差异无统计学意义(*P* > 0. 05),而治疗 12 周后,A、B 2 组的 VAS 评分及乳腺肿块大小评分明显低于 C 组(*P* < 0. 05),而 A、B 2 组的 VAS 评分及乳腺肿块大小评分比较,差异无统计学意义(*P* > 0. 05)。见表 3。

2. 3 不良反应比较 治疗 12 周后,A 组仅有 2 例出现胃部不适,无其他不良反应。A 组不良反应发生率明显低于 B 组(*P* < 0. 05),A、C 2 组比较差异无统计学意义。见表 4。

3 讨论

乳腺囊性增生病常见于生育功能旺盛的育龄期妇女^[8],此病触诊时乳腺组织呈结节状、团块状改变,触痛征阳性。现代医学认为乳腺囊性增生是由于卵巢内分泌水平失衡,雌孕激素比例失调,或者乳

腺局部实际的性激素受体异常,加之雌激素相对过剩,导致乳腺组织增生过度 and 复原不全,过度刺激而形成乳腺囊性增生病^[9]。中医理论认为,乳腺囊性增生病属“乳中结核”或“乳癖”的范畴^[10],多与情志、饮食、劳倦内伤相关,病位在肝、脾、肾,病因包括肝郁气滞、痰凝血瘀、冲任失调所导致的气机运行不畅,痰浊、瘀血等病理产物聚集于乳络,气血痰瘀交阻,相互错杂而病。因乳腺囊性增生病发病机制尚未明确,目前在临床上无根治的西药,且在改善症状的过程中仍存在许多高发生率的不良反应。而中医中药治疗乳腺囊性增生病较现代医学有更明显的优势,且疗效稳定性高有持久性,不良反应及复发率低^[11]。因此近年来,采用中医中药治疗乳腺囊性增生症已经成为主流的治疗方式。

本研究对 110 例患者采用中成药小金胶囊口服治疗 12 周,结果显示疗效显著优于乳癖消片,有明显的消肿止痛和消除囊肿作用。小金胶囊处方源于中医经典名方,主要由麝香、木鳖子、制草乌、枫香脂、乳香(制)、没药(制)、五灵脂(醋炒)、当归(酒炒)、地龙、香墨组成。与乳癖消片比较,小金胶囊多了麝香、乳香、没药等成分。其中麝香、乳香性善走窜,能攻定血脉,透达经络,并能疏肝解郁,而当归、香墨、没药、木鳖子解气活血止痛,为血中之气药,能行气解郁、通络消痰散结,配地龙破血祛瘀。梁文波等应用西黄丸(牛黄、麝香、乳香、没药)给造模后大鼠灌胃,结果显示,西黄丸能抑制雌激素引起的乳房肿大并降低乳腺增生大鼠血清雌二醇含量,升高孕酮含量,调节血液中雌孕激素的相对平衡,从而降低乳腺增生大鼠乳腺小叶数、腺泡数、细胞增生层数和乳腺导管扩张程度。现代药理学研究表明,小金胶囊能抑制腺泡和导管增生,使胶原纤维合成减少,增强细胞溶酶体释放组织蛋白水解胶原纤维,从而消除纤维细胞的增生、粘连^[12]。该类药能明显提高卵泡期的激素分泌水平,改善全身及局部组织的充血水肿、抑制单胺氧化酶的活性,抑制胶原值,止痛。

他莫昔芬片是一种雌激素受体拮抗剂,具有抗雌激素和类雌激素 2 种作用,能与雌激素受体进行竞争性结合,形成稳定的受体复合物。其主要针对体内激素比例失调加以干预,积极调整体内激素水平,将体内孕酮有效平衡,进而对乳腺增生进行治疗。但该药存在激素作用特异性不强,靶向性不明确的特点,且会在一定程度上抑制卵巢功能,会促使月经周期紊乱、月经量增加或者减少,并且出现恶

心、胸闷等诸多不良反应,如果长期服用该药物进行治疗,还会将患子宫内膜癌的几率提高^[13]。因该药存在不良反应发生率及复发率高等缺陷,因此临床治疗上存在较大争议^[14]。本研究结果表明,在治疗 12 周后,他莫昔芬与小金胶囊的临床疗效相当,但其不良反应较小金胶囊多,110 例患者中有 10 例出现潮热,6 例出现阴道分泌物增多,4 例出现月经紊乱,不良反应发生率达 24.5%,显著高于小金胶囊组,因此他莫昔芬片不建议作为乳腺囊性增生病治疗的首选药。

本研究结果显示,相对于乳癖消片,小金胶囊治疗乳腺囊性增生病具有显著的治疗效果,虽疗效与西药他莫昔芬片相当,但其不良反应远低于他莫昔芬片,综上所述,小金胶囊较自拟中药方剂治疗,服用方便,较雌激素受体拮抗剂不良作用低,能在很大程度上降低不良反应发生率,且起效快,疗效确切,是一种安全有效的消除囊肿和治疗乳腺囊性增生病的方法,值得临床推广。

参考文献

- [1] 佚名. 胡金辉治疗乳腺增生病验案举隅[J]. 湖南中医杂志, 2018, 34(11): 88-90.
- [2] 王海霞, 李迎. 小金丸和蒲公英片治疗乳腺囊性增生病 54 例疗效观察[J]. 中国社区医师: 医学专业, 2012, 14(19): 219-219.
- [3] Rungruang B, Kelley JL 3rd. Benign breast diseases: epidemiology, evaluation, and management[J]. Clin Obstet Gynecol, 2011, 54(1): 110-124.
- [4] 陈旭梅, 张平, 毕曙光. 温针灸治疗乳腺增生病 100 例[J]. 河北中医, 2003, 25(10): 765-766.
- [5] 郭健飞. 外科手术治疗乳腺增生伴癌变临床分析[J]. 中国医药导报, 2007, 4(12): 163.
- [6] 马薇, 金泉秀, 吴云飞, 等. 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.
- [7] 中华中医药学会. 中医外科常见病诊疗指南[S]. 北京: 中国中医药出版社, 2012: 189.
- [8] 许杰艺, 卢雄伟, 许瑞华, 等. 微波加金黄膏外敷结合月经周期疗法治疗乳腺增生疗效观察[J]. 北方药学, 2016, 13(10): 30-31.
- [9] 邹晓, 刘诚聪, 程广, 等. 乳腺囊性增生症的诊断和治疗进展[J]. 青岛医药卫生, 2011, 42(5): 370-373.
- [10] 林毅, 唐汉钧. 现代中医乳房病学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 1-4.
- [11] 李琳琳, 秦晔. 乳腺囊性增生病中医药治疗研究简况[J]. 实用中医内科杂志, 2017, 31(3): 88-90.
- [12] 杨国清. 大黄蟅虫丸加小金胶囊治疗乳腺增生病疗效观察[J]. 中外医疗, 2009, 29(36): 98.
- [13] 田华亭. 乳癖散结胶囊与他莫昔芬片用于乳腺增生治疗中的效果对比[J]. 北方药学, 2017, 14(8): 18.
- [14] 吴艳梅. 中西医结合治疗乳腺增生的 Meta 分析[J]. 光明中医, 2013, 28(7): 1437-1439.