

· 临床论著 ·

健乳灵治疗乳腺增生病临床和实验研究

黄霖¹ 潘朝明¹ 罗崇谦¹ 文端成² 黄月玲² 韦永芳²

内容提要 目的:探讨健乳灵治疗乳腺增生病的疗效和对性激素的调节机理。方法:观察健乳灵治疗前后乳腺增生病的临床变化及血清性激素变化。动物实验通过病理、电镜、放射免疫(RIA)等法观察健乳灵治疗乳腺增生病的疗效和性激素的变化。结果:健乳灵能治疗乳腺增生病,治疗组临床治愈率为 72.5%,总有效率为 90.8%,与对照组比较有显著性差异($P < 0.01$),而且有调节性激素水平的作用;雌二醇(E_2)和垂体催乳素(PRL)明显降低(均 $P < 0.05$);而孕酮(P)和睾酮(T)则有回升(均 $P < 0.05$);促卵泡成熟激素(FSH)和促黄体生成素(LH)改变无显著性差异(均 $P > 0.05$)。健乳灵对实验性乳腺增生大鼠有明显防治作用,能调整大鼠体内的性激素分泌;对实验性乳腺增生大鼠的乳腺结构也有明显的改善作用($P < 0.01$)。结论:健乳灵治疗乳腺增生病有显著的临床疗效,并能调整机体内源性激素水平,改善乳腺慢性囊性增生的病变过程。

关键词 健乳灵片 乳腺增生病 性激素 大鼠

Clinical and Experimental Study of Jianruling in Treating Hyperplasia of Mammary Gland Huang Lin, Pan Chaoming, Luo Chongqian, et al *Department of TCM, the First Affiliated Hospital of Guangzhou Medical College, Guangzhou (510120)*

Objective: To observe the therapeutic effect of Jianruling (JRL) on hyperplasia of mammary gland (HMG) and to explore its mechanism in regulating sex hormones. **Methods:** Clinical changes of HMG were observed and serum sex hormones measured before and after JRL treatment. In experimental study, the effect of JRL was estimated by using electron microscope, pathologic and radioimmunoassay. **Results:** JRL could not only cure HMG, but also regulate the sex hormone secretion both in HMG patients and in rats. Clinical study showed that the clinical cure rate was 72.5%, and the total effective rate was 90.8%, it demonstrated a significant difference in comparing with the control group, $P < 0.01$. The estradiol and prolactin levels of patients lowered significantly after JRL treatment, $P < 0.05$, while progesterone and testosterone increased significantly, $P < 0.05$, but no significantly change of follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone was found. JRL showed marked effect in treating and preventing experimental HMG in rats, it could modulate the secretive function of sex hormone, and improve the construction of mammary gland. **Conclusion:** JRL has significant effect in treating HMG, it can adjust the endogenous sex hormone level, delay the development of chronic cystic hyperplasia of mammary gland.

Key words Jianruling, hyperplasia of mammary gland, sex hormone, rat

健乳灵是笔者根据多年治疗乳腺增生病的临床经验,经药理学筛选,反复验证,研制成健乳灵纯中药片剂,1996~1998年,我们用该方进行了系统的临床观察和实验研究,取得了满意的效果,现报告如下。

临床 研究

1 临床资料

1.1 诊断标准 按国家中医药管理局 1994 年发布的《中医病证诊断疗效标准》^[1]中乳癖的诊断依据,具体如下:(1)多数在乳房外象限有一扁平肿块,扣之有豆粒大小韧硬结节,可有触痛。肿块边界欠清,与周

1. 广州医学院第一附属医院中医科(广州 510120);2. 广州医学院实验动物中心

围组织不粘连。(2)乳房可有胀痛,每随喜怒而消长,常在月经前加重,月经后缓解。(3)本病多见于 20~40 岁妇女。(4)乳腺近红外光仪(电脑乳腺近红外光诊断仪 KL-6A-91X 生产厂家:北京科福特医用设备研究所)检查有助诊断。必要时做组织病理学检查,排除其他乳房病变。

1.2 资料 207 例门诊患者,按随机数目表分别编入治疗组及对照组,治疗组 109 例,年龄 17~55 岁,其中 20~40 岁 80 例(占 73.4%);病程 1 个月~13 年,病程在 3 年内的 76 例(占 69.7%);单侧乳房发病 40 例,双侧发病 69 例。对照组 98 例,年龄 19~52 岁,其中 20~40 岁 75 例(76.5%);病程 2 周~12 年,病程在 3 年内的 66 例(67.3%);单侧乳房发病 36 例,双侧发病 62 例。据统计学分析,两组在年龄、病程、病情上分布相近,具有可比性($P>0.05$)。

2 治疗方法 治疗组口服健乳灵片(广州医学院第一附属医院处方:由鹿角霜、补骨脂、路路通、瓜蒌皮、三棱、蒲公英、乳香、没药等纯中药制成),每天 3 次,每次 4 片,饭后开水冲服。从月经期来潮起第 6 天起服药至下月月经来潮止,即月经期头 5 天内停药,连服约 25 天为 1 个疗程。对照组口服乳结平(广州粤华制药厂,由芦笋制成),每天 3 次,每次 4 片,服法同前。全部病例连服 2 个疗程,观察疗效,治疗期间停止其他

内外治法。

3 观察指标 治疗前后临床症状、体征变化,部分患者作乳腺近红外光检查,排除乳房其他疾病,治疗组 30 例患者用放射免疫法(RIA,放射免疫测定试剂盒为卫生部上海生物制品所出品)测定了血清性激素:促卵泡成熟激素(FSH)、促黄体生成素(LH)、雌二醇(E_2)、孕酮(P)、睾酮(T)、垂体催乳素(PRL)。

4 结果

4.1 疗效标准 按国家中医药管理局 1994 年发布的《中医病证诊断标准》^[1]。治愈:乳房肿块及乳痛消失。好转:乳房肿块缩小,疼痛减轻或消失。未愈:乳房肿块及疼痛无变化。

4.2 结果 治疗组 109 例,治愈 79 例(72.5%);好转 20 例(18.3%),未愈 10 例(9.2%),总有效率为 90.8%。对照组 98 例,治愈 48 例(49.0%),好转 21 例(21.4%),未愈 29 例(29.6%),总有效率为 70.4%,经 χ^2 检验,治疗组疗效显著优于对照组($P<0.01$)。

4.3 放射免疫指标变化 治疗组 30 例患者治疗前后血清中 FSH、LH、 E_2 、P、T 及 PRL 比较 见表 1。治疗后血清 E_2 、PRL 明显降低;而 P、T 则有回升;FSH 和 LH 改变无显著性差异。

表 1 治疗组 30 例患者治疗前后血清 FSH、LH、 E_2 、P、T 及 PRL 含量比较 ($\bar{x} \pm s$)

	FSH	LH	E_2	P	T	PRL
	(mIU/ml)		(ng/L)		(μ g/L)	
治疗前	9.08 $\pm$ 4.63	10.02 $\pm$ 9.81	146.33 $\pm$ 92.83	11.34 $\pm$ 6.23	39.11 $\pm$ 22.31	24.02 $\pm$ 13.03
治疗后	8.16 $\pm$ 5.32	12.42 $\pm$ 10.83	121.22 $\pm$ 70.12*	19.04 $\pm$ 7.32*	55.45 $\pm$ 20.23*	16.42 $\pm$ 9.82*

注:与治疗前比较,* $P<0.05$

实验研究

1 材料

1.1 药物与试剂 健乳灵片剂由广州医学院研制;苯甲酸雌二醇注射液,由上海第九制药厂出品;黄体酮注射液,由广州明兴制药厂出品;测定激素的各种注射免疫试剂盒均为卫生部上海生物化学制品研究所出品。

1.2 动物与分组 取一级 SD 雌性未孕大鼠共 45 只,体重(226 $\pm$ 16)g,75~85 日龄,由广州医学院实验动物研究中心提供;将大鼠按体重随机分为健乳灵治疗组、模型对照组和正常对照组,每组 15 只,在普通级环境中饲养,饲料、水不限。并每天测定动物的采食量。

1.3 乳腺增生动物模型的制作 乳腺增生动物模型制作参照饶金才等描述的方法^[2]进行,按 0.5mg/

kg 体重给大鼠肌肉注射苯甲酸雌二醇,每天 1 次,连续 20 天,随后肌肉注射黄体酮 5mg/kg,每天 1 次,连续 5 天。正常对照组肌肉注射生理盐水 0.2ml,每天 1 次,共 25 天。

2 方法

2.1 健乳灵治疗 治疗组动物在制模后饲养 35 天后,据大鼠平均采食量,以健乳灵 0.83g·kg⁻¹·d⁻¹的剂量研碎混入饲料中,制成含药颗粒饲料,喂给乳腺增生动物,连续喂 60 天。正常对照组和模型对照组喂给常规颗粒饲料。

2.2 实验取材 实验 120 天后,所有大鼠用乙醚麻醉,并从每只大鼠的心脏中抽取 1~2ml 血液用于激素测定。用游标卡尺测量乳头高度的变化。脱颈椎处死动物,取下第二、三对乳房,第二对乳房组织用 10% 的福尔马林固定,石蜡包埋切片,HE 染色,作光镜观察。第三对乳房用戊二醇固定,做电镜观察。

2.3 组织学观察指标 主要观察乳腺组织变化情况。根据有无乳腺增生病症或病症轻重程度分为三个类型:重度增生:导管明显扩大,上皮增生呈乳头状,或小叶明显扩大,腺泡上皮增生充满腺腔,或腺泡明显扩张呈囊状者;轻度增生:导管扩张不明显,上皮增生无明显乳头形成,或小叶轻度增大,腺泡上皮增生未充满腺腔,无明显囊泡形成者;非增生:小叶、导管紧缩,有少量腺泡,无腺泡扩张者,属非增生乳腺⁽²⁾。

3 统计学处理 采用 χ^2 检验或 F 检验。

4 结果

4.1 3 组大鼠体重及乳头高度比较 见表 2。

表 2 3 组大鼠体重及乳头高度比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	体重(g)	乳头高度(mm)	
			第二对	第三对
正常	15	246.5±8.4	1.82±0.12	1.85±0.13
模型	15	248.0±6.4	2.24±0.20*	2.17±0.28*
治疗	15	254.5±11.9	1.85±0.19 [△]	1.92±0.17 [△]

注:与正常组比较,* $P<0.01$;与模型组比较,[△] $P<0.01$

4.2 病理切片结果 检查正常对照组大鼠的 30 个乳腺,无一发现有乳腺增生。而模型对照组的 30 个乳腺,轻度乳腺增生 10 个(33.3%);重度乳腺增生 20 个(66.7%)。在健乳灵治疗组的 30 个乳腺中,有 8 个乳腺(26.7%)已恢复正常;有 9 个(30.0%)为轻度乳腺增生;有 13 个(43.3%)为重度乳腺增生,也显著低于模型对照组($P<0.01$)。

4.3 性激素检测结果 见表 3。模型对照组动物血液中的 FSH、 E_2 含量显著高于正常对照组($P<0.05$ 和 $P<0.01$);经健乳灵治疗后,动物血液中的 FSH、LH 和 E_2 的含量与正常对照组之间已无显著性差异($P>0.05$),P 含量也有所升高(与模型对照组比较, $P<0.05$),但还显著低于正常对照组($P<0.01$)。

表 3 3 组大鼠血液中 FSH、LH、 E_2 及 P 含量比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	FSH	LH	E_2	P
		(mIU/ml)		(ng/L)	(μ g/L)
正常	15	0.288±0.144 [△]	0.71±0.54 [△]	10.1±2.6 ^{△△}	36.9±1.7 ^{△△}
模型	15	0.550±0.210*	0.25±0.12*	21.8±5.2**	18.5±5.8**
治疗	15	0.265±0.130 [△]	0.33±0.14 [△]	12.4±3.9**	26.4±2.9** [△]

注:与正常组比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与模型组比较,[△] $P<0.05$,^{△△} $P<0.01$

4.4 电镜观察结果 模型组乳腺的腺细胞和乳腺导管均显著增生,细胞之间有大量的间质胶原纤维;腺细胞中的线粒体数量增多,并有较多的分泌颗粒,同时,有些细胞中可见有大量的溶酶体存在,细胞核的核

孔数目明显增多。正常组乳腺的腺细胞排列较整齐,基底也有较多的间质胶原纤维,溶酶体和线粒体的数量较少,少见分泌颗粒存在。在治疗组中,细胞的分泌颗粒和溶酶体的数量减少,腺腔紧缩,多数切片与正常组相似。

讨 论

乳腺增生病属中医学乳癖范畴。此类患者多属本虚标实证,本虚为肾虚冲任不调,标实为肝气郁结痰凝血瘀。在月经周期的不同阶段往往反映不同病理过程⁽³⁾,从排卵期(月经周期第 14 天)开始,多表现为肝郁乳痛,乳中结块明显;在月经前期(月经周期第 28~30 天)多表现为肝郁血瘀,乳胀、少腹痛等症候加剧;在月经期(月经周期第 1~5 天),若月经不畅则乳痛、痛经进一步加剧,随着经血畅通则肝郁血瘀症渐消失;在月经后期(月经周期第 6~8 天),则表现肾虚,冲任不调等腰酸腿软症,而乳痛、乳胀可减轻。为本标本兼治,笔者研制健乳灵片剂,方中鹿角霜、补骨脂补肾壮阳,调补冲任(有性激素样作用)⁽⁴⁾,路路通、瓜蒌皮疏肝行气,通络止痛(促进局部循环、通乳络);三棱活血通经散结;乳香、没药活血止痛、消肿,诸药合用具固摄冲任、散结止痛功效,标本兼治,达到理想的临床疗效。

并经大鼠动物实验,从病理、电镜、放射免疫等法观察,进一步证实临床疗效。通过临床和实验研究表明:中药活血祛瘀散结药能改善乳腺复旧不全而致慢性囊性增生的病变过程;补肾调补冲任药能通过调整机体内源性激素水平,间接作用靶器官——乳房,达到治疗乳腺增生的作用。

参 考 文 献

1. 中华人民共和国中医药行业标准(国家中医药管理局发布). 中医病证诊断疗效标准. 南京:南京大学出版社,1994:45—46.
2. 饶金才,李兰珍,陈云生,等. 乳腺增生病动物模型的复制及病理类型. 中国病理生理杂志 1992;8(6):671—672.
3. 沃兴德,楼丽华,李万里,等. 乳腺康对乳腺增生病患者垂体—性激素周期节律的影响. 中国中西医结合杂志 1996;16(10):600—603.
4. 罗荣生. 雌性甾体激素——受体复合物的生物特性与功能. 生殖与避孕杂志 1993;3(1):11.

(收稿:1998-12-11 修回:1999-03-15)