

乳宁冲剂对乳腺增生病神经内分泌免疫网络及淋巴细胞 DNA 修复功能调节作用的观察

阙华发¹ 陈红凤¹ 陆德铭¹ 唐汉钧¹ 丁镛发²

内容提要 目的:探讨乳宁冲剂治疗乳腺增生病临床疗效和作用机制,阐明乳腺增生病的发病机理。方法:对 187 例乳腺增生病患者分别采用乳宁冲剂(147 例)和三苯氧胺(40 例)治疗,疗程均为 3 个月,观察两组临床疗效及治疗前后神经递质、内分泌激素、T 细胞亚群和淋巴细胞 DNA 损伤修复功能的变化。结果:乳腺增生病患者存在去甲肾上腺素(NE)、催乳素(PRL)、T 辅助及诱导细胞(OKT_4^+)、T 抑制或细胞毒细胞(OKT_8^+)异常升高($P < 0.01$),孕酮(P)、睾酮(T)、总 T 细胞(OKT_3^+)、 OKT_4^+/OKT_8^+ 、淋巴细胞 DNA 损伤修复能力(UDS)值明显低下($P < 0.05$, $P < 0.01$),5-色胺(5-HT)、肾上腺素(E)、雌二醇(E_2)、卵泡刺激素(FSH)、黄体生成素(LH)呈分泌紊乱状态,乳宁冲剂对此有明显的调整作用。通过与三苯氧胺组对比观察,结果显示乳宁冲剂组临床痊愈率优于三苯氧胺组($P < 0.05$),其调节 5-HT/NE、 E_2 /P、T、 OKT_3^+ 作用亦优于三苯氧胺组($P < 0.05$),并且在治疗过程中未发现明显毒副作用。结论:乳腺增生病的发生是以神经内分泌免疫网络功能失调或紊乱为中心的多因素共同作用的结果;乳宁冲剂治疗乳腺增生病有良好疗效的重要机制可能在于从整体上多环节、多途径、多层次的调整了失调或紊乱的神经内分泌免疫网络状态,提高了机体内环境的稳定能力。

关键词 乳腺增生病 神经内分泌免疫网络 DNA 修复功能 乳宁冲剂

Effect of Runing Granule on Repairing Capacity of Neuro-Endocrine-Immunity and DNA in Treating Mastoplasia Que Huafu, Chen Hongfeng, Lu Deming, et al Longhua Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai (200032)

Objective: To explore the clinical effect and therapeutic mechanism of Runing Granule (RNG) in treating mastoplasia to elucidate its pathogenesis. **Methods:** One hundred and eighty-seven patients suffering from mastoplasia were randomly divided into the RNG treated group (treated group, 147 cases), and the tabellae tamoxifen control group (control group, 40 cases). The follow-up underwent for 3 months. Before and after treatment, changes of levels of plasma neurotransmitters, serum endocrine hormone, peripheral lymphocyte unscheduled DNA synthesis, the count of T lymphocyte subsets in the luteal phase during the menstrual cycle of 104 cases were measured, their clinical effects were also observed. **Results:** Before treatment, these cases showed disturbances in the secretion of 5-hydroxytryptamine (5-HT), epinephrine (E), estradiol (E_2), follicle stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH), and the levels of norepinephrine (NE), prolactin (PRL), inducer-helper T lymphocytes (OKT_4^+), suppressor T lymphocytes (OKT_3^+), were significantly increased, progesterone (P), testosterone (T), total T cells (OKT_3^+), OKT_4^+/OKT_8^+ ratio, unscheduled DNA synthesis (UDS) were obviously reduced ($P < 0.05$, $P < 0.01$) in mastoplasia patients. After treatment, RNG showed regulation on disturbances of these parameters, the curative rate of the treated group was higher than that of the control group; the metabolic disturbances of 5-HT/NE, E_2 /P, T, OKT_3^+ in the treated group were improved more significantly than those in the control group ($P < 0.05$). During the period of clinical observation, no obvious side effect and toxicity of RNG were found. **Conclusions:** Mastoplasia is caused by the interactions among multi-factors in which the neuro-endocrine-immune network plays a key role in the pathogenesis of mastoplasia. RNG was effective in treating mastoplasia, the mechanism probably lays on the regulation of comprehensive coordination from the multi-layers, multi-links and multiple pathways in the neuro-endocrine-immunity network and elevation of internal environment-stabilizing capacity of the body.

Key words mastoplasia, neuro-endocrine-immunity network, DNA repairing capacity, Runing Granule

乳腺增生病是一种好发于中青年妇女的常见病,其发病率居乳腺疾病的首位。研究表明乳腺增生病与乳癌的发生有一定的关系,乳腺上皮增生明显增加了癌变的危险。故对本病的病因和治疗研究越来越具有重要意义。本研究从神经内分泌免疫学角度,进一步探究乳腺增生病的发病机理,探讨具有调摄冲任、疏肝活血的乳宁冲剂治疗本病的临床疗效及作用机制。

资料与方法

1 诊断标准 (1)主诉单侧或双侧乳房疼痛;(2)临床体检单侧或双侧乳房触及肿块;(3)乳房疼痛或肿块多与月经周期及情志有关;(4)乳房 X 线阳极钼靶摄片等检查排除其他良、恶性病变。

2 临床资料 观察对象均为龙华医院 1994 年 2 月~1996 年 10 月乳房病专科门诊初诊患者,均符合以上诊断标准,患者均有基本规则的月经周期,0.5 年内未曾服用治疗本病的激素类制剂等药物,无其他内分泌及自身免疫性疾病,将患者随机分为乳宁冲剂治疗组(简称乳宁冲剂组)及三苯氧胺对照组(简称三苯氧胺组)。其中乳宁冲剂组 147 例,年龄 23~48 岁,平均 (36.10 ± 4.40) 岁;病程 1 个月~23 年,平均 (3.30 ± 4.07) 年;三苯氧胺组 40 例,年龄 23~49 岁,平均 (39.40 ± 6.40) 岁,病程 1 个月~12 年,平均 (2.47 ± 1.56) 年;两组间年龄、病程比较无显著性差异($P > 0.05$)。

3 治疗方法 乳宁冲剂组用乳宁冲剂(由仙灵脾、肉苁蓉、鹿角片、莪术、桃仁、郁金、香附组成,干膏粉剂型,每包含生药 10g,上海绣龙制药厂生产),每日服 2 次,每次服 1 包;三苯氧胺组用三苯氧胺(片剂,每片 10mg,上海第十二制药厂生产,批号 930202),每日服 2 次,每次服 1 片,两者均为饭后 0.5h 口服,月经期停药,3 个月为 1 个疗程,1 个疗程结束观察,统计结果。对两组中部分病例进行治疗前后各项指标测定,在月经周期的黄体期(月经来潮的第 22 天)空腹抽血检测。

4 观察项目和检测方法 (1)临床疗效观察:采

用自身前后对照及平行对照方法;(2)下丘脑神经递质如 5-色胺(5-HT)、肾上腺素(E)、去甲肾上腺素(NE)测定:高效液相电化学法;(3)血清内分泌激素如雌二醇(E_2)、孕酮(P)、睾酮(T)、催乳素(PRL)、卵泡刺激素(FSH)、黄体生成素(LH)测定:放射免疫法;(4)外周血 T 细胞亚群如总 T 细胞(OKT_3^+)、T 辅助及诱导细胞(OKT_4^+)、T 抑制或细胞毒细胞(OKT_8^+)测定:间接荧光免疫法;(5)外周血淋巴细胞 DNA 非程序合成水平(UDS)测定:液焐法^[1]。

5 统计学方法 采用 χ^2 检验及 t 检验。

结 果

1 疗效标准 临床痊愈:肿块消失,乳痛消失;显效:肿块缩小或数量减少 $>1/2$,乳痛明显减轻,偶有痛感,或仅有轻触痛;无效:肿块缩小或数量减少但 $<1/2$,乳房疼痛及触痛均有所减轻;无效:肿块无变化或增大、而乳痛无明显减轻,或单纯乳痛缓解而肿块无缩小。

2 治疗结果 乳宁冲剂临床痊愈 46 例,显效 75 例,有效 18 例,无效 8 例,临床痊愈率 31.00%,总有效率 94.00%;三苯氧胺组临床痊愈 3 例,显效 29 例,有效 4 例,无效 4 例,临床痊愈率 7.50%,总有效率 90.00%,两组总有效率比较无显著性差异($P > 0.05$),但乳宁冲剂组痊愈率优于三苯氧胺组($P < 0.05$)。并且在治疗过程中,乳宁冲剂组未发现副作用,三苯氧胺组有 18 例出现胃肠道反应或月经紊乱,其中 2 例出现闭经。

3 两组患者治疗前后神经递质测定值比较 见表 1。治疗前两组 5-HT、E 与正常值无显著性差异($P > 0.05$),NE 值显著高于正常值($P < 0.01$)。经治疗后,乳宁冲剂组 NE 值显著低于治疗前($P < 0.01$),E 值高于治疗前($P < 0.05$),5-HT/NE 值较治疗前升高($P < 0.05$);三苯氧胺组治疗前后各值及其分布比较无显著性差异($P > 0.05$)。两组比较,乳宁冲剂组升高 5-HT/NE 值作用优于三苯氧胺组($P < 0.05$)。

4 两组患者治疗前后内分泌激素测定值比较

表 1 两组患者治疗前后神经递质测定值比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数		5-HT($ng/L \times 10$)	NE($\mu g/L$)	E($\mu g/L$)	5-HT/NE($\times 10^{-2}$)
乳宁冲剂	55	治前	112.70 ± 67.70	$4.37 \pm 1.45^{\Delta\Delta}$	0.41 ± 0.13	18.26 ± 10.19
	20	治后	105.16 ± 46.11	$1.10 \pm 0.37^{**}$	$0.64 \pm 0.14^*$	$44.90 \pm 14.20^{*\Delta}$
三苯氧胺	40	治前	99.87 ± 67.60	$5.24 \pm 4.40^{\Delta\Delta}$	0.38 ± 0.27	19.62 ± 15.86
	16	治后	121.45 ± 99.75	6.37 ± 5.78	0.46 ± 0.38	30.09 ± 52.37
正常值			99.40 ± 67.70	2.52 ± 0.83	0.52 ± 0.36	39.45 ± 16.72

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与正常值比较, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$;与三苯氧胺组治疗后比较, $\Delta P < 0.05$;正常值来源于上海中医药大学附属龙华医院中心实验室,下表同

表 2 两组患者治疗前后内分泌激素测定值比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别例数	E_2 (ng/L)	P	T (μ g/L)	PRL	FSH (IU/L)	LH	E_2/P ($\times 10^{-3}$)	E_2/T
乳宁冲剂 55 治前	121.67 $\pm$ 78.04	9.24 $\pm$ 7.30 ^{△△}	46.28 $\pm$ 20.20	18.99 $\pm$ 16.71 ^{△△}	9.59 $\pm$ 5.32	12.16 $\pm$ 10.49	24.16 $\pm$ 36.45	3.20 $\pm$ 2.79
36 治后	113.70 $\pm$ 45.20	12.31 $\pm$ 6.21	49.17 $\pm$ 15.05 [▲]	10.94 $\pm$ 12.10 ^{**}	10.72 $\pm$ 9.99	11.03 $\pm$ 13.70	10.80 $\pm$ 5.30 ^{**▲}	2.84 $\pm$ 1.59
三苯氧胺 40 治前	107.93 $\pm$ 66.45	9.84 $\pm$ 8.07 ^{△△}	32.81 $\pm$ 15.47 ^{△△}	14.90 $\pm$ 12.10 ^{△△}	9.51 $\pm$ 26.34	19.48 $\pm$ 24.43	30.72 $\pm$ 52.62	5.95 $\pm$ 9.19
21 治后	140.50 $\pm$ 99.75	10.90 $\pm$ 10.23	37.60 $\pm$ 14.30	13.10 $\pm$ 4.78	18.28 $\pm$ 21.45	14.00 $\pm$ 15.87	59.48 $\pm$ 13.87	3.87 $\pm$ 2.49
正常值	117.50 $\pm$ 39.50	13.59 $\pm$ 4.25	50.00 $\pm$ 10.00	11.05 $\pm$ 9.75	10.00 $\pm$ 4.00	12.00 $\pm$ 8.00	12.25 $\pm$ 3.35	2.30 $\pm$ 0.36

表 3 两组患者治疗前后 T 细胞亚群测定值比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	OKT ₃ ⁺ (%)	OKT ₄ ⁺ (%)	OKT ₈ ⁺ (%)	OKT ₄ ⁺ /OKT ₈ ⁺
乳宁冲剂	55 治前	63.69 $\pm$ 6.14 [△]	50.61 $\pm$ 5.27 ^{△△}	34.11 $\pm$ 6.96 ^{△△}	1.52 $\pm$ 0.31 [△]
	36 治后	66.72 $\pm$ 5.87 ^{**▲}	48.90 $\pm$ 6.11	31.33 $\pm$ 4.41	1.69 $\pm$ 0.36 [*]
三苯氧胺	40 治前	65.67 $\pm$ 5.69 [△]	50.05 $\pm$ 5.32 ^{△△}	30.52 $\pm$ 5.99 ^{△△}	1.75 $\pm$ 0.38
	21 治后	64.10 $\pm$ 5.93	49.01 $\pm$ 4.84	41.33 $\pm$ 5.25	1.61 $\pm$ 0.27
正常值		71.10 $\pm$ 6.20	45.70 $\pm$ 5.30	27.90 $\pm$ 5.00	1.66 $\pm$ 0.33

见表 2。治疗前 PRL 值显著高于正常值 ($P < 0.01$), P 与 T 值显著低于正常值 ($P < 0.01$), E_2 、FSH、LH 值与正常值比较虽无显著性差异 ($P > 0.05$), 但其测定值分布情况呈分泌紊乱状态。经治疗后, 乳宁冲剂组 PRL、 E_2/P 值较治疗前明显降低 ($P < 0.01$), 三苯氧胺组治疗前后各值及其分布情况比较无显著性差异 ($P > 0.05$), 并似有升高 E_2 、 E_2/P 作用。两组比较, 乳宁冲剂组升高 T、降低 E_2/P 作用优于三苯氧胺组 ($P < 0.05$)。

5 两组患者治疗前后 T 细胞亚群测定值比较见表 3。治疗前 OKT₃⁺、OKT₄⁺/OKT₈⁺ 值较正常值明显降低 ($P < 0.05$), OKT₈⁺ 及 OKT₄⁺ 值显著高于正常值 ($P < 0.01$), 经治疗后, 乳宁冲剂组 OKT₃⁺ 及 OKT₄⁺/OKT₈⁺ 值显著高于治疗前 ($P < 0.05$), 三苯氧胺组治疗前后各值及其分布比较无显著性差异 ($P > 0.05$)。两组比较, 乳宁冲剂组升高 OKT₃⁺ 作用优于三苯氧胺组 ($P < 0.05$)。

6 两组患者治疗前后淋巴细胞 DNA 修复水平测定值比较 见表 4。UDS 异常, 表现为各剂量 UV (200、800、1600 erg/mm²) 损伤样本 UDS 值均显著低

表 4 两组患者治疗前后淋巴细胞 DNA 修复水平测定值比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	UDS		
		200	800	1600
乳宁冲剂	36 治前	0.63 $\pm$ 0.59 [△]	1.21 $\pm$ 0.98 [△]	1.54 $\pm$ 1.42 [△]
	21 治后	0.99 $\pm$ 0.50 [*]	1.75 $\pm$ 0.72 [*]	2.52 $\pm$ 1.42 [*]
三苯氧胺	25 治前	0.67 $\pm$ 0.25 [△]	0.98 $\pm$ 0.51 [△]	1.34 $\pm$ 1.21 [△]
	16 治后	0.89 $\pm$ 0.32 [*]	1.53 $\pm$ 1.00	2.10 $\pm$ 1.35
正常值		0.88 $\pm$ 0.96	1.87 $\pm$ 1.84	2.64 $\pm$ 1.19

注: 正常值来源于上海中医药大学微生物教研室

于正常值 ($P < 0.05$)。经治疗后, 乳宁冲剂组可提高各剂量 UV 损伤样本 UDS 水平 ($P < 0.05$), 三苯氧胺组可提高低剂量 UV 损伤样本 UDS 水平 ($P < 0.05$), 而对高剂量 UV 损伤样本 UDS 水平无显著性差异 ($P > 0.05$)。

讨 论

乳腺增生病属中医学“乳癖”范畴。其发病与肾及冲任关系最为密切⁽²⁾, 中医学认为, 肾气—天癸—冲任—胞宫—乳房构成一个以肾气为中心的调节女性机能性轴。肾气不足, 则肝失所养, 肝郁不达, 而致冲任二脉失于条达, 气滞血瘀, 结聚乳房而生乳癖。可见, 肾在乳腺增生病发病中占主导地位。肾气不足, 冲任失调为病之本; 肝气郁结, 气滞血瘀为病之标⁽³⁾。据此, 从治本着手, 选用仙灵脾、鹿角片、肉苁蓉等补肾温阳、补益冲任为主; 香附、郁金等既疏肝解郁, 调达气机, 又活血止痛; 莪术等活血化瘀, 软坚散结, 治标以顾本, 诸药合用, 标本兼治, 使肾气足, 冲任血海充盈, 气血通盛, 肝气条达, 血气畅通, 从而促使乳癖肿痛止, 取得较好疗效。

乳腺作为靶器官受到下丘脑—垂体—卵巢轴作用。一般认为, 乳腺增生病发生与内分泌激素失调密切相关。本研究发现患者存在着以神经内分泌免疫网络失调为中心的不同环节、层次和水平的功能状态变化, 主要是下丘脑各类神经递质改变及平衡失调; 孕激素、雄激素分泌不足、 E_2 相对或绝对过高, 长期过度刺激乳腺组织, 而缺乏孕激素的节制和保护作用以及 PRL 的异常升高, 进而影响了乳腺组织正常节律性变化, 使其增殖过度、复旧不全; 同时患者 DNA 损伤修

复能力降低,激素失调等多种因素导致的 DNA 损伤积累到一定程度,可引起 DNA 结构和功能的改变和表达异常,以致机体正常的生理生化功能受阻,并且 DNA 修复功能低下常伴有免疫功能降低及免疫应答障碍;加之机体自身免疫调节网络系统呈现免疫抑制状态及免疫调节功能紊乱,从而可能出现机体免疫功能降低,以致免疫系统不能有效地识别、抑制和清除病变细胞而导致本病发生。可见乳腺增生病发生是以神经内分泌免疫网络功能失调为中心的多因素共同作用的结果。

本研究表明:乳宁冲剂可从整体上综合调整乳腺增生病患者神经内分泌免疫网络,上至神经递质、下至靶腺及免疫细胞的多环节、多层次、多途径的功能水平以及 DNA 损伤修复能力,从而提高了机体内环境的稳定能力⁽⁴⁻⁶⁾,抑制了乳腺组织增生而起积极的治疗作用。

参 考 文 献

1. 丁镛发,王维俭,钱汝红,等.还精煎对机体 DNA 损伤修复的影响.中西医结合杂志 1989;9(11):647—649.
2. 陆德铭,唐汉钧,吴建新,等.乳宁冲剂治疗乳腺增生病的临床研究.中国医药学报 1995;10(4):18—20.
3. 阙华发,陆德铭.治疗乳腺增生病的经验.上海中医药杂志 1994;2:6—7.
4. 张新民,沈自尹,王文健,等.补肾中药对老年神经内分泌免疫系统作用机理的研究.中国中西医结合杂志 1994;14(11):686—688.
5. 钱汝红,丁镛发,姜莹,等.不同治则延缓衰老中药对大鼠外周血淋巴细胞 DNA 损伤修复能力的比较研究.上海中医药杂志 1997;(11):46—48.
6. 李应东,李啸红,王毓美,等.莪术对硫酸镍诱导的外周血淋巴细胞非程序脱氧核糖核酸合成的影响.中国中西医结合杂志 1994;14(11):647—649.

(收稿:1998-07-24 修回:1999-01-12)

云南白药辅助治疗细菌性痢疾疗效观察

张文琴¹ 陈媛² 冉崇明¹ 裴天容¹

我院自 1997 年 3~10 月,采用云南白药辅助治疗细菌性痢疾,取得满意效果,现报告如下。

临床资料 30 例患者均有发热、腹痛、腹泻、里急后重、粘液脓血便表现,大便镜检有大量成堆脓细胞、红细胞和巨噬细胞,未见阿米巴原虫。大便培养鉴定为痢疾杆菌,确诊为细菌性痢疾。按就诊顺序 2:1 随机分组,治疗组 20 例,男 12 例,女 8 例;年龄 14~50 岁,平均 26 岁;对照组 10 例,男 6 例,女 4 例;年龄 13~45 岁,平均 26.5 岁;两组病程均 6~10 天,平均 7.6 天。

治疗方法 所有患者均在医护人员监督下用药治疗。发热 39.9℃ 以上者给予降温处理,根据脱水情况适当补液,并严密观察生命体征。对照组:口服氟哌酸(贵阳制药二厂生产,每粒 0.1g),首次 0.4g,以后每次 0.2g,1 天 4 次,6 天为 1 个疗程。治疗组:在对照组基础上加用云南白药(云南省文山制药厂生产)粉剂,瓶装 4g,准确称量分 8 包,每包 0.5g,每次服 0.5g,1 天 4 次,治疗 3 天后只服用氟哌酸,治疗 1 个疗程。

结 果

1 疗效判断标准 治愈:症状、体征消失,大便次数和性

状恢复正常,镜检无红细胞,白细胞少于 5 个/高倍视野。给药后每天 1 次大便培养,连续 3 次阴性;好转:临床症状、体征明显减轻;无效:症状、体征、大便镜检和培养均与治疗前相同,或临床症状消失,但大便培养阳性。

2 治疗效果 治疗组:治疗 1 个疗程均痊愈(所有患者治疗 6~8h 症状、体征明显好转,不再出现脓血便,24h 后大便培养无致病菌生长)。对照组:8 例患者 1 个疗程后症状、体征明显好转,2 例无效,无效病例根据药敏试验,改用庆大霉素口服(四川长征制药厂生产,每支 8 万 u),每次 1 支,1 天 3 次。共 3 天,大便培养转阴性后停药。

讨 论 细菌性痢疾是细菌在肠粘膜细胞内生长繁殖引起的炎症反应,并能产生大量内、外毒素。引起发热,神志障碍等全身中毒症状。西医多采用抗菌治疗。中医学认为误食不洁之物,毒滞与湿热互结肠中,致使气血阻滞,湿郁热蒸,肠胃气化被阻,气血与暑湿热毒搏结,化为脓血而成痢疾。在氟哌酸抗菌治疗的基础上,辅以云南白药抗炎、止血作用,能降低毛细血管通透性,抑制内、外毒素吸收,使肠道功能得以尽快恢复,治疗组患者脓血便多能在 6~8h 消失,肠道功能恢复较对照组快,既可避免耐药性产生,又利于对传染源的控制和消灭。是治疗细菌性痢疾值得推广应用的有效药物。

(收稿:1998-09-09 修回:1999-02-05)

1. 遵义医学院第一附属医院(贵州 563003);2. 贵州省遵义医院