· 临床报道 ·

西黄丸联合抗生素治疗急性肿块期
浆细胞性乳腺炎疗效观察吴越¹ 吴永强¹ 洪日¹ 刘姝² 张硕¹

浆细胞性乳腺炎(plasma cell mastitis, PCM)多见于中青年妇女,其发病率逐年上升。本病中后期易演变为病灶广泛(超过2个象限)的慢性化脓性乳腺炎,创面反复、多处溃破流脓,经久不愈,最终大部分乳腺切除或全乳腺切除^[1,2],使患者在遭受长期的病痛折磨后,又因乳房外观受损留下心理阴影。PCM虽为炎性疾病,但其治疗难、病程长、痛苦多,与乳腺癌有着同等重要的研究地位。本病治疗的关键点在于初期,如能在发病初期进行有效、快速的治疗,则可避免化腐成脓,缩短病程,提高早期治愈率^[1]。目前中医学对本病的研究主要集中在脓肿期和溃后期,而疾病初期的研究尚不深入和广泛。本研究运用西黄丸联合抗生素对PCM发作初期即急性肿块期进行治疗,疗效较好,现报道如下。

资料与方法

1 诊断标准 PCM诊断依据《中医外科常见病诊疗指南》^[3]中PCM诊断标准。

2 纳入、排除及脱落标准 纳入标准:符合诊断标准;女性;乳腺B超诊断为乳腺炎,但尚未化脓,病程≤14日;未接受他院治疗;患者签署知情同意书。排除标准:合并有哺乳期乳腺炎、乳腺癌、乳腺良性肿瘤等乳腺疾病;合并糖尿病、免疫系统疾病或造血系统疾病或有严重心血管疾病、肝肾原发疾病;患有精神疾病或严重神经官能症,不能配合治疗。脱落标准:受试者依从性差,不能按要求用药;观察中出现过敏或肝肾功能损伤等严重不良反应或病情加重;受试者自行退出。

3 一般资料 90例均为2012年1月—2014年12月浙江省中医院乳腺病中心就诊的急性肿块期PCM女性患者,按随机数字表法分为治疗组和对照组。治疗组45例,已婚并有哺乳史36例,已婚未生育4例,未婚

5例,年龄22~63岁,平均(35±9)岁,病程2~14日,平均病程(6±4)日。对照组45例,已婚并有哺乳史36例,已婚未生育5例,未婚患者4例,年龄18~57岁,平均(36±9)岁,病程3~14日,平均病程(7±3)日。两组患者均为单侧发病。两组患者年龄、婚育哺乳史、病程比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。本研究经浙江省中医院伦理委员会审查同意(编号:2011-K-01501)。

4 治疗方法

4.1 治疗组 第1周:西黄丸加头孢呋辛注射液加甲硝唑注射液:头孢呋辛注射液(750 mg,葛兰素史克制药公司,批号:C585278, C622961) 1.5 g/次,加入100 mL生理盐水中静脉滴注,每日2次;甲硝唑氯化钠注射液(500 mg/100 mL,上海百特医疗用品有限公司,生产批号:S1109022、S1308061) 500 mg 静脉滴注,每日1次。同时用中成药西黄丸[组成:牛黄、乳香(醋制)、没药(醋制)、麝香,3 g/袋,浙江天一堂药业有限公司,批号:120136、130160、140131], 3 g/次, 2次/日。第2周:西黄丸加头孢呋辛酯片:停头孢呋辛、甲硝唑注射液,改用头孢呋辛酯片(250 mg/片,葛兰素史克制药有限公司,批号:M786, N998) 250 mg 口服, 2次/日,继续服用西黄丸,连续治疗1周。

4.2 对照组 第1周:头孢呋辛注射液加甲硝唑注射液:头孢呋辛注射液 2.0 g 加入 100 mL 生理盐水中静脉滴注, 2次/日;甲硝唑氯化钠注射液 500 mg 静脉滴注, 1次/日。第2周:西黄丸加头孢呋辛酯片:停头孢呋辛、甲硝唑注射液,改用头孢呋辛酯片 250 mg 口服, 2次/日,加服西黄丸,连续治疗1周。两组1周后未愈患者根据病情继续给予西黄丸或采用手术治疗,直至痊愈。

5 观察指标及方法

5.1 临床症状、体征 参照《中药新药临床研究指导原则》^[4],治疗前、治疗1、2周后分别记录乳房疼痛分级、肿块分级及乳房局部皮肤改变分级。

5.1.1 乳房疼痛 0级:无疼痛;无触压痛;1级:自觉轻微疼痛,用力触摸有轻微疼痛;2级:自觉疼痛,有触痛,呈阵发性;3级:自觉疼痛明显,轻微触摸即感疼痛,或不能触碰,呈持续性,影响日常生活。

5.1.2 肿块 0级:肿块不明显或最长径≤1 cm;

基金项目:浙江省中医药科技计划项目(No. 2015ZB048)

作者单位:1.浙江中医药大学附属第一临床医学院乳腺病中心(杭州 310006);2.浙江中医药大学附属第一临床医学院临床分析评价中心(杭州 310006)

作者简介:吴越, Tel: 0571 - 87070921, E-mail: boyunsw@sina.com

DOI: 10. 7661/CJIM. 2016. 06. 0760

1 级: 肿块最长径 1~2 cm; 2 级: 肿块最长径 2~5 cm; 3 级: 肿块最长径 >5 cm。

5.1.3 乳房局部皮肤改变 0 级: 乳房皮肤正常; 1 级: 局部皮肤发红; 2 级: 局部皮肤潮红; 3 级: 局部皮肤猩红。

5.2 免疫球蛋白水平检测 治疗前后患者清晨空腹肘正中静脉采血 5 mL, 离心取上清, 采用免疫比浊法 (IMMAGE 800 免疫化学系统, Beckman Coulter 有限公司) 检测免疫球蛋白水平 (IgG、IgA、IgM), 检测由浙江省中医院检验科完成。

5.3 临床疗效判定 治疗后 1、2 周按《中医病证诊断疗效标准》^[5] 判定疗效。痊愈: 肿块消失, 瘰管愈合; 好转: 红、肿、痛消失, 肿块缩小, 瘰管接近愈合; 未愈: 肿块未消失, 瘰管不愈合。总有效率 (%) = (治愈例数 + 好转例数) / 总例数 × 100%。

5.4 不良反应观察 治疗 2 周后检测患者清晨空腹时肝肾功能 (ALT, AST, SCr, BUN)。

6 统计学方法 采用 SPSS 19.0 统计学软件。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 *t* 检验; 等级资料采用秩和检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 脱落情况 治疗组无脱落病例, 共纳入 45 例; 对照组失访脱落 1 例, 共纳入 44 例。

2 两组治疗前后乳房疼痛分级分布比较 (表 1) 两组治疗前疼痛症状比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。与本组治疗前比较, 两组治疗后疼痛缓解, 差异均有统计学意义 (治疗组: $Z = -6.781$, 对照组: $Z = -3.540$, $P < 0.01$)。治疗组治疗后疼痛缓解情况优于对照组 ($Z = -3.580$, $P < 0.01$)。

表 1 治疗前后乳房疼痛分级分布比较 (例)

组别	例数	时间	0 级	1 级	2 级	3 级
治疗	45	治疗前	5	19	16	5
		治疗后	38	5	2	0
对照	44	治疗前	3	21	14	6
		治疗后	22	11	7	4

3 两组治疗前后乳房肿块分级分布比较 (表 2) 两组治疗前肿块分级分布差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。与本组治疗前比较, 两组治疗后肿块均缩小, 差异有统计学意义 (治疗组: $Z = -6.453$, 对照组: $Z = -3.383$, $P < 0.01$)。治疗组治疗后肿块缩小程度优于对照组 ($Z = -3.156$, $P < 0.01$)。

4 两组治疗前后乳房局部皮肤分级分布比较 (表 3) 两组治疗前局部皮肤分级分布比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。与本组治疗前比较, 两组治疗后乳房

表 2 两组治疗前后乳房肿块分级分布比较 (例)

组别	例数	时间	0 级	1 级	2 级	3 级
治疗	45	治疗前	2	25	11	7
		治疗后	33	9	3	0
对照	44	治疗前	1	23	12	8
		治疗后	19	13	7	5

皮肤状态改善, 差异均有统计学意义 (治疗组: $Z = -5.008$, 对照组: $Z = -2.869$, $P < 0.01$)。治疗组治疗后红肿状态改善情况优于对照组 ($Z = -2.45$, $P < 0.05$)。

表 3 两组治疗前后乳房局部皮肤分级分布比较 (例)

组别	例数	时间	0 级	1 级	2 级	3 级
治疗	45	治疗前	18	14	6	7
		治疗后	41	2	2	0
对照	44	治疗前	17	16	5	6
		治疗后	31	8	2	3

5 两组患者治疗前后 IgG、IgA 及 IgM 水平比较 (表 4) 两组治疗前 IgG、IgA 及 IgM 水平比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。与本组治疗前比较, 两组 IgG、IgA 水平均降低, 差异有统计学意义 (治疗组: $t_{\text{IgG}} = 4.797$, $P < 0.01$; $t_{\text{IgA}} = 4.063$, $P < 0.05$; 对照组: $t_{\text{IgG}} = 2.821$, $P < 0.01$; $t_{\text{IgA}} = 2.078$, $P < 0.05$)。与对照组同期比较, 治疗组治疗后 IgG、IgA 水平降低, 差异有统计学意义 ($t_{\text{IgG}} = -2.453$, $t_{\text{IgA}} = -2.531$, $P < 0.05$)。

表 4 两组治疗前后免疫球蛋白水平比较 (g/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	IgG	IgA	IgM
治疗	45	治疗前	13.0 ± 1.6	2.8 ± 0.7	1.4 ± 0.5
		治疗后	11.4 ± 1.4* [△]	2.2 ± 0.7* [△]	1.4 ± 0.4
对照	44	治疗前	12.9 ± 1.5	2.9 ± 0.80	1.4 ± 0.5
		治疗后	12.2 ± 1.5**	2.5 ± 0.5*	1.4 ± 0.4

注: 与本组治疗前比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与对照组同期比较, [△] $P < 0.05$

6 两组临床疗效比较 (表 5) 与对照组同期比较, 治疗组治疗 1、2 周有效率均升高 ($Z_{1\text{周}} = -3.536$, $P < 0.05$; $Z_{2\text{周}} = -3.104$, $P < 0.01$)。

7 不良反应观察结果 两组治疗过程中均未出现明显不良反应, 治疗 2 周后检测肝肾功能未见异常。

8 未愈患者后续治疗 对照组 5 例未愈患者均行乳腺区段切除术治疗, 术后伤口愈合良好。

讨 论

PCM 急性发作后分为急性肿块期、脓肿期和瘰管期。急性肿块期为 PCM 发作的初期, 表现为乳房皮肤红肿, 疼痛明显, 肿块质硬, 边界不清, 伴压痛; 肿块多在 2 周内迅速增大, 一般无畏寒、发热等全身症状, 血白细胞计数多不升高^[6]。但是, 这一期若未能及时治愈, 或治

表 5 两组临床疗效比较 [例(%)]

组别	例数	第 1 周				第 2 周			
		治愈	好转	未愈	有效	治愈	好转	未愈	有效
治疗	45	8(17.8)	32(71.1)	5(11.1)	40(88.9)*	33(73.3)	12(26.7)	0	45(100)**
对照	44	3(6.8)	20(45.5)	21(47.7)	23(52.3)	19(43.2)	20(45.5)	5(11.4)	39(88.6)

注:与对照组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$

疗不当,肿块将进一步增大,并化腐成脓,进入脓肿期,而后溃破流脓,最终导致病程迁延,可数年不愈^[7]。

急性肿块期部分合并细菌性炎症^[8-10],头孢类和抗厌氧菌抗生素二联治疗有一定疗效。但未合并细菌感染的则抗生素无效。中医药在 PCM 的治疗,尤其是初期的治疗上拥有优势和特色。中医外科疾病的治疗总则为消托补,其中,消法是在疾病初期,将病邪消散于无形,使患者免受溃脓、手术之苦,因此历来“以消为贵”。

PCM 属中医外科疾病“粉刺性乳痈”范畴。其病因病机多为素有乳头凹陷畸形,加之情志抑郁不畅,肝郁气滞,营气不从,经络阻滞,气血瘀滞,结聚成块。疾病初期即急性肿块期多为肝经郁热证^[11-13],适宜运用的消法乃疏肝清热,活血消肿^[1,14-16]。西黄丸出自清代王洪绪所著《外科证治全生集》,原名犀黄丸。其药味组成包括牛黄、麝香、乳香(醋制)、没药(醋制)。方中牛黄为君药,味甘苦性凉,入肝经、清邪热而豁痰,用于外科痈肿疮毒,有良好的清热解毒之功效^[17];麝香为臣药,亦入肝经,辛通走窜、活血通络,增牛黄化痰散结之功^[18];辅以乳香、没药,活血散瘀血、消肿止痛,全方配合,解毒散结,活血祛瘀,消除坚肿。现代研究发现牛黄和麝香单药均有抗炎作用^[17]。西黄丸有良好的抗癌、调节免疫功能、抗炎镇痛等功效^[18-20]。

本研究发现,在治疗的第 1 周,治疗组临床疗效明显优于对照组。并且,在第 2 周对照组加用了西黄丸后,治疗组的疗效依然优于对照组。提示在初始治疗加入西黄丸,与抗生素的联合治疗疗效更佳。经治疗后,两组患者 IgG 和 IgA 水平均下降;治疗组较对照组下降更为明显,提示西黄丸对 PCM 的治疗效果可能源于对机体免疫的调节。

PCM 初期的及时治疗对疾病预后、转归有重要意义,应给予充分重视。西黄丸联合抗生素对 PCM 初期的治疗,一则中西医结合,标本兼治,疗效显著;二则西黄丸便于服用,使患者有较好的依从性,能够坚持服药,有利于疗效的发挥。因此,两药联合治疗急性肿块期 PCM 值得临床推广应用。本研究病例数尚不够多,且仅研究了患者治疗前后免疫球蛋白的变化情况,后期将纳入更多病例,并增加免疫相关的指标检测。

参 考 文 献

[1] 穆云霞,卞卫和. 对浆细胞性乳腺炎病因、症状、诊断及治疗方法的概述[J]. 当代医药论丛, 2015, 13(9): 157-158.

[2] 黄国聪,许东兴. 浆细胞性乳腺炎 15 例手术治疗分析[J]. 福建医药杂志, 2014, 36(5): 47-48.

[3] 中华中医药学会. 中医外科常见病诊疗指南[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2012:30-32.

[4] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2012:279-280.

[5] ZY/T001.1~001.9-94. 中华人民共和国中医药行业标准: 中医病证诊断疗效标准[S]. 南京: 南京大学出版社, 1994:46.

[6] 杜春海,靳文勋,曹志然. 浆细胞性乳腺炎的诊疗分析[J]. 医学研究与教育, 2013, 30(3): 23-25.

[7] Ozel L, Unal A, Unal E, et al. Granulomatous mastitis: is it an autoimmune disease? Diagnostic and therapeutic dilemmas[J]. Surg Today, 2012, 42(8): 729-733.

[8] 王颀. 应重视非哺乳期乳腺炎的诊治和研究[J]. 中华乳腺病杂志(电子版), 2013, 7(3): 154-156.

[9] Dixon JM, Ravisekar O, Chetty U, et al. Periductal mastitis and duct ectasia: different conditions with different aetiologies[J]. Br J Surg, 1996, 83(6): 820-822.

[10] 杨兴霞,武彪. 浆细胞性乳腺炎的诊治进展[J]. 中华乳腺病杂志(电子版), 2015, 9(2): 115-118.

[11] 陈婕,潘立群. 中医治疗浆细胞性乳腺炎的研究进展[J]. 实用中西医结合临床, 2015, 15(1): 91-94.

[12] 孙建飞,陈志国,雷霆,等. 中医药治疗浆细胞性乳腺炎 41 例[J]. 现代中西医结合杂志, 2009, 18(11): 1254-1255.

[13] 李曰庆,何清湖. 中医外科学[M]. 第 3 版. 中国中医药出版社, 北京, 2012:106-108.

[14] 朱燕. 浆细胞性乳腺炎肿块期治疗思路浅析[J]. 光明中医, 2010, 25(12): 2159-2160.

[15] 王鸿林,吕钢,王亚冬,等. 清热活血法治疗急性期浆细胞性乳腺炎疗效观察[J]. 实用中医药杂志, 2014, 30(10): 915-916.

[16] 张珺. 潘立群运用托法治疗浆细胞性乳腺炎的经验[J]. 山东中医药大学学报, 2011, 35(3): 229.

[17] 国家中医药管理局. 中华本草[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1998:2509,2530.

[18] 马杰,关硕,杨伟,等. 西黄丸对荷瘤大鼠免疫功能的影响[J]. 中药药理与临床, 2013, 29(4): 24-26.

[19] 李晓强,蔡绍乾,李慎秋. 西黄丸治疗中重度寻常痤疮疗效观察[J]. 中国中医药信息杂志, 2011, 18(7): 73-74.

[20] 陈信义,王婧,张雅月,等. 西黄丸药效学研究及治疗肿瘤特点分析[J]. 中华中医药杂志, 2010, 25(3): 409-412.

(收稿:2015-10-28 修回:2016-03-07)