

· 临床应用指南 ·

中成药治疗乳腺增生症临床应用指南（2021 年）

《中成药治疗优势病种临床应用指南》标准化项目组

1 背景、目的及意义

乳腺增生症（hyperplasia of mammary glands, HMG）是乳腺正常发育和退化过程失常导致的一种既非炎症又非肿瘤的良好乳房疾病，其发病率占乳房疾病的首位^[1,2]。主要表现以乳房结节或肿块及乳房疼痛为主，本指南基于既往专家共识将上述名称统一称为 HMG^[3]。乳房疼痛和乳腺结节或肿块是患者就诊的主要原因，严重者可影响患者的生活和工作，对患者生活质量和身心健康造成损害^[4]。近年呈年轻化增长趋势，与年龄、职业类型、生活方式、月经情况等密切相关^[5]。目前西医对 HMG 的诊疗达成的共识认为，对于伴随轻至中度疼痛者以心理疏导及改变生活习惯为主，必要时进行组织病理学检查^[3]。对于严重乳房疼痛的患者可给与相关药物治疗，相关西药对内分泌影响较大，也伴随一些明显不良反应^[6]。HMG 属中医学“乳癖”范畴，中医学理论认为本病多与肝、脾、肾、冲任二脉相关。中医通过辨证论治、四诊合参，将辨证与辨病相结合^[7]。在此过程中，中成药携带方便，剂型多样、疗效较为稳定，具有缓解疼痛、缩小甚至消除增生结节的潜在疗效优势，不良反应相对较小^[8]。

中成药现已成为 HMG 治疗的重要临床选择，但目前相关中成药品种繁多，其辨证、用法、临床适用指征等均未得到规范，HMG 的中成药治疗缺乏相关参考依据。因此，在《中成药治疗优势病种临床应用指南》标准化项目的委托下，由北京中医药大学第三附属医院和首都医科大学宣武医院组织行业内中西医临床专家、指南研究方法学专家、药学专家成立中成药治疗 HMG 指南研究小组，指南小组根据推荐意见分级的评估、制定、评价（Grading of Recommendations Assessment, Development and

Evaluation, GRADE）方法，遵循“循证为主、共识为辅、经验为鉴”原则，遴选临床定位明确、疗效肯定、具有循证医学证据或广泛专家共识的中成药品种，制定了《中成药治疗乳腺增生症临床应用指南（2021 年）》，为合理应用中成药治疗 HMG 提供参考和指导。

2 指南制定方法

2.1 临床问题构建 采用 PICO 法，构建具体相关临床问题如下：（1）中成药是否可以单独应用治疗 HMG？（2）是否可以缓解乳腺增生患者的乳房疼痛、促进乳腺结节肿块的消散？（3）中成药治疗 HMG 时，什么时候可以单用，临床出现兼夹证型如何考虑联合用药？（4）中成药治疗 HMG 时，有哪些临床禁忌？（5）中成药联合用药治疗 HMG 时是否有相关用药配伍禁忌？（6）中成药治疗 HMG，辨证分型及辨证要点如何明确及解释？（7）中成药治疗 HMG 的药品品种繁多，如何对相关药物进行分类推荐？（8）中成药是否可以调节相关激素水平[如雌激素（estradiol, E₂）、黄体生成素（luteinizing hormone, LH）、孕激素（progesterone, P）、催乳素（prolactin, PRL）]。

通过对临床问题分析，构建以下几方面内容：（1）研究对象（population/patient, P）：被相关标准诊断为 HMG 患者；（2）干预措施（intervention/indicator, I）：以相关中成药为主要干预措施，药物剂型可包括胶囊、片散剂、口服液等；（3）对照措施（comparator/control, C）：为空白、安慰剂、西药治疗（三苯氧胺、托瑞米芬等）、部分中成药等；（4）结局指标（outcomes, O）：关键结局指标为疼痛改善情况、结节肿块大小变化情况；重要结局指标包括临床痊愈率、临床有效率及药物相关的主要不良反应情况；不重要结局指标为相关激素水平情况（如 E₂、LH、P 等）。

2.2 中成药遴选 查找药品说明书中功能主治明确提及 HMG 的中成药，结果如下：《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录（2017 年版）》14 种，中国药典（2015 年第一部）15 种，国

基金项目：国家中医药管理局《中成药治疗优势病种临床应用指南》标准化项目（No.SATCM-2015-BZ402）

通讯作者：裴晓华，Tel:010-52075224, E-mail:pxh_127@163.com

DOI: 10.7661/j.cjim.20211209.388

家基本药物目录(2012年版)5种,在丁香园用药助手(<http://drugs.dxy.cn/>)及药智数据(<https://db.yaozh.com>)共收集产品26种。考虑到部分传统经典方剂的中成药品种,虽说明书中的功能主治未直接提及治疗HMG但临床应用较广,如逍遥丸和桂枝茯苓丸等,因此本研究在避免利益冲突前提下,基于专家共识也考虑纳入具有治疗HMG的相关经典方剂中成药。经过文献检索和共识筛选,发现有相关临床研究证据支持的中成药品种27个,具体如下:乳癖消片/丸/胶囊、乳癖散结胶囊/颗粒、红金消结胶囊、消结安胶囊、小金胶囊/丸/片、岩鹿乳康胶囊/片、消乳散结胶囊、乳疾灵颗粒/胶囊、逍遥丸/颗粒/胶囊、乳康片/胶囊、平消胶囊、乳核散结片、乳块消胶囊/颗粒、夏枯草片/口服液、乳康舒胶囊、乳安片、桂枝茯苓丸/胶囊、舒肝颗粒、消癥丸、乳结消片/丸、乳通灵胶囊/片、乳增宁胶囊/片、散结止痛膏、消核片、乳宁颗粒、红花逍遥片、丹鹿胶囊。而其余8个中成药由于未能检索到相关随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)文献,也未能从任何途径获得发表的研究数据。因此,就以上27个中成药进行证据评价及推荐意见达成。

2.3 纳入与排除标准

2.3.1 纳入标准 根据PICOS原则制定纳入标准如下:P:参考乳腺增生症诊治专家共识^[1,3]中相关标准诊断乳腺增生的患者;I:单独使用相关中成药治疗;C:空白、安慰剂、西药治疗(三苯氧胺、托瑞米芬等)、部分阳性中成药等;O(结局指标):至少包括以下1项:疼痛改善情况、肿块大小变化情况、临床痊愈率、有效率、相关激素水平情况(如E₂、LH、P等)以及不良反应情况;S(研究类型):包括RCT、相关系统综述和荟萃分析。

2.3.2 排除标准 (1)HMG合并其他疾病的研究;(2)干预措施不明确导致无法评估基础治疗是否均衡的文献;(3)重复文献、无法获取全文和不能提取有效数据研究;(4)统计学方法有误、原始数据存在常识性或逻辑性错误的文献;(5)不满足随机分组、对照原则的文献;(6)样本量<30,研究资料可信性差的低质量研究。

2.4 检索策略 检索数据库包括中国期刊全文数据库(CNKI)、中文科技期刊数据库(VIP)、万方医学数据库(Wanfang Data)、中国生物医学文献数据库(SinoMed)、PubMed、EMBase、Cochrane Library数据库等。检索时间为各库建库至2021年1月1日。主要检索词如下:“乳房肿物、乳腺肿物、

乳房肿块、乳腺肿块、乳房疼痛、乳腺疼痛、乳腺结节、乳房结节、乳腺增生、乳癖、乳房胀痛、乳胀、乳腺囊肿、慢性囊性乳腺病、乳腺囊性增生病、乳房纤维硬化症、乳腺腺病、纤维囊性乳腺病、乳腺纤维囊性改变、良性乳腺结构不良、硬化性腺病”等(主题);“乳泰、乳宁、乳增宁、乳块消、乳核散结、乳核内消、乳疾灵、乳康、乳康舒、乳腺增生、散结乳癖、乳癖散结、乳癖消、乳癖康、乳癖清、乳癖舒、祛瘀散结、消乳散结、十味香鹿、红金消结、乳腺康、夏枯草、乳结康、小金、桂枝茯苓、岩鹿乳康、散结止痛、红花逍遥、舒肝、乳安、消核、平消、消结安、逍遥、中成药”(摘要);随机。

2.5 文献筛选及资料提取 两名研究者独立参照纳入和排除标准对检索到的文献进行筛选。首先根据检索出的引文信息如题目和摘要剔除明显不相关的文献,对不能肯定的文献下载全文再进行筛选,通过逐一确定是否合格。资料提取用Excel设计资料提取表,分别由两名研究者对最终纳入文献独立进行资料提取,并进行核对,存在分歧之处通过与第三位研究者讨论解决。内容包括研究ID、人口学基本信息、研究设计、样本量、采用的诊断标准、随机化方法、盲法、治疗和对照措施、治疗疗程、用药剂量、结局评价指标、安全性评价指标等。

2.6 方法学质量评价 纳入RCT研究质量评价标准价采用Cochrane协作网“偏倚风险”评价工具^[9]。评价内容包括:随机的方法、随机方案分配隐藏、盲法(包括操作者和受试者盲法以及结局评价者盲法)、结果数据是否完整报告、是否存在选择性结局报告、有无其他偏倚(主要评价基线资料信息的完整性)。根据每个条目报告情况,依次评价为低偏倚风险、高偏倚风险、偏倚风险不清楚。运用系统评价偏倚风险评价工具AMSTAR2量表对纳入的系统评价进行偏倚风险评价^[10]。对于发表年份>2年或<2年但后续新的研究较多,则对该系统评价进行更新。当AMSTAR2评价结果显示现有系统评价的方法学质量低,或者针对某一PICO问题没有系统评价时,则检索原始研究进行评价和综合。

2.7 证据综合分析 采用RevMan 5.3软件对纳入的相关RCT研究进行Meta分析,对于二分类变量数据通过合并相对危险度(relative risk, RR)分析效应量,连续性变量数据则采用平均差(mean difference, MD)表示,区间估计均使用95%置信区间(confidence interval, CI)。通过I²值得的大小判断纳入文献统计学异质性的存在,当I²≤50%,异

质性较小, 则采用固定效应模型; 当 $I^2 > 50\%$, 异质性较大采用校正后的随机效应模型, 同时采用亚组分析或敏感性分析等方法对抑制性进行处理。

2.8 证据体质量评价与推荐标准

2.8.1 证据体质量评价 运用 The GRADEpro 在线评价系统对纳入的中成药的有效性和安全性的证据体进行汇总和质量评价^[11], GRADE 评价中主要考虑的证据降级因素包括: 纳入研究的方法学质量情况、对应结局合并结果间的一致性情况、研究证据的直接性、研究证据的精确性以及发表偏倚可能性等 5 个方面, 存在上面某一个因素则对应证据质量降一级; 考虑 3 个升级因素, 包括效应量大、剂量反应关系以及可能的混杂因素(负偏倚)。最后基于以上几个方面对纳入的研究证据级别进行综合判断, 将证据等级结果依次评价为高、中、低或极低 4 个等级^[12], GRADE 证据质量分级详见表 1。

表 1 GRADE 证据质量分级

证据分级	代码	说明
高质量	A	未来研究几乎不可能改变现有疗效评价结果的可信度。
中等质量	B	未来研究可能对现有疗效评价结果有重要影响, 可能改变评价结果的可信度。
低质量	C	未来研究很可能对现有疗效评价结果有重要影响, 改变评价结果可信度的可能性很大。
极低质量	D	目前疗效评价的可信度都很不确定。

基于循证证据情况和后续的讨论形成结果总结表, 以呈现证据等级分级, 然后通过证据总结表呈现证据, 并参照 GRADE 系统对推荐级别的分级形成指南推荐意见专家咨询表, 最后结合专家意见, 得到初步的中成药治疗 HMG 的指南推荐意见。

2.8.2 推荐标准 遵循“循证为主、共识为辅、经验为鉴”的原则, 基于形成的指南推荐意见专家咨询表。根据 GRADE 推荐标准形成推荐意见, 综合考虑现有证据的质量分级, 同时结合临床医生的应用经验, 考虑干预措施利弊、患者治疗所获得的价值、卫生经济状况、患者偏好及药物资源应用等相关因素, 最终给出临床应用推荐意见, 做出推荐强度分级^[13]; 针对缺少充足循证医学证据的中医经典名方或临床应用广泛的中成药, 采用专家共识法形成推荐意见, 制定中成药治疗 HMG 临床应用指南。GRADE 推荐强度分级与表达参照详见表 2^[12], GRADE 推荐强度分级的定义情况详见表 3^[14]。

2.9 推荐意见形成 制作指南推荐意见决策表, 利用改良的德尔菲(Delphi)方法, 完成指南推荐意见专家咨询调查; 召开中成药治疗 HMG 指南推荐意

表 2 GRADE 推荐强度分级与表达

推荐等级	本指南推荐用语	代码
支持使用某种疗法的强推荐	强推荐	1
支持使用某种疗法的弱推荐	弱推荐	2
不能确定	暂不推荐	0
反对使用某种疗法的强推荐	反对	-1
反对使用某种疗法的弱推荐	不建议	-2

特殊情况说明: 针对经典名方制剂、临床应用广泛、疗效确切, 但没有研究证据的药品, 当专家认为有必要在指南中提及该药品时, 可采用“弱推荐, 仅依据专家共识”。

表 3 GRADE 推荐强度分级的定义

定义	强推荐	弱推荐
患者	几乎所有患者均会接受所推荐的方案; 此时若未接受推荐, 则应说明	多数患者会采纳推荐方案, 但仍有不少患者可能因不同的偏好与价值观而不采用
临床医生	应对几乎所有患者都推荐该方案; 此时若未给予推荐, 则应说明	应该认识到不同患者有各自合适的选择, 帮助每位患者做出体现他偏好与价值观的决定
政策制定者	该推荐方案一般会被直接采纳到政策制定中去	制定政策时需要充分讨论, 并需要众多利益相关者参与

见决策论证会, 通过专家现场讨论表决达成推荐的共识意见。共计 15 位专家参与并完成问卷调查咨询和共识会议讨论。共识达成的原则为^[15]: 干预措施利弊权衡中, 除了“不确定”以外的任何一格票数超过 75%, 则视为达成共识, 可以直接确定推荐意见方向及强度; 若“不确定”某一侧两格总票数超过 70%, 亦视为达成共识, 可确定推荐方向, 其推荐强度为弱; 如果不推荐使用人数比例 $\geq 50\%$, 则为不推荐。其余情况均算未达成共识, 再经过第二轮面对面专家共识会后, 对推荐意见达成共识。

3 推荐意见及其证据描述

本研究采用德尔菲法, 在对所要预测的问题征得专家的意见之后, 进行整理、归纳、统计, 然后将统计信息反馈给各专家, 再次征求意见, 最终达成一致的意见。本研究最终共纳入 16 项相关 RCTs 研究^[16-31]。推荐乳癖散结胶囊、乳癖消片、丹鹿胶囊、红花逍遥片、红金消结胶囊、夏枯草口服液、小金胶囊及逍遥丸等 8 个中成药品种作为 HMG 治疗的一般应用参考, 纳入研究的方法学质量风险偏倚均为高或不清楚, 纳入研究的证据质量等级主要为低等或极低证据。

3.1 推荐意见 1: HMG 患者主要表现为乳房胀痛或者走窜样疼痛; 乳腺结节或肿块质韧不坚, 或无明显结节肿块; 症状随情绪喜怒或月经周期消长变化, 可伴随胸闷胁胀, 善郁寡欢, 心烦易怒等; 多见于青壮年女性, 辨证属中医肝郁气滞证者。推荐使用乳癖

散结胶囊 (1C), 建议经期停药, 孕妇禁服。或推荐使用乳癖消片 (2C), 建议经期停药, 孕妇慎服。

证据描述:

(1) 乳癖散结胶囊治疗 HMG, 可缓解乳房疼痛, 有助于促进乳房结节或肿块消散; 临床不良反应相对较少。

有 2 项 RCTs^[16, 17] (330 例) Meta 分析结果表明, 乳癖散结胶囊组在促进肿块消散、缩短疼痛持续时间等症随访 3 个月的临床痊愈率方面与三苯氧胺组比较, 疗效差异无统计学意义 [$RR=1.15, 95\%CI (0.79, 1.67), I^2=53\%, P=0.47$], 证据等级均为“低级 IC 级”。有 3 项 RCTs^[16-18] (730 例) 结果表明, 单独使用乳癖散结颗粒治疗 HMG 在促进肿块消散、缓解乳房疼痛持续时间等临床症状的临床总有效率与三苯氧胺组比较, 疗效差异无统计学意义 [$RR=1.00, 95\%CI (0.94, 1.06), I^2=55\%, P=0.93$], 证据等级均为“低级 IC 级”。

安全性: 与三苯氧胺比较, 有 2 项 RCTs^[16, 18] (482 例) Meta 分析结果表明, 单独使用乳癖散结胶囊治疗 HMG, 临床出现不良反应情况的人数更少, 但差异无统计学意义 [$RR=0.19, 95\%CI (0.03, 1.18), I^2=86\%, P=0.08$], 其不良反应情况涉及到胃肠道反应、头晕头痛、月经失调、白带增多等, 证据等级为“低级 IC 级”。

(2) 乳癖消片治疗 HMG, 可缓解乳房疼痛, 有助于促进乳房结节或肿块消散; 临床不良反应情况相对较少。

有 1 项 RCT^[19] (104 例) 表明, 与三苯氧胺比较, 单独使用乳癖消片治疗 HMG 在促进肿块消散和缓解乳腺疼痛等症随访 3 个月的临床痊愈率与三苯氧胺组相比, 差异无统计学意义 [$RR=0.50, 95\%CI (0.13, 1.89), P=0.31$], 有 2 项 RCTs^[19, 20] (146 例) 表明, 与三苯氧胺比较, 单独使用乳癖消片治疗 HMG 在促进肿块消散和缓解乳腺疼痛等临床症状的临床总有效性与三苯氧胺组比较, 差异无统计学意义 [$RR=0.51, 95\%CI (0.19, 1.38), I^2=83\%, P=0.18$], 证据等级为“低级 IC 级”。

安全性: 有 1 项 RCT^[20] (142 例) 表明, 与三苯氧胺比较, 单独使用乳癖消片治疗 HMG, 临床出现不良反应情况的人数更少, 差异有统计学意义 [$RR=0.04, 95\%CI (0.00, 0.69), P=0.03$], 不良反应情况涉及胃肠道不适、恶心呕吐、月经增多等, 证据等级为“低级 IC 级”。

3.2 推荐意见 2: HMG 患者主要表现为乳腺结

节或肿块明显, 乳房疼痛较轻。伴随月经量少、色淡或闭经、腰膝酸软、乏力等; 多见于中老年女性, 辨证属中医冲任失调证者。推荐使用丹鹿胶囊 (1C), 建议经期停药。

证据描述:

(1) 丹鹿胶囊治疗乳腺增生症, 可缓解乳房疼痛, 有助于促进乳房结节或肿块消散, 临床不良反应相对较少。

有 1 项 RCT^[21] (80 例) 结果表明, 与三苯氧胺比较, 单独使用丹鹿胶囊治疗 HMG 在促进结节或肿块消散、缩短疼痛持续时间等临床症状临床恢复的总有效率与三苯氧胺比较, 差异无统计学意义 [$RR=0.95, 95\%CI (0.82, 1.10), I^2=83\%, P=0.46$], 证据等级为“低级 IC 级”; 结果也提示单独使用丹鹿胶囊治疗 HMG 在促进乳腺结节或肿块消散、缩短疼痛持续时间等临床症状的临床总有效率更高于逍遥丸组, 差异有统计学意义 [$RR=1.46, 95\%CI (1.10, 1.93), P=0.008$], 证据等级为“极低级 ID 级”。

安全性: 与三苯氧胺比较, 使用丹鹿胶囊治疗 HMG 的相关不良反应明显少于三苯氧胺组, 不良反应涉及胃肠不适、食欲不佳等, 差异有统计学意义 [$RR=0.22, 95\%CI (0.05, 0.96), P=0.04$]^[21], 证据等级为“低级 IC 级”。

3.3 推荐意见 3: HMG 患者因病因夹杂或疾病进展, 多在主证临床表现基础上会兼夹其他相关症状, 对应推荐用药情况如下:

3.3.1 兼夹血瘀症状明显者: 主要表现为乳房针刺样疼痛, 结节或肿块明显; 伴随月经色暗、有血块, 舌暗有瘀斑、瘀点等。推荐使用红花逍遥片 (1C), 建议经期停药, 孕妇忌服; 亦推荐使用红金消结胶囊 (1C), 建议经期停药, 妊娠期妇女禁服。

3.3.2 兼夹肝火上炎症状明显者: 主要表现为乳房胀痛、有灼热感; 伴随口干口苦, 急躁易怒, 月经提前, 量多色深等。推荐使用夏枯草口服液 (1C), 建议经期停药, 孕妇慎服。

3.3.3 兼夹痰凝症状明显者: 主要表现为乳腺结节或肿块质韧, 可见局限性或弥漫性腺体增厚, 乳房疼痛不甚, 体胖; 伴随腹胀有痰等。推荐使用小金胶囊 (2C), 建议经期停药, 月经量过多者慎用, 孕妇禁服。

3.3.4 兼夹脾虚症状明显者: 主要表现为乳房疼痛不甚; 伴随胸闷、易叹息, 神疲倦怠, 月经量少色淡, 舌体胖大、有齿痕等。推荐使用逍遥丸 (2D) 建议经期停药。

证据描述:

(1) 红花逍遥片治疗 HMG, 可缓解乳房疼痛, 有助于促进乳腺结节或肿块消散, 临床不良反应相对较少。

与三苯氧胺比较, 有 1 项 RCT^[22] (430 例) 结果表明, 单独使用红花逍遥片治疗 HMG 在促进结节或肿块消散评分方面与三苯氧胺疗效比较, 差异无统计学意义 [$MD=0.04$, $95\%CI (-0.04, 0.12)$, $P=0.35$]; 在疼痛评分缓解方面优于对照组 [$MD=0.23$, $95\%CI (0.16, 0.30)$, $P<0.001$]。红花逍遥片组在促进结节或肿块消散、缩短疼痛持续时间等症状的临床痊愈率和临床总有效率均高于三苯氧胺, 差异有统计学意义, 结果分别为 [$RR=1.26$, $95\%CI (1.03, 1.54)$, $P=0.03$] 和 [$RR=1.13$, $95\%CI (1.03, 1.23)$, $P=0.01$]。证据等级均为“低级 /C 级”。

安全性: 与三苯氧胺比较, 使用红花逍遥片治疗 HMG 的相关不良反应明显少于三苯氧胺组, 差异有统计学意义 [$RR=0.34$, $95\%CI (0.24, 0.47)$, $P<0.0001$]^[22]。不良反应主要涉及胃部肠不适和月经血量增多。证据等级为“低级 /C 级”。

(2) 红金消结胶囊治疗 HMG, 可缓解乳房疼痛, 有助于促进乳腺结节或肿块消散, 临床不良反应相对较少。

有 3 项 RCTs^[23-25] (620 例) 表明, 与三苯氧胺比较, 单独使用红金消结胶囊治疗 HMG 在促进结节或肿块消散、缩短疼痛持续时间等症状随访 3 个月的临床痊愈率与三苯氧胺组比较, 差异无统计学意义 [$RR=1.11$, $95\%CI (0.91, 1.35)$, $I^2=0\%$, $P=0.31$], 证据等级为“低级 /C 级”。有 4 项 RCTs^[23-26] (820 例) 表明, 红金消结胶囊组在促进结节或肿块消散、缩短疼痛持续时间等症状的临床总有效率与三苯氧胺组比较, 差异无统计学意义 [$RR=1.07$, $95\%CI (0.95, 1.20)$, $I^2=71\%$, $P=0.26$], 证据等级均为“低级 /C 级”。与乳癖消比较, 有 1 项 RCT^[27] (265 例) 显示单独使用红金消结胶囊治疗 HMG 在促进结节或肿块消散、缩短疼痛持续时间等症状的临床痊愈率和临床总有效率高于乳癖消组, 差异有统计学意义, 结果分别为 [$RR=1.53$, $95\%CI (1.22, 1.91)$, $P=0.0002$] 和 [$RR=1.29$, $95\%CI (1.13, 1.47)$, $P=0.0001$], 证据等级为“极低级 /D 级”。

安全性: 有 3 项 RCTs^[24-26] (500 例) 表明, 与三苯氧胺比较, 单独使用红金消结胶囊治疗 HMG, 治疗组出现不良反应情况更少, 差异有统计学意义 [$RR=0.20$, $95\%CI (0.03, 1.14)$, $I^2=0\%$, $P=0.07$],

证据等级均为“低级 /C 级”。不良反应主要涉及到恶心呕吐、月经不调、白带异常等, 对药物组方成分过敏症慎用。

(3) 夏枯草口服液治疗 HMG, 可缓解乳房疼痛, 有助于促进乳腺结节或肿块消散, 对相关激素水平可能具有调节作用。

1 项 RCT^[28] (100 例) 结果表明与乳癖消片比较, 使用夏枯草口服液治疗 HMG 在缓解乳房疼痛、促进乳腺结节或肿块消散等症状的临床总有效率方面两药疗效比较, 差异无统计学意义 [$RR=1.22$, $95\%CI (1.00, 1.49)$, $P=0.05$]; 其结果显示夏枯草口服液治疗 HMG 可以更有效调节 E_2 [$MD=-11.20$ pg/mL, $95\%CI (-20.01, -2.39)$, $P=0.01$]、PRL [$MD=-3.2$ ng/mL, $95\%CI (-5.72, -0.68)$, $P=0.01$] 和 P 水平 [$MD=-0.06$ ng/mL, $95\%CI (0.00, -0.12)$, $P=0.04$], 差异有统计学意义, 证据等级为“极低级 /D 级”。有 1 项 RCT^[29] (200 例) 表明, 与逍遥丸比较, 使用夏枯草口服液治疗 HMG 在缓解乳房疼痛、促进乳腺结节或肿块消散等症状的临床总有效率方面优于对照组 [$RR=1.42$, $95\%CI (1.20, 1.68)$, $P<0.0001$], 证据等级为“极低级 /D 级”。

安全性: 本药主要由夏枯草组成, 具有清火、散结、消肿的功效, 不建议长期服用, 脾胃虚寒者慎服 (专家共识意见), 现文献未见报告相关不良反应。

(4) 小金胶囊治疗 HMG, 可缓解乳房疼痛, 有助于促进乳腺结节或肿块消散。可能具有调节相关激素水平的作用。

1 项 RCT^[30] (220 例) 表明, 与三苯氧胺比较, 使用小金胶囊治疗 HMG 在促进结节或肿块消散和缓解乳房疼痛方面疗效差异无统计学意义, 肿块大小和乳房疼痛评分结果分别为 [$MD=-0.11$, $95\%CI (-0.45, 0.23)$, $P=0.53$] 和 [$MD=-0.27$, $95\%CI (-0.57, 0.03)$, $P=0.07$]; 单独使用小金胶囊治疗 HMG 在促进结节或肿块消散、缩短疼痛持续时间等症状的临床痊愈率和临床总有效率与三苯氧胺组比较, 疗效差异无统计学意义 [$RR=1.07$, $95\%CI (0.83, 1.39)$, $P=0.59$; $RR=1.02$, $95\%CI (0.93, 1.11)$, $P=0.65$], 证据等级均为“低级 /C 级”。

安全性: 与三苯氧胺比较, 有 1 项 RCT^[30] (220 例) 表明, 使用小金胶囊治疗 HMG 的相关不良反应明显少于三苯氧胺组, 差异有统计学意义 [$RR=0.07$, $95\%CI (0.02, 0.30)$, $P=0.0003$], 不良反应主要涉及胃肠不适, 证据等级均为“低级 /C 级”。同时本药成分中含有木鳖子、制草乌、麝香等, 不宜过量久服, 应定期监测患者的肝、肾功能; 含有制草乌, 不宜与

半夏、瓜蒌、贝母、白及、白蔹等药物同用；含有五灵脂，不宜与“参”类药物同用，对小金丸相关药物有过敏者慎服。

(5) 逍遥丸治疗 HMG，可缓解乳房疼痛，有助于促进乳腺结节或肿块消散，相关不良反应较少。

有 1 项 RCT^[31] (482 例) 表明，与乳癖散结胶囊比较，使用逍遥丸治疗 HMG 在促进结节或肿块消散、缓解乳房疼痛方面，逍遥丸组的临床痊愈率和临床总有效率与乳癖散结胶囊组疗效比较，差异无统计学意义，结果分别为 $[RR=0.95, 95\%CI (0.77, 1.18), P=0.64]$ 和 $[RR=1.03, 95\%CI (0.98, 1.09), P=0.25]$ ，证据等级均为“极低级 /D 级”。

安全性：逍遥丸是由古籍《伤寒论》中的“四逆散”衍变而来，由柴胡、当归、白芍、白术、茯苓、甘草、薄荷、生姜等中药组成，首见于宋代《太平惠民和剂局方》中逍遥散。逍遥丸适用于中医辨证属肝郁气滞兼脾虚证，现文献未见报告相关不良反应（专家共识意见）。

4 中成药治疗 HMG 推荐药物的适应证及流程 见图 1。

5 本指南的局限性及不足之处

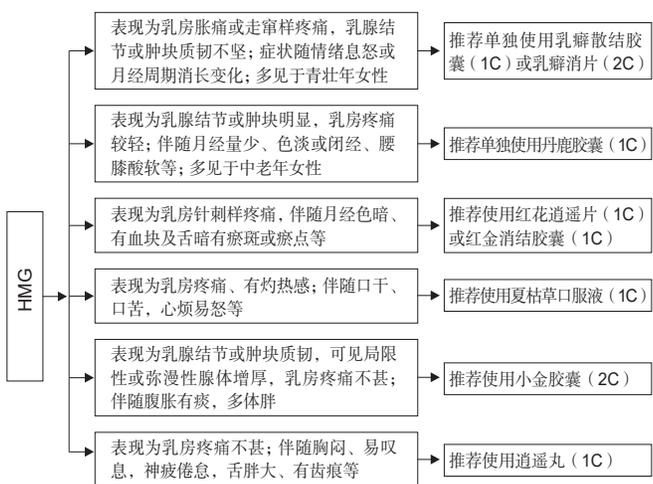


图 1 中成药治疗 HMG 推荐药物流程图

文献证据提示指南推荐中成药对治疗 HMG 有显著疗效，研究结果得到共识专家的肯定，并一致通过本文推荐意见，但本指南仍存在以下局限性及不足之处：(1) 纳入文献的方法学质量普遍不高，同时纳入研究对相关客观结局指标如乳房疼痛改善、结节肿块变化及相关激素水平变化情况的报告尚不充分，在一定程度上限制了对结果的解读。因此，在本指南的临床实践应用过程中，也建议研究者对疗效指标采用更加客观的手段进行评估。(2) 纳入文献关于相关药

物的安全性证据和部分疗效证据报告尚不充分，如红金消结胶囊含有鼠妇、五香血藤、金荞麦及黑蚂蚁等少数民族药物，建议在临床实践中建议密切关注患者服药过程中相关反应。小金胶囊中含有草乌和木鳖子有一定毒性，临床中建议定期监测患者的肝、肾功能，同时本药含有草乌，不宜与半夏、瓜蒌、贝母、白及、白蔹等药物同用；含有五灵脂，不宜与“参”类药物同用，考虑药物交互作用，建议尽量不与其他药物同服。建议今后研究更多关注对中成药治疗 HMG 用药安全性指标的报告，临床医生在使用时需注意观察患者实际用药安全性，密切关注相关药物不良反应情况，从而实现药物疗效更加系统验证，后期以指导指南的三次修订。(3) 本指南中涉及的中医辨证分型仅为临床常见证型，考虑疾病病因的复杂性和疾病进展，本指南推荐了临床常见证型的用药，同时针对相关兼症给出对应的用药推荐。尽管如此，课题组专家考虑长时间仅用一种中成药治疗疾病，不符合中医学辨证论治的特点，也影响临床疗效，建议临床实践用药中，应注意患者临床症状及中医证候的变化，权衡利弊，及时针调整对患者相关用药，不可长期服用某一种药物。(4) 值得注意的是，在对相关经典中成药整理过程中发现部分中成药的说明书存在不规范的情况，对于本次指南的制定和药物推荐有较大的限制，如逍遥丸的说明书未提及乳腺增生及相关性词语。这种情况可能会在实践中忽略掉一些具有潜在疗效的中成药。所以，建议进一步规范相关中成药的说明书。

6 更新计划

本指南拟定每 3~5 年进行更新 1 次，更新内容取决于指南发布后是否有新的、足够多的相关证据出现，证据变化对指南推荐意见和推荐强度是否有影响。按照目前国际上发布的指南更新报告规范“CheckUp”进行更新。更新步骤包括：识别新的科学证据、评估更新的必要性、更新指南推荐意见和发布更新的指南，整个过程通过文献研究和专家讨论相结合的方式实现。

7 利益冲突声明

本课题为“中成药治疗 HMG 临床应用指南”研究，本指南由中国中药协会资助，无潜在利益冲突。为防止在指南研制过程中出现其他利益冲突，凡参与指南制定工作的所有成员，在正式参与指南制定相关工作前均签署利益冲突声明，申明无所有与本部指南主题相关的任何商业的、专业的或其他方面的利益，和所有可能被本指南成果影响的利益。

指南标准化项目组核心成员:张伯礼、陈可冀、高学敏、田金洲、李幼平、陈香美、张俊华、房书亭、王桂华、孙媛媛等

执笔:裴晓华(北京中医药大学第三附属医院)、康骅(首都医科大学宣武医院)

主审:李曰庆(北京中医药大学东直门医院)、崔乃强(天津市南开医院)

工作组:樊英怡(北京中医药大学第三附属医院)、来保勇(北京中医药大学第三附属医院)、郑丽(中国中医科学院西苑医院)、李桃花(北京中医药大学东方医院)、张晓苗(北京中医药大学房山医院)、张琼(北京中医药大学第三附属医院)

共识小组:韩宝三(上海交通大学医学院附属新华医院)、夏仲元(中日友好医院)、祝东升(北京中医药大学东方医院)、张董晓(首都医科大学附属北京中医医院)、史晓光(北京中医药大学东直门医院)、李秀楠(首都医科大学附属北京妇产医院)、姜炬芳(民航总医院)、张士云(中国中医科学院广安门医院)、莫爵飞(中国中医科学院广安门医院)、杨后圃(北京大学人民医院)、李桃花(北京中医药大学东方医院)、郑丽(中国中医科学院西苑医院)、焦岗军(民航总医院)

咨询小组

中医临床专家:陈前军(广东省中医院)、刘胜(上海中医药大学附属龙华医院)、刘晓雁(广东省中医院)、陈红凤(上海中医药大学附属龙华医院)、吴雪卿(上海中医药大学附属曙光医院)、薛晓红(上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院)、夏仲元(中日友好医院)、祝东升(北京中医药大学东方医院)、张董晓(首都医科大学附属北京中医医院)、史晓光(北京中医药大学东直门医院)、张晓军(中国中医科学院西苑医院)、张士云(中国中医科学院广安门医院)、莫爵飞(中国中医科学院广安门医院)、卞卫和(江苏省中医院)、姚昶(江苏省中医院)、陈秀春(河南省肿瘤医院)、刘丽芳(湖南中医药大学第一附属医院)、李湘奇(山东第一医科大学第二附属医院)、霍艳丹(四川省第二中医医院)、樊英怡(北京中医药大学第三附属医院)、李桃花(北京中医药大学东方医院)、郑丽(中国中医科学院西苑医院)、徐飏(广东省中医院)、戴燕(广东省中医院)、王春晖(北京中医药大学房山医院)

西医临床专家:韩宝三(上海交通大学医学院附属新华医院)、于志勇(山东省肿瘤医院)、杨后圃(北

京大学人民医院)、薛志杰(天津市人民医院)、焦岗军(民航总医院)、姜炬芳(民航总医院)、王钢乐(首都医科大学附属北京妇产医院)、李秀楠(首都医科大学附属北京妇产医院)、马祥君(北京市海淀区妇幼保健院)、顾岳山(北京市通州区中西医结合医院)、史立晖(北京市通州区妇幼保健院)、吕钢(重庆市中医院)、崔建春(辽宁省人民医院)、张凯松(北京中医药大学第三附属医院)、徐佳(北京中医药大学第三附属医院)、陈隽鹏(厦门市中医院)

循证方法学专家:刘建平(北京中医药大学循证医学中心)、刘兆兰(北京中医药大学循证医学中心)

秘书组:樊英怡(北京中医药大学第三附属医院)、陈秀春(河南省肿瘤医院)

参 考 文 献

- [1] Li X, Xin P, Wang C, et al. Mechanisms of traditional Chinese medicine in the treatment of mammary gland hyperplasia[J]. *Am J Chin Med*, 2017, 45(3): 443-458.
- [2] 林岳岱. 临床体检、钼靶、超声对妇女乳腺增生筛查结果的探究[J]. *中国医药指南*, 2019, 17(15): 165.
- [3] 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.
- [4] 于慧会, 朱博, 关磊, 等. 城市健康体检人群乳腺增生患病情况及影响因素的研究[J]. *中国临床医生杂志*, 2019, 47(4): 439-442.
- [5] 胡克菲, 郭琪, 裴晓华, 等. 435 例女性乳腺增生症影响因素的临床研究[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2013, 19(9): 319-322.
- [6] 吕娟. 中西医对乳腺增生病的认识及研究进展[A]. 中华中医药学会. 2016 年中华中医药学会外科分会学术年会论文集[C]. 中华中医药学会, 2016: 7.
- [7] 王春晖, 裴晓华, 刘宏伟. 裴晓华运用中医外治法治疗乳腺增生经验[J]. *世界中西医结合杂志*, 2016, 11(8): 1077-1079.
- [8] 张立双, 金鑫瑶, 杨丰文, 等. 软坚散结中成药治疗乳腺增生症的网状 Meta 分析[J]. *中国中药杂志*, 2018, 43(17): 3562-3572.
- [9] Cumpston M, Li T, Page MJ, et al. Updated guidance for trusted systematic reviews: a new edition of the *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2019, 10:ED000142.
- [10] Shea BJ, Reeves BC, Wells G, et al. AMSTAR 2: a

- critical appraisal tool for systematic reviews that include randomized or nonrandomised studies of healthcare interventions, or both[J]. BMJ, 2017, 358: j4008. 11.
- [11] 陈昊, 曾宪涛, 谷万杰, 等. 更新版 Guideline Development Tool (GRADE pro GDT) 在干预性临床实践指南制定中的应用[J]. 中国循证医学杂志, 2018, 18(10): 1135-1142.
- [12] 靳英辉, 韩斐, 王明辉, 等. 临床实践指南制订方法——证据向推荐意见转化[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2018, 10(9): 1031-1038.
- [13] 杨思红, 陈可冀, 刘建平, 等. 中医药临床实践指南从证据到推荐意见形成要目和解读[J]. 中国中西医结合杂志, 2021, 41(4): 494-498.
- [14] 黄笛, 黄瑞秀, 郭晨煜, 等. 临床实践指南制定方法——证据分级与推荐强度[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2018, 10(7): 769-776.
- [15] 廖星, 胡晶, 谢雁鸣, 等. 中医药临床实践指南中“共识”形成的方法和流程[J]. 中国中药杂志, 2017, 42(8): 1518-1524.
- [16] 陈辉兵, 陈逸韶. 乳癖散结胶囊治疗乳腺增生疗效观察[J]. 中国基层医药, 2013, 20(24): 3871-3872.
- [17] 冯庆菁, 刘加栋, 丁善衡, 等. 乳癖散结胶囊治疗乳腺增生症 124 例[J]. 中医杂志, 2009, 50(2): 168.
- [18] 吕晶, 陈征. 乳癖散结胶囊、乳康片及三苯氧胺治疗乳腺增生的临床观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2009, 18(14): 1621-1622.
- [19] 马蓉, 许芝银. 乳癖消联合三苯氧胺治疗乳腺增生症[J]. 中国临床医学, 2007, (1): 109-110.
- [20] 凡友玉. 3 种药物治疗乳腺增生症对比观察[J]. 中国妇幼保健, 2005, 20(6): 714-715.
- [21] 仲雷, 张艳梅, 李娟, 等. 丹鹿胶囊治疗乳腺增生的临床疗效观察[J]. 中国医刊, 2017, 52(5): 46-48.
- [22] 孟庆榆, 刘淑杰, 吴晓丽. 红花逍遥片治疗乳腺增生症 215 例临床观察[J]. 河北中医, 2014, 36(10): 1536-1537.
- [23] 张雷, 林艳, 张锐. 红金消结胶囊治疗乳腺增生症 160 例疗效观察[J]. 中国药房, 2010, 21(47): 4497-4498.
- [24] 郭俊芳, 马占儒, 金佃成, 等. 中西药物配合天丁颗粒治疗乳腺增生的临床观察[J]. 河北中医药学报, 2012, 27(4): 31-32.
- [25] 郭俊芳, 马占儒, 陈晓英, 等. 中西医结合治疗乳腺增生疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2013, 22(14): 1504-1506.
- [26] 周振华, 侯令密, 邓世山. 红金消结胶囊联合三苯氧胺治疗乳腺增生的临床疗效观察[J]. 川北医学院学报, 2013, 28(1): 39-41.
- [27] 李湘奇, 曹燕. 红金消结胶囊对乳腺增生病的疗效及彩色多普勒血流表现的影响[J]. 中华中医药学刊, 2010, 28(8): 1605-1607.
- [28] 李杰茹, 韩聚强, 赵爱敏, 等. 夏枯草口服液对乳腺增生患者 T 细胞亚群及性激素的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2017, 26(29): 3202-3204.
- [29] 李卫东. 彩色超声监测夏枯草口服液治疗乳腺增生症的疗效观察[J]. 国际中医中药杂志, 2013, 35(7): 641.
- [30] 王蓉, 古文倩, 黄自明. 小金胶囊 (0.35 g/粒) 在乳腺囊性增生病中的应用价值[J]. 世界中医药, 2020, 15(2): 248-251.
- [31] 马瑞, 张丹, 林从尧. 小金丸、逍遥丸及乳癖散结胶囊治疗乳腺增生的临床观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2015, 24(2): 140-142.

(收稿: 2021-08-30 在线: 2021-12-29)

责任编辑: 段碧芳

英文责编: 张晶晶