

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2024.11.020

岩鹿乳康胶囊联合枸橼酸他莫昔芬片对乳腺增生症患者乳腺超声指标、性激素指标和血管增生指标的影响*

余丽飞¹ 刘愫静² 吴佳¹ 王芳¹ 段国荣³ 陈洋⁴ 周于禄^{1Δ}

(1 湖南省妇幼保健院药学部 湖南 长沙 410000; 2 邵阳市中医医院药剂科 湖南 邵阳 422001;

3 湖南省妇幼保健院体检中心 湖南 长沙 410000; 4 湖南省妇幼保健院妇科 湖南 长沙 410000)

摘要 目的:观察岩鹿乳康胶囊联合枸橼酸他莫昔芬片对乳腺增生症患者乳腺超声指标、性激素指标和血管增生指标的影响。**方法:**选取湖南省妇幼保健院收治的 130 例乳腺增生症患者,根据随机数字表法分为对照组($n=65$,枸橼酸他莫昔芬片治疗)、研究组($n=65$,对照组基础上联合岩鹿乳康胶囊治疗)。对比两组疗效、性激素指标、血管增生指标、乳腺超声指标,同时观察两组治疗期间不良反应情况。**结果:**研究组的临床总有效率为 95.38% 高于对照组的 78.46% ($P<0.05$)。研究组治疗后雌二醇、血管内皮细胞生长因子(VEGF)、催乳素、碱性成纤维生长因子(bFGF)低于对照组,孕酮高于对照组 ($P<0.05$)。研究组治疗后低回声区直径、输乳管最宽处内径、乳腺腺体层最厚处的厚度、囊肿直径小于对照组 ($P<0.05$)。两组不良反应发生率组间对比未见差异 ($P>0.05$)。**结论:**乳腺增生症患者在枸橼酸他莫昔芬片治疗基础上联合岩鹿乳康胶囊,可改善乳腺超声指标,提高临床疗效,考虑可能与改善性激素指标、血管增生水平有关。

关键词:岩鹿乳康胶囊;枸橼酸他莫昔芬片;乳腺增生症;性激素;VEGF;乳腺超声;bFGF

中图分类号:R655.8 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2024)11-2111-04

Effects of Yanlu Rukang Capsules Combined with Tamoxifen Citrate Tablets on Breast Ultrasound Indexes, Sex Hormone Indexes and Vascular Hyperplasia Indexes in Patients with Breast Hyperplasia*

SHE Li-fei¹, LIU Dian-jing², WU Jia¹, WANG Fang¹, DUAN Guo-rong³, CHEN Yang⁴, ZHOU Yu-lu^{1Δ}

(1 Department of Pharmaceutical, Hunan Provincial Maternal and Child Health Hospital, Changsha, Hunan, 410000, China;

2 Department of Pharmacy, Shaoyang Hospital of Traditional Chinese Medicine, Shaoyang, Hunan, 422001, China;

3 Physical Examination Center, Hunan Provincial Maternal and Child Health Hospital, Changsha, Hunan, 410000, China;

4 Department of Gynaecology, Hunan Provincial Maternal and Child Health Hospital, Changsha, Hunan, 410000, China)

ABSTRACT Objective: To observe the effects of yanlu rukang capsules combined with tamoxifen citrate tablets on breast ultrasound indexes, sex hormone indexes and vascular hyperplasia indexes in patients with breast hyperplasia. **Methods:** 130 patients with breast hyperplasia admitted to Hunan Provincial Maternal and Child Health Hospital were selected, and patients were divided into control group ($n=65$, tamoxifen citrate tablets treatment) and study group ($n=65$, yanlu rukang capsules treatment on the basis of control group) according to the random number table method. The efficacy, sex hormone indexes, vascular hyperplasia indexes and breast ultrasound indexes in two groups were compared, and the adverse reactions in two groups during treatment were observed. **Results:** The total clinical effective rate of the study group was 95.38%, which was higher than 78.46% in the control group ($P<0.05$). Estradiol, vascular endothelial growth factor (VEGF), prolactin and basic fibroblast growth factor (bFGF) in study group were lower than those in control group after treatment, and progesterone was higher than that in control group ($P<0.05$). The diameter of the low echo area, the inner diameter of the widest breast duct, the thickness of the thickest breast gland layer and the diameter of the cyst in study group were smaller than those in control group after treatment ($P<0.05$). There was no difference in the incidence of adverse reactions between two groups ($P>0.05$). **Conclusion:** The combination of yanlu rukang capsules on the basis of tamoxifen citrate tablets in patients with breast hyperplasia, which can improve breast ultrasound indexes and improve clinical efficacy, it may be relate to the improvement of sex hormone indexes and vascular hyperplasia.

Key words: Yanlu rukang capsules; Tamoxifen citrate tablets; Breast hyperplasia; Sex hormone; VEGF; Breast ultrasound; bFGF

Chinese Library Classification(CLC): R655.8 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2024)11-2111-04

* 基金项目:湖南创新型省份建设专项项目(2021ZK4047)

作者简介:余丽飞(1975-),女,本科,主管药师,从事药学方向的研究,E-mail: hnsd275756she@163.com

Δ 通讯作者:周于禄(1972-),男,博士,副主任药师,从事临床药学方向的研究,E-mail: yulu0028@126.com

(收稿日期:2024-03-08 接受日期:2024-03-29)

前言

乳腺增生症是由于内分泌激素紊乱,该病的临床症状主要为乳房刺痛、乳房结节或肿块,可伴有乳头溢液,主要通过彩超检查确诊,目前以药物治疗为主,但药品品种繁多,疗效不一^[1,2]。枸橼酸他莫昔芬片是一种内分泌调解的药物,可有效缓解乳腺增生症患者的临床症状,但易引起月经周期紊乱,且停药后易导致反复发作,形成乳腺肿块,增加癌变风险^[3]。岩鹿乳康胶囊主要的功能是益肾、活血、软坚散结,既往在乳腺增生的治疗取得了一定疗效^[4]。本研究观察岩鹿乳康胶囊、枸橼酸他莫昔芬片联合治疗乳腺增生症后,患者乳腺超声指标、性激素指

标和血管增生指标的变化情况,以期为临床治疗提供数据支持。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择湖南省妇幼保健院 2020 年 2 月~2023 年 2 月期间收治的 130 例乳腺增生症患者,根据随机数字表法将患者分为对照组($n=65$,枸橼酸他莫昔芬片治疗)、研究组($n=65$,对照组基础上结合岩鹿乳康胶囊治疗)。两组一般资料对比未见差异($P>0.05$),具有可比性。本研究方案获得湖南省妇幼保健院伦理学委员会批准。

表 1 两组一般资料

Table 1 Two groups of general information

Groups	Age(years)	Course(years)	Site of disease (unilateral/bilateral)	Disease classification (mass type/cable type/small nodule type/mixed type)
Control group($n=65$)	35.91 $\pm$ 3.72	3.26 $\pm$ 0.41	34/31	21/18/22/4
Study group($n=65$)	35.86 $\pm$ 4.28	3.29 $\pm$ 0.38	36/29	22/17/20/6
χ^2/t	0.071	-0.433	0.124	0.925
P	0.943	0.666	0.725	0.843

1.2 纳入、排除标准

纳入标准:(1)诊断标准参考《乳腺增生症诊治专家共识》^[5];(2)月经周期正常;(3)签订同意书。排除标准:(1)妊娠期和哺乳期女性;(2)仅有乳房疼痛无乳腺肿块者;(3)同时患有乳腺癌、乳腺炎症等疾病;(4)合并严重原发性疾病、精神病者;(5)对本次研究用药存在禁忌(如存在严重肝功能异常、有眼底疾病等)。

1.3 方法

对照组使用扬子江药业集团有限公司生产的枸橼酸他莫昔芬片(规格:10 mg,以他莫昔芬计;国药准字 H32021472)治疗,每天 2 次,每次口服 10 mg。研究组在对照组基础上接受云南海沣药业有限公司生产的岩鹿乳康胶囊(国药准字 Z20025379,规格:每粒装 0.4g),口服,一次 3 粒,一日 3 次,月经前 15 天开始服,至月经来时停药。两组均治疗 1 个月。

1.4 疗效判定依据^[6]

临床有效率=(治愈+显效+有效)/总例数。有效:治疗后乳腺肿块缩小三分之一以上,患者乳痛症状减轻或消失。显效:治疗后乳腺肿块缩小二分之一以上,乳痛症状明显减轻或消失。治愈:治疗后乳腺肿块、乳痛症状消失。无效:乳痛症状无改善,乳腺肿块未见明显缩小或者缩小不足 1/3。

1.5 观察指标

(1)在治疗前后抽取两组患者静脉血 4 mL,采用酶联免疫吸附法检测血清血管内皮细胞生长因子(VEGF,试剂盒购自艾美捷科技有限公司)、碱性成纤维生长因子(bFGF,试剂盒购自上海烜雅生物科技有限公司)水平。使用北京科美生物技术有限公司生产的 CHEMCLIN® 600 全自动化学发光仪检测患者血清雌二醇、催乳素和孕酮水平。(2)乳腺超声指标:采用南京左右脑医疗科技集团有限公司生产的 Digi-Lite IP 彩色多普勒超声诊断仪检查乳腺声像图,检测指标:囊肿直径、乳腺腺体层最厚处的厚度、低回声区直径、输乳管最宽处内径。(3)记录两组用药不良反应情况。

1.6 统计学方法

应用 SPSS27.0 软件进行统计学分析,计数资料(如疾病分型、发病部位等)以百分比表示,采用 χ^2 检验;计量资料(如催乳素、bFGF)以($\bar{x}\pm s$)表示,两组采用 t 检验, $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 总有效率对比

研究组的临床总有效率较对照组更高($P<0.05$),见表 2。

表 2 总有效率对比【例(%)】

Table 2 Comparison of total effective rate[n(%)]

Groups	Excellence	Valid	Invalid	Cure	Total effective rate
Control group($n=65$)	17(26.15)	24(36.92)	14(21.54)	10(15.38)	51(78.46)
Study group($n=65$)	23(35.38)	25(38.46)	3(4.62)	14(21.54)	62(95.38)
χ^2					8.188
P					0.004

2.2 性激素指标对比

治疗后孕酮升高,雌二醇、催乳素下降,且研究组雌二醇、催乳素低于对照组;孕酮高于对照组($P<0.05$),见表3。

表3 性激素指标对比

Table 3 Comparison of sex hormone indexes

Groups	Time point	Estradiol(pmol/L)	Prolactin(μ g/L)	Progesterone(nmol/L)
Control group(n=65)	Before treatment	894.92 $\pm$ 44.98	29.81 $\pm$ 2.78	1.28 $\pm$ 0.31
	After treatment	741.54 $\pm$ 35.07*	17.99 $\pm$ 2.63*	1.79 $\pm$ 0.27*
Study group(n=65)	Before treatment	895.78 $\pm$ 35.02	29.98 $\pm$ 2.56	1.26 $\pm$ 0.26
	After treatment	653.23 $\pm$ 32.34*#	12.34 $\pm$ 2.13*#	2.31 $\pm$ 0.32*#

Note: Intra-group comparison, * $P<0.05$. between-group comparison, # $P<0.05$.

2.3 VEGF、bFGF 对比

VEGF、bFGF 均下降,且研究组比对照组低($P<0.05$),见表4。治疗前 VEGF、bFGF 两组对比未见差异($P>0.05$)。治疗后

表4 VEGF、bFGF 对比

Table 4 Comparison of VEGF and bFGF

Groups	Time point	VEGF(pg/mL)	BFGF(pg/mL)
Control group(n=65)	Before treatment	288.54 $\pm$ 31.09	47.23 $\pm$ 4.84
	After treatment	235.46 $\pm$ 28.96*	37.51 $\pm$ 4.63*
Study group(n=65)	Before treatment	287.89 $\pm$ 30.34	46.16 $\pm$ 5.41
	After treatment	192.85 $\pm$ 25.49*#	30.48 $\pm$ 4.33*#

Note: Intra-group comparison, * $P<0.05$. between-group comparison, # $P<0.05$.

2.4 乳腺超声指标对比

最厚处的厚度、低回声区直径、输乳管最宽处内径、乳腺腺体层两组治疗前乳腺超声指标对比未见差异($P>0.05$)。治疗后 囊肿直径缩小,且研究组小于对照组($P<0.05$),见表5。

表5 乳腺超声指标对比

Table 5 Comparison of breast ultrasound indexes

Groups	Time point	Thickness of the thickest breast gland layer(mm)	Diameter of the low echo area(mm)	Inner diameter of the widest breast duct(mm)	Diameter of the cyst (mm)
Control group(n=65)	Before treatment	15.45 $\pm$ 2.38	21.39 $\pm$ 2.31	1.89 $\pm$ 0.21	3.03 $\pm$ 0.39
	After treatment	10.51 $\pm$ 2.42*	17.46 $\pm$ 2.05*	1.41 $\pm$ 0.19*	2.15 $\pm$ 0.27*
Study group(n=65)	Before treatment	15.91 $\pm$ 2.12	22.17 $\pm$ 4.87	1.85 $\pm$ 0.27	2.98 $\pm$ 0.32
	After treatment	5.57 $\pm$ 1.75*#	12.34 $\pm$ 1.79*#	1.29 $\pm$ 0.22*#	1.26 $\pm$ 0.23*#

Note: Intra-group comparison, * $P<0.05$. between-group comparison, # $P<0.05$.

2.5 不良反应发生率对比

两组不良反应发生率组间对比未见差异($P>0.05$)。见表6。

表6 不良反应发生率对比

Table 6 Comparison of the incidence of adverse reactions

Groups	Inappetence	Nausea/Vomiting	Diarrhoea	Erythra	Total incidence
Control group(n=65)	2(3.08)	1(1.54)	2(3.08)	1(1.54)	6(9.23)
Study group(n=65)	2(3.08)	2(3.08)	1(1.54)	2(3.08)	7(10.77)
χ^2					0.085
P					0.770

3 讨论

乳腺增生是一种既非炎症又非肿瘤的良性乳房疾病,虽然本病属于良性疾病,但也有一定的癌变风险,故有必要及时予以有效的治疗^[7,8]。枸橼酸他莫昔芬片可阻止雌激素过量发挥,

从而抑制乳腺增生,但该药物对内分泌影响较大,总体疗效还有待提高^[9]。岩鹿乳康胶囊是一种常用的中成药,既往研究证实其对乳腺增生具有较好的控制作用^[10]。

本次研究结果显示,患者经联合治疗后,临床总有效率从78.46%提升至95.38%。分析原因:岩鹿乳康胶囊中岩陀散结止

痛、活血化瘀^[11]；鹿角软坚散结、霜温阳寒^[12]；鹿衔草活血调经、补虚益肾^[13]。因而岩鹿乳康胶囊对改善乳腺增生症的乳房疼痛症状、减小结节的效果较好。现代医学认为，乳房为性激素的靶器官^[14]。同时也有不少研究证实，性腺轴失调为乳腺增生症发生的主要原因^[15,16]。乳腺增生患者体内泌乳素水平升高，而持续升高的泌乳素可刺激乳腺组织增生；此外，持续升高的泌乳素还可促进雌二醇的合成，抑制孕酮的分泌，从而导致雌孕激素比例失调^[17,18]。本次研究结果显示，联合治疗有助于改善患者的性激素指标。枸橼酸他莫昔芬片的结构中 E 型具有弱雌激素活性，Z 型则具有抗雌激素作用，而枸橼酸他莫昔芬片 Z 型异构体进入细胞内，与 ER 竞争结合，形成受体复合物，阻止雌激素发挥作用，从而抑制乳腺增生^[9]。现代药理研究证实岩鹿乳康胶囊中的鹿角霜可发挥类雌激素样作用，能调节雌激素水平；同时岩鹿乳康胶囊可抗炎消肿，调节内源性激素水平，进而起着抗乳腺增生的作用^[19]。乳腺组织的异常血管增生是乳腺增生症常见的病理表现^[20]。VEGF、bFGF 是血管生成的重要调节因子，两者均对血管细胞的有丝分裂和增殖、分化均有促进作用^[21,22]。有研究发现，随着乳腺增生程度的不断增强，乳腺组织内新生血管活性也随之增高^[23]。因此，治疗期间控制 VEGF、bFGF 水平过度升高也是主要治疗目标之一。本次研究结果显示，联合治疗可有效改善血清 VEGF、bFGF 水平。原因为岩鹿乳康胶囊可通过抗氧化、镇痛、镇咳、抗炎、抑制微生物、增强免疫等作用来抑制乳腺增生症患者血管过度增生^[24]。

随着医学诊断技术的发展，应用超声检查已成为检查乳腺增生症的主流手段，可通过显示乳腺纤维组织的断层解剖结构，帮助判断治疗效果^[25]。本次研究结果显示：联合治疗可有效改善乳腺超声指标。这主要是因为岩鹿乳康胶囊可调节内分泌，发挥双相治疗作用，有效阻止乳腺增生症疾病进展。观察两组用药安全性可知，联合治疗不会增加不良反应发生率，安全性较好。

综上所述，采用枸橼酸他莫昔芬片和岩鹿乳康胶囊联合治疗乳腺增生症，可提高临床疗效，改善患者乳腺超声指标，考虑可能与改善性激素指标、血管增生水平有关。

参考文献(References)

[1] 沈贵虎, 胡永鑫. 中老年乳腺增生症患者临床病理特征及相关危险因素分析[J]. 医学临床研究, 2022, 39(11): 1634-1636.
[2] 范琪瑞, 陈美, 董晓宜, 等. 活血散结类中成药抗乳腺增生作用机制及联合用药的研究进展[J]. 中国中药杂志, 2023, 48(2): 292-299.
[3] Sinha MK, Barman A, Sahu S, et al. Tamoxifen in Mastalgia: A Meta-Analysis[J]. J Obstet Gynaecol Can, 2022, 44(10): 1084-1094.
[4] 裴滕滕, 窦娟, 徐明华, 等. 岩鹿乳康胶囊两种不同服药周期对乳腺增生症患者的疗效研究[J]. 世界临床药物, 2018, 39(6): 389-392.
[5] 中华预防医学会妇女保健分会乳腺保健与乳腺疾病防治学. 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.
[6] 中华全国中医学会外科学会. 乳腺增生症诊断及疗效评定标准(修订稿)[J]. 中国医药学报, 1988, 3(3): 66.

[7] 车丹丹, 赫铁军, 姜雪峰, 等. 超声弹性成像及核磁共振成像的联合在乳腺良性肿物的临床应用[J]. 锦州医科大学学报, 2023, 44(1): 49-53.
[8] 李仁, 吴芳, 葛安琪, 等. 阳和膏湿热敷治疗乳腺增生症的前瞻性随机对照研究[J]. 现代生物医学进展, 2022, 22(21): 4139-4142.
[9] Singh DD, Dharanipragada K, D S, et al. Oral versus topical tamoxifen in cyclical mastalgia-A randomized controlled trial[J]. Breast J, 2020, 26(4): 743-747.
[10] 刘宏明, 王建, 丁政. 乳腺增生病 3 种用药方案药物经济学评价[J]. 中国药业, 2020, 29(11): 86-88.
[11] 郭宇飞, 吕娟, 王书勤. 岩鹿乳康胶囊对乳腺增生大鼠乳腺组织及雌孕激素受体表达的影响 [J]. 中国现代医学杂志, 2017, 27(13): 14-18.
[12] 赵丽君. 基于网络药理学探讨鹿角霜对乳腺癌干细胞活性及 TGF- β 通路影响的研究[D]. 山西中医药大学, 2021.
[13] 蔡乾荣. 岩鹿乳康胶囊的国内临床研究进展 [J]. 中国计划生育学杂志, 2017, 25(12): 888-890.
[14] 李兴睿. 围绝经期女性乳腺癌筛查和诊疗策略 [J]. 实用妇产科杂志, 2020, 36(9): 658-661.
[15] 张朴, 王梦静, 裴慧, 等. 针刺调控下丘脑-垂体-性腺轴防治乳腺癌前病变的选穴思路探讨[J]. 山东中医杂志, 2022, 41(8): 875-879.
[16] 赵乐, 张董晓, 裴晓华, 等. 基于情绪轴及性腺轴探讨疏肝补肾法治疗乳腺增生症的机制[J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(1): 150-154.
[17] Malainou CP, Stachika N, Damianou AK, et al. Estrogen-Receptor-Low-Positive Breast Cancer: Pathological and Clinical Perspectives [J]. Curr Oncol, 2023, 30(11): 9734-9745.
[18] Pan K, Lavasani S, Aragaki AK, et al. Estrogen therapy and breast cancer in randomized clinical trials: a narrative review [J]. Menopause, 2022, 29(9): 1086-1092.
[19] 牛晓晖, 李鹏飞, 贾雪婷, 等. 中国鹿科动物源药材药理作用十年研究进展(二)[J]. 吉林中医药, 2012, 32(7): 702-704, 744.
[20] Ma W, Jin ZN, Wang X, et al. Clinical practice guideline for diagnosis and treatment of hyperplasia of the mammary glands: Chinese Society of Breast Surgery (CSBrS) practice guideline 2021 [J]. Chin Med J (Engl), 2021, 134(16): 1891-1893.
[21] 杨东光, 李艳平, 李海云. PPAR- γ 甲基化、VEGF 在乳腺增生患者中的表达水平及意义 [J]. 国际检验医学杂志, 2023, 44(10): 1204-1209.
[22] 李海丽, 张丰, 郑吉春, 等. 碱性成纤维细胞生长因子、PROX1 在乳腺癌组织中表达及其与预后的关系 [J]. 中国医刊, 2023, 58(1): 100-104.
[23] 卢涵, 潘卫, 张姝, 等. miRNAs 调控乳腺癌血管生成的研究进展 [J]. 医学研究杂志, 2023, 52(4): 19-22.
[24] 崔爽, 张明倩, 梁五林, 等. 岩白菜的药理作用研究进展[J]. 西部中医药, 2022, 35(10): 123-128.
[25] 伊万萍, 马志军, 赵俊, 等. 多模态超声诊断不同分子分型乳腺癌与乳腺增生结节的价值[J]. 中国医学装备, 2023, 20(4): 70-75.