

注册分类：中药第 6 类

# 研究者手册

## 香橘乳癖宁胶囊

临床试验机构：上海中医药大学附属曙光医院

主要研究者：万华

注册申请人：天士力医药集团股份有限公司

联系人：刘锐

联系电话：022-26736552

注册申请人地址：天津市北辰区汀江路 1 号

原始资料的保存地点：天津市北辰区汀江路 1 号

版本号： 2.0

版本日期：2019 年 06 月 12 日

## 保密声明

香橘乳癖宁胶囊为天士力医药集团股份有限公司开发的具有自主知识产权的中药新药。所有相关材料请各位临床研究者注意保密。

## 摘要

本手册是专门为研究者制定的。主要内容包括香橘乳癖宁胶囊的基本信息、药学、临床前药效学、毒理学，及相关临床试验资料。目的是方便临床研究者查阅，为临床研究提供参考。

## 研究者手册版本及修订过程

版本	日期	修订/增补内容
1.0	2018 年 11 月 22 日	NA
2.0	2019 年 06 月 12 日	调整气滞血瘀证相应内容为肝郁痰凝证， 补充中药治疗乳腺增生肝郁痰凝证的临床 试验。

目录

摘要..... 1

缩略语表..... 4

1 概述..... 5

2 药物基本信息..... 5

    2.1 药物名称..... 5

    2.2 处方及方解..... 5

    2.3 药学特性..... 5

        2.3.1 制剂工艺简述..... 5

        2.3.2 质量标准..... 6

        2.3.3 保存条件及稳定性..... 6

    2.4 剂型与规格..... 6

3 非临床研究..... 6

    3.1 药效学..... 6

        3.1.1 香橘乳癖宁胶囊抗乳腺增生的药效学研究..... 6

        3.1.2 香橘乳癖宁胶囊抗炎作用的研究..... 8

        3.1.3 香橘乳癖宁胶囊镇痛作用研究..... 9

        3.1.4 香橘乳癖宁胶囊临床前药效学研究总结..... 10

    3.2 毒理学..... 10

        3.2.1 急性毒性实验..... 10

        3.2.2 长期毒性实验..... 11

4 临床试验..... 13

    4.1 有效性研究..... 13

    4.2 安全性研究..... 15

5 总结和研究者指南..... 16

    5.1 已有研究总结..... 16

    5.2 使用禁忌..... 16

    5.3 注意事项及不良反应..... 16

6 参考文献..... 16

## 缩略语表

缩写	英文全称	中文全称
AH	Atypical Hyperplasia	非典型增生
AW	Acetic Acid Writhing	扭体法
BI-RADS	Breast Imaging Reporting And Data System	乳腺影像报告和数据系统
E2	Estradiol	雌二醇
EB	Estradiol Benzoate	苯甲酸雌二醇
HP	Hot Plate	热板法
NOAEL	No Observed Adverse Effect Level	无可见不良作用剂量水平
P	Progesterone	孕酮
PT	Pain Threshold	痛阈值
UV	Ultraviolet-Visible Spectrophotometry	紫外分光光度法
WBC	White Blood Cell	白细胞计数

## 1 概述

香橘乳癖宁胶囊为中药六类药物，拟定适应症为乳腺增生病（肝郁痰凝证）。

乳腺增生病是乳腺正常发育和退化过程失常导致的一种良性乳腺疾病，本质为乳腺结构异常。主要临床表现为乳腺疼痛、结节状态或肿块，部分病人合并乳头溢液。

对于 BI-RADS（Breast imaging reporting and data system, BI-RADS）分级为 2-3 级的乳腺增生病，未有明确推荐应用的药物。中医药的特点和优势是在疾病发生之前进行干预，防止疾病的进展。BI-RADS 分级为 2-3 级的乳腺增生病，已表现出临床症状，因此，选择此阶段为治疗目标，以改善乳腺增生病的症状为临床定位，可对现有乳腺疾病管理体系进行补充完善，具有满足临床需求的必要性。

在中医证型定位方面，选择“肝郁痰凝证”为中医证型定位，是基于乳腺增生病的中医病机：由于情志不遂，久郁伤肝，或收到精神刺激，急躁易怒，导致肝气郁结，气机阻滞于乳房，经脉阻塞不通，不通则痛；肝气郁久化热，热灼津液为痰，痰凝形成乳房肿块。可见，肝郁痰凝是乳腺增生的重要病机。

## 2 药物基本信息

### 2.1 药物名称

药品名称：香橘乳癖宁胶囊

英文名：XiangJuRuPiNing Capsule

汉语拼音：Xiang Ju Ru Pi Ning Jiao Nang

### 2.2 处方及方解

君药为醋香附，臣药为橘叶、夏枯草、土贝母、丹参，佐使药为延胡索、月季花。

香附为气病之总司，女科之主帅，香而能窜，味辛而散，可疏肝解郁，理气宽中，以醋制增其入肝经之效，为君药；丹参活血调经，祛瘀止痛，助君药疏通乳络；夏枯草、橘叶疏肝行气，兼消肿散结；土贝母散结消痈，共为臣药；延胡索行血中气滞，气中血滞，治一身上下诸痛，月季花甘温，助臣药活血调经行气，又能防臣药太过寒凉，共为佐药。全方共奏疏肝行气，活血化瘀之效，辨证论治，方证相应。

### 2.3 药学特性

#### 2.3.1 制剂工艺简述

醋香附 3.6 g、橘叶 2.4 g、夏枯草 4.8 g、丹参 3.6 g、土贝母 3.6 g、延胡索 3.6 g、月季花 1.2 g。以上药味中，橘叶、夏枯草、月季花三味采用水提醇沉法，香附、丹参、土贝母、延胡索采用乙醇提取法，两种提取物合并后，以玉米淀粉、微晶纤维素为赋型

剂，干法制粒，以硬脂酸镁和微粉硅胶为润滑剂装入胶囊。

### 2.3.2 质量标准

处方中的中药材的质量标准为中国药典 2010 年版第一部，辅料标准为中国药典 2010 年版第二部。成品质量标准包括以定性鉴别、水分检测、装量差异、崩解时限、重金属检查、含量测定，含量测定的成分以延胡索乙素计。

### 2.3.3 保存条件及稳定性

通过加速试验及长期试验的稳定性研究表明，本品在 24 个月内稳定，密封储存，有效期 2 年。

## 2.4 剂型与规格

胶囊剂，0.45 g/粒，以 PVC-铝箔为内包装。

## 3 非临床研究

### 3.1 药效学

在非临床药效学研究中，进行了香橘乳癖宁抗乳腺增生、抗炎、镇痛的药效学研究。

#### 3.1.1 香橘乳癖宁胶囊抗乳腺增生的药效学研究

##### 3.1.1.1 实验方法

以苯甲酸雌二醇（Estradiol Benzoate, EB）联合黄体酮制作了雌性大鼠和家兔的乳腺增生模型，并以香橘乳癖宁胶囊进行治疗：

香橘乳癖宁胶囊抗大鼠乳腺增生的研究中，选用成年未孕雌性 wister 大鼠 60 只，体重 150 g-180 g。其中 50 只肌肉注射 EB 0.5 mg/kg，每天 1 次，连续 25 天，然后肌肉注射黄体酮 4 mg/kg，每天 1 次，连续 5 天，建立大鼠乳腺增生模型。将乳腺增生大鼠随机分为乳腺增生模型组，香橘乳癖宁胶囊高、中、低剂量组，乳结泰胶囊组，每组 10 只，另设 10 只正常对照组。各组灌胃给药，香橘乳癖宁胶囊高、中、低剂量组的剂量分别为：4.86 g 生药/kg、2.43 g 生药/kg、1.22 g 生药/kg，其中 2.43 g 生药/kg 是香橘乳癖宁胶囊院内制剂剂量（22.8 g 生药/天）的大鼠等效剂量；乳结泰胶囊组剂量为 0.64 g 胶囊内容物/kg，正常对照组及乳腺增生模型组给予等体积蒸馏水，每日给药 1 次，连续给药 30 天。末次给药后处死大鼠，以游标卡尺测量第二对乳房的乳头直径与高度，取第二对乳房乳腺进行称重并进行组织病理学检查，同时取子宫和卵巢称重、计算脏体比，取血清检测雌二醇、孕酮水平、血液粘度和凝血时间。

香橘乳癖宁胶囊抗家兔乳腺增生的研究中，选用 36 只雌性日本大耳白兔，体重 2.0 kg-2.5 kg。其中 30 只肌肉注射 EB 0.2 mg/kg，每天 1 次，连续 25 天，之后肌肉注射

黄体酮 1 mg/kg，每天 1 次，连续 5 天，建立家兔乳腺增生模型。将乳腺增生家兔随机分为乳腺增生模型组，香橘乳癖宁胶囊高、中、低剂量组，乳结泰胶囊组，每组 6 只，并设 6 只正常对照组。各组灌胃给药，香橘乳癖宁高、中、低剂量组的剂量分别为：2.58 g 生药/kg、1.29 g 生药/kg、0.65 g 生药/kg，其中 1.29 g 生药/kg 是香橘乳癖宁胶囊院内制剂剂量（22.8 g 生药/天）的家兔等效剂量；乳结泰胶囊组剂量为 0.34 g 胶囊内容物/kg，正常对照组及乳腺增生模型组给予等体积蒸馏水，每天给药 1 次，连续给药 30 天。给药 15 天后，以游标卡尺测量第二对乳房的乳头直径与高度。此外，末次给药后处死大鼠，以游标卡尺测量第二对乳房的乳头直径与高度，取第二对乳房乳腺进行称重并进行组织病理学检查，同时取子宫和卵巢称重、计算脏体比，取血清检测雌二醇、孕酮水平、血液粘度和凝血时间。

### 3.1.1.2 实验结果

#### 香橘乳癖宁胶囊抗大鼠乳腺增生试验结果：

（1）与空白对照组相比，乳腺增生模型组大鼠的乳头直径、乳头高度、乳腺重量、雌二醇水平显著增加（ $P<0.01$ ）。与乳腺增生模型组相比，中剂量的香橘乳癖宁胶囊可显著降低乳头直径和乳头高度，中剂量、高剂量的香橘乳癖宁胶囊可显著降低乳腺重量（ $P<0.01$ ）。

（2）与空白对照组相比，乳腺增生模型组大鼠的乳腺组织病理学分级显著增加（ $P<0.05$ ），表现为皮下及皮肤下层可见乳腺导管和腺泡结构增多。与模型组相比，高、中、低剂量的香橘乳癖宁胶囊均可显著降低乳腺组织病理学分级（ $P<0.05$ ），表现为乳腺皮下及皮肤下层可见的乳腺导管及腺泡结构减少。

（3）与空白对照组相比，乳腺增生模型组大鼠的子宫重量、卵巢重量、子宫脏体比、卵巢脏体比显著增加（ $P<0.05$ ,  $P<0.01$ ）。与模型组相比，高、中、低剂量的香橘乳癖宁胶囊可显著降低子宫重量及子宫脏体比，高、中剂量的香橘乳癖宁胶囊可显著降低卵巢脏体比（ $P<0.05$ ,  $P<0.01$ ）。

（4）与空白对照组相比，乳腺增生模型组大鼠的血清雌二醇水平显著升高，孕酮水平显著降低（ $P<0.05$ ）。与模型组相比，高、中、低剂量的香橘乳癖宁胶囊可显著降低血清雌二醇水平，中剂量的香橘乳癖宁胶囊可显著升高血清孕酮水平（ $P<0.05$ ）。

（5）各组大鼠给药前后的血流变检测结果、凝血时间无显著性变化。

#### 香橘乳癖宁胶囊抗家兔乳腺增生试验结果：

（1）与空白对照组相比，乳腺增生模型组家兔在给药后 15 天、30 天后，乳头直径与乳头高度均显著增加，给药 30 天后，乳腺重量显著增加（ $P<0.01$ ）。与模型组相比，



给药 15 天后，低剂量的香橘乳癖宁胶囊可显著降低乳头直径，中、低剂量的香橘乳癖宁胶囊可显著降低高度 ( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ )；给药 30 天后，高剂量的香橘乳癖宁胶囊可显著降低乳头直径 ( $P<0.05$ )，高、中、低剂量的香橘乳癖宁胶囊可显著降低乳头高度；高、中、低剂量的香橘乳癖宁胶囊可显著降低乳腺重量 ( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ )。

(2) 与空白对照组相比，乳腺增生模型组家兔的组织病理学分级显著增加 ( $P<0.05$ )，表现为皮下及皮肤下层可见乳腺导管和腺泡结构增多。与模型组相比，高剂量的香橘乳癖宁胶囊可显著降低乳腺组织病理学分级，表现为乳腺皮下及皮肤下层可见的乳腺导管及腺泡结构减少 ( $P<0.05$ )。

(3) 与空白对照组相比，乳腺增生模型组家兔的子宫重量、子宫脏体比显著增加 ( $P<0.01$ )。与模型组相比，各剂量的香橘乳癖宁胶囊有降低子宫重量和子宫脏体比的趋势。

(4) 与空白对照组相比，乳腺增生模型组家兔的血清雌二醇水平显著升高 ( $P<0.01$ )，孕酮水平显著降低 ( $P<0.05$ )。与模型组相比，高、中、低剂量的香橘乳癖宁胶囊可显著降低血清雌二醇水平，低剂量的香橘乳癖宁胶囊可显著升高血清孕酮水平 ( $P<0.05$ )。

(5) 各组家兔给药前后的血流变检测结果、凝血时间无显著性变化。

### 3.1.1.3 实验结论

等效剂量的香橘乳癖宁胶囊可通过降低乳腺的组织病理学分级、乳头高度与直径、乳腺重量，降低子宫重量、子宫脏体比、卵巢脏体比，降低血清雌二醇水平，升高血清孕酮水平，发挥抗大鼠及家兔乳腺增生作用。

## 3.1.2 香橘乳癖宁胶囊抗炎作用的研究

### 3.1.2.1 实验方法

在香橘乳癖宁胶囊抗炎作用研究中，以小鼠二甲苯耳廓肿法和小鼠腹腔毛细血管通透法考察了香橘乳癖宁胶囊的抗炎作用。

#### 小鼠二甲苯耳廓肿法：

研究选取体重为 25-28 g 的 KM 小鼠 30 只，雌雄各半，随机分为空白对照组、香橘乳癖宁胶囊高剂量组 (6.92 g 生药/kg)、香橘乳癖宁胶囊中剂量组 (3.46 g 生药/kg)、香橘乳癖宁胶囊低剂量组 (1.73 g 生药/kg)、乳结泰胶囊对照组 (0.91 g 胶囊内容物/kg)、阿司匹林对照组 (150 mg/kg)，每组 5 只，其中 3.46g 生药/kg 为香橘乳癖宁胶囊院内制剂剂量 (22.8 g/天) 的小鼠等效剂量。各剂量组动物灌胃单次给药，空白对照组给予等

体积的蒸馏水。给药 1 小时后取二甲苯 50 微升涂于小鼠右耳致炎，1 小时后处死并以打孔器取左右耳片，以左耳片为对照，评估香橘乳癖宁胶囊对肿胀率的影响。

#### 小鼠腹腔毛细血管通透法：

研究选取体重为 18 g-20 g 的 KM 小鼠 30 只，雌雄各半，随机分为空白对照组、香橘乳癖宁胶囊高剂量组（6.92 g 生药/kg）、香橘乳癖宁胶囊中剂量组（3.46 g 生药/kg）、香橘乳癖宁胶囊低剂量组（1.73 g 生药/kg）、乳结泰胶囊对照组（0.91 g 胶囊内容物/kg）、阿司匹林对照组（150 mg/kg），每组 5 只，其中 3.46 g 生药/kg 为香橘乳癖宁胶囊院内制剂剂量（22.8 g/天）的小鼠等效剂量。各剂量组动物单次给药，空白对照组给予等体积的蒸馏水。给药 2 小时后，尾静脉注射 1%伊文斯兰 0.1 ml/10g，并同时腹腔注射 0.6%醋酸 0.1 ml/10g，20 分钟后处死小鼠，以蒸馏水冲洗腹腔，以紫外分光光度法（Ultraviolet-Visible Spectrophotometry, UV）检测冲洗液的吸光度。

### 3.1.2.2 实验结果

二甲苯致小鼠耳肿胀试验结果显示，与空白对照组相比，高、中剂量的香橘乳癖宁胶囊可显著降低右耳与左耳的重量差（ $P<0.01$ ），高、中、低剂量的香橘乳癖宁胶囊可显著降低肿胀率（ $P<0.05$ ,  $P<0.01$ ）。

小鼠腹腔毛细血管通透性试验结果显示，与空白对照组相比，高、中、低剂量的香橘乳癖宁胶囊可显著降低腹腔冲洗液吸光度（ $P<0.05$ ,  $P<0.01$ ）。

### 3.1.2.3 实验结论

等效剂量的香橘乳癖宁胶囊具有抗小鼠炎症反应发生及抗炎性渗出的作用。

## 3.1.3 香橘乳癖宁胶囊镇痛作用研究

### 3.1.3.1 实验方法

在香橘乳癖宁胶囊镇痛作用研究中，以小鼠扭体法（Acetic Acid Writhing, AW）和小鼠热板法（Hot Plate, HP）考察了香橘乳癖宁胶囊的镇痛作用。

#### 小鼠扭体法：

研究选取体重为 18 g-20 g 的 KM 小鼠 30 只，雌雄各半，随机分为空白对照组、香橘乳癖宁胶囊高剂量组（6.92 g 生药/kg）、香橘乳癖宁胶囊中剂量组（3.46 g 生药/kg）、香橘乳癖宁胶囊低剂量组（1.73 g 生药/kg）、乳结泰胶囊对照组（0.91 g 胶囊内容物/kg）、阿司匹林对照组（150 mg/kg），每组 5 只，其中 3.46 g 生药/kg 为香橘乳癖宁胶囊院内制剂剂量（22.8 g/天）的小鼠等效剂量。各组单次给药，空白对照组给予等体积的蒸馏水。给药 2 小时后，各组小鼠腹腔注射 0.7%冰醋酸溶液 0.1 ml/10g，观察 20 分钟内

扭体次数。

### 小鼠热板法：

取雌性 18 g-20 g 雌性小鼠于热板内，筛选舔后足时间为 5 秒至 30 秒的雌性小鼠 60 只，随机分为空白对照组、香橘乳癖宁胶囊高剂量组（6.92 g 生药/kg）、香橘乳癖宁胶囊中剂量组（3.46 g 生药/kg）、香橘乳癖宁胶囊低剂量组（1.73 g 生药/kg）、乳结泰胶囊对照组（0.91 g 胶囊内容物/kg）、阿司匹林对照组（200 mg/kg），每组 10 只，其中 3.46 g 生药/kg 为香橘乳癖宁胶囊院内制剂剂量（22.8 g/天）的小鼠等效剂量。各组单次给药，空白对照组给予等体积的蒸馏水。给药 1、3、5 小时后，以热板法观察镇痛作用。

### 3.1.3.2 实验结果

研究结果显示，与空白对照组相比，高、中、低剂量的香橘乳癖宁胶囊可显著减少因冰醋酸造成的扭体次数（ $P < 0.01$ ）；高、中、低剂量的香橘乳癖宁胶囊可显著延长给药后 3 小时、5 小时后的、由热板法测量的小鼠痛阈值（Pain Threshold, PT），差异有显著性意义（ $P < 0.01$ ）。

### 3.1.3.3 实验结论

等效剂量的香橘乳癖宁胶囊具有显著的镇痛作用，表现为其可减少冰醋酸造成的小鼠扭体次数，延长小鼠的痛阈值。

### 3.1.4 香橘乳癖宁胶囊临床前药效学研究总结

等效剂量的香橘乳癖宁胶囊具有显著的抗大鼠及家兔乳腺增生的作用，并具有显著的抗炎及镇痛作用。

## 3.2 毒理学

在毒理学研究中，进行了大鼠的急性毒性和长期毒性试验。

### 3.2.1 急性毒性实验

#### 3.2.1.1 实验方法

在大鼠急性毒性试验中，采用最大给药量法，将 6-7 周龄的 Wistar 大鼠 40 只（雌雄各半）随机分为给药组和对照组，每组 20 只。给药组给予剂量为 126.6 g 生药/kg 的香橘乳癖宁胶囊干膏粉，对照组给予等体积的蒸馏水，在一天内分两次完成给药。观察给药前和给药后 1、2、3、7 天和 14 天动物的体重、摄食量、饮水量及 14 天内动物的死亡情况及毒性反应。

#### 3.2.1.2 实验结果

（1）一般情况方面，给药组大鼠未见死亡及毛色、眼睛、呼吸、分泌物、排泄物、

自主和中枢神经系统行为表现方面异常；

(2) 体重方面，与对照组相比，给药组雌性大鼠体重在给药后 1、2、3、7、14 天时均未有显著性差异；给药组雄性大鼠在给药后 2、3、7、14 天时体重增加值显著降低 ( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ )。

(3) 进食量方面，与对照组相比，给药组雌性大鼠在给药后 1 天时进食量显著减少；给药组雄性大鼠在给药后 1 天、2 天时进食量明显减少 ( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ )。

(4) 饮水量方面，与对照组相比，给药组大鼠给药后 1 天、2 天、3 天、7 天、14 天时饮水量无异常。

(5) 尸检结果显示，各组大鼠脏器未发现有明显异常。

### 3.2.1.3 实验结论

大鼠单次经口给予香橘乳癖宁胶囊 (126.6 g 生药/kg)，无动物死亡，毒性表现为摄食量减少和雄鼠体重增加减缓。

## 3.2.2 长期毒性实验

### 3.2.2.1 实验方法

长期毒性试验包括 3 个月、6 个月的长期毒性试验。将 SD 大鼠 (雌雄各半) 随机分为高、中、低剂量组，及对照组。高、中、低剂量的剂量分别为：40g 生药/kg、15g 生药/kg、5g 生药/kg。观察给药 3 个月、6 个月，及停药 1 个月恢复期的一般症状、体重、食量、饮水量、血液学、血液生化、脏器重量系数及组织病理学检查。

### 3.2.2.2 实验结果

(1) 3 个月长期毒性实验结果：

①一般观察方面。各给药组中，出现个别的一过性短暂流涎，给药技术后立即消失。原因可能为药物刺激口腔引起口水分泌。

②体重方面。高剂量组雄性大鼠在给药 50 天至 85 天时，体重显著降低。雌性大鼠各组体重与对照组相比无显著性差异。

③进食及饮水方面。各组大鼠的进食量与对照组相比无显著性差异。高剂量组大鼠的饮水量与对照组相比显著增加。

④动情周期、尿液检查、血液学检查、凝血功能检查。与对照组相比，各给药物的动情周期、尿液检查、血液学检查、凝血功能检查结果无显著性变化。

⑤血液生化学检查。与对照组相比，高剂量组雌、雄性大鼠谷氨酰转肽酶显著升高 ( $P<0.001$ )。雄性对照组氨酰转肽酶 (U/L) 数值为  $1.2\pm0.2$ ，高剂量雄性组为  $2.0\pm0.5$ 。

雌性对照组为  $1.5 \pm 0.2$ ，高剂量雌性组为  $2.7 \pm 0.4$ 。以上异常值在 1 个月的停药恢复期后恢复正常。

⑥性激素方面。与对照组相比，高剂量雌性大鼠睾酮显著降低，在 1 个月的停药恢复期后恢复征程。

⑦大体解剖方面。雌性大鼠 7 号出现背部脱毛，组织病理学检查无显著异常，为个别现象，无显著毒理学意义。

⑧脏器重量及系数。与对照组相比，肝脏重量及系数显著变化。表现为：雄性大鼠中、高剂量肝体系数增加，高剂量肝脑系数增加，雌性大鼠高剂量肝脏系数、肝体系数、肝脑系数显著增加，有明显量效关系，经恢复期可恢复，肝脏组织病理学检查显示肝脏未见异常变化。其余脏器无明显药物相关性影响。

⑨组织病理学检查。与对照组相比，各给药组未发生明显由供试品引起的组织病理学改变。

## （2）6 个月长期毒性实验结果

①一般症状方面，各给药组大鼠的外观体征、行为活动、呼吸、粪便性状及对外界反应性未见明显异常，对照组的雌性 78 号大鼠在恢复期第 3 周发现腹部皮下长有一肿块；

②体重方面，各给药组的雌鼠及低、中剂量组的雄鼠未见异常，高剂量组的雄鼠体重增长速度显著低于对照组；

③进食、饮水量、血液学及生化检查方面，各给药组大鼠未见异常；

④脏器重量系数及组织病理学检查方面，各给药组大鼠未见异常。

⑤对血液学指标及血液生化指标的影响：与对照组相比，除 43 号雄性大鼠白细胞计数高于安评中心基础值外（无生理学意义），各组大鼠在给药中期、给药末期、恢复期的各项主要血液学指标均无显著性差异。

⑥对血液学指标及血液生化指标的影响：与对照组相比，除 43 号雄性大鼠白细胞计数高于安评中心基础值外（无生理学意义），各组大鼠在给药中期、给药末期、恢复期的各项主要血液学指标均无显著性差异。

⑦对血液学指标及血液生化指标的影响：与对照组相比，除 43 号雄性大鼠白细胞计数高于安评中心基础值外（无生理学意义），各组大鼠在给药中期、给药末期、恢复期的各项主要血液学指标均无显著性差异。

⑧组织病理学方面，给药中期检测表明，对照组雌性 71 号大鼠心肌充血水肿、对照组雄性 2 号大鼠右侧心外膜下有炎性细胞浸润、对照组有 8 例、高剂量组有 5 例出现

肺间质增生；给药末期检测表明，对照组有 2 例出现心肌出血水肿、对照组有 5 例、高剂量组有 5 例出现肺间质增生；恢复期检测表明，对照组有 9 例、高剂量组有 10 例出现肺间质增生、对照组有 4 例、高剂量组有 3 例在肾小管出现少量内透明管型、高剂量组有 2 例出现肾间质纤维细胞增生。以上病理发现均为动物自发性病理变化，与药物作用无关。

### 3.2.2.3 实验结论

3 个月的长毒结果为：雄性大鼠高剂量组体重显著降低，雌、雄性高剂量组谷氨酰转氨酶显著升高，雌性大鼠高剂量组血清睾酮含量降低，均在停药 1 个月的恢复期后恢复。中、低剂量组各指标虽偶有统计学差异，但并未对动物的健康产生影响，亦未见与药物相关的严重毒性反应。综合判断连续灌胃给药 3 个月对大鼠的 NOAEL 为 15g 生药/kg。试验结果提示，香橘乳癖宁胶囊在临床长期使用中，应注意监测血清睾酮含量、肝功能相关指标。

6 个月的长毒结果为：给药 6 个月及恢复期 2 个月后，5、15 g 生药/kg 剂量未见毒性反应。40 g 生药/kg 剂量除雄鼠体重生长缓慢外，其他各项指标检查均未见异常，未观察到药物延迟的毒性反应。NOAEL 为 15 g 生药/kg。

综合以上两次长毒结果，NOAEL 为 15 g 生药/kg。提示在临床试验中应注意监测肝功能相关指标及血清睾酮水平。

## 4 临床试验

### 4.1 有效性研究

目前香橘乳癖宁胶囊尚未进行临床研究，且并无香橘乳癖宁的中药汤剂进行临床研究的报道，已有同类药物治疗肝郁痰凝型乳腺增生病的报道，整理汇总如下：

折娅欢<sup>[1]</sup>等人采用中药周期治疗法治肝郁痰凝型乳腺增生病 60 例。经前采用经前乳胀方：柴胡、台乌药、浙贝母、麸炒枳壳各 12 g，关黄柏、醋香附、路路通各 10 g，熟地黄、续断、白芍、赤芍、炒王不留行、皂角刺各 15 g、瓜蒌、盐橘核、盐荔枝核各 30 g。经后采用黄芪桂枝五物汤加味：桂枝 9 g，赤芍、熟地黄、麸炒白芍、枸杞子、鹿角霜、续断、党参各 15 g，白术、盐巴戟天各 18 g，炙黄芪 35 g，鸡血藤、菟丝子各 30 g，当归 20 g，升麻、陈皮、甘草各 6 g，柴胡 8 g。连服 3 个月经周期。以乳房肿块及疼痛的好转情况为评价指标，评价标准为：治愈：乳房肿块消失、疼痛缓解；好转：乳房肿块缩小、疼痛减轻或消失；无效：乳房肿块及疼痛与治疗前无变化。治疗结果为，总有效率 93.3%，其中治愈 63.33%，好转 30%。

张红霞<sup>[2]</sup>等人进行了软坚化癥汤治疗乳腺增生肝郁痰凝证的随机对照试验。试验将 140 例乳腺增生肝郁痰凝证患者随机分为试验组及对照组。对照组给予枸橼酸他莫昔芬片，试验组加在给予软坚化癥汤，方药组成为：莪术、红花、桃仁、生牡蛎、海藻、三棱、柴胡、青皮(醋制)、山慈菇、冰片、丹参、延胡索、香附(醋制)、王不留行(炒制)、鳖甲(醋制)、夏枯草，以上经期停药。两组患者均治疗 3 个月。以乳房肿块硬度、疼痛积分为疗效评价指标。评价标准为：治愈：乳房疼痛消失，症状、体征全部消失，肿块消失，停药后 3 个月无复发；显效：乳房疼痛消失，肿块最大直径缩小或结节数量减少 50% 以上；有效：乳痛不减轻，肿块最大直径缩小  $\leq 50\%$ ；无效：乳痛缓解而肿块不缩小、症状体征无改善，肿块不缩小或反而增大或呈粗条索状质地变硬。试验结果表明，试验组总有效率为 91.42%，对照组总有效率为 82.86%，试验组显著高于对照组。

史振滢<sup>[3]</sup>等人采用柴芍乳癖合剂治疗肝郁痰凝型乳腺增生症 40 例。芍乳癖合剂处方为：醋柴胡、赤芍、当归、炒白术、生山楂、生麦芽、炙香附、醋青皮、瓜蒌皮、煅牡蛎、鳖甲、夏枯草、预知子、川芎。服药 2 个月，经期停药。以乳房肿块及疼痛改善情况为疗效评价指标。评价标准为与张红霞等人的研究一致<sup>[2]</sup>。研究结果为，治愈 3 例，显效 24 例，有效 9 例，无效 4 例，总有效率为 90%。

王玲玲<sup>[4]</sup>进行了消癖汤治疗肝郁痰凝型乳腺增生的随机对照试验。试验将 90 例乳腺增生病患者随机分为试验组及对照组。试验组给予消癖汤。消癖汤处方为：柴胡 12 g，枳壳 12 g，白芍 15 g，香附 15 g，川芎 15 g，陈皮 9 g，法半夏 9 g，茯苓 18 g，浙贝母 9 g，夏枯草 15 g，穿山甲 9 g，瓜蒌 15 g。对照组给予乳癖消片。两组均治疗 30 天。以乳房疼痛及肿块为评价指标。评价标准为：临床痊愈：乳房疼痛及乳腺肿块消失；显效：乳房疼痛消失，或由重型变为轻型，乳腺肿块缩小大于 1/2；有效：乳房疼痛消失或减轻，中型变为轻型，重型变为轻型，乳腺肿块缩小  $\leq 1/2$ ；无效：乳房疼痛未减轻，或加重，乳腺肿块未缩小或增大。试验结果为，试验组总有效率为 80.0%，对照组总有效率为 59.5%，试验组总有效率显著高于对照组。

郭佳<sup>[5]</sup>等人进行了加味道遥丸及小金胶囊治疗肝郁痰凝型乳腺增生的随机对照试验。试验将 120 例肝郁痰凝型乳腺增生患者随机分为试验组、西药对照组、心理疏导对照组。试验组患者每次口服加味道遥丸 6 g、小金胶囊 1.2 g，每日 2 次。西药对照组患者每次口服：枸橼酸他莫昔芬片 10 mg，每天 2 次。以上 2 组均自月经第 7 天开始用药，服用 21 天。心理疏导组进行心理压力消除治疗法。以乳房疼痛及肿块为评价指标，计算症状减分率。疗效评价标准为：治愈：减分率  $\geq 90\%$ ；显效：减分率 70%~89%；有效：减分率 30~69%；无效：减分率  $< 30\%$ 。治疗结果显示，试验组总有效率 92.5%，西药对照组

总有效率 77.5%，心理疏导组总有效率 57.5%，组间比较有显著性差异。

此外，已有治疗乳腺增生的中成药上市，如：岩鹿乳康片、岩鹿乳康胶囊、祛瘀散结胶囊、乳安片、乳核内消胶囊、乳核内消颗粒、乳核内消液、乳疾灵胶囊、乳疾灵颗粒、乳结康丸、乳结泰胶囊、乳康颗粒、乳康软胶囊、乳康丸、乳块消胶囊、乳块消颗粒、乳块消片、乳癖康胶囊、乳癖康片、乳癖清胶囊、乳癖散结胶囊、乳癖散结片、乳癖舒胶囊、乳癖舒片、乳癖消片、乳泰胶囊、乳增宁胶囊、乳增宁片、夏枯草膏、夏枯草胶囊、夏枯草颗粒、夏枯草口服液、夏枯草片、消乳散结胶囊、消癥丸，以上中成药所针对的中医证型多为肝气郁结、气滞血瘀证。

由 CDE 公布的治疗乳腺增生的在研药物临床试验中，由 3 项为治疗乳腺增生肝郁痰凝证，分别为：乳可舒胶囊<sup>[6]</sup>、三香乳增胶囊<sup>[7]</sup>、圣乳灵胶囊<sup>[8]</sup>，均处于 II 期临床试验阶段。

在乳可舒胶囊治疗乳腺增生肝郁痰凝证的临床试验中，纳入乳腺增生患者 180 名，随机分为高剂量、低剂量、安慰剂对照组。治疗 3 个月经周期，以乳房疼痛积分、肿块改善、综合证候疗效、单项证候疗效、乳房靶肿块最大直径为疗效评价指标。

在三香乳增胶囊治疗乳腺增生肝郁痰凝证的临床试验中，纳入乳腺增生患者 288 名，随机分为三香乳增胶囊组、安慰剂组、阳性药对照组（消乳散结胶囊）。治疗 3 个月经周期。以乳腺疼痛、乳腺彩超、中医证候为疗效评价指标。

在圣乳灵胶囊治疗乳腺增生肝郁痰凝证的临床试验中，纳入乳腺增生患者 240 名，随机分为高剂量、中剂量、低剂量组、治疗 6 周。以乳房疼痛、乳房肿块、中医证候为疗效评价指标。

## 4.2 安全性研究

目前尚无香橘乳癖宁全方治疗乳腺增生病的人体安全性研究及报道，但其主要药味作为其他抗乳腺增生方剂或中成药的组成药味，已有见于报道者：

同时含有丹参、夏枯草、香附、延胡索的方剂为：软坚化癥汤；同时含有丹参、土贝母、夏枯草、香附的中成药为：消乳散结胶囊；同时含有丹参、香附、延胡索的方剂为：妇结消汤；同时含有丹参、夏枯草的方剂为：软坚消瘤汤；同时含有丹参、香附的方剂为：麦芽舒郁汤、乳腺增生丸；同时含有香附、延胡索的方剂为：散结消癖方；同时含有香附、橘叶的方剂为：消乳散结汤；同时含有香附、夏枯草的方剂为：疏肝散结方、益气解郁汤；同时含有橘叶、夏枯草的方剂为：疏肝消癖汤；同时含有土贝母、香附的方剂为：疏肝化痰祛瘀汤；含有香附的方剂为：柴胡疏肝散、散瘀化痰方、逍遥散；含有夏枯草的中成药为：夏枯草口服液、夏枯草片；含有土贝母的方剂：乳疾散。



以上方剂用于治疗乳腺增生病的报道中，提示有不良反应的为夏枯草口服液及夏枯草片。在 60 例服用夏枯草口服液的乳腺增生患者中，5 例（8.33%）出现月经提前，2 例（1.67%）出现血压降低，1 例（1.67%）出现腹泻<sup>[9]</sup>。在 35 例服用夏枯草片治疗乳腺增生的患者中，1 例（2.86%）出现恶心呕吐<sup>[10]</sup>，均未对不良反应进行干预治疗。

以上结果提示，现有的香橘乳癖宁胶囊组方药味的临床安全性数据表明，香橘乳癖宁胶囊组方药味未表现出严重的不良反应。

## 5 总结和研究者指南

### 5.1 已有研究总结

香橘乳癖宁胶囊为中药 6 类新药。由理气、活血类中药组方，拟治疗肝郁痰凝型乳腺增生病。临床前药效学研究表明，其具有抗大鼠及家兔乳腺增生的作用。已有的安全性数据表明，未发现其有严重的不良反应。

### 5.2 使用禁忌

因香橘乳癖宁胶囊处方中含有少量活血化瘀类中药，孕妇或有出血倾向的患者禁服。

### 5.3 注意事项及不良反应

临床前毒理研究中，发现试验动物体重增加趋势及摄食减少、谷氨酰转肽酶升高、睾酮降低。因此在临床试验中，应关注患者体重变化、肝功能以睾酮水平。

## 6 参考文献

- [1] 折娅欢,张小花,武权生. 中药周期疗法治疗肝郁痰凝型乳腺增生症 60 例临床观察[J]. 世界最新医学信息文摘,2018,18(29):118-119.
- [2] 张红霞,刘莲,郑宏,等. 软坚化癥汤治疗乳腺增生肝郁痰凝证疗效观察[J].中医学报,2018,33(237):307-310.
- [3] 史振滢,刘国莉,路艺. 柴芍乳癖合剂治疗肝郁痰凝型乳腺增生症 40 例[J].中国民族民间医药,2017,26(5):105-106.
- [4] 王玲玲. 消癖汤治疗肝郁痰凝型乳腺增生 90 例[J].中医杂志,2012,53(14):1238-1239.
- [5] 郭佳,王剑平,曹娟,等. 肝郁痰凝型乳腺增生症中西医结合治疗疗效观察[J].实用中西医结合临床,2012,12(6):13-15.
- [6] CDE 临床公示平台：乳可舒胶囊.
- [7] CDE 临床公示平台：三香乳增胶囊.
- [8] CDE 临床公示平台：圣乳灵胶囊.
- [9] 江雪清. 夏枯草口服液治疗乳腺增生 60 例临床及超声学疗效评价[J].中国药

业,2015,24(17):25-26.

- [10]董霖. 夏枯草片联合三苯氧胺治疗乳腺增生症临床观察[J]. 亚太传统医药,2014,10(21):127-128.