

# 消癖 1~6 号口服液干预治疗乳腺癌癌前病变的研究

司徒红林, 陈前军

广州中医药大学附属广东省中医院乳腺科, 广东 广州 510120

**【摘要】 目的:** 研究消癖口服液干预治疗乳腺癌癌前病变的疗效及其对黄体期雌二醇 ( $E_2$ )、孕酮 (P) 分泌的影响。**方法:** 运用消癖口服液、TAM 及乳癖消对该人群进行干预治疗, 并进行比较研究。**结果:** 消癖口服液与 TAM 对乳腺高频 X 线影像的改善均有一定作用, 且可降低该人群黄体期  $E_2$  水平, 但对黄体期 P 分泌影响不大。乳癖消对该人群的 X 线征象与黄体期  $E_2$ 、P 均有一定的影响, 但差异无统计学意义。**结论:** 消癖口服液可能对乳腺癌癌前病变具有阻断与逆转作用, 而降低黄体期  $E_2$  水平是消癖口服液干预治疗乳腺癌癌前病变的重要机制之一。

肿瘤防治杂志, 2002, 9(2): 176—178

**【关键词】** 癌前状态/中医药疗法; 乳腺肿瘤/中医药疗法; 乳房 X 线摄影术; 雌激素类; 黄体; 孕激素类/分泌; 增生; 肿瘤

**【中图分类号】** R737.9

**【文献标识码】** A

**【文章编号】** 1009-4571(2002)02-0176-03

**The Clinical Research of “Xiaopi” Oral Liquids in Reversing Precancerosis of Breast and Affecting the Secretion of  $E_2$  and P in Luteal Phase** SITU Hong-lin, CHEN Qian-jun. Guangdong Hospital of TCM Affiliated to Guangzhou University of TCM, Guangzhou 510120, China

**Abstract: Objective** To research the effectiveness of “Xiaopi” oral liquids in reversing precancerosis of breast and affecting the secretion of estrogen ( $E_2$ ) and progesterone (P) in luteal phase. **Methods** Applying “Xiaopi” oral liquids, TAM or “Rupixiao” respectively to intervene reversing precancerosis of breast. **Results** Both “Xiaopi” oral liquids and TAM can recover the normal signs in the X-ray, and decrease  $E_2$  level in luteal phase, but have little influence on the secretion of progestin in luteal phase. “Rupixiao” have certain influence on X-ray signs and the secretion on  $E_2$  and P of this group, but have no difference in statistics. **Conclusions** “Xiaopi” oral liquids maybe have some effectiveness on reversing precancerosis of breast, and decreasing  $E_2$  level in luteal phase is one of the crucial mechanisms.

China J Cancer Prev Treat, 2002, 9(2): 176—178

**Key words:** precancerous state/therapy of TCM; breast tumour/therapy of TCM; mammography; estrogen luteal phase; progesterone/endocrine; hyperplasia; neoplasms

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤之一, 其发病率呈逐年上升趋势。虽然近 20 年来对乳腺癌诊治技术已取得很大进展, 但全球每年仍有 40 万人死于该病。重视乳腺癌癌前病变 (即乳腺非典型增生), 及早治疗和做好乳腺癌的预防工作能降低乳腺癌的发生率及提高生存率<sup>[1,2]</sup>。因此, 探索乳腺增生癌变的机理尤其是寻找有效的药物, 阻断或逆转其向乳腺癌发展, 对乳

腺癌的防治工作有着重要意义。我科 1997 年 10 月~1999 年 8 月利用中药制剂“消癖口服液”进行临床研究, 显示了该药对乳腺癌癌前病变具有良好的功效。

## 1 材料与方法

### 1.1 病例来源与分组

1997 年 8 月~1999 年 8 月, 根据病史、体征、乳腺高频 X 线检查及活组织病理检查确诊为中度或重度乳腺不典型增生的门诊病例。

经高频 X 线下立体定位穿刺取活组织病理检查, 其组织形态学改变呈中度或重度乳腺不典型增生者为

**【基金项目】** 国家中医药管理局科研基金课题(97L027)

**【第一作者简介】** 司徒红林(1967—), 女, 副主任医师, 学士学位, 主要从事乳腺疾病的临床研究。

癌前病变。X 线实质分型属 II B、IV B、IV C、III B、III C<sup>[3]</sup>。符合上述诊断标准的初诊患者 176 例。排除不符合上述诊断标准的患者, 6 个月内接受过激素治疗或服用过避孕药患者, 妊娠或哺乳期妇女, 合并有心血管、脑血管、肝、肾和造血系统等严重原发性疾病、精神病患者。随机分为 3 组。其中消癥口服液 1~6 号组(治疗组)61 例, 三苯氧胺组(对照 I 组)58 例, 乳癖消组(对照 II 组)57 例。年龄 31~60 岁, 平均年龄 42.85 岁。3 组间患者病程、哺乳时间、流产次数、年龄分布及初潮年龄等情况差异无显著性( $P>0.05$ ), 具有可比性。

1.2 药物组成

消癥口服液 1 号组成为柴胡 9 g, 郁金 12 g, 香附 10 g, 莪术 12 g, 丹参 12 g, 生山楂 30 g 等, 功效疏肝活血、消滞散结、调摄冲任。2 号组成为仙灵脾 6 g, 菟丝子 10 g, 制首乌 15 g, 郁金 10 g, 天冬 15 g, 白术 12 g 等, 功效温肾助阳、消癥散结、调摄冲任。3 号组成为海藻 12 g, 昆布 12 g, 王不留行 12 g, 陈皮 12 g, 法夏 10 g, 茯苓 12 g 等, 功效化痰软坚、消癥散结。4 号组成为当归 9 g, 川芎 9 g, 莪术 10 g, 三棱 10 g, 丹参 10 g, 牛膝 10 g 等, 功效活血化瘀、通络止痛。5 号组成为蛇舌草 30 g, 鳖甲 15 g, 生牡蛎 20 g, 旱莲草 12 g, 女贞子 12 g, 薏苡仁 15 g 等, 功效养阴清热、软坚散结。6 号组成为龙胆草 15 g, 车前草 10 g, 泽泻 10 g, 木通 10 g, 黄芩 10 g, 生山栀 10 g 等, 功效清热利湿、通络止痛。

1.3 制剂工艺

按处方量取药, 加水煎煮两次, 合并煎液, 静置过滤, 滤液浓缩成稠膏, 加入乙醇, 搅匀, 静置, 过滤, 滤液回收乙醇并浓缩成稠膏。稠膏加入适量水, 搅匀, 静置, 取上清液过滤, 加入适量蔗糖, 搅匀, 煮沸, 罐装, 灭菌, 灯检合格后贴签, 包装即得; 由广东省中医院制剂室提供, 10 mL/支。

1.4 服药方法

治疗组服消癥口服液 1~6 号, 其中以 1、2 号药为主要治疗药, 3~6 号根据中医辨证配合使用。1 次 10 mL, 3 次/d, 温开水送服。经前黄体期服用 1 号(服至来月经停), 经后卵泡期服用 2 号(月经第 5 天服, 连服 12 d)。若痰湿郁结偏重者, 加服 3 号; 若血瘀偏重者, 加服 4 号; 若肿块韧硬或伴乳头溢液者, 加服 5 号; 若伴湿热蕴结、肝经郁热或大便秘结者, 加服 6 号。月经期停药。连续服用 6 个月。绝经者可不按经期服药, 但服药顺序、天数与上法同。对照 I 组服三苯氧胺, 每次 10 mg, 每日 2 次。对照 II 组服乳癖消, 每次 4 粒, 每日 3 次。

1.5 观察指标及疗效判定标准

3 组患者均于治疗前及治疗 6 个月后进行乳腺高

频 X 线检查并分型, 记载治疗前后症状及体征; 检测黄体期血清 E<sub>2</sub>、P 水平。

参照中华全国中医外科学会乳腺病专业委员会第一、二次学术会议制定的乳腺增生病疗效标准, 并采用北京肿瘤研究所乳腺 X 线实质分型法<sup>[3]</sup>, 结合乳腺高频 X 线影像表现对近期疗效作如下规定: ①显效: 肿块消失或最大直径缩小 1/2 以上, 乳痛消失或减轻; X 线影像表现乳腺结构较治疗前明显清晰, 密度降低, X 线实质分型较前降低 1 个或 2 个等级亚型为显效。(如 IV C 转变为 IV B, IV C 转变为 IV A 等)。②有效: 肿块最大直径缩小不足 1/2, 乳痛减轻或肿块最大直径缩小 1/2 以上乳痛不减轻; X 线影像表现实质分型较前无改变, 但乳腺结构有改善, 密度稍降低为有效。③无效: 肿块不缩小或反而增大变硬者; 或单纯乳痛减轻而肿块不缩小; X 线影像表现实质分型较前无改变, 且乳腺结构及密度与治疗前相比无变化或增生影密度增高为无效。

统计方法采用方差分析,  $t$  检验,  $\chi^2$  检验, 等效检验。

1.6 结果

1.6.1 3 组近期疗效的结果 将治疗组与对照 I 组进行等效性检验, 差异有极显著性( $U=6.470$ ,  $P<0.01$ ), 两者疗效相等。故在本研究中, 可以认为消癥口服液 1~6 号治疗乳腺癌癌前病变的疗效与三苯氧胺等同, 而优于乳癖消(表 1)。

表 1 3 组病例近期疗效比较					
组别	<i>n</i>	显效	有效	无效	总有效率(%)
治疗组	61	28	28	5	91.80
对照 I 组	58	21	28	9	84.48 <sup>*</sup>
对照 II 组	57	14	23	20	69.91 <sup>**</sup>

注: vs 治疗组<sup>\*</sup> $P>0.05$ , <sup>\*\*</sup> $P<0.05$

1.6.2 3 组治疗前后黄体期血清 E<sub>2</sub>水平统计 治疗组与对照 I 组治疗后均显著下降, 与治疗前自身比较, 差异有显著性,  $P<0.05$ 。对照 II 组治疗后亦有所下降, 但与治疗前比较差异无显著性,  $P>0.05$ (表 2)。

表 2 3 组治疗前后黄体期血清中 E <sub>2</sub> 水平变化统计					
组别	<i>n</i>	治疗前 (nmol/L)	治疗后 (nmol/L)	<i>t</i> 值	
治疗组	61	1.343 5±0.599 8	0.335 0±0.208 4	5.021 8 <sup>*</sup>	
对照 I 组	58	1.356 9±0.478 5	0.457 4±0.212 6	4.911 6 <sup>*</sup>	
对照 II 组	57	1.383 3±0.523 3	0.979 8±0.325 6	1.701 6	

注: <sup>\*</sup> 治疗前后比较  $P<0.05$

1.6.3 3 组治疗前后黄体期血清中 P 水平统计 经

治疗 6 个月后, 治疗组与对照 II 组黄体期 P 均有所下降, 但差异无显著性( $P>0.05$ )。而对照 I 组未见明显改变(表 3)。

表 3 3 组治疗前后黄体期血清中 P 水平变化统计

组别	<i>n</i>	治疗前 (nmol/L)	治疗后 (nmol/L)	<i>t</i> 值
治疗组	61	38.391 8±12.072 0	36.909 8±15.862 5	0.389 8
对照 I 组	58	37.791 4±13.917 3	37.924 7±18.410 0	0.037 4
对照 II 组	57	34.045 6±12.589 3	30.881 6±14.378 7	0.861 9

注: 各组间治疗前后比较差异无显著性,  $P>0.05$

2 讨论

20 世纪末, 人们对乳腺癌发生机制提出了“多阶段发展模式”的假说, 即“正常→增生→非典型增生→原位癌→浸润性癌”的发展模式<sup>[4]</sup>, 并且认为“正常→增生→非典型增生→原位癌”是可逆的可恢复的阶段。目前, 乳腺癌的防治由三级防治向二级预防改变, 同时乳腺癌的一级预防亦引起研究者的极大重视, 而乳腺癌的多阶段发展模式为人们采取各项措施阻断/逆转癌前病变状态, 降低乳腺癌发生率提供了理论基础。

组织病理检测是目前诊断乳腺癌癌前病变的主要手段。然而, 临床组织切检由于组织的切除, 在干预治疗研究中, 影响干预前后的对比研究。因此, 人们一直在探索能预测乳腺癌高危人群并能评价干预治疗有效性的客观指标。徐光炜等通过对乳腺 X 线实质分型(4 型 10 个亚型), 并进行大样本长期多轮随访, 研究其发生乳腺癌的危险性, 结果显示 II B、IV B、III B、III C、IV C 型乳腺为乳腺癌危险类型, 其癌发危险程度依次为 6.3%、9.8%、10%、20%、46.7%, 而 II A、III A、IV A 则为最低危险组(癌发率在 2% 以下)<sup>[3]</sup>。本研究结果显示消癍口服液与三苯氧胺均可对 II B、IV B、III B、III C、IV C 型乳腺增生进行阻断与逆转(如 IV C 逆转为 IV B 或 IV A), 总有效率分别为 91.80% 与 84.48%, 与乳癖消进行比较差异具有显著性( $P<0.05$ )。这就提示消癍口服液可能对乳腺癌癌前病变具有阻断与逆转作用。

内分泌因素与乳腺癌的发生、发展关系密切, 目前认为雌激素的过度刺激可使乳腺组织从正常生长到增生乃至癌变<sup>[4]</sup>, 其机制可能与以下因素有关: ①E<sub>2</sub> 异常升高时经 ER 的介导, 通过完整的 ER 系统, 使 ER、PR 合成进一步增加, 对 E<sub>2</sub> 异的依赖性、敏感性同步增加, 引起乳腺上皮细胞的增生和细胞功能活跃<sup>[5]</sup>; ②

通过神经—内分泌—免疫网络影响细胞免疫, 导致免疫功能降低及免疫应答障碍<sup>[6,7]</sup>, 不能清除变异细胞; ③E<sub>2</sub> 异与靶细胞细胞核 ER 结合后, 直接启动特异基因表达<sup>[8]</sup>。研究表明, 黄体期 P 水平升高, 其通过加速激素的代谢而降低雌激素, 另可减少雄激素向雌激素转化, 从而起到对抗雌激素对乳腺组织的过度刺激<sup>[9]</sup>。本研究结果显示消癍口服液与三苯氧胺均具有降低黄体期 E<sub>2</sub> 水平的作用, 而对黄体期 P 水平影响不大。提示消癍口服液降低黄体期 E<sub>2</sub> 水平是其干预治疗乳腺癌癌前病变的重要机制之一。

致谢: 本研究承蒙林毅教授指导, 在此谨致谢忱!

【参考文献】

[1] 沈镇宙, 柳光宇. 重视乳腺癌癌前疾病的临床研究[J]. 中国实用外科杂志, 2000, 20(5): 259—260.

[2] 阚秀. 乳腺癌的癌前病变[J]. 中国实用外科杂志, 2000, 20(5): 261—263.

[3] 徐光炜, 胡永升, 刘金洲, 等. 乳腺 X 线实质分型及其发生乳腺癌的危险性[J]. 中国肿瘤临床, 1990, 17(2): 131—136.

[4] 姜军, 詹新恩, 谷成明, 等. 乳腺囊性增生病变过程中部分因素变化的意义[J]. 第一军医大学学报, 1994, 16(5): 334—339.

[5] 王雅如, 朱云华, 许芝银, 等. 克乳痛制剂对大鼠乳腺增生病雌激素作用的实验研究[J]. 江苏中医, 2001, 21(2): 41—42.

[6] 阚华发, 陈红凤, 陆德铭, 等. 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[J]. 中国中西医结合杂志[J], 1999, 19(9): 529—532.

[7] 刘丽军, 徐铮, 修贺明, 等. 针刺对乳腺增生病模型小鼠自然杀伤细胞活性的影响[J]. 中国针灸, 1997, (5): 297—298.

[8] 曾希志, 姚榛祥. 女性激素与乳癌危险因素的研究进展[J]. 国外医学 外科学分册, 1996, 23(2): 82—84.

[9] 闫宏宇, 田洪涛. 中药周期性治疗乳腺增生的体会[J]. 新疆中医药, 1997, 15(4): 2—4.

收稿日期: 2001—10—20 修回日期: 2002—02—15  
(编辑: 左文述 校对: 刘翠玲)