

# 消癖颗粒治疗乳腺增生病痰瘀互结冲任 失调证的临床研究

邹建东 卞卫和 任小梅 刘 芳

(南京中医药大学附属医院, 南京 210029)

**摘要** 目的: 评价消癖颗粒对乳腺增生病痰瘀互结冲任失调证的改善作用。方法: 采用随机、双盲双模拟、多中心临床研究方法纳入 8 家医院 478 例乳腺增生病痰瘀互结冲任失调证患者。试验组 359 例服用消癖颗粒和乳核散结片模拟剂, 对照组 119 例服用乳核散结片和消癖颗粒模拟剂。服药 1 个月经周期为 1 个疗程, 连续观察时间为 3 个月经周期。临床痊愈者随访 1 个月。结果: 消癖颗粒对乳腺增生病的治疗作用整体明显优于乳核散结片, 在治疗乳房疼痛、触痛、乳腺质地、中医症候疗效等方面, 消癖颗粒优势明显。结论: 消癖颗粒治疗乳腺增生病痰瘀互结、冲任失调证具有良好的临床疗效和安全性。

**关键词** 消癖颗粒; 乳腺增生病; 痰瘀互结冲任失调证

## Clinical Research of Xiaopi Granule in Treating Hyperplasia of Mammary Glands with Phlegm and Blood Stasis and Chong Ren Dysfunction Syndrome

Zou Jiandong, Bian Weihe, Ren Xiaomei, Liu Fang

(Affiliated Hospital of Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210029, China)

**Abstract Objective:** To evaluate Xiaopi Granule in improving hyperplasia of mammary glands with phlegm and blood stasis and Chong-ren dysfunction syndrome. **Methods:** A randomized double-blind double-dummy multi-center clinical research was conducted including eight hospitals 478 cases of hyperplasia of mammary glands with phlegm and blood stasis and Chong and Ren dysfunction Syndrome. The 359 cases in experimental group received Xiaopi Granule and placebo of Ruheshanjie tablet. And 119 cases in control group took Ruheshanjie tablets and placebo of Xiaopi Granule. One menstrual cycle was a course of treatment and three menstrual cycles were continuous observed. Patients that were clinically recovered were followed up for one month. **Results:** Generally speaking, Xiaopi Granule were much better than Ruheshanjie tablets in treating hyperplasia of mammary glands with phlegm and blood stasis and Chong and Ren dysfunction Syndrome especially in improving breast pain tenderness breast texture and Chinese medicine symptoms and syndromes. **Conclusion:** Xiaopi Granule has good clinical efficacy and safety in treating hyperplasia of mammary glands with phlegm and blood stasis and Chong-ren dysfunction syndrome.

**Key Words** Xiaopi Granule; Hyperplasia of Mammary Glands; Phlegm and Blood Stasis and Chong Ren Dysfunction Syndrome

doi: 10.3969/j.issn.1673-7202.2013.12.019

乳腺增生病是指乳腺导管、乳腺小叶、腺泡上皮、纤维组织的单项或多项良性增生。以周期性加重的乳房胀痛和多发性乳房肿块为主要临床特点<sup>[1]</sup>。本病较为常见, 国内报道其发病率在 10% 左右, 且多发于 30~50 岁妇女, 男子亦有发生。本病原因迄今尚未明确, 目前主要认为与人体的内分泌功能紊乱, 特别是与妇女的卵巢功能失调有关。本研究为消癖颗粒治疗乳腺增生病痰瘀互结冲任失调证的有效性和安全性的随机、双盲双模拟、多中心临床试验研究, 现报告如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 病例选择标准 1) 诊断标准参照“中华人民共和国

中医药行业标准《中医病证诊断疗效标准》, 国家中医院管理局 ZY/T001.1-001.9-94, 1994-06-28 发布”<sup>[2]</sup>、中医诊断标准参照中国中医药外科学会乳腺病专业委员会 2002 年讨论修订的《乳腺增生病诊断、辨证及疗效评价标准》<sup>[3]</sup>, 《中药新药临床研究指导原则》中药新药治疗乳腺囊性增生病的临床研究指导原则<sup>[4]</sup>制定。2) 符合乳腺增生病诊断标准及中医痰瘀互结、冲任失调证辨证标准者<sup>[5]</sup>。3) 年龄 18~50 岁, 女性, 有基本规则的月经周期和经期, 入选时为月经净后第 3 d。4) 1 个月以来未使用治疗乳腺增生病的中西药物。半年以来未使用激素类制剂。5) 病程超过 3 个

基金项目: 国家科技部重大新药创制项目中药新药临床评价研究技术平台(南京)建设(编号: 2012ZX09303009-002); 江苏省人力资源和社会保障厅 333 高层次人才培养工程及六大人才高峰行动计划

作者简介: 邹建东(1970—), 男, 江苏南京人, 副研究员, 博士, 主要研究方向为临床研究评价技术

月。6) 知情同意, 自愿受试。获得知情同意书过程应符合 GCP 规定<sup>[6]</sup>。

1.2 临床资料 本研究由南京中医药大学附属医院伦理委员会审查批准, 由江苏省中医院、长春市中医院、北京中医药大学东方医院、湖南中医药大学第一附属医院、黑龙江中医药大学附属第一医院、山东中医药大学附属医院、上海中医药大学附属曙光医院、首都医科大学附属北京中医医院和天津中医药大学第一附属医院等 8 家单位参加, 参加本试验志愿受试患者共计 478 名, 其中试验组 359 例, 平均年龄(32.99 ± 8.94) 岁, 平均病程(32.52 ± 38.23) 个月, 乳房疼痛天数(7.31 ± 3.55) d, 疼痛程度自评分(5.76 ± 1.64), B 超乳腺靶肿块腺体厚径(1.36 ± 0.38) cm; 对照组 119 例, 其中平均年龄(33.86 ± 9.29) 岁, 平均病程(34.92 ± 38.91) 个月, 乳房疼痛天数(7.12 ± 3.29) d, 疼痛程度自评分(5.77 ± 1.60), B 超乳腺靶肿块腺体厚径(1.32 ± 0.39) cm。两组在年龄、病程、乳房疼痛天数、疼痛程度自评分、B 超乳腺靶肿块腺体厚径等方面差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。两组具有可比性。

1.3 治疗方法 试验组服用消癖颗粒, 口服, 每次 1 袋 3 次/d, 乳核散结片模拟剂, 口服, 每次 4 片 3 次/d; 对照组服用乳核散结片, 口服, 每次 4 片 3 次/d; 消癖颗粒模拟剂, 口服, 每次 1 袋 3 次/d。服药时点: 首次服药在月经干净后第 3 d 开始服药, 第 2、3 个月在月经净后第 3 d(±2 d) 开始服药, 经期停药<sup>[7]</sup>。疗程: 服药 1 个月经周期为 1 个疗程, 连续观察时间为 3 个月经周期。临床痊愈者随访 1 个月。

1.4 统计学处理 本研究数据报告采用南京中医药大学附属医院和南京海泰医疗信息系统有限公司研发的临床研究数据采集与管理系统(E - Clinical Study)<sup>[8-9]</sup>, 采用 SAS9.2 统计分析软件进行数据处理。分类指标的统计描述用例数和百分比表示, 计量指标采用均数、标准差、中位数、四分位数、最小值、最大值进行描述。假设检验: 主要疗效指标的假设检验用优效性检验。其余指标用双侧显著性检验, 取显著性水平  $\alpha = 0.05$ 。

## 2 结果

2.1 两组病例完成情况 8 家中心共计入组 478 例(试验组 359 例, 对照组 119 例), 其中脱落 5 例(均为试验组), 脱落率占试验组 1.39%。安全性分析集 476 例(试验组 357 例, 对照组 119 例), 占入组病例的 99.58%。全分析集 476 例(试验组 357 例, 对照组 119 例), 占入组病例的 99.58%。

2.2 两组乳房疼痛记分 治疗后的组间比较和改善

情况的组间比较差异均有统计学意义。两组试验前后的组内比较差异均有统计学意义。证明试验组与对照组均可改善乳腺增生患者的乳房疼痛记分, 且试验组优于对照组(见表 1)。

表 1 乳房疼痛治疗后记分减少情况(FAS) 检验

指标	试验组	对照组	统计量	P 值
首诊记分	357(0)	119(0)	0.01(CMH 检验)	0.9353
6	43(12.05)	12(10.09)		
12	202(56.58)	73(61.34)		
18	107(29.97)	32(26.89)		
24	5(1.40)	2(1.68)		
末诊记分	357(0)	119(0)	23.49(CMH 检验)	<0.0001
0	216(60.50)	47(39.50)		
6	116(32.50)	48(40.33)		
12	22(6.16)	20(16.81)		
18	3(0.84)	4(3.36)		
末诊记分减少	357(0)	119(0)	16.10(CMH 检验)	<0.0001
0	29(8.12)	23(19.33)		
6	100(28.01)	40(33.61)		
12	167(46.78)	47(39.50)		
18	59(16.53)	8(6.72)		
24	2(0.56)	1(0.84)		

2.3 乳房触痛 治疗后的组间比较和改善情况的组间比较差异均有统计学意义。两组试验前后的组内比较差异均有统计学意义。证明试验组与对照组均可改善乳腺增生患者的乳房触痛记分, 且试验组优于对照组(见表 2)。

表 2 乳房触痛治疗后记分减少情况(FAS) 检验

指标	试验组	对照组	统计量	P 值
首诊记分			0.12(CMH 检验)	0.7260
Total( missing)	357(0)	119(0)		
0	8(2.24)	2(1.68)		
3	54(15.13)	20(16.81)		
6	173(48.46)	57(47.90)		
9	103(28.85)	36(30.25)		
12	19(5.32)	4(3.36)		
末诊记分			11.39(CMH 检验)	0.0007
Total( missing)	357(0)	119(0)		
0	240(67.23)	58(48.74)		
3	97(27.17)	49(41.18)		
6	16(4.48)	10(8.40)		
9	4(1.12)	2(1.68)		
末诊记分减少			7.25(CMH 检验)	0.0071
Total( missing)	357(0)	119(0)		
0	25(7.00)	16(13.45)		
3	106(29.69)	45(37.82)		
6	150(42.02)	38(31.93)		
9	66(18.49)	18(15.12)		
12	10(2.80)	2(1.68)		

2.4 乳腺质地 治疗后的组间比较和改善情况的组

间比较差异均有统计学意义。两组试验前后的组内比较差异均有统计学意义。证明试验组与对照组均可改善乳腺增生患者的乳腺质地,且试验组优于对照组(见表 3)。

表 3 乳腺检查质地比较情况(FAS) 检验

指标	试验组	对照组	统计量	P 值
首诊			0.01( CMH 检验)	0.9125
Total( missing)	357( 0)	119( 0)		
软	1( 0.28)	0( 0.00)		
韧	231( 64.71)	77( 64.71)		
硬韧	125( 35.01)	42( 35.29)		
末诊			9.74( CMH 检验)	0.0018
Total( missing)	357( 0)	119( 0)		
软	10( 2.80)	2( 1.68)		
韧	338( 94.68)	105( 88.24)		
硬韧	9( 2.52)	12( 10.08)		

2.5 中医症候疗效 两组中医症候疗效的组间比较差异有统计学意义,试验组优于对照组(见表 4)。

表 4 中医症候疗效(FAS)

组别	例数	临床痊愈	显效	进步	无效
试验组	357	42( 11.76)	194( 54.35)	89( 24.93)	32( 8.96)*
对照组	119	7( 5.88)	47( 39.50)	40( 33.61)	25( 21.01)

注:组间比较 CMH 检验,\* $P < 0.0001$ 。

2.6 安全性评价 试验期间未发生严重不良事件。发生不良事件 16 例次,发生率试验组 2.80%(10 例,10 例次),对照组 5.04%(5 例,6 例次)。两组间 AE 发生率差别无统计学意义。在 AE 中,试验组 10 例与试验药物不相关;对照组 2 例与试验药物不相关,4 例与试验药物相关性不确定。结果表明消癖颗粒具有良好的临床使用安全性。

### 3 讨论

乳腺增生病是乳腺导管和小叶在结构上的退行性和进行性变化,属中医“乳癖”范畴,是育龄妇女最常见的乳腺疾病,其发病率约占育龄妇女的 42.8%,约占乳腺疾病的 70%~78%。而且呈现年轻化趋势,小于 39 岁为高发年龄组,其次为 40~49 岁年龄组。本病以乳房疼痛、肿块等为主要症状,严重影响患者的生活质量。同时,由于乳腺增生病可以增加乳腺癌发生的危险性,其中乳腺纤维囊性增生病更被认为是乳腺癌癌前病变,是乳腺癌的高危因素。

中医学认为,乳头属肝,乳房属胃,冲为血海,任主胞宫,胞脉系肝肾,关系脾胃。《外科正宗》云“乳头为肝肾二脉之冲,乳房为阳明胃经之会所”。冲任与肾

相并而行,得肾滋养;而肾气化生天癸,天癸源于先天,藏于肾可激发冲任脉盛。冲任下起胞宫,上连乳房。冲任能促进胞宫、乳房有序地发挥其生理功能。肾气—天癸—冲任相互影响,构成了中医学独特的女子“生理生殖性轴”,成为妇女月经、乳房周期性变化的调节中心,肾气是这个性轴的核心,冲任是这个性轴枢纽,而乳房与胞宫是这个性轴的靶器官。冲任为气血之海,上荣为乳,下行为经,冲任在肾的主导与天癸的作用下由盛而满、由满而溢、由溢而渐虚、由虚而渐复盛,具有先充盈后疏泄的特点,冲任的生理变化直接影响乳房与胞宫的变化。乳房也随着冲任的生理变化在月经周期中表现为经前充盈和经后疏泄。经前之阴血充足,肝气旺盛,冲任之气血充盈,使乳腺小叶发生生理性增生;经后随着经血外泄,肝气得舒,冲任处于静止状态,使乳腺小叶由增殖转为复旧。这一生理特点为确立中医药乳腺增生病补益肝肾、调理冲任以治本,疏肝理气、活血化瘀以治标的治疗原则提供了理论依据。

消癖颗粒正是基于这一理论依据组方的,在本研究中,验证了消癖颗粒具有疏肝活血、补肾助阳、调摄冲任、软坚散结的功用。结果显示消癖颗粒治疗治疗乳腺增生病痰瘀互结、冲任失调证具有较好的临床疗效和安全性。

### 参考文献

- [1] 林毅. 现代中医乳房病学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2002, 101-111.
- [2] 国家中医药管理局. 中华人民共和国中医药行业标准《中医病证诊断疗效标准》(ZY/T001.1-001.9-94) [S]. 1994.
- [3] 中华中医药学会外科乳腺病专业委员会. 乳腺增生病诊断、辨证及疗效评价标准[S]. 2002.
- [4] 卫生部. 《中药新药临床研究指导原则》中药新药治疗乳腺囊性增生病的临床研究指导原则[S]. 1997.
- [5] 熊宁宁, 罗玫, 蒋萌. 中药临床试验的适应证候设计与疗效评价[J]. 中国临床药理学与治疗学 2003 8(6): 715-717.
- [6] 汪秀琴, 熊宁宁, 刘沈林. 临床试验的伦理审查: 风险与受益分析[J]. 中国临床药理学与治疗学 2003 8(6): 718-720.
- [7] 卜肇燕, 熊宁宁, 吴静. 临床试验中对照选择的国际伦理要求[J]. 中国临床药理学与治疗学 2003 8(2): 215-218.
- [8] 刘芳, 熊宁宁, 蒋萌. 临床试验源文件与源数据的管理[J]. 南京中医药大学学报 2004 20(1): 49-50, 53.
- [9] 邹建东, 熊宁宁, 卜肇燕. 审核临床试验数据的操作规程与 SAS 程序[J]. 中国临床药理学与治疗学 2003 8(5): 596-600.

(2013-08-05 收稿)