

# 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

范琪瑞<sup>1</sup>, 陈美<sup>1</sup>, 董晓宜<sup>1</sup>, 陶蕊<sup>1</sup>, 王婧瑞<sup>1</sup>, 夏顺利<sup>1</sup>, 韩涛<sup>1,2\*</sup>

(1. 甘肃中医药大学, 甘肃 兰州 730000; 2. 甘肃省中药药理与毒理学重点实验室, 甘肃 兰州 730000)

**[摘要]** 乳腺增生(hyperplasia of mammary gland, HMG)是由内分泌激素紊乱导致的一种增生性疾病,发病趋势呈年轻化、上升化,并有癌变风险,严重危害女性健康,因此对HMG的防治越来越重视。随着中医药的发展,许多学者发现中成药在治疗内分泌紊乱方面有着独特优势和巨大潜力,尤其以具有活血散结作用的小金丸、消癥丸等已是临床常用治疗HMG的中成药,具有多靶点调控、疗效显著、副作用小、便于携带和服用的优点。有临床研究发现中成药联合用药后不仅可以提高疗效、缓解增生及疼痛等症状,还可降低西药的毒副作用,因此使用中成药及联合用药逐渐成为了临床治疗HMG的常用手段。在查阅了相关的药理及临床研究文献基础上,以活血散结类中成药和联合用药2个方面,从调节体内激素及受体水平、促进细胞凋亡、抑制新血管形成、改善血液流变学、增强免疫力、提高抗氧化能力等角度进行综述,深入阐述其作用机制,并且针对其现状提出不足之处和有待解决的问题,为活血散结类中成药及联合用药抗HMG的进一步研究和临床应用提供理论依据。

**[关键词]** 活血散结; 中成药; 联合用药; 乳腺增生; 作用机制

## Mechanism of blood-activating and mass-dissipating Chinese patent medicine against hyperplasia of mammary glands and use with other medicine: a review

FAN Qi-rui<sup>1</sup>, CHEN Mei<sup>1</sup>, DONG Xiao-yi<sup>1</sup>, TAO Rui<sup>1</sup>, WANG Jing-rui<sup>1</sup>, XIA Shun-li<sup>1</sup>, HAN Tao<sup>1,2\*</sup>

(1. Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China;

2. Key Laboratory of Pharmacology and Toxicology of TCM of Gansu Province, Lanzhou 730000, China)

**[Abstract]** Caused by endocrine disorder, hyperplasia of mammary glands (HMG) tends to occur in the young with increasing incidence, putting patients at the risk of cancer and threatening the health of women. Therefore, the prevention and treatment of HMG is attracting more and more attention. Amid the modernization of traditional Chinese medicine (TCM), many scholars have found that Chinese patent medicine has unique advantages and huge potential in treatment of endocrine disorder. Particularly, Chinese patent medicine with the function of blood-activating and mass-dissipating, such as Xiaojin Pills and Xiaozheng Pills, has been commonly used in clinical treatment of HMG, which features multiple targets, obvious efficacy, small side effect, and ease of taking and carrying around. Clinical studies have found that the combination of Chinese patent medicine with other medicine can not only improve the efficacy and relieve symptoms such as hyperplasia and pain but also reduce the toxic and side effects of western medicine. Therefore, based on precious pharmacological research and clinical research, this study reviewed the mechanisms of blood-activating mass-dissipating Chinese patent medicine alone and in combination with other medicine, such as regulating levels of *in vivo* hormones and receptors, promoting apoptosis, inhibiting angiogenesis, improving hemorheology indexes, enhancing immunity, and boosting antioxidant ability. In addition, limitations and problems were summarized. Thereby, this study is expected to lay a theoretical basis for the further study and clinical application of blood-activating mass-dissipating Chinese patent medicine alone or in combination with other medicine against HMG.

**[收稿日期]** 2022-09-19

**[基金项目]** 国家自然科学基金项目(82160853)

**[通信作者]** \* 韩涛, 教授, 硕士生导师, 主要从事中药及复方临床应用研究, E-mail: zggsh@126.com

**[作者简介]** 范琪瑞, 硕士研究生, E-mail: 2239611714@qq.com

[Key words] blood-activating and mass-dissipating; Chinese patent medicine; use of medicine in combination; hyperplasia of mammary glands; mechanism

DOI:10.19540/j.cnki.cjcm.20220928.601

乳腺增生(hyperplasia of mammary glands, HMG)是乳腺组织的良性增生性疾病<sup>[1]</sup>。现代医学认为由于精神压力、月经紊乱、不规律饮食、服用避孕药等原因,使机体内分泌功能紊乱,雌、孕激素比例失调,乳腺性激素受体表达异常,乳腺上皮细胞及纤维组织异常增生且不能正常复旧,最终导致HMG的发生和发展<sup>[2-4]</sup>。手术治疗并不能被大多数患者接受,且存在复发风险;他莫昔芬等选择性雌激素受体调节剂是常用于治疗HMG的西药,疗效较好,但部分该类物质具有兴奋雌激素受体作用,可增加子宫内膜病变的风险<sup>[5]</sup>,不适用于长期服用。

中医通过四诊合参、辨证论治,实现因人制宜、攻补兼施、扶正固本、标本兼治,已在临床HMG的治疗中取得显著疗效,因此中医药逐渐成为治疗HMG的热点。HMG在中医中属“乳癖”范畴,多于肝郁气滞和冲任失调有关<sup>[6]</sup>;从经络循行分布看,足厥阴肝经布于胸肋,肝喜条达而恶抑郁,由于情志不遂、愤怒郁闷导致肝气郁结、脾失健运,痰湿内蕴、气机阻滞于乳房,且不通则痛,因而引起胀痛,气滞、痰凝、血瘀即可形成乳房肿块;或因肝肾不足,冲任失调,阳虚痰湿内结

于乳房,日久形成包块。治法多以活血散结为主,辅以疏肝理气、调理冲任、清热解毒。

在此过程中,中成药具有疗效稳定、携带方便、剂型多样的特点,尤其以具有活血散结功效的中成药在临床治疗中已取得较好疗效,能显著缩小或消除增生肿块,缓解痛感。药理和临床研究表明,该类中成药与西药联合使用后,增生症状得到明显改善的同时,还能显著降低副作用。基于此,笔者查阅了近年国内外文献,综述了活血散结类中成药治疗HMG作用机制及联合西药的研究进展,为中成药或联合用药治疗HMG提供理论依据。

### 1 活血散结类中成药治疗HMG的作用机制

通过查阅相关药理及临床文献,发现具有抗HMG研究的相关中成药品种共有45个,见表1,其中上市药品27个,院内制剂12个。其组方中以活血化瘀、消肿散结药为主,如乳香、没药、夏枯草、当归、白芍、牡丹皮、牡蛎等,临床配伍使用常用于治疗痰火郁结、气滞血瘀所致的瘰疬瘰瘤、癥瘕积聚、乳痛乳癖等证,主入肝、胆、肾经,可通过疏肝、活血、补肾调冲的方法治疗HMG。相关作用机制见表2、图1。

表1 治疗乳腺增生的活血散结类中药品种

Table 1 Blood-activating and mass-dissipating Chinese patent medicine against hyperplasia of mammary glands

分类	名称
上市药物	小金丸/片、西黄丸/胶囊、消乳散结胶囊、乳癖散结胶囊/颗粒、乳癖消片/丸/胶囊/颗粒、夏枯草口服液、平消胶囊、红金消结胶囊、消结安胶囊、岩鹿乳康胶囊、大黄蛰虫胶囊、乳疾灵颗粒/胶囊、乳康丸/片/胶囊、乳核散结片、乳块消胶囊/颗粒、乳安片、桂枝茯苓丸/胶囊、乳增宁胶囊/片、消核片、乳安消片、红花逍遥片、丹鹿胶囊、乳核内消颗粒、散结止痛膏、消癥丸、鳖甲煎丸、龙血竭胶囊
院内制剂	柴青消癖胶囊、乳通灵、止痛消结汤、乳消平丸、蒙药乳腺-I号、柴芍乳癖颗粒/合剂、消癖煎、乳痛软坚片、乳康胶囊、理气散结颗粒、乳复宁颗粒、乳消III号胶囊
其他	香舒丸、乳乐冲剂、解毒胶囊、仙鹿消癖胶囊、止痛消结丸、抗乳增片

表2 活血散结类部分代表性中成药抗乳腺增生作用机制

Table 2 Mechanism of blood-activating and mass-dissipating Chinese patent medicine of partial representativeness against hyperplasia of mammary glands

中成药	作用机制	相关调控因子	参考文献
乳乐冲剂	调节激素水平及激素受体表达	$E_2 \downarrow$ 、 $P \uparrow$ 、 $ER \downarrow$ 、 $PR \downarrow$	[7]
消乳散结胶囊	调节激素水平,促进细胞凋亡	$E_2 \downarrow$ 、 $Ki-67 \downarrow$	[8]
平消胶囊	调节激素水平	$E_2 \downarrow$ 、 $P \uparrow$	[9]
乳安消片	调节激素水平	$E_2 \downarrow$ 、 $PRL \downarrow$ 、 $P \uparrow$	[10]
乳痛软坚片	调节激素水平,抑制血管生成	$E_2$ 、 $PRL \downarrow$ 、 $P \uparrow$ 、 $VEGF \downarrow$ 、 $MVD \downarrow$	[11-12]
香舒丸	调节激素水平及激素受体表达	$E_2 \downarrow$ 、 $PRL \downarrow$ 、 $P \uparrow$ 、 $ER\alpha \downarrow$ 、 $PR \downarrow$ 、 $ER\beta \uparrow$	[13]
蒙药乳腺-I号	促进细胞凋亡	$PCNA \uparrow$ 、 $Bcl-2 \uparrow$ 、 $TCTP \uparrow$ 、 $Bax \downarrow$ 、 $p53 \downarrow$ 、 $caspase-9 \downarrow$	[14-15]
乳复宁颗粒	调节体内激素水平,抑制血管生成	$E_2 \downarrow$ 、 $PRL \downarrow$ 、 $P \uparrow$ 、 $VEGF \downarrow$	[16]
乳癖消颗粒	调节体内激素水平,抑制血管生成	$E_2 \downarrow$ 、 $PRL \downarrow$ 、 $P \uparrow$ 、 $VEGF \downarrow$	[17]
乳结消颗粒	调节体内激素水平,增强抗氧化能力,促进细胞凋亡	$E_2 \downarrow$ 、 $P \uparrow$ 、 $SOD \uparrow$ 、 $Ki-67 \downarrow$	[18-19]

注: $E_2$ : 雌激素;P: 孕激素;ER: 雌激素受体;PR: 孕激素受体;Ki-67: 核增殖指数;PRL: 泌乳素;VEGF: 血管内皮生长因子;MVD: 微血管密度;PCNA: 增殖细胞核抗原;TCTP: 翻译控制肿瘤蛋白;SOD: 超氧化物歧化酶;↑: 上调;↓: 下调(表4同)。

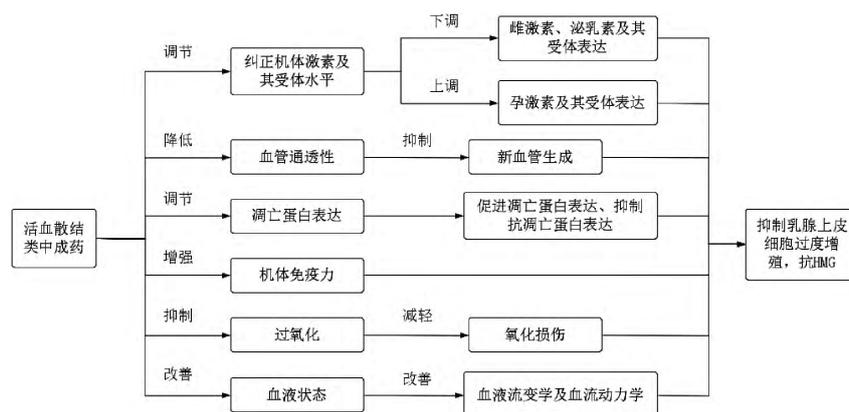


图1 活血散结类中成药抗乳腺增生作用机制

Fig. 1 Mechanism of blood-activating and mass-dissipating Chinese patent medicine against hyperplasia of mammary glands

**1.1 平衡机体内分泌稳态** HMG的重要病因是激素分泌紊乱,因此调节体内激素水平、平衡机体内分泌稳态是治疗HMG的常见途径。雌激素(estrogen hormone,  $E_2$ )可促进乳腺组织中导管和纤维组织生长,孕激素(progesterone, P)可促进乳腺小叶及腺泡发育,并抑制过高的 $E_2$ 水平<sup>[20-21]</sup>,而HMG患者较正常人相比体内 $E_2$ 水平明显升高、P水平明显降低,导致乳腺上皮细胞和纤维组织异常增生,及乳腺小叶发生病变。泌乳素(prolactin, PRL)是由脑垂体分泌的小分子多肽类激素<sup>[22]</sup>,与细胞表面的受体结合可促进乳腺发育;研究发现,PRL过量会升高体内 $E_2$ 含量,导致 $E_2$ 长期过度刺激乳腺组织,诱发HMG<sup>[23]</sup>。下丘脑-垂体-卵巢轴在女性生殖功能的调控作用中起到重要作用;下丘脑分泌的促性腺激素释放激素(gonadotropin releasing hormone, GnRH)可以促进垂体分泌促黄体生成素(luteinizing hormone, LH)和卵泡刺激素(follicular stimulating hormone, FSH),LH和FSH反过来促进卵巢分泌 $E_2$ 和P, $E_2$ 和P负反馈调节下丘脑和垂体,从而维持女性内分泌系统的内源平衡和正常生理功能<sup>[24-25]</sup>,该轴的紊乱可导致内分泌系统的平衡被打破,诱发HMG。由此证明,激素水平是评价HMG的重要指标。

乳消平丸具有软坚散结、消肿疗痛、疏肝解郁的功效,研究发现HMG大鼠经乳消平丸干预后,增生情况明显缓解,血清中 $E_2$ 和PRL含量降低,P含量升高<sup>[26]</sup>。张颖<sup>[27]</sup>发现,HMG模型大鼠经止痛消结汤灌胃给药后,血清中激素水平得到调节,症状得以改善。因此,说明中药可通过同时调节多种激素的水平达到抗HMG的目的。

**1.2 纠正激素受体表达异常** 激素与相应的受体结合发挥作用,过度表达的激素受体也可能促进HMG的发展。雌激素受体(estrogen receptor, ER)可分为雌激素受体 $\alpha$ (estrogen receptor  $\alpha$ , ER $\alpha$ )和雌激素受体 $\beta$ (estrogen receptor  $\beta$ , ER $\beta$ ),分布于不同组织中, $E_2$ 与之结合后可维持乳腺组织的正常功能<sup>[28]</sup>;孕激素受体(progesterone receptor, PR)可

影响内分泌系统和细胞增殖,包括PR-A和PR-B 2种形式,在生理和行为方面具有不同功能<sup>[29]</sup>; $E_2$ 和P及其受体ER和PR之间的平衡起着重要的生物学作用,当 $E_2$ 或P的表达发生相对变化时,会刺激乳腺组织中ER $\alpha$ 和PR过度表达,最终失去保护乳腺组织的功能<sup>[30]</sup>,诱发HMG。PRL与乳腺上皮细胞的泌乳素受体(prolactin receptor, PRLR)结合,激活细胞内的JAK2/STAT5(Janus 激酶 2/信号转导子和转录激活因子 5)及PI3K/Akt(磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B)等信号通路,参与乳腺上皮细胞的增殖和分化,并维持乳腺的正常生理功能发挥生物学作用<sup>[31]</sup>,而当PRLR过度激活相关通路时,则导致增殖凋亡过程失衡。消癥丸是临床治疗HMG的常用中成药,其机制与调节内分泌及机体ER $\alpha$ 、PR、PRLR等激素受体蛋白的表达有关<sup>[32]</sup>。

类固醇受体辅助活化因子家族(SRC)可以提高ER、PR等核受体的转录活性,影响细胞增殖<sup>[33-34]</sup>,继续研究发现,HMG的发生发展与SRC-1(类固醇受体共激活因子 1)、CBP(CREB结合蛋白)/P300的表达有关<sup>[28]</sup>。基于此,说明中药调控激素受体的表达是抑制HMG发生发展的重要环节,可减轻激素水平紊乱对机体造成的影响。

**1.3 抑制乳腺上皮细胞增殖** 细胞凋亡是一种由基因调控的细胞程序死亡,与特定凋亡基因的表达有关<sup>[35]</sup>。HMG主要是乳腺上皮细胞的过度增殖,因此提高促凋亡蛋白的表达或降低抗凋亡蛋白的表达是治疗HMG的重要途径。B淋巴细胞瘤-2(Bcl-2)家族蛋白和半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶(caspase)家族在凋亡过程中起着重要调节作用<sup>[36]</sup>。Bcl-2家族的抗凋亡蛋白有Bcl-2和B淋巴细胞瘤-x1(Bcl-x),Bcl-2家族的促凋亡蛋白主要是B淋巴细胞瘤-2基因相关X蛋白(Bax),通过药物的干预,可以改变抗凋亡蛋白与促凋亡蛋白比值,从而调节细胞增殖或凋亡。不平衡的Bcl-2/Bax可激活caspase级联反应,进而激活caspase-3的表达发挥调控细胞凋亡的作用<sup>[37]</sup>。蒙药乳腺-I号是治疗妇女血病的传统处方与蒙古族医结合的一种具有治疗HMG作用的院内制剂,

相关研究以凋亡相关基因为基础探究蒙药乳腺-I号抗HMG作用机制,发现HMG大鼠经蒙药乳腺-I号干预后,增生症状得到改善,作用机制与释放细胞色素c,下调抗凋亡蛋白 $\alpha$ B-晶状体蛋白(CRYAB)、Bcl-2水平,促进凋亡蛋白caspases-3、caspases-8、caspases-9、Bax、p53的表达有关<sup>[38]</sup>。

Fas系统也是细胞凋亡的重要途径,包括Fas(脂肪酸合成酶)、FasL(脂肪酸合成酶配体)及sFas(可溶性脂肪酸合成酶),其中Fas和FasL均属于肿瘤坏死因子(TNF)受体超家族,是一类膜表面分子<sup>[39-40]</sup>。已有实验证明,增殖细胞核抗原PCNA、Ki-67的表达与细胞的增殖状况有关,是细胞增殖过程的重要指标<sup>[41-42]</sup>,这2种细胞信号酶充当影响细胞增殖的各种细胞因子的凋亡信号,对调节细胞凋亡非常重要。细胞过度增殖是许多疾病发展的重要诱因,因此凋亡蛋白的表达是研究药物疗效过程中的重要机制,且诸多研究结果提示促进乳腺上皮细胞的凋亡或抑制乳腺上皮细胞过度增殖也是抗HMG的重要途径。

**1.4 抑制病灶新血管形成** 新血管的生成可加重HMG程度的恶化。血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)又被称为血管内皮通透因子,能促进内皮细胞生长和增殖、促进血管通透性<sup>[43-44]</sup>, VEGF与细胞膜上的受体结合,激活下游的相关蛋白或通路,影响整个血管环境。成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF)是一类多肽生长因子,主要有酸性(aFGF)和碱性(bFGF)2种形式<sup>[45]</sup>,它分布在多种组织细胞中,能促进内皮细胞的迁移。VEGF和FGF往往在许多癌症、增生疾病中呈现高表达状态,是血管新生的重要指标<sup>[46]</sup>, VEGF和bFGF体内外可通过共同的机制刺激血管生成,已有实验证明降低血清和增生组织中VEGF和bFGF的表达是一种治疗HMG的较好手段<sup>[47]</sup>。

微血管密度(microvascular density, MVD)是血管生长过程中一个重要的形态学概念,免疫组化检测MVD可直观反映出组织内血管生成的情况,减少新血管生成、降低MVD可显著改善HMG<sup>[48]</sup>。临床研究发现<sup>[49]</sup>,经微创旋切术后的HMG患者服用乳癖散结胶囊,体内VEGF、FGF含量和MVD均显著低于服药前。提示活血散结类中药可通过降抑制血管内皮因子的转移、低血管通透性进而抑制新血管的生成,间接发挥抑制病灶部位增大的作用;改善MVD,从而缓解HMG的相关症状,并促进术后患者的早期恢复。

**1.5 改善血液流变及血流动力学** 血液流变学和血流动力学是研究血液流变规律及血液运动的学科,对血液循环和灌注的维持非常重要<sup>[50-51]</sup>,以往的临床研究表明,HMG患者血液呈黏、浓、凝、聚的状态,不同单侧的血液流变学指标也存在差异,血液流变和血流动力学指标的异常可能会引起组织内血液循环灌注障碍,是HMG的重要诱因<sup>[52-53]</sup>。血液流变学研究方法已广泛应用于活血化瘀等中药的研究中,采用血液流变仪检测血液中红细胞压积、血浆黏度、全血黏度、全血

还原黏度等指标,通过指标的变化反映出血液黏度、稠度的变化。止痛消结丸具有理气止痛、消瘿散结、活血化瘀之功,临床应用疗效较好,研究发现其抗HMG机制与降低全血黏度、血浆黏度、红细胞压积、纤维蛋白原有关<sup>[54]</sup>。

中医认为HMG的主要病因在于肝郁气滞、痰凝血瘀交结于乳络日久而致,究其本源是乳腺组织内部血液“灌”与“流”的失衡导致了血液瘀滞,使血液呈现高凝、高黏状态;而活血散结类中成药具有活血祛瘀、豁痰散结、行气消肿等功效,恰好可通过调节“灌”与“流”的平衡,改善血液流变状态、恢复血液循环发挥抗HMG作用。

**1.6 调节免疫功能** 雌激素对胸腺中T细胞亚群的再生存在一定调节作用。HMG患者血液中过高水平的 $E_2$ 作用于胸腺后,可通过多种途径诱导胸腺萎缩,抑制T细胞再生,降低细胞诱导的免疫活性<sup>[55]</sup>,  $CD4^+/CD8^+$ 是临床中反应免疫功能的重要指标,升高 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 等T细胞亚群数量可达到抗HMG的目的<sup>[56]</sup>。临床数据显示,神经内分泌-免疫失衡是HMG发病的机制之一,且与不同中医辨证分型有关<sup>[57]</sup>。胸腺、脾脏指数及免疫相关指标也可反应机体免疫功能变化,研究发现<sup>[58]</sup>,西黄丸调节体内激素水平、IL-2及TNF- $\alpha$ 含量,增高胸腺及脾脏指数,提高免疫力,协同发挥抗HMG作用。

内分泌系统和免疫功能之间存在一定的相互作用关系,内分泌细胞分泌的生物因子可作用于免疫细胞或相关蛋白,进而引发生物学效应,而活血散结类中成药可直接或间接作用于内分泌及免疫细胞或因子,多途径多靶点发挥抗HMG的作用。同时免疫治疗是一种非常有前景的治疗手法,开发有效的免疫调节新途径对治疗HMG具有重要意义。

**1.7 减轻氧化应激损伤** 超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)和谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)是反应体内抗氧化能力的重要指标,氧自由基过多可代表脂质过氧化反应的发生,导致组织损伤。实验研究发现<sup>[59-61]</sup>,与空白组相比,HMG大鼠血清中MDA、Prdx-1(过氧化物酶-1)、8-OHdG(8-羟基脱氧鸟苷)含量升高,GSTP(谷胱甘肽转移酶)、SOD、GSH-Px活性降低,提示HMG的发生发展与氧自由基变化有关。还有研究发现过量的 $E_2$ 可导致机体发生过氧化反应,加重HMG的相关症状。提示中药可以减轻脂质过氧化并协同调整多种生化因子的表达,具有多途径多靶点的特点,以此达到改善HMG的目的。

**1.8 其他** 代谢组学是通过高通量数据库分析找到不同生理状态下的差异代谢物,确立潜在的疾病生物标志物及可能的代谢通路,从代谢水平或分子水平阐述药物的作用机制。并且组学研究以人的整体为研究对象,符合中医的整体观念,目前在药学的相关研究中应用得越来越广泛。汤浩<sup>[62]</sup>利用代谢组学鉴定出15个特征代谢物,并发现消乳增胶囊发挥治疗HMG的作用可能使通过丙酮酸代谢、色氨酸代谢等多条代谢通路,并改善氨基酸代谢、糖代谢、脂肪代谢

和能量代谢。提示中药可以通过调节机体整体的代谢水平,进而发挥抗 HMG 作用。

## 2 联合用药治疗乳腺增生

除中成药外,目前激素类药物、碘制剂、激素拮抗类药物、维生素等也可用于治疗 HMG,常见治疗 HMG 西药,见表 3。激素类药物具有调节内分泌的作用,但可能引发多种并发症或副作用,不适合长期服用;他莫昔芬,又称三苯氧胺,和托瑞米芬均为治疗内分泌紊乱疾病的非甾体类抗雌激素药物,是临床治疗 HMG 的常用西药,这类药物通过与 E<sub>2</sub> 竞争地结合到 ER 上,从而抑制乳腺上皮细胞的过度增殖,达到治疗 HMG 的目的,并对乳腺癌、晚期卵巢癌及子宫内膜癌也有一定的治疗作用,但使用该类药可产生刺激子宫内膜增厚及增生的不良反应,存在增加子宫内膜癌发病率的风险;一些维生素也具有调节内分泌的作用,但常作为 HMG 的辅助治疗药物。

消乳散结胶囊和乳癖散结胶囊均具有疏肝活血散结作用,是治疗 HMG 的常见活血散结类中成药。临床数据表明<sup>[63]</sup>,消乳散结胶囊联合乳癖散结胶囊后治疗 HMG 的有效

表 3 治疗乳腺增生的西药品种

Table 3 Western medicine against hyperphasia of mammary glands

分类	名称
碘制剂类	碘化钾
激素类	黄体酮、雄激素
激素拮抗类	他莫昔芬、托瑞米芬、米非司酮、达那唑、溴隐亭
维生素类	维生素 A、维生素 E、维生素 B <sub>2</sub> 、维生素 B <sub>6</sub>

率显著提高,激素水平、疼痛评分及超声指标均得到显著改善;继续研究发现<sup>[64]</sup>,以他莫昔芬为对照组,在他莫昔芬的基础上再服用消乳散结胶囊及乳癖散结胶囊为治疗组,治疗组有效率显著高于对照组,且治疗组在改善疼痛、缓解增生症状的同时,还对 HMG 患者体内的脂代谢情况具有良好的调节作用。由此提示,在常规西药治疗的基础上联合活血散结类中成药可显著提高疗效,纠正机体激素水平,从而缓解增生症状,值得临床推广应用。关于临床联合用药治疗 HMG 的作用机制,见表 4。

表 4 联合用药抗乳腺增生作用机制

Table 4 Mechanism of the combination of medicine against hyperphasia of mammary glands

联合用药	作用机制	相关调控因子	参考文献
中成药+中成药	消乳散结胶囊+乳癖散结胶囊	调节激素水平	E <sub>2</sub> ↓、LH ↓、P ↑、FSH ↑ [63]
	消乳散结胶囊+乳癖散结胶囊	调节激素水平	E <sub>2</sub> ↓、PRL ↓、P ↑ [64]
	消乳散结胶囊+小金片	调节激素水平	E <sub>2</sub> ↓、PRL ↓、P ↑ [65]
	乳安片+小金丸	调节激素水平,抑制血管生成	E <sub>2</sub> ↓、PRL ↓、P ↑、VEGF ↓ [66]
中成药+西药	消乳散结胶囊+他莫昔芬	调节激素水平	E <sub>2</sub> ↓、LH ↓、FSH ↓ [67]
	平消胶囊+托瑞米芬	调节激素水平	E <sub>2</sub> ↓、PRL ↓、P ↑、T ↑ [68]
	消乳散结胶囊+他莫昔芬	调节激素水平	E <sub>2</sub> ↓、LH ↓、P ↑、FSH ↑ [69]
	西黄胶囊+他莫昔芬	调节激素水平	E <sub>2</sub> ↓、PRL ↓、T ↓、LH ↓、FSH ↓ [70]
	乳癖散结胶囊+他莫昔芬	调节激素水平	E <sub>2</sub> ↓、P ↑、LH ↑ [71]
	乳癖消+他莫昔芬	调节激素水平	E <sub>2</sub> ↓、LH ↓、P ↑ [72]
	消乳散结胶囊+托瑞米芬	调节激素水平	E <sub>2</sub> ↓、P ↑、LH ↑ [73]
	乳康片+达那唑	调节激素水平及血流动力学指标	E <sub>2</sub> ↓、P ↑、V <sub>max</sub> ↓、RI ↓ [74]
	乳癖散结胶囊+他莫昔芬+维生素 E	调节激素水平,增强免疫力	E <sub>2</sub> ↓、PRL ↓、P ↑、CD8 <sup>+</sup> ↑、CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup> ↑ [75]

注:LH. 促黄体生成素;FSH. 卵泡刺激素;T. 睾酮;V<sub>max</sub>. 最大血液流速;RI. 阻力指数;CD8<sup>+</sup>. 淋巴细胞亚群。

## 3 总结与展望

**3.1 基于药性角度深入认识活血散结类中成药治疗 HMG 的内涵** 中药药性理论是研究中药的性质、性能及其运用规律的理论。HMG 发病机主要为肝郁气滞、脾失健运所致<sup>[76]</sup>;现有临床证据表明,具有软坚、散结作用的中成药可使 HMG 患者受益<sup>[77]</sup>;而柴胡、白芍、当归、郁金、乳香、没药等是常用治疗 HMG 的中药,多入肝经、具有疏肝理气、活血散结功效,符合中医因病制宜的理论。如柴胡入肝经,具有疏肝解郁功效,配伍川芎、香附、郁金可治疗肝失疏泄、气机郁滞所致的情志抑郁、月经不调、乳房肿胀或结块等证;配伍当归、白芍、白术等可治疗肝郁血虚、脾失健运所致的月经不调或乳房胀痛等证。乳香、没药均入肝经,可活血止痛、消肿生肌,二药

常相须配伍用于治疗血瘀气滞诸痛及痈肿疮疡等证。夏枯草辛散苦泄、专攻散结,单用可治疗肝郁化火、痰火蕴结之瘰疬痰核,联合蒲公英、昆布等可治疗肝气郁结、痰热互结所致的乳痈、乳癖或乳腺胀痛。

**3.2 新技术为阐明活血散结类中成药治疗 HMG 机制提供新角度** 多组学是探究生物系统中多层次、多物质相互作用的方法,可系统全面地了解生命系统内物质的变化规律、遗传调控和环境的关系,是网络药理学、系统生物学研究的中药技术手段。基于糖组学研究发现<sup>[78]</sup>,免疫球蛋白 G(IgG) N-糖基化与 HMG 发展密切相关。但目前基于转录、蛋白质等组学探究 HMG 发生发展的研究鲜少报道,因此可以从多组学的角度对 HMG 的发病机制进行研究,再结合网络药理

学对药物治疗 HMG 的相关靶点和通路进行预测,并加以论证;另肠道菌群的变化也可能会导致或加重 HMG,因此基于改善肠道菌群治疗 HMG 的研究也十分重要。

**3.3 新型、靶向药物研发是治疗 HMG 的中药研究方向** 综述文献发现治疗 HMG 的活血散结类中成药剂型多为丸、片、胶囊、颗粒剂,目前越来越多的新剂型已经应用到临床治疗中,因此在保证药物有效性、安全性和质量可控性的前提下,可通过改变剂型提高药物的生物利用度,并提高疗效;通过液质联用技术鉴定药物的化学成分,明确发挥药效的物质基础,为新型或靶向药物的开发提供理论依据。

但目前仍有一些不足:①药理和临床研究中,研究对象以临床患者和实验大鼠为主,少数为兔,其他模型生物中的研究比较欠缺,接下来可在不同模型生物进行研究,探究药物的疗效是否存在种属差异;②许多中成药虽疗效显著但缺少相关的质量标准研究和安全性评价,如红金消结胶囊<sup>[79]</sup>中含有鼠妇虫、黑蚂蚁,大黄蛰虫胶囊中含有土鳖虫、水蛭、虻虫、蛭蟥,因此应深入研究相关药物的配伍禁忌及毒副作用;③中医角度下 HMG 分为不同证型,目前针对不同证型 HMG 及夹带证型,如夹带血瘀、肝火上炎、痰凝、脾虚等症,应如何用药的研究还未见报道;④目前许多活血散结类中成药已具有显著疗效,但物质基础尚不明确,可通过 MS、UV 及 NMR 等技术对药物中的成分进行鉴定或表征<sup>[80]</sup>,为临床应用及药理研究提供理论基础。随着治疗 HMG 的研究越来越多,还有现代技术和数据库的不断更新,中成药或联合用药治疗 HMG 的作用机制将日趋完善。

#### [参考文献]

- [ 1 ] DI BENEDETTO L, GIOVANALE V, CASERTA D. Endometrial tubal metaplasia in a young puerperal woman after breast cancer [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(6): 7610.
- [ 2 ] 苏莹,陈兴华,黄子培,等.穴位贴敷治疗乳腺增生病的临床研究[J]. *针灸临床杂志*, 2017, 33(5): 4.
- [ 3 ] FUJII K, ZHANG H, USUDA K, et al. Lactogenic hormone stimulation and epigenetic control of L-amino acid oxidase expression in lactating mammary glands[J]. *J Cell Physiol*, 2015, 230(11): 2755.
- [ 4 ] 高林.不同方法治疗乳腺增生效果分析[J]. *中国现代药物应用*, 2015, 9(24): 157.
- [ 5 ] DAVIS S R, ROBINSON P J, JANE F, et al. The benefits of adding metformin to tamoxifen to protect the endometrium: a randomized placebo-controlled trial [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2018, 89(5): 605.
- [ 6 ] 林毅.现代中医乳房病学[M].北京:人民卫生出版社, 2003.
- [ 7 ] 赵娟,侯咪,乔迪.乳乐冲剂对乳腺增生大鼠乳腺组织、性激素及其受体表达的影响[J]. *中国中医药信息杂志*, 2017, 24(11): 48.
- [ 8 ] ZHENG Z H, LIU L, ZOU S F, et al. Experimental study on the clinical effects of Xiaoru Sanjie Jiaonang on mammary glands hyperplasia and ki-67[J]. *Am J Transl Res*, 2018, 10(3): 837.
- [ 9 ] 唐天乐,孙阳,李宇华,等.平消胶囊对乳腺增生模型大鼠的药效学研究[J]. *中南药学*, 2020, 18(11): 1837.
- [ 10 ] 陈发菊,彭梅,杨艳,等.乳安消片对乳腺增生大鼠的治疗作用[J]. *中成药*, 2019, 41(1): 60.
- [ 11 ] 刘慧,李松莲,谭程丹,等.乳痛软坚片对肝郁痰凝型乳腺增生大鼠 E<sub>2</sub>、P、PRL 水平的影响[J]. *中西医结合研究*, 2019, 11(6): 289.
- [ 12 ] 刘慧,刘丽芳,姚菲.乳痛软坚片对大鼠乳腺组织 VEGF、MVD 表达研究[J]. *中成药*, 2014, 36(10): 2199.
- [ 13 ] 蒋宝响,郭辉梦,焦琳娜,等.香舒丸抗大鼠乳腺增生作用及对性激素的调节机制研究[J]. *中药新药与临床药理*, 2020, 31(5): 546.
- [ 14 ] 王忠超,李跃华,张彬,等.蒙药乳腺-I号对乳腺增生大鼠乳腺组织细胞增殖和凋亡的影响[J]. *中国生化药物杂志*, 2014, 34(1): 56.
- [ 15 ] ZHANG J F, LIU J, GONG G H, et al. Mongolian medicine RuXian-I treatment of estrogen-induced mammary gland hyperplasia in rats related to TCTP regulating apoptosis [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2019, 2019: 1907263.
- [ 16 ] 李睿,孔艳,刘增辉,等.乳复宁颗粒调节乳腺增生症家兔激素水平以及 VEGF 蛋白表达变化的研究[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2018, 23(2): 138.
- [ 17 ] 杨秀婷,纪宏宇,艾凌艳,等.乳癖消颗粒对家兔乳腺增生的抑制作用[J]. *中国药师*, 2017, 20(9): 1533.
- [ 18 ] 李军梅,刘建勋,邢泽田,等.乳结消颗粒对家兔乳腺增生的影响[J]. *中华中医药杂志*, 2020, 35(9): 4626.
- [ 19 ] 李军梅,刘建勋,邢泽田,等.乳结消颗粒对肝郁气滞型乳腺增生模型大鼠的影响[J]. *中药新药与临床药理*, 2020, 31(6): 627.
- [ 20 ] 常秀娟,周军,张帅,等.桂枝茯苓胶囊对乳腺增生大鼠性激素水平和乳腺组织的影响[J]. *中国中药杂志*, 2014, 39(21): 4139.
- [ 21 ] 贺彩,范郁山,赵晓君,等.朱瑾抑制 II 型针法对乳腺增生症模型大鼠血清雌二醇、孕酮的影响[J]. *中医学报*, 2021, 36(11): 2422.
- [ 22 ] 张景玲,林艺红,汪桂艳.孕期足背乳腺反射区按摩对产后血清泌乳素水平、泌乳量和乳房问题作用的研究[J]. *中国妇幼保健*, 2016, 31(6): 1294.
- [ 23 ] 沈莉莉.性激素水平与肉芽肿性乳腺炎的相关性分析[D].天津:天津中医药大学, 2021.
- [ 24 ] 赵敏.西黄丸对大鼠下丘脑-垂体-卵巢轴的影响[D].兰州:甘肃中医药大学, 2019.
- [ 25 ] PENG M F, TIAN S, SONG Y G, et al. Effects of total flavonoids from *Eucommia ulmoides* Oliv. leaves on polycystic ovary syndrome with insulin resistance model rats induced by letrozole combined with a high-fat diet [J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 273: 113947.
- [ 26 ] 李茜.乳消平丸的质量标准及其药效学的研究[D].兰州:兰州大学, 2018.
- [ 27 ] 张颖.止痛消结汤对乳腺增生模型大鼠性激素 T 及 FSH 的作

- 用研究[D]. 咸阳:陕西中医药大学,2017.
- [28] 高畅,李书琪,黄巧,等. 二仙汤及其核心组方仙茅-仙灵脾对乳腺增生症大鼠雌孕激素受体通路的影响[J]. 环球中医药, 2019,12(12):1816.
- [29] ACHARYA K D, FINKELSTEIN S D, BLESS E P, et al. Estradiol preferentially induces progesterone receptor-A (PR-A) over PR-B in cells expressing nuclear receptor coactivators in the female mouse hypothalamus[J]. *eNeuro*, 2015, doi:10.1523/ENEURO.0012-15.2015.
- [30] LI X, SHI G. Therapeutic effects and mechanism of ferulic acid and icariin in mammary gland hyperplasia model rats via regulation of the ERK pathway[J]. *Ann Transl Med*, 2021, 9(8):666.
- [31] ACOSTA J J, MUNOZ R M, GONZALEZ L, et al. Src mediates prolactin-dependent proliferation of T47D and MCF7 cells via the activation of focal adhesion kinase/Erk1/2 and phosphatidylinositol 3-kinase pathways[J]. *Mol Endocrinol*, 2003, 17(11):2268.
- [32] 刘凯,许惠琴,陆春红,等. 精制消癥丸调控乳腺增生大鼠性激素及其受体表达[J]. 中国医院药学杂志,2015,35(1):15.
- [33] YANG Y F, LIAO Y Y, LIU X L, et al. Prognostic factors of regression and relapse of complex atypical hyperplasia and well-differentiated endometrioid carcinoma with conservative treatment[J]. *Gynecol Oncol*, 2015,139(3):419.
- [34] QIU L, ZHAO Y, GUO Q, et al. Dose-dependent regulation of steroid receptor coactivator-1 and steroid receptors by testosterone propionate in the hippocampus of adult male mice[J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2016, 156:23.
- [35] KIM J A, KIM J C, MIN J S, et al. HSV-1 ICP27 induces apoptosis by promoting Bax translocation to mitochondria through interacting with 14-3-3theta[J]. *BMB Rep*, 2017, 50(5):257.
- [36] PLATEN C, DRESCHERS S, WAPPLER J, et al. Amphiregulin regulates phagocytosis-induced cell death in monocytes via EGFR and the Bcl-2 protein family[J]. *Mediators Inflamm*, 2019, 2019:1603131.
- [37] HE X, SUN J, HUANG X. Expression of caspase-3, Bax and Bcl-2 in hippocampus of rats with diabetes and subarachnoid hemorrhage[J]. *Exp Ther Med*, 2018, 15(1):873.
- [38] LIU J, ZHANG J F, GONG G H, et al. Therapeutic effect of mongolian medicine RuXian- I on hyperplasia of mammary gland induced by estrogen/progesterone through CRYAB-promoted apoptosis[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2020, 2020:5707106.
- [39] 文建庭,刘健,王馨,等. 新风胶囊含药血清对 TNF- $\alpha$  诱导的类风湿关节炎滑膜成纤维细胞凋亡和炎症的影响[J]. 中国中药杂志,2021,46(2):436.
- [40] 苏乾隆,赵帅阳,李彦敏,等. 小反刍兽疫病毒感染外周血单个核细胞凋亡相关基因的筛选鉴定[J]. 中国兽医科学,2021,51(9):1140.
- [41] 傅静娟,罗会盛,卞勇,等. 乳安凝胶膏剂对大鼠乳腺增生作用机制研究[J]. 世界中医药,2015,10(12):1922.
- [42] 王学东,刘爱连,田士峰,等. 双能 CT 能谱成像增强定量参数预测胃癌增殖抗原 Ki-67 表达的价值[J]. 中国医学影像学杂志,2021,29(9):885.
- [43] 李娜,孙汇,王拓,等. 糖尿病肾病发病机制研究进展[J]. 北华大学学报(自然科学版),2012,13(1):68.
- [44] SATO T, AMANO H, ITO Y, et al. Vascular endothelial growth factor receptor 1 signaling facilitates gastric ulcer healing and angiogenesis through the upregulation of epidermal growth factor expression on VEGFR1<sup>+</sup>CXCR4<sup>+</sup> cells recruited from bone marrow[J]. *J Gastroenterol*, 2014, 49(3):455.
- [45] 潘飞,姚玉峰. 人角膜内皮细胞增殖特性及能力的研究进展[J]. 浙江大学学报(医学版),2011,40(1):94.
- [46] 夏士涛,王培宇,张开创,等. 海风藤醇提取物对慢性硬膜下血肿大鼠血管新生的作用及对 VEGF、bFGF 表达的影响[J]. 中医药导报,2021,27(12):5.
- [47] 楚爱景,程旭锋,赵慧朵,等. 柴芎乳癖颗粒对乳腺增生模型大鼠血清激素水平和乳腺组织中 VEGF 和 bFGF 蛋白表达水平的影响及其意义[J]. 吉林大学学报(医学版),2018,44(5):1005.
- [48] 赵文静,汪建伟,常惟智,等. 仙鹿消癥胶囊对乳腺增生模型小鼠血管生成因子 VEGF、bFGF、MVD 表达的影响[J]. 上海中医药杂志,2014,48(3):74.
- [49] 吕庆福,陈琳,过兆基,等. 微创旋切术后给予乳癖散结胶囊治疗乳腺增生的临床观察[J]. 中国药房,2018,29(12):1682.
- [50] 秦华珍,尹优,陈俊其,等. 高良姜等 5 味山姜属中药对胃溃疡寒证大鼠血液流变学的影响[J]. 中华中医药学刊,2020,38(6):28.
- [51] 熊玲,母晓松,李向东. CAPA 治疗 OSAHS 患者前后相关血液检测指标的研究进展[J]. 心理月刊,2019,14(10):237.
- [52] 高世嘉,庄逢源,安丽,等. 乳腺增生病血液流变特点和“乳腺 2 号”的药理作用[J]. 中国血液流变学杂志,1993,3(3):5.
- [53] 陶晓兰,韩佳,杨银,等. 不同侧位乳腺增生症血液流变学检测值差异性研究[J]. 实用中医药杂志,2021,37(8):1443.
- [54] 蔡国良,黄蕾,马控全,等. 止痛消结丸治疗大鼠乳腺增生病的实验研究[J]. 中华中医药学刊,2010,28(4):868.
- [55] 崔春红,殷彦君. 雌激素对免疫细胞调节作用的研究进展[J]. 滨州医学院学报,2008,29(4):288.
- [56] 周会,汪天明,王靓,等. 抗乳增片对乳腺增生症大鼠 T 细胞亚群及免疫分子的影响[J]. 中成药,2013,35(9):2001.
- [57] 邵莉莉,余达,张凌燕. 乳腺增生病患者中医辨证分型与神经内分泌-免疫相关指标的相关性分析[J]. 现代实用医学,2019,31(8):1078.
- [58] 连小龙,赵敏,韩宇,等. 西黄丸对乳腺增生大鼠乳腺组织形态和免疫功能的影响[J]. 解放军药学学报,2017,33(6):496.
- [59] 连小龙,赵敏,韩宇,等. 西黄丸对乳腺增生大鼠抗氧化能力、乳腺组织雌激素受体和孕激素受体表达的影响[J]. 中药药理与临床,2017,33(5):9.
- [60] 王忠超,麻莹,宋晓环,等. 蒙药乳腺-I 号对大鼠乳腺增生组织中 Prdx-1、GSTP 和 SOD 蛋白表达的影响[J]. 中国老年学

- 杂志,2019,39(3):630.
- [61] 李杰茹,韩聚强,傅天,等. 乳癖消颗粒对乳腺增生大鼠抗氧化能力及雌孕激素比值的影响[J]. 河北中医药学报,2016,31(4):32.
- [62] 汤浩,陈丽津,梁晓静,等. 消乳增胶囊治疗小鼠乳腺增生作用机制的血清代谢组学研究[J]. 中药药理与临床,2019,35(4):160.
- [63] 周广磊,黄景昊,吴风云. 消乳散结胶囊联合乳癖散结胶囊治疗乳腺增生症的疗效观察[J]. 现代药物与临床,2017,32(7):1314.
- [64] 朱丽华. 消乳散结胶囊联合乳癖散结胶囊治疗乳腺增生症临床疗效及对患者血脂、性激素水平的影响[J]. 河北中医,2018,40(4):501.
- [65] 谢向丽,林锐填,方泽伟. 消乳散结胶囊联合小金片对乳腺增生患者乳腺超声指标及激素水平的影响[J]. 中国药物经济学,2021,16(7):97.
- [66] 李凡凡,杨宁,郑越超. 小金丸联合乳安片治疗乳腺增生症的临床研究[J]. 现代药物与临床,2022,37(3):567.
- [67] 梁惠娟,孙靖若. 枸橼酸他莫昔芬片联合消乳散结胶囊对乳腺增生患者的临床疗效分析[J]. 中国现代药物应用,2020,14(24):125.
- [68] 徐婷,尚进,王婷,等. 托瑞米芬联合平消胶囊治疗中重度乳腺增生的临床效果[J]. 临床医学研究与实践,2021,6(1):35.
- [69] 王阳,贾国丛,常庆龙,等. 消乳散结胶囊联合他莫昔芬治疗乳腺增生症的疗效观察[J]. 现代药物与临床,2020,35(9):1800.
- [70] 刘海勇,樊艳,郭琪. 西黄胶囊联合他莫昔芬治疗乳腺增生症的临床研究[J]. 现代药物与临床,2020,35(4):683.
- [71] 朱丽文,胡韬,张颂文. 乳癖散结胶囊联合小剂量他莫昔芬片治疗对乳腺增生患者血清雌、孕激素的影响及疗效分析[J]. 中外医疗,2019,38(30):112.
- [72] 张秀琳,孙俊峰. 三苯氧胺与乳癖消联合治疗乳腺增生的临床效果探讨[J]. 临床医学研究与实践,2017,2(23):34.
- [73] 陈会冬,焦汝泉,耿慧英,等. 小剂量托瑞米芬联合消乳散结胶囊在乳腺增生症治疗中的应用[J]. 临床合理用药杂志,2015,8(1):92.
- [74] 李凡凡,于孝辉,郑越超. 乳康片联合达那唑治疗乳腺增生症的临床研究[J]. 现代药物与临床,2021,36(6):1181.
- [75] 贾晓斌,吉锋英. 乳癖散结胶囊单用或联合内分泌调节疗法治疗乳腺增生疗效对比[J]. 中国药业,2015,24(20):38.
- [76] 卫拂晓,刘欢乐,范毓慧,等. 基于网络药理学探讨逍遥散“异病同治”抑郁症、乳腺增生和功能性消化不良的作用机制[J]. 中国中药杂志,2021,46(16):4230.
- [77] 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.
- [78] MENG Z, LI C, DING G, et al. Glycomics: immunoglobulin G N-glycosylation associated with mammary gland hyperplasia in women[J]. OMICS, 2020, 24(9): 551.
- [79] 来保勇,贾丽燕,刘宇飞,等. 红金消结胶囊治疗乳腺增生症随机对照试验的系统评价与试验序贯分析[J]. 中国中药杂志,2020,45(19):4776.
- [80] CHANG Y, BAI M, XUE X, et al. Isolation of chemical compositions as dietary antioxidant supplements and neuroprotectants from Chaga mushroom (*Inonotus obliquus*) [J]. Food Biosci, 2022, doi:10.2139/ssrn.3954717.

[责任编辑 丁广治]