

# 复方积雪草片联合西药对乳腺小叶增生患者 ER、PR、抗原 Ki-67 表达的影响

周大为, 吴丽娟

杭州市中医院, 浙江 杭州 310007

**[摘要]** 目的: 观察复方积雪草片联合西药对乳腺小叶增生患者雌激素受体 (ER)、孕激素受体 (PR)、抗原 Ki-67 表达的影响。方法: 选取 129 例乳腺小叶增生患者作为研究对象, 按随机数字表法分为西药组、中药组和中西药联合治疗组各 43 例, 西药组给予枸橼酸他莫昔芬片治疗, 中药组给予复方积雪草片治疗, 中西药联合治疗组给予复方积雪草片加枸橼酸他莫昔芬片治疗。比较 3 组的临床疗效, 记录治疗前后 3 组 ER、PR、Ki-67 的阳性率。结果: 总有效率中西药联合治疗组为 95.35%, 高于西药组的 79.07% 和中药组的 81.40%, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 中药组总有效率和西药组比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。治疗后, 3 组乳痛、乳房肿块、经期紊乱评分均较治疗前降低 ( $P < 0.05$ ), 中西药联合治疗组的 3 项指标值均低于西药组和中药组 ( $P < 0.05$ ), 西药组的 3 项指标值和中药组比较, 差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。3 组 ER、PR、Ki-67 阳性率均较治疗前下降 ( $P < 0.05$ ), 中西药联合治疗组各指标的阳性率均低于西药组和中药组, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 西药组各指标阳性率与中药组比较, 差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。结论: 复方积雪草片联合西药治疗乳腺小叶增生疗效确切, 能够降低 ER、PR、Ki-67 的阳性表达率。

**[关键词]** 乳腺小叶增生; 复方积雪草片; 雌激素受体 (ER); 孕激素受体 (PR); 抗原 Ki-67

**[中图分类号]** R655.8 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2016) 07-0142-03

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2016.07.061

## Effect of Compound Centella Asiatica Tablets Combined with Western Medicine on Expression of ER, PR and Ki-67 of Patients with Galactophore Lobule Hyperplasia

ZHOU Dawei, WU Lijuan

**Abstract:** Objective: To observe the effect of compound centella asiatica tablets combined with western medicine on expression of estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR) and antigen Ki-67 of patients with galactophore lobule hyperplasia. Methods: One hundred and twenty-nine cases of patients with galactophore lobule hyperplasia were divided into western medicine group, Chinese medicine group and integrated Chinese and western medicine therapy group randomly, 43 cases in each group. Tamoxifen citrate tablets were given to western group, compound centella asiatica tablets were given to Chinese medicine group, integrated Chinese and western medicine therapy group received treatment of tamoxifen citrate tablets combined with compound centella asiatica tablets. Compared the clinical effect among three groups, recorded positive rates of ER, PR and Ki-67 in three groups before and after treatment. Results: The total effective rate in integrated Chinese and western medicine therapy group was 95.35%, and was higher than that of 79.07% in western medicine group ( $P < 0.05$ ) and that of 81.40% in Chinese medicine group ( $P < 0.05$ ). Comparing the total effective rate between Chinese medicine group and western medicine group, difference was not significant ( $P > 0.05$ ). After treatment, scores of mammary pain, breast lump and menstrual disorders were lower than those before treatment in three group ( $P < 0.05$ ), three indexes above-mentioned in integrated Chinese and western medicine therapy group were all lower than those in western medicine group and Chinese medicine group ( $P < 0.05$ ). Comparing three indexes above-mentioned in western medicine group and Chinese medicine group, difference was not significant ( $P > 0.05$ ). The positive rate of ER, PR and Ki-67 in three group were all lower than those before treatment ( $P < 0.05$ ), the positive rate of each index in integrated Chinese and western medicine therapy

**[收稿日期]** 2016-03-12

**[作者简介]** 周大为 (1973-), 男, 主管技师, 研究方向: 病理学。

group were all lower than those in western medicine group and Chinese medicine group ( $P < 0.05$ ). Comparing the positive rate of each index between western medicine group and Chinese medicine group, difference was not significant ( $P > 0.05$ ). Conclusions: Compound centella asiatica tablets combined with western medicine for galactophore lobule hyperplasia has exact effect, and can reduce positive expression rate of ER, PR and Ki-67.

Keywords: Galactophore lobule hyperplasia; Compound centella asiatica tablet; Estrogen Receptor (ER); Progesterone Receptor (PR); Antigen Ki-67

乳腺小叶增生是乳腺增生性疾病中最常见的一种非肿瘤、非炎症性的增生性病变,该病发病与内分泌功能紊乱、乳腺长期受刺激、雌激素分泌过多等因素密切相关<sup>[1]</sup>。临床常采用西药治疗,但长期用药副作用大,整体疗效并不理想。中医学认为,乳腺小叶增生属乳癖范畴,与湿热内结、肝气郁滞等密切相关,临床应以疏肝解郁、消肿散结为治则进行治疗。本研究所用复方积雪草片具有活血祛瘀、通络止痛的功效,能有效改善乳腺小叶增生患者的症状、体征。但关于该药联合西药对乳腺小叶增生患者雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)、抗原Ki-67表达影响的报道尚不多见。故本研究选取129例乳腺小叶增生患者进行随机对照研究,主要观察复方积雪草片联合西药对乳腺小叶增生患者ER、PR及Ki-67表达的影响,结果报道如下。

## 1 临床资料

1.1 纳入标准 ①符合《乳腺增生病诊断及疗效评定标准(修订稿)》<sup>[1]</sup>中的诊断标准,经临床检查、X线、B超等确诊;②符合《中医证候鉴别诊断学》<sup>[2]</sup>中的辨证标准,辨证为血瘀型。症见乳房疼痛,包块质硬,有压痛感,伴经行色暗黑,腹痛,少腹胀满,舌质淡、苔白或见瘀斑,脉细沉;③年龄21~50岁;④入组前未接受其他相关治疗;⑤病检结果提示无乳腺恶性肿瘤病变;⑥经医院医学伦理协会通过,患者及家属知情并签署知情同意书。

1.2 排除标准 ①生理性乳房胀痛;②妊娠期或哺乳期妇女;③严重心肺功能障碍;④造血系统疾病;⑤精神疾病史;⑥过敏体质。

1.3 一般资料 选取2013年5月—2015年5月入本院接受治疗的129例乳腺小叶增生患者作为研究对象,按照随机数字表法分为西药组、中药组和中西药联合治疗组各43例。西药组年龄21~49岁,平均(35.15±4.15)岁;病程2月~7年,平均(3.85±1.26)年;发病部位:单侧24例,双侧19例;上皮增生程度:轻度13例,中度18例,重度12例。中药组年龄20~51岁,平均(36.52±4.28)岁;病程4月~8年,平均(3.91±1.44)年;发病部位:单侧23例,双侧20例。上皮增生程度:轻度14例,中度19例,重度10例。中西药联合治疗组年龄21~50岁,平均(35.96±4.68)岁;病程3月~7年,平均(3.85±1.69)年;发病部位:单侧25例,双侧18例;上皮增生程度:轻度12例,中度22例,重度9例。3组年龄、

病程、发病部位及上皮增生程度等一般资料比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。

## 2 治疗方法

2.1 西药组 口服枸橼酸他莫昔芬片(上海复旦复华药业有限公司)治疗,每天3次,每次20mg。经期停止用药。

2.2 中药组 口服复方积雪草片(杭州胡庆余堂药业有限公司)治疗,每天2次,每次2片。

2.3 中西药联合治疗组 口服枸橼酸他莫昔芬片、复方积雪草片治疗。剂量、服法均同上。经期停止用药。

30天为1疗程,3组均用药3疗程。

## 3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 治疗3疗程后,统计3组临床疗效;记录3组治疗前后的中医症状积分,包括乳痛、乳房肿块、经期紊乱3项,分值越高提示症状越严重;3组治疗前后分别行空心针穿刺活检(CNB),每处病灶分3点取病理组织5~6条,常规固定、包埋、切片,HE及SP法进行免疫组化染色,设阳性对照,PBS液为阴性对照组。病理切片中随机选取10个视野并在10×40高倍镜下观察,评估免疫组化结果。结果判定:ER、PR、Ki-67阳性染色为细胞核内出现棕黄色颗粒,ER、PR表达率根据阳性细胞所占比例:<10%为(-)、10%~25%为(+),26%~50%为(++),>50%为(+++);Ki-67表达率根据阳性细胞所占比例:<5%为(-)、5%~14%为(+),15%~50%为(++),>50%为(+++)。

3.2 统计学方法 采用SPSS15.0统计学软件分析数据。计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,多组间对比采用方差分析,两两对比行 $t$ 检验;计数资料多组间对比采用秩和检验,两两对比采用 $\chi^2$ 检验。

## 4 疗效标准与治疗结果

4.1 疗效标准 参照《乳腺增生病诊断及疗效评定标准(修订稿)》<sup>[1]</sup>拟定。临床治愈:肿块消失、乳痛消失,停药后3月不复发。显效:肿块最大直径缩小1/2以上,乳痛消失。有效:①肿块最大直径缩小不足1/2,乳痛减轻;②肿块缩小1/2以上,乳痛不减轻。无效:①肿块不缩小,或反而增大变硬者;②单纯乳痛缓解,而肿块不缩小。

4.2 3组临床疗效比较 见表1。总有效率中西药联合治疗组为95.35%,高于西药组的79.07%和中药组的81.40%,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ );中药组总有效率和西药组比较,

差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

表1 3组临床疗效比较 例

组别	n	临床治愈	显效	有效	无效	总有效率(%)
西药组	43	8	16	10	9	79.07
中药组	43	9	17	9	8	81.40
中西药联合治疗组	43	14	21	6	2	95.35 <sup>①②</sup>

与西药组比较, ① $P < 0.05$ ; 与中药组比较, ② $P < 0.05$

4.3 3组治疗前后中医症状积分比较 见表2。治疗前, 3组中医症状积分比较, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗后, 3组乳痛、乳房肿块、经期紊乱评分均较治疗前降低( $P < 0.05$ ), 中西药联合治疗组的3项指标值均低于西药组和中药组( $P < 0.05$ ), 西药组的3项指标值和中药组比较, 差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。

表2 3组治疗前后中医症状积分比较( $\bar{x} \pm s$ ) 分

组别	时间	n	乳痛	乳房肿块	经期紊乱
西药组	治疗前	43	3.57 ± 0.86	3.50 ± 1.16	2.21 ± 0.85
	治疗后	43	1.35 ± 0.73 <sup>①</sup>	1.52 ± 0.63 <sup>①</sup>	0.93 ± 0.45 <sup>①</sup>
中药组	治疗前	43	3.62 ± 0.79	3.52 ± 1.21	2.18 ± 0.79
	治疗后	43	1.24 ± 0.59 <sup>①</sup>	1.44 ± 0.59 <sup>①</sup>	0.87 ± 0.48 <sup>①</sup>
中西药联合治疗组	治疗前	43	3.69 ± 0.94	3.42 ± 1.10	2.15 ± 0.76
	治疗后	43	0.91 ± 0.65 <sup>①②③</sup>	1.03 ± 0.52 <sup>①②③</sup>	0.44 ± 0.37 <sup>①②③</sup>

与同组治疗前比较, ① $P < 0.05$ ; 与西药组治疗后比较, ② $P < 0.05$ ; 与中药组治疗后比较, ③ $P < 0.05$

4.4 3组治疗前后 ER、PR、Ki-67 表达比较 见表3。治疗前, 3组 ER、PR、Ki-67 阳性率比较, 差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗后, 3组 ER、PR、Ki-67 阳性率均较治疗前下降( $P < 0.05$ ), 中西药联合治疗组各指标的阳性率均低于西药组和中药组, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ), 西药组各指标阳性率与中药组比较, 差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。

表3 3组治疗前后 ER、PR、Ki-67 表达比较 例(%)

组别	时间	n	ER	PR	Ki-67
西药组	治疗前	43	11(25.58)	12(27.91)	11(25.58)
	治疗后	43	7(16.28) <sup>①</sup>	8(18.60) <sup>①</sup>	8(18.60) <sup>①</sup>
中药组	治疗前	43	12(27.91)	13(30.23)	11(25.58)
	治疗后	43	6(13.95) <sup>①</sup>	9(20.93) <sup>①</sup>	9(20.93) <sup>①</sup>
中西药联合治疗组	治疗前	43	11(25.58)	13(30.23)	12(27.91)
	治疗后	43	1(2.33) <sup>①②③</sup>	2(4.65) <sup>①②③</sup>	2(4.65) <sup>①②③</sup>

与同组治疗前比较, ① $P < 0.05$ ; 与西药组治疗后比较, ② $P < 0.05$ ; 与中药组治疗后比较, ③ $P < 0.05$

4.5 治疗前后病理特征变化情况 乳腺小叶增生的病理特征表现为乳腺小叶、小叶内导管及腺泡增生, 数目明显增多, 小

叶体积变大, 但小叶间质增生不明显, 境界分明, 部分小叶间相互靠近, 小叶内有淋巴细胞浸润。与正常乳腺小叶组织相比, 病变组织中 ER、PR、Ki-67 的表达量明显增加。治疗后, 中西药联合治疗组腺泡数量明显减少, 小叶体积变小, ER、PR、Ki-67 的表达量改善情况均较西药组和中药组显著。

## 5 讨论

乳腺小叶增生属于乳腺良性疾病之一, 具有病情长、反复发作的特点, 少部分患者存在癌变倾向。有研究指出, 乳腺小叶增生的癌变率为 1%~3%<sup>[9]</sup>。目前, 西药治疗乳腺小叶增生的效果并不理想, 用药副作用多, 且易产生耐药。中医学认为乳腺小叶增生属于乳癖范畴, 多与情志不畅、气机郁滞、痰凝血瘀有关。女子以肝为先天, 以血为体, 以气为用, 因郁怒损肝, 气机失调, 气滞则血瘀, 久之凝结成块。因此, 治疗上可遵循疏肝、活血、通络的治疗原则。复方积雪草片由积雪草、红花、当归、白瑞香、山柰、冰片、泽兰、延胡索、骨碎补、土鳖虫、赤芍等组成, 其中积雪草解毒消肿、清热利湿; 红花、赤芍活血祛瘀; 当归补血活血; 白瑞香调经止痛; 山柰行气止痛; 冰片清热解毒; 泽兰祛瘀消痛、活血调经; 延胡索活血止痛; 骨碎补活血止痛; 土鳖虫逐血破瘀, 诸药合用, 共奏活血祛瘀、调经止痛、消肿解毒之效。可见, 复方积雪草片的功效恰好符合乳腺小叶增生血瘀、经络受阻的特点。本院在西药治疗基础上加用复方积雪草片治疗血瘀型乳癖, 取得满意效果, 与既往研究<sup>[4]</sup>结果相符。

本研究结果提示, 复方积雪草片联合西药能够有效改善乳腺小叶增生患者的症状、体征, 相对于单纯西药治疗, 疗效更优。关于其作用机理, 笔者认为可能与以下几点有关: ①复方积雪草片与枸橼酸他莫昔芬片合用能够降低雌激素和孕激素水平, 调节 ER、PR 的表达; ②从病理学角度看, 复方积雪草片能够抑制乳腺上皮组织增生, 减少乳腺小叶腺泡数量; ③复方积雪草片的活血祛瘀、通络功效, 可促进血液循环, 从而改善乳腺增生的症状、体征。具体作用机制还有待进一步大样本研究。

## [参考文献]

- [1] 中华全国中医学会外科学会. 乳腺增生病诊断及疗效评定标准(修订稿)[J]. 中国医药学报, 1988, 8(8): 66.
- [2] 赵金铎. 中医证候鉴别诊断学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1987: 35-38.
- [3] 周华. 2005~2009年玉林市城区15586例在职妇女乳腺疾病普查结果分析[J]. 中国医药导报, 2010, 7(28): 137-138.
- [4] 郭延玲, 付正英. 柴胡疏肝散加味治疗乳腺小叶增生症58例临床观察[J]. 四川中医, 2012, 30(2): 90-91.

(责任编辑: 吴凌, 刘迪成)