

• 综述 •

中药复方联合外用疗法治疗乳腺增生的研究进展

管庆霞, 杨寒, 刘宇萌, 李莹, 罗煜婷, 邹淑君*

(黑龙江中医药大学药学院, 黑龙江哈尔滨 150006)

[摘要] 乳腺增生是一种乳腺结构紊乱的良性乳腺疾病,如今乳腺增生在女性群体中发病率逐年上涨,病因与机体的雌激素与孕激素比例失调相关,症状表现为乳房疼痛、乳房结节或乳头溢液,常伴随心理压力使病情逐渐向乳腺癌恶化,因此有必要及时且有效治疗症状。目前中医常用中药口服或外敷、针灸推拿等治疗乳腺增生,西医用抗激素药物或手术治疗。中药能调节激素水平以治疗乳腺增生,针灸等方法能刺激穴位使乳房肿块减小,但传统的中药长期服用可能会产生肝肾毒性,单纯的外部治疗手段见效较慢,很难达到快速有效治疗的效果。西药虽然能够控制病情,但长期服用易产生毒副作用,手术只能切除病灶且复发率高。有研究发现,中药复方内服与外用疗法联用疗效显著,标本兼治,毒副作用小且不良反应少,复发率低。该文整理近年相关文献,就中药复方内服与外治方式并用治疗乳腺增生进行综述,论述其联合疗法的有效性、临床评价指标、作用机制,指出现存不足之处,探索一种值得临床推广应用的综合疗法。

[关键词] 乳腺增生; 中药复方; 外用疗法; 联合治疗; 研究进展

Research progress on traditional Chinese medicine compounds combined with external therapy in treatment of hyperplasia of mammary glands

GUAN Qing-xia, YANG Han, LIU Yu-meng, LI Ying, LUO Yu-ting, ZOU Shu-jun*

(School of Pharmacy, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150006, China)

[Abstract] Hyperplasia of mammary glands is a benign breast disease with disordered breast structure. Nowadays, the incidence rate of breast hyperplasia in women is increasing year by year, and the etiology is related to the imbalance of estrogen and progesterone in the body. The symptoms include breast pain, breast nodules, or nipple discharge, which can develop into breast cancer in the context of psychological pressure. Therefore, it is timely and effectively necessary for people to treat the symptoms. At present, traditional Chinese medicine (TCM) often treats breast hyperplasia by oral drug, external application, acupuncture, moxibustion, and massage, while western medicine often uses hormone therapy or surgery. TCM can regulate hormone levels to treat breast hyperplasia. Acupuncture, moxibustion, and other methods can stimulate acupoints to reduce breast lumps. However, since TCM is easy to produce hepatorenal toxicity after long-term use and simple external treatment is slow to take effect, rapid and effective treatment is difficult to be achieved. Although western medicine can inhibit the disease, it is easy to produce toxic and side effects if taken for a long time. In addition, surgery can only remove the focus and the recurrence rate is high. Some studies have found that the combination of oral and external use of TCM compounds has a significant effect, with mild toxic and side effects, few adverse reactions, and a low recurrence rate. Based on the relevant literature in recent years, this article reviewed the combination of oral and external treatment of TCM in the treatment of hyperplasia of mammary glands, discussed the effectiveness, clinical evaluation indexes, and mechanism, and pointed out the existing shortcomings to explore a comprehensive therapy worthy of clinical application.

[Key words] hyperplasia of mammary glands; traditional Chinese medicine compounds; external therapy; combined therapy; research progress

DOI:10.19540/j.cnki.cjcm.20230315.601

[收稿日期] 2023-03-09

[基金项目] 黑龙江省自然科学基金联合引导项目(LH2022H085);黑龙江省中医药科研项目(ZHY2022-111);黑龙江省教育厅科学技术研究项目(12531624);黑龙江省自然科学基金面上项目(H2016076);哈尔滨市应用技术与开发项目(2017RAQXJ090)

[通信作者] *邹淑君,博士,副教授,主要从事药物分析研究,E-mail:18846186317@163.com

[作者简介] 管庆霞,博士,副教授,主要从事中药纳米递药系统及中药新药开发研究,E-mail:gxwyb@163.com

乳腺增生(hyperplasia of mammary gland,HMG)既不是肿瘤,也不属于炎症,它是一种良性乳腺疾病,其本质是乳腺结构紊乱,表现为乳腺组织的增生及复旧不协调^[1]。这种病变在临床上命名多样,又称良性乳腺结构不良、纤维囊性乳腺病、硬化性腺病等^[2]。随着社会环境飞速变换,HMG 发病率呈逐年上升,当今大城市职业妇女多有不同程度的乳腺增生,发病群体常为 30~50 岁的女性、青少年以及绝经后妇女,约占全部乳腺疾病的 75%^[3]。乳腺增生症常表现为乳房疼痛,乳房结节或乳头溢液,其危害并不只在于疾病本身,还有心理压力,很多患者担心自己会不会发展成乳腺癌反而影响自身激素水平导致病情恶化。乳腺增生症的病理类型多为单纯性小叶增生,只要注意调整心理状态就可能得到缓解;少部分病理类型为乳腺小叶增生伴导管上皮增生,这种非典型性增生是乳腺癌病变的预兆,其风险可能为正常水平的 2.5~5.3 倍,因此,HMG 患者需定期进行检查并积极防范^[4-5]。目前检查 HMG 的方法多为高频彩色多普勒超声、钼靶检查,当患者疑似出现病变,应及时采用活检手段^[6]。由于中药长期内服或联合用药治疗 HMG 可能会产生肝毒性,西药激素内服治疗 HMG 可能会产生较多不良反应,手术复发率高^[7],因此,本文就中药复方内服与外治方式并用治疗乳腺增生进行综述,论述其联合疗法的有效性,探索一种值得临床推广应用的综合疗法。

1 中医对乳腺增生的认识

传统医学称乳腺增生为“乳癖”。这一词最早见于汉代的《中藏经》,书中有言“治小儿乳癖,胸腹高喘急吐乳汁”,但这解释为小儿吐奶的症状,并不是乳房疾病。首次将乳癖定义为乳房疾病的是明代龚居中所著《外科活人定本》,书中曰:“乳癖,此症生于正乳之上,乃厥阴阳明经所属也。初起必痒,以小艾灸五七壮,其毒自消,……何谓之癖,若硬而不痛,如顽核之类。过久则成毒,如初起用灸法甚妙。”明代万全所著《万氏秘传外科心法》书中曰:“何谓乳癖,盖硬而不痛,如顽石之类,经三、四月而成。”清代王旭高所著《外科证治秘要》云:“乳头属肝,乳房属胃。乳中结核不痛,无寒热,皮色不变,其核随喜怒为消长者,为乳癖。”《外科医案汇编》曰:“乳房之部位属脾胃,乳之经络属肝胆,……脾胃土气,壅则为痛。肝胆木气,郁则为疽。正气虚则为岩,气虚不摄为漏,气散不收为悬,痰气凝结为癖、为核、为痞。”结合各医家所言可知乳癖病位在乳,与情志相联系,与肝、脾、胃、肾相关联。

中医殷克敬认为乳癖由气机不畅、情志失调、饮食不当、形伤劳倦引起,与肝郁气滞、痰瘀互结、冲任失调三方面有关^[8]。《青霞医案》曰:“初起结核如棋子,渐大如鸡蛋,有名曰乳癖,……然乳生此证,皆因肝火太旺,气血凝滞而成,先宜疏肝解郁消核,不至破烂,方为正治法门。”提出七情过极,情志不遂,气郁致经络不通,肝火旺致失于疏泄^[9]。乳房属脾胃,饮食厚味则脾虚,脾失于运化,经络阻滞,痰浊内生^[10]。《圣济总录》中记载:“妇人以冲任为本,……疼痛有

核。”乳中结核另一根本在于肾,冲任是气血之海,肾气上化乳汁下化葵水,若因劳倦耗损元气而伤肾,则冲任失调,上痰凝于乳房,下扰乱经水^[11]。

2 现代医学对乳腺增生的认识

现代医学研究认为,乳腺增生是一种乳腺腺体结构紊乱的良性增生性疾病,其症状为单侧或双侧乳房疼痛,乳房内部出现大小不一的肿块,其状态随月经周期变化,触碰肿块处时疼痛加剧,少部分患者乳头溢出血色、淡黄色或无色液体,月经不调,精神状态焦躁易怒^[12]。HMG 通常细分为非增殖性病变、无异型性的增生性病变和非典型增生几种类型,其中非典型增生发展为乳腺癌的风险较高^[13]。

目前,国内外研究^[14-15]认为 HMG 的发病机制与机体的内分泌功能紊乱相关,具体表现为雌激素、孕激素、催乳素(PRL)分泌失调。雌二醇(E₂)可以扩张和延长乳腺的导管,促进蛋白质和糖的使用,增加毛细血管的通透性,而孕酮(P)可进一步促进 E₂ 活性进入小叶,降低毛细血管的透明度,当 E₂ 分泌过多,P 分泌减少,E₂ 激素通过作用于乳腺组织使细胞加速生殖;增生的细胞使 2 种激素受体增加,乳腺上皮细胞敏感性增加,乳腺小叶继续生长,从而发展成乳腺增生。PRL 由脑下垂体释放,可促进乳房上皮细胞生长,并影响 E₂ 和黄体生成素,当 PRL 分泌增加,激活腺苷酸环化酶,使环磷酸腺苷信号传递,产生级联效应从而刺激乳腺,引起乳腺增生^[16]。另外,HMG 可能与基因表达相关。例如,在小鼠乳腺肿瘤病毒启动子的控制下,Cdc25B 作为细胞周期进程的正向调节因子,其在小鼠乳腺上皮细胞中过表达会导致明显的过度增殖和发育异常^[17];Mir-138 能够调控乳腺的生长发育,抑制蛋白 PKC 的表达,使乳腺细胞增殖引起乳腺增生^[18];转录抑制因子 Bmi-1 参与肿瘤发生、细胞周期和干细胞维持,其作为一种分子标志物能够预测肿瘤和乳腺疾病^[19],新负向因子 Tip30 能够调控乳腺上皮细胞增殖,可能作为一个新的信号通路抑制乳腺向乳腺癌发展^[20]。还有部分研究表明了一些其他诱发 HMG 的危险因素,年龄大,工作压力高,作息不规律,流产次数多,初潮年龄早,以及饮食油腻引起的肥胖等都能够诱发乳腺增生^[21-22]。据上述危险因素,成年女性应定期体检,健康作息,及时预防乳腺增生,以免患病或疾病加速恶化。

3 内外合治乳腺增生的现状

目前,中医药治疗 HMG 的方法有内治法如中药煎汤口服、中成药口服、联合用药;外治法如针灸推拿、中药外敷等。常用治疗 HMG 的中药汤剂有柴胡疏肝散、血府逐瘀汤、附子理中汤等^[23-25],中成药多用乳癖散结胶囊、逍遥丸、小金胶囊等^[26-28],联合用药如逍遥散与红金消结片合用、乳疾灵胶囊与乳增口服液合用等^[29-30]。外用中医治疗方法常用针刺、艾灸、穴位外敷等^[31-32]。中药能促进乳腺细胞正常生长,抑制血管和乳腺细胞异常增殖,调控基因表达以治疗 HMG,针灸等方法能使乳房肿块减小,调节体内激素,但传统的中药长

期服用有可能会产生肝肾毒性,并且患者依从性较差^[33]。而一般的外部治疗手段如单独应用中药局部外敷见效较慢,很难达到快速有效治疗的效果。

西医目前常用治疗手段为口服西药或手术治疗。西药常用的药物为他莫昔芬、达那唑、维生素等^[34-35],采用手术或物理微波外治 HMG^[36]。虽然西药能够抑制病情,但当患者长期服用激素类药物如他莫昔芬等也无法根治 HMG,恢复已经增生的组织较困难,容易引发子宫内膜炎、脱发等不良反应,部分患者还可能会产生药物依赖^[37]。常用于外治的物理微波疗法对 HMG 仅仅起辅助作用,手术治疗由于其创面大、不美观、复发率高的多种缺点更难以被患者接受^[38]。因此,采用新思路治疗 HMG 迫在眉睫,笔者发现近年关于中药内服与外治结合治疗 HMG 的研究效果理想。这种综合疗法有很大优势,通过中药与中医治疗结合、中药与西医结合,药物既调理内部肝脏,又直达外部病所,标本兼治,治法多样,毒副作用小不良反应少,复发率低,整体上疗效显著,患者更易接受,现已成为治疗 HMG 的重要手段。

3.1 中药内服联合针刺治疗 HMG 针刺穴位能够通过下丘脑-垂体-肾上腺轴调节神经激素,还能够调节内分泌系统,抑制血管生成因子水平,使毛细血管通透性增加,促进血液循环与局部微循环;服用中药方剂能够疏通肝脏,抑制雌激素分泌,促进孕激素的产生;因此通过针刺结合中药内服开展治疗可以使 E₂、PRL、黄体生成素(LH)、垂体促卵泡刺激素(FSH)水平降低从而抑制乳腺导管上皮增生,通过升高 P、睾酮(T)水平影响雌激素水平调节下丘脑-垂体-肾上腺轴,同时也能调节血脂水平,缓解 HMG 患者的病情。

刘堂明等^[39]将 60 例肝郁痰凝型乳腺增生患者随机分 2

组,观察组服用柴芍乳癖合剂,联合应用针刺穴位疗法,对照组接受逍遥贝菱散口服,联合应用穴位针刺进行治疗,2 组分别连续治疗 4 周,结果观察组乳房疼痛评分较对照组低,肿块大小评分变化比对照组明显,观察组的临床疗效总有效率为 93.33%,病痛得到有效改善。何海燕等^[40]选用柴瓜消结汤加减联合针刺内关、肩井、天宗穴治疗 HMG 患者,对照组服三苯氧胺,治疗 3 个月,观察组总有效率为 96.30%,治疗后 2 组患者乳房疼痛评分、乳房肿块评分、月经异常评分等中医症状评分均降低,性激素水平改善,P 升高、E₂降低、PRL 降低,患者乳腺超声指标均得到改善,观察组各项指标的变化均显著优于对照组,偶见食欲不振、恶心患者,不良反应小,安全性高。董文启^[41]将 60 例肝郁肾虚型 HMG 患者分为 2 组,观察组选用针灸联合桂枝茯苓丸治疗,对照组进行腋下针刺,治疗后观察组临床疗效总有效率为 96.67%,性激素水平表现为 E₂、FSH、LH 下降、P 上升,各激素上升与下降幅度较对照组显著,雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)表达水平下降且幅度优于对照组,中医证候积分、乳房疼痛评分、乳房肿块评分均下降,通过针刺腋下与穴位有效刺激血管,改善乳腺血液循环,调节激素水平,桂枝茯苓丸能够清热活血,散结止痛,化瘀消肿,结果显示不良反应轻微,证明二者联用治疗 HMG 疗效佳,安全性好。殷继磊等^[42]选用刃针联合逍遥散加减治疗 HMG,二者联用有效率较高,刺激乳房病灶,症状得到缓解,治疗效果显著。赵卓婷等^[43]倡导从肝论治,甲乙 2 组穴位辨证配合针刺,根据辨证对柴胡疏肝散、逍遥散等方进行加减,针药并用,提高疗效,事半功倍。除传统针刺外,还有实测经络针灸^[44-45]、揸针^[46]、刃针^[47-48]等方法联合中药内服治疗乳腺增生,使疗效更为显著,关于针药结合疗法的临床评价指标与作用机制见表 1。

表 1 针刺联合中药内服的临床评价指标、作用机制汇总
Table 1 Summary of clinical evaluation indexes and mechanism of action of acupuncture combined with oral administration of traditional Chinese medicine

方式	内服中药	总有效率/%	临床评价指标	作用机制	参考文献
针刺	柴芍乳癖合剂	93.33	乳房疼痛评分降低,乳房肿块评分降低	血清泌乳素降低,毛细血管的通透性降低,抑制炎症反应,不影响肾功能	[39]
针刺	柴瓜消结汤加减	96.30	乳房疼痛评分降低,乳房肿块评分降低,证候评分降低(月经、情志、腰膝酸软评分改善),乳腺超声指标改善(肿块直径、乳腺腺体层厚度、输乳管内径、低回声区直径降低)	E ₂ 、PRL 降低,P 升高	[40]
针刺	柴瓜消结汤	96.67	乳房疼痛评分降低,乳房肿块评分降低(大小、质地、分布均改善),中医证候积分降低	E ₂ 、PRL 降低,T、P 升高	[49]
针刺	自拟消结通乳汤	96.60	乳腺肿块评分降低(大小、质地均改善),肝郁痰凝症状评分降低,VAS 评分降低	E ₂ 、PRL、LH 降低,P 升高,血管生成因子水平 VEGF、FGF 降低	[50]
针刺	消痞乳安汤	93.33	乳房疼痛评分降低,乳房肿块评分降低(硬度、范围、大小均改善)	调节体内激素,增强免疫	[51]

续表1

方式	内服中药	总有效率/%	临床评价指标	作用机制	参考文献
针刺	自拟乳癖祛瘀汤	92.00	乳房肿块评分降低(大小、范围、质地均改善)	E ₂ 、PRL降低,P升高,雌激素受体含量降低,调节神经-内分泌系统,抑制乳腺胶原纤维增生	[52]
针刺	自拟乳癖祛瘀汤	96.67	乳房疼痛评分降低,乳房肿块评分降低(硬度、范围、大小均改善),伴随症状积分降低	E ₂ 降低,P升高,促黄体生成素改善黄体功能,抑制增生细胞增殖	[53]
针刺	加味逍遥散	91.80、92.00	症状积分降低	E ₂ 、PRL降低,P升高	[54-55]
针刺	乳癖消颗粒	95.40	征候积分降低(肿块、疼痛、月经、两胁胀满改善),随访复发率降低	E ₂ 、PRL降低,P升高	[56]
针刺	青皮甘草汤/颗粒	96.67	乳房疼痛评分降低,乳房肿块评分降低	疏通经络,抗氧化,抑制炎症,提升免疫力	[57]
针刺/针灸	小金胶囊	-、93.33	VAS评分降低,乳腺超声指标改善(乳腺腺体层厚度、肿块直径、输乳管内径及低回声区直径降低),复发率降低	E ₂ 、PRL降低,P、LH升高	[58-59]
针灸	桂枝茯苓丸	96.67	乳房疼痛评分下降,乳房肿块评分下降,中医证候积分下降	E ₂ 、FSH、LH降低,P升高,ER、PR降低	[41]
针灸	消癖汤	100.0、-	乳房肿块评分改善,乳房疼痛评分降低,征候积分降低(结节、肿块、胀痛、月经、情志、两胁胀满、腰膝酸软评分均改善),乳腺超声指标改善(超声影像学评分、病灶彩色多普勒血流显像评分均降低)	白细胞介素-6(IL-6)水平上升,肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、前列腺素G2(PEG2)水平下降,E ₂ 降低,LH、P升高	[60-61]
针灸	柴香宁神汤	-、96.88	乳房疼痛评分降低,乳房肿块评分降低(大小、质地、分布均改善),中医证候积分降低	疏通经络,抑制炎症反应,增强机体免疫	[62-63]
实测经络针灸疗法	柴胡疏肝散+炮山甲	100.0	乳房疼痛评分降低,乳房肿块评分降低,中医症状积分降低(月经、情绪、两胁胀满、乏力、瘀血、腰膝酸软),复发率降低	E ₂ 、PRL降低,P升高	[44]
实测经络针灸疗法	圣愈汤	96.67	乳房疼痛评分降低、乳房肿块评分降低,中医症状积分降低(乳房溢液、月经异常),复发率较对照组降低	抑制雌孕激素受体水平,改善血液黏度,改变机体血瘀状态	[45]
针灸(刃针)	红金消结胶囊	90.47、95.00	乳房肿块评分降低,症状评分降低(月经异常、两胁胀满、情绪变化等)	促黄体生成素、孕酮水平升高,调节雌、孕激素,抑制囊液分泌,刺激病灶缩小囊肿	[47-48]
温针灸+药线灸	乳癖汤	91.67	VAS评分降低,心理症状评分降低,中医征候评分降低	E ₂ 、LH、FSH、PRL降低,甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)降低	[64]
揶针	柴胡疏肝散	95.00	乳房疼痛评分降低,乳房肿块评分降低(大小、质地、分布范围),中医征候积分降低(乳房胀痛、烦躁易怒、抑郁失眠、两胁胀满、痛经等)	E ₂ 、PRL、LH降低,P、FSH升高	[65]

注:总有效率为观察组(研究组)的总有效率;- 文献未见说明;评价指标、作用机制的各水平变化均为观察组与其治疗前以及对照组的(表2~5同)。

3.2 中药内服联合外敷治疗 HMG 中药外敷能够增强免疫力,穴位处贴敷能使药物离子与乳腺细胞进行物质交换,改善微循环,加快血液循环速度,外敷药物在加热条件下还能改变药性,当中药外敷与内服联用,不仅减小

了单独使用时产生的药物毒性,还平衡了体内的激素水平,腺体变软,抑制乳腺组织增生,乳房状态改善,内外兼治,提高疗效。

刘爱霞等^[66]随机选取 170 例气滞血瘀型 HMG 患者分 2

组,观察组内服柴胡疏肝散合桃红四物汤加味且在乳腺患处进行中药封包外敷,治疗 30 d,结果显示,观察组的治疗总有效率为 89.41%,中医证候积分降低, E_2 、PRL 水平降低、P 水平升高,观察组的 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 水平升高, $CD8^+$ 水平降低,各项结果均优于对照组,抑制病情发展,恢复免疫功能。任伊宁等^[67]选取 90 例痰瘀互结型 HMG 患者分 3 组,研究组使用乳康贴进行穴位贴敷并口服莪术消癥丸,另外 2 组单独使用药物贴敷与口服,经治疗研究组治疗有效率更高,乳房疼痛评分、乳房肿块评分降低, E_2 、PRL 水平降低,P

水平升高,超声影像学结果显示研究组乳腺边缘更清晰,回声更强,复发率低于另外 2 组。王剑平^[68]选取 126 例患者分 3 组,研究组服用乳宁颗粒结合中药药渣外敷乳房,一组口服他莫昔芬联合药渣外敷治疗、另一组单独口服他莫昔芬,经治疗研究组有效率较高,乳房肿块积分降低,情志失调、两肋胀痛、失眠多梦等中医证候积分降低,研究组不良反应较另外 2 组轻微。中药封包外敷、穴位贴敷、药渣外敷等外敷方式联合中药内服治疗 HMG,药物组成、临床评价指标及其作用机制见表 2。

表 2 中药外敷联合内服的临床评价指标、作用机制汇总

Table 2 Summary of clinical evaluation indexes and mechanism of action of external application combined with internal administration of traditional Chinese medicine

外敷药物	内服中药	总有效率/%	临床评价指标	作用机制	参考文献
中药封包外敷	柴胡疏肝散合桃红四物汤加味	89.41	乳房肿块积分降低,中医证候积分降低(月经失调、两肋胀痛均改善)	E_2 、PRL 降低,P 升高,细胞免疫功能 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 水平升高, $CD8^+$ 水平降低	[66]
乳康贴	莪术消癥丸	100.0	乳房疼痛评分降低,乳房肿块评分降低,超声影像学结果改善(乳腺边缘更清晰,回声更强,复发率降低)	E_2 、PRL 降低,P 升高	[67]
自制中药膏外敷	乳癖散结颗粒	-	乳房疼痛评分降低,乳房肿块评分降低	调节激素,缩小乳腺肿块,缓解乳房症状	[69]
穴位贴敷中药膏	乳癖清片	97.60	乳房疼痛评分降低	E_2 、PRL 降低,P 升高	[70]
穴位贴敷散结膏	西黄胶囊	88.89	乳房疼痛评分降低,乳房肿块评分降低(肿块硬度大小、分布范围均改善)	E_2 、T、PRL 降低,LH、FSH、P 升高	[71]
耳穴贴压不留行籽	乳核散结片	93.00	乳房疼痛评分降低,VAS 评分降低	疏通肝脏,调节内分泌	[72]
中药药渣	乳宁颗粒	97.62	乳房肿块评分降低,中医证候评分降低(情志急躁、胸肋胀痛、失眠多梦)	调节性激素,抑制血管生成因子,调整氧化应激	[68]

3.3 中药内服联合推拿治疗 HMG 推拿是针灸的变体,它以气滞冲任为基础,在乳房和肝经穴位揉捏达到调节冲任、缓解乳房疼痛、改善临床症状的目的^[73-74]。推拿联合药物疗法能刺激脑垂体以调节内分泌系统,将排卵和性激素分泌调节到正常水平,促进局部血液循环,减轻乳房水肿,抑制神经纤维的活跃性,缓解乳腺增生症患者肝气郁结所致的疼痛^[75]。这种疗法操作简单,无痛无创,患者依从性较高。

研究表明^[76-78],推拿联合乳癖消胶囊对 HMG 患者的治疗作用优于单用乳癖消胶囊,经过联合治疗后,研究组的有效率较对照组高,乳房疼痛评分、乳房肿块评分、中医证候积分、视觉模拟评分(VAS)均低于对照组,LH、P 水平升高, E_2 、PRL 水平降低,4 项激素水平均优于对照组。黎金凤等^[79]用推拿手法结合小金胶囊肝郁痰凝型 HMG 患者,对照组单独服用小金胶囊,研究组经治疗后临床疗效 78.00%,乳房疼痛积分降低,乳腺肿块质地与大小积分均降低,FSH、LH 水平升高,PRL、 E_2 水平降低,焦虑自评量表(SAS)、抑郁自评量表

(SDS)的评分较对照组高,有患者出现轻微的胃肠道反应。此外,还有研究指出^[80]穴位按摩联合中药治疗 HMG 疗效较好,对照组单独服用乳宁方,研究组进行穴位按摩结合服自拟乳宁方,治疗后得到结果,研究组临床疗效 92.00%,乳房肿块、乳房疼痛、症状积分降低,4 项激素中 LH、P 水平升高且高于对照组, E_2 、PRL 水平降低也明显低于对照组。推拿循经活络,促进血液循环,联用中药活血通络,散结消肿,调节激素,抑制炎症,缓解病痛。

3.4 中药内服联合刮痧治疗 HMG 刮痧不仅能够使皮肤下的毛细血管破裂,血液黏度降低,降低血管生长因子 VEGF、bFGF 水平,改善乳房的血瘀状态,还通过控制血红素浓度抑制氧化,氧自由基含量降低,降低其对细胞的毒性^[81]。刮痧联合中药内服能够调节人体的激素水平,活化免疫细胞以提高免疫系统抵抗力,激发乳腺组织进一步修复,改善病情^[82]。

何芝等^[83]采用三维立体刮痧疗法,结合口服消核散结

胶囊治疗痰瘀互结型 HMG 患者,结果显示,患者乳房肿块评分和伴随症状评分均降低且低于治疗前,临床治疗总有效率为 96.70%,在激素水平变化上, E_2 、PRL、丙二醛(MDA)水平降低,降低 MDA 对细胞的毒性,P、超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)水平升高,清除氧自由基的能力增强,患者抗氧化能力随之增加;在血液流变学指标中,全血比黏度、血浆比黏度、血细胞比容均下降,整体血液黏度降低改善乳房血瘀。朱璇璇等^[84]应用虎

符铜砭刮痧与乳癖消颗粒结合治疗 HMG 患者,干预后患者的乳房肿块评分、伴随症状评分、血清 P 、 E_2 、LH、PRL 水平均优于单一疗法。有研究发现^[85-86],同时应用刮痧与桂枝茯苓丸于 HMG 患者疗效显著,二者结合通过调整内分泌系统以改善性激素水平,患者 E_2 、FSH、PRL 水平减少, P 、T、LH 水平增加,临床有效率较高,乳房肿块与疼痛缓解,症状减轻。此外刮痧还与乳癖汤、平乳汤等联用,其作用机制见表 3。

表 3 刮痧联合中药内服的临床评价指标、作用机制汇总

Table 3 Summary of clinical evaluation indexes and action mechanism of scraping combined with oral administration of traditional Chinese medicine

外用疗法	内服中药	总有效率/%	临床评价指标	作用机制	参考文献
三维立体刮痧	消核散结胶囊	96.70	乳房疼痛评分降低,乳房肿块评分降低(肿块硬度、大小、分布范围均改善),伴随症状评分降低	E_2 、PRL、MDA 降低,SOD、GSH-Px 升高,全血比黏度、血浆比黏度、血细胞比容下降	[83]
虎符铜砭刮痧	乳癖消颗粒	94.73	乳房疼痛评分降低,乳房肿块评分降低(肿块硬度、大小、范围均改善),伴随症状评分降低(情绪烦躁、月经异常、两胁胀痛均改善)	E_2 、PRL 降低,P、LH 升高	[84]
刮痧	桂枝茯苓胶囊	100.0、98.20	乳房疼痛评分降低,乳房肿块评分降低	E_2 、FSH、PRL 降低,P、T、LH 升高	[85-86]
刮痧	自拟乳癖汤	95.00	乳房肿块缩小,疼痛缓解	E_2 、FSH、PRL 降低,P、T、LH 升高	[87]
刮痧	自拟和乳汤	96.67	乳房增生肿块直径减小,SAS、SDS、VAS 评分均降低,增生腺体厚度降低	调节激素水平,促进血液循环	[88]
刮痧	平乳汤加减	95.95、-	乳房疼痛评分降低,乳房肿块评分降低,VAS 评分降低	E_2 、PRL 降低,P、LH 升高	[89-90]

3.5 中药内服联合现代仪器治疗 HMG 现代仪器治疗 HMG 通过照射乳腺组织来缓解症状,但单纯使用物理外治复发率较高,故临床上常使用仪器联合中药内服治疗肿块较小或症状较为轻微的 HMG 患者,二者结合使得疗效稳固,安全性高,防止病情恶化,易被患者接受,现如今存在多种仪器联合中药治疗 HMG^[91]。例如,李为杞等^[92]和史丽民等^[93]都采用乳腺病治疗仪结合加味逍遥丸治疗 HMG 患者,治疗后患者 E_2 水平降低,P 水平升高,并且症状的缓解时间短于单一疗法,治疗有效率较对照组高,这种闪针乳腺病治疗仪是结合现代技术的针灸,结合离子导入、红外照射直达病所,其不产生创口,患者疼痛感减弱,肿块变小,治疗增生效果好。林洋等^[94]用乳管镜灌注冲洗结合乳癖消片口服治疗乳腺导管内囊性增生患者,治疗后,研究组有效率 93.33%,VAS、SAS、SDS 评分均降低,生活质量评分升高,生理与心理状态得到改善,维生素 B_{12} 、地塞米松、庆大霉素等多种药物在治疗液中能够很好的调节激素水平,抑制细菌产生,促进血液循环,治疗液还参与分解蛋白质,缩小乳腺肿块,结合服用乳癖消抗菌消炎,乳房疼痛缓解,但要注意缓解患者紧张情绪。刘佳等^[95]将 116 例 HMG 患者分 2

组,研究组口服乳宁颗粒结合使用红外线理疗仪,对照组单独红外理疗,治疗后,情志、睡眠、胸肋等中医征候积分均有改善, E_2 降低,P 升高,在 T 细胞亚群水平中, $CD3^+$ 较对照组高, $CD3^+/CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 较对照组低,在乳腺超声血流指标上,乳腺肿块直径、输乳管内径、腺体层厚度均减小,这表明二者联用能够促进血液循环,增加血流量,调节激素水平,调整 T 细胞亚群水平,增强机体免疫力。中药光电离子导入、电磁疗等更多现代治疗手段联合中药的临床评价指标与机制见表 4。

3.6 中药内服联合手术治疗 HMG 目前临床上乳房肿块较大或症状严重的患者多常采用手术治疗 HMG,一方面,单纯手术治疗仅能从外部清除病灶,不能很好调节患者体内激素水平,另一方面,单独中医或中药治疗 HMG 疗程较长,可能达不到预期疗效,患者依从性较差且心理压力较大,为防止病情恶化,较多研究采用手术与中药并用的方式治疗 HMG^[102]。夏定虎^[103]对患者进行乳腺区段切除手术并让其服用乳癖散结胶囊,治疗后,VAS 评分降低,血清激素 E_2 、PRL 降低,P、LH 升高。洪中武等^[104]同样用乳癖散结胶囊结合手术使患者机体内单胺氧化酶活力降低,胶原纤维合成

表 4 现代仪器联合中药的临床评价指标与机制汇总

Table 4 Summary of clinical evaluation indexes and mechanisms of modern instruments combined with traditional Chinese medicine

仪器	内服中药	总有效率/%	临床评价指标	作用机制	参考文献
乳腺病治疗仪	加味逍遥丸	97.50、96.25	症状缓解时间缩短	E ₂ 降低, P 升高	[92-93]
乳管镜灌注冲洗(治疗液: 乳癖消片 维生素 B ₁₂ 、地塞米松、庆大 霉素、糜蛋白酶)		93.33	VAS、SAS、SDS 评分降低; 生活 质量评分升高(心理、生理、环 境、社会评分均改善)	调节性激素, 抑制雌二醇受体, 抑制细菌滋生, 消炎抗过敏, 促进 血液循环	[94]
乳管镜灌注冲洗(治疗液: 自拟中药方 氯化钠、糜蛋白酶)		88.30	乳房疼痛评分降低, 生活质量 评分升高(精神健康、生理功能 均改善, 复发率降低)	蛋白质分解速度加快, 缩小乳 腺肿块	[96]
乳腺滴灌疗法(治疗液: 氯 红金消结片 化钠、阿米卡星、地塞米松、 玻璃酸酶、利多卡因、曲安奈 德)		90.00	乳腺肿痛缓解, 心理状态改善, 患者满意度升高	IL-6、IL-8、TNF- α 降低, 分化簇 3(CD3 ⁺ T)、分化簇 4(CD4 ⁺ T)、 分化抗原 CD8(CD8 ⁺ T)、自然杀 伤细胞(NK 细胞)比例均升高, 改善免疫功能	[97]
红外线理疗	乳宁颗粒	-	VAS 评分降低, 中医证候积分 降低(善郁易怒、心烦口苦、失眠 多梦、胸闷胁胀均改善); 超声血 流指标改善(乳腺肿块直径、输 乳管内径、腺体层厚度均减小)	E ₂ 降低, P 升高, CD3 ⁺ 升高, T 淋巴细胞增加, CD3 ⁺ /CD4 ⁺ 、 CD4 ⁺ /CD8 ⁺ 降低, 增强细胞免疫 能力	[95]
红外线理疗	乳宁散结方	-	VAS 评分降低, 中医症状评分 降低(善郁易怒、心烦口苦、失眠 多梦、胸闷胁胀均改善); 超声指 标改善(乳腺肿块直径、输乳管 内径、腺体层厚度均减小)	E ₂ 降低, P 升高, IL-2 升高, 缺 氧诱导因子-1 α (HIF-1 α) 降低, C 反应蛋白(CRP)水平降低, 加速 免疫细胞生长, 抑制炎症反应	[98]
三才治疗仪(低频电子脉 冲/红外乳腺治疗仪)	乳癖消胶囊	100.0	乳腺肿块消散、疼痛时间缩短, 症状积分降低, 汉密尔顿抑郁量 表、匹兹堡睡眠质量评分均降低	调控激素水平, 单胺氧化酶活 力降低, 促进机体血液循环, 抑制 导管增生	[99]
离子导入仪/中药离子导入	逍遥萎贝散 合二仙汤	91.70	乳房疼痛评分降低, 乳房肿块 评分降低	药物进入病灶加快药物离子渗 透, 调整体内生殖激素水平, 直流 电刺激血管扩张, 促进血液循环	[100]
电磁疗	消乳散结胶囊	92.50	乳房肿块最大直径降低	P、FSH 升高, LH 降低, 抑制神 经细胞镇痛, 电流刺激促进血液 循环	[101]

受抑制, 不良反应较少, 避免二次手术, 乳腺症状缓解。另外, 还有一些研究指出^[105-108], 微创旋切术结合乳癖散结胶囊治疗伴纤维腺瘤 HMG 患者, 通过下调雌酮(E₁)、E₂、雌三醇(E₃)、P、ER、PRL、LH 水平, 缩小乳房肿胀, 使凋亡细胞加快降解速度, 调整内分泌系统, 抑制乳腺组织增生, T 淋巴细胞亚群 CD8⁺ 水平的降低, CD3⁺、CD4⁺ 水平的升高使机体内有毒细胞数量降低, 免疫功能增强、CD4⁺/CD8⁺ 比值升高表明紊乱的免疫系统趋于稳定; 基质金属蛋白酶-9(MMP-9)与可溶性 E-钙黏蛋白(sE-cadherin)水平降低使乳腺纤维瘤转移能力下降, ER、PR 含量下降, 其与生殖激素结合能力下降; 血管内皮生长因子(VEGF)、成纤维细胞生长因子(FGF)、肿瘤微血管密度(MVD)水平均下降; 三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平的降低导致

雌激素转运加快, 降低乳腺上皮细胞分化速度, 整体上改善患者血脂水平, VAS 评分降低, 缓解 HMG 症状。现如今还存在多种手术方法联合中药治疗 HMG, 如射频消融法、乳房结节切除术、小切口腺叶切除术等, 其作用机制见表 5。

3.7 中药内服联合其他外治方式治疗 HMG 临床治疗

HMG 采用情志疗法、芳香疗法等方式联合中药内服, 其中情志疗法包括给予患者心理疏导、播放舒缓音乐等。王冰等^[115]和张霞等^[116]分别采用情志疗法结合加减逍遥萎贝汤、小金胶囊治疗 HMG, 其疗效理想, 调节性激素水平, 下调血脂水平, 情绪影响下丘脑-垂体-肾上腺轴产生雌激素与泌乳素, 焦虑抑郁等评分有所降低, 心理状态改善, 从而抑制乳腺组织的增殖; 马菁菁等^[117]研究表明, 音乐疗法与逍遥丸联合治疗肝郁气结型 HMG 患者能够使其焦虑抑郁情绪缓解,

表5 手术联合中药内服的临床评价指标及作用机制

Table 5 Clinical evaluation index and mechanism of operation combined with oral administration of traditional Chinese medicine

手术方式	内服中药	总有效率/%	临床评价指标	作用机制	参考文献
乳腺区段切除手术	乳癖散结胶囊	83.87、89.80	VAS 评分降低,伴随症状缓解	E ₂ 、PRL 降低,P、LH 升高,单胺氧化酶活力降低,胶原纤维合成受抑制	[103-104]
微创旋切术(伴纤维腺瘤)	乳癖散结胶囊	89.06、95.00、-、-	VAS 评分降低,伴随症状缓解	E ₁ 、E ₂ 、E ₃ 、P、ER、PR 降低;PRL、LH 水平降低,加快凋亡细胞降解速度;CD8 ⁺ 降低,CD3 ⁺ 、CD4 ⁺ 、CD4 ⁺ /CD8 ⁺ 比值升高,免疫系统趋于稳定,增强免疫功能;MMP-9、sE-cadherin 降低,乳腺纤维瘤转移能力下降,VEGF、FGF、MVD 降低,抑制血管生长;TG、LDL-C 降低,血脂水平的降低导致雌激素转运加快,降低乳腺上皮细胞分化速度	[105-108]
微创旋切术(乳腺结节)	乳癖祛瘀汤	-	乳房质地评分降低,结节复发率低于对照组	E ₂ 、PRL 降低,P、LH 升高	[109]
微创旋切术(乳腺结节)	乳癖散结颗粒	-	HAMA、HAMD 评分降低	E ₂ 、PRL 降低	[110]
射频消融术(微创)	中药解结汤	100.0	未吸收结节毛刺数较对照组低,剩余结节直径、数量均明显改善	通过振动组织内的分子离子而产生热能,消融、固化乳腺结节或肿瘤细胞,促进局部血液循环,吸收乳腺结节	[111]
射频消融术(微创)	消结安胶囊	93.33	乳腺结节直径缩小,症状缓解	CD3 ⁺ 、CD4 ⁺ 、CD4 ⁺ /CD8 ⁺ 比值升高,CD8 ⁺ 降低,HSP70 表达增加,免疫功能增强,残余结节减少	[112]
乳房结节切除术	小金丸+马齿苋	95.00	VAS 评分降低,手术时间、术后拔出引流时间、住院时间均较对照组减少	调节体内激素代谢,抑制炎症细胞,减弱纤维细胞粘连,细胞溶酶体促进胶原纤维水解,增强机体免疫功能	[113]
小切口腺叶切除术	红金消结胶囊	-	VAS 评分降低,临床满意率、乳房美观率高于对照组	促进血液循环,调节内分泌,缓解疼痛	[114]

焦躁伤肝,但音归肝经,乐使气疏通,气机上升,调理肝脏,药物改善生理功能,音乐缓解情志心理,二者兼治疗效显著。费霖莉^[118]采取芳香循经按摩方式结合乳癖消颗粒治疗 HMG 患者,通过使用佛手、玫瑰等气味芳香的植物影响嗅觉,刺激啡肽分泌,抑制焦虑,缓解疼痛,循经按摩使血液循环加快,药物渗入皮肤活血消瘀,内服乳癖消缩小乳房肿块,疗效优于单一服药。

4 结语与展望

乳腺增生是一种由激素比例失衡引起的乳腺组织增生及复旧不协调的乳腺疾病,目前其在中年女性、青少年、绝经后妇女人群中高发。“未病先防、既病防变”这一思想在现代医学中为乳腺增生的治疗提供了优秀指导,为预防其癌前病变提供正确的思路。中医认为,乳腺增生与气机情志有关,多由肝郁气滞、阴虚火旺、痰瘀互结、冲任失调引起,常以疏肝解郁、活血散结为主,使用中药口服或外敷、针灸推拿等;西医认为其与机体的内分泌功能紊乱相关,治疗以调节激素水平为主,常使用他莫昔芬或手术治疗 HMG,但现有疗法有

利有弊,由此可见,中药复方内服与外治方式并用治疗乳腺增生是一种值得临床推广应用的综合疗法,这种中医药内外联合法具有治疗手段多样,疗效好,安全性高,患者容易接受等特点。

目前,常见的内外联用治疗 HMG 手段为中药内服联合外敷,中药内服联合针刺、推拿、刮痧,中药内服联合现代仪器、手术,情志疗法、芳香疗法等也可以联合中药治疗 HMG。本文提及的内服中药中有自拟方剂、经典古方、中成药等,根据已有研究发现,常用柴胡、香附、夏枯草、郁金、海藻、浙贝母等行理气健脾、活血清热、化痰散结之功。随着现代医学不断发展与创新,本文对外用法与中药复方结合治疗 HMG 的有效性与作用机制进行总结归纳,其机制为调整机体激素水平,调节激素受体表达;影响自由基水平,改善抗氧化能力;调节免疫分子含量,抑制细胞增殖,增强机体免疫;影响血液流变学,降低血液黏度;抑制血液生长因子水平,抑制新血管形成;抑制有关蛋白,促进细胞凋亡。这类中药内服联合外用法治疗方式的优势为①从内部调理肝脏,从外部施

治病灶靶向性好,多途径兼治有利于提高疗效;②患者服药量减少,减小因药物产生的毒副作用,减轻患者身体负担,降低机体的不良反应发生率;③治疗时间大幅度缩短,复发率低,有效率高,患者依从性良好且更易于接受治疗,降低患者经济负担。

综上所述,中药内服联合外用疗法的疗效显著,但仍然存在问题;其一,在药物相互作用方面,药物所含有效化学成分溶出量随药物配伍比例而变化,有效物质总溶出量较单味药含量高;药物的配伍应用还可以使药效增强,相须相使以达增效,作用机制为降低MDA水平,加强清除氧自由基,增强机体抗氧化能;产生细胞雌激素 α 受体特异性磷酸化反应、促进免疫细胞的增殖;显著增强镇痛抗炎作用、抑制血小板聚集,另外还有相畏相杀药对合用使药物中有毒物质含量降低以达减毒治病目的。现今多种中药复方的毒副作用研究较为缺乏,药物的相互作用以及其作用机制研究尚不深入,所以仍然需要进一步探索有效中药复方对各类HMG的作用机制和临床毒理实验。其二,在中药复方的安全性研究方面,非临床安全性研究主要内容为发现药物的毒性反应与安全用药剂量,对大鼠进行急性毒性试验、长期毒性试验、过敏性试验等,毒性实验常进行肝、肾毒性研究,由于中药成分复杂,还应研究药物对胃肠道系统、免疫系统、内分泌系统的影响;很多研究通过调节体内性激素水平以治疗HMG,因此建议探究复方中药的生殖毒性,这对女性及其后代的健康至关重要。中药的临床安全性评价不仅应进行常规的肝肾功能检测、血液学检测、病理组织学检查,还要注意需要在相同的月经期检测女性激素水平使药物的安全性更加科学有效。此外,自拟中药方的饮片煎煮条件需要严格把控,医院需要对科室人员加强培训,掌握更为专业的煎煮药物知识,及时了解患者的过敏史,预防中药内服产生副作用与中药外敷使患者皮肤红肿瘙痒此类不良反应的发生,叮嘱患者对于药物的注意事项,加强患者对不良反应相关知识的了解,提升用药安全性。其三,针灸通过针刺穴位抑制大脑神经疼痛,阻断传导递质受体,改善乳房血液循环;通过调控下丘脑-垂体-卵巢轴以调整激素比例,调节内分泌环境,抑制ER、PR受体表达,调节其下游信号通路;调节血脂水平;升高IL-6水平,降低TNF- α 水平,增强细胞免疫能力;干预基因表达,抑制细胞增殖以缓解HMG症状。现有研究对于针灸以及针刺后细胞产生的信号、激活的基因种类等尚不清晰,其机制仍待深入探讨。在针药并用方面,针刺或针灸施治前需要注意根据中医分型以及乳腺的影像学表现对HMG进行分析辨证,选取穴位并对内服复方进行适当加减,比如,当HMG临证偏右则可增加化痰药物,针刺太冲、期门等穴位;若是冲任失调型HMG则刺三阴交、太溪等穴。在推拿刮痧方面,需要完善其操作规范。本文涉及到的多数研究样本量不足、未长期随访患者,复发率数据不精准,今后可以增加样本数量,定期回访患者,完善研究。

中医药内外联用疗法可以发挥中医药特色,继承与发扬宝贵的名医经验,多样化的治疗方式使其更加个体化,为HMG的治疗提供新思路,治疗不仅限于中西结合,还可以运用中医身心疗法如练习太极、八段锦等^[19]与药物结合治疗HMG,提升患者的生活质量。今后可以深入探索多种治疗方式联合应用及其作用机制,乳腺增生的治疗将更加高效。

[参考文献]

- [1] BENNETT I C, MCCAFFREY J F, MCCAFFREY E, et al. Serum oestradiol in women with and without breast disease[J]. Br J Cancer, 1990, 61(1): 142.
- [2] 雷秋模. 实用乳腺病学[M]. 北京: 人民军医出版社, 2012: 794.
- [3] 邵志敏. 乳腺肿瘤学[M]. 上海: 复旦大学出版社, 2013: 218.
- [4] 陈建国, 司瑞红, 孟凡民, 等. 小剂量三苯氧胺联合桂枝茯苓胶囊对乳腺增生症患者血清性激素水平的影响[J]. 临床合理用药杂志, 2015, 9(13): 59.
- [5] CICHON M A, DEGNIM A C, VISSCHER D W, et al. Microenviron-mental influences that drive progression from benign breast disease to invasive breast cancer[J]. J Mammary Gland Biol Neoplasia, 2010, 15(4): 389.
- [6] 房婧. 超声新技术用于乳腺增生症诊断的临床进展[J]. 中国医疗器械信息, 2021, 27(3): 39.
- [7] LI X, XIN P, WANG C, et al. Mechanisms of traditional Chinese medicine in the treatment of mammary gland hyperplasia[J]. Am J Chin Med, 2017, 45(3): 443.
- [8] 李敏, 寇久社, 丁天红. 殷克敬教授辨证取穴治疗乳癖经验[J]. 现代中医药, 2022, 43(5): 42.
- [9] 张朴, 张卫华. 国医大师郭诚杰应用药对治疗乳腺增生经验[J]. 中国中医药信息杂志, 2022, 29(9): 3.
- [10] 王翰飞, 潘孜文, 朱向东, 等. 全小林从异病同治辨治“女性三联征”的思路和经验探讨[J]. 辽宁中医杂志, 2020, 47(3): 4.
- [11] 刘锦霞, 马兴民, 谭新云. 浅析从肝论治乳腺增生病的生理病理机制[J]. 陕西中医, 2003, 24(5): 2.
- [12] YU Q C, VERHEYEN E M, ZENG Y A. Mammary development and breast cancer: a Wnt perspective[J]. Cancers (Basel), 2016, 8(7): 65.
- [13] DUPONT W D, PAGE D L. Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease[J]. N Engl J Med, 1985, 312(3): 146.
- [14] ROSEN J M. On hormone action in the mammary gland[J]. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2012, 4(2): 441.
- [15] 马薇, 金泉秀, 吴云飞, 等. 乳腺增生症诊治专家共识[J]. 中国实用外科杂志, 2016, 36(7): 759.
- [16] AL-BALAS M, ALWISWASY M, AL-BALAS H, et al. Successful management of diffuse bilateral pseudoangiomatous stromal hyperplasia of the mammary glands by reductive mammoplasty[J]. Breast Dis, 2020, 39(2): 115.
- [17] MA Z Q, CHUA S S, DEMAYO F J, et al. Induction of mammary gland hyperplasia in transgenic mice over-expressing

- human Cdc25B[J]. *Oncogene*, 1999, 18(32):4564.
- [18] 王春梅,李晔,佟慧丽,等. miR-138 对乳腺上皮细胞蛋白激酶 C 的调控及对 β -酪蛋白分泌的影响[J]. *中国乳品工业*, 2015, 43(9):8.
- [19] LIU J Y, JIANG Y N, HUANG H, et al. BMI-1 promotes breast cancer proliferation and metastasis through different mechanisms in different subtypes[J]. *Cancer Sci*, 2023, 114(2):449.
- [20] PECHA J, ANKRAPP D, JIANG C, et al. Deletion of Tip30 leads to rapid immortalization of murine mammary epithelial cells and ductal hyperplasia in the mammary gland[J]. *Oncogene*, 2007, 26(53):7423.
- [21] 曾颖,何文山,王唯,等. 75490 例妇女乳腺疾病筛查及流行病学因素探讨[J]. *中国妇幼保健*, 2009, 24(11):1465.
- [22] 王好,邓萌,李莹莹,等. 健康体检女性乳腺疾病检出情况及影响因素分析[J]. *华南预防医学*, 2022, 48(2):224.
- [23] 王峰,王宝凯,曲更宝,等. 柴胡疏肝散加减对乳腺增生患者局部症状及血清性激素水平的影响[J]. *陕西中医*, 2021, 42(7):853.
- [24] 井建波,隋克毅. 血府逐瘀汤加减治疗乳腺增生临床观察[J]. *实用中医药志*, 2017, 33(6):630.
- [25] 燕飞,窦晨辉,安慎富. 加减附子理中汤治疗痰瘀互结型乳腺增生临床研究[J]. *新中医*, 2021, 53(24):39.
- [26] 乳癖散结胶囊临床应用专家共识组,裴晓华,樊英怡,等. 乳癖散结胶囊治疗乳腺增生病临床应用专家共识[J]. *中华中医药学刊*, 2020, 38(9):255.
- [27] 管庆霞,杨芳芳,李秀岩,等. 逍遥丸(水丸)剂型历史沿革与现代临床应用研究进展[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2022, 24(9):187.
- [28] 徐婉飞. 小金胶囊治疗乳腺增生合并子宫肌瘤的疗效观察[J]. *上海预防医学*, 2012, 24(6):359.
- [29] 郭立山,邓伟. 逍遥散加味联合红金消结片对气滞血瘀型乳腺增生患者乳房超声指标及血管生成因子水平的影响[J]. *临床医学研究与实践*, 2022, 7(2):110.
- [30] 乔柏,宋美楠. 乳疾灵胶囊联合乳腺增生口服液治疗乳腺增生的临床研究[J]. *现代药物与临床*, 2021, 36(5):986.
- [31] 卢仙球,戴琳琳,陈利芳,等. 针刺结合穴位贴敷治疗乳腺增生症临床疗效观察[J]. *浙江中医药大学学报*, 2022, 46(11):1278.
- [32] 郭新荣,万文涛,马晓军,等. 艾灸对乳腺增生模型大鼠的干预效果及作用机制研究[J]. *山东中医杂志*, 2020, 39(10):1097.
- [33] 刘红杰,陈亮,李天昊,等. 基于中医传统理论建立中药肾毒性的 Logistic 回归预测模型[J]. *中药新药与临床药理*, 2016, 27(4):571.
- [34] 孔晓静. 他莫昔芬联合小剂量达那唑治疗中年女性乳腺增生的临床研究[J]. *中国处方药*, 2020, 18(7):135.
- [35] SONG D, SHI X, LI C, et al. Effect of vitamin D₃ on hyperplasia of mammary glands in experimental rats[J]. *Gland Surg*, 2022, 11(1):136.
- [36] 董兴娟,于萍,张亚丽,等. 中药贴敷法联合乳腺病治疗仪治疗急性乳腺炎的疗效及对患者预后的影响[J]. *当代医药论丛*, 2020, 18(17):2.
- [37] 赵丽萍,韩暄. 他莫昔芬的不良反应及其处置对策进展[J]. *山西医药杂志*, 2013, 42(9):1018.
- [38] 刘岩山,启明星,吴忠亮,等. 三苯氧胺辅助手术切除乳腺增生结节对内分泌水平和预防复发的影响[J]. *河北医药*, 2018, 40(2):270.
- [39] 刘堂明,宁静,王丽. 柴芍乳癖合剂联合穴位针刺治疗肝郁痰凝型乳腺增生病的临床效果研究[J]. *宁夏医学杂志*, 2022, 44(3):269.
- [40] 何海燕,张革萍,谭娟,等. 柴瓜消结汤结合针刺乳癖三穴治疗乳腺增生症临床疗效及安全性研究[J]. *四川中医*, 2021, 39(10):144.
- [41] 董文启. 桂枝茯苓丸内服治疗肝郁肾虚型乳腺增生症的临床疗效[J]. *黑龙江医药*, 2019, 32(5):1084.
- [42] 殷继磊,赵玉凯. 对 60 例乳腺增生患者使用刃针疗法结合逍遥散加减方进行治疗的效果探究[J]. *当代医药论丛*, 2020, 18(9):22.
- [43] 赵卓婷,郭新荣,王卫刚,等. 陕西郭氏针灸学术流派探析[J]. *陕西中医*, 2022, 43(9):1266.
- [44] 高瑞瑞,何海燕,谭娟,等. 柴胡疏肝散加炮山甲结合实测经络针灸疗法治疗乳腺增生症临床研究[J]. *四川中医*, 2020, 38(12):167.
- [45] 何海燕,张革萍,谭娟,等. 圣愈汤结合实测经络针灸疗法治疗乳腺增生症临床价值研究[J]. *辽宁中医杂志*, 2021, 48(4):164.
- [46] 林奕岑,何丹. 撤针联合桂枝茯苓丸治疗乳腺增生临床研究[J]. *新中医*, 2022, 54(24):158.
- [47] 何强成,李秀兰,全梦华,等. 针灸治疗乳腺囊性增生症临床研究[J]. *中国医药科学*, 2017, 7(7):45.
- [48] 李秀兰,何强成,全梦华,等. 红金消结胶囊联合刃针疗法治疗肝郁气滞型乳腺囊性增生症临床研究[J]. *新中医*, 2019, 51(1):153.
- [49] 袁春意. 柴瓜消结汤与针刺乳癖三穴联合调节乳腺增生患者中医证候积分、乳房疼痛肿块的效果[J]. *名医*, 2022, 127(4):57.
- [50] 杨甫臣,张世超. 针药并用对肝郁痰凝型乳腺增生病患者内分泌激素与血管生成因子的影响[J]. *上海针灸杂志*, 2021, 40(6):709.
- [51] 温庆芬. 针刺联合消痞乳安汤治疗肝郁痰凝型乳腺增生疗效分析[J]. *中国实用医药*, 2021, 16(16):158.
- [52] 冯春,李丽,宫凤英,等. 针刺联合自拟乳癖祛瘀汤治疗血瘀痰凝型乳腺增生临床研究[J]. *中西医结合研究*, 2021, 13(1):11.
- [53] 杜一鸣,杜旭,楚王冲,等. 针药结合治疗血瘀痰凝型乳腺增生临床观察[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2020, 22(1):174.
- [54] 熊伟. 加味逍遥散配合针刺治疗乳腺增生 73 例总结[J]. *湖南中医杂志*, 2012, 28(1):8.
- [55] 张立清. 针刺联合加味逍遥散治疗乳腺增生的临床效果[J]. *内蒙古医科大学学报*, 2015, 37(S1):263.

- [56] 康汝光,梁亮,符海鸽,等. 乳癖消颗粒配合针刺治疗乳腺增生疗效及对血清 E_2 、P、PRL 的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2021,30(5):523.
- [57] 陈枫,黄艳,刘幸. 青皮甘草汤联合针刺治疗乳腺囊性增生30例疗效观察[J]. 药品评价,2021,18(2):103.
- [58] 何为,王雄杰. 针刺治疗乳腺增生肝郁气滞证疗效观察[J]. 中国妇幼保健,2020,35(16):2974.
- [59] 张琪. 针灸联合小金胶囊治疗乳腺增生疗效观察[J]. 名医, 2020, 84(5):214.
- [60] 单醒瑜,赖舒婷,李楚云. 针灸联合消癖汤治疗乳腺增生的临床疗效[J]. 中医临床研究,2021,13(10):40.
- [61] 林耐球. 针灸联合消癖汤治疗乳腺增生的临床效果[J]. 中外医学研究,2022,20(13):42.
- [62] 司海军,黄炳杰,刘淑卿,等. 柴香宁神汤联合针灸治疗肝郁气滞型乳腺增生的临床观察[J]. 内蒙古中医药,2020,39(10):32.
- [63] 方珣,李维瑜,周秀梅,等. 柴香宁神汤联合针灸治疗肝郁气滞型乳腺增生的临床研究[J]. 现代诊断与治疗,2018,29(14):2206.
- [64] 谭娟,惠彩霞,白雪峰,等. 温针灸、药线点灸联合乳癖汤治疗乳腺增生症气滞血瘀型的疗效及对患者性激素、血脂水平的影响[J]. 河北中医,2021,43(4):653.
- [65] 金佳佳,陈建华,季晓亮,等. 揞针联合柴胡舒肝散治疗肝郁气滞型乳腺增生症40例临床研究[J]. 江苏中医药,2020,52(11):73.
- [66] 刘爱霞,荆晶. 柴胡疏肝散合桃红四物汤加味内服联合中药封包外敷治疗气滞血瘀型乳腺增生者的临床疗效[J]. 临床研究,2021,29(11):102.
- [67] 任伊宁,兴伟,徐墨,等. 乳康贴联合莪术消瘰丸治疗痰瘀互结型乳腺增生症临床疗效及对影像学表现的影响[J]. 河北中医,2022,44(8):1272.
- [68] 王剑平. 乳宁颗粒联合中药药渣外敷法在乳腺增生病中的临床研究[J]. 辽宁中医杂志,2022,49(10):74.
- [69] 吴雅君,宋剑波,鲁小燕,等. 中医适宜技术中药外敷治疗重度乳腺增生在基层医院的应用研究[J]. 中国高等医学教育, 2020, 285(9):136.
- [70] 季倩青. 中药穴位贴敷联合乳癖清片治疗乳腺增生患者164例[J]. 中国中医药科技,2020,27(2):258.
- [71] 张耀飞,沈燕华,郑颖,等. 散结膏穴位贴敷联合西黄胶囊治疗乳腺增生临床研究[J]. 新中医,2022,54(2):157.
- [72] 郭保凤,丁燕,王生宝,等. 耳穴配合内服对肝郁痰凝证乳腺增生的临床疗效研究[J]. 中国初级卫生保健,2020,34(6):90.
- [73] GODLEY E, SMITH M A. Efficacy of acupressure for chronic low back pain: a systematic review [J]. Complement Ther Clin Pract, 2020, 39: 101146.
- [74] WITT A M, BOLMAN M, KREDIT S, et al. Therapeutic breast massage in lactation for the management of engorgement, plugged ducts, and mastitis [J]. J Hum Lact, 2016, 32(1): 123.
- [75] 纪宁,李丽,阮迪,等. 循经经络推拿结合药物对乳腺增生大鼠下丘脑-垂体-卵巢轴的影响[J]. 吉林中医药, 2022, 42(8): 945.
- [76] 渠冬青. 推拿结合药物治疗肝郁痰凝型乳腺增生病的临床疗效观察[J]. 中医临床研究,2020,12(7):29.
- [77] LI D, WANG C, RUAN D, et al. Chinese massage, Tui Na, combined with herbs improves clinical symptoms and regulates sex hormones in patients with mammary gland hyperplasia [J]. Medicine(Baltimore), 2020, 99(21): e20300.
- [78] 马艳,余云飞,刘俊昌. 乳癖消胶囊联合调经冲推拿法治疗肝郁气滞型乳腺增生症的临床疗效观察[J]. 中华中医药杂志,2020,35(11):5887.
- [79] 黎金凤,李敏,王培,等. 推拿联合小金胶囊不同服药周期治疗乳腺增生症肝郁痰凝证临床研究[J]. 陕西中医, 2021, 42(6):793.
- [80] 汤星月,张丽君,万敏. 自拟乳宁方联合穴位按摩治疗肝郁气滞型乳腺增生症的临床观察[J]. 中国处方药,2022,20(5):117.
- [81] 沈爱玲,丁优,罗小光. 通络刮痧法对肝郁血瘀型乳腺增生大鼠乳房微循环及血管生成的影响[J]. 中华中医药杂志, 2015,30(7):2521.
- [82] 孙艳华,柳忠锋,杨蓓蓓. 乳癖消联合西医常规治疗乳腺增生的疗效及对乳腺超声征象图相关指标的影响[J]. 辽宁中医杂志,2018,45(10):2098.
- [83] 何芝,刘贵学,陈杏元,等. 消核散结胶囊联合三维立体刮痧法治疗乳腺增生病痰瘀互结证临床研究[J]. 现代中西医结合杂志,2022,31(17):2426.
- [84] 朱璇璇,吴常征,江桂林. 虎符铜砭刮痧联合乳癖消颗粒治疗乳腺增生38例[J]. 现代中医药,2020,40(1):68.
- [85] 张彩芬,许兰芬,王伟明. 中医刮痧联合桂枝茯苓胶囊口服治疗乳腺增生症328例疗效分析[J]. 时珍国医国药,2013,24(10):2439.
- [86] 王宏昌. 刮痧联合桂枝茯苓胶囊治疗乳腺增生症疗效观察[J]. 中医学报,2013,28(9):1408.
- [87] 李英碧. 乳癖汤联合中医刮痧治疗乳腺增生疗效分析[J]. 现代诊断与治疗,2015,26(11):2417.
- [88] 刘晓玉,李华刚. 刮痧联合和乳汤治疗肝郁气滞型乳腺增生症临床观察[J]. 安徽中医药大学学报,2023,42(1):64.
- [89] 刘穗. 平乳汤联合刮痧治疗肝郁气滞型乳腺增生症的疗效及对性激素水平的影响[J]. 现代中西医结合杂志,2017,26(20):2225.
- [90] 魏艳艳. 中西医结合治疗乳腺增生肝郁气滞型疗效观察[J]. 实用中医药杂志,2020,36(9):1199.
- [91] 韩梅. 乳腺增生病诊断及疗效评定标准(修订稿)[J]. 中国医药学报,1988,3(3):66.
- [92] 李为杞,姜越. 加味逍遥丸联合闪针乳腺病治疗仪治疗乳腺增生的效果观察[J]. 中国社区医师,2022,38(21):69.
- [93] 史丽民,姚劲松,王英,等. 加味逍遥丸配合乳腺病治疗仪治疗乳腺增生疗效观察[J]. 山东医药,2010,50(32):70.
- [94] 林洋,王志超,王鑫,等. 乳管镜灌注冲洗与乳癖消片治疗乳腺导管内囊性增生患者的效果比较[J]. 中国民康医学,2022,34(18):138.

- [95] 刘佳,马仕昆.乳宁颗粒联合红外线理疗治疗乳腺增生症的效果及对超声血流、T 细胞亚群的影响[J].吉林医学,2022,43(10):2733.
- [96] 赵玲玲,詹静,胡一迪,等.乳管冲洗联合中药治疗乳腺增生伴乳头溢液的临床观察[J].中国中医药科技,2022,29(1):76.
- [97] 邵文真,郑伟.乳腺滴灌疗法联合红金消结片治疗乳腺增生症50例[J].安徽医药,2020,24(5):1003.
- [98] 王泉月,陶丹,梁欣.乳宁散结方联合红外线理疗治疗乳腺增生症临床研究[J].四川中医,2021,39(4):171.
- [99] 罗宇明.三才治疗仪联合乳癖消胶囊治疗乳腺增生症的临床效果[J].临床合理用药杂志,2020,13(22):49.
- [100] 杨欢,陈坤黄寓,谷婷,等.逍遥蒺贝散合二仙汤内服联合外用中药离子导入治疗乳腺增生病临床观察[J].四川中医,2019,37(6):142.
- [101] 汤萍.消乳散结胶囊治疗乳腺增生患者的效果[J].中国民康医学,2020,32(7):103.
- [102] 来保勇,楚爱景,贾丽燕,等.乳癖散结胶囊联合手术治疗乳腺增生结节的 Meta 分析与试验序贯分析[J].海南医学院学报,2021,27(20):1566.
- [103] 夏定虎.手术联合乳癖散结胶囊治疗乳腺增生结节的有效性分析[J].世界复合医学,2021,7(9):183.
- [104] 洪中武,傅健飞,徐熙善.手术联合乳癖散结胶囊治疗乳腺增生结节的疗效分析[J].中国全科医学,2009,12(10):900.
- [105] 吕卫华.乳癖散结胶囊对乳腺增生伴纤维瘤患者术后复发的防治效果分析[J].医学理论与实践,2022,35(18):3152.
- [106] 李昭琦,李有怀,陈元元,等.微创旋切术联合乳癖散结胶囊治疗乳腺增生合并乳腺纤维瘤的临床效果[J].临床医学研究与实践,2020,5(9):124.
- [107] 韦钰衡,周宾经,刘庆文,等.乳癖散结胶囊在乳腺增生微创旋切术后的应用[J].深圳中西医结合杂志,2021,31(3):49.
- [108] 郑宝印.乳癖散结胶囊联合微创旋切术治疗乳腺增生症伴乳腺纤维腺瘤的效果[J].中国民康医学,2022,34(12):119.
- [109] 干江,王俊,李欢欢,等.乳癖祛瘀汤对乳腺结节旋切术后患者的影响[J].光明中医,2022,37(21):3856.
- [110] 邵文娟.乳癖散结颗粒对乳腺增生微创旋切术后患者焦虑、抑郁情绪及血清 E_2 、PRL 水平的影响[J].中国中医药科技,2020,27(2):284.
- [111] 吴忠亮,刘岩山,启明星,等.中药解结汤联合射频消融治疗乳腺增生结节疗效观察[J].现代中西医结合杂志,2018,27(26):2943.
- [112] 刘海洋,母俊婷,吴忠亮,等.射频消融治疗乳腺增生结节的疗效及对机体免疫功能的影响[J].河北医药,2018,40(20):3101.
- [113] 王婷.小金丸联合马齿苋在乳房结节切除术中的应用[J].云南中医中药杂志,2021,42(7):26.
- [114] 饶根辉,黄莺.红金消结胶囊联合小切口腺叶切除术治疗乳腺增生症的临床疗效观察[J].实用中西医结合临床,2021,21(21):86.
- [115] 王冰,陈红凤.逍遥蒺贝汤加加减配合中医情志疗法治疗乳腺增生的疗效[J].世界中医药,2020,15(16):2466.
- [116] 张霞,高友兵,朱勇.小金胶囊联合中医情志疗法在乳腺增生症中应用价值及对血脂、性激素水平的影响[J].世界中医药,2022,17(6):820.
- [117] 马菁菁,宋灿许,姚明,等.逍遥丸联合音乐疗法治疗肝郁气滞型乳腺增生的临床效果[J].临床医学研究与实践,2020,5(3):136.
- [118] 费霖莉.芳香疗法治疗肝气郁结型乳腺增生临床研究[J].新中医,2020,52(23):122.
- [119] FOGACA L Z, PORTELLA C F S, GHELMAN R, et al. Mind-body therapies from traditional Chinese medicine: evidence map [J]. Front Public Health, 2021, doi: 10.3389/fpubh.2021.659075.

[责任编辑 丁广治]