中醫藥干預乳腺增生病相關指標研究進展

陳其華[1]　劉慧[2]

（1.湖南中醫藥大學第一附屬醫院中醫外科，2.湖南中醫藥大學中西醫結合學院）

【摘要】乳腺增生病居女性患病率首位，中醫藥是目前治療乳腺增生病的最佳治療手段之一。中醫藥作用機理的研究日益受到重視，但總體未形成一個系統的評判體系，其中實驗指標的規範與選擇直接影響到研究項目的實際意義和價值，有鑒於此，本篇將對此類實驗研究指標首次進行歸納分析，為更多研究者在研究方向的確定及觀察指標的選擇上提供一些參考。

【關鍵詞】乳腺增生病　中醫藥　研究指標

乳腺增生病是乳房在各種因素的刺激下乳腺小葉實質（腺泡、導管）、間質（纖維組織）異常增生而又復舊不全的非炎性非腫瘤性疾病，屬中醫「乳癖」等的範疇。育齡女性中發病率可達47%，約佔全部乳腺疾病的85%以上[1]，佔女性患病率首位，其中部分非典型增生認為是乳腺癌的臨界性病變[2]。研究資料表明，由於社會工作、生活方式的改變，該病的發病趨勢近年不斷上升。國內外致力於其病因和治療的研究也越來越多，但目前乳腺增生病的病因還尚未完全明確，

香港註冊中醫學會版權所有 Copyright © HKIRCM All Rights Reserved

還需要在這些方面做深入研究，特別是對於乳腺增生病癌變的機理研究，以期達到對乳腺癌的二級乃至一級預防。中醫藥是目前治療乳腺增生病的最佳治療手段之一，具有改善症狀、消除腫塊及整體調節的功能，有效率高，副作用小，中醫治療乳腺增生病平均有效率在90%[3]以上。目前中醫中藥的療效作用機理雖受到一定程度的重視，但總體還未形成一個良好的評判體系，許多學者注意到實驗指標的選擇直接影響到研究項目實際意義和價值，但對該病研究指標的分類歸納總結尚無公開報道。鑒於此，本篇將對此類實驗研究指標首次進行歸納分析，為更多研究者在研究方向的確定及觀察指標的選擇上提供一些參考，這將有利於明確中醫藥的治療作用機理和篩選較優的治療藥物。

1　症狀及組織病理變化

治療的有效與否，首先觀察其能否改善患者的症狀，減輕痛苦。對於乳腺增生病而言，改善患者乳房疼痛、縮小或抑制乳房腫塊的進一步生長及改善其它證候就是其臨床療效的反映[4]。而對增生組織病理變化的觀察是客觀而又直接肯定療效的一個重要方面，觀察實驗動物乳房外形、直徑，乳頭高度，乳腺組織形態學如乳腺小葉數目、腺泡的數目，腺腔的擴張程度、直徑大小及分支多少，腺上皮細胞數目及排列方式，腺腔內分泌物的多少等都是藥物療效的客觀觀察指標和療效依據[5]。

香港註冊中醫學會　版權所有　Copyright HKICM All Rights Reserved

2 激素表達

乳腺增生的發生與下丘腦——垂體——卵巢軸的失調，激素內分泌的紊亂，特別是卵巢功能失調關係密切[6]，調節體內激素的水平使之恢復正常，成為判斷藥物對乳腺增生病療效的重要客觀指標。

2.1 雌激素和孕激素

乳腺是激素的靶器官，其生長發育與內分泌，尤其是雌激素和孕激素關係密切。雌激素的過度刺激可使乳腺組織從正常生長到增生乃至腫瘤形成[7]。在生理周期中，經前體內雌激素分泌達到最高潮，並導致乳腺和腺泡充水、充血，經後體內雌激素的分泌迅速下降，此時孕激素的分泌增加，幫助乳腺和腺泡排出血水，如果此時孕激素的分泌不正常則會導致乳腺和腺泡中的血水淤積，並形成增生。

雌激素在乳腺增生病的發病中起着始動作用。西藥抗雌激素的藥物，可以明顯改善雌激素在體內的作用效應，但長期服用易造成內分泌的更加紊亂。中醫藥在改善雌孕激素，治療乳腺增生取得了較好療效。陳壯威等[8]發現中藥能有效地降低模型大鼠E2水平及乳腺組織對E_2的敏感性。邵華等[9]運用滋陰/補陽方藥序貫用藥可提高排卵後孕激素分泌水平，降低雌/孕激素比值，有效改善乳腺增生病所致的周期性乳痛。

2.2 催乳素及其他激素

近年來，催乳素（PRL）在乳腺增生發病中的作用也倍受關注。PRL升高可通過影響促性腺激素、卵巢內分泌激素而引起乳腺組織增生，並且雌激素也能刺激PRL的合成和釋放。Walsh等[10]的研究表

香港註冊中醫學會 版權所有 Copyright IKRCMD All Rights Reserved

明，乳腺增生病患者黃體期催乳素水平明顯升高，可通過與乳腺上皮細胞表面的催乳素受體結合或直接進入細胞內發揮作用直接刺激乳腺組織，而且能進一步抑制黃體期孕酮的分泌，導致雌二醇對乳腺的持續刺激而引起乳腺增生。在非妊娠期，盡管催乳素水平較低（約25ng/ml），但催乳素的參與是雌激素誘導乳腺導管的生長的必要條件。研究發現某些中藥如山楂確能降低血清PRL濃度，使乳腺組織結構改變，使部分恢復正常，對乳腺增生病有良好治療效果[11]。卓睿等[12]發現中藥消癖方可一定程度降低患者體內催乳素的水平達到治療乳腺增生的作用。另外，關晏星等[13]發現血清催乳素含量的增高是促進乳腺癌發展的重要因素。

除雌激素、孕激素、催乳素的水平在乳腺增生的發病中起着重要作用外，雄激素（T）、黃體生成素（LH）、促卵泡素（FSH）等也在乳腺增生的發病和治療中起着一定的作用。夏仲元等[14]、張衛華等[15]研究結果顯示，乳腺增生大鼠存在多種激素水平失調，與正常組比較，E_2、PRL、FSH顯著升高，而P、T降低，中藥調節可改善其水平達到治療作用。

3 免疫指標

乳腺增生病除了表現為內分泌激素失調外，也可表現為免疫細胞、分子等含量及功能的異常。T淋巴活性細胞是雌激素作用的主要靶器官，分內泌激素尤其是E_2、P、T與免疫功能更為密切，有研究顯示，乳腺增生病患者CD_3、CD_4/CD_8值較正常值明顯降低，機體自

香港註冊中醫學會 版權所有 Copyright HKRCM All Rights Reserved

身免疫調節呈現免疫抑制狀態及免疫調節功能紊亂，從而可能出現機體免疫功能低下，以致免疫系統不能有效地識別、抑制和清除病變細胞而導致本病的發生，中藥乳增寧膏外用可以提高CD_3、CD_4、CD_8等免疫指標[16]。劉紅春等[17]發現桂枝茯苓膠囊能降低乳腺增生病大鼠血清TNF-a含量，針刺能提高NK活性等提高機體免疫功能和調整激素水平而治療乳腺增生。

4　雌激素受體（ER）、孕激素受體（PR）

女性正常乳腺的細胞上存在ER和PR，雌激素和孕激素通過ER和PR才能對細胞功能進行調節。雌激素與胞漿受體的結合物活化後，進入細胞核，與特異性DNA序列結合，從而影響DNA轉錄，促進mRNA合成和細胞增生。同時ER結合物又可誘導乳腺腺上皮合成PR和葡萄糖-6磷酸脫氫酶。PR依賴於ER存在並受雌激素的調節和控制，因而PR表達狀態能夠顯示雌激素調節系統的功能狀況[18]。研究發現乳腺增生大鼠ER、PR表達增強，疏肝通絡對乳腺增生病大鼠的ER、PR高表達有明顯抑制作用，並有一定的量效關係[19]。陳壯威等[20]在研究中藥乳消顆粒對乳腺增生模型大鼠雌激素的作用時，發現該中藥能有效地降低模型大鼠雌激素受體（ER）mRNA水平。ER、PR的檢測在乳腺癌變的診治上也起着指導作用。王苹等[21]研究發現乳腺組織的增生能力與ER、PR的濃度呈正相關，ER的含量與上皮增生程度呈正相關，尤其不典型增生的乳腺組織，ER、PR陽性率增加顯著。Lawson等[22]認為，正常乳腺組織中ER的表達可增加乳腺癌發生的危

香港註冊中醫學會版權所有 Copyright HKRCMP All Rights Reserved

險性。

5　血管成長相關檢測指標

血管生成與乳腺增生、非典型增生及癌前病變密切相關，在腫瘤生長、浸潤、轉移中起關鍵作用，它受到一系列促進和抑制因子的調節，其中最重要的促進因子是VEGF、bFGF。VEGF能誘導內皮細胞增殖、遷移，具有特異性促進內皮細胞分裂增殖，並增加血管通透性的活性，促進血漿蛋白外漏，基底膜降解，最終導致新的基質及新生血管形成。bFGF能促進表皮、內皮細胞再生，促進血管內皮細胞分裂，誘導其從基膜中分離出來，以刺激內皮細胞向腫瘤組織趨化運動，並形成管狀結構，還可提高組織中血纖維蛋白溶解酶原激活因子類，誘導內皮細胞產生其他蛋白酶，是血管形成較為直接的誘導物。乳腺非典型增生過程中已有血管生成，並隨非典型增生程度的增加而增多；乳腺增生組織中的血管生成可反映乳腺癌前病變的惡性傾向。有研究發現隨着乳腺增生程度的加重及中醫症型從肝鬱氣滯到痰瘀互結型的轉變，VEGF、bFGF、MVD（微血管密度）表達呈升高趨勢[23]。VEGF、bFGF、MVD成為乳腺增生診療的重要指標和乳腺增生病惡變傾向的評價指標。在臨床用藥過程中控制血管生成，對於逆轉乳腺癌前病變及預防乳腺癌的發生具有重要意義。段彥蒼等[24]研究發現乳腺增生大鼠模型血清和乳腺VEGF、bFGF較正常升高，增生乳腺組織的MVD也明顯升高。李湘奇[25]研究發現中藥疏肝健脾方可通過影響血管生成相關因子的活性表達，抑制腺體新生血管的形成，改善腺

香港註冊中醫學會版權所有 Copyright HKRCMP All Rights Reserved

體的微循環，逆轉乳腺腺體的增生。

另外中醫藥還可改善乳腺增生患者血液流變學指標，蔣時紅等[26]觀察到乳腺增生模型大鼠全血黏度（比）、血漿黏度（比）、紅細胞壓積均顯著增高，而經桂枝茯苓膠囊作用後血液流變學有明顯改善，且多下降至正常水平。

6 癌變相關因子及基因

乳腺增生與乳腺癌的發病機理有同源性，都與雌激素的比例失調、靶器官受雌激素的長期持續刺激有關，臨床中乳腺癌常伴有乳腺增生病。早在1972年，Blacks等就發現乳腺增生病是乳腺癌發生的危險因素，隨着研究的深入，乳腺增生病是乳腺癌癌前病變的觀點已經獲得了某些實驗指標的支持。

細胞周期蛋白（Cyclin）與細胞增殖、凋亡及腫瘤的發生有着密切的關係。Jang等[27]報道大鼠乳腺癌、乳腺不典型增生中CyclinD和CyclinE在蛋白和mRNA水平均明顯高於良性腫瘤。說明CyclinD過表達導致G/S調控失常與乳腺癌的發生有關，並且是早期事件，而且在癌腫發展過程中有持續性作用。

PCNA是一種分子量為36kD的酸性核蛋白，是真核細胞DNA的複製過程中不可缺少的物質，其表達的情況能夠反映出細胞增殖的狀況。有研究表明乳腺增生組織中可出現PCNA陽性表達，且在乳腺不典型增生的組織中有更高的表達率[28]。

bcl-2基因屬於原位基因，是一種抑制細胞程序性死亡

香港註冊中醫學會版權所有 Copyright HKCM All Rights Reserved

（Programmed Cell Death）的細胞「存活基因」。bcl-2在不典型增生中表達最高，至癌變後表達率下降[29]。孫二虎等[30]研究發現中藥丹仙片可以通過調高bax的表達，降低Bcl-2的表達促進增生乳腺細胞凋亡達到治療作用。

抑癌基因P53是最常見的腫瘤抑制基因之一，P53原癌基因突變後失去了對細胞生長、分化的調控功能，且突變型P53蛋白的過度表達可能促進細胞向惡性轉化。P53基因突變與表達在乳腺癌早期階段發生，細胞核內的P53基因產物聚積並達到免疫組化所能檢測到的水平，提示以發生基因突變，並發揮着凋亡抑制的功能[31]。

AP-a是核轉錄因子AP-2的一個亞型，目前，轉錄因子AP-2的表達調控及其與C-erbB-2的相關性研究是國內外學者對於乳腺增生病癌變的研究焦點之一。認為AP-2的過表達及其與C-erbB-2協同作用是乳腺增生病癌變的核心機制。蔡博宇等[32]免疫組化檢測了C-erbB-2的表達，結果C-erbB-2在乳腺增生病中呈陰性表達，隨着上皮增生和異型程度加重，其陽性表達逐漸遞增，其中C-erbB-2在原位癌達高峰，而侵潤性癌則出現下降，可作為乳腺癌的早期抗體。乳癖方可通過使大鼠乳腺增生組織AP-2a下調原癌基因C-erbB-2的表達也可能是防治乳腺增生病，阻斷乳腺增生病惡變、有效防治乳腺癌的微觀作用機理[33]。

在乳腺增生發展至非典型增生乃至原位癌階段，其相關的有診斷價值的診斷指標還有端粒酶、Oct4[34]、ck/34BE12、actin、P63等[32]，均在乳腺增生病及乳腺癌中的表達也存在較明顯的差異和鑒別價

香港註冊中醫學會版權所有 Copyright HKRCMP All Rights Reserved

值。另外轉化因子β(TGF-β)、Smads、Ki67、激活素A(activin A)、ARIP2蛋白、BigH3蛋白、瘦素、ING4基因、PI3K/AKT信號通路等也在乳腺增生與乳腺癌的診療中作為重要的檢測指標去研究。

現代醫學認為乳腺增生病的發病遵循「正常——單純性增生——非典型增生——原位癌——浸潤性癌」的發展模式，認為在發展成為浸潤性癌之前是可逆的。對乳腺癌的治療強調II級預防為主，中醫藥在干預乳腺增生的發展過程中發揮的作用已被廣泛認可，探討中醫藥作用機理，以達到「未病先防、已病防變」的中醫治病較高境界是十分有益的。試驗指標的選擇也是進行這一有益探討的關鍵環節，指引着研究方向，影響着研究的實際意義。在進行研究時，應根據中醫藥可能的作用機理及研究的深度有針對性地選擇研究方向及相應指標，以少走彎路。本篇初次在這方面進行分類小結，僅供閱讀參考，以期為後來者研究時在確定方向及選擇指標上提供方便。

香港註冊中醫學會版權所有 Copyright HKRCMP All Rights Reserved

參考文獻

[1] 王智婷，王泰峰，李芹，等. 1698例婦女乳腺疾病普查結果分析[J]. 中國婦幼保健，2010, 25(31): 4533-4535.

[2] 王琰, 崔雨佳, 邢敏. 乳腺增生病與乳腺癌的相關性研究[J]. 醫學創新, 2010, 7(20): 191-193.

[3] 劉曉雁, 劉鵬熙, 李廣曦. 乳腺增生症的中醫辨證用藥規律分析[J]. 江蘇中醫藥, 2007, 39(6): 53.

[4] 唐漢鈞. 乳腺病研究新進展[M]. 上海：上海中醫藥大學出版社，2004: 298-300.

[5] 丁艷，張福忠，易維真. 中醫藥治療乳腺增生病的實驗研究概況[J]. 甘肅中醫，2007, 20(4): 31-33.

[6] 樓麗華，邊林莉，沃興德. 乳腺增生病辨證分型與性激素、鉬靶X線指標的相關性[J]. 中醫雜誌，2008, 49(9): 800-803.

[7] 張璐，喬國芬. 中藥乳腺丸對鼠乳腺增生的影響[J]. 中國中西醫結合外科雜誌，2003, 9(1): 39-41.
[8] 陳壯威，陳華. 乳消顆粒對乳腺增生模型大鼠雌激素的相關實驗研究[J]. 福建中醫藥，2009, 40(4): 45-48.
[9] 邵華，范昀，任青玲. 滋陰 / 補陽方藥序貫治療乳腺增生病周期性乳痛46例臨床研究[J]. 江蘇中醫藥，2010, 42(11): 19-21.
[10] Walsh PV, Bulbrook RD, Stell PM, et al. Serum progesterone concentration during the luteal phase in women with benign breast disease[J]. Eur J Cancer Clin Oncol, 1984, 20(11): 1339.
[11] 劉嘉湘. 現代中醫藥應用與研究大系（第14卷）[M]. 上海中醫藥大學出版社，1996.
[12] 卓睿，柴妤. 中藥治療乳腺增生多指標臨床研究[J]. 遼寧中醫藥大學學報，2007, 9(6): 137-139
[13] 關晏星，雷秋模，王莉. 張芸. 血清泌乳素含量與乳腺癌關係的探討[J]. 實用癌症雜誌，1999, 2.
[14] 夏仲元，潘琳，李日慶. 疏肝通絡方干預乳腺增生大鼠的實驗研究[J]. 北京中醫藥大學學報，2009, 32(12): 834-837.
[15] 張衛華，郭誠傑，郭新榮，等. 乳消丹外敷膏對MGH大鼠卵巢、垂體相關性激素的影響[J]. 陝西中醫學院學報，2006, 29(6): 45-46.
[16] 曹暉，劉麗芳，祁林. 乳增寧膏對乳腺增生病模型大鼠內分泌激素及免疫功能的影響[J]. 中國醫藥指南，2010, 8(9): 55-57.
[17] 劉紅春，劉旺根，楊麗萍. 桂枝茯苓膠囊對乳腺增生病大鼠內分泌及免疫功能的影響[J]. 中國臨床康復，2005, 9(2): 194.
[18] Jaxvinen TA, Pelto-Huikko M, Holli K, etal. Estrogen receptorbeta is coepxessed with ER alpha and PR and associated with nodal status, grade proliferation rate in breast cancer [J]. Am J Pathol, 2000, (156): 29-35.
[19] 夏仲元，潘琳，李鴻，李日慶. 疏肝通絡方干預乳腺增生大鼠的實驗研究[J]. 北京中醫藥大學學報，2009, 32(12): 734-837.
[20] 陳壯威，陳華. 乳消顆粒對乳腺增生模型大鼠雌激素的相關實驗研究[J]. 福建中醫藥，2009, 40(4): 45-48.
[21] 王苹. 性激素水平與ER、PR的表達在乳腺增生病辨證分型中的意義[J]. 福建醫科大學學報，2005, 39(3): 291-293.
[22] Lawson JS, Field AS, Tran DD, et al. Breast cancer Incidence and estrogen receptor alpha

香港註冊中醫學會 版權所有 Copyright HKRCMP All Rights Reserved

in norma Mammary tissuean epidemiologic study among Japaness Womenin Japan and Hawaii. Int J Cancer. 2002, 97(5): 685-687.

[23] 宋愛莉，孫貽安，楊毅，等. 乳腺增生病中醫證型與血管生成關係的臨床觀察[J]. 中國中西醫結合雜誌，2005, 5卷(5): 454-456.

[24] 段彥蒼，杜惠蘭，靳亞慈，乳腺增生大鼠模型血清和乳腺VEGF、bFGF的變化[J]. 陝西醫學雜誌，2010, 39(3): 277-279.

[25] 李湘奇. 疏肝健脾方干預實驗大鼠乳腺增生組織形態及血管生成的研究[J]. 中華中醫藥學刊，2009, 7:13-14.

[26] 蔣時紅，劉旺根，楊麗萍，等. 桂枝茯苓膠囊對大鼠乳腺增生病治療作用的實驗研究[J]. 中成藥，2004, 4(17): 1344-1348.

[27] Jang TJ, Kang Ms, Kim H, et al. Increased expres sion of cycling Dl, cyclin E, and p21(cipl) as SOCiated with decreased express sion of p27(kipl) in chemical ly induced rat mammary.carcinogenesis[J]. Jpn J Cancer Res, 2000, 91(12): 1222-1232.

[28] 崔明，劉武紅，戴值本. 乳腺增生症增殖細胞核抗原表達的定量研究[J]. 腫瘤防治雜誌，2004, 11(6): 601.

[29] 李龍山，孫東植，孫抒，等. 乳腺良、惡性腫瘤及癌前病變中細胞凋亡與p53、bcl-2蛋白的表達[J]. 中國腫瘤臨床，2000, 27(5): 329-332.

[30] 孫二虎. 丹仙片治療乳腺增生病的實驗研究[D]. 南京中醫藥大學，2009: 1-71.

[31] 韋永芳，黃霖，楊輝，等. 健乳靈治療大鼠乳腺增生的病理觀察[J]. 廣州醫學院學報，2005, 33(1): 33.

[32] 蔡博宇，朱影. ck/34BE12、actin、P63、S-100、C-erbB、PCNA、CyclinD1在乳腺增生病及乳腺癌的表達[J].2008, 3(36): 33-35.

[33] 李德輝. 乳癖方外用對乳腺增生模型大鼠干預研究[D]. 暨南大學，2010: 1-28.

[34] 馬朝群. 補腎疏肝法對乳腺增生模型大鼠乳腺組織中P53端粒酶、Oct4表達的影響[J]. 2010, 42(11): 73-75.

（編委：莫飛智審校 2012.03.22）

香港註冊中醫公會 版權所有 Copyright HKRCMP All Rights Reserved