

枢瑞治疗乳腺增生症的疗效分析

张安泰,王硕,许娟,施军涛,李文萍,朱彩霞(广东省妇幼保健院乳腺病中心,广东 广州 510010)

中图分类号:R977.12 文献标识码:B 文章编号:1007-7693(2005)09-0904-02

乳腺增生症是妇女常见病,多约占全部乳腺疾病的75%,其基本病理变化是乳腺小叶、导管上皮细胞及纤维结缔组织增生。现对我院2003年12月~2005年2月共14月间诊断为乳腺增生症用托瑞米芬(商品名:枢瑞,宁波天衡制药有限公司生产)40mg治疗,有完整病历记录和复查随访资料的150例(A组)进行疗效分析,并与用他莫昔芬(TAM)治疗的100例(B组)进行对照。

1 资料与方法

1.1 一般资料 A组150例均为女性,年龄24-64岁,平均年龄37岁;其中>20岁≤30岁21例,>30岁≤40岁55例,>40岁≤50岁52例,>50岁≤60岁12例,61岁以上10例。患者因感觉乳房胀痛并触及包块而来就诊的96例,占64%;仅因乳房胀痛而来就诊的25例,占16.7%;因触及包块但无胀痛症状而来就诊的29例,占19.2%。B组100例也全为女性,年龄26-68岁,平均年龄38.2岁,而年龄分布、症状以及体征与A组无显著差异。

1.2 辅助检查 两组病例全部经过高频B超检查,A组96例B组62例行高频X线检查,均未见恶性征象,诊断为乳腺增生症,其中A组52例B组27例可触及明显肿块、可见钙化灶或是局限性腺体增厚行空心针穿刺,排除恶性可能,诊断断腺病35例,慢性囊性乳腺病44例。

1.3 治疗方式 A组枢瑞40mg,每日一次,餐后口服;B组他莫昔芬10mg,每日两次,餐后口服。两组经期不停药。疗程2月。服药期间每周复查一次,停药后每半月随访1次。

1.4 疗效判定 按1987年全国乳腺病南通会议制定标准。显效:肿块最大直径缩小1/2以上,乳房疼痛消失;有效:肿块最大直径缩小不足1/2,乳痛减轻,或肿块缩小1/2以上,乳房疼痛不减轻;无效:肿块增大变硬,或单纯疼痛缓解,肿块不缩小。

1.5 统计学处理 数据采用SPSS10.0软件处理和 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组患者治疗效果比较 A组:显效127例,占84.7%;有效14例,占9.3%;总有效率94%,无效9例,占6%。B

组:显效58例,占58%;有效23例,占23%;总有效率81%,无效19例,占19%,A、B两组的总有效率比较,有显著性差异($P<0.01$)。

2.2 起效时间比较 两组患者中位起效时间A组有效时间和显效时间明显短于B组,起效迅速。

2.3 复发情况 A组治愈和有效的141例均进行了平均8月的跟踪复查,复发的有58例,复发率为41.1%。B组治愈和有效81例中复发的有42例,复发率为51.9%。A、B两组的复发率比较,无显著性差异($P>0.01$)。

2.4 不良反应 A组(枢瑞)的不良反应:月经紊乱(主要表现为月经来潮延迟,经期缩短,经量减少)15例,占19.7%;乏力伴呕吐8例,占10.5%。脱发1例,占1.3%。停药3个月以后,所有以上不良反应均消失。B组(他莫昔芬)月经紊乱25例,占25%;乏力伴呕吐6例,占6%,2例因此停药。脱发5例,占5%。由于两组服药时间均不超过3月,未进行生化方面检查。

3 讨论

雌激素和孕激素具有调节女性乳房发育、促进乳管增生和腺泡成熟的生理功能。乳腺增生症多发于育龄期,与此期卵巢功能旺盛相关。在卵巢一月经周期过程中,随卵泡细胞逐渐成熟,雌激素对下丘脑的“周期中枢”产生“正反馈”导致黄体生成素(LH)和促性腺释放激素(GRH)突发性分泌,后二者反过来又促使雌激素进一步分泌,致使雌激素增高可达超常水平,当卵巢排卵后,黄体仍继续分泌雌激素和孕酮,这种持续增高的雌激素作用于靶器官—乳腺,导致局部组织胺、儿茶酚胺、5-羟色胺的含量增高,这些炎症介质促使乳管充血、水肿、腺泡肥大、进而压迫刺激乳管壁固有的神经末梢,形成乳腺硬结和疼痛。此外,乳腺的损伤如挤压、挫伤、碰撞也是本病的重要致病因素。组织细胞受损后可产生前列腺素(PG),后者常导致毛细管扩张、管壁通透性增高、渗出增加、痛觉过敏及纤维素增生。

乳腺增生症既往多采用中药, VitE、VitB6, 碘化钾治疗,但疗效不稳定。国外自1980年就有用TAM治疗乳腺增生

病的报道,TAM 是一种非类固醇抗雌激素药物,用于人体并非使体内雌激素含量减少,而是与雌激素争夺雌激素受体,从而发挥其治疗作用。当服用 TAM 达到一定血药浓度时,它便“抢先占位”与雌激素受体结合,大量的雌激素受体均被抢占,从而阻断了雌激素与其结合,有效地抑制了雌激素对乳腺组织的生物学效应,使乳腺组织避免了炎症递质的损害,避免了周期性乳房疼痛和硬结的出现,但可能个别患者乳腺组织中雌激素受体和孕激素受体含量较少或是缺少,则应用 TAM 治疗就疗效差或者无效。国内自 90 年代也有较多的报道,TAM 治疗的有效率为 80% ~ 96.3%,但 TAM 的不良反应较多,除一般的不良反应外,其弱雌激素作用常导致月经的紊乱(36.8%),少数患者可出现深静脉血栓形成,且有学者报道,长期应用 TAM 后发生子宫内膜癌和肝细胞癌的危险性增加。因此,用 TAM 来治疗良性乳腺增生症,很多医生和患者都存在顾虑。本组患者应用 TAM 取得 81% 的有效率,发生不良反应以月经紊乱为多,但多为一过性,停药后可以恢复。

TAM 的同类药托瑞米芬是 1979 年开始研制的新一代抗雌激素新药,为 TAM 氯乙基衍生物,在化学结构和药理方面与 TAM 相似,在体内、外都显示出抗雌激素活性,其抗雌激素活力比率是 TAM 的 4 倍,托瑞米芬(40mg)类雌激素作用仅为 TAM 的 1/30,且无血栓形成及致癌危险。治疗乳腺增生病使用托瑞米芬替代 TAM 无疑提高了用药的安全性,但抗雌激素所致的不良反应,仍为一些患者所顾虑。本组的临床实验证实了应用托瑞米芬每日 40mg 有很好的乳腺增生症的控制率,总有效率可以达到 94%,明显高于 TAM 组,另外有很短的起效时间,中位起效时间时间比 TAM 短 0.8 ~ 1.1 周。而不良反应发生数少于 TAM 组,有较好的耐受性,没有因不良反应而停药的病例。

枢瑞 40mg 治疗乳腺增生病疗效肯定,起效时间和有效率明显好于 TAM,用药不良反应也低于 TAM,患者易于接受,值得临床应用。由于是短期应用,两组仍有很高的复发机会,从远期疗效看,因患者个体差异,用药物进行干涉时,

使用剂量及时间很难达到患者个体化以达到不复发及根治的目的,有报道通过递减用量延长疗程可以降低复发率,但是应用多长时间使用何种剂量仍然需要不断摸索。托瑞米芬与 TAM 尽管化学结构作用机理相似,有文献显示对于乳腺癌病人使用 TAM 无效的病例,使用托瑞米芬继续治疗可以有一部分患者得到缓解,是否对于乳腺增生症使用 TAM 无效的患者或是复发的患者可以继续使用托瑞米芬有效,值得进一步探讨。

总之,从本试验可以看出,应用枢瑞 40mg 治疗乳腺增生症较 TAM 更安全有效。但是,乳腺增生症的药物治原则应该是疗程间断,无效时应改用其它方法治疗,同时注意定期随访观察避免良性病变随时间推移发展为恶性,必要时活检。

参考文献

- [1] 王建久,薛秀安,孙勤国,等. 乳康复片治疗乳腺增生的疗效观察. 中医杂志,1998,6:738.
- [2] 王坤,杨学宁. 三苯氧胺对乳腺良性疾病的化学预防作用. 循证医学,2003,3:145.
- [3] 胡伯年,傅燕萍,车张云,等. 三苯氧胺治疗乳腺增生病 102 例分析. 实用外科杂志,1992,12:351.
- [4] 朱昭远,徐伟全. 三苯氧胺、维生素 E 联合治疗乳腺囊性增生症 868 例的临床观察. 中国医师杂志,2002,4:199.
- [5] 陈纯义. 短程三苯氧胺在乳腺增生治疗中的地位. 实用肿瘤学杂志,1996;10:35.
- [6] 潘学田编著. 中国进口药品手册(第 3 版). 北京:北京科技出版社,2001,5:249.
- [7] Tonetti DA, O. Regan R, Tanjore S, *et al.* Anti-estrogen stimulate human endometrial cancer growth: laboratory and clinical considerations. J Steroid Biochem Mol Biol,1998, 65:181.
- [8] 洪和平,程伏林. 三苯氧胺不同用药方法治疗乳腺腺病 1024 例分析. 中国综合临,2004,20:59.

收稿日期:2005-04-30