

· 临床研究 ·

# 维乳息痛软膏外治乳腺增生伴乳房疼痛的临床疗效

李文霞, 梁涌卿

广东省中医院乳腺科, 广东 广州 510120

**摘要:** **目的** 评价维乳息痛软膏治疗乳腺增生伴有乳房疼痛的临床有效性及安全性。**方法** 采用前瞻性随机对照临床试验设计,纳入2020年6月至9月在广东省中医院乳腺门诊诊断为乳腺增生病伴有周期性乳房疼痛的30例患者,随机双盲分为治疗组及对照组,每组15例,两组分别以维乳息痛软膏及安慰剂外用双侧乳房上,采用简式麦吉尔疼痛问卷表(SF-MPQ)评价临床疗效,同时评估药物安全性。**结果** 治疗组的简式McGill评分降低差值高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.01$ )。30例患者,脱落2例,28例患者用药疗程生命体征正常,均未出现不良事件。**结论** 维乳息痛软膏外用可以有效治疗乳腺增生伴有乳房疼痛的症状,且方法简便、安全实用。

**关键词:** 乳腺增生; 乳房疼痛; 维乳息痛软膏; 简式麦吉尔疼痛问卷; 安全性

**中图分类号:** R655.8 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2021)11-1521-04

## Effect of Weiruxitong ointment for breast pain induced by hyperplasia of mammary glands

LI Wen-xia, LIANG Yong-qing

Department of Breast, Guangdong Provincial Hospital of Chinese Medicine, Guangzhou, Guangdong 510120, China

**Abstract: Objective** To evaluate the clinical efficacy and safety of Weiruxitong ointment in the treatment of patients with breast pain induced by hyperplasia of mammary glands. **Methods** A prospective randomized clinical trial was designed to select 30 patients with breast pain induced by hyperplasia of mammary glands treated from June 2020 to September 2020. The patients were randomly divided into treatment group (using Weiruxitong ointment,  $n=15$ ) and control group (using placebo,  $n=15$ ). The short-form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ) was applied to evaluate the clinical efficacy and safety. **Results** SF-MPQ score reduction in treatment group was significantly higher than that in control group ( $P<0.01$ ). Two patients fell off and 28 patients had normal vital signs during the course of medication without adverse events. **Conclusions** External use of Weiruxitong ointment can effectively treat breast pain induced by hyperplasia of mammary glands and is a simple, practical and safe method.

**Keywords:** Hyperplasia of mammary glands; Breast pain; Weiruxitong ointment; Short-form McGill Pain Questionnaire; Safety

**Fund program:** Special Research Project on Science and Technology of Traditional Chinese Medicine of Guangdong Hospital of Traditional Chinese Medicine (YN2019QL08)

约70%的女性会出现乳房疼痛并且影响生活质量<sup>[1]</sup>。一项对约1700例平均年龄为34岁的女性进行在线问卷调查显示,超过半数(51.5%)的受访者曾有乳房疼痛,其中分别有41%和35%的患者报告乳房疼痛对其性健康和睡眠产生负面影响<sup>[2]</sup>。尽管告诉患者

其未患乳腺癌,或者非药物治疗可使大部分患者的疼痛得到缓解<sup>[3]</sup>,但仍有约15%的女性需要治疗<sup>[4]</sup>。达那唑是美国食品药品监督管理局批准用于治疗乳腺痛的唯一药物,但因其会引起明显的雄激素效应从而限制其临床应用。其他治疗手段包括饮食和生活习惯的

调整,压力和放松管理,以及营养品的摄入<sup>[5]</sup>。既往有研究提示采用中成药治疗能缓解乳房疼痛,但大多数研究是观察性或病例对照研究,极少来源于随机对照试验的数据<sup>[6]</sup>。本研究在既往临床研究基础上,设计随机双盲前瞻性对照研究,探讨维乳息痛软膏(由莪术油等中药制成)外用治疗乳腺增生伴乳房疼痛的疗效及安全性。

## 1 资料与方法

### 1.1 病例资料

1.1.1 病例选择 选择 2020 年 6 月至 9 月在广东省中医院乳腺门诊诊断为乳腺增生病伴有周期性乳房疼痛的患者<sup>[7]</sup>,将符合纳排标准的患者随机分为治疗组和对照组。所有患者在充分告知该研究相关内容后签署治疗知情同意书。该研究获得广东省中医院伦理委员会批准,批准号为 BF2020-020.2-01。

1.1.2 纳入标准 (1)符合乳腺增生病的诊断标准;(2)既往有周期性经前乳痛症状,疼痛 VAS 评分 $\geq 4$ 分且病程持续 $\geq 3$ 个月;(3)年龄在 18~55 岁的绝经前女性;(4)近 3 个月内未使用治疗乳腺增生病及缓解乳腺疼痛的中西药物,近半年内未使用激素类制剂、口服避孕药及激素替代治疗药物;(5)乳房临床体检,至少有一处可触及结节或者乳腺增厚;(6)乳房局部皮肤正常,无破损。

1.1.3 排除标准 (1)符合乳腺增生病的诊断标准但无周期性乳房疼痛症状;(2)合并乳腺炎、乳腺恶性肿瘤及其他有手术指征的乳腺疾病患者;(3)既往曾行乳房整形手术,或者近 3 个月内行乳腺手术者;(4)合并有心脑血管、肝脏、肾脏、造血系统等严重原发性疾病,或消化溃疡病或影响其生存的严重疾病(如肿瘤或艾滋病),或精神或法律上的残疾患者;(5)其他疾病引起的胸前部及胸侧部疼痛;(6)卵巢切除者(全部或部分);(7)妊娠或哺乳期妇女或近 3 个月有怀孕计划者;(8)过敏体质,或已知对该药处方组成成分过敏者;(9)根据研究者的判断具有降低入组可能性或使入组复杂化的其他病变,如工作环境变动等易造成失访的情况,以及由于精神和行为障碍不能给予充分知情同意;(10)近 1 个月内参加其他临床试验的患者。

1.1.4 两组患者基线资料 总共筛选 40 例患者,其中 3 例因个人工作原因拒绝,7 例不符合入排标准而剔除。纳入 30 例患者随机分为治疗组及对照组,研究过程中 2 例治疗组病例脱落。治疗组年龄 25~49 岁;对照组年龄 25~46 岁。两组患者在

身高、体重、初潮年龄、痛经史、文化程度、婚姻、疼痛时间和性质等方面差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 1。

表 1 两组患者治疗前临床特征比较 ( $n=15$ )

基线特征	对照组	治疗组	t/Z 值	P 值
身高(cm, $\bar{x} \pm s$ )	159.67 $\pm$ 4.88	158.27 $\pm$ 3.86	0.871	0.391
体重(kg, $\bar{x} \pm s$ )	52.55 $\pm$ 6.50	52.75 $\pm$ 6.45	0.082	0.935
初潮年龄[M( $P_{25}, P_{75}$ )]	13.00 (13.00, 14.00)	13.00 (12.00, 13.00)	1.421	0.187
痛经史[例(%)]	5(33.33)	9(60.00)		0.272
文化程度[例(%)]				
本科以下	0	1(6.67)		
本科	11(73.33)	6(40.00)	4.871	0.182
硕士及以上	4(26.67)	6(40.00)		
无	0	2(13.33)		
婚姻[例(%)]				
已婚	9(60.00)	10(66.17)		
未婚	5(33.33)	5(33.33)	1.053	0.591
离异	1(6.67)	0		
疼痛时间[例(%)]				
经前	7(46.67)	8(53.33)		
经前+经后	2(13.33)	1(6.67)	0.400	0.819
不定时	6(40.00)	6(40.00)		
疼痛性质[例(%)]				
刺痛	2(13.33)	0		
胀痛	3(20.00)	8(53.33)	4.802	0.091
刺痛+胀痛	10(66.67)	7(46.67)		

### 1.2 方法

1.2.1 治疗方法 维乳息痛软膏为结合多年临床经验,组方由莪术油等中药制成软膏状;安慰剂为外观气味手感等相同的中药模拟外用制剂。治疗组予以维乳息痛软膏外用,在双侧乳房上;对照组采用安慰剂外用,在双侧乳房上。两者用药时点均为月经干净后开始外用,每日 1 次,每次 4~6 h。1 个月经周期为 1 个疗程,月经期不用药。

1.2.2 样本量估算 本研究为前期探索性试验,根据既往文献<sup>[8]</sup>,建议每组样本量为 12 例,考虑 20% 的样本量脱落,计算得到样本量为 30 例,治疗组和对照组各 15 例。

### 1.3 观察指标

1.3.1 疼痛评分 本研究使用简式麦吉尔疼痛问卷表(short-form mcGill pain questionnaire, SF-MPQ)<sup>[9]</sup>进行评分,该问卷表包括疼痛评级指数(pain rating index, PRI)疼痛评分,视觉模拟评分(visual analog scale, VAS)疼痛评分及现有痛强度(present pain index, PPI)疼痛评分。患者在入组时及治疗第 1 个

疗程结束时进行评分。

1.3.2 安全性评价 患者入组时、治疗第1疗程结束时进行生命体征测量,观察生命体征变化,并严格记录在病例报告中。对受试者在试验过程中发生的任何不良事件,都必须仔细询问和追查。所有不良事件都必须判定其性质、严重程度及与药物的相关性,并严格记录在病例报告中。

1.4 统计学方法 采用SPSS 26.0软件进行统计处理。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,选用 $t$ 检验;非正态分布计量资料中位数(第1四分位数,第3四分位数) $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示,采用秩和检验。计数资料采用例表示,采用 $\chi^2$ 检验或Fisher精确概率法。

表2 干预前后简式McGill评分差值比较 [分,  $M(P_{25}, P_{75})$ ]

组别	例数	PRI 感觉项评分	PRI 情感项评分	PRI 总分	VAS 评分	PPI 评分
对照组	15	0.00(0.00,2.00)	0.00(0.00,0.00)	0.00(0.00,3.00)	1.00(0.00,2.00)	0.00(0.00,1.00)
治疗组	13	4.00(3.00,6.00)	2.00(0.50,4.00)	8.00(4.00,9.00)	4.00(2.50,6.00)	2.00(2.00,3.00)
Z 值		2.963	2.790	3.123	3.409	3.356
P 值		0.002	0.004	0.001	0.000	0.001

### 3 讨论

本研究规范性地采用随机双盲对照研究方法开展研究,结果表明维乳息痛软膏外治法能明显缓解乳房疼痛症状,且在用药过程中未发生不良事件。目前乳腺疼痛的治疗包括药物治疗和非药物治疗。达那唑已经被证明能有效减轻乳房疼痛症状,但可能发生体重增加、肌肉痉挛等不良反应<sup>[10]</sup>。非甾体抗炎药、溴隐停和他莫昔芬也可以用作缓解乳房疼痛,但也伴随着严重的副作用,导致临床并不常用<sup>[11-13]</sup>。非药物疗法主要是生活方式和饮食习惯的改变,目前研究结果有限,仍需要谨慎解读<sup>[14]</sup>。

中药外用贴敷治疗因其制作方便、效果佳等优点广泛用于乳腺增生的临床治疗中。既往研究者将古代文献与现代技术等方面进行结合,研制出众多不同膏药,应用于乳腺增生的治疗,取得较好疗效<sup>[15]</sup>。有研究显示,选用自制中药穴位贴敷配合中医辨证选穴治疗乳腺增生病患者的总有效率显著高于对照组<sup>[16]</sup>。有研究提示中药能够改善患者乳房疼痛等不适<sup>[17]</sup>,均与本研究有相似的结论。

当然,本研究也存在着一定的局限性。首先,2例治疗组受试者退出可能会在一定程度上影响结果。其次疼痛问卷在治疗结束后进行一次评估,缺乏长期药物疗效随访数据,在后续的大样本试验中也会延长患者随访时间。

$P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 两组患者治疗前后疼痛比较 维乳息痛软膏治疗组的简式McGill评分降低差值高于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。见表2。

2.2 两组患者安全性的比较 在整个研究过程中,均无患者出现不良反应及药物副作用(如皮肤过敏等)。在随访过程中,治疗组2例患者出现数据缺失,脱落患者中1例患者完全未使用研究药物(药物已召回销毁),另1例患者通过各种方式无法联系而导致数据缺失。

综上所述,本研究中运用维乳息痛软膏外用于患者乳房表面皮肤,轻柔按摩促进药物透皮吸收,以此方应用于乳腺增生病的外治,可起到缓解乳房疼痛作用,且具有操作简单、安全等特点。值得临床进一步扩大样本量来进行研究以证实该药物的临床应用。

### 参考文献

- [1] Rosolowich V, Saettler E, Szuck B, et al. Mastalgia [J]. J Obstet Gynaecol Can, 2006, 28(1): 49-57.
- [2] Scurr J, Hedger W, Morris P, et al. The prevalence, severity, and impact of breast pain in the general population [J]. Breast J, 2014, 20(5): 508-513.
- [3] Smith RL, Pruthi S, Fitzpatrick LA. Evaluation and management of breast pain [J]. Mayo Clin Proc, 2004, 79(3): 353-372.
- [4] Ader DN, Shriver CD. Cyclical mastalgia: prevalence and impact in an outpatient breast clinic sample [J]. J Am Coll Surg, 1997, 185(5): 466-470.
- [5] Shobeiri F, Oshvandi K, Nazari M. Clinical effectiveness of vitamin E and vitamin B6 for improving pain severity in cyclic mastalgia [J]. Iran J Nurs Midwifery Res, 2015, 20(6): 723-727.
- [6] Niazi A, Rahimi VB, Hatami H, et al. Effective medicinal plants in the treatment of the cyclic mastalgia (breast pain): a review [J]. J Pharmacopunct, 2019, 22(3): 131-139.
- [7] 中华预防医学会妇女保健分会乳腺保健与乳腺疾病防治学. 乳腺增生症诊治专家共识 [J]. 中国实用外科杂志, 2016, 36(7): 759-762.

(下转第1527页)

- 管中的应用[J].中国临床研究,2019,32(12):1689-1692.
- [2] Hung KC, Chen JY, Ho CN, et al. The use of right nostril for nasotracheal intubation decreases the incidence of severe epistaxis; a small meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *J Clin Anesth*, 2021, 68: 110070.
- [3] Patel S, Hazarika A, Agrawal P, et al. A prospective randomized trial of xylometazoline drops and epinephrine merocel nasal pack for reducing epistaxis during nasotracheal intubation [J]. *J Dent Anesth Pain Med*, 2020, 20(4): 223-231.
- [4] Ahmed-Nusrath A, Tong JL, Smith JE. Pathways through the nose for nasal intubation; a comparison of three endotracheal tubes [J]. *Br J Anaesth*, 2008, 100(2): 269-274.
- [5] Chauhan V, Acharya G. Nasal intubation; a comprehensive review [J]. *Indian J Crit Care Med*, 2016, 20(11): 662-667.
- [6] 李桂荣, 蒋晋安, 李随勤. 严重鼻出血的部位及治疗方法探讨 [J]. *中国临床研究*, 2010, 23(4): 298-299.
- [7] Hall CE, Shutt LE. Nasotracheal intubation for head and neck surgery [J]. *Anaesthesia*, 2003, 58(3): 249-256.
- [8] Lim HS, Kim D, Lee J, et al. Reliability of assessment of nasal flow rate for nostril selection during nasotracheal intubation [J]. *J Clin Anesth*, 2012, 24(4): 270-274.
- [9] Tong JL, Tung A. A randomized trial comparing the effect of fiberoptic selection and guidance versus random selection, blind insertion, and direct laryngoscopy, on the incidence and severity of epistaxis after nasotracheal intubation [J]. *Anesth Analg*, 2018, 127(2): 485-489.
- [10] 李歆跃, 薛照静, 魏威, 等. 四种药物合剂行鼻腔表面麻醉在纤维支气管镜引导经鼻清醒气管插管中的应用研究 [J]. *临床和实验医学杂志*, 2020, 19(14): 1560-1563.
- [11] 余淑珍, 郭永清, 郭浩, 等. 困难气道患者直视内窥镜引导经鼻气管插管的效果: 与纤维支气管镜比较 [J]. *中华麻醉学杂志*, 2017, 37(11): 1386-1389.
- [12] Patiar S, Ho EC, Herdman RC. Partial middle turbinectomy by nasotracheal intubation [J]. *Ear Nose Throat J*, 2006, 85(6): 380-383.
- [13] Williams AR, Burt N, Warren T. Accidental middle turbinectomy; a complication of nasal intubation [J]. *Anesthesiology*, 1999, 90(6): 1782-1784.
- [14] Baek RM, Song YT. A practical method of surgical draping using the preformed RAE (Ring-Adair-Elwyn) nasotracheal tube and the Mayo table in maxillofacial surgery [J]. *Plast Reconstr Surg*, 2003, 112(5): 1484-1485.
- [15] Kim HY, Kim EJ, Shin CS, et al. Shallow nasal RAE tube depth after head and neck surgery; association with preoperative and intraoperative factors [J]. *J Anesth*, 2019, 33(1): 118-124.
- [16] 王新河, 李刚. 经口型 RAE 气管导管在唇腭裂患儿全身麻醉中的应用 [J]. *实用医技杂志*, 2009, 16(2): 131-132.
- [17] Kim H, Lee JM, Lee J, et al. Effect of neck extension on the advancement of tracheal tubes from the nasal cavity to the oropharynx in nasotracheal intubation; a randomized controlled trial [J]. *BMC Anesthesiol*, 2019, 19(1): 158.
- [18] Singam A, Dhakate V, Bharadwaj H. Evaluation of nasopharyngeal airway to facilitate nasotracheal intubation [J]. *Ann Maxillofac Surg*, 2020, 10(1): 57.
- [19] Gemma M, Buratti L, Di Santo D, et al. Pre-operative transnasal endoscopy as a predictor of difficult airway: a prospective cohort study [J]. *Eur J Anaesthesiol*, 2020, 37(2): 98-104.
- [20] Das P, Chahar J, Dubey R, et al. Comparison of orotracheal versus nasotracheal fiberoptic intubation using hemodynamic parameters in patients with anticipated difficult airway [J]. *Anesth Essays Res*, 2020, 14(1): 81.
- 收稿日期: 2021-04-02 修回日期: 2021-05-09 编辑: 王宇

(上接第 1523 页)

- [8] Julious SA. Sample size of 12 per group rule of thumb for a pilot study [J]. *Pharm Stat*, 2005, 4(4): 287-291.
- [9] Melzack R. The short-form McGill Pain Questionnaire [J]. *Pain*, 1987, 30(2): 191-197.
- [10] Pye JK, Mansel RE, Hughes LE. Clinical experience of drug treatments for mastalgia [J]. *Lancet*, 1985, 2(8451): 373-377.
- [11] Colak T, Ipek T, Kanik A, et al. Efficacy of topical nonsteroidal anti-inflammatory drugs in mastalgia treatment [J]. *J Am Coll Surg*, 2003, 196(4): 525-530.
- [12] Mansel RE, Dogliotti L. European multicentre trial of bromocriptine in cyclical mastalgia [J]. *Lancet*, 1990, 335(8683): 190-193.
- [13] Singh DD, Dharanipragada K, DS, et al. Oral versus topical tamoxifen in cyclical mastalgia—a randomized controlled trial [J]. *Breast J*, 2020, 26(4): 743-747.
- [14] Millet AV, Dirbas FM. Clinical management of breast pain: a review [J]. *Obstet Gynecol Surv*, 2002, 57(7): 451-461.
- [15] 李俊芬, 林青梅, 王青山, 等. 联合或单用穴位贴敷对于乳腺增生病有效性的 meta 分析 [J]. *内蒙古中医药*, 2016, 35(1): 103-104.
- [16] 张立然, 张亚敏. 穴位贴敷治疗肝郁气滞型乳腺增生 60 例临床研究 [J]. *黑龙江中医药*, 2016, 45(4): 50-51.
- [17] 李英环. 穴位贴敷治疗肝郁脾虚型乳腺增生病的疗效观察 [J]. *世界临床医学*, 2015, 9(9): 265-266.
- 收稿日期: 2021-04-20 修回日期: 2021-05-24 编辑: 王娜娜