

乳腺增生病辨证分型与性激素的相关性研究

楼丽华¹ 娄海波¹ 赵虹¹ 唐利华² 李毅² 沃兴德²

摘要 目的:探讨乳腺增生病中医辨证分型与性激素的关系,建立乳腺增生病中医分型的客观指标。方法:112例乳腺增生病患者经中医辨证分为肝郁气滞、痰瘀互结、冲任失调3型,测定患者排卵期雌二醇(E₂)、孕酮(PT)、睾酮(TT)、催乳素(PRL)、促卵泡刺激素(FSH)及促黄体生成素(LH)值。观察不同证型患者性激素含量变化并分析其与辨证分型的关系。结果:乳腺增生病患者排卵期LH、E₂水平降低,PRL、PT水平升高,TT、FSH无显著变化。其中肝郁气滞型和痰瘀互结型的LH、E₂水平均明显低于正常值,PRL、PT水平明显高于正常值。冲任失调型虽然LH、E₂水平也明显低于正常值,但FSH水平却明显高于正常值。E₂水平按肝郁气滞型、痰瘀互结型、冲任失调型依次降低。结论:乳腺增生病患者排卵期内分泌呈紊乱状态,不同中医证型患者性激素分泌各不相同,性激素的变化可作为中医辨证分型的客观指标及临床用药的依据。

主题词 纤维囊性病,乳腺/诊断 辨证分型

Study on Correlativity of TCM Syndrome Types with Sexual Hormones in Patient of Hyperplasia of Mammary Glands

Lou Lihua, Lou Haibo, Zhao Hong, et al.

(Zhejiang Provincial Hospital of TCM, Hangzhou 310006)

Objective: To explore relation of TCM syndrome types in patient with sexual hormones of hyperplasia of mammary glands, so as to establish objective indexes of TCM syndrome types of hyperplasia of mammary glands. **Methods:** 112 cases of hyperplasia of mammary glands were divided into 3 types: stagnation of liver-Qi, intermingled phlegm and blood stasis, disharmony of thoroughfare vessel and conception vessel. Level of estradiol (E₂), progestin (PT), testosterone (TT), prolactin (PRL), follicle-stimulating hormone (FSH) and luteotropic hormone (LH) during ovulatory period in the patients were determined. The relation of hormone level with TCM syndrome types was analyzed. **Results:** Level of LH and E₂ decreased, PRL and PT increased and level of TT and FSH did not significantly change during ovulatory period in the patient of hyperplasia of mammary glands. LH and E₂ level in the patients with stagnation of liver-Qi or intermingled phlegm and blood stasis was significantly lower than normal values, and the level of PRL and PT was significantly higher than that of normal values. The level of LH and E₂ was also lower than the normal value in the patient with disharmony of thoroughfare vessel and conception vessel, but the level of FSH was significantly higher than normal value. **Conclusion:** The patient of hyperplasia of mammary glands during ovulatory period manifests endocrine dysfunction, and the patients with different TCM syndrome are different in secretion of sexual hormones; Changes of sexual hormones can be used as objective indexes of TCM syndrome types and basis of clinical medicinal application.

Key Words Fibrocystic disease, mammary glands/diagnosis; Syndrome differentiation

乳腺增生病是女性常见病和多发病,好发于青春期到绝经期的任何年龄。近年来,许多学者对乳腺增生病进行了大量研究,试图从中西医结合的角度阐述其发病机理。为了探讨乳腺增生病中医辨证分型的客观依据,本研究将乳腺增生病按中医辨证分为肝郁气滞、痰瘀互结、冲任失调3型,对乳腺增生病中医证型与排卵期雌二醇(E₂)、孕酮(PT)、睾酮(TT)、催乳素(PRL)、促卵泡刺激素(FSH)及促黄体生成素(LH)的关系进行分析研究。

1 资料与方法

1.1 临床资料:112例观察对象均为浙江省中医院乳腺病中心2003年2月~2004年3月门诊病例,均符合乳腺增生病诊断标准^[1],即患者乳房有不同程度的

胀痛、刺痛或隐痛,可放射至腋下、肩背部,可与月经、情绪变化有关,连续3个月或间断疼痛3~6个月不缓解。一侧或两侧乳房发生单个或多个大小不等、形状多样的肿块,肿块可分散于整个乳房,与周围组织界限不清,与皮肤或深部组织不粘连,推之可动,可有触痛,疼痛可随情绪及月经周期的变化而消长,部分患者乳头可有溢液或瘙痒。经乳房钼靶X线摄片、B超和组织学检查,排除乳腺炎、乳腺纤维瘤等其它良性和恶性病变。患者年龄21~47岁,平均37.8岁;病程2个月~20年,平均34.5个月;已婚占81.4%,未婚占18.6%;肝郁气滞型41例,痰瘀互结型38例,冲任失调型33例,另设正常对照组20例。

1.2 辨证分型标准:按2002年中医外科乳腺病专业委员会第8次会议通过的乳腺病中医辨证分型标准^[1]分为:(1)肝郁气滞型:乳房胀痛、窜痛,疼痛和肿块与月经、情绪变化相关,烦躁易怒,两胁胀满,肿块呈单一

1 浙江省中医院乳腺病中心,杭州市邮电路54号(310006)

2 浙江中医学院生命科学系

收稿日期:2004-10-28;修回日期:2004-12-14

片状,质软,触痛明显,舌质淡红、苔薄白或薄黄,脉弦。
(2)痰瘀互结型:乳房刺痛,肿块呈多样性,边界不清,质韧,舌暗红或青紫或舌边尖有瘀斑,或舌下脉络粗胀、青紫。乳房胀痛和肿块与月经、情绪不甚相关,月经愆期,行经不畅或伴有瘀块,舌苔腻,脉涩、弦或滑。
(3)冲任失调型:乳房疼痛较轻或无疼痛,腰膝酸软或伴足跟疼痛,月经周期紊乱,量少或行经天数短暂或淋漓不尽,或闭经,伴头晕耳鸣,舌质淡、苔薄白,脉细。

1.3 性激素测定:根据患者前两个月经周期确定排卵期,上午 8~10 时取静脉血,离心后取血清,采用化学发光法检测 FSH、LH、E₂、PRL、TT、PT 的含量。

1.4 统计学方法:采用 SPSS 11.0 软件包进行统计学处理。计量资料采用 *t* 检验,以 $\bar{x} \pm s$ 表示。

2 结果

2.1 乳腺增生病患者排卵期性激素变化:表 1 示,乳腺增生病患者排卵期 LH、E₂ 含量均明显降低($P < 0.01$),PRL 和 PT 均明显增高($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),TT、FSH 值与正常对照组比较差异无显著性($P > 0.05$)。

表 1 乳腺增生病患者与正常对照组
排卵期性激素含量比较($\bar{x} \pm s$)

项 目	正常对照组(20 例)	乳腺增生病患者(112 例)
FSH(mIU/ml)	13.50±8.50	14.90±23.40
LH(mIU/ml)	64.50±40.50	16.20±20.10*
E ₂ (pg/ml)	301.00±207.00	115.60±99.70**
PRL(ng/ml)	12.80±11.40	21.70±16.50*
TT(ng/ml)	84.50±35.50	75.20±30.80
PT(ng/dl)	1.10±0.62	4.52±6.68**

与正常对照组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$

2.2 乳腺增生病不同证型患者血清性激素含量比较:表 2 示,痰瘀互结型患者排卵期 FSH 明显减低($P < 0.05$),而冲任失调型患者排卵期 FSH 显著增高($P < 0.01$);3 型患者排卵期 LH 均明显减低($P < 0.01$);肝郁气滞型和痰瘀互结型患者排卵期 PRL 均明显增高($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);3 型患者排卵期 E₂ 均明显减低($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),且按肝郁气滞型、痰瘀互结型、冲任失调型依次递减;肝郁气滞型和痰瘀互结型排卵期 PT 均明显增高($P < 0.01$);排卵期 TT 含量各组

间差异均无显著性($P > 0.05$)。

3 讨论

乳腺增生病属中医“乳癖”范畴,其病因有三,一是情志不畅,肝气不舒,气机郁滞,蕴结于乳房,导致经络阻塞不通,肝郁日久则气滞血瘀,与痰凝互结于乳房而为乳癖;二是肝气不舒,肝郁犯脾,脾失运化,津液不得输布,阻于经络变为湿邪,日久痰浊内生导致痰凝,肝气郁滞与痰浊互结凝滞络脉而为乳癖;三是冲任失调,下不能充胞宫,上无以滋乳房,乳脉壅阻,气血不和而致乳癖。因此乳癖与脾、胃、冲脉、任脉有密切关系。

现代医学认为,乳腺是多种激素的靶器官,正常乳房的生长、发育和分泌受大脑皮质和丘脑下部的调节,尤以垂体—性腺激素对乳腺的影响最大^[2]。正常的乳腺组织随月经周期性激素水平的变化,发生着生理性增生与复旧的周期性变化。因此,乳腺增生病与内分泌失调和精神因素有关。实验发现,乳腺增生病患者排卵期 LH 和 E₂ 含量均明显降低,PRL 和 PT 均明显增高,TT 和 FSH 与正常值比较差异无显著性。这与我们先期的实验结果基本一致^[3,4]。

目前已有学者对乳腺增生病的中医分型与性激素的相关性进行了研究,但学者根据不同的需要有不同的分型,所得的结果也不尽一致,这对确立一个规范的乳腺增生病中医分型的微观判别指标是不利的。本研究以排卵期为观察对象,结果发现,肝郁气滞型、痰瘀互结型排卵期 LH 和 E₂ 低于正常值;PRL 和 PT 却高于正常值。冲任失调型虽然 LH 和 E₂ 也低于正常值,但 FSH 却高于正常值。组间比较 E₂ 含量按肝郁气滞型、痰瘀互结型、冲任失调型依次降低,此结果与中医病机相符,肝郁气滞为疾病的初始,病情相对较轻,E₂ 降低相对较少。肝气郁结进一步发展,肝气横逆犯脾,脾失健运则痰浊内生,气滞血瘀,痰瘀互结,经络阻塞,此为疾病发展之中期,反映到激素变化上,则是 E₂ 的进一步降低。肝郁气滞、痰瘀互结可致冲任失调,而肾虚、冲任失调又可加重气血不和,肝失疏泄,所以冲任失调型的 E₂ 最低。

研究结果提示,临床结合患者的内分泌水平进行辨证论治,有助于提高临床疗效,如肝气郁滞型患者

表 2 乳腺增生病不同证型患者血清性激素含量比较($\bar{x} \pm s$)

组 别	例数	FSH(mIU/ml)	LH(mIU/ml)	PRL(ng/ml)	E ₂ (pg/ml)	PT(ng/dl)	TT(ng/ml)
正常对照组	20	13.50±8.50	64.50±40.50	12.80±11.40	301.00±207.00	1.10±0.62	84.50±35.50
肝郁气滞型	41	8.69±13.49	16.79±17.52**	20.20±9.94*	177.17±104.86*	4.95±6.80**	77.82±29.71
痰瘀互结型	38	7.36±7.51*	11.18±13.34**	24.63±17.38**	106.47±83.35**	5.17±6.45**	73.97±35.39
冲任失调型	33	31.20±35.40**	21.28±28.16**	20.05±21.45	49.68±56.52**	3.25±6.83	73.37±26.94

与正常对照组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$

E_2 水平相对较高,PT 表现为明显增高,临床上可选用疏肝理气活血药物如柴胡、郁金、八月札、玫瑰花、桃仁、三棱、莪术等以改善患者局部及全身血液循环。对于 FSH 增高, E_2 和 LH 减低为主的冲任失调型患者,可选用仙茅、淫羊藿、菟丝子、肉苁蓉等补肾调冲的药物来治疗。对于 PRL 升高的患者,可选用麦芽、枇杷叶、鸡内金等具有降低 PRL 作用的中药以抑制乳腺组织的增生。

温肾方对自身免疫性甲状腺炎甲状腺组织 TNF- α 、IFN- γ 表达的影响

王小宁¹ 余江毅² 顾志峰³

目前认为,细胞因子参与了自身免疫性甲状腺炎(AITD)的发生、发展与转归。体内甲状腺组织肿瘤坏死因子(TNF- α)过多分泌可增强 γ -干扰素(IFN- γ)诱导甲状腺滤泡上皮细胞 HLA 抗原的产生,导致甲状腺自身免疫性损害。本实验观察中药温肾方对自身免疫性甲状腺炎大鼠模型(EAT)TNF- α mRNA、IFN- γ mRNA 表达及甲状腺自身抗体的影响,探讨温肾方对自身免疫性甲状腺炎治疗作用的机制。

1 材料和方法

1.1 试验材料:(1)动物:雌性 SD 大鼠购于中国科学院动物研究所。(2)受试药物:温肾方(淫羊藿、补骨脂、麻黄、防己、红花等组成,由江苏省中医院制剂部提供,批号 030205)。(3)主要试剂:猪甲状腺球蛋白(Sigma 公司)、完全弗氏佐剂及不完全弗氏佐剂(Sigma 公司)、Trizol reagent(MBI 公司)、DNA Marker (TaKaRa 公司)、Taq DNA polymerase, dNTP mix, Oligo (dT18)(晶美生物工程公司)。引物:利用 Genbank 数据库中提供的 TNF- α 、IFN- γ 、GAPDH 基因序列和计算机引物设计网站(Primer Primer3),经 Genbank BLAST 进行同源性检测,由上海生工生物工程公司合成对引物。

1.2 试验方法:大鼠 EAT 诱发参考孙葳等的方法(《中华内科杂志》2000 年 12 期)。雌性 SD 大鼠,体重 100~120g,8~10 周龄,按体重随机分成 6 组。(1)空白对照组(G_1):第 1 周开始标准饲料喂养、自由饮水,第 3 周始予以等体积的脂肪乳剂多点皮下注射;(2)模型组(EAT 组)(G_2);(3)温肾方预防大剂量组(G_3);(4)温肾方预防低剂量组(G_4);(5)温肾方治疗大剂量组(G_5);(6)温肾方治疗低剂量组(G_6)。 $G_2 \sim G_6$ 组均第 1 周予以 0.05%碘化钠饮用,第 3 周始免疫。 G_2 组第 1 周开始标准饲料喂养, G_3 组第 1 周即予以温肾方每日 10g/kg 混合饲料喂养, G_4 组第 1 周即予以温肾方每日 5g/kg 混合饲料喂养, G_5 组第 3 周始温肾方每日 10g/kg 混合饲料喂养, G_6 组第 3 周始温肾方每日 5g/kg 混合饲料喂养。甲状腺自身抗体 TGAb、TMAb:RIA 法(上海生工生物工程公司试剂盒)。

参考文献

- 1 林毅,唐汉钧.现代中医乳病学.北京:人民卫生出版社,2003:107~109.
- 2 朱仁康.中医外科学.北京:人民卫生出版社,1987:263~266.
- 3 楼丽华,沃兴德,陈英,等.乳腺纤维囊性病性激素周期节律的变化.中华内分泌代谢杂志,1996,12(4):215~218.
- 4 沃兴德,楼丽华,李万里,等.乳腺康对乳腺增生病患者垂体-性腺激素周期节律的影响.中国中西医结合杂志,1996,16(10):602~604.

TNF- α 、IFN- γ mRNA 表达:甲状腺组织置匀浆器中充分匀浆,12000g 离心 15 分钟,取上清,用 Trizol 提取总 RNA,进行 RT-PCR, GAPDH 为内参。PT-PCR 条件:94℃ 预变性 3 分钟,以 94℃ 变性 45 分钟,46℃ 退火 45 分钟,72℃ 延伸 45 分钟为一个循环,共计 32 个循环后 72℃ 延伸 5 分钟,4℃ 保存。PCR 产物的检测和分析:PCR 扩增产物,1%琼脂糖凝胶电泳和照相。TNF- α 、IFN- γ 、GAPDH 的产物条带分别位于 410bps、510bps、152bps。条带的密度测定采用四星凝胶图像分析系统进行半定量分析。

2 结果

2.1 甲状腺自身抗体 TGAb、TMAb 的改变:各实验组 TGAb、TMAb 均明显高于空白对照组($P < 0.05$),温肾方各剂量组明显低于 EAT 组($P < 0.05$),相关资料略。

2.2 TNF- α mRNA 表达:温肾方各剂量组 TNF- α mRNA 相对表达量(0.818 $\pm$ 0.018,0.916 $\pm$ 0.199,0.849 $\pm$ 0.074,0.987 $\pm$ 0.203)明显低于 EAT 组(1.459 $\pm$ 0.271),差异有显著性($P < 0.05$)。

2.3 IFN- γ mRNA 表达:温肾方各剂量组 IFN- γ mRNA 相对表达量(0.546 $\pm$ 0.334,0.677 $\pm$ 0.144,0.443 $\pm$ 0.133,0.534 $\pm$ 0.356)明显低于 EAT 组(1.291 $\pm$ 0.225),差异有显著性($P < 0.05$)。

3 讨论

温肾方主要由淫羊藿、补骨脂、炙麻黄、红花、防己等药物组成,该方针对自身免疫性甲状腺炎脾肾阳虚、痰瘀凝聚的病机,有温肾壮阳、祛瘀化痰的作用,对免疫调节有独特功效。方中淫羊藿、补骨脂温肾益精为君,红花行气活血为臣,佐麻黄解毒消癭,防己祛湿化痰,诸药合用共奏温阳活血、祛瘀化痰之功效。本实验研究发现 EAT 大鼠甲状腺 TNF- α mRNA、IFN- γ mRNA 表达量显著高于正常对照组,提示细胞因子 TNF- α 、IFN- γ 参与了 AITD 时免疫反应、炎症反应的诱导及效应阶段作用的发挥。温肾方治疗各组大鼠甲状腺 TNF- α mRNA、IFN- γ mRNA 表达量较 EAT 组显著降低($P < 0.05$),温肾方各组甲状腺自身抗体(TMAb、TGAb)均显著低于 EAT 组($P < 0.05$)。该结果提示,温肾方可能通过抑制 TNF- α mRNA、TNF- γ mRNA 的表达水平而减少甲状腺细胞损害和炎性细胞浸润,抑制大鼠甲状腺自身免疫反应,抑制 TFC 的凋亡,从而减轻甲状腺病变程度,促进甲状腺功能的恢复。

1 江苏省中西医结合研究院,南京市红山路十字街 100 号 (210028)

2 江苏省中医院

3 南通医学院附属医院内分泌科

收稿日期:2005-09-05