

Research on the Treatment of Small Hyperplasia of Mammary Gland with Dai Medicine Compound Meidengmu Tablets

Kaicong Fu

Pu'er Institute of Traditional Chinese Medicine for Nationalities, Pu'er, Yunnan, 665000, China

Abstract

Fufang Meideng Wood Tablets is an ancient prescription of Dai medicine for treating hyperplasia of mammary glands, which was screened by Yunnan Pu'er Institute of Traditional Medicine for Nationalities in 1974 in the process of excavating and sorting out Dai medicine literatures. Through the research of Puer Institute of Traditional Chinese Medicine for Nationalities, breakthrough progress has been made in the aspects of formulation, process, dosage form, pharmacology, efficacy, clinic and mechanism. It provides a new choice for patients and treatment of breast hyperplasia.

Keywords

Dai medicine; compound Meiden wood tablets; small hyperplasia of breast; pharmaceutical medicine; mechanism and clinical research

傣药复方美登木片治疗乳腺小增生的研究

付开聪

普洱市民族传统医药研究所, 中国·云南普洱 665000

摘要

复方美登木片是1974年云南省普洱民族传统医药研究所在挖掘、整理傣医药文献时筛选到治疗乳腺增生的傣药古方, 经普洱市民族传统医药研究所从组方、工艺、剂型、药理、药效、临床、机理等多方面研究获得突破性进展, 为治疗乳腺增生症的患者和治疗提供了全新的选择。

关键词

傣药; 复方美登木片; 乳腺小增生; 药理药学; 机理与临床研究

1 傣药古方的考证

傣医学属于中国藏、蒙、维、傣四大民族医药之一, 有两千多年的历史, 复方美登木片源于傣医经书《档哈雅帕雅摩雅召片领景帕罕》(傣族宫廷内土司医生扎康郎香的医书——宫廷秘方集), 处方名称为“雅埋叮囊咪”, 此书经傣族医药首席专家林艳芳等人考证应有500年以上应用历史。书中有“塔都档细(图1)”基本确定了此书的时代。药方中所使用美登木、火把花根、鹿仙草皆为傣族常用药材。美登木傣族称为“埋叮囊”, 其药材已收载于《云南省中药材标准》(2005年版第五册 傣族药II); 火把花根傣族称为“嘿电龙”, 彝族药称为“多争唯”, 其药材已收载于《云南省中药材标准》(2005年版第二册彝族药); 鹿仙草傣族称为“比邻”说明药方中所用药物都是傣族常用药。



图1 塔都档细

2 复方美登木片的傣医药理论解方

傣医药理论认为: 人生病的原因一方面是先天性父母遗传造成的, 一方面受后天进入体内的物质破坏了体内各种因素的平衡关系而致其功能失常造成。乳腺小叶增生病的发生: 一是外界环境炎热, 出汗多, 耗气伤水而致体质偏热或患者所处之地雨水多, 外界湿气重, 机体易感受水湿之邪, 水热互结生痰湿, 痰热蕴积上盘心胸在乳房结成团形成了本病。二是情志所伤, 忧思恼怒, 所欲不遂导致“四塔、五蕴”功能失调, 三盘受阻而致。总之, 人体健康必需保持体内“四

【作者简介】付开聪(1968-), 男, 哈尼族, 中国云南普洱人, 本科, 副主任技师, 从事民族医药研究与开发研究。

塔、五蕴”功能的动态的平衡和协调、“三盘”的通畅,因为上盘主管心、肺、乳房、上肢、头、面,中盘主管脾、胰、肝、胆、胃,下盘主管肾、膀胱、子宫、肠道、下肢,上盘通畅气通,中盘通畅食消,下盘通畅便利。本病的发生则因“四塔、五蕴”功能不调、“三盘”不通所致,所以应以调平“四塔、五蕴”功能、通利“三盘”,清热解毒,软坚散结为治。复方美登木片由美登木、紫金藤、白花蛇舌草、鹿仙草等药组成。其中,美登木^[1]味苦、涩,性凉,归肝脾经,具有清火解毒,消肿止痛之功,用于治疗各种包块肿痛、热毒过盛引起的多种热病,白花蛇舌草、重楼^[2]性凉也具有清火解毒,消肿止痛功;鹿仙草^[2]辛、甘、凉,具有补益肝肾、调经活血,强壮机体之功。全方寒热相配、共奏清热解毒之功,软坚散结、活血之效是完美的傣族药方组成。

3 研发进展

3.1 复方美登木片工艺、剂型的研究与应用

复方美登木片历史上都是以汤药应用于临床,用于治疗无名肿瘤(傣医药把人体内产生的各包块均称为无名肿瘤)。直到1979年普洱市民族传统医药研究所按照现代工艺经科学研制,研制成具有现代剂型的复方美登木片。1995年取得医院制剂批准文号,即思卫药制字(95)0-4第06号;2005年取得云南省食品药品监督管理局批准文号,即滇药制字(Z)05J02424号;2005年被普洱市卫生局(思卫〔2005〕95号)批准为第二批中医重点专病建设项目治疗乳腺小叶增生专用药,现在复方美登木片以院内制剂在云南省中医医疗集团作为治疗乳腺增生专用药调剂使用。

3.2 药物毒理性安全性分析研究

3.2.1 复方美登木片

复方美登木片主要由美登木、重楼、紫金藤、百花蛇舌草等多味傣药组成,这些药物都具有清热解毒、消炎止痛、软坚散结的功效。但美登木、重楼、紫金藤、百花蛇舌草不同程度地有一定毒性。为观察其安全性和有效性,笔者2015年至2019年每年选取50~100列利用复方美登木片治疗乳腺增生的患者,进行跟踪随访未发现不良反应。近几年复方美登木片每年使用人群达30000人左右,使用中每年都进行跟踪观察,从未发现有不良反出现,说明本药在按规定计量范围内使用是安全、有效的。

3.2.2 复方美登木片药理学研究

2009年成都中医药大学余成浩、李文军等人对复方美登木片进行了药物毒理性研究。小鼠急性毒性试验:用复方美登木浸膏(相当于人拟定日用剂量的18、36、72倍)灌胃小鼠,观察其小鼠在杆上停留时间。结果:小鼠30分钟内的掉杆的个数较少,说对中枢神经系统和小鼠自主活动无显著影响。在50.4g/kgBW的剂量下,小鼠表现出一定的毒性反应,毒性反应主要表现为短时性自发活动减少,但各组小鼠外观、体形、行动、分泌物、脏器未见异常症状。大鼠

急性毒性试验:采用最大给药量法,使用复方美登木片浸膏以25.2g/kgBW(相当于人临床拟定日用剂量的215.4倍)分两次经口灌胃给药实验大鼠,给药后,仅见部分大鼠的自发活动减少,次日恢复正常。除此之外,各组无大鼠死亡,体形、行动、分泌物、脏器也未见异常症状。大鼠长期毒性试验:MDM对大鼠连续6个月灌胃给药,大鼠表现为体重增长减缓,白细胞增高,红细胞、血红蛋白和红细胞比积降低,血小板升高;对大鼠的肝、肾功能有一定影响;当剂量小于7.00g/kgBW时,停药四周可逐渐恢复正常。

在剂量研究中试验人员采用最大给药量法,观察小鼠用最大可给药浓度和最大可给药体积两次灌胃给药后,试验者以大鼠所产生的毒性反应、中毒症状和严重程度、毒性反应的靶器官及其损害的可逆性等进行研究。结果证明:灌胃复方美登木片浸膏(MDM)的小鼠LD₅₀>50.4g/kgBW(相当于生药材219.7g/kgBW,相当于人拟定日用剂量的430.9倍)。在给药后的观察期内,各组小鼠每笼的平均饲料消耗进行组间比较差别无显著意义($P > 0.05$)。说明美登木在此剂量范围内不影响小鼠食量。对实验中观察期结束的大鼠尸体进行解剖,重点观察了各组小鼠的心、肺、肝、脾、肾、子宫、卵巢、胃肠等脏器,肉眼未发现脏器的体积、色泽、质地、形态等出现异常改变,胸腔及腹腔均无积液和异物,下颌淋巴结和肠系膜淋巴结颜色、大小均未见异常,肺脏的色泽正常、无异物、肿块,胃和十二指肠无穿孔、黏膜无出血点和溃疡等异常,其余脏器也未见出血、淤血、粘连、渗出、脓肿、坏死等异常症状。说明在此剂量范围内本药对各器官损伤也是安全的。

3.2.3 复方美登木片药效学研究

一是冯德强、崔晓兰等^[2]通过观察复方美登木片对大鼠乳腺增生模型影响的研究中,观察复方美登木片对苯甲酸雌二醇导致实验性大鼠乳腺增生的24只大鼠影响研究发现,实验组大鼠乳头的高度明显小于对照组,乳头的直径也产生了一定影响,说明复方美登木片对大鼠乳腺增生是有明显的控制作用。二是余成浩、李文军等^[3]用于乳腺增生症见乳房Alt Cr阳性乳腺增生大鼠的影响(雌二醇加黄体酮法)、对雌激素所致乳腺增生大鼠的影响(雌二醇法)、镇痛试验(热板法)、镇痛试验(扭体法)、抗炎试验(小鼠二甲苯耳廓肿胀试验)、抗炎试验(大鼠鸡蛋清足跖肿胀试验)、抗炎试验(大鼠棉球肉芽肿试验)、解热试验(家体内注射内毒素法)解热试验(2,4-二硝基苯酚法),评价复方美登木片清热解毒,软坚散结,消肿止痛等药效作用。实验结果表明复方美登木片能明显减小雌二醇加黄体酮所致乳腺增生大鼠的乳房直径、乳头高度,减轻乳腺重量:明显减少乳腺小叶数、小叶内腺泡数、腔内分泌物。此外,对性激素水平有明显的影,显著降低大鼠血清雌二醇(E2)、催乳素(PRL)水平,提高孕酮(P)水平;能明显减小雌二醇所致乳腺增生大鼠的乳房直径、乳头高度,减轻乳腺重

量;明显减少乳腺小叶数、小叶内腺泡数、腔内分泌物:此外,对性激素水平有明显的影响,显著降低大鼠血清雌二醇(E₂)、催乳素(PRL)水平,提高孕酮(P)水平;能显著减少醋酸所致小鼠扭体反应的次数。研究结果提示,复方美登木片对大鼠乳腺增生有良好的治疗作用,具有显著的镇痛作用和抗炎、消肿作用,具有明显的解热作用。为复方美登木片“清热解毒,软坚散结,消肿止痛,用于乳腺增生症,乳房肿块、肿胀、疼痛”的功能主治提供了药效学数据支撑。

3.2.4 复方美登木片作用机理研究

2009年余成浩、李文军等^[4]人开展了复方美登木片治疗乳腺增生的动物实验性药效学研究,通过动物实验发现,复方美登木片能显著减少醋酸所致小鼠扭体反应的次数;明显提高小鼠对热板反应的痛阈值;减轻二甲苯所致小鼠耳肿胀度,对抗鸡蛋清所致大鼠足跖肿胀,并显著抑制棉球所致大鼠肉芽组织的形成;拮抗低内毒素或拮抗2,4-二硝基苯酚所致发热大鼠的体温升高,体现了其解热、抗炎、镇痛作用。研究者将雌二醇加黄体酮法造模后的60只大鼠,随机分为空白对照组、模型对照组、阳性对照组(16%乳癖消片药液)、复方美登木片高剂量组、中剂量组、低剂量组,对比观察给药30天前大鼠的乳房直径、乳头高度、体重、脏器系数、乳腺病理组织学、血清E₂,P,PRL含量的水平变化情况,结果发现大鼠的乳头直径高度等显著降低;显微镜下显示三中、高剂量组的乳房小叶数及小叶中的腺泡数明显减少,导管扩张明显减少,导管分支以及腔内分泌物均轻于模型组,血清E₂,PRL水平降低,并能显著升高模型大鼠血清P水平,以上结果皆具有统计学意义,结果证明复方美登片对实验性大鼠乳腺小叶增生有明显的防治作用,其作用机理主要是通过改善症状和调节内分泌激素水平而发挥作用。

3.2.5 临床应用

张绍云、倪亚^[5]等使用复方美登木片治疗乳腺小叶增生症50例,显效36例,治愈8例,有效4例,无效2例,总有效率为98%。云南省普洱市民族医药研究所每年生产并销售200万片,受益患者每年达5万人次,获准在云南省中医医疗集团内部90多家中医医院(包括云南省中医医院、各州县中(藏、傣)医院)调剂使用,经院内2008—2010年3年使用后回访数据统计共观察731例皆取得不错效果。通过查阅文献资料,收集相关数据,统计对比国内治疗乳腺小叶增生常见的中成药的疗效,从中可以看出,复方美登木片治疗乳腺增生症与同类药物相比疗效突出,有效率达98%。复方美登木片来自于古代医方,疗效突显,成本低廉,深受广大患者和医务人员的亲睐。但是,该药应用的30年间,未进行系统严密的临床试验研究,目前正缺乏正规临床试验研究将你资料。

4 结论与展望

复方美登木片作为傣医药制剂,一直在云南省境内广泛使用,每年生产销售100万~200万片,使用人员超过20000人,多年来一直成为本地区治疗乳小叶增生的常用药,深受广大患者和医务工作者的喜爱,但是由于未获得国家新药证书,没有在全国普及开来。根据20年多来的回顾性研究,发现方复方美登木片的疗效优于市面上常见的中成药,且药味较少,工艺简单,常规水提压片制作而成,有利于药品质量与安全性的控制。目前,对于复方美登木片的争议颇多,主要原因是临床试验研究的数据缺乏和药方中的美登木、重楼、紫金藤等毒性药材的使用另人担忧。通过药理学研究表明本品在相当于人拟定日用剂量的72倍以下时,是安全剂量。急性毒理与长期毒性试验中虽表现出一定的毒副作用,但是停药四周后都可恢复,具有较好的自限性。

资料显示从古至今傣族人民一直用此方药治疗乳增生症等无名肿瘤中,未见中毒或不良反应的历史记录。研制成片剂(复方美登木片)后,此药抗炎消肿、软坚散结的功效依然突显,不良反未见报道,说复方美登木片在应用中是安全有效的傣药良方。

从复方美登木片急性毒性、长期毒理试验以及多年使用安全性研究上看,含有毒性的中药处方在一定安全剂量范围内也是安全的。近年来,由于许多学者认为中药复方剂中只要含有毒性药材的处方安全性就难以保障,导致我国少数民族医药的新药研究与评审为新药的一大障碍。

民族药是建设健康中国的希望,资源丰富,成本低,易接受,价廉物美,药材就在百姓身边,对广大农村和少数民族地区的研究开发者有着不可多得的研究开发机会。对传承和保护我国民族医文化是一条全新的道路。

从复方美登木片的临床前试验研究力度上看,该药研究缺少最多的就是正规的临床试验研究,药物最大价值就在于临床疗效,只有拿出更多有效的临床试验数据,才能赢得更大范围使用者的选择。

参考文献

- [1] 云南省食品药品监督管理局.云南省中药材标准(2005年版)(第5册):傣族药2[M].昆明:云南科学技术出版社,2005.
- [2] 冯德强,崔晓兰,蒋振忠,等.复方美登木片对大鼠乳腺增生模型的影响[J].云南中医学院学报,2006(S1):52+58.
- [3] 余成浩,李文军,王帅,等.复方美登木片防治大鼠乳腺增生的研究[J].中药药理与临床,2012(2).
- [4] 余成浩,李文军,王帅,等.复方美登木片对乳腺增生大鼠激素水平的影响[J].成都中医药大学学报,2012,35(2):18-20.
- [5] 张绍云,倪亚.复方美登木片治疗乳腺小叶增生症50例[J].中国民族医药杂志,2005(S):13-44.