

· 专题笔谈 ·

抗精神病药物所致闭经的中医药治疗

贾竑晓 王 娣



贾竑晓 教授

闭经是抗精神病药物长期应用常见的不良反应。国外研究显示^[1]：精神障碍患者服用抗精神病药后继发性闭经高达17%~78%。抗精神病药物所致闭经的机制为抗精神病药物对下丘脑D2受体有拮抗作用，抑制催乳素抑制因子，使催乳素（PRL）升高。持续的高PRL抑制下丘

脑的促性腺素释放激素分泌，从而使促性腺素低下，卵巢功能低下而闭经。此种药源性闭经是可逆转的，停药3~6个月即可恢复。但是精神病患者往往因病情的原因，需要长期服用抗精神病药，故抗精神病药所致闭经对一些女性患者是不可避免的。由于闭经引起患者尤其是未婚和未生育妇女及其亲属的焦虑和精神负担，降低了治疗依从性，使患者多不愿服药而导致病情复发，因而是精神科治疗过程中的棘手问题之一。

1 目前西医治疗抗精神病药物引起的闭经主要有以下4种方法：（1）性激素治疗，但性激素有一定副作用，且疗程长，患者不宜坚持。若剂量过大则对丘脑下部、垂体及卵巢功能过度抑制，卵巢功能不易恢复，也不宜长期连续应用。（2）溴隐亭，可激动垂体细胞的多巴胺受体，能选择性地抑制催乳素的分泌。副作用可见恶心、头痛、体位性低血压和便秘。若剂量过大则出现雄激素效应。（3）左旋多巴，促进下丘脑催乳素抑制因子的分泌，直接抑制催乳素的分泌。因本品有时会加重精神症状，故较少应用。（4）维生素B6，本品作为多巴转变为多巴胺的一种辅酶。后3种治疗方法都是直接或间接增强多巴胺功能，而精神分裂症主要病理机制为多巴胺功能亢进，因此这些治疗方法长期应用有可能对精神分裂症本身的治疗产生不利后果。目前西医对抗精神病药物所致闭经的治疗存在着不良反应大，或加重病情，不能长期应用的弊端。鉴于此，寻找不良反应小，不加重精神分裂症病情，能够长期应用的治疗

方法势在必行。

2 中医学对抗精神病药物所致闭经病因病机认识的共识为血瘀，但对于导致血瘀原因的认识却不尽相同，分为因虚致瘀说和因实致瘀说。因虚致瘀说认为药源性闭经属中医肾-天癸-冲任-胞宫轴生殖功能的失衡，即肾虚导致天癸-冲任失调，最后引起胞宫血瘀。因此肾虚是血瘀的上游病理环节，应根据月经生理周期采用补肾-活血化瘀-补肾法治疗溢乳及闭经^[2]。因实致瘀说指闭经并非血海空虚，无血可下，令月经闭止，而是久服抗精神病药物，导致脾失运化，痰湿内生，阻滞冲任；或湿从热化，袭扰肝经，疏泄失常，影响肾之藏泻；或肝失调达，气滞血瘀，影响冲任之通行。冲任不调，经血不能下趋而上溢为乳；痰湿内盛，肝气郁滞，痰气阻络，故乳房肿胀，遂生本病，治法重在通达^[3]。因虚致瘀说是从西医闭经的病理机制涉及与中医肾有密切相关的内分泌系统推论而来的，认为肾虚是血瘀的原因。因实致瘀说是根据抗精神病药的治疗过程中和闭经同时出现的其它妇科症状，如乳房肿胀和溢乳背后的中医病机分析得到的。从中医辨证论治的原则来看，因实致瘀说更符合临床实际。但究竟哪一种学说代表抗精神病药所致闭经的本质，今后应进行抗精神病药所致闭经同时出现的其它中医妇科症状的流行病学调查，研究相关中医症状和证型的神经内分泌基础，用设计严谨的临床研究比较两种不同学说指导下产生的中医治法的临床效果。

3 中医药治疗

3.1 常用中成药中，逍遥丸的有效率为73.3%（30例）^[4]，血府逐瘀胶囊的总有效率为76.7%（30例）^[5]，益母草膏治疗痰湿内阻型、大黄蛰虫丸治疗气滞血瘀型、乌鸡白凤丸治疗气血虚弱型闭经的效果优于用己烯雌酚加黄体酮系统治疗的对照组（75例）^[6]。虽然中成药服用方便，但临床应用时应根据不同的证型选择不同类型的药物，而不能用同一种中成药治疗所有的闭经类型。相对而言，由于血瘀是闭经共同的中医病机，具有活血化瘀作用的血府逐瘀胶囊和大黄蛰虫丸适应面较广，更适合于不擅长中医辨证的非中医临床医生使用。由于中成药比相同药物组成的汤药作用缓和，因此，上述中成药只适用于发生时间不长的轻度闭经，或中重度

作者单位：首都医科大学附属北京安定医院（北京 100088）

通讯作者：贾竑晓，Tel: 010-58303110, E-mail: jhxj@yahoo.com.cn

闭经用汤药治疗恢复后的巩固治疗。而发生时间较长的中重度闭经应辨证后选用汤药治疗为宜^[4,6]。

3.2 单一治法的研究 主要围绕活血化瘀法进行,同时对疏肝解郁法的疗效进行了探讨。活血化瘀法多选用血府逐瘀胶囊和桃红四物汤加减,有效率可达76.7%以上(30例)^[3];疏肝解郁法多选用逍遥丸,有效率为73.3%(30例)^[4]。这与气滞血瘀为闭经的核心病机环节是一致的。

3.3 辨证分型治疗 不同研究者得到的分型类型并不相同。综合起来分为虚实两大类。虚证包括气血亏虚型、阴虚血亏型、阴虚火旺型、肝肾阴虚型;实证包括肝郁气滞型、肝经湿热型、气滞血瘀型;虚实夹杂证多为脾虚湿盛型。其中只有气滞血瘀型和阴虚血亏是在不同研究者的分型标准中同时出现。气血亏虚型治以益气补血通经;阴虚血亏型治以滋阴清热,养血通经;肝肾阴虚型治以滋补肝肾,调经冲任;肝郁气滞型治以疏肝解郁,活血通经;气滞血瘀型治以理气通经,活血祛瘀;肝经湿热,冲任不调型治以清肝化浊、通调冲任;脾虚湿盛型,治以健脾祛湿,化痰通经。总有效率为25%~94%,治愈率67%~80%(50例)^[7]。周珍^[8]在36例患者的临床辨证分型治疗中发现,痰湿内阻型有效率为40%,气滞血瘀型有效率为27%,气血亏损型有效率为20%,肝肾不足型有效率为0%。其结果提示不同中医证型的闭经存在治疗难易程度的不同。另外活血通经在每个证型中受到了重视。我们的临床经验表明即使辨证分型中不包括血瘀,在处方中加入活血化瘀药也能明显提高治疗闭经的疗效。这都说明活血化瘀法在中医治疗闭经中的重要性。

由于不同研究者得到的分型和观察到的临床有效率并不相同,且这些分型标准和有效率只是在较小样本量研究中得到,绝大多数研究未设对照组,因此今后应在大样本量和设有对照组的情况下研究中医治疗抗精神病药物所致闭经的辨证分型标准及疗效。

3.4 另有研究者借鉴西医分期治疗闭经的原则,探索中药分期治疗闭经的方法。张玲等(50例)^[9]在平时予以填精补肾、益气补血方药,在月经来潮前5天服用疏肝解郁药,在经期采用活血化瘀调经,服药3~5天,3个月为1个治疗周期,2个周期后判定疗效,总有效率达94%。而高新立^[10]在采用中药人工周期治疗闭经时,先服促卵泡汤(当归、熟地、首乌、肉苁蓉等)7剂;继服排卵汤(丹参、赤芍、泽兰、紫河车等)5剂;再服促黄体汤(首乌、熟地、龟板、白术等)7剂;最后服调经活血汤(丹参、赤芍、泽兰、桑寄生等)7剂,并随证加减。治疗30例患者,总有效率

80%。

3.5 除开展单纯的中医治疗外,也有研究者应用中西医结合的方法治疗。崔桂梅等^[11]将84例服用抗精神病药物所致闭经患者随机分2组,治疗组采用血府逐瘀汤加减合并人工月经周期疗法,对照组单纯采用人工月经周期疗法,治疗3周期结束时评定近期疗效,6个月后随访评定远期疗效,结果显示治疗组近、远期疗效明显优于对照组。另外,在采用人工月经周期的同时结合中医辨证分型论治治疗,应用逍遥散配合黄体酮治疗,结果都显示中西医结合治疗的疗效优于单纯西药治疗的疗效(65例)^[12]。由于单纯中药或西药治疗都有疗效不满意的病例,故在此种情况下中西医结合治疗是值得尝试的选择。

3.6 治疗本病也有根据患者子宫发育情况及性激素水平选择中药的思路。郭荣^[2]在其临床实践中,若患者的子宫内膜菲薄,黄体生成激素(LH)、卵泡雌激素(FSH)、雌二醇(E₂)水平低下,则重用补肾之品桑寄生、川断、菟丝子、紫河车等,同时配合小剂量雌激素以调整性腺轴功能;若出现催乳素增高,则重用生麦芽。这是另一种中西医结合治疗思路,值得进一步临床验证。

3.7 针灸为抗精神病药物所致闭经的治疗提供了一条非药物途径。马静等^[13]取百会、四神聪、三阴交、血海、阴陵泉、关元、气海等穴位,采用针刺合并人工月经周期疗法治疗闭经60例,总有效率近期疗效为96.67%,远期疗效为93.33%。林虹^[14]取关元、气海、三阴交(双侧)、足三里(双侧),清艾条置针柄点燃,用温针灸的方法治疗抗精神病药物所致闭经31例,取得了一定疗效。今后的研究应设置对照穴位客观评价针灸的疗效。

4 中医治疗抗精神病药物所致闭经的机制多集中在降低高催乳素水平这一环节。研究报道逍遥丸和芍药甘草汤均能有效降低女性精神分裂症患者的高催乳素水平^[15, 16]。生麦芽所含麦角类化合物有类似溴隐亭类物质的作用,因而确实能抑制催乳素分泌^[17]。在我们的临床实践中,在调经处方中加入生麦芽确实有更好的疗效。由于中药药理学的特点是多靶点和多环节的调节,尤其是活血化瘀类药物会对闭经有其他药理调节作用,如抑制血小板聚集的作用,故今后应从其他角度研究中医药治疗抗精神病药物所致闭经的机制,从而有利于处方的优化。

综上所述,目前的临床研究已显示中医治疗抗精神病药物所致闭经有较好的疗效,且能降低引起闭经的高催乳素水平,有一定的神经生化基础。今后应在大样

本量和设有对照组的情况下研究中医治疗闭经的辨证分型标准及疗效,并在降低高催乳素水平之外的药理学环节研究中医药治疗抗精神病药物所致闭经的机制。

参 考 文 献

- [1] Wieck A, Haddad PM. Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia in women: pathophysiology, severity and consequences. Selective literature review[J]. Br J Psychiatry 2003, 182: 199-204.
- [2] 郭荣. 中医药治疗抗精神病药物所致闭经的临床体会[J]. 辽宁中医杂志, 2008, 35 (9): 1381-1382.
Guo R. Experience on clinical application of Chinese medicine treatment on amenorrhea induced by antipsychotic drugs[J]. Liaoning J Tradit Chin Med, 2008, 35 (9): 1381-1382.
- [3] 丁瑛, 钱惠忠, 王义强, 等. 通达汤系列方治疗抗精神病药物所致药源性闭经泌乳综合征的临床观察[J]. 中国中西医结合杂志, 2008, 28 (3): 263-264.
Ding Y, Qian HZ, Wang YQ, et al. Effect of Tongdatang serial recipe on antipsychotic drug-induced galactorr-amenorrhea syndrome [J]. Chin J Integr Tradit West Med, 2008, 28(3): 263-264.
- [4] 梁春莲, 蔡松涛. 逍遥丸治疗抗精神病药物所致闭经 30 例分析[J]. 临床心身疾病杂志, 2007, 13(2): 156-157.
Liang CL, Cai ST. Clinical analysis on effect of Xiaoyao Pill on 30 cases of amenorrhea induced by antipsychotic drugs[J]. J Clin Psychosomatic Dis, 2007, 13 (2): 156-157.
- [5] 毛稚霞, 张京华, 程娟. 血府逐瘀胶囊临床治疗抗精神病药所致闭经 30 例[J]. 北京中医药, 2008, 27 (6): 456-458.
Mao ZX, Zhang JH, Cheng J. The effect of Xuefu Zhuyu Capsules treatment for 30 cases of amenorrhea induced by antipsychotic drugs[J]. Beijing J Tradit Chin Med, 2008, 27 (6): 456-458.
- [6] 解克平, 韩莹. 中成药治疗抗精神病药物引起女性精神分裂症患者闭经的研究[J]. 精神医学杂志, 2009, 22 (1): 25-26.
Xie KP, Han Y. Effect of Chinese patent medicines on amenorrhea caused by antipsychotics in female patients with schizophrenia[J]. Chin J Psychiatry, 2009, 22 (1): 25-26.
- [7] 陈利民, 刘文果. 抗精神病药物所致闭经的辨证治疗[J]. 山东中医杂志, 2004, 23 (9): 537-538.
Chen LM, Liu WG. Syndrome differentiation treatment of amenorrhea induced by antipsychotic drugs [J]. Shandong J Tradit Chin Med, 2004, 23 (9): 537-538.
- [8] 周珍. 中药治疗抗精神病药所致闭经 36 例临床观察[J]. 临床心身疾病杂志, 2006, 12 (4): 313-314.
Zhou Z. Clinical observation of Chinese medicine on amenorrhea induced by antipsychotic drugs[J]. J Clin Psychosomatic Dis, 2006, 12 (4): 313-314.
- [9] 张玲, 韩运潮. 中医药治疗抗精神药物所致闭经 50 例[J]. 辽宁中医杂志, 2005, 32 (9): 930.
Zhang L, Han YC. Effect of Chinese medicine for 50 cases of amenorrhea induced by antipsychotic drugs[J]. Liaoning J Tradit Chin Med, 2005, 32 (9): 930.
- [10] 高新立. 中药人工周期治疗抗精神病药物所致闭经 30 例临床观察[J]. 临床心身疾病杂志, 2006, 12 (5): 380.
Gao XL. Clinical observation of traditional Chinese medicine according to artificial menstrual cycle for 30 cases on amenorrhea induced by antipsychotic drugs[J]. J Clin Psychosomatic Dis, 2006, 12 (5): 380.
- [11] 崔桂梅, 张瑞岭, 段德香. 中西医结合治疗抗精神病药物所致闭经 42 例疗效观察[J]. 新中医, 2006, 38 (1): 56-57.
Cui GM, Zhang RL, Duan DX. Effect of integrated Chinese and Western medicine for 42 cases with amenorrhea induced by antipsychotic drugs[J]. New J Tradit Chin Med, 2006, 38 (1): 56-57.
- [12] 丁国安, 余国汉. 逍遥散配合黄体酮治疗抗精神病药物所致闭经 65 例疗效观察[J]. 中国民政医学杂志, 2000, 12 (4): 236.
Ding GA, Yu GH. Clinical observation of Xiaoyao Powder matching luteosterone for 65 cases on amenorrhea induced by antipsychotic drugs[J]. Med J Chin Civil Admin, 2000, 12 (4): 236.
- [13] 马静. 针刺并人工周期治疗抗精神病药物所致闭经疗效观察[J]. 河北中医, 2009, 31 (8): 1194-1195.
Ma J. Observation of antipsychotics-induced amenorrhea treated by acupuncture and artificial cycle[J]. Hebei Tradit Chin Med, 2009, 31 (8): 1194-1195.
- [14] 林虹. 温针灸治疗抗精神病药物所致月经失调 53 例临床观察[J]. 安徽中医临床杂志, 2001, 13 (2): 118.
Ling H. Clinical observation of needle warming moxibustion for 53 cases on amenorrhea induced by antipsychotic drugs[J]. Clin J Anhui Tradit Chin Med, 2001, 13 (2): 118.
- [15] 李晓一. 逍遥丸治疗利培酮口服液引起的高催乳素血症[J]. 浙江临床医学, 2008, 10 (4): 485-487.
Li XY. Effect of Xiaoyao Pill on hyperprolactinemia induced by risperidone oral solution[J]. Zhejiang Clin Med J, 2008, 10 (4): 485-487.
- [16] 袁海宁, 王传跃, 冯秀杰, 等. 芍药甘草汤治疗高催乳素血症对照研究[J]. 临床精神医学杂志, 2005, 15 (4): 337-338.
Yuan HN, Wang CY, Feng XJ, et al. Controlled study of Shaoyao Gancao Decoction and bromocriptin in hyperprolactinemia[J]. J Clin Psychol Med, 2005, 15 (4): 337-338.
- [17] 杨卫平. 临床常用中药手册[M]. 贵阳: 贵州科技出版社, 2007: 485.
Yang WP, editor. Manual of clinical medicine[M]. Guiyang: Guizhou Science and Technology Press, 2007: 485.

(收稿: 2010-06-11)