

抗精神病药物所致迟发性运动障碍的中西医结合治疗

苏健民 曹延筠



苏健民 主任医师

迟发性运动障碍 (tardive dyskinesia, TD) 是由于长期大量服用抗精神病药后引起的一种特殊而持久的不自主运动综合征, 一般包括刻板样动作、舞蹈样手足徐动症, 主要累及口面颌、四肢或躯干。许多研究结果说明 TD 发病率一般随抗精神病药物使用时间延长而增长。TD 的致残性较

明显, 严重影响患者的康复和生活。

1 TD 的流行病学研究进展

普遍认为, 传统的抗精神病药物出现 TD 的比率较高, 患病率 3%~62%。按年代划分, 20 世纪 60 年代 13.5%, 70 年代 28.6%, 80 年代 25.1%。国外学者 Schooler Kane^[1] 长时间观察 850 例服用抗精神病药物患者, 结果发现该人群 TD 发病率第 1 年为 5%, 第 2 年 10%, 第 3 年 15%, 第 4 年 19%, 第 6 年 26%。证明了其发病率随抗精神病药物使用的延长而增长。

随着第二代抗精神病药物的广泛应用, 普遍认为 TD 的患病率有所降低, 最近的研究发现, 服用第二代抗精神病药物所致 TD 的患病率比以前估计的要高。美国的一项荟萃分析^[2] (包括 12 个研究, 共 28 051 名患者) 显示, TD 的年发病率在服用第一代和第二代抗精神病药物者中分别为 5.5% 和 3.9%。年龄与 TD 的发生相关, 服用第二代抗精神病药物的儿童患者 TD 的年发病率为 0.35%, 成年人 2.98%, 老年则为 5.2%; 对于成年患者来说, 服用第二代抗精神病药物者的患病率为 13.1%, 目前未用药但既往曾服用抗精神病药物患者为 15.6%, 而服用第一代抗精神病药物的患者患病率则高达 32.4%^[2]。

2 TD 的治疗

TD 确切的病因及发病机制尚不清楚, 有 3 种学说, 即多巴胺受体超敏学说, γ -氨基丁酸 (GABA) 神经元损害学说和胆碱能损害学说。一般认为由于长期服用大剂量抗精神病药物, 使纹状体多巴胺能受体超敏, 从

而引起黑质—纹状体多巴胺功能相对增高所致。

根据 TD 的发生机制, 西医在 TD 治疗上按程序化分为 5 个步骤。第一步, 停用原抗精神病药物及抗胆碱能药物, 逐渐换成除氯氮平以外的不典型抗精神病药, 并中断抗胆碱药, TD 改善则维持该药, 无效则进入第二步。第二步, 逐渐换成除氯氮平以外的另一种不典型抗精神病药, 如利培酮、奥氮平、齐拉西酮、阿立哌唑等。TD 改善则维持该药, 无效则进入第三步。第三步, 换成氯氮平, TD 改善则维持氯氮平, 无效则进入第四步。第四步, 用多巴胺阻断剂抑制 TD, A 选是一种典型抗精神病药联合一种不典型抗精神病药, B 选是单用一种典型抗精神病药, C 选是丁苯那嗪 (tetrabenazine)。第五步, 添加一种实验性药物治疗, A 选多奈哌齐 (donepezil), B 选褪黑素, C 选维生素 B6 或维生素 E, D 选支链氨基酸。

五步治疗规范了 TD 的治疗方案, 但是对于治疗 TD 的疗效目前无统一结论, 并且换药的风险需临床医生充分考虑, 即使上述步骤均完成, 持续多年 TD 症状的患者疗效仍欠佳。

3 TD 的中西医结合治疗

中医学认为, TD 为药物毒邪蕴积体内, 郁久不化, 热聚成毒, 积于阳明, 耗伤胃阴, 导致脾运化失司。热邪上炎, 津不上荣, 故出现口-舌-颊三联征; 毒热之邪久蕴体内, 损及肝血, 血亏筋脉失养, 故出现四肢不自主、有节律地摆动震颤。若热毒炽盛于阳明经, 蕴久不行, 阻滞经络, 筋脉失养, 故出现颈部症状。病位在脾胃, 病性有虚实, 病机为药热毒邪伤及内阴, 筋脉失于濡养。

一些学者一直致力于中西医结合治疗 TD 的研究, 取得了一些效果, 多数研究为中药方剂的研究。中西医结合治疗 TD 与单纯西医治疗的主要不同是在原抗精神病药物治疗不变的情况下加用中药。

3.1 固定方剂的研究 笔者^[3]采用柴胡桃仁胶囊对 36 例 TD 患者进行了开放性研究, 入组的患者大多病程长, 以衰退症状为主, TD 症状明显, 异常不自主运动量表 (AIMS) 评分 > 2 分。在原抗精神病药物治疗不变的情况下加用柴胡桃仁胶囊 (柴胡: 桃仁: 龟版: 胆南星 = 3: 5: 2: 3), 每次口服 2 粒, 每天 3 次。治疗周期为 12 周, 结果发现能有效缓解患者 TD 症状, 显著降低 AIMS

作者单位: 北京回龙观医院 (北京 100096)

通信作者: 曹延筠, Tel: 010-62719597, E-mail: junecao1013@126.com

上半身、下半身评分和总分 ($P < 0.05$), 只有 2 例患者 AIMS 评分有轻度增加 (分别为 31%、50%); 而对照组 40 例中, 只有 2 例 AIMS 减分率 $> 50\%$ (分别为 50%、76%), 1 例 (46%) AIMS 减分率为 30%~50%, 1 例患者的 AIMS 评分有所增加, TD 症状存在不同程度的恶化。该研究并未发现该中药治疗对精神症状产生明显影响, 但是对改善 TD 症状有效。现代中药药理研究表明: 柴胡、桃仁有明显的抗脂质过氧化, 缓解机体氧化损伤的作用。同时谭云龙等^[4]进行的动物实验结果显示, 柴胡桃仁胶囊可明显缓解 TD 模型大鼠的口周运动异常。

3.2 辨证施治研究 李文咏等^[5]用白虎养阴汤加减 (石膏、知母、浙贝母、板蓝根、山豆根、紫花地丁、金银花、生地、玄参、连翘、麦冬、白芍、丹皮、薄荷、甘草、鲜橄榄) 治疗 TD 22 例, 痊愈 11 例 (50.00%); 显效 4 例 (18.18%); 好转 6 例 (27.27%); 无效 1 例 (4.55%)。同时指出及时辨证施治是提高 TD 疗效的关键。有人对肝肾阴虚型的 TD 患者用滋肾补肝熄风汤治疗^[6], 药用: 生地 15 g, 山茱萸 10 g, 怀山药 12 g, 何首乌、枸杞子各 15 g, 龙骨 (先煎)、牡蛎、代赭石 (先煎) 各 30 g, 白芍、龟版、玄参各 15 g, 天冬、天麻、钩藤、白蒺藜各 10 g, 甘草 6 g, 随症加减, 每日 1 剂, 水煎分 2 次服。30 天为 1 个疗程, 连服 3 个疗程。结果 24 例患者均取得了一定的疗效。刘金鹏等^[7]运用中西医结合治疗 TD 31 例, 在更换抗精神病药物治疗的同时运用辨证施治的方法进行中西医结合治疗, 按照中医辨证情况分为肝郁气滞型、阳明热盛型、肝阴不足型、脾肾两虚型、胃阴不足型, 分别进行辨证施治, 并设对照组, 结果治疗组的疗效明显优于对照组。

4 结语

在临床上大量应用非典型抗精神病药物之后, 有人认为 TD 可能会从此消失, 但是实际上多数报道认为, TD 的年发生率在广泛应用第二代抗精神病药物后有所降低, 但仍较高^[8]。西医有规范治疗 TD 的方法, 但是疗效却不能让人满意, 换药势必会导致病情的波动, 而且即使换药或停药也不能使 TD 完全消失。这也使得许多学者致力于中西医结合治疗 TD 的研究。有人在不调整原用药的基础上, 利用辨证施治的方法治疗 TD, 既能继续原抗精神病药物的维持治疗, 又使患者的不良反应减轻; 也有人在西医治疗的基础上根据患者的情况进行辨证施治, 对 TD 起到了综合治疗作用。

综上所述, 抗精神病药物所致的 TD 在临床工作中仍应引起我们的重视, 在 TD 的治疗方面西医和中西医结合均取得了一些成效。但是, 如何在有效控制精神症状的同时更及时地发现和治理 TD, 减少 TD 对患者的损害, 特别是中西医结合治疗 TD 方面, 是今后研究的方向。中医药辨证论治是治疗 TD 的一种有效方法, 值得继续探索。

参 考 文 献

- [1] 魏伟, 罗慧芳. 迟发性运动障碍病因及发病机制的研究概况 [J]. 右江医学, 2008, 36 (5): 624-625.
Wei W, Luo HF. Studies on the etiology and pathogenesis of tardive dyskinesia [J]. Youjiang Med J, 2008, 36 (5): 624-625.
- [2] Correll CU, Schenk EM. Tardive dyskinesia and new antipsychotics [J]. Curr Opin Psych, 2008, 21 (2): 151-156.
- [3] 苏健民, 谭云龙, 周东丰, 等. 迟发性运动障碍与 SOD Val9Ala 多态性的关系及柴胡桃仁胶囊治疗其疗效观察 [J]. 中国中西医结合杂志, 2007, 27 (8): 700-703.
Su JM, Tan YL, Zhou DF, et al. Relationship between tardive dyskinesia and the polymorphism of superoxide dismutase Val9Ala and efficacy of Chaihu Taoren Capsule on it [J]. Chin J Integr Tradit West Med, 2007, 27 (8): 700-703.
- [4] 谭云龙, 周东丰, 曹连元, 等. 柴胡桃仁汤对迟发性运动障碍模型大鼠的治疗作用. 中医康复研究, 2004, 8 (19): 3840-3841.
Tan YL, Zhou DF, Cao LY, et al. Effect of Chaihu Taoren Decoction on tardive dyskinesia of rat model [J]. Chin J Clin Rehab, 2004, 8 (19): 3840-3841.
- [5] 李文咏, 王彦恒. 白虎养阴汤治疗迟发性运动障碍 22 例临床观察. 北京中医杂志, 2002, 21 (4): 200-201.
Li WY, Wang YH. Effect of Baihu Yangyin Decoction on 22 tardive dyskinesia patients [J]. J Beijing Tradit Chin Med, 2002, 21 (4): 200-201.
- [6] 陈建冲. 中药治疗迟发性运动障碍 24 例 [J]. 辽宁中医杂志, 2003, 30 (12): 1004.
Chen JC. The effect of Chinese traditional drug on 24 tardive dyskinesia patients [J]. Liaoning J Tradit Chin Med, 2003, 30 (12): 1004.
- [7] 刘金鹏, 孟莉. 中西医结合治疗迟发性运动障碍 31 例疗效观察. 山西中医, 2009, 25 (7): 26-27.
Liu JP, Meng L. Effect of integrative medicine on 31 tardive dyskinesia patients [J]. J Shanxi J Tradit Chin Med, 2009, 25 (7): 26-27.
- [8] Remington G. Tardive dyskinesia: eliminated, forgotten, or overshadowed [J]. Curr Opin Psychiatry, 2007, 20 (2): 131-137.

(收稿: 2010-06-11)