

五积散与小剂量阿立哌唑治疗抗精神病药物所致痰湿型闭经的临床研究

夏时炎 张颖然 虞洪 孟旭 张鹏 刘军

摘要 **目的** 探讨五积散与小剂量阿立哌唑治疗抗精神病药物所致痰湿型闭经的临床疗效及安全性。
方法 选因服抗精神病药物引起药源性闭经和(或)泌乳的女性精神分裂症患者 70 例,随机分为治疗组和对照组,各 35 例。两组患者在服用抗精神病药物的同时,治疗组给予五积散治疗,对照组给予阿立哌唑(5 mg,1 次/日)治疗。治疗前后时测定催乳素(prolactin, PRL)水平、肥胖指数[体重、腰围、体重指数(BMI)及腰臀比(WHR)],并进行疗效评定。**结果** 两组总完成率为 95.71%;治疗组 33 例,总有效率为 93.94%(31/33);对照组 34 例,总有效率为 91.18%(31/34),两组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。与治疗前比较,两组治疗后 PRL 水平均下降,差异均有统计学意义(均 $P < 0.01$),治疗后两组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。与治疗前比较,治疗组治疗后体重、BMI、腰围、WHR 明显降低,并较对照组降低明显,差异有统计学意义($P < 0.05$)。对照组治疗前后体重、BMI、腰围、WHR 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 五积散与阿立哌唑均能降低痰湿型闭经的精神分裂症患者的高 PRL 水平,且疗效相当,但五积散在降低肥胖指数方面作用更明显。

关键词 抗精神病药物;痰湿型闭经;肥胖指数;五积散;阿立哌唑

Treatment of Antipsychotic Drug-induced Phlegm Dampness Type Amenorrhea by Wuji Powder and a Small Dose Aripiprazole: a Clinical Study XIA Shi-yan, ZHANG Ying-ran, YU Hong, MENG Xu, ZHANG Peng, and LIU Jun Mental Health Center, Zhejiang Xiaoshan Hospital, Zhejiang (311200), China

ABSTRACT **Objective** To assess the efficacy and safety of Wuji Powder (WP) and a small dose aripiprazole in treatment of antipsychotic drug-induced phlegm dampness type amenorrhea. **Methods** Seventy female schizophrenic patients with antipsychotic drug-induced galactorrhea-amenorrhea syndrome (GAS) were recruited and randomly assigned to the treatment group and the control group, 35 in each group. All patients received antipsychotic drug therapy. Patients in the treatment group additionally took WP, while those in the control group took aripiprazole (at the daily dose of 5 mg, once daily). The therapeutic course for all was 4 weeks. Prolactin levels and obesity indices [body weight, waist circumference, body mass index (BMI) and waist-hip ratio (WHR)] were determined before and after treatment. The efficacy was evaluated. **Results** The treatment course was completed in 95.71% of patients. The total effective rate of the 33 patients of the treatment group was 93.94% (31/33), while it was 91.18% (31/34) in the 34 patients of the control group. There was no difference in the total effective rate between the two groups ($P > 0.05$). Prolactin levels in both group after treatment were significantly lower than those of the baseline ($P < 0.01$). There was no significant difference in prolactin levels between the two groups after treatment ($P > 0.05$). Compared with before treatment, body weight, BMI, waist circumference, and waist-hip ratio obviously decreased after treatment, showing significant difference when compared with the control group ($P < 0.05$). There was no significant difference in body weight, BMI, waist circumference, and waist-hip ratio in the control group between before and after treatment ($P > 0.05$). **Conclusions** Both WP and aripiprazole could lower high prolactin levels of schizophrenics with phlegm dampness type amenorrhea. They showed equivalent efficacy. But WP showed more obvious effect in reducing obesity indices.

作者单位:浙江萧山医院精神卫生中心(浙江萧山 311200)

通讯作者:夏时炎, Tel:13003628196, E-mail:xsywl@126.com

DOI: 10.7661/CJIM.2014.12.1440

KEYWORDS antipsychotic drug; phlegm dampness type amenorrhea; obesity index; Wuji Powder; Aripiprazole

抗精神病药物引起的继发性闭经一直是困扰精神科医师的难题之一,国外报道其发病率高达 17% ~ 78%^[1],成为严重影响女性患者尤其是未婚女性服药依从性的重要原因^[2]。非典型抗精神病药物阿立哌唑,主要通过多巴胺(DA) D₂ 和 5-羟色胺_{1A} (5-HT_{1A})受体的部分激动及对 5-HT_{2A} 受体的部分拮抗作用而共同起效,被誉为 DA/5-HT 系统稳定剂,对脑垂体前叶催乳素(prolactin, PRL)的分泌有一定的平衡抑制作用,从而降低 PRL 水平,治疗泌乳、闭经^[3-5]。本研究以阿立哌唑为对照,观察五积散(改散为汤)对痰湿型闭经患者的中医证候、肥胖指数的影响。

资料与方法

1 诊断标准 中医诊断标准、证候诊断标准根据国家《新药中药临床研究指导原则》^[6],符合中医月经后期、闭经病症的辨证诊断标准及痰湿证候的诊断标准。西医诊断标准符合《中国精神疾病分类与诊断标准》^[7]精神分裂症诊断标准;服用抗精神病药前月经正常,服用抗精神病药后出现闭经和(或)自发泌乳且持续 3 个月以上, PRL >60 μg/L。

2 纳入标准 (1)年龄 18 ~ 42 岁;(2)符合中医病证、证候诊断标准和西医诊断标准;(3)入组前患者和家属签署知情同意书。

3 排除标准 (1)具有可能导致闭经的疾病,如先天肾上腺皮质增生、卵巢或肾上腺肿瘤、柯兴综合征、高泌乳素血症等;(2)生殖器官性病变(如子宫肌瘤、子宫腺肌病);(3)近 3 月来有激素类药物的应用史。

4 一般资料 病例选择 2011 年 3 月—10 月在浙江萧山医院精神卫生中心门诊治疗和曾住院治疗的服用抗精神病药物后出现闭经的女性患者共 70 例。年龄 18 ~ 42 岁,按随机数字表法分为治疗组和对照组,各 35 例。治疗组年龄 19 ~ 42 岁,平均(32.63 ± 2.23)岁;闭经时间 3 ~ 25 个月,平均(5.35 ± 1.27)个月;所用药物为利培酮 8 例,平均剂量(3.82 ± 1.53)mg/日,喹硫平 6 例,平均剂量(640.35 ± 110.57)mg/日,氯氮平 9 例,平均剂量(425.65 ± 70.45)mg/日,奥氮平片 12 例,平均剂量(20.25 ± 5.65)mg/日;临床表现为单纯闭经者 29 例,闭经合并泌乳者 6 例。对照组年龄 18 ~ 41 岁,平均(31.48 ± 3.32)岁;闭经时间 3 ~ 28 个月,平均(6.15 ± 1.36)个月;所用药物为利培酮 6 例,平均剂量(4.21 ± 1.08)mg/日,喹硫平 8 例,平均剂量

(635.55 ± 100.32)mg/日,氯氮平 8 例,平均剂量(420.75 ± 72.86)mg/日,奥氮平片 13 例,平均剂量(21.63 ± 5.12)mg/日;临床表现为单纯闭经者 27 例,闭经合并泌乳者 8 例。两组患者在年龄、病程及服用药物等方面经统计学检测差异无统计学意义($P > 0.05$)。

5 治疗方法 对照组在原有抗精神病药物种类和剂量不变的基础上,合用阿立哌唑 5 mg/日口服。治疗组继续原来的治疗方案,并服用五积散(五积散由白芷 9 g 川芎 9 g 甘草 9 g 茯苓 9 g 当归 9 g 肉桂 6 g 赤芍 9 g 陈皮 6 g 枳壳 12 g 生麻黄 12 g 苍术 9 g 干姜 6 g 川朴 9 g 桔梗 6 g 制半夏 20 g 组成),水煎 300 mL,早、中饭后 0.5 ~ 1 h 口服,每日 1 剂。连续服用 4 周,随访 6 个月,随访期内不再变更原服用的抗精神病药物及其用量,也不联用其他调经方法。

6 PRL 测定 分别于治疗前后各测 1 次。均于上午 8:00 抽取空腹静脉血 3 mL,分离血浆。-20 °C 保存。化学发光法测定 PRL(Beckman 公司提供试剂)。

7 肥胖指数 记录两组患者治疗前后的体重、腰围,并计算体重指数(BMI)、腰/臀比值(WHR)。

8 不良反应 治疗前、后检测患者包括生命体征、体质量、血常规、生化、心电图,观察患者是否出现心悸、腹痛、头晕等不良反应。

9 疗效评定标准 参照《中药新药临床研究指导原则》^[6]治疗闭经疗效判定标准制定。痊愈:月经经期恢复正常,月经周期、经量均正常;显著进步:月经来潮,月经经期缩短,周期经量有所改变;无效:月经未来潮。比较两组总有效率。

10 统计学处理 数据用 SPSS 17.0 统计软件处理,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结果

1 一般情况 两组患者在完成本项研究时共脱落 3 例,治疗组 2 例,其中 1 例为提前中止服用中药,1 例为外来打工人员,煎药不便而中止。对照组 1 例,因为治疗期间精神症状反复而合用其他抗精神病药物。两组总完成率为 95.71%。

2 两组疗效比较(表 1) 治疗组总有效率为 93.94%(31/33),对照组为 91.18%(31/34),治疗组优于对照组,但两组差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 1 两组闭经患者疗效比较 [例(%)]

组别	例数	痊愈	显著进步	无效	总有效率 (%)
治疗	33	16(48.48)	15(45.46)	2(6.06)	93.94
对照	34	14(41.18)	17(50.00)	3(8.82)	91.18

3 两组治疗前后 PRL 水平比较(表 2) 两组治疗前 PRL 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。而两组 PRL 水平,较治疗前均显著下降($P<0.01$),治疗后两组间 PRL 水平差异无统计学意义($P>0.05$)。

表 2 两组治疗前后 PRL 水平比较 ($\mu\text{g/L}$, $\bar{x}\pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗后
治疗	33	115.2 $\pm$ 43.3	25.3 $\pm$ 5.1*
对照	34	109.9 $\pm$ 41.8	24.3 $\pm$ 4.9*

注:与本组治疗前比较,* $P<0.01$

4 两组治疗前后肥胖指数结果比较(表 3) 与治疗前比较,治疗组治疗后体重、BMI、腰围、WHR 明显降低,并较对照组降低明显,差异有统计学意义($P<0.05$)。对照组治疗前后体重、BMI、腰围、WHR 比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

5 不良反应 治疗组 33 例中有 6 例(18.18%)出现不良反应,其中心悸 3 例,腹痛 2 例,头晕 1 例。对照组 34 例中有 5 例(14.71%)出现不良反应,其中嗜睡 2 例,头痛 2 例,便秘 1 例。两组不良反应比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。两组治疗 4 周末血常规、生化、心电图检查等安全评定项目均在正常范围。

讨 论

闭经是抗精神病药物长期应用后出现的常见的不良反应。其作用机制为抗精神病药物对下丘脑 D2 受体的拮抗作用,抑制了催乳素抑制因子,从而使 PRL 升高。持续的高 PRL 又对下丘脑的促性腺素释放激素分泌产生抑制,使促性腺素分泌减少,卵巢功能低下而导致闭经^[4]。药源性闭经在停药后可自行恢复。但由于精神病患者需要长期服用抗精神病药,停药又容易导致病情反复,因而本病一直是精神科治疗过程中的难题之一。目前西医治疗抗精神

病药物引起的闭经主要采用溴隐亭、左旋多巴等药物治疗。此类药物直接或间接增强多巴胺功能,长期应用有可能对精神分裂症本身的治疗产生不利后果^[8]。阿立哌唑作为新一代抗精神病药物,对中枢 D₂ 受体具有独特的选择作用,当存在 DA 受体拮抗剂时,阿立哌唑发挥 D₂ 激动效应,当中枢 D 受体功能亢进时,阿立哌唑则发挥 D₂ 拮抗效应。抗精神病药物对中枢 DA 受体产生阻断作用的同时,合并使用阿立哌唑,阿立哌唑将发挥 DA 激动剂的作用,可以逆转抗精神病药物在结节—漏斗部位产生的 DA 受体拮抗作用,从而降低 PRL 水平,治疗泌乳、闭经^[9]。有文献报道在维持原有抗精神病药物种类和剂量不变的基础上,合并使用 5 mg/日的阿立哌唑,可以明显降低患者血清 PRL 水平,使临床泌乳、闭经症状显著改善^[10,11]。

中医学认为闭经的病因包括肾气亏虚、气血虚弱、阴虚血燥、气滞血瘀、痰湿阻滞 5 型。对于痰湿内停导致肥胖妇女月经不调的病理机制,中医学认为脾主运化水湿,脾气虚衰,运化失调,水津不能四布,聚而成痰,痰饮黏滞,最易损伤阳气,阻滞气机,气机不畅,冲任不用,生化机能不足,从而导致月事不调。如《丹溪心法》曰:“若是肥盛妇人,享受甚厚,恣于酒食,经水不调,不能成胎,谓之脂脂满溢,闭塞子宫”。万全曰:“盖妇人之身,内而肠胃开通,无所碍滞,则血气通常畅,经水应期。惟彼肥硕者,膏脂充满,脂痰凝滞,元室之户不开,夹痰者痰涎瘀滞,血海之波不流,故有过其而经始行,或数月而经一行,乃为浊为带为闭经,为无子之病”。痰湿阻滞型闭经患者其特征是体形肥胖,腹部肥满,常见症状有面部皮肤油脂较多,胸闷、痰多、喜食甘肥、舌苔腻、脉滑等。因此,笔者选择符合痰湿证候的服用抗精神病药物所致闭经患者作为研究对象,并选用五积散(改散剂为汤剂)作为治疗方剂。五积散出自《和剂局方》,以治气血痰饮食五积而名。经方大家黄煌教授^[12]在论述五积散时认为,服用五积散的患者多见体型肥胖,面色黄暗,精神萎靡,皮肤干燥粗糙,易浮肿腹胀等,并认为该类患者多伴有月经不调或闭经等症状。本研究显示,五积散治疗痰湿型闭经

表 3 两组治疗前后体重、BMI、腰围、WHR 结果比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	时间	体重(kg)	BMI	腰围(cm)	WHR
对照	34	治疗前	80.24 $\pm$ 12.78	27.65 $\pm$ 2.89	92.87 $\pm$ 7.86	0.95 $\pm$ 0.04
		治疗后	81.07 $\pm$ 13.06	28.34 $\pm$ 2.98	93.34 $\pm$ 8.48	0.96 $\pm$ 0.04
治疗	33	治疗前	80.45 $\pm$ 12.63	27.32 $\pm$ 2.56	93.12 $\pm$ 7.79	0.94 $\pm$ 0.03
		治疗后	73.35 $\pm$ 11.35* Δ	25.32 $\pm$ 1.59* Δ	85.92 $\pm$ 6.18* Δ	0.88 $\pm$ 0.03* Δ

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组同期比较, $\Delta P<0.05$

其有效率,不良反应发生率及降低 PRL 方面与阿立哌唑相当,但在降低肥胖指数方面作用明显。提示在改善患者体质方面有具有优越性。

本研究仅以痰湿型闭经为研究对象,对其他类型的闭经有待进一步探索。

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(2): 199-204.
- [2] 解克平. 中药治疗利培酮引起的闭经临床对照研究[J]. 精神医学杂志, 2010, 23(6): 461-462.
- [3] 陈景旭, 王宁, 卞清涛, 等. 阿立哌唑对利培酮所致高催乳素血症的疗效[J]. 临床精神医学杂志, 2009, 19(2): 127.
- [4] 孟彬, 张炳奎, 武景霞. 阿立哌唑治疗闭经的女性精神分裂症患者[J]. 上海精神医学, 2010, 22(3): 168.
- [5] Bostwick JR, Guthrie SK, Ellingrod VL. Antipsychotic induced hyperprolactinemia [J]. Pharmacotherapy, 2009, 29(1): 64.
- [6] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 239-241.
- [7] 中华医学会精神科分会. 中国精神障碍分类与诊断标准第 3 版(CCMD-3)[M]. 济南: 山东科学技术出版社, 2001: 39-40.
- [8] 贾旅, 晓王娣. 抗精神病药物所致闭经的中医药治疗[J]. 中国中西医结合杂志, 2010, 30(11): 1125-1127.
- [9] 陈汉华. 阿立哌唑对其他抗精神病药所致催乳素升高的影响[J]. 精神医学杂志, 2011, 24(4): 285-287.
- [10] 徐乐平, 纪菊英, 施辉, 等. 阿立哌唑治疗抗精神病药物所致高催乳素血症对照研究[J]. 中国行为医学科学, 2006, 15(8): 718-720.
- [11] 刘诏薄, 刘伟, 陈海波, 等. 小剂量阿立哌唑治疗抗精神病药物所致泌乳、闭经的疗效观察[J]. 临床荟萃, 2008, 23(20): 1498-1499.
- [12] 黄煌. 经方使用手册[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2008: 105-106.

(收稿: 2014-09-17 修回: 2014-10-10)

欢迎订阅 2015 年 *Chinese Journal of Integrative Medicine* (中国结合医学杂志, 英文版)

Chinese Journal of Integrative Medicine 《中国结合医学杂志》英文版是由中国中西医结合学会、中国中医科学院主办的国际性学术期刊, 旨在促进结合医学及替代医学的国际交流, 及时发表结合医学或替代医学领域的最新进展、趋势以及临床实践、科学研究、教育、保健方面经验和成果的科学论文。1995 年创刊, 由中国科学院院士陈可冀担任主编。设有述评、专题笔谈、论著、临床经验、病例报道、综述、药物相互作用、法规指南、学术探讨、思路与方法、跨学科知识、会议纪要、书评、读者来信等栏目。本刊被多种国际知名检索系统收录, 如: Science Citation Index Expanded (SCI-E)、Index Medicus/MEDLINE、Chemical Abstracts (CA)、Abstract Journal (AJ)、CAB Abstracts、CAB International、Excerpta Medica (EMBASE)、Expanded Academic、Global Health、Google Scholar、Index Copernicus (IC)、Online Computer Library Center (OCLC)、SCOPUS 等。本刊于 2007 年被 SCI-E 收录。根据 2014 年 7 月底汤姆森公司公布的 2013 年期刊引证报告, 本刊 SCI 影响因子为 1.401。2010 年 10 月 1 日与汤森路透集团签约, 正式采用 ScholarOne Manuscripts 在线投审稿系统。

《Chinese Journal of Integrative Medicine》为大 16 开本, 铜版纸印刷, 彩色插图, 2011 年改为月刊, 80 页, 国内定价为 40.00 元/期, 全年定价: 480.00 元。国际标准刊号: ISSN 1672-0415, 国内统一刊号: CN 11-4928/R, 国内邮发代号: 82-825, 海外发行由 Springer 公司代理。国内订户在各地邮局均可订阅, 也可直接汇款至本社邮购。

地址: 北京海淀区西苑操场 1 号, 中国中西医结合杂志社, 邮政编码: 100091; 电话: 010-62886827, 62876547, 62876548; 传真: 010-62874291; E-mail: cjim_en@cjim.cn; 网址: <http://www.cjim.cn>。