

芍药甘草汤治疗奥氮平所致高催乳素血症的临床研究

顾培^{1,2} 靳秀¹ 李雪² 吴彦清² 毛富强¹

摘要 **目的** 观察芍药甘草汤治疗奥氮平所致高催乳素血症的有效性及安全性。**方法** 将 120 例服用奥氮平片的精神分裂症患者按随机数字表法分为治疗组(60 例)和对照组(60 例)。两组在维持原有奥氮平片治疗的基础上,治疗组予芍药甘草汤治疗,持续 8 周,对照组不处理。患者于治疗前及治疗第 2、4、8 周末检测血清催乳素水平;于治疗前及治疗第 8 周末用阳性与阴性症状量表(positive and negative syndrome scale, PANSS)评估患者精神症状,用副反应量表(treatment emergent symptom scale, TESS)评估不良反应。**结果** 与本组治疗前比较,治疗组治疗后第 4、8 周末血清催乳素水平降低($P < 0.05$),对照组各时点血清催乳素水平差异均无统计学意义($P > 0.05$);与对照组比较,治疗组治疗第 4、8 周末催乳素水平明显降低($P < 0.01$)。治疗 8 周末,两组间 PANSS 差异均无统计学意义($P > 0.05$);治疗组不良反应出现 5 例(9.43%),对照组出现 4 例(7.14%),患者均表现为失眠、头痛、便秘、静坐不能,两组不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 芍药甘草汤能有效改善奥氮平所致的高催乳素血症,且对精神病症状无明显影响,未见明显不良反应。

关键词 芍药甘草汤;奥氮平片;高催乳素血症;精神分裂症

Treatment of Olanzapine-induced Hyperprolactinemia by Shaoyao Gancan Decoction GU Pei^{1,2}, JIN Xiu¹, LI Xue², WU Yan-qing², and MAO Fu-qiang¹ 1 Department of Psychiatry, Tianjin Medical University, Tianjin (300070); 2 Sixth Department, Tianjin An Ding Hospital, Tianjin (300222)

ABSTRACT **Objective** To observe the efficacy and safety of Shaoyao Gancan Decoction (SGD) in treating olanzapine induced hyperprolactinemia. **Methods** Totally 120 schizophrenia patients who took Olanzapine Tablet (OT) were assigned to the treatment group and the control group by random number table, 60 in each group. All patients took OT. Those in the treatment group additionally took SGD. The therapeutic course for all was 8 weeks. Serum levels of prolactin were measured before treatment and at the end of week 2, 4, and 8 after treatment. The spiritual symptoms of patients were assessed by Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) before treatment and at the end of week 8 after treatment. Adverse reactions were assessed using Treatment Emergent Symptom Scale (TESS) before treatment and at the end of week 8 after treatment. **Results** Compared with before treatment in the same group, serum levels of prolactin were significantly reduced in the treatment group at the end of week 4 and 8 after treatment ($P < 0.05$). There was no statistical difference in serum levels of prolactin in the control group among each time points ($P > 0.05$). Compared with the control group, serum levels of prolactin decreased significantly in the treatment group at the end of week 4 and 8 after treatment ($P < 0.01$). There was no statistical difference in PANSS between the two groups at the end of week 8 after treatment ($P > 0.05$). Adverse reactions occurred in 5 cases (9.43%) of the treatment group and 4 cases (7.14%) in the control group. They were manifested as insomnia, headache, constipation, and incapability of sitting quietly. There was no statistical difference in adverse reaction between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusions** SGD could effectively improve olanzapine-induced hyperprolactinemia, and had no obvious effect on psychotic symptoms. It showed no obvious adverse reactions.

KEYWORDS Shaoyao Gancan Decoction; Olanzapine Tablet; hyperprolactinemia; schizophrenia

作者单位:1. 天津医科大学精神医学教研室(天津 300070); 2. 天津安定医院六科(天津 300222)

通讯作者:毛富强, Tel:022-83336789, E-mail: maofq@tmu.edu.cn

DOI: 10.7661/CJIM.2016.12.1456

精神分裂症是临床常见精神科疾病之一,目前治疗仍以抗精神病药物为主。奥氮平在精神分裂症的治疗中应用最为广泛,但在临床应用中可常见明显催乳素升高,严重影响患者的生活质量与临床症状^[1]。有研究表明,芍药甘草汤能治疗精神科药物所致高催乳素血症,并有良好安全性^[2]。本研究采用随机对照方法,进一步证实用芍药甘草汤治疗奥氮平所致高催乳素血症的疗效,现将结果报道如下。

资料与方法

1 诊断标准 参照国际疾病分类第 10 版(Intemotional Classification of Diseases Tenth Edition, ICD-10) 诊断标准的精神分裂症的诊断标准^[3]。

2 纳入标准 符合精神分裂症的诊断标准;年龄 18~45 岁;单用奥氮平片 20 mg/d 治疗,且剂量固定至少 6 周;阳性和阴性症状量表评分(positive and negative syndrome scale,PANSS)^[4]≤70 分,病情稳定;无内分泌疾病史;血清催乳素水平>660 mIU/L(正常值 102~496 mIU/L);获取患者或法定监护人知情同意。

3 排除标准 全身性疾病以及外界环境干扰因素等引起者,以及躯体慢性疾病需要长期治疗患者;合并心、脑、肺、肝、肾、造血系统及内分泌系统等重大躯体疾病者;合并酒精、药物滥用及精神发育迟滞者;应用他影响催乳素的药物者;妊娠或哺乳期女性。

4 脱落标准 严重药物不良反应;撤除知情同意书;依从性差;失访;研究者考虑患者病情变化而认为应该退出研究者。

5 一般资料 120 例均来自 2013 年 6 月—2015 年 6 月天津安定医院住院和门诊精神分裂症的

患者,按照随机数字表法随机分为治疗组和对照组,每组 60 例。两组年龄、性别、发病年龄、总病程、受教育程度、目前服用奥氮平片的治疗时间以及治疗前催乳素水平、治疗前 PANSS 均评分及治疗前副反应量表(treatment emergent symptom scale, TESS) 评分比较(表 1),差异无统计学意义($P>0.05$)。本研究通过了天津市安定医院伦理委员会的审核。

6 治疗方法 两组患者入组后保持原有奥氮平片(5 mg/片,江苏豪森药业股份有限公司生产,批号:130312)剂量不变,治疗组予患者在每晚 7:00 时服用奥氮平 20 mg/d,同时服用甘草及赤芍各 15 g 温水茶饮,且要求患者每日饮用 2 L;对照组维持原剂量服药 20 mg/d,每晚 7 时服药,并因为增强研究一致性,减少误差,要求对照组患者每日也饮水 2 L。两组治疗维持 8 周。

研究期间,根据患者情况,可给予患者苯二氮卓类药物(如氯硝西泮片 2~4 mg/d 或阿普唑仑片 0.4~0.8 mg/d)改善睡眠障碍或焦虑情绪;给予患者苯海索 2~6 mg/d,改善锥体外系副反应。全程不得使用影响内分泌功能药物,并尽量保持良好情绪,按时作息,保持良好生活习惯。

7 观察指标及方法

7.1 血清催乳素水平检测 治疗前及治疗第 2、4、8 周末上午 7:00(服用奥氮平片后 12 h)空腹取静脉血 10 mL,测定血清催乳素水平并检测血生化及血常规、心电图。测定催乳素水平所用仪器为德国罗氏诊断公司的 COBASE411 型电化学发光免疫分析仪,试剂盒为该公司配套试剂盒。

7.2 PANSS 量表评定 治疗前及治疗第 8 周末分别用 PANSS 来评定患者精神症状。此量表共 33 项,30 项为基本项目,有 3 个补充项目,按 7 级评

表 1 两组一般资料比较

项目	治疗组(60 例)	对照组(60 例)	χ^2/t	P 值
年龄(岁, $\bar{x}\pm s$)	31.35 $\pm$ 7.64	29.08 $\pm$ 7.05	1.68	0.09
性别(男/女)	28/32	25/35	0.54	0.58
发病年龄(岁, $\bar{x}\pm s$)	25.30 $\pm$ 6.18	23.97 $\pm$ 5.42	1.25	0.21
总病程(年, $\bar{x}\pm s$)	6.08 $\pm$ 4.69	5.12 $\pm$ 3.61	1.26	0.21
受教育程度(年, $\bar{x}\pm s$)	12.90 $\pm$ 2.55	12.78 $\pm$ 2.38	0.25	0.79
奥氮平治疗时间(周, $\bar{x}\pm s$)	56.22 $\pm$ 14.90	56.15 $\pm$ 15.04	0.02	0.98
催乳素水平(mIU/L, $\bar{x}\pm s$)	873.18 $\pm$ 170.71	871.30 $\pm$ 146.96	0.06	0.95
PANSS 评分(分, $\bar{x}\pm s$)	55.63 $\pm$ 7.30	53.98 $\pm$ 6.28	1.32	0.18
TESS 评分[例(%)]				
失眠	2(3.33)	1(1.67)	0.34	0.56
静坐不能	3(5.00)	2(3.33)	0.21	0.65
头痛	1(1.67)	2(3.33)	0.34	0.56
便秘	2(3.33)	1(1.67)	0.34	0.56

分(1~7),总分为 30 项得分总和,得分越高表明精神症状越严重^[4]。由 3 名主治医师以上职称医师评定。

7.3 副反应量表评定 采用 TESS 来评定患者副反应^[5],该量表由美国 NIMH 编制于 1973 年,此量表包括行为毒性、化验、神经系统、植物神经系统、心血管系统和其他 6 个项目。由 3 名主治医师以上职称医师评定。

8 统计学方法 采用 SPSS 11.5 软件进行统计分析,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组内比较采用配对样本 t 检验,组间比较采用独立样本 t 检验;计数资料组间比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 病例脱落情况 研究期间脱落 11 例(9.2%),其中研究组失访 4 例,患者依从性差 3 例;对照组失访 3 例,中途换药 1 例。治疗组进入分析 53 例,对照组 56 例。

2 两组不同时点血清催乳素水平比较(表 2) 与本组治疗前比较,治疗组治疗后 4、8 周末血清催乳素水平降低($P < 0.05$),且明显低于对照组($P < 0.01$)。

表 2 两组不同时点血清催乳素水平比较 (mIU/L, $\bar{x} \pm s$)			
组别	例数	时间	血清泌乳素
治疗	53	治疗 0 周	873.18 ± 170.71
		治疗 2 周末	841.28 ± 141.58
		治疗 4 周末	501.45 ± 123.76 * Δ
		治疗 8 周末	449.51 ± 100.01 * Δ
对照	56	治疗 0 周	871.38 ± 146.96
		治疗 2 周末	846.57 ± 122.16
		治疗 4 周末	859.09 ± 126.56
		治疗 8 周末	861.09 ± 136.65

注:与本组治疗前比较, * $P < 0.05$; 与对照组同时期比较, $\Delta P < 0.01$

3 两组治疗前后 PANSS 评分比较(表 3) 治疗第 8 周后,与本组治疗前及对照组同期比较, PANSS 评分差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

表 3 两组治疗前后 PANSS 评分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)			
组别	例数	时间	PANSS 评分
治疗	53	治疗前	55.63 ± 7.29
		治疗 8 周末	48.58 ± 18.97
对照	56	治疗前	53.98 ± 6.28
		治疗 8 周末	49.17 ± 14.43

4 两组药物不良反比较(表 4) 治疗第 8 周后,治疗组不良反应出现 5 例(9.43%),对照组出现 4 例

(7.14%),患者均表现为失眠、头痛、便秘、静坐不能。两组不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。试验脱落与不良反应无关,以上不良反应均较轻微,有的予相应对症处理,均不影响治疗。

表 4 两组药物不良反应比较 [例(%)]					
组别	例数	失眠	静坐不能	头痛	便秘
治疗	53	1(1.89)	2(3.77)	1(1.89)	1(1.89)
对照	56	0(0)	1(1.79)	2(3.57)	1(1.79)
χ^2 值		1.066	0.402	0.289	0.002
P 值		0.302	0.526	0.591	0.969

讨 论

抗精神病药物所致高泌乳素血症的病理生理机制尚未完全阐明。目前认为催乳素的分泌受到下丘脑—垂体结节多巴胺(DA)神经元的直接抑制性调节,抗精神病药物因为阻断这一通路的多巴胺受体,解除了对催乳素的抑制造成催乳素水平上升^[6,7]。高催乳素血症对男女性均会有急性及长期的不良后果^[1,8]。急性期的女性主要表现为:月经紊乱、泌乳等性功能障碍、骨质疏松等潜在风险升高;男性主要表现为:出现阴茎勃起时间延长,持续勃起及生育能力丧失。从长远来说,高催乳素血症无论男女都增加了心血管疾病的发生风险,生活质量受损,已经引起越来越多的学者的广泛重视^[9,10]。因奥氮平是一种多受体拮抗剂,对多巴胺有较强亲和力,奥氮平对作用于结节—漏斗通路上 D2 受体的阻断,使催乳素水平升高,从而导致高泌乳素血症。也有研究认为^[6], DA 和五羟色胺(5-HT)间相互拮抗作用影响催乳素水平。所以,很多服用奥氮平患者患有高催乳素血症,张淑芬等^[11]研究亦提示奥氮平对催乳素水平影响大。

目前临床常用治疗高泌乳素血症方法主要有:一是减量目前所用抗精神病药物,但这种方法往往会造成患者症状复发;二是换用其他引起高催乳素血症可能性小的药物,但换药期间仍常可能造成患者症状复发,且不能保证换用药物不引起高泌乳素血症;三是加用多巴胺能拮抗剂如溴隐亭、金刚烷胺、卡麦角林片等,但因它们都是多巴胺拮抗剂,有可能加重精神疾病症状^[12];再有,近年一些研究认为,合并阿立哌唑治疗可降低高泌乳素水平,但长期应用费用较高,且可能出现其他副反应^[13]。因此,更多的研究者在探索中药治疗高泌乳素血症的作用,希望能有更理想的处理措施。

芍药甘草汤来源于《伤寒论》,本方主治津液受损,阴血不足,筋脉失濡所致诸证。方中芍药酸寒,养血敛阴,柔肝止痛,有治瘀滞经闭、疝瘕积聚、腹痛、胁

痛、衄血、血痢、肠风下血等作用;甘草甘温,健脾益气,缓急止痛。两药相伍,酸甘化阴,调和肝脾,有柔筋止痛之效。Yamada K 等^[14]曾治疗 20 例长期服药抗精神病药导致高催乳素血症的男性精神分裂症患者,服用甘草芍药汤后,催乳素水平下降显著,其中 5 例患者的催乳素水平下降了 50%。而国内亦有学者对此方治疗高催乳素血症做过研究,提示芍药甘草汤能够提高多巴胺受体结合力,抑制催乳素分泌^[2]。本研究为便于患者服用,增强依从性,故予患者每日甘草及赤芍药各 15 g,要求患者代茶饮,且要求患者每日饮用 2 升;而为增强研究一致性,减少误差,要求对照组患者每日也饮水 2 升。

本研究结果显示:治疗 8 周末后,两组 PANSS 评分差异无统计学意义($P > 0.05$),表明服用芍药甘草汤对精神病症状无明显影响。两组 TESS 评分,治疗前后差异均无统计学意义($P > 0.05$),药物不良反应较治疗前无明显变化,提示此茶饮有较好安全性。与对照组比较,治疗组泌乳素水平在治疗 4、8 周后降低($P < 0.01$);与本组治疗前比较,治疗组治疗 2 周泌乳素水平差异无统计学意义($P > 0.05$),在治疗 4 和 8 周末差异有统计学意义($P < 0.05$),提示芍药甘草汤确实对降低高泌乳素有明显疗效,但可能因中药及为方便患者服用,改为茶饮等因素,在治疗 4 周后明显见效,起效略慢。

综上所述,芍药甘草汤治疗奥氮平所致高催乳素血症对降低精神分裂症患者高催乳素血症有明显疗效,但无因药物引起明显不良反应。但本研究样本较小,研究条件有限,如无法将芍药甘草汤制成规范统一制剂,未能排除住院次数等因素干扰,很多问题仍需进一步研究。

参 考 文 献

- [1] Inder WJ, Castle D. Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia[J]. Aust N Z J Psychiatry, 2011, 45(10): 830-837.
- [2] 孟延兵. 芍药甘草汤治疗高泌乳素血症的组方优化及机制初探[J]. 新中医, 2015, 47(11): 197-200.
- [3] 范肖冬,汪向东,于欣,等 翻译. 国际疾病分类精神与行

为障碍分类的第 10 版(ICD-10)[M]. 北京:人民卫生出版社,1993:72.

- [4] 何燕玲,张明园. 阳性和阴性综合症量表(PANSS)及其应用[J]. 临床精神医学杂志,1997,7(6): 353-355.
- [5] 张明圆主编. 精神科评定量表手册[M]. 第 2 版. 长沙:湖南科学技术出版社,1998:163-202.
- [6] Voicu V, Medvedovici A, Ranetti A, et al. Drug-induced hypo- and hyperprolactinemia: mechanisms, clinical and therapeutic consequences [J]. Expert Opin Drug Metab Toxicol, 2013, 9(8): 955-968.
- [7] Kane JM. Addressing side effects form antipsychotic treatment in schizophrenia[J]. J Clin Psychiat, 2011, 72(2): 7.
- [8] 温娜,唐伟,章金良,等. 阿立哌唑对女性首发精神分裂症患者泌乳素的影响及与精神病理症状的相关分析[J]. 现代实用医学, 2016, 28(4): 463-465.
- [9] 段德香,崔桂梅. 加减芍药甘草汤治疗抗精神病药物所致高催乳素血症的临床研究[J]. 时珍国医国药, 2011, 22(6): 1471-1472.
- [10] Kinon BJ, Liu-Stauffer H, Stauffer VL, et al. Bone loss associated with hyperprolactinemia in patients with schizophrenia[J]. Clin Schizophr Relat Psychoses, 2013, 7(3): 115-123.
- [11] 张淑芬,兰光华. 奥氮平、喹硫平与阿立哌唑对精神分裂症患者血清甲状腺激素和催乳素水平的影响[J]. 临床精神医学杂志, 2015, 25(1): 51-52.
- [12] Montejo AL. Prolactin awareness: an essential consideration for physical health in schizophrenia [J]. Eur Neuropsychopharmacol, 2008, 18(Suppl): S108-S114.
- [13] 张德强. 阿立哌唑与利培酮对女性精神分裂症代谢影响的对照研究[J]. 基层医学论坛, 2014, 18(35): 4761-4762.
- [14] Yamada K, Kanba S, Murata T, et al. Effectiveness of herbal medicine (Shakuyaku-kanzo-to) for neuroleptic induced hyperprolactinemia: a preliminary report [J]. J Clin Psychopharmacol, 1997, 17(3): 234-235.

(收稿:2015-10-08 修回:2016-09-28)