

· 临床报道 ·

柴胡加龙骨牡蛎汤加减方治疗利培酮所致高催乳素血症的临床研究

姜宝顺¹ 陈允恩² 马建华³

催乳素 (prolactin, PRL) 升高是抗精神病药物常见的不良反应,发生率为 25% ~ 89%^[1]。高催乳素血症 (hyperprolactinemia, HPRL) 在男性和女性均可以引起性功能障碍。女性患者还可出现闭经溢乳、月经不规律、生育功能障碍,远期影响则包括骨密度降低,心血管功能损害,抑郁、记忆缺陷或精神症状恶化^[2]。治疗抗精神病药引起的 HPRL 一般用多巴胺激动剂,包括溴隐亭、金刚烷胺等,虽有效,但易导致精神症状的复发或加剧^[3]。这会给患者带来痛苦和自卑,影响患者服药的依从性或导致患者拒绝药物治疗,从而使精神分裂症的复发率增加,导致病情反复发作^[4,5]。利培酮广泛应用于精神分裂症临床治疗,可有效改善精神分裂症的阳性和阴性症状^[6],但亦会引起 HPRL,中药治疗 HPRL 效果较好且不良反应很少^[7,8],本研究柴胡加龙骨牡蛎汤治疗利培酮所致的 HPRL,取得良好效果,现报道如下。

资料与方法

1 诊断标准 参照国际疾病分类与诊断 (ICD-10) 中精神分裂症和 HPRL 的诊断标准^[9]。

2 纳入标准 (1) 符合诊断标准; (2) 以利培酮 (3 ~ 6 mg/d) 治疗,剂量固定至少 1 个月; (3) 非妊娠女性,年龄 18 ~ 35 岁; (4) 患者或家属签署书面知情同意书。

3 排除标准 (1) 引起 PRL 升高的相关躯体疾病,合并有严重器质性疾病者; (2) 酒、药物依赖者; (3) 哺乳期及拟妊娠者; (4) 有对研究药物过敏史或高过敏体质者; (5) 除精神药物外,有影响 PRL 的其他药物合并使用史。

4 一般资料 60 例为 2015 年 1 月—2016 年 1 月在开滦精神卫生中心门诊或住院女性精神分裂症患者。60 例患者根据是否愿意服用中药分为研究组和对照组各 30 例。研究组年龄 20 ~ 35 岁,平均 (27.27 ± 4.98) 岁,病程 (6.5 ± 5.2) 年, PRL (108.34 ± 40.02) μg/L, 利培酮用量 (3.5 ± 1.06) mg/d。对照组年龄 18 ~ 35 岁,平均 (27.53 ± 5.16) 岁,病程 (6.4 ± 5.8) 年, PRL (110.78 ± 42.86) μg/L, 利培酮用量 (3.7 ± 1.23) mg/d。两组年龄、病程、PRL 水平、服用利培酮剂量方面相比差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。本试验通过开滦精神卫生中心伦理委员会审核。

5 治疗方法 研究组予柴胡加龙骨牡蛎汤加减。药物组成为:柴胡 10 g 黄芩 10 g 党参 10 g 半夏 10 g 茯苓 15 g 桂枝 6 g 大黄 6 g 生龙骨 30 g 生牡蛎 30 g 龙齿 30 g 石菖蒲 6 g 远志 10 g 茯神 30 g 丹参 30 g 合欢皮 30 g。每日 1 剂,水煎服,早晚饭后 1.5 h 服用。对照组予溴隐亭 (2.5 mg/片,匈牙利吉瑞大药厂,批号:H20160170) 治疗,每次 2.5 mg,每日 2 次。总疗程为 12 周。

6 观察指标及方法

6.1 PRL 水平检测 所有患者在治疗前和治疗 4、8、12 周后采用免疫化学发光法测定血 PRL 浓度 (安静清醒状态下、上午 10 ~ 11 时取血测定, PRL 水平显著高于 25 μg/L 时,即可确定 HPRL)。

6.2 患者精神症状评分检测 采用阳性及阴性症状量表 (Positive and Negative Syndrome, PAN-SS) 评价精神分裂症患者精神症状^[10]。

6.3 不良反应 采用药物副作用量表 (Treatment Emergent Symptom Scale, TESS) 评价药物不良反应^[11]。

7 统计学方法 采用 SPSS 17.0 软件进行统计分析。数据采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,用 t 检验或方差分析进行组内或组间检验。统计检验均为双侧检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

基金项目: 河北省中医药管理局科研计划项目 (No. 2016128)

作者单位: 1. 开滦精神卫生中心 (河北 063001); 2. 华北理工大学心理学院和附属医院精神科 (河北 063210); 3. 唐山市第五医院精神三病区 (河北 063004)

通讯作者: 陈允恩, Tel: 0315-3725823, E-mail: chenyunen@163.com

DOI: 10.7661/j.cjim.20180905.256

结 果

1 两组治疗前后 PRL 水平比较(表 1) 与本组治疗前比较,两组治疗 4、8、12 周时 PRL 水平明显降低($P<0.05$, $P<0.01$)。治疗 4 周时,研究组 PRL 水平高于对照组($P<0.01$)。治疗结束后两组 PRL 水平较治疗前降低均值分别为: (65.06 ± 11.26) $\mu\text{g/L}$ 、(68.55 ± 11.40) $\mu\text{g/L}$, 两组比较差异无统计学意义($t = -1.1930$, $P>0.05$)。

2 两组治疗前后 PANSS 总分比较(表 2) 两组在治疗前及治疗 4、8、12 周时,患者 PANSS 评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。两组治疗后 PANSS 总分相对于治疗前差异无统计学意义($P>0.05$),但对对照组 PANSS 总分有一定程度升高,在治疗期间有 7 例出现病情加重,并且有 5 例患者增加了利培酮的剂量。

3 不良反应 通过 TESS 评定,对照组患者 2~3 周后出现不同程度的头晕、头痛、恶心、食欲减退、便秘、胸闷、体位性低血压、腿部痉挛等不良反应, 占有病例数的 1/3。研究组患者也有腹泻、头晕、嗜睡等不适感,但反应较轻微。

讨 论

抗精神病药引起 HPRL 的机制,是抗精神病药阻断多巴胺(dopamine, DA)漏斗-结节通路的 D2 受体,解除 DA 对 PRL 释放的抑制^[12,13]。通常采用 DA 激动剂如溴隐亭、金刚烷胺等进行治疗,但 DA 激动剂有加重精神症状,且药物价格昂贵,并有头晕、恶心、呕吐等一系列不良反应,故临床应用受限。近年来,越来越多的学者探索中药在治疗 HPRL 中的作用和

疗效^[14-16]。

柴胡加龙骨牡蛎汤出自《伤寒论》,原文用于伤寒八九日误用攻下之法使邪内陷、表里俱病、虚实互见的变证,后世医家宗其经旨,对该方运用多有发挥,目前其所治疗疾病多与精神情志相关^[17-20]。柴胡加龙骨牡蛎汤在辅助治疗精神分裂症、抑郁和更年期患者内分泌方面也取得较好的疗效^[21-23]。

本研究采用柴胡加龙骨牡蛎汤治疗抗精神病药引起的 HPRL,与对照组相比,两组疗效无显著差异,且无不良反应轻,可见柴胡加龙骨牡蛎汤在 HPRL 的治疗中存在一定优势。本方具有舒达肝气、和解少阳,通畅三焦、镇心安神的作用。方中以小柴胡汤和解少阳,宣畅枢机;桂枝通阳透达,助小柴胡转出里邪;大黄为佐,量小无峻猛伤正之意,却有泄热和胃之效;茯苓淡渗利水、疏利三焦,宁心安神;龙骨、牡蛎重镇安神。诸药配伍,攻补兼施,使肝气疏,胆热除,心神宁。此外,加石菖蒲、远志两味药,合方中的茯苓、党参,恰为孙思邈的定志小丸,可补养心脾、安神定志;加丹参、合欢皮以活血通络、清心安神。以舒达肝气、和解少阳,通畅三焦,有效改善高 HPRL 所致的月经病和溢乳的临床症状;同时抗精神病药物所致之 HPRL,与一般 HPRL 患者不同,该类患者往往同时兼有抑郁或焦虑情绪,依据仲景在《伤寒论》中对本方的论述,可同时有效缓解“胸满烦惊,谵语,一身尽重”等抑郁、焦虑的症状。因此,选用本方在改善高 HPRL 的同时,统筹兼顾,达到抗焦虑和抑郁的作用,在临床治疗中具有一定疗效。

本研究显示柴胡加龙骨牡蛎汤和溴隐亭同样具有治疗 HPRL 的作用,且其疗效缓和,不良反应少,患者易于接受,治疗抗精神病药所致的 HPRL 安全可靠。

表 1 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 4 周	治疗 8 周	治疗 12 周
对照	30	110.78 $\pm$ 42.86	60.05 $\pm$ 40.36 **	51.74 $\pm$ 40.35 **	42.23 $\pm$ 41.26 **
研究	30	108.34 $\pm$ 40.02	81.05 $\pm$ 39.67 * Δ	55.14 $\pm$ 40.54 **	43.28 $\pm$ 39.12 **
t 值		-0.227 9	2.032 6	0.325 5	0.101 1
P 值		0.820 5	0.046 7	0.745 9	0.919 8

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

表 2 两组治疗前后 PANSS 总分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗 4 周	治疗 8 周	治疗 12 周
对照	30	94.53 $\pm$ 11.84	95.09 $\pm$ 11.81	89.75 $\pm$ 11.16	96.57 $\pm$ 12.51
研究	30	95.67 $\pm$ 12.73	96.17 $\pm$ 12.45	88.28 $\pm$ 11.62	90.77 $\pm$ 12.28
t 值		0.359 2	0.344 7	-0.499 7	-1.812 2
P 值		0.720 8	0.731 6	0.619 1	0.075 1

利益冲突:无利益冲突。

参 考 文 献

- [1] 孙振晓, 于相芬. 抗精神病药物所致高催乳素血症的研究进展[J]. 药物不良反应杂志, 2012, 14(3): 154 - 159.
- [2] 袁海宁, 周方, 罗小年. 抗精神病药物所致高催乳素血症的治疗[J]. 临床精神医学杂志, 2005, 15(4): 245 - 246.
- [3] 岳英, 孙鹏, 徐一峰, 等. 桂附地黄丸治疗抗精神病药引起的高催乳素血症[J]. 临床精神医学杂志, 2007, 17(4): 247 - 248.
- [4] 张文亮. 利培酮对精神分裂症患者血清催乳素水平的影响[J]. 中国现代医生, 2008, 46(1): 112 - 113.
- [5] 黄鑫, 陈树林. 抗精神病药物与血泌乳素水平升高[J]. 浙江实用医学, 2008, 13(3): 228 - 231.
- [6] 于靖, 王传跃, 林守清, 等. 利培酮对女性患者神经内分泌的影响[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2003, 29(6): 445 - 447.
- [7] 赵福玉, 何晓莹. 中药治疗高泌乳素血症的临床研究[J]. 中国妇幼保健, 2001, 16(11): 690.
- [8] 何贵翔, 杨海燕, 汤海霞, 等. 滋肾清肝颗粒治疗高催乳素血症临床研究[J]. 南京中医药大学学报, 2005, 21(3): 150 - 152.
- [9] 卫生部卫生统计信息中心, 北京协和医院世界卫生组织疾病分类合作中心编. 国际疾病分类(ICD-10)应用指导手册[M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2001: 9.
- [10] 何燕玲, 张明园. 阳性和阴性症状量表的中国常模和因子分析[J]. 中国临床心理学杂志, 2000, 8(2): 65 - 69.
- [11] 喻东山. 药物副反应量表的因子重组[J]. 四川精神卫生, 1998, 11(3): 193 - 195.
- [12] 袁海宁, 罗小年. 抗精神病药所致的高催乳素血症[J]. 临床精神医学杂志, 2005, 15(6): 319 - 320.
- [13] Haddad PM, Wieck A. Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia: mechanisms, clinical features and management [J]. Drugs, 2004, 64(20): 2291 - 2314.
- [14] 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(6): 337 - 338.
- [15] 段德香, 崔桂梅. 加減芍药甘草汤治疗抗精神病药所致高催乳素血症的临床研究[J]. 北京中医, 2011, 22(6): 1471 - 1472.
- [16] 向小妹, 潘彬斌, 李红, 等. 芍药甘草汤治疗利培酮所致高催乳素的临床研究[J]. 中国医学创新, 2013, 10(27): 20 - 22.
- [17] 司银套, 孙鸿昌, 马永坤, 等. 柴胡加龙骨牡蛎汤应用探讨[J]. 河南中医, 2008, 28(5): 20 - 21.
- [18] 王建云. 柴胡加龙骨牡蛎汤治疗神经系统药理分析及运用研究简况[J]. 实用中医内科杂志, 2013, 27(10): 63 - 66.
- [19] 李鸿娜, 颜红. 柴胡加龙骨牡蛎汤治疗双相抑郁的临床观察[J]. 陕西中医, 2013, 34(8): 1009 - 1010.
- [20] 董华丽. 柴胡加龙骨牡蛎汤治疗卒中后抑郁症临床研究[J]. 中医学报, 2013, 28(2): 251 - 252.
- [21] 孙艳, 宋俊生. 柴胡加龙骨牡蛎汤治疗精神神经病的实验及临床研究进展[J]. 辽宁中医学院学报, 2006, 8(3): 42 - 44.
- [22] 蒯彤, 岳沛芬. 柴胡加龙骨牡蛎汤加減治疗更年期综合征 38 例[J]. 北京中医, 2006, 25(6): 342 - 343.
- [23] 王晓滨, 许瑞, 孔明月, 等. 柴胡加龙骨牡蛎汤对慢性应激抑郁大鼠强迫游泳行为及 HPA 轴的影响[J]. 哈尔滨医科大学学报, 2014, 48(3): 198 - 201.

(收稿: 2016-09-20 在线: 2018-09-30)

责任编辑: 汤 静