

自拟益麦桃红颗粒治疗抗精神病药所致高泌乳素血症临床研究[※]

● 黄志源* 谢 彬 陈进东 夏玉平 杨福龙 唐 丰 谢加奖 苏志斌 谢彦颖 刘珂君

摘 要 目的:探讨自拟益麦桃红颗粒对抗精神病药所致高泌乳素血症女性患者血清泌乳素及月经的影响。方法:将 60 例抗精神病药所致高泌乳素血症患者随机分为治疗组和对照组,分别予自拟益麦桃红颗粒和溴隐亭口服治疗,观察治疗前后泌乳素水平的变化和临床症状改善情况,评定其疗效及副反应。结果:自拟益麦桃红颗粒与溴隐亭均能显著降低抗精神病药所致高泌乳素血症患者血清泌乳素水平,两组在统计学上无统计学差异($P > 0.05$),两组临床有效率无统计学差异。结论:自拟益麦桃红颗粒在降低抗精神病药所致高泌乳素血症患者血清泌乳素上具有与溴隐亭同样的功效。

关键词 抗精神病药;高泌乳素血症;泌乳素;颗粒剂;溴隐亭

高泌乳素血症是抗精神病药的常见副反应,不仅给精神障碍患者带来新的健康问题,如月经不调、泌乳、性功能障碍等,同时也降低其治疗的依从性。临床上需要安全、有效的治疗方法。在临床实践中,笔者发现中药在治疗高泌乳素血症尤其是改善月经不调具有较好的疗效。本文以溴隐亭为对照进行临床研究,探讨二者对抗精神病药所致高泌乳素血症患者泌乳素及月经的影响,现报道如下。

1 资料和方法

1.1 一般资料 观察对象为 2014 年 6 月至 2016 年 12 月在我院住院或门诊就诊且符合纳入标准的女性患者 60 例,随机分为对照组 30 例和治疗组 30 例。年龄范围 18~45 岁区间,其中治疗组年龄(33.6 ± 6.6)岁;对照组年龄(32.8 ± 6.4)岁。治疗组临床症状:

月经紊乱 17 例、溢乳 10 例、性欲低下 3 例;对照组临床症状:月经紊乱 18 例、溢乳 9 例、性欲低下 3 例。经统计学分析,两组在年龄、临床症状方面无统计学差异, ($P > 0.05$)。

1.2 诊断标准 根据《中华妇产科学》^[1]《妇产科学》^[2]高泌乳素血症诊断标准拟订:(1)临床症状临床表现为月经紊乱(月经量少、月经稀发、闭经)、不孕、溢乳(包括自发溢乳和挤压溢乳)、性欲低下。(2)生化参数:血清泌乳素(PRL) $> 25\text{ng/ml}$;卵泡刺激素(FSH)、雌二醇(E2)降低。(3)生化参数必备,临床症状具备 1 项或 1 项以上可诊断。

1.3 纳入标准 符合诊断标准,女性,年龄在 18~45 岁之间,正接受抗精神病药治疗。

1.4 排除标准 ①妊娠期、哺乳期及停止哺乳半年之内者;②有垂体瘤、空蝶鞍综合征、颅咽管瘤等器质性疾病者;③长期服用大剂量的雌激素、避孕药、降压药利血平等、外周多巴胺受体阻断剂吗丁啉及西咪替丁等等;④合并甲减、肾功能不全、肝硬化及其他心、肝、肾等严重原发性疾病者;⑤合并有其他妇科内分泌疾病,如多囊卵巢综合征等;

1.5 剔除标准或脱落标准 ①不符合纳入标准而被误纳入的病例和虽符合纳入标准而未按试验方案规

※基金项目 福建中医药大学临床专项校管课题(No. XB2014107)

*** 作者简介** 黄志源,男,医学硕士。研究方向:精神心理疾病及抗精神病药所致副反应的中西医结合治疗。Email:awpen@qq.com。

• 作者单位 厦门市仙岳医院中西医结合精神科(福建 厦门 361012)

定治疗的病例,予以剔除。②纳入病例出现严重疾病及不良事件,或出现并发症不宜继续接受试验,自行退出的病例,作为脱落处理。

1.6 治疗方法

1.6.1 治疗组 入组后口服自拟益麦桃红颗粒(药物组成:益母草 20g,炒麦芽 30g,桃仁 10g,红花 10g,当归 10g,川芎 10g,熟地 15g,白芍 15g,菟丝子 15g,枸杞 15g,牛膝 10g,甘草 5g。)用法:将以上药方按汤剂相当量以颗粒剂形式装袋备用,每日 1 剂,分 2 次冲服,自月经周期第 7 天起(月经稀发或闭经患者纳入后)开始服药,连服 7 天停 1 天,服至月经来潮时停药,月经干净后继续服药。

1.6.2 对照组 口服溴隐亭片剂(2.5mg/片),初始剂量 1.25mg,每日 1 次,如无不良反应 3 天后改为 2.5mg,每日 1 次,服用 3 天后再改为 2.5mg,每日 3 次,均为餐中服药。当血清泌乳素降至正常后可酌情减量,最小维持量为 2.5mg/d。两组均治疗 1 个月后评定临床疗效。

1.7 疗效评定标准 参照中华人民共和国卫生部《中药新药临床研究指导原则》《妇产科疾病诊断治愈标准》制定疗效评定标准。痊愈:经治疗后血清 PRL 值降至正常范围,月经规律或不孕者怀孕,溢乳停止,其他伴随症状消失;显效:经治疗血清 PRL 值明显下降,月经量基本正常,溢乳明显减少,其他伴随症状明显好转或消失;有效:经治疗血清 PRL 值有所下降,月经量略增多,闭经者月经来潮,溢乳减少,其他伴随症

状好转;无效:经连续治疗,血清 PRL 值变化不大或反而升高,仍有月经不调,溢乳时有发生,伴随症状改善不明显。

1.8 统计学方法 采用 SPSS19.0 软件进行统计学分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 *t* 检验;计数资料用率、构成比表示,采用秩和检验。 $P < 0.05$ 为有统计学差异。

2 结果

2.1 治疗前后血清泌乳素水平 与本组治疗前比较,两种治疗方案均能显著降低抗精神病药所致高泌乳素血症患者血清泌乳素水平($P < 0.01$),疗效显著;与对照组同期比较, $P > 0.05$,提示治疗 1 个月后两组血清泌乳素水平无显著差异,疗效相当。

表 1 两组患者治疗前后血清泌乳素变化比较($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 时间 | PRL(ng/ml) |
|---------------|-----|---------------------------|
| 治疗组 (n=30) | 治疗前 | 96.2 ± 15.5 |
| | 治疗后 | 34.8 ± 11.3 ^{▲*} |
| 对照组 (n=30) | 治疗前 | 97.2 ± 15.9 |
| | 治疗后 | 35.8 ± 12.4 [▲] |

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

2.2 两组疗效比较 经秩和检验,治疗 4 周后,治疗组与对照组两组临床疗效比较 $P > 0.05$,两组比较无统计学差异。

表 2 治疗前一个月后临床疗效对比(例·%)

| 分组 | 例 | 痊愈 | 显效 | 有效 | 无效 | 总有效 |
|-----|----|---------|-----------|----------|----------|-----------|
| 治疗组 | 30 | 1(3.3%) | 17(56.7%) | 7(23.3%) | 5(13.3%) | 25(83.3%) |
| 对照组 | 30 | 1(3.3%) | 16(53.3%) | 9(30%) | 4(10%) | 26(86.7%) |

注:经秩和检验,两组临床疗效比较, $P > 0.05$ 。

2.3 安全性评估 在临床观察期间,两者均未出现明显副反应,无病例脱落或中途退出。

3 讨论

高泌乳素血症是指非妊娠期产后停止哺乳 6 个月后由于各种原因所致外周血清泌乳素水平高于 25 μ g/L,造成下丘脑-垂体-性腺轴功能失调的疾病。临床上出现月经量少、稀发甚至闭经,伴溢乳、不孕或习惯性流产等症状的临床综合征^[1,2]。

在抗精神病药中,无论是典型的吩噻嗪类、丁酰苯类抗精神病药还是利培酮、氨磺必利等非典型抗精神病药,均可导致血清泌乳素水平的升高。抗精神病药所致高泌乳素血症的发生与性别、年龄、药物种类及剂量等相关。现代精神药理学的研究指出,所有典型和某些非典型抗精神病药导致患者血泌乳素升高,其机理可能是抗精神病药阻断 DA(尤其是 D2)受体,使泌乳素抑制激素降低所致^[3,4]。对其干预的方法包括减量、换药、加用对抗药物,西药目前仍首选择择性

多巴胺激动剂溴隐亭,但其副反应也较为明显,可能出现恶心、幻觉、头晕、头痛、鼻塞、便秘等不良反应,近年新合成的一种特异性多巴胺 D2 受体激动剂麦角卡林,相较于溴隐亭具有副反应少、耐受性好及作用持续的优势,但两者价格均较为昂贵,且基于其作用机制有引发精神病性症状波动之忧。虽然本研究未出现明显副反应,考虑与本研究观察时间较短、样本量较少有关。

中医古代医籍中无高泌乳素血症的病名,根据其临床表现可归属于“月经过少”“月经后期”“闭经”“不孕”“乳汁自出”;男性可归于“乳核”“溢乳”“阳痿”等范畴。高泌乳素血症的病因复杂,溢乳、月经不调为其特征性表现^[5]。古代医家认为经乳同源,皆为阴血化生,“上为乳汁,下为血水”,受冲任二脉的调节,若脾气虚弱,统摄无权,心气不足,血脉无力下注入冲任血海,则反上逆为乳汁;清代王旭高认为“乳汁血之所化,无子而乳房膨胀,亦下乳汁,非血之有余,乃不循其道为月水,反随肝气上入乳房,变为乳汁”;中医藏象理论认为,肾藏精,为先天之本,而冲、任、督一源三岐,皆起于胞宫,冲为血海,任主胞宫,与肾经气血相通,都受肾阴、肾阳的功能调节^[6]。故大多数医家认为,高泌乳血症为肝郁、脾虚、肾虚、气血逆乱、冲任功能失调所致。牟新霞等^[7]通过分析 1996 年 1 月至 2015 年 12 月收录在中国学术期刊全文数据库的文献发现高泌乳素血症辨证分型前三名为肾虚肝郁、肝郁、气滞血瘀,核心用药前 5 位为:白芍、柴胡、当归、麦芽、茯苓。郭秀、郑慧颖等人的研究^[8,9]得出类似的结果,认为高泌乳素血症的中医治则宜疏肝健脾补肾、活血养血调经。

中药对降低泌乳素水平的功效早有报道。郑学菊^[10]通过高泌乳素血症模型动物研究发现,“加味逍遥散”具有较好的降低动物模型泌乳素水平的作用。宓伟毅^[11]以“星夏调经汤”为基础方辨治高泌乳素血症、孙炳玉^[12]等以麦柴四物汤治疗肝郁型高泌乳素血症不孕症均发现中药能显著降低泌乳素水平的同时,对高泌乳素血症伴发的闭经、溢乳、不孕等具有良好的疗效。陈难^[13]的研究也发现,中药复方在改善高泌乳素血症患者的临床症候方面优于溴隐亭,在降低泌乳素方面与溴隐亭疗效相当。目前治疗抗精神病药所致高泌乳素血症的临床研究较少见。顾培等人^[14]的研究研究发现,芍药甘草汤对奥氮平所致的高催乳素血症具有较好的疗效,且对精神病性症状无明显的影响,具有较好的安全性。

本研究所采用自拟益麦桃红颗粒为本院治疗协定基础方,以补益脾肾、活血调经为基本治则,本方以桃红四物汤化裁,补益中寓以活血化瘀生新,益母草、牛膝均为经产要药,常治妇女血瘀经产诸症,两药配伍,其效力俱增。结合现代中药药理学研究,加以具有降泌乳素作用之炒麦芽^[15,16]及具有类雌激素样作用的菟丝子^[17]、具有调节下丘脑—垂体—性腺轴的功能的枸杞^[18],将西医的“下丘脑—垂体—卵巢轴”理论与中医的“肾气—天癸—冲任—胞宫轴”理论结合,在西医诊断方法基础上辨证施治,在治疗抗精神病药所致月经病、高泌乳素血症等临床实践中有较好的疗效。本研究进一步证实其在降低抗精神病药所致高泌乳素血症患者血清泌乳素上具有与溴隐亭同样的功效,可以替代使用。

本研究只进行西医疾病的中医治法的临床疗效观察,主要为验证基础方的普遍有效性,存在样本量小、观察周期短等不足,今后需进一步多中心、大样本观察,并进行不同辨证分型、优化组方分析及疗效持续性观察,提炼有效的精炼的治疗组方,进一步推广临床应用。

参考文献

- [1] 曹泽毅. 中华妇产科学(下册)[M]. 第 2 版. 北京:人民卫生出版社,2005:2442-2445.
- [2] 谢 幸, 苟文丽. 妇产科学[M]. 第 8 版. 北京:人民卫生出版社,2013:367-368.
- [3] Montejo AL, et al. Multidisciplinary consensus on the therapeutic recommendations for iatrogenic hyperprolactinemia secondary to antipsychotics. *Front Neuroendocrinol.* 2017, 45:25-34.
- [4] 江开达. 精神药理学[M]. 第 2 版. 北京:人民卫生出版社,2011:350-395.
- [5] 贾竑晓, 康玉春. 中医论治精神药物不良反应[M]. 北京:人民卫生出版社,2014:246-254.
- [6] 郑洪新, 谢晚晴. 肾藏象理论的系统结构[J]. 中国中医基础医学杂志, 2015, 21(11):1339-1442.
- [7] 牟新霞, 施艳秋. 基于文献研究的高泌乳素血症中医辨治分析[J]. 江苏中医药, 2016, 48(11):72-74.
- [8] 郭 秀, 张建伟. 高泌乳素血症用药频率分析[J]. 光明中医, 2016, 31(8):1087-1089.
- [9] 郑慧颖, 吴献祥. 中药治疗高泌乳素血症用药规律的回溯性研究[J]. 中国中医基础医学杂志, 2015, 21(9):1154-1156.
- [10] 郑学菊. “疏肝健脾法”对高泌乳素血症模型动物催乳素调节作用的实验研究[J]. 贵阳中医学院学报, 2012, 34(3):201-202.
- [11] 宓伟毅. 星夏调经汤治疗高泌乳素血症 65 例临床研究[J]. 吉林大学学报(医学版), 2012, 38(2):224.
- [12] 孙炳玉, 尹继全. 麦柴四物汤佐治肝郁型高泌乳素血症不孕症疗效观察[J]. 中医临床研究, 2012, 4(3):30-31. (下转第 38 页)

去除寒湿,益气补阳,温肾健脾;生姜配合点燃艾叶后的热力,再通过选取治疗胃(脾)、肠疾病之穴位神阙,故能温阳通便。

隔姜灸是包含姜、艾、穴位以及热传导相关效应等多样因素结合的一种治疗方法,通过热传导和热辐射完成从间隔药物到穴位皮肤的传热过程,通过生物传热效应完成穴位皮肤到深部组织和其他部位的热传递^[13]。激活穴位,推动气血运行,调节神经-内分泌-免疫系统,从而改善脏腑功能^[14]。利用灸火的温热及药物的作用,起到温经通络、改善循环、调理脏腑、健脾和胃的作用^[15-16]。激发机体自身保护潜能,增强机体的适应性及抗损伤能力,最终实现对机体的温通与温补效应,促进胃肠蠕动,促使患者通便。

在施灸过程中,要注意观察、保证安全,避免着火和烫伤病人,隔姜灸结束后施灸部位不可冷敷,灸后半小时内不用冷水洗手或立即洗澡,以免受凉或影响效果,灸后宜喝较平常多量的温开水。操作过程中,若有异常应及时处理,注意对患者进行人文关怀,在施灸过程中,要适当开窗通风避免烟雾刺激产生不适。此方法简单易学,在治疗便秘的同时还可起到保健作用,患者容易接受,值得推广。

参考文献

[1]张韬玲.腹部穴位按摩联合提肛运动对骨科长期卧床便秘患者的影响[J].当代护士,2010(9):30-31.
[2]周仲瑛.中医内科学[M].北京:中医药出版社,2004:537-539.

[3]邵万金,杨柏林.便秘罗马Ⅲ标准[J].中华胃肠外科杂志,2007,10(6):579-580.
[4]中国慢性便秘诊治指南(2013,武汉)[J].胃肠病学,2013,18(10):605-612.
[5]阳世伟,殷磊.饮食教育预防骨折术后病人便秘的研究[J].中华护理杂志,2004,39(1):12-14.
[6]祝琦,贺平.功能性便秘的生物反馈[J].中国肛肠病杂志,2015,35(10):66.
[7]邵海波,黄威莉,张雅丽.隔姜灸治疗胃脘痛临床应用进展[J].护理研究,2017,31(16):1934-1935.
[8]邸薇宁,李雪松,尹纪光.灵菇合剂联合隔姜灸治疗膝关节置换术后便秘临床观察[J].实用中医药杂志,2017,33(9):1019-1019.
[9]周光平.神阙穴临床应用探析[J].中医临床研究,2017,9(9):103-105.
[10]陈文婷,傅国强,沈卫东,等.电针足三里对胃黏膜保护机制的研究进展[J].辽宁中医杂志,2015,42(3):658-661.
[11]卢立晖.隔姜灸关元穴对产后尿潴留患者排尿的影响.医学创新研究,2007,4(6):15.
[12]王颖,李东伟.生姜的研究进展[J].中国药业,2006,15(9):62-63.
[13]魏建子,沈雪勇,丁光宏.隔物灸温热刺激的作用途径与机理分析[J].中国针灸,2007,27(5):391-393.
[14]常小荣,刘密,严洁,等.艾灸温通温补效应的作用机制及其规律研究[J].世界中医药,2013,(8):875-879.
[15]周小萍,徐桃园,赖美艳.隔姜灸配合中药足浴促进胃肠手术后病人肛门排气疗效观察[J].护理研究,2012,26(12B):3316-3317.
[16]杨涵棋,刘旭光,杨馨,等.不同灸法对类风湿性关节炎家兔肿胀关节及滑膜液中白介素-1、肿瘤坏死因子-α表达的影响[J].针刺研究,2013,38(2):134-139.

(收稿日期:2018-03-07)

(本文编辑:金冠羽)

(上接第 56 页)

[13]陈难.补肾活血方对肾虚血瘀型高催乳素血症患者的影响[J].光明中医,2017,32(24):3587-3589.
[14]顾培,靳秀.芍药甘草汤治疗奥氮平所致高催乳素血症的临床研究[J].中国中西医结合杂志,2016,36(12):1456-1459.
[15]阳媚,唐茂燕,陈雅君.生麦芽与炒麦芽回乳效果比较及对泌乳素的影响[J].环球中医药,2014,7(1):48-49.

[16]辛卫云,白明,苗明三.麦芽的现代研究[J].中医研究,2017,32(4):613-615.
[17]黄兆胜.中药学[M].北京:人民卫生出版社,2002:444.
[18]卫裴,梁杰,吴志贤.枸杞多糖药理学功效研究综述[J].辽宁中医药大学学报,2012,14(6):247-249.

(收稿日期:2018-04-28)

(本文编辑:金冠羽)

(上接第 61 页)

[6]陈乾美,费樱,赵田芬,等.耳廓假性囊肿与机体免疫功能的关系[J].临床耳鼻咽喉科杂志,2001,15(7):304-305.
[7]陈小宁,严道南.百岁名医干祖望耳鼻咽喉科临证精粹[M].北京:人

民卫生出版社,2014:13-14.
[8]吴继勇.中药治疗耳廓假性囊肿[J].中医耳鼻喉科学研究杂志,2009,8(4):42.

(收稿日期:2017-09-12)

(本文编辑:金冠羽)