

柴胡加龙骨牡蛎汤治疗抗精神病药物所致闭经 临床观察及机制探讨

刘 森¹ 孙玉涛² 李 勇³

(1 唐山市第五医院三病区,唐山,063000; 2 唐山市第五医院门诊,唐山,063000; 3 武警河北总队医院唐山分院综合科,唐山,063000)

摘要 目的:观察柴胡加龙骨牡蛎汤治疗抗精神病药物所致闭经临床疗效,并对其治疗机制进行探讨。方法:随机选取 2014 年 9 月至 2016 年 4 月,于我院精神科门诊和住院部就诊的女性精神分裂症患者中的抗精神病药物所致闭经患者 60 例,以就诊先后顺序编号,单盲随机数字表法分为观察组和对照组,每组各 30 例。基础治疗:抗精神病药物治疗,口服阿立哌唑,对照组:在基础治疗基础上,采用西药甲磺酸溴隐亭片口服治疗,观察组:基于基础治疗,采用柴胡加龙骨牡蛎汤加减治疗。观察并记录 2 组患者月经周期、月经量;随访半年,观察患者闭经复发的情况。于安静清醒状态下、上午 8—9 时取血测定,采用酶联免疫吸附试验(ELISA),应用全自动生化分析仪(日立 7180 型)取待测血液,以备检测催乳素(PRL)、促黄体生成素(LH)和雌激素(E_2),结合超声检测治疗前后子宫内膜厚度的变化,并对其进行短期和长期疗效评定。结果:治疗后,2 组 PRL 均降低,且降至正常参考值以内($102 \sim 496$ mIU/L) ($P < 0.01$);而 LH 和 E_2 均明显提高($P < 0.01$)。治疗后 2 组比较,PRL、LH、 E_2 差异均有统计学意义($P < 0.01$)。治疗后观察组子宫内膜厚度明显较对照组薄($t = 4.14, P = 0.000 < 0.05$)。2 组治疗后观察组治愈率为 55.17%,总有效率为 82.76%,而对照组治愈率为 35.17%,总有效率为 71.43%,2 组临床疗效比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。为了观察 2 组抗精神病药物所致闭经患者的远期疗效,治疗后随访半年,观察组复发率仅为 6.25%,而对照组复发率为 20%,观察组的复发率明显低于对照组($P < 0.05$)。结论:柴胡加龙骨牡蛎汤能通过降低患者的 PRL 水平和提高 LH、 E_2 的分泌水平,改善抗精神病药物所致闭经,且无严重不良反应发生。

关键词 柴胡加龙骨牡蛎汤;抗精神病药物所致闭经;临床观察;机制

Clinical Observation of Chaihu Longgu Muli Decoction in Treating Amenorrhea Induced by Antipsychotic Drugs and Its Mechanism

Liu Miao¹, Sun Yutao², Li Yong³

(1 Third Hospital Zone, Tangshan Fifth Hospital, Tangshan 063000, China; 2 Outpatient Clinic, Tangshan Fifth Hospital, Tangshan 063000, China; 3 General Department, Tangshan Branch of Hebei Armed Police Corps Hospital, Tangshan 063000, China)

Abstract **Objective:** To observe clinical effect of Chaihu Longgu Muli Decoction in the treatment of amenorrhea induced by antipsychotic drugs and to discuss the treatment mechanism. **Methods:** Sixty female patients with amenorrhea due to antipsychotic drugs who received treatment from September 2014 to April 2016 in psychiatric outpatient and inpatient department were selected and randomly divided into the observation group and the control group, with 30 cases in each group. Patients in the two groups all orally took aripiprazole, an antipsychotic drug and patients in the control group additionally were treated with mesylate bromocriptine tablets, while patients in the observation group additionally received Chaihu Longgu muli Decoction. The menstrual cycle and menstruation condition of the two groups were observed and recorded and the recurrence of amenorrhea was observed during the six months follow-up. Blood samples were taken at 8-9 a. m. by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) and automatic biochemical analyzer (Hitachi 7180) was applied for tests on serum levels of prolactin (PRL), luteinizing hormone (LH) and estrogen (E_2) and ultrasound B test were used to detect endometrial thickness changes before and after the treatment. The short-term and long-term curative effects were evaluated. **Results:** After the treatment, PRL of the two groups decreased to normal ($102 \sim 496$ mIU/L), ($P < 0.01$) and LH and E_2 significantly improved ($P < 0.01$). The differences in PRL, LH and E_2 in the two groups were statistically significant ($P < 0.01$). The endometrial thickness in the observation group was significantly lower than that in the control group after the treatment ($t = 4.14, P = 0.000 < 0.05$). The curative rate of the observation group after the treatment was 55.17% and the total effective rate was 82.76%, while the curative rate of the control group was 35.17% and the total effective rate was 71.43%. The difference between the two groups showed statistically significant ($P < 0.05$). The recurrence rate of the

observation group was only 6.25%, while that of the control reached 20%. The recurrence rate of the observation group was significantly lower than that of the control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** Chaihu Longgu Muli Decoction may improve the secretion level of E_2 and LH, by reducing the level of PRL in these patients and improve the amenorrhea caused by antipsychotic drug without severe adverse reactions.

Key Words Chaihu Longgu Muli Decoction; Amenorrhea induced by antipsychotic drugs; Clinical Observation; Mechanism

中图分类号: R285.6 文献标识码: A doi: 10.3969/j.issn.1673-7202.2016.12.026

闭经(Amenorrhea)是由多种致病因素导致的女性病理生理变化,作为一种临床症状体现于外在^[1]。引起闭经的疾病和致病因素很多,总体可归为生殖系统器质性病变和生殖功能失调^[2];闭经作为抗精神病药物常见的不良反应之一,主要是由于抗精神病药物影响中枢神经-下丘脑-垂体-卵巢轴^[3],导致性激素分泌功能异常(如催乳素增高等)使患者的生殖功能失调,引发药物性闭经,而此种药物性闭经是可逆转的。在临床上,由于精神病患者病情的特殊性,抗精神病药物不能停药或者减量,无法通过这些方法来解除药物的抑制作用。因此,在不影响精神病治疗的情况下,研究安全有效的方法对女性精神病患者的功能性药物性闭经进行治疗极其重要。女性精神病患者的病情可能由于闭经而加重患者的焦虑情绪,进而加重精神疾病,及可能引发卵巢萎缩等继发病^[4]。目前临床上主要用溴隐亭等药物治疗抗精神病药物所致的闭经^[5],然而溴隐亭有体位性低血压、精神紊乱、精神运动性兴奋等不良反应,可能影响精神病患者的病情,因此笔者尝试从中医的角度探索,采用柴胡加龙骨牡蛎汤治疗抗精神病药物所致闭经,观察其临床疗效并探讨其作用机制。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 随机选取2014年9月至2016年4月,于我院精神病科门诊和住院部就诊的女性精神分裂症患者中的抗精神病药物所致闭经患者60例,以就诊先后顺序编号,单盲随机数字表法分为观察组和对照组,每组各30例。观察组年龄19~34岁,平均年龄 (30.04 ± 9.31) 岁;3个月 $\leq$ 闭经时间 $\leq$ 28个月,平均病程 (6.32 ± 1.57) 月;对照组年龄18~35岁,平均年龄 (29.86 ± 7.72) 岁;3个月 $\leq$ 闭经时间 $\leq$ 25个月,平均病程 (5.63 ± 1.24) 月。2组年龄和闭经时间差异无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 诊断标准 西医诊断标准参照《中国精神病学分类与诊断标准》^[6],且精神分裂症患者服用抗精神病药物前月经正常;中医诊断参照《新药中药临床研究指导原则》中符合闭经病症的辨证标准^[7]。

1.3 纳入标准 1)符合上述诊断标准;且服用抗精神病药物持续3个月以上后出现闭经症状;2)除精神药物外无影响催乳素的其他药物合并使用史;排除引起催乳素升高的相关躯体疾病;3)自愿并签署知情同意书的患者;4)对临床实验研究意义有正确认识,对研究人员的观察和评价具有良好的依从性;5)患者年龄18~35岁,非哺乳期、妊娠期女性及研究期间妊娠者约定退出。

1.4 排除标准 1)不符合上述诊断标准和纳入标准的患者;2)具有生殖系统器质性病变,如子宫肌瘤等;3)患有可能引起闭经的疾病,如柯兴氏综合征、先天性肾上腺皮质增生;4)近3个月服用激素类药物。

1.5 治疗方法 1)基础治疗:抗精神病药物治疗,口服阿立哌唑(上海中西制药有限公司;商品名:奥派;规格:10 mg/片;国药准字H20041507;10 mg/d)。2)对照组:在基础治疗基础上,采用西药甲磺酸溴隐亭片口服治疗。嘱患者第1周晚餐后服用1.25 mg 溴隐亭(Gedeon Richter Plc.公司;商品名:甲磺酸溴隐亭片;规格:2.5 mg/片;国药准字H20110116),第2周晚餐后服用2.5 mg 溴隐亭,第3周晚餐后服用5 mg 溴隐亭。1个月为1个疗程,共治疗3个疗程。若服药期间月经来潮,逐渐减少药量至1.25 mg。3)观察组:基于基础治疗,采用柴胡加龙骨牡蛎汤加减治疗,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、生牡蛎各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。1剂/d,水煎服,早晚饭后1.5 h服用。1个月为1个疗程,共治疗3个疗程。

1.6 观察指标

1.6.1 月经情况观察记录 观察并记录2组患者月经周期、月经量;随访半年,观察患者闭经复发的情况。

1.6.2 生殖功能相关指标分析 1)于安静清醒状态下、上午8—9时取血测定,采用酶联免疫吸附试验(ELISA),应用全自动生化分析仪(日立7180型)

取待测血液,以备检测催乳素(PRL)、促黄体生成素(LH)和雌激素(E₂)。根据购自上海谷研实业有限公司 ELISA 试剂盒说明进行操作。若催乳素水平显著高于 20 μg/L 时,检测结果即可判定患者催乳素分泌过高,当催乳素测定结果在正常上限 3 倍以下时,则至少检测 2 次,以确定患者的催乳素分泌是否增高。2)超声检测治疗前后子宫内膜厚度的变化。

1.6.3 疗效判定标准 治疗疗程结束后,进行临床疗效评估。痊愈:月经周期(3~7 d)和月经量(30~50 mL)正常;有效:月经来潮,但是月经周期不规律,月经量偏少或者过多;无效:疗程结束后未行经。总有效率=治愈率+有效率。

1.7 统计学方法 采用 SPSS 17.0 分析软件进行统计学处理,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较当方

差不齐时采用方差分析或 *t* 检验,不齐采用秩和检验;组内用配对 *t* 检验进行组间分析。计数资料采用非参数卡方等检验。以 *P* < 0.05 差异有统计学意义。

2 结果

2.1 病例脱落情况 研究过程中脱落病例为 3 例,其中观察组脱落 1 例,由于工作限制不变煎药;对照组脱落 2 例,1 例因为中药的苦味而未能坚持至疗程结束,1 例因为合并其他抗精神病类药物。

2.2 2 组生殖相关指标分析 2 组 PRL、LH、E₂ 治疗前均未见明显统计学意义(*P* > 0.05),治疗后,2 组 PRL 均降低,且降至正常参考值以内(102~496 mIU/L)(*P* < 0.01);而 LH 和 E₂ 均明显提高(*P* < 0.01)。治疗后 2 组比较,PRL、LH、E₂ 差异均有统计学意义(*P* < 0.01)。见表 1。

表 1 2 组生殖相关指标分析($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前后	PRL(mIU/L)	LH(IU/L)	E ₂ (pmol/L)	<i>t</i>	<i>P</i>
观察组	29	治疗前	1068.34 ± 313.45	0.724 ± 0.143	15.63 ± 3.69	6.982	0.000
		治疗后	336.79 ± 69.92 * Δ	7.693 ± 1.225 * Δ	141.88 ± 10.62 * Δ		
		<i>t</i>	5.829	7.925	6.295		
		<i>P</i>	0.000	0.000	0.000		
对照组	28	治疗前	1070.97 ± 401.64	0.725 ± 0.167	16.24 ± 7.57	4.656	0.000
		治疗后	494.62 ± 101.96 *	4.164 ± 2.081 *	51.91 ± 9.10 * Δ		
		<i>t</i>	5.146	4.732	4.185		
		<i>P</i>	0.000	0.000	0.000		

注:“*”表示与治疗前比较,*P* < 0.05;“Δ”表示和对照组比较,*P* < 0.05。

2.3 2 组治疗前后子宫内膜厚度的改变 治疗前 2 组子宫内膜厚度差异无统计学意义(*t* = -2.54, *P* = 0.89 > 0.05)。治疗后观察组子宫内膜厚度明显较对照组薄(*t* = 4.14, *P* = 0.000 < 0.05)。见图 1。

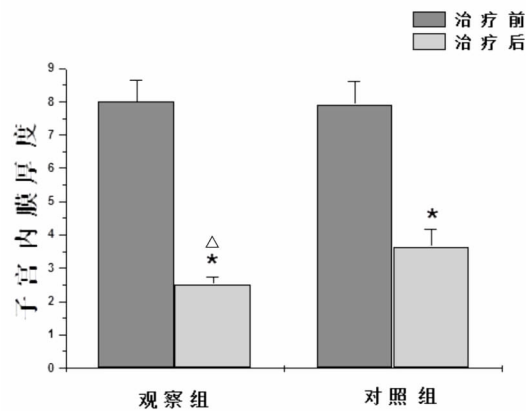


图 1 2 组治疗前后子宫内膜厚度的改变

注:“*”表示与治疗前比较,*P* < 0.05;“Δ”表示和对照组比较,*P* < 0.05。

2.4 2 组临床疗效观察比较 2 组治疗后观察组治愈率为 55.17%,总有效率为 82.76%,而对照组治愈率为 35.17%,总有效率为 71.43%,2 组临床疗

效比较差异有统计学意义(*P* < 0.05)。见表 2。

表 2 2 组临床疗效观察比较[n(%)]

组别	例数	痊愈	有效	无效	治愈率(%)	总有效率(%)
观察组	29	16	8	5	55.17	82.76
对照组	28	10	10	8	35.71	71.43

2.5 2 组治疗后复发情况比较 为了观察 2 组抗精神病药物所致闭经患者的远期疗效,治疗后随访半年,观察组复发率仅为 6.25%,而对照组复发率为 20%,观察组的复发率明显低于对照组(*P* < 0.05)。见表 3。

表 3 2 组治疗后复发情况比较[n(%)]

组别	痊愈随访例数	复发例数	复发率(%)
观察组	16	1	6.25
对照组	10	2	20

2.6 安全性分析 在治疗期间,2 组均有个别患者出现胃肠道反应,如腹泻,轻微胃胀、呕吐等;其中观察组胃肠道反应有 3 例,对照组有 5 例,且对照组中有 2 位患者出现体位性低血压。

3 讨论

目前精神病的发病率随着社会加剧的竞争压力等因素不断升高,精神病的发病机制尚不明确,为了稳定病情,需要精神病患者长期服药,其中女性精神病患者在治疗过程中易发生抗精神病药物所致闭经。西医临床分析,多认为抗精神病药物对下丘脑D2受体产生拮抗作用^[8],释放过量的多巴胺等物质,抑制催乳素抑制因子,导致催乳素分泌过高^[9],进而影响LH和E₂的释放低于正常水平,影响女性下丘脑-垂体-卵巢轴而引发闭经。中医学认为抗精神病药物所致闭经的病因病机主要是血瘀,属中医肾-天癸-冲任-胞宫轴生殖功能的失调^[10];加上久服抗精神病药物,脾胃受损,肝失疏泄调达,虚实错杂而至少阳枢机不利^[11],冲任不调,则上出现溢乳,下而经血不行。

国内文献报导,柴胡加龙骨牡蛎汤可运用于现代医学的诸多疾病,如精神神经疾病(精神分裂症、神经官能症等)、妇科疾病(绝经前后诸症、脏躁等)、男科疾病(阳痿、遗精等)^[12]。与小柴胡汤相比,柴胡加龙骨牡蛎汤偏于邪实;与大柴胡汤相比,柴胡加龙骨牡蛎汤偏于正虚,因为柴胡加龙骨牡蛎汤中党参、茯苓、桂枝、黄芩和大黄并用,共奏补泻温清兼施之功。豆小妮报道^[13]采用柴胡加龙骨牡蛎汤加减治疗精神疾病,其中包含精神分裂症40例,更年期综合征77例和单纯性精神病33例,共150例,根据患者病情加减,治愈率达87.8%。大量研究表明^[14-16],柴胡加龙骨牡蛎汤对妇科病中疗效颇佳,其中尤以脏躁、绝经前后诸症为优。

本研究结果显示,治疗后,2组PRL均降低,且降至正常参考值以内(102~496 mIU/L)($P < 0.01$);而LH和E₂均明显提高($P < 0.01$)。治疗后2组比较,PRL、LH、E₂差异均有统计学意义($P < 0.01$)。治疗后观察组子宫内膜厚度明显较对照组薄($t = 4.14, P = 0.000 < 0.05$)。说明柴胡加龙骨牡蛎汤通过调节中医肾-天癸-冲任-胞宫轴生殖功能,即影响影响中枢神经一下丘脑—垂体—卵巢轴,解除精神病药物对催乳素抑制因子的抑制作用,降低催乳素的分泌水平,提高LH和E₂,改善生殖相关功能因素,促进月经来潮,改善月经周期。2组治疗后观察组治愈率为55.17%,总有效率为82.76%,而对照组治愈率为35.17%,总有效率为71.43%,2组临床疗效比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。为

了观察2组抗精神病药物所致闭经患者的远期疗效,治疗后随访半年,观察组复发率仅为6.25%,而对照组复发率为20%,观察组的复发率明显低于对照组($P < 0.05$)。从短期疗效和长期疗效中都可以看出,柴胡加龙骨牡蛎汤对抗精神病药物所致闭经有较好的临床疗效,且研究中无严重不良反应产生,值得在临床上推广应用。

参考文献

- [1] Singh M K, Taplin C. Hot flashes and night sweats. amenorrhea. positive home pregnancy test. Dx? [J]. J Fam Pract, 2015, 64(9): 566-567.
- [2] Starka L, Duskova M. Functional hypothalamic amenorrhea [J]. Vnitř Lek, 2015, 61(10): 882-885.
- [3] Xia S Y, Zhang Y R, Yu H, et al. Treatment of antipsychotic drug-induced phlegm dampness type amenorrhea by Wuji Powder and a small dose aripiprazole: a clinical study [J]. Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Medicine, 2014, 34(12): 1440-1443.
- [4] Smith R C. Metformin as a treatment for antipsychotic drug side effects: special focus on women with schizophrenia [J]. Am J Psychiatry, 2012, 169(8): 774-776.
- [5] Wu R R, Jin H, Gao K, et al. Metformin for treatment of antipsychotic-induced amenorrhea and weight gain in women with first-episode schizophrenia: a double-blind, randomized, placebo-controlled study [J]. Am J Psychiatry, 2012, 169(8): 813-821.
- [6] 俞俊洪. 有关分裂样精神病诊断标准和分类的建议 [J]. 临床精神医学杂志, 2002, 12(3): 171.
- [7] 晓君. 卫生部颁发的《新药(中药)临床研究指导原则》(第二批)已出版 [J]. 广州中医学院学报, 1989, 6(1): 3.
- [8] Seeman M V. Antipsychotic-induced amenorrhea [J]. J Ment Health, 2011, 20(5): 484-491.
- [9] Jia H X, Wang D. Progress of study on Chinese medicine treatment of amenorrhea caused by antipsychotic drug [J]. Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Medicine, 2010, 30(11): 1125-1127.
- [10] 罗儒献, 许勤伟, 姚乾坤. 四物汤加减治疗抗精神病药物所致闭经临床分析 [J]. 海南医学, 2014, 25(6): 865-866.
- [11] 张蓉, 罗鸿科. 抗精神病药物所致闭经中西医结合治疗观察 [J]. 中国民康医学, 2013, 25(5): 102-103.
- [12] 史俊仙. 柴胡加龙骨牡蛎汤临床应用 [J]. 光明中医, 2010, 25(3): 365-367.
- [13] 豆小妮, 张兆元. 柴胡加龙骨牡蛎汤在现代医学中的应用 [J]. 中国当代医药, 2013, 20(25): 19-21.
- [14] 王晓滨, 时思毛, 班艳红. 柴胡加龙骨牡蛎汤加减治疗围绝经期抑郁症的临床观察 [J]. 中医药信息, 2010, 27(3): 98-99.
- [15] 王晓滨, 时思毛, 班艳红. 柴胡加龙骨牡蛎汤加减治疗经断前后诸证的临床观察 [J]. 中医药学报, 2010, 38(2): 125-126.
- [16] 彭光超. 柴胡加龙骨牡蛎汤加减治疗更年期综合征 385 例 [J]. 河南中医, 2006, 26(9): 13-14.

(2016-06-02 收稿 责任编辑: 张文婷)