文章编号:1000-5404(2011)06-0625-03

论著

中药血府逐瘀汤辅助阿立哌唑治疗闭经的精神分裂症对照观察

黄 平,杨泽云 (332000 江西 九江,九江市第五人民医院精神科)

【摘要】 **目的** 探讨中药血府逐瘀汤辅助阿立哌唑治疗闭经的精神分裂症患者临床疗效。**方法** 将67例抗精神病药引起闭经的精神分裂症患者按分层随机分为A组($n=33$)、B组($n=34$),A组中药血府逐瘀汤辅助阿立派唑治疗,B组单用阿立派唑治疗。疗程3个月。治疗基线,治疗1、2、3个月末分别测定2组患者血清催乳素(PRL)浓度,评估患者闭经疗效;治疗基线,治疗3个月末评定精神分裂症的阳性与阴性症状量表(PANSS)。**结果** A组共计有效32例,月经恢复时间0.9~1.9(1.69±0.21)个月;B组共计有效33例,月经恢复时间1.4~2.8(2.05±0.36)个月。A、B组月经恢复时间比较差异有统计学意义($t=-4.843$,$P=0.000$)。A组入组治疗3个月末闭经患者总有效率(100.00%)与B组(97.06%)比较差异无统计学意义($\chi^2=0.956$,$P=0.328$)。A组治疗基线,治疗1、2、3个月末血清PRL浓度[分别为(113.88±40.84)、(43.59±17.35)、(16.88±8.42)、(15.53±6.28)μg/L]与B组血清PRL浓度[分别为(111.94±39.27)、(42.15±17.27)、(17.59±7.22)、(16.26±5.46)μg/L]比较差异无统计学意义($P>0.05$)。A组PANSS总分(45.69±13.28)显著低于B组(54.03±18.52)($t=-2.091$,$P=0.040$)。**结论** 中药血府逐瘀汤辅助阿立哌唑治疗闭经的精神分裂症有助患者月经的恢复,同时可提升精神分裂症的临床疗效。

【关键词】 阿立哌唑;血府逐瘀汤;抗精神病药;闭经;精神分裂症
【中图法分类号】 R711.51;R749.3;R289.9 【文献标志码】 A

Controlled observation of traditional Chinese medicine Xuefuzhuyu decoction combined with aripiprazole in treatment of schizophrenic patients with antipsychotic-induced amenorrhea

Huang Ping, Yang Zeyun (Department of Psychiatry, Fifth Hospital of Jiujiang, Jiujiang, Jiangxi Province, 332000, China)

【**Abstract**】 Objective To study the clinical effects of Xuefuzhuyu decoction (a traditional Chinese medicine) combined with aripiprazole in the treatment of schizophrenic patients with antipsychotic-induced amenorrhea. Methods Sixty-seven schizophrenic patients with antipsychotic-induced amenorrhea were randomly divided into group A (33 patients) treated with Xuefuzhuyu decoction combined with aripiprazole, and group B (34 patients) treated with aripiprazole alone. The treatment course was 3 months. The concentrations of prolactin (PRL) in serum were measured at the beginning of the study and at the end of each month, and the clinical effects on antipsychotic-induced amenorrhea were compared. The clinical effects on schizophrenosis were assessed using Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) at the beginning and the end of the study. Results The differences between PRL concentrations (base line and at the end of the 1st, 2nd, and 3rd months) of group A (113.88±40.84 μg/L, 43.59±17.35 μg/L, 16.88±8.42 μg/L and 15.53±6.28 μg/L) and group B (111.94±39.27 μg/L, 42.15±17.27 μg/L, 17.59±7.22 μg/L and 16.26±5.46 μg/L) had no statistical significance ($t=0.196-0.600$, $P=0.845-0.550$). The curative rate of antipsychotic-induced amenorrhea of group A (100.00%) was not significantly different from that of group B (97.06%) (Chi square=0.956, $P=0.328$). The total PANSS score of group A (45.69±13.28) was significantly lower than that of group B (54.03±18.52) at the end of the 3-month study ($t=-2.091$, $P=0.040$). Conclusion In the treatment of schizophrenic patients with antipsychotic-induced amenorrhea, Xuefuzhuyu decoction combined with aripiprazole can help to restore menstruation and improve the curative effect on schizophrenia.

【**Key words**】 aripiprazole; xuefuzhuyu decoction; antipsychotics; amenorrhea; schizophrenia

Corres ponding author: Huang Ping, Tel: 86-792-8500691, E-mail: xiqifan@126.com

【通信作者】 黄 平,电话:(0792)8500691,E-mail:xiqifan@126.com

抗精神病药阻断漏斗-结节DA通路的D_2受体引起垂体分泌催乳素(prolactin,PRL)的抑制作用减轻,

导致PRL的大量分泌。PRL有抑制卵巢和垂体促性腺激素的作用,致使促性腺激素浓度下降。从而引起卵巢功能低下而闭经[1]。阿立哌唑是一种多巴胺受体部分激剂,在治疗精神分裂症方面具有与经典和非典型抗精神病药相似的疗效,并且避免了第1代药物的锥体外系反应和高PRL血症的副作用[2]。我们观察中药血府逐瘀汤辅助阿立哌唑治疗抗精神病药所致闭经精神分裂症患者的临床疗效,现报告如下。

1 对象与方法

1.1 对象

选取2008年9月至2009年8月在本院精神科门诊或精神科住院的女性患者67例,年龄17~40(23.73±3.81)岁,入院诊断精神分裂症,均符合中国精神疾病分类方案与诊断标准第3版(CCMD-3)精神分裂症诊断标准。入组标准:①年青女性,年龄17~40岁;②服抗精神病药治疗前月经正常,服单一抗精神病药治疗过程中出现闭经,9个月≥闭经时间≥3个月(末次月经干净的第1天开始计算);③24个月≥精神病病程≥6个月;④排除可能导致闭经的妇科疾病和其他躯体疾病;⑤签订知情同意书及治疗协议。入组者按分层随机分组接受中药血府逐瘀汤辅助阿立哌唑、单一阿立哌唑治疗,疗程3个月。

A组:33例完成治疗方案32例,脱落1例为月经没有恢复而中止服中药。年龄17~39(23.42±3.79)岁;精神病病程6.8~22.5(10.73±4.78)个月;闭经时间3.0~9(4.34±1.80)个月;精神病家族遗传史阳性3例(9.38%)。入组前给药情况:20例服利培酮2~5(3.48±0.57)mg/d;5例服氯丙嗪200~550(390±129)mg/d;8例服舒必利400~900(650±151)mg/d。入组后使用阿立哌唑剂量10~25(15.61±4.80)mg/d。

B组:34例均完成治疗方案,无脱落病例。年龄18~40(24.03±3.86)岁;精神病病程6.9~20.3(10.24±3.87)个月;闭经时间3.0~8(4.60±1.74)个月;精神病家族遗传史阳性3例(8.82%)。入组前给药情况:21例服利培酮2~4.5(3.50±0.77)mg/d;5例服氯丙嗪225~525(404±111)mg/d;7例服舒必利400~800(629±125)mg/d。入组后使用阿立哌唑剂量10~25(16.47±5.44)mg/d。

2组对象年龄、精神病病程、闭经时间、家族遗传史阳性率和入组前后给药情况差异均无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 方法

1.2.1 研究设计 本研究为随机、对照、评估者盲法。研究方案经过九江市第五人民医院伦理委员会批准。

1.2.2 给药方法和疗效评估 阿立哌唑由成都大西南制药有限公司提供。A、B组递减原抗精神病药时递增阿立哌唑剂量,当阿立哌唑剂量递增至与原抗精神病药剂量相当时停用原抗精神病药物,15 d内完成替换。A组同时合并服中药血府逐瘀汤,中药基础方:桃仁30 g、红花15 g、当归15 g、川芎15 g、川牛膝15 g、柴胡15 g、山楂15 g、枳壳10 g、生地黄10 g。每日1剂,水煎服,2次早晚服用,连续服3个月(月经期间暂停中药)。治疗基线,治疗1、2、3个月末测定2组血清PRL浓度。治疗基线、治疗3个月末评定精神分裂症的阳性与阴性症状量表(PANSS)。

1.2.3 血样采集及检测 治疗基线,治疗1、2、3个月末,患者(月经来潮者选在当月月经来潮的第3天)晨9时空腹采静脉血5 ml,离心后取血清置于-40 ℃冰箱待检;由检验科1名主管检验技师分批1次性解冻检测。采用化学发光方法进行测定,仪器采用美国贝克曼库尔特公司(ACCESS2型)生产的全自动化学发光免疫分析仪,测定方法为夹心法。

1.2.4 闭经疗效判定 疗效参照《临床疾病诊断依据治愈好转标准》[3]拟定。①治愈:经血暗红色、不稀不稠、无特殊气味;经血总量10~80 ml/月,根据每日换月经垫次数粗略评估;月经持续时间2~7 d,月经周期间隔时间20~35 d。②有效:经量少于10 ml/月;月经持续时间少于2 d;月经来潮间隔时间不规则。③无效:月经不能来潮。

1.2.5 量表评定 对评定者实施随机方案隐藏,由4名有5年临床精神科经历、不参加本课题研究的精神科主治医师评估。于治疗基线、治疗3个月末分别使用PANSS对精神症状进行评定,研究前对PANSS使用进行一致性培训,组内相关系数(ICC)≥0.80。

1.2.6 随访 门诊随访并记录患者不良反应、月经恢复等情况,建立患者联系卡,记录每位患者家庭住址、联系电话;建议每月复诊1次或本院直接上门了解情况,监测生命体征、血常规、全套血生化和心电图。

1.2.7 安全性评定 入组前和治疗后每个月末进行生命体征的观察,包括体温、心率、血压、呼吸、心电图和血常规;入组前和治疗3个月末进行全套血生化检查。

1.3 统计学方法

采用SPSS 17.0统计软件,行t检验、χ^2检验和秩和检验。脱落病例不纳入统计。

2 结果

2.1 A、B组闭经患者月经恢复时间比较

A组共计有效32例,月经恢复时间0.9~1.9(1.69±0.21)个月;B组共计有效33例,月经恢复时间1.4~2.8(2.05±0.36)个月。A、B组月经恢复时间比较差异有统计学意义($t=-4.843$,$P=0.000$)。

2.2 A、B组治疗3个月末闭经患者疗效比较

2组治愈率差异显著($\chi^2=6.504$,$P=0.011$),但总有效率差异不显著($\chi^2=0.956$,$P=0.328$)。见表1。

表1 治疗3个月末A、B组闭经患者疗效比较 [例数(%)]

组别	n	治愈率	有效	无效	总有效率
A组	32	24(75.00)	8(25.00)	0(0.00)	32(100.00)
B组	34	15(44.12)[a]	18(52.94)	1(2.94)	33(97.06)

a:$P<0.05$,与A组比较

2.3 A、B组血清PRL浓度变化比较

A、B组各时点血清PRL浓度比较均无统计学差异($P>0.05$)。见表2。

2.4 A、B组PANSS评分结果比较

A组治疗基线、治疗3个月末阳性症状量表分、阴性症状量表分及总分比较差异有统计学意义($P<0.01$),而B组治疗基线、治疗3个月末比较则差异无统计学意义($P>0.05$);A、B

组治疗3个月末阳性症状量表分、阴性症状量表分及总分比较差异有统计学意义($P<0.05$,$P<0.01$)。见表3。

表2 A、B组治疗基线,治疗1、2、3个月末血清PRL浓度变化
(μg/L, $\bar{x}\pm s$)

组别	n	治疗基线	治疗1个月末	治疗2个月末	治疗3个月末
A组	32	113.88±40.84	43.59±17.35	16.88±8.42	15.53±6.28
B组	34	111.94±39.27	42.15±17.27	17.59±7.22	16.26±5.46
t值		0.196	0.339	−0.600	−0.507
P值		0.845	0.735	0.550	0.614

表3 A、B组治疗基线、治疗3个月末PANSS评分的变化(分, $\bar{x}\pm s$)

组别	n	治疗基线	治疗3个月末	t_2值	P值
阳性症状量表分					
A组	32	15.38±6.28	11.69±5.75	3.782	0.001
B组	34	15.15±7.05	15.88±7.38	−1.897	0.067
t_1值		0.138	−2.565		
P值		0.890	0.013		
阴性症状量表分					
A组	32	15.53±5.84	10.06±3.47	7.032	0.000
B组	34	15.15±6.01	13.91±6.38	1.780	0.084
t_1值		0.263	−3.016		
P值		0.793	0.004		
一般精神病理					
A组	32	24.97±7.52	23.94±6.63	1.006	0.322
B组	34	25.03±7.05	24.24±7.58	0.917	0.366
t_1值		−0.034	−0.169		
P值		0.973	0.866		
PANSS总分					
A组	32	55.88±15.31	45.69±13.28	5.242	0.000
B组	34	55.32±16.92	54.03±18.52	1.004	0.323
t_1值		0.139	−2.091		
P值		0.890	0.040		

t_1:A、B两组间比较;t_2:A、B组治疗前后比较

3 讨论

阿立哌唑为多巴胺受体部分激动剂,对突触前膜D_2受体有激动作用,同时对突触后膜D_2受体有拮抗作用,被视为"多巴胺系统稳定剂"[4],不影响运动功能和PRL水平,但阿立哌唑不能改变高PRL血症造成的器官功能损害。基于上述认识,本研究试图以中药血府逐瘀汤辅助阿立哌唑治疗闭经的精神分裂症,以改善盆腔血流变和微循环,增加卵巢和子宫的血供,加速卵巢和子宫功能恢复,促使月经来潮。本研究A、B组换用阿立哌唑后血清PRL浓度以相似程度下降,但A组闭经治愈率显著性高于B组,而月经恢复时间显著性短于B组,表明月经是否来潮不与血清PRL浓度呈正相关,可能是B组停用其他抗精神病药后致血清PRL浓度降低,未解除高催乳素血症对下丘脑-垂体-性腺功能的抑制[5]。2组综合对比说明中药血府逐瘀汤加速卵巢和子宫功能恢复[6],促使月经恢复正常,而阿立哌唑本身对月经没有产生影响。因此,阿立哌唑可有效地逆转其他抗精神病药所致高催乳素血症和闭经等症状[7-8],尚有待商榷。

抗精神病药物所致闭经是可逆的,一般患者停药3~6个月后月经可自然恢复[9]。本研究结果显示,A、B组治疗3个月末闭经患者总有效率差异不显著。提示B组患者机体的适应性或自身调节等亦可促使月经逐渐恢复。其他抗精神病药治疗的女性精神分裂症患者出现闭经时,也可换用阿立哌唑[10]。

PANSS是评定不同类型精神分裂症症状的严重程度及变化的评定量表,PANSS阳性症状量表能评定精神分裂症阳性症状,如幻觉、妄想和思维形式障碍等。PANSS阴性症状量表能评定精神分裂症阴性症状,如情感平淡和被动性社交退缩等。本研究结果表明,B组治疗前后PANSS各量表分及总分比较无统计学差异,A组治疗后PANSS阳性量表分、阴性量表分及总分明显降低,说明中药血府逐瘀汤有辅助治疗精神分裂症的作用。祖国医学很早就发现气血失调与精神疾病有密切的联系:《内经》有"血有余则怒,不足则恐";《伤寒论》有"其人喜忘者,必有蓄血也"等记载。本研究中的中药处方用桃仁、红花活血化淤,当归养血活血,柴胡、枳壳舒肝理气,起到"气行血亦行"的作用,从而调整脑内生物化学过程,促使多余的新陈代谢神经介质加速排泄,使中枢神经恢复正常,改善精神分裂症的症状。

参考文献:

[1] 马玮亮,陆明康. 抗精神病药引起女性闭经的调查[J]. 上海精神医学,2007,19(4):224-226.
[2] 王春阳,张红梅,刘勇,等. 阿立哌唑对首发精神分裂症患者认知功能的影响[J]. 中国行为医学科学,2008,17(1):31-32.
[3] 孙传兴. 临床疾病诊断依据治愈好转标准[M]. 第2版. 北京:人民军医出版社,2002:329.
[4] Natesan S, Reckless G E, Nobrega J N, *et al*. Dissociation between in vivo occupancy and functional antagonism of dopamine D_2 receptors: comparing aripiprazole to other antipsychotics in animal models[J]. Neuropsychopharmacology, 2006, 31(9):1854-1863.
[5] 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.
[6] 叶林平. 中西医结合治疗抗精神病药物所致严重闭经40例[J]. 时珍国医国药,2006,17(9):1823.
[7] Wolf J, Fiedler U. Hyperprolactinemia and amenorrhea associated with olanzapine normalized after addition of aripiprazole[J]. J Clin Pharm Ther, 2007, 32(2):197-198.
[8] Lu M L, Shen W W, Chen C H. Time course of the changes in antipsychotic-induced hyperprolactinemia following the switch to aripiprazole[J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2008, 32(8):1978-1981.
[9] 赵世泽,罗美丽. 乌鸡白凤丸治疗抗精神病药所致停经[J]. 临床精神医学杂志,2005,15(4):206.
[10] 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.

(收稿:2010-10-29 修回:2010-12-03)
(编辑 王 红)