

抗精神病药物所致高血清催乳素血症的中医分型辨证治疗进展

李玉欣 韩彦超 李林

【摘要】 抗精神病药物所致高血清催乳素血症是抗精神病治疗中最常见的一种不良反应,严重影响精神患者的服药依从性,从而导致治疗中断,目前西医没有可靠的治疗方法。综合近年来研究成果表明,抗精神病药物所致高血清催乳素血症的病机主要是郁、湿、痰、虚、瘀五个方面。但治疗时要着眼于整体,尤其必须抓住化瘀通经这一环节,再根据辨证分型,配以清化湿热、豁痰化浊、理气畅达等方药,标本同治,正本清源。研究表明,中医药治疗催乳素血症疗效肯定,不良反应少于西药,减轻了患者的痛苦,提高了患者服药的依从性。

【关键词】 抗精神病药物; 高血清催乳素血症; 分型辨证治疗

【中图分类号】 R74 **【文献标识码】** A doi:10.3969/j.issn.1674-1749.2014.11.022

Progress in treatment based on syndrome differentiation of traditional Chinese medicine for hyperprolactinemia caused by antipsychotic drugs LI Yu-xin, HAN Yan-chao, LI Lin. The Consciousness Departments of Mental Health Center in Hebei Province, Baoding 071000, China.

Corresponding author: LI Yu-xin, E-mail: liuyuanliyuxin@126.com

【Abstract】 The hyperprolactinemia is the most common adverse reactions of Antipsychotic drugs. It seriously impacts the medication compliance, causing interruption of treatment of psychiatric patients. In this regard the current western medicine can not provide reliable therapeutical method. Researches in recent years show that the pathomechanism of hyperprolactinemia caused by antipsychotic drugs are generally attributed to five respects: stagnation of qi, dampness, phlegm, deficiency, blood stasis. The treatment for this should focus on the overall, specifically catching the important link that is dispersing blood stasis to promote menstruation. Then based on pattern differentiation, prescriptions with the functions of clearing away heat and eliminating dampness, reducing phlegm, and regulating the flow of qi. Research shows: that Chinese medicine treatment on hyperprolactinemia is effective. Its adverse reactions are less than western medicine, and can alleviate the suffering of patients and improve patient medication compliance.

【Key words】 Antipsychotic drugs; Hyperprolactinemia; Treatment based on syndrome differentiation

高催乳素血症是指外周血中催乳素浓度高于 30 ng/ml,临床主要表现为泌乳、闭经、不孕、性功能障碍、阴毛脱落、骨质疏松等症状,并可增高乳癌的发生率。病因可分为生理性、病理性、药源性三种。其中抗精神病药可阻断中脑—结节漏斗通路的多巴胺受体,影响垂体催乳素分泌,导致高催乳素血症^[1]。

1 病因病机

中医理论中没有高催乳素血症的概念,根据其临床表现可归于闭经、月经不调、不孕、乳汁自出等相应病症。中医理论认为月经、泌乳与肝、脾、肾三藏关系密切。肾司天癸而主月事往来,《素问·上古天真论》“(女子)二七而天癸至,任脉通,太冲脉盛,月事以时下,故有子”。脾主运化,为气血生化之源;肝主疏泄,女子以肝为先天,司理冲任二脉,《女科撮要》“夫经水者,阴血也,属冲任二脉所主,上为乳汁,下为血水”。各位医家对高催乳素血症的辨证亦多以肝脾肾三脏为纲目,再参以虚实寒热

基金项目:河北省科技支撑计划(13277722D)

作者单位:071000 保定,河北省精神卫生中心(李玉欣、韩彦超、李林)

作者简介:李玉欣(1962-),本科,教授,主任中医师,中国中西医结合学会心身疾病委员会委员。研究方向:中医神志病。E-mail: liuyuanliyuxin@126.com

等不同而分型治疗。于瑞丽等^[2]认为抗精神病药物所致高血清催乳素血症往往肾虚、肝郁、脾虚三者并存且相互影响,其病理机制主要是湿、痰、郁、瘀四方面,而以肝郁为主。周仁义^[3]强调长期服用抗精神病药物损伤脾胃,致化源不足,冲任失养,无血可行;或致脾失运化,痰浊内生,阻滞冲任,或湿从热化,侵扰肝经,疏泄失常,影响肾之藏泄,或肝失条达,气滞血瘀,影响冲任之畅行,或痰湿内盛,肝气郁滞,痰气阻络。故治以行气活血、祛瘀通经、化痰祛湿、健脾填精、补肾益气、养血调经等。池银归等^[4]认为长期服用抗精神病药导致脾运失调,痰湿内困,肝火上扰,气滞血瘀,任督运行受阻,故乳房肿胀,遂生本病。而治以补养气血、疏肝解郁、祛瘀调经。吕大利等^[5]把抗精神病药物所致高血清催乳素血症的病因病机归纳为肝肾不足、气血亏虚、气滞血瘀、痰湿阻滞四型。分别予以滋肝养血,调补肝肾;益气补血,健脾和胃;活血通经、理气通经;燥湿化痰,理气行滞。

2 分型辨证

2.1 实证

2.1.1 肝郁气滞型 该证以闭经、少量泌乳,伴情绪不稳定、郁闷不乐、或多疑善虑、甚则急躁易怒、失眠多梦、口苦咽干、大便秘结、舌苔薄黄、脉弦稍数为主证。治疗以舒肝解郁,化郁通络之柴胡、白芍、枳壳、当归、郁金、川芎、牛膝等,临床效果显著。梁春莲等^[6]治疗 30 例抗精神药物所致继发性闭经患者,服用抗精神病药前月经周期、月经量正常,服用抗精神病药物治疗后停经 ≥ 3 个月,排除妊娠及其它躯体疾病。予逍遥丸 8 丸/次,3 次/天,口服治疗。服用逍遥丸至月经来潮时停逍遥丸,经期过后继续服用至下次月经来潮停药,连续服用 3 个月,有效率为 73.3%。李晓一^[7]治疗服用利培酮口服液的精神分裂症患者,血清催乳素浓度 >34.12 ng/ml 共 30 例,给予服用逍遥丸 6 g 每天 3 次,治疗 10 周,结果显示血清催乳素平均降低 20%。于瑞丽等^[2]选择服用抗精神病药四周以上,血清催乳素 >25 mg/dl 者共计 63 例,随机分为试验组与对照组,试验组 29 例予以自拟柴胡调和汤,对照组口服溴隐亭,两组血清催乳素水平较治疗前均有降低,两组间差异无统计学意义,说明该方疗效与溴隐亭相当。其方由柴胡、枳壳、白芍、生麦芽组成,血瘀者加红花、益母草,阴虚者加天花粉、牛膝、天冬、穿山

甲。该方能疏通经络,补肝益肾、疏肝解郁,通过调节性腺轴功能抑制血清催乳素分泌。段德香等^[8]运用具有疏肝理气,活血调经作用的加减芍药甘草汤(处方组成:白芍,炒麦芽,生麦芽,甘草,柴胡,当归,郁金,川芎,牛膝)治疗正在服用抗精神病药至少 4 周,血清催乳素 >25 ng/ml 以上的 30 例女性患者,服用该方 4 周后病人的血清催乳素有明显下降。刘兰芬等^[9]运用具有疏肝解郁、活血调经,通经活络作用的中药安乐片(柴胡、川芎、茯苓、钩藤、首乌藤、白术、甘草)治疗服用抗精神病药入组前停经三个月以上,疗程 3 个月。结果显示有效率为 67%,且均无不良反应,也未影响抗精神病药的疗效,提示安乐片对抗精神病药所致的闭经安全有效,值得临床使用,但需较长时间方可见效。

2.1.2 气滞血瘀型 该证见面色紫暗,精神抑郁,烦躁易怒,腹冷痛拒按,或两胁胀痛,刺痛,舌质紫暗,或有瘀斑,脉沉弦。本证责之肝气不疏,血行瘀滞,要注意治疗时以理气行滞为主,并佐以养血通经,引血通经。丁瑛等^[10]采用通达汤系列方,选用因服抗精神病药引起的药源性闭经或泌乳的女性精神分裂症患者 100 例,随机分为两组,两组患者在服用抗精神病药的同时,治疗组给予通达汤系列方治疗,对照组给予安慰剂治疗,结果显示治疗组较前明显下降,与对照组有显著性差异。丁瑛将抗精神病药引起的药源性闭经或泌乳的患者根据中医辨证分为气滞血瘀型、兼痰湿凝滞型、兼气滞型、兼肝肾阴虚型等四个类型,分别给予将通达汤 1~4 号。基础方为 1 号,由三棱、香附、川牛膝、鸡血藤组成;2 号方在 1 号方的基础上加用苍术、石菖蒲、炒白术;3 号方为 1 号方加八月札、绿萼梅、玫瑰花;4 号方为 1 号方加枸杞子、山茱萸。毛稚霞等^[11]采用血府逐瘀胶囊针对抗精神病药治疗前月经正常,治疗后月经中断 6 个月以上,符合中医辨证分型为气滞血瘀型者。试验组给予血府逐瘀胶囊每次 6 粒,每天 2 次,3 个月为一疗程;对照组给予西医的人工周期调节月经,连续 3 个周期为一疗程。根据月经来潮情况判定疗效,结果显示两组疗效相当。毛稚霞认为本病位主要在肝,瘀为病机之关键,故临床上选用血府逐瘀胶囊理气活血,祛瘀通经。

2.1.3 痰湿壅盛型 该证见形体渐胖、闭经,面色发白、神疲倦怠、下肢浮肿、胸胁满闷、恶心痰涎、乳汁时有点滴溢出、小便较频、大便溏垢、舌苔厚腻而白、舌体胖、脉滑细。主要责之肝失疏泄,脾失运

化。临床在辨证基础上,紧扣疾病用药,以二陈汤化湿祛痰,白术健脾和胃,柴胡、枳壳、川芎、丹参、桃仁等理气化痰,共达祛湿祛痰通瘀之功效。周仁义^[3]治疗辨证为痰湿阻滞型用柴胡、白芍、陈皮、生半夏、枳壳、白术、茯苓、泽兰、丹参、川芎、桃仁、泽泻、甘草进行治疗,在服用抗精神病药物剂量不变的情况下予中医辨证治疗,可恢复月经周期,总有效率达 95.9%,且未见不良反应,亦不影响抗精神病药物的疗效,对精神症状无恶化倾向,提示中药治疗抗精神病药物所致闭经有效、安全。

2.2 虚证

2.2.1 肝肾不足型 该证见形体虚弱、腰膝酸软、头晕耳鸣、盗汗虚烦、大便燥结、长期闭经、乳汁少溢、舌质偏红、脉细无力或细数。治当补肾养肝,填精益血,取用中成药治疗更加方便简洁等。陈振华等^[12]将 76 例精神分裂症患者随机分为利培酮联合壮阳胶囊(39 例)和利培酮合并安慰剂组(37 例),治疗 8 周,结果显示壮阳胶囊治疗组 8 周后血清催乳素浓度降低,平均浓度降低 26.51 ng/ml。明显优于安慰剂组。壮阳胶囊由党参、黄芪、附子、肉桂、干姜、龟甲等 13 味药组成,陈振华认为,该药可能是参与下丘脑的调节,作用于下丘脑—肾上腺素轴、性腺轴的功能有关。孙鹏等^[13]以桂附地黄丸(六味地黄丸加附子肉桂)治疗针对单用氯丙嗪或舒必利或者两药合用剂量至少固定一个月精神分裂症患者,血清催乳素 > 34.12 ng/ml,服用 8 周末测血清催乳素浓度平均下降 20.1%。该药能有效降低抗精神病药引起的血清高催乳素水平,认为该药参与下丘脑调节,增强肾上腺素轴、性腺轴功能而起作用。徐秀杰^[14]选择服用利培酮 2 个月的病人,血清催乳素 > 580 μ IU/ml,加服桂附地黄丸 6 g 一天 3 次,疗程 8 周。结果显示催乳素明显降低,而利培酮血药浓度未发现明显变化。李彩平等^[15]以补肾、健脾、舒肝行瘀之方(炒当归、赤芍、白芍、淮山药、山茱萸、熟地黄、炒丹皮、云茯苓、桑寄生、杜仲、菟丝子、续断)治疗 35 例,试验组有效率 91.42%,对照组有效率 74.28%。

2.2.2 气血虚弱型 证见闭经、乳汁挤出色淡质稀量少、面色无华、神疲气短、纳少寐差、头晕目眩、舌质淡苔薄白、脉细弱。治当双补气血,健脾调经,调解阴阳平衡。解克平等^[16]针对辨证为气血虚弱型者,给予乌鸡白凤丸每次一丸,每日 2 次,直至复经时停用,月经干净后再用 1~2 个周期,有效率为

75%。赵世泽等^[17]报道,用乌鸡白凤丸治疗抗精神病药物所致闭经 18 例,有效率 100%。乌鸡白凤丸起源于明朝《普济方》,《寿世保元》改进处方后称之为“乌鸡丸”,近代多以乌鸡白凤丸命名。全方由乌鸡、鹿角胶、鳖甲、牡蛎、桑螵蛸、人参、黄芪、当归、白芍、香附、天冬、甘草、地黄、熟地黄、川芎、银柴胡、丹参、山药、芡实、鹿角霜等 20 味中药组成。乌鸡白凤丸与乙烯雌酚具有相似的作用,均具有一定的减缓去势所致的增重效应,均可显著升高去势大白鼠雌二醇含量^[18]。

3 讨论与展望

抗精神病药物所致高血清催乳素血症的病机主要是郁、湿、痰、虚、瘀五个方面。对应分为肝郁气滞、肝肾不足、痰湿壅盛、气血虚弱、气滞血瘀五个证型,而在整个治疗过程中要着眼于整体,在药物选择上必须抓住化痰通经这一环节,配以清化湿热、豁痰化浊、理气畅达等方药,标本同治,正本清源。而在治疗中要坚持中医辨病与辨证的相结合,要除外垂体疾病,肾上腺疾病,甲亢以及生理因素导致的催乳素升高。上述研究表明,中医药治疗催乳素血症疗效肯定,不良反应少于西药,减轻了患者的痛苦,提高了患者服药的依从性。但目前的研究大都不够深入,仍属于起步阶段,此外,实验研究开展较少,且大部分都只停留在验证药物的治疗作用方面,甚少进行药物作用机理的研究,今后应该加强配伍规律研究,进一步明确中医药治疗高催乳素血症的机制,找出有效成分,浓缩成丸、胶囊、口服液等剂型,以方便服用与保存。

参 考 文 献

- [1] 沈渔邨. 精神病学[M]. 5 版. 北京: 人民卫生出版社, 2009:840.
- [2] 于瑞丽, 戚元丽, 侯彩兰, 等. 柴胡调和汤对抗精神病药所致高催乳素血症的临床疗效[J]. 广东医学, 2010, 31(19): 2587-2590.
- [3] 周仁义. 中医辨证治疗抗精神病药物所致闭经疗效观察[J]. 中国中医药信息杂志, 2010, 17(4): 77.
- [4] 池银归, 朱珍珍, 虞如芬, 等. 妇科养荣丸治疗抗精神病药所致闭经泌乳综合征的疗效及对性激素水平的影响[J]. 药物与临床, 2012, 50(13): 87-88.
- [5] 吕大利, 刘史. 中医药辨证治疗抗精神病药引起的继发性闭经 40 例临床观察[J]. 国医论坛, 2010, 25(2): 25.
- [6] 梁春莲, 蔡松涛, 逍遥丸治疗抗精神病药所致闭经 30 例分析[J]. 临床心身疾病杂志, 2007, 13(2): 156-156.
- [7] 李晓一. 逍遥丸治疗利培酮口服液引起的高催乳素血症[J].

- 浙江临床医学, 2008, 10(4): 485.
- [8] 段德香, 崔桂梅. 加减芍药甘草汤治疗抗精神病药所致的高催乳素血症的临床研究[J]. 时针国医国药, 2011, 22(6): 1471-1472.
- [9] 刘兰芬, 王爱青, 蔡兴琴. 安乐片治疗抗精神病药所致闭经的开放性研究[J]. 中华精神科杂志, 2006, 39(3): 168.
- [10] 丁瑛, 钱慧忠. 通达汤系列方治疗抗精神病药所致的药源性闭经泌乳综合征的临床观察[J]. 中国中西医结合杂志, 2008, 28(3): 263-265.
- [11] 毛稚霞, 张京华, 程娟, 等. 血府逐瘀胶囊临床治疗抗精神病药所致闭经 30 例[J]. 北京中医药, 2008, 27(6): 456-458.
- [12] 陈振华, 王高华, 王晓萍, 等. 壮阳胶囊对利培酮治疗的精神分裂症患者血清催乳素的影响[J]. 武汉大学学报(医学版), 2008, 29(6): 798-800.
- [13] 孙鹏, 徐一峰, 冷小斌, 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, 11(4): 247-248.
- [14] 徐秀杰. 桂附地黄丸对利培酮引发高催乳素血症及血药浓度的影响[J]. 中国民康医学, 2013, 25(15): 49-50.
- [15] 李彩平, 张健平. 中西医结合治疗抗精神病药物所致的闭经临床观察[J]. 辽宁中医药大学学报, 2010, 12(7): 160-161.
- [16] 解克平, 韩莹. 中成药治疗抗精神病药物引起女性精神分裂症患者闭经的研究[J]. 精神医学杂志, 2009, 22(1): 25-26.
- [17] 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.
- [18] 王鑫国, 郭秋红, 白霞, 等. 乌鸡白凤丸对去卵巢大鼠雌激素分泌的影响[J]. 中成药, 2003, 25(1): 67-68.

(收稿日期: 2014-03-06)

(本文编辑: 蒲晓田)

冠脉临界病变的中医证候文献回顾与分析

王淑丽 王阶 冯玲 杨戈 任丽

【摘要】 目的 冠脉临界病变为冠心病的一个特定阶段, 其中医证候的研究将对其临床治疗方案有重要的意义。**方法** 本文利用文献检索的方法, 检索国内从 1979 年 1 月截止到 2013 年 12 月的冠心病研究论文和学位论文, 筛选了利用冠脉造影检查分类血管狭窄程度并进行中医辨证的研究, 归纳总结出冠脉临界病变的中医辨证分型。**结果** 有 17 篇论文入选, 共 682 例冠脉临界病变病例, 其中心血瘀阻证和痰阻心脉证为冠脉临界病变的主要证型, 分别占 29.33% 和 15.4%, 心肾阴虚、心阳亏虚、气阴两虚和痰瘀互结也占有一定的比例。**结论** 冠脉临界病变的主要中医证型是心血瘀阻证和痰阻心脉证。

【关键词】 冠脉临界病变; 中医证型; 心血瘀阻证; 痰阻心脉证

【中图分类号】 R541.4 **【文献标识码】** A doi:10.3969/j.issn.1674-1749.2014.11.023

Literature reviewing and analyzing the patterns of traditional chinese medicine for borderline coronary lesions WANG Shu-li, WANG Jie, FENG Ling, et al. Department of geratology, Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100053, China

Corresponding author: WANG Jie, E-mail: wangjie0103@163.com

【Abstract】 Objective Borderline coronary lesions is a special stage for the coronary heart disease. It is important to study the patterns of traditional Chinese medicine and make a strategy for treatment in clinic. **Methods** The literature retrieval method is used in this study. We retrieved all Chinese published research papers, and academic dissertations from January 1979 to December 2013. In these articles, coronary angiogram examination was used to distinguish the degree of coronary artery stenosis and traditional Chinese medicine syndrome differentiation was applied to study the disease. Then we summarized the patterns of borderline coronary lesions. **Results** 17 articles and 682 cases of borderline coronary lesions in total were included in the study. We found that blood stasis pattern and phlegm blocking pattern were the

基金项目: 国家科技重大专项(2011ZX09201-201-29)

作者单位: 100053 北京, 中国中医科学院广安门医院老年病科(王淑丽、杨戈), 心血管病科(王阶、冯玲、任丽)

作者简介: 王淑丽(1972-), 女, 博士, 副主任医师。研究方向: 中西医结合心血管病。E-mail: wangshuli990523@126.com

通讯作者: 王阶(1956-), 博士, 主任医师。研究方向: 中西医结合心血管病。E-mail: wangjie0103@163.com