

逍遥丸治疗利培酮所致女性精神分裂症患者 高泌乳素血症的临床研究

刘芙蓉 周平 李祎馨 郑婵燕

【摘要】目的 探讨逍遥丸治疗利培酮所致女性精神分裂症患者高泌乳素(PRL)血症的临床效果。方法 采用随机数字表法将 72 例符合《精神障碍诊断与统计手册(第 4 版)》(DSM-IV)精神分裂症诊断标准的、服用利培酮所致高泌乳素血症(血清 PRL 水平 >25ng/ml)的女性精神分裂症患者分为两组各 36 例,研究组给予逍遥丸,对照组服用面粉制成的类药丸,共治疗 6 个月。通过测评患者月经症状改善状况和 PRL 水平变化比较两组患者高泌乳素血症临床疗效的差异,于治疗前和治疗后第 1 月末、第 2 月末、第 6 月末采用阳性和阴性症状量表(PANSS)、临床总体印象量表(CGIS)评定患者精神症状,采用副反应量表(TESS)评定药物不良反应。结果 ①治疗 2 月及 6 月末,与对照组比较,研究组血清 PRL 低,差异有统计学意义($P < 0.05$);②治疗 2 月末及 6 月末,PANSS、CGIS 总分均低于治疗前,差异有统计学意义($P < 0.05$),但两组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$);③两组药物不良反应发生率比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 逍遥丸对利培酮所致女性精神分裂症患者高泌乳素血症有效,对精神分裂症临床症状无明显影响,无明显副作用。

【关键词】 逍遥丸;利培酮;女性精神分裂症患者;高泌乳素血症

中图分类号:R749.3

文献标识码:A

doi:10.11886/j.issn.1007-3256.2015.02.013

Clinical study of Xiaoyao Pill on hyperprolactinemia caused by risperidone in the female schizophrenics

LIU Fu-rong ZHOU Ping LI Yi-yun ZHENG Chan-yan

Mental Hospital of Guangzhou Civil Administration, Guangdong 510430, China

【Abstract】Objective To study the clinical effect of Xiaoyao Pill on hyperprolactinemia caused by risperidone in the female schizophrenics. **Methods** All of 72 female with Hyperprolactinemia (serum PRL >25ng/ml) caused by risperidone were divided into the study group and the control group by random number table method, 36 cases of each group. And all of the participants met the criterion of Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fourth edition (DSM-IV). The study group was used Xiaoyao Pill, and the control group was the pill made by the flour for 6 months. The treatment effects of two groups were compared by the changes of menstruate and the level of PRL. The treatment effects of the symptoms of psychosis were evaluated by PANSS and CGIS before and at the end of 1st, 2nd, 6th month of treatment respectively. The adverse drug reactions were assessed by TESS. **Results** ①Compared with the control group, the levels of PRL of the study group were declined and the treatment effects were better at the 2nd month and the end of the 6th month, the differences were statistical significant ($P < 0.05$). Moreover, the factor of time significantly effected on the level of PRL and the clinical efficacy ($P < 0.05$). ②The scores of PANSS and CGIS were higher than pre-treatment at the end of the 2nd and the 6th month, the differences were statistical significant ($P < 0.05$). But the difference between two groups had no significant different ($P > 0.05$). ③The occurrence of adverse drug reactions of the two groups had no significant different in pre-treatment and post-treatment ($P > 0.05$). **Conclusion** Xiaoyao Pill has effect on hyperprolactinemia caused by risperidone in the female schizophrenics. Furthermore, Xiaoyao Pill doesn't effect on the symptoms of psychosis, and it doesn't cause any adverse drug reactions.

【Key words】 Xiaoyao Pill; Risperidone; The female schizophrenics; Hyperprolactinemia

精神分裂症患者尤其是女性患者服用抗精神病药物后,血清泌乳素(PRL)水平往往会升高,如果血

清 PRL 水平 >25ng/ml 则为高泌乳素血症(HPRL), PRL 为 30~60ng/ml 时出现临床症状,如乳房胀痛、泌乳、月经不调、性功能障碍、不孕不育等,给患者带来较大的心理压力^[1-2]。据国内报道,抗精神病药物所致 HPRL 的发生率女性高于男性^[3]。近年来 HPRL 已引起精神科医师的注意并寻找相应治疗措

项目基金:广东省中医药局基金项目(20131017)

作者单位:510430 广州市民政局精神病院

通信作者:周平, E-mail:lczhoup@163.com

施。目前一般采用西药治疗抗精神病药物所致女性 HPRL,但西药会产生一些副作用,使病情加重或者增加复发率,因此探索其他治疗方法具有一定的临床意义^[4-5]。近几年国内文献报道,采用中药治疗抗精神病药物所致女性 HPRL 有一定效果^[6-7]。本研究旨在探讨逍遥丸治疗利培酮所致女性 HPRL 的临床疗效及安全性,为临床提供一种治疗选择。

1 对象与方法

1.1 对象 选取 2014 年 1 月 1 日 - 12 月 31 日在广州市民政局精神病院门诊及住院的 72 例女性精神分裂症患者,采用随机数字表法分为研究组和对照组各 36 例。入组标准:符合《精神障碍诊断与统计手册(第 4 版)》(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fourth edition,DSM-IV)精神分裂症诊断标准,年龄 18~40 岁,既往月经正常,经利培酮治疗后出现 HPRL 表现,如月经紊乱(包括闭经),或伴溢乳、乳胀等,血清 PRL 水平 $>25\text{ng/ml}$,获得家属、或监护人、或法定代理人的书面知情同意。排除标准:妊娠、哺乳期妇女或计划妊娠者,原发性闭经、其他继发性闭经(如垂体腺瘤、多囊卵巢综合征等)者,伴心、肝、肾、肺、内分泌、血液系统、神经系统等严重躯体疾病者。研究组平均年龄 (25.23 ± 12.35) 岁,对照组平均年龄 (24.15 ± 13.50) 岁,两组年龄差异无统计学意义 $(P > 0.05)$ 。本研究获得广州市民政局精神病院伦理委员会批准。

1.2 治疗方法 研究组予逍遥丸(广州敬修堂(药业)股份有限公司) 36g/瓶装,口服,每次 6 克(1 瓶盖丸),每日 2 次。安慰剂组予面粉制成的类药丸,500mg/丸,口服一次 6 克(1 瓶盖丸),每日 2 次。6 个月为 1 疗程。所有患者抗精神药物均使用利培酮(维思通,西安杨森公司,1mg/片,20 片/盒),口服,4~6mg/日。如出现锥体外系副反应(EPS),可按常规剂量合并使用盐酸苯海索。若出现抑郁、焦虑、失眠,则可相应短期使用抗抑郁药物、抗焦虑药物。

1.3 研究工具 采用月经症状改善情况调查表,调

查患者月经紊乱、闭经、月经稀发、溢乳、乳胀等情况。采用阳性和阴性症状量表(Positive and Negative Syndrome Scale,PANSS)与临床总体印象量表(Clinical Global Impressions Scale,CGIS)测评精神症状临床疗效。采用副反应量表(Treatment Emergent Symptom Scale,TESS)测评 EPS 情况。

1.4 血清泌乳素检测 本研究固定上午 8:00 为采血时间,空腹抽取肘静脉血 3ml,集中标本送检,抽血 2 小时后离心取血清,采用放射免疫法测定。

1.5 测评方法 所有患者均于治疗前和治疗后第 1 月末、第 2 月末、第 6 月末随访一次,分别予以月经状况调查表、PANSS、CGIS 及 TESS 进行评分,同时检测患者泌乳素变化。治疗前和治疗 6 月末检查血常规、肝功能三项、肾功能三项、空腹血糖各一次。

1.6 疗效评价标准^[8] ①痊愈:血清 PRL 正常,月经周期规律或不孕者怀孕,溢乳停止,其他伴随症状消失。②有效:血清 PRL 值明显下降,但仍高于正常值,月经基本正常,闭经者通经,溢乳消失或减少,其他伴随症状明显减轻或消失。③无效:血清 PRL 值下降不明显,仍高于参考值。治疗 6 个月后仍有月经不调,溢乳时有发生,其他伴随症状改善不明显。

1.7 统计方法 采用 SPSS 21.0 进行统计分析,计数资料采用 χ^2 检验,计量资料采用重复测量方差分析,等级资料采用多值有序变量的多重 logistic 回归分析 $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血清 PRL 水平比较 经重复测量方差分析检验,治疗前以及治疗后 1 个月两组血清 PRL 比较差异无统计学意义 $(F = 2.89, 2.55, P$ 均 $> 0.05)$,治疗后 2 个月与治疗后 6 个月两组血清 PRL 比较,差异有统计学意义 $(F = 13.56, 16.73, P$ 均 $< 0.05)$,不同时间点两组血清 PRL 水平差异有统计学意义 $(F = 25.46, P < 0.05)$ 。见表 1。

表 1 两组血清 PRL 水平比较($\bar{x} \pm s, \mu\text{g/ml}$)

组别	血清 PRL 水平			
	治疗前	1 月末	2 月末	6 月末
研究组($n = 36$)	54.47 \pm 10.11 ^a	52.07 \pm 11.32 ^a	41.10 \pm 12.51 ^b	31.09 \pm 9.10 ^b
对照组($n = 36$)	54.67 \pm 11.15	53.93 \pm 9.95	53.55 \pm 10.05	53.04 \pm 11.21

注:与对照组相比,^a $P < 0.05$;与治疗前相比,^b $P < 0.05$ 。

2.2 两组临床疗效比较 多值有序变量的多重 logistic 回归分析显示,研究组有效率高于对照组(OR

$= 5.14, 95\% CI: 3.81 \sim 29.53, P < 0.001$);治疗后 6 月末的有效率高于 1 月末和 2 月末($OR = 0.12, 95\%$

CI: 0.05 ~ 0.4, $P < 0.001$; OR = 0.27, 95% CI: 0.04 ~ 0.59, $P = 0.001$ 。见表 2。

表 2 两组治疗前后临床疗效情况比较

组 别	时 间	例数(<i>n</i>)		
		痊愈	有效	无效
研究组(<i>n</i> = 36)	1 月末	0	6	30
	2 月末	6	18	12
	6 月末	20	12	4
对照组(<i>n</i> = 36)	1 月末	0	2	34
	2 月末	0	4	32
	6 月末	0	6	30

2.3 两组 PANSS、CGIS 评分比较 采用重复测量资料方差分析, 两组 PANSS 与 CGIS 评分比较, 差异无统计学意义($F = 0.67, 0.54$, P 均 > 0.05), 不同时间点研究组 PANSS 与 CGIS 评分比较, 差异有统计学意义($F = 22.01, 20.32$, P 均 < 0.05), 见表 3。

表 3 两组 PANSS、CGIS 评分比较($\bar{x} \pm s$)

组 别	时 间	PANSS 评分	CGIS 评分
研究组 (<i>n</i> = 36)	治疗前	61.21 ± 6.13 ^a	4.32 ± 0.41 ^a
	1 月末	57.25 ± 5.93 ^a	3.02 ± 0.65 ^a
	2 月末	52.98 ± 6.15 ^{ab}	2.14 ± 0.74 ^{ab}
	6 月末	45.61 ± 4.12 ^{ab}	1.54 ± 0.64 ^{ab}
对照组 (<i>n</i> = 36)	治疗前	62.77 ± 7.29	4.54 ± 0.83
	1 月末	58.82 ± 6.63	3.22 ± 0.73
	2 月末	53.81 ± 6.22 ^b	2.39 ± 0.67 ^b
	6 月末	44.71 ± 6.14 ^b	1.46 ± 0.44 ^b

注: 与对照组相比, ^a $P < 0.05$; 与治疗前相比, ^b $P < 0.05$ 。

2.4 安全性比较 除泌乳素增高外, 研究组与对照组在治疗过程中分别有 16 例和 14 例出现肌张力增高、震颤、静坐不能、动眼危象等锥体外系副反应, 经合用抗胆碱能药物后锥体外系副反应减轻, 各有 4 例和 5 例患者出现心动过速, 经予 β -受体阻滞剂后心率恢复正常。经检验两组药物不良反应发生率差异无统计学意义($P > 0.05$); 治疗前、后检查血常规、肝功能三项、肾功能三项、空腹血糖, 均未发现明显异常。

3 讨 论

抗精神病药物的副作用如锥体外系副作用及体重增加、血糖血脂异常等在精神科临床中一直备受关注^[9]。近年来, 据报道高泌乳素血症是所有副作用中对患者生活质量影响最大的症状之一, 引起了

学者们足够重视^[10]。作为疏肝解郁的经典中成药, 逍遥丸具有毒副作用小、服用方便, 临床上治疗肝气郁结引起的精神方面问题疗效确切, 苏春华等^[11]报道逍遥丸配合心理护理对大学生轻度抑郁有很好的疗效。李萍等^[12]认为, 逍遥丸治疗广泛性焦虑障碍, 能明显改善患者焦虑状态, 增强患者信心, 改善不良躯体症状, 对缓解焦虑状态有积极的意义。因此探讨逍遥丸治疗 HPRL 具有一定的临床意义。

中医虽无“高泌乳素血症”疾病的名称, 但针对其出现的妇科症状的不同, 可以归属于中医“闭经”、“月经不调”、“乳泣”、“经行乳胀”等相应范畴。高泌乳素血症的发生主要与肝、脾、肾三脏功能失调有关, 肾虚、肝郁、脾虚三者并存且相互影响, 以肝郁为主^[13]。本研究选用疏肝解郁经典名方逍遥丸治疗高泌乳素血症, 同时为保证研究结果的一致性, 减少服用不同的抗精神病药物引起 HPRL 不一样的效应这一误差, 本研究所有患者抗精神病药物均使用利培酮。研究结果表明: 与对照组相比, 逍遥丸能降低催乳素水平($P < 0.05$), 改善抗精神病药物所致高泌乳素血症引起的月经紊乱、泌乳等症状, 这与吕敏捷等^[14]报道结果一致。时间因素对 PRL 及临床疗效的影响, 两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$), 6 月末疗效优于 2 月末疗效, 提示逍遥丸需要服用足够疗程才能达到满意效果。治疗 2 月末及 6 月末, 两组间 PANSS 与 CGIS 评分比较差异无统计学意义($P > 0.05$), 不同时间的 PANSS 评分与 CGIS 评分比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组患者 PANSS、CGIS 总分均低于治疗前, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 提示患者精神分裂症病情控制良好, 逍遥丸不会引起患者精神疾病病情的波动; 在药物可能出现的副作用方面, 两组差异无统计学意义($P > 0.05$), 说明逍遥丸副作用较小。

哌罗匹隆与舒必利治疗精神分裂症的对照研究

陈伟 罗捷 谢国建

【摘要】目的 探讨哌罗匹隆治疗精神分裂症的效果。**方法** 采用随机数字表法将符合《中国精神障碍分类与诊断标准(第3版)》(CCMD-3)的113例精神分裂症患者分为两组,分别给予哌罗匹隆与舒必利治疗。哌罗匹隆初始剂量8mg/d,分2次给药,2周内逐渐增至16~48mg/d,舒必利初始剂量200mg/d,分2次给药,2周内逐渐增至600~900mg/d。疗程为8周。采用阳性与阴性症状量表(PANSS)评定疗效,副反应量表(TESS)、实验室检查评定不良副反应。**结果** 经8周治疗,两组PANSS总评分均较治疗前低(P 均 <0.01)。哌罗匹隆组与舒必利组总有效率分别为77.19%和73.21%,差异无统计学意义($P>0.05$),但哌罗匹隆组较舒必利组对阳性症状起效更快($P<0.05$)。**结论** 哌罗匹隆对精神分裂症的疗效与舒必利相当。

【关键词】 哌罗匹隆;舒必利;精神分裂症

中图分类号:R749.3

文献标识码:A

doi:10.11886/j.issn.1007-3256.2015.02.014

Control study between perospirone and sulphiride in treatment of schizophrenia

CHEN Wei LUO Jie XIE Guo-jian

Chongqing Mental Health Center, Chongqing 400036, China

【Abstract】Objective To study the effectiveness of schizophrenia patients treated with perospirone. **Methods** 113 patients of schizophrenia were randomly assigned to perospirone group and sulphiride group. Period of treatment was 8 weeks. The efficacy were assessed by Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS), adverse side effect were evaluated with Treatment Emergent Symptom Scale (TESS). **Results** After 8 weeks treatment, the scores of PANSS in both groups decreased significantly compared to the baseline ($P < 0.01$). The efficacy rates of the perospirone group and sulphiride group were 77.19% and 73.21% respectively. No significant difference was found between two groups ($P > 0.05$). Perospirone group is more effective in the treatment of positive symptoms than sulphiride group ($P < 0.05$). **Conclusion** Perospirone is as effective as sulphiride for the treatment of schizophrenia patients.

【Key words】 Perospirone; Sulpiride; Schizophrenia

本研究没有检查患者甲状腺功能水平,可能对试验结果的评价有一定的影响。鉴于逍遥丸是疏肝解郁方面的经典名方,因此推测逍遥丸可能对肝气郁结型女性HPRL患者有更高的疗效,有待以后进一步研究完善。

参 考 文 献

- [1] Voicu V, Medvedovici A, Ranetti AE, et al. Drug-induced hypo- and hyperprolactinemia: mechanisms, clinical and therapeutic consequences [J]. Expert Opin Drug Metab Toxicol, 2013, 9(8): 955-968.
- [2] 何文, 陈林俊, 刘真文, 等. 抗精神病药所致高泌乳素血症的临床分析 [J]. 实验与检验医学, 2014, 32(4): 436-437.
- [3] Bushe C, Shaw M. Prevalence of hyperprolactinaemia in a naturalistic cohort of schizophrenia and bipolar outpatients during treatment with typical and atypical antipsychotics [J]. J Psychopharmacol, 2007, 21(7): 768-773.
- [4] 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]. 中国保健营养旬刊, 2013, 14(2): 154-159.
- [5] 周平, 刘联琦, 郝军锋, 等. 阿立哌唑预防女性分裂症患者抗精神病药所致高泌乳素血症的研究 [J]. 国际精神病学杂志, 2014, 41(2): 68-72.
- [6] 胡敦全, 陈永刚, 吴金虎, 等. 生麦芽生物碱对高泌乳素血症模型大鼠激素水平的影响 [J]. 广东药学院学报, 2012, 28(5): 545-548.
- [7] 刘为桥, 黄国伟. 丹栀逍遥散治疗特发性高泌乳素血症临床观察 [J]. 天津中医药, 2013, 30(6): 328-330.
- [8] 罗惠文. 妇产科疾病诊断治愈标准 [S]. 兰州: 甘肃科学技术出版社, 1990: 166-170.
- [9] 姚蕾. 抗精神病药物副作用及其护理 [J]. 中国保健营养旬刊, 2013, 14(11): 6833-6834.
- [10] 毛稚霞, 王勇. 抗精神病药物致高泌乳素血症的中医药治疗 [J]. 国际中医中药杂志, 2012, 34(2): 165-167.
- [11] 苏春华, 张敏. 逍遥丸配合心理护理对大学生轻度抑郁治疗效果 [J]. 中国现代药物应用, 2014, 24(8): 178-179.
- [12] 李萍, 张群如, 唐远山. 逍遥丸治疗忧郁症 150 例 [J]. 陕西中医, 2014, 35(7): 834.
- [13] 李玉欣, 韩彦超, 李林. 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 [J]. 环球中医药, 2014, 7(11): 893-896.
- [14] 吕敏捷, 叶琳. 逍遥丸加减治疗高泌乳素血症性不孕 26 例 [J]. 中国民间疗法, 2013, 21(10): 40-41.

(收稿日期: 2015-02-11)