

• 精神心理疾病专题

益母草颗粒联合阿立哌唑对女性精神分裂症患者
高泌乳素血症的治疗效果研究

孙福刚, 严新风, 陈雪莲*, 周海文

(深圳市龙华区慢性病防治中心临床心理科, 广东 深圳 518110)

【摘要】目的 探讨益母草颗粒联合阿立哌唑对女性精神分裂症患者高泌乳素血症临床症状、泌乳素、药物副作用量表 (TESS) 评分的影响。方法 以随机数字表法将深圳市龙华区慢性病防治中心 2020 年 1 月至 12 月收治的合并高泌乳素血症的 90 例女性精神分裂症患者分为对照组 (阿立哌唑)、干预 1 组 (益母草颗粒联合阿立哌唑)、干预 2 组 (益母草颗粒), 各 30 例。患者均治疗 6 个月。比较 3 组患者治疗前及治疗 3、6 个月后阳性和阴性症状量表 (PANSS)、泌乳素水平、TESS 量表评分的差异。结果 与治疗前比, 治疗 3、6 个月后 3 组患者阳性症状、阴性症状、一般精神症状及 PANSS 总分均降低, 且干预 1 组较对照组、干预 2 组更低, 干预 2 组患者一般精神症状及 PANSS 总分较对照组更高; 治疗 3、6 个月后, 3 组患者泌乳素水平均降低, 且干预 1 组较对照组、干预 2 组更低, 干预 2 组治疗 3 个月后泌乳素水平较对照组更低; 治疗 3、6 个月后, 3 组患者 TESS 评分均升高, 但干预 1 组、干预 2 组较对照组更低 (均 $P < 0.05$)。结论 益母草颗粒联合阿立哌唑应用于女性精神分裂症患者高泌乳素血症, 能够明显降低泌乳素水平, 缓解患者临床症状, 减轻不良反应。

【关键词】精神分裂症; 益母草颗粒; 阿立哌唑; 高泌乳素血症

【中图分类号】R749.3

【文献标识码】A

【文章编号】2096-3718.2023.21.0010.03

DOI: 10.3969/j.issn.2096-3718.2023.21.004

研究发现, 长期服用抗精神病药物会引起高泌乳素血症, 且多见于女性, 严重时可增加患者乳腺癌及前列腺癌的发生风险^[1]。阿立哌唑是一种非典型抗精神病药物, 其主要通过与多巴胺和 5-羟色胺受体的亲和力改变神经递质在神经元之间的传递, 同时拮抗多巴胺 D2 受体, 有效抑制催乳素的分泌, 但其可能会导致患者出现消化不良、焦虑等症状^[2]。在中医学领域, 精神分裂症属癫、狂、郁症, 患者表现为情志不畅、阴阳失衡、气血不通, 因而需要清热、活血、安神、理气。益母草颗粒主要成分为益母草, 其作为一种活血调经药, 具有祛瘀、生新、调经活血的作用^[3]。鉴于目前尚未见有关临床益母草颗粒治疗合并高泌乳素血症的精神分裂症的相关报道, 故本研究旨在探讨益母草颗粒联合阿立哌唑对女性精神分裂症患者的治疗效果, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 以随机数字表法将深圳市龙华区慢性病防治中心 2020 年 1 月至 12 月收治的合并高泌乳素血症的女性精神分裂症患者 90 例分为 3 组, 各 30 例。对照组

患者年龄 25~47 岁, 平均 (37.87 ± 6.67) 岁; 初中及以下 26 例, 高中 4 例, 大专及以上 0 例。干预 1 组患者年龄 21~57 岁, 平均 (36.17 ± 9.39) 岁; 初中及以下 21 例, 高中 8 例, 大专及以上 1 例。干预 2 组患者年龄 20~49 岁, 平均 (38.13 ± 7.95) 岁; 初中及以下 21 例, 高中 6 例, 大专及以上 3 例。3 组患者一般资料比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 组间可比。纳入标准: ①符合西医《临床诊疗指南: 精神病学分册》^[4]与中医《中医神志病诊疗指南》^[5]中相关诊断标准; ②血清泌乳素 $> 26.53 \text{ ng/mL}$; ③未合并其他因素导致的月经异常 (少经、闭经) 或溢乳。排除标准: ①对益母草颗粒过敏或过敏体质; ②气血两虚伴有头晕心悸, 疲乏无力; ③伴有器质性疾病。深圳市龙华区慢性病防治中心医学伦理委员会批准该研究, 患者及其家属均签署知情同意书。

1.2 研究方法 所有患者按照入组前治疗方案接受抗精神病药物治疗, 锥体外系反应给予苯海索口服, 出现焦虑、抑郁或睡眠障碍, 临时给予苯二氮草类、抗焦虑抑郁类药物。在此基础上, 给予对照组患者阿立哌唑口崩片 (成都康弘药业集团股份有限公司, 国药准字 H20060521,

基金项目: 深圳市龙华区医疗卫生机构区级科研项目 (编号: 2021086)

作者简介: 孙福刚, 大学本科, 主治医师, 研究方向: 精神疾病的诊疗。

通信作者: 陈雪莲, 硕士研究生, 主治医师, 研究方向: 精神疾病的诊疗。E-mail: 260549167@qq.com

规格: 5 mg/片)口服治疗, 5 mg/次, 1 次/d。给予干预 1 组患者益母草颗粒联合阿立哌唑治疗, 给予益母草颗粒[葵花药业集团(襄阳)隆中有限公司, 国药准字 Z19993061, 规格: 15 g/袋]口服治疗, 1 袋/次, 2 次/d; 阿立哌唑治疗同对照组。干预 2 组仅给予益母草颗粒口服治疗, 服用方式同干预 1 组。患者均连续服用 6 个月。

1.3 观察指标 ①阳性和阴性症状量表(PANSS)^[6]: 分别于治疗前及治疗 3、6 个月后评定患者症状严重程度, 量表共 30 项, 包括阳性、阴性(各 7 项, 分值范围为 7~49 分)和一般精神病理量表(16 项, 分值范围为 16~112 分), 总分为各项目得分之和, 分值范围为 30~210 分, 采用 7 级评分法, 得分与症状严重程度成正比。②泌乳素: 采集患者空腹静脉血 3 mL, 以 3 000 r/min 转速离心 10 min, 取血清, 采用化学发光法检测泌乳素水平。③不良反应: 采用药物副作用量表(TESS)^[7]评估药物不良反应发生情况, 将其中 34 项症状归纳为 6 组症状, 各项症状评分时分严重程度(0~4 级评分)和处理(0~6 分)两部分内容, 最后计算总评的单项分, 分值越高不良反应越严重。
1.4 统计学方法 以 SPSS 26.0 统计学软件分析数据, 经 S-W 法检验证实符合正态分布的计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示, 多组间计量资料比较采用单因素方差分析, 不用时间点比较采用重复测量方差分析, 两两比较采用 SNK- q 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组患者 PANSS 评分比较 与治疗前比, 治疗 3、6 个月后 3 组患者阳性症状、阴性症状、一般精神症状及 PANSS 总分均降低, 且干预 1 组较对照组、干预 2 组更

低, 干预 2 组一般精神症状及 PANSS 总分较对照组更高, 差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$), 见表 1。

2.2 3 组患者泌乳素水平比较 与治疗前比, 治疗 3、6 个月后, 3 组患者泌乳素水平均降低, 且干预 1 组较对照组、干预 2 组更低, 干预 2 组治疗 3 个月后泌乳素水平较对照组更低, 差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$), 见表 2。

表 2 3 组患者泌乳素水平比较 (ng/mL, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	泌乳素		
		治疗前	治疗 3 个月后	治疗 6 个月后
对照组	30	118.75 \pm 38.48	76.61 \pm 27.49*	46.76 \pm 13.09*#
干预 1 组	30	115.21 \pm 33.93	52.15 \pm 16.39* Δ	30.37 \pm 8.38*# Δ
干预 2 组	30	111.92 \pm 32.61	60.06 \pm 17.88* Δ \blacktriangle	40.44 \pm 12.45*# \blacktriangle
F 值		0.284	10.432	15.507
P 值		>0.05	<0.05	<0.05

注: 与治疗前比, * $P < 0.05$; 与治疗 3 个月比, # $P < 0.05$; 与对照组比, $\Delta P < 0.05$; 与干预 2 组比, $\blacktriangle P < 0.05$ 。

2.3 3 组患者不良反应发生情况比较 与治疗前比, 治疗 3、6 个月后 3 组患者 TESS 评分均升高, 但干预 1 组、干预 2 组均较对照组更低, 差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$), 见表 3。

3 讨论

精神分裂症需要接受较长期的抗神经病药物治疗, 但典型抗精神病药物多会通过阻断多巴胺受体而促进催乳素的分泌, 导致高泌乳素血症的发生。而相对来说, 阿立哌唑能够抑制垂体前叶细胞的催乳素分泌, 从而降低血清中的催乳素水平, 但见效较慢, 会影响患者治疗的依从性。

中医认为, 长期服用抗精神病药物造成扰乱肝经, 引

表 1 3 组患者 PANSS 评分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	阳性症状			阴性症状		
		治疗前	治疗 3 个月后	治疗 6 个月后	治疗前	治疗 3 个月后	治疗 6 个月后
对照组	30	11.00 \pm 0.45	10.77 \pm 0.63	9.10 \pm 0.31*#	14.40 \pm 0.89	10.20 \pm 0.92*	9.17 \pm 0.99*#
干预 1 组	30	11.03 \pm 0.41	9.60 \pm 0.67* Δ	8.27 \pm 0.74*# Δ	14.37 \pm 0.96	8.50 \pm 1.20* Δ	7.90 \pm 0.31*# Δ
干预 2 组	30	11.13 \pm 0.51	10.60 \pm 0.67* \blacktriangle	9.23 \pm 0.63*# \blacktriangle	14.50 \pm 0.82	10.50 \pm 0.78* \blacktriangle	9.63 \pm 0.89*# \blacktriangle
F 值		0.682	27.515	23.930	0.180	36.233	39.002
P 值		>0.05	<0.05	<0.05	>0.05	<0.05	<0.05

组别	例数	一般精神症状			总分		
		治疗前	治疗 3 个月后	治疗 6 个月后	治疗前	治疗 3 个月后	治疗 6 个月后
对照组	30	26.50 \pm 1.48	23.03 \pm 1.47*	20.10 \pm 0.48*#	51.43 \pm 2.30	44.00 \pm 2.61*	38.37 \pm 1.52*#
干预 1 组	30	26.27 \pm 1.34	20.30 \pm 1.26* Δ	18.13 \pm 0.94*# Δ	51.57 \pm 2.31	38.40 \pm 2.19* Δ	34.30 \pm 1.64*# Δ
干预 2 组	30	27.00 \pm 1.49	23.90 \pm 1.42* Δ \blacktriangle	20.90 \pm 0.80*# Δ \blacktriangle	52.63 \pm 2.31	45.00 \pm 2.41* \blacktriangle	39.77 \pm 2.01*# Δ \blacktriangle
F 值		2.556	54.858	104.009	2.435	65.371	80.136
P 值		>0.05	<0.05	<0.05	>0.05	<0.05	<0.05

注: 与治疗前比, * $P < 0.05$; 与治疗 3 个月比, # $P < 0.05$; 与对照组比, $\Delta P < 0.05$; 与干预 2 组比, $\blacktriangle P < 0.05$ 。PANSS: 阳性和阴性症状量表。

表 3 3 组患者不良反应发生情况比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	TESS 评分		
		治疗前	治疗 3 个月后	治疗 6 个月后
对照组	30	4.13±0.86	6.17±1.72*	7.57±1.14*#
干预 1 组	30	4.23±0.90	4.80±0.61* [△]	5.47±0.68*# [△]
干预 2 组	30	4.07±0.91	4.63±0.67* [△]	5.37±0.89*# [△]
F 值		0.267	16.804	54.581
P 值		>0.05	<0.05	<0.05

注:与治疗前比,* $P<0.05$;与治疗 3 个月后比,# $P<0.05$;与对照组比,[△] $P<0.05$ 。TESS:药物副作用量表。

起湿从热化,疏泄阻滞,对肾之藏泻功能造成影响,证见月经数月不行、情志抑郁、烦躁易怒,少腹胀痛拒按,胸胁胀满,应以去瘀通经、理气活血为治疗原则。益母草颗粒作为一种中成药,其主要成分为益母草,具有活血化瘀、利水消肿、调经止痛的作用^[8]。《本草备要》提出,益母草归肝、心包、膀胱经,除了调经解毒外,还可通行瘀血,生新血,消水行血。本研究发现,与治疗前比,治疗 3、6 个月后 3 组患者阳性症状、阴性症状、一般精神症状及 PANSS 总分均降低,且干预 1 组较对照组、干预 2 组更低,干预 2 组一般精神症状及 PANSS 总分较对照组更高,这表明单独采用西药或中药治疗均可以在治疗 6 个月内改善患者精神症状,但联合给药的优势更加显著。这可能是因为,阿立哌唑作为一种多巴胺系统稳定剂,主要通过对多巴胺和 D₂ 受体的结合产生阻断作用,从而发挥抗精神病效果。而益母草颗粒中益母草可能通过抑制神经元 Gray I 型突触的突触活性区长度、突触后致密结构厚度及突触小泡数量增加,来减少神经递质生成,进而抑制了兴奋性神经毒性过程,起到维护突触正常结构,保护神经细胞的作用,从而提高对精神疾病的治疗效果^[9]。

泌乳素的分泌主要受多巴胺和 5-羟色胺递质调节,可抑制垂体和卵巢促性腺激素的作用;此外,高泌乳素还会对反馈调节机制造成影响,降低雌激素水平,削弱雌激素保护骨质作用,进而形成骨质疏松。既往有研究发现,含有益母草调配的调肝补肾方可明显改善高泌乳素血症患者月经不调、乳房疼痛、泌乳等症状,有效降低患者体内泌乳素水平^[10]。本研究通过观察各组间泌乳素水平发现,与治疗前比,治疗 3、6 个月后,3 组患者泌乳素水平均降低,且干预 1 组较对照组、干预 2 组更低,干预 2 组治疗 3 个月后泌乳素水平较对照组更低,表明阿立哌唑与益母草颗粒均会改善患者机体泌乳素水平,但联合用药效果更好。这可能是因为,一代抗精神病药物通常是多巴胺受体拮抗剂,会导致泌乳素水平升高;而阿立哌唑主要是通过多巴胺和 5-羟色胺受体的亲和力改变神经递质在神经元之间的传递,且其对 5-羟色胺受体同时具有激动与拮抗作用,在多巴胺活动过度时可减少其传递,进而抑制泌乳

素的分泌。益母草颗粒可以在生殖、内分泌及免疫调节等方面发挥多种作用,考虑其对泌乳素调节的机制可能是因为,其主要成分为一些活性化合物,如黄酮类、皂苷类等,对多巴胺的分泌和释放具有一定的调节作用,从而改善患者的泌乳素水平,但这一观点还有待进一步考察。另外,本研究中,与治疗前比,治疗 3、6 个月后 3 组患者 TESS 评分均升高,但干预 1 组、干预 2 组均较对照组更低,表明加用益母草颗粒可进一步减少药物的不良反应。这可能是因为,益母草具有活跃淋巴微循环的作用,可通过加强淋巴管的舒缩作用促进淋巴液的生成和回流,利于机体内环境的恒定及免疫力的提升,从而减少服用药物所造成的不良反应。

综上,益母草颗粒联合阿立哌唑应用于女性精神分裂症患者高泌乳素血症,能够明显降低泌乳素水平,缓解临床症状,减轻不良反应,为进一步研究益母草颗粒的药理机制和疗效提供了启示和方向。但本研究各组样本量较小,可能限制了研究的统计和结果,且本研究除了对泌乳素水平和症状评分外,未对其他生物标记物进行评估,未来临床可作进一步的深入研究。

参考文献

[1] 周莉,黄朝红,王琦珠,等. 首发女性精神分裂症患者药源性高泌乳素血症的用药分析 [J]. 河北医药, 2019, 41(9): 1304-1307.

[2] 任芹,赵有英,姜蕊. 氨磺必利联合阿立哌唑对精神分裂症患者心功能及糖脂代谢的影响 [J]. 中国临床医生杂志, 2020, 48(2): 190-193.

[3] 王滨,孙莹,黄萍,等. 益母草的药理作用研究及其在妇科疾病中的临床应用进展 [J]. 河北中医, 2021, 43(11): 1933-1936.

[4] 中华医学会. 临床诊疗指南: 精神病学分册 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 35-38.

[5] 中华中医药学会. 中医神志病诊疗指南 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2015: 79-82.

[6] 司天梅,杨建中,舒良,等. 阳性和阴性症状量表 (PANSS, 中文版) 的信、效度研究 [J]. 中国心理卫生杂志, 2004, 18(1): 45-47.

[7] 张鹏,朱相华,贺清. 电针治疗对非典型抗精神病药物引起代谢综合征患者代谢状态的影响 [J]. 中国医药导报, 2018, 15(32): 114-117.

[8] 赵彩霞,蔡长春,张增巧,等. 益母草的药理作用及临床应用研究进展 [J]. 临床误诊误治, 2011, 24(2): 82-84.

[9] 张倩,郭羽晨,邓珊珊,等. 基于网络药理学的益母草治疗神经损伤的潜在分子机制研究 [J]. 药学实践杂志, 2022, 40(2): 113-119.

[10] 刘翠华. 调肝补肾方联合溴隐亭治疗高泌乳素血症临床研究 [J]. 中医学报, 2016, 31(7): 1039-1041.