

桃红四物汤加减辅助黄体酮治疗抗精神病药物致血虚型闭经的疗效*

王立志¹ 陈元林² 梁锦海¹ 林义川² 郑金炽^{2#}

(1 福建省南安市康复院精神科 南安 362300; 2 福建省泉州市第三医院精神科 泉州 362000)

摘要:目的:探讨桃红四物汤加减辅助黄体酮治疗抗精神病药物(APS)致血虚型闭经的疗效及对性激素、预后的影响。方法:选择 2019 年 1 月至 2020 年 10 月医院收治的 APS 致血虚型闭经患者 106 例,以随机数字表法分为联合组和西医组,各 53 例。联合组予以桃红四物汤加减辅助黄体酮治疗,西医组予以黄体酮治疗,均治疗 6 个月。比较两组疗效、治疗前、治疗 6 个月后性激素指标[泌乳素(PRL)、孕激素(P)、雌二醇(E₂)、促黄体生成素(LH)]、体质量指数(BMI)、子宫内膜厚度,并统计治疗期间不良反应发生率与治疗 6 个月复发情况。结果:联合组治疗 6 个月后总有效率 94.34%较西医组的 79.25%高($P<0.05$);治疗 6 个月后联合组血清 PRL 水平低于西医组,血清 P、E₂、LH 水平平均高于西医组($P<0.05$);治疗 6 个月后联合组 BMI 低于西医组,子宫内膜厚度高于西医组($P<0.05$);联合组不良反应发生率 13.21%与西医组的 16.98%比较,差异无统计学意义($P>0.05$);联合组治疗后 6 个月复发率 3.85%低于西医组的 17.65%($P<0.05$)。结论:应用桃红四物汤加减辅助黄体酮治疗 APS 致血虚型闭经可调节性激素表达,改善 BMI、子宫内膜厚度,提升疗效,减少复发,且安全性好。

关键词:血虚型闭经;抗精神病药物;桃红四物汤;黄体酮;性激素

中图分类号:R711.51

文献标识码:B

doi:10.13638/j.issn.1671-4040.2022.04.009

抗精神病药物(APS)为治疗精神分裂症的重要方案,但临床报道,女性患者服用 APS 后易造成内分泌失调,引发闭经等不良反应^[1]。资料统计显示,女性精神障碍患者应用 APS 后产生闭经的风险高达 17%~78%^[2]。虽 APS 致闭经在停药后 3~6 个月即可恢复,但 APS 需长期甚至终身应用,出现闭经会明显加重特别是有生育意愿女性的心理压力,影响患者用药依从性。西医治疗 APS 致闭经主要是采取月经周期人工调节方法,虽可起到一定疗效,但易引起不良反应,患者难以坚持治疗^[3]。中医治疗 APS 致闭经有丰富的实践经验与理论基础,中医学认为,APS 致闭经多与血瘀、血虚有关。桃红四物汤可起到祛瘀血、生新血、畅气机之效,适用于 APS 致闭经治疗^[4]。本研究分析桃红四物汤加减辅助黄体酮治疗 APS 致血虚型闭经的效果,并观察对患者性激素、预后的影响。现报道如下:

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2019 年 1 月至 2020 年 10 月我院收治的 APS 致血虚型闭经患者 106 例,以随机

数字表法分为联合组和西医组,各 53 例。其中联合组年龄 20~39 岁,平均(31.74± 6.05)岁;精神分裂症病程 1~10 年,平均(4.94± 1.82)年;停经时间 4~12 个月,平均(6.49± 1.08)个月;APS 应用情况:氨磺必利 4 例,氯丙嗪 4 例,氯氮平 7 例,奥氮平 13 例,利培酮 25 例;婚姻状况:已婚 24 例,未婚 29 例。西医组年龄 19~40 岁,平均(32.58± 5.63)岁;精神分裂症病程 1~11 年,平均(5.25± 1.69)年;停经时间 4~12 个月,平均(6.61± 1.20)个月;APS 应用情况:氨磺必利 4 例,氯丙嗪 6 例,氯氮平 8 例,奥氮平 15 例,利培酮 20 例;婚姻状况:已婚 22 例,未婚 31 例。两组一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。本研究经医院医学伦理委员会审核批准。

1.2 纳入与排除标准 (1)纳入标准:符合《中国精神障碍分类与诊断标准(第三版)》^[5]有关诊断标准;采取 APS 治疗;年龄 18~40 岁;体质量指数(BMI)≤ 30 kg/m²;APS 治疗前月经正常,入组前停经>3 个月;中医辨证为血虚型;入组前未应用调节月经药物或影响月经的药物;治疗依从性良好;知晓本研

* 基金项目:福建省泉州市科技计划项目(编号:2019N010S)

通信作者:郑金炽, E-mail: 445310297@qq.com

究,签署知情同意书。(2)排除标准:由卵巢肿瘤、肾上腺肿瘤、库欣综合征、先天性肾上腺皮质增生等其他原因导致闭经;哺乳、妊娠期;肝、心、肾等重要脏器功能不全;合并血液系统、内分泌系统疾病;子宫肌瘤、子宫腺肌病等生殖器官病变;对本研究所用药物过敏。

1.3 治疗方法 两组患者治疗期间维持原有 APS 应用种类与剂量不变。西医组予以黄体酮(国药准字 H33020828)治疗,20 mg/次,1 次/d,肌肉注射,连续应用 3 d,依据未闭经前月经周期计算,预计月经来潮前 8 d 采取注射,每月连续用药 3 d。联合组予以桃红四物汤加减辅助黄体酮治疗,桃红四物汤组方:红花 6 g,桃仁 10 g,当归 30 g,熟地黄 15 g,白芍 15 g,川芎 10 g,水煎,1 剂/d,均分为 2 袋,早晚饭后 0.5 h 温服,在月经来潮前 10 d 开始服药,每月连续服用 10 d;黄体酮治疗方法与应用剂量同西医组。两组均治疗 6 个月。

1.4 观察指标 (1)临床疗效,评价标准:治疗 6 个月后月经来潮,且连续 3 次及以上正常行经为治愈;治疗 6 个月后月经来潮,但月经周期未完全回归正常为好转;经治疗患者仍存在闭经状态为未愈。总有效率=(治愈例数+好转例数)/总例数×100%^[6]。(2)治疗前、治疗 6 个月后性激素指标水平,上述时间点均采集受检者晨起时 5 ml 空腹静脉血,离心取血清(3 000 r/min,10 min),-20℃冰箱内冻存待检;以化学发光法检测血清泌乳素(PRL)、孕激素(P)、

雌二醇(E₂)、促黄体生成素(LH)水平,检测试剂盒购自南京建成生物工程研究所。(3)治疗前、治疗 6 个月后 BMI、子宫内膜厚度,其中子宫内膜厚度应用彩色多普勒超声诊断仪(东芝,SSA-660A)测定。(4)观察治疗期间头晕头痛、腹痛、恶心呕吐、食欲下降、嗜睡等不良反应。(5)治疗后随访 6 个月,统计治疗后 3 个月、6 个月复发情况。

1.5 统计学方法 采用 SPSS21.0 统计学软件处理数据,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,行 *t* 检验,计数资料以%表示,行 χ^2 检验。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组疗效比较 联合组治疗 6 个月后总有效率较西医组高(*P*<0.05)。见表 1。

表 1 两组疗效比较[例(%)]					
组别	<i>n</i>	治愈	好转	未愈	总有效
联合组	53	19(38.85)	31(58.49)	3(5.66)	50(94.34)
西医组	53	13(24.53)	29(54.72)	11(20.75)	42(79.25)
χ^2					5.267
<i>P</i>					0.022

2.2 两组性激素指标水平比较 治疗前两组血清 PRL、P、E₂、LH 水平比较,差异无统计学意义(*P*>0.05);治疗 6 个月后两组血清 PRL 水平均较治疗前降低,且联合组降低更明显,血清 P、E₂、LH 水平均较治疗前提高,且联合组提高更显著(*P*<0.05)。见表 2。

表 2 两组性激素指标水平比较($\bar{x} \pm s$)									
组别	<i>n</i>	PRL(μg/L)		P(nmol/L)		E ₂ (pmol/L)		LH(U/L)	
		治疗前	治疗 6 个月后	治疗前	治疗 6 个月后	治疗前	治疗 6 个月后	治疗前	治疗 6 个月后
联合组	53	102.48±14.25	53.79±7.26 [#]	1.09±0.21	1.68±0.31 [#]	75.24±13.02	115.28±17.09 [#]	3.27±0.82	7.05±1.42 [#]
西医组	53	100.39±16.07	78.83±9.71 [#]	1.05±0.23	1.31±0.27 [#]	73.39±12.17	92.04±14.30 [#]	3.41±0.76	4.96±1.18 [#]
<i>t</i>		0.708	15.036	0.935	6.552	0.756	7.593	0.912	8.241
<i>P</i>		0.480	0.000	0.352	0.000	0.452	0.000	0.364	0.000

注:与本组治疗前比较,[#]*P*<0.05。

2.3 两组 BMI、子宫内膜厚度比较 治疗前两组 BMI、子宫内膜厚度比较,差异无统计学意义(*P*>0.05);治疗 6 个月后联合组 BMI 较治疗前降低,且联合组较西医组低,子宫内膜厚度较治疗前升高,且联合组较西医组高,差异有统计学意义(*P*<0.05)。见表 3。

表 3 两组 BMI、子宫内膜厚度比较($\bar{x} \pm s$)					
组别	<i>n</i>	BMI(kg/m ²)		子宫内膜厚度(mm)	
		治疗前	治疗 6 个月后	治疗前	治疗 6 个月后
联合组	53	26.21±1.92	24.25±1.43 [#]	6.42±0.41	8.26±0.73 [#]
西医组	53	26.47±2.05	26.14±1.84	6.35±0.44	6.48±0.51
<i>t</i>		0.674	5.904	0.847	14.552
<i>P</i>		0.502	0.000	0.399	0.000

注:与本组治疗前比较,[#]*P*<0.05。

2.4 两组不良反应发生情况比较 两组不良反应 发生率比较无显著差异($P>0.05$)。见表 4。

表 4 两组不良反应发生情况比较[例(%)]

组别	n	头晕头痛	腹痛	恶心呕吐	食欲下降	嗜睡	合计
联合组	53	2 (3.77)	1 (1.89)	1 (1.89)	1 (1.89)	2 (3.77)	7 (13.21)
西医组	53	3 (5.66)	1 (1.89)	2 (3.77)	0 (0.00)	3 (5.66)	9 (16.98)
χ^2							0.294
P							0.587

2.5 两组复发情况比较 经随访，共脱落 3 例病例，其中联合组脱落 1 例，西医组脱落 2 例。两组治疗后 3 个月复发率比较，差异无统计学意义 ($P>0.05$)；联合组治疗后 6 个月复发率较西医组低 ($P<0.05$)。见表 5。

表 5 两组复发情况比较[例(%)]

组别	n	治疗后 3 个月	治疗后 6 个月
联合组	52	0 (0.00)	2 (3.85)
西医组	51	3 (5.88)	9 (17.65)
χ^2		1.414	5.141
P		0.234	0.023

3 讨论

药理学研究显示，APS 可致催乳抑制因子与多巴胺异常释放，导致体内 PRL 水平增高，卵巢雌激素、黄体生成激素、促性腺激素释放激素分泌减少，进而引起闭经与溢乳等症状^[7]。西医治疗 APS 致闭经主要采取激素治疗，应用月经周期人工调节方法调节雌孕激素表达，但部分患者治疗后闭经症状改善不明显，且副作用较大^[8]。

中医学理论认为，APS 多属于苦寒之品，长期服用 APS 容易伤阴耗气伤血，并出现血瘀现象，因此其病因多与血瘀、血虚有关，治疗时应遵循补血祛瘀的基本原则^[9]。本研究应用桃红四物汤基本方中的红花、桃仁具有强劲的破血效果，可活血化瘀；当归、熟地黄可滋阴补肝、养血调经；白芍可养血和营，起到补血之效，且可止痛调经；川芎可行气活血、调畅气血，助活血之功。全方配伍共奏可起到祛瘀血、生新血、畅气机之效，与 APS 致血虚型闭经药相符。药理学研究发现，桃仁、当归等中药可对下丘脑 - 垂体 - 卵巢性腺轴功能发挥调节作用，调节 P、E₂、LH 等性激素表达，改善卵巢局部血流动力学，起到良好的调经作用；红花可改善脑循环，改善脑血流供应，有效

保护中枢神经系统，改善患者认知功能，且可降低 APS 引起的不良反应，同时还可降低患者 PRL 表达，利于改善患者月经周期，提高月经量及子宫内膜厚度；白芍可抑制 PRL mRNA 生成，降低机体内 PRL 表达，并促使性激素表达恢复正常状态^[10-11]。邹婕凡等^[12]研究证实，桃红四物汤应用于女性黄褐斑伴月经不调患者可调节性激素表达，改善患者月经状况。本研究结果显示，联合组治疗 6 个月后总有效率、子宫内膜厚度均高于西医组，BMI、治疗后 6 个月复发率均低于西医组。这表明应用桃红四物汤加减辅助黄体酮治疗 APS 致血虚型闭经可改善 BMI、子宫内膜厚度，提升疗效，减少复发。桃红四物汤、黄体酮结合可通过不同机制治疗 APS 致血虚型闭经，起到协同增效作用。且研究证实，桃红四物汤还可调节患者血脂情况，降低患者体质量，并改善卵巢局部血流动力学，提高子宫内膜厚度^[13-14]。

在内分泌调节层面，治疗 6 个月后联合组血清 PRL、P、E₂、LH 水平均优于西医组。说明应用桃红四物汤加减辅助黄体酮治疗可调节患者内分泌紊乱内环境，改善闭经发生根源，利于加速月经恢复，提高长期疗效，这也是联合治疗方案治疗后复发率低的原因所在。在用药安全性层面，两组不良反应发生率较为接近。提示应用桃红四物汤加减辅助黄体酮治疗安全性可靠，可行性强。

综上所述，采用桃红四物汤加减辅助黄体酮治疗 APS 致血虚型闭经能调节性激素表达，改善 BMI、子宫内膜厚度，增强疗效，减少复发，且安全性好。

参考文献

[1]陈建荣,宫焕凤.甜梦口服液联合阿立哌唑治疗抗精神病药物所致脾肾两虚型女性闭经及高泌乳素症临床研究[J].精神医学杂志,2018,31(4):286-289.
[2]于委,王爱祯,杜鑫.基于数据挖掘中药治疗(下转第 82 页)

本研究结果显示,治疗后肝素组治疗总有效率、CCr、ALB、PT、APTT 水平高于对照组;24 h UTP、SCr、BUN、TC、FIB 水平均低于对照组,说明 LMWH 治疗可显著改善患儿肝、肾及凝血功能,显著缓解高脂血症、高蛋白尿及高凝状态,从而提高临床疗效。分析其原因在于 LMWH 是通过化学方式制备成的肝素片段,半衰期时间长、安全性高,可以改善患儿蛋白尿和低蛋白血症症状,有利于保护抗 β_2 -糖蛋白 I 抗体(a β_2 -GP I) [19-21]。同时通过改善蛋白尿外排调节脂质代谢,减少脂质和脂蛋白堆积,进而减少过氧化脂蛋白产生,以此抑制其炎性反应发生,并且对肝、肾脏等脏器进行保护 [22-24]。本研究结果和孙宏伟等 [25-26] 报道的结果基本一致,证明 LMWH 辅助治疗 PNS 的疗效突出,可以改善凝血指标、生化指标等。

综上所述,采用 LMWH 辅助治疗 PNS 的疗效突出,可较好改善患者肝、肾及凝血功能,建议临床推广使用。

参考文献

[1]郑悦,王秀丽,侯玲,等.儿童肾病综合征和特应性疾病[J].中国小儿急救医学,2020,27(1):59-63.
[2]陈朝英,涂娟.儿童肾病综合征合并重症感染的诊断和治疗[J].中国小儿急救医学,2021,28(7):864-867.
[3]陈丽,蔡露茜.他克莫司联合泼尼松治疗小儿肾病综合征的疗效和相关因子检测[J].中国妇幼保健,2021,36(15):3531-3533.
[4]王芳,徐可.儿童肾病综合征水肿的管理[J].中国小儿急救医学,2021,28(7):571-575.
[5]曹静,李娟,沈红.贝那普利联合泼尼松治疗小儿肾病综合征的临床效果[J].临床和实验医学杂志,2019,18(23):2543-2546.
[6]周平,谭忠友,秦弦.小儿肾病综合征应用低分子肝素联合泼尼松治疗的临床效果[J].检验医学与临床,2016,13(19):2810-2812.
[7]冯清胜,李春焕.低分子肝素联合泼尼松在小儿肾病综合征治疗中的应用价值探究[J].中国卫生标准管理,2016,7(5):69-70.
[8]王海燕.肾脏病学[M].第3版.北京:人民卫生出版社,2008.126-130.
[9]张婵.低分子肝素联合强的松治疗小儿肾病综合征的疗效及对肾

功能的影响[J].齐齐哈尔医学院学报,2017,38(14):1677-1678.
[10]黄忠.小儿肾病综合征应用低分子肝素联合泼尼松治疗的临床价值体会[J].临床检验杂志(电子版),2019,8(4):256-257.
[11]马娜,张丽明.小儿肾病综合征应用低分子肝素联合泼尼松治疗的临床效果分析[J].航空航天医学杂志,2019,30(5):578-580.
[12]吴海樱,史菟萍.不同剂量低分子肝素联合瑞舒伐他汀治疗肾病综合征的临床疗效分析[J].检验医学与临床,2017,14(1):37-39.
[13]段学峰,王双珠,叶华茂,等.黄芪仙灵脾汤联合活血通脉片对肾病综合征高凝血症患者 CRP 和 TNF- α 及血液流变学的影响[J].中华全科医学,2018,16(7):1121-1124.
[14]宋吉叶,张梦雪,马惠芳,等.低分子肝素联合泼尼松对小儿肾病综合征患儿 PT、APTT 水平的影响及疗效观察[J].中国保健营养,2019,29(4):115.
[15]郑方芳,刘增香,岳计辉.低分子肝素联合泼尼松治疗小儿肾病综合征的临床疗效及其对患儿肾功能和血清 β_2 -GP I /ox-LDL 的影响[J].临床合理用药杂志,2018,11(30):44-46.
[16]张钰丹.低分子肝素联合泼尼松治疗小儿肾病综合征的临床疗效及并发症发生率影响观察[J].饮食保健,2019,6(1):34-35.
[17]田建梅,刘晓伟.低分子肝素联合泼尼松治疗小儿肾病综合征的效果、相关临床指标及预后分析[J].中国医药导报,2017,14(24):147-150.
[18]刘敏.低分子肝素与强的松对小儿肾病综合征的疗效及对肾功能的效果研究[J].临床医药文献电子杂志,2018,5(15):72-73.
[19]陈怡.低分子肝素联合泼尼松治疗小儿肾病综合征的疗效及安全性分析[J].基层医学论坛,2020,24(2):198-199.
[20]何洋,赵小玉.低分子肝素联合强的松对小儿肾病综合征的治疗效果及对患儿肾功能、APTT、PT 水平的影响分析[J].川北医学院学报,2018,33(2):268-270.
[21]方春茹.泼尼松联合低分子肝素治疗小儿肾病综合征的疗效及对肾功能指标的影响分析[J].数理医药学杂志,2020,33(11):1691-1692.
[22]白亚杰,朱翠敏,李琛,等.低分子肝素联合泼尼松治疗小儿肾病综合征的疗效观察[J].中国妇幼保健研究,2018,29(1):117-120.
[23]黄茂,王俐,鲁志力,等.小剂量低分子肝素钠联合糖皮质激素治疗儿童原发性肾病综合征临床疗效分析[J].儿科药理学杂志,2017,23(6):18-21.
[24]赵艳君,马步国.低分子肝素钙联合普通肝素钠抗凝治疗对原发性肾病综合征患儿尿蛋白和高凝状态的影响[J].广西医学,2019,41(2):174-177.
[25]孙宏伟,刘云霞,刘胜阳.低分子肝素治疗对肾病综合征患者凝血指标、生化指标及临床疗效的影响[J].实用临床医药杂志,2017,21(3):32-34,41.
[26]宋伟帮.低分子肝素联合强的松治疗小儿肾病综合征的疗效及对患儿肾功能的影响[J].医学理论与实践,2017,30(9):1318-1320.

(收稿日期: 2021-12-13)

(上接第 36 页)APS 所致闭经用药规律研究[J].湖南中医杂志,2021,37(7):117-121.
[3]蒙燕燕,吕丽红.归红桃膝汤配合黄体酮对非典型抗精神病药所致的药源性闭经-泌乳综合征患者子宫内膜厚度和性激素影响[J].现代中西医结合杂志,2020,29(26):2928-2931.
[4]张新颖.四物汤加减治疗抗精神病药物所致闭经临床效果观察[J].中医临床研究,2017,9(33):95-96.
[5]中华医学会精神病学分会.中国精神障碍分类与诊断标准(第三版)[M].山东:山东科学技术出版社,2001.78.
[6]秦瑶,裴瑜.祛痰消积活血法治疗抗精神病药物所致闭经的临床疗效[J].山西医药杂志,2021,50(1):95-98.
[7]苏珊娜,祁富生,丁振江,等.苍附导痰汤治疗抗精神病药所致闭经患者的效果[J].中国民康医学,2021,33(21):107-109.
[8]秦瑶,高利民.中药治疗抗精神病药物所致闭经临床疗效研究[J].山西医药杂志,2021,50(21):3054-3056.

[9]崔晓庆,张林.血府逐瘀汤联合阿立哌唑治疗抗精神病药物所致闭经的精神分裂症的效果[J].中外医学研究,2019,17(30):160-161.
[10]常永霞,李姣,侯文丽,等.涤痰汤合桃红四物汤加减对脑梗死恢复早期痰瘀阻络证脑神经的保护作用[J].中国实验方剂学杂志,2021,27(1):135-140.
[11]欧阳小妹.桃红四物汤治疗女性黄褐斑伴月经不调的临床疗效观察[J].中国处方药,2020,18(4):148-149.
[12]邹婕凡,鲁翠香.桃红四物汤对月经失调伴黄褐斑的治疗作用研究[J].中医临床研究,2020,12(28):121-123.
[13]孙峰俐,虞芳,任志斌,等.二陈汤合桃红四物汤治疗非典型抗精神病药物所致痰瘀互结型代谢综合征的临床研究[J].浙江中医药大学学报,2021,45(6):612-617,624.
[14]李娅,黄爱武,周素芬,等.温胞饮合桃红四物汤对宫腔粘连分离术后患者相关指标的影响[J].湖南中医杂志,2021,37(9):21-23,33.

(收稿日期: 2021-12-11)