

补肾调肝敛乳方治疗高泌乳素血症的临床研究

刘菊芳¹ 王俊玲² 陈 新³ 潘桂琼⁴

内容提要 目的：为观察补肾调肝敛乳方对高泌乳素血症(hyperprolactinemia, HPRL)患者的治疗作用。方法：随机将患者分为3组：补肾调肝敛乳方组(38例)；溴隐亭组(22例)及对照组(12例)。结果：补肾调肝敛乳方可降低HPRL患者血清泌乳素(prolactin, PRL)水平，对相关激素有良性调节作用，临床疗效良好，与溴隐亭组疗效比较无显著性差异，对照组则无任何治疗作用。结论：补肾调肝敛乳方可有效治疗HPRL，有开发应用价值。

关键词 补肾调肝敛乳方 高泌乳素血症 临床研究

Clinical Study on Effect of Bushen Tiaogan Lianru Recipe on Hyperprolactinemia Liu Jufang, Wang Junling, Chen Xin, et al Shenzhen Health Bureau, Guangdong(518020)

Objective: To observe the therapeutic effect of Bushen Tiaogan Lianru Recipe (BTLR) on patients with hyperprolactinemia (HPRL). **Methods:** Patients were divided into three groups: 38 cases in the BTLR group, 22 in the Bromocriptine group and 12 in the control group. **Results:** BTLR could reduce the serum prolactin level of patient markedly. It had a good regulatory action on the relevant hormones with an ideal clinical therapeutic effect, which was similar to the effect of bromocriptine. No effect had revealed in the control group treated with placebo. **Conclusion:** BTLR is effective in the treatment for HPRL and has a good prospect of development and application.

Key words Bushen Tiaogan Lianru Recipe, hyperprolactinemia, clinical study

补肾调肝敛乳方(以下简称敛乳方)，是广东省名中医刘菊芳副主任医师多年用于治疗高泌乳素血症(hyperprolactinemia, HPRL)的有效经验方。我们曾观察到，该方对离体垂体泌乳素的分泌具有明显的抑制作用，还可有效地拮抗灭吐灵所致的HPRL小鼠性周期的异常，上述作用与溴隐亭比较无显著性差异；此外，敛乳方还可使未成熟小鼠阴道出现上皮细胞^(1, 2)。我们进而通过与溴隐亭比较，观察了该方的临床疗效。现报道如下。

资料与方法

1 HPRL诊断标准 结合血清泌乳素(prolactin, PRL)放免药盒说明书自拟：血清PRL > 20 μ g/L并伴随月经失调、溢乳、不孕等症状。排除妊娠期、产褥期和哺乳期生理性PRL升高、乳腺炎症性溢乳及近期内服用灭吐灵、氟哌啶醇等影响血清PRL的药物。

2 一般资料 病例来源于深圳市中医院专家门诊及深圳市妇儿医院不孕症专科门诊,均符合上述HPRL诊断标准。患者在接受观察治疗前,停止使用其他药物两周。观察对象均为女性,随机分为3组。敛乳方组38例,年龄21~28岁,平均28.1岁;未婚3例,已婚者平均婚龄4.6年;垂体肿瘤3例,病程3个月~8年,平均病程2.6年;25 $\mu\text{g/L}$ < PRL < 50 $\mu\text{g/L}$ 28例,50 $\mu\text{g/L}$ < PRL < 100 $\mu\text{g/L}$ 5例,100 $\mu\text{g/L}$ < PRL < 200 $\mu\text{g/L}$ 3例,> 200 $\mu\text{g/L}$ 2例,平均60.25 $\mu\text{g/L}$ 。中医辨证(辨证标准参照全国五版教材《中医妇科学*辨证要点》):肾虚肝郁30例,肝郁脾虚5例,气血虚弱3例。溴隐亭组22例,年龄20~39岁,平均28.2岁;未婚2例,已婚者平均婚龄4.5年;垂体肿瘤2例,病程4个月~7年,平均2.4年;25 $\mu\text{g/L}$ < PRL < 50 $\mu\text{g/L}$ 16例,50 $\mu\text{g/L}$ < PRL < 100 $\mu\text{g/L}$ 3例,100 $\mu\text{g/L}$ < PRL < 200 $\mu\text{g/L}$ 2例,> 200 $\mu\text{g/L}$ 1例,平均64.1 $\mu\text{g/L}$ 。中医辨证:肾虚肝郁17例,肝郁脾虚3例,气血虚弱2例。对照组12例,年龄21~38岁,平均28.3岁;未婚1例,已婚者平均婚龄4.2年;垂体肿瘤1例,病程3个月~8.5年,平均2.8年;25 $\mu\text{g/L}$ < PRL < 50 $\mu\text{g/L}$ 9例,50 $\mu\text{g/L}$ < PRL < 100 $\mu\text{g/L}$ 2例,> 100 $\mu\text{g/L}$ 1例,平均65.53 $\mu\text{g/L}$ 。中医辨证:肾虚肝郁9例,肝郁脾虚2例,气血虚弱1例。

3 治疗方法 (1)敛乳方组:敛乳方组方如下:菟丝子20g 仙茅10g 五味子10g 淫羊藿10g 白芍10g 枳壳10g 佛手10g 麦芽50g 山楂肉30g 五倍子9g,由深圳市中医院制剂室制成丸剂,每克含生药6g,每次10g,每日3次。连续服药1个月为1个疗程,观察3个疗程。(2)溴隐亭组:溴隐亭(Bromocriptin)为瑞士Sandoz Pharma Ltd产品,每片2.5mg,初次剂量1.25mg,餐中服,然后在3~7天内加至5.0~7.5mg/d。连续服用1个月为1个疗程,观察3个疗程。(3)对照组:以淀粉加赋形剂制成丸剂(由深圳市中医院制剂室提供),外观与敛乳方制剂完全一致,服用方法及疗程也一样。

4 观察项目及检测方法 观察对象服药前抽血取材1次,其后每个疗程取材1次(时间为月经周期第22天8:00~10:00AM),观测卵巢功能(基础体温观察及血清E₂、P含量测定)及垂体功能(血清PRL、FSH、LH含量测定)。FSH、LH、E₂、P及PRL含量均采用放免方法检测,放免药盒由深圳拉尔文生物工程技术有限公司提供。所有标本集中到深圳市妇儿医院检验科检测。C12型 γ 计数器为美国DPC公司产品。

5 统计学方法 治疗前后比较采用t检验,各组间均数比较采用方差分析。

结 果

1 疗效评定标准 显效:1个疗程后,血清PRL水平及其他内分泌指标正常,3个疗程后,临床症状明显改善,泌乳停止,月经恢复正常;好转:1个疗程后,血清PRL水平下降,其他内分泌指标趋向正常,3个疗程后临床症状改善,泌乳减少,闭经患者月经复潮,月经稀发量少者经量增加。无效:连续服药3个疗程以上,实验室指标虽有改善,但临床症状无改善。

2 治疗效果 敛乳方组显效19例,好转24例,无效5例,总有效率为86.8%;溴隐亭组显效5例,好转14例,无效3例,总有效率为86.4%;对照组好转2例,无效10例,总有效率为16.7%。敛乳方组疗效与溴隐亭组比较无显著性差异($P > 0.05$),该两种药物治疗组与对照组比较有显著性差异($P < 0.01$)。

3 各组治疗前后临床症状的改变 见表1。敛乳方和溴隐亭均可有效地改善HPRL患者临床症状,且效果相当。对照组治疗前后临床症状基本无变化。

表1 各组治疗前后临床症状改变比较 (例)

组 别		月经不调	月经稀发	闭经	溢乳	不孕
敛乳方	治前	10	13	3	5	25
(38)	治后	3	2	0	1	10
溴隐亭	治前	5	7	2	3	15
(22)	治后	2	1	0	0	6
对 照	治前	3	4	1	2	3
(12)	治后	3	3	1	2	3

注：()内为例数

4 治疗前后基础体温(BBT)的改变 敛乳方组治前单相为20例，不典型双相为5例，典型双相为0例；治后分别为1例，2例，22例。溴隐亭组治前单相为12例，不典型双相为2例，典型双相为0例；治后分别为0例，2例，13例。对照组治前单相为6例，不典型双相为2例，典型双相为0例；治后BBT无任何变化。敛乳方和溴隐亭两组间治疗前后BBT的改变无显著性差异($P > 0.05$)。

5 各组1个疗程治疗前后内分泌指标比较 见表2。敛乳方及溴隐亭均可明显降低HPRL患者血清PRL水平($P < 0.01$)，两者之间的疗效无显著性差异($P > 0.05$)，治疗前3组FSH值较LH值低，P及 E_2 值也低于正常值；治疗后，敛乳方组及溴隐亭组FSH值升高，但治疗前后无显著性差异($P > 0.05$)，而P及 E_2 值亦明显升高($P < 0.05$)，两组间升高幅度比较，无显著性差异($P > 0.05$)。对照组治疗前后上述各指标均无显著性差异($P > 0.05$)。另外，溴隐亭组中有5例PRL值(治疗前均值为 $46.0 \pm 64.5 \mu\text{g/L}$)经2个疗程后，全部降至正常范围内；敛乳方组中有18例PRL值(治疗前均值为 $47.2 \pm 61.0 \mu\text{g/L}$)经2个疗程后，降至 $29.5 \pm 31.2 \mu\text{g/L}$ ；3个疗程治疗

表2 各组1个疗程治疗前后内分泌指标比较 ($\pm s$)

组 别		PRL ($\mu\text{g/L}$)	FSH (IU/L)	LH (IU/L)	P ($\mu\text{g/L}$)	E_2 (ng/L)
敛乳方	治前	60.25 ± 51.95	10.31 ± 21.30	12.82 ± 37.60	0.51 ± 21.56	37.88 ± 97.00
(38)	治后	$24.12 \pm 13.23^{**}$	13.33 ± 25.12	9.76 ± 33.40	$5.90 \pm 19.67^{*}$	$157.47 \pm 75.60^{*}$
溴隐亭	治前	64.10 ± 67.23	11.32 ± 22.50	13.00 ± 36.78	0.98 ± 23.59	39.98 ± 98.41
(22)	治后	$28.18 \pm 19.13^{**}$	12.61 ± 24.46	11.73 ± 32.95	$6.79 \pm 24.74^{*}$	$146.74 \pm 87.70^{*}$
对 照	治前	65.33 ± 52.28	9.83 ± 30.05	12.90 ± 38.21	0.84 ± 24.97	39.00 ± 98.62
(12)	治后	55.84 ± 38.80	10.24 ± 31.04	11.98 ± 35.74	0.95 ± 26.76	38.82 ± 92.90

注：与本组治前比较， $\cdot P < 0.05$ ， $\cdot \cdot P < 0.01$ ；()内为例数
后敛乳方组全部降至正常。

6 停药后1~3个月血清PRL复查情况 敛乳方组6例患者在停药1个月后，PRL值又上升至 $25 \mu\text{g/L}$ (治疗前平均水平为 $33 \mu\text{g/L}$)，停药2个月后4例患者PRL均值为 $27 \mu\text{g/L}$ (治疗前为 $31 \mu\text{g/L}$)，5例患者在停药3个月后PRL均值为 $30.3 \mu\text{g/L}$ (治疗前为 $32.5 \mu\text{g/L}$)；溴隐亭组3例患者停药1个月后PRL均值为 $36 \mu\text{g/L}$ (治疗前为 $31.8 \mu\text{g/L}$)，4例患者在停药2个月后PRL均值为 $32 \mu\text{g/L}$ (治疗前为 $32.5 \mu\text{g/L}$)，4例患者在停药3个月后PRL均值为 $31.5 \mu\text{g/L}$ (治疗前为 $33.2 \mu\text{g/L}$)。可见敛乳方及溴隐亭治疗HPRL在停药后均有一定程度反弹。

讨 论

本组临床观察结果提示，高泌乳素血症患者经过1~3个月治疗，补肾调肝敛乳方组、溴隐亭组在临床症状、PRL水平、妇科内分泌学测定、总体疗效等方面都有明显好转，治疗前后有显著性差异，且两组有效率的差异无显著性意义。对照安慰剂则无治疗作用。溴隐亭为公认的治疗HPRL有效药物，临床观察结果可见，在近期疗效方面，敛乳方与溴隐亭无显著性差异，停药后反跳现象亦差别不大，且敛乳方副作用少，患者容易接受，提示该方有较乐观的临床应用及开发前景。

中医对HPRL的认识未微观到血清PRL含量的改变，然而，对其临床表现出来的月经不调、溢乳、不孕，却有深刻认识。肾在经、孕、产、乳生理活动中占主导作用，肾虚是月经不调最根本的原因⁽³⁾。因而，治疗HPRL以补肾为先。补肾调肝敛乳方中以仙茅、淫羊藿、菟丝子为主要药物以补肾。肾藏精，肝藏血，肾主开合，肝主疏泄。肝与肾功能互补，生化同源。有研究提示，PRL含量与肝郁有关，并建议将PRL含量作为诊断肝郁和动态观察肝郁轻重的客观指标⁽⁴⁾。方中以白芍、五味子养血柔肝，调肝收敛。麦芽、山楂是传统回乳药物，方中用于敛乳。全方以补肾为主，重于治本，调肝为辅，加用回乳药物，标本兼治。从本组72例HPRL患者中医辨证结果可见，肾虚肝郁型占77.78%，肝郁脾虚型占13.89%，气血虚弱型占8.33%，说明HPRL患者以肾虚肝郁为主，反证了本方治疗原则是符合临床实际的。

HPRL是由多种原因所致的下丘脑—垂体—性腺轴功能紊乱的疾病之一。我们曾观察到，补肾调肝敛乳方可以抑制离体垂体PRL的分泌，对实验性HPRL动物PRL水平升高及性腺功能紊乱有拮抗作用^(1, 2)。结合本组临床观察结果提示，敛乳方可在下丘脑、垂体、性腺轴各个层次均可发挥良性调节作用，从而降低PRL水平及改善临床症状。

参 考 文 献

1. 刘菊芳, 陈 新, 桂耀庭, 等. 补肾调肝敛乳方治疗HPRL的实验研究. 中药新药与临床药理1996; 7(2) 22—25.
2. 刘菊芳, 陈 新, 桂耀庭. 中医妇科理论与临床. 第1版. 北京: 中医古籍出版社, 1995 302—304.
3. 刘菊芳. 闭经证治探讨. 上海中医杂志1985; (3) 9—11.
4. 杨丙辰, 王秀霞, 姚美玉. 中医心理学汇粹. 第1版. 昆明: 云南科学技术出版社, 1988 105—107.

1.深圳市卫生局(广东518020)；2.深圳市妇儿医院；3.深圳市红十字会医院市中西医结合临床研究所；4.深圳市中医院

(收稿：1997-04-04 修回：1997-11-12)