

# 性激素在精神科中的应用

徐景环<sup>1</sup>, 张爱霞<sup>2</sup>, 伊茂森<sup>1</sup>

(1. 山东省滨州市人民医院药剂科, 256610; 2. 山东省无棣县人民医院药剂科, 251900)

**[摘要]** 阐述性激素对不同精神科疾病, 如抑郁症、双向情感障碍、非典型精神病、痴呆、精神分裂症、焦虑障碍、摄食障碍等的治疗学地位、药理作用、治疗方法及治疗效果。无论对何种精神疾病, 虽不能作为首选治疗, 但对伴有月经周期性癫 发作及性激素平衡失调性难治性抑郁、周期性精神病等相对有效。

**[关键词]** 性激素; 精神疾病; 治疗

**[中图分类号]** R977.12; R749

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1004-0781(2005)04-0320-02

近几年, 性激素在精神科疾病应用中越来越受重视, 笔者对其在各种类型精神疾病的应用作一概述。

## 1 情感障碍

**1.1 抑郁症** 抑郁症一旦迁延不愈, 性腺功能就会广泛性降低, 因此, 女性经常出现无月经、无排卵、黄体功能不全。相反, 在卵巢摘除后及闭经期经常出现抑郁症状。因此, 抑郁症患者的性腺功能降低受恶性循环的影响, 有可能使抑郁症恢复延迟。具有提高情绪作用和抗抑郁作用的雌激素、雄激素与具有情绪安定作用的黄体酮不足时, 情绪中枢的功能或许难以恢复。Klaiber 对 23 例难治性或迁延性抑郁症女性患者, 开始每日给予雌激素 5 mg, 观察不良反应、抗抑郁效果, 同时每日增量, 最大为 15 ~ 25 mg, 结果疗效显著<sup>[1]</sup>。Vogel 对男性抑郁症患者, 每日给予合成雄激素美睾酮, 开始剂量为 150 mg, 最大日用量增至 550 mg, 结果获得与阿米替林同等程度的抗抑郁效果<sup>[2]</sup>。然而, 关于雌激素的抗抑郁作用目前也有持否定的报道, 从总体上看对雌激素制剂用于抑郁症的治疗是有疑问的。

还有, 产褥期妇女、老年人抑郁症及难治性抑郁症性激素有可能减少, 对这种病例适于使用性激素。笔者认为, 对有月经的青壮年妇女, 每天应用雌激素与黄体酮合剂(每片中含 18-甲基炔诺酮 0.5 mg, 炔雌醇 0.05 mg 的炔雌醇复合剂)1 或 2 片, 同样对难治性男性抑郁症患者每日应用 2 mg 雄激素制剂氟羟甲睾酮, 有一定疗效。到目前为止, 雌激素主要应用抑郁症的单一疗法、抑郁症的辅助疗法和抑郁症反复发作的预防性干预疗法来治疗没有治疗过的和难治性抑郁症、产后抑郁症、更年期心境障碍的女性患者。在治疗更年期抑郁症中, 按“多米诺骨牌学说”, 之所以能改善心境障碍, 与其治疗夜间面部潮红而使睡眠正常的继发性获益有关。由于: ①在雌激素缺乏的情况下, 雌二醇(E<sub>2</sub>)可明显改善心境, 并且其正常心境与血浆雌二醇水平的相关性较高; ②在雌激素相对缺乏的情况下, 雌二醇改善心境的作用较小; ③在过多补充雌激素的情况下, 可恶化心境。因此雌激素在治疗女性抑郁症中就总疗效不稳定, 且雌激素与心境改善呈抛物线性关系。女性激素, 尤其是雌激素和孕激素对主要的蓝斑-NE 系统、5-羟色胺(5-HT)系统、GABA/苯二氮 受体复合体系统发挥着巨大的调节作用。雌激素可强

化 5-HT 功能和降低 5-HT 回收位点及抑制 MAO 活性的拟 5-HT 能, 从而增加 5-HT 神经传导, 起到抗抑郁作用。绝经期妇女和老年期妇女雌激素缺乏, 5-HT 能低下, 抗抑郁疗效差, 而雌激素替代治疗能使其“正常化”<sup>[3]</sup>。在一项有关睾酮治疗抑郁症的疗效中发现, 其阳性结果为阴性结果的 4 倍。但当睾酮剂量过大(甲基睾酮 240 mg · d<sup>-1</sup>)时, 会出现欣快、精力旺盛和性欲唤醒, 个别还有躁狂发作。

**1.2 双相情感障碍** 不少报道指出应用女性激素可预防双相情感障碍复发。对于产褥期或卵巢摘除后发病的双相情感障碍患者, 抗焦虑药并用雌激素或黄体酮可获得缓解。宫原觉等<sup>[4]</sup>治疗该种病例时, 对有月经的难治性躁郁症妇女, 为了不影响排卵、月经周期, 只在黄体期应用黄体酮制剂甲羟孕酮 10 ~ 15 mg · d<sup>-1</sup>或雌激素和黄体酮合剂(己基炔诺酮每日 1 ~ 2 片), 两种治疗方法有效率都约 50%。

## 2 非典型精神病

伴随月经周期反复出现精神症状的病例, 表现周期性发病, 以情绪、意识、精神运动障碍为主, 在具有二极性病相等特征的非典型精神病范围内, 称为周期性精神病<sup>[4]</sup>。这种周期性精神病过去用电抽搐治疗、抗精神病药、抗抑郁药等, 只是一时性镇静。因此, 对这种病例用甲状腺素、锂盐、乙酰唑胺、溴隐亭、卡马西平等治疗, 取得一定效果。尽管开始多应用甲状腺激素, 但性腺系统出现功能不全时, 应用性激素后经常取得较好疗效。其后许多临床医师也试用性激素疗法。日本油井也根据病例的内分泌机能选择性进行克罗米芬(clomifene)和卵泡激素、黄体激素肌内注射等治疗, 出现病期消失。森信、三好使用性激素治疗也同样取得好成绩。实际上, 如果出现无排卵周期症、排卵困难状态应用克罗米芬, 有黄体功能不全和卵巢功能不全症(多囊性卵巢等)时, 为纠正黄体期雌激素、黄体酮不平衡, 最好补充合成黄体酮(甲羟孕酮)或雌激素和黄体酮合剂。另一方面, 对与月经周期无关系的经过型非典型精神病女性激素被认为无用。

## 3 痴呆

近年, 对以阿尔茨海默(Alzheimer)型痴呆为中心引起痴呆症状的疾患用补充雌激素疗法已引人注目。其作用机制之一是雌激素具有抑制 E 蛋白产生的作用。E 蛋白因为有促进与淀粉样 β 蛋白牢固结合以形成老人斑, 所以被看作是 Alzheimer 型痴呆的危险因子。雌激素由于能抑制这种 E 蛋白的产生, 所

**[收稿日期]** 2004-06-08 **[修回日期]** 2004-08-10

**[作者简介]** 徐景环(1963 - ), 女, 山东滨州人, 主管药师, 从事医院药学工作, 电话: 0543 - 3997758。

以具有预防 Alzheimer 型痴呆的发病、改善症状的作用。另外,老年性痴呆患者在发病初意识到自己的认知能力降低,因处于抑郁状态,由此往往进一步引起认知能力降低。此时如果应用具有抗抑郁作用的雌激素,在抑郁状态改善的同时能力降低也得以改善。老年妇女多用雌酮( $E_1$ )或其化合型雌酮硫酸酯,不用雌二醇。通常应用  $0.625 \sim 1.250 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$  以雌酮硫酸酯为中心的结型雌激素。本庄用这种方法来改善女性 Alzheimer 型痴呆患者的临床症状及痴呆测验。另外,对暴力行为和性行为显著、护理困难者,应用抗精神病药、抗焦虑药或卡马西平等无效的男性 Alzheimer 型痴呆患者,有报道说应用雌激素后症状改善,因此对男性患者其疗效亦好。还有研究发现,雌激素增加乙酰胆碱,改善记忆功能,已知雌激素能治疗 Alzheimer 病相关联的认知功能障碍<sup>[5]</sup>。

#### 4 精神分裂症

20 世纪初 Kraepelin、Kretschmer 指出部分精神分裂症患者与性激素平衡失调相关,并把这种状态叫做“雌激素过低(hypoestrogenism)”或“性腺功能不全”。另外,当女性雌激素处正常分泌功能阶段,与男性患者相比精神分裂症发病年龄或者延迟,或者在闭经前后有第 2 次大的发病高峰,所以也有文献说雌激素有预防精神分裂症发病的效果。动物试验报道指出雌激素有降低脑内多巴胺受体的  $D_2$  受体感受性作用,可认为雌激素可预防精神分裂症发病。有报道指出,因雌激素有抗多巴胺功能,妊娠时雌激素增加,故能抑制精神分裂症复发<sup>[5]</sup>。雌激素治疗和预防精神分裂症发病笔者未见报道,需要进一步研究。

#### 5 焦虑障碍

这类疾病用性激素治疗的报道很少。动物实验发现黄体酮具有调节与巴比妥酸盐类似的 GABA 受体,因此有希望用于抗焦虑。焦虑障碍患者自己诊断为月经前紧张综合征,虽服用黄体酮,但随药量的递增,报道有形成黄体酮依赖症。这种类别的性激素治疗其现状是在目前临床上还不能说有意义。孕激素可强化 GABA-A 受体功能,提高苯二氮类药物效应,加强神经系统抑制,起抗焦虑、镇静作用。怀孕期间孕激素升高,可解释其睡眠增多,而经前期孕激素减少,可解释其焦虑、紧张、激动和易怒。如果焦虑障碍妇女用苯二氮类药物无效可辅加孕激素治疗<sup>[1,5]</sup>。

#### 6 摄食障碍

报道指出神经性畏食症患者往往伴有无月经,对这种患者通过单独应用黄体形成激素分泌刺激激素(LHRH)或并用人绒毛膜促性腺激素(HCG),以诱发卵泡成熟及排卵而获成功<sup>[3]</sup>。但性激素治疗食欲异常和消瘦等笔者未见报道,所以性激素对本疾患的治疗尚未被确定。

#### 7 癫

癫与性激素的关系正在研究之中。动物实验研究发现雌激素能降低而黄体酮能提高痉挛发作的阈值。临床研究也

获得同样结果。Logothetis 对 16 例女性癫患者静脉应用雌激素后指出,有 11 例脑电图从应用后 30 s ~ 21 min 后振幅、棘波变多,其中 4 例应用后,15 min ~ 12 h 引起痉挛发作。Backstrom 对具有复杂部分发作的 7 例女性癫患者静脉注射黄体酮后有 4 例棘波频率减少。实际上,临床被试用的性激素疗法也以黄体酮疗法、克罗米芬疗法等为中心。①黄体酮疗法:患者由于月经周期而使癫加重,称作月经癫。不少报道指出月经癫患者只用抗癫药不会获得充分控制效果,在黄体期不充分的女性,只要在加重期应用黄体酮就可取得很好的效果。Horzeg 用经阴道或口服给予天然黄体酮 50 ~ 400 mg,在保持血浆黄体酮浓度  $5 \sim 25 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$  同时,根据临床症状调节用量,取得良好疗效。另外也有报道说出现过度镇静、抑郁症状、变态反应等不良反应时,中止服药或减药 48 h 后皆消失。Horzeg 还发现,使用合成黄体酮长效制剂,也出现一时性效果。1 例 44 岁女性患者有多囊泡性卵巢综合征,虽然应用许多抗癫药,但仍有复杂部分发作,当每周注射甲羟孕酮 400 mg 后,其发作频率显著减少。也有报道口服合成黄体酮未出现相应的效果,另外肌肉注射有可能引起发热、不规则性器官出血等,故应引起注意。对不论哪种类型癫,都不要作为首选药物。②克罗米芬疗法:克罗米芬虽是雌激素拮抗药,Horzeg 对 12 例部分发作的黄体期短的患者应用克罗米芬后,10 例发作频率显著减少,月经周期也正常。但是 12 例中有 2 例出现卵巢囊泡性腹痛,3 例出现胸痛、骨盆疼痛性痉挛等不良反应,如果把这看作是药理学作用的话,在抗癫药和黄体酮使用不充分时,还是应该选用它们治疗。实际用药方法从月经第 5 天起在 5 d 内,从  $25 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$  开始至出现效果为止,增量  $25 \sim 50 \text{ mg}$ ,最大日用量为 100 mg。不论黄体酮治疗还是克罗米芬治疗,对难治性癫虽可能有效,但其危险度也大,所以认为在应用抗癫药之前最好不用。对于月经性癫,在抗癫药不能控制时,当充分考虑其危险度之后或许可以试用两种疗法<sup>[1]</sup>。

#### 8 乙醇依赖症

近年有报道指出睾丸酮或许是形成乙醇依赖症的危险因子之一,已引人注目。通过抑制睾丸酮来预防和治疗乙醇依赖症,但该治疗方法尚未被确立。

#### [参考文献]

- [1] 蒋先胜. 雌激素与情绪障碍[J]. 国外医学精神病学分册, 2000, 27(2): 119-122.
- [2] 喻东山. 性激素和抑郁症[J]. 国外医学精神病学分册, 1999, 26(2): 111-112.
- [3] 谢健, 吴爱勤. 广泛性焦虑障碍的神经生化和内分泌研究进展[J]. 国外医学精神病学分册, 2002, 29(3): 168-170.
- [4] 宫原觉, 北山功. 性ホルモン療法の治療学的位置づけ[J]. 临床精神医学, 1998, 27(9): 1123-1128.
- [5] 喻东山. 神经递质与神经内分泌[J]. 国外医学精神病学分册, 2002, 29(4): 230-233.