

 **临床用药技巧** 丛书

LINCHUANG YONGYAO JIQIAO CONGSHU

精神科疾病

临床治疗与合理用药

JingShenKe JiBing LinChuang ZhiLiao yu
HeLi YongYao

主编 郑瞻培 高哲石

 科学技术文献出版社




临床用药技巧丛书

LINCHUANG YONGYAO JIQIAO CONGSHU

精神科疾病

临床治疗与合理用药

主 编 郑瞻培 高哲石

 科学技术文献出版社

图书在版编目(CIP)数据

精神科疾病临床治疗与合理用药/郑瞻培,高哲石主编.-北京:科学技术文献出版社,2007.2

(临床用药技巧丛书)

ISBN 978-7-5023-5506-7

I. 精… II. ①郑… ②高… III. ①精神病-治疗 ②精神病-用药法
IV. R749.05

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2006)第 138934 号

出 版 者 科学技术文献出版社
地 址 北京市海淀区西郊板井农林科学院农科大厦 A 座 8 层/100089
图书编务部电话 (010)51501739
图书发行部电话 (010)51501720,(010)68514035(传真)
邮 购 部 电 话 (010)51501729
网 址 <http://www.stdph.com>
E-mail: stdph@istic.ac.cn
策 划 编 辑 李 洁
责 任 编 辑 李 洁
责 任 校 对 唐 炜
责 任 出 版 王杰馨
发 行 者 科学技术文献出版社发行 全国各地新华书店经销
印 刷 者 利森达印务有限公司
版 (印) 次 2007 年 2 月第 1 版第 1 次印刷
开 本 787×1092 16 开
字 数 442 千
印 张 19.25
印 数 1~5000 册
定 价 32.00 元

© 版权所有 违法必究

购买本社图书,凡字迹不清、缺页、倒页、脱页者,本社发行部负责调换。

编委会

主 编 郑瞻培 高哲石

编 者 (以参编章节先后为序)

颜文伟 上海市精神卫生中心主任医师、教授

郑瞻培 上海市精神卫生中心主任医师、教授

高哲石 上海市精神卫生中心主任医师、教授

王定省 上海市精神卫生中心副主任医师

刘 燕 上海市精神卫生中心副主任医师

冯 斌 浙江省同德医院主任医师

陆明康 上海市精神卫生中心主任医师

陈美娟 上海市精神卫生中心主任医师

方雍生 上海市精神卫生中心副主任医师

赵 敏 上海市精神卫生中心副主任医师

钱 昀 上海市精神卫生中心硕士研究生

杜亚松 上海市精神卫生中心主任医师

方贻儒 交通大学医学院教授

汪作为 上海市虹口区精神卫生中心硕士研究生

卞 茜 上海市精神卫生中心博士研究生

前 言

医生治病，最合理的是根据疾病的病因进行治疗，这才是最根本的，但大多数精神疾病的病因迄今未明，这对精神科临床医生来说，确是个困难的问题。与上个世纪 50 年代以前相比，精神科的治疗已有了翻天覆地的变化，我院已故院长粟宗华教授曾在 1951 年著作了一本《精神病学概论》，该书明显反映了该年代精神科的治疗水平，主要使用的是休克疗法（电休克及胰岛素休克），另外还有精神外科，药物治疗主要使用醛类、巴比妥类及溴剂，不过起到某些镇静催眠作用。自从 1952 年氯丙嗪问世之后，精神科疾病的治疗才进入药物治疗的新时代，近二三十年来的发展更加辉煌，新的药物品种层出不穷，以致当前各品种已出现剧烈竞争局面，医生面对许多精神药物会显得眼花缭乱，因此用药不规范、滥用等现象逐渐引起人们注意，提倡用药的规范和合理已提到议事日程。近年国际及国内问世的“用药指南”等就是针对这些现象的一些倡议，但问题并没有解决，原因是多方面的。

编写本书的初衷是使治疗精神疾病的用药趋向合理，但问题并不简单，怎么样用药才称合理呢？近年来，精神病学确有很大发展，尤其在精神药理学方面研究最多。精神药理学研究结果发

现，某些神经递质可能与精神疾病的发生有关，大多数精神药物都是环绕这个中心而展开的。实践中发现，这对合理用药有一定指导作用，但并不“放之四海而皆准”，矛盾之处很多；实际上也应该承认一个事实，医生用药确有各显神通的一面，譬如，有的医生特别习惯于用某些药，别的医生治不好的病人，到了他那里却能得心应手地取得效果，这不能简单地认为是偏见，其中反映了他们的经验。因此要做到用药合理应该是理论和实践相结合的，这样才能避免教条主义与经验主义的偏差。本书写作就是根据这个原则开展的。

参加本书编写的有长年从事精神科临床工作的资深专家，也有精于学术钻研的研究生，写作方面有的可能偏重于参考国内外文献记载，其中包括了许多理论研究和其他作者的经验；有的偏重于个人的临床体会。这样收集的资料的优点是可以博采众长，缺点是可能以点盖面。

精神疾病种类很多，但常用药物的品种有限，临床上经常是一药多用，所以某一种药的使用常在多种疾病的治疗中记载；又由于各作者的参考资料来源与临床经验不同而出现描述的重复，

甚至有些矛盾，这种现象实在难以避免，望读者谅解。本书编写时根据丛书要求尽可能详细地介绍药物的具体用法，包括药物选择及剂量等，而在实际使用上必然会因患者个体差异等原因而存在很大差异，因此这些介绍仅供参考。

全书编著过程中，主编对全部稿件进行了审阅、删改和补充。其中陆明康、杜亚松及冯斌主任医师所撰写稿件参考资料广泛，内容丰富，但限于本书编写重点，只能将其除药物治疗以外的大量内容割舍，在此深表歉意。

本中心马金芸医师、韩慧萍女士为本书的资料整理、文字打印等方面做了大量工作，特致谢忱。

由于本书作者尚缺乏适合于本书编写宗旨的写作经验，所以在全书安排、介绍药物具体使用方法等方面一定存在许多片面和局限之处，望读者不吝指正；也希望读者能把自己的发现贡献出来，造福于病人。

上海市精神卫生中心

郭晴培 高哲石

目 录

第1章 绪论	(1)
第1节 精神药物概述	(1)
第2节 精神药理学基础	(3)
第3节 精神药物的应用	(11)
第4节 精神药物使用与法律相关问题	(17)
第2章 精神分裂症	(22)
第1节 精神分裂症的临床类型	(22)
第2节 抗精神病药物的分类和药物介绍	(23)
第3节 精神分裂症的临床治疗	(29)
第3章 心境障碍	(56)
第1节 抑郁障碍	(56)
第2节 双相障碍	(78)
第4章 神经症、癔症、应激相关障碍	(98)
第1节 恐惧症	(98)
第2节 焦虑症	(104)
第3节 强迫障碍	(111)
第4节 躯体形式障碍	(115)
第5节 神经衰弱	(120)
第6节 癔症	(123)
第7节 应激相关障碍	(127)
第5章 器质性精神障碍	(135)
第1节 谵妄	(135)
第2节 阿尔茨海默病	(139)
第3节 血管性痴呆	(154)
第4节 路易体痴呆	(158)

第5节	帕金森病所致精神障碍	(160)
第6节	癫痫所致精神障碍	(164)
第7节	躯体疾病所致精神障碍	(169)
第6章	精神活性物质依赖及精神障碍	(181)
第1节	概述	(181)
第2节	阿片类药物依赖	(188)
第3节	酒精依赖	(201)
第7章	儿童和青少年精神障碍	(206)
第1节	注意缺陷多动障碍	(206)
第2节	儿童情绪障碍	(215)
第3节	儿童进食障碍	(225)
第4节	儿童孤独症	(233)
第5节	抽动障碍	(237)
第8章	睡眠障碍	(246)
第1节	内源性睡眠障碍	(246)
第2节	外因性睡眠障碍	(257)
第3节	睡眠期的觉醒障碍	(271)
第4节	与快速眼动睡眠相关的睡眠障碍	(274)
第9章	攻击行为	(281)
第1节	攻击行为的生物学基础	(281)
第2节	精神疾病与攻击行为	(284)
第3节	攻击行为的处理	(286)

第 1 章

绪 论

第 1 节 精神药物概述

凡是能够直接影响精神活动的药物,都可以统称为精神药物(psychotropic drug)。按理说,精神药物既包括治疗精神疾病的药物,也包括拟精神病药。但是,后者是指能够引发精神症状的药物,所以不属于本书的内容,只有前者才是我们所要讨论的重点。

近年流行病学调查发现,精神疾患是常见病,几乎人口的 19%都患有这种或那种精神疾患。最常见的五种精神疾患依次是:抑郁症(患病率约为 5%~10%)、酒或药物依赖(患病率为 5%以上)、恐惧症(患病率约为 3%)、强迫症(患病率达 1.6%~2.5%)、和精神分裂症(患病率约为 1%)。目前大多数精神疾病主要还是靠精神药物进行治疗。

回顾历史,可知在 1950 年代以前,几乎没有有什么具有特殊疗效的精神药物。1952 年氯丙嗪的问世,开创了精神药物治疗的新纪元。之后 50 余年来,精神药物已经发展成了很占重要地位的一大系列药物。当初,曾误认为氯丙嗪之所以能治疗精神病,在于它能使病人镇静安定,所以称之为“安定剂”(或镇定剂,tranquilizer),以示与催眠药不同。后来出现了地西泮(安定),具有另外一种消除焦虑的镇静作用。于是,把氯丙嗪之类称为“强安定剂”(major tranquilizer);把地西泮之类称为“弱安定剂”(minor tranquilizer)。但是,它们毕竟是药理作用完全不同的两类药物,并不是药效强弱之分。随着精神药物的发展,认识日益深化;原先所曾用过的“安定剂”、以及“强安定剂”、“弱安定剂”等名称,都渐被废弃,很少再有人应用了。欧洲大陆原先多用的“神经松弛剂”(neuroleptics),也已罕见于文献。目前通用的名称,就是“精神药物”。

至于分类,一般都主张按照其临床主要治疗作用来进行命名的原则。凡是能够消除精神病性症状(psychotic symptom)的药物,都统称为“抗精神病药”;能够治疗抑郁症和抑郁状态的称为“抗抑郁药”;能够缓解焦虑状态的称为“抗焦虑药”。前一时期,曾把能够治疗躁狂症和躁狂状态的药物称为“抗躁狂药”。近年发现这些药物的作用并不是那么单纯的“抗躁狂”,而是使双相心境障碍(躁狂抑郁症)的整个病情缓解好转,所以把它改称为“情感稳定剂”(mood stabilizer)。否则,就容易使人误解而只在躁狂期用药,会因此延误了治疗。最近,不少专家主张把强迫症从焦虑障碍中分列出来(正在编制的 DSM-V 就拟如此),因为强迫症并不是用抗焦虑药能够治疗的疾病,所以有人主张把“抗强迫药”分列出来。

目前,精神药物的分类如下。

1. 拟精神病药

例如麦角二乙酰胺(LSD)、南美仙人掌毒碱(Mescaline)等致幻剂。

2. 精神疾病治疗药物

(1)抗精神病药(antipsychotics):是指能够消除精神病性症状、使精神病缓解的药物。实际上它的适应证主要是精神分裂症,但是因为对其他精神疾病的精神病性症状都有功效,所以不称之为抗精神分裂症药。历史上第一个称得上抗精神病药的可算是利血平,但直到1952年氯丙嗪的出现,才开创了一个新时代。在氯丙嗪之后,相继开发了一大批化学结构相似的同类药物,如奋乃静、三氟拉嗪、氟奋乃静等等,统称为吩噻嗪类。后来,又开发了具类似作用的泰尔登、氟哌噻吨、氨砜噻吨等,统称为硫杂蒯类。随即出现了氟哌啶醇等,列为丁酰苯类。舒必利等,称为苯甲酰胺类。如今,这些药物由于不良反应较多,临床应用日渐减少,有的品种已日趋淘汰。一般都把它们统称为“经典抗精神病药”,或“传统抗精神病药”。

1970年代,氯氮平的出现,又使抗精神病药涉入了一个新时代。虽然它有引起“粒缺”的可能,但是它“疗效好、锥外副反应少”的特点,使人刮目相看。随着便出现了一系列的新药,都具有“疗效好、锥外副反应少”的特点,可以称为“新一代抗精神病药”,目前有:利培酮、奥氮平、喹硫平和齐哌西酮(Ziprasidone)等。新一代抗精神病药的临床应用日见广泛,据统计,用量已占一半以上。最近,又上市了一种新药,阿立哌唑(Aripiprazole),据称它既有阻断多巴胺受体的作用,又有多巴胺部分激动剂的作用,所以有人称之为第三代抗精神病药,但究竟能否够得上这个称号,还有待实践检验。

(2)抗抑郁药(antidepressants):与抗精神病药相似,近年新药辈出,老的抗抑郁药正在逐渐退出历史舞台。最早的抗抑郁药是1957年问世的米帕明(丙咪嗪),随后上市的是阿米替林、氯米帕明(氯丙咪嗪)、和多塞平(多虑平)等。它们的药理作用在于阻断单胺(特别是去甲肾上腺素(NE)和5-羟色胺(5-HT))的回收(reuptake),改善神经细胞间的信息传递;由于结构和药理作用相似,统称为“三环类”。至于马普替林,虽有四环结构,实际上还是属于三环类,只是药理作用较偏向于NE。这些药物的疗效相当确实,但是副反应较多,特别是对于心脏都有潜在的不良影响,超量服用往往致死,所以临床应用正日趋减少。与此相反,新一代抗抑郁药的副反应较少,甚至可以安全应用于心脏病患者。较为常用的有氟西汀、帕罗西汀、舍曲林、西酞普兰、和氟伏草胺,统称为“选择性5-羟色胺回收抑制剂(SSRI)”。除此之外,还有选择性抑制去甲肾上腺素(NE)回收的NSRI,如Reboxetine和Atomoxetine;后者已专用于儿童多动症的治疗。也有兼顾NE和5-HT的SNRI,如文拉法辛。更有作用机制与阻断神经递质回收并不相干的NaSSA,如米氮平。总之,新的抗抑郁药如同雨后春笋,层出不穷,各自的优缺点究竟如何,有待实践检验。

(3)抗焦虑药(antianxiety drugs, anxiolytics):自从地西洋(安定)问世以来,抗焦虑药的发展最为迅猛,种类多到简直难以计数的地步。原本以为这些药物与以前用以解除焦虑的巴比妥类药物不同,不会招致依赖。很遗憾的是,多年应用表明,这些新抗焦虑药实际上也都会产

生依赖,因此在应用时必须十分谨慎。在临床上,抗焦虑药往往并非仅被应用于解除焦虑,而是用作催眠;这就助长了这类药物的滥用,更需予以重视。

除了上述这些抗焦虑药之外,实践证明,抗抑郁药往往也能缓解焦虑症状。

(4)情感稳定剂(或情感调整剂 mood stabilizer):这一类药物实际上是指专用于治疗躁狂抑郁症(双相心境障碍)的药物。以前曾称之为“抗躁狂药”,但因为它对于躁狂并没有立竿见影的对抗作用,而对双相心境障碍的抑郁相却有纠正的效用,所以改为如今的名称,表明它们能够使情感(心境)趋于稳定。主要适应证是躁狂抑郁症这种双相情感障碍。此类药物中最早的是锂剂,碳酸锂。后来,发现新一代抗癫痫药,如丙戊酸、卡马西平、拉莫三嗪,也有同样功效,故被广泛应用,列入本类;而其作用机理尚待研究。

(5)抗强迫药(anti-OCD drugs):看来,凡能增加神经元突触间隙中 5-HT 浓度的药物都有抗强迫的功能,只是需要应用较大剂量。不论是氯米帕明(氯丙咪嗪)、还是 SSRI,都可算作这一类药物。

(6)精神振奋药(psychostimulants):主要包括治疗注意缺损障碍(多动症, ADHD)的药物,如哌甲酯(利太林)等。它们的作用,实际上并不是兴奋,而是起到振奋精神(提神)、增加自控能力、改善注意的效果。

至于最近问世的专用于治疗儿童多动症的新药 Atomoxetine,由于是选择性地阻断 NE 的回收,只增加突触间隙中 NE 的浓度,并不增加多巴胺,所以只增加自控能力、改善注意,而没有提神的效果。因此,是否把它列为精神振奋药,还是干脆把全组改称为“抗多动症药”,值得今后商榷。

(7)脑代谢药(nootropic drugs):主要包括治疗老年期痴呆的药物。有人称之为“益智药物”,但因易致误解,会使人误认为是“聪明药”,所以不宜使用。

此外,还有一些药物与精神疾病的治疗有密切关系,也可附属于精神药物这个大类,包括:

(8)镇静催眠药(sedative-hypnotics)。

(9)抗癫痫药(anticonvulsants)。

(10)抗锥外系统副反应药(anti-EPS drugs)。

第 2 节 精神药理学基础

精神药物在进入人体之后,怎样发挥药理作用、怎样产生药物效应和副反应,是临床精神药理学所要研究的内容。临床精神药理学包括两个部分:药物代谢动力学和药物效应动力学。前者说明药物是怎样进入人体、发生什么变化、最后怎样离开人体的过程;后者是有关精神药物的药理作用和人体对它反应的知识。

一、精神药物药代动力学

不论是口服、还是注射,精神药物进入人体,必须经过以下过程:吸收(从用药部位进入血

循环)、分布(随血循环至机体各部位乃至细胞)、代谢(药物的化学结构发生变化,形成代谢产物)以及排泄(药物及其代谢产物通过各种途径离开人体)。吸收、分布与排泄,可以合称为药物的转运,而代谢可称为药物的转化。药物代谢动力学(以下简称“药代动力学”)主要就是研究药物在人体中转运和转化的过程和规律。

1. 血药浓度

药物通过吸收进入人体后,必须先进入血液循环,才能到达目标器官和组织。药物在血液中所能达到的浓度,称为血药浓度(有时,我们需要更精确地分别称之为血浆浓度或血清浓度)。血药浓度的高低,决定于整个吸收、分布、代谢和排泄过程的每一个环节。在一次用药后,定时采血,测定血药浓度,便可以画出动态曲线,称为“血药浓度—时间曲线”,简称“药—时曲线”。从这条曲线可以看出血药浓度变化与药效及毒副作用的关系。就像图 1-1 所示,如果血药浓度低于有效浓度,就不能产生疗效;如果血药浓度过高,超过毒副作用浓度,就有可能出现不良反应甚至毒性反应。临床上血药浓度维持在二者之间,才能取得预期效果。

然而,问题还不是如此简单,血药浓度毕竟只是第一个环节。药物能否奏效,与以下多个步骤有关,并不是血药浓度一个因素所能决定的。测定血药浓度,固然可以反映病人服药后的第一个有用的信息,但不一定就能反映与疗效的关系。在所有精神药物中,能够明确肯定血药浓度与疗效有直接关系的,只有锂剂一种。其他药物还都难以肯定,尚在研究之中。

2. 血-脑脊液屏障

作为精神药物,必须进入脑组织才能发挥作用。但是,人体对自己的脑组织有着很严密的保护措施,最重要的就是“血-脑脊液屏障”。举个例说,如果从体外注入多巴胺、5-羟色胺、或去甲肾上腺素,因为它们都不能透过血-脑脊液屏障进入脑组织,所以都不可能发挥作用。血液中原有的多巴胺、5-羟色胺、或去甲肾上腺素的多少,看来都只反映外周组织的情况,不一定能反映脑组织中的问题。对于人体来说,药物都是异物,往往都会被摒除在血-脑脊液屏障之外。所以,不论是多巴胺、5-羟色胺、去甲肾上腺素、还是 γ 氨基酪酸(GABA),都进不了脑组织,都不可能作为药物来直接治疗疾病;我们只能利用能够影响它们的代谢、而又能透过血-脑脊液屏障的药物去代替它们起到治疗作用。

3. 生物利用度

药物进入人体后,所能达到的最高血药浓度,称为“峰浓度(C_{max})”。而从用药到达峰浓度所需的时间,称为“达峰时间(T_{max})”。从图 1-1 可以看出,在达峰之前,药物的吸收大于消除,血药浓度上升,称为吸收相;达峰以后,消除大于吸收,血药浓度下降,称为消除相。在这条药时曲线下的面积大小,可以表示一次服药后药物吸收的总量,称为“药时曲线下面积(AUC)”。它的形状表示药物在体内吸收和消除的情况;它的积分值可以反映药物在体内被利用的程度,称为“生物利用度(bioavailability)”。

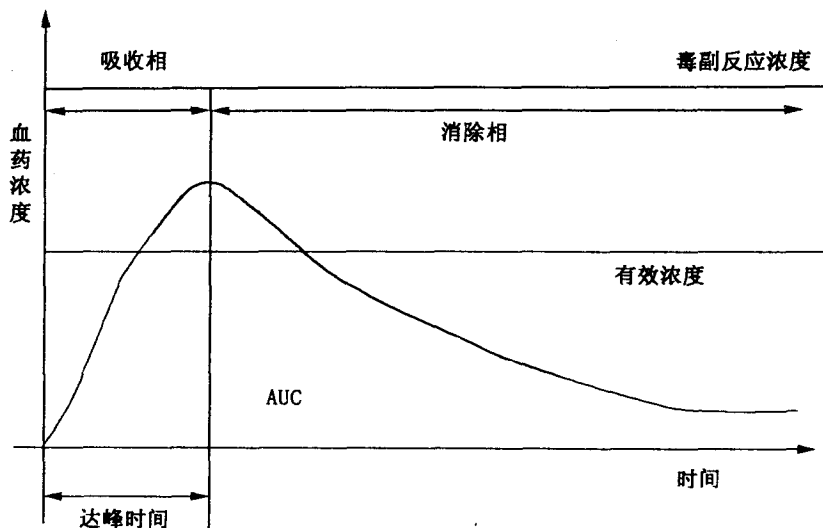


图 1-1 药时曲线

4. 半衰期和稳态血药浓度

半衰期($t_{1/2}$)是很有用的一个能够反映药物代谢的参数,是指血药浓度从峰值下降一半所需要的时间(见图 1-2)。一般说,一次服药后,大约经过 5 个 $t_{1/2}$,药物就基本上(96%)都从体内排出。但若是多次用药,血药浓度就会累积递增;如果是每隔一个 $t_{1/2}$ 用药一次,那么经过 5 个 $t_{1/2}$ 后,血药浓度便可达到“稳态(C_{ss})”。此后,在每一次用药后,血药浓度仍会上升,称为“峰值($C_{ss,max}$)”;而在下次用药前,下降至“谷值($C_{ss,min}$)”。如果是持续的静脉滴注,就没有这种浓度的波动了(见图 1-3)。举个例说,我们在测定血锂浓度时,就要求在末次服药后 12 小时采血,此时测定的就是“谷值”。

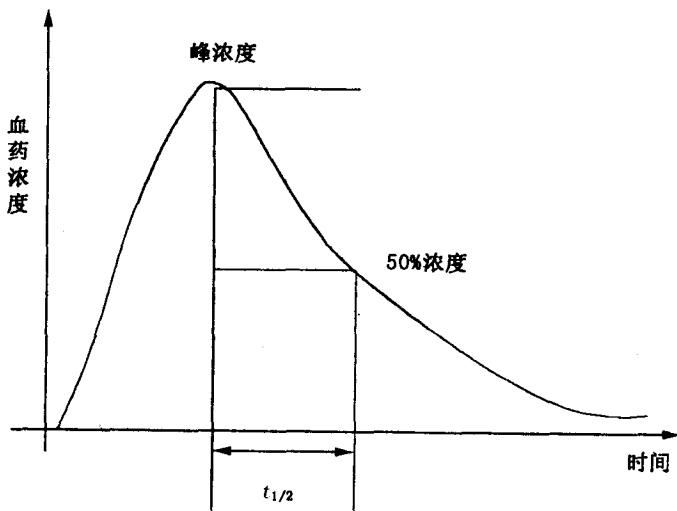


图 1-2 一次给药时的药时曲线

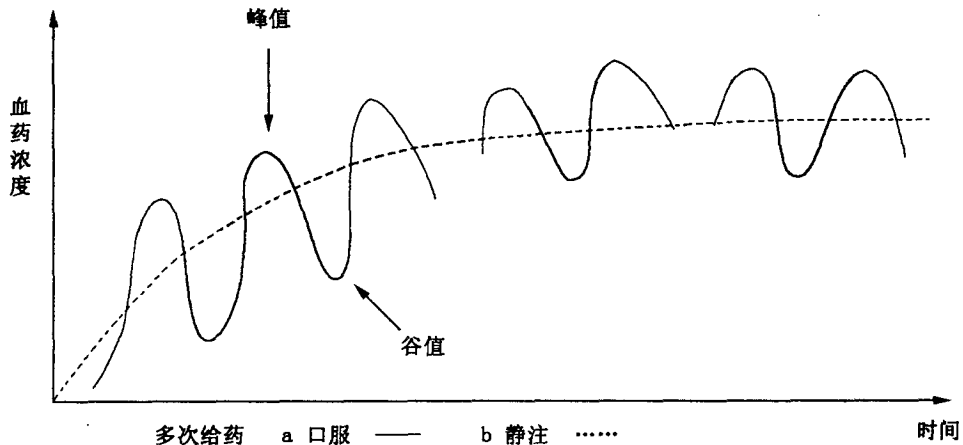


图 1-3 多次给药时的药时曲线

二、精神药物药效动力学

药物效应动力学(以下简称“药效动力学”)主要研究药物的生理生化效应及其与药物剂量之间的关系。以下介绍药效动力学的有关内容。

1. 药物的作用和副作用,机体的效应和副反应

对于人体说来,药物是一种异物,它会与机体产生相互作用(interaction)。从药物的角度看,这是药物对人体的作用(action)。至于哪一种可以称为治疗作用(therapeutic action),哪一种称为副作用(side action),完全是人为的规定。从人体的角度来看,机体会对药物的众多作用产生反应(effect);一般把针对治疗作用的反应称为治疗效应(therapeutic effect),把针对副作用的反应称为副反应(side effect)。有的副反应有利于病人,有的则不利,我们往往把后者称为不良副反应(adverse effect)。如果是严重的不良副反应,甚至危及机体,可称为毒性反应(toxic effect)。通常在临床药物试验时,还常用一个名称,不良事件(adverse event)。那是指在临床药物研究进程中发生的事件,其中有的与药物有关,也就是不良副反应,但有的与药物本身无关,只是同时出现于研究进程而已。关于药物的作用和机体的效应,我们可以用以下例子来说明问题:氯丙嗪具有抗精神病的药理作用、有致嗜睡作用、有影响锥外系统正常功能的作用等等。我们在用氯丙嗪治疗精神分裂症时,把抗精神病药理作用称为治疗作用,那么其余的都称为副作用。如果当时病人兴奋失眠,氯丙嗪的致嗜睡副作用就能使病人入睡,也就可以称之为治疗作用。然而,当病情好转后,患者往往在服药后感到嗜睡,可能影响了日常生活和工作,那就应该称之为不良副反应了。再说,如果因为氯丙嗪而招致黄疸和肝功能减退,那就算作它的毒性反应。如果这些情况发生在临床药物试验时,我们就列为不良事件。

2. 量效关系

药物的效应与其剂量具有一定的关系,称为“量效关系”。如果以药物效应作为纵坐标,以药物剂量作为横坐标,可以见到,当剂量增加到一定程度后,效应会骤然猛增,直线上升,直至到达某一剂量,效应便不再增加;整个量效关系呈 S 形曲线,就如图 1-4 左侧所示实线。另一方面,随着剂量的增加,副反应随即出现,其程度逐渐增多,也呈 S 形曲线,如图 1-4 的虚线。把这两条曲线组合起来,就成了右侧钟形的实际效应。在这两条曲线之间的剂量就是常用治疗剂量,既有良好疗效,又没有太多副反应,一般称之为“治疗窗”。例如,氯丙嗪的日剂量超过 300 mg,疗效就比较明显,直至每日 600 mg,就达到最大程度,即使再增剂量,见效者也不见得有所增多,而副反应可能多到使人难以忍受的地步。因此,我们可以说,氯丙嗪的“治疗窗”剂量是 300~600 mg。

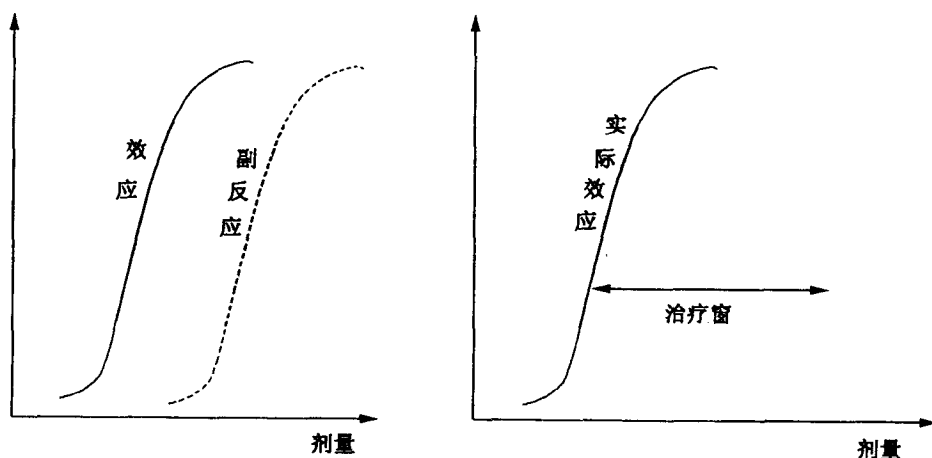


图 1-4 药物效应与药物剂量的关系

3. 治疗指数和安全范围

在实验中(一般用动物实验),能使半数实验对象产生效应的剂量,称为半数有效量(ED_{50});而能使半数实验对象死亡的剂量称为半数致死量(LD_{50})。药物的治疗指数(therapeutic index, TI)就是 ED_{50} 与 LD_{50} 的比值,比值越大,药物就越为安全。安全范围是指 ED_{99} 与 LD_1 之间的距离,也就是能使 99% 实验动物见效的剂量与能使 1% 实验动物死亡的剂量之间的距离;距离越大,药物越为安全。

4. 个体差异

前面所讲的量效关系和安全范围等等,都是一般情况,具体到个体,又往往不完全相同。虽然应用的是同一种药物,但是不同个体往往需要不同的剂量,才能产生相同或相似的效应,这就是所谓“个体差异”。副反应也是如此。

另一方面,不同个体对药物的不同品种,会有不完全相同的反应。某一个体会对某一品种的药物表现出较好的效应,而对另一品种效应不佳,这就是另一种“个体差异”。因此,在临床应用精神药物时,必须在掌握药理原则的情况下,对每个病例作细微的调整。

三、精神药物的药理作用机制

我们对于人脑的了解实际上少得可怜,对于精神疾病的发生机理更是知之极少。所以,目前所掌握的药理作用机制,往往都是根据一些比较间接的证据所作出的推理,有的干脆都只是假说或臆想。

人脑有一百多亿个神经细胞(神经元);在细胞与细胞之间,靠神经递质进行联系,相互联成网络。一般说,神经递质是在神经元的末梢中合成的。神经末梢在摄取神经递质的前体后,经过一系列步骤合成神经递质,储存在囊泡里。囊泡为数众多,聚集于神经末梢。每个囊泡含有数千个神经递质分子。当需要传递信息时,囊泡移近细胞膜——突触前膜(见图 1-5),把所含神经递质释入突触间隙,让它们去执行传递信息的工作。这些递质和突触后膜(下一个神经元的细胞膜)上与之相匹配的受体结合,就像邮递员把信投入信箱那样。信息转由第二信使产生效应或被进一步传递。在突触间隙中,多余的神经递质有两条出路:一部分由突触前膜回收、进入囊泡,重新存储备用;另一部分被降解酶分解、破坏或灭活。此外,也有一小部分递质会与这个神经元的突触前受体结合,为它提供反馈信息,借以调节神经递质的产量和活性。

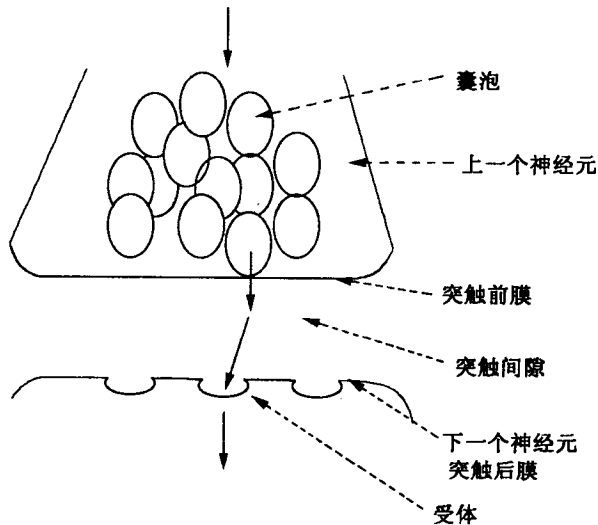


图 1-5 神经递质传递信息的过程

就目前的科学知识而言,不少疾病与这样那样的神经递质有关,但都有待阐明。与精神疾病有关的神经递质主要有:

①多巴胺(DA):它的前体酪氨酸,被神经元摄入、由酪氨酸羟化酶转化为多巴(DOPA),再经氨基酸脱羧酶作用成为多巴胺(DA),存储于囊泡;其代谢产物为高香草酸(HVA)。与多