

医学专题丛书

精神药 物

张承耀 编著

上海科学技术出版社

内 容 提 要

精神病治疗药物(安定剂及抗抑郁剂)是近年来发展的一类新型药物,这类药物在最近的迅速发展并广泛使用于临床,奠定了精神病药物治疗的基础。本书从其发展过程对精神药物(精神病治疗药物及拟精神病药物)作了较有系统性的介绍,包括合成方法、药理及临床效用(包括内科领域)、副作用及毒性反应、化学结构与药效间的关系等;对近年来涌现出为数众多的新药亦作了初步的评论。可供药物研究工作者、内科及精神科临床医师、教学及学习人员参考。

医学专题丛书

精 神 药 物

张承耀 编著

上海科学技术出版社出版 (上海瑞金二路 450 号)

上海市书刊出版业营业许可证出 093 号

上海市印刷五厂印刷 新华书店上海发行所发行

开本 850×1156 1/32 印张 18 28/32 排版字数 502,000

1966 年 4 月第 1 版 1966 年 4 月第 1 次印刷

印数 1—3,600

统一书号 14119·1226 定价(科七) 3.10 元

前 言

精神病治疗药物(安定剂及抗抑郁剂)是近年来发展的一类新型药物。这类药物在最近十年的迅速发展与其广泛使用于临床,不仅提高了精神病的治疗效果,奠定了精神病药物治疗的基础,还推动了基础学科的发展,从而产生了近代药理学的一门新的分支学科——精神药理学。促进精神药理学迅速发展的原因很多,其中以网状结构生理功能的阐明、安定剂特别是氯丙嗪对精神病疗效的发现、有机合成技术的提高以及新药寻找研究方法上的改进,为其主要因素。

精神病的药物治疗始于1952年安定剂氯丙嗪的临床应用。此后十年中,由于精神药理学的推动,已逐渐形成了研究精神药物(精神病治疗药物及拟精神病药物)的高潮。目前,通过各国科学家的不懈努力,虽然已为不同类型的精神病提供了为数较多的治疗药物,但由于精神药理学尚处于幼年成长时期,许多概念尚不够完整,例如精神病的发病机制及中枢神经活动本质至今尚未研究清楚;药物的作用机制以及化学结构与药理作用之间的关系,亦欠明确,致使寻找新药缺少理论基础;再加以精神病症状复杂而多样化,不仅不同类型的精神病所要求的药物性质各异,即同一药物应用于同一类型精神病的患者,疗效亦有所不同,临床治疗的经验(包括用药选择、疗效及副作用的评价等)还嫌不足,因而精神病的药物治疗仅能说是有了良好的开端,不少问题尚待深入的研究。

国内采用安定剂于精神病治疗始于1956年,通过多年来的临床实践,已在药物治疗方面获得了一定的经验。此外,由于安定剂的广泛药理作用,除用于治疗精神病外,又可应用于内外科若干领域,所以受到了制药工业及临床各方面一定的重视。在此同时,对精神病发病机制、若干重要精神病治疗药物的药理作用,以及新药

寻找等方面的研究工作，亦有了相应的开展。1962年6月間召开的中国生理科学会药理及生理专业学术会識，亦对精神药物的最近进展作了討論。鉴于国内尙未见有关这方面的书籍出版，因而本书試在精神药物初步分类的基础上，对各类药物的药理作用、临床疗效、副作用与毒性反应、化学結構与药理作用間的关系，以及若干重要药物的合成方法等方面，作一較有系統性的介紹；对近年来涌现的各种新药，亦結合其疗效与毒性作了初步的評論。本书写成后虽經多次补充修改，但因限于水平，挂一漏万，缺点及錯誤亦所难免，希望同志們多加批評指正。

本书承雷兴翰教授审閱并提供許多宝贵意見，特表謝忱。

张 承 耀

1964年11月

目 录

第一章 概 論	1
第二章 精神药物的分类	3
第三章 强效安定剂	9
一、苯噻嗪系药物	13
(一) 二甲胺基烷基苯噻嗪系药物	18
(二) 哌嗪烷基苯噻嗪系药物	80
(三) 哌啶烷基苯噻嗪系药物	99
二、蘿芙木生物碱	127
(一) 概論	127
(二) 蛇根草(印度蘿芙木)及中国蘿芙木簡介	141
(三) 蘿芙木生物碱的分类及其化学	151
(四) 蘿芙木生物碱的药理作用及其临床应用	183
1. 具有显著中枢抑制作用的生物碱	183
2. 具有外周抗肾上腺素作用的生物碱	274
三、氧杂蒽及硫杂蒽系药物	278
四、吩噻嗪系药物	285
五、氮杂苯噻嗪系药物	287
六、吡啶满系药物	292
七、二苯并硫氮杂卓系药物	293
八、延胡索乙素与四氢小檗碱	293
九、丁酰苯系药物	296
十、其他	302
十一、若干重要强效安定剂的合成方法簡介	308
第四章 弱效安定剂	355
一、丙二醇系药物	356
二、二苯甲烷系药物	378
三、噻唑系药物	385
四、吡啶酮系药物	386

五、苯并二氮杂卓系药物	387
六、非巴比妥系催眠药物	403
七、其他药物	405
八、若干重要弱效安定剂的合成方法简介	415
第五章 抗抑郁药物	431
一、拟交感神经胺类兴奋剂	432
二、单胺氧化酶抑制剂	443
三、情感松弛剂	505
四、其他药物	522
五、若干重要抗抑郁药物的合成方法简介	526
第六章 拟精神病药物	534
一、LSD	535
二、麦司卡林	547
三、肾上腺红素	555
四、色胺系药物	558
五、肉叶芸香碱及其衍生物	570
六、Ibogaine	572
七、乙醇酸哌啶酯系化合物	577
八、其他药物	581
九、若干重要拟精神病药物的合成方法简介	584

第一章 概 論

精神病的药物治疗,过去虽有各种鎮靜安眠剂(如巴比妥系药物)及一般兴奋剂的应用,但效果很差,应用范围亦不明确。自从发现安定剂(Tranquillizers,国内文献亦称安宁剂、鎮定剂及宁靜剂)氯丙嗪与利血平对治疗精神分裂症有显著疗效后,精神病的药物治疗就进入了一个新的阶段。

安定剂是近年来发现的一种新型而具有高度选择性作用的中枢抑制剂,不同于一般中枢鎮靜剂,能有效地抑制病理的兴奋,減輕或改善精神失常症状,即使服用較大剂量亦不致产生深睡、昏眠、麻醉状态与知觉迟鈍(或丧失意識)现象;服用后,病者仍能清晰答問,理解力亦不降低。对于这类能抑制异常精神活动但对正常精神活动却无明显影响的药物,如仍称之为鎮靜安眠剂已不合适,于是安定剂的名称便被广泛采用。

自1952年以来,单以氯丙嗪与利血平为例,国内外所发表有关其药理及临床文献,就已超过万篇以上,得出了該两药对治疗精神病具有肯定疗效的結論,并且优于胰島素;許多临床文献报告,过去曾对胰島素治疗无效的病例,經改用以上两药,大多能获得良效。

无疑地,继休克疗法之后,由于安定剂的临床应用,显著地減輕了精神病护理及治疗上的困难,精神病的治疗水平已大为改观。

氯丙嗪及其它合成安定剂,除治疗方法較为簡易、疗效良好外,药物本身又能大量生产,成本低廉;且在一定的范围内,在医师慎密的指导下,还可应用于广大門診病例。虽然至今它們尚不能称作为治疗精神病的万灵药,但經近十多年来各国精神病工作者的不懈努力,已对提高这些药物的效价、疗效以及降低某些副作用

等方面做了大量的工作,取得了不同程度的成就;对各种拟精神病药物(Psychotomimetics)^①“模型性精神病”研究,亦取得一定进展,为今后寻找疗效更好、作用更强及毒性更低的精神病治疗药物提供了基础。但亦須指出,由于资本主义世界商业竞争,竞相出品,花样繁多,亦造成了这类药物目前的畸形发展。目前各种类型的安定剂种类已超过 40 种;抗抑郁症药物的种类亦日渐增多,其中仅单胺氧化酶抑制剂(Monoamineoxidase-Inhibitors, 以下简称 MAOI)已有 10 种以上,有需要对此加以评论。

由于精神病治疗药物的发现,在研究这些药物药理作用的同时又很大程度地推动了神经生理学和神经药理学等基本学科的发展,并迅速形成了药理学中一个新的分科——精神药理学。这一学科虽然至今仅有短短十年左右的历史,理论还不很完善,但其内容却正在不断地丰富和扩大。它的发展,不仅为精神病的治疗提供了各种类型的新药,充实与丰富了药物治疗的内容;且又为精神药物的作用机制以及精神分裂症的发病机制的研究开辟了道路,对今后精神病的防治水平的进一步提高,具有重要意义。

① 这是一类能产生类似精神病症状的药物,由于其中不少药物主要产生幻觉,故亦称为致幻剂(Hallucinogen)。

第二章 精神药物的分类

精神药物的作用机制以及各型药物間的相互关系至今尚未明确,缺少統一看法,因而目前要对这类药物作出完整的分类,为时尚早。现时文献介紹的分类法很多,有根据药物作用机制的不同而分类,亦有以临床效用的不同而分类,但都具有一定局限性,仅能满足于某一方面的要求;不同分类法所采用的命名也各不一致。

以药物作用机制不同为依据的分类法,主要与近代精神药理学的生化传导学說有关。早在1953年, Gaddum 首先提出人脑内5-羟色胺 (5-Hydroxytryptamine 或 Serotonin, 以后简称5-HT) 可能是保持人体精神与思维正常活动所不可缺少的物质。这一假设后又得到 Woolley 等的支持与发展,进一步提出了关于5-HT 参与精神与思维活动的设想^[1]。其主要依据为哺乳动物及人脑含5-HT, 若干5-HT 抗代谢物具有诱发精神病的作用, 若干能从产生或储藏5-HT 的部位释放5-HT 的药物却为精神病治疗药物。Hess (1954) 通过电刺激清醒猫脑干的各部位以观察猫由此而产生的各种反应, 认为間脑的机能乃由两个相互联系而又相互拮抗的神经调节系统所构成: 促动系统 (Ergotropic system, 以后简称E. S.) 及促营养系统 (Trophotropic system, 以后简称T. S.)^[2-5]。E. S. 协调中枢交感神经与躯体运动性的活动: 当兴奋时, 出现散瞳、升压、心动过速、瞬膜收缩、体温上升及竖毛等交感神经系统亢进症状; 对动物行为及骨骼肌作用方面, 出现意志活动增加、精神活跃、情绪反应增强、对感觉刺激的反应增强、警觉、运动增多以及呈运动性兴奋状态。T. S. 协调中枢副交感神经与躯体运动性活动: 当兴奋时, 出现缩瞳、降压、心动减慢、瞬膜松弛、体温下降及流涎等副交感神经系统亢进症状; 对动物行为及骨

骨骼肌的作用,则出现意志活动减退、精神委顿、困倦、睡眠、上睑下垂、对刺激的反应减弱、运动减少以及呈一般无力状态。Brodie 学派接受了 Hess 的上述概念,在解释精神活动和行为药理时,提出 5-HT 是 T.S. 的神经激素,去甲基肾上腺素 (Norepinephrine, 以后简称为 NE) 为 E.S. 的神经激素(两者都能被单胺氧化酶——以后简称 MAO——所破坏,但为 MAOI 所保护),此两种神经激素的相互作用维持了正常脑功能的动力平衡;并认为一切精神药物都可借通过此两种神经激素对上述两系统活动的影响(改变其平衡关系)而分类(表 1 及 2)。

表 1 精神药物作用于皮层下中枢的设想

	E. S. 优势	T. S. 优势
行为	意志活动增加 精神活跃 情绪反应增强 对感觉刺激的反应增强	意志活动减退 精神委顿 困倦、睡眠、上睑下垂 对刺激的反应减弱
骨骼肌	运动增多 呈运动性兴奋状态	运动减少 呈一般无力状态
呼吸	加快	抑制、减慢
植物神经系统	散瞳 升压 心动过速 瞬膜收缩 —— 体温上升 竖毛	缩瞳 降压 心动减慢 瞬膜松弛 流涎 体温下降 ——
	* *	*
神经激素	NE	5-HT
MAO	破坏及降低脑 NE 量	破坏及降低脑 5-HT 量
MAOI	提高脑 NE 量	提高脑 5-HT 量

Brodie 等指出安定剂利血平能释放人脑中原为结合型的 5-HT 为游离态 5-HT, 此游离态 5-HT 就能不断地刺激中枢

T. S. 突触, 产生中枢 T. S. 占优势现象, 精神病患者的激越躁狂状态及其精神运动性兴奋就可被抑制 (详见利血平作用机制部分)。安定剂氯丙嗪的作用机制为通过抑制 E. S. (即阻滞 NE 的活动) 而表现出 T. S. 占相对优势的结果, 故与利血平两者效果一致。致幻剂 N-二乙基麦角酰胺 (以后简称 LSD) 能阻滞 5-HT 的作用, 因而抑制了 T. S. 而引致 E. S. 占相对优势。另一致幻剂麦司卡林 (Mescaline, 或称南美仙人掌毒碱) 及兴奋剂安非他明等因其结构与 NE 类似, 被认为是直接通过刺激 E. S. 突触而引致中枢 E. S. 占了优势。抗抑郁剂 MAOI 的作用机制则被解释为阻滞脑中 5-HT 及 NE 的代谢, 从而改变两系统活动的平衡关系, 使 E. S. 占优势, 而得应用于治疗抑郁症。

表 2 精神药物按作用机制的不同而分类^①

精神药物	引起 T. S. 优势的药物 (安定剂)	直接兴奋 T. S. 者: 利血平等若干蘿类木生物碱
		抑制 E. S. 从而引起 T. S. 兴奋者: 氯丙嗪等
	引起 E. S. 优势的药物 (兴奋剂及致幻剂)	直接兴奋 E. S. 者: 安非他明, NE 以及麦司卡林等
		抑制 T. S. 从而引起 E. S. 兴奋者: LSD 等
	抑制 MAO 以改变两系统活动的药物: MAOI	

上述以不同作用机制为依据所作分类, 虽饶有兴趣, 但目前应用得并不广泛。究竟 5-HT 及 NE 是否为神经激素, 至今资料尚嫌不足, 颇多争论; 同时又有许多其他精神药物因其作用机制至今尚未明确, 尚不能以此法而分类。

以不同临床效用作为分类的基础是目前大多学者所采用的一种比较简明且方便的分类法, 以精神药物总划分为治疗精神药物与拟精神病药物两大类。前者又可根据药物对精神活动的抑制或兴奋作用而区分为安定剂及抗抑郁剂^①。随着安定剂的广泛应用, 又出现了其它许多新的名称, 除 Tranquillizers 外, 又有

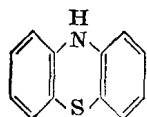
① 即使采用此一分类法, 仍认为具有一定的缺点。目前已发现若干安定剂又具有中枢兴奋作用, 而若干抗抑郁剂亦兼有中枢镇静作用。

Neuroleptics, Neuroplegics 及 Ataractics 等 (均指抑制精神作用), 各家对这些名称的解释与其所包括的药物各有不同理解, 但相互差别并不显著。Neuroleptics 这一名称首由 Delay 及 Deniker 提出^[7]: 这类药物无麻醉作用, 而具有一种特殊的、能抑制病理兴奋的鎮靜作用, 从而能改善精神失常症状; 这类药物作用于視丘下部的中枢和网状结构, 能引起一定的植物神經和錐体外束症状。此后, 不少学者又在此基础上补添了多种不同的分类。

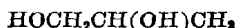
Delay (1959)^[2,8]为便于临床选用药物, 将精神药物分为 Psycholeptics, Psychoanaleptics 以及 Psychodysleptics 三类: 属第一类(Psycholeptics)的, 乃指能抑制正常及病态精神功能的药物, 包括有催眠剂及安定剂; 属第二类(Psychoanaleptics)的, 是指能提高精神张力的药物, 有回苏剂及抗抑郁剂; 属第三类(Psychodysleptics)的, 也可称为致幻剂。

另一分类法亦以精神药物分为三类, 惟命名稍有不同^[8]。第一类为 Psychohibitors (即为 Psycholeptics), 第二类为 Psychoactivators (即为 Psychoanaleptics), 第三类則仍为 Psychodysleptics。属第一类的, 則认为应包括催眠剂、鎮靜剂、中枢性肌肉松弛剂及安定剂。

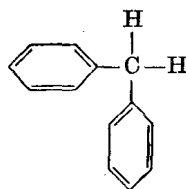
以上两分类法因其进一步分类内容尚有一定缺点, 因而目前均未被广泛采纳。又有以根据安定剂临床效用的不同, 以安定剂总分为强效安定剂 (Major tranquillizers) 及弱效安定剂 (Minor tranquillizers) 两类: 前一类的药效作用较强, 以治疗精神病及精神分裂症为主; 后一类药效作用较弱, 以治疗神經症(如紧张、焦虑和恐惧状态等)为主。此一比較簡便的分类法后又經結合以化学结构的类似性作了进一步的补充^[9~11], 已为大多临床医师所采纳。强效安定剂主要包括有苯噻嗪系药物、氧杂蒽系药物、硫杂蒽系药物、氮杂苯噻嗪系药物及若干蘿芙木生物碱 (Rauwolfia alkaloids) 等; 弱效安定剂主要包括有丙二醇系药物、二苯甲烷系药物及最近报道的苯并二氮杂葸 (Benzodiazepines) 系药物等 (表 3)。



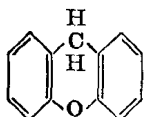
苯 嗪 嗪



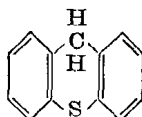
丙 二 醇



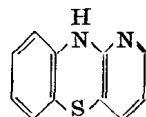
二 苯 甲 烷



氧 杂 蒽

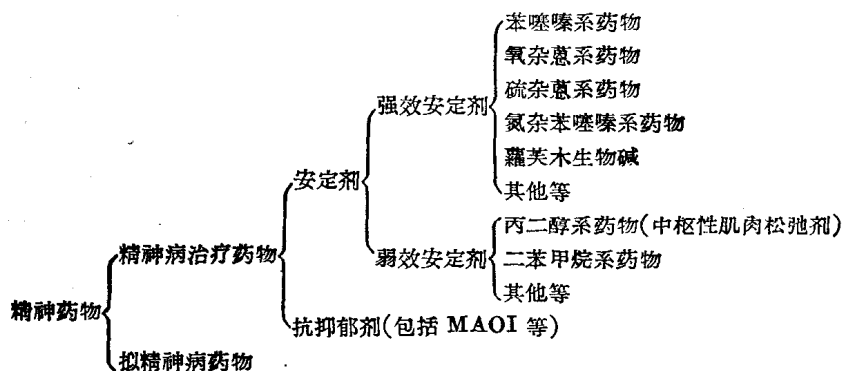


硫 杂 蒽



1-氮杂苯嗪嗪

表 3 精神药物根据临床效用的不同结合化学结构的类似性而分类



本书内精神药物主要根据上述分类法^①进行介绍,对其中强效与弱效安定剂、抗抑郁剂及拟精神病药物的进一步分类,将在以后章节中分别加以讨论。

① 有人认为有些弱效安定剂应属安定-镇静剂(Tranquillo-sedative)范畴,并以若干催眠-镇静剂(Hypno-sedative)亦列为精神病治疗药物^[12]。依此概念精神药物则被分类为:1.强效安定剂:包括苯嗪嗪系药物(如氯丙嗪等)及蘿芙木生物碱等;2.弱效安定剂:包括若干安定作用较弱的苯嗪嗪系药物(如 Promazine 及异丙嗪)及若干二苯甲烷系药物(如 Hydroxyzine等);3.安定-镇静剂:包括若干丙二醇系药物(如眠尔通等);4.催眠-镇静剂:包括若干非巴比妥系药物;5.中枢性抗胆碱能药物(如 Benactyzine);6.抗抑郁剂:包括 MAOI 等;7.拟精神病药物。此一分类法至今仍有被采用^[13]。鉴于若干非巴比妥系催眠-镇静剂对治疗神经症有时亦稍有效,本书在讨论弱效安定剂时亦将对此类药物略作介绍。

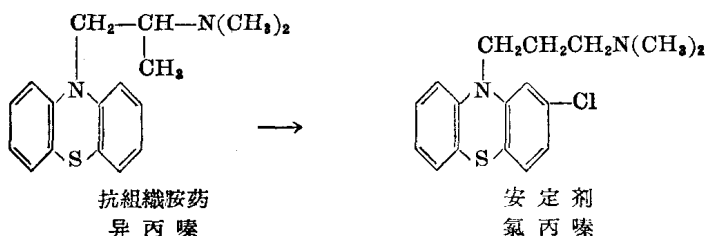
参 考 文 献

- [1] Woolley, D. W.: Psychopharmacology, Edi. by Pennes, H. H., 1958, p. 152~172.
- [2] 許迪: 中华内科杂志, 1962, 10, 326.
- [3] 周金黃: 药理学进展, 1962, 24~48 页, 上海科学技术出版社.
- [4] 金蔭昌: 药理学进展, 1962, 49~74 页, 上海科学技术出版社.
- [5] 吳熙瑞: 药理学进展, 1962, 82~131 页, 上海科学技术出版社.
- [6] 紀明: 精神病的生理化学观, 1962(未发表資料).
- [7] Wirth, W.: Deutsche Apotheker-Zeitung, 1964, 104, 1.
- [8] Kline, N. S.: Postgrad. Med., 1960, 27, 620.
- [9] Goldstein, S. W.: J. Am. Pharm. Assoc. (Pract. Pharmacy Edi.), 1957, 18, 92.
- [10] Benson, W. M. 等: J. Lancet, 1960, 80, 579.
- [11] 松本肱: 綜合临床(日), 1963, 12, 1812.
- [12] Jacobsen, E.: J. Pharm. Pharmacol., 1958, 10, 273.
- [13] 佐久間昭: 药局(日), 1963, 14, 10.

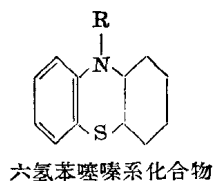
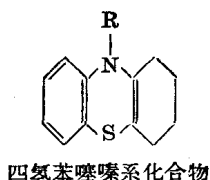
第三章 强效安定剂

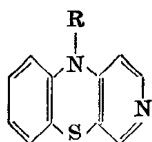
自发现强效安定剂氯丙嗪及利血平对治疗精神病的良好疗效后,自 1952 年以来,逐渐形成了研究安定剂的高潮,近年来发展迅速。

强效安定剂的研究工作,主要起源于对抗组织胺药物异丙嗪,亦稍有安定作用)的研究,經发现氯丙嗪后才得急剧发展^[1]。进而对其结构改造作了大量工作,如改变其苯噻嗪核氮原子上的侧链以及对苯噻嗪 C₂ 位引入各种不同取代基团,致使近十年来陆續

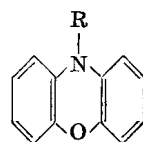
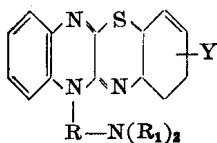
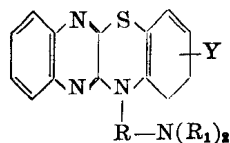


合成了近三十种的苯噻嗪系药物。此外,对苯噻嗪核类似物的研究,又分別合成了以下十余种不同类型的化合物,如:

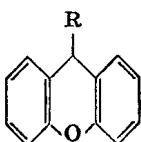




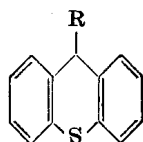
3-氮杂苯噻唑系化合物



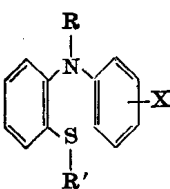
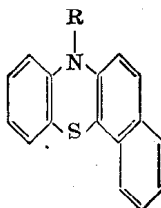
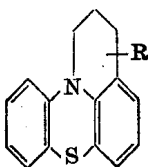
吩噻唑系化合物



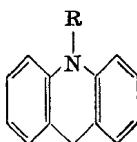
氧杂蒽系化合物



硫杂蒽系化合物



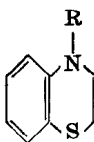
二苯胺系化合物



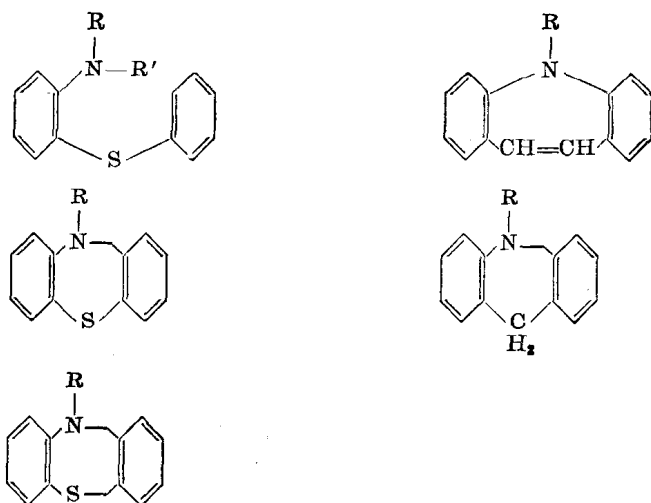
吡啶满(Acridan)系化合物



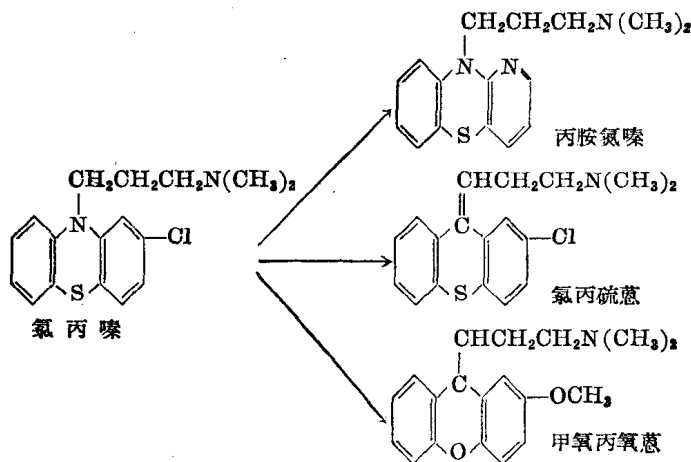
呋唑系化合物



1,4-苯并噻唑系化合物



其中比較重要的有如从 1-氮杂苯噻嗪系化合物、氧杂蒾系化合物及硫杂蒾系化合物分別合成了丙胺氮嗪(Prothipendyl)、甲氧丙氧蒾及氯丙硫蒾(Chlorprothixene)等安定剂。



对蘿芙木生物碱的研究,自 1952 年 Müller 从 *Rauwolfia serpentina* (L.) Benth. ex Kurz 分离出其中主要組成生物碱利血平后^[2],經对其結構改造,以后又合成及分离了另两种作用与它相似的同系物桂皮利血胺 (Rescinnamine) 及 11-去甲氧基利血平 (11-Demethoxyreserpine)。