

精神药物的临床应用和副作用

第二版

● 人民卫生出版社

● 主编 张继志 吉中孚



精神药物的临床应用 和副作用

(第二版)

张继志 吉中孚 主编

张继志 吉中孚 翁永振
牛德福 汤宜朗 编写

人民卫生出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

精神药物的临床应用和副作用/张继志, 吉中孚主编. —
北京: 人民卫生出版社, 1995

ISBN 7-117-02253-1

I. 精… II. ①张… ②吉… III. ①抗精神病药-临床药②
抗精神病药-药物副作用 IV. R971

中国版本图书馆CIP数据核字 (95) 第04326号

精神药物的临床应用和副作用

第 二 版

张继志 吉中孚 主编

人 民 卫 生 出 版 社 出 版

(北京市崇文区天坛西里10号)

河北省遵化市印刷厂印刷

新华书店北京发行所发行

787×1092毫米32开本 9.5印张 205千字
1982年12月第1版 1995年9月第2版第2次印刷
印数: 13 601—18 600

ISBN 7-117-02253-1/R·2254 定价: 11.60元

〔科技新书目360—200〕

再 版 前 言

自《精神药物的临床应用和副作用》出版以来，迄今已有13年之久。在此期间，为适应医疗保健的需求，各类精神药物都有迅速的发展，临床医务工作者也十分需要充实本书的内容，以便进一步提高医疗水平。因此，在人民卫生出版社的大力支持下，决定进行再版。

第二版的编写仍本着词句精练，理论与实践相结合的指导思想，在总结国内经验的同时，介绍国外的新药进展。对某些已淘汰或疗效不理想的药物，作了适当的说明。更为可喜的是，近年来我们自己合成了不少新药，经临床应用与进口药无差异。还有少数中外合资企业的药品，已在国内投产供应，这些对我国精神病学的改革起着促进作用，从而提高医疗效果，改善精神疾病的康复水平。

需说明的是，再版中我们删去了“抗癫痫药”及“镇静安眠药”两部分。

由于我们的水平有限，参考文献不多，难免有遗漏和谬误之处，希望广大读者和同道们继续关心本书的再版，提出建议和批评，以便提高我们的编写能力。最后，向人民卫生出版社领导和编辑同志们表示衷心的感谢！

编 者

1994年12月 北京

目 录

第一章 概论	1
第一节 精神药物的进展	1
一、从吩噻嗪类药问世到精神药理学形成	1
二、精神药物的新动向	2
第二节 精神药物对精神病学的影响	4
一、临床工作方面	5
二、实验室研究	5
第二章 精神药物的分类简介	8
第一节 抗精神病药	8
一、吩噻嗪类药	9
二、硫杂蒯类药	22
三、丁酰苯类药	27
四、二苯氧氮平类药	36
五、苯甲酰胺类药	39
六、其他新药	44
第二节 抗抑郁药	48
一、三环类抗抑郁药	48
二、四环类抗抑郁药	60
三、单胺氧化酶抑制剂	63
四、选择性5-羟色胺再摄取抑制剂	67
五、其它新药	73
第三节 抗焦虑药	74
一、苯二氮草类	74
二、丙二醇类	91
三、二苯甲烷类	92

四、其它新药.....	94
第四节 抗躁狂药.....	95
碳酸锂 (95)	
第五节 中枢兴奋药	97
苯丙胺 (97) 哌甲酯 (98) 哌苯甲醇 (99) 氯酯醒 (100)	
二甲氨乙醇 (101) 匹莫林 (101)	
〔附〕抗震颤麻痹药	102
一、抗胆碱类.....	102
二、多巴胺类.....	106
第三章 精神药物与中枢神经递质	108
第一节 神经递质的基本原理.....	108
一、神经递质的生物合成.....	108
二、神经递质的释放.....	108
三、神经递质对突触后神经元的功能.....	109
四、神经递质的作用能被某些药物所阻滞.....	109
五、神经递质的释出.....	109
第二节 神经递质的分类	110
一、单胺类.....	110
二、胆碱类.....	110
三、氨基酸类.....	110
四、肽类.....	110
五、其他.....	110
第三节 中枢神经递质的生化特征	111
一、神经通路.....	111
二、中枢神经递质的代谢.....	112
第四节 中枢神经递质的生理功能	115
一、去甲肾上腺素.....	115
二、多巴胺.....	116
三、5-羟色胺.....	116

四、乙酰胆碱·····	117
五、 γ -氨基丁酸·····	117
第五节 精神疾病与神经递质·····	117
一、神经递质与受体·····	117
二、情感性精神障碍·····	120
三、焦虑症与神经递质、受体的关系·····	122
四、强迫症与5-HT能系统·····	122
五、孤独症与5-HT能系统·····	123
六、精神分裂症的神经生化研究·····	123
第六节 精神药物对中枢神经递质的影响·····	128
一、抗精神病药对中枢神经递质的影响·····	128
二、抗抑郁药对中枢神经递质的影响·····	132
三、抗焦虑药对中枢神经递质的影响·····	135
四、抗躁狂药对中枢神经递质的影响·····	135
第四章 合理应用精神药物 ·····	136
第一节 抗精神病药的临床应用·····	136
一、药理作用·····	136
二、作用机理·····	138
三、血药浓度·····	141
四、临床应用·····	144
第二节 抗抑郁药的临床应用·····	156
一、药理作用·····	157
二、作用机理·····	158
三、血药浓度·····	159
四、临床应用·····	160
第三节 抗焦虑药的临床应用·····	166
一、药理作用和作用机理·····	166
二、血药浓度·····	168
三、临床应用·····	169

第四节 抗躁狂药的临床应用	174
一、药理作用	174
二、作用机理	175
三、血锂浓度	175
四、临床应用	177
第五节 中枢兴奋剂的临床应用	179
一、药理作用和作用机理	179
二、临床应用	181
第六节 抗震颤麻痹药的临床应用	182
一、药理作用和作用机理	182
二、临床应用	183
三、副作用	184
第七节 精神药物在老年人、儿童和孕妇的应用	184
一、精神药物在老年人的应用	184
二、精神药物在儿童的应用	187
三、精神药物在孕妇中的应用	188
第五章 精神药物的副作用及其处理	189
第一节 神经系统副作用	189
一、锥体外系副作用	189
二、恶性综合征	196
三、药源性癫痫	198
四、周围神经副作用	201
五、其它	202
第二节 心血管系统副作用	203
一、体位性低血压	203
二、心电图改变	204
三、下肢静脉血栓	211
第三节 消化系统副作用	212
一、胃肠道副作用	212

二、肝脏副作用·····	213
三、麻痹性肠梗阻·····	218
第四节 泌尿系统副作用·····	220
一、肾损害·····	220
二、尿潴留·····	222
第五节 造血系统副作用·····	223
一、白细胞减少症·····	223
二、粒细胞减少症·····	224
三、血小板减少性紫癜·····	225
四、再生障碍性贫血·····	226
五 溶血性贫血·····	228
第六节 代谢与内分泌的副作用·····	229
一、肥胖症·····	229
二、男性乳房增大·····	229
三、甲状腺功能障碍·····	230
第七节 生殖与遗传方面副作用·····	231
一、性机能障碍·····	231
二、月经异常·····	232
三、致畸作用·····	232
四、对新生儿影响·····	233
第八节 皮肤副作用·····	234
一、药物性皮炎·····	234
二、接触性皮炎·····	237
三、日光性皮炎·····	237
四、皮肤色素沉着·····	238
第九节 眼部副作用·····	239
一、视力障碍·····	239
二、闭角性青光眼·····	240
三、异常色素沉着·····	241

四、视网膜病·····	241
第十节 精神方面副作用 ·····	242
一、过度镇静·····	242
二、抑郁状态·····	242
三、焦虑状态·····	243
四、躁狂状态·····	243
五、精神运动性兴奋·····	243
六、紧张症状群·····	244
七、意识障碍·····	244
第十一节 药物依赖与戒断反应 ·····	245
一、药物依赖·····	245
二、戒断反应·····	247
第十二节 猝死问题 ·····	249
一、噎食窒息·····	249
二、肺血栓栓塞·····	251
三、心室颤动·····	251
第六章 精神药物急性中毒及其处理 ·····	253
第一节 一般处理原则 ·····	253
一、迅速了解病史并明确精神药物的种类及剂量·····	253
二、处理原则·····	254
第二节 并发症的处理 ·····	257
一、低血压·····	257
二、呼吸功能不全·····	258
三、急性脑水肿·····	259
四、酸中毒·····	260
五、急性肾功能不全·····	260
六、抽搐发作·····	261
第三节 复苏 ·····	261
一、心跳、呼吸停止的指征·····	262

二、复苏措施	262
三、复苏后的处理	265
第四节 各类精神药物中毒的治疗	266
一、抗精神病药	266
二、三环类抗抑郁药	266
三、单胺氧化酶抑制剂	267
四、锂盐	268
五、苯二氮草类药	269
六、中枢兴奋剂	269
第七章 精神药物的相互作用	270
第一节 不利的抗精神病药相互作用	270
一、抗抑郁药与抗精神病药的相互作用	270
二、抗躁狂药与抗精神病药的相互作用	270
三、抗焦虑药与抗精神病药的相互作用	271
四、催眠、麻醉药与抗精神病药的相互作用	271
五、抗震颤麻痹药与抗精神病药的相互作用	272
六、抗精神病药与其它有关药物的相互作用	272
第二节 不利的抗抑郁药相互作用	273
一、三环类抗抑郁药与MAOIs的相互作用	273
二、MAOIs之间的相互作用	273
三、锂盐	273
四、抗焦虑药	273
五、抗抑郁药与其它有关药物的相互作用	274
第三节 锂盐、BZD与有关药物的相互作用	274
一、锂盐	274
二、BZD	275
主要参考文献	276
中文名词索引	284
英文名词索引	288

第一章 概 论

第一节 精神药物的进展

一、从吩噻嗪类药问世到精神药理学形成

氯丙嗪作为吩噻嗪类药第一个问世，迄今已有 40 多年之久。早在 1883 年吩噻嗪类首先由 Bernthsen 合成，直到本世纪 40 年代才介绍到药理学研究中来。Laborit 为用于临床的第一个医生，当时作为外科手术的麻醉剂；到 1952 年，Delay 和 Deniker 正式用于精神科临床，并肯定了氯丙嗪的效果。不久陆续有些报道，迅速在全球获得公认和广泛应用。与之同时，也促进了哌嗪组药及哌啶组药的研制，大大充实了吩噻嗪类药的品种。

50 年代可以说是精神疾病治疗学上的一个里程碑，与吩噻嗪类药相呼应地又出现了硫杂蒯类药和丁酰苯类药；这三大类药的接踵问世，将精神疾病的治疗推向了化学治疗时代，精神药物 (psychotropic drugs) 一词由此确立。罗美木生物碱中的利血平早于吩噻嗪类用以治疗精神病，虽有某些效果，但较上述三大类药为差，而且还有明显的副作用，故自 60 年代末已极少应用，归为降血压药一类。

抗抑郁药中单胺氧化酶抑制剂 (MAOI) 用于治疗抑郁症稍迟于吩噻嗪类药，因为对肝脏的严重副作用和饮食中酪胺的相互作用，导致乳酪反应而大大限制了这类药的应用。现时三环类药及四环类药已基本上取代了 MAOI，成为抗抑

郁药的一线药物。

在抗焦虑药之前，神经症病人的焦虑、紧张、失眠和其它躯体主诉是应用镇静、安眠类药治疗的。自丙二醇类药的安宁问世后，成为治疗神经症的主要制剂。在广泛应用过程中，发现这类药有药物依赖和戒断反应的严重副作用，已被后来居上的苯二氮䓬类药（benzodiazepines，简称BZD）所取代，现时BZD已成为抗焦虑药的首选药物，且广为应用。

上述三大类药物发展较快，新品种不断问世，约计不下200~300种。还有抗躁狂药的锂盐，形成了药理学上一个新的分支，即精神药理学（psychopharmacology）。我国在这方面的发展亦很快，许多常用药物均能充分提供，并通过临床验证，与国外产品取得相同疗效，使精神病学的临床工作达到先进水平。

二、精神药物的新动向

目前应用于临床的众多精神药物，历经长期、大量的观察和分析，有的品种因疗效太低，或因明显的毒副作用，不能进一步推广应用，其中少数已被淘汰。因此，亟需继续研制效果较好，副作用轻微，应用方便的新的精神药物。

（一）抗精神病药 据粗略估计，有近30%~40%的精神分裂症病人，接受常用的抗精神病药治疗后无效或收效甚微，这是中断治疗的一个重要因素。新的一类非典型抗精神病药已用于临床，其中氯氮平很快成为难治性精神分裂症的代表药物。本品在70年代，一度因粒细胞缺乏症的副作用被停止应用，经过临床医生的进一步实践，权衡其利弊，于80年代末再度用于临床，并被称作广谱抗精神病药。

众所周知，现时应用的抗精神病药，几乎都是多巴胺

(dopamine, 简称DA) 阻滞剂。为了探索5-羟色胺 (5-hydroxytryptamine, 简称5-HT) 拮抗剂对精神分裂症的作用, 在80年代又合成了利坦塞林 (ritanserin) 和利培酮 (risperidone) 两种新药, 前者具有选择性的5-HT-S₂拮抗作用, 后者为较强的5-HT-S₂及DA-D₂拮抗剂。最近的临床报道指出, 利培酮对精神分裂症的阳性、阴性症状皆有较好效果, 且剂量小, 副作用轻, 病人容易耐受, 有可能成为一线药物。

苯甲酰胺类药也属于非典型抗精神病药, 舒必利是较为常用的一种; 本品对孤独、抑制性症状疗效较好, 且锥体外系症状发生率低, 可用于老年病人。这一类药还有利莫必利 (remoxipride)、舒托必利 (sultopride)、雷可必利 (raclopride) 等, 均已试用于临床。

(二) 抗抑郁药 三环类抗抑郁药, 如丙咪嗪、去甲丙咪嗪, 多虑平和四环类的麦普替林, 已成为治疗抑郁症的首选药物。可是也发现这些药物有某些明显的副作用, 如心律不齐、传导阻滞及体位性低血压等, 有的还可诱发躁狂样兴奋, 使病人难以继续治疗下去。

另一类新的抗抑郁药, 即选择性5-羟色胺再摄取抑制剂 (selective serotonin reuptake inhibitors, 简称SSRIs), 已引起精神科医生的注目。属于这类的药物包括氟苯氧丙胺 (fluoxetine), 氟苯哌苯醚 (paroxetine) 及氟伏草胺 (fluvoxamine) 等。SSRIs对5-HT比去甲肾上腺素 (NE) 有较强的选择性, 其优点在于无明显副作用, 特别是长期应用未见不良反应, 故认为是最具有潜能的抗抑郁药。

在继续研制新类型的抗抑郁药同时, MAOIs也并没有被忽视。近来发现, MAO分为两型, 即MAO-A型和MAO-B

B型。终又研制出MAO-A型抑制剂,其中甲氯苯酰胺(moclobemide)已用于临床。本品不仅显示抗抑郁效果,而且与酪胺相遇不发生乳酪反应,病人易耐受。对肝脏亦无毒性作用,对心血管未见不良反应,成为难治性抑郁症的新药。

抑郁症的维持治疗原则上应用相同的抗抑郁药,可是不少报道指明抗躁狂药锂盐有其优越性,尤其对双相情感性障碍。临床上亦注意到非精神药物的抗抽搐药,如卡马西平,丙戊酸钠等,对情感性障碍有较好疗效,特别是对那些难治性病人值得应用。

(三)抗焦虑药 自从BZD广泛用于临床后,旧有的巴比妥类和非巴比妥类镇静安眠药几乎全被替代。BZD的抗焦虑、镇静和肌肉松弛等效应已被公认,可是在长时间服用过程中,也出现药物依赖及戒断症状等问题,故而限制了其应用,尤其对老年病人要慎重。在新药的研制上,丁螺环酮(buspirone)于80年代中已问世;本品为非BZD药,主要优点在于无药物依赖,也不影响运动和认知功能,成为有希望的新药。另一种新药阿皮得姆(alpidem),也有相似的效应,副作用轻微,在进一步观察中。

总之,为了进一步提高精神药物的现有效果,减少不良作用,达到安全、疗效好的目的,新一类精神药物依然在不断发展中,以求满足临床的更高需求。

第二节 精神药物对精神病学的影响

精神药理学的建立,一方面使精神疾病的临床工作发生了巨大变化,另一方面也促进了精神病学的实验室研究,从

而揭开了大脑精神活动的奥秘。

一、临床工作方面

回顾旧有的胰岛素休克和电痉挛治疗，同现时的精神药物相比；可见精神药物对精神疾病治疗的适应证扩大了，尤其是对老年病人及儿童患者带来了福音。其次是精神药物种类繁多，一线药物无效可进行二线药物治疗，在药物选择上有较大的余地，少数病人还可试行联合治疗，因而明显地提高了治疗的效果，症状有不同程度的缓解，而且还缩短了住院治疗时间。更为重要的一点是缓解后的维持治疗和抗复发措施，大大降低了复发率及再住院率。

自60年代以来，在发达国家兴起了精神病学的一项重大改革，称作“非住院化运动 (Deinstitutionalization)”。由于有了精神药物，病人治疗在住院和不住院条件下，可获得相同效果，在社区中可建立院外治疗及康复的一系列体系，病人可就近就医，尽早重返社会生活，这就是非住院化运动的关键性措施。可见，精神药物的广泛及简便应用，使这一运动能顺利开展。

二、实验室研究

实验研究指明，精神药物的作用机理大都与神经递质密切相关，包括单胺类、氨基酸类、胆碱类和肽类。抗精神病药主要作用于中枢神经系统的DA受体，即阻滞DA受体的摄取；所以DA代谢产物异常的研究，就成为精神分裂症发病机理的一个重要线索，并提出了DA在神经突触部位功能亢进的假说。还进一步发现，DA受体分为D₁及D₂，现有的抗精神病药多数作用于D₂受体，且对精神分裂症的阳性症状

有效，故认为阳性症状与 D_2 有关。现正寻求对阴性症状有较好疗效的新药物。

无论是 MAOIs 或三环类、四环类抗抑郁药，皆可影响到儿茶酚胺及 5-HT 的代谢，能改变某一神经递质的浓度，从而产生效应。迄今为止，虽然还没有某种递质可以作为情感性障碍发病机理公认的学说依据，但这些递质的研究无疑提供了可行的途径，加深探索情感性障碍与神经递质的联系。这也是研制新抗抑郁药的导向。

对焦虑症的研究，一个新的论点认为与儿茶酚胺有关。中枢神经系统的蓝斑(locus ceruleus) 是 NE 能神经元中心，它的活动过度而不能平衡，可导致焦虑状态。惊恐发作也是如此。BZD 直接作用于蓝斑，故可缓解焦虑症状。当然，三环类药和 MAOIs 亦有疗效，但其作用不同，这两类药是降低 α_2 -NE 系统活动。三环类的氯丙咪嗪，被认为是治疗强迫症的首选药物，本品之所以有效可能与 5-HT 有关，可见其它 SSRI 也都有效。现时，对神经症某些亚型的发病机理研究，除了以前的心理动力学说和巴甫洛夫学说的解释外，又从神经递质方面开拓了研究。

临床上精神药物的治疗应用，现在基本上仍是以医生的经验为主来决定给药方案的。可是医生们希望能有一种测验方法，提供用药的参考，这就是正在试用的血药浓度监测方法。治疗药物的监测 (TDM) 是近 10 年来建立的一门技术，它的目的是通过分析体液中的药物浓度，并利用药物代谢动力学的原理和公式，推算出投药的剂量，间隔，使治疗方案个体化，以提高疗效，避免或减少药物的毒副反应，保证安全用药。精神药物的监测尚处于起步阶段，锂盐的血药浓度已成为常规制度，三环类抗抑郁药的监测已有可参考的数据，