

高等医药院校教材

临床精神药理学

CLINICAL PSYCHOPHARMACOLOGY



北京医科大学 联合出版社
中国协和医科大学

内 容 简 介

《临床精神药理学》是一本详细论述精神药物的药理学基础、新药评价和临床实际应用的专著，对儿童精神药理学、老年精神药理学和行为精神药理学也作了一定介绍。既有国内多年临床工作经验，又反映了本学科的近代进展。理论联系实际，指导临床用药，可作为精神病学、药理学研究生和进修生的专业教材，也可供精神科、神经科、内科、儿科医生和药理学教师参考。

临床精神药理学

王祖诤 裴印权 金有霖 主编

责任编辑：刘耐岭

北京医科大学 联合出版社出版
中国协和医科大学

(社址：北京医科大学院内 100083)

新华书店总店科技发行所发行 各地新华书店经销

北京医科大学印刷厂印刷

※ ※ ※

开本：787×1092 1/16 印张：16.625 字数：382千字

1990年10月第一版 1990年10月第一次印刷 印数：1—8000册

ISBN 7-91034-029-8/R·20 定价：3.35元

序 言

精神药理学是药理学的一个重要分支，虽仅有三十多年历史，但发展迅速，已成为基础医学科学，神经科学和临床医学的重要组成部分。为适应这一发展，满足教学与临床实践的需要，特编辑此书。

本书共分三篇，内容涉及精神药物的药代动力学、药效学、临床应用、药效评价，以及儿童精神药理学、老年精神药理学等。本书力求理论联系实际，重点阐述防治精神、行为疾患的药理学基础，意在指导临床合理用药；同时，对临床精神药理学这个领域的某些新进展、新技术和新方法以及行为药理学也作了扼要介绍。可用作精神病学、神经精神药理学研究生的教材，也可供医疗系学生、临床各科医生、进修生和心理、药理学工作者参考。

限于我们的业务水平，又由于是集体撰写，虽作过一些努力，难免在内容，体例等方面存在错误和不当之处，竭诚希望读者不吝提出批评和指正，以便再版时改进。

本书于1988年初脱稿，由于种种原因未能及早付印。现在北京医科大学研究生院，基础医学院，精神卫生研究所，华西医科大学精神病学教研组有关同志和领导的关心和支持下，才能与读者见面。北京医科大学，中国协和医科大学联合出版社对本书出版发行也给予了大力支持，谨致谢忱。

《临床精神药理学》编写组

1990年2月

目 录

序 言

第一篇 总 论

第一章 绪论	(1)
第一节 精神药理学的内容和任务	(1)
第二节 精神药物的命名和分类	(2)
第三节 精神药理学的发展和前景	(3)
第四节 精神药理学研究方法	(8)
第二章 精神药物的药物代谢动力学	(15)
第一节 药物的体内过程和药物代谢动力学	(15)
第二节 血(尿)液中药物及其代谢产物浓度的测定	(30)
第三章 精神药物的药效学	(41)
第一节 药物的基本作用和作用的基本规律	(41)
第二节 药物的作用机制	(43)
第三节 药物作用的受体学说	(44)
第四节 精神药物的作用机制	(46)
第四章 影响药物作用的因素和临床用药原则	(61)
第一节 影响药物作用的因素	(61)
第二节 精神药物的临床用药原则	(69)
第五章 临床药效评价	(76)
第一节 概述	(76)
第二节 临床精神药理学研究中常用的量表	(79)

第二篇 各 论

第六章 抗焦虑药和镇静催眠药	(84)
第一节 抗焦虑药	(84)
第二节 镇静催眠药	(97)
第七章 抗抑郁药	(103)
第一节 三环抗抑郁药	(103)
第二节 单胺氧化酶抑制剂	(109)
第三节 其他抗抑郁药	(111)
第四节 用药的选择和疗效预测	(114)
第八章 抗躁狂药	(118)

第一节	碳酸锂	(118)
第二节	其他药物	(125)
第九章	抗精神病药	(127)
第一节	概述	(127)
第二节	吩噻嗪类	(128)
第三节	硫杂蒽类	(150)
第四节	丁酰苯类	(151)
第五节	二苯丁哌啶类	(153)
第六节	二苯二氮䓬类	(155)
第七节	苯甲酰胺类	(156)
第八节	其他类	(159)
第十章	精神兴奋药	(163)
第一节	苯丙胺类	(163)
第二节	黄嘌呤类	(167)
第三节	致幻剂	(170)
第十一章	抗癫痫药和抗惊厥药	(174)
第一节	抗癫痫药	(174)
第二节	抗惊厥药	(194)
第十二章	抗癫痫药	(198)
第一节	左旋多巴及其增效药	(199)
第二节	抗胆碱药	(205)

第三篇 其 他

第十三章	儿童临床精神药理学	(208)
第一节	概述	(208)
第二节	中枢神经兴奋药	(209)
第三节	神经松弛药	(214)
第四节	抗焦虑药	(218)
第五节	镇静催眠药	(221)
第六节	抗躁狂药	(222)
第七节	儿童精神障碍的药物治疗	(222)
第八节	儿童精神药物过量及其处理	(228)
第十四章	老年临床精神药理学	(230)
第一节	老年期精神药物代谢动力学	(230)
第二节	老年期的药效学改变	(232)
第三节	精神药物对老年期患者的不良反应	(234)
第四节	老年期使用精神药物的注意事项	(235)
第五节	各类精神药物在老年期的应用	(236)

第十五章 行为药理学概述	(244)
第一节 中枢神经递质与行为.....	(244)
第二节 精神药物与行为.....	(247)
第三节 药物对学习和记忆的效应.....	(248)
中文索引	(251)
外文索引	(254)

第一篇 总 论

第一章 绪 论

第一节 精神药理学的内容和任务

一、精神药理学的内容

精神药理学 (psychopharmacology) 或称神经精神药理学 (neuro-psychopharmacology) 是研究药物与机体, 特别是中枢神经系统及其高级部位相互作用的科学^[1]。凡对中枢神经系统具有较高亲和力, 并能直接影响机体知觉、记忆、思维、行为和情绪等心理过程的药物称为精神药物或亲精神药物 (psychotropic drugs)。严格地讲精神药物包括拟精神病药 (psychotomimetics) 和治疗用精神药物 (psychotherapeutic drugs) 两部份, 后者是精神药理学, 特别是临床精神药理学研究的重点。广义的治疗用精神药包括镇静催眠药、中枢兴奋药、抗癫痫药、抗震颤麻痹药和促大脑代谢药。拟精神病药主要用于实验精神病模式研究。但也时有把精神药物等同治疗用精神药物。

精神药理学是药理学发展的一个新的重要分支, 它来源于临床实践, 又直接为临床服务。精神药理学不仅与神经解剖学, 神经生理学、神经化学、心理学等基础科学有密切联系, 互相渗透, 而且和神经病学、精神病学等临床学科关系密切。

二、精神药理学的任务

精神疾病是一种危害个人、家庭和社会的常见病, 据世界卫生组织估计, 全世界约有 4 千万需治疗的精神病人, 有 2 亿症状不严重的轻病人。随着人口的增长和人均寿命的延长, 这个数字有可能还会增加。精神药理学的首要任务就是探讨精神药物的作用原理和规律, 以指导临床合理用药, 并对精神病人进行有效防治。鉴于目前对几种主要精神病的病因尚不清楚, 精神药理学的另一重要任务就是要通过药物作用机理的研究, 探讨精神病的病理生理和可能的发病原理, 为新药研制和精神病病因学的研究提供线索。

第二节 精神药物的命名和分类

一、精神药物的命名

根据动物实验和临床观察，利血平和氯丙嗪具有特殊的中枢神经抑制作用，抑制自发运动和复杂行为，而不影响脊髓反射和无条件回避行为；诱导入睡，但仍保持对刺激的警觉反应；加大剂量一般不引起麻痹，与中枢神经抑制剂巴比妥类不同。50年代初把这种特殊的中枢抑制作用称作安定作用，以与一般镇静催眠药相区别。引起这种作用的药物称为安定剂 (tranquilizers, ataractics)。根据其作用性质和特点，分为强安定剂和弱安定剂。

1954年在国际精神药学术讨论会上，著名法国精神病学家 Delay 对神经松弛剂 (neuroleptics) 作了详细解释，该词来自法国精神病学家耶内 (Pierre Janet) 的精神松弛 (psycholepsy) 一词，意即减轻心理紧张。这类药除能减轻心理紧张 缓解 精神病理症状外，还可引起肌张力改变和锥体外系神经病理综合征，二者似有不可分割的内在联系。欧洲各国多用此名，它相当于强安定剂。

随着精神药理学知识的增长，近年对安定剂和神经松弛剂这两个术语提出了异议。认为安定剂一词的含义太广。容易引起概念上的混乱，神经松弛剂也不够确切，因为能缓解精神病理症状者并非必然都引起锥体外系神经病理综合征，例如某些非典型的神经松弛剂氯扎平、舒必利 (止呕灵) 就是如此。因而建议改用以临床用途为主的命名原则，把这类药叫做抗精神病药。那些主要用于治疗各种抑郁、躁狂和焦虑状态的药则分别命名为抗抑郁药，抗躁狂药和抗焦虑药。然而因为历史原因，安定剂、神经松弛剂这两个名称仍屡用不鲜，并且和抗精神病药往往互相通用。

二、精神药物的分类

精神药物不断发展增多，统一分类自属必要。分类方法很多，以下三种颇具代表性，兹分述如下：

(一) Delay 的分类法

Delay 根据药物的主要作用提出以下分类：

1. 神经松弛剂或镇静剂，这类药可以减轻精神紧张，使精神活动变得弛缓，降低警觉阈和引起嗜睡。又可再分为：

(1) 催眠药。

(2) 神经松弛剂 能缓解精神病理症状，引起精神活动抑制，植物神经改变和肌张力障碍等锥体外系神经病理综合征。

(3) 弱安定剂 对焦虑、紧张有镇静作用，不引起神经病理综合征，对精神症状无显著作用。

2. 精神振奋剂或强壮剂 (psychoanaleptics, energizers) 可以提高精神张力，增强脑力活动、警觉和提高情绪。

4. 致幻剂 (psychodysleptics) 或拟精神病药 (psychotomimetics) 指可以引起幻觉、妄想等异常精神活动的药物。

(二) 世界卫生组织的分类法

1967年世界卫生组织为统一各种分类而提出的方法。

1. 神经松弛剂 以往称强安定剂、含意同Delay的神经松弛剂。

2. 抗焦虑镇静药 (anxiolytic sedatives) 以往称弱安定剂、减轻焦虑和紧张, 提高惊厥阈, 不引起植物神经症状和锥体外系反应。可以产生依赖性。

3. 抗抑郁药 又称情感松弛剂 (thymoleptics) 或精神强壮剂 (psychic energizers)。

4. 精神兴奋剂 (psychostimulants) 可以提高警觉和动力。

5. 致幻剂 (psychodysleptics, psychodelics) 引起精神活动异常, 特别是认知和知觉异常, 亦称拟精神病药。

(三) 目前常用分类法

1. 拟精神病药 如麦角乙酰胺 (LSD), 蟾毒色胺 (bufotenine) 南美仙人掌毒碱 (mescaline)。

2. 治疗用精神药 又再分为:

(1) 抗精神病药 (antipsychotics) 主要用于治疗各种幻觉、妄想、思维障碍、孤僻、退缩、兴奋躁动等精神症状。包括吩噻嗪类、硫杂蒯类、丁酰苯类等药物。

(2) 抗抑郁药 (antidepressants) 主要用于治疗情绪低落、消极悲观和各种抑郁状态, 如单胺氧化酶抑制剂、环类和非环类抗抑郁剂等。

(3) 抗焦虑药 (antianxiety agents, anxiolytics) 主要用于治疗焦虑、紧张和失眠。包括丙二醇类、二苯甲烷类和苯二氮草类等抗焦虑药。

(4) 抗躁狂药 (antimaniac drugs) 亦称情感稳定剂 (mood stabilizers), 主要用于治疗躁狂症, 如锂盐。

第三节 精神药理学的发展和前瞻

一、发 展 史

精神药理学成为一门独立学科是在本世纪 50 年代⁽²⁾。Kraepelin 曾创用药理心理学 (pharmacopsychology) 一词来描述作用于心理过程的各种药物。在此以前民间应用鸦片, 古柯叶、大麻等影响精神的药物已有上千年的历史。

由于精神病学发展较晚, 且长期受哲学思想影响和当时科学水平的限制, 中世纪以来精神病人被视为神鬼附体, 被送进寺院用符咒驱鬼, 甚至用烙铁烧灼等方法进行“治疗”。

19世纪以后, 自然科学如物理、化学有了很大进步。1806年从鸦片分离出吗啡, 以后又出现了一些镇静、催眠药, 如溴剂、水合氯醛等, 但总的进展仍较缓慢。

直至本世纪初精神病的治疗才有了较大发展, 首先是 50 年代前的精神病的躯体疗法, 包括1917年用于治疗中枢神经梅毒的疟疾疗法 (Wagner Von Jouregg), 和 30

年代相继出现的胰岛素休克疗法,电休克疗法和精神外科疗法(Moniz),为精神病的治疗掀开了崭新的一页。Wagner Von Jauregg 和 Moniz 二人曾因此获诺贝尔奖。第2个重大发展是50年代以后出现的精神药物疗法,以下着重介绍这方面的发展概况。

精神药理学兴起和发展的简史:

1. 氯丙嗪的发现 第二次世界大战结束后不久,法国外科医生Laborit在致力寻找安全有效的麻醉药和预防休克的研究中,发现体内某些物质如肾上腺素、乙酰胆碱和组胺对休克的发生和发展起重要作用。故曾试用对上述物质有抑制作用的药:如普鲁卡因、箭毒、阿托品和异丙嗪等来防治休克。发现异丙嗪与其它药一起可以预防外科休克。

1951年发现了4560R P(即氯丙嗪)对实验动物的中枢镇静作用比异丙嗪强,对人可以减轻术前焦虑和手术时紧张,而作为一种合剂(曾称之为“鸡尾酒”)以强化麻醉。此时病人呈冬眠状态,但意识不丧失,故称人工冬眠可作精神病人睡眠疗法之用。

当时著名法国精神病学家Delay 和 Deniker 观察到氯丙嗪对精神病人不仅可以消除焦虑和紧张,而且可以缓解各种精神病症状。1953年瑞士巴塞尔大学精神科把氯丙嗪的适应症扩大到各种重症精神病人,特别是精神分裂症病人。结果不论是急性病人,还是病程在5年以上,住院多年的慢性病人都有显著效果。经三十多年发展,现已拥有数十种不同化学结构的各种抗精神病药。

2. 抗抑郁药的发现 第一个抗抑郁药是异丙烟肼(iproniazid)、原是一种抗结核病药,因有失眠、兴奋而试用于抑郁病人并取得一定疗效。但由于不良反应多,最终停止销售。以后又陆续出现一些胍类和非胍类单胺氧化酶抑制剂抗抑郁药。

当时仍在继续寻找化学结构与氯丙嗪、异丙嗪类似的抗组胺药。不久发现了丙咪嗪,原以为和氯丙嗪一样应具有镇静作用,故试用于包括内源性抑郁症病人在内的各种精神病人。1957年Kuhn首先报导该药的抗抑郁效应。从此,抗抑郁药发展很快,除单胺氧化酶抑制剂、三环类抗抑郁剂外,还出现了一些其它环类(如二环和四环类)和非环类的第二代抗抑郁剂。

3. 抗焦虑药的发现 有史以来人们就一直求助于化学药物以减轻焦虑、紧张和不安,从而导致镇静安眠药的出现。最早的有乙醇。上世纪用作镇静安眠药的有溴剂、巴比妥类、副醛和水合氯醛。本世纪初的几十年中巴比妥类在镇静安眠剂的临床应用中仍占统治地位。50年代以来,人们越来越注意到它的滥用和成瘾问题,因而希望寻找更安全的药物。

美芬辛(mephenesin) 是第一个抗焦虑药,1946年由Berger等合成。动物试验有肌肉松弛、镇静和催眠作用,临床试验有抗焦虑作用。

美芬辛在体内迅速分解,作用时间短暂。50年代初合成甲丙氨酯(安宁、眠尔通、meprobamate),有明显肌肉松弛和抗焦虑作用,作用时间也较长,曾广泛用于临床。

氯氮草(利眠宁, chlordiazepoxide, librium) 是L. Sternbach于1957年合成的,第一个苯二氮草类衍生物,比甲丙氨酯作用强。以后相继合成了安定等一系列苯二氮草类衍生物,迄今已合成的多达2000种,临床常用的也有十余种,从此抗焦虑药迅速发展而自成一家。

自从本世纪50年代第一个抗精神病药氯丙嗪问世以来,目前我们已拥有抗精神病药、抗抑郁药、抗躁狂药、抗焦虑药四大主要品种。由于这些药物服用简便、疗效确实,一举取代了本世纪初沿用已久的胰岛素休克和电休克治疗,成为当前治疗精神病的重要手段[3]。

如果说本世纪50年代标致精神药理学的兴起,60年代则是其迅速发展的阶段。其特点是把当时最新的科学成就引入精神药理学研究之中。1954年英国著名科学家 M. Vogt 首先用生物测定法发现大脑和外周神经均含有去甲肾上腺素 (NE)、肾上腺素 (E) 和5-羟色胺 (5-HT)。1957 年发现脑中含有多巴胺 (DA), 并确定是一种独立的神经递质。1962年 Hillarp 等发明组织荧光技术,证实了中枢神经系统神经元内含有NE, 5-HT 和 DA。并且还标出各种神经元的通路和分布,有力推动了精神药理学的发展和药物作用部位和机理的深入研究。现已明确药物正是通过这些递质而起作用的。70年代精神药理学领域里又一引人注目的进展是发现脑中含有苯二氮卓受体。这一发现不仅有助于寻找新的有效抗焦虑药,而且为研制特异性苯二氮卓受体拮抗剂提供了研究工具。对焦虑的产生和病因学研究也有重要意义。回顾既往,展望未来,精神药理学必将继续深入向前发展。

二、研究机构与组织

为适应精神药理学的发展,很多国家十分重视建立专门机构,美国国立精神卫生研究院于 1958 年成立了精神药理学研究中心,1967年改为精神药理研究分院,开展精神药理临床和实验研究。国际神经精神药理学学会 (Collegium International Neuropsychopharmacologium, CINP) 成立于 1957 年,是一个由一些世界著名药理学家、神经生理学家、神经化学家、神经病学家、心理学家和精神病学家所组成的,学术水平较高的国际性组织。每两年主办一次专题学术会议,就当前学科发展重大课题进行研讨与交流。世界卫生组织精神卫生发展规划中也包括了神经科学,生物精神病学和药物依赖等与精神药理学有关的项目。并且设有专家咨询小组委员会,由84个国家的100多位专家组成。世界卫生组织精神卫生处还经常与小组成员和各协作中心保持联系或进行协作研究。仅生物精神病学和精神药理学就有 32 个协作中心。世界卫生组织生物精神病学和精神药理学研究与培训中心从 1975 年在莫斯科召开第一次会议以来,几乎每年都召开一次国际性会议。

专业杂志和刊物对推动学科发展起着促进作用。精神药理学通讯 (Psychopharmacology Bulletin) 是由美国国立精神卫生研究院临床研究处主办的一种专业性季刊,1969 年创刊,其宗旨是促进美国 and 各国精神药理学研究最新成果的传播。1960年在柏林创刊发行的精神药理学杂志 (Journal Psychopharmacologia) 也是一个颇有影响的刊物,对精神药理学研究和发展起了积极作用。

我国目前虽未建立全国性专门机构和组织,但医学科学院药物研究所和某些医药院校都设立了神经或精神药理研究室或小组。近年实行开放政策以来,我国医药学界对外交流日益频繁,先后引进设备和技术,采用国际通用标准化诊断和评定量表,开展了几种常用抗精神病药和抗抑郁药(如氟哌啶醇,阿米替林)药物代谢动力学和药效学研究,填

补了我国在这个研究领域里的空白，为推动和发展我国精神药理学作出了贡献。

三、精神药理学在精神病学中的作用和地位

精神药理学的发展不仅为临床精神病学提供了为数众多，行之有效的药物，在预防精神病复发和开展社区精神病防治方面都起着重要作用。据报导美国使用的精神药物约占全部处方的20%，公立医院精神病床位数也从50年代的50多万张减到70年代的20多万张，足见其使用之广和影响之大。对精神病的诊断，分类学也产生积极影响。例如：锂盐对躁狂和分裂情感性精神病的治疗效果，使人们重新考虑分裂情感性精神病在疾病分类学中的地位，近年趋势是把大部分这种病例列为情感性精神病。

药物不仅是一种重要的治疗手段，也是一种有效的研究工具。药物既然能改变精神病人的异常行为，那么通过作用机理的研究，必然可以加深人们对疾病本身的了解。60年代以来，根据精神药理学的资料提出了众多的精神疾病发病假说，如精神分裂症的多巴胺活动过度假说，躁狂抑郁症的儿茶酚胺和5-羟色胺假说等。这些理论和假说虽然过于简单，但富于启发性，有助于人们继续深入探索。精神药理学已成为当前生物精神病学的重要内容之一，随着其深入发展，必将继续对精神病学的理论和实践产生重要影响。

四、问题与展望

从50年代初精神药理学创立迄今已三十多年，三十多年来精神药理学及与之相关的精神病治疗学虽然有了很大发展，但仍存在一些实际问题。首先是药物治疗总的有效率不尽如人意，不是全部病人都能从精神药物中获益。估计至少10%无效或效果不佳，精神分裂症阴性症状和慢性病例尤其如此。其次是药物选择、疗效预测和剂量调节仍须凭借经验；血药浓度监测指导合理用药，除少数药物如锂盐可测血锂水平外，尚未能普遍用于临床。第三是药物的毒性和副作用，特别是抗精神病药的锥体外系症状和迟发性运动障碍、抗抑郁药的心脏和植物神经副作用、抗焦虑药的习惯性和成瘾性，往往构成临床用药的严重障碍和潜在危险，有待进一步研究和解决。目前由于一些功能性精神病的病因还不甚清楚，治疗只能是对症而不是病因的，但根据精神药理学有关知识以提高治疗水平和发展新药不但是必要的，也是可能的。兹将抗精神病药和抗抑郁药的发展概况分述于下：

1. 抗精神病药 近年对多巴胺及其受体(D)研究的进展和一些非典型抗精神病药的发现，为以上问题的解决提供了依据和可能。如氟扎平、舒必利对中脑边缘多巴胺统系的作用大于黑质-纹状体系统，两者的锥体外系症状比一般常用的抗精神病药少。舒必利是一种特异性D₂受体拮抗剂，目前认为抗精神病药主要作用于D₂受体。提示有可能研制特异性和选择性更高的新一代抗精神病药，以提高疗效和减少不良反应。其可能途径如下：

(1) 改变对D₁受体/D₂受体的拮抗作用比例 现有的抗精神病药除舒必利是D₂受体特异性拮抗剂外，大多数对D₁受体、D₂受体都起作用，只是程度不同，有的对D₁

受体作用强(如吩噻嗪类, 硫杂蒽类), 有的对 D_2 受体作用强(如丁酰苯类)。如能改变 D_1 受体/ D_2 受体的拮抗作用比例, 或发展对中枢-边缘多巴胺系统选择性更强的药物, 可能有助于提高疗效和减少锥体外系副作用。

(2) 合理配伍药物的抗多巴胺、抗胆碱和抗 α 肾上腺素受体作用 已知甲硫哒嗪、氟扎平有强的抗胆碱受体作用, 氟扎平尚有较强抗 α -肾上腺素受体作用, 这两种药外系症状少而轻。因此, 如能将药物的抗多巴胺、抗胆碱和抗 α 肾上腺素受体作用合理搭配, 也是减少副作用, 提高疗效的另一可能途径。

(3) 研究钙离子通路阻断剂 二苯丁哌啶类有较强的中枢钙离子阻断作用, 其它抗精神病药没有这种作用。有人认为该药能改善精神分裂症病人的阴性症状可能与此有关。因此系统研究中枢钙离子阻断药, 可能开发出一些对精神分裂症阴性症状有效的新药。

(4) 另辟途径发展一种全新的抗精神病药 现有的抗精神病药都是通过突触后受体这一机制的。根据受体有关知识, 突触前受体对逆质传导起重要调节作用, 通过激活突触前负反馈机制, 以减少多巴胺释放, 达到抑制中枢多巴胺传导而不阻断突触后多巴胺受体, 从而避免锥体外系反应的目的。阿朴吗啡和麦角溴隐停都是多巴胺受体激动剂, 小剂量时主要对突触前受体起作用。据报道这两种药的小剂量应用可以改善精神分裂症症状, 与其它抗精神病药合用可以减少抗精神病药剂量。如能研制一种选择性更高的突触前受体激动剂, 也可能有助发展一种全新的抗精神病药。

2. 抗抑郁药 三环类抗抑郁药仍是目前最常用的抗抑郁药, 由于奏效慢, 抗胆碱副作用多, 心血管毒性较大以及有用药过量的危险, 近年来人们一直致力于改进药物的特异性、有效性和安全性的研究工作, 并且取得了一些进展^[4~6]。经试用的至少有 30 多种。总的说来新药的疗效并未超过老的三环类药, 只是其毒性反应, 对心脏和过量引起的危险性比老药少, 但仍有各自的副作用, 有些甚至比较严重。新的第二代抗抑郁药包括: ①新三环类如阿莫沙平(amoxapine)等。②全新第二代抗抑郁药; 它们在化学结构(其中有些是二环, 有些是四环结构)和药理作用上与三环类有所不同, 因此又叫做第二代非典型抗抑郁药如麦安舍林(mianserin), 曲拉唑酮(三唑酮, trazodone), 齐美利定(zimelidin)等。

新一代抗抑郁剂具有相对特异的单胺再摄取抑制作用, 如麦普替林(maprotiline)主要抑制去甲肾上腺素再摄取。齐美利定主要抑制5-羟色胺再摄取。另一类是多巴胺再摄取抑制剂, 如安非布他酮(丁氨苯丙酮, amfebutamone, bupropion)和诺米芬辛(氨苯甲异喹, nomifensine)。因其作用与三环类抗抑郁药有明显不同, 而引人注意。

突触前 α_1 -肾上腺素受体对去甲肾上腺素释放有抑制作用, 而突触前 β_2 受体加速其释放。因此可能存在两种使突触去甲肾上腺素增高的机制: 突触前 α 受体阻滞和突触前 β 受体激动。如米安舍林是一种四环类化合物, 不具有阻断去甲肾上腺素, 5-羟色胺和多巴胺再摄取作用, 也不拮抗突触后 β 肾上腺素受体, 而是突触前 α_1 -肾上腺素受体阻断剂。通过抑制突触前 α_1 受体负反馈机制, 导致去甲肾上腺素释放增多和抗抑郁效应。属于这一类的尚有育亨宾(yohimbine), 它是一种特异性 α_2 拮抗剂, 但抗抑郁作用弱, 毒性亦较大。现正设计新的中枢 α_2 受体拮抗剂, 如(idazoxan)比育亨宾

更具选择性,作用亦强若干倍,有可能是一种有希望的抗抑郁药。突触前 β_1 -肾上腺素受体激动剂沙丁胺醇(舒喘宁, salbutamol)及结构和作用与之相似的克仑特罗(氨双氯喘通 Clenbuterol)均有抗抑郁作用。因此研究突触前 β_1 受体激动剂也可能是发展抗抑郁药另一可行途径。

近年有关抑郁症和抗抑郁剂的受体敏感性研究日益增多,如给动物慢性用药可引起中枢单胺受体适应性改变,此改变在抗抑郁剂作用机理中可能比对单胺合成、释放和再摄取的急性作用更为重要。对脑中与腺苷酸环化酶偶联的去甲肾上腺素受体研究,证实利血平升高或增加受体的敏感性(受体密度升高或受体数目增多),可引起抑郁。而临床有效的抗抑郁药和电休克治疗可降低其敏感性(受体密度下降或数目减少),具有治疗作用。如沙丁胺醇有抗抑郁作用,也确能降低抑郁病人 β -肾上腺素受体敏感性。因此,对受体敏感性的研究,不但可以加深我们对药物作用的理解,也为新药研制开创了新路。

苯甲酰胺类的舒必利是一种非典型的抗精神病药,小剂量可以引起脱抑制,并有轻度抗抑郁作用。有趣的是这一类的另一衍生物 moclobemide 是一种短效、可逆性单胺氧化酶-A 抑制剂,也具有抗抑郁作用。

苯二氮革类作为抗抑郁药被研究是因为它的心血管毒性低、严重副作用少,无抗胆碱作用,过量时安全度较大之故。这一类中以阿普唑仑(甲基三唑安定, alprazolam)为代表,它兼具抗焦虑和抗抑郁作用。对 906 例中度抑郁的门诊病人,为期六周临床试用的疗效与丙咪嗪相当,奏效时间比丙咪嗪快,因此也是一种有希望的抗抑郁药。目前主要用于伴有焦虑的抑郁病人,但是否能成为一种安全的抗抑郁药,还有待对其有无致癌性的长期研究。

王祖训

第四节 精神药理学研究方法

精神药理学研究方法主要有三种,即:1.实验精神药理学研究方法;2.实验精神药物治疗学研究方法;3.临床精神药理学研究方法。

一、实验精神药理学研究方法

在对某一种亲精神药物进行临床药理研究之前,必须先利用动物或离体器官进行药理实验,即先做实验精神药理学研究,以便初步判断该药是否具有影响精神活动的作用,探讨其药理和毒理,确定其疗效和安全性。其研究内容包括:

(一) 一般药理研究

1. 药效动力学研究,以了解该药的主要药效和一般药理作用(对神经系统、心血管系统及呼吸系统的影响)。

2. 药物代谢动力学研究,是研究药物的吸收速率、程度,在体内重要器官的分布、维持情况以及排泄的速率和程度等,并进行药物代谢动力学分析,提出初步数学模

型及清除率、 V_d (表观分布容积)、 C_{max} (峰浓度)、 t_{max} (达峰时间)、 $t_{1/2\beta}$ (消除半衰期) 及 K 值 (有关转运速率常数) 等参数。

3. 毒理学研究, 以了解药物对动物各系统及心、肝、肾等器官的急性毒性作用。

4. 特殊毒理研究, 以确定药物有无致突变 (基因突变和染色体畸变)、致畸胎、致癌作用以及是否产生药物依赖性^[1]。

(二) 亲精神作用的药理研究

通常采用以下实验方法来确定药物是否具有亲精神作用:

1. 观察药物对动物非条件行为的影响 给动物某种药物, 观察动物一般行为的变化, 初步判断该药系中枢兴奋剂还是抑制剂, 这是研究中枢神经系统药物, 特别是具有治疗作用的亲精神药物的基本方法之一。具体方法如下:

(1) 观察药物对动物一般活动的影响: 可进行直接观察或用仪器测量记录药物对动物活动的影响。前者简便易行, 后者可减少观察者主观因素的影响。具体作法是: 给药后用定性和 (或) 定量的行为分级量表记录动物行为的变化。如: 运动速度的改变, 攻击行为的发生, 或由正常活动状态转为病理静止状态, 以及有无特殊的情绪发生, 如激怒、狂暴等。一般采用给药组与对照组的比较观察或给药前后自身对照观察; 将动物的活动分为不同等级, 按标准给予评分, 进行统计学显著性差异测定, 以判断该药是否具有中枢兴奋或抑制的作用。

(2) 观察药物对动物协调运动的影响: 中枢抑制药或抗精神病药及肌肉松弛剂可使动物的肌肉运动减弱, 影响动物的协调运动。由此可以测定药物对中枢神经系统的抑制作用和对骨骼肌的松弛作用。常用转棒法、滚筒法、倾斜板法、游泳耗竭法及爬杆法进行观察和记录^[1]。

(3) 观察药物对本能行为的影响: 抗精神病药物可抑制动物的本能格斗行为。用“抑制斗鱼格斗行为法”以确定某药是否具有抑制此种行为的作用。抗抑郁药物能够影响大白鼠的钻洞习惯。利用“钻洞法”记录潜伏期, 可以观察药物有无此种作用。

(4) 实验性诱发激怒行为法: 用电刺激法, 或用切除和破坏动物脑的不同部位 (如嗅球) 的方法及利用隔离法, 引起动物逃避、格斗、对峙、互咬、吱吱叫等情绪的激怒及攻击行为, 然后给予抗精神病药物, 观察和记录药物对此种激怒状态的抑制作用^[1]。

2. 条件行为法 观察药物对动物条件行为的影响, 是研究药物对大脑高级神经活动作用的方法之一。如观察药物对动物应答性、躲避性及操作性条件反射有无抑制作用, 可以判断该药是否具有抗精神病作用。利用药物对动物操作性条件反射影响的方法, 能更加深入地研究药物对高级神经活动的选择性作用。

3. 学习、记忆力实验法 观察药物对动物学习、记忆力的影响, 可以判断大脑兴奋性变化的程度, 从而确定该药是否具有中枢兴奋作用。

4. 催眠实验法 观察药物能否延长巴比妥的睡眠时间、是否影响戊巴比妥钠的阈下催眠剂量、有无与催眠药和麻醉药的协同作用, 以及对抗中枢兴奋剂的作用等, 可以判断药物是否具有催眠作用^[1]。

5. 观察强直、震颤、呕吐、体温变化法 通过直接观察药物是否引起动物强直状态和震颤、运动的减少、对称活动的损害以及是否拮抗阿朴吗啡的呕吐作用等等,可以判断药物是否具有抗精神病作用。测量药物有无拮抗利血平的运动不能及体温过低的作用,可以提示该药是否具有抗抑郁效果^[7]。

6. 检验递质代谢法 检验药物对中枢神经单胺递质如去甲肾上腺素(NE)、肾上腺素(E)、5-羟色胺(5-HT)、多巴胺(DA)、乙酰胆碱(Ach)以及组胺等代谢的影响,可以判断药物对中枢神经系统的不同作用,以确定药物是否具有抗精神病或抗抑郁的作用。这是筛选抗精神病药和抗抑郁药主要的和重要的实验方法^[7]。

7. 脑生物电方法 精神药物对脑生物电均有明显影响。人们利用脑电图进行精神药物的药理学研究已成为一种专门的研究方法,称为药理-脑电图(pharmacology-EEG)法。记录服药者休息状态的脑电图,进行电子计算机的定量分析,可以辨别药物对脑的作用特点。各种抗精神病药物可使慢波增加,慢 α 波活动增加,快 β 波减少。各种抗抑郁药可使脑电的快慢波活动均增加。各种弱安定剂可使慢波减少,快波活动增加^[8]。

二、实验精神药物治疗学方法

上述各种实验方法,仅是一些基本的,用来初步判断该药是否属于精神药物的方法。人类精神疾病的病理过程十分复杂,一般药理学实验方法无法判断药物对某一精神疾病的疗效及安全性,更不能用来作为人体筛选试验的方法。为此经常采用灵长类动物人为地产生拟精神疾病的精神病态,即精神病动物实验模型,或称模拟精神病。观察药物对模拟精神病治疗作用的方法就谓之实验精神药物治疗学方法。

人们常通过生理学的方法,如剥夺睡眠和(或)知觉,使受试者产生剥夺状态而出现模拟精神病,或通过某些化学物质和生物碱使受试者发生各种感知综合障碍、幻觉、思维、情感及行为障碍,产生类精神病状态(主要是类精神分裂症状态)。产生精神障碍的化学物质及生物碱有:苯乙胺类衍生物、苯丙胺、吡啶类、大麻、吗啡、海洛因以及抗胆碱能药物等,统称为拟精神病药物。用拟精神病模型进行实验治疗学研究时,可根据其疗效、副反应,进一步确定该药的精神药理作用,为临床试验治疗提供适应症、治疗剂量、有效性及安全性的依据^[9]。

三、临床精神药理学研究方法

临床精神药理学研究精神药物与人体(健康志愿者和病人)的相互作用,是实验药理学和临床治疗学的桥梁。它与实验精神药理学、精神药物治疗学相结合的综合研究,对提高精神药物的疗效、安全性及药物评价具有重要意义。临床精神药理学研究任务主要是阐明精神药物在人体内的作用规律和对药物的疗效及安全性作出评价。其内容包括:新药药效与毒性,临床试用,药物代谢动力学与生物利用度,药物作用影响因素及药物相互作用等方面的研究,旨在指导临床合理用药。研究对象主要是新合成的及用于临床多年的精神药物。对前者主要是作出疗效及安全性的评价,对后者则是予以重新评价,确定是否仍具有临床应用的价值或者应予淘汰。具体研究方法如下:

(一) 研究计划的制定

在制定研究计划时除确定研究目的外,应考虑以下基本原则:①对照的原则;②重复的原则;③随机的原则。应当注意选择客观、可靠的观察指标及疗效判断标准。

一般来讲,新药临床药理的研究目的比较明确,主要为评价其疗效、不良反应、它与其他同类药物相比的优缺点以及人对新药的耐受性等,从而提出安全有效的给药方案。至于其他问题因研究目的而异,均应在制定研究计划时认真考虑。

1. 对照的原则 对照是比较的基础,没有对照就没有鉴别。对照比较时须注意以下两点:①齐同相比。即提供对比样板,如把临床应用已有经验的药物作为标准药;②监控条件,排除影响疗效和副反应的干扰因素,保证不同对照组的病例为同源性,疾病程度具有可比性,治疗标准化等。同时必须在同一时间、同一环境进行对照比较,至少应该相对同一。

对照比较的方法很多,可采用:配对对照和组间对照。①配对对照包括:自身对照,即用同一对象,不同处理的比较,用药前后的比较,但必须考虑到疾病本身的自然发展,只适用于发展缓慢的慢性病及存在个体差异的疾病。异体对照,应在性别、年龄、文化程度、身高、体重基本相同的情况下进行比较。②组间对照,又分阴性对照、安慰剂对照(只适用于慢性轻型病人,如神经衰弱等)及阳性对照,即试验药与标准药的对照。一般选用已有丰富临床用药经验的药物为标准药,也可选用弱效药物为标准。组间对照是目前应用广泛的一种对照研究方法,适用于重症精神病的治疗观察,以避免因延误治疗而对预后的不良影响。另一种组间对照为同一种治疗采用不同剂量的对照,常常采用高、中、低三个剂量,以探索最佳剂量及最佳血药浓度,而不采用回顾性对照,即不用历史的资料与现今的研究资料相比较。③双盲对照,是指医生、研究者和病人对所用药物或治疗方法都不知道,研究方案及所用药物由另外的人掌握。双盲法旨在客观地评价不同治疗的疗效及不良反应,以保证结果的可靠性。如果同时安排两个药物的双盲研究有困难,可采用“双假技术”(double-dummy),即活性A药加假B药为一组而活性B药加假A药为另一组,再进行一般的双盲法研究。

2. 重复与随机的原则 是减轻偏倚误差的最好办法。随机是数理统计的基本原则,以均衡随机最好。考虑到病型、年龄、性别、病程等因素对疗效的影响比较大,所以可将这些因素制定随机分配表,将病例顺序分配于各组,从而避免主观偏因的干扰,使每例病人分在那一组的机会相等。

(二) 资料的收集

研究计划既经确定,则不宜轻易更改,研究人员需认真执行,保证资料的完整性。如果需要多个研究单位的协作,则应事先训练有关研究人员,在诊断、症状评定以及有关实验室检查等方面的要求必须一致,研究计划需经充分讨论,最后以签定协议的形式,约束大家遵守。

(三) 统计学分析

在制定研究计划时为使所获资料成为有意义的结果,应预先设计好统计学分析的方案与方法。以便①得出预期的结果;②排除机遇的影响。当资料呈常态分布时,可以采用率的比较,进行卡方检验,以比较不同治疗组的各种率,如痊愈率、副反应率等的差异性;或计算各种有关数据的均值,进行“t”检验、方差分析,以比较