

《精神疾病临床治疗手册》的姊妹篇

精神科合理用药手册

JINGSHENKE HELIYONGYAO SHOUCHE

(第三版)

主 编 喻东山 葛茂宏 苏海陵
副主编 李顺如 陈淑玲 张 智

第三版新增知名专家的论文写作和讲课经验
对近 5 年上市的精神药物做了详细的补充
本书为精神科医生用药速查提供了实用的资讯
本书为精神科医生主动选择药物提供了理论依据

江苏凤凰科学技术出版社

《精神疾病临床治疗手册》的姊妹篇

精神科合理用药手册

JINGSHENKE HELIYONGYAO SHOUCHE

(第三版)

主 编 喻东山 葛茂宏 苏海陵
副主编 李顺如 陈淑玲 张 智

江苏凤凰科学技术出版社

图书在版编目(CIP)数据

精神科合理用药手册 / 喻东山等主编. —3 版. —南京: 江苏凤凰科学技术出版社, 2016.11(2016.12 重印)

ISBN 978-7-5537-7182-3

I. ①精… II. ①喻… III. ①精神病—用药法—手册
IV. ①R749.05-62

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2016)第 215973 号

精神科合理用药手册(第三版)

主 编 喻东山 葛茂宏 苏海陵
责任编辑 刘玉锋
特邀编辑 赵 研
责任校对 郝慧华
责任监制 刘 钧

出版发行 凤凰出版传媒股份有限公司
江苏凤凰科学技术出版社
出版社地址 南京市湖南路1号A楼, 邮编:210009
出版社网址 <http://www.pspress.cn>
经 销 凤凰出版传媒股份有限公司
照 排 南京紫藤制版印务中心
印 刷 扬中市印刷有限公司

开 本 850 mm×1 168 mm 1/32
印 张 15
字 数 400 000
版 次 2016 年 11 月第 3 版
印 次 2016 年 12 月第 2 次印刷

标准书号 ISBN 978-7-5537-7182-3
定 价 40.00 元

图书如有印装质量问题,可随时向我社出版科调换。

编委名单

主 编

- 喻东山 南京医科大学附属脑科医院
葛茂宏 山东省潍坊市精神卫生中心
苏海陵 辽宁省锦州市康宁医院

副主编

- 李顺如 山西省忻州市宣传部
陈淑玲 江苏省金坛市第二人民医院
张 智 山东省滕州市精神病院

编 委

(按姓氏笔画为序)

- 马文斌 辽宁省锦州市康宁医院
马欣荣 宁夏精神卫生中心
冯体良 辽宁省抚顺市第五医院
毕崇波 山东省潍坊市精神卫生中心
吕成荣 江苏省监狱管理局精神病院
刘 伟 山西省临汾市荣军康复医院
孙振晓 山东省临沂市精神卫生中心
孙锦红 辽宁省锦州市康宁医院
杨秀双 河南省焦作市精神病院
余 琳 河南省煤炭卫生学校附属医院
何 斌 江西省南昌市精神病院
张传波 山东省潍坊市精神卫生中心
周立发 山东省青州市荣军医院
赵 兵 安徽省铜陵市第三人民医院
赵利国 辽宁省复员军人康宁医院
赵新苗 山西省忻州市荣军精神病医院
胥爱萍 山东省潍坊市精神卫生中心
秦和平 辽宁省抚顺市煤矿脑科医院
高伟博 山东省潍坊市精神卫生中心
郭晋政 山西省忻州市荣军精神病医院
桑玉军 吉林省白城市洮南神经精神病医院
黄朝阳 山西省运城市精神病防治中心
常余善 江苏省徐州市茶棚精神病院
储文革 安徽省铜陵市第三人民医院
程 群 河南省焦作市精神病院
魏 冬 河南科技大学第五附属医院

前言(第三版)

在精神药理中,许多神经递质效应具有普适性。例如,氯丙嗪通过阻断 α 受体,引起镇静和低血压,这阻断 α 受体引起镇静和低血压就有普适性,你看到一种新药,只要知道它有阻断 α 受体性能,就能推测出它有镇静和低血压效应,能改善失眠,恶化低血压。故掌握神经递质效应,可主动推测新药性能,主动选择药物,独立判断其安全性,而不是被动听说明书怎么说。为了了解这一普适性规律,我们辟出第一章,梳理神经递质效应。

新精神药物层出不穷,这给难治性疾病带来希望,也使我们无法驻足,需定期更新知识这就逼出了第三版这里首先承认,我们收不全新药,只能补充国内已有的、急需了解的、支柱性的药物,并对收入的药物尽量写详细一些,兼顾药物适应证的多样性,以便在精神疾病共患其他躯体疾病时,一种药物可能解决两种疾病。

新内容补充进来,必得有旧内容清除出去,才不致越编越厚,许多精神科医生已有第一版和第二版,故将未更新的药物适应证删节成一句话,次常用的药物彻底删除掉,以腾出篇幅介绍新药,如果确有需要,只能去翻第一版或第二版了。

每个读者可提取的读书时间不一样,忙碌的读者可根据需要,急用先学,无需按序去读。一些读者希望短期内提取最重要的精神药理知识,可另选购喻东山的DVD药理视频光碟:《精神药理深度解析-神经递质的临床效应》三碟一百零五元、《抗精神病药的选择和联用》一碟二十五元、《抗抑郁药的作用原理和选择》三碟四十五元、《碳酸锂的作用原理和不良反应作用机制》二碟四十五元、《镇静催眠药-苯二氮草类药物的疗效和不良反应》一碟三十元、《精神药物在妊娠和哺乳期的安全性》一碟三十元,购前可先在百度上输入“喻东山视频”,免费观看效果,需购者经电子邮箱 yds1960@163.com 联系我们。

南京医科大学附属脑科医院 喻东山

二零一六年七月十六日于虎踞关

目 录

CONTENTS

第一章 神经递质效应	001
第一节 5-羟色胺能效应	001
第二节 去甲肾上腺素能效应	010
第三节 多巴胺能效应	017
第四节 乙酰胆碱能效应	026
第五节 组胺能效应	031
第六节 γ -氨基丁酸能效应	042
第七节 谷氨酸能效应	047
第二章 抗精神病药	054
第一节 典型抗精神病药	054
第二节 不典型抗精神病药	074
氯氮平	075
利培酮	087
奥氮平	094
喹硫平	099
齐拉西酮	105
阿立哌唑	109
帕利哌酮	114
氮磺必利	119
哌罗匹隆	138
第三节 不典型抗精神病药的成组比较	147

第四节	金刚烷胺	154
第三章	抗抑郁药	170
第一节	三环抗抑郁药	170
第二节	选择性 5-羟色胺回收抑制剂	181
氟西汀	181
帕罗西汀	190
舍曲林	195
氟伏沙明	199
西酞普兰	203
艾司西酞普兰	206
第三节	5-羟色胺和去甲肾上腺素双回收抑制剂	211
文拉法辛	211
度洛西汀	217
第四节	去甲肾上腺素和多巴胺双回收抑制剂	225
安非他酮	225
第五节	选择性去甲肾上腺素回收抑制剂	263
瑞波西汀	263
第六节	去甲肾上腺素和特异性 5-羟色胺能抗抑郁剂	267
米氮平	267
第七节	复方抗抑郁药	273
氟哌噻吨美利曲辛片	273
第四章	心境稳定剂	285
碳酸锂	285
丙戊酸钠	294
拉莫三嗪	308
加巴喷丁	317
第五章	镇静催眠药	328
第一节	苯二氮草类药物	328

第二节	选择性 α_1 亚单位苯二氮草受体激动剂	344
	唑吡坦	344
	扎来普隆	348
第六章	抗注意缺陷多动障碍药	351
第一节	多巴胺和去甲肾上腺素回收阻断剂	351
	哌甲酯	351
第二节	选择性去甲肾上腺素回收抑制剂	374
	托莫西汀	374
第七章	抗痴呆药	389
第一节	胆碱酯酶抑制剂	389
	多奈哌齐	389
	石杉碱甲	391
第二节	谷氨酸 N-甲基-D-天门冬氨酸受体拮抗剂	392
	美金刚	392
第八章	精神疾病的治疗	412
第一节	双相情感障碍(混合相)	412
第二节	人格解体障碍	425
第三节	注意缺陷多动障碍	439
第九章	写作与讲课	451
第一节	论文讨论写作	451
第二节	综述经	453
第三节	投稿与测算	464
第四节	无稿讲授	467
药名索引	471

掌握神经递质的效应,就掌握了精神药理的框架,下面逐一叙述5-羟色胺能、去甲肾上腺素能、多巴胺能、乙酰胆碱能、组胺能、 γ -氨基丁酸能和谷氨酸能效应。

第一节 5-羟色胺能效应

5-羟色胺(5-HT)受体多达14种,但有临床意义的仅6种,分述如下。

一、5-HT₁受体

(一) 5-HT_{1A}受体

激动5-HT_{1A}受体引起四抗、三抑、一促进。四抗是抗抑郁、抗精神病、抗阴性症状、抗帕金森氏症,三抑是抑制快眼动睡眠、抑制记忆、抑制疼痛,一促进是促进射精。

1. 抗抑郁:5-HT_{1A}受体能激活多巴胺(DA)释放,有抗抑郁效应,激活5-HT_{1A}受体还能抗焦虑和抗强迫,丁螺环酮激动5-HT_{1A}受体,有抗抑郁、抗焦虑效应,偶有抗强迫效应。选择性5-羟色胺回收抑制剂(SSRIs)长期增加5-HT浓度,反复激动突触前膜上的5-HT_{1A}受体,导致5-HT_{1A}受体脱敏,激动该受体能减少5-HT的每次释放量,脱敏后使5-HT每次释放量增加,有抗强迫效应。同理,氯丙咪嗪和文拉法辛增加5-HT能,治疗强迫有效。

起效慢。强迫症的病理部位在前额皮质眶部和尾状核头部,服5-羟色胺回收抑制剂(SRIs)治疗2个月后,这两处的5-HT_{1A}受体才脱敏,故治疗2个月才起效。相反,抑郁症的病理部位在海马和下丘脑,SRIs治疗2周后,这两处的5-HT_{1A}受体就脱敏,故治疗2周就

起效。

2. 抗精神病:激动 $5-HT_{1A}$ 受体能够改善精神病阳性症状。机制可能是激动前额皮质的 $5-HT_{1A}$ 受体,通过增加 DA 释放激动皮质-边缘通路,从而抑制中脑-边缘通路的 DA 能释放。

3. 抗阴性症状:激动 $5-HT_{1A}$ 受体在前额皮质增加 DA 释放,这可解释 $5-HT_{1A}$ 受体激动剂偶能改善精神分裂症的阴性和认知症状。

4. 抗帕金森氏症:大鼠试验表明,坦度螺酮激动突触后膜 $5-HT_{1A}$ 受体,通过非多巴胺途径有治疗帕金森氏病潜力,故激动 $5-HT_{1A}$ 受体能衰减锥体外系反应。

5. 抑制快眼动睡眠:激动 $5-HT_{1A}$ 受体抑制快眼动睡眠,齐拉西酮强效激动 $5-HT_{1A}$ 受体,显著抑制快眼动睡眠。SSRIs 拟 $5-HT$ 能,抑制快眼动睡眠。当 SSRIs 戒断时,快眼动睡眠代偿性增加,表现多梦。

6. 抑制记忆:人类正电子发射断层扫描研究显示,激动海马突触后膜的 $5-HT_{1A}$ 受体能抑制记忆清晰度。这恐怕不完全是坏事,丁螺环酮和坦度螺酮借此衰减创伤后应激障碍的创伤性记忆,理论上治疗作用,临床上有待验证。

7. 抑制疼痛:所有 $5-HT_{1A}$ 受体激动剂都依赖剂量镇痛,其效价是丁螺环酮 \geq 坦度螺酮。机制是 $5-HT_{1A}$ 受体激动剂激动了 $5-HT_{1A}$ 受体 \rightarrow 激动 G 蛋白 \rightarrow 打开 K^+ 通道 $\rightarrow K^+$ 外流 $\uparrow \rightarrow$ 细胞抑制 \rightarrow 镇痛,曲唑酮激活 $5-HT_{1A}$ 受体,也有镇痛效应。

不过,拟 $5-HT$ 能治疗慢性疼痛的效果不如拟去甲肾上腺素(NE)能,尽管氟西汀对带状疱疹后疼痛的效果类似 $5-HT$ 和 NE 双回收阻断剂(SNRIs)阿米替林,但对糖尿病性神经病的疼痛效果则不如 NE 回收阻断剂去甲丙咪嗪,故对拟 $5-HT$ 能药物治疗慢性疼痛不能抱太大希望。

8. 促进射精:丁螺环酮部分激动催产素神经元上的 $5-HT_{1A}$ 受体,释放催产素,催产素促进性唤醒和射精,由于是部分激动,长期服用不致使 $5-HT_{1A}$ 受体脱敏。相反,氟西汀和帕罗西汀拟 $5-HT$ 能,长期服用导致催产素神经元上的 $5-HT_{1A}$ 受体脱敏,抑制催产素释

放,抑制性唤醒和射精。

9. 抗精神病药效价:部分激动 $5-HT_{1A}$ 受体的效价依次是哌罗匹隆(特高) $>$ 齐拉西酮(高度) $>$ 阿立哌唑(中度) $>$ 帕利哌酮(低度) $>$ 氯氮平(无)=奥氮平=喹硫平=利培酮=氟哌啶醇=舒必利。

(二) 激动 $5-HT_{1B}$ 受体

短期服 SSRI 能激活细胞体-树突的 $5-HT_{1A}$ 自身受体和神经末梢的 $5-HT_{1B}$ 自身受体,抑制 $5-HT$ 释放;长期服 SSRI 使 $5-HT_{1A}$ 和 $5-HT_{1B}$ 自身受体脱敏, $5-HT$ 释放增加,突触后膜 $5-HT$ 能增强,这可解释 SSRI 的起效延迟。

(三) 激动 $5-HT_{1D}$ 受体

1. 抗强迫: $5-HT_{1D}$ 受体主要分布于前额皮质和尾状核基底部,为突触前膜自身受体,激动 $5-HT_{1D}$ 受体能抑制 $5-HT$ 释放。舒马曲坦(Sumatriptan)激动 $5-HT_{1D}$ 受体,抑制 $5-HT$ 释放,长期激动则导致 $5-HT_{1D}$ 受体脱敏, $5-HT$ 释放增加。Stern 报告,3 例难治性强迫症病人口服舒马曲坦 100 mg 强化治疗 4~5 周,改善强迫和抑郁症状。

2. 治疗偏头痛:大脑血管上的 $5-HT_{1D}$ 受体功能低下时,扩张血管,引起偏头痛;舒马曲坦激动 $5-HT_{1D}$ 受体,收缩血管,治疗偏头痛。抑郁病人的 $5-HT$ 能降低,故偏头痛发生率高。氟西汀增加 $5-HT$ 能,激动 $5-HT_{1D}$ 受体,既治疗抑郁,又治疗偏头痛。

二、 $5-HT_2$ 受体

(一) 激动 $5-HT_{2A}$ 受体

激动 $5-HT_{2A}$ 受体能恶化焦虑、抑郁,加重锥体外系反应和高催乳素血症;抑制精神病和精神活力,降低心率和血糖,抑制性功能。

1. 恶化焦虑: $5-HT$ 激动突触后膜 $5-HT_{2A}$ 受体,引起焦虑,SSRI 增加 $5-HT$ 能,当激动 $5-HT_{2A}$ 受体时,引起焦虑。由于 $5-HT$ 激动 $5-HT_{1A}$ 受体抗焦虑,激动 $5-HT_{2A}$ 受体致焦虑,故 SSRI 既抗焦虑,又致焦虑。对具体病人来说,要看他对哪种受体敏感,对 $5-HT_{1A}$ 受体敏感者抗焦虑,对 $5-HT_{2A}$ 受体敏感者致焦虑。

发作时间。激动 $5-HT_{1A}$ 受体抗焦虑有 2 周潜伏期, 证据是丁螺环酮和 SSRI 的抗焦虑效应有 2 周潜伏期; 激动 $5-HT_{2A}$ 受体致焦虑效应数天就起效, 证据是 SSRI 的致焦虑效应在 2~3 天内就出现。

2. 恶化失眠: $5-HT$ 激动突触后膜 $5-HT_{2A}$ 受体, 促进唤醒。SSRI 增加 $5-HT$ 能, 可致失眠, 除氟伏沙明以外, SSRI 一律早晨服用, 以免失眠。阿米替林和米氮平除阻断 α_1 和 H_1 受体外, 还阻断 $5-HT_{2A}$ 受体, 增加慢波睡眠, 故阻断 $5-HT_{2A}$ 受体也是阿米替林和米氮平引起镇静的原因之一。

3. 恶化抑郁: 高雌激素血症和高催乳素血症增加 $5-HT_{2A}$ 受体功能, 致抑郁。不典型抗精神病药阻断 $5-HT_{2A}$ 受体, 抗抑郁。

4. 加重锥体外系反应: 在黑质-纹状体多巴胺通路的突触前膜上有 $5-HT_{2A}$ 受体, 激动该受体能抑制多巴胺释放。衰减了突触后膜的 D_2 受体功能, 引发锥体外系反应; 不典型抗精神病药抗 $5-HT_{2A}$ 受体, 导致多巴胺脱抑制性释放增加, 减轻锥体外系反应。

5. 加重高催乳素血症: 在下丘脑-漏斗多巴胺通路的突触前膜上有 $5-HT_{2A}$ 受体, 激动该受体能抑制多巴胺释放, 衰减了突触后膜的 D_2 受体功能, 引起催乳素脱抑制性释放, 表现轻~中度高催乳素血症, 但轻~中度高催乳素血症不足以解释 SSRI 引起的性功能障碍, 因为 SSRI 引起的高催乳素血症比典型抗精神病药轻得多, 但性功能障碍却比典型抗精神病药重得多。相反, 不典型抗精神病药阻断 $5-HT_{2A}$ 受体, 引起多巴胺脱抑制性释放增加, 改善高催乳素血症。

6. 抑制精神病: 在中脑-边缘多巴胺通路的突触前膜上有 $5-HT_{2A}$ 受体, 激动该受体能抑制多巴胺释放, 衰减突触后膜的 D_2 受体功能, 轻度改善阳性症状, 不典型抗精神病药抗 $5-HT_{2A}$ 受体, 引起多巴胺脱抑制性释放增加, 尽管不典型抗精神病药还阻断突触后膜 D_2 受体, 以抗阳性症状为主, 但偶尔也会恶化阳性症状。

7. 抑制精神活力: 在额叶的去甲肾上腺素和多巴胺神经元上, 有异源性 $5-HT_{2A}$ 受体, 选择性 $5-HT$ 回收抑制剂激动 $5-HT_{2A}$ 受体, 能抑制去甲肾上腺素或多巴胺释放, 导致精神迟钝, 静下来更明显。相反, 不典型抗精神病药阻断 $5-HT_{2A}$ 受体, 导致前额皮质的去甲肾

上腺素和多巴胺释放,精神活跃,改善阴性和认知症状。

8. 降低心率:在延髓心血管中枢,激动 5-HT_{2A}受体抑制多巴胺释放,降低心率。SSRIs 增加 5-HT 能,激动 5-HT_{2A}受体,抑制多巴胺释放,降低心率平均 4~8 次/分。相反,不典型抗精神病药阻断 5-HT_{2A}受体,应增加心率,由于增幅较小,常为临床上所忽视。

另外,酮舍林阻断 5-HT_{2A}受体,抑制 K⁺通道;不典型抗精神病药也阻断 5-HT_{2A}受体,假定也抑制 K⁺通道,减慢 K⁺外流,延迟复极化,引起 QT 间期延长。

9. 降低血糖:激动 5-HT_{2A}受体降血糖,故 SSRIs 从来没有恶化糖尿病的报告;而阻断 5-HT_{2A}受体则升血糖,奥氮平和氯氮平阻断 5-HT_{2A}受体,故升高血糖。相反,典型抗精神病药阻断 5-HT_{2A}受体效应轻微,与糖尿病关系不大。

10. 抑制性功能:5-HT 是最好的“厌腻”神经递质,包括食欲厌腻和性厌腻,SSRIs 和 SNRIs 增加前额皮质投射至脑干纤维的 5-HT 能,激动 5-HT_{2A}受体,从而抑制 DA 释放,抑制射精和性乐高潮、性唤醒和性欲,其中抑制射精和性乐高潮比抑制性欲和性唤醒明显。帕罗西汀的 5-HT 回收阻断效应比其他 SSRIs 强,故抑制女性性欲比舍曲林明显,抑制射精和性乐高潮效应比氟伏沙明和西酞普兰明显。已知拟 5-HT 能(SSRIs)比拟 5-HT 和 NE(米氮平和萘法唑酮)或拟 NE 和 DA 能(安非他酮)抗抑郁药的性功能障碍率高。相反,不典型抗精神病药阻断 5-HT_{2A}受体,引起多巴胺和去甲肾上腺素脱抑制性释放,改善性功能。

11. 抗精神病药效价:阻断 5-HT_{2A}受体的强度依次是哌罗匹隆(特高)=利培酮=齐拉西酮>阿立哌唑(高度)=氯氮平=奥氮平=帕利哌酮>喹硫平(中度)>氟哌啶醇(低度)>舒必利(无)。

这部分要记住的有:激动 5-HT_{2A}受体能恶化焦虑、抑郁,阻断 5-HT_{2A}受体能减轻阴性和认知症状。

(二) 激动 5-HT_{2C}受体

1. 抗焦虑:焦虑障碍病人的 5-HT_{2C}受体超敏,SSRIs 长期治疗

引起 5-HT_{2C}受体脱敏,抗焦虑障碍。

2. 致激惹和厌食:激动 5-HT_{2C}受体引起激惹和厌食,SSRIs 增加 5-HT 浓度,激动 5-HT_{2C}受体,引起激惹和厌食。其中厌食在头半年内较明显,减轻体重;当长期服 SSRIs 时,厌食效应倾向耐受,体重倾向增加。不典型抗精神病药阻断 5-HT_{2C}受体,中枢饱胀感减退,导致贪食和体重增加,但比起阻断 H₁受体,阻断 5-HT_{2C}受体不是致体重增加的关键性因素。

3. 抑制射精:Spieß 等比较了 10 例早泄男性(射精<2 分钟)和 14 例对照者(射精>3 分钟),用阴茎环状面积和自我报告评定性唤醒,结果发现,当 5-HT 不足时,激动 5-HT_{2C}受体不足,引起射精过速,即早泄,而 SSRIs 激活 5-HT_{2C}受体,延迟射精,治疗早泄。

4. 抗精神病药效价:阻断 5-HT_{2C}受体的强度依次是齐拉西酮(特高)>氯氮平(中度)=奥氮平=利培酮>阿立哌唑(低度)>喹硫平(无)=氟哌啶醇=舒必利,该效应可引起与 5-HT_{2C}受体激动相反的效应。

激动 5-HT_{2C}受体要记住的有抗焦虑和厌食。

三、5-HT₃受体

1. 头痛、恶心和呕吐:激动 5-HT₃受体引起头痛、恶心和呕吐。SSRIs 增加 5-HT 浓度,激动 5-HT₃受体,常引起头痛、恶心和呕吐;赛庚啶阻断 5-HT₁、5-HT₂和 5-HT₃受体,改善这些不良反应,但也抵消了 SSRIs 的抗焦虑和抗抑郁效应,不值得使用,不如减 SSRIs;米氮平增加 5-HT 能,同时又阻断 5-HT₂和 5-HT₃受体,既保留了激动 5-HT_{1A}受体的抗抑郁、抗焦虑、抗强迫和改善性功能效应,又避免了激动 5-HT₂和 5-HT₃受体所带来的不良反应。昂台西通拮抗 5-HT₃受体,可治疗妊娠剧吐。

2. 增加肠蠕动:阿洛司琼(alosetron)为 5-HT₃受体拮抗剂。随机、安慰剂对照试验证明,对腹泻为主的肠激惹综合征有效,改善腹痛和不适,不良反应是便秘。同样,西兰司琼(cilansetron)也为 5-HT₃受体拮抗剂,对腹泻为主的肠激惹综合征病人有效,说明激动 5-HT₃受体增加肠蠕动。理论上讲,米氮平阻断 5-HT₃受体,对腹泻为主的

肠激惹综合征也有效,有待临床验证。

3. 抑制性唤醒和射精:激动 5-HT₃ 受体抑制性唤醒和射精,SSRIs 增加 5-HT 浓度,激动 5-HT₃ 受体,抑制性唤醒和射精。

激动 5-HT₃ 受体要记住的有引起头痛和呕吐。

四、5-HT₁受体

1. 改善认知:激动 5-HT₁ 受体增加乙酰胆碱释放,在额叶皮质改善学习和记忆力;抑郁症患者 5-HT 能下降,激动 5-HT₁ 受体不足,故学习和记忆力下降。SSRIs 拟 5-HT 能,通过激动 5-HT_{1A} 受体而抗抑郁,激动 5-HT₁ 受体而改善学习和记忆力。

2. 增加肠蠕动:当肠激惹综合征的小肠气体排泄减慢时,引起肠胀气,5-HT₁ 受体激动剂替加色罗(tegaserod)增加肠蠕动,促进空肠排气,而增加肠蠕动也易引起腹泻。

激动 5-HT₁ 受体要记住的是引起腹泻。

五、抗 5-HT₆受体

1. 抗抑郁:奥氮平阻断背部缝际核群的 5-HT₆ 受体,降低 γ -氨基丁酸(GABA)能张力,引起背部缝际核群的 5-HT 能脱抑制性释放,强化 SSRIs 的抗抑郁效应。

2. 改善认知:5-HT₆ 受体阻断剂抑制了 GABA 释放和 GABA 能中间神经元活性,导致谷氨酸和/或乙酰胆碱脱抑制性释放,齿状回的神经轴突延长。临床前试验表明,5-HT₆ 受体阻断剂改善情景记忆、社交认知、执行功能、工作性记忆和学习能力,但对注意力没有效果。Ⅲ期临床试验表明,5-HT₆ 受体阻断剂叫哌比登(Idalopirdine)能治疗阿尔茨海默病和精神分裂症的认知障碍。

3. 抗精神病药效价:阻断 5-HT₆ 受体的强度依次是氯氮平(中度)=奥氮平>阿立哌唑(低度)=齐拉西酮>喹硫平(无)=利培酮=氟哌啶醇。

抗 5-HT₆ 受体要记住的有抗抑郁。

六、抗 5-HT₇受体

1. 抗抑郁:选择性 5-HT₇ 受体阻断剂提高了 SSRIs 的 5-HT 释

放和抗抑郁效应。阿立哌唑和氨磺必利抗 5-HT₇受体功能强,抗抑郁。氟西汀长期治疗能向下调节下丘脑的 5-HT₇受体,而降低 5-HT₇受体信号传导能抗抑郁。

2. 改善认知:阿立哌唑和氨磺必利强效阻断 5-HT₇受体,刺激海马神经形成;达体朗降低 5-HT 能,可通过衰减 5-HT₇受体活性而刺激海马神经形成,改善认知。临床前研究提示,强效 5-HT₇受体阻断剂改善认知。临床上,阿立哌唑和氨磺必利改善认知突出。

3. 改善睡眠:抑郁症病人缩短首次快眼动(REM)睡眠潜伏期,延长 REM 睡眠持续时间。5-HT₇受体拮抗剂 SB-656104-A 延长 REM 睡眠潜伏期,缩短 REM 睡眠持续时间。

4. 抗精神病药效价:阻断 5-HT₇受体的强度依次是利培酮(高度)>阿立哌唑(中)=氯氮平=齐拉西酮>奥氮平(无)=喹硫平=氟哌啶醇。

5. 抗抑郁药:丙咪嗪、去甲丙咪嗪、氟西汀、阿莫沙平和米安舍林阻断 5-HT₇受体。

抗 5-HT₇受体要记住的有抗抑郁。

七、其他拟 5-HT 能效应

其他拟 5-HT 能效应包括三抗、两抑、两促进。

(一) 三抗

三抗是抗排尿、抗社交焦虑障碍、抗冲动,核心精神是 5-HT 抑制感受性和情感性。

1. 抗排尿:5-HT 抑制膀胱传入信号,抑制支配膀胱的副交感神经节前纤维,从而抑制逼尿肌收缩,增加尿储量。故 SSRIs 对神经性尿频理论上有效,实际上有待验证。

2. 抗社交焦虑障碍:研究发现,社交焦虑障碍病人的丘脑和右额叶皮质眶部的 5-HT 转运体结合密度比健康对照者高,导致 5-HT 回收过高,突触间隙 5-HT 浓度降低。5-HT 迟钝情感反应,5-HT 浓度降低引起情感反应过强,易感社交焦虑障碍。SSRIs 增加 5-HT 能,迟钝情感反应,改善社交焦虑障碍。

3. 抗冲动:中枢 5-HT 能稳定心境,抑制冲动;当 5-HT 能低下