

# 精神疾病的药物治疗

蔡 能 史鸿璋 等编著

上海科学技术文献出版社



R964

1092803

CN

C.4

# 精神疾病的药物治疗

编著者

蔡 能

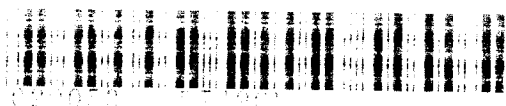
史鸿璋

陈钟舜

罗志悃

蔡月刚

江三多



上海科学技术文献出版社

## **精神疾病的药物治疗**

蔡 能 史鸿璋 陈钟舜 编著  
罗忠悃 蔡月刚 江三多

\*

上海科学技术文献出版社出版发行

(上海市武康路2号)

新华书店经销 昆山亭林印刷厂印刷

\*

开本 787×1092 1/32 印张 9.25 字数 223,000

1987年5月第1版 1987年5月第1次印刷

印数: 1—9,600

书号: 14192·44 定价: 1.90元

《科技新书目》131—276

精神疾病的药  
治療

丙寅年

知文伯

\*C0127548\*



FD 15/04

## 序

精神药物从五十年代初问世以来，不仅开创了现代精神药理学，并促使它迅速发展成为医学科学中的一门学科。临床经验证明，品种繁多的精神药物，已使广大病人得益匪浅。本类精神药物除广泛应用于精神科外，除内、外、妇产、小儿和老年病等临床各科也日益普遍使用。从而使这些药物的研究、生产和使用正在不断推广，新的品种也像雨后春笋般地在迅速发展。广大医务人员、药物研究人员、以及包括病人和其家属都迫切需要了解它们的药理性能和具体使用方法。蔡能、史鸿璋等医师根据自己三十多年来对精神药物的药理研究和临床应用的实践经验，广泛参考国内外文献资料，编写了这本书，较系统地介绍精神药理学的基础理论、各类精神药物的药理机制和临床应用，并就各种特殊的临床情况提供具体而又实用的药物使用知识。所以，本书不仅是各科临床医师和药物工作人员的参考手册，对于接受精神药物治疗的病员及监护病员用药的家属，也是不可缺少的有益读物。

李志绥

1986年10月于北京

# 目 录

|      |                        |         |
|------|------------------------|---------|
| 第一章  | 精神疾病药物治疗的历史            | ( 1 )   |
| 第二章  | 精神药物的非特异性膜效应           | ( 10 )  |
| 第三章  | 中枢神经递质                 | ( 22 )  |
| 第四章  | 受体敏感性的调节机理             | ( 37 )  |
| 第五章  | 抗精神病药的作用和临床应用          | ( 55 )  |
| 第六章  | 抗躁狂药的作用和临床应用           | ( 82 )  |
| 第七章  | 抗抑郁药的作用和临床应用           | ( 93 )  |
| 第八章  | 抗焦虑药的作用和临床应用           | ( 124 ) |
| 第九章  | 中枢神经兴奋药的作用和临床应用        | ( 141 ) |
| 第十章  | 精神药物的毒理遗传学研究           | ( 148 ) |
| 第十一章 | 孕妇、胎儿、新生儿和儿童的精神药理学和治疗学 | ( 161 ) |
| 第十二章 | 抗精神病药在儿科中的应用           | ( 172 ) |
| 第十三章 | 老年精神药理学                | ( 186 ) |
| 第十四章 | 老年精神疾病的治疗学             | ( 204 ) |
| 第十五章 | 器质性精神障碍的治疗             | ( 226 ) |
| 第十六章 | 精神卫生咨询门诊中的精神药物使用问题     | ( 258 ) |
| 第十七章 | 精神药物的分类                | ( 270 ) |

191172/87.12.4/1.90元

# 第一章 精神疾病药物治疗的历史

## 一、早期对精神疾病的药物治疗

虽然绝大多数精神病患者的病因迄今尚未阐明，但在古代就已经提出精神疾病有器质性损害的概念，并且采用各种物理的和化学的治疗方法来促使病人安定和恢复健康。酒精、鸦片等作为镇静药物已经应用了几千年。十九世纪五十年代起，溴剂、颠茄、东莨菪碱、水合氯醛、副醛等先后问世和陆续应用于精神科临床。1897年，在上海首先开始采用口服或鼻饲溴化钠进行睡眠疗法6~7天，治疗吗啡成瘾成功，两年后，这种治疗方法对可卡因成瘾以及急性躁狂症亦有效。不久，其他国家用此法治疗躁狂症亦取得治疗效果。巴比妥类在二十世纪初已开始应用于临床。

阿米妥钠麻醉分析法在1930年开始应用于临床。三十年代初，二氧化碳吸入亦已开始用于治疗精神病，但直到1974年才由Meduna证实这种治疗方法仅对神经症患者有效。萝芙木生物碱在印度于三十年代初就开始应用于精神科临床。

1933年，Sakel首先在精神科临床采用胰岛素治疗，并取得明显的疗效，正式开创了精神病的现代躯体治疗法。两年后，胰岛素休克疗法成为精神分裂症的首选治疗方法。接着，Meduna采用静脉注射戊四氮引起抽搐发作来治疗精神分裂症，亦获得疗效。

中枢神经兴奋药苯丙胺亦于1935年开始应用于治疗神经

精神疾病,先是治疗猝倒症有效,次年开始用于治疗抑郁症。在三十年代后期,精神科临床上还采用逐渐增加组胺剂量作为一种非特异性脱敏疗法,治疗精神病患者获得疗效。继后并有报道,组胺与胰岛素联合治疗对精神分裂症和其他精神病有效。1949年, Sackler 等报告了精神病的非抽搐性组胺疗法。

吩噻嗪类抗组胺药物用于精神科临床始于1943年,但各家报道疗效不一致。所治疗的患者大多伴有哮喘,患者出现精神症状时哮喘停止发作,经治疗有效精神症状消失时,哮喘重新出现。采用这种治疗的理由是当时认为躁郁性精神病与哮喘有关。麦角酸二乙胺(LSD)和锂盐亦分别在1947年和1949年开始报道应用于治疗精神病。1950年报告异丙嗪开始应用于精神科临床,认为此药不同于巴比妥类等一般的镇静催眠药,对于退缩的精神分裂症患者有效;然而,两年后这种见解被否定。

回顾精神疾病药物治疗的历史,在五十年代以前的一个多世纪,精神科医师一直致力于尝试采用口服、注射或吸入各种各样的药物来治疗各种精神疾病,但未能找到一种令人满意的药物。甚至使用不同的休克疗法以及精神外科手术,吵闹病人仍然不能安静下来,慢性病房也仍是住满病人。但是,在精神药理学成为一个学科之前,实验和临床观察已注意到,某些抗组胺药物具有镇静催眠作用,肌肉松弛药物有镇静作用,高血压患者在蛇根草制剂治疗过程中出现嗜睡和忧郁。

## 二、现代精神药理学概况

1944年, Paul Charpentier 在巴黎的罗纳普朗克药厂合成第一种氨基吩噻嗪药物(aminophenothiazines),为氯丙嗪的问世创造了前提。1949年,法国外科医师开始将异丙嗪作为抗组胺药物用于手术时预防休克,但意外地发现患者用药后即使经



过大手术，情绪仍然安定和平静，并发现在手术后可以不需要应用吗啡来止痛和镇静。对于这些临床现象的解释是认为由于药物对中枢神经的作用。在这之前，人们虽然观察到抗组胺药治疗荨麻疹、哮喘、枯草热等过敏性疾病时出现嗜睡和头昏，但一直认为是不重要的副作用。Laborit 还发现，吩噻嗪抗组胺药可以减轻患者的手术前焦虑，减少麻醉药一氧化氮(笑气)的麻醉剂量，而且手术后各种反射恢复得早，但患者仍安睡。于是，促使人们努力寻找更加符合这些要求的药物。1951年 Charpentier 合成的代号为 R.P. 4560 的氯吩噻嗪化合物“氯丙嗪”，由 Simone Courvoisier 进行药理试验。次年报道该药临床治疗精神病有良好效果。氯丙嗪与以往精神科使用的药物相比较，主要有两个不同之处，也就是两个主要的优点：

(1) 氯丙嗪的剂量可以增加至对精神疾病有效的治疗剂量，而不导致患者出现意识障碍。这一优点在精神科临床工作中很重要，因为只有意识清醒的患者才有可能接受精神治疗，并有可能参加工疗、娱疗和其他各种促使疾病康复的活动，包括尽可能地保持规律的生活作息时间以及社交活动。

(2) 氯丙嗪能够诱导患者对环境的兴趣减少，从而可以减轻患者的焦虑、兴奋以及其他的应激反应。

在精神药物的历史上，不少药物的发现是由于偶然的发现。Laborit 使用氯丙嗪是为了能够减轻患者的植物神经反应以及减少麻醉药的用量，并因而使该药在临床各科被广泛使用，然而，尽管 Laborit 提出由于氯丙嗪能够作用于间脑，并影响间脑与大脑皮质之间的突触传递过程，具有巴甫洛夫提出的解除条件反射的作用，因而有“抗狂乱”作用，但当时许多精神科医师由于所使用的药物无效以及它们的毒性作用，往往不愿使用药物而宁愿采用休克治疗。Laborit 的朋友精神科医师 J. Hamon

和 C. Paraire 等首先用氯丙嗪治疗一例严重的躁狂发作, 经 20 天治疗共用氯丙嗪总量 855 mg, 患者即出院恢复正常生活。他们于 1952 年 2 月 25 日在巴黎举行的医学心理学会议上报告了这件事。之后, 氯丙嗪在精神科的使用逐渐普遍至其他国家, 并证实确有良好疗效, 开创了现代精神药理学, 所以, 这一段经过是值得记载的。在中国, 1953 年就开始使用氯丙嗪, 1955 年国产氯丙嗪在上海试制成功, 并经临床验证和鉴定后供应市场, 1956 年, 上海市精神病防治院首先公开报告临床使用氯丙嗪治疗精神病获得良好疗效, 从而在很大程度上解除了对精神病人的约束, 并显著减少休克治疗的使用。

萝芙木碱制剂的临床使用, 继在心脏科临床使用之后, 于 1954 年从瑞士开始在精神科临床逐渐普及使用。

第一种具有明显抗焦虑作用的药物安宁 (meprobamate) 于 1950 年在美国合成, 该药由其丙二醇类的同类物甲苯丙醇 (mephensin) 衍化而来, 后者是一种肌松弛药, 但亦有良好抗焦虑作用。四年后 (1954 年), 报告了安宁的药理学研究结果, 其临床报告则始于 1955 年 (Selling), 之后, 迅速被推广使用。“抗狂乱药” (ataraxics) 这个术语亦于 1954 年被采用。

1954 年, 新的中枢神经兴奋药哌苯甲醇和哌甲酯 (哌醋甲酯) 分别在美国和瑞士问世。

精神科医师 Osmond 首先创用“致幻剂”和“精神兴奋药”这两个术语。在精神科领域中, 致幻剂南美仙人掌毒碱的使用始于 1894 年, 而 LSD 的使用则始于 1947 年。但早在使用南美仙人掌毒碱的五十年前, 就已经在使用大麻治疗精神病人, 并对大麻引起的精神症状进行研究。这些致幻剂治疗精神病人的效果虽然令人失望, 但它们可以用来作为精神治疗的辅助药物, 并有助于对精神病的研究工作, 以冀建立精神病的模型, 来探讨精神

分裂症的发病因素。并且,证实了氯丙嗪是这些致幻药物所致药源性精神病的有效拮抗剂,从而使这些药物在精神治疗时使用安全。而且,LSD 被用来作为对于新的抗精神病药和抗焦虑药的测试药物,以及对其他致幻剂进行比较时的标准药物。氯丙嗪对 LSD 的拮抗效应亦被用来作为对有关药物进行比较的标准。

自从氯丙嗪应用于精神科临床开展了现代精神药理学以来,各种精神药物不断地陆续问世并应用于治疗精神疾病,同时由于新技术的不断发展,主要是组织化学、微电极和电子显微镜的应用,使有关精神药物的药理和临床研究蓬勃开展,药理工作者和临床医师越来越集中注意力研究各种药物对中枢神经的作用,促使神经精神药理学迅速发展成为一个学科,并且由于这方面的研究工作不断地广泛和深入,以及新药的不断出现和临床使用有效,大大丰富了治疗精神疾病的药物品种,而且精神药物在临床其他各科的应用亦越来越普遍。特别是通过精神药理学研究,使人们认识到,精神药物的临床作用和引起的行为反应,与神经递质密切有关,因此,研究精神药理学,对于阐明中枢神经细胞的功能,包括突触的传递过程,以及精神疾病的病因、治疗和预防,都有着极重要的意义。

### 三、中国的精神药理学概况

几千年前,中国古代的医书《素问》、《灵枢》、《难经》等就已记载了治疗精神疾病的许多药物,其后,《伤寒论》、《金匱要略》、《千金要方》、《济生方》、《丹溪心法》、《证治准绳》、《本草纲目》等等历代许多医书,对精神疾病的病因、病机、分类、征象、治疗和预防的阐述不断地有所进展,大大丰富了祖国医学对精神疾病的知识,历代以来治疗精神疾病的许多中药方亦至今仍在临床广泛使用。解放后,随着中医中药的蓬勃发展,精神病的中医治

疗亦在不断发展，并且同时在运用现代医学的知识进行中西医结合的研究。

中国的现代精神药理学的发展亦始于五十年代早期，氯丙嗪于1953年就开始在上海等地使用于精神科临床。1955年，第一种国产精神药物氯丙嗪在上海试制成功，并经临床验证和鉴定后供应市场。其后陆续试制了许多精神药物。到1984年为止，全国共试制成功和临床验证48种精神药物，其中23种药已供应市场，6种限于供应专科医疗单位，7种尚在临床验证，另12种因疗效差或副作用大而已停止生产。这些国产精神药物名称、剂型和目前供应状况见表1-1。在这些精神药物中，41种(85.4%)在上海试制成功和进行临床验证，另7种(14.6%)则首先在兄弟省市试制成功。

表 1-1 国产精神药物

| 药 名                        | 剂 型                                                | 目前供应状况 |
|----------------------------|----------------------------------------------------|--------|
| <b>(一) 抗精神病药</b>           |                                                    |        |
| <b>(1) 吩噻嗪类</b>            |                                                    |        |
| 氯丙嗪(1955) <sup>△</sup>     | 片剂 12.5mg, 25mg, 50mg<br>针剂 25mg × 1ml, 50mg × 2ml | A      |
| 丙嗪(1957) <sup>△</sup>      | 片剂 25mg                                            | D      |
| 乙酰丙嗪(1957) <sup>△</sup>    | 片剂 10mg                                            | D      |
| 三氟拉嗪(1965) <sup>△</sup>    | 片剂 5mg,                                            | A      |
| 奋乃静(1965) <sup>△</sup>     | 片剂 2mg, 4mg<br>针剂 5mg × 1ml                        | A      |
| 氟奋乃静(1973) <sup>△</sup>    | 片剂 2mg, 5mg<br>针剂 4mg/2ml                          | A      |
| 氟奋乃静癸酸酯(1973) <sup>△</sup> | 针剂 25mg × 1ml                                      | A      |
| 哌普嗪棕榈酸酯(1977)              | 针剂 50mg × 2ml                                      | A      |
| 丙氯拉嗪(1980) <sup>△</sup>    | 片剂 25mg                                            | C      |

(续表)

| 药 名                                                | 剂 型                              | 目前供应状况 |
|----------------------------------------------------|----------------------------------|--------|
| (2) 硫杂蒽类<br>泰尔登(1958) <sup>△</sup>                 | 片剂 12.5mg, 25mg<br>片剂 30mg × 2ml | A      |
| (3) 丁酰苯类<br>氟哌啶醇(1972) <sup>△</sup>                | 片剂 2mg<br>针剂 5mg × 1ml           | A      |
| 三氟哌啶醇(1974) <sup>△</sup>                           | 片剂 0.5mg                         | D      |
| 达哌啶醇(1975) <sup>△</sup>                            | 片剂 5mg<br>针剂 5mg × 2ml           | C      |
| 五氟利多(1979)                                         | 片剂 20mg                          | A      |
| (4) 萝芙木碱<br>利血平(1956) <sup>△</sup>                 | 片剂 0.25mg<br>针剂 1mg × 1ml        | A      |
| 四苯嗪(1962) <sup>△</sup>                             | 片剂 25mg                          | D      |
| (5) 苯酰胺类<br>舒必利(1974) <sup>△</sup>                 | 片剂 10mg, 100mg<br>针剂 100mg × 2ml | A      |
| 舒多普利(1978) <sup>△</sup>                            | 片剂 100mg                         | C      |
| (6) 二苯氮草类<br>氟氮平(1976) <sup>△</sup>                | 片剂 25mg<br>针剂 25mg × 2ml         | B      |
| (二) 抗躁狂药<br>碳酸锂(1965) <sup>△</sup>                 | 片剂 200mg, 250mg                  | B      |
| (三) 抗抑郁药<br>(1) 单胺氧化酶抑制剂<br>异丙嗪(1959) <sup>△</sup> | 片剂 25mg, 50mg                    | D      |
| 苯乙肼(1960) <sup>△</sup>                             | 片剂 10mg, 15mg                    | B      |
| Tapha(1964) <sup>△</sup>                           | 片剂 200mg                         | D      |
| 异唑肼(1964) <sup>△</sup>                             | 片剂 10mg                          | D      |
| 优降灵(1967) <sup>△</sup>                             | 片剂 10mg                          | D      |
| (2) 三环抗抑郁药                                         |                                  |        |

(续表)

| 药 名                              | 剂 型                            | 目前供应状况 |
|----------------------------------|--------------------------------|--------|
| 丙咪嗪(1965) <sup>△</sup>           | 片剂 10mg, 25mg<br>针剂 25mg × 1ml | A      |
| 多虑平(1974) <sup>△</sup>           | 片剂 25mg<br>针剂 25mg × 1ml       | A      |
| 阿密替林(1976) <sup>△</sup>          | 片剂 25mg<br>针剂 25mg × 1ml       | A      |
| <b>《四》抗焦虑药</b>                   |                                |        |
| (1) 二苯甲烷类                        |                                |        |
| 胃复乐(1958) <sup>△</sup>           | 片剂 1mg                         | D      |
| 安他乐(1966) <sup>△</sup>           | 片剂 25mg                        | D      |
| (2) 丙二醇类                         |                                |        |
| 安宁(1958) <sup>△</sup>            | 片剂 200mg                       | A      |
| (3) 苯二氮草类                        |                                |        |
| 利眠宁(1963) <sup>△</sup>           | 片剂 5mg, 10mg                   | A      |
| 安定(1964) <sup>△</sup>            | 片剂 2.5mg, 5mg<br>针剂 10mg × 2ml | A      |
| 去甲羟安定(舒宁)<br>(1972) <sup>△</sup> | 片剂 15mg                        | A      |
| 羟基安定(1972) <sup>△</sup>          | 片剂 5mg                         | D      |
| 氯羟安定(1973)                       | 片剂 1mg                         | C      |
| 硝基安定(1975)                       | 片剂 5mg                         | A      |
| 氯硝安定(1977) <sup>△</sup>          | 片剂 2mg                         | A      |
| 氟硝安定(1979) <sup>△</sup>          | 片剂 15mg                        | C      |
| 舒乐安定(1980)                       | 片剂 1mg                         | A      |
| 氯唑安定(1980)                       | 片剂 1mg                         | C      |
| 氟安定(1981) <sup>△</sup>           | 片剂 15mg                        | A      |
| (4) 其他                           |                                |        |
| 氯苯甲醚(芬那露)(1970)                  | 片剂 200mg                       | A      |
| <b>《五》中枢神经兴奋药</b>                |                                |        |
| 苯丙胺                              | 片剂 5mg, 10mg<br>针剂 10mg × 1ml  | B      |

(续表)

| 药 名                          | 剂 型             | 日前供应状况 |
|------------------------------|-----------------|--------|
| 哌苯甲醇(1958) <sup>△</sup>      | 片剂 1mg          | D      |
| 哌甲酯(利他灵)(1980) <sup>△</sup>  | 片剂 10mg         | B      |
| 苯异妥英(匹莫林)(1981) <sup>△</sup> | 片剂 20mg         | B      |
| 二甲氧乙醇(1982) <sup>△</sup>     | 片剂 125mg, 250mg | C      |

注: △: 首先在上海试制。

\*: A = 供应市场, B = 供应医疗单位,

C = 供应临床验证, D = 停止生产。

此外,抗癫痫药卡马西平、丙戊酸钠以及癲健安于1984年开始用于治疗躁郁症以及迟发性运动障碍等多动症状。

近年来,国内已有许多地方在开展精神药理学的实验室研究工作,包括血药浓度的测定,药物动力学,神经递质,放射受体分析法,神经内分泌测定,以及某些神经递质和精神药物的细胞膜效应。1984年10月,在全国锥体外系疾病会议上,根据有关迟发性运动障碍的实验和临床研究资料,首先提出迟发性运动障碍“生化药理亚型”的概念和分型的初步意见。

(蔡 能)

## 第二章 精神药物的非特异性膜效应

### 一、细胞膜的结构和功能

药物等外界物质作用于细胞时,必然先通过细胞膜,并且可以引起细胞膜的反应。因此,在讨论精神药物对神经细胞的药理作用时,有必要先扼要地介绍一下细胞膜的结构和功能。细胞膜的结构和功能很复杂,按照精神药理学的要求,以下几点颇重要。

#### 细胞膜的成分

细胞膜的成分包括类脂、蛋白质、糖类。各种细胞膜的成份及其比例和排列不同,种系之间亦有差异,同一种族的个体之间亦可有某种程度的差异。此外,还可受到年龄、药物、疾病等因素的影响而有改变。

#### 类脂的成份以及蛋白质

膜类脂主要是磷脂,还有一些中性脂和糖脂等。主要的磷脂在膜内侧层有磷脂酰丝氨酸(PS)及其经脱羧作用生成的磷脂酰乙醇胺(PE),后者经甲基化生成的磷脂酰胆碱(PC)则位于膜外侧层。在膜内还有磷脂酰单甲基乙醇胺(PME)、磷脂酰肌醇(PI)和磷脂酸(PA)等。

蛋白质包括受体蛋白、酶蛋白等等。

#### 磷脂的分子

膜磷脂分子有一个显著特点,就是它们的双型性,既有磷脂酰基的亲水部份,又有脂肪酸碳氢链非极性的疏水部分(亲脂部分)。这种分子特性决定了磷脂分子在膜内以疏水部分尾尾



相对地排列,组成膜的中间疏水区,而亲水的磷脂酰头部极性基团则排列在膜的内外两侧,从而呈双分子排列,故膜的类脂层称为双分子脂质层(见图 2-1)。

### 细胞膜的模型

说法很多,比较多的说法认为是流动镶嵌模型,膜蛋白以各种形式嵌在双分子脂质层中(见图 2-1)。

### 膜脂质的流动性和相变温度

膜磷脂的脂肪酸烃链,大多含不饱和脂肪酸。在正常生理条

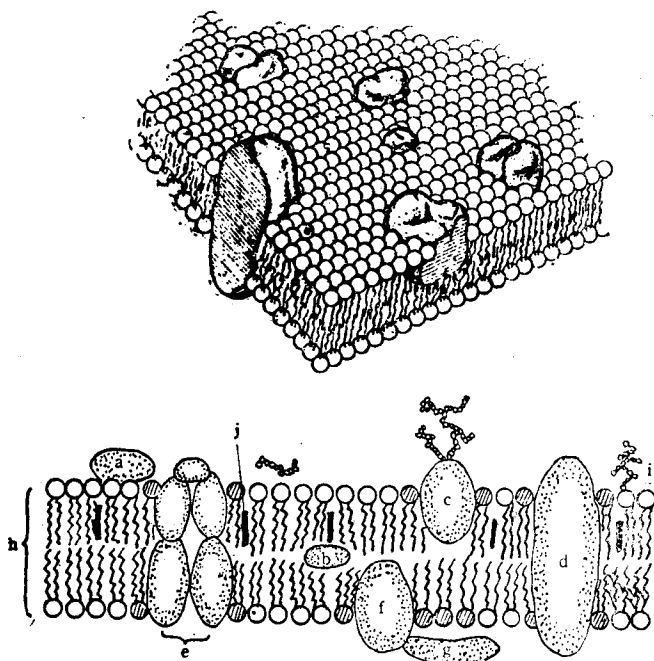


图 2-1 细胞膜镶嵌模式

a——外周蛋白, b, c, d, f——几种分布状态不同的嵌入蛋白, e——多酶复合体, g——膜内在性蛋白, h——脂质双分子层, i——糖链, j——胆固醇