

精神科

合理用药手册

主 编 喻东山 高振忠

凤凰出版传媒集团
江苏科学技术出版社

精神科 合理用药手册

主 编 喻东山 高振忠
副主编 陈一心 张 刚
编 委 于建军 王 进 王 翠
朱建平 毕崇波 李广录
张传波 汪春运 余 琳
徐广军 黄朝阳 臧家平

凤凰出版传媒集团
江苏科学技术出版社

图书在版编目(CIP)数据

精神科合理用药手册/喻东山等主编. —南京:江苏科学技术出版社,2005.8

ISBN 7-5345-4619-2

I. 精... II. 喻... III. 精神病—用药法—手册
IV. R749.053-62

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2005)第 074040 号

精神科合理用药手册

主 编 喻东山 高振忠

责任编辑 刘玉锋

责任校对 苏 科

责任监制 徐晨岷

出版发行 江苏科学技术出版社(南京市湖南路 47 号,邮编:210009)

网 址 <http://www.jskjpub.com>

集团地址 凤凰出版传媒集团(南京市中央路 165 号,邮编:210009)

集团网址 凤凰出版传媒网 <http://www.ppm.cn>

经 销 江苏省新华发行集团有限公司

照 排 南京水晶山制版有限公司

印 刷 无锡春远印刷厂

开 本 787 mm×1092 mm 1/32 印 张 16

字 数 350 000

版 次 2005 年 8 月第 1 版 印 次 2005 年 8 月第 1 次印刷

标准书号 ISBN 7-5345-4619-2/R·899

定 价 25.00 元

图书如有印装质量问题,可随时向我社出版科调换。

前 言

近年来,随着精神疾病发病率的不断增高,精神科越来越受到医院和社会的重视。医院为了使人们更易接受精神科,又从精神科中分出心理科,目的是服务于一些轻症精神疾病和抑郁症,目前几乎所有的地市级医院都有心理科或心理咨询门诊。

20世纪80年代以前,精神药物的使用相对停滞于老一代药物。90年代以后,国外新药的不断引进,使国内精神科医生的用药习惯发生了改变,精神科医生多使用新一代药物,老一代药物已受冷落。多数精神科医生对同一类药物的大体治疗方向都知道,但对其中每种药物的特点,则不甚明了,故在治疗同一疾病时,选药尚有一定的随意性。为了帮助精神科医生合理选用精神科药物,我们编写了这本《精神科合理用药手册》。

本书是以精神药理及临床应用为核心内容,以神经递质的临床效应为主线进行编写的。全书共分三个部分:第一部分是基础理论(第一章和第二章),讲述神经递质的临床效应;第二部分是各论(第三章、第四章、第五章和第六章),介绍每种精神药物的性能,包括商品名、规格和包装、参考价格(2005年6月南京地区零售价)、适应证、剂量和用法、不良反应、禁忌证、药物代谢动力学和药物相互作用,让医生充分了解药物的各种属性;第三部分是临床应用(第七章和第八章),阐述常见精神疾病的药物治疗。本书资料主要取材于近3年国外精

神病杂志的最新进展,并结合国内较新的临床资料,内容翔实,旨在帮助精神科医生进一步了解精神科药物的不同特性和药物之间的相互作用,更好地合理用药。

本书主要适合于精神科医生、心理科医生、精神科护士及医学院校相关专业的学生,对精神病病人的家属也有一定的参考价值。虽然作者为本书倾注了大量的热情和心血,希望它能成为精神科医务人员的有用工具书,但由于学识水平有限,难免有疏漏和错误,恳请广大读者批评指正。

南京医科大学附属脑科医院

喻东山

目 录

第一章 精神疾病的发生与治疗机制	1
第一节 精神分裂症	1
第二节 抑郁症	2
第三节 其他精神疾病	8
第二章 精神药理基础	11
第一节 拟5-羟色胺能效应	11
第二节 拟去甲肾上腺素能效应	15
第三节 拟多巴胺能效应	20
第四节 抗多巴胺 D ₂ 受体效应	24
第五节 抗5-羟色胺 2A受体效应	26
第六节 抗 α_1 受体效应	28
第七节 抗 α_2 受体效应	30
第八节 抗胆碱能效应	31
第九节 抗组胺 H ₁ 受体效应	35
第十节 拟 γ -氨基丁酸能效应	36
第十一节 拟谷氨酸 N-甲基-D-天门冬氨酸受体 效应	38
第十二节 电压敏感钠通道	40
第十三节 电压敏感 $\alpha_2\delta$ 钙通道	42
第三章 抗精神病药	45
第一节 概念	45
第二节 典型抗精神病药	49



第三节 不典型抗精神病药	92
氯氮平(92) 利培酮(116) 奥氮平(135)	
奎硫平(151) 齐拉西酮(161) 阿立哌唑(178)	
第四章 抗抑郁药	185
第一节 三环抗抑郁药	185
第二节 选择性 5-羟色胺回收抑制剂	217
氟西汀(217) 帕罗西汀(237) 舍曲林(246)	
氟伏沙明(254) 西酞普兰(262)	
第三节 5-羟色胺回收抑制剂	269
曲唑酮(269)	
第四节 5-羟色胺回收促进剂	276
达体朗(276)	
第五节 选择性去甲肾上腺素回收抑制剂	280
瑞波西汀(280)	
第六节 可逆性单胺氧化酶抑制剂	285
吗氯贝胺(285)	
第七节 5-羟色胺和去甲肾上腺素双回收阻断剂	291
文拉法辛(291)	
第八节 去甲肾上腺素和特异性 5-羟色胺能抗抑 郁剂	303
米氮平(303)	
第五章 心境稳定剂	313
碳酸锂(313) 丙戊酸钠(331) 卡马西平(344)	
托吡酯(354) 拉莫三嗪(362)	
第六章 抗焦虑药	373
第一节 苯二氮草类药物	373

第二节 5-羟色胺 1A 受体激动剂·····	396
丁螺环酮(396)	
第三节 新型非苯二氮草类镇静催眠药·····	402
佐必登(402)	
第七章 精神分裂症的治疗 ·····	406
第一节 精神分裂症的急性期治疗·····	406
第二节 精神分裂症的共患症状治疗·····	412
第三节 精神分裂症的维持治疗·····	420
第四节 抗精神病药的撤除·····	428
第五节 老年精神分裂症的治疗·····	432
第八章 情感性精神障碍的治疗 ·····	442
第一节 躁狂的全程治疗·····	442
第二节 双相抑郁的全程治疗·····	453
第三节 重性抑郁症的全程治疗·····	462
第四节 女性抑郁症的治疗·····	470
第五节 老年抑郁症的治疗·····	485
第六节 抑郁症躯体症状的治疗·····	493
第七节 影响抑郁症预后的因素·····	499
药名索引 ·····	503

第一章

精神疾病的发生与治疗机制

第一节 精神分裂症

精神分裂症涉及三条神经通路,即中脑-边缘通路、中脑-皮质通路和皮质-边缘通路(见图 1-1)。从中脑腹侧被盖部到边缘系统有一条神经通路,称中脑-边缘通路,该通路经多巴胺传导,故又称中脑-边缘多巴胺能通路。从中脑腹侧被盖部到前额皮质有一条神经通路,称为中脑-皮质通路,该通路经多巴胺传导,故又称中脑-皮质多巴胺能通路。从前额皮质

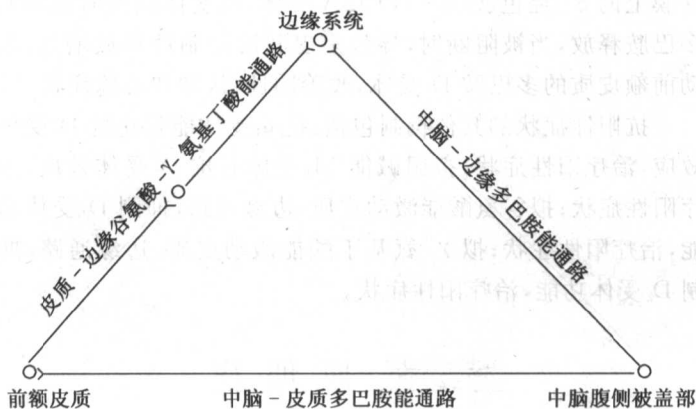


图 1-1 三条通路关系的示意图

到边缘系统有一条神经通路,称皮质-边缘通路,该通路先由谷氨酸能神经元传导,中途换元为 γ -氨基丁酸神经元,终止于边缘系统,故又称皮质-边缘谷氨酸- γ -氨基丁酸能通路。

当中脑-边缘多巴胺能通路功能亢进时,激动边缘系统的多巴胺 D_2 受体,引起阳性症状,如幻觉妄想。当中脑-皮质多巴胺能通路功能低下时,前额皮质背外侧的多巴胺 D_1 受体功能不足,引起阴性、认知症状,前额皮质背内侧部、眶部、扣带皮质前部的 D_1 受体功能不足,引起心境症状(抑郁、悲哀、心境不稳和烦恼)。当前额皮质功能低下时,皮质-边缘谷氨酸- γ -氨基丁酸能通路功能减退,该通路本是抑制边缘系统多巴胺能的,当其功能减退时,多巴胺能脱抑制性释放, D_2 受体功能亢进,引起阳性症状。

典型抗精神病药阻断中脑-边缘通路的多巴胺 D_2 受体,治疗阳性症状;不典型抗精神病药不但阻断中脑-边缘通路的多巴胺 D_2 受体,治疗阳性症状,而且阻断中脑-皮质通路突触前膜上的5-羟色胺(5-HT) $2A$ 受体,该受体兴奋时能抑制多巴胺释放,当被阻断时,导致多巴胺脱抑制性释放增加,激动前额皮质的多巴胺 D_1 受体,改善阴性、认知和心境症状。

抗阳性症状的其他机制包括:抗 α_1 受体能强化抗 D_2 受体效应,治疗阳性症状;拟胆碱能 M_1 受体有抗 D_2 受体效应,治疗阳性症状;拟谷氨酸能激动皮质-边缘通路,抑制 D_2 受体功能,治疗阳性症状;拟 γ -氨基丁酸能激动皮质-边缘通路,抑制 D_2 受体功能,治疗阳性症状。

抑 郁 症

单胺包括5-羟色胺(5-HT)、去甲肾上腺素(NE)和多

巴胺(DA),单胺低下致抑郁,增加抗抑郁,这就是抑郁症的单胺假说。该假说过于简单化,达体朗降低5-HT浓度,也能抗抑郁,这对该假说是一种挑战,但该假说毕竟能解释多数抗抑郁药的治疗机制,故仍有其存在价值,这里回顾抑郁症单胺低下的常见原因和治疗手段。

一、5-HT低下的原因

1. 遗传 NK α 2.2 突变引起5-HT神经元形成不足,导致素质性5-HT能低下。这可解释:有些人生来就具有一种抑郁性气质。

2. 早年应激 童年不良遭遇抑制了神经营养蛋白和神经营养因子的合成,这两种物质本来能促进5-HT神经元形成,当被抑制时,5-HT神经元发育不良,5-HT能低下,成年后易感抑郁。5-HT能低下的抑郁伴有两唤醒和两冲动。两唤醒是焦虑和失眠,两冲动是强迫和自杀,这种抑郁称之为焦虑性抑郁。

3. 近期应激 正常情况下,应激能激动下丘脑-垂体-肾上腺轴,引起皮质醇分泌亢进,皮质醇激活糖皮质激素受体,通过调节基因转录而引起5-HT和NE受体低敏和向下调节,衰减对应激的反应性。如果调节基因转录发生障碍,导致5-HT和NE受体不能低敏和向下调节,而是超敏和向上调节,并通过长反射弧而抑制5-HT和NE合成和释放,导致5-HT和NE能低下,引发抑郁症。

4. 皮质醇过多 库欣综合征时皮质醇增高,后者能激活肝脏色氨酸吡咯化酶,该酶能降解血中的色氨酸,导致进入中枢的色氨酸水平不足。色氨酸是5-HT的前体,其不足导致5-HT合成不足,引发抑郁症。

5. 雌激素过多 当过多补充雌激素时(如雌二醇 50 mg/d), 能耗竭维生素 B₆, 维生素 B₆ 是 L-芳香氨基酸脱羧化酶的辅酶, 其缺乏可致脱羧化酶的活性降低, 该酶可催化 5-羟色氨酸转化为 5-HT, 当其活性降低时, 5-HT 合成不足, 引发抑郁症。这可解释口服避孕药为何能引起抑郁症。

6. 慢性抑郁 S-100 β 蛋白和神经营养蛋白因子能营养 5-HT 神经元。抑郁症 5-HT 能不足时, 一方面激动 5-HT_{1A} 受体不足, 不能刺激胶质细胞产生 S-100 β 蛋白; 二方面激动 5-HT_{2C} 受体不足, 不能刺激脉络膜丛生成神经营养因子, 营养 5-HT 神经元不足, 5-HT 能进一步低下, 抑郁倾向慢性化, 一次重性抑郁发作持续 2 年以上者, 称为慢性抑郁症。

二、拟 5-HT 能抗抑郁药

拟 5-HT 能有三条途径, 一是增加合成, 二是增加释放, 三是抑制回收。色氨酸促进合成, 但对 5-HT 合成量不起决定性作用(合成量由色氨酸羟化酶所决定, 色氨酸羟化酶可将色氨酸转化为 5-羟色氨酸, 是合成 5-HT 的限速酶), 故抗抑郁效果差; 米氮平通过阻断 5-HT 神经元突触前膜上的 α_2 受体, 引起 5-HT 脱抑制性释放增加, 抗抑郁; 叔胺类三环抗抑郁药(如多虑平、阿米替林和氯丙咪嗪)、选择性 5-HT 回收抑制剂、文拉法辛均阻断 5-HT 回收, 增加突触间隙 5-HT 浓度, 抗抑郁。

三、NE 低下的原因

1. 应激 神经营养因子能维持神经元的存活, 应激降低了该营养因子, 引起蓝斑 NE 神经元丧失。蓝斑 NE 能通路

维持精神动力,当其功能不足时,引起三阻滞和三减退,三阻滞是指思维阻滞、社交阻滞和运动阻滞,三减退是指食欲减退、性欲减退和兴趣减退,即阻滞性抑郁。

2. 性别 女性的蓝斑 NE 系统老化比男性快,故女性抑郁症的现患病率比男性为高(3% : 2%),终身患病率也比男性为高(21% : 13%)。

3. 促肾上腺皮质激素释放因子(CRF)亢进

在童年时,孩子在外面与他人发生冲突时,回来总是受家人责备,孩子感到失去保护,或者根本就没有监护人,遇到应激完全靠自己处理,常因不可应付的应激而反应过强,皮质醇水平过度升高,激活海马的糖皮质激素 II 型受体,从而破坏海马细胞,这些细胞本来是抑制 CRF 释放的,当被破坏后,不能再抑制 CRF 释放,导致 CRF 倾向终身性释放增加。

到成年后,每当应激时,CRF 释放比正常人为多,通过激活蓝斑-膈海马 NE 能通路引起焦虑,长期激活导致 NE 释放耗竭,引起抑郁。这可解释:为什么童年期有严重心理创伤者成年后易感抑郁症。

4. 皮质醇亢进 如前述,童年期有严重心理创伤史者,成年后应激引起的 CRF 过度升高,后者能促进皮质醇分泌,皮质醇能激活肝脏酪氨酸氨基转移化酶,该酶降解酪氨酸,而酪氨酸是 NE 的前体,酪氨酸被降解,中枢合成 NE 就困难,倾向发生抑郁症。

5. 甲状腺素低下 甲状腺功能亢进时引起 NE 能增强,交感神经功能亢进,表现为失眠、焦虑、易激惹、心动过速、代谢增加和出汗。相反,地方性甲状腺肿的病人甲状腺素分泌不足,引起 NE 能低下,常有抑郁倾向。

四、拟 NE 能抗抑郁药

拟 NE 能有三条途径：一是增加合成、二是增加释放、三是抑制回收。酪氨酸是儿茶酚胺（包括 NE 和 DA）前体，正常情况下，补充酪氨酸前体仅增加 10%~20% 的儿茶酚胺合成，不足以影响心境，但当 NE 能低下时，补充酪氨酸能明显增加儿茶酚胺合成，多少能改善抑郁症状；米氮平阻断 NE 神经元突触前膜上的 α_2 受体，引起 NE 脱抑制性释放增加，抗抑郁；瑞波西汀、文拉法辛和仲胺类三环抗抑郁药（如去甲替林、去甲丙咪嗪）阻断 NE 回收，增加突触间隙 NE 浓度，抗抑郁。

五、DA 低下的原因

1. 年龄 中年以后，随着年龄的增加， D_1 、 D_2 受体大量减少，B 型单胺氧化酶活性增加，降解 DA 能增强，导致 DA 能传导低下。这可解释：为何中年后抑郁症的发生率逐渐增加。

2. 梗塞 当前额皮质背外侧部梗塞时，引起认知障碍（如记忆损害）；黑质-纹状体通路梗塞时，引起帕金森氏病，前额皮质背内侧部、眶部和扣带回前部梗塞时，引起抑郁。这可解释：多发性梗塞性痴呆病人不但有记忆损害，而且常伴有帕金森氏病和抑郁。

六、拟 DA 能药物

拟 DA 能有四条途径：一是增加合成，二是增加释放，三是抑制回收，四是激动 DA 受体。酪氨酸是 DA 前体，补充酪氨酸能增加 DA 合成，多少能改善抑郁症状；舒必利阻断 DA 神经元突触前膜上的 D_2 受体，引起 DA 脱抑制性释放，但不阻断突触后膜上的 D_1 受体，故有一定的抗抑郁效应；利他林

和苯丙胺抑制 DA 回收,有中度抗抑郁效应;溴隐亭是多巴胺 D₂受体部分激动剂,有一定抗抑郁效应。

七、单胺氧化酶活性增强

单胺通过单胺氧化酶所降解,当该酶活性亢进时,降解单胺能力增强,单胺传导功能低下,易感抑郁。当该酶活性低下时,降解单胺能力减弱,单胺传导功能增强,改善抑郁。

1. 孕激素多 孕激素能增加单胺氧化酶活性,妊娠后期孕激素升高,导致单胺氧化酶活性亢进,单胺传导功能低下,易感抑郁。此时,轻性和重性抑郁症的患病率高达 10%。

2. 雄激素多 睾酮过多能增加单胺氧化酶活性,导致单胺传导功能低下,易感抑郁。服睾酮有 23% 的患抑郁症,而不服睾酮仅 6% 的患抑郁症。

3. 催乳素多 抗精神病药引起高催乳素血症,高催乳素血症时抑制雌激素水平。雌激素抑制单胺氧化酶活性,当雌激素被抑制时,单胺氧化酶活性脱抑制性亢进,单胺传导功能低下,易感抑郁。这可能是抗精神病药引起药源性抑郁的原因之一。

4. 雌激素少 雌激素能抑制单胺氧化酶活性,当黄体后期、产后和更年期时,雌激素下降,单胺氧化酶活性脱抑制性增强,单胺传导功能低下,易感抑郁。

看来,激素可通过“三多一少”引起单胺氧化酶活性增强。所谓“三多”是指孕激素多、雄激素多和催乳素多,“一少”是指雌激素减少。

八、单胺氧化酶抑制剂

吗氯贝胺抑制单胺氧化酶活性,导致单胺的降解减少,传导功能增加,治疗抑郁症的有效率为 60% 左右。

第三节 其他精神疾病

其他精神疾病的生化研究不如精神分裂症和抑郁症详细,在此择其要而述之。

一、躁狂症

1. 腺苷酸环化酶系统 当激动 $5-HT_{1A}$ 、 β 肾上腺素和多巴胺 D_1 受体时,偶联兴奋性鸟苷酸结合蛋白,后者激动腺苷酸环化酶,腺苷酸环化酶促进三磷酸腺苷转化为环-磷酸腺苷,最终降低细胞内 Ca^{2+} 浓度。

细胞内 Ca^{2+} 浓度降低与单相抑郁症的发生相关联,中度升高与躁狂发作相关联,高度升高与双相抑郁发作相关联。三环抗抑郁药升高单胺(包括 5-羟色胺、去甲肾上腺素和多巴胺)能,当激动 $5-HT_{1A}$ 、 β 肾上腺素和多巴胺 D_1 受体时,降低双相抑郁病人高度升高的 Ca^{2+} 浓度,改善抑郁,当高度升高的 Ca^{2+} 浓度降至中度升高时,可促发躁狂。

2. 磷脂酶 C 系统 当激动 $5-HT_2$ 、 α_1 肾上腺素和毒蕈碱 M_1 受体时,偶联一种其特征尚不清楚的鸟苷酸结合蛋白,后者激活磷脂酶 C 系统,最终升高细胞内 Ca^{2+} 浓度。

单相抑郁的细胞内 Ca^{2+} 浓度下降,三环抗抑郁药升高单胺能,当激动 $5-HT_2$ 、 α_1 肾上腺素受体时,可升高细胞内 Ca^{2+} 浓度,治疗单相抑郁。躁狂病人的细胞内 Ca^{2+} 中度升高,双相抑郁病人的细胞内 Ca^{2+} 浓度高度升高。碳酸锂、卡马西平、丙戊酸钠和拉莫三嗪拮抗细胞内 Ca^{2+} 功能,故治疗双相抑郁和抗躁狂。

但无法解释:心境稳定剂在由高度升高的 Ca^{2+} 浓度降至

中度升高的 Ca^{2+} 浓度时,为何不促发躁狂。

3. 解释矛盾 如前述,三环抗抑郁药既可通过激动腺苷酸环化酶系统而降低细胞内 Ca^{2+} 浓度,又可通过激动磷脂酶 C 系统而升高 Ca^{2+} 浓度。用在具体病人身上,首先要看病人是双相还是单相,其次要看这两种效应哪种占优势。这就可以解释,三环抗抑郁药尽管多数情况下是抗抑郁的,但有时能增加抑郁复发率,甚至导致自杀。

二、焦虑症

1. 总论 在中枢神经系统,谷氨酸是一种兴奋性神经递质, γ -氨基丁酸(GABA)是一种抑制性神经递质。激动谷氨酸能致焦虑,证据是给大鼠使用非竞争性 N-甲基-D-天门冬氨酸受体拮抗剂地佐环平(0.025~0.1 mg/kg),有抗焦虑效应;激动 GABA 能抗焦虑,证据是给人类使用拟 GABA 能药物(例如苯二氮草类药物),有抗焦虑效应。

2. GABA_A受体 当 GABA 激动 GABA_A受体时, Cl^- 通道打开, Cl^- 由细胞外流入细胞内,细胞膜电位的外正内负状态进一步突出,我们称之为超级化。当超级化时,细胞的去极化更困难,细胞更不易兴奋,趋于抑制。

3. 焦虑症的 GABA 能低下 Goddad 等研究表明,多数(12/14)未服药的惊恐障碍病人顶叶 GABA 水平比健康配对组低 22%,提示焦虑障碍的 GABA 能低下。当焦虑障碍的 GABA 低下时,GABA_A受体功能低下, Cl^- 由细胞外流入细胞内减少,神经元的外正内负状态减退,更易去极化,更易兴奋,这种兴奋在杏仁核可致焦虑。

4. 增加 GABA 可抗焦虑 鉴于 GABA 能低下可致焦虑,故提高 GABA 能可抗焦虑。除苯二氮草类药物外,提高方法尚