

# 第十八章 抗精神失常药

## *psychotropic drugs*

**精神失常：**是由多种原因引起的精神活动障碍的一类疾病

包括：**精神病**，亦称精神分裂症 （抗精神病药）  
**抑郁症** （抗抑郁症药）  
**躁狂症** （抗躁狂症药）  
**焦虑症** （抗焦虑症药、苯二氮卓类药治疗）

# 第一节 抗精神病药

## antipsychotic drugs

精神病又称精神分裂症，主要表现病人的思维、情感、行为发生异常，所谓“分裂”即病人的精神活动和行为与客观现实相脱离为主要特征。分为两型：

I 型：以阳性症状（思维障碍、激越、幻觉、妄想等）为主

II 型：以阴性状症（情感淡漠、主动性缺乏、疏远社会、语言和活力↓等）为主。

按其化学结构分为:

1. 吩噻嗪类: 氯丙嗪
2. 硫杂蒯类: 泰尔登
3. 丁酰苯类: 氟哌啶醇
4. 其他: 五氟利多

本章述及药物大多对 I 型治疗效果好,  
对 II 型则效果较差甚至无效。

## [抗精神病作用机制]

### 1. 阻断中脑-边缘系统和 中脑-皮质系统 DA 受体

对精神分裂症病因提出很多假说：

- 1) 脑内 5-HT 能系统功能的缺损；
- 2) GABA 神经元的退变；
- 3) NA 功能不足和 DA 神经元功能亢进；
- 4) 新近提出的兴奋性氨基酸系统功能低下等。

迄今为止，只有脑内 DA 系统功能亢进学说比较成熟，得到认可。

**多巴胺(dopamine, DA)理论：**脑内DA系统功能亢进与精神分裂症有关。

中枢神经系统的DA能神经通路：

①中脑—皮质通路，与精神活动有关。

②中脑-边缘系统通路，与情绪、精神活动、本能活动有关。  
药物的抗精神病作用与阻断以上二条通路的DA受体有关。

③黑质—纹状体通路，参与运动调节，与抗精神病药的锥体外系不良反应的发生有关。

④结节—漏斗通路，调节内分泌功能，与抗精神病药引起体重增加、泌乳等有关。

## 脑内DA受体及其亚型

已证实脑内存在5种DA亚型受体（D<sub>1</sub>、D<sub>2</sub>、D<sub>3</sub>、D<sub>4</sub>、D<sub>5</sub>）

D<sub>1</sub>样受体（D<sub>1</sub>—like receptors）——D<sub>1</sub>、D<sub>5</sub>亚型

D<sub>2</sub>样受体（D<sub>2</sub>—like receptors）——D<sub>2</sub>、D<sub>3</sub>、D<sub>4</sub>亚型

中脑边缘系统、中脑皮质通路主要存在D<sub>2</sub>样受体，是精神药理学研究的重点。精神分裂症的阳性症状(妄想、幻觉、思维紊乱等)与D<sub>2</sub>受体密度增高或功能异常有关，

目前应用的抗精神病药，都有拮抗D<sub>2</sub>受体的作用。经典抗精神分裂症药(如氯丙嗪)主要阻断D<sub>2</sub>受体。

其对患者的阳性症状有改善作用，但对阴性症状无改善，甚至还可加重患者认知功能的损害，且锥体外系不良反应明显。

值得注意的是D<sub>4</sub>亚型受体特异性地存在这两个DA通路，目前仅发现氯氮平对其具有高亲和力，这是十分富有意义的发现。



## 2. 阻断5-HT受体

- 1) DA能神经与5-羟色胺(5-HT)能神经之间存在某些密切联系, 5-HT对DA功能可能具有调节作用。
- 2) 阻断5-HT<sub>2</sub>受体能明显改善精神分裂症的阴性症状。
- 3) 以氯氮平为代表的非经典抗精神病药, 为混合性5-HT<sub>2</sub> / D<sub>4</sub>拮抗剂, 不仅对患者的阳性症状、阴性症状、情感症状有改善作用, 还可部分抵消D<sub>2</sub>受体阻断所致的锥体外系反应, 使精神分裂症的药物治疗水平大为提高。

## 一、吩噻嗪类（phenothiazines）

分类： 根据其侧链基团分为：

二甲胺类(氯丙嗪)

哌嗪类（奋乃静、氟奋乃静、三氟拉嗪）

哌啶类（硫利达嗪）。

抗精神病作用： 哌嗪类>二甲胺类>哌啶类。

目前国内临床常用的有氯丙嗪、氟奋乃静及三氟拉嗪等，以氯丙嗪应用最广。



## 氯丙嗪



氯丙嗪 (chlorpromazine) 又称冬眠灵 (wintermin)

### 【体内过程】

1. 口服或肌注均易吸收，但食物、抗胆碱药影响其吸收，**F**差异大，剂量个体化（相差**10**倍）。
2. **im**吸收快，**F**是口服**3-4**倍，刺激性大，深部**im**。
3. 在肝代谢，由肾排。老年患者减量。

### 【药理作用及机制】

#### 1. 中枢神经系统

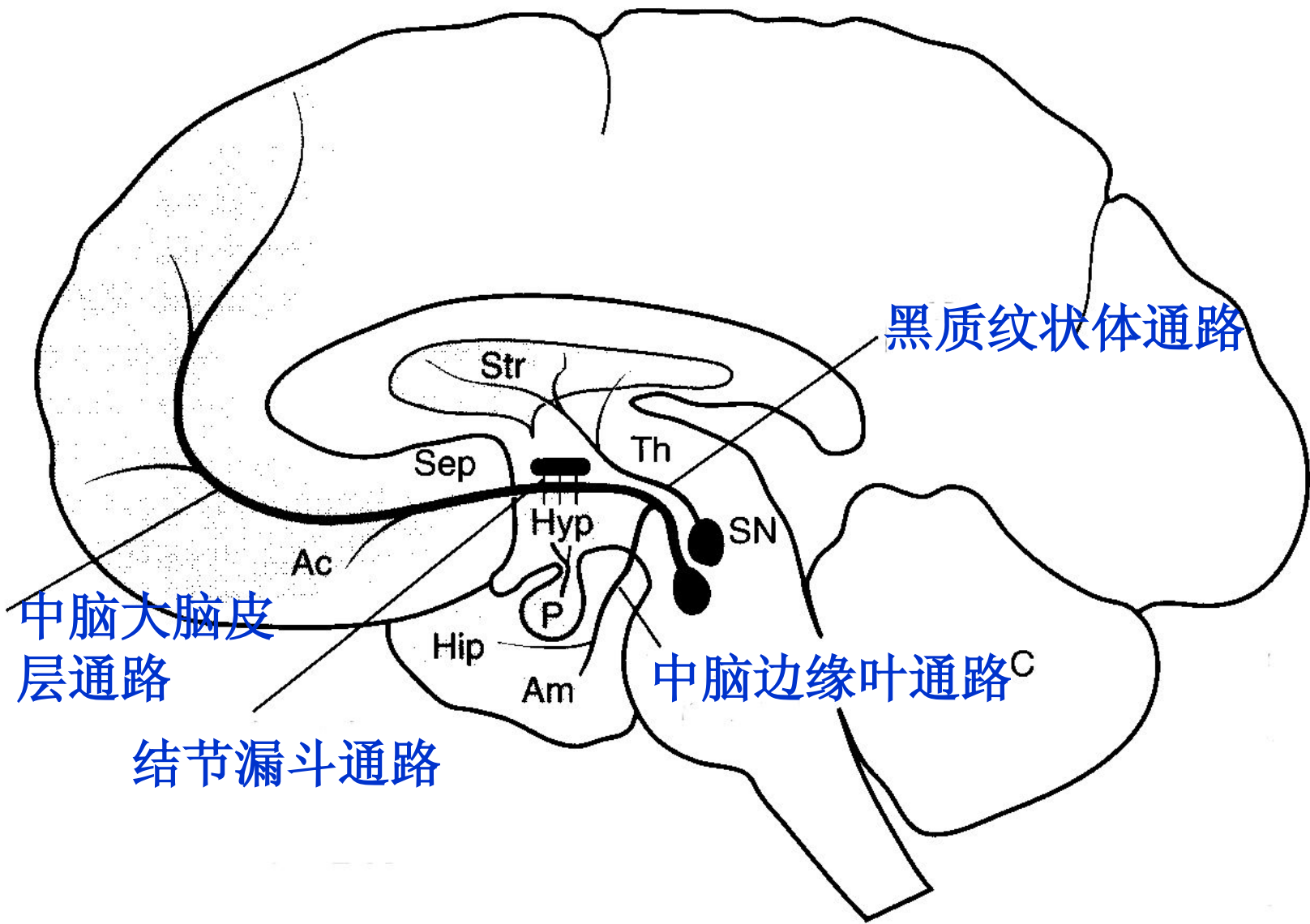
##### (1) 抗精神病作用

## 作用特点:

- ①正常人一次口服氯丙嗪100mg后，出现安定、镇静、感情淡漠和对周围事物少起反应，在安静环境中易诱导入睡。
- ②精神病患者服用后，可迅速控制兴奋躁动症状。继续用药，可使幻觉、妄想、躁狂及精神运动性兴奋逐渐消失，理智恢复，情绪安定，生活自理。

## 机制：

1. 阻断中脑-边缘和中脑-皮层系统的D<sub>2</sub>样受体（发挥治疗作用）。
2. 阻断黑质—纹状体以及结节—漏斗通路通路的D<sub>2</sub>样受体（引起锥体外系副作用和内分泌改变）



## (2)镇吐作用：氯丙嗪有较强的镇吐作用

小剂量：抑制延脑催吐化学感受区（CTZ,阻断D<sub>2</sub>）

大剂量：直接抑制呕吐中枢

但不能对抗前庭刺激引起的呕吐（如晕动症），对顽固性呃逆（呃逆中枢在CTZ附近）有效。

## (3)对体温调节的作用

直接抑制体温调节中枢，使体温调节失灵（↓发热体温和正常体温）；其降温作用随外界环境温度的变化而变化。

2. 对植物神经系统的作用      无治疗意义，主要表现副反应。

抗 $\alpha$ 受体——体位性低血压

抗M受体——引起口干、便秘、视力模糊等副作用

3. 对内分泌系统的影响（抑制结节—漏斗通路 $D_2$ 受体）

(1) 催乳素抑制因子释放 $\downarrow$ ——催乳素分泌 $\uparrow$ ，乳房肿大、泌乳，乳癌禁用。

(2) 促性腺激素释放 $\downarrow$ ——排卵延迟，闭经。

(3) 生长激素 $\downarrow$ ——生长发育迟缓（儿童不用），治疗巨人症。



## 【临床应用】

### 1、精神分裂症

(1) 主要治疗I型精神分裂症，首选，用药

6w-6m显效，不根治，长期服药。

II型无效。

(2) 其他精神病：解除躁狂，妄想。

### 2、呕吐和顽固性呃逆

① 用于药物、多种疾病、妊娠等呕吐

② 顽固性呃逆

③ 刺激前庭呕吐（晕车、晕船等）无效

### 3、低温麻醉与人工冬眠

- 氯丙嗪加物理降温（冰袋、冰浴）可用于低温麻醉。
- 氯丙嗪 + 异丙嗪 + 度冷丁 —— 冬眠合剂。

可使患者深睡，体温、基础代谢及组织耗氧量均降低，增强患者对缺 $O_2$ 的耐受力，降低机体对伤害性刺激的反应性(“人工冬眠”)。

- 用于严重创伤、感染性休克、高热惊厥、中枢性高热、甲状腺危象及低温麻醉等的辅助治疗。

## 【不良反应】

1、一般反应 中枢抑制症状；M受体阻断症状； $\alpha$ 受体阻断症状；眼压升高，青光眼禁用。局部刺激性较强，可用深部肌注；静脉注射可致血栓性静脉炎，应以生理盐水或葡萄糖溶液稀释后缓慢注射。为防止体位性低血压，应卧床休息1~2h。

## 2、锥体外系反应（30%）

①帕金森综合症（Parkinsonism）：表情呆板，肌张力增高，动作迟缓，肌肉震颤、流涎等；

②静坐不能 (akathisia): 1w发生, 坐立不安, 反复徘徊 (强迫症状)。

③急性肌张力障碍 (acute dystonia): 多出现用药后 1~5d。表现强迫性张口、伸舌、斜颈、吞咽困难、呼吸运动障碍等。

**机制:** 氯丙嗪阻断黑质—纹状体D<sub>2</sub>样受体所致; 可用中枢抗胆碱药缓解 (安坦)。

部分患者长期用药后还可引起一种特殊而持久的运动障碍——**迟发性运动障碍 (tardive dyskinesia)**，表现为口-舌-颊三联症：吸吮、舔舌、咀嚼不自主刻板运动及四肢的舞蹈样动作，停药亦难消失，抗胆碱药非但无效，反使症状加重，认为是D<sub>2</sub>受体长期被阻断受体数目或敏感性增加所致。氯氮平可缓解之。

**3、精神异常：**应与原有疾病鉴别，一旦发生立即减量或停药。

**4、惊厥与癫痫：**有病史者慎用，必要时加抗癫痫药。

**5、过敏反应** 常见皮疹、皮炎、光敏性皮炎。少数患者出现肝损害、黄疸、粒细胞减少，溶血性贫血及再障等，应立即停药，对症处理。

6、内分泌系统反应 长期用药可致内分泌系统功能紊乱，如乳腺增大、泌乳、闭经、抑制儿童生长等。乳腺增生、乳腺癌患者禁用。

## 7、急性中毒

1- 2g可→ 昏睡、低血压、休克。  
应立即停药，对症处理。



## 【药物相互作用及禁忌证】



1. 氯丙嗪可增强其他中枢抑制药作用，联合使用时注意调整剂量。特别与吗啡、杜冷丁合用时注意呼吸抑制和血压降低的问题。
2. 抑制DA受体激动药、左旋多巴的作用。
3. 与肝药酶诱导剂合用时，应注意调整剂量。

禁忌证：癫痫及惊厥史者、青光眼、乳腺增生症和乳腺癌患者禁用；冠心病患者慎用。

## 其它吩噻嗪类

奋乃静：治疗慢性 > 氯丙嗪，心血管、肝、造血系统副作用少。

氟奋乃静、三氟拉嗪

镇静弱，有兴奋激活作用，抗幻觉妄想，能改善退缩、情感淡漠。适用于偏执型和慢性。

硫利达嗪

抗幻觉妄想 < 氯丙嗪，锥体外系副作用少见，镇静作用强。

## 二、硫杂蒽类(thioxanthenes)

泰尔登(tardan)又名氯丙硫蒽(chlorprothixene)

作用：抗分裂症、抗幻觉、妄想<氯丙嗪；镇静强，调整情绪，控制焦虑、抑郁>氯丙嗪。

抗胆碱与抗肾上腺素作用较弱，不良反应轻，锥体外系症状少。

应用：用于伴焦虑或抑郁的精神分裂症、焦虑性神经官能症、更年期抑郁症等。

### 三、丁酰苯类(butyrophenones)

#### 氟哌啶醇(haloperidol)

阻断D<sub>2</sub>样受体强，是氯丙嗪30倍

1. 有很强的抗精神病作用，抗躁狂、幻觉、妄想强，疗效显著，常用于治疗以兴奋、幻觉、妄想为主的精神分裂症和躁狂症。
2. 镇吐较强。
3. 锥体外系反应强、多见，高达80%。

## 氟哌利多 (droperidol)

**作用特点：** 作用与氟哌啶醇基本相似。临床主要用于增强镇痛药的作用。

**神经阻滞镇痛术：** 与芬太尼配合使用，使病人处于一种特殊的麻醉状态：痛觉消失、精神恍惚，对环境淡漠，被称为神经阻滞镇痛术。

作为一种外科麻醉，可以进行小的手术（如烧伤清创、窥镜检查、造影等），其特点是集镇痛、安定、镇吐、抗休克作用于一体。

也可用于麻醉前给药、镇吐、控制精神病人的攻击行为。

## 四. 其他类

**氯氮平**：1周见效（快，强），改善阳性、阴性症状  
（对情感淡漠、思维障碍差）

应用：其他药无效，或锥体外系过强者，可为首选药。

机制：选择性阻断D4(抗精神病)，对D2，D3无亲和力  
（无锥体外系作用）；新近报道，其也能阻断5-HT<sub>2A</sub>  
受体（有5-HT-DA受体阻断药之称）。

不良反应：无锥体外系及内分泌方面的不良反应，可引起  
粒细胞减少，致畸。

**五氟利多**：**长效**，服药1次/周，疗效相似氟哌啶醇，  
镇静弱，适用于急、慢性病。

**舒必利**：锥体外系反应轻微，无明显镇静。  
难治病例常有效，也治疗抑郁症。  
其镇吐强大，可作中枢性止吐药。



## 第二节 抗躁狂症药

**躁狂抑郁症:**躁狂症及抑郁症均属情感性精神障碍。

躁狂或抑郁两者之一反复发作——单相型

躁狂和抑郁两者交替发作——双相型

**病因** 单胺学说 可能与脑内单胺类功能失衡有关。

5-HT ↓ (共同基础)  $\left\{ \begin{array}{l} \text{NA} \uparrow \text{——躁狂 (情绪高涨, 联想敏捷, 活动增多)} \\ \text{NA} \downarrow \text{——抑郁 (情绪低落, 言语减少, 精神运动} \\ \text{迟缓, 常自责, 甚至自杀)} \end{array} \right.$

**药物治疗学基础 (按单胺学说理论)**

凡能提高中枢5-HT功能, 降低NA功能——抗躁狂症

凡能提高中枢5-HT功能, 提高NA功能——抗抑郁症

## 碳酸锂 (lithium carbonate)

### 【体内过程】

口服吸收快而完全，2~4h血浓达峰。

进入中枢慢，80%由肾排，缺钠易蓄积中毒（在近曲小管与Na<sup>+</sup>竞争重吸收，摄钠↑，促其排泄）。

### [药理作用]

是治疗躁狂症的首选药。

对正常人精神活动几无影响，对躁狂发作疗效显著（主要是锂离子发挥药理作用）。

## 【机制】

- 1、抑制神经末梢 $\text{Ca}^{++}$ 依赖性NA和DA释放；促进神经细胞对NA的再摄取，增加其转化和灭活，从而使突触间隙中NA浓度降低。
- 2、增加色氨酸摄取，促进5-HT的生成和释放，使突触间隙中5-HT浓度增加，锂能使5-HT受体敏感化。
- 3、抑制磷脂酶C及肌醇磷脂系统中磷酸酶的作用，阻抑三磷酸肌醇（ $\text{IP}_3$ ）和二酰甘油（DAG）的信使作用（躁狂症时此系统作用明显增加）。

## [应用]

- (1) 主要用于躁狂症：**80%有效**
- (2) 对精神分裂症兴奋躁动也有效
- (3) 躁狂抑郁症**（对抑郁有时有效——情绪稳定药）

## [不良反应]

常见： 胃肠反应、震颤、口干、多尿。

（锂盐安全范围小，治疗有效浓度约为**0.8~1.5mmol/L**，超过**2mmol/L**即可出现中毒。）

中毒： 主要为中枢症状，意识障碍、昏迷

处理： 中毒时无解毒药。静脉注射**NS**可加速锂的排泄，必须监测血锂浓度。

## 第三节 抗抑郁症药

### 一、三环类抗抑郁药

属非选择性单胺摄取抑制药，抑制NA，5-HT再摄取，突触间隙递质↑。

常用药物：米帕明、阿米替林、多塞平等。

# 米帕明（丙咪嗪）

第一代药物，作用弱，在肝脏的代谢物——地昔帕明，作用强。

## 【作用】

### 1. 中枢神经系统

对正常人：不提高情绪，抑制作用（嗜睡、精神不集中，思维能力↓）

对抑郁者：提高情绪，抗抑郁

机制：抑制中枢突触前膜摄取5-HT、NA。

2. 植物神经系统：抗M-受体，引起阿托品样作用。

3. 心血管：抑制心脏（奎尼丁样作用），血压降低、心律失常（抑制多种心血管反射以及心肌NA再摄取有关）



## [临床应用]

- (1) **各型抑郁症**：对内源性、更年期及反应性抑郁症疗效较好，  
精神分裂症抑郁差，**起效慢（2-3周）**
- (2) 对强迫症、焦虑症、恐怖症有效。
- (3) 治疗遗尿症

## [不良反应]

- (1) 常见：阿托品样作用，口干、便秘、视力下降。
- (2) 心血管：血压降低，心律失常。  
少数人抑郁 —— 躁狂，粒细胞减少。

阿米替林： 作用和应用相似米帕明，镇静、抗胆碱作用强，不良反应较重。

多虑平： 抗抑郁<米帕明，兼有抗焦虑作用，对伴焦虑的抑郁症效果好。

## 第二代药物

马普替林： 广谱抗抑郁药，尤其适于老年人

诺米芬新： 心血管及抗胆碱作用弱

## 二、NE(NA)再摄取抑郁药

地昔帕明（去甲丙米嗪）

作用：选择性抑制 NE再摄取（比抑制5-HT强100倍）；阻断  $\alpha$ 、M受体弱。

应用：兼镇静作用，治疗轻、中度抑郁。

不良反应：少于米帕明。

**马普替林：** 能选择性抑制NA的再摄取，对5-HT再摄取无影响。特点为广谱抗抑郁药，具有奏效快，副作用小，临床适用于各型抑郁症，老年抑郁症患者尤为适用。

### 三、5-HT再摄取抑郁药

特点：

1. 选择性抑制5-HT再摄取，对其他递质影响小
2. 镇静弱，对植物神经影响小，不良反应少。
3. 兼有抗焦虑、抗抑郁作用
4. 起效较慢，需2-3周

#### 氟西汀（百忧解）

- 治疗（1）各型抑郁症，耐受性好（疗效相似三环类）。
- （2）神经性贪食。

#### 帕罗西汀（赛洛特）

口服吸收好，不受食物影响。

- 治疗（1）各型抑郁症，副作用少（疗效相似三环类）。
- （2）强迫症。

禁与MAO抑制药合用。

