

者, 额叶糖代谢增加是 Pcr 降低的结果, 这一研究并不矛盾的原因是, 与其说急性精神分裂症是额叶糖代谢增加, 表现阴性症状的是额叶活性降低, 不如说是表现阴性症状的精神分裂症患者左额叶的 Pcr 是增高的。

参 考 文 献

1. 加藤忠史: 精神医学, 1998; 40 (2): 141~146
2. 须贺英道: 精神医学, 1998; 40 (2): 155~161

172~175

五羟色胺影响的行为谱

R971

湖南省精神病医院 (410007) 李小玲 李德炎

摘要: 5-羟色胺 (5-HT) 影响多个生理系统和多种行为, 本文介绍 5-HT 对行为广泛作用的理论, 5-HT 影响的摄食行为、神经内分泌功能、攻击行为、抑郁、社交焦虑等。

中枢 5-羟色胺 (5-HT) 神经元沿脑中线分布, 并发出长轴支配从脊髓到皮层的整个神经系统。前脑 5-HT 几乎全都来源于中脑背侧中缝核神经元, 其末梢密集区包括下丘脑、皮层、海马回、杏仁核、纹状体。

业已证明, 5-HT 影响多个生理系统, 如心血管、呼吸、体温调节、各种行为机能 (昼夜节律活动、睡眠—觉醒周期、食欲、性行为、感觉运动反应性、疼痛敏感性和学习)。毫不奇怪, 5-HT 功能的药理调节影响到各种传统的精神疾病。这些疾病包括抑郁、焦虑障碍谱 (广泛性焦虑障碍、惊恐发作、强迫障碍和社交恐怖)、精神分裂症和神经性厌食。另外, 攻击行为、物质滥用、赌博、注意缺陷障碍、阿尔采木氏病也与 5-HT 功能改变有关。本文只介绍 5-HT 某些行为效应, 这是了解 5-HT 在精神障碍和神经药理学中作用的基础。

一、5-HT 对行为广泛作用的理论

5-HT 涉及多种行为功能, 人们推测 5-HT 起着把各种行为功能整合为高级能力的作用。尽管 5-HT 涉及调节体温、摄食行为、性行为、疼痛、逃避行为和应激反应; 但没有 5-HT 参与, 各个反应系统仍继续起作用。广泛作用的理论有助于说明 5-HT 不仅影响到如此多的行为, 而且也可能不是影响这些

行为的主要神经递质, 或唯一的神经递质。

一种传统的广泛作用理论提出, 增强 5-HT 功能便抑制行为的激活, 而降低 5-HT 功能则易化行为的激活。Brodie 等 (1957) 首先描述了 5-HT 广泛抑制行为的作用, 相反假设去甲肾上腺素 (NE) 系统对觉醒起兴奋作用。以后许多文献均认为 5-HT 抑制机体对外界激活刺激起反应, 缺乏 5-HT 时机体对各种外界刺激的反应增强。例如, 降低 5-HT 功能出现疼痛敏感性增加, 探究活动增多, 惊跳行为增加, 由惩罚压抑的操作行为增加, 攻击行为与性行为增强。

第二种理论阐述 5-HT 神经元放电类型与行为的联系。在运动行为中 5-HT 的主要作用是促进运动信号输出, 抑制感觉传入的处理。5-HT 神经元作为一种内在节拍器, 以每秒 0.5~2.5 次的频率自动连续地点燃。在不同的唤醒状态下 5-HT 神经元电活动变化明显不同, 清醒状态最活跃, 慢波睡眠活动变慢, REM 睡眠活动完全抑制。5-HT 神经元增强中枢运动张力, 促进紧张性重复性行为的出现, 例如猫的口—颊行为 (嚼、舐、咬) 与背缝核活动有关, 而其他行为 (行、跑) 与尾缝神经元有关。给不同的物种包括人服用高剂量的 5-HT 前体或 5-HT 受体激动剂, 可产生各种不同类型的运动, 称为 5-

HT 运动行为综合征。

微透析研究发现, 各种外界刺激可改变 5-HT 的释放。在不同的行为状态(如觉醒与睡眠)测得大鼠的细胞外 5-HT 浓度有差别。环境应激可相当特异地明显改变 5-HT 释放, 觉醒状态、摄食和焦虑时细胞外 5-HT 增加, 而强迫游泳、攻击行为、输入胰岛素或撤药状态 5-HT 减少。

应当指出, 上述两种理论都有其局限性。广泛功能学说不能说明 5-HT 在不同脑区产生的特殊作用, 也不能解释各种 5-HT 受体亚型不同的效应。只有在了解 5-HT 对多种特殊行为和特殊部位的影响后, 广泛作用学说才能说明应由哪些 5-HT 功能与解剖部位构成一个系统的框架。

二、5-HT 与摄食行为

在动物模型和人体中, 5-HT 释放剂(如芬氟拉明)和 SSRI(如氟西汀、舍曲林)都有抑制食欲作用。行为研究表明, 这些药物减少摄食次数, 降低摄食量, 其作用方式是通过增加 5-HT 能神经传递, 特异性地增强饱足感而终止摄食行为。用选择性激动剂和拮抗剂分析 5-HT 受体亚型, 发现 5-HT_{1B}、5-HT_{2C}、或 5-HT_{2A}受体调节食物摄取。有趣的是, 激活这些受体产生的行为类型牵涉到不同的行为机制。5-HT_{1B}和 5-HT_{2C}受体涉及食量调节; 而 5-HT_{2A}受体中止连续摄食过程。此外, 激活 5-HT 受体导致碳水化合物摄取选择性地减少。

人们认为, 下丘脑室旁核是 5-HT 的重要末梢区, 其功能是司理饱足感。然而, 新近发现另外一些脑区也有这种功能。

三、5-HT 与神经内分泌功能

在动物模型和人体中, 增强脑内 5-HT 功能的药物提高血清皮质醇、ACTH 的浓度, 这些效应是由室旁核含促皮质释放因子(CRF)的 5-HT 能神经元介导的, 其神经纤维投射到正中隆起、释放 CRF 进入垂体门脉循环。研究发现调节大鼠皮质醇释放的有 5-HT_{1A}、5-HT_{2A}和 5-HT_{2C}受体。此外, 下丘脑

室旁核也影响催乳素和肾素的分泌。激活 5-HT_{1A}和 5-HT_{2A}或 5-HT_{2C}受体引起催乳素释放。下丘脑 5-HT 神经元受体可能介导某些条件下应激的激素反应。用神经毒损毁下丘脑 5-HT 神经元后, 可防止对声、光刺激的皮质醇反应。将大鼠置于应激环境中, 其皮质醇、催乳素、肾素释放增加。改变 5-HT 受体功能的药物可干扰某些应激原的行为效应和内分泌效应。

也有证据表明, 在应激反应中下丘脑垂体肾上腺轴(HPA)与 5-HT 系统之间的相互作用涉及海马神经元。应激或以地塞米松直接兴奋葡萄糖受体(GR)而提高皮质醇水平、降低海马 5-HT_{1A}受体密度; 而切除肾上腺会增加海马 5-HT_{1A}受体密度。GR 介导皮质醇释放的负反馈调节机制, 损毁海马神经元则损害应激后皮质醇释放的负反馈调节。皮质醇释放脱抑制涉及临床抑郁。5-HT 摄取抑制剂治疗能提高海马结构中 GR 和 mRNA 水平, 恢复皮质醇的负反馈调节。

因为 5-HT 是一种重要的垂体激素产物调质, 所以改变 5-HT 功能的药物(5-HT 前体、直接激动剂、SSRI、5-HT 释放剂、拮抗剂)已被用于药理激发试验。其激发的垂体激素或肾上腺激素变化, 被视为人体 5-HT 神经传递功能状态的公认指标。这些生理效应为评估与各种精神疾患相关的 5-HT 能活动提供了基础。

四、5-HT 与攻击行为

在社交和攻击行为的神经生物学机制中 5-HT 是一种最具特异性的神经递质。大量证据表明, 5-HT 传递与动物的攻击行为相联系。实验中, 耗竭 5-HT 后大鼠出现杀死小鼠的攻击行为, 提高 5-HT 能传递的药物能抑制掠夺性攻击行为。选择性 5-HT_{1A}或 5-HT_{1B}受体激动剂似乎特异地降低大鼠的社交攻击行为, 而不减少社交交往或新奇探究行为。

灵长目动物的群体是研究 5-HT 与社会支配和攻击行为的一个主要对象。群体中处

于支配地位的公猴显示全血或血小板中的 5-HT 水平升高, 脑脊液 (CSF) 中 5-羟吲哚醋酸 (5-HIAA) 较高, 导致它们在群体中获得较高的社会支配地位。相反, CSF 中 5-HIAA 水平低与青壮年公猴的攻击行为、采取冒险行为有关。然而, 尚不清楚全血 5-HT 值及 CSF 中 5-HIAA 水平与支配社交行为的大脑各区实际 5-HT 更新率的关系是怎样的。

在人体研究中业已表明, 各种伴抑郁的精神病患者 CSF 中 5-HIAA 水平降低。进一步研究提示, 入院前企图自杀的抑郁病人更易出现 CSF 中 5-HIAA 水平低。经过抗抑郁治疗之后, CSF 中 5-HIAA 水平较低这一现象仍持续存在, 提示这是自杀行为的一个神经生化易患标志, 而不是一种状态变化的神经生化反应。随后又发现 CSF 中 5-HIAA 低与自杀的关系也适用于其他精神病, 如酒依赖、适应障碍及精神分裂症。不管精神病的类型是什么, 患者 CSF 中 5-HT 水平低的一个共同行为特征或特质是冲动和破坏行为, 尤其是攻击和暴力行为。

大脑 5-HT 在介导冲动控制中的作用已成为生物精神病学的一个重要课题。冲动控制功能紊乱、攻击行为、社会暴力行为的生物学机制与 5-HT 功能损害有关。这一基本概念在临床研究中已被扩展, 涉及到有自杀倾向者、酒依赖、犯罪行为、物质滥用、赌博、反社会行为和强迫障碍。如果 5-HT 功能介导上述的一些障碍, 那么就有理由推断 SSRI 对控制这些障碍可能是有效的。

五、5-HT 与抑郁

重性抑郁的发生与 5-HT 神经传递功能障碍有关。5-HT 能活动障碍可引起重性抑郁的多种症状, 如心境障碍、食欲障碍、睡眠障碍、运动迟缓、自杀、性功能障碍、认知功能障碍等。据报道, 抑郁病人的 5-HT 能活动在几个传递环节上都有异常, 如 L-色氨酸生物利用度降低, 5-HT 合成、释放、再摄取或代谢障碍, 或突触后 5-HT 受体功能异

常。环境因素或遗传因素干扰 5-HT 合成, 可诱发某些个体抑郁。增强突触后 5-HT₂ 受体的功能活动, 会降低 5-HT_{1A} 受体的功能活动, 这些系统之间的关系及 HPA 轴功能在抑郁中可能特别重要。

SSRI 是治疗重性抑郁有效而常用的药物。用色胺酸羟化酶抑制剂对氯苯丙氨酸 (PCPA) 耗竭 5-HT, 可阻止反苯环丙胺和丙咪嗪的治疗效应。此外, 经 SSRI 治疗缓解的抑郁患者, 耗尽饮食中的 5-HT 前体可导致病情复发。这些研究一致表明, 提高 5-HT 传递功能是维持抗抑郁药治疗效果所必需的。

六、社交焦虑障碍与 5-HT

社交焦虑障碍又称社交恐怖。在临床上, SSRI 治疗社交焦虑障碍是有效的, 表明 5-HT 在该症的病因学中有一定作用。也有其他研究支持这一点。

最近大鼠试验证明, 帕罗西汀有抗焦虑作用, 其作用机理不清楚, 可能系通过 5-HT 突触后脱敏或增强突触前功能发挥作用。服用 5-HT 释放剂芬氟拉明、5-HT 激动剂间-氯苯哌嗪 (m-CPP) 后, 社交焦虑障碍者表现出焦虑增加, 其作用机制可能与患者的 5-HT₂ 受体高敏状态有关。

SSRI 增强 5-HT 能传递临床治疗社交焦虑障碍有效; 而 5-HT 能药物 (如 m-CPP) 又致焦虑, 初看起来这似乎是矛盾的。Graeff 等提出至少有两条不同的但相反的 5-HT 能通路影响焦虑。一条从背缝核 (DRN) 至杏仁核和额皮质的上行通路, 该通路易化条件性恐惧; 另一条从 DRN 到导水管周围灰质的通路, 其作用是抑制条件性恐惧。即一条通路致焦虑, 另一条抗焦虑。在社交焦虑障碍的病因学中, SSRI 的净效应取决于对每条通路相对作用的大小。这一假设已得到健康自愿者条件性焦虑模型及非条件性焦虑模型研究结果的支持。当然, 社交焦虑障碍的神经生物学还涉及 NE、多巴胺、GABA 等多种递质、调质, 5-HT 在其中的作用还需进一步研究阐明。

参 考 文 献

1. Nutt DJ; J Clin Psychiatry, 1998; 59 (suppl



33 哌罗西汀缩短帕罗西汀抗抑郁显效时间 【英】

/Bordet R... // Am J Psychiatry. -1998. 155 (10). -1346~1351

绝大部分抗抑郁药特别是SSRI能增加突触间隙5-HT浓度,而5-HT浓度的增加除作用于突触后受体外,还作用于包括5-HT_{1A}等突触前受体,产生负反馈而降低5-HT的释放入突触间隙,延迟抗抑郁药的起效时间。哌罗西汀(Pindolol)是一种非选择性的β肾上腺素能拮抗剂和5-HT_{1A}受体拮抗剂,能干扰负反馈,使SSRI类药物更快地增加突触间隙中5-HT浓度。有研究报道哌罗西汀联合SSRI较单用SSRI抗抑郁起效时间快,疗效好。本研究采用多中心、双盲安慰剂对照,观察哌罗西汀对帕罗西汀治疗重性抑郁病人起效时间的影响。

方法:病人为18~25岁的门诊或住院病人,符合DSM-IV单相抑郁发作标准,无精神病性症状,17项版本汉密顿抑郁量表≥18分。如有躯体疾病、精神病性障碍、物质依赖、服用抗心律失常药、妊娠、哺乳、6个月内用过锂、2周内用过MAOI者排除在研究之外。本研究为期6月,平行设计,采用双盲安慰剂对照。哌罗西汀联合帕罗西汀与安慰剂联合帕罗西汀对照为期3周。所有病人每日服帕罗西汀20mg,持续6月。开始服帕罗西汀当天,两个平行设计组的病人随机服用安慰剂或哌罗西汀。开始21天每日服哌罗西汀15mg,分3次服,以后4天每日10mg,分2次服,再3天每日5mg后停用。哌罗西汀治疗期共28天。病人入组前经标准临床评定。社会人口学资料包括性别、年龄、门诊

17); 4~9.

2. Lucki I; Biol Psychiatry, 1998; 44; 151~162.

或住院状况、既往抑郁发作史、治疗史及目前焦虑障碍及抗焦虑药的应用。基线抑郁症状用17项版本HDS、9项版本Montgomery-Asberg抑郁量表评定。HDS再分不同的亚量表,包括抑郁、自杀、焦虑。用临床大体印象量表(CGI)评定总体改善情况。各量表分别于治疗第5、10、15、21、25、31、60、120和180天评定。治疗开始2周给予重复评定以评估哌罗西汀对帕罗西汀抗抑郁起效时间的影响。第21、25、31天评定以确定撤药或维持效果。第60、120、180天评定抑郁发作的长期预后。每次评定时对不良反应也作相应记录。

结果:自1995年6月至1996年5月符合要求并列入研究的112例病人。对其中100例病人至治疗31天的结果作中位数分析。100例服用帕罗西汀病人随机加服哌罗西汀50例或安慰剂50例。两组人口学和临床特征对照如下:平均年龄40±11岁和44±10岁;哌罗西汀组女33例,男17例;安慰剂组女37例,男13例;既往有抑郁发作史者两组分别为55%和58%;既往治疗失败者各18%,伴焦虑各43%;用抗焦虑药分别为65%和62%;本次抑郁发作而住院分别为45%和44%;基线HDS得分为24.2±3.3分和24.1±3.5分,基线Montgomery-Asberg抑郁分别为30.4±4.5分和30.6±4.8分。在100例病人中,20例(哌罗西汀组和安慰剂组各10例)在治疗31天前脱落。5例因副反应而退出(哌罗西汀组2例,安慰剂组3例),8例治疗无效(哌罗西汀组3例,安慰剂组5例),2例症状反复(两组各1例),5例症状改善而不愿继续治疗(哌罗西汀组4