

精神科合理用药手册（第二版）

第一部 精神药理基础

第一章 精神药物药效学基础

精神药物有些不良反应是类似的，如氯丙嗪、氯氮平和阿米替林都有镇静和直立性低血压效应，但这种类似并没有使我们学习精神药物变得轻松。相反，倒增加了我们识别每种精神药物特点的困难。这是因为我们没有了解它的作用原理，一旦理解它们的作用原理，这些类似可能只是同一作用原理的重复出现，这种重复越多，我们就越容易理解和记忆。

第一节 五羟色胺能效应

[拟五羟色胺能效应]

五羟色胺(5-HT)受体多达14种，但有临床意义的仅4种，即5-HT₁~5-HT₄受体，5-HT能涉及多种疾病，本节将复习激动5-HT₁~5-HT₄受体的临床效应。

一. 5-HT₁受体

(一)激动5-HT_{1A}受体

1. 抗抑郁、抗焦虑和抗强迫：5-HT_{1A}受体能激活多巴胺释放，抗抑郁、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。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，该受体激动能减少5-HT每次释放量，脱敏后5-HT每次释放量增加，抗强迫。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SRI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. 抑制记忆：人类的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}受体能抑制清晰记忆功能。这恐怕不尽是坏事，丁螺环酮和坦度螺酮藉此可衰减创伤后应激障碍的创伤性记忆，理论上具有治疗作用，临床上有待验证。

3. 促进性唤醒和射精：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 [2901]。

4. 改善阴性症状: 5-HT_{1A}受体能激活多巴胺释放, 这可解释 5-HT_{1A}受体激动剂偶能改善精神分裂症的阴性症状【2775】。

5. 镇痛: 所有 5-HT_{1A}受体激动剂都依赖剂量抗感觉伤害, 其效价依次为 8-OH-DPAT > 丁螺环酮 ≥ 来索吡琼 ≥ 坦度螺酮, 机制是 5-HT_{1A}受体激动剂 → 激动 5-HT_{1A}受体 → 激动 G 蛋白 → 打开 K⁺内流通道 → K⁺内流 → 细胞抑制 → 抗感觉伤害, 发挥镇痛效应, 曲唑酮在棘上水平激活 5-HT_{1A}受体, 也有抗感觉伤害效应。

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。

6. 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[2884]。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, 表现为多梦。

7. 抗帕金森氏病: 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的潜力。

8. 抗精神病药: 抗精神病药激动 5-HT_{1A}受体由强到弱依次为阿立哌唑 > 齐拉西酮 > 利培酮 > 氯氮平 > 奎硫平 > 氟哌啶醇。这可能是不典型抗精神病药辅助抗强迫的机制之一。

(二)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, 长期激动则引起 5-HT_{1D}受体脱敏, 5-HT 脱抑制性释放增加。Stern 报告, 3 例难治性强迫症病人口服舒马曲坦 100mg 强化治疗 4~5 周, 强迫和抑郁症状均改善。

2. 治疗偏头痛: 脑血管上的 5-HT_{1D}受体功能低下时, 扩张血管, 引起偏头痛; 翠普登类药物 (triptans, 如舒马曲坦) 激动 5-HT_{1D}受体, 收缩血管, 治疗偏头痛。抑郁症病人的 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-HT₂受体

(一)激动 5-HT_{2A}受体

1. 引起焦虑: 激动突触后膜 5-HT_{2A}受体, 引起焦虑, SSRIs 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 SSRIs

既能抗焦虑，又能致焦虑。对具体病人来说，要看他（或她）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} 受体致焦虑数天就发生，证据是 SSRI 的致焦虑效应在 2~3 天内就出现。

2. 引起失眠：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，故除了氟伏沙明以外，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 H₁ 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导致镇静的原因之一。

3. 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，SSRI 和 SNRI 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、性欲和性唤醒，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 SSRI 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（SSRI）比拟 5-HT 和 NE（米氮平和茶法唑酮）或拟 NE 和 DA 能（安非他酮）抗抑郁药的性功能障碍率高 [2900]。

4. 抑制多巴胺能：多巴胺神经元的突触前膜上有 5-HT_{2A} 受体，激动该受体时抑制多巴胺释放。这在中脑-皮质多巴胺通路衰减了突触后膜 D₁ 受体功能，引起精神迟钝和无力，静下来更明显；在中脑-边缘多巴胺通路衰减突触后膜 D₂ 受体功能，轻度改善阳性症状；在黑质-纹状体多巴胺通路衰减了突触后膜 D₂ 受体功能，引发锥体外系反应；在下丘脑-漏斗多巴胺通路衰减了突触后膜 D₂ 受体功能，引起催乳素脱抑制性释放，表现为轻~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，但引起的性功能障碍却比典型抗精神病药为重；在延髓心血管中枢抑制多巴胺释放，减慢心率。

(二) 激动 5-HT_{2C} 受体

1. 焦虑障碍：在小鼠，敲掉 5-HT_{2C} 受体，杏仁核促肾上腺皮质激素释放激素（CRH）神经元对焦虑刺激的反应迟钝，CRH 致焦虑，其反应迟钝提示其抗焦虑。反之，拟 5-HT_{2C} 受体应致焦虑。在人类，焦虑障碍病人的 5-HT_{2C} 受体超敏，SSRI 长期治疗引起 5-HT_{2C} 受体脱敏，抗焦虑障碍。

2. 激惹和厌食：激动 5-HT_{2C} 受体引起激惹和厌食，SSRI 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，能减轻体重；当长期服 SSRI 时，厌

食效应倾向耐受，体重倾向增加。

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: 抗精神病药阻断 5-HT_{2c} 受体的效应由强到弱依次为齐拉西酮 > 氯氮平 > 奥氮平 > 阿立哌唑 > 利培酮 > 奎硫平 > 氟哌啶醇[2433], 该效应可引起与激动 5-HT_{2c} 受体相反的效应。

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, 改善这些副作用, 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。

2. 肠激惹综合征: 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, 西拉司琼 (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应有效, 但有待临床验证。

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。

4. 镇痛: 动物实验表明, 曲唑酮在脊索水平激活 5-HT₃ 受体, 脑室内注射引起镇痛效应; 盐酸托烷司琼 (3-tropanylindole-3-carboxylate hydrochloride) 选择性阻断 5-HT₃ 受体, 鞘内注射则阻断镇痛效应。

5. 降低心率变异性: 孤束核内富含 5-HT₃ 受体, 昂台西通拮抗该受体, 增加罗猴心率变异性; 开他敏激活该受体, 降低心率变异性, 反映迷走神经张力降低, 是病人死亡率增高的重要预报因素。

四. 5-HT₄ 受体

1. 改善认知: 激动 5-HT₄ 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 5-HT 能下降，激动 5-HT₄ 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-HT₄ 受体而改善学习和记忆。

2. 肠激惹综合征：当肠激惹综合征的小肠气体运输减慢时，引起肠胀气，5-HT₄ 受体激动剂替加色罗（tegaserod）增加肠蠕动，促进空肠气体排出。

五. 其他拟 5-HT 能效应

1. 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 5-HT 转运体结合密度比健康对照者高。转运体密度高可能导致 5-HT 回收过高，突触间隙的 5-HT 可用量减少。5-HT 迟钝情感反应，5-HT 低下引起情感反应过强，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。

2. 抗冲动攻击：中枢 5-HT 能稳定心境，抑制冲动；当 5-HT 能低下时，引起心绪不稳和冲动。动物研究发现，血管紧张素促进攻击，5-HT 阻断血管紧张素活性，抗攻击。SSRIs 和锂增加 5-HT 能，稳定心境，抗冲动和攻击。

3. 促进睡眠：刚入睡时，松果体大量释放 5-HT，促进入睡，增加慢波睡眠，抑制快波睡眠。抑郁症病人 5-HT 能低下，故入睡困难，慢波睡眠少，快波睡眠多。

4. 抑制性功能：一氧化氮（NO）合酶能合成 NO，NO 启动信号激联，形成环-磷酸鸟苷，松弛血管平滑肌，阴茎充血并勃起。西地那非（万艾可，伟哥）激动 NO 合酶，促进勃起；相反，5-HT 抑制 NO 合酶，从而抑制 NO 合成，抑制勃起，故 SSRIs 抑制性功能的率高达 75%。

5. 抗癫痫发作：遗传性易感性癫痫大鼠的中枢 NE 和 5-HT 水平异常低，降低 NE 和 5-HT 的药物能加剧癫痫发作。卡马西平明显增加遗传性易感癫痫大鼠的 5-HT 水平，但不增加 NE 水平，提示：卡马西平的抗抽搐作用可能与中枢 5-HT 神经元的激活相关联。

6. 预防偏头痛：5-HT 收缩大动脉（如颈内、颈外动脉），扩张小动脉和毛细血管，偏头痛时 5-HT 能低下，引起颈内、颈外动脉扩张，故偏头痛发作时感到颞动脉在跳动，收缩小动脉和毛细血管，脑缺氧，酸性代谢物积聚，引起小动脉和毛细血管麻痹性扩张，表现为与脉搏相同同节律的跳动，阿米替林、SSRIs、文拉法辛和度洛西汀增加 5-HT 能，理论上预防偏头痛发作。

7. 抗心率失常：Rabinowitz 等（1978）给狗的中枢使用色氨酸（一种 5-HT 前体），提高 5-HT 浓度，抑制交感神经活性，心室不稳定阈值上升 50%。Lehnet 等（1978）给猫使用 5-羟色氨酸，抑制交感神经活性，升高室颤阈值 42%。

六. 抗抑郁药阻断 5-HT 回收的效价

在试管中，抗抑郁药抑制 5-HT 回收的效应由高到低依次为帕罗西汀 > 西酞普兰 > 舍曲林 > 氟伏沙明 > 氟西汀 > 文拉法辛 = 丙咪嗪 > 阿米替林 > 去甲替林 > 去甲丙咪嗪 > 曲唑酮 > 瑞波西汀 > 多虑平 > 米氮平 > 安非他酮 > 马普替林【2776】。

1. SSRI 内部比：在临床上，当帕罗西汀与西酞普兰等剂量时，帕罗西汀的抗抑郁效果比西酞普兰好，帕罗西汀的拟 5-HT 能强，最高推荐剂量较低，50mg/d；西酞普兰其次，最高推荐剂量稍高，60mg/d；舍曲林再次，最高推荐剂量 200mg/d；氟伏沙明又次，最高推荐剂量 300mg/d；氟西汀虽然更次，但由于间接拟 NE，有警醒效应，故最高推荐剂量限于 60 mg/d。

2. 三环抗抑郁药内部比：丙咪嗪的 5-HT 回收效应大于阿米替林，是我们意想不到的，看来阿米替林平时的抗焦虑效应比丙咪嗪强，主要是因为阻断 α_1 和 H_1 受体，导致镇静的结果。多虑平的 5-HT 回收阻断效应基本可忽略，难怪疗效比阿米替林“温和”。

3. 瑞波西汀以后无 5-HT 回收阻断：瑞波西汀是选择性 NE 回收抑制剂，即 5-HT 回收阻断效应可以忽略，其后面的药物（如多虑平、米氮平、安非他酮和马普替林）5-HT 回收阻断效应可忽略不计了。不过，没有 5-HT 回收阻断不意味着不拟 5-HT 能，米氮平阻断异源性 α_2 受体，引起 5-HT 脱抑制性释放。

七. 抗抑郁药阻断 5-HT/NE 回收抑制的比值

5-HT/NE 回收抑制的比值由高到低依次为丙咪嗪 > 阿米替林 > 去甲替林 > 瑞波西汀 > 去甲丙咪嗪 > 马普替林【2776】。该比值越高，心境越稳定，抗焦虑越好，越适合于焦虑性抑郁症的治疗，在该系列中，丙咪嗪该比值最高，单从这一角度上看，抗焦虑最好。可是，阿米替林因阻断 α_1 和 H_1 受体，有镇静效应，是该系列中治疗焦虑性抑郁症最适合的药物。

这部分要记住的有：激动 5-HT_{1A} 受体可抗焦虑和抗抑郁；激动突触后膜 5-HT_{2A} 受体可致失眠、焦虑和性功能障碍，激动突触前膜 5-HT_{2A} 受体可引发锥体外系反应，激动 5-HT_{2C} 受体可引起厌食；激动 5-HT₃ 受体引起头痛、恶心和呕吐；增加 5-HT 能可抗冲动、抗攻击、抗强迫和减慢心率。

[抗 5-羟色胺 2A 受体效应]

抗 5-羟色胺 2A 受体效应可从拟 5-羟色胺 2A 受体效应的反方向推出，其临床效应如下。

1. 精神活跃：在额叶的去甲肾上腺素和多巴胺神经元上，有异质性 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、认知和抑郁症状。

2. 抗焦虑和抗抑郁：应激可激动杏仁核的 5-HT_{2A} 受体，一方面引起焦虑和失眠，一方面激动中脑-边缘通路，多巴胺 D₂ 受体过度激活，诱发精神分裂症阳性症状。不典型抗精神病药抗 5-HT_{2A} 和多巴胺 D₂ 受体，既改善焦虑失眠，又改善阳性症状。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。

3. 减轻锥体外系反应：在黑质-纹状体通路的突触前膜上有异质性 5-HT_{2A} 受体，激动该受体能抑制多巴胺释放，引起锥体外系反应。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。

4. 改善高催乳素血症：在下丘脑-漏斗通路的突触前膜上有 5-HT_{2A} 受体，激动 5-HT_{2A} 受体能抑制多巴胺释放，而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，改善高催乳素血症。

5. 改善性功能：选择性 5-HT 回收抑制剂增加 5-HT 能，激活 5-HT_{2A} 受体，引起性欲减退，延迟射精和性乐高潮到来，甚至引起快感缺失。不典型抗精神病药抗 5-HT_{2A} 受体，引起多巴胺和去甲肾上腺素脱抑制性释放，改善由抗多巴胺 D₂ 受体和抗 α_1 肾上腺素受体引起的性功能减退。

6. 升高血糖：拮抗 5-HT_{2A/2C} 受体能升高血糖，奥氮平和氯氮平抗 5-HT_{2A} 受体，故升高血糖。已报告 2/30 例奥氮平和 4/40 例服氯氮平的病人引发糖尿病。反之，典型抗精神病药抗 5-HT_{2A/2C} 受体效应轻微，与糖尿病无显著关联。

7. 引起体重增加：不典型抗精神病药阻断 5-HT_{2C} 受体，引起中枢饱胀感减退，导致贪食和体重增加，但与抗组胺 H₁ 受体相比，阻断 5-HT_{2C} 受体不是引起体重增加的关键性因素。

8. 抑制排尿：5-HT 抑制膀胱的输入纤维，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；

9. 抗精神病药效价：抗精神病药阻断 5-HT_{2A} 受体效应由强到弱依次为齐拉西酮 > 利培酮 > 阿立哌唑 > 奥氮平 > 氯氮平 > 氟哌啶醇 > 奎硫平。

这部分要记住的有：阻断中脑-皮质通路上的 5-HT_{2A} 受体，改善阴性、认知和抑郁症状；阻断黑质-纹状体通路上的 5-HT_{2A} 受体，减轻锥体外系反应；阻断下丘脑-漏斗通路的 5-HT_{2A} 受体，可改善高催乳素血症。

第二节 去甲肾上腺素能效应

[拟去甲肾上腺素能效应]

去甲肾上腺素 (NE) 能激动 α 和 β 受体，其中 α 受体又分为 α_1 和 α_2 受体，本文将介绍

激动这些受体的临床效应。

一. 拟 α_1 受体

(一)精神效应

1. 致焦虑和失眠: 激动 α_1 受体可引起焦虑和失眠。去甲丙咪嗪、文拉法辛和利他林均有 NE 回收阻断效应, 增加突触间隙 NE 水平, 激动 α_1 受体, 可引起焦虑和失眠。

2. 抑制注意力: 在前额皮质, 平静时中量释放 NE, 激活 α_1 受体不明显, 以维持平静的觉醒状态; 应激时大量释放 NE, 激活 α_1 受体明显, 引起焦虑和失眠, 而焦虑和失眠导致注意力不集中。去甲丙咪嗪和文拉法辛增加 NE 能超出正常范围时, 可引起焦虑、失眠和注意力不集中。

3. 改善记忆: 在杏仁核的基底外侧部注射去氧肾上腺素(激活 α_1 和 α_2 受体)联合育亨宾(阻断 α_2 受体), 可选择性激动 α_1 受体, 改善记忆, 用文拉法辛和氟西汀治疗阻滞性抑郁时, 可改善学习和记忆力。

4. 致精神病: 一过性应激激动蓝斑 NE 能, 蓝斑 NE 能纤维投射至中脑腹侧被盖部, 激动 α_1 受体, 从而激活中脑边缘多巴胺能通路, 应激可引发精神分裂症, 导致精神分裂症复燃。我们遇到 1 例精神分裂症病人, 因强迫症状而加服博乐欣(文拉法辛) 75mg/d, 博乐欣拟 NE 能, 引起幻听, 博乐欣停用后幻听消失。

5. 致冲动性攻击: 在平静状态下, 蓝斑-前额皮质 NE 通路中度激活, 激动 α_2 受体比激动 α_1 受体明显, 前额皮质保持正常的认知功能, 能有效筛选行为。当应激时, 过度激动蓝斑-前额皮质 NE 通路, 激动 α_1 受体比激动 α_2 受体明显, 前额皮质血管收缩, 认知功能抑制, 不再能有效筛选行为, 易出现冲动性攻击。

(二)躯体效应

1. 升血压: 拟 α_1 受体可收缩全身动脉血管, 升高血压。去甲丙咪嗪和文拉法辛拟 NE 能, 可升高血压, 这在原有高血压病者更为易感。

2. 促进排尿: NE 激动膀胱括约肌上的 α_1 受体, 收缩膀胱括约肌, 文拉法辛拟 NE 能, 引起敏感个体频繁地收缩膀胱内括约肌, 导致尿频尿急。我们遇到 1 例病人服博乐欣 75mg/d 出现尿频尿急, 减至 50mg/d 消失, 再加至 75mg/d, 尿频尿急再现, 减至 50mg/d 又消失。度洛西汀增加 5-HT 和 NE 能, 理论上治疗尿失禁有效^[8]。

3. 致阳痿: 激动 α_1 受体在阴茎海绵体能收缩小梁平滑肌, 阴茎不能充血, 故不能勃起。首次性交时(尤其是未婚时)过度紧张, 交感神经过度兴奋, NE 大量释放, 激动 α_1 受体,

收缩阴茎血管，导致不能勃起。

4. 致早泄：激动 α_1 受体能增加输精管、精囊和精液管的平滑肌蠕动能力，促进精液泄入尿道球。那些无性经验、提到性伙伴就紧张者，在即将性交时过度紧张，交感神经过度兴奋，NE 释放过多，过度激动 α_1 受体，加快了精液送入尿道球的过程，从而加快射精，引起早泄。

二. 拟 α_2 受体

1. 改善注意：在前额皮质，激活 α_2 受体改善注意，而激活 α_1 受体抑制注意力。平静时 NE 适量释放，主要是激活 α_2 受体，故改善注意力为主；应激时 NE 大量释放，激活 α_1 受体明显，故抑制注意力为主。在阻滞性抑郁，NE 能低下，不足以激动 α_2 受体，故注意困难，文拉法辛和氟西汀拟 NE 能，当提高至生理水平时，改善注意，当超出生理水平时，引起过度唤醒和焦虑，再次抑制注意力。

2. 抗焦虑和降血压：可乐定激活突触前膜上的 α_2 受体，抑制 NE 释放，改善焦虑和降血压。相反，米氮平阻断 α_2 受体，引起 NE 脱抑制释放，当激动中枢 α_1 受体时，引起焦虑和失眠，当激动外周血管 α_1 受体时，引起血压增加。因为米氮平尚有 α_1 受体阻断效应，故常掩盖了这两种效应，甚至因米氮平的抗 α_1 受体和抗 H_1 受体效应，常有改善焦虑和睡眠效应。但是，确有少数病人对增加 NE 释放敏感，而对阻断 α_1 受体不敏感，服米氮平后反而引起焦虑、失眠和血压升高者，1 例女病人服米氮平后主诉烦躁，在床上翻来覆去，想睡又睡不着。另 1 例女病人原有高血压，服米氮平后血压增至 130/110mmHg，停米氮平后血压恢复正常。

3. 治疗注意缺陷多动障碍：当激动前额皮质 α_2 受体时，通过额叶皮质-纹状体 NE 通路而抑制纹状体功能，治疗注意缺陷多动障碍。胍法辛激活前额皮质 α_2 受体，去甲丙咪嗪阻断 NE 回收，也激动 α_2 受体，均可治疗注意缺陷多动障碍。

4. 治疗吗啡戒断症状：吗啡通过激活蓝斑上的 μ 受体而抑制 NE 能，改善焦虑和疼痛，抑制交感神经功能；吗啡撤除 8 小时后，NE 能脱抑制性兴奋，引起焦虑和疼痛，兴奋交感神经功能。路脱菲和可乐定激活突触前膜上的 α_2 受体，从而抑制蓝斑 NE 能释放，治疗吗啡戒断症状。

5. 致阳痿：可乐定激活突触前膜上的 α_2 受体，抑制 NE 释放，从而抑制突触后膜上的 β_2 受体功能，引起勃起不能。

三. 拟 β 受体

(一) 精神效应

1. 强化创伤性记忆：精神创伤引起脑 NE 释放增加，当激活杏仁核的基底外侧部时， β

受体兴奋，强化创伤性记忆；心得安阻断 β 受体，能预防和衰减创伤性记忆，碳酸锂衰减 β 受体后功能，也抑制创伤性记忆。从常规剂量上看，碳酸锂 0.75g/d 比心得安（30mg/d）抑制创伤性记忆效果好。

2. 抗抑郁：激动 β_1 受体-腺苷酸环化酶系统能降低胞浆 Ca^{2+} 浓度，激动 α_1 受体-磷脂酶 C 系统或激动 α_2 受体-腺苷酸环化酶抑制系统能升高胞浆 Ca^{2+} 浓度。抑郁症的突触后膜 α_2 、 β_1 受体超敏， α_1 受体低敏，导致胞浆 Ca^{2+} 浓度高度升高或降低，这两种情况均可引起抑郁发作。

去甲丙咪嗪升高 NE 浓度，NE 受体的敏感性适应性下降，其中 α_2 、 β 受体因处超敏状态，故敏感性下降幅度较大，而 α_1 受体本来就处低敏状态，故敏感性继续下降的幅度较小，终使 α_2 、 β 与 α_1 受体敏感性在低水平上趋于平衡，胞浆 Ca^{2+} 水平趋于正常化，缓解抑郁。这可解释，为何当 β 受体低敏时抗抑郁才起效。碳酸锂通过抑制 β 受体后功能而衰减 β 受体超敏的后果，也有抗抑郁效应，但因对 α_1 和 α_2 受体无效应，故效果不如三环抗抑郁药。

3. 恶化特异性社交恐怖症：激动 β 受体可能恶化特异性社交恐怖症。证据是：心得安阻断 β 受体，能减轻社交恐怖症的自主神经症状，对特异性社交焦虑有效，但对操作性焦虑效果有限。

(二) 躯体效应

1. 致静坐不能假说：鉴于大量多巴胺能兴奋 β_1 受体，故假设抗精神病药是通过阻断突触前膜上的 D_2 受体而增加多巴胺释放，而多巴胺通过激活纹状体的 β 受体而致静坐不能。

解释 1。临床经验发现，利培酮引起的静坐不能比典型抗精神病药常见。机制可能是利培酮通过下列 3 种机制激动 β 受体，引起静坐不能。(1)强效阻断多巴胺神经元突触前膜上的 D_2 受体，引起多巴胺脱抑制性释放；(2)强效阻断多巴胺神经元突触前膜上的 $5-HT_{2A}$ 受体，引起多巴胺脱抑制性释放；(3)强效阻断 NE 神经元突触前膜上的 α_2 受体，引起 NE 脱抑制性释放。而高效价典型抗精神病药只通过机制(1)，低效价典型抗精神病药只通过机制(1)、(3)引起静坐不能，故利培酮的静坐不能效应比典型抗精神病药常见。

解释 2。选择性 5-羟色胺回收抑制剂（SSRIs）增加 5-HT 能，激动 $5-HT_{2A}$ 受体，抑制多巴胺释放，常引起帕金森氏综合征，但很少有（偶有）静坐不能，其中舍曲林既增加 5-HT 能，又增加多巴胺能，故静坐不能比其他 SSRIs 常见。

解释 3。假定年轻人纹状体中的 β 受体丰富，故抗精神病药引起的静坐不能率高达 90%，65 岁以上老人多有腔隙性脑梗塞，纹状体受损， β 受体减少，故抗精神病药引起的静坐不能

率降至 15%。

解释 4。米氮平通过阻断 α_2 受体而引起 NE 释放，阻断 5-HT₂ 受体引起多巴胺释放，两者均激动突触后膜 β 受体，有可能引起静坐不能。Agargun 等（2002）报告了 1 例服米氮平 30mg/d 的病人出现腿不能综合征，也许就是静坐不能。为什么米氮平很少引起静坐不能？可能是米氮平的抗胆碱和抗组胺能通常抵消了该效应。

解释 5。心得安（30~80mg/d）通过阻断 β 受体，治疗抗精神病药引起的静坐不能；苯二氮卓类药物激动 γ -氨基丁酸 A 型受体，抑制 NE 和多巴胺释放，治疗静坐不能。从间接角度上看，激动 β 受体可兴奋纹状体，引起静坐不能，乙酰胆碱在纹状体也是兴奋性递质，安坦抗乙酰胆碱，抑制纹状体，从而治疗静坐不能；苯海拉明通过抗组胺能而强化抗胆碱能，治疗静坐不能。

解释 6。焦虑时中枢 NE 增加，通过激动纹状体中的 β 受体引起坐立不安，类似静坐不能的表现。

2. 致心动过速：三环抗抑郁药和文拉法辛通过阻断 NE 回收而增加 NE 能，激活 β 受体，引起心动过速。相反，心得安阻断 β 受体，碳酸锂抑制 β 受体后效应，减慢心率，量大则致心动过缓。

3. 减轻体重：脂肪细胞上有一种 β_3 受体，其激动能分解脂肪。饥饿（或节食）时交感神经兴奋，NE 升高，脂肪分解增加；锻炼时交感神经兴奋，NE 升高，脂肪分解增加；服西布曲明阻断 NE 回收，NE 升高，脂肪分解增加，三者均能减轻体重，达到减肥效果。

四. 其他 NE 能效应

1. 增加性唤醒：NE 引起唤醒，也引起性唤醒 [2890]，

2. 兴奋交感神经：当 NE 增加时，除引起心动过速和血压升高外，还可引起震颤、瞳孔扩大、口干、厌食、恶心、便秘、全身发热感和出汗，文拉法辛拟 NE 能，可见上述症状。

3. 治疗神经痛：有证据表明，5-HT 和 NE 回收阻断剂阿米替林和选择性 NE 回收阻断剂去甲丙咪嗪同样缓解神经痛，而选择性 5-HT 回收阻断剂则与安慰剂疗效相同。提示三环抗抑郁药治疗神经痛主要是由 NE 能在起作用。

4. 发作性睡病：当睡眠时 NE 细胞活性停止，肌张力丧失，觉醒时如果 NE 细胞失活，肌张力发作性丧失，出现猝倒症，见于发作性睡病。利他林、丙咪嗪和文拉法辛增加 NE 能，故治疗发作性睡病有效。

五. 抗抑郁药阻断 NE 回收的效价

在试管中，抗抑郁药抑制 NE 回收的效价由高到低依次为去甲丙咪嗪 > 去甲替林=瑞波西汀 > 丙咪嗪=阿米替林 > 马普替林 > 帕罗西汀 > 多虑平 > 氟西汀 > 文拉法辛=舍曲林 > 氟伏沙明 > 米氮平 > 安非他酮 > 西酞普兰 > 曲唑酮【2776】。

1. 三环抗抑郁药内部比：从 NE 回收阻断效应看，仲胺类三环药（去甲丙咪嗪和去甲替林）大于叔胺类三环药（丙咪嗪和阿米替林），瑞波西汀则介乎两者之间。

2. 文拉法辛比 SSRIs：在试管，文拉法辛的 NE 回收阻断效应居于帕罗西汀和氟西汀之下，该结果与临床效应不一致。临床上，文拉法辛是 SNRIs，帕罗西汀和氟西汀是 SSRIs，文拉法辛的 NE 回收阻断效应比帕罗西汀和氟西汀要强。

3. 安非他酮的拟 NE 效应弱：以前只知道安非他酮是 NE 和 DA 回收阻断剂，现清楚，安非他酮的 NE 回收阻断效应还不如氟伏沙明，可见其效果有限，故需高剂量才能达到治疗反应。

六. 抗抑郁药阻断 NE/5-HT 回收抑制的比值

NE/5-HT 回收抑制的比值由高到低依次为文拉法辛 > 氟西汀 > 舍曲林 > 氟伏沙明 > 西酞普兰【2776】。该比值越高，警醒性越强，动力越强，越适合阻滞性抑郁症的治疗，在上述系列中，文拉法辛该比值最高，氟西汀其次，其余都在两者之下，这是与临床效应一致的。

本节要记住的有，拟 α_1 受体可引起焦虑、失眠和高血压，拟 α_2 受体可治疗吗啡戒断症状，拟 β 受体可抗抑郁，致心动过速，其他 NE 能效应尚有震颤、厌食和出汗。

[抗去甲肾上腺素能效应]

一. 抗 α_1 受体效应

抗 α_1 受体效应可从拟 α_1 受体效应的反方向推出，其临床效应如下。

1. 精神和内分泌效应：（1）镇静效应：在网状结构上行激活系统，激活 α_1 受体引起唤醒和焦虑。氟丙嗪和氟氮平阻断 α_1 受体，引起镇静和抗焦虑效应。镇静在白天引起认知损害、心绪不良、精神运动性阻滞和嗜睡，在夜间加深睡眠，睡眠过深引起遗尿，在老人，镇静可引起跌倒，跌倒导致股骨颈骨折，股骨颈骨折导致长期卧床，长期卧床导致肺部感染，甚至死亡。（2）改善注意：在前额皮质，激动 α_1 受体能抑制注意力，氟氮平和利培酮阻断 α_1 受体，改善注意力。（3）色素沉着：在下丘脑-漏斗通路，氟丙嗪阻断 α_1 受体，增加黑色素分泌，故长期服药可引起皮肤、眼和内脏色素沉着。

2. 对血管平滑肌的效应：（1）鼻塞和腮腺肿大：拟 α_1 受体收缩血管平滑肌。利培酮阻断 α_1 受体，扩张血管平滑肌，引起鼻黏膜充血，主诉鼻塞。氟氮平抗 α_1 受体，扩张血管平

滑肌，增加腮腺的血浆外渗，在易感个体引起无痛性腮腺肿大。(2) 直立性低血压：拟 α_1 受体收缩血管平滑肌，引起血压升高。相反，氯丙嗪和氯氮平阻断 α_1 受体，舒张血管平滑肌，引起直立性低血压。(3) 阴茎勃起：在阴茎海绵体，激动 α_1 受体能收缩小梁平滑肌。相反，氯丙嗪阻断 α_1 受体，扩张小梁平滑肌，引起海绵体充血，偶致阴茎异常勃起。该勃起因压迫尿道而引起排尿困难和尿潴留；因持续静脉充血而引起缺氧和疼痛；当缺氧达24~72小时时，可引起海绵体纤维化和永久性阳痿，甚至阴茎坏疽。(4) 踝部水肿：抗精神病药阻断 α_1 受体，引起踝部血管扩张，血浆外渗，引起踝部水肿。

3. 对非血管平滑肌的效应：(1) 降低心收缩力：氯丙嗪在心脏能阻断 α_1 受体，降低心肌收缩力。这在有冠心病和高血压性心脏病老人尤为易感，故这类病人宜避免使用氯丙嗪。相反，奋乃静阻断 α_1 受体效应较弱，用于这类病人相对安全。(2) 加快肠蠕动：瑞波西汀激动 α_1 受体，抑制肠蠕动，引起便秘；坦索洛新阻断 α_1 受体，加快肠蠕动，促进排空，以利食物消化。(3) 尿失禁：拟 α_1 受体收缩膀胱内括约肌。氯氮平抗 α_1 受体，松弛膀胱内括约肌，引发夜间遗尿和白天尿失禁。丙咪嗪通过回收阻断而增加突触间隙去甲肾上腺素浓度，激动 α_1 受体，治疗遗尿和尿失禁。(4) 延迟射精：激动 α_1 受体能增加输精管、前列腺和精液管的平滑肌蠕动能力，促进精液泄入尿道球。氯丙嗪和氯氮平阻断 α_1 受体，抑制这种蠕动能力，从而抑制精液泄入尿道球，延迟射精。因为射精是男性性乐高潮的标志，故延迟射精意味着男性性乐高潮延迟。(5) 逆向射精：当性兴奋达顶峰时，体内去甲肾上腺素浓度升高，激动 α_1 受体，收缩膀胱内括约肌。与此同时，尿道球附近的横纹肌收缩，精液受压，只能从阴茎口射出，称为射精。相反，氯丙嗪和氯氮平阻断 α_1 受体，松弛膀胱内括约肌。当精液受压时，在向外喷射的同时，也向膀胱内喷射，后者称为逆向射精。

当长期阻断 α_1 受体时，会引起 α_1 受体适应性超敏（敏感性增加）和/或向上调节（受体数量增加），故当长期用抗精神病药时，阻断 α_1 受体诸效应（如镇静、直立性低血压和性功能障碍）倾向缓解。

4. 抗精神病药阻断 α_1 受体的效价：该效价由强到弱依次为利培酮>奎硫平=氯氮平>齐拉西酮>奥氮平>阿立哌唑>氟哌啶醇，由于效价加上用量才能决定阻断 α_1 受体临床效应的强弱，所以镇静和直立性低血压效应的严重度并不是按照上述顺序排列的。

5. 抗抑郁药阻断 α_1 受体的效价：在人类，抗抑郁药阻断 α_1 受体的效价由大到小依次为酚妥拉明（标记物）、多虑平、阿米替林、氯丙咪嗪、丙咪嗪、舍曲林、米氮平、西酞普兰、帕罗西汀、氟西汀、氟伏沙明和文拉法辛[1742]。

这部分要记住的有：阻断 α_1 受体可引起镇静和直立性低血压效应。

二. 抗 α_2 受体效应。

1. 拟去甲肾上腺素效应：在去甲肾上腺素神经元的突触前膜上有 α_2 受体，其激动能抑制去甲肾上腺素释放。抗精神病药阻断 α_2 受体，引起去甲肾上腺素脱抑制性释放，在突触后膜，激动 α_1 受体引起失眠、焦虑和高血压，激动 α_2 受体改善认知功能，激动 β 受体改善认知功能、抗抑郁和引起心动过速，然激动 α_1 和 α_2 受体的效应均被抗精神病药所阻断，故只有 β 受体激动效应能够显现。

2. 拟5-羟色胺（5-HT）效应：5-HT神经元的突触前膜上有异源性 α_2 肾上腺素受体，激动该受体能抑制5-HT神经元燃烧，抑制5-HT释放。米氮平、利培酮和奎硫平阻断异源性 α_2 肾上腺素受体，引起5-HT脱抑制性释放，故米氮平治疗SSRIs抵抗性强迫症有效。利培酮和奎硫平强化5-羟色胺回收抑制剂（SRIs）治疗强迫症有效。

3. 理论上可治疗迟发性运动障碍：因为迟发性运动障碍与多巴胺能超敏相关联， α_2 受体拮抗剂idazoxan能改善左旋多巴引起的运动障碍[2082]，故从理论上讲， α_2 受体拮抗剂可能治疗迟发性运动障碍有效，这有待临床验证。

4. 抗精神病药阻断 α_2 受体的效价：该效价由强到弱依次为利培酮>氯氮平>奥氮平>氯丙嗪>甲硫哒嗪>氟奋乃静>奎硫平>氟哌啶醇，由于效价加上用量才能决定阻断 α_2 受体临床效应的强弱，故阻断 α_2 受体的临床效应并不是按照上述顺序排列的。

这部分要记住的有：抗 α_2 受体可引起失眠、焦虑、心动过速和高血压。

第三节多巴胺能效应

[拟多巴胺能效应]

在中枢，主要有4条多巴胺能通路，一是中脑-边缘通路，二是中脑-皮质通路，三是黑质-纹状体通路，四是下丘脑-漏斗通路，现将介绍这些通路激动时的中枢效应和药物治疗。

一. 中脑-边缘通路

中脑-边缘通路多巴胺能亢进引起精神分裂症阳性症状、物质滥用、唤醒和激越，不足引起抑郁症和社交恐怖症。

(一)精神分裂症阳性症状

1. 激动多巴胺 D_2 受体：由中脑腹侧被盖部到边缘系统（膈区、伏膈核和嗅结节）的通路称中脑-边缘通路，该通路经多巴胺能传导，故又称中脑-边缘多巴胺能通路。当中脑-边缘通路的多巴胺能亢进时，激动突触后膜 D_2 受体，引起阳性症状（如幻觉、妄想、瓦解症状和精

神病性攻击)。三环抗抑郁药阻断多巴胺回收，单用于精神分裂症时，可能恶化偏执和瓦解症状；舍曲林有拟多巴胺能，曾有引起幻视的报告。尽管精神分裂症的神经化学变化多种多样，但最终的共同途径都是经多巴胺能亢进引起阳性症状。机制是：多巴胺能亢进提供一种异常驱动力，使病人的精神异常兴奋。当知觉和记忆异常兴奋时，表现为幻觉；当异常系统去解释异常体验时，表现为妄想。

2. 阻断多巴胺 D₂ 受体：抗精神病药阻断 D₂ 受体，消除异常动力，衰减异常兴奋。幻觉、妄想逐渐瓦解，退入意识幕后。阻断多巴胺 D₂ 受体的强度由强到弱依次为氟奋乃静、利培酮、氟哌啶醇、奥氮平、氯丙嗪、甲硫哒嗪、奎硫平和氯氮平。因为阻断 D₂ 受体强度与改善阳性症状程度有关，而在阻断 D₂ 受体强度上，不典型抗精神病药比典型抗精神病药无任何优势，故当治疗阳性症状时，除氯氮平和奥氮平以外，不典型抗精神病药与典型抗精神病药等效。

(二) 物质滥用

1. 犒赏通路：多巴胺犒赏通路是指腹侧被盖部投射至基底前脑的内侧前脑束。具体地讲，从中脑被盖区投射到前额皮质，激动释放多巴胺，经前额皮质-伏膈核核部谷氨酸通路激活伏膈核，引起寻药行为。抑制中脑被盖区、前额皮质和伏膈核这三处的任何一处，都可阻止寻药行为。

2. 犒赏递质：有两种，一种是多巴胺，与鼓励和准备获得犒赏相关联，如动物交媾前的交配仪式、人类调情的愉快、用药前线索（如看电影上的人注射海洛因）引起的愉快渴望，表现为一阵激动感、迫切感或渴望感。另一种是阿片类物质，与圆满犒赏相关联，包括镇静、休息和“极乐感”。如急性饮酒能刺激β-内啡肽释放，引起的是圆满犒赏。

3. 犒赏物质：阿片和大麻通过激动μ受体而增加多巴胺能；苯丙胺通过激动多巴胺释放而增加多巴胺能；可卡因通过阻断多巴胺回收而增加多巴胺能；酒精和苯环己哌啶通过拮抗N-甲基-D-天门冬氨酸受体而引起多巴胺脱抑制性释放；尼古丁通过激动尼古丁受体而增加多巴胺释放。这些物质均增加“强化中枢”（腹侧被盖区）的多巴胺能，引起快感和寻药动力，导致药物滥用。苯二氮卓类药物通过拟γ-氨基丁酸A型受体而抑制多巴胺释放，引起动力减退和虚弱感，治疗酒精滥用。

(三) 唤醒和激越

当多巴胺增强时，对愉快或厌恶刺激反应增强，表现为唤醒，当对愉快刺激反应增强时，易感成瘾；当对厌恶刺激反应增强时，易感激越。多巴胺增强引起唤醒和激越的证据是：(1) 安非他酮拟多巴胺能，引起唤醒和睡眠障碍；(2) 抗精神病药阻断多巴胺能，有镇静和抗激越

效应；(3)苯二氮卓类药物强化皮质-边缘谷氨酸- γ -氨基丁酸能通路，抑制边缘系统多巴胺能，有镇静和抗激越效应；(4)心境稳定剂升高 γ -氨基丁酸能，抑制边缘系统多巴胺能，有镇静和抗激越效应；(5)强迫症病人多巴胺能升高，对厌恶刺激反应过强，常伴激惹。

(四)增加性欲

假定中脑-边缘 DA 神经元活性不足引起性欲减退，DA 引起性唤醒，佚事证据表明，病人服左旋多巴或 DA 激动剂（如抗帕金森氏病药物）增加性欲，服增加 DA 释放的抗抑郁药（如安非他酮）有时也增加性欲，睾酮在下丘脑提高 DA 能，增加性欲 [2890]。

(五)抑郁症

1. 心境恶劣：假定素质性伏膈核多巴胺能低下导致持续的快感缺失，表现为持续 2 年以上的心境恶劣。由于青少年时期基础多巴胺能最低，故青少年起病。当犒赏刺激时，多巴胺一阵释放，引起犒赏效应，心境恶劣暂时缓解；犒赏刺激消失，多巴胺再度低下，再次陷入心绪恶劣。即使犒赏刺激持续存在，由于不再新颖，多巴胺不再释放增加，病人也会再次心绪恶劣，这可解释心境恶劣缘何波动，缓解期缘何不足 2 个月。

心境恶劣有一个特点，不论用什么抗抑郁药，起初多少有效，过一段时间后效力减退，可能是这些药物作为一种新颖刺激（安慰剂样效应），引起多巴胺一阵释放，时间一长，该刺激不再新颖，多巴胺释放不再释放增加，再次陷入心境恶劣状态。

2. 重性抑郁症：当犒赏通路的多巴胺能非常低下时，引起严重的快感缺失，这是抑郁症的一项核心症状，重性抑郁症通过物质使用障碍而增加伏膈核多巴胺能，改善快感缺失，故其物质使用障碍率比普通社区人群高（27%：17%）。安非他酮抑制去甲肾上腺素和多巴胺回收，治疗三环抗抑郁药难治的抑郁症有效。

(六)社交恐怖症

1. 社交焦虑症的多巴胺能低下有 5 方面证据：(1)胆怯的小鼠多巴胺水平低下，社交少的猴子纹状体 D_2 受体减少，社交焦虑有孤独的人格特征，后者与 D_2 受体少相关联；(2)抑郁病人的脑脊液多巴胺低下与内向相关联，伴社交焦虑的惊恐障碍病人脑脊液多巴胺代谢物高香草酸水平倾向低下，而不伴社交焦虑的惊恐障碍病人则不低下；(3)社交焦虑障碍与帕金森病的发病危险性增加相关联，而后者的纹状体多巴胺水平低下；(4)多巴胺阻断剂增加社交焦虑症状；(5)社交焦虑障碍病人比健康对照者的纹状体多巴胺回收位点少， D_2 受体结合率低。

2. 单胺氧化酶抑制剂：单胺氧化酶抑制剂抑制单胺氧化酶，导致单胺（5-羟色胺、去甲

肾上腺素和多巴胺)降解受阻,3者浓度升高,而三环抗抑郁药阻断5-羟色胺和去甲肾上腺素回收为主,阻断多巴胺回收为次,故社交焦虑障碍和不典型抑郁症(对拒绝敏感)用单胺氧化酶抑制剂效果好,而用三环抗抑郁药效果差。提示在社交焦虑症中增加多巴胺的重要性,鉴于此,金刚烷胺治疗社交焦虑症理论上有效,但尚待临床验证。

二. 中脑-皮质通路

中脑-皮质通路多巴胺能不足引起精神分裂症阴性、认知和抑郁症状,亢进引起强迫症。

(一)精神分裂症阴性、认知和抑郁症状

1. 激动多巴胺 D₁ 受体: 由中脑腹侧被盖部到皮质区(扣带、鼻内侧区、前额区和梨状皮质)的通路称中脑-皮质通路,该通路经多巴胺能传导,故又称中脑-皮质多巴胺能通路,当该通路功能不足时,激动突触后膜上的 D₁ 受体不足,引起阴性症状、认知功能和抑郁症状。并使前额皮质抑制边缘系统的能力减退,引起阳性症状。

2. n-3 多不饱和脂肪酸缺乏: 精神分裂症病人脑中 n-3 多不饱和脂肪酸不足,啮齿类动物证实, n-3 多不饱和脂肪酸不足引起前额皮质突触前膜囊泡和 D₂ 受体数量减少,而给精神分裂症服 n-3 多不饱和脂肪酸则可能有效。

3. 不典型抗精神病药: 不典型抗精神病药(如氯氮平、利培酮、奥氮平、奎硫平、齐拉西酮和阿立哌唑)阻断该通路突触前膜上的 5-HT_{2A} 受体,该受体的激活能抑制多巴胺释放,当被阻断时,引起多巴胺脱抑制性释放,激动突触后膜 D₁ 受体,改善阴性症状、认知功能和抑郁症状。

4. 舒必利: 舒必利阻断中脑-皮质通路突触前膜上的 D₂ 受体,该受体的激活能抑制多巴胺释放,当被阻断时,多巴胺脱抑制性释放,激动突触后膜 D₁ 受体,改善阴性症状和抑郁症状,理论上还能改善认知功能,但未见相关报告。除舒必利外的典型抗精神病药不但阻断该通路突触前膜上的 D₂ 受体,而且还阻断突触后膜上的 D₁ 受体,故不改善阴性症状,有时还恶化认知功能和抑郁症状。

5. 拟多巴胺药: 拟多巴胺药(如金刚烷胺、溴隐亭和左旋多巴)也激动中脑-皮质通路,改善阴性症状和抑郁症状,有可能还提高认知功能,但同时也激动中脑-边缘通路,恶化阳性症状。如使用这类药物,须有抗精神病药保驾。

(二)强迫症

1. 多巴胺致强迫的证据和机理: 神经成像研究表明,强迫症病人的基底节多巴胺转运体密度较高, D₂ 受体向下调节,提示强迫症病人的基底节多巴胺能增高。儿茶酚-O-甲基转移酶

(COMT)降解多巴胺，病例对照研究发现，强迫症病人的 COMT 等位基因活性低，导致多巴胺降解困难，浓度升高。当纹状体多巴胺升高时，对犒赏刺激反应过强，表现为工作和学习过于执着；对厌恶刺激反应过强，表现为强迫症状。

多巴胺激动剂恶化强迫。健康志愿者和强迫症病人服用多巴胺激动剂，导致刻板行为，服用多巴胺阻断剂则强化抗强迫效应；多巴胺激动剂增加许多强迫症谱性障碍症状，包括抽动综合征和拔毛狂，而服多巴胺阻断剂则治疗这些症状。

激动 $D_1 \sim D_3$ 受体引起类强迫行为。长期刺激动物的 D_1 受体，引起类似人类的强迫行为。当拮抗 D_1 受体时，抵消此效应；选择性 D_2 和 D_3 受体激动剂喹吡罗 (Quinpirole) 长期治疗大鼠，引起仪式样动作，类似强迫症的检查行为。Metin 等开放性研究证明，20 例难治性强迫症病人用阿密舒必利 (一种选择性多巴胺 D_2 和 D_3 受体拮抗剂) $325\text{mg}\cdot\text{d}^{-1}$ 强化选择性 5-羟色胺回收抑制剂 (SSRIs) 治疗，95% 的病人显著改善。可是，我们对 1 例难治性强迫症用舒必利阻断 D_2 和 D_3 受体，并无治疗效果。

多巴胺致强迫的机理。强迫症的发生机理可能是中脑-皮质多巴胺通路功能增强，抑制了前额皮质内侧部功能，前额皮质内侧部本来能抑制杏仁核，在被抑制后，杏仁核脱抑制兴奋，易获得和表达条件反射性害怕，引起入侵性和慢性焦虑，表现为强迫症状。

不典型抗精神病药可恶化强迫。不典型抗精神病药在中脑-皮质通路阻断 5-HT_{2A} 受体，引起多巴胺脱抑制释放，当激动前额皮质内侧部的 D_1 受体，导致前额皮质内侧部抑制，杏仁核脱抑制兴奋，可引起或恶化强迫症状。

2. 抗多巴胺能治疗：溴隐亭在动物致刻板行为，在强迫症病人抗强迫症状。机制可能是：动物中枢多巴胺能正常，溴隐亭部分激动多巴胺 D_2 受体，致刻板行为；强迫症病人中枢多巴胺能亢进，溴隐亭部分拮抗多巴胺 D_2 受体，抗强迫症状。

单用典型抗精神病药。氯丙嗪抗多巴胺 D_2 受体，该药介绍后 3 年，对 75 例强迫症及强迫障碍门诊病人用氯丙嗪治疗，以安慰剂对照，结果发现，氯丙嗪缓解强迫症状令人失望。此后再无类似对照研究。仅零星病例报告有效。一般认为，单用典型抗精神病药治疗强迫症无效。

单用不典型抗精神病药。McDougle 等单用氯氮平治疗 12 例难治性强迫症病人 10 周，无明显功效。尚无对照研究证明，单用利培酮、奥氮平、奎硫平或齐拉西酮治疗强迫症有效。却有病例报告表明，用不典型抗精神病药可引起强迫。

抗精神病药强化 SSRIs。哌咪清和氟哌啶醇强化 SSRIs 治疗难治性强迫症，已证明有效，

特别是共患慢性抽动障碍或分裂性人格障碍者。低剂量利培酮、奥氮平和奎硫平强化 SSRI 治疗难治性强迫症，6~8 周有效，机制是后 3 种药物阻断异源性 α_2 受体，引起 5-羟色胺脱抑制释放，抗强迫。

三. 黑质-纹状体通路

1. 激动多巴胺 D_2 受体：从黑质和红核后区到纹状体的通路，称黑质-纹状体通路，该通路经多巴胺传导，故又称黑质-纹状体多巴胺能通路。当左旋多巴激活该通路时，激动纹状体 D_2 受体，抑制肌张力，改善帕金森氏综合征。

2. 阻断多巴胺 D_2 受体：抗精神病药阻断 D_2 受体，增加肌张力，引起药源性帕金森氏综合征、静坐不能和急性肌张力障碍。尽管多巴胺降低 80% 以上才引起帕金森氏综合征，但只要稍有降低，叩击试验即受到明显损害，故叩击试验能敏感反映纹状体多巴胺降低的程度。

四. 下丘脑-漏斗通路

从下丘脑到垂体的通路，称下丘脑-漏斗通路，因从下丘脑的灰结节到漏斗，故又称结节-漏斗通路，该通路经多巴胺传导，故又称结节-漏斗多巴胺能通路。该通路释放多巴胺时，激动突触后膜上的 D_2 受体，强效抑制催乳素释放。溴隐亭和阿立哌唑为多巴胺 D_2 受体部分激动剂，能降低催乳素浓度。相反，典型抗精神病药阻断 D_2 受体，催乳素脱抑制性升高，引起高催乳素血症。

(四) 排尿

在中枢，激动多巴胺 D_1 受体能强效抑制排尿反射，证据是在麻醉的猫中，激动黑质 D_1 受体，能抑制膀胱收缩；激动多巴胺 D_2 受体能促进排尿，证据是动物研究显示，在脑桥排尿中枢和脊髓激动 D_2 受体，促进排尿^[7]。

八. 抗抑郁药阻断多巴胺回收的效价

抗抑郁药阻断多巴胺回收的效价由大到小依次为利他林（标记物）、舍曲林、帕罗西汀、氯丙咪嗪、阿米替林、氟西汀、丙咪嗪、氟伏沙明、文拉法辛、多虑平、西酞普兰、米氮平 [1742]。

这部分要求记住的有：中脑边缘通路多巴胺能激活引起精神病阳性症状，中脑皮质通路多巴胺能激活改善阴性和认知症状，黑质纹状体通路多巴胺能激活改善帕金森氏病，下丘脑漏斗通路多巴胺能激活改善高催乳素血症，多巴胺能激活犒赏通路时可强化服药行为。

[抗多巴胺 D_2 受体效应]

抗多巴胺 D_2 受体效应可以从拟多巴胺 D_2 受体效应的反方向推出，其临床效应如下。

1. 抗躁狂和致抑郁：选择性 D₂ 受体阻断剂舒必利改善躁狂，其效果比锂好 (Christte 等, 1988)。机制可能是：药物阻断 D₂ 受体，腺苷酸环化酶系统脱抑制性兴奋，降低了中度升高的胞浆 Ca²⁺ 浓度，改善躁狂。抗精神病药抗多巴胺 D₂ 受体，通过致静坐不能引起抑郁，或通过抗多巴胺 D₁ 受体而直接致抑郁。

2. 锥体外系反应：从黑质到纹状体的神经通路，称为黑质-纹状体通路，该通路释放多巴胺，激活 D₂ 受体，抑制肌张力。抗精神病药阻断 D₂ 受体，引起肌张力增加，表现为锥体外系反应 (包括药源性巴金森氏综合征、急性肌张力障碍和静坐不能)。长期服药时，阻断的 D₂ 受体引起适应性超敏 (敏感性增加)，锥体外系反应倾向自发性消失，如进一步超敏，则 D₂ 受体功能绝对增强，引起肌张力低下，表现为迟发性运动障碍。

3. 高催乳素血症：从下丘脑到垂体的神经通路，称为下丘脑-漏斗通路，具体地讲，是下丘脑正中隆起分泌多巴胺，经下丘脑-垂体门脉丛运至垂体前叶，激动催乳素细胞上的多巴胺 D₂ 受体，抑制催乳素分泌 [1970]。而抗精神病药阻断 D₂ 受体，催乳素脱抑制性释放增加。当催乳素水平 > 20 μg/L 时，称为高催乳素血症，> 30 ~ 60 μg/L 时可出现临床症状。高催乳素血症在下丘脑抑制促性腺释放激素分泌，随后抑制垂体的黄体生成素和卵泡刺激素分泌 [1970]，抑制孕激素、雌激素和睾酮。

在精神方面，高催乳素血症能抑制孕激素和雌激素水平，孕激素激活单胺氧化酶，雌激素抑制单胺氧化酶。当抑制孕激素时，单胺氧化酶功能低下，单胺功能亢进，表现为焦虑和易激惹；当抑制雌激素时，单胺氧化酶功能脱抑制性增强，单胺功能低下，表现为抑郁症状。

在躯体症状方面，高催乳素血症表现为 5 方面：①在乳房，可引起男性乳房女性化，女性乳房增大、触痛和泌乳，溢乳现象女性比男性为多 [1970]，高催乳素血症可能 (有争议) 与良性垂体瘤有关 [1970]；②在性腺，通过抑制睾酮和雌激素/孕激素水平，引起男性性欲减退、阳痿和性快感缺失，女性性欲减退、痛经、月经过少 [1970]、月经延迟、经闭和不育症，可能 (有争议) 延迟青春期成熟 [1970]，使儿童不能进入青春期，使青春期不能进行性发育 [1970]；③在骨骼，通过抑制睾酮和雌激素水平而降低骨密度，导致骨质疏松症；④在肾脏，高催乳素血症可引起水、钠、钾潴留，其中水钠潴留还可引起踝部水肿；⑤在肾上腺，可能 (有争议) 刺激雄激素分泌 (脱氢雄甾酮硫酸盐和雄烯二酮) [1970]，雄激素升高在女性可引起多毛症 [1970]。脱氢雄甾酮硫酸盐拮抗 GABA_A 受体和激动 NMDA 受体 [1904]，引起焦虑。

4. 腿不宁综合征和睡眠期间歇性肢体运动：多巴胺拮抗剂也与腿不宁综合征和睡眠期间歇性肢体运动相关联，后者导致夜眠片断，白天思睡，这在奥氮平、利培酮和奎硫平均有病例报告[2884]。

5. 多吃多睡：苯丙胺拟多巴胺能，引起厌食、失眠，继之体重减轻。安非他酮拟多巴胺能，一项双相抑郁病人的8周比较试验发现，辅助安非他酮与体重减轻相关联[2759]。而抗精神病药阻断多巴胺 D₂受体，引起轻度多吃多睡和体重增加。

6. 加快肠蠕动：左旋多巴激动多巴胺 D₂受体，抑制肠蠕动，引起便秘，胃复安阻断多巴胺 D₂受体，加快肠蠕动，加快排空，以利食物消化。

7. 多饮多尿：抗精神病药通过阻断多巴胺 D₂受体而轻度抑制抗利尿素，引起轻度多尿，继之口渴，引起多饮，多饮引起低血钠症，低钠血症引起认知损害和癫痫发作。

8. 抗精神病药阻断多巴胺 D₂受体的效价：抗精神病药阻断多巴胺 D₂受体的效价由高到低依次为氟哌啶醇、利培酮、齐拉西酮、奥氮平、氯氮平和奎硫平。阿立哌唑为 D₂受体部分激动剂，其受体亲和力比氟哌啶醇还高[2433]，当与其他不典型抗精神病药联用时，其 D₂受体部分激动剂效应优先发挥。

突然撤除抗精神病药，超敏的 D₂受体开放，引起 D₂受体过分激动，这在黑质-纹状体通路可引起突发性撤药性锥体外系反应，在中脑-边缘通路可引起多巴胺超敏性精神病[2433]。

这部分要记住的有：阻断黑质-纹状体通路的 D₂受体，引起锥体外系反应，阻断下丘脑-漏斗通路的 D₂受体，引起高催乳素血症。

第三节 乙酰胆碱能效应

[拟乙酰胆碱能效应]

乙酰胆碱经胆碱酯酶降解，ChEIs 抑制胆碱酯酶，使乙酰胆碱不能被降解，乙酰胆碱累积增加，增加胆碱能神经传导。胆碱能在中枢发挥兴奋效应，在外周发挥副交感神经兴奋效应。

[拟胆碱能效应]

一. 拟毒蕈碱受体效应

1. 中枢神经系统：乙酰胆碱可兴奋中枢，表现为：(1)改善认知功能：抗痴呆；(2)增加觉醒度：常见失眠，偶见生动梦境，改晨服后减轻；(3)增加肌张力：ChEIs 增加纹状体胆碱能，引起帕金森氏征；抗精神病药阻断多巴胺能，引起帕金森氏综合征。多奈哌齐联合不典型抗精神病药已有这类报告；(4)增加癫痫发作：慎用于癫痫病人。

2. 消化系统：乙酰胆碱增加胃肠蠕动，当增加胃的逆蠕动时，引起恶心、呕吐和厌食，导致体重减轻，当出现不明原因的恶心和呕吐时，应限用 ChEIs；当增加肠蠕动时，可引起腹泻；乙酰胆碱还增加胃酸分泌，故胃溃疡和胃炎病人限用 ChEIs。

3. 呼吸系统：乙酰胆碱收缩支气管环状平滑肌，支气管变细，恶化哮喘和慢性阻塞性肺病，故哮喘或慢性阻塞性肺病慎用 ChEIs；因为阻碍呼吸通畅，故对手术麻醉不利。

4. 循环系统：乙酰胆碱抑制心脏窦房结功能，引起心动过缓，继之引起低血压，导致晕厥，如无心脏传导阻滞，这种晕厥尚不常见；如有心脏传导阻滞，则增加这种晕厥率。故病理性窦房结综合征、低血压、传导障碍和脑血管病慎用 ChEIs。轻度认知损害的临床试验指出，加兰他敏增加死亡率，假定是心脏病引起的死亡。

5. 泌尿系统：乙酰胆碱收缩膀胱逼尿肌，促进排尿。如有尿路梗阻，应禁用 ChEIs。

6. 肌肉系统：乙酰胆碱收缩横纹肌，当增加乙酰胆碱时，引起肌肉痉挛，甚至痛性痉挛。

二. 拟尼古丁受体效应

1. 保护神经：纯尼古丁受体激动剂激动 $\alpha_4\beta_2$ 尼古丁受体（由 α_4 亚单位和 β_2 亚单位围成的五聚体）和 α_7 尼古丁受体（由 α_7 亚单位围成的五聚体），增加神经营养因子合成，使神经元免受谷氨酸-N-甲基-D-天门冬氨酸（NMDA）受体过度激动、缺氧和 β 淀粉样蛋白引起的损害，但延长治疗引起尼古丁受体脱敏，效应耐受^[3]。

2. 改善认知：在人类，激动尼古丁受体改善警醒和信息处理速度。多奈哌齐和加兰他敏向上调节尼古丁受体，故改善警醒和信息处理速度。

[抗乙酰胆碱能效应]

这里所述的抗胆碱能效应主要指的是抗毒蕈碱受体，即阿托品样效应，而不是指抗烟碱样受体。

一. 精神系统

1. 损害认知：乙酰胆碱能改善认知功能。抗精神病药有抗胆碱能，通过激动腺苷受体而减退注意、记忆、学习和自我照顾能力，在老人易感。

2. 镇静：中脑大脑脚盖背外侧部和桥脑大脑脚盖部有胆碱能神经元，经网状结构背侧通路到丘脑和下丘脑，再投射至皮质。有两组散在的神经元，一组激活皮质，引起静止性觉醒和 REM 睡眠，称觉醒/开 REM 神经元；另一组只引起 REM 睡眠，称开 REM 神经元。基底前脑也有胆碱能神经元，投射至大脑皮质和边缘系统（海马和杏仁核），引起觉醒。抗精神病药通过抗胆碱能引起镇静效应，增加非快眼动（NREM）睡眠[2911]。东莨菪碱 0.6mg，肌内注

射，有镇静效应。

3. 谵妄：当抗胆碱能药物剂量过大时，如低效价抗精神病药剂量过大、三环抗抑郁药剂量过大，或当遇到慢代谢者时，即使剂量不大，血药浓度也很高，这时可引起谵妄，这在老年或脑器质性精神障碍中尤为如此。

4. 抗抑郁[1742]：毒扁豆碱拟胆碱能，致抑郁；反推抗胆碱能抗抑郁，但无单用抗胆碱药缓解抑郁症的报告。有可能是抗胆碱能对抑郁症确有帮助，但由于抗抑郁所需的抗胆碱药剂量超出了人体所能耐受的剂量，故在临床上无法实施。但抗胆碱能抗抑郁的观点并非毫无用处。例如，对文拉法辛难治性抑郁症，用阿米替林可能有效，此时阿米替林的抗胆碱能可能就起了作用。

二. 神经系统

(一)缓解锥体外系反应

1. 主要原理：纹状体多巴胺抑制肌张力，而乙酰胆碱激动 M_1 受体，促进谷氨酸激活[1935]，增加肌张力，两者保持平衡，抗精神病药阻断多巴胺 D_2 受体，导致乙酰胆碱能相对增强，故肌张力增高，表现为急性锥体外系反应。

2. 锥体外系反应的自救和他救：如果抗精神病药自身有抗胆碱能（如甲硫哒嗪），使乙酰胆碱和多巴胺在低水平上重新平衡，缓解急性锥体外系反应。如果抗精神病药自身无抗胆碱能（如奋乃静），加用抗胆碱药，也能缓解急性锥体外系反应。

2. 增加多巴胺可能从某一角度加重锥体外系反应：舒必利选择性阻断 D_2 和 D_3 受体，当阻断纹状体突触后膜 D_2 受体时，引起锥体外系反应；当阻断纹状体突触前膜 D_2 受体时，多巴胺脱抑制性释放，释放的多巴胺一方面与舒必利阻断的突触后膜 D_2 受体竞争结合，衰减锥体外系反应；另一方面与 D_1 受体结合，增加乙酰胆碱释放，加重锥体外系反应。不典型抗精神病药（尤其是利培酮）阻断 $5-HT_{2A}$ 受体，引起多巴胺脱抑制性释放，也会有这一问题。

(二)加重迟发性运动障碍

有的病人 D_2 受体超敏幅度较大，即使不服安坦， D_2 受体功能也比乙酰胆碱能强，引起肌张力过低，表现为迟发性运动障碍。安坦抑制乙酰胆碱能，加重了与 D_2 受体的不平衡，故恶化迟发性运动障碍。

三. 三面

1. 视物模糊：眼内两侧的悬韧带将晶状体拉紧，而两束睫状肌收缩的方向与悬韧带拉紧的方向相反。乙酰胆碱促进睫状肌收缩，悬韧带松弛，晶状体凸起，视近物清楚。抗胆碱药

麻痹睫状肌，悬韧带绷紧，晶状体拉平，视近物模糊，看远处清楚，称远视眼。视物模糊给老人生活带来不便，易发生跌倒和意外。

2. 鼻塞：乙酰胆碱引起鼻黏膜血管收缩，抗精神病药和三环抗抑郁药有抗胆碱能，引起鼻黏膜血管舒张和充血，堵塞通气道，引起鼻塞。

3. 口干：乙酰胆碱促进唾液分泌，唾液能抑制细菌和念珠菌繁殖，润滑口腔。抗精神病药和三环抗抑郁药有抗胆碱能，抑制唾液分泌，从而不能抑制细菌和念珠菌繁殖，引起细菌性腮腺炎和口腔念珠菌病；唾液分泌过少引起口干，口干导致多饮，过度多饮导致水中毒和低钠血症，低钠血症可引起认知障碍和癫痫发作。

四. 三体

1. 窦性心动过速：乙酰胆碱能抑制窦房结功能，减慢心率；抗精神病药和三环抗抑郁药有抗胆碱能，引起窦房结脱抑制性兴奋，表现为窦性心动过速。这在常人不成问题，但对静止性心肌缺血的病人来说，可能增加心肌耗氧量，加重心肌缺血，引发心绞痛和心肌梗塞，故抗精神病药和三环抗抑郁药不宜用于冠心病病人。

2. 便秘：乙酰胆碱能增加胃肠蠕动，抗精神病药和三环抗抑郁药有抗胆碱能，抑制胃肠蠕动，一方面改善消化性溃疡和肠激惹综合征，二方面引起便秘。

3. 排尿困难：乙酰胆碱收缩膀胱逼尿肌，松弛膀胱括约肌，引起排尿。抗精神病药和三环抗抑郁药有抗胆碱能，松弛膀胱逼尿肌，收缩膀胱括约肌，引起排尿困难。排尿困难的尽头就是尿潴留，在尿潴留发生后，尿液的压力逐渐超过膀胱括约肌的收缩力，尿液部分挤出，表现为尿失禁。但尿液部分排出后，尿液对膀胱括约肌的压力降低，膀胱括约肌再次能控制尿液流出，尿失禁停止。这种在尿潴留基础上引起的尿失禁，称为溢出性尿失禁。

五. 三腺

1. 性腺：乙酰胆碱激动非肾上腺素-非胆碱能神经元，后者释放一氧化氮，一氧化氮激活鸟苷酸环化酶，使三磷酸鸟苷转化为环磷酸鸟苷，引起血管平滑肌舒张，阴茎勃起或阴道润滑。另外，乙酰胆碱还激动尿道球部的横纹肌收缩，导致泄入尿道球的精液射出，即射精。相反，抗胆碱药抑制阴茎勃起或阴道润滑，抑制射精。

2. 胰腺：当兴奋迷走神经时，乙酰胆碱释放增加，刺激胰岛素分泌，降低血糖。氯氮平和奥氮平抗胆碱能，抑制胰岛素分泌，升高血糖，这可能与氯氮平和奥氮平的升高血糖效应有关。

3. 汗腺：汗腺虽属交感神经支配，但节后神经元释放的却是乙酰胆碱，而不是去甲肾上

腺素，乙酰胆碱促进汗液分泌，抗精神病药和三环抗抑郁药有抗胆碱能，可抑制汗液分泌，甚至闭汗，在夏天，如果病房或家庭降温设施不良，可能比常人更易引发中暑。

六. 三忌

1. 忌用于闭角性青光眼：房水由后房角分泌，前房角吸收，如果前房角狭窄，房水回流困难，引起眼压升高，称为闭角性青光眼。抗精神病药和三环抗抑郁药有抗胆碱能，引起虹膜括约肌麻痹，虹膜向四周松弛，使原已狭窄的前房角更加狭窄，恶化闭角性青光眼，故有抗胆碱能的抗精神病药和三环抗抑郁药忌用于闭角性青光眼。

2. 忌用于麻痹性肠梗阻：乙酰胆碱能增加肠蠕动，抗精神病药和三环抗抑郁药有抗胆碱能，抑制肠蠕动，当肠蠕动减少时，引起便秘，当肠蠕动完全停止时，则引起麻痹性肠梗阻。故有抗胆碱能的抗精神病药和三环抗抑郁药忌用于麻痹性肠梗阻。

3. 忌用于尿潴留：乙酰胆碱收缩膀胱逼尿肌，松弛膀胱括约肌，引起排尿。抗精神病药和三环抗抑郁药有抗胆碱能，松弛膀胱逼尿肌，收缩膀胱括约肌，引起排尿困难，重则引起尿潴留，故有抗胆碱能的抗精神病药和三环抗抑郁药忌用于尿潴留。

七. 三治

1. 非炎症性气喘：乙酰胆碱引起支气管痉挛和浆液腺分泌，抗精神病药和三环抗抑郁药有抗胆碱能，引起支气管舒张，改善气喘。但因为抑制浆液腺分泌，使粘液腺分泌物更加粘稠，恶化支气管炎。故不得用于有炎症的气喘。

2. 儿童遗尿症：有两种原因。一种是睡眠过深，不能抑制脊髓反射，膀胱尿液一旦充盈，便反射性排尿；一种是膀胱对尿液充盈过于敏感，稍有充盈便反射性排尿。丙咪嗪有抗胆碱能，抑制排尿反射，改善儿童遗尿症。

3. 老年性尿失禁：老人膀胱括约肌松弛，尿液容易流出。抗精神病药和三环抗抑郁药有抗胆碱能，松弛膀胱逼尿肌和收缩膀胱括约肌，改善这种尿失禁。

八. 抗毒蕈碱效应的耐受性

当长期抗毒蕈碱 M 受体时，M 受体出现代偿性超敏，故抗毒蕈碱效应随时间延长而减轻 [2336]。

九. 阻断毒蕈碱受体的效价

1. 抗精神病药：抗精神病药的抗胆碱能，指的就是抗毒蕈碱 M₁ 受体，而不是抗烟碱受体。抗精神病药抗毒蕈碱 M₁ 受体的效价由高到低依次为奥氮平=氯氮平 > 奎硫平 > 氟哌啶醇 > 利培酮 > 阿立哌唑=齐拉西酮 [2433]。

2. 抗抑郁药：抗抑郁药的抗胆碱能，指的就是抗毒蕈碱受体，而不是抗烟碱受体。抗抑郁药抗毒蕈碱受体的效价由高到低依次为阿托品（标记物）、阿米替林、氯丙咪嗪、多虑平、丙咪嗪、帕罗西汀、舍曲林、米氮平、氟西汀、西酞普兰、氟伏沙明和文拉法辛[1742]。

长期服用有抗胆碱能的药物能引起胆碱能超敏，当有抗胆碱能的药物撤除或换成较弱的抗胆碱能药物时，可引起与抗胆碱能相反的症状，如失眠、锥体外系反应、静坐不能、恶心、胃肠不适和出汗[2434]。故在换药时，有抗胆碱能的药物应逐渐减少，可使反跳性失眠几率降至最低，辅助抗胆碱药（如安坦）也有帮助[2433]。

这部分要记住的有：抗胆碱能可引起视力模糊、口干、窦性心动过速和便秘。抗胆碱能药物禁用于闭角性青光眼、麻痹性肠梗阻和尿潴留。

第五节 抗组胺 H₁ 受体效应

下丘脑后部有组胺神经元，激动时维持唤醒，故认为下丘脑后部为唤醒中枢。组织胺受体分为 H₁、H₂ 和 H₃ 受体。其中 H₃ 受体为突触前膜自身受体，在精神药理中没有地位；H₂ 受体只在三环抗抑郁药中被阻断，故在三环抗抑郁药中叙述；这里只描述 H₁ 受体阻断的效应。

1. 多吃多饮：氯丙咪嗪和氯氮平阻断 H₁ 受体，抑制肠道的饱胀信号，引起多吃。阻断 H₁ 受体能强化抗胆碱能，引起口干，口干增加饮用高能量饮料的几率。

2. 多睡：结节乳头核组胺神经元投射至全脑，激动 H₁ 受体能维持平静性觉醒，保证其认知操作、学习和创造活动。氯丙咪嗪和氯氮平阻断 H₁ 受体，引起镇静效应。镇静的好处是改善焦虑、激越和失眠，坏处是引起多睡、认知损害、心绪不良、类阴性症状、精神运动性阻滞和驾驶技能损害。多吃、多饮和多睡引起体重增加。

3. 体重增加：不典型抗精神病药阻断 H₁ 受体由强到弱依次为氯氮平、奥氮平、奎硫平、齐拉西酮、阿立哌唑、利培酮和氟哌啶醇[2433]，这与它们引起体重增加的强度完全一致，看来，阻断 H₁ 受体是不典型抗精神病药引起体重增加的关键性机制。

4. 减轻锥体外系反应：抗 H₁ 受体能强化抗胆碱能，低效价比高效价抗精神病药的抗 H₁ 受体功能强，这是低效价比高效价抗精神病药锥体外系反应轻的原因之一。

5. 抗迟发性运动障碍：组胺可能强化多巴胺受体激动剂引起的运动障碍，但对多巴胺神经元无直接效应。异丙咪嗪临床上抗组胺，治疗迟发性运动障碍经常有效。

6. 诱发癫痫：长期实验室和临床研究都明确表明，激动 H₁ 受体可明显抑制癫痫发作。临床研究发现，幼儿因过敏性疾病而服用 H₁ 受体拮抗剂苯海拉明，可诱发癫痫发作。

抗抑郁药阻断 H₁ 受体的效价：在人类，抗抑郁药阻断 H₁ 受体的效价由大到小依次为米

氮平、多虑平、阿米替林、丙咪嗪、苯海拉明（标记物）、氯丙咪嗪、西酞普兰、氟西汀、帕罗西汀、舍曲林、氟伏沙明和文拉法辛[1742]。

当阻断 H_1 受体强的药物换成阻断 H_1 受体弱的药物时，可减轻镇静、体重增加和血糖升高不良反应，也可能引起反跳性失眠和心绪不良[2434]。这些症状随时间延长而消退，可通过缓慢换药而减轻或避免，必要时辅助用苯二氮卓类药物[2433]。

这部分要记住的有：抗组胺 H_1 受体引起多吃、多睡和体重增加。

第六节 氨基酸性神经递质效应

[γ -氨基丁酸能效应]

γ -氨基丁酸（GABA）是中枢神经系统的抑制性递质，已知氯氮平、奥氮平、抗抽搐药（丙戊酸钠、卡马西平、拉莫三嗪、托吡酯）、苯二氮卓类药物、唑吡坦和佐匹克隆均有拟 GABA 能，本文拟综合 GABA 的精神药理效应。

一. GABA 传导

1. 代谢：谷氨酸经谷氨酸脱羧化酶生成 GABA，GABA 又依次经 γ -氨基丁酸-氨基转移化酶和琥珀酸半醛脱氢化酶降解为琥珀酸盐。

2. 释放和回收：当动作电位沿突轴下传时，神经末梢去极化，导致 Ca^{2+} 和 Na^+ 流入突触前膜，突触前膜释放 GABA，后者结合突触后膜 GABA 受体，抑制突触后膜电位。然后突触前膜及周围的星形胶质细胞回收 GABA，结束这场抑制。否则，突触间隙 GABA 浓度持续增高，导致突触后膜受体脱敏。

3. 受体分类：GABA 有三种受体， $GABA_A$ 、 $GABA_B$ 和 $GABA_C$ 受体，其中 $GABA_A$ 和 $GABA_C$ 受体由 5 个亚单位围成一个 Cl^- 通道，当受体激活时，通道打开， Cl^- 内流，膜超级化，神经元抑制；而 $GABA_B$ 受体通过 G 蛋白连接一个 Ca^{2+} 通道或 K^+ 通道，当激活时，减少 Ca^{2+} 内流或增加 K^+ 外流，膜超级化，神经元抑制。

二. $GABA_A$ 受体

1. 突触内 $GABA_A$ 受体：突触内 $GABA_A$ 受体受高浓度 GABA 激动的机会较多，故对 GABA 亲和力低，对低浓度 GABA ($<1 \mu M$) 不敏感。突触内受体遍布中枢神经系统（CNS），BZD 受体激动剂激动突触内 $GABA_A$ 受体，普遍抑制 CNS，促进睡眠。

2. 突触外 $GABA_A$ 受体：突触外 $GABA_A$ 受体受低浓度 GABA 激动的机会较多，对 GABA 亲和力高，对低浓度 GABA ($0.1 \sim 0.5 \mu M$) 敏感。突触外受体分布 CNS 区域局限，以视前核腹外侧部为多。当激动突触外 $GABA_A$ 受体时，持续升高作用电位阈值，引起慢波睡眠。

3. 加波沙朵 (GOBOXADOL): 为强效特异性突触外 GABA_A 受体激动剂, 由于突触外 GABA_A 受体脱敏较慢, 故催眠效应不易耐受。老人的视前核腹外侧部比年轻人小, 故慢波睡眠少, 加波沙朵激动视前核腹外侧部突触外 GABA_A 受体, 增加慢波睡眠。可能是视前核外腹侧部附近缺乏突触外 GABA_A 受体, 所以加波沙朵并不影响 REM 睡眠。

三 GABA_B 受体

1. 激活 GABA_B 受体引起失神性癫痫: 正常情况下, 中间神经元能抑制丘脑皮质放电, 激活突触前膜上的 GABA_B 受体可抑制中间神经元活性, 噻加宾和氨己烯酸均增加脑 GABA 总量, 激活 GABA_B 受体。巴氯芬直接激活 GABA_B 受体, 从而抑制中间神经元活性, 导致丘脑皮质脱抑制性兴奋, 引起失神性癫痫发作。相反, CGP35348 抗 GABA_B 受体, 减轻失神性癫痫发作。

2. 激活 GABA_B 受体抑制抽搐性癫痫: 兴奋性神经元的突触前膜上有 GABA_B 受体, 其激动可抑制兴奋性神经元, 抑制抽搐性癫痫发作, 阻断则使兴奋性神经元脱抑制, 增加抽搐性癫痫发作。故对失神性癫痫发作伴抽搐性癫痫发作者, 阻断 GABA_B 受体能减轻失神性癫痫发作, 加重抽搐性癫痫发作。

4. 镇痛: 脊索后角有 GABA 神经元, GABA 受体激动剂、GABA 回收抑制剂和 GABA 代谢抑制剂治疗疼痛均有效, GABA_B 激动剂 CGP35024 在不引起镇静的剂量下发挥镇痛效应, 高效价 GABA_B 受体激动剂 CGP44532 的镇痛效应未见耐受性。

四. 功能低下

1. 精神分裂症: [³H]哌仑西平 (pirenzepine) 标记 M₁/M₂ 受体, [³H]蝇蕈醇 (muscimol) 标记 GABA_A 受体, 定量自动放射图发现, 精神分裂症组比对照组的扣带皮质后部的 [³H]哌仑西平结合显著降低, 结合低表示乙酰胆碱增加; [³H]蝇蕈醇结合戏剧性增加, 结合增加表示了 GABA 降低。GABA 的降低可解释精神分裂症易感焦虑和失眠。

2. 双相障碍: 许多研究发现, 双相障碍的谷氨酸脱羧化酶表达下降, 谷氨酸脱羧化酶能将谷氨酸转化为 GABA, 其下降导致谷氨酸增加, GABA 下降, 谷氨酸是兴奋性递质, 其增加易引起焦虑和失眠, 故双相障碍病人常见焦虑和失眠。

3. 攻击: 给雄性小鼠社交隔离 4 周以上, 发现 GABA_A 受体对拟 GABA 药物的反应性降低对 GABA 激动 GABA_A 受体有强化效应的 3 α , 5 α -四氢孕激素合成减少, 提示社交隔离降低 GABA 能。动物研究还发现, 延长社交隔离引起应激, 应激引起认知缺损、焦虑有关行为、运动过多和攻击增加, 这与 GABA 能低下相吻合。给小鼠全身注射氟西汀, 可使降低的 3 α ,

5 α -四氢孕激素正常化,使 GABA_A受体对戊巴比妥的激动应不足正常化,衰减攻击行为。

4. 惊恐障碍: Ham 等(2007)给 22 例用药治疗的惊恐障碍病人和 25 例对照者做三维像素(voxel)质子磁共振扫描,发现惊恐障碍病人比对照者的扣带皮质前部和基底节 GABA 水平显著为低,而 GABA 水平低是易感焦虑的因素。

5. 创伤后应激障碍: 78 例受试者因交通事故而达到创伤标准,至少住院 3 天,此间测定了 GABA 水平,到 6 周和 1 年时评价创伤后应激障碍, $\geq 0.20\text{mmol/ml}$ 的受试者到 6 周即使患上创伤后应激障碍,到 1 年时已有 75% 的病人缓解,而 $< 0.20\text{mmol/ml}$ 的受试者到 6 周时如患上创伤后应激障碍,到 1 年时还有 80% 的病人未缓解,提示血浆 GABA $\geq 0.20\text{mmol/ml}$ 可防止慢性创伤后应激障碍发生,也可能是创伤易恢复的指标。

6. 失眠: 当视前核腹外侧部及其附近的 GABA 神经元抑制结节乳头核组胺神经元时,引起 NREM 睡眠。90 分钟后,视前核腹外侧部附近的 GABA 神经元进一步激活,抑制蓝斑去甲肾上腺素(NE)和缝际核群 5-羟色胺(5-HT)能。NE 和 5-HT 能神经元又抑制胆碱能神经元,胆碱能神经元引起 REM 睡眠,当 NE 和 5-HT 神经元被抑制时,胆碱神经元脱抑制性兴奋,引起 REM 睡眠。可想象,当 GABA 低下时,会引起失眠。

7. REM 睡眠行为障碍: 当 REM 睡眠时,中脑次背外侧区神经元投射至延髓腹外侧部和脊髓,通过 GABA 和甘氨酸能神经纤维抑制运动神经元,引起广泛性肌张力丧失,当损害中脑次背外侧区时,引起不丧失肌张力的 REM 睡眠,即 REM 睡眠行为障碍。

五. 功能增强

增强 GABA 能有 8 种方法: 通过阻断电压敏感钠通道而增加 GABA 合成和释放; 促进 GABA 释放; 外源性补充 GABA; 瑜珈增加内源性 GABA 浓度; 通过抑制 γ -氨基丁酸氨基转移化酶而抑制 GABA 降解; 通过阻断 GABA 回收而增加突触间隙 GABA 浓度; 直接激动 GABA_A受体; 部分激动 GABA_A受体。

1. 阻断电压敏感钠通道: 丙戊酸钠、卡马西平、拉莫三嗪和托吡酯阻断电压敏感钠通道,增加 GABA 合成和释放。有限资料表明,这些药物有抗焦虑活性。丙戊酸钠、拉莫三嗪和托吡酯治疗创伤后应激障碍有抗焦虑证据,丙戊酸钠治疗惊恐障碍有一定效果。

2. 促进 GABA 释放: 加巴贲丁(Gabapentin)的结构类似 GABA,但不作用于 GABA 受体,而是激动谷氨酸脱羧化酶,促进 GABA 合成,并增加神经胶质 GABA 释放,从而升高突触间隙 GABA 水平,限制高频动作电位燃烧。当加巴贲丁使用标准剂量时,其游离 GABA 浓度增加约 1.5 倍。

加巴贵丁作用谱。可治疗双相障碍、间歇性暴发性障碍、疼痛综合征和焦虑障碍（如惊恐障碍、广泛性焦虑障碍、社交恐怖和创伤后应激障碍）。但要作为治疗急性躁狂和抑郁症的一线药物，尚缺乏证据，因为对照研究缺乏疗效。鉴于加巴贵丁有抗焦虑性能，故对双相障碍共患焦虑障碍的病人，加巴贵丁可作为一线心境稳定剂的辅助治疗。

加巴贵丁的作用可达高原状态。加巴贵丁多数是经 L-型氨基酸转运体所主动转运，少数是通过被动弥散所被动转运，由于 L-氨基酸转运体可达饱和，故推测，当加巴贵丁加到一定剂量时，脑浓度不再进一步增加。

3. 外源性补充 GABA: 给 13 例受试者的每位分别服 GABA、左旋茶氨酸 (L-theanine) 和水 60 分钟后，发现 GABA 比左旋茶氨酸和水显著引起松弛，降低焦虑。

8 例高处恐怖受试者随机分配服 GABA 或安慰剂，以走过一座被悬挂的桥梁作为应激，此间监测唾液免疫球蛋白 A 水平，结果发现，GABA 组显著增加免疫球蛋白 A 水平，而安慰剂组显著降低免疫球蛋白 A 水平，提示 GABA 可能提高应激时的免疫力。

4. 瑜伽增加 GABA 浓度: Streeter 等 (2007) 给 8 例瑜伽实践者完成 60 分钟的瑜伽会议，11 例对照者完成 60 分钟的阅读会议，在开始前和结束后用核磁共振测定 GABA/肌酸的比值，结果发现，瑜伽组结束后 GABA 水平增加 27%，但对照组则无改变。提示瑜伽可治疗 GABA 水平低下的障碍，如抑郁症和焦虑障碍。

5. 抑制 γ -氨基丁酸氨基转移化酶: 氨己烯酸 (vigabatrin) 选择性抑制 γ -氨基丁酸氨基转移化酶，抑制脑 GABA 降解，升高 GABA 浓度。氨己烯酸治疗半年，难治性癫痫病人的脑脊液 GABA 浓度是基线的 3 倍 ($310\% \pm 10\%$)，2 年后则是基线的 2 倍多 ($270\% \pm 70\%$)。从临床上看，氨己烯酸治疗 7 天，可明显改善健康志愿者服缩胆囊素四肽所引起的惊恐发作，提示氨己烯酸有抗焦虑效应。

6. 阻断 GABA 回收: GABA 转运体有 4 种基因，GABA I 型、II 型、III 型和 BC I 型，脑中以 I 型为多，可将 GABA 回收进突触前膜。噻加宾 (Tiagabine) 选择性阻断 I 型转运体，从而提高突触间隙 GABA 浓度，给癫痫发作大鼠腹膜内注射噻加宾，40 分钟内引起细胞外 GABA 浓度增至原来的 3 倍 (300%)。GABA 激动 GABA_A 受体，抗焦虑和抗失眠。

噻加宾的临床效应。开放标签研究显示，噻加宾能抗焦虑和抗失眠。可单一治疗广泛性焦虑障碍和创伤后应激障碍，可强化治疗难治性焦虑障碍。噻加宾还增加慢波睡眠，倾向减少唤醒。

噻加宾的不良反应。由于噻加宾只增加突触间隙的 GABA 积累，而不影响 GABA 的正

常释放，故 GABA 仍在生理范围内，这可解释噻加宾为何比其他拟 GABA 能药物不良反应小。

噻加宾可能延长癫痫发作持续时间。正常情况下，GABA 转运体是由突触间隙向突触前膜内转运 GABA；当癫痫发作时，这些 GABA 转运体又由突触前膜内向突触间隙转运 GABA，以缩短癫痫发作持续时间。噻加宾阻断转运体活性，从而阻断这种翻转，可延长癫痫发作持续时间。

7. 直接激动 GABA_A 受体: 苯二氮卓(BZD)受体激动剂包括苯二氮卓类药物(BZDs)和非 BZDs 性 BZD 受体激动剂，BZDs 直接激动 GABA_A 受体，该效应在海马和杏仁核抗焦虑；在海马损害记忆；在网状上行激活系统引起镇静；在皮质运动区抗癫痫发作；在边缘系统抗精神病和抗躁狂，并可致抑郁。非 BZDs BZD 受体激动剂包括唑吡坦 (ZOLPIDEM)、扎来普隆 (ZALEPLON) 和艾司佐匹克隆 (ESZOPICLONE)。在 GABA 结合 GABA_A 受体的前提下，BZD 受体激动剂才能发挥催眠效应。

依帕隆 (Epalon) 是表异孕烷醇酮 (epiallopregnanolone) 的缩写形式，是孕激素的内源性代谢物，无激素活性，但能激动 GABA_A 受体，增加 Cl⁻ 传导，有潜在的抗癫痫、抗焦虑和镇静效应。

加奈索酮 (Ganaxolone) 是一种人工合成的依帕隆，能激动 GABA_A 和 5-HT 受体，已报告治疗婴儿抽搐和成人的某些部分性癫痫有效，但恶化动物的失神性癫痫发作。

8. 部分激动 GABA_A 受体: 帕戈隆 (pagoclone) 是一种 GABA_A 受体部分激动剂，明显减少惊恐发作，治疗广泛性焦虑障碍也有效。

[谷氨酸效能应]

与 γ-氨基丁酸 (GABA) 是抑制性神经递质相对应，谷氨酸是兴奋性氨基酸，谷氨酸能传导异常分别涉及认知障碍、情感障碍、焦虑障碍、精神分裂症、运动障碍、物质依赖和发作性睡病，本节将复习这方面的进展。

一. 认知障碍

认知包括注意、记忆和精神运动性操作，认知障碍就是注意、记忆和精神运动性操作障碍。

(一)认知损害

1. 谷氨酸促进认知: 谷氨酸受体的第一种亚型是 N-甲基-D-天门冬氨酸 (NMDA) 受体，该受体在海马和大脑皮质特别多，能刺激神经生长、突触发生和成熟，激动该受体能促进学

习和记忆。短期用氯氮平治疗，可增加前额皮质谷氨酸和多巴胺水平，改善注意和语言流畅性。

2. 谷氨酸不足损害认知：海马靠乙酰胆碱和谷氨酸神经传导，这两者的传导增加能改善学习和记忆，老人海马的乙酰胆碱和谷氨酸不足，引起学习和记忆减退。

谷氨酸激动 N-甲基-D-天门冬氨酸 (NMDA) 受体和 AMPA 受体，促进长期强化，海马结构（下脚复合物、海马和齿状回）长期强化是学习和记忆的基础 [2751]。持续中度激活 NMDA 受体提高神经元生存，加兰他敏中度增加谷氨酸释放，促进谷氨酸神经元生存 [2748]。

3. 谷氨酸过量也损害认知：McDaniel 等 (2006) 给 10 例抑郁症病人用电抽搐治疗 (ECT)，麻醉剂分别使用开他敏或甲苄咪酯 (Etomidate)，结果发现，开他敏组比甲苄咪酯组的短期记忆损害小，开他敏是 NMDA 受体拮抗剂，提示 ECT 可能是通过刺激谷氨酸释放，激动 NMDA 受体，引起记忆损害。Palmio 等 (2005) 给 10 例重性抑郁症病人用 ECT 治疗，证明 ECT 治疗后 6 小时谷氨酸水平确实增加。

谷氨酸过度激动 NMDA 受体，引起 Ca^{2+} 进入细胞，激活依赖 Ca^{2+} 的一氧化氮合酶，导致一氧化氮形成过多，引起线粒体功能失调，终致神经元坏死和凋亡，引起神经变性病，如 AD、血管性痴呆、帕金森氏病和肌萎缩侧索硬化 [2746]。什么叫坏死和凋亡？坏死简单地说就是细胞“胀死”，是以细胞肿胀、细胞器损伤和细胞体内平衡迅速崩溃为特征，终致细胞膜溶解、细胞内容物释放，引起炎症；凋亡简单地说就是细胞“瘦死”，是由细胞皱缩、细胞膜出现气泡，细胞核固缩、染色质凝缩和基因组断裂为特征。石杉碱甲很可能通过阻断 NMDA 受体的 Ca^{2+} 通道，从而衰减谷氨酸毒性 [16]。

(二) 痴呆

1. 正常人：谷氨酸神经元内的线粒体产生三磷酸腺苷 (ATP)，ATP 维持细胞膜电位。当突触前膜无信号时，突触后膜保持外正内负的膜电位，膜内负电位吸引膜外正离子，使 Mg^{2+} 由膜外进入 NMDA 受体围成的钙通道内，抑制 Ca^{2+} 内流。

2. 阿尔采莫氏病 (AD)：AD 病人的 β -淀粉样斑块和神经纤维缠结引起炎症，损害线粒体，导致 ATP 产生不足，突触后膜的外正内负电位减退，膜内负电位不足，不再能吸引膜外正离子， Mg^{2+} 从 NMDA 受体围成的 Ca^{2+} 通道内游出， Ca^{2+} 慢性内流，导致神经元兴奋性中毒，甚至死亡。

3. 功能：当突触前膜无信号时，突触后膜 Ca^{2+} 呈少量慢性内流，即基线水平，称为噪音；当突触前膜有信号时，突触后膜 Ca^{2+} 急性大量内流，即神经传导，称为信号，信号与噪音的

比值称为“信号/噪音比值”。如果噪音越高，该比值就越低，突触后膜就越难识别突触前膜来的信号，导致认知障碍。

4. 高度阻断：鉴于 Ca^{2+} 慢性内流引起认知障碍，故理论上用 NMDA 受体钙通道阻断剂应能治疗 AD 认知障碍。可是，地佐环平 (Dizocilpine, MK-801) 和苯环乙哌啶 (Phencyclidine) 是强效 NMDA 受体钙通道阻断剂，却损害记忆。机制可能是：这两种药物不论在突触前膜有无信号，都阻断突触后膜 NMDA 钙通道，当突触前膜无信号时，阻断突触后膜 Ca^{2+} 内流，降低噪音，这对认知有利；当突触前膜有信号时，仍阻断突触后膜 Ca^{2+} 内流，降低信号，这对认知有害。

5. 轻~中度阻断：美金刚 (Memantine) 阻断 NMDA 受体钙通道的能力比 Mg^{2+} 强，比地佐环平和苯环乙哌啶弱。当突触前膜无信号时，美金刚胺阻断 NMDA 受体钙通道，防止 Ca^{2+} 慢性内流，降低噪音；当突触前膜有信号时，美金刚胺很快从通道中撤出， Ca^{2+} 充分流入，保证谷氨酸能信号的正常传导。故美金刚胺对 AD 病人有效。

6. 临床实验：最近发表了美金刚胺治疗中~重度 AD 病人的双盲、安慰剂对照研究，252 例病人随机分配服美金刚胺或安慰剂，181 例病人完成了 28 周研究。发现美金刚胺比安慰剂有效，不良反应有激越、失眠、尿失禁和尿路感染。Tariot 等最近报告，美金刚联合胆碱酯酶抑制剂治疗中~重度 AD 病人有效。

二. 情感障碍

(一) 抑郁症的中枢谷氨酸升高

1. 证据：质子核磁共振光谱 (MRS) 研究表明，不服药的急性抑郁病人顶叶皮质 GABA 水平下降，谷氨酸水平升高，Bhagwager 等 (2007) 进一步发现，已恢复的抑郁和双相病人。顶叶 GABA 水平仍低，谷氨酸水平仍高，提示顶叶 GABA 低和谷氨酸高是心境障碍的素质指标，不是状态指标。

2. 原因：在抑郁症病人的大脑皮质，星形神经胶质的谷氨酸转运蛋白 (1A2 和 1A3 家族) 显著向下调节，谷氨酸转向非毒性谷氨酸的 L-谷氨酸-氨连接酶表达显著下降，故细胞外谷氨酸水平升高。

(二) 抗谷氨酸能抗抑郁

1. 开他敏抗抑郁：Berman 等一项安慰剂对照双盲试验给 7 例重性抑郁发作病人静脉用 NMDA 受体拮抗剂开他敏 0.5mg/kg 或盐水治疗，开他敏组在 72 小时内就显著改善汉密尔顿

抑郁量表（HAMD）分。

2. 利鲁唑抗抑郁：利鲁唑抗谷氨酸能。Sanacora 等（2007）给 10 例正服药的难治性抑郁症病人添加利鲁唑，治疗 1 周发现，HAMD 和汉密尔顿焦虑量表（HAMA）分显著下降，治疗 12 周时该效应仍维持，提示利鲁唑能强化能抗抑郁和抗焦虑治疗。

3. 金刚烷胺和美金刚抗抑郁：NMDA 调节剂如 D-环丝氨酸和金刚烷胺治疗结核病和帕金森氏病时，有抗抑郁效应[2909]。一些但不是所有研究报告，NMDA 拮抗剂美金刚改善心境。

4. 氟西汀抗抑郁：谷氨酸受体的第二种亚型是 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异唑丙酸（AMPA）受体，其激动可增加脑衍生促神经因子水平，增加学习能力，当该受体功能不足时，脑衍生促神经因子水平下降，导致调节心境的脑区神经发生或神经细胞减少，引起抑郁[2675]。氟西汀激动 AMPA 受体，抗抑郁，提高认知。其他常规 5-HT 能抗抑郁药可能间接强化 AMPA 受体，抗抑郁，由于神经可塑性有一过程，所以抗抑郁起效滞后[2675]。

5. 拉莫三嗪抗抑郁：促离子性谷氨酸受体可激动促肾上腺皮质激素（ACTH）释放，拉莫三嗪抑制谷氨酸，可能抑制双相抑郁的 ACTH 释放，继而抑制皮质醇释放，衰减抑郁症的过度唤醒状态。

6. 补锌抗抑郁：锌是一种 NMDA 受体拮抗剂。临床观察证明，抑郁症病人有低锌血症，通过有效的抗抑郁治疗后正常化。Nowak 等（2005）初步临床研究证明，在抗抑郁治疗期间，补锌有益。

7. 补镁抗抑郁：NMDA 受体围成一个 Ca^{2+} 通道，通过 Mg^{2+} 进入来阻止 Ca^{2+} 内流，故 Mg^{2+} 有抗 NMDA 受体效应，当 Mg^{2+} 缺乏时，NMDA 受体围成的 Ca^{2+} 通道不再有 Mg^{2+} 进入，引起慢钙内流，NMDA 受体兴奋，引起抑郁。啮齿类动物的抑郁模型发现， Mg^{2+} 有抗抑郁和抗焦虑样效应[2215]。

（三）拟谷氨酸能致躁狂

谷氨酸引起神经元点燃，可能与躁狂发作相关联。证据是：（1）短期锂治疗能抑制谷氨酸回收，增加突触间隙谷氨酸水平，服锂 7~10 天抗躁狂效应不显，长期锂治疗增加谷氨酸回收，减少突触间隙谷氨酸水平，故服锂 7~10 天后抗躁狂；（2）丙戊酸钠、卡马西平、奥卡西平和拉莫三嗪均阻断钠通道，抑制谷氨酸释放，抗躁狂。

三. 焦虑障碍

1. 抗 NMDA 受体抗焦虑：给大鼠使用地佐环平 0.025~0.1mg/kg 拮抗 NMDA 受体，抗焦虑；5-羟色胺回收抑制剂（SRIs）通过拟 5-羟色胺（5-HT）能而抑制谷氨酸能，抗焦虑；

苯二氮卓类药物（BZD）通过拟 GABA 能而制衡谷氨酸兴奋性，抗焦虑。

2. 拟谷氨酸能致强迫：由丘脑投射至前额皮质眶部的通路，称为丘脑-皮质通路，该通路经谷氨酸传导，又称丘脑-皮质谷氨酸通路，该通路激动时增加前额皮质眶部代谢；由前额皮质眶部投射至尾状核头部的通路称皮质-尾状核通路，该通路经谷氨酸传导，又称皮质-尾状核谷氨酸通路，该通路激动增加尾状核头部代谢。凡能增加前额皮质眶部和尾状核头部代谢的因素均能致强迫。

3. 抗谷氨酸药抗强迫：利鲁唑降低谷氨酸释放，抑制前额皮质眶部和尾状核头部活性，治疗 SRI 抵抗性强迫症。成人研究证明，13 例 OCD 病人服用利鲁唑，7 例 Young-Brown 强迫量表分下降 35% 以上。SRIs 通过拟 5-HT 能而抑制谷氨酸能，进而抑制皮质-尾状核谷氨酸通路，抗强迫。

4. 抗谷氨酸能非药物手段抗强迫：心理治疗降低尾状核头部代谢，改善强迫症；植入深脑电极，通过高频放电抑制谷氨酸合成，从而阻断皮质-尾状核谷氨酸通路，抗强迫；内囊前肢切断术阻断皮质-尾状核谷氨酸通路，抗强迫。

5. 拟 NMDA 能抗恐怖：Ressler 等给 30 例高处恐怖病人用虚拟现实暴露治疗，随机分配加服单剂量 NMDA 激动剂 D-环丝氨酸（50mg 或 500mg）或安慰剂，结果发现，D-环丝氨酸组对升高楼层的害怕比安慰剂组明显为少，到 3 个月时疗效依然保持。

四. 精神分裂症

1. AMPA 受体降低：Beneyto 等（2006）分析了前额皮质背外侧部 AMPA 受体的 4 种亚型，发现精神分裂症病人的 AMPA4 型受体降低。安帕金（ampakines）激活 AMPA 受体，减慢失活，增加突触反应性，提高长期强化，改善精神分裂症的认知功能，包括改善学习和短期记忆，并强化抗精神病药效应，治疗浓度的安帕金很少有不良反应，不致有神经毒性。

2. NMDA 受体降低：尸检和影象结果指出，精神分裂症脑中 NMDA 受体功能降低，其中海马 CA3 区谷氨酸受体表达向下调节，引起认知障碍。因此，NMDA 受体拮抗剂可能致精神分裂症，初步证据表明，拟 NMDA 药物可能治疗精神分裂症。氯氮平作用于甘氨酸调节位点，提高 NMDA 受体功能。

五. 运动障碍

(-)迟发性运动障碍（TD）

1. 谷氨酸致 TD：典型抗精神病药阻断 D₂ 受体，引起皮质-纹状体谷氨酸通路活性增强，增加谷氨酸释放，其中氟哌啶醇能增加纹状体谷氨酸浓度达 5 倍，激动 NMDA 受体，过度激

动能破坏神经元，导致多巴胺能神经元突触前膜的孔隙增大，多巴胺漏出增加，引起 TD。

2. 抗谷氨酸理论上预防 TD: 长期锂治疗促进谷氨酸回收，对神经起保护作用。苯妥英钠、卡马西平、奥卡西平和拉莫三嗪，抑制谷氨酸释放，对神经也起保护作用。理论上讲，这些药物预防 TD 应有效，但有待临床验证。

(二) 帕金森氏病

当损害黑质-纹状体多巴胺通路，增加皮质-纹状体谷氨酸通路传导时，引起帕金森氏病。这可解释两点：一是睡眠时帕金森氏病症状消失，二是谷氨酸拮抗剂也改善帕金森氏病症状 [1935]。

(三) 癫痫

1. 拟谷氨酸致癫痫: 可卡因促进谷氨酸释放，阻断谷氨酸回收，激动 NMDA 受体，引起神经元延长去极化激活，增加癫痫发作可能性。

2. 抗谷氨酸抗癫痫: 标准抗癫痫药均阻断 NMDA 受体，例如卡马西平和苯妥英钠。癫痫病人皮质的 AMPA 受体向上调节，托吡酯和苯巴比妥抗 AMPA 受体，抗癫痫。

六. 物质依赖

1. 酒精撤退: 慢性酒精中毒导致 NMDA 受体向上调节, 引起酒精耐受。Krupitsky 等(2007) 给 127 例伴戒断症状的酒精依赖住院男病人服用下列药物的 1 种，拉莫三嗪 25mg 一日四次，美金刚胺 10mg 一日三次，托吡酯[AMPA/红藻氨酸 (kainite) 受体抑制剂]25mg 一日四次，安定或安慰剂，治疗 7 天发现，前 3 种药物均降低客评和自评酒精戒断严重度和心绪不良，与安定无显著差异，提示抗谷氨酸药物治疗酒精戒断症状有效。

2. 尼古丁依赖: 尼古丁依赖者激活谷氨酸能，促代谢谷氨酸受体拮抗剂能帮助和维持戒烟，降低寻找尼古丁的动力，预防复燃，改善尼古丁早期戒断时的抑郁症状。

七. 发作性睡病

1. 猝倒发作: 在下丘脑的两侧嘴部和尾部之间，有一群神经元能分泌下丘脑分泌素。下丘脑分泌素能引起谷氨酸释放，激活运动神经元；当下丘脑分泌素分泌不足时，运动神经元抑制，可解释发作性睡病的猝倒发作。

2. 白天思睡: 伴猝倒发作的发作性睡病病人可能是自身免疫性疾病，也可能是下丘脑机械损伤所致 [1882]，导致下丘脑分泌素细胞数减少 90%，在蓝斑，下丘脑分泌素释放谷氨酸和 GABA，谷氨酸引起自发性兴奋，GABA 引起自发性抑制，膜的极化稳定；当发作性睡病

的下丘脑分泌素分泌不足时，膜的极化不稳定，故白天思睡，夜间睡眠差 [1882]。

第七节 激动 σ 受体

σ 是 Σ 的小写形式，发音西格玛， σ 受体位于内质网相关联的脂质结构上，是一种伴侣蛋白，伴侣蛋白与一种新合成的多肽链形成复合物，协助它正确折叠成有功能构象的蛋白质。

σ 受体分为 σ_1 受体和 σ_2 受体，抗抑郁药激活 σ_1 受体的强度依次为氟伏沙明>舍曲林>氟西汀>西酞普兰>丙咪嗪>帕罗西汀>去甲丙咪嗪，所有药物激活 σ_1 受体的效价均比激活 σ_2 受体为高[2192]。

激动 σ 受体能增加谷氨酸能、乙酰胆碱能，多巴胺能，增加背侧缝际上的去甲肾上腺素（NE）神经元燃烧率，因为 NE 激动 α_1 受体，激动 5-羟色胺（5-HT）神经元，故推测激动 σ 受体也能增加 5-HT 能[2780]。

一. 抗抑郁

1.原理：激动 σ 受体增加谷氨酸、多巴胺能和 5-HT 能，抗抑郁。氟伏沙明、舍曲林和氟西汀均为 σ_1 受体激动剂，抗抑郁。相反，氟哌啶醇和孕激素拮抗 σ_1 受体，致抑郁【2780】。

2.临床：31 例重性抑郁症病人服 σ 受体激动剂伊格美新 200mg，证明有效。英国的 263 例抑郁症病人服伊格美新或安慰剂，结果发现，伊格美新改善汉密尔顿抑郁量表分值是安慰剂的 3 倍【2780】。

二. 抗广泛性焦虑症（GAD）

1.原理：激动 σ 受体增加乙酰胆碱能和 5-HT 能，抗焦虑；增加谷氨酸能，致焦虑；激动多巴胺 D_1 受体，抗焦虑；激动多巴胺 D_2 受体，致焦虑，但总的来说，激动 σ 受体抗 GAD。氟伏沙明和舍曲林激动 σ_1 受体，抗 GAD。

2.临床：安慰剂对照试验发现，奥匹哌醇治疗焦虑障碍病人有效，效果类似阿普唑仑，但奥匹哌醇除了激动 σ_1 和 σ_2 受体外，还抗组胺 H_1 受体，故抗焦虑有效不能肯定是激动 σ 受体所致【2780】。

三. 抗强迫

1.原理：氟伏沙明激动 σ_1 受体， σ_1 受体拟 5-HT 能，抗强迫；拟谷氨酸和多巴胺能，致强迫，但总效应还是抗强迫。

2.试验：氟伏沙明激动 σ_1 受体，抑制动物的强迫行为，BD1047 和 BD1063 拮抗 σ_1 受体，衰减氟伏沙明的这一效应；SM-21 拮抗 σ_2 受体，不影响氟伏沙明的这一效应，提示氟伏

沙明部分是通过激动 σ_1 受体而抗强迫，这不同于帕罗西汀。

四. 其他效应

1. 抗躯体形式障碍:5-HT 不足和多巴胺亢进致躯体形式障碍，激动 σ_1 受体既增加 5-HT，抗躯体形式障碍；又增加多巴胺，致躯体形式障碍，但总的来说，激动 σ_1 受体能抗躯体形式障碍。例如，氟伏沙明和舍曲林激动 σ_1 受体，抗躯体形式障碍。

2. 改善认知：激动 σ 受体增加谷氨酸能、乙酰胆碱能，多巴胺能，改善认知【2780】。苯环乙哌啶通过拮抗 N-甲基-D-天门冬氨酸受体而引起认知缺损，氟伏沙明（20mg/kg/d）激动 σ_1 受体，改善这种认知缺损 [2187]。Kunitachi 等（2009）研究提示，多奈哌齐激动 σ_1 受体，改善苯环乙哌啶引起的小鼠认知缺损[20]。

第八节电压敏感钠通道效应

1. 药物阻断：当电压敏感 Na^+ 通道开放时，可引起神经递质释放增加。例如，长春西汀通过打开 Na^+ 通道引起谷氨酸释放[2016]。卡马西平、拉莫三嗪、奥卡西平、利多卡因和苯妥因钠直接结合钠通道内的位点，象棋子塞进没有顶的空心圆锥一样，阻断钠通道。而丙戊酸钠和托吡酯也是钠通道阻断剂，但作用部位尚不清楚，可能是通过调节钠通道的第二信使系统和相关酶而发挥作用。

2. 治疗双相障碍：抗抽搐药的心境稳定作用证据最强的为丙戊酸钠和拉莫三嗪，卡马西平和奥卡西平也有效，而加巴贲丁和托吡酯则效果较差。

3. 强化精神分裂症治疗：丙戊酸钠和拉莫三嗪可强化不典型抗精神病药治疗精神分裂症的疗效，但作为抗精神病药单一治疗显然无效。这些疗效显然不能为心境稳定、减少冲动或攻击所简单解释，而是改善了精神分裂症的核心症状，包括阳性和阴性症状。机制可能是通过阻断电压敏感钠通道，减少了神经递质释放，强化了不典型抗精神病药的 D_2 和 5-HT_{2A} 受体阻断作用。

第二章 精神药物的药动学基础

多数精神药物主要经肝细胞色素 P450 单氧化酶（CYP）代谢，称为 I 相氧化代谢；次要经葡萄糖醛酸结合代谢，称为 II 相代谢。CYP 是属于血红素蛋白的亚家族，是一系列酶，当

CYP 与一氧化碳形成复合物时，其中的亚铁血红素颜料吸收的光波长为 450nm，所以称为 P450 酶【2797】，主要分布于肝，次要分布于小肠粘膜、肾和脑，少量分布于肺、淋巴细胞和胎盘。这里介绍 CYP 的概况。

一. CYP 分类

1. 按所代谢的代谢物分类: CYP 分为外源性 CYP 和内源性 CYP, 外源性 CYP 位于平滑内浆网膜上, 代谢外来的生物体、毒素、诱变剂、致癌物和药物 (包括精神药物); 内源性 CYP 位于线粒体内膜上, 代谢内生的致癌物、前列腺素、脂肪酸、脂肪酸、维生素 D、胆固醇、维甲酸、含氮有机碱、类固醇和细胞壁蛋白, 通过单氧合酶反应进行氧化、过氧化、羟基化和环氧化作用, 使底物更易水溶性, 更易经尿排泄【2797】。

2. 按氨基酸排序的相似性分类: 根据氨基酸排序的相似性, 将 CYP 分为 4 个家族 (1-4), 5 个亚家族 (A-E) 和若干异构体 (1, 2 等)。氨基酸排序 > 36% (另一说是 > 40%) 相同的归为同一家族, 在第一位上用阿拉伯数字命名 (如 CYP2); 氨基酸排序 > 70% (另一说是 > 55%) 相同的归为同一亚家族, 在第二位上用英文大写字母命名 (如 CYP2D); 氨基酸排序完全相同但结构不同的, 归为异构体 (即同功酶), 在第三位上用阿拉伯数字命名 (如 CYP2D6)【1】。

3. 重要的同功酶: 目前已知, 有 7700 多种 CYP 排列顺序, 药物代谢以 CYP1, 2, 3 家族为重要【2797】, 最重要的有 1A2、2D6、3A4、2C19、2C9 和 2E1 酶。这 6 种同功酶能已知药物的 90% 以上, 代谢药物由多到少依次为 3A4 (52%) > 2D6 (30%) > 1A2 (4%) > 2C19 > 2C9 > 2E1 (2%)【1, 2797】。

二. 药物相互作用危险性

每种酶都有特定的底物, 底物就是经该酶代谢的化合物。酶的活性通过代谢底物的速率反映出来, 由遗传素质决定, 受外源性抑制剂和诱导剂影响。外源性抑制剂 (如药物) 与另一种药物竞争酶的结合点, 从而抑制酶活性; 而外源性诱导剂刺激酶合成, 从而提高酶活性。在药量变动 (如开始、增量、中断或停药) 时, 药物相互作用潜力增加, 影响药物相互作用的因素分为药物和病人因素。

1. 药物因素: (1) 效价和浓度: 外源性抑制剂/诱导剂的效价高, 浓度高, 临床意义就大, 反之临床意义就小。(2) 治疗指数: 如果酶底物的治疗指数宽【如选择性 5-羟色胺回收抑制剂 (SSRIs)】, 酶抑制剂增加药物水平就不易达中毒浓度; 酶诱导剂降低药物水平就不易低于治疗浓度。相反, 如果酶底物的治疗指数窄 (如氯氮平), 酶抑制剂增加药物水平就易达中毒浓度; 酶诱导剂降低药物水平就易低于治疗浓度。(3) 代谢途径: 单一代谢途径的药物比多代谢途径的药物易发生药物相互作用, 例如, 只经 2D6 酶代谢的药物比同时经 1A2、2D6 和 3A4 酶代谢的药物易被药物相互作用所影响【1】; (4) 有活性代谢物的药物效应不易为药物相互作用所影响。

2. 病人因素: (1)多种药物: 内科疾病用多种药物治疗, 再服抑制多代谢途径的药物, 如氟伏沙明, 易发生药物相互作用。(2)年老体弱: 对药浓度的波动比常人敏感。(3)肝肾疾病: 药物代谢或清除困难。(4)代谢强弱: 个体的遗传素质决定是强代谢者还是弱代谢者, 强代谢者用常规治疗量达不到治疗浓度, 而弱代谢者已达中毒浓度【1】。

3. 理论和实际: 一些酶抑制剂或诱导剂理论上能增加或降低药物浓度, 而实际上并没有发生不良反应, 因为人体有复原能力和体内平衡能力。另一些病人实际已达到中毒浓度, 但因体内平衡能力代偿而未出现症状, 此时仍应按中毒处理【1】。

三. 底物模型

1. 概念: 在试管和活体内, 用经特定酶代谢的药物作为底物模型, 用底物模型的体内代谢物浓度比底物模型浓度, 该比值越高, 说明酶活性越高; 反之则酶活性越低。

2. 条件: 底物模型一般只经一种或主要经一种酶代谢, 这样才有特异性。例如, 2D6 酶的底物模型有金雀花碱、异喹胍和右美沙芬【1】。其中前两者只经 2D6 酶代谢, 后者主要经 2D6 酶代谢, 次要经 3A 酶代谢【1】。

第一节 1A2 酶

1A2 酶占 P450 酶总量的 12%【2797】, 该酶对精神药物有重要影响。女性活性比男性为高。因为咖啡因经 1A2 酶降解为副黄嘌呤^[4]。故副黄嘌呤与咖啡因之比代表 1A2 酶的活性^[4]。该比率越高, 说明 1A2 酶活性越高。

一. 经 1A2 酶代谢的药物

1. 典型抗精神病药: 吩噻嗪类药物【氯丙嗪(次重要)^[1]、三氟啦嗪、甲硫哒嗪、奋乃静、氟奋乃静】、氟哌啶醇(次重要)^[5]、硫杂蒯类药物(氯砒噻吨, 三氟噻吨)主要经 1A2 酶代谢【2792】, 也有认为氟哌啶醇次要经 1A2 代谢。

2. 不典型抗精神病药: 氯氮平和奥氮平经 1A2 酶代谢【2790】。其中氯氮平主要经 1A2 酶代谢为有限药理活性的 N-去甲氯氮平。奥氮平主要经 1A2 酶代谢为 4-N-去甲奥氮平【2790】。

3. 抗抑郁药: TCAs (阿米替林、丙咪嗪和氯丙咪嗪) 主要经 1A2 酶去甲基化, 氟伏沙明^[6]、米氮平和度洛西汀经 1A2 酶代谢, 其中度洛西汀主要经 1A2 酶代谢。

4. 抗抽搐药: 卡马西平经 1A2 酶代谢。

5. 镇静催眠药: 阿普唑仑、地西洋, 去甲安定、氯羟安定、奥沙西洋、唑吡坦(次要)、佐匹克隆、阿戈美拉汀(褪黑激素 1 型和 2 型受体激动剂) 和褪黑激素经 1A2 酶代谢。

6. 其他精神药物：他克林^[1]、咖啡因和氨茶碱主要经 1A2 酶代谢，摇头丸（亚基双氧甲基安非他明）次要经 1A2 酶代谢。美沙酮和拟苯丙胺药三氟甲基苯基哌嗪也经 1A2 酶代谢【2800】。

6. 内科药物：心得安^[3]、消炎镇痛药（扑热息痛、非那西汀）主要经 1A2 酶代谢，抗血小板凝集药（R-华法令）次要经 1A2 酶代谢【2790】。另外异搏定、利多卡因和普里帕酮（新抗心律失常药）也经 1A2 酶代谢【2794】。

二. 抑制 1A2 酶的因素

1. 抗精神病药：氟丙嗪、甲硫哒嗪和氟哌啶醇明显抑制 1A2 酶，其中氟哌啶醇重度抑制 1A2 酶，强于下列抗抑郁药，即氟哌啶醇（重度）>叔胺类 TCAs（中~轻度，其中丙咪嗪>阿米替林）>萘法唑酮（轻度~很小）=安非他酮（轻度~很小）【2792】。

2. 抗抑郁药：新一代抗抑郁药抑制 1A2 酶强度依次为氟伏沙明（重度）>氟西汀（轻度）=帕罗西汀（轻度）=舍曲林（轻度）>西酞普兰（无）=文拉法辛（无）=米氮平（无）=瑞波西汀（无）【2790】。最后，度洛西汀也抑制 1A2 酶。

3. 丙戊酸钠：丙戊酸钠抑制 1A2 和 3A4 酶。

4. 中枢兴奋剂：咖啡因重度抑制 1A2 酶。

5. 内科药物：抗生素（红霉素、环丙沙星、依诺沙星、醋竹桃霉素）、抗心律失常药（慢心利）、抗白癜风药（补骨脂素）、镇痛药（羟乙桂胺）、抗感冒药（苯丙醇胺）、支气管扩张剂（呋拉氨茶碱、氨茶碱）、苯并二唑基甲基戊烯醇【2782】、含乙炔雌二醇和孕二烯酮的口服避孕药^[12]、 α -萘酚黄酮、依曾黄酮、抗骨关节炎药（罗非昔布）、抗疟药（青蒿素）、驱虫药（噻苯咪唑）、抗真菌药（咪康唑）、抗胃溃疡药（奥美拉唑）、有机磷硫代硫酸盐杀虫剂、卡瓦胡椒提取物水剂均重度抑制 1A2 酶，组胺 H₂ 受体阻断剂（西咪替丁）也抑制 1A2 酶。

6. 蔬菜和水果：胡萝卜、芹菜、欧芹、欧洲防风、葡萄柚经柚皮素抑制 1A2 酶活性。

7. 脂肪肝：脂肪肝降低了 1A2 酶的表达。

理论上讲，抑制 1A2 酶的药物能升高经 1A2 酶代谢的口服药血浓度。

二. 诱导 1A2 酶

1. 吸烟：吸烟含多环芳香烃，多环芳香烃激动芳香烃受体，诱导 1A2 酶，吸烟降低精神药物浓度的概貌见表 1。

表 1 吸烟降低精神药物血浓度的概貌。

吸烟明确降低药物浓度	吸烟有可能降低药浓度	吸烟不降低药物浓度
典型抗精神病药		

氟奋乃静	氯丙嗪	三氟啦嗪
氟哌啶醇		
	不典型抗精神病药	
氯氮平	利培酮	奎硫平
奥氮平		阿立哌唑
齐拉西酮		
	三环抗抑郁药	
丙咪嗪		阿米替林
氯丙咪嗪		去甲替林
	选择性 5-羟色胺回收抑制剂	
氟伏沙明		氟西汀
		舍曲林
		帕罗西汀
		西酞普兰
5-羟色胺和去甲肾上腺素双回收抑制剂		
度洛西汀	文拉法辛	
	其他抗抑郁药	
米氮平		安非他酮
曲唑酮		
	心境稳定剂	
拉莫三嗪		卡马西平
		丙戊酸钠
		加巴贲丁
		碳酸锂
	镇静催眠药	
	阿普唑仑	三唑仑
	氯羟安定	咪达唑仑
	安定	艾司唑仑
		唑吡坦

2. 抗抽搐药：卡马西平、巴比妥酸盐（如苯巴比妥）和苯妥英诱导 1A2 酶【2790】。

3. 中枢兴奋剂：莫达芬尼诱导 1A2 酶。

4. 内科药物：利福平（轻度）、抗溃疡药（奥美拉唑）【2791】。黄酮类化合物（如 β -萘酚黄酮）、 β -胡萝卜素（重度，增加 3~6 倍）、抗生素（氟氯西林）[53]、抗病毒药（利托那韦）、驱虫药（苯并咪唑类药物）诱导 1A2 酶，抑菌杀虫药（骆驼蓬提取物）显著增加 1A2 酶表达。

5. 饮食和水果：碳烤肉（含多环芳香烃）、大白菜、青菜、芥菜、萝卜、柠檬汁增加 1A2 酶活性。

理论上讲，诱导 1A2 酶的药物能降低经 1A2 酶代谢的口服药血浓度。

第二节 2D6 酶

在人类肝脏，2D6 酶只占 P450 酶的 4%【1】。右美沙芬是 2D6 酶功能的标记物，要求受试者事先不服酒精或咖啡因（后两者会干扰试验结果），然后给受试者口服右美沙芬糖浆 30mg，收集此后 8 小时尿液，用高效液相连接荧光检测器分析右美沙芬和右啡烷水平（右美沙芬经 2D6 酶代谢为右啡烷），计算尿液右美沙芬/右啡烷的比率，该比率 < 0.3 提示为 2D6 强代谢者【2】，如果该比率高，说明 2D6 酶活性低。其他常用的 2D6 酶探索性药物为异喹胍和金雀花碱【3】。不到 1% 的亚洲人为 2D6 酶弱代谢者【4】，他们服中量药物时就倾向增加不良反应。

一. 经 2D6 酶代谢的药物

1. 抗精神病药：(1) 典型抗精神病药吩噻嗪类药物（甲硫哒嗪、氯丙嗪、奋乃静和氟奋乃静）、氟哌啶醇、还原氟哌啶醇、三氟哌多和氯珠噻醇主要经 2D6 酶代谢，也有认为甲硫哒嗪次主要经 2D6 酶代谢【5】，氟哌啶醇次要经 2D6 酶代谢【6】。(2) 不典型抗精神病药：利培酮 80% 的经 2D6 酶代谢为 9-羟利培酮，20% 的经 3A4 酶代谢，利培酮和 9-羟利培酮等效阻断多巴胺 D2 受体，故利培酮的疗效是利培酮与 9-羟利培酮之和【7】。其他方面，阿立哌唑主要经 2D6 酶代谢，奥氮平和奎硫平次主要经 2D6 酶代谢，氯氮平次要经 2D6 酶代谢。

2. 抗抑郁药：(1) 三环抗抑郁药（TCAs）：TCAs 主要经 2D6 酶羟基化。如阿米替林羟基化为 10-羟基去甲替林，丙咪嗪羟基化为 2-羟基丙咪嗪，氯丙咪嗪羟基化为 8-羟基氯丙咪嗪【8】。(2) 选择性 5-羟色胺回收抑制剂（SSRIs）帕罗西汀、氟西汀和舍曲林次要经 2D6 酶代谢，氟伏沙明和西酞普兰也经 2D6 酶代谢。(3) 其他抗抑郁药：马普替林【3】、文拉法辛、度洛西汀、米氮平、米安舍林、单胺氧化酶抑制剂【3】、曲唑酮【9】和坦度螺酮【8】经 2D6 酶代谢，其中文拉法辛主要经 2D6 酶代谢，度洛西汀和坦度螺酮次要经 2D6 酶代谢。

3. 中枢镇静药：唑吡坦次要经 2D6 酶代谢。

4. 中枢兴奋剂：咖啡因、尼古丁【3】、苯丙胺、亚基双氧甲基安非他明（摇头丸）、拟苯丙胺药三氟甲基苯基哌嗪经 2D6 酶代谢【10】。

5. 阿片类药物：吗啡、可待因、氢可酮和右美沙芬（转化为 O-去甲右美沙芬）主要经 2D6 酶代谢【11】，美沙酮和曲马多也经 2D6 酶代谢。

6. 内科药物：β 受体阻断剂（美托洛尔、心得安、心得舒、丁吡洛尔、噻吗洛尔、柳胺苄心定、心得平和心得静【3】）、1C 型抗心律失常药（奎尼丁、氟卡胺、丙胺苯丙酮、普罗帕酮、恩卡胺、英卡尼、冠心宁【3】和金雀花碱）、抗组胺药（扑尔敏【12】）主要经 2D6 酶代谢。另外，抗高血压药（异喹胍、胍生、吲哚拉明、可乐宁）、降糖药（降糖灵）和消炎

止痛药（非那西汀）也经 2D6 酶代谢【9】。

二. 2D6 酶抑制剂

1. 抗精神病药：(1)典型抗精神病药：吩噻嗪类药物（如甲硫哒嗪和奋乃静）和氟哌啶醇是 2D6 酶重度抑制剂【9】，氟奋乃静也抑制 2D6 酶【3】。(2)不典型抗精神病药：一般来说，不典型抗精神病药对其他药物的相互作用可以忽略【9】，但并非完全没有。证据是：①丁哌洛尔经 2D6 酶代谢为 1-羟基丁哌洛尔，氯氮平和奥氮平抑制 1-羟基丁哌洛尔形成；②利培酮：两篇病例报告表明，利培酮（1 和 2mg/d）大幅增加氯氮平血浓度【9】。

2. 抗抑郁药：抗抑郁药抑制 2D6 酶强度为帕罗西汀（重度）≥氟西汀（重度）> 仲胺类 TCAs（轻~中度）≥舍曲林（轻~中度）> 氟伏沙明（轻度）=西酞普兰（轻度）=文拉法辛（轻度）=米氮平（轻度）=瑞波西汀（轻度）【12】。

3. 抗抽搐药：司替戊醇抑制 2D6 酶。

4. 镇静催眠药：氟硝西泮抑制 2D6 酶。

5. 中枢兴奋剂：摇头丸明显抑制 2D6 酶活性。

6. 内科药物：抗过敏药（苯海拉明）、抗心律失常药（奎尼丁、丙胺苯丙酮、氟卡胺）、抗真菌药（特比萘芬、咪康唑）、脱钙剂（盐酸西那卡塞）和抗肿瘤药（白毛茛植物提取物）重度抑制 2D6 酶，组胺 H2 受体阻断剂（西咪替丁）、阿片类药物、β 受体阻断剂（心得安）也抑制 2D6 酶。

理论上讲，抑制 2D6 酶的药物能升高经 2D6 酶代谢的口服药血浓度。

三. 诱导 2D6 酶的因素

祛风药骆驼蓬提取物显著增加 2D6 酶表达，理论上讲，能降低经 2D6 酶代谢的口服药血浓度。

第三节 3A4 酶

细胞色素 P450 3A4 酶占 CYP 总量的 30%^[11]，代谢的药物最多。阿普唑仑是 3A4 酶活性的标记物，其代谢快慢直接反映 3A4 酶活性的高低。

一. 经 3A4 酶代谢的药物

(-)精神药物

1. 抗精神病药：(1)典型抗精神病药：氟哌啶醇主要经 3A4 酶代谢，奋乃静次要经 3A4 酶代谢，甲硫哒嗪也经 3A4 酶代谢。(2)不典型抗精神病药：奎硫平和阿立哌唑主要经 3A4 酶代谢，氯氮平和利培酮次主要经 3A4 酶代谢^[12]，奥氮平和齐拉西酮次要经 3A4 酶代谢。

2. 抗抑郁药: (1)三环抗抑郁药 (TCAs): TCAs 次要经 3A4 酶去甲基化, 如阿米替林转化为 N-去甲替林, 丙咪嗪转化为 N-去甲丙咪嗪, 氯丙咪嗪转化为 N-去甲氯丙咪嗪^[3]。(2)选择性 5-羟色胺回收抑制剂: 氟西汀、舍曲林和西酞普兰次要经 3A4 酶代谢, 帕罗西汀和氟伏沙明^[3]也经 3A4 酶代谢。(3)其他抗抑郁药: 瑞波西汀主要经 3A4 酶代谢, 文拉法辛次要经 3A4 酶代谢, 米氮平、曲唑酮和萘法唑酮也经 3A4 酶代谢。

3. 抗抽搐药: 卡马西平主要经 3A4 酶代谢, 丙戊酸钠次要经 3A4 酶代谢、拉莫三嗪、托吡酯^[4]、乙琥胺^[2]、噻加宾^[2]和唑尼沙胺^[2]也经 3A4 酶代谢。

4. 镇静催眠药: (1)苯二氮卓类药物: 三唑仑和咪达唑仑完全经 3A4 酶代谢, 地西洋^[5]和阿普唑仑主要经 3A4 酶代谢, 氯硝西泮也经 3A4 酶代谢; (2)非苯二氮卓类催眠药: 佐匹克隆和唑吡坦主要经 3A4 酶代谢, 扎来普隆极次要经 3A4 酶代谢, 主要经醛氧化酶代谢; (3)5-羟色胺 1A 受体部分激动剂: 坦度螺酮主要经 3A4 酶代谢, 丁螺环酮也经 3A4 酶代谢。

5. 中枢兴奋剂: 咖啡因、安茶碱和拟苯丙胺药三氟甲基苯基哌嗪经 3A4 酶代谢。

6. 阿片类药物: 美沙酮和右美沙芬 (次要) 经 3A4 酶代谢。

(二) 内科药物

1. 感染科药物: 大环内酯类抗生素 (红霉素、克拉霉素和醋竹桃霉素)、抗病毒药 (Elvitegravir、利吡韦林、马拉维若)^[8]、抗麻风病药 (氨苯砞)^[7]主要经 3A4 酶代谢。抗病毒药 (茚地那韦、利托那韦、依曲韦林)、抗真菌药 (伊曲康唑和伏立康唑)^[6]也经 3A4 酶代谢。

2. 心脏科药物: 抗心律失常药 (奎尼丁)、钙通道阻断剂 (心痛定、异搏定和地尔硫卓) 主要经 3A4 酶代谢。抗心律失常药 (乙胺碘呋酮和利多卡因)、洋地黄类药物 (地高辛)、钙通道阻断剂 (非洛地平)、他汀类药物 (洛伐他汀) 和抗凝药 (R-华法令)^[10]也经 3A4 酶代谢。

3. 内分泌科药物: 类固醇 (睾酮、雌激素、孕激素, 包括口服避孕药成分, 如炔雌醇和左炔诺孕酮)、抗雌激素药 (三苯氧胺) 主要经 3A4 酶代谢。抗雌激素药 (它莫西芬) 也经 3A4 酶代谢。

4. 免疫科药物: 非镇静性抗组胺药 (特非拉定、氯雷他定和阿司咪唑)、免疫抑制剂 (环孢菌素) 主要经 3A4 酶代谢。免疫抑制剂 (他克莫司) 也经 3A4 酶代谢。

5. 消化科药物: 胃肠动力药 (西沙比利) 主要经 3A4 酶代谢。抗溃疡药 (奥美拉唑)^[9]次要经 3A4 酶代谢。

6. 肿瘤科药物: 抗肿瘤药 (紫杉醇) 和强镇痛药 (芬太尼)^[6]主要经 3A4 酶代谢。

二. 抑制 3A4 酶的药物

1. 抗抑郁药: 抑制 3A4 强度依次为茶法唑酮(重度)^[2]=帕罗西汀(重度)^[2] ≥ 氟伏沙明(中度) > 氟西汀(轻~中度) > 舍曲林(轻度)=文拉法辛(轻度)=TCAs^[6](轻度)=瑞波西汀(轻度) > 西酞普兰(无)=米氮平(无)^[7]。总体来说, SSRI 抑制 3A4 酶比抑制 2D6 酶弱得多^[2]。

2. 丙戊酸钠: 丙戊酸钠轻度抑制 3A4 酶。

3. 内科药物: 抑制 3A4 强度依次为酮康唑(重度) > 红霉素(重度) > 茶法唑酮(重度) > TCAs^[7](轻度)=奎尼丁(轻度)。另外, 抗菌素(红霉素和醋竹桃霉素) 抗病毒药[利托那韦(重度)、茚地那韦(中度)、阿托那韦和 PL-100)、抗真菌药(氟康唑、伊曲康唑、伏立康唑和泊沙康唑)、抗溃疡药(西咪替丁)、含白毛茛的植物提取物(重度)、地尔硫卓和乙基羟基二降孕二烯炔酮均抑制 3A4 酶^[6],

4. 水果: 食用葡萄柚 4 小时, 其柚皮素抑制小肠 3A4 酶达 47%。

理论上讲, 抑制 3A4 酶的药物能升高经 3A4 酶代谢的口服药血浓度。

三. 诱导 3A4 酶

1. 抗抑郁药: 圣约翰草重度诱导 3A4 酶。

2. 抗抽搐药: 卡马西平、苯妥英、苯巴比妥和普里米酮(扑癫酮)重度诱导 3A4 酶^[8], 托吡酯、拉莫三嗪、奥卡西平和噻加宾诱导 3A4 酶尚有争议。

3. 酒精: 中度饮酒不改变肝 3A4 活性, 但中度饮酒诱导小肠 3A4 酶活性。

4. 内科药物: 利福平重度诱导 3A4 酶, 阿莫达非尼和抗病毒药 Elvitegravir 中度诱导 3A4 酶, 抗病毒药(依曲韦林、替韦拉平、依法韦仑、利吡韦林)^[8]和地塞米松诱导 3A4 酶, 骆驼蓬提取物显著增加 3A4 酶表达。

理论上讲, 诱导 3A4 酶的药物能降低经 3A4 酶代谢的口服药血浓度。

第六节 2C19 酶

2C19、2C9 和 2C10 酶占 450 酶总量的 20%, 所代谢的药物占 CYP 代谢药物的 11%【2797】。奥美拉唑(抗溃疡病药)和美芬妥英是评价 2C19 酶的探索性药物^[1], 口服奥美拉唑, 测定 5-羟奥美拉唑/奥美拉唑的比率, 该比率越高, 提示 2C19 酶活性越高; 反之活性越低。18%~20% 的亚洲人为 2C19 酶慢代谢者^[2]。

一. 经 2C19 酶代谢的药物

1. 抗精神病药: 氯氮平^[3]和奥氮平次要经 2C19 酶代谢, 奋乃静次要经 2C19 酶代谢,

甲硫哒嗪也经 2C19 酶代谢。

2. 三环抗抑郁药 (TCAs): 叔胺 TCAs 主要经 2C19 酶去甲基化, 如阿米替林代谢为 N-去甲替林, 丙咪嗪代谢为 N-去甲丙咪嗪, 氯丙咪嗪代谢为 N-去甲氯丙咪嗪。

3. 选择性 5-羟色胺回收抑制剂 (SSRIs): 西酞普兰和艾司西酞普兰主要经 2C19 酶去甲基^[4], 氟西汀次要经 2C19 酶去甲基^[5]。

4. 其他抗抑郁药: 度洛西汀^[6]和吗氯贝胺^[7]经 2C19 酶代谢。

5. 抗抽搐药: S-美芬妥英主要经 2C19 酶代谢, 苯巴比妥和甲基苯巴比妥次主要经 2C19 酶代谢^[8], 丙戊酸钠和苯妥英次要经 2C19 酶代谢, 巴比妥酸盐也经 2C19 酶代谢^[5]。

6. 镇静催眠药: 地西洋^[5]、阿普唑仑^[9]和唑吡坦次要经 2C19 酶代谢^[10]。去甲地西洋^[7]、肌安宁^[7]、环己烯巴比妥和甲基苯巴比妥经 2C19 酶代谢^[7]。

7. 内科药物: 抗溃疡药 (奥美拉唑)、 β 受体阻断剂 (心得安)、抗疟药 (氯胍)、抗凝药 (R-华法令, 少量)、抗真菌药 (伏立康唑)^{【2796】}、抗病毒药依曲韦林 (在试管) 经 2C19 酶代谢^[5]。

二. 抑制 2C19 酶的药物

1. 抗精神病药: 氯氮平抑制 2C19 酶。

2. 抗抑郁药: 抗抑郁药抑制 2C19 酶强度依次为氟伏沙明 (重度) > 氟西汀 (轻~中度) > 帕罗西汀 (轻度) \approx 舍曲林 (轻度)^[5] > 西酞普兰 (无) = 文拉法辛 (无) = 米氮平 (无) = 瑞波西汀 (无)^[5]。另外, 吗氯贝胺也抑制 2C19 酶。

3. 抗抽搐药: 丙戊酸钠、奥卡西平^[11]、托吡酯、非尔氨酯和唑尼沙胺^[12]抑制 2C19 酶。

4. 镇静催眠药: 褪黑激素 1 型和 2 型受体强效激动剂阿戈美拉汀中度抑制 2C19 酶。

5. 中枢兴奋剂: 莫达芬尼抑制 2C19 酶。

6. 内科药物: 抗溃疡药 (奥美拉唑)、组胺 H₂ 受体阻断剂 (西咪替丁)、促胃酸分泌药 (苯磺唑酮)^{【2799】}、抗血小板凝集药 (噻氯匹定和氯吡格雷)^[5]、抗真菌药 (氟康唑、伊曲康唑、伏立康唑^{【2796】})、抗病毒药^{【利托那韦、利吡韦林 (在试管)】}、有机磷硫代硫酸盐杀虫剂均抑制 2C19 酶。

理论上讲, 抑制 2C19 酶的药物能升高经 2C19 酶代谢的口服药血浓度。

三. 诱导 2C19 酶的药物

1. 抗抽搐药: 卡马西平、苯妥因和苯巴比妥^[8]诱导 2C19 酶。

2. 内科药物: 利福平、抗病毒药 (利吡韦林)^{【2801】}诱导 2C19 酶, 骆驼蓬提取物增加

2C19 酶表达。

理论上讲，诱导 2C19 酶的药物能降低经 2C19 酶代谢的口服药血浓度。

第六节 2C9 酶

华法令和苯妥英常作为 2C9 酶的探索性药物^[7]。

一. 经 2C9 酶代谢的药物

1. 抗精神病药：甲硫哒嗪和奥氮平次主要经 2C9 酶代谢，氯氮平次要经 2C9 酶代谢^[5]。

2. 抗抑郁药：阿米替林、氯丙咪嗪、氟西汀和吗氯贝胺次要经 2C9 酶代谢^[13]。

3. 抗抽搐药：苯妥英主要经 2C9 酶代谢，苯巴比妥次主要经 2C9 酶代谢，丙戊酸钠次要经 2C9 酶代谢。

4. 镇静催眠药：佐匹克隆和唑吡坦次要经 2C9 酶代谢^[10]，阿戈美拉汀也经 2C9 酶代谢。

5. 内科药物：非类固醇性抗炎药（布洛芬和萘普生）、抗凝药（S-华法令）、降糖药（降糖宁）主要经 2C9 酶代谢，非类固醇性抗炎药（双氯芬酸、吡罗昔康）、降糖药（甲糖宁）、利尿药（托拉塞尔）和抗高血压药（氯沙坦）、抗真菌药（伏立康唑）【2796】、抗病毒药（依曲韦林，在试管）【2801】也经 2C9 酶代谢^[5]。

二. 抑制 2C9 酶的药物

1. 氯氮平：氯氮平抑制 2C9 酶。

2. 抗抑郁药：抗抑郁药抑制 2C9 酶依次为氟西汀（中度）≈ 氟伏沙明（中度）> 帕罗西汀（轻度）≈ 舍曲林（轻度）^[5] > 而西酞普兰（无）= 文拉法辛（无）= 米氮平（无）= 瑞波西汀（无）。

3. 抗抽搐药：丙戊酸钠、苯妥英和唑尼沙胺^[12]抑制 2C9 酶。

4. 内科药物：抗组胺 H₂ 受体药物（西咪替丁、扎鲁司特【2798】）、磺胺类抗菌药（磺胺苯吡唑、磺胺甲恶唑）、抗滴虫药（灭滴灵）、抗真菌药（酮康唑、氟康唑、伊曲康唑、伏立康唑和咪康唑【2796】）、抗病毒药（利托那韦、阿扎那韦【2801】、依法韦仑、地拉夫定【2802】、依曲韦林【2802】）、抗心律失常药（胺碘酮）【2798】、抗雌激素药（三苯氧胺）、降血脂药（吉非贝齐）、依曾黄酮和非类固醇抗炎药（双氯芬酸）^[14]抑制 2C9 酶。

理论上讲，抑制 2C9 酶的药物能升高经 2C9 酶代谢的口服药血浓度。

三. 诱导 2C9 酶的药物

1. 抗抑郁药：圣约翰草轻~中度诱导 2C9 酶。

2. 抗抽搐药：卡马西平和巴比妥酸盐（如苯巴比妥）诱导 2C9 酶。

3. 抗结核药：利福平诱导 2C9 酶。

4. 抗病毒药：萘韦拉平（在试管）、萘非那韦、洛匹那韦、利托那韦和地瑞拉韦诱导 2C9 酶【2802】。

理论上讲，诱导 2C9 酶的药物能降低经 2C9 酶代谢的口服药血浓度。

第七节 2E1 酶

在人类，2E1 酶占细胞色素 P450 酶的 7% ~ 10%。活体口服氯唑沙宗，测定 6-羟氯唑沙宗/氯唑沙宗的比率，该比率越低，说明 2E1 酶活性越低；反之活性越高【12】。

一. 经 2E1 酶代谢的药物

1. 抗抽搐药：苯巴比妥和乙琥胺经 2E1 酶代谢【2793, 2794】。

2. 中枢兴奋剂：咖啡因次要经 2E1 酶代谢。

3. 滥用物质：酒精经 2E1 酶代谢【2793】。

2. 内科药物：解热镇痛药（扑热息痛）、麻醉药（氟烷、乙醚）【2794】、兴奋药（安茶碱）【2788】、兴奋剂（可可碱【2788】）、戒酒药（戒酒硫）和镇痛药（氯唑沙宗）经 2E1 酶代谢 [13]。

二. 抑制 2E1 酶的药物

1. 抗抑郁药：丙咪嗪和氟西汀抑制 2E1 酶[14]。

2. 抗抽搐药：唑尼沙胺抑制 2E1 酶【2783】。

3. 抗焦虑药：卡瓦胡椒抑制 2E1 酶。

4. 内科药物：抗真菌药（咪康唑）强效抑制 2E1 酶[15]，戒酒药（戒酒硫）和抗病毒药利吡韦林（在试管）抑制 2E1 酶，骆驼蓬提取物减少 2E1 酶表达。

理论上讲，抑制 2E1 酶的药物能升高经 2E1 酶代谢的口服药血浓度。

三. 诱导 2E1 酶的药物

1. 吸烟：吸烟中的多环芳香烃诱导 2E1 酶【2】。

2. 酒精：酒精诱导 2E1 酶[17]。

3. 内科药物：异烟肼诱导 2E1 酶[18]。

理论上讲，诱导 2E1 酶的药物能降低经 2E1 酶代谢的口服药血浓度。

第八节 尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶

尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶(UGT)是一类膜结合酶,能催化葡萄糖醛酸与亲核底物结合,主要分布于肝脏。

一. 经 UGT 代谢的药物

1. 抗精神病药：奥氮平主要经 UGT 代谢，氯丙嗪和氯氮平次主要经 UGT 代谢，克塞平也经 UGT 代谢【2793】。

2. 三环抗抑郁药（TCAs）：叔胺 TCAs（阿米替林、多虑平、丙咪嗪）经 UGT 代谢，与葡萄糖醛酸结合成季胺化合物【2793】。

3. 抗抽搐药：丙戊酸钠的 50% 和拉莫三嗪的 63% 经 UGT 代谢【2793】。卡马西平和奥卡西平-10-羟基衍生物经 UGT 代谢。

4. 镇静催眠药：氯羟安定、羟基安定和舒宁经 UGT 代谢【2793】。

5. 内科药物：抗真菌药（泊沙康唑）经 UGT 代谢【2796】，抗病毒药【依曲韦林、贝韦立马、Elvitegravir（少量）】经 UGT 代谢【2801】。

二. 抑制 UGT 的药物

1. 抗精神病药：氯丙嗪抑制 UGT。

2. 抗抑郁药：(1)叔胺 TCAs：阿米替林、丙咪嗪和氯丙咪嗪抑制 UGT【2793】。(2)选择性 5-羟色胺回收抑制剂：舍曲林抑制 UGT【2793】。

3. 抗抽搐药：丙戊酸钠重度抑制 UGT【2793】，托吡酯也抑制 UGT。

4. 镇静催眠药：氯硝西泮、硝基安定、氯羟安定、地西泮、氟硝基安定和舒宁抑制 UGT【2793】。

5. 内科药物：(1)抗真菌药：氟康唑抑制 UGT【2796】；(2)抗病毒药：阿扎那韦、茚地那韦、贝韦立马抑制 UGT【2801】。

理论上讲，抑制 UGT 的药物能升高经 UGT 代谢的口服药血浓度。

三. 诱导 UGT 的药物

1. 抗抽搐药：卡马西平可能诱导 UGT，拉莫三嗪和苯妥英轻度诱导 UGT【9】，奥卡西平、苯巴比妥和噻加宾诱导 UGT。

2. 内科药物：利托那韦和含雌激素的口服避孕药诱导 UGT。

理论上讲，诱导 UGT 的药物能降低经 UGT 代谢的口服药血浓度。

第二部抗精神病药

第一章概念

1. 第一代抗精神病药：即典型抗精神病药，分为高效价和低效价药物，高效价药物阻断多巴胺 D₂ 受体功能强，故低剂量（<100mg/d）就能抗精神病阳性症状，引起的锥体外系反

应和高催乳素血症也较重；“三抗”（抗 α 受体、抗胆碱受体和抗组胺 H_1 受体）效应弱，故“三抗”相关不良反应轻；用量低，故非神经递质效应较弱。相反，低效价药物阻断 D_2 受体功能弱，故高剂量才能抗精神病阳性症状，引起的锥体外系反应和高催乳素血症轻；“三抗”效应强，故“三抗”相关不良反应重；用量高，故非神经递质效应较强。

2. 第二代抗精神病药：不典型抗精神病药包括第二代和第三代抗精神病药，第二代抗精神病药包括氯氮平、利培酮、奥氮平、奎硫平和齐拉西酮。在第一代抗精神病药的作用基础上，再加上强效抗 $5-HT_{2A}$ 受体效应，故能改善阴性症状、认知障碍和抑郁症状，减轻锥体外系反应和高催乳素血症。当高效价与低效价的概念引入第二代抗精神病药时，高效价药物就不仅是强效阻断 D_2 受体和阻断 $5-HT_{2A}$ 受体，而且“三抗”效应也未必弱，如利培酮高度抗 α_1 受体，中度抗 H_1 受体；奥氮平中度抗 α_1 受体，高度抗胆碱和抗组胺 H_1 受体。第二代比第一代低效价药物只多了抗 $5-HT_{2A}$ 受体效应，余无特殊。

3. 第三代抗精神病药：在第二代抗精神病药的作用基础上，第三代抗精神病药（如阿立哌唑）还是多巴胺系统稳定剂，之所以称为多巴胺系统稳定剂，是因为它对多巴胺 D_2 受体既是部分激动剂，又是部分阻断剂，当多巴胺水平升高时，它发挥部分阻断剂效应，在边缘系统可抗精神病阳性症状；当 D_2 受体被强效阻断时，它发挥部分激动剂效应，在纹状体可减轻锥体外系反应，在结节漏斗部可降低催乳素水平。问题是：多巴胺 D_2 受体的部分阻断剂比完全阻断剂（如奋乃静）的抗精神病阳性症状效应弱；当部分阻断剂阻断受体的数量过大时，仍可见静坐不能效应。阿立哌唑还激动 $5-HT$ 神经元突触前膜上的 $5-HT_{1A}$ 受体，抑制 $5-HT$ 释放，从而强化了突触前膜 $5-HT_{2A}$ 受体的阻断，增加多巴胺释放，故改善阴性症状比第二代抗精神病药突出。常用抗精神病药的效价换算见表1。

表1 常用抗精神病药的效价和剂量表

药物	氯丙嗪等价剂量	推荐剂量范围 (mg/d)	半衰期 (小时)	达峰浓度 (小时)
氯丙嗪	100	300 ~ 1000	6	4
泰尔登	125 ~ 150	75 ~ 600	30	4
舒必利	100 ~ 150	200 ~ 1200	12	2 ~ 8
奋乃静	10	16 ~ 64	10	4 ~ 8
氟哌啶醇	2	5 ~ 20	12 ~ 36	4 ~ 6
氟奋乃静	2	5 ~ 20	33	2 ~ 4
三氟拉嗪	5	15 ~ 50	24	2 ~ 4
五氟利多		30 ~ 60 (1周)	65 ~ 70	12 ~ 24
癸酸氟哌啶醇		50 ~ 300 (4周)	3周	
氟奋乃静癸酸酯		25 ~ 50 (2~4周)	2周	
氯氮平	33 ~ 50	150 ~ 600	16	3

利培酮	2	2~8	3~20	1
奥氮平	5	10~30	30	5
奎硫平	75	300~800	7	1
齐拉西酮	60	120~200	4~10	5
阿立哌唑	7.5	10~30	75	3~5
帕利哌酮	4	3~12	23	24

阿立哌唑的激动强度相当于内源性多巴胺的 6%：当 D₂ 受体占领 60%-80%（平均 70%）时，是抗精神病药的理想剂量。当抗精神病药占领 70% 的 D₂ 受体时，意味着剩下 30% 的 D₂ 受体可用于内源性多巴胺结合，但不意味着 30% 的 D₂ 受体已为内源性多巴胺结合。Abi-Dargham 等估计，精神分裂症病人的内源性多巴胺结合纹状体 D₂ 受体的率为 20%，那么，当抗精神病药理想剂量治疗时，内源性多巴胺占领 D₂ 受体的率为 30% × 20%=6%【2727】。Frankle 等则估计，当服抗精神病药理想剂量时，内源性多巴胺结合 D₂ 受体的率为 8.9%。综上所述，当服抗精神病药理想剂量时，内源性多巴胺结合 D₂ 受体的率为 6%~8.9%。

阿立哌唑治疗剂量时占领 90% 的 D₂ 受体，引起抗精神病效应而不伴锥体外系反应。剩下 10% 的 D₂ 受体可用于内源性多巴胺结合，内源性多巴胺结合 D₂ 受体率为 10% × 20%=2%，阿立哌唑占领 D₂ 受体的激动的强度只剩 [(6% - 2%) ÷ 90%] ~ [(8.9% - 2%) ÷ 90%]=4.4% ~ 7.7%（记作 6%）【2727】。也就是说，如果多巴胺激动一个 D₂ 受体，产生 1 份效应的话，则阿立哌唑部分激动一个 D₂ 受体，只产生 0.06 份效应。

阿立哌唑激动 D₂ 受体的效应只有多巴胺的 6%，阿立哌唑部分阻断 D₂ 受体效应（100% - 6%=94%）是多巴胺完全阻断剂（100%）的 94%，故阿立哌唑虽说是 D₂ 受体部分激动剂又是 D₂ 受体部分阻断剂，但实际上还是以阻断为主，故能抗精神病。

第二章 典型抗精神病药

[规格和包装]

氯丙嗪 25mg/片 100 片/瓶/2.90 元

50mg/片 100 片/瓶/5.80 元

奋乃静 2mg/片 100 片/瓶/1.80 元

氟哌啶醇 2mg/片 100 片/瓶/4.00 元

5mg/支 1 支/0.94 元

泰尔登 25mg/片 100 片/瓶/6.60 元

三氟拉嗪 5mg/片 100 片/瓶/4.30 元

五氟利多 20mg/片 24 片/瓶/34.6 元

氟奋乃静癸酸酯 25mg/支 1 支/2.9 元

舒必利 100mg /片 100 片/瓶/8.80 元

[参考价格]

按照 2004 年 1 月的价格

氯丙嗪使用 300mg/d 时, 1 个月 (30 天) 需 10.44 元。

奋乃静使用 24mg/d 时, 1 个月 (30 天) 需 6.48 元。

氟哌啶醇使用 12mg/d 时, 1 个月 (30 天) 需 7.20 元。

泰尔登使用 300mg/d 时, 1 个月 (30 天) 需 23.76 元。

三氟啦嗪使用 20mg/d 时, 1 个月 (30 天) 需 5.16 元。

五氟利多使用 40mg/周时, 1 个月 (30 天) 需 11.53 元。

氟奋乃静癸酸酯使用 25mg/2 周时, 1 个月 (30 天) 需 5.80 元。

舒必利使用 600mg/d 时, 1 个月 (30 天) 需 15.84 元。

[适应证]

一. 精神分裂症的非情感症状

阴性和认知症状: 典型抗精神病药 (下称抗精神病药) 通过阻断边缘系统的多巴胺 D_2 受体而缓解阳性症状, 并籍此改善继发性阴性症状, 但对原发性阴性症状无效。通过改善幻觉妄想而去除精神困扰, 继之改善注意、言语记忆、决策功能和精神运动性速度。

(一) 阳性症状

1. 舒必利比标准抗精神病药: 舒必利选择性阻断 $D_2 \sim D_3$ 受体, 在中脑-边缘多巴胺通路阻断 D_2 受体, 改善精神病阳性症状。当治疗急性期精神分裂症时, 舒必利与标准抗精神病药一样有效, 临床调查剂量是 100 ~ 3200mg/d。临床推荐剂量是 200 ~ 1200mg/d。

2. 舒必利治疗 Cotard 综合征: Shiraishi 等 (2004) 报告 1 例 33 岁的精神分裂症男性伴 Cotard 综合征, 即虚无妄想和严重抑郁症状, 还有被害妄想和被控制妄想, 舒必利 300mg/d 治疗后, Cotard 综合征逐渐改善, 在改善过程中又出现 Capgras 综合征, 提示舒必利治疗 Cotard 综合征有效, Cotard 综合征与 Capgras 综合征之间有密切联系。

3. 舒必利有效剂量高: 活体研究提示, 占领 D_2 受体 70% ~ 80% 时抗精神病, 且无锥体外系症状。Takano 研究发现, 舒必利 1010 ~ 1730mg/d 才占领 D_2 受体 70% ~ 80%, 故从理论上讲, 舒必利需较高剂量才能治疗阳性症状, 而较高剂量引起的高催乳素血症重, 故一般不选舒必利治疗阳性症状。

4. 舒必利难越血脑屏障: 舒必利是选择性 $D_2 \sim D_3$ 受体阻断剂, 应属高效价药物, 而高效

价药物低剂量 (<100mg/d) 就能抗精神病。但舒必利不易穿过血脑屏障, 故需较高剂量才能抗精神病。

(二) 阴性症状

1. 舒必利治疗机理: 舒必利阻断突触前膜 D_2 受体, 引起多巴胺脱抑制释放, 激动突触后膜 D_1 受体, 当激动前额皮质的背外侧部时, 改善阴性症状; 当激动前额皮质腹内侧部时, 改善抑郁症状。其他典型抗精神病药也阻断突触前膜 D_2 受体, 引起多巴胺脱抑制释放, 但同时阻断突触后膜 D_1 受体, 故不改善、甚至加重阴性和抑郁症状。

2. 舒必利治疗效果: Mauri 等(1994)给 14 例阴性型慢性精神分裂症病人服 L-舒必利 200 ~ 300mg/d, 发现对阴性型精神分裂症有效。

3. 舒必利比氯丙嗪: Alfredsson 等(1985)给精神分裂症病人双盲服固定剂量舒必利 800mg/d (N=25) 或氯丙嗪 400mg/d (N=25), 治疗 8 周发现, 两药治疗阳性症状等效, 舒必利减少孤独症状优于氯丙嗪, 舒必利血清浓度低比高的病人对孤独症状恢复率高。

4. 舒必利有理由归为不典型抗精神病药: 有一种分类法是将不典型抗精神病药分为 3 组, 第一组是选择性 D_2/D_3 受体拮抗剂 (阿密舒必利)、第二组是多巴胺和 $5-HT_{2A}$ 受体拮抗剂 (如帕利哌酮、利培酮和齐拉西酮); 第三组是广谱受体拮抗剂 (如氯氮平、奥氮平和奎硫平) [2879]。舒必利是选择性 $D_2 \sim D_3$ 受体阻断剂, 按照这种分类法, 舒必利可归为不典型抗精神病药第一组。

(三) 其他方面

1. 社会功能: 观察服氟奋乃静的不复燃病人 1 年, 用社会适应量表 II 评定, 社会适应为“差” ~ “尚好”, 故不复燃不意味着病人的社会功能良好[2015]。

2. 攻击: 抗精神病药阻断多巴胺 D_2 受体和 α_1 -肾上腺素能受体, 治疗冲动性攻击。精神分裂症的急性高度激越可选用氟哌啶醇肌肉注射, 其效果与氟硝基安定相似, 但如剂量过高, 则通过引起静坐不能而恶化攻击。

3. 失眠: 典型抗精神病药增加总睡眠时间和睡眠功效, 缩短睡眠潜伏期和睡眠发作后醒来时间。其中氯丙嗪还延长快眼动潜伏期, 增加慢波睡眠。

二. 精神分裂症的情感症状

(一) 抑郁症状

精神分裂症出现抑郁的危险性是常人的 14 倍, 其终生抑郁危险性高达 81%, 故认为抑郁症状是精神分裂症的组成部分。首发精神分裂症的基础抑郁随精神病缓解而缓解, 故急性

精神分裂症的抑郁症状单用典型抗精神病药的疗效与联合抗抑郁药的疗效相同，故抗抑郁药没什么价值；慢性精神分裂症出现抑郁时可能预示复燃，故此时应评价精神病症状。

1. 舒必利抗抑郁：Svestka 等（1990）一项 3 周对照研究给 40 例住院精神分裂症和分裂-情感性精神病急性恶化病人交叉服舒必利和奋乃静，间歇期服安慰剂，结果发现，舒必利比奋乃静更多改善抑郁，情感退缩，运动减慢，躯体担心和幻觉，降低情感性，而奋乃静比舒必利更多改善依从性、敌意和兴奋。

2. 舒必利有效量低：精神分裂症阴性症状和抑郁症状通常 300~600mg/d 即有效。机制可能是：低剂量舒必利优先激动突触前膜 D₂ 受体，导致多巴胺脱抑制释放所致。

3. 舒必利联合奥氮平抗抑郁。Kotler 等（2004）收集 17 例奥氮平至少 6 个月难治的慢性精神分裂症病人，以 1:1 的方式分配服奥氮平联合舒必利（渐增至 600mg/d）或继续单服奥氮平，治疗 8 周发现，联合组比单用组的阳性或阴性症状疗效无显著差异，但改善抑郁症状疗效比单用组好（P<0.05），提示难治性慢性精神分裂症病人用舒必利联合奥氮平治疗，改善抑郁症状。

(二)心绪不良

心绪不良包括抑郁和焦虑症状，在精神分裂症的任何阶段均可发生，伴有期望值高、内省力好、自尊心下降、绝望和自杀行为，但无典型的植物神经症状。可能由心理社会因素和阳性症状所引起，无需常规加用抗抑郁药，社会心理干预有效。

(三)精神病后抑郁

精神病后抑郁是指精神病消失后出现抑郁症状。其抑郁严重度符合抑郁症标准，常有感觉减退、自我批评多、自尊心下降和自知力较完全的特征，常见于首发精神分裂症缓解后，发生率 30%~50%。治疗选用抗精神病药联合抗抑郁药、抗精神病药联合心境稳定剂、抗精神病药联合抗抑郁药和心境稳定剂。

(四)强迫症状

精神分裂症的强迫症状出现率为 10%~25%。教科书上描述妄想是自我调谐的，且为病人所主动接受；而强迫则是与自我唱反调，且是一种病理性入侵，但临床上不尽如此。强迫和妄想看来是取决于自知力的连续谱，完全有自知力的为强迫，完全无自知力的为妄想，中间为两者的重叠带。精神分裂症的妄想和强迫可能重叠。

如果精神分裂症出现强迫症状，典型抗精神病药治疗价值有限。几个开放试验表明，辅助 5-羟色胺回收抑制剂（氯丙咪嗪、丙咪嗪和氟西汀）有 67% 的病人改善强迫症状，多不恶

化精神病，仅 19% 的精神病恶化。但应注意，某些 5-羟色胺回收抑制剂增加抗精神病药血浓度。

(五) 体诉症状

Yamagami 等 (1993) 给 45 例精神分裂症住院病人随机单盲服溴哌利多 (bromperidol) 或舒必利 8 周，最终大体改善无显著差异，但溴哌利多比舒必利更多改善幻觉、情感退缩和自我意识障碍，而舒必利比溴哌利多更多改善躯体担心、疑病和神经症性主诉。

三. 情感性精神障碍

(一) 躁狂症

1. 机制：多巴胺和去甲肾上腺素升高可引起躁狂[1620]。抗精神病药阻断 D_2 受体而抗躁狂，而锂通过阻断 β 受体后效应而抗躁狂，两药联合有强化抗躁狂效应。迄今为止，欧洲人仍习惯单用抗精神病药抗躁狂，而美国人则喜欢用抗精神病药联合心境稳定剂抗躁狂。

2. 氟哌啶醇联合碳酸锂，其中氟哌啶醇能快速控制激越，且剂量在 10mg/d 之内即有效，而碳酸锂治疗躁狂性精神病效果比抗精神病药好，但需 7~10 天后起效。当碳酸锂起效后，氟哌啶醇逐渐减量，因为氟哌啶醇在双相情感性障碍中可引发抑郁，易感锥体外系反应，尤其是迟发性运动障碍，故不宜久用。

3. 氯丙嗪联合碳酸锂，对高度兴奋的病人氯丙嗪效果优于锂，对不太严重的病人氯丙嗪效果与锂相当，氯丙嗪抗躁狂效果可能不如氟哌啶醇。即使在住院背景下，氯丙嗪只需 300mg/d 左右。如为精神病性躁狂，在抗精神病药有效后维持 3 个月，就可逐渐撤药，如为无精神病性躁狂，在抗精神病药有效后维持 2 个月，就可逐渐撤药[1667]。

(二) 舒必利治疗抑郁症

1. 舒必利有效率 70%：Maiev 等 (1994) 给 10 例重性抑郁症或心境恶劣的慢性抑郁症病人服舒必利治疗，7 例 (70%) 抑郁和焦虑症状有益，但疗效不稳定。

2. 舒必利 1 周起效：Bocchetta (1993) 收集 30 例因重性抑郁症反复发作而维持锂治疗的双相障碍门诊病人，给他们添加 L-舒必利或阿米替林治疗 4 周，汉密尔顿抑郁量表评定发现，L-舒必利与阿米替林的抗抑郁疗效相等，但 L-舒必利治疗 1 周末就改善焦虑-躯体化、抑郁心境、内疚感、工作/活动和阻滞，起效快。

3. 舒必利 2 周起效：Uchida 等 (2005) 给 41 例重性抑郁症病人随机开放标签服帕罗西汀 (10~40mg/d) 或帕罗西汀 (10~40mg/d) 联合舒必利 (100mg/d) 治疗 12 周，33 例完成研究，结果联合组起效时间为 2 周，而单用组则需 6 周，故舒必利强化帕罗西汀抗抑郁的起效

时间比单用帕罗西汀快。

4. 舒必利治疗阻滞性抑郁症效果好: Ueda 等 (2002) 研究发现, 舒必利治疗抑郁症有效者疗前的血浆高香草酸 (多巴胺代谢物) 浓度比无效者或对照者低 $[(4.5 \pm 3.1) \mu\text{g/L}; (11.1 \pm 5.9) \mu\text{g/L}]$ 和 $(10.9 \pm 5.3) \mu\text{g/L}$, 疗后血浆高香草酸上升幅度与 17 项汉密尔顿抑郁量表改善率呈正相关, 提示疗前多巴胺能降低的抑郁症 (阻滞性抑郁症) 用舒必利疗效好。

氟伏沙明治疗焦虑性抑郁症效果好。氟伏沙明治疗抑郁症有效者疗前的血浆 3-甲氧基-4-羟基-苯乙二醇 (去甲肾上腺素代谢物) 浓度比无效者或对照者高 $[(8.5 \pm 1.8) \mu\text{g/L}; (5.9 \pm 2.1) \mu\text{g/L}]$ 和 $(5.2 \pm 2.9) \mu\text{g/L}$, 疗后血浆 3-甲氧基-4-羟基-苯乙二醇下降幅度与 17 项汉密尔顿抑郁量表改善率呈负相关, 提示疗前去甲肾上腺素能较高的抑郁症 (焦虑性抑郁症) 用氟伏沙明疗效好。Kato 等 (1993) 报告 2 例焦虑和抑郁混合症状病人服低剂量舒必利有效, 可能是舒必利对引发焦虑的阻滞有效。

(三) 其他典型抗精神病药治疗抑郁症

1. 抑郁症: 对非精神病性抑郁, 多巴胺 D_2 受体的阻断与抑郁高度相关。如果这种病人已使用典型抗精神病药, 中断药物能改善焦虑/抑郁达有效水平, 且减轻副作用, 机制是多巴胺 D_2 受体不再被阻断。可是, 因为部分医生和病人害怕“病情波动”, 实际上多达 2/3 以上的病人不愿停药。

2. 精神病性抑郁: 氟西汀通过阻断 5-羟色胺回收而抗抑郁, 氟西汀联合奋乃静治疗精神病性抑郁, 4 周有效率为 70%。奋乃静在有效后维持 6 个月即可逐渐撤药[1667]。

3. 伴激越或严重焦虑的非精神病性抑郁: 抗精神病药用于这种病人只是低二线选择, 仅对难治性抑郁可以使用, 约有 1/3 的专家不用抗精神病药治疗伴严重焦虑的非精神病性抑郁症。如果激越性或严重焦虑的非精神病性抑郁用抗精神病药有效, 维持 2 个月后逐渐撤药[1667]。

四. 分裂情感性精神病:

分裂躁狂病人用氯丙嗪比碳酸锂有效, 抗精神病药联合碳酸锂比单用抗精神病药有效。分裂抑郁病人抗抑郁药联合抗精神病药比单用其中一种药物有效, 单用抗抑郁药又比单用抗精神病药有效。

五. 强迫症

1. 单用: 氯丙嗪上市 3 年后, 75 例门诊 OCD 病人用氯丙嗪比较安慰剂治疗, 结果抗强迫效应令人失望。此后仅有零星病例报告有效。故一般认为, 单用典型抗精神病药治疗强迫

症无效。

2. 强化: 用哌咪清和氟哌啶醇强化 SSRI 治疗, 已证明对难治性 OCD 病人有效, 氟伏沙明难治的强迫症加用氟哌啶醇, 65% 的有改善, 如强迫伴长期抽动, 则 100% 的有改善。但氟哌啶醇易引起锥体外系综合征、迟发性运动障碍和其他不良反应, 故临床上优先选用不典型抗精神病药, 而不是典型抗精神病药。

3. 共患慢性抽动障碍或分裂性人格障碍的强迫症: 因为抽动或分裂性人格障碍与多巴胺能升高有关, 故推测, 任何低剂量典型抗精神病药 (如奋乃静) 强化 SSRI 治疗伴抽动或分裂性人格障碍的强迫症效果均好。相反, 此时单用 SSRI 的效果差。

4. 抗强迫有效的其他特定人群: 强迫与妄想临界 (如看电视总觉得背后有人)、对称性强迫和拔毛狂病人用抗精神病药联合 5-羟色胺回收抑制剂有效。

六. 多动抽动综合征

一般认为, 抽动障碍是黑质-纹状体通路多巴胺能增强所致, 神经阻断剂阻断多巴胺 D₂ 受体, 改善抽动障碍。泰必利 (化学名硫必利, Tiapride) 为一线药物, 利培酮、哌咪清和氟哌啶醇为二线药物。

(一) 氟哌啶醇

1. 改善幅度: Rosenquist 等 (1997) 给 1 例多动抽动综合征共患严重精神发育迟滞病人服氟哌啶醇 10mg/d, 简单运动性抽搐减轻 66%, 复杂运动性抽搐减轻 46%, 简单发声性抽搐减轻 45%, 复杂发声性抽搐减轻 50%, 护理提供者评定的抽搐严重度、多动和强迫行为均有改善。

2. 疗效依赖于剂量: Karagianis 等 (1990) 报告 1 例 10 岁的多动抽动综合征男孩, 因行为问题而服氟哌啶醇, 减量则恶化, 增量则改善。

3. 比氟奋乃静: Singer 等 (1986) 回顾性复习了氟哌啶醇和氟奋乃静治疗多动抽动综合征的价值, 60 例服氟哌啶醇的病人 50 例 (83%) 改善抽搐症状, 但不良反应常使病人放弃疗效; 31 例服奋乃静的病人 24 例 (77%) 改善抽搐症状。两药比较证明, 氟奋乃静有效, 不良反应比氟哌啶醇少。

4. 尼古丁强化: 10 例多动抽动综合征病人服氟哌啶醇联合尼古丁口香糖 2mg, 大量减轻抽搐, 改善注意集中程度和注意广度, 但单用尼古丁口香糖无效, 加用尼古丁口香糖的改善率达 80%, 可是, 70% 的因恶心和苦味而完全中断尼古丁口香糖。

5. 以长效药对付快代谢者: Charke 等 (1988) 报告 1 例口服氟哌啶醇难治的 23 岁严重多动抽动综合征男性, 改用氟哌啶醇癸酸治疗, 多动抽动症状缓解, 该效果维持达 18 个月。该

病例可能是快代谢者，口服被迅速代谢，只有长效药才能对抗快代谢。

6. 疗效预报: Schwab 等 (1989) 检查了 196 例多动抽动综合征病人服氟哌啶醇治疗与家族抽搐史的关系, 发现家族无抽搐史者服氟哌啶醇可能高度有效, 而家族有抽搐史者后来换药的可能性大。

(二)其他典型抗精神病药

Robertson 等 (1990) 复习了 114 例多动抽动综合征病人其中 63 例用舒必利治疗, 在舒必利治疗组中, 59% 的病人有效。在德国, 泰必利是最常用的儿童抽动治疗药物, 但在成人, 利培酮、哌咪清和舒必利比泰必利更有效。

七. 消化道症状

1. 氯氮平引起的流涎: Kreinin 等给 18 例服氯氮平 100~800mg/d 引起流涎的病人加服舒必利 150~300mg/d, 在基线、7 天和 21 天分别评定 5 分制夜间流涎评定量表, 治疗 21 天时流涎显著减轻 (终点减基线的差值 = -2.78 ± 0.87), 仅 3 例还有很轻的流涎。

2. 呕吐: L-舒必利的止吐效应是外消旋舒必利和 D-舒必利的 3~8 倍, 两种作用机制: (1) 阻断中枢催吐区多巴胺受体; (2) 使胃和胆囊运动正常化。L-舒必利可预防化疗和手术后引起的呕吐, 治疗肝、胆和胃十二指肠障碍、器质性和功能性消化不良、运动病和眩晕期间的恶心和呕吐, 至少能象多潘立酮、抗组胺药和神经阻断剂一样有效。

3. 反流性食管炎: Trabucchi 等给 30 例反流性食管炎门诊病人随机服 L-舒必利 25mg 一日三次或安慰剂, 治疗 1 个月发现, 舒必利比安慰剂减轻了反流性食管炎, 减轻了轻度食管炎的内窥镜和超微结构损害, 一些病人尽管未改善结构损害, 但也改善症状, 故 L-舒必利适合治疗 I 度反流性食管炎。

4. 十二指肠溃疡: 给胃镜诊断的十二指肠溃疡病人随机双盲服西咪替丁 800mg/d (N=35)、西咪替丁 800mg/d 加舒必利 200mg/d (N=38), 60 例溃疡病人 3 个月治愈, 停药继续观察, 有症状就复查胃镜, 无症状在停药第 3 和第 6 个月复查胃镜, 单服西咪替丁治愈的 25 例病人 18 例 (72%) 复发, 而西咪替丁加舒必利治愈的 29 例溃疡病人仅 11 例 (38%) 复发。提示西咪替丁联合舒必利治愈的溃疡复发率低。

5. 功能性消化不良: Bastecky 等 (1990) 收集了 31 例功能性消化不良病人, 男 15 例, 女 16 例, 平均 32 岁, 主诉持续时间 1 个月到 16 年, 开始服舒必利 150mg/d 达 4 周, 29 例主诉消失或显著改善, 中断舒必利后这种改善持续存在, 疗前精神病理症状重的病人改善更明显。

比甲氧氯普胺。Macarri 等 (1992) 给 50 例功能性消化不良病人服 L-舒必利 75mg/d 或

甲氧氯普胺 30mg/d 达 1 个月，结果发现，L-舒必利对恶心、胃灼热和上腹部疼痛比甲氧氯普胺更有效，起效更快。

八. 耳鸣

1. 单服舒必利有效率约 40% ~ 60%: Lopez-Gonzalez 等 (2003) 将 100 例耳鸣病人分为 2 组，每组 50 例，一组服舒必利 50mg 一日三次，另一组服安慰剂一日三次，治疗 1 月末舒必利组与安慰剂组的耳鸣有效率分别为 58% 和 17%，2 月末分别为 41% 和 20%，3 月末分别为 42% 和 17%。

2. 舒必利联合褪黑激素有效率约 80%: 舒必利和褪黑激素都降低多巴胺能。Lopez-Gonzalez 等 (2007) 前瞻性、随机、双盲、安慰剂对照研究将 120 例耳鸣病人分为 4 组，每组 30 例，第一组服舒必利 50mg/8h，第二组服褪黑激素 3mg/24h，第三组服舒必利 50mg/8h 联合褪黑激素 3mg/24h，第四组服安慰剂 (乳糖 5mg/8h)，99 例完成 1 个月的治疗，结果发现，舒必利组耳鸣有效率 56%，褪黑激素组有效率 40%，舒必利联合褪黑激素组有效率 81%，安慰剂组有效率 22%，舒必利联合褪黑激素减轻耳鸣的机制可能是抑制了听-边缘多巴胺能通路。

3. 舒必利联合羟嗪有效率约 80%: 羟嗪 (hydroxyzine) 是一种皮质下 (包括耳鸣感受区) 镇静剂。Lopez-Gonzalez 等 (2007) 前瞻性、随机、单盲、安慰剂对照研究将 150 例耳鸣病人分为 3 组，第一组服舒必利 50mg/8h，第二组服舒必利 50mg/8h 联合羟嗪 25mg/12h，第三组服安慰剂 (乳糖)，122 例完成 1 个月的治疗，结果舒必利组耳鸣有效率为 56%，舒必利联合羟嗪组为 81%。

九. 其他

1. 躯体形式障碍: Rouillon 等 (2001) 在欧洲 5 个国家执行一项舒必利治疗躯体形式障碍的开放研究，分析 1356 例病人，81% 的病人有 3 种以上体诉，无力最常见，头晕和头痛次常见，按照临床大体印象 (CGI) 严重度评分，76% 的为中 ~ 极重度疾病，服舒必利 (平均 175mg/d) 治疗 3 ~ 6 周，降低了体诉发生率和严重度，改善了 CGI 严重度分值，将 CGI 评定有非常多或许多改善定义为有效，58% 的病人有效。仅 1.2% 的病人 (16 例) 因不良事件而过早停药。

2. 眩晕: Zanetti 等 (2004) 前瞻性研究给 87 例外周性眩晕病人随机用 L-舒必利或其他前庭抑制剂，头 3 天 L-舒必利静脉使用 25mg 一日三次，后 7 天 L-舒必利改为口服 25mg 一日三次，结果发现，L-舒必利比其他前庭抑制剂更快地改善单侧前庭损害，促进前庭自发性

代偿，当随访 6 个月时，眩晕次数减少。

3. 偏侧挥舞症：偏侧挥舞症一般与丘脑底核损害相关联，是一种良性疾病，多数病例自发恢复，但偶尔也由丘脑底核外损害所致，倾向持续很长时间。Hanaoka 报告 1 例核磁共振证明为左侧纹状体梗塞（丘脑底核外）引起的偏侧挥舞症，症状持续 3 个月，用氟哌啶醇或酚噻嗪类药物治，因肝功能障碍而撤除，改服舒必利 150mg/d，偏侧挥舞症改善，且无不良反应，提示舒必利对丘脑底核外损害所致的持续偏侧挥舞症有效。

六. 不推荐

抗精神病药不推荐用于惊恐障碍、广泛性焦虑障碍、疑病症、无严重焦虑的非精神病性重性抑郁，无重性精神病综合症的易激惹、敌意和睡眠障碍、严重恶心和呕吐（如由化疗引起）、神经痛或运动疾病[1667]。

[剂量与用法]

典型抗精神病药的剂量和药量换算见表 1。值得注意的是，国外目前氟哌啶醇使用量较小，起始量平均 3mg/d，范围（1~4mg/d），1 周增量 1 次，每次增量 2~4mg/d，目标剂量的低平均量 5mg/d，范围（2~8）mg/d，目标剂量的高平均量 10mg/d，范围（10~15）mg/d[2585]。

[不良反应]

第一部分阻断神经递质受体效应

一. 抗多巴胺 D₂ 受体效应

(一)精神系统

1. 过度唤醒综合征：舒必利阻断前额皮质突触前膜上的 D₂ 受体，引起多巴胺脱抑制释放，激动突触后膜 D₁ 受体，引起轻度警醒，在易感者导致过度唤醒综合征，表现为焦虑、失眠和感觉增强，故多数病人宜早、中服舒必利，当出现过度唤醒综合征时，可用阿普唑仑处理。作者曾遇 1 例中、晚服舒必利 300mg，睡前出现尿频，每 15~20 分钟一次，加服阿普唑仑 0.4mg/晚 后缓解，这是舒必利引起内感受性增强所致。

2. 思睡：Robertson（1990）用舒必利治疗多动抽动综合征，主要不良反应是持续思睡，且有可能出现抑郁，可能是当舒必利用于多巴胺增高的疾病时，才容易出现思睡，如果出现思睡，舒必利就中、晚服用。

2. 空间操作记忆损害：多巴胺 D₂ 受体拮抗剂引起操作记忆和移位任务损害。Mehta 等（2007）给 10 例健康志愿者服舒必利 200mg 或 400mg，发现舒必利损害空间操作记忆和空间学习任务的准确性，但与 Mehta 等（2005）结果不一致。

3. 分心时听觉记数损害: Mehta 等 (2005) 给 18 例健康男性交叉服舒必利或安慰剂, 结果舒必利阻断 D₂ 受体不损害空间操作记忆, 但损害分心时听觉记数。

4. 迅速信息加工任务损害: McClelland 等 (1990) 研究发现, 服氯丙嗪后 2、4 和 6 小时, 服氟哌啶醇后 4、6、8、24 和 48 小时, 服舒必利 24 小时, 均显著减少字母正确配对的数量。

5. 移位任务损害: Mehta 等 (2004) 给 36 例健康年轻男性志愿者服舒必利 400mg 或安慰剂, 结果发现, 舒必利损害延迟反应任务和移位任务, 且服舒必利者倾向更关注移位任务损害。

(二) 心绪不良

1. 主观体验: 精神药物可引起三种主观体验: 正性、中性和负性, 可卡因、苯二氮卓类药物和许多非法药物引起过强的正性体验 (“刺激” 或 “高潮”), 促进其反复使用, 引起依赖和滥用; 抗抑郁药引起中性或正性体验, 促进治疗依从性; 抗精神病药引起负性体验 (如心绪不良), 导致治疗不依从。

2. 生化机制: 精神分裂症伏膈核多巴胺基础水平就低^[12], 抗精神病药阻断伏膈核 D₂ 受体, 引起心绪不良, 发生率 10% ~ 60%。初步证据表明, 当占领 D₂ 受体不足 60% 时, 病人仍处精神病状态, 可伴负性主观幸福感; 当占领 60% ~ 70% 时, 主观体验最理想, 可增加治疗依从性和生活质量; 当高于 70% 时, 则引起心绪不良。

3. 症状影响: van Putten 提出, 静坐不能和运动不能决定了抗精神病药引起心绪不良的程度, 即使是轻微的静坐不能, 也能引起心绪不良。一位运动不能的女病人说, 我服药后象一个老太, 这对我的形象有重要影响。同样, 过度镇静也可引起心绪不良。

4. 早期预测: van Putten 研究表明, 住院精神分裂症病人服氯丙嗪试验剂量, 如出现心绪不良, 预示后来疗效差。对氨砒噻吨的研究表明, 如首服剂量 4 ~ 24 小时内出现心绪不良, 则可能立即或最终不肯服药, 进而预后差。因此, 当给病人选择抗精神病药时, 应考虑病人既往的主观体验报告。

5. 导致后果: 心绪不良影响生活质量和功能状态, 恶化治疗关系, 导致服药不依从, 后者导致疾病复燃率升高, 预后差, 甚至引发自杀。不典型抗精神病药的心绪不良少得多。机制可能是: 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, 部分抵消 D₂ 受体的阻断效应。一项为期 2 年的研究表明, 服利培酮组比服氟哌啶醇组的主观体验好, 伴现的焦虑和抑郁少。尽管奥氮平引起的静坐不能较少, 但比氟哌啶醇组的主观体验无明显优势。

(三) 急性锥体外系反应

典型抗精神病药阻断 D₂ 受体 ≥65% 就抗精神病，>78% 引起锥体外系反应[2433]，故只要剂量调整得当，就可能既有抗精神病效应，又无锥体外系反应。

1. 种类和处理：阻断黑质纹状体通路上的多巴胺 D₂ 受体可引起锥体外系反应。急性锥体外系反应有三种，其中以急性肌张力障碍出现最早（首剂量后数小时内），静坐不能次之（数日内），药源性帕金森氏征最慢（7 天以后）。急性肌张力障碍肌注东莨菪碱 0.3mg，常在 20 分钟内起效；静坐不能口服苯海索 2mg 一日二次或心得安 10mg 一日三次有效；药源性帕金森氏征用安坦 2mg 一日二次有效。如果上述处理无效，可考虑换为不典型抗精神病药，见表 1。

表 1 氟哌啶醇换成不典型抗精神病药改善不良反应[2434]。

	阿立哌唑	奥氮平	奎硫平	利培酮	齐拉西酮
锥体外系反应	↓↓	↓↓	↓↓↓	↓	↓↓
静坐不能	↓	↓↓	↓↓↓	↓	↓
催乳素	↓↓	↓↓	↓↓	...	↓↓
镇静	↓	↓

... = 无效或加重；↓ = 轻度改善；↓↓ = 中度改善；↓↓↓ = 重度改善

5. 停药后仍僵硬：Aschermann 等（2007）报告 2 例病人，其运动不能性僵硬最初认为是神经阻断剂所致，但神经阻断剂中断后僵硬仍持续存在，其中 1 例头颅核磁共振显示双侧基底核增强，提示，多巴胺受体阻断剂可能损害多巴胺神经元，诱发威尔逊氏病的运动不能性僵硬，故年轻病人神经阻断剂中断后，如仍持续存在运动不能性僵硬，需排除威尔逊氏病。

(四)迟发性运动障碍：

长期用抗精神病药可引起迟发性运动障碍（TD），TD 以不自主的持续运动为特征。3/4 的为口面运动，1/2 的为肢体运动，1/4 的为中轴运动，其他肌群运动少见。典型抗精神病药引起的 TD 每年发生率 5%。本文将综述 TD 的发生和治疗机制。

1. 多巴胺受体超敏学说

(1)内容：该学说认为，抗精神病药长期阻断黑质-纹状体通路上的多巴胺 D₂ 受体，该受体敏感性增加（超敏），功能增强，引起 TD。

(2)证据：支持该学说的证据是(1)所有抗精神病药都阻断多巴胺 D₂ 受体；(2)许多阻断多巴胺 D₂ 受体的非抗精神病药也可引起 TD；(3)强化多巴胺 D₂ 受体的阻断可暂时抑制 TD；(4)阻断 D₂ 受体所致的急性锥体外系反应与后来的 TD 有一关系；(5)正电子发射断层扫描（PET）显示，人类长期服抗精神病药，能增加 D₂ 受体结合，其结合程度与 TD 出现倾向一致。

(3)恶化：由于多巴胺 D₂ 受体超敏引起 TD，兴奋剂增加多巴胺（DA）能，抗精神病药撤

退解除对 D₂ 受体的阻断，情感唤醒和专注于某项自主运动时增加脑单胺（包括 DA）释放，故恶化 TD。

(4)换药：鉴于多巴胺 D₂ 受体超敏学说，故当治疗 TD 时，第一步是将典型换成不典型抗精神病药，因为不典型抗精神病药在阻断多巴胺 D₂ 受体的同时，还阻断 DA 神经元突触前膜上的 5-HT_{2A} 受体，引起 DA 脱抑制性释放，衰减黑质-纹状体通路上的多巴胺 D₂ 受体阻断，降低 TD 率。第二步是将阻断 D₂ 受体强的换成弱的不典型抗精神病药（如利培酮换成氯氮平）。

(5)异丙嗪：组胺可能强化 DA 受体激动剂引起的运动障碍，但对 DA 神经元无直接效应。异丙嗪临床上抗组胺，治疗 TD 经常有效。

(6)左乙拉西坦（levetiracetam）：突触囊泡中有一种 SV2A 蛋白，该蛋白能抑制钙内流引起的神经递质释放，当该功能减退时，神经递质释放过多，当 DA 释放过多时，可能致 TD。左乙拉西坦强化 SV2A 功能，抑制神经递质释放，当抑制 DA 释放时，可治疗 TD。Meco 等（2006）给 16 例伴慢性精神病的 TD 病人服左乙拉西坦，起始量 125mg 一日二次，以后逐渐增至 1000~3000mg/d，平均 2290mg/d，1 个月后显著改善异常不自主运动量表分，3 个月后仍维持这种改善。

2. 胆碱能损害学说

(1)内容：在中枢神经系统，多巴胺是抑制性神经递质，乙酰胆碱是兴奋性神经递质，两者互相拮抗，如果多巴胺 D₂ 受体功能亢进致 TD，则乙酰胆碱不足很可能也致 TD。胆碱能损害学说认为，抗精神病药长期阻断纹状体突触前膜上的 D₂ 受体，引起 DA 脱抑制性释放，为制衡这种 DA 功能增强，胆碱能神经元功能也延长性增强，终致纹状体胆碱能中间神经元变性，引起 TD。

(2)人类证据：该学说的人类证据是(1)Golt 等显示，精神分裂症病人死后纹状体的胆碱能中间神经元缺失，这些病人大部分死前服用抗精神病药，但他们生前是否有 TD 症状并不清楚^[1, 3]；(2)伴比不伴 TD 的精神分裂症病人豆状核胆碱水平高。胆碱能神经元可使胆碱转化为乙酰胆碱，胆碱水平高表明胆碱能神经元减少。由于胆碱能神经元减少，故胆碱治疗 TD 无效；(3)抗胆碱药（如安坦）恶化 TD；(4)胆碱酯酶抑制剂多索哌齐（Donepezil）治疗 TD。

(3)动物证据：该学说的动物证据是(1)几个研究报告，动物服氟哌啶醇和氟奋乃静后，纹状体的胆碱能细胞（或胆碱乙酰转移化酶）缺失或数量减少；(2)Grimm 等显示，大鼠延长服氟哌啶醇后，导致纹状体的口运动区胆碱能细胞缺失，这可解释人类 TD 为何口面肌运动障碍常见。

(4)治疗：鉴于胆碱能损害学说，当出现 TD 时，应停用抗胆碱药（如安坦），加用拟胆碱药（如多索哌齐）。可是，最近一项再分析推断，拟胆碱药改善 TD 未达有效水平。

3. 过氧化学说。

(1)过氧化：服典型抗精神病药能阻断多巴胺 D₂受体，增加 DA 更新，DA 代谢物升高，作为反应，细胞外谷氨酸水平也增加，自由基增加，脂质过氧化，导致必需脂肪酸不足，引起基底节损害。这种损害有时可逆，有时不可逆，故 TD 有时可逆，有时不可逆。

(2)变异性：每个人清除自由基的能力不同，在服抗精神病药后，清除能力差的很快出现 TD，清除能力中等的若干年后出现 TD，清除能力强的从不出现 TD。

(3)褪黑激素：褪黑激素不但是强抗氧化剂，而且能衰减纹状体 DA 活性，可抗 TD。已证明褪黑激素能逆转口面运动障碍。一项双盲安慰剂对照研究给 22 例伴精神分裂症的 TD 病人服褪黑激素 10mg 达 6 周，报告异常运动减少，且无不良反应。

(4)Vit E: Vit E 是脂溶性抗氧化剂，能防止细胞膜的脂质过氧化。Gattaz 等（1993）报告，大鼠服氟哌啶醇联合 Vit E 比单服氟哌啶醇衰减了阿扑吗啡的行为超敏，即降低了 D₂受体的超敏性。几个早期研究证明，Vit E 有一阳性效应，但最近证据提示，Vit E 不显著改善 TD，只是防止其恶化。Vit C 是水溶性抗氧化剂，对已氧化的 Vit E 有再生作用，从这点上讲，联合两者更为合理，但未见相应临床报告。

(5)咖啡因：腺苷是中枢神经系统仅次于 GABA 的抑制性神经调质，咖啡因拮抗腺苷 A_{2A}受体，能保护神经元不受自由基损害。预防氟哌啶醇引起的氧化损害。Bishnoi 等（2006）给大鼠腹膜内注射氟哌啶醇 1mg/kg 达 21 天，显著增加空嚼运动、伸舌和面部肌肉急跳，咖啡因能依赖于剂量抑制这些不自主运动。

(6)必需脂肪酸：必需脂肪酸包括 ω -3 脂肪酸和 ω -6 脂肪酸，多吃鱼（每周 2 次）可补充 ω -3 脂肪酸，多吃豆油可补充 ω -6 脂肪酸。Sarsilmaz 等（2003）给大鼠喂富含必需脂肪酸的饮食，可降低纹状体的某些氧化物参数（如一氧化氮和黄嘌呤氧化酶）。

4. 膜脂质破坏学说

(1)磷脂不足：磷脂是组成细胞膜的重要成分。Pettegrew 等（1991）研究了 11 例从不服药的首发性精神分裂症病人和 10 例健康对照者，发现病人组前额皮质背侧的磷酸一酯和无机磷酸水平显著降低，提示神经元的膜磷脂合成减少和分解增加。

(2)二十碳四烯酸（AA）不足：AA 和二十碳五烯酸（EPA）和二十二碳六烯酸（DHA）一样，都是组成磷脂的重要成分。Nilsson 等（1996）于 1963 年检查了 602 例 1933 年出生的

男性，到 1992 年再次随访，发现有比没有异常不自主性运动的男性血浆 AA 浓度显著下降。AA 下降可导致磷脂合成不足，磷脂合成不足导致神经细胞膜缺损，纹状体的胆碱能和 GABA 能细胞膜缺损导致 TD。

(3)补充 ω -6 脂肪酸：必需脂肪酸包括 ω -3 脂肪酸和 ω -6 脂肪酸， ω -6 脂肪酸的母体为亚油酸，依次衍生为 γ -亚麻酸和 AA。给药源性口周运动的豚鼠每晚服报春花油（含 72% 的亚油酸和 9% 的 γ -亚麻酸），伸舌缓解，用力咀嚼和紧咬行为显著减轻。在人类，先用 ω -6 脂肪酸或二同- γ -亚麻酸，后用 ω -3 脂肪酸（包括 EPA 和 DHA）和单用 EPA，多次证实有该效应。

最近，Emsley 等（2006）做了一项 12 周双盲、随机研究，给 77 例伴精神分裂症或分裂情感性障碍的 TD 病人服乙炔-EPA2g/d 或安慰剂治疗，结果发现，两组的治疗前后锥体外系症状量表运动障碍分均有显著改善，但组间无显著差异（ $P=0.4$ ），将 TD 症状改善 $\geq 30\%$ 定义为有效，两组的有效率也无显著差异（45%：32%， $P=0.6$ ），但 EPA 组最初的运动障碍分减少更突出，但不超过 6 周。

(4)氯氮平：Horrobin（2003）提出，氯氮平升高 AA 和 DHA 水平，可改善 TD。Lieberman 等（1991）给 43 例病人服氯氮平延长治疗，可改善不自主运动量表分达 50%。

5. GABA 能不足和谷氨酸能亢进学说

(1)GABA 能不足：该学说认为，抗精神病药损害了 GABA 神经元，引起 TD。证据是：

(1)抗精神病药引起猴子和大鼠的口部运动，这些猴子和大鼠的黑质、苍白球和丘脑底核谷氨酸脱羧化酶活性下降，后者能将谷氨酸转化为 GABA，其活性下降提示谷氨酸能蓄积增加和 GABA 合成不足；(2)抗精神病药引起纹状体-苍白球或纹状体-黑质的 GABA 能通路变性。可是，人类用 GABA 激动剂仅有很小效应。苯二氮卓类药物（BZD）治疗 TD，3 项试验有 2 项（ $N=32$ ）不能证实有效，仅一项试验（ $N=24$ ）证实有效，故 BZD 不是 TD 的常规治疗适应症。

(2)谷氨酸能亢进：在中枢神经系统，谷氨酸是兴奋性神经递质，GABA 是抑制性神经递质，两者互相拮抗，如果 GABA 神经元损害致 TD，那谷氨酸能亢进很可能也致 TD。谷氨酸能亢进的证据是：动物用氟哌啶醇治疗 40 周，比服赋形剂出现较多的空嚼运动和伸舌，短期给大鼠腹膜内注射金刚烷胺（10，20 和 40mg/kg（一种低亲和力、非竞争性 NMDA 受体拮抗剂，即通道开放阻断剂），或腹膜内注射 Ro 25-6981（一种强效和选择性 NMDA 受体阻断剂，该阻断剂含 NR2B 亚单位）2.5，5 和 10mg/kg，结果发现，两药均减轻空嚼运动和伸舌，其中 Ro25-6981 比金刚烷胺效果更好，Ro25-6981 在较高剂量完全消除口面部运动障碍（ $P < 0.05$ ）。

5. 易感因素

迟发性运动障碍 (TD) 的易感因素分两部分, 一部分是与疾病和药物有关, 另一部分是与体质和嗜好有关, 现分述如下。

(1) 疾病和药物

①精神分裂症: 正电子发射扫描和单光子发射电子计算机断层扫描证明, 从不服抗精神病药的精神分裂症病人纹状体多巴胺 (DA) 合成升高, 苯丙胺引起的 DA 释放增加, 基础多巴胺 D₂ 受体占领增加, 提示在服抗精神病药以前, 纹状体 DA 功能已亢进, 这种亢进很可能与精神分裂症本身有关。由于从不服药的精神分裂症病人也可能发生 TD, 说明 TD 与精神分裂症有关, 进而与纹状体 DA 能亢进有关。

②糖尿病: 一项研究发现, 61 例伴比 122 例不伴糖尿病的精神病病人 TD 症状重, 机制可能是 II 型糖尿病病人的不饱和化酶 ($\Delta 5$, $\Delta 6$) 活性不足, 妨碍亚油酸转换成二十碳四烯酸, 妨碍 α -亚麻酸转换成二十碳五烯酸和二十二碳六烯酸, 膜磷脂合成不足, 神经元受损, 当纹状体的胆碱能神经元和 γ -氨基丁酸神经元受损时, 引发 TD。

③药物: 不典型抗精神病药阻断 DA 神经元突触前膜上的 5-羟色胺 2A (5-HT_{2A}) 受体, 引起 DA 脱抑制性释放, 或与 D₂ 受体松弛结合, 或降低多巴胺 D₂ 受体敏感性, 或有内在抗氧化效应, 或改善膜必需脂肪酸水平, 可直接减少对纹状体神经元的损害, 故 TD 率低。其中阿立哌唑较为特殊, 它是多巴胺 D₂ 受体部分阻断剂和部分激动剂, 当作为部分阻断剂起作用时, 引起静坐不能, 久则引起 TD; 当作为部分激动剂起作用时, 降低 TD 机率。Mavtal 等 (2006) 报告, 1 例难治性抑郁病人服阿立哌唑 15mg/d 1 年半, 出现 TD, 断药几周内 TD 消失。

相反, 典型抗精神病药 (如氟哌啶醇) 有过氧化效应, 降低神经细胞膜上的必需脂肪酸, 直接损害纹状体神经元, 故 TD 率高。Correll 等 (2004) 回顾了 6 个研究, 不典型抗精神病药治疗至少持续 1 年, 发现 TD 发生率仅为典型抗精神病药的 10% ~ 20%。

④急性锥体外系反应 (EPS): Tenback 等 (2006) 用 Cox 危险比率模式分析了 9298 例病人在基线、3、6 和 12 个月时的 TD 数据, 将基线无 TD 的病人定义为宽危险状态, 而将基线和 3 个月时均无 TD 病人的定义为窄危险状态, 结果发现, 基线 EPS 可预测后来的 TD 发作 (宽危险状态者的危险率为 2.0, 窄危险状态的危险率为 1.6)。机制可能是抗精神病药阻断 D₂ 受体越强, EPS 越重, 将来 D₂ 受体超敏的危险性越大, 故 TD 危险性越高。

(2) 体质和嗜好

①遗传：遗传因素可致神经发育不良，当黑质-纹状体 DA 通路发育不良时，可致自发性运动障碍。Ismail 等检查了年轻精神分裂症病人及其同胞，发现其同胞中有 28% 的患 TD 样运动障碍。这可解释：高危遗传病人短期服低剂量抗精神病药为什么就会出现 TD。

②高催乳素血症引起的性功能障碍：给 4263 例病人在 3、6 和 12 个月时分析了新出现的 TD 与新出现的高催乳素血症引起性功能障碍（性欲减退、闭经、阳痿和乳溢）的关系，发现两者有线形关系。高催乳素血症引起 1 种性功能障碍的病人其 TD 率是无该障碍病人的 2 倍，高催乳素血症引起 2 种性功能障碍的病人其 TD 率是无该障碍病人的 2.4 倍，高催乳素血症引起 3 种性功能障碍的病人其 TD 率是无该障碍病人的 3.6 倍，提示其催乳素血症引起性功能障碍可预报发生 TD 的危险性。

③烟酒：吸烟增加去甲肾上腺素（NE）和 DA 能，从而增加氧化代谢，增加自由基，引起细胞膜脂质过氧化，导致 ω -3 脂肪酸不足，易感 TD；酒精增加谷氨酸，从而增加自由基，自由基引起脂质过氧化，导致神经膜 ω -3 脂肪酸不足，易感 TD。

④老年：45 岁以后的抗氧化能力迅速减退，难以防范由典型抗精神病药引起的过氧化效应，导致必需脂肪酸不足，纹状体神经元损害。当胆碱能神经元和 γ -氨基丁酸神经元损害时，引起 TD。故随着年龄的增加，TD 率逐渐升高。

总之，伴糖尿病的精神分裂症病人服典型抗精神病药后，如果急性 EPS 严重，则 TD 危险性高；如果再加上家族中有自发性运动障碍者，服抗精神病药后出现高催乳素血症引起的性功能障碍、有烟酒嗜好、又是老年人，则 TD 危险性更高。

6. 迟发性运动障碍的五步处理法

第一步是逐渐换成除氯氮平以外的不典型抗精神病药，并中断抗胆碱药，迟发性运动障碍改善则维持这种不典型抗精神病药，无效则进入第二步。

(1)停药：在停用典型抗精神病药后，部分病人迟发性运动障碍消失，部分病人立即恶化，50% 以上的病人停药 1 年内精神分裂症复燃，故仅停用典型抗精神病药不是治疗迟发性运动障碍的好方法。

(2)换成不典型抗精神病药：不典型抗精神病药比典型抗精神病药的 D_2 受体阻断弱， $5-HT_{2A}$ 受体阻断强，选择性阻断中脑-边缘 (A_{10}) 多巴胺通路，而不阻断黑质-纹状体 (A_9) 多巴胺通路，甚至对有自发性运动障碍倾向的病人有保护作用，对已出现 TD 的病人有益。Dolder 等发现，不典型抗精神病药的迟发性运动障碍率是典型抗精神病药的 1/2 以下，故当出现迟发性运动障碍时，推荐将典型抗精神病药换成不典型抗精神病药。因为氯氮平治疗需

监测血象，故不首选。

(3)停抗胆碱药：中枢抗胆碱药（如安坦）能恶化或暴露迟发性运动障碍，停用抗胆碱药可逆转这种效应。一些研究证明，迟发性运动障碍严重度与服抗胆碱药有正性关联，故即使迟发性运动障碍与晚发性帕金森氏征并存，也应逐渐减少抗胆碱药用量。

第二步是逐渐换成除氯氮平以外的第二种不典型抗精神病药，迟发性运动障碍改善则维持这种不典型抗精神病药，无效则进入第三步。

(1)利培酮：1156例病人服利培酮1年以上，迟发性运动障碍的年发生率不到0.2%，比典型抗精神病药年发生率（3%~5%）大大为低。Chouinard的加拿大多中心试验发现，利培酮确有抗运动障碍效应。

(2)奥氮平：Tollefson等分析了3项长期研究结果，基线无迟发性运动障碍的病人服奥氮平14.4mg/d（n=707）平均237天，或服氟哌啶醇14.7mg/d（n=197）平均203天，结果发现，奥氮平组的迟发性运动障碍率（2.3%）比氟哌啶醇组的（7.6%）明显为低（P=0.001）。

(3)奎硫平：奎硫平用于老人时，迟发性运动障碍率很低（每年2.7%）。已知奎硫平（n=12）改善迟发性运动障碍的效应显著优于氟哌啶醇（n=23）。

(4)齐拉西酮：齐拉西酮阻断5-HT_{2A}/D₂受体的比值在不典型抗精神病药中最高，阻断黑质-纹状体通路突触前膜上的5-HT_{2A}受体越强，释放多巴胺就越多，抵消D₂受体阻断效应就越强，加上齐拉西酮激动5-HT_{1A}和阻断5-HT_{2C}受体又强化了D₂受体功能，故齐拉西酮的锥体外系反应很轻，推测其迟发性运动障碍危险性也很低。尽管已有几例与齐拉西酮相关联的迟发性运动障碍报告。

第三步是换成氯氮平，迟发性运动障碍改善则维持氯氮平，无效则进入第四步。

(1)疗效：31例精神分裂症急性发作住院病人先清洗1周，然后分配服氯氮平、氯丙嗪和安慰剂5周，结果发现，氯氮平组无新发作的运动障碍，包括迟发性运动障碍，对2例长期（>1年）迟发性运动障碍病人有相当大的改善。尽管其他报告发现与氯氮平相关联的迟发性运动障碍，但这些病例既往都服过抗精神病药，因此不能确定是否为氯氮平所引起。

(2)比氟哌啶醇：给中~重度迟发性运动障碍的精神分裂症病人服氯氮平（293.8±171.9）mg/d（n=19）或氟哌啶醇（28.5±23.8）mg/d（n=13），结果发现，氯氮平组治疗4个月时不自主运动量表分显著改善（P=0.0014），而氟哌啶醇组则无改善。

(3)比奋乃静：给100例精神分裂症病人长期单服氯氮平治疗，回顾性配对服奋乃静、氟哌啶醇（flupentixol）或珠氯噻醇（zuclopenthixol），结果发现，氯氮平组的迟发性运动障碍分

值比其他抗精神病药组显著为低 ($P < 0.05$)。

第四步是用多巴胺阻断剂抑制迟发性运动障碍，A 选是一种典型抗精神病药联合一种不典型抗精神病药，B 选是单用一种典型抗精神病药，C 选是丁苯那嗪(tetrabenazine)。

(1)适应征：(1)当迟发性运动障碍严重影响生活时，如严重和痛性肌张力障碍性角弓反张体位；(2)当迟发性运动障碍威胁生命时，如膈肌舞蹈引起严重呼吸性碱中毒；(3)当抗胆碱药撤除后迟发性运动障碍仍不能缓解时。

(2)用法：典型抗精神病药每日四次，以恒定血药浓度阻断多巴胺 D_2 受体，抑制(或掩盖)迟发性运动障碍。为防止长期使用会恶化迟发性运动障碍，最好联合一种不典型抗精神病药，以减少典型抗精神病药用量。

Schwartz 等(1990)报告吩噻嗪类药物和丁酰苯类药物阻断多巴胺 D_2 受体，减轻(准确地说是掩盖)迟发性运动障碍的不自主运动，但常加重帕金森氏症。15 例迟发性运动障碍的异常不自主运动用舒必利治疗有益，12 例显著减轻，即使低剂量也能减轻异常不自主运动， $> 600\text{mg/d}$ 也不一定加重帕金森氏症。

(3)丁苯那嗪：是一种单胺耗竭剂和多巴胺受体阻断剂。20 例迟发性运动障碍病人用丁苯那嗪(平均 57.9mg/d)治疗，结果证明，异常不自主运动量表分显著降低，且耐受性良好。用法是起始量 12.5mg 一日二次，必要时渐增至 50mg 一日二次，20 周足可确定其是否有效，常见不良反应为焦虑和抑郁。

第五步是添加一种实验性药物治疗，A 选是多索哌齐(Donepezil)，B 选是褪黑激素，C 选是 Vit B_6 或 Vit E，D 选是支链氨基酸。这些药物均曾报道有效，但需进一步证实。

(1)多索哌齐：Miller 等提出，迟发性运动障碍是纹状体胆碱能神经元破坏所致。多索哌齐是一种胆碱酯酶抑制剂，能抑制乙酰胆碱降解，增加胆碱能传递。Caroff 等给 10 例迟发性运动障碍病人开放用多索哌齐($5 \sim 10\text{mg/d}$)治疗 6 周，发现异常不自主运动量表分显著降低(12 ± 5 分： 6 ± 6 分， $P=0.0009$)，10 例病人 9 例有效。

(2)褪黑激素：一种假说认为，自由基代谢物促进多巴胺形成，引起迟发性运动障碍。褪黑激素是一种强效抗氧化剂，抑制自由基形成，从而改善迟发性运动障碍。一项双盲、安慰剂对照、交叉研究将 22 例伴迟发性运动障碍的精神分裂症病人随机分配服褪黑激素和安慰剂，治疗 6 周后发现，褪黑激素组的异常不自主运动量表分下降比安慰剂组为多(2.45 ± 1.9 分： 0.77 ± 1.11 分， $P < 0.001$)。另 22 例病人用控释褪黑激素 10mg/d 治疗 6 周，7 例有效。

(3)Vit E：也是一种抗氧化剂。10 年前曾试用于迟发性运动障碍。最近一项对退伍军人的

安慰剂对照研究发现，158例由抗精神病药引起的迟发性运动障碍病人用 Vit E 治疗无效，但耐受性与安慰剂一样好。

(4) Vit B₆: 有抗氧化性能，已提出用于迟发性运动障碍治疗。一项双盲、安慰剂对照、交叉研究给 15 例精神分裂症和分裂情感性障碍病人用 Vit B₆400mg/d (原文如此，仅供参考) 或安慰剂治疗 4 周，结果发现，Vit B₆ 组的迟发性运动障碍比安慰剂组改善为多 (68.6% ± 14.4%: 32.8% ± 57.0%)。

(5) 支链氨基酸: 高蛋白饮食可能暂时改善迟发性运动障碍。一项安慰剂、对照研究给 36 例长期患迟发性运动障碍的病人用支链氨基酸 (222mg/kg 一日三次) 治疗 3 周，结果发现，迟发性运动障碍改善 30% 和 60% 的人数比安慰剂组明显为多 (P 均 < 0.05)。

(五) 高催乳素血症

1. 机制: 典型抗精神病药阻断 D₂ 受体，引起催乳素脱抑制性释放。抗精神病药效价与高催乳素血症反应之间有良好的相关性。但舒必利例外，因为舒必利进入血脑屏障少，故抗精神病药效价低；在血脑屏障外的垂体浓度高，故高催乳素血症重。

2. 定义: 当催乳素 > 20 μg/L 时，称为高催乳素血症。当 < 100 μg/L 时，可有或没有催乳素不良反应。如有，常为闭经，此时催乳素水平与催乳素不良反应无显著关系。但当 > 200 μg/L 时，差不多总有催乳素不良反应。

3. 排序: Markianos 等 (2001) 将精神分裂症病人分为 6 组，第一组不服药 (N=33)，第二组服氯氮平 200 ~ 600mg/d (N=15)，第三组服奥氮平 10 ~ 30mg/d (N=15)，第四组服利培酮 8 ~ 16mg/d (N=14)，第五组服氟哌啶醇 10 ~ 40mg/d (N=23)，第六组服舒必利 600 ~ 1600mg/d (N=14)，对照组为 14 例健康男性，结果发现，氯氮平组的催乳素水平 (7.7 ± 0.8 μg/L) 与不服药组 (8.0 ± 0.6 μg/L) 和对照组 (8.3 ± 0.8 μg/L) 无显著差异，奥氮平组中度升高 (16.8 ± 0.9 μg/L)，氟哌啶醇组升高 (34.4 ± 7.3 μg/L)，利培酮组 (54.9 ± 2.4 μg/L) 和舒必利组 (58.8 ± 7.0 μg/L) 进一步升高，提示引起高催乳素血症的效价为舒必利 = 利培酮 > 氟哌啶醇 > 奥氮平 > 氯氮平。

4. 易感人群: 抗精神病药治疗后，生殖年龄 (包括青少年) 女性比青春期前女孩或各年龄组男性的催乳素升高更明显 [1970]。这是因为 (1) 生殖年龄的女性雌激素水平高，雌激素能强化多巴胺 D₂ 受体阻断，从而升高了抗精神病药阻断 D₂ 受体引起的催乳素脱抑制效应 [1970]; (2) 服同样剂量，女性血药浓度比男性高。

5. 乳房: 凡生过孩子的女性，即使催乳素正常，乳头也能挤出少量浆液。当高催乳素血

症时，可引起女性乳房增大、触痛和泌乳，男性乳房女性化。Kaneda 等（2002）报告 1 例 38 岁男性，服舒必利 100mg/d5 个月，出现单侧乳房女性化，不伴乳溢，催乳素水平明显升高，撤药后肿块消退。Strunge 等（1997）动物资料提示，催乳素升高可致乳癌。但人类研究尚无结论。

6. 抑制性功能：在儿童和青少年，延迟性成熟【1897】；在男性成人，高催乳素血症通过抑制雄激素而引起男性精子减少、性欲减退、阳痿和性快感缺失；在女性成人，高催乳素血症通过抑制雄激素而引起性欲减退，降低阴道润滑性，引起交媾疼痛。

7. 痛经和闭经：高催乳素血症通过抑制孕激素而迅速增加前列腺素水平，引起子宫剧烈收缩，出现痛经；通过抑制雌激素和孕激素而引起月经延迟，甚至闭经和不孕症。最后，高催乳素血症还可促发子宫内膜癌。

8. 高催乳素血症的处理

(1) 不处理指证：当成人和儿童持续用抗精神病药治疗时，血清催乳素倾向下降，甚至可能正常化，故对治疗有效，且仅有轻度催乳素症状的病人可等 6~12 个月，看随着时间的延长，症状是否消失，高催乳素血症是否减轻[1970]。

(2) 处理指证：如既有高催乳素血症，又有相应症状，则需干预。如果是长期高催乳素血症，无症状，但有乳癌个人史或家族史，也需处理[2467]；如果青春期（13~19 岁）前后青少年有高催乳素血症，可能影响青春期发育，不管有无症状，也要处理[2467]；如催乳素水平 $> 200 \mu\text{g/L}$ ，则用核磁共振扫描，排除垂体腺瘤。

3. 处理方法：方法是加不如减，减不如换。(1) 加不如减：加是加拟多巴胺药，如溴隐亭 5.0~7.5mg/d，既然用拟多巴胺药来抵消抗精神病药阻断 D_2 受体的效应，还不如直接减少抗精神病药剂量；(2) 减不如换：减少抗精神病药剂量尽管改善高催乳素血症，但易发精神病，不如换一种阻断多巴胺受体较弱的抗精神病药，如氟氮平、奥氮平、奎硫平或阿立哌唑。既改善高催乳素血症，又不致发精神病。

(六) 恶性综合征

恶性综合征的发病率为 0.02%~2.4%，男性比女性为多（3: 2）。

1. 病因：当抗精神病药剂量过大时，阻断黑质-纹状体通路的 D_2 受体时，引起严重锥体外系反应。阻断下丘脑-脊髓交感神经通路的 D_2 受体，引起交感神经节前神经元脱抑制性兴奋，引起颤抖→产热→大汗→脱水→高热。

2. 典型症状：(1) 类锥体外系反应：包括肌张力升高、震颤和吞咽困难；(2) 交感

神经功能亢进：包括心动过速、大汗和发热，高热可伴意识障碍。

3. 治疗：（1）对因治疗：应停用抗精神病药和碳酸锂（碳酸锂加重脱水），小心选用部分多巴胺激动剂溴隐亭 7.5~20mg/d，金刚烷胺 200~300 mg/d。对症治疗：高热用物理降温；大汗时补液、维持酸碱和电解质平衡。

（七）其他

1. 精神运动性兴奋：主要表现为激动、凶狠和冲动，初用高效价药物时常见，故疑与阻断多巴胺 D₂受体引起的静坐不能有关。

2. 间歇性肢体运动障碍，该障碍的多巴胺能不足，抗精神病药阻断多巴胺受体，理论上引发该障碍，实际上，病人不服典型抗精神病药 2 周以上，睡眠期间每小时 5 次以上腿急跳引起唤醒的率达 13%，而病人服典型抗精神病药时，这种率不过 14%，看来典型抗精神病药引发该障碍不明显。

3. 增加社交焦虑：已知社交焦虑症的多巴胺能低下，多巴胺阻断剂增加社交焦虑症状，故伴社交焦虑的精神分裂症病人可试减少强多巴胺阻断剂（如氟哌啶醇或奋乃静），代之以伴镇静作用的弱多巴胺阻断剂（如氯氮平或奎硫平）。

4. 多尿：抗精神病药阻断多巴胺 D₂受体，一方面轻度抑制抗利尿素分泌，导致尿量增加，继之饮水增多；另一方面增加血管紧张肽 II 的异常释放，引起口渴，继之饮水增加。饮水增加引起低钠血症，后者引起认知障碍和癫痫发作。其中认知障碍表现为警醒、注意和运动性任务操作损害，癫痫发生率为 0.5%~0.9%。既往有癫痫发作史和快速增量，都是癫痫发作的危险因素，减药和加用抗抽搐药可控制这种发作。

二. 抗 5-HT_{2A}受体效应

消化道反应：氯丙嗪通过阻断 5-HT_{2A}受体而增加多巴胺释放，引起恶心和呕吐，该效应通常为抗胆碱效应所掩盖。

升高血糖：氯丙嗪阻断 5-HT_{2A}受体，引发高血糖，甚至糖尿病，停药则血糖恢复正常（Hiles 等，1956）。一般认为，这种效应比非典型抗精神病药显然为轻。

三. 抗 α₁肾上腺素受体效应

镇静

抗精神病药引起的镇静伴有肌肉紧张，为不愉快的镇静；反之，苯二氮卓类药物引起的镇静伴有肌肉松弛，为愉快的镇静。故抗精神病药不用于神经症性失眠。镇静的好处是能改善激越和失眠，使精神病性先占观念得以最初的减轻。坏处是在白天引起嗜睡，嗜睡引起注

意力减退、心绪不良、精神运动性速度减慢、驾车技能损害、虚弱和类阴性症状。过度镇静可引起血压降低、血流缓慢，引发血栓和栓塞，动脉硬化者更易发生。过度镇静还可引起中毒性意识模糊、跌伤和坠积性肺炎。

舒必利不阻断 α_1 肾上腺素受体，理论上无镇静性。但 McClelland 等（1990）给 12 例健康男性志愿者交叉服氯丙嗪 50mg、氟哌啶醇 3mg、舒必利 400mg 和安慰剂，结果发现，氯丙嗪和氟哌啶醇显著降低“警觉性”和主观“满意性”，氟哌啶醇显著降低“平静”感，舒必利不显著影响任何视觉类似量表分，这 3 种抗精神病药服用 2~4 小时后，都增加慢波活动（ δ 和 θ ）比率，减少 α 和 β 波活动。提示舒必利的镇静性虽比氯丙嗪和氟哌啶醇轻，但还是有。

（二）血管

1. 直立性低血压：低效价药物（如氯丙嗪）比高效价药物（如奋乃静）常引起直立性低血压，机理是阻断 α_1 受体性能较强，引起血管扩张，突然改变体位时血液集中在下肢、腹腔和盆腔，脑中缺血，两眼发黑和晕倒，晕倒后血液又流入脑中，故很快醒来。血压降低导致颈动脉窦压力感受器刺激降低，引起交感神经兴奋，出现反射性心动过速，增加收缩压，表现为脉速和心慌；外周血管收缩，增加舒张压，表现为脸色苍白和出汗。

处理：将病人置头低脚高位，以改善脑缺血，如血压仍低，使用 α_1 受体激动剂阿拉明收缩血管，回升血压。禁用肾上腺素，因为肾上腺素既激动 α_1 受体又激动 β 受体，而 α_1 受体已被抗精神病药阻断，激动 β 受体能舒张骨骼肌血管，加重低血压，故禁用肾上腺素。预防方法是缓慢改变体位，如出现头晕、两眼发黑时，再回到原体位，过一会以更慢速度改变体位。

2. 血管神经性水肿：抗精神病药阻断 α_1 受体，引起血管舒张，血浆外渗，导致下肢水肿，一般无需处理，重者短期用利尿药。为排除高血压，需测血压；为排除肾脏疾病，需查小便。

3. 阴茎异常勃起：典型抗精神病药通过阻断海绵体上的 α_1 受体引起阴茎血管扩张，海绵体充血，并由于静脉闭合，血液流动减少，引起阴茎异常勃起，持续勃起可压迫尿道，引起排尿困难和尿潴留；如果阴茎充血和缺氧长达 24~72 小时以上，可引起海绵体纤维化和永久性阳痿，阳痿率高达 50%，严重时阴茎坏疽。

治疗阴茎异常勃起可选用（1）抗胆碱药如苯海拉明或苯托品；（2） α_1 肾上腺素激动剂；（3） β 受体阻断剂如心得安；（4）其他：尚有冰袋、灌肠、麻醉和手术治疗，通过手术建立海绵体（corpora cavernosa）和松质体（corpus spongiosum）之间的分流；（5）如阴茎已坏疽，应

切除阴茎并再造。

(三) 心脏

1. 心肌收缩力: 氯丙嗪通过阻断 α_1 肾上腺素受体而降低心肌收缩力, 从而降低心搏出量, 降低收缩压, 引起跌倒, 其中动脉硬化和高血压性心脏病老人特别易感。Kario 等(2001)对 266 例服抗精神病药的 65 岁以上病人随访一年, 结果发现有 60 例病人(22%)跌倒 1 次以上。

2. 心肌梗塞: 抗精神病药通过低血压效应而引起反射性心动过速, 通过镇静效应引起流速减慢、凝集性增加, 心肌内小动脉和毛细血管床损害, 可能促发心绞痛和心肌梗塞。

梗塞后心肌细胞膜通透性增加, 抗精神病药有奎尼丁样效应, 非但不降低其通透性, 反而降低周围正常心肌细胞膜的通透性, 缺血心肌的异位节律更易释放, 引起心律失常, 故心肌梗塞病人禁用抗精神病药。

在心肌梗塞恢复期, 抗精神病药通过抑制线粒体功能而阻碍心肌梗塞恢复。氟哌啶醇相对安全, 当大剂量用于心肌梗塞恢复期时, 未见严重心脏不良反应。

(四) 射精

激动 α_1 受体能增加输精管、前列腺和精液管的平滑肌蠕动能力, 促进精液泄入尿道球。甲硫哒嗪阻断 α_1 受体, 引起泄精能力减退, 继之射精延迟、减少或不能。射精是男性性乐高潮的标志, 而射精延迟或不能射精意味着男性性乐高潮延迟和缺乏。

射精延迟和不能射精可选用(1)抗 5-HT₂ 药如赛庚啶 4~16mg/d 或米氮平 15~45mg/d; (2) 拟 5-HT_{1A} 药如丁螺环酮 15~30mg/d; (3) 抗 5-HT₃ 药如格拉司琼 1mg 临时服用; (4) 拟去甲肾上腺素和/或多巴胺药如利他林 5~40mg/d 或金刚烷胺 100~400mg/d; (5) 拟胆碱药如新斯的明 7.5~15mg 性交前 1 小时服用。

(五) 色素沉着

氯丙嗪阻断 α_1 受体, 引起黑色素释放增加, 导致皮肤、眼和内脏色素沉着, 其中皮肤多见于暴露部位, 如脸部和手部。眼部的色素沉着对视力一般无影响, 内脏色素沉着未报告有临床意义。

四. 抗 α_2 受体效应

氯丙嗪阻断 α_2 受体引起去甲肾上腺素释放增加, 大量服氯丙嗪的病人血液去甲肾上腺素浓度升高($>7\mu\text{g/L}$), 增加交感神经张力, 而增加交感神经张力可引起头痛、窦性心动过速、高血压和多汗, 且与心脏病猝死相关联。

五. 抗胆碱能效应

抗精神病药有抗胆碱能，抗胆碱能在中枢可引起记忆损害，进而影响言语记忆、联想“发挥”、言语流畅和运动速度，量大时致意识模糊；在五官引起视力模糊、鼻塞和口干，恶化闭角性青光眼；在心脏引起心动过速；在呼吸系统引起支气管粘液变稠，加重支气管炎；在消化系统引起便秘，量大时导致麻痹性肠梗阻；在泌尿系统引起排尿困难，量大时导致尿潴留；在生殖系统引起阳痿；在皮肤系统引起皮肤粘膜干燥，量大时导致闭汗，夏天时易中暑。舒必利无抗胆碱能，理论上无抗胆碱不良反应。但 Tsukamoto 等（1994）给重性抑郁症病人服舒必利，发现镇静、口干和便秘是最常见的不良反应。

阳痿的处理：可在性交前 1 小时选用新斯的明 7.5~15mg, 西地那非 50~100mg 或育亨宾 5.4mg, 或者常规选服银杏提取物 180~240mg/d、溴隐亭 5mg/d。

六. 抗组胺 H₁ 受体效应

1. 多吃：抗精神病药通过抗组胺 H₁ 受体效应引起多吃多睡，其中多吃对神经性厌食有治疗作用，但在精神分裂症中常引起体重增加，甚至肥胖，而肥胖又增加冠心病、高血压、糖尿病的发生机率；增加自卑感和服药不合作性。

典型抗精神病药增加体重序列。甲硫哒嗪和氯丙嗪是低效价抗精神病药，阻断 H₁ 受体明显，故增加体重；相反，氟哌啶醇、氟奋乃静和奋乃静是高效价抗精神病药，阻断 H₁ 受体不明显，故不影响体重[2759]。

2. 多睡：多睡对失眠病人有改善作用，但白天多睡可影响学习、工作和生活，降低生活质量，造成病人的服药不合作。舒必利无抗组胺能，故无这方面不良反应。

第二部分 阻断 K⁺通道效应

一. QT 间期延长

(一) 阻断 K⁺通道引起 QT 间期延长

1. QT 间期定义：QT 间期是 QRS 波开始到 T 波结束的长度，包括 QRS 间期、ST 段和 T 波三部分，反映了心室去极化开始到复极化完成的时间，其中大部分时间是反映心室的复极化。

2. QTc 间期：当心率加快时，每个心动周期缩短，QT 间期随之缩短，为使不同心率时 QT 间期有可比性，Bazett's 提出了校正公式： $QTc = QT / \sqrt{R-R}$ ，其中 c 是 correct，即校正；R-R 是两 R 波之间的秒数。

3. QT 间期上限：无论男女，QT 间期的正常上限为 440 毫秒。男性 QTc > 450 毫秒

或女性 QTc > 470 毫秒时称为 QTc 延长。这种延长反映复极化的延长。复极化延长允许非起搏性心肌细胞自发性去极化，引起早搏，加上心室复极不均，促发尖端扭转性室速。

4. 尖端扭转性室速：是一种多形性室性心动过速，以 QRS 复合波沿着等电位线中轴旋转为特征，因为不断转换心室的激活点，故 QRS 复合波形不断变化。因为尖端扭转性室速时心搏量不足，故病人可出现眩晕、心悸、行将晕厥和发生晕厥。尖端扭转性室速多在 QT 或 QTc 间期 > 500 毫秒时激活。故在 QTc 间期为 450 ~ 500 毫秒时医生应开始担心，> 500 毫秒时应警觉。

(二)抗精神病药与 QT 延长

QT 间期的效应由大到小依次为甲硫哒嗪 (150mg 一日二次) > 齐拉西酮 (80mg, 一日二次) > 奎硫平 (375mg 一日二次) > 利培酮 (3 ~ 4mg 一日二次) > 奥氮平 (20mg/d) > 氟哌啶醇 (15mg/d)。

(三)预防 QT 间期延长

1. 病史：在服抗精神病药以前，要问家族中是否有猝死或晕厥史，排除病人的心脏病（如先天性 QT 延长综合征、缺血性心脏病）、代谢疾病（如低血钾）和其他情况（如生理极限或应激），如有这些情况，则属于高危人群。

2. 检测：在高危人群，最好疗前能测定血清钾、钠、钙、镁水平，排除电解质紊乱；增量期间每月查一次心电图，以后每 6 月查一次。当发现 QTc 间期延长时，应复查心电图，当证实 QTc > 500 毫秒时，则停用抗精神病药。

6. 避免联合延长 QT 间期的药物：避免联合三环抗抑郁药，Relly 等发现，单服抗精神病药有 8% 的 QTc 延长，单服三环抗抑郁药有 11% 的 QTc 延长，抗精神病药联合三环抗抑郁药有 15% 的 QTc 延长。

二. 癫痫

在神经元，K⁺通道开放时 K⁺外流，引起细胞复极化和超级化，降低神经元兴奋性，抗癫痫。相反，抗精神病药阻断 K⁺通道，使复极化变得困难，更易去极化，致癫痫。

三. 低血钾

正常情况下，细胞膜上 K⁺通道开放时，引起 K⁺外流。抗精神病药阻断 K⁺通道，引起 K⁺外流减少，细胞外和血液血钾降低，导致低钾麻痹。

第三部分 免疫、性功能及其他

一. 免疫系统

抗精神病药及其代谢物本身可作为抗原，或与蛋白质结合后作为抗原，引起抗原-抗体反应，释放细胞活性肽，在多器官中引起损害。

1. 皮肤：表现为麻疹样皮疹、寻麻疹、湿疹性反应、苔癣样皮疹、痤疮样皮疹、坏疽性脓皮病样皮疹、头皮色素减退、大疱疹（罕见）、血管神经性水肿（可引起下颌脱位），系统性红斑狼疮、毛细血管中毒性紫癜以及多形性红斑，可涉及口、肛门、生殖器、眼和呼吸系统。

2. 造血系统：可引起嗜酸性细胞增多症、白细胞增多、白细胞减少、粒细胞缺乏、血小板减少、各类血细胞减少、缺铁性溶血和再生障碍性贫血。

3. 其他：在消化系统，可引起胆汁郁积性黄疸，红斑狼疮也可表现为胃肠症状。在呼吸系统，可引起哮喘、肺浸润症状，系统性红斑狼疮可涉及肺和胸膜。系统性红斑狼疮还可表现为发热、血清疾病、淋巴结疾病、关节炎、动脉外膜炎和水肿。

二. 性功能障碍

1. 机制：抗精神病药通过阻断多巴胺 D_2 受体而引起高催乳素血症，后者通过抑制性腺轴而降低睾酮，引起性欲减退、阳痿和性快感缺失。抗精神病药还通过阻断 α_1 受体而引起射精延迟、射精减少、射精不能和逆向射精，其中射精延迟和不能射精又分别引起性乐高潮延迟和缺失。抗精神病药通过抗胆碱能而引起阳痿。

发生率：典型抗精神病药比不典型抗精神病药的性功能障碍率高【117】。但也有例外，Kleinberg 等在服利培酮和氟哌啶醇的 1256 例男性中发现性功能障碍率相似，约 10% 的受试者有勃起和射精功能障碍。

2. 哪种性功能障碍最常见？Aizenberg 对精神分裂症用长效抗精神病药的男性（治疗组）、精神分裂症不服药达 6 个月的男性（不治疗组）和正常对照者（对照组）调查其性功能，发现治疗组和不治疗组比对照组有更多的性功能障碍，其中不治疗组比对照组的性思维少、性欲低、勃起功能障碍、早泄多、手淫频繁，治疗组比不治疗组的性思维多、性满意度高、勃起不坚，性乐高潮减退较多，提示抗精神病药除了引起勃起不坚以外，又通过衰减精神病和阴性症状而改善性欲或总体性满意度。

三. 其他

1. 睡行症：典型抗精神病药治疗可引起睡行症，特别是当抗精神病药联合碳酸锂时。开始服奥氮平也观察到睡行症，因为奥氮平增加慢波睡眠，故增加唤醒障碍（睡行症是一种唤醒障碍）机率。

2. 血脂：Wirshing 等（2002）对 215 例的实验室资料分析表明，服氯氮平和奥氮平病人

的甘油三酯水平增加 > 30%，利培酮仅增加 19%，而氟哌啶醇和氟奋乃静反而降低甘油三酯水平，看来，氟哌啶醇和氟奋乃静对高脂血症病人有益无害。

3. II 型糖尿病：Toprak 等（2005）报告 1 例病人服舒必利治疗，出现新发作的 II 型糖尿病、高渗性非酮症性昏迷，横纹肌溶解和急性肾功能衰竭。

最后，Tsuji 等（2002）报告 1 例病人停舒必利后，出现持续 7 个月的睁睑失用。Levkovitz 等（1994）报告 1 例服舒必利治疗量病人引起的白细胞增多。

第四部分 妊娠和哺乳

一. 妊娠

(一) 致畸

Reis 等（2008）分析了 570 例服抗精神病药妇女（576 例婴儿），其先天畸形率比对照组的差异比是 1.52，多数是心脏缺损，主要为房间隔和室间隔缺损 [2707]。

1. 氯丙嗪可能不致畸：一项研究将精神病人分为妊娠全程服氯丙嗪组（N=32）和不服氯丙嗪组（N=110），发现两组致畸率相似，但为常人的 2 倍，提示氯丙嗪本身不致畸，致畸率高可能是因为氯丙嗪外因素在起作用，例如精神病、遗传因素、物质滥用（吸烟和饮酒）和出生前护理差所致。

2. 氯丙嗪即使致畸，致畸率也很低：315 例服氯丙嗪的妊娠组比较 11099 不服氯丙嗪的妊娠组发现，服药组的致畸率是不服药组的 2 倍（3.5%: 1.6%）。但仍在基础畸形率（2%~4%）范围内，故氯丙嗪可能不致畸，即使致畸，危险性也很低。妊娠头 3 月服低效价抗精神病药（包括氯丙嗪）的研究再分析表明，每 250 例才增加 1 例致畸。

3. 高效价药物比氯丙嗪还安全：高效价药物比低效价药物更安全。大型基础资料支持，妊娠期服三氟拉嗪和奋乃静相对安全。氟哌啶醇虽有多肢体畸形死婴的报告，但大型病例系列研究并未证实这一点。妊娠期服舒必利或用氟奋乃静癸酸酯似无致畸效应。

(二) 撤药综合征

妊娠期服氟哌啶醇，生下的婴儿有撤药综合征，表现激惹、伴喂食困难的伸舌、手姿势异常和头、手、脚震颤，可持续 6 个月。机制可能是长期伴服的抗胆碱药引起胆碱能超敏所致，这可解释它的持续时间如此之长。妊娠期服氯丙嗪也有类似结果。

(三) 发育

1. 婴儿突然死亡综合征：根据丹麦精神疾病登记和丹麦医学出生登记，一项大型研究报告，母亲患精神分裂症，婴儿突然死亡综合征的危险性是对照婴儿的 5 倍。机制可能是：新

生儿经乳汁暴露抗精神病药，增加窒息率，引起婴儿突然死亡综合征。

2. 不影响智力：妊娠期服吩噻嗪类（如氯丙嗪）或丁酰苯类（如氟哌啶醇）药物，生下的孩子长到4岁，未见有智力下降。

3. 刺激生长：Slone等(1977)纵向研究发现，妊娠期服吩噻嗪类药物，孩子长到7岁，身高和体重均高于对照儿童。机制可能是抗精神病药长期阻断D₂受体，引起该受体超敏，刺激生长素释放所致。

二. 精神分裂症妊娠期用药

1. 何时妊娠：妊娠期雌激素增加，雌激素有抗多巴胺能，预防精神分裂症复发。如果精神分裂症完全缓解，妊娠期不服药，复燃率仅1/7；如果精神分裂症未完全缓解，妊娠期不服药，复燃率达3/5。故在精神分裂症病情未稳定之前，不宜妊娠；稳定2年以后，可以妊娠。喻东山认为，这种事情不能绝对，例如，病人病情稳定数月，已33岁，再等两年就是高龄初产妇，且典型抗精神病药对致畸基本安全，可以带药妊娠。

2. 维持剂量：抗精神病药维持量较高者（氯丙嗪等价剂量 $\geq 400\text{mg/d}$ ），不宜妊娠；维持量中等以下者（氯丙嗪等价剂量 $< 400\text{mg/d}$ ），可以妊娠。由于妊娠期病情较稳定，只需维持半量。分娩后雌激素骤降，多巴胺能反跳性增加，精神分裂症复发率高，故应增量。

3. 维持种类：典型抗精神病药中尽可能选奋乃静或三氟拉嗪，即使用氯丙嗪，威胁也不大。不典型抗精神病药可选氯氮平、奥氮平或阿立哌唑，其他药物资料不足，避免为上。

4. 抗胆碱药：抗精神病药可致锥体外系反应，后者需抗胆碱药或抗组胺药处理，而抗胆碱药和抗组胺药也增加致畸率，故尽可能不用。因为妊娠4个月后所用的抗精神病药是维持半量，故不用抗胆碱药和抗组胺药是完全可能的。

三. 双相障碍妊娠期用药

近几十年汇集资料支持，胎儿暴露典型抗精神病药的致畸性比暴露心境稳定剂为安全。国家健康和优秀临床研究所的双相和围产期指导劝告：有怀孕潜力的妇女不要服丙戊酸盐，优先选用抗精神病药。但典型抗精神病药因恶化抑郁，故不作为双相障碍的一线治疗。

四. 哺乳

服典型抗精神病药的妇女哺乳，预防疾病复燃的利可能大于药物不良反应的弊，其中(1)氯丙嗪：已报告23例婴儿通过乳汁暴露氯丙嗪，仅1例思睡。(2)氟哌啶醇：Yohida研究一组婴儿通过乳汁暴露3种抗精神病药（包括氟哌啶醇），评价30个月，未发现急性中毒证据。(3)三氟拉嗪：Yohida调查少量婴儿经乳汁暴露三氟拉嗪，未发现不良反应。(4)氟哌噻吨和珠

氯噻醇：已报告两例婴儿分别通过乳汁暴露氟哌噻吨和珠氯噻醇，未发现不良反应。故推荐，服典型抗精神病药的母亲哺乳，出现不良反应再停止哺乳。

[禁忌证]

1. 神经系统：抗精神病药对中枢神经系统有抑制作用，故禁用于中枢神经系统抑制或昏迷者。抗精神病药有降温作用，可能掩盖发热原因，故禁用于不明原因的急性感染和发热。

2. 心血管系统：抗精神病药有奎尼丁样效应，可加重心脏传导阻滞；有 α_1 受体阻断效应，引起心肌收缩力减退，可恶化心力衰竭；有 α_2 受体阻断效应，引起去甲肾上腺素脱抑制释放，可恶化高血压，故禁用于严重心血管病，如严重心力衰竭和重症高血压。

3. 消化系统：抗精神病药有肝损害效应，偶尔引起黄疸，故禁用于肝炎急性期和急性黄疸。

4. 血液系统：抗精神病药可引起各类血细胞减少，故禁用于血液病和造血功能不良者。

5. 过敏反应：抗精神病药通过过敏反应引起皮肤、造血、肝脏等多器官损害，故禁用于抗精神病药过敏者。

6. 神经系统：抗精神病药对中枢神经系统有抑制作用，故禁用于中枢神经系统抑制或昏迷者。抗精神病药有降温作用，可能掩盖发热原因，故禁用于不明原因的急性感染和发热。

7. 心血管系统：抗精神病药有奎尼丁样效应，可加重心脏传导阻滞；有 α_1 受体阻断效应，引起心肌收缩力减退，可恶化心力衰竭；有 α_2 受体阻断效应，引起去甲肾上腺素脱抑制释放，可恶化高血压，故禁用于严重心血管病，如严重心力衰竭和重症高血压。

8. 消化系统：抗精神病药有肝损害效应，偶尔引起黄疸，故禁用于肝炎急性期和急性黄疸。

9. 血液系统：抗精神病药可引起各类血细胞减少，故禁用于血液病和造血功能不良者。

10. 过敏反应：抗精神病药通过过敏反应引起皮肤、造血、肝脏等多器官损害，故禁用于抗精神病药过敏者。

[药物代谢动力学]

一. 氯丙嗪

1. 生物利用度：是指进入体循环的药量与口服药量的百分比。口服氯丙嗪 3 小时后达峰浓度。肌肉注射不经肝脏首过效应，直接进入体循环，故生物利用度比口服大 4 倍。

2. 分布：98% 的氯丙嗪与血浆蛋白结合，故氯丙嗪过量时透析无效。氯丙嗪有高度亲脂性，可在组织内储存，在过量抢救苏醒后，可因脂肪中氯丙嗪释出而再次昏迷。

3. 代谢和排泄：氯丙嗪经肝脏微粒体药物代谢酶氧化失活，仅 7-羟氯丙嗪有药理活性。药物及其水溶性代谢物从尿排出。抗精神病药不引起肾功能衰竭，故肾功能衰竭病人仍可使用各种抗精神病药，但用量比常人要小，以免在体内蓄积而中毒。

二. 舒必利

1. 生物利用度：舒必利膜衣片（100mg/片）的膜衣在 $\text{PH} > 4 \sim 5$ 时就不溶解，禁食状态下胃酸不分泌，生物利用度低；进食时胃酸分泌，生物利用度增加 6 倍。舒必利与碳酸氢钠或西咪替丁同时服时，生物利用度下降；而与橘子汁或稀盐酸同时服时，生物利用度上升。

2. 半衰期：舒必利达峰时间（ 4.4 ± 1.5 ）小时（记作 4 小时），无广泛的首过代谢，无广泛的蛋白结合，无活性代谢物，半衰期 12.2 ± 3.0 小时（记作 12 小时），故一日二次服药。

3. 代谢：舒必利 $50 \sim 100 \mu\text{M}$ 不抑制也不激动细胞色素 P4501A2、2D6、3A4，不抑制也不激动 2C9、2C19、2E1 酶，故不影响经这些酶代谢的药浓度。

4. 排泄：舒必利主要经肾脏清除。Bresolle 等（1989）给 18 例肾功能损害者和 6 例健康志愿者单次静脉使用舒必利 100mg，肾功能损害组的清除半衰期显著延长，故当舒必利长期服用治疗时，剂量应减至常人的 35% ~ 70%，或服药间期延长 1.5 ~ 3 倍。

5. 老人：老人的各种药动学参数（达峰浓度、达峰时间、半衰期和清除率）与年轻人/成人无显著差异。不良反应也不比年轻人/成人更多。但舒必利用于老人时，还是倾向减量使用，主要是考虑老人易感 QT_c 间期延长问题。

三. 氟哌啶醇

正常人单次服氟哌啶醇，半衰期 14.5 ~ 36.7 小时（记作半天到一天半），但长期服药后，半衰期达 21 天【118】，说明长期服氟哌啶醇有蓄积能力，这可解释，服氟哌啶醇一段时间后，一旦出现锥体外系反应，需停药数天才能逐渐缓解。

[药物相互作用]

一. 影响典型抗精神病药血浓度的药物

(一) 典型抗精神病药的代谢途径

1. 1A2 酶：吩噻嗪类药物【甲硫哒嗪、氯丙嗪（次主要）、三氟啦嗪、奋乃静、氟奋乃静】、

氟哌啶醇（次主要）、硫杂蒯类药物（氯丙嗪，三氟噻吨）主要经 1A2 酶代谢^[1]，也有认为氟哌啶醇次要经 1A2 代谢。

2. 2D6 酶：吩噻嗪类药物（甲硫达嗪、氯丙嗪、奋乃静、氟奋乃静）、氟哌啶醇和还原氟哌啶醇主要经 2D6 酶代谢，也有认为甲硫达嗪次主要经 2D6 酶代谢^[2]，氟哌啶醇次要经 2D6 酶代谢。

3. 3A4 酶：甲硫达嗪、奋乃静和氟哌啶醇经 3A4 酶代谢，其中氟哌啶醇主要经 3A4 酶代谢，奋乃静次要经 3A4 酶代谢。

4. 2C19 酶：甲硫达嗪（次主要）、奋乃静（次要）经 2C19 酶代谢。

5. 2C9 酶：甲硫达嗪次主要经 2C9 酶代谢。

6. 尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶：氯丙嗪（次重要）和克塞平经尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶代谢，与葡萄糖醛酸结合成季胺化合物^[2]。

常用典型抗精神病药的代谢途径见表 1。

表 1 典型抗精神病药的代谢途径

	1A2 酶	2D6 酶	3A4 酶	2C19 酶	2C9 酶	尿苷而磷酸葡萄糖醛酸转移酶
甲硫达嗪	+++	+++	+	++	++	-
氯丙嗪	++	+++	-	-	-	++
奋乃静	+++	+++	+	+	-	-
氟奋乃静	+++	+++	-	-	-	-
氟哌啶醇	++	+++	+++	-	-	-
三氟拉嗪	+++	-	-	-	-	-
三氟噻吨	+++	-	-	-	-	-

主要代谢途径：+++；次主要代谢途径：++；次要或未强调的代谢途径：+；未曾报道的代谢途径：-

(二) 选择性 5-羟色胺回收抑制剂增加典型抗精神病药血浓度

1. 帕罗西汀增加奋乃静血浓度：奋乃静主要经 1A2 和 2D6 酶代谢，次要经 3A4 和 2C19 酶代谢，帕罗西汀轻度抑制 1A2 酶、重度抑制 2D6 和 3A4 酶，轻度抑制 2C19 酶，从而抑制奋乃静代谢，理论上增加奋乃静血浓度。给健康志愿者服帕罗西汀，能增加单剂量奋乃静达峰浓度 2~13 倍，伴相关不良反应，如镇静、锥体外系副反应和精神运动性操作损害。

2. 氟西汀增加氟哌啶醇和氟奋乃静血浓度：氟哌啶醇次主要经 1A2 酶、主要经 2D6 和 3A4 酶代谢，氟奋乃静主要经 1A2 和 2D6 酶代谢，氟西汀轻度抑制 1A2 酶，重度抑制 2D6 酶，轻~中度抑制 3A4 酶，从而抑制氟哌啶醇和氟奋乃静代谢，显著增加氟哌啶醇和氟奋乃静血浓度，有可能引起锥体外系反应和精神运动性操作损害。

3. 氟伏沙明增加氟哌啶醇血浓度：氟哌啶醇次主要经 1A2 酶、主要经 2D6 和 3A4 酶代谢，氟伏沙明重度抑制 1A2 酶，轻度抑制 2D6 酶，中度抑制 3A4 酶，从而抑制氟哌啶醇代谢，理论上增加氟哌啶醇血浓度。精神分裂症病人在维持氟哌啶醇治疗期间，添加氟伏沙明 50~300mg/d，氟哌啶醇血浓度增加 1.8~4.2 倍（记作 2~4 倍）。

(三)抗抽搐药降低氟哌啶醇血浓度

1 卡马西平降低氟哌啶醇血浓度：氟哌啶醇次主要经 1A2 和主要经 3A4 酶代谢，卡马西平诱导 1A2 和重度 3A4 酶，从而加速氟哌啶醇代谢，理论上降低氟哌啶醇血浓度。几个研究显示，服卡马西平能降低氟哌啶醇血浓度 50%~60%，恶化临床症状。

2. 苯妥英降低氟哌啶醇血浓度：氟哌啶醇次主要经 1A2 和主要经 3A4 酶代谢，苯妥英诱导 1A2 和重度诱导 3A4 酶，从而加速氟哌啶醇血浓度，理论上降低氟哌啶醇血浓度。Linnoila 等报告，受试者服苯妥英，则氟哌啶醇浓度相对为低。

3. 苯巴比妥降低氟哌啶醇血浓度：氟哌啶醇次主要经 1A2 和主要经 3A4 酶代谢，苯妥英诱导 1A2 和重度诱导 3A4 酶，从而加速氟哌啶醇血浓度，理论上降低氟哌啶醇血浓度。Linnoila 等报告，受试者服苯巴比妥，则氟哌啶醇浓度相对为低。

(四)吸烟降低抗精神病药血浓度

1. 降低氯丙嗪血浓度：氯丙嗪次主要经 1A2 酶代谢，吸烟诱导 1A2 酶，加速氯丙嗪代谢，理论上降低氯丙嗪血浓度。8 例吸烟者比 9 例不吸烟者氯丙嗪的达峰浓度和曲线下面积分别低 24% 和 36% (P 均 >0.05)，可能因样本较小，未见统计差异。1 例 25 岁服氯丙嗪的精神分裂症病人，以前每天吸烟 40 支，氯丙嗪血浓度仅 10 μg/L；突然戒烟后，1 周内血药浓度升至 106 μg/L。

2. 降低氟奋乃静血浓度：氟奋乃静主要经 1A2 酶代谢，吸烟诱导 1A2 酶，从而加速氟奋乃静代谢，理论上降低氟奋乃静血浓度。分析 18 例口服氟奋乃静（7 例吸烟）和 22 例肌肉注射氟奋乃静癸酸酯（10 例吸烟）病人。在氟奋乃静组，吸烟者比不吸烟者的剂量无显著差异，但血药浓度显著降低；在氟奋乃静癸酸酯组，吸烟者比不吸烟者的清除率为高（2.33:1）。故吸烟者要达到与不吸烟者相同的氟奋乃静血浓度，需更大的氟奋乃静用量。

3. 降低氟哌啶醇血浓度：氟哌啶醇次主要经 1A2 酶代谢，吸烟诱导 1A2 酶，从而加速氟哌啶醇代谢，理论上降低氟哌啶醇血浓度。调查 50 例服氟哌啶醇的精神分裂症病人（23 例吸烟，>1 包/日），结果发现，吸烟者比不吸烟者的氟哌啶醇和还原氟哌啶醇血浓度显著为低，两组临床大体印象量表评定无显著差异，提示吸烟者可能需稍高的氟哌啶醇剂量。

(五)一些饮食理论上降低典型抗精神病药血浓度

5. 食物：四蔬（如青菜、萝卜、大白菜和芥菜）、一荤（碳烤肉）、两饮料（柠檬汁和葡萄柚汁）诱导 1A2 酶，理论上降低氯氮平血浓度。

理论上降低典型抗精神病药血浓度。

二. 不影响典型抗精神病药浓度的药物

1. 吸烟不影响三氟拉嗪血浓度：三氟拉嗪次主要经 1A2 酶代谢，吸烟诱导 1A2 酶，加速三氟拉嗪代谢，理论上降低三氟拉嗪血浓度。给 13 例吸烟（<1 包/日）和 44 例不吸烟男性单次服三氟拉嗪 5mg，吸烟者与不吸烟者的达峰浓度、曲线下面积和清除率均无显著差异，提示吸烟不影响三氟拉嗪血浓度。

2. 吸烟不影响高剂量氟哌啶醇血浓度：Perry 等调查 43 例服氟哌啶醇的精神分裂症病人（26 例吸烟），当服氟哌啶醇 <0.5mg/kg/d（如 60kg 体重的病人服氟哌啶醇 <30mg/d）时，吸烟者比不吸烟者的氟哌啶醇稳态浓度为低；而当服氟哌啶醇 >0.5mg/kg/d（如 60kg 体重的病人服氟哌啶醇 >30mg/d）时，吸烟者与不吸烟者的氟哌啶醇稳态浓度无显著差异，可能是当高剂量时，还原氟哌啶醇浓度因饱和而向氟哌啶醇转化更多。

3. 西酞普兰不影响典型抗精神病药血浓度：西酞普兰除了轻度抑制 2D6 酶以外，对 1A2、3A4、2C19 和 2C9 酶均无抑制作用，故当西酞普兰与甲硫哒嗪、氯丙嗪、奋乃静或氟哌啶醇同服时，不或很少影响这些药物血浓度。

三. 典型抗精神病药影响其他抗精神病药血浓度

氯丙嗪、甲硫哒嗪和氟哌啶醇明显抑制 1A2 酶；吩噻嗪类药物（如甲硫哒嗪、奋乃静）和氟哌啶醇重度抑制 2D6 酶；氯丙能抑制尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶。故可能升高其他抗精神病药血浓度

1. 氯丙嗪增加氯氮平血浓度：氯氮平主要经 1A2 酶代谢，氯丙嗪明显抑制 1A2 酶，从而抑制氯氮平代谢，理论上增加氯氮平血浓度。喻东山报告，氯丙嗪确实增加氯氮平血浓度（由 $302 \pm 125 \mu\text{g/L}$ 增至 $527 \pm 300 \mu\text{g/L}$ ）^[31]。已有氯丙嗪（150~300mg/d）联合氯氮平（100~200mg/d）引起心力衰竭的报告。

2. 甲硫哒嗪增加自身浓度：2D6 酶是一个低能系统，甲硫哒嗪使 2D6 酶饱和，当甲硫哒嗪继续增量时，其血药浓度可能比期望的为高^[1]，即呈非线性动力学。

四. 典型抗精神病药与抗抑郁药的药效学相互作用

1. 三环抗抑郁药：三环抗抑郁药阻断 Na^+ 通道，量大可引起室内传导阻滞（心电图表现

QRS 间期 > 120ms), 低效价抗精神病药阻断 K^+ 通道, 引起心室复极化时间延长【心电图表现 QTc 间期 > 450ms(男性)或 > 470ms(女性)】, 两者均易感室性心律失常; 三环抗抑郁药和低效价抗精神病药均抗 α_1 受体(镇静和直立性低血压)、抗毒蕈碱受体(视力模糊、鼻塞、口干、心动过速、便秘和尿潴留)、抗组胺 H_1 受体(多吃、多睡、致癫痫), 当两药联合时这些不良反应相加, 宜小心。

2. SSRIs: SSRIs 通过回收阻断增加 5-羟色胺(5-HT)能, 5-HT 激动多巴胺突触前膜上的 5-HT_{2A}受体, 抑制多巴胺释放。这在中脑-边缘通路, 强化抗精神病药阻断多巴胺 D₂受体, 理论上进一步改善阳性症状; 在中脑-皮质通路, 降低多巴胺 D₁受体激动, 理论上恶化阴性和认知症状; 在黑质-纹状体通路, 强化抗精神病药阻断多巴胺 D₂受体, 恶化锥体外系不良反应; 在下丘脑-漏斗通路, 强化抗精神病药阻断多巴胺 D₂受体, 恶化高催乳素血症。

第三章 不典型抗精神病药

[商品名]

氯氮平(clozapine)是普药, 无商品名(上海医药集团有限公司信谊制药总厂生产)。

利培酮(risperidone)商品名为维思通(西安杨森制药有限公司生产)、思利舒(江苏恩华药业股份有限公司)、单克(常州四药制药有限公司生产)。

奥氮平(Olanzapine)商品名为再普乐(美国礼来亚洲公司生产)、悉敏(常州华生制药有限公司)和欧兰宁(江苏豪森药业股份有限公司生产)。

奎硫平(Quetiapine)商品名为思瑞康(阿斯利康制药有限公司生产)和启维(湖南洞庭药业股份有限公司生产)。

齐拉西酮(ziprasidone)商品名为卓乐定(辉瑞制药有限公司生产)和思贝格(徐州药业集团有限责任公司生产)。

阿立哌唑(aripiprazole)商品名为安律凡(浙江大冢制药有限公司)、博思清(成都大西南制药有限公司生产)和奥派(上海中西医药有限公司生产)。

[规格、包装和价格]

氯氮平 25mg/片 100片/瓶/4.19元。

维思通片剂 1mg/片 20片/盒/63.88元。

维思通口服液 1mg/ml 30ml/瓶/186.30元

思利舒 1mg/片 20片/盒/35.63元

单克 2mg/片 20片/盒/64.2元

单克（利培酮口服液） 1mg/ml30ml/瓶/81.1 元

再普乐 5mg/片 28 片/盒/719.28 元。

10mg/片 7 片/盒/370.53 元

悉敏 5mg/片 28 片/盒/323 元

欧兰宁 10mg/片 7 片/盒/136.8 元

思瑞康 25mg/片 20 片/盒/146.92 元。

200mg/片 20 片/盒/278 元。

启维 100mg/片 30 片/盒/69.1 元。

卓乐定胶囊： 40mg/粒 10 粒/盒/179.98 元

胶囊： 60mg/粒 10 粒/盒/239.78 元

思贝格 20mg/片 20 片/盒/75 元

博思清 5mg/片 20 片/盒/61.32 元

奥派 10mg/片 14 片/盒/75.95 元

安律凡 5mg/片 10 片/盒/132.94 元

[参考价格]

氯氮平每天服 300mg， 1 个月（30 天）需 15.08 元（记作 15 元）。

利培酮片剂每天服 4mg， 1 个月（30 天）需 383.28 元（记作 380 元）。

利培酮口服液每天服 4mg， 1 个月（30 天）需 745.2 元（记作 750 元）。

思利舒片剂每天服 4mg， 1 个月（30 天）需 213.78 元（记作 210 元）。

单克片剂每天服 4mg， 1 个月（30 天）需 192.6 元

单克（利培酮口服液）每天服 4mg， 1 个月（30 天）需 324.4 元。

再普乐使用 5mg/片， 每天服 10mg， 1 个月（30 天）需 1541.31 元（记作 1500 元）。

悉敏每天服 10mg， 1 个月（30 天）需 692.14 元（记作 690 元）。

欧兰宁每天服 10mg， 1 个月（30 天）需 586.29 元（记作 590 元）。

思瑞康使用 200mg/片， 每天服 400mg， 1 个月（30 天）需 834 元（记作 830 元）。

启维每天服 400mg， 1 个月（30 天）需 276.40 元（记作 280 元）。

卓乐定使用 60mg/粒， 每天服 120mg， 一个月（30 天）需 1438.68 元（记作 1400 元）。

思贝格每天服 120mg， 一个月（30 天）需 675 元（记作 680 元）。

博思清每天服 15mg， 一个月（30 天）需 275.94 元（记作 280 元）。

奥派每天服 15mg, 14 片/盒装的一个月 (30 天) 需 244.13 元 (记作 240 元)。

安律凡每天服 15mg, 一个月 (30 天) 需 1196.46 元 (记作 1200 元)。

[适应证]

一. 精神分裂症

(一)基础知识

1. 三条通路: 中脑腹侧被盖部到边缘系统的通路称中脑-边缘通路, 该通路经多巴胺传导, 又称中脑-边缘多巴胺通路; 中脑腹侧被盖部到前额皮质的通路称中脑-皮质通路, 该通路经多巴胺传导, 又称中脑-皮质多巴胺通路; 前额皮质到边缘系统的通路称皮质-边缘通路, 该通路先由谷氨酸能神经元传导, 中途换为 γ -氨基丁酸神经元, 终止于边缘系统, 又称皮质-边缘谷氨酸- γ -氨基丁酸通路。三条通路构成一个闭合环。

2. 阴性和认知症状: 精神分裂症病人的前额皮质背外侧部多巴胺 D_1 受体数量增加, 假设是中脑-皮质多巴胺通路功能不足的代偿性向上调节所致。前额皮质背外侧部的多巴胺 D_1 受体功能不足引起阴性和认知症状。

3. 心境症状: 当中脑-皮质多巴胺通路功能不足时, 前额皮质腹内侧部、眶部和扣带皮质前部 D_1 受体功能不足, 引起抑郁症状 (悲哀、快感缺失和心绪不良)。

4. 阳性症状: 当前额皮质功能不足时, 皮质-边缘谷氨酸- γ -氨基丁酸通路功能减退。其中 γ -氨基丁酸激动中脑-边缘通路突触前膜上的 γ -氨基丁酸 A 型受体, 抑制多巴胺释放。当 γ -氨基丁酸释放不足时, 中脑-边缘通路上的多巴胺脱抑制性释放, 边缘系统 D_2 受体功能亢进, 引起阳性症状。中脑腹侧被盖部的 α_1 受体兴奋能激活中脑-边缘多巴胺能通路, 在易感者引发阳性症状。

5. 治疗途径: (1) 阻断中脑-边缘通路突触后膜上的 D_2 受体, 治疗阳性症状; (2) 阻断 α_1 受体, 强化 D_2 受体的阻断, 治疗阳性症状; (3) 激动毒蕈碱 M_4 受体, 对抗中脑-边缘通路突触后膜上的 D_2 受体功能, 治疗阳性症状; (4) 激动皮质-边缘通路上的谷氨酸能, 抑制中脑-边缘通路的多巴胺释放, 治疗阳性症状; (5) 激动皮质-边缘通路上的 γ -氨基丁酸能, 抑制中脑-边缘通路的多巴胺释放, 治疗阳性症状; (6) 阻断中脑-皮质通路突触前膜上的 $5-HT_{2A}$ 受体, 引起多巴胺脱抑制性释放, 激动突触后膜上的 D_1 受体, 治疗阴性症状、认知障碍和抑郁症状。

(二)阳性症状

1. 机制比较: 氯氮平阻断 D_2 受体、 α_1 受体、激动 M_4 受体、谷氨酸受体 (短期) 和 γ -氨基丁酸 A 受体, 经 5 条途径治疗阳性症状; 奥氮平阻断 D_2 受体、 α_1 受体、激动谷氨酸受体

和拟 γ -氨基丁酸 A 受体，经 4 条途径治疗阳性症状，故氯氮平治疗阳性症状的功效优于奥氮平；利培酮、齐拉西酮和奎硫平则阻断 D_2 受体和 α_1 受体，经 2 条途径治疗阳性症状，故奥氮平治疗阳性症状的功效优于这 3 种药物，阻断 D_2 受体由强到弱依次为利培酮 > 齐拉西酮 > 奎硫平，阻断 α_1 受体由强到弱依次为利培酮 > 奎硫平 > 齐拉西酮，阻断 D_2 受体对治疗阳性症状比阻断 α_1 受体重要得多，故治疗阳性症状的疗效利培酮 > 齐拉西酮 > 奎硫平，阿立哌唑仅通过部分阻断 D_2 受体治疗阳性症状，但占领 D_2 受体率很高，故治疗阳性症状效果约等于奎硫平。所以临床经验表明，治疗阳性症状的效果是：氯氮平 > 奥氮平 > 利培酮 > 齐拉西酮 > 奎硫平 \approx 阿立哌唑。

2. 选药参考：由于利培酮治疗阳性症状的效果与奋乃静等效，如果仅有阳性症状，又不伴行为紊乱，可首选奋乃静；如伴明显行为紊乱，可首选氯丙嗪；又不肯服药，可首选维思通口服液，等自知力恢复并肯服药时，改为维思通片剂，当阳性症状为主而阴性症状或认知障碍为次时，可首选利培酮片剂，无效可改为奥氮平，再无效可改为氯氮平。氯氮平不良反应较大不首选，齐拉西酮和奥氮平较贵不首选，奎硫平和阿立哌唑较弱不首选。

3. 治疗剂量：抗 D_2 受体的强度由强到弱依次为氟奋乃静、利培酮、氟哌啶醇、奥氮平、氯丙嗪、甲硫哒嗪、奎硫平和氯氮平，故这些药物的治疗量总趋势是由低到高，由于不典型抗精神病药是多受体作用，均应与典型抗精神病药分开比较。典型抗精神病药治疗量依次为氟奋乃静（5~20mg/d）、氟哌啶醇（5~20mg/d）、氯丙嗪（300~1000mg/d）和甲硫哒嗪（600~1000mg/d），不典型抗精神病药治疗量依次为利培酮（2~8mg/d）、奥氮平（10~30mg/d）、奎硫平（300~800mg/d）和氯氮平（150~600mg/d），其中氯氮平的受体作用（这里主要是指治疗机制）比奎硫平多，故治疗量反比奎硫平为低。

（三）阴性症状

1. 阻断 $5-HT_{2A}$ 受体：不典型抗精神病药阻断中脑-皮质通路突触前膜上的 $5-HT_{2A}$ 受体，引起多巴胺脱抑制性释放，激动前额皮质 D_1 受体，改善阴性症状。其阻断 $5-HT_{2A}$ 受体由强到弱依次为齐拉西酮 > 利培酮 > 阿立哌唑 > 奥氮平 > 氯氮平 > 奎硫平[2585]，从这一角度看，治疗阴性症状齐拉西酮、利培酮和阿立哌唑效果较好，奥氮平、氯氮平和奎硫平效果较差。

Chang（2008）征募 62 例长期服氯氮平无效或部分有效的精神分裂症病人，基线简明精神病学量表至少 35 分或阴性症状评定量表大体评定项目至少 3 项大于 2 分，随机双盲服阿立哌唑（5~30mg/d）或安慰剂，强化治疗 8 周，结果发现，2 组的主要分析无显著差异，但次要分析发现，阿立哌唑组比安慰剂组对简明精神病学量表阴性症状因子和阴性症状评定量表

总分改善更显著，但不改善阳性症状【2728】。提示阿立哌唑可帮助氯氮平改善阴性症状。

2. 阻断 D₁ 受体：不典型抗精神病药阻断前额皮质背外侧部的多巴胺 D₁ 受体，阻断越强，改善阴性症状效果越差，阻断 D₁ 受体由强到弱依次为奥氮平 > 氯氮平 > 阿立哌唑 > 利培酮 > 奎硫平 > 齐拉西酮，从这一角度看，治疗阴性症状齐拉西酮奎硫平和阿立哌唑效果较好，奥氮平和氯氮平效果较差。

3. 选药参考：阴性症状分为原发性和继发性，其中继发性是由 5 种原因引起：(1) 阳性症状（如幻觉妄想）；(2) 抑郁和焦虑；(3) 药物的镇静效应；(4) 药物的锥体外系反应；(5) 长期社会隔离。排除这 5 种继发原因后，阴性症状持续 2 年以上，才称为原发性阴性症状。

不典型抗精神病药不改善原发性阴性症状，只改善继发性阴性症状。通过治疗阳性症状改善继发性阴性症状，可选择利培酮、奥氮平或氯氮平；通过缓解锥体外系反应改善继发性阴性症状，可选择齐拉西酮、奎硫平和氯氮平；通过治疗抑郁和焦虑改善继发性阴性症状，可选用镇静性不典型抗精神病药（奎硫平或奥氮平），通过缓解镇静效应改善继发性阴性症状，可选用非镇静性不典型抗精神病药（利培酮、齐拉西酮或阿立哌唑）。

(四) 认知障碍

精神分裂症的操作性记忆、陈述性记忆、执行功能和问题解决能力中度缺损，通常在疾病早期出现，疗前和缓解期持续存在。这些认知缺损与阴性症状较多、受教育较少和疾病高度慢性化显著关联，导致功能差，治疗依从性差，心理社会干预效果差，复燃危险性高。不服药或服不典型抗精神病药病人的认知功能比服典型抗精神病药为好。

1. 改善机制：不典型抗精神病药改善阴性症状的机制也改善认知障碍，其中氯氮平（短期）和奥氮平拟谷氨酸受体，齐拉西酮中度阻断去甲肾上腺素（NE）回收，氯氮平和奎硫平轻度阻断 NE、回收，增加 NE 能传导，也改善认知障碍。

2. 恶化机制：不典型抗精神病药通过抗胆碱、抗组胺 H₁ 受体和拟 γ-氨基丁酸 A 受体而损害认知功能。其中阻断胆碱 M₁ 受体由强到弱依次为氯氮平=奥氮平 > 奎硫平 > 齐拉西酮 > 利培酮=阿立哌唑，从这一角度看，氯氮平、奥氮平和奎硫平损害认知较重，齐拉西酮、利培酮和阿立哌唑损害认知较轻；阻断 H₁ 受体由强到弱依次为氯氮平 > 奥氮平 > 奎硫平 > 利培酮 > 齐拉西酮 > 阿立哌唑，从这一角度看，氯氮平、奥氮平和奎硫平损害认知较重，利培酮、齐拉西酮和阿立哌唑损害认知较轻；氯氮平和奥氮平拟 γ-氨基丁酸 A 受体，加重认知损害。

3. 研究证据：实验证据表明(1)氯氮平改善注意和言语流畅性，改善某些实施功能；(2)奥氮平改善语言学习、记忆、言语流畅性和实施功能；(3)奎硫平改善言语的因果关系、言语的

流畅性、瞬间记忆、实施技术、视觉运动追踪和总的认知功能；(4)利培酮改善注意力、操作性记忆和实施功能；(5)阿立哌唑 30mg/d 和奥氮平 15mg/d 随机分配给病人服用 26 周（半年），两药均改善操作性记忆，但不改善解决问题能力；(6)齐拉西酮改善认知功能效果比利培酮和奥氮平好，证据是：利培酮换成齐拉西酮治疗 6 周，显著改善学习/继发性记忆、注意/警觉性和执行功能；奥氮平换成齐拉西酮治疗 6 周，显著改善学习/继发性记忆，且不恶化注意/警觉或执行功能。

4. 选药参考：齐拉西酮、利培酮和阿立哌唑阻断 5-HT_{2A} 受体较强，阻断 D₁ 受体、M₁ 受体和 H₁ 受体较弱，故改善认知应比氯氮平、奥氮平和奎硫平有效，其中齐拉西酮还中度阻断 NE 回收，比利培酮和阿立哌唑有效，阿立哌唑不阻断 α₁ 受体，部分阻断 D₂ 受体，警醒度比利培酮高，故比利培酮有效，故如不考虑经济问题，改善认知的选药顺序为齐拉西酮→阿立哌唑→利培酮，如考虑经济问题，改善认知的选药顺序为阿立哌唑→利培酮→齐拉西酮。

(五)抑郁症状

1. 治疗机制：75%的精神分裂症病人有抑郁症状，而抑郁症状与单胺[包括多巴胺（DA）、NE 和 5-羟色胺（5-HT）]能低下相关联。DA 和 NE 神经元突触前膜上有 5-HT_{2A} 受体，激动该受体能分别抑制 DA 和 NE 释放。同样，NE 和 5-HT 神经元突触前膜上有 α₂ 受体，激动 α₂ 受体能分别抑制 NE 和 5-HT 释放。不典型抗精神病药阻断 5-HT_{2A} 和 α₂ 受体，在前额皮质腹内侧增加单胺释放，抗抑郁。阻断 5-HT_{2A} 受体由强到弱依次为齐拉西酮>利培酮>阿立哌唑>奥氮平>氯氮平>奎硫平，从这一角度看，治疗抑郁效果齐拉西酮、利培酮和阿立哌唑较强，奥氮平、氯氮平和奎硫平较弱。阻断 α₂ 受体缺乏齐拉西酮和阿立哌唑资料，其余由强到弱依次为利培酮>氯氮平>奥氮平>奎硫平，从这一角度看，治疗抑郁效果利培酮较好，氯氮平、奥氮平和奎硫平较差。齐拉西酮强效激动 5-HT_{1A} 受体，中度阻断 5-HT 和 NE 回收，抗抑郁最具优势。

2. 研究证据：临床研究证明，齐拉西酮 120mg/d 比安慰剂明显改善精神分裂症的简明精神病量表的抑郁因子分；阿立哌唑（15~30mg/d）改善精神分裂症的抑郁症状优于氟哌啶醇（10mg/d）；奥氮平和奎硫平比利培酮有抗抑郁优势，机制可能是抑郁常伴焦虑，镇静性不典型抗精神病药在抗抑郁的同时，还改善焦虑和失眠，而改善焦虑和失眠，也有助于抑郁的缓解。

3. 选药参考：当精神分裂症伴抑郁、焦虑和失眠时，可选择奎硫平或奥氮平，当精神分裂症伴阻滞性抑郁时，理论上可选择齐拉西酮，但缺乏临床经验。

(六)攻击

1. 作用机制: 5-HT 降低、DA 能升高和 α_1 受体激动可引起攻击。不典型抗精神病药通过阻断 α_2 受体引起 5-HT 脱抑制性释放, 且阻断 D_2 受体和 α_1 受体, 抗攻击。阻断 α_2 受体缺乏齐拉西酮和阿立哌唑资料, 其余由强到弱依次为利培酮 > 氯氮平 > 奥氮平 > 奎硫平, 从这一角度看, 抗攻击效果利培酮最好。阻断 D_2 受体由强到弱依次为利培酮 > 齐拉西酮 > 奥氮平 > 氯氮平 > 奎硫平。阿立哌唑部分阻断 D_2 受体, 从这一角度看, 抗攻击效应利培酮最好。阻断 α_1 受体由强到弱依次为利培酮 > 氯氮平 = 奎硫平 > 齐拉西酮 > 奥氮平 > 阿立哌唑, 单这一角度看, 抗攻击效果利培酮最好。可是, 能立即镇静的药物才能快速抗攻击, 而镇静与阻断 H_1 受体有关, 阻断 H_1 受体由强到弱依次为氯氮平 > 奥氮平 > 奎硫平 > 利培酮 > 齐拉西酮 > 阿立哌唑, 从这一角度看, 抗攻击氯氮平 > 奥氮平 > 奎硫平。

2. 改善证据: 研究表明, 氯氮平的抗敌意效应优于奥氮平; 肌注奥氮平的抗激越效应在 45 分钟内优于肌注氟哌啶醇, 以后两药疗效相当; 利培酮治疗慢性精神分裂症病人的攻击行为与典型抗精神病药等效。

3. 选药参考: 对攻击病人的急性处理可肌注氟哌啶醇 10mg+东莨菪碱 0.3mg, 继之选服氯氮平或奥氮平, 或选服氯硝西洋+利培酮, 待利培酮起效后, 再逐渐撤除氯硝西洋; 奎硫平有时加重激越, 选择时宜小心。

(七)自杀

1. 作用机制: 近 50% 的精神分裂症病人企图自杀, 约 10% 的完成自杀, 自杀的机制是中枢 5-HT 能低下, 导致冲动性增加; NE 低下, 导致抑郁, 冲动加抑郁易引起自杀; DA 升高, 引起幻觉妄想, 易引发自杀。氯氮平和奥氮平阻断 α_2 受体, 导致 5-HT 和 NE 脱抑制性释放, 降低自杀率。; 阻断多巴胺 D_2 受体, 改善幻觉妄想, 降低自杀率。

2. 研究证据和选药参考: 研究表明, 氯氮平通过缓解阳性、阴性、瓦解和认知症状而改善生活质量, 降低自杀率约 4 倍 (0.1% ~ 0.2%: 0.4% ~ 0.5%), 而引起粒细胞缺乏的死亡率仅为 0.025%, 故氯氮平治疗自杀是利大于弊。临床研究将奥氮平和氯氮平比较典型抗精神病药, 发现确能预防自杀。故对高度自杀危险的病人可选用氯氮平或奥氮平。

(八)吸烟

1. 吸烟率: 尼古丁能减轻精神分裂症的某些认知障碍, 减轻激越或运动不能【2585】, 故精神分裂症的吸烟率是常人的近 2 倍 (68%: 35%), 且比常人吸的更猛, 从每只烟中吸取更多的尼古丁。但吸烟可产生多环芳香碳氢化合物, 多环芳香碳氢化合物诱导 2E1 酶, 而诱导

2E1 酶与吸烟相关联的癌症危险性相关联[2741]。

2. 戒烟法: (1)动机会谈技术能帮助病人尝试戒烟; (2)尼古丁替代治疗减轻戒烟症状; (3)安非他酮(乐孚亭)增加戒烟率, 且不恶化精神病症状; (4)不典型抗精神病药可减少病人的吸烟, 氯氮平尤为如此。早期研究报告, 某些病人换成氯氮平, 就自发性减少吸烟或戒烟, 尽管最近一项研究发现, 氯氮平对吸烟无任何重要影响【2585】。

有三种联合疗法增加戒烟率: (1)动机会谈技术联合尼古丁替代治疗; (2)动机会谈技术联合安非他酮; (3)尼古丁替代治疗联合不典型抗精神病药。

(八)总疗效

早期精神分裂症分 2 个阶段: 第一阶段是以认知和阴性症状为特征的前驱症状, 但无阳性症状; 第二阶段是伴精神病性阳性症状的首发性精神分裂症。

1. 前驱症状: 精神分裂症在阳性症状出现以前, 可存在类抑郁症样的“前驱症状”达 4~5 年, 如注意力和注意广度减退、情感淡漠、缺乏动力和社交减退, 有的病人则永远停止在这一阶段。

利培酮: 给有前驱症状且一级亲属有精神分裂症史的 33~43 岁成人服利培酮, 可改善阴性症状和操作性记忆。给伴分裂型、偏执型或分裂型人格障碍的前驱症状病人(15~30 岁)服利培酮, 可改善注意力和思维障碍, 但不改善社交退缩。可显著降低将来的首发精神病发生率。

奥氮平: 一些对照试验将前驱症状定义为衰减的阳性精神病症状、一过性精神病症状、或伴家族精神分裂症史的最近功能减退者。奥氮平治疗 8 周, 其改善前驱症状效果比安慰剂好[1796]。

2. 首发精神分裂症: 一项国际性随机临床试验给 183 例首发精神分裂症或精神分裂样障碍病人服利培酮或氟哌啶醇, 根据临床状况调节剂量, 终点平均剂量分别为 6.1mg/d 和 5.6mg/d, 有效率分别为 63%和 56%, 提示两药疗效相似。一大型随机临床试验对首发精神分裂症病人的分析表明, 奥氮平明显降低简明精神病量表和阳性和阴性症状量表总分, 其有效率比氟哌啶醇明显为高。

3. 难治性精神分裂症: 目前没有证据表明, 除氯氮平以外, 还有哪种药物治疗难治性精神分裂症病人极端有效。因为氯氮平有致命性粒细胞缺乏危险性, 加拿大精神分裂症指南推荐, 至少两种抗精神病药尝试无效后, 才可用氯氮平治疗。

二. 情感性精神障碍

(一)抗躁狂

1. 药理分析: 氯氮平和奥氮平阻断多巴胺 D_2 受体、去甲肾上腺素 α_1 受体、组胺 H_1 受体和拟 γ -氨基丁酸 A 受体, 经 4 条途径抗躁狂, 故效果好, 其中奥氮平比氯氮平安全, 增量快, 起效快, 故显得效果更好。利培酮、奎硫平和齐拉西酮阻断 D_2 、 α_1 和 H_1 受体, 经 3 条途径抗躁狂, 故效果稍次, 其中阻断 D_2 受体由强到弱依次为利培酮 > 齐拉西酮 > 奎硫平, 从这一角度看, 3 药中抗躁狂效果利培酮最好, 奎硫平最差; 阻断 α_1 受体由强到弱依次为利培酮 > 奎硫平 > 齐拉西酮, 从这一角度看, 抗躁狂效果利培酮最好, 齐拉西酮最差; 阻断 H_1 受体由强到弱依次为奎硫平 > 利培酮 > 齐拉西酮, 从这一角度看, 抗躁狂效果奎硫平最好, 齐拉西酮最差。鉴于躁狂与多巴胺和去甲肾上腺素能增高相关联, 故抗躁狂应以阻断 D_2 和 α_1 受体为主, 故利培酮抗躁狂效果比齐拉西酮和奎硫平效果好, 齐拉西酮阻断 D_2 受体强于奎硫平, 奎硫平阻断 α_1 和 H_1 受体强于齐拉西酮, 抗躁狂效应孰强孰弱未见分晓。阿立哌唑仅部分阻断 D_2 受体, 仅经此径抗躁狂, 效应可能最差。

2. 研究证据: 再分析 12 项随机、安慰剂、对照单一治疗急性双相躁狂病人的研究, 发现除氯氮平外, 5 种不典型抗精神病药的 Young-Brown 躁狂量表改善均优于安慰剂, 不典型抗精神病药之间的功效无显著差异[2760]。但从喻东山的临床经验看, 奥氮平抗躁狂最优, 利培酮其次, 奎硫平较弱, 齐拉西酮和阿立哌唑经验不足。

3. 有效亚组: (1)氯氮平: 对分裂情感性障碍和双相障碍躁狂相的效果好, 对难治性躁狂、伴或不伴精神病症状的快速循环性躁狂及心绪不良性躁狂也有效, 尤其强化治疗心境稳定剂效果差的双相障碍有效; (2)利培酮: 对纯躁狂与混合性躁狂疗效相似; (3)奥氮平: 奥氮平治疗有效的情感性精神障碍特征为: 有慢性精神病性障碍家族史、躁狂发作比抑郁发作次数多、有心境不协调性精神病症状、发作间歇有残余症状、共患物质和酒精滥用; (4)齐拉西酮: 对躁狂与混合发作疗效相似, 对精神病性与非精神病性躁狂疗效相似。

4. 美方认可: 美国食品药品监督管理局 2000 年批准奥氮平单一治疗急性躁狂, 2003 年批准奥氮平辅助治疗急性躁狂; 2003 年批准利培酮单一或辅助治疗急性躁狂; 2004 年批准奎硫平单一和辅助治疗急性躁狂。最近批准阿立哌唑治疗双相障碍的躁狂和混合状态。

5. 选药参考: 德克萨斯贯彻药物治疗的规则系统推荐: 治疗双相 I 型障碍的一线药物为碳酸锂、丙戊酸钠、拉莫三嗪和奥氮平, 二线药物为阿立哌唑。喻东山的看法是: 首发急性躁狂和轻躁狂用碳酸锂联合氯丙嗪就已足够, 如果病人有低血压或心肝疾病, 可换为碳酸锂联合氟哌啶醇, 仍难控制, 添加丙戊酸钠, 仍难控制, 典型抗精神病药改为奥氮平或氯氮

平，其中奥氮平价格昂贵，氯氮平不良反应大，不要轻易使用。如果是双相 II 型障碍或快速循环性双相障碍，典型抗精神病药可改为不典型抗精神病药，以防止或推迟躁狂转抑郁，利培酮价位适中，疗效确切，可首选；齐拉西酮价位较高，临床经验正在积累中，奥氮平价位最高，疗效最好，利培酮无效或估计无效时可选，奎硫平和阿立哌唑抗躁狂效果弱，不宜首选。

(二)抗抑郁

1. 药理分析：不典型抗精神病药阻断 5-HT_{2A} 和 α_2 受体，抗抑郁，其中阻断 5-HT_{2A} 受体由强到弱依次为齐拉西酮 > 利培酮 > 阿立哌唑 > 奥氮平 > 氯氮平 > 奎硫平，从这一角度看，非镇静性（齐拉西酮、利培酮、阿立哌唑）比镇静性（奥氮平、氯氮平、奎硫平）不典型抗精神病药抗抑郁效果好；阻断 α_2 受体缺乏齐拉西酮和阿立哌唑资料，其他药物由强到弱依次为利培酮 > 氯氮平 > 奥氮平 > 奎硫平，提示利培酮比镇静性不典型抗精神病药抗抑郁效果好；齐拉西酮还强效激动 5-HT_{1A} 受体，中度阻断 5-HT 和 NE 回收，理论上抗抑郁有优势，但实际效应有待积累。目前，临床上抗抑郁能脱颖而出的是奥氮平，其次为奎硫平，这可能与它们的镇静性能有关，镇静性能改善了抑郁伴发的焦虑和失眠。

2. 研究证据：(1)氯氮平：病例报告氯氮平能抗抑郁；(2)利培酮：8 例至少服一种选择性 5-HT 回收抑制剂 (SSRIs) 无效的抑郁患者添加利培酮，治疗 1 周时汉密尔顿抑郁量表 (HAMD) 总分均 ≤ 4 分。但另 30 例服心境稳定剂的双相抑郁患者添加利培酮或安慰剂，治疗 6 周和 12 周，利培酮组不比安慰剂更好，故利培酮的抗双相抑郁效应有待确定；(3)奥氮平：833 例双相 I 型抑郁患者，用奥氮平（平均 7.5mg/d）联合氟西汀（平均 40mg/d）或单用奥氮平（平均 9mg/d）治疗 8 周，均比安慰剂显效。其中联合组疗效较强，单用组疗效中等；(4)奎硫平：Stanley 双相网登记了利培酮、奎硫平和氯氮平治疗的患者，治疗 3 个月，HAMD 分均有改善，其中奎硫平改善比利培酮或氯氮平明显；(5)齐拉西酮：单用 SSRI 治疗 6 周无效的抑郁症病人分配服舍曲林 100 ~ 200mg/d (N=21)、舍曲林 100 ~ 200mg/d+齐拉西酮 80mg/d (N=23)、舍曲林 100 ~ 200mg/d+齐拉西酮 160mg/d (N=20)，结果发现，辅助齐拉西酮 80mg/d 组和 160mg/d 组比单用舍曲林组的 Montgomery-Asberg 抑郁评定量表总分改善多，有效率高（19% 和 32% : 10%）；(6)阿立哌唑：12 例 SSRIs 难治性重性抑郁病人辅助阿立哌唑治疗 6 周，7 例有效（58%），5 例（42%）缓解，治疗 1 周即有相当大的改善。

3. 美方认可：美国食品药品监督管理局 2003 年下半年批准：奥氮平联合氟西汀作为急性双相抑郁的一线治疗。

4. 选药参考：单相抑郁指望抗抑郁药治疗，轻度双相抑郁指望心境稳定剂治疗，中、重

度双相抑郁指望心境稳定剂+抗抑郁药治疗。仅在难治性抑郁症时，才考虑添加不典型抗抑郁药，其中焦虑性抑郁症有理由考虑奎硫平和奥氮平，阻滞性抑郁症有理由考虑齐拉西酮，但缺乏临床经验。氯氮平抗抑郁效果不如抗躁狂好，常不选。

(三)精神病性抑郁

1. 研究证据：不典型抗精神病药既治疗精神病阳性症状，又治疗抑郁症，故可治疗精神病性抑郁。(1)利培酮：7例精神病性抑郁病人服利培酮治疗，均有效；(2)奥氮平：奥氮平联合氟西汀治疗精神病性抑郁，其有效率比单用奥氮平及安慰剂明显为高(56%:36%及30%)；(3)齐拉西酮 160mg/d 治疗分裂情感性精神病病人，对简明精神病量表抑郁因子的改善与安慰剂无显著差异。

2. 选药参考：理论上讲，典型抗精神病药阻断多巴胺 D₂受体，恶化抑郁，不典型抗抑郁药除阻断多巴胺 D₂受体外，还阻断 5-HT_{2A}受体，改善抑郁。但实际上，奋乃静+抗抑郁药对多数精神病性抑郁有效，如换成不典型抗精神病药+抗抑郁药治疗，固然理由充足，但有多大优势？尚待临床验证。如果一定要用，对伴焦虑的精神病性抑郁，且不考虑经济问题，可用奥氮平+抗抑郁药治疗，如考虑经济问题，可用奎硫平+抗抑郁药治疗，如果幻觉妄想较突出，可用利培酮+抗抑郁药治疗。

(四)维持治疗

1. 研究证据：(1)加用氯氮平：对2种以上心境稳定剂无效的双相障碍患者加用氯氮平治疗，治疗1年以上，缓解率比未加用氯氮平的明显为高；(2)奥氮平比锂：431例双相障碍患者服奥氮平 5~20mg/d (N=217) 或锂 300~1800mg/d (N=214) 维持1年，结果奥氮平组的复燃率比锂组稍低(30%:39%)，其中躁狂复燃率比锂明显为低(14%:28%)，而抑郁复发率与锂相似；(3)奥氮平比利培酮：当奥氮平和利培酮都改善抑郁时，奥氮平组的复发率仅为利培酮组的1/8；(4)奥氮平比丙戊酸钠：109例抑郁症病人用奥氮平或丙戊酸钠预防复发，随访11个月，奥氮平组的复发率与丙戊酸钠组的无显著差异(45%:52%)，但奥氮平组的汉密尔顿抑郁量表分比丙戊酸钠组明显为低；(5)阿立哌唑：躁狂病人服阿立哌唑 15~30mg/d 治疗26周(半年)，比安慰剂的复燃率低48%，当复燃时，以抑郁为多，躁狂次之，混合最少。

2. 美方认可：美国食品药品监督管理局2004年已批准奥氮平单一维持治疗双相障碍，现已批准阿立哌唑维持治疗双相I型障碍，但德克萨斯贯彻药物治疗的规则系统不推荐阿立哌唑维持治疗轻躁狂、躁狂和混合发作。

3. 选药参考：对双相障碍的维持治疗，目前还是指望心境稳定剂，只有当情感发作(主

要是躁狂发作)严重,缓解后难以撤除不典型抗精神病药时,才考虑维持不典型抗精神病药,维持种类是情感发作时有效的种类。

三.强迫症状

5-羟色胺回收抑制剂(SRIs)虽为治疗强迫症(OCD)的一线药物,但50%的OCD服SRIs无效。这些病人加服不典型抗精神病药,50%的有效,但也可能恶化OCD。同样,精神分裂症的强迫症状用不典型抗精神病药治疗有时有效,有时也恶化。本文回顾不典型抗精神病药与强迫症状的关系。

(一)强迫机理

1. 阻断异源性 α_2 受体抗强迫: OCD病人的中枢5-羟色胺(5-HT)低下,5-HT神经元的突触前膜上有异源性 α_2 肾上腺素受体,激动该受体抑制5-HT释放。不典型抗精神病药阻断异源性 α_2 肾上腺素受体,5-HT脱抑制性释放,强化SRIs治疗OCD有效,阻断 α_2 肾上腺素受体由强到弱依次为利培酮、氯氮平、奥氮平和奎硫平。

2. 阻断5-HT_{2A}受体致强迫: 5-HT激动5-HT_{2A}受体,抗强迫。在前额皮质眶部,不典型抗精神病药阻断5-HT_{2A}受体,引起多巴胺(DA)脱抑制释放,激动D₁受体,导致皮质-纹状体通路功能亢进,致强迫。阻断5-HT_{2A}受体由强到弱依次为齐拉西酮、利培酮、阿立哌唑、奥氮平、氯氮平和奎硫平。利培酮和奎硫平阻断 α_2 异源性受体 \geq 阻断5-HT_{2A}受体,故抗强迫机率 \geq 致强迫机率。

3. 阻断多巴胺受体抗强迫: (1)阻断D₁受体: 不典型抗精神病药阻断D₁受体,抗强迫,阻断D₁受体由强到弱依次为奥氮平、氯氮平、阿立哌唑、利培酮、奎硫平和齐拉西酮; (2)阻断D₂受体: 精神分裂症的中脑-边缘DA通路功能增强,激动杏仁核的D₂受体,引起条件反射性害怕和强迫症状。不典型抗精神病药阻断D₂受体,抗强迫。阻断D₂受体由强到弱依次为利培酮、齐拉西酮、奥氮平、氯氮平和奎硫平。阿立哌唑虽然占领D₂受体率最高,但只发挥部分阻断效应。

4. 拟谷氨酸致强迫: 丘脑投射至前额皮质眶部的通路,称丘脑-皮质通路,该通路经谷氨酸传导,又称丘脑-皮质谷氨酸通路,激动该通路增加前额皮质眶部代谢,前额皮质眶部投射至尾状核头部的通路称皮质-尾状核通路,该通路经谷氨酸传导,又称皮质-尾状核谷氨酸通路,激动该通路增加尾状核头部代谢,凡能增加前额皮质眶部和尾状核头部代谢的因素,均致强迫,氯氮平和奥氮平拟谷氨酸能,增加这两处代谢,可致强迫。

由上可见,不典型抗精神病药的抗强迫机理和致强迫机理犬牙交错,从而增加了这类药

物时而抗强迫，时而致强迫的未测性，氯氮平和奥氮平还有拟谷氨酸能，理论上比其他不典型抗精神病药致强迫风险更大。

(二)氯氮平

1. 引起或恶化精神分裂症的强迫症状

(1)易感因素：①强迫在先：精神分裂症的强迫症状如发生在精神病症状之先，单用氯氮平无效，而且反而可能恶化强迫症状；②高剂量：精神分裂症病人服氯氮平剂量越高，越易感强迫症状；③撤药：Poyurovsky 等（1998）报告 2 例精神分裂症病人，在氯氮平撤药期间出现强迫症状，其中 1 例还出现多动抽动综合征样抽搐，再服氯氮平强迫症状完全消失，抽动明显减轻。

(2)比典型抗精神病药：Galvez-Buccollini 等（2004）给精神分裂症病人服氯氮平（56 例）或典型抗精神病药（54 例），用 Yale-Brown 强迫量表（YBOCS）评价，出现强迫症状的率氯氮平组为 46%，而典型抗精神病药组为 20%（ $P=0.005$ ），符合强迫症诊断标准的率氯氮平组为 21%，典型抗精神病药组为 13%（ $P=0.31$ ）。提示服氯氮平比服典型抗精神病药易感强迫症状。

(3)转归：Poyurovsky 等（1996）报告，4 例服氯氮平的精神分裂症病人出现强迫症状，其中 2 例后来自发减轻，2 例添加氟伏沙明才减轻，同时改善分裂症状。

2. 治疗强迫症状

(1)脑梗塞所致强迫症状：脑梗塞能引起睑痉挛、精神病和强迫症状，但 3 者罕见同时出现。Sun 等（2006）报告 1 例 65 岁女性，老年性脑梗塞引起这 3 种症状 2 年，氯氮平 125mg/d 治疗 3 个月，3 种症状均缓解，随访 2 个月不复发^[2]。

(2)精神分裂症的强迫症状：Burgy 等（1999）报告 1 例首发精神分裂症服氯氮平，改善强迫。Reznik 等（2004）指出，在精神分裂症的精神病症状出现后再出现强迫症状，单用氯氮平治疗可能有效。

(3)病例报告治疗 OCD 有效：Steinert 等（1996）报告 1 例共患情感不稳定性人格障碍的 27 岁 OCD 病人，服帕罗西汀、氯丙咪嗪和各种典型和不典型抗精神病药无效，而服氯氮平有相当大的改善。

(4)病例系列报告治疗 OCD 无效: McDougle 等 (1995) 给 12 例难治性 OCD 成人服氯氮平 10 周, 10 例病人完成试验, 无 1 例有效。

(三)利培酮

1. 治疗 OCD

(1)有效率 50%: McDougle 等 (2000) 给 36 例 SRI 难治性 OCD 病人随机双盲添加利培酮 (N=20) 或安慰剂 (N=16), 治疗 6 周, 脱落 3 例, 6 周后安慰剂组开放标签添加利培酮, 又脱落 1 例, 结果利培酮组 18 例有 9 例 (50%) 有效, 而安慰剂组 15 例无 1 例有效 ($P < 0.005$), 开放添加利培酮后, 14 例有 7 例 (50%) 有效。

(2)有效因素: ①自知力完整: Hollander 等 (2003) 给 16 例 SRI 难治性 OCD 成人随机添加利培酮 (0.5~3.0mg/d, N=10) 或安慰剂 (N=6), 结果发现, 疗前 YBOCS 评定的自知力完整与疗后大体评定量表 (CGI) 高分显著相关; ②共患双相障碍: Pfanner 等给 20 例 SRI 难治性 OCD 病人用利培酮强化治疗 (最终增至 3mg/d) 8 周, 所有病人的 YBOCS 总分均下降, 终生共患双相障碍的病人尤为如此。

(3)比安慰剂: Erzegovesi 等 (2005) 给 45 例氟伏沙明难治性 OCD 病人添加利培酮或安慰剂治疗 6 周, 20 例完成研究, 结果利培酮组 5 例 (50%) 有效 (YBOCS $\geq 35\%$), 而安慰剂组仅 2 例 (20%) 有效。

(4)比氟哌啶醇: Li 等 (2005) 给 SRI 难治性 OCD 病人双盲交叉添加利培酮、氟哌啶醇和安慰剂各 2 周, 12 例完成研究, 利培酮和氟哌啶醇比安慰剂显著减轻强迫观念 ($P < 0.05$), 氟哌啶醇和利培酮 (较小程度的) 显著减轻强迫行为, 利培酮还改善心境, 而氟哌啶醇则不能。

2. 治疗精神分裂症的强迫症状

Veznedaroglu 等 (2003) 观察 40 例服利培酮 2 个月的精神分裂症病例, 发现随着时间的延长, YBOCS 分显著下降 ($P < 0.05$)。

3. 引起强迫症状

(1)诱发因素: ①脑器质性疾病: Diler 等 (2003) 报告 1 例注意缺陷和长期抽动障碍的 8 岁男孩, 服利培酮 0.5mg 一日三次, 2 周内出现强迫症状, 停药则症状消失, 随访 8 个月未

再现；另 1 例是伴攻击的精神发育迟滞 11 岁女孩，利培酮 1mg/d 治疗 10 天，突然出现强迫症状，停药 3 天内症状消失；②超过 3mg/d: Alevizos 等（2002）报告 6 例服利培酮的病人（5 例精神分裂症，1 例精神病性抑郁），4 例引起和 2 例恶化强迫症状，差不多都是在超过 3mg/d 后短期内发生。

(2)服 SRI 有效: Ke 等（2004）描述 3 例氯氮平或利培酮治疗引起痛苦的强迫症状，服氟伏沙明、氯丙咪嗪或帕罗西汀有效。

(四)奥氮平

1. 治疗 OCD

(1)共患分裂型人格障碍有效: Bogetto 等（2000）给 23 例氟伏沙明难治性 OCD 病人添加奥氮平 5mg/d，治疗 12 周，YBOCS 分显著下降（ 26.8 ± 3.0 : 18.9 ± 5.9 ），共患分裂型人格障碍与有效相关联。

(2)强化帕罗西汀有效率近 40%: D'Amico 等（2003）给 21 例帕罗西汀难治性 OCD 病人添加奥氮平 10mg/d，治疗 12 周，18 例完成试验，YBOCS 由疗前（ 27 ± 4 ）分降至（ 20 ± 4 ）分（ $P < 0.001$ ），7 例（39%）有效。

(3)强化氟西汀有效率 1/3: Koran 等（2000）给 10 例氟西汀难治性 OCD 成人添加奥氮平 2.5mg/d，治疗 2 周，如无效且能耐受，2 周内增至 10mg/d，持续治疗 4 周，9 例完成试验，8 周末 3 例（1/3）有效。

(4)疗效持续 1 年: Marazziti 等（2005）给 20 例 SRIs 难治性 OCD 病人开放标签添加奥氮平，治疗 12 周，多数病人症状减轻，持续治疗 1 年，无 1 例中断治疗。

(5)比安慰剂: Shapira 等（2004）给氟西汀难治性 OCD 病人添加奥氮平 5~10mg/d（ 6.1 ± 2.1 mg/d，N=22）或安慰剂（N=22），治疗 6 周，两组均显著改善 YBOCS 分，组间无显著差异。

(6)比利培酮: Maina 等（2008）给 52 例 SRI 难治性 OCD 病人随机单盲服奥氮平（2.5~10mg/d）或利培酮（1~3mg/d），治疗 8 周，两组均有显著疗效，组间无显著差异^[3]。

2. 治疗精神分裂症的强迫症状

(1)比氯氮平: Poyurovsky 等 (2000) 报告 3 例有强迫症状的精神分裂症病人, 用各种典型抗精神病药联合抗强迫药无效, 对氯氮平抵抗或不能耐受, 换成奥氮平 10~20mg/d, 治疗 5~8 周, 分裂症状和强迫症状显著改善, 简明精神病学量表评分分别下降 53%、51% 和 48%, YBOCS 评分分别下降 68%、73%和 85%。

(2)比利培酮: Van Nunwegen 等 (2008) 将 122 例精神分裂症、分裂情感障碍或分裂样障碍随机双盲分配服奥氮平 (平均 11.3mg/d, N=59) 或利培酮 (N=63, 平均 3.0mg/d), 治疗 6 周, 结果奥氮平组比利培酮组 YBOCS 评分下降为多 (-2.2: -0.3, $z=-2.651$, $P<0.01$); 其中 29 例疗前 YBOCS 总分 > 10 分, 奥氮平组比利培酮组的 YBOCS 评分下降为多 (-7.1: 0.6, $P=0.032$)^[4]。

(3)无效的报告: Baker 等 (1996) 收集 25 例精神分裂症病人, 疗前 8 例有轻~中度强迫观念, 6 例有轻度强迫行为, 双盲服两种剂量的奥氮平或安慰剂, 治疗 6 周, 3 组强迫症状无显著差异。

3. 恶化强迫症状

Alevizos 等 (2004) 表明, 6 个病例报告涉及 9 例服奥氮平的病例, 其中 3 例引起强迫症状, 6 例恶化强迫症状。De Haan 等 (2002) 给精神分裂症或相关障碍成人服奥氮平或利培酮治疗, 治疗 6 周, 35 例奥氮平组比 20 例利培酮组的疗前强迫症状无差异, 疗后强迫症状更重 ($P=0.01$)。

(五)奎硫平

1. 治疗 OCD

(1)有效剂量: Fineberg 等 (2006) 再分析了 SRIs 难治性 OCD 添加奎硫平治疗的双盲随机安慰剂对照研究, 共 102 例病人, 结果发现, 添加奎硫平 < 400mg/d 改善的 YBOCS 分值比安慰剂有效 ($P=0.008$)^[5]。

(2)有效率 40%: Denys 等 (2004) 给 SRIs 难治性 OCD 病人添加奎硫平 (渐增至 300mg/d, N=20) 或安慰剂 (N=20), 推进分析证明, 奎硫平组 20 例病人中 8 例 (40%) 有效 (CGI 有许多改善加上 YBOCS 分下降 $\geq 35\%$), 而安慰剂组 20 例病人仅 2 例 (10%) 有效 ($P=0.028$)。

(3)起效时间: Misri 等 (2004) 给 17 例产后 SRIs 难治性 OCD 妇女服奎硫平强化治疗, 11 例有效 (YBOCS 分下降 50%), 有效时间 (5.9 ± 2.6) 周, 平均有效剂量 (113 ± 76) mg/d。

(4)疗效至少维持半年: Dell'Osse 等 (2006) 给 4 例共患心境或焦虑障碍的选择性 5-羟色胺回收抑制剂 (SSRIs) 难治性 OCD 病人添加奎硫平治疗, 起始量 25mg/d, 渐增至 200mg/d, 治疗 12 周, 4 例病人的 YBOCS 评分均下降 $\geq 35\%$, 随访半年, 疗效维持^[6]。

(5)比安慰剂: Kordon 等 (2008) 给 40 例 SRIs 难治性 OCD 成人随机添加奎硫平 (渐增至 400~600mg/d), N=20) 或安慰剂 (N=20), 治疗 6~12 周, 推进分析证明, YBOCS 评分在奎硫平组下降 (5.2 ± 5.4) 分, 在安慰剂组下降 (3.9 ± 4.9) 分, 两组无显著差异^[7]。

2. 恶化强迫症状

Stamouli 等 (2006) 报告 5 例病人, 3 例为双相 I 型障碍, 1 例为精神病性抑郁, 1 例为精神分裂症, 服奎硫平引起强迫症状^[8]。Ozer 等 (2006) 报告 1 例^[9]和 Tranulis 等 (2005) 报告 2 例精神分裂症病人服奎硫平引起强迫症状^[10]。Khullar 等 (2001) 报告 1 例 OCD 共患拔毛狂的男性服奎硫平恶化强迫症状。

(六)阿立哌唑

1. 治疗 OCD

(1)单一治疗: Connor 等 (2005) 给 8 例目前不服药的 OCD 病人开放标签服阿立哌唑 10~30mg/d, 治疗 8 周, 结果有 7 例至少服过一次阿立哌唑, 推进观察表明, YBOCS 评分由 24 分降至 18 分 ($P=0.06$), 其中强迫行为 ($P<0.05$) 比强迫观念 ($P=0.09$) 改善更明显, 3 例 (43%) 有效 (YBOCS 评分改善 30%以上)^[11]。

(2)辅助治疗: Storch 等 (2008) 报告 1 例青少年 OCD 病人, 对认知行为治疗联合舍曲林部分有效, 此后用阿立哌唑成功强化认知行为治疗, 改善强迫症状^[12]。Fornaro 等复习 1 例长期自知力差的强迫症病人, 服高剂量 SRIs 疗效差, 添加阿立哌唑有效^[13]。

2. 治疗精神分裂症的强迫症状

Glick 等 (2008) 收集有强迫症状的精神分裂症成人, 入组时 YBOCS 至少 16 分, 服阿立哌唑起始量 5mg/d, 1~2 周内渐增至 10~30mg/d, 治疗 6 周, 7 例完成试验, 6 例 (86%) 有效 (YBOCS 评分改善 $\geq 35\%$)。

(七) 齐拉西酮

(1) 有效病例报告: Iglesias 等 (2006) 报告 1 例各种抗抑郁药和抗精神病药 (包括氯氮平) 难治性严重 OCD 病人, 由氯氮平换成齐拉西酮 4 周后, YBOCS 和 CGI 显著改善, 以后维持这种改善^[14]。

(2) 比奎硫平: Savas 等 (2008) 回顾性估价 24 例 OCD 病人, 用奎硫平 (N=15) 或齐拉西酮 (N=9) 高剂量强化治疗, 结果奎硫平组 YBOCS 评分平均改善 80%, 而齐拉西酮组仅改善 44%^[15]。提示齐拉西酮改善 OCD 的效果不如奎硫平。

总之, OCD 先用一种足量的 SSRI, 无效或不能耐受时换一种 SSRI, 无效或不能耐受时再改用氯丙咪嗪, 无效或部分有效加用利培酮 1~2mg, 一日二次强化治疗, 无效或部分有效将利培酮依次换为奎硫平和奥氮平, 阿立哌唑和齐拉西酮最后尝试。氯氮平常作为一种致强迫药, 避免使用。

四. 广泛性焦虑症

临床医生相信, 典型和不典型抗精神病药均可治疗焦虑。其中不典型抗精神病药阻断 5-HT_{2A} 受体, 抗焦虑, 治疗第 1~2 周就起效。但在美国, 这种使用未获批准。

1. 典型抗精神病药: 典型抗精神病药已用于抗焦虑多年, 美国食品药品监督管理局已批准三氟拉嗪短期治疗非精神病性焦虑, 但因典型抗精神病药的锥体外系反应和迟发性运动障碍顾虑, 临床上限制其使用。

2. 利培酮: Brawman-Mintzer 等 (2005) 筛选 40 例用抗焦虑药至少 4 周仍有症状的 GAD 病人 (HAMA 总分 ≥ 18 分和临床大体印象严重度得分中度以上), 然后随机加服利培酮 0.5~1.5mg/d 或安慰剂, 治疗 5 周, 利培酮比安慰剂显著改善焦虑的核心症状, HAMA 总分及其精神焦虑因子分均下降 (P 分别等于 0.034 和 0.047)^[6]。但 Pandina 等 (2007) 研究并未发现利培酮与安慰剂有显著差异^[7]。现认为, 利培酮辅助治疗难治性 GAD 可能有效^[11]。

3. 奥氮平: Pollack 等 (2006) 针对 46 例氟西汀 20mg/d 治疗 6 周仍有症状的 GAD 病人, 随机加服奥氮平 (8.7 ± 7.1) mg/d (N=24) 或安慰剂 (N=22), 治疗 6 周, 奥氮平比安慰剂有效率高, 缓解率倾向为高 (P=0.1)^[8]。故奥氮平辅助治疗难治性 GAD 可能有效^[11]。

4. 奎硫平: Katzman 等 (2008) 针对 40 例传统药物治疗 12 周 (足量至少 8 周) 未缓解的 GAD 病人, 加用奎硫平平均 386mg/d, 治疗 12 周, HAMA 总分显著下降 (29.8 ± 9.0 : 9.0 ± 10.2 , $P < 0.001$), 缓解率 72%。但 Simon 等 (2008) 却得到阴性研究结果^[9]。看来, 奎硫平有望成为难治性 GAD 的辅助药物^[1]。

5. 阿立哌唑: Hoge 等 (2008) 针对足量传统药物至少 8 周仍有症状的 GAD (N=13) 或惊恐障碍 (N=10) 成人, 添加阿立哌唑治疗 8 周, 结果显著降低 CGI 量表分 ($P < 0.001$), 3 例因镇静、胸部不适和坐立不安而分别断药, 表明阿立哌唑辅助治疗 GAD 可能有效^[10]。

五. 多动抽动综合征

一般认为, 抽动障碍是黑质-纹状体通路多巴胺能增强所致, 神经阻断剂阻断多巴胺 D₂ 受体, 改善抽动障碍。因为神经阻断剂只是部分有效, 且迅速发生耐受, 故常需换药治疗, 这就需要多种神经阻断剂可供选择。

(一) 利培酮

1. 有效率 58%: 38 例多动-抽动综合征病人用可乐宁和典型抗精神病药疗效差, 或者不能耐受其不良反应, Bruun(1996)将之换为利培酮治疗, 渐增至平均 2.7mg/d, 22 例 (58%) 改善, 提示利培酮对该综合征有效。

2. 改善幅度 36%: Kim 等 (2005) 收集了 15 位儿童和青少年, 做了一项 6 周开放标签设计研究, 其中 7 例为多动抽动综合征, 8 例为慢性抽动障碍, 门诊给服利培酮, 第一周 (0.53 ± 0.13) mg/d, 第三周 (0.90 ± 0.28) mg/d, 第六周 (1.23 ± 0.37) mg/d, 治疗 6 周后, 抽动严重度量表总抽动分下降 36%。

3. 比安慰剂: Scahill 等 (2003) 随机、双盲、安慰剂对照试验给 34 例未服过药的多动抽动综合征病人 (26 例儿童, 8 例成人) 服利培酮或安慰剂, 治疗 8 周后, 利培酮组 [N=16, 剂量 (2.5 ± 0.85) mg/d] 的抽动严重度比基线改善 32%, 安慰剂组 (N=18) 仅改善 7% ($P=0.004$); 单看儿童病人, 利培酮组 (N=12) 抽动症状改善 36%, 安慰剂组 (N=14) 仅改善 11% ($P=0.004$)。

4. 疗效预报: Dion 等 (2002) 做了一项双盲安慰剂-对照试验, 给多动抽动综合征青少年和成人随机分配服利培酮 0.5 ~ 6.0mg/d (N=34) 或服安慰剂 (N=24), 利培酮中位数剂量为 2.5mg/d, 结果发现, 利培酮组比安慰剂组改善率高 (61%: 26%), 疗前大体功能评定量表有一般以上的损害者, 服利培酮后改善大体功能。

(二) 阿立哌唑

1. 总有效率 90%: Miranda 等 (2007) 给 10 例难治性多动抽动综合征 (10 ~ 35 岁) 病人开放性改服阿立哌唑, 用 Yale 抽动严重度评定量表和临床大体印象量表评定, 10 例病人 9

例（90%）有显著疗效。

2. 情感暴发的有效率 96%: Budman 等（2008）回顾性观察 37 例伴和不伴情感暴发的难治性多动抽动综合征儿童和青少年，31 例（84%）共患强迫症，31 例（84%）共患注意缺陷多动障碍（ADHD），29 例（78%）共患间歇性爆发性障碍，阿立哌唑治疗 12 周，8 例（22%）因不良反应而脱落，剩下的 29 例完成研究时，平均剂量（ 12.3 ± 7.5 ）mg/d，结果抽动减轻，25 例伴情感暴发者 24 例（96%）的情感暴发改善。

3. 总改善幅度 53%: 24 例 7~18 岁的抽动障碍门诊病人服阿立哌唑（ 9.8 ± 4.8 ）mg/d 治疗 8 周，6 例（25%）过早断药，剩下的 18 例病人 Yale 大体抽动严重度量表分平均下降 53%，79% 的病人临床大体印象量表分有许多改善或非常多改善。

4. 秽语的改善幅度 75%: Ben Djebara 等报告 1 例 28 岁的多动抽动综合征男性，严重秽语症状突出，戏剧性损害社会和职业功能，数年未波动过，对多种神经阻断剂过敏，试服阿立哌唑治疗，秽语改善 75%，耐受性良好。

5. 3 周内起效: Seo 等（2008）做了一项 12 周、开放标签试验，给 15 例多动抽动综合征或慢性抽动障碍（7~19 岁）病人服阿立哌唑灵活剂量治疗，治疗第 3 周时运动性抽搐、发声性抽搐、大体损害和总严重度分显著改善，此后该分又进一步改善。

6. 疗效不易耐受: 10 例成年病人服阿立哌唑治疗，其中 3 例至少服用 18 个月，无快速耐受出现，这点不同于其他神经阻断剂。

（三）奥氮平

1. 有效率和改善幅度: McCracken 等（2008）用 6 周单中心开放标签、前瞻性灵活剂量设计，给 12 例多动抽动综合征儿童和青少年（7~14 岁）门诊病人单服奥氮平治疗 6 周，临床大体印象改善量表的“许多改善”或“非常多改善”率为 67%（8/12），父母评定这种改善的率为 64%（7/11）。Yale 大体抽动严重度量表证明，总抽动严重度改善 30%，效量 0.49；ADHD 注意不集中改善 33%，效量 0.44；多动/冲动分改善 50%，效量 0.43；公开攻击量表评定的攻击次数减少，焦虑症状没什么改变。

2. 比哌咪清: Onofri 等（2000）选择 4 例有高频抽搐性发声（每分钟 2~10 次）的多动抽动综合征病人（19~40 岁）进行 52 周的双盲交叉研究，用奥氮平（5 mg/d 和 10mg/d）比较哌咪清（2 mg/d 和 4mg/d），结果发现，奥氮平 10mg/d 比哌咪清 2mg 高度降低 Yale 大体抽动严重度量表分，奥氮平 5mg/d 比哌咪清也降低量表分（ $P < 0.05$ ）。当研究结束时，所有病人都选择服奥氮平治疗。

(四)其他

1. 齐拉西酮: 28 例多动抽动综合征病人服齐拉西酮或安慰剂, 齐拉西酮起始量 5mg/d, 渐增至 40mg/d, 治疗 8 周, 后 4 周平均 (28±9.6) mg/d。结果发现, 齐拉西酮比安慰剂显著降低了 Yale 大体抽动严重度量表分 (P<0.016)。

2. 奎硫平: Neves 等 (2007) 复习了 12 项病例研究和 1 项开放标签试验, 结论是: 多动抽动综合征儿童服奎硫平的最高剂量为 200mg/d。

六. 不赞成用于痴呆相关精神病老人: 不典型抗精神病药的死亡危险性是安慰剂的 1.7 倍 (4.5%: 2.6%), 死因多为心血管病 (如心力衰竭、猝死) 或感染 (如肺炎)。同样, 典型抗精神病药也增加死亡率, 故美国没有哪一种抗精神病药批准用于治疗痴呆相关精神病老人 [2883]。

[剂量和用法]

首发精神分裂症病人如果躯体健康, 其不典型抗精神病药的起始量和增量见表 1。

表 1. 不典型抗精神病药的起始量和增量¹

	起始量 (mg/d) 平均 (范围)	增量间期	增量幅度 (mg)	目标剂量 (mg/d)	
				低平均(范 围)	高平均(范 围)
氯氮平	75 (50 ~ 100)	3~7 天	50	≤400(男) ≤300(女)	500 (450 ~ 600)
奥氮平	10 (5 ~ 15)	1 周	5	10 (7.5 ~ 12.5)	22.5 (20 ~ 30) ²
奎硫平	150 (50~250)	3 天(范围 宽)	150 (范围 宽)	300 (范围 宽)	800(600 ~ 1000)
利培酮	1.5 (1 ~ 2)	1 周(范围 宽)	1.5 (范围 宽)	2 (1~3)	6 (5~8)
齐拉西酮	60 (40 ~ 100)	4 天	40 ~ 60	100(60 ~ 140)	200 (160 ~ 240)
阿立哌唑	10 (5 ~ 15)	1 周	5 ~ 10	10(5~15)	25 (20~30)

1. 氯氮平由作者参照国内实际用法制定, 仅用于难治性精神分裂症。其他来自

Weiden PJ. J Clin Psychiatry,2007,68[Suppl,5]:6-12.国内起始量和增量幅度多取“范围”的下限。

2. 对过度疲劳、不吸烟的老年妇女应降低奥氮平用量。

一. 单用

1. 氯氮平: (1)老人: 服两种以上的高效价药物无效, 才慎重改用氯氮平 6.25mg/d, 每周加药一次, 直至 150mg/d 以内; (2)加拿大用法: 加拿大医生对成人的氯氮平用法与我国不同, 起始量 12.5~25mg/d, 次日增加 12.5~25mg, 以后每天增加 25~50mg; 目标剂量 300~600mg/d, 专题文章的最大剂量达 900mg/d。在判定氯氮平无效以前, 至少治疗 4~12 个月。

奎硫平部分替换氯氮平: 由于奎硫平的不良反应用比氯氮平小, 故可用奎硫平添加到氯氮平中去, 以降低氯氮平剂量和不良反应(如思睡和流涎), 这一观念已被临床和文献支持。

齐拉西酮部分替换氯氮平: 将齐拉西酮添加到氯氮平中, 可降低氯氮平用量及其不良反应。Kaye(2003)给 11 例服氯氮平稳定至少 8 年的精神分裂症或分裂情感性精神病病人添加齐拉西酮, 齐拉西酮逐渐增至 160mg/d 达稳态浓度后, 氯氮平以每月 100mg/d 的速率逐渐减量, 直至精神病症状再现为止。结果发现, 氯氮平剂量平均降低 40%~50%, 且降低体重和血脂, 改善认知、淡漠、始动性和动机, 所有病人都要求继续这种联用。

2. 利培酮: (1)老人和心血管病: 利培酮起始量为 0.25mg, 一日二次, 渐增至 1mg, 一日二次; (2)肝肾疾病: 肝病和肾病病人的利培酮起始量为 0.5mg, 一日一次, 按需渐增至 1~2mg, 一日二次, 并定期查肝肾功能; (3)瓦解或阴性症状: 当瓦解症状或阴性症状突出时, 利培酮不超过 4mg/d; (4)痴呆: 目标剂量 1mg/d (范围 0.5~1.5mg/d), 超过此剂量功效减退, 锥体外系反应增加; (5)暗服维思通口服液: 病人家属反映, 维思通口服液无色无嗅, 但在清水中有苦味, 掺入稀饭中尚可, 掺入甜饮料中更不成问题。

利培酮换成利他林。Sabuncuoglu(2007) [2445]报告 3 例儿童在利培酮换成利他林期间, 出现严重多动和激越, 停用利他林后, 多动和激越消失, 不服药一段时间后再服利他林, 无任何不良反应。机制可能是利培酮长期阻断 D_2 受体, 导致 D_2 受体超敏, 利培酮突然撤除导致超敏的 D_2 受体暴露, 再加上利他林拟多巴胺能, 导致多动和激越。为预防这些不良反应, 利培酮先停药一段时间, 然后再服利他林。

利培酮长效注射制剂。首次注射 3 周内, 仅 1% 的利培酮从注射部位的微球中释出, 3 周后利培酮才逐渐释向全身, 故起效慢。因为起效慢, 故不用于急性或严重症状, 待急性或严重症状控制后, 才开始使用。首次肌肉注射 25mg, 因持续作用时间 2 周, 故只需 2 周肌肉注射一次。因为 3 周后才起效, 故头 3 周尚需口服抗精神病药。利培酮长效注射制剂每 4~8

周增量 12.5mg，目标剂量 25~37.5mg 肌内注射，2 周一次。专题文章的最大剂量为 50mg 肌内注射，2 周一次。注射第 3 次后，才达稳态浓度。

3. 奥氮平：老人、女性、既往有锥体外系反应者、非吸烟者、痴呆、中度肝损害和重度肾损害者，奥氮平起始量为 5mg/d，2 周内增至治疗量。

4. 奎硫平：(1)老人：奎硫平的起始量和增量幅度均比成人减半，有效量 100~200mg/d；(2)肝肾损害：肝损害者奎硫平的起始量为 25mg/d，每次增量 25~50mg，直至有效量，肾损害如不严重，无需调整剂量。

以弱换强法。临床经验表明，奎硫平对精神分裂症的作用谱类似氯氮平，但比氯氮平弱。当服氯氮平病情稳定且严重流涎或思睡时，换用奎硫平可有改善。换法是奎硫平 1~1.5mg 替换氯氮平 1mg，实在替换不过来的，再换回来，或保持部分替换状态。

5. 齐拉西酮：(1)服用注意：与食物同服，可使生物利用度由 60%增至 100%；(2)理想剂量：当多巴胺 D₂受体占领 ≥65%时，抗精神病效果较好，齐拉西酮 120mg/d 恰好能达到这一点；(3)老人：65 岁以上老人齐拉西酮起始量应低；(4)肝肾疾病：肝损害者服齐拉西酮应减量，严重肝损害者服该药尚无经验，肾损害者无需调整剂量。

6. 阿立哌唑：目前正在探索超剂量用药的疗效和安全性。1 例难治性精神分裂症病人报道用阿立哌唑 75mg/d 有效。一项安全性研究给 40 例病情稳定的精神分裂症或分裂情感性精神病病人服阿立哌唑 30~90mg/d，未增加依赖剂量的不良事件。

二. 辅助

当服利培酮、齐拉西酮或阿立哌唑时，如果需要镇静，可添加 BZD，氯氮平、奥氮平或奎硫平已有镇静性能，当然无需再加 BZD，当开始服利培酮时，有时需预防性添加苯海索，当开始服氯氮平、奥氮平、奎硫平、齐拉西酮或阿立哌唑时，不应预防性添加苯海索【2585】。

三. 换药

(一)慢增慢减法

1. 氯氮平：当其他抗精神病药换成氯氮平时，其他抗精神病药渐减，氯氮平渐增，以衰减氯氮平的直立性低血压、心脏、植物神经和血液不良反应。

2. 利培酮：当有抗胆碱效应的抗精神病药换成无抗胆碱效应的利培酮时，为避免胆碱能反跳，应渐减原抗精神病药，渐增利培酮，同时要加用安坦 1~2 周。

3. 奎硫平：如果原用抗精神病药阻断纹状体 D₂受体功能较强，长期阻断引起 D₂受体超敏（敏感性增强），奎硫平阻断 D₂受体较弱，当短期内换成奎硫平时，超敏的 D₂受体突然暴

露，引起撤药性运动障碍。故原用抗精神病药换成奎硫平时，需要2~8周的交替时间，原用抗精神病药渐减与奎硫平渐增同时进行。如果原用抗精神病药为长效制剂，可在长效制剂下一次注射前几天开始服奎硫平，体内的长效制剂药浓度下降缓慢，相当于缓慢减药。

(二)快增慢减法

1. 奥氮平：当其他抗精神病药换成奥氮平时，奥氮平较快增量，以快速起效，减轻不良反应，其他抗精神病药缓慢减药，每5个半衰期减量1/4-1/2，以免撤药综合征和病情复发。

2. 齐拉西酮：齐拉西酮的抗组胺 H₁ 受体效应弱，缺乏抗胆碱能效应。当有抗组胺 H₁ 受体和抗胆碱能效应的抗精神病药突然换成齐拉西酮时，组胺 H₁ 受体和胆碱能超敏，引起撤药综合征，包括激越、焦虑、失眠或撤药性肌张力障碍。故先将齐拉西酮较快增量，足以阻断多巴胺 D₂ 受体，然后渐减有抗组胺 H₁ 受体或抗胆碱能效应的抗精神病药。第一天服齐拉西酮 40mg 一日二次，第3天根据病情调整到 40~160mg/d，再维持原抗精神病药剂量3天，第4天减半，第7天停药。

3. 阿立哌唑：阿立哌唑为 D₂ 受体部分激动剂，半衰期 72 小时，如果阿立哌唑逐渐增量，需 10 天才能充分阻断多巴胺 D₂ 受体。在未充分阻断 D₂ 受体以前，快速停用一种短半衰期抗精神病药，可恶化精神病和激越。故先将阿立哌唑较快增量，以充分阻断 D₂ 受体，然后再缓慢停用原来的短半衰期抗精神病药。

[不良反应]

第一部分 神经递质有关的不良反应

一. 抗多巴胺 D₂ 受体效应

(一)急性锥体外系反应

1. 机制：不典型抗精神病药阻断黑质-纹状体通路上的多巴胺 D₂ 受体，引起急性锥体外系反应，包括帕金森氏综合征、静坐不能和急性肌张力障碍。长期阻断引起 D₂ 受体超敏，导致迟发性运动障碍。阻断 D₂ 受体越强，引起的急性锥体外系反应越强，长期则 D₂ 受体超敏越高，越易感迟发性运动障碍，故急性锥体外系反应越重，长期迟发性运动障碍风险越大。

2. 风险：从药理上讲，阻断 D₂ 受体由强到弱依次为利培酮、齐拉西酮、奥氮平、氯氮平和奎硫平，阿立哌唑占领 D₂ 受体率虽高，但只是部分阻断，故阻断强度弱。从临床上看，利培酮的锥体外系反应发生率为 13%~50%，低剂量时发生率比典型抗精神病药低，高剂量时与典型抗精神病药类似。利培酮的锥体外系反应率比齐拉西酮和奥氮平高，后两者只在易感人群（如首发人群）或高剂量时才一过性发生；氯氮平和奎硫平的锥体外系反应率类似安慰

剂；阿立哌唑很少或无帕金森氏症症状，静坐不能发生率（10%~12%）高于奥氮平（6%），低于氟哌啶醇（24%）。抗精神病药的锥体外系反应强度大致为氟哌啶醇>氯丙嗪>利培酮>奥氮平=齐拉西酮>氯氮平=奎硫平。当利培酮因帕金森氏症症状或静坐不能需换药时，见表1。

表1 利培酮换成其他不典型抗精神病药改善不良反应

	阿立哌唑	奥氮平	奎硫平	齐拉西酮
帕金森氏症	↓	↓	↓	↓↓
静坐不能	...	↓	↓	...
高催乳素血症	↓ ↓	↓	↓	↓↓
直立性低血压	↓	↓	↓↓	↓
镇静	↓	↓
体重	↓	↓↓
高血脂	↓	↓

... = 无效或加重；↓ = 轻度改善；↓↓ = 中度改善；↓↓↓ = 重度改善

3. 反跳：将利培酮换成奎硫平时，如果同时中断安坦，安坦代谢完，利培酮尚未代谢完，可出现反跳性锥体外系反应。故利培酮停用较快时，1周后再停安坦。

(二) 迟发性运动障碍

1. 机制：不典型抗精神病药阻断 D_2 受体，久则 D_2 受体超敏和数量增加（向上调节），超敏和向上调节最多的病人换用奎硫平或阿立哌唑时， D_2 受体功能反跳性增强，引起持续严重的迟发性运动障碍。

2. 风险：(1)利培酮：老年痴呆病人服利培酮（平均 0.96mg/d），迟发性运动障碍的年发生率比典型抗精神病药低得多；而老年慢性精神病病人服高剂量利培酮（平均 3.7mg/d），迟发性运动障碍的年发生率 4.5%，与典型抗精神病药的 3%~5% 相近。(2)奥氮平：Tollefson 等分

析了3项长期研究结果,素无或基线无迟发性运动障碍的病人服奥氮平 14.4mg/d (n=707) 平均237天,或服氟哌啶醇 14.7mg/d (n=197) 平均203天,迟发性运动障碍发生率奥氮平组(2.3%)比氟哌啶醇组(7.6%)明显为低(P=0.001) [1903]。(3)氯氮平: 氯氮平的迟发性运动障碍率比典型抗精神病药为低。虽有氯氮平相关联的迟发性运动障碍报告,但这些病例既往都服过抗精神病药,因此不能确认是氯氮平引起,相反,已报告氯氮平治疗迟发性运动障碍有效 [1903]。其他方面,老人服奎硫平的迟发性运动障碍年发生率 2.7%, 低于典型抗精神病药,齐拉西酮也与几例迟发性运动障碍相关联。

(三)高催乳素血症

1. 机制: 抗精神病药阻断下丘脑-漏斗通路上的 D₂ 受体,可引起高催乳素血症(定义为血浆催乳素浓度 > 20 μg/L)。

2. 频度: 高催乳素血症发生率分别为利培酮 91%, 典型抗精神病药 48%, 奥氮平 40%, 齐拉西酮 22%, 奎硫平 22%, 氯氮平 11%, 阿立哌唑 1.8%。

3. 程度: 研究指出,催乳素血浓度服利培酮为 102 μg/L, 服奥氮平为 18.7 ~ 24.1 μg/L [1667]; 服齐拉西酮 40mg/d 不升高催乳素, 160mg/d 则一过性升高催乳素,继续服药则恢复正常; 服奎硫平或氯氮平不增加或一过性增加血清催乳素水平, 服阿立哌唑则降低催乳素 57%。引起高催乳素血症的严重度大抵是利培酮 > 氟哌啶醇 = 氯丙嗪 > 奥氮平 = 齐拉西酮 > 奎硫平 = 氯氮平 > 阿立哌唑。

3. 常见后果

(1)乳房: 利培酮通过高催乳素血症引起的女性溢乳率为 2.4%, 男性乳房女性化率为 0.4%。高催乳素血症能恶化乳癌, 而阿立哌唑降低催乳素水平, 当精神分裂症伴发乳癌时, 阿立哌唑是最佳选择。

(2)月经紊乱: 高催乳素血症可以无症状, 当有症状时, 以月经紊乱最常见, 例如, 服药数月内月经量少, 月经周期延长或闭经(持续 3 个月以上无月经), 月经紊乱率服利培酮为 1/2, 服典型抗精神病药为 1/4, 月经周期延长提示排卵延迟, 闭经提示不排卵, 不排卵则引起不育症。

(3)性功能障碍: 高催乳素血症抑制雄激素, 降低性欲; 抑制雌激素, 干涩阴道, 导致性交疼痛。性功能障碍率服利培酮为 43% (记作 40%), 服典型抗精神病药为 33% (记作 30%)。而氯氮平、奥氮平和奎硫平不升高催乳素水平, 故性功能障碍率低, 其中奎硫平的性功能障碍率比奥氮平还低。

4. 少见后果

(1)妊娠的错误观念: Ahuja 等(2008)描述 12 例服抗精神病药引起高催乳素血症的病人,可能因月经延长之故,6 例病人自认为是妊娠(4 例妄想,2 例非妄想),当催乳素水平降至正常时,这种错误观念消失[2708]。

(2)促进肿瘤发生: 服利培酮比服氟哌啶醇或其他不典型抗精神病药的垂体肿瘤患病率高。因为在 307 例垂体肿瘤病人中发现,64 例(21%)正服抗精神病药治疗,64 例中又有 44 例(69%)正服利培酮。两种解释: 一是服利培酮病人的数量多,多年来利培酮所开的抗精神病药位居第一;二是利培酮比其他抗精神病药更易发生高催乳素血症,促进他们常去查核磁共振,从而增加良性垂体肿瘤的检出率。

(3)骨密度降低: Becker 等(2003)用利培酮或奥氮平治疗绝经前精神分裂症女性至少 2 年,结果发现,利培酮组的骨密度比奥氮平组显著降低。用二磷酸盐(如阿仑膦酸、利塞膦酸盐)可治疗骨质疏松症。

(4)促进儿童生长: 性早熟可抑制生长。高催乳素血症抑制性发育,固然能抑制性早熟,促进其生长。700 例 5~15 岁的破坏行为障碍儿童服利培酮治疗 11~12 个月,催乳素升高,促进其生长。

5. 检查

(1)查催乳素: 治疗量的利培酮就可出现高催乳素血症和闭经,故对服利培酮病人应主动询问其月经和性功能正常与否,如正常,则不需查血清催乳素;如不正常,则应查血清催乳素。

(2)进一步检查: 当女病人血清催乳素高于正常时,应①询问是否正服激素性避孕药;②做妊娠试验,排除妊娠;③查血清甲状腺刺激素,排除甲状腺功能减退;④查血清肌酸酐,排除肾功能衰竭。因为这 4 种情况均能升高催乳素水平。

6. 诊断

根据开始服抗精神病药与高催乳素血症发作及月经紊乱的时间关系,确定是否为抗精神病药引起的高催乳素血症,仍不能确定,可用核磁共振密扫垂体,排除垂体肿瘤。

7. 处理

(1)催乳素 $< 200 \mu\text{g/L}$: 高催乳素血症如无症状,常不处理。如只是月经周期延长,例如 6~8 周行经一次,未必要处理。如为闭经,可按下列顺序处理: (1)换药: 换成增加催乳素效应小的抗精神病药(如氯氮平、奥氮平、奎硫平、齐拉西酮或阿立哌唑); (2)减药: 减少抗精神

病药量，但易发病；(3)替代：用雌激素性避孕药补充雌激素不足，但倾向血栓形成，35 岁以上的吸烟妇女禁用。如为性功能障碍，可选(1)或(2)法处理。

(2)催乳素 $\geq 200 \mu\text{g/L}$ ：如果血清催乳素水平 $\geq 200 \mu\text{g/L}$ ，改服不升高催乳素的药物无效，应用核磁共振密扫鞍区，检测垂体肿瘤或鞍旁肿瘤。如扫描正常，可服多巴胺激动剂如溴隐亭或金刚烷胺，能部分改善高催乳素血症，但可引起胃肠反应，有时恶化精神病。

(四)其他

1. 认知损害：在中脑-皮质通路，利培酮阻断前额皮质的 D_2 受体，引起注意不集中、记忆下降，听不懂别人讲话。

2. 多巴胺精神病：在中脑-边缘通路，利培酮阻断突触后膜上的 D_2 受体，久则 D_2 受体超敏，当断药或逐渐减药后，精神病快速发作，而精神分裂症的复燃是断药后，精神病缓慢发作，籍此相鉴别。缓慢换药，允许脑对 D_2 受体向激动方向转换有一适应过程，避免多巴胺精神病发作。

3. 抑制抗利尿素：在下丘脑-漏斗通路，利培酮阻断多巴胺 D_2 受体，轻度抑制抗利尿素，导致轻度多尿，多尿导致口渴，口渴导致多饮，多饮导致低钠血症，低钠血症损害认知，引起癫痫发作，故癫痫病人慎用此药。

4. 增加总睡眠时间和降低觉醒性：不典型抗精神病药阻断多巴胺、 5-HT_2 、 α_1 和 H_1 受体，有显著的睡眠效应，强效增加总睡眠时间和降低觉醒性的有氯氮平、奎硫平、奥氮平和齐拉西酮，弱效增加总睡眠时间和中效降低觉醒性的有利培酮[2884]。

5. 睡眠有关运动障碍：包括腿不宁综合征和间歇性肢体运动障碍，这两种障碍多巴胺能均不足，抗精神病药阻断 D_2 受体，理论上引发这两种障碍。一个病例报告发现，利培酮治疗与腿不宁综合征和间歇性肢体运动障碍有关，第二个病例报告表明，奥氮平治疗与腿不宁综合征和间歇性肢体运动障碍有关。在换成另一种不典型抗精神病药后，这两个病例都缓解。最后，奎硫平在健康人群依赖于剂量引起间歇性肢体运动障碍，在双相 I 型障碍病人引起腿不宁综合征。

6. 恶性综合征：病因涉及三种，脱水、严重锥体外系反应和自身素质，其中严重锥体外系反应只是致病因素之一，奥氮平锥体外系反应不强，已有 24 例与奥氮平有关的恶性综合征报告；氯氮平基本无锥体外系反应，已有 6 例氯氮平引起的恶性综合征报告。

二. 抗 5-HT_{2A} 受体效应

(一)精神系统

1. 精神病和躁狂: 不典型抗精神病药阻断多巴胺神经元突触前膜上的 5-HT_{2A} 受体, 引起多巴胺脱抑制释放; 阻断去甲肾上腺素 (NE) 神经元突触前膜上的 5-HT_{2A} 受体, 引起 NE 脱抑制释放, 这与分别阻断 D₂、 α_1 受体的效应相反。当衰减阻断 D₂、 α_1 受体效应时, 可衰减抗精神病和抗躁狂效应; 当激动 D₂ 受体和 α_1 受体时, 可恶化精神病和躁狂。

阻断 5-HT_{2A} 受体由强到弱依次为齐拉西酮 > 利培酮 > 阿立哌唑 > 奥氮平 > 氯氮平 > 奎硫平。已有利培酮偶发幻觉妄想的报告, 并有 58 例利培酮、奎硫平、奥氮平或齐拉西酮致躁狂的报告。这些躁狂有些是一过性的, 另一些经减药, 换药和添加一种心境稳定剂所缓解。

2. 唤醒: 奥氮平和利培酮阻断 5-HT_{2A} 受体, 引起多巴胺和 NE 脱抑制释放, 可引起焦虑和激越。已有病例报告: 奥氮平能引起惊恐发作和激越; 利培酮能引起焦虑、激越、失眠和头痛。

3. 增加慢波睡眠: 另一方面, 奥氮平、利培酮和齐拉西酮阻断 5-HT₂ 受体, 又增加慢波睡眠, 适合于睡眠维持障碍, 但易引起白天镇静效应 [2884]。这些药物是引起失眠还是睡眠, 取决于病人个体的易感性。

(二)神经系统

1. 锥体外系反应和高催乳素血症: 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, 在黑质-纹状体通路对抗锥体外系反应, 在下丘脑-漏斗通路对抗高催乳素血症, 这是不典型抗精神病药 (除利培酮外) 无或有很轻的锥体外系反应和高催乳素血症的原因之一。

2. 呃逆: 氯丙嗪阻断多巴胺 D₂ 受体, 治疗呃逆, 推测 D₂ 受体功能过强可引起呃逆。奎硫平阻断 5-HT_{2A} 受体, 引起多巴胺脱抑制性释放, 导致呃逆发生。喻东山 (2003) 发现 1 例精神分裂症病人将奎硫平 (启维) 加至 250mg/d 时, 出现呃逆, 加到 300mg/d 时呃逆响度增加, 加服奋乃静 2mg 一日二次, 呃逆缓解。

(三)代谢系统

1. 增加体重: 激动 5-HT_{2A} 受体引起厌食和体重减轻。不典型抗精神病药阻断 5-HT_{2A} 受体, 引起贪食和体重增加。但阻断 5-HT_{2A} 受体导致的体重增加不象阻断组胺 H₁ 受体导致的体重增加那样关键, 故体重增加问题放在抗组胺 H₁ 受体效应中详述。

2. 升高血糖: 氯氮平和奥氮平阻断胰腺 β 细胞上的 5-HT_{2A} 受体, 升高血糖; 阻断 NE 神经元突触前膜上的 α_2 受体, 增加 NE 释放, 促进糖原分解, 升高血糖; 抗胆碱能可抗迷走神

经功能，抑制胰岛素分泌，升高血糖；增加体重而使胰岛素受体变的不敏感，升高血糖。已报告服氯氮平和奥氮平的病人血糖升高达统计意义，但服利培酮和奎硫平的病人则不是如此。奥氮平和氯氮平在不典型抗精神病药中增加糖尿病的危险性最高[1667]。

(四)其他

1. 心血管症状：利培酮阻断 5-HT_{2A} 受体。在多巴胺神经元上引起多巴胺释放，在 NE 神经元上引起 NE 释放，利培酮阻断 α_2 受体，在 NE 神经元上引起 NE 释放，在 5-羟色胺(5-HT) 神经元上引起 5-HT 释放。其中多巴胺激动多巴胺受体 > β 受体 > α 受体，NE 激动 α 受体 > β 受体。当激动 α_1 受体时，能部分抵消药物阻断 α_1 受体所引起的直立性低血压，偶尔引起高血压；当激动 β 受体时，引起心动过速；当增加 5-HT 时，引起心动过缓，当窦性心率慢于室性心率时，引起室性早搏。

2. 胃肠反应：不典型抗精神病药阻断 5-HT_{2A} 和 α_2 受体，增加多巴胺和 5-羟色胺释放，在胃肠道引起恶心、呕吐、消化不良和腹痛。

三. 抗 α_1 受体效应

1. 镇静：激动 α_1 受体引起唤醒效应，不典型抗精神病药阻断 α_1 受体，引起镇静效应。不典型抗精神病药阻断 α_1 受体由强到弱依次为利培酮 > 氯氮平 = 奎硫平 > 齐拉西酮 > 奥氮平 > 阿立哌唑，镇静强度依次为氯氮平 = 奥氮平 > 奎硫平 > 利培酮 > 齐拉西酮 > 阿立哌唑。利培酮阻断 α_1 受体最强，为何镇静效应比反氯氮平、奥氮平和奎硫平为弱？3 个原因，一是利培酮使用量（2~6mg/d）比氯氮平（200~400mg/d）、奎硫平（300~500mg/d）和奥氮平（10~15mg/d）低，二是利培酮不阻断 H₁ 受体，氯氮平、奥氮平和奎硫平阻断 H₁ 受体，后者有镇静效应；三是利培酮无拟 γ -氨基丁酸能，氯氮平和奥氮平有拟 γ -氨基丁酸能，后者有镇静效应。

为什么有些人服利培酮引起镇静，另一些人服利培酮引起唤醒？这要看病人对哪种效应敏感，对阻断 α_1 受体敏感，引起镇静效应；对阻断 5-HT_{2A} 和 α_2 受体敏感，引起单胺脱抑制释放，导致唤醒效应。

引起唤醒的病人应早、中服药；引起镇静的病人应中、晚服药。阻断 α_1 受体效应随时间延长而发生耐受，故镇静效应 1~2 周内可自发改善。如果利培酮的镇静效应成为问题，可换成阿立哌唑或齐拉西酮。即使换成阿立哌唑和齐拉西酮，也不推荐驾车。

2. 血管扩张：不典型抗精神病药阻断 α_1 受体，扩张血管。当扩张鼻粘膜血管时，引起鼻塞和鼻炎，甚至鼻出血，齐拉西酮已报告有卡他症状，表现一过性感冒或上呼吸道感染症状；

当扩张腮腺血管时，引起无痛性腮腺肿大（氯氮平有报告）；当扩张全身静脉血管时，引起直立性低血压；当扩张阴茎海绵体血管时，引起阴茎持续勃起（氯氮平、奥氮平、奎硫平和利培酮都有报告）；当扩张下肢血管时，引起下肢水肿（利培酮和奥氮平有报告）。

严重度。抗 α_1 受体效应（镇静和体位性低血压）易引起跌倒，抗精神病药的直立性低血压效应大致为氯氮平=氯丙嗪>利培酮>奎硫平>=奥氮平=齐拉西酮。易感直立性低血压的药物应慎用于心血管病（心肌梗塞、缺血性心脏病、心脏衰竭或传导异常）、脑血管病、诱发低血压的疾病（脱水、容量过低和降压药治疗）。齐拉西酮和奥氮平的直立性低血压效应最轻，可快速启用和增量，这在利培酮或氯氮平是办不到的。

纵向过程。直立性低血压多见于治疗之初或增量较快时。随着时间的延长，阻断 α_1 受体效应倾向耐受，在1~2周内直立性低血压效应倾向自发改善。

疑问。利培酮阻断 α_1 受体功能最强，为什么直立性低血压效应很有限？一是利培酮用量低（2~6mg/d）；二是利培酮阻断5-HT_{2A}和 α_2 受体，增加多巴胺和NE释放，部分抵消阻断 α_1 受体的效应。

3. 尿失禁：不典型抗精神病药阻断 α_1 受体，收缩膀胱壁平滑肌和松弛膀胱内括约肌，引起尿失禁。氯氮平的发生率10%， $\geq 350\text{mg/d}$ 时发生率明显升高；阿立哌唑的发生率 $> 10\%$ ；利培酮和奥氮平则少见。治疗可选择：(1)丙咪嗪 25~50mg 每晚口服；(2)舒必利；(3)缩泉丸（益智仁、乌药、山药制成）。

4. 射精异常：激动 α_1 受体能增加输精管、精液管和前列腺的平滑肌蠕动，促进精液进尿道球；同时收缩膀胱内括约肌，阻止射精时精液射入膀胱。不典型抗精神病药阻断 α_1 受体，抑制精液进尿道球，从而抑制射精，抑制膀胱内括约肌收缩，导致射精时精液射入膀胱，即逆向射精。已报告利培酮 $> 6\text{mg/d}$ 易引起射精不能，奥氮平可引起射精延迟和逆向射精。

5. 大便失禁：激动 α_1 受体收缩肛门括约肌，奥氮平阻断 α_1 受体，松弛肛门内括约肌，已有大便失禁的报告。

四. 抗 α_2 受体效应

(-)增加交感神经张力

不典型抗精神病药阻断 α_2 受体，引起NE脱抑制性释放，提高交感神经张力，引起激越、噩梦、头痛、窦性心动过速、高血压、尿频和多汗，提高交感神经张力也与猝死相关联。不典型抗精神病药阻断 α_2 受体由强到弱依次为利培酮>氯氮平>奥氮平>奎硫平，利培酮用量小，其阻断 α_2 受体的绝对效应不如后三者。

1. 激越：当奎硫平治疗精神分裂症时，有的病人镇静，有的病人激越。这取决于具体病人对阻断哪种 α 受体敏感，对阻断 α_1 受体敏感，引起镇静效应；对阻断 α_2 受体敏感，引起激越效应。临床经验表明，奎硫平引起镇静的机率约 7/10，引起激越的机率约 3/10。奥氮平对绝大多数人引起镇静，个别引起激越。

2. 噩梦：汪春运报告 1 例病人睡前服奎硫平（思瑞康）100mg/d，每夜都做噩梦，改为 50mg 一日二次时减轻，停用奎硫平后消失。

3. 头痛：奎硫平阻断 α_2 受体，引起 NE 脱抑制性释放，激动突触后膜 α_1 受体，收缩颅内血管，脑缺血，导致头痛；相反，奎硫平阻断 α_1 受体，扩张颅内血管，脑充血，也导致头痛。故病人无论对奎硫平阻断 α_1 受体还是阻断 α_2 受体敏感，都导致头痛。

4. 心动过速：氯氮平和利培酮阻断 α_2 受体，引起 NE 脱抑制性释放，在心脏激动 β 受体，引起窦性心动过速。窦性心动过速在正常人不成问题，在无症状性心肌缺血病人增加心肌耗氧量，可促成心绞痛和心肌梗塞。

5. 快速性心律失常：利培酮阻断 α_2 受体效应在不典型抗精神病药中最强，阻断突触前膜上的 α_2 受体引起 NE 脱抑制性释放增加，可促成快速性心律失常，服利培酮的快速性心律失常率为 1%~7% [2892]。服利培酮见到的快速性心律失常有房性早搏和室性心动过速。

6. 高血压：氯氮平阻断 α_2 受体，引起 NE 脱抑制性释放，激动 α_1 受体，收缩血管，升高血压。Henderson 等（2004）对 82 例服氯氮平病人检查收缩压和舒张压 5 年，以服典型抗精神病药（N=56）和其他不典型抗精神病药（N=102）病人作对照。结果氯氮平组比其他两组显著升高收缩压和舒张压（P 分别为 0.0004 和 0.0001），因高血压而受治疗的率分别为 27%、4% 和 9%，提示长期服氯氮平能升高血压 [1740]。同样，利培酮阻断 α_2 受体也有高血压的报告 [2889]。

7. 尿频：奎硫平阻断 α_2 受体，引起 NE 脱抑制性释放，在膀胱内括约肌激活 α_1 受体，引起膀胱内括约肌频繁收缩，导致尿频。喻东山报告 1 例患者服奎硫平（舒思）25mg 一日二次，引起尿频，每十几分钟就要小便一次。

(二)类抗胆碱效应

交感与副交感神经功能相拮抗，拟 NE 有拟交感神经效应，抗胆碱能有抗副交感神经效应，两者有异曲同工之效。利培酮对胆碱受体无直接效应，但因阻断 α_2 受体，引起 NE 脱抑制性释放，有拟交感神经效应，即有类抗胆碱样效应，表现视物模糊、心动过速和便秘。喻

东山（2010）遇到 1 例 18 岁的精神分裂症男性，服奋乃静 8mg 一日二次，苯海索 2mg 一日二次无进一步好转，加利培酮（维思通）1mg/晚，就口感难耐，仅服 3 天，家属就不得不将之改为 0.5mg/晚，仍口感，喝水多，应是交感兴奋效应所致。

五. 抗胆碱能效应

1. 效应：不典型抗精神病药阻断毒蕈碱 M_1 受体，引起抗胆碱能效应，包括精神系统（损认知、致镇静、抗抑郁）、神经系统（抗急性锥体外系反应、加重迟发性运动障碍、诱发谵妄）、颜面系统（视物模糊、鼻塞、口干）、内脏系统（窦性心动过速、便秘、排尿困难，排尿困难易感尿潴留易感尿路感染和尿失禁）、生殖和腺体（抑制阴茎勃起、阴道干涩、抑制射精、升高血糖、闭汗），有抗胆碱能的药物禁用于闭角性青光眼、麻痹性肠梗阻和尿潴留。

2. 强度：不典型抗精神病药阻断 M_1 受体由强到弱依次为氯氮平=奥氮平 > 奎硫平 > 齐拉西酮 > 阿立哌唑 = 利培酮，氯氮平阻断强，用量大（200~400mg/d），抗胆碱效应强；奥氮平阻断强，用量小（10~15mg/d），抗胆碱效应中度，奎硫平阻断弱，用量大（300~500mg/d），抗胆碱效应轻~中度，齐拉西酮阻断更弱，用量适中（80~120mg/d），已有便秘报告。

3. 认知障碍：奎硫平有抗胆碱能、抗突触后膜 α_2 受体和抗组胺能，可引起认知障碍。汪春运（2007）报告 1 例 25 岁的精神分裂症男性，在氟奋乃静癸酸酯（氟癸酯）47.5mg，肌肉注射，二周一一次，苯海索 4mg/d 的背景下，加用奎硫平（启维）100mg/d→200mg/d，减氟癸酯至 42.5mg。4 周后报告看报纸注意不能集中，看长句子看不懂，每个字能看懂，但不理解是什么意思，记忆差，做过的事记不得，脑子一片空白，听话前听后忘，将奎硫平渐减至 150mg/d→100mg/d，后改为阿立哌唑（博思清）5mg/早。2 周后理解能力接近正常，记忆接近正常。提示奎硫平能引起理解困难和记忆减退。相反，利培酮无抗胆碱能效应，低剂量对老人认知基本无损害。

4. 谵妄：抗胆碱能药物（例如，三环抗抑郁药、低效价抗精神病药、苯海拉明、磷酸内吡胺、雷尼替丁和麻醉药物）特别易感谵妄，谵妄与所有精神药物相关联，包括锂、其他心境稳定剂、抗抑郁药（包括选择性 5-羟色胺回收抑制剂）、抗精神病药和苯二氮卓类药物，甚至剂量适当，血药浓度未达中毒时也是如此。

六. 抗组胺 H_1 受体效应

(-) 体重增加

1. 体重增加的排序：不典型抗精神病药阻断 H_1 受体，引起多吃、多睡、致癫痫。其中多吃、多睡引起体重增加，阻断组胺 H_1 受体由强到弱依次为氯氮平 > 奥氮平 > 奎硫平 > 利培酮

> 齐拉西酮 > 阿立哌唑。故体重增加以氯氮平和奥氮平最重，利培酮和奎硫平中度，齐拉西酮和阿立哌唑最轻。美国饮食协会推荐，服抗精神病药病人治疗头 3 个月每月查一次体重指数，以后每 3 个月查一次。

2. 阿立哌唑和齐拉西酮不增加体重的其他原因：阿立哌唑部分激动 D₂ 受体，导致失眠和消化不良，可抵消阻断 5-HT_{2A} 受体的体重增加效应；齐拉西酮中度阻断 5-HT 和 NE 回收，即有减肥药西布曲明样效应，其中阻断 5-HT 回收 → 激动 5-HT_{2C} 受体 → 饱胀感；阻断 NE 回收 → 激动 β₃ 受体，促进脂肪分解，从而抵消阻断 5-HT_{2A} 受体的体重增加效应。

4. 糖尿病：增加血糖的程度为奥氮平 (13.7mg/dl) > 奎硫平 (7.5mg/dl) > 利培酮 (6.6mg/dl) > 齐拉西酮 (2.9mg/dl)。加拿大魁北克 33946 例病人的图表分析表明，奥氮平引起糖尿病的相对危险性为 20%，比利培酮高。

5. 高血脂：总胆固醇 < 200mg/dl 为正常，200 ~ 239mg/dl 为边缘，≥ 240mg/dl 为升高；甘油三酯 < 150mg/dl 为正常，150 ~ 199mg/dl 为边缘，200 ~ 499mg/dl 为升高，≥ 500mg/dl 为非常高。氯氮平和奥氮平持续升高血脂，利培酮或奎硫平升高血脂有限，齐拉西酮和阿立哌唑升高血脂危险性很小。

(二) 镇静

镇静的好处是改善焦虑、激越和失眠，坏处是引起多睡、认知损害、心绪不良、精神运动性阻滞和驾驶技能损害。已有 2 例报告，服奥氮平起床时感背痛，可能是夜里仰卧，睡得过沉，翻身过少所致。当奥氮平引起过度镇静时，开始可能晚上睡，白天睡，后来因为白天睡多了，晚上反而睡不着 [2884]。不典型抗精神病药的镇静强度与阻断 H₁ 受体强度完全一致，由强到弱依次为氯氮平 = 奥氮平 > 奎硫平 > 利培酮 > 齐拉西酮 > 阿立哌唑。如果长期镇静又不能减药，可换成镇静效应轻的药物，奥氮平换药期间改善不良反应见表 2，奎硫平换药改善不良反应见表 3。

表 2 奥氮平换成其他不典型抗精神病药改善不良反应 [2434]

	阿立哌唑	奎硫平	利培酮	齐拉西酮
锥体外系反应	...	↓
静坐不能	...	↓

催乳素	↓	↓
镇静	↓↓	...	↓	↓↓
体重增加	↓ ↓	↓	↓	↓ ↓
	↓			↓
高血脂	↓ ↓	↓	↓	↓ ↓
	↓			↓

... = 无效或加重; ↓ = 轻度改善; ↓↓ = 中度改善; ↓↓↓ = 重度改善

表 3 奎硫平换成其他不典型抗精神病药改善不良反应[2434]。

	阿立 哌唑	奥氮 平	利培 酮	齐拉 西酮
镇静	↓↓	...	↓	↓↓
直立性低 血压	↓	↓	...	↓
体重增加	↓	↓
高血脂	↓	↓

... = 无效或加重; ↓ = 轻度改善; ↓↓ = 中度改善; ↓↓↓ = 重度改善

(三) 癫痫发作

氯氮平致引起癫痫发作机制有二: (1) 阻断 H_1 受体; (2) 阻断 α_2 受体 \rightarrow NE 释放增加。服氯氮平 300mg/d 时癫痫发作危险性与典型抗精神病药一样, 约 1% ~ 2%, 故当服氯氮平 300mg/d 以内时, 只要加药速度正常, 不致引起癫痫发作。服 600 ~ 900mg/d, 则癫痫发作危险性升至 5%。如果服氯氮平引起肌阵挛, 可能是癫痫发作的信号。癫痫发作的处理: 氯氮平剂量减半, 并加用丙戊酸钠治疗。在排除神经科疾病后, 氯氮平再按需增量。卡马西平降低白细胞, 禁用于氯氮平引起的癫痫发作。相反, 奥氮平通常不引起癫痫发作。奎硫平不引起癫痫发作。

利培酮无 H_1 受体阻断效应, 可能是通过阻断 α_2 受体 \rightarrow NE 释放增加, 致癫痫发作。利培酮有轻 ~ 中度的癫痫发作危险性, 利培酮产品标签提示, 有癫痫发作史或癫痫发作阈值降低的病人慎用利培酮, FDA 的不良事件报告系统报告几例癫痫发作与服利培酮相关联, 但未证实其因果关系 [2892]。在上市前试验表明, 利培酮的癫痫发作率 0.3%。在 31 例利培酮过量

(最大量 180mg) 的系列病人中, 15 例单纯利培酮过量, 无 1 例癫痫发作, 16 例伴用其他精神药物, 仅 1 例癫痫发作[2892]。看来癫痫发作与利培酮剂量无关。

(四) 传导阻滞

第二代 H₁ 受体拮抗剂阿司咪唑可诱发房室传导阻滞和缓慢性心律失常。利培酮中度阻断 H₁ 受体, 也可促发房室传导阻滞和缓慢性心律失常。

七. 其他神经递质效应

(一) 三拟

1. 拟 γ-氨基丁酸能效应: 奥氮平能升高别孕烯醇酮水平达 4 倍, 而别孕烯醇酮是一种强效 γ-氨基丁酸 A 受体激动剂。同样, 氯氮平也有拟 γ-氨基丁酸能, 而拟 γ-氨基丁酸能也可解释奥氮平和氯氮平的镇静效应。

2. 阻断 5-HT 和 NE 回收: 齐拉西酮有中度阻断 5-HT 和 NE 回收效应, 即有类文拉法辛样不良反应, 引起(1)恶心和消化不良: 拟 5-HT 能激动 5-HT₃ 和 5-HT₄ 受体, 引起恶心和消化不良, 但恶心率低得与安慰剂相似 (11%: 10%)。(2)失眠和激越: 拟 NE 能激动 α₁ 受体, 引起失眠和激越, 但失眠和激越率低得与安慰剂相似 (36%: 32% 和 9%: 13%)。如果服齐拉西酮失眠突出, 加镇静药又有不良反应, 减药又不可行, 可换用其他抗精神病药, 换药改善不良反应见表 4。奎硫平和氯氮平轻度阻断 NE 回收, 服奎硫平常见失眠和激越, 但服氯氮平偶见激越; (3)头痛和心动过速: NE 激动 α₁ 受体, 收缩脑血管, 引起头痛; 激动 β 受体, 兴奋窦房结, 引起心动过速。

表 4 齐拉西酮换成其他不典型抗精神病药改善不良反应[2434]

	阿立 哌唑	奥 氮平	奎 硫平	利 培酮
锥体外系	↓	...
反应				
静坐不能	...	↓	↓	...
镇静	↓
失眠	...	↓ ^a	↓ ^b	↓
高催乳素	↓
血症				

... = 无效或加重; ↓ = 轻度改善; ↓↓ = 中度改善; ↓↓↓ = 重度改善

^a 我们的临床经验应是↓↓↓, ^b 我们的临床经验应是↓↓

3. 拟 5-HT_{1A} 受体效应: (1)致焦虑: 已知增加突触间隙 5-HT 浓度 (如选择性 5-HT 回收抑制剂) 时抗焦虑, 激动突触后膜 5-HT_{1A} 受体 (如丁螺环酮) 抗焦虑, 阿立哌唑激动突触前膜上的 5-HT_{1A} 受体, 抑制 5-HT 释放, 同时阻断突触后膜上的 5-HT_{1A} 受体, 致焦虑。(2)头痛: 阿立哌唑激动突触前膜上的 5-HT_{1A} 受体, 抑制 5-HT 释放, 恶化缓激肽引起的脑血管无菌性炎症, 致头痛。(3)减轻锥体外系反应和降低催乳素水平: 阿立哌唑激动突触前膜上的 5-HT_{1A} 受体, 抑制 5-HT 释放, 进一步强化 5-HT_{2A} 受体的阻断, 减轻锥体外系反应, 降低催乳素水平。(4)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 [2884]。但其他不典型抗精神病药抑制快眼动睡眠强度未必与激动 5-HT_{1A} 受体强度一致, 不典型抗精神病药抑制快眼动睡眠由强到弱依次为齐拉西酮(强)=利培酮(强) > 奎硫平(中) > 氟哌啶醇(弱) > 氯氮平(0) = 奥氮平(0) [2884]。(5)降血糖: 一般相信, 激动 5-HT_{1A} 受体降血糖, 而阻断 5-HT_{1A} 受体升血糖, 在易感者可引起糖尿病。齐拉西酮激动 5-HT_{1A} 受体, 理论上降低血糖, 进而降低糖尿病发生率。在 II、III 期临床试验中, 随机升高血糖水平率在安慰剂组为 12%, 齐拉西酮组为 15%, 利培酮组为 15%, 氟哌啶醇组为 16%。3834 例服齐拉西酮的病人无 1 例报告此间发生糖尿病。

(二) 二抗

1. 抗 5-HT_{1D} 受体效应: 脑血管上有 5-HT_{1D} 受体, 激动该受体收缩脑血管。舒马曲坦选择性激动 5-HT_{1D} 受体, 收缩脑血管, 治疗偏头痛, 齐拉西酮强效阻断 5-HT_{1D} 受体, 扩张脑血管, 引起头痛, 但头痛率与安慰剂相似 (6.8%: 5.3%)。利培酮和奥氮平轻度阻断 5-HT_{1D} 受体, 奎硫平和氯氮平不阻断 5-HT_{1D} 受体, 单从这个机制看, 头痛机率应更低。

2. 抗 5-HT_{2C} 受体效应: 不典型抗精神病药阻断 5-HT_{2C} 受体, 引起饱胀感缺失, 增加进食量, 引起体重增加。不典型抗精神病药阻断 5-HT_{2C} 受体由强到弱依次为齐拉西酮 > 阿立哌唑 > 氯氮平 > 奥氮平 > 利培酮 > 奎硫平, 但阻断 5-HT_{2C} 受体不是体重增加的关键机制, 关键机制是阻断 H₁ 受体, 故体重增加不取决于阻断 5-HT_{2C} 受体的强度。

(三) 部分激动多巴胺 D₂ 受体

1. 焦虑失眠: 阿立哌唑部分激动中枢 D₂ 受体, 可致焦虑和失眠 (>10%), 焦虑和失眠又引起激越和头痛 (>10%); 失眠在开始服阿立哌唑最常见, 齐拉西酮次之, 利培酮又次之,

而在服氯氮平、奎硫平或奥氮平时少见。如果失眠突出，加镇静药又有不良反应，减药又不可行，可考虑换用其他抗精神病药，阿立哌唑换药时改善不良反应见表 5 [2434]。

表 5 阿立哌唑换成其他不典型抗精神病药改善不良反应[2434]。

	奥 氮平	奎 硫平	利 培酮	齐 拉 西 酮
锥体外系	...	↓
反应				
静坐不能	↓	↓	...	↓
失眠	↓ ^a	↓ ^b	↓	↓

... = 无效或加重； ↓ = 轻度改善； ↓ ↓ = 中度改善； ↓ ↓ ↓ = 重度改善

^a我们的临床经验，此处应为 ↓ ↓ ↓，^b我们的临床经验，此处应为 ↓ ↓。

2. 降低催乳素水平：阿立哌唑部分激动下丘脑-漏斗通路上的 D₂ 受体，降低催乳素水平。

3. 发热：氯丙嗪阻断 D₂ 受体引起降温，阿立哌唑部分激动 D₂ 受体，偶尔引起发热（ < 1% ）。

4. 消化道反应：已知左旋多巴拟多巴胺能，引起消化道反应，阿立哌唑部分激动 D₂ 受体，可引起恶心、呕吐（ > 10% ）、消化不良、腹部不适和腹泻。

第二部分 非神经递质的常见不良反应

一. 代谢综合征

代谢综合征定义为腹围男性 > 102 厘米，女性 > 88 厘米，血压 ≥ 130/85mmHg，甘油三酯 ≥ 150mg/dl，高密度脂蛋白胆固醇男性 < 40mg/dl，女性 < 50mg/dl，和空腹血糖 ≥ 100mg/dl[2585]。女性比男性易感代谢综合征。不典型抗精神病药引起代谢综合征的危险性氯氮平和奥氮平最重，利培酮和奎硫平中等，阿立哌唑和齐拉西酮最轻。服不典型抗精神病药需监测：体重（体重指数）在疗前、疗后 12 周（记作 3 个月）内每 4 周（记作每月）测一次，以后每 3 个月测一次；腰围疗前和疗后每年测一次；血压、血糖和血脂疗前和疗后 12 周（记作 3 个月）测一次，以后每年测一次[2585]。

(-) 体重增加

1. 定义：美国食品药品监督管理局（FDA）定义体重增加为比原体重增加 7% 以上。当体重增至超重和肥胖时，才增加内科疾病发生率。超重和肥胖由体重指数算出，体重指数=公斤体重 ÷ 米身高的平方，如公斤体重为 73 公斤，米身高为 1.70，则体重指数=73 ÷ 1.70²=25.3 kg/m²。

体重指数在 $18.5 \sim 24.9 \text{kg/m}^2$ 为正常， $25 \sim 29.9 \text{kg/m}^2$ 为超重， 30kg/m^2 以上为肥胖，上例的 25.3 为超重。肥胖增加高血压、糖尿病、高血脂症、缺血性中风、冠心病和阻塞性睡眠窒息患病率，故需治疗。其中阻塞性睡眠窒息的夜间缺氧导致白天攻击行为，供事报告精神分裂症伴未意识到的阻塞性睡眠窒息病人有严重攻击性，一旦用持续性正压通气治疗，攻击倾向戏剧性缓解[2884]。

2. 比较：不典型抗精神病药比典型抗精神病药和心境稳定剂体重增加更多，不典型抗精神病药联合心境稳定剂及（如奥氮平联合丙戊酸钠）体重增加最明显[2759]。

3. 治疗：病人食欲一旦增加，就应立即干预，主要是行为治疗，不得已时换一种抗精神病药。当体重指数 $\geq 27 \text{kg/m}^2$ 伴肥胖并发症，或体重指数 $\geq 30 \text{kg/m}^2$ 时，才需用药物减肥。一旦用药物减肥，就需长期维持，停药则体重反弹，故宜慎用。(1)行为治疗：一是节食：限制能量摄入，低脂（ $< 25\%$ 的脂肪）、高纤维（叶菜类蔬菜）饮食；二是锻炼，每天上、下班各走 20 分钟。行为治疗有效，但难坚持，需要监督。(2)换药：一旦体重增加，可换成齐拉西酮或阿立哌唑。这两种药物基本不增加体重，或加用一种增加体重效应较轻的抗精神病药强化，如氯氮平减量并加用奎硫平强化，可减轻体重。(3)托吡酯：43 例伴体重增加的心境或精神病性障碍女性服奥氮平，随机分配服托吡酯或安慰剂，治疗 10 周，托吡酯组比安慰剂组减轻的体重更多，生活质量改善较大[2759]。

(二)糖尿病

1. 机率：升高糖尿病机率氯氮平和奥氮平明显，利培酮和奎硫平结果不一致，阿立哌唑和齐拉西酮不明显[2585]。

2. 观察：服氯氮平或奥氮平的病人应观察高血糖症状，如烦渴、贪食、虚弱和多尿，一旦出现，应测空腹血糖。

3. 诊断：符合下列一条就要考虑糖尿病。(1)空腹血糖 $\geq 126 \text{mg/dl}$ ，随机血糖 $\geq 200 \text{mg/dl}$ 或糖化血红蛋白增高；(2)出现酸中毒或酮症；(3)内科医生给病人使用了抗糖尿病药。

4. 停药：有的病人停用氯氮平以后，高血糖症消失，另一些病人停用氯氮平以后，仍需继续用抗糖尿病药治疗[1667]。

(三)高血脂症

1. 易感：升高甘油三酯机率氯氮平和奥氮平明显，利培酮和奎硫平频度较低，甚至一些证据表明，利培酮和奎硫平还降低血脂。个别病人体重增加与高血脂不相称，体重中度增加，

甘油三酯却极度升高 ($> 500\text{mg/dl}$)。

2. 治疗: (1) 行为治疗: 甘油三酯边缘升高 ($150 \sim 199\text{mg/dl}$) 者应节食和锻炼; (2) 药物治疗: 甘油三酯升高 ($200 \sim 499\text{mg/dl}$) 者应服降血脂药; (3) 换药: 如果行为治疗和降血脂药无效, 才考虑换用抗精神病药, 如氯氮平换成利培酮, 利培酮换成齐拉西酮。换药有复燃风险, 故留作最后一招。

二. 心脏

(一)嗜酸细胞增多症

当外周血液的嗜酸细胞绝对记数 $> 0.4 \times 10^9/\text{L}$ 时, 称为嗜酸细胞增多症。氯氮平引起的嗜酸细胞增多症多见于服药 10~21 天内, 故认为可能与过敏有关。

1. 病理生理: 大量嗜酸细胞直接浸润心肌, 当心肌收缩时, 嗜酸细胞破裂, 释放组织胺、水解酶及纤维蛋白溶菌酶原, 引起心内膜炎、心肌炎和心包炎。心内膜炎引起心内膜粗糙, 附壁血栓, 心内膜增厚; 心肌炎刺激纤维组织增生, 心肌纤维化, 引起扩张性心肌病, 严重时冠状动脉及其小分支血管内壁增厚, 引发心肌梗塞; 心包炎引起心包渗出。

2. 症状体征: 急性起病, 局部表现胸痛和呼吸困难, 全身表现发热和肌肉酸痛, 后期可见心力衰竭, 心力衰竭可解释小量氯氮平引起的肺水肿。心肌炎多见于年轻力壮的病人, 死亡时间在服药 21 天左右。

3. 处理方法: 一旦出现上述症状, 立即停用氯氮平, 查嗜酸细胞计数, 请心脏科医生会诊; 如果没有症状, 嗜酸细胞计数 $< 1.5 \times 10^9/\text{L}$, 不必处理, 因为这种嗜酸细胞增多有自限性; 如果嗜酸细胞计数 $> 1.5 \times 10^9/\text{L}$, 应立即停用氯氮平, 待嗜酸细胞计数恢复正常后, 可再次用氯氮平, 如果嗜酸细胞再次 $> 1.5 \times 10^9/\text{L}$, 应立即停药, 并做超声心动图、血清嗜酸性阳离子蛋白和大碱性蛋白, 如有异常, 请心脏科医生会诊。

(二)阻断 K^+ 通道效应

1. 延长 QT_C 间期: 抗精神病药阻断 K^+ 通道, 细胞内 K^+ 外流时间延长, 心脏复极化时间延长, 心电图表现 QT(或 QT_C)间期延长(QT_C 间期等于 QT 间期除以两个 R 波之间的秒数)。临床研究发现, QT_C 间期延长由强到弱依次为甲硫哒嗪[300mg/d , 延长 35.8 毫秒 (ms)] $>$ 齐拉西酮 (160mg/d , 延长 20.6ms) $>$ 奎硫平 (750mg/d , 延长 14.5ms) $>$ 利培酮 ($6 \sim 8\text{mg/d}$, 延长 10.0ms) $>$ 奥氮平 (20mg/d , 延长 6.4ms) $>$ 氟哌啶醇 (15mg/d , 延长 4.7ms)。唯有甲硫哒嗪或齐拉西酮可延长 QT_C 间期 $\geq 75\text{ms}$, 其发生率分别为 10%和 3%。

2. 尖端扭转性室速: 如果 QT_C 间期 $\geq 500 \sim 700\text{ms}$, 则易发生尖端扭转性室速, 后者是一

种室性心动过速，以 QRS 波沿着等电位线中轴旋转为特征，因为不断转换心室的激活点，故 QRS 波型在不断变化。室性心动过速心搏量不足，病人会感到心悸、眩晕、即将晕厥，或发生晕厥。临床试验表明，3095 例服齐拉西酮的病人仅 2 例 QT_C 间期延长至 500ms，而这 2 例延长无 1 例与齐拉西酮真正有关，1 例既往有 QT_C 间期延长史，另一例是换成甲硫哒嗪后 QT_C 间期才延长至 500ms。截至 2003 年 3 月止，全球已使用一百八十万张齐拉西酮处方，40 万病人使用该药，尚未发现与齐拉西酮有关的尖端扭转性室速。

3. 氟氮平：氟氮平依赖于剂量延长 QT 间期，但罕见超出正常范围(即 ≤440ms)。氟氮平能引起心律失常，服氟氮平比不服氟氮平的猝死率高。

4. 利培酮：已观察到几例服利培酮的病人 QT 间期延长 > 60ms。Fayek 推荐，服不典型抗精神病药的病人疗前和疗后每年查一次心电图，如果 QT 间期延长 25% 以上，应停药，疗前和疗后每年一次血钾和血镁。

5. 奥氮平：已观察到几例服奥氮平的病人 QT_C 间期延长 > 60ms，一项小型临床研究发现，奥氮平有很长的 QT_C 间期，平均 506ms。但观察 2700 例服奥氮平的病人发现，QT_C 间期延长 > 450ms 的百分率并未增加，甚至服 800mg 过量者仍未见心律失常。总之，奥氮平通常不引起心律失常，也不引起心脏传导阻滞。

6. 奎硫平：已有几例服奎硫平的病人 QT_C 间期延长 > 60 ms，如服奎硫平联合酮康唑，则有 15% 的 QT_C 间期延长 60ms，1 例伴服利培酮的奎硫平 2000mg 过量病人，其 QT_C 间期增至 537ms，这是引起室性心律失常的潜在阈值，但未见奎硫平引起心律改变和心律失常的报告。

7. 齐拉西酮：如果成人无心律失常，电解质正常，未服延长传导的其他药物，服齐拉西酮还是安全的【1897】。有 3 种情况要小心。(1)有心脏病史：如果病人有稳定的心脏病史，疗前应复习其心电图。如有心动过缓（这是强化 QT_C 间期延长的因素），先纠正心动过缓，然后慎用齐拉西酮；(2)服利尿药：在服齐拉西酮期间，如同时服利尿剂，应定期测血钾和血镁。因为频繁使用利尿剂可降低血钾和血镁，而低血钾和低血镁可增加 K⁺通道功能障碍率，增加 QT_C 间期延长率，进而增加尖端扭转性室速危险性。如发现低血钾或低血镁，先予纠正，然后慎用齐拉西酮；(3)头晕或晕厥：如果服药期间出现心悸、头晕、晕厥或癫痫发作，应想到恶性心律失常的可能性，及时查心脏，包括查心电图，如果 QT_C 间期 > 500ms，应停药。

8. 阿立哌唑：阿立哌唑延长 QT_C 间期的效应与安慰剂无显著差异，比利培酮还轻。服阿立哌唑的病人没有因心电图异常而停药的，生命体征也无显著改变。

9. 性别差异：女性的 QT 延长综合征危险性比男性高。但女性的心脏猝死率比男性为低。

(三)痴呆人群

17项研究报告，痴呆病人服利培酮、奥氮平和阿立哌唑，其死亡主要与心血管病和感染有关，感染（特别是肺炎）与镇静和吸入有关。如果是血管性痴呆病人服不典型抗精神病药，则心、脑血管病危险性更大。

三. 呼吸系统:

1. 阻塞性睡眠窒息: 当夜眠打鼾、早晨头痛和白天思睡时，要考虑阻塞性睡眠窒息，肥胖是阻塞性睡眠窒息的最常见促发因素，可引起肥胖性肺换气不足综合征，增加吸入性肺炎、肺栓塞和呼吸衰竭危险性。精神分裂症病人的超重和肥胖率很高，故阻塞性睡眠窒息率也很高。镇静性药物增加阻塞性睡眠窒息病人的肺换气不足危险性，故阻塞性睡眠窒息病人宜小心使用既镇静又增肥的抗精神病药（如氯氮平、奥氮平和奎硫平），适用镇静轻又增肥少的抗精神病药（如阿立哌唑、齐拉西酮和利培酮）【2585】。

2. 减弱呼吸驱动力: 镇静或降低呼吸肌张力的药物（如苯二氮卓类药物）能恶化肺换气不足（如阻塞性睡眠窒息），增加呼吸负荷（如气喘），给精神分裂症病人用镇静性抗精神病药联合苯二氮卓类药物静脉注射，已有呼吸抑制的报告，镇静性抗精神病药减弱呼吸驱动力，故用于慢性阻塞性肺病和肺功能差的病人宜小心【2585】。

3. 呼吸肌肌张力障碍: 抗精神病药引起肌张力障碍，如引起喉、咽肌张力障碍，导致呼气困难；如引起肋间肌肌张力障碍，导致吸气困难。故有呼吸肌肌张力障碍史的病人避免用锥体外系反应重的抗精神病药（如氟哌啶醇、奋乃静和利培酮）【2585】。

四. 粒细胞缺乏

(一)氯氮平

1. 机制和易感因素: 氯氮平引起粒细胞缺乏，机制可能是（1）通过增加嗜酸细胞而抑制骨髓中性白细胞形成；（2）通过抑制脱氧核糖核酸形成而抑制中性白细胞增生。易感因素包括高龄、女性、原有白细胞减少和同时服用致粒细胞缺乏的其他药物（如卡马西平）。

2. 血象监测: 氯氮平的粒细胞缺乏发生率在头半年内为8%~16%，以后逐渐减少，一年后降低10~20倍，约为0.8%。故在头4.5月内每周查一次血象，以后每月查一次。如遇发热，应立即查血象。尽管频繁查血象确实降低病人的生活质量，而且在门诊也难以执行，但这种监测确系必要，监测血象以前的粒细胞缺乏死亡率为50%，而监测血象后（1990~1994）仅为3.1%，现降至0.025%。

轻度白细胞减少。如果白细胞 $>4.0 \times 10^9/L$ ，可启用氯氮平。如果出现轻度白细胞减少[白

细胞下降至 $(3.0 \sim 3.5) \times 10^9/L$ ，但中性白细胞绝对计数 $\geq 1.5 \times 10^9/L$ ，氯氮平可继续使用，每周查血象二次，注意和治疗感染。

中度白细胞减少。如果出现中度白细胞减少[白细胞下降至 $(2.0 \sim 3.0) \times 10^9/L$ 或中性白细胞绝对计数 $(1.0 \sim 1.5) \times 10^9/L$]，应停用氯氮平，每天查血象一次，注意和治疗感染，等白细胞计数正常化后，可再用氯氮平。

重度白细胞减少。如果出现重度白细胞减少[白细胞下降 $< 2.0 \times 10^9/L$ 或中性白细胞绝对计数 $(0.5 \sim 1.0) \times 10^9/L$]，应停用氯氮平，每天查血象一次，直至恢复正常，通常需 2 周时间；并应查骨髓象，骨髓象表现为选择性减少粒细胞前体细胞，但保存红细胞和巨核细胞前体；需消毒隔离，治疗感染，血象恢复正常后不可再用氯氮平，最好选用氟奋乃静或氟哌啶醇，以策安全。

3. 常规治疗：(1) 升白细胞药物：如白血生 0.2~0.3g 一日三次；鲨肝醇 50mg 一日三次；利血生 20mg 一日三次；维生素 B₄ 10~20mg 一日三次；碳酸锂 0.25~0.5g 一日二次，白细胞 1 周上升，2~3 周恢复正常；(2) 输血或输粒细胞，2.5~6 周恢复正常；(3) 地塞米松 10~20mg/d，静脉滴注；(4) 消毒隔离，预防和有效控制感染；(5) 发热用中药制剂退热，如清热解毒液、银黄口服液、柴胡注射液，或采用物理降温，如酒精擦浴。避免用安乃近、扑热息痛或氨基比林等化学退热药，这些退热药多少抑制血小板或白细胞。

4. 新药治疗：用造血生长因子能缩短一半的恢复时间 (Dev 等, 1994)。粒细胞群体刺激因子通过提高氧化代谢能力而改善白细胞趋化性，增加吞噬作用，刺激中性白细胞依赖抗体，增强白细胞功能。巨噬细胞克隆刺激因子皮下注射 75~150mg 一日二次，通过促进骨髓中性白细胞前体的装满，刺激骨髓前体细胞，治疗粒细胞缺乏。

5. 替代氯氮平：氯氮平因阻断多种受体，一旦用于精神分裂症治疗，其他抗精神病药难以替代。当氯氮平引起粒细胞减少或缺乏时，必须强制性停药。已报告 3 例慢性精神分裂症病人因血液不良反应而停用氯氮平，用奥氮平替代后症状均有改善，且无血液不良反应。

6. 粒细胞缺乏相关症状：(1) 发热：服氯氮平早期，某些病人体温升高 0.5~1℃，持续治疗则正常化，如果持续发热或增至 38.2℃ 以上，应停用氯氮平，退热后再用，发热期间应排除感染或粒细胞缺乏；(2) 三联症：氯氮平所致的三联症是指服氯氮平后同时出现粒细胞缺乏、药物性肝炎和剥脱性皮炎，死亡率较高。应立即停氯氮平，因与过敏有关，故需用免疫抑制剂和抗组胺药；因有粒细胞缺乏，故用升白细胞药物、输血；因粒细胞缺乏可伴感染和发热，故用抗生素、输液和物理降温；因有药物性肝炎，故需加强营养。

(二)其他不典型抗精神病药

1. 利培酮: 截 2008 年底为止, 至少有 2 个单一病例报告表明, 利培酮引起粒细胞缺乏; 3 篇病例报告共 4 例病人服利培酮, 引起白细胞减少; 5 例病人服利培酮, 引起血小板减少和皮肤粘膜出血点。

2. 奥氮平: Stip 等 (2007) 复习 24 篇文献, 共 41 例服奥氮平的病人引起中性白细胞减少或粒细胞缺乏。

3. 奎硫平: 截 2008 年底为止, 有 3 篇服奎硫平的病例报告, 4 例引起白细胞减少, 1 例引起粒细胞缺乏。

4. 齐拉西酮: 截 2008 年底为止, 只有 Montgomery (2006) 报告 1 例病人服奥氮平引起白细胞减少后, 服齐拉西酮又引起粒细胞缺乏。

5. 阿立哌唑: 截 2008 年底为止, 只有 Mendhekar 等 (2008) 报告 1 例病人用阿立哌唑加入苯妥英后, 引起白细胞减少和血小板减少。

五. 流涎

流涎发生率 31% ~ 54%, 治疗早期就出现, 夜间常见。流涎可使病人深感社交耻辱和窘迫^[2, 3], 引起睡眠障碍, 增加治疗不依从性; 慢性流涎还可引起唾液腺肿胀、腮腺炎、皮肤刺激和皮肤感染, 甚至吸入性肺炎, 需做好相应处理。

(一) 病理生理

1. 激动 M₄ 受体: 唾液每日分泌 500 ~ 1500ml, 其中腮腺、下颌下腺和舌下腺分泌就占 90%, 唾液腺上有两种毒蕈碱受体, M₃ 和 M₄ 受体, 激动 M₃ 受体阻断流涎, 激动 M₄ 受体刺激流涎。氯氮平阻断 M₃ 受体, 激动 M₄ 受体, 引起流涎; 奥氮平激动 M₄ 受体, 引起流涎, 抗痴呆的拟胆碱药激动 M₄ 受体, 引起流涎, 哌仑西平 (pirenzepine) 拮抗 M₄ 受体, 减轻流涎。

2. 吞咽功能破坏: 氯氮平抑制吞咽功能, 觉醒吞咽功能尚能代偿; 睡着后吞咽功能迟钝, 唾液蓄积口腔, 流出口角则流涎, 流入气管则呛咳。如果同时服典型抗精神病药, 则抑制咳嗽反射, 可能引起吸入性肺炎, 偶尔致死。

(二) 抗胆碱药治疗

单用氯氮平时抗胆碱效应已经很强, 从便秘到结肠穿孔, 氯氮平联合抗胆碱药治疗, 则更加重这种危险性, 有全身效应的抗胆碱药禁用于闭角性青光眼、膀胱梗阻、前列腺肥大和胃肠动力障碍。

1. 苯扎托品: Reinstein 给 60 例病人比较了苯扎托品(1mg, 一日二次)、特拉唑嗪(terazosin, 2mg 睡前)、苯扎托品联合特拉唑嗪和不予治疗的效应, 这些病人服氯氮平平均 $325\text{mg}\cdot\text{d}^{-1}$, 由自我报告和医护人员证实其流涎, 治疗 12 周发现, 流涎消失率不治疗组为 0%, 苯扎托品组为 67.7%, 特拉唑嗪组为 93.3%, 联合组为 100%。尽管苯扎托品治疗流涎有效, 但耐受性差, 证据是: 给 20 例发育残疾的儿童用苯扎托品治疗 5 周, 30% 的病人脱落, 10% 是因为不良反应。

2. 异丙托溴铵 (Ipratropium Bromide): Tessier 等报告, 10 例氯氮平引起流涎的系列病人用阿托品滴眼液含服无效, 改用 0.03% 的异丙托溴铵喷雾剂喷入口中, 每天 1~2 次, 治疗 6 个月, 所有病人的夜间流涎均改善或消失, 且能耐受, 作用持续时间 2~8 小时。该药的优点是只在局部起作用, 治疗流涎, 全身吸收很少, 不引起全身的抗胆碱不良反应。

3. 哌仑西平: 哌仑西平选择性拮抗 M_1 和 M_4 毒蕈碱受体, 不穿越血脑屏障, 治疗量 $25\sim 100\text{mg}\cdot\text{d}^{-1}$, 常见不良反应为轻度腹泻。Schneider 等 (2004) 给 29 例服氯氮平的精神分裂症病人添加哌仑西平治疗 3 天, 添加前和 3 天后各测一次氯氮平及其活性代谢物 N-去甲氯氮平血清浓度, 结果发现, 添加哌仑西平前后的氯氮平浓度 ($329\pm 181\ \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$: $336\pm 215\ \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$) 和 N-去甲氯氮平浓度 ($218\pm 123\ \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$: $236\pm 164\ \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$) 均无显著改变, 但流涎率显著下降 (69%: 34%, $P=0.002$)。提示: (1) 哌仑西平不影响氯氮平血药浓度; (2) 哌仑西平治疗氯氮平引起的流涎有效。

可是, Bai 等 (2001) 一项随机、安慰剂-对照交叉研究给 20 例氯氮平引起流涎的慢性住院病人基线评价一周, 然后随机分配服安慰剂或哌仑西平 8 周, 接着是 4 周清洗期, 接着是 8 周交差治疗, 用绵纸敷在病人睡过的枕头上猛捶, 用唾液直径评价流涎程度, 夜间流涎所湿面积的直径哌仑西平组减少 (15.6 ± 25)%, 安慰剂组减少 (6.2 ± 35)%, 两组无显著差异。鉴于不同研究有矛盾结果, 故需进一步研究。

4. 阿托品: 硫酸阿托品滴眼液 1~2 滴, 一日二次, 口内含服, 可减轻氯氮平引起的流涎。所有 5 个病例报告均无不良反应, 但需要病人用液体不断漱口, 以求最大限度地局部吸收和起效, 使用过程复杂, 效果短, 次晨有反跳性唾液分泌增加。也不是什么好办法。

5. 东莨菪碱: McKane 等给 4 例服氯氮平引起严重流涎的病人每 3 天在耳后贴一次东莨菪碱肤贴 (剂量 $500\sim 800\ \mu\text{g}\cdot\text{d}^{-1}$), 戏剧性改善了流涎和生活质量, 并发现, 既往服东莨菪碱片剂无效的病人用东莨菪碱肤贴有效。有可能是贴于耳后, 渗入皮肤的东莨菪碱到达吐液腺较近, 优先发挥效应, 肤贴吸收缓慢, 对全身的不良反较小。

6. 阿米替林: Copp 等报告了 4 例难治性精神分裂症病人服阿米替林 75~100mg.d⁻¹, 能减轻流涎症状, 但未恶化精神病症状和耐受性。该药因为其他不良反应大, 除非精神分裂症伴有抑郁, 在使用氯氮平的同时, 加用阿米替林治疗抑郁, 顺带治疗流涎, 否则得不偿失。

7. 其他: (1) 苯海索: Spivak 等证明, 用苯海索 (10.7±2.7) mg.d⁻¹ 治疗 12 天, 夜间流涎评定量表分下降平均 44%。该药用于解除抗精神病药引起的锥体外系反应时, 一般是用 4mg/d, 量大则不良反应大, 故 10mg/d 虽然对流涎有效, 但其他不良反应未必能耐受; (2) 比哌立登: 服比哌立登 6 mg.d⁻¹, 可消除氯氮平引起的流涎和多汗症状。

(三) 抗肾上腺素药

1. 可乐宁: 可乐宁为突触前膜 α_2 受体激动剂, 能抑制去甲肾上腺素释放, 有口干不良反应, 可治疗流涎。Praharaj 等一项开放标签对照试验评价了 12 例服氯氮平 150~700 mg.d⁻¹ 引起流涎的病人, 头 2 周用可乐宁 0.05 mg.d⁻¹, 如无效, 则增至 0.1 mg.d⁻¹, 共治疗 4 周, 疗前和治疗 4 周后测量病人的枕头潮湿直径, 11 例病人的枕头潮湿直径缩短 5cm 以上, 且无显著不良反应。但可乐宁是降压药, 氯氮平可引起直立性低血压, 故可乐宁联合氯氮平时, 应考虑恶化直立性低血压的危险性。

2. 胍法辛: 胍法辛为中枢 α_{2A} 受体激动剂, 有口干效应, 可治疗流涎。Webber 等描述了 1 例分裂情感性障碍女性, 服氯氮平 250 mg.d⁻¹ 和丙戊酸钠 1750 mg.d⁻¹, 引起流涎, 用胍法辛 1 mg.d⁻¹ 治疗, 头 4 天内夜间评定量表分下降 3 分, 治疗 1 个月时, 维持该效应。与可乐宁一样, 胍法辛可能恶化氯氮平的直立性低血压效应。

3. 特拉唑嗪: 特拉唑嗪为 α_1 受体拮抗剂, 如前述, 特拉唑嗪治疗氯氮平引起流涎时, 流涎消失率 93.3%, 但特拉唑嗪联合氯氮平可能增加低血压危险性。

(四) 其他治疗

阿密舒必利和舒必利为选择性多巴胺 D₂ 和 D₃ 受体拮抗剂, 可能通过抑制胃液分泌的类似机制而改善流涎; 也可能通过促进氯氮平减量而改善流涎。

1. 舒必利: Kreinin 等一项非对照试验给 18 例氯氮平 (100~800 mg.d⁻¹) 引起流涎的病人添加舒必利 150~300 mg.d⁻¹ 达 3 周, 结果发现, 夜间流涎评定量表分下降 (2.78±0.87) 分, 仅剩 3 例病人还主诉轻度流涎。舒必利和氯氮平联合时, 主要是担心对心脏的影响, 当舒必利 ≤300mg/d 时, 这种危险性较小。

2. 阿密舒必利: Kreinin 等 (2006) 在一项 7 周随机、双盲、对照交叉研究中, 20 例服氯氮平引起流涎的病人随机分配服阿密舒必利 (100 mg.d⁻¹, 一周内渐增至 400 mg.d⁻¹, N=9)

或安慰剂 (N=11) 治疗 3 周, 清洗 1 周, 然后交叉用药 3 周, 结果发现, 阿密舒必利组比安慰剂组的夜间流涎评定量表分显著下降 (1.79 ± 1.25 : 2.63 ± 1.33)。由于国内缺乏该药, 所以现实意义不大。

3. 肉毒毒素 (Botulium Toxin): 给腮腺注射肉毒毒素, 能抑制腮腺的胆碱能, 抑制唾液分泌, 原用于治疗帕金森氏病和运动神经元病引起的流涎。Kahl 等报告 1 例男性精神分裂症患者, 服氯氮平 $600 \text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$ 引起严重流涎, 服阿托品无效后, 双侧腮腺注射肉毒毒素 150 IU, 显著减轻流涎, 持续效果 12 周以上, 且改善相应社交退缩, 但肉毒毒素毕竟有侵害性, 可引起重要并发症, 如下颌脱位, 故应用受到限制。

最后, 氯氮平引起的流涎还可用缩泉丸 (中药) 治疗, 也可用赛庚啶 $8 \sim 16 \text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$ 治疗, 后者有效率为 99%, 不过, 赛庚啶是抗五羟色胺药, 应注意引起抑郁的可能性。

当氯氮平引起流涎时, 首先考虑用上述药物治疗; 其次在枕头上放一块毛巾, 以减少夜间流涎对枕头的浸湿; 第三是白天咀嚼无糖口香糖, 以促进唾液吞咽; 第四是如果有中隔偏移, 可加重氯氮平引起的流涎, 可用外科手术纠正; 第五是在精神症状稳定的基础上, 可考虑减少氯氮平剂量。

六. 肝损害

不典型抗精神病药常引起无症状性、一过性肝酶升高, 罕见引起严重肝中毒和过敏性肝炎。迄今为止, 齐拉西酮和阿立哌唑尚无与严重肝中毒相关联的报告。这里主要综述氯氮平、利培酮、奥氮平和奎硫平的肝损害效应。

(一) 机制

不典型抗精神病药引起肝损害, 机制有二

1. 肝中毒: 不典型抗精神病药引起贪食, 导致高胆固醇血症和高不饱和脂肪酸血症。高胆固醇血症引起肝细胞膜上的胆固醇/磷脂比值增高, 抑制膜流动性, 抑制细胞摄取过程, 破坏细胞骨架, 损害肝细胞; 破坏细胞骨架还可扩张毛细胆管, 引起肝小叶淤胆; 高不饱和脂肪酸血症使不饱和脂肪酸结合肝细胞膜上的蛋白, 导致脂质过氧化, 引起肝损伤。

2. 过敏反应: 不典型抗精神病药及其代谢物作为抗原或半抗原, 引起过敏反应。

(二) 肝酶升高的特征

1. 氯氮平

(1) 呈抛物线状: Dumotier 等 (2002) 报告氯氮平治疗 1~8 周引起肝损害。齐钢桥等 (2000) 给 415 例精神分裂症患者单服氯氮平 (328 ± 95) mg/d , 肝酶异常率在治疗 < 4 周时为 26%,

4~6周为58%，>6周为16%，提示肝酶升高的时间过程呈一抛物线状。

(2)无自觉症状：谷丙转氨酶（ALT）在肝细胞里最多，肝细胞炎症时将ALT释放入血，血ALT升高，当1/100的肝细胞损害时，ALT就升高1倍。氯氮平引起ALT中度升高（ 106 ± 21 ）U/L时无自觉症状（齐钢桥，2000），个别升至7752 U/L也无自觉症状（程富德等，1999）。个别升至2110U/L时表现食欲稍差，卧床时间稍多（付春安等，2003）。

(3)停药1月内多恢复：齐钢桥等（2000）给服氯氮平升高ALT（ 106 ± 21 ）U/L的病人15%的减量，85%的维持原量，经肝泰乐、维生素C、甘利欣等治疗，95%的1~3周内恢复正常。1例ALT 7752U/L者，停药加保肝，1个月后肝酶恢复正常（程富德等，1999），1例ALT2110U/L者，停药加保肝，1月末降至136U/L，2月末降至42U/L（付春安等，2003）。

(4)脂肪肝：当肝内脂肪总量超过30%时，B超才能检出脂肪肝。陈小仙等（2008）用彩色多普勒超声波检查337例长期服氯氮平的病人，治疗6个月时检出7%的脂肪肝，9个月时升至41%，18个月时升至66%。章锦伟等（2005）用B型超声波检查203例服氯氮平的病人，治疗3个月时检出5%的脂肪肝，6个月时升至51%，12个月时升至81%。看来，随着氯氮平治疗时间的延长，脂肪肝发生率增加。

脂肪肝与肥胖密切相关，只要控制肥胖，脂肪肝自然减轻或消失，控制肥胖的总精神是少吃多动，少吃是指少脂少糖，适量蛋白，多吃蔬菜；多动是多锻炼。

2. 利培酮

(1)治疗1个月时肝酶升高率约50%：Erdogan等（2008）^[31]给120例7~13岁的儿童和青少年服利培酮1个月，53%的出现无症状性ALT和/或胆红素水平增加，仅0.8%的ALT增加3倍，谷草转氨酶增加2倍。

(2)治疗15个月时肝酶基本恢复正常：Szigethy等（1999）回顾38例5~17岁的精神疾病青少年，服利培酮平均2.5mg/d，治疗平均15个月，此时肝酶37例无异常，仅1例ALT 45U/L，提示长期服利培酮时，肝酶基本恢复正常。

3. 奥氮平

Dumotier等（2002）报告，奥氮平治疗12天~5个月期间引起肝损害。Pae等（2005）回顾研究发现，奥氮平组升高肝酶的潜伏期比利培酮组长（ $P=0.0044$ ），恢复期也比利培酮慢（ $P=0.0059$ ）。

（三）肝酶升高与药物种类

1. 不典型抗精神病药

(1) 氯氮平 > 奥氮平: Kelly 等 (2003) 给 13 例难治性精神分裂症病人随机双盲交叉服氯氮平 450mg/d 和高剂量奥氮平 50mg/d, 每种服用 8 周, 结果发现, 氯氮平组的肝酶和血脂水平比高剂量奥氮平显著为高。

(2) 氯氮平 > 利培酮: 杜兆洪等 (2004) 在实用医技杂志第 6 期 (P885 ~ 886) 发表“抗精神病药对肝功能的影响”一文, 将 90 例精神分裂症病人分配服氯氮平 (350 ~ 500mg/d, N=30)、氯丙嗪 (350 ~ 500mg/d, N=30) 或利培酮 (3 ~ 6mg/d, N=30), 治疗 8 周, 并对每种药的治疗前后肝酶变化做了比较。喻东山 (2009) 对该文的氯氮平组和利培酮组 ALT 数据进行组间比较, 发现两组疗前的 ALT 无显著差异 (29.6 ± 10.4 : 27.5 ± 2.1 , $t=1.084$, $P > 0.05$), 治疗 4 周末的 ALT 氯氮平组比利培酮组显著为高 (43.6 ± 11.2 : 28.5 ± 11.7 , $t=5.107$, $P < 0.01$), 治疗 8 周末的 ALT 氯氮平组比利培酮组显著为高 (67.2 ± 14.5 : 29.1 ± 13.3 , $t=10.607$, $P < 0.01$)。

(3) 氯氮平 > 奎硫平: 张维健等 (2003) 回顾住院精神分裂症单用氯氮平 (N=51) 和奎硫平 (N=38) 的病历, 疗前和疗后每 3 ~ 4 周查一次肝功能, 观察 8 ~ 12 周, 结果发现, 出现一次肝酶升高率氯氮平组比奎硫平组显著为高 (27.5%: 7.9%, $P < 0.05$), 引起肝酶升高的平均剂量氯氮平为 (332 ± 110) mg/d, 奎硫平为 (400 ± 200) mg/d。

(4) 奥氮平 > 利培酮: Pae 等 (2005) 复习一家大学附属医院 1998 ~ 2002 年的精神科住院病历, 单服奥氮平 145 例, 单服利培酮 289 例, 奥氮平组比利培酮组的谷草转氨酶或碱性磷酸酶增加率高 [27%: 14%, 差异比 (OR)=2.225, $P=0.002$]; ALT 增加率高 (OR=2.182, $P=0.004$), ALT 增加 2 倍和 3 倍的率高 (OR 分别为 3.064 和 2.883),

(5) 奥氮平 > 奎硫平: 安宝富等 (2006) 给精神分裂症病人随机分配服奥氮平 (12.5 ± 1.8 mg/d, N=40) 或奎硫平 (456 ± 13 mg/d, N=40), 治疗 6 周发现, 奥氮平组的肝酶异常率比奎硫平组显著为高 (22.5%: 5.0%, $\chi^2=5.165$, $P < 0.05$)。

(6) 利培酮=奎硫平: 杨奎娟等 (2007) 给 80 例首发精神分裂症病人随机分配服利培酮 (4.2 ± 15 .mg/d, N=40) 或奎硫平 (756 ± 126 mg/d, N=40), 治疗 6 周发现, 利培酮组的肝酶升高率与奎硫平组无显著差异 (15%: 7.5%, $P > 0.05$)。

上述比较可见, 升高肝酶率由高到低依次为氯氮平 > 奥氮平 > 利培酮=奎硫平。因为氯氮平和奥氮平引起的贪食效应比利培酮和奎硫平为重, 故肝损害效应比利培酮和奎硫平为重。

2. 氯氮平比典型抗精神病药

(1) 氯氮平 \approx 氯丙嗪: 杜兆洪等 (2004) 在实用医技杂志第 6 期 (P885 ~ 886) 发表“抗精神病药对肝功能的影响”一文, 将 90 例精神分裂症病人分配服氯氮平 (350 ~ 500mg/d, N=30)、

氯丙嗪（350~500mg/d, N=30）或利培酮（3~6mg/d, N=30），治疗8周，并对每种药的治疗前后肝酶变化做了比较。喻东山（2009）对该文的氯氮平组和氯丙嗪组 ALT 数据进行组间比较，发现两组疗前的 ALT 无显著差异（ 29.6 ± 10.4 : 30.2 ± 10.1 , $t=0.227$, $P > 0.05$ ），治疗4周末的 ALT 氯丙嗪组比氯氮平组显著为高（ 69.2 ± 9.34 : 43.6 ± 11.2 , $t=9.613$, $P < 0.01$ ），治疗8周末的 ALT 氯氮平组比氯丙嗪组显著为高（ 67.2 ± 14.5 : 34.6 ± 9.7 , $t=10.235$, $P < 0.01$ ）。提示治疗1月末时氯丙嗪的肝损害 > 氯氮平，而治疗2月末时氯氮平的肝损害大于氯丙嗪。

(2) 氯氮平 > 奋乃静 > 氟哌啶醇：谷氨酸脱氢酶是肝细胞线粒体上的特异性酶，比 ALT 更能特异性反映肝损伤的程度； γ -谷氨酰转移酶存在于肾、肝和胆，多数肝胆疾病时升高。Gaertner 等（2001）^[7]回顾 7263 例单服氟哌啶醇、氯氮平、奋乃静和甲哌丙嗪的病人，以 ALT、谷草转氨酶、谷氨酸脱氢酶和 γ -谷氨酰转肽酶至少有 1 项高于正常上限 3 倍和碱性磷酸酶高于正常上限 2 倍定义为肝酶升高，该升高率氯氮平（15%）> 甲哌丙嗪（7.6%）> 奋乃静（4%）> 氟哌啶醇（2.4%），如上述任何一种肝酶高于正常上限就定义为肝酶升高，该升高率氯氮平（78%）> 奋乃静（62%）> 甲哌丙嗪（59%）> 氟哌啶醇（50%），4 组间有显著差异（ χ^2 检验， $P < 0.0001$ ）。

上述比较可见，肝酶升高率由高到低依次为氯丙嗪 \approx 氯氮平 > 奋乃静 > 氟哌啶醇，由于氯丙嗪和氯氮平引起的贪食效应比奋乃静和氟哌啶醇为重，故肝损害效应比奋乃静和氟哌啶醇为重。

3. 氯丙嗪比不典型抗精神病药

(1) 氯丙嗪 > 利培酮：杜兆洪等（2004）在实用医技杂志第 6 期（P885~886）上发表“抗精神病药对肝功能的影响”一文，将 90 例精神分裂症病人分配服氯氮平（350~500mg/d, N=30）、氯丙嗪（350~500mg/d, N=30）或利培酮（3~6mg/d, N=30），治疗 8 周，并对每种药的治疗前后肝酶变化做了比较。喻东山（2009）对该文氯丙嗪组比利培酮组 ALT 数据进行组间比较，发现两组疗前 ALT 无显著差异（ 30.2 ± 10.1 : 27.5 ± 2.1 , $t=1.434$, $P > 0.05$ ），治疗 4 周末的 ALT 氯丙嗪组比利培酮组显著为高（ 69.2 ± 9.34 : 28.5 ± 11.7 , $t=14.89$, $P < 0.01$ ），治疗 8 周末的 ALT 氯丙嗪组与利培酮组无显著差异（ 34.6 ± 9.7 : 29.1 ± 13.3 , $t=1.830$, $P > 0.05$ ），提示氯丙嗪治疗 1 月末肝酶升高比利培酮重，治疗 2 月末与利培酮类似。

(2) 氯丙嗪 > 齐拉西酮：李华芳等（2006）给精神分裂症病人随机双盲分配服氯丙嗪（最大量 345 ± 119 mg/d, N=120）或齐拉西酮（最大量 109 ± 36 mg/d, N=118），治疗 8 周发现，氯丙嗪组的 ALT 升高率比齐拉西酮组显著为高（5.9%: 1.7%, $P < 0.05$ ）。

上述比较可见，氯丙嗪比利培酮和齐拉西酮的肝损害明显。机制可能是：氯丙嗪的贪食欲比利培酮和齐拉西酮为重。

(四)升高肝酶的易感因素

1. 氯氮平

(1)高血药浓度易感肝酶升高：氯氮平血浆浓度较高者的 ALT 升高率较高。这与肝中毒理论一致。相反，奥氮平引起的一过性肝酶升高不依赖于剂量，这与过敏反应理论一致。

(2)乙肝指标阳性者不比阴性者易感肝损害：张凤西等（1999）研究了 190 例单服氯氮平 75~700mg/d 达 4~20 周的病人，结果发现，疗前乙肝 5 项指标阳性组与阴性组的肝酶升高率无显著差异（15%：17%， $P < 0.05$ ）。

2. 利培酮

(1)利培酮联合氟西汀：Llinares 等（2005）报告 1 例 64 岁的男性，在氟西汀基础上再服利培酮 2mg/d，仅服 4 次，肝酶就迅速升高。氟西汀可能是通过抑制 P450 2D6 酶而阻碍了利培酮代谢，从而增加利培酮血药浓度，加重其肝损害。

(2)肥胖：Holtmann 等（2003）和 Landau 等（1998）分别报告 1 例服利培酮的女性，出现明显体重增加和脂肪性肝炎。Kumra 等（1997）图表回顾 13 例服利培酮的住院儿童，2 例男童肥胖、肝酶异常和脂肪肝，停用利培酮和/或相关联的体重减轻后，肝功能倾向恢复正常。推测服利培酮→贪食→胆固醇和不饱和脂肪酸↑→肝损害。故肥胖儿童服利培酮或儿童服利培酮发生迅速肥胖时，应查肝功能。

3. 奥氮平

(1)儿童和青少年：Woods 等（2002）检查了上市药物不良事件的自发性报告，发现奥氮平引起的肝酶异常相对危险性儿童最高，青少年次之，成人最低。

(2)奥氮平联合丙戊酸钠：Gonzalez-Heydrich 等（2003）回顾儿科电子病历 52 份，4~18 岁的儿童和青少年单服奥氮平（ $N=17$ ）、丙戊酸钠（ $N=23$ ）或奥氮平联合丙戊酸钠（联合组， $N=12$ ），平均治疗（ 8 ± 6 ）个月，定期检查 ALT、谷草转氨酶和乳酸脱氢酶，结果发现，联合组至少一次升高肝酶的率比单用奥氮平组或丙戊酸钠组为高（100%：59%和 26%），至少升高一种肝酶平均水平的率也高（83%：47%和 17%）。

不典型抗精神病药升高肝酶的其他易感因素尚有高剂量、老人、酒中毒、原有肝病史如吉尔伯综合征（一种家族遗传性血胆红素过多，伴轻型间歇性黄疸）或同时服用有肝脏毒性的药物（如抗抑郁药、心境稳定剂或催眠药）。

(五)药物性肝炎

1. 中毒性肝炎

(1)无胆汁淤积性中毒性肝炎：表现类似病毒性肝炎，主诉有发热、厌食和乏力，检测时血清转氨酶升高（达正常的2~30倍），碱性磷酸酶和白蛋白所受影响较小。轻者停药数周~数月恢复，重者引起暴发性肝功能衰竭，常发生死亡。已报告1例氯氮平、1例利培酮、3例奥氮平和2例奎硫平引起非胆汁淤积性中毒性肝炎，1例氯氮平引起致命性急性暴发性肝炎^[13]，1例奎硫平引起致命性亚暴发性肝功能衰竭。

(2)胆汁淤积性中毒性肝炎：在发热、厌食和乏力基础上，还有黄疸（伴皮肤瘙痒）和疼痛（上腹痛、右上腹压痛和肝肿大）两组症状，碱性磷酸酶升高2~10倍，胆固醇升高，停药后3月~3年恢复，偶尔胆管损害不可逆，发展为肝硬化。已报告7例氯氮平^[13]、1例奥氮平、3例利培酮、1例奎硫平引起胆汁淤积性中毒性肝炎。

2. 过敏性肝炎

不典型抗精神病药可引起过敏性肝炎，潜伏期4周之内，表现为过敏症状（发热、皮疹、淋巴结肿大、嗜酸细胞增至6%以上和白细胞增加）和肝胆症状（黄疸、皮肤瘙痒、胆红素、血清转氨酶和碱性磷酸酶中度升高）。再次用药则再发。已报告1例奥氮平、1例利培酮引起过敏性肝炎。

3. 肝炎的治疗

(1)停：停用造成中毒性或过敏性肝炎的不典型抗精神病药。

(2)吃：两高一足一低，即高蛋白、高糖、足量维生素B、C和E和低脂饮食。

(3)歇：适当休息。

(4)保肝：肝泰乐（0.1/片，100片/瓶/8元）0.1~0.2一日三次；护肝片（100片/瓶/16元）4片一日三次；甘利欣胶囊（50mg/粒，24粒/盒/20元）150mg一日二次。

4. 黄疸的治疗

(1)苯巴比妥：治疗黄疸的机制是(1)诱导葡萄糖醛酸转移酶，促进葡萄糖醛酸与胆红素结合；(2)诱导肝内Y蛋白，促进胆红素运输；(3)诱导毛细胆管膜上的 $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ATP酶，增加胆汁分泌；(4)诱导胆固醇降解酶，促进胆固醇分解成胆酸，排出体外。苯巴比妥（30mg/片，100片/瓶/2元）30mg一日三次，治疗1周黄疸减轻，2周血清胆红素下降50%，疗程4~8周，苯巴比妥有轻度肝损害效应，故严重肝损害者慎用。

(2)消胆胺（考来烯胺散）：胆酸可在肝肠之间循环，消胆胺口服后并不吸收，与肠内胆酸

结合，阻断胆酸回收入肝，使其排出体外，缓解血清胆酸过多而沉积皮肤所引起的瘙痒，1周起效，2周效应达峰值。消胆胺（5g/袋，12袋/盒/60元）5g一日三次，饭前服，维持量1g一日三次。

(3)强的松（5mg/片，100片/盒/4元）40mg/d，分次服用，治疗1周降低胆红素50%，胆红素正常后逐步停用。

七. 性功能障碍

1. 氯氮平比典型抗精神病药：一些作者认为，氯氮平的性功能障碍率与典型抗精神病药类似。Hummer等调查153例服氯氮平或氟哌啶醇6周的男女，发现两药引起男性性欲减退（57%：63%）、女性性欲减退（28%：33%）、勃起功能障碍（24%：27%）、射精功能障碍（21%：22%）、男性性乐高潮抑制（23%：19%）及女性性乐高潮抑制（4%：未报告）均无统计差异。

另一些作者认为，氯氮平引起性功能障碍比典型抗精神病药为轻，Aizenberg等研究60例男性精神分裂症发现，服氯氮平病人的性功能比服典型抗精神病药为好，如性欲较强，手淫较频繁，性享受较多，性欲减退率较低，性功能满意率较高。

2. 氯氮平比利培酮：氯氮平引起的性功能障碍率比利培酮为轻（20%～60%：64%～93%），利培酮的性欲、勃起频度、射精量和性乐高潮享受损害程度比氯氮平为大。

八. 老人的顾虑

1. 脑血管病：11项随机对照试验的再分析发现，痴呆病人服利培酮和奥氮平的脑血管病率比服安慰剂为高（2.2%：0.8%，相对危险性为2.7）。加拿大卫生部门2002年警告，利培酮治疗痴呆病人增加脑血管病危险性；2004年对奥氮平也发出类似警告。最近，美国精神病协会指出，阿立哌唑、奥氮平和利培酮而不是奎硫平增加脑血管意外危险性。美国FDA黑底警告，痴呆病人服不典型抗精神病药增加脑血管病危险性。

2. 其他不良反应：美国FDA和英国药物治疗安全委员会针对痴呆病人服抗精神病药，警告能增加认知减退、浮肿、上呼吸道感染和跌倒危险性。

3. 死亡率：美国FDA分析了17项安慰剂对照研究，包括5000多例病人（平均81岁），涉及6种抗精神病药，2/3的服一种抗精神病药6～12周，结果所有不典型抗精神病药都增加死亡率，死亡率比安慰剂高71%。因此，美国FDA要求制药商用黑底警告标明，不典型抗精神病药增加老人死亡危险性，并说明，这些药物未批准用于老年痴呆相关精神症状。

第三部分 非神经递质的罕见不良反应

一. 中枢不良反应

1. 人格解体: 喻东山(2007)报告1例36岁的精神分裂症女性, 相隔半年两度服奥氮平达1个月(最大量10mg/d), 每次都出现脑子不清晰, 糊里糊涂, 看东西模糊, 白天感觉朦胧, 随后产生生不如死、力不从心感, 提示奥氮平可引起人格解体, 并引起继发性抑郁。

2. 周期性猝倒: 病人全身肌张力突然短暂丧失, 身体突然向前倾斜, 导致虚弱, 如1例病人上楼时突然虚脱, 该现象持续数秒, 不伴意识障碍、癫痫发作和尿失禁。无预感, 故无法预防。

3. 听力减退: 汪春运(2007)报告1例29岁的精神分裂症男性, 服启维(奎硫平)400mg/d、奋乃静24mg/d、安坦4mg/d、阿普唑仑0.4mg/d、脑复康2.4g/d, 3个月后因为启维缺货而换成舒思(奎硫平)400mg/d, 2周后感旁人说话的声音明显变远变小, 听不清, 为此紧张, 将舒思降至300mg/d, 听力减退效应好转, 降至250mg/d时, 听力恢复正常。两种可能性, 一种是舒思的生物利用度比启维高, 等量兑换时增加奎硫平血浓度, 而高血药浓度引起听力减退; 另一种可能性是舒思的赋形剂中有一种杂质, 引起听力减退。

4. 耳鸣: 汪春运(2008)报告1例27岁的精神分裂症女性, 以前无耳鸣史, 近半年单服启维(奎硫平)治疗, 由100mg早、200mg晚增至100mg早、300mg晚以后, 每天睡前出现耳鸣, 持续2~3分钟, 耳鸣时自己说话不舒服, 别人说话听不清。

二. 外周不良反应

1. 白内障: 动物实验中奎硫平曾引起白内障, 临床实验中奎硫平的眼科不良反应与氟哌啶醇无显著差异。故认为, 奎硫平引起的白内障机率与典型抗精神病药差异不大。但制造商依然推荐, 服奎硫平者需定期查眼睛。疗前作晶状体检查, 疗后每半年复查一次。

2. 降低甲状腺功能: 儿童和成人服奎硫平, 血清游离 T_4 和甲状腺刺激素一般都在正常范围内。某些研究表明, 奎硫平能降低血清总甲状腺素(T_4), 机制不明。故服奎硫平而不服锂的病人, 到3个月和1年时, 应查甲状腺功能, 如果甲状腺刺激素升高, 每3个月复查一次。如果血清甲状腺刺激素高于正常范围, 应服甲状腺素治疗。如果甲状腺刺激素不高于正常范围, 无需服甲状腺素治疗。

3. 肌酸激酶: 血清肌酸激酶正常值20~204IU/L, 1例54岁男性服奥氮平10mg/d, 阿普唑仑0.75mg/d, 血清肌酸激酶升至5851IU/L, 停奥氮平12小时后降至4330IU/L, 且无恶性综合征征象。1年后奥氮平服5mg, 血清肌酸激酶348IU/L, 无不适。

4. 胰腺炎: 氯氮平阻断 H_1 受体, 引起暴饮暴食, 可解释氯氮平引起的胰腺炎。已报告17例服氯氮平病人引起与高血糖有关的胰腺炎或高淀粉酶血症。奥氮平治疗已报告几例胰腺

炎，其中 3 例是奥氮平联合丙戊酸钠治疗，在胰腺炎期间，肝酶升高并非罕见，且与胆汁淤积相关联，尽管胆红素水平可以正常。

5. 皮肤损害：(1)利培酮：可引起过敏性皮疹，停药和服抗过敏药后缓解。(2)齐拉西酮：皮疹率与安慰剂相似（4.5%：3.4%），这些病人多数继续治疗，皮疹随之消失，且不伴有系统疾病和嗜曙红细胞增多症。(3)阿立哌唑：皮疹率 1% ~ 10%。

6. 发作性瘙痒：喻东山（2008）报告 3 例服氯氮平引起的遇热发作性瘙痒，共同点是：男性，青壮年，精神分裂症，氯氮平治疗（剂量分别为 200 mg/d、275 mg/d、400mg/d），遇热引起出汗、搔痒、可有或无小红疹，5 ~ 30 分钟消退，下次遇热再现。其中例 2 用谷维素、丙咪嗪或非那更无效，氯氮平减量有效，故认为，是氯氮平引起的遇热奇痒发作。

7. 难以解释的不良反应：阿立哌唑可引起视物模糊（< 1%）、咳嗽（1% ~ 10%）、便秘（1% ~ 10%）、阴道炎（≥ 5%）、骨痛（< 1%）、麻木和极度疼痛。

第四部分妊娠和哺乳

一. 致畸

Newport 等（2007）前瞻性研究 50 例妊娠期服不典型抗精神病药或氟哌啶醇的妇女，分娩时测定母亲血样和脐带血样药浓度，以脐带比母亲血药浓度的比值定义胎盘通过率，结果发现，胎盘通过率奥氮平最高（72%），氟哌啶醇次之（66%），利培酮又次之（50%），奎硫平最低（24%）。至于不典型抗精神病药的致畸性，氯氮平和利培酮相对安全，其他药物资料不足。也有综述指出，氯氮平和奥氮平相对安全，其他药物资料不足。

1. 氯氮平：氯氮平资料由近 150 例儿童组成，发现氯氮平不增加致畸性，美国食品药品监督管理局将之归为 B 类妊娠药物，即人类无致畸证据。

2. 利培酮：68 例前瞻性研究表明，妊娠期服利培酮，致畸率 3.8%，在基础致畸率 2% ~ 4% 范围内，提示胎儿暴露利培酮，不增加致畸性。

3. 奥氮平：2006 年报告 2 例妊娠期服奥氮平的妇女，生出的孩子 1 例出现唇发育不良。另 1 例出现脑膜突出和睑缘粘连。

4. 奎硫平：Cabuk 等（2007）报告 1 例 30 岁双相躁狂女性，因为计划妊娠，由锂换成奎硫平，2 周后增至 1200mg/d，整个妊娠期一直服用，妊娠 39 周时阿普伽评定为 10 分，生出的男婴到 3 个月时，躯体和神经运动性发育均正常。

5. 阿立哌唑：Mendhekar 等（2006）报告 1 例 27 岁的分裂情感障碍妇女，妊娠前服阿立哌唑 15mg/d，妊娠第 8 周停药，妊娠第 20 周时病情复燃，恢复阿立哌唑 10mg/d 疗效好，一

直服到到足月，因胎儿心动过速而不得不剖腹产，新生儿各方面均正常，随访 6 个月发育正常。

美国食品药品监督管理局将除氯氮平外的抗精神病药归为 C 类妊娠药物，即人类不能排除致畸可能性。

二. 母亲-胎儿健康

1. 妊娠糖尿病: Reis 等 (2008) 分析了 570 例服抗精神病药妇女和 576 例婴儿，妊娠糖尿病危险性比对照组高一倍，破腹产率上升 40%。妊娠和产后服镇静性抗精神病药，还增加栓塞机率。

2. 糖尿病也致畸: 有糖尿病母亲比无糖尿病母亲生出的孩子致畸率高，以肾发育不全(差异比 14.8)、尿道阻塞性先天异常(差异比=4.3)、心血管先天异常(差异比=3.4)和多种先天异常(差异比=5.0)为明显。

3. 自发性流产: 68 例前瞻性研究表明，妊娠期服利培酮，自发性流产率为 16.9%，在普通人群的基础自发性流产率之内，看来，利培酮不增加自发性流产率。另有 2 例妊娠期用长效利培酮注射制剂的报告，1 例正常分娩，另 1 例早产。

三. 孕龄和出生体重

1. 现象: Newham 等 (2008) 根据英国畸形信息服务中心资料，比较暴露典型 (N=45) 和不典型 (N=25) 抗精神病药的新生儿组和参照组 (N=38)，发现不典型抗精神病药组比其他两组孕龄(妊娠持续时间)大的率高，比典型抗精神病药组的出生体重重。

2. 问题: 婴儿出生体重重，在母亲分娩时，可增加阴道撕裂伤、产后出血和急诊破腹产的率；在新生儿出生时，可增加外伤、肩难产和缺氧的率，孩子长到后半生，体重指数和糖尿病率增加。

3. 易感: 孕龄大的素质因素有母亲肥胖、I 型糖尿病和妊娠糖尿病，不典型抗精神病药恶化母亲和胎儿的这些因素，以氯氮平或奥氮平最突出。例如 2 例报告，氯氮平引发或恶化母亲妊娠糖尿病，糖尿病导致巨大儿，巨大儿引起肩难产。

4. 疾病: Newham 等 (2008) 发现，暴露典型抗精神病药组比参照组孕龄小和出生体重轻的率高。这可能用精神分裂症本身解释，精神分裂症母亲的孕龄就比常人小。

四. 妊娠用药推荐

美国健康和临床优秀研究所的双相障碍和围产期指导劝告: 可能妊娠的妇女不服丙戊酸盐，优选抗精神病药。但典型抗精神病药恶化抑郁，不作为双相障碍的一线治疗，剩下的只

能选不典型抗精神病药了。喻东山认为，选择顺序为利培酮、奥氮平和氯氮平，因为这三种药物在妊娠期服用相对安全，而后两种药物易增加孕龄和出生体重。

五. 哺乳

婴儿通过乳汁暴露的药量比胎儿通过胎盘暴露的药量少，故影响有限，但对不成熟婴儿、新生儿期疾病和先天代谢障碍的婴儿，这种暴露易感不良反应。

1. 氯氮平：乳汁具有高脂性，氯氮平亲脂，故乳汁中氯氮平浓度高，服氯氮平的母亲乳汁/血浆氯氮平浓度之比 > 2.5 ，导致婴儿镇静、吸奶能力差、易激惹、癫痫发作、心血管不稳定、血液并发症和神经发育延迟，故服氯氮平的母亲不要哺乳。如果一定要哺，应监测新生儿白细胞，以防粒细胞缺乏症。

2. 利培酮：已报告 3 例婴儿通过乳汁暴露利培酮，未发现不良反应。

3. 奥氮平：已报告 41 例婴儿通过乳汁暴露奥氮平，5 例有不良反应。其中 2 例为锥体外系反应，2 例为一过性轻微神经发育延迟。Gardiner 等推测，足月健康婴儿通过乳汁暴露奥氮平，相对安全。

4. 奎硫平：婴儿奎硫平血浆浓度约为母体的 6%。综述似乎提示，奎硫平对哺乳婴儿的利/弊之比相对有利，但最近病例系列报告表明，服奎硫平的母亲哺乳，1/3 的婴儿有轻微~轻度神经发育迟滞，不过，这组病例也暴露其他精神药物。

5. 阿立哌唑：啮齿类动物服阿立哌唑，其乳汁能分泌阿立哌唑，人类是否如此尚不知道。临床观察报告，1 例妊娠期服阿立哌唑的妇女乳汁生成不足。

6. 哺乳用药推荐：氯氮平倾向引起婴儿的致命不良反应，如粒细胞缺乏，奥氮平易引起婴儿的锥体外系反应，而多数抗精神病药，包括氯丙嗪、氟哌啶醇、三氟拉嗪、三氟噻吨、珠氯噻醇、利培酮、奎硫平和阿立哌唑，其利/弊之比尚无结论。Hale 推荐，哺乳安全性奥氮平 $>$ 利培酮 $>$ 奎硫平。医生给哺乳期妇女服抗精神病药时，除氯氮平外，应根据药物疗效进行选择。

第五部分矛盾效应

一. 阻断 D_2 受体与阻断 $5-HT_{2A}$ 受体

1. 治疗和诱发幻觉妄想：利培酮阻断多巴胺 (DA) D_2 受体，治疗幻觉妄想；阻断 DA 神经元突触前膜上的 $5-HT_{2A}$ 受体，引起多巴胺脱抑制性释放，偶尔，这种释放对 D_2 受体的激动强于药物对 D_2 受体的阻断，诱发幻觉妄想。

2. 抗躁狂和致躁狂：不典型抗精神病药阻断 D_2 和 α_1 受体，抗躁狂：阻断 $5-HT_{2A}$ 受体和 α_2 受体而引起单胺[包括 DA、去甲肾上腺素 (NE) 和 5-羟色胺 (5-HT)] 释放，此效应超过

对 D_2 和 α_1 受体的阻断，偶尔致躁狂。已有 58 例用利培酮、奎硫平、奥氮平或齐拉西酮治疗的成人出现躁狂，2 例用奥氮平或齐拉西酮治疗的青少年出现躁狂。

3. 抗强迫和致强迫：强迫症的 5-HT 降低和 DA 升高。利培酮和奥氮平通过阻断 α_2 受体而引起 5-HT 释放，并直接阻断 D_2 受体，抗强迫；又通过阻断 5-HT_{2A} 受体而引起 DA 释放，如果 DA 释放超过药物对 D_2 受体的阻断，则致强迫。

4. 抗呃逆和致呃逆：氯丙嗪阻断 D_2 受体，抗呃逆，奎硫平阻断 D_2 受体弱，阻断 5-HT_{2A} 受体引起 DA 释放，有时激动 D_2 受体，已有致呃逆的病例报告。

典型抗精神病药定义为阻断 D_2 受体强于阻断 5-HT_{2A} 受体，故无上述矛盾效应，不典型抗精神病药定义为阻断 5-HT_{2A} 受体强于阻断 D_2 受体，但这并不意味着阻断 5-HT_{2A} 受体引起的 DA 释放足以克服药物对 D_2 受体的阻断，试想，如果不典型抗精神病药连 D_2 受体阻断都不能保证，哪还叫什么抗精神病药？既然多数情况下 D_2 受体还是被阻断的，故多数情况下能治疗幻觉妄想、抗躁狂和抗强迫的，而诱发幻觉妄想，致躁狂和致强迫只是偶见。

二. 阻断 α_1 受体与阻断 α_2 受体

1. 镇静和唤醒：利培酮阻断 α_1 受体，引起镇静；阻断 5-HT_{2A} 和 α_2 受体，引起单胺释放，抵消这种镇静，甚至引起唤醒。那么，为什么一些人出现镇静，而另一些人出现唤醒呢？这要看病人对哪种效应更敏感，对阻断 α_1 受体敏感的，出现镇静；对阻断 5-HT_{2A} 和 α_2 受体敏感的，出现唤醒效应，表现为焦虑、激越、失眠和头痛。

奥氮平阻断 α_1 和 H_1 受体，激动 γ -氨基丁酸 A 受体，引起镇静，阻断 α_2 和 5-HT_{2A} 受体，引起 NE 脱抑制性释放，导致唤醒，已有病例报告：奥氮平能引起惊恐发作、强迫障碍和激越。究竟是引起镇静还是激越，取决于奥氮平对哪组受体的阻断更敏感。

奎硫平阻断 α_1 和 H_1 受体，引起镇静；阻断 α_2 和 5-HT_{2A} 受体，引起 NE 脱抑制性释放，导致焦虑、激越、失眠和头痛。这种引起失眠和激越的几率，在我们的临床印象中，约为 10% ~ 20%。

2. 心动过速和心动过缓：利培酮阻断 5-HT_{2A} 和 α_2 受体引起单胺释放，其中 NE 激动 β 受体时引起心动过速；5-HT 增加时引起心动过缓，当窦性心率慢于室性心率时，引起室性早搏。究竟是引起心动过速还是心动过缓，取决于病人对哪种神经递质敏感。

3. 低血压和高血压：氯氮平阻断 α_1 受体，引起低血压；阻断 α_2 受体引起 NE 释放增加，引起高血压，且与氯氮平引起的体重增加无关。长期用氯氮平因高血压而受治疗的率高达 27%，相反，典型和其他不典型抗精神病药的相应率分别仅为 4% 和 9%。

4. 尿潴留和尿失禁：利培酮阻断 α_1 受体，松弛膀胱内括约肌，偶尔引起尿失禁；阻断 α_2 受体，导致 NE 脱抑制性释放，激动 α_1 受体，收缩膀胱内括约肌，偶尔引起尿潴留（四川精神卫生 2006 年第 3 期就报告 2 例利培酮引起的尿潴留）。病人对阻断 α_1 受体敏感，引起尿失禁；对阻断 α_2 受体敏感，引起尿潴留。

这组矛盾效应一般还是以阻断 α_1 受体为主，故常见镇静、心动过速和低血压；而阻断 α_2 受体为次，故少见唤醒、心动过缓和高血压，尿潴留和尿失禁均较罕见。阻断 α_1 受体和 α_2 受体的相反结果可使这些不良反应相互抵消，故这些不良反应均不突出。

三. 抗胆碱与抗 α_1 受体

1. 阳痿和阴茎异常勃起：骶髓发出副交感神经纤维，释放乙酰胆碱，通过激动突触后膜上的毒蕈碱受体而抑制 NE 神经元，NE 神经元被抑制，不能激动 α_1 受体，导致血管扩张，阴茎勃起。氯丙嗪和氯氮平抗胆碱，NE 神经元脱抑制性兴奋，NE 释放增加，激动 α_1 受体，收缩阴茎血管，阴茎松软，出现阳痿；另一方面，氯丙嗪和氯氮平又阻断 α_1 受体，扩张阴茎血管，可能导致阴茎异常勃起。

2. 尿潴留和尿失禁：氯氮平和奥氮平抗胆碱能，松弛膀胱逼尿肌，收缩膀胱内括约肌，可致尿潴留；另一方面，氯氮平和奥氮平又阻断 α_1 受体，导致膀胱内括约肌松弛，已有尿失禁的报告。

3. 便秘和大便失禁：奥氮平有中度抗胆碱效应，抑制肠蠕动，引起便秘；同时又阻断 α_1 受体，松弛肛门内括约肌，已有大便失禁的报告。

这组矛盾效应以抗胆碱为主，故常见阳痿、尿潴留和便秘；以抗 α_1 受体为次，故少见阴茎异常勃起、尿失禁和大便失禁。

四. 其他受体的矛盾效应

1. 改善和恶化认知：典型抗精神病药通过阻断 D_1 受体而恶化认知，通过阻断 D_2 受体而轻度抑制抗利尿素 → 尿量增加 → 饮水增多 → 低血钠症 → 恶化认知；又通过阻断 D_2 受体而缓解幻觉妄想，去除精神困扰，改善注意、言语记忆、决策功能和精神运动性速度。

氯氮平通过抗 5-HT_{2A} 受体而引起 DA 脱抑制性释放，通过抗 α_2 受体而引起 NE 脱抑制性释放，加上拟谷氨酸能，三者均改善认知功能；而高度抗胆碱和抗组胺 H₁ 受体又恶化认知功能。

奥氮平通过抗 5-HT_{2A} 受体而引起 DA 脱抑制性释放，通过抗 α_2 受体而引起 NE 脱抑制性释放，加上拟谷氨酸能，改善认知功能，但奥氮平又通过中度抗胆碱和高度抗 H₁ 受体，加

上拟 γ -氨基丁酸能，恶化认知。

奎硫平通过抗 5-HT_{2A} 受体而引起 DA 脱抑制性释放，通过抗 α_2 受体引起 NE 脱抑制性释放，改善认知功能，但奎硫平有轻度抗胆碱和中度抗 H₁ 受体效应，恶化认知。所有不典型抗精神病药都是以改善认知功能为主的。

2. 口干和流涎：氯氮平阻断毒蕈碱 M_{1-3, 5} 受体，抑制唾液分泌，引起口干；又部分激动 M₄ 受体，增加唾液分泌，引起流涎，常以流涎为主。

3. 闭汗和多汗：氯氮平阻断毒蕈碱 M_{1-3, 5} 受体，引起闭汗；又阻断 α_2 受体，引起 NE 释放增加，增加交感神经张力，引起多汗，常以多汗为主。

4. 抗攻击和致攻击：氟哌啶醇阻断多巴胺 D₂ 受体和 α_2 受体，治疗冲动性攻击。但如剂量过高，则通过静坐不能而恶化攻击，常以抗攻击为主。

五. 阻断 D₂ 受体的强度与效应

1. 锥体外系反应：抗精神病药阻断黑质-纹状体 DA 通路上的 D₂ 受体，引起锥体外系反应，按理说，阻断强度越高，锥体外系反应越重。可是，利培酮比氟哌啶醇的 D₂ 受体阻断强度高，奥氮平比氯丙嗪的 D₂ 受体阻断强度高，但前两者锥体外系反应却比后两者轻，这是因为利培酮和奥氮平还阻断 5-HT_{2A} 受体，引起 DA 脱抑制性释放，从而部分抵消了药物对 D₂ 受体的阻断效应。

2. 锥体外系反应与高催乳素血症的分离：抗精神病药阻断黑质-纹状体 DA 通路上的 D₂ 受体，引起锥体外系反应；阻断下丘脑-漏斗 DA 通路上的 D₂ 受体，引起高催乳素血症。按照同源相关假说，一种原因依赖于程度引起两种结果，则这两种结果之间应有相关性，因此随着抗精神病药阻断 D₂ 受体的增强，锥体外系反应与高催乳素血症应当同步增强。

可是，利培酮引起中度锥体外系反应，却引起重度高催乳素血症，这是因为利培酮在黑质-纹状体 DA 通路上对 5-HT_{2A} 受体的强效阻断，引起 DA 脱抑制性释放，部分抵消了利培酮对 D₂ 受体的阻断；而在下丘脑-漏斗 DA 通路上，这种抵消效应估计较弱。

六. 阻断 α_1 受体的强度与效应

1. 镇静：奥氮平的抗 α_1 受体效应比氟哌啶醇和氟奋乃静都弱，其治疗量与氟哌啶醇和氟奋乃静相当（5~20mg/d），但镇静效应却强得多，这是因为奥氮平还有强效抗 H₁ 和拟 γ -氨基丁酸 A 受体效应，故镇静效应较强。

奎硫平通过阻断 α_1 和 H₁ 受体而有镇静效应，利培酮、氟哌啶醇和氟奋乃静阻断 α_1 受体均强于奎硫平，为何其镇静作用反不如奎硫平？除了因为奎硫平还阻断 H₁ 受体以外，利培酮、

氟哌啶醇和氟奋乃静每天只服几毫克到十几毫克，而奎硫平则要服 400mg/d，故这些药物阻断 α_1 受体的绝对强度不如奎硫平，镇静作用较轻。

2. 直立性低血压：奥氮平阻断 α_1 受体性能较弱，故无直立性低血压效应，即使有也很轻，可是，奎硫平阻断 α_1 受体比奥氮平还弱，却有 7% 得直立性低血压，这是因为奎硫平的绝对使用量（300~800mg/d）比奥氮平（5~20mg/d）高，导致它阻断 α_1 受体的绝对量比奥氮平强之故。

第六部分撤药综合征

当前一种抗精神病药换成后一种抗精神病药时，前一种抗精神病药的撤药可引起撤药综合征，这种症状易被误认为是后一种药物的不良反应，应特别注意。抗精神病药的撤药综合征有 4 组：多巴胺 D_2 受体超敏综合征、5-HT_{2A} 受体超敏综合征、胆碱受体超敏综合征、组胺 H₁ 受体超敏综合征。

一. 多巴胺 D_2 受体超敏综合征

1. 超敏性精神病：抗精神病药阻断中脑-边缘通路多巴胺 D_2 受体，抗精神病，长期阻断引起 D_2 受体超敏，当突然撤药时，引起超敏性精神病，超敏性精神病与精神分裂症复燃的鉴别点是：超敏性精神病 1~2 天内快速发作，可伴有锥体外系反应和高催乳素血症，而精神分裂症复燃十几天到几个月缓慢发作，不伴有锥体外系反应和高催乳素血症。

2. 一过性迟发性运动障碍：抗精神病药阻断黑质-纹状体通路多巴胺 D_2 受体，引起急性锥体外系反应，长期阻断引起 D_2 受体超敏，当突然撤药时，引起一过性迟发性运动障碍。

3. 易感药物：抗精神病药阻断 D_2 受体由强到弱依次为阿立哌唑、氟哌啶醇、利培酮、齐拉西酮、奥氮平、氯氮平和奎硫平，除阿立哌唑是部分阻断外，阻断 D_2 受体强的抗精神病药换成阻断 D_2 受体弱的抗精神病药，易感多巴胺 D_2 受体超敏综合征，例如，利培酮换成奎硫平时。

二. 5-HT_{2A} 受体超敏综合征

1. 5-羟色胺（5-HT）综合征：不典型抗精神病药阻断 5-HT_{2A} 受体，长期阻断引起 5-HT_{2A} 受体超敏，当突然撤药时，引起 5-HT 综合征，表现为神经症状（震颤、肌阵挛和反射亢进）、精神症状（激越）、交感症状（寒战、发热、出汗、血压升高或不稳定）、副交感症状（腹泻）。

2. 易感药物：抗精神病药阻断 5-HT_{2A} 受体由强到弱依次为齐拉西酮、利培酮、阿立哌唑、奥氮平、氯氮平、氟哌啶醇和奎硫平，阻断 5-HT_{2A} 受体强的抗精神病药换成阻断 5-HT_{2A} 受体弱的抗精神病药，易感 5-HT_{2A} 受体超敏综合征，例如，齐拉西酮换成奎硫平时，不典型抗

精神病药换成典型抗精神病药时。

三. 胆碱受体超敏综合征

1. 拟胆碱能效应：低效价抗精神病药常阻断胆碱能受体，引起抗胆碱效应，如镇静、治疗抗精神病药引起的静坐不能，鼻塞和胃肠蠕动抑制（便秘），长期阻断引起胆碱受体超敏，当突然撤药时，引起拟胆碱能效应，表现为失眠、坐立不安、鼻漏、胃肠蠕动增加（恶心、呕吐和腹泻）。

2. 易感药物：抗精神病药阻断胆碱受体由强到弱依次为奥氮平=氯氮平、奎硫平、齐拉西酮、氟哌啶醇、阿立哌唑=利培酮。阻断胆碱受体强的抗精神病药换成阻断胆碱受体弱的抗精神病药，易感胆碱受体超敏综合征，例如，氯氮平换成利培酮时，低效价抗精神病药换成高效价抗精神病药（奥氮平例外）时。

四. 组胺 H₁ 受体超敏综合征

1. 唤醒综合征（激活综合征）：低效价抗精神病药常阻断 H₁ 受体，引起镇静和思睡，长期阻断引起 H₁ 受体超敏，当突然撤药时，引起拟 H₁ 受体效应，表现为焦虑、激越、坐立不安和失眠。

2. 易感药物：抗精神病药阻断 H₁ 受体由强到弱依次为氯氮平、奥氮平、奎硫平、利培酮、齐拉西酮、阿立哌唑、氟哌啶醇。阻断 H₁ 受体强的抗精神病药换成阻断 H₁ 受体弱的抗精神病药易感唤醒综合征。

五. 治疗

1. 缓慢替换：抗精神病药（如氯氮平）阻断 D₂、5-HT_{2A}、乙酰胆碱和 H₁ 受体，长期阻断导致这些受体超敏，如果缓慢换药，给这些超敏受体逐步脱敏有一时间过程，可使撤药症状达最轻。

2. 抗抽搐药：在阻断 D₂ 受体强的抗精神病药换成阻断 D₂ 受体弱的抗精神病药期间，如发生超敏性精神病，则用抗抽搐药（如丙戊酸钠）治疗，丙戊酸钠通过阻断电压敏感钠通道，减少神经递质（包括多巴胺）释放，籍以治疗超敏性精神病。

3. 赛庚啶：在阻断 5-HT_{2A} 受体强的抗精神病药换成阻断 5-HT_{2A} 受体弱的抗精神病药期间，添加赛庚啶 4mg 一日三次，赛庚啶阻断 5-HT₁、5-HT₂ 和 5-HT₃ 受体，治疗 5-HT 综合征，3~7 天见效。

4. 苯海索：在阻断胆碱受体强的抗精神病药换成阻断胆碱受体弱的抗精神病药期间，添加苯海索 2mg 一日二次，苯海索抗胆碱能，可预防胆碱受体超敏综合征，在抗精神病药换药

完成并稳定 2 周后，逐渐撤除苯海索。

3. 镇静药：针对唤醒综合征，可短期服用苯二氮卓类药物和抗组胺药物。其中苯二氮卓类药物是对症处理，抗组胺药物是对因处理。

[禁忌证]

对特定药物过敏者禁用。氯氮平比典型抗精神病药易引起癫痫发作，故禁用于癫痫；氯氮平比典型抗精神病药易引起粒细胞缺乏，故禁用于能引起粒细胞缺乏的血液病。有闭角性青光眼危险者禁用奥氮平。鉴于齐拉西酮有 QT_c 间期延长的顾虑，故不应用于有 QT_c 间期延长和先天性 QT 延长综合征者；不应联用延长 QT_c 间期的药物，如甲硫哒嗪、匹莫齐特、寿廷多、奎尼丁、多非利特、索他洛尔、莫西沙星和司帕沙星；心肌梗塞和失代偿性心力衰竭时心力缺血，导致 K⁺ 通道向下调节和功能障碍，QT_c 间期延长，故齐拉西酮不能用于最近心肌梗塞或失代偿性心力衰竭者。

奎硫平慎用于肝功能不全、心、脑血管病、低血压倾向、有抽搐史者，慎与延长 QT 药物联用。阿立哌唑慎用于有癫痫病史和降低癫痫发作阈值的疾病（如：阿尔采莫氏病）。

[药物代谢动力学]

不典型抗精神病药的药动学参数见表 1。

表 1 不典型抗精神病药的药动学参数^a

药物	生物利用度	主要代谢酶
氯氮平	70%	1A2
利培酮	70%	2D6
奥氮平	60%	1A2
奎硫平	< 20%	3A
齐拉西酮	60%	醛氧化酶 > > 3A
阿立哌唑	87%	2D6 ≥ 3A

a 来自 Weiden PJ. J Clin Psychiatry,2007,68[Suppl,5]:6-12.

一. 达峰浓度

口服奎硫平 1 小时达峰浓度，适用于入睡困难，缩短睡眠潜伏期由强到弱依次为奎硫平（强）> 氯氮平（弱）= 齐拉西酮（弱）= 奥氮平（弱）= 利培酮（弱）。

二. 半衰期和血药浓度

1. 半衰期：氯氮平、奎硫平和齐拉西酮半衰期短，短的好处是一旦出现不良反应，停药后迅速消除，坏处是一旦停药，可迅速复燃和引起撤药症状；利培酮、奥氮平和阿立哌唑半衰期 ≥ 24 小时，故理论上可一日一次给药，但为了平抑峰浓度，通常会一日二次给药。

2. 血药浓度：难治性精神分裂症病人的氯氮平治疗浓度为 $350 \sim 504 \mu\text{g/L}$ ，此间有效率为 $55\% \sim 75\%$ ，而 $< 350 \mu\text{g/L}$ 的有效率仅 $8\% \sim 38\%$ 。如果氯氮平血药浓度 $> 1000 \mu\text{g/L}$ ，则谵妄、意识模糊和癫痫发作机率增加。奥氮平的治疗浓度 $\geq 23.2 \mu\text{g/L}$ 。

三. 影响血药浓度的因素

1. 老人：年龄每增加 1 岁，氯氮平血药浓度增加 1.1%，故老人的氯氮平起始量和治疗量是成人的 $1/2 \sim 1/4$ 。老人的利培酮、奥氮平和奎硫平半衰期均延长，故使用这些药物时，应降低起始量和治疗量。相反，老人服齐拉西酮无需大幅减量。

2. 女性：女性的氯氮平和奥氮平血浓度比男性高【117】，故女性的氯氮平和奥氮平用药量可能比男性为低。

3. 应激：在循环中，与 α_1 酸性糖蛋白结合率奥氮平为 93%，齐拉西酮和阿立哌唑为 99%。严重应激时 α_1 酸性糖蛋白升高，与奥氮平、齐拉西酮和阿立哌唑的结合率随之升高，游离药浓度下降，可能导致本来稳定的病情波动或复燃。应激结束后， α_1 酸性糖蛋白水平恢复正常，奥氮平、齐拉西酮和阿立哌唑游离浓度由降低恢复正常。故在应激消除后，应激期适合的剂量可能引起不良反应，如奥氮平引起思睡，齐拉西酮或阿立哌唑引起锥体外系反应，故应激结束一段时间后常需减量。

4. 肝功能损害：肝功能损害对奥氮平、利培酮、9-羟利培酮和齐拉西酮很少或无效应。肝硬化时 α_1 酸性糖蛋白降低，奥氮平、齐拉西酮和阿立哌唑游离浓度升高，故肝硬化时，奥氮平、齐拉西酮和阿立哌唑较低剂量可能有效，尽管阿立哌唑尚未见文献支持。奎硫平经肝脏 P450 3A4 代谢，肝硬化时奎硫平代谢率降低 $1/4$ ，故严重肝功能损害时，奎硫平应减量使用。相反，轻~中度肝功能损害时服齐拉西酮无需大幅减量。

5. 肾功能损害：利培酮主要经肾脏排泄，肾功能不全的半衰期延长，故应减量使用。相反，尽管 73% 的奎硫平经肾脏排泄，但同等剂量下，肾功能不全者的奎硫平血药浓度仍在肾功能正常者范围内，故肾功能不全者无需调整剂量。也有发现，肾功能损害时奎硫平的清除率下降 1/4，故有些国家建议，肾功能损害者需减量使用。轻~中度肾功能损害者服齐拉西酮无需大幅减药，Aweeka 等甚至指出，对需要血液透析的严重肾功能损害者，齐拉西酮的使用或清除均无显著改变。

[药物相互作用]

一. 代谢途径

1. 1A2 酶：氯氮平和奥氮平主要经 1A2 酶代谢^[1]。其中氯氮平经 1A2 酶代谢为有限药理活性的 N-去甲氯氮平。奥氮平经 1A2 酶代谢为 4-N-去甲奥氮平^[1]。

2. 2D6 酶：氯氮平、利培酮、奥氮平、奎硫平和阿立哌唑经 2D6 酶代谢。其中利培酮和阿立哌唑主要经 2D6 酶代谢，利培酮 80% 的经 2D6 酶代谢为 9-羟利培酮，后者与利培酮阻断多巴胺 D₂ 受体等效，故利培酮的实际疗效是利培酮与 9-羟利培酮之和。奥氮平和奎硫平次主要经 2D6 酶代谢，氯氮平次要经 2D6 酶代谢为 N-去甲氯氮平。

3. 3A4 酶：氯氮平^[2]、利培酮、奥氮平、奎硫平、齐拉西酮和阿立哌唑都经 3A4 酶代谢。其中奎硫平主要经 3A4 酶转化为无活性的硫氧化代谢物^[1]；阿立哌唑主要经 3A4 酶代谢；氯氮平主要经 3A4 酶 N-氧化代谢物，次要经 3A4 酶转化为 N-去甲氯氮平，在高浓度时经 3A4 酶代谢稍显；利培酮次主要（20%）经 3A4 酶代谢^[3]；奥氮平和齐拉西酮次要经 3A4 酶代谢。

4. 2C19 酶：氯氮平和奥氮平次主要经 2C19 酶代谢。其中氯氮平经 2C19 酶代谢为 N-去甲氯氮平^[2]

5. 2C9 酶：奥氮平次主要经 2C9 酶代谢，氯氮平次要经 2C9 酶代谢^[1]。

6. 葡萄糖醛酸结合：奥氮平（主要）和氯氮平（次主要）经尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶代谢，与葡萄糖醛酸结合成季胺化合物^[3]。

不典型抗精神病药的代谢途径见表 1。按照不典型抗精神病药用于临床的时间先后，依次为氯氮平、利培酮、奥氮平、奎硫平、齐拉西酮和阿立哌唑，它们最主要的代谢酶依次为 1A2、2D6、1A2、3A4、醛氧化酶和 2D6，可记作 1-2-1，3-0-2。其他代谢酶只求了解，不求记住。

表 1 不典型抗精神病药的代谢途径

药	1A2	2D6	3A4	2C19	2C9	葡萄糖	活性
---	-----	-----	-----	------	-----	-----	----

物	醛酸结合						代谢物
氯氮平	+++	+	++	++	+	++	去甲氯氮平
利培酮	-	+++	++	-	-	-	9-羧利培酮
奥氮平	+++	++	+	++	++	+++	无
奎硫平	-	++	+++	-	-	-	无
齐拉西酮 ^a	-	-	+	-	-	-	无
阿立哌唑	-	+++	+++	-	-	-	不知道

主要途径: +++; 次主要途径: ++; 次要途径: +; 未报告途径: -

A 齐拉西酮主要经醛氧化酶代谢, 醛氧化酶尚不知有抑制剂和诱导剂, 故齐拉西酮血浓度很少受其他药物影响。

二。氯氮平

(一)抗精神病药增加氯氮平血浓度

1. 氯丙嗪: 氯氮平主要经 1A2 酶代谢, 氯丙嗪明显抑制 1A2 酶, 从而抑制氯氮平代谢, 理论上增加氯氮平血浓度。喻东山报告, 氯丙嗪明显增加氯氮平血浓度【由 (302 ± 125) μg/L 增至 (527 ± 300) μg/L】^[4]。已有氯丙嗪 (150 ~ 300) mg/d 联合氯氮平 (100 ~ 200) mg/d 引起心力衰竭的报告。

2. 利培酮: 在治疗量, 氯氮平、利培酮、奥氮平、奎硫平、齐拉西酮、阿立哌唑和帕潘立酮看来不影响其他药物代谢。但两篇病例报告表明, 利培酮 (1 和 2mg/d) 大幅增加氯氮平血浓度, 机制不清。

(二)选择性 5-羟色胺回收抑制剂 (SSRIs) 增加氯氮平血浓度

1. 氟西汀: 氯氮平主要经 1A2 酶代谢, 次主要经 3A4 和 2C19 酶代谢, 次要经 2D6 和 2C9 酶代谢; 氟西汀 20mg/d 重度抑制 2D6 酶、中度抑制 2C9 酶, 轻~中度抑制 3A4 和 2C19 酶, 轻度抑制 1A2 酶, 从而抑制氯氮平代谢, 增加氯氮平血浓度 50% ~ 100%^[1]。

2. 帕罗西汀: 氯氮平主要经 1A2 酶代谢, 次主要经 3A4 和 2C19 酶代谢, 次要经 2D6 和 2C9 酶代谢, 帕罗西汀重度抑制 2D6 和 3A4 酶, 轻度抑制 1A2、2C19 和 2C9 酶, 从而抑制氯氮平代谢, 增加氯氮平血浓度 31%。

3. 氟伏沙明: 氯氮平主要经 1A2 酶、次主要经 3A4 和 2C19 代谢, 次要经 2D6 和 2C9 酶代谢, 氟伏沙明重度抑制 1A2 和 2C19 酶, 中度抑制 3A4 和 2C9 酶, 轻度抑制 2D6 酶, 从而抑制氯氮平代谢, 增加氯氮平血浓度 5~10 倍^[1]。当氯氮平血浓度 > 1000 μg/L 时, 常出现癫痫大发作、意识模糊和谵妄^[1]。

(三)丙戊酸钠增加或降低氯氮平血浓度

氯氮平次主要经 3A4 和 2C19 酶代谢, 次主要经 2C9 酶代谢, 次主要经葡萄糖醛酸结合代谢, 丙戊酸钠抑制 2C19 和 2C9 酶, 轻度抑制 3A4 酶, 广泛抑制葡萄糖醛酸结合, 从而抑制氯氮平代谢, 增加氯氮平血浓度。可是, 丙戊酸钠又通过高蛋白结合率置换氯氮平, 增加氯氮平游离浓度, 加速代谢, 降低其浓度。

(四)咖啡因增加氯氮平血浓度

氯氮平主要经 1A2 酶代谢, 咖啡因重度抑制 1A2 酶, 从而抑制氯氮平代谢, 增加氯氮平血浓度 2 倍^[1]。

(五)内科药物增加氯氮平血浓度

1. 红霉素: 氯氮平次主要经 3A4 酶代谢, 红霉素抑制 3A4 酶, 从而抑制氯氮平代谢, 理论上增加氯氮平血浓度。有报告, 个别病人服红霉素可增加氯氮平血浓度, 伴有中毒效应。但健康人服红霉素则不影响氯氮平血浓度。

2. 环丙沙星: 氯氮平主要经 1A2 酶代谢, 抗菌素环丙沙星重度抑制 1A2 酶, 从而抑制氯氮平代谢, 中度增加氯氮平血浓度(增幅 20%~50%)。Brouwers 等(2009)报告 1 例服环丙沙星增加氯氮平血浓度 2 倍, 另 1 例因升高氯氮平血浓度而致横纹肌溶解。

3. 奥美拉唑: 氯氮平主要经 1A2 酶代谢, 抗溃疡药奥美拉唑重度抑制 1A2 酶, 从而抑制氯氮平代谢, 增加氯氮平血浓度。Mookhook 等(2004)回顾 13 例既服氯氮平又服奥美拉唑的精神科病人, 其中不吸烟者的血清氯氮平浓度比吸烟者显著为高, 可能是不吸烟者的奥美拉唑抑制了 1A2 酶, 从而增加氯氮平血浓度; 而吸烟病人依然在诱导 1A2 酶, 降低了氯氮平血浓度。

(六)降低氯氮平血浓度的药物

1. 卡马西平: 氯氮平主要经 1A2 酶代谢, 次主要经 3A4 和 2C19 酶代谢, 次要经 2C9 酶代

谢，卡马西平诱导 1A2、3A4、2C19 和 2C9 酶，加速氯氮平代谢，降低氯氮平血浓度 50%，降低其疗效。相反，突然停卡马西平，氯氮平血浓度反跳性增加，引起不良反应。由于氯氮平与卡马西平都降低白血球，故这两种药物不要联用。

2. 苯妥英：氯氮平主要经 1A2 酶代谢，次主要经 3A4 和 2C19 酶代谢，次要经 2C9 酶代谢，苯妥英诱导 1A2、3A4 和 2C19 酶，但抑制 2C9 酶，总体上加速氯氮平代谢，中度降低氯氮平血浓度（降幅 20% ~ 50%）。

3. 苯巴比妥：氯氮平主要经 1A2 酶代谢，次主要经 3A4 和 2C19 酶代谢，次要经 2C9 酶代谢，次主要与葡萄糖醛酸结合，苯巴比妥诱导 1A2、3A4、2C19、2C9 酶代谢，诱导尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶^[3]，加速氯氮平代谢，中度降低氯氮平血浓度。

4. 吸烟：氯氮平主要经 1A2 酶代谢，吸烟（产生多环芳香烃）诱导 1A2 酶，加速氯氮平代谢，降低氯氮平血浓度，吸烟病人比不吸烟病人的氯氮平血浓度低 34%^[1]。但氯氮平回过头来帮助戒烟，故氯氮平联合吸烟虽不推荐，但可接受。突然戒烟可反跳性增加氯氮平血浓度，引起不良反应。

5. 食物：四蔬（如青菜、萝卜、大白菜和芥菜）、一荤（碳烤肉）、两饮料（柠檬汁和葡萄柚汁）诱导 1A2 酶，理论上降低氯氮平血浓度。

(七) 不影响氯氮平血浓度的药物

1. 舍曲林：氯氮平主要经 1A2 酶代谢，次主要经 3A4 和 2C19 酶代谢，次要经 2D6 和 2C9 酶代谢，次主要经葡萄糖醛酸结合代谢，舍曲林仅轻~中度抑制 2D6 酶，轻度抑制 1A2、3A4、2C19 和 2C9 酶，虽然也抑制尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶^[3]，但很少或不增加氯氮平血浓度（增幅 0 ~ 20%）^[11]。

2. 西酞普兰：氯氮平主要经 1A2 酶、次主要经 3A4 和 2C19 代谢，次要经 2D6 和 2C9 酶代谢，西酞普兰除了轻度抑制 2D6 酶以外，对 1A2、3A4、2C19 和 2C9 酶均不抑制，故很少或不增加氯氮平血浓度（0 ~ 20%）^[11]。

3. 瑞波西汀：氯氮平次要经 2D6 酶，瑞波西汀轻度抑制 2D6 酶，理论上不可能明显增加氯氮平血浓度。7 例伴抑郁症状的精神分裂症或分裂情感障碍病人服瑞波西汀 8mg/d 达 4 周，不影响氯氮平和去甲氯氮平血浓度。

4. 伊曲康唑：氯氮平次主要经 3A4 酶代谢，伊曲康唑抑制 3A4 酶，理论上可能增加氯氮平血浓度。但实际上，伊曲康唑不影响精神分裂症病人的氯氮平和去甲氯氮平血浓度。

三。利培酮

(一)利培酮增加抗抽搐药血浓度

不典型抗精神病药总体对其他药物无显著相互作用，利培酮属于不典型抗精神病药，理应不影响其他药物血浓度，可是，已有报告利培酮增加丙戊酸钠和卡马西平血浓度。

1. 增加丙戊酸钠血浓度：丙戊酸钠经 3 个代谢途径：(1)50%的经葡萄糖醛酸结合代谢；(2)40%的经线粒体中的 β -氧化代谢，(3)10%的经 3A4、2C19 和 2C9 酶氧化代谢^[3]。利培酮对这 3 个途径都不影响，却增加丙戊酸钠血浓度。故当添加或改变利培酮剂量时，应监测丙戊酸钠血浓度^[3]。

2. 增加卡马西平血浓度：卡马西平经 1A2 和主要经 3A4 酶代谢，经尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶代谢。利培酮不影响这 3 条代谢途径，理应不影响卡马西平血浓度。但事实上，Monaco 等 (2002) 给 8 例癫痫病人服卡马西平 (625 ± 253) mg/d 至少 1 年，因伴行为障碍而添加利培酮 1mg/d，卡马西平血浓度由疗前 (6.67 ± 0.41) μ g/ml 增至治疗 24 小时的 (7.37 ± 0.59) μ g/ml，到治疗 2 周时升至 (7.95 ± 0.47) μ g/ml。

(二)增加利培酮血浓度的药物

1. 氟西汀：利培酮 80%的经 2D6 酶代谢，20%的经 3A4 酶代谢，氟西汀重度抑制 2D6 酶，轻~中度抑制 3A4 酶，从而抑制利培酮代谢，增加利培酮血浓度。9 例稳定服利培酮的病人加服氟西汀 20mg/d，利培酮血浓度增加 4 倍，但不大影响其活性代谢物 9-羟利培酮血浓度，利培酮+9-羟利培酮的总浓度比疗前增加 76%，在加服氟西汀 1 周后，因静坐不能脱落 1 例，出现帕金森氏症症状 2 例，需用抗胆碱药治疗^[1]。

2. 帕罗西汀：利培酮 80%的经 2D6 酶代谢，20%的经 3A4 酶代谢，帕罗西汀重度抑制 2D6 和 3A4 酶，从而抑制利培酮代谢，增加其血浓度。给服利培酮的病人加服帕罗西汀 20mg/d，增加利培酮血浓度达 3~9 倍，且不明显降低 9-羟利培酮血浓度，导致利培酮+9-羟利培酮总浓度增加 45%，因此，一些病人引起或恶化锥体外系不良反应。

4. 抗病毒药：利培酮 20%的经 3A4 酶代谢，利托那韦是重度 3A4 酶抑制剂，茚地那韦是中度 3A4 酶抑制剂，两药均抑制利培酮代谢，可增加其毒性。Kelly 等报告 1 例 35 岁的艾滋病男性白人，因多动抽动综合征而服利培酮 2 mg 一日二次治疗，加用利托那韦和茚地那韦治疗，一周后显著损害吞咽、说话和呼吸，恶化已有震颤，中断利托那韦和茚地那韦，同日还将利培酮增至 3mg 一日二次，此后 3 天症状持续恶化，停用利培酮，加用氯硝西泮，3 天后症状显著改善^[5]。

5. 抗真菌药：利培酮 20% 的经 3A4 酶代谢。不同研究证明，利培酮与 3A 抑制剂（如伊曲康唑）同时服用，能增加利培酮血浓度，但不降低代谢物 9-羟利培酮血浓度。

（三）降低利培酮血浓度的药物

1. 卡马西平：利培酮 20% 的经 3A4 酶代谢，9-羟利培酮也有少部分经 3A4 酶代谢，卡马西平重度诱导 3A4 酶，加速利培酮和 9-羟利培酮代谢，降低利培酮和 9-羟利培酮血浓度。利培酮联合卡马西平，比单服利培酮降低利培酮血浓度 50%，降低 9-羟-利培酮血浓度 80%，降低活性部分 65%。添加利培酮到卡马西平中比添加安慰剂到卡马西平中，对辅助治疗躁狂的疗效无显著差异 [2889]。1 例服利培酮的慢性精神分裂症病人添加卡马西平，降低利培酮和 9-羟利培酮血浓度，急性恶化精神病症状^[1]。

2. 苯妥因和苯巴比妥：利培酮 20% 的经 3A4 酶代谢，9-羟利培酮也有少部分经 3A4 酶代谢，苯妥因和苯巴比妥强效诱导 3A4 酶，加速利培酮和 9-羟利培酮代谢，降低利培酮和 9-羟利培酮血浓度，

3. 利福平：利培酮 20% 的经 3A4 酶代谢，利福平诱导 3A4 酶，加速利培酮代谢，降低利培酮血浓度。

4. 吸烟：利培酮 80% 的经 2D6 酶代谢，20% 的经 3A4 酶代谢，吸烟仅诱导 1A2 酶，理应不影响利培酮血浓度，可是，回顾性研究（92 例病人，32 例吸烟）报告，女性和不吸烟者比男性和吸烟者服利培酮的日剂量显著为低（ $P < 0.05$ ）。意味着吸烟者比不吸烟者的利培酮日剂量为高，暗示吸烟者可能比不吸烟者的利培酮血浓度为低。

（四）不影响利培酮血浓度的药物

1. 阿米替林：利培酮 80% 的经 2D6 酶代谢，20% 的经 3A4 酶代谢，阿米替林抑制 2D6 酶较弱，抑制 3A4 酶像文拉法辛一样弱，故不影响利培酮+9-羟利培酮总浓度^[10]。

2. 西酞普兰：利培酮 80% 的经 2D6 酶代谢，20% 的经 3A4 酶代谢，西酞普兰轻度抑制 2D6 酶，不抑制 3A4 酶，理论上轻度增加利培酮血浓度，但实际上对利培酮+9-羟利培酮总浓度无影响。

3. 文拉法辛：利培酮 80% 的经 2D6 酶代谢，20% 的经 3A4 酶代谢，文拉法辛轻度抑制 2D6 和 3A4 酶，理论上轻度增加利培酮血浓度。一项调查发现，同时服文拉法辛 150mg/d 和单剂量利培酮 1mg，轻微抑制利培酮转化为 9-羟利培酮，基本上不影响利培酮总浓度。

4. 米氮平：利培酮 80% 的经 2D6 酶代谢，20% 的经 3A4 酶代谢，米氮平轻度抑制 2D6 酶，不抑制 3A4 酶，不显著抑制利培酮代谢。给伴抑郁症状的精神病人服利培酮和米氮平 30mg，不影响利培酮和 9-羟利培酮血浓度。

5. 瑞波西汀：利培酮 80% 的经 2D6 酶代谢，瑞波西汀轻度抑制 2D6 酶，理论上不明显增加利培酮血浓度。7 例伴抑郁症状的精神分裂症或分裂情感障碍病人服瑞波西汀 8mg/d 达 4 周，不影响利培酮和 9-羟利培酮血浓度。

四. 奥氮平

(一) 升高奥氮平血浓度的药物

1. 氟伏沙明：奥氮平主要经 1A2 酶代谢，次主要经 2D6、2C19 和 2C9 酶代谢，次要经 3A4 酶代谢，氟伏沙明重度抑制 1A2 和 2C19 酶，中度抑制 3A4 和 2C9 酶，轻度抑制 2D6 酶，从而抑制奥氮平代谢，理论上增加奥氮平血浓度。Weigmann 等 (2001) 将病人分为 3 组，奥氮平组 (N=13)、奥氮平+氟伏沙明组 (N=10)、奥氮平+舍曲林组 (N=21)，比较奥氮平的浓度/日剂量比率 (单位： $\mu\text{g/L,mg/d}$)，结果发现，氟伏沙明+奥氮平组的浓度/日剂量比率是奥氮平组的 2.3 倍，而奥氮平+舍曲林组与奥氮平组无显著差异。奥氮平昂贵，超量相对安全，氟伏沙明增加奥氮平血浓度，导致低剂量奥氮平引起高疗效，即使增加不良反应，也不致命。故推荐氟伏沙明联合中~低剂量的奥氮平，以求提高奥氮平效应，节省奥氮平费用。喻东山给 1 例有被害妄想的精神分裂症男性由奥氮平 (悉敏) 5mg/中，10mg/晚改为 5mg 一日二次，加上氟伏沙明 50mg/晚，3 周后被害妄想自知力由波动到完全恢复。估计是氟伏沙明增加奥氮平血浓度所致。

2. 环丙沙星：奥氮平主要经 1A2 酶代谢，抗菌素环丙沙星抑制 1A2 酶，从而抑制奥氮平代谢，增加奥氮平血浓度。给稳定服奥氮平病人添加环丙沙星 250mg 一日二次，成倍增加奥氮平血浓度^[1]。尽管环丙沙星能减少奥氮平一半剂量，节约奥氮平一半费用，但长期用环丙沙星可引起二重感染，故不能长期联用。

(二) 降低奥氮平血浓度的药物

1. 卡马西平：奥氮平主要经 1A2 酶代谢，次主要经 2C19 和 2C9 酶代谢，次要经 3A4 酶代谢，主要与葡萄糖醛酸结合代谢，卡马西平诱导 1A2、3A4 (重度)、2C19 和 2C9 酶，还可能诱导尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转化酶，加速奥氮平代谢，降低奥氮平血浓度。两项服奥氮平的精神疾病病人研究表明，奥氮平同服卡马西平比单服奥氮平，能降低奥氮平血浓度 30%~50%，奥氮平需增量才能达治疗量，从而增加奥氮平费用，故不赞成奥氮平与卡马西平联用。

2. 利托那韦：奥氮平主要经 1A2 酶代谢，次要经 3A4 酶代谢，主要与葡萄糖醛酸结合代谢，而抗病毒药利托那韦能诱导 1A2 酶和尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶，虽然抑制 3A4 酶，但总的还是加速奥氮平代谢，中度降低奥氮平血浓度^[1]。

3. 吸烟：奥氮平主要经 1A2 酶代谢，吸烟（产生多环芳香烃）诱导 1A2 酶，加速奥氮平代谢，Botts 等（2008）研究表明，吸烟者比不吸烟者的奥氮平浓度低 41%^[4]，导致疗效不足。故不赞成服奥氮平者吸烟，但也不推荐吸烟者增加奥氮平剂量。

4. 食物：四蔬（如青菜、萝卜、大白菜和芥菜）、一荤（碳烤肉）、两饮料（柠檬汁和葡萄柚汁）诱导 1A2 酶，理论上降低奥氮平血浓度。奥氮平价格贵，应避免这类饮食。

（三）不影响奥氮平血浓度的药物

1. 丙咪嗪：奥氮平主要经 1A2，次主要经 2D6，次要经 3A4 酶代谢，主要经葡萄糖醛酸结合代谢。丙咪嗪抑制 1A2、2D6 和 3A4（轻度）酶，抑制尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶，理应抑制奥氮平代谢，增加其血浓度，可是，丙咪嗪实际上不影响奥氮平血浓度。

2. 氟西汀：奥氮平主要经 1A2 酶代谢，次主要经 2D6、2C19 和 2C9 酶代谢，次要经 3A4 酶代谢，氟西汀重度抑制 2D6 酶、中度抑制 2C9 酶，轻~中度抑制 3A4 和 2C19 酶，轻度抑制 1A2 酶，理论上应增加奥氮平血浓度，但实际上很少能增加奥氮平血浓度（增幅 0%~20%）。

3. 舍曲林：奥氮平主要经 1A2 酶代谢，次主要经 2D6、2C19 和 2C9 酶代谢，次要经 3A4 酶代谢，舍曲林仅轻~中度抑制 2D6 酶，轻度抑制 1A2、3A4、2C19 和 2C9 酶，理论上轻度增加奥氮平血浓度。但正式动力学研究发现，舍曲林并不影响奥氮平血浓度。

4. 碳酸锂：奥氮平经 P450 酶和葡萄糖醛酸结合代谢，尚未知碳酸锂能影响 P450 酶和尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶。试验结果是：碳酸锂不影响奥氮平血浓度。

5. 地西洋：奥氮平主要经葡萄糖醛酸结合代谢，地西洋抑制尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶^[3]，理应抑制奥氮平代谢，增加奥氮平血浓度，但试验证明，地西洋不影响奥氮平血浓度。

6. 酒精：奥氮平经过 1A2、2D6、3A4、2C19、2C9 酶和尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶代谢，唯独不经 2E1 酶代谢，酒精仅诱导肝脏 2E1 酶，故不影响奥氮平血浓度。

7. 氨茶碱：奥氮平主要经 1A2 酶代谢，氨茶碱重度抑制 1A2 酶，抑制奥氮平代谢，理论上升高奥氮平血浓度，但实际上不影响奥氮平血浓度。

8. 华法林：奥氮平主要经 1A2 酶代谢，次主要经 2C9 酶代谢，R-华法林次要经 1A2 酶代谢，S-华法林主要经 2C9 酶代谢，但 R/S 华法林均不抑制 1A2 和 2C9 酶，故不影响奥氮平血

浓度。

其他方面，同时服米氮平、西酞普兰、丙戊酸钠、拉莫三嗪、托吡酯、奥卡西平或氯硝安定，对奥氮平血浓度均无显著影响。

五. 奎硫平

(一)酮康唑增加奎硫平血浓度

奎硫平主要经 3A4 酶代谢，抗真菌药酮康唑抑制 3A4 酶，从而抑制奎硫平代谢，增加奎硫平血浓度 4 倍。Grimm 等（2006）给 12 例健康志愿者服酮康唑 200mg/d，疗前和治疗 4 天后服奎硫平 25mg，结果发现，酮康唑平均增加奎硫平血浆峰浓度 3.35 倍，由 45 μ g/L 增至 150 μ g/L，降低清除率 84%。此时奎硫平宜适当减量。

(二)降低奎硫平血浓度的药物

1. 卡马西平：奎硫平主要经 3A4 酶代谢，卡马西平重度诱导 3A4 酶，加速奎硫平代谢，降低奎硫平血浓度。Grimm 等（2006）给 18 例精神障碍病人渐增至奎硫平 300mg 一日二次达稳态水平，然后加服卡马西平，渐增至 600mg/d 达 2 周，结果发现，奎硫平达峰浓度降低了 80%（由 1042 μ g/L 降至 205 μ g/L），清除率增加 7.45 倍。此时奎硫平应增量。

2. 苯妥因：奎硫平主要经 3A4 酶代谢，苯妥因重度诱导 3A4 酶，加速奎硫平代谢，降低奎硫平血浓度 80%^[1]，增加其口服清除率达 5 倍，此时奎硫平应增量^[1]。

(三)不影响奎硫平血浓度的药物

1. 氟哌啶醇：奎硫平次主要经 2D6 酶代谢，氟哌啶醇重度抑制 2D6 酶，从而抑制奎硫平代谢，理论上增加奎硫平血浓度，但实际上，氟哌啶醇不增加奎硫平血浓度。

2. 利培酮：奎硫平主要经 3A4 酶代谢，次主要经 2D6 酶代谢，利培酮象其他不典型抗精神病药一样，不抑制任何 P450 酶，故不影响奎硫平血浓度。

3. 丙咪嗪：奎硫平主要经 3A4 酶代谢，次主要经 2D6 酶代谢，丙咪嗪抑制 2D6 酶，轻度抑制 3A4 酶，理论上能抑制奎硫平代谢，增加其血药浓度，但实际上，丙咪嗪对奎硫平的药动学无显著影响。

4. 氟西汀：奎硫平主要经 3A4 酶代谢，次主要经 2D6 代谢，氟西汀重度抑制 2D6 酶，轻~中度抑制 3A4 酶，从而抑制奎硫平代谢，理论上中度增加奎硫平血浓度。但实际上，氟西汀只增加奎硫平曲线下面积 12%，增加达峰浓度 26%^[1]，无统计意义。

5. 西咪替丁：奎硫平主要经 3A4 酶代谢，次主要经 2D6 酶代谢。西咪替丁抑制 3A4 和 2D6 酶，从而抑制奎硫平代谢，理论上增加奎硫平血浓度，但实际上，西咪替丁很少能增加奎硫

平血浓度。

6. 吸烟：奎硫平主要经 3A4 酶代谢，次主要经 2D6 酶代谢，吸烟只诱导 1A2 和 2E1 酶，而不影响 3A4 和 2D6 酶。故吸烟不影响奎硫平的药动学参数。

六. 齐拉西酮

1. 酮康唑轻度增加齐拉西酮血浓度：齐拉西酮 1/3 的经 3A4 酶代谢，酮康唑抑制 3A4 酶，理论上抑制齐拉西酮代谢，增加其血药浓度。调查发现，酮康唑有统计意义的增加齐拉西酮达峰浓度 34%，增加曲线下面积 33%，但无临床意义。

2. 卡马西平轻度降低齐拉西酮血浓度：齐拉西酮 1/3 的经 3A4 酶代谢，卡马西平重度诱导 3A4 酶，从而加速齐拉西酮代谢，理论上轻度降低齐拉西酮血浓度。给健康志愿者服卡马西平，降低齐拉西酮达峰浓度平均 27%，这点改变不可能有临床意义，因为齐拉西酮的治疗指数宽^[1]。

3. 吸烟降低齐拉西酮血浓度：齐拉西酮主要经醛氧化酶代谢，次要经 3A4 酶代谢，吸烟只诱导 1A2 和 2E1 酶，不影响 3A4 酶代谢。理论上不影响齐拉西酮血浓度。可是，Cherma 等（2008）测给 370 例病人服齐拉西酮，中位数剂量为 120mg/d（20~320mg/d），并测定齐拉西酮血浓度，结果发现，吸烟女性比不吸烟女性的齐拉西酮浓度/剂量之比（称为剂量标准化浓度）为低^[6]。

七. 阿立哌唑

1. 卡马西平：阿立哌唑主要经 3A4 酶代谢，卡马西平诱导 3A4 酶，加速阿立哌唑代谢，理论上降低阿立哌唑血浓度。Spiqset 等（2007）研究了 81 例病人，结果发现，卡马西平降低阿立哌唑的剂量标准化血浓度达 88%^[7]。

2. 吸烟：阿立哌唑主要经 2D6 和 3A4 酶代谢，吸烟只诱导 1A2 和 2E1 酶，不影响 2D6 和 3A4 酶，故对阿立哌唑血浓度无显著影响^[8]。

八. 药效学相互作用

1. 氯氮平：当氯氮平联合氯丙嗪和三环抗抑郁药时，氯丙嗪和三环抗抑郁药强化氯氮平的“三抗”（抗 α_1 、抗胆碱和抗组胺 H₁受体）效应，增加相应不良反应。已有氯氮平（100mg/d）联合氯丙咪嗪 200~250mg/d 引发癫痫大发作的报告。

2. 利培酮：当利培酮联合氯丙嗪、三环抗抑郁药或抗组胺药时，可强化抗 α_1 受体引起的镇静效应；当联合吩噻嗪类药物、氟哌啶醇、SSRIs 时，可强化阻断 D₂受体引起的锥体外系反应；当联合降压药时，可强化抗 α_1 受体引起的降压作用^[9]。

3. 奥氮平: 当奥氮平联用酒精时, 酒精通过拟 γ -氨基丁酸强化奥氮平的镇静效应; 当联合丙咪嗪时, 丙咪嗪通过“三抗”(抗 α_1 受体、抗胆碱受体、抗组胺 H_1 受体) 强化奥氮平的镇静效应, 此时应避免驾车, 避免操作危险机器。

4. 阿立哌唑: 当阿立哌唑联合吩噻嗪类药物、氟哌啶醇、SSRIs 时, 可强化阻断 D_2 受体引起的锥体外系反应。

附: 帕利哌酮 Paliperidone

[商品名]

帕利哌酮 (paliperidone) 商品名为芮达 (美国强生公司子公司阿尔扎公司生产)。

[规格、包装和价格]

芮达 3mg/片 7片/盒/196元

芮达 6mg /片 7片/盒/333元

[参考价格]

芮达每天服 6mg /d, 一个月 (30天) 需 1427.14元 (记作 1400元)。

[适应证]

一. 精神分裂症

(-) 症状

1. 机制: 帕利哌酮阻断中脑-边缘多巴胺 (DA) 通路上的 D_2 受体, 治疗阳性症状; 阻断中脑-皮质 DA 通路上的 5 羟色胺 $2A$ ($5-HT_{2A}$) 受体, 引起 DA 脱抑制性释放, 激动前额皮质背外侧部的 D_1 受体, 治疗阴性症状和认知障碍; 激动前额皮质腹内侧部的 D_1 受体, 治疗抑郁症状。帕利哌酮阻断 $5-HT_{2A}$ 受体比利培酮为弱^[1], 理论上改善阴性、认知和抑郁症状也比利培酮弱, 帕利哌酮进脑率比利培酮少, 进一步衰减其疗效, 但帕利哌酮的治疗量是利培酮的 2 倍 (9~12mg/d: 4~6mg/d), 可代偿这种衰减。帕利哌酮阻断突触前膜上的 $5-HT_2$ 、 α_1 和 H_1 受体, 治疗失眠症状。

2. 核心症状: 精神分裂症病人服帕利哌酮缓释剂 6 和 12mg/d, 治疗 6 周, 比安慰剂显著改善阳性和阴性症状量表 (PANSS) 的阳性、阴性和敌意/激活因子分 ($P \leq 0.05$); 帕利哌酮缓释剂 12mg/d 比安慰剂显著改善思维瓦解^[1]。

3. 情感症状: 20%~80%的精神分裂症病人伴抑郁症状, 10%~20%的伴躁狂症状。Canuso 等(2010)分析了3项双盲对照研究, 给情感症状突出的精神分裂症病人随机分配服帕利哌酮缓释剂(N=140)或安慰剂(N=53), 治疗6周, 帕利哌酮比安慰剂显著改善躁狂(敌意/兴奋因子)和抑郁(焦虑/抑郁)因子分^[2]。

4. 睡眠: 慢波睡眠是皮质对觉醒的修复, 精神分裂症病人常见慢波睡眠不足, 慢波睡眠不足引起阴性和认知症状^[3]。不典型抗精神病药拮抗5-HT₂受体, 增加慢波睡眠^[3], 可治疗阴性和认知症状, 增加慢波睡眠由强到弱依次为奥氮平(强)=利培酮(强)=齐拉西酮(强)>氯氮平(中)=氟哌啶醇(中)>奎硫平(0)=帕利哌酮(0)^[3], 可见, 帕利哌酮阻断5-HT₂受体较弱, 不增加慢波睡眠, 但仍可改善睡眠。给失眠的精神分裂症病人服帕利哌酮缓释剂9mg/d, 治疗2周, 比服安慰剂改善睡眠连续性(P<0.10), 包括缩短睡眠潜伏期, 延长总睡眠时间, 改善睡眠功效指数^[4]。

5. 社会功能: 帕利哌酮缓释剂治疗6周, 显著改善个体和社交操作量表分和严重度大体印象量表分(P≤0.05), 这些改善与精神症状改善无关^[4]。美国、欧盟和英国已批准帕利哌酮在急性期和维持期治疗成年精神分裂症^[5]。

(三)功效

1. 起效时间: 3项双盲试验给精神分裂症病人服帕利哌酮缓释剂治疗, 4天就显著改善PANSS总分^[4]。因为帕利哌酮无需逐渐增量, 头24小时的达峰浓度可能已达治疗浓度; 谷浓度较高, 可无间歇地治疗精神病。故起效较快。

2. 有效率: 294例急性期精神分裂症病人口服帕利哌酮缓释剂灵活剂量3~12mg/d, 治疗6周, 66%的病人有效(PANSS总分下降≥30%), 35%的病人显效(PANSS总分下降≥50%)^[4]。

3. 中度难治性精神分裂症: 收集1812例既往服1种抗精神病药足量足程无效的非急性期精神分裂症成人(近3个月内服氯氮平或肌注长效抗精神病药的除外), 病程平均10年, 服用帕利哌酮缓释剂灵活剂量, 平均7.1mg/d, 1281例(71%)完成半年治疗, 有效(PANSS减分率≥20%)率39%。

(三)比较

1. 比安慰剂: 3项6周试验给急性期精神分裂症病人服帕利哌酮缓释剂3~12mg/d, 比安慰剂有效率高(40%~61%: 18%~34%)^[4], 治疗6周的改善到治疗1年时依然保持^[4]。

2. 比利培酮: 利培酮主要经2D6酶和次要经3A4酶代谢成帕利哌酮(9-羟利培酮), 2D6强代谢者口服利培酮的帕利哌酮血浓度是利培酮血浓度的5~10倍^[2], 帕利哌酮血浓度占总活性成分的80%~90%^[6], 此时, 口服利培酮的疗效与口服帕利哌酮雷同。2D6慢代谢者或服2D6酶抑制剂(如氟西汀、帕罗西汀或安非他酮)者再服利培酮, 利培酮血浓度与帕利哌酮血浓度相等^[6], 口服利培酮效果可能与口服帕利哌酮不同。半年研究的一个亚组分析表明, 694例精神分裂症病人单服利培酮或利培酮联合一种以上的抗精神病药无效, 改服帕利哌酮缓释剂灵活剂量, 62%的病人有效^[7]。提示利培酮无效者改服帕利哌酮, 仍有有效机会, 尤其是对利培酮部分有效者^[8]。

3. 比奥氮平: 给非急性期精神分裂症病人(PANSS 60~100分)随机分配服帕利哌酮缓释剂6~9mg/d(N=239)或奥氮平10~15mg/d(N=220), 70%的服帕利哌酮缓释剂者和81%的服奥氮平者完成半年研究, 两组均显著改善精神病症状, 但两组间改善无显著差异^[7], 提示帕利哌酮缓释剂对非急性期精神分裂症的疗效不差于奥氮平^[4]。

4. 比奎硫平: 服帕利哌酮缓释剂9~12mg/d比服奎硫平600~800mg/d, 治疗2周时显著改善PANSS总分、阳性症状、阴性症状、思维瓦解和敌意/兴奋因子分, 治疗6周时显著改善PANSS总分、阴性症状、思维瓦解和敌意/兴奋因子分^[4], 但两组有效率无显著差异^[4], 提示帕利哌酮治疗精神分裂症比奎硫平有优势, 但程度有限。

(四)复发

530例病人服帕利哌酮缓释剂灵活剂量3~15mg/d, 病情稳定2周后进入稳定阶段6周, 然后以双盲形式继续服帕利哌酮缓释剂或改服安慰剂, 直至复发或完成研究。终期分析发现, 帕利哌酮组的复发率比安慰剂组显著为低(22%: 52%), 到下次复发的时间显著为长^[4]。

二. 情感性精神障碍

1. 机制: 帕利哌酮阻断突触前膜上的 α_2 和5-HT_{2A}受体, 分别引起NE和DA脱抑制性释放增加, 治疗抑郁症状^[9], 阻断D₂、 α_1 和H₁受体, 治疗躁狂症状。

2. 躁狂相和混合相: Vieta等(2010)给493例躁狂相或混合相病人随机双盲服帕利哌酮缓释剂灵活剂量3~12mg/d、奎硫平400~800mg/d或安慰剂(2: 2: 1), 治疗3周, 再双盲维持9周, 维持期间安慰剂改服帕利哌酮缓释剂, 但不计在功效分析内, 结果发现, 治

疗 3 周时帕利哌酮缓释剂的抗躁狂和混合相效果比安慰剂好, 治疗 12 周时帕利哌酮 9mg/d 的抗躁狂和混合相效应不亚于奎硫平 600mg^[5]。

三. 分裂-情感障碍

2 项 6 周安慰剂对照试验证实, 帕利哌酮治疗急性期分裂-情感障碍有效, 第 1 项研究 (N=211) 服帕利哌酮缓释剂灵活剂量 3~12mg/d, 单一治疗或辅助心境稳定剂和/或抗抑郁药治疗, 帕利哌酮组的 PANSS、汉密尔顿抑郁量表 (HAMD-21) 和 Young-Brown 躁狂量表 (YMRS) 评分显著改善, 第 2 项研究 (N=203) 随机分配服下列帕利哌酮缓释剂剂量的一种, 6mg/d 组 (N=105) 可选择性减为 3mg/d, 12mg 组 (N=98) 可选择性减为 9mg/d, 结果发现, 12mg/d 组的 PANSS、HAMD-21 和 YMRS 评分显著改善, 而 6mg/d 组则无显著改善^[10]。美国食品药品监督管理局 (FDA) (2009) 批准帕利哌酮单用或辅助心境稳定剂和/或抗抑郁药治疗急性期分裂-情感障碍^[10]。

四. 其他精神障碍

1. 阿斯伯格 (Asperger) 综合征: 是一种孤独症谱性障碍, 其特征是局限的、反复发作的、刻板的兴趣、行为和活动, 社交互动损害持续而严重, 可并发焦虑、抑郁和精神病, 但言语发育正常, 无智力残疾, 排除儿童发作的精神分裂症。用 6-[¹⁸F] 荧光-L-多巴示踪剂的正电子发射扫描 (PET) 研究证明, 阿斯伯格综合征的 DA 系统突触前膜活性增加, 可能是 DA 神经末梢数量增加和 (或) 突触前膜 DA 合成增加的结果^[11]。抗精神病药阻断 D₂ 受体, 治疗阿斯伯格综合征的精神病症状和孤独症核心症状有效。Roser 等 (2009) 报告 1 例阿斯伯格综合征病人, 用帕利哌酮 6mg/d 治疗精神病和孤独症症状有效^[11]。

2. 寄生虫病性妄想: 这种病人错误地坚信, 自己皮内或皮下感染了体外寄生虫 (如虱子、臭虫或跳蚤等) 或小型生物, 引起瘙痒。该妄想分原发性 (单一症状性妄想障碍) 或继发性 [精神分裂症、抑郁症、躯体疾病或物质使用 (可卡因、苯丙胺) 引起的障碍]。病人相信是躯体疾病, 不是去看精神科, 而是去看私人开业医生和皮肤科医生, 做价格昂贵的皮肤净化, 导致真正的皮肤损害, 进而强化了妄想观念^[12]。系统回顾和病例报告表明, 该妄想无论是原发性还是继发性, 最常用利培酮治疗。Freudenmann 等 (2008) 报告 1 例白质脑病 (leucoencephalopathy) 引起的寄生虫病性妄想, 用帕利哌酮治疗有效^[10]。

[剂量和用法]

1. 批准剂量: 帕利哌酮缓释剂是一种渗透控释投递系统, 分3层, 两层为药物层, 一层为推动层, 含有渗透活性成分, 该投递系统由一层准外膜和一层半透膜包裹^[4]。帕利哌酮缓释剂的批准剂量为3~12mg/d, 该剂量比安慰剂显著改善PANSS总分, 提高有效率。

2. 最佳剂量: 帕利哌酮缓释剂的最佳剂量为6~9mg/d。抗精神病药的纹状体D₂受体占领率>60%~65%才能抗精神病, >80%~85%就增加锥体外系反应率^[4]。帕利哌酮缓释剂6~9mg/d的D₂受体占领率为70%~80%, 是抗精神病的理想范围^[4]。纽约州精神卫生办公室所属精神病院在2009年第2季度, 给病人口服的帕利哌酮缓释剂平均为9mg/d。

3. 增量过程: 帕利哌酮缓释剂起始量6mg晨服, 因血药浓度上升徐缓^[13], 无需从低剂量开始。可是, 有些病人需从3mg/d开始, 根据需要, 6天以上增量一次, 每次增幅3mg。

4. 比利培酮的效价: 给精神分裂症病人服利培酮(N=145)或帕利哌酮(N=215), 结果发现, 利培酮4~6mg/d与帕利哌酮6~12mg/d的功效相同。4~6mg/d平均5mg/d, 6~12mg/d平均9mg/d, $9 \div 5 = 1.8$, 接近2^[2], 故利培酮效价为帕利哌酮的2倍, 帕利哌酮的治疗量是利培酮的2倍。

[不良反应]

一. 阻断多巴胺D₂受体效应

(-)锥体外系反应

1. 机制: 帕利哌酮阻断黑质-纹状体多巴胺(DA)通路上的D₂受体, 理论上可引起锥体外系反应。正电子发射扫描研究发现, 病人服帕利哌酮缓释剂达稳态浓度, 对纹状体与颞叶皮质的D₂受体占领率无显著差异, 提示帕利哌酮阻断D₂受体在部位上无选择性^[1]。这就增加了抗精神病时引发锥体外系反应的危险性。帕利哌酮阻断D₂受体的性能比利培酮稍强^[2], 从而增加锥体外系反应的潜力^[2]。但帕利哌酮缓释剂的血药浓度上升缓慢, 避免了脑D₂受体阻断的快速增加^[3], 故帕利哌酮比利培酮的锥体外系反应轻。帕利哌酮缓释剂的峰-谷浓度波动性小, 如果峰浓度时脑D₂受体的占领率不超过80%, 就不出现锥体外系反应^[4]。帕利哌酮离解D₂受体比利培酮快(1分钟: 27分钟), 也是比利培酮锥体外系反应小的一个原因^[5]。

2. 发生率: 3项6周试验给病人服帕利哌酮缓释剂3, 6, 9和12mg/d, 引起锥体外系反应相关事件分别为13%(16/127)、10%(24/235)、25%(62/246)、26%(63/242)^[1]。Kane等研究表明, 帕利哌酮缓释剂6mg组与安慰剂组的锥体外系反应相似, 9和12mg组则比安慰剂组和奥氮平组的锥体外系反应率高, 多为轻~中度^[5]。

3. 帕金森氏综合征: 帕利哌酮缓释剂可引起帕金森氏综合征, 包括震颤 (16%)、吞咽困难和流涎^[6], 路易氏小体痴呆者尤为易感。用 Simpson-Angus 评定量表评定帕金森氏综合征, 服帕利哌酮缓释剂治疗 2 周, 该量表得分比服奎硫平显著为高 ($P < 0.001$)^[1], 提示帕利哌酮比奎硫平易引起帕金森氏综合征。

4. 静坐不能: 帕利哌酮缓释剂的静坐不能率 11%^[1]。Kane 等研究表明, 用 Barnes 静坐不能评定量表评定静坐不能, 安慰剂、帕利哌酮缓释剂 6, 9 和 12mg 组的静坐不能率分别是 7%, 8%, 10% 和 13%, 而奥氮平则为 7%^[5], 提示帕利哌酮 9mg/d 以上比奥氮平的静坐不能率高^[5]。静坐不能可继发性引起激越、抑郁、攻击、自杀观念和自杀企图, 发生率均为 1%, 已有 2 例报告自杀^[1]。

5. 肌张力增强: Marder 等研究表明, 安慰剂、帕利哌酮缓释剂 6mg 和奥氮平的运动障碍频度类似, 而在帕利哌酮缓释剂 12mg 组中发生率较高, 肌张力增强 6%, 肌张力障碍 13%^[5]。

6. 老人: 老人服帕利哌酮缓释剂 6 周, 比服安慰剂的震颤率为 2: 0, 静坐不能率为 2: 1, 肌张力增强率为 2: 1, 锥体外系反应率为 4: 4^[1]。

(二) 高催乳素血症

帕利哌酮阻断下丘脑-漏斗 DA 通路上的 D_2 受体, 引起催乳素脱抑制性释放, 表现为高催乳素血症 (血浆催乳素水平 $\geq 20 \mu\text{g/L}$)^[7]。25 例服利培酮病人的血浆催乳素水平与血浆利培酮浓度无显著相关, 但与血浆帕利哌酮浓度显著相关 ($r=0.52, P=0.0008$), 提示在利培酮治疗期间, 利培酮的代谢物帕利哌酮对升高催乳素水平起决定性作用^[1], 故在服帕利哌酮期间, 应密切监测催乳素相关事件^[6]。

1. 程度: 在服帕利哌酮缓释剂组中, 男性血浆催乳素水平由基线的 (17.4 ± 19.9) $\mu\text{g/L}$ 增至终点的 (45.3 ± 23.2) $\mu\text{g/L}$, 女性由基线的 (38.0 ± 57.0) $\mu\text{g/L}$ 增至终点的 (124.5 ± 65.5) $\mu\text{g/L}$ ^[8]。

2. 症状: 严重高催乳素血症才会引起催乳素相关事件。3 项 6 周试验发现, 服帕利哌酮缓释剂仅 1%~2% 的发生催乳素相关事件, 包括男子女性型乳房、溢乳、月经失调、闭经、性欲减退、阳痿或性乐高潮缺失^[5], 但无 1 例因此而停药。老人的 6 周试验未发现有催乳素相关事件^[1], 但宜监测骨质疏松症^[5]。

3. 比利培酮: 给 70 例精神分裂症病人服帕利哌酮缓释剂 12mg/d 或利培酮即释剂 4mg/d, 治疗 6 天, 两组的帕利哌酮血浓度相似, 催乳素血浓度也相似, 但催乳素水平的峰-谷变异度比利培酮即释剂为小^[1]。

(三)迟发性运动障碍

帕利哌酮阻断黑质-纹状体 DA 通路上的 D_2 受体，长期阻断引起 D_2 受体超敏，超敏引起不自主运动，即迟发性运动障碍。1 例病人服帕利哌酮缓释剂 9mg/d，仅治疗 4 天就报告迟发性运动障碍，但未证实其因果关系^[1]。

(四)恶性综合征

帕利哌酮阻断黑质-纹状体 DA 通路上的 D_2 受体，引起锥体外系反应；阻断下丘脑-脊髓交感神经通路上的 D_2 受体，引起交感节前神经元脱抑制性兴奋，继之激动节后神经元，释放去甲肾上腺素 (NE)，激动骨骼肌上的 β 受体，收缩肌肉，产热；激动脂肪细胞上的 β_3 受体，分解脂肪，产热，严重时导致高热。在汗腺上，节后交感神经元释放乙酰胆碱，引起大汗，大汗引起脱水，加重高热。不典型比典型抗精神病药的恶性综合征危险性低，即使发生，肌僵直和发热程度也较轻^[9]。Mantas 等 (2010) 报告 1 例氯氮平快减完而帕利哌酮由 6mg/d 增至 9mg/d 时，出现不完全性恶性综合征，表现为发热轻，僵直重，有缄默症和严重吞咽困难^[9]。

(五)其他

(1)QT 间期延长：DA 能打开 K^+ 通道，引起 K^+ 外流，加快复极化，缩短 QT 间期；帕利哌酮阻断 D_2 受体，关闭 K^+ 通道，抑制 K^+ 外流，减慢复极化，延长 QT 间期，但这不是主要机制。因为奋乃静和氟哌啶醇也阻断 D_2 受体，却很少延长 QT 间期。(2)降温：像氯丙嗪一样，帕利哌酮阻断 D_2 受体，有散热效应，轻度降温，但无临床意义。(3)镇吐：像胃复安一样，帕利哌酮阻断延髓呕吐中枢上的 D_2 受体，有镇吐效应。

二. 阻断 $5-HT_{2A}$ 受体效应

1. 精神病性障碍：帕利哌酮阻断中脑-边缘 DA 通路突触前膜上的 $5-HT_{2A}$ 受体，引起 DA 脱抑制性释放，偶尔能克服帕利哌酮对 D_2 受体的阻断，激动 D_2 受体，引起精神病性障碍，发生率 5%。

2. 躁狂：帕利哌酮阻断突触前膜上的 $5-HT_{2A}$ 受体，引起 DA 脱抑制性释放，诱发躁狂。精神分裂症病人服帕利哌酮已报告 1 例致躁狂^[10]。

3. 抵消部分锥体外系反应：帕利哌酮阻断黑质-纹状体 DA 通路突触前膜上的 $5-HT_{2A}$ 受体，引起 DA 脱抑制性释放，部分抵消帕利哌酮对 D_2 受体的阻断，减轻锥体外系反应，减少迟发性运动障碍率。

4. 高血糖和糖尿病：帕利哌酮阻断 5-HT_{2A}受体，理论上可升高血糖，诱发糖尿病。帕利哌酮缓释剂的产品信息上警告，该药可引起高血糖和糖尿病。但服帕利哌酮缓释剂引起的血糖相关事件，比安慰剂为 1%: 1%^[1]。老人 6 周试验证明，帕利哌酮不引起血糖相关事件^[1]。

5. QT 间期延长：酮舍林阻断 5-HT_{2A}受体，抑制 K⁺通道；帕利哌酮也阻断 5-HT_{2A}受体，假定也抑制 K⁺通道，抑制 K⁺外流，减慢复极化，延长 QT 间期。上市前研究发现，帕利哌酮的 QT 间期延长率为 3%~5%^[11]。汇集分析 3 项 6 周试验，发现服帕利哌酮缓释剂无 1 例 ≥ 480 毫秒。即使治疗 1 年，仅 1 例 QTc 间期 ≥ 480 毫秒，1% 的 QTc 间期 ≥ 450 毫秒但 < 480 毫秒。可是，76 例老人服帕利哌酮缓释剂治疗 6 周，2 例 QTc 间期 ≥ 500 毫秒；治疗 24 周，又有 1 例 QTc 间期延长，这 3 例都有心血管病（包括 QTc 间期延长）史^[1]。

6. 比利培酮：帕利哌酮比利培酮阻断 5-HT_{2A}受体为弱^[2]，理论上阻断 5-HT_{2A}受体效应比利培酮为弱，帕利哌酮的脑/血浓度比率比利培酮的低，可能进一步削弱对脑 5-HT_{2A}受体的阻断。可是，帕利哌酮的治疗量是利培酮的 2 倍（9~12mg/d: 4~6mg/d），又加强了 5-HT_{2A}受体阻断效应。

三. 阻断 α₁受体效应

1. 镇静：NE 激动网状上行激活系统的 α₁受体，引起警醒效应；帕利哌酮阻断 α₁受体，引起镇静效应，镇静率比安慰剂为 7.1%: 3.8%^[12]，该率随剂量和年龄而增加^[1]，镇静效应可增加认知和运动损害、虚弱和无力^[6, 13]。

2. 直立性低血压：NE 激动血管上的 α₁受体，收缩血管，升高血压；帕利哌酮阻断 α₁受体，扩张血管，引起直立性低血压。帕利哌酮缓释剂的产品标签警告有直立性低血压^[1]。

发生率。帕利哌酮引起直立性低血压看来与剂量有关。当急性期服 ≤ 9mg/d 时，1%~2% 的引起直立性低血压^[1]；服 12mg/d 时，4% 的出现直立性低血压，特别是当开始治疗、再次开始治疗或增量时，易感直立性低血压。

对脑血管病的威胁。直立性低血压可引起一过性脑缺血，导致晕厥（4/1293）^[12]；低血压时血流缓慢，可致老人的脑梗塞，增加痴呆相关精神病老人的死亡率。美国帕利哌酮缓释剂产品标签上有黑底警告：痴呆相关精神病老人服抗精神病药增加死亡危险性^[1]。鉴于此，美国未批准帕利哌酮治疗痴呆相关精神病。欧盟推荐：有痴呆和中风危险因素的老人慎用帕利哌酮缓释剂^[1]。

对冠心病的威胁。直立性低血压可引起代偿性心率加快，故服帕利哌酮缓释剂引起的直立性心率增加率比安慰剂常见（12%: 5%）；直立性低血压者平卧时血液回流量骤增，故平卧

时心率异常增加率比安慰剂常见（7%：0%）^[1]。而心率增加可增加心肌耗氧量，促发潜在的冠心病，故帕利哌酮慎用于冠心病病人^[2]。

3. 阴茎异常勃起：帕利哌酮阻断 α_1 受体，舒张阴茎海绵体内的小梁平滑肌，海绵体充血，偶致阴茎异常勃起。

4. 比利培酮：帕利哌酮阻断 α_1 受体效应不足利培酮的1/3，理论上讲，在等剂量时，帕利哌酮阻断外周 α_1 受体效应不足利培酮的1/3。利培酮阻断 α_1 受体在不典型抗精神病药中最强，故利培酮易感直立性低血压，需逐渐增量；而帕利哌酮的直立性低血压危险性低得多，无需逐渐增量^[2]。

四. 阻断 α_2 受体效应

1. 躁狂：NE激动中枢突触前膜上的 α_2 受体，抑制NE释放。帕利哌酮阻断 α_2 受体，引起NE脱抑制性释放，诱发躁狂。Hsieh等（2010）报告1例精神分裂症病人服帕利哌酮引起躁狂^[10]。

2. 损害认知功能：NE激动前额皮质突触后膜上的 α_2 受体，改善认知功能；帕利哌酮阻断 α_2 受体，损害认知功能。

3. 兴奋交感神经：帕利哌酮阻断突触前膜上的 α_2 受体，引起NE脱抑制性释放，表现交感神经兴奋症状，以下症状频度 $\geq 5\%$ ：焦虑、激越、失眠（14%）、头痛（12%）、头晕、窦性心动过速（25%）和快速性心律失常（12%~14%），快速性心律失常包括心房早搏、心室早搏、室上性心动过速、室性心动过速、心房扑动、心室扑动、心房颤动、心室颤动和预激综合征。另外，帕利哌酮还可引起口干和上腹痛^[6]。

4. 肠梗阻：帕利哌酮引起肠梗阻颇难解释。抗胆碱能引起麻痹性肠梗阻，但帕利哌酮没有抗胆碱能。帕利哌酮阻断突触前膜上的 α_2 受体，引起NE脱抑制性释放，抑制胃肠蠕动，但解释肠梗阻实在勉强。

5. 比利培酮：利培酮阻断 α_2 受体在不典型抗精神病药中最强，帕利哌酮阻断 α_2 受体的效价不足利培酮的1/5。

五. 阻断组胺 H_1 受体效应

1. 镇静：组胺激动 H_1 受体，引起警醒；帕利哌酮阻断 H_1 受体，引起镇静。帕利哌酮棕榈酸酯比安慰剂易引起白天思睡^[12]。

2. 体重增加：帕利哌酮阻断组胺 H_1 受体，引起多吃多睡，理论上增加体重。实际上，服帕利哌酮缓释剂平均10mg/d 1年，15%的病人体重增加 $\geq 7\%$ ^[1]。

与剂量有关。汇集分析 3 项固定剂量、安慰剂对照试验，发现服帕利哌酮缓释剂 3, 6, 9, 12 和 15mg/d 治疗 6 周，体重分别增加 0.6, 0.6, 1.0, 1.1 和 1.9 公斤，而安慰剂则降低 0.4 公斤，提示帕利哌酮增加体重与剂量有关，其增加程度与利培酮相当^[2]。

比奎硫平。服帕利哌酮缓释剂、奎硫平和安慰剂 2 周，体重分别增加 0.4, 0.8 和 0.2 公斤，到 6 周时分别增加 0.4, 1.1 和 0.3 公斤，提示帕利哌酮缓释剂的体重增加效应比奎硫平为弱 ($P \leq 0.028$)^[1]。

比奥氮平。服帕利哌酮缓释剂半年，体重由 75.8 公斤增至 76.9 公斤（净增 1.1 公斤），服奥氮平半年，体重由 77.9 公斤增至 81.7 公斤（净增 3.8 公斤），提示帕利哌酮缓释剂的体重增加效应比奥氮平为弱 ($P < 0.0001$)^[1]。

3. 高血糖：帕利哌酮阻断组胺 H₁ 受体，引起多吃多睡，理论上增加高血糖和糖尿病率。但汇集 3 项试验的开放标签延长试验发现，帕利哌酮缓释剂不影响血糖或胰岛素水平^[1]。

4. 高血脂：帕利哌酮阻断组胺 H₁ 受体，引起多吃多睡，理论上增加血脂。但实际上，1318 例受试者服帕利哌酮缓释剂，治疗 6 周，不影响甘油三酯、低密度和高密度脂蛋白水平^[1]。

5. 代谢综合征：帕利哌酮阻断组胺 H₁ 受体，引起多吃多睡，理论上增加代谢综合征发生率。给 459 例精神分裂症病人开放标签随机服帕利哌酮缓释剂 6~9mg/d 或奥氮平 10~15mg/d，治疗半年发现，帕利哌酮缓释剂比奥氮平显著降低代谢综合征发生率（13%: 23%， $P < 0.05$ ）^[1]。

6. 癫痫：帕利哌酮阻断组胺 H₁ 受体，理论上引起癫痫发作。帕利哌酮产品信息上也警告会引起癫痫发作，有癫痫发作史或患降低癫痫发作阈疾病者慎用该药^[11]。Schneider 等（2008）报告 1 例 46 岁的男性用帕利哌酮治疗双相障碍，出现新发作的癫痫大发作^[11]。在上市前 3 项临床试验中，服帕利哌酮的癫痫发生率与安慰剂相似（0.22%: 0.25%）^[11]。

7. 传导阻滞：第二代 H₁ 受体拮抗剂阿司咪唑可诱发房室传导阻滞、束支传导阻滞和缓慢性心律失常。缓慢性心律失常包括病理性窦房结综合征、窦性心动过缓、窦性停搏和窦房传导阻滞。帕利哌酮抗 H₁ 受体，上市前试验也发现有房室传导阻滞、束支传导阻滞^[5]和缓慢性心律失常（0.1%~1%）^[11]。

8. 比利培酮：帕利哌酮缓释剂阻断 H₁ 受体的强度与利培酮相似^[12]，利培酮中度阻断 H₁ 受体，故帕利哌酮缓释剂阻断 H₁ 受体效应也属中度，比氯氮平和奥氮平为弱^[2]。

六. 其他

1. 心脏: Ray 的一项回顾性队列研究表明, 心脏猝死危险性依次为氯氮平 3.67 > 甲硫哒嗪 3.19 > 利培酮 2.91 > 从不服抗精神病药 1.99 > 奎硫平 1.88 > 氟哌啶醇 1.61。帕利哌酮的作用机制类似利培酮, 推测帕利哌酮的心脏猝死危险性近似 2.91^[6]。参加 6 周试验的老人差不多一半有心血管病史, 他们服帕利哌酮缓释剂与服安慰剂的不良事件率 (67%: 71%) 和因不良事件而断药率 (7%: 8%) 相似^[1]。

2. 胃肠: 服用帕利哌酮缓释剂期间, 可见大便中有药壳和不溶解的内核。胃肠狭窄可能阻碍药壳通过, 故避免服用^[2]。

3. 肝脏: 利培酮能引起 0.01% ~ 0.1% 的药源性肝炎, 帕利哌酮经肝代谢 ≤ 40%, 当利培酮引起药源性肝炎时, 可换成帕利哌酮治疗。Paulzen 等 (2010) 报告 1 例利培酮引起的药源性肝炎, 换成帕利哌酮后缓解^[4]。

4. 骨髓: 产品信息警告, 帕利哌酮缓释剂可引起白细胞减少、中性白细胞减少、粒细胞缺乏^[12]和血小板减少性紫癜。

5. 生殖: (1) 生育力: 雌性和雄性大鼠口服帕利哌酮 2.5mg/kg/d, 不影响生育力; (2) 致畸率: 妊娠大鼠在胚胎重要器官形成期服帕利哌酮 10mg/kg/d (相当于人类最大推荐剂量的 8 倍), 不增加胎鼠致畸率; (3) 死亡率: 大鼠服利培酮, 在体内广泛转化为帕利哌酮, 其用量折算为人类剂量, 即使不足人类的最大推荐剂量, 也增加幼鼠死亡率。

6. 耐受性: (1) 脱落率: 服帕利哌酮缓释剂的脱落率比服安慰剂为低 (相对危险性=0.68)^[7], 与奥氮平无显著差异; 帕利哌酮棕榈酸酯的不良事件中断率比安慰剂倾向为低 (5.0%: 7.8%)^[12]。(2) 老人耐受性: Tzimos 等给 65 岁以上共患内科问题 (如高血压、糖尿病和心血管病) 的精神分裂症老人单服帕利哌酮 3 ~ 12mg/d, 治疗半年, 无更多不良事件发生^[6]。(3) 死亡率: 服帕利哌酮的死亡率 (0/1147) 与服安慰剂的 (2/500) 无显著差异^[7]。

7. 过量: 药物信息指导表明, 帕利哌酮过量可有镇静、思睡、QT 间期延长、低血压、不稳定的和罕见的躯体运动^[8]。Chang 等 (2010) 报告 1 例 28 岁的精神分裂症男性, 入院前 3 天服帕利哌酮 27mg/d, 3 天共服 81mg, 表现不可耐受的焦虑、激越和坐立不安, 血压 150/98mmHg, 心率 100 次/分, 意识清, 血氨高 (103mg/L), 腹部超声波提示中度慢性肝炎 (原有酒中毒性肝硬化史 3 年), QTc 间期 350ms^[8]。入院后逐渐中断帕利哌酮, 2 天时奎硫平渐增至 300mg/d, 2 周内坐立不安和焦虑消退^[8], 血压 136/90mmHg, 心率 80 ~ 90 次/分。其中高血压可能是帕利哌酮阻断突触前膜上的 α_2 受体, 引起 NE 脱抑制性释放所致。

[药动学]

1. 吸收: 口服帕利哌酮缓释剂的生物利用度为 28%^[4], 达峰时间 24 小时^[4]。在 3~12mg/d 范围内, 剂量与血药浓度呈线性关系。当帕利哌酮缓释剂与高脂肪/高卡路里膳食同服时, 达峰浓度和曲线下面积比空腹服用时增加 50%~60%, 但生产厂家不强调药物是否应与食物同服。有人推荐, 至少应避免进食服用与空腹服用相交替, 以免血药浓度不稳定^[4]。

2. 浓度平稳: 帕利哌酮缓释剂 12mg/d 的峰-谷浓度波动指数为 38%, 比利醌酮即释剂 4mg/d 的 125% 为小^[2]。谷浓度不过低, 抗精神病功效较稳定; 峰浓度不过高, 运动损害较小。

3. 脑/血比率: 帕利哌酮比利培酮的脑/血比率低, 原因有 3: (1)帕利哌酮比利培酮的亲脂性低, 不易进血脑屏障; (2)帕利哌酮比利培酮对血脑屏障上依赖 ATP 的 P-糖蛋白转运体(能将药物泵出血脑屏障)的亲合力大^[6]; (3)帕利哌酮比利培酮抑制 P-糖蛋白转运体的能力为弱^[6]。

4. 代谢: 帕利哌酮比利培酮较少经肝代谢 ($\leq 40\%$)^[14]。中度肝损害者的帕利哌酮血浓度与健康受试者近似, 故轻~中度肝损害 (Child-Pugh A 级和 B 级) 者无需调整帕利哌酮剂量, 重度肝损害 (Child-Pugh C 级) 者服帕利哌酮缓释剂是否安全, 尚无研究^[4]。

5. 排泄: 帕利哌酮 59% (记作 60%) 的以原型经肾排泄^[4, 8]。5 位健康志愿者单次服 ¹⁴C 标记的帕利哌酮即释剂 1mg, 一周后观察, 80% 的放射性活性物质 (包括帕利哌酮及其代谢物) 经尿排泄, 11% 的经粪排泄^[4]。帕利哌酮的清除率是 51~68ml/min, 其中一半经肾小球滤过 (17~37ml/min), 另一半经肾小管分泌^[1]。终末半衰期 23 小时^[4], 4~5 天内达稳态浓度。

6. 肾损害: 轻度肾损害 (肌酸酐清除 50~79ml/min) 者帕利哌酮清除率下降 32%, 终末半衰期 24 小时, 帕利哌酮暴露是健康人的 1.5 倍^[10], 用法是起始量 3mg 一日一次, 根据疗效和耐受性, 增至最大量 6mg 一日一次^[4]; 中度肾损害 (肌酸酐清除 30~49ml/min) 者帕利哌酮清除率下降 64%, 终末半衰期 40 小时, 帕利哌酮暴露是健康人的 2.6 倍^[10]; 重度肾损害 (肌酸酐清除 $< 30\text{ml/min}$) 者帕利哌酮清除率下降 71%, 终末半衰期 51 小时^[4], 帕利哌酮暴露是健康人的 4.8 倍^[10]。中~重度肾损害者的帕利哌酮缓释剂起始量是 1.5mg 一日一次 (注意: 市场上无 1.5mg 的缓释剂型, 只有将 3mg 的缓释片剂掰开, 这就破坏了控释投递系统, 作为即释剂使用), 最大量增至 3mg 一日一次。肌酸酐清除 $< 10\text{ml/min}$ 者不推荐用帕利哌酮缓释剂^[4]。

7. 即释剂的药动学参数: 服帕利哌酮即释剂 1mg 溶液比服帕利哌酮缓释剂 3mg, 生物利用度是 106%: 28%, 达峰浓度是 $(9.4 \pm 2.3) \mu\text{g/L}$: $(4.9 \pm 2.1) \mu\text{g/L}$, 达峰时间是 1~2 小时: 23 小时, 半衰期是 25 小时: 23 小时^[6]。

8. 年龄和性别：随着年龄的增加，肌酸酐清除率下降，故 65 岁以上的老人比 18~45 岁的成人帕利哌酮清除率降低 20%^[4]，故老人服帕利哌酮缓释剂应减量；男、女间药动学无显著差异，故不同性别无需调整剂量。

[药物相互作用]

体内研究发现，帕利哌酮经 2D6 和 3A4 酶代谢量有限（≤40%），2D6 酶强代谢者与弱代谢者代谢帕利哌酮无显著差异。帕利哌酮也不经 1A2、2C9 和 2C19 酶代谢，故血浓度很少受其他药物影响。帕利哌酮不抑制也不诱导 1A2、2D6、3A4、2C9 和 2E1 酶^[6]，故不影响其他药物血浓度^[10]，从而改善老人用药的安全性^[10]。

1. 丙戊酸钠增加其血药浓度：针对服丙戊酸钠缓释剂 1000mg 一日一次的病人，单次服帕利哌酮缓释剂 12mg，帕利哌酮的血浆达峰浓度和曲线下面积各增加 50%^[4]。

2. 卡马西平降低其血药浓度：卡马西平 200mg 一日二次联合帕利哌酮缓释剂 6mg 一日一次，帕利哌酮的血浆达峰浓度和曲线下面积各降低 37%，主要是肾清除帕利哌酮增加了 35% 所致^[4]。

3. 帕罗西汀和吸烟不影响其血药浓度：(1)帕罗西汀：健康男性同时服帕罗西汀和帕利哌酮，帕罗西汀强效抑制 2D6 酶，但不升高帕利哌酮血浓度^[4]；(2)吸烟：吸烟诱导 1A2 酶，但帕利哌酮不经 1A2 酶代谢，故不影响帕利哌酮血浓度。

4. 增加帕利哌酮脑浓度的因素：血脑屏障上的 P-糖蛋白转运体将帕利哌酮泵出血脑屏障，奎尼丁、异搏定和环孢霉素抑制 P-糖蛋白转运体功能，理论上增加帕利哌酮脑浓度^[1]。

5. 降低帕利哌酮脑浓度的因素：血脑屏障上的 P-糖蛋白转运体将帕利哌酮泵出血脑屏障，3A 酶诱导剂（如卡马西平、苯妥英和利福平）诱导 P-糖蛋白转运体功能，理论上降低帕利哌酮脑浓度^[1]。

第四章长效注射抗精神病药的特点

抗精神病药分低效价和高效价药物，低效价药物的心、肝、血不良反应大，如氯氮平和氯丙嗪，不适合做成长效制剂，因为一旦出现心、肝、血等严重不良反应，无法及时撤除，可能危及生命。相反，高效价药物只有锥体外系反应，如氟奋乃静和氟哌啶醇，适合做成长效制剂，因为即使发生严重锥体外系反应，无法及时撤除，也不会危及生命。长效注射抗精神病药有 3 个特点：(1)常用于不依从服药的病人；(2)对阳性症状疗效好；(3)剂量稍大即出现

锥体外系反应，本文对长效注射抗精神病药作一介绍。

一. 长效注射制剂比口服制剂

1. 保证用药：许多病人有认知障碍，不能持续服药，当症状恶化或复燃时，医生才知道他们未服药。长效注射制剂只要一次不注射，医生和（或）家属就能意识到病人不坚持用药，立即进行干预。

2. 浓度稳定：长效注射制剂因为缓释，比口服药的血药浓度稳定。稳定的好处是即使一次未注射，血药浓度下降也很缓慢，不致立即复发；坏处是一旦出现锥体外系反应，无法立即清除药物。鉴于此，在注射长效制剂前，应先口服几次试验剂量，以确定该病人对锥体外系反应的敏感性，在确定对锥体外系反应不敏感后，再用长效注射制剂。

3. 用药量低：口服药先经肠壁非特异性酶代谢，后经门脉系统入肝代谢，部分失活，只有少量药物到达中枢。相反，长效注射制剂绕过肠、肝首过代谢过程，更多药量到达中枢，故总用药量较低。

4. 抗快代谢：快代谢者口服药后迅速代谢，导致血药浓度不足，因而无效。长效注射制剂因为绕过肠、肝首过代谢过程，血药浓度不致过低，对快代谢者有效。

5. 降低复发：一项再分析发现，精神分裂症病人肌注氟奋乃静癸酸酯或口服氟奋乃静，治疗1年时复燃率无显著差异，治疗2年时肌注组比口服组复燃率显著为低。这可能是口服组的长期依从性下降所致。

6. 容易接受：让病人勉强注射一次，他们常发现，没有想象的可怕，在多次注射后，他们倾向松弛，注射疼痛减轻。比起口服药，多数病人更喜欢用长效注射制剂。因为每几周注射一次比每天服药方便得多。轮换注射部位，限制注射体积，可减少注射部位的不适和疼痛。

7. 仍需微调：由于不经肠、肝首过代谢，故长效注射制剂的剂量与血浆浓度的平行关系比口服药更密切，但不同病人服相同剂量，血药浓度变异仍较大，故长效注射制剂象口服药一样，需要微调才能达理想剂量。

二. 氟奋乃静癸酸酯

1. 药动学：氟奋乃静癸酸酯肌注后8~10小时效果达峰值，以后维持这一浓度，不会再上升，故起效快，注射头3天内锥体外系反应最重。清除半衰期2周，故2周注射一次，一般在4~6周达稳态浓度。

2. 浓效关系：氟奋乃静血药浓度 $>0.8\sim 0.9\mu\text{g/L}$ 时，维持效果好，而当 $1.0\mu\text{g/L}$ 时，40%~50%的病人因严重锥体外系反应而无法工作。氟奋乃静癸酸酯（25mg/1ml/支，2支/盒/9.8元），

每2周肌注25mg时，平均血药浓度 $1.4\mu\text{g/L}$ ，明显高于 $>1.0\mu\text{g/L}$ ，常见严重锥体外系反应，故需剂量微调。

3. 剂量微调：我们的经验表明，对氟奋乃静癸酸酯进行剂量微调，则锥体外系不良反应决不重于奋乃静，具体方法是起始量 $12.5\text{mg}(0.5\text{ml})$ ，2周后以 $5\text{mg}(0.2\text{ml})$ 为增量单位加药，直到起效为止。如果起效伴明显锥体外系反应，则暂停注射，待锥体外系反应消退后，以原量减 5mg 再次注射，许多病人在 $15\sim 20\text{mg}/2$ 周起效，而不伴明显的锥体外系反应。氟奋乃静癸酸酯在注射2~3次后，就能建立理想而耐受良好的维持量。

4. 备用苯海索（安坦）：将安坦开给病人，备而不用，告诉病人及其家属，氟奋乃静癸酸酯可引起锥体外系反应，以及锥体外系反应的具体表现，等出现锥体外系反应再服安坦 2mg 一日二次。这样，医生就能掌握病人在无安坦保护下，能耐受多大剂量。在因锥体外系反应而加用安坦后，尽管锥体外系反应消失，但氟奋乃静癸酸酯继续增量宜谨慎从事，每次增量单位由 5mg 降至 2.5mg ，因为如再现锥体外系反应，已经没有更好地处理方法，如果安坦进一步增量，则弊大于利。

5. 预防性使用安坦：对不能理解锥体外系反应具体表现的病人和家属，只能预防性使用安坦，缺点是在安坦的保护下，如再现锥体外系反应，只能暂停注射，待锥体外系反应消失后再注射原量减 5mg 的剂量。

6. 敏感体质：一位41岁女性精神分裂症病人用氟奋乃静癸酸酯 12.5mg ，肌内注射，3~4天后动作迟缓，木讷，加用安坦 2mg 一日二次，好些，到3个月后复诊，偏执症状已完全缓解，但动作仍迟钝，静坐不能，站着原地踏步，坐着要站起来走走。如此低剂量，又有安坦保护，还有明显的锥体外系反应，说明其敏感体质，故降为 7.5mg ，肌内注射，二周一一次。

7. 最低有效量：早期研究发现，注射剂量高则体积大，可致红肿，最终可触及硬结，甚至脓肿。但氟奋乃静癸酸酯剂量太低则无效，当氟奋乃静癸酸酯 5mg 两周肌注一次时，平均血药浓度 $0.6\sim 0.7\mu\text{g/L}$ ，维持疗效差。有人报告，氟奋乃静癸酸酯的最低有效量为 $6.5\sim 12.5\text{mg}/2$ 周。

8. 换药方法：我们的经验是：氟奋乃静癸酸酯 5mg 约相当于利培酮 1mg ，如果利培酮 $4\text{mg}/\text{d}$ 换成氟奋乃静癸酸酯，首先将利培酮降为 $2\text{mg}/\text{d}$ ，氟奋乃静癸酸酯肌内注射 12.5mg ，2周后利培酮改为 $1\text{mg}/\text{d}$ ，氟奋乃静癸酸酯增至 17.5mg ，再2周后停用利培酮，氟奋乃静癸酸酯增至 22.5mg 。

9. Z字形轨道注射：氟奋乃静癸酸酯是氟奋乃静酯化成长链脂肪酸，溶于植物油。因为

是油剂，故需用 Z 字形轨道注射，以限制注射后漏出。长效制剂的剂量精确性高，稍有漏出，便会影响疗效。

三. 氟哌啶醇癸酸酯

1. 药动学：氟哌啶醇癸酸酯是氟哌啶醇酯化成长链脂肪酸。肌注后这种酯化物进入脂肪库，以后缓慢释放入血，由酯化酶将酯键断开，药物水解出来，发挥效应，脂肪酸则单独降解。氟哌啶醇癸酸酯注射后血药浓度持续上升，到 3 周才达峰值，理论上讲，疗效到 3 周达峰，锥体外系反应也应在注射 3 周最重，清除半衰期 3 周，加上达峰时间 3 周，在注射后 6 周才降低一半浓度，故设计为 4 周注射一次，2~3 个月达稳态。

2. 浓效关系：(1)治疗浓度：Midha 等（1994）研究了 69 例精神分裂症病人 4 周，发现氟哌啶醇血浓度 5~12 μg/L 的改善率为 73%，此范围外的改善率为 40%；(2)维持浓度：一项自然、多中心试验研究了 48 例精神分裂症病人，发现氟哌啶醇血浓度 > 4 μg/L 时降低复燃率。

3. 规格：氟哌啶醇癸酸酯最初由杨森公司生产，1982 年在美国上市，辗转传到中国，商品名安度利可，用于治疗精神分裂症，规格有 50mg/ml/安瓿和 100mg/ml/安瓿，后改由海南大西洋制药有限公司生产，商品名哈力多，50mg/支，5 支/盒/113.50 元。

4. 用量：起始量=日口服氟哌啶醇等价剂量的 10~20 倍，但不得超过 100mg，4 周注射一次，无需补充口服药物；维持量=日口服氟哌啶醇等价剂量的 10~15 倍。

5. 注射：氟哌啶醇癸酸酯用 21G 针头（8 号针头）深部肌内注射，每个部位一次注射的最大体积 ≤ 3ml。当注射时，即使有少量漏出，也会导致吸收量不准确，当药物漏到皮下组织和皮肤上时，可引起疼痛、刺激和损伤，Z 字形轨道注射可减少漏出。注射后无需留置观察，药品无需冷藏。

6. 效果：一项 6 个月的随机临床试验对慢性精神分裂症病人比较了氟哌啶醇癸酸酯与氟奋乃静癸酸酯的效应，结果发现，其疗效、锥体外系反应发生率和严重度均无显著差异。

四. 利培酮长效注射制剂

1. 浓度平稳：利培酮长效制剂的其活性成分是利培酮及其代谢物 9-羟利培酮^[1]，该药结合了不典型药物和长效制剂的双重优势，比口服制剂的达峰浓度低，谷浓度高。峰浓度低，不良反应轻；谷浓度高，不易复燃。

2. 规格：利培酮长效注射制剂由杨森公司生产，商品名恒德，有 12.5mg, 25mg, 37.5mg 和 50mg 这 4 种规格，其中 25mg/支/1100 元，外加 1 瓶 2mg 的稀释液^[1]。

3. 用量：起始量 25mg，深部肌内注射，2 周 1 次，维持量 25~50mg^[1]。利培酮包埋在乳

酸-羟基乙酸的多聚体微球中，以粉末形式存在，用水稀释成悬浮状态，给病人肌内注射，首次注射 3 周内，仅 1% 的利培酮从注射部位微球中释出，3 周后微球逐渐破裂，利培酮逐渐释入全身，微球则吸收周围组织的水份，断开酯键，降解成乳酸和羟基乙酸，要么代谢成二氧化碳和水，要么被直接排泄。鉴于起效慢，故不宜用于急性精神分裂症病人，等急性或严重症状控制后，再开始用利培酮长效注射制剂。注射头 3 周内口服全量抗精神病药，头 4~6 周逐渐撤除口服抗精神病药。

4. 兑换：利培酮口服制剂与长效注射制剂的兑换法见表 1。

表 1 利培酮口服制剂与长效注射制剂的兑换法^[2]

利培酮口服制剂 (mg/d)	利培酮长效注射制剂 (mg/2 周)
≤ 3	25
> 3 但 ≤ 5	37.5
> 5	50

5. 注射：可选择三角肌或臀部肌肉注射，如果在三角肌内注射，可选择 21G 针头（8 号针头），如果在臀部肌肉注射，可选择 20G 针头，注射体积约 2ml^[1]，注射后无需观察，药物需要冷藏。利培酮长效注射制剂是水溶性的，无需 Z-字轨道注射，很少有疼痛或注射炎症。Lasser 等给 400 例精神分裂症病人肌内注射利培酮长效制剂（25mg，50mg 或 75mg）或安慰剂每 2 周一次，共 6 次，试验开始时，注射疼痛和肿胀率低，第 6 次注射后多数病人报告，注射后无疼痛和肿胀。

6. 疗效：92 例精神分裂症或分裂情感性精神病病人使用利培酮长效制剂，平均 43 个月（约 3.5 年），病人的平均住院天数由原来的 85.4 天（约 3 个月）降至 55.4 天（约 2 个月）（P=0.008），缩短了 35%。美国食品药品监督管理局（FDA）2003 年 10 月批准利培酮长效注射制剂用于精神分裂症，也可单一或辅助用于锂或丙戊酸钠维持治疗双相 I 型障碍^[1]。

五. 帕利哌酮棕榈酸酯

(一)用法

1. 规格：帕利哌酮棕榈酸酯由杨森公司生产，2009 年在美国上市，用于治疗精神分裂症，帕利哌酮棕榈酸酯的规格有 39mg (39 × 1)，78mg (39 × 2)，117mg (39 × 3)，156mg (39 × 4) 和 234mg (39 × 6)，156mg/ml，均充入注射器中销售。

2. 用量：开始用“负荷量”，即在三角肌内注射 234mg，可迅速而一致地达到治疗血浓度，无需再服口服药^[3]。一周后（±2 天）在三角肌内再注射 156mg，以后每 4 周在三角肌或

臀部外上象限肌内注射一次，维持其血药浓度，每次注射时可调整剂量，因半衰期长，数月才达稳态浓度。

3. 兑换：口服帕利哌酮延释剂和肌注帕利哌酮棕榈酸酯的剂量兑换法见表 2。住院慢性病人常用的帕利哌酮棕榈酸酯期望剂量为 156mg ~ 234mg/4 周，病程短或症状轻的剂量要低些^[1]，维持量为 39 ~ 234mg/4 周^[1]，平均 117mg/4 周。

表 2 口服帕利哌酮延释剂与帕利哌酮棕榈酸酯的剂量兑换法

口服帕利哌酮延释剂 (mg/d)	肌注帕利哌酮棕榈酸酯 (mg/4 周)
3	39 ~ 78
6	117
12	234

4. 替换其他长效制剂：如由其他长效注射制剂换成帕利哌酮棕榈酸酯，则其他长效注射制剂下一次的注射时间就直接用帕利哌酮棕榈酸酯，以后每 4 周注射一次，无需开始用“负荷量”^[1]。

5. 注射：帕利哌酮棕榈酸酯的注射体积为 0.25 ~ 1.5ml，体重 ≥ 90kg 的病人用 1.5 英寸的 22G 针头（7 号针头）在三角肌内注射；体重 < 90kg 的病人用 1 英寸的 23G 针头（6 号针头）在三角肌内注射，或用 1.5 英寸的 22G 针头（7 号针头）在臀部肌内注射^[1]。注射后无需观察，药物无需冷藏^[1]。

6. 肝肾疾病：轻 ~ 中度肝损害病人或不伴肾损害的老人，无需调整帕利哌酮棕榈酸酯剂量^[1]。轻度肾损害（肌酐清除 50 ~ 79ml/min）病人起始量第 1 天为 156mg，1 周后为 117mg，以后每 4 周注射一次 78mg，而中、重度肾损害病人不推荐用该药。

7. 断后续用：如果在末次注射后 6 周内未注射，尽快按末次稳定剂量注射一次；如果超过 6 周末注射，则在三角肌内注射前次稳定剂量，隔周再注射一次稳定剂量，除非前次稳定剂量是 234mg，隔周无需再注射一次；如果末次注射后 6 个月以上未注射，再用帕利哌酮棕榈酸酯，应视作新病人，重头来^[1]。

(二) 效应

1. 急性期疗效。给精神分裂症病人在第 1, 8, 36 和 64 天各注射一次帕利哌酮棕榈酸酯，在第 22、36 和 64 天评定，3 组剂量（39mg, 156mg 和 234mg）均比安慰剂显著改善阳性和阴性症状量表（PANSS）总分，其中 39mg 和 234mg 组第 8 天就显著改善 PANSS 总分，156mg 和

234mg 组到第 64 天比安慰剂组显著改善个体和社交评定量表 (PSP) 总分和严重度大体印象改善量表 (CGI-S) 总分, 并改善睡眠质量^[1]。

2. 维持治疗: Hough 等 (2010) 给 312 例精神分裂症病人 (PANSS 总分 < 120 分) 由原来的抗精神病药换成开放标签帕利哌酮棕榈酸酯, 帕利哌酮棕榈酸酯头 2 次肌肉注射 50mg, 中间相隔一周, 然后每月注射一次 (灵活选择 25, 50 或 100mg), 9 周后给稳定病人 (PANSS 总分 ≤ 75 分) 随机 (1: 1 比率) 双盲继续用帕利哌酮棕榈酸酯稳定剂量或开放用安慰剂, 到 24 周发现, 治疗组到下次复燃的时间比安慰剂组为长, 复燃比率是 1: 3.60^[3]。美国 FDA 批准帕利哌酮棕榈酸酯用于精神分裂症急性期和维持期治疗^[3]。帕利哌酮棕榈酸酯适用于利培酮或帕利哌酮有效但难以坚持者。

3. 不良反应: (1)锥体外系反应: 一项 9 周研究在第 1, 8, 36 天用帕利哌酮棕榈酸酯 156mg, 21% 的病人锥体外系症状需用药处理^[1]; (2)体重增加: 汇集分析两项 13 周、固定剂量、双盲、安慰剂对照试验, 发现安慰剂、帕利哌酮棕榈酸酯 39、78、156 和 234mg, 引起体重至少增加 7% 的率分别为 2%、6%、9%、10%~11% 和 13%。而老人服帕利哌酮, 则体重增加不明显。(2)局部反应: 帕利哌酮棕榈酸酯注射的局部反应率为 4%~10%, 而安慰剂组仅为 2%, 注射部位的急性疼痛随注射次数的增加而减轻, 首次注射 234mg 时, 红、肿、硬结和疼痛率为 0%~31%, 到 92 天时, 只有 0%~5%^[1]。

第三部抗抑郁药

美国指导目前推荐, 轻度重性抑郁症 (MDD) 单用抗抑郁药或心理治疗, 中~重度 MDD 用抗抑郁药伴或不伴支持性心理治疗, 有严重自杀观念的精神病性抑郁或抵抗性抑郁用电抽搐治疗。英国指导对轻度 MDD 不推荐用抗抑郁药治疗, 其他则与美国指导类似 [2840]。

抗抑郁药分为第一代和第二代药物, 第一代药物有三环抗抑郁药和单胺氧化酶抑制剂, 第二代药物有选择性 5-羟色胺回收抑制剂 (SSRIs)、选择性 5-羟色胺和去甲肾上腺素双回收抑制剂 (SNRIs)、瑞波西汀、米氮平、四环抗抑郁药 (米安舍林、茶法唑酮和曲唑酮)、去甲肾上腺素和多巴胺双回收抑制剂安非他酮。第二代比第一代药物疗效并不更好, 但耐受性和安全性较好, 是中~重度 MDD 的一线药物 [2840]。

第一章三环抗抑郁药

[商品名]三环抗抑郁药多系普药, 唯氯丙咪嗪 (上海九福药业生产) 稍新, 氯丙咪嗪的商品名为安拿芬尼 (北京诺华制药有限公司生产)。马普替林 (北京益民药业有限公司生产)

虽属四环抗抑郁药，但属性很象三环抗抑郁药，故在三环抗抑郁药中叙述，马普替林的商品名为路滴美（北京诺华制药有限公司生产）。

[规格和包装]

多虑平 25mg/片 100 片/盒/6.50 元

阿米替林 25mg/片 100 片/盒/19.4 元

丙咪嗪 25mg/片 100 片/盒/11.6 元

氯丙咪嗪 25mg/片 48 片/盒/41.5 元

安拿芬尼 25mg/片 30 片/盒/41.4 元

马普替林 25mg/片 100 片/盒/83.70 元

路滴美 25mg/片 30 片/盒/29.90 元

[参考价格]

按照 2004 年 1 月的价格，服多虑平 150mg/d 一个月（30 天）需 11.70 元；服阿米替林 150mg/d 一个月（30 天）需 34.92 元；服丙咪嗪 150mg/d 一个月（30 天）需 20.88 元；服氯丙咪嗪 150mg/d 一个月（30 天）需 155.63 元；服安拿芬尼 150mg/d 一个月（30 天）需 248.40 元；服马普替林 150mg/d 一个月（30 天）需 150.66 元；服路滴美 150mg/d 一个月（30 天）需 179.40 元。

[适应证]

一. 抗抑郁

(一)机制

1. TCAs: 抑郁症 5-HT 和 NE 低下，叔胺类 TCAs（如阿米替林、氯丙咪嗪和丙咪嗪）提高 5-HT 和 NE 能，故抗抑郁，另有三抗（抗 α_1 受体、抗胆碱受体、抗组织胺 H_1 受体）效应有助于镇静，抗抑郁常伴随的焦虑，故抗抑郁疗效最好。

2. 比文拉法辛: 文拉法辛也提高 5-HT 和 NE 能，对中度抑郁症、重度抑郁症和难治性抑郁症的疗效均与 TCAs 相当，但文拉法辛无三抗的镇静效应，对抗抑郁常伴随的焦虑效果稍差。

3. 比米氮平: 米氮平阻断突触前膜上的 α_2 受体，引起 5-HT 和 NE 的脱抑制释放，这种效应可能不及 TCAs 的拟 5-HT 和 NE 能强。故抗抑郁效应倾向比阿米替林为小。

4. 比 SSRI: SSRI 主要仅增加 5-HT 能，当治疗中度抑郁症（如门诊抑郁症）时，TCAs 的疗效与 SSRI 相似，当治疗重度抑郁症（如住院抑郁症）和难治性抑郁症时，TCAs

效果比 SSRI 好。

总之，抗抑郁效果 TCAs \geq 文拉法辛 \geq 米氮平 \geq SSRI 。

(二) 亚型

1. 青少年抑郁：当孩子 6 岁时，5-HT 系统已发育成熟；当孩子到青春期时，NE 系统才逐渐成熟；当到成年时，DA 系统才成熟。当青少年发抑郁时，5-HT 系统已发育成熟，而 NE 系统发育尚未成熟，故用强拟 5-HT 药[如选择性 5-羟色胺回收抑制剂 (SSRI)] 效果好，而用拟 NE 能药 (如 TCA 中度增加 5-HT 和 NE) 效果差。双盲、安慰剂对照试验给青少年抑郁症服 TCA 或安慰剂治疗，结果发现，TCA 不优于安慰剂。

2. 心境恶劣：1/2 的心境恶劣病人服 TCAs 有效。快眼动睡眠潜伏期缩短 (不足 70 分钟) 和多睡病人服仲胺 TCAs (如去甲丙咪嗪、去甲替林) 和碳酸锂有效。2/3 的病人呈单相病程，1/3 的病人用 TCAs 诱发一过性轻躁狂。

预防复发。Loller 等 (2001) 将服去甲丙咪嗪持续 4 个月有效的心境恶劣病人随机分配服去甲丙咪嗪或安慰剂，维持治疗 2 年，结果去甲丙咪嗪组 (N=14) 无 1 例复发，安慰剂组 (N=13) 6 例复发，提示去甲丙咪嗪维持治疗有效。

改善效果。Friedman 等 (1999) 给 46 例去甲丙咪嗪治疗 10 周有效的心境恶劣病人 (70% 还有重性抑郁症) 继续服去甲丙咪嗪 16 周，结果心境恶劣持续存在，但社会功能大量改善，6 个月后仅 24% 的社会适应水平正常，76% 的未达正常水平，社会功能中~重度损害。心境恶劣：1/2 的心境恶劣病人服 TCAs 有效。快眼动睡眠潜伏期缩短 (不足 70 分钟) 和多睡病人服仲胺 TCAs (如去甲丙咪嗪、去甲替林) 和碳酸锂有效。2/3 的病人呈单相病程，1/3 的病人用 TCAs 诱发一过性轻躁狂。

3. 不典型抑郁症：不典型抑郁症的特征是两多两有一无，两多是多吃、多睡，两有是有心境反应，有人际拒绝敏感，一无是呆滞无力。不典型抑郁症病人用安慰剂治疗 7 周，无效后随机分配服丙咪嗪或苯乙胍，治疗 6 周有效的病人就再服 6 周，到 6 周和 12 周时，有效率丙咪嗪分别为 35% 和 24%，苯乙胍分别为 63% 和 51%，看来丙咪嗪比苯乙胍的有效率显著为低 ($P < 0.05$) 。

早发比晚发。一项逻辑斯蒂回归证明，早发性/慢性比晚发性/非慢性不典型特征抑郁症病人用丙咪嗪有效率低 [43% (12/28): 80% (17/20), $P < 0.01$]，提示早发性/慢性不典型特征抑郁症较难治。这种病人用丙咪嗪比苯乙胍的有效率低 [43% (12/28): 76% (13/17), $P < 0.03$]，而晚发性/非慢性不典型特征抑郁症病人用丙咪嗪的有效率与苯乙胍无显著差异 [80% (17/21): 81% (13/16), $P = 0.65$]。

4. 单纯心境反应性抑郁症：是指有心境反应而无其他不典型抑郁症状的抑郁症病人。这种病人治疗 6 周，丙咪嗪与苯乙肼的有效率几乎相等（75%：74%）。同样，丙咪嗪治疗有典型植物神经症状的抑郁症病人与苯乙肼等效。

5. 双相抑郁：一项再分析研究了 12 个随机对照试验，共 1088 例双相抑郁成年病人，发现抗抑郁药比安慰剂有效，双相 I 型和 II 型抑郁成人用 TCAs、MAOIs、氟西汀和安非他酮有效。可是最近证据揭示，双相抑郁症辅助抗抑郁药治疗不比单用心境稳定剂更有效[2733]。

(三)选择

1. 5-HT 低下：当 5-HT 能低下时，可引起焦虑、冲动和抑郁，即焦虑性抑郁。焦虑时唤醒性增加，导致失眠；冲动性在思维上表现为强迫观念，在情感上表现为易激惹，在行为上表现为攻击。攻击又分为向外攻击和向内攻击，焦虑限制了向外攻击，抑郁促进了向内攻击，即自杀。这种抑郁用镇静性 5-HT 能药物效果好，可选用氟伏沙明、米氮平和阿米替林。先选氟伏沙明，因为氟伏沙明相对便宜，兰释 100mg/d 每月约 280 元；次选米氮平，起效虽然更快，但较贵，瑞美隆 30mg/d 每月约 480 元；最后选阿米替林，效果虽然好，便宜，150mg/d 每月约 35 元，但副作用大。

2. NE 低下：当 NE 能低下时，引起警醒性下降，警醒性下降轻则精神运动性阻滞，重则思睡，精神运动性阻滞首先损害注意和记忆力，导致学习能力减退；其次损害社交，导致社交能力减退；最后损害原动力，导致快感缺失和厌食，即阻滞性抑郁。这种病人用既增加 5-HT 又增加 NE 的药物效果好，可选药物有氟西汀、文拉法辛和丙咪嗪。先选氟西汀，是因为国产氟西汀相对便宜，开克 20mg/d 每月约 190 元；次选文拉法辛，是因为文拉法辛效果更好，但较贵，博乐欣 75mg/d 每月约 350 元；最后选丙咪嗪，效果虽然好，便宜，150mg/d 每月约 21 元，但副作用大。电休克增加 NE 血浆浓度，治疗阻滞性抑郁特别有效 [1838]。

3. 多巴胺 (DA) 低下：中脑-边缘多巴胺通路是由腹侧被盖部投射到边缘系统（包括前额皮质内侧、前额皮质眶部、伏膈核和杏仁核）的通路，当犒赏高于预期水平时，激活该通路，人感到喜悦；当犒赏低于预期水平时，该通路功能低下，引起嗜睡、厌食、兴趣减退、精神运动性阻滞和人格解体，也称阻滞性抑郁。可选药物有舒必利、不典型抗精神病药和溴隐亭。给大鼠用氟西汀或丙咪嗪 24~28 天，结果发现，丙咪嗪提高伏膈核多巴胺水平，可解释其增加动力和快感，改善快感缺失；而氟西汀则稍稍降低伏膈核的多巴胺，故氟西汀改善快感缺失可能不如丙咪嗪。但临床上，对 NE 或 DA 低下引起的阻滞性抑郁难以鉴别。一般是先按 NE 低下性抑郁症处理，无效时再按 DA 低下性抑郁症处理。

最初是 5-HT 能低下，导致蓝斑 NE 脱抑制性兴奋，引起焦虑性抑郁症，NE 能长期兴奋则耗竭，从而降低中脑边缘通路的多巴胺释放，导致快感缺失和动力缺乏[1838]，引起阻滞性抑郁症。

从抗抑郁效应来看，升高 5-HT 最重要，因为中枢 5-HT 能分布最广；升高 NE 次之，因为纯拟 NE 能药物的心血管耐受性差；升高 DA 又次之，因为 DA 的投射区有限。

如果是伴明显焦虑失眠的阻滞性抑郁症，米氮平抗焦虑则阻滞不改善，文拉法辛抗阻滞的烦躁加重，则在米氮平基础上添加舍曲林较为稳妥。

(四)联合

1. 联合 TCA: 从理论上讲，TCA 分为仲胺类（拟 NE 能为主）和叔胺类（拟 5-HT 能为主），联合两类 TCA 可有互补效应。许多作者报告，丙咪嗪无效的抑郁症病人静脉注射氯丙咪嗪偶尔有效；Keilhoz 给 300 例抵抗性抑郁症病人静脉注射氯丙咪嗪联合马普替林（准确地讲，马普替林是四环抗抑郁药），88% 的有效。但三抗（抗 α_1 、抗胆碱和抗 H_1 受体）不良反应叠加，并有 5-HT 综合征危险性。

2. 联合 SSRI: Weilburg 等（1989）证实，30 例既往服 TCA 无效的抑郁病人再联合氟西汀，26 例（87%）有效，且无显著不良反应。氟伏沙明、舍曲林或帕罗西汀联合 TCA 也有成功报告。SSRI 联合 NE 能 TCA 有效者见于伴强迫的抑郁、慢性抑郁和抵抗性抑郁。但氟西汀和帕罗西汀抑制 P450 2D6，阻碍去甲丙咪嗪代谢，升高去甲丙咪嗪血浓度 3~4 倍，氟西汀联合 TCA 已有惊厥和谵妄的报告，故宜慎用。即使用，TCA 也不要超过 50mg/d，且要分次服用，否则还有 5-HT 综合征危险性。

3. 联合文拉法辛: 从药效学上看，联合两种双回收阻断剂可强化疗效。从临床上看，11 例用丙咪嗪或氯丙咪嗪单一治疗部分有效，联合文拉法辛有效，且无相关问题。从药动学上看，抗抑郁药抑制 P450 2D6 的强度依次为帕罗西汀 \geq 氟西汀 $>$ 舍曲林 $>$ 氟伏沙明 $>$ 文拉法辛 $>$ 米氮平，故文拉法辛与 TCA 的药动学相互作用很小。

4. 联合米氮平: 从机理上看，这两种药都增加 5-HT 和 NE 能，能强化抗抑郁。从临床上看，这种联合很少报告，1 例报告阿米替林联合米氮平曾引起动脉高血压。从药动学上看，米氮平与 TCA 无药动学相互影响。

5. 联合单胺氧化酶抑制剂（MAOI): 23 例阿米替林、三甲丙咪嗪或马普替林治疗无效的抑郁症病人联合吗氯贝胺治疗，57% 的有效。另一研究表明，阿米替林联合苯乙肼有效的特征是：情感障碍史已数年、有慢性倾向、焦虑症状突出、无体重减轻、无早醒或昼夜变化，即慢性焦虑性抑郁。但这种联合有 5-HT 综合征危险性。

6. 联合米安舍林: Medhus 等将 TCA 无效者分为两组, 18 例服米安舍林联合 TCA, 19 例服安慰剂联合 TCA, 结果联合组比单用组效果好, 耐受优。

7. 强化: 双相抑郁主要是靠心境稳定剂(如碳酸锂)治疗, TCAs 的抗双相抑郁效果不肯定, 且转换躁狂率较高(11%), 故不优先推荐。即使使用, 也要在联合心境稳定剂的基础上使用; 精神病性抑郁宜联用抗精神病药。最好是联用高效价抗精神病药(如奋乃静), 因为低效价药物有抗胆碱、抗 α_1 肾上腺素能和抗组胺能不良反应, 与 TCAs 的副作用相当, 会降低 TCAs 的可耐受性。抑郁性木僵宜联用苯二氮卓类药物; 季节性抑郁宜联用光治疗。

二. 强迫症

(一) 单用

1. 有效率: 降低 5-HT 引起强迫症(OCD), 氯丙咪嗪升高 5-HT 能, 抗强迫。1969 年静脉注射氯丙咪嗪意外发现, 13 例 OCD 病人 11 例有效。最近一项再分析表明, 口服氯丙咪嗪有效率为 40%~50%, 但伴抑郁症状的 OCD 病人有效率较低。

2. 足量足程: 最早研究表明, 儿童和青少年 OCD 服氯丙咪嗪(平均 141~150mg/d)的效果比安慰剂或去甲丙咪嗪好。氯丙咪嗪的 5-HT 回收抑制效应与抗强迫效应高度相关。足量标准是 3mg/d/kg, 足程标准是 3 个月。因不良反应和药动学性能, 故不作为儿童和青少年 OCD 的一线治疗。

3. 静脉注射: 当静脉注射氯丙咪嗪时, 药物由血浆入脑, 此时氯丙咪嗪比去甲氯丙咪嗪更多。2 个安慰剂、对照研究给口服氯丙咪嗪无效的病人静脉注射氯丙咪嗪, 结果比静脉注射安慰剂有效(有效率 43%: 0%)。

4. 监测血药浓度。细胞色素 P450 (CYP) 2D6 慢代谢者服氯丙咪嗪 75mg/d 时, 血药浓度已达正常上限, 150mg/d 就可能中毒。相反, CYP 2D6 快代谢者即使用最大推荐剂量(200mg/d 以上), 血药浓度依然不足, 故需监测氯丙咪嗪及其代谢物血药浓度。

5. 官方认可: 美国粮食药物管理局已批准 5 种 5-羟色胺回收阻断剂(SRI, 包括氯丙咪嗪、氟伏沙明、氟西汀、帕罗西汀和舍曲林)治疗成年强迫症, 其中批准 3 种(氯丙咪嗪、氟伏沙明和舍曲林)治疗儿童和青少年强迫症。规则系统推荐, 当第一种 SSRI 无充分疗效时, 换成第二种 SSRI, 只有当第二种 SSRI 无效后, 才使用氯丙咪嗪。

(二) 比较

1. 比 SSRI: Ackerman 等安慰剂-对照试验再分析发现, 7 项氯丙咪嗪试验的 Tale-Brown 强迫量表(Y-BOCS)分比安慰剂纯降低 8.19 分, 4 项氟伏沙明试验的纯降低 4.84 分, 4 项

舍曲林试验的纯降低 2.47 分，3 项氟西汀试验的纯降低 1.61 分，提示抗强迫效应由强到弱依次为氯丙咪嗪、氟伏沙明、舍曲林和氟西汀。相反，活性药物对照研究发现，氯丙咪嗪与 SSRI 等效。尽管如此，氯丙咪嗪仍是治疗强迫症的金标准，因其不良反应重，故不作为首选。SSRI 比氯丙咪嗪易耐受，故作为强迫症的首选药物。

2. 比文拉法辛：一项小型开放研究将 28 例至少用 2 种 SSRI（除西酞普兰以外）试验无效的 OCD 病人随机分配服文拉法辛 225 ~ 350mg/d、氯丙咪嗪 125 ~ 225mg/d 或西酞普兰 40 ~ 60mg/d，12 周有效率文拉法辛组为 3/8，氯丙咪嗪组为 3/11，西酞普兰组为 1/7，提示文拉法辛和氯丙咪嗪治疗难治性强迫症比西酞普兰效果好。

3. 比去甲丙咪嗪：Rapoport 给儿童强迫症病人交叉服氯丙咪嗪和去甲丙咪嗪，发现氯丙咪嗪有效，而去甲丙咪嗪无效或恶化氯丙咪嗪引起的改善。

（三）联合

1. 联合氟伏沙明：氯丙咪嗪主要通过 CYP 1A2 代谢为去甲氯丙咪嗪，氟伏沙明 50 ~ 100mg/d 抑制 CYP 1A2，升高氯丙咪嗪血药浓度，降低去甲氯丙咪嗪血药浓度，理应增强疗效，但当联合这两种药物时，应监测氯丙咪嗪及其代谢物血药浓度，以防发生 5-HT 综合征。

2. 联合 SSRI：氯丙咪嗪联合一种 SSRI 对疗效有益，但 SSRI 升高氯丙咪嗪血药浓度，故氯丙咪嗪剂量应下调，并监测氯丙咪嗪血药浓度，这种联合也增加 5-HT 综合征危险性。

（四）更换和维持

1. 更换：氯丙咪嗪象多数其他 SRI 一样，半衰期长，故替换时不浪费时间，但当氟西汀换成氯丙咪嗪时，即使氟西汀突然中断，也使病人处于慢代谢者状态至少 2 ~ 3 周，故在氟西汀换成氯丙咪嗪的头 1 个月中，氯丙咪嗪增量宜缓，快速增量可致中毒。

2. 持续有效量：OCD 治疗有效后，其最大有效量至少应持续多长时间？激进的专家推荐 3 ~ 6 个月，保守的专家（包括最近多数指导）推荐 1 ~ 2 年。此后逐渐减药，监测恶化现象，如需要，复原药量。许多病人需长期治疗，特别是缺乏心理治疗时。

3. 维持最低量：在预防复燃的前提下，可逐渐减少药量。既往服氯丙咪嗪、氟伏沙明或氟西汀有效的病人随访 2 年，发现维持半量与全量疗效相等。一项随机对照试验将既往有效者的氟伏沙明剂量逐渐减去 2/3，仍维持疗效。

三、强迫谱性障碍

1. 拔毛癖：拔毛癖是故意反复拔毛，拔毛时引起快感，减轻焦虑。一项 10 周双盲、交叉设计研究给拔毛癖病人单盲服安慰剂 2 周，然后再服氯丙咪嗪和去甲丙咪嗪各 5 周，当服

氯丙咪嗪时，13 例病人有 12 例显著改善拔毛症状。

2. 咬指甲：咬指甲是习惯性过度咬指甲或修剪甲上皮。一项 10 周双盲交叉试验给 25 例严重咬指甲病人服氯丙咪嗪和去甲丙咪嗪，14 例病人完成试验，结果发现，氯丙咪嗪（120mg/d）比去甲丙咪嗪（135mg/d）疗效好。

3. 强迫性性行为障碍：又称性成瘾，是指反复痛苦的、干扰日常功能的常规性行为，例如，强迫性手淫、强迫性爱情关系和强迫性性关系。一病例报告表明，服氯丙咪嗪 125mg/d 能减少性强迫观念（Rubey, 1993）。

4. 单一症状性疑病症：疑病症病人的躯体感受是真的，只是将这些感受误解为严重疾病，从而对健康过度焦虑。氯丙咪嗪能降低病人的感受性，发挥治疗作用。一位病人害怕散发体味 20 年，按照 Munro 和 Chmara（1982）提倡的标准，诊断为单一症状性疑病症，用氯丙咪嗪报告有效。另一位病人表现为缩阴症，诊断为单一症状性疑病症，服咪咪清无效，改服氯丙咪嗪，渐增至 200mg/d，治疗 4~5 周，缩阴先占观念越来越少，自知力渐改善，人变得伶俐、愉快和积极，随访 1.5 年无症状。

5. 疾病恐怖：Wesner 等（1991）给 8 例疾病恐怖病人服丙咪嗪治疗 4 周以上，至少有中度改善，其中 4 例引起过度兴奋反应，2 例因此而停药，丙咪嗪对这种疑病症亚型看来有效。

四. 发作性睡病

1. 病因：发作性睡病以白天睡眠过多、猝倒症、入睡前/醒前幻觉和睡眠瘫痪为 4 联症。发作性睡病病人的下丘脑分泌素不足，导致单胺不足，当 NE 能不足时，引起猝倒症，当 DA 能不足时，引起白天睡眠过多。

2. 比较：抗抑郁药的去甲基代谢物比起原药，如去甲丙咪嗪比丙咪嗪，去甲氯丙咪嗪比氯丙咪嗪，去甲氟西汀比氟西汀，阻断 NE 回收选择性较强，半衰期较长，在体内较易蓄积，预防狗的猝倒症发作较有效。抗猝倒症药的效应与阻断 NE 回收的效价相关，抗猝倒症效应依次为去甲丙咪嗪 > 去甲氯丙咪嗪 > 去甲替林 > 丙咪嗪 > 阿米替林 > 去甲氟西汀 > 氯丙咪嗪 > 氟西汀，而阻断 NE 回收的效价依次为去甲丙咪嗪 > 去甲替林 > 去甲氯丙咪嗪 = 丙咪嗪 > 阿米替林 > 氯丙咪嗪 > 氟西汀 > 去甲氟西汀，两组大体平行。尽管 NE 能抗抑郁药治疗猝倒症立即有效，但突然断药时，会引起猝倒症反跳。

3. 种类：丙咪嗪阻断单胺回收（NE=5-HT > DA），其活性代谢物去甲丙咪嗪也阻断单胺回收（NE >> 5-HT > DA），均可治疗猝倒症，丙咪嗪治疗抑郁症的剂量为 75~300mg/d，而治疗猝倒症剂量仅为 10~100mg/d，因较低剂量即可拟 NE 能。此外，丙咪嗪的抗胆碱能也能

抗猝倒症。因有镇静效应，故不常用。氯丙咪嗪（10~150mg/d）阻断单胺回收（5-HT > NE >> DA），有抗胆碱能，故也可治疗猝倒症。

五. 过度觉醒相关障碍

1. 广泛性焦虑症：随机对照研究发现，丙咪嗪治疗 GAD 的疗效优于安慰剂，像苯二氮卓类药物（BZDs）一样有效，其中对反刍性担心特别有效^[1]。但三环抗抑郁药不良反应大，目前已不广泛使用^[2]。Rickels 的安慰剂对照研究给 230 例 GAD 病人服丙咪嗪、曲唑酮或安定治疗，结果发现，当 GAD 共患抑郁症时，丙咪嗪和曲唑酮比安定有效^[3]。

2. 儿童拒绝上学：Bernstein 等（2000）给有抑郁和焦虑症状而拒绝上学的青少年分配用认知行为治疗+丙咪嗪或认知行为治疗+安慰剂治疗，结果发现，前组比后组的复学疗效好，以 75% 以上的复学定义为缓解，则前组缓解率为 54%，但两组间的自我报告焦虑无显著差异 [2732]。

3. 失眠：TCA 通过抗 α_1 和抗 H_1 受体而引起镇静效应，改善睡眠。两个小型研究表明，阿米替林对睡眠连续性改善不一致。多虑平（25~50mg）增加总睡眠时间，改善主观睡眠质量。看来，失眠共患抑郁症的病人适用镇静性抗抑郁药。

抗抑郁药比苯二氮卓（BZD）受体激动剂。BZD 受体激动剂包括 BZDs（如阿普唑仑和氯硝西洋）和选择性 α_1 亚单位 BZD 受体激动剂（如唑吡坦、扎来普隆和艾司佐匹克隆）。镇静性抗抑郁药说明书上未限制其持续使用时间，使人们误以为，镇静性抗抑郁药比 BZD 受体激动剂更安全。其实，镇静性抗抑郁药比 BZD 受体激动剂的安全差。只有当伴物质滥用的失眠时，选用镇静性抗抑郁药才更有利，因为 BZD 受体激动剂强化物质滥用。

4. 神经性厌食症：神经性厌食症常共患抑郁症状，多为饥饿的结果，故无抑郁症个人史和家族史，在用抗抑郁药以前，应先恢复体重。安慰剂对照试验表明，TCAs 治疗神经性厌食不比安慰剂有益。在儿童神经性厌食病人，TCAs 不推荐为一线药物，除了疗效不清楚以外，低体重儿童用 TCAs，与猝死和心律失常相关联 [2734]。

5. 人格解体障碍：Smeon 等（2003）调查了 9 例人格解体障碍病人和 9 例健康对照者，测定其 24 小时尿液 NE 浓度，结果发现尿液 NE 水平与人格解体严重度有高度负相关（ $\gamma = -0.88$ ），提示增加 NE 能可能治疗人格解体障碍。

一项双盲交叉试验给 8 例人格解体障碍者先后服氯丙咪嗪和去甲丙咪嗪各 8 周，结果发现，3 例次因不良反应而脱落，7 例服氯丙咪嗪期间 2 例改善，6 例服去甲丙咪嗪期间均改善。1 例氯丙咪嗪有效者维持治疗 4 年，人格解体几乎完全缓解，每次试图减量或换药时，均引起复燃。

一位 16 岁人格解体障碍男孩述，“我象在梦里一样，好象灵魂与躯体分开。有时又感到灵魂又回到躯体中。用去甲丙咪嗪渐增至 150mg/d，初步改善症状；增至 200mg/d，症状消失；服药 3 个月时，再次感受到自我。服药 6 个月后，逐渐减量和中断，此后持续改善，疲劳时有一瞬间分离感，但不痛苦。

六. 躯体障碍

1. 睡眠性窒息：非对照研究显示，TCA 和某些 SSRI 可能对某些睡眠性窒息病人有益，但美国食品药品监督管理局并没有批准他们治疗睡眠性窒息。不饮酒、夜间不服其他镇静药、不仰卧睡眠，减轻体重，均可改善睡眠性窒息。

2. 哮喘：河豚毒素选择性阻断钠通道，可治疗哮喘，丙咪嗪阻断钠通道，治疗哮喘。此外，丙咪嗪通过 5-HT 和 NE 回收阻断抗抑郁和焦虑，从中枢抗哮喘；丙咪嗪拟 NE 能，激动 β 肾上腺素受体，扩张支气管，抗胆碱能，也扩张支气管，从局部抗哮喘；最后，丙咪嗪抗组胺 H_1 受体，抗过敏，可治疗过敏性哮喘。汪春运（2007）报告丙咪嗪 125mg/d 完全缓解哮喘 1 例。

3. 尿失禁：氯丙咪嗪有抗胆碱能，可治疗尿失禁。汪春运（2007）报告 1 例 18 岁的精神分裂症男性，上课时尿失禁，用氯丙咪嗪 25mg 一日二次，治疗 9 个月期间，尿失禁持续消失，有一晚漏服氯丙咪嗪，次日出现尿失禁，继续服氯丙咪嗪，尿失禁再度消失。

4. 镇痛：河豚毒素选择性地抑制钠离子穿越神经细胞膜。使神经传导障碍，阻断发往大脑的疼痛信号，其镇痛效果比吗啡强 3000 倍。TCAs 也阻断钠离子通道，故也有镇痛效应。现已知，TCAs 的镇痛效应至少与阻断钠通道、阻断 5-HT 回收，阻断 NE 回收三者有关。

5. 糖尿病性外周神经痛：三环抗抑郁药治疗糖尿病性外周神经痛一致有效^[3]，是治疗糖尿病性外周神经病的一线药物。先选仲胺类药物（如去甲替林、去甲丙咪嗪），仲胺类药物不可用才选叔胺类药物（如阿米替林和丙咪嗪），起始量 25mg 一日二次，如耐受，每 3~7 天增加 25mg/d，最大量 150mg/d，充分试验时间 6~8 周，最大耐受量至少维持 2 周^[3]。

[剂量与用法]

1. 急性期治疗：国内常用的三环抗抑郁药有阿米替林、多虑平、丙咪嗪和氯丙咪嗪，起始量 25mg 一日两次，每 3~7 天增加 25 mg 一日两次，治疗量为 50~250mg/d。马普替林因易引起癫痫，故治疗量限于 150mg/d 之内。

2. 精神病性抑郁的维持治疗：精神病性抑郁可用三环抗抑郁药联合抗精神病药维持治疗，三环抗抑郁药维持时间同抑郁症，抗精神病药在维持 6 个月后撤除，因抗精神病药能升高三

环抗抑郁药浓度，故在抗精神病药撤除后，应增加三环抗抑郁药剂量，如抗精神病药撤除后症状恶化，则继续联合治疗 6 个月。

[不良反应]

一. 拟 5-羟色胺 (5-HT) 能效应

1. 精神系统: (1)精神迟钝: TCAs 阻断 5-HT 回收, 通过激动 5-HT_{2A} 受体而抑制前额皮质 NE 和 DA 释放, 抑制思维和情感, 表现为精神迟钝, 但该效应又可为 TCAs 阻断 5-HT₂ 受体和抑制 NE 和 DA 回收所掩盖; (2)失眠和焦虑: TCAs 拟 5-HT 能, 激动 5-HT_{1A} 受体, 抑制 REM 睡眠; 但阿米替林又直接阻断 5-HT_{2A} 受体, 引起慢波睡眠。

2. 神经系统: (1)TCAs 拟 5-HT 能, 通过激动 5-HT_{2A} 受体而抑制黑质-纹状体通路多巴胺释放, 引起锥体外系副反应 (如静坐不能), 该效应可为 TCAs 的拟多巴胺能, 抗胆碱能和抗组胺 H₁ 受体效应所抵消; (2)肌阵挛: TCAs 拟 5-HT 能, 当 5-HT 能过强时引起肌阵挛, 在排除药物过量后, 可选用卡马西平、丙戊酸钠或氯硝安定处理; (3)头痛: TCAs 拟 5-HT 能, 通过激动 5-HT₃ 受体引起头痛, 可用止痛片处理。

3. 躯体效应: (1)减慢心率: TCAs 拟 5-HT 能, 有可能是通过激动 5-HT₃ 受体而抑制 DA 能, 进而抑制 β₁ 受体, 减慢心率, 该效应常为 TCAs 阻断 NE 回收和抗胆碱效应所掩盖; (2)厌食: TCAs 拟 5-HT 能, 通过激动 5-HT_{1A}、5-HT_{1B} 和 5-HT_{2C} 受体而引起厌食, 该效应常为 TCAs 的抗组胺 H₁ 受体效应所掩盖; (3)恶心呕吐: TCAs 拟 5-HT 能, 通过激动 5-HT₃ 受体引起恶心呕吐。在治疗 2 周内, 由于 5-HT 受体脱敏, 恶心通常消失[2114]; (4)胃肠不适和腹泻: TCAs 通过 拟 5-HT 能而激动 5-HT₄ 受体, 后者释放乙酰胆碱, 增加肠蠕动, 引起胃肠不适和腹泻, (3)和(4)效应可为 TCAs 的抗胆碱能所掩盖;

4. 生殖系统: (1)高催乳素血症: TCAs 通过 拟 5-HT 能而激动 5-HT_{2A} 受体, 抑制下丘脑-漏斗通路的 DA 释放, 使催乳素水平脱抑制性释放, 此外, 5-HT 激动 5-HT_{1A} 受体, 直接引起催乳素释放, 催乳素水平呈中度升高, 引起男性乳房女性化和闭经; (2)性功能抑制: TCAs 通过 拟 5-HT 能而激动 5-HT₂ 受体, 从而抑制性欲、射精和性乐高潮, 这些效应又能为 TCAs 的拟 NE 和 DA 能所部分抵消。TCAs 的 5-HT 回收阻断效应从大到小依次为阿米替林、丙咪嗪、多虑平和马普替林。

二. 拟去甲肾上腺素 (NE) 能效应

1. 焦虑和失眠: TCAs 阻断 NE 回收, 可激活蓝斑-膈海马 NE 能通路, 引起唤醒和焦虑,

该效应常为 TCAs 的抗 α_1 和抗 H_1 受体效应所掩盖。仲胺类 TCAs 拟 NE 能较强（如去甲丙咪嗪），或病人对增加 NE 能较易感（如惊恐障碍），可出现早期 TCAs 综合征，表现为极度焦虑不安、失眠、震颤和心动过速，其出现往往预示抗抑郁治疗最终有效，可用心得安或安定处理。抑郁症病人服丙咪嗪比西酞普兰的睡眠质量差，就是因为丙咪嗪的拟 NE 能过强所致 [2911]。

2. 恶化阳性症状：TCAs 拟 NE 能，激动边缘系统的 α_1 受体能强化多巴胺 D_2 受体功能，恶化阳性症状，但常被 TCAs 阻断 α_1 受体效应所掩盖。

3. 癫痫：马普替林阻断 NE 回收能力强，易引起癫痫发作，故剂量一般限于 150mg/d 之内。TCAs（而不是马普替林）在非癫痫人群所引起癫痫发作的频度与常人相似，为 0.7%-1%，美国精神病协会（1993）指出，即使用于癫痫病人，其癫痫发作危险性也不比非癫痫病人为大。尽管如此，一般还是认为，TCAs（如氯丙咪嗪）高剂量与癫痫发作危险性相关联，故不推荐用于伴癫痫的抑郁症病人 [2119]。

4. 心血管系统：TCAs 阻断 NE 回收，激动心脏 β 受体增加心率、传导和收缩力，其中增加心率为 TCAs 的抗胆碱能所强化，但增加传导为 TCAs 的 Na^+ 通道阻断效应所掩盖。此外，TCAs 阻断 NE 回收还激动血管上的 α_1 受体，引起血压升高，但常被 TCAs 阻断 α_1 受体所掩盖。TCAs 阻断 NE 回收效应从大到小依次为马普替林、丙咪嗪、阿米替林和多虑平。

三. 拟多巴胺（DA）能效应

1. 精神病：(1) 恶化阳性症状：TCAs 通过阻断 DA 回收而增加 DA 能，激活 D_2 受体，在急性和青春型精神分裂症病人恶化阳性症状，如先用抗精神病药控制这些症状，再用 TCAs，则不再恶化；(2) 改善阴性症状：丙咪嗪拟 DA 能，强化中脑皮质通路，激活前额皮质 D_1 受体，治疗阴性症状。

2. 诱发躁狂：TCAs 拟 DA 能，轻者激活精神运动性，重者诱发躁狂，其中双相比单相抑郁常见，双相 I 型比 II 型常见，女性比男性常见。一旦出现，应立即减药并加碳酸锂。但不能突然停药，否则偶发反跳性躁狂。

Henry 等的 6 周自然试验表明，44 例服抗抑郁药的双相抑郁病人转躁率为 27%（16% 的躁狂，11% 的轻躁狂），其中联合锂病人比不联合锂病人显著减少诱发躁狂或轻躁狂率（15%：44%） [1701]。

3. 生理心理性效应：TCAs 拟 DA 能，可能引起(1) 厌食和失眠：继之体重减轻，但又为 TCAs 的抗 H_1 受体效应所掩盖；(2) 恶心呕吐：但又为 TCAs 的抗胆碱能所掩盖；(3) 性功能

增强：可增强性欲、性唤醒和性乐高潮，但又为 TCAs 的拟 5-HT 能效应所掩盖。

4. 颊-面-舌综合征：表现为颊部每 5 秒出现一次肌肉收缩，多在说话时；面部出现怪相样咀嚼运动、撮唇和吸允动作；舌部出现伸舌、卷舌、舌细颤、舌不自主性滚动和舔舌，可能为 TCAs 的拟 DA 能或抗胆碱能引起，因为毒扁豆碱拟胆碱能，而拟胆碱能可抗多巴胺能，故治疗该征有效。

四. 抗胆碱效应

1. 精神系统：(1) 认知损害：TCAs 有抗胆碱能，通过激动腺苷受体而损害认知功能，包括减退注意、记忆、学习和自我照顾能力，恶化痴呆症状；(2) 谵妄：当 TCAs 浓度高于 300 $\mu\text{g/L}$ 时，可引起轻度意识模糊，甚至谵妄。老人易感，其发生率可高达 10% ~ 20%。

2. 五官系统：(1) 视力模糊：TCAs 通过抗胆碱能而麻痹睫状肌，悬韧带绷紧，晶状体拉平，引起远视眼，出现视近物模糊；(2) 恶化青光眼：抗胆碱能还麻痹虹膜括约肌，虹膜向四周松弛，使前房角变窄，恶化闭角性青光眼；(3) 鼻塞：乙酰胆碱收缩鼻粘膜血管，TCAs 抗胆碱，鼻粘膜血管扩张、充血，引起鼻塞。

3. 呼吸循环：(1) 窦性心动过速：TCAs 通过抗胆碱能引起窦房结脱抑制性兴奋，表现为窦性心动过速；(2) 闭汗：TCAs 通过抗胆碱能引起闭汗，导致皮肤粘膜干燥，在夏天易中暑；(3) 恶化支气管炎：TCAs 通过抗胆碱能抑制浆液腺分泌，使粘液腺分泌物更加粘稠，不易咳出，恶化支气管炎。

4. 消化系统：(1) 口干：TCAs 抗胆碱，抑制唾液分泌，引起口干，不能抑制口腔细菌繁殖，故口臭，如果早起嗓子变粗，经嗽口洗脸，约 20 分钟恢复，这要考虑是睡眠时张口呼吸，引起嗓子干燥的结果；(2) 便秘和麻痹性肠梗阻：TCAs 通过抗胆碱而抑制肠蠕动，轻则便秘，重则麻痹性肠梗阻。

5. 泌尿生殖：(1) 尿潴留：TCAs 通过抗胆碱能而松弛膀胱逼尿肌，收缩膀胱括约肌，引起排尿困难，甚至尿潴留。如果小便尿不尽，尿意迟钝也要考虑是排尿困难的轻症，以氯丙咪嗪最常见[2336]，可用乌拉胆碱 10 ~ 25mg，2/日 ~ 3/日处理；(2) 阳痿：骶髓的副交感神经元释放乙酰胆碱，松弛血管和海绵体平滑肌，阴茎勃起。TCAs 抗胆碱，收缩血管和海绵体平滑肌，引起阳痿。TCAs 的抗胆碱能由大到小依次为阿米替林、氯丙咪嗪、多虑平、丙咪嗪和马普替林。处理：可在性交前 1 小时选用新斯的明 7.5 ~ 15mg，金刚胺 200mg，西地那非（伟哥）50 ~ 100mg 或育亨宾 5.4mg，或者常规选服银杏叶提取物 180 ~ 240mg/d，氨非他酮 75 ~ 150mg/d，溴隐亭 5mg/d。

抗胆碱能不良反应一般不随时间而减轻，甚至随着增量而逐渐加重[2114]。

五. 抗 α_1 肾上腺素受体效应

1. 镇静和抗焦虑：在网状结构上行激活系统，激活 α_1 受体引起唤醒和焦虑，TCAs 阻断 α_1 受体，引起镇静和抗焦虑，镇静可引起嗜睡、认知损害（如记忆损害）、心绪不良、精神运动性阻滞和驾驶技能损害。

2. 循环系统：(1)降低心肌收缩力：TCAs 阻断 α_1 受体，降低心肌收缩力；(2)鼻塞：TCAs 阻断 α_1 受体，扩张鼻粘膜血管，引起充血和鼻塞；(3)直立性低血压：TCAs 阻断 α_1 受体，扩张全身静脉血管，引起直立性低血压。其中心力衰竭者的直立性低血压发生率比躯体健康者高得多（50%：2%~3%）。

3. 生殖系统：(1)射精延迟：激动 α_1 受体能增加输精管、精液管和前列腺的平滑肌蠕动，促进精液泄入尿道球。TCAs 阻断 α_1 受体，抑制精液泄入尿道球，延迟射精。延迟射精的处理可选用赛庚啶 4~16mg/d，米氮平 15~45mg/d，丁螺环酮 15~30mg/d，金刚胺 100~400mg/d，新斯的明 7.5~15mg 性交前 1 小时服用。(2)逆向射精：TCAs 阻断 α_1 受体，松弛膀胱内括约肌，当尿道球部受压时，精液向阴茎口喷射的同时，也向膀胱内喷射，引起逆向射精。TCAs 抗 α_1 受体由大到小依次为多虑平、阿米替林、丙咪嗪和马普替林。去甲麻黄碱激动 α_1 受体，治疗逆向射精。

4. 耐受：TCAs 长期阻断 α_1 受体，可引起该受体超敏（受体敏感性增加）和向上调节（受体数量增加），相应效应发生耐受，表现为镇静、直立性低血压和性功能障碍副作用自发改善。

六. 抗组胺效应

(一)抗 H_1 受体

镇静：TCAs 阻断 H_1 受体，引起镇静效应，镇静的好处是改善焦虑、激越和失眠，坏处是引起嗜睡、认知损害、心绪不良、精神运动性阻滞和驾驶技能损害。Ray 等描述，服三环抗抑郁药的病人增加交通意外率 [2911]。

1. 体重增加：抗 H_1 受体强化抗胆碱能，引起口干，口干增加高能量饮料的饮用机率，再加上抗 H_1 受体引起的贪食和镇静，引起体重增加，此时可换用 SSRI 处理。

Fava 分析提示，TCAs 比 SSRI 更易引起体重增加[1621]，每月增加 0.57~1.4 公斤[1621]，其中阿米替林的体重增加效应最明显[1621]。但抑郁症的体重增加还有另外两种可能性，一是抑郁本身引起体重减轻，改善抑郁后体重增加，二是抑郁的残余症状引起多吃多睡，导致体重增加[1621]。

2. 降低血压：抗 H₁ 受体通过舒张血管而降低血压。TCAs 抗 H₁ 受体的程度由大到小依次为多虑平、阿米替林、马普替林、丙咪嗪和氯丙咪嗪。

3. 诱发癫痫：长期实验室和临床研究都明确表明，激动 H₁ 受体能抑制癫痫，TCAs 阻断 H₁ 受体，故可致癫痫。对伴癫痫的抑郁症病人推荐用抗抑郁药依次为 SSRI 类（引发癫痫的危险性很低）、文拉法辛、MAOIs 和 TCAs[2119]。此时应低量起始，增量宜小，直至起效，以防诱发癫痫 [2119]。

(二) 抗 H₂ 受体

1. 抑制性欲：TCAs 抗 H₂ 受体，抑制性欲和勃起，减少幸福感，增加抑郁感。睡前 0.5 ~ 1 小时服用溴化新斯的明 7.5-15mg 可能改善勃起。

2. 诱发癫痫：尽管大剂量 H₂ 受体激动剂可抑制癫痫发作，但常规剂量时无抑制癫痫作用。三环抗抑郁药阻断 H₂ 受体，可能致癫痫，但不是主要因素。

七. Na⁺通道阻断效应

(一) 心脏传导抑制

1. 传导阻滞：TCAs 阻断 Na⁺通道、抗胆碱能和抗 α₁ 受体，与奎尼丁作用机制相同，故有奎尼丁样作用。TCAs 通过阻断 Na⁺通道而抑制去极化，进而抑制心脏传导，其中抑制心室比抑制房室结传导为强，故室内传导阻滞比房室传导阻滞多见，好在治疗量时仅有 0.7% 的出现传导阻滞，而原有传导阻滞者的危险性则升至 9%，故原有传导阻滞者如不装起搏器，禁用 TCAs。

2. 心律失常：TCAs 高剂量时抑制 Na⁺通道效应过强，引起弥漫性室内传导阻滞和复极不均，导致心律失常，包括室性期前收缩、室性纤颤和尖端扭转性室速，室性期前收缩可选用利多卡因和乳酸钠治疗，室性纤颤可用心脏起搏和碳酸氢钠处理，尖端扭转性室速可用超律起搏和硫酸镁治疗。

3. 心肌收缩力：TCAs 在高浓度时阻断 Na⁺通道，降低心肌收缩力，甚至引起心力衰竭，该效应由强到弱依次为阿米替林、丙咪嗪、去甲替林和去甲丙咪嗪。

4. 心肌缺血：已知 Na⁺通道阻断剂 moricizine 治疗 2 周后，其死亡率比安慰剂约高 6 倍，推测缺血心肌的 Na⁺通透性已增加，morizine 仅阻断正常心肌的 Na⁺通道，而不影响缺血心肌的 Na⁺通透性，导致缺血心肌更易感室性颤动。TCAs 有 Na⁺通道阻断活性，估计有类似危险，故不宜用于心肌缺血者，禁用于头 6 周的心肌梗塞。老人易感心肌缺血，故用起来宜谨慎。

5. 延长 QTc 间期: QTc 间期包括 QRS 间期和 ST 段, 其中 QRS 间期是心脏去极化时间, 而 ST 是心脏复极化时间, TCAs 延长 QTc 间期主要是通过阻断 Na⁺通道, 导致去极化时间延长, 表现为 QRS 间期延长, 从而延长 QTc 间期, 没什么证据表明, TCAs 会引起 QTc 延长相关问题 (如 QT 延长综合征、尖端扭转性室速和猝死) [1655]。

相反, 抗精神病药阻断 K⁺通道, 延长复极时间, 导致 ST 段延长, 从而延长 QT 间期, 对 QT 延长综合征、尖端扭转性室速和猝死起主要作用[1655]。

6. 死亡率: 当 TCAs 用于冠心病或心肌梗塞后, 显著增加死亡率[1655], 在原有心脏病的病人中, 叔胺类 TCAs (如阿米替林) 的死亡率为 8%, 而仲胺类 TCAs (如去甲丙咪嗪) 的死亡率仅 2%, 这可能是叔胺类 TCAs 的 Na⁺通道阻断效应比仲胺类 TCAs 强之故。

(二)神经传导抑制

1. 癫痫发作: 在脑, 钠通道阻断导致去极化困难, 神经兴奋困难, 更不能抑制癫痫病灶的局部放电, 从而引起癫痫发作, 服氯丙咪嗪 300mg/d 治疗 6 年, 0.7% 的病人会发生心律失常或癫痫发作[2336]。

2. 感觉异常: 河豚毒素选择性阻断钠通道, 引起感觉过敏(蚁行感, 烧灼感, 针刺感, 皮肤麻木感), TCAs 阻断钠通道, 引起感觉异常, 以肿胀、僵直和肢体针刺感为特征, 故 TCAs 的感觉异常可能是阻断钠通道引起。从这个角度上讲, TCAs 引起的肿胀、僵直和肢体针刺感用维生素 B₆ 50~150mg/d 处理, 似无理论根据。

八. 妊娠和哺乳

(一)妊娠前 2 周服药

妊娠前 2 周内服有害药物, 可致卵子死亡, 但不致畸。妊娠前 2 周内服三环抗抑郁药 (TCAs), 不增加胎儿死亡率。

(二)妊娠头 3 月服药

(1)重要致畸: 大规模研究证明, 妊娠头 3 个月服 TCAs, 不增加胎儿的重性致畸率。美国食品药品监督管理局将 TCAs 归为 C 类妊娠药物, 即致畸危险性不能被排除 (缺乏人类资料, 动物研究阳性或缺乏)。(2)流产: 抗抑郁药引起的流产率为 12.4%, 比基础流产率 (8.7%) 高 3.7%, 相对危险性为 1.45, 不同抗抑郁药之间并无显著差异。

(三)妊娠 7~9 月服药

1. 早产: 早产是指妊娠 28 周 (7 个月)~37 周 (9 个月)分娩, 新生儿出生体重为 1000g~2499g。胎龄越小, 体重越轻, 各器官发育越不成熟, 死亡率越高。多数研究表明, 妊娠妇女

服 SRI 增加早产率。

1. 行为综合征(1)中毒综合征：妊娠期服氯丙咪嗪或文拉法辛，偶见新生儿癫痫发作；服 TCAs，偶见新生儿麻痹性肠梗阻和尿潴留，都看作是中毒症状。(2)撤药综合征：妊娠末期服 TCAs，孩子出生后可有撤药症状，常见为极度烦躁不安和易激惹，撤药症状是一过性的。

2. 持续肺高压肺高压定义为肺动脉压静息时 $> 25\text{mmHg}$ ，活动时 $> 30\text{mmHg}$ ，普通美国婴儿的肺高压率为 $1\% \sim 2\%$ ，妊娠妇女服抗抑郁药，生出的婴儿肺高压率为 $5\% \sim 10\%$ ，是普通婴儿的 5 倍，持续肺高压导致血氧不足，可危及生命。

(四)哺乳

TCAs 的母乳浓度仅为血药浓度的 $0.1\% \sim 6.2\%$ ，哺乳益处可能大于不良反应。母亲服治疗量的 TCAs 可以哺乳，当服高剂量时，因担心乳汁药量对婴儿脑有长期不良影响，不推荐哺乳。

九. 机制不明的不良反应

1. 自杀和自伤：儿童和青少年资料发现，服抗抑郁药（包括 SRI）增加自伤或自杀行为潜力，但服 SSRI 治疗的成人一项再分析未能证明，增加自杀或自杀观念率，仅很弱的证据证明增加自伤行为，第二项再分析发现增加了自杀企图的差异比，但不影响其他自杀行为，抗抑郁药的不良反应（如焦虑、激越、失眠、激惹）可能增加自伤行为的危险性，特别是在治疗的早期阶段和增量期间[2336]。

2. 皮肤：可引起麻疹样皮疹、寻麻疹、光敏性皮炎、多形性糜烂性红斑和血管神经性水肿，轻者（如麻疹样皮疹）加用抗组胺药，重者（如寻麻疹）停药。

3. 其他：(1)肝脏：谷草转氨酶升高，罕见胆汁郁积和黄疸；(2)粒细胞缺乏症和血小板减少 [2671]，罕见；(3)耳鸣，罕见。

[禁忌证]

因为三环抗抑郁药有奎尼丁样作用，故禁用于严重心脏病者；因为三环抗抑郁药经肝代谢，由肾排泄，故禁用于严重肝、肾疾病者；因为三环抗抑郁药有抗胆碱能效应，故禁用于急性闭角性青光眼、麻痹性肠梗阻、尿潴留和良性前列腺肥大；因为三环抗抑郁药可有过敏反应，故禁用于对该药过敏者；因为三环抗抑郁药（TCAs）有拟去甲肾上腺素能效应，致癫痫，故慎用于有癫痫者。

[药物代谢动力学]

1. 吸收和分布：TCAs 口服后，2~8 小时达峰浓度，在血液中 90% 的与血浆蛋白结合，

故当急性中毒时，血液透析难起作用。

2. 代谢和排泄：TCAs 经细胞色素 P450 酶代谢，清除半衰期 30~48 小时。2/3 的经尿排出，1/3 的经肠排出。年轻女性、老年女性和老年男性的阿米替林血药浓度比年轻男性高。

[药物相互作用]

一. 三环抗抑郁药与代谢途径

1. 主要代谢酶：三环抗抑郁药（TCAs）主要经 1A2 和 2C19 酶而 N-去甲基化，经 2D6 酶羟基化^[2]。例如，阿米替林主要经 1A2 和 2C19 酶代谢为 N-去甲替林，然后经 2D6 酶代谢为 10-羟基去甲替林；丙咪嗪主要经 1A2 和 2C19 酶代谢为 N-去甲丙咪嗪，主要经 2D6 酶代谢为 2-羟基丙咪嗪；氯丙咪嗪主要经 1A2 和 2C19 酶代谢为去甲氯丙咪嗪，主要经 2D6 酶代谢为 8-羟基氯丙咪嗪。但经 2-羟基丙咪嗪清除是经去甲丙咪嗪清除的 5 倍，说明丙咪嗪是经 2D6 酶代谢为主的。

2. 次要代谢酶：TCAs 次要经 3A4 和 2C9 酶代谢，例如，阿米替林经 3A4 酶代谢为 N-去甲替林，丙咪嗪经 3A4 酶代谢为 N-去甲丙咪嗪，氯丙咪嗪经 3A4 酶代谢为 N-去甲氯丙咪嗪。

3. 葡萄糖醛酸结合：叔胺 TCAs（阿米替林、多虑平和丙咪嗪）经尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶代谢，与葡萄糖醛酸结合成季胺化合物^[2]。

4. 抑制代谢途径：叔胺 TCAs 轻~中度抑制 1A2 酶（其中阿米替林抑制 1A2 酶活性比丙咪嗪弱）、2D6 酶^[3]和轻度抑制 3A4 酶^[1]；抑制尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶^[2]，其中丙咪嗪还抑制 2E1 酶。

二. 增加 TCAs 血浓度的药物

(一) 5-羟色胺回收抑制剂（SRIs）

1. 氟西汀：氟西汀重度抑制 2D6 酶，中度抑制 2C9 酶，轻~中度抑制 3A4 和 2C19 酶，轻度抑制 1A2 酶，从而抑制 TCAs 代谢，增加 TCAs 血浓度。氟西汀 20~60mg/d 可增加 TCAs 血浓度 2~4 倍，引起不良反应，包括抗 α_1 、 H_1 受体（精力减退、精神运动性阻滞和镇静）和抗胆碱受体（口干和记忆减退）不良反应^[4]。

2. 帕罗西汀：帕罗西汀重度抑制 2D6 和 3A4 酶，轻度抑制 1A2、2C19 和 2C9 酶，从而抑制去甲丙咪嗪代谢，增加其血药浓度。帕罗西汀 20mg/d 稳态浓度能增加去甲丙咪嗪血浓度达 327%~421%（记作增加 3~4 倍）^[4]。

3. 氟伏沙明：氟伏沙明重度抑制 1A2 和 2C19 酶，中度抑制 3A4 和 2C9 酶，轻度抑制 2D6 酶，从而抑制 TCAs 代谢。当服氟伏沙明 100mg/d 时，阿米替林或氯丙咪嗪血浓度增加 4 倍，

这就意味着，服阿米替林或氯丙咪嗪 50mg/d，就能达 200mg/d 的浓度，再高就可能引起中毒反应。

4. 高剂量舍曲林：舍曲林轻~中度抑制 2D6 酶，轻度抑制 1A2、3A4、2C19 和 2C9 酶，尽管舍曲林 50mg/d 增加 TCAs 血浓度比其他 SSRIs 轻，但当舍曲林高剂量时，仍能显著增加 TCAs 血浓度^[4]。

5. 西酞普兰：西酞普兰代谢物去甲西酞普兰轻度抑制 2D6 酶^[4]，从而抑制去甲丙咪嗪代谢，增加其血药浓度。给健康受试者服西酞普兰，可增加去甲丙咪嗪血浓度/时间曲线下面积达 50%^[4]，中度降低 2-羟基去甲丙咪嗪血浓度。

6. 度洛西汀：度洛西汀抑制 1A2 和 2D6 酶，从而抑制去甲丙咪嗪代谢，增加其血药浓度。服度洛西汀增加去甲丙咪嗪增加峰浓度 63%，曲线下面积 122%。

(二) 丙戊酸钠

丙戊酸钠抑制 2C19 和 2C9 酶，轻度抑制 3A4 酶，并抑制尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶^[2]，可增加阿米替林及其代谢物去甲替林血浓度，此时应监测阿米替林血浓度，必要时阿米替林减量^[2]。同理，丙戊酸钠也抑制氯丙咪嗪代谢，故同时服丙戊酸钠，可增加氯丙咪嗪中毒危险性，表现激越、意识模糊、幻觉、癫痫发作、昏迷、心动过速和尿潴留。此时应监测氯丙咪嗪血浓度，必要时氯丙咪嗪减量^[2]。

(三) 内科药物

1. 西咪替丁：西咪替丁抑制 1A2、2D6 和 3A4 酶，从而抑制 TCAs 代谢，可显著增加多虑平、丙咪嗪、去甲丙咪嗪及其活性代谢物血浓度达 100% 以上^[1]。

2. 奎尼丁：奎尼丁抑制 2D6 酶，从而抑制丙咪嗪代谢，当添加奎尼丁 1 或 10mM 时，就测不到丙咪嗪在代谢^[5]，提示奎尼丁将大大增加丙咪嗪血浓度。

3. 特比萘芬：抗真菌药特比萘芬重度抑制 2D6 酶，抑制阿米替林代谢，理论上增加其血药浓度。Helle 等 (2005) 报告 1 例 37 岁 2D6 酶活性正常的白人妇女，在服阿米替林、丙戊酸钠和奥氮平基础上，加服特比萘芬，不久出现极度口干、恶心和眩晕，大幅增加阿米替林和去甲替林血浓度，停用特比萘芬，减少阿米替林剂量，到 6 个月后，阿米替林和去甲替林血浓度还未回到疗前水平^[6]。

三. 降低 TCAs 血浓度的药物

1. 卡马西平：卡马西平诱导 1A2、3A4、2C19 和 2C9 酶，促进 TCAs(去甲替林、丙咪嗪和氯丙咪嗪)降解，降低其血药浓度^[7]。

2. 苯巴比妥：苯巴比妥诱导 1A2、3A4、2C19 和 2C9 酶，促进 TCAs(去甲替林、丙咪嗪

和氯丙咪嗪)降解,降低其血药浓度^[7]。

3. 苯妥英: 苯妥英诱导 1A2、3A4 和 2C19 酶, 尽管抑制 2C9 酶, 但总体上还是促进 TCAs(去甲替林、丙咪嗪和氯丙咪嗪)降解, 降低其血药浓度^[7]。

4. 普里米酮: 普里米酮(扑癫酮)重度诱导 3A4 酶^[8], 促进 TCAs(去甲替林、丙咪嗪和氯丙咪嗪)降解, 降低其血药浓度^[7]。

5. 布他比妥: 巴比妥酸盐(包括布他比妥)诱导 1A2、3A4、2C19 和 2C9 酶, 加速丙咪嗪代谢, 降低其血药浓度^[9]。Garey 等(1997)报告 1 例 44 岁的抑郁障碍女性住入精神科病房, 丙咪嗪血浓度在正常范围, 且迅速控制了抑郁, 因慢性头痛而服含布他比妥的药物, 2 周后抑郁复燃, 丙咪嗪浓度降低 50%。

6. 吸烟: 吸烟诱导 1A2 酶, 加速丙咪嗪和氯丙咪嗪代谢, 降低其血药浓度。给 22 例吸烟和不吸烟抑郁症病人服丙咪嗪 3.5mg/kg/d(如体重 60 公斤的病人则为 210mg/d), 比较其丙咪嗪稳态浓度, 每天吸 15 支烟或 6 支雪茄以上称为吸烟者, 既往 4 个月内根本不吸烟称为不吸烟者, 结果发现, 吸烟者比不吸烟者丙咪嗪血浓度显著为低, 提示吸烟者可能需更高的丙咪嗪剂量^[10]。John 等研究了 67 例服氯丙咪嗪的抑郁症病人(38 例吸烟), 90%的吸烟者和 68%的不吸烟者完成该研究, 提示吸烟比不吸烟者的氯丙咪嗪耐受性好; 吸烟比不吸烟者的平均氯丙咪嗪血浓度显著为低。

四. 不影响 TCAs 血浓度的药物

1. 文拉法辛: 文拉法辛轻度抑制 2D6 和 3A4 酶, 理论上轻度抑制丙咪嗪和去甲丙咪嗪代谢, 增加其血药浓度。Albers 等给健康受试者服文拉法辛 150mg/d, 稍稍降低丙咪嗪和去甲丙咪嗪清除, 增加曲线下面积分别达 27%和 40%^[4]。无临床意义。

2. 吸烟: 吸烟诱导 1A2 酶, 理论上加速阿米替林和去甲替林代谢, 降低其血药浓度, 可是, 多数研究发现, 吸烟与阿米替林或去甲替林血浓度并无任何关联。Ziegler 等(1977)研究了 65 例抑郁症病人, 35 例(18 例吸烟)服阿米替林, 30 例(19 例吸烟)服去甲替林, 剂量 50~200mg/d, 吸烟定义为每天至少吸 10 支, 而不吸烟则拒绝吸任何烟, 结果发现, 吸烟组与不吸烟组之间的稳态 TCAs 血浓度或阿米替林转化为去甲替林的率无显著差异。Rickels 等和 Norman 等研究也得出类似结论^[10]。可是, Linnoila 等研究却得出相反的结论, 给 88 例抑郁症病人单服去甲替林(23 例吸烟者)或阿米替林联合去甲替林(17 例吸烟者)至少 7 天, 吸烟组比不吸烟组显著降低去甲替林和阿米替林+去甲替林血浓度($P<0.05$)^[10]。根据以上资料, 吸烟总体对阿米替林和去甲替林血浓度影响不大, 当吸烟者服阿米替林或去甲替林时,

无需调整剂量。

3. 葡萄柚汁：葡萄柚汁经柚皮素抑制 1A2 酶，理论上抑制阿米替林和氯丙咪嗪代谢，增加其血药浓度，但实际上不增加阿米替林和氯丙咪嗪血浓度：Vandel 等（1999）给 7 例住院病人服阿米替林 100~150mg/d，另 7 例服氯丙咪嗪 112.5~225mg/d，第 1~2 天测定血药浓度为基线，第 3~4 天加服纯鲜葡萄柚汁 250ml 后，再测血药浓度，结果发现，阿米替林与葡萄柚汁之间无相互作用^[11]。1 例因同时服氯丙咪嗪和氟伏沙明未统计在内，葡萄柚汁平均增加氯丙咪嗪浓度 4.5%，增加去甲氯丙咪嗪浓度 10.5%^[11]，无临床意义。

五. 丙咪嗪不影响奎硫平血浓度

奎硫平主要经 3A4 酶代谢，次要经 2D6 酶代谢，丙咪嗪轻度抑制 3A4 酶，抑制 2D6 酶，理论上抑制奎硫平代谢，增加其血药浓度。但实际上，给健康志愿者服丙咪嗪，并不影响奎硫平的药动学参数^[12]。

第二章 选择性 5-羟色胺回收抑制剂

[商品名]

1. 氟西汀 (Floxetine)：商品名百优解（美国礼来公司生产）、开克（常州第四制药有限公司生产）、优克（常州华生制药有限公司生产）、奥麦伦（上海中西药业股份有限公司生产）和奥贝汀（加拿大奥贝泰克制药有限公司生产）。

2. 帕罗西汀 (Paroxetine)：商品名赛乐特（中美天津史克制药有限公司生产）和乐友（浙江华海药业股份有限公司生产）。

3. 舍曲林 (Sertraline)：商品名左洛复（辉瑞制药有限公司生产），唯他停（浙江京新药业股份有限公司生产），快五优（成都利尔药业有限公司生产）。

4. 氟伏沙明 (Fluvoxamine)：商品名兰释（苏威公司生产），瑞必乐（深圳市源兴药业有限公司）

5. 西酞普兰 (Citalopram)：商品名喜普妙（丹麦灵北药厂生产）、望悠（太阳石(唐山)药业有限公司生产）。

[规格和包装]

百优解胶囊剂：20mg/粒 7 粒/盒

百优解胶囊剂：20mg/粒 28 粒/盒

开克片剂：10 mg/片 14 片/盒

优克胶囊剂：20mg/粒 7 粒/盒

奥麦伦胶囊剂：20mg/粒 14 粒/盒

奥贝汀胶囊剂：20mg/粒 14 粒/盒

赛乐特片剂：20 mg/片 10 片/盒/128.10 元

乐友片剂：20mg/片 14 片/盒/ 元

左洛复片剂：50mg/片 14 片/盒，109 元

唯他停片剂：50mg/片 14 片/盒，66.65 元

快五优片剂：50mg/片 14 片/盒，63.5 元

兰释片剂：50 mg/片 30 片/盒/138.00 元

瑞必乐片剂：50mg/片 30 片/盒/103 元

喜普妙片剂：20 mg/片 14 片/盒/165.00 元

望悠片剂：20mg/片 12 片/盒/ 元

[参考价格]

下面讲的是按照 2003 年 1 月的价格，使用特定剂量治疗 1 个月（30 天）需要多少费用

1. 氟西汀：服用 20mg/d，百忧解需 366.32 元，奥麦伦需 153.21 元，优克需 162.86 元，开克需 186.00 元，奥贝汀需 210.00 元。

2. 帕罗西汀：服用 20 mg/d，赛乐特需 384.30 元，乐友需元。

3. 舍曲林：服用 50mg/d，左洛复需 233.57 元，唯他停需 142.82 元，快五优需 136.07 元。

4. 氟伏沙明：服用 100 mg/d，兰释需 276 元。瑞必乐需 206 元。

5. 西酞普兰：服用 20 mg/d，喜普妙需元，望悠需元。

[适应证]

第一部分抑郁症

一. 抗抑郁机制

1. 发生机制：抑郁症的发生与单胺[包括 5-羟色胺（5-HT）、去甲肾上腺素（NE）和多巴胺（DA）]能投射不足有关。当投射额叶皮质的单胺不足时，可引起抑郁心境和注意迟缓；当投射边缘区的单胺不足时，可引起内疚、死亡和自杀想法；当投射纹状体的单胺不足时，可引起精神运动性阻滞和激越；当投射下丘脑的单胺不足时，可引起植物神经症状（食欲或体重改变）、愉快感减退及睡眠异常。

2. 治疗机制：所有促进 5-HT、NE 或 DA 的药物，都能改善抑郁和植物神经症状。选择

性 5-HT 回收抑制剂 (SSRIs) 增加 5-HT 能, 故能改善抑郁和植物神经症状。氟西汀还直接阻断 γ -氨基丁酸 (GABA) 神经元上的 5-HT_{2C} 受体, 从而抑制 GABA 神经元功能。GABA 神经元本来能抑制 NE 神经元, 当被抑制时, NE 能神经元脱抑制性兴奋, 抗抑郁, 但这种效应毕竟是间接的, 故较弱。舍曲林还一定程度上阻断 DA 回收, 促进 DA 传导, 抗抑郁。

3. 起效延迟机制。单次服 SSRIs, 就能抑制 5-HT 回收, 增加细胞外 5-HT 水平, 在背部缝际核群 5-HT 细胞体和树突上, 增加的 5-HT 激动 5-HT_{1A} 自身受体, 抑制 5-HT 神经末梢的 5-HT 释放, 故单次服 SSRIs 只增加背部缝际核群 5-HT 细胞体和树突外的 5-HT 水平, 而不增加 5-HT 神经末梢所支配脑区的 5-HT 水平, 不能抗抑郁。等到 SSRI 服用 2~4 周时, 5-HT_{1A} 自身受体因反复激动而脱敏, 5-HT 神经末梢脱抑制性释放 5-HT, 其所支配脑区 (如前额皮质腹内侧部) 5-HT 能增加, 开始抗抑郁 [2901]。

二. 与其他抗抑郁药比较

1. 比安慰剂: SSRI 治疗重性抑郁症病人比安慰剂改善 20%。分组分析表明, SSRI 治疗愤怒、焦虑和失眠症状有效, 而对精力、驱动力和悲观仅中度有效^[1]。

2. 比三环抗抑郁药: 抑郁症的 5-HT、NE 和 DA 能低下, 三环抗抑郁药 (TCAs) 同时阻断 5-HT 和 NE 回收, 轻度阻断 DA 回收, 故抗抑郁效果好, SSRIs 总体上是增加 5-HT 为主, 故抗抑郁疗效比 TCAs 差。具体表现在: (1) SSRIs 的抑郁缓解率比 TCAs 低; (2) 当治疗严重抑郁症和难治性抑郁症时, SSRIs 不如 TCAs 有效。鉴于此, 低剂量 TCAs (50mg/d) 能强化 SSRIs 疗效。

当然, SSRIs 比 TCAs 耐受性好。Mulsant 等给 116 例老年精神病性抑郁用去甲替林或帕罗西汀治疗 3 月, 结果发现, 帕罗西汀组的不良反应脱落率仅为去甲替林组的一半 (16%: 33%)。

3. 比文拉法辛: (1) 氟西汀比文拉法辛: 氟西汀阻断 5-HT 回收, 间接拟 NE 能, 而文拉法辛则阻断 5-HT 和 NE 两者回收, 故文拉法辛的抑郁缓解率高于氟西汀。(2) 帕罗西汀比文拉法辛: 阻断 NE 回收由强到弱依次为帕罗西汀、氟西汀、舍曲林、氟伏沙明和西酞普兰和艾司西酞普兰, 故帕罗西汀在高剂量 (40mg/d 以上, 血清浓度 > 100 μ g/L) 时象文拉法辛一样, 作

为 5-HT 和 NE 双回收阻断剂起作用。可是, Poirrer 等对既往 2 种抗抑郁药无效的 122 例抑郁症病人比较了文拉法辛 (200~300mg/d) 和帕罗西汀 (30~40mg/d) 的疗效, 发现帕罗西汀比文拉法辛的有效率低 (33%: 52%, $P=0.04$), 缓解率也低 (20%: 42%, $P=0.01$)。

三. SSRI 内部互比

1. 氟西汀比帕罗西汀: 对非忧郁性抑郁症来说, 氟西汀的效果与帕罗西汀相似。氟西汀间接激动 NE 能, 故无镇静效应, 对阻滞性抑郁效果好; 对焦虑性抑郁效果差, 只有联合苯二氮卓类药物时才可能效果好, 有的病人即使联合苯二氮卓类药物, 仍恶化焦虑, 加重自杀观念。

2. 氟西汀比氟伏沙明: 氟西汀间接激动 NE 能, 无镇静性, 治疗焦虑性抑郁效果差, 治疗阻滞性抑郁效果好。相反, 氟伏沙明有镇静效应, 治疗焦虑性抑郁效果好, 治疗阻滞性抑郁效果差。

3. 舍曲林比氟西汀。舍曲林不但阻断 5-HT 回收, 而且还轻度阻断 DA 回收, 故对忧郁性抑郁症的效果比氟西汀和帕罗西汀好, 但对非忧郁性抑郁症效果则与氟西汀和帕罗西汀相当。

4. 舍曲林比帕罗西汀: 一项欧洲双盲试验对精神病性抑郁比较了舍曲林和帕罗西汀的疗效, 发现舍曲林的有效率为 75%, 帕罗西汀的有效率仅 46%。提示舍曲林治疗精神病性抑郁比帕罗西汀效果好。

5. 西酞普兰比帕罗西汀: 西酞普兰的 5-HT 回收阻断效价比帕罗西汀低 10 倍, 故理论上讲, 如指望提高 5-HT 抗抑郁, 西酞普兰 20mg/d 不如帕罗西汀 20mg/d。SSRI 的 5-HT 回收阻断选择性由强到弱依次为西酞普兰、舍曲林、帕罗西汀、氟伏沙明和氟西汀 [2901], 由于西酞普兰对其他神经递质无甚副作用, 故常用于老人。

6. SSRI 内部互换: 4 个研究调查了一种 SSRI 换成另一种 SSRI 的疗效, 发现一种 SSRI 无效或不能耐受时, 换用一种 SSRI 可能有效。(1)舍曲林换成氟西汀: Thase 等给 106 例抑郁病人用舍曲林不可耐受或无效, 换成氟西汀 (平均 37.2mg/d) 治疗 6 周, 67 例 (63%) 的 28 项汉密尔顿抑郁量表 (HAMD) 总分改善 50% 以上。(2)氟西汀换成舍曲林: Zarate 将 31 例服氟西汀无效或不能耐受的抑郁症住院病人换成舍曲林, 出院时 13 例 (42%) 有效, 平均随访 7 月, 仅 8 例 (26%) 有效。

四. 治疗抑郁症的种类

(一)青少年抑郁

1. 氟西汀: 蓝斑-膈海马 NE 通路维持正常学习和记忆功能。抑郁症的 NE 能低下, 学习和记忆功能减退, 青少年抑郁症常以此为主诉。氟西汀间接拟 NE 能, 对这种抑郁症效果好。3 项双盲、安慰剂对照试验证明, 氟西汀治疗青少年重性抑郁症疗效优于安慰剂^[2], 美国食品药品监督管理局 (FDA) 已批准氟西汀治疗青少年抑郁症, 这是美国 FDA 批准治疗青少年抑郁症的唯一抗抑郁药。

2. 帕罗西汀: 帕罗西汀治疗青少年重性抑郁症的功效和安全性有 3 个多中心研究, 研究样本分别为 275 例、206 例和 286 例, 都是阴性结果^[2]。

3. 舍曲林: 2 个同样的多中心、双盲、安慰剂对照研究调查了 376 例儿童和青少年重性抑郁症门诊病人, 结果发现, 舍曲林组的儿童抑郁量表修订版总分比安慰剂组显著改善^[1]。

4. 西酞普兰: 174 例儿童和青少年门诊重性抑郁症病人用西酞普兰治疗, 到 1 周时, 西酞普兰组的儿童抑郁量表修改版总分比安慰剂组显著改善^[1]。可是另一项欧洲双盲、安慰剂对照试验表明, 青少年重性抑郁症的住院和门诊病人用西酞普兰治疗, 不比安慰剂效果更好^[1]。

5. 英国人的意见: 鉴于 SSRI 可能促进儿童和青少年的自杀可能性, 英国学者推荐, 儿童和青少年轻~中度抑郁症时, 不用 SSRI 为一线药物, 而用心理治疗, 包括认知行为治疗、人际心理治疗、团体治疗和预防治疗^[3]。

(二)心境恶劣

1. 氟西汀: 2/3 的心境恶劣病人服氟西汀有效, 有效者半数以上 DSM-III-R 轴 V 大体适应功能达 81~90 分, 社会适应水平高, 生活大体满意, 不再每天有问题和顾虑。许多病人说: “这辈子首次体验到生活乐趣”, “能轻松自在地面对生活应激”。但如果病人说: “我象换了一个新头脑”, “我的生活境界比既往任何时候都高”, 则要考虑是否为双相, 有双相家族史者尤应考虑。氟西汀引起的“情感亢奋”率为 12%, 差不多都是有双相家族史的男性。

2. 帕罗西汀: Barrett 等 (2001) 给社区 114 例轻性抑郁症和 127 例心境恶劣病人随机分

配用帕罗西汀 (N=80)、安慰剂 (N=81) 或基础护理解决问题治疗 (N=80), 帕罗西汀起始量 10mg/d, 以后渐增至 40mg/d, 治疗 11 周发现, 心境恶劣病人的缓解率 (HAMD 总分 ≤ 6 分) 帕罗西汀组为 80%, 基础护理解决问题治疗组为 57%, 均比安慰剂组 (44%) 为高 ($P=0.008$)。轻性抑郁症的缓解率也很高 (64%), 但 3 组类似, 提示帕罗西汀和基础护理解决问题治疗心境恶劣病人有效, 但治疗轻性抑郁症无效。

3. 舍曲林: Thase 等 (1996) 多中心安慰剂-对照试验发现, 心境恶劣病人随机分配服舍曲林 (140mg/d)、丙咪嗪 (200mg/d) 或安慰剂治疗 12 周, 舍曲林和丙咪嗪的有效率比安慰剂高 (60%: 40%), 但比重性抑郁症的有效率略低。

4. 氟伏沙明: Rabe-Jablonska (2000) 给 21 例心境恶劣青少年服氟伏沙明 150~200mg/d, 于疗前、疗后 4 周、8 周和 26 周分别评价 HAMD, 3 例 (14%) 因不良反应脱落, 有效率 4 周为 48%, 8 周为 56%, 26 周为 44%, 复燃率高达 34%。

(三) 不典型抑郁症

1. 氟西汀比苯乙肼: Pande 等给不典型抑郁症病人先服一段时间安慰剂, 无效者给服苯乙肼 15mg/d, 渐增至 90mg/d; 或服氟西汀 20mg/d, 渐增至 60mg/d, 治疗 6 周。按照 17 项 HAMD 改善 $\geq 50\%$ 定义为有效, 有效率苯乙肼与氟西汀相似 (85%: 80%), 按照大体印象改善量表 (CGI-I) ≤ 2 分定义有效, 两组有效率均为 85%, 缓解率无显著差异 (70%: 80%, $P < 0.05$), 提示, 苯乙肼与氟西汀疗效相似, 但氟西汀更安全, 可作为不典型抑郁症的一线治疗^[4]。

2. 氟西汀比丙咪嗪: 一项双盲研究给不典型抑郁症病人起初单服安慰剂, 无效者随机分配服氟西汀 (N=49)、丙咪嗪 (N=53) 或安慰剂 (N=52), 氟西汀起始量 20mg/d, 渐增至 60mg/d; 丙咪嗪起始量 50mg/d, 渐增至 300mg/d, 治疗 20 周。按照 CGI-I ≤ 2 分定义为有效, 氟西汀与丙咪嗪的有效率无显著差异 (51%: 53%), 氟西汀和丙咪嗪的有效率明显高于安慰剂 (51% 和 53%: 23%, $P < 0.007$)。因氟西汀比丙咪嗪耐受性好, 故氟西汀可作为不典型抑郁症的一线治疗, 但如果病人失眠, 则宁可选用丙咪嗪^[4]。

3. 舍曲林比吗氯贝胺: 不典型抑郁症先用安慰剂清洗 1 周, 然后随机服吗氯贝胺 (N=97) 或舍曲林 (N=100), 吗氯贝胺起始量 300mg/d, 有可能逐渐增至 450mg/d; 舍曲林起始量

50mg/d, 有可能逐渐增至 100mg/d。治疗 12 周, 以 CGI-I ≤ 2 分定义为有效, 有效率吗氯贝胺为 68%, 舍曲林为 78%, 以 29 项 HAMD 改善 $\geq 50\%$ 定义为有效, 有效率吗氯贝胺为 63%, 舍曲林为 65%, 均无统计差异, 不良反应脱落率吗氯贝胺为 4%, 舍曲林为 8%^[4]。提示吗氯贝胺与舍曲林疗效类似, 但耐受性略好。

(四) 反复发作性一过性抑郁症

反复发作性一过性抑郁症是一种每次发作不足 2 周的重性抑郁症, 治疗困难。平行组设计的对照临床试验发现, 给反复发作性一过性抑郁症病人服氟西汀、帕罗西汀、西酞普兰、氟哌噻吨或米安舍林治疗无效。注意: 这 5 种药物中有 4 种拟 5-羟色胺能。

(五) 产后抑郁症

SSRIs 增加 5-HT 能, 可弥补产后雌激素下降引起的 5-HT 能不足, 是产后抑郁症的一线治疗, 也是产后烦闷、惊恐障碍和强迫障碍的治疗选择。母亲服舍曲林和帕罗西汀哺乳, 婴儿的血药浓度低的几乎测不出, 故认为, 产后抑郁症母亲服这两种药物, 对哺乳婴儿较安全。

(六) 更年期抑郁症

1. 单胺低下引起抑郁和潮热: 当妇女更年期时, 雌激素水平下降, 雌激素能抑单胺氧化酶活性, 雌激素下降引起单胺氧化酶活性脱抑制性增强, 加速单胺代谢, 导致单胺传导低下。当下丘脑体温调节中枢单胺传导低下时, 引起脸潮热^[5]; 当前额皮质单胺传导低下时, 引起抑郁心境。故雌激素替代治疗可改善脸潮热症状, 也有可能改善更年期抑郁症。

2. 雌激素治疗潮热: 由于雌激素替代治疗的危险-益处比尚有争议, 故许多妇女不愿服雌激素, 多数医生出于安全考虑, 也不愿长期用雌激素治疗脸潮热。

3. 雌激素治疗更年期抑郁症? 口服低剂量雌激素或雌激素/孕激素治疗更年期抑郁症, 结果尚不一致。一些更年期妇女用较高剂量雌二醇肤贴对抑郁症有效, 但对绝经后妇女通常无效。目前, 没有批准哪一种激素治疗更年期抑郁症。因为疗效不确定, 病人不愿意, 故医生很少使用。

4. 拟去甲肾上腺素 (NE) 能抗抑郁药治疗潮热: 帕罗西汀作为一种弱 5-羟色胺和去甲肾

上腺素双回收阻断剂 (SNRIs), 治疗潮热的阳性结果较多, 公认的 5-羟色胺和去甲肾上腺素双回收阻断剂如度洛西汀和去甲文拉法辛 (Desvenlafaxine) 缓解潮热效果更显, 即使当雌激素水平低下时, SNRIs 治疗抑郁症状也持续有效^[5]。指望文拉法辛也有这种效应, 但很少有相关资料^[5]。

五. 抗抑郁药联合治疗

(一) 有道理的联合

1. 米氮平: SSRI 联合米氮平是最典型的联合之一。理由是米氮平长期治疗可增加背部缝际 5-HT 神经元和蓝斑 NE 神经元活性, 帕罗西汀长期治疗向下调节 5-HT 转运体, 脱敏树突体 5-HT_{1A} 受体和轴突体 5-HT_{1B} 受体, 增加突触间隙 5-HT 浓度, 加速抗抑郁起效, 疗效好。Debonnel 等将病人分为 3 组, 20 例服帕罗西汀、20 例服米氮平, 20 例服帕罗西汀联合米氮平, 结果发现, 联合组的有效率比单用组高 (60%: 49%)。尽管米氮平联合舍曲林已有诱发躁狂的报告。

2. 安非他酮: SSRI 联合安非他酮也是最典型的联合之一。从理论上讲, SSRI 增加 5-HT 能, 安非他酮增加 DA 能, 两者联合改善抗抑郁效应。Bodkin 等给 27 例服安非他酮或一种 SSRI (舍曲林或西酞普兰) 部分有效的病人联合这两种药物, 70% 的改善, 且缓解 SSRI 引起的性功能障碍。

3. 瑞波西汀: 瑞波西汀增加 NE 能, SSRI 增加 5-HT 能, 联合两药相当于一种双回收阻断剂。Robio 等给 34 例服 SSRI 无效或部分有效的病人联合瑞波西汀, 60% 的有效。

(二) 有风险的联合

1. 三环抗抑郁药: 氟西汀和帕罗西汀抑制 P450 2D6 酶, 阻碍去甲丙咪嗪代谢, 升高去甲丙咪嗪血浓度 3~4 倍, 氟西汀联合 TCA 已有惊厥和谵妄的报告, 故宜慎用。即使要用, TCA 也不要超过 50mg/d, 且要分次服用。Weilburg 等 (1989) 证实, 既往服 TCA 的 30 例抑郁病人再联合氟西汀, 26 例 (87%) 有效, 且无显著不良反应。氟伏沙明、舍曲林或帕罗西汀联合 TCA 也有成功的报告。SSRI 联合 NE 能 TCA 有效者见于伴强迫的抑郁、慢性抑郁和难治性抑郁。

2. 文拉法辛: 文拉法辛增加 5-HT 为主, 增加 NE 为次, SSRI 仅增加 5-HT, 故联合两者增加 5-HT 能更突出, 理论上抗焦虑性抑郁效果好。Gonul 等描述了 4 例文拉法辛难治性抑郁病人添加一种 SSRI (西酞普兰、氟西汀或舍曲林), 结果改善抑郁。但这种联合有 5-HT 综合征危险性, 尤其是联合氟西汀时。

3. SSRI: 从药动学上讲, 两种 SSRI 代谢物相互作用, 能强化药效; 从药效学上看, SSRI 作用机制雷同, 联合似无更多效果, 轻则有 5-HT 能不良反应危险性; 重则有 5-HT 综合征危险性。

第二部分焦虑障碍

焦虑障碍包括惊恐障碍、广泛性焦虑症、强迫症、社交恐怖症和创伤后应激障碍。加拿大精神病协会推荐, 舍曲林对这些焦虑障碍都是一线治疗药物。

一. 惊恐障碍

1. 机制: SSRI 拟 5-HT 能, 通过激动 NE 神经元突触前膜上的 5-HT_{2A} 受体, 抑制 NE 释放, 抗焦虑; 通过激动 5-HT_{1A}、5-HT₃ 和 5-HT₄ 受体而抗焦虑。但应注意, SSRI 又通过激动突触后膜上的 5-HT_{2A} 受体而致焦虑。特别是氟西汀尚有间接拟 NE 能, 故当氟西汀治疗时, 一些病人抗焦虑, 另一些病人致焦虑。加拿大卫生部门已批准帕罗西汀、舍曲林和文拉法辛治疗惊恐障碍[2117]。

2. 比安慰剂: 服帕罗西汀 40mg/d 或文拉法辛缓释剂 150mg/d 治疗惊恐障碍 3 月, 约 60% 的病人无惊恐发作, 而服安慰剂仅 34% 的无惊恐发作 ($P < 0.002$) 。

3. 比苯二氮卓类药物: 氟西汀通过拟 5-HT_{1A}、5-HT₃ 和 5-HT₄ 受体而抗焦虑, 因为活性代谢物半衰期长 (7 天), 即使长期应用, 突然断药时撤药反应也少; 而苯二氮卓类药物激活 NE 神经元突触前膜上的 GABA_A 受体, 通过抑制 NE 释放而抗焦虑, 长期应用易引起药效耐受, 故突然断药可有撤药反应。而且氟西汀和氟伏沙明治疗惊恐障碍伴发的抑郁、社交恐怖和强迫性冲动障碍时, 其疗效比苯二氮卓类药物为好, 发生依赖和撤药反应机率小。

4. 比 TCAs: 一个再分析包括了 43 个研究共 2367 例病人, 发现 SSRI 治疗惊恐障碍的疗效与 TCAs 相似, 可改善惊恐症状、广泛性焦虑、广场恐怖性回避和抑郁症状, 且 SSRI 比 TCAs 耐受性好, 脱落率低 (18%: 31%, $P < 0.001$)。

5. 维持: 惊恐障碍有一慢性复燃性病程, 5 年缓解率仅 39%, 断药后 80% 的病人复燃。小型开放研究表明, 10 例病人每周服一次氟西汀达 6 个月, 无 1 例惊恐发作。

二. 广泛性焦虑症

加拿大精神病学会（2006）提出，治疗广泛性焦虑症（GAD）的一线药物为帕罗西汀、艾司西酞普兰、舍曲林或文拉法辛缓释剂。由于美国食品药品监督管理局（2007）已批准度洛西汀治疗 GAD，相信到了 2009 年，加拿大精神病协会也会将之列为治疗 GAD 的一线药物；二线药物为阿普唑仑、噢安定、氯羟安定、安定、安非他酮缓释剂、丁螺环酮、丙咪嗪和普加巴林；三线药物为米氮平、西酞普兰、曲唑酮、羟嗪、辅助用奥氮平和利培酮。不推荐用心得安，一项随机对照研究发现，心得安治疗 GAD 3 周，不比安慰剂更有效^[1]。

1. 帕罗西汀比安慰剂：帕罗西汀：美国食品药品监督管理局已批准帕罗西汀治疗 GAD。帕罗西汀治疗 GAD 的有效率比安慰剂高（62%~68%：46%~47%），缓解率也高（30%~60%：20%~22%）^[1]。566 例 GAD 病人服帕罗西汀治疗 8 周有效，然后随机分配服帕罗西汀或安慰剂 24 周，结果帕罗西汀比安慰剂显著降低复燃率（10.9%：39.9%）^[1]。

2. 舍曲林比帕罗西汀：帕罗西汀治疗 GAD 的疗效较为明确。一项对照试验表明，舍曲林治疗 GAD 的疗效与帕罗西汀无显著差异，提示舍曲林治疗 GAD 也有效^[1]。

3. 西酞普兰：一项回顾性病例系列发现，西酞普兰治疗 GAD 病人，85%的有效^[1]。GAD 老人用西酞普兰治疗也有效^[3]。

4. 艾司西酞普兰比安慰剂：美国食品药品监督管理局已批准艾司西酞普兰治疗焦虑症^[2]。几项研究表明，艾司西酞普兰治疗 GAD 的有效率比安慰剂高（43%~48%：33%），但另一项研究认为这两种药等效^[1]。375 例 GAD 病人用艾司西酞普兰开放标签治疗 12 周，有效，然后随机分配服艾司西酞普兰或安慰剂再治疗 76 周（约 1 年半），艾司西酞普兰组比安慰剂组显著降低复燃率（19%：56%）^[1]。

三. 强迫症

(一)功效

目前，加拿大卫生部门已批准氟西汀、氟伏沙明、帕罗西汀和舍曲林治疗强迫症。

1. 内部比较：Ackerman 等对安慰剂-对照试验再分析发现，7 项氯丙咪嗪试验的 Yale-Brown 强迫量表（Y-BOCS）分比安慰剂纯下降 8.19 分，4 项氟伏沙明试验的纯下降 4.84 分，4 项舍曲林试验的纯下降 2.47 分，3 项氟西汀试验的纯下降 1.61 分，提示抗强迫效应依次为氯丙咪嗪 > 氟伏沙明 > 舍曲林 > 氟西汀。

2. 原理评论：强迫症 5-HT 能低下，DA 升高，SSRIs 升高 5-HT 能，抗强迫。其中氟伏沙明和舍曲林还激动 σ_1 受体，增加谷氨酸能，后者抗 DA 能，进一步抗强迫，故氟伏

沙明和舍曲林的抗强迫效果可能胜于氟西汀，但舍曲林又阻断 DA 回收，拟 DA 能，有致强迫因素，故抗强迫效果可能不如氟伏沙明。

3. OCD 共患抽搐障碍：当儿童和青少年 OCD 共患抽搐障碍时，单用 SRI 抗 OCD 很少有效，某些病人服氟西汀和氟伏沙明反而恶化抽搐。SRI 联合低剂量利培酮有效。

4. 儿童和青少年 OCD：儿童和青少年的 SRI 抗强迫效应与成人一样，有 3 个特点：(1)抗强迫起效比抗抑郁起效慢，数周到数月才逐渐起效；(2)抗强迫效应与疗前的抑郁症状无关；(3)效果常不完全，平均改善 19%~40%。加拿大官方不推荐 10 岁以下儿童用氯丙咪嗪，不批准 18 岁以下未成年人用 SSRIs。可是，儿童和青少年 OCD 研究发现，服 SSRIs 安全有效，耐受性好，不良反应与成人相似。

(二)足量足程

1. 氟西汀：两项固定剂量研究表明，氟西汀 60mg/d 治疗 OCD 比 20mg/d 有效。佚事证据也表明，80mg/d 治疗 OCD 更有效。

2. 帕罗西汀：Hollander 等固定剂量研究表明，服帕罗西汀 20mg/d 时的 Y-BOCS 分平均下降 16%，40mg/d 时下降 25%，60mg/d 时下降 29%，而安慰剂仅下降 13%。提示帕罗西汀剂量越高，疗效越好。

3. 舍曲林：Ninan 等 (2006) 给 66 例 OCD 病人服舍曲林 200mg/d 4 个月，无效，然后随机分配服 250~400mg/d (N=30) 或继续服 200mg/d (N=36) 3 个月，结果 250~400mg/d 组 40% 的有效，Y-BOCS 平均下降 5.5 分，200mg/d 组 33% 的有效，Y-BOCS 平均下降 3.3 分，两组不良反应相似，提示即使持续用 200mg/d 无效，再用 3 个月会有 1/3 的有效，高剂量组的有效率更高。

故一种 SSRI 治疗 OCD 时，只要能耐受，在确认该药对该病人无效以前，应使用最大有效量。SRIs 治疗强迫症的日剂量见表 1。

表 1SRI 治疗 OCD 的日剂量 (mg/d) *

药物	起 始量	最初的目标 剂量	最大 剂量
西酞普兰	20	40	60
艾斯西酞普 兰	10	20	20
氟西汀	20	40	80

氟伏沙明	50	200	300
帕罗西汀	20	40	60
舍曲林	50	100	200
氟丙咪嗪	25	150	250
文拉法辛	75	225	375

*尽管艾斯西酞普兰和文拉法辛尚未列入强迫症适应征。

2. 足程: SSRI 抗强迫的充分起效时间为 10~12 周, 比抗抑郁的充分起效时间(6~8 周)慢, 故当服 SSRI 治疗 OCD 时, 应尽快增至最大推荐剂量的一半, 维持 2 个月, 如果效果不理想, 再考虑增至最大推荐剂量。

(三)换药

换药是治疗难治性强迫症的最常用方法, 一种 SRI 无效, 不意味着另一种 SRI 无效, 不过每试验一次, 有效率就降低一些。因为 SRI 都抑制 5-HT 转运体, 故在交叉换药中不浪费时间, 例如, 当转换成一种有类似半衰期的 SRI 时, 可突然中断第一种 SRI, 第二种 SRI 起始量约为治疗范围的中等剂量, 这时第一种药物的清除象第二种药物达稳态的速率一样, 不致引起 5-HT 回收抑制的重要波动。相反, 如果第一种药物是氟西汀, 可以突然中断, 但第二种 SSRI 必须缓慢增量, 因为氟西汀及其代谢物的 5-HT 回收阻断效应至少保持 4 周。

1. 文拉法辛换成帕罗西汀: 一项前瞻性、双盲、交叉研究将 43 例服帕罗西汀 60mg/d 或文拉法辛 300mg/d 无效的病人用 4 周时间逐渐减药, 然后交换服用, 12 周末有效率帕罗西汀为 56% (15/27), 文拉法辛为 19% (3/16), 提示文拉法辛无效者再用帕罗西汀可能有效。

(四)维持

1. 氟西汀: Romano 等 (2001) 给既往单盲服 20 周 (5 个月) 氟西汀 20、40 或 60mg/d 有效的病人随机分配服氟西汀 36 例, 安慰剂 35 例, 观察 52 周 (1 年), 两组总的复燃率无显著差异 (21%: 32%), 只有服氟西汀 60mg/d 组比安慰剂组的复燃率显著为低 (18%: 38%), 持续服 20mg 或 40mg/d 组的复燃率与安慰剂组无显著差异 (29%: 21%)。提示预防复燃需要较高剂量。

2. 帕罗西汀: Hollander 等 (2003) 给 105 例病人进行开放标签试验, 帕罗西汀有效者随机分配服帕罗西汀 (20~60mg/d) 或安慰剂治疗, 观察半年, 发现帕罗西汀组的复燃率比安慰剂组明显为低 (38%: 59%)。

3. 舍曲林: Koran 等 (2002) 将服舍曲林单盲试验 52 周 (1 年) 有效的 223 例病人随机

分配服舍曲林 50~200mg/d 或安慰剂，双盲试验 28 周（7 个月），舍曲林比安慰剂的复燃脱落率明显为低（9%：24%），症状急性恶化脱落率明显为低（12%：35%），提示舍曲林持续治疗有效。在 18 个月（1.5 年）的随访期间，舍曲林改善生活质量。

四. 社交恐怖症

社交恐怖症是在社交场合不能自制地出现过度紧张和焦虑的综合征。SSRIs 治疗社交恐怖症时起始量比治疗抑郁症低，最终治疗量比治疗抑郁症高，2~4 周开始起效，8~10 周完全起效。加拿大卫生部门已批准帕罗西汀和文拉发辛治疗社交恐怖症。

1. 氟西汀：尽管 SSRIs 对社交恐怖症有效，且为一线药物，但氟西汀（60mg/d）可能是一例外。研究表明，它的疗效与安慰剂无显著差异。这可能与它的致焦虑效应有关。

2. 帕罗西汀：帕罗西汀（20~50mg/d）治疗社交恐怖症的有效率为 66%。持续半年的安慰剂对照试验表明，社交恐怖症病人服帕罗西汀的复燃率比服安慰剂的显著为低（14%：39%， $P < 0.001$ ），提示社交恐怖症用帕罗西汀维持治疗有效。

3. 舍曲林：(1)急性期治疗：当社交恐怖症共患惊恐障碍时，舍曲林起始量为 12.5~25mg/d，治疗量可增至 ≤ 200 mg/d；有效率 53%；(2)维持期治疗：一项历时 6 个月的安慰剂对照试验表明，服舍曲林的社交恐怖症复燃率比服安慰剂的明显为低（4%：36%， $P=0.01$ ），换成安慰剂后复燃率增加 10 倍，故起效后维持治疗至少 1 年，然后用数月时间缓慢减药，每月减幅 50mg。

4. 氟伏沙明：当社交恐怖症共患惊恐障碍时，氟伏沙明起始量 12.5~25mg/d，然后可逐渐增至 150mg/d，有效率 46%。氟伏沙明起效后，应维持至少 1 年，然后以数月时间缓慢减药，每月减幅 50mg。

5. 西酞普兰：西酞普兰已报告能治疗各种儿童和青少年焦虑障碍，除了惊恐障碍、强迫症和创伤后应激障碍以外，还可治疗社交焦虑障碍。

6. 不轻易放弃：如果一种 SSRI 治疗无效，可换一种 SSRI。因为 SSRIs 不仅对社交恐怖症有效，而且对共患抑郁症、惊恐障碍、创伤后应激障碍、强迫障碍和体象障碍均有效，且不良反应小，故不要轻言放弃。

维持治疗：帕罗西汀治疗 SAD，舍曲林治疗广泛性 SAD，维持治疗 24 周，均比安慰剂降低了复燃危险性[2902]。

五. 创伤后应激障碍（PTSD）

创伤后应激障碍是在严重精神创伤后出现的一种延迟性心因性反应，以创伤体验反复在

脑中重现，触景生情和回避与创伤事件有关的人和事为特征，伴有过度警醒（包括焦虑、失眠和抑郁）和交感神经兴奋症状的综合征。

1. 发生机制：通过蓝斑-前额皮质 NE 通路激动 α_1 受体，收缩前额皮质的血管，抑制代谢，不再能有效地抑制无关刺激，引起“持续性警觉增高”；随着前额皮质的抑制，皮质下创伤性记忆释放，引起“反复重现创伤性体验”；随着害怕性条件反射的释放，引起“持续回避”。

2. 治疗机制：SSRIs 阻断 5-HT 回收，从而激动背部缝际-蓝斑 5-HT 通路，抑制蓝斑 NE 能；改善 PTSD 症状。

3. 临床效果：大型安慰剂对照试验表明，舍曲林和帕罗西汀治疗 PTSD 有效，而氟西汀则得到矛盾结果。美国食品药品监督管理局已批准舍曲林和帕罗西汀治疗 PTSD，并推荐 SSRIs 为治疗 PTSD 的一线药物。一般是在症状出现 3~4 周后开始服一种 SSRIs，如果足量治疗 8 周无效，可换一种 SSRI、文拉法辛或米氮平治疗，如果部分有效，则观察一段时间。

4. 强化治疗：对某些 PTSD 病人来说，单用 SSRIs 效果不完全，可加用不典型抗精神病药（如利培酮、奎硫平或奥氮平）辅助治疗，其中利培酮改善精神病、幻觉和妄想，奎硫平或奥氮平改善睡眠。

5. 维持治疗：病情严重或为慢性 PTSD（症状符合 DSM-IV 标准达 3 月以上）病人服 SSRIs 有效后，应足量维持 1~2 年。

六. 儿童焦虑

1. 选择：儿童分离性焦虑、社交焦虑和广泛性焦虑症的一线治疗是 SSRIs，如舍曲林、氟伏沙明和氟西汀，二线和三线治疗是三环抗抑郁药（TCAs）、文拉法辛和丁螺环酮[2731]。

2. 有效：SSRIs 治疗 3~4 周见效，比认知行为疗法见效快，治疗 16 周内的有效率 61%~90%，但仍有相当多的病孩孩子有残余症状 [2732]。

3. 无效：如果一种 SSRI 治疗 4~6 周无改善，则提倡增量，或逐渐换一种二线药物，极端焦虑发作儿童可加一种 BZD。成年随机对照试验证明，某些抗精神病药强化治疗抵抗性广泛性焦虑症有效 [2732]。

4. 预后：有社交焦虑症状的预后差；有焦虑阳性家族史的预后差；一些（但不是所有）研究注意到，年幼儿童预后好[2732]，

5. 撤药：儿童焦虑应维持一种 SSRIs 达 1 年，以巩固心理社会益处，在无应激阶段逐渐中断。有时，家属渴望用认知行为治疗，或者单一药物治疗仍有残余症状，适合于认知行为治疗，则开始认知行为治疗，同时逐步撤药，认知行为治疗讲授的技术能长期维持，预防复

燃，降低长期服药的益处[2732]。

第三部分强迫谱性障碍

强迫谱性障碍的共同特征是有共同遗传背景，5-羟色胺（5-HT）能不足，不能自控，5-羟色胺回收抑制剂（SRI）有效。

一. 躯体变形障碍

躯体变形障碍的概念是：外貌正常者想象自己的外貌有缺陷，或对轻微不完美过度担心，这种先占观念引起明显痛苦或功能损害，且不能为另一种精神障碍所解释，方可诊断。

1. 治疗剂量：五羟色胺回收抑制剂（SRI）是躯体变形障碍的一线治疗，其治疗量类似强迫症的治疗量。如氟伏沙明（ 238 ± 85.8 ）mg/d，氯丙咪嗪（ 138 ± 87 ）mg/d，氟西汀（ 78 ± 8 mg/d）和西酞普兰（ 51 ± 17 mg/d）。

2. 起效时间：一般为6~9周，但西酞普兰起效较快，平均（ 4.6 ± 2.6 ）周。保守观点认为，SRI用到3~4月，才能确定其有效与否。

3. 目标症状：妄想性与非妄想性躯体变形障碍等效，甚至妄想性比非妄想性躯体变形障碍的效果还要好；妄想与抑郁的改善未必平行，有的抑郁减轻，但妄想并未改善。

4. 有效机率：躯体变形障碍极为难治，单用SRI的有效率仅为50%~60%，其中氟伏沙明和西酞普兰稍高，分别为63%和73%。如诊断早，治疗适当，可获满意效果。

5. 轮番试验：一种SRI无效，换用另一种SRI可能有效，故对无效病人可每种SRI轮番试验。如果一种SRI有效，因不良反应而换另一种SRI，可能也有效。

6. 联合治疗：氯丙咪嗪联合SSRI是最有效的，一般耐受性良好，但SSRI可能增加氯丙咪嗪血药浓度，故这时的氯丙咪嗪不超过50mg/d，且要分次服用。

7. 长期治疗：当SRI治疗有效后，断药倾向复燃，其复燃率类似强迫症断药的复燃率，故治疗时间类似强迫症，倾向长期治疗，至少维持一年以上。

二. 疑病症

疑病症病人的躯体感受是真的，只是对这些感受误解为严重疾病，从而引起健康焦虑。药物能降低病人的感受性，发挥治疗作用。

1. 氟西汀：Fallon等给20例疑病症病人随机分配服氟西汀或安慰剂，治疗12周，氟西汀组80%的有效，安慰剂组60%的有效，两组无显著差异，提示药物治疗的改善很大程度上是安慰剂的效应。

2. 帕罗西汀：Oosterbaan等（2001）一项开放性研究给11例疑病症病人服帕罗西汀12

周，2例脱落，剩下9例有8例显著改善，其中5例恢复到正常水平，提示疑病症病人服帕罗西汀可能有效。

3. 氟伏沙明: Fallon 等 (2003) 一项开放标签试验给 18 例疑病症病人用氟伏沙明治疗 12 周，以大体印象量表“许多改善”定义为有效，2 周安慰剂清洗阶段 4 例脱落，14 例服氟伏沙明，治疗意图分析的有效率为 57% (8/14)，至少完成 6 周试验病人的有效率为 73% (8/11)。

三. 强迫性购物障碍

1. 氟西汀: 强迫性购物障碍是指有不适当的购物/逛商店欲望，不只是发生在轻躁狂或躁狂相。McElroy 等 (1994) 首先报告了 3 例抑郁共患焦虑的强迫性购物障碍病例，分别用安非他酮、去甲替林和氟西汀有效。

2. 氟伏沙明: Black 等 (1997) 开放研究发现，9 例强迫性购物行为病人服氟伏沙明 200mg/d 改善，但共患抑郁症状无改善，提示强迫性购物行为的改善与心境无关。

3. 西酞普兰: Koran 等 (2002) 开放试验报告，24 例强迫性购物障碍病人服西酞普兰 20~60mg/d 治疗 9 周，15 例有效。有效者随机分配服西酞普兰或安慰剂 7 周，7 例服西酞普兰组无 1 例复燃，8 例服安慰剂组 5 例复燃 (Bullock 等, 2003)。提示西酞普兰治疗强迫性购物障碍可能有效。

四. 其他

1. 抠皮肤: 抠皮肤是对健康皮肤过度的抠抓或挤压，或习惯性抠抓已损害的皮肤，导致大量疤痕。21 例慢性病理性抠皮肤成人服氟西汀，渐增至 80mg/d，服用 10 周，证明有效 (Simon 等, 1997)。一项开放标签试验给 15 例抠皮肤病人服氟西汀 6 周，8 例有效，将这 8 例病人随机分配服氟西汀或安慰剂治疗 6 周，4 例氟西汀组依然有效，4 例安慰剂组回到疗前水平。一项 12 周开放试验显示，14 例抠皮肤病人服氟伏沙明有效 (Arnold 等, 1999)。

2. 强迫性性行为障碍: 强迫性性行为障碍又称性成瘾，是指反复痛苦的、干扰日常功能的常规性行为，例如，强迫性手淫、强迫性爱情关系和强迫性性关系。5 例系列强迫性性行为障碍病人服氟西汀 20~80mg/d，3 例改善 (Stein 等, 1992)。20 例轻~重度抑郁症状男性服氟西汀，逐渐增至 60mg/d，7 例减少强迫性性行为 (Kafka 等, 1992)。

3. 盗窃癖: 盗窃癖的核心特征是(1)反复发作不能抗拒的冲动，去偷不需要的物品；(2)偷前紧张；(3)偷时快感；(4)当愤怒、报复或精神病发作时，反而不偷。治疗有效的药物有氟西汀、氟伏沙明、帕罗西汀、去甲替林、锂、丙戊酸钠、托吡酯和氯硝安定、不象治疗强迫症，盗窃癖病人用 5-HT 能药物效果似不很好。

4. 病理性赌博：病理性赌博以持续的或反复发作的不适当赌博行为为特征。帕罗西汀治疗 12 周，冲动行为和强迫行为总分下降，推测这两者是治疗病理性赌博的靶点。

5. 拔毛癖：拔毛癖是故意反复的拔毛，拔毛时引起快感，减轻焦虑。Christenson 等做了一项双盲交叉研究，证明氟西汀和安慰剂都不改善拔毛。Streichenwein 和 Thornby 也发现，尽管氟西汀的最大剂量已用到 80mg/d，治疗也已延长，但氟西汀减少拔毛的效果仍与安慰剂无显著差异。

第四部分其他疾病

一. 酒精滥用

1. 发生机制：焦虑病人中枢苯二氮卓受体减少，GABA 能降低，导致蓝斑 NE 能脱抑制性兴奋，引起焦虑；酒精强化 GABA 能，抑制 NE 能，缓解焦虑。长期饮酒时，强化效应耐受，需增量才能达到同样效应，导致酒精滥用。

2. 治疗机制：苯二氮卓类药物拟 GABA，可代替酒精，易引起苯二氮卓类药物的继发性滥用。SSRIs 通过激动 5-HT_{2A} 受体同样抑制 NE 释放，绕过 GABA 能这一环节，改善焦虑，但不引起滥用。

3. 伴抑郁的酒精使用障碍：给伴抑郁的酒精使用障碍病人用 SSRIs 治疗，结果发现，对酒瘾和心境均中度疗效，能直接减少饮酒达 15% ~ 20%，改善焦虑和抑郁。但某些患者服 SSRIs 可恶化饮酒行为。

4. 不伴抑郁的酒精使用障碍：对不伴抑郁的酒精使用障碍患者，SSRIs 研究结果混乱。当 SSRIs 治疗酒精依赖患者时，能加重胃肠不良反应。

二. 心理生理性障碍

(一) 进食障碍

1. 神经性贪食：神经性贪食以反复发作的频繁暴食，伴有催吐、导泻和过度运动为特征。终生患病率女性 1.5%，男性 0.5%【2734】。机制是患者 5-HT 能不足，导致 5-HT_{1A} 受体功能低下，引起心绪不良；导致 5-HT_{2C} 受体功能低下，引起饱胀感减退，导致贪食。氟西汀提高 5-HT 能，既改善心绪不良，又改善贪食。

12 项 6 ~ 8 周的神神经性贪食研究证明，抗抑郁药（特别是 SSRIs）治疗暴食、催吐和导泻比安慰剂效果好，但脱落率高，断药后复燃率高【2734】。美国食品药品监督管理局已批准氟西汀治疗成人神经性贪食[1569]，但未批准氟西汀治疗儿童神经性贪食症【2734】。当治疗贪

食症时，氟西汀 60mg/d 比 20mg/d 有效，常作为首选药物，不但降低贪食和导泻率，而且减轻了抑郁和焦虑症状[1569]。

2. 神经性厌食：氟西汀有厌食效应，理论上不宜用于神经性厌食。临床研究也发现，住院神经性厌食症病人用氟西汀治疗，并不比安慰剂有益。尽管最初一项试验提示，氟西汀预防已恢复体重的神经性厌食复燃（Kaye 等，2001），但后来 Walsh 等（2006）大型多中心随机试验未重复该结果 [2734]。

3. 暴食性障碍：暴食性障碍不同于贪食症，它没有催吐、导泻或过度锻炼这类代偿行为，常伴有肥胖。终生患病率女性 3.5%，男性 2%，临床上归为“其他非特异性进食障碍”。短期用氟西汀 20~60mg/d 能减轻体重，但长期治疗 1 年以上可再次增加体重。其他 SSRIs（包括舍曲林、氟伏沙明和西酞普兰）也有效。使用剂量偏高，脱落率也高【2734】。

(二) 性功能障碍

1. 性欲亢进：性欲是对性对象或性体验的兴趣，表现为性幻想和性兴趣，中枢多巴胺能维持性兴趣。当性欲亢进时，使用 SSRIs 拟 5-HT，通过激动多巴胺神经元突触前膜上的 5-HT_{2A} 受体而抑制多巴胺释放，改善性欲亢进。另一理论认为，性功能亢进和手淫行为是强迫性行为，SSRIs 通过抗强迫而治疗性功能亢进和手淫行为。

2. 早泄：SSRIs 拟 5-HT 能，通过激动 5-HT_{2A} 受体而抑制射精。Waldinger 等研究报告，SSRIs 延长射精潜伏期，其程度依次为帕罗西汀 476 秒 > 氟西汀 211 秒 > 舍曲林 117 秒 > 氟伏沙明 55 秒 > 安慰剂 18~29 秒[2901]。

帕罗西汀。因为帕罗西汀抑制射精效应比氟西汀和舍曲林强，故理论上治疗早泄的效果比氟西汀和舍曲林好，但帕罗西汀主要是通过抑制一氧化氮合酶而抑制一氧化氮合成，从而抑制阴茎勃起功能；次要是通过抗胆碱能抑制阴茎勃起功能，当用于早泄治疗时可顾此失彼，故不被推荐。

舍曲林。舍曲林除了没有帕罗西汀的上述两个问题以外，还有拟 DA 能，可促进阴茎勃起功能。Mendels 给 52 例早泄病人服舍曲林平均 141mg/d 或安慰剂，治疗 8 周发现，舍曲林的射精潜伏期平均延长 4~5 分钟，而安慰剂仅延长不到 1 分钟，提示舍曲林能治疗早泄。

西酞普兰。给 58 例早泄病人随机分配服西酞普兰 20mg 或安慰剂一日一次，治疗 12 周，西酞普兰组的阴道内射精潜伏期由疗前 32 秒增至 268 秒（增加 236 秒），安慰剂由 28 秒增至 38 秒（增加 10 秒）（P=0.001）[2901]。

氟伏沙明。氟伏沙明对射精效应相对轻微，治疗早泄无效。

常规服用。短期服帕罗西汀，最初增加 5-HT 释放，随之很快降低 5-HT 能，一方面很少激动突触后膜上的 5-HT_{2C} 受体[2901]，二方面不能使催产素细胞上的 5-HT_{1A} 受体脱敏，从而不能延迟射精。雄性大鼠短期服各种 SSRIs，对射精无任何效应。故当 SSRIs 治疗早泄时，应当是每日一次常规治疗，而不是必要时临时服用。

疗效预测。将早泄男性分为两组，第一组阴道内射精潜伏期 < 1 分钟，第二组阴道内射精潜伏期在 1 ~ 3 分钟之间，两组服帕罗西汀同样剂量，第二组比第一组疗后的阴道内射精潜伏期长得多，提示早泄较轻者，服 SSRIs 效果较好[2901]。

(一)孤独症

1. 机制：5-HT 能调节脑细胞分化、神经生长和突触生长[1987]。孤独症病人早年发育时 5-HT 合成破坏，从而阻碍了脑细胞分化、神经生长和突触生长，其中 5-HT 能不足还可引起激惹、攻击和冲动行为，SSRIs 提高 5-HT 能，可治疗孤独症的激惹、攻击和冲动行为[1987]。

2. 大体印象：氟西汀。Cook 等(1992)给 23 例孤独症儿童服氟西汀治疗，渐增至 20mg/2d ~ 80mg/d，15 例(65%)临床大体印象量表的总严重度改善[1987]。

舍曲林。在 9 例成年精神发育迟滞成人中，5 例共患孤独症，针对自伤和攻击，服舍曲林 25 ~ 150mg/d 治疗 28 天，结果 8 例(89%)大体印象量表分显著下降[1987]。

氟伏沙明。按照 McDougk 等引用的一项未发表的 12 周、双盲安慰剂对照试验：给儿童和青少年广泛性发育障碍病人服氟伏沙明治疗，最终平均剂量 106mg/d，发现“至多有有限功效”，且耐受性较差[1987]。

西酞普兰。2003 年回顾了 15 例广泛性发育障碍儿童和青少年(6 ~ 16 岁)服西酞普兰(17 ± 12) mg/d 治疗，持续平均 7 个月，用临床大体印象严重度量表和临床大体印象改善量表评定，11 例(73%)有“许多改善”或“非常多改善”[1987]。

3. 交流：Alcami 等(2000)给 12 例广泛性发育障碍病人(3 ~ 13 岁)用氟西汀治疗，结果发现，氟西汀能显著改善注意和交流，减少仪式动作，衰减刻板行为和重复行为。

4. 重复：氟西汀。一项安慰剂对照交叉试验给 45 例儿童和青少年(5 ~ 16 岁)孤独症谱性障碍病人服 2 个 8 周的氟西汀口服液，中间 4 周用安慰剂清洗。氟西汀第一周服 2.5mg/d，

以后在 2 周内根据症状和不良反应，渐增至 (10 ± 4) mg/d，结果发现，氟西汀组比安慰剂组的重复行为显著下降，但孤独症的 CGI 并无显著差异[1987]。

舍曲林。一项 12 周、前瞻性、开放标签研究让 42 例成年广泛性发育障碍病人（18~39 岁）至少不服药 4 周，然后服舍曲林，3 周内渐增至 50~200mg/d，维持 9 周，结果 24 例（57%）有效，主要是攻击和重复行为方面明显改善 [1987]。

氟伏沙明。一项 12 周、双盲、安慰剂对照试验给孤独症成人（18~53 岁）服氟伏沙明（N=15）或安慰剂（N=15），结果发现，氟伏沙明组 CGI 有许多改善或非常多改善的率比安慰剂组为高（53%：0）[1987]。显著改善重复思维、重复行为、适应不良和攻击行为[1987]。

5. 焦虑：氟西汀。Buchsbaum 等（2001）在一项安慰剂对照交叉试验中，给 6 例孤独症谱性障碍成人服氟西汀治疗 16 周，结果焦虑症状显著改善。用正电子发射计算机断层扫描测定局部脑葡萄糖代谢，发现额叶内侧区和扣带回前部的基础代谢率较高者用氟西汀更可能有效[1987]。

舍曲林。9 例孤独症病人（6~12 岁）因过渡时期出现焦虑，服舍曲林 25~50mg/d，8 例（89%）有某种程度的改善，其中 3 例到治疗 3~7 个月后疗效衰减，终致停药[1987]。

6. 心境：氟西汀。Fatemi 等(1998)在一项回顾图表设计中检查了氟西汀治疗 7 例孤独症青少年和成人（9~20 岁）的效应，平均 (37 ± 21) mg/d，治疗 1.3~32 个月，结果发现，Abberant 行为检查表的思睡因子显著下降，该因子包括社交行为症状和精神运动性活动，其下降反映了基础心境的改善[1987]。

西酞普兰。66%的服西酞普兰病人改善焦虑，特别是非常规的先占观念、重复行为、刻板行为和僵硬的日常程序；47%的病人改善心境，特别是心境不稳、攻击和易激惹；10 例有效者有 9 例既往服 SSRI 治疗无效，提示西酞普兰比其他 SSRI 治疗该障碍更具优势[1987]。

7. 随访：DeLong 等对 129 例服氟西汀的孤独症儿童（2~8 岁）随访 32~36 个月，根据社交和行为的改善，发现效果优秀的 22 例（17%），良好的 67 例（52%），中等的 10 例（8%），较差的 30 例（23%）。基础功能最好的改善最明显，有情感障碍家族史的效果更好[1987]。

三. 其他

(-)精神分裂症阴性症状

Silver 等（2000）双盲研究（N=53）报告，一种典型抗精神病药加氟伏沙明 50~100mg，能强化治疗阴性症状，比单用典型抗精神病药或安慰剂强化典型抗精神病药有效，机制可能是氟伏沙明通过增加抗精神病药血浓度而改善阳性症状，从而改善继发于阳性症状的阴性症

状。

也可能是氟伏沙明通过拟 5-HT 能而改善阴性症状，支持证据是 Silver 等（1998）报告，拟 5-HT 药氟伏沙明强化抗精神病药改善阴性症状，而 NE 能药物马普替林强化抗精神病药不改善阴性症状[2906]； Spina 等（1994）12 周双盲安慰剂-对照研究报告，氟西汀也改善阴性症状[2906]。反对证据是：5-HT 激动中脑-皮质 DA 通路突触前膜上的 5-HT_{2A} 受体，抑制 DA 释放，理应恶化阴性症状； 氟西汀、舍曲林和西酞普兰强化治疗阴性症状，已有阴性结果报告[2906]。

(二)发作性睡病

1. 病因：发作性睡病是以白天睡眠过多、猝倒症、入睡前/醒前幻觉和睡眠瘫痪为 4 联症。发作性睡病病人的下丘脑分泌素不足，导致单胺不足，当 NE 能不足时，引起猝倒症，当 DA 能不足时，引起白天睡眠过多。

2. 治疗：氟西汀选择性阻断 5-HT 回收（5-HT >> NE = DA），阻断 NE 回收弱，故需较高剂量才有效，治疗猝倒症常需 60mg/d。

(三)人格解体障碍

Abbas 等（1995）给一位人格解体医学女生服氟西汀起始量 20mg/d，渐增至 60mg/d，无明显不良反应。当服氟西汀 40mg/d 4 周时，人格解体减轻 50%，当服氟西汀 60mg/d 2 周时，仅有临界性进一步改善。2 个月后因焦虑而添加丁螺环酮 10mg/d，2 周内增至 20mg/d。联合治疗 1 个月后，人格解体明显减轻达 80%，焦虑消失。随访 6 个月，维持这种改善。

(四)减轻体重

在精神分裂症或双相抑郁病人服奥氮平期间，氟西汀预防体重增加无效，氟西汀即使 60mg/d，减轻奥氮平引起的体重增加也无效。可是，对 68 例难治性精神分裂症病人的随机 12 周研究提示，辅助氟伏沙明可能衰减氯氮平有关的体重增加和葡萄糖及甘油三酯异常，有可能部分是抑制氯氮平代谢为去甲氯氮平所致[2759]，但升高氯氮平血浓度则是安全用药的一大威胁。

[剂量与用法]

SSRIs 阻断 5-HT 回收的强度依次为帕罗西汀 > 艾斯西酞普兰 > 舍曲林 > 氟西汀 > 西酞普兰 > 氟伏沙明，因氟伏沙明拟 5-HT 最弱，故常需 100mg/d 才起效，西酞普兰次弱，故 20mg/d

效果常较弱，因氟西汀间接拟 NE 能，故 20mg/d 足以有效。

躯体健康成人服 SSRI 治疗抑郁症的急性期剂量见表 1，持续期治疗量等于急性期治疗量，症状缓解后至少应继续服药 6 个月。焦虑障碍比抑郁症服 SSRI 的起始量低，最终治疗量高。

表 1 躯体健康成人服 SSRI 治疗抑郁症的急性期剂量

	起 始 量 (mg/d)	常 用 量 (mg/d)	最 大 量 (mg/d)
氟西汀	20	20	80
帕罗西汀	20	20	60
舍曲林	25 ~ 50	50 ~ 100	200
氟伏沙明	50	100	300
西酞普兰	20	20 ~ 40	60

[不良反应]

第一部分 拟 5-羟色胺能

SSRI 抑制 5-HT 回收的程度，取决于 SSRI 与 5-HT 转运体的亲和力，该亲和力由强到弱依次为帕罗西汀 > 舍曲林 > 氟西汀 > =艾司西酞普兰 > 西酞普兰 > 氟伏沙明 > 左旋西酞普兰[2923]。

一. 拟 5-HT_{1A} 受体效应

SSRI (如西酞普兰 20mg 和帕罗西汀 20mg) 增加 5-HT 能，激动 5-HT_{1A} 受体，抑制 REM 睡眠；激动 5-HT₂ 受体，引起睡眠片断 (睡眠不连贯)。至少在治疗早期，SSRI 能增加觉醒时间和 1 相睡眠，延长 REM 睡眠潜伏期，降低 REM 睡眠百分率和总睡眠时间[2911]。SSRI 的失眠率依次为舍曲林 16.4% > 氟西汀 15% > 帕罗西汀 14% > 氟伏沙明 4.5%[2911]，但抑郁症

病人下午 6 点单次服西酞普兰，治疗 5 周，不影响睡眠。

二、拟 5-HT_{2A} 受体效应

(一) 自杀

1. 增加青少年自杀的证据：一项研究针对儿童和青少年抑郁症、强迫症或其他精神病性障碍用 9 种抗抑郁药治疗，结果发现，服抗抑郁药的自杀观念和自杀行为率是服安慰剂的 2 倍（4%：2%），尽管无 1 例完成自杀。最近英国食品药品监督管理局（FDA）也报告，25 岁以内的年轻成人服抗抑郁药，也小幅增加自杀率。

2. 官方观点：与英国 FDA 相对应的医药卫生规章署 2003 年声明，禁止儿童和青少年使用抗抑郁药，但氟西汀除外，英国 FDA（2004）黑底警告：儿科病人（≤18 岁）服所有抗抑郁药都可能引起自杀。美国 FDA 也指示制造商，在所有抗抑郁药说明书上加黑底警告：“儿童和青少年服抗抑郁药可增加自杀观念和自杀行为危险性，需密切监测”^[1]。

这在美国招来一片骂声。美国精神病协会和美国儿童和青少年精神病协会反对这种黑底警告，担心这将妨碍青少年服抗抑郁药治疗。父母医学指导劝告父母对儿童抑郁症采用治疗^[1]。在美国推荐 SSRI 以后，青少年自杀率下降，而在改变抗抑郁药标签以后，随着处方率的下降，自杀率升高^[2]。

3. 机理解释：儿童和青少年的多巴胺（DA）系统尚未发育成熟，而 5-羟色胺（5-HT）系统已发育成熟，服 SSRI 增加 5-HT 能，5-HT 激动 DA 神经元突触前膜上的 5-HT_{2A} 受体，抑制 DA 释放，尚未发育成熟的 DA 系统受到进一步抑制，当伏膈核 DA 能不足时，出现快感缺失，此时，儿童和青少年会寻找刺激去促进 DA 释放，体验快感，如尝试物质滥用，尝试冒险行为，其中自杀行为就是一种冒险行为，因为只是尝试，故自杀行为率虽高，但无 1 例自杀死亡。

相反，成人 DA 系统已发育成熟，即使 SSRI 抑制 DA 释放，抑制程度也有限，即使伏膈核 DA 能不足，出现快感缺失，成人也会寻找刺激去促进 DA 释放，如尝试物质滥用，尝试冒险行为。但由于成人有经济能力，比儿童和青少年更易获得滥用物质。这就降低他们用冒险行为去促进 DA 释放的可能性。即使去尝试冒险行为，由于认知上比儿童和青少年成熟，故拿自杀作为冒险行为的少。故成人服 SSRI 增加自杀观念和自杀行为的少。

4. 短期服抗抑郁药易发生自杀：Jick 等对英国全科开业医生遇到的 16000 例基础人口进行病例对照研究，服抗抑郁药头 1~9 天比服药 90 天后的自杀行为和完成自杀相对危险性高，有可能是抗抑郁药尚未起效，抑郁导致自杀的结果。FDA 推荐，当病人开始服抗抑郁药期间，应通知病人和家属，监测症状恶化、自杀和罕见行为^[2]。

5. 服短半衰期的抗抑郁药易发生自杀：当治疗自杀病人时，帕罗西汀和文拉法辛的半衰期较短，自杀率可能较高，青少年服用宜小心。氟西汀半衰期长，用于治疗依从性差的病人有益^[2]。

6. 停药易发生自杀：在抗抑郁药减量期间，可增加自杀率。尸检资料显示，多数青少年自杀死亡者体内测不到抗抑郁药浓度。

(二) 腿不宁综合征

腿不宁综合征是在睡前或休息时产生下肢深处的不适感，迫使其下肢运动，下肢运动可暂时缓解不适感，但损害睡眠和生活质量，妇女和老人多见，患病率 3%~19%^[2912]。

病因：多巴胺（DA）不足引起腿不宁综合征为主。铁是多巴胺 D₂ 受体的组成部分，当

缺铁时， D_2 受体密度下降 40%~60%[2912]，降低 DA 传导，引起腿不宁综合征。故 DA 能低下、缺铁性贫血和铁储备低下者，包括妊娠、尿毒症和晚期肾病者，易感腿不宁综合征。神经阻断剂（如氟哌啶醇、奥氮平和利培酮）、心境稳定剂（如唑尼沙胺和碳酸锂）、DA 阻断剂（如甲氧氯普胺、异丙嗪和丙氯拉嗪）抑制 DA 能传导，恶化和暴露腿不宁综合征。SSRIs 拟 5-HT 能，通过激动 5-HT_{2A}受体抑制 DA 释放，引起腿不宁综合征。服 SSRIs 比不服 SSRIs 的腿不宁综合征差异比为 3.11[2912]。米氮平比其他药物有更多的腿不宁综合征病例报告[2912]。但帕罗西汀和阿米替林不显著增加腿不宁综合征，估计是这两种药物有抗胆碱能，从而平衡了 DA 能低下。在服 SSRIs 和 5-羟色胺和去甲肾上腺素双回收抑制剂后，立即~几周出现腿不宁综合征，断药几天~几周消退。

DA 亢进引起腿不宁综合征为次。酪氨酸羟化酶是合成 DA 的限速酶，而铁蛋白是酪氨酸羟化酶的辅酶，当缺铁时，酪氨酸羟化酶代偿性合成过多，DA 合成过多，引起腿不宁综合征。酒精、咖啡、和三环抗抑郁药增加 DA 能传导，恶化和暴露腿不宁综合征[2912]。一项研究报告，43 例原有腿不宁综合征病人服 SSRIs 后，25 例(58%)腿不宁综合征反而减轻，5 例(12%)消失，5 例(12%)恶化 [2912]。机制 SSRIs 拟 5-HT 能，通过激动 5-HT_{2A}受体而抑制 DA 释放，减轻腿不宁综合征。SSRIs 也可能通过抗抑郁而改善食欲和增加活动量，改善食欲补充了铁，增加活动量增加了 DA 传导，进而改善腿不宁综合征。

诊断

基本标准。诊断腿不宁综合征需符合 4 项基本标准。腿不适感迫使腿运动；当休息或不活动时，如躺着或坐着，开始或恶化腿不适和迫使腿运动；运动（如走路或肌肉过度紧张）可部分或完全缓解腿不适感；傍晚或夜里比白天恶化腿不适和迫使腿运动，或只在傍晚或夜里迫使腿运动。

支持标准。在不确定病例，3 项支持标准辅助或排除腿不宁综合征诊断，但不能确诊。

腿不宁综合征的阳性家族史提示为染色体显性遗传； 在觉醒或睡眠期间出现周期性肢体运动； 拟 DA 药物治疗有效（有效率 90%）。

相关联特征。3 项相关联特征可典型见于腿不宁综合征，但对腿不宁综合征诊断不起作用。 临床过程虽有变异，但典型过程是慢性病程，常为进行性病程； 特发性家族模式的病人体查正常； 症状较严重者常主诉睡眠障碍。

鉴别诊断： 外周神经根病：无迫使腿运动以缓解不适，休息或夜里也不一定恶化症状； 神经阻断剂或 SSRIs 引起静坐不能，是病人感到内在不安而不得不运动，而不是只需腿运动； 周期性肢体运动障碍或夜间肌阵挛：是以反复发作的高度刻板的肢体运动为特征，大拇指伸展伴踝、膝和有时还有髋部的抽动，可引起失眠或次日思睡，无腿不适感，无迫使腿运动。

分型：腿不宁综合征分原发性和继发性。原发性腿不宁综合征与遗传有关，50%~92% 的原发性腿不宁综合征有阳性家族史，40 岁以前发病的家族史常阳性 [2912]。单卵孪生子的腿不宁综合征同病率高。继发性腿不宁综合征是由内科、神经科和代谢疾病引起，特别是缺铁性贫血和铁储备低（ $50 < \mu\text{g/L}$ ）的病人，如妊娠、尿毒症和晚期肾病患者 [2912]。

与抑郁症共患：抑郁症和腿不宁综合征的 DA 能均低下，两者的共患率为 18%~71%，腿不宁综合征个体的抑郁症状率比对照者显著为高，腿不宁综合征通过引起失眠、白天思睡和疲劳而引起抑郁症 [2912]。

非药物治疗： 鼓励病人闲下来时做警醒性活动，如玩视频游戏，做交叉填词难题，可提高 DA 能，减轻腿不宁综合征； 戒烟、戒酒、戒咖啡，避免 DA 能增强，可减轻腿不宁综合征； 营养差易缺铁，故须健康饮食，缺乏锻炼 DA 能减退 [2912]，故须充分活动，使体重达足够水平 [2912]； 睡前短暂性步行，肢体按摩，洗冷水或热水澡，可减轻腿不宁综合征症状。

药物治疗：拟 DA 药改善腿不宁综合征。美国 FDA 仅批准非麦角类 DA 激动剂罗匹尼罗和普拉克索治疗腿不宁综合征；麦角类衍生物培高利特治疗腿不宁综合征有效，因担心与心瓣膜疾病有关，已退出市场；左旋多巴治疗腿不宁综合征有效，但只限于白天和拂晓时的腿不宁症状。DA 能药物金刚烷胺和司来吉兰治疗腿不宁综合征有益；几种非多巴胺能药物如苯二氮卓类药物、丙戊酸钠、卡马西平、拉莫三嗪、加巴贲丁、普加巴林、曲马多、可乐宁和巴氯芬治疗腿不宁综合征也有效[2912]。

(三)其他中枢效应

1. 额叶动力缺乏综合征：以淡漠、情感迟钝和健忘为特征，不伴有抑郁症的易激惹和悲哀。机制是选择性 5-羟色胺回收抑制剂（SSRIs）拟 5-HT 能，通过激动 5-HT_{2A} 受体而抑制前额皮质去甲肾上腺素（NE）和 DA 释放，引起情感迟钝。多发生在 SSRIs 治疗几个月时，高剂量时较常见，且不随时间延长而消退，不要把它看成是抑郁复发，应当减量处理，如果减量期间抑郁复发，可选择拟 NE 或 DA 能抗抑郁药（如安非他酮）强化，或将 SSRIs 换成另一种抗抑郁药^[2]。如果不能确定是 SSRIs 引起的淡漠还是抑郁复发，可通过 SSRIs 增量来鉴别，症状改善就是抑郁，恶化就是淡漠。

2. 锥体外系反应：SSRIs 拟 5-HT 能，通过激动 5-HT_{2A} 受体而抑制黑质-纹状体通路 DA 释放，引起锥体外系反应。表现为震颤、肌纤维颤动、运动过缓、僵硬，偶有肌张力障碍和静坐不能，其中静坐不能能引发自杀观念。在 SSRIs 中，以帕罗西汀拟 5-HT 最强，锥体外系反应最突出。如出现锥体外系反应，SSRIs 应减量，或换用其它抗抑郁药，或停用联合的抗精神病药和心境稳定剂，或用苯海索治疗。

3. 高催乳素血症：SSRIs 拟 5-HT 能，激动下丘脑-漏斗 DA 能通路突触前膜上的 5-HT_{2A} 受体，抑制 DA 释放，导致 D₂ 受体功能低下；另一方面，5-HT 直接激动突触后膜 5-HT₂/5-HT_{1A/1C} 受体^[3]，两者均中度升高催乳素水平，催乳素水平中度升高罕见引起下述症状。(1)乳溢。Egberts 等发现，SSRIs 比其他抗抑郁药的乳溢危险性高 8 倍。(2)女性乳房肥大：Amsterdam 等（1997）发现，56 例妇女服一种 SSRIs（帕罗西汀、氟西汀、舍曲林）或文拉法辛治疗至少 1 个月，39% 的有不同程度的乳房肥大，其中帕罗西汀组的乳房肥大率较高，但与其他组无统计差异；(3)男性乳房女性化：服帕罗西汀和氟西汀的病人各 1 例出现男人乳房女性化；(4)乳癌：SSRIs 引起乳癌的相对危险性为 1.8，在统计界限上。

(四)性功能障碍

1. 抑制勃起：一氧化氮合酶可促进一氧化氮合成，一氧化氮启动信号激联，形成环-磷酸鸟苷，松弛血管平滑肌，引起阴茎充血和勃起。5-HT 可抑制一氧化氮合酶，从而抑制一氧化氮合成，抑制阴茎勃起。帕罗西汀抑制 5-HT 回收最强，故抑制勃起效应最强。更重要的是：帕罗西汀还直接抑制一氧化氮合酶，故它抑制勃起最强。当该效应发生在女性时，引起阴道干涩和交媾疼痛。

2. 抑制射精：SSRIs 拟 5-HT 能，通过激动 5-HT_{2A} 受体而抑制 DA 和 NE 释放，从而抑制性欲、性唤醒和性乐高潮，其中抑制性乐高潮比抑制性欲和性唤醒更明显，表现为男性射精延迟或不射精，女性性乐高潮延迟或快感缺失。SSRIs 阻断 5-HT 回收强度依次为帕罗西汀 > 舍曲林 > 氟西汀 > 西酞普兰 > 氟伏沙明，故 SSRIs 的性功能障碍率依次为帕罗西汀（47%）

>舍曲林(36%)>氟西汀(17%)>西酞普兰>氟伏沙明(<0.1%)。

3. 处理方法:等待。轻度的性功能障碍可随时间延长而适应,其中性乐高潮延迟比性欲和性唤醒减退更易适应。等到2个月时,10%的病人自发缓解^[4];等到4~6月时,16%的病人中度改善或完全缓解。

药物假日。帕罗西汀和舍曲林的半衰期短(分别为24和26小时),故停药48小时后,明显改善勃起和性乐高潮障碍,但不改善性欲减退^[4],同时可体验到撤药症状^[4]。喻东山(2008)遇到1例26岁的强迫症男性,正常射精时间20分钟,服帕罗西汀20mg/早,射精时间40mg分钟,一日忘记服药,则射精时间20分钟。反映药物假日能缩短射精时间。相反,氟西汀的活性代谢物去甲氟西汀半衰期7天,故断药48小时不明显改善性欲减退和性乐高潮延迟。

减药或换药。减药可缓解性功能障碍,但增加复发率,而换成米氮平时,既无明显性功能障碍,又能降低复发率。

对症处理。性欲减退可加用拟DA药金刚烷胺、安非他酮、罗匹尼罗(多巴胺D₂受体激动剂)或兴奋剂(如利他林或右旋苯丙胺)、5-HT_{1A}受体部分激动剂丁螺环酮、α₂受体激动剂育亨宾、扩血管药银杏提取物;勃起不能可用抗5-HT药物赛庚啶4~16mg/d(但易引起抑郁复发)或米氮平15~45mg/d;射精延迟和快感缺失可加用赛庚啶、米氮平、丁螺环酮15~30mg/d,或金刚烷胺100~400mg/d;或拟胆碱药如新斯的明7.5~15mg性交前1小时服用;或曲唑酮50mg睡前服用。对照研究支持:使用万艾可、他达那非和伐地那非(血管扩张药)能恢复勃起、恢复男女两性的性乐高潮能力。

三. 拟5-HT₃受体效应

1. 头痛:SSRIs拟5-HT能,5-HT激动5-HT₃受体,收缩脑血管,降低脑血流量,缺血缺氧,引起头痛,可用止痛片处理。氟西汀还间接拟NE能,激动α₁受体,收缩血管,引起头痛,故氟西汀的头痛率是帕罗西汀的2倍(21%:10%)。

2. 心率减慢:SSRIs拟5-HT能,可通过激动5-HT₃受体而抑制DA能,从而抑制β₁受体(DA对β受体也有激动作用),中度减慢心率,氟西汀平均减慢心率6次/分,这对正常人无临床意义,但对窦房结疾病者可引发窦性心动过缓。

3. 厌食:氟西汀拟5-HT能,激动5-HT₃受体,引起厌食,加重抑郁症原有的厌食。儿童和青少年厌食可能抑制其生长速度,一个病例系列提示,在SSRIs治疗期间,4例儿童和青少年病人生长速度减慢,中断SSRIs后,2例生长恢复正常^[2];老人厌食可引起低钠血症。

4. 胃肠反应:氟西汀拟5-HT能,通过激动5-HT₃受体引起恶心呕吐,通过激动5-HT₄受体促进乙酰胆碱释放,引起腹痛腹泻,这在惊恐障碍最易感^[4]。SSRIs起始量低可减轻这种不良反应。以恶心和胃痛为常见,腹泻或反流性症状次常见,常为一过性,1~2周消失^[2]。减药、进食时服药和服药时多饮水,均可改善儿童主诉的胸痛或胃痛,必要时分次服用^[2]。

四. 5-羟色胺(5-HT)综合征

1. 病因:5-HT综合征不是一种特异体质反应,而是一种可预测反应,是5-HT能药物(经常是联用)过度激动脑干和脊索的5-HT_{1A}、5-HT₂和5-HT₃受体引起的,所涉药物包括SSRIs、三环抗抑郁药(TCAs)、单胺氧化酶抑制剂(MAOIs)、非特异性5-HT活性提高剂(如锂和电抽搐治疗)、右美沙芬、苯丙胺、可卡因、L-色氨酸、氟苯丙胺和5-HT激动剂(舒马曲坦和麦角胺)。

2. 前驱症状:多数为急性起病,少数为隐袭起病。初期表现为轻度认知损害、震颤和轻微姿位障碍^[5],数天到数周后全面暴发。

3. 典型症状:表现为三兴奋,一是精神兴奋,表现激越和冷淡、意识模糊、谵妄和昏迷;二是运动兴奋,表现头晕、僵硬、抽搐、癫痫发作、反射亢进、肌阵挛、共济失调和姿位不稳;三是植物神经兴奋,表现发热、出汗、心动过速、血液动力不稳定、恶心、呕吐^[2]和腹泻。这些症状可反复发作。

4. 易感因素：包括 5-HT 能药物快速增量、添加、无充分清洗期就换用一种新的 5-HT 能药物、患有肝病和肾病、内源性单胺氧化酶 A 活性低下，慢性精神分裂症、某些人格障碍、P450 2D6 酶受抑制和老人^[5]。其中 MAOIs 或 SSRIs 联合其他 5-HT 药物最易感 5-HT 综合征，多在治疗量发生，仅 20% 的发生在药物过量时^[5]。

5. 治疗：(1)停 5-HT 能药物：在停药 24 小时内，无并发症病人的多数和不管有无并发症病人的半数症状减轻；(2)用非特异性 5-HT 受体阻断剂：给实验性 5-HT 综合征动物用赛庚啶和美西麦角，能缩短 5-HT 综合征发作持续时间和预防其发作，几个病例报告已使用赛庚啶和美西麦角治疗；(3)其他药物：包括氯丙嗪和心得安；(4)对症治疗：包括对癫痫发作、心律失常、弥漫性血管内凝血和肌肉僵直的对症治疗^[5]。

6. 预后：早识别，处理得当，一般预后良好，死亡率 2.4% ~ 12%。恢复后可再慎用一种 5-HT 能药物，起始量低，增量慢，密切观察症状和体征，老人尤应小心^[5]。

五. 运动障碍

1. 精神运动性操作：西酞普兰阻断 5-HT 回收的选择性在 SSRIs 中较强，依赖于剂量增加大脑觉醒、精神运动性功能和概念编码技术，健康男性服西酞普兰，不影响驾驶操作和精神运动性功能[2911]。

周期性肢体运动障碍：氟西汀、文拉法辛和阿米替林能引起睡眠期周期性肢体运动，后者导致脑电图觉醒，引起入睡困难，睡眠维持困难，继发性引起白天思睡，即周期性肢体运动障碍[2911]。由于这 3 种药的共性是增加中枢 5-HT 能，故假设是增加 5-HT 能引起的周期性肢体运动障碍。

第二部分 非 5-羟色胺能神经递质效应

一. 拟去甲肾上腺素 (NE) 能效应

SSRIs 多少也抑制 NE 回收，其程度取决于 SSRIs 与 NE 转运体的亲和力，该亲和力由大到小依次为帕罗西汀 > 氟西汀 > 舍曲林 > 氟伏沙明 > 西酞普兰 > 艾司西酞普兰 > 左旋西酞普兰[2923]。

(一) 焦虑

SSRIs 选择性阻断 5-HT 回收是相对的，多少还阻断 NE 回收，阻断 NE 回收比阻断 5-HT 回收的比率依次为氟西汀 > 舍曲林 > 帕罗西汀 > 西酞普兰，以氟西汀为最高。另一方面， γ -氨基丁酸神经元上有一种 5-HT_{2C} 受体，激动该受体能兴奋 γ -氨基丁酸神经元，从而抑制 NE 神经元。氟西汀直接阻断 5-HT_{2C} 受体，从而抑制 γ -氨基丁酸神经元，NE 神经元脱抑制性兴奋。故在 SSRIs 中，氟西汀最易感焦虑，发生率 10% ~ 15%，5% 的因此而断药。一旦致焦虑，可换成氟伏沙明，氟伏沙明有镇静效应，抗焦虑。

(二) 行为激活

儿童服 SSRIs 后表现多动、冲动、多嘴或“自私”，在治疗头 2 周内最常见，常依赖于剂

量。预防措施是起始量低。抗抑郁药治疗不久出现行为激活，提示该抑郁将来倾向恢复^[2]。

(三)躁狂

在易感个体，任何抗抑郁药都能诱发躁狂，表现欣快、夸大和性欲增强^[2]，这种人要警惕双相Ⅲ型可能性，双相Ⅲ型有3特点：(1)有双相家族史和双相气质；(2)只表现抑郁相；(3)抗抑郁药诱发躁狂，用锂抗抑郁效果好。有双相危险因素（如双相家族史或双相气质）的青少年比抑郁障碍和强迫症青少年服抗抑郁药引起的躁狂率高（44%~50%：22%），他们的自杀危险性也高（14%~25%），应监测自伤行为^[2]。

有双相障碍家族史、个人史和共患焦虑障碍的儿童，躁狂的“行为激活”表现自伤或伤人，青少年的冲动性更强，可引起自伤或伤人，在整个治疗期间，尤其在开始用药或增量第1周，需密切监测这些症状，一旦出现行为激活，减药或断药，症状可消退^[2]。

(四)躯体效应

1. 眩晕：汪春运（2006）报告氟西汀致眩晕1例。病人既往无眩晕史，首次晨服氟西汀10mg，当日无焦虑，睡眠好，次日晨起呕吐、眩晕，感到房子在转，不敢起床，睡了2~3小时，眩晕消失后起床，继续服10mg/d至第8天，不再出现眩晕。机制可能是氟西汀有致焦虑效应，焦虑损害前庭功能，引起眩晕。

2. 体重减轻：氟西汀因焦虑、失眠和厌食效应减轻体重，但随着时间的延长，焦虑、失眠和厌食效应逐渐耐受，故在治疗6个月后，减轻体重效应不再明显，反而增加体重。

3. 无外周交感兴奋效应：氟西汀虽有中枢拟NE能效应，但无外周交感神经兴奋效应，包括心血管的心动过速和高血压，消化道的口干和便秘，因为氟西汀主要是通过抑制GABA能而间接激动NE能，这在中枢能实现，在外周不能实现。

二. 抗胆碱能效应

1. 帕罗西汀抗胆碱最强：尽管SSRIs的抗胆碱效应比TCAs弱，但非绝对没有，帕罗西汀的抗胆碱效应类似丙咪嗪，比氟西汀强15倍，但常用量（20mg/d）的抗胆碱效应并不突出，只有当用于老人、慢代谢者或服高剂量时，才引起镇静、认知损害、口干、便秘和阳痿，甚至有谵妄的报道。抑郁症病人服帕罗西汀，镇静率40% [2911]。Van Laar观察到，服帕罗西汀第1天，其反应速度就比安慰剂为慢，服到第8天，选择性视觉注意任务的错误率少量增加^[3]。喻东山（2010）遇到1例30岁的强迫症女性，服帕罗西汀（乐友）30mg/早，20mg/中，氯硝西洋1mg一日二次，感到解小便解不干净，刚从厕所站起来，感到小便没解完，又蹲下去解，原因是帕罗西汀50mg/d的抗胆碱效应为主和氯硝西洋2mg的抗胆碱效应为次所致。

2. 帕罗西汀增加体重：氟西汀和安非他酮减轻体重^[7]。而舍曲林、西酞普兰、艾司西酞普兰、文拉法辛和度洛西汀不影响体重，帕罗西汀增加体重，帕罗西汀增加体重的机制可能是：抗胆碱能引起镇静和口干，镇静增加睡眠，口干增加喝甜饮料的机率，长期多吃多睡引起体重增加。

三. 拟DA能效应

SSRIs抑制DA回收依次为舍曲林>帕罗西汀>氟西汀>西酞普兰>氟伏沙明>左旋西酞普兰>艾司西酞普兰。舍曲林抑制DA回收功能最强，效价与利他林一样高，拟DA能易

感精神病症状、改善警觉和认知、增加胃肠蠕动，引起轻度腹泻。相反，西酞普兰和艾司西酞普兰抑制 DA 回收功能最弱，恶化精神病机率最小。

1. 易感精神病症状：喻东山曾用舍曲林治疗 1 例脑血管病所致精神障碍的抑郁症状，结果引发幻视和妄想。

2. 不损害认知：Schmit 给 21 例健康人先后服舍曲林（第 1~7 天 50mg/d，第 8~14 天 100mg/d）、帕罗西汀（第 1~7 天 20mg/d，第 8~14 天 40mg/d）和安慰剂（14 天）。结果发现：舍曲林和帕罗西汀不影响选择性和分配性注意，其中帕罗西汀损害警醒性操作；而舍曲林不损害警醒性操作。

3. 轻度腹泻：喻东山遇到 1 例 54 岁女性服舍曲林 2 周，述服后 2 小时就要大便，大便不成形，吃什么泻什么。

四. 激动 σ_1 受体

舍曲林激动 σ_1 受体，导致皮质释放谷氨酸，后者改善认知；而帕罗西汀不激动 σ_1 受体，故不改善认知，相反，它有抗胆碱效应，可损害认知。

第三部分 非神经递质效应

一. 心脏

1. 传导阻滞：氟西汀、帕罗西汀和西酞普兰治疗不影响 QRS 或 QT 间期，罕见发生传导阻滞及相关死亡，即使发生，也是在极高剂量或联合其他药物时。

2. 心律失常：氟西汀、帕罗西汀和西酞普兰不引起心律失常。有报道，氟西汀显著增加室性期前收缩，因为室性期前收缩本身变异性很大，故很难得出定论。还有报道舍曲林能降低心肌梗塞后的心律失常率，这也很难确定是舍曲林的效果，因为心肌梗塞之初心肌激惹，增加心律失常率，随着心肌梗塞的恢复，激惹逐渐减退，心律失常率自然减少。

3. 心肌收缩力：在射血分数不到 35% 的心力衰竭病人，氟西汀治疗 2 周能中度增加射血分数，到 2~6 周时有统计差异。当剂量较高时，进一步增加射血分数。

4. 心肌梗塞：抑郁症增加交感神经张力，促进肾上腺素释放，肾上腺素能激动血小板功能，抑制血管扩张，促进冠状动脉粥样硬化形成，当粥样硬化斑块破裂后，血小板凝集，形成急性冠状动脉血栓。SSRIs 强效阻断 5-HT 回收，降低血小板内 5-HT 浓度，从而抑制血小板功能，降低心肌梗塞危险性。另一方面，SSRIs 抑制血小板功能，又能增加出血危险性，而出血与心肌梗塞后死亡相关联^[8]。目前认为，SSRIs 是治疗冠心病病人最安全的抗抑郁药。这其中，又以舍曲林最安全。一项舍曲林-安慰剂对照双盲研究收集了 369 例重性抑郁发作病人，他们都有过一次心肌梗塞或不稳定性心绞痛史，舍曲林治疗 7 个月后，血小板活性亢进减轻，心脏不良事件减少（相对危险性=0.77，P=0.055）。

二. 低钠血症

1. 机制：SSRIs 可能直接抑制垂体后叶的抗利尿素分泌，或者降低其调定点，引起低钠血症^[9]。当 SSRIs 联合卡马西平、奥卡西平、利尿药或用于老人时，易感低钠血症。

2. 表现：低钠血症表现为精神症状（虚弱、思睡和意识模糊）、神经症状（头痛、癫痫发作和昏迷）、消化症状（恶心和呃逆）和肌肉症状（痛性痉挛），重致死亡。一旦低钠血症出现，便持续存在。

3. 处理：服 SSRIs 的年轻人如果出现不可解释的精神迟钝、思睡、癫痫发作、厌食或呕吐，应查电解质，当血钠 < 130mmol/L 时，应限制水摄入。轻者尝试减少 SSRIs 用量，重者要排除精神药物（如典型抗精神病药和锂）性烦渴引起的低钠血症^[9]。

三. 增加促肾上腺皮质激素释放激素（CRH）

1. 致焦虑：氟伏沙明促进 CRH 分泌，CRH 激动杏仁核的 CRH₁ 受体，致焦虑，该效应

常为氟伏沙明的拟 5-HT 能抗焦虑效应所掩盖。少数易感者可致焦虑。

2. 降血脂：氟伏沙明促进 CRH 分泌，CRH 激动蓝斑 CRH₁ 受体，激动蓝斑 NE 能，增加交感神经活性，从而增加代谢，降低体重、血糖和甘油三酯水平。

四. 其他

1. 出血：5-HT 回收抑制强的药物（帕罗西汀 > 舍曲林 > 氟西汀）较常引起异常流血，最常见的凝血异常是血小板凝聚性和活性降低，出血时间延长。有凝血障碍史者，特别是怀疑或证明为血小板减少症或血小板功能障碍者，在服 SRI 期间，都应监测这些指标。在异常出血者，血小板凝集试验最为敏感，在未出血者，敏感性较低。当病人正服用非类固醇性抗炎药时，SSRI 可能增加手术中的失血，故病人服非类固醇性抗炎药和 SSRI，术前应告诉外科医生^[4]。在这方面，非 SSRI 性抗抑郁药比 SSRI 或 SRI 更有利。

2. 出汗：氟西汀可引起出汗，机制不明。由于赛庚啶 4~8mg/d 可治疗出汗，故可能与拟 5-HT 能有关。

3. 血压：一般来说，SSRI 不可能降血压，即使血药浓度极高时也是如此。偶尔报告帕罗西汀能升高收缩压，可能是帕罗西汀的抗胆碱能和拟 NE 能增加心率，从而升高收缩压。

4. 过敏反应：氟西汀持续治疗引起的过敏反应率比舍曲林和帕罗西汀高，约为 2%，表现为荨麻疹，可伴发热、关节痛和淋巴结痛，常在治疗后 2~3 周出现，断药后 0.5~2 周消失。

第四部分生殖效应

一. 妊娠前 2 周

妊娠前 2 周内服有害药物，可致卵子死亡，但不致畸。妊娠前 2 周内服 SSRI，不增加胎儿死亡率。

二. 妊娠头 3 月

妊娠头三月主要是担心胎儿器官畸形和流产。妊娠不足 28 周（7 个月），胎儿体重不足 1000g 而终止妊娠者，称为流产，抗抑郁药引起的流产率为 12.4%，比基础流产率（8.7%）高 3.7%，相对危险性为 1.45，不同抗抑郁药之间并无显著差异。下面主要讲器官畸形的危险性。

1. 帕罗西汀：美国和瑞典流行病学资料证明，妊娠头 3 月服帕罗西汀，胎儿房间隔缺损率是不服药的 2.0 倍（2%：1%），室间隔缺损率是不服药的 1.5 倍（1.5%：1%）。美国食品药品监督管理局认定，妊娠头 3 个月服帕罗西汀增加心脏畸形率，故将帕罗西汀由 C 类改为 D 类妊娠药物。D 类妊娠药物是有致畸危险性证据（人类资料显示有致畸危险性，益处可能大于危险性）；美国妇产科学会推荐，准备妊娠或妊娠妇女避免用帕罗西汀，如妊娠早期已服帕罗西汀，4~4.5 个月时应做胎儿超声心动图检查。

2. 其他 SSRI：(1) 氟西汀：前瞻性研究评价了 1400 多例服氟西汀的妊娠妇女，发现不增加胎儿畸形率。另一研究发现，暴露氟西汀与 3 种轻度异常相关联。(2) 舍曲林：147 例妊娠妇

女服舍曲林，无 1 例婴儿畸形。(3)氟伏沙明：大规模研究证明，妊娠妇女服氟伏沙明，胎儿不增加重性致畸率。(4)西酞普兰：前瑞典登记了 375 例服西酞普兰的妊娠妇女，发现新生儿无明显畸形。美国食品药品监督管理局将氟西汀、舍曲林、氟伏沙明和西酞普兰归为 C 类妊娠药物。C 类妊娠药物是指致畸危险性不能被排除（即缺乏人类资料，动物研究阳性或缺乏）。

三. 妊娠 4~6 个月

在妊娠 4 个月以后，胎儿器官已经形成，此时服药不可能引起胎儿器官畸形，只可能引起胎儿以后的行为畸形。

四. 妊娠 7~9 个月

2004 年 10 月美国食品药品监督管理局警告，妊娠期服 SRI 和文拉法辛，可引起早产、出生体重减轻、新生儿中毒和持续肺高压。美国食品药品监督管理局和加拿大卫生部已警告，妊娠 7~9 个月服 SSRI，生出的新生儿有撤药综合征可能性。

1. 早产：早产是指妊娠 28 周（7 个月）~37 周（9 个月）分娩，新生儿出生体重为 1000g~2499g。多数研究表明，妊娠妇女服 SRI 增加早产率。机制可能是：SRI 增加 5-HT 能，5-HT 引起子宫血管收缩，子宫肌肉收缩，引发胎盘早期剥离，引发早产。

2. 减轻出生体重：早产倾向减轻出生体重。一项研究发现，妊娠妇女服 SSRI 或 5-羟色胺和去甲肾上腺素双回收抑制剂的时间长度而不是服用时点能缩短妊娠时间，减轻出生体重。

3. 撤药综合征：而妊娠早期服 SSRI，6%~9% 的新生儿有撤药综合征；妊娠晚期服 SSRI，30% 的新生儿有撤药综合征。撤药综合征表现与药理效应相反，主要为过度唤醒症状（一过性极度烦躁不安、激惹、过度哭闹、睡眠困难和心动过速）。

4. 中毒综合征：妊娠 7~9 个月服 SRI，中毒表现与药理效应一致，包括锥体外系症状（震颤、痉挛和肌张力增高）、呼吸窘迫、进食时紫绀、黄疸和低血糖。

5. 持续肺高压：肺高压定义为肺动脉压静息时 >25mmHg，活动时 >30mmHg。普通美国婴儿的肺高压率为 1%~2%，妊娠妇女服抗抑郁药，生出的婴儿肺高压率为 5%~10%，是普通婴儿的 5 倍，持续肺高压导致血氧不足，可危及生命。机制可能是：SRI 增加 5-HT 能，5-HT 损伤肺毛细血管内皮细胞，毛细血管通透性增加，出生后肺扩张，肺组织水分增加，肺血管阻力增大，引起肺动脉持续高压。

五. 哺乳

每次哺乳从开始到结束，SSRI 乳药浓度/血药浓度之比呈梯度上升，放弃后期乳汁可减少婴儿吸收 SSRI 剂量；放弃 SSRI 达峰时间前后的乳汁，可减少婴儿吸收 SSRI 剂量。

1. 帕罗西汀和舍曲林: Weissman 对 57 项研究荟萃分析推断, 哺乳妇女宁可选择帕罗西汀和舍曲林, 因为它们在婴儿血液中几乎测不出。母亲服帕罗西汀或舍曲林哺乳, 对婴儿较安全。

2. 氟西汀和西酞普兰: (1) 氟西汀: 服氟西汀的母亲哺乳, 婴儿的氟西汀血药浓度是常用抗抑郁药中最高的, 但 190 例被哺乳的婴儿仅 10 例有不良反应, 且不严重。另一研究发现, 经乳汁吸收氟西汀的婴儿可有腹痛和多动。多数研究根本未发现不良反应。(2) 西酞普兰: 服西酞普兰的母亲哺乳, 婴儿可检出血药浓度。服西酞普兰的母亲哺乳, 1 例报告婴儿有睡眠障碍。

第五部分戒断症状

一. 易感

1. 帕罗西汀在药效学上最易感戒断症状: 帕罗西汀比其他 SSRI 们都易感戒断症状, 原因是帕罗西汀不但阻断 5-HT 回收性能最强, 而且抗胆碱能也最强, 长期拟 5-HT 引起 5-HT 受体低敏, 长期抗胆碱引起胆碱受体超敏, 一旦停药, 5-HT 受体低敏和胆碱受体超敏同时发作, 两者均引起戒断症状, 故比其他 SSRI 易感戒断症状。但随着时间的延长, 5-HT 受体低敏和胆碱受体超敏渐趋正常化, 故戒断症状 2 周左右渐趋缓解。

2. 帕罗西汀和氟伏沙明在药动学上较易感戒断症状: 帕罗西汀和氟伏沙明比氟西汀、西酞普兰和舍曲林易感戒断症状。原因之一是帕罗西汀和氟伏沙明抑制自身代谢, 故剂量增加与血药浓度升高不成比例, 剂量增加一倍, 血药浓度升高数倍。相反, 当撤药时, 剂量每撤一份, 血药浓度下降数份, 故易感戒断症状, 而氟西汀、西酞普兰和舍曲林不抑制自身代谢, 断药后血药浓度下降较慢, 故不易引起戒断症状; 原因之二是帕罗西汀和氟伏沙明的半衰期较短 (分别是 24 和 22 小时), 断药后药浓度下降迅速, 而氟西汀、西酞普兰和舍曲林的半衰期较长 (分别是 3 天、33 小时和 26 小时), 断药后药浓度下降缓慢, 故不易感戒断症状。

二. 症状

SSRI 的戒断症状有三兴奋两抑制。

1. 精神兴奋: 白天易激惹、激越和冲动, 晚间失眠和噩梦。

2. 神经兴奋: (1) 感觉兴奋: 如皮下针刺感、电击感、烧灼感和紧绑感, 限于面、颈和上身, 但不影响肢端; (2) 运动兴奋: 肌阵挛性痉挛[2336]。

3. 胃肠兴奋: 如厌食、恶心、呕吐和腹泻。

4. 两种抑制: (1) 小脑抑制: 眩晕和共济失调; (2) 体能抑制: 表现为流感症状【2736】: 包

括疲倦、思睡、头痛、寒战和肌痛。

四. 处理

1. SSRI 缓慢减量: SSRI 缓慢减量, 使低敏的 5-HT 受体和超敏的胆碱受体逐步适应, 故不易引起戒断症状。我们见到 1 例即使中断舍曲林 25mg 也出现戒断症状的病人。该例病人女性, 25 岁, 诊断惊恐障碍, 服舍曲林(左洛复)50mg/早, 治疗半年, 自己改为舍曲林 25mg/早, 又继续治疗 15 个月, 停药后 3~4 天出现症状: (1)做噩梦: 身子不能动, 象被人压着, 喊不出来, 噩梦的纵向变化未及其详; (2)电击感: 下颌和唇周有电击感, 每次发作 1~2 秒钟, 早晨不发作, 晚间发作 10~20 次, 到第 16~17 天, 每晚电击感次数降至 2~3 次; (3)心悸: 发作性心脏跳到喉咙口, 象从高空落下时的感觉一样, 停药 16~17 天时好转。

2. 用长半衰期 SSRI 替代短半衰期 SSRI: 例如, 用氟西汀代替帕罗西汀, 过一段时间后氟西汀再逐步减量。但交替过程也不能太快, 否则照样会引起戒断症状。

3. SSRI 恢复原剂量: 例如, 帕罗西汀中断引起的戒断反应, 再次恢复帕罗西汀原剂量, 通过增加突触间隙 5-HT 水平和抗胆碱能, 24 小时内缓解戒断症状。

五. 预防

避免漏服 SSRIs 【2736】

[禁忌证]

对抗胆碱药禁用的疾病(如急性闭角性青光眼、尿潴留和麻痹性肠梗阻)慎用帕罗西汀; 禁用于对 SSRIs 及其赋形剂过敏者, 禁止与单胺氧化酶抑制剂(MAOIs)联用。因为当 SSRIs 与 MAOIs 联用时, 易引起 5-HT 综合征。这里介绍一下 5-HT 综合征。

1. 机制: MAOIs 抑制单胺氧化酶(MAO)活性, MAO 本来是降解 DA、NE 和 5-HT 的, 在抑制 MAO 后, 5-HT 积蓄, 加上 SSRIs 的 5-HT 能增加, 导致 5-HT 功能亢进, 表现为 5-HT 综合征。

2. 症状: 5-HT 综合征有四兴奋(1)精神兴奋: 情绪激动、精神错乱、谵妄或昏迷; (2)神经兴奋: 僵硬、肌阵挛、反射亢进、震颤; (3)交感兴奋: 高热、出汗、寒颤、多动、植物神经功能不稳和生命体征改变; (4)副交感兴奋: 恶心、呕吐及腹泻。

3. 治疗: 一旦出现 5-HT 综合征, 应停用所有拟 5-HT 能药物, 用抗 5-HT 能药物赛庚啶 4mg, 一日三次治疗, 有的病人用 2~5 次症状即缓解, 必要时用支持疗法。

4. 预防: 在停用 MAOIs 2 周后, 方可用 SSRIs; 在停用氟西汀 5 周、停用帕罗西汀 2 周、停用舍曲林、氟伏沙明或西酞普兰 1 周以后, 方可用 MAOIs。在停用氟西汀 5 周期间, 为防

止抑郁复发，可换用半衰期较短的 SSRI（如氟伏沙明），这样可使不用 SSRI 治疗的时间缩短至 1 周。

[药物代谢动力学]

SSRI 的药动学参数参见表 1，其中氟西汀和帕罗西汀既经 2D6 酶代谢，又抑制 2D6 酶，所以当氟西汀和帕罗西汀增加剂量时，其血药浓度比期望的高，半衰期比期望的长，即为非线性药物。停用氟西汀后，仍抑制 2D6 酶达 2 周之久。相反，舍曲林次要经 2D6 酶代谢，轻~中度抑制 2D6 酶【2792】，故当舍曲林增量时，其血药浓度比期望增加的不明显，目前尚没有报告舍曲林是非线性药物。

表 1SSRI 的药动学参数

	达峰时间	半衰期	非线性动力学	肝功能不全者	肾功能不全者	老人	女性
氟西汀	6 ~ 8 小时	2 ~ 3 天 ^a	是	减量服用	减量服用	无	... ^b
帕罗西汀	2 ~ 8 小时	24 小时	是	减量服用	减量服用	减量服用	...
舍曲林	6 ~ 8 小时	26 小时	-	减量服用	无需减量	减量服用	减量使用
氟伏沙明	5 小时	22 小时	-	减量服用	无需减量	无	减量使用
西酞普兰	2 ~ 4 小时	33 小时	-	减量服用	无需减量	减量服用	...

a 其活性代谢物去甲氟西汀半衰期 7~9 天。

b 无资料可供使用

[药物相互作用]

选择性 5-羟色胺回收抑制剂（SSRI）可有药物相互作用，主要不是担心其他药物影响 SSRI 血浓度，因为 SSRI 的治疗指数宽；而是担心 SSRI 影响其他药物血浓度。所以，SSRI 经何途径代谢相对次要，而 SSRI 抑制何代谢途径更为重要，SSRI 的代谢见表 1。

表 1SSRIs 的代谢^[1]

	代谢该药 的主要酶	该药抑制 CYP 酶强度*	活性代 谢物
氟西汀	2D6、3A4、2C19、2C9	2D6 (重度)、2C9(中度)、3A4 (轻~中度)、2C19(轻~中度)、1A2 (轻度)	去甲氟西汀
帕罗西汀	2D6、3A4	2D6 (重度)、1A2 (轻度)、3A4 (重度)、2C19(轻度)、2C9 (轻度)	无
舍曲林	2D6、3A4	2D6 (轻~中度)、1A2 (轻度)、3A4 (轻度)、2C19(轻度)、2C9 (轻度)	去甲舍曲林 (弱)
氟伏沙明	1A2、2D6	2C19 (重度)、1A2 (重度)、3A4 (中度)、2C9 (中度)、2D6 (轻度)	无
西酞普兰	2D6、3A4、2C19	2D6(轻度)、1A2(无)、3A4(无)、2C19(无)、2C9 (无)	无

*不同药物抑制同一酶的程度可以比较,如 SSRIs 抑制 2D6 酶强度为帕罗西汀 (重度) ≥ 氟西汀 (重度) > 舍曲林 (轻~中度) > 氟伏沙明 (轻度),同一药物抑制不同酶的强度不可比,如不能说:氟西汀抑制 CYP 酶依次为 2D6 (重度) > 2C9(中度) > 3A4 (轻~中度) = 2C19 (轻~中度) > 1A2 (轻度)。

一. SSRIs 抑制 CYP 酶

1. 1A2 酶: 抗抑郁药抑制 1A2 酶强度依次为氟伏沙明 (重度) > 氟西汀 (轻度) = 帕罗西汀 (轻度) = 舍曲林 (轻度) > 西酞普兰 (无) = 文拉法辛 (无) = 米氮平 (无) = 瑞波西汀 (无)^[1]。

2. 2D6 酶: 抗抑郁药抑制 2D6 酶强度依次为帕罗西汀 (重度) > 去甲氟西汀 (重度) ≥ 氟西汀 (重度) > 仲胺类三环抗抑郁药 (TCAs) (轻~中度) > N-去甲舍曲林 (轻~中度) ≥ 舍曲林 (轻~中度) > 氟伏沙明 (轻度) = 西酞普兰 (轻度) = 文拉法辛 (轻度) = 米氮平 (轻度) = 瑞波西汀 (轻度), 而 O-去甲文拉法辛不抑制 2D6 酶^[2]。

3. 3A4 酶: 抗抑郁药抑制 3A4 强度依次为酮康唑 > 红霉素 > 茛法唑酮 (重度)^[3] = 帕罗西汀 (重度)^[3] ≥ 氟伏沙明 (中度) = 去甲氟西汀 (中度) > 氟西汀 (轻~中度) > 舍曲林 (轻

度) = 去甲舍曲林 = 文拉法辛 (轻度) = TCAs^[2] (轻度) = 奎尼丁 = 瑞波西汀 (轻度) > 西酞普兰 (无) = 米氮平 (无)^[1]。总体说来, SSRI 抑制 3A4 酶比抑制 2D6 酶弱得多^[3]。

4. 2C19 酶: 抗抑郁药抑制 2C19 酶强度依次为氟伏沙明 (重度) > 氟西汀 (轻~中度) > 帕罗西汀 (轻度) ≈ 舍曲林 (轻度)^[1], 吗氯贝胺也抑制 2C19 酶, 而西酞普兰、文拉法辛、米氮平和瑞波西汀则无或很少抑制 2C19 酶^[1]。

5. 2C9 酶: 抗抑郁药抑制 2C9 酶依次为氟西汀 (中度) ≈ 氟伏沙明 (中度) > 帕罗西汀 (轻度) ≈ 舍曲林 (轻度)^[1], 而西酞普兰、文拉法辛、米氮平和瑞波西汀则无或很少抑制 2C9 酶。

二. 氟伏沙明

(一) 增加抗精神病药血浓度

1. 氟哌啶醇: 氟哌啶醇主要经 2D6 和 3A4 酶代谢, 次主要经 1A2 酶代谢, 氟伏沙明重度抑制 1A2 酶, 中度抑制 3A4 酶, 轻度抑制 2D6 酶, 从而抑制氟哌啶醇代谢^[1], 增加其血药浓度。精神分裂症病人在维持氟哌啶醇治疗期间, 添加氟伏沙明 50~300mg/d, 血清氟哌啶醇浓度增加 1.8~4.2 倍 (相当于原来血浓度的 180%~420%, 记作 2~4 倍)。

2. 氯氮平: 氯氮平主要经 1A2 酶代谢, 次主要经 3A4 和 2C19 酶代谢, 次要经 2D6 和 2C9 代谢, 氟伏沙明重度抑制 1A2 和 2C19 酶, 中度抑制 3A4 和 2C9 酶, 轻度抑制 2D6 酶, 故能抑制氯氮平代谢, 增加氯氮平血浓度 5~10 倍^[1]。当氯氮平血浓度 > 1000 μg/L 时, 常出现癫痫大发作、意识模糊和谵妄^[1]。

增加氯氮平疗效。4 例吸烟病人服氯氮平常规剂量, 由于氯氮平经 1A2 酶代谢, 吸烟诱导 1A2 酶, 加速氯氮平代谢, 导致抗精神病无效, 氯氮平的血浓度与剂量之比 (中位数 0.34) 比另一研究的 29 例病人该比值 (0.75) 低, 咖啡因基因型试验证实为 1A2 酶超快代谢者, 将氯氮平增至 1400mg/d, 或加服氟伏沙明 50~100mg/d, 2 例显著改善, 2 例中度改善^[4]。

不鼓励氯氮平与氟伏沙明联用。氟伏沙明抑制氯氮平的 5 条代谢途径, 从而增加氯氮平血浓度, 虽有改善症状的报告, 但氯氮平超量不安全, 增加不良反应和中毒危险性, 故不鼓励氯氮平与氟伏沙明联用。

3. 奥氮平: 奥氮平主要经 1A2 酶, 次主要经 2D6、2C19 和 2C9 酶代谢, 次要经 3A4 酶代谢。氟伏沙明重度抑制 1A2 和 2C19 酶, 中度抑制 3A4 和 2C9 酶, 轻度抑制 2D6 酶, 故能抑制奥氮平代谢, 增加奥氮平血浓度。

增加血药浓度 2 倍。Weigmann 等 (2001) 将病人分为 3 组, 单用奥氮平组 (N=13)、奥

氮平+氟伏沙明组 (N=10)、奥氮平+舍曲林组 (N=21), 比较其奥氮平浓度/日剂量 (单位: $\mu\text{g/L,mg/d}$) 的比率, 结果发现, 奥氮平+ 氟伏沙明组的该比率是单服奥氮平组的 2.3 倍, 而奥氮平+舍曲林组的该比率与单服奥氮平组无显著差异^[1]。

降低奥氮平剂量需求 1/4。Albers 等 (2005) 给 10 例精神病稳定的吸烟男性长期服奥氮平治疗, 奥氮平由 $(17.5 \pm 4.2) \text{ mg/d}$ 降至 $(13.0 \pm 3.3) \text{ mg/d}$, 加服氟伏沙明 25mg/d , 此后 2、4 和 6 周期间, 奥氮平血浓度、抗精神病疗效或代谢指标 (如血糖和血脂) 无显著变化, 只是 4-N-去甲奥氮平/奥氮平浓度的比率由基线的 (0.45 ± 0.20) 降为 6 周的 (0.25 ± 0.11) , 提示氟伏沙明通过抑制 1A2 酶, 阻断了奥氮平向 4-N-去甲奥氮平的代谢过程 ($P < 0.05$), 降低奥氮平的剂量需求 26%^[5]。

节省奥氮平费用。奥氮平昂贵, 超量相对安全, 氟伏沙明增加奥氮平血浓度, 导致奥氮平低剂量引起高疗效, 即使增加不良反应, 也不致命。故推荐氟伏沙明联合中~低剂量的奥氮平, 以求提高奥氮平效应, 节省奥氮平费用。

(二)增加抗抑郁药血浓度

1. 叔胺 TCAs: TCAs 主要经 1A2 和 2C19 酶去甲基化, 主要经 2D6 酶羟基化, 次要经 3A4 和 2C9 酶代谢, 而氟伏沙明重度抑制 1A2 和 2C19 酶, 中度抑制 3A4 和 2C9 酶。轻度抑制 2D6 酶, 从而抑制 TCAs 代谢, 增加其血药浓度, 当服氟伏沙明 100mg/d 时, 叔胺 TCAs 阿米替林和氯丙咪嗪血浓度增加 4 倍, 这就意味着, 服叔胺 TCAs 50mg/d , 就能达 200mg/d 的浓度, 再高就可能引起中毒反应, 而对仲胺 TCAs 去甲丙咪嗪浓度影响轻微。

2. 度洛西汀: 度洛西汀主要经 1A2 酶代谢, 次要经 2D6 酶代谢, 部分 2C19 酶代谢, 氟伏沙明重度抑制 1A2 和 2C19 酶, 轻度抑制 2D6 酶, 从而抑制度洛西汀代谢, 增加其血药浓度。当氟伏沙明联合度洛西汀时, 度洛西汀 $0 \rightarrow \infty$ 曲线下面积增加 4.6 倍, 达峰浓度增加 1.4 倍, 生物利用度增加 43%~82%, 且无重要安全顾虑, 耐受良好。故推测, 氟伏沙明联合度洛西汀时, 可增加度洛西汀血浓度, 进而节省度洛西汀费用。

3. 米氮平: 米氮平经 1A2、2D6 和 3A4 酶代谢, 氟伏沙明重度抑制 1A2 酶, 中度抑制 3A4 酶, 轻度抑制 2D6 酶, 从而抑制米氮平代谢, 增加其血药浓度。最近一项报告证明, 添加氟伏沙明 $50 \sim 100\text{mg/d}$, 米氮平血浆浓度增加 3~4 倍^[1]。

(三)增加卡马西平血浓度?

一些病例报告表明, 氟伏沙明显著增加卡马西平血浓度, 导致毒性症状。但 7 例伴抑郁症状的癫痫病人加服氟伏沙明 100mg/d , 不改变卡马西平-10, 11-环氧化物浓度^[1]。可能是因

为卡马西平经 1A2 和 3A4 酶代谢，又诱导 1A2 和 3A4 酶，氟伏沙明重度抑制 1A2 酶，中度抑制 3A4 酶，如果氟伏沙明剂量不大，不足以抵消卡马西平的酶诱导能力，故不明显改变卡马西平血浓度；如果氟伏沙明剂量足够大，则能抵消卡马西平的诱导能力，抑制 1A2 和 3A4 酶，增加卡马西平血浓度。

(四)增加阿普唑仑血浓度

阿普唑仑主要经 3A4 酶代谢，次要经 2C19 酶代谢，氟伏沙明重度抑制 2C19 酶，中度抑制 3A4 酶，从而抑制阿普唑仑代谢，增加其血药浓度。给受试者服阿普唑仑 1mg 一日四次达 4 天，然后加服氟伏沙明 50mg/d 3 天，再增至 100mg/d 达 7 天，结果氟伏沙明显著升高阿普唑仑达峰浓度 86% (由 53.6 $\mu\text{g/L}$ 升至 99.8 $\mu\text{g/L}$)、曲线下面积 96% (由 1058 $\mu\text{g/h.L}$ 升至 2077 $\mu\text{g/h.L}$)^[21]，降低清除率 49% (由 3.97L/h 降至 2.03L/h)。

(五)增加警醒药物血浓度

1. 咖啡因：咖啡、茶和不含酒精的饮料可含有咖啡因。咖啡因经 1A2 酶代谢，氟伏沙明重度抑制 1A2 酶，即使 10 和 20mg/d，也能抑制咖啡因代谢，增加其血药浓度。氟伏沙明能增加咖啡因曲线下面积 5 倍 ($P < 0.001$)。氟伏沙明有镇静效应，个别病人服氟伏沙明后反而失眠，可能是同时喝了含咖啡因的饮料所致。

2. 氨茶碱：氨茶碱主要经 1A2 酶代谢，氟伏沙明重度抑制 1A2 酶，抑制氨茶碱代谢，增加其血药浓度。临床研究证明，当氟伏沙明联合氨茶碱时，显著增加氨茶碱血浓度，表现氨茶碱中毒体征，如癫痫发作、厌食和室性心动过速。因为氨茶碱中毒，有时致命，故服氨茶碱病人应避免服氟伏沙明^[1]。

(六)增加吗啡类药物血浓度

1 美沙酮：美沙酮主要经 3A4 酶代谢，氟伏沙明中度抑制 3A4 酶，从而抑制美沙酮代谢，增加美沙酮血浓度 30% ~ 50%^[1]。

2. 可待因：可待因和氢可酮主要经 2D6 酶代谢，氟伏沙明轻度抑制 2D6 酶，从而轻度抑制可待因和氢可酮代谢，增加其血药浓度。同时服某些 SSRI 及氢考酮和可待因，抑制其活性代谢物形成 (例如，抑制可待因转化为吗啡)^[2]。

(七)增加心血管药物血浓度

1. 心得安：心得安主要经 1A2 和 2D6 酶代谢，部分经 2C19 酶代谢，氟伏沙明重度抑制 1A2 酶和 2C19 酶，轻度抑制 2D6 酶，从而抑制心得安代谢，增加其血药浓度和效应^[1]。给健康志愿者服氟伏沙明 100mg/d，加心得安 160mg/d，心得安血浓度增加 5 倍，导致心率和锻炼

性舒张压轻微下降。

2. 华法令：华法令分为有活性的 S-华法令和无活性的 R-华法令，有活性的 S-华法令经 2C9 代谢，氟伏沙明中度抑制 2C9 酶，可增加 S-华法令血浓度；无活性的 R-华法令经 1A2 酶代谢，少量经 3A4 和 2C19 酶代谢，氟伏沙明重度抑制 1A2 和 2C19 酶，中度抑制 3A4 酶，可增加 R-华法令血浓度，而 R-华法令又能抑制 2C9 酶，进一步增加 S-华法令血浓度和抗凝性^[1]。给稳定服华法令病人添加氟伏沙明治疗 2 周，S-华法令血浓度增加 65%，显著延长凝血酶原时间。Yap 和 Low 描述 1 例稳定服华法令的老年房颤妇女，添加低剂量氟伏沙明治疗后，显著增加凝血酶原时间国际标准化比率，中断氟伏沙明后，这种升高持续 2 周。

3. 西沙比利、阿司咪唑或特非拉定：西沙比利、阿司咪唑或特非拉定经 3A4 酶代谢，氟伏沙明中度抑制 3A4 酶，从而抑制其代谢，增加其血药浓度，引起心脏毒性，故禁与这些药物联用。尽管其心脏毒性危险性比酮康唑低得多，也未被证实^[2]。

(八)吸烟降低氟伏沙明血浓度

氟伏沙明经 1A2 酶代谢，吸烟诱导 1A2 酶，理论上降低氟伏沙明血浓度。Spigset 等调查 12 例吸烟者（≥10 支/日）和 12 例不吸烟者单次服氟伏沙明 50mg 的药动学，结果发现，吸烟者比不吸烟者的氟伏沙明曲线下面积和达峰浓度显著为低，提示吸烟者比不吸烟者需服更高剂量的氟伏沙明^[6]。

三。氟西汀

(一)增加抗精神病药血浓度

1. 氟哌啶醇和氟奋乃静：氟哌啶醇主要经 2D6 和 3A4 酶代谢。次主要经 1A2 酶代谢，氟奋乃静主要经 1A2 和 2D6 酶代谢，氟西汀重度抑制 2D6 酶，轻~中度抑制 3A4 酶，轻度抑制 1A2 酶，从而抑制氟哌啶醇和氟奋乃静代谢，增加其血药浓度，有可能引起锥体外系反应和精神运动性操作损害^[1]。

2. 氯氮平：氯氮平主要经 1A2 酶代谢，次主要经 3A4 和 2C19 酶代谢，次要经 2D6 和 2C9 酶代谢，氟西汀 20mg/d 重度抑制 2D6 酶、中度抑制 2C9 酶，轻~中度抑制 3A4 和 2C19 酶，轻度抑制 1A2 酶，增加氯氮平血浓度 50%~100%^[1]。

3. 利培酮：利培酮 80%的经 2D6 酶代谢，20%的经 3A4 酶代谢，氟西汀重度抑制 2D6 酶，轻~中度 3A4 酶，从而抑制利培酮代谢，增加利培酮血浓度。9 例精神病病人稳定服利培酮，加服氟西汀 20mg/d，平均增加利培酮血浓度 4 倍，而很大程度上不影响其活性代谢物 9-羟利培酮水平，利培酮的活性成分（利培酮+9-羟利培酮总浓度）比疗前增加 76%，在加服

氟西汀 1 周后，1 例因静坐不能而脱落，2 例出现帕金森氏症症状，需用抗胆碱药治疗^[1]。

(二)增加抗抑郁药血浓度

1. TCAs: TCAs 主要经 1A2 和 2C19 酶去甲基化，主要经 2D6 酶羟基化，次要经 3A4 和 2C9 酶代谢，氟西汀重度抑制 2D6 酶，中度抑制 2C9 酶，轻~中度抑制 3A4 和 2C19 酶，轻度抑制 1A2 酶，从而抑制 TCAs 代谢，增加 TCAs 血浓度。氟西汀 20~60mg/d 可增加三环药血浓度 2~4 倍，引起不良反应，包括抗 α_1 、 H_1 受体（精力减退、精神运动性阻滞和镇静）和抗胆碱受体（口干和记忆减退）不良反应^[1]。

2. 增加曲唑酮血浓度：曲唑酮经 2D6 和 3A4 酶代谢为 m-氯苯哌嗪，后者又经 2D6 酶进一步代谢^[1]。氟西汀重度抑制 2D6 酶，轻~中度抑制 3A4 酶，从而抑制曲唑酮和 m-氯苯哌嗪代谢，当氟西汀联合曲唑酮时，可显著增加曲唑酮及其活性代谢物 m-氯苯哌嗪血浓度。

(三)抗抽搐药

1. 丙戊酸钠：丙戊酸钠经 3 个途径代谢：(1)50% 的经葡萄糖醛酸结合代谢；(2)40% 的经线粒体的 β 氧化代谢；(3)10% 的经 3A4、2C19 和 2C9 酶氧化代谢。氟西汀中度抑制 2C9 酶，轻~中度抑制 3A4 和 2C19 酶，从而轻度抑制丙戊酸钠代谢，实际上已有单个病例报告，氟西汀增加丙戊酸钠血浓度至中毒水平，同时引起不良反应^[3]。

2. 卡马西平：卡马西平经 1A2 和 3A4 酶代谢，同时诱导 1A2 和 3A4 酶。氟西汀轻~中度抑制 3A4 酶，轻度抑制 1A2 酶，从而轻~中度抑制卡马西平代谢，但增加卡马西平血浓度的报告自相矛盾。一些病例报告，服氟西汀后增加卡马西平血浓度，可能与中毒效应相关联。另 8 例癫痫病人服氟西汀 20mg/d 3 周时，不改变卡马西平血浓度。机制可能是卡马西平对 1A2 和 3A4 酶的自身诱导效应有时抵消了氟西汀对 1A2 和 3A4 酶的抑制效应，只有当氟西汀剂量较高时，其抑制 1A2 和 3A4 酶效应才不为卡马西平所抵消^[1]。

3. 苯妥英：苯妥英主要经 2C9 酶代谢，部分经 2C19 酶代谢^[1]，氟西汀中度抑制 2C9 酶，轻~中度抑制 2C19 酶，从而抑制苯妥英代谢，增加其血药浓度。许多病例报告，给服苯妥英病人添加氟西汀，不久苯妥英就达中毒浓度^[1]。

(四)增加阿普唑仑血浓度

阿普唑仑主要经 3A4 酶代谢，次要经 2C19 酶代谢，氟西汀轻~中度抑制 3A4 和 2C19 酶，从而抑制阿普唑仑代谢，给受试者单次服阿普唑仑 1mg，然后服氟西汀 40mg/d 达 8 天，再单次服阿普唑仑 1mg，仅增加阿普唑仑达峰浓度 46%（13.8 μ g/L 升至 20.2 μ g/L）、半衰期 17%（17.4h 升至 20.3h）、曲线下面积 26%（由 282 μ g/h.L 升至 356 μ g/h.L）^[2]，降低清除率

21% (由 3.66L/h 降至 2.88L/h)^[2]。因为阿普唑仑的治疗指数宽, 故这种相互作用临床意义有限^[1]。

(五)增加内科药物血浓度

1. 美托洛尔和心得安: 美托洛尔主要经 2D6 酶代谢, 心得安主要经 1A2 和 2D6 酶代谢, 部分经 2C19 酶代谢, 氟西汀重度抑制 2D6 酶, 轻~中度抑制 2C19 酶, 轻度抑制 1A2 酶, 从而抑制美托洛尔心得安代谢。2 例病人既服氟西汀又服美托洛尔或心得安, 氟西汀增加美托洛尔或心得安血浓度, 引起严重心动过缓或心脏传导阻滞^[1]。

2. 心痛定和异搏定: 心痛定和异搏定主要经 3A4 酶代谢^[2], 氟西汀轻~中度抑制 3A4 酶, 抑制心痛定和异搏定代谢, 理论上增加其血药浓度。氟西汀联合心痛定或异搏定, 能引起心痛定或异搏定的中毒体征, 如脸红、恶心和水肿, 当心痛定或异搏定减量时, 症状消退。

3. 华法令: 有活性的 S-华法令经 2C9 酶代谢, 氟西汀中度抑制 2C9 酶, 从而抑制 S-华法令代谢, 增加其抗凝效应^[1]; R-华法令经 1A2 酶代谢, 少量经 3A4 和 2C19 酶代谢, 氟西汀轻~中度抑制 3A4 和 2C19 酶, 轻度抑制 1A2 酶, 从而抑制 R-华法令代谢, 增加 R-华法令血浓度。R-华法令又抑制 2C9 酶, 从而抑制 S-华法令代谢, 增加其抗凝效应。有病例报告, 给稳定服华法令的病人添加氟西汀, 显著增加凝血酶原时间国际标准化比率(正常为 1.0~1.5), 延长其凝血酶原时间。

(六)不增加下列药物血浓度

1. 奥氮平: 奥氮平主要经 1A2 酶代谢: 次主要经 2D6、2C19 和 2C9 酶代谢, 次要经 3A4 酶代谢, 氟西汀重度抑制 2D6 酶, 中度抑制 2C9 酶, 轻~中度抑制 3A4 和 2C19 酶, 轻度抑制 1A2 酶, 从而抑制奥氮平代谢, 理论上增加奥氮平血浓度, 但实际上氟西汀很少能增加奥氮平血浓度(升幅在 20%以内)。因为奥氮平还主要经尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶代谢, 而氟西汀则不抑制该途径。

2. 奎硫平: 奎硫平主要经 3A4 酶代谢, 次主要经 2D6 酶代谢, 氟西汀重度抑制 2D6 酶代谢, 轻~中度抑制 3A4 酶代谢, 从而轻度抑制奎硫平代谢, 但实际上, 氟西汀只是无统计意义的增加奎硫平曲线下面积 12%, 增加奎硫平达峰浓度 26%^[1]。

3. 三唑仑: 三唑仑完全经 3A4 酶代谢, 氟西汀轻~中度抑制 3A4 酶, 理论上轻度抑制三唑仑代谢, 增加其血药浓度。但实际上, 受试者单次服三唑仑 0.25mg, 然后服氟西汀 60mg/d 达 8 天, 再单次服三唑仑 0.25mg, 仅增加三唑仑达峰浓度 9% (2.3 μg/L 升至 2.52 μg/L)、半衰期 0.6% (3.09h 升至 3.11h)、曲线下面积 2%(由 13ng/h.ml 升至 13.3ng/h.ml)^[2], 降低清除

率 7% (由 21.3L/h 降至 19.8L/h)^[2]。

4. 特非拉定: 抗组胺药特非拉定经 3A4 酶代谢, 氟西汀轻~中度抑制 3A4 酶, 理论上抑制特非拉定代谢, 增加其血药浓度。但一项正规体内研究发现, 氟西汀 60mg/d 治疗 9 天, 并不增加特非那定血浓度^[1]。

四. 帕罗西汀

(一)增加抗精神病药血浓度

1. 奋乃静: 奋乃静主要经 1A2 和 2D6 酶代谢, 次要经 3A4 和 2C19 酶代谢, 帕罗西汀重度抑制 2D6 和 3A4 酶, 轻度抑制 1A2 和 2C19 酶, 从而抑制 奋乃静代谢, 增加其血药浓度。给健康志愿者服帕罗西汀, 能增加单剂量奋乃静达峰浓度的 2~13 倍, 且伴相关不良反应, 如镇静、锥体外系反应和精神运动性操作损害。

2. 氯氮平: 氯氮平主要经 1A2 酶, 次主要经 3A4 和 2C19 酶代谢, 次要经 2D6 和 2C9 酶代谢, 帕罗西汀重度抑制 2D6 和 3A4 酶, 轻度抑制 1A2、2C19 和 2C9 酶, 从而抑制氯氮平代谢, 增加其血药浓度。Spina 等给 17 例精神分裂症或分裂情感障碍病人服氯氮平 200~400mg/d, 为治疗阴性症状或共患抑郁, 又添加帕罗西汀 20~40mg/d (N=9) 或舍曲林 50~100mg/d (N=8), 治疗 3 周, 帕罗西汀组增加氯氮平血浓度 31% (P<0.01), 增加去甲氯氮平血浓度 20% (P<0.05); 但另一个调查则未证实该结果。

3. 利培酮: 利培酮 80% 的经 2D6 酶代谢, 20% 的经 3A4 酶代谢, 帕罗西汀重度抑制 2D6 和 3A4 酶, 从而抑制利培酮代谢, 增加其血药浓度。给服利培酮的精神分裂症病人加服帕罗西汀 20mg/d, 增加利培酮血浓度达 3~9 倍, 且不明显降低其活性代谢物水平, 导致利培酮的总活性成分血浓度平均增加 45%, 引起或恶化一些病人的锥体外系不良反应。

(二)增加 TCAs 血浓度

TCAs 主要经 1A2 和 2C19 酶去甲基化, 主要经 2D6 酶羟基化, 次要经 3A4 和 2C9 酶代谢, 帕罗西汀重度抑制 2D6 和 3A4 酶, 轻度抑制 1A2、2C19 和 2C9 酶, 从而抑制 TCAs 代谢, 增加其血药浓度。

1. 丙咪嗪: 丙咪嗪经 2D6 酶代谢为 2-羟基丙咪嗪, 帕罗西汀和氟西汀重度抑制 2D6 酶, 舍曲林中度抑制 2D6 酶, 文拉法辛轻度抑制 2D6 酶, 提示文拉法辛联合丙咪嗪比 SSRIs 联合丙咪嗪更安全。

2. 去甲丙咪嗪: 帕罗西汀 20mg/d 稳态浓度能增加去甲丙咪嗪血浓度达 327%~421% (记作增至 3~4 倍)^[1]。

(三)增加阿普唑仑血浓度

阿普唑仑主要经 3A4 酶代谢，次要经 2C19 酶代谢，帕罗西汀重度抑制 3A4 酶，轻度抑制 2C19 酶，从而抑制阿普唑仑代谢，但实际效应相对弱，类似于氟西汀。

(四)不增加下列药物血浓度

1. 丙戊酸钠、卡马西平和苯妥英：丙戊酸钠只有 10% 的经 3A4、2C19 和 2C9 酶代谢，卡马西平主要经 3A4 酶和部分经 1A2 酶代谢，苯妥英主要经 2C9 酶和部分经 2C19 酶代谢，帕罗西汀重度抑制 2D6 和 3A4 酶，轻度抑制 1A2、2C19 和 2C9 酶，理论上抑制这些药物代谢，增加其血药浓度。但实际上，20 例癫痫病人长期稳定单服丙戊酸钠、卡马西平或苯妥英，在添加帕罗西汀后，并不显著改变这些抗抽搐药血浓度^[1]。

2. 华法令：有活性的 S—华法令经 2C9 酶代谢，帕罗西汀轻度抑制 2C9 酶，理论上轻度抑制 S—华法令代谢，增加其血药浓度；R-华法令经 1A2 酶代谢，少量经 3A4 和 2C19 酶代谢，帕罗西汀重度抑制 3A4 酶，轻度抑制 1A2 和 2C19 酶，理论上抑制 R-华法令代谢，增加 R-华法令血浓度，R-华法令又抑制 2C9 酶，从而抑制 S-华法令代谢，增加 S-华法令血浓度。但实际证明，帕罗西汀与华法令之间无显著药动学相互作用，不过有人指出，当这两种药物联用时，可能增加出血倾向，故应小心^[1]。

3. 特非那定：抗过敏药特非拉定经 3A4 酶代谢，帕罗西汀重度抑制 3A4 酶，理论上抑制特非拉定代谢，增加其血药浓度。但实际上，健康受试者服帕罗西汀 20mg/d 达稳态浓度，并不增加特非那定血浓度^[7]。

五. 舍曲林

(一)增加药物血浓度

1. 氯氮平：氯氮平主要经 1A2 酶，次主要经 3A4、2C19 酶和尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶代谢，次要经 2D6 酶和 2C9 酶代谢，舍曲林轻~中度抑制 2D6 酶，轻度抑制 1A2、3A4、2C19 和 2C9 酶，并抑制尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶，从而轻度抑制氯氮平代谢，理论上轻度增加其血药浓度。2 个病例报告证明，舍曲林中度增加氯氮平血浓度。但正式动力学研究发现，舍曲林并不影响氯氮平和奥氮平血浓度^[1]。

2. TCAs：TCAs 主要经 1A2 和 2C19 酶去甲基化，主要经 2D6 酶羟基化，次要经 3A4 和 2C9 酶代谢，舍曲林轻~中度抑制 2D6 酶，轻度抑制 1A2、3A4、2C19 和 2C9 酶，从而轻~中度抑制 TCAs 代谢，尽管舍曲林 50mg/d 增加 TCAs 血浓度比前三种 SSRIs 为轻，但当舍曲林剂量较高时，仍能通过抑制 2D6 酶显著增加 TCAs 血浓度^[1]。

(二)不增加下列药物血浓度

1. 卡马西平和苯妥英: 卡马西平主要经 3A4 酶代谢, 部分经 1A2 酶代谢, 苯妥英主要经 2C9 酶代谢, 部分经 2C19 酶代谢, 舍曲林轻度抑制 1A2、3A4、2C19 和 2C9 酶, 理论上轻度抑制卡马西平和苯妥英代谢, 增加其血药浓度。但 2 项对健康受试者的随机、双盲、安慰剂对照研究表明, 舍曲林 200mg/d 不改变卡马西平和苯妥英的药动学参数^[1]。

2. 苯二氮卓类药物 (BZDs): BZDs 主要经 3A4 酶代谢, 其中地西洋和阿普唑仑还次要经 2C19 酶代谢, 舍曲林轻度抑制 3A4 和 2C19 酶, 理论上轻度抑制 BZDs 代谢, 增加其血药浓度。但无证据表明, 舍曲林与 BZDs 有相互作用。给健康志愿者服舍曲林 50~200mg/d, 不影响地西洋或阿普唑仑的药动学参数^[1]。

3. 华法令: 有活性的 S-华法令经 2C9 酶代谢, 舍曲林轻度抑制 2C9 酶, 抑制 S-华法令代谢, 理论上增加其血药浓度; 无活性的 R-华法令经 1A2 酶代谢, 少量经 3A4 和 2C19 酶代谢, 舍曲林轻度抑制 1A2、3A4 和 2C19 酶, 理论上增加 R-华法令血浓度, R-华法令又抑制 2C9 酶, 从而抑制 S-华法令代谢, 增加 S-华法令血浓度。对健康志愿者随机、安慰剂对照试验发现, 舍曲林少量增加华法令游离成分, 中度增加凝血酶原时间 (8.9%), 后者无临床意义^[1]。

六. 西酞普兰

1. 增加去甲丙咪嗪血浓度: 去甲丙咪嗪主要经 2D6 酶羟基化, 西酞普兰轻度抑制 2D6 酶^[1], 从而轻度抑制去甲丙咪嗪代谢, 增加其血药浓度。给健康受试者服西酞普兰, 可增加去甲丙咪嗪血浓度/时间的曲线下面积达 50%^[1], 中度降低 2-羟去甲丙咪嗪血浓度。

2 不增加下列药物血浓度: 西酞普兰除轻度抑制 2D6 酶以外, 不抑制 1A2、3A4、2C19 和 2C9 酶, 当西酞普兰同时服经 1A2 酶 (氯丙嗪、氯氮平和奥氮平)、2D6 酶 (甲硫哒嗪、奋乃静、阿米替林、丙咪嗪、氯丙咪嗪和金雀花碱)、3A4 酶 (氟哌啶醇、卡马西平和三唑仑)、2C19 酶 (丙咪嗪和美芬妥英) 和 2C9 酶 (S-华法令) 代谢的药物时, 不或很少影响这些药物的血浓度, 西酞普兰与锂也无相互作用^[8]。但西酞普兰高剂量时仍能显著抑制 2D6 酶, 增加多数抗精神病药血药浓度, 故西酞普兰的安全性是相对的。

附: 艾司西酞普兰 Escitalopram

[商品名] 来士普 (丹麦灵北药厂生产, 西安杨森制药有限公司分装)

[剂型和价格]

来士普 10mg/片 7片/盒/131.1元

[月消费]

服来士普 10mg/d, 每月 (30天) 需要 561.86元

[适应征]

一. 抑郁症

(一)基础

1. 两种结合位点: 像其他选择性 5-羟色胺回收抑制剂 (SSRIs) 一样, 艾司西酞普兰结合主要的高亲和力 5-羟色胺 (5-HT) 转运蛋白位点, 改变该位点的蛋白构象, 抑制 5-HT 回收; 不像其他 SSRIs, 艾司西酞普兰还结合次要的、低亲和力变构位点, 能稳定和延长该药与主要的高亲和力位点结合^[1], 增强 5-HT 回收抑制效应。有人提出, 艾司西酞普兰是一种变构的 5-HT 回收抑制剂^[2]。

2. 比西酞普兰的效应: 西酞普兰由右旋 (S-) 西酞普兰和左旋 (R-) 西酞普兰组成, 构成比 1: 1, 右旋西酞普兰 (艾司西酞普兰) 抑制 5-HT 回收效价是左旋西酞普兰的 130 倍^[3], 左旋西酞普兰基本无 5-HT 回收抑制效应, 且能与艾司西酞普兰竞争结合次要的低亲和力变构位点, 衰减艾司西酞普兰的 5-HT 回收抑制效应。理论上讲, 艾司西酞普兰 10mg/d 的拟 5-HT 能效应应超过西酞普兰 20mg。在重性抑郁症 (MDD) 病人, 艾司西酞普兰 10mg/d 的抗抑郁效应至少像西酞普兰 40mg/d 一样有效^[4]。

3. 比西酞普兰起效快: 艾司西酞普兰抑制 5-HT 回收, 5-HT 激动背部缝际核群 5-HT 细胞体和树突上的 5-HT_{1A} 自身受体, 抑制 5-HT 神经元活性, 治疗 2 周后, 该自身受体适应性脱敏, 5-HT 神经元脱抑制性兴奋, 投射到前额皮质的神经末梢释放 5-HT 增加, 抗抑郁, 艾司西酞普兰比西酞普兰引起的 5-HT_{1A} 受体脱敏快 (2 周: 3 周), 故抗抑郁起效快^[1]。

(二)疗效

1. 抗抑郁: 4 项试验证明, 艾司西酞普兰治疗 MDD 有效, 包括较严重的抑郁症状, 治疗 1 周起效^[5]。美国食品药品监督管理局 (FDA) 2002 年 8 月批准艾司西酞普兰治疗 MDD, 同年 9 月

又批准艾司西酞普兰维持治疗 MDD^[5]。

2. 抑郁严重度: 在治疗 8 周后, 中度抑郁症病人 [Montgomery Asberg 抑郁量表 (MADRS) 22~29 分] 服艾司西酞普兰 10mg/d 优于安慰剂, 标准效应量 > 0.40 , 但严重抑郁症病人 (MADRS ≥ 30 分) 则不是如此。相反, 严重抑郁症病人服艾司西酞普兰 20mg/d 优于安慰剂, 标准效应量 0.40, 但对中度抑郁症病人则不是如此。由此推断, 艾司西酞普兰 10mg/d 对中度抑郁症是理想剂量, 20mg/d 对严重抑郁症是有效剂量^[2]。

3. 焦虑性抑郁症: 3 项研究共 853 例病人, 比较了艾司西酞普兰、西酞普兰和安慰剂治疗 MADRS “内部紧张” 项目的疗效, 艾司西酞普兰和西酞普兰均优于安慰剂, 艾司西酞普兰比西酞普兰起效快 (2 周: 4 周)^[2]。

4. 改善睡眠: 艾司西酞普兰拟 5-HT 能, 激动突触后膜 5-HT_{1A} 受体, 抑制快眼动 (REM) 睡眠; 激动 5-HT₂ 受体, 破坏睡眠连续性, 引起睡眠片断。Spiegelhalder 等 (2010) 给正常男性傍晚单次服艾司西酞普兰 10mg、阿米替林 75mg 或安慰剂, 艾司西酞普兰和阿米替林比安慰剂明显抑制 REM 睡眠 ($P < 0.001$), 艾司西酞普兰损害多导仪测定的睡眠连续性, 但病人无明显主观感受^[6]。

5. 早期疗效预测: Baldwin 等 (2009) 再分析了艾司西酞普兰治疗 MDD (14 项研究)、广泛性焦虑症 (4 项研究) 和社交焦虑障碍 (2 项研究) 的试验数据, 以改善 20% 以上为部分有效, 改善 50% 以上为有效, 结果发现, 治疗 2 周部分有效者, 治疗 8 周时有效率近 80%^[7]; 而治疗 2 周无效者, 治疗 8 周时有效率仅 43%。

(三) 难治性疗效

1. 其他 SSRI 无效者改服艾司西酞普兰: 507 例中度~严重 MDD 病人开放标签服西酞普兰 20~60mg/d、氟西汀 20~80mg/d、帕罗西汀 20~50mg/d 或舍曲林 50~200mg/d, 治疗 8 周, 248 例无效, 将其中 137 例改服艾司西酞普兰 10~20mg/d, 治疗 8 周, 40% 的病人抑郁缓解 [MADRS ≤ 10 分]^[1]。

2. 联合安非他酮: Leuchter 等 (2008) 给 51 例慢性和反复发作性 MDD 病人开始服艾司西酞普兰 10mg/d, 第 2 周加服安非他酮 150mg/d, 艾司西酞普兰最大量 20mg/d, 平均 18mg/d, 安非他酮最大量 400mg/d, 平均 327mg/d, 治疗 12 周发现, 联合组有效率 (62%) 和缓解率 (50%) 比单用组为高, 不良反应为低^[8]。

(四) 预防复发

两项 8 周双盲、安慰剂对照研究给 473 例抑郁已缓解病人继续服艾司西酞普兰 10~

20mg/d, 维持1年, MADRS 进一步改善7.0分, 86%的病人依然缓解 (MADRS \leq 12分)^[1]。另两项试验将复发定义为 MADRS \geq 22分或因不充分有效而中断治疗, 结果发现, 艾司西酞普兰比安慰剂的累积复发率显著为低 (26%: 40%, $P=0.01$; 30%: 62%, $P < 0.001$)^[1]。

(五)比较

1. 比安慰剂: 40个基础护理中心给抑郁症病人随机分配服艾司西酞普兰10mg/d (N=191) 或安慰剂 (N=189), 艾司西酞普兰比安慰剂显著改善 MADRS 总分 ($P=0.002$), 有效 (MADRS 分改善50%以上) 率显著为高 (55%: 42%)^[5]。

2. 比西酞普兰: 一是起效快。艾司西酞普兰治疗1周就开始与安慰剂的反应曲线 (MADRS 分下降曲线) 显著分离 ($P < 0.05$); 而西酞普兰治疗6周才开始与安慰剂的反应曲线显著分离 ($P < 0.05$)。二是改善多。严重 MDD 病人服艾司西酞普兰改善 17-项汉密尔顿抑郁量表 (HAMD-17) 总分显著优于西酞普兰^[1]。三是有效率高。对基础护理病人的大型汇集分析表明, 当艾司西酞普兰治疗8周时, 有效率和缓解率均比西酞普兰显著为高 (P 分别=0.001 和 < 0.05)。

3. 比帕罗西汀: 艾司西酞普兰治疗严重抑郁症27周, 比帕罗西汀显著改善 MADRS 总分 (24分: 20分, $P=0.041$), 有效率显著为高 (85%: 74%, $P=0.015$)^[1]。

4. 比舍曲林: MDD 病人服艾司西酞普兰10~20mg/d 或舍曲林50~150mg/d, 治疗4周, HAMD-17 改善程度 ($\approx 20\%$) 和缓解率 (74%: 77%) 相似^[1]。

5. 比文拉法辛: 艾司西酞普兰的疗效与文拉法辛缓释剂相当, 有效率分别为77%: 80%; 显效率分别为70%: 70%。艾司西酞普兰比文拉法辛缓释剂的有效早4.6天 ($P < 0.05$), 缓解早6.6天 ($P < 0.01$)^[1]。

MDD 病人服一种抗抑郁药无效或不能耐受, 改用第二种抗抑郁药治疗, 称为第二步治疗。Lam 等 (2010) 汇集3项第二步治疗的临床试验结果, 其中艾司西酞普兰组66例, 5-羟色胺和去甲肾上腺素双回收抑制剂 (SNRIs, 文拉法辛或度洛西汀) 组66例, 艾司西酞普兰组比 SNRIs 组治疗8周时改善 MADRS 总分多 (相差=-6.4分, $P < 0.001$), 有效率高 (73%: 44%, $P=0.0004$), 缓解率高 (62%: 41%, $P=0.0083$)^[9]。

6. 比度洛西汀: 给 MDD 病人服度洛西汀60mg/d (N=273)、艾司西酞普兰10mg/d (N=274) 或安慰剂 (N=137), 治疗8周, 在第1周末和第8周末, 两种活性药物比安慰剂显著改善抑郁 ($P \leq 0.05$)^[2]。

7. 比安非他酮: 两项8周研究联合分析显示, 艾司西酞普兰治疗中度~严重 MDD 病人,

改善 HAMD 总分与安非他酮缓释剂相似^[1]。

二. 焦虑障碍

焦虑障碍包括惊恐障碍、广泛性焦虑症、社交焦虑障碍、强迫症和创伤后应激障碍。5-羟色胺 (5-HT) 稳定心境, 5-HT 低下时心境不稳, 对轻微威胁反应敏感, 担心过强, 表现焦虑障碍。艾司西酞普兰增加 5-HT 能, 理论上治疗焦虑障碍有效。欧盟已批准艾司西酞普兰治疗惊恐障碍、广泛性焦虑症、社交焦虑障碍和强迫症。一般认为, 艾司西酞普兰 20mg/d 比 10mg/d 治疗焦虑障碍更有效^[1]。

(一) 惊恐障碍

惊恐障碍的终生患病率 1.6%~2.2% (记作 2%), 苯二氮卓类药物和抗抑郁药可治疗惊恐障碍, 但苯二氮卓类药物对共患抑郁症的惊恐障碍病人无很强疗效^[2], 三环抗抑郁药的不良反应较重, SSRI 治疗惊恐障碍有效, 在治疗早期, 因激活效应而需联用苯二氮卓类药物^[2]。

1. 疗效: 惊恐障碍病人开始服艾司西酞普兰时, 一些病人最初恶化焦虑, 故起始量 5mg/d, 2 周后缓慢增量^[1], 艾司西酞普兰治疗第 4 周起效^[1], 比安慰剂更好地预防惊恐发作, 降低期待性焦虑, 减少恐怖性回避, 改善生活质量。

2. 证据: Stahl 等 (2003) 将 18~80 岁的伴或不伴场所恐怖的惊恐障碍男女随机分配服艾司西酞普兰、西酞普兰或安慰剂, 治疗 10 周, 在基线和治疗 10 周时评定 Sheehan 惊恐和预期焦虑量表, 结果发现, 艾司西酞普兰组 (N=128) 比安慰剂组 (N=119) 显著改善惊恐发作频度 ($P=0.04$), 艾司西酞普兰和西酞普兰 (N=119) 比安慰剂显著减轻惊恐障碍症状和严重度 ($P\leq 0.05$)^[2]。

3. 抑制交感神经活性: Lamber 等证明, 惊恐障碍病人的交感神经活性亢进, 外周体温较高反映这种亢进。给病人服艾司西酞普兰, 治疗 4 周, 白天的外周体温降至与健康对照者相似^[3]。

(二) 广泛性焦虑症

广泛性焦虑症 (GAD) 以过度的、不可控制的担心和焦虑为特征, 并引起相当大的应激, 损害社交、功能和职业, 持续半年以上, 降低终生劳动力, 增加经济负担^[4]。多发于成年早期, 女性多, 1 年患病率 2%~3.5% (记作 3%), 终生患病率 4.1%~6.6% (记作 6%)^[5]。5-羟色胺回收抑制剂 (SRIs, 包括文拉法辛、帕罗西汀和艾司西酞普兰) 是治疗 GAD 的一线药物^[6]。因 SRIs 需几周才起效, 故治疗早期常需加用苯二氮卓类药物, 苯二氮卓类药物只对躯体性焦虑效果好, 但对精神性焦虑效果差, 且有镇静和精神运动性损害^[6]。

1. 短期疗效: Goodman 等 (2005) 汇集了 3 项随机对照试验, 850 例 GAD 病人, 随机分配服艾司西酞普兰或安慰剂, 双盲治疗 8 周, 艾司西酞普兰头 4 周服 10mg/d, 后 4 周允许增至 20mg/d, 艾司西酞普兰比安慰剂显著改善汉密尔顿焦虑量表 (HAMA) 分 ($P < 0.05$)^[6]。第一周开始显著改善, 治疗 8 周, 效量持续增加^[6]。艾司西酞普兰治疗 GAD 功效与帕罗西汀相当或更好, 耐受性更好^[7]。美国 FDA 于 2003 年 12 月批准艾司西酞普兰治疗 GAD^[1]。

2. 比帕罗西汀: Baldwin 等 (2006) 给 681 例 GAD 病人随机分配服艾司西酞普兰 5mg/d (N=134), 10mg/d (N=136)、20mg/d (N=133)、帕罗西汀 20mg/d (N=139)、安慰剂 (N=139) 治疗, 结果发现, 艾司西酞普兰 10mg/d 和 20mg/d 比安慰剂有效, 10mg/d 比帕罗西汀有效, 帕罗西汀仅在次要指标方面比安慰剂有效^[9]。

3. 长期疗效: GAD 病程长, 平均持续 10 年, 即使经过治疗, 1 年缓解率 11%, 5 年缓解率 38%, 即使缓解, 3 年复燃率 27%, 部分缓解者复燃率更高, 故需长期治疗^[5]。Davidson 等 (2005) 汇集分析 3 项中~重度 GAD 病人服艾司西酞普兰的 8 周、双盲、安慰剂-对照试验, 526 例完成后开放标签服艾司西酞普兰 10~20 mg/d, 治疗 24 周, 299 例 (57%) 完成试验, 92% 的有效 [临床大体印象改善量表 (CGI-I) ≤ 2 分], 焦虑和生活质量持续改善^[5]。

(三) 社交焦虑障碍

1. 概述: 社交焦虑障碍 (SAD) 分两种: 一种是“广泛性 SAD”, 是持续害怕暴露于不熟悉人群, 或害怕别人仔细观察他或他的操作, 例如, 害怕在公共场合或生人面前说话或进食, 因此回避这种社交境遇, 或忍受强烈的焦虑或痛苦^[10]。另一种是“特异性 SAD”, 只是害怕在公共场合下说话。其中广泛性 SAD 比特异性 SAD 重, 家族性更强^[11]。SAD 平均 15 岁自发病, 慢性病程, 长期不缓解^[10]。当不治疗时, 经常共患抑郁症和物质使用^[11]。SAD 的年患病率 7%~8% (记作 7%), 终生患病率 12%~14% (记作 14%), 广泛性 SAD 占 2/3, 特异性 SAD 占 1/3, 本地人、年轻人或低收入者患病率较高^[12]。

2. 比帕罗西汀: 帕罗西汀、舍曲林、氟伏沙明和艾司西酞普兰为一线治疗^[10]。有效率 60%^[11]。艾司西酞普兰 20mg/d 治疗 SAD 24 周, 6 方面症状有 5 方面显著优于帕罗西汀^[7, 11]。

(四) 强迫症

强迫症 (OCD) 是以长期侵入和痛苦的思维或想象 (强迫观念) 为特征, 并以反复性仪式行为 (强迫行为) 来减轻强迫思维的焦虑。患病率 1%~3% (记作 2%), 男女相当。强迫症的眶额皮质和尾状核头部的 5-HT₁₀ 受体功能不足, 长期服 SSRI 拟 5-HT 能, 激动 5-HT₁₀ 受体,

改善强迫症^[7]。故 SSRI 是治疗强迫症的一线药物^[13]。艾司西酞普兰对 σ_1 和 σ_2 受体亲和力轻微^[8]，理论上在 SSRI 中抗强迫无额外的优势^[14]。

1. 标准剂量: Stein 等 (2007) 比较了艾司西酞普兰 10mg、20mg、帕罗西汀 40mg/d 和安慰剂治疗强迫症的疗效, 发现艾司西酞普兰 10mg/d、20mg/d 治疗 24 周比安慰剂显著降低 Young-Brown 强迫量表 (Y-BOCS) 分; 艾司西酞普兰 20mg/d 比 10mg/d 起效快 (4 周: 12 周), 疗效好^[13]。艾司西酞普兰 20mg/d 比帕罗西汀 40mg/d 起效快, 但最终疗效相似^[7]。因此, 临床上用艾司西酞普兰治疗强迫症时, 常增至 20mg/d^[7]。

2. 高剂量: Dougherty 等 (2009) 给 30 例强迫症病人开放标签服艾司西酞普兰 20mg/d 或 30mg/d, 治疗 16 周, 23 例完成治疗, 30mg/d 比 20mg/d 更多改善 Y-BOCS 分, 有效率更高, 进一步分析发现, 只有在共患抑郁和/或焦虑的强迫症病人中, 艾司西酞普兰 30mg/d 才比 20mg/d 更多改善强迫症状^[13]。

3. 预防复燃: Fineberg 等 (2007) 给 468 例强迫症病人开放标签服艾司西酞普兰 10~20mg/d, 治疗 16 周, 320 例 (74%) 有效 (Y-BOCS 分值下降 $\geq 25\%$)^[7]。将有效病人随机分配服艾司西酞普兰 10~20mg/d 或安慰剂, 再双盲治疗 24 周, 结果艾司西酞普兰比安慰剂的强迫症复燃时间迟 ($P < 0.001$)^[7], 复燃率低 (23%: 52%, $P < 0.001$)^[7]。故艾司西酞普兰是长期治疗强迫症的一线药物^[8]。

三. 冲动控制障碍

冲动控制障碍是冲动性和强迫性驱动行为进行下去^[14], 包括强迫性性行为、强迫性抠皮肤、强迫性购物和强迫性互联网使用障碍。5-HT 稳定心境, 5-HT 低下时心境不稳, 易感冲动, 导致冲动控制障碍。5-HT 回收抑制剂 (SRI) 增加 5-HT 能, 抗冲动, 治疗冲动控制障碍。但效果不如强迫症, 一些病人开始有效, 过一段时间不再有效; 心境稳定剂抗冲动, 治疗冲动控制障碍有效; 阿片拮抗剂纳曲酮抑制为追求快感而引起的冲动, 治疗冲动控制障碍有效^[14]。

(一) 强迫性互联网使用障碍

1. 表现: 强迫性互联网使用障碍又称互联网成瘾, 是不可控制的、损害性的上网, 在网上冲浪、赌博、购物或寻找色情网站, 在聊天室或 E-mail 通信中打发时光。常有上网的先占观念, 当试图缩短上网时间时, 则增加激惹性, 最后也未能缩短上网时间, 导致婚姻或家庭冲突、失业、工作效率下降、法律上的麻烦或功课不及格。病理性赌博或强迫性性行为的上网时间也多, 但这是继发性结果, 不诊断为互联网成瘾^[14]。

2. 分布: 过去认为, 互联网成瘾病人多为内向的年轻男性, 但最近发现, 随着互联网的普及, 女性的互联网成瘾率也增加。互联网成瘾可发生在任何年龄、任何阶层、任何教育程度和任何经济范围。一项全美国调查发现, 互联网使用成问题的率达 0.7%。

3. 疗效: Dell'Osso 等 (2008) 征募了 19 例互联网成瘾成人, 开放标签服艾司西酞普兰 10mg/d, 治疗 10 周, 上网时间平均由 37 小时/周降至 17 小时/周 ($P=0.002$), CGI-I 评定有效率 65% ($N=11$)。然后随机双盲服艾司西酞普兰或安慰剂, 又治疗 9 周, 14 例病人完成研究, 继续服艾司西酞普兰与安慰剂的效果无显著差异 ($P>0.05$)^[14], 说明互联网成瘾者服艾司西酞普兰治疗 10 周有效, 继续服药不再有效。

(二) 强迫性购物

Koran 等给偷窃狂或强迫性购物病人开放标签服艾司西酞普兰, 治疗 7 周, 有效率很高, 然后双盲分配服艾司西酞普兰或安慰剂, 又治疗 17 周, 结果发现, 继续服艾司西酞普兰与安慰剂的复燃率一样高^[14]。提示艾司西酞普兰治疗偷窃狂或强迫性购物 7 周有效, 继续治疗不再有效。

四. 早泄

1. 基础: 早泄损害病人的性自信心, 降低病人和女伴的性满意度, 成年男性早泄率 22%~38% (记作 1/3)。当 5-HT 不足时, 激动 5-HT_{2C} 受体不足, 引起射精过速, 即早泄。艾司西酞普兰拟 5-HT 能, 激动 5-HT_{2C} 受体, 延迟射精, 治疗早泄。

2. 疗效: Safarinejad 等 (2007) 给 276 例已婚的早泄男性 (平均 34 岁) 随机分配服艾司西酞普兰 10mg ($N=138$) 或安慰剂 ($N=138$), 治疗 12 周, 艾司西酞普兰组的阴道内射精潜伏期几何均数是疗前的 4.9 倍, 比安慰剂组的 1.4 倍为高 ($P=0.001$); 随访半年, 艾司西酞普兰组的阴道内射精潜伏期几何均数是疗前的 3.1 倍, 比安慰剂组的 1.3 倍为高 ($P=0.001$)^[15]。

3. 比其他 SSRI: 帕罗西汀、氟西汀、舍曲林和艾司西酞普兰拟 5-HT 能, 治疗早泄有效, 停药后 90% 的复发^[15]。艾司西酞普兰治疗早泄有效, 停药 3~6 个月仍有效^[3], 故艾司西酞普兰是治疗早泄的一线药物^[15]。

五. 其他

1. 伴 MDD 的酒精依赖: 抑郁症的谷氨酸能亢进, 美金刚抗 N-甲基-D-天门冬氨酸受体, 可能改善抑郁; 抑郁症的 5-HT 能低下, 艾司西酞普兰增加 5-HT 能, 可能改善抑郁。Muhonen

等给 8 例伴 MDD 的酒精依赖门诊病人随机分配服美金刚 20mg/d 或艾司西酞普兰 20mg/d (1:1)，继续常规治疗，也不要求戒酒，结果发现，美金刚和艾司西酞普兰均显著改善抑郁和焦虑 ($P < 0.0001$)，疗效无显著差异^[16]。

2. 精神分裂症阴性症状：既往报告 SSRI 治疗精神分裂症阴性症状，但结果不一致。理论上讲，SSRI 拟 5-HT 能，激动中脑-皮质多巴胺 (DA) 通路突触前膜上的 5-HT_{2A} 受体，抑制 DA 释放，恶化阴性症状。实际上，40 例慢性精神分裂症病人随机双盲服艾司西酞普兰 (达 20mg) 或安慰剂，治疗 12 周，艾司西酞普兰降低阳性和阴性症状量表的阴性症状因子分与安慰剂相似 (5%: 10%)，提示艾司西酞普兰治疗精神分裂症阴性症状无效^[17]。

【用量用法】

1. 正常人群：艾司西酞普兰起始量 10mg，晨服 (思睡则改为晚服)，一周后可增至最大量 20mg，晨服 (思睡则改为晚服)。

2. 特殊人群：加拿大和欧盟推荐，老人和肝损害病人起始量 5mg/d，渐增至所需量或最大量 10mg/d^[1]。轻~中度肾功能不全者无需调整剂量，重度肾功能不全者服艾司西酞普兰宜小心。

3. 减量过程：当中断艾司西酞普兰时，应逐步减量，而不是突然中断^[1]。

[不良反应]

5-羟色胺 (5-HT) /多巴胺 (DA) 回收抑制的比率由大到小依次为艾司西酞普兰 > 西酞普兰 > 氟伏沙明 > 氟西汀 > 帕罗西汀 > 左旋西酞普兰 > 舍曲林^[1]。5-HT /去甲肾上腺素 (NE) 回收抑制的比率由大到小依次为艾司西酞普兰 > 西酞普兰 > 舍曲林 > 氟伏沙明 > 氟西汀 > 帕罗西汀 > 左旋西酞普兰^[1]。因此，艾司西酞普兰的 5-HT 回收抑制效应选择性最强，不良反应/疗效的比率理论上最低。本文综述艾司西酞普兰的不良反应。

一. 中枢 5-HT 能不良反应

1. 镇静和失眠：艾司西酞普兰增加 5-HT 能，通过激动 5-HT_{2C} 受体而激动 γ -氨基丁酸中间神经元，后者抑制 NE 神经元，引起镇静效应，轻则疲劳 (5%~8%)，重则思睡 (7%)；艾

司西酞普兰增加 5-HT 能，激动 5-HT_{2A}受体，引起失眠（9%），艾司西酞普兰还增加皮质醇血浓度，增加警醒性，引起失眠。对具体病人来说，是引起思睡还是引起失眠，取决于他对哪种效应敏感。

理论上讲，阻滞性抑郁症的 NE 能低下，对 5-HT 抑制 NE 能更敏感，服艾司西酞普兰易感思睡；焦虑性抑郁症的 5-HT 能低下，引起 5-HT_{2A}受体适应性超敏，服艾司西酞普兰易感失眠。这纯属理论推测，需要临床验证。

精神运动性操作。傍晚单次服艾司西酞普兰 10mg，非但不损害次日警醒性，而且还延长次日的入睡时间（ $P < 0.001$ ），而傍晚单次服阿米替林 75mg，则增加白天思睡，故艾司西酞普兰比阿米替林提高加工速度和操作能力（ $P = 0.011$ ）^[2]。

2. 焦虑：艾司西酞普兰增加 5-HT 能，当激动 5-HT_{1A}受体时，像丁螺环酮一样抗焦虑；当激动 5-HT_{2A}受体时，像氟西汀一样致焦虑（2%）。按照以往选择性 5-HT 回收抑制剂（SSRIs）的应用经验，服药头 2~3 天内致焦虑为重，服药 2 周后开始抗焦虑。

3. 躁狂：艾司西酞普兰增加 5-HT 能，当 5-HT 能过高时，抑制色氨酸向 5-HT 继续转化，导致色氨酸积聚，转而向 N，N-二甲色胺方向转化，后者是致幻剂，其增加偶致躁狂或轻躁狂。艾司西酞普兰转化为躁狂的率（0.1%）比三环抗抑郁药、帕罗西汀或氟伏沙明为低^[3]。一旦躁狂发作，应立即中断艾司西酞普兰。

4. 自杀：SSRIs 拟 5-HT 能，通过激动伏膈核 5-HT_{2A}受体而抑制 DA 释放，引起快感缺失，理论上增加自杀危险性，尤其是青少年。可是，一项对 SSRIs 安慰剂对照研究的再分析包括 40,000 多例病人，并未增加自杀危险性（差异比 0.85），仅轻度增加非致命性自伤（差异比 1.26），降低自杀观念危险性（差异比 0.79），该资料包括约 2600 例服艾司西酞普兰的病人，仅 1 例自杀，是发生在停药第 6 天^[1]，与服药无关。药物警戒评价了 1 千 2 百万服艾司西酞普兰的重性抑郁症（MDD）和/或焦虑症病人，提示服艾司西酞普兰的自杀率低至百万分之 1.8^[1]，这个数字近似西酞普兰（1 百万张处方有 2 例自杀），低于三环抗抑郁药及有关抗抑郁药（1 百万张处方有 12 例自杀）或单胺氧化酶抑制剂（1 百万张处方有 14 例自杀）^[1]。

5. 头痛：艾司西酞普兰增加 5-HT 能，5-HT 激动 5-HT₃受体，收缩脑血管，降低脑血流量，引起缺血缺氧，表现头痛（2%~18%）和头晕（6%）^[1,3]。

6. 腿不宁综合征: SSRI_s (包括艾司西酞普兰) 激动皮质下 DA 神经元突触前膜上的 5-HT_{2A} 受体, 抑制 DA 释放, 导致 5%~10% 的病人出现腿不宁综合征^[2]。Page 等 (2008) 描述 1 例病人服艾司西酞普兰引起很严重的腿不宁综合征, 停药改善, 再服再现^[4]。

7. 睡眠周期性肢体运动: Yang 等观察到, 抑郁病人服氟西汀、帕罗西汀、舍曲林或西酞普兰, 23% 的出现睡眠周期性肢体运动 > 20 次/小时, 但服艾司西酞普兰不改变睡眠周期性肢体运动频度^[2]。

二. 外周 5-HT 能不良反应

1. 抑制免疫: 给大鼠腹腔内注射 5-HT, 降低体液免疫反应。艾司西酞普兰增加 5-HT 能, 可降低人类体液免疫反应, 易感咽炎 (2%)、鼻咽炎 (3%) 和上呼吸道感染 (2%)。

2. 交感神经兴奋: 艾司西酞普兰增加 5-HT 能, 5-HT 激动 DA 神经元突触前膜上的 5-HT_{2A} 受体, 抑制 DA 释放, 当抑制下丘脑-脊髓交感神经通路上的 D₂ 受体功能时, 节前交感神经元脱抑制性兴奋, 继之节后交感神经元兴奋, 释放 NE, 抑制唾液腺分泌, 引起口干 (6%); 抑制肠蠕动, 引起便秘 (5%); 收缩背部肌肉, 引起背痛 (2%); 在汗腺, 节后交感神经元释放乙酰胆碱, 引起多汗 (5%)。

3. 消化症状: 艾司西酞普兰增加 5-HT 能, 激动上消化道的 5-HT₃ 受体, 引起恶心 (15%~17%)^[1]; 激动肠道 5-HT₄ 受体, 引起腹泻 (8%)^[1]。治疗头 28 天内恶心最常见, 继续治疗则逐渐减少^[1]。

4. 减慢心率: 艾司西酞普兰增加 5-HT 能, 激动 5-HT_{2A} 受体, 抑制 DA 释放, 当 DA 激动心脏 β 受体不足时, 引起心率减慢 2~3 次/分。QTc 间期延长 3.9 毫秒^[3]。

5. 抑制性功能: 艾司西酞普兰不影响催乳素血浓度, 但增加 5-HT 水平, 5-HT 抑制性功能, 引起性欲减退 (4%)、阳痿 (5%)、射精延迟 (9%) 和性乐高潮缺失 (2%)^[1,5]。舍曲林有 DA 能, 安非他酮有 DA 和 NE 能, 这些都是改善性功能的因素, 而艾司西酞普兰则缺乏这些因素, 故艾司西酞普兰的性功能障碍比舍曲林或安非他酮为重^[1], 艾司西酞普兰的性乐高潮功能障碍率 (29%~32%) 比安非他酮缓释剂 (13%~16%) 高^[3]。帕罗西汀的拟 5-HT 能比艾司西酞普兰强, 而拟 5-HT 能致射精不能, 故帕罗西汀的射精不能率比艾司西酞普兰为高^[1]。

比度洛西汀。度洛西汀拟 NE 能，理论上性功能障碍率比艾司西酞普兰低。在女性，度洛西汀仅抑制性欲和性唤醒^[6]，而艾司西酞普兰抑制性反应的各个阶段（性欲、性唤醒和性乐高潮）。Chayton 等(2008)给无性功能障碍的 MDD 成人随机分配服艾司西酞普兰 10mg/d (N=39)、度洛西汀 60mg/d (N=51) 或安慰剂 (N=24)，8 周后增至理想剂量，结果性功能障碍率艾司西酞普兰组 49% > 度洛西汀组 33% > 安慰剂组 17%；治疗 8 个月，性功能障碍率艾司西酞普兰组 44% > 度洛西汀组 33% > 安慰剂组 25%^[6]。看来，性功能障碍率倾向是艾司西酞普兰 > 度洛西汀 > 安慰剂。

6. 出血：SSRIs 抑制血小板 5-HT 回收，理论上降低血小板凝集性，实际上，所有 SSRIs 都罕见引起皮下出血（紫癜和瘀斑），故 SSRIs 联合降低血小板凝集性的药物（如阿司匹林和氯吡格雷）需小心^[3]。

三. 其他不良反应

1. 抗 5-HT_{2c} 和组胺 H₁ 受体效应：阻断 5-HT_{2c} 受体引起饱胀感缺失，导致多吃；阻断 H₁ 受体引起多吃、多睡和体重增加。西酞普兰有一半是左旋西酞普兰，左旋西酞普兰有抗 5-HT_{2c} 和抗 H₁ 受体效应，这可解释西酞普兰有轻度的多吃、多睡和体重增加效应，而艾司西酞普兰对 5-HT_{2c} 和 H₁ 受体无显著拮抗作用^[3]。故多吃、多睡和体重增加理论上比西酞普兰为轻。

已知艾司西酞普兰的抗组胺 H₁ 受体效应（如口干和思睡率）比西酞普兰为低^[1]，其中思睡率比西酞普兰为 8%：13%^[8]。多数研究表明，艾司西酞普兰不改变体重^[3]。可是，Davidson 给 GAD 病人开放标签服艾司西酞普兰，治疗 24 周，体重增加 1.35kg。Pigott 等研究发现，艾司西酞普兰比度洛西汀显著增加体重（1.83kg：0.61kg，P < 0.05）^[3]。

2. 低钠血症：艾司西酞普兰可能直接抑制垂体后叶的抗利尿素分泌，引起多尿，多尿引起口渴，口渴引起多饮，多饮引起低钠血症，低钠血症表现为精神症状（虚弱、思睡、意识模糊和轻躁狂）^[3]、神经症状（头痛、癫痫发作和昏迷）、消化症状（恶心和呃逆）和肌肉症状（痛性痉挛），重致死亡。故有癫痫发作史者慎用艾司西酞普兰。但 Baldwin 等的临床试验的基础资料未能证明，艾司西酞普兰可引起癫痫发作^[3]。

3. 妊娠：动物试验报告艾司西酞普兰无致畸性，Baldwin 等收集了 60 例服艾司西酞普兰的妊娠妇女，17 例流产，其中 10 例由治疗引起；1 例分娩前 1 天胎盘过早剥离，导致剖腹产，

剖出的婴儿有致命的痛苦，出生后 3 天死亡；1 例 37 岁的孕妇生出 1 例唐氏综合征婴儿，既往口服过避孕药，她的 1 个大孩子也患发育迟滞，除服艾司西酞普兰外，还服 D 类药物氯硝西洋和 C 类药物安非他酮，最末一次月经后 1 个月中断艾司西酞普兰和氯硝西洋治疗，但妊娠期间一直在服安非他酮。这些资料不能表明，妊娠期暴露艾司西酞普兰，有自发性流产或致畸危险性^[3]。美国 FDA 将艾司西酞普兰归为 C 类药物。

4. 哺乳：尚未研究服艾司西酞普兰对妇女哺乳的影响，但西酞普兰经人类乳汁分泌，估计艾司西酞普兰也经人类乳汁分泌^[1]。制造商推荐，妊娠期服该药要高度小心，哺乳期间不宜服用。

5. 戒断反应：艾司西酞普兰的戒断反应率与安慰剂相似^[8]，比文拉法辛和帕罗西汀（17% 和 31%， $P < 0.01$ ）显著为低^[9]。

四. 耐受性

艾司西酞普兰治疗第 1 周就出现一半不良反应^[1]。不良反应多为轻~中度，0.8%~1.2% 的病人有严重不良反应^[1]。一些不良反应率随着时间延长而下降^[3]。

1. 比其他抗抑郁药：(1)比氟西汀：服艾司西酞普兰老人的耐受性与氟西汀大体相似；(2)比帕罗西汀：艾司西酞普兰比帕罗西汀的肌痛率高，口干、便秘和出汗率低^[1]；(3)比舍曲林：18~80 岁的病人服艾司西酞普兰，其耐受性与舍曲林相似^[1]；(4)比西酞普兰：大型对照试验提示，艾司西酞普兰的不良事件种类及发生率与西酞普兰相似^[1]；(5)比文拉法辛：艾司西酞普兰比文拉法辛缓释剂的恶心率低，出汗和便秘率高^[1]；(6)比度洛西汀：艾司西酞普兰 10mg/d 比度洛西汀 60mg/d 的恶心、口干、呕吐、打哈欠和易激惹少^[3]，不良反应发生稍迟^[3]；(7)高剂量比低剂量：艾司西酞普兰 20mg/d 组是 10mg/d 组不良反应率的两倍，治疗中断率的 2.5 倍（10%：4%）^[1]。

2. 治疗中断：艾司西酞普兰的不良反应中断率是安慰剂的 3 倍（6%：2%）^[5]，与西酞普兰（2.6%~10.4%：3.8%~9.9%）^[1]和度洛西汀相似^[3]，其中 2% 的因恶心而中断，2% 的男性因射精障碍而中断^[1]。

3. 其他 SSRI 换成艾司西酞普兰：Rosenthal 等给 46 例病人服西酞普兰、氟西汀、舍曲林或帕罗西汀，因不良反应而中断，换成艾司西酞普兰 10mg，随访 8 周，85% 的病人完成研究，之前的不良反应不再出现^[3]。提示艾司西酞普兰的耐受性比其他 SSRI 好。

五. 安全性

1. 治疗量: 安全试验证实, 艾司西酞普兰对生命体征、化验值和心电图均无临床意义的改变^[8]。

2. 药物过量: 在艾司西酞普兰上市后, 有 5 个过量报告, 剂量均 $\leq 600\text{mg}$, 没有哪个症状与过量相关联, 也无任何有害结果^[3], 所有病人均恢复^[1]。LoVecchio 等于 2003~2004 年收集了 28 例单服艾司西酞普兰过量的病人, 平均 62.5 mg (范围 5~300mg), 平均 28 岁 (范围 2~75 岁), 其中 8 例意外过量, 6 例在家观察随访 24 小时, 无不良后果, 剩下两例在急诊室观察, 出院后无不良事件; 20 例有意过量, 19 例在急诊室观察 4~6 小时, 然后出院回家, 1 例住入精神科病房。1 例持续昏睡, 但后果良好。艾司西酞普兰过量无特殊解毒药, 只有洗胃和医学监测, 血液透析无效^[3]。

[禁忌征]

1. 禁忌: 禁用于对艾司西酞普兰过敏者^[3]。因为 5-HT 综合征危险性, 艾司西酞普兰禁止与匹莫齐特、典型单胺氧化酶抑制剂 (MAOIs)、吗氯贝胺和其他 5-HT 能化合物 (如曲坦类药物) 联用, 停用艾司西酞普兰 7 天后才能服 MAOIs, 停用不可逆性 MAOIs 14 天后, 或停用吗氯贝胺 2 天后, 才能服艾司西酞普兰^[3]。

2. 慎用: 艾司西酞普兰对 18 岁以下的儿童无适应证^[3], 但不意味着对儿童禁用。当儿童病人有理由用艾司西酞普兰时, 应随访病人的自杀体征或敌意行为^[3]。自杀病人服艾司西酞普兰应仔细监测。有躁狂或轻躁狂史、有癫痫、糖尿病、出血危险性者, 或服用增加出血危险性的药物, 服艾司西酞普兰宜小心^[3]。

[药动学]

1. 吸收: 口服艾司西酞普兰吸收迅速^[10], 生物利用度 80%, 与食物同服不影响艾司西酞普兰吸收, 服药 4 小时达峰浓度^[1], 多次服艾司西酞普兰 10~30mg/d, 剂量与浓度呈线性关系, 与血浆蛋白结合率为 80%^[2]。

2. 代谢: 艾司西酞普兰经肝依次代谢为 S-去甲西酞普兰和 S-二去甲西酞普兰, 如果设定西酞普兰的 5-HT 回收抑制效应为 1, 则艾司西酞普兰为 2, S-去甲西酞普兰为 0.4, S-二去甲西酞普兰为 0.1, S-去甲西酞普兰对 σ_1 和 σ_2 有亲和力, 理论上具有抗强迫潜力^[2], 但 S-去甲西酞普兰的血浆浓度只是艾司西酞普兰的一半, 入脑率低, 故对艾司西酞普兰的临床效应不起作用^[2]。

轻度肝损害 (Child-Pugh 5~6 分) 者单次服艾司西酞普兰 20mg, 其曲线下面积比肝功

能正常者增加 51%，中度肝损害（Child-Pugh 7~8 分）者增加 71%，故轻~中度肝损害者服艾司西酞普兰起始量 5mg/d，2 周后根据病人的个体反应，最大可增至 10mg/d^[1, 2]。

3. 排泄：8%的艾司西酞普兰、10%的 S-去甲西酞普兰和大部分其他代谢物经尿排泄^[10]，少部分经粪排泄。轻~中度肾损害者服艾司西酞普兰，其药动学参数无显著变化^[1]，故轻~中度肾损害者无需调整剂量，而重度肾损害（肌酸酐清除 < 30ml/min）者服艾司西酞普兰宜小心^[1]。

4. 半衰期：艾司西酞普兰的清除半衰期为 27~33 小时（平均 29 小时）。7~10 天达稳态浓度（活性药物的吸收量等于排泄量），稳态药浓度是单剂量药浓度的 2.6 倍^[1]。男、女的艾司西酞普兰半衰期无显著差异，故不同性别无需调整剂量^[1]。65 岁以上服艾司西酞普兰者的清除半衰期延长至 39 小时^[2]，曲线下面积比年轻人增加 50%以上，故老人起始量 5mg，最大治疗量 10mg/d^[1]。但也有研究认为，老人服艾司西酞普兰的耐受性与年轻人（< 65 岁的人）类似^[2]。

[药物相互作用]

艾司西酞普兰经肝代谢为 S-去甲西酞普兰，其中经 2D6 酶代谢 28%，3A4 酶代谢 35%，2C19 酶代谢 37%^[2]；S-去甲西酞普兰通过 2D6 酶进一步降解为 S-二去甲西酞普兰^[2]。在 2C19 酶慢代谢者，艾司西酞普兰血浆浓度较高^[2]，

一. 其他药物增加艾司西酞普兰血浓度

1. 氟伏沙明：氟伏沙明、左旋奥美拉唑、兰索拉唑和噻氯匹定是 2C19 酶抑制剂，理论上抑制艾司西酞普兰代谢，增加艾司西酞普兰血浓度，故与艾司西酞普兰联用时要小心，根据不良反应减少艾司西酞普兰用量^[10]。

2. 奥美拉唑和西咪替丁：奥美拉唑是 2C19 酶抑制剂，西咪替丁是 2D6、3A4 和 2C19 酶抑制剂，两药理论上抑制艾司西酞普兰代谢，增加其血浓度，服奥美拉唑或西咪替丁的健康志愿者单次服艾司西酞普兰，中度增加艾司西酞普兰血浓度，但无临床意义。不过，一些作者仍提倡要降低艾司西酞普兰用量^[2]。

3. 碳酸锂：锂可能增高艾司西酞普兰的 5-HT 能效应^[1]，故艾司西酞普兰与碳酸锂联用要小心。

二. 艾司西酞普兰增加其他药物血浓度

艾司西酞普兰是 2D6、3A4 和 2C19 酶弱抑制剂^[2]。S-去甲西酞普兰是一种 2C9 和 2C19 酶弱抑制剂，制造商推荐，当艾司西酞普兰与主要经 2D6 酶代谢且治疗窗狭窄的药物（如氯丙

咪嗪、去甲替林、去甲丙咪嗪、氟卡胺、美托洛尔、丙氨苯丙酮、氟哌啶醇、利培酮和甲硫哒嗪)合用时,艾司西酞普兰应减量^[2],以免升高这些药物的血浓度。不过,艾司西酞普兰不可能与抗精神病药有重要相互作用^[1]。

三. 艾司西酞普兰与其他药物无相互作用

1. 氯氮平和阿米替林:艾司西酞普兰与 1A2 酶底物(氯氮平和氨茶碱)、2D6 酶底物(金雀花碱和丙咪嗪、阿米替林)和 3A4 酶底物(利托拉韦)联用时,无相互作用^[4]。

2. 丙咪嗪:当艾司西酞普兰与 2C9 酶底物(华法令)、2C19 酶底物(美芬妥因和丙咪嗪)联用时,无相互作用。

3. 酒精:艾司西酞普兰与酒精无药动学和药效学相互作用^[2]。

第三章 5-羟色胺和去甲肾上腺素双回收阻断剂

MDD 病人开始用一种抗抑郁药,50%~70%的有效(记作 70%),30%~40%的缓解(记作 35%)。其中 SNRIs 比 SSRIs 治疗 MDD 起效更快,效果好,缓解率高[2841]。选择性 SNRIs 有度洛西汀、高剂量的文拉法辛、去甲文拉法辛、比西发定(bicifadine)、米那普仑(milnacipran)和西布曲明(曲美)[2836]。非选择性 SNRIs 有阿米替林、丙咪嗪和氯丙咪嗪。选择性 SNRIs 的拟 NE 能往往低于拟 5-HT 能,NE 能与 5-HT 能最平衡的是米那普仑,次平衡的是度洛西汀,不平衡的是文拉法辛[2840]。

第一节 文拉法辛 Venlafaxine

[商品名]怡诺思(惠氏-百宫制药有限公司)和博乐欣(成都大西南制药股份有限公司)。

[规格和包装]

怡诺思胶囊剂 75mg/粒 14 粒/盒/143.6 元(2004 年)

胶囊剂 150mg/粒 14 粒/盒/198.00 元(2004 年)

博乐欣胶囊剂 25mg/粒 16 粒/盒/62.5 元(2004 年)

[参考价格]

如果使用怡诺思 75mg/d(剂型:75mg/片),每月(30 天)需 307.71 元,如果使用博乐欣 75mg/d,每月(30 天)需 351.56 元。

[适应证]

文拉法辛是二环抗抑郁药,阿米替林是三环抗抑郁药,麦普替林是四环抗抑郁药。文拉法辛增加动力,这不同于选择性 5-羟色胺回收抑制剂(SSRIs),其机制可能是拟去甲肾上腺素(NE)能,即使在非抑郁病人也能体验到这一点,1 位人格解体障碍男性述,服文拉法辛

(博乐欣) 75mg/d 比服拉莫三嗪 25mg/d 感到更快乐, 有莫名的动力在推动自己。这就不难理解, 文拉法辛为什么比 SSRI 更易诱发躁狂。

一. 抑郁症

(一)比较

1. 比 SSRI 的起效速度: 文拉法辛阻断 5-HT 和 NE 回收, 其中 5-HT 能加速 NE 引起的 β 受体向下调节, 而 β 受体向下调节与抗抑郁起效相关联, 故文拉法辛能快速抗抑郁。Rodolph 等 (1998) 给门诊抑郁症病人一周内加至文拉法辛 300mg/d 或氟西汀 60mg/d, 结果发现, 文拉法辛的起效时间比氟西汀为快。

2. 比 SSRI 的最终疗效: 抑郁症的 5-HT 和 NE 能低下, 文拉法辛提高 5-HT 和 NE 能, 而 SSRI 仅提高 5-HT 能, 故文拉法辛的抗抑郁效应优于 SSRI。当用于严重忧郁性重性抑郁症时尤为如此[1734]。一个再分析包括了 2000 多例抑郁症病人, 治疗 8 周发现, 文拉法辛组有 45% 的缓解, SSRI 组有 35% 的缓解, 而安慰剂组仅 25% 的缓解^[2, 3]。

3. 比舍曲林的转躁率: Post 等给双相抑郁病人服心境稳定剂后随机加服安非他酮、舍曲林或文拉法辛, 治疗 10 周时 95 例病人有 13 例 (14%) 转为躁狂, 维持 1 年时 48 例病人有 16 例 (33%) 转为躁狂, 没有哪一种抗抑郁药的转躁率比另一种高。提示文拉法辛的转躁率与舍曲林相似。

(二)性能

1. 心境恶劣: Perugi 等 (2002) 给 21 例重性抑郁症共患广泛性焦虑症和 11 例心境恶劣共患广泛性焦虑症的病人服文拉法辛持释剂至少 8 周, 再随访 16 周, 到 24 周时平均剂量 (136 \pm 72) mg/d, 范围 75 ~ 225mg/d, 头 8 周时重性抑郁症病人的抑郁症状显著改善, 而焦虑症状则改善较慢, 某些病人根本没有改善; 心境恶劣组的焦虑和抑郁症状同期改善, 提示轻性抑郁症时焦虑较易控制。

2. 青少年抑郁: 2 项多中心、双盲、安慰剂对照研究分别调查了 165 和 201 例儿童和青少年重性抑郁症门诊病人, 发现用文拉法辛治疗后, 儿童抑郁量表修订版总分不比安慰剂明显改善【1900】。

3. 产后抑郁: 一项 8 周开放标签研究给 15 例产后抑郁症病人服文拉法辛治疗 8 周, 平均剂量 163mg/d, 80% 的病人抑郁缓解。母亲服文拉法辛哺乳, 婴儿的血药浓度很低, 未见不良反应, 故认为该药对哺乳婴儿较安全。

4. 伴癫痫的抑郁症: 当文拉法辛治疗这种抑郁症时, 有两个优点: (1) 在成人不会致癫痫; (2) 与抗抽搐药无相互作用[2119]。

(三)联合

1. SSRI: 文拉法辛增加 5-HT 为主, 增加 NE 为次, SSRI 仅增加 5-HT, 所以两者联合更突出增加 5-HT 能, 理论上抗焦虑性抑郁效应好。Gonul 等描述了 4 例文拉法辛抵抗性抑郁病人添加一种 SSRI (西酞普兰、氟西汀或舍曲林), 结果改善抑郁。但这种联合有 5-HT 综合征危险性, 尤其是联合氟西汀时。

2. 三环抗抑郁药: 从药动学上看, 抗抑郁药抑制 P450 2D6 的强度依次为帕罗西汀 \geq 氟西汀 $>$ 舍曲林 $>$ 氟伏沙明 $>$ 文拉法辛 $>$ 米氮平, 故文拉法辛与 TCA 的药动学相互作用很小。从药效学上看, 联合两种双回收阻断剂可强化疗效。从临床上看, 11 例用丙咪嗪或氯丙咪嗪单一治疗部分有效, 联合文拉法辛有效, 且无相关问题。

3. 米氮平: 当文拉法辛联合米氮平时, 既阻断 5-HT、NE 和 DA 回收, 又阻断 α_2 受体和 5-HT_{2A} 受体。细分析: 阻断 5-HT 回收可增加突触间隙 5-HT 浓度, 阻断异源性 α_2 受体可引起 5-HT 脱抑制释放, 阻断 5-HT_{2A} 受体可强化 5-HT_{1A} 受体激动, 故三重强化 5-HT 能效应; 阻断 NE 回收可增加突触间隙 NE 浓度, 阻断 α_2 受体可引起 NE 脱抑制释放, 故双重强化 NE 能效应; 阻断 DA 回收可一重强化 DA 能效应。已观察到, 抵抗性抑郁症病人用文拉法辛联合米氮平有效, 但有镇静、体重增加和 5-HT 综合征报告。

4. 安非他酮: 淡漠、疲劳和认知迟缓的抑郁称为阻滞性抑郁。此时强化 DA 和 NE 能有效, 安非他酮增加 DA 能, 文拉法辛增加 NE 能, 联合两药理论上应有效, 但增加舒张压。

5. NE 回收抑制剂: 文拉法辛联合 NE 回收抑制剂 (如瑞波西汀、马普替林或去甲替林) 双重强化 NE 能, 一重强化 5-HT 和 DA 能, 对阻滞性抑郁效果好。

二. 焦虑障碍

(一)广泛性焦虑症

1. 比安慰剂: 文拉法辛是美国食品药品监督管理局批准治疗 GAD 的第一种抗抑郁药。文拉法辛缓释剂治疗 GAD 病人的有效率比安慰剂高 (67%: 44%), 缓解率也高 (63%: 9%)^[11]。

2. 比氟西汀: 文拉法辛比氟西汀: 给共患或不共患 GAD 的重性抑郁症 (MDD) 病人进行双盲、安慰剂对照研究, 结果发现, 文拉法辛缓释剂比安慰剂治疗焦虑有效, 而氟西汀则不比安慰剂有效^[3]。提示文拉法辛比氟西汀治疗 GAD 疗效好。

3. 预防复燃: Montgomery 报告, GAD 病人服文拉法辛缓释剂治疗 8 周, 61% 的不完全缓解, 到治疗 6 个月时完全缓解, 而安慰剂仅 39% 的完全缓解^[2]。

(二)强迫症

1. 理论: 有证据表明, 躯体应激 (如疼痛) 和外界应激 (环境威胁) 能暂时缓解强

迫。机制可能应激激活蓝斑 NE 能，后者激动 5-HT 神经元上的 α_1 受体，增加 5-HT 能，一过性缓解强迫。故从理论上讲，5-HT 和 NE 双回收抑制剂文拉法辛的抗强迫效应稍胜 SSRI 类。

2. 比安慰剂。唯一的安慰剂-对照研究显示，文拉法辛 225mg/d 与安慰剂无显著差异。具体是服文拉法辛的病人 30% 的有效，30% 的恶化，而服安慰剂则无 1 例有效。

3. 比氯丙咪嗪。Albert 等 (2002) 将文拉法辛 (N=26, 225 ~ 300mg/d) 比较氯丙咪嗪 (N=47, 150 ~ 225mg/d) 治疗 12 周，文拉法辛的有效率为 36%，氯丙咪嗪的有效率为 50%，看来文拉法辛的疗效比氯丙咪嗪稍差，但治疗急性期 OCD 时，可能象氯丙咪嗪一样有效，不良反应较小。

4. 比帕罗西汀。Denys 等 (2003) 将文拉法辛缓释剂 (N=75, 300mg/d) 比较帕罗西汀 (N=75, 60mg/d) 治疗 12 周，两组有效率 (Y-BOCS 减少 > 35%) 均为 40%，不良反应事件率相似。

5. 换文拉法辛：Hollander 等 (2003) 给 39 例病人 (其中 29 例既往用 SRI 治疗无效) 服文拉法辛，平均 232mg/d (范围 37.5 ~ 375mg/d)，治疗 1.5 年，以 CGI 得分达“许多改善”或“非常多改善”为有效，近 70% 的评定为有效。

三. 改善认知

1. α_{2A} 受体强化谷氨酸信号：谷氨酸神经纤维投射至前额皮质锥体神经元的树突棘颈上，谷氨酸信号一部分传导下去，一部分经环磷酸腺苷/超级化激活的环核苷酸-阳离子门控通道漏出，蓝斑去甲肾上腺素 (NE) 神经纤维投射至前额皮质，释放 NE，激动树突棘颈上的 α_{2A} 受体，关闭环磷酸腺苷/超级化激活的环核苷酸-阳离子门控通道，减少谷氨酸信号漏出，从而强化信号传导。例如，当人们使用认知功能或体验强烈情感时，激活 α_{2A} 受体，可强化谷氨酸信号【2769】。

2. D_1 受体衰减谷氨酸信号：中脑腹侧被盖部多巴胺 (DA) 神经纤维投射至前额皮质，释放 DA，激动树突棘颈部的 D_1 受体，打开 cAMP/超级化激活的环核苷酸-阳离子门控通道，增加谷氨酸信号漏出，从而弱化信号传导。例如，当人们把输入的信号看作“噪音”时，希望能排除或忽略噪音，就激活 D_1 受体，以减少噪音干扰【2769】。

3. NE 或 DA 不足：如果 NE 不足，信号检出不足，表现为认知障碍，如抑郁症的思维迟缓；如果多巴胺不足，噪音检出过多，一方面可干扰注意力，引起认知障碍，另一方面出现焦虑症状 (强迫观念、反复体验创伤性体验、反复体验焦虑性事件) 和抑郁症状 (反复体验抑郁性事件)。按此理论，拟 NE 药物 (如文拉法辛) 治疗抑郁症的思维迟缓有效，这在临床上已被证实；金刚烷胺抗谷氨酸，拟多巴胺能，理论上应能治疗上述焦虑和抑郁症状，但尚

有待验证【2769】。

四. 绝经期潮热

1. 机制: 在绝经期, 雌激素和孕激素水平↓→内啡肽↓→全身 NE 和 5-HT↓→下丘脑 NE 和 5-HT (特别是 5-HT_{2A}) 受体向上调节, 降低散热的扳机点, 导致微小的体温升高 (小至 0.01 °F) 都能触发血管扩张, 引起潮热。补充雌激素或雌激素加上孕激素, 或者用抗抑郁药增加 NE 和 5-HT, 都能回调下丘脑的散热扳机点, 缓解潮热。因为吻合马雌激素和安宫黄体酮, 增加乳癌、冠心病、中风和肺栓塞, 故多用抗抑郁药治疗 [2858]。

2. 文拉法辛: 一项 4 周随机对照试验收集了 229 例伴潮热的乳癌妇女, 每周潮热至少 14 次, 他们怕用雌激素而恶化乳癌, 分配用文拉法辛 37.5mg、75mg 和 150mg/d 比安慰剂治疗, 4 周发现, 37.5mg/d 组下降潮热次数中位数 30%, 75mg/d 组下降 46%, 150mg/d 组下降 58%, 安慰剂组仅下降 19%。从中选出 102 例妇女参加随后的 8 周开放标签研究, 75mg/d 或 150mg/d 组维持原有的效果, 安慰剂组改服文拉法辛, 渐增至有效剂量, 潮热分值下降 62%, 37.5mg/d 组渐增至 75~150mg/d, 潮热分值下降 33%以内, 37.5mg/d 组继续维持, 潮热分值又下降 26% [2858]。

3. 治疗推荐: 治疗潮热文拉法辛和帕罗西汀为一线药物, 如无效或不能耐受, 氟西汀、舍曲林和西酞普兰为二线或三线药物, 在进一步研究得出结论以前, 度洛西汀、艾司西酞普兰、氟伏沙明或米氮平作为保留药物候选 [2858]。

五. 发作性睡病

1. 机理: 发作性睡病是以白天睡眠过多、猝倒症、入睡前/醒前幻觉和睡眠瘫痪为 4 联症。发作性睡病病人的下丘脑分泌素不足, 导致单胺不足, 当 NE 能不足时, 引起猝倒症, 当 DA 能不足时, 引起白天睡眠过多。

2. 治疗: 文拉法辛阻断 5-HT 回收 ≥ 阻断 NE 回收, 阻断 DA 回收更弱, 治疗猝倒症很有效, 是首选新药。文拉法辛即释剂 (博乐欣) 半衰期短 (仅 6 小时), 宁可用文拉法辛延释剂 (怡诺思), 后者常用量为 75~375mg/d。

六. 其他

1. 边缘性人格障碍: 由于边缘性人格障碍的 5-羟色胺能低下, 故可用拟 5-羟色胺能药物治疗, 美国精神病协会对边缘性人格障碍的指导目前表明, 针对情感失调和冲动性行为, 可选氟西汀、氟伏沙明、舍曲林和文拉法辛为一线药物, 这些药物对抑郁心境、愤怒和攻击冲动 (包括自伤行为) 有效, MAOIs 低剂量抗精神病药和心境稳定剂为二线药物或强化药物;

对认知和知觉症状，低剂量抗精神病药为一线药物[2871]。给 45 例边缘性人格障碍病人开放标签服文拉法辛 200~400mg/d(平均 315.2 ± 95.8 mg/d)，治疗 12 周，39 例完成试验，Hopkins 症状清单-90 各因子分均改善，7 例自伤病人 5 例自伤行为消除[2871]。

2. 人格解体性神经症：汪春运（2007）报道 1 例人格解体性神经症病人，男，23 岁，主诉感周围世界隔着一层 9 年。平时为不真实感而焦虑，用文拉法辛（博乐欣）25mg，早、中，治疗 14 天，不真实感引起的焦虑消失，心情愉快，不真实感虽无改善，但有时能忽略。博乐欣增至 25mg，一日三次，又治疗 14 天，不真实感好转 40%。汪春运认为，文拉法辛拟去甲肾上腺素能引起中枢唤醒，从而改善不真实感。

3. 逆转氯丙咪嗪引起的快感缺失：喻东山（2007）报告 1 例 51 岁的强迫症女性，自服氯丙咪嗪 50mg，一日二次 13 个月以来，性欲减退，从未体验过性乐高潮（快感缺失）。加服文拉法辛 25mg，一日三次，5 周后报告：每次性交 5~10 分钟时，即出现性乐高潮。机制可能是文拉法辛的拟去甲肾上腺素能所致。

4. 糖尿病性外周神经病性疼痛：文拉法辛是治疗糖尿病性外周神经病性疼痛的一线药物，起始量 37.5mg 一日一次或一日二次，每周增量 75mg，最大量 225mg/d，充分试验时间 4~6 周^[3]。

[剂量与用法]

1. 抗抑郁障碍剂量：怡诺思每日服药一次，每次 75mg，与食物同服，如需要，可递增至最大剂量 225mg/d，每次增量的间隔时间不少于 4 天，每次增幅 75mg/d，优点是恶心和眩晕较少[1689]。博乐欣起始剂量 25mg，一日三次，平均有效剂量 150~200mg/d，对难治性抑郁症可渐增至 250~350mg/d。

超量治疗应慎之又慎，因为如果出了意外，将受不到保护。当文拉法辛增至 225~500mg/d 时，可增强 NE 和 DA 回收阻断。一项研究报告，锂、T₃ 和电抽搐治疗抵抗的病人用文拉法辛 300~450mg/d 时有效率为 40%，此时应定期监测血压[1907]。

2. 抗焦虑障碍剂量：怡诺思最初可能有致焦虑和失眠作用，故用于焦虑障碍（社交恐怖症、广泛性焦虑障碍、创伤性应激障碍和强迫症）时，起始量应低，37.5mg/d，但最终治疗量可能较高。惊恐障碍、社交恐怖症和创伤后应激障碍为 150~375mg/d，强迫症为 225~375mg/d。有效后首次持续治疗时间为 2 年。

3. 停药：博乐欣/怡诺思治疗 6 周以上者，如需停药，至少需 1 周时间逐渐减量。治疗 15 月以上者，如需停药，至少需 2 周时间逐渐减量。否则在停药 24 小时内会出现戒断

症状，表现为失眠、噩梦、头晕、头痛、恶心和腹泻。

[不良反应]

一. 拟 5-羟色胺能效应

文拉法辛虽说为 5-HT 和 NE 双回收阻断剂，但低剂量（很可能是 200mg/d 以下）还是一种 SSRI，对 5-HT 的回收阻断效应是 NE 回收阻断效应的 120 倍，只有在高剂量（如 375mg/d）时，对 NE 回收阻断效应才明显[1742]。

1. 思睡：文拉法辛拟 5-HT 能，激动额叶 NE 和多巴胺（DA）神经元突触前膜上的 5-HT_{2A} 受体，从而抑制 NE 和 DA 释放，导致精神迟钝，后者诱发思睡。

2. 锥体外系反应：如果联用抗精神病药，文拉法辛通过拟 5-HT 能而激动 5-HT_{2A} 受体，抑制 DA 释放，可能诱发或加重锥体外系反应。1 例服奋乃静 20mg/d 的精神分裂症女病人，加服文拉法辛仅 25mg/d，就感到牙床发抖。

3. 恶心：在消化系统，拟 5-HT 能可引起厌食、恶心和呕吐，其中厌食可能解释老年精神病住院病人用文拉法辛后引起的低钠血症[1680]，恶心可随治疗时间延长而发生耐受，2 周耐受 60%，4 周耐受 80%。

4. 抑制性功能：拟 5-HT 能抑制性欲、性唤醒和射精，且与剂量有关。因有拟 NE 的抵消作用，故从理论上讲，这种不良反应应比 SSRI 轻。

5. 5-HT 综合征：有人报道，文拉法辛可引起 5-HT 综合征，在中枢表现为语言不清、烦躁不安和震颤，在外周表现为肌震颤、出汗和腹泻。

二. 拟去甲肾上腺素能效应

(一)精神效应

1. 焦虑和失眠：在体外，帕罗西汀比文拉法辛是较强的 5-HT 和 NE 双回收阻断剂。在体内，文拉法辛（75~375mg/d）比帕罗西汀（20~50mg）是较强的 5-HT 和 NE 双回收抑制剂。在中枢，NE 能升高可引起失眠、激越、焦虑和震颤，甚至有 0.26% 的癫痫发生率。

2. 易激惹：文拉法辛增加去甲肾上腺素，去甲肾上腺素激动 α_1 受体，可出现冲动性攻击，这与引起易激惹相一致。汪春运（2007）报告 1 例 21 岁的女性抑郁症，服怡诺思 150mg/d 后 22 个月出现在家想砸东西，想吵架，在外面买不到理想的衣服，回家就发火，与姐姐吵，要发泄，被疑为躁狂发作，将怡诺思改为 75mg/d，加服丙戊酸钠（商品名德巴金）0.5/d，后者仅服 3 天就因思睡而停用，此后单服怡诺思 75mg/d，不再有发脾气现象，情绪一直稳定。

3. 愉快幻想：文拉法辛的拟 NE 能导致警醒性增加，引起愉快幻想。汪春运（2007）报

道 1 例 22 岁的男性抑郁性神经症，病程 10 年，主要表现为心绪不良，换成文拉法辛（博乐欣）75mg/d，动力不足，思睡，不想去踢球，但想入非非，想象自己是贝利、马拉多拉一样的球星，达到世界足坛顶峰的水平，率领中国队去世界比赛，踢过几次漂亮球，即使不赢，自己在球场上的表现也很突出，万人空巷，都来争睹自己的风采，回国后率国家足球队乘大巴路过天安门，成千上万的“粉丝”（追星族）举着烟花向自己欢呼，自己反而不愿与“粉丝”见面，耍大牌。许多商家争着请他做广告，使他得到巨额回报。中央领导邀请他吃饭，他还不愿跟中央领导罗嗦，但为了今后的前程，勉强应付。这类愉快幻想不断，主题是远大前程。幻想过多时临时服碳酸锂 0.25，幻想程度衰减 60%~70%，幻想频度衰减 60%，当幻想减少时，反而能坐下来读得进书了。

4. 行为激活：某些儿童服文拉法辛，倾向引起行为激活，特别是在共患 ADHD 的儿童【2736】。表现多动、冲动、多嘴或“自私”，在治疗头 2 周内最常见，常依赖于剂量，预防措施是起始量低，抗抑郁药治疗不久引起行为激活，提示该抑郁正倾向恢复【2736】。

(二) 躯体效应

1. 高血压：在外周，NE 能升高可引起口干、心率增快、便秘、出汗和高血压。其中高血压依赖于剂量，并引起头晕。统计数据表明，文拉法辛 75mg/d 平均升高血压 1mmHg，225mg/d 为 2mmHg，375mg/d 为 7.5mmHg。由于高血压效应，当文拉法辛超过 225mg/d 以上时，治疗头 2 月内应门诊监测血压，特别是原有高血压、肝功能损害、服西咪替丁或老人。一旦血压升高，应减药或停药，好在文拉法辛的血压升高率仅 3%，因此而停药或加服抗高血压药的不到 1%。

2. 热感和出汗：文拉法辛拟 NE 能，兴奋交感神经，可引起热感和出汗，低剂量抗胆碱药如苯托品、可乐宁、赛庚啶或米氮平可治疗出汗，已有成功报告[2336]。

3. 尿频尿急：喻东山报告一例服博乐欣 75mg/d 出现尿频尿急者，减至 50mg/d 缓解，再增至 75mg/d 再现。此外，尚有排尿中断的 3 例报告[1787]。机制可能是：博乐欣阻断 NE 回收，NE 能激动 α_1 受体，收缩膀胱括约肌，过度收缩膀胱括约肌可引起尿意，出现尿频尿急，甚至出现排尿中断。

4. 改善射精不能：喻东山（2007）报告，1 例 30 岁的精神分裂症男性，服奎硫平（启维）100mg，中，200mg 晚；氯丙咪嗪（氯咪帕明）50mg，发现阴茎勃起后较软，不射精，嘱其性生活那天将文拉法辛（博乐欣）25mg，一日二次代替氯丙咪嗪 50mg，一日二次。4 周后复诊，称勃起硬度较前有改善，但比正常还差些；原来不射精，现在 1 分钟就射精，太快了。

其中改善射精不能的原理是文拉法辛有拟 NE 能，促进精液管、输精管运送精子至尿道球部，促进射精。

三. 拟多巴胺能效应

文拉法辛用到 150~225mg/d 时，除对 5-HT 和 NE 有双回收阻断效应外，还有某种程度的多巴胺回收阻断效应，可诱发精神病症状，特别是幻觉。如用于幻觉易感者，较低剂量即可触发。喻东山遇到 2 例服奋乃静 20mg/d 的精神分裂症病人，仅加用文拉法辛 25mg/d 和 75mg/d，分别引出幻视和幻听。

七. Na⁺通道阻断效应

1. 心脏疾病和心力衰竭：最近有证据发现，文拉法辛有阻断 Na⁺通道效应（Blythe 和 Hackett,1999），已有病例报告文拉法辛与心脏疾病及心力衰竭相关联。

2. 思睡：文拉法辛阻断 Na⁺通道可抑制谷氨酸释放，谷氨酸是兴奋性神经递质，其释放减少可引起思睡效应。所以文拉法辛既可以引起失眠；又可以引起思睡；也可以既不引起失眠，又不引起思睡。当病人对拟 NE 能敏感时，则引起失眠；当病人对阻断 Na⁺通道敏感时，则引起思睡；当病人对拟 NE 能和阻断 Na⁺通道的敏感性相等时，则既不引起失眠，又不引起思睡。

八. 妊娠和哺乳

(一)妊娠头 3 月

1. 致畸：150 例妊娠头 3 个月妇女服文拉法辛，不增加致畸率。美国食品药品监督管理局将文拉法辛归为 C 类妊娠药物。C 类妊娠药物是指致畸危险性不能被排除（即缺乏人类资料，动物研究阳性或缺乏）。

2. 流产：妊娠不足 28 周（7 个月），胎儿体重不足 1000g 而终止妊娠者，称为流产。抗抑郁药引起的流产率为 12.4%，比基础流产率（8.7%）高 3.7%，相对危险性为 1.45，不同抗抑郁药之间并无显著差异。

(二)妊娠 7~9 个月

2004 年 10 月美国食品药品监督管理局警告，妊娠期服 SRI 和文拉法辛，可引起早产、出生体重减轻、新生儿中毒和持续肺高压。

1. 早产：早产是指妊娠 28 周（7 个月）~37 周（9 个月）分娩，新生儿出生体重为 1000g~2499g。多数研究表明，妊娠妇女服 SRI 增加早产率。机制可能是：SRIs 增加 5-HT 能，5-HT 引起子宫血管收缩，子宫肌肉收缩，引发胎盘早期剥离，引发早产。

2. 减轻出生体重：早产倾向减轻出生体重。一项研究发现，妊娠妇女服 SSRI 或 5-羟色胺和去甲肾上腺素双回收抑制剂（SNRI）的时间长度而不是服用时点能缩短妊娠时间，减轻出生体重。

3. 撤药综合征：妊娠晚期服 SSRI 和文拉法辛，生下的孩子可引起中毒或撤药症状。中毒表现与药理效应一致，包括锥体外系症状（震颤、痉挛和肌张力增高）、呼吸窘迫、进食时紫绀、黄疸和低血糖。撤药综合征表现与药理效应相反，主要为过度唤醒症状（一过性极度烦躁不安、激惹、过度哭闹、睡眠困难和心动过速）。一项前瞻性研究给 11 例妊娠妇女服文拉法辛，中位数剂量 225mg（150~300mg/d），分娩时母体文拉法辛及其代谢物血浓度中位数分别为 45 μg/L 和 256 μg/L，脐带血浓度的中位数分别为 20 μg/L 和 184 μg/L，暴露的新生儿运动、震颤和惊跳分值比对照组显著为低^[8]。

4. 持续肺高压：肺高压定义为肺动脉压静息时 >25mmHg，活动时 >30mmHg，普通美国婴儿的肺高压率为 1%~2%，妊娠妇女服抗抑郁药，生出的婴儿肺高压率为 5%~10%，是普通婴儿的 5 倍，持续肺高压导致血氧不足，可危及生命。机制可能是：SRI 增加 5-HT 能，5-HT 损伤肺毛细血管内皮细胞，毛细血管通透性增加，出生后肺扩张，肺组织水分增加，肺血管阻力增大，引起肺动脉持续高压。

（三）哺乳

母亲服文拉法辛哺乳，婴儿的文拉法辛及其代谢物血药浓度很低，未见不良反应。每次哺乳从开始到结束，乳药浓度/血药浓度之比呈梯度上升，放弃后期乳汁可减少婴儿吸收药量；放弃米氮平达峰时间前后的乳汁，可减少婴儿吸收药量。

九. 撤药症状

在中断任何 SRI 后，可能发生撤药症状（表现同帕罗西汀的撤药症状），最常见于帕罗西汀或文拉法辛突然中断后，数周以上的缓慢减药可使撤药症状最轻，如仍发生，升高文拉法辛剂量，缓慢逐渐减量，可能减轻这些症状[2336]。

[禁忌证]

对本品过敏者及正在服单胺氧化酶抑制剂的病人禁用本品。

[药物代谢动力学]

1. 吸收：文拉法辛达峰时间约 1 个半小时（1.7 小时），去甲文拉法辛达峰时间约 2 小时（2.1 小时），与食物同服时可延长吸收时间，减少不良反应率，但不影响吸收总量。

2. 半衰期：文拉法辛半衰期约 5 小时，去甲文拉法辛半衰期约 11 小时，故需一日二次或

三次服药，一旦停药，疗效很快消失。怡诺思是一种文拉法辛缓释剂，故一日服一次药即可。

3. 代谢：文拉法辛主要经 2D6 酶代谢为 O-去甲文拉法辛，O-去甲文拉法辛与文拉法辛的抗抑郁活性差不多相等【2792】；文拉法辛又经 2D6 和 3A4 酶（次要）代谢为 N-去甲文拉法辛，N-去甲文拉法辛无抗抑郁活性，对中度肝损害病人，文拉法辛剂量应减少 50%；对重度肝损害病人，文拉法辛剂量应进一步减少。

4. 弱代谢者：在 2D6 酶弱代谢者，即使文拉法辛浓度很高，代谢成 O-去甲文拉法辛仍少的可忽略不计【2792】。此时，3A4 酶是可选择的代谢途径，如果此时再服抑制或诱导 3A4 酶的药物，就相对突出地升高或降低文拉法辛血浓度。

5. 强代谢者：2D6 酶强代谢者，2D6 酶抑制剂只是中度升高文拉法辛浓度，因为肾脏也在排泄文拉法辛【2792】。如果服 3A4 酶抑制剂，这种效应估计更小，因为 N-去甲文拉法辛是次要代谢的途径【2792】。

6. 排泄：文拉法辛及其代谢物主要经肾脏排泄【2792】。肾脏疾病时，文拉法辛及去甲文拉法辛清除率降低 55%，当肾小球滤过率 < 30ml 分时，剂量应减少 50%。60 岁以上老人的文拉法辛稳态药动学参数与年轻人相似，无需因年龄问题而减量。文拉法辛的耐受性在不同性别也无很大差异。

[药物相互作用]

一. 其他药物影响文拉法辛浓度

文拉法辛主要经 2D6 酶代谢，次要经 3A4 酶代谢。理论上讲，影响这两种酶（尤其是影响 2D6 酶）活性的药物，都可能影响文拉法辛血浓度。

1. 西咪替丁增加文拉法辛血浓度：西咪替丁抑制 2D6 和 3A4 酶，理论上能增加文拉法辛血浓度。给男、女健康志愿者（18~41 岁）服文拉法辛 50mg，每 8 小时一次达 5 天，再服西咪替丁 800mg/d5 天，文拉法辛的达峰浓度增加 60%^{〔1〕}，清除率下降 43%。

由于西咪替丁不显著影响文拉法辛的活性代谢物 O-去甲文拉法辛的形成或清除，而循环 O-去甲文拉法辛浓度比文拉法辛高，因此，西咪替丁仅轻度增加文拉法辛+O-去甲文拉法辛总浓度，故多数病人无需调整剂量^{〔1〕}。但对控制较差的高血压、肝功能障碍和老人，这种轻度增加总浓度的效应可能较突出，联用宜小心^{〔1〕}。

2. 苯海拉明增加文拉法辛血浓度：苯海拉明抑制 2D6 酶，理论上可增加文拉法辛血浓度。Yessine 等（2001）招募 15 例男性志愿者，9 例为 2D6 酶强代谢者，6 例为 2D6 酶弱代谢者，给服文拉法辛 18.75mg，每 12 小时 1 次，连续 4 次，间隔 1 周，再服文拉法辛 18.75mg

联合苯海拉明 50mg，每 12 小时 1 次，连续 4 次。在强代谢组，苯海拉明降低文拉法辛的口服清除率 2.4 倍；在弱代谢组，苯海拉明降低文拉法辛的口服清除率不明显，可能是弱代谢组进一步抑制 2D6 酶的空间较小所致。因为文拉法辛费用较高，治疗指数宽；苯海拉明价廉，有镇静效应，既能改善抑郁症的晚间睡眠，又能提高文拉法辛血浓度，两者联用理论上对 2D6 强代谢者能增效省钱，但实际有待证实。

3. 奎尼丁增加文拉法辛血浓度：奎尼丁抑制 2D6 酶，理论上能增加文拉法辛血浓度。Lessard 等给 7 例 2D6 酶强代谢者和 5 例 2D6 弱代谢者服文拉法辛 18.75mg，每 12 小时 1 次，连续 4 次，间隔 1 周，再服文拉法辛联合奎尼丁每 12 小时 1 次，连续 4 次，结果发现，在强代谢组，奎尼丁降低 R-文拉法辛的口服清除率 12 倍，降低 S-文拉法辛的口服清除率 4 倍^[2]。

4. 吸烟降低 O-去甲文拉法辛血浓度：吸烟诱导 1A2 酶。未闻对 2D6 和 3A4 酶有影响，故理论上不影响文拉法辛血浓度。但 Reis 等(2002)给 635 例住院或门诊病人服文拉法辛 325 ~ 412.5mg/d，测定文拉法辛及其主要代谢物 O-去甲文拉法辛、N-去甲文拉法辛和 N, O-二去甲文拉法辛血浓度，结果发现，吸烟组比不吸烟组的 O-去甲文拉法辛血浓度/剂量之比和 N,O-二去甲文拉法辛血浓度/剂量之比显著为低^[3]，可能因此而降低文拉法辛的功效。

5. 酒精不影响文拉法辛血浓度：酒精经 2E1 酶代谢，未闻对 2D6 和 3A4 酶有影响，理论上不影响文拉法辛血浓度。给男性健康受试者单次服酒精 0.5g/kg，结果不显著影响文拉法辛或 O-去甲文拉法辛的药动学。

二. 文拉法辛影响其他药物浓度

文拉法辛轻度抑制 2D6 和 3A4 酶，不抑制 1A2、2C19 和 2C9 酶。理论上轻度增加经 2D6 和/或 3A4 酶代谢的药物血浓度。

1. 轻度增加抗精神病药血浓度：利培酮主要经 2D6 酶代谢，文拉法辛轻度抑制 2D6 酶，理论上轻度增加利培酮血浓度。一项调查发现，同时服文拉法辛 150mg/d 和单剂量利培酮 1mg，利培酮转化为 9-羟利培酮轻度受抑制^[4]。氟哌啶醇主要经 3A4 酶代谢，文拉法辛轻度抑制 3A4 酶，理论上轻度增加氟哌啶醇血浓度。实际上文拉法辛增加氟哌啶醇的曲线下面积无临床意义。

2. 不影响米氮平血浓度：米氮平经 1A2、2D6 和 3A4 酶代谢，文拉法辛轻度抑制 2D6 和 3A4 酶，理论上轻度增加米氮平血浓度，但实际上，文拉法辛联用米氮平相当安全。不过，文拉法辛和米氮平都增加去甲肾上腺素 (NE) 能，有恶化精神病潜力，宜小心。

3. 轻度增加丙咪嗪和去甲丙咪嗪血浓度：丙咪嗪和去甲丙咪嗪主要经 2D6 酶代谢，文拉

法辛轻度抑制 2D6 酶，理论上轻度增加丙咪嗪和去甲丙咪嗪血浓度。Albers 等给健康受试者服文拉法辛 150mg/d，增加丙咪嗪的曲线下面积 27%，增加去甲丙咪嗪的曲线下面积 40%^[4]。

4. 不影响卡马西平血浓度：卡马西平主要经 3A4 酶代谢，文拉法辛轻度抑制 3A4 酶，理论上轻度增加卡马西平血浓度。给 16 例男性健康志愿者（21~37 岁）服卡马西平 200mg 一日二次达 14 天，然后加服文拉法辛 6 天，结果不显著增加卡马西平及其代谢物血浓度^[5]。原因可能是：文拉法辛轻度抑制 3A4 酶活性不足以抵消卡马西平对 3A4 酶的强诱导效应。

5. 中度降低地西洋血浓度：地西洋主要经 3A4 酶代谢，文拉法辛轻度抑制 3A4 酶，理论上轻度增加地西洋血浓度。给 18 例男性健康受试者（18~41 岁）服地西洋 10mg，并多次服文拉法辛（50mg，每 8 小时一次），结果文拉法辛反而中度降低地西洋的曲线下面积（ $P=0.02$ ），但无临床意义^[5]。

6. 不影响阿普唑仑血浓度：阿普唑仑主要经 3A4 酶代谢，文拉法辛轻度抑制 3A4 酶，理论上轻度增加阿普唑仑血浓度。给受试者单次服阿普唑仑 2mg，然后服文拉法辛 37.5mg/d 达 3 天，继服 75mg/d 达 6 天，再单次服阿普唑仑 2mg，结果发现，文拉法辛仅降低阿普唑仑达峰浓度 4%，缩短半衰期 21%^[5]。

7. 不影响特非拉定血浓度：抗组胺药特非拉定主要经 3A4 酶代谢，文拉法辛轻度抑制 3A4 酶，理论上轻度增加特非拉定血浓度。但实际上，服文拉法辛 150mg/d 达稳态浓度，并不增加特非那定血浓度^[4]。

8. 不影响酒精血浓度：给健康男性受试者单次服酒精 0.5g/kg 和文拉法辛，结果发现，文拉法辛不影响酒精的药动学^[1]。在稳定服文拉法辛期间，也不恶化酒精引起的精神运动性或心理测量效应^[1]。

三. 药效学相互作用

文拉法辛不得联用单胺氧化酶抑制剂，不然会引起 5-HT 综合征。单胺氧化酶抑制剂至少停用 14 天后，方可换用文拉法辛；文拉法辛至少停用 7 天后，方可换用单胺氧化酶抑制剂。

第二节 度洛西汀 Duloxetine

[商品名]欣百达（美国礼来制药有限公司）和奥思平（上海中西制药有限公司）。

[规格和包装]

欣百达肠溶胶囊剂 60mg/粒 14 粒/盒/290 元

奥思平肠溶胶囊剂 20mg/粒 20 粒/盒/107 元

[参考价格]

如果使用欣百达 60mg/d, 每月 (30 天) 需 621.43 元, 如果使用奥思平 60mg/d, 每月 (30 天) 需 481 元。

【适应证】

第一部分 精神科部分

一. 抑郁症

(一) 药理特征

1. 机制: 抑郁症的 5-羟色胺 (5-HT)、去甲肾上腺素 (NE) 和多巴胺 (DA) 不足。其中 5-HT 不足易感焦虑性抑郁; NE 和 DA 不足易感阻滞性抑郁。度洛西汀选择性阻断 5-HT 和 NE 回收, 弱阻断 DA 回收, 从而增加 5-HT 和 NE 传导, 轻度增加 DA 传导, 治疗焦虑性抑郁和阻滞性抑郁。

2. 作用强度: 表 1 可见, 当等剂量时, 度洛西汀的拟 5-HT 能仅次于氯丙咪嗪, 拟 NE 能仅次于去甲丙咪嗪, 拟 DA 能仅次于舍曲林。

表 1 抗抑郁药结合人类单胺回收转运体的排序 *

化合物	5-HT	NE	DA
度洛西汀	2	2	2
氯丙咪嗪	1	3	3
米那普仑	6	4	6.5
文拉法辛	5	7	5
去甲丙咪嗪	7	1	6.5
舍曲林	3	5	1
氟西汀	4	6	4

* 1 为结合力最高, 7 为结合力最低

3. NE/5-HT 的平衡性: 米那普仑占领 NE/5-HT 回收抑制位点的平衡抑制常数 (Ki) 比为 1.6, 度洛西汀为 9.4, 文拉法辛为 30, 即米那普仑抑制 NE/5-HT 回收的强度比为 1/1.6, 度洛西汀为 1/9.4, 文拉法辛为 1/30, 说明拟 NE 与拟 5-HT 最接近平衡的是米那普仑, 其次为度洛西汀, 再次为文拉法辛。

(二) 临床特征

1. 严重抑郁症: Thase 等再分析了 1404 例病人, 抑郁缓解定义为研究结束时 17 项汉密尔顿抑郁量表 (HAMD-17) 总分 ≤ 7 分, 结果发现, 服度洛西汀比服安慰剂的抑郁缓解率高 [40%: 28%, 差异比 (OR) = 1.70], 且度洛西汀治疗严重抑郁症的效果最好。美国食品药品监督管理局 (FDA) 2004 年 8 月批准度洛西汀治疗重性抑郁症 (MDD), 2007 年下半年批准度洛西汀长期治疗 MDD。

2. 痛性躯体症状: 痛性躯体症状是 MDD 的重要组分, 发生率 65%^[1]。该症状难治, 缓解慢^[2]。度洛西汀拟 5-HT 和 NE 能, 5-HT 和 NE 通过下行脊索通路抑制疼痛, 治疗疼痛效果比选择性 5-HT 回收抑制剂 (SSRIs) 好, 该效应与抗抑郁无关。60mg 一日一次可显著改善总的疼痛、肩痛、背痛和觉醒时疼痛时间, 当高于 60mg/d 时, 效果反而不一致^[3]。

3. 认知障碍: 度洛西汀增加 NE 能, NE 激动 α_2 受体, 改善认知功能。初步研究表明, 老年 MDD 病人服度洛西汀 60mg 一日一次, 治疗 8 周, 显著改善认知功能^[3]。

4. 焦虑: 激动 5-HT_{1A} 受体抗抑郁, 抗焦虑, 抑郁症病人 5-HT 能不足, 激动 5-HT_{1A} 受体不足, 引起抑郁伴焦虑。度洛西汀 20mg 增加 5-HT 能, 一日一次抗焦虑就有效, 而改善焦虑能增加抑郁的缓解率^[3]。

5. 快眼动睡眠: 5-HT 和 NE 能抑制快眼动 (REM) 睡眠, MDD 病人的 5-HT 和 NE 能不足, 引起 REM 睡眠潜伏期缩短, REM 睡眠持续时间延长, 服度洛西汀 60~120mg 一日一次, 治疗 1~2 周, 增加 5-HT 和 NE 能, 延长 REM 睡眠潜伏期, 缩短 REM 睡眠持续时间, 逆转抑郁症的 REM 睡眠障碍。

(三) 比较

1. 比安慰剂: Girardi 等 (2009) 再分析了 17 篇双盲随机对照试验和 16 篇活性药物对照试验, 结果发现, 度洛西汀的抗抑郁有效率比安慰剂高 (54%: 39%)^[4]。

2. 比 5-HT 回收抑制剂 (SRIs): 从理论上讲, 抑郁症的 5-HT 和 NE 能不足, 5-HT 和 NE 双回收抑制剂 (SNRIs) 增加 5-HT 和 NE 能, 而 SSRIs 仅增加 5-HT 能, 故 SNRIs 的抗抑郁效应比 SSRIs 好。但再分析结果不尽如此, Girardi 等 (2009) 再分析了 17 篇双盲随机对照试验和 16 篇活性药物对照试验, 结果发现, 文拉法辛、帕罗西汀和艾司西酞普兰的抗抑郁有效率稍高于度洛西汀 (仅高 4%~8%), 而度洛西汀有效率稍高于氟西汀^[4]。其他研究表明, 度洛西汀 60~120mg/d 的益处和危险性类似文拉法辛 150~225mg/d^[3]。

3. 比年龄: 2418 例 MDD 病人服度洛西汀治疗, 其中 65 岁以上的老人占 5.9% (143 例)。这些老人的抗抑郁疗效和安全性与年轻人无显著差异。

4. 比性别： 汇集 4 篇 MDD 病人服度洛西汀比安慰剂的对照试验， 结果发现， 男性（560 例）的疗效或安全性与女性（1062 例）无显著差异， 因不良事件所致的服药中断率类似。

5. 比共患疾病： 随机对照试验表明， 75%的老年病人至少共患一种疾病， 多为关节炎、 血管病和糖尿病， 这些共患疾病对度洛西汀抗抑郁的有效率、 缓解率、 生活质量或耐受性无显著影响。

(四)维持治疗

MDD 病人维持服度洛西汀的抑郁复燃率是服安慰剂的 1/3（16%： 45%， $P \leq 0.01$ ）^[5]。 抑郁不完全缓解和有残余症状一致预报抑郁复燃^[2]。 严重疼痛和躯体综合征（如肠激惹综合征和纤维性肌痛）也预报抑郁复燃^[2]。 老年、 女性、 既往 MDD 多次发作和严重抑郁可能预报抑郁复燃， 但研究结果不一致，

二. 广泛性焦虑症

(一)特征

1. 机制： Deakin 和 Graff 等提出， 背部缝际核群发出的 5-HT 能神经纤维投射到杏仁核和额叶皮质， 抑制期待性焦虑和回避（条件反射性害怕）， 当 5-HT 能不足时， 引起条件反射性害怕[即广泛性焦虑症（GAD）]； 度洛西汀增加 5-HT 能， 治疗 GAD。

2. 诊断： DSM-IV 将 GAD 定义为对许多事件或活动都过度焦虑和烦恼， 至少在 6 个月内的多数日子里， 有难以控制的焦虑和烦恼， 并有至少下列 3 项症状： 注意难以集中、 易激惹、 易疲劳、 肌肉紧张、 坐立不安或睡眠障碍。

3. 一线药物： 治疗 GAD 的药物包括苯二氮卓类药物（如安定和氯羟安定）、 三环抗抑郁药（如丙咪嗪）、 抗组胺药羟嗪、 SNRIs（如文拉法辛和度洛西汀）、 SSRIs（如帕罗西汀、 舍曲林和艾司西酞普兰）和钙通道调节剂普加巴林。 苯二氮卓类药物有依赖和撤药问题， 三环抗抑郁药过量有致死危险性， 羟嗪思睡， 这些药物不再作为治疗 GAD 的一线药物。 相反， SSRIs、 SNRIs 和普加巴林耐受性良好， 不良反应多为轻-中度， 过量相对安全， 故世界生物精神病协会联盟宣布： SSRIs、 SNRIs 和普加巴林是治疗 GAD 的一线药物。 美国已批准帕罗西汀、 艾司西酞普兰、 文拉法辛和度洛西汀治疗 GAD。

4. 老人： 65 岁以上的 GAD 老人服度洛西汀治疗有效。 服度洛西汀（N=42）比服安慰剂（N=28）的汉密尔顿焦虑量表（HAMA）总分、 精神性焦虑因子分、 HAMD 焦虑因子分和抑郁因子分均有显著改善， 但 HAMA 躯体焦虑因子分和改善大体印象评定量表（CGI-I）分无显著改善^[6]。

(二)比较

1. 比安慰剂: 4 篇研究给中度以上的 GAD 病人服度洛西汀 60~120mg/d 或安慰剂治疗, 结果发现, 度洛西汀组的 HAMA 总分比安慰剂组显著改善, 显著改善了工作、学习、社交生活和家庭责任^[6], 1~2 周见效。服度洛西汀 60mg/d 改善 HAMA 总分与 120mg/d 无显著差异^[6]。

2. 比文拉法辛: GAD 病人服度洛西汀或文拉法辛均比服安慰剂有效, 而服度洛西汀改善的 HAMA 总分与服文拉法辛相似^[6]。

(三)维持治疗

给中度以上的 GAD 病人开放标签服度洛西汀 60~120mg/d, 治疗 26 周, 79% (533/676) 的有效, 将有效者中的 429 例随机双盲继续服度洛西汀或安慰剂, 又治疗 26 周, 度洛西汀组 (N=213) 比安慰剂组 (N=216) 的 GAD 复燃时间迟, 复燃率低^[6], 缓解率高 (68%: 39%, $P \leq 0.001$)。

三. 强迫症

1. 机制: 鉴于强迫症主要是 5-HT 低下, 次要为多巴胺增加, SSRI 增加 5-HT 能, 故为治疗强迫症的一线药物, 而不典型抗精神病药阻断多巴胺 D_2 受体, 故为辅助治疗难治性强迫症的二线药物。文拉法辛增加 5-HT 和 NE 能, 已证明治疗强迫症有用, 对难治性强迫症可能更有优越性, 度洛西汀增加 5-HT 和 NE 能比文拉法辛还强, 理论上治疗难治性强迫症有效。

2. 180mg/d 的疗效: Yeh 等 (2009) 报告 1 例 30 岁的强迫症伴抑郁症的病人, 服氟伏沙明 250mg/d 12 周以上, 无效, 先后服过氟西汀 100mg/d、舍曲林 200mg/d、帕罗西汀 80mg/d 和文拉法辛 337.5mg/d, 每种治疗 12~16 周, 抑郁症状大为改善, 但强迫症状无效, 先后用过利培酮 6mg/d、奥氮平 15mg/d、奎硫平 400mg/d、齐拉西酮 120mg/d, 无效, 其中服文拉法辛 337.5mg/d 联合利培酮 6mg/d 效果算是最好, 也不过改善 Young-Brown 强迫量表 (Y-BOCS) 分 22%。服度洛西汀起始量 30mg/d, 4 周月内渐增至 120mg/d, 第 4 周末 Y-BOCS 分为 26 分, HAMD-17 分为 14 分, 在与病人讨论, 让病人家属签署知情同意后, 度洛西汀增至 180mg/d, 出现厌食和恶心, 一周内渐减至最轻, 治疗 12 周时, 强迫和抑郁症状完全缓解, 当将度洛西汀减至 120mg/d, 2 周内又复燃, 再增至 180mg/d, 12 周后再次完全缓解, 单服度洛西汀 180mg/d 1 年, 强迫持续缓解, 无显著不良反应^[7]。

3. 120mg/d 的疗效: Dell'osso 等描述, 4 例 SSRI 难治性强迫症病人改服度洛西汀 120mg/d 12 周, 3 例有效 (Y-BOCS 分下降 > 35%), 但无 1 例完全缓解。

四. 病理性哭笑

1. 定义：病理性哭笑又称假性延髓性情感、情感失禁、情感不稳、器质性或病理性情感、不自主性情感表达障碍，是一种频繁的、突然暴发的、不可控制的哭和笑，与内心感受不相称，与外界因素不协调。见于各种神经疾病，如中风、多发性硬化、帕金森氏病、脑外伤、痴呆和肌萎缩侧索硬化^[8]。

2. 药理：病理性哭笑是皮质不能抑制脑干上端的哭笑中枢，引起哭笑中枢脱抑制性兴奋所致。单胺递质（包括 5-HT、NE 和 DA）参与这种抑制，改善病理性哭笑，故 SSRIs 治疗病理性哭笑高度有效，尤其是治疗病理性哭泣效果最好，1~3 天见效^[9]。

3. 选药：SSRIs 是病理性哭笑的一线治疗，当无效或难以耐受时，单服或加服 NE 或 DA 能二线药物，如三环抗抑郁药、5-HT 和 NE 双通道抗抑郁药（如文拉法辛、度洛西汀、米氮平）、L-多巴、拉莫三嗪或精神兴奋剂（利他林或右美沙芬）。其中度洛西汀治疗病理性哭笑起效快，高度有效，尤其是治疗病理性哭泣效果最好^[9]。

五. 经前心绪不良障碍

经前心绪不良障碍（PMDD）是月经周期每当到黄体后期时，就出现易激惹、紧张、情感不稳、焦虑、抑郁心境和兴趣减退症状，月经来潮几天内缓解。生殖年龄妇女的 PMDD 率 3%~8%^[10]。

1. 机制：雌激素拟 5-HT 能，黄体后期雌激素下降，5-HT 能随之下降。5-HT 稳定心境，其下降导致心境不稳，引起 PMDD。5-HT 能抗抑郁药治疗 PMDD 有效。度洛西汀增加 5-HT 能，理论上治疗 PMDD 也有效。

2. 既往治疗方法：29 篇双盲、安慰剂对照试验用各种抗抑郁药治疗 PMDD，一致得出阳性结果，包括 SSRIs（氟西汀、帕罗西汀、舍曲林、西酞普兰、艾司西酞普兰）和非选择性 SRIs（氯丙咪嗪和文拉法辛），起效快，有效率 42%~83%，而安慰剂有效率仅 15%~47%^[10]。

3. 度洛西汀：Rames 等（2009）做了一项尝试性单盲、非对照性、固定剂量试验，用 2 个周期证实 PMDD，其中一个周期单盲服安慰剂，以 20 例 PMDD 病人服度洛西汀 60mg/d 治疗，每日记录其问题严重度，持续 3 个月经周期，结果发现，度洛西汀显著改善经前症状（ $P=0.0002$ ），第一个月经周期就已见效，以易激惹效果最明显，该效果一直持续到研究结束。以症状分改善 $\geq 50\%$ 定义为有效，服度洛西汀病人的有效率 65%，这与其他抗抑郁药的有效率类似（氟西汀 53%、舍曲林 63%、帕罗西汀 57%~76%和文拉法辛 60%）^[10]。

六. 绝经期潮热

1. 理论：在绝经期，雌激素和孕激素水平 \downarrow \rightarrow 内啡肽 \downarrow \rightarrow 全身 NE 和 5-HT \downarrow \rightarrow 下丘脑 NE

和 5-HT (特别是 5-HT_{2A}) 受体向上调节, 降低散热扳机点, 体温轻微升高 (升高 0.01°F) 都能触发血管扩张, 引起潮热。补充雌激素或雌激素联合孕激素, 或用抗抑郁药增加 NE 和 5-HT, 都能回调下丘脑的散热扳机点, 缓解潮热。因为联合雌激素和安宫黄体酮能增加乳腺癌、冠心病、中风和肺栓塞, 故多用抗抑郁药治疗^[10]。

2. 临床: 一项开放标签试验给 20 例患 MDD 的绝经妇女服度洛西汀, 他们疗前潮热至少每周 14 次, 格林更年期评定总分 ≥ 20 分 (满分是 63 分), 血管运动因子分 > 3 分 (满分是 6 分), 服度洛西汀 30mg/d 达 1 周, 然后增至 60mg/d, 治疗 3 周, 如仍有症状, 则进一步增量, 到 8 周时, 剂量达 (80 ± 18.5) mg/d, 14 例完成研究, 格林更年期评定总分和血管运动因子分比疗前有显著改善 ($P < 0.02$)。

七. 暴食性障碍

暴食性障碍是一种反复发作的、不可控制的暴食, 而无代偿性减轻体重行为 (如催吐、导泻或过度锻炼), 常伴超重和肥胖, 可共患 MDD^[12]。当 5-HT 低下时, 5-HT_{1A} 受体功能不足, 引起抑郁; 5-HT_{2C} 受体功能不足, 引起饱胀感缺失, 继而暴食。

2. 既往治疗方法: 治疗神经性暴食主要是针对吃 (暴食、想吃的先占观念)、胖 (肥胖) 和相关精神症状 (抑郁、焦虑、冲动和物质使用障碍)^[12]。美国精神病协会 (2000) 指导是: 药物治疗、心理社会治疗和营养干预三者联合, 可治疗神经性暴食。在药物治疗中, SSRI 增加 5-HT 能, 通过激动 5-HT_{2C} 受体, 增加饱胀感, 减少暴食, 但减轻体重有限; 文拉法辛主要通过拟 5-HT 和次要通过拟 NE 能治疗神经性暴食^[12]; 西布曲明增加 5-HT 和 NE 能, 增加 5-HT 激动 5-HT_{2C} 受体, 增加饱胀感, 减少暴食; 增加 NE 引起厌食, 激动脂肪细胞上的 β_3 受体, 燃烧脂肪, 减轻体重, 故西布曲明治疗暴食和减轻体重都很有效; 托吡酯阻断 Ca^{2+} 通道, 抑制胃肠蠕动, 引起厌食, 治疗暴食和减轻体重都很有效。

2. 度洛西汀: 尝试性研究提示, 度洛西汀治疗神经性暴食或亚神经性暴食 (不完全符合神经性暴食诊断标准), 能抑制进食冲动性, 降低暴食次数, 减轻体重^[12], 改善抑郁, 治疗神经性暴食与亚神经性暴食的效果无显著差异。

八. 尼古丁依赖

1. 发生机制: 吸烟吸入尼古丁, 尼古丁激动尼古丁受体, 后者抑制单胺氧化酶 A 型活性, 增加 DA、NE 和 5-HT 能, 引起快感, 长期吸烟快感耐受, 需增加吸烟量才能维持其快感。突然戒烟, 尼古丁受体功能 $\downarrow \rightarrow$ DA、NE 和 5-HT \downarrow , 引起戒断症状: (1) 抑郁: 表现失意、心绪不良或抑郁心境; (2) 唤醒: 表现焦虑、坐立不安、失眠、易激惹、愤怒和注意集中困难; (3) 自

律性：心率减慢 8 次/分，食欲增加，导致体重增加 2~3 公斤。

2. 治疗机制：尼古丁替代治疗激动尼古丁受体，安非他酮增加 DA 和 NE 能，去甲替林增加 NE 和 5-HT 能（比率为 3: 2），均有助戒烟，SSRIs 仅增加 5-HT 能，无助戒烟。故抗抑郁药增加 NE 和/或 DA 能是帮助戒烟的机制^[8]，其中增加 DA 能为核心机制。

3. SNRI：文拉法辛和度洛西汀抑制 5-HT 和 NE 回收，轻度抑制 DA 回收。低剂量增加 5-HT 能，中~高剂量增加 5-HT 和 NE 能，最高剂量增加 5-HT、NE 和 DA 能，文拉法辛对轻度吸烟者的戒烟有效，度洛西汀拟 NE 和 DA 能比文拉法辛强，故理论上戒烟比文拉法辛有效^[8]。

4. 度洛西汀：Perroud 等（2008）报告 1 例女性，尼古丁依赖多年，每天吸烟 30~40 支，醒来 10 分钟内就吸第一支，曾尝试过戒烟，戒断症状有抑郁心境、焦虑、易激惹、愤怒、失眠（半夜醒来）、增加食欲、体重增加和嗜烟。2 年前离婚，并失业、患 MDD 和酒依赖（每天喝啤酒 6~8 瓶），Fagerstrom 试验评定为 8 分（≥6 分提示高度尼古丁依赖），用度洛西汀 60mg/d 加支持治疗，明显改善抑郁，每天喝啤酒减为 1~2 瓶，不再吸烟，也无尼古丁戒断症状，仅体重增加 4 公斤和痤疮，后两者为戒烟的不良反应，半年后自报已戒烟，唾液可替宁测定低于 10ng/ml（这是判断不吸烟者的标准）^[8]。

九. 肠激惹综合征

1. 诊断：肠激惹综合征是一种慢性胃肠功能障碍，诊断标准为(1)腹痛于排便后缓解；(2)至少 25%的时间出现两种以上的排便异常，包括大便频度异常，大便形状异常（便秘、稀便或水样便），排便过程异常（排便困难、便急、排便未尽感），粘液便或腹胀感；(3)上述症状至少持续 3 个月。患病率 12%，去消化科看病的病人 25%的是肠激惹综合征。

2. 药理：5-HT 引起肠蠕动增加，NE 引起肠蠕动减少，度洛西汀增加 5-HT 和 NE 能，分别增加和抑制肠蠕动，理论上分别改善便秘和稀便。

3. 临床：Brennan 等（2009）给 15 例肠激惹综合征且目前无 MDD 的病人开放标签服度洛西汀治疗，14 例完成研究，肠激惹综合征显著减轻，功能和生活质量显著改善，这些效果与抗抑郁效应无关，但与抗焦虑有关^[9]。

十. 其他精神疾病

(一)人格解体障碍

1. 理论：一般认为，非真实感时 NE 能不足，文拉法辛、瑞波西汀和度洛西汀拟 NE 能，改善非真实感，度洛西汀的拟 NE 能比文拉法辛强，理论上治疗人格解体障碍效果比文拉法辛好。

2. 临床: 汪春运 (2008) 报告 1 例 23 岁的人格解体障碍男性, 白天有睡眠朦胧感 9 年。用文拉法辛 (博乐欣) 50mg/早, 25mg/中治疗 6 周, 朦胧感好转 40%。逐渐添加瑞波西汀 (叶洛抒) 至 8mg/早, 4mg/下午, 减去文拉法辛, 又治疗 14 周, 朦胧感好转 60%~70%。1 年后改服度洛西汀 (欣百达) 60mg/早, 治疗 8 周, 朦胧感好转 80%。

(二) 注意缺陷多动障碍

1. 理论: 额叶皮质-纹状体 NE 通路能抑制纹状体功能, 纹状体中的 DA 也能强化这种抑制, 当前额皮质 NE 能不足时, α_2 受体功能不足, 引起注意力不集中, 额叶皮质-纹状体 NE 通路功能随之低下, 纹状体脱抑制性兴奋, 引起多动和冲动, 利他林和苯丙胺增加 NE 和 DA 能, 对 ADHD 最有效, 可乐宁、去甲丙咪嗪和阿托西汀增加 NE 能, 安非他酮增加 NE 和 DA 能, 也报告有效, 度洛西汀增加 NE 能和少量增加 DA 能, 理论上治疗 ADHD 也有效。

2. 临床: Niederhofer 等 (2009) 给 1 例 16 岁的 ADHD 女性 (病程至少 11 年) 服度洛西汀 30mg/d, 治疗 4 周, 改善了注意不集中、多动/冲动分, 然后改服安慰剂 4 周, 症状回到疗前, 提示 ADHD 病人服度洛西汀联合利他林, 可能降低利他林的所需剂量^[13]。

(三) 边缘性人格障碍

由于边缘性人格障碍的 5-羟色胺能低下, 故可用拟 5-羟色胺能药物治疗, 度洛西汀拟 5-HT 能, 理论上治疗边缘型性人格障碍有效。Bellino 等 (2010) 给 18 例边缘性人格障碍门诊病人开放标签服度洛西汀 60mg/d 治疗 12 周, 14 例完成研究, 结果发现。边缘性人格障碍严重指标总分和 Hopkins 症状清单-90 的 “冲动”、“愤怒暴发” 和 “情感不稳” 项显著改善 [2871]。

第二部分 神经科部分

中脑导水管周围灰质正常分泌 5-羟色胺 (5-HT) 和去甲肾上腺素 (NE), 激活下行脊索通路, 衰减脊索后角传来的疼痛信号^[1], 当 5-HT 和 NE 能不足时, 疼痛信号就被放大, 引起慢性疼痛。三环抗抑郁药增加 5-HT 和 NE 能, 治疗慢性疼痛, 但不良反应重^[2]。度洛西汀增加 5-HT 和 NE 能, 治疗慢性疼痛。不良反应比三环抗抑郁药轻^[2]。度洛西汀除了治疗多种慢性疼痛外, 还能治疗偏头痛、尿失禁、发作性睡病和雷诺氏现象。

一. 糖尿病性外周神经病性疼痛

1. 机制: 美国糖尿病协会 2005 年调查显示, II 型比非 II 型糖尿病的外周神经病率高 (16.2%: 4.9%)^[3]。因为 II 型糖尿病引起神经外膜微血管硬化, 导致神经缺氧, 引起神经痛。表现刺痛、烧灼、冷感或麻刺感, 活动时缺氧加重, 故神经痛加重, 病人因此避免活动; 夜

间微循环变慢，神经缺氧加重，故夜间恶化疼痛。夜间疼痛可破坏睡眠，引起白天疲劳、抑郁情绪和对疼痛刺激过敏。

2. 治疗神经痛的药物：治疗神经痛的一线药物有三环抗抑郁药、文拉法辛、度洛西汀、加巴贲丁、普加巴林和 5% 的利多卡因肤贴。二线药物有阿片激动剂（吗啡、氢可酮控释剂、美沙酮、左吗南、氢化吗啡）和曲马多；三线药物有抗抽搐药（丙戊酸钠、卡马西平、奥卡西平、拉莫三嗪、托吡酯、苯妥因）、抗抑郁药（帕罗西汀、西酞普兰、安非他酮）、抗心律失常药（慢心律）、皮肤表面用的辣椒素^[3]。

3. 度洛西汀急性期疗效。给糖尿病性外周神经病性疼痛病人随机分配服度洛西汀 20mg/d、60mg/d、60mg 一日二次或安慰剂，结果发现，度洛西汀 60mg/d 和 120mg/d 组第一周就减轻疼痛，疗效持续 12 周。度洛西汀的镇痛效应 90% 的来自直接效应，而不是通过改善心境而间接镇痛^[3]。美国和欧洲已批准度洛西汀治疗糖尿病性外周神经病性疼痛。

4. 度洛西汀的长期疗效。Skljarevski 等（2009）开放标签延长研究发现，糖尿病性外周神经病性疼痛病人用度洛西汀 60mg/治疗 8 周有效，到 26 周依然有效，镇痛效应无耐受^[2]，约 2/3 的病人疼痛减轻 50% 以上。

5. 度洛西汀的增量后疗效。度洛西汀 60mg，一日一次治疗 8 周无效的病人，将度洛西汀增至 120mg 一日一次治疗 26 周，结果发现，约 1/3（32%）的病人改善 50% 以上^[2]。度洛西汀的用法起始量为 30mg 一日一次，一周后增至 60mg 一日一次，最大量 60mg 一日二次，充分试验时间 4 周。

二. 纤维性肌痛

纤维性肌痛是以四肢和躯干骨骼肌疼痛至少 3 个月为特征，18 个特定的触痛点至少有 11 个被触痛^[4]，可引起疲劳（精神疲劳引起认知障碍，包括记忆下降、难以有效处理事物）、功能残疾、工作损害和睡眠障碍，可共患其他疼痛性疾病、肠激惹综合征和精神疾病（焦虑症和抑郁症）^[4]，增加健康护理利用率^[5]。纤维性肌痛的患病率为 2%，女性多于男性。

1. 机制：一些学者认为，中枢疼痛的敏化导致纤维性肌痛，证据是(1)纤维性肌痛病人比常人的伤害感受器变性^[5]；(2)纤维性肌痛病人对药物的耐受性比常人差。

2. 以往抗抑郁药治疗：三环抗抑郁药（如阿米替林）减轻纤维性肌痛一致有效^[5]。安慰剂对照试验表明，选择性 5-HT 回收抑制剂（SSRIs）治疗纤维性肌痛有阳性结果，也有阴性结果^[6]。

3. 度洛西汀治疗：Chappel 等（2009）给 350 例纤维性肌痛病人（女性占 95.7%）第 1

周服度洛西汀 30mg/d, 第 2~8 周服 60mg/d, 然后双盲随机分配服度洛西汀 60mg/d 或 120mg/d (1:2 的比率), 治疗 52 周, 结果发现, 在 1~8 周期间 35% 的有效 (简明疼痛问卷分下降 50% 以上), 在 9~52 周期间, 度洛西汀 60mg/d 组 61% 的有效, 120mg/d 组 57% 的有效^[6], 提示度洛西汀在 60~120mg/d 之间, 镇痛效果与剂量无关^[6]。美国食品药品监督管理局 (FDA) 已批准度洛西汀治疗纤维性肌痛。

4. 度洛西汀治疗共患抑郁的纤维性肌痛: Arnold 等 (2009) 汇集 4 项安慰剂对照研究发现, 26% 的纤维性肌痛目前共患重性抑郁症, 共患病人的症状比单纯纤维性肌痛病人重, 服度洛西汀治疗, 平均减轻疼痛 30%, 显著改善精神疲劳, 共患与不共患病人的效果无显著差异, 起效时间也类似^[4]。

三. 骨关节炎性疼痛

1. 抗炎药: 骨关节炎性疼痛首选醋氨酚和非类固醇性抗炎药, 但这类抗炎药易引起消化道出血, 每年因服该药而严重消化道出血住院者达 1%~2%, 60 岁以上者更易感^[7]。

2. 环氧化酶-2 抑制剂: 环氧化酶-2 抑制剂虽能保护消化道, 但镇痛效果不比抗炎药好, 心血管事件率高, 价格贵, 美国心脏协会反对冠心病病人长期服环氧化酶-2 抑制剂, 甚至也反对长期服非类固醇性抗炎药^[7]。

3. 度洛西汀: Sullivan 等 (2009) 给 25 例活动受限的骨关节炎性疼痛病人服安慰剂 2 周, 然后改服度洛西汀 60~90mg/d 治疗 10 周, 在治疗 2~12 周期间, 疼痛减轻 28% (P=0.122)^[7]。

四. 腰痛

1. 既往治疗方法: 腰痛用 5-HT 和 NE 双回收阻断剂 (SNRIs) 有效, 如去甲替林治疗腰痛优于安慰剂, 马普替林治疗腰痛优于帕罗西汀和安慰剂, 疼痛缓解与抑郁症缓解无关^[7]。

2. 度洛西汀治疗: 度洛西汀是 SNRIs, 理论上治疗腰痛有效。Karp (2010) 给 30 例重性抑郁症共患慢性腰痛的社区老人 (60 岁以上) 服度洛西汀 120mg/d 加疼痛护理, 47% 的病人 (N=14) 抑郁缓解, 缓解时间为 (7.6±0.6) 周, 所有抑郁缓解者慢性腰痛均有效; 93% 的病人 (N=28) 腰痛有效, 有效时间为 (2.8±0.5) 周^[8], 所有腰痛有效者仅 50% 的病人 (N=14) 抑郁缓解, 提示度洛西汀引起腰痛有效比抑郁缓解更容易。

五. 幻肢痛

1. 中枢敏化: 中枢敏化是脊索神经元对疼痛的敏感性增加, 因为残肢神经元的谷氨酸能激动 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异唑丙酸受体, 引起 Mg^{2+} 从 N-甲基-D-天门冬氨酸受体的 Ca^{2+}

通道内离开，Ca²⁺大量流入，引起去极化，表现幻肢痛。

2. 解剖重组：损害外周神经导致脊索 II 层的 C-纤维（痛觉传入纤维）变性，结果 Aβ-纤维（触、压觉传入纤维）生长进 II 层^[1]。II 层是传导伤害性信息的，这就导致刺激触压觉引起疼痛感（痛觉过敏）^[1]。

3. 治疗方法：(1)度洛西汀：度洛西汀增加 5-HT 和 NE 能，抑制痛觉，改善幻肢痛^[1]；(2)普加巴林：普加巴林阻断 Ca²⁺内流，抑制去极化，改善幻肢痛^[1]。

六. 慢性疲劳综合征

1. 理论：慢性疲劳综合征是以发热、肌痛、淋巴结病、抑郁症和残疾性疲劳为特征，假定是病毒感染引起免疫系统长期低水平的激活，导致 5-HT 和 NE 不足，5-HT 和 NE 不足可解释抑郁、NE 不足可解释肌痛和疲劳，免疫反应可解释发热和淋巴结病。

2. 临床：Rosenhagen 等（2008）报告 1 例 26 岁的慢性疲劳综合征女性，度洛西汀治疗不到 4 周，肌痛就已完全缓解，注意困难减轻，度洛西汀 120mg/d+三碘甲状腺原氨酸 20 μg/L 治疗 2 周，疲劳感、异常精力不足、注意困难、从无真实的觉醒感、肌肉僵硬感和肢体运动困难感均消失^[9]。

七. 偏头痛

1. 机制：5-HT 收缩大动脉（如颈内和颈外动脉），扩张小动脉和毛细血管，偏头痛时 5-HT 能低下，引起颈内和颈外动脉扩张，故偏头痛发作时感到颞动脉在搏动，收缩小动脉和毛细血管，脑缺氧，酸性代谢物积聚，小动脉和毛细血管继之麻痹性扩张，表现与脉搏节律相同的跳痛，阿米替林、SSRIs、文拉法辛和度洛西汀增加 5-HT 能，理论上预防偏头痛发作有效。

2. 以往抗抑郁药治疗：美国头痛协会联合会指出，阿米替林预防偏头痛发作的证据等级最高，但阿米替林的产品标签上却没有标明能预防偏头痛发作。SSRIs 也能预防偏头痛，但研究结果不一致。一篇开放标签、回顾性图表综述表明，文拉法辛治疗偏头痛和紧张性头痛中度有效^[10]。

3. 度洛西汀治疗：Taylon 等（2007）给 65 例偏头痛病人开放标签服度洛西汀，其中 12 例 30mg/d，51 例渐增至 60mg/d，2 例渐增至 90mg/d，治疗 2 个月，仅 21% 的病人头痛次数减少一半以上^[10]。

伴焦虑的偏头痛亚组。伴比不伴焦虑的偏头痛病人，服度洛西汀后显著减少每月偏头痛发作次数（减少了 4.28 次：减少了 1.91 次），有效率显著增加（25%：17%）。相反，伴比不伴抑郁的偏头痛病人，服度洛西汀后减少每月偏头痛发作次数无统计差异（P=0.30）^[10]。

八. 尿失禁

国际节制协会定义，尿失禁是主诉尿不自主地漏出，分为应力性尿失禁、尿急性尿失禁和混合性尿失禁 3 种。

1. 应力性尿失禁：是膀胱括约肌收缩能力弱、膀胱颈部的支持不足和腹压传递到尿道的能力差，导致尿道关闭压低，即使膀胱逼尿肌不收缩，一旦应力，膀胱内压就高于尿道关闭压^[11]，引起尿失禁，表现为当腹压增加（如大笑、奔跑、用力、咳嗽或打喷嚏）时尿失禁^[11]。

2. 尿急性尿失禁：是膀胱逼尿肌活动亢进所致，在膀胱充盈期，逼尿肌会不自主地收缩^[11]，表现为一旦尿急，甚至还不感到尿急，就已出现尿失禁^[12]。

3. 混合性尿失禁：可简单地看作，尿道关闭压 \downarrow \rightarrow 应力性尿失禁，膀胱逼尿肌活性 \uparrow \rightarrow 尿急性尿失禁，两者都有 \rightarrow 混合性尿失禁。

4. 度洛西汀治疗机制。5-HT 不仅抑制膀胱的输入纤维，而且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，度洛西汀增加 5-HT 能，理论上治疗尿急性尿失禁有效；NE 激动膀胱括约肌上的 α_1 受体，收缩膀胱括约肌，节制尿液漏出，度洛西汀增加 NE 能，理论上治疗应力性尿失禁有效^[13]。

5. 度洛西汀治疗女性尿失禁：一项 II 期双盲对照试验给 553 例应力性尿失禁妇女随机分配服度洛西汀 20、40、80mg/d 或安慰剂，治疗 12 周发现，度洛西汀依赖于剂量减少尿失禁次数^[14]。有证据提示，度洛西汀治疗应力性尿失禁的效果比骨盆底部肌肉训练好^[13]。欧洲已批准度洛西汀治疗女性应力性尿失禁^[15]。

6. 度洛西汀治疗男性尿失禁：男性的盆腔手术只要没有完全破坏副交感纤维和膀胱括约肌，度洛西汀治疗应力性尿失禁应有效。Schlenker 等给 24 例从底部或膀胱内切除前列腺的应力性尿失禁男性服度洛西汀，结果发现，每天使用尿垫由 8.0 片降至 4.2 片^[12]。Fink 等研究进一步表明，从底部切除前列腺且术后盆腔放疗的应力性尿失禁男性，服度洛西汀治疗仍有一定效果^[12]。

九. 其他

1. 发作性睡病：发作性睡病病人的下丘脑分泌素不足，导致 NE 和 5-HT 不足，不能抑制桥脑网状结构的胆碱能神经元，胆碱能神经元脱抑制性兴奋，引起快眼动睡眠，表现猝倒症。文拉法辛增加 NE 和 5-HT 能，已证明治疗发作性睡病的猝倒症有效；度洛西汀增加 NE 和 5-HT 能更强，理论上治疗发作性睡病的猝倒症有效，3 例病例报告表明，度洛西汀戏剧性减少猝倒症发作，改善白天思睡^[16]，即使治疗 1 年，该效应也不发生耐受。

2. 雷诺氏现象：雷诺氏现象是一种可逆性手指血管先痉挛、后麻痹性扩张的过程，由应激诱发或恶化。5-HT 扩张小动脉和毛细血管，度洛西汀增加 5-HT 能，预防雷诺氏现象理论上有效。Li 等（2009）报告 1 例 46 岁的女性，间断性出现双手麻木、疼痛和青紫，1 天发作 10 次以上，手指颜色依次变白、红和紫，锻炼、水疗和热疗均无效，服度洛西汀 60mg/d，因出汗和思睡而减成 30mg/d，2 周后疼痛迅速改善，4 周后疼痛改善 80%，8 周后进一步缓解^[17]。

【剂量和用法】

一. 抑郁症

1. 起始量：度洛西汀起始量 40mg/d（20mg 一日二次）~ 60mg/d（60mg 一日一次），初始量较低，则耐受性较好[2840]。

2. 60mg/d 的治疗量：单次服度洛西汀 40mg 或 60mg 后，5-HT 转运体占领率就在 80%以上，即便多次服 60mg，度洛西汀血浓度下降以后，占领率依然在 80%以上。提示度洛西汀高于 60mg/d 很少能进一步增加 5-HT 能，美国和英国的产品标签声明，无证据表明，度洛西汀 > 60mg/d 效果更好[2840]。再分析表明，度洛西汀 60mg 一日一次比 20mg 一日二次一致有效[2840]。故 FDA 推荐，度洛西汀治疗量为 60mg/d。

3. 超过 60mg/d 的治疗量：Girardi 等（2009）再分析了 17 篇双盲随机对照试验和 16 篇用 5-HT 回收抑制剂（SRI）为对照物的试验，度洛西汀最终剂量为 40~120mg/d，有效率与剂量呈高度正相关（ $r=0.715$, $P=0.001$ ），当度洛西汀 80mg/d 时，有效率明显增加，当 120mg/d 时，得到的益处稍减 [2836]。

4. 服药时间：度洛西汀早晨服比傍晚服明显增加了度洛西汀的暴露[2904]，机制可能是早晨空腹胃肠蠕动比傍晚快，度洛西汀胶囊迅速过了胃酸破坏这一关，故在肠中吸收的较傍晚为完全，所以度洛西汀推荐早晨服。

二. GAD

1. 30mg/d 可能有效：有人提出，一些 GAD 病人服度洛西汀起始量 30mg 一日一次达 1 周，还未来得及加至 60mg 一日一次，就已起效。

2. 标准治疗量为 60mg/d：美国推荐服度洛西汀 60mg 一日一次治疗 GAD，并指出，无证据表明度洛西汀 > 60mg/d 更有效。欧洲推荐度洛西汀起始量为 30mg 一日一次，如需进一步改善，可增至 60mg 一日一次。

3. 不反对用到 120mg/d：美国和欧洲都认为，如果较低剂量治疗 GAD 部分有效，度洛西

汀可以 30mg 为增幅，渐增至最大剂量 120mg 一日一次【2804】。

【不良反应】

一. 5-羟色胺 (5-HT) 能不良反应

(一)一般不良反应

1. 锥体外系反应：度洛西汀增加 5-HT 能，5-HT 激动黑质-纹状体多巴胺 (DA) 通路突触前膜上的 5-HT_{2A}受体，抑制 DA 释放，偶尔引起锥体外系反应 (发生率 < 0.01%)，包括牙关紧闭症。

2. 胃肠反应：度洛西汀增加 5-HT 能，在消化道引起恶心、呕吐和腹泻^[1]。服药第一天就引起恶心，持续中位数 7 天，度洛西汀的恶心率与氟西汀或帕罗西汀无显著差异^[1]，比艾司西酞普兰和文拉法辛高^[2]。

3. 出血：理论上讲，度洛西汀抑制血小板 5-HT 回收，降低血小板凝集性，增加出血倾向。但实际上，度洛西汀引起出血的机率很低，以致不能得出它增加出血率的结论^[1]。不过，当病人已服抗凝药或抗血小板药时，需慎用度洛西汀^[3]。

4. 病毒感染：给大鼠腹腔注射 5-HT，降低体液免疫反应；给大鼠用去甲肾上腺素 (NE)，能诱导人刀豆素 A 活化的淋巴细胞产生应激免疫抑制蛋白，说明 5-HT 和 NE 都能抑制免疫。度洛西汀增加 5-HT 和 NE 能，可抑制免疫，增加病毒感染率。在度洛西汀持续治疗期间，病毒感染是最常见的不良事件之一。

5. 体重先降后升：短期服度洛西汀，增加 5-HT 能，激动 5-HT_{2C}受体，增加饱胀感，引起厌食；增加 NE 能，引起厌食和失眠，激动脂肪细胞上的 β_3 受体，促进脂肪分解，减轻体重。长期服度洛西汀，5-HT 反复激动 5-HT_{2C}受体，5-HT_{2C}受体脱敏和向下调节，饱胀感迟钝，因而贪食，增加体重。

一项汇集分析表明，用度洛西汀治疗 8~9 周，体重减轻 0.46kg，而用安慰剂治疗 8~9 周，体重增加 0.23kg (P < 0.001)；当度洛西汀治疗 34 周时，这种情况逆转，度洛西汀 80mg/d 时体重增加 0.8kg，120mg/d 时体重增加 1.0kg；当治疗 52 周时，体重增加 2.4kg^[1]。

6. 撤药综合征：机制和症状。度洛西汀类似选择性 5-HT 回收抑制剂 (SSRIs) 和文拉法辛，40~120mg/d 治疗 8~9 周，突然中断可引起撤药症状。度洛西汀增加 5-HT 能，迟钝情感，抗焦虑；突然撤除后 5-HT 能不足，引起焦虑相关症状，包括感觉异常 (2.9%)、焦虑、易怒 (2.4%)、失眠、梦魇 (2.0%)、兴奋和多汗。度洛西汀增加 5-HT 能，引起恶心、呕吐和腹泻；突然撤除后，5-HT 能不足，失去“5-HT ↑ → 5-HT_{2A} ↑ → DA 释放 ↓”这一效应，DA 脱

抑制性释放增加，DA 也引起恶心（5.9%）、呕吐（2.4%）和腹泻。度洛西汀增加 NE 能，收缩脑血管，引起头晕和头痛；突然撤除后，NE 能不足，扩张脑血管，静脉淤血，也引起头晕和头痛（5.3%），甚至眩晕（12.4%）。

比较。度洛西汀治疗 9 周突然撤除，撤药症状率是安慰剂撤除的 2 倍（44.3%: 22.9%， $P < 0.05$ ）^[3]，撤药症状以眩晕和恶心频度最高，其他撤药症状与安慰剂撤除无显著差异^[3]；度洛西汀 60~120mg/d 撤药比文拉法辛延释剂 150~225mg/d 撤药引起的失眠、疲劳和呕吐率低（ $P < 0.05$ ）。

病程。90%的度洛西汀撤药反应为轻~中度，撤药 1~2 周内 46%的病人症状消退^[2]，故以 2 周以上的时间逐渐撤药^[2]，而不要突然撤药。如果撤药期间出现无法耐受的症状，恢复原量，然后再以更慢的速度撤药。

(二)严重不良反应

美国食品药品监督管理局（FDA）定义“严重不良反应”为致死、威胁生命、需长期住院、导致持续或显著残疾或先天性出生缺陷^[1]。

1. 自杀：度洛西汀增加 5-HT 能，5-HT 激动 5-HT_{2A}受体，从而抑制 DA 释放，当抑制伏膈核 DA 释放时，引起快感缺失，儿童和青少年为寻求快感，增加冲动性冒险行为，酿成自杀样行为。2996 例重性抑郁症（MDD）病人服度洛西汀，汇集分析发现，度洛西汀的自杀企图率（包括死亡和未死亡）倾向比安慰剂为高（每人每年的自杀企图率为 0.016: 0.011， $P > 0.05$ ）^[1]。像美国批准的所有其他抗抑郁药一样，度洛西汀的产品标签上有易感自杀的黑底警告，尤其是儿童和青少年 MDD 易感自杀^[2]。

2. 癫痫发作：SSRIs 增加 5-HT 能，增加癫痫病人的抽搐发生率，度洛西汀也增加 5-HT 能，假定也增加癫痫病人的抽搐发生率，Melani 等（2009）报告 1 例 49 岁的男性，童年早期患脑炎而后遗癫痫病，以后很长时间控制良好，服度洛西汀 60mg 后，反复发作强直阵挛性癫痫大发作，后来用帕罗西汀 20mg/d 时再次发作^[4]。抑郁症病人的安慰剂对照试验表明，度洛西汀的癫痫发作率比安慰剂稍高（1/1139: 0/777）。故在度洛西汀的处方信息中，FDA 警告要防止癫痫发作。

3. 性功能减退：MDD 病人因动力不足，兴趣索然，60%的病人可引起性功能障碍，度洛西汀治疗 8~9 周，性功能障碍缓解率与安慰剂无显著差异（35%: 30%， $P > 0.05$ ）。另一方面，241 例疗前性功能正常的 MDD 病人服度洛西汀 40~120mg/d，治疗 8~9 周，性功能障碍率比安慰剂为高（46%: 28%， $P < 0.05$ ），主要表现为难以达到性乐高潮，性乐高潮满足感降低^[2]。

比 5-羟色胺回收抑制剂 (SRIs)。度洛西汀增加 5-HT 能, 像 SSRIs 一样抑制性功能, 度洛西汀还增加 NE 能, 改善性功能, 故度洛西汀引起的性功能障碍率理论上比 SSRIs 为低。汇集分析 (N=1566) 报告, 度洛西汀引起的性功能障碍率比帕罗西汀为低 (29%: 47%, P=0.007)^[1]。3 项随机对照试验发现, 度洛西汀引起的性功能障碍率与艾司西酞普兰相当; 也有报告, 男性服度洛西汀引起的性功能障碍率比艾司西酞普兰为低 (P=0.013)^[2]。较明确的是, 度洛西汀引起的性功能障碍率比文拉法辛为低^[5]。

4. 5-HT 综合征: 度洛西汀增加 5-HT 能, 罕见引起 5-HT 致命性增加, 导致 5-HT 综合征 (发生率 < 0.01%), 5-HT 过度增加使 5-HT 前体色氨酸很难进一步合成 5-HT, 于是色氨酸向 N, N-二甲色胺方向转化, N, N-二甲色胺是致幻剂, 其增加表现为幻觉、体温增加、血压迅速变化和反射亢进; 消化道 5-HT 增加可引起恶心、呕吐和腹泻。

易感性。度洛西汀联合其他 5-HT 能药物 [如单胺氧化酶抑制剂 (MAOI)、SSRIs、5-HT 和 NE 双回收抑制剂 (SNRIs) 或 5-HT 受体激动剂 (曲马多、曲坦类化合物) 时, 易感 5-HT 综合征, FDA 2006 年 6 月发出警告, 所有 SNRIs (包括度洛西汀) 联合曲坦类化合物时, 均增加 5-HT 综合征危险性^[1]。

二. 去甲肾上腺素能不良反应

(一) 精神不良反应

1. 幻觉: 当 5-HT 能过度增加时, 阻抑 5-HT 前体色氨酸进一步合成 5-HT, 色氨酸转而合成 N, N-二甲色胺, 后者引起幻觉; 当度洛西汀增加 NE 能时, NE 激动中脑腹侧被盖部 DA 神经元上的 α_1 受体, 激动中脑-边缘 DA 通路, 当边缘系统 DA 激动 D_2 受体时, 引起幻觉; 度洛西汀轻度阻断 DA 回收, 激动中脑-边缘通路 DA 能, 引起幻觉 (发生率 0.1% ~ 0.01%)。

2. 躁狂: 理论上讲, 5-HT 低下时心境不稳, 成为躁狂的易感基础, NE 增加致躁狂 (NE 激动 α_1 受体, 引起过度警醒, 精力增强, 睡眠需要量减少, 表现意志增强; 激动 α_2 受体, 改善认知, 增加思维敏捷性, 表现思维奔逸; 激动 β 受体, 引起过度愉快, 表现情感高涨), DA 能增加也致躁狂 (DA 激动前额皮质 D_1 受体, 改善认知, 增加思维敏捷性, 表现思维奔逸; 激动伏膈核 D_1 受体, 增加愉悦感, 表现情感高涨; 激动纹状体 D_2 受体, 增加精神运动性激活, 表现意志增强)。度洛西汀适度增加 5-HT 能, 稳定心境, 应降低躁狂发作, 当过度增加 5-HT 能时, 因阻抑 5-HT 前体色氨酸进一步合成 5-HT, 色氨酸转而合成 N, N-二甲色胺, 后者有兴奋作用, 致躁狂。度洛西汀还增加 NE 能和轻度增加 DA 能, 致躁狂。实际上, 服度洛西汀 40 ~ 120mg/d 短期治疗, 比服安慰剂诱发躁狂/轻躁狂的率并不更高 (2/1139: 1/777)^[2]。但在

度洛西汀的处方信息中，FDA 仍警告要防止激活躁狂和轻躁狂。

(二)神经不良反应

1. 脑血管收缩：度洛西汀增加 NE 能，激动脑血管壁上的 α_1 受体，收缩血管，引起轻度脑缺氧，表现头痛、头晕、疲劳、打哈欠^[2]和思睡^[1]，其中头晕和打哈欠率比文拉法辛高，打哈欠率比艾司西酞普兰高^[2]，思睡可损害驾驶能力。

2. 交感神经兴奋：度洛西汀增加 NE 能，增加交感神经张力，可表现失眠，易激惹、口干、便秘、厌食和多汗^[1]，其中前 4 者的率比艾司西酞普兰为高^[1, 3]。

(三)内分泌不良反应

1. 低钠血症：度洛西汀增加 NE 能，激动蓝斑-视上核 NE 通路，促进抗利尿激素释放，偶致抗利尿激素分泌过多综合征（发生率 $<0.01\%$ ）。抗利尿激素增加，导致体内含水量增加，中心静脉压增高，低钠血症，血渗透压低（正常为 275~300mOsm/kg），尿渗透压（正常为 50~1400mOsm/kg）高于血渗透压。在度洛西汀的处方信息中，FDA 警告要防止低钠血症^[1]。

服度洛西汀 30~120mg/d 可出现低钠血症（正常为 136~148 mmol/L），可表现步态不稳和警醒下降，昏睡，警醒刺激才有反应，易误诊为抑郁恶化。一旦证实低钠血症，应中断度洛西汀，静脉注射氯化钠溶液^[5]，低钠血症 2 周内消退^[2]。

2. 血糖升高不明显：理论上讲，度洛西汀增加 NE 能，兴奋交感神经，升高血糖。在 3 项治疗糖尿病性神经痛的临床试验中，病人的糖尿病病程 12 年，疗前空腹血糖 176mg/dL（正常值 $<110\text{mg/dl}$ ），糖化血红蛋白 7.81%（正常值 5%~8%）。度洛西汀治疗 12 周时，血糖和糖化血红蛋白值与安慰剂治疗一样稳定。治疗 52 周时，两组糖化血红蛋白均升高，其中度洛西汀组比安慰剂组还高 0.3%，空腹血糖和总胆固醇也轻度升高。

3. 性功能亢进：5-HT 通过激动 5-HT_{2A}受体而抑制 DA 释放，抑制性欲、性唤醒或性乐高潮，相反，NE 增加性欲、性唤醒和性乐高潮^[5]。度洛西汀增加 5-HT 和 NE，当病人对 5-HT 增加敏感时，抑制性功能；当病人对 NE 增加敏感时，增加性功能。度洛西汀增加 NE 比增加 5-HT 的比值比文拉法辛高，理论上引起性功能亢进的机率比文拉法辛高，抑制性功能的机率比文拉法辛低。

实际上，Lai 等(2010)报告 1 例 36 岁的 MDD 男性，服度洛西汀治疗，第 2 周增至 60mg/d，此后每天傍晚当着孩子和妻子的面手淫，手淫伴满意的性乐高潮，将度洛西汀 60mg/d 换成艾司西酞普兰 20mg/d，手淫由每天 3~4 次降为每周 3~4 次^[5]。

(四)心血管不良反应

1. 心脏不良事件：总体安全。理论上讲，度洛西汀增加 NE 能，激动心脏 β 受体，增加心率、传导和收缩力。实际上，再分析 42 项安慰剂-对照试验，8504 例病人因各种适应证而服度洛西汀，结果发现血压、心率和心电图（包括 QTc 间期）无显著变化。甚至健康志愿者服度洛西汀超治疗量（200mg 一日二次）达 20~22 天，心电图也无显著变化^[3]。

增加心率和 QTc 间期。一篇汇集 5 个试验的分析表明，度洛西汀组比安慰剂组的心率显著增加，QTc 间期延长率显著增加（90.4%: 0.3%）^[6]。

室上性心动过速。异丙肾上腺素激动 β 受体，诱发室上性心动过速。度洛西汀拟 NE 能，NE 激动 β 受体比异丙肾上腺素为弱，故度洛西汀偶尔引起室上性心动过速（发生率 < 0.01%）。

一过性心尖区球样膨胀心肌病。度洛西汀很高剂量时增加 5-HT、NE 和 DA 能，理论上损害心肌功能。Bergman 等（2008）报告 1 例 60 岁妇女，原有心肌缺血证据（头晕和胸部不适，心电图 ST 段抬高和 T 波倒置），服环丙沙星和度洛西汀 60mg/d（度洛西汀经 1A2 酶代谢，环丙沙星通过抑制 1A2 酶而升高度洛西汀血浓度），引起一过性心尖区球样膨胀心肌病^[7]。

2. 血压升高：度洛西汀增加 NE 能，激动心脏 β 受体，增加心率和收缩力，收缩压升高 0.7~2mmHg；激动血管上的 α_1 受体，收缩血管，舒张压升高 1.0~2.0mmHg^[3]。偶尔，收缩压高于 140mmHg，罕见高血压危象（发生率 < 0.01%）^[3]，原有高血压者易感。

比文拉法辛。度洛西汀 60mg/d 引起的收缩压持续升高率比文拉法辛 150mg/d 少（0/319: 4/329）^[2]。但仍应疗前监测血压，疗后定期复测。按照欧洲描述的信息，对增加心率或血压可引起不良后果者（如冠心病或脑出血），慎用度洛西汀，禁用于尚未控制的高血压病人^[3]。

3. 直立性低血压：甲基多巴进入中枢后，代谢为 α -甲基去甲肾上腺素，激动延髓心血管中枢的 α_2 受体，减少 NE 释放，扩张静脉血管，降低血压。度洛西汀增加 NE 能，激动 α_2 受体，引起直立性低血压（发生率 < 0.01%），可表现为晕厥^[3]。特别是当治疗第一周或增量第一周时，同时服 1A2 酶抑制剂（可抑制度洛西汀代谢，增加度洛西汀血浓度）或致直立性低血压药物（如丙咪嗪）时易发生^[3]。在度洛西汀的处方信息中，FDA 警告要防止直立性低血压。

4. 血管神经性水肿：度洛西汀扩张静脉血管，偶尔引起血管神经性水肿（发生率 < 0.01%）。汪春运报告 1 例 23 岁的抑郁症女性，在服安非他酮 225mg/d 和金刚烷胺 200mg/d 基础上添加度洛西汀（欣百达）60mg/ 早，2~3 天后出现双足面馒头样肿胀，红色，压之无凹陷，无痛，综合医院检查肾功能和风湿因子，均正常，静脉滴注先锋霉素几天无效，服度洛西汀 14 天停药，安非他酮 225mg/d 和金刚烷胺 200mg/d 继续服用，3~5 天后水肿消退。第 28 天复

诊时，足面已看不出水肿痕迹。

(五)眼和膀胱不良反应

1. 闭角型青光眼：度洛西汀增加 NE 能，NE 引起扩瞳^[3]，瞳孔开大肌的收缩使前房角变窄，诱发闭角型青光眼（发生率 $<0.01\%$ ）。故度洛西汀慎用于已稳定的闭角型青光眼^[3]，慎用于眼内压增加或有发展成闭角型青光眼潜力者^[3]，禁用于未经治疗的闭角型青光眼。

2. 尿潴留：理论上讲，度洛西汀增加 NE 能，NE 激动膀胱括约肌上的 α_1 受体，引起膀胱括约肌收缩，当痉挛性收缩时，引起尿潴留。实际上看，度洛西汀引起尿潴留的率很低（发生率 $<0.01\%$ ），不足以得出度洛西汀增加尿潴留危险性的结论。

三。肝功能

(一)肝酶升高

1. 升高的过程：安慰剂对照试验表明，服度洛西汀治疗后，血清谷丙转氨酶、谷草转氨酶和胆红素水平比疗前增高；治疗 2 个月时达高峰^[8]，以后逐渐回到正常水平^[8]，没有 1 个人发展为肝损害^[8]。美国描述的信息声明，度洛西汀有升高血清转氨酶的危险性^[2]。

2. 升高未必是药源性：Rosenzweig 等给 93 例健康志愿者服安慰剂，结果发现，20.4%的志愿者谷丙转氨酶高出正常上界 1 倍，7.5%的高出 2 倍，0.021%的高出 3 倍^[8]。

3. 升高比安慰剂明显：2005 年 12 月，临床试验包括 29000 多例病人，其中 23000 多例病人服度洛西汀治疗，1%的谷丙转氨酶和/或谷草转氨酶高于正常上限的 3 倍，而服安慰剂的病人相应率仅为 0.3%^[8]。

4. 升高不如扑热息痛明显：Watkins 等描述了健康受试者服每日最大量的扑热息痛，38%的受试者谷丙转氨酶高于正常上限的 3 倍以上，而服度洛西汀的相应率仅为 1%^[8]。

(二)从肝损害到肝中毒

1. 肝损害：谷丙转氨酶、谷草转氨酶、总胆红素或结合胆红素高出正常上限的 2 倍，或者谷草转氨酶、碱性磷酸酶和总胆红素 3 者同时增加，称为肝损害^[8]。服度洛西汀的病人 0.6%的谷丙转氨酶高出正常上限的 5 倍以上^[9]，0.4%（31/8454）的因转氨酶升高而中断治疗^[2]。

2. 严重肝损害：谷丙转氨酶或谷草转氨酶 ≥ 500 （或正常上限的 10 倍以上）和/或找不出其他病因的凝血障碍，称为严重肝损害^[8]。服度洛西汀的病人谷丙转氨酶罕见高出正常上限的 10 倍以上^[6]。谷丙转氨酶高出正常上限的 3 倍加上胆红素高出正常上限的 1.5 倍，预示将发生严重肝损害^[8]。

3. 肝中毒：肝酶升高未必表明肝脏事件的严重性，而厌食、疲劳和黑尿才是肝中毒的第

一指证^[8]。在度洛西汀的处方信息中，FDA 警告要防止肝中毒^[1]。

4. 伴黄疸的肝中毒：肝脏的碱性磷酸酶经胆汁排出，如果转氨酶、胆红素和碱性磷酸酶一起升高，提示可能为阻塞性黄疸或胆汁郁积性肝炎。黄疸加上药物引起的肝细胞损伤，预示 10%~50% 的病人死亡^[8]。实际上，度洛西汀罕见引起肝炎、黄疸和肝衰。

5. 联用酒精的肝损害：度洛西汀不恶化酒中毒引起的精神运动性损害，但恶化酒中毒引起的肝损害，故习惯性饮酒者慎用度洛西汀，大量饮酒者不用度洛西汀。

四. 过敏反应

度洛西汀可引起皮疹（发生率 0.1%~0.01%）、荨麻疹（发生率<0.01%）、嗜酸细胞性肺炎^[10]和史蒂文斯-约翰逊综合征（发生率<0.01%）。

史蒂文斯-约翰逊综合征又名多形性红斑，表现为(1)皮肤：广泛的红斑性大疱；(2)眼：化脓性结膜炎、角膜溃疡和穿孔；(3)粘膜：鼻、唇、口、咽、尿道、阴道和肛门等粘膜处糜烂和水疱疹；(4)躯体：高热、头痛和关节痛。病程 4 周，未用激素前，死亡率达 30%。治疗是(1)停度洛西汀；(2)服强的松 40mg/d；(3)对症处理。

五. 妊娠和哺乳

SNRIs (包括度洛西汀、文拉法辛、去甲文拉法辛和米那普仑)对胎儿的毒性概貌与 SSRIs 相似^[11]。

1. 妊娠早期：度洛西汀属 C 类妊娠药物，在大鼠和家兔的胚胎发生期，服度洛西汀 45mg/kg/d 未见致畸效应，仅降低胎儿体重。人类尚无良好的孕妇对照研究。

2. 妊娠晚期：2008 年报告 1 例妊娠妇女服度洛西汀 90mg/d, 妊娠 38 周分娩，新生儿出生时发青，呼吸力量弱，氧饱和度 80%（正常为 91.9%~99%），阿普伽评分 7~9 分（正常为 8 分以上），头 3 天需吸氧，第 3 天婴儿出现节律性急跳运动和震颤发作，脑电图显示非特异性脑病，第 7 天脑电图提示亚临床性癫痫发作，苯巴比妥治疗不能抑制其偶尔的抽搐，到第 7 周，脑电图正常。上述症状归为新生儿行为综合征^[11]。故妊娠 7~9 个月时服度洛西汀，应权衡利弊。到妊娠晚期，应逐渐减少度洛西汀用量。

3. 哺乳：6 例健康妇女服度洛西汀 40mg 一日二次，治疗 3.5 天，度洛西汀乳汁/血浆之比为 0.25^[11]。婴儿暴露度洛西汀的剂量仅为母亲的 0.82%，还不到中毒阈值的 10%，服度洛西汀的母亲哺乳头 32 天，孩子未观察到毒性^[12]。尽管如此，度洛西汀的处方信息仍不推荐服度洛西汀者哺乳。

六. 中断服药率

服度洛西汀 40~120mg/d 一般是安全的^[2],轻度不良反应率 52.9%,中度不良反应率 41.4%^[13]。度洛西汀比安慰剂常见的 10 项不良反应为恶心(19.9%)>口干(14.6%)>便秘(11.4%)>失眠(9.9%)>头晕(8.9%)>疲劳(8.3%)>思睡(7.1%)>多汗(6.1%)>厌食(5.9%)>呕吐(4.6%)^[13]。不良反应率是安慰剂的 5 倍^[14]。总耐受性类似文拉法辛^[3]。

1. 老人比年轻人: 一般认为,老人因度洛西汀不良事件而断药率与年轻人相似。但两项研究表明,65 岁以上的老人服度洛西汀 52 周,因不良事件而断药率为 27%,而 55 岁以上仅为 21%^[11],似乎提示,老人服度洛西汀的断药率倾向比年轻人为高。

2. 短期比长期服药: 当短期服度洛西汀时,1/3 的病人因不良事件而断药,当长期服度洛西汀时,14%的病人(121/887)因不良事件而断药^[3]。看来,断药与否主要取决于服药头 8~9 周内。

3. 比安慰剂和 SRIs: 研究发现,度洛西汀因不良事件而断药率比安慰剂为高(11%~20%:2%~8%),比 SSRI 为高[8.1%:5.3%,相对危险性(RR)=1.58],比文拉法辛延释剂为高(12.1%:6.2%,P=0.008),最常见的断药原因依次为恶心>思睡>头晕>疲劳>失眠。

【禁忌征】

度洛西汀过敏者禁用,未经治疗的闭角型青光眼禁用,未控制的高血压禁用^[3],因为 5-HT 综合征危险性^[3],度洛西汀禁与单胺氧化酶抑制剂(MAOIs)合用,MAOIs 停用 14 天后才能用度洛西汀,度洛西汀停用 5 天后才能用 MAOIs。

可能是经验不足,尚未批准度洛西汀用于儿童;可能是担心发躁狂,尚未批准度洛西汀用于双相抑郁。

【药代动力学】

一. 吸收

1. 吸收慢: 度洛西汀在酸性条件下不稳定,故将度洛西汀的小丸涂上肠溶衣,装入胶囊中服用,以免胃酸破坏,入肠后肠溶衣破坏,度洛西汀释出^[15],故服度洛西汀 2 小时后才开始吸收。当与抗酸药(氢氧化铝、氢氧化镁)或法莫替丁同服时,衰减胃酸,当然不会影响度洛西汀的吸收。

2. 胶囊勿拆开服用: 度洛西汀肠溶胶囊应整体吞服,不应撒在食物上或混在饮料中服用,以免肠溶衣在胃中过早破坏,导致度洛西汀失活。

3. 不用于胃排空减慢者: 在胃酸环境下,度洛西汀迅速失活,故胃排空减慢者(如一些糖尿病病人)肠溶衣在胃中易破坏,导致度洛西汀失活,此时应避免服度洛西汀。但糖尿病

性外周神经痛病人就指望度洛西汀发挥镇痛效用，又不得不服用。

4. 膳食不影响服用：度洛西汀的生物利用度 50% (30%~80%)^[13]，达峰时间 6 小时，与食物同服则达峰时间延迟 4 小时（即 10 小时），达峰浓度下降 12%~13%。故服度洛西汀可不考虑膳食影响^[2]。

5. 早晨服用吸收多：已知傍晚服度洛西汀比早晨服用少吸收 18%^[2]，即早晨服度洛西汀吸收多。可能是因为早起空腹，胃肠蠕动快，度洛西汀易迅速入肠所致。

二. 分布

度洛西汀主要与白蛋白和 α_1 -酸性糖蛋白结合，结合率高达 96%^[3]，如果同服血浆蛋白结合率高的其他药物（如华法令），度洛西汀就可能增加这些药物的游离血浓度，从而增加不良反应。最近报告 1 例度洛西汀显著强化华法令的抗凝效应，严重升高国际标准化比率（正常为 0.85~1.15）^[16]。三环抗抑郁药的血浆蛋白结合也高于 90%，理论上讲，度洛西汀能增加三环抗抑郁药的游离浓度，但实际尚未见相应报道。

三. 代谢

度洛西汀经肝脏代谢失活，6 例中度肝硬化(Child-Pugh B 级)病人单次服度洛西汀 20mg，曲线下面积是健康对照者的 3 倍 (1027 μ g/h/L: 370 μ g/h/L, P=0.012)^[2]，半衰期是健康对照者的 3 倍^[3]。在欧洲，任何肝损害病人都禁用度洛西汀；在美国，中度肝硬化病人不推荐用度洛西汀^[3]，有任何肝功能不全的病人慎用度洛西汀^[8]。

四. 排泄

1%的度洛西汀原型和 72%的度洛西汀代谢物经尿排泄，19%的度洛西汀代谢物经粪排泄。需透析的晚期肾病或严重肾功能损害（肌酐清除率<30ml/min）者服度洛西汀，其达峰浓度和曲线下面积均为健康对照者的 2 倍，这种病人在欧洲禁用度洛西汀，在美国不推荐用度洛西汀^[3]。但轻~中度肾功能损害（肌酐清除率 30~80ml/min）不显著影响度洛西汀清除^[3]。

五. 半衰期

度洛西汀清除半衰期为 12 小时（8~17 小时）^[3]，男、女相似，故不同性别无需调整剂量。从 25 至 75 岁，年龄每增 1 岁，药物清除率下降 1%^[3]，年龄只能解释很小一部分变异，故无须按年龄调整剂量^[2]，但老人服度洛西汀仍需慎重，增量仍宜小心。

[药物相互作用]

一. 其他药物影响度洛西汀血浓度

度洛西汀主要经 1A2 酶代谢，次要经 2D6 酶代谢^[5]，也经 2C19 酶代谢。理论上讲，影响

这 3 种酶（尤其是影响 1A2 酶）活性的药物，都能影响度洛西汀血浓度。

1. 氟伏沙明增加度洛西汀血浓度：氟伏沙明重度抑制 1A2 酶，轻度抑制 2D6 酶，重度抑制 2C19 酶，理论上高度增加度洛西汀血浓度。当氟伏沙明联合度洛西汀时，增加度洛西汀生物利用度 43%~82%，达峰浓度 1.4 倍，曲线下面积 4.6 倍^[2]，但无重要安全顾虑，耐受性良好。故推测，当氟伏沙明联合度洛西汀时，可降低度洛西汀用量，节省度洛西汀费用。当然，这两种药物都有 5-HT 能，这种联用有引发 5-HT 综合征的危险性。在欧洲，度洛西汀禁与 1A2 酶抑制剂氟伏沙明、环丙沙星和依诺沙星同服，在美国不禁忌^[2]。

2. 帕罗西汀增加度洛西汀血浓度：帕罗西汀重度抑制 2D6 酶，轻度抑制 1A2 和 2C19 酶，理论上中度增加度洛西汀血浓度，当帕罗西汀联合度洛西汀时，曲线下面积是原来的 1.6 倍，看来增加度洛西汀血浓度有限。

3. 吸烟降低度洛西汀血浓度：吸烟诱导 1A2 酶，理论上降低度洛西汀血浓度。Fric 等（2008）测定 28 例病人的度洛西汀血浓度，平均 $(52 \pm 67) \mu\text{g/L}$ （治疗浓度为 20~80 $\mu\text{g/L}$ ），其中 8 例吸烟者的血药浓度平均 $(24 \pm 19) \mu\text{g/L}$ ，比不吸烟者显著为低，另有研究表明，吸烟者的度洛西汀曲线下面积只是不吸烟者的 $1/3$ ^[2]，即便如此，也不推荐吸烟者增加度洛西汀用量。

二. 度洛西汀影响其他药物血浓度

1. 抑制 2D6 酶：度洛西汀 60~120mg/d 中度抑制 2D6 酶^[3]，其抑制程度比帕罗西汀 20mg/d 和氟西汀 20mg/d 弱^[2]，比舍曲林 50~100mg/d 强^[2]。当同时服主要经 2D6 酶代谢且治疗指数狭窄的药物【例如三环抗抑郁药（如去甲替林和去甲丙咪嗪）、吩噻嗪类药物（如甲硫哒嗪）、1C 类抗心律失常药（如普罗帕酮和氟卡尼）】时，理论上增加其血药浓度，故应慎用。其中增加甲硫哒嗪血浓度可致严重心律失常和死亡，美国描述的信息不推荐度洛西汀与甲硫哒嗪合用^[3]。

2. 不影响其他 P450 酶：度洛西汀在体内抑制 1A2 酶未达显著程度，证据是主要经 1A2 酶代谢的茶碱浓度不受影响；度洛西汀不影响 3A4 酶，故理论上不影响口服避孕药血浓度，实际上不影响替马安定或氯羟安定血浓度；度洛西汀不影响 2C19 和 2C9 酶，故不影响主要经 2C19 和 2C9 酶代谢的药浓度^[3]。

第四章去甲肾上腺素和特异性 5-羟色胺能抗抑郁剂

米氮平 Mirtazapine

[商品名]瑞美隆（南京欧加农制药公司生产）。

派迪生（无锡华裕制药有限公司生产）。

[规格和包装]

瑞美隆片剂 30mg/片 10 片/盒/162.00 元（2004 年）

派迪生片剂 30mg/片 10 片/盒

[参考价格]

按 2004 年 1 月的价格，瑞美隆 30mg × 10 片/162 元。如果使用瑞美隆 30mg/d，每月（30 天）需用 486 元。

[适应证]

上世纪 90 年代，将当时机制不清的三种抗抑郁药归为不典型抗抑郁药，它们是米氮平、安非他酮和萘法唑酮，其实，这不意味着抗抑郁药分为典型和不典型两类。其中米氮平为四环抗抑郁药，增加去甲肾上腺素（NE），特异性激动五羟色胺（5-HT）1A 型受体，故称为 NE 和特异性 5-HT 能抗抑郁剂。

一. 抑郁症

(一)机制

1. 致抑郁机制在蓝斑 NE 神经元的突触前膜上，激动 α_2 受体能抑制 NE 释放，因为 α_2 受体是 NE 受体，又生长在 NE 神经元上，故称为 α_2 同源性受体。在背侧缝际 5-HT 神经元的突触前膜上，激动 α_2 受体能抑制 5-HT 释放，因为 α_2 受体是 NE 受体，却生长在 5-HT 神经元上，故称为 α_2 异源性受体。抑郁症病人 α_2 受体超敏（敏感性增加），抑制 NE 和 5-HT 释放，从而致抑郁。

2. 抗抑郁机制米安舍林阻断 α_2 异源性受体强，故释放 5-HT 强，阻断 α_2 同源性受体弱，故释放 NE 弱，可用于强化氟伏沙明的抗抑郁效应[1838]。米氮平是米安舍林的一种 6-氮杂衍生物，当米氮平阻断 α_2 同源性受体时，增加 NE 释放；阻断 α_2 异源性受体，增加 5-HT 释放。鉴于米氮平能快速增加 NE 和 5-HT 释放，故能快速抗抑郁。

(二)比较

1. 选择性五羟色胺回收抑制剂（SSRIs）米氮平不仅改善睡眠和焦虑，而且改善抑郁的核心症状。将汉密尔顿抑郁量表（HAMD）的 Bech 忧郁因子分减分率 $\geq 50\%$ 定义为有效，米氮平的 1 周有效率比氟西汀或帕罗西汀为高。

对 243 例用氟西汀、帕罗西汀或西酞普兰无效的抑郁症病人，用舍曲林（平均 120mg/d）

或米氮平（平均 30 mg/d）治疗，到 3 和 4 周时，米氮平的有效率比帕罗西汀为高，到 8 周末，两组的有效率无显著差异（37%：29%），看来米氮平的最终效果并不比舍曲林为好，只是起效较快而已。

2. 文拉法辛：一项 8 周交叉研究发现，文拉法辛和米氮平的最终缓解率分别为 30% 和 40%，但无显著差异。只是米氮平组的症状改善更快，睡眠改善更好而已。

(三)性能

1. 严重抑郁：Guelfi 比较了米氮平（15~60mg/d）与文拉法辛（75~375 mg/d）对严重抑郁的疗效，结果发现，米氮平（平均 49.5 mg/d）比文拉法辛（平均 225 mg/d）倾向有更高的有效率和缓解率，更低的中辍率（5%：15%）。

2. 反复发作性一过性抑郁症：该病是每次发作不足 2 周的重性抑郁症，是抑郁症的一种亚型，治疗困难，米氮平、瑞波西汀和反苯环丙胺治疗反复发作性一过性抑郁症有效。注意：这三种药都涉及拟去甲肾上腺素能。Stamenkovic 等（1998）给 2 例反复发作性一过性抑郁症病人服米氮平 30mg/d 治疗 4 个月，病人每天记录心情，结果发现，反复发作性一过性抑郁症的严重程度、持续时间和发作频度显著减少。

3. 伴癫痫的抑郁症：当用米氮平治疗这种抑郁症时，优点是在成人不会致癫痫，缺点是与抗抽搐药有相互作用[2119]。

4. 青少年抑郁：2 项多中心、双盲、安慰剂对照试验表明，126 例和 133 例青少年抑郁症病人用米氮平治疗，结果发现，米氮平组的儿童抑郁量表修订版总分与安慰剂无显著差异【1900】。

5. 老年抑郁症：对老年抑郁比较了米氮平和帕罗西汀的疗效，缓解率分别为 38%：29%，但米氮平的起效时间比帕罗西汀为快（26 天：40 天， $P=0.016$ ）。米氮平治疗老年性抑郁的疗效也优于曲唑酮，因为米氮平既增加 NE 又增加 5-HT 能，而曲唑酮仅中度增加 5-HT 能。

6. 难治性抑郁症 Fava 等对门诊抑郁症病人执行了一项开放标签的 8 周研究，这些病人先服氟西汀、帕罗西汀或舍曲林无效，然后服米氮平治疗，69 例病人中 33 例（48%）有效，其耐受性或安全性与 SSRIs 无显著差异。

(四)联合

1. 帕罗西汀米氮平联合帕罗西汀能更快地提高 5-HT 神经传导，抗抑郁。Debonnel 等对照研究发现，米氮平联合帕罗西汀比单用其中一种药物的有效率显著增高（60%：49%）。将首次服帕罗西汀或米氮平治疗无效者改为联合治疗，50%的有效。但这两药联合有 5-HT 综合征的危险性，故不宜作为常规选择，而宜限于有经验的医师慎用。

2. 三环抗抑郁药：如前述，米氮平与 TCA 无药动学相互影响，两者都增加 5-HT 和 NE 能，强化抗抑郁效应。在临床上，这种联合很少报告，1 例报告阿米替林联合米氮平曾引起动脉高血压。

3. 文拉法辛：当文拉法辛联合米氮平时，既阻断 5-HT、NE 和 DA 回收，又阻断 α_2 受体和 5-HT_{2A} 受体。细分析：阻断 5-HT 回收可增加突触间隙 5-HT 浓度，阻断异源性 α_2 受体可引起 5-HT 脱抑制释放，阻断 5-HT_{2A} 受体可强化 5-HT_{1A} 受体激动，故三重强化 5-HT 能效应；阻断 NE 回收可增加突触间隙 NE 浓度，阻断 α_2 受体可引起 NE 脱抑制释放，故双重强化 NE 能效应；阻断 DA 回收可一重强化 DA 能效应。已观察到，抵抗性抑郁症病人用文拉法辛联合米氮平有效，但有镇静、体重增加和 5-HT 综合征报告。

4. 瑞波西汀：瑞波西汀阻断 NE 回收，增加突触间隙 NE 浓度，米氮平为同源性 α_2 受体拮抗剂，引起 NE 脱抑制性释放，故双重增加 NE 能；米氮平为异源性 α_2 受体拮抗剂，引起 5-HT 脱抑制性释放，故一重增加 5-HT 能效应。理论上两药联合治疗阻滞性抑郁效果好。

目前，在联合抗抑郁药中，最受推崇的是：(1)米氮平联合 SSRI；(2)米氮平联合文拉法辛；(3)米氮平联合 TCA。

二. 其他效应

1. 睡眠米氮平通过阻断 5-HT₂ 受体而改善睡眠，主要是增加慢波睡眠，缩短睡眠潜伏期，延长快波睡眠潜伏期、减少夜间醒来次数、增加总睡眠时间和睡眠功效。将米氮平固定剂量比较逐渐增量，发现两组改善睡眠潜伏期和总睡眠时间的效果相似，提示米氮平增量对失眠效果未必更好。

2. 广泛性焦虑症：开放标签研究表明，GAD 病人服米氮平治疗，80% 的有效。曲唑酮治疗 GAD 的功效类似于安定，但有思睡不良反应^[1]。

2. 强迫症：米氮平阻断 α_2 异源性受体，引起 5-HT 脱抑制性释放，抗强迫。Koran 等(2005)给 12 例强迫症病人服米氮平 30~60mg/d 达 12 周，Y-BOCS 下降 8.0 分，此后 8 周继续服米氮平，Y-BOCS 下降 2.6 分，而改为安慰剂组则上升 9.1 分。

3. 精神分裂症阴性症状：米氮平通过拟 NE 和抗 5-HT_{2A} 受体，可能有抗精神分裂症阴性症状的潜力。喻东山(2008)报告 1 例 33 岁的精神分裂症男性，因懒散、强迫而服过多种抗精神病药和抗强迫药，效果不好。在阿立哌唑 10mg/早 的基础上，添加派迪生(米氮平)15mg/晚，4 天后增至 30mg/晚，3 周后懒散症状有所减轻，能自己洗澡、去剃头、主动向父亲学烧菜，开始玩电脑，对家人稍有关心。

4. 肠激惹综合征病人有 30% 的患重性抑郁障碍，60% 的患心境恶劣障碍 [1497]。用三环

抗抑郁药,最近用 SSRI 和米氮平拟 5-HT 能,从而抑制蓝斑 NE 能,改善肠激惹综合征 [1497]。

5. 性功能米氮平有抗 5-HT₂ 受体和拟 NE 能,故能改善性欲、性唤醒及性乐高潮满意度,其中女性优于男性。喻东山(2008)报告 1 例 33 岁的精神分裂症男性,加服米氮平 15mg/晚,4 天后增至 30mg/晚,3 周后报告,服药头 3~4 天时天天做色情梦,以后色情梦频度逐渐减少。既往手淫时需 10 分钟才射精,服米氮平后手淫 1~2 分钟就射精;原来不遗精,服米氮平后遗精一次,提示米氮平增加性欲。

6. 药源性运动障碍: Meco 等(2003)做了一项开放标签研究,样本为 20 例帕金森氏病人,这些病人服左旋多巴或左旋多巴联合金刚烷胺,引起一种运动障碍,给予米氮平治疗,对这种药源性运动障碍有中等疗效[2082]。

[剂量与用法]

米氮平治疗量 15~60mg/d,大部分为 15~45mg,每日一次。头 4 天用 15 mg/d,以后 10 天用 30 mg/d,有效则维持此剂量达 4~6 月,以后逐渐停药。效果不好则增至 45 mg/d。部分病人 > 45 mg/d 时效果好,且副作用轻微。剂量较大时可分一日两次服用。老人起始量为 7.5 mg/d。

[不良反应]

一. 抗 5-HT 能效应

1. 药理基础 SSRI 抑制 5-HT 回收,激动所有 5-HT 受体,其中激动 5-HT_{1A} 受体抗抑郁、抗焦虑、促进性唤醒和射精,激动 5-HT_{2A} 受体引起失眠、焦虑、锥体外系反应、抑制性唤醒和射精,激动 5-HT_{2C} 受体引起激惹、厌食、抑制性唤醒和射精,激动 5-HT₃ 受体引起恶心、呕吐、头痛、抑制性唤醒和射精。

2. 常见效应米氮平增加 5-HT 释放,又阻断 5-HT₂ 和 5-HT₃ 受体。结果只激动了 5-HT_{1A} 受体,发挥抗焦虑、抗抑郁、促进性唤醒和射精效应,而避免了激动 5-HT₂ 和 5-HT₃ 受体引起的不良反应,尤其是性功能的不良反应。

3. 罕见效应米氮平增加 5-HT 释放和阻断 5-HT_{2A} 受体是一对矛盾。多数病人服米氮平后,5-HT 释放 < 阻断 5-HT_{2A} 受体,引起多巴胺脱抑制性释放增加,故米氮平可治疗帕金森氏病的静止性震颤;少数病人服米氮平后,5-HT 释放 > 阻断 5-HT_{2A} 受体,5-HT_{2A} 受体还是被激动,从而抑制多巴胺释放,个案报告可引起肌张力障碍,发生率在 1/100~1/1000 之间。

二. 拟 NE 能效应

1. 精神系统米氮平阻断源性 α₂ 受体,引起 NE 脱抑制性释放增加,致焦虑。临床实践表明,一些焦虑性抑郁病人服米氮平后,引起焦虑不安,烦躁和全身发热感。

NE 脱抑制性释放增加，引起易激惹。喻东山（2008）报告 1 例精神分裂症男性加服米氮平 15mg 晚，次日就大发脾气，将家里的电热取暖器冲翻，自行添加碳酸锂 0.25 一日二次，不再发脾气。

表 1 显示，象米氮平这样思睡的药物也有低频度的失眠机率，见表 1。

表 1 抗抑郁药治疗头 2 个月内恶化睡眠和焦虑的频度

抗抑 郁药	焦虑	失眠	思睡
曲唑酮	6%	6%	41%
米氮平	—	6%	54%
氟西汀	12% ~ 14%	16% ~ 33%	13% ~ 17%
舍曲林	6%	16% ~ 28%	13% ~ 15%
帕罗西汀	5%	13%	23%
文拉法辛	6% ~ 13%	18%	23%
安非他酮	5% ~ 6%	11% ~ 16%	2% ~ 3%
萘法唑酮	—	11%	25%

2. 交感兴奋拟 NE 能可解释米氮平引起的癫痫、震颤、口干、心动过速和出汗这些不良反应。鉴于米氮平可能诱发癫痫，故癫痫病人慎用；米氮平引起心动过速，进而增加心肌耗氧量，故心绞痛和心肌炎慎用。

3. 多数人不引起高血压：对 400 万病人的调查资料提示，米氮平不升高血压，因为米氮平尽管升高 NE 水平，但又抗 α_1 受体，从而抵消了 NE 引起的高血压效应。

少数人引起高血压：喻东山（2005）报道 1 例有高血压史的抑郁女病人，服米氮平 30mg/d

后血压由 16/10.7kPa 升至 18/14kPa,停药后血压恢复正常,提示:米氮平对敏感个体还是有引起高血压的危险性。

机制:对大多数病人来说,米氮平阻断 α_1 受体 $>$ 增加 NE 释放的效应,故不引起高血压;对少数病人来说,米氮平阻断 α_1 受体 $<$ 增加 NE 释放的效应,故引起高血压。当然,这种高血压效应比只增加 NE 释放但不阻断 α_1 受体的文拉法辛要轻得多。

4. 早泄:喻东山(2008)报告 1 例 33 岁的精神分裂症男性,在博思清(阿立哌唑)10mg/早的基础上,将博乐欣(文拉法辛)50mg 一日二次改为派迪生(米氮平)15mg/晚,4 天后增至 30mg/晚,3 周后复诊,报告服派迪生 15mg 头 3~4 天时天天做色情梦,以后色情梦频度逐渐减少;手淫 1~2 分钟就射精,2 周后发展到 10 秒钟就射精,既往手淫时需 10 分钟才射精;原来不遗精,服米氮平后遗精一次。

三. 抗 α_1 肾上腺素受体效应

1. 镇静:米氮平轻度抗 α_1 受体,成为镇静的原因之一。镇静又可引起头昏、嗜睡、认知损害(如记忆损害)、心绪不良、精神运动性阻滞和驾驶技能损害。

2. 直立性低血压米氮平轻度抗 α_1 受体,引起全身血管扩张,导致直立性低血压,诱发老人的脑梗塞和心绞痛,甚至心肌梗塞,增加跌倒发生和股骨颈骨折率,后者又依次可致长期卧床、肺部感染、褥疮和死亡;下肢血管扩张可引起水肿。

3. 光过敏:喻东山(2008)报告 1 例 53 岁的抑郁症女性,服米氮平 15mg 晚,引发一见太阳就出丘疹,分布在脸上和双手,不暴露阳光处没有,手呈一片红,细看有密密的突出小红疹,轻度瘙痒,回到阴凉处,数小时消退,再遇阳光再现,每晚在光亮处看书,丘疹再现,热水洗时微红,灯光一照更红。停米氮平次日起丘疹再未出现,提示是米氮平引起光过敏。该病例遇阳光、灯光和热水出现充血丘疹,可能是强化了米氮平抗 α_1 受体引起的血管扩张效应。

4. 尿失禁米氮平轻度抗 α_1 受体,导致膀胱三角区和基底部括约肌的松弛,个案报告可引起夜间尿失禁(Kunwar,2002),发生率在 1/100~1/1000 之间。

四. 抗胆碱能效应

1. 常见效应米氮平抗毒蕈碱受体效应较弱,可引起视力模糊、口干、心动过速、便秘和排尿困难,其严重度明显低于阿米替林。抗胆碱能收缩虹膜开大肌,导致前房角狭窄,故急性闭角性青光眼者忌用。因可致排尿困难,故前列腺肥大者慎用。

2. 罕见效应 Onofrj 等描述了 4 例帕金森氏症病人服用米氮平后出现 REM 睡眠行为障碍,

撤除米氮平后正常化，他假设，老年、小型精神状况检查分值低和生动梦境史者易感该不良反应。

五. 抗组胺受体效应

1. 体重增加米氮平的抗组胺 H₁ 受体效应相对强，导致多吃、多睡和体重增加，喻东山（2008）报告 1 例 52 岁的强迫症女性，服氯丙咪嗪 150mg/d，1.5 年报告，体重由 57 公斤增至 72 公斤，加服米氮平（派迪生）15mg/d，拼命吃东西，不知有饱感，3 天体重增加 4 公斤，遂停米氮平。但米氮平的体重增加率比阿米替林为低（13%: 22%）。头 4 周增加较明显，到 5~6 周不再增加，一般认为，体重指数 > 30 者体重增加的比 < 30 者为少。

2. 思睡损害了操作米氮平的抗组胺 H₁ 受体效应相对强，导致思睡，但米氮平有拟 NE 能，能部分抵消思睡效应，思睡率近 1/4。鉴于有思睡效应，故服药期间不宜驾车和操作机器。

3. 思睡与剂量米氮平低剂量时思睡率高，而高剂量时思睡率反较低。机制可能是低剂量时抗 H₁ 受体效应已凸现，而 NE 增加尚不明显，故思睡率高；而高剂量时抗 H₁ 受体效应未能进一步增加，而 NE 进一步增加，部分抵消了思睡效应，故思睡率反而降低。

4. 思睡与治疗时间米氮平的思睡效应可随治疗时间延长而减轻，可能是长期阻断 H₁ 受体后，H₁ 受体适应性向上调节和超敏所致。

六. 其他

(一) 血脂

1. 升高胆固醇和甘油三酯水平 Organon 公司的产品资料表明，在上市前对照研究阶段，米氮平组升高非禁食性胆固醇水平，其中超过正常上限 20% 的率米氮平组为 15%，安慰剂组仅为 7%。非禁食性甘油三酯 ≥ 500mg/dl 的率米氮平组为 6%，安慰剂组仅为 3%。提示米氮平升高胆固醇和甘油三酯水平。

2. 换药三环抗抑郁药和文拉法辛均升高胆固醇水平，不是换药的候选者，SSRIs 和曲唑酮不升高胆固醇，是换药的候选者，甚至有证据表明，氟西汀和氟伏沙明还能降低血脂。

(二) 周期性肢体运动

最近研究证明，文拉法辛和米氮平较常引起周期性肢体运动[2911]。喻东山（2010）报告 1 例男 43 岁的抑郁症女性。服米氮平（派迪生）15mg/晚，入睡时腿酸、动个不停，刚要入睡又醒来，让妻子将自己的腿压住，让妻子捶腿、按摩腿，折腾 1~2 小时才入睡，到第 14 天有所好转，到第 21 天后症状消失。

七. 妊娠和哺乳

(一)妊娠头 3 月

1. 致畸: 104 例妊娠妇女服米氮平, 不增加致畸率。美国食品药品监督管理局将米氮平归为 C 类妊娠药物。C 类妊娠药物是指致畸危险性不能被排除。

2. 流产: 妊娠不足 28 周(7 个月), 胎儿体重不足 1000g 而终止妊娠者, 称为流产。Djulus 等给 104 例妊娠妇女服米氮平, 比较其他抗抑郁药组和不服药组, 米氮平和其他抗抑郁药的流产率(分别为 19%和 17%)比不服药组(11%)倾向为高($P > 0.05$)。

(二)妊娠 7~9 个月

早产是指妊娠 28 周(7 个月)~37 周(9 个月)分娩, 新生儿出生体重为 1000g~2499g。Djulus 等给 104 例妊娠妇女服米氮平, 发现米氮平组的早产率(10%)比正常对照组(2%)为高($P=0.04$)。机制可能是: 米氮平增加 5-HT 能, 5-HT 引起子宫血管收缩, 子宫肌肉收缩, 引发胎盘早期剥离, 引发早产。

(三)哺乳

每次哺乳从开始到结束, 乳药浓度/血药浓度之比呈梯度上升, 放弃后期乳汁可减少婴儿吸收药量; 放弃米氮平达峰时间前后的乳汁, 可减少婴儿吸收药量。

[禁忌证]

急性闭角性青光眼和米氮平过敏者禁用。癫痫、心绞痛、心肌炎和前列腺肥大者慎用。

[药物代谢动力学]

米氮平达峰时间为 2 小时, 镇静性能此间出现。米氮平经肝脏细胞色素 P450 1A2、2D6 和 3A4 生物转化, 其代谢物去甲米氮平有生物活性, 米氮平的血浆清除半衰期 30 小时, 故每日服药一次即可。肝功能不良者半衰期延长 40%, 即 42 小时。米氮平代谢后 85%的经肾脏排泄, 肾功能不良者排泄率降低。故对肝肾功能不良者服米氮平应监护。米氮平不影响 P450 系统, 故它与不会影响其他药物的血药浓度。

[药物相互作用]

一. 其他药物影响米氮平血浓度

米氮平经 1A2、2D6 和 3A4 酶代谢, 理论上讲, 影响这 3 种酶活性的药物都可影响米氮平血浓度。但如果只影响其中一条途径, 未必能显著影响米氮平血浓度。

1. 氟伏沙明增加米氮平血浓度: 氟伏沙明重度抑制 1A2 酶, 轻度抑制 2D6 酶, 中度抑制 3A4 酶, 理论上增加米氮平血浓度。最近一项报告证明, 添加氟伏沙明 50~100mg/d, 增加米氮平血浓度 3~4 倍^[4]。

2. 卡马西平降低米氮平血浓度: 卡马西平重度诱导 1A2 和 3A4 酶, 理论上明显降低米氮平血浓度。给健康受试者同时服米氮平和卡马西平, 卡马西平显著降低米氮平血浓度^[1]。

3. 吸烟降低米氮平血浓度: 吸烟诱导 1A2 酶, 理论上降低米氮平血浓度。Lind 等(2009) 收集 95 例抑郁症病人, 服米氮平 30mg/d 治疗 4 周, 结果发现, 吸烟者组比不吸烟组显著降低 S(+)-米氮平浓度、R(-)-N-去甲米氮平浓度和 S(+)-米氮平浓度/R(-)-米氮平浓度的比值^[9]。

二. 米氮平影响其他药物血浓度

米氮平像西酞普兰一样, 轻度抑制 2D6 酶, 而不抑制 1A2、3A4、2C19 和 2C9 酶。理论上讲, 米氮平能轻度增加经 2D6 酶代谢的药物浓度。

利培酮 80% 的经 2D6 酶代谢, 米氮平轻度抑制 2D6 酶, 理论上轻度增加利培酮血度^[4]。伴抑郁症状的精神病病人同时服利培酮和米氮平 30mg, 结果米氮平不影响利培酮和 9-羟利培酮血浓度^[4]。

三. 米氮平与其他药物的药效学相互作用

米氮平能加重酒精和苯二氮卓类药物的镇静及毒性作用, 影响认知功能和精神运动性操作, 故服米氮平时不宜饮酒。米氮平有拟 5-HT 能, 故象 SSRI 一样, 不得与单胺氧化酶抑制剂 (MAOI) 联用, 只有在 MAOI 停药 2 周后, 才允许用米氮平。

第五章 其他抗抑郁药

第一节 5-羟色胺回收抑制剂

曲唑酮 Trazodone

[商品名]原为美舒郁, 现为美抒玉 (台湾美时化学制药股份有限公司)。

每素玉 (常州华生制药有限公司)。

[规格和包装]

美抒玉片剂 50mg/片 20 片/盒

50mg/片 7 片/盒

每素玉片剂 50mg/片 20 片/盒

[参考价格]

按照 2004 年 1 月价格, 美抒玉 50mg × 20 片/98.9 元, 如果使用美抒玉 100mg/d, 每月 (30 天) 需用 296.7 元。

[适应证]

一. 睡眠障碍

1. 流行性: 美国在 1987~1996 年期间, 曲唑酮用于抑郁下降, 用于失眠稳步上升, 直至作为治疗失眠的最常用药物。到 2001 年, 唑吡坦代替该药, 曲唑酮退居到治疗失眠的次常用药物, 曲唑酮常用于失眠的原因是: (1)医生不理解该药的危险性; (2)该药作为非注册药物使用; (3)开药持续时间不受限制。

2. 睡眠结构: 曲唑酮 (50~100mg/d) 阻断 α_1 和 H_1 受体, 通过拟五羟色胺 (5-HT) 能而增加 γ -氨基丁酸 (GABA) 能, 在正常人增加 3、4 相慢波睡眠, 减少 1、2 相慢波睡眠, 对快眼动 (Rapid Eye Move, REM) 睡眠影响相对较小。在重性抑郁症病人, 曲唑酮 100mg/d 增加慢波睡眠, 对 REM 睡眠几无影响, 改善睡眠质量[2671], 停药后无反跳性 REM 睡眠增加。

3. 原发性失眠: Walsh 等给 306 例原发性失眠病人晚服曲唑酮 50mg/d、唑吡坦 10mg 和安慰剂 2 周, 治疗头 1 周时曲唑酮和唑吡坦比安慰剂缩短睡眠潜伏期, 延长睡眠持续时间, 减少睡后醒来时间, 改善睡眠质量, 但曲唑酮的睡眠潜伏期比唑吡坦长。治疗第 2 周时唑吡坦比安慰剂缩短睡眠潜伏期 ($P=0.037$), 延长睡眠持续时间 ($P<0.02$), 但曲唑酮与安慰剂无显著差异。说明曲唑酮改善睡眠效应易发生耐受。

4. 继发性失眠: 是指抑郁、心境恶劣、其他疾病或药物 (如氟西汀) 引起的失眠。

短期效应。3 个试验给继发性失眠病人夜间顿服曲唑酮 150mg 或 50mg 一日三次, 治疗 6 周改善了“易于入睡”和“睡眠质量”, 但有“易醒”和“醒后感觉不良”, 治疗 2~3 周后, 后两种效应发生衰减。

长期效应。van Bommel 等报告, 继发性失眠病人服曲唑酮的总睡眠时间在第 4 周 (389.4 分钟) 和第 5 周 (396.4 分钟) 比第 3 周的改善峰值 (401.8 分钟) 略有减少。与之相似, Moon 和 Davey 表明, 继发性失眠病人服曲唑酮 4 周时为改善峰值, 6 周时稳定下降, 但未降至基线水平。说明睡眠效应虽有耐受, 但不完全。

儿童失眠。眼斜视性阵挛-肌阵挛性综合征 (OMS) 儿童常有睡眠差和暴怒发作。Pranzatelli 等 (2005) 描述了 51 例 OMS 儿童, 其中 32 例儿童有睡眠障碍, 25 例常有暴怒发作, 用曲唑酮 ($3.0 \pm 0.4\text{mg/kg/d}$) 治疗后, 95% 的儿童睡眠和行为改善, 总睡眠时间增加 72%, 醒来次数减少 76%, 暴怒发作次数下降 33%。

5. 适应证: 曲唑酮改善睡眠的强度优于舒乐安定, 可用于伴严重失眠的焦虑症和抑郁症, 改善溴法罗明 (brofaromine)、氟西汀或茶法唑酮引起的失眠。

二. 抑郁症

1. 机制：曲唑酮（150~400mg/d）阻断 5-HT 回收，增加突触间隙 5-HT 浓度，但这种性能太弱，不能完全解释抗抑郁效应。曲唑酮还是一种突触后膜完全性 5-HT_{1A} 受体激动剂，其代谢物 m-氯苯哌嗪是高效部分 5-HT_{1A} 受体激动剂，其活性比坦度螺酮和丁螺环酮还高。加上 m-氯苯哌嗪拮抗 5-HT₂ 受体，3 效应均抗抑郁。

抗抑郁药阻断 5-HT 回收的强度依次为帕罗西汀 > 氯丙咪嗪 > 舍曲林 > 氟西汀 > 西酞普兰 > 阿米替林 > 丙咪嗪 > 曲唑酮 > 去甲替林 > 去甲丙咪嗪 > 多虑平 > 马普替林。由此可见，曲唑酮阻断 5-HT 回收性能不如选择性 5-HT 回收抑制剂（SSRIs）、阿米替林、丙咪嗪和氯丙咪嗪，且曲唑酮无拟 NE 能，故曲唑酮不是一线抗抑郁药。当曲唑酮治疗这种抑郁症时，有两个优点：(1) 在成人不会致癫痫；(2) 与抗抽搐药无相互作用[2119]。回顾性图表综述发现，青少年抑郁住院病人将曲唑酮加入氟西汀中很少有效，故青少年抑郁症病人一般不用曲唑酮。

2. 比三环抗抑郁药（TCAs）：临床研究表明，曲唑酮治疗轻、中度抑郁效果与丙咪嗪和阿米替林雷同。2 周起效，4 周充分起效。

3. 比帕罗西汀：在一项多中心、双盲、随机化对照研究中，Kasper 等（2005）登记了 108 例重性抑郁症病人，先用 3 天安慰剂治疗，然后随机服曲唑酮延释剂 150~450mg/d（N=55）或帕罗西汀 20~40mg/d（N=53）6 周，结果发现，两药改善和缓解抑郁等效，有效率均 > 85%，缓解率均 > 65%，帕罗西汀组起效稍快，曲唑酮组改善睡眠障碍较明显（P < 0.05）。

4. 比舍曲林：在一项多中心、双盲、随机对照试验中，Munizza 等（2006）给 122 例重性抑郁症病人先单盲服安慰剂治疗 1 周，然后服曲唑酮延释剂 150~450mg/d（N=62）或舍曲林 50~100mg/d（N=60）双盲治疗 6 周，结果发现，两药改善和缓解抑郁等效，起效时间类似。到 6 周时，曲唑酮组的睡眠障碍比舍曲林组显著减轻。

5. 比文拉法辛：Florkowski 等（2005）给 115 例抑郁发作、反复发作性抑郁障碍或双相抑郁发作病人服曲唑酮和文拉法辛 6 周，结果 61% 的曲唑酮治疗病人和 59% 的文拉法辛治疗病人汉密尔顿抑郁量表和大体印象量表显著改善，提示两药疗效类似，且曲唑酮组起效比文拉法辛组快，这可能与曲唑酮迅速改善抑郁症伴发的焦虑和失眠有关。

6. 心境恶劣：心境恶劣病人服曲唑酮 100mg/d，通过阻断 5-HT₂ 和 α_1 受体而延长快眼动睡眠潜伏期，缩短快眼动睡眠时间，增加慢波睡眠 3, 4 相时间，针对心境恶劣的睡眠障碍起治疗作用。

三. 焦虑障碍

焦虑障碍包括惊恐障碍、广泛性焦虑症、强迫症、广泛性社交恐怖症和创伤后应激障碍

(PTSD)。

1. 惊恐障碍: 惊恐障碍病人的 5-HT 和 GABA 能低下, 提高 5-HT 能(如 SSRI)和 GABA 能[如苯二氮卓类药物(BZD)]有效。曲唑酮提高 5-HT 能有限, 故不推荐治疗惊恐障碍。加拿大精神病协会(2006)治疗惊恐障碍推荐的一线药物为 SSRI(包括氟西汀、氟伏沙明、帕罗西汀、舍曲林、艾斯西酞普兰)和文拉法辛缓释剂; 二线药物为 TCAs(包括氯丙咪嗪和丙咪嗪)、米氮平、BZD(包括阿普唑仑、氯硝安定、氯羟安定和安定)、二线辅助药物为氯硝安定; 三线药物为单胺氧化酶抑制剂(MAOIs, 包括苯乙肼和吗氯贝胺)、不典型抗精神病药(奥氮平、奎硫平和利培酮)、丙戊酸钠、加巴贲丁和安非他酮, 三线辅助药物为心得静、奥氮平、利培酮和奎硫平。但不推荐丁螺环酮、曲唑酮、心得安和卡马西平。

2. 广泛性焦虑症: 曲唑酮(50~100mg/d)阻断 5-HT 回收, 增加突触间隙 5-HT 浓度, 曲唑酮本身能完全激动 5-HT_{1A} 受体, 阻断 α_1 受体和组胺 H₁ 受体, 其代谢物 m-氯苯哌嗪能高效部分激动 5-HT_{1A} 受体, 拮抗 5-HT₂ 受体, 5 效应均抗焦虑, 故适用于广泛性焦虑症, 效果优于阿普唑仑(1.6mg/d), 8 周的中度改善率为 69%。曲唑酮及其活性代谢物 m-氯苯哌嗪激动 5-HT_{1A} 受体的能力比丁螺环酮和坦度螺酮强, 因为丁螺环酮和坦度螺酮只是 5-HT_{1A} 受体部分激动剂[2076], 故理论上讲, 曲唑酮的抗焦虑效果应比丁螺环酮和坦度螺酮好。尽管如此, 加拿大精神病协会(2006)对曲唑酮治疗广泛性焦虑症的评价不高, 仅作为三线药物。一线药物为 SSRI(包括帕罗西汀、艾斯西酞普兰、舍曲林)和文拉法辛缓释剂; 二线药物为 BZD(包括阿普唑仑、溴安定、氯羟安定、安定)、丁螺环酮、丙咪嗪、普加巴林和安非他酮 XL; 三线药物为米氮平、西酞普兰、曲唑酮和羟嗪, 三线辅助药物为奥氮平和利培酮。不推荐用 β 受体阻断剂(心得安)。

3. 强迫症: 曲唑酮阻断 5-HT 回收, 故有报告单用曲唑酮或联合 SSRI 能治疗强迫症。但其阻断 5-HT 回收效应毕竟较弱, 故安慰剂对照双盲试验未能证实其单用有效。加拿大精神病协会(2006)在治疗强迫症推荐中根本未提到曲唑酮。认为治疗强迫症的一线药物为 SSRI(包括氟伏沙明、氟西汀、帕罗西汀和舍曲林); 二线药物为氯丙咪嗪、文拉法辛缓释剂、西酞普兰、米氮平, 二线辅助药物为利培酮; 三线药物为静脉用氯丙咪嗪、艾斯西酞普兰、苯乙肼和反苯环丙胺; 三线辅助药物为米氮平、奥氮平、奎硫平、氟哌啶醇、加巴贲丁、托吡酯、曲马多、利鲁唑、圣约翰草和心得静。但不推荐氯硝安定、去甲丙咪嗪、安非他酮、可乐宁、丁螺环酮、碳酸锂和纳曲酮, 不推荐的辅助药物有吗啡。

4. 广泛性社交恐怖症: 这种病人 5-HT 能低下, 可用拟 5-HT 能药物(如 SSRI)治疗,

因曲唑酮提高 5-HT 能太弱，故加拿大精神病协会（2006）在治疗广泛性社交恐怖症中根本未提到该药。认为一线药物为 SSRI 类（包括艾斯西酞普兰、氟伏沙明 IR 或 CR、帕罗西汀 IR 或 CR，舍曲林）和文拉法辛缓释剂；二线药物为 BZD（包括氯硝安定、阿普唑仑和溴安定）、加巴贲丁、普加巴林、西酞普兰和苯乙肼；三线药物为氟西汀、安非他酮、米氮平、吗氯贝胺、丙戊酸钠、托吡酯、左乙拉西坦、奥氮平、奎硫平、司来吉兰和氯丙咪嗪，三线辅助药物为利培酮、阿立哌唑和噻加宾。不推荐阿替洛尔、心得安、丁螺环酮、丙咪嗪、培高利特和圣约翰草，不推荐的辅助药物有心得静和氯硝安定。

5. PTSD: Warner 等给 PTSD 病人每晚服曲唑酮 50~200mg，治疗 8 周发现，92% 的入睡改善，78% 的睡眠维持改善。其睡眠改善与梦魇率降低有强相关性。加拿大精神病协会（2006）仅将曲唑酮治疗 PTSD 作为三线辅助药物。一线药物为 SSRI 类（氟西汀、帕罗西汀、舍曲林）和文拉法辛缓释剂；二线药物为氟伏沙明、米氮平、吗氯贝胺和苯乙肼，二线辅助药物为利培酮和奥氮平；三线药物为阿米替林、丙咪嗪和艾斯西酞普兰；三线辅助药物为卡马西平、加巴贲丁、拉莫三嗪、丙戊酸钠、噻加宾、托吡酯、奎硫平、可乐宁、曲唑酮、丁螺环酮、安非他酮、哌唑嗪、西酞普兰、氟奋乃静和纳曲酮。不推荐用去甲丙咪嗪和赛庚啶。不推荐的单一治疗为：阿普唑仑、氯硝安定和奥氮平。

四. 痴呆

1. 阿尔采莫氏病: Kitamura 回顾性分析了 13 例阿尔采莫氏病病人的病历，这些病人在看护环境下有攻击和违拗症，用曲唑酮治疗后，6 例病人改善了这种攻击和违拗症。

2. 额颞痴呆: 该痴呆是额叶变性所致，此时额叶 5-HT 能低下，引起的行为问题难以治疗。曲唑酮增加额叶 5-HT 水平，可改善这些问题。给 26 例额颞痴呆病人服曲唑酮治疗，显著改善神经精神病问卷（NPI）总分（ $P=0.028$ ），其中总分改善 $\geq 50\%$ 的有 10 例，这种改善主要表现在易激惹、激越、抑郁症状和进食障碍 4 方面。

五. 其他用途

1. 适应障碍: Galecki 等（2005）给 52 例适应性障碍病人服曲唑酮治疗 8 周，结果 65% 的缓解，27% 的有效，8% 的无效。治疗 1 周时，焦虑强度和睡眠障碍已有相当大的改善，治疗 2 周时抑郁改善。

2. 苯二氮卓类药物戒断症状: 10 例病人使用苯二氮卓类药物剂量相当高，在曲唑酮的保护下，苯二氮卓类药物逐渐减量，未发生严重撤药症状，仅出现一过性轻度撤药症状，其中 2 例中度失眠。

3. 阳痿：曲唑酮阻断 α_2 受体，引起阴茎海绵体血管扩张，阴茎勃起，硬度增加，持续时间延长，故能治疗焦虑和抑郁引起的阳痿及器质性阳痿，有效率 59%。但用到 200mg/d 时，有一半病人不合作。

4. 镇痛：曲唑酮在棘上水平激活 5-HT_{1A} 受体，在脊索水平激活 5-HT₃ 受体，两者均有抗伤害感受器效应，理论上可用于镇痛，临床尚待验证。

[剂量与用法]

曲唑酮起始量 50 ~ 100mg/d, 每 3 ~ 4 天增加 50mg/d。一般来说, 改善睡眠需 50 ~ 100mg/d; 改善焦虑需 50 ~ 150mg/d; 改善抑郁需 150 ~ 400mg/d。最高剂量不超过 400mg/d, 剂量稍大则分次服用。病情缓解后, 尽可能降至最低有效量, 并维持数月以上。

[不良反应]

曲唑酮是五羟色胺 (5-HT) 回收抑制剂, 由于缺乏选择性, 故不良反应比选择性 5-HT 回收抑制剂 (SSRIs) 广, 由于“三抗”(抗 α_1 受体、抗胆碱能和抗组胺 H₁ 受体) 效应不如三环抗抑郁药 (TCAs) 强, 故不良反应不如 TCAs 重。

一. 5-HT 能效应

1. 阻断 5-HT 回收效应: 抗抑郁药阻断 5-HT 回收强度为帕罗西汀 > 氟丙咪嗪 > 舍曲林 > 氟西汀 > 阿米替林 > 丙咪嗪 > 阿莫沙平 > 曲唑酮 > 去甲替林 = 普罗替林 > 去甲丙咪嗪 > 多虑平 > 三甲丙咪嗪 > 马普替林, 故曲唑酮阻断 5-HT 回收弱^[1, 2], 增加突触间隙 5-HT 浓度弱, SSRIs 样不良反应也弱, 包括头痛、震颤、肌肉疼痛、恶心、呕吐和胃肠不适。曲唑酮低浓度时 5-HT 释放延迟增加, 高浓度时迅速增加, 故缓慢增量对不良反应可能有一适应过程。

2. 抗 5-HT_{2A} 受体效应: 曲唑酮代谢物 m-氯苯哌嗪抗 5-HT_{2A} 受体, 理论上能抵消曲唑酮拟 5-HT 能引起的锥体外系反应。但如果曲唑酮代谢较慢, 曲唑酮浓度比 m-氯苯哌嗪浓度高, 则阻断 5-HT 回收比阻断 5-HT_{2A} 受体占优势, 最终激动 5-HT₂ 受体, 抑制多巴胺释放, 引起锥体外系反应。已报告 1 例血液透析病人服曲唑酮引起巴金森氏征。另 1 例脑外伤病人服曲唑酮联合氟西汀引起说话功能障碍, 包括构语障碍和说话阻滞, 也可能是锥体外系反应的表现。

3. 抗 5-HT_{2C} 受体效应: 激动 5-HT_{2C} 受体引起饱胀感, 曲唑酮代谢物 m-氯苯哌嗪抗 5-HT_{2C} 受体, 理论上引起饱胀感缺失, 增加进食, 增加体重。但实际上曲唑酮不增加体重。机制可能是曲唑酮阻断 5-HT 回收, 增加突触间隙 5-HT 浓度, 抵消了该效应所致。

曲唑酮代谢物 m-氯苯哌嗪阻断 r-氨基丁酸神经元突触后膜上的 5-HT_{2C} 受体, 抑制 r-氨

基丁酸神经元，NE 脱抑制释放，避免了 5-HT 引起的性功能障碍 [2845]，米氮平、安非他酮或茶法唑酮也都是因有拟 NE 能，故性不良反应少。

二. 去甲肾上腺素 (NE) 能效应

(一) 阻断 NE 回收效应

抗抑郁药阻断 NE 回收强度为去甲丙咪嗪 > 普罗替林 > 马普替林 = 阿莫沙平 > 去甲替林 > 丙咪嗪 > 阿米替林 > 多虑平 > 氟西汀 > 三甲丙咪嗪 > 曲唑酮。可见曲唑酮阻断 NE 回收最弱，故引起焦虑失眠的可能最小。最小不是没有，已报告 1 例抑郁病人服曲唑酮 450mg/d 引起中度焦虑、震颤和失眠，以致住院。

(二) 阻断 α_1 受体效应

1. 镇静：曲唑酮阻断 α_1 受体，可引起镇静及相关效应，包括头昏、头晕、认知损害、心绪不良、精神运动性阻滞和驾驶技能损害。Ather 等研究报告，服曲唑酮者 1/4 的中断研究，中断研究的 13 例病人中 9 例是因不良反应而停药，其中头晕是最常见原因，故对驾车病人应作特别提醒。相反，另一项研究认为，健康对照组服曲唑酮 100 ~ 300mg/d，对白天操作很少有主观效应，而服三唑仑和唑吡坦却常有主观效应。

2. 思睡：曲唑酮阻断 α_1 受体，引起思睡效应。Walsh 等给病人每晚服曲唑酮 50mg 达 2 周，23% 的白天思睡，而服唑吡坦为 16%，服安慰剂为 8%。住院抑郁病人服曲唑酮 150 ~ 450mg/d，思睡效应 2 周后耐受。

3. 扩血管：曲唑酮阻断 α_1 受体，可引起血管扩张，血压降低，甚至因低血压而致昏厥。发生率 6%，与去甲替林 (5%) 相近，比丙咪嗪 (10% ~ 15%) 为低。故对服抗高血压药稳定血压的病人，再服曲唑酮时应酌情降低抗高血压药用量。曲唑酮阻断 α_1 受体，导致静脉血管扩张，血管内液体渗入组织，导致水肿。

(三) 阻断 α_2 受体效应

1. 阴茎异常勃起：男性服曲唑酮的阴茎异常勃起率为 1/6000 (范围是 1/1000 ~ 1/10000) [1, 4]，多见于剂量 50 ~ 150mg/d 时，治疗头 1 个月 (28 天) 以内。Thompson 等回顾了 261 例与精神药物相关联的阴茎异常勃起，207 例 (79%) 与曲唑酮相关联，剩余的与抗精神病药相关联。

机制：曲唑酮通过阻断突触后膜 α_2 受体而引起阴茎海绵体血管扩张，阴茎勃起，硬度增加，持续时间延长，该效应可治疗阳痿，但该效应过度延伸可引起阴茎异常勃起。抗抑郁药阻断 α_2 受体强度为多虑平 > 阿米替林 > 三甲丙咪嗪 > 去甲替林 > 曲唑酮 > 阿莫沙平 > 丙咪

嗪>普罗替林>马普替林>去甲丙咪嗪。按理说，曲唑酮阻断 α_2 受体仅为中度，为何引起阴茎异常勃起频度却最高？可能是曲唑酮的绝对使用量较大（400mg/d），导致阻断 α_2 受体绝对效应较强所致。

后果。阴茎异常勃起可压迫尿道，引起排尿困难和尿潴留；阴茎静脉充血并缺氧，可致疼痛，如果这种状态达24~72小时以上，可致海绵体纤维化和永久性阳痿，严重时阴茎坏疽。

治疗。阴茎异常勃起是一种严重的泌尿科急诊，相当难治，可选用下列治疗。

(1)抗胆碱药：髓发出乙酰胆碱神经元，分泌乙酰胆碱，通过毒蕈碱受体抑制去甲肾上腺素（NE）神经元，依次导致NE释放不足和阴茎海绵体 α_2 受体激动不足，血管扩张，阴茎充血增加。相反，抗胆碱药（如苯托品或苯海拉明）导致NE神经元脱抑制性兴奋，依次导致NE释放和 α_2 受体激动，血管收缩，阴茎充血减退。

(2) β 受体阻断剂：心得安阻断 β_2 受体，可引起勃起不能，借此治疗阴茎异常勃起。

(3)NE稀释液：以1:10000的NE稀释液直接注入阴茎海绵体，激动 α_2 受体，收缩血管，阴茎充血减退。

(4)其他：尚有冰袋、灌肠、麻醉和手术治疗。其中冰袋刺激阴茎血管收缩，促进充血消退，这与热敷促进充血的原理恰好相反。灌肠和麻醉的治疗原理尚不清楚，手术治疗可能与放血有关。曲唑酮引起的阴茎异常勃起需要手术治疗。如阴茎已坏疽，应切除阴茎并再造。

2.焦虑失眠：当曲唑酮阻断突触前膜 α_2 受体时，引起NE脱抑制性释放，如果这种释放能克服曲唑酮对突触后膜 α_1 受体的阻断时，激动 α_1 受体，可引起焦虑和失眠。已报告1例抑郁病人服曲唑酮450mg/d引起中度焦虑、震颤和失眠，以致住院。

3.瓦解性精神病：当曲唑酮阻断突触前膜 α_2 受体时，引起NE脱抑制性释放，如果这种释放能克服曲唑酮对突触后膜 α_1 受体的阻断时，激动 α_1 受体，可强化边缘系统的多巴胺 D_2 受体激活，致精神病。已有低剂量曲唑酮引起瓦解性精神病的报告。

三. 其他神经递质效应

1.抗胆碱能效应：抗抑郁药的抗胆碱效应强度依次为阿米替林>普罗替林>三甲丙咪嗪>多虑平>丙咪嗪>帕罗西汀>去甲替林>马普替林>阿莫沙平>去甲丙咪嗪>氟西汀>曲唑酮。可见曲唑酮的抗胆碱能效应比TCAs、帕罗西汀和氟西汀都弱，但因绝对用量较高，故在治疗头2周仍可见各种抗胆碱能效应，如意识模糊、视力模糊、口干、心动过速和便秘。

2.抗组胺 H_1 受体效应：抗抑郁药的抗组胺 H_1 受体效应强度为多虑平>阿米替林>马普替林>丙咪嗪>去甲替林>普罗替林>去甲丙咪嗪>曲唑酮，故曲唑酮的抗组胺 H_1 受体效应

比 TCAs 弱。理论上讲，抗组胺 H₁ 受体可引起贪食和体重增加，但曲唑酮未见这类报告，可能是(1)抗组胺 H₁ 受体性能较弱；(2)拟 5-HT 能引起厌食和体重减轻，抵消了该效应。

3. γ -氨基丁酸 (GABA) 能效应：在成年大鼠皮质切片中，曲唑酮 $10^{-10} \sim 10^{-7}$ M 时减少 GABA 释放， $10^{-6} \sim 10^{-4}$ M 时增加 GABA 释放。如有低剂量曲唑酮加重焦虑和失眠，可用此理论解释。曲唑酮高剂量增加 GABA 浓度。可解释其镇静和思睡效应。

四. 其他效应

1. 心血管效应：20 世纪 80 年代研究认为，曲唑酮比 TCAs 的心血管危险性小，但 Haria 等综述引述了许多研究和病例报告，发现曲唑酮有低血压、伴晕厥的直立性低血压、室性心律失常、心脏传导障碍和心脏缺血恶化，其中服 200 ~ 300mg/d 就可见到心律失常。当然，这些心律失常多发生在原有心脏病病人中，偶尔见于健康受试者。老人如同时服抗高血压药，曲唑酮 50 ~ 175mg/d 就可引起直立性低血压。

尖端扭转性室速。一项研究发现，曲唑酮、阿司咪唑（抗组胺药）、西沙必利和特非那定（抗组胺药）都依赖于浓度抑制心脏 K⁺ 电流，因此延长 QT 间期，诱发尖端扭转性室速。故曲唑酮不应与延长 QT 间期的药物联用。曲唑酮 50mg 就能抑制 K⁺ 电流，600mg 时该效应增强，理论上应增加尖端扭转性室速危险性。但多数临床研究发现，即使长期高剂量服曲唑酮，对 QT 间期也无显著影响。

2. 耐受性：服曲唑酮 75 ~ 500mg/d 最常见的不良事件（发生率 $\geq 10\%$ ）包括思睡、头晕、口干、恶心/呕吐、便秘、头痛、低血压和视力模糊，其中思睡率 29%（20% ~ 50%）、头晕率 22%（10% ~ 30%）、口干率 18%（2% ~ 33.8%）。当曲唑酮用于抑郁症时，25% ~ 30%（记作 1/4 ~ 1/3）的病人难以耐受。

3. 致畸：58 例妊娠妇女服曲唑酮，不增加致畸率。美国食品药品监督管理局将曲唑酮归为 C 类妊娠药物。

4. 老人慎用：老人的失眠患病率为 57%，失眠可引起跌倒，跌倒可引起跌伤，跌伤易住入疗养所。曲唑酮治疗失眠，引起头晕和直立性低血压，也增加跌倒和跌伤危险性；引起记忆损害和精神运动性阻滞，降低生活质量；引起镇静和意识模糊，损害功能活动。这些不良反应都妨碍曲唑酮增量，引起不依从，故给老人服曲唑酮以前，应仔细权衡。

5. 滥用倾向：给酒中毒和药物滥用志愿者白天短期服曲唑酮、三唑仑或唑吡坦，经“愿意再次服用”量表评定，证明曲唑酮比三唑仑的滥用倾向小，而唑吡坦量表得分与三唑仑类似。

6. 安全性: 曲唑酮过量比 TCAs 过量相对安全, 阻断 α_1 和 H_1 受体效应的延伸引起思睡和共济失调, 阻断 5-HT 回收效应的延伸引起恶心和呕吐, 罕见因深昏迷、尖端扭转性室速和完全性房室传导阻滞而死亡者, 后者多见于与酒精同服时。在 88 例曲唑酮过量者中, 单一过量无 1 例死亡, 联合过量 8 例死亡。

[禁忌证]

严重肝功能障碍及对本品过敏的病人。

[药动学]

空腹服曲唑酮 1 小时达峰浓度, 饭后服则 2 小时达峰浓度, 并衰减峰浓度值。成人半衰期 6.4 小时 (记作 6 小时), 老人半衰期 11.6 小时 (记作 12 小时), 故成人可一日三次服药, 老人可一日二次服药。如仅晚上服用, 理论上对次日无明显影响, 但实际上仍可有镇静相关效应。女性和老人服曲唑酮导致血药浓度较高, 可想象, 他们的药物耐受量较低。

[药物相互作用]

曲唑酮像米氮平一样, 经 1A2、2D6 和 3A4 酶代谢, 理论上讲, 影响这 3 种酶活性的药物都可能影响曲唑酮血浓度, 如果影响其中一条途径, 未必能显著影响曲唑酮血浓度。

1. 氟西汀增加曲唑酮血浓度: 曲唑酮经 2D6 酶转化为 m-氯苯哌嗪, m-氯苯哌嗪又经 2D6 酶进一步代谢^[4]。氟西汀重度抑制 2D6 酶, 理论上抑制曲唑酮和 m-氯苯哌嗪代谢, 增加其血药浓度。已证明, 当氟西汀联合曲唑酮时, 显著增加曲唑酮和 m-氯苯哌嗪血浓度。m-氯苯哌嗪阻断 5-HT₂ 受体, 加上氟西汀引起的 5-HT₂ 受体脱敏, 两药联用可强化抗抑郁效应。

2. 西酞普兰不影响曲唑酮浓度: 西酞普兰轻度抑制 2D6 酶, 理论上轻度增加曲唑酮血浓度。Prapotnik 等 (2004) 在 1 年期间给 40 例抑郁症病人单服曲唑酮, 41 例抑郁症病人服曲唑酮联合西酞普兰, 结果发现, 西酞普兰不显著影响曲唑酮血浓度。

3. 吸烟降低曲唑酮血浓度: 吸烟诱导 1A2 酶, 理论上降低曲唑酮血浓度。43 例抑郁症病人 (16 例吸烟 ≥ 10 支/日) 服曲唑酮 150mg/d 1~3 周, 吸烟组比不吸烟者组显著降低曲唑酮血浓度, m-氯苯哌嗪/曲唑酮的比率显著增高, 但不增加 m-氯苯哌嗪血浓度。提示吸烟既增加曲唑酮转化为 m-氯苯哌嗪, 又增加 m-氯苯哌嗪的代谢^[10]。

第二节 选择性去甲肾上腺素回收抑制剂

瑞波西汀 Reboxetine

[商品名] 叶洛抒 (重庆药友制药有限责任公司生产)。

[规格和包装]

瑞波西汀 4mg/粒，14 粒/盒，68.00 元

[参考价格]

叶洛抒使用 8mg/d，每月（30 天）需用 291.43 元。

[适应证]

一. 抑郁症

(一) 机制

1. 致抑郁机制：神经营养因子维持神经元存活，应激降低该因子，引起蓝斑去甲肾上腺素（NE）神经元死亡。蓝斑-前额皮质 NE 能通路能维持动力，当功能低下时精神运动性阻滞；蓝斑-膈-海马 NE 能通路维持正常学习和记忆，当功能低下时学习和记忆减退；蓝斑-下丘脑 NE 能通路抑制促肾上腺皮质激素释放激素（CRH）释放，当功能低下时 CRH 脱抑制释放，后者激动来狄吉氏（Leydig）细胞，抑制睾酮分泌，睾酮降低与抑郁、服从和性欲减退相关联。故蓝斑 NE 能减退引起阻滞性抑郁。

2. 抗抑郁机制：拟 NE 药物增加神经生长因子水平，激活蓝斑，改善阻滞性抑郁。NE 回收抑制比 5-羟色胺（5-HT）回收抑制的比率依次为瑞波西汀 > 丙咪嗪 > 文拉法辛 > 氟西汀 > 舍曲林 > 帕罗西汀 > 西酞普兰。长期服瑞波西汀可激动背部缝际核群 5-HT 神经元上的 α_1 受体，促进 5-HT 释放，也抗焦虑性抑郁。

(二) 适用

1. 功能性抑郁

(1) 氟西汀难治性抑郁症：Fava 等（2003）给 128 例成年重性抑郁障碍病人服氟西汀治疗 6~12 周以上，其中服 40mg/d 以上至少 3 周，无效，不清洗就换成瑞波西汀 4mg 一日二次，有可能增至 10mg/d，共治疗 8 周，治疗 1 周时 17 项汉密尔顿抑郁量表（HAMD）总分就已显著改善（ $P < 0.001$ ），这种改善持续到第 8 周，提示氟西汀足量无效的抑郁症病人换成瑞波西汀可能有效。

(2) 不典型抑郁症：不典型抑郁症有多吃多睡、呆滞瘫软的特征，瑞波西汀增加 NE 能，抑制食欲，治疗多吃；增加唤醒，治疗多睡和呆滞瘫软，故瑞波西汀理论上治疗不典型抑郁症可能有效。Taner 等（2006）给 43 例不典型抑郁症随机分配服氟西汀或瑞波西汀，治疗 8 周发现，两药有效率相似，但瑞波西汀组脱落率较高。

(3) 焦虑性抑郁：Stahl 等（2002）综合了 9 项试验，发现瑞波西汀 8~10mg/d 组比安慰剂组的 HAMD 激越、焦虑和失眠因子改善率明显为高，而激越或焦虑不良反应率与安慰剂组相

似，唯治疗第 1 周时失眠率比安慰剂明显为高 ($P < 0.05$)，但后来很少有失眠报告。

(4)伴躯体疼痛的抑郁症：NE 能抑制脊髓的疼痛信号传入，抑郁症的 NE 能不足，疼痛信号传入增多，表现为躯体疼痛，瑞波西汀增加 NE 能，既治疗抑郁又治疗躯体疼痛。Krell 等 (2005) 综述了瑞波西汀治疗伴躯体疼痛抑郁症的疗效，发现疼痛先缓解，抑郁后缓解，提示瑞波西汀治疗抑郁症的躯体疼痛有效。

(5)季节性情感障碍：季节性情感障碍是以每年秋冬抑郁、春夏心境正常或轻躁狂为特征。Hilger 等 (2001) 给 16 例季节性情感障碍病人在冬季监督服瑞波西汀 6 周，11 例抑郁症状完全缓解。

(6)反复发作性一过性抑郁症：该病是每次发作不足 2 周的重性抑郁症，是抑郁症的一种亚型，治疗困难。米氮平、瑞波西汀和反苯环丙胺治疗反复发作性一过性抑郁症有效。注意：这三种药都涉及拟去甲肾上腺素能。

(7)老年抑郁症：Aguglia (2000) 给 160 例老年重性抑郁障碍或心境恶劣病人 (65~94 岁) 服瑞波西汀，139 例完成 6 周治疗，104 例病人完成 1 年治疗，HAMD 总分由基线的 24 分降至 6 周的 10 分，降至 1 年的 7.5 分，25 例病人因不良反应而脱落。

(8)女性抑郁症次选：Berlagna 等 (2006) 一项双盲临床试验将抑郁症病人分为 4 组：女性西酞普兰组 (N=25)、女性瑞波西汀组 (N=23)、男性西酞普兰组 (N=19)、男性瑞波西汀组 (N=19)，治疗 8 周发现，女性的瑞波西汀组比西酞普兰组的有效率显著为低，而男性两组则未见显著差异，提示绝经前妇女服瑞波西汀的效果不如西酞普兰。

2. 器质性抑郁

(1)伴帕金森氏病的重性抑郁：这种病人服瑞波西汀治疗 4 个月，HAMD 总分由 (17 ± 2.7) 分降至 (5.9 ± 2.4) 分 ($P < 0.002$)，帕金森氏病评定量表分无显著增加 (18 ± 2.6 : 18 ± 2.4 , $P=0.8$)，提示伴帕金森氏病的重性抑郁发作病人，瑞波西汀是首选治疗。

(2)中风后阻滞性抑郁：Rampello 等 (2005) 一项双盲、安慰剂对照研究给中风后阻滞性抑郁病人服瑞波西汀 4mg 一日二次，治疗 16 周，既安全又有效。

(3)伴乳癌的重性抑郁：伴乳癌的重性抑郁病人服瑞波西汀，治疗 8 周发现，显著改善 17 项 HAMD 总分、癌症心理适应量表的绝望和焦虑先占分。

(4)伴人类免疫缺陷病毒 (HIV) 感染的重性抑郁：Carvahal 等 (2003) 给 20 例伴 HIV 感染的重性抑郁病人服瑞波西汀 8mg/d 治疗 12 周，75% 的病人 (15 例) 完成试验，Montgomery-Asberg 抑郁量表总分均下降 $\geq 50\%$ ，提示瑞波西汀治疗伴 HIV 感染的重性抑郁

有效。

(三)比较

1. 安慰剂: Andreoli 等 (2002) 给 381 例重性抑郁症病人服瑞波西汀 8~10mg/d、氟西汀 20~40mg/d 或安慰剂, 治疗 8 周发现, 两个活性药物组比安慰剂组的 21 项 HAMD 总分显著下降 ($P < 0.024$), 有效 (HAMD 减分率 $\geq 50\%$) 率或缓解 (HAMD 总分 ≤ 10 分) 率显著升高 (P 均 < 0.01)。

2. 选择性 5-HT 回收抑制剂 (SSRIs): 9 项随访研究的再分析 ($N=2641$) 发现, 瑞波西汀组与 SSRIs 组的有效率相似 (59%: 64%, $P=0.118$), 改善心理社会功能程度无显著差异, 但因不良反应的脱落率低于 SSRIs 组 (8.5%: 12.6%, $P=0.007$)。

氟西汀。Nelson 等 (2005) 综合了 2 项双盲、随机研究, 对 230 例单相抑郁症病人比较了瑞波西汀与氟西汀的功效, 发现两药均有效, 残余症状无显著差异, 最常见的残余症状为精神性焦虑、躯体性焦虑、抑郁心境和兴趣缺乏, 氟西汀组的性兴趣减退更明显, 可能是它的不良反应所致。但 Keller 等 (2001) 综合 2 项抑郁症病人的临床试验, 发现瑞波西汀比氟西汀改善社交功能更有效, 特别是改善了病人的动力、精力和自我知觉。

帕罗西汀。Ferguson 等 (2003) 综合了 2 个试验, 对 74 例重性抑郁症病人随机分配服瑞波西汀 (8~10mg/d)、帕罗西汀 (20~40mg/d) 或安慰剂, 治疗 12 周发现, 瑞波西汀组 ($N=25$) 疗后比疗前显著改善持续注意力 ($P=0.023$) 和认知速度 ($P=0.024$), 而安慰剂组或帕罗西汀组在这两方面则无显著改变。

舍曲林。Eker 等 (2005) 给 41 例重性抑郁症病人随机分配服瑞波西汀或舍曲林治疗 11 周, 在治疗 3、5、8 周时, 瑞波西汀组优于舍曲林组, 到治疗 11 周时两组有效率无显著差异, 但缓解 (HAMD 总分 ≤ 7 分) 率瑞波西汀组高于舍曲林组。

西酞普兰。Hegerl 等 (2005) 给急性抑郁住院病人服瑞波西汀 (4~8mg/d, $N=12$) 或西酞普兰 (30~60mg/d, $N=16$), 让病人画圆、书写和数药片, 结果瑞波西汀组比西酞普兰组的精细运动改善, 手运动速度增加, 做复杂运动时差异更明显。

3. 文拉法辛: 瑞波西汀仅为 NE 回收抑制剂, 而文拉法辛则为 5-HT 和 NE 双回收抑制剂, 瑞波西汀的抗抑郁效应理应比文拉法辛为弱。Akkaya 等 (2006) 给重性抑郁症病人开放服瑞波西汀 ($N=43$) 或文拉法辛缓释剂 ($N=50$) 治疗 10 周, 结果瑞波西汀组的有效率比文拉法辛组为低。

(四)联合

1. SSRIs: SSRI 增加 5-HT 能, 瑞波西汀增加 NE 能, 两药合起来相当于文拉法辛。

Yazicioglu 等 (2006) 给 40 例重性抑郁症病人随机分配服瑞波西汀联合舍曲林或单服文拉法辛缓释剂, 联合组第一周为瑞波西汀 2mg 一日二次联合舍曲林 50mg 一日二次, 第二周为瑞波西汀 4mg 一日二次联合舍曲林 50mg 一日一次, 文拉法辛缓释剂组第 1 周为 75mg/d, 第 2 周增至 150mg/d, 治疗 10 周发现, 两组抗抑郁效应类似。所以当抑郁症病人服 SSRI 无效时, 可加用瑞波西汀。Lopez-Munoz 等 (2007) 给 141 例既往 SSRI 治疗 6 周部分有效或无效的重性抑郁障碍病人加服瑞波西汀, 治疗 12 周时有效率 50%, 缓解 (HAMD \leq 10 分) 率 35%。

2. 文拉法辛: 文拉法辛联合瑞波西汀可双重强化 NE 能, 一重强化 5-HT 能, 治疗阻滞性抑郁效果好。Rubio 等 (2004) 给既往单用 SSRI、文拉法辛和米氮平治疗无效或部分有效的 61 例抑郁症病人加用瑞波西汀, 治疗 6 周发现, 54% 的有效, 46% 的缓解 (HAMD 总分 \leq 10 分), 且无严重不良反应。

3. 米氮平: 瑞波西汀阻断 NE 回收, 增加突触间隙 NE 浓度; 米氮平为同源性 α_2 受体拮抗剂, 引起 NE 脱抑制性释放, 双重增加 NE 能; 米氮平又为异源性 α_2 受体拮抗剂, 引起 5-HT 脱抑制性释放, 一重增加 5-HT 能。两药联合治疗阻滞性抑郁效果好。Lopez-Munoz 等 (2006) 给既往服米氮平治疗 6 周无效或仅部分有效的 14 例重性抑郁障碍病人加用瑞波西汀, 治疗 12 周发现, 有效率 36%, 缓解率 29%。

4. 多巴胺激动剂: 用瑞波西汀联合多巴胺 (DA) 激动剂, 既增加 NE 又增加 DA, 治疗激越性抑郁或阻滞性抑郁特别有效。多巴胺激动剂包括安非他酮、利他林、普拉克索 (Pramipexole) 和右旋苯丙胺。

二. 焦虑障碍

从病因上考虑, 5-羟色胺 (5-HT) 稳定心境, 降低则心境不稳, 易感焦虑, 服选择性 5-HT 回收抑制剂 (SSRI) 有效; 去甲肾上腺素 (NE) 增加唤醒性, 易感焦虑, 另一方面, NE 又能激动缝际核群 5-HT 神经元上的 α_1 受体, 增加 5-HT 能, 藉此抗焦虑。瑞波西汀仅增加 NE, 不指望它象 SSRI 那样治疗焦虑障碍。

1. 惊恐障碍: Bertani 等 (2004) 给 68 例惊恐障碍病人分配服瑞波西汀或帕罗西汀, 治疗 3 个月发现, 瑞波西汀组比帕罗西汀组的惊恐相关症状量表分改善为少, 提示瑞波西汀治疗惊恐发作的疗效不如帕罗西汀。

SSRI 难治性惊恐障碍。Dennon 等 (2002) 给 29 例 SSRI 难治性惊恐障碍病人改服瑞波西汀 2mg/d, 10 天内渐增至 8mg/d, 治疗 6 周发现, 24 例完成该研究, 惊恐发作的每天次数、焦虑、抑郁和功能量表均有显著改善, 5 例因不良反应而脱落。

2. 难治性强迫症: 西酞普兰联合瑞波西汀, 既增加 5-HT 又增加 NE, 相当于文拉法辛效

应。已知文拉法辛治疗难治性强迫症的效果与氯丙咪嗪雷同，均为 3/7，比西酞普兰的 1/7 为高。Fontenelle 等（2005）报告 1 例 5-HT 回收抑制剂难治性强迫症病人，用西酞普兰联合瑞波西汀效果好。

3. 社交恐怖症：有报道 1 例 25 岁的男性病人患社交恐怖症、回避性人格障碍和勃起功能障碍，表现抑郁、焦虑和失眠，服文拉法辛缓释剂 75mg/d 治疗 6 周，部分有效；增至 150mg/d 反而恶化。改为文拉法辛 75mg/d 联合瑞波西汀 4mg/d，多数症状改善。

服瑞波西汀的正常人能改善社交适应。Tse（2003）让 10 例健康志愿者清洗 2 周，然后双盲交叉服瑞波西汀 4mg 一日二次和安慰剂各 2 周，每个节段的最后 1 天，与新来的人进行社交互动，玩混合运动游戏，朗读一篇短故事，由公寓同伴评价其社交行为，结果发现，服瑞波西汀比服安慰剂节段有愉快的互动和合作，朗读速度加快。

4. 创伤后应激障碍（PTSD）：Spivak 等（2006）给 40 例摩托车意外引起的 PTSD 病人随机分配服瑞波西汀 8mg/d 或氟伏沙明 150mg/d，治疗 8 周发现，2 组均有显著改善，且无显著差异，因不良反应而脱落的瑞波西汀组为 9 例，氟伏沙明组为 3 例，表明两药治疗这种 PTSD 疗效相似，如果瑞波西汀用量较低和灵活调节，可能耐受性更好。

三. 精神分裂症

1. 抑郁和阴性症状：瑞波西汀急性期治疗能显著增加前额皮质细胞外的 NE 和多巴胺（DA）浓度，理论上可改善抑郁和阴性症状。Raedler 等（2004）给 16 例精神分裂症病人在服抗精神病药（典型抗精神病药 4 例，不典型抗精神病药 12 例）基础上，加服瑞波西汀 4~8mg/d，结果汉密尔顿抑郁量表（HAMD）由 20 分降至 8.1 分（ P 均 < 0.01 ），阳性和阴性症状量表（PANSS）由 93 分降至 63 分，大体印象量表（CGI）由 5.4 分降至 4.1 分，提示辅助瑞波西汀治疗抑郁和阴性症状可能有效。

可是，Schuiz 等（2001）给 30 例服氟哌啶醇 5mg/d 的精神分裂症病人加服瑞波西汀或安慰剂，治疗 6 周发现，瑞波西汀治疗阴性症状不比安慰剂有效。

2. 奥氮平引起的体重增加：Poyurovsky 等（2007）给 59 例首发精神分裂症住院病人先服奥氮平 10mg/d，然后加服瑞波西汀 4mg/d（31 例）或安慰剂（29 例），治疗 6 周发现，每组脱落 9 例，瑞波西汀组比安慰剂组显著衰减了体重增加（ 3.3 ± 2.7 千克： 4.9 ± 2.5 千克）和体重增加（定义为比原体重增加 7% 以上）率（19%：46%）。

四. 儿童精神障碍

1. 儿童遗尿：儿童遗尿有两种原因，一是睡得太沉，小便胀满憋不醒，二是骶髓排尿反射亢进，稍有尿液即反射性排尿。治疗方式有两种，一是增加中枢 NE，激动网状上行激活系

统的 α_1 受体，使睡眠变浅，小便胀满即憋醒；二是外周抗胆碱，导致膀胱逼尿肌松弛，括约肌收缩，或者是增加外周 NE，激动 α_1 受体，收缩膀胱括约肌，减少遗尿。瑞波西汀增加 NE，从中枢和外周两条途径治疗遗尿。

Neveus 等（2006）收集了 12 例伴严重社交障碍的遗尿儿童，用警醒治疗和抗胆碱药治疗无效，睡前服瑞波西汀 4~8mg，59%的儿童不再遗尿。

2. 注意缺陷多动障碍（ADHD）：利他林通过拟 DA 和 NE 治疗 ADHD，瑞波西汀拟 NE 能，治疗 ADHD 可能有效。Ratner 等（2005）给 31 例利他林难治性 ADHD 儿童和青少年病人服瑞波西汀 4mg/d，治疗 6 周发现，ADHD 症状显著减轻。

3. 多动行为障碍：Mozes 等（2005）给 15 例多动行为障碍（5~14 岁）服瑞波西汀 4~8mg/d 治疗 12 周，用缩略 Conner 教师评定量表（10 项）评价 ADHD 症状，Yudofsky 攻击量表评价攻击，Plutchik 冲动量表评价冲动，儿童焦虑修订量表评价焦虑，HAMD 评价抑郁心境，结果发现，多动行为障碍症状改善。

五. 贪食和肥胖

1. 神经性贪食：Passino 等（2004）给 28 例神经性贪食病人服瑞波西汀 4mg/d，治疗 3 个月发现，60%的病人有效（贪食行为减少 50%以上），HAMD 总分和总体功能总分显著下降。

2. 暴食性障碍和肥胖：Silveira 等（2005）给 9 例暴食性障碍和肥胖病人服瑞波西汀 8mg/d，治疗 12 周，5 例完成研究，暴食性障碍完全缓解，每周暴食天数由疗前（ 4.6 ± 1.8 ）次减至（ 0.2 ± 0.6 ）次（ $P=0.0002$ ），体重指数由（ 36.5 ± 4.5 ） $\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$ 减至（ 35.1 ± 4.5 ） $\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$ （ $P=0.01$ ），生活质量、躯体和心理健康均有改善，无严重不良事件发生。

六. 物质依赖

1. 苯丙胺依赖：苯丙胺增加多巴胺（DA）和 NE 能，戒断则 DA 和 NE 不足，引起抑郁。瑞波西汀增加 NE，改善抑郁。国外报告 1 例 45 岁女性，在 16~41 岁期间滥用过苯丙胺及其衍生物，戒断后 5 年来表现难治性反复发作性抑郁症，用最大剂量的 SSRIs 和锂治疗无缓解，改服瑞波西汀治疗，抑郁完全缓解。

2. 可卡因依赖：短期服用可卡因增加 DA 和 NE，长期服用则耗竭 DA 和 NE，引起抑郁；瑞波西汀增加 NE，改善抑郁。Szerman 等（2005）给 26 例可卡因依赖病人服瑞波西汀 8mg/d 治疗 12 周，20 例病人资料完整，其中 10 例保持戒断，10 例有时消费可卡因，某些消费可卡因的病人有厌恶效应。

七. 其他疾病

1. 人格解体障碍: 汪春运 (2007) 报告 1 例 23 岁的人格解体障碍男性, 感周围世界与自己阻隔 9 年。服文拉法辛 (博乐欣) 50mg 早, 25mg 中, 治疗 6 周, 好转 40%; 改服瑞波西汀 8mg 早, 4mg 下午, 治疗 14 周, 好转 60%~70%。病人说, 以前看世界象隔着两层玻璃, 现在象隔着一层玻璃。文拉法辛和瑞波西汀均拟 NE 能, 治疗人格解体障碍均有效。

2. 发作性睡病: 瑞波西汀激动脑干网状上行激活系统中的 α_1 受体, 增加警醒性, 有可能改善发作性睡病。Larrosa 等 (2001) 给 21 例发作性睡病病人开放服瑞波西汀 10mg/d, 头 1~9 天为逐渐增量期, 治疗 2 周发现, 白天思睡显著改善, Epworth 思睡量表平均改善 48.6%, 睡眠潜伏期平均增加 54.7%, Ullanlinna 发作性睡病量表猝倒因子分和快波睡眠显著减少。

3. 止痛: 瑞波西汀有拟 NE 能, NE 能抗感觉伤害, 故瑞波西汀有止痛效应。Schuler 给 24 例健康志愿者交叉服瑞波西汀 2mg 一日一次或安慰剂, 治疗 5 天后, 清洗 1 天, 再用另一种治疗 5 天, 结果瑞波西汀的止痛效果比安慰剂好, 烧灼感和痒感也比安慰剂为少。

4. 神经修复: 给健康个体单剂量服瑞波西汀, 可提高运动兴奋性, 改善运动技术的学习。一项双盲安慰剂-对照交叉设计研究, 服单剂量瑞波西汀 6mg, 在服药前、服药后 3 小时各做一次理疗, 瑞波西汀显著改善轻叩速度和紧握强度[2749]。

[剂量与用法]

成人瑞波西汀半衰期为 12 小时, 故推荐 4mg 一日二次 (早、晚)^[39], 2~3 周逐渐起效, 如仅部分有效, 3~4 周后增至 10mg/d, 但不超过 12mg/d。如为肝、肾功能障碍或老人, 则剂量减半。

[不良反应]

一. 拟 NE 能不良反应

(一) 中枢

1. 认知功能: 瑞波西汀阻断 NE 回收, 增加 NE 能, 激动网状结构上行激活系统的 α_1 受体, 增加中枢警醒, 故无镇静性, 不损害认知功能。

2. 焦虑: 由于瑞波西汀能增加中枢警醒性, 当过度警醒性时, 引起焦虑和失眠, 失眠可引起次日无力和头晕。

3. 睡眠障碍: 瑞波西汀增加 NE 能, 能延长快波睡眠潜伏期, 减少快波睡眠, Ferini-Strambi 等 (2004) 给 22 例心境恶劣病人在基线 (安慰剂)、第 3 夜 (瑞波西汀首次服的急性期效应)、第 9 夜 (瑞波西汀的中期效应) 和第 122 夜 (瑞波西汀的长期效应) 分别测定多导仪, 结果

发现，瑞波西汀急性期增加了入睡后醒来时间、醒来次数、慢波睡眠 1、2 相百分比，减少了慢波睡眠 3、4 相百分比，持续治疗后这些效应消失，唯快波睡眠潜伏期延长和快波睡眠减少未消失。

4. 头痛：NE 激动脑血管上的 α_1 受体，收缩血管，引起脑缺氧，导致头痛（10%）。

(二)外周

1. 交感神经兴奋：瑞波西汀增加 NE 能，激动交感神经，表现瞳孔增大、恶心（12%）、心动过速、潮热和出汗（6.6%），甚至诱发房性早搏和室性早搏，发生率分别为 6% 和 13%。

交感神经兴奋见于治疗头几周，长期服用则反应减轻。心率变异谱性分析发现，瑞波西汀 4mg/d 在急性期（首次服用）和中期（服用第 7 天）增加交感神经活性，而长期治疗（服用第 120 天）时则无明显改变。

2. 血压：从理论上讲，拟 NE 能升高血压，故瑞波西汀避免与单胺氧化酶抑制剂合用，与麦角碱衍生物合用能升高血压。但不可思议的是，临床单用瑞波西汀时，未见高血压报告，反见低血压报告，故瑞波西汀联合降压药时也必须谨慎。

3. 排尿迟疑：瑞波西汀拟 NE 能，激动 α_{1A} 受体，收缩前列腺平滑肌，增加前列腺对尿道的压力，偶尔加重前列腺肥大引起的排尿迟疑或尿潴留，坦索罗辛（tamsulosin 又译作坦洛新、哈乐）阻断 α_{1A} 受体，松弛前列腺平滑肌，减轻前列腺对尿道的压力，对排尿迟疑有效。Kasper 等（2002）使用哈乐 0.4mg/d，治疗 4 例瑞波西汀引起的排尿迟疑，预防 4 例瑞波西汀引起的排尿迟疑，20 分钟内缓解排尿迟疑，并维持疗效。

4. 性功能：首先是抑制勃起。瑞波西汀拟 NE 能，NE 收缩阴茎海绵体中的小梁平滑肌，使阴茎不能充血；瑞波西汀还通过拟 NE 能升高催乳素浓度，催乳素抑制睾酮，从而抑制勃起。故服瑞波西汀高于 8mg/d 时，易引起阴茎勃起困难。

其次是促进射精。NE 激动 α_1 受体，增加精液管和输精管蠕动，促进精子泄入尿道球部，引发射精。一位 44 岁的抑郁症男性服瑞波西汀，治疗第 2 周就报告勃起功能障碍和早泄，治疗第 8 周后排便和排尿时泄精和射精，换成舍曲林 50mg/d，2 周内这些不良反应消退。

第三是不影响女性性乐高潮。Clayton 等（2003）给 450 例重性抑郁障碍病人随机服瑞波西汀、氟西汀和安慰剂治疗 8 周，在基线、第 4 周和第 8 周评价 Rush 性问卷，结果发现，瑞波西汀对性功能的总效应类似安慰剂，女病人达性乐高潮的百分率比氟西汀组为高。

5. 体重减轻：Lu 等（2005）报告 1 例 44 岁的高加索妇女，服瑞波西汀 12mg/d 治疗 11 个月，体重指数由 $21.4\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$ 降至 $16.8\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$ 。瑞波西汀撤除后体重指数恢复如前。

6. 中度抗胆碱能效应：瑞波西汀通过增强中枢 NE 能而抑制胆碱能释放，故有中度抗毒蕈碱效应，表现为镇静、视力模糊、口干（9.2%）和便秘。但瑞波西汀也抑制尼古丁受体，推测能促进吸烟者的烟瘾发作。

五. 其他不良反应

1. 增加皮质醇：给正常志愿者随机单次服瑞波西汀 4mg 或安慰剂，瑞波西汀比安慰剂治疗 1.5 小时后皮质醇释放增加。皮质醇通过保钠排钾作用，降低血钾。有研究发现，短期或长期服瑞波西汀治疗，可降低血钾，但不低于正常水平。

2. 生殖：大鼠口服瑞波西汀 100mg/kg/d，对生育和分娩无影响，无致畸作用，但在围产期可降低新生大鼠的存活率，其降低程度类似丙咪嗪，故在人类，怀孕妇女不服瑞波西汀。

3. 哺乳：4 例产后抑郁症病人服瑞波西汀，剂量中位数为 6mg/d（范围 4~6mg/d），稳态浓度时测定血液和乳汁药浓度，乳汁/血浆药浓度的比值平均 0.06，婴儿接受瑞波西汀的绝对量为 1.7 μ g/kg/d，4 例婴儿有 3 例发育正常，无不良反应，第 4 例婴儿有发育问题，但与母亲的瑞波西汀治疗无关，提示妇女服瑞波西汀后哺乳，对婴儿是安全的。

4. 罕见不良反应：Khazaal 等（2003）报告 1 例 50 岁重性抑郁发作妇女服瑞波西汀 2 次，突然引起人格解体-非真实感综合征。其他人报告，服瑞波西汀可引起尿失禁和皮肤异样感，

5. 无戒断综合征：瑞波西汀有拟 NE 能，长期服用可使 α_1 和 β 受体低敏，突然停药可使 α_1 和 β 受体功能不足，理应引起戒断综合征，如困倦和精力不足；瑞波西汀有中度抗胆碱能效应，长期服用可使胆碱能超敏，突然停药可使胆碱能亢进，如恶心和呕吐，但临床上均未见这类现象。

六. 过量

在欧洲，已有 25000 例病人服瑞波西汀过量，未发现重大毒性，只表现为焦虑和低血压。Fleishaker 等（2001）报告，健康受试者系统服用瑞波西汀推荐剂量的 2 倍，不明显影响心脏的复极化。一位 71 岁的妇女既往服阿米替林 100mg/d 就出现谵妄、低血钠、心脏停搏后癫痫大发作，说明她对药物不良反应易感，几个月后又因自杀而服瑞波西汀 48mg，并无并发症发生，说明瑞波西汀的相对安全性。

[禁忌证]

(1) 两不用：对瑞波西汀及其制剂中的任何成分过敏者，不得使用该药，儿童不得使用该药。(2) 两慎用：瑞波西汀拟 NE 能，拟 NE 能可致癫痫发作，故有癫痫病史者慎用；拟 NE 能加快心率、传导和心肌收缩力，增加心脏代谢，恶化心肌缺血，故有心脏病史者慎用。(3) 一

小心：拟 NE 能改善警醒，不损害驾驶和操作机器能力，但生产厂家还是推荐，用于这些操作时宜小心。

[药物代谢动力学]

1. 吸收：瑞波西汀迅速吸收，2 小时达峰浓度，餐后服用峰浓度延迟 2~3 小时，生物利用度 95%。

2. 分布：瑞波西汀与 α_1 酸性糖蛋白结合率 >97%，老人因肺炎等疾病导致血浆 α_1 酸性糖蛋白浓度升高，血液瑞波西汀结合浓度升高，游离浓度下降。故组织瑞波西汀浓度降低，药效低，肾清除率低。

3. 代谢：瑞波西汀主要通过 P450 3A4 代谢，经肾脏清除的不足 10%，故肝、肾功能障碍者增加瑞波西汀血浆浓度，宜减半使用。

4. 老人：Bergmann 等（2000）给 12 例健康老人（ 80 ± 9 岁）和健康年轻人分别服单剂量瑞波西汀 4mg，老人的峰浓度是年轻人的 2 倍（ $271 \pm 86 \mu\text{g/L}$: $111 \pm 28 \mu\text{g/L}$ ），曲线下面积是年轻人的 4 倍（ $8345 \pm 3107 \mu\text{g}\cdot\text{h/L}$: $2106 \pm 881 \mu\text{g}\cdot\text{h/L}$ ），半衰期是年轻人的 2 倍（ $24 \pm 6\text{h}$: $12 \pm 3\text{h}$ ），提示老人服瑞波西汀应为年轻人的半量。

[药物相互作用]

一. 其他药物影响瑞波西汀血浓度

瑞波西汀经 3A4 酶代谢，理论上讲，影响 3A4 酶活性的药物都可能影响瑞波西汀血浓度。

1. 酮康唑增加瑞波西汀血浓度：酮康唑重度抑制 3A4 酶，理论上高度增加瑞波西汀血浓度。已证明，酮康唑能减少瑞波西汀清除。故当同时服酮康唑时，应减少瑞波西汀用量。

2. 增加瑞波西汀血浓度的因素：氟伏沙明、抗真菌药和大环内酯类抗生素（如红霉素）抑制 3A4 酶，理论上能增加瑞波西汀血浓度。故厂家推荐：瑞波西汀最好不与氟伏沙明、抗真菌药和大环内酯类抗生素（如红霉素）联用。

3. 奎尼丁不影响瑞波西汀血浓度：奎尼丁轻度抑制 3A4 酶，理论上轻度增加瑞波西汀血浓度。但实验证明，奎尼丁不影响瑞波西汀清除。

二. 瑞波西汀影响其他药物血浓度

瑞波西汀像文拉法辛一样，轻度抑制 2D6 和 3A4 酶，不抑制 1A2、2C19 和 2C9 酶，理论上轻度增加经 2D6 和/或 3A4 酶代谢的药物浓度。

1. 不影响氯氮平和利培酮血浓度氯氮平次要经 2D6 酶和次主要经 3A4 酶代谢，利培酮主要经 2D6 酶和次主要经 3A4 酶代谢，瑞波西汀轻度抑制 2D6 和 3A4 酶，理论上轻度增加氯

氯氮平和利培酮血浓度。Spina 等（2001）研究了 14 例精神分裂症及分裂-抑郁障碍病人，7 例服氯氮平 250~500mg/d，7 例服利培酮 4~6mg/d，病情均稳定，加服瑞波西汀 8mg/d 治疗 4 周，结果发现，氯氮平、去甲氯氮平、利培酮+9-羟利培酮血浓度轻微上升，分别为 5%，2%和 10%。提示瑞波西汀不明显影响氯氮平和利培酮血浓度^[4]。

2. 不影响氟西汀血浓度：氟西汀次要经 2D6 和 3A4 酶代谢，瑞波西汀轻度抑制 2D6 和 3A4 酶，理论上不明显增加氟西汀血浓度。已证明，健康志愿者服瑞波西汀，确实不影响氟西汀的药动学参数^[1]。

3. 不影响阿普唑仑血浓度：阿普唑仑主要经 3A4 酶代谢，瑞波西汀轻度抑制 3A4 酶，理论上轻度增加阿普唑仑血浓度。但给健康志愿者服瑞波西汀 8mg/d，并不改变阿普唑仑的药动学参数^[1]。

4. 不影响氯羟安定血浓度：氯羟安定经 1A2 酶代谢，瑞波西汀不抑制 1A2 酶，理论上不影响氯羟安定血浓度。已证明。瑞波西汀确实不影响氯羟安定代谢。

5. 不影响右美沙芬血浓度：右美沙芬主要经 2D6 酶代谢，次要经 3A4 酶代谢，瑞波西汀轻度抑制 2D6 酶和 3A4 酶，理论上轻度增加右美沙芬血浓度。但已证明，瑞波西汀不影响右美沙芬代谢。

6. 需小心联用的药物：三环抗抑郁药主要经 2D6 酶去甲基化，抗心律失常药（奎尼丁）和免疫抑制剂（环孢菌素）主要经 3A4 酶代谢，瑞波西汀轻度抑制 2D6 和 3A4 酶，理论上轻度增加这些药物的血浓度，故厂家推荐，瑞波西汀联用这些药物应小心。

第四部心境稳定剂

心境稳定剂的宽松定义是能治疗双相疾病的一个位相，且不引起向另一个位相转相[1728]。心境稳定剂的严格定义是在急性期既能抗躁狂又能抗抑郁，在维持期既能预防躁狂又能预防抑郁[1728]。碳酸锂符合心境稳定剂的严格定义，抗抽搐药（丙戊酸钠、卡马西平、托吡酯、拉莫三嗪、奥卡西平和苯妥英钠）仅符合心境稳定剂的宽松定义[1728]。总的看来，心境稳定剂是以抗躁狂为主，抗抑郁为辅，一般不指望它们单独抗抑郁，唯拉莫三嗪是一个例外，以抗抑郁为主，抗躁狂为辅。

第一章碳酸锂 Lithium Carbonate

[规格和包装]

碳酸锂 0.25g/片 100片/瓶/5.70元

[参考价格]

如果碳酸锂服 1.0g/d, 每月 (30 天) 需用 6.84 元。

[适应证]

一. 躁狂发作

1. 机制: 在 5 羟色胺 (5-HT) 能低下的基础上, β 受体-腺苷酸环化酶系统功能亢进引起躁狂。锂强化 5-HT 能, 抑制 β 受体-腺苷酸环化酶系统, 治疗躁狂。美国食品药品监督管理局已批准锂用于 12 岁以上的躁狂的急性期和维持期治疗。

2. 急性期治疗: 非激惹性轻躁狂可单用锂治疗, 激惹性轻躁狂和急性躁狂, 应当锂联合抗精神病药治疗。12 岁前有精神障碍、混合性躁狂和精神病性躁狂用锂的效果差, 而这三者符合儿童和青少年躁狂的特征。从理论上讲, 儿童和青少年躁狂服碳酸锂应不如成人效果好。

3. 快速循环: 10% ~ 20% 的双相障碍病人为快速循环, 这些病人天生难治。72% ~ 82% 的快速循环病人对锂疗效差。有人假设, 快速循环病人对抗抽搐药的疗效比锂好。但最近一项再分析综合了 16 个研究, 1856 例伴和不伴快速循环的双相病人, 发现锂与抗抽搐药功效类似。事实上, 锂每月的反复发作率 (2.09%) 比丙戊酸钠 (3.63%) 还低[1774]。

4. 混合状态: 一项研究发现, 与高度抑郁症状关联的慢性躁狂青少年用心境稳定剂治疗, 可获中度改善, 而用抗抑郁药无改善。另一项研究表明, 服或不服抗抽搐药性心境稳定剂, 恢复率无差异, 有情感暴发和过度唤醒的青少年服锂有效[2731]。

5. 维持期治疗: 成年躁狂发作一次, 80% 以上的将来至少还会再发一次, 中断锂治疗将增加复燃几率, 特别是中断的头半年内。Strober 等 (1990) 前瞻性研究了 37 例青少年双相障碍达 1.5 年, 发现服锂不依从者 90% 以上的 (12/13) 复燃, 而依从者仅 38% 的复燃。可是, 一项对照试验将服锂刚刚稳定的青少年随机分配服锂或安慰剂治疗, 结果发现, 两组复燃率都很高, 从而对锂的持续功效提出质疑, 但不影响需锂维持的交流观点。锂维持血浓度在 0.6 ~ 0.8mmol/L 之间, 低于 0.4mmol/L 似无效。

二. 双相抑郁

1. 机制: 降低 5-HT 或升高乙酰胆碱 (ACh) 致抑郁。锂增加 5-HT 释放, 阻断 ACh 受体后效应, 抗抑郁。其中双相抑郁细胞内 Ca^{2+} 水平高度升高, 而单相抑郁则降低, 锂拮抗细胞内 Ca^{2+} 效应, 故对双相抑郁效果好, 单相抑郁效果差。

2. 双相比单相: Mendals 报告, 锂治疗 3 周的双相抑郁有效率 (9/13) 比单相抑郁 (4/8) 高, 将有效者换成安慰剂 1 ~ 3 周, 双相抑郁复燃率 (6/9) 又比单相抑郁 (1/4) 高。提示锂治疗双相抑郁的效果比单相抑郁好。

3. 双相III型：官方（DSM-IV和 ICD-10）已承认双相障碍有 2 个亚型，即双相 I 型和双相 II 型。双相 I 型是以躁狂或混合发作重、抑郁发作轻为特征，而双相 II 型是以躁狂发作轻、抑郁发作重为特征。重性抑郁发作只要有轻躁狂，哪怕是一过性轻躁狂，都诊断为双相 II 型。

在 DSM-IV 和 ICD-10 分类以外，还有双相 III 型，也称为“假性单相”障碍，是抑郁症服抗抑郁药时引起的躁狂或轻躁狂，这种病人有双相障碍家族史或双相气质（Akiskal 等，2003）。双相 IV 型是情感增盛性气质引起的抑郁症，双相 II-1/2 型是在环性气质基础上引起的抑郁症 [1757]。双相 III 型抑郁服抗抑郁药效果差，服锂效果好。

4. 心境恶劣：双相障碍的子女和同胞在青春前期和青少年期可出现心境恶劣，这种病人单用碳酸锂或用碳酸锂强化治疗可能有效。

5. 双相障碍产后复燃：双相障碍的产后复燃率高达 40% ~ 70%，故双相障碍妇女应用心境稳定剂预防性治疗，可使产后躁狂和抑郁率降至 10%。其中服丙戊酸钠和卡马西平允许哺乳，而服碳酸锂则应小心。

6. 共患物质使用：Geller 等给 25 例双相 I 型障碍、双相 II 型障碍或反复发作性重性抑郁症并共患物质使用（主要为酒精和大麻）的青少年病人服碳酸锂和安慰剂，随访 6 周，结果发现，碳酸锂组比安慰剂组的尿液药物筛选阳性次数显著降低（ $P = 0.042$ ）【1931】。

三. 单相抑郁

1/3 的重性抑郁病人用抗抑郁药治疗无效，三环抗抑郁药或选择性五羟色胺回收抑制剂（SSRIs）联合锂的效果好，机制是强化了 5-HT 能。

1. 碳酸锂强化抗抑郁药：有利证据。锂能增加突触后膜 5-羟色胺（5-HT）受体敏感性，抗抑郁，10 项双盲研究（总样本 135 例）报告，锂强化的有效率为 52%。起效时间为 24 ~ 48 小时到 3 ~ 6 周。其变异性取决于既往抗抑郁药治疗，既往治疗剂量越大，时间越长，锂起效速度越慢。锂强化剂量仅需 600mg/d，有效血药浓度为 0.4 ~ 0.6mmol/L，老人仅需 0.1 ~ 0.2mmol/L。

不利证据。一项 6 周、双盲、安慰剂、对照研究用锂联合去甲替林比较安慰剂联合去甲替林，结果发现联合组疗效与单用组无显著差异。当锂强化 SSRI 时，可增加锂中毒危险性，故需监测血锂。

预报指标。锂强化有效的预报指标是严重体重减轻、精神运动性阻滞、下丘脑-垂体-肾上腺（HPA）轴功能亢进和广泛内源性抑郁症状，这种描述为阻滞性抑郁症状，通常由 NE 能低下所引起。而锂是降低 β 受体后效应的，从理论上讲难以解释对阻滞性抑郁的治疗效应。

2. 预防复燃：将已缓解的 84 例反复发作性抑郁病人随机分配服安慰剂（ $N=29$ ）、去甲替

林 (N=27) 或去甲替林加锂 (N=28) 达 6 月, 结果发现, 安慰剂组有 24 例 (84%) 复燃, 单用去甲替林组有 16 例 (60%) 复燃, 去甲替林和锂组有 11 例 (39%) 复燃。提示锂强化去甲替林能预防反复发作性抑郁。

3. 维持治疗: 抑郁缓解后至少继续服锂 6 个月, 如果既往有 2~3 次发作, 应长期维持治疗。急性期锂治疗有效者预示着后来维持治疗有效, 而部分有效和无效者预示维持治疗效果差。

4. 反复发作性一过性抑郁症: 反复发作性一过性抑郁症是每次发作不足 2 周的重性抑郁症, 是抑郁症的一种亚型, 治疗困难。Coromines 等 (1998) 治疗 1 例 38 岁男性, 突发性抑郁 10 个月, 每次发作 2~4 天, 每个月发作一次, 氯丙咪嗪治疗 3 天后完全缓解, 维持 1 个月后又再复发, 每月发作 2 次, 添加锂治疗 13 个月, 心境持续正常, 无任何抑郁发作, 因阳痿、口干和头晕不良反应, 3 个月后逐渐撤除氯丙咪嗪, 单独维持锂 10 个月, 仍无抑郁发作, 提示锂预防反复发作性一过性抑郁症有效。

四. 妄想性抑郁

1. 三环抗抑郁药难治的妄想性抑郁: Pai 等研究了 5 例三环抗抑郁药有抵抗的妄想性抑郁病人, 这些病人均拒绝用电休克治疗, 用锂治疗 (血锂水平 0.5~1.0mmol/L) 2 周后均有显著改善。

2. 抗精神病药联合三环抗抑郁药仍难治的妄想性抑郁: Price 等对 6 例抗精神病药联合三环抗抑郁药仍难治的妄想性抑郁住院病人用锂强化, 6 例病人 3 例明确有效。其中 1 例 48 小时内改善, 1 例 1 周内改善, 还有 1 例 2 周内改善。

3. 预防精神病状态: Baastrup 等对 88 例服锂 1~5 年的仍反复发作的抑郁或反复发作的双相障碍病人分为继续服锂和不再服锂两组, 观察 6 个月发现, 不再服锂组每年平均 13 周生活在精神病状态, 而继续服锂组仅有不足 2 周生活在精神病状态, 提示锂预防情感障碍的精神病状态有效。

五. 自杀

1. 情感性精神障碍: Baldessarini 对 33 项双相、重性情感或分裂情感性障碍研究进行再分析, 发现服锂病人的自杀死亡率比不服锂的低 5 倍。故医生在停锂或换成另一种心境稳定剂时, 应极小心。因为锂虽然对抑郁和躁狂效果不完全, 但可预防自杀冲动[1772]。

2. 不同亚型: 锂治疗明显降低心境障碍自杀率 (由 0.94%/年降至 0.02%/年)。锂降低自杀企图危险性 (93%) 比降低自杀成功危险性 (82%) 稍高, 其中降低自杀成功危险性以反复发作性重性抑郁 (100%) 最明显, 双相 II 型障碍次之, 双相 I 型障碍 (67%) 最低。

3. 比其他心境稳定剂：Goodwin 等进行了一图表综述，638 例双相障碍病人用锂、丙戊酸钠或卡马西平治疗，其中用丙戊酸钠治疗的自杀死亡率比用锂治疗的高 2.7 倍[1772]。但 Yerevanian 给 140 例双相障碍病人维持锂治疗至少半年，发现锂对非致死性自杀行为的保护效应与抗抽搐药性心境稳定剂无差异[1772]。提示锂对降低自杀死亡率比丙戊酸钠有效，而降低自杀企图危险性与丙戊酸钠等效。

4. 作用机制：锂降低自杀率有可能是（1）降低抑郁或心绪不良-激越混合状态的严重度或复发率；（2）通过增加 5-HT 能而降低冲动攻击性，但同样增加 5-HT 的 SSRIs 尚未见有降低自杀率的证据。

六. 分裂相关障碍

1. 分裂-情感性精神病：锂治疗躁狂比治疗抑郁的效果好，故可理解：锂对分裂-躁狂的效果比对分裂-抑郁好，起效速度比情感性精神障碍略慢。由于分裂症状还需抗精神病药处理，故锂对分裂-情感性精神病的总疗效不如情感性精神障碍好。从 2~4 年的纵向观察来看，锂延长分裂-情感发作的缓解时间约 30%，明显降低其复发率。

2. 精神分裂症：尽管锂抑制多巴胺（DA）释放，但单用于急性精神分裂症的效果肯定不如抗精神病药。当精神分裂症用抗精神病药无效时，加用锂可能有效。锂不但能缓解情感症状（如易激惹和兴奋性），有时还能改善精神病症状及社会功能（如合作性、社会竞争和整洁性），对锂有效的精神分裂症不一定要有情感症状，但有情感症状（如轻性抑郁）的预示锂效果更好。

七. 冲动相关障碍

1. 冲动和攻击行为：脑 5-HT 能低下易感冲动和攻击行为。锂增加 5-HT 能，对冲动和攻击有效。对照资料支持，青少年行为障碍的病理性攻击可使用心境稳定剂（如锂或丙戊酸钠），3 个阳性随机对照试验的受试者平均 5~17 岁，结果支持，锂治疗行为障碍引起的病理性攻击有效，但另一随机对照试验阴性，不过该研究的样本量小（N=33），治疗时间短（2 周）【2731】。

2. 强迫症：SRI 抵抗性 OCD 病人用锂强化无效，因为锂不增加与强迫症有关的前额皮质眶部和尾状核头部的 5-HT 释放。但锂治疗抵抗性抑郁症有效，因为锂增加与抑郁症有关的海马和下丘脑的 5-HT 释放。尽管锂对强迫症状本身无效，但对强迫症状引起的愤怒有效，一位 OCD 病人想把书摆的绝对整齐，可怎么摆不到绝对整齐，最后气的把书撕掉，加服锂后，尽管强迫症状无改善，但不再撕书了。

4. 酒精戒断：早期佚事报告和小型双盲、安慰剂对照研究支持，锂治疗不共患双相

障碍的酒精使用障碍者有效。但最近一项再分析显示，锂治疗酒精使用障碍无效，故对不共患双相障碍的酒精使用障碍患者，不推荐锂为主要治疗。

4. 经前综合征：雌激素有拟5-HT能，月经前雌激素撤退，5-HT能随之降低，引起心境不稳。锂增加5-HT释放，改善心境不稳。

八. 强迫谱性障碍

1. 拔毛癖：拔毛癖是故意反复的拔毛，拔毛时引起快感，减轻焦虑。一项开放标签研究发现，10例拔毛癖病人服锂后，8例拔毛次数减少，拔毛量减少，毛发稀疏程度减轻。锂通常对冲动控制障碍有效，但对强迫症状无效。锂对拔毛癖的有效说明，拔毛癖的冲动是一治疗靶点。

2. 盗窃癖：盗窃癖的核心特征是(1)反复发作不能抗拒的冲动，要偷不需要的物品；(2)偷前紧张；(3)偷时快感；(4)当愤怒、报复或精神病发作时，反而不偷。治疗有效的药物有氟西汀、氟伏沙明、帕罗西汀、去甲替林、锂、丙戊酸钠、托吡酯和氯硝安定，不象治疗强迫症，盗窃癖病人用5-HT能药物效果似不很好。

[剂量与用法]

一. 用法

1. 剂量：急性躁狂的锂治疗量为1.0~1.5g/d。门诊查血锂不便，一般不超过1.0g/d；病房查血锂方便，可用到1.5g/d。抑郁症剂量稍低，因为相同锂剂量时，抑郁发作的锂副作用是抑郁缓解的2倍[1728]。躁狂症病人的锂剂量较大，是因为躁狂通过多尿而降低血锂浓度[1728]，如果病人较老和肾功能较差，则锂不得不减量，以免发生副反应[1718]。

2. 用法：起始量为0.25g，一日二次，每3~7天增量一次，依次为0.25g，一日三次；0.5g，一日二次；0.5g，一日三次。病情缓解后渐减至0.25~0.5g，一日二次维持。当服锂量较低时，每晚服一次（如0.5g，晚）；当服锂量较高时，还是分次服为妥（如0.5g，一日二次）。

3. 缓慢停锂：用2~4周以上的时间缓慢停锂比2周以内快速停锂，情感障碍复发率低（54%：94%），其中抑郁复发率尤低（33%：91%）。故宜用2~4周以上的时间（数月内）缓慢停锂[1731]。

[不良反应]

一. 抑制腺苷酸环化酶效应

(一) 脑

1. 精神系统：在大脑皮层，去甲肾上腺素（NE）能激动 β 受体-腺苷酸环化酶系统，

引起唤醒和失眠。锂通过抑制腺苷酸环化酶而抑制该系统，引起镇静效应，白天引起无力；夜间改善睡眠。因为无力，故禁用于重症肌无力；因为镇静效应加视物不清，夜间起床易跌倒，故老年性白内障慎用。

认知减退。镇静可降低记忆和理解力，减退认知处理能力[1728]，通常在治疗头6~8月内出现，且不是进行性的[1728]。喻东山（2007）治疗1例32岁的精神分裂症男性，服奋乃静20mg/d、碳酸锂0.25一日二次、氯硝西泮0.5mg/d、苯海索4mg/d，病情稳定，唯感记忆差，看书仅一页，就不想看了。将碳酸锂减为0.125一日二次，7周后复诊，述记忆比上次好多了。说明在易感个体，碳酸锂即使用较低剂量，还是明显损害记忆。

驾驶损害。情感障碍本身就增加驾车危险性，躁狂希望引人注目的危险性，抑郁感到不耐烦，两者均增加交通意外危险性【2806】。早期研究表明，锂减慢病人反应时间，增加64岁以上驾驶者的交通意外率【2806】。最近，Bramness等（2009）虽不能证实服锂人口增加交通意外率，但发现，服锂年轻妇女增加交通意外率3倍【2806】。相反，服丙戊酸钠或卡马西平并不增加交通意外率【2806】。

2. 神经系统：锂通过抑制腺苷酸环化酶而抑制细胞代谢。当抑制锥体系时，出现锥体束征和反射亢进；当抑制前庭和半规管时，出现眩晕；当抑制小脑时，出现共济失调和构音障碍，这些症状的出现提示已锂中毒。

（二） 甲状腺

1. 机制：甲状腺刺激素激活甲状腺的腺苷酸环化酶，后者促进三磷酸腺苷转化为环-磷酸腺苷，而环-磷酸腺苷促进甲状腺素合成与释放。锂抑制腺苷酸环化酶，从而抑制甲状腺素合成与释放，引起甲状腺机能减退，继之甲状腺刺激素升高，甲状腺刺激素刺激甲状腺生长，导致甲状腺肿和结节[2034]。有时甲状腺素下降尚未表现出来，而代偿性甲状腺刺激素升高先已出现，这时称之为亚临床性甲状腺机能减退。

2. 表现：这种甲状腺机能减退倾向在锂治疗0.5~1.5年后发生，临床性甲状腺机能减退的发生率为5%[1728]，但亚临床性甲状腺机能减退的发生率则高达30%，可能增加了双相障碍发抑郁或快速循环的可能性[1728]。

3. 轻型：某些服锂病人的甲状腺刺激素升高是一过性的，可自发恢复，这种甲状腺刺激素升高率随服锂时间延长而增加，似乎不会达到平台。这可解释，在服锂的不同时间调查，得到的甲状腺刺激素升高率也不同[2034]。

4. 易感：普通抑郁症病人的亚临床性甲状腺机能减退率仅8%~17%，而难治性抑郁

症病人则高达52%，故锂用于难治性抑郁症时宜小心。既往有甲状腺疾病家族史者、自身免疫桥本甲状腺炎者、女性（女性比男性易感桥本甲状腺炎）、吸烟者（吸烟增加桥本甲状腺炎危险性）、循环中有甲状腺抗体者、放射线损害甲状腺者、正服丙戊酸钠者（丙戊酸钠有轻度抑制甲状腺效应）[2034]、甲状腺机能减退或快速循环史者，用锂后易感甲状腺机能减退，故用于这类病人也宜小心。

5. 评价：服锂前检测甲状腺功能，至少要测血清甲状腺刺激素，服锂后1~2个月复查甲状腺功能，到6和12个月再分别复查一次，以后每年复查一次[2034]。

6. 处理：(1)疗前低：即使疗前甲状腺功能低下，也可用锂治疗。但锂能进一步损害剩余的甲状腺功能，需增加甲状腺素替代治疗量[2034]；(2)疗中低：在服锂期间，出现甲状腺机能减退也非继续服锂的禁忌症[1728]，轻者无需处理；重者加用甲状腺素，甲状腺素逐渐增至甲状腺刺激素正常化为止，必要时内科会诊。某些病人服锂引起的甲状腺功能减退为一过性，锂治疗1~2年后甲状腺刺激素可能自发性正常化，为了检验这一点，可尝试稍减甲状腺素剂量，看甲状腺刺激素是否依然正常[2034]；(3)停锂后：停锂后常能逆转甲状腺抑制效应[2034]。

（三） 甲状旁腺

1. 机制：锂导致甲状旁腺对钙刺激不敏感，使甲状旁腺把正常血钙水平看作低下，从而促进甲状旁腺素分泌，升高血钙水平，等到血钙升高了，不敏感的甲状旁腺才以为是血钙正常，此时反馈性抑制甲状旁腺素释放。即血钙调定点升高[2034]。

2. 表现：锂可致血清甲状旁腺素正常或轻度升高（正常范围10~65pg/ml）、轻度高钙血症（正常范围10.5~11.5mg/dl）和尿钙降低。由于尿钙降低，故不增加肾结石危险性。成人高钙血症通常为良性、非进行性，停锂通常可逆[2034]。

3. 处理：服锂前测一次血清钙，服锂后1、6和12个月时复测血钙，此后每年复测一次。当血钙>11.5mg/ml时，停锂治疗，否则无需停锂[2034]。

（四） 心

1. 心得安样效应：锂阻断心脏的 β 受体-腺苷酸环化酶系统，故与 β 受体阻断剂心得安效应相似。心得安抑制心脏速率、传导和收缩力，锂也有类似倾向，故禁用于病理性窦房结综合征、传导阻滞和心力衰竭。

2. 恶化心脏病：因为抑制窦房结功能，故能加重室性早搏，室性早搏者禁用；因为抑制传导，故联合奎尼丁时可能加重传导阻滞；锂高剂量可能抑制心收缩力，降低心脏灌流量，

故禁用于急性心肌梗塞。

(五) 肾

1. 机制: 抗利尿素激活远曲小管和集合管上的腺苷酸环化酶, 促进环-磷酸腺苷合成, 增加尿液重吸收。锂抑制腺苷酸环化酶, 从而抑制尿液重吸收, 引起多尿, 继之多饮。

2. 分类: 多尿分两类, 一类是治疗初期一过性多尿, 持续数日即消失; 另一类是多尿随治疗延长而加重。如果停药则多尿消失, 提示是功能性损害, 如果停药后多尿仍存在, 提示是器质性损害, 主要损害的是肾小管, 而肾小球损害较轻。

3. 程度: 好在服锂2年以上, 只有5%~10%的病人肾小管损害, 肾小球损害只是轻、中度的。其损害进程也极慢, 一般不致引起肾功能衰竭。但确有几例因肾功能进行性损害而停锂的病人[1728]。服锂前查一次尿常规、血尿素氮和肌酸酐, 服锂达稳定剂量后, 每3~6个月复查一次。

4. 处理: 如果每天尿量>3升, 则诊断为尿崩症, 如果每天尿量>5升则减药并查肾功能。不过, 未治疗的躁狂病人每天尿量也可能达10~12升[1728], 故多尿未必是锂引起。如果肌酸酐水平高于1.6mg/100ml, 则应监测肾功能, 并请内科会诊[1728]。

5. 肾衰: 尽管肾功能衰竭病人禁用锂, 但如非用不可, 可在血液透析后单次服锂, 因为没有排泄途径, 故在下次透析前不能再用锂。在下次透析清除锂后, 可再服一次锂, 如此反复。在头一次透析服锂后, 每天应测一次血锂水平, 此后每次透析的前一天测一次血锂。

(六) 皮肤和体重

1. 皮肤: 通过抑制腺苷酸环化酶而抑制环-磷酸腺苷合成, 可能引起皮肤干燥和毛囊炎[1728], 加重牛皮癣, 并通过抑制皮肤和毛发的代谢而引起苔癣样疹和脱发。此外, 锂还通过嗜糖类食物和抑制环-磷酸腺苷代谢而引起痤疮。

2. 体重: 在脂肪细胞上, 激活 β_3 受体-腺苷酸环化酶系统能分解脂肪, 减轻体重。锂通过抑制腺苷酸环化酶系统而抑制脂肪分解, 加上嗜糖类食物效应, 故引起1/3~2/3的病人体重增加, 1/4的病人出现肥胖, 肥胖时细胞对胰岛素不敏感, 造成血糖升高, 易感糖尿病, 在儿科已有锂引起糖尿病的报告[1690], 故锂慎用于糖尿病。

心境稳定剂对体重的影响。锂、丙戊酸钠、卡马西平、贾巴贵丁增加体重, 拉莫三嗪、奥卡西平不影响体重, 托吡酯减轻体重[2759]。所以当锂的体重增加成为突出问题时, 可以考虑向不影响体重或减轻体重的心境稳定剂转换。

二. 神经递质效应

1. 拟5-HT能效应：锂增加5-HT合成和释放，引起(1)改善睡眠：通过激动5-HT受体而增加慢波睡眠，减少快波睡眠；(2)震颤：分细颤和粗颤，锂联合抗抑郁药或抗精神病药可能恶化细颤[1728]，心得安有抗5-HT能，10mg一日三次对细颤可能有效。粗颤则接近中毒，应减药；(3)窦性心动过缓：老人易感，当出现不明原因的晕厥时，应监测24小时Holter；(4)消化道症状：5-HT通过激动5-HT₃、5-HT₄受体引起消化道症状，早期出现恶心和稀便，饭后服用减轻；后期出现频繁呕吐和腹泻，可能是锂中毒征兆，(5)阴茎勃起困难：病例报告表明，碳酸锂可降低双相疾病的男性性欲，用溴隐亭可能有效。

2. 抗儿茶酚胺能效应：儿茶酚胺包括多巴胺（DA）和去甲肾上腺素（NE），锂抑制DA释放，从而抑制社交主动性和勃起功能，恶化抑郁和帕金森氏病；锂抑制NE释放，当抑制 α_1 受体功能时引起镇静，当抑制 α_2 受体功能时引起注意和记忆减退，当抑制 β 受体功能时恶化抑郁，后者为拟5-HT能所抵消。

3. 拟 γ -氨基丁酸能效应：锂提高 γ -氨基丁酸水平，有苯二氮卓类药物样效应，如镇静、记忆减退和精神运动性损害，但在治疗量时该效应很轻。如果出现呆滞、困倦乃至意识障碍，提示锂中毒。乳汁锂浓度约为血锂浓度的50%，婴儿吸这样的乳汁可致昏睡、发绀和肌张力低下等锂中毒症状。

4. 拟谷氨酸能效应：短期服锂能抑制谷氨酸回收，增加谷氨酸能，引起(1)情绪不稳：喻东山（2008）报道1例46岁的精神分裂症女性，两次应用碳酸锂引起情绪不稳，两次改用阿普唑仑0.2mg一日二次，情绪不稳消失；(2)肌束颤（fasciculations）；(3)癫痫发作：故锂慎用于癫痫。氟哌啶醇也促进谷氨酸释放，联合锂能加重该效应；(4)增加手淫次数：汪春运（2008）报告1例41岁的精神分裂症（未定型）男性，在抗精神病药基础上先后两次添加碳酸锂（第一次0.125一日二次，第二次0.25一日二次），均报告对异性想得更多，手淫次数增加；(5)不可逆性脑损害：锂和氟哌啶醇都增加谷氨酸能，谷氨酸受体过度激动能损害神经元，引起不可逆性脑损害，开始出现思睡、意识模糊、发热、震颤、锥体外系和小脑功能障碍，伴有白细胞增多和血清酶、血液尿素氮和空腹血糖升高，最后留下伴痴呆的小脑-帕金森氏征，或者持续运动和帕金森氏病。好在这种机率极低。长期服锂则增加谷氨酸回收，似不再有这种危险性。

三. 电解质效应

1. 拮抗Ca²⁺效应：锂拮抗Ca²⁺效应，故有Ca²⁺拮抗剂异搏定样效应，异搏定抑制窦房结功能和房室结传导，锂也有类似倾向。已报告5例服锂病人出现窦房结功能障碍或窦房阻滞。

Roose等对31例60岁以上的病人研究发现，服锂1~10年有10例不完全性房室传导阻滞，2例右束支传导阻滞和2例不完全性室内传导阻滞。好在锂治疗量不影响心收缩力，Tilkian等（1976）研究表明，锂（0.9~1.5g/d）对人类标准踏车锻炼无不良影响。锂关闭Ca²⁺通道，使细胞外Ca²⁺不能顺浓度差进入细胞；又激活细胞膜上的钙泵，使细胞内Ca²⁺转运至细胞外，导致细胞外Ca²⁺浓度升高，引起10%的高钙血症。

2. 置换K⁺效应：锂置换心肌细胞内K⁺，细胞内K⁺相对降低，复极时K⁺外流减少，故心电图T波低平或倒置。地高辛通过抑制钠、钾三磷酸腺苷酶而抑制K⁺内流，通过兴奋迷走神经而增加K⁺外流，也引起细胞内低钾。故锂可能强化地高辛的低钾毒性。

3. 置换Na⁺效应：锂经离子通道进入细胞内，置换出细胞内Na⁺，导致细胞外Na⁺增加，如不及时排泄，引起水钠潴留，出现面部或下肢水肿，好在该症状是轻度的、短暂的和偶发的。

四. 生殖效应

碳酸锂是心境稳定剂，正由于它的心境稳定，所以对性欲和性兴奋可能有抑制作用，碳酸锂抑制磷酸肌醇循环的代谢，可引起埃布斯坦畸形，碳酸锂抑制腺苷酸环化酶，可引起婴儿的甲状腺肿和尿崩症。本文拟综述碳酸锂对性功能、致畸、中毒和哺乳的效应。

(一)性功能

1. 抑制性欲：Zuncheddu 等（2006）研究了 51 例双相障碍病情稳定的门诊病人，男 24 例，女 27 例，平均（33±12）岁，长期单服锂治疗，以 176 例健康人作对照，男 96 例，女 80 例，平均（30±9）岁，病人组比对照组“从无”或“很少”有性想象（25%：14%）、性欲（37%：10%）和性交（45%：20%）的率显著为高，该数据似乎提示，单用锂可抑制性欲。

2. 抑制性唤醒：Aizenberg 等（1996）研究了 35 例双相障碍和分裂-情感障碍男性，平均（43±10）岁，目前单服锂维持且情感正常，14%的病人勃起和维持勃起困难。

3. 不抑制性快感：差不多所有服锂病人报告，性活动期间依然保持着愉快性和性操作满意度，看来，锂对性快感无重要影响，锂所致性功能障碍的程度不是病人的痛苦根源，未引起不依从。

4. 锂联合苯二氮卓类药物（BZDs）：Ghadirian 等（1992）给 104 例双相障碍门诊病人研究发现，锂联合苯二氮卓类药物（BZDs）组比单用锂组或锂联合其他药物组更常见性功能障碍（49%：14%和 17%）。看来，锂联合 BZDs 约一半病人有性功能障碍。

5. 治疗强迫性手淫：Nishimura 等（1997）描述 1 例 19 岁当众和强迫性手淫的轻度精神残疾女性，最初疑为精神分裂症，先后服过哌咪清、氟哌啶醇、卡马西平、安定和左旋甲丙

嗑治疗，不能控制手淫行为，后服碳酸锂，显著减少手淫行为。

6. 治疗自体性窒息：Gesnik 等（1989）报告 1 例 26 岁的自体性窒息男性，用碳酸锂成功消除可致命性行为，该病人还符合 DSM-III-R 心境恶劣标准。在儿童和青少年期遭受语言、躯体和性虐待，并继发产生了回避性人格障碍。

(二) 致畸危险

1. 致畸机制：给非洲蟾蜍胚胎注入微量氯化锂，引起脊索、神经管、眼和胶质腺结构重叠，如果同时注射等量肌醇，则预防该效应发生。锂抑制多磷酸肌醇循环，而肌醇参与多磷酸肌醇循环，预防锂的致畸效应，提示锂可能通过抑制多磷酸肌醇循环而致畸。

2. 重性致畸率：一组研究估计，服锂孕妇生出的婴儿重性畸形率为 4% ~ 12%，是基础人群的 2 ~ 3 倍。美国食品药品监督管理局将锂归为 D 类妊娠药物（有致畸证据，但益处大于风险）。

3. 埃布斯坦畸形：妊娠 3 ~ 8 周时胎儿心脏发育完成，此间服锂，抑制三尖瓣和房间隔发育，引起 1% ~ 2% 的埃布斯坦畸形（三尖瓣脱垂伴房间隔缺损），是基础人群的 20 ~ 40 倍。加拿大精神病协会推荐，妊娠头 3 月避免服锂。4 个病例-对照研究的埃布斯坦畸形病孩样本量分别为 25 例，34 例，59 例和 89 例，未发现 1 例母亲妊娠期服锂，说明母亲妊娠期服锂不是埃布斯坦畸形的主要原因。

(三) 妊娠用锂

1. 停锂后妊娠头 3 月：如果妊娠全程（1 ~ 40 周）停锂，双相障碍的复发率与同期未妊娠妇女相似（52%：58%），是停锂前 1 年的 2.5 倍（52%：21%），故病情缓解 2 年后，再考虑停锂，停锂后妊娠头 3 月，此间如发躁狂，轻者不必处理，重者选用典型抗精神病药、氯硝安定或电抽搐治疗。

2. 服锂妊娠头 3 月：妊娠头 3 月如已服锂，到妊娠 4 ~ 4.5 月时查高分辨率超声波及超声心动图，检测胎儿心脏是否畸形，帮助父母决定是否中止妊娠。

3. 服锂妊娠 4 ~ 9 个月：妊娠 4 ~ 9 个月可以服锂。妊娠 4 ~ 6 个月醛固酮水平增加，钠重吸收增加，锂清除率高，故此间服锂宜适当增量，并监测血锂。

(四) 中毒危险

1. 渗透性脱髓鞘综合征：罕见。Bejot 等（2008）报告 1 例 23 岁的孕妇妊娠 24 周，服锂后引起桥脑和桥脑外脱髓鞘综合征，机制可能是锂引起尿崩症，尿崩症引起低钠血症，快速纠正低钠血症可引起渗透性脱髓鞘综合征。

2. 羊水过多：Krause 等（1990）报告 1 例母亲因躁狂抑郁症而服锂治疗，妊娠期血锂在

治疗范围内或以下，妊娠第 26 周起开始羊水过多，到妊娠第 35 周经腹壁穿刺羊膜，12 小时内抽出 15 升羊水，到妊娠第 39 周，因胎儿窘迫而剖腹产，产出的婴儿表现为肌张力过低、抽搐、窒息、呼吸困难、心脏失代偿、低血糖、血小板减少症、尿崩症。羊水过多可能是由胎儿尿崩症和心脏失代偿引起，即使母亲血锂正常或很低，羊水过多可看作是胎儿锂中毒的指征。

3. 母体中毒：分娩阵痛开始后，血管收缩，血液体积缩小，血锂升高，此时应减锂，监测锂中毒症状和血锂，血锂过低易复发，过高易中毒。分娩阵痛时交感神经兴奋，出汗，此间应充分饮水；如阵痛时间较长，应静脉输液。

4. 甲状腺肿：Frasset 等（2002）报告 1 例母亲妊娠前和妊娠期服锂，妊娠 37 周生出男婴，男婴患甲状腺肿，伴血清甲状腺刺激素升高，游离甲状腺素 T_4 降低。出生 3 天时开始给服甲状腺素，治疗 11 周甲状腺肿减轻，激素浓度改善，随访 3.5 个月，生长和精神运动性发育正常。

5. 婴儿松软综合征：妊娠期服锂，婴儿出生头 1 周可有震颤；临产时服锂，可引起婴儿松软综合征，表现为肌张力低下、呼吸无力、青紫和思睡，例如，Flaherty 等（1997）报告 1 例 17 岁的躁狂抑郁症女性，在孕龄 37 周时产下一婴儿，分娩前几小时的母亲血锂为 2.6 mmol/L，出生后婴儿血锂最初为 2.1 mmol/L，到第 3 天时为 1.4 mmol/L，此时锂为半衰期 > 24 小时，在生下头 4 天内，婴儿思睡，吸奶和吞咽的协调能力差，需要经肠道喂食，到生下第 7 天时，婴儿警觉，可以口服进食。

其他方面，锂还可引起初生婴儿的尿崩症、高胆红素血症和低血糖。

6. 产前停锂：Newport 对 10 例孕妇分娩时分析母体血和脐带血的锂浓度，脐带血比母体血的锂浓度之比为 105%，分娩时母体血锂浓度 > 0.64 mmol/L 的婴儿阿普伽分较低，住院时间较长，中枢神经系统和神经肌肉并发症较高，分娩前暂停服锂 24 ~ 48 小时，母体血锂浓度降低了 0.28 mmol/L。

(五) 哺乳顾虑

1. 服锂哺乳：乳汁锂浓度约为母体血锂浓度的 50%（24% ~ 72%），但新生儿的肾脏清除率低，故血锂浓度仍达 0.1 ~ 0.6 mmol/L。几例婴儿经乳汁摄取锂，报告思睡、体温过低、肌张力过低、发绀、心脏杂音和心电图 T 波改变。如果新生儿再发热，迅速脱水，将进一步升高血锂。

2. 推荐不服锂：美国儿科协会认为，服锂母体哺乳，婴儿可有不良反应，故对服锂哺乳持谨慎态度。实践指导劝告，母亲哺乳期不服锂。

3. 服锂问题再评价: Viguera 等 (2007) 给 10 对母婴分析母亲血锂、乳汁锂、婴儿血锂、婴儿肾脏和甲状腺功能, 结果母亲血锂、乳汁锂和婴儿血锂的每日谷浓度依次为 0.76 mmol/L、0.35mmol/L 和 0.16mmol/L, 每种锂浓度是前一种的一半, 婴儿无严重不良反应, 甲状腺刺激素、血尿素氮和肌酸酐很少、轻度或一过性升高。以此看来, 需重新评价哺乳期是否能服锂。

(六) 产后服锂益处

1. 产后不服锂: Viguera 等 (2000) 回顾性比较 42 例妊娠和产后的双相障碍妇女和 59 例年龄配对未妊娠的双相障碍妇女, 停锂头 40 周末复发的孕妇, 到产后双相障碍复发率是未妊娠妇女的 2.9 倍 (70%: 24%), 在复发者中, 产后组比配对组的抑郁发作或心境恶劣-混合发作率为高 (63%: 38%)。

2. 产后服锂的注意事项: 产后预防性服锂, 可使躁狂复发率由 50% 降至 10% 以下。因为分娩后醛固酮水平降至正常, 故服锂量也应减至正常。当产后服锂且哺乳, 应监测婴儿血锂和全血记数, 保守学者还推荐检测尿素氮/铬水平和甲状腺刺激素; 婴儿脱水应及时补液; 如怀疑中毒, 应及时查乳汁锂和婴儿血锂浓度。

五. 异味感

喻东山既往遇到 1 例 35 岁双相 I 型障碍男性, 服碳酸锂期间嘴里有铜味感, 当时因还服其他药物 (奥氮平), 故不能确定是碳酸锂所致。2008 年又遇到 1 例 22 岁, 双相 I 型障碍女性, 单服碳酸锂 0.5 ~ 1.0g/d, 当吃加工甜品 (如蛋糕、奶油、酸奶、奶糖、豆浆) 时出现碳味, 这种碳味冲脑门, 就象头被撞时嘴里的那种感觉, 而吃天然水果时, 虽甜, 则无这种碳味。每天都能感受到, 碳味不随碳酸锂增量而加重, 也不随服药时间延长而加重或减轻, 不服锂 2 日, 则无这种碳味。

[禁忌证]

锂禁用于重症肌无力、病理性窦房结综合征、传导阻滞、心力衰竭、室性早搏、急性心肌梗塞、肾功能衰竭、妊娠头 3 月、肾小管疾病和低盐饮食者。慎用于老年性白内障、甲状腺机能减退、牛皮癣、糖尿病和癫痫病人。

[药物代谢动力学]

1. 半衰期: 服锂后 1 ~ 2 小时达峰浓度, 镇静效应此间发作。成人的锂清除半衰期为 24 小时; 儿童的清除半衰期比成人短; 老人的清除半衰期为 48 小时。理论上讲, 每日一次服锂问题不大, 但因抗躁狂治疗浓度 (0.8 ~ 1.2mmol/L) 与中毒浓度 (> 1.5 mmol/L) 相距甚近, 故推荐一日二次或一日三次服锂。

2. 常规锂监测: 在锂治疗达稳定剂量后, 每 3 ~ 6 个月监测一次血锂。喻东山的临床经验

表明，只要碳酸锂在0.5g，一日二次之内，一遇反复呕吐和手粗颤就减药或停药，即使不常规查血锂，问题不大。

[药物相互作用]

1. 锂联合丙戊酸钠：当锂或丙戊酸钠单用无效时，联合两者安全有效。除对躁狂和抑郁有效外，对快速循环和混合发作最有效。

2. 锂联合卡马西平：锂联合卡马西平的好处是：(1)对快速循环起效快；(2)比锂联合抗精神病药的耐受性好；(3)锂拮抗卡马西平的白细胞减少副作用。顾忌是卡马西平能升高血锂浓度。但是有报道，卡马西平联合锂可出现瞌睡、意识模糊、定向障碍和共济失调及其他小脑体征【2782】。

3. 锂联合氯硝安定：尽管疗效好，但可出现共济失调、构音不清及成瘾，对物质滥用者尽可能不要长期联用。

4. 锂联合奥氮平：Tohen等对94例初步有效的双相障碍用奥氮平联合锂或联合丙戊酸钠治疗1.5年。与单用锂或丙戊酸钠比较，发现联合组比单用组的躁狂缓解时间延长，复发率低（15%：35%），但抑郁缓解时间无显著差异。

第二章 丙戊酸钠 Valproate Sodium

[商品名]丙戊酸钠控释片为德巴金（赛诺菲圣德拉堡民生生产，杭州赛诺菲圣德拉堡民生制药有限公司分装）。

[规格和包装]

丙戊酸钠 200mg/片 100片/瓶/11.00元

德巴金（丙戊酸钠控释片）500mg/片 30片/瓶/93.50元

糖浆 300ml/瓶/105.00元

注射剂 400mg/支/156.10元

[参考价格]

按2004年1月的价格，丙戊酸钠1200mg/d每月（30天）需用19.80元，德巴金1500mg/d每月（30天）需用280.5元。

[适应证]

一. 双相障碍

(-)治疗机制

1. 保护神经：胶质细胞或神经元萎缩和凋亡对双相障碍起关键作用【2810】。谷氨酸的兴奋毒性破坏神经元，糖原合酶激酶3 β 引起细胞凋亡，丙戊酸钠抑制谷氨酸的兴奋毒性，抑制糖原合酶激酶3 β ，从而保护神经元，稳定心境【2810】。

2. 衰减 β 受体-腺苷酸环化酶系统：躁狂时 β 受体-腺苷酸环化酶系统功能亢进，抑郁时 β 受体-腺苷酸环化酶系统功能低下，丙戊酸钠抑制 β 受体-腺苷酸环化酶系统，抗躁狂，加重抑郁。

3. 衰减磷脂酶C系统：无论躁狂还是抑郁，磷脂酶C系统功能亢进，磷脂酶C系统的运作方式是：磷脂酰肌醇通过磷脂酶C分解为二酰甘油和三磷酸肌醇，后两者作为第二信使起作用，其中三磷酸肌醇依次脱磷酸为二磷酸肌醇，一磷酸肌醇和游离肌醇，游离肌醇再次供磷脂酰肌醇合成之用，碳酸锂抑制肌醇-1-磷酸化酶，阻止一磷酸肌醇转化为游离肌醇，从而衰减磷脂酶C系统转导，稳定心境。丙戊酸钠耗竭肌醇，也衰减磷脂酶C系统功能，稳定心境【2810】。

4. 神经递质：躁狂和抑郁病人的5-羟色胺(5-HT)能和 γ -氨基丁酸能低下；丙戊酸钠拟5-HT能和 γ -氨基丁酸能，抗躁狂和抑郁。

5. 阻断钠通道：丙戊酸钠阻断钠通道，抑制钠内流，减少作用位点的反复高频放电【2810】，抗癫痫。有人假设，双相障碍与癫痫的放电模式类似，丙戊酸钠阻断钠通道，也抗双相障碍。

6. 降低葡萄糖代谢：双相障碍的葡萄糖代谢已降低，但进一步降低大脑葡萄糖代谢可改善心境障碍(特别是抑郁症)，丙戊酸钠进一步降低大脑葡萄糖代谢，故改善心境障碍(特别是抑郁症)【2810】。

(二)躁狂的急性期治疗

1. 成年疗效：美国食品药品监督管理局已批准丙戊酸钠用于急性躁狂，丙戊酸钠单一治疗、联合锂或其他心境稳定剂治疗时，对双相障碍均有效。

2. 儿童/青少年疗效：由于丙戊酸钠对混合性躁狂效果好，儿童和青少年躁狂常见混合性躁狂，故从理论上讲，服丙戊酸钠的效果应较好。对早发性双相障碍病人的小型研究显示，青少年(12~18岁)躁狂或混合发作病人用锂至少治疗4周无效，添加丙戊酸钠治疗4周后，83%的病人症状改善。

短期可能恶化。Kowatch等报告，儿童和青少年服丙戊酸钠治疗3周，双相症状反而加重，之后才逐渐缓解。在成年双相病人未观察到这一现象。提示儿童和青少年躁狂治疗2~3周时，如果双相症状恶化，不应中断丙戊酸钠，而应继续治疗几周。

3. 比较：(1)比锂：住院躁狂病人用丙戊酸钠治疗与锂等效。但锂对纯躁狂发作比丙戊酸钠有效；而丙戊酸钠对混合性躁狂、快速循环、共患物质障碍和继发性双相障碍比锂有效。(2)比卡马西平：丙戊酸钠和卡马西平对躁狂均有效，但丙戊酸钠起效更早，改善更明显，不良反应率更低(17%:67%)。(3)比奥氮平奥氮平治疗非精神病性躁狂病人比丙戊酸钠有轻度优势，但治疗精神病性躁狂与丙戊酸钠等效。

(三)躁狂的维持期治疗

1. 疗效：丙戊酸钠延缓躁狂复燃时间比安慰剂长一倍，而锂延缓躁狂复燃时间仅比安慰

剂长 55%，提示丙戊酸钠的维持治疗有效。尽管美国食品药品监督管理局尚未许可丙戊酸钠用于双相障碍的维持治疗，但临床上却经常这样做。

2. 预防产后复燃：双相障碍的产后复燃率高达 40%~70%，故双相障碍妇女应用心境稳定剂预防性治疗，可使产后躁狂和抑郁率降至 10%。其中服丙戊酸钠和卡马西平允许哺乳，而服碳酸锂则应小心。

(四) 抑郁的急性期治疗

双相：丙戊酸钠治疗双相抑郁时 53% 的有效，而锂和卡马西平治疗双相抑郁时仅 38% 的有效，提示丙戊酸钠治疗双相抑郁的效果比锂和卡马西平好。丙戊酸钠是急性期治疗双相障碍最值得使用的抗抽搐药【2832】。但从治疗位相上看，丙戊酸钠的抗双相抑郁比抗躁狂效果差。

1. 单相：丙戊酸钠可强化治疗抵抗性抑郁，但卡马西平强化治疗抵抗性抑郁的效果尚不一致。

(五) 快速循环性双相障碍

1. 机制：丙戊酸钠和锂都抑制腺苷酸环化酶，但丙戊酸钠不抑制甲状腺功能，而锂抑制甲状腺功能，甲状腺功能低下又与快速循环性双相障碍相关联，故快速循环性双相障碍用丙戊酸钠治疗有效率高达 93%，而用锂仅为 20%。

2. 位相：开放试验表明：单用或联用丙戊酸钠可预防快速循环性双相障碍，预防 95% 的混合发作，75% 的躁狂发作和 35% 的抑郁发作。看来，丙戊酸钠对快速循环的疗效是混合发作 > 躁狂发作 > 抑郁发作。丙戊酸钠是治疗快速循环的最佳手段，经常需联合锂、卡马西平、不典型抗精神病药，或用选择性 5-HT 回收抑制剂（SSRIs）强化。

二. 分裂相关障碍

1. 分裂-情感性精神病：丙戊酸钠抑制腺苷酸环化酶，对分裂-情感性精神病的情感症状有效。Emrich 等（1985）用丙戊酸钠治疗锂难治性分裂-情感性精神病 12 例，随访 1.5~6.5 年，10 例情感症状未再复发。

2. 精神分裂症：精神分裂症的情感症状如用抗精神病药无效，可加用丙戊酸钠治疗，该使用率日趋增加，有代替锂的趋势。在纽约州立精神病院，其使用率已高达 1/3，其使用时间占住院时间的 2/3。

最近报告，丙戊酸钠可能提高不典型抗精神病药治疗精神分裂症的效应，但单一治疗时，其抗精神病显然无效，丙戊酸钠的这些作用看来不是通过心境稳定或减少冲动所解释，而是

改善了精神分裂症的核心特征，如阳性和阴性症状。

三. 其他精神相关疾病

1. 冲动控制障碍: 中枢 5-HT 能低下和 NE 能增强能诱导攻击行为; 丙戊酸钠拟 5-HT 能, 并通过拟 γ -氨基丁酸能而抑制 NE 能, 从而控制攻击行为。丙戊酸钠对器质性障碍如痴呆、颅脑外伤和精神发育迟滞引起的行为障碍有效, 对闭合性脑外伤, 缺氧性脑损伤和后天性脑损伤引起的激越、暴躁和冲动有效, 对人格障碍相关联的冲动、攻击和激越有效【2793】。

2. 双相障碍共患酒精依赖: Salloum 等给 52 例双相 I 型障碍和酒精依赖门诊病人随机添加丙戊酸钠或安慰剂达 6 个月, 结果发现, 丙戊酸钠组比安慰剂组大量饮酒日显著减少, 饮酒日的饮酒量也减少【1931】。

[剂量与用法]

起始量 200mg, 一日三次, 7~14 天后改为 400mg, 一日三次, 这样服药的血药浓度较为平稳。成人治疗量不超过 1200mg/d, 青少年治疗量不超过 1000mg/d, 儿童治疗量不超过 20mg/kg/d。

[不良反应]

第一部分 非胎儿不良反应

一. 抑制腺苷酸环化酶效应

(一)镇静和认知

三磷酸腺苷经腺苷酸环化酶催化成环-磷酸腺苷, 丙戊酸钠抑制腺苷酸环化酶, 从而抑制环-磷酸腺苷合成。当抑制皮质环-磷酸腺苷合成时, 引起镇静和认知损害; 当抑制锥体外系环-磷酸腺苷合成时, 引起震颤; 当抑制小脑环-磷酸腺苷合成时, 引起共济失调和驾驶损害。当丙戊酸钠血浓度高于 100mg/L 时, 这些不良反应更明显。

1. 引起镇静: 丙戊酸钠的镇静效应比锂轻, 给 21 例 60~82 岁的病人服负荷量丙戊酸钠 30mg/kg, 仅 2 例明显镇静^[1]。

2. 认知损害: 丙戊酸钠比对照组有认知损害, 包括注意、视觉运动和操作缺陷, 对简单和困难问题做出决定的时间稍长。由于程度轻, 病人不自觉, 只有当神经心理测验时才被察觉, 即使丙戊酸钠减量一半, 认知损害依然存在, 只有断药才能进行性改善^[2]。

比其他心境稳定剂。(1)比锂轻: 当双相病人服锂时, 主观认知迟钝, 创造力减退, 换成丙戊酸钠后改善^[2]; (2)比卡马西平不确定: Gallassi 等发现, 服丙戊酸钠病人的语言记忆能

力比服卡马西平差^[2]。而 Forsythe 等报告，服丙戊酸钠病人的注意和记忆测验操作能力比服卡马西平好^[2]。

3. 驾驶损害：Bramness 等（2009）调查表明，服丙戊酸钠总体不增加交通意外危险性；而年轻女性服锂时增加交通意外危险性 3 倍^[3]。

（二）甲状腺功能减退

1. 机制：在甲状腺，甲状腺刺激素（TSH）激活腺苷酸环化酶，促进三磷酸腺苷转化为环-磷酸腺苷，环-磷酸腺苷促进四碘甲腺原氨酸（ T_4 ）和三碘甲腺原氨酸（ T_3 ）合成，而 T_4 和 T_3 又回过头来抑制 TSH 分泌，丙戊酸钠抑制腺苷酸环化酶，依次抑制环-磷酸腺苷、 T_4 和 T_3 合成，TSH 脱抑制性释放。

2. 证据：最近一项研究给 143 例病人服丙戊酸钠，36 例 TSH > 5mIU/L（这是亚临床性甲状腺机能减退的指标），其中 10 例 T_4 游离水平降低，9 例有甲状腺机能减退临床症状^[4]。相反，Verrotti 等（2009）给儿童服丙戊酸钠，未发现甲状腺素明显异常^[4]。

3. 处理：服丙戊酸钠而不服锂的病人到 3 个月和 1 年时，应分别查甲状腺功能。如果 TSH 浓度增加，每 3 月复查一次。如果 TSH 高于正常范围，则服甲状腺素治疗，停丙戊酸钠也可恢复正常^[2]；如果 TSH 不高于正常范围，则无需服甲状腺素治疗^[4]。

（三）体重增加

1. 机制：（1）抑制脂肪分解：在脂肪细胞上，去甲肾上腺素激动 β_3 受体，进而激动腺苷酸环化酶，促进三磷酸腺苷转化为环-磷酸腺苷，引起脂肪分解。丙戊酸钠抑制腺苷酸环化酶，从而抑制环-磷酸腺苷形成，抑制脂肪分解，增加体重；（2）抑制葡萄糖代谢：丙戊酸钠能降低葡萄糖代谢，进而增加体重。双相障碍抑郁相的睡眠过多、阻滞症状和进食过多，也可增加体重，引起肥胖^[5]。

2. 肥胖率：长期服丙戊酸钠的病人体重增加，50%~65%的超重或肥胖^[5]，37.5%的病人肥胖^[5]。体重增加引起胰岛素抵抗，胰岛素抵抗引起非酒精中毒性脂肪肝^[6]。Luef 等发现，癫痫病人服丙戊酸钠比服卡马西平的非酒精中毒性脂肪肝率高（61%：23%）^[5]。将妇女的丙戊酸钠改为拉莫三嗪，随访 1 年，禁食血浆胰岛素浓度随体重指数下降而显著降低^[5]。

3. 比奥氮平：双相障碍维持治疗 47 周，丙戊酸钠组比奥氮平组增加体重的程度轻（1kg：2.5kg），认为体重增加是麻烦副作用的率也低（12%：25%）^[5]。

4. 比锂: McIntyre 等在一个小型双相障碍女性样本中发现, 服丙戊酸钠与服锂之间的体重或体重指数无显著差异。这两组的平均体重指数均已达超重或肥胖, 因为治疗半年到 2 年以后, 体重增加已达高原状态^[5]。

5. 比拉莫三嗪: Morrell 等发现, 癫痫女性服丙戊酸钠, 体重平均增加 3.5%, 而服拉莫三嗪则体重无明显变化^[5]。

6. 比安慰剂: 服丙戊酸钠随访 1 年, 丙戊酸钠组 21% 的体重增加 5% 以上, 比安慰剂组 (14%) 高 7%^[5]。大致说来, 引起体重增加幅度是奥氮平 > 锂 = 丙戊酸钠 > 拉莫三嗪 = 安慰剂。

7. 女比男: 研究发现, 双相障碍女性比男性的极度肥胖率高, 而双相障碍男性又比对照组的超重率为高^[5]。因为在丙戊酸钠治疗期间双相障碍女性比男性摄入能量多^[5], 心理社会负担重, 更倾向体重增加^[5]。有月经异常和精神疾病家族史的双相妇女尤为如此^[5]。

(四) 皮肤和头发

1. 牛皮癣: 丙戊酸钠通过抑制腺苷酸环化酶而抑制环-磷酸腺苷合成, 引起皮肤营养不良, 表现牛皮癣。复习英文文献至 2009 年止, 服丙戊酸钠仅 3 例报告引起牛皮癣。可引起牛皮癣的药物包括锂、 β 受体拮抗剂、抗疟疾药、非类固醇性抗炎药和罕见为四环素, 现在还要加上丙戊酸钠, 故有牛皮癣的精神病患者服锂、丙戊酸钠或普萘洛尔均应小心^[7]。

2. 脱发: 丙戊酸钠通过抑制腺苷酸环化酶而抑制环-磷酸腺苷合成, 进而抑制发根代谢。当发根营养不良时, 引起轻度脱发, 发生率 12%。

二. 神经递质和离子效应

1. 神经递质效应: (1) 拟 5-羟色胺 (5-HT) 能: 丙戊酸钠增加 5-HT 能, 引起消化道症状, 如恶心、呕吐、腹痛和腹泻, 饭后服可减轻, 改服丙戊酸钠缓释剂则进一步减轻; (2) 拟多巴胺能: 丙戊酸钠拟 5-HT 能, 通过激动 5-HT_{1A} 受体增加多巴胺能, 也引起消化道症状^[5]; (3) 拟 γ -氨基丁酸能: 丙戊酸钠拟 γ -氨基丁酸能^[5], 从而抑制去甲肾上腺素能, 引起镇静效应; (4) 抗谷氨酸能: 丙戊酸钠通过阻断 Na⁺ 通道而抑制谷氨酸释放, 预防谷氨酸能亢进引起的神经损害, 达到保护神经效应。

2. 离子效应: (1) 细胞内高 K⁺: 丙戊酸钠在很高浓度时激活 K⁺ 通道^[5], 抑制 K⁺ 外流^[5], 增加细胞内 K⁺ 浓度, 理论上衰减地高辛的细胞内低 K⁺ 毒性; (2) 阻断 Na⁺ 和 T-Ca²⁺ 通道: 丙戊酸钠阻断 Na⁺ 通道和 T-Ca²⁺ 通道^[5], 理论上分别有 I 型抗心律失常药和心痛定样效应, 但临床未见

相应报道，提示治疗量时这些效应可能无临床意义。Sinha 和 Naritoku 报告，给老年和心血管不稳定的病人静脉注射丙戊酸钠，耐受性良好，不改变脉搏和血压。

三. 抗肉碱效应

(一)低肉碱血症

1. 机制：(1)摄入不足：肉碱主要来自肉类食物和乳制品，有严重神经科疾病、多种药物治疗或营养缺乏的癫痫病人服丙戊酸钠，常见低肉碱血症^[8]。(2)合成不足：丁基甜菜碱经甜菜碱羧化酶和 α -酮戊二酸辅酶合成肉碱，丙戊酸钠降低 α -酮戊二酸水平，从而抑制肉碱合成。(3)排泄过多：肉碱可经肾脏重吸收。丙戊酸钠与肉碱形成丙戊酰肉碱，丙戊酰肉碱酯化后损害肉碱重吸收，增加肉碱排泄^[8]。

2. 表现：肉碱无处不在，以肝脏和肌肉为多，它作为基础辅酶，激动转运体将长链脂肪酸转运入线粒体，进行 β 氧化， β 氧化生成三磷酸腺苷，提供能量；肉碱也消除尿素循环中的毒性中间产物^[8]。肉碱不足引起能量代谢不足，表现淡漠、注意差、肌肉虚弱、肌张力低下和反复感染；肉碱不足就不能消除尿素循环的毒性中间产物，引起头痛、恶心、呕吐和厌食^[8]。

3. 治疗：服丙戊酸钠的婴儿、年幼儿童、有低肉碱症状、高血氨症状、多种肝中毒危险性、多次查出低肉碱血症的年长儿童，应服 L-肉碱^[8]。低肉碱血症病人服 L-肉碱 50~100mg/kg/d。

(二)肝损害

1. 机制：肉碱激动转运体将长链脂肪酸转运入线粒体，进行 β 氧化，丙戊酸钠引起低肉碱血症，从而抑制 β -氧化作用，增加未酯化脂肪酸^[5]，引起微血管脂肪变性，导致肝细胞微脂滴沉积，损害肝细胞。

2. 易感：成人服丙戊酸钠，可依赖剂量引起可逆的、无症状性肝酶增加，发生率 11%。严重肝中毒罕见，因肝中毒致死的几乎只见于年幼儿童，2 岁以内的儿童同时服多种抗抽搐药、伴先天性代谢障碍、精神发育迟滞伴发严重癫痫障碍和器质性脑病者特别易感。

3. 中毒：服丙戊酸钠头半年内可发生肝中毒。前驱症状有消化道症状和全身症状，消化道症状有厌食和呕吐；全身症状有不适、虚弱、思睡和面部浮肿。美国的丙戊酸钠产品信息已将肝中毒写入黑底白字警告。

4. 检查：服丙戊酸钠病人疗前查肝功能，疗后无症状期每 3~6 个月复查一次，如谷丙转氨酶进行性增高，每 1~2 周查一次，多数人在继续服药 4~6 周内恢复正常。如果谷丙转氨酶增至 80IU 以上，应停药。

(三) 无症状性高血氨症

1. 机制：氨基酸及其他氮化物降解为氨，氨经肝脏形成无毒性尿素，由肾脏排泄，丙戊酸钠经两个途径增加血氨。(1)产生血氨过多：丙戊酸钠与肉碱合成丙戊酰肉碱，丙戊酰肉碱与游离肉碱竞争肉碱作用位点，抑制转运体将长链脂肪酸转运入线粒体^[8]，进而抑制 β -氧化，导致三磷酸腺苷产生不足，此时氨基酸代偿性氧化增加，产生过多的氮化物，从而生成过多的氨。(2)清除血氨困难：在合成尿素中，N-酰谷氨酸起关键性作用，而丙戊酸钠与N-酰谷氨酸合成丙戊酰辅酶A，导致N-酰谷氨酸不足，阻止尿素合成，增加细胞内氨和血氨浓度^[8]。

2. 机率：当血氨 $>54\mu\text{mol/L}$ 时，称为高血氨症^[9]。Hamed 等（2009）研究表明，给无神经残疾或营养缺乏的原发性癫痫儿童服丙戊酸钠，63.4%的引起无症状性低肉碱血症^[8]，低肉碱血症者又有 33.6%的引起高血氨症，补充肉碱可逆转高血氨症。成年癫痫受试者静脉注射丙戊酸钠负荷量（20 或 30mg/kg）后，无症状性高血氨症率高达 75%^[9]。

3. 易感：病人年龄小、丙戊酸钠疗前的癫痫病程长、肝酶水平高、同时服多种抗抽搐药^[9]，可为服丙戊酸钠易感高血氨症的因素^[8]。

4. 肝损：Hamed 等（2009）研究表明，服丙戊酸钠儿童 1/3 的引起肝酶升高，而每位高血氨症的儿童均有肝酶增高，肝酶增高是肝损害的指证，提示高血氨症多有肝损害^[8]。

5. 诱发：鸟氨酸氨基甲酰转移酶杂合子缺陷可引起尿素循环障碍，导致高血氨症，女性该病发生率 1/30000，化验检查可见尿乳清酸水平增加，血氨、谷氨酸和丙氨酸水平增加，血瓜氨酸水平降低。丙戊酸钠可诱发该病，但丙戊酸钠引起高血氨症的病人多无该病^[8]。

(四) 高血氨性脑病

1. 机制和症状：高血氨抑制胶质细胞回收谷氨酸，升高的谷氨酸激动 N-甲基-D-天门冬氨酸受体，促进 Ca^{2+} 流入细胞，细胞内渗透压增加，水流入细胞，引起细胞肿胀，脑水肿，从而损害细胞的能量代谢^[8]。当脑细胞能量不足时，表现为神经症状（头晕、呕吐、局灶性神经缺陷、不可控制的癫痫发作和脑电图广泛性慢波^[8]）和精神症状（认知减慢、全身不适、精神迟钝^[9]、镇静、瞌睡、意识水平下降、昏睡和昏迷）^[9]，甚至死亡^[9]。

2. 预后：丙戊酸钠罕见引起高血氨性脑病，但即使肝功能正常、服丙戊酸钠剂量正常、血药浓度正常，也可引起高血氨性脑病。在开始治疗数天、数月或数年后逐渐出现症状^[9]一般是先有血氨升高，3~9天出现意识水平下降。早期撤除丙戊酸钠，加用L-肉碱治疗，预后良好，特别是肝功能和凝血功能正常时^[8]。

四. 高钙血症

丙戊酸钠引起高钙血症，机制可能是甲状旁腺机能亢进，升高的甲状旁腺素促进骨质吸收，引起高钙血症。高钙血症易感胰管结石，胰管结石易感胰腺炎^[5]。

1. 骨质吸收：在儿童，3项研究表明，丙戊酸钠降低骨质无机物密度，但另两项研究发现，服丙戊酸钠的癫痫病人骨质无机物密度正常。在成人，一项研究表明，40例长期服丙戊酸钠的癫痫病人血清Ca²⁺浓度增加，血清1,25【OH】₂D浓度降低（这是增加骨质吸收的标志）。另一研究发现，口服丙戊酸钠的癫痫病人骨折危险性增加^[5]。当病人有骨质无机物脱失危险因素时，如遗传因素、饮食因素或缺乏锻炼，服丙戊酸钠应小心，并监测其骨代谢指标^[5]。

2. 胰腺炎：丙戊酸钠引起高钙血症，高钙血症引起胰管结石，造成完全或不完全梗阻，一旦暴饮暴食，胰腺分泌过量，胰液不能经胰管及时排泄，胰管压力增高而胀破，胰液流入胰实质，引起胰腺炎。儿童和成人服丙戊酸钠，已有致死性胰腺炎的报道。丙戊酸钠联合其他抗抽搐药则增加胰腺炎危险性。多发生在服药半年内，也有发生在数年后，从出现症状到死亡进展很快。如果服丙戊酸钠病人出现厌食、恶心、呕吐和腹痛，应考虑胰腺炎可能性，查淀粉酶。如升高则停药，按胰腺炎处理。美国的丙戊酸钠产品信息已将胰腺炎写入黑底白字警告。

五. 抗细胞增殖效应

在试管，丙戊酸钠高于治疗浓度可抑制神经细胞增殖，如果在骨髓抑制细胞增殖，则抑制造血；在发根抑制毛母细胞增殖，则抑制毛发细胞增生，引起脱发（发生率12%）；在睾丸抑制精子增殖，则抑制精子发育和能动性；在子宫抑制胚胎细胞发育，则胎儿发育迟滞，引起致畸效应。

1. 抑制造血：丙戊酸钠抑制骨髓造血，引起白细胞、红细胞和血小板数量低下，即恶液质。常见血小板低下，老人居多，60岁以上发生率54%，60岁以下发生率13%，相差4倍之多。故疗前应查全血记数，疗后每3~6个月复查全血记数。还可损害血小板功能，减少血

浆纤维蛋白原，降低冯威勃布兰特因子浓度【2832】。

2. 抑制精子发育和能动性：当男性服丙戊酸钠时，精子形态异常率高（ $P < 0.01$ ），能动性差（ $P < 0.05$ ），在服丙戊酸钠的男性中，精子异常者的睾丸体积比对照者小^[10]。

六. 过敏反应

1. 致死性肝坏死：丙戊酸钠可引起成人致死性肝坏死，为特质反应，与剂量无关。发生率 1/10000，有消化道和非消化道症状，消化道症状有厌食、恶心、呕吐、腹痛和黄疸；非消化道症状有思睡、水肿和出血倾向。此时应停药，查肝功能，请消化科会诊。

2. 嗜酸：细胞增多性胸腔积液：是胸腔积液中至少 10% 的嗜酸细胞，在排除其他病因（如气胸、血胸、感染、恶性肿瘤和自身免疫障碍）后，胸腔积液随断药而消退，才能诊断药物引起的嗜酸细胞增多症。文献已报告 7 例服丙戊酸钠治疗与嗜酸细胞增多性胸腔积液相关联^[11]。

3. 皮疹：汪春运（2007）报告 1 例 22 岁的双相情感障碍男性，当服用碳酸锂 0.5，一日二次（已服 1 年余），文拉法辛（博乐欣）25mg，一日三次时，说话冲人，脾气大，遂改服碳酸锂 0.5，一日二次，丙戊酸钠 0.2，一日三次。用药第 16 天起皮疹，象痱子，从汗毛孔里长出来，红成一片，第 1 天是背上有，第二天是前胸加脸上有，第三天是四肢全是，出皮疹第 1 天就停用丙戊酸钠，第 5 天医生检查时，已完全消退。家属追忆，1 年前在外院也用过丙戊酸钠，也出过类似皮疹。

五. 月经周期

1. 正常的定义：每 25 ~ 35 天来一次月经视为正常，否则视为异常。月经周期异常有生理原因和病理原因。生理原因有月经初潮 2 年之内、妊娠、哺乳和更年期状态；病理原因常见为多囊卵巢综合征和高催乳素血症，罕见为甲状腺机能减退和应激性闭经（如神经性厌食、过度锻炼或短暂性心理社会因素）。

3. 双相障碍的异常率：34% 的双相障碍妇女服药前有月经周期异常史，比正常对照组（21%）和单相抑郁症（25%）为高，可能与双相抑郁的厌食和皮质醇升高有部分关系。

4. 服丙戊酸钠的异常率：15 ~ 45 岁的双相障碍女性服丙戊酸钠，其月经周期异常率比不服丙戊酸钠的明显为高（47%：13%），且是在服药 1 年内新发生，1 年后这种危险性已过。

六. 多囊卵巢综合征

生殖年龄妇女的多囊卵巢综合征率为 4% ~ 10%，双相障碍妇女服丙戊酸钠，该率升为

8%~10%。有证据表明，中断丙戊酸钠也与多囊卵巢综合征相关联，中断1年后月经周期才正常化。

1. 发生机理：(1)丙戊酸钠拟 γ -氨基丁酸能，刺激促性腺激素释放激素分泌 \rightarrow 黄体生成素分泌 \rightarrow 卵泡雄激素分泌 \rightarrow 高雄激素血症；(2)丙戊酸钠损害肝脏，减慢雄激素代谢，增高雄激素浓度；(3)高胰岛素血症：丙戊酸钠引起体重增加，其中脂肪增加抵抗胰岛素，继之出现高胰岛素血症（比正常值高1~2个标准差），高胰岛素血症一方面增加黄体生成素分泌，促进卵泡雄激素分泌；二方面直接促进卵泡和肾上腺合成雄激素；三方面降低胰岛素生长因子结合蛋白-1，从而增加雄激素游离浓度，引起高雄激素血症。高雄激素血症在性腺外转化为雌二醇，当雌二醇比雌酮的比值升高时，可引发卵泡发育停滞或闭锁，表现为多囊卵巢综合征。

2. 表现：(1)男式秃顶、痤疮和多毛：高雄激素血症可引起男式秃顶、面部痤疮、性毛增多和增粗，集中在唇部、胸腹部中线，乳晕和阴毛部；(2)肥胖：高雄激素血症导致男性型肥胖（向心性肥胖），表现为腰髋比率增加，常伴胰岛素抵抗、糖尿病和高血脂，甚至引发心血管病；(3)黑棘皮症、闭经和不孕：黑棘皮症由中、重度胰岛素抵抗引起，表现为关节伸面和外阴部的黑色素沉着，触之有绒毛感。闭经最常见。还可见月经稀发，月经过多，无排卵性功能性子官出血和子宫内膜增生（子宫内膜癌的前身），不排卵导致不孕。

3. 监测：在服丙戊酸钠期间，应监测：(1)雄激素过多体征（如男式秃顶，痤疮、脸上多毛和向心性肥胖）；(2)月经规则性：如果月经周期异常或闭经，应评价月经功能障碍的常见原因，尤应注意高催乳素血症的可能性，因为许多双相障碍妇女也服抗精神病药，后者升高催乳素水平；(3)血清雄激素水平：包括总睾酮、游离睾酮或肾上腺脱氢雄酮是否升高。如果男式秃顶、脸上多毛、向心性肥胖、月经紊乱和不孕出现2项以上，应测定脱氢雄酮和睾酮生物利用度。

4. 诊断：当同时具备很少排卵的月经周期失调和雄激素过多症时，就可诊断多囊卵巢综合征。雄激素过多症包括体征和生化证据，体征如“监测(1)所述，生化证据如监测(3)所述。无需超声波查到多囊卵巢即可诊断，相反，仅凭超声波查到多囊卵巢，倒不足以诊断，约1/4的多囊卵巢综合征妇女查不到多囊卵巢。详细询问服丙戊酸钠与出现多囊卵巢综合征的时间关系，是确定由丙戊酸钠引起多囊卵巢综合征的关键。

5. 处理：(1)换掉丙戊酸钠。16例妇女用拉莫三嗪换掉丙戊酸钠，高雄激素血症明显减轻。喻东山给1例24岁的双相障碍女性服丙戊酸钠（德巴金）1.5/d，月经3个月不来，减至1.0/d，

添加托吡酯 50mg/d, 第五天来月经; (2)继续服丙戊酸钠, 同时请内分泌科医生处理多囊卵巢综合征。

第二部分 胎儿不良反应

丙戊酸钠穿越胎盘率为 100%以上, 胎盘血药浓度反比母体血药浓度为高。丙戊酸钠主要在妊娠头 36 天(器官发生期)致畸, 以后致畸率下降^[1]。相对于其他抗抽搐药, 引起较特异性的畸形有脊柱裂、放射线性骨畸形、唇裂和腭裂^[2]。北美抗抽搐药妊娠登记发现, 暴露丙戊酸钠的重性畸形率为 11%。文献证明, 妊娠期服丙戊酸钠, 生出的孩子致畸率是常人的 7 倍^[3]。美国食品药品监督管理局将丙戊酸钠归为 D 类妊娠药物, 即有危险性证据(人类资料显示危险性), 但利大于弊。本文将综述丙戊酸钠的致畸效应。

一. 外胚层发育不全

外胚层主管头面部结缔组织和神经系统的发育, 丙戊酸钠抑制外胚层发育, 可引起胎儿丙戊酸钠综合征、孤独症和认知障碍。

(一)胎儿丙戊酸钠综合征的核心特征

1. 表现: 主要为面部畸形^[4]: (1)额: 三角头畸形, 表现前额高而宽, 额两侧狭窄^[4]; (2)眼: 眉毛内侧缺损、内眦赘皮(假性眼内斜视)、眶距增宽^[3]、眶下沟^[3]; (3)鼻: 鼻根宽^[3], 鼻梁塌而短, 鼻孔前倾; (4)人中: 人中浅^[3]; (5)口: 上唇薄而长, 伴米红色边界线^[4]; 下唇厚, 嘴轻微下撇。(6)耳朵小或畸形^[4]。

2. 发生率: 丙戊酸钠降低叶酸浓度, 最终抑制蛋白合成, 抑制面部发育。DiLiberti 等报告, 4 例子宫中暴露丙戊酸钠的儿童, 2 例(50%)患胎儿丙戊酸钠综合征, 而 Ardinger 等报告, 7 例中 5 例(71%)患胎儿丙戊酸钠综合征^[5]。

3. 遗传易感性: Malm 等描述了 3 个家庭的同胞都患胎儿丙戊酸钠综合征, 提示丙戊酸钠引起该征有遗传易感性, 其中“A 家庭”3 个同胞共患此征, “B 家庭”2 个同胞共患此征, “C 家庭”2 个同胞共患此征。一般说来, 胎儿丙戊酸钠综合征影响较小数量的孩子, 这种家族群聚性提示, 胎儿的丙戊酸钠中毒有遗传易感性^[2]。

4. 前驱症状: 有报告, 1 例 40 岁的高龄妊娠妇女服丙戊酸钠 1.0g/d, 妊娠 15 周时超声波显示胎儿项背水肿 6 毫米, 21 周时增至 9 毫米, 并有鼻梁塌而短, 出生 2 个月时证实有胎儿丙戊酸钠综合征^[3]。提示胎儿项背水肿是胎儿丙戊酸钠综合征的第一个症状。

(二)鼻发育缺陷原理

1. 面部发育：在胚胎发育期，外胚层由板状结构从上下左右 4 面逐渐向前卷曲，两侧的卷曲后来发育成颌部，称为颌突；上端卷曲后来发育成前额部和鼻子，称额鼻突；下端卷曲后来发育成心脏，称心隆起。4 面突起，中间相对凹陷，该凹陷后来发育成口腔，称口凹。

2. 鼻子发育：额鼻突两侧各有一个井口状突起，后来发育成鼻子，称鼻突；鼻突中间的“凹陷”后来发育成鼻孔，称鼻凹；鼻凹外侧突起称为外侧鼻突，鼻凹内侧突起称为内侧鼻突。当外胚层进一步向前卷曲时，两侧内侧鼻突逐渐向中间靠拢融合，其“下段”后来发育成人中和上唇中间 1/3，“中段”发育成鼻中隔，“上段”发育成鼻尖。注意：此时鼻凹向前，尚无鼻梁可言。当进一步发育时，内侧鼻突“上段”发育最快，逐渐向前向下凸起，形成鼻尖；“中段”——鼻中隔——跟着向前向下发育，鼻孔由向前逐渐变得向下，外侧鼻突形成鼻翼。

3. 丙戊酸钠抑制鼻发育：服丙戊酸钠抑制胎儿蛋白合成，导致鼻突发育迟滞。当内侧鼻突“上段”发育迟滞时，表现鼻梁塌而短，鼻孔前倾（俗称朝天鼻）。

（三）口发育缺陷原理

1. 颌部发育：颌突分上、下颌突。当两侧下颌突向前卷曲时，在中间合拢成下颌和下唇；当两侧上颌突向前卷曲时，与鼻翼、人中、上唇中间 1/3 合拢，上颌突进一步往中间靠拢，将人中两侧挤出凸起线，中间的凹陷称鼻唇沟；上唇比下唇往前翘起。

2. 丙戊酸钠抑制上颌突发育：丙戊酸钠抑制蛋白合成，从而抑制上颌突向中间靠拢，表现人中变浅，上唇薄，下唇相对显厚，当嘴闭合时，厚下唇上顶，导致上唇中间高，两边低，故嘴唇两边轻微下撇。

（四）眼发育缺陷原理

眼睛最初长在额鼻突的两侧，因外胚层向前卷曲而向中间移动，丙戊酸钠抑制其发育，即抑制其向中间移动，导致鼻侧眉毛缺损，眼距增宽，鼻根变宽。由于塌鼻梁，上眼皮遮盖了鼻侧的部分眼白，连成眼内斜视的错觉，即假性眼内斜视。

（五）胎儿丙戊酸钠综合征伴发的其他畸形

丙戊酸钠抑制胎儿蛋白合成，既然能引起面部发育迟滞，也能引起其他处发育迟滞或畸形，故胎儿丙戊酸钠综合征常伴其他发育不良或畸形。

1. 口裂和面裂：如果丙戊酸钠严重抑制上颌突发育，那就不仅是鼻唇沟变浅，而是上颌突根本不能与人中合拢，形成唇裂或腭裂。胎儿丙戊酸钠综合征病人的口裂率是常人的 4~5 倍^[1]。如果丙戊酸钠进一步抑制上颌突发育，则上颌突上至眼内眦、沿鼻翼外侧、下至人中，

都不能合拢，形成面裂^[6]。

2. 心脏畸形：丙戊酸钠抑制蛋白形成，从而抑制心隆起发育，引起心脏畸形。胎儿丙戊酸钠综合征病人的心脏畸形率是常人的4~5倍^[1]，

3. 弱视：Glover等观察了46例胎儿丙戊酸钠综合征儿童和青少年，发现斜视、散光和屈光不正率显著增加，提示胎儿丙戊酸钠综合征儿童在3岁以内（弱视治疗关键期）应筛查弱视^[4]。

4. 孤独症：Williams等（2001）报告了5例既有胎儿丙戊酸钠综合征又有孤独症的病人^[7]。孤独症与胎儿丙戊酸钠综合征的关联提示，在胎儿丙戊酸钠综合征婴儿长到1岁以前，应用孤独症清单筛选，如有缺陷，应进一步评价孤独症诊断观察一览表，需要则选择个性化策略干预^[7]。

5. 认知障碍：34例胎儿丙戊酸钠综合征儿童有26例学习困难，29例行为问题^[5]，故对胎儿丙戊酸钠综合征儿童应密切监测其认知发育。

(六)孤独症

1. 机理：(1)凋亡胶质细胞：Chen等（2007）试管研究表明，丙戊酸钠依赖时间和浓度凋亡胶质细胞。胶质细胞是神经系统的框架，其凋亡使神经纤维难以远程迁移，可解释孤独症的社交互动损害；神经纤维只在局部反复联系，可解释孤独症的重复行为。(2)减少小脑的浦肯野细胞：大鼠胚胎暴露于丙戊酸钠，进行性减少运动神经元，继发性减少小脑后部的浦肯野细胞。既往孤独症病人的尸检研究证明，小脑半球后下部的浦肯野细胞也减少^[7]。故丙戊酸钠可能通过减少小脑后部的浦肯野细胞而致孤独症。(3)降低内啡肽：大鼠产前暴露丙戊酸钠，可降低伏膈核内啡肽的信使核糖核酸表达，降低快感，增加焦虑，这可解释孤独症儿童的社交互动损害和对康复的抵抗。(4)降低5-羟色胺能：大鼠试验表明，单次用丙戊酸钠能阻滞缝际5-羟色胺神经元的成熟，但营养中脑腹侧多巴胺神经元^[8]，这可解释孤独症的冲动性增加。

2. 机率：妊娠头3个月暴露丙戊酸钠，生出的孩子孤独症率是普通人群的110倍（11%:0.1%）^[4]。Rasalam等对医院20年病历回顾性调查发现，56例子宫中暴露丙戊酸钠的儿童有5例（8.9%）患孤独症谱性障碍，而80例子宫中暴露卡马西平的儿童仅2例（2.5%）患孤独症谱性障碍^[6]。说明子宫中暴露丙戊酸钠比暴露卡马西平易感孤独症谱性障碍。

(七)认知障碍

1. 机理: (1)抑制皮质神经元成熟: Ogawa 等 (2007) 给妊娠第 9 或 11 天的大鼠服丙戊酸钠 0.8g/kg (远高于临床治疗量), 妊娠第 14 天发现, 丙戊酸钠抑制大脑皮质神经元成熟。(2)导致神经元凋亡: 在脑快速生长阶段, 丙戊酸钠导致神经元凋亡, 减少神经营养因子表达^[9]。这两者可解释胚胎早期暴露丙戊酸钠引起认知障碍。(3)抑制小脑神经纤维生长: 丙戊酸钠能抑制大鼠小脑神经纤维生长, 而小脑轻度发育障碍可破坏早期运动学习能力, 引起新空间观察缺陷^[10]。(4)孕龄不足: 妊娠期服丙戊酸钠的妇女 10% 的孕龄短^[3]。孕龄短则发育不良, 发育不良易感认知障碍。

2. 智商 (IQ): 胎儿暴露丙戊酸钠的儿童 100% 的有轻度认知或神经科问题, 而未治疗儿童仅 39% 的有轻度认知和神经科问题^[11]。Eriksson 等报告, 子宫中暴露丙戊酸钠的儿童 10% 的 IQ < 70 分, 另有 19% 的 IQ < 80 分^[6]。

比安慰剂。子宫中暴露丙戊酸钠的儿童比未暴露儿童语言 IQ、总 IQ、操作 IQ 和教育水平显著为低。其中语言 IQ 低 (82 分: 95 分) 可能是由于他们的母亲有认知障碍, 不能像一般母亲那样提供足够的语言和智力刺激^[6]。

比卡马西平。Meador 等在英、美 25 个癫痫中心收集 309 例儿童, 包括 6 对双胞胎, 他们的母亲在妊娠期因癫痫单服丙戊酸钠 (N=61)、卡马西平 (N=93)、苯妥英 (N=55) 或拉莫三嗪 (N=100), 且排除母亲 IQ < 70 分、252 例母亲共生了 258 例儿童, 到 3 岁时 IQ 丙戊酸钠组为 92 分, 比卡马西平组 (98 分)、苯妥英组 (99 分) 和拉莫三嗪组 (101 分) 显著为低^[12], 提示胎儿暴露丙戊酸钠降低 IQ, 暴露剂量越高, IQ 降低越明显。

3. 发散性思维: 顶叶后部受损能损害收敛性思维操作 (IQ 试验), 前额皮质受损能损害发散性思维操作, 但不损害收敛性思维操作。故 IQ 不能全面评价新皮质功能。前额皮质发育较晚, 妊娠后期暴露丙戊酸钠, 能损害前额皮质功能, 从而损害发散性思维操作^[9], 这种损害要到儿童后期才显现^[9]。

比卡马西平。McVearry 等前瞻性研究表明, 胎儿单纯暴露丙戊酸钠治疗, 其损害认知流畅性比单纯暴露卡马西平或拉莫三嗪为大, 这种损害不是 IQ 低所引起的^[9]。

4. 教育支持率: 胎儿暴露丙戊酸钠的儿童比普通儿童需更多的学校教育支持 (62%: 18%), 提示胎儿暴露丙戊酸钠的儿童比普通儿童学习更困难^[11]。Mersey 等统计发现, 子宫中暴露丙戊酸钠组 (N=95) 比未暴露组 (N=156) 需要额外教育的差异比为 3.40, 而子宫中暴露卡

马西平组 (N=116) 比未暴露组 (N=156) 需要额外教育的差异比仅为 0.26, 提示胎儿暴露丙戊酸钠比暴露卡马西平需要的额外教育率高^[2]。

(八)其他精神障碍

1. 行为问题: Conners 教师评定量表用以评价儿童的行为特征, 研究发现, 胎儿暴露丙戊酸钠的儿童该量表分高, 因为样本小, 故无统计差异, 但倾向增加行为问题, 其中以认知问题、粗心问题和社交问题得分为高^[11]。

2. 抑郁症: 在大鼠妊娠期特定时间单次服高剂量丙戊酸钠, 可阻滞缝际神经元增生和分化, 诱导 N-甲基-D-天门冬氨酸 (NMDA) 受体表达, 其中缝际神经元增生和分化为 5-羟色胺神经元, 其阻滞导致心境不稳; 诱导 NMDA 受体表达增加心境体验, 易感抑郁。已证明大鼠妊娠期暴露丙戊酸钠, 生出的大鼠抑郁^[8]。但人类未见类似报告。

3. 胼胝体部分发育不良: 在胚胎第 7~10 周, 终板背侧普遍增厚, 其上方形成联合块, 诱导大脑半球轴突由一侧向另一侧生长, 形成胼胝体。妊娠期暴露丙戊酸钠, 抑制蛋白合成, 从而抑制联合块形成, 引起胼胝体部分发育不良。一般无临床症状, CT 检查可见胼胝体部分发育不良。

二. 中胚层发育不全

中胚层主管骨骼、泌尿、生殖、心血管系统和除颜面以外的结缔组织发育, 丙戊酸钠抑制中胚层发育, 可引起神经管闭合不全、三角头畸形、肢体畸形、尿道下裂和心脏畸形。

(一)神经管闭合不全

1. 降低叶酸浓度: 叶酸参与核苷酸合成, 核苷酸参与核酸合成, 核酸包括核糖核酸和脱氧核糖核酸 (DNA), DNA 决定蛋白质合成, 丙戊酸钠通过抑制叶酸肠吸收, 诱导肝酶代谢叶酸, 引起叶酸浓度下降^[2], 最终抑制蛋白质合成, 抑制胚胎发育。

在胚胎发育期, 部分中胚层由板状结构逐渐向后卷曲, 形成锥管和头颅, 其中头部和腰骶部闭合最慢。胎儿暴露丙戊酸钠 > 1.0g/d, 抑制神经管闭合, 神经管闭合不全率高达 20%, 是常人的 20 倍^[2], 表现为无脑畸形、露脑畸形和脊柱裂, 而无脑畸形和露脑畸形不能存活。

2. 引起脊柱裂: 妊娠期暴露丙戊酸钠的脊柱裂发生率为 5%~9%, 脊柱裂表面常有皮肤覆盖^[3], 多终生无症状, X 线下才能证实。少数因感觉神经从裂口处膨出受刺激而引起慢性疼

痛，植物神经膨出受损伤而引起轻度遗尿和尿失禁，个别因感觉神经从裂口处膨出受损伤而引起会阴和下肢后侧感觉缺失，痛、温觉下降，植物神经膨出受损伤而引起静脉扩张（表现青紫和寒冷感），运动神经膨出受损伤而引起小腿或足部软瘫和肌萎缩，一旦出现这些症状，可用手术加固裂口处。

3. 与暴露剂量相关: Omtzigt 等在 297 例妊娠妇女中观察了丙戊酸钠的量效关系，其中 5 例脊柱裂与较高剂量 ($1.640 \pm 0.136\text{g/d}$) 相关联，而 292 例无胎儿畸形与较低剂量 ($0.941 \pm 0.048\text{g/d}$) 相关联^[2]。

(二)三角头畸形

1. 患病率: 三角头畸形是额部颅缝过早闭合所致，从头顶上看，头呈三角形，眼距变短。该病在法国新生儿的率为 1/2100,在儿童的率为 1/15000。

2. 骨发育畸形的病因: (1)激动反应性氧核素: 既往研究显示，胎儿暴露丙戊酸钠，可增加反应性氧核素，该素能破坏 DNA 双链，双链可以修复，但修复中易出错，导致基因畸变，引起畸形。(2)抑制组织蛋白脱乙酰化酶: 20%的基因需要组织蛋白脱乙酰化酶才能正确表达，当小鼠用组织蛋白脱乙酰化酶抑制剂时，引起的畸形类似丙戊酸钠引起的畸形，暗示丙戊酸钠可能通过抑制组织蛋白脱乙酰化酶而致畸。(3)增加维生素 A 水平: 增加维生素 A 水平通过影响 Hox-1 基因而致畸。Nau 等 (1995) 报告，单用丙戊酸钠能增加维生素 A 水平，故推测，丙戊酸钠藉此而致畸^[7]。

3. 与丙戊酸钠的关联: Lajeunie 等 (2001) 复习 2220 例三角头畸形儿童，1676 例母亲有详细健康资料，其中 17 例母亲妊娠期曾单服丙戊酸钠治疗^[13]，说明妊娠期暴露丙戊酸钠不是三角头畸形的常见原因。Christianson 等报告 4 例妊娠期暴露丙戊酸钠的儿童，3 例 (75%) 有三角头畸形，但最近一项临床研究发现，34 例出生前暴露丙戊酸钠的儿童，无 1 例患三角头畸形^[5]。看来妊娠期暴露丙戊酸钠的儿童患三角头畸形的率尚不一致。

de Oliveira 等 (2006) 描述 3 例出生前暴露丙戊酸钠引起巴勒-格罗尔德综合症的病例^[14]，该综合征以颅缝早闭症和手发育不良为特征。颅缝早闭引起三角头畸形，严重的三角头畸形引起精神发育迟滞，精神发育迟滞程度与额叶狭窄程度相关^[14]；手发育不良表现为单手和双手的骨放射性发育不良，单侧或双侧的拇指缺失或发育不良 (95%)，还有人表现腕骨和掌骨畸形^[4]。

4. 治疗和疗效: 新生儿患三角头畸形，6 个月内可用手术纠正，可改善后来的认知发育^[1]，早做手术效果更好^[5]。Lajeurie 等研究发现，胎儿暴露丙戊酸钠引起的三角头畸形比单

纯三角头畸形的 IQ 低 (75 分: 103 分), 即使手术纠正后, 其认知操作还是比单纯三角头畸形差, 提示胎儿暴露丙戊酸钠不仅通过骨畸形挤压脑组织, 而且通过其他途径 (如抑制蛋白质合成) 损害脑组织^[5]。

(三) 肢体畸形

1. 病因: Faiella 等提出, 丙戊酸钠与啮齿类动物胎儿的 Hox 基因相互作用, 可说明胎儿期暴露丙戊酸钠引起肢体畸形的原因^[2]。

2. 分类: 肢体畸形分 3 类: 一类是肢体短少, 如缺一个肢体, 或海豚手 (手直接从躯干上长出), 缺指或缺趾, 短指或短趾; 第二类是肢体重复, 如多肢体畸形 (在肢体上又长出一个肢体), 多指或多趾; 第三类是肢体发育不良, 如并指或并趾。

3. 与丙戊酸钠的关联: Rodriguez-Pinilla 等估价了胎儿期暴露丙戊酸钠的儿童, 肢体畸形率 0.42%, 肢体畸形以放射线样畸形为最常见, 下肢畸形罕见。西班牙先天畸形协作研究收集了 22294 例系列畸形婴儿资料, 暴露丙戊酸钠的畸形婴儿 36.8% (21/57) 的为肢体畸形, 妊娠头 3 月暴露丙戊酸钠, 各种肢体畸形危险性均增加 (差异比=3.95, P=0.01), 包括肢体短少、肢体重复 (多指/多趾)、肢体发育不良 (并指/并趾、畸形足、指/趾弯曲、细长指/趾、髌关节脱臼)^[2]。

4. 剂量: 文献表明, 肢体畸形婴儿的丙戊酸钠剂量都在 1.0~1.5g/d 之间, 提示胎儿暴露丙戊酸钠 $\geq 1.0\text{g/d}$ 才易引起肢体畸形^[2]。

(四) 尿道下裂

1. 发生率: Rodriguez-Pinilla 等 (2008) 根据西班牙先天畸形协作研究发现, 出生前暴露丙戊酸钠, 尿道下裂率比普通人群高 (差异比=5.71), 普通人群的尿道下裂率为 1.8%, 出生前暴露丙戊酸钠的尿道下裂率=1.8% \times 5.71 \approx 1%。

2. 病因和病理: 在胚胎第 7 周, 部分中胚层板状结构逐渐向后卷曲成尿道, 由尿道近端渐向龟头端闭合, 丙戊酸钠拟 γ -氨基丁酸能, 从而增加 β -人类绒毛膜促性腺激素水平, 该素抑制胎儿尿道闭合, 表现尿道下裂。另一方面, 丙戊酸钠降低叶酸浓度, 抑制蛋白质合成, 也抑制尿道发育, 表现尿道下裂。下裂处由纤维索填充。

3. 基本特征: (1)尿道开口向下, 从龟头端向后移; (2)尿道海绵体从阴茎系带部到尿道开口处发育缺失, 缺失处由纤维索填充; (3)阴茎向腹侧弯曲; (4)阴茎腹侧的包皮缺失。

4. 分型：按尿道开口处分 4 型：(1)阴茎头型：尿道开口在冠状沟腹侧中央。此型只是尿道开口较窄，表现尿流变细，不影响排尿和性交功能，可不手术；(2)阴茎型：尿道开口于阴茎腹侧，表现尿流无射程，常尿湿裤子，需手术矫正。如果尿道开口于阴茎与阴囊交界处，则阴茎严重弯曲；(3)阴囊型：尿道开口于阴囊，病人只有蹲位排尿；此时阴囊发育差，可有不同程度的对裂，阴囊内有时无睾丸；(4)会阴型：尿道开口于会阴，阴茎短小并严重弯曲，阴囊萎缩而对裂，无睾丸，形如女性外阴，常误为女孩，无生育力。妊娠期暴露丙戊酸钠引起的尿道下裂一般限于(1)和(2)型。

(五)心脏畸形

游离肌醇可合成磷脂酰肌醇，磷脂酰肌醇经磷脂酶 C 分解为二酰甘油和三磷酸肌醇，后两者作为第二信使起作用，促进心脏发育。葡萄糖-6-磷酸经肌醇-1-磷酸合酶转化为肌醇-1-磷酸，后者再经肌醇-1-磷酸化酶转化为游离肌醇，丙戊酸钠抑制肌醇-1-磷酸合酶，锂抑制肌醇-1-磷酸化酶，均减少游离肌醇合成^[15]。抑制心脏发育，引起心脏畸形，其中丙戊酸钠引起的心脏畸形率为 3% (3/150)，可表现为室间隔缺损^[6]。

(六)腹股沟斜疝

在胚胎期，睾丸从腰椎旁逐渐下降，同时带动部分腹膜、腹横盘膜及腹肌，经腹股沟管逐渐降入阴囊，此后腹膜鞘突自行闭锁。丙戊酸钠抑制蛋白合成，可能抑制其闭锁，引起先天性腹股沟斜疝。但实际上，妊娠期暴露丙戊酸钠引起的腹股沟斜疝率不比普通婴儿显著为高 (1.3%: 1.1%)^[6]。

三. 内胚层发育不全

内胚层主管消化和呼吸系统发育，丙戊酸钠抑制内胚层发育，可引起肛门闭锁、肛门前置、先天性门静脉畸形和气管软化，多为个案报告。

1. 肛门闭锁：在胚胎期，肠管发育经过肠腔形成、肠腔阻塞、肠腔网状再通和肠腔再形成 4 个过程，当妊娠期暴露丙戊酸钠时，可降低叶酸水平，进而抑制蛋白合成，抑制肠腔发育，当肠腔发育停留在肠腔阻塞期时，引起新生儿肠腔闭锁（如肛门闭锁）；当停留在肠腔网状再通期时，引起新生儿肠腔狭窄。

2. 肛门前置：当胚胎第 4 个月时，会阴向前后方迅速增长，使肛门后移到正常位置。当妊娠期暴露丙戊酸钠时，使会阴向前后方增长速度减慢，肛门不能后移到正常位置，引起肛

门前置。肛门前置常引起排便困难，重则引起肠梗阻，也不易保洁，易引起阴道污染和泌尿系感染。

3. 先天性门静脉畸形：在胚胎期，门静脉与脐静脉相通，脐静脉经导管静脉与下腔静脉相通，故门静脉与下腔静脉相通，出生后第 15~20 天，导管静脉闭合，门静脉血不能直接流入下腔静脉，须经肝脏流入下腔静脉。妊娠期暴露丙戊酸钠，可抑制静脉系统发育，轻致导管静脉不能闭合，部分门静脉血直接流入下腔静脉，即 II 型先天性门静脉畸形；重致门静脉根本不发育，门静脉缺失，即 I 型先天性门静脉畸形。

4. 气管软化：丙戊酸钠抑制气管软骨发育，导致喉部软骨发育不良，会厌软骨在吸气时支持不住，向后倒，部分梗阻通气道，引起吸气性喉喘鸣，可在新生儿期出现，也可在数月后出现，梗阻通气道严重者可引起青紫、吸气性呼吸困难、胸骨上凹陷、锁骨上凹陷。吸气费力可引起吐奶。仰卧位梗阻重，侧卧位梗阻轻。喉镜观察可见一较短的会厌软骨折痕，少数为大而可活动的勺状软骨，由于会厌软骨逐渐发育成熟，喉喘鸣一般在 1 到 1.5 年后自发缓解，偶尔持续数年，很少需特殊治疗。

四. 机率

1. 比不服药：Diav-Citrin 等 (2008) 比较妊娠头 3 月服丙戊酸钠和不服药的妇女，发现服药组所生孩子的重性畸形率比不服药组高 [8/120 (6.7%) : 31/1236 (2.5%)， $P < 0.02$ ，相对危险性=2.66]。

2. 比其他抗抽搐药：Meador 等 (2006) 给妊娠妇女单服丙戊酸钠 (N=69)、苯妥英 (N=56)、卡马西平 (N=110) 或拉莫三嗪 (N=98)，生出孩子的重性畸形率加死胎率分别为 20%、11%、8% 和 1%，提示引起重性畸形率加死胎率丙戊酸钠 > 苯妥英 > 卡马西平 > 拉莫三嗪。

3. 比剂量：(1) 以 1.4g/d 划线：澳大利亚妊娠期服抗抽搐药登记发现，妊娠期服丙戊酸钠 > 1.4g/d 比 \leq 1.4g/d 的胎儿畸形率高 (34% : 6.4%)；(2) 以 1g/d 划线：妊娠头 3 月服丙戊酸钠 \geq 1g/d 比 < 1g/d 的胎儿畸形率高 (22% : 1.1%)。有作者指出，丙戊酸钠剂量 < 1.0g/d 或药浓度 < 70mg/L 时不增加重性畸形率^[2,10]。另有作者认为：丙戊酸钠剂量 < 0.6g/d 才不增加重性畸形率。

4. 联合用药：Kaneko 等报告，妊娠期服抗抽搐药种类与出生时致畸率成比例增加，一种抗抽搐药致畸率为 7.8%，二种抗抽搐药为 9.6%，三种抗抽搐药为 11.5%，四种抗抽搐药为

13.5%，五种抗抽搐药为 15.4%^[2]。Laegreid 等提示，苯二氮卓类药物因有拟 γ -氨基丁酸能，可能放大丙戊酸钠的致畸效应^[10]。故妊娠期服用的抗抽搐药种类尽可能少，只要可能就单一用药^[2]。

五. 中毒和戒断

1. 中毒：临近分娩时服丙戊酸钠，可引起新生儿的脑、心、肝、血中毒，脑中毒表现为拟 γ -氨基丁酸能（肌张力降低）^[2]；心中毒表现为拟 5-羟色胺能（心率减慢）；肝中毒表现为低肉碱血症，后者抑制线粒体内的 β 氧化，不能酯化脂肪酸，导致肝细胞微脂滴沉积，引起中毒性肝炎，而中毒性肝炎可表现为高胆红素血症、低血糖症和凝血病（依赖维生素 K 的凝血因子缺陷）。丹麦一项前瞻性研究报告 22 例妊娠 7~9 个月时暴露丙戊酸钠，母亲丙戊酸钠血浓度与胎儿血糖水平呈负相关^[2]，新生儿在出生头 5 天内测血糖 20 次，无症状性低血糖（定义为血糖 $< \text{mmol/L}$ ）发作率为 59%（13/22），随之注入葡萄糖治疗^[2]；血中毒可引起血小板减少，增加脑出血危险性^[11]，但罕见。Teich 等推荐，在做外科手术（包括分娩）以前，服丙戊酸钠者都应测 VIII 因子活性，以防术后大出血^[2]。

2. 戒断：临近分娩时服丙戊酸钠，丙戊酸钠有 γ -氨基丁酸能，分娩后丙戊酸钠突然戒断， γ -氨基丁酸能突然下降，45%（10/22）的引起新生儿兴奋症状，表现易激惹、极度紧张不安、喂食困难和癫痫发作，从出生之日起发作，持续 2~7 天^[2]，症状严重程度与妊娠 7~9 个月间剂量呈正相关^[2]。

六. 用药推荐

1. 孕龄妇女：给孕龄妇女服丙戊酸钠时，应告知其有胎儿致畸和发育迟滞危险性^[13]。并劝告其服避孕药和叶酸。

2. 妊娠头 3 月不服丙戊酸钠：加拿大精神病协会（2006 年）推荐，妊娠头 3 月避免服丙戊酸钠。但这是相对的，如果妊娠妇女只对丙戊酸钠有效，或停丙戊酸钠有快速复发史，则妊娠期停药丙戊酸钠应特别小心^[1]。

3. 妊娠头 3 月继续服丙戊酸钠：如果妊娠头 3 月不得不继续服丙戊酸钠，应尽可能单一服用，使用最小有效量（1g/d 以内），且分一日三次服用，以免达峰浓度太高^[2]，并定期监测丙戊酸钠血浓度^[1]。

4. 妊娠头 3 月已服丙戊酸钠: 如果妊娠头 3 个月间已服丙戊酸钠, 国外作者主张无需换掉丙戊酸钠, 因为在妊娠 36 天内丙戊酸钠已致畸^[1]。但是妊娠后期暴露丙戊酸钠也能抑制神经元增殖和迁移, 延迟神经发育^[2], 故我们认为, 如果还想要这个孩子换掉丙戊酸钠仍有意义。

5. 妊娠 4 月后监测和决定: 妊娠 15-16 周时查母亲的血清 α -胎儿球蛋白, 以筛选神经管闭合不全^[2]。妊娠 4~5 个月用超声波评价胎儿神经管、心脏和四肢^[5], 结果由父母决定是引产还是生下这个孩子。因为害怕致畸、认知和行为损害, 即使妊娠期间没有查出畸形^[10], 其妊娠终止率也是常人的 4 倍。

七. 预防性治疗

1. 叶酸: 美国神经病学会和儿科学会推荐, 服丙戊酸钠的妊娠妇女从妊娠前到妊娠头 3 月持续服叶酸 4mg/d^[11], 能预防神经管闭合不全率的 50%~70%^[2], 如果既往生过神经管闭合不全婴儿, 服叶酸也能降低复发率^[2]。在服叶酸前, 应测 Vit B₁₂ 水平, 评价恶性贫血可能性, 因为叶酸能掩盖恶性贫血。

服叶酸不能完全保证不引起脊柱裂。Craig 等报告 1 例妇女因控制癫痫而服丙戊酸钠 2.0g/d 4 年, 妊娠前 1.5 年就开始服叶酸 4mg/d, 但生出一位婴儿有腰骶脊柱裂、心室和心房畸形、腭裂和两足畸形。Duncan 等报告 1 例妇女妊娠前已服叶酸 3.5mg/d 3 个月, 同时服丙戊酸钠 1.25g/d, 到妊娠结束时进行治疗性流产, 结果发现胎儿有腰骶脊柱裂^[2]。

2. 服维生素 K: 母亲分娩前 1 个月开始服维生素 K 10~20mg/d, 分娩后给新生儿立即肌注维生素 K 1mg, 可预防丙戊酸钠引起的新生儿凝血病。

3. 哺乳安全: 美国儿科学会认为, 丙戊酸钠虽经乳汁分泌, 但不妨碍哺乳。因为丙戊酸钠的乳汁浓度仅为母体血药浓度的 5%。美国神经病协会提倡, 服抗抽搐药的母亲可以哺乳。服丙戊酸钠哺乳对孩子的危险性很小, 仅 3 例报告不良反应, 如发现就立即停药^[11]。

[禁忌证]

怀孕头 3 月相对禁用丙戊酸钠。

[药物代谢动力学]

1. 蛋白结合: 丙戊酸钠的蛋白结合率高, 主要与白蛋白结合, 结合率与白蛋白浓度成正比, 白蛋白水平低者结合率低, 游离浓度高, 只有游离浓度才能进血脑屏障, 发挥效应。因

此，同时服蛋白结合率高的其他药物（如阿司匹林和氟西汀），就可能从蛋白结合点上把丙戊酸钠置换下来，增加丙戊酸钠的游离药浓度，引起中毒症状。当丙戊酸钠增量时，游离血浓度不成比例地增加，代谢和清除显著增加，引起比期望为低的总血药浓度【2793】。

2.代谢：丙戊酸钠主要经肝代谢，经1%~3%的以原型经尿排出。丙戊酸钠有三个代谢途径：(1)50%的经结合葡萄糖醛酸而代谢；(2)40%的经线粒体中的 β -氧化代谢，所谓 β 氧化代谢，是氧化分解脂肪酸的主要途径，因是在 β 位碳原子进行氧化，故称为 β 氧化途径；(3)10%的经3A4、2C9、2C19氧化代谢成衍生物，其中2-烯-丙戊酸钠和4-烯-丙戊酸钠可能有药理活性【2793】。

3.半衰期：口服丙戊酸钠1~3小时达峰浓度，成年双相障碍的有效血药浓度为45~125mg/L，维持血药浓度为50~100mg/L。某些病人即使血浓度达到200mg/L也未见任何不良反应【2832】。丙戊酸钠经肝脏结合，经尿排泄，半衰期7~9小时（记作8小时）【2832】，故一日三次服药。

4.儿童的代谢特点：儿童的抗抽搐药代谢率最快，药物半衰期最短，但清除率最慢，因此，儿童服抗抽搐药的公斤体重剂量是成人的3~4倍【2814】。

[药物相互作用]

丙戊酸钠抑制3A4酶（轻度）、2C19和2C9酶，重度抑制尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶（UGT），丙戊酸钠理论上能增加经这些酶代谢的药浓度。丙戊酸钠主要经UGT代谢，40%的经线粒体 β 氧化代谢，次要经3A4酶代谢（<10%），诱导这些代谢途径的药物理论上降低丙戊酸钠血浓度。

一。丙戊酸钠增加精神药物血浓度

(一)丙戊酸钠增加氯氮平血浓度

氯氮平经3A4（次主要）、2C19（次主要）、2C9（次要）酶代谢，次主要经UGT代谢，丙戊酸钠抑制3A4酶（轻度）、2C19和2C9酶，重度抑制UGT，故能增加氯氮平血浓度，此时应控制氯氮平用量。

(二)丙戊酸钠增加三环抗抑郁药血浓度

1.阿米替林：阿米替林和去甲替林主要经2C19酶和次要经3A4酶去甲基，部分经UGT代谢；丙戊酸钠抑制3A4酶（轻度）和2C19酶，重度抑制UGT，故能增加阿米替林和去甲替林血浓度50%~60%^[1]。

2.氯丙咪嗪：氯丙咪嗪主要经2C19酶和次要经3A4酶去甲基，丙戊酸钠抑制2C19酶，

轻度抑制 3A4 酶^[1]，故能增加氯丙咪嗪中毒危险性，表现抗胆碱能（幻觉、激越、意识模糊、心动过速和尿潴留）和抗组胺能（癫痫发作和昏迷）中毒体征^[1]。

（三）丙戊酸钠增加抗抽搐药血浓度

1. 卡马西平：卡马西平经 3A4 酶和 UGT 代谢，丙戊酸钠轻度抑制 3A4 酶，重度抑制 UGT^[1]，故能增加卡马西平血浓度，甚至引起卡马西平中毒，表现共济失调、眼球震颤、复视、头痛、呕吐、癫痫发作和昏迷，此时卡马西平应减量，并测定其血药浓度。

2. 拉莫三嗪：拉莫三嗪经 3A4 酶代谢，63%的经 UGT 代谢。丙戊酸钠轻度抑制 3A4 酶，重度抑制 UGT^[1]，抑制拉莫三嗪代谢，增加拉莫三嗪血浓度 100%，导致拉莫三嗪中毒，表现疲劳、思睡和共济失调，增加致命性皮疹危险性。故当丙戊酸钠联用拉莫三嗪时，拉莫三嗪用量折半^[1]。

3. 苯巴比妥：苯巴比妥次主要经 2C19 和 2C9 酶代谢，丙戊酸钠抑制 2C19 和 2C9 酶，增加苯巴比妥血浓度。同时服丙戊酸钠可致苯巴比妥中毒，此时应监测苯巴比妥中毒体征，有条件的监测苯巴比妥血浓度^[1]，必要时减少苯巴比妥用量。

4. 苯妥英：苯妥英主要经 2C9 酶代谢，次要经 2C19 酶代谢^[2]。丙戊酸钠抑制 2C9 和 2C19 酶，故能增加苯妥英血浓度。

（四）增加苯二氮卓类药物血浓度

1. 地西洋：丙戊酸钠的蛋白结合率高，在血浆蛋白结合位点上取代地西洋，增加地西洋游离血浓度；地西洋主要经 3A4 酶代谢，丙戊酸盐弱抑制 3A4 酶^[1]，从而弱抑制地西洋代谢，理论上轻度增加地西洋血浓度^[2]。

2. 氯羟安定：氯羟安定经 UGT 代谢^[1]。丙戊酸钠重度抑制 UGT，故能增加氯羟安定血浓度。此时应降低氯羟安定用量 50%，观察病人氯羟安定中毒体征，如过度镇静和呼吸抑制^[1]。

二. 其他药物影响丙戊酸钠血浓度

（一）其他药物增加丙戊酸钠血浓度

1. 利培酮：不典型抗精神病药总的无显著影响其他药物血浓度，利培酮属不典型抗精神病药，理应不影响其他血药浓度，可是，已有利培酮增加丙戊酸钠血浓度的报告，机制不明。

2. 安非他酮：安非他酮重度抑制 2D6 酶，丙戊酸钠未曾经 2D6 酶代谢，理应不影响丙戊酸钠血浓度。可是，研究提示，安非他酮可增加丙戊酸钠血浓度^[1]。

（二）其他药物降低丙戊酸钠血浓度

1. 卡马西平：丙戊酸钠次要经 3A4 酶代谢（<10%），卡马西平诱导 3A4 酶，理论上降

低丙戊酸钠不明显。但实际上，同时服卡马西平能降低丙戊酸钠功效，此时应监测丙戊酸钠血浓度^[1]。

2. 拉莫三嗪：丙戊酸钠主要经 UGT 代谢，拉莫三嗪弱诱导 UGT^[3]，轻度加速丙戊酸钠代谢，增加丙戊酸钠清除 38%，降低丙戊酸钠血浓度。

3. 苯巴比妥：丙戊酸钠主要经 UGT 代谢，苯巴比妥诱导 UGT^[1]，理论上加速丙戊酸钠代谢，降低丙戊酸钠血浓度，实际上，苯巴比妥的确降低丙戊酸钠效应^[1]。

4. 雌激素：丙戊酸钠主要经 UGT 代谢，雌激素性口服避孕药诱导 UGT，加速丙戊酸钠代谢，降低丙戊酸钠血浓度^[1]。

(三)其他药物不影响丙戊酸钠血浓度

1. 帕罗西汀：丙戊酸钠次要 (<10%) 经 3A4 酶代谢，帕罗西汀重度抑制 3A4 酶，加速丙戊酸钠代谢不明显，故不明显改变丙戊酸钠血浓度。

2. 托吡酯：丙戊酸钠 40% 的经 β -氧化代谢，<10% 的经 3A4 酶代谢，有报道托吡酯诱导 β -氧化途径，诱导 3A4 酶，理论上加速丙戊酸钠代谢，降低其血药浓度，但实际上，托吡酯仅降低丙戊酸钠血浓度 11%。

3. 吸烟：吸烟仅诱导 1A2 酶，不影响 UGT、 β 氧化和 3A4 酶活性，故不影响丙戊酸钠血浓度。

三. 药效学相互作用

1. 丙戊酸钠联合卡马西平：卡马西平抗躁狂无效时加用丙戊酸钠，2/3 的明显好转，但丙戊酸钠联合卡马西平的病人精神运动性操作和视觉注意比单服丙戊酸钠为差^[2]，提示这种联合增加了认知损害。

2. 丙戊酸钠联合抗精神病药：这种联合可用于治疗快速循环性双相障碍、伴精神病症状的双相障碍和混合发作，疗效肯定。丙戊酸钠与氯氮平联用，可预防氯氮平的致癫痫效应。

3. 丙戊酸钠联合氯硝安定：有失神性癫痫发作史的病人同时服丙戊酸钠和氯硝安定，可引起失神状态，两药联用还加重任务操作能力减退^[2]。

第二章 卡马西平 Carbamazepine

[商品名]得理多（北京诺华制药有限公司生产）。

[规格和包装]

卡马西平 100mg/片 100 片/瓶/6.50 元

得理多 200mg/片 30 片/盒/40.50 元

[参考价格]

按 2004 年 1 月的价格，卡马西平 600mg/d 每月（30 天）需用 11.70 元，得理多 600mg/d 每月（30 天）需用 121.50 元。

[适应证]

一. 情感性精神障碍

(一)躁狂发作

1. 机制：当 Na^+ 通道打开时， Na^+ 进入细胞，细胞去极化，引起儿茶酚胺释放，其中去甲肾上腺素（NE）激动 β 受体， β 受体经腺苷酸环化酶而促进环-磷酸腺苷合成，引起失眠和躁狂。卡马西平阻断 Na^+ 通道，抑制 NE 和环-磷酸腺苷两者，引起镇静和抗躁狂。鉴于卡马西平抑制基础环-磷酸腺苷仅 10%~20%，而抑制福斯高林（forskolin）激动的环-磷酸腺苷达 40%~50%，故镇静作用弱，抗躁狂效应强。

2. 成人疗效：美国食品药品监督管理局未批准卡马西平治疗双相障碍，但双相障碍病人单用卡马西平治疗确实有效。对 52 例双相障碍病人研究 3 年，第 1 年将病人随机分配服卡马西平或锂治疗，次年两药对换，第 3 年两药联合治疗，结果发现，“显著”或“中等”改善率锂为 33%，卡马西平为 31%，联合组为 55%，无显著差异。在缩短躁狂发作持续时间、降低躁狂严重度和减少躁狂发作次数方面，锂比卡马西平效果好。故卡马西平谈不上是抗躁狂的一线药物，需联用锂、丙戊酸钠或奥氮平才足以抗急性躁狂和混合发作。但卡马西平又降低丙戊酸钠和奥氮平血浓度，需要特别注意。

3. 儿童/青少年疗效：卡马西平对混合性躁狂和精神病性躁狂效果好，儿童和青少年躁狂常见混合性躁狂和精神病性躁狂，故理论上讲，服卡马西平效果应较好。尽管单服卡马西平对年幼双相障碍无效，但对锂无效的青少年躁狂有效。Woolston 描述了 3 例青少年躁狂病人，在急性期和维持期用卡马西平均有效。

4. 产后复燃：双相障碍的产后复燃率高达 40%~70%，故双相障碍妇女应用心境稳定剂预防，可使产后躁狂和抑郁率降至 10%。其中服丙戊酸钠和卡马西平允许哺乳，而服碳酸锂则应小心。

(二) 抑郁状态

1. 双相抑郁：抑郁症的 5-羟色胺（5-HT）能和 γ -氨基丁酸（GABA）能低下；卡马西平增加 5-HT 能和 GABA 能，抗抑郁。开放研究表明，27 例双相抑郁病人服卡马西平 21 天，17 例抑郁缓解，缓解率 63%。

2. 双相抑郁亚型：治疗双相 I 型病人，锂比卡马西平有效；治疗双相 II 型障碍或其他非特定双相障碍病人（N=57），卡马西平倾向比锂有效。在降低自杀行为方面，锂倾向比卡马西平有效。

3. 难治性抑郁：Post 等给 35 例难治性抑郁病人（24 例双相，11 例单相）服卡马西平，12 例（34%）明显改善，将改善病人换成安慰剂，抑郁再次复发，提示卡马西平对难治性抑郁确实有效。

4. 快速循环：Calabrese 等对 23 个研究的再分析表明，卡马西平预防快速循环性抑郁的有效率为 57%，预防快速循环性躁狂的有效率为 59%，两者疗效相似，而丙戊酸钠预防快速循环性抑郁的效果只是预防快速循环性躁狂的 1/2（35%：75%），故当快速循环障碍以抑郁发作为主时，宜选卡马西平；以躁狂发作为主时，宜选丙戊酸钠。

5. 反复发作性一过性抑郁症：该病是每次重性抑郁症发作不足 2 周，是抑郁症的一种亚型，治疗困难。该病忽来忽去，可能涉及点燃模式，心境稳定剂可能有效。卡马西平、碳酸锂或拉莫三嗪治疗该病已有个案有效报告。

二. 酒精戒断

卡马西平拟 GABA 能，与酒精促进 Cl⁻内流的效应相同，可代替酒精，衰减酒精戒断症状；阻断 N-甲基-天门冬氨酸（NMDA）受体的电流，理论上保护神经元免遭损害。戒酒头 48 小时服用卡马西平 600~800mg/d，以后每天减 200mg，可预防戒酒性癫痫大发作，但某些患者服药后倾向降低白血球，有引发感染危险性。

卡马西平比氯羟安定。一项研究给第一组病人服卡马西平，第一天 200mg 一日三次，直至第 4 天；第 5 天仅服 200mg 一日一次。第二组病人服氯羟安定，头一天 2mg 一日三次，直至第 4 天；第 5 天 2mg 一日一次。结果发现，卡马西平改善焦虑和睡眠比氯羟安定效果好。在既往戒酒一次以内的病人中，服卡马西平 7 天内每天饮酒不到一次，而服氯羟安定则每天饮酒 3 次；在既往戒酒 2 次以上的病人中，服卡马西平 7 天内每天饮酒不到 1 次，而服氯羟安定则每天饮酒 5 次，提示卡马西平治疗酒精戒断症状比氯羟安定好。

三. 其他

1. 精神分裂症：卡马西平阻断 Na⁺通道，抑制神经递质释放，像丙戊酸钠和拉莫三嗪一样，对不典型抗精神病药治疗精神分裂症有辅助疗效 [2037]。

2. 腿不宁综合征：当多巴胺激动剂治疗腿不宁综合征无效时，经常使用抗抽搐药如卡马西平或加巴贲丁，当腿不宁综合征的不适描述为疼痛时，抗抽搐药可能有效。如果病人血清

铁蛋白水平不足 50 μg，口服硫酸亚铁 325mg 一日二次，加维生素 C 改善铁吸收，并让病人吃含铁多的食物（如牛肉、火鸡肉、河虾、沙丁鱼、金枪鱼、含铁多的谷类早餐、绿叶蔬菜）[2673]。

3. 神经性贪食：碳酸锂、卡马西平和阿片拮抗剂纳曲酮治疗神经性贪食无效【2734】。

[剂量与用法]

卡马西平的起始量 100~200mg，一日二次，每 3~5 天增量 200mg，卡马西平的抗躁狂剂量约为 600~700mg/d。在国外，8 岁以下儿童起始量为 100mg，一日二次，9 岁以上儿童起始量为 200mg，一日二次。我们在平时实践中，更愿从 100mg,一日二次开始。

[不良反应]

一。抗环-磷酸腺苷效应

(一)甲状腺机能减退

1. 机制：(1)甲状腺雌激素（TSH）激动甲状腺中的腺苷酸环化酶，腺苷酸环化酶促进三磷酸腺苷转化为环-磷酸腺苷，后者促进四碘甲腺原氨酸（T₄）和三碘甲腺原氨酸（T₃）合成，而 T₄ 和 T₃ 回过头来抑制 TSH，卡马西平抑制环-磷酸腺苷，理论上抑制 T₄ 和 T₃ 合成，TSH 随之脱抑制性增加。(2)卡马西平诱导肝 P450 酶，P450 酶加速 T₄ 代谢【2808】。

2. 证据：Verrotti 等（2009）随访研究表明，服卡马西平儿童的 T₄ 和游离 T₄ 血清浓度比对照组为低，但 T₃、游离 T₃ 和 TSH 水平仍正常【2808】。其他研究发现，卡马西平治疗头 1 个月后降低游离 T₄ 浓度，持续整个治疗期间，但血清 TSH 浓度总体正常，仅少数病人 TSH 浓度增加【2808】，其临床甲状腺功能依然正常【2808】。

(二)低钠血症：甲状腺刺激素经环-磷酸腺苷激动甲状腺素释放。卡马西平抑制环-磷酸腺苷，降低甲状腺素水平，但不引起甲状腺机能减退；抗利尿素通过激动环-磷酸腺苷而促进肾小管重吸收钠，卡马西平抑制环-磷酸腺苷，故能抑制对钠的肾小管重吸收，引起低钠血症。

1. 机率：给 451 例癫痫成年病人服卡马西平，14% 的有低钠血症（Na⁺ ≤ 134 mmol/L），2.8% 的有严重低钠血症（Na⁺ ≤ 128 mmol/L）。卡马西平引起儿童和青少年低钠血症的率仅为 1%~2%^[1]。

2. 易感：卡马西平血浓度较高、卡马西平联合奥卡西平或选择性 5-羟色胺回收抑制剂、老年和同时服利尿药时，是低钠血症的易感因素^[1]。

3. 表现：低钠血症表现为精神症状（虚弱、思睡和意识模糊）、神经症状（头痛、癫痫发作和昏迷）、消化症状（恶心、呃逆）和肌肉症状（痛性痉挛）。重致死亡。低钠血症一旦出

现，便持续存在。

4. 处理：如果血钠 $< 130\text{mmol/L}$ ，应限制水摄入。轻者尝试减少卡马西平用量；重者排除精神药物性烦渴（如典型抗精神病药和锂）引起的低钠血症，换一种无低钠血症的精神药物^[1]。

(三) 体重

β_3 受体经激动环-磷酸腺苷而分解脂肪，卡马西平抑制环-磷酸腺苷，故能抑制脂肪分解，增加体重，但程度不如丙戊酸钠和碳酸锂。增加体重的效应轻是卡马西平的一种临床优势。

(四) 脱发

卡马西平抑制环-磷酸腺苷，藉此抑制发根部代谢，引起脱发，出现率不足 6%，比锂低。

(五) 畸形

卡马西平耗竭肌醇【2830】，从而抑制胎儿发育。卡马西平诱导 3A4 酶，抑制维生素 D、维生素 K、叶酸、内源性糖皮质激素、甲状腺素和性激素和胆红素形成^[2]，从而抑制胎儿发育。引起发育延迟，妊娠头 3 月服卡马西平，引起小儿脊柱裂危险性比对照组为高（5% ~ 10%：0.3%），但比丙戊酸钠组为低（5% ~ 10%：10% ~ 50%）。其他尚有小头畸形、抗抽搐药面容（短鼻伴鼻孔前倾，上唇长）、唇/腭缺陷、心脏畸形、指甲发育不良和出生体重低。总致畸率达 5.7%，被归为 D 类妊娠药物（人类资料显示有畸形危险性证据，但益处可能大于危险性）。

哺乳。卡马西平乳汁浓度为母体血清水平的 7% ~ 95%（45%），哺乳婴儿的血药浓度是母体的 6% ~ 65%（记作 30%）。美国神经科协会和儿科协会主张，服卡马西平期可以哺乳。但临床上如出现不良反应，应中断哺乳。

二. 抗神经递质和离子效应

1. 神经递质效应：首先，卡马西平抗去甲肾上腺素（NE）能和拟 GABA 能，引起思睡和共济失调，比锂常见，思睡能抑制记忆、思维和运动功能，当抑制不全时，皮质被抑制，皮质下脱抑制，引起激惹、激越、失眠和情绪不稳；共济失调则能抑制操作机能。其次，卡马西平阻断腺苷 A_1 受体，增加唤醒性，也可解释其激惹、激越、失眠和情绪不稳。第三，卡马西平增加 5-HT 能，引起头痛、恶心、呕吐和窦性心动过缓；第四，卡马西平有抗胆碱能，引起视力模糊、口干和便秘。

2. 离子阻断效应：首先，卡马西平有拮抗 Ca^{2+} 性能，有异搏定样效应，故可抑制窦房结和房室结功能，引起窦性心动过缓和房室传导阻滞；其次，卡马西平阻断 L-Ca^{2+} 电流弱^[3]，

不降低血压；第三，卡马西平阻断 Na^+ 内流，有 I 型抗心律失常药样效应，可致房室传导阻滞。

三. 内分泌效应

1. 性激素结合球蛋白增加：19 例单服卡马西平的癫痫妇女增加性激素与球蛋白的结合浓度^[4]，这就意味着性激素的游离浓度降低，当雄激素的游离浓度降低时，男性精子浓度异常低的率高 ($P < 0.001$)，精子形态异常的率高 ($P < 0.01$)，精子能动性差 ($P < 0.05$)^[5]，这可降低男性生育率。

2. 硫酸脱氢雄甾(音：在)酮浓度降低：15 例男性服卡马西平，发现其硫酸脱氢雄甾酮血浓度降低 ($P < 0.001$)，硫酸脱氢雄甾酮拮抗 GABA_A 受体^[6]，其降低导致 GABA_A 受体活性脱抑制性增强，故有镇静效应。

3. 甲状旁腺功能亢进：苯妥英和卡马西平诱导 3A4 酶，促进维生素 D 分解，卡马西平和苯妥英还通过甲状旁腺功能亢进和降钙素分泌不足，引起骨质脱钙【2810】。

四. 抑制造血

1. 种类：卡马西平可降低全血细胞，其中 10% 的病人引起一过性白细胞减少，一般 $\geq 3000/\text{mm}^3$ ，已有 10 例报告粒细胞缺乏症；5% 的病人出现轻度贫血；2% 的病人出现血小板减少症。最后，五万分之一的病人出现再生障碍性贫血，可致死。卡马西平已有再生障碍性贫血和粒细胞缺乏的黑底警告。

2. 检查：疗前应查血常规和血小板，疗后 2 周复查血常规和血小板，以后每半年复查一次。如治疗过程中如出现喉痛、发热、口腔溃疡和皮疹，应即时复查。

3. 处理：如白细胞降至 $3000/\text{mm}^3$ 、血细胞比容低于 32%、血小板低于 $10 \text{ 万}/\text{mm}^3$ 、网状细胞低于 0.3%，应立即停药，伴感染者应作相应治疗。

五. 皮肤损害

1. 史蒂文斯—约翰逊综合征：又称多形性红斑，表现为(1)皮肤：广泛的红斑性大疱；(2)眼：化脓性结膜炎、角膜溃疡和穿孔；(3)粘膜：鼻、唇、口、咽、尿道、阴道和肛门等粘膜处糜烂和水疱疹；(4)躯体：头痛、高烧和关节痛。病程 4 周，未用激素前，死亡率高达 30%。治疗是(1)停卡马西平；(2)激素：服强的松 $40\text{mg}/\text{d}$ ；(3)对症处理。

2. 中毒性表皮坏死松解症：表现为(1)皮肤：开始为局部痛性红斑，然后开始迅速蔓延，红斑演化为松弛性大泡，表皮与皮下分离，只要轻度触碰或牵拉，皮肤就大片剥离；(2)粘膜：24~72 小时内出现广泛的糜烂，包括眼、口和外生殖器粘膜；(3)躯体：当皮下组织大面积裸露时，可伴发热、寒战、肌痛和疲乏；(4)死因：因液体和电解质失衡而死亡，因皮肤感染和肺部感染而死亡，因胃肠道出血而死亡，因免疫反应引起肝炎和肾小球肾炎而死亡，死亡率

高达 61%。广泛痛性红斑和表皮裸露可与史蒂文斯—约翰逊综合征相鉴别。治疗(1)停卡马西平；(2)激素：疾病早期短期用强的松龙 80~200mg/d 静注,以防更多的免疫性皮肤伤害.但激素抑制免疫,易感菌血症和脓毒血症,增加死亡率,故不宜长期使用。(3)对症处理:住院按严重烫伤隔离,以减少裸露区感染;补液和电解质,控制肺部感染。

风险。加拿大卫生部声明,亚洲人引起史蒂文斯—约翰逊综合征和中毒性表皮坏死松解症的风险是西方人的 10 倍。发生率在 1/1000-1/10000 之间。10%~15%的中国人携带白细胞抗原等位基因 HLA-B*1502,这种人增加患史蒂文斯—约翰逊综合征和中毒性表皮坏死松解症的风险。理论上讲,在服卡马西平以前应先测 HLA-B*1502,如果阳性,则不宜用卡马西平,但实际上限于条件,在中国的许多地区还做不到这一点。

发生时间。90%以上的史蒂文斯—约翰逊综合征和中毒性表皮坏死松解症是在服卡马西平头几个月内发生的。已服数月且无反应的病人则风险较低,即使 HLA-B*1502 阳性,引起风险还是较低,而 HLA-B*1502 阴性者,尽管风险较低,但绝不是没有风险。

3. 剥脱性皮炎型药疹:服卡马西平治疗约 20 天出现,表现为(1)麻疹样皮损:呈麻疹样或猩红热样皮肤损害,逐渐融合成全身弥漫性潮红,肿胀,以面部和手足为重,(2)丘疱疹:可有丘疱疹或水疱,伴糜烂和少量渗出,2-3 周内皮肤红肿将逐渐消退;(3)脱皮:全身出现鳞片状或落叶状脱屑,手足部呈手套或袜套状剥脱,头发、指甲或趾甲也可脱落,病愈后又可再生,(4)粘膜:眼结膜充血,水肿,畏光,分泌物增多,重时角膜溃疡;口唇和口腔粘膜红肿,水疱,糜烂,进食时疼痛;(5)躯体:全身浅淋巴结肿大,可伴支气管肺炎和过敏性肝炎,外周血细胞可升高或降低,甚至出现粒细胞缺乏,并可因继发性感染而死亡。治疗(1)停卡马西平;(2)促进排泄:多饮水或输液,以加速药物排泄;(3)激素:重症剥脱性皮炎型药疹病人及早用大剂量糖皮质激素。用量以控制临床症状为准。控制后应尽快减量和停药。(4)抗组胺药:苯海拉明 50mg,一日三次,对皮肤瘙痒和水肿有效。(5)住院对症治疗:维持水、电解质平衡,预防感染。用 3%的硼酸水洗结膜,用肾上腺皮质激素眼药水每 3 小时滴眼一次。

4. 结节性红斑：(1)血管闭塞：在真皮下脂肪小叶间隔，因为变态反应引起脉管炎症，导致血管壁增厚，内皮细胞增生，管腔闭塞，局部坏死，而表皮仍正常。(2)局部症状：在双侧小腿伸侧，有对称性的皮下结节，蚕豆到核桃大，早期淡红，光滑，微隆起，几天后转为暗红，表面变平（干酪样坏死），有疼痛或压痛，硬度中等。3~4周后结节渐消退，短期留有色素沉着，因为不侵害表皮，所以结节始终不发生溃疡。(3)全身症状，可有发热、白细胞计数增高、血沉加快。以青年女性多见。治疗：(1)停卡马西平；(2)休息：卧床休息，抬高患肢，避免受凉，避免体力劳动。(3)镇痛：疼痛较重可服布洛芬每次 200mg，一日三次。(4)激素：重者服强的松 30~40mg/d。

5. 其他：服卡马西平 10~12 天可出现红色、隆起的皮疹和瘙痒，还可见光敏性皮炎、皮肤色素沉着，少数发生系统性红斑狼疮，需立即停药。常见的良性皮疹可能预示将发生罕见的严重皮疹，应特别注意。

六. 肝功能

卡马西平引起肝功能异常多为过敏反应，即卡马西平作为半抗原，与机体白蛋白结合，导致肝内自身免疫反应，从而引起肝功能异常。服卡马西平引起 20% 的肝功能异常，多为一过性，当体内已有免疫功能增强时，如伴发银屑病，可引起重症肝炎，少有引起急性胆管炎、胆汁阻塞性黄疸。服卡马西平前应查肝功能，服药间还要定期复查，特别是对有肝病史者和老年患者，尤其是同时伴发机体免疫功能增强者，一旦发现显著异常，立即停药。

[禁忌证]

卡马西平禁与氯氮平联合使用，理由有三(1)两者都抑制白细胞；(2)卡马西平和氯氮平相互降低其血药浓度；(3)该联用已有恶性综合征和扑翼样震颤的报道。

[药物代谢动力学]

1. 增加球蛋白：服卡马西平的达峰时间为 4 小时，长期治疗能升高血清球蛋白水平，导致睾酮与血清球蛋白的结合率增高，降低游离睾酮浓度。游离睾酮能增加性欲，故卡马西平长期治疗时抑制性欲。

2. 长期服药半衰期缩短一半：短期服药的半衰期为 34 小时，卡马西平长期服药诱导 1A2 和 3A4 酶，卡马西平主要经 3A4 酶代谢，长期服药诱导 3A4 酶，使卡马西平代谢能力增强，故卡马西平的半衰期由短期服药的 34 小时降至长期服药的 17 小时。

[药物相互作用]

卡马西平诱导 1A2^[4]、3A4（重度）^[5]、2C19 和 2C9 酶，还可能诱导 UGT，理论上可降低经这些酶代谢的药浓度。卡马西平经 1A2、3A4（主要）酶和 UGT 代谢。抑制这些酶的药物理论上能增加卡马西平血浓度。

一. 卡马西平降低其他药物血浓度

(一)抗精神病药

吩噻嗪类药物【甲硫哒嗪、奋乃静、氟奋乃静和三氟啦嗪】、硫杂蒯类药物（氯磺噻吨和三氟噻吨）主要经 1A2 酶代谢^[63]，而氯丙嗪和氟哌啶醇次主要经 1A2 酶代谢，卡马西平诱导 1A2 酶，加速这些药物代谢，理论上降低这些药物血浓度。几个病例报告显示，在中断卡马西平 4 周期间，典型抗精神病药血浓度增加 2~5 倍，此间，病人出现镇静或锥体外系不良反应，甚至诱发恶性综合征^[1]。

1. 氟哌啶醇：氟哌啶醇次主要经 1A2 酶代谢，主要经 3A4 酶代谢，卡马西平诱导 1A2 酶和重度诱导 3A4 酶，加速氟哌啶醇代谢，理论上降低氟哌啶醇血浓度。几个研究发现，服卡马西平能降低氟哌啶醇血浓度 50%~60%，恶化临床症状。

2. 氯氮平：氯氮平主要经 1A2 酶代谢，次主要经 3A4 和 2C19 酶代谢，次要经 2C9 酶代谢，次主要经 UGT 代谢，卡马西平诱导 1A2、3A4、2C19、2C9 酶和 UGT，加速氯氮平代谢，降低氯氮平浓度 50%，降低其疗效。由于卡马西平和氯氮平都降低白血球，故这两种药物不要联用。

3. 利培酮：利培酮 20% 的经 3A4 酶代谢，卡马西平重度诱导 3A4 酶，加速利培酮代谢，故利培酮联合卡马西平比单服利培酮降低利培酮血浓度 50%，降低 9-羟利培酮血浓度 80%，降低活性部分 65%。1 例服利培酮的慢性精神分裂症病人添加卡马西平，降低利培酮和 9-羟利培酮血浓度，短期恶化精神病症状。

4. 奥氮平：奥氮平主要经 1A2 酶和 UGT 代谢，次主要经 2C19 和 2C9 酶代谢，次要经 3A4 酶代谢，卡马西平诱导 1A2、3A4、2C19 和 2C9 酶和 UGT，加速奥氮平代谢，理论上降低奥氮平血浓度。两项服奥氮平的精神疾病病人研究表明，奥氮平同服卡马西平比起单服奥氮平的病人，奥氮平血浓度降低 30%~50%。此时需增加奥氮平剂量才能达治疗浓度，从而增加奥氮平药费，故不赞成卡马西平与奥氮平联用。

5. 齐拉西酮：齐拉西酮 1/3 的经 3A4 酶代谢，卡马西平重度诱导 3A4 酶，加速齐拉西酮代谢，理论上降低齐拉西酮血浓度。给健康志愿者服卡马西平，降低齐拉西酮达峰浓度 27%，这无临床意义，因为齐拉西酮的治疗指数宽。

6. 阿立哌唑：阿立哌唑主要经 3A4 酶代谢，卡马西平重度诱导 3A4 酶，加速阿立哌唑代谢，理论上降低阿立哌唑血浓度。Spiqset 等（2007）研究了 81 例病人，结果发现，卡马西平降低校正剂量的阿立哌唑血浓度达 88%^[7]。

(二)抗抑郁药

1. 三环抗抑郁药：三环抗抑郁药经 1A2、3A4、2C19 和 2C9 酶代谢，卡马西平诱导 1A2、3A4、2C19 和 2C9 酶，加速去甲替林、丙咪嗪、氯丙咪嗪和去甲氯丙咪嗪代谢，降低其血药浓度。

2. 米氮平：米氮平经 1A2 和 3A4 酶代谢，卡马西平诱导 1A2 和 3A4 酶，加速米氮平代谢，理论上降低米氮平血浓度。给健康受试者服卡马西平，确实显著降低米氮平血浓度。

(三)心境稳定剂

1. 丙戊酸钠：丙戊酸钠次要 (<10%) 经 3A4 酶代谢，卡马西平重度诱导 3A4 酶，理论上降低丙戊酸钠不明显。但实际上，同服卡马西平能降低丙戊酸钠功效，此时应监测丙戊酸钠血浓度^[1]。

2. 拉莫三嗪：拉莫三嗪经 3A4 酶代谢，主要 (63%) 经 UGT 代谢；卡马西平重度诱导 3A4 酶，还可能诱导 UGT，加速拉莫三嗪代谢，理论上降低拉莫三嗪血浓度。给成年健康志愿者服卡马西平，降低拉莫三嗪血浓度 50%，半衰期由 24 小时缩短至 15 小时。

3. 托吡酯：托吡酯经 3A4 酶代谢^[1]，卡马西平重度诱导 3A4 酶，加速托吡酯代谢，理论上降低其血药浓度。同服卡马西平能增加托吡酯清除，缩短其半衰期^[4]。

4. 奥卡西平：奥卡西平-10-羟基衍生物经 UGT 代谢，卡马西平诱导 UGT，加速奥卡西平-10-羟基衍生物代谢，故卡马西平联合奥卡西平比单用奥卡西平显著降低奥卡西平-10-羟基衍生物血浓度。

(四)苯二氮卓类药物

1. 地西洋：地西洋主要经 3A4 酶代谢^[2]，次要经 2C19 代谢^[1]。卡马西平重度诱导 3A4 酶，也诱导 2C19 酶，加速地西洋代谢，理论上降低地西洋血浓度。实际上，服卡马西平病人的地西洋清除率比对照组为高。

2. 阿普唑仑：阿普唑仑主要经 3A4 酶代谢^[8]，次要经 2C19 代谢^[1]。卡马西平重度诱导 3A4 酶，也诱导 2C19 酶，加速阿普唑仑代谢，理论上降低阿普唑仑血浓度。实际上，卡马西平的确降低阿普唑仑血浓度，恶化临床症状^[1]。

3. 氯硝西洋：氯硝西洋经 3A4 酶代谢，卡马西平重度诱导 3A4 酶，从而加速氯硝西洋代谢，降低氯硝西洋血浓度。

(五)口服避孕药

口服避孕药中的雌激素和孕激素均经 3A4 酶代谢，卡马西平重度诱导 3A4 酶，加速雌激

素和孕激素代谢，降低口服避孕药功效，导致意外妊娠，此时应改用不经肝代谢的激素性避孕药（如避孕肤贴），或用屏障法和子宫内避孕装置^[9]。

二. 其他药物增加卡马西平血浓度

1. 丙戊酸钠：卡马西平经 UGT 代谢，丙戊酸钠抑制 UGT^[11]，从而抑制卡马西平代谢。卡马西平经 3A4 酶氧化成活性代谢物卡马西平-10, 11-环氧化物，后者经环氧化物水解酶水解，丙戊酸钠轻度抑制 3A4 酶，抑制环氧化物水解酶，总结果是增加卡马西平-10, 11-环氧化物浓度，可引起中毒反应^[10]，表现为共济失调、眼球震颤、复视、头痛、呕吐、癫痫发作和昏迷，此时应测定卡马西平血浓度，但无法常规测定卡马西平环氧化物浓度，后者对功效和毒性也起作用^[11]。

2. 氟西汀？卡马西平次要经 1A2 酶代谢，主要经 3A4 酶代谢，同时又诱导 1A2 酶和重度诱导 3A4 酶；氟西汀轻度抑制 1A2 酶，氟西汀和去甲氟西汀轻~中度抑制 3A4 酶，理论上稍稍增加卡马西平血浓度，临床结果自相矛盾。一些病例报告，服氟西汀增加卡马西平血浓度，可能与中毒效应相关联。另 8 例癫痫病人服氟西汀 20mg/d 3 周时，并不改变卡马西平血浓度，机制可能是：卡马西平对 1A2 和 3A4 酶的自身诱导效应有时抵消氟西汀对 1A2 和 3A4 酶的轻度抑制效应、只有当氟西汀剂量较高时，其抑制 1A2 和 3A4 酶效应才不为卡马西平的诱导效应所抵消^[5]。

3. 吸烟不影响卡马西平血浓度：卡马西平次要经 1A2 酶代谢，吸烟诱导 1A2 酶，部分加速卡马西平代谢，理论上稍稍降低卡马西平血浓度，但实际上，吸烟很少降低卡马西平血浓度^[11]。

第四章奥卡西平 Oxcarbazepine

[商品名]曲莱[Novartis Pharma stein AG（瑞士）公司生产]

[规格和包装]150 mg/片，50 片/盒，138.30 元。

300mg/片，50 片/盒，245.60 元。

[参考价格]

如果使用曲莱 300mg/片的剂型，每天服 1200mg/d，每月（30 天）需 589.44 元。如果使用曲莱 150mg/片的剂型，每天服 1200mg/d，每月（30 天）需 663.84 元。

[适应证]

一. 情感性精神障碍

当开放电压敏感钠通道时，增加神经递质释放。奥卡西平在比卡马西平低得多的浓度就

阻断电压敏感钠通道，抑制神经递质释放，治疗双相障碍。当抑制谷氨酸和多巴胺释放时，抗躁狂；当抑制谷氨酸和乙酰胆碱释放时，抗抑郁。

(一)辅助效果

1. 抗双相障碍: (1)抗躁狂: Muller 等给 48 例躁狂病人辅助服奥卡西平 600~900mg/d, 结果 83% 的病人效果良好到很好; (2)抗抑郁: 一项短期研究报告, 服奥卡西平 300~2400mg/d 辅助治疗, 不仅对躁狂有效, 而且对双相抑郁也有效。

2. 比丙戊酸钠: 一项回顾性研究评价了重性抑郁症、双相抑郁和分裂情感性精神病病人, 比较了添加奥卡西平 (N=27) 或丙戊酸钠 (N=27) 的功效, 结果发现, 2 组功效大体相等。

3. 减少氟哌啶醇用量: Velikonja 等研究了 20 例躁狂或分裂情感性精神病病人, 10 例服奥卡西平 900mg/d 加氟哌啶醇, 10 例单服氟哌啶醇, 两组病人均有效。但奥卡西平组的氟哌啶醇剂量仅为氟哌啶醇组的一半 (12mg/d: 25mg/d)。

4. 随访效果: Benedetti 等对 4 例躁狂、8 例抑郁和 8 例双相障碍混合发作病人开放添加奥卡西平治疗, 随访 4~12 个月, 61% 的病人有效。

(二)单用效果

1. 比安慰剂: Hummel 等对 12 例轻~中度躁狂病人做了一项开放试验, 让这些病人单服奥卡西平治疗 2 周, 第 3 周不服药, 第 4~5 周再服奥卡西平治疗, 根据疗效和耐受性, 奥卡西平第 1 周逐渐增量, 最终剂量为 900~2100mg/d, 2 周末 3 例 (25%) 有效, 5 周末 4 例 (33%) 有效。

2. 比丙戊酸钠: Reinstein 等给至少已服丙戊酸钠 8 周的 57 例躁狂或分裂情感性双相障碍病人随机分配服丙戊酸钠或奥卡西平 10 周, 其中服奥卡西平病人 23 例和服丙戊酸钠病人 19 例完成了研究。奥卡西平组起始量 150mg 一日二次, 1 周内渐停原来的丙戊酸钠, 最终剂量奥卡西平 1200~2400mg/d, 丙戊酸钠 1000~4000mg/d, 治疗 5 周和 10 周发现, 两组的抗躁狂效应相似。

3. 比氟哌啶醇: Emrich 将 38 例急性躁狂病人比较了奥卡西平 (2400mg/d) 和氟哌啶醇 (平均 42mg/d) 的功效, 用 Bech-Rafelson 躁狂量表评定, 治疗 2 周发现, 两药效果相似, 但氟哌啶醇组的不良反应率是奥卡西平组的 3.5 倍。

4. 比锂: 将 52 例急性躁狂病人比较了奥卡西平 (平均 1400mg/d) 和锂 (平均 1100mg/d) 的疗效, 发现两组的抗躁狂效应相似。

5. 儿童和青少年疗效: 美国 20 个中心招募了 116 例 7~18 岁的双相 I 型障碍躁狂或混合

相门诊病人，双盲随机分配服奥卡西平灵活剂量（最大剂量 900~2400）或安慰剂治疗 7 周，疗前和治疗结束时评价了 Young 躁狂量表（YMRS），结果发现，奥卡西平（N=55，平均 1515mg/d）比安慰剂（N=55）的 YMRS 得分无显著改善（-10.9: -9.8）。

（三）临床推荐

当治疗急性躁狂时。推荐先用锂、丙戊酸钠和不典型抗精神病药，无效时再单用或联合奥卡西平治疗，当双相障碍其他位相（混合相、抑郁相）无效或难以承受足量时，奥卡西平作为一种添加治疗。

二. 非情感性精神障碍

1. 精神分裂症：奥卡西平抑制藜芦碱引起的多巴胺释放，在中脑-边缘通路可辅助抗精神病。一项开放标签试验研究了 6 例男性住院病人（平均 30 ± 9 岁），这些病人已用抗精神病药治疗 6 周无效，其中 1 例服奥氮平 20mg/d，1 例服阿密舒必利 600mg/d，4 例服奎硫平 500~900mg/d，然后添加奥卡西平起始量 300mg/d，6 周末至 900~2100mg/d（平均 1500 ± 465 mg/d），简明精神病量表总分比疗前显著下降（ 59 ± 13 : 36 ± 9 , $P=0.007$ ）。表明奥卡西平对不典型抗精神病药治疗精神分裂症无效者有增效效应。

2. 酒依赖戒断：奥卡西平阻断电压敏感钠通道，其代谢物降低电压激活钙电流，从而降低谷氨酸能传导，这对酒依赖治疗可能有效。对 30 例酒依赖急性戒断病人比较了奥卡西平与阿坎酸（阻断 NMDA 受体）预防酒依赖复燃的效应，发现奥卡西平组到下次严重复燃的时间和首次复饮的时间与服阿坎酸组相似。服奥卡西平的病人即使复饮，也未发生额外的不良效应。

3. 购物狂：喻东山（2009）报告 1 例 29 岁抑郁症伴暴食症和购物狂女性，先后经 10 种精神药物治疗，历时 4 个月无效，最后经氟西汀、奥卡西平联合氯硝西泮治疗，病情基本控制。而氯硝西泮 2mg/晚和氟西汀 50mg/d 此前就用过，证明无效；看来是奥卡西平（曲莱）300mg/d 起的效果，奥卡西平加至 300mg 一日二次，4 个月后购物狂完全缓解。

[剂量与用法]

心境障碍病人起始量 150mg 一日二次，根据疗效和不良反应，每几天增量一次，直至 2400mg/d。常用量 600~2400mg/d，治疗量 300~3000mg/d，分二次服用。

[不良反应]

一. 神经递质有关的不良反应

1. 拟 γ -氨基丁酸能：奥卡西平通过阻断电压敏感钠通道，增加 γ -氨基丁酸释放，引起

疲劳（16%）和镇静（40%~67%），镇静轻则头晕（7%）和认知困难（5%~23%），重则共济失调（8%）。

2. 抗多巴胺能：奥卡西平抑制藜芦碱引起的多巴胺释放，导致震颤（27.8%）、肌张力增高，后者可解释其胸部不适。

3. 抗乙酰胆碱能：奥卡西平抑制电刺激引起的乙酰胆碱释放，抑制 N-型钙通道引起的乙酰胆碱释放，可致视力模糊、口干（11.1%）和便秘（16.7%）。

4. 其他神经递质效应：(1)抗五羟色胺（5-HT）能：奥卡西平抑制电刺激引起的 5-HT 释放，引起失眠（11%），失眠可解释次日的头痛（5%~7%），当 5-HT_{2C} 受体功能不足时，中枢饱胀感减退，引起贪食，导致体重增加（26%）；(2)抗谷氨酸能：奥卡西平抑制 veratrine 引起的谷氨酸释放，引起认知困难（5%~23%）。

二. 激素有关的不良反应

1. 抑制抗利尿素效应

(1)机制和机率：奥卡西平可能是直接抑制垂体后叶的抗利尿素分泌，或者降低调定点 [2034]，引起成人低钠血症 [2034]。给 97 例癫痫病人服奥卡西平，30% 的出现低钠血症 ($\text{Na}^+ \leq 134 \text{ mmol/L}$)，12% 的出现严重低钠血症 ($\text{Na}^+ \leq 128 \text{ mmol/L}$)。奥卡西平引起儿童和青少年低钠血症的率仅为 1%~2% [2034]。

(2)易感人群和表现：奥卡西平血药浓度较高、奥卡西平联合卡马西平或选择性 5-羟色胺抑制剂、老年和同时服利尿药，都是低钠血症的易感因素 [2034]。低钠血症表现为精神症状（虚弱、思睡和意识模糊）、神经症状（头痛、癫痫发作和昏迷）、消化症状（恶心、呃逆）和肌肉症状（痛性痉挛）。重致死亡。低钠血症一旦出现，便持续存在。

(3)处理：服奥卡西平者每 6 个月测一次血钠浓度，如果同时服降盐药或原有肾脏疾病者，尤为如此。当血钠 $< 130 \text{ mmol/L}$ 时，应限制水摄入。轻者尝试减少奥卡西平用量，重者排除精神药物性烦渴（如典型抗精神病药、锂）引起的低钠血症，换成一种无低钠血症的精神药物 [2034]。

2. 降低甲状腺素：研究对象为女性，19 例服卡马西平，18 例服奥卡西平。结果发现，两组比 54 例对照组的甲状腺素 (T_4) 平均浓度明显降低 ($70 \pm 11 \text{ nM}$ 和 $75 \pm 16 \text{ nM}$: $97 \pm 15 \text{ nM}$, $P < 0.001$)，游离 T_4 浓度明显降低 ($12 \pm 1.8 \text{ pM}$ 和 $11 \pm 1.8 \text{ pM}$: $14 \pm 1.5 \text{ pM}$, $P < 0.001$)。其中卡马西平组的 63% 和奥卡西平组的 67% 血清 T_4 和/或游离 T_4 水平低于参考值下限，断药后恢复正常。

3. 升高睾酮：当病人服奥卡西平 $< 900\text{mg/d}$ 时，血清激素水平正常，当服奥卡西平 $\geq 900\text{mg/d}$ 时，血清睾酮、促性腺激素和性激素结合球蛋白升高。而高雄激素血症在女性可解释其易感多囊卵巢综合征。

4. 升高脱氢雄甾酮：奥卡西平组比卡马西平组的脱氢雄甾酮浓度升高，脱氢雄甾酮拮抗 γ -氨基丁酸 A 型受体，这可解释奥卡西平的致失眠效应（11%）。

三. 机制不明的不良反应

1. 皮疹：服奥卡西平的皮疹率比服卡马西平的低（3% ~ 10%：7% ~ 10%），卡马西平过敏者服奥卡西平有 25% ~ 30% 的过敏，如服卡马西平出现剥脱性皮炎者，则避免再服奥卡西平，如服奥卡西平出现过敏反应，应断然停药。

2. 精子发育：比起对照男性，服卡马西平、奥卡西平和丙戊酸钠的男性精子形态异常率高，其中服卡马西平和丙戊酸钠的精子能动性也差，提示在这 3 种药中，奥卡西平对精子能动性的影响还算小的。

3. 致畸：248 例妊娠妇女单服奥卡西平，致畸率 2.4%（6/248），普通人群的致畸率已达 2% ~ 4%，故单服奥卡西平看来不增加致畸危险性。相反，61 例妊娠妇女辅助奥卡西平治疗，致畸率 6.6%（4/61），看来比普通人群的致畸率略高，故应小心。

4. 其他：服奥卡西平的精神疾病病人尚可见眩晕（25%）、抽搐（2%）、感觉异常（2%）、复视（2%）、恶心和呕吐（15% ~ 16.7%）、腹泻和体重减轻（70%）。

5. 比其他抗癫痫药：奥卡西平的不良反应几乎都发生在治疗之初，常为一过性，无需监测血液或肝功能，在上市后 1 百万病人的年处方中，奥卡西平比其他新型抗癫痫药的危险/益处比占优势。但 Emrich 发现，奥卡西平比锂的不良反应率稍高（28%：19%）。

[中毒]

1. 相对安全：1 例癫痫病人服了奥卡西平 42g（ $150\text{mg} \times 280$ 片），剂量不确定的贝那普利、双氢克尿噻和一些葡萄酒，4 小时后送入急诊室，此时混睡并逐渐意识不清，给予插管，过量 6 小时转入监护室血液透析，透析结束 3 小时，该病人完全恢复。

2. 机制解释：奥卡西平 100 片过量后 2 小时，原药血清浓度是治疗浓度的 10 倍（ 31.6mg/L ），10-单羟衍生物（MHD）仅为治疗浓度的 2 倍（ 59.0mg/L ），奥卡西平疗效（应指抗癫痫）与血药浓度无关，而 MHD 则对疗效（应指抗癫痫）负责。由于奥卡西平代谢成 MHD 为一限速过程，故奥卡西平过量时毒性较轻。

[禁忌证]

禁用于已知对奥卡西平中任何成分过敏的病人，禁用于房室传导阻滞者。

[药物代谢动力学]

1. 吸收：口服奥卡西平吸收完全而迅速，生物利用度 > 95%，1~3 小时达峰浓度，40% 的 MHD 与血浆蛋白结合，剂量与血药浓度呈线性增加。因血药浓度与疗效无关，故无需常规监测奥卡西平血药浓度。

2. 代谢：奥卡西平经肝脏芳香酮还原酶迅速还原成 10, 11-二氢-10-羟-卡西平(即 MHD)，轻~中度肝损害不影响 MHD 药动学，MHD 随剂量而增加。4~12 小时达峰浓度。一日服药二次，3~4 次可达稳态，稳态后服药 2~4 小时 MHD 即达峰浓度。当奥卡西平与饮食同服时，血浆 MHD 增加 17%，MHD 的抗癫痫治疗浓度为 15~35mg/L, 不过仍待进一步证实。

3. 排泄：多数 MHD 与葡萄糖苷酸结合，经肾脏排泄，当尿排泄时，27% 的药物未改变为 MHD，49% 的 MHD 与葡萄糖醛酸结合。老人肾清除率降低，奥卡西平血浆浓度升高，用量比年轻人低。肾损害对奥卡西平和 MHD 的药动学影响有些作者认为有，另一些作者认为无，但肾损害能积累奥卡西平与葡萄糖醛酸的结合物。

4. 半衰期：在健康志愿者，清除半衰期奥卡西平为 1~5 小时，MHD 为 7~20 小时，其中老人较长，儿童较短。实际上 MHD 浓度的每日波动比清除半衰期所期望的要小，个别病人波动较大。

5. 妊娠影响：7 例妇女妊娠 9 次，与妊娠前比，剂量校正的 MHD 浓度在妊娠头 3 月仅为 72% ± 13%，在妊娠 4~6 个月仅为 74% ± 17%，在妊娠 7~9 个月仅为 64% ± 6%，妊娠结束后则为 108% ± 18%。

[药物相互作用]

奥卡西平诱导 3A4 酶和 UGT，理论上能降低经 3A4 酶或 UGT 代谢的药浓度；奥卡西平抑制 2C19 酶，理论上可增加经 2C19 酶代谢的药浓度。奥卡西平-10-羟基衍生物经 UGT 代谢，诱导 UGT 的药物理论上能降低奥卡西平-10-羟基衍生物血浓度。

一。奥卡西平影响其他药物血浓度

1. 增加苯妥英血浓度：苯妥英次要经 2C19 酶代谢，奥卡西平^[9] 高于 1200mg/d 时抑制 2C19 酶，部分抑制苯妥英代谢，增加苯妥英血浓度 40%，此时应减少苯妥英用量。

2. 降低口服避孕药血浓度：雌激素性口服避孕药经 3A4 酶代谢，奥卡西平诱导 3A4 酶^[2]，加速口服避孕药代谢，降低口服避孕药浓度 50%，降低口服避孕药功效^[8]，导致意外妊娠。此时应改用不经肝代谢的激素性避孕药（如避孕肤贴），或用屏障法和子宫内避孕装置，或服

高剂量雌激素性避孕药，以达避孕目的^[7]，但服高剂量避孕药时耐受性差，不良反应大^[8]。

3. 降低二氢吡啶钙通道阻断剂血浓度：二氢吡啶钙通道阻断剂（如心痛定和非洛地平）经 3A4 酶代谢，奥卡西平诱导 3A4 酶，降低钙通道阻滞剂浓度 30%。

二. 其他药物降低奥卡西平血浓度

奥卡西平-10-羟基衍生物经 UGT 代谢，雌激素性口服避孕药诱导 UGT，加速奥卡西平-10-羟基衍生物代谢，推测能加速奥卡西平代谢，降低奥卡西平血浓度。

三. 与奥卡西平无相互作用的药物

1. 主要经 3A4 酶代谢的药物：卡马西平、苯二氮卓类药物和红霉素主要经 3A4 酶代谢，奥卡西平 600mg/d 诱导 3A4 酶活性较弱，不显著降低卡马西平、苯二氮卓类药物和红霉素血浓度。

2. 主要经 2C19 酶代谢的药物：三环抗抑郁药主要经 2C19 酶代谢，服奥卡西平 600mg/d 抑制 2C19 酶活性较弱，不显著增加三环抗抑郁药血浓度。

3. 主要经 UGT 代谢的药物：丙戊酸钠主要经 UGT 代谢，奥卡西平诱导 UGT，理论上降低丙戊酸钠血浓度，但实际上并不影响丙戊酸钠血浓度。

4. 主要经其他途径代谢的药物：典型抗精神病药（除氟哌啶醇外）主要经 1A2 和 2D6 酶代谢，奥卡西平不影响 1A2 和 2D6 酶活性，故不影响典型抗精神病药血浓度。碳酸锂不经肝酶代谢，只经肾排泄，故奥卡西平不影响碳酸锂血浓度。

第五节 苯妥英钠 Phenytoin Sodium

苯妥英钠（盐城制药有限公司生产）。

[规格和包装]

苯妥英钠片剂：100mg/片 100 片/盒/3.20 元

[价格]

按照 2004 年 1 月的价格，苯妥英钠使用常规治疗量（300mg/d）1 个月（30 天）需 2.88 元。

[适应证]

一. 双相障碍

1. 抗躁狂：当电压敏感钠通道打开时， Na^+ 进入细胞内，促进神经元燃烧； γ -氨基丁酸是抑制性神经递质，其升高能抑制中枢神经元。苯妥英钠阻断电压敏感钠通道，限制神经元燃烧；升高 γ -氨基丁酸浓度，抑制中枢神经元，抗躁狂。Mishory 等研究了 30 例双相躁狂和

分裂情感性躁狂病人，用氟哌啶醇联合苯妥英钠或氟哌啶醇联合安慰剂双盲治疗 5 周，结果发现，苯妥英钠组比安慰剂组更有效。

2. 抗抑郁：苯妥英钠阻断电压敏感钠通道，从而降低神经递质（如谷氨酸）释放。鉴于谷氨酸能 N-甲基-D-天门冬氨酸（NMDA）受体拮抗剂是抗抑郁药，故当苯妥英钠降低谷氨酸释放时，可阻断 NMDA 受体，理论上抗抑郁；另一方面，苯妥英钠抑制单胺氧化酶，阻碍单胺降解，理论上也抗抑郁；可是，苯妥英钠又抑制 5-羟色胺和去甲肾上腺素释放，促进多巴胺回收，理论上又恶化抑郁。目前，尚无临床资料支持：苯妥英钠能治疗急性双相抑郁。

4. 维持治疗：多数抗抽搐药能治疗双相障碍（见表 1），其中苯妥英钠有效的证据较少。尚无证据表明，苯妥英钠单一治疗能预防双相障碍发作。Mishory 等报告，23 例双相病人前 2 年一直用目前的心境稳定剂维持治疗，每年心境障碍至少发作一次，目前已稳定 4 个月，添加苯妥英钠或安慰剂交叉治疗，6 月后发现，苯妥英钠组的复燃人数比安慰剂组为少（3 例：9 例）。提示辅助苯妥英钠能预防双相障碍发作。

表 1 抗抽搐药治疗双相障碍的效应

	丙 戊 钠	卡 马 平	奥 西 平	拉 卡 西 平	莫 西 莫 嗪	力 三 巴 丁	托 巴 吡 酯	苯 妥 英 钠
典型躁狂	+	+	+	-	-	-	+	
	++	++					/ -	
混合性躁狂	+	+	-	-	-	-	-	
	++	+						
双相抑郁	+	+	-	+	-	+	-	
			+					
快速循环双相	+	+	-	+	-	-	-	
I 型	+	/ -						
快速循环双相	+	+	-	+	-	-	-	
II 型		/ -	+					
预防	+	+	-	+	-	+	+	
	+		++		/ -	/ -		

+++：反复有对照资料支持有效；++：对照资料支持有效；+：有限对照资料支持

有效；+ / -：较少对照资料支持有效；-：无资料支持有效，或资料不支持有效。

二. 创伤后应激障碍

1. 机制：创伤后应激障碍的慢性应激与谷氨酸进行性中毒相关联，谷氨酸进行性中毒导致海马体积萎缩 8%。苯妥英钠阻断 NMDA 受体，避免神经元过度兴奋，逆转应激引起的动物海马萎缩，改善由此引起的空间学习损害。

2. 疗效：苯妥英钠治疗创伤后应激障碍，头 4 周起效，在社交、职业及主观痛苦方面均有改善，但对焦虑或抑郁症状无效。

三. 其他精神科应用

1. 神经性贪食：Knable 的病例报告表明，癫痫共患神经性贪食的病人用苯妥英钠治疗 5 年，对癫痫有效，对贪食或导泻行为无效。表明苯妥英钠对神经性贪食几无效应。

2. 焦虑和敌意：苯妥英钠阻断 NMDA 受体和增加 γ -氨基丁酸能，抑制中枢神经系统。有研究显示，苯妥英钠治疗焦虑和敌意有效。

[不良反应]

一. 阻断离子通道

1. 电压敏感钠通道：在中枢，当电压敏感钠通道打开时， Na^+ 流入，神经元去极化性兴奋。苯妥英钠阻断该通道，抑制去极化兴奋，但只降低高频电位，而不降低通常电位，故镇静作用轻，所以苯妥英钠是一种非镇静性抗抽搐药。在心脏，口服治疗量苯妥英钠，阻断电压敏感钠通道对正常心脏功能无明显影响。

2. L-型电压敏感钙通道：苯妥英钠阻断 L-型电压敏感钙通道和抑制去甲肾上腺素释放，舒张血管平滑肌，导致血压下降。

二. 影响神经递质和第二信使

1. 拟 γ -氨基丁酸能：在精神科，苯妥英钠提高 γ -氨基丁酸能，可引起疲劳，当皮质抑制，皮质下脱抑制时，可表现为易激惹、活动过多和失眠。苯妥英钠提高 γ -氨基丁酸能，在高浓度时引起眼球震颤、说话含糊、手抖、眩晕和共济失调。

2. 阻断 NMDA 受体：激动 NMDA 受体可增强记忆，苯妥英钠阻断该受体，衰减记忆力，表现为记忆变差、操作技能减退和反应迟钝。

3. 抑制基础环磷酸鸟苷：美国食品药品监督管理局将苯妥英钠归为 D 类妊娠药物。所谓 D 类妊娠药物，是指人类资料显示致畸危险性，但益处可能大于危险性。机制可能是：苯妥英钠抑制基础环磷酸鸟苷，抑制细胞生长；阻断电压敏感钠通道，抑制神经元去极化和发育。表

现为唇裂、腭裂、小头、手指或脚趾发育不良。

三. 物质缺乏

1. 叶酸缺乏：叶酸在肠内与酶结合，而后被吸收。苯妥英钠抑制该酶，从而抑制叶酸吸收，降低血清叶酸水平，引起(1)血液症状：表现为巨细胞性贫血和粒细胞减少，可用叶酸防治；(2)周围神经病：发生率 30%，表现为下肢感觉减退，神经传导速度减慢，反射减退，用叶酸部分改善，停药则缓解。

2. 维生素 D 缺乏：苯妥英钠增加肝脏氧化酶活性，加速维生素 D 代谢，维生素 D 缺乏可致佝偻病，用维生素 D 可预防佝偻病发生。

四. 机制未明的不良反应

1. 神经：苯妥英钠可引起面部或肢体抽搐，要考虑两种可能，一是剂量过小，癫痫发作未控制；二是剂量过大，引起毒性反应，鉴别方法是检测血药浓度。

2. 消化：轻者引起胃肠反应，表现食欲不振、恶心、呕吐和上腹疼痛，饭后服减轻；重者偶致中毒性肝炎，多在 1~8 周发病，少数拖至数月~数年发病，20 例中毒性肝炎停药后，14 例数周内恢复，6 例死亡。

3. 骨髓：苯妥英钠可抑制骨髓，表现为各种造血并发症，可致命。妊娠后服苯妥英钠，新生儿可见凝血酶原减少和出血，可用维生素 K 防治。成人常见白细胞减少，治疗 1~3 周发生，故治疗早期应及时查血象，以后无须定期复查。

4. 结缔组织增生：(1)牙龈增生：以儿童、少年和青少年为多，服药 3 月左右出现，1 年时最明显，停药半年消退，预防可服维生素 C、按摩牙龈和保持口腔清洁，用叶酸治疗有效。轻者不必换药，重者应换药，并切除增生的牙龈。(2)外貌变粗厚：表现为眉脊、鼻梁和嘴唇变粗厚。

5. 多毛症：发生率 5%，治疗 2~3 月出现，以四肢为多，颜面和躯干也可见，多为不可逆性。

五. 免疫反应

1. 皮疹：包括麻疹样皮疹、痤疮样皮疹、多形性红斑、剥脱性皮炎和史翟文斯-约翰逊综合征。其中麻疹样皮疹发生率 2%~5%，多在用药后 10~14 天出现，停药消失。罕见系统性红斑狼疮，一经发现，立即停药。

2. 急性过敏性血管炎：为血管壁和血管周围间质炎症，伴间质性肺炎，表现为发热、呼吸困难和低氧血症，用皮质激素治疗。

3. 间质性肾炎：可引发可逆性肾功能衰竭，常伴其他过敏症状，包括发热、皮疹、肌炎、淋巴结肿大、嗜酸细胞增多和过敏反应性肺炎，停药和用皮质激素治疗恢复。

4. 淋巴结：苯妥英钠可引起淋巴结和肝脾肿大，通常可逆。另外，苯妥英钠降低 IgA 浓度，相对增加恶性淋巴瘤的危险性。

[中毒]

1. 症状：治疗量苯妥英钠和卡马西平逐步阻断钠通道，发挥抗癫痫效应。相反，河豚毒素则快速完全阻断钠通道，可致呼吸瘫痪和死亡。当苯妥英钠口服过量时，可表现为(1)小脑症状：包括眼球震颤、复视、眩晕和共济失调；(2)锥体系症状：包括手足不停伸屈、抽搐发作、腱反射活跃和巴氏征阳性；(3)锥体外系症状：包括不自主运动和手足徐动症；(4)颅神经症状：包括视力模糊、瞳孔散大、眼外肌麻痹、眼球水平和垂直震颤；(5)精神症状：包括幻觉、易激动、谵妄和昏迷；(6)胃肠症状：包括恶心、呕吐和腹泻；(7)呼吸循环症状：包括低血压、皮肤湿冷和呼吸抑制；(8)自律性症状：如大小便失禁。

2. 治疗：轻度中毒，停药即可。大量服苯妥英钠的清醒患者，首先清除胃肠道药物，包括刺激咽部，促进呕吐，然后用生理盐水洗胃，硫酸钠导泻。其次输液，以利排泄，可静滴 10% 葡萄糖。第三，如中毒严重，可透析。第四是对症治疗，呼吸抑制者静注丙烯吗啡 5~10mg，如无改善，15 分钟重复注射，成人总量不超过 40mg；心动过缓和传导阻滞用阿托品治疗；血压下降用升压药治疗；造血抑制用维生素 B₄、鲨肝醇、利血生和肾上腺皮质激素治疗，必要时输血。

3. 后遗症：在中毒恢复后，一些病人留有后遗症。1 例误服苯妥英钠 6000mg 的病人治疗恢复后，7 个月随访时仍有记忆减退、语言重复和神志恍惚；另 1 例服苯妥英钠 2000mg 的病人治疗恢复后，1 年后随访时仍记忆较差。

[禁忌证]

1. 过敏：对苯妥英钠或其他乙内酰脲类 (hydantoins) 过敏的个体避免用苯妥英钠[1870]。

2. 失神性癫痫发作：苯妥英钠升高 GABA 水平，后者激动 GABA_B 受体，恶化失神性癫痫发作，故苯妥英钠不用于失神性癫痫发作。打开 T 型钙通道可引起失神性癫痫发作，丙戊酸钠和乙琥胺阻断 T 型钙通道，可治疗失神性癫痫发作[1899]。

3. 心血管方面：苯妥英钠阻断电压敏感钠通道[1899]，抑制心脏去极化，故禁用于原有窦性心动过缓、II 和 III 度房室传导阻滞和严重心力衰竭者；苯妥英钠阻断 L 型电压敏感钙通道，抑制去甲肾上腺素释放，有降压作用，故禁用于严重低血压者。

4. 妊娠：苯妥英钠可致小儿唇裂、腭裂等畸形，故慎用或忌用于妊娠妇女。当苯妥英钠达中毒浓度时，已发现有染色体破裂。故妊娠间如已用苯妥英钠，应每月查一次血药浓度，以确定是否要调整剂量。

5. 哺乳：苯妥英钠分泌进乳汁，可致小儿外貌粗厚，表现为眉脊、鼻梁和嘴唇粗厚，故慎用或忌用于哺乳妇女。如已用，理论上每周测一次血药浓度，以确定是否要调整剂量，但实际上难以做到。

6. 慎用：(1)饮酒：饮酒能降低苯妥英钠血药浓度；(2)糖尿病：苯妥英钠能升高血糖；(3)肝肾功能损害：苯妥英钠经肝代谢，经肾排泄；(4)年轻女性：苯妥英钠使外貌变粗厚。

[药动学]

1. 吸收和分布：苯妥英钠生物利用度为 100%，苯妥英钠脂溶性高，易穿越血脑屏障，口服 15 分钟后脑脊液苯妥英钠浓度达峰值。7~28 小时达稳态浓度，蛋白结合率 93%~98%，老人低蛋白血症发生率高，故苯妥英钠游离浓度高，用量偏小。

2. 血药浓度：双相障碍的苯妥英钠治疗浓度尚不清楚，抗癫痫的治疗浓度为 10~20mg/L，这可作为抗双相障碍的参考范围 [3]。20mg/L 以上出现眼球震颤，30mg/L 以上出现共济失调，继续升高出现思睡和说话含糊，35~55mg/L 时引起眼外肌麻痹，一般情况下不强调定期监测血药浓度。

3. 代谢和排泄：苯妥英钠经肝代谢为“对羟基苯妥英钠”，无生物活性。学龄前儿童的肝脏代谢能力强，故需多次监测血药浓度，以确定用量；如果患肝病或先天性肝微粒体酶缺乏，则服苯妥英钠后血药浓度升高；长期服苯妥英钠时，可诱导肝微粒体酶，加速苯妥英钠代谢，降低血药浓度。肾主要排泄“对羟基苯妥英钠”，而很少排泄苯妥英钠。

4. 半衰期：苯妥英钠半衰期为 7~22 小时（记作 15 小时），由于苯妥英钠代谢具有饱和性，故当血药浓度逐渐升高时，半衰期也逐渐延长。如果稳态浓度达 20mg/L（此时出现眼球震颤），半衰期可延至 48 小时。其他抗抽搐药的药动学特征见表 2。

[剂量和用法]

表 2 其他抗抽搐药的药动学特征

	丙戊酸钠	卡马西平	奥卡西平	拉莫三嗪	加巴贲丁	托吡酯
达稳态时	1~3	21~	2	3~	1~2	4~
间		28 ^a		15		5

半衰期(h)	9 ~ 16	17 ~ 17 ^b	2 ~ 9 ^c	25 ~ 30	5 ~ 7	19 ~ 23
生物利用度	>95	85	100	98	60 ~ 27 ^d	80
蛋白结合度 (%)	90 ~ 95	40 ~ 90	40	40 ~ 50	0 ~ 3	13 ~ 17
代谢	肝	肝	肝/胆	肝	无	最小
排泄	肾	肾	肾	肾	肾	肾
剂量范围 (mg/d)	200 ~ 2500	200 ~ 1200	300 ~ 2400	50 ~ 400	600 ~ 3600	100 ~ 600
目标血浓度 (ng/L)	50 ~ 125	6 ~ 12	10 ~ 35	不 明确	不 确	不 明确

a 自身诱导完成 b 同为自身诱导 c 母体化合物为 2 小时,活性代谢物为 9 小时 d 900mg/d 分次服用时为 60%, 4800mg/d 分次服用时降至 27%。

苯妥英钠治疗范围为 100 ~ 400mg/d[1870], Mishory 等用苯妥英钠 100mg/d 加入其他维持治疗中,每周增量 100mg/d,到 300mg/d 时如需再增量,每周增量 25 ~ 50mg,注意观察毒副作用。

[药物相互作用]

苯妥英诱导 1A2^[11]、3A4^[11]和 2C19 酶,轻度诱导 UGT,理论上能降低经 1A2、3A4、2C19 酶或 UGT 代谢的药浓度;苯妥英抑制 2C9 酶,理论上能增加经 2C19 酶代谢的药浓度。苯妥英主要经 2C9 酶代谢,次要经 2C19 酶代谢,抑制 2C9 和 2C19 酶代谢的药物能理论上增加苯妥英血浓度。一般来说,影响血药浓度 < 20% 以内的称无显著影响, 20% ~ 50% 的称有中度影响。

一。苯妥英增加其他药物血浓度或效应

1. 苯巴比妥: 苯巴比妥次主要经 2C19 和 2C9 酶代谢^[12], 苯妥英诱导 2C19 酶,加速苯巴比妥代谢,苯妥英抑制 2C9 酶,减慢苯巴比妥代谢,综合结果是: 苯妥英增加了苯巴比妥血浓度。

2. 心得安: 心得安经 2C19 酶代谢,苯妥英^[12]诱导 2C19 酶,理论上加速心得安代谢,

降低心得安血浓度。但实际上，苯妥英反而增加心得安的心脏抑制效应，静脉注射时更易发生。这可能从药效学上得以解释：苯妥英阻断钠通道，强化心得安的心脏抑制效应。

二. 苯妥英降低其他药物血浓度或效应

1. 抗精神病药：(1)氟哌啶醇：氟哌啶醇主要经 3A4 酶代谢，苯妥英重度诱导 3A4 酶，加速氟哌啶醇代谢，降低其血药浓度。Linnoila 等报告，受试者服苯妥英，降低氟哌啶醇血浓度。(2)奎硫平：奎硫平主要经 3A4 酶代谢，苯妥英重度诱导 3A4 酶，加速奎硫平代谢，降低奎硫平血浓度 80%^[1]。

2. 三环抗抑郁药：去甲替林、丙咪嗪、氯丙咪嗪和去甲氯丙咪嗪主要经 1A2 和 2C19 酶去甲基化，次要经 3A4 酶去甲基化，苯妥英诱导 1A2、3A4 和 2C19 酶，加速其代谢，降低三环抗抑郁药血浓度^[3]。

3. 抗抽搐药：(1)卡马西平：卡马西平主要经 3A4 酶代谢，次要经 1A2 酶代谢，苯妥英诱导 1A2 和 3A4 酶，加速卡马西平代谢，降低卡马西平血浓度。(2)拉莫三嗪：拉莫三嗪经 3A4 酶代谢，苯妥英重度诱导 3A4 酶，加速拉莫三嗪代谢，降低其血药浓度。健康成年志愿者服苯妥英，拉莫三嗪半衰期由 24 小时缩短为 15 小时。(3)托吡酯：托吡酯经 3A4 酶代谢，苯妥英重度诱导 3A4 酶，理论上加速托吡酯代谢，降低其血药浓度。研究表明，同时服苯妥英时，确实增加托吡酯清除，缩短其半衰期^[4]。

4. 苯二氮卓类药物：(1)地西洋：地西洋主要经 3A4 酶代谢，苯妥英重度诱导 3A4 酶，理论上加速地西洋代谢，降低其血药浓度。研究表明，服苯妥英的病人消除地西洋的率比对照组为高。(2)氯硝西洋：氯硝西洋主要经 3A4 酶代谢，苯妥英重度诱导 3A4 酶，加速氯硝安定代谢，降低氯硝西洋血浓度。

5. 唑类抗真菌药：(1)伊曲康唑：伊曲康唑经 3A4 酶代谢，苯妥英重度诱导 3A4 酶，加速伊曲康唑代谢，降低其血药浓度。给健康男性志愿者口服苯妥英 300mg /d 达 15 天，再单次服伊曲康唑 200mg，苯妥英降低伊曲康唑的曲线下面积 90%以上，缩短其半衰期 83% (从 22.3 小时缩至 3.8 小时)^[5]。1 例真菌感染的病人因这种联用而治疗失败。(2)伏立康唑：伏立康唑经 3A4 酶代谢，苯妥英重度诱导 3A4 酶，加速伏立康唑代谢，降低其血药浓度，给受试者同时口服伏立康唑 200mg 一日二次和苯妥英 300mg/d，降低伏立康唑达峰浓度 50%，降低曲线下面积 70%，伏立康唑增至 400mg 一日二次才能纠正^[5]。(3)泊沙康唑：泊沙康唑经 UGT 代谢，苯妥英轻度诱导 UGT，轻度加速泊沙康唑代谢，轻度降低其血药浓度。给健康志愿者随机服泊沙康唑 200mg/d、苯妥英 200mg/d、或同时服泊沙康唑 200mg/d 及苯妥英 200mg/d，服

用 10 天, 苯妥英降低泊沙康唑达峰浓度 44% ($P=0.012$), 降低曲线下面积 52% ($P=0.007$)^[6]。

三. 其他药物增加苯妥英血浓度

1. 氟西汀: 苯妥英主要经 2C9 酶代谢, 次要经 2C19 酶代谢, 氟西汀中度抑制 2C9 酶, 轻~中度抑制 2C19 酶, 从而抑制苯妥英代谢, 增加苯妥英血浓度。许多病例报告, 给服苯妥英的病人加服氟西汀, 苯妥英不久就达中毒浓度^[1]。

2. 苯妥英: 苯妥英主要经 2C9 酶代谢, 自身又抑制 2C9 酶活性, 这可解释, 在服苯妥英一段时间以后, 逐渐出现中毒症状。

3. 氟康唑: 苯妥英主要经 2C9 酶代谢, 次要经 2C19 酶代谢, 氟康唑抑制 2C9 和 2C19 酶, 从而抑制苯妥英代谢, 增加苯妥英血浓度。正服氟康唑 200mg/d 的男性健康志愿者如同时静脉注射苯妥英 250mg, 平均增加苯妥英曲线下面积 75%; 如同时口服苯妥英 250mg, 平均增加苯妥英曲线下面积 88%。许多病例报告, 氟康唑引起苯妥英中毒, 包括眩晕、眼球震颤和共济失调^[6]。故同时服氟康唑和苯妥英时, 应降低苯妥英用量, 监测苯妥英血浓度。

4. 伏立康唑: 苯妥英主要经 2C9 酶代谢, 次要经 2C19 酶代谢, 伏立康唑抑制 2C9 和 2C19 酶, 抑制苯妥英代谢, 增加苯妥英血浓度。口服伏立康唑 400mg 一日二次比口服安慰剂, 增加口服苯妥英 300mg/d 达峰浓度 67%, 增加曲线下面积 81%^[6]。

四. 其他药物降低苯妥英血浓度

1. 丙戊酸钠: 苯妥英主要经 2C9 酶代谢, 次要经 2C19 酶代谢, 丙戊酸钠抑制 2C19 和 2C9 酶, 理论上抑制苯妥英代谢, 增加苯妥英血浓度, 但实际上, 丙戊酸钠却降低苯妥英血浓度近 35%, 当联合使用 3~4 周后, 苯妥英钠又回升至有效浓度下界。

2. 卡马西平: 苯妥英主要经 2C9 酶代谢, 次要经 2C19 酶代谢, 卡马西平诱导 2C19 和 2C9 酶, 加速苯妥英代谢, 降低苯妥英血浓度。

3. 苯巴比妥: 苯妥英主要经 2C9 酶代谢, 次要经 2C19 酶代谢, 苯巴比妥诱导 2C19 和 2C9 酶, 加速苯妥英代谢, 降低苯妥英血浓度近 50%。

4. 酒精: 苯妥英主要经 2C9 酶代谢, 次要经 2C19 酶代谢, 酒精只诱导 2E1 酶, 理论上不影响苯妥英血浓度, 但实际上, 酒精降低苯妥英血浓度 40%。

五. 不影响苯妥英血浓度的药物

1. 帕罗西汀: 苯妥英主要经 2C9 酶代谢, 次要经 2C19 酶代谢, 帕罗西汀轻度抑制 2C9 和 2C19 酶, 理论上轻度抑制苯妥英代谢, 轻度增加苯妥英血浓度。可研究证明, 20 例长期稳定单服丙戊酸钠、卡马西平或苯妥英的癫痫病人添加帕罗西汀, 不显著改变丙戊酸钠、卡

马西平或苯妥英血浓度^[1]。

2. 舍曲林: 苯妥英主要经 2C9 酶代谢, 次要经 2C19 酶代谢, 舍曲林轻度抑制 2C9 和 2C19 酶, 理论上轻度抑制苯妥英代谢, 轻度增加苯妥英血浓度。但 2 项随机、双盲、安慰剂对照研究表明, 健康受试者服舍曲林 200mg/d, 并不改变苯妥英的药动学参数^[1]。

3. 伊曲康唑: 苯妥英主要经 2C9 酶代谢, 次要经 2C19 酶代谢, 伊曲康唑抑制 2C9 和 2C19 酶, 理论上抑制苯妥英代谢, 增加苯妥英血浓度。给男性健康志愿者服伊曲康唑 200mg/d 达 15 天, 再单次口服苯妥英 300mg, 伊曲康唑增加苯妥英的曲线下面积仅 10%, 且不影响其他药动学参数^[6]。

4. 泊沙康唑: 苯妥英主要经 2C9 酶代谢, 次要经 2C19 酶代谢, 泊沙康唑不抑制 2C9 和 2C19 酶, 对苯妥英代谢无显著影响, 泊沙康唑仅增加苯妥英生物利用度 16%^[6]。

第六章托吡酯 Topiramate

[商品名]妥泰 (西安杨森制药有限公司生产)

[规格和包装]

托吡酯 25mg/片 60 片/盒/82.80 元

100mg/片 60 片/盒/325.00 元

[参考价格]

按照 2004 年 1 月价格, 托吡酯 (100mg/片) 使用常用量 (200mg/d) 1 个月 (30 天) 需 325.00 元。

[适应证]

一. 双相情感性精神障碍

1. 机制 γ -氨基丁酸 (GABA) 能下降或 Na^+ 通道开放, 导致儿茶酚胺 (包括去甲肾上腺素和多巴胺) 脱抑制性释放, 儿茶酚胺中度增加细胞内 Ca^{2+} 浓度, 引起躁狂; 相反, 儿茶酚胺不足时细胞内 Ca^{2+} 降低, 引起抑郁。托吡酯可强化 GABA 能和阻断 Na^+ 通道, 抑制儿茶酚胺释放, 并直接阻断 Ca^{2+} 通道, 降低胞浆 Ca^{2+} 浓度, 故能抗躁狂。抑制儿茶酚胺释放还可防止其耗竭, 故能预防抑郁发作。

2. 辅助治疗难治性躁狂 Chengappu 等报告: 20 例躁狂、轻躁狂、混合状态、快速循环性精神病和分裂情感性精神病 (双相型) 病人用碳酸锂、丙戊酸钠和卡马西平联合抗精神病药治疗无效后, 辅助托吡酯治疗 2~4wk 起效, 有效率 60%。

3. 辅助稳定双相心境: 两项开放试验发现, 一开始就用托吡酯联合利培酮或奥氮平, 能

成功稳定双相障碍病人的心境，预防体重增加[2759]。

4. 减轻躁狂、抑郁和分裂情感障碍的体重：胃肠平滑肌通过 Ca^{2+} 大量内流而引起动作电位，导致胃肠蠕动。托吡酯阻断 Ca^{2+} 通道，抑制胃肠蠕动，引起恶心和厌食^[5, 6]，故能减肥。随机安慰剂对照试验表明，双相 I 型躁狂病人单服托吡酯治疗时，与体重减轻相关联[2759]。Carpenter 等对 16 例伴轻~中度肥胖的抑郁症女病人辅助托吡酯治疗，治疗平均 5.5 周时体重减轻 6%。双相 I 型障碍和分裂情感障碍辅助托吡酯治疗，与体重减轻相关联[2759]。

二. 冲动相关障碍

1. 强迫症：OCD 病人的神经胶质损伤，谷氨酸回收困难，突触间隙谷氨酸水平升高。托吡酯阻断谷氨酸能，假设能抗强迫。van Ameringen 等（2006）给 16 例 SRI 治疗部分有效或无效的强迫症病人用托吡酯（平均 $253 \pm 94\text{mg/d}$ ）强化 14 周，11 例（69%）有效，平均有效时间 9 ± 5 周，临床大体改善量表有许多或很多改善^[11]。

2. 酒精依赖托吡酯强化 GABA 能传导，阻断谷氨酸受体的红藻氨酸/卡因酸盐亚型，据此假设，托吡酯能阻断酒精的犒赏效应，治疗酒精依赖有效。一项 12 周双盲、安慰剂对照研究将 150 例酒精依赖者随机分配服托吡酯（达 300mg/d ）和安慰剂，结果发现，托吡酯组的饮酒量比安慰剂组明显为低。

3. 暴食性障碍：暴食性障碍成人的短期对照试验表明，抗抽搐药（托吡酯和唑尼沙胺）、阿托西汀、西布曲明和奥利司他显著减轻暴食。因脱落率高，不良反应大，从而限制这些药物的使用。对儿童尚缺乏研究，故不推荐这些药物作为儿童暴食性障碍的一线治疗【2734】。

4. 抠皮肤：抠皮肤是对健康皮肤过度的抠抓或挤压，或习惯性抠抓已损害的皮肤，导致大量疤痕。3 例普威综合征病人服托吡酯，衰减抠皮肤行为。

四. 其他精神疾病及其相关障碍

1. 精神分裂症的强制性思维：喻东山（2008）年遇到 1 例 18 岁的精神分裂症女性，有顽固性强制性思维，用过多种抗精神病药无效，最后用氯氮平 400mg/d ，仍三天发作一次，每次持续不到 1 小时，为了减肥而加用托吡酯 25mg 一日二次，治疗 6 周报告，强制性思维减少到半个月发一次，每次持续半小时。故托吡酯有望辅助氯氮平治疗精神分裂症的强制性思维。

2. 精神分裂症的肥胖：给 66 例超重的住院精神分裂症病人在服抗精神病药的基础上添加托吡酯 100mg/d 或 200mg/d 或安慰剂，添加 12 周后，托吡酯 200mg/d 组比 100mg/d 组和安慰剂组体重减轻更多。

[剂量与用法]

1. 增量：成人起始量为 50mg/d，分 2 次服用，每周增量 50~100mg，渐至 200mg/d。如为躁狂的辅助治疗，托吡酯的起始量为 25mg/d，每 3~7 天增加 25~50mg/d，其耐受量为 50~200mg/d。

2. 减量：即使服托吡酯达 4 年的病人突然停药，也不发生反跳症状，但临床上停托吡酯时，仍应逐渐减量，每月减 100mg/d，以防反跳症状发生。

[不良反应]

一、抑制碳酸酐酶引起的不良反应

1. 高氯血症性代谢性酸中毒在肾小管细胞，分泌 Cl^- 和吸收 NaHCO_3^- 相交换，当托吡酯抑制碳酸酐酶时，可抑制 NaHCO_3^- 吸收，导致 Cl^- 不能分泌。 NaHCO_3^- 的吸收减少引起酸中毒， Cl^- 不能分泌引起高氯血症。

2. 中枢当托吡酯引起代谢性酸中毒时，氧化血红蛋白解离曲线右移，脑组织供氧不足，可引起焦虑和失眠。托吡酯抑制碳酸酐酶，导致组织中的 CO_2 积蓄，引起感觉异常（如感觉减退和味觉异常）。感觉异常常为一过性，症状轻，不一定与托吡酯用量相关。喻东山（2008）遇到 2 例女性，分别为 46 岁和 52 岁，均因肥胖而服托吡酯 25mg 一日二次，分别服用 14 天和 21 天，第一位主诉右手除小指外，其他四指发麻，间断性；第二位主诉两手的食指、中指和无名指发麻，运动后缓解。

3. 眼当托吡酯引起代谢性酸中毒时，组织供氧不足，刺激平滑肌收缩。当睫状肌收缩时，悬韧带拉紧，晶状体凸起，引起罕见的急性近视；当瞳孔开大肌收缩时，前房变窄，引起罕见的继发性闭角性青光眼，可伴有双眼突然失明[1776]；当眼内肌收缩不均匀时，引起复视；当眼内肌节律性收缩时，引起眼球震颤。

4. 呼吸在周围组织，红细胞内碳酸酐酶使 H_2O 和 CO_2 结合成 H_2CO_3 ；到肺部，红细胞内碳酸酐酶又使 H_2CO_3 分解成 CO_2 和 H_2O ， CO_2 经肺排出。托吡酯抑制碳酸酐酶，导致组织中 CO_2 积蓄，刺激延髓呼吸中枢，引起过度通气。该发生率为正常人的 2~4 倍。当托吡酯引起代谢性酸中毒时，上呼吸道供氧不足，抵抗力下降，易引起上呼吸道感染。

5. 肾结石在肾脏，近曲小管保 Na^+ 排 H^+ ，在近曲小管管腔侧膜上有碳酸酐酶，使 H^+ 与 HCO_3^- 结合成 H_2CO_3 ，然后分解成 CO_2 和 H_2O ， CO_2 弥散入组织中， H_2O 排出。托吡酯抑制碳酸酐酶，导致管内 H^+ 聚集，原尿呈酸性，当 PH 降至 5.5 以下时，促进尿酸结石和胱氨酸结石形成，故托吡酯可引起肾结石。托吡酯引起的肾结石发生率为 1.5%，该发生率随时间延

长而保持不变。但托吡酯引起的肾结石都很小，2/3 的能自行排出。因此 4/5 的病人愿意继续服托吡酯治疗。

托吡酯引起肾结石的病人约 1/3 的有肾结石家族史或个人史，表明有肾结石家族史或个人史者应慎用该药。同时服引起肾结石的其他药物[如乙酰唑胺 (acetazolamide)]则增大结石风险，应避免合用。由于服托吡酯易感肾结石，故服用期间应充分饮水。

6. 其他当托吡酯引起代谢性酸中毒时，引起组织供氧不足，当刺激心肌时，引起心动过速；当刺激膀胱逼尿肌时，引起尿频。最后，托吡酯对动物的致畸作用与其他碳酸酐酶抑制剂相似，表现啮齿类动物为肢体缺损，家兔椎骨及肋骨缺损。但在妊娠妇女尚缺乏致畸研究，故被美国食品药品监督管理局归为 C 类妊娠药物，即不能排除致畸危险性。

二. 非抑制碳酸酐酶的不良反应

1. 拟 GABA 能效应 GABA 是抑制性神经递质，托吡酯激活非苯二氮卓位点的 GABA 受体，其效力比 GABA 强，故抑制中枢神经系统明显，表现为嗜睡、精神运动性阻滞和共济失调，增加了驾车或开机器危险性，特别是在服药一段时间后。嗜睡可继发性引起头昏、头痛、困倦、注意不集中和淡漠。

2. 抗谷氨酸受体效应谷氨酸是兴奋性神经递质，当激动时能改善认知。托吡酯抑制海马细胞谷氨酸 AMPA 受体，恶化认知，引起注意和记忆下降、思维迟钝、思维模糊、搜索词汇困难、语言流畅性下降[1493]、失语、间断性计算下降和反应迟缓。

托吡酯 251mg/d 与丙戊酸钠 1384 mg/d 的认知损害相似，但语言性记忆损害比丙戊酸钠为重。托吡酯的认知损害比拉莫三嗪或加巴贲丁为重，无论在急性期（服药后 3 小时）还是长期（2 和 4 周）都是如此[1493]。

3. 阻断 Ca^{2+} 通道效应托吡酯通过阻断 Ca^{2+} 通道，引起胃肠蠕动减慢，导致厌食，减轻体重，托吡酯平均减轻体重 5.5kg，女性更明显。Potter 等报告，托吡酯引起的体重减轻在开始 3~6 月最明显，9 月达高峰，维持期间保持该效应。

4. 阻断 Na^+ 通道效应神经元通过 Na^+ 大量内流而引起动作电位，引起儿茶酚胺释放。托吡酯阻断 Na^+ 通道，抑制儿茶酚胺释放，导致胃肠道交感神经功能低下，副交感神经功能相对增强，引起恶心、呕吐和腹泻。

5. 降低雌激素水平托吡酯明显降低血清雌激素浓度，导致激素性口服避孕药功效降低。更重要的是，雌激素具有拟 5-HT 能和抗多巴胺能，其中拟 5-HT 能稳定心境，抗多巴胺能改善精神病。当托吡酯降低雌激素时，5-HT 降低，引起心境不稳，表现为抑郁、情绪不稳和情

感脆弱；多巴胺能降低时，引发精神病。Khan 等报告 5 例服托吡酯（50~400mg/d）的病人 2~46 天时出现精神病症状，表现妄想的 4 例、听幻觉的 3 例。采取 3 例断药、1 例减药（由 300 mg/d 减为 200 mg/d）和 1 例加用抗精神病药后，精神病症状均消失。

[禁忌证]

对托吡酯过敏者禁用。酸中毒、肾结石、早期肝、肾损害或孕妇慎用。

[药物代谢动力学]

口服后吸收完全，2~4 小时达峰浓度，生物利用度 81%~95%，托吡酯很少经肝代谢，但肝功能不全是否要减量，仍无统一认识；清除半衰期平均 24 小时；65% 的经肾排泄，肾功能障碍者半衰期延长 2~4 倍，故宜减至半量。

[药物相互作用]

托吡酯诱导或不诱导 3A4 酶，理论上降低或不降低经 3A4 酶代谢的药浓度。托吡酯^[4]抑制 2C19 酶和 UGT^[4]，理论上增加经 2C19 酶或 UGT 代谢的药浓度。托吡酯^[7]经 3A4 酶代谢，诱导 3A4 酶的药物理论上能降低托吡酯浓度，而抑制 3A4 酶的药物理论上能增加托吡酯血浓度。

一。托吡酯影响其他药物血浓度或效应

1. 增加丙戊酸钠血浓度？丙戊酸钠主要经 UGT 代谢，托吡酯抑制 UGT^[4]，理论上抑制丙戊酸钠代谢，增加丙戊酸钠血浓度。给稳定服丙戊酸钠的病人加服托吡酯 200~800mg/d，丙戊酸钠结合葡萄糖醛酸的排泄量显著下降，提示丙戊酸钠血浓度增加。可是，有人报告，同时服托吡酯降低丙戊酸钠的血浓度 11%^[2]。故托吡酯是否增加丙戊酸钠血浓度尚有争议。

2. 增加卡马西平效应：卡马西平经 UGT 代谢，托吡酯抑制 UGT，从而抑制卡马西平代谢，增加卡马西平血浓度。25 例癫痫病人服最大耐受量的卡马西平缓释片，加用托吡酯后，确实引起卡马西平缓释片的超量症状，减少卡马西平缓释片剂量后，症状消失，允许托吡酯进一步增量。

3. 降低含雌激素的口服避孕药功效：外源性雌激素经 3A4 酶代谢，托吡酯诱导 3A4 酶，加速雌激素代谢，降低含雌激素的口服避孕药功效^[8]，导致意外妊娠，此时应改用不经肝代谢的激素性避孕药（如避孕肤贴），或用屏障法和子宫内避孕装置，或服高剂量雌激素性避孕药，以达避孕目的^[8]，但服高剂量避孕药耐受性差，不良反应大^[8]。

二。其他药物降低托吡酯血浓度：

1. 卡马西平和苯妥英：托吡酯经 3A4 酶代谢，卡马西平和苯妥英重度诱导 3A4 酶，加速

托吡酯代谢，降低托吡酯血药浓度 50%，缩短半衰期 50%，故撤除卡马西平和苯妥英后，托吡酯血浓度再次增加，此时应降低托吡酯用量。

2. 苯巴比妥：托吡酯经 3A4 酶代谢，苯巴比妥重度诱导 3A4 酶，理论上加速托吡酯代谢，降低托吡酯血浓度。实际上同时服苯巴比妥时，能增加托吡酯清除，缩短托吡酯半衰期^[4]。

三. 托吡酯不影响的药物血浓度

1. 丙戊酸钠：丙戊酸钠主要经 UGT 代谢，托吡酯抑制 UGT，理论上抑制丙戊酸钠代谢，增加丙戊酸钠血浓度。但实际上，临床上同时服托吡酯和丙戊酸钠，却降低丙戊酸钠血浓度 11%。类似的，托吡酯经 3A4 酶代谢，丙戊酸钠轻度抑制 3A4 酶，理论上轻度增加托吡酯血浓度，但实际上，丙戊酸钠降低托吡酯血浓度不足 20%。

2. 苯巴比妥：苯巴比妥次主要经 2C19 酶代谢^[2]，托吡酯^[4]抑制 2C19 酶，理论上部分抑制苯巴比妥代谢，增加苯巴比妥血浓度，但实际上，托吡酯并不影响苯巴比妥血浓度^[4]。

第七章 拉莫三嗪 Lamotrigine

[商品名]利必通[葛兰素史克(GlaxoSmithKline)制药公司生产]、安闲(桂林三金集团湖南三金制药有限责任公司)。

[规格和包装]

利必通片剂：50mg/片 30 片/138.00 元

安闲片剂：25mg/片 48 片/84 元

[参考价格]

按照 2004 年的价格，服利必通治疗量 (200mg/d) 1 个月 (30 天) 需 552 元。服安闲治疗量 (200mg/d) 1 个月 (30 天) 需 420 元。

[适应证]

一. 双相情感障碍

1. 躁狂症：当 Na^+ 通道打开时， Na^+ 进入细胞，细胞去极化，引起儿茶酚胺释放，其中去甲肾上腺素 (NE) 激动 β 受体， β 受体经腺苷酸环化酶而促进环-磷酸腺苷合成，当该功能亢进时，可引起失眠和躁狂。拉莫三嗪阻断钠通道，抑制 NE 释放，故能治疗躁狂。但从临床经验看，拉莫三嗪 100mg/d 治疗躁狂的效应甚弱。

2. 双相抑郁：抑郁症患者的五羟色胺和多巴胺能低下， β 受体超敏。拉莫三嗪抑制五羟色胺回收，增加多巴胺能，使 β 受体脱敏，抗抑郁。美国精神病协会指导将锂或拉莫三嗪推荐为急性双相抑郁的一线治疗。

3. 碳酸锂: Calabrese 等 (2003) 对最近抑郁发作的双相 I 型患者随机分配服 3 种药物维持治疗, 221 例患者服拉莫三嗪 (50, 200 或 400mg/d), 121 例服锂 (血锂 0.8 ~ 1.1mEq/L), 121 例服安慰剂, 观察 1.5 年。首次分析发现, 锂和拉莫三嗪在延缓心境发作方面优于安慰剂。二次分析发现, 锂在延缓躁狂或轻躁狂发作方面优于安慰剂, 而拉莫三嗪在延缓抑郁发作方面优于安慰剂。由于拉莫三嗪对双相维持期效果好。美国食品药品监督管理局于 2003 年已批准拉莫三嗪用于成人双相障碍患者的维持治疗。

4. 丙戊酸钠: 在抗抽搐药中, 丙戊酸钠和拉莫三嗪治疗双相障碍效果最明显, 其中丙戊酸钠治疗躁狂效果最好, 双相维持期效果不太好, 双相抑郁效果最差; 而拉莫三嗪对双相维持期效果最好, 双相抑郁效果不太好, 躁狂效果最差。

5. 快速循环双相 II 型障碍: Calabrese 给目前心境正常或正在心境发作的快速循环双相障碍患者用 6 周时间将拉莫三嗪逐渐增至 200mg/d, 然后将 182 例患者随机分配服拉莫三嗪或安慰剂达 26 周。首次分析发现, 拉莫三嗪组需要添加药物治疗的时间与安慰剂无显著差异, 即拉莫三嗪单一治疗无效。二次分析发现, 拉莫三嗪对快速循环双相 II 型障碍患者有某些疗效。

二. 其他

1. 强化精神分裂症治疗: 丙戊酸钠和拉莫三嗪可提高不典型抗精神病药治疗精神分裂症的疗效, 但作为抗精神病药单一治疗显然无效。这些疗效显然不能为心境稳定、减少冲动或攻击所简单解释, 而是改善了精神分裂症的核心症状, 包括阳性和阴性症状。机制可能是通过阻断电压敏感钠通道而减少了神经递质释放, 强化了不典型抗精神病药的 D₂ 和 5-HT_{2A} 受体阻断效应。

2. 反复发作性一过性抑郁症: 反复发作性一过性抑郁症是每次发作不足 2 周的重性抑郁症, 是抑郁症的一种亚型, 治疗困难。Rarindran 等 (2007) 报告, 2 例用选择性 5-羟色胺回收抑制剂 (SSRIs) 和文拉法辛无效的病人用拉莫三嗪治疗量有效。

3. 创伤后应激障碍: 应激引起皮质醇和谷氨酸增加, 升高的皮质醇激动海马 II 型糖皮质激素受体过度激动时, 能破坏海马神经元; 谷氨酸过度释放也破坏海马神经元, 导致海马萎缩, 引起陈述性记忆受损和创伤有关的分离症状, 如灵魂出壳感或如在梦境中, 这些症状预示结局不良。拉莫三嗪抗谷氨酸能, 初步证据显示, 它对创伤后应激障碍有效。

4. 人格解体障碍: 有证据表明, 人格解体的发生与谷氨酸能亢进有关, 拉莫三嗪抑制谷氨酸释放, 理论上能治疗人格解体障碍。一项研究给 9 例人格解体障碍者单服拉莫三嗪治疗 12 周, 无 1 例有效。但 Sierra 等 (2006) 开放试验报告, 32 例系列人格解体障碍病人多数

已服选择性五羟色胺回收抑制剂，加服拉莫三嗪强化治疗，18 例病人（56%）的剑桥人格解体量表分下降 30%以上，拉莫三嗪的最大用量与有效率呈正相关。

[剂量与用法]

1. 增量法：由于有皮疹危险性，故拉莫三嗪的用法应严格遵守剂量指导原则。对双相障碍患者来说，拉莫三嗪开始服 25mg/d 达 2 周，然后加至 50mg/d 达 2 周，然后每周增加 50mg/d，直至治疗量 200mg/d，最大推荐剂量 500mg/d。50mg/d 以上时应分两次服用，老人的拉莫三嗪药动学与年轻人无区别，故无需特殊的增量方案。

2. 中断和再用：如需停药，拉莫三嗪需在 2 周内逐渐中断，主要是担心停药性癫痫发作。当中断拉莫三嗪 5 天以上时，如需再服，需按增量法重新开始，否则会增加史蒂文斯-约翰逊综合征发生率。

[不良反应]

一. 拟多巴胺能不良反应

1. 焦虑和失眠：谷氨酸神经元能抑制多巴胺能神经元，拉莫三嗪抗谷氨酸能，引起多巴胺能脱抑制性释放。该效应白天可致焦虑、激惹、幻觉和攻击，晚间可致失眠（10%）和多梦。

2. 消化道症状：拉莫三嗪增加多巴胺能，而多巴胺能增加可引起恶心（14%）、呕吐和腹泻。

3. 性功能：增加多巴胺能可增加性欲，拉莫三嗪增加多巴胺能，理论上能增加性欲，即使拉莫三嗪还有抗谷氨酸能，导致镇静效应，其性功能障碍率也不足 1%。

汪春运（2007）报告 1 例 48 岁的双相抑郁男性，因心绪不良而服拉莫三嗪（利必通）50mg 中、晚，每天下午 2 点半到 4 点钟，在无任何性刺激的情况下阴茎勃起，即使骑车时，阴茎也勃起，晚上想过性生活时，阴茎反而不能勃起，自将拉莫三嗪改为 25mg 中、50mg 晚，下午的阴茎自发勃起略有好转。可能是拉莫三嗪有拟多巴胺能，多巴胺促进了勃起功能所致。

5. 体重减轻：恶心可引起厌食，拉莫三嗪的失眠加厌食效应可引起体重减轻。肥胖患者（体重指数 $\geq 30\text{kg}/\text{m}^2$ ）服拉莫三嗪后，可减轻体重 3 公斤。

6. 自杀：失眠者倾向自杀率增高。拉莫三嗪可引起失眠，其年自杀未遂率比安慰剂稍高（1.8%：1.1%）。而年自杀完成率与安慰剂类似（0.7%：0.6%）。

二. 阻断钠通道的不良反应

谷氨酸为兴奋性神经递质，可改善警醒和认知；GABA 为抑制性神经递质，可抑制警醒

和认知。当拉莫三嗪阻断钠通道时，可抑制谷氨酸释放，促进 GABA 释放，引起镇静和认知障碍。拉莫三嗪和丙戊酸钠像加巴贲丁一样，在脑中增加 GABA 水平 1.5 倍，这种中度增加可解释拉莫三嗪为什么不常与镇静和认知障碍相关联[1899]。

1. 镇静：镇静可引起思睡，依次导致头痛、头昏、眩晕、共济失调、复视、体重增加和性功能障碍。临床研究表明，拉莫三嗪比安慰剂为多的不良反应只是头痛和皮疹。

2. 认知效应：拉莫三嗪对有癫痫样活动的神经元阻断钠通道效应很强，而对静止膜电位和低频度燃烧的神经元阻断钠通道效应影响很小，故镇静效应轻，其认知损害比托吡酯轻。

三. 皮疹

1. 机制：拉莫三嗪可抑制环氧化物羟化酶【2783】。引起中间毒性产物芳香类氧化物相对过量，造成细胞死亡或形成抗原，引起免疫反应，导致皮疹。

2. 特征：服拉莫三嗪的皮疹率比服安慰剂为高（10%：6%），如联合丙戊酸钠，则高达 19%。16 岁以下儿童、起始量较高和增量较快均能增加皮疹率。多在服药头 2 月内发生，以第 2 周为最高，女性比男性易感。表现为斑丘疹，可伴发热、淋巴结病、颜面水肿、血液和肝功能异常。此时应立即停药，停药后皮疹消失。

史蒂文斯-约翰逊综合征：最初调查曾报道过 1 例史蒂文斯-约翰逊综合征，但葛兰素史克制药公司的双相试验中未发现该综合征。该综合征表现为严重的多形性红斑，亦称多形糜烂性红斑或多形性渗出性红斑，其损害可能累及口、肛门和生殖器黏膜，伴有头痛、发热、不适、衰竭、关节痛和结膜炎，严重时可致死亡。

3. 毒性上皮坏死溶解（莱尔综合征）：拉莫三嗪罕见引起该综合征，开始有疼痛和压痛，第二天表皮开始松解，产生空隙，空隙中形成积液。出现大泡。停药后多数患者恢复，部分患者留下斑痕，罕见死亡。

4. 预防：在出现皮疹、病毒综合征或牛痘接种 2 周内，不要启用拉莫三嗪。在服拉莫三嗪头 3 月内，避免服用其他新型药物和新型食物，避免使用新型整容调节剂、除臭剂、组织软化剂，避免晒伤或接触常青藤/橡树，以降低皮疹率。

四. 机制不清的效应

1. 血液：拉莫三嗪可引起红细胞、白细胞和血小板减少，罕见引起再生障碍性贫血和粒细胞缺乏症。

2. 肝脏：罕见有肝功能障碍（包括肝功能衰竭）的报告，这种肝功能异常常与过敏反应相关联。

3. 其他：拉莫三嗪还能引起眼球震颤、震颤、抽搐、锥体外系反应、舞蹈病和手足徐动症、加重原有的帕金森氏症、结膜炎、鼻炎、背痛和瘙痒。

五. 妊娠和哺乳

1. 器官畸形：拉莫三嗪在体外抑制二氢叶酸还原酶，理论上能抑制叶酸代谢，引起畸形危险，但大型妊娠登记资料提示，服拉莫三嗪不增加致畸率，致畸率 2%，与普通人群（2% ~ 4%）相似。可是，拉莫三嗪的重性畸形率与剂量有关， $< 100\text{mg/d}$ 时为 1.3%， $\geq 200\text{mg/d}$ 时为 5.4%【2831】。但截至目前为止，拉莫三嗪仍被归为 C 类妊娠药物，即妊娠期服药致畸危险性不能被排除。

2. 用法：两个研究发现，妊娠期服拉莫三嗪的清除率显著增加，血浆浓度降低，故在妊娠期需要增量；分娩后清除率恢复正常，故产后需要减至正常剂量。

3. 哺乳：拉莫三嗪能分泌入乳汁，其乳汁/血浆之比为 0.61。哺乳婴儿（N=10）的血清浓度为母体血清浓度的 30%，且未见明显不良反应。

[禁忌证]

对拉莫三嗪及该药的任何成分过敏者禁用。

[药物代谢动力学]

1. 吸收：口服拉莫三嗪后 1.4 ~ 4.8 小时（记作 3 小时）达峰浓度，进食后服达峰时间稍迟，但不影响生物利用度。生物利用度为 98%。

2. 代谢和排泄：拉莫三嗪主要是经肝脏结合葡萄糖醛酸，代谢为无活性的 2-N-葡萄糖醛酸衍合物，故中度肝损害者减量 2/4，重度肝损害者减量 3/4；94% 的经尿排泄，故肾功能衰竭者用量宜小。

[药物相互作用]

拉莫三嗪诱导 3A4 酶，弱诱导 UGT，理论上能降低经 3A4 或 UGT 代谢的药浓度。拉莫三嗪经 3A4 酶和 63% 的经 UGT 代谢，抑制 3A4 酶和 UGT 的药物理论上增加拉莫三嗪血浓度，而诱导 3A4 酶和 UGT 的药物理论上降低拉莫三嗪血浓度。

(-)拉莫三嗪影响其他药物血浓度和效应

1. 降低丙戊酸钠血浓度：丙戊酸钠主要经 UGT 代谢，拉莫三嗪弱诱导 UGT，增加丙戊酸钠代谢 38%，从而降低丙戊酸钠血浓度。

2. 增加卡马西平效应：卡马西平经 3A4 酶（主要）和 UGT 代谢，拉莫三嗪诱导 3A4 酶，

弱诱导 UGT，理论上加速卡马西平代谢，降低卡马西平血浓度。实际上，拉莫三嗪不改变卡马西平血浓度。但 9 例病人加服拉莫三嗪 100~300mg/d，卡马西平代谢物浓度平均增加 45%，而卡马西平代谢物/卡马西平的比率增加 19%，4 例病人出现卡马西平代谢物临床中毒，这与加速卡马西平代谢仍一致。

3. 降低氯硝西泮血浓度：氯硝西泮经 3A4 酶代谢，拉莫三嗪诱导 3A4 酶，加速氯硝西泮代谢，降低其血药浓度。23 例服氯硝西泮的病人加服拉莫三嗪 75~250mg/d 达 1 周，发现拉莫三嗪确能降低氯硝西泮血浓度。

4. 降低口服避孕药血浓度：孕激素性口服避孕药主要经 3A4 酶代谢，拉莫三嗪诱导 3A4 酶，加速孕激素代谢，降低孕激素血浓度，从而降低孕激素性避孕药的药效^[9]。同样，雌激素也经 3A4 酶代谢，拉莫三嗪诱导 3A4 酶，理论上加速雌激素代谢，降低雌激素血浓度。但实际上，拉莫三嗪不降低雌激素血浓度^[9]。

(二)其他药物增加拉莫三嗪血浓度或效应

1. 丙戊酸钠：拉莫三嗪 63% 的经 UGT 代谢，丙戊酸钠重度抑制 UGT，抑制拉莫三嗪代谢，成倍增加拉莫三嗪血浓度，延长拉莫三嗪清除半衰期【由 26h（记作 1 天）延长至 70h（记作 3 天）】，导致拉莫三嗪中毒，表现疲劳、思睡和共济失调，增加致命性皮疹危险性。此时，拉莫三嗪剂量需折半^[11]。具体用法是：开始 12.5mg/d 达 2 周，然后增至 25mg/d 达 2 周，5 周后增至 50mg/d，6 周后增至 100mg/d。当拉莫三嗪治疗稳定后，如撤除丙戊酸钠，如拉莫三嗪当时为 100mg/d，第一周应增至 150mg/d，第 2 周应增至 200mg/d。

2. 拉莫三嗪：拉莫三嗪 63% 的经 UGT 代谢，同时又弱诱导 UGT，反复服用拉莫三嗪后，会加速拉莫三嗪代谢，降低拉莫三嗪血浓度，这可解释，一些快速循环性抑郁发作病人开始服拉莫三嗪效果好，长期服则效果差。

(三)其他药物降低拉莫三嗪血浓度

1. 卡马西平：拉莫三嗪经 3A4 酶和 UGT 代谢，卡马西平诱导 3A4 酶，可能诱导 UGT，加速拉莫三嗪代谢，降低拉莫三嗪血浓度达 1/2。故当卡马西平联合拉莫三嗪时，需成倍增加拉莫三嗪剂量。具体用法是：开始 50mg/d 达 2 周，然后增至 100mg/d 达 2 周，5 周后增至 200mg/d，6 周后增至 300mg/d，7 周后增至 400mg/d。当拉莫三嗪治疗稳定后，如撤除卡马西平，拉莫三嗪先维持 400mg/d，第 2 周减至 300mg/d，第 3 周减至 200mg/d。

2. 其他抗抽搐药：拉莫三嗪经 3A4 酶代谢，苯妥英、苯巴比妥和普里米酮诱导 3A4 酶，增加拉莫三嗪清除 100% 以上，缩短拉莫三嗪半衰期（25~35 小时）50% 以上。另一方面，

拉莫三嗪主要经 UGT 代谢，氯硝西洋抑制 UGT^[11]，理论上抑制拉莫三嗪代谢，增加拉莫三嗪血浓度，而实际上，氯硝西洋降低拉莫三嗪血浓度^[12]。故当氯硝西洋联用拉莫三嗪时，拉莫三嗪需增量。

3. 雌激素性避孕药：拉莫三嗪 63% 的经 UGT 代谢，雌激素性避孕药诱导 UGT，加速拉莫三嗪代谢，降低拉莫三嗪血浓度 50%，故当添加雌激素性避孕药时，拉莫三嗪应增量；中断雌激素性避孕药后，拉莫三嗪应减量^[9]。

4. 吸烟：拉莫三嗪主要经 3A4 酶和 UGT 代谢，吸烟不影响 3A4 酶和 UGT，理论上不影响拉莫三嗪代谢，但实际上，Reinherger 等（2008）评价 44 例单服拉莫三嗪的癫痫病人，其中 15 例吸烟（3 支/月~3 包/日），结果发现，吸烟者比不吸烟者的拉莫三嗪血浓度/剂量之比显著为低^[13]。

（四）拉莫三嗪不影响碳酸锂血浓度

碳酸锂不经肝酶代谢，只经肾脏排泄，故拉莫三嗪不影响碳酸锂血浓度，拉莫三嗪联用碳酸锂较安全。

第五部 镇静催眠药

第一代抗焦虑药为眠尔通，第二代抗焦虑药为苯二氮卓类药物，第三代抗焦虑药为 5-HT_{1A} 受体激动剂，包括丁螺环酮和坦度螺酮。

第一章 苯二氮卓类药物

[商品名] 苯二氮卓类药物多系老一代药物，故无商品名，唯三唑仑的商品名为酣乐欣（徐州恩华药业集团有限责任公司生产），速眠安（咪达唑仑）的商品名为多美康（片剂由上海罗氏制药有限公司生产），氯羟安定（劳拉西洋）的商品名为罗拉（泰国大西洋制药厂有限公司生产）。

[规格和包装]

安定 2.5mg/片 100 片/瓶/6.20 元

24 片/盒/1.90 元

注射液 10mg/支/0.37 元

阿普唑仑 0.4mg/片 48 片/盒/5.40 元

氯硝安定 2mg/片 100 片/瓶/14.30 元

注射液 1mg/支/3.43 元

三唑仑 0.25mg/片 50 片/瓶/15.7 元

速眠安 15mg/片 8 片/盒/24.60 元（多美康）

注射液 5mg/支/13.70 元（力月西）

舒乐安定 1mg/片 48 片/盒/2.98 元

硝基安定 5mg/片 100 片/瓶/3.80 元

氟安定 15mg/粒 30 粒/瓶/7.6 元

氯羟安定 0.5mg/片 20 片/盒/10.30 元

[参考价格]按照 2004 年 1 月的价格:

安定口服常规治疗量（10mg/d）1 个月（30 天）需 7.44 元（按 100 片/盒 包装）

阿普唑仑口服常规治疗量（1.6mg/d）1 个月（30 天）需 13.50 元

氯硝安定口服常规治疗量（2mg/d）1 个月（30 天）需 4.29 元

三唑仑口服常规治疗量（0.25mg/d）1 个月（30 天）需 9.42 元

速眠安（咪达唑仑）口服常规治疗量（15mg/d）1 个月（30 天）需 92.25 元

舒乐安定口服常规治疗量（2mg/d）1 个月（30 天）需 3.73 元

硝基安定口服常规治疗量（10mg/d）1 个月（30 天）需 2.28 元

氟安定口服常规治疗量（15mg/d）1 个月（30 天）需 7.6 元

氯羟安定口服常规治疗量（2mg/d）1 个月（30 天）需 61.8 元

[适应证]

一. 焦虑障碍

焦虑障碍包括惊恐障碍、广泛性焦虑症、强迫症、社交恐怖症和创伤后应激障碍。选择性 5-羟色胺回收抑制剂（SSRIs）是多数焦虑障碍的一线治疗，BZDs 是二线治疗。在惊恐障碍、强迫症和社交恐怖治疗中，SSRIs 只是替代了三环抗抑郁药和单胺氧化酶抑制剂的位置，仍需与 BZDs 联用。

最近有人提出，SSRIs 联合 BZDs 有其合理性，因为这两类药物作用机制不同：BZDs 激动 GABA_A 受体，SSRIs 激动 5-HT_{1A} 受体，故 BZDs 联合 SSRIs 是多数焦虑障碍是一种有效方法。此时 BZDs 应定期用药，而不应必要时用药。在 SSRI 起效后，BZDs 可逐渐减药。

从原理上看，中枢神经系统有 1/3 的是 γ -氨基丁酸（GABA）神经元，GABA 通过激动 GABA_A 受体而降低觉醒性。GABA_A 受体是 α 、 β 、 α 、 β 和 γ 5 个亚单位围成的蛋白复合物，中间空出一个 Cl⁻ 通道，好比 5 个手指尖并在一起，拇指相当于 γ 亚单位，食指相当于 α 亚单位，中指相当于 β 亚单位，无名指相当于 α 亚单位，小指相当于 β 亚单位。当激动 GABA_A 受体时，5 个手指尖稍稍张开，就形成一个 Cl⁻ 通道，Cl⁻ 进入细胞。在 α 与 β 亚单位界面上

有一个 GABA 结合点（一个 GABA_A 受体上有 2 个 GABA 结合点），在 α 和 γ 亚单位界面上有苯二氮卓结合点（一个 GABA_A 受体上只有一个苯二氮卓结合点）。

神经成像研究表明，惊恐障碍病人的皮质和皮质下苯二氮卓受体结合下降。导致 GABA 能下降，觉醒增加，易感焦虑。BZDs 通过激动苯二氮卓受体而打开 GABA_A 受体上的 Cl⁻ 通道，Cl⁻ 流入神经元，细胞膜超级化，去极化更困难，点燃率下降，该效应在海马和杏仁核可抗焦虑。

(一) 惊恐障碍

1. 急性期治疗：阿普唑仑的惊恐改善率为 65% ~ 85%，与三环抗抑郁药相当，但起效快，45 ~ 90 分钟起效。缺点是作用持续时间短（4 ~ 6 小时），停药后易发生反跳和复发。这时可改用氯硝安定，有效率 78% ~ 83%，缺点是思睡。其他 BZDs 如安定和利眠宁也有抗惊恐效应。

2. 长期治疗：惊恐障碍是终生性和复发性疾病，30%（1/4）的病人用药维持 2 年可以停药，25%（1/4）的病人至少维持 3 ~ 6 年，有的甚至要终生服药。5% 的病人需要维持原量或增量，其余的维持量约为有效量的 1/3。如果病人自感无须维持治疗、副作用严重、妊娠或计划妊娠时，可逐步停药。一般情况下，在病情完全恢复后，每 6 个月尝试逐步停药，复发（复发率 63% ~ 90%）则再用。

(二) 广泛性焦虑症

1. 急性期治疗：已证明，阿普唑仑、嗅安定、氯羟安定和安定治疗 GAD 有效，剂量类似认知行为治疗（CBT），1 周显效，主要是减轻躯体症状而不是反刍性担心，但到治疗 4 ~ 6 周时，BZDs 的效应与安慰剂无显著差异。尽管氯硝西洋治疗 GAD 的随机对照研究尚不可用，但临床上已被广泛使用^[1]。苯二氮卓类药物与抗抑郁药的疗效差别见表 1。

表 1. 苯二氮卓类药物与抗抑郁药（特指丙咪嗪、SSRIs、SNRIs）的疗效差别。

	苯二氮卓类药物	抗抑郁药
GAD 的起效时间	1 周内	2 ~ 3 周
GAD 的 8 周疗效	±	+
GAD 的躯体症状	+	±
GAD 的精神症状	±	+
境遇性焦虑	+	-
共患抑郁症的 GAD	-	+

+ =有效; - =无效; ± =效果较差

2. 长期治疗: 在延长治疗阶段, 罕见因疗效减退而需增量者。焦虑缓解后, 一般宜用最低有效量维持。因为广泛性焦虑症有其相对静止期, 故每 6 个月可尝试逐渐停药, 复发就再用。

(三)强迫症

1. 对强迫无效: 强迫症的 5-羟色胺 (5-HT) 能低下, SSRI 增加 5-HT 能, 抗强迫; BZDs 不增加 5-HT 能, 故无抗强迫效应, BZDs 激动 GABA_A 受体, 衰减强迫伴随的焦虑症状。Crockett 等 (2004) 给 20 例服舍曲林的强迫症病人添加氯硝安定, 治疗 12 周发现, 添加氯硝安定组与单用舍曲林组的强迫改善无显著差异。

2. 对焦虑有效: 喻东山的临床经验是, 当强迫症急性期伴严重焦虑时, 氯硝安定可衰减这种焦虑, 但对强迫本身无效, 故在急性期可使用。到病情平稳时, 焦虑症状不突出, 氯硝安定应逐步停药。

2. 不推荐: 加拿大卫生部门不推荐用氯硝安定、去甲丙咪嗪、安非他酮、可乐宁、丁螺环酮、碳酸锂、纳曲酮和辅助吗啡治疗强迫症。

(四)社交恐怖症:

1. 疗效: 社交恐怖症, 又称社交焦虑症, 其一线治疗是 SSRI, 二线治疗是换一种 SSRI, 三线治疗才轮到 BZDs。Davidson 等对 75 例社交恐怖症病人用氯硝安定治疗 12 周, 平均剂量 2.4mg/d, 结果氯硝安定的有效率比安慰剂高 (78%: 20%)。而阿普唑仑有效率较低, 仅 38%, 断药 2 个月的复燃率也较高。

2. 利弊: BZDs 治疗社交恐怖症的优点为: (1) 起效快: 1~2 周就起效; (2) 能迅速调整剂量, 必要时临时服药; (3) 长期疗效无明显耐受, 无须逐步增量。缺点为: 非但对社交恐怖症共患的抑郁症无效, 而且对社交恐怖症共患酒精滥用者增加 BZDs 滥用的危险性。

3. 联合治疗: BZDs 联合 SSRI 治疗的优点是: (1) BZDs 能抑制 SSRI 最初引起的焦虑症状; (2) 两者联用有强化疗效作用; (3) SSRI 起效数周后, 有可能逐渐停用 BZDs。

(五)创伤后应激障碍

创伤后应激障碍伴有过度警醒, 表现为焦虑和噩梦, BZDs 通过激动 GABA_A 受体而抑制蓝斑去甲肾上腺素能, 从而抑制过度警醒。但一些证据表明, 早期用 BZDs 反而恶化创伤后应激障碍。

二. 睡眠障碍

睡眠障碍有两层含义：(1) 夜间睡眠不好（包括入睡困难、夜间频醒和早醒后不能再睡）；(2) 次日疲乏和思睡。BZDs 通过激动 GABA_A 受体而提高 GABA 能传导，抑制大脑皮质，治疗睡眠障碍。

(一)按病程分类

1. 一过性睡眠障碍：其病程不超过 6 天。其中一种原因是跨时区高速飞行引起的生物节律障碍，机制是在跨时区高速飞行后光照时间延长，通过视网膜-视束谷氨酸能延长抑制下丘脑交叉上核→颈上神经节功能↓→松果体功能↓，抑制褪黑激素分泌，褪黑激素有催眠性能，其抑制致失眠，用外源性褪黑激素（市场上的“脑白金”）或低剂量三唑仑治疗，几天内迅速改善。

2. 短期睡眠障碍：其病程不超过 3 周，是由噪音、高温、心理应激、持续性过早或过迟入睡、兴奋剂或酒精所引起的适应性睡眠障碍。这些因素消除后，失眠即缓解，可用三唑仑短期治疗。

3. 长期睡眠障碍：病程超过 3 周以上，是内科疾病、精神疾病和生活习惯问题引起的睡眠障碍。许多长期失眠者常找不到内科疾病或精神障碍，即使找到，治疗这些疾病也未必能改善失眠，故长期失眠应单独治疗，一些长期失眠者服 BZDs 有效。有效后难以断药，如果企图断药，随访 2 年时再服率很高，故没理由阻止 BZDs 的长期服用。

(二)按病因分类

1. 阻塞性睡眠窒息：以睡眠期间反复发作性呼吸暂停为特征。分为外周性睡眠窒息和中枢性睡眠窒息。外周性睡眠窒息是舌咽组织经常性阻塞上呼吸道引起，有鼾声；中枢性睡眠窒息是呼吸中枢发出的信号周期性暂停所致，无鼾声。通过有无鼾声来鉴别是外周性还是中枢性睡眠窒息。

外周性睡眠窒息。45 岁左右多见，常见原因为肥胖，其他原因包括扁桃体肥大、颌骨过小、肢端肥大症和糖尿病性神经病，这些因素导致呼吸道阻塞，不全阻塞时有鼾声，完全阻塞时窒息，病人可因窒息而憋醒。仰卧时舌根后坠，窒息加重；侧卧时舌根侧坠，窒息减轻。治疗应对因，例如：减肥或切除肥大的扁桃体。对症处理可用密封鼻罩正压输氧(0.5-1.5KPA)，用以冲开被阻塞的呼吸道,改善窒息,但停用则窒息依旧,不解决根本问题.也可用镇静性三环抗抑郁药（如阿米替林）增加口咽部肌张力；相对禁用酒精和 BZDs，因为后两者降低口咽部肌张力，加重睡眠窒息。

中枢性睡眠窒息。其发生率随年龄而增加，原因是呼吸中枢受到破坏，如脑炎、髓质梗

塞、延髓空洞症、橄榄体桥脑退化和阿诺尔德-希阿利畸形，少数是特发性的。常与外周性睡眠窒息并存，且比外周性睡眠窒息更易造成睡眠障碍，病人自己未必察觉，只是感到次日疲乏无力、记忆和注意减退、阳痿和抑郁。因为问题出在窒息，故用 BZDs 有害无益。

2. 抑郁症性睡眠障碍：由于抑郁症白天控制睡眠能力差，导致白天小睡[非快眼动（NREM）睡眠]比常人多 1.5 小时，从而降低夜间 NREM 睡眠的张力，引起快波睡眠潜伏期提前或缩短，睡眠功效降低，反复醒来和早醒。如果剥夺抑郁症的白天睡眠，则夜间睡眠恢复正常。治疗这种睡眠障碍主要应抗抑郁，抑郁改善后白天睡眠减少，夜间睡眠正常化。在抑郁未缓解以前，可用 BZDs 治疗睡眠障碍。

3. 心理生理性睡眠障碍，是在该睡的场所（如躺在床上）习惯于反复思考和烦恼，导致条件反射性唤醒和失眠。相反，在不该睡的场所（如开会时）则无这些精神负担，反而能睡着，这种失眠需要间断服用或长期维持氟安定或硝基安定。Waters 等给 53 例长期失眠成人随机分配用进行性肌肉松弛联合认知注意分散、睡眠限制联合刺激控制、氟安定 15mg 睡前或睡眠卫生教育，结果发现，氟安定组入睡困难最少，休息最好，生活质量最好。

（三）按现象分类

1. 间歇性肢体运动障碍，以睡眠期间腿不自主轻度抽动为特征，抽动时拇趾呈巴彬斯基样上翘，伴踝、膝、腕轻度屈曲，每夜发作数百次，间歇期为 20~40 秒，可破坏睡眠连续性，引起次日白天疲乏，可用小量硝基安定控制，但禁用三环抗抑郁药，因为后者能加重该障碍。

2. 腿不宁综合征：多年来推荐用氯硝西泮，但氯硝西泮不改变腿运动频度，只是因为镇静效应，病人主观有减轻感。2005 年美国食品药品监督管理局正式批准 D₂ 受体激动剂罗匹克罗（ropinirole）治疗腿不宁综合征，多巴胺激动剂普拉克索（pramipexole）、卡比多巴-左旋多巴、溴隐亭和培高利特（pergolide）可能对某些难治性腿不宁综合征有效。阿片类药物如可待因、氢化可待因、羟考酮、丙氧芬和美沙酮已用于治疗难治性腿不宁综合征。某些病人的铁/铁蛋白不足，可补铁治疗。

3. 非快眼动睡眠倒错：属于唤醒障碍，包括睡行症、夜惊、意识模糊性唤醒，倾向在慢波睡眠时发生，一般在入睡后 1~2 小时出现，很少在小睡期出现。可用氯硝安定 0.5~2.0mg 睡前，或氯羟安定 1~2mg 睡前。一般不需逐步增量。由于在睡眠后 1~2 小时发生，故也可选短效 BZDs，如三唑仑 0.125~0.25mg 睡前，但三唑仑本身就有致睡行症样行为。

4. 快眼动睡眠行为障碍：首选氯硝西泮 0.5~2mg，次选氯羟安定 1~2mg，如伴物质滥

用，可选褪黑激素 3~15mg 或普拉克索 0.5~1mg。

5. 睡眠有关进食障碍：如有心境、焦虑和进食障碍史，可用 SSRI 治疗；如伴暴食性障碍，可用托吡酯 50~600mg/d 治疗；如伴腿不宁综合征，可用多巴胺激动剂治疗；如伴睡行症，可用 BZDs 治疗。

6. 睡眠有关节律运动障碍：包括头躯体摇晃和猛撞，是一种睡眠-觉醒移行障碍，多见于婴儿（60%的是 9 个月大）将入睡时、小睡时间或正常夜间唤醒后，当儿童提高四肢时，从一边摇摆到另一边，或前后摇摆；或头对枕头猛撞，典型持续 5~15 分钟，长则几小时。一般为良性，随着生长发育而自发缓解，也有少数持续到青少年和成人。发作时主要要保证儿童安全，防止自伤，当引起自伤或影响他人（如借宿过夜）时，可用 BZDs 治疗，当症状较重或持续 3 年以上时，应认真排除孤独症、广泛性发育障碍或催眠性肌张力障碍。

（四）用法

1. 选择种类：入睡困难宜用短效 BZD 受体激动剂（如咪达唑仑）或雷美尔通（雷美替胺，ramelteon）；夜间频醒或广泛性焦虑宜用长效 BZD 受体激动剂（氯硝西洋）；当伴有物质滥用时，可选雷美尔通。

2. 服用剂量：开始服低剂量，如效果不满意，几天后渐增量，以达最低有效剂量。如果失眠或白天痛苦太严重，需要立即缓解，开始可用稍大剂量。某些精神疾病病人需用比推荐剂量高的 BZD 受体激动剂才有效。

3. 服用时间：应睡前或睡前几分钟服 BZD 受体激动剂。如服用距睡前时间过长，可增加不良反应危险性。雷美尔通说明书上说明，可在睡前 30 分钟内服用。

4. 服用期限：对一过性失眠和短期失眠，临床医生喜欢用短效 BZD 受体激动剂，如唑吡坦或扎来普隆，持续治疗时间为 4 周之内。一些长期失眠者服 BZD 受体激动剂有效后，难以断药，如果企图断药，随访 2 年时再服率很高。故没理由阻止该药长期服用。

三. 情感性精神障碍

1. 抑郁症：有人认为，老一代 BZDs 的抗抑郁效应可与三环抗抑郁药相媲美，证据是在 31 个 BZDs 与三环抗抑郁药的对照研究中，仅 17 个认为三环抗抑郁药较好。

BZDs 的抗抑郁性能依次为阿普唑仑 > 安定 > 利眠宁，尽管许多研究者对阿普唑仑的抗抑郁性能寄予很大希望，但多数临床医生还是认为，BZDs 虽能治疗抑郁症的焦虑和失眠，但对抑郁的核心症状（如迟滞、内疚和自杀）无效。故对反应性或不典型性抑郁可用 BZDs 联合三环抗抑郁药治疗，对惊恐共患抑郁病人，开始可用 BZDs 联合抗抑郁药，避免单用 BZDs，

因为单用 BZDs 治疗对抑郁无效,而对以抑郁为主,焦虑为次者宜单用抗抑郁药,不宜用 BZDs。

2. 躁狂症: 苯二氮卓类药物通过提高 γ -氨基丁酸能传导,从而抑制神经元,引起镇静效应,抗躁狂。在锂起效以前,可联用氯硝安定治疗,其中 44%~66%的躁狂有效,效果优于锂,但不及氟哌啶醇。氯硝安定能否预防双相障碍尚有争议。在双相病人中,氯硝安定 1~2 周内就能中断,而在精神分裂症中,即使 1~2mg/d,也需 3~6 个月才能中断。

四. 酒精戒断

1. 机制: BZDs 增加 Cl^- 通道打开频度,酒精促进 Cl^- 内流,两者均致神经元超级化,使神经元不易兴奋。故 BZDs 与酒精的临床效应有许多相似之处,见表 1 和表 2。鉴于此,BZDs 可替代酒精,衰减戒酒综合征,几项再分析支持: BZDs 治疗戒酒综合征有效。

表 1 BZDs 与酒精的临床效应相似之处

		酒精	BZDs
面	镇静方	镇静	+
		抗焦虑	+
	抑郁方	致抑郁	+
面		自杀	± (有争议)
	依赖方	依赖	+
面		滥用	± (继发性)
	脱抑制	情感脱	± (高剂量发
	现象	抑制	生)
制	三种抑	遗忘	+
		驾驶损	+
		害	
		性功能	+
		抑制	

表 2 戒酒和戒 BZDs 的临床效应相似之处

	戒酒	戒 BZD
--	----	-------

精神病症状	错觉	+	+
	幻觉	+	+
	偏执观念	+	+
情感症状	焦虑	+	+
	坐立不安	+	+
	激惹	+	+
	抑郁	+	+
交感神经兴奋症状		+	+
重性症状	震颤谵妄	+	+ (谵妄)
	癫痫大发作	+	+
	呼吸性碱中	+	?
毒			
	发热	+	? (热感)

2. 顾虑: (1)BZDs 联合酒精可致死, 即使在相对低的酒精浓度时也是如此; (2)BZD 与酒精相互强化, 可引起运动损害; (3) BZDs 与酒精效应雷同, 在酒精戒断背景下, 再服 BZDs, BZDs 易成为继发性滥用药和依赖药; (4)BZDs 撤除时易出现反跳症状, 而反跳症状又可促进再饮酒。

3. 用法: BZDs 用于戒酒时的剂量比抗焦虑和催眠时为高, 常规服法是利眠宁 50mg, 2~4 小时一次; 安定 10mg, 2~4 小时一次; 舒宁 60mg, 2 小时一次; 氯羟安定 1mg, 2 小时一次, 3~5 天内逐渐减量。有严重戒酒症状史者需治疗 10 天, 然后逐渐减量。一般最大剂量为利眠宁 600mg/d 等价剂量, 少数患者可能需更高剂量。

4. 选择: 对严重肝病、谵妄、痴呆或其他认知障碍的老人, 宁可选择舒宁或氯羟安定, 这两种药经葡萄糖醛酸代谢, 不为酒精性肝炎、严重肝病和肝硬化所影响, 较安全, 但氯羟安定半衰期短, 需频繁给药。

五. 其他

1. 精神分裂症的强制性思维: 汪春运 (2008) 报告 1 例 22 岁的精神分裂症男性, 病程 6 年, 主诉每周发作一次思维密集, 此时思维又多又快, 脑子乱, 自己感到莫名其妙, 想控制也控制不住, 每次发作持续 3~4 小时, 经利培酮 1mg 一日二次, 氯氮平 75mg 中, 100mg

非特异性 BZD 受体激动剂

艾司唑仑	1 ~ 2	快	1	轻	轻	肝 :
氟安定	15 ~ 30	当快	4 ~ 8	有	中	肝/肾
西泮	7.5 ~ 15	当快	4 ~ 8	有	中	肝/肾
马西泮	7.5 ~ 30	慢	8 ~ 20	轻	轻	肝: 共轭作用/肾
三唑仑	0.1 ~ 0.25	快	2 ~ 4	很	中	肝 :
选择性 α_1 亚单位 BZD 受体激动剂						
艾司佐匹克隆	1 ~ 3	快	6	中	很	肝 :
扎来普隆	5 ~ 20	快	1	很	很	肝: 醛氧化酶
唑吡坦	5 ~ 10	快	1 ~ 4	很	很	肝 :
唑吡坦	6.2 ~ 12.5	-	2 ~ 8	—	—	肝 :

延释剂			2C9/肾
	褪黑激素受体激动剂		
雷美尔通	8 - 1	—	肝 : ~2.6 CYP1A2/肾

a 参考活性代谢物去烷基氟安定的清除半衰期

1. 持续时间：对一过性失眠、锥体外系反应和破坏行为，只需短期服用苯二氮卓类药物，而对长期失眠和焦虑障碍，则需长期服药，有统计表明，BZDs 处方的实际应用长度平均 1 年半。如果可能，长期失眠可间断使用长效苯二氮卓类药物。精神分裂症病人用苯二氮卓类药物易发生耐受，故使用时间不宜超过 1 个月。

3. 特殊人群：老人宜选用溴安定，不用氟安定，因为后者易引起跌倒和骨折；妊娠头 3 月最好不用苯二氮卓类药物，如果非用不可，可选用氯硝安定、硝基安定和舒宁，因为这 3 种药物致畸率较低；临产时不用苯二氮卓类药物，因为它能造成新生儿疲软综合征；驾驶员、建筑工人和其他危险性操作者，只能选用三唑仑，因为它不影响次日操作，但剂量太大也能影响次晨操作；肝功能损害者可延长多数苯二氮卓类药物的代谢，但不影响舒宁代谢，可以选用。

4. 药物性能：氟安定和氯硝安定是长效苯二氮卓类药物 ($t_{1/2} > 24$ 小时)，其催眠性能大于等于老一代催眠药（巴比妥类药物、水合氯醛和导眠能），显效慢，作用时间长，对全程睡眠有效，对睡不沉和早醒效果好，抑制呼吸，次日镇静和操作损害明显，每晚服用可致药物蓄积，反跳和撤药问题少。相反，三唑仑和速眠安是短效苯二氮卓类药物 ($t_{1/2} > 6$ 小时)，起效快，作用时间短，对入睡困难效果好，但对早醒无效，抑制呼吸弱，次日无镇静和操作损害，每晚服用不会积蓄，反跳和撤药问题多。阿普唑仑、舒乐安定和硝基安定是中效苯二氮卓类药物 ($t_{1/2} > 6 \sim 24$ 小时)，不良反应介乎长、短效苯二氮卓类药物之间。

5. 效价：效价是引起特定临床效应所需的毫克剂量，剂量越低，效价越高，如速眠安和三唑仑比阿普唑仑和氯羟安定效价高，而阿普唑仑和氯羟安定又比安定和利眠宁效价高。理论上讲，当服等价剂量时，所有苯二氮卓类药物大约等效，但某些情况下也不是这么回事，如安定 5mg 很难比得上三唑仑 0.25mg 的效力，效价换算见表 3。

[不良反应]

一. 精神方面

1. 致抑郁: 一些学者指出, 目前并不能证实苯二氮卓类药物能引起抑郁症。因为无对照研究表明, 苯二氮卓类药物能引起抑郁症。Feighner 等在一个大型双盲研究中发现, 阿普唑仑治疗时出现的抑郁率比安慰剂为低(5%: 17%)。Hall 等也指出, 苯二氮卓类药物有关的抑郁症报告多为推测性的。

2. 诱发躁狂: 多在服阿普唑仑 1 天~3 周内出现, 表现为情绪轻度升高, 话多和多动, 这些症状可看作是一种情感脱抑制行为, 当药物停用后随之缓解。至于阿普唑仑为何比其他苯二氮卓类药物更易引起躁狂? 可能与阿普唑仑的抗抑郁性能有关。

3. 自杀: 截至 1991 年止, 普强公司已收集到 140 例服阿普唑仑期间企图自杀的报告, 这些自杀是否由阿普唑仑引起尚有争议。因为在跨国惊恐障碍的协作研究中, 643 例次服阿普唑仑的病人无 1 例发生自杀。服阿普唑仑期间自杀率之所以高, 推测是该药经常用于自杀性抑郁症之故。

4. 自伤: 有 6 例服阿普唑仑后自伤的报告, 他们均诊断为边缘性人格障碍, 有很强的冲动行为史。因此, 自伤可看作是一种情感脱抑制行为。

5. 滥用: 一些苯二氮卓类药物如阿普唑仑和安定能迅速起效, 并可引起一种快感, 后者可引发药物滥用。滥用者的用药不是为了治病, 而是一种冲动性用药, 剂量常超出治疗范围, 且使用不规则, 对健康有害。

原发性滥用病例: 男, 33 岁, 主诉与领导对话过度紧张 12 年, 每遇有领导的场合(如回答领导问题、领导检查工作或开会)事先服阿普唑仑 1.2mg 已 8 年, 6 年前始服阿普唑仑 1.2mg, 约有 3 小时的无焦虑期, 且比平时感到情绪兴奋, 要在领导面前表现一下才能, 平时压抑不敢表现的, 此时敢于表现出来, 尽管有轻度紧张, 但不太在乎, 总体有轻松感。4 年前结婚, 因在婚礼上需要忙于应对, 故在当天服阿普唑仑 2.0mg, 一日三次, 当时兴奋, 婚礼上表现很好, 事后对婚礼的许多情节不能回忆。目前阿普唑仑 0.4mg 一日二次, 一遇下午开会或找领导请假, 就临时服阿普唑仑 1.2~1.6mg, 由于有 3 小时的无焦虑和兴奋期, 所以有事都集中在此期办理。只是担心阿普唑仑天天这样服, 剂量上去就下不来, 故来就诊。

苯二氮卓类药物的原发性滥用罕见, 多是继发于其他药物滥用。主要用来: (1) 缓解其他滥用药物例如可卡因引起的过度兴奋; (2) 减轻其他滥用药物例如酒精的撤退症状; (3) 作为轻度欣快药。由于其他滥用药物的不断增量, 苯二氮卓类药物的耐受发生, 苯二氮卓类药物用量倾向逐步增量, 撤药困难。故对药物滥用者禁用苯二氮卓类药物。

尽管对物质滥用易感者可能滥用苯二氮卓类药物，但在不易感者中罕见误用【1895】。病人服用苯二氮卓类药物中位数剂量为 10mg/d 安定等价剂量，2 年期间依然不变，逐渐增至高剂量的仅为 1.6%，提示长期服苯二氮卓类药物不导致显著的逐步增加剂量【1895】。

嗜酒者滥用苯二氮卓类药物的危险性增加，焦虑病人中枢苯二氮卓受体减少，GABA 能降低，导致蓝斑 NE 能脱抑制性兴奋，酒精强化 GABA 能，从而抑制 NE 能，暂时缓解焦虑，故焦虑病人倾向用酒精自我治疗，从而增加酒精中毒危险性。

当长期饮酒时，强化 GABA 效应发生耐受，苯二氮卓类药物激动已耐受的 GABA 能，效应自然衰减，倾向超剂量滥用，故嗜酒者滥用苯二氮卓类药物的危险性增加，鉴于此，嗜酒的广泛性焦虑障碍病人不宜用苯二氮卓类药物。

情感脱抑制：Greenblatt 等回顾了 45 个双盲试验，发现三唑仑或氟安定常有情感脱抑制行为。其他苯二氮卓类药物如阿普唑仑和利眠宁也有类似作用。在苯二氮卓类药物高剂量时较易发生，表现为丧失理智、激惹、敌意、愤怒、冲动和攻击。汪春运（2007）报道 1 例男性精神分裂症病人，既往无冲动行为史。当服氯硝安定 2mg 一日三次时无冲动行为，当病人擅自将氯硝安定改为 3mg 早、中，6mg 晚时，次日脾气大，砸椅子，出门与卖羊肉串的新疆人吵起来，新疆人拔出刀子，患者敞开胸脯，喊“往这扎”，停氯硝安定后不再发脾气，听家人话。

可能是这类病人的冲动控制能力本来就差，用苯二氮卓类药物后情感脱抑制性释放所致，改用抗精神病药或舒宁能改善这种情感脱抑制，因为舒宁吸收慢，作用温和，故不易发生情感脱抑制。

二. 毒性作用

苯二氮卓类药物提高了位于 GABA_A 受体复合物上的苯二氮卓-GABA 受体相互结合，苯二氮卓-GABA 受体也称苯二氮卓受体，在中枢无处不在，能迅速降低中枢神经兴奋性传导，在抗焦虑的同时，也导致许多不良反应，如驾驶损害、遗忘和镇静效应[1818]。

1. 驾驶损害：苯二氮卓类药物可减慢操作速度，晚间服氟安定 15mg 或硝基安定 5mg 能使次日的驾驶反应延迟 80~140 毫秒，如果车速为每小时 70 公里，则刹车距离将延长 8~14 英尺（1 英尺=30.48 厘米）。苯二氮卓类药物也能衰减操作精确度，使司机难以完成狭路驾驶、障碍驾驶和停放车辆等技能。这些损害司机本人往往不察觉，因而增加了潜在的驾车危险性。

如果司机患有失眠，最好选择三唑仑 0.25mg 睡前服用，因为三唑仑能被迅速清除，既能

改善夜间睡眠，又不影响次日驾驶。如果司机患有焦虑，可选用丁螺环酮，因为丁螺环酮非但不损害驾驶技能，反而还能提高驾驶技能。

2. 遗忘:

(1) 机制: 鉴于苯二氮卓类药物拮抗剂氟马西尼 (Flumazenil) 能阻断苯二氮卓类药物的遗忘效应, 而且低剂量 γ -氨基丁酸 A 拮抗剂能促进长期记忆强化。故认为: 苯二氮卓类药物通过激动苯二氮卓/ γ -氨基丁酸 A 受体复合物而引起遗忘, 这类复合物在杏仁核分布甚密。因此, 苯二氮卓类药物可能是在杏仁核发挥作用。

(2) 形式: 视觉试验 (如图画识别) 和听觉试验 (如单词表) 一致证明, 苯二氮卓类药物损害新信息获得后的保存过程, 引起顺行性遗忘。老人和学生易感, 服药后 24 小时内最明显, 可表现为假性痴呆, 导航错误和旅行性遗忘。由于药物不影响既往的知识性记忆, 故遗忘者的其他行为正常。

(3) 发作: 安定、氟安定和速眠安入脑快, 故遗忘发作快, 舒宁吸收较慢, 故遗忘发作慢。服用三唑仑 1.5 小时达峰浓度, 故这时识记内容损害较重, 而服用 3 小时峰浓度已过, 这时识记内容损害较轻。从效价上看, 高效价苯二氮卓类药物与记忆损害相关联, 在老人尤为如此[2117]。从时间上看, 离睡眠越近的事件, 回忆越困难。苯二氮卓类药物的半衰期对记忆影响很小, 一研究表明, 长半衰期与短半衰期的苯二氮卓类药物遗忘效应无显著差异。

(4) 比失眠: 失眠可明显损害记忆, 苯二氮卓类药物比失眠的遗忘效应轻, 故失眠病人服苯二氮卓类药物反而感到记忆改善。如果失眠病人担心记忆问题, 宁可服三唑仑, 也不服氟安定, 因为三唑仑的遗忘率比氟安定低 (4%: 19%)。

(5) 比焦虑: 轻度警觉可改善记忆, 而高度警觉则损害记忆。苯二氮卓类药物通过改善高度焦虑而改善记忆。如果焦虑病人仍担心记忆问题, 可选用丁螺环酮, 后者不与苯二氮卓受体结合, 基本无遗忘效应。

(6) 比镇静: 人们很容易想像, 苯二氮卓类药物是通过镇静效应而引起遗忘。可研究证明, 只有当单剂量服药达峰浓度时, 遗忘才与镇静相关, 而在多剂量服药后, 这种相关即消失。相关消失的原因是镇静效应迅速耐受, 而遗忘效应仍持续存在, 提示遗忘不是通过镇静而起作用。

(7) 药物联用: 东莨菪碱、大麻和酒精均损害学习能力, 有抗胆碱能的抗精神病药、抗抑郁药和抗巴金森氏病药均有遗忘效应, 这些药物与苯二氮卓类药物联用, 很可能强化遗忘效应。Mattila 等证明, 阿米替林 50mg 联合安定 15mg 比单用其中一种的遗忘效应明显。

3. 镇静: 最常见, 能为联用巴比妥酸盐或酒精所加重, 因为这三类药均增加氯内流, 只是渠道不同。苯二氮卓类药物增加氯通道打开次数, 巴比妥酸盐延长打开氯通道的持续时间, 而酒精能促进氯内流。由于作用机制类似, 苯二氮卓类药物与酒精的临床效应也有诸多类似之处, 见表 4。即使苯二氮卓类药物戒断与酒精戒断的表现也有很多相似之处, 见表 5。

镇静一般无危险性, 只是引起头晕和说话含糊。罕见停留在催眠相, 出现视物显大症。汪春运(2006)报告 1 例 38 岁的女性精神分裂症后抑郁, 病情已稳定, 平时每晚 10 时服速眠安 15mg, 顺利入睡。一日, 母亲怕其忘服, 晚 8 时就催其服速眠安 15mg, 半小时后患者感室内空间变大, 问: “房子怎么这么大, 我爸爸、妈妈、妹妹呢?” 伴有困惑和恐惧, 过一会儿就睡着了。这可能是晚 8 时病人的生物钟尚未进入睡眠时间, 故服药后不象晚 10 时那样能顺利诱导入睡, 催眠过程受到阻抗, 一度停留在催眠相, 从而出现视物显大症。

静脉注射苯二氮卓类药物(尤其是长作用苯二氮卓类药物)引起的过度镇静可能造成危险: 呼吸道保护能力下降可造成吸入性肺炎; 长时间静卧可造成肺栓塞, 严重时致死。

4. 认知和漫游: BZDs 减退认知和运动功能, 对睡眠期间有责任或义务者, 如夜间需照顾幼童的父母, 随叫随到的医疗或公安人员, 夜间需入厕的老人, 应告知其潜力。另外, BZDs 的镇静作用可引起漫游行为和自动症性意外。

5. 贪吃可口食物: BZDs 激动 GABA_A 受体的 α_1 亚单位, 增加人类摄入可口食物;

6. 抑制性乐高潮: Riley 等一项安慰剂对照研究发现, 实验室用振动器刺激女性阴道, 引起性乐高潮, 安定依赖于剂量能抑制这种性乐高潮。男性病例报告提示, 所有苯二氮卓类药物均能抑制性乐高潮。这可能是通过拟 γ -氨基丁酸能而抑制 NE 能, 继之抑制性乐高潮。

7. 药物过量: 此药相对安全, 罕见因过量而致死, 即使一次服 500~2000mg 安定也无严重并发症, 且在 24~48 小时内恢复。因为当药量达到一定高度时, 中枢神经系统抑制已达到高原状态, 并因药效耐受而使行为效应迅速降低。

尽管单纯苯二氮卓类药物过量时较为安全, 但若联合酒精或巴比妥类药物则不再安全, 因为它们促进氯离子内流, 加深中枢神经系统抑制; 联用克塞平已有呼吸抑制的报告。因此在联用药物时, 应考虑这些因素。

三. 循环和呼吸系统

1. 循环系统: 心血管不良反应轻微, 即使有严重心脏病者也能安全使用, 间或有治疗作用。例如: 安定通过抗交感神经而降低应激性血压升高; 衰减焦虑时交感神经兴奋引起的心动过速; 提高狗的室颤-室速阈, 甚至在人类也能抗心律失常, 尽管未进一步证实。安定

可改善心肌梗塞的主观不适，衰减心肌梗塞头 2 天的儿茶酚胺升高，防止胆固醇过多引起的血管内皮细胞通透性增加，抑制血小板活化，激活纤溶系统。

2. 呼吸系统：苯二氮卓类药物抑制呼吸的危险性常被夸大。现认为：即使在周期性正压呼吸和阻塞性肺病病人中，静脉注射氯羟安定也无危险性，尽管已有氯羟安定与克塞平联用时抑制呼吸的报告。

四. 生殖效应

(一)致畸

1. 唇裂和腭裂：妊娠头 3 个月服苯二氮卓类药物，腭裂的绝对危险性 $< 1/1000$ ，即使是 $1/1000$ ，也不过比一般人群的 $0.6/1000$ 高出 40% [2117]。其中低效价药物的致畸率比高效价药物高，尚未发现氯羟安定或氯硝安定有致畸效应。

在妊娠 42~63 天（约 1.5~3 个月）期间，服药可影响唇、腭发育。苯二氮卓类药物因有增加唇裂和腭裂危险性，故此间应避免服用。如果妊娠头 3 月已服苯二氮卓类药物，到妊娠 4~4.5 个月时应做 B 型超声波，评价心脏形成、锥管发育和面/腭特征。

2. 其他畸形：(1)唐氏综合征：在妊娠头 23 天，服苯二氮卓类药物可升高 β 人类绒毛膜促性腺激素水平，增加唐氏综合征危险性；(2)肛门闭锁：对苯二氮卓类药物的生殖研究表明，母亲接触氯羟安定与新生儿的肛门闭锁相关联；(3)宫内生长迟滞：已报告安定与胎儿的宫内生长迟滞相关联，但未报告氯羟安定或氯硝安定能引起宫内生长迟滞。

(二)新生儿不良反应

1. 中毒反应：有人发现，妊娠末 3 月服苯二氮卓类药物，可引起新生儿的 Apgar 评分低下、发绀、思睡 [2117]、不能喂食、窒息、肌张力低下、体温调节损害和高胆红素血症^[6-10]，以抑制性症状为主。但服氯硝安定（ $0.5 \sim 3.5\text{mg/d}$ ）生出的婴儿（ $N=39$ ）未发现这类毒性。

2. 撤药症状：长期服苯二氮卓类药物的母亲，由于子宫暴露高剂量的苯二氮卓类药物 [2117]，生出的婴儿可见撤药症状，如震颤、易激惹、坐立不安、使劲吸奶、呕吐、腹泻和肌张力增强。以脱抑制性症状为主。

(三)哺乳

苯二氮卓类药物也分泌入乳汁，哺乳期间母亲服苯二氮卓类药物，已报告引起镇静、思睡和呼吸损害，在延长服用苯二氮卓类药物后，母亲断药或中断哺乳，婴儿可出现撤退症状 [2117]。

(四)选择和用法

1. 选择种类：可用文献提示，在妊娠期和哺乳期，服用利眠宁看来是安全的；妊娠期服安定是安全的，而哺乳期服安定可引起婴儿的思睡和体重减轻；阿普唑仑则应避免服用。

2. 用法：苯二氮卓类药物应使用最低有效量，每天二次或三次服用，以免峰浓度过高，应单用而不是联用药物治疗，尽可能短期用药而不是长期维持。

五. 老人跌倒和髌部骨折

1. 发生机率：Brassington 等发现，64 岁以上的失眠老人服与不服 BZDs 的跌倒率都高，但无失眠的老人服 BZDs 不增加跌倒率，提示失眠是跌倒的危险因素。而 BZDs 不是跌倒的危险因素。其他报告认为，BZDs 是跌倒的危险因素。

2. 易感药物：65 岁以上的老人用长半衰期药物（如安定、氟安定和氯硝安定）可显著增加跌倒和髌部骨折率，成为老人的致死原因之一，故理论上讲，老人不宜服长半衰期 BZDs，但实际数据显示，老人不服长半衰期 BZDs 的只有 79.8%，即还有 20% 的服长半衰期 BZDs 治疗。原因有两种，一种是老人的失眠和焦虑确实难治到非用长效 BZDs 不可，第二种是医生未意识到这种用法的潜在风险[5]。

3. 易感剂量：氯硝安定较高剂量易发生跌倒。一位 48 岁双相躁狂男性，服用氯硝安定 2mg 中，4mg 晚，吃晚饭时眼睛睁不开，两边在晃，连续骑车跌倒，在刹车时平衡不稳，跌倒 2~3 次。

4. 易感者：对有白内障、视力损害、体位性低血压、神经和肌肉骨骼疾病的老人，引起跌倒和髌部骨折的危险性较大，这类病人尽可能不用精神药物。加拿大一项大型研究证明，单用麻醉药、抗抑郁药和抗抽搐药明确引起跌倒。

六. 矛盾症状

一些症状用适当剂量能改善，而用大剂量则反而恶化，例如激越、性功能障碍、操作技能障碍、记忆和学习功能减退。苯二氮卓类药物本来通过缓解焦虑和失眠而改善这些症状，但当剂量过大时，则直接恶化这些症状，这就是苯二氮卓类药物引起矛盾效应的机理。

七. 依赖和戒断

(一)依赖

多数病人服 BZD 受体激动剂限于 2 周之内，即使服用数月或数年，也罕见逐渐增量，逐渐增量说明病情加重或耐受，而耐受才会引起撤退症状，撤退症状是 BZD 受体激动剂依赖的

主要原因。既然罕见逐渐增量，故依赖也罕见。有成瘾倾向、突然中断 BZD 受体激动剂者易感撤药症状。

(二)戒断

戒断是指断药后引起的系列症状，有反跳、撤退和复发三种，戒断病人可兼有三组症状群，相互重叠，称之为不典型或混合综合征。

1. 反跳：以快、重、短为特征。快是断药后数小时~数天发作，重是症状的性质与疗前一样，但程度更重，短是持续时间短。反跳性失眠持续 1~2 天，反跳性焦虑持续 3 周自发缓解。阿普唑仑的服药间焦虑、三唑仑的早醒后异常觉醒及次日焦虑均属反跳。

2. 撤退：以亚急、新和稍短为特征。亚急是断药 3~7 天发作，新是出现新症状，包括恶心、厌食、抑郁、人格解体、非现实感、感觉过敏（视、听、嗅、味和触）、异常知觉和运动感，断药后出现上述两项症状即可诊断。稍短是持续时间稍短，2~4 周内自发缓解。此外，撤药症状尚有：（1）植物神经症状：如心率加快、血压升高、出汗和热感；（2）非特异性症状：常见有焦虑和失眠，一般不如疗前严重，次常见有嗜睡、流感性症状、反射亢进和共济失调，罕见有谵妄和癫痫发作。总之，撤药 2 周内各种症状都可出现，但不威胁生命。

病例：37 岁，男性，有发作性濒死感，易发火 3 年，诊断惊恐障碍，服氯硝西洋 1mg，中，2mg，晚；碳酸锂 0.25 一日三次 近 2 年。08 年 1 月 9 日病历记录已停药氯硝西洋数天，医生让他服氯硝西洋 0.5mg 一日二次，碳酸锂 0.25 一日三次，当晚走路手脚好象不是自己的，飘飘然，象在踩棉花，象在月球上飘（人格解体），一转身好象要晕倒（头晕），恶心，焦虑尚能镇得住，持续 7 天无改善而复诊，恢复氯硝西洋 1mg，中，2mg，晚，第一天转身好象要晕倒的症状消失，第二天踩棉花感好转，第三天正常化。

3. 复发：以慢、老、长为特征。慢是断药数周~数月内缓慢发作，老是与疗前一样的老症状，长是病程可无限制延长。复发与否取决于原来的病程。

4. 机理：正常情况下，当苯二氮卓/GABA 受体复合物激动时，能抑制去甲肾上腺素和多巴胺释放，长期服用苯二氮卓类药物后，苯二氮卓/ γ -氨基丁酸受体复合物向下调节，临床效应发生耐受。突然停药后该复合物功能猛然降低，去甲肾上腺素和多巴胺脱抑制性释放增加，其中去甲肾上腺素能增加可解释失眠、焦虑、癫痫发作、颤抖、心率加快、血压升高和出汗，多巴胺升高可解释幻视和偏执反应。当该复合物向上调节至正常时，去甲肾上腺素和多巴胺释放正常化，症状消失。

5. 促发因素：促发反跳和撤退的因素有：（1）促使受体向下调节，例如长期、

大剂量或高效价用药；(2) 无充分时间让受体向上调节，例如用短半衰期苯二氮卓类药物或突然戒断；(3) 病人的素质注定其受体向上调节的能力差，例如焦虑素质、睡眠障碍、被动-依赖素质或有饮酒史的女性。

6. 处理：复发需要重新治疗，而反跳和撤退可按下列四步依次处理：(1) 逐步减药：每周减量不超过安定 5mg 等效剂量，1.5~3 个月内减完；(2) 替代：先用长效药物替代短效药物，例如用氯硝安定替代三唑仑，再在 1.5~3 个月内逐渐减完；(3) 药物治疗：酌情选用丙戊酸钠、卡马西平、三环抗抑郁药、心得安和可乐宁，其中丙戊酸钠和卡马西平拟 γ -氨基丁酸能，三环抗抑郁药阻断 α_1 和 H_1 受体，心得安阻断 β 受体，可乐宁通过激动突触前膜 α_2 受体而抑制去甲肾上腺素释放，均能衰减症状。如果再用催眠量苯二氮卓类药物，虽能抑制戒断症状，但能增加心理依赖和成瘾，应避免；(4) 住院治疗：能在 1~3 周内减完药物，因医院内护理条件好，几乎肯定能成功。

[禁忌证]

苯二氮卓类药物禁用于单纯抑郁、慢性疼痛、酒中毒和药物滥用者，相对禁用于阻塞性睡眠窒息，阿普唑仑不得用于激越和破坏行为者。

[药物代谢动力学]

1. 吸收：抗胆碱药、抗酸药甚至食物，都能延迟苯二氮卓类药物的胃肠吸收，使血药浓度的上升曲线平钝，不利于诱导入睡，但能延长药物作用持续时间。Ellinwood 等推测，口服避孕药降低了安定的吸收率，停用口服避孕药 1 周，安定血药浓度迅速增至中毒水平，临床上表现为认知和精神运动性操作损害加重[1515]。

2. 亲脂性：亲脂性越高，吸收越快，进脑越快，起效较快，作用持续时间越短，如三唑仑；反之，亲脂性越低，进脑越慢，起效越慢，作用持续时间越长，如氯硝安定。

3. 排泄：各种苯二氮卓类药物失活后，经肾脏排泄，肾功能障碍时虽可蓄积，但无药理活性。

4. 性别：对安定，女性比男性代谢慢 (Macleod 等, 1979)，但清除快 (Greeblant, 1980)。阿普唑仑代谢和硝基安定清除则无性别差异，女性比男性的羟基安定和奥沙西洋清除率慢[1515]。

5. 老人：老人体内的脂肪少，肝肾功能差，血浆蛋白少，导致游离血药浓度增加，加上老人的苯二氮卓受体较敏感，故苯二氮卓类药物低剂量即有效。

【药物相互作用】

苯二氮卓类药物的代谢途径和抑制酶见表 1。

表 1 苯二氮卓类药物的代谢途径和抑制酶

	代谢途径	抑制酶	
仑	阿普唑仑	3A4 [△] (主要)、1A2 [△] 、2C19 [△] (次要)	
	地西洋	3A4 (主要)、1A2、2C19 (次要)	UGT*
	咪达唑仑	3A4 (完全)	
泮	三唑仑	3A4 (完全)	
	氯硝西泮	3A4	UGT、2D6 [△]
	氯羟安定	1A2、UGT	UGT

△ 3A4 全称肝脏细胞色素 P450 3A4 酶。同理, 1A2 全称肝脏细胞色素 P450 1A2 酶, 2C19 全称肝脏细胞色素 P450 2C19 酶, 2D6 全称肝脏细胞色素 P450 2D6 酶

*UGT=尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶

一. 阿普唑仑

(-)增加阿普唑仑血浓度的药物

1. 氟西汀: 阿普唑仑经 3A4 (主要)、1A2 和 2C19 (次要) 酶代谢, 氟西汀轻~中度抑制 3A4 和 2C19 酶, 轻度抑制 1A2 酶, 理论上轻~中度抑制阿普唑仑代谢, 增加阿普唑仑血浓度。给受试者单次服阿普唑仑 1mg, 然后服氟西汀 40mg/d 8 天, 再单次服阿普唑仑 1mg, 仅增加阿普唑仑达峰浓度 46%、半衰期 17%, 曲线下面积 26%^[1], 降低清除率 21%^[1]。因为阿普唑仑的治疗指数宽, 故这种增加意义有限^[2]。

2. 帕罗西汀: 阿普唑仑经 3A4 (主要)、1A2 和 2C19 (次要) 酶代谢, 帕罗西汀重度抑制 3A4 酶, 轻度抑制 1A2 和 2C19 酶, 从而抑制阿普唑仑代谢, 增加阿普唑仑血浓度。

3. 氟伏沙明: 阿普唑仑经 3A4 (主要)、1A2 和 2C19 (次要) 酶代谢, 氟伏沙明重度抑制 1A2 和 2C19 酶, 中度抑制 3A4 酶, 从而抑制阿普唑仑代谢, 增加阿普唑仑血浓度。给受试者服阿普唑仑 1mg 一日四次 4 天, 然后加服氟伏沙明 50mg/d 3 天, 再增至 100mg/d 7 天, 结果显著增加阿普唑仑达峰浓度 86%, 曲线下面积 96%^[1], 降低清除率 49%。

4. 酮康唑: 阿普唑仑主要经 3A4 酶代谢, 酮康唑重度抑制 3A4 酶, 从而抑制阿普唑仑代

谢，增加阿普唑仑血浓度。研究证明，阿普唑仑联合酮康唑比单服阿普唑仑增加曲线下面积 2 倍 (426 $\mu\text{g/L}$: 242 $\mu\text{g/L}$, $P < 0.001$)。

(二)降低阿普唑仑血浓度的药物

1. 卡马西平: 阿普唑仑经 3A4 (主要)、1A2 和 2C19 (次要) 酶代谢, 卡马西平重度诱导 3A4 酶, 并诱导 1A2 和 2C19 酶, 理论上加速阿普唑仑代谢, 降低阿普唑仑血浓度。实际上, 卡马西平的确降低阿普唑仑血浓度, 恶化临床症状^[3]。

2. 利福平: 阿普唑仑主要经 3A4 酶代谢, 利福平诱导 3A4 酶, 理论上加速阿普唑仑代谢, 降低阿普唑仑血浓度。实际上, 阿普唑仑联合利福平比单用阿普唑仑降低阿普唑仑的曲线下面积 8 倍 (28 $\mu\text{g/h.L}$: 242 $\mu\text{g/h.L}$, $P < 0.001$)。

3. 吸烟: 阿普唑仑次要经 1A2 酶代谢, 而吸烟诱导 1A2 酶, 理论上部分加速阿普唑仑代谢, 降低阿普唑仑血浓度。10 例健康男性 (5 例吸烟, > 10 支/日) 单次服阿普唑仑 0.8mg, 结果吸烟者比不吸烟者的阿普唑仑清除半衰期显著为短 ($P < 0.01$)^[4]。给 17 例健康志愿者 (8 例吸烟) 服阿普唑仑即释片和控释片, 结果发现, 吸烟者比不吸烟者的阿普唑仑清除率增加 1 倍。

(三)不影响阿普唑仑血浓度的药物

1. 舍曲林: 阿普唑仑经 3A4 (主要)、1A2 和 2C19 (次要) 酶代谢, 舍曲林轻度抑制 3A4、1A2 和 2C19 酶, 理论上轻度抑制阿普唑仑代谢, 轻度增加阿普唑仑血浓度。但给健康志愿者服舍曲林 50 ~ 200mg/d, 并不改变阿普唑仑的药动力学参数^[2]。

2. 文拉法辛: 以影响血药浓度 $< 20\%$ 定义为“不影响”。阿普唑仑主要经 3A4 酶代谢, 文拉法辛轻度抑制 3A4 酶, 理论上轻度抑制阿普唑仑代谢, 轻度增加阿普唑仑血浓度。给受试者单次服阿普唑仑 2mg, 然后服文拉法辛 37.5mg/d 3 天, 再服 75mg/d 6 天, 再单次服阿普唑仑 2mg, 结果文拉法辛降低阿普唑仑达峰浓度 4%, 半衰期 21%, 曲线下面积 29%, 增加清除率 37%^[1]。

二. 地西洋

(一)增加地西洋血浓度的药物

1. 氟西汀: 地西洋经 3A4 (主要)、1A2 和 2C19 (次要) 酶代谢, 氟西汀轻~中度抑制 3A4 和 2C19 酶, 轻度抑制 1A2 酶, 从而抑制地西洋代谢, 增加地西洋血浓度, 因为地西洋的治疗指数宽, 故相互作用的临床意义有限^[5]。

2. 丙戊酸钠: 地西洋主要经 3A4 酶代谢, 次要经 2C19 酶代谢, 丙戊酸盐轻度抑制 3A4

酶，并抑制 2C19 酶，理论上轻度抑制地西洋代谢，轻度增加地西洋血浓度^[3]。另一方面，丙戊酸钠的血浆蛋白结合率高，可在血浆蛋白结合位点上取代地西洋，增加地西洋游离血浓度。

3. 酮康唑：地西洋主要经 3A4 酶代谢，酮康唑重度抑制 3A4 酶，理论上抑制地西洋代谢，增加地西洋血浓度。在试管，酮康唑 2.5 μ M 增加地西洋血浓度 97.5%^[6]。

4. 氟康唑：地西洋主要经 3A4 酶代谢，氟康唑抑制 3A4 酶，理论上抑制地西洋代谢，增加地西洋血浓度。给健康志愿者同时口服地西洋 5mg 和口服氟康唑（第一天 400mg，第 2 天 200mg），增加地西洋的曲线下面积 2.5 倍（ $P < 0.01$ ），半衰期 2.4 倍（由 31 小时增至 73 小时， $P < 0.001$ ）^[7]。

5. 伊曲康唑：地西洋主要经 3A4 酶代谢，伊曲康唑抑制 3A4 酶，理论上抑制地西洋代谢，增加地西洋血浓度。同时服伊曲康唑，少量但显著增加地西洋曲线下面积，但无显著的精神运动性效应^[7]。

(二)降低地西洋血浓度的药物

1. 卡马西平、苯妥英和苯巴比妥：地西洋经 3A4（主要）、1A2 和 2C19（次要）酶代谢，卡马西平、苯妥英和苯巴比妥重度诱导 3A4 酶，并诱导 1A2 和 2C19 酶，理论上加速地西洋代谢，降低地西洋血浓度。服卡马西平、苯妥英和苯巴比妥的病人消除地西洋的率比对照组为快。

2. 吸烟：地西洋经 1A2 酶代谢，吸烟诱导 1A2 酶，理论上加速地西洋代谢，降低地西洋血浓度。Greenblatt 等给 22 例老人（11 例吸烟，其中 1 例 > 10 支）和 22 例年轻人（11 例吸烟，其中 4 例 > 10 支）单次静脉注射地西洋 5~10mg，结果发现，大量吸烟的年轻人增加了地西洋清除率。

吸烟时，尼古丁能抵消地西洋的镇静效应，因此，大量吸烟者比不吸烟者服地西洋时，体验到的瞌睡较少。644 例不吸烟者服地西洋的瞌睡率为 7.9%，289 例轻度吸烟者为 7.7%，181 例大量吸烟者为 2.8%，3 组瞌睡率有显著差异（ $P < 0.05$ ）^[4]。

(三)舍曲林不改变地西洋血浓度

地西洋经 3A4（主要）、1A2 和 2C19（次要）酶代谢，舍曲林轻度抑制 3A4、1A2 和 2C19 酶，理论上轻度抑制地西洋代谢，轻度增加地西洋血浓度。给健康志愿者服舍曲林 50~200mg/d，不改变地西洋的药动力学参数^[2]。

三. 咪达唑仑

(一)增加咪达唑仑血浓度的药物

1. 丙戊酸钠: 咪达唑仑完全经 3A4 酶代谢, 丙戊酸钠轻度抑制 3A4 酶, 理论上轻度抑制咪达唑仑代谢, 轻度增加咪达唑仑血浓度, 且丙戊酸钠还从血浆蛋白结合位点上置换咪达唑仑, 增加咪达唑仑的游离血浓度及其效应^[8]。

2. 氟康唑: 咪达唑仑完全经 3A4 酶代谢, 氟康唑抑制 3A4 酶, 从而抑制咪达唑仑代谢, 增加咪达唑仑血浓度。给健康志愿者口服氟康唑, 增加口服或静脉注射咪达唑仑曲线下面积, 增加其精神运动性效应。给机械通气的重症监护室病人注射稳定的咪达唑仑剂量, 又静脉注射氟康唑 200mg/d, 能显著增加咪达唑仑的达峰浓度, 在肾功能衰竭者尤为突出^[9]。

3. 伊曲康唑: 咪达唑仑完全经 3A4 酶代谢, 伊曲康唑抑制 3A4 酶, 从而抑制咪达唑仑代谢, 增加咪达唑仑血浓度。对健康志愿者的研究表明, 同时服伊曲康唑后, 增加咪达唑仑达峰浓度 2~3 倍 ($P < 0.01$), 曲线下面积 2~10 倍 ($P < 0.001$), 延长精神运动性效应, 故伊曲康唑禁与咪达唑仑联用^[9]。

4. 伏立康唑: 咪达唑仑完全经 3A4 酶代谢, 伏立康唑抑制 3A4 酶, 从而抑制咪达唑仑代谢, 增加咪达唑仑血浓度。口服伏立康唑(第 1 天 400mg 一日二次, 第 2 天 200mg 一日二次), 可延长咪达唑仑 0.05mg/kg 半衰期 3 倍(由 2.8 小时增至 8.3 小时, $P < 0.001$), 降低清除 72% ($P < 0.001$), 轻度增加静脉注射咪达唑仑的精神运动性效应。伏立康唑也增加口服咪达唑仑 7.5mg 的达峰浓度 3.8 倍 ($P < 0.001$), 曲线下面积 10.3 倍 ($P < 0.001$), 增加其精神运动性效应^[7]。

5. 泊沙康唑: 咪达唑仑完全经 3A4 酶代谢, 泊沙康唑抑制 3A4 酶, 从而抑制咪达唑仑代谢, 增加咪达唑仑血浓度。口服泊沙康唑(第 1~7 天服 200mg 一日二次, 第 8~14 天服 400mg 一日二次), 增加口服咪达唑仑 2mg 的达峰浓度 126%, 曲线下面积 3.6 倍, 故需小心监测^[7]。

(二)吸烟不影响咪达唑仑血浓度

咪达唑仑完全经 3A4 酶代谢, 吸烟只诱导 1A2 酶, 理论上不影响咪达唑仑代谢和血浓度。He 等 (2006) 给 54 例人类肝微粒体测定咪达唑仑 1'-羟基化率, 并调查吸烟对咪达唑仑 1'-羟基化的影响, 结果发现, 吸烟对咪达唑仑 1'-羟基化率无显著影响^[10]。

四. 三唑仑

1. 酮康唑增加三唑仑血浓度: 三唑仑完全经 3A4 酶代谢, 酮康唑重度抑制 3A4 酶, 从而抑制三唑仑代谢, 增加三唑仑血浓度。给受试者单次睡前服三唑仑 0.25mg, 然后服酮康唑 400mg/d 4 天, 再单次睡前服三唑仑 0.25mg, 结果增加三唑仑达峰浓度 3 倍(由 1.5 $\mu\text{g/L}$ 增

至 4.6 $\mu\text{g/L}$ ）、半衰期 6 倍（由 3.3 小时增至 21.3 小时）、曲线下面积 22 倍（由 5.9 $\mu\text{g/h.L}$ 增至 132 $\mu\text{g/h.L}$ ）^[11]。

2. 氟西汀不影响三唑仑血浓度。三唑仑完全经 3A4 酶代谢，氟西汀轻~中度抑制 3A4 酶，理论上轻~中度抑制三唑仑代谢，轻~中度增加三唑仑血浓度。给受试者单次服三唑仑 0.25mg，然后服氟西汀 60mg/d 8 天，再单次服三唑仑 0.25mg，仅增加三唑仑达峰浓度 9%，半衰期 0.6%，曲线下面积 2%^[11]，降低清除率 7%^[31]。

3. 吸烟不影响三唑仑血浓度：三唑仑完全经 3A4 酶代谢，吸烟只诱导 1A2 酶，理论上不影响三唑仑代谢和血浓度。有人收集 12 例吸烟男性（平均 24 支/日，范围 15~30 支/日）和 12 例不吸烟男性，评价吸烟对单次服三唑仑 0.5mg 的药动学影响，结果发现，吸烟者比不吸烟者的三唑仑达峰浓度、达峰时间、半衰期和曲线下面积均无显著差异^[4]。

五. 氯硝西洋

1. 拉莫三嗪降低氯硝西洋血浓度：氯硝西洋经 3A4 酶代谢，拉莫三嗪诱导 3A4 酶，理论上可加速氯硝西洋代谢，降低氯硝西洋血浓度。23 例病人服拉莫三嗪 75~250mg/d 1 周，结果确实降低了氯硝西洋血浓度。

2. 丙戊酸钠不影响氯硝西洋血浓度：氯硝西洋经 3A4 酶代谢。丙戊酸钠轻度抑制 3A4 酶，理论上轻度抑制氯硝西洋代谢，轻度增加氯硝西洋血浓度。可实际上，同时服丙戊酸钠，反而增加氯硝西洋清除 14%^[8]，但无临床意义。

3. 氯硝西洋不影响丙戊酸钠血浓度：丙戊酸钠主要经 UGT 代谢，氯硝西洋抑制 UGT^[12]。理论上抑制丙戊酸钠代谢，增加丙戊酸钠血浓度，但实际上，氯硝西洋仅降低丙戊酸钠清除 18%^[12]，无临床意义。

六. 氯羟安定

1. 丙戊酸钠增加氯羟安定血浓度：氯羟安定经 UGT 代谢，丙戊酸钠重度抑制 UGT，从而抑制氯羟安定代谢，增加氯羟安定血浓度。对 8 例健康受试者的一项小型研究发现，丙戊酸钠组比对照组降低氯羟安定清除 40%^[12]。推测增加氯羟安定血浓度。此时氯羟安定剂量折半，并观察氯羟安定中毒证据，如过度镇静和呼吸抑制^[12]。

2. 吸烟降低氯羟安定血浓度：氯羟安定经 1A2 酶代谢，吸烟诱导 1A2 酶，理论上加速氯羟安定代谢，降低氯羟安定血浓度。10 例健康吸烟者（平均 31 支/日）和 10 例不吸烟者单次静脉注射氯羟安定 2mg，结果发现，吸烟者比不吸烟者的清除半衰期显著缩短（ $P < 0.05$ ），总清除率稍增加（ $P > 0.05$ ）。提示氯羟安定血浓度降低。

第二章 5-羟色胺 1A 受体激动剂

第一节 丁螺环酮 Buspirone

[商品名]一舒(恩华药业集团徐州第三制药厂)和奇比特(西南合成制药股份有限公司)。

[规格和包装]

一舒 5mg/片 12片/盒/19.60元

奇比特 5mg/片 20片/盒/30.00元

[参考价格]

按2004年1月的价格,一舒15mg/d每月(30天)需用147元;奇比特15mg/d每月(30天)需用135元。

[适应证]

一. 焦虑障碍

应激增加促肾上腺皮质激素释放激素和皮质醇水平,通过激动盐皮质激素受体而降低5-HT_{1A}受体密度和mRNA水平,当5-HT_{1A}受体密度降低后, γ -氨基丁酸的 α_1 和 α_2 受体亚单位向下调节,对应激的阈值降低,易感焦虑。丁螺环酮激动海马和杏仁核突触后膜的5-HT_{1A}受体,抗焦虑。如果5-HT_{1A}受体很少,丁螺环酮无可激动,则抗焦虑效果较差。

(一)广泛性焦虑症

几个研究证明,丁螺环酮对GAD有益,但效果不大一致,不像期望的效果那样强。不如文拉法辛缓释剂或羟嗪有效,既往用过BZDs的病人再服丁螺环酮,效果较差^[1]。目前,丁螺环酮很少单用于GAD,仅作为惊恐障碍、GAD或社交恐怖症和共患抑郁症的强化治疗,并用于抗抑郁药引起的性功能障碍^[2]。

1. 比安定:4周双盲试验显示,安定和丁螺环酮治疗GAD比安慰剂显著有效($P < 0.001$),在治疗4周末,HAMA总分平均下降安定组为11.5分,丁螺环酮组为9.7分,安慰剂组为3.7分,安定对躯体症状更有效,丁螺环酮对认知和人际问题更有效^[3]。

2. 比阿普唑仑:对94例门诊病人的6周、双盲、随机试验表明,阿普唑仑和丁螺环酮比安慰剂的HAMA总分下降更多($P < 0.05$),其中服阿普唑仑治疗第一周就明显有效,而丁螺环酮则是逐渐起效^[3]。

(二)惊恐障碍

某些报告提示,丁螺环酮辅助抗抑郁药和苯二氮卓类药物,对惊恐障碍可能有效,但单用时可能无效【1895】。

(三)强迫症

1. 机制：强迫症的 5-HT 能低下，丁螺环酮通过激动突触后膜上的 5-HT_{1A} 受体而改善强迫。

2. 有效：Pato 等报告单用丁螺环酮治疗强迫症，其效果与氯丙咪嗪相当；Markowitz 发现丁螺环酮联合氟西汀治疗强迫症，其效果优于单用氟西汀。看来，丁螺环酮可作为一种辅助治疗，对伴广泛性焦虑的强迫症病人有益。

3. 无效和恶化：一种 SSRI 持续治疗 3~8 周，前额皮质眶部的 5-HT_{1A} 受体脱敏，丁螺环酮激动已脱敏的 5-HT_{1A} 受体，故抗 OCD 效果差。3 项双盲研究显示，SRI 抵抗性 OCD 病人添加丁螺环酮治疗无效。个案报告表明，单用丁螺环酮治疗强迫症，可加重强迫。

二. 抑郁症

1. 机制：当 5-HT_{1A} 受体功能低下、5-HT₂ 受体功能亢进及去甲肾上腺素 (NE) 能低下时，可引起抑郁症。当丁螺环酮剂量较高时，通过激动突触后膜上的 5-HT_{1A} 受体而引起 5-HT₂ 受体向下调节 (即受体数量减少)，并增加 NE 能，抗抑郁。

2. 单用：Pickels 等对 155 例伴明显焦虑的门诊抑郁病人用丁螺环酮治疗，70% 的中度或显著改善，对抑郁的核心症状效果比安慰剂好。Cohn 对 336 例伴抑郁的焦虑症病人研究发现，丁螺环酮对焦虑的疗效与二钾氯氮卓 (Chlorazepate) 相似，对抑郁的疗效则优于二钾氯氮卓。

3. 强化：是一种 5-HT_{1A} 自身受体部分阻断剂，可引起突触前膜 5-HT 脱抑制释放。一项前瞻性研究给 SSRI (氟西汀或氟伏沙明) 治疗 5 周无效的病人加服丁螺环酮 25~50mg/d 3 周，68% 的有效。另 2 项对照试验却得到阴性结果，只是缓解了 SSRI 的性功能障碍。

三. 物质依赖

1. 酒精滥用：丁螺环酮激动突触前膜上的 5-HT_{1A} 受体，抑制 5-HT 释放，衰减 5-HT_{2A} 受体功能，抗焦虑；激动突触后膜上的 5-HT_{1A} 受体，抗抑郁，从而减少因焦虑而引起的酒精依赖。共患焦虑或惊恐障碍的酒精依赖患者服 BZD 争议较大，因为酒精依赖患者服 BZD 有高度滥用潜力。对广泛性焦虑或操作性焦虑患者来说，丁螺环酮和 β-受体阻断剂 (如心得安) 比 BZD 更可取，它们与酒精或其他中枢神经系统抑制剂无交叉耐受性，滥用潜力小，当治疗共患的高度焦虑患者时，丁螺环酮也能减少饮酒量。只有当治疗抵抗性惊恐障碍患者时，才慎用氯硝安定或其他长效 BZD。

2. 吸烟：丁螺环酮通过激动突触前膜上的 5-HT_{1A} 受体而抑制 5-HT 释放，衰减突触后膜上的 5-HT_{2A} 受体功能，抗焦虑；通过增加 NE 能而引起轻度振奋 (提高警觉性，改善注意力)。

故可替代尼古丁的抗焦虑和轻度振奋效应，从而替代吸烟。4 个安慰剂对照研究发现，丁螺环酮治疗 1 个月时比安慰剂明显改善戒烟症状，但到 3 个月和 1 年时效果不再明显。

四. 其他

1. 性功能障碍：选择性五羟色胺回收抑制剂（SSRIs）增加 5-HT 水平，通过激动 5-HT₂ 受体而抑制性欲、性唤醒、射精和性乐高潮，其中抑制射精和性乐高潮比抑制性欲和性唤醒明显。5-HT_{1A} 与 5-HT₂ 受体功能相互拮抗，丁螺环酮通过激动 5-HT_{1A} 受体而抑制了 5-HT_{2A} 受体功能，并增加 NE 和 DA 能，从而改善 SSRIs 引起的性功能障碍。

一项小型病例系列提示，5-HT 回收抑制剂引起性欲减退和性乐高潮延迟，添加丁螺环酮 15~60mg/d 可能改善。但一项用帕罗西汀或西酞普兰 4 周以上无效的 119 例重性抑郁病人中，给其中 20 例有性欲减退或性乐高潮功能障碍的男性添加丁螺环酮达 4 周，对抗抑郁或性功能障碍均无改善[1835]。

2. 冲动性攻击：冲动性攻击是一种冲动性行为。中枢 5-HT_{1A} 受体敏感性下降可致冲动性攻击；丁螺环酮激动突触后膜上的 5-HT_{1A} 受体，抑制攻击行为。Gedye 报道，丁螺环酮 10~20mg/d 治疗 1 例精神发育迟滞病人的反复发作性攻击行为，效果明显。

3. 人格解体障碍：Abbas 等（1995）给一位人格解体医学女生服氟西汀起始量 20mg/d，渐增至 60mg/d，无明显不良反应。当服氟西汀 40mg/d 4 周时，人格解体减轻 50%，当服氟西汀 60mg/d 2 周时，仅有临界性进一步改善。2 个月后因焦虑而添加丁螺环酮 10mg/d，2 周内增至 20mg/d。联合治疗 1 个月后，人格解体明显减轻达 80%，焦虑消失。随访 6 个月，维持这种改善。

4. 精神分裂症阴性症状：精神分裂症阴性症状的辅助治疗包括抗抑郁药、丁螺环酮、精神兴奋剂、抗胆碱药或 α_2 受体阻断剂[2906]。

[剂量与用法]

丁螺环酮起始量 5mg，一日三次，7 天后升至 20~30mg/d，作为抗焦虑药物，可用到 20~30mg/d，疗程 1 月；作为抗抑郁药，可用到 45mg/d，疗程 2 月。长期大量用药后，即使突然撤药，也不会引起明显不良反应，但还是以缓慢撤药为妥。

[不良反应]

一. 神经递质效应

1. 抗 α 受体效应：丁螺环酮经肝代谢为 1-(2-咪唑)哌嗪，后者升高 MHPG 水平，而 MHPG 阻断 α 受体，引起镇静（10%）和头晕（6.6%），其中镇静为丁螺环酮的拟 NE 能所

抵消，故镇静水平与安慰剂相似，因缺乏镇静，故对伴睡眠障碍的焦虑症效果较差。

2. 抗 5-HT 能效应：(1) 头痛：丁螺环酮激动突触前膜上的 5-HT_{1A} 受体，抑制 5-HT 释放，恶化由缓激肽引起的脑血管无菌性炎症，致头痛。(2) 增加嗜可卡因性：丁螺环酮通过激动 5-HT 神经元突触前膜上的 5-HT_{1A} 受体而抑制 5-HT 释放，导致额叶皮质多巴胺神经元突触前膜上的 5-HT_{2A} 受体功能抑制，多巴胺脱抑制性释放增加，依次激动皮质-伏膈核谷氨酸能通路和伏膈核-苍白球腹侧部谷氨酸能通路，而激动后一通路可促进可卡因的自我服用。

3. 拟儿茶酚胺能效应：包括 NE 和多巴胺。丁螺环酮拟 NE 能，引起神经过敏[2117]、失眠(4%)、头痛(5%)、出汗[2117]、口干、恶心、厌食和便秘。有的病人服后紧张感加重，考虑是丁螺环酮的拟 NE 能所致。丁螺环酮尚有轻微拟多巴胺 D₂ 受体效应，可引起胃肠功能紊乱，如恶心(6%)。

4. 其他：丁螺环酮尚可引起轻度 T 波改变及肝功异常。

二. 比苯二氮卓类药物

1. 肌肉松弛效应：苯二氮卓类药物拟 γ -氨基丁酸能，有抗痉挛和肌肉松弛作用；而丁螺环酮无 γ -氨基丁酸能，故无抗痉挛和肌肉松弛作用。

2. 驾驶技能：苯二氮卓类药物激动 γ -氨基丁酸能，可抑制警觉、记忆和精神运动性速度，损害驾驶技能；而丁螺环酮不激动 γ -氨基丁酸能，故不抑制警觉、记忆和精神运动性速度，不损害驾驶技能，并通过抗焦虑而改善驾驶技能。

3. 撤药综合征：苯二氮卓类药物激动苯二氮卓类药物/ γ -氨基丁酸受体复合物，长期使用导致该复合物适应性向下调节，突然停药可引起反跳和撤药综合征；长期(6个月)用丁螺环酮不激动该复合物，故无反跳和撤药综合征。

4. 滥用：安定和阿普唑仑可引起快感，进而引发滥用；丁螺环酮不引起快感，故不大可能引发滥用。

[禁忌证]

孕妇、哺乳期妇女禁用，儿童和对本品过敏者禁用，与单胺氧化酶抑制剂合用可致血压升高，故禁止联用。心、肝、肾功能障碍者慎用。

[药物代谢动力学]

口服吸收快而完全，0.5~1小时达峰浓度，生物利用度仅4%，食物可降低其生物利用度。90%以上的经肝代谢，其中代谢物 5-羟基丁螺环酮有抗焦虑活性。无肝药酶诱导作用，故与

其他药物很少相互作用，联合用药较安全。65%的经肾脏排泄，其余经粪排泄。

半衰期为 2 小时，由于半衰期短，故即使用于老人，也不会发生蓄积，但仍需减量使用。由于半衰期短，需规则服药，长期治疗倾向依从性差，难以维持足够的血药浓度，从而衰减抗焦虑疗效。

第二节坦度螺酮 Tandospirone

[商品名]

希德 (Sedil, 日本住友制药株式会社生产)

[规格和包装]

坦度螺酮 10mg/片, 42 片/盒, 152.10 元

[参考价格]

坦度螺酮 (10mg/片) 使用常用量 30mg/d, 1 个月 (30 天) 需 325.93 元。

[适应证]

一. 焦虑相关障碍

1. 抗焦虑: 机制。坦度螺酮激动 5-HT_{1A} 受体, 通过激动 G 蛋白而打开内流 K⁺通道, 当细胞内 K⁺浓度增高时, 燃烧率降低, 抗焦虑。

绝对效应。Kaneda 等 (2001) 研究了 11 例广泛性焦虑障碍门诊男性病人, 用日本版的 Spielberger's 状态-素质焦虑问卷评定精神状态, 结果发现坦度螺酮治疗后, 焦虑状态和焦虑素质分明显下降。故坦度螺酮推荐用于广泛性焦虑症, 也推荐用于原发性高血压、消化性溃疡等躯体疾病伴发的焦虑状态。

比阿普唑仑。给门诊焦虑障碍病人服坦度螺酮或阿普唑仑治疗 1 周, 用汉密尔顿焦虑量表评价, 结果发现, 坦度螺酮组比阿普唑仑组的焦虑量表分较少降低, 表明坦度螺酮的短期抗焦虑效应比不如阿普唑仑。鉴于此, 当神经症病人病程 3 年以上, 病情严重或用苯二氮卓类药物无效时, 再用坦度螺酮就难奏效。

2. 术前焦虑: Oshima 给 40 例耳鼻喉科手术的病人分为 4 组, 在进入手术室前 90 分钟分别服坦度螺酮 10mg、坦度螺酮 30mg、安定 10mg 或安慰剂, 于术前一天和进手术室后立即评价 Spielberger 状态-素质焦虑问卷, 结果发现, 前 3 组显著改善术前焦虑 (P 均 < 0.02), 惟安慰剂组显著增加术前焦虑 (P < 0.001), 提示坦度螺酮 10mg 或 30mg 治疗术前焦虑的效果类似口服安定 10mg, 可用作术前用药。

3. 抗过敏: 过敏者常伴焦虑和抑郁, 焦虑反过来促进过敏, 如此恶性循环 (如特异性反

应性皮炎)。坦度螺酮通过激动 5-HT_{1A} 受体而抗焦虑和抗抑郁，籍以减轻瘙痒。

二. 抑郁相关障碍

1. 抗抑郁机制: (1)坦度螺酮激动缝际核群 5-羟色胺(5-HT)神经细胞体上的 5-HT_{1A} 受体, 并激动其他突触后膜神经元上的 5-HT_{1A} 受体, 通过激动 G 蛋白而打开内流 K⁺通道, K⁺内流, 抑制神经元活性; 当反复使用时, 能向下调节 5-HT_{2A} 受体(即 5-HT_{2A} 受体数量下降), 发挥抗抑郁效应。(2)动物研究表明, 坦度螺酮促进额叶皮质内侧的多巴胺(DA)释放达原来的 1.9 倍; 氟西汀(10mg/kg)促进额叶皮质内侧的 DA 释放达原来的 2 倍, 两者联合则促进额叶皮质内侧的 DA 释放达原来的 3.8 倍, 故坦度螺酮应有强化氟西汀治疗抑郁症的潜力。(3)坦度螺酮还激活去甲肾上腺素(NE)神经元, 通过激动 β 受体而抗抑郁。

2. 辅助抗抑郁: 将 36 例未治疗的重性抑郁症病人分为 3 组, 12 例服氯丙咪嗪联合坦度螺酮(坦度螺酮组), 12 例服氯丙咪嗪联合安定(安定组), 12 例单服氯丙咪嗪(安慰剂组), 6 周后 3 组之间的汉密尔顿抑郁量表和汉密尔顿焦虑量表减分率无显著差异, 提示坦度螺酮或安定强化氯丙咪嗪治疗重性抑郁症达 6 周无效, 但坦度螺酮组治疗 2 周时的汉密尔顿抑郁量表减分率比其他两组倾向为高(P>0.05), 提示当坦度螺酮辅助抗抑郁药治疗时, 似乎起效较快。

3. 老年痴呆的抑郁症状: 9 例伴老年痴呆的抑郁病人服坦度螺酮, 用汉密尔顿抑郁量表评价, 发现量表分显著改善, 特别是抑郁心境、激越和焦虑有显著改善, 提示坦度螺酮治疗老年痴呆的抑郁症状有效。

三. 植物神经相关障碍

坦度螺酮通过抗焦虑和抗抑郁效应而改善植物神经症状。

1. 肠激惹综合征: 主要为胃肠症状, 如腹痛和异常肠运动, 许多病人也有抑郁症、疑病症、癔症、惊恐障碍和创伤后应激障碍, 其中抑郁症的患病率很高。用三环抗抑郁药(例如阿米替林、丙咪嗪或氯丙咪嗪)、四环抗抑郁药(如马普替林)、选择性 5-HT 回收抑制剂、5-HT-NE 双回收抑制剂、舒必利、苯二氮卓类药物、坦度螺酮和中草药均有效。肠激惹综合征还与应激有关, 故应避免应激。

2. 功能性消化不良: Kinoshita 等(2005)将 7 个医疗中心的功能性消化不良病人随机分配服法莫替丁(Famotidine)、莫沙必利(mosapride)和坦度螺酮, 治疗 4 周发现, 法莫替丁最有效, 莫沙必利次之, 坦度螺酮最差。

3. 术后恶心和呕吐: Oshima 等(2002)在一项双盲、随机设计中, 给受试者进手术室前

90 分钟服法莫替丁（20mg）联合下列一种药物：安慰剂、坦度螺酮 10mg 或坦度螺酮 30mg。全麻结束 0~3 小时和 3~24 小时，记录术后恶心和呕吐，将术后无恶心和呕吐且无需服营救药物定义为有效，结果发现，坦度螺酮 30mg 组的有效率比安慰剂组显著为高（ $P=0.019$ ），在全麻结束 3~24 小时期间特别明显（ $P=0.007$ ）。

四. 其他效应

1. 精神分裂症的认知功能：Sumiyoshi 等（2001）给 26 例服典型抗精神病药稳定剂量的精神分裂症病人随机加服坦度螺酮 30mg/d 或安慰剂治疗 6 周，结果发现，坦度螺酮组显著改善认知功能，而安慰剂组则无显著改善，但两组的精神病理评分无显著改变。

2. 痴呆：坦度螺酮有弱抗 DA 能效应，故改善痴呆的妄想和激惹；激动 5-HT_{1A} 受体，故改善痴呆的焦虑、激越和抑郁。给 13 例阿尔采莫氏病或血管性痴呆病人在门诊服坦度螺酮治疗，平均剂量 19.6mg/d，治疗 2 周或 4 周，显著改善神经精神病问卷中的妄想、激惹、焦虑、激越和抑郁因子分。

3. 性功能障碍：坦度螺酮激动 5-HT_{1A} 受体，刺激睾酮分泌，有可能治疗性功能障碍，临床效果尚待验证。已证实丁螺环酮激动 5-HT_{1A} 受体，治疗性功能障碍确实有效。

[剂量和用法]

1. 用法：成人服坦度螺酮常用量为 10mg，一日三次，按照病人的年龄和症状而酌情增减，但不超过 60mg/d，老人从低剂量开始，如 5mg 一日三次。

2. 苯二氮卓类药物换成坦度螺酮：将苯二氮卓类药物突然撤除，换成坦度螺酮时，可出现苯二氮卓类药物的戒断症状，故两药交换时宜有一缓慢过程。

[不良反应]

一. 5-HT_{1A} 受体激动效应

1. 损害言语记忆：激动双侧海马突触后膜的 5-HT_{1A} 受体→激动 G 蛋白→打开内流 K⁺通道→K⁺内流→神经元抑制，损害清晰言语记忆。Yasuno（2004）给受试者服坦度螺酮，能依赖于剂量损害清晰言语记忆，

2. 致失眠：坦度螺酮在杏仁核基底核群能激活 γ -氨基丁酸（GABA）神经元突触前膜上的 5-HT_{1A} 受体，抑制 GABA 释放，可引起失眠（0.1%~1%）和噩梦（<1%）。

2. 降血压：坦度螺酮激动 5-HT 受体，有中枢性降血压作用，降血压时扩血管，扩血管可使血浆成分渗入组织间隙，引起浮肿，浮肿压迫神经末梢，可致四肢发麻。

4. 高催乳素血症：坦度螺酮激动 5-HT_{1A} 受体，从而刺激催乳素分泌。已有坦度螺酮引起

男子女性型乳房的报告。

二. 抑制单胺氧化酶

坦度螺酮抑制单胺氧化酶，导致单胺代谢受阻，引起单胺（包括 5-HT、NE 和 DA）的突触水平升高，单胺水平升高可引起一系列不良反应。

1. 拟 5-HT 能效应：当突触 5-HT 能增加时，可引起锥体外系反应、恶心、厌食和腹泻。Tamura 等（2002）报告 1 例 42 岁的酒中毒妇女，因心身主诉而服坦度螺酮 10mg 一日三次，一个月后出现持续谵妄、发热、大汗、腹泻、肌阵挛、颈部和四肢明显僵硬，停坦度螺酮 6 天，这些症状消失，诊断为 5-HT 综合征。当然，酒中毒撤退症状也参与其中。

2. 拟 NE 能效应：当突触 NE 水平增加时，类似交感神经兴奋，在神经系统可引起失眠、噩梦、头痛（0.1% ~ 1%）、眩晕（0.1% ~ 1%）、头昏和震颤（<1%）；在消化系统可引起口干、恶心（0.9%）、厌食（0.7%）、胃胀、腹胀和便秘，在心血管系统可引起心悸、心动过速（0.1% ~ 1%）和多汗（发汗或盗汗）；并因代谢增加而引起胸红和灼热感。

三. 弱抗 DA 能效应

坦度螺酮有弱抗 DA 能效应，服后可出现类帕金森氏病样症状，如果肋间肌肌张力增高，可解释胸闷症状（0.1% ~ 1%）。坦度螺酮联合氟哌啶醇可能加强锥体外系反应。

四. 其他

1. 降温：在一项随机双盲、交叉设计研究中，给 7 例志愿者单次服坦度螺酮 60mg 或安慰剂，结果发现，坦度螺酮比安慰剂显著降低体温，降低体温意味着降低代谢率，这可能激动 5-HT_{1A} 受体导致的神经元功能抑制有关，可诱发嗜睡（3.0%）、步态蹒跚（1.1%）、倦怠感（0.8%）、心绪不良（0.8%），因为有嗜睡反应，故服坦度螺酮不宜从事危险作业（如驾车）。失眠与嗜睡相矛盾，病人出现哪种不良反应，取决于他对哪种作用机制敏感，对抗 GABA 和/或拟 NE 能效应敏感，则引起失眠，对激动 5-HT_{1A} 受体效应敏感，则引起嗜睡。

2. 肝、肾功能障碍：(1)肝功能：服坦度螺酮可能升高天门冬氨酸转氨酶、丙氨酸转氨酶（0.1% ~ 1%），升高 γ -谷氨酰转肽酶（<1%）、引起黄疸等，故应定期检查肝功能；(2)肾功能：服坦度螺酮可能升高尿 N-乙酰-B-D-氨基葡萄糖苷酶（>1%）、升高血尿素氮（<1%）。

3. 过敏症状：服坦度螺酮可引起(1)皮疹、寻麻疹（0.1% ~ 1%）、瘙痒（<1%）；(2)嗜酸性细胞增加（<1%）。

4. 妊娠和哺乳：人类服坦度螺酮的妊娠安全性尚不清楚，哺乳妇女原则上不用坦度螺酮，必用时则不哺乳。

5. 比安定：不象安定，坦度螺酮选择性激动边缘系统的 5-HT_{1A} 受体，故基本无镇静、不诱导睡眠、无抗抽搐效应、无肌肉松弛效应，无依赖效应。

[禁忌症]

禁忌症：禁用于对坦度螺酮过敏者。

慎用：坦度螺酮慎用于(1)脑器质性疾病：此时低剂量坦度螺酮即可起效；(2)中、重度呼吸衰竭：坦度螺酮抑制单胺氧化酶，从而增加 NE 能，增加全身代谢，增加耗氧量和二氧化碳，从而增加呼吸负荷，恶化呼吸衰竭；(3)心脏功能障碍：同上理，坦度螺酮增加全身耗氧量，增加心脏负荷，恶化心脏功能；(4)肝、肾功能障碍：坦度螺酮经肝代谢，由肾排泄，肝、肾功能障碍阻碍其代谢和排泄，故升高血药浓度，此时坦度螺酮用量宜低；(5)老人：老人的肝、肾功能减退，导致坦度螺酮的代谢和排泄减慢，故用量宜低。

[药动学]

1. 体内过程：健康成人单次服坦度螺酮 20mg，迅速吸收，不受进食影响，0.8~1.4 小时达峰浓度，半衰期 1.2~1.4 小时，半衰期短的好处是无积蓄作用，坏处是要频繁服用，该药经肝脏代谢，70%的经尿排泄，21%的由粪排泄。

2. 浓效关系。用条件性害怕应激刺激大鼠，然后服坦度螺酮，发现其抗焦虑效应与服药后 0.5 小时的脑药浓度呈显著正相关，而血药浓度又与脑药浓度呈显著正相关，提示坦度螺酮的抗焦虑效价依赖于血药浓度和脑药浓度。

[药物相互作用]

坦度螺酮主要经 3A4 酶代谢，伊曲康唑抑制 3A4 酶代谢，理论上抑制坦度螺酮代谢，增加坦度螺酮血浓度，但实际上，9 例健康男性服伊曲康唑 200mg/d 和坦度螺酮 10mg/d 5 天，伊曲康唑并不抑制坦度螺酮代谢。

选择性 α_1 亚单位苯二氮卓受体激动剂

苯二氮卓类药物 (BZDs) 是治疗失眠的主要方法，但有许多缺点，为此开发一组“Z”字开头的催眠药：扎来普隆 (zaleplon)、唑吡坦 (zolpidem) 和佐匹克隆 (zopiclone)，Z 字催眠药比 BZDs 安全，已成为长期治疗失眠的一线药物^[1]，其处方量已超过 BZDs。美国食品药品监督管理局最新批准治疗失眠的非苯二氮卓类药物见表 1。

表 1 美国食品药品监督管理局最新批准治疗失眠的非苯二氮卓类药物[2679]

药物	适应征	躯体健康 的成人剂量	半 衰 期	滞留 卧床时间
----	-----	---------------	-------------	------------

			(h)	(h)
扎来普隆	入睡困难的短期治疗	5mg, 10mg, 20mg	1	4
唑吡坦	入睡困难的短期治疗	5mg, 10mg	2.	7~8
			5	
唑吡坦 CR	入睡困难或夜间频醒的长期治疗	6.25mg, 12.5mg	2.	7~8
			8	
艾司佐匹克隆	入睡困难或夜间频醒的长期治疗	1mg, 2mg, 3mg	6	≥8
雷美尔通	入睡困难的长期治疗	8mg	1	≥8
			~2.6	

[商品名]思诺思（酒石酸唑吡坦，杭州赛诺菲圣德拉堡民生制药有限公司分装），扎来普隆（商品名安蓝，苏州二叶制药有限公司生产），佐匹克隆（商品名思梦还，广东顺峰药业有限公司）。

[规格和包装]

思诺思片剂 10mg/片 20片/盒，71元

安蓝片剂 10mg/14片/盒/26元

思梦还片剂 7.5mg/10片/盒/28.40元

[参考价格]

按照 2003 年 1 月价格，如果使用思诺思 10mg/晚，每月（30 天）需用 107 元。按照 2008 年 1 月价格，如果使用安蓝 10mg/晚，每月（30 天）需用 55.71 元。按照 2008 年 1 月价格，如果使用佐匹克隆 7.5mg/晚，每月（30 天）需用 85.20 元。

[适应证]

一. 生化机制:

1. Γ -氨基丁酸 A 型 ($GABA_A$) 受体: $GABA_A$ 受体是 α 、 β 、 α 、 β 和 γ 5 个亚单位围成的蛋白复合物，中间空出一个 Cl^- 通道，好比 5 个手指尖并在一起，拇指相当于 γ 亚单位，食指相当于 α 亚单位，中指相当于 β 亚单位，无名指相当于 α 亚单位，小指相当于 β 亚单位。当 $GABA_A$ 受体兴奋时，5 个手指尖稍稍张开，就形成一个 Cl^- 通道， Cl^- 进入细胞。在 α 与

β 亚单位界面上有一个 Γ -氨基丁酸 (GABA) 结合点 (一个 $GABA_A$ 受体上有 2 个 GABA 结合点), 在 α 和 γ 亚单位界面上有苯二氮卓 (BZD) 受体 (一个 $GABA_A$ 受体上只有一个 BZD 受体)。

2. 激动 $GABA_A$ 受体: 突触前膜释放 GABA, GABA 结合 GABA 结合点, 快速激活 $GABA_A$ 受体, 打开 Cl^- 通道, 触发 Cl^- 内流, 突触后膜神经元一过性超级化, 抑制其自发燃烧, 从而抑制神经元活性。

3. α 亚单位上的 BZD 受体: BZDs 激动 α 亚单位上的 BZD 受体, 增加 Cl^- 通道打开频度, 从而增加 Cl^- 内流, 神经元超级化, 活性抑制。 α 亚单位有 6 种, 即 $\alpha_1 \sim \alpha_6$ 亚单位。每种 α 亚单位上的 BZD 受体效应不同。(1) α_1 亚单位上的 BZD 受体 \rightarrow 镇静/催眠、遗忘和抗抽搐; 证据是当 α_1 亚单位突变时, 可消除 BZDs 的镇静/催眠、遗忘和抗抽搐效应; (2) α_2 亚单位上的 BZD 受体 \rightarrow 抗焦虑: 证据是当去除 α_2 亚单位时, 就消除了安定的抗焦虑效应; (3) α_3 和 α_5 亚单位上的 BZD 受体 \rightarrow 操作损害: 证据是当激动 α_3 和 α_5 亚单位时, 可松弛肌肉、损害运动和强化酒精效应; (4) α_4 亚单位上的 BZD 受体 $\downarrow \rightarrow$ 撤药症状: 证据是在激动 α_4 亚单位后, 撤除时易引起撤药症状; (5) α_6 亚单位上的 BZD 受体 \rightarrow 眼球震颤: 证据是当激动 α_6 亚单位时, 引起眼平滑肌运动。

4. BZD 受体激动剂: BZDs 等量激活 α_1 、 α_2 、 α_3 或 α_5 亚单位上的 BZD 受体, 故引起镇静/催眠、遗忘、抗抽搐、抗焦虑和操作损害效应, 而激活 α_4 或 α_6 亚单位上的 BZD 受体不明显, 故不易引起撤药症状和眼球震颤。Z 字催眠药特异性激动 α_1 亚单位上的 BZD 受体, 故引起镇静/催眠、遗忘和抗抽搐效应; 其中佐匹克隆还激动 α_2 亚单位上的 BZD 受体, 抗焦虑; 激动 α_3 亚单位上的 BZD 受体, 损害操作, 而唑吡坦和扎来普隆激动 α_2 、 α_3 亚单位上的 BZD 受体不明显, 故抗焦虑和损害操作不明显, Z 字催眠药激动 α_4 亚单位上的 BZD 受体不明显, 故撤药症状不明显; 激动 α_6 亚单位上的 BZD 受体不明显, 故眼球震颤不明显。

二. 生理机制

1. 扎来普隆: II、III 期临床研究提示, 原发性失眠病人服扎来普隆 5~20mg, 依赖于剂量缩短睡眠潜伏期, 扎来普隆 10mg 和 20mg 的临床功效至少能持续 4 周。

2. 唑吡坦: 给睡眠潜伏期 ≥ 30 分钟和平均睡眠时间 ≤ 6.5 小时的原发性失眠病人先用安慰剂 7 夜, 再改服唑吡坦 10MG 或安慰剂每晚一次, 持续 1 个月, 发现唑吡坦比安慰剂在治疗 1~3 周时缩短睡眠潜伏期, 约一半病人 (52%) 15 分钟内入睡, 另一半病人 (43%) 15~30 分钟入睡。唑吡坦仅增加慢波 2 相睡眠, 而对 3, 4 相睡眠相对不影响, 对快波睡眠影响很小。

3. 佐匹克隆: 佐匹克隆可改善睡眠连续性, 且不抑制慢波睡眠和快眼动睡眠。Wiegand

等 (2001) 组织 811 名私人开业医生参与其药物监测, 评价了 2416 例服佐匹克隆的入睡困难和睡眠维持困难病人, 结果发现, 佐匹克隆治疗各种失眠有效, 主观睡眠持续时间平均延长 2 小时。

3. 扎来普隆比唑吡坦: 一项随机双盲、安慰剂对照、3 阶段交叉设计给 37 例失眠病人服扎来普隆 10mg、唑吡坦 10mg 或安慰剂, 结果发现, 扎来普隆和唑吡坦比安慰剂缩短睡眠潜伏期, 延长睡眠持续时间 ($P < 0.001$), 服扎来普隆 4 小时后就无残余镇静效应, 而服唑吡坦 7 小时后还有残余镇静效应, 提示夜醒后失眠可再服扎来普隆, 而不宜再服唑吡坦。

4. 扎来普隆比三唑仑。Drake 等 (2000) 对慢性原发性失眠研究发现, 扎来普隆 10mg 缩短睡眠潜伏期与三唑仑 0.25mg 类似, 扎来普隆 10mg、20mg、40mg、60mg 都倾向增加 3、4 相睡眠的百分比, 而三唑仑则降低该百分比, 扎来普隆 40mg 和 60mg 比三唑仑 0.25mg 增加了不良事件率。

5. Z 字催眠药比 BZDs: Z 字催眠药的催眠效应类似 BZDs, 但对正常睡眠的结构破坏少, 精神运动性和记忆损害小, 停药时反跳性失眠和撤药症状少。

三. 功能性失眠

1. 噪音引起的失眠: Stone 等 (2002) 做了一项双盲、安慰剂和活性药物对照、4 阶段交叉研究, 给 13 例听力正常且对噪音敏感的男女志愿者 (20~30 岁) 在安静环境下先睡 5 小时 (22: 45~03: 45), 然后唤醒他们, 在凌晨 4: 00 给服扎来普隆 10mg、扎来普隆 20mg、佐匹克隆 7.5mg (活性药物对照) 或安慰剂, 然后再睡 (04: 00~08: 00), 此间暴露 80 分贝 1 千赫兹的纯噪音脉冲, 每次噪音 50 毫秒, 间歇 1 秒, 如果睡着持续 10 分钟以上, 则中止噪音刺激; 或者连续 2 小时睡不着, 则中止噪音刺激, 比起安慰剂, 扎来普隆 10mg 显著缩短睡眠潜伏期 ($P=0.04$), 扎来普隆 20mg 显著缩短 1 相睡眠 ($P=0.012$), 且 08: 00 起床后无记忆和操作损害。

2. 轮班睡眠障碍: Hart 等 (2003) 给 7 例轮班者连续 3 天睡前 1 小时口服安慰剂、唑吡坦 5mg 或 10mg, 当服安慰剂时, 次日操作受损, 夜间轮班时进食少, 当服唑吡坦时主观睡眠改善, 次日操作轻度改善, 夜间轮班时进食不受影响, 次日心境恶化, 提示唑吡坦改善轮班破坏的睡眠和次日操作。

3. 高山性睡眠障碍: Beaumont 等 (2007) 让 12 例高山探险队男性第 1 周住海拔 1000 米, 作为基线。第 2 周登上海拔 3613 米高地住 3 天, 每晚 9 点 45 分服唑吡坦 10mg、扎来普隆 10mg 或安慰剂, 结果服安慰剂比基线的睡眠显著损害, 服唑吡坦和扎来普隆比服安慰剂睡着后醒来时间缩短 6 分钟, 睡眠质量改善, 对夜间动脉血氧饱和度、次日注意、警觉或心境均

无不良影响,服唑吡坦病人还增加慢波睡眠/总睡眠时间比值,增加4相睡眠/总睡眠时间比值,提示唑吡坦对高山性睡眠障碍安全有效。

4. 更年期和绝经期失眠: 45%~75%的更年期妇女有潮热,潮热可伴眩晕、头痛、恶心和心悸,终致失眠。141例更年期或绝经期失眠女性用唑吡坦10mg或安慰剂治疗4周,结果唑吡坦比安慰剂减少睡着后醒来次数,缩短醒来时间,增加总睡眠时间。改善睡眠的人数是服安慰剂的2倍,改善白天功能。

5. 老人的失眠: Ancoli-Israel等(1999)多中心、随机、安慰剂对照研究给549例失眠老人(≥ 65 岁)每晚服药,第1周服安慰剂,第2~3周双盲服扎来普隆5mg、10mg或唑吡坦5mg,第4周改服安慰剂,结果发现,在服扎来普隆10mg和唑吡坦5mg的2周期间明显缩短睡眠潜伏期,在服扎来普隆10mg第1周和服唑吡坦5mg2周期间增加睡眠持续时间,扎来普隆的中枢神经系统不良事件率与安慰剂无显著差异。

四. 器质性失眠

1. 脑缺血引起的失眠: 脑缺血引起的失眠先用静脉扩血管药治疗,无效,可用扎来普隆、唑吡坦或佐匹克隆治疗。别用咪达唑仑,咪达唑仑对大脑血流有不良影响。

2. 呼吸疾病引起的失眠: 慢性阻塞性肺病可因咳嗽、痰多、高碳酸血症或治疗肺病药物(如安茶碱)而引起失眠,这种病人服用BZDs宜小心,因为能降低上呼吸道肌张力,迟钝对高碳酸血症的唤醒反应,对照研究提示,不伴白天高碳酸血症的轻~中度慢性阻塞性肺病病人可安全使用三唑仑、唑吡坦和扎来普隆。

3. 尿毒症引起的失眠: Sabbatini等给10例血液透析的失眠病人进行随机双盲交叉试验,排除其他失眠原因,给服扎来普隆或安慰剂,结果发现,扎来普隆比安慰剂明显缩短睡眠潜伏期($P < 0.01$),改善睡眠质量($P < 0.03$),但不延长睡眠持续时间($P < 0.05$),也无特殊不良反应。

4. 前列腺肥大的夜尿症: Song等(2007)研究了18例前列腺肥大病人,其中3例服坦索罗新0.2mg一日一次,15例服特拉唑嗪4mg一日一次,这些病人添加唑吡坦10mg/晚治疗8周,每晚夜尿次数由3次降为2次,尿流不畅无改善,提示唑吡坦可能通过改善睡眠而减少前列腺肥大的夜尿次数。

五. 比较

(一) Z字催眠药比安慰剂

1. 唑吡坦: 间断服唑吡坦10mg治疗12周,比安慰剂缩短睡眠潜伏期,减少觉醒次数,增加总睡眠时间,改善睡眠质量。

2. 扎来普隆: Fry 等 (2000) 研究发现, 扎来普隆 10mg 比安慰剂缩短睡眠潜伏期, 延长睡眠持续时间, 改善睡眠质量。Whitmore 等 (2004) 双盲平衡给 12 例受试者 (6 男、6 女) 下午单次服扎来普隆 10mg 或安慰剂, 结果扎来普隆比安慰剂显著增加慢波睡眠, 倾向增加睡眠总量。

(二) Z 字催眠药互比

1. 唑吡坦比扎来普隆效价高。Greenblatt 等 (1998) 双盲、5 种情况交叉研究给健康男性志愿者单剂量口服安慰剂、扎来普隆 10mg、扎来普隆 20mg、唑吡坦 10mg 或唑吡坦 20mg, 每种治疗间期清洗 48 小时, 服后 8~24 小时测定药效学效应, 结果发现, GABA_A 受体激动剂的效价依次为唑吡坦 20mg > 唑吡坦 10mg > 扎来普隆 20mg > 扎来普隆 10mg > 安慰剂。

2. 唑吡坦比扎来普隆更受病人欢迎: Allain 等 (2003) 在 2 夜间采取随机双盲交叉研究, 给失眠病人 (平均 53 岁, 52% 的为女性) 单剂量服唑吡坦 10mg 或扎来普隆 10mg, 药物偏好问卷证实, 62% 的病人偏好服唑吡坦, 38% 的病人偏好服扎来普隆 (P=0.08), 看来, 失眠病人多数愿服唑吡坦, 少数愿服扎来普隆。

3. 唑吡坦比扎来普隆的疗效不易耐受: 原发性失眠病人服唑吡坦、扎来普隆或安慰剂, 治疗 1 周发现, 唑吡坦 10MG、扎来普隆 10MG 或 20MG 比安慰剂睡眠质量好, 治疗 2~4 周发现, 唑吡坦而不是扎来普隆 10MG 比安慰剂的睡眠质量好。提示唑吡坦比扎来普隆的疗效不易发生耐受。

4. 扎来普隆比唑吡坦的镇静作用消除快: Drover 等 (2000) 给 10 例健康男女志愿者 (23~31 岁) 随机分配服扎来普隆 10mg 或 20mg、唑吡坦 10mg 或 20mg, 或安慰剂, 扎来普隆比唑吡坦的镇静作用轻 (P<0.001), 镇静作用消除快 (4 小时: 8 小时, P<0.05), 扎来普隆对近、远期回忆无显著损害, 而唑吡坦对近、远期回忆有显著损害 (P<0.05)。扎来普隆和唑吡坦是入睡困难的一线药物, 而唑吡坦和佐匹克隆适用于维持睡眠。

5. 扎来普隆比佐匹克隆镇静效应弱: Paul 等 (2004) 采用双盲交叉平衡治疗顺序, 给 9 男、14 女 (21~53 岁) 单剂量服安慰剂、扎来普隆 10mg、佐匹克隆 7.5mg、羟安定 15mg 或定时释放褪黑激素 6mg, 结果发现, 扎来普隆诱导睡眠能力比佐匹克隆弱。

6. 唑吡坦的入睡效应比佐匹克隆强: 在日本, Tsutsui 等 (2001) 给慢性原发性失眠病人双盲服唑吡坦 10mg/d 或佐匹克隆 7.5mg/d, 治疗 2 周, 唑吡坦组失眠中度以上改善率与佐匹克隆组相当 [68% (142/209): 62% (135/219)], 但唑吡坦组比佐匹克隆组缩短睡眠潜伏期的率为高 (86%: 78%)。提示唑吡坦的入睡效应比佐匹克隆强。

(三) Z 字催眠药比其他有镇静性能的药物

1. 比曲唑酮: (1)唑吡坦: 2周研究表明, 唑吡坦 10mg 和曲唑酮 50mg 都缩短睡眠潜伏期, 增加总睡眠时间, 但唑吡坦比曲唑酮改善睡眠更明显。(2)扎来普隆: Schwartz 等 (2004) 给 15 例精神科住院病人必要时随机服扎来普隆 10~20mg 或曲唑酮 50~100mg, 结果发现, 扎来普隆比曲唑酮的主观睡眠浅且短, 耐受性好, 白天残余效应小。

2. 比氟哌啶醇: 因烧伤而住院的儿童显著减少 3, 4 相睡眠, 缩短快眼动睡眠, 睡眠间多次醒来。Armour 等 (2008) 让 40 例烧伤儿童第 1 晚不服药, 作为基线, 第二晚开始随机分配服唑吡坦和氟哌啶醇, 每周交替一次, 共治疗 6 周, 结果发现, 唑吡坦比基线轻度增加 3, 4 相睡眠比例, 增加快眼动睡眠, 但不增加总睡眠时间, 氟哌啶醇比基线显著增加 2 相睡眠, 增加总睡眠时间, 两药间无显著差异。

3. 比氯羟安定: Li Pi Shan 等 (2004) 给 18 例脑外伤和中风病人 (20~78 岁) 双盲交叉睡前必要时服氯羟安定 0.5~1.0mg 或佐匹克隆 3.75~7.5mg, 治疗 7 天, 两药在持续睡眠时间或主观睡眠测定方面无显著差异^[2]。

4. 比褪黑激素: 30 例空勤人员执行三次飞越大西洋任务, 在中转站时体内生物钟处于下午 5 点钟, 此时体内温度最高, 最不易入睡, Paul 等 (2004) 给他们依次服安慰剂、持续释放的褪黑激素 2mg 或佐匹克隆 7.5mg, 结果褪黑激素或佐匹克隆比安慰剂入睡快, 睡眠多, 夜醒次数少, 醒来持续时间短, 佐匹克隆 7.5mg 与褪黑激素 2mg 的促进入睡作用等效^[3]。

5. 比认知行为治疗: (1)唑吡坦: Jacobs 等给 63 例原发性入睡困难成人分配到认知行为治疗组 (个别会谈每次 30 分钟, 共 4 次)、唑吡坦组 (10mg/晚×28 天, 然后 5mg/晚×7 天, 然后 5mg/隔日晚×7 天)、认知行为治疗联合唑吡坦组 (联合组)、认知行为治疗联合安慰剂组。结果发现, 认知行为治疗组缩短睡眠潜伏期最强, 各治疗组均增加总睡眠时间, 以唑吡坦组倾向增加为多, 联合组不比唑吡坦组增加更多。(2)佐匹克隆: 在挪威, Siverisen 等 (2006) 给 46 例成年和老年慢性原发性失眠病人分配用认知行为治疗 (N=18)、佐匹克隆 7.5mg/d (N=16) 或安慰剂 (N=12), 治疗 6 周, 随访 6 个月, 结果认知行为治疗的睡眠功效由 81% 升至 90%, 而佐匹克隆的睡眠功效维持在 82% 不变, 认知行为治疗比佐匹克隆的慢波睡眠时间长, 觉醒短^[1]。

六. 非催眠性精神效应

1. 拔牙前镇静: Ganzberg 等 (2005) 为镇静 14 例行第三白齿拔除术的病人, 口服扎来普隆或三唑仑, 结果发现, 扎来普隆的镇静效应类似三唑仑, 但药效消除较快。

2. 睡行症: 睡行症发生于非快眼动睡眠的慢波睡眠 (3, 4 相睡眠), 非快眼动睡眠主要

发生于睡眠前半段，唑吡坦半衰期 2.5 小时，睡前服 5~10mg 正好在睡眠前半段起作用，加深慢波睡眠，改善睡行症。但须注意，唑吡坦本身也可引起睡行症样行为。

3. 缄默症: Shames 等 (2008) 报告 1 例严重脑缺氧后持续意识障碍的 50 岁女性，残留缄默症，手足徐动，完全需要他人护理，病程 18 个月，服唑吡坦 5~10mg，45 分钟内恢复说话能力，中止手足徐动，恢复做事能力，包括自己吃饭的能力，持续改善 3~4 小时后，又回到以前状态，每天服一次唑吡坦，该改善重复一次。

4. 极度思睡: 1 例 35 岁男性因心脏停搏而引起持续脑缺氧，表现极度思睡，对刺激无反应，病程 8 个月，服唑吡坦一日二次，戏剧性增加警醒水平，改善说话和步态，不服唑吡坦又回到思睡和赖床 (bedbound)，再用唑吡坦再度改善。

5. 储备精力: Betejat 等 (2006) 给 8 例健康男性服唑吡坦睡眠 6 小时，醒后不恶化操作，再用咖啡因缓释剂 300mg 或莫达芬尼 200mg，连续军事操作 18 小时，此间保持警觉，提示唑吡坦引导睡眠，醒后不恶化操作，为后面储备精力，用莫达芬尼和咖啡因进一步促进唤醒能力。

6. 抗焦虑: (1) 佐匹克隆: Furuse (2002) 将 117 例手术前病人随机分配入佐-佐组 (N=16, 手术前夜服佐匹克隆 7.5mg, 术前 2 小时再服佐匹克隆 7.5mg)、佐-咪组 (N=18, 手术前夜服佐匹克隆 7.5mg, 术前 1 小时肌注咪达唑仑 0.05mg/kg), 佐组 (N=18, 手术前 2 小时服佐匹克隆 7.5mg) 和咪组 (N=24, 手术前 1 小时肌注咪达唑仑 0.05mg/kg), 每次用药前后评价状态-素质焦虑问卷, 结果佐匹克隆显著降低焦虑分, 而肌注咪达唑仑则不降低焦虑分, 故口服佐匹克隆比肌注咪达唑仑明显改善术前焦虑。(2) 扎来普隆: 扎来普隆拮抗荷包牡丹碱、印方己毒素和士的宁引起的抽搐效应; 抗焦虑模式提示, 扎来普隆有弱抗焦虑效应。不过, 由于高效的抗抽搐药和抗焦虑药很多, 所以, 不会因为抗抽搐和抗焦虑而选择扎来普隆。

七. 非催眠性神经效应

1. 睑痉挛: Garretto 等 (2004) 报告 3 例睑痉挛病人, 用唑吡坦治疗后睑痉挛显著改善, 可能是唑吡坦激动了基底节输出纤维的 GABA 受体, 改善睑痉挛。

2. 肌强直: Shadan 等 (2004) 报告 1 例 28 岁男性, 在顿挫性心脏停搏后遗留缺氧性脑损害, 表现四肢严重肌僵硬和肌强直, 肌张力障碍姿势, 唑吡坦依赖剂量戏剧性改善肌僵硬、肌强直和肌张力障碍姿势, 以后 4 年执行能力改善。

3. 小脑神经功能联结不能: Clauss 等 (2004) 报告 4 例脑损伤病人, 其中 3 例是小脑神经功能联结不能, 服唑吡坦后 3 例明显改善脑损伤区的血液灌流量, 逆转小脑神经功能联结

不能。

4. 术后疼痛：68 例病人做膝关节镜检查，术后均服二氢可待因酮和布洛芬，分为 3 组：唑吡坦组（N=24）、对照组（N=24）和安慰剂组（N=20），结果发现，唑吡坦组比对照组显著减轻术后疼痛和疲劳（ $P < 0.05$ ），比安慰剂组倾向减轻术后疼痛和疲劳（ $P > 0.05$ ），提示在膝关节镜检查后，唑吡坦减轻疼痛和疲劳。

[剂量和用法]

1. 用量：(1) 扎来普隆：成人睡前服 10mg，体重轻者服 5mg，如果服 7~10 天无效，应重新评价失眠原因；(2) 唑吡坦：不足 65 岁的成人睡前服唑吡坦 10mg，必要时增至 15~20mg；唑吡坦可“必要时”服用，有效且耐受性良好；(3) 佐匹克隆：成人睡前服 7.5mg，呼吸功能不全者睡前服 3.75mg。

2. 长度：理论上讲，BZDs 和扎来普隆、唑吡坦、佐匹克隆仅适用于偶尔失眠，持续服用不超过 4 周。但实际上，应根据病人的境遇而定，如果病人能主观控制睡眠，可逐步断药；如果一撤药就损害病人的生活质量，其他措施又不力，则只有维持治疗；维持治疗可选用唑吡坦和佐匹克隆，这两种药物不发生耐受，滥用潜力小。扎来普隆未推荐用于长期治疗。

3. 联合：有学者认为，催眠药联合治疗无优势，应禁用。我们认为，短效药（ $T_{1/2} < 6$ 小时）可与中效药（ $T_{1/2} = 6 \sim 24$ 小时）或长效药（ $T_{1/2} > 24$ 小时）联用，短效药促进入睡，中效药维持睡眠，长效药既维持睡眠又抗次日焦虑。联合治疗可各显其长。

4. 老人：65 岁以上老人失眠要排除躯体疾病和药源性失眠，然后选 Z 字催眠药，这类药物催眠效应中等，老人用量仅为成人的一半，如扎来普隆 5mg/d，唑吡坦 5mg，佐匹克隆 3.75mg，必要时可增至成人量。Z 字催眠药比 BZDs 的耐受性小，依赖性小，宿醉效应小，但并不更安全。

[不良反应]

一. α_1 亚单位上的 BZD 受体效应

(一) 知觉障碍

1. 幻觉：唑吡坦激动 α_1 亚单位上的 BZD 受体，引起催眠效应，如果此间不睡，易进入催眠状态，引发幻觉。易感因素有：(1) 服后不及时入睡：汪春运（2007）报告 1 例广泛性焦虑症女大学生，在服舍曲林 50mg/d 基础上，临时加服唑吡坦 10mg，服后做了 1 小时功课，凭空看见窗外有许多人在开会（幻视），说话（幻听），十几分钟后消失。提示服唑吡坦后不及时上床入睡，能延长催眠相，易感幻觉；(2) 远离入睡时间服药：喻东山（2009）报告 1 例抑郁症女性，既往无睡眠障碍史，晚 7 时误服唑吡坦 10mg，约 20 分钟感到思睡，上床后，

闭目看见楼梯上有几个陌生人走上走下，背景显暗，看不清楚（假性幻听）。提示远离入睡时间服药，能延长催眠相，易感幻觉；3. “必要时”服药：Tsai 等（2003）报告 1 例年轻女性，唑吡坦停用 2 天后再用，发生幻视和入睡前的幻觉。看来，“必要时”服唑吡坦易感幻觉。

2. 感知综合障碍：唑吡坦激动 α_1 亚单位上的 BZD 受体，引起催眠效应，如果此间不睡，易进入催眠状态，引发感知综合障碍。Huang 等（2003）报告 1 例 50 岁的骨质疏松症妇女，偶因失眠服唑吡坦 10mg，20 分钟内出现客观物体扭曲和房子弯曲，持续 30 分钟消失，事后仅能部分回忆。

（二）认知障碍

1. 比 BZDs：唑吡坦激动 α_1 亚单位上的 BZD 受体，引起记忆损害。Pompeia 等（2004）给 12 例健康年轻妇女随机分配服安慰剂、唑吡坦 5mg 或 10mg，结果唑吡坦 10mg 类似 BZDs（除氯羟安定外），可损害清晰记忆。但唑吡坦半衰期短（2.5 小时），象扎来普隆（半衰期 1 小时）和佐匹克隆（半衰期 5 小时）一样，在服用 7~8 小时后，其精神运动性任务和记忆力比 BZDs 好。

2. 比褪黑激素：Storm 等（2007）给 13 例志愿者中午 1 点服药，下午 3 点强制唤醒志愿者，唑吡坦 20mg 组比安慰剂组 10 个认知任务有 9 个减退，包括语法推理、数学过程和词汇记忆，6 小时恢复；唑吡坦 10mg 组比安慰剂组 10 个认知任务有 4 个轻度减退，4 小时恢复，褪黑激素 5mg 或 10mg 组比唑吡坦组损害认知轻，时间短，提示损害认知的强度是：唑吡坦 20mg > 唑吡坦 10mg > 褪黑激素 10mg > 安慰剂。

3. 比安慰剂：佐匹克隆的代谢物 S-去甲佐匹克隆抑制 N-甲基-D-天门冬氨酸受体的兴奋，损害认知功能。Isawa 等（2000）给健康男性成人双盲交叉服佐匹克隆 7.5mg、唑吡坦 10mg 和安慰剂，结果发现，佐匹克隆、唑吡坦无逆行性遗忘证据，但编码能力稍受损害，因为服药后列表回忆的单词量减少。但 7 例运动员第一晚服唑吡坦 10mg，第二晚服安慰剂，发现唑吡坦对次日警醒性和疲劳性比安慰剂无明显改变。

（三）情感障碍

1. 诱发抑郁：Z 字催眠药激动 α_1 亚单位上的 BZD 受体，引起镇静/催眠效应，后者引发抑郁。Kripko 等（2007）收集 5535 例随机服扎来普隆、唑吡坦、艾司佐匹克隆或雷美尔通的病人和 2318 例随机服安慰剂的病人，抑郁症发生率催眠药组为 2.0%，安慰剂组为 0.9%（ $P < 0.002$ ）。美国食品药品监督管理局资料也表明，现代催眠药增加抑郁症的发生率。故当有抑郁症危险性时，应避免服催眠药，选择镇静性抗抑郁药。

2. 次日烦躁和神经过敏：唑吡坦半衰期 2.5 小时，药浓度迅速下降，下半夜可见反跳性

噩梦和烦躁。如次日白天还有烦躁、兴奋和神经过敏，应停药。

(四)行为障碍

1. 运动减少：Denise 等（2003）给 33 例健康受试者于晚 10 点半到 11 点半双盲交叉服佐匹克隆 7.5mg、唑吡坦 10mg、氟硝西洋 1mg 和安慰剂，结果发现，佐匹克隆、唑吡坦和氟硝西洋显著减少当夜的运动，三药减少程度相当^[8]。

2. 行为损害：Uchiumi 等（2000）给 12 例健康成年男性双盲交叉服佐匹克隆 7.5mg、唑吡坦 10mg 和安慰剂，当佐匹克隆和唑吡坦血浆水平接近峰值时，服唑吡坦比服佐匹克隆者更虚弱，更思睡，更敌对，严重行为副反应率更高。

3. 残余镇静的严重度苯二氮卓类药物（BZDs）> 佐匹克隆 > 唑吡坦 > 扎来普隆：BZDs 和佐匹克隆促进睡眠，次日思睡，而扎来普隆或唑吡坦次日无明显思睡。其中扎来普隆比唑吡坦的残余镇静效应还要短。

(1) 苯二氮卓类药物（BZDs）> 佐匹克隆：佐匹克隆比中长效药氟安定、硝西洋和氟硝西洋的白天镇静效应小，对白天的健康感比短效药三唑仑和咪达唑仑稍好。

(2) 佐匹克隆 > 唑吡坦：晚服佐匹克隆，次晨睡眠潜伏期显著缩短；晚服唑吡坦，次晨睡眠潜伏期则无显著缩短，说明佐匹克隆的次日思睡效应比唑吡坦明显，但佐匹克隆或唑吡坦均不增加次晨的主观思睡性。

(3) 唑吡坦 > 扎来普隆：Danjou 等（1999）6 阶段双盲交叉研究给 36 例健康受试者服扎来普隆 10mg、唑吡坦 10mg 或安慰剂，结果证明，夜醒前 2 小时服扎来普隆 10mg，即无残余镇静效应；夜醒前 5 小时服唑吡坦，还有残余镇静效应。

4. 平衡损害

(1) 佐匹克隆 > 唑吡坦：ALLAIN 等（2003）给 48 例老年健康志愿者（65 岁以上）夜服唑吡坦 5mg、佐匹克隆 3.75mg、美达西洋（LORMETAZEPAM）1mg 和安慰剂，结果 3 药均比安慰剂增加躯体摇摆性（平衡仪的睁、闭眼面积增大），这种增加在服唑吡坦 5 小时后消失，服美达西洋和佐匹克隆 8 小时后消失，提示佐匹克隆损害平衡的持续时间比唑吡坦长。

(2) 唑吡坦 > 三唑仑：唑吡坦激动 α_1 亚单位上的 BZD 受体，通过抑制唤醒引起不平衡感。Nakamura 等（2005）研究 8 例健康男性发现，唑吡坦 10mg 比三唑仑 0.25mg 引起的不平衡感还重。5. 冲动性重复行为：Tsai 等（2007）报告，3 例妇女服唑吡坦出现顺行性遗忘和冲动性重复行为，后者表现为清洁行为、购物和吃东西，停药后症状消失。机制可能是：唑吡坦激动 α_1 亚单位上的 BZD 受体，引起皮质抑制（顺行性遗忘），皮质下脱抑制性兴奋（冲动性重复行为）。

(五)意识障碍

1. 睡行症: Yang 等 (2005) 报告 1 例 50 多岁有脑外伤史的男性, 既往无睡行症史, 在服唑吡坦后, 有 2 个不连贯之夜出现睡眠期间走路。喻东山 (2010) 报告 1 例 43 岁的精神分裂症缓解女性, 在服氯丙嗪 25mg/中, 75mg/晚基础上不定期服唑吡坦 (思诺思) 15mg/晚, 一天夜 11 时服唑吡坦入睡, 夜 1 点起床, 眼神迷离, 说了一些前后不相关的话, 半个多小时又睡去, 次日醒来不能回忆。机制可能是: 唑吡坦效应已过, 反跳症状出现, 慢波睡眠变浅, 引起睡行症。

2. 谵妄: Brodeur 等 (2001) 报告 1 例 86 岁的老妇人, 偶服唑吡坦 5mg, 2 小时后出现坐立不安、定向障碍和躯体焦虑, 用氟哌啶醇和约束治疗, 两天后症状消失, 事后不能回忆。机制可能是: 老人代谢慢, 导致唑吡坦血药浓度升高所致。

二. α_3 和 α_5 亚单位上的 BZD 受体效应

(一)精神运动性操作

精神运动性操作分为认知、操作和驾车 3 方面, 扎来普隆不激动 α_3 、 α_5 亚单位, 从这一方面看不损害操作, 但激动 α_1 亚单位, 通过引起遗忘而损害认知, 通过引起镇静/催眠损害操作和驾车, 扎来普隆半衰期 1 小时, 故损害精神运动性操作不超过 4 小时。

1. 认知

(1)服扎来普隆 1 小时后有损害: Hindnarch 等 (2001) 随机双盲、安慰剂对照、交叉研究给 40 例年轻健康男、女午夜服扎来普隆 10mg, 1 小时后唤醒, 发现很小但有意义的数字符号替代试验损害; 午夜服扎来普隆 20mg, 1 小时后唤醒, 则选择反应时间延长, 数字符号替代试验损害, 立即和延迟性自由回忆词汇能力减退。

(2)服唑吡坦 20mg 6 小时后有损害: 扎来普隆 10mg 和 20mg 不影响 6 小时后记忆和精神运动性操作, 而唑吡坦 20mg (而不是 10mg) 则显著损害记忆和精神运动性操作。

2. 操作损害:

(1)氟安定 > Z 字催眠药。服扎来普隆 20mg 后 1 小时, 服唑吡坦 10mg 后 5 小时, 服三唑仑 0.25mg 后 6 小时, 服佐匹克隆 7.5mg 后 10 小时, 服氟安定 30mg 后 14 小时, 仍显著损害操作和认知功能。

(2)Z 字催眠药 > 褪黑激素: Paul 等 (2003) 以双盲交叉平衡顺序给 9 男, 14 女 (21~53 岁) 单次服安慰剂、扎来普隆 10mg、佐匹克隆 7.5mg、羟基安定 15m 或定时释放褪黑激素 6mg, 每种药物服前和服后 7 小时进行精神运动性操作, 操作损害依次为佐匹克隆 > 羟基安定 > 扎来普隆 > 褪黑激素, 其中褪黑激素不损害任何操作。

(3)扎来普隆联合酒精>单用酒精损害: Roethrs 等(2001)给 18 例健康男女分期服安慰剂-安慰剂、安慰剂-酒精、三唑仑-安慰剂、扎来普隆-安慰剂、酒精-安慰剂和酒精-扎来普隆,每组药物治疗 2 天,间隔 2~12 天,上午 08:30 服三唑仑 0.25mg 或安慰剂,09:00 服扎来普隆 10mg 或安慰剂,09:30 起饮酒 0.75g/kg 或安慰剂,治疗期间每天 10:30、12:00 和 14:30 做操作试验,结果饮酒 1 小时内损害多数测定,2.5 小时内损害少数测定,5 小时内不损害测定;单服扎来普隆 1.5 小时损害数字符号替代试验和分配注意追踪,伴酒精的扎来普隆治疗后 1.5 小时和 3 小时但不是 5.5 小时损害多数测定。伴和不伴酒精的三唑仑治疗损害数字符号置换、符号抄写、简单和复杂反应时间和分配注意操作,这在服药 2 小时和 4 小时非常一致,而到服药 6 小时则较少一致。提示损害精神运动性时间由长到短依次为三唑仑(6 小时)>酒精-扎来普隆(3 小时)>酒精(2.5 小时)。

(4)操作损害耐受性三唑仑>唑吡坦: Stoop 等(2003)给志愿者服唑吡坦 15mg/d×4 次(N=11)或三唑仑 0.375mg/d×4 次(N=15)或安慰剂×2 次,两药在药效发作期间损害操作,唑吡坦最后一次服药比第一次服药的操作损害效应不见减轻,而三唑仑则明显减轻,提示唑吡坦比三唑仑的操作损害效应不易发生耐受。

3. 驾驶损害: 失眠次日思睡,损害驾车能力。睡前服 BZDs 改善睡眠,也损害次晨驾车能力(除三唑仑外),有时到次日下午(服药后 16~17 小时)还损害驾车能力。总的来说,剂量越高,半衰期越长,服药起效后离驾驶时间越近,驾驶损害就越重。虽然 BZDs 损害驾驶可发生耐受,但过程缓慢。

(1)佐匹克隆>唑吡坦: Bocca 等(1999)给 16 例健康受试者双盲交叉晚服唑吡坦 10mg、佐匹克隆 7.5mg、氟硝西泮 1mg 或安慰剂,到次日上午 9 时,唑吡坦已无残余效应,而佐匹克隆仍损害驾驶操作,延长眼睛快速扫视的潜伏期,到上午 11 时,唑吡坦和佐匹克隆均无残余效应。但 Berthelon 等(2003)给 10 例健康人研究发现,唑吡坦 10mg 与佐匹克隆 7.5mg 均不影响驾驶者的快速反应能力。

(2)佐匹克隆>扎来普隆: Menzin 等(2001)收集 SDLP 评价驾驶损害的随机对照研究,以等价酒精血浓度表示驾驶损害程度,轻度损害驾驶操作的药物(SDLP 改变 2.5cm,与 0.05% 的酒精血浓度等价)增加车祸危险性 25%,中度损害驾驶操作的药物(SDLP 改变 4.5cm,与 0.08% 的酒精血浓度等价)增加车祸危险性 1 倍,严重损害驾驶操作的药物(SDLP 改变 7cm,与 0.12% 的酒精血浓度等价)增加车祸危险性 4 倍(是原来的 5 倍),佐匹克隆中度损害驾驶操作,扎来普隆不损害驾驶操作。假定法国 100 000 例开车的失眠成人服扎来普隆 10mg 或佐匹克隆 7.5mg,治疗 14 天,佐匹克隆将比扎来普隆增加 503 起车祸,即增加车祸率 5‰。

(3)唑吡坦 > 扎来普隆: Verster 等 (2002) 双盲、5 阶段交叉设计给受试者午夜服扎来普隆、唑吡坦或安慰剂, 4 小时后让受试者驾车, 以每小时 95 千米的恒速在 100 千米的环型高速公路上急驰, 以道路外侧位偏差 (SDLP) 为驾驶参数, 结果发现, 午夜服扎来普隆 10mg 和 20mg, 4 小时后不损害驾驶; 午夜服唑吡坦 10mg, 4 小时后增加 SDLP 达统计意义, 但无临床意义; 午夜服唑吡坦 20mg, 4 小时后显著增加 SDLP 和车速变异性。

服唑吡坦不要太迟。Partinon 等 (2003) 给 19 例妇女于凌晨 2 点单次服药, 5.5 小时后发现, 唑吡坦 10mg 和羟基安定 20mg 比安慰剂无显著操作损害效应, 但有 2 例妇女出现多次车辆碰撞, 提示病人服药太迟, 次晨驾车不是绝对安全, 故服药时间不要太迟。

(4)佐匹克隆 > 三唑仑: Jing 等 (2003) 给 6 例健康男性志愿者中午 1 时交叉服三唑仑 0.25mg、佐匹克隆 7.5mg 或安慰剂, 服后让志愿者睡 1 小时, 于服后 1、2、3、4、6、8、10 和 20 小时 (第二天上午 9 点) 在模拟装置上进行飞行操作, 每周试验一次, 共 3 周, 结果三唑仑对模拟飞行操作无显著效应, 而佐匹克隆在服后 2 和 3 小时显著损害模拟飞行操作, 4 小时后恢复正常^[7]。

(5)佐匹克隆 > 酒精: Vermeeren 等 (2002) 做了两个阶段的安慰剂对照、交叉研究, 第一阶段给 30 例健康志愿者 (32 ± 7 岁) 中午饮社交剂量酒精或安慰剂, 45 分钟后驾车; 第二阶段给志愿者睡前单次服扎来普隆 10mg、佐匹克隆 7.5mg 和安慰剂, 服药后 10 小时驾车, 结果发现, 服扎来普隆 10 小时后无驾驶损害, 相反, 而服佐匹克隆次晨损害驾驶程度是饮社交剂量酒精的两倍, 故服佐匹克隆病人次晨不要驾车。

(二)对躯体疾病的影响

1. 最低限度抑制呼吸: BZDs 不适用于失代偿的慢性肺病, 对稳定的轻~中度慢性阻塞性肺病或治疗已有效的阻塞性睡眠窒息, 唑吡坦和佐匹克隆无显著不良反应。一项初步试验提示, 扎来普隆对轻~中度阻塞性睡眠窒息病人的呼吸功能无不良影响。总之, Z-字催眠药最低限度抑制呼吸, 比 BZDs 安全。但非绝对安全, 因为即使是扎来普隆, 其松弛呼吸肌效应也比安慰剂强。故 Z-字催眠药应慎用于呼吸功能不全者。

2. 不影响高海拔呼吸: Beaumont 等 (2004) 在实验室研究了 12 例男性健康受试者, 发现唑吡坦 10mg, 扎来普隆 10mg 比安慰剂改善了海拔 4000 米压力下的慢波睡眠, 且对海拔 4000 米压力下的夜间呼吸无不良影响。

3. 阻塞性睡眠窒息: 唑吡坦激动 α_3 和 α_5 亚单位上的 BZD 受体不明显, 故松弛咽部肌肉不明显, 出于谨慎, 应避免用于阻塞性睡眠窒息。Berry 等 (2006) 研究了 16 例严重阻塞性

睡眠窒息病人，证明在正压通气有效的前提下，短期服唑吡坦 10mg 不恶化阻塞性睡眠窒息。

4. 髌部骨折: Wang 等 (2001) 对 65 岁以上的髌部骨折病人进行病例对照研究, 其中 1222 例是髌部骨折手术的病人, 4888 例是相应年龄和性别配对者, 评价病人在髌部骨折前 180 天内使用的镇静-催眠药和其他药物, 结果服唑吡坦的髌部骨折差异比 (1.95) 比 BZDs (1.46)、抗精神病药 (1.61) 和抗抑郁药 (1.46) 都高, 提示服唑吡坦因跌倒导致的髌部骨折率比 BZDs 还高, 这难以用唑吡坦激动 α_3 和 α_5 亚单位上的 BZD 受体不明显来解释。

5. 重症肌无力: 唑吡坦激动 α_3 和 α_5 亚单位上的 BZD 受体不明显, 故肌肉松弛效应不明显, 但对重症肌无力者仍应避免使用。

三. α_4 亚单位上的 BZD 受体效应

1. 耐受潜力: 耐受性是指在药量不变的情况下, 药效逐渐下降, 要想维持原药效, 需要增量。国外评价 2000 例服唑吡坦 5~20mg/d 治疗 1~12 月的病人, 发现唑吡坦无增量倾向, 认为该药无耐受性。另一方面, 已有报告服唑吡坦和佐匹克隆几周后, 功效减退, 提示发生耐受。

2. 滥用潜力

(1) BZDs > 唑吡坦: 唑吡坦用到 40mg/d 时, 会产生焦虑、眩晕、恶心、呕吐和腹泻, 这些不良反应限制其过量使用, 故唑吡坦滥用比 BZDs 滥用罕见。

(2) 扎来普隆 \approx 三唑仑: Rush 等 (1999) 双盲、交叉研究给 14 例有药物滥用史的志愿者服扎来普隆 25mg、50mg 和 75mg, 三唑仑 0.25mg、0.5mg、0.75mg 或安慰剂, 扎来普隆和三唑仑都依赖于剂量减退认知功能, 包括平衡、数字登记、回忆、画面再认/再现, 扎来普隆与三唑仑的滥用潜力 (如药物的喜欢性) 相似。不同的是: 扎来普隆比三唑仑起效快, 最大效应早, 作用时间短。

2. 成瘾潜力。BZDs 激动 α_4 受体不明显, 故通常不引起 GABA_A 受体功能向下调节, 只有在长期大量服用 BZDs 时, GABA_A 受体才会向下调节, 当 BZDs 快速撤退时, 会引起反跳和撤退。

(1) BZDs > 佐匹克隆: Cimolai 等 (2007) 从 Medline 和 PubMed 上复习佐匹克隆滥用和成瘾的病例报告和小型病例系列, 结果发现佐匹克隆比 BZDs 的依赖率低^[9]。

(2) 佐匹克隆 > 唑吡坦: 在日本, Tsutsui 等 (2001) 给慢性原发性失眠病人双盲服唑吡坦 10mg/d (N=231) 或佐匹克隆 7.5mg/d (N=248), 治疗 2 周, 停药随访 1 周, 评价其反跳现象, 结果发现, 佐匹克隆延长睡眠潜伏期的率比唑吡坦高 (15.4%: 4.5%)。

(3) 唑吡坦 > 扎来普隆: 扎来普隆激动 α_4 受体不明显, 半衰期又短 (1 小时), 即使长期

服用，每日激动 GABA_A 受体的持续时间也短，故扎来普隆即使长期服用，反跳和撤药症状也不明显。Ancoli-Israel 等（2005）报告，老人自服扎来普隆 5~10mg/d 达 6~12 个月，明显改善入睡困难、睡眠持续时间和夜醒次数（ $P < 0.001$ ），然后单服安慰剂或扎来普隆 1 周，发现中断扎来普隆后不引起反跳性失眠，也不引起撤药综合征。其他试验表明，扎来普隆 20mg 停药后可有一些反跳性失眠，但次晚即消失。相反，中断唑吡坦比中断安慰剂见到的撤药症状率显著为多，睡眠困难发生率显著为高。

3. 成瘾机制：当服用高剂量唑吡坦时，此时唑吡坦不再有选择性，能兴奋 BZDs 所激动的 α_1 、 α_2 、 α_3 和 α_5 亚单位上的 BZD 受体，并通过 γ -氨基丁酸受体突变，使成瘾病人追求催眠外效应（如抗焦虑和兴奋性），导致唑吡坦进行性增量。

4. 成瘾因素：既往有药物/酒精滥用、精神疾病或躯体疾病的病人易感佐匹克隆依赖，甚至滥用。当唑吡坦高剂量延长治疗时，其成瘾潜力类似 BZDs。在都柏林，Bannan 等（2007）给维持美沙酮治疗的病人检测尿中佐匹克隆降解产物 2-氨基-5-氯吡啶，37 例（23%）为阳性结果^[11]。在挪威，Bramness 等（1999）给 101 例服佐匹克隆的驾驶员检测血药浓度，60% 的驾驶员佐匹克隆血药浓度高于服治疗量的相应浓度，80% 的高于服治疗量 8 小时后的血药浓度，多数驾驶员血中的非法药物、有滥用潜力的处方药物或酒精呈阳性结果。

5. 成瘾表现：(1)嗜药性：有些病人为得到唑吡坦，竟然伪造处方；(2)兴奋性：病人为抗焦虑和致兴奋效应而服唑吡坦，靠服唑吡坦来维持日常活动，此时唑吡坦无镇静效应；(3)模糊性：构语障碍、意识模糊、时间和空间感减退、遗忘和幻觉；(4)反胃性：恶心和呕吐。

6. 戒断表现：唑吡坦成瘾者如果突然停药，可引起：

(1)中枢过度唤醒：高度焦虑和激动、反跳性失眠、噩梦和自杀观念。反跳性失眠是指比疗前睡眠潜伏期或总睡眠时间恶化 40% 以上。中断唑吡坦后，睡眠潜伏期延长 53%，总睡眠时间缩短 27%；中断羟基安定后，睡眠潜伏期延长 58%，总睡眠时间缩短 26%，提示两药的反跳性失眠无显著差异。

(2)外周过度唤醒：出现交感神经兴奋，表现心动过速、心悸、恶心、呕吐；出汗、震颤、肌痛和肌肉颤抖。

(3)罕见症状：癫痫大发作、谵妄和精神病。唑吡坦激动 α_1 亚单位上的 BZD 受体，抗抽搐，突然停药则引起与抗抽搐相反的癫痫大发作。Gubala 等（2007）报告 1 例 29 岁妇女，在依赖唑吡坦 160mg/d 后突然停用唑吡坦，引起癫痫大发作。Wong 等（2005）报告 1 例充血性心力衰竭的老年住院女性，突然撤除佐匹克隆后出现谵妄，复用低剂量佐匹克隆，谵妄缓

解^[10];

7. 成瘾和滥用的关系: 因为欣快和戒断症状而不得不强制性继续用药, 称为依赖, 亦即成瘾, 在成瘾期间, 由于药效耐受, 为追求欣快和避免戒断症状, 不经过医嘱而不断增量, 以致超剂量和不规则用药, 称为滥用。所以, 先有成瘾, 后有滥用。

8. 原发性滥用罕见: Kahlert 等 (2001) 报告 1 例 59 岁女性, 无精神活性物质滥用和精神障碍史, 过去 3 年间服佐匹克隆逐渐增量, 最后增至 150mg/d (20 片/d), 剂量增加与欣快相关联, 有疲劳和健康感, 除轻度注意缺陷和轻度抑郁心境外, 无其他不适。佐匹克隆撤除后, 出现内在的坐立不安、精神运动性激越、含糊的腹痛和高血压。加服安定, 以后再逐渐停安定, 这些症状消退。

9. 戒断治疗: (1)标准 BZDs: 可先用安定, 7 天内逐渐减量; (2)氟西汀: 用氟西汀可中断唑吡坦滥用和依赖; (3)氟马西尼: 当长期使用 BZDs 时, 氟马西尼作为 BZDs 部分激动剂起作用, 注射氟马西尼可戒断唑吡坦。

四. 妊娠、哺乳和儿童

1. 扎来普隆: Ddarwish 等 (1999) 给 5 例哺乳母亲单次服扎来普隆 10mg, 8 小时内系列取血和乳汁, 结果发现: (1)服药 1 小时, 血浆与乳汁扎来普隆浓度同时达峰, 以后迅速下降; (2)扎来普隆乳汁/血浆浓度比值平均 0.50; (3)在乳汁峰浓度期间哺乳, 估计婴儿也只摄入扎来普隆 1.3~1.7 μg , 相当于母体药量的 0.013%~0.017%, 不可能有临床意义。

2. 唑吡坦: Askew (2007) 报告 1 例 30 岁有唑吡坦滥用史的女性, 近 1 月服唑吡坦至少 1000mg, 分娩后新生儿活泼、警觉, 无撤药症状, 提示妊娠期失眠, 可服用唑吡坦。由于缺乏经验, 哺乳妇女不推荐服唑吡坦。

3. 佐匹克隆: Diav-Citrin 等 (1999) 前瞻性观察和随访 40 例妊娠期服佐匹克隆的妇女, 比较对照组发现, 佐匹克隆组的重要致畸率与对照组无显著差异[0/31 (0%): 1/37 (2.7%), $P=1$]。佐匹克隆在乳汁中浓度较高, 不宜用于哺乳妇女。

五. 其他

1. 口苦: 173 例服佐匹克隆的病人有 69 例 (40%) 感到口苦, 而 104 例服唑吡坦的病人仅 6 例 (5.8%) 感到口苦。提示佐匹克隆的口苦率比唑吡坦高。

2. 急性间质性肾炎: Hussain 等 (2003) 报告 1 例躯体健康的年轻男性, 服佐匹克隆后出现无尿性急性肾功能衰竭, 需要血液透析, 肾活检提示为急性间质性肾炎, 肾间质有明显的嗜酸细胞浸润, 停药佐匹克隆和加服皮质类固醇后, 肾功能正常化^[12]。

最后，在服佐匹克隆期间，睡眠期间张口呼吸可引起口干；睡眠过多可引起头痛；皮质抑制伴皮质下脱抑制可引起恐惧、好斗和神经质。

六. 过量

1. 扎来普隆: 1 例 15 岁女孩企图自杀，顿服扎来普隆 60mg，入院时思睡、说话含糊、动作减慢、共济失调、心动过速和低血钾，先给对症治疗，后予心理治疗，36 小时出院，看来扎来普隆急性过量的临床过程轻微，仅需对症治疗。Salmonson 等（2003）报告，伴蓝-绿色尿的昏迷病例应考虑为扎来普隆过量。Hojer 等（2002）指出，氟马西尼（Flumazenil）可能拮抗扎来普隆中毒。

2. 唑吡坦: 唑吡坦用到 400mg（40 片）时未见死亡报告，过量时应立即洗胃、对症处理和支持治疗。注意：唑吡坦不可透析。

3. 佐匹克隆: Reith 等（2003）分析新西兰 2001 年的 200 例中毒死亡者，发现佐匹克隆的致死毒性与 BZDs 无显著差异^[13]。佐匹克隆中毒时估计表现为思睡、意识模糊和昏迷。Fung 等（2008）报告 2 例佐匹克隆中毒引起的高铁血红蛋白血症病人。1 例为 43 岁女性，服佐匹克隆 7.5mg × 100 片，2 小时后送入急诊科，起初生命体征、体检、胸片和心电图正常，血液高铁血红蛋白为 9.8%，服药后 14 小时出现口唇和肢端发绀，走路后呼吸困难，服药后 16 小时取血，血样呈黑褐色，血液高铁血红蛋白达 23.8%，用亚甲蓝 1mg/kg 治疗两次，第二次用后不久，高铁血红蛋白降至 3.6%。另 1 例为 30 岁女性，服佐匹克隆 7.5mg × 150~200 片，50 小时后送入急诊科，生命体征和体检正常，服药后 52 小时，血液高铁血红蛋白为 5.2%，再过 1 小时达峰值（10.4%），对症处理后恢复，这种延迟性高铁血红蛋白血症可能与 N-氧化-佐匹克隆的形成过多有关^[14]。

死亡。Bramness 等（2001）描述 1 例 72 岁女性，因支气管癌伴呼吸衰竭而死亡，她服佐匹克隆过量，有可能是 200~350mg，尸检时佐匹克隆血浓度高达 1.9mg/L（4.8mM）。

[禁忌证]

1. 对 Z 字催眠药过敏者
2. 严重的呼吸功能不全: 包括睡眠呼吸暂停综合征、严重呼吸困难或胸部疾病。
3. 重症肌无力。
4. 严重的肝肾功能不全。
5. 与酒精同时服用。
6. 15 岁以下儿童、哺乳期妇女。

[药物代谢动力学]

一. 吸收和分布

1. 达峰时间: 口服唑吡坦 0.5~2 小时达峰浓度, 口服扎来普隆 1 小时达峰浓度。口服佐匹克隆 1~2 小时达峰浓度。

2. 食物影响: 唑吡坦如与食物同服, 可衰减达峰浓度, 不利入睡。同样, 高脂肪和难消化饮食也减慢扎来普隆吸收, 延迟达峰时间, 衰减峰浓度 35%, 故不要在高脂肪和难消化饮食后立即服扎来普隆。

3. 生物利用度: 扎来普隆的生物利用度比唑吡坦和佐匹克隆为低 (30%: 70%和 70%), 但扎来普隆效价高, 故治疗量 (10mg/d) 与唑吡坦 (10mg/d) 和佐匹克隆 (7.5mg/d) 相近。

4. 分布: 扎来普隆的血浆蛋白结合率为 (60±15)%, 佐匹克隆的血浆结合率为 45%, 表明扎来普隆和佐匹克隆对血浆蛋白的变化不敏感。

二. 代谢和排泄

1. 不影响细胞色素 P450 酶: 比三唑仑和咪达唑仑。三唑仑和咪达唑仑完全通过 CYP 3A4 代谢, 而 Z 字催眠药是通过几种 CYP 同功酶代谢, 故 CYP 3A4 抑制剂和诱导剂影响三唑仑和咪达唑仑的代谢大, 而影响 Z 字催眠药的代谢小。其中唑吡坦抑制 P450 1A2、2D6 和 3A 同功酶很弱, 不可能通过破坏 P450 同功酶影响其他血药浓度。

2. 代谢途径

(1)扎来普隆: 主要经肝脏醛氧化酶代谢为 5-氧-扎来普隆, 很少经细胞色素 CYP 3A 代谢为 N-脱乙基-扎来普隆, 西咪替丁抑制醛氧化酶, 故抑制 5-氧-扎来普隆生成, 可能提高扎来普隆血药浓度。

(2)佐匹克隆: 佐匹克隆主要经细胞色素 P450 (CYP) 3A4 酶代谢成 N-去甲-佐匹克隆和 N-氧化-佐匹克隆, 次要经 CYP 2C8 酶代谢成 N-去甲-佐匹克隆。佐匹克隆半衰期 5 小时, 适用于维持睡眠困难。

3. 半衰期: 扎来普隆半衰期 1 小时, 故促进入睡效果好, 但维持睡眠效果差, 因为半衰期短, 故不良反应种类比 BZD (包括三唑仑, $t_{1/2}$ 3~6 小时)、唑吡坦 ($t_{1/2}$ 2.5 小时) 和佐匹克隆 ($t_{1/2}$ 5 小时) 少, 消失也快。而唑吡坦和佐匹克隆则适合于睡眠维持障碍。

3. 肝功能障碍: 唑吡坦和扎来普隆经肝脏失活, 故轻、中度肝损害者服 Z 字催眠药应减量, 肝硬化者剂量宜小, 严重肝功能不全者不宜用 Z 字催眠药。

4. 肾功能障碍: 扎来普隆经肾脏排泄不到 1%, 扎来普隆的代谢物 5-氧-扎来普隆及其他少量代谢物无活性, 但须经肾脏排泄, 轻、中度肾功能障碍病人没必要调整剂量。

[药物相互作用]

Z-催眠药的代谢途径和抑制酶见表 2。

表 2 非苯二氮卓类镇静催眠药的代谢途径和抑制酶

药物	代谢途径	抑制酶
Z 字催眠药		
唑吡坦	3A4 (主要)、1A2 (次要)、2D6 (次要)、 2C19(次要)、2C9 (次要)	
佐匹克隆	3A4 (主要)、1A2、2C9 (次要)、2C8 (次 要)	
扎来普隆	醛氧化酶 (主要)、3A4 (极次要)	
褪黑激素受体激动剂		
阿戈美拉 汀	1A2、2C9	2C19 (中度)
褪黑激素	1A2	
5-羟色胺 1A 受体部分激动剂		
丁螺环酮	3A4	
坦度螺酮	3A4 (主要)	

一. 唑吡坦

(-)增加唑吡坦血浓度的药物

1. 舍曲林: 唑吡坦主要经 3A4 酶代谢, 次要经 1A2、2D6、2C19 和 2C9 酶代谢, 舍曲林中度抑制 2D6 酶, 轻度抑制 1A2、3A4、2C19 和 2C9 酶, 理论上中度抑制唑吡坦代谢, 增加唑吡坦血浓度。Allard 等 (1999) 给 28 例健康女性志愿者单次服唑吡坦 10mg, 然后服舍曲林 50mg/d 19 天, 再加服唑吡坦 10mg 5 天, 发现舍曲林增加唑吡坦达峰浓度, 但缩短达峰时间, 看来能强化唑吡坦缩短睡眠潜伏期的效应。已知唑吡坦不诱导任何 P450 酶, 理论上不影响舍曲林血浓度, 但实际上, 唑吡坦降低舍曲林的曲线下面积 60%, 看来能减退舍曲林的抗抑郁效应。

2. 咖啡因: 唑吡坦次要经 1A2 酶代谢, 咖啡因抑制 1A2 酶, 理论上部分抑制唑吡坦代谢, 轻度增加唑吡坦血浓度。Cysneiros 等 (2007) 研究发现, 咖啡因 250 ~ 500mg 联合唑吡坦 7.5mg, 增加唑吡坦达峰浓度 30% ~ 40%。

4. 酮康唑、红霉素和西咪替丁：唑吡坦主要经 3A4 酶代谢，酮康唑、红霉素和西咪替丁抑制 3A4 酶，从而抑制唑吡坦代谢，增加唑吡坦血浓度，故唑吡坦联合这 3 种药物时，需减少唑吡坦剂量。

5. 伏立康唑：唑吡坦主要经 3A4 酶代谢，伏立康唑抑制 3A4 酶，理论上抑制唑吡坦代谢，增加唑吡坦血浓度。给病人先服伏立康唑，后加唑吡坦 10mg，结果发现，伏立康唑增加唑吡坦达峰浓度 1.23 倍 ($P < 0.05$)，延长唑吡坦半衰期 (由 3.2 小时增至 4.1 小时， $P < 0.01$)。

6. 丙戊酸钠联合唑吡坦引起睡行症：Sattar 等 (2003) 报告 1 例 47 岁双相障碍男性，服西酞普兰 40mg 一日一次，唑吡坦 5mg 睡前，躁狂症发作时辅助丙戊酸钠治疗，2 天内引起睡行症发作，中断丙戊酸钠睡行症消失，再用丙戊酸钠睡行症再现，中断唑吡坦而继续服丙戊酸钠，则不发生睡行症。提示唑吡坦联合丙戊酸钠引起的睡行症。

7. 酒精强化唑吡坦的镇静效应：Z-字催眠药 (唑吡坦、佐匹克隆和扎来普隆) 不经 2E1 酶代谢，酒精只诱导 2E1 酶，故酒精不改变 Z 字催眠药的药动学性能，只加重 Z 字催眠药的镇静效应，故服 Z-字催眠药时禁酒。

(二)降低或倾向降低唑吡坦血浓度的药物

1. 口服避孕药：唑吡坦主要经 3A4 酶代谢，口服避孕药 (雌激素和孕激素) 未闻影响 3A4 酶活性，理论上不影响唑吡坦血浓度。Olubodun 等 (2002) 给 16 例正常健康志愿者服唑吡坦 5mg，结果发现，服比不服口服避孕药的妇女唑吡坦清除率倾向增高，半衰期倾向缩短，但无统计意义。

2. 吸烟：唑吡坦次要经 1A2 酶代谢^[13]，吸烟诱导 1A2 酶，理论上部分加速唑吡坦代谢，稍降低唑吡坦血浓度。Olubodun 等 (2002) 给 16 例健康女性 (22~42 岁) 服唑吡坦 5mg，其中 5 例吸烟，吸烟者比不吸烟者的清除率倾向为高 (445 ml/min: 345ml/min)，半衰期倾向为短 (1.8h: 2.7h)，但无统计意义。

3. 利福平：唑吡坦主要经 3A4 酶代谢，利福平重度诱导 3A4 酶，加速唑吡坦代谢，降低其镇静效应，此时唑吡坦应增量。

二. 佐匹克隆

(一)增加佐匹克隆血浓度的药物

1. 茶法唑酮：佐匹克隆主要经 3A4 酶代谢，茶法唑酮重度抑制 3A4 酶，从而抑制佐匹克隆代谢，增加佐匹克隆血浓度和效应。相反，茶法唑酮撤除后，佐匹克隆代谢不再被抑制，代谢加速，佐匹克隆血浓度大幅下降。Alderman 等 (2001) 报告 1 例 86 岁的白人女性，因

抑郁症而服茶法唑酮，因失眠而服佐匹克隆，次晨思睡，在茶法唑酮服用间和撤除后分别测定服佐匹克隆 8 小时后的血浓度，结果发现，佐匹克隆的 S-对映体血浓度由 107 $\mu\text{g/L}$ 降至 16.9 $\mu\text{g/L}$ ，R-对映体血浓度由 20.6 $\mu\text{g/L}$ 降至 1.45 $\mu\text{g/L}$ 。

2. 酮康唑和伊曲康唑：佐匹克隆主要经 3A4 酶代谢，酮康唑（1 μM ）和依曲康唑（8 μM ）重度抑制 3A4 酶，理论上抑制佐匹克隆代谢，增加佐匹克隆血浓度，实际上，这两种药降低佐匹克隆对映体清除率 65% ~ 95%，增加镇静效应，此时佐匹克隆应减量。

3. 红霉素和西咪替丁：佐匹克隆主要经 3A4 酶代谢，红霉素和西咪替丁抑制 3A4 酶，从而抑制佐匹克隆代谢，增加佐匹克隆血浓度，故当佐匹克隆联合这两种药物时，佐匹克隆应减量。

4. 中枢神经抑制药增加佐匹克隆的镇静性：当其他中枢神经抑制剂与佐匹克隆联用时，可增加其镇静效应，如当苯二氮卓类药物联合佐匹克隆时，相当于 GABA_A 受体激动剂增量，一旦中断，则戒断综合征机率增加。

(二) 利福平降低佐匹克隆效应

佐匹克隆主要经 3A4 酶代谢，利福平重度诱导 3A4 酶，加速佐匹克隆代谢，降低其镇静效应，此时佐匹克隆应增量。

(三) 吉非罗齐不影响佐匹克隆血浓度

佐匹克隆次要经 2C8 酶代谢，吉非罗齐（降血脂药）抑制 2C8 酶，理论上部分抑制佐匹克隆代谢，轻度增加佐匹克隆血浓度。Tornio 等（2006）给 10 例健康志愿者服吉非罗齐或安慰剂一日二次，治疗第三天，加服佐匹克隆 7.5mg，结果吉非罗齐不影响佐匹克隆的药动力学参数^[14]。

三. 扎来普隆

1. 扎来普隆联合甲硫哒嗪强化认知损害：Hetta 等（2000）3 阶段、双盲、随机交叉研究给 12 例健康志愿者单次服扎来普隆 20mg、甲硫哒嗪 50mg 或两药同时服用，结果发现，同时服用不改变任何一种药物的药动力学参数，但同时服用后 1 小时，其反应时间比单服甲硫哒嗪为慢。

2. 丙咪嗪、帕罗西汀或苯海拉明不影响扎来普隆血浓度：扎来普隆主要经醛氧化酶代谢，丙咪嗪、帕罗西汀或苯海拉明未闻影响醛氧化酶活性，理论上不影响扎来普隆血浓度。实际上，扎来普隆与丙咪嗪、帕罗西汀或苯海拉明无药动力学相互作用。

3. 布洛芬不影响扎来普隆血浓度：扎来普隆主要经醛氧化酶代谢，布洛芬未闻影响醛氧化酶，理论上不影响扎来普隆血浓度。Sanchez 等（2000）开放标签、随机、3 阶段交叉研究

给健康成年志愿者服扎来普隆 10mg、布洛芬 600mg 或两药同时服用，每次治疗间期清洗 7 天，服药后 14 小时收集血样，11 男和 6 女完成试验，结果发现，布洛芬与扎来普隆之间无相互作用。

4. 扎来普隆不影响地高辛血浓度：地高辛经 3A4 酶代谢，扎来普隆未闻影响 3A4 酶代谢，理论上不影响地高辛血浓度。Sanchez 等（2000）给不吸烟健康男性（18~45 岁）1~9 天服地高辛 0.375mg/d，10~14 天服地高辛 0.375mg 联合扎来普隆 10mg，20 例完成研究，结果发现扎来普隆不影响地高辛的药动学和药效学参数。

第六部胆碱酯酶抑制剂

[商品名] 多奈哌齐（donepezil）商品名安理申[卫材（中国）药业有限公司生产]

利凡斯的明(酒石酸卡巴拉汀，rivastigmine)商品名艾斯能（瑞士诺华制药有限公司生产）

加兰他敏（galantamine）商品名慧敏（常州天普制药有限公司生产）

他克林（tacrine）商品名派可致（暂未查到生产厂家）

石衫碱甲（Huperzine A）商品名双益平（上海复旦复华药业有限公司生产）和哈伯因（河南竹林众生制药股份有限公司豫中制药厂生产）。

[价格和包装]

安理申片剂，10mg/片，7 片/盒，196 元

艾斯能胶囊，6mg/粒，28 粒/盒，407 元

慧敏片剂，5mg/片，15 片/盒，24 元

派可致片剂，20mg/粒，28 粒/盒，200 元

双益平片剂，50 μg/片，48 片/盒，57 元

哈伯因片剂，50 μg/片，24 片/盒，29 元

[参考价格]

服安理申常用量 10mg/d 1 个月（30 天），需 840 元。

服艾斯能常用量 12mg/d 1 个月（30 天），需 872 元。

服慧敏常用量 24mg/d（按 25mg/d 计）1 个月（30 天），需 240 元。

服派可致常用量 160mg/d 1 个月（30 天），需 1714 元。

服双益平常用量 300 μg/d 1 个月（30 天），需 214 元。

服哈伯因常用量 300 μg/d 1 个月（30 天），需 217 元。

[适应征]

第一部分阿尔采莫氏病 (AD)

(一)药理

1. 对症治疗: ChEIs 抑制胆碱酯酶, 减慢对乙酰胆碱的降解, 增加突触间隙乙酰胆碱含量^[6], 激动毒蕈碱和尼古丁受体, 改善认知功能^[5], 抗痴呆。

2. 对因治疗: AD 病人中的乙酰胆碱酯酶多位于神经炎症斑块中, 有证据证明, 抑制丁酰胆碱酯酶能减少 β 淀粉样蛋白形成^[1]。从病理上改善 AD。

3. 效价: 在脑中, ChEIs 的效价依次为毒扁豆碱 > 多奈哌齐 > 他克林 > 加兰他敏 > 利凡斯的明^[3]。

(一)改善痴呆症状

美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准了四种 ChEIs 治疗 AD, 即多奈哌齐、利凡斯的明、加兰他敏和他克林。石杉碱甲虽为 ChEIs, 在美国只作为营养药物使用, 改善痴呆的记忆障碍。美国神经科协会实践参考推荐, 轻~中度 AD 病人考虑用 ChEIs, 约 30%~40% 的病人有效^[7], 剂量中等。

1. 多奈哌齐比安慰剂: 一项 24 周对照研究给社区中~重度 AD 病人随机分配服多奈哌齐 5~10mg/d (N=139) 或安慰剂 (N=145), 结果多奈哌齐组比安慰剂组改善认知, 减轻功能衰退。

2. 多奈哌齐比其他 ChEIs: 3 项开放标签试验和 1 项双盲随机试验将多奈哌齐比较加兰他敏和利凡斯的明的效应, 其中两项试验提示疗效无差异; 一项试验发现, 利凡斯的明比多奈哌齐有效; 另一项试验表明, 多奈哌齐比加兰他敏有效, 看来, 对 AD 的疗效倾向是利凡斯的明 > 多奈哌齐 > 加兰他敏。但 2006 年 Cochrane 综述宣称, 三药疗效无显著差异。

3. ChEIs 推迟 AD 的认知损害至少半年: 147 例 AD 病人的基线小型精神状态检查表 (MMSE) 18.1 分, 其中 40 例服多奈哌齐 5.87mg/d, 32 例服加兰他敏 14.8mg/d, 30 例服利凡斯的明 6.41mg/d、45 例不服 ChEIs, 治疗半年, 比不服 ChEIs 组改善 MMSE 分多奈哌齐为 1.6 分, 加兰他敏为 0.99 分, 利凡斯的明为 0.90 分, 三者无显著差异 ($P > 0.05$), 提示 ChEIs 延迟 AD 的认知损害至少半年^[3]。

4. 疗效预报: Fukui 等 (2005) 给 50 例 AD 病人服多奈哌齐 5mg/d, 用画钟试验监测 1 年, 按照画钟试验的改变分为真正有效、无改变和无效, 结果发现, Hasegana 痴呆量表高分、临床痴呆评定低分, 画钟试验低分、高血压和室周强度过高预测多奈哌齐治疗真正有效

或无改变 [49]。

(二)行为症状

1. 多奈哌齐: (1)妄想: Cummings 等 (2006) 给 120 例中度 AD 病人[神经精神疾病问卷 (NPI) 平均 30 分]服多奈哌齐 20 周, 对 NPI 妄想和心境因子的效应量分别为 0.34 和 0.39, 提示多奈哌齐改善 AD 病人的妄想和心境障碍; (2)情感: 将社区中 ~ 重度 AD 病人随机分配服多奈哌齐 5 ~ 10mg/d (N=139) 或安慰剂 (N=145), 治疗 24 周, 多奈哌齐比安慰剂显著改善焦虑、抑郁和淡漠 ($P < 0.05$); (3)行为: 一项对照试验给疗养所 208 例轻 ~ 重度 AD 病人随机分配服多奈哌齐 5 ~ 10mg/d 或安慰剂, 治疗 24 周, 多奈哌齐比安慰剂显著改善激越/攻击 ($P < 0.05$), 如只统计疗前已有激越/攻击的病人, 则这种改善更明显 ($P < 0.02$)。

2. 加兰他敏: 加兰他敏治疗痴呆的精神病、激越、心境、淡漠、脱抑制和异常运动行为有效, 减轻看护人的应激, 减少其他精神药物的需要, 但该结论是在轻 ~ 中度 AD 病人中得出的, 不适用于重度 AD 病人。Thomsen 等给 1 位 AD 女性服加兰他敏, 治疗 140 天, 显著减少意识模糊发作[2748]。

3. 利凡斯的明: 疗养所 173 例中 ~ 重度 AD 病人服利凡斯的明 3 ~ 12mg/d, 治疗 1 年, NPI 总分无显著改善, 但 12 项单项分有 10 项显著改善, 它们是幻觉、妄想、焦虑、欣快、淡漠、脱抑制、易激惹、运动行为异常、夜间行为障碍和食欲失调。利凡斯的明减轻心境障碍和幻觉的疗效至少持续 2 年[2748]。

(三)护理强度

1. 缩短护理时间: (1)多奈哌齐: 一项双盲对照试验给中 ~ 重度 AD 病人随机分配服多奈哌齐 (N=111) 或安慰剂 (N=110), 治疗 24 周, 结果多奈哌齐组每天护理病人的时间比安慰剂组短 1 小时 (52 分钟, $P < 0.01$)。 (2)加兰他敏: 给 825 例轻 ~ 中度 AD 病人随机分配服加兰他敏 24mg/d (N=411) 或安慰剂 (N=414), 治疗 24 周, 加兰他敏组每天护理病人的时间比安慰剂组短半小时 (32 分钟)。

2. 推迟住院时间: 曾服多奈哌齐有效治疗至少 24 周 ($\geq 5\text{mg/d}$, 合作性 $\geq 80\%$) 的 AD 病人 (N=310) 比起很少服多奈哌齐 (包括未服药、剂量 $< 5\text{mg/d}$ 或服用时间 < 24 周) 的 AD 病人 (N=113), 显著推迟痴呆病人的首次住院时间 (中位数 66 个月: 45 个月), 降低住院危险性[相对危险性 (RR) =0.57, $P < 0.01$]。

到 3 年时已无效。一项研究给 AD 病人随机分配服多奈哌齐 5 ~ 10mg/d (N=282) 或安慰剂 (N=283), 治疗 12 周, 此后继续服用不确定时间, 到 1 年时住院率多奈哌齐组比安慰剂

组为低 (9%: 14%), 到 3 年时多奈哌齐组与安慰剂组相近 (42%: 44%, $P=0.4$)。看来, 服多奈哌齐治疗 3 年时, 推迟住院时间的优势已不复存在。机制可能是: ChEIs 长期治疗向上调节胆碱酯酶 (以多奈哌齐最明显), 加快乙酰胆碱降解, 乙酰胆碱能低下, 抵消原来的认知改善[2748]。

3. 延缓送入疗养所的时间: 当家人无力再护理 AD 病人时, 才将之送入疗养所。故送入疗养所可看作是痴呆严重的指标。一项研究将 270 例中度 AD 病人分为两组, 一组曾服 ChEIs (主要为多奈哌齐), 另一组不曾服 ChEIs, 随访 3 年, 曾服组比不曾服组送入疗养所的相对危险性低 ($RR=0.33$, $P<0.01$)。

4. 降低死亡率: Gasper 等 (2005) 从美国 6 个州的小型疗养所收集 65 岁以上的痴呆病人, 证实 5423 例服多奈哌齐 (5~10mg/d) 病人和 5423 例未服药病人, 结果发现, 服药组比未服药组的死亡率低 (0.90: 1)。

(四) AD 严重度

1. 中~重度 AD: 社区中~重度 AD 病人服多奈哌齐 10mg/d, 6 个月后评定 MMSE, 结果比安慰剂组改善 2.0 分 ($P<0.01$), 如既往未服过 ChEIs, 则效果更好。

2. 重度 AD: 在瑞典的 50 家帮护机构, 248 例重度 AD 病人服多奈哌齐或安慰剂治疗, 治疗 1 个月时。多奈哌齐由 5mg/d 增至 10mg/d, 以后按耐受性调整剂量, 治疗半年, 多奈哌齐组的 MMSE 比安慰剂组改善 1.4 分, 但幻觉和腹泻率是安慰剂组的 2 倍。鉴于此, 美国 FDA 和加拿大卫生部门批准多奈哌齐治疗重度 AD。

第二部分非 AD 性痴呆

胆碱酯酶抑制剂 (ChEIs) 除治疗阿尔采莫氏病 (AD) 以外, 还试用于治疗血管性痴呆、脑外伤后痴呆、路易体痴呆、帕金森氏病性痴呆和唐氏综合征, 本文将综述 ChEIs 治疗后 5 种痴呆的现况。

一. 血管性痴呆

(一) 机理

1. 抗缺氧损害: (1)多奈哌齐: 预先用 $>0.1 \mu M$ 的多奈哌齐处理培养基中的大鼠脑皮质神经元, 能依赖于剂量抑制氧化葡萄糖引起的损伤, 但预先用加兰他敏、他克林或利凡斯的明处理, 则不能抑制氧化葡萄糖引起的损伤; (2)加兰他敏: 在一过性全脑缺血动物模式中, 加兰他敏激动尼古丁受体, 保护海马神经元, 该效应与记忆恢复相关^[1]。

2. 抗 β -淀粉样蛋白肽的缩血管效应: β -淀粉样蛋白肽收缩外周皮下的微血管, 多奈哌

齐 100 μ M 和利凡斯的明 100 μ M 降低这种收缩效应，恢复血管内皮细胞对乙酰胆碱的反应性^[2]。如这种情况发生在脑中，则能改善脑部的血液循环。

3. 改善血液供应：AD 导致迈内特基底神经节退变，降低脑胆碱能张力，胆碱能纤维可分布于微血管上，促进内皮细胞一氧化氮（NO）合酶的转录，AD 的胆碱能不足 \rightarrow NO 合酶转录 $\downarrow \rightarrow$ NO 合酶 $\downarrow \rightarrow$ NO $\downarrow \rightarrow$ 血管不能扩张。ChEIs 强化胆碱能，导致血管扩张，改善神经元的血液供应^[3]。

(二)ChEIs

Roman 等（2005）联合分析了美国、欧洲、加拿大和澳大利亚共 1219 例血管性痴呆病人，这些病人随机分配服多奈哌齐 5 mg/d (N=406)、10mg/d(经短暂的逐渐增量过程, N=421) 或安慰剂 (N=392)，治疗 24 周，两个多奈哌齐组比安慰剂组显著改善认知 ($P < 0.01$)，显著改善大体功能。据此，多奈哌齐应考虑为血管性痴呆的重要治疗药物^[4]。目前，美国 FDA 尚未批准 ChEIs 治疗血管性痴呆。

1. 混合性痴呆：Erkinjuntti 等（2008）给 285 例伴脑血管病的 AD 病人随机分配服加兰他敏或安慰剂，治疗半年，以 AD 评定量表-认知因子改善或不恶化定义有效，加兰他敏组的有效率比安慰剂组为高（61%：46%， $P < 0.02$ ）；以 AD 评定量表-认知因子至少 4 分定义有效，加兰他敏组的有效率比安慰剂组为高（34%：17%， $P < 0.01$ ）；以临床会谈印象改变有改善或不恶化定义有效，加兰他敏组的有效率比安慰剂组为高（75%：54%， $P < 0.001$ ）^[1]。目前，美国 FDA 尚未批准 ChEIs 治疗混合性痴呆。

2. 宾斯万格型皮质下血管性痴呆：Kwon 等（2009）从 8 个中心招募到 34 例这种病人，平均 72 岁，服多奈哌齐 5mg/d (N=2) 或 10mg/d (N=32, 由 5mg/d 增至 10mg/d)，治疗 24 周，24 例完成至少 12 周的研究，治疗 12 周的汉城神经心理筛选成组痴呆版认知功能比基线改善了 16 分 ($P < 0.05$)，治疗 24 周比基线改善了 12 分 ($P < 0.05$)，但改善只限于记忆、立即语言回忆和延迟回忆 3 个方面。

3. 伴皮质下梗塞和白质脑病的常染色体显性遗传性脑动脉病：该病发作较早，罕见共患 AD。Drchgans 等给 168 例这种病人（平均 55 岁）随机分配服多奈哌齐 10mg/d (N=86) 或安慰剂 (N=82)，最后分析了 161 例病人，治疗 18 周时多奈哌齐组 (N=84) 的血管性痴呆评价量表认知因子与安慰剂组 (N=77) 无显著差异，但改善几种执行功能。

4. 中风后失语：给 26 例中风后失语病人分配服多奈哌齐 10mg/d 或安慰剂，治疗 16 周，多奈哌齐改善失语商，降低失语严重度，但不改善交流行为量表分。

（三）非 ChEIs 治疗

1. 脑复康改善失语：脑复康提高脑葡萄糖利用和细胞代谢，改善中风后失语。安慰剂-对照试验表明，203 例亚急性中风病人服脑复康 4800mg/d（说明书上推荐成人可服 1600mg 一日三次），治疗 1.5~3 个月，减轻失语，改善“书写性语言”。一项 Cochrane 综述推断，脑复康治疗中风后失语可能有效^[7]，是中风后失语的一线治疗。

2. 利他林改善运动：利他林增加多巴胺（DA）传导，激活精神运动性。一项前瞻性、随机双盲、安慰剂对照试验给 21 例中风后早期病人服利他林联合物理治疗，共 3 周，改善运动功能，减少抑郁^[7]。

3. 右苯丙胺改善失语：右苯丙胺增加突触间隙去甲肾上腺素（NE）和 DA 浓度，激活精神运动性。Walker-Batson 等给 21 例亚急性中风病人服右苯丙胺 10mg 一日三~四次，同时用说话会谈治疗，每次 1 小时，共 10 次，显著改善交流指标，6 个月后倾向改善更多^[7]。

改善运动？几个研究共包括 287 例病人，检验了右苯丙胺对中风后运动的康复效应，开始 2 个研究证明有效，以后研究均未发现有效。最近一篇综述表明，右苯丙胺对运动康复疗效无明确结论^[7]。

4. 左旋多巴改善运动：一项随机研究（2001）给 53 例中风 6 周以内病人服左旋多巴 100mg 一日一次，治疗 3 周，Rivermead 运动评定量表评定的运动缺陷比服安慰剂为轻，此后 3 周这种改善持续存在^[7]。

二. 脑外伤后痴呆

（一）ChEIs

严重脑外伤假定可损害各种神经递质（包括乙酰胆碱和 DA）系统，ChEIs 提高乙酰胆碱能，改善注意和记忆。第一代 ChEIs（如毒扁豆碱）治疗脑外伤性认知损害，效果鼓舞人心，但新一代 ChEIs 脱离标签治疗脑外伤性认知损害，很少有支持证据^[5]。

1. 多奈哌齐：治疗机制。Kim 等（2009）将 26 例脑外伤后认知损害病人随机分配服多奈哌齐和安慰剂，多奈哌齐 5mg/d 治疗 3 周，然后再 10mg/d 治疗 3 周，治疗 6 周后比安慰剂提高了认知功能（ $P < 0.05$ ），且 ¹⁸F-氟去氧葡萄糖正电子发射扫描显示，对额、顶、枕、颞皮质代谢增加（ $P < 0.01$ ），这些部位对注意和物体命名起关键性作用，结论是多奈哌齐增加皮质代谢，该效应与临床疗效有关^[6]。

改善注意。Zhang 等（2004）发现，多奈哌齐及其他 ChEIs 提高注意力，改善注意分配和学习能力，减少行为紊乱。

改善记忆。一项安慰剂对照、双盲试验给 18 例脑外伤后慢性期病人服多奈哌齐，治疗 10 周，显著改善短期记忆和维持注意，停药多奈哌齐后，该效应持续存在。

改善加工速度。Walker 等（2004）发现，多奈哌齐组比对照组改善记忆和加工速度。Kaye 等研究表明，多奈哌齐不改善记忆，但改善加工速度。

提高智商。Whelan 等（2000）给 53 例脑外伤病人服多奈哌齐 5~10mg/d，治疗 2 年，改善小型精神状态检查表（MMSE）分，提高智商。

2. 利凡斯的明：前瞻性随机安慰剂、对照双盲试验给一组脑外伤病人服利凡斯的明 3~6mg/d 或安慰剂，治疗 12 周，利凡斯的明改善的语言记忆和信息加工速度与安慰剂无显著差异，只有中~重度记忆损害组（N=81）服利凡斯的明比服安慰剂改善记忆操作。

(二)非 ChEIs

1. 金刚烷胺：金刚烷胺拟 DA 能，改善注意和警醒；抗 N-甲基-D-天门冬氨酸（NMDA）受体，减轻激越和攻击。早期病例报告和回顾分析提示，脑外伤病人服金刚烷胺改善注意和警醒，减轻激越和攻击。

改善认知。Meythaler 等给 35 例脑外伤 3 个月以内的病人服金刚烷胺 200mg/d，治疗 6 周，比安慰剂更多改善残疾评定量表分。另一小样本研究（N=10）则未得到阳性结果。

改善执行功能。金刚烷胺拟 DA 能，改善执行功能。Kraus 等给 22 例脑外伤慢性期病人服金刚烷胺 400mg/d，治疗 12 周，显著改善执行功能，其中 6 例病人在疗前疗后分别做正电子发射计算机断层扫描，结果金刚烷胺吸收与左前额皮质葡萄糖代谢增加相关联，而代谢增加与执行功能改善相关联。机制可能是：金刚烷胺拟 DA 能→激动 D₁受体→增加左前额皮质代谢→改善执行功能^[10]。

2. 利他林：利他林增加 DA 能传导，激活精神运动性，改善执行功能。脑外伤病人服利他林比服安慰剂，更快改善精神加工速度，改善残疾评定量表分、改善注意和运动操作性试验。给严重脑外伤后不久的病人服利他林，缩短重症监护室和住院的持续时间^[7]。

三. 路易体痴呆

(一)概貌

特征：路易体痴呆的核心特征是认知缺损加下列 3 项中的至少 1 项：幻视、认知波动或帕金森氏征，在与 AD 的鉴别中，这 3 条很有用。其他支持性特征包括用抗精神病药敏感、反复跌倒、晕厥、一过性意识丧失、快眼动睡眠紊乱、抑郁、妄想和非视幻觉。

定性：路易体痴呆比 AD 的胆碱能不足更重^[7]。胆碱能不足与幻视相关联，ChEIs 增加胆

碱能，常缓解幻视，改善认知，减少行为紊乱^[8]。

(二)治疗

1. 改善认知: Bhasin 等 (2007) 复习了路易体痴呆病人服多奈哌齐、加兰他敏或利凡斯的明的三个独立研究, 结果发现, 所有 ChEIs 都显著改善认知和神经精神疾病评定^[9]。

2. 改善注意: Rowan 等 (2007) 开放标签给 22 例路易体痴呆和 23 例帕金森氏病病人服多奈哌齐, 治疗 20 周, 结果发现, 56% 的路易体痴呆病人注意正常化, 10% 的病人注意持续正常化; 38% 的帕金森氏病病人注意正常化, 22% 的注意持续正常化^[10]。

3. 改善行为和精神症状: Mori 等 (2006) 给轻~中度路易体痴呆病人服多奈哌齐 5mg/d, 治疗第 4 周时显著改善日本版 AD 评定量表认知因子分, 但此后并无更多改善; 治疗第 8 周和 12 周时显著改善神经精神疾病问卷外加认知功能波动分; 统一的帕金森氏病量表分未见恶化, 表明多奈哌齐显著改善路易体痴呆的行为和精神症状, 改善认知缺陷较少, 而不恶化帕金森氏征^[11]。

4. 停多奈哌齐: Pakrasi 等 (2006) 一项开放标签试验给 16 例路易体痴呆病人减少和中断多奈哌齐 4 周, 另 7 例多奈哌齐增至 15mg。结果发现, 晚期路易体痴呆病人缓慢中断多奈哌齐, 耐受良好; 7 例病人多奈哌齐增量治疗 12 周, 5 例神经精神症状有益^[12]。

四. 帕金森氏病性痴呆

1. 理论基础: 帕金森氏病性痴呆的累积发生率达 80%, 该痴呆主要由胆碱能不足引起, 故用 ChEIs 治疗有效。

2. 多奈哌齐改善定向执行任务和回忆: Miller 等 (2006) 多中心标签试验给帕金森氏病性痴呆病人服多奈哌齐, 完成该试验的病人显著改善 MMSE 分, 仔细分析发现, 只有定向执行任务和回忆显著改善, 临床大体印象量表分也改善, 运动损害不增加^[13]。

改善幻觉。Minett 等 (2003) 给 8 例路易体痴呆和 11 例帕金森氏病性痴呆病人服多奈哌齐 10mg/d, 治疗 20 周, 此后 6 周为撤药阶段, 结果发现, 这两组病人治疗后认知改善, 撤药间改善消退, 再服药再度改善, 服药改善、撤药恶化最一致的神经精神疾病问卷项目是幻觉^[14]。

改善妄想。帕金森氏病的幻觉和妄想至少部分是胆碱能不足引起的。Fabbrini 等 (2002) 给 8 例病人开放标签服多奈哌齐 5mg 睡前, 治疗 2 个月, 显著改善所有病人的幻觉和妄想, 8 例中有 2 例恶化运动残疾^[15]。

3. 利凡斯的明: 一项随机安慰剂、对照试验给 541 例帕金森氏病性痴呆病人服利凡斯的

明，治疗半年，改善认知、注意和执行功能，改善日常生活活动和行为症状^[9]。故美国 FDA 批准利凡斯的明治疗帕金森氏病性痴呆，但无理由相信，只有利凡斯的明治疗帕金森氏病性痴呆有效，轻~中度帕金森氏病性痴呆病人都可考虑服 ChEIs 治疗，服法与 AD 病人类似^[10]。

五. 唐氏综合征

许多唐氏综合征病人到 40 岁时出现 AD 症状，其尸检的神经病理改变与 AD 无法鉴别。唐氏综合征病人的痴呆率是其他发育性残疾的 5 倍以上，其中男性是女性的 3 倍以上。唐氏综合征病人的乙酰胆碱水平低，多奈哌齐提高基底前脑的乙酰胆碱水平，可改善注意和记忆。

1. 改善语言交流：4 例唐氏综合征成人开放服多奈哌齐，大体印象评定和看护者报告，显著改善交流、语言表达、注意和心境。一项 22 周的临床试验给 8~13 岁的唐氏综合征儿童开放标签服多奈哌齐，显著改善语言表达，特别是改善单词和句子结构，倾向改善对他人语言的理解。

2. 改善记忆：一项 24 周的随机双盲、安慰剂对照试验给 27 例唐氏综合征成人和 AD 病人服多奈哌齐或安慰剂，结果多奈哌齐组的精神发育迟滞个体痴呆量表（包括短期和长期记忆）分和适应性行为量表分比安慰剂组恶化为少，但神经精神疾病问卷分与安慰剂组无显著差异。

第三部分 其他

一. 精神分裂症

(一) 认知障碍

1. 改善基础：乙酰胆碱调节认知过程，包括注意、记忆和执行功能。ChEIs 增加乙酰胆碱能，故改善认知^[1]。

2. 改善注意：(1)多奈哌齐：Maxxa 等（2005）给 14 例精神分裂症病人服利培酮（N=8）或多奈哌齐联合利培酮（N=7），治疗 3~6 个月，联合组比单用组改善注意和执行功能，特别是改善注意功能^[1]。(2)加兰他敏：Born 报告 5 例氯氮平治疗的精神分裂症病人加服加兰他敏 16mg/d，治疗 8 周，3 例病人显著改善持续注意任务，多数病人改善精神运动性速度和选择性注意任务，2 例疗前记忆分低的病人看来也有改善^[2]。

3. 改善记忆：(1)多奈哌齐：Chung 等（2009）给服不典型抗精神病药稳定的精神分裂症病人开放标签加服多奈哌齐 10mg/d，治疗 12 周，显著改善注意、记忆、精神运动性速度和注意转移能力。(2)加兰他敏：Buchanan 等（2008）给 86 例精神分裂症病人随机加服加兰他敏（N=42）或安慰剂（N=44），治疗 12 周，两组的神经心理测定总分无显著差异。加兰他

敏选择性对加工速度和言语记忆有效^[3]。

4. 改善语言认知: Lee 等 (2007) 给 24 例服氟哌啶醇 5~30mg/d 至少 3 个月的精神分裂症病人随机加服多奈哌齐 5mg/d (N=12) 或安慰剂 (N=12), 治疗 12 周, 加服多奈哌齐组比加服安慰剂组改善韩文版小型精神状况检查表分 ($P < 0.05$), 改善语言认知和视觉回忆 ($P < 0.05$), 但不影响执行功能^[4]。

5. 改善灵巧性任务: Buchanan 等 (2002) 研究表明, 多奈哌齐对灵巧性任务最有效, 对语言回忆、加工速度和视觉记忆效果中等。另一项研究发现, 多奈哌齐还改善词汇表达的流畅性。

但是, ChEIs 治疗精神分裂症的认知障碍并非都是阳性结果, Kohler 等 (2007)、Fagerlund 等 (2007)、Lee 等 (2007)、Mazeh 等 (2006) 和 Freudenreich 等 (2005) 都得出阴性结果。

(二) 阴性症状

乙酰胆碱能兴奋中枢, 增加唤醒, 如果改善阴性症状, 也在情理之中, 但目前为止, ChEIs 治疗阴性症状的疗效并不确定。

1. 多奈哌齐: Akhomdzzdeh 等 (2008) 给 30 例服利培酮 4~6mg/d 至少 8 周且稳定的慢性精神分裂症病人, 随机加服多奈哌齐 10mg 或安慰剂, 治疗 12 周, 多奈哌齐显著改善阴性症状^[5]。

可是, Keefe 等 (2008) 更大的研究却得到阴性结果。Keefe 招募了 245 例单服或联用利培酮、奥氮平、奎硫平、齐拉西酮或阿立哌唑的精神分裂症或分裂情感障碍病人 (18~55 岁), 随机加服多奈哌齐 (前 6 周 5 mg/d, 后 6 周 10mg/d) (N=121) 或安慰剂 (N=124), 治疗 12 周, 多奈哌齐改善阴性症状的程度不如安慰剂^[6]。

2. 加兰他敏: Rosse 等 (2002) 给 1 例 43 岁正服典型和不典型抗精神病药的精神分裂症男性加服加兰他敏, 该男性此前有严重和持续的阳性和阴性症状、心境障碍和认知功能障碍, 加兰他敏起始量 4mg 一日二次, 维持服用第一周, 阴性症状戏剧性减轻, 2 个月后中断加兰他敏, 几天内阴性症状回到基线水平^[7]。

可是, Conley 等 (2009) 做了一项二次分析, 样本为 86 例服抗精神病药稳定剂量的精神分裂症或分裂情感性障碍病人, 随机加服加兰他敏 (N=42) 或安慰剂 (N=44), 73 例完成研究 (加兰他敏 35 例, 安慰剂 38 例), 两组之间的简明精神病量表总分、各因子分和阴性症状评定量表总分均无显著差异, 唯加兰他敏组的阴性症状评定量表失语症因子比安慰剂

有显著改善 ($P=0.007$), 提示加兰他敏只对阴性症状中的失语症有效^[8]。

(三) 抑郁症状

1. 理论基础: 有学说表明, 乙酰胆碱可恶化抑郁症, 例如, 用毒扁豆碱拟胆碱, 恶化抑郁症。可是, 加兰他敏 0.05mg/kg 联合利培酮 0.05mg/kg 增加前额皮质内侧细胞外的多巴胺浓度^[9], 这可改善抑郁。

2. 临床效果: Rish 等给 13 例服不典型抗精神病药稳定的精神分裂症或分裂情感性障碍病人, 随机加服多奈哌齐 (前 6 周 5mg/d , 后 6 周 10mg/d) 或安慰剂 (每日一次), 治疗 12 周, 这些病人疗前无抑郁或有临床抑郁症, 服多奈哌齐后明显抗抑郁, 尽管该样本小, 不足以推断多奈哌齐能抗抑郁, 但至少能确认, 多奈哌齐不引起或不恶化抑郁症状^[10]。

(四) 迟发性运动障碍

1. 理论基础: 抗精神病药长期阻断多巴胺 D_2 受体, D_2 受体适应性超敏, 引起多动 (迟发性运动障碍), 乙酰胆碱抗多巴胺能, 引起少动, 理论上可治疗迟发性运动障碍。

2. 临床疗效: Caroff 等 (2001) 征募 10 例服稳定抗精神病药剂量的精神分裂症或分裂情感性障碍病人, 在基线观察 2 周后, 以开放标签加服多奈哌齐 $5\sim 10\text{mg/d}$, 治疗 6 周, 异常不自主运动量表总分显著下降, 9 例有效, 以口面和上肢运动改善最明显。看来, 多奈哌齐治疗迟发性运动障碍有效^[11]。

Bergman 等 (2005) 征募 7 例迟发性震颤至少 1 年的病人 ($64\sim 79$ 岁), 正服稳定剂量的抗精神病药, 加服多奈哌齐 (至 10mg/d) 治疗 4 周, Simpson-Angus 量表的震颤因子显著改善 (从 38% 升至 64%), 提示多奈哌齐治疗迟发性震颤有效^[12]。

二. 轻度认知损害

(一) 概貌

1. 发生机理: 胆碱能可改善认知, 随着年龄的增加, 胆碱能活性下降, 引起轻度认知损害。

2. 诊断标准: 国际轻度认知损害工作组制定了轻度认知损害诊断标准: (1) 该个体既不正常也不痴呆; (2) 有恶化认知证据, 随着时间的延长, 客观认知减退, 或由自己或知情人主观报告加上客观认知减退; (3) 日常生活活动保持, 使用复杂工具能力完整或很少有损害。

3. 分型: De Kosky 等 (2001) 将轻度认知损害分为 3 型: (1) 遗忘性轻度认知损害: 据说优先发展为阿尔采莫氏病 (AD); (2) 一维性非遗忘性轻度认知损害: 可能发展为额叶痴呆、路易体痴呆或 AD; (3) 多维性轻度认知损害: 可能是正常老化, 也可能发展为血管性认知损害

或神经退变障碍。

4. 性质：有些研究指出，轻度认知损害事实上是早期或初发的 AD。但另一些研究表明，轻度认知损害是一种不稳定性疾病。9%~40%的发展为痴呆，40%的 2~3 年内正常化。

(二) 治疗

1. 多奈哌齐无效：再分析显示，轻度认知损害病人服多奈哌齐，对 AD 评定量表的认知效应与安慰剂无统计差异 ($P=0.31$)。故无足够证据支持：多奈哌齐可用于轻度认知损害。

2. 多奈哌齐延缓 AD 发生？一项研究给遗忘性轻度认知损害者服多奈哌齐 3 年，第 1 年比安慰剂延缓出现 AD，第 2 年只有携带载脂蛋白 E4 的亚组比安慰剂延缓出现 AD，第 3 年则不比安慰剂延缓出现 AD。这可能是多奈哌齐长期治疗，向上调节了胆碱酯酶，增加了乙酰胆碱降解之故。

3. 加兰他敏有边缘疗效：两项研究给轻度认知损害者服加兰他敏，结果有边缘疗效，但死亡率过高。鉴于此，美国食品和药品管理局 (FDA) 2005 年和世界各权威卫生机构警告，加兰他敏仅用于轻~中度 AD，而用于其他适应征 (如轻度认知损害) 则弊大于利。

4. 不推荐用 ChEIs：轻度认知损害者用 ChEIs 对症治疗，头 3 个月一过性改善认知功能，以后改善幅度下降，类似安慰剂。故不推荐 ChEIs 治疗轻度认知损害。

三. 孤独症

1. 理论基础：Perry 等尸检研究表明，孤独症个体比配对者的顶叶皮质毒蕈碱 1 型受体结合率显著为低 (30%)；10 例孤独症儿童的细胞液胆碱浓度低与儿童孤独症评定量表分相关 ($r=0.66$, $P=0.04$)。因此孤独症个体的胆碱能低下，而 ChEIs 提高胆碱能，可能治疗孤独症。

2. 多奈哌齐：Hardan 等 (2002) 回顾性调查 8 例 7~19 岁的孤独症儿童，服多奈哌齐平均 9.37mg/d，4 例 (50%) 异常行为评定量表和临床大体印象量表显著改善，不稳定和多动因子分下降，但不适当说话、思睡和刻板因子无改善^[13]。

3. 加兰他敏：Hertzman (2003) 报告 3 例孤独症病人服加兰他敏，每例病人均显著改善语言，有的病人显著改善社交行为，1 例病人因不良反应而换为多奈哌齐，则社交技术倒退。Niederhofer 等 (2002) 给孤独症儿童随机双盲交叉服加兰他敏或安慰剂，评定异常行为检测量表发现，加兰他敏减轻了易激惹、多动、眼接触不足和说话不足^[14]。

4. 利凡斯的明：Chez 等 (2004) 一项 12 周开放标签研究发现，孤独症病人服利凡斯的明治疗后，显著改善儿童孤独症量表分和 Conner's 父母评定量表分^[14]。

四. 注意缺陷多动障碍 (ADHD)

1. 多奈哌齐改善注意: 多奈哌齐拟胆碱能, 激动尼古丁受体, 改善注意。Wilens 等 (2000) 给 5 例 ADHD 儿童服多奈哌齐平均 9.5mg/d, 同时还服其他药物, 而其他药物 (包括兴奋剂) 已证实对他们无效, 父母报告和临床大体印象量表评定提示, 多奈哌齐改善注意力和动作连贯性。其中 3 例随访半年时, 还在服多奈哌齐^[14]。

2. 多奈哌齐减少冲动: 多奈哌齐增加乙酰胆碱, 乙酰胆碱减少多巴胺水平, 理论上减轻多动抽动综合征^[14]。伴多动抽动综合征的 ADHD 儿童服多奈哌齐 2.5mg/d, 父母、教师和儿童自己报告, 他们较为安静、快乐, 学习成绩较好, 减少抽搐、冲动、攻击和强迫行为。

五. 谵妄

1. 理论基础: 已知三环抗抑郁药抗胆碱能, 可引起谵妄, 由于抗胆碱能与多动有关, 所以抗胆碱导致的谵妄是多动性谵妄^[15]。由于抗多巴胺引起少动, 故抗多巴胺能应是少动性谵妄, 但是的评定: Meagher 等 (2008) 提出, 过去 24 小时内谵妄再符合下列至少 2 条 (应当不同于谵妄前), 则为多动型谵妄: (1)增加运动量: 有活动水平过多的证据吗? 如踱步、坐立不安、总的活动过多? (2)动作控制减弱: 病人在环境中不能保持适当的活动水平吗? 当需要的时候, 能保持静止吗? (3)坐立不安: 病人主诉有精神性坐立不安或激越吗? (4)漫游: 病人在环境中出现无明确指向或目的的运动吗^[15]?

3. 少动性谵妄: Meagher 等 (2008) 提出: 过去 24 小时内谵妄再符合下述至少 2 项, 则为少动型谵妄 (至少存在活动量减少或活动速度减慢中的一项: (1)活动量减少: 病人参加活动比平时少, 或活动不充分, 如静止地坐着, 没什么自发性运动; (2)减慢运动速度: 病人开始运动和执执行变慢了吗? 如走路; (3)环境认识下降: 病人对环境相对缺乏情感反应, 对周围态度被动; (4)说话量减少: 病人与环境有关的说话减少, 例如不能立即回答问题, 或说话限于最少; (5)说话速度减慢: 病人说话比平时慢, 例如中断较长, 输出较慢; (6)不想活动: 病人对环境反应较小, 例如, 对环境反应减慢或总量下降; (7)警醒性下降/退缩: 病人看来很超然或对周围缺乏认识。

4. 混合运动型谵妄: Meagher 等 (2008) 提出, 过去 24 小时谵妄既有多动型证据, 又有少动型证据, 则为混合运动型谵妄; 过去 24 小时谵妄既无多动证据, 又无少动证据, 则为非运动型谵妄。

5. 病例报告: Kohayashi 等 (2004) 报告, 1 例 68 岁的男性在颅咽管瘤手术后, 右基底前脑血管损害引起混合运动型谵妄达 1 个月, 核磁共振显示, 右尾状核头部、右基底前脑内

侧膈核和迈内特基底神经节出血性梗塞，抗精神病药、抗抑郁药和催眠药无效，服多奈哌齐第 19 天，难治性谵妄戏剧性改善。

[剂量]

1. 用法：见表 2，虚弱或对不良反应敏感者起始量折半，增幅折半。

表 2 ChEIs 的用法

药物	起始量	逐渐增量时间	目标剂量
多奈哌齐	5mg 一日一次	4 周	10mg 一日一次 ^a
利凡斯的明	1.5mg 一日二次	4 周（每周增幅 1.5mg 一日二次）	6mg 一日二次
加兰他敏	4mg 一日二次	4 周（每两周增幅 4mg 一日二次）	12mg 一日二次 ^b
他克林	10mg 一日四次	4 周（每周增幅 10mg 一日二次）	40mg 一日四次
石杉碱甲	100 μg 一日二次	4 周（每两周增幅 50 μg 一日二次）	100 ~ 200 μg 一日二次 ^c

多奈哌齐最低有效量 5mg/d

某些病人服加兰他敏 32mg/d 才有效

石杉碱甲最高量不超过 450 μg/d

2. 高剂量比低剂量：最近一篇综述回顾了 26 项随机对照研究，发现服多奈哌齐或加兰他敏高剂量的效果倾向比低剂量好；服利凡斯的明 6 ~ 12mg/d 比安慰剂有显著差异，但服低剂量与安慰剂无显著差异^[3]。

3. 肝肾损害：轻度肝损害者加兰他敏的药动学参数类似健康人，无须调整剂量；中度肝损害者加兰他敏清除率下降 23%，用药宜小心，第一周服 4mg/d，以后每周增量一次，即 4mg 一日二次，8mg 一日二次，12mg 一日二次；中、重度肝损害（Pugh 7 分以上）者加兰他敏的清除率下降 60%，重度肝损害者不推荐用加兰他敏。有与无严重肾功能不全的 AD 病人加兰他敏血药浓度无显著差异，故从理论上讲，严重肾功能不全者无须调整剂量。

4. 有效持续时间：AD 的安慰剂对照试验证明，多奈哌齐治疗半年 ~ 2 年持续有效；利凡斯的明治疗 1 年持续有效；加兰他敏治疗半年持续有效，这些研究者都声明，在研究结束后

依然有效。

5. 停药后果：12~24 周安慰剂对照试验后中断 ChEIs，认知症状回到安慰剂水平，一些病人明显恶化，再用再改善。一项试验发现，停药 6 周后再服多奈哌齐，不再能回到停药前水平。故在持续服药期间，如果症状持续稳定，恶化缓慢，应持续用药；如果症状迅速恶化，可视为无效，应停药。

[不良反应]

ChEIs 的不良反应常在用药头几天出现，2~4 天内因耐受而倾向减轻。

(一)拟胆碱能不良反应

1. 中枢神经系统：乙酰胆碱可兴奋中枢，表现为：(1)增加觉醒度：常见失眠，偶见生动梦境，改晨服后减轻；(2)增加肌张力：ChEIs 增加纹状体胆碱能，引起帕金森氏征；抗精神病药阻断多巴胺能，引起帕金森氏综合征。多奈哌齐联合不典型抗精神病药已有这类报告；(3)增加癫痫发作：慎用于癫痫病人。

2. 消化系统：乙酰胆碱增加胃肠蠕动，当增加胃的逆蠕动时，引起恶心、呕吐和厌食，导致体重减轻，当出现不明原因的恶心和呕吐时，应限用 ChEIs；当增加肠蠕动时，可引起腹泻；乙酰胆碱还增加胃酸分泌，故胃溃疡和胃炎病人限用 ChEIs。

3. 呼吸系统：乙酰胆碱收缩支气管环状平滑肌，支气管变细，恶化哮喘和慢性阻塞性肺病，故哮喘或慢性阻塞性肺病慎用 ChEIs；因为阻碍呼吸通畅，故对手术麻醉不利。

4. 循环系统：乙酰胆碱抑制心脏窦房结功能，引起心动过缓，继之引起低血压，导致晕厥，如无心脏传导阻滞，这种晕厥尚不常见；如有心脏传导阻滞，则增加这种晕厥率。故病理性窦房结综合征、低血压、传导障碍和脑血管病慎用 ChEIs。轻度认知损害的临床试验指出，加兰他敏增加死亡率，假定是心脏病引起的死亡。

5. 泌尿系统：乙酰胆碱收缩膀胱逼尿肌，促进排尿。如有尿路梗阻，应禁用 ChEIs。

6. 肌肉系统：乙酰胆碱收缩横纹肌，当增加乙酰胆碱时，引起肌肉痉挛，甚至痛性痉挛。

(二)其他不良反应

1. 肝中毒：他克林损伤肝细胞，到治疗 1.5~2 个月时，30%的病人出现肝中毒，故需定期监测肝功能。他克林由于有肝中毒^[1]，临床医生已弃之不用，只在临床前研究作为参照药物使用^[5]。相反，多奈哌齐、利凡斯的明或加兰他敏不与肝中毒相关联。

2. 紧张症：Murita 等 (2004) 报告 1 例 75 岁的路易体痴呆日本妇女，有帕金森氏症、幻觉和痴呆，服多奈哌齐出现严重的精神病和帕金森氏症恶化，神经检查时有严重的僵硬和

运动不能，像“蜡塑”，试图搬动时有抵抗，在中断多奈哌齐、用苯海索治疗后，改善了运动异常和恶化的帕金森氏症[43]。这可能是多奈哌齐拟胆碱能引起帕金森氏症的延伸。

3. 行为效应：(1)兴奋效应：包括激越和攻击，可能是拟胆碱能增加觉醒度的延伸；(2)抑制效应：包括疲劳和思睡，可能是失眠的后果。难以解释的是，在麻醉期间，ChEIs 强化了某些肌肉松弛剂的效应。

（三）三种 ChEIs 的不良反应特征

丁酰胆碱酯酶又称血清胆碱酯酶或假性胆碱酯酶，广泛分布于血清、造血细胞、心、肺、肝和中枢神经系统。当抑制乙酰和丁酰胆碱酯酶两者时，易引起不良反应^[1]，利凡斯的明为这两种胆碱酯酶抑制剂^[6]，故不良事件率高；多奈哌抑制乙酰胆碱酯酶比抑制丁酰胆碱酯酶的选择性高 1250 倍以上，故不良事件率低，而加兰他敏则介于两者之间^[8]。

1. 多奈哌齐：AD 病人服多奈哌齐，最常报告的是腹泻[相对危险性 (RR) =2.57]和恶心 (RR=2.54)。效量最高的是厌食 (RR=3.21)，最低的是眩晕 (RR=1.47)^[9]。血管性痴呆病人服多奈哌齐，常出现异常梦境、腹泻、恶心和痛性痉挛，效量最高的是痛性痉挛 (9.62)。不良事件撤药率约为安慰剂的 2 倍 (0% ~ 57%: 0% ~ 20%)^[9]。

2. 加兰他敏：加兰他敏不良反应以胃肠症状 (恶心、呕吐和腹泻)，进食障碍、体重减轻和头晕最常见，效量最大的是厌食 (RR=3.41)，最小的是眩晕 (RR=1.90)。妇女和清瘦者服加兰他敏易感恶心和呕吐。加兰他敏的不良事件撤药率约为安慰剂的 2 ~ 3 倍 (8% ~ 54%: 4% ~ 17%)^[9]。

3. 利凡斯的明：除腹泻以外，利凡斯的明的所有不良反应均比安慰剂显著更高，效量最高的是呕吐 (RR=6.06)，最低的是眩晕 (RR=2.24)^[9]。利凡斯的明的不良事件撤药率约为安慰剂的 2 ~ 3 倍 (12% ~ 29%: 0% ~ 11%)，止吐药能增加利凡斯的明的耐受性^[9]。

[禁忌征]

ChEIs 禁用于尿路梗阻，慎用于癫痫发作、胃溃疡、胃炎、哮喘、慢性阻塞性肺病、病理性窦房结综合征、低血压、传导阻滞和脑血管病。

[药动学]

ChEIs 的药动学参数见表 2

表 2 ChEIs 的药动学参数

达峰时间 (h)	血浆蛋白结合	半衰期	肝代谢	肾排泄
----------	--------	-----	-----	-----

	率	(h)			
多奈哌齐	4 ^e	95%	7	2D6 ,	...
			0	3A4	
利凡斯的明	1 ^a	40%	1	胆碱酯酶	代谢物经肾清除
加兰他敏	1.2	... ^h	7 ^b	2D6 ,	93%
				3A4	
他克林	1/2 ~ 3	...	3 ^c	1A2	...
石杉碱甲	1/6 ~ 1/2	...	4 ^f	1A2 ^g	24h 经肾清除 74% ^d

a 利凡斯的明与食物同服时达峰时间延长 1.5h。

b 加兰他敏的实际作用时间为 10h，故需一日二次服药。

c 他克林维持药效不超过 8 小时，推荐一日四次服药。要 AD 病人记得一日四次服药，很难。

d 肾功能不全者禁用石杉碱甲

e 多奈哌齐起效时间为 15 天^[6]

f 石杉碱甲有效作用时间 6h。

g 大鼠研究结果

h 未查到

[药物相互作用]

胆碱酯酶抑制剂的代谢途径见表 3

表 3 胆碱酯酶抑制剂的代谢途径

	代谢途径
多奈哌齐	2D6、3A4
加兰他敏	2D6、3A4
利凡斯	胆碱酯酶

的明

他克林 1A2

石杉碱 1A2 (主要)、3A1/2(次主要)、2C11 (次要)、2E1 (次要)

甲

一. 多奈哌齐

1. 酮康唑中度增加多奈哌齐血浓度: 多奈哌齐经 3A4 酶代谢, 酮康唑强效抑制 3A4 酶, 理论上抑制多奈哌齐代谢, 增加多奈哌齐血浓度。Teseo 等 (1998) 让 21 例健康志愿者先后服多奈哌齐 5mg 一日一次、酮康唑 200mg 一日一次联合多奈哌齐 5mg 一日一次, 各治疗 1 周, 第 1 天时联合组比单用组的多奈哌齐达峰浓度高 12%, 第 7 天时联合组比单用组的多奈哌齐达峰浓度高 27%, 酮康唑增加多奈哌齐血浓度幅度之所以较小, 是因为多奈哌齐还经 2D6 酶代谢之故。

2. 利培酮不影响多奈哌齐血浓度: 多奈哌齐经 2D6 和 3A4 酶代谢, 利培酮不影响 2D6 和 3A4 酶活性, 理论上不影响多奈哌齐代谢, 不影响多奈哌齐血浓度。Zhao 等 (2003) 开放标签、3 支交叉研究给 24 例健康男性随机分配服利培酮 0.5mg 一日二次、多奈哌齐 5mg 一日二次或两药联用, 每支连续治疗 2 周, 然后清洗 3 周, 再服另一支, 结果发现, 利培酮 1mg/d 与多奈哌齐 10mg/d 无显著相互作用。

3. 左旋多巴/卡比多巴不影响多奈哌齐血浓度: 多奈哌齐经 2D6 和 3A4 酶代谢, 左旋多巴/卡比多巴未闻影响 2D6 和 3A4 酶活性, 理论上不影响多奈哌齐血浓度。Okereke 等 (2004) 研究了 25 例帕金森氏病性痴呆病人, 结果发现, 多奈哌齐与左旋多巴/卡比多巴之间无临床意义的药物相互作用。

二. 加兰他敏

(一)增加加兰他敏血浓度的药物

1. 帕罗西汀: 加兰他敏经 2D6 和 3A4 酶代谢, 帕罗西汀重度抑制 2D6 和 3A4 酶, 增加加兰他敏生物利用度 40%。

2. 酮康唑: 加兰他敏经 3A4 酶代谢, 酮康唑强效抑制 3A4 酶, 理论上抑制加兰他敏代谢, 增加加兰他敏血浓度, 酮康唑增加加兰他敏生物利用度 30%。之所以增加加兰他敏血浓度的幅度如此之小, 是因为加兰他敏还经 2D6 酶代谢之故。

(二)不影响加兰他敏血浓度的药物

1. 美金刚: 加兰他敏经 2D6 和 3A4 酶代谢, 已知美金刚在试管内不抑制 2D6 和 3A 酶,

理论上不抑制美金刚代谢，不增加美金刚血浓度。Yao 等（2005）给病人第 1 周服加兰他敏延释剂 8mg 一日一次，第 2 周服 16mg 一日一次，第 3~4 周服 16mg 一日一次联合美金刚 10mg 一日一次，结果发现，联合时与单用时的加兰他敏药动学参数相似，耐受良好。

2. 红霉素：加兰他敏经 3A4 酶代谢，红霉素抑制 3A4 酶，理论上抑制加兰他敏代谢，增加加兰他敏血浓度，实际上，红霉素仅增加加兰他敏生物利用度 12%。之所以增加加兰他敏血浓度的幅度如此之小，是因为加兰他敏还经 2D6 酶代谢之故。

三. 利凡斯的明

1. 利培酮不影响利凡斯的明效应：利凡斯的明经胆碱酯酶代谢，利培酮不影响胆碱酯酶活性，理论上不影响利凡斯的明血浓度。Weiser 等（2002）初步研究表明，65 例 AD、10 例血管性痴呆和 15 例混合性痴呆病人服利凡斯的明 3~12mg/d 联合利培酮 0.5~2mg/d，结果证明使用安全。

2. 美金刚不影响利凡斯的明血浓度：利凡斯的明经胆碱酯酶代谢，美金刚未闻影响胆碱酯酶活性，理论上不影响利凡斯的明血浓度。Shua-Haim 等（2008）给受试者服美金刚 10mg 一日二次联合利凡斯的明 1.5~6mg 一日二次，结果发现，美金刚不影响利凡斯的明及其代谢物的曲线下面积。

四. 其他 ChEIs

1. 氟伏沙明增加他克林血浓度：他克林经 1A2 酶代谢，氟伏沙明重度抑制 1A2 酶，降低他克林清除率（83%±13%），有可能增加他克林的肝脏毒性。

2. 石杉碱甲：大鼠的石杉碱甲主要（76%）经 1A2 酶代谢，次主要（18%）经 3A1/2 酶代谢，非那西汀抑制 1A2 酶，从而抑制大鼠石杉碱甲代谢的 70%，增加石杉碱甲血浓度。

药物化学名汉英索引

（按汉语拼音排序）

中文名 英文名页码

A

阿立哌唑 aripiprazole

阿米替林 amitriptyline

阿普唑仑(佳静安定) alprazolam

艾司西酞普兰 escitalopram

安定(地西洋) diazepam

奥氮平 olanzapine

奥卡西平 oxcarbazepine

B

苯妥英钠 phenytoin sodium

丙咪嗪(丙米嗪) imipramine

丙戊酸钠 valproate sodium

D

丁螺环酮 buspirone

度洛西汀 Duloxetine

多虑平(多塞平)doxepin

多奈哌齐 Donepezil

F

奋乃静 perphenazine

氟安定(氟西洋) flurazepam

氟奋乃静 fluphenazine

氟奋乃静癸酸酯(癸氟奋乃静) fluphenazine decanocate

氟伏沙明 fluvoxamine

氟哌啶醇 haloperidol

氟哌啶醇癸酸酯(癸酸氟哌啶醇) haloperidol decanocate

氟西汀 fluoxetine

J

加兰他敏 Galantamine

K

卡马西平 carbamazepine

奎硫平 quetiapine

L

拉莫三嗪 lamotrigine

利凡斯的明 Rivastigmine

利眠宁 (氯氮卓) chlordiazepoxide

利培酮 risperidone

氯丙咪嗪(氯米帕明)clomipramine

氯丙嗪 chlorpromazine

氯氮平 clozapine

氯羟安定(劳拉西洋)lorazepam

氯硝安定(氯硝西洋)clonazepam

M

马普替林 maprotiline

米氮平 mirtazapine

P

帕利哌酮 paliperidone

帕罗西汀 paroxetine

Q

齐拉西酮 ziprasidone

曲唑酮 trazodone

R

瑞波西汀 reboxetine

S

三氟啦嗪(三氟拉嗪)trifluoperazine

三唑仑(三唑安定)triazolam

舍曲林 sertraline

石衫碱甲 Huperzine A

舒必利 sulpiride

舒乐安定(艾司唑仑)estazolam

速眠安(咪达唑仑)midazolam

T

他克林 Tacrine

泰尔登 (氯普噻吨) Chlorprothixene

坦度螺酮 tandospirone

碳酸锂 lithium carbonate

托吡酯 topiramate

W

文拉法辛 venlafaxine

五氟利多 penfluridol

X

西酞普兰 citalopram

硝基安定(硝西洋)nitrazepam

Z

扎来普隆 Zaleplon

唑吡坦 (酒石酸唑吡坦) zolpidem

佐匹克隆 Zopiclone

药物化学名英汉索引

(按汉语拼音排序)

英文名中文名 页码

A

Alprazolam 阿普唑仑(佳静安定)

Amitriptyline 阿米替林

Aripiprazole 阿立哌唑

B

Buspirone 丁螺环酮

C

Carbamazepine 卡马西平

Chlordiazepoxide 利眠宁(氯氮卓)

Chlorpromazine 氯丙嗪

Chlorprothixene 泰尔登(氯普噻吨)

Citalopram 西酞普兰

Clomipramine 氯丙咪嗪(氯米帕明)

clonazepam 氯硝安定(氯硝西洋)

clozapine 氯氮平

D

Diazepam 安定(地西洋)

Donepezil 多奈哌齐

doxepin 多虑平(多塞平)

Duloxetine 度洛西汀

E

escitalopram 艾司西酞普兰

estazolam 舒乐安定(艾司唑仑)

F

Fluoxetine 氟西汀

Fluphenazine 氟奋乃静

fluphenazine decanoate 氟奋乃静癸酸酯(癸氟奋乃静)

flurazepam 氟安定(氟西洋)

fluvoxamine 氟伏沙明

G

Galantamine 加兰他敏

H

Haloperidol 氟哌啶醇

haloperidol decanoate 氟哌啶醇癸酸酯(癸酸氟哌啶醇)

Huperzine A 石杉碱甲

I

Imipramine 丙咪嗪(丙米嗪)

L

Lamotrigine 拉莫三嗪

lithium carbonate 碳酸锂

lorazepam 氯羟安定(劳拉西洋)

M

Maprotiline 马普替林

Midazolam 速眠安(咪达唑仑)

Mirtazapine 米氮平

N

Nitrazepam 硝基安定(硝西洋)

O

Olanzapine 奥氮平

Oxcarbazepine 奥卡西平

P

Paliperidone 帕利哌酮

Paroxetine 帕罗西汀

Penfluridol 五氟利多

Perphenazine 奋乃静

phenytoin sodium 苯妥英钠

Q

Quetiapine 奎硫平

R

Reboxetine 瑞波西汀

Risperidone 利培酮

Rivastigmine 利凡斯的明

S

Sertraline 舍曲林

Sulpiride 舒必利

T

Tacrine 他克林

Tandospirone 坦度螺酮

Topiramate 托吡酯

Trazodone 曲唑酮

Triazolam 三唑仑(三唑安定)

Trifluoperazine 三氟啦嗪

V

valproate sodium 丙戊酸钠

W

Venlafaxine 文拉法辛

Z

Zaleplon 扎来普隆

Ziprasidone 齐拉西酮

Zolpidem 唑吡坦 (酒石酸唑吡坦)

Zopiclone 佐匹克隆

药物商品名索引

(按汉语拼音排序)

商品名 化学名 页码

A

安蓝扎来普隆

安理申多奈哌齐

安拿芬尼氯丙咪嗪

艾斯能利凡斯的明

艾司唑仑舒乐安定

奥贝汀氟西汀

奥麦伦氟西汀

奥派阿立哌唑

奥思平度洛西汀

B

百优解氟西汀

博乐欣文拉法辛

博思清阿立哌唑

D

德巴金丙戊酸钠控释片

得理多卡马西平

多美康速眠安（咪达唑仑）

H

酣乐欣三唑仑

慧敏加兰他敏

K

开克氟西汀

快五优舍曲林

L

兰释氟伏沙明

来士普艾司西酞普兰

乐友帕罗西汀

利必通拉莫三嗪

力复君安齐拉西酮

力月西速眠安注射液

路滴美马普替林

罗拉氯羟安定（劳拉西泮）

M

每素玉曲唑酮

美舒郁（美抒玉）曲唑酮

O

欧兰宁奥氮平

P

派迪生米氮平

派可致他克林

Q

奇比特丁螺环酮

启维奎硫平

曲莱奥卡西平

R

芮达帕利哌酮

瑞美隆米氮平

S

赛乐特帕罗西汀

舒思奎硫平

双益平石衫碱甲

思贝格齐拉西酮

思梦还佐匹克隆

思诺思唑吡坦（酒石酸唑吡坦）

思瑞康奎硫平

索乐利培酮

T

妥泰托吡酯

维思通 利培酮

唯他停舍曲林

X

希德坦度螺酮

悉敏奥氮平

喜普妙西酞普兰

欣百达度洛西汀

Y

怡诺思文拉法辛缓释胶囊

一舒丁螺环酮

优克氟西汀

Z

再普乐奥氮平

卓乐定齐拉西酮

左洛复舍曲林

主编

210029 南京医科大学附属脑科医院喻东山 葛茂宏

副主编

锦州康宁医院 王翠

宜昌优抚医院 郑万鸣

编委

河南省焦作市 焦作安康医院杨秀双

太原市精神病院叶锋华

太原市精神病院 王斌红

新疆巴州精神病院 张俊岭

青州荣军医院 周立发

第三军医大学 李天骄（李广录之子）

宜昌优抚医院 佟圣丽

山西稷山精神病院黄朝阳