

## · 药物评价 ·

## 心得安的精神药理效应

南京军区精神医学研究所 王焕林综述 高柏良审

心得安最早由 Black (1964) 应用于心血管病临床。近年来的研究发现, 其脂溶性强, 易透过血脑屏障对中枢神经系统发挥不同于神经阻滞剂的精神药理效应, 且对多种精神疾病具有显著疗效。本文就其在精神科临床的应用范围及不良反应作一概述。

## 心得安的临床应用范围

精神分裂症 Atsmon 等(1972)曾观察到1例女性血卟啉病患者口服心得安500mg/d时, 其精神错乱、幻觉等精神症状迅速缓解, 停药后症状复燃。Atsmon 等基于这一偶然发现, 同年即将心得安试用于急性精神分裂症并获效<sup>(1)</sup>。由于心得安不象神经阻滞剂那样阻滞突触前的多巴胺受体, 即使长期使用亦不会发生多巴胺受体超敏 (supersensitivity), 而导致迟发性运动障碍。亦无帕金森氏综合征等锥体外系副作用, 故引起了精神科临床的广泛兴趣。继 Atsmon 后已屡见心得安治疗精神分裂症的临床报告。但70年代间对心得安治疗精神分裂症的评价不一。而且大多数研究非双盲随机, 甚至缺乏对照组<sup>(2)</sup>。所以对心得安的确切疗效尚难得出肯定结论。鉴此, Yorkston 等<sup>(1)</sup>(1981)在原来研究的基础上, 对42例精神分裂症患者口服心得安、氯丙嗪进行双盲对照。氯丙嗪首次剂量为50 mg/d, 最高300 mg/d, 心得安首次剂量80 mg/d, 最高670 mg/d, 结果显示两组疗效无差异。但 Peet 等<sup>(2)</sup>(1981)对53例以阴性症状为主要表现的慢性精神分

裂症住院病人给予心得安(最高剂量640 mg/d)、氯丙嗪(最高剂量400 mg/d)和安慰剂进行双盲随机治疗三个月。结果氯丙嗪疗效甚微, 心得安则无效。Myers 等<sup>(3)</sup>(1981)亦对20例经传统方法治疗无效的慢性精神分裂症进行心得安安慰剂对照治疗。心得安剂量于治疗的第一个月逐渐增至1920mg/d后再持续治疗三个月。结果心得安组(10例)有3例因用药后出现晕厥而中止治疗, 余者治疗结果与安慰剂对照无差异。但 Myers 认为, 可能因样本太小和诊断标准的差异, 以及既往研究者所使用的量表不同有关。

晚近 Eccleston 等<sup>(4)</sup>(1985)对符合 Spitzer (1977) 研究用诊断标准, 且年龄、病程及症状大致相同的55例慢性精神分裂症住院病人进行心得安、甲硫达嗪双盲随机配对试验。心得安最高剂量为640 mg/d, 甲硫达嗪最高为400 mg/d。其中心得安组22例, 病程为 $19 \pm 12.3$ 年; 甲硫达嗪组23例, 病程 $19.8 \pm 12.5$ 年。两组均排除了既往曾对吩噻嗪或心得安治疗有效的病例。试验前两周停用所有的神经阻滞剂。治疗前和治疗中每周以简明精神病评定量表(BPRS)和护士观察量表(NOSIE)评定一次, 以观察其疗效反应。治疗前心得安组的BPRS基础分值均略高于甲硫达嗪组, 但无统计学意义。结果治疗后一周, 心得安组的BPRS总分和阳性症状, 阴性症状的因子分下降的数值已具有统计学差异( $P < 0.05$ ), 甲硫达嗪组则无明显

变化。治疗后两周,心得安组的 BPRS 总分和阳、阴性症状因子分均显著低于甲硫达嗪组 ( $P < 0.001$ )。而且甲硫达嗪组治疗第五周时的阴性症状分值未见明显下降。NOS-IE 量表观察结果亦与 BPRS 一致。治疗中的副反应为手指震颤(心得安组 3 例,甲硫达嗪组 2 例)和轻度的口一面运动障碍(心得安组 2 例,甲硫达嗪组 1 例),但症状均较轻无需使用抗帕金森氏症药物。心得安组的血压和脉率均低于甲硫达嗪组 ( $P < 0.05$ )。但无一例血压低于 90/60 mmHg、脉搏  $< 60$  次/分。上述研究说明心得安对慢性精神分裂症较甲硫达嗪有效。使人颇感兴趣的是对情感淡漠,行为退缩等阴性症状亦有显著疗效。Eccleston 等认为神经阻滞剂阻断多巴胺受体后出现的运动不能、无欲状态等精神活动过度抑制表现亦可酷似精神分裂症的阴性症状,同时可使原来出现的阴性症状趋向永久化。也如 Crow 等(1980)指出的一样,有一部分阴性症状可能是属于医源性的。因心得安无阻滞多巴胺受体的作用,故对防止阳性分裂性症状“转阴”可能具有独到之处。

文献认为,心得安加用神经阻滞剂要比单独用药疗效好。因为心得安可提高神经阻滞剂的血液浓度和血催乳素水平、可增强神经阻滞剂对靶受体的效应。Peet 等<sup>(5)</sup>(1981)曾对 10 例氯丙嗪治疗的慢性精神分裂症患者随机加服安慰剂治疗 7 周,停安慰剂后再加服心得安治疗 7 周进行双盲对照。结果加服心得安后血浆氯丙嗪和催乳素浓度均显著增高。Hanssen 等(1980)亦研究发现,心得安加用甲硫达嗪可降低 3-羟心得安/心得安的比率。引人注目的是 Silver 等<sup>(6)</sup>(1986)报道两例原子甲硫达嗪(300—400 mg/d)治疗,血药浓度稳定于治疗范围( $< 1.0 \mu\text{g/ml}$ )的患者,加服心得安(800 mg/d)后,血浆甲硫达嗪浓度迅速增高 3—5 倍。心电图出现 Q—T 延长和 T 波双相异常改变。因及时发现并停药才避免严重中毒症状的发生, Sil-

ver 等并观察到血浆甲硫达嗪浓度增高的幅度与心得安剂量大小有关。上述均说明心得安与吩噻嗪类药物可能竞争肝脏的氧化酶而导致药物动力学方面的改变。

心得安对精神分裂症的作用机理尚不清楚。目前认为其阻滞  $\beta$ -受体并不是唯一的作用途径。动物实验表明心得安对 CNS 具有间接的拟 GABA 能效应(GABA-mimetic effect),对神经细胞膜的功能亦具有稳定效应<sup>(7)</sup>。新近 Alkondon 等<sup>(8)</sup>(1986)的实验研究指出,心得安可抑制脑中乙酰胆碱酯酶的活性,使脑中胆碱能功能增强。Eccleston 等<sup>(4)</sup>基于心得安可逆转动物由中枢 5-HT 增强剂反苯环丙胺(tranlylcypromine)和左旋色氨酸导致的行为增多症状群而对由 DA 中介的行为增多症有效,认为心得安对精神分裂症的药理效应系阻滞 5-HT 受体所致。

**焦虑症** 临床观察及实验研究均表明使用异丙基肾上腺素等  $\beta$ -受体激动剂可产生心悸、呼吸急促、头痛、多汗、口干、脸色潮红、肢体震颤等类似躯体性焦虑症状。故有人认为躯体性焦虑发作是外周  $\beta$ -肾上腺素能受体过度兴奋的结果,而荐以心得安治疗<sup>(1)</sup>。一般口服剂量为 30—80 mg/d。由于心得安脂溶性强能透过血脑屏障作用于中枢的  $\beta$ -受体,故能增强安定等苯二氮杂䓬类药物的抗中枢性(精神性)焦虑作用<sup>(9)</sup>。

**应激反应** James 等报道心得安能减轻演讲时心理应激所引起的怯场反应,对考试紧张症亦有显著疗效。Cocores 等(1986)认为,不论何种原因引起的口吃,在心理应激或焦虑时均可使症状加重。据此,作者以小剂量心得安(40 mg/d)治疗获得成功。心得安还能解除心理应激所产生的窦性心动过速、S-T 段改变、心脏异位搏动以及血浆去甲肾上腺素和游离脂肪酸增高等反应<sup>(1)</sup>。

**静坐不能** 静坐不能是使用神经阻滞剂时较常见的锥体外系反应。其特征包括主观

上想活动和客观上的不停息的运动状态。严重者常痛苦难忍，甚至可酿成自杀意外。对此，有时使用安坦等抗胆碱能药物并不能奏效。Lipinski等<sup>(10)</sup>(1984)首先报道心得安(30—80 mg/d)可治疗神经阻滞剂所致的静坐不能。症状大多于用药后24小时内缓解，疗效明显优于抗帕金森氏症及苯二氮杂草类及金刚胺等药物。Adler等<sup>(11)</sup>(1986)也对12例同时服用神经阻滞剂和苯甲托品或安坦等药物仍出现静坐不能的患者，进行心得心安慰剂随机双盲交叉试验。结果心得安(20—60 mg/d)治疗的Simpson/Angus量表评分较安慰剂治疗时显著下降，亦证明心得安对静坐不能较抗帕金森氏症药有效。我们<sup>(12)</sup>(1988)亦对32例神经阻滞剂所致的静坐不能患者进行口服心得安开放治疗试验，采用修改的Simpson锥体外系副反应量表评定疗效，结果症状完全缓解23例，明显好转5例，无效4例，治疗时未发现心血管不良反应。文献认为心得安对静坐不能具有显著疗效而对类帕金森氏征则无效，提出两者的发生可能不是同一病理机制。Lipinski等鉴于较心得安脂溶性差的非特异性 $\beta$ -受体阻滞剂索羟心安(nadolol)和脂溶性较好的 $\beta$ -受体阻滞剂美多心安(metoprolol)对静坐不能的疗效均不如心得安，推测心得安对静坐不能的治疗作用可能与阻滞中枢的 $\beta_2$ 受体有关。

控制脑器质性精神病的行为障碍 近年来心得安对器质性脑病患者攻击性行为障碍的疗效已引起注意。Yudofsky<sup>(13)</sup>(1984)报道1例男性慢性酒精中毒伴有精神运动性癫痫发作的可萨柯夫氏精神病患者，经多种抗癫痫及抗精神病药治疗，其狂怒攻击行为每天发作达十余次，并造成胫骨骨折，经足量氟哌啶醇治疗一月后症状依然如故，后加服心得安，最初剂量为80 mg/d，逐渐增至600mg/d二周后症状完全消失，且无任何不良反应。Greenyke等<sup>(14)</sup>(1986)对10例由慢性酒精

中毒、脑外伤、脑炎等疾病所致并伴有攻击行为的痴呆患者进行心得安、安慰剂双盲交叉对照试验。所有患者以往经各种神经阻滞剂和锂盐治疗，但暴怒攻击行为均未控制，其中2例病程最长达18.30年，曾给予大剂量氯丙嗪(1300—2850 mg/d)治疗过。本试验心得安最初剂量为80 mg/d，每隔3—4天增加80 mg，到最高剂量520 mg/d后持续治疗11周。结果9例完成试验者，5例症状显著改善，2例改善，2例轻度改善。研究认为酒精中毒可萨柯夫氏精神病与CNS中肾上腺素能胺类物质和受体发生了病理性改变有关，病理亦证实可萨柯夫氏征患者第三、四脑室房和中脑导水管周围等部位的神经组织中含有丰富的单胺类物质，由于患者CNS中 $\beta$ -肾上腺素能受体密度增加和敏感性提高，使脑中NE作用增强而导致情绪和行为的失控。心得安则可阻断上述部位的 $\beta$ -受体，影响NE的代谢而有效地控制精神症状。

### 心得安的不良反应

1. 通过中介的不良精神药理效应 由于心得安可透过血脑屏障影响中枢的 $\beta$ -受体。所以有时服用常规剂量，也可产生头晕、疲倦和嗜睡或失眠、乱梦、梦魇等中枢神经功能失调。Fleming等<sup>(15)</sup>(1982)曾报道可发生视觉、触觉等感知功能障碍，其发生率为0.4—2.3%，偶尔可导致谵妄、定向障碍、记忆力减退等器质性脑病症状群。如不及时停药，可能发展为木僵或昏迷<sup>(1)</sup>，亦可导致不同程度的抑郁反应，其发生率文献报道不一。

2.  $\beta$ -受体阻滞后的不良反应 心得安最多见的躯体并发症是由于外周 $\beta$ -受体过度阻滞所致。其中包括(1)低血压、心动过缓、晕厥及心律失常。如原有心功能不全时易诱发心力衰竭；(2)高剂量治疗时可引起反常性血压升高，可能与 $\beta$ -受体阻滞后的 $\alpha$ -肾上腺素能活性相对增高有关；(3)周围血管效应，包括肢端冷厥、无脉、雷诺氏现象和跛行

等；(4) 气道阻力增加，在患有哮喘或慢性阻塞性肺部疾病时可导致严重并发症；(5) 可阻断肝脏  $\beta$ -受体使肝血流量减少，影响糖元合成导致或加重低血糖；(6) 突然停药后可产生  $\beta$ -受体反跳性兴奋，表现心动过速、血压升高、心肌耗氧增加、异位心律失常、心绞痛、紧张焦虑、震颤、大汗等。此外，亦可导致阳痿，Stoeckly等<sup>(16)</sup>(1981)曾观察到50例性功能正常者，用药后14%的患者发生阳痿、性欲减退，停药后性功能恢复正常。有人测定了患者用药后的阴茎动脉血流量，证实心得安治疗时其血流量明显减少。说明阳痿是继发于药物阻断周围  $\beta$ -受体的结果。

3. 特异质反应<sup>(17)</sup> 表现为皮疹、眼一粘膜一皮肤综合征和硬化性腹膜炎。轻度皮疹停药后即消退，后两种并发症一旦发生，停药后常持续进展，并可导致失眠、耳聋、甚至死亡。眼一粘膜一皮肤综合征和硬化性腹膜炎的发生是罕见的，但鉴于这些并发症的严重性，使用心得安时仍应高度警惕。

### 参 考 文 献

1. Ananth J, et al. Neuropsychobiology 1986; 15:20
2. Peet M, et al. Brit J Psychiatry 1981; 139:105

3. Myers DH, et al. Brit J Psychiatry. 1981;139:118
4. Eccleston D, et al. Brit J Psychiatry. 1985;147:5623
5. Peet M, et al. Brit J Psychiatry. 1981; 133:112
6. Silver JM, et al. Am J Psychiatry. 1986; 143:1290
7. Jann MW, et al. Drug Intelligence and clinic pharmacy. 1984;18:577
8. Alkondon M, et al. J Pharm. Pharmacol. 1986;38:848.
9. Shehi M, et al. Am J Psychiatry. 1984; 141:900
10. Lipinski JF, et al. Am J Psychiatry 1984;141:412
11. Adler L et al. Brit J Psychiatry 1986; 149:42
12. 王焕林,等,心得安治疗神经阻滞剂所致的静坐不能.中华神经精神科杂志 1988;21:303
13. Yudofsky SG, et al. Am J Psychiatry. 1984;141:114
14. Greendyke RM, et al. J Nerv Ment Dis. 1986;174:290
15. Fleming PD, et al. Am J Psychiatry 1982;139:540
16. Stoeckly VL, et al. Am J Hosp Pharm. 1981;38:32
17. 王焕林译,普萘洛尔的不良反应,新药与临床. 1987;6:253

## 复方板蓝根滴眼液对病毒性角膜炎的疗效观察

海军四〇一医院药剂科 许自明 杜鸿 朱可 眼科 周培兰 叶秀荣 周历

病毒性角膜炎是一种常见病、复发病，又是重要的致盲病。目前采用无环鸟苷、疱疹净、病毒唑、阿糖胞苷、环胞苷等药物治疗，都不能制止复发，且易产生抗药性。我们于1988年12月研制复方板蓝根滴眼液，应用于临床33例，治愈率69.30%，有效率90.90%，

无明显副作用，报告如下。

### 一、处方

板蓝根	1600 g
丁香	400 g
注射用氯化钠	18 g
EDTA-Na	1 g