

表2 周围神经病的轴索变性型与节段性脱髓鞘型的比较

轴索变性型	节段性脱髓鞘型
1. 定义: 轴索原发性损害。	1. 雪旺氏细胞选择性损害。
2. 病理: 早期轴索内神经微丝聚集或呈管囊状物聚集, 或见线粒体增多变性, 或见神经微丝及微管溶解, 而髓鞘相对完整。 后期轴索及髓鞘均瓦解断裂成卵圆体, 并被巨噬细胞吞噬(华勒氏变性)。	2. 早期郎氏结旁髓鞘回缩、脱失, 而轴索相对完整。 后期整个节段髓鞘脱失, 病变以郎氏结为界, 轴索内神经微管及神经微丝锐减。
3. 临床: 感觉及运动功能障碍出现较慢。	3. 运动功能迅速出现。
4. 恢复: 轴索可以再生, 恢复慢。	4. 髓鞘可重新形成, 恢复快。
5. 电生理: 肌电图可见正锐波或纤颤波, 小力收缩时运动单位时限延长, 多相电位增多, 大力收缩时呈混合相或单纯相, 但神经传导速度变化不显著	5. 肌电图可正常。 神经传导速度显著减慢。
6. 肌萎缩: 可以出现	6. 肌萎缩不明显。

发性神经病, 神经变性急剧发展, 患者多感肢端疼痛显著, 痛觉过敏, 肌电图常见较多的自发性失神经电

位, 腓肠肌常有压痛。

临床神经精神药物

北京协和医院 李舜伟

一、抗癫痫药物

癫痫是一种急性、突发性、一过性和复发性的脑功能紊乱, 常伴有脑电活动的异常。在一般人口中, 终身患病率为4.4%。(1983年全国六城市调查资料), 发病率为0.35% (年), 与欧美国家依次为2~7%与0.17~1.0%相似, 癫痫的原因很复杂, 但病因未明的约占89%。

根据1981年国际会议, 癫痫分为: ①全身性发作, 包括大发作、小发作、肌阵挛发作和癫痫连续状态; ②部分性发作, 包括简单部分性发作(无意识障碍), 复杂部分性发作(有意识障碍)和部分性发作转为继发性全身发作; ③一侧性发作; ④不能分类的发作。我科1980年统计, 大发作占58.5%, 肌阵挛17.5%, 婴儿痉挛14.2%, 精神运动性发作18.6%, 小发作4.8%。1983年全国六城市调查, 全身惊厥发作占81%, 小发作4.8%, 精神运动性发作2.8%。

抗癫痫药的药效动力学(pharmacodynamics)基本上有两种类型, 一种是使细胞膜稳定, 如苯妥英钠类; 另一种是加强GABA的中枢抑制作用, 如安定和巴比妥类。

至于药物的药代动力学(pharmacokinetics)则各种药物不尽相同。一般地说, 药物的吸收取决于该药的脂溶性和pH值。吸收后, 绝大多数与血浆蛋白

相结合, 游离的部分可作测定, 且为药物活性的指标。大多数药物在肝的线粒体进行分解代谢, 有些药物的代谢产物具有活性, 使半减期大为延长。一般均由肾排泄, 或为原形, 或为代谢产物。目前血药浓度测定和对药物血浆半减期的了解是指导癫痫治疗的重要步骤。

应用抗癫痫药的原则: ①首选药物必须与癫痫类型相适应; ②药物必须速效、毒副作用小, ③价格低廉; ④治疗越早开始越好; ⑤单一治疗优于合并治疗, 但控制不满意者例外; ⑥用药过程中最好有血浆药物浓度监测; ⑦减量或停药要慎重, 原则上在最后一次大发作后2年内无发作者才能考虑; ⑧遇有可能引起发作的因素, 如月经期、情绪激动后、失眠等可临时酌情增加剂量。

常用抗癫痫药物有9种。

1. 苯巴比妥 主治全身性和部分性发作。口服后1~6小时血浆浓度达峰值, 半减期50~170小时。血浆蛋白结合率50%, 血浆浓度在10~30μg/ml时有效, >40μg/ml可能中毒。剂量: 成人2mg/kg/天, 儿童4mg/kg/天。最严重的副作用为固定性皮炎和剥脱性皮炎。

2. 苯妥英钠 主治全身性和部分性发作。口服后2~12小时达血浆峰值, 半减期12~120小时。血浆

蛋白结合率90%，血浆浓度在10~20 $\mu\text{g/ml}$ 时有效，>20 $\mu\text{g/ml}$ 可能中毒。剂量：成人5mg/kg/天，儿童7~8mg/kg/天。副作用有共济失调、大细胞性贫血、齿龈肥厚、皮疹等。

3. 扑痛酮 主治全身性、部分性和精神运动性发作。口服后1~7小时血浆浓度达峰值，半减期4~22小时。血浆蛋白结合率仅15%，有效血浆浓度为5~10 $\mu\text{g/ml}$ ，>15 $\mu\text{g/ml}$ 可能中毒。剂量：成人10mg/kg/天。

4. 痛可宁(Tegretol) 主治全身性、部分性和精神运动性发作。口服后4~18小时达血浆峰值，半减期10~50小时。血浆蛋白结合率75%，有效血浆浓度为2~5 $\mu\text{g/ml}$ ，>8 $\mu\text{g/ml}$ 会中毒。副作用有白细胞、血小板减低，皮疹等。

5. 丙戊酸钠(Sodium Valproate) 主治全身性发作、失神、肌阵挛等。口服后1~3小时达血浆峰值，半减期6~20小时。血浆蛋白结合率90%，有效血浆浓度50~100 $\mu\text{g/ml}$ ，>100 $\mu\text{g/ml}$ 可能中毒。剂量：成人15~20mg/kg/天。副作用有出血倾向、共济失调、脱发等。

6. 乙琥胺(Ethosuximide) 主治小发作失神。口服后1~4小时达血浆峰值，半减期40~80小时。血浆蛋白结合率不详，有效血浆浓度为50~80 $\mu\text{g/ml}$ ，>100 $\mu\text{g/ml}$ 有中毒可能。剂量：成人500mg/天。副作用有皮疹、骨髓抑制等。

7. 三甲双酮(Troxidone) 主治小发作失神。口服后0.5~2小时达血浆峰值，半减期16小时。有效血浆浓度475~1000 $\mu\text{g/ml}$ ，>1000 $\mu\text{g/ml}$ 可能中毒。剂量：成人900mg/天。副作用为颗粒性白细胞缺乏。

8. 硝基安定(Nitrazepam) 主治小发作失神、婴儿痉挛。口服后0.5~2小时达血浆峰值，半减期18~30小时。血浆蛋白结合率87%，有效血浆浓度25~30 $\mu\text{g/ml}$ 。剂量：成人15~30mg/天。副作用为眩晕、困倦。

9. 氯硝安定(Clonazepam) 主治小发作失神和全身性发作。口服后0.5~2小时达血浆峰值，半减期20~60小时。血浆蛋白结合率88%，血浆有效浓度为0.02~0.1 $\mu\text{g/ml}$ 。剂量：成人4~6mg/天。副作用为困倦和共济失调。

二、抗帕金森氏病药物

帕金森氏病，又称震颤麻痹。由1871年英国帕金森医师首先描述本病的临床特征：震颤、肌强直和运动减少。

帕金森氏病可由多种原因引起，一般可分为：①原发性或特发性帕金森病；②继发性帕金森综合征，以脑炎后、中毒和药物引起者较多见；③其它神经系统变性病引起的帕金森综合征，如进行性核上性麻痹、关岛病、橄榄体桥脑小脑萎缩症等。

60年代以来，已证实帕金森病患者中脑黑质多巴胺能神经原变性，以至多巴胺在纹状体显著降低，导致脑内多巴胺(DA)-乙酰胆碱(Ach)平衡失调。所以在治疗帕金森病时，可以应用抗胆碱能药物，也可补充多巴胺类药物，以期取得再平衡。

(一) 抗胆碱能药物：1. 安坦(Artane) 2~4mg，每日三次。2. 开马君(Kemadrin) 5~10mg，每日三次。3. 苯甲托品(Cogentin) 1~2mg，每日2~3次，这类药物可使肌强直改善，震颤减轻。副作用有口干、眼花、尿潴留、红视等，青光眼者禁用。

(二) 多巴胺替代疗法 可补充脑内DA的不足，使DA-Ach系统恢复平衡，以改善症状。由于DA不能通过血脑屏障，故应用DA的前体左旋多巴，后者在脑内经脱羧变成DA。但外源性左旋多巴进入体内后，大部分在胃肠道被脱羧变成DA，只有很少部分(约1%)才能进入脑内，故近年来在左旋多巴中加入脑外脱羧酶抑制剂(Decarboxylase inhibitor, DCI)，组成复方多巴，使药物抑制外周的左旋多巴脱羧作用，而不影响中枢的脱羧作用，这样就可减少左旋多巴的用量，增强疗效而减少外周副作用。

1. 左旋多巴(Levodopa) 治疗早期帕金森病，因纹状体功能尚好，能把外源性多巴脱羧变成DA，取得较好效果。晚期病例由于纹状体也有变性，故疗效差。左旋多巴开始用量125~250mg，每日3~4次，以后逐渐加量，直到取得最大疗效，或出现不可耐受的副作用为止。一般有效剂量为2~6g。副作用可分外周和中枢两部分：外周副作用主要为胃肠道和心血管系统，包括恶心、呕吐、体位性低血压和心律失常等。中枢副作用包括多动症和精神症状。多动症有舞蹈手足徐动症、肌紧张不全和肌阵挛等形式，可能和DA受体失神经超敏有关。精神症状可能由于DA增加边缘系统活动及脑的5-HT活性。

2. 复方多巴 有两种：一是Sinemet，为左旋多巴和卡比多巴(Carbidopa)的复合剂。另一是Madopar(美多巴)，由3-(3,4-羟苯基)L-丙氨酸和脱羧酶抑制剂丝氨酸肼(Benserazide)组成，比率为4:1。剂量：每日用量不超过500~1000mg，分3~4次服。一般从小量开始，逐渐增量，直至出现

疗效为止。大多数病人在1周内显示效果,近期有效率可达80~90%,疗效能持续3~5年,以后逐渐减退,需加量或加其它药物。

3. DA能受体激动剂 晚期病例,因纹状体也有变性,再加上脑内多巴脱羧酶也减少,故不能把外源性多巴转变为DA,这时左旋多巴类药物就逐渐失效,但应用DA能受体激动剂还有效。DA受体激动剂包括麦角碱类和阿扑吗啡类。溴隐亭(Browocriptine)是一种麦角多肽,临床上用以治疗溢乳症及肢端肥大症,1974年用于治疗帕金森病。其优点为:(1)直接作用于多巴胺受体,特别是D₂受体。(2)半减期长。(3)耐药性小。(4)可减少左旋多巴用量。(5)左旋多巴减效后,用溴隐亭仍有效。副作用同左旋多巴。

4. 金刚烷胺(Amantadine) 可能会促进神经末梢释放DA。疗效常在1~2天内出现,4~8周后减退。剂量100mg,每日3次。

5. 单胺氧化酶抑制剂——B型(MAOI-B) 名Deprenyl,能抑制DA的降解,故可延长外源性和内源性DA的作用,和左旋多巴合用可以加强疗效。剂量:5~20mg/天。

6. MIF(PLG) 即脯氨酸-亮氨酸-甘氨酸,对左旋多巴有增效作用,也可以治疗帕金森病。

三、抗精神失常药物

50年代以来,不断发现许多新的精神药物,并建立了新的药理学分支,即精神药理学(Psychopharmacology)。能治疗各种精神失常的药,称为抗精神失常药,现一般按其临床用途,分为三类①抗精神病药(antipsychotic drug);②抗抑郁药(antidepressant drug)和抗躁狂药(antimanic drug);③抗焦虑药(antianxiety drug)。

1. 抗精神病药,按化学结构可分为吩噻嗪类(phenothiazine)、硫杂蒟类(thioxanthene)和丁酰苯类(Butyrophenone)。

现以氯丙嗪(Chlorpromazine)为代表,介绍吩噻嗪类药物。氯丙嗪的药理作用:①中枢镇静作用:正常人服氯丙嗪后变得安静,注意力减退,活动减少,应答缓慢,易入睡也易唤醒。精神病人服药后,兴奋躁动、幻觉妄想可以得到控制。其机理可能由于药物阻断脑内多巴胺受体之故,理由是:a.药物能增加脑内多巴胺的更新率(turnover rate)。b.药物能抑制腺苷酸环化酶,此酶是判断多巴胺受体活性的间接指标。c.药物可对抗苯丙胺引起的精神病。

在中枢神经系统内有三个多巴胺系统,中脑边缘

脑多巴胺系统与精神和情绪有关,黑质纹状体多巴胺系统与锥体外系的运动功能有关,结节漏斗多巴胺系统与内分泌功能有关。这就不难理解,服氯丙嗪后为什么能治疗精神病,又会产生锥体外系和内分泌的副作用。

②镇吐作用:氯丙嗪小剂量可抑制延髓第四脑室底部的催吐中枢,大剂量会直接抑制呕吐中枢,因此能对抗阿扑吗啡引起的催吐作用。

③对体温调节的影响:氯丙嗪抑制体温调节中枢,不仅能增强散热过程,又能抑制产热过程,因而对发热病人和正常人的体温都有降低作用。

④增强其它中枢抑制药的作用:对催眠药、麻醉药、镇痛药都有增强效应。

⑤周围神经作用:可降低血压,直接扩张血管,抑制血管运动中枢。有较弱的抗胆碱能作用,引起口干、便秘、视力模糊等。

氯丙嗪主治精神分裂症、躁狂症、神经官能症等精神病,也可用以止吐,止呃逆,人工冬眠。

副作用较多,最主要的是锥体外系症状,有帕金森综合征、静坐不能(akathisia)、急性肌张力不全(acute dystonia)和迟发性运动障碍(tardive dyskinesia)等,其它有体位性低血压、心电图异常、光敏性皮炎、肝功能损害、溢乳、停经等,严重的可引起猝死。剂量200~800mg/日。

其它吩噻嗪类药物有奋乃静、氟奋乃静、三氟拉嗪、甲硫哒嗪等,作用和氯丙嗪大同小异。

硫杂蒟类以泰尔登(taractan)为代表,镇静作用不如氯丙嗪,但具有一定的抗抑郁作用。

丁酰苯类以氟哌啶醇(haloperidol)为代表,较氯丙嗪的作用强且持久,但锥体外系副作用多,还会引起抑郁。五氟利多(pemfluridol)也属这类药物,为长效口服药,服用一次可持续1周的作用。

2. 抗抑郁药和抗躁狂药:情感的中枢在丘脑和下丘脑,情感障碍的原因尚不清楚,大多数人认为与神经递质紊乱有关,主要是去甲肾上腺素(NE)和5-羟色胺(5HT)。临床上情感性精神病分为以情感高涨为主的躁狂症和以情感低落为主的抑郁症,国外都以抑郁症作为主要研究对象。

抗抑郁药分为三环类化合物(tricyclic compound)和单胺氧化酶抑制剂(mono amine oxidase inhibitor, MAOI)两大类。

现在以丙咪嗪(imipramine)为代表介绍三环类化合物。其药理作用①丙咪嗪能抑制突触前膜对NE的再吸收(reuptake),使突触间隙内保持高浓度,

从而治疗抑郁症状。也有人认为,丙咪嗪也能抑制5HT的再吸收。②抗胆碱作用,能引起口干、便秘、尿潴留、眼压升高等。③心血管系统,丙咪嗪可引起直立性低血压,对心脏有直接抑制作用。剂量为150~300mg/日,治疗需个体化。副作用有心律异常、癫痫发作等。

三环类化合物还有多虑平、阿米替林等。

单胺氧化酶抑制剂(MAOI)的药理作用是抑制MAO,减少单胺类物质,如NE、5HT、DA等的灭活,促使突触部位的单胺类物质含量增多,产生抗抑郁作用。此外,MAOI有降血压作用,对肝脏的药物代谢酶也有抑制作用,因此可加强某些药物的毒性。

MAOI与富含酪胺的食物合用,使酪胺的灭活减少,结果进入血中,促进NE释放,可引起高血压危象。

现在国内应用较少。

抗躁狂药主要为碳酸锂(lithium carbonate)。锂盐能加强NE在神经原中的灭活,促使突触前膜对NE的再吸收。又抑制NE的释放,从而控制躁狂。

锂盐的副作用有恶心、呕吐、腹泻、无力、震颤等,严重时意识障碍、肌张力增高、腱反射亢进、抽搐、眼震。治疗量与中毒量接近,因此需要定期测血中浓度,通常维持在0.8~1.2mEq/L水平,>1.5mEq/L可能轻度中毒,>2mEq/L肯定中毒。

低钠会增加锂的积蓄引起中毒,故应注意补充钠盐,特别在夏季。

3. 抗焦虑药,主要用于治疗焦虑、紧张、恐惧、不安等神经症,按化学结构可分为苯二氮草类(Benzodiazepine)、丙二醇类(propanediol)和二苯甲烷类(diphenylmethane)。

现以安定(diazepam valium)为代表,介绍苯二氮草类(简写BE)。

BE的药理作用:①抗焦虑和镇静作用,小剂量的BE就有明显的抗焦虑效应,大剂量产生镇静作用,催眠的特点是不抑制快波睡眠(REM),而明显缩短慢波睡眠第4期(NREM-IV),对夜惊有效。这种作用与增强脑内 α -氨基丁酸(GABA)的中枢抑制作用有关。②抗癫痫作用,可抑制病灶处放电的扩散。③肌肉松弛作用,通过抑制中脑网状结构的电发放和脊髓的多突触反射,使肌肉松弛。

苯二氮草类口服吸收好,一般在1~4小时后血浆浓度达峰值,半减期视活性代谢产物而定,象海乐神(triazolam)半减期仅1.5~3小时,称超短效安定,舒宁(oxazepam)半减期为3~21小时,为短效

安定,舒乐安定(estazolam)半减期为6~8小时,亦属短效,而安宁神(alprazolam)和硝基安定的半减期为12~15小时,均属中效安定,安定和利眠宁的半减期长达20~50小时,为长效安定。临床应用时,为解决睡眠障碍,应根据不同方式来选择不同类型的BE,不要一概而论。剂量应采用个体化原则。副作用主要是成瘾性,长期大量服用后突然停药,会发生戒断症状。

丙二醇类以眠尔通为代表,作用机理和主治范围同BE,但较弱。长期大量服用也可发生成瘾性。

二苯甲烷类的代表是安泰乐(atarax),有镇静和肌肉松弛作用,但均弱。

四、镇静催眠药

能引起类似正常睡眠状态的药物,称为催眠药(hypnotis),催眠药在小剂量时使人产生安静或思睡状态,称为镇静药(sedatives)。

常用的镇静催眠药有巴比妥类(Barbital)、苯二氮草类(BE)、溴剂(bromide)、安眠酮(methaqualone)、醛类等。

巴比妥类的作用与其结构和脂溶性的程度有关。脂溶性高的吸收快,发挥作用快,血浆蛋白结合率高,排泄快。

药理作用:①镇静催眠,通过对脑干上升性网状激动系统的抑制,使大脑皮层由兴奋转入抑制和睡眠。巴比妥类能延长睡眠时间,但缩短REM睡眠,故停药后,会出现反跳性多梦。②麻醉,硫喷妥钠类短效巴比妥类药物常用于静脉麻醉。③抗惊厥,以苯巴比妥作用最强。④呼吸抑制。⑤苯巴比妥是肝脏药物代谢酶诱导剂,可提高其它药物的代谢速度,使其作用减弱。

主治失眠、焦虑、惊厥、抽搐及麻醉前给药等。副作用有宿醉作用、成瘾性及戒断反应、固定性红斑等。

苯二氮草类主要用以抗焦虑和镇静。

安眠酮易口服吸收,作用在服药后20~30分钟内发生,持续6~8小时,用作催眠药。因成瘾性和耐受性突出,卫生部已命令停止生产。

溴剂主要对大脑皮层有轻度抑制作用,用作镇静剂,但排泄很慢,久服易积蓄中毒,表现为嗜睡、无力、溴疹等。

醛类包括水化氯醛(chloral hydrate)和副醛(paraldehyde)口服吸收快,30分钟发挥效果,血浆半减期约6~8小时。对粘膜的刺激性大。

药物可口服、肌注或直肠灌注。副醛不能口服,主要用于催眠和抗抽搐。