

· 综 述 ·

# 丁螺环酮在精神药物不良反应中的应用

于相芬 孙振晓 综述 本刊审校

【中图分类号】 R395.4 【文献标识码】 A doi:10.3969/j.issn.1007-3256.2013.03.029

丁螺环酮(Buspirone)化学名为 8-[4-[4-(2-嘧啶)-1-哌嗪]丁基]-8-氮杂螺[4,5]癸烷-7,9-二酮,属一氮杂螺环癸烷二酮化合物,为非苯二氮革类抗焦虑药。用于治疗焦虑障碍、抑郁症、物质依赖等<sup>[1]</sup>。近年来,人们发现丁螺环酮可用于治疗精神药物不良反应,现就丁螺环酮在这方面的临床应用作一综述。

## 1 抗抑郁药物所致磨牙症

磨牙症(Bruxism)是指人在非生理状态下咀嚼肌产生不自主的收缩,使上下颌牙齿产生磨牙或咬紧,并使下颌正常休息位中断的现象。一般症状为夜间睡眠磨牙或白天不自主磨牙、紧咬牙,有时伴有颞下颌关节紊乱。磨牙症对牙体组织、牙周组织和颞下颌关节均可造成损害,并可给患者带来心理负担。抗抑郁药物可引起磨牙症。文献报道可引起磨牙症的抗抑郁药物包括帕罗西汀、氟西汀、舍曲林、万拉法新、度洛西汀、西酞普兰等<sup>[2-10]</sup>。抗抑郁药物引起磨牙症的确切机制未明,有许多假说,包括睡眠障碍、5-羟色胺(5-HT)介导的多巴胺(DA)抑制效应,表现为静坐不能及选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRIs)引起的焦虑<sup>[3]</sup>。Bostwick 等<sup>[9]</sup>认为 SSRIs 能提高锥体外系的 5-HT 水平,从而抑制控制运动的 DA 能通路。丁螺环酮不仅作用于锥体外系的突触后隙 DA 受体,也可作用于 5-HT 能神经元的突触前隙,该部位影响中脑皮质通路咀嚼调节。丁螺环酮作为突触前树突体的 5-HT<sub>1A</sub>受体完全激动剂,这些受体位于能投射到中脑

腹侧被盖区的中缝核 5-HT 能神经元的细胞体上,这些 5-HT 能神经元调节着中脑皮质束的释放点,这些皮质束自身从腹盖核投射到前额叶皮层上,且通过抑制磨牙症这样的自发活动作用于咀嚼肌的运动。McMillen 等<sup>[11]</sup>认为,尽管有病例报道丁螺环酮具有抗 DA 效应,但也可通过阻断突触前 DA 抑制性自身受体而增加纹状体 DA 的合成。Romaneli 等<sup>[3]</sup>报道 1 例 20 岁的女性抑郁症患者,既往无其他躯体疾病和牙科问题,牙科检查无牙齿损害。服用帕罗西汀早 10mg,5 天后增至早 20mg,由于嗜睡,改为睡前服用,2 个月后牙科医生检查发现牙齿损害,与磨牙有关,考虑系帕罗西汀所致。应用丁螺环酮 5mg 睡前服用,治疗 4 天后患者磨牙程度、牙痛、下颌触痛明显减轻。Milanlioglu<sup>[2]</sup>报道应用丁螺环酮成功治疗 1 例帕罗西汀所致夜间严重磨牙。Ellison 等<sup>[10]</sup>报道 4 例 SSRIs 所致夜间磨牙症,发生于用药后 2~4 周,1 例减少 SSRIs 剂量,3 例加用丁螺环酮后磨牙消失。Bostwick 等<sup>[9]</sup>报道 4 例 SSRIs 所致磨牙症,应用丁螺环酮治疗取得较好疗效。也有丁螺环酮治疗万拉法新、度洛西汀、氟西汀、西酞普兰等所致磨牙症的报道<sup>[4-8]</sup>。

## 2 抗精神病药物所致焦虑症状

抗精神病药物所致焦虑症状较为常见,如处理不当常会出现不良后果。其主要临床特点为:①患者常会主动向医护人员述说周身不适、疲乏、心悸或四肢发抖,患者述说时表情常很痛苦;②患者对自己的内心体验表述清晰、常不伴有其他症状;③查体:患者脉搏快,常在 90~120 次/min,甚至更快;④患者行为常坐立不安,在原地徘徊,或

多次述说自己的不适感受<sup>[12]</sup>。侯爱国<sup>[13]</sup>对抗精神病药物治疗中出现的焦虑症状 57 例,在原用抗精神病药物基本不变的情况下,给予丁螺环酮 10~20mg/d,治疗 4 周,应用汉密顿焦虑量表(HAMA)评定疗效,结果发现,治疗第 2 周末全部病例均显示有效,治疗结束时,痊愈 43 例(HAMA 减分率在 75% 以上),显著进步 12 例(HAMA 减分率在 50%~75%),好转 2 例(HAMA 减分率在 25%~50%)。由于丁螺环酮无镇静、催眠和肌肉松弛乏力等副作用,长期用药无成瘾性,特别适合于精神药物性焦虑的控制。

### 3 SSRI 所致性功能障碍

性功能障碍是 SSRI 较常见的不良反应,包括勃起困难、性欲减退或消失、性快感缺失、性高潮延迟或缺失、射精困难等。Clayton 等<sup>[14]</sup>在美国进行的一项包括 1763 例应用 SSRI 类药物的男性抑郁症患者的多中心调查发现,性功能障碍的发生率在 7%~34% 之间,其中帕罗西汀的发生率最高为 34%,氟西汀相对较低为 7%。SSRI 能增加 5-HT 水平,通过激动 5-HT<sub>2</sub> 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<sub>1A</sub> 与 5-HT<sub>2</sub> 受体功能相互拮抗,丁螺环酮 15~30mg/d 通过激动 5-HT<sub>1A</sub> 受体而抑制了 5-HT<sub>2A</sub> 受体功能,从而改善 SSRI 引起的性功能障碍,如射精延迟和快感缺失<sup>[1]</sup>。Landén 等<sup>[15]</sup>对 117 例应用西酞普兰或帕罗西汀治疗 4 周无效的抑郁症患者,加用丁螺环酮 20~60 mg/d,平均剂量 48.5mg/d,或安慰剂治疗 4 周,应用标准化检查评定性功能障碍,在开始治疗前,40% 的患者至少有一种性功能障碍(性欲减退、射精障碍、性高潮障碍),在 4 周治疗期间,约 58% 应用丁螺环酮治疗的患者有性功能改善,而安慰剂组改善率为 30%,提示丁螺环酮治疗 SSRI 所致性功能障碍有效。

### 4 迟发性运动障碍(tardive dyskinesia, TD)

TD 是抗精神病药物所致锥体外系不良反应的一种,主要表现为长期服用抗精神病药物后出

现的不自主的、不规则的、无目的地多动。无特殊拮抗剂。其发病机制为抗精神病药物阻断黑质-纹状体通路上的 D<sub>2</sub> 受体,长期阻断引起 D<sub>2</sub> 受体超敏,超敏引起 TD。而丁螺环酮可以降低长期使用抗精神病药引起的 DA 受体的超敏性,从而改善 TD 症状<sup>[16]</sup>。Moss 等<sup>[16]</sup>对 8 例 TD 患者应用丁螺环酮治疗,开始剂量 10mg/d,若能耐受每 3 天增加 10mg/d,最大剂量以能耐受副作用为限或不超过 180mg/d,每周以异常不自主运动量表(AIMS)评定 TD 严重程度,同时用 Simpson 锥体外系症状量表、HAMA、简明精神病评定量表(BPRS)等评定。结果发现所有患者治疗期间运动障碍均减轻,为轻度或显著改善。提示大剂量丁螺环酮可以治疗 TD。翟金国等<sup>[17]</sup>报道,对服用抗精神病药后出现 TD 者,在原有药物剂量不变情况下加用丁螺环酮进行治疗。丁螺环酮剂量采用递增法,首先 10 mg/d,最大剂量以能耐受不良反应为限,但不超过 150mg/d,连续治疗 8 周。结果发现,32 例中症状消失 19 例,减轻 7 例,总有效率为 81%。服药后取得显著疗效所需时间平均为(12.4±2.0)天。提示丁螺环酮治疗 TD 有效。

### 5 苯海索戒断症状

苯海索(安坦)引起的戒断症状是一种严重不良反应,该情况可使患者持续使用这种药物,甚至长期滥用。苯海索是一种抗胆碱能药物,在长期使用过程中,可以代偿性地增强胆碱功能,以适应苯海索对抗胆碱能的药理作用,达到一种平衡,在停用苯海索时,这种适应的平衡被破坏了,增强的胆碱功能就可以产生不适,造成戒断症状<sup>[18]</sup>。马晓军等<sup>[19]</sup>报道 1 例精神分裂症患者服用氯氮平治疗,因出现流涎而服用苯海索 4mg/d,持续 8 周。停药苯海索次日出现心悸、胸闷、烦躁不安、尿频、失眠等戒断症状,再次服用苯海索症状消失,诊断为苯海索依赖。出院后一直服用苯海索 4mg/d。后停药苯海索,次日又出现戒断症状,试用丁螺环酮治疗 15mg/d,次日症状有所缓解,第 3 天加至 30mg/d,症状明显改善,只有轻度坐卧不宁、心悸等症状。治疗 1 个月后停药,但仍有戒断

症状,再次给予丁螺环酮 30mg/d 治疗,20 天后戒断症状完全消失。继服 10 天后停药苯海索,随访 3 个月,无戒断症状发生。

## 6 左旋多巴及万拉法新所致运动障碍

Bonifati 等<sup>[20]</sup>对 10 例左旋多巴所致运动障碍的帕金森病(Parkinson's disease)患者进行 3 周丁螺环酮(10mg,每日 2 次)、安慰剂双盲、交叉、对照研究,原有治疗药物不变,在开始治疗和结束治疗时评定锥体外系症状、运动障碍及焦虑/抑郁症状。7 例完成试验,5 例患者左旋多巴所致运动障碍明显减轻,2 例轻微运动障碍患者无效,锥体外系症状、焦虑/抑郁症状在研究期间无变化。提示丁螺环酮对左旋多巴所致运动障碍有效,且帕金森症状无恶化。Pavlovic<sup>[21]</sup>报道丁螺环酮可改善万拉法新所致运动障碍。

## 7 苯二氮草类药物(BZDs)戒断症状

正常情况下,BZDs 激动苯二氮草受体,增强神经递质  $\gamma$ -氨基丁酸(GABA)功能,继之抑制去甲肾上腺素(NE)和 DA 释放,长期服 BZDs 后,苯二氮草受体向下调节,效应耐受。突然停药后该受体功能猛然降得比疗前还低,NE 和 DA 脱抑制性释放增加,其中,NE 增加能引起失眠、焦虑、癫痫发作、颤抖、心率加快、血压升高和出汗,DA 升高引起幻觉、偏执反应和谵妄<sup>[1]</sup>。Morton 等<sup>[22]</sup>报道将 24 例长期应用苯二氮草类药物治疗的患者随机分为丁螺环酮(25mg/d)组及安慰剂组,在苯二氮草类药物逐渐减量前治疗 6 周,每组 12 例中有 6 例完成撤药,而丁螺环酮组焦虑症状较轻。而 Lader 等<sup>[23]</sup>将 24 例长期应用苯二氮草类药物治疗的希望撤药的门诊患者随机分为丁螺环酮替代组(13 例)和安慰剂替代组(11 例),然后在 10 周内停用苯二氮草类药物,每周评估 1 次,结果是丁螺环酮组仅 5 例,安慰剂组 6 例成功完成撤药。提示丁螺环酮无助于苯二氮草类药物撤药,不能治疗苯二氮草类药物撤药症状。Ashton 等<sup>[24]</sup>对 23 例慢性苯二氮草类药物使用者进行的双盲安

慰剂对照研究发现,丁螺环酮对减轻苯二氮草类药物戒断症状无效。

## 8 锂中毒所致共济失调

小脑损伤可导致共济失调,其严重程度与受损程度紧密相关。严重的共济失调影响患者的日常生活,活动能力受损,增加残疾水平。国内外许多研究表明,丁螺环酮可以改善小脑性共济失调的症状。Megna 等<sup>[25]</sup>报道对 1 例锂中毒所致严重共济失调患者应用高剂量丁螺环酮治疗取得明显改善,且改善程度为剂量依赖型。

## 9 小 结

丁螺环酮是一种非苯二氮草类抗焦虑药,该药抗焦虑作用与苯二氮草类药物相当,具有选择性高、副作用小等特点,与乙醇和其他一些中枢抑制剂之间无明显的相互作用,迄今尚未发现有药物滥用和依赖。近年来,国内外学者将其用于抗抑郁药物所致磨牙症、抗精神病药物所致焦虑症状、SSRIs 所致性功能障碍、TD、苯海索戒断症状、左旋多巴及万拉法新所致运动障碍、苯二氮草类药物(BZDs)戒断症状、锂中毒所致共济失调等的治疗,并取得了一定疗效。今后,应进行大样本、随机、双盲、安慰剂对照研究等进一步验证其疗效,从而为许多精神药物不良反应的治疗提供新的手段。

## 参 考 文 献

- 1 喻东山,葛茂宏.精神科合理用药手册[M].第2版.南京:江苏科学技术出版社,2011:350~359.
- 2 Milanlioglu A. Paroxetine - induced severe sleep bruxism successfully treated with buspirone[J]. Clinics (Sao Paulo), 2012, 67(2):191~192.
- 3 Romanelli F, Adler DA, Bungay KM. Possible paroxetine - induced bruxism[J]. Ann Pharmacother, 1996, 30(11):1246~1248.
- 4 Kuloglu M, Ekinci O, Caykoylu A. Venlafaxine - associated nocturnal bruxism in a depressive patient successfully treated with buspirone[J]. J Psychopharmacol, 2010, 24(4):627~628.
- 5 Jaffee MS, Bostwick JM. Buspirone as an antidote to venlafaxine - induced bruxism[J]. Psychosomatics, 2000, 41(6):535~536.

(下转附 5 页)

成为压在他们头上的大山。要消除“病耻感”，就要消除社会上对他们的偏见。这当然与文化传统习惯密切相关，不是短时间内可以解决的。因此要不断加强社会宣传，不断鼓励人们奉献爱心。从某种角度上说，当把精神分裂症病人能视为普通人一样时，社会和谐也许能真正实现。

前几年，忽然冒出一个“被精神病”的称呼，这种称呼以前也未听说过。言外之意，精神病院会无缘无故把正常人拉进精神病院，让他们变成精神病人，然后受到社会歧视，然后呢？照这个推理下去似乎也很荒唐。再说，精神病院难道没有什么事干？就是把正常人拉进医院来玩玩、寻开心？给他“被精神病”了也太平了吗？真是把精神病院、精神科医务工作者的神圣形象玷污了。

众所周知，精神病学是医学中的一个分支，凡住入精神病院中的人士，绝大多数是有精神障碍的，其中很

多是患有精神分裂症的。即使某些个别对象的诊断有出入，也决非故意而为之，应予以实事求是地澄清就可以了。随着医疗过程的规范化、标准化，这种情况应该是极为罕见的。现在，大叫什么“被精神病”，似乎一旦“被精神病”就很不光彩似的。有些媒体和个别律师大肆渲染，看起来精神病院的问题很大。实际上，这正是潜意识中对精神病患者抱有歧视的一种表现。记得上海有一家著名的报纸，在报道精神病人的肇事肇祸案例时，就常用带有歧视的“武疯子”、“文痴”、“花痴”一类称呼，至今仍未消除，我曾向他们提意见，但仍我行我素。作为媒体，也这样使用带有“偏见”称呼，那一旦遇到精神病诊断发生歧义时，就会大惊小怪提出所谓的“被精神病”了。

简言之，“消除偏见”是我们治疗分裂症的一大任务，任重道远，从现在开始，直至将来。（未完待续）

#### (上接附 2 页)

- 6 Albayrak Y, Ekinci O. Duloxetine - induced nocturnal bruxism resolved by buspirone: case report [J]. Clin Neuropharmacol, 2011, 34(4):137~138.
- 7 Sabuncuoglu O, Ekinci O, Berkem M. Fluoxetine - induced sleep bruxism in an adolescent treated with buspirone: a case report [J]. Spec Care Dentist, 2009, 29(5):215~217.
- 8 Wise M. Citalopram - induced bruxism [J]. Br J Psychiatry, 2001, 178(2):182.
- 9 Bostwick JM, Jaffee MS. Buspirone as an antidote to SSRI - induced bruxism in 4 cases [J]. J Clin Psychiatry, 1999, 60(12):857~860.
- 10 Ellison JM, Stanziani P. SSRI - associated nocturnal bruxism in four patients [J]. J Clin Psychiatry, 1993, 54(11):432~434.
- 11 McMillen BA, Matthews RT, Sanghera MK, et al. Dopamine receptor antagonism by the novel antianxiety drug, Buspirone [J]. J Neurosci, 1983, 3(4):733~738.
- 12 王秀梅. 抗精神病药物致人焦虑的观察及处理 [J]. 黑龙江医学, 2008, 32(1):78~87.
- 13 侯爱国. 丁螺环酮治疗药源性焦虑 57 例临床观察 [J]. 临床精神医学杂志, 2002, 12(3):158.
- 14 Clayton AH, Pradko JF, Croft HA, et al. Prevalence of sexual dysfunction among newer antidepressants [J]. J Clin Psychiatry, 2002, 63(4):357~366.
- 15 Landén M, Eriksson E, Agren H, et al. Effect of buspirone on sexual dysfunction in depressed patients treated with selective serotonin reuptake inhibitors [J]. J Clin Psychopharmacol, 1999, 19

- (3):268~271.
- 16 Moss LE, Neppe VM, Drevets WC. Buspirone in the treatment of tardive dyskinesia [J]. J Clin Psychopharmacol, 1993, 13(3):204~209.
- 17 翟金国, 刘勤, 宣琼. 丁螺环酮治疗迟发性运动障碍 [J]. 新药与临床, 1996, 15(3):192.
- 18 罗小年. 关于苯海索的滥用 [J]. 临床精神医学杂志, 2010, 20(3):213.
- 19 马晓军, 刘清波. 丁螺环酮治疗安坦依赖 1 例 [J]. 中国神经精神疾病杂志, 1997, 23(1):10.
- 20 Bonifati V, Fabrizio E, Cipriani R, et al. Buspirone in levodopa - induced dyskinesias [J]. Clin Neuropharmacol, 1994, 17(1):73~82.
- 21 Pavlovic ZM. Buspirone to improve compliance in venlafaxine - induced movement disorder [J]. Int J Neuropsychopharmacol, 2004, 7(4):523~524.
- 22 Morton S, Lader M. Buspirone treatment as an aid to benzodiazepine withdrawal [J]. J Psychopharmacol, 1995, 9(4):331~335.
- 23 Lader M, Olajide D. A comparison of buspirone and placebo in relieving benzodiazepine withdrawal symptoms [J]. J Clin Psychopharmacol, 1987, 7(1):11~15.
- 24 Ashton CH, Rawlins MD, Tyrer SP. A double - blind placebo - controlled study of buspirone in diazepam withdrawal in chronic benzodiazepine users [J]. Br J Psychiatry, 1990, 157:232~238.
- 25 Megna J, Odell M. Ataxia from lithium toxicity successfully treated with high - dose buspirone: a single - case experimental design [J]. Arch Phys Med Rehabil, 2001, 82(8):1145~1148.

(收稿:2012-12-14)