

N-乙酰半胱氨酸在治疗神经精神障碍中的应用

杨程皓 李 洁*

(天津市安定医院,天津 300222)

*通信作者:李 洁 E-mail: tjljie3827@163.com)

【关键词】 N-乙酰半胱氨酸;神经精神障碍;谷胱甘肽;氧化应激;炎症因子

中图分类号: R749

文献标识码: A

doi: 10.11886/j.issn.1007-3256.2016.04.023

N-乙酰半胱氨酸(N-acetylcysteine, NAC)作为临床治疗药物已达数十年之久,主要应用于对乙酰氨基酚过量、慢性阻塞性肺疾病、对比剂肾病等方面的治疗^[1]。NAC生物学特性多样,涉及抗氧化应激、抗炎、促进线粒体修复、参与神经递质传递等,广泛参与神经细胞的生理过程^[1]。近年来,有研究发现NAC对部分神经精神障碍有良好的治疗效果,如病理性赌博^[2]、强迫症^[3]、自闭症^[4]等。这不仅为神经精神障碍的药物治疗提供了新的选择,也为相关病因学机制研究以及药物研发拓宽了思路。但Berk等^[5]的研究指出应用抗抑郁剂联合NAC治疗重性抑郁障碍12周后,与对照组相比,抗抑郁剂联合NAC并未对抑郁症状有更显著的改善。出现该分歧的原因较多,如纳入研究样本的差异、神经精神障碍的不同诊断类型、药物剂量、研究周期等^[6]。目前,NAC对神经精神障碍临床疗效的研究结果不一致,且NAC在神经精神障碍的应用仍处于探索阶段,相关数据不充分,研究质量参差不齐。本文就NAC治疗常见神经精神障碍疗效的相关研究进行综述,并探索其可能的作用机制,以期对NAC在该领域的临床应用以及科学研究提供依据。

1 NAC的作用机制

NAC是L-半胱氨酸的乙酰化合物,含有活跃的巯基(-SH),是细胞内还原性谷胱甘肽(Glutathione, GSH)的前体。L-半胱氨酸在脑内促氧化条件下快速转化为胱氨酸;胱氨酸作为胱氨酸/谷氨酸逆转运体的作用底物,与谷氨酸交换被转运至细胞内,从而调节细胞外谷氨酸水平并促进半胱氨酸入胞^[7]。细胞内部胱氨酸可被降解为半胱氨酸,作为限速酶调节重要的内源性抗氧化分子GSH的合成^[8],还参与多种神经递质的调节,如多巴胺、谷氨酸^[9],并抑制多种炎症因子的产生,控制炎症

反应程度^[10]。这些生化特性被视为其发挥临床治疗作用的关键机制。

2 NAC治疗常见的神经精神障碍

2.1 NAC联合治疗成瘾

研究发现,抑制N-甲基-D-天冬氨酸(N-methyl-D-aspartic acid, NMDA)受体可抑制行为敏化;且谷氨酸对腹部被盖奖赏区域的多巴胺能神经元活性有调节作用^[11],推测NAC可能对成瘾性障碍有治疗作用。一项开放交叉性影像学研究发现,NAC使可卡因依赖患者升高的谷氨酸水平恢复正常,与脑影像学观察结果一致^[12]。动物模型研究发现成瘾行为的缓解可能与NAC调节胱氨酸/谷氨酸逆转运体以及突触前膜的代谢型谷氨酸受体2/3(mGluR 2/3)的功能活性有关^[13]。进一步研究发现,氧化应激与成瘾关系更为紧密^[14],推测NAC对成瘾障碍的治疗作用可能与促进GSH的合成有关。然而,一项研究却指出,NAC联合纳洛酮治疗甲基苯丙胺依赖无明显优势^[15]。

2.2 NAC治疗病理性赌博

NAC治疗病理性赌博的相关研究较少。一项纳入20例病理性赌博患者的开放性研究发现,给予患者1800mg/d的NAC治疗8周后完成研究的16例患者的赌博行为明显减少^[2]。对其中13例患者继续进行为期6周的随机对照研究,给予NAC或安慰剂。结果显示,安慰剂组约28%的患者症状有明显改善,而NAC组症状明显改善患者的比例高达83%^[2]。

2.3 NAC治疗强迫症和其他强迫性障碍

有研究发现,通过补充营养制剂提高体内谷氨酸水平有助于减轻强迫症状,表明谷氨酸能异常可能参与了强迫症的发生^[16]。一则病例报道显示,应用NAC联合5-羟色胺再摄取抑制剂治疗难治性强迫障碍,耶鲁-布朗强迫量表(Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale, Y-BOCS)和汉密尔顿抑郁量表

项目基金:天津市自然科学基金(16JCYBJC24200);天津市卫生行业重点攻关项目(13KGI18)

• 附6 •

(Hamilton Depression Scale ,HAMD) 评分均明显改善^[17]。强迫性拔毛被认为与成瘾障碍一样,都存在冲动控制障碍和奖赏通路功能异常^[17],有研究发现,联合 NAC 治疗可有效减少拔毛行为^[3]。

2.4 NAC 治疗自闭症

一项为期 12 周的随机双盲安慰剂对照研究发现,与对照组相比,接受 NAC 治疗的患者(前 4 周 900 mg/d,后 8 周逐渐滴定至 2 700 mg/d)易怒和刻板行为的改善更明显^[18]。相对来说,对自闭症的治疗需要 NAC 的剂量更大、治疗时间更长。

2.5 NAC 联合治疗精神分裂症

一项随机双盲安慰剂对照研究发现,抗精神病药物联合 NAC 治疗后,精神分裂症患者的阳性与阴性症状量表(Positive and Negative Syndrome Scale ,PANSS) 总评分以及各分量表评分均显著改善,特别是对阴性症状的改善有明显优势,如情感迟钝、意志缺乏、社交退缩等;对静坐不能也有积极的疗效。但随访发现在中断 NAC 治疗 1 月后上述优势均消失^[19]。一项研究对次级样本采用失匹配负波(Mismatch Negativity ,MMN) 评价听觉处理过程,发现精神分裂症患者基线期 MMN 水平低于正常对照人群,而经过 NAC 治疗 8 周后逐渐恢复正常^[20]。一项随机对照研究指出,NAC 治疗可改善精神分裂症患者的内省、社交行为、动机性、自理能力、精神运动的稳定性、意志以及情绪稳定性等^[21]。另有一项针对治疗抵抗的年轻精神分裂症女性患者的研究发现,每天给予 NAC 联合治疗可辅助改善精神症状^[4]。

2.6 NAC 治疗双相情感障碍和单相抑郁障碍

胡长春等^[22]一项随机开放性研究发现,与对照组相比,NAC 联合丙戊酸钠、帕罗西汀治疗可有效改善患者的双相抑郁障碍症状且无明显不良反应。一项为期 6 个月针对双相情感障碍患者的随机双盲对照研究发现,在常规药物治疗的基础上联合给予 NAC 2 000 mg/d,蒙哥马利-阿斯伯格抑郁评定量表(Montgomery Depression Rating Scale ,MADRS) 和双相抑郁评定量表(Bipolar Depression Rating Scale ,BDRS) 评分均有所改善,提示 NAC 有助于改善抑郁症状;对其中重度抑郁发作患者的进一步分析发现,其抑郁症状和功能改善更明显;接受联合 NAC 治疗的双相 II 型障碍患者中,约 6/7 患者的抑郁症状和躁狂症状得到改善,而对照组仅 2/7 的患者症状改善^[23]。另一项针对双相情感障碍维持期治疗的随机

对照研究显示,持续 8 周 NAC 2 000 mg/d 治疗后双相情感障碍患者的社会功能和生活质量明显改善(研究者仅报告了研究部分结果,尚未公开发表)。小鼠抑郁模型的研究发现,低于临床有效剂量的 NAC 可降低丙咪嗪和西酞普兰的最低有效剂量;而同剂量的 NAC 却增加氟西汀的最低有效剂量^[24]。Berk 等^[5]开展的一项针对重度抑郁障碍患者的随机双盲安慰剂对照研究发现,与对照组相比,治疗 12 周末 NAC 组(1 000 mg/d)的症状改善无明显优势;而随访至 16 周末时,NAC 组的症状改善更为理想。

3 小 结

神经精神障碍的病因复杂,新药开发相对滞后,临床疗效欠满意。如前所述,NAC 不仅可调节谷氨酸、多巴胺等重要神经递质水平,还可调节炎症因子水平、维持内环境的氧化应激平衡,这些特性是其发挥积极治疗作用的重要基础。NAC 可通过影响胱氨酸/谷氨酸转运体活性而调控谷氨酸的利用,抑制 NMDA 受体抑制行为敏化;且谷氨酸可调节腹部被盖奖赏区域的多巴胺能神经元活性^[11],这可能是其治疗成瘾性障碍的机制。此外,强迫症患者的抗氧化物水平降低^[25]、脂质过氧化程度增加^[26],且氧化水平与症状的严重程度相关,提示氧化应激与强迫谱系障碍的发生密切相关^[25],而 NAC 可通过抗氧化应激来发挥治疗作用。自闭症患者存在氧化还原失衡、炎症水平高、谷氨酸传递异常等现象^[27],使用 NAC 治疗也取得积极效果。同理,其他涉及此类病理改变的疾病,如精神分裂症^[28],使用 NAC 联合治疗后症状得到了改善。本文显示,虽然少量研究结果显示单用或联合使用 NAC 治疗效果不理想,但多数相关研究呈现出积极的结果,提示 NAC 可能成为部分神经精神疾病联合治疗的新选择;并为相关障碍的病因学研究以及药物研发提供新的切入点。如多种神经精神障碍均存在氧化应激和线粒体功能异常,其可能是多种神经精神疾病的基础病因,可以此为靶点研发新药物。提示我们,针对不同的疾病,NAC 的临床疗效与剂量、治疗时间相关。总体来说,相关研究开展较少,无法针对某单一疾病进行更为详尽、系统的分析。

虽然 NAC 对神经精神障碍有较好的效果,但尚未被现有的诊疗体系所认可接纳,使得临床应用受到诸多限制。我国在该领域开展的研究较少,具体治疗策略在应用时需谨慎。同时,NAC 的最佳治疗剂量仍不详,可能较低的剂量就能够取得相当的疗效或更高的剂量会有更好的效果;剂量与不良反应明显相关,低剂量 NAC 可抗癫痫^[29],高剂量反而诱导癫痫

发作^[30]。此外 相关研究的时间跨度较小 无法准确检验其长期使用的耐受性。因此 药物 NAC 治疗真正走入神经精神障碍领域的路仍显漫长。

参考文献

- [1] Dodd S, Dean O, Copolov DL, et al. N - acetylcysteine for antioxidant therapy: pharmacology and clinical utility [J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2008, 8(12): 1955 - 1962.
- [2] Grant JE, Kim SW, Odlaug BL. N - acetyl cysteine, a glutamate - modulating agent, in the treatment of pathological gambling: a pilot study [J]. *Biol Psychiatry*, 2007, 62(6): 652 - 657.
- [3] Odlaug BL, Grant JE. N - acetyl cysteine in the treatment of grooming disorders [J]. *J Clin Psychopharmacol*, 2007, 27(2): 227 - 229.
- [4] Bulut M, Savas HA, Altindag A, et al. Beneficial effects of N - acetylcysteine in treatment resistant schizophrenia [J]. *World J Biol Psychiatry*, 2009, 10(4 Pt 2): 626 - 628.
- [5] Berk M, Dean OM, Cotton SM, et al. The efficacy of adjunctive N - acetylcysteine in major depressive disorder: a double - blind, randomized, placebo - controlled trial [J]. *J Clin Psychiatry*, 2014, 75(6): 628 - 636.
- [6] Dean O, Giorlando F, Berk M. N - acetylcysteine in psychiatry: current therapeutic evidence and potential mechanisms of action [J]. *J Psychiatry Neurosci*, 2011, 36(2): 78 - 86.
- [7] Kau KS, Madayag A, Mantsch JR, et al. Blunted cysteine - glutamate antiporter function in the nucleus accumbens promotes cocaine - induced drug seeking [J]. *Neuroscience*, 2008, 155(2): 530 - 537.
- [8] Lushchak VI. Glutathione homeostasis and functions: potential targets for medical interventions [J]. *J Amino Acids*, 2012, 2012: 736837.
- [9] Olive MF, Cleva RM, Kalivas PW, et al. Glutamatergic medications for the treatment of drug and behavioral addictions [J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2012, 100(4): 801 - 810.
- [10] Csontos C, Rezman B, Foldi V, et al. Effect of N - acetylcysteine treatment on oxidative stress and inflammation after severe burn [J]. *Burns*, 2012, 38(3): 428 - 437.
- [11] Karler R, Calder LD, Chaudhry IA, et al. Blockade of "reverse tolerance" to cocaine and amphetamine by MK - 801 [J]. *Life Sci*, 1989, 45(7): 599 - 606.
- [12] Schmaal L, Veltman DJ, Nederveen A, et al. N - acetylcysteine normalizes glutamate levels in cocaine - dependent patients: a randomized crossover magnetic resonance spectroscopy study [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2012, 37(9): 2143 - 2152.
- [13] Baker DA, McFarland K, Lake RW, et al. Neuroadaptations in cystine - glutamate exchange underlie cocaine relapse [J]. *Nat Neurosci*, 2003, 6(7): 743 - 749.
- [14] Chen H, Wu J, Zhang J, et al. Protective effects of the antioxidant sulforaphane on behavioral changes and neurotoxicity in mice after the administration of methamphetamine [J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2012, 222(1): 37 - 45.
- [15] Grant JE, Odlaug BL, Kim SW. A double - blind, placebo - controlled study of N - acetyl cysteine plus naltrexone for methamphetamine dependence [J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2010, 20(11): 823 - 828.
- [16] Camfield DA, Sarris J, Berk M. Nutraceuticals in the treatment of obsessive compulsive disorder (OCD): a review of mechanistic and clinical evidence [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2011, 35(4): 887 - 895.
- [17] Grant JE, Odlaug BL, Potenza MN, et al. Addicted to hair pulling? How an alternate model of trichotillomania may improve treatment outcome [J]. *Harv Rev Psychiatry*, 2007, 15(2): 80 - 85.
- [18] Hardan AY, Fung LK, Libove RA, et al. A randomized controlled pilot trial of oral N - acetylcysteine in children with autism [J]. *Biol Psychiatry*, 2012, 71(11): 956 - 961.
- [19] Berk M, Copolov D, Dean O, et al. N - acetyl cysteine as a glutathione precursor for schizophrenia—a double - blind, randomized, placebo - controlled trial [J]. *Biol Psychiatry*, 2008, 64(5): 361 - 368.
- [20] Lavoie S, Murray MM, Deppen P, et al. Glutathione precursor, N - acetyl - cysteine, improves mismatch negativity in schizophrenia patients [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2008, 33(9): 2187 - 2199.
- [21] Berk M, Munib A, Dean O, et al. Qualitative methods in early - phase drug trials: broadening the scope of data and methods from an RCT of N - acetylcysteine in schizophrenia [J]. *J Clin Psychiatry*, 2011, 72(7): 909 - 913.
- [22] 胡长春, 谢健. N - 乙酰半胱氨酸辅助治疗双相障碍抑郁症状的对照研究 [J]. *全科医学临床与教育*, 2012, 10(5): 515 - 517.
- [23] Magalhães PV, Dean OM, Bush AI, et al. N - acetyl cysteine add - on treatment for bipolar II disorder: a subgroup analysis of a randomized placebo - controlled trial [J]. *J Affect Disord*, 2011, 129(1 - 3): 317 - 320.
- [24] Costa - Campos L, Herrmann AP, Pilz LK, et al. Interactive effects of N - acetylcysteine and antidepressants [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2013, 44: 125 - 130.
- [25] Ozdemir E, Cetinkaya S, Ersan S, et al. Serum selenium and plasma malondialdehyde levels and antioxidant enzyme activities in patients with obsessive - compulsive disorder [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2009, 33(1): 62 - 65.
- [26] Ersan S, Bakir S, Erdal Ersan E, et al. Examination of free radical metabolism and antioxidant defence system elements in patients with obsessive - compulsive disorder [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2006, 30(6): 1039 - 1042.
- [27] Villagonzalo KA, Dodd S, Dean O, et al. Oxidative pathways as a drug target for the treatment of autism [J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2010, 14(12): 1301 - 1310.
- [28] Marek GJ, Behl B, Beshpalov AY, et al. Glutamatergic(N - methyl - D - aspartate receptor) hypofrontality in schizophrenia: too little juice or a miswired brain? [J]. *Mol Pharmacol*, 2010, 77(3): 317 - 326.
- [29] Devi PU, Pillai KK, Vohora D. Facilitation action of N - acetyl - cysteine on the anticonvulsant effect of sodium valproate in mice [J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2006, 98(5): 521 - 522.
- [30] Bailey B, Blais R, Letarte A. Status epilepticus after a massive intravenous N - acetylcysteine overdose leading to intracranial hypertension and death [J]. *Ann Emerg Med*, 2004, 44(4): 401 - 406.

(收稿日期: 2016 - 05 - 06)

(本文编辑: 唐雪莉)

让一切回归自然

启维®

富马酸喹硫平片

抗精神病药



- 适用于精神分裂症
- 为脑内多神经递质受体拮抗剂, 主要通过阻断中枢D₂-多巴胺受体和5-HT₂受体起作用
- 口服吸收快, 1.5 h 血药浓度达峰值, 半衰期为6 h 达稳态浓度时间约48 h
- 主要在肝脏被广泛代谢, 代谢程度很高, 对由CYP450酶代谢的药物的干扰极小

(仅供医学药学专业人士阅读)

请按医生处方购买和使用! 不良反应、禁忌、注意事项详见说明书

◆ 国药准字H20000466 (25mg) 国药准字H20010117 (0.1g) 国药准字H20061218 (0.2g)

启程®

草酸艾司西酞普兰片

走出雾霾

重启旅程



启程®——草酸艾司西酞普兰片

【性状】本品为薄膜衣片, 除去薄膜衣后显白色

【适应症】治疗抑郁症。

【规格】10mg (以艾司西酞普兰计)

【用法用量】用法: 口服, 可以与食物同服。每日1次, 常用剂量为每日10mg, 根据患者的个体反应, 每日最大剂量可以增加至20mg。通常2-4周即可判定抗抑郁疗效。症状缓解后, 应持续治疗至少6个月以巩固疗效。

【不良反应】【禁忌】【注意事项】详见使用说明书。

【批准文号】国药准字H20143391



湖南洞庭药业股份有限公司
HUNAN DONGTING PHARMACEUTICAL CO., LTD

生产地址: 湖南省常德市德山大道375号 电话号码: 0736-7313298 邮政编码: 415001