

乙酰胆碱和精神药理*

喻东山 *

【摘要】 本文综述了精神药物通过拟胆碱和抗胆碱所引起的一系列效应和不良反应。

【关键词】 乙酰胆碱；抗精神病药；抗抑郁药；苯二氮草类药物；碳酸锂

【中图分类号】 Q425 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1001-120X (2003) 04-0193-03

多数精神药物具有抗胆碱能，包括三环抗抑郁药、抗精神病药和苯二氮草类药物，少数精神药物有拟胆碱能，如碳酸锂。抗胆碱和拟胆碱分别引起一系列效应和不良反应，对此，本文拟做一系统回顾。

一、精神系统

1. 认知：乙酰胆碱能改善记忆能力。Nordberg 给 11 例轻度阿尔采莫氏病病人用乙酰胆碱酯酶和丁酸胆碱酯酶双重抑制剂 rivastigmine ($3\sim12 \text{ mg/d}$) 治疗 12 个月，神经心理测验结果表明，在 3 和 6 个月时认知功能改善，这种改善一直持续到 12 个月^[1]。相反，三环抗抑郁药和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^[2]。

2. 镇静：乙酰胆碱在网状上行激活系统引起警醒^[3]，抗胆碱药东莨菪碱 0.6 mg 肌肉注射引起镇静效应，该药不但缓解抗精神病药的急性锥体外系副反应，而且改善病人的激越和失眠。

3. 精神病阳性症状：在中枢的几处部位，胆碱能受体也与多巴胺 D₂ 受体相拮抗，氯氮平是 M₄ 受体部分激动剂，藉此拮抗多巴胺 D₂ 受体，这可解释其对难治性阳性症状的有效性。

4. 抑郁：拟胆碱药毒扁豆碱可致抑郁，从而支持抑郁症的胆碱能亢进假说。机制可能是：①拟胆碱能激活下丘脑—垂体—肾上腺轴，升高皮质醇水平，而皮质醇水平升高引起抑郁；②拟胆碱能抑制 5-羟色胺水平，5-羟色胺水平低下可致抑郁。但胆碱能假说很少有实用价值，因为抗胆碱药（如安坦）并不能改善抑郁。

5. 谛妄：当三环抗抑郁药浓度高于 $300 \mu\text{g/L}$ 时，可引起轻度意识模糊，甚至谵妄^[4]。在老人，这

种谵妄率高达 10%~25%，机制可能是老人的乙酰胆碱能下降，故易感谵妄，在阿尔采莫氏病病人中尤为如此。

6. 阿尔采莫氏病性痴呆：阿尔采莫氏病病人中枢胆碱能神经元变生，引起乙酰胆碱下降和痴呆，抗胆碱药进一步恶化其痴呆^[4]，他克林 (tacrine)、多那培佐 (donepezil)、rivastigmine 和加兰他敏 (galantamine) 通过抑制胆碱酯酶而抑制乙酰胆碱降解，雌激素通过激活胆碱乙酰转移酶而增加乙酰胆碱合成^[1,5,6]，改善痴呆的主要症状，如每日生活、行为和认知能力^[1]。

7. 巴金森氏病性痴呆：该痴呆用多巴胺能药物无效，提示非多巴胺能低下所引起，鉴于该痴呆的脑损害与阿尔采莫氏病相似，故 Korczyn 等用 rivastigmine 治疗该痴呆，平均剂量 7 mg/d ，结果发现认知功能明显改善，特别是注意和记忆^[1]。且不恶化锥体外系症状，不恶化的机制可能是主要抑制胆碱酯酶的 G1 型，后者主要分布于皮质和海马，而尾核分布较少之故^[1]。

8. 路易体痴呆：该痴呆与阿尔采莫氏病一样，都有由基底前脑投射到额、顶、颞皮质的胆碱能神经元变性，但除此之外，路易体痴呆还有由脑干投射到丘脑和枕部皮质的胆碱能神经元变性，其中丘脑的胆碱能减退可解释其注意减退，而枕部皮质的胆碱能减退可解释其视幻觉^[1]。用 rivastigmine 治疗其淡漠、幻觉、妄想和激越，有效率比安慰剂明显为高（63%：30%）^[1]。

二、神经和内分泌系统

1. 急性锥体外系副反应：纹状体多巴胺抑制肌张力，而乙酰胆碱增加肌张力，两者维持正常肌张

* [作者工作单位] 南京脑科医院 (江苏南京, 210029)

* [作者简介] 喻东山 (1960-)，男，湖北黄梅人，副主任医师，主要研究精神生化和精神药理。<http://www.cnki.net>

力。抗精神病药阻断纹状体多巴胺D₂受体, 乙酰胆碱相对增强, 故肌张力增高, 表现为急性锥体外系副反应; 安坦抗胆碱能, 使乙酰胆碱和多巴胺在低水平上重新平衡, 缓解急性锥体外系副反应。

2. 锥体外系副反应耐受: 抗精神病药长期阻断D₂受体, 导致D₂受体敏感性代偿性增加(超敏), 缓解D₂受体阻断效应, 使急性锥体外系副反应倾向于耐受。故对服中、小剂量抗精神病药的病人, 安坦在服3月后可试行撤除, 如果锥体外系副反应重现, 则继续使用。

3. 迟发性运动障碍: 有的病人D₂受体超敏幅度较大, 即使不服安坦, D₂受体功能也比乙酰胆碱强, 引起肌张力降低, 表现为迟发性运动障碍。如果用抗精神病药阻断D₂受体, 虽可暂时掩盖症状, 但D₂受体会因此而进一步超敏, 远期会恶化迟发性运动障碍。安坦抑制已相对低下的乙酰胆碱, 能恶化迟发性运动障碍。碳酸锂拟胆碱能, 理论上应改善迟发性运动障碍, 实际如何, 有待验证。

4. 血糖升高: 当迷走神经兴奋时, 乙酰胆碱释放增加, 刺激胰岛素分泌, 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、奥氮平的升高血糖效应有关。

三、五官系统

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, 使悬韧带松弛, 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, 看远物清楚, 称远视眼。视物模糊给老人生活带来不便, 且易发生跌倒和意外^[4]。

2. 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, 称闭角性青光眼。三环抗抑郁药和抗精神病药有抗胆碱能, 引起虹膜收缩肌麻痹, 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, 故三环抗抑郁药和低效价抗精神病药不得用于闭角性青光眼。

3. 鼻塞: 乙酰胆碱引起鼻粘膜血管收缩, 三环抗抑郁药和抗精神病药抗乙酰胆碱, 鼻粘膜血管扩张、充血, 堵塞通气道, 引起鼻塞。

四、循环呼吸系统

1. 窦性心动过缓: 乙酰胆碱能抑制窦房结功能, 减慢心率。碳酸锂有拟胆碱能, 可引起窦房阻

滞, 表现为心动过缓, 这在老年人尤易感。如果服锂老人出现不明原因的晕厥, 应测Hotter。

2. 窦性心动过缓: 三环抗抑郁药和抗精神病药有抗胆碱能, 引起窦房结脱抑制兴奋, 表现为窦性心动过速^[7], 这在常人不成为问题, 但对静止性心肌缺血的病人来说, 则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, 故三环抗抑郁药和低效价抗精神病药不宜用于冠心病病人。

3. 气喘: 乙酰胆碱引起支气管痉挛和浆液腺分泌, 三环抗抑郁药和抗精神病药抗乙酰胆碱, 引起支气管舒张和浆液腺分泌抑制, 虽可改善气喘, 但因使粘液腺分泌物更加粘稠, 故恶化支气管炎。

五、消化系统

1. 口干: 乙酰胆碱促进唾液分泌, 后者抑制细菌和念株菌繁殖, 润湿口腔。三环抗抑郁药和抗精神病药抗胆碱能, 抑制唾液分泌, 当细菌在腮腺繁殖时, 可引起细菌性腮腺炎; 当念株菌在口腔繁殖时, 可引起口腔念株菌病; 唾液分泌过少引起口干, 口干导致多饮, 多饮可导致水中毒。

2. 流涎: 氯氮平激动M₄受体, 增加唾液分泌, 觉醒时因有吞咽功能而不成为问题, 睡着后吞咽功能减退, 唾液蓄积口腔, 常引起流涎。

3. 胃肠蠕动: 乙酰胆碱能增加胃肠蠕动, 碳酸锂拟胆碱能, 可引起恶心、呕吐、腹痛和腹泻。三环抗抑郁药和抗精神病药抗胆碱能, 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^[8], 如果肠蠕动完全抑制, 则引起麻痹性肠梗阻, 故三环抗抑郁药和低效价抗精神病药不得用于麻痹性肠梗阻病人。

六、泌尿生殖系统

1. 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。氯氮平有拟M₄受体效应, 间或引起尿失禁, 三环抗抑郁药和抗精神病药抗胆碱能, 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。故三环抗抑郁药和低效价抗精神病药不得用于尿潴留病人。

2. 溢出性尿失禁: 随着尿液的潴留, 尿液对膀胱壁的压力增大, 膀胱壁对尿液的反压力也增大, 当这种压力超过膀胱括约肌的收缩力时, 尿液被部分挤出, 表现为尿失禁, 随着部分尿液的排出, 尿液对膀胱壁的压力减小, 膀胱壁对尿的反压力也减小, 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。

禁^[4]。

3. 老年性尿失禁：主要是由于膀胱括约肌松弛，导致尿液易流出，三环抗抑郁药和抗精神病药有抗胆碱能，松弛膀胱逼尿肌和收缩膀胱括约肌，可改善这种尿失禁。

4. 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；另一种是膀胱对尿液充盈过于敏感，稍有充盈便反射性排尿。三环抗抑郁药和抗精神病药有抗胆碱能，抑制排尿反射，改善儿童遗尿症。

5. 阳痿：骶髓发出副交感神经纤维，释放乙酰胆碱，抑制下一级去甲肾上腺素神经元活性，阴茎海绵体上面的 α 受体不能兴奋，小梁平滑肌舒张，阴茎充血和勃起。相反，三环抗抑郁药和抗精神病药有抗胆碱能，导致下一级去甲肾上腺素神经元脱抑制兴奋，激动 α 受体，收缩小梁平滑肌，阴茎不能充血和勃起，表现阳痿。性交前使用溴化新斯的明 7.5~15mg，可改善这种阳痿。

七、撤药反应

1. 原理：三环抗抑郁药和抗精神病药有抗胆碱能，长期抗胆碱导致胆碱能受体超敏，对于抗胆碱效应发生耐受。如果突然撤药，可表现拟胆碱能症状，即撤药反应。超敏受体被暴露后，以后 2 周内又逐渐适应性脱敏，故撤药反应在 2 周内缓解。

2. 频度：三环抗抑郁药连用 2 年而突然停药，24~28 小时内会出现撤药反应，其发生率丙咪嗪为 22%~55%。阿米替林 8/10，儿童比成人易感^[9]。

3. 症状：(1) 行为激活综合征：表现为焦虑、激越、多动和坐立不安；(2) 睡眠障碍：抑制慢波睡眠导致入睡困难，增加快波睡眠导致梦境频繁；(3) 锥体外系副反应，表现为多动抽动综合征样的搐搐和发声；(4) 胃肠症状：表现为恶心、呕吐、腹痛和腹泻；(5) 流感性症状：表现为寒战、不适、疲劳、头痛和肌痛；(6) 植物神经症状：表现为出汗和脸红。

4. 处理：三环抗抑郁药的撤药反应如果很轻，可减慢撤药速度，例如每周减量不多于总量的 1/4，如果很重，可再用低剂量三环抗抑郁药；如果呈中度，可用抗胆碱药（如阿托品）处理^[9]。抗精神病药在撤药时可先撤抗精神病药，安坦等 2 周后再撤，因为撤药反应 2 周内会自动消失。

八、精神药物抗胆碱的程度

1. 抗精神病药：不典型抗精神病药中，氯氮平

的抗胆碱能最强，以后依次为奥氮平、奎的平和维思通，在典型抗精神病药中，甲硫哒嗪的抗胆碱能最强，以后依次为氯丙嗪、氟奋乃静和氟哌啶醇。

2. 抗抑郁药：三环抗抑郁药的抗胆碱能比选择性 5-羟色胺回收抑制剂强，在三环抗抑郁药中，叔胺类三环抗抑郁药的抗胆碱能比仲胺类三环抗抑郁药强，如阿米替林和多虑平的抗胆碱能比丙咪嗪和去甲丙咪嗪强，在选择性 5-羟色胺回收抑制剂中，帕罗西汀的抗胆碱能比舍曲林强。

抗组胺药能强化抗胆碱能^[2]，例如苯海拉明、安泰乐就有抗胆碱能效应，一些三环抗抑郁药（如阿米替林）和低效价抗精神病药（如氯氮平）兼有抗组胺和抗胆碱能两者，故抗胆碱能副作用较重。

3. 苯二氮草类药物： γ -氨基丁酸通过抗组胺而强化抗胆碱能^[2]，苯二氮草类药物有拟 γ -氨基丁酸能，故阿普唑仑、利眠宁、安定和氟安定均有抗胆碱能效应^[4]。这可解释闭角性青光眼时为何禁用阿普唑仑。

最后，精神药物能改善某些躯体疾病，但未必适合于治疗这些疾病，如三环抗抑郁药能改善消化性溃疡，但不意味着应用它来治疗消化性溃疡是最适合的，因为它不是选择性抗胆碱药，还作用于其他神经递质，有较多的副作用，而只有在抑郁症伴消化性溃疡时该药才能显示出一箭双雕的作用。

参 考 文 献

- Nordberg A, et al: J Clin Psychiatry, 2002; 63 (3): 259-269.
- Casey DE: J Clin Psychiatry, 1997; 58 [Suppl. 10]: 55-62.
- Stahl SM: J Clin Psychiatry, 2002; 62 (6): 467-468.
- Tune LE: J Clin Psychiatry, 2001; 62 [Suppl. 21]: 11-14.
- Pekind ER: J Clin Psychiatry, 1998; 59 [Suppl. 9]: 22-27.
- Kline NS: Factors in Depression, 67-123, New York: Raven Press Book Ltd, 1974.
- Tandon R, et al: J Clin Psychiatry, 1999; 60 [Suppl. 8]: 21-28.
- Zametkin AJ: Liotta W: J Clin Psychiatry, 1998; 59 [Suppl. 7]: 17-23.
- Dilsaver SC: Acta Psychiatr Scand. 1989; 79: 113-118.

（收稿日期：2002 年 9 月 19 日）