

文章编号: 1672-3384 (2005) -01-0053-05

## 治疗广泛性焦虑的新型药物坦度螺酮

【作者】 张海英 李玉珍

北京大学人民医院 (北京 100044)

【中图分类号】 R971.4

【文献标识码】 B

焦虑是一种情绪状态, 是对预期的虚幻或想象的危险产生的心理和生理反应。由于现代生活节奏加快, 竞争日益激烈, 使很多人出现不同程度的焦虑。轻者仅感到内心的不安; 明显的焦虑则不但有主观的紧张不安, 恐惧, 而且多伴有自主神经功能亢进, 会出现心率加快、胸闷、出汗、疲劳、睡眠障碍等; 严重的焦虑除出现焦虑的一般症状外, 还会出现过度换气症状、濒死感、将晕倒感、将失控感、将发疯感等令人恐惧的感觉。患有焦虑症的病人通常会伴有抑郁症, 同时具有焦虑和抑郁的病人在临床上很常见, 多达 95% 的抑郁症病人至少具有一种焦虑症状, 38% 的焦虑症病人具有重症抑郁, 22% 患有精神抑郁。精神疾病的 80% 为焦虑症和抑郁症的患者<sup>[1]</sup>。

目前临床上将焦虑症分为两种类型, 即惊恐障碍和广泛性焦虑症<sup>[2,3]</sup>。惊恐障碍 (panic disorders, PD) 又称间歇发作性焦虑, 基本特征是严重焦虑 (惊恐) 的反复发作, 发作时出现头晕、胸闷、窒息感、心动过速等, 多伴有濒死感或将发疯感, 一般每月发作 4 次以上。广泛性焦虑症 (general anxiety disorders, GAD) 的基本特征是持续性焦虑不安, 并有显著的植物神经症状, 肌肉紧张及运动性不安, 病程长达 6 个月以上。广泛性焦虑症在临床上是比较常见的一种神经症, 常起病于 25 岁以后, 男性多于女性。由于广泛性焦虑症常合并有其他疾病, 故危害较大, 在美国此病已成为上班族的头号致残疾病。其致残情况相当于重型抑郁或慢性躯体疾病, 如果广泛性焦虑症合并抑郁症, 则致残率特别高。对于焦虑症的治疗一般先采取心理治疗, 当

心理治疗无效时则必须使用药物治疗。

第一代抗焦虑的代表药物甲丙氨酯 (Meprobamate) 于 20 世纪 50 年代初问世, 并迅速在世界上普及, 但由于其耐受性差和伴有严重的戒断现象, 故被第二代抗焦虑药物苯二氮草 (Benzodiazepines, BZD) 类药物所取代, 逐渐成为目前较常用的抗焦虑药物<sup>[4]</sup>。用于抗焦虑的 BZD 类药物可分为两类, 即中效药物如劳拉西泮, 以及长效药物如氯硝西泮。但是 BZD 类药物可引起神经运动功能障碍、记忆和辨认功能障碍、心理性和躯体性依赖等问题。为了克服 BZD 类药物的这些缺点, 相继开发了很多药物, 并推出了第三代抗焦虑药螺酮类药物, 此类药物为 5-羟色胺 (5-HT) 受体激动剂<sup>[5,6]</sup>。螺酮类药物与 BZD 类药物相比, 其镇静作用、神经运动功能的损伤和依赖性均较低, 因而可减少药物滥用的可能性。表 1 为 1998 年国外按药品销售金额排序中比较畅销的抗焦虑药物的品种<sup>[1]</sup>, 表 2 则列举了在美国 2001 年治疗广泛性焦虑药物中按销售金额排序的前 10 位药物。可见丁螺环酮等 5-HT 受体激动剂正逐渐成为临床抗焦虑的主要治疗药物。

枸橼酸坦度螺酮 (Tandospirone citrate, 希德) 是 5-HT 受体激动剂, 此药于 1996 年在日本上市。本文对坦度螺酮的作用机制、药动学、临床评价等作一综述。

### 1 坦度螺酮的作用机制

5-HT 受体可分为 7 个家族 14 个亚型, 5-HT<sub>1A</sub> 受体是最重要的介导焦虑的受体。5-HT<sub>1A</sub> 基因敲除鼠显示焦虑状态, 5-HT<sub>1B</sub> 基因敲除鼠攻击行为增加。一些 5-HT<sub>1</sub>、5-HT<sub>3</sub> 受体的选择性拮抗剂在不

表1 1998年国外抗焦虑药畅销品种

1997年位次	1998年位次	通用名	商品名	生产厂家	年销售额 (百万美元)	比上年增长 %	上市日期
77	70	丁螺环酮	Buspar	Bristol-Myers Squibb	531.0	79.9	1996.9.26
117	124	阿普唑仑	Xanax	Pharmacia & Upjohn	320.7	14.8	1985.11.27
126	137	劳拉西泮	Ativan	AHP	281.0	0.7	1977.9.30
200	191	溴西泮	Lexotan	Roche	202.7	-2.0	/
416	442	氯氮革酸钾	Tranxene	Sanofi-Synthelabo	53.2	-3.3	/

表2 2001年美国按销售金额排序的前10位抗焦虑药物

药物类别	通用名	英文名	占抗焦虑药销售金额的比例 (%)
苯二氮革类 (BZD)	阿普唑仑	Alprazolam	15
	劳拉西泮	Lorazepam	10
	氯硝西泮	Clonazepam	9
	地西泮	Diazepam	4
螺酮类	丁螺环酮	Buspirone	9
抗抑郁药	帕罗西汀	Paroxetine	12
	文拉法辛	Venlafaxine	6
	舍曲林	Sertraline	5
	西酞普兰	Citalopram	4
	奈法唑酮	Nefazodone	4

同动物模型上显示有抗焦虑作用。使用 5-HT<sub>6</sub> mRNA 反义寡核苷酸激活 5-HT<sub>6</sub> 受体,可降低焦虑引起的 5-HT 释放,这些均说明 5-HT 受体介导焦虑病理状态的不同机制<sup>[7]</sup>。

坦度螺酮属螺酮类药物,为 5-HT<sub>1A</sub> 受体激动剂,它高度选择与 5-HT<sub>1A</sub> 受体结合。5-HT<sub>1A</sub> 受体主要集中在海马、中隔、脚间核、杏仁核等大脑边缘系统以及缝腺核中。坦度螺酮选择性激动突触后膜的 5-HT<sub>1A</sub> 受体,抑制亢进的 5-羟色胺能神经活动,使 5-HT 与突触后膜的 5-HT<sub>1A</sub> 和 5-HT<sub>2A</sub> 受体的结合恢复平衡状态,从而发挥抗焦虑作用。而 BZD 类药物主要作用于 BZD 受体,BZD 受体除分布在情感中枢外,还分布于大脑皮层、小脑、脊髓及末梢器官等部位,所以 BZD 类药物同时具有肌肉松弛、镇静、催眠及影响运动功能等作用。相比较而言,坦度螺酮的受体结合部位分布相对集中,因此它不具有 BZD 类药物的缺点<sup>[8,9]</sup>。坦度螺酮通过激动海马回的 5-HT<sub>1A</sub> 受体,抑制海马部形成的焦虑信号,同时激动中隔的 5-HT<sub>1A</sub> 受体,抑制焦虑信号

中隔传至下丘脑,最终抑制焦虑所导致的交感神经系统的异常活动,抑制末梢躯体症状的表现。

在啮齿类动物中,通过口服坦度螺酮而产生肌肉松弛、抗惊厥作用或是镇静作用的半数有效量(ED<sub>50</sub>)要大于 300mg/kg,而产生抗焦虑作用的剂量仅需 20mg/kg 或 40mg/kg。与丁螺环酮相比,坦度螺酮激动多巴胺能受体的作用要比丁螺环酮小 4 倍左右,因此坦度螺酮相应的也较不易产生锥体外系反应<sup>[10]</sup>。

临床前动物实验研究表明,螺酮类衍生物(包括坦度螺酮)可同时治疗焦虑症和抑郁症。在作为抗抑郁指标的强制游泳实验(forced-swim test)中,给予大鼠坦度螺酮 5mg/kg 增至 20mg/kg,则大鼠的不动时间呈现剂量依赖性,随剂量的增加而减少,此实验表明坦度螺酮具有抗抑郁活性<sup>[10]</sup>。并且,在动物实验中,证实坦度螺酮能抑制中缝核被破坏的大鼠的攻击行为等,也提示此药具有抗抑郁作用。通过反复给予坦度螺酮,可使突触前膜的 5-羟色胺能神经细胞上的 5-HT<sub>1A</sub> 自身受体密度正常化,

从而使在抑郁状态下功能低下的 5-羟色胺能神经功能恢复正常。

## 2 坦度螺酮的药代动力学

坦度螺酮口服给药吸收良好,达峰时间为 0.5~2h。在体内代谢成 1-嘧啶基哌嗪 (1-Pyrimidinyl-piperazine, 1-PP), 代谢物的浓度要比其母体化合物的浓度高 2~8 倍左右。1-PP 是否具有抗焦虑和抗抑郁的活性目前还不是很清楚,但它是一个潜在的  $\alpha$ -2-肾上腺素能受体拮抗剂<sup>[10,11]</sup>。坦度螺酮在体内的消除半衰期为 2~3h,其代谢产物的消除半衰期为 3~5h,较长时间连续服药后,在体内无蓄积。药物在体内代谢后大约有 70%从尿液中排泄,其中只有 0.1%是原形药物,另外有 21%从粪便中排泄。

对于肝、肾功能不全的病人,目前还没有具体的用药指导原则,但是对于严重肝、肾功能不全的病人应适当调整坦度螺酮的给药剂量,以避免药物及其代谢产物在体内蓄积而产生不良反应。

## 3 坦度螺酮的临床评价

坦度螺酮属于非苯二氮革类药物,是正在发展的一类 5-HT<sub>1A</sub> 受体激动剂,具有选择性抗焦虑作用,不产生 BZD 类抗焦虑药物的肌肉松弛、抗惊厥等副反应。临床前试验数据表明,坦度螺酮的抗焦虑作用与地西洋相近,而神经运动性功能损害以及药物滥用等毒副作用比地西洋小。坦度螺酮还具有一定的抗抑郁作用,因此对于混合有焦虑和抑郁的病人可以发挥更好的作用。临床前研究显示,坦度螺酮比其原形药物氮杂螺酮以及丁螺环酮的抗焦虑作用选择性更高,临床应用前景较好。

### 3.1 用于广泛性焦虑症

坦度螺酮对于焦虑症和抑郁症的治疗是有效的,在一项研究中有 202 例病人(分别具有焦虑或抑郁的精神症状)接受了不同剂量坦度螺酮(7.5mg/d、15mg/d、30mg/d 和 60mg/d)的治疗,持续 4 周。4 个剂量组病人出现中度或显著的全面改善,比率依次为 29%、19%、33%和 46%。此外 30mg/d 和 60mg/d 两组病人接受治疗后,有 45.8%的病人各种精神症状出现中度或显著改善。病人接

受坦度螺酮 30mg/d 或 60mg/d 的抗焦虑效果是令人满意的,因此建议坦度螺酮初始治疗剂量为 30mg/d,必要时可增加到 60mg/d<sup>[10]</sup>。

北京大学精神卫生研究所的张鸿燕等评价了坦度螺酮治疗广泛性焦虑症的有效性和安全性,国内 5 个临床药理基地对符合入组标准的 236 例广泛性焦虑症患者采用随机化、双盲、双模拟、多中心、丁螺环酮对照的研究方法,其中坦度螺酮组 117 例,剂量 30~60mg/d,丁螺环酮组 119 例,剂量为 15~30mg/d,疗程 6 周。结果表明,临床总有效率坦度螺酮组 73.15%,丁螺环酮组 76.58%,两组的不良反应发生率分别为 33.63%和 30.77%。坦度螺酮的主要不良反应是口干、头晕头昏、便秘、胃部不适、食欲减退、恶心等。实验室检查结果发现坦度螺酮对肝、肾功能的影响不明显,且与丁螺环酮之间无显著性差异。

坦度螺酮与丁螺环酮相比,坦度螺酮的受体选择性更高,因而在大剂量使用药物的情况下丁螺环酮的不良反应发生率相对较高,而且目前丁螺环酮的适应证只是焦虑,坦度螺酮除用于治疗焦虑外,还可用于一些其他身心疾病的治疗。

### 3.2 用于神经症

坦度螺酮对各种神经症(包括抑郁症)可以产生疗效。在一项双盲随机对照试验中<sup>[10]</sup>,有 191 例神经症病人入选,其中 189 例完成研究,坦度螺酮组 93 例,地西洋组 96 例。坦度螺酮的治疗剂量为 30mg/d,4~6 周后,剂量增至 60mg/d;地西洋的治疗剂量为 6mg/d,逐渐增至 12mg/d。两组病人接受治疗后症状发生中度或显著改善的比率,坦度螺酮组为 46%,地西洋组为 43%,两组相比没有显著性差异,但是坦度螺酮组对于抑郁情绪的治疗要显著好于地西洋组。

在一项开放性试验中<sup>[12]</sup>,有 87 例精神科各种神经症病人接受坦度螺酮的治疗,最终全面显著改善率为 9.6%,中度以上改善率为 45.8%,恶化率为 6%,与丁螺环酮结果基本相同。其中对焦虑神经症的改善率最高,对心因症、恐怖症、避人神经症

等也有较高的改善率。87例病人发生不良反应，其中嗜睡5例，恶心4例，呕吐2例，发生率只占18.1%。另外对未接受BZD类药物治疗的病人改善率相对较高。

对于精神分裂症患者采用坦度螺酮进行辅助治疗，可改善患者某些类型的记忆功能。Sumiyoshi等人<sup>[13]</sup>研究了坦度螺酮对精神分裂症患者记忆功能的影响，11例精神分裂症患者（男性7例，女性4例）在接受稳定剂量的氟哌啶醇和比哌立登治疗的同时，接受坦度螺酮30mg/d辅助治疗，持续4周。结果发现，用坦度螺酮辅助治疗的患者语言记忆功能出现改善。

### 3.3 用于食欲过盛的饮食紊乱

坦度螺酮治疗食欲过盛的饮食紊乱也有一定效果。在一项开放试验中，12例食欲过盛的饮食紊乱患者中的8例在过量饮食后还出现自发呕吐现象，所有病人都曾采取过心理治疗和药物（BZD类药物、三环类抗抑郁药）治疗，但均收效甚微。在此试验中，这12例患者接受了坦度螺酮30~40mg/d的治疗，疗程为6~15周。结果4例患者（33%）的饮食紊乱症完全消失，4例患者（33%）饮食紊乱症状显著改善，另外4例患者（33%）的症状没有改善<sup>[14]</sup>。关于坦度螺酮治疗食欲过盛的饮食紊乱症，还需要更多的数据来证实此药的有效性和安全性。

### 3.4 用于锥体外系症状

Yoshida等人<sup>[15]</sup>考察了坦度螺酮对迟发性运动障碍和帕金森症状的影响。在此项开放性研究中，有6例精神病患者由于服用抗精神病药物而出现锥体外系症状，给予坦度螺酮治疗，剂量最高达120mg/d，治疗8周。结果表明，坦度螺酮对病人的帕金森症状改善有较好的效果，但是不能改善迟发运动障碍症状。以上研究说明坦度螺酮在一定程度上可以用于帕金森症状的治疗。

### 3.5 用于某些内科疾病

在以植物神经紊乱症病人作为研究对象的一项试验中，坦度螺酮30mg/d，治疗4周后与安慰剂组比

较，坦度螺酮对植物神经紊乱病人的紧张感、焦虑感、食欲不振、食管狭窄感、四肢震颤、麻木感、关节痛等症状有显著改善。在以托非索泮50mg/d为对照的试验中，综合评价坦度螺酮的有效率为64%，托非索泮为49%，两组有显著性差异，坦度螺酮对焦虑反应、呕吐、食管狭窄感、腹泻、发冷、出汗、头痛等症状有显著改善<sup>[12]</sup>。

在对156例以原发性高血压和心脏神经症为主的循环系统衰弱综合征病人作为研究对象的安慰剂对照试验中<sup>[12]</sup>，坦度螺酮15mg/d给药组和30mg/d给药组对于原发性高血压有显著改善，中度以上改善率坦度螺酮15mg/d组为63%，30mg/d组为84%，而安慰剂组为30.8%。对于心脏神经症的改善虽不显著，但数值超过安慰剂组，坦度螺酮15mg/d组、30mg/d组以及安慰剂组的中度以上改善率分别为62.5%、80.8%和57.1%，并且坦度螺酮对于原发性高血压的心悸、胸痛、前胸部压迫感、焦虑反应、易疲劳感、倦怠感、失眠以及对心脏神经症的抑郁反应等有显著改善。

对于消化系统疾病的治疗，坦度螺酮与安慰剂相比也有显著的优越性。在一项双盲、地西泮和安慰剂对照试验中<sup>[12]</sup>，294例消化系统疾病患者，给予坦度螺酮30~90mg/d，或地西泮6~18mg/d，治疗8周，结果表明，病人症状发生中等程度以上的改善率分别为坦度螺酮组57.1%，地西泮组48.2%，安慰剂组35.6%，坦度螺酮组与安慰剂组相比有显著性差异。坦度螺酮对胃、十二指肠溃疡及以消化系统为主的抑郁反应有效，并且其不良反应发生率要比地西泮组低，与安慰剂组相比无显著性差异。

## 4 坦度螺酮的不良反应

在一项研究中<sup>[10]</sup>，对12名健康受试者单剂量给予坦度螺酮30mg，不产生白天瞌睡和神经性运动行为等副作用，而如果单剂量给予地西泮5mg，则会产生白天瞌睡，并在给药1.5~3.5h后出现神经性运动行为的损害。坦度螺酮、地西泮和安慰剂三者在受试者中产生嗜睡比例分别为58%、92%和33%，可见坦度螺酮的不良反应要小于地西泮。



Mori等人<sup>[16]</sup>研究发现,坦度螺酮等5-HT<sub>1A</sub>受体激动剂和地西洋对海马的长期强化区可产生不同影响,这些影响在一定程度上反映出坦度螺酮不会影响学习和记忆功能,而地西洋则会对记忆功能产生损害。

坦度螺酮的药物成瘾性要比BZD类药物小得多,Evans等人进行了一项研究<sup>[17]</sup>:14名有镇静药物滥用史的志愿者服用阿普唑仑,剂量从0.5mg到2mg,结果出现药物成瘾性并且呈剂量依赖性。而给这14名志愿者服用坦度螺酮,剂量从40mg到160mg,并没有出现与药物剂量相关的成瘾性。

坦度螺酮的安全性比较好,不良反应发生率,程度轻。在1451例病人中有150例(10.3%)出现不良反应。主要的不良反应有嗜睡43例(3.0%)、步态蹒跚16例(1.1%)、恶心13例(0.9%)、倦怠感11例(0.8%)、情绪不佳11例(0.8%)、食欲下降10例(0.7%)。

## 5 坦度螺酮的用法用量

坦度螺酮治疗焦虑症的最佳剂量通常为30mg/d或60mg/d,分3次给药。对于有严重肝、肾功能不全患者的用药,目前虽然没有明确的指导原则,但还是应适当减少给药剂量。

对于饮食过盛的饮食紊乱症患者,每天给药30~40mg可有效减少饮食紊乱的发生。

## 6 小结

坦度螺酮是一个比较安全有效的新型抗焦虑药物,它不具有BZD类药物的缺点,因此不会给患者带来心理负担,使患者用药的依从性提高。坦度螺酮为焦虑症患者又提供了一个新的选择。

## 【参考文献】

- [1] 中国医药资讯网. WWW. YY2000. COM
- [2] 李心天. 医学心理学. 北京医科大学、中国协和医科大学联合出版社, 1998, 402~408
- [3] CCMD-3 中国精神障碍分类与诊断标准. 第三版, 山东科学技术出版社, 2001

- [4] 魏贤玉, 靳自斌. 氯硝西洋针剂与片剂治疗焦虑性神经症比较. 中国新药与临床杂志, 1998, 17: 345~346
- [5] Murasaki M. Overview of serotonin 1A receptor selective agents in anxiety disorders – the developmental situation in Japan. Int Rev Psychiatry, 1995, 7: 105~113
- [6] Murasaki M, Miura S. Future of 5-HT<sub>1A</sub> receptor agonists (aryl-piperazine derivatives). Prog Neuro-Psychopharmacol & Biol Psychiatry, 1992, 16: 833~845
- [7] Matsumoto M, Yoshioka M. Possible involvement of serotonin receptors in anxiety disorders. Nippon Yakurigaku Zasshi, 2000, 115 (Suppl.): S39~S44
- [8] Shimizu H, Kariai N, Hirose A, et al. Interaction of SM-3997 with serotonin receptors in rat brain. Jpn J Pharmacol, 1998, 46: 311~314
- [9] Shimizu H, Tatsuno T, Tanaka H, et al. Serotonergic mechanism in anxiolytic effect of tandospirone in the Vogel conflict test. Jpn J Pharmacol, 1992, 59: 105~122
- [10] Barradell LB, Fitton A. Tandospirone. CNC Drug, 1996, 5: 147~153
- [11] Lucki I. Behavioral studies of serotonin receptor agonists as antidepressant drug. J Clin Psychiatry, 1991, 52 (Suppl.): S24~S31
- [12] 村崎光邦. Tandospirone 的基础与临床. 临床精神药理. 1998, 1 (1) 别册: 1~10
- [13] Sumiyoshi T, Matsui M, Yamashita I, et al. The effect of tandospirone, a serotonin<sub>1A</sub> agonist, on memory function in schizophrenia. Bio Psychiatry, 2001, 49: 861~868
- [14] Tamai H, Komaki G, Kubota S, et al. The clinical efficacy of a 5-HT<sub>1A</sub> agonists, SM-1997, in the treatment of bulimia. Int J Obesity, 1990, 14: 289~292
- [15] Yoshida K, Sugita T, Higuchi H, et al. Effect of tandospirone on tardive dyskinesia and parkinsonian symptoms. Eur Psychiatry, 1998, 13 (8): 421~422
- [16] Mori K, Togashi H, Kojima T, et al. Different effects of anxiolytic agents, diazepam and 5-HT<sub>1A</sub> agonist tandospirone, on hippocampal long-term potentiation in vivo. Pharmacol Biochem and Behavior, 2001, 69: 367~372
- [17] Evans SM, Troisi JR, Griffiths RR. Tandospirone and alprazolam: comparison of behavioral effects and abuse liability in humans. J Pharmacol Exp Therapeutics, 1994, 271: 683~694