



## 心理所等发现用药环境可调控抗精神分裂药物耐受现象

文章来源：心理研究所

发布时间：2013-04-26

【字号：小 中 大】

氯氮平（clozapine）是人类最早发现的能够治疗精神分裂症同时又较少产生锥体外系反应的药物，是非典型性抗精神分裂药物的代表。该药不但对精神分裂的阳性症状，如妄想和幻觉有效，还能同时改善阴性症状以及认知功能障碍。尤其值得一提的是，氯氮平能够改善难治性精神分裂症（对其他抗精神分裂药物的治疗反应不良）患者的症状。临床前动物研究发现，和其他抗精神分裂药物相比，氯氮平具有很多不同之处。比如行为方面的研究发现，长期使用氟哌啶醇（haloperidol）、奥氮平（olanzapine）以及利培酮（risperidone）会导致敏感化，而氯氮平却表现出耐受。由于临床上精神分裂症患者都需要长期用药，氯氮平耐受现象成了治疗中的障碍。有报道由于氯氮平的耐受，病人可能会停止用药，从而导致精神分裂症复发。

中科院心理研究所隋南研究员与内布拉斯加林肯大学（University of Nebraska-Lincoln）心理系李鸣教授就氯氮平耐受的相关机制进行了深入研究，以期探索精神分裂症的发病机理，并为氯氮平在临床治疗方面提供更多的基础研究数据。研究通过两个具有较高预测效度的精神分裂症动物行为模型——条件回避反应模型和致幻剂苯环己哌啶（phencyclidine, PCP）诱导的快速运动行为模型，以这两个模型分别作为用药的环境A和B，通过采用在两个模型中相互转移的实验范式，研究了用药环境和行为反应模式对氯氮平耐受现象的调控作用。在两个实验中，雄性SD大鼠首先在一个模型中进行连续5天的给药，之后转移到另一个模型中进行5天的药物耐受测试，最后再回到最开始的模型中进行1次药物耐受测试。

实验结果发现，当大鼠在条件回避反应模型A环境中使用氯氮平时，转移到PCP诱导的快速运动行为模型的B环境，不会表现氯氮平耐受，但最后回到条件回避反应模型的A环境时，大鼠表现氯氮平耐受。相反，当大鼠最初在PCP诱导的快速运动行为模型的B环境中使用氯氮平，转移到条件回避反应模型的A环境时会表现氯氮平的耐受现象。这一发现支持了研究假设，表明用药环境或者在特定环境中用药后的行为反应模式可以调控氯氮平耐受的产生和表达，研究结果也提示在临床方面，患者产生的与氯氮平耐受相关的反应，可能也受到用药环境和患者行为反应的影响。

本研究得到了美国NIMH基金项目（R01MH085635）的支持。该研究成果已发表在*Behavioural Brain Research*第238期。

Feng M, Sui N, Li M. *Environmental and behavioral controls of the expression of clozapine tolerance: Evidence from a novel across-model transfer paradigm. Behav Brain Res.* 2013, 238: 178-87