

· 药物与临床 ·

药物治疗失眠

陈磊¹, 康鲁平¹, 秦路平², 郑汉臣² (1. 南京军区福州总医院药剂科, 福建 福州 350025; 2. 第二军医大学药学院生药学教研室, 上海 200433)

摘要 目的: 综述各类药物在治疗失眠中的应用, 为开发和应用催眠药提供参考。方法: 通过光盘检索并查阅相关文献, 进行综述。结果与结论: 镇静催眠药正逐步从苯二氮草类药物向非苯二氮草类药物。从非选择性向高效、高选择性、副作用小的方向发展。此外, 天然药物也是人们的研究热点之一, 具有广阔的应用前景。

关键词 药物; 催眠; 发展前景

中图分类号: R971⁺.3

文献标识码: A

文章编号: 1006-0111(2003)02-0067-04

失眠是一种常见病、多发病, 并且严重的影响了人们的生活、工作及身心健康。长期失眠者的严重意外事故和外伤发生率明显高于睡眠正常者。因此, 人们发明了许多药物来治疗失眠。本文试对这些镇静催眠药作一概述。

1 传统药物

巴比妥类药物通过抑制脑干网状结构上行激活系统而发挥催眠作用, 它们对丘脑新皮层通路无抑制作用, 在很低浓度时能选择性抑制上行激活系统。但由于该类药物的副作用大, 致依赖性较强, 一些巴比妥类药物已被淘汰。

苯二氮草类药物通过与苯二氮草受体结合后, 激活 γ -氨基丁酸(GABA)的调控蛋白而产生中枢抑制作用。苯二氮草类药物吸收迅速, 血药达峰时间一般为 60~90min, 起效快、作用强、毒性低, 可小剂量、间断或短期治疗慢性失眠, 但是苯二氮草类药物具有耐药性、停药后反跳现象、依赖性、精神运动损伤、残余效应等不良反应。因此, 人们对镇静催眠药的研究开始由苯二氮草类向非苯二氮草类发展, 并取得了很大的进展。

2 非苯二氮草类药物

2.1 唑吡坦(zolpidem)

唑吡坦属于咪唑并吡啶类催眠药。它与小脑和大脑皮质中的 BZ1 受体有高亲合力, 而与脊髓和外周神经组织中的 BZ1 无亲合力。唑吡坦酒石酸盐在体内能迅速被吸收, 口服 5~20mg 后生物利用度可达 67%。药代动力学实验表明: 唑吡坦疗效随年

龄和性别不同而不同。唑吡坦用于肝、肾功能不全病人身上时, 用量应减少。临床实验表明: 唑吡坦能有效的缩短睡眠潜伏期, 增加睡眠时间, 改善睡眠质量。其疗效与苯二氮草类药物相当, 但不会引起反跳性失眠和停药反应。比较研究表明: 唑吡坦与三唑仑、氟硝西洋、氟西洋疗效相当。唑吡坦睡前服用, 常用剂量为 10mg, 老年人为 5mg。唑吡坦的副作用与服用剂量有关, 主要是中枢神经系统和胃肠道不适^[1]。

在随机、双盲临床研究中 6 所加拿大医院的 357 名术前病人在睡前分别服用唑吡坦 10mg、三唑仑 0.25mg 或安慰剂, 然后观察病人的睡眠情况。结果表明: 唑吡坦和三唑仑都能缩短睡眠潜伏期, 增加睡眠总量, 使病人感到入睡容易。第 2 天早上, 剂量组与安慰剂组病人的嗜睡度和注意力集中度没有差别。病人对唑吡坦和三唑仑均有良好的耐受性, 剂量组和安慰剂组病人的不良反应发生率基本一致。结论: 在短暂性失眠病人身上, 10mg 唑吡坦与 0.25mg 三唑仑作用相当, 二者均有良好的耐受性^[2]。

2.2 佐匹克隆(zopiclone)

佐匹克隆是一吡咯环酮类新型催眠药, 它被认为作用于 GABA 受体大分子上一个位点, 这个位点与苯二氮草类药物作用的位点不同, 但两个位点之间有很亲密的关系。对老年人而言, 佐匹克隆的常用剂量为 7.5mg。这个剂量相当于三唑仑 0.125~0.5mg, 氟西洋 15mg 或硝西洋 5mg。对年轻病人的

临床研究表明:7.5mg 佐匹克隆至少相当于三唑仑 0.5mg 或 0.25mg,在大多数催眠指标上可与氟西洋 20mg,硝西洋 5mg。佐匹克隆对服药后第二天早上的智力操作性能和清醒状况有轻微的影响。无论什么年龄的病人对该药均有良好的耐受性,临床上经常报道的副作用是味苦和嘴干。由于佐匹克隆停药引起的反跳性失眠及其它副作用很少被报道。在临床研究中,还没有发现佐匹克隆可致躯体依赖性^[3]。佐匹克隆的清除半衰期为 5~6 h,其药代动力学数据在老年人和肾功能不全病人身上没有实质性改变^[4]。

佐匹克隆能减少睡眠的潜伏期,增加中间阶段和反常睡眠的潜伏期,减少中间阶段和反常睡眠的总量^[5]。临床研究表明:佐匹克隆能减少 1 期睡眠在总睡眠时间中所占的百分比,增加 2 期睡眠在总睡眠时间中所占的百分比,增加总睡眠时间,增加第一和第二睡眠周期中慢波睡眠的时间。研究还认为:由佐匹克隆所致的睡眠周期增长可能与日间睡眠脑电波的 δ 活性改变有关^[6]。

2.3 扎来普隆(zaleplon)

扎来普隆是一短效催眠药,能与 GABA-BZ 受体聚合体相互作用而产生中枢抑制作用。它的清除半衰期约为 1h。在 3562 名失眠患者服用该药的临床实验表明:该药能有效缩短睡眠潜伏期,但并不增加总的睡眠时间,也不能明显减少总的夜间清醒时间。因为它作用时间短,因此病人在服药并睡了 4h 后醒来通常没有残余的嗜睡现象。在临床实验中,也发现它有导致患者共济失调、头晕、嗜睡的副作用。并且病人在服用较高剂量的扎来普隆后突然停药,会有轻微的反跳性失眠。因此,该药适用于那些入睡困难,并且受服用长效失眠药后第 2 天醒来后的残余嗜睡效应困扰的失眠病人。因为该药起效快,因此,病人只有在想睡觉时才可服用,并且服后不得驾车、饮酒和做危险的工作^[7]。

唑吡坦、佐匹克隆和扎来普隆都是选择性作用于 BZ1 受体。动物实验表明:氯普唑仑、咪达唑仑和戊巴比妥均能完全取代乙醇的作用,而唑吡坦、佐匹克隆和扎来普隆只能部分取代乙醇(最大只能取代 50%~67%),这可能与它们选择性作用于 BZ1 受体有关^[8]。

2.4 褪黑素(melatonin, mLT)

褪黑素(mLT)化学名称为 N-乙酰基-5-甲氧基色胺,是松果体分泌的一种吲哚类激素,是内分泌系统的同步器,有明显的昼夜节律。它具有较广

泛的生理活性,与个体发育、生殖功能、脑功能都相关。mLT 的昼夜节律异常可作为检测发育异常、乳腺癌、失眠、精神失常、癫痫等病症的一个指标,且 mLT 的昼夜节律与睡眠-觉醒周期正好同步。许多研究表明,它可以有效地改善睡眠,并具有起效快、毒性小等优点,克服了传统的催眠药苯二氮草类成瘾性和戒断症等副作用,有可能成为一种新型的催眠药。

褪黑素可以有效的治疗昼夜节律睡眠障碍(包括时差反应、非 24h 睡眠-觉醒周期紊乱、夜班工作睡眠障碍和入睡迟),可以有效的治疗那些体内缺乏褪黑素的老年人的失眠症。该药也适用于伴随睡眠相关呼吸障碍的失眠病人。褪黑素并不通过中枢苯二氮草受体而发挥它的催眠和降体温作用。褪黑素的催眠作用是时间依赖性的。口服褪黑素 1h 后,体内血清中褪黑素浓度达到峰值,然后进入清除相,其半衰期约为 30~50min,体内无蓄积,无残余效应。

在健康人身体上,在 23:30 服用褪黑素并没有产生明显的催眠效果,而在傍晚服用褪黑素(这段时间被认为体内正缺乏内源性褪黑素)的催眠效果相当于 20mg 替马西泮^[9]。

在一次随机、单盲、交叉的临床研究中,6 名健康男性自愿者口服褪黑素 3mg、9mg 或安慰剂。与安慰剂组相比,两个剂量组的褪黑素均能导致短暂而明显的体腔温度下降。但在两个剂量组之间,自愿者体腔温度下降幅度并无差别。9mg 褪黑素能产生明显的催眠效果,而 3mg 则不能。这表明:褪黑素的催眠作用与其降低体腔温度的作用无关。褪黑素是通过其短暂而又强烈的催眠作用来调节人的自然睡眠节律,从而来治疗昼夜节律睡眠障碍^[10]。

3 天然药物

现在天然药物也是人们研究的热点之一,许多天然药物的成分具有良好的镇静催眠作用,且不良反应较少,具有广阔的应用前景。

3.1 缬草属植物

缬草作为镇静催眠药在国内广泛使用,目前有英、法、德、俄、意等多国药典收载,我国药典 1977 版也曾收载缬草属植物蜘蛛香。缬草提取物在临床上用于镇静、催眠、抗惊厥,它可与 GABA 和苯二氮草位点相互作用,在低浓度时,缬草提取物提高氟硝安定的亲和力,然而,当浓度升高反而抑制氟硝安定的亲和力。缬草提取物也能增强 K^+ 或黎芦定刺激引起的前负荷 GABA 海马趾放射性的释放。通过

抑制突触小体 GABA 的升高, 缬草提取物也能与四氢烟酸发生二阶段的相互作用。这结果表明: 缬草提取物可影响 GABA 受体, 并且也能与 GABA 能量神经元的其他的前联会成分相互作用。这可能归因于提取物中含有氨基酸(尤其是 GABA)。缬草水提取物能够使 GABA 释放是通过翻转 GABA 载体, 这种载体是依赖 Na^+ 而与 Ca^{2+} 无关。这种 GABA 释放的增加似乎与 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶和膜活性无关。

徐红等观察到缬草挥发油能明显抑制小鼠的外观行为活动, 显著加强戊巴比妥钠及水合氯醛对中枢神经系统的抑制作用。本品对戊四氮、电刺激所致的小鼠惊厥有明显的对抗作用, 重复二次试验, 结果相同, 并可明显延长硫代氨基脲所致小鼠惊厥的潜伏时间。本品对士的宁、印防己毒素所致小鼠惊厥无明显对抗作用^[11]。

在临床上, 在 128 人上作催眠实验, 结果表明: 缬草可减少睡眠的潜伏期, 明显提高睡眠质量^[12]。Schulz 等人在 1995 年对睡眠障碍的病人进行了随机交叉研究, 与安慰剂和安定比较, 欧洲缬草根提取物明显增加慢波睡眠和 K 形复合波的密度而对 Beta 波无增加作用。1996 年, Vorbach 对 121 名有明显睡眠障碍的病人进行了双盲安慰剂对照研究, 结果格外令人鼓舞。他所取的病人是最近 4 周有明显睡眠障碍而无明显抑郁(HAMD 入组评分小于 16 分), 且病人未服用任何影响睡眠的药物。疗效评定采用了四个标准评定量表, 包括两个医生评定量表: 睡眠评定量表(SRA)和临床整体印象评定量表(CGI); 两个病人用评定量表: 睡眠自评量表(SFB)和心境评定量表(BIS)。所有量表在治疗前、治疗第 14 天、第 28 天进行测定, 共 3 次。结果发现, 与安慰剂比较, 欧洲缬草根提取物(每天 600mg)在前两次 SFB 评定均无明显差别, 第 4 周末才表现出明显改善睡眠的作用。病人的自我心境评定与治疗前比较, 第 4 周末得到明显的改善。与安慰剂比较, 在第 4 周末明显优于安慰剂。CGI 的评定亦与自我评定的结果一致。唯 SRA 评定未发现任何变化。这一大型双盲对照研究的结果提示, 欧洲缬草根提取物不像其它安定类药物, 它起效慢, 3~4 周才能看到临床的明显疗效, 但是没有依赖作用^[13]。

3.2 月养神茶

王淑英等采用开野实验法, 与戊巴比妥钠协同实验法以及兔脑电图记录法来观察月养神茶对睡眠的影响。结果: 动物实验证实有镇静作用, 可显著减

少小鼠自主活动; 与戊巴比妥钠有协同作用, 缩短入睡潜伏期, 明显延长睡眠时间; 脑电图显示其主要增加非动眼睡眠, 而对快动眼睡眠无明显影响。结论: 月养神茶确有催眠作用^[14]。

3.3 酸枣根与生、炒酸枣仁

于雁灵等比较酸枣根、生酸枣仁与炒酸枣仁的镇静催眠作用。方法: 动物翻正反射实验。结果: 酸枣根、生酸枣仁与炒酸枣仁皆能增加阈下剂量巴比妥钠的小鼠催眠个数, 且明显延长巴比妥钠的催眠时间。结果: 酸枣根、生酸枣仁与炒酸枣仁具有类似的药理催眠作用^[15]。

3.4 合欢花与南蛇藤果实

历代文献对合欢花的镇静、催眠作用记载较多。动物实验表明: 合欢花和南蛇藤果实的水煎剂 $45\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$, $22.5\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 浓度对小白鼠均有极显著的镇静、催眠作用。但二者相同浓度的作用强度不同^[16]。

3.5 蛹虫草

蛹虫草是冬虫夏草的近缘种, 动物实验表明: 蛹虫草能明显减少小鼠自主活动, 对抗戊四氮诱发小鼠惊厥和一定程度协同戊巴比妥钠诱发小鼠睡眠, 表明蛹虫草具有一定的镇静催眠作用^[17]。

3.6 花生叶

韦国锋等将花生叶做成三种制剂, 调节 pH 值为 6.5~7.0 供实验用: 1:2 花生叶乙醇提取液(简称花 A); 1:2 花生叶石油醚提取液(简称花 B); 1:2 花生叶水提取液(简称花 C)。动物实验结果表明: 花生叶的三种提取液对小鼠均有镇静催眠作用, 能使小鼠活动减少、安定、聚群、睡眠。睡眠时间最长为花 A 组, 最短为花 C 组^[18]。

3.7 半夏汤

半夏汤是《内经》治疗“目不瞑”的名方, 由半夏、秫米二味组成, 其疗效为众多医案所肯定^[19]。现代医家也历用不爽, 如张铁敏用半夏汤治疗严重失眠 20 例, 显效 11 例, 有效 7 例, 有效率 90%^[20]。动物实验表明, 该方确有镇静催眠作用, 起主要作用的是半夏, 配伍秫米后可降低全方毒性^[21]。

3.8 火赤链蛇

赵文静对火赤链蛇水、醇提液进行镇静催眠及抗惊厥实验, 结果表明: 50% 醇提液对戊巴比妥钠阈下催眠剂量有较强的催眠作用和有抑制小鼠自发活动次数的作用, 还能延长小鼠戊巴比妥钠睡眠时间, 作用均与安定相近。100% 醇提液对小鼠有明显的直接催眠作用, 强度与戊巴比妥钠相同^[22]。

4 小结

早期使用的巴比妥类药物副作用大,致依赖性较强,现已较少被使用。

苯二氮草类药物因其疗效较好,比较安全,对呼吸抑制较轻,药物相互作用较少,相对来说耐受性也较难形成,因而成为目前国内最通用的安眠药。但这类药物或多或少有延续反应、撤药反应、依赖性和抑制3~4期深睡等缺点,因而促使人们开始研究新型的非苯二氮草类药物。

唑吡坦等新型非苯二氮草类药物克服了苯二氮草类药物的缺点,既能促使入眠,又能减少觉醒时间和次数,增加总睡眠时间,而且3~4期睡眠和REM睡眠均不受影响,无明显延续作用,也不易产生耐药性,停药后一般也不引起反跳性失眠等戒断反应,故已成为目前较为理想的安眠药,是当前欧洲和美国较常用的安眠药。

褪黑素是机体本身存在的内源性促眠物质,作为安眠药,其疗效和作用机制还待进一步探讨,当前其最重要的用途之一就是结合强光照射等方法,应用于治疗觉醒/睡眠节律失调的睡眠障碍患者。

许多天然药物的成分具有良好的镇静作用,且不良反应较少,具有广阔的应用前景。

5 展望

理想的安眠药最好符合下述条件:①能很快催眠;②对睡眠结构不造成紊乱;③无宿醉作用;④对记忆无损害;⑤无呼吸抑制作用;⑥不引起药物依赖;⑦与酒精和其他药物无相互作用。可是目前市场上出售的安眠药难以完全符合这些要求。

经过多年的研究,人们对现有的镇静催眠药的药理学、不良反应等方面的了解越来越多,对寻找新药的要求越来越迫切,镇静催眠药正逐步从苯二氮草类药物向非苯二氮草类药物。从非选择性向高效、高选择性、副作用小的方向发展。此外,天然药物也是人们的研究热点之一。

参考文献:

- [1] Hoehns JD, Perry PJ. Zolpidem: a nonbenzodiazepine hypnotic for treatment of insomnia[J]. *Clin Pharm*, 1993, 12(12):881.
- [2] Morgan PJ, Chapados R, Chung FF, et al. Evaluation of zolpidem, triazolam, and placebo as hypnotic drugs the night before surgery[J]. *J Clin Anesth*, 1997, 9(2):97.
- [3] Wadworth AN, McTavish D. Zopiclone, A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy as an hypnotic[J]. *Drugs Aging*, 1993, 3(5):441.
- [4] Musch B, Maillard F. Zopiclone, the third generation hypnotic: a

- clinical overview[J]. *Int Clin Psychopharmacol*, 1990, 5 Suppl 2:147.
- [5] Gauthier P, Arnaud C, Stutzmann JM, et al. Influence of zopiclone, a new generation hypnotic, on the intermediate stage and paradoxical sleep in the rat[J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 1997, 130(2):139.
- [6] Yamadera H, Kato M, Tsukahara Y, et al. Relationship between the effects of a hypnotic drug, zopiclone, on polysomnography and on daytime EEGs[J]. *Neuropsychobiology*, 1997, 35(3):152.
- [7] Elie R, Ruther E, Farr I, et al. Sleep latency is shortened during 4 weeks of treatment with zaleplon, a novel nonbenzodiazepine hypnotic. Zaleplon Clinical Study Group[J]. *J Clin Psychiatry*, 1999, 60(8):536.
- [8] Sanger DJ. The effects of new hypnotic drugs in rats trained to discriminate ethanol[J]. *Behav Pharmacol*, 1997, 8(4):287.
- [9] Stone BM, Turner C, Mills SL, et al. Hypnotic activity of melatonin[J]. *Sleep*, 2000, 23(5):663.
- [10] Mishima K, Satoh K, Shimizu T, et al. Hypnotic and hypothermic action of daytime-administered melatonin[J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 1997, 133(2):168.
- [11] 徐红,袁惠南,潘丽华,等. 缬草挥发油对中枢神经系统药理作用的研究[J]. *药物分析杂志*, 1997, 17(6):399.
- [12] Hazelhoff B, Malingre TM, Meijer DK. Antispasmodic effects of valeriana compounds; an in-vivo and in-vitro study on the guinea-pig ileum[J]. *Arch Int Pharmacodyn Ther*, 1982, 257(2):274.
- [13] Leathwood PD, Chauffard F. Quantifying the effects of mild sedatives[J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 1982, 17(1):65.
- [14] 王淑英,王建业,姚海燕,等. 月养神茶催眠作用的实验研究[J]. *中国中医药信息杂志*, 1998, 6(5):23.
- [15] 于雁灵,王运革,汪学昭,等. 酸枣根与生、炒酸枣仁的镇静催眠作用的比较研究[J]. *药学实践杂志*, 1999, 17(4):220.
- [16] 单国存. 合欢花与南蛇藤果实水煎剂镇痛、催眠作用的比较[J]. *中药材*, 1989, (5):36.
- [17] 陈敬民,李龙娣,廖驱,等. 蛹虫草的镇静催眠作用[J]. *中药药理与临床*, 2002, 13(6):44.
- [18] 韦国锋,覃道光,黄志文. 花生叶的镇静催眠作用[J]. *中草药*, 1987, (2):22.
- [19] 吴塘. 吴鞠通医案[M]. 第1版,北京:人民卫生出版社, 1981:181.
- [20] 张铁敏. 《内经》半夏汤治疗严重失眠20例[J]. *中西医结合杂志*, 1983, 8(5):299.
- [21] 朱复南,周英杰,朱淑贞,等. 《内经》半夏汤对催眠作用的实验研究[J]. *南通医学院学报*, 1990, (3):202.
- [22] 赵文静. 火赤链蛇药理研究初报 II:镇静、催眠及抗惊厥作用[J]. *中药材*, 1991, (3):14.

收稿日期:2002-11-13