

镇静催眠作用药物对失眠患者睡眠结构的影响

尹贞云 赵忠新

失眠是一种常见的生理心理疾患,根据 2002 年全球失眠调查显示,43.4% 的中国人在过去 1 年中经历过不同程度的失眠,其中约 20.0% 的人选择了使用具有镇静催眠作用的药物解决失眠问题。正常的睡眠结构是保证实现睡眠生理功能的重要条件,而失眠患者往往伴随着睡眠结构的改变。理想的镇静催眠药物不仅能够改善患者的主观睡眠体验,而且能够改善客观睡眠质量,特别是对于睡眠结构应具有正性调节作用。我们总结分析各类具有镇静催眠作用的药物对失眠患者睡眠结构的正性或负性影响,以期对这些药物的合理应用及深入研究提供帮助。

一、睡眠的分期及各睡眠期的生理意义

根据睡眠过程中脑电图表现、眼球运动情况和肌肉张力的变化等,将睡眠分为 2 种不同的时相,即非快速眼球运动(non rapid eye movement, NREM)睡眠相和快速眼球运动(rapid eye movement, REM)睡眠相。其中 NREM 睡眠相又分为 4 个期,第 1 期为入睡期,第 2 期为浅睡期,第 3 期为中度睡眠期,第 4 期为深度睡眠期。由于 3、4 期睡眠的脑电图频率明显减慢,通常将其统称为慢波睡眠。健康成人夜间睡眠结构有以下特点:从清醒状态进入睡眠状态时,首先进入 NREM 睡眠期;整夜睡眠中,NREM 睡眠和 REM 睡眠大致以 90 min 的节律交替出现;若将整夜睡眠时间分成 3 等份的话,最初的 1/3 时间段以 NREM 3、4 期为主,而最后的 1/3 时间段以 REM 睡眠为主;整夜睡眠中醒来时间应少于 5%;NREM 1 期睡眠时间占 2% ~ 5%;NREM 2 期睡眠时间占 45% ~ 55%;NREM 3 期睡眠时间占 3% ~ 8%;NREM 4 期睡眠时间占 10% ~ 15%;NREM 期睡眠时间共占 75% ~ 80%;REM 期睡眠时间占 20% ~ 25%。而绝大多数失眠患者睡眠结构以 NREM 1、2 期所占比例增高,慢波睡眠以及 REM 睡眠所占时间比例降低为特点。

NREM 睡眠是促进生长、消除疲劳及恢复体力的主要方式。REM 睡眠与记忆的形成及巩固、促进脑的发育成熟以

及脑功能的修复有关。健康成人如果白天从事剧烈运动,当夜及第 2 夜的 NREM 睡眠,尤其是慢波睡眠时间将明显增加。这提示**如果能够延长失眠患者的慢波睡眠时间,对于改善失眠患者的日间功能、减轻日间困倦感有所帮助**。剥夺睡眠试验显示,睡眠剥夺后再睡眠,必然以增加慢波睡眠和 REM 睡眠的比例作为“补偿”。临床研究中,整体睡眠剥夺(指导致所有时相的睡眠缺如)后,优先恢复的是慢波睡眠,其次是 REM 睡眠。这表明慢波睡眠和 REM 睡眠的时间及其比例可能与睡眠质量密切相关。增加失眠患者的慢波睡眠和 REM 睡眠时间,能够改善失眠患者的睡眠结构,这不仅能够提高患者对于睡眠质量的主观体验,还有利于发挥睡眠的生理功能。临床上多种形式的睡眠不足或药物对于睡眠的作用,也主要在于影响慢波睡眠与 REM 睡眠之间的比例变化^[1]。

二、药物治疗对失眠患者睡眠结构的影响

(一)经典的苯二氮草类药物

经典的苯二氮草类药物即苯二氮草类受体激动剂(BzRA),它们拥有相同的效用,包括镇静、抗焦虑、松弛肌肉及抗惊厥。这类药物可以缩短睡眠潜伏期,减少夜间睡眠中的觉醒次数,某些半衰期较长的苯二氮草类药物还可以延长总睡眠时间。**绝大多数 BzRA 可以轻度减少 NREM 睡眠的 3、4 期和 REM 睡眠时间**。其他的影响包括延长 NREM 睡眠 2 期中的纺锤波睡眠时间以及增加其出现的频率^[2]。

(二)新型非苯二氮草类药物

同经典的苯二氮草类药物一样,新型非苯二氮草类药物也可以减少慢波活动时间,增加睡眠纺锤波(12 ~ 15 Hz)和 β 波(15 ~ 20 Hz)活动。以下列举此类药物中最具代表性的 2 种药物。

1. 唑吡坦(zolpidem):唑吡坦是一种选择性结合 α -1 受体的短效非苯二氮草类药物。唑吡坦能被迅速而有效地吸收,口服之后大约 1 h 可达到最大血药浓度,生物利用度为 70%,半衰期为 2.5 h^[3]。它能显著缩短睡眠潜伏期,延长总睡眠时间,减少夜间的觉醒次数。唑吡坦 10 mg 能缩短 REM 睡眠时间,对 NREM 睡眠期的影响仅仅表现在轻度减少低频波(主要 1.25 ~ 2.50 Hz 和 5.25 ~ 10.00 Hz)睡眠时间及轻度增加纺锤波(12.25 ~ 13.00 Hz)和 β 波(20.25 ~ 25.00 Hz)。因此,适用于治疗睡眠维持困难和入睡障碍的患者^[3]。一项随机对照研究表明,在连续 35 d 的治疗中,唑吡坦能够显著改善睡眠潜伏期和睡眠效率。在另一项研究中,

DOI:10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2010.01.017

基金项目:上海市科技发展基金资助项目(08411950700);全军医学科学技术研究“十一五”计划保健专项课题资助项目(07BJZ06);第二军医大学长征医院“十一五”“三重三优”学科人才建设计划基金资助项目(2005312)

作者单位:200003 上海,第二军医大学附属长征医院神经内科

通信作者:赵忠新,Email:zhaozx@medmail.com.cn

间歇性(每周 3~5 次)服用 10 mg 唑吡坦 3 个月,其睡眠潜伏期、夜间觉醒次数、总睡眠时间都得到明显改善^[4]。最近有研究显示,舌下含服唑吡坦后患者的睡眠潜伏期短于吞服唑吡坦的患者,但 2 种服药方式对其他睡眠结构成分的影响是一致的^[5]。

2. 佐匹克隆(zopiclone):佐匹克隆的药理作用与经典的苯二氮草类药物非常相似,推荐剂量为 3.75~7.50 mg,它能有效缩短睡眠潜伏期、减少夜间觉醒次数和增加睡眠时间,减少慢波睡眠时间,增加 δ 波出现的频率及时间。有报道认为,因其半衰期较长(4~5 h),可能对第 2 天日间行为有所影响^[6]。有人对服用佐匹克隆的 25 项研究做了分析,佐匹克隆不会引起睡眠反弹,引起的戒断症状也非常少见。但最近有一项对服药 9~11 h 的患者进行模拟驾驶测试,服用 7.5 mg 佐匹克隆的患者出现**日间社会生活功能受损**,而服用 10 mg 唑吡坦的患者则没有受损现象^[7]。长达 15 年的临床经验显示,服用佐匹克隆发生戒断症状的可能性大大低于经典苯二氮草类药物,出现药物依赖主要发生于服用大剂量佐匹克隆并有药物滥用史的患者^[8]。

(三)加波沙朵(gaboxadol)

加波沙朵选择性激动突触外 GABA_A 受体,是一种新型的 GABA 能的药物,作用机制明显区别于其他镇静催眠药物。动物实验或临床试验均显示,加波沙朵吸收迅速,口服后 30 min 即可达血药浓度峰值,其半衰期很短,大约 1.5~2.0 h。加波沙朵能够增加慢波睡眠时间,减少夜间睡眠觉醒次数和提高主观睡眠质量,对 REM 睡眠无明显影响^[9]。有趣的是,加波沙朵在显著增加慢波睡眠的基础上,明显减少了睡眠纺锤波的出现,这与苯二氮草类药物对睡眠结构的影响完全不同,造成这种现象的神经化学机制还有待研究。原发性失眠患者和健康老年人短期服用加波沙朵可以延长慢波睡眠时间,提高主观以及客观睡眠质量^[10-11]。

(四)抗抑郁药物

1. 三环类抗抑郁药(tricyclic antidepressants, TCAs):小剂量 TCAs 也常常被用于治疗失眠,这类药物包括多塞平(doxepin)、曲米帕明(trimipramine)和阿米替林(amitriptyline)。TCAs 吸收较为迅速,血药浓度 2~6 h 即达到峰值,其半衰期 15~30 h 不等。有镇静作用的 TCAs 可以缩短睡眠潜伏期,减少睡眠觉醒次数以及提高睡眠效率。多塞平和阿米替林可以减少 REM 睡眠时间,曲米帕明对 REM 睡眠则几乎没有影响。TCAs 对 NREM 3、4 期睡眠的影响很小。但也有报道,TCAs 可以轻度延长 NREM 3、4 期睡眠时间。少量应用 TCAs 治疗原发性失眠的研究显示,TCAs 既可以提高患者对睡眠的主观评价,也可以改善多导睡眠图检测的客观指标^[12]。

2. 曲唑酮(trazodone):曲唑酮是一种有镇静作用的抗抑郁剂,它吸收迅速,1~2 h 即可达到血药浓度峰值,半衰期 5~9 h。**无论将曲唑酮用于健康人群还是伴有抑郁的人群,它都能改善服药者的主观睡眠质量,但这种作用并不持续。**与其他有镇静作用的抗抑郁剂不同,曲唑酮对 REM 睡眠几

乎不产生影响。另外,曲唑酮对睡眠的影响也有别于苯二氮草类药物,它能**延长 NREM 3、4 期睡眠时间**^[13]。一项比较曲唑酮和唑吡坦对原发性失眠患者的影响的大样本研究表明,曲唑酮能缩短主观睡眠潜伏期时间,减少睡眠觉醒次数及觉醒时间,延长睡眠时间,药效持续 2 周,但只有在用药的第 1 周上述作用才较为显著^[14]。

3. 米氮平(mirtazapine):米氮平是强效的 5-羟色胺受体拮抗剂,吸收比较迅速,半衰期比较长,大约 20~40 h。关于米氮平对睡眠结构影响的研究较少。一项受试者为健康成年人的研究表明,米氮平可以缩短睡眠潜伏期,减少夜间觉醒次数,减少 NREM 浅睡眠(1、2 期)时间以及延长 NREM 3、4 期睡眠时间。然而,一项对伴有抑郁的患者的小样本研究显示,米氮平对 REM 睡眠及 NREM 3、4 期睡眠时间没有影响^[15]。有趣的是,低剂量米氮平的镇静作用要比高剂量强,大概是因为高剂量的米氮平有更强的激活去甲肾上腺素能的作用。

(五)抗组胺类药物

有镇静作用的抗组胺类药物较易通过血脑屏障,而不具有镇静作用的抗组胺药则没有这种能力。前者还具有抗胆碱及被血清素激活的作用。苯海拉明(diphenhydramine)吸收良好,半衰期约 4~8 h。临床上应用于治疗失眠的剂量为 12.5~50.0 mg,按此剂量服用后,主观的睡眠潜伏期、夜间睡眠觉醒次数、总睡眠时间以及睡眠质量都得到了改善。有关该药的多导睡眠图研究主要关注对患者日间的镇静作用,而对夜间睡眠结构影响的研究则很少。与安慰剂比较,抗组胺药可以加快入睡速度,但这种作用比较短暂,几天后就出现了耐药现象^[16]。

(六)褪黑素(melatonin)类药物

褪黑素是由松果体分泌的,能够参与调节睡眠-觉醒周期。雷美尔通(ramelteon)是选择性褪黑素受体激动剂,它与存在于视交叉上核的 MT1 和 MT2 受体有很高的亲和力。已经通过了美国食品药品监督管理局的批准,对于入睡困难的患者,推荐剂量为 8 mg。动物实验研究显示,雷美尔通与安慰剂比较,可以显著减少觉醒次数以及增加 REM 睡眠及慢波睡眠时间^[17-19]。在 2 项短期应用雷美尔通的临床研究(研究对象分别为有短暂失眠现象的健康志愿者和慢性原发性失眠患者)显示,雷美尔通可以缩短睡眠潜伏期以及延长总睡眠时间,但是睡眠的连续性以及主观睡眠质量却没有明显改善。与动物实验研究结果相反,临床研究显示服用雷美尔通并不能延长慢波睡眠时间。一项 III 期临床试验证明,他司美琼(tasimelteon)作为较新的褪黑素受体激动剂能缩短睡眠潜伏期时间,提高睡眠效率以及减少夜间觉醒次数^[20]。

(七)加巴喷丁(gabapentin)

加巴喷丁主要作为抗惊厥药物应用,但采用其治疗慢性疼痛及失眠也不在少数。其确切的作用机制目前尚不清楚。加巴喷丁的生物利用率较低,半衰期 5~9 h。虽然加巴喷丁具有镇静作用,但利用多导睡眠图研究其对睡眠的影响则很少。加巴喷丁可以减少癫痫患者的 NREM 1 期睡眠时间

夜间觉醒次数,增加 REM 睡眠时间和慢波睡眠时间^[21]。这种作用也同样见于不宁腿综合征的患者^[22]。

(八)抗精神病药物

抗精神病药物越来越多的用于治疗失眠,尤其在患有双向情感障碍或精神疾病的失眠患者中,使用最多的是奥氮平(olanzapine)和喹硫平(quetiapine)。奥氮平吸收较慢,半衰期 20~54 h。喹硫平起效则比较快,1.5 h 即可达最大血药浓度,半衰期 6 h^[23]。关于奥氮平的研究表明,其能减少夜间觉醒次数、NREM 睡眠 1 期及 REM 睡眠时间,增加 NREM 3、4 期睡眠时间,提高主观睡眠质量^[24]。

(九)5-HT_{2A/2C}受体拮抗剂

利坦色林(ritanserin)是具有催眠作用的 5-HT_{2A/2C}受体拮抗剂。在健康志愿者及睡眠较差的年轻人中,利坦色林可以增加慢波睡眠时间。酮色林(ketanserin)对睡眠也有类似的影响。

如上所述,目前常用于治疗失眠的绝大部分镇静催眠药物能够缩短失眠患者的睡眠潜伏期、延长总睡眠时间,提高主观睡眠质量,部分能够减少夜间觉醒次数,而只有少数药物能够延长慢波睡眠时间。国内最常用于治疗失眠的经典苯二氮草类药物延长了 NREM 2 期睡眠时间,却缩短了慢波睡眠时间。临床医师掌握镇静催眠作用药物对于失眠患者睡眠结构的影响,有助于指导失眠患者的个体化用药。

参 考 文 献

- [1] 赵忠新. 临床睡眠障碍诊疗手册. 上海: 第二军医大学出版社, 2006.
- [2] Feinberg I, Maloney T, Campbell IG. Effects of hypnotics on the sleep EEG of healthy young adults: new data and psychopharmacologic implications. *J Psychiatr Res*, 2000, 34: 423-438.
- [3] Drover DR. Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of short-acting hypnotosedatives: zaleplon, zolpidem and zopiclone. *Clin Pharmacokinet*, 2004, 43: 227-238.
- [4] Perlis ML, McCall WV, Krystal AD, et al. Long-term, non-nightly administration of zolpidem in the treatment of patients with primary insomnia. *J Clin Psychiatry*, 2004, 65: 1128-1137.
- [5] Staner L, Eriksson M, Cornette F, et al. Sublingual zolpidem is more effective than oral zolpidem in initiating early onset of sleep in the post-nap model of transient insomnia: a polysomnographic study. *Sleep Med*, 2009, 10: 616-620.
- [6] Terzano MG, Rossi M, Palomba V, et al. New drugs for insomnia: comparative tolerability of zopiclone, zolpidem and zaleplon. *Drug Saf*, 2003, 26: 261-282.
- [7] Staner L, Ertlé S, Boeijinga P, et al. Next-day residual effects of hypnotics in DSM-IV primary insomnia: a driving simulator study with simultaneous electroencephalogram monitoring. *Psychopharmacology (Berl)*, 2005, 181: 790-798.
- [8] Hajak G. A comparative assessment of the risks and benefits of zopiclone: a review of 15 years' clinical experience. *Drug Saf*,

- 1999, 21: 457-469.
- [9] Walsh JK, Mayleben D, Guico-Pabia C, et al. Efficacy of the selective extrasynaptic GABA A agonist, gaboxadol, in a model of transient insomnia: a randomized, controlled clinical trial. *Sleep Med*, 2008, 9: 393-402.
- [10] Deacon S, Staner L, Staner C, et al. Acute administration of gaboxadol improves sleep initiation and maintenance in patients with primary insomnia. *Sleep*, 2005, 28: A240.
- [11] Mathias S, Zihl J, Steiger A, et al. Effect of repeated gaboxadol administration on night sleep and next-day performance in healthy elderly subjects. *Neuropsychopharmacology*, 2005, 30: 833-841.
- [12] Hajak G, Rodenbeck A, Voderholzer U, et al. Doxepin in the treatment of primary insomnia: a placebo-controlled, double-blind, polysomnographic study. *J Clin Psychiatry*, 2001, 62: 453-463.
- [13] Saletu-Zyhlarz GM, Abu-Bakr MH, Anderer P, et al. Insomnia in depression: differences in objective and subjective sleep and awakening quality to normal controls and acute effects of trazodone. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2002, 26: 249-260.
- [14] Walsh JK, Erman M, Erwin CW, et al. Subjective hypnotic efficacy of trazodone and zolpidem in DSM-III-R primary insomnia. *Hum Psychopharmacol*, 1998, 13: 191-198.
- [15] 詹淑琴, 沈杨, 王玉平, 等. 米氮平治疗抑郁症患者的早期睡眠多导图改变. *中华神经科杂志*, 2008, 41: 766-769.
- [16] Richardson GS, Roehrs TA, Rosenthal L, et al. Tolerance to daytime sedative effects of H1 antihistamines. *J Clin Psychopharmacol*, 2002, 22: 511-515.
- [17] Miyamoto M, Nishikawa H, Doken Y, et al. The sleep-promoting action of ramelteon (TAK-375) in freely moving cats. *Sleep*, 2004, 27: 1319-1325.
- [18] Sateia MJ, Kirby-Long P, Taylor JL. Efficacy and clinical safety of ramelteon: an evidence-based review. *Sleep Med Rev*, 2008, 12: 319-332.
- [19] Yukuhiro N, Kimura H, Nishikawa H, et al. Effects of ramelteon (TAK-375) on nocturnal sleep in freely moving monkeys. *Brain Res*, 2004, 1027(1-2): 59-66.
- [20] Rajaratnam SM, Polymeropoulos MH, Fisher DM, et al. Melatonin agonist tasimelteon (VEC-162) for transient insomnia after sleep-time shift: two randomised controlled multicentre trials. *Lancet*, 2009, 373: 482-491.
- [21] Foldvary-Schaefer N, De Leon Sanchez I, Karafa M, et al. Gabapentin increases slow-wave sleep in normal adults. *Epilepsia*, 2002, 43: 1493-1497.
- [22] Garcia-Borreguero D, Larrosa O, de la Llave Y, et al. Treatment of restless legs syndrome with gabapentin: a double-blind, crossover study. *Neurology*, 2002, 59: 1573-1579.
- [23] Tarazi FI, Zhang K, Baldessarini RJ. Long-term effects of olanzapine, risperidone, and quetiapine on dopamine receptor types in regions of rat brain: implications for antipsychotic drug treatment. *J Pharmacol Exp Ther*, 2001, 297: 711-717.
- [24] Lindberg N, Virkkunen M, Tani P, et al. Effect of a single-dose of olanzapine on sleep in healthy females and males. *Int Clin Psychopharmacol*, 2002, 17: 177-184.

(收稿日期:2009-06-28)

(本文编辑:高蓓蕾)