

第四章 镇静催眠和抗焦虑药

Sedative-hypnotics and Anxiolytics

镇静催眠和抗焦虑药物是一类广泛抑制中枢神经系统的药物。镇静药 (sedatives) 系指轻度抑制中枢神经系统, 能消除烦躁、缓和激动、恢复安静情绪的药物。催眠药 (hypnotics) 是指较深抑制中枢神经系统, 能促进和维持近似生理性睡眠的药物。抗焦虑药 (anxiolytics) 是指能用于治疗焦虑症或焦虑状态的药物。传统的巴比妥类等催眠药小剂量可以镇静, 亦有一定的抗焦虑作用。常用的抗焦虑药苯二氮䓬类有很好的镇静催眠效果。

一、苯二氮䓬类

苯二氮䓬类 (benzodiazepines, BZ) 药物均具有相似的药理作用和临床用途。地西洋是其代表药物, 此外还有氯氮䓬、奥沙西洋、劳拉西洋、硝西洋、氯硝西洋、氟硝西洋、氟西洋、阿普唑仑、艾司唑仑和三唑仑等, 现以地西洋为代表进行讨论。

地西洋 (diazepam, valium, 安定)

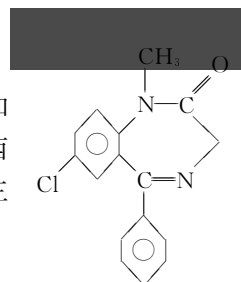
【药理作用和临床应用】

1. 抗焦虑 小于镇静剂量的地西洋即可显著改善焦虑患者的紧张、忧虑、恐惧及失眠等症状, 对多种原因引起的焦虑均有显著疗效, 是治疗焦虑症的首选药。在动物焦虑模型实验中, 这类药也消除动物的焦虑行为和攻击行为, 产生安定作用。地西洋可使与情绪反应有关的边缘系统、海马和杏仁核的放电活动明显减低, 可能是其抗焦虑作用的重要机制。

2. 镇静、催眠 地西洋随剂量增大, 可产生镇静及催眠作用。依据对脑电图、肌电和眼球运动等的观察, 将睡眠分为两个时相, 即非快动眼 (NREM) 睡眠与快动眼 (REM) 睡眠。NREM 睡眠占整个睡眠时间的 70%~75%, 可分为四期, 其中第 2 期占 50% 的时间, 进入第 3、4 期脑电图呈现大而慢的 δ 波, 而称为慢波睡眠 (SWS)。梦游症及夜惊症多发生在第 3、4 期。REM 睡眠脑电图呈去同步化低幅快波, 眼球快速运动, 骨骼肌进一步松弛, 也称快波睡眠 (FWS), 梦境多发生在此阶段。NREM 睡眠一般经 80~120 分钟后转入 REM 睡眠, 一夜中两者交替 4~6 次。

地西洋可使 NREM 睡眠的第 2 期延长, 而第 3、4 期缩短, 可减少梦游症及夜惊症的发生。地西洋也缩短 REM 睡眠, 但与巴比妥类相比不太显著。地西洋可引起短暂性记忆缺失, 但加大剂量不引起全身麻醉。临床上用于麻醉前给药、各种失眠, 以及常在心脏电击复律或内镜检查前静脉注射。地西洋的耐受性、依赖性和 REM 睡眠反跳多梦现象均比巴比妥类轻, 加之地西洋的治疗指数也高, 目前镇静催眠已基本取代了巴比妥类等药物。

3. 抗惊厥、抗癫痫 本类药物有抗惊厥作用, 在动物实验性癫痫模型中, 其抗化学药物如戊四唑或荷包牡丹碱 (bicuculine) 引起的惊厥比抗电惊厥更有效, 但不能对抗土的宁引起的惊厥。这是由于土的宁阻断中枢抑制性递质甘氨酸的作用, 而荷包牡丹碱等是作用在 γ -氨基丁酸 (GABA) 受体。实验证明地西洋可抑制癫痫病灶异常放电的扩散, 但不能取消



地西洋 (安定)

病灶本身的异常放电。地西洋可用于治疗各种类型的癫痫，地西洋静注是治疗癫痫持续状态的首选药物。还可作为破伤风、子痫、小儿高热和药物中毒所致惊厥的重要辅助性治疗药物。

4. 中枢性肌肉松弛 地西洋在不影响其他行为的小剂量即可缓解猫去大脑僵直及大脑损伤所致的肌肉僵直。这可能是抑制中枢多突触反射和神经元间传递的结果。临床上可用于缓解中枢性疾病和外周病变所致的肌僵直和肌痉挛。

【作用机制】

电生理研究表明，GABA 及其受体（主要是 GABA_A）相互作用引起 Cl⁻ 通道开放，使突触后神经元超极化，而产生突触后抑制功能。BZ 类药物增强 GABA 和受体相互作用，使氯离子通道开放频率增加，而增强 GABA 的突触后抑制作用，但不能代替 GABA 起作用。神经化学的研究表明，在脊髓、脑干、下丘脑、边缘系统、小脑皮质和大脑皮质都有高亲和力的 BZ 受体，并定位在 GABA 能神经突触处，认为 BZ 类药物与其特异受体结合，能易化 GABA 与其受体的结合，而加强了 GABA 对其受体的激活。

【体内过程】

BZ 类药物属弱碱性化合物，在小肠 pH 值较高的环境更易吸收。地西洋口服吸收较快而完全，约 1 小时后血药浓度达高峰。肌注地西洋的吸收不可靠，一般多采用口服或静脉给药。静脉注射后可迅速分布至脑及其他血流丰富的组织。因地西洋的脂溶性较高，随后出现再分布，进入肌肉及脂肪组织。可通过胎盘和进入乳汁。主要经肝药酶代谢，先转变为仍具有药理活性的去甲地西洋和奥沙西洋，最后与葡萄糖醛酸结合由尿排出（图 4-1）。地西洋血浆半衰期个体差异很大，平均为 20~100 小时，而去甲地西洋的半衰期达 30~200 小时。重复给药有一定的蓄积性。

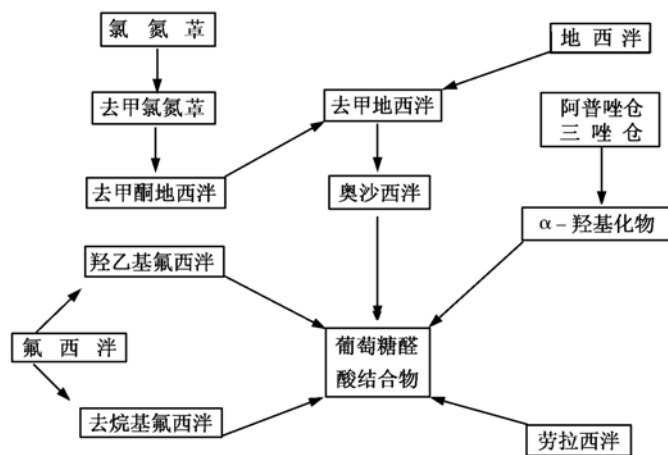


图 4-1 几种苯二氮䓬类药物的生物转化

【不良反应及注意事项】

地西洋及其他 BZ 类药物治疗指数大，毒性低。常见的副作用为头晕、乏力和嗜睡。大剂量可致共济失调、言语不清，重者昏迷和呼吸抑制。在中毒时可应用 BZ 受体的特异性拮抗药如氟马西尼（flumazenil）来治疗。与其他中枢抑制药合用会产生协同作用，应加注意。

长期大量服用可产生耐受性和依赖性，久用突然停药可引起戒断现象。静注应缓慢，老年人及肝脏病患者慎用，临产妇和哺乳期妇女应禁用。

氯氮草 (chlordiazepoxide, librium, 利眠宁)

口服吸收缓慢，但完全，4小时达血药峰浓度。代谢产物去甲氯氮草、去甲地西洋仍有作用。药理作用及用途与地西洋相似而较弱，目前已少用。

奥沙西洋 (oxazepam, 舒宁)

口服吸收较慢，4小时血药浓度达高峰。半衰期短，清除快，不易蓄积。作用与地西洋相似，副作用少。主要用于焦虑症及癫痫的辅助治疗，也用于戒酒后的症状。

硝西洋 (nitrazepam, 硝基安定)

口服吸收好，2小时达血药峰浓度，半衰期21~25小时。本药抗癫痫作用强，有显著的催眠作用，无明显后遗效应。主要用于各种失眠及癫痫，尤其用于婴儿痉挛及肌阵挛性发作。

氟硝西洋 (flunitrazepam, 氟硝安定)

为较强的镇静催眠药，作用与硝西洋相似但较强。亦有较强的肌肉松弛作用。可用于失眠，催眠作用开始快，可持续5~7小时。也可用作静脉麻醉药。

氟西洋 (flurazepam, 氟安定)

口服吸收快，0.5~1小时达峰血药浓度，其活性代谢产物消除慢。本品催眠效果好，平均诱导入睡时间为17分钟，持续7~8小时。主要用于失眠，尤其适用于对其他催眠药物不能耐受者。

艾司唑仑 (estazolam, 舒乐安定)

其镇静催眠作用比硝西洋强2~4倍，对各型实验性癫痫模型均有不同程度的对抗作用。用于焦虑症、失眠、麻醉前给药和癫痫。

咪达唑仑 (midazolam, 咪唑安定)

口服吸收迅速，30分钟达峰血药浓度，多数病人在20分钟内入睡。主要用于催眠及麻醉辅助用药。

三唑仑 (triazolam)

口服吸收迅速，1.3小时达峰血药浓度。半衰期3~5小时，消除快，作用较地西洋强，镇静催眠作用尤为显著。速效、强效、极少蓄积为其突出优点。主要用于失眠症。随着使用的增多，不良反应发生率明显上升，现已属控制使用的精神药品（见附录3）。

阿普唑仑 (alprazolam)

口服迅速吸收，1~2小时达峰血药浓度，半衰期12~15小时。其镇静催眠、抗焦虑及抗惊厥作用较地西洋强10倍。本品还有抗抑郁作用。临床上用于焦虑症、恐怖症以及伴焦虑的抑郁症的治疗。

二、巴比妥类

巴比妥类药物 (barbiturates) 是巴比妥酸的衍生物。巴比妥酸本身并无中枢抑制作用，当其C₅上两个氢原子被其他基团所取代，可成为具有镇静催眠作用的化合物。根据作用时间的长短，一般将巴比妥类药物分为长效、中效、短效和超短效四类 (表4-1)。

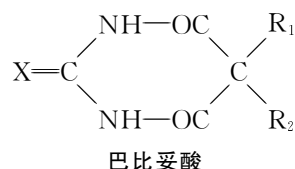


表 4-1 巴比妥类药物的化学结构及作用比较

分类	药物	R ₁	R ₂	X	油/水 分配系数	显效时间 (min)	持续时间 (h)	t _{1/2} (h)
长效	苯巴比妥	乙基	苯基	=O	3	30~60	6~8	24~96
中效	戊巴比妥	乙基	1-甲丁基	=O	39	15~30	3~6	21~42
	异戊巴比妥	乙基	异戊基	=O	42	15~30	3~6	14~42
短效	司可巴比妥	丙烯基	1-甲丁基	=O	52	15	2~3	20~28
超短效	硫喷妥	乙基	1-甲丁基	=S	580	静注立即显效	0.25	3~8

【药理作用】

临床上应用的巴比妥类随剂量增加对中枢抑制的程度逐渐加深，小剂量镇静，增加剂量可催眠，较大剂量可抗惊厥甚至麻醉。治疗量的 10~100 倍量可致呼吸、循环衰竭而死亡。苯巴比妥有特异的抗癫痫作用。巴比妥类引起的睡眠使 REM 睡眠时相明显缩短，可减少做梦的机会，但久用停药可出现 REM 睡眠反跳而明显延长，出现多梦。

巴比妥类镇静催眠作用主要是直接抑制最敏感的脑干网状结构上行激活系统，使大脑皮质兴奋性降低。研究表明，巴比妥类与 GABA_A受体上的特异位点结合，促进 GABA 与 GABA_A受体结合，通过延长 Cl⁻通道开放时间而增加 Cl⁻内流，使细胞膜超极化。

【体内过程】

巴比妥类药物口服或肌肉注射均易吸收，并迅速分布于全身组织。巴比妥类药物的血浆蛋白结合率各不相同，脂溶性高者结合率高，反之则低。各药进入脑组织的速度与其脂溶性呈正相关。如脂溶性极高的硫喷妥钠，极易透过血脑屏障，故静脉注射后立即起效，而脂溶性低的苯巴比妥，即使静脉注射也需 30 分钟才显效；硫喷妥钠起效虽快，但迅速由脑再分布至肌肉与脂肪组织，故作用仅能维持 10 分钟左右。脂溶性较高的异戊巴比妥和司可巴比妥等主要经肝迅速代谢而失效，故作用持续时间较短；而脂溶性低的苯巴比妥除部分在肝内经肝药酶代谢外主要以原形经肾缓慢排泄而消除，故作用维持时间长。尿液 pH 对苯巴比妥的排泄影响较大。尿液 pH 高，该药排出增多；pH 低，排出减少。因此，苯巴比妥中毒时，可用碳酸氢钠碱化尿液以促使其排泄。

【临床应用】

1. 镇静催眠 目前已少用。
2. 抗惊厥、抗癫痫 巴比妥类药物抗惊厥作用强大，临床用于小儿高热、破伤风、子痫、脑膜炎、脑炎及中枢兴奋药引起的惊厥。应根据用药目的（预防惊厥或控制惊厥）选用不同的药物和给药途径。一般肌肉注射苯巴比妥钠，危急病例则用作用迅速的异戊巴比妥钠等中短效类药物，但后者的维持时间较短。苯巴比妥可用于癫痫强直-阵挛发作和癫痫持续状态的治疗。

3. 麻醉及麻醉前给药 硫喷妥钠可做静脉麻醉、诱导麻醉或基础麻醉。苯巴比妥常用于麻醉前给药。

【不良反应及注意事项】

1. 一般不良反应 头晕、困倦、精神不振等后遗症，长效类最易产生。少数病人可

出现皮疹、粒细胞缺乏症。

2. 耐受性 长期使用可产生，原因除神经组织耐受外，长效类苯巴比妥是肝药酶诱导剂，加速了自身的代谢，使药效减低。巴比妥类可使卟啉合成增加，激起急性血卟啉病的发作，卟啉病患者禁忌。

3. 依赖性 长期应用可产生成瘾，突然停药可产生戒断症状。

4. 急性中毒 大剂量（5~10倍催眠量）服用或静脉注射过快，可引起急性中毒，表现为深度昏迷、高度呼吸抑制、血压下降、体温降低和反射消失以至休克。呼吸衰竭是致死的主要原因。抢救应强调支持疗法以维持呼吸、循环功能，同时积极排出药物（洗胃、导泻、碱化尿液、利尿、血液透析等）。

5. 其他 少数人可发生皮疹、血管神经性水肿及哮喘，偶见剥脱性皮炎。

三、其他类

丁螺环酮 (buspirone)

本品有抗焦虑作用，但其作用机制与BZ类不同，不是直接与GABA能系统相互作用，可能是作为一个部分激动剂作用于5-HT_{1A}受体而发挥抗焦虑效应。它没有明显的镇静效应，也没有催眠、抗惊厥和松弛骨骼肌的作用。它与BZ类之间无交叉耐受性。主要用于一般性的焦虑状态，对伴有恐怖症状的焦虑症无效。不良反应少，药物依赖性也较低。

唑吡坦 (zolpidem)

本品化学结构与BZ类不同，但它也与BZ受体结合而促进GABA介导产生中枢抑制作用。有类似BZ类的镇静催眠作用，但肌松和抗惊厥作用不明显。口服后0.5小时血药浓度达高峰，半衰期1.5~3.5小时。催眠作用发生快，且第二天头脑清醒。与BZ类相比，其较少产生耐受性和依赖性。用于催眠似更有优点。

水合氯醛 (chloral hydrate)

本品用于失眠，口服15分钟后开始出现作用，维持6~8小时。对睡眠时相影响较巴比妥类催眠药小，后遗效应轻是其优点。抗惊厥作用较好，可用于小儿高热、子痫、破伤风等所致的惊厥。口服对胃肠黏膜有刺激性，常稀释后服用。大剂量可抑制心脏。禁用于消化性溃疡及心、肝、肾功能严重障碍的病人。久用可产生耐受及依赖性。

甲丙氨酯 (meprobamate, 眠尔通, 安宁)、甲喹酮 (methaqualone, 安眠酮) 和格鲁米特 (glutethimide, 导眠能) 可用于催眠，但从BZ类药物广泛应用以来，现已少用。

临床用药评价

溴化物是最早用于镇静催眠的药物，随后水合氯醛、副醛、乌拉坦等用于临床，1903年巴比妥的镇静催眠作用开始被认识，1912年后，巴比妥类药物被作为镇静催眠药占绝对优势。为了克服巴比妥类药物的成瘾和身体依赖性等不良反应，发展了一些其他类药物如格鲁米特、甲丙氨酯等，但都不优于巴比妥类。1961年BZ类药物氯氮草问世，随后地西洋及奥沙西洋等相继合成。BZ类药物抗焦虑作用选择性高，对焦虑症和焦虑状态有较好疗效，催眠治疗指数高，大剂量不引起麻醉或致死，停药后REM睡眠反跳也轻；对肝药酶诱导也比巴比妥类小，较少影响其他药物的代谢；身体依赖性和戒断症状也轻。为此，BZ类药物在很大程度上取代了巴比妥类，为目前最常用镇静催眠药，还可用于控制乙醇成瘾后的戒断症

状。近年新合成的非 BZ 类药丁螺环酮、唑吡坦、佐匹克隆 (zopiclone) 和扎来普隆 (zaleplon) 等也各有一定的优点, 已应用于临床。总之, 催眠药的选择应该是作用迅速, 有足够的持续时间, 最小的后遗效应及其他不良反应。还应记住, 长期使用药物催眠是不合理的疗法。

制剂与用法

地西洋 片剂: 每片 2.5mg, 每片 5mg。抗焦虑, 镇静: 每次 2.5~5mg, tid。注射剂: 10mg/2ml。癫痫持续状态: 每次 5~20mg, 缓慢 iv, 再发作时反复应用。栓剂: 每剂 4mg 或 6mg, 小儿高热塞肛, 每次 1 剂。

硝西泮 片剂: 每片 5mg。催眠: 每次 5~10mg, 睡前服。抗癫痫: 5~30mg/d, 分三次服, 极量: 200mg/d。

氟西泮 胶囊剂: 每粒 15mg, 每粒 30mg。催眠: 每次 15~30mg, 睡前服。

奥沙西泮 片剂: 每片 15mg, 每片 30mg。抗焦虑, 镇静: 每次 15~30mg, tid。

氯氮革 片剂: 每片 5mg, 每片 10mg。抗焦虑, 镇静: 每次 5~10mg, tid。催眠: 每次 10~20mg, 睡前服。

艾司唑仑 片剂: 每片 1mg, 每片 2mg。镇静: 1~2mg, tid。催眠: 每次 2~4mg, 睡前服。抗癫痫: 每次 2~4mg, tid。注射剂: 2mg/ml, 肌注或缓慢静注, 每次 1~3mg。

咪达唑仑 片剂: 每片 15mg。催眠: 每次 15mg, 睡前服。注射剂: 每瓶 5mg, 缓慢静注, 0.3mg/kg。

三唑仑 片剂: 每片 0.125mg, 每片 0.25mg。催眠: 每次 0.125~0.25mg, 睡前服。

苯巴比妥 (鲁米那) 片剂: 每片 10mg, 每片 15mg, 每片 30mg, 每片 100mg。镇静: 每次 15~30mg, tid。催眠: 每次 60~100mg, 睡前服。抗癫痫大发作: 从小剂量开始, 每次 15~30mg, tid。最大剂量每次 60mg, tid。

苯巴比妥钠 注射剂: 每瓶 0.1g。抗惊厥: 每次 0.1~0.2g, im。癫痫持续状态: 每次 0.1~0.2g, 缓慢 iv。

戊巴比妥钠 片剂: 每片 50mg, 每片 100mg。催眠: 每次 50~100mg, 睡前服。

异戊巴比妥 (阿米妥) 片剂: 每片 0.1g。催眠每次 0.1~0.2g, 睡前服。

司可巴比妥 (速可眠) 胶囊剂: 每粒 0.1g。催眠: 每次 0.1~0.2g, 睡前服。麻醉前给药: 每次 0.2~0.3g。

硫喷妥钠 注射剂: 每瓶 0.5g, 临用前配成 1.25~2.5% 溶液, 缓慢 iv。极量每次 1.0g。

甲丙氨酯 (眠尔通, 安宁) 片剂: 每片 0.2g。镇静, 抗焦虑: 每次 0.2g, tid。催眠: 每次 0.4~0.8g, 睡前服。

水合氯醛 溶液剂: 10% 溶液剂。催眠: 每次 5~10ml, 以多量水稀释并加胶浆剂后睡前服。抗惊厥: 每次 10~20ml, 稀释 1~2 倍后一次灌肠。

甲喹酮 (安眠酮) 片剂: 每片 0.1g, 每片 0.2g。催眠: 每次 0.1~0.2g, 睡前服。

格鲁米特 (导眠能) 片剂: 每片 0.25g。催眠: 每次 0.25~0.5g, 睡前服。

丁螺环酮 焦虑症: 口服, 每次 5mg, 每日 2~3 次, 必要时可每隔 2~3 日增加 5mg, 最大量 45~60mg/d。

唑吡坦 催眠: 10mg, 睡前服。重症失眠可增至 15~20mg。

(田 健)