

AOLIXUEJINZHAN

药理学

进展

钱之玉 主编



东南大学出版社
SOUTHEAST UNIVERSITY PRESS

药理学进展

主 编 钱之玉
副主编 席 亮
编 委 钱之玉 何 玲 席 亮 胡 梅
皋 聪 龚国清 文 娜

东南大学出版社

· 南 京 ·

图书在版编目(CIP)数据

药理学进展/钱之玉主编. —南京:东南大学出版社,
2005. 5

ISBN 7-81089-896-5

I. 药... II. 钱... III. 药理学—教材 IV. R96

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2005)第 021559 号

东南大学出版社出版发行
(南京四牌楼 2 号 邮编 210096)

出版人:宋增民

江苏省新华书店经销 南京京新印刷厂印刷

开本:787mm×1092mm 1/16 印张:29.25 字数:711 千字

2005 年 5 月第 1 版 2005 年 5 月第 2 次印刷

印数:10001~12000 册 定价:41.00 元

(凡因印装质量问题,可直接向发行部调换。电话:025-83795801)

前 言

生命科学日新月异的发展,对药学科学产生了深远的影响。高等药学教育由传统的化学模式向化学、生物学相结合的模式转变,已是不可改变的趋势;世界科技以高度综合为主的特征日益明显,采用多学科融合方法,认识和解决药学科学发展的各种问题,从而形成新概念、新方法和新的研究领域;应用现代生命新理论和新成果,认识生命现象,了解疾病的发生发展,掌握药物与机体的相互作用,赋予药理学新的内涵。

本书打破传统药学教学中的解剖学、生理学、病理学、药理学、毒理学等以学科为基础的课程和教材体系,建立多学科相互渗透、相互结合的综合性体系,按人体的组织系统,以正常生理生化—疾病发生发展—药物治疗转归为主线,按人们认识事物的自然属性,编写综合性教材,体现医为药之理,药为医之用及以人为本的教学思想和教学内容,努力做到对症治疗、对症下药,安全用药、合理用药,提高患者的生命质量。

本书根据上述思想和原则,共编写了 18 章,主要涉及失眠、疼痛、精神分裂症、老年痴呆、冠心病、慢性心功能不全、高脂血症、高血压、糖尿病、消化性溃疡、感染及恶性肿瘤等疾病及其药物治疗与进展。这些疾病多为常见病或严重威胁人类健康的重大疾病,提高这些疾病的防治水平,对延长寿命、提高人类生活质量具有重大的临床意义。

本书的编写和定稿,采用集体讨论、分工编写的方式;先成讲义,并在我校部分本科学生和江苏省执业药师继续教育中使用后,再由作者整理加工、主编修改和调整而成。本书是集体创造的成果,也是药学教学改革的一次大胆尝试。本书适用于医药院校本科及研究生教学之用,也可作为相关专业科研人员、医务工作者参考用书。

在本书编写过程中,钱淑云、沈祥春、唐富天、李文娜、马秉亮、张文平等博士生也参与了部分工作,在此一并表示深切的谢意。

由于编者水平有限,加之时间仓促,书中漏误之处在所难免,敬请读者不吝赐教。

钱之玉

2004 年岁末

目 录

第一章 失眠及其药物治疗	(1)
第一节 睡眠概述.....	(1)
第二节 失眠概述.....	(4)
第三节 失眠的药物治疗.....	(8)
第二章 精神分裂症及其药物治疗	(19)
第一节 概述	(19)
第二节 临床症状及分型	(19)
第三节 临床诊断	(21)
第四节 病因	(23)
第五节 病理学特征及其病变机制	(25)
第六节 药物治疗及其研究进展	(29)
第七节 精神分裂症的治疗原则及药物选择	(37)
第三章 抑郁症及其药物治疗	(40)
第一节 抑郁症的特征性症状及诊断	(41)
第二节 抑郁症的基本类型	(42)
第三节 抑郁症的发病机制	(47)
第四节 抑郁症的药物治疗	(50)
第四章 阿尔茨海默症及其药物治疗	(60)
第一节 概述	(60)
第二节 治疗 AD 的药物及其研究进展	(73)
第五章 脑中风及其药物治疗	(81)
第一节 概述	(81)
第二节 治疗脑中风的药物	(91)
第三节 治疗脑中风并发症的药物	(97)
第六章 疼痛及其药物治疗	(99)
第一节 概述	(99)
第二节 疼痛的生理学.....	(100)

第三节	痛觉的调制	(102)
第四节	疼痛的分子生物学研究	(104)
第五节	镇痛药	(108)
第六节	镇痛药的研究进展	(119)
第七章	高血压及其药物治疗	(122)
第一节	高血压的定义和分类	(122)
第二节	高血压发病因素	(125)
第三节	高血压发病机制	(128)
第四节	高血压的并发症	(136)
第五节	高血压的治疗	(137)
第八章	高脂血症及其药物治疗	(159)
第一节	血脂和脂蛋白的成分及生理功能	(159)
第二节	高脂血症及其危害	(165)
第三节	高脂血症的治疗	(170)
第九章	心律失常及其药物治疗	(188)
第一节	正常心脏的电生理以及主要跨膜电流	(188)
第二节	心律失常的发生机制以及分类	(192)
第三节	抗心律失常药物的作用机制及分类	(193)
第四节	抗心律失常代表药物	(195)
第五节	抗心律失常药的合理应用	(202)
第六节	抗心律失常药的发展动向	(205)
第十章	心力衰竭及其药物治疗	(209)
第一节	心力衰竭的病理生理机制	(209)
第二节	心力衰竭的分子生物学基础	(216)
第三节	心力衰竭的药物治疗	(222)
第十一章	冠心病及其药物治疗	(246)
第一节	病理生理基础	(246)
第二节	冠心病的危险因素	(259)
第三节	冠心病的临床类型和特点	(261)
第四节	冠心病的药物治疗	(263)
第十二章	消化性溃疡及其药物治疗	(276)
第一节	消化性溃疡	(276)
第二节	消化性溃疡药物治疗观点的发展	(279)

第三节	治疗消化性溃疡的药物·····	(280)
第十三章	恶性肿瘤及其药物治疗·····	(290)
第一节	概述·····	(290)
第二节	恶性肿瘤的治疗·····	(300)
第十四章	糖尿病及其药物治疗·····	(326)
第一节	胰岛素抵抗及其综合征·····	(326)
第二节	糖尿病及其药物治疗与进展·····	(333)
第三节	胰岛素及其人工合成类似物·····	(348)
第四节	口服降血糖药·····	(353)
第五节	糖尿病并发症的防治药物·····	(358)
第十五章	骨质疏松症及其药物治疗·····	(363)
第一节	概述·····	(363)
第二节	治疗骨质疏松症的药物·····	(374)
第十六章	抗菌药物及其合理应用·····	(383)
第一节	抗菌药物的发展概况·····	(383)
第二节	抗菌药物面临的挑战和对策·····	(392)
第三节	抗菌药物的合理应用·····	(400)
第四节	抗菌药物的联合应用·····	(415)
第十七章	肾上腺皮质激素类药物·····	(418)
第一节	糖皮质激素·····	(419)
第二节	促皮质激素及皮质激素抑制药·····	(430)
第三节	盐皮质激素·····	(431)
第十八章	药物不良反应·····	(433)
第一节	药物不良反应概念·····	(433)
第二节	影响药物不良反应产生的因素·····	(435)
第三节	药物不良反应的机制·····	(438)
第四节	药物不良反应引起的重大“药害”事件·····	(440)
第五节	药物不良反应的监测和报告·····	(444)
第六节	有害的药物相互作用·····	(448)

第一章 失眠及其药物治疗

失眠是一个没有得到充分重视和良好解决的全球性问题,长期失眠尤其是顽固性失眠会对人体造成诸多负面影响,比如损害身心健康,降低生活质量,影响工作学习能力,破坏人际关系,甚至导致意外事故的发生。因此,失眠的治疗不容忽视。

第一节 睡眠概述

一、睡眠的作用

睡眠是保持健康和觉醒的积极生理过程,因此健康的身体离不开健康的睡眠。能够迅速入睡并保持睡眠持续、安稳,睡醒后感觉精力充沛、头脑清晰,这就是健康睡眠。睡眠的功能尚未完全弄清,就目前所知,睡眠的作用包括:① 消除疲劳、恢复体力;② 保护大脑、恢复精力;③ 增强免疫,康复机体;④ 促进儿童的生长发育;⑤ 美容皮肤。

二、睡眠的分期

目前国际上通行的睡眠分期方法,是按照脑电波变化、眼球运动情况以及肌张力变化来划分的,一般将睡眠分为无(或非)快动眼睡眠(non-rapid eye movement sleep, NREM)和快动眼睡眠(rapid eye movement sleep, REM)两大类。

NREM睡眠又可以分为四期,即浅睡眠期(1期)、轻度睡眠期(2期)、中度睡眠期(3期)和深度睡眠期(4期)。由于各期中脑电波呈现同步化的慢波,因此又称为慢波睡眠(slow wave sleep, SWS)或同步睡眠(synchronized sleep)。该期睡眠的主要特点有:① 全身包括脑代谢减慢,脑血流量减少;② 大部分区域脑神经元活动减少;③ 心率减慢,动脉血压降低;④ 机体温度降低。

REM睡眠中脑电波呈现为去同步化的低振幅快波,所以又称为快波睡眠(fast wave sleep, FWS)或去同步化睡眠(desynchronized sleep)。REM与NREM睡眠相比有本质区别,该睡眠期的特点有:① 脑血流量增加及代谢加快;② 大部分区域脑神经元放电活动增加;③ 心率加快,血压上升,而且变化较大;④ 脑组织温度升高;⑤ 从大多数指标来看,脑的活动状况与清醒时相似,然而身体其他部位的变化十分复杂:骨骼肌尤其是维持体姿的肌群张力减退,表现为运动神经元超极化,全身总体代谢(O_2 消耗)减低,眼外肌的阵发性抽搐导致眼球的快速运动,在神经元放电活动等方面也出现这种变化。

NREM 和 REM 睡眠反映脑的不同功能状态,这都是生理上所必需的。整夜睡眠中,REM 睡眠与 NREM 睡眠按一定周期交替出现,该变化周期称为睡眠周期。入睡后一般首先进入 NREM 睡眠,持续时间约 90 分钟,随后转入 REM 睡眠。REM 睡眠约持续 20 分钟,又转入 NREM 睡眠。整夜睡眠中一般出现 4~5 次上述周期性变化,并且越接近睡眠后期,REM 睡眠持续时间越长。然而,一个睡眠周期中并不一定含有所有阶段的睡眠,有时甚至在整夜睡眠中 REM 睡眠可阙如。

三、睡眠的生理调节

1. 神经调节 目前认为,生物体的脑部存在着两个系统,一个促进睡眠,另一个促进醒觉。要使睡眠得以发动,力量相对较强的醒觉系统的活动首先必须被动性地减弱,然后力量相对较弱的睡眠系统才能够发挥作用,使生物体入睡。关于睡眠与醒觉系统的定位问题,目前的认识还比较初步,认为两个系统的分布都比较广泛,并不是孤立地集中在某一局限的中枢部位。美国哈佛大学 Hobson 及 Mc. Carley 于 1974 年提出一种假说,提出觉醒状态、NREM 睡眠和 REM 睡眠相互交替的规律及其脑机制(见图 1-1)。

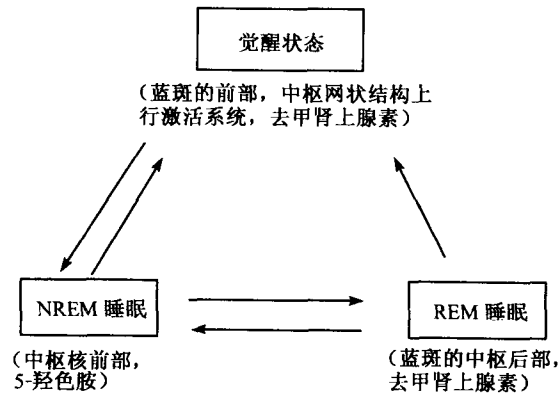


图 1-1 觉醒状态、NREM 睡眠和 REM 睡眠相互交替的规律及其脑机制的示意图

一般来说,脑干的中缝核、延髓的孤束核以及前脑的基底部分可能与睡眠的发动有关,上行网状激活系统及丘脑后下部可能与促进醒觉有关,而视交叉上核则与睡眠—觉醒周期的保持有关,也有人认为视交叉上核就是生物节律(生物钟)的所在部位。

睡眠的脑部机制研究还表明,睡眠受网状激活系统的控制,而后者又受脑内结构的制约和调节。延髓孤束核与睡眠功能有关,这个区域神经细胞的活动可导致睡眠,但破坏这个区域却并不引起失眠。因此,孤束核的作用可能与调节网状结构的上行激活功能有关。对于 REM 睡眠和 NREM 睡眠发生的中枢,研究的结果基本一致,认为导致 NREM 睡眠的中枢在中缝核,而调节 REM 睡眠的脑区域是脑桥背部的蓝斑。

中缝核区域的细胞主要产生 5-羟色胺(5-HT)这种神经递质。中缝核毁坏的范围越大,脑内 5-HT 的降低就越明显,睡眠时间也就越少。动物实验结果表明,脑内 5-HT 与 NREM 睡眠有密切关系。此外,给正常人口服 5-HT 的前体物质——左旋色氨酸,发现可以增加 NREM 睡眠,减少 REM 睡眠。

去甲肾上腺素(NE)在引起 REM 睡眠中起重要作用。破坏猫的脑桥背部蓝斑区域中

部和后部神经细胞,能消除 REM 睡眠,同时,发现其脑内 NE 含量也明显降低。可见蓝斑区域与 REM 睡眠的关系密切,主要在于这里密集的 NE 神经。在动物实验中已证明蓝斑中部和后部神经细胞释放的 NE 对于 REM 睡眠的产生有重要作用。

除 5-HT、NE 与睡眠的产生和调节有密切关系外,睡眠还与 γ -氨基丁酸(GABA)和乙酰胆碱(Ach)有关。GABA 是中枢神经系统中最主要的抑制性神经递质。在脊髓以上部位的一些突触处,GABA 为突触后抑制性递质,通过增加膜对 Cl^- 及 K^+ 的通透性引起超极化而抑制神经元;而在脊髓内,GABA 是突触前抑制性递质,引起那里传入神经末梢部分去极化而降低传导。GABA 受体主要分为三种,即 GABA-A 受体、GABA-B 受体和 GABA-C 受体,其中占主导地位的是 GABA-A 受体,它是配体门控 Cl^- 通道,突触前膜神经元释放 GABA 而开放;GABA-A 受体往往是中枢抑制药物的作用靶点。实验表明,Ach 有助于觉醒状态的维持,可以起到抑制中缝核头端的作用,从而对抗 NREM 睡眠。脑干的 Ach 与蓝斑核尾端一起对 REM 睡眠有重要作用。

2. 其他因子对睡眠的调节

(1) δ -睡眠肽对睡眠的影响:Pieron 等早在 1901 年将被剥夺睡眠 6~15 天后陷于深度睡眠的狗脑脊液灌注到正常觉醒的狗脑中,发现能使后者的睡眠达到几个小时。他们认为在剥夺睡眠的狗脑中存在一种导致睡眠的物质,后来 Monnier 等将其命名为“ δ -睡眠诱导肽”(delta sleeping inducing peptide,DSIP)或“ δ -睡眠肽”。DSIP 是一个 9 肽物质,相对分子质量为 849,可以分为 α 型和 β 型两类(比例为 1:4), β 型无活性, α 型则显示 DSIP 的活性。最初观察到 DSIP 仅对 NREM 睡眠有促进作用,而对 REM 睡眠无明显影响。但后来实验表明 DSIP 对 REM 睡眠也有促进作用,甚至与对 NREM 睡眠一样具有相似程度的促进作用。目前已知,DSIP 不仅能增加动物的睡眠量,而且有可能改变动物的行为模式,但是 DSIP 的浓度过低或过高,其效果都不好。一般静脉给药以 30~40 nmol/kg 效果最好;剂量加大,效果减少;到 10 倍剂量时,效果则消失。

(2) S 因子和尿性睡眠促进因子对睡眠的影响:Pappenheimer 等在剥夺睡眠后的山羊脑脊液中发现一种能使大鼠活动减少、睡眠增多的物质,主要是促进 NREM 睡眠。他们把此物质命名为“睡眠促进因子”或 S 因子。他们还从人尿中分离出了 S 因子。据推测 S 因子的相对分子质量为 300~500,其有效成分含有一个或多个肽键。Krueger 证明 S 因子是一种胞壁肽,并认为它可能是被白细胞吞噬后排泄出来的细菌的消化残留物,是体内免疫系统的一部分。他们曾经将人工合成的一种胞壁肽的变种——胞壁二肽注入大鼠、兔子、猫和猴子体内,结果发现它们都能产生比平时更多的 NREM 睡眠。

尿性睡眠促进因子(urinary sleep-promoting factor,SPU)是 Pappenheimer 等人从刚起床的人尿中提纯的,与 S 因子类似的促睡眠物质。脑室内注入少于 10 pmol 的 SPU 足以能使兔、猫或大鼠的 NREM 睡眠增加几个小时,但对 REM 睡眠的影响很小。

(3) 前列腺素与褪黑素在睡眠中的作用:前列腺素 D_2 (prostaglandin D_2 , PGD_2) 是一种引人注目的促睡眠物质。Ueno 等人在清醒的大鼠上观察到,如果在第三脑室内注入多达 600 fmol/min 的 PGD_2 ,则不但可增加 33% 的 NREM 睡眠,还可以增加 56% 的 REM 睡眠。因此他们提出脑内的 PGD_2 可能是生理性睡眠的内源性调节者。

褪黑素(melatonin)是松果体产生的主要激素。它的作用主要是轻度的催眠和镇静作用。据 Holmes 等报道,大鼠腹腔内注射褪黑素可缩短入睡及醒来的时间,并且增加

NREM 睡眠和 REM 睡眠的时间。

(4) 其他因子:血管活性肠肽(vasoactive intestinal peptide, VIP)和精氨酸催产素(arginine vasotocin, AVT)均具有促进睡眠的作用。如脑室内注射 VIP 100 ng,可增加 65% REM 睡眠和 18% NREM 睡眠。AVT 可增进 REM 睡眠。

虽然以上所涉及的一些肽类物质的来源和作用部位尚在进一步研究之中,但是它们对睡眠—觉醒周期的发生和维持的生理调节作用是肯定的。

第二节 失眠概述

失眠是指睡眠的发生或(和)维持障碍,致使睡眠缺失,睡眠的质量不能满足个体的生理需要,加之对睡眠所持心态的影响,导致白日疲乏、犯困、萎靡等一系列神经精神症状。

一、失眠的诊断

失眠的诊断包括主观与客观两个方面。失眠的主观标准(临床标准)为:主诉睡眠生理功能障碍,出现白日疲乏、头胀、头昏、犯困等症状。仅有睡眠量减少而无白日不适者(短睡者),不视为失眠。失眠的客观标准则根据多导睡眠图结果来判断:① 睡眠潜伏期延长(长于 30 分钟)而实际睡眠时间减少(每夜不足 6 小时);② 觉醒时间次数增多(每夜超过 30 分钟)。

有睡意时,上床后 30 分钟不能入睡,觉醒时间每晚超过 30 分钟,且白天有症状的,在床上可以诊断为失眠。

二、引起失眠的因素

1. 单纯精神因素 各种心理因素,使人产生不安、忧虑、烦恼和痛苦等,都会造成失眠。因情绪波动所致的失眠,多为一过性、状态性的失眠,大多呈短期性,主诉多为入睡困难、睡眠过浅、易醒,醒后又是久久不能入睡。对于这种失眠持续达数日者,须给催眠药物,治疗目的是防止形成慢性失眠。催眠药多选用快速短效类药物,能诱导入睡即可。

2. 疾病

(1) 躯体疾病:很多种疾病都可以引起失眠,失眠只不过是这些疾病的伴发症状,疾病治好了,往往失眠也就能治好。常见的能引起失眠的疾病有:

① 中枢神经系统疾病,如脑外伤、脑肿瘤、松果体瘤、脑血管疾病(脑出血、脑梗死)、帕金森病、老年性痴呆、偏头痛、血管神经性头痛等。

② 呼吸系统疾病,如慢性支气管炎、慢性阻塞性肺气肿等。需要提醒注意的是,缺氧和呼吸抑制比较严重时,尽量少用镇静催眠药物,因为目前的常用药物几乎都可抑制呼吸中枢,使缺氧加重。

③ 泌尿系统疾病,如慢性肾功能衰竭,患者的睡眠常常是短而破碎,只有肾透析或肾移植才能有效地解决。尿毒症还可以因毒物在体内蓄积而不可逆地损伤中枢神经细胞及使机体代谢紊乱。糖尿病、尿崩症、泌尿系感染等引起的尿频,也可以干扰睡眠。

④ 过敏性疾病如皮肤瘙痒、鼻堵塞等,也常常干扰睡眠,使睡眠无法进行。此时应用一些抗过敏药物效果常常很好,因为这些药物(如苯海拉明、扑尔敏)本身就具有一定的镇静催眠作用。

⑤ 消化系统疾病,如溃疡、肠炎、痢疾等,常造成腹痛、烧心、恶心、呕吐、腹泻、发热等症状,可明显干扰正常睡眠。

⑥ 循环系统疾病,特别是心衰、心绞痛、高血压、动静脉炎等,都可引起失眠。

⑦ 骨骼、肌肉、关节的炎症和疼痛是临床上常见的疾病,也可不同程度地引起睡眠障碍。

对于躯体疾病引起的失眠,首先应着眼于对原发疾病的治疗,原发病治愈、缓解,睡眠也会随之改善。另一方面,应适当给予催眠药物来改善睡眠,睡眠的改善既可促进原发疾病的痊愈,同时催眠药物本身又常能增强某些治疗药物的作用,如解热、镇痛、抗炎、降压、抗过敏药物等。

(2) 精神疾病

① 神经症:神经症的基本症状为强烈的焦虑不安,又可分为焦虑性神经症(持续焦虑)、强迫性神经症(以强迫观念及强迫行为作为主要症状)、恐怖症(如广场恐怖症、恐高症等)和歇斯底里(焦虑转变为身体症状)等。

神经症的焦虑、不安及所派生出来的各种症状都可能成为入睡困难及睡眠维持障碍的原因。对于神经症及失眠症状的治疗,多采取综合疗法,如心理疗法和行为疗法相结合,给予适当的抗焦虑药物,如安定等。奏效后,失眠症状也会随之改善。为打断日间惊恐不安与夜间失眠这一恶性循环,在睡前也常要应用催眠药物。

② 抑郁症:特别是心因性抑郁症,患者常表现为情绪低落、郁郁寡欢、悲哀,日常生活中的兴趣和欢乐消失,有自责、自罪心理。因此,抑郁症主要是一种情感障碍性精神疾病。抑郁症患者活动减少、无力、易疲劳,绝大多数病人有睡眠障碍。睡眠障碍主要表现为 REM 睡眠的潜伏期缩短(正常人为 90 分钟,而抑郁症病人的首次 REM 睡眠出现是在入睡后 50 分钟以内),早醒及深睡眠减少。随着患者年龄的增加,后半夜睡眠障碍会变得越来越严重,主诉多为早醒和醒后很难再入睡。病人经常在半夜两三点钟时醒来,思绪万千,感情纠缠在悲哀境地而不能自拔。

失眠的严重程度与抑郁症严重程度有直接关系。当病情严重时,睡眠时间极度缩短,但白天并无明显困意,只感到极度的疲劳和失落感。这是因为觉醒水平增高,使白天入睡困难。

抑郁症患者睡眠时 REM 睡眠潜伏期缩短、SWS 缩短、觉醒次数增多和早醒。

对于抑郁症患者的失眠,抗抑郁药往往能获得一箭双雕之效,即抑郁症缓解的同时失眠亦减轻。失眠严重时,睡前可适当服用安定等药物。

③ 躁狂症(或躁郁症躁狂阶段):躁狂症或躁郁症躁狂阶段的患者有时整夜睡不着觉,而入睡困难及早醒则更为常见。躁狂症患者睡眠的脑电图变化与抑郁症很类似,主要是 REM 睡眠的潜伏期缩短,SWS 明显减少。躁狂症偶尔也能在白天出现强烈困意,这可能与治疗药物的作用有一定关系。在躁郁症的抑郁阶段有时也可能表现为睡眠过多。对躁狂症或躁郁症,一般是针对主症进行治疗,如睡眠仍无改善再考虑加用催眠药物。

④ 精神分裂症:精神分裂症病程迁延,进展缓慢。急性期多有幻觉(幻听、幻视、幻嗅)

和妄想(被害妄想、夸大妄想)、支离破碎的思维、自我障碍、情感障碍和人格障碍等。慢性期可出现情感迟钝、行为退缩、意欲减退等。

失眠症状多在急性期发生,随病情恶化而加重。患者失眠的根源,可能是由于极度不安、恐惧感、疑惑和强迫观念所致。失眠表现以入睡障碍为主,伴有轻度易醒、早醒,使总睡眠时间缩短。有些急性期的精神分裂症患者由于强烈幻觉、妄想、恐惧和不安,处于过度兴奋状态,以致很难入睡,几乎到凌晨才能睡着,一直到午后方醒,形成一种昼夜颠倒的病状。从脑电图看,精神分裂症患者睡眠表现为 SWS 和 REM 减少,睡眠呈片段状。

对于精神分裂症患者的失眠,从治疗分裂症入手,使用强安定剂,如氯丙嗪、氟哌啶醇等,这类药本身就有较强的镇静作用。当病人过度兴奋时,也常使用催眠药物,且用量往往比治疗单纯失眠的治疗剂量要大。

3. 药物

(1) 镇静催眠药:相当一部分失眠者睡眠恶化的原因却是由服用镇静催眠药引起的。机体具有自我保护机能,催眠药物进入体内后会被药物代谢酶(主要是肝药酶)所代谢,使药物毒性降低、药效减弱,从而容易排出体外。而肝药酶的活性随着连续用药会越来越高,这就是肝药酶诱导作用。结果同样剂量的催眠药物,因被破坏、排泄加速,催眠效果明显降低,再加上长期用药使神经系统逐渐适应,也可使催眠效果降低。要达到最初用药时的疗效,就必须增加催眠药的剂量,就是说机体对药物产生了耐受性,使停药很难,因为这时失眠者对药物已产生了依赖性。药物一撤,精神就会极度不安,强烈要求恢复使用原来的药物。更严重的是,药物已经成了身体代谢所必需的一种成分,如参与大脑皮层的抑制过程,参与全身肌肉的正常活动等。突然撤掉催眠药就会引起一系列精神和躯体症状,如兴奋、不安、失眠、肌肉震颤甚至抽搐,即戒断症状。这种戒断症状对睡眠的影响反映在脑电图上就是睡眠明显减少、变浅,REM 睡眠明显增加,梦魇增多,严重影响病人身心健康,并被迫继续用药。

(2) 其他药物:有些用于治疗其他疾病的药物,也可以影响睡眠,如抗癌药、抗癫痫药、口服避孕药、甲状腺制剂、糖皮质激素、 β 受体阻滞剂等。此外,咖啡、茶、可可等饮料中含有咖啡因、茶碱和可可碱等兴奋性物质,这些成分均可兴奋大脑皮层,如果睡前饮用,患者会因为过度兴奋而迟迟不能入睡。

4. 饮酒 每天晚上喝少量酒,可起到舒筋活血、松弛精神的作用,这对睡眠有一定好处。但有些长期饮酒者(酗酒者)戒酒后会产生戒断症状,因为酒精也会产生耐受性和依赖性。戒酒后精神上难以忍受,产生焦虑不安、意识混沌、错觉甚至幻觉(幻视更为常见),躯体症状则有震颤、抽搐、乏力等。戒酒后对睡眠的影响表现在入睡困难、深睡眠减少、易醒,而 REM 睡眠比例增加。在有些人,这种影响可以长期存在,成为慢性失眠者。嗜酒者睡眠障碍可能与酒精对脑内神经细胞损伤有关。酒精造成的肝脏损害最后可导致肝硬化,机体的代谢解毒功能减弱,某些有毒产物不能很快代谢、排泄而损害神经细胞。此外胃黏膜损伤可形成慢性胃、十二指肠溃疡,也可使睡眠恶化。对于戒酒引起的症状可适当使用抗精神病药物,但禁用苯二氮草类药物(如安定),因后者可使症状更加恶化,甚至造成突然死亡。

5. 环境因素造成的失眠

(1) 温度和湿度:睡眠需要良好的环境,卧室温度过冷、过热都可以妨碍人的入睡。湿度对睡眠亦有影响,理想的湿度是 55%~60%,过于干燥或过度潮湿均不利于睡眠。

(2) 噪声和光亮:噪声是干扰睡眠的常见因素,有些人对噪声很敏感,日久天长就会形

成慢性失眠。各种噪声对睡眠都是一种恶性刺激,甚至导致或加重神经衰弱。光亮是另一影响睡眠的因素,可明显干扰正常生理节律。

6. 生物节律改变引起的失眠 生物节律改变如由白班倒成夜班,或者出差旅行时差的变更等,都会引起失眠。人体内有生物钟,使某些生理功能呈现昼夜节律。人能够适应外界节律的变化,但如果这种变化太快,则往往会导致人体生物节律出现障碍。

三、失眠的分类

1. 从时间上分,失眠可分为:短暂失眠或瞬时失眠,持续数个晚上;短期失眠,持续不超过两个星期;慢性失眠,持续一个月以上,每个星期至少有三个晚上失眠。

2. 按照失眠的性质,可以分为生理性失眠症和病理性失眠症两大类。

生理性失眠症是指偶尔失眠,或因环境、情绪、饮食、娱乐、药物等引起的一过性、除疾病本身引起的失眠症。在人的一生中,几乎每个人都有过瞬间或短期失眠的体验。瞬时,乃至数天的短期失眠,并不能算是疾病,一般无需药物治疗。

病理性失眠症是指因各种疾病,如前述呼吸系统疾病、消化系统疾病、神经系统疾病等因素造成的不能正常睡眠,临床多见于老年高血压、脑动脉硬化、精神病等疾病。较长时间的慢性失眠,则为一种病态,应加以注意,要采取相应的措施以防继续发生。

3. 按照失眠的特点,失眠又可分为:① 入睡困难型:躺在床上,辗转反侧,往往一两个小时才能睡着。紧张、焦虑或身体不舒服引起的失眠常属此型;② 睡眠维持困难型:睡得不安稳,时睡时醒,醒过来就难以入睡,有些人甚至半夜醒来就再未阖眼。忧郁、身体疾病引起的失眠常属此型。

4. 从前述引起失眠的病因来看,失眠可以分为:① 精神疾病所致的失眠;② 身体疾病所致的失眠;③ 药物引起的失眠;④ 原发性失眠。虽然对原发性失眠分类还有所争议,但大部分学者都认为心理、生理性失眠为原发性失眠中最重要的原因。

四、失眠的发生机制

人们对睡眠的研究有两种方式,一是剥夺睡眠,一是给予充分睡眠,然后通过观察人体反应来认识。失眠的发生机制还不是十分清楚,但是失眠促进人类对睡眠一觉醒这一过程的研究。稳态机制和生物钟利用复杂的神经通路和一系列神经递质、肽类物质控制睡眠一觉醒这个过程。从失眠与很多神经症状的相关性看,有人认为失眠的根源在于神经递质紊乱,并从调节神经递质入手,研究治疗失眠的药物。目前认为生物节律的失调和觉醒系统的加强在失眠的引发中起了很大的作用,很多临床病理是两者的综合。

五、失眠的不良后果

1. 诱发各种疾病 疾病可以引起失眠,反过来失眠也会诱发各种疾病,包括躯体疾病和精神疾病。慢性失眠,再加上长期用药,会打乱人体内分泌系统,使体内的各种激素水平失去平衡,导致免疫力下降,容易引发如高血压、糖尿病、心脑血管疾病以及消化道疾病等。另一方面,长期失眠使人记忆力衰退,脑功能减退导致性腺功能下降,引起机体衰老,甚至引发精神分裂、脑萎缩、老年痴呆、帕金森病等疾病。

2. 导致工作事故 失眠使患者白天倦怠、犯困,注意力不集中,思维判断力受到抑制,

影响工作,容易导致事故的发生。美国睡眠障碍协会的调查显示,美国每年 45% 的车祸及 55% 的工伤事故都是由于睡眠障碍造成的。

第三节 失眠的药物治疗

治疗失眠的关键是消除导致失眠的各种因素,较理想的是综合治疗,包括心理、行为疗法和药物治疗等。这里我们主要讨论失眠的药物治疗。治疗失眠的药物已经完成了从巴比妥类向苯二氮草类的过渡,当前的研究方向又转向新型的非苯二氮草类药物,并且已经取得较大进展,这些药物的选择性更强、效果更好、副作用也更小。此外,天然催眠药物也是目前研究的热点,具有广阔的应用前景。

一、传统的镇静催眠药

(一) 巴比妥类

巴比妥类药物早在 1903 年就被发明,在 20 世纪 30~50 年代,巴比妥类药物曾作为主要的催眠药,确实具有相当不错的疗效。然而 20 世纪 60 年代以后,巴比妥类药物作为催眠药使用就逐渐减少,可以说迄今已经基本上不用于失眠的治疗。最主要的原因有两点:一是当时已经有了更好的镇静催眠药,完全可以代替巴比妥类药;二是巴比妥类药物在应用过程中出现了严重的副作用,使临床医生与病人都望而生畏。如苯巴比妥和司可巴比妥都是强有力的催眠药物,但它们的治疗安全范围小,有明显的潜在成瘾、呼吸抑制和过量致死等作用,安全性远不如苯二氮草类药物。现在临床上只有苯巴比妥和戊巴比妥仍用于控制癫痫持续状态,硫喷妥偶用作静脉麻醉药。司可巴比妥(速可眠)作为最后一个巴比妥类催眠药,在 2000 年已被淘汰出国家基本药物目录。

巴比妥类药物是普遍性中枢抑制药,随着剂量逐渐增加,相继产生镇静、催眠、抗焦虑、抗惊厥和麻醉作用。10 倍催眠量时则可抑制呼吸,甚至致死。这类药物主要通过抑制脑干网状上行激活系统而发挥催眠作用。在非麻醉剂量时主要抑制多突触反应,通过延长氯离子通道开放时间而增加 γ -氨基丁酸(GABA)介导 Cl^- 内流,引起超极化,减弱谷氨酸介导的除极,较高浓度时则抑制 Ca^{2+} 依赖性动作电位,抑制 Ca^{2+} 依赖性递质释放,而且能在无 GABA 时直接增加 Cl^- 内流。

催眠剂量的巴比妥类药物可致眩晕和困倦,精细运动不协调,对巴比妥类过敏的患者可出现皮疹以及哮喘,严重者可发生剥脱性皮炎和 Stevens-Johnson 综合征,可致死。中等剂量即可抑制呼吸中枢。这类药物在肝脏中代谢,有肝药酶诱导作用,可以增加其他通过肝脏代谢药物的代谢率。长时间使用可发生药物依赖性,突然停药易发生“反跳”现象,患者有明显的睡眠紊乱,梦魇增多,迫使病人继续用药,终至成瘾,成瘾后停药,戒断症状明显,表现为激动、失眠、焦虑,甚至惊厥。

(二) 苯二氮草类

20 世纪 50 年代,苯二氮草类药物(BZ)进入临床使用,由于其高效、安全范围大,已成为抗焦虑和失眠领域应用最广泛的药物。

BZ类药物镇静催眠作用明显,能缩短入睡时间,延长睡眠持续时间(主要延长2期睡眠时间)。然而这类药物会缩短REM睡眠,停药时则会代偿性反跳延长,使梦魇增多。现已认识到BZ类药物连续应用可引起明显的依赖性而发生停药困难,应高度重视。此外,本类药物还具有抗焦虑、抗惊厥以及中枢性肌肉松弛作用。

脑内具有与BZ类药物特异结合位点的受体,其分布以皮质为最密,其次为边缘系统和脑干,再次为脑干和脊髓。这种分布状况与中枢抑制性递质GABA的GABA-A受体的分布基本一致。GABA受体亚单位上有BZ类受体,本类药物与之结合促进GABA与GABA受体的结合而使 Cl^- 通道的开放频率增加,增强GABA突触抑制效应而产生中枢抑制作用。BZ类受体分为 BZ_1 和 BZ_2 受体,其中 BZ_1 受体与镇静、催眠作用有关, BZ_2 受体与记忆、情绪有关。BZ类对两型受体均有一定亲和力,选择性不高,因而除了镇静催眠作用外,容易引起记忆力和情绪障碍。

1. 主要药物 根据药物作用的持续时间,可将BZ类分为短效、中效、长效三种。

(1) 短效药物的半衰期多不足10小时,作用迅速而短暂,因此一般无延续反应,主要用于入睡困难者,特别是白天需要头脑高度清醒的失眠患者。这类药物也可用于上半夜醒后难以再入睡的患者醒后服用。短效BZ类药物易形成依赖,且撤药后易产生反跳性失眠。该类药物包括三唑仑(triazolam)、奥沙西洋(oxazepam)、溴替唑仑(brotizolam)、甲磺酸氯普唑仑(loprazolam mesilate)、咪达唑仑(dormicum)等。

① 三唑仑:三唑仑(triazolam)是一种吸收快速和半衰期短的苯二氮草类催眠药物,有明显的镇静、催眠作用,作用机制与地西洋相似,但与地西洋相比,其催眠作用强45倍。由于吸收比较快,更适合作为治疗入睡困难的催眠药物。有许多研究报告认为,三唑仑可以减少睡眠潜伏期和增加总的睡眠时间。与长半衰期的苯二氮草类催眠药物比较,三唑仑所产生的白天嗜睡作用小,但由于其半衰期短,对治疗睡眠维持困难疗效较差。

本品口服吸收快而完全。口服15~30分钟生效,2小时血药浓度达峰值。血浆蛋白结合率约为90%,半衰期为1.5~5.5小时。大部分经肝脏代谢,代谢产物经肾排泄,仅少量以原形排出。多次使用可在体内有轻微程度的积累。可进入胎盘,又可分泌入乳汁。

患者用药后可能出现早醒和白天焦虑现象,多见头晕、头痛、倦睡,较少见恶心、呕吐、头昏眼花、语言模糊、动作失调,少数可发生昏倒、幻觉。本药所致的记忆缺失较其他苯二氮草类药物更易发生。

② 溴替唑仑:溴替唑仑(brotizolam)胃肠道吸收迅速,0.5~2小时血药浓度达峰值,血浆半衰期为6~9小时(老年患者)。本品在低剂量时即有良好的催眠作用,可缩短入睡时间,减少觉醒次数,延长睡眠时间。本品0.25 mg与硝西洋5 mg的催眠作用相当。偶可发生胃肠道不适、头痛、眩晕;大剂量时可见醒后疲乏、注意力障碍。肌无力、青光眼、肺病、肝病患者及妊娠和哺乳期妇女禁用。

③ 甲磺酸氯普唑仑:甲磺酸氯普唑仑(loprazolam mesilate)半衰期较短,且在体内不产生活性代谢产物,因而引起延续效应较轻,具有类似硝基安定、氟安定的催眠作用。本品适用于失眠症的短期治疗,包括不易入睡和夜间常醒患者。本品具有与苯二氮草类药物相同的不良反应和禁忌证。

④ 咪达唑仑:咪达唑仑(dormicum)口服吸收迅速而完全,血药浓度在0.4~0.7小时达到峰值,血浆蛋白结合率约为96%,血浆半衰期为1.5~2.5小时。60%代谢产物由肾脏排

泄。能缩短入睡时间,减少入睡后清醒期,延长睡眠持续时间,改善睡眠质量。本品特点是起效快,体内停留时间短,连续晚间服用不会导致体内蓄积,次晨无明显延续效应,停药后不引起反跳性睡眠障碍。临床用于各种失眠,特别适用于入睡困难患者;也用于术前给药及麻醉诱导等。口服后约20分钟内入睡,睡眠时间可恢复到与病人年龄相当的正常范围。本品不良反应少,可有恶心、头痛、疲倦等。长期应用可发生依赖性,但发生率甚低。妊娠早期及急性肺病者禁用。

⑤ 奥沙西洋:奥沙西洋(oxazepam)口服吸收慢,口服45~90分钟生效,2~4小时血药浓度达峰值,数天血药浓度达稳态,血浆蛋白结合率为86%~89%,半衰期一般为5~12小时。在体内与葡萄糖醛酸结合灭活,均经肾排泄,体内蓄积量极小。该药具有抗惊厥、抗癫痫、抗焦虑、镇静催眠、中枢性骨骼肌松弛和暂时性记忆缺失(或称遗忘)作用。随着用量的加大,临床表现可自轻度的镇静到催眠甚至昏迷。长期应用可产生依赖性。停药可能发生撤药症状,表现为激动或忧郁。

(2) 中效药物的半衰期多在10~20小时,其作用介于短效与长效药物之间。主要用于睡眠不实、多醒为主,兼有入睡困难的患者。用量较大时有延续反应。常用的该类药物有艾司唑仑(estazolam,舒乐安定)、替马西洋(temazepam)、阿普唑仑(alprazolam)、劳拉西洋(lorazepam)、氯氮草(chlordiazepoxide)等。

① 氯氮草:氯氮草(chlordiazepoxide, librium, 利眠宁)是苯二氮草类中最先应用的药,目前其临床地位已逐渐降低。口服吸收慢,4小时内血药浓度达到峰值;肌内注射吸收缓慢而不规则,血浆半衰期7~28小时。该药在生物转化过程中,可产生活性代谢产物,如去甲利眠宁、去甲基安定等,故长期服用有蓄积作用。老年及严重肝病患者应减量慎用,老年人用药后易引起精神失常甚至昏厥。此外,本药尚有嗜睡、头昏、恶心、便秘等副作用,长期大量服用可产生耐受性并成瘾,还能加强吩噻嗪类安定药(如氯丙嗪)和单胺氧化酶抑制剂(如优降宁)的作用,有加强中枢抑制的危险。哺乳期妇女及孕妇应忌用。

② 替马西洋:替马西洋(temazepam)为安定的代谢产物,具有类似硝基安定的催眠作用。本品口服迅速被吸收,2~3小时血药浓度达峰值,其半衰期较短,为9~12小时。本品是一种半衰期中等的苯二氮草安定类催眠药物,多次使用可在体内有中等程度的积累作用。其吸收比较缓慢,更适合作为维持睡眠困难的催眠药物。有报道认为,在相同催眠作用的情况下,羟基安定白天残留损害作用最小,而低耐受性可以使本药使用达3个月。由于该药物适合治疗维持睡眠困难,且白天残留作用较小,最适合治疗老年人的失眠。本品副作用少,可有口干、无力等,长期应用可产生依赖性。孕妇慎用。

③ 劳拉西洋:劳拉西洋(lorazepam)口服吸收较慢,一般用药2小时后才出现疗效,服用2~3天后可达稳态血药浓度。生物利用度约为93%,经肝代谢,代谢产物无药理活性。半衰期约10~18小时。药理作用与地西洋相似,但抗焦虑作用强于地西洋,并可持续长达8小时之久。常见不良反应有易疲劳、倦怠、嗜睡、眩晕、共济失调、肌张力减弱,常与用药剂量相关。本品长期使用可能产生药物依赖性。

④ 艾司唑仑:艾司唑仑(estazolam,舒乐安定)口服吸收较快,是快速吸收和半衰期中等的苯二氮草安定类催眠药物。口服后3小时血药浓度达峰值,2~3天血药浓度达稳态。半衰期为10~24小时,血浆蛋白结合率约为93%。经肝脏代谢,经肾排泄,排泄较慢。临床研究报道,晚上服用后其作用可持续6小时,可减少睡眠潜伏期15~20分钟。