

Progress of Commonly Used Hypnotic Drugs

Ting Gao¹, Yajun Liu², Gang Wang², Kaiyuan Shao¹, Wenxiang Hu^{1,3*}

¹Beijing Excalibur Space Military Academy of Medical Sciences, Beijing

²Beijing Institute of Information Technology, Beijing

³The Center for Disease Control and Prevention of General Armament Department, Beijing

Email: [*huwx66@163.com](mailto:huwx66@163.com)

Received: Jul. 1st, 2015; accepted: Jul. 13th, 2015; published: Jul. 17th, 2015

Copyright © 2015 by authors and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

Abstract

The related research progress in several kinds of commonly used hypnotic was reviewed. The two kinds of novel hypnotic and the guidelines using hypnotic drug were suggested.

Keywords

Hypnotics, Benzodiazepine, Non-Benzodiazepine, Dual Receptor Antagonist

常用催眠药物研究进展

高 婷¹, 刘亚军², 王 刚², 邵开元¹, 胡文祥^{1,3*}

¹北京神剑天军医学科学院, 北京

²北京市信息技术研究所, 北京

³总装备部疾病预防控制中心, 北京

Email: [*huwx66@163.com](mailto:huwx66@163.com)

收稿日期: 2015年7月1日; 录用日期: 2015年7月13日; 发布日期: 2015年7月17日

摘 要

本文综述了几类常用催眠药有关研究进展, 展望了新型催眠药的探索研究, 建议了催眠药物的使用指导
*通讯作者。

原则。

关键词

催眠药, 苯二氮草类, 非苯二氮草类, 双重受体拮抗剂

1. 引言

人的一生中有 1/3 的时间是在睡眠中度过。睡眠作为生命所必须的过程, 是机体复原、整合和巩固记忆的重要环节, 是健康不可缺少的组成部分。正常生理性睡眠可分为两种时相, 即非快动眼睡眠(non-rapid-eye movement sleep, NREMS)和快动眼睡眠(rapid-eye movement sleep, REMS)。NREMS 又可分为 1、2、3、4 期, 其中 3、4 期又合称慢波睡眠(slow wave sleep, SWS)期。慢波睡眠, 即是深睡眠, 有利于机体的发育和疲劳的消除, 是十分有意义的睡眠阶段。REMS 对脑和智力的发育起着重要作用。

随着社会节奏的日益增快和人们压力的增加, 失眠的发病率很高, 成为所有睡眠障碍中最常见的症状, 由此也带动了催眠剂的发展。催眠剂, 是一类能诱导睡意、促使睡眠的药物。它通过抑制中枢神经组织的兴奋点起到促进睡眠的作用, 小剂量引起镇静, 过量导致全身麻醉。从催眠效能来分, 催眠剂可分为低效、中效和高效; 从催眠持续时间来分, 催眠剂可分为短效、中效和长效; 从催眠起效时间来分, 催眠剂可分为速效、中效和慢效。

从 19 世纪 50 年代以来, 催眠药的发展经历了溴化物类(Bromide)、苯巴比妥类(Barbitals)、苯二氮草类(Benzodiazepine Sedative Hypnotic Drugs, BDZ)、非苯二氮草类(Non-Benzodiazepine Sedative Hypnotic Drugs, NBDZ)四个主要阶段。苯二氮草类药物作为最常见的镇静催眠药仍在国内临床上广泛使用, 但因其残留效应、呼吸抑制和耐药性、成瘾性等问题, 国外临床医生已渐少用于治疗失眠。近年来, 涌现出众多的非苯二氮草受体激动剂类催眠药物和褪黑素受体激动剂类催眠药物等新型镇静催眠药物。巨大市场使得镇静催眠药物的研发势头持续增长, 新型的药物不断进入研发市场, 现将各类催眠药物简要介绍如下, 以期对国内临床医生治疗失眠和科研人员寻求新的镇静催眠药提供一定帮助。

2. 早期安眠药

安眠药物的大规模开发工作始于廿世纪。在整个十九世纪国外开发上市的安眠药仅有溴化物、水合氯醛、氯美噻唑等少数几种。

溴化物[1]能增强大脑皮质产生镇静作用, 并能使兴奋与抑制过程的平衡失调恢复正常, 主要用于神经性失眠、神经衰弱、癔病、精神兴奋状态; 曾用于癫痫。长期服用能引起蓄积中毒, 早期症状为皮疹、记忆减退、情绪抑郁等; 易产生耐受性、依赖性。

水合氯醛[2]口服后自肠道迅速吸收, 在体内经代谢而产生三氯乙醇和三氯乙酸, 前者亦有很强的催眠作用。主要用于失眠、烦躁不安和抗惊厥, 特别适用于难以入睡及对巴比妥类催眠药耐受力不好的儿童及老人等。本品对胃肠道刺激性大, 易引起恶心、呕吐, 易产生药物耐受性和依赖性。

氯美噻唑也属于开发较早的安眠药。它具有安眠与抗惊厥作用。适用于治疗精神焦虑性失眠或老年性失眠。氯美噻唑的药理作用至今仍不十分明了。据推测: 氯美噻唑很可能作用于脑中儿茶酚胺与 GABA 受体, 从而发挥催眠作用。氯美噻唑在各种安眠药物中是唯一不会产生“宿醉”(晨起后头昏)的药物, 常见不良反应有鼻内刺麻感、喷嚏和结膜刺激。大剂量使用会引起呼吸抑制, 长期服药有药物依赖性[3]。

3. 第一代催眠剂：巴比妥类

巴比妥于 1864 年由 A. Von Baeyer 合成成功, 1993 年由拜尔制药公司开始生产和销售, 商品名“佛罗那”, 随后 1911 年拜尔公司又发明生产药效更强的苯巴比妥, 商品名“鲁米那”(Luminal); 1923 年, 美国 Eli Lilly 公司合成出异戊巴比妥, 商品名“阿米妥”(Amytal); 1929 年, 美国肖恩尔合成了司可巴比妥钠, 商品名“速可眠”(Seconal)。于是, 第一代催眠药就此诞生[4]。

巴比妥类药物对中枢神经系统产生不同程度的抑制, 同一种药物随着剂量的增加, 作用也随之出现变化, 小剂量产生镇静并使神经紧张及兴奋性降低, 稍大剂量可产生催眠作用, 大剂量则有抗惊厥作用。苯巴比妥迄今为止尚用于癫痫病和麻醉诱导。本类药物不论是常用剂量的长期应用, 还是大剂量的短期应用, 都有可能产生药物依赖性, 影响睡眠生理结构。依赖性一旦存在, 如突然终止给药就可能引起特有的戒断综合征, 症状出现快而且较严重。故应逐渐减量缓慢停药。本类药可引起嗜睡, 服药者不宜驾车或操纵机械、高空作业, 此外, 尚有较多的神经、消化、血液循环系统的不良反应, 有致畸性, 孕妇用药可致新生儿中毒, 产生药物依赖性等。本类药物临床应分为长效类、中效类、短效类和超短效类。临床上代表药物: 巴比妥、苯巴比妥、己锁巴比妥、阿洛巴比妥、异戊巴比妥、阿普比妥、苯烯比妥等。

4. 第二代催眠剂：苯二氮草类

1957 年, 药学家成功地合成了氯氮草, 标志着苯二氮草(BDZ)类药的问世[5]。BDZ 具有抗焦虑、抗惊厥、抗震颤、镇静、催眠及中枢性肌肉松弛作用。迄今为止, 已约有 2000 多种 BDZ 衍生物问世, 应用于临床的有 40 多种, 成为 20 世纪中、末期临床上应用最广的药物, 至今仍然是主要的临床使用催眠药。据统计, 在美国有 10%~20% 的成年人使用苯二氮草类药物[6]。国内各医院苯二氮草类药物的使用率也很高。精神科门诊及住院患者苯二氮草类药物的使用率为 41.3%~51.13% [7] [8], 社区医院苯二氮草类药物是治疗失眠的首选药物, 但本类催眠药大多为国家一类、二类及三类违禁药品。

第二代催眠药的典型药物: 地西洋(安定)、阿普唑仑(佳静安定)、舒乐安定等。安定为目前临床上最常用的催眠药, 属长效药, 尤对焦虑性失眠疗效极佳。与巴比妥类催眠药比较, 它具有治疗指数高、对呼吸影响小、对快波睡眠(REM)几无影响, 对肝药酶无影响等特点。本品可致嗜睡、轻微头痛、乏力、运动失调。老年患者更易出现以上反应, 多数情况下的患者要求慎用; 阿普唑仑为新的苯二氮草类药物, 口服吸收迅速而完全, 1~2 h 即可达血药峰浓度, 本品适用于治疗焦虑症、失眠。不良反应和地西洋相似, 但较轻微。近期报道, 久用后停药有戒断症状, 应避免长期使用; 舒乐安定为高效苯二氮草类镇静、催眠、和抗焦虑药。口服 3 h 后血药浓度达峰值。个别患者发生兴奋、多语、睡眠障碍、甚至幻觉。长期应用后, 停药可能发生撤药症状, 表现为激动或忧郁[9]。

5. 第三代催眠药：非苯二氮草类

苯二氮草类(BDZ)一直是治疗失眠的主要药物, 但随着进一步研究, 人们发现中枢神经系统 BDZ 受体 BZ 基于对通过该受体而起作用的相对亲和力不同, 而分为 BZ₁、BZ₂ 两种亚受体, BDZ 选择性差, 即可以激动 BZ₁ 受点, 又激动 BZ₂ 受点, 在产生催眠作用的同时, 也出现了不良反应。对 BZ 具有选择性的药物可以减少这些不良反应, 从而发现了一类新的催眠药——非苯二氮草类, 20 世纪 90 年代这类药物研制成功, 并逐渐用于临床, 取得了可喜的疗效, 这类药物对 BZ 具有特异选择性, 具有入睡快、延长睡眠时间, 明显增加深睡眠, 基本不改变正常睡眠生理结构, 醒后无宿醉感, 不易产生耐药性和依赖性等特点。这类药正逐渐被临床接受, 用量逐渐增加[10], 其中以唑吡坦、佐匹克隆、扎来普隆为代表。

唑吡坦、佐匹克隆和扎来普隆等新型非苯二氮草类药是通过细胞色素 P450 (CYP450)多途径分解代谢的, 并非像苯二氮草类药主要是通过 CYP3A4 代谢[11]。因此, 与许多内科药物合用不会产生过度镇静

等药物间的相互作用。临床上对于有呼吸功能障碍的患者，苯二氮草类药物一般被禁用于失代偿的慢性阻塞性肺病(COPD)、高碳酸血症以及其他有限制性失代偿的肺病患者，但目前使用唑吡坦和佐匹克隆治疗病情稳定的轻、中度 COPD 的失眠患者，未发现有影响呼吸功能的不良反应报告。另外，唑吡坦和佐匹克隆治疗睡眠呼吸暂停综合征的失眠患者不会引起明显损害，但扎来普隆治疗伴有呼吸系统疾病失眠患者的疗效尚未肯定。

6. 新一类催眠药：褪黑素受体激动剂催眠药物

褪黑素是由松果体分泌的神经内分泌激素，具有抗氧化、调节生殖功能，也能在通过特异性褪黑素受体介导下调节睡眠觉醒周期[12]。褪黑素受体激动剂类药物主要通过激动褪黑素 1、褪黑素 2 受体发挥镇静催眠作用。目前，褪黑素受体激动剂主要包括雷美替胺(ramelteon)、阿戈美拉汀(agomelatine)、特斯美尔通(tasimelteon)等临床常见类型。

6.1. 雷美替胺

此药 2005 年获美国 FDA 批准用于治疗失眠，是首个不作为特殊管制的失眠症治疗药物。主要机制为高选择性激动褪黑素 1、褪黑素 2 受体引起催眠作用。其口服时 84%药物被吸收，半衰期 1 h 至 156 min，主要代谢途径为肝脏代谢，不良反应少，可不依据年龄和性别调整用药剂量。

多项临床研究认为，雷美替胺对成人慢性失眠及老年人慢性原发性失眠均有较好的疗效[13] [14]。而对于短暂性失眠以及慢性失眠患者，此药也能明显缩短主观的睡眠潜伏期，延长睡眠时间，并且不影响睡眠结构[15] [16]。另有研究表明，此药能明显缩短阻塞性睡眠呼吸暂停并伴有失眠的老年患者的客观睡眠潜伏期[17]。头痛、疲劳和嗜睡是此类药物的常见不良反应。

6.2. 阿戈美拉汀

此药是褪黑素 1 和褪黑素 2 受体激动剂和 5-羟色胺 2C 受体拮抗剂，不仅促睡眠效应，还具有抗抑郁效应。Quera Salva 等[18]的开放性研究发现，阿戈美拉汀可显著改善重度抑郁患者的睡眠效率、延长入睡到觉醒的时间、增加慢波睡眠，并且不影响快速眼动的数量和密度。另有研究显示，阿戈美拉汀可改睡眠障碍患者睡眠效率，增加慢波睡眠和 δ 波频率，并且不影响快速动眼睡眠的潜伏期和数量[19]。Hale 等[20]采用随机双盲对照的方法发现，与选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂氟西汀相比，阿戈美拉汀具有较好的抗抑郁效果，并能有效地改善睡眠。

6.3. 特斯美尔通

此药也是一种新型褪黑素受体激动剂，II 期临床试验显示，特斯美尔通能缩短睡眠潜伏期、改善睡眠效率；III 期临床试验显示，特斯美尔通能缩短睡眠潜伏期、改善睡眠效率和促进睡眠的维持，其不良事件发生率与安慰剂相似，此药具有治疗昼夜节律失调性睡眠障碍和短暂失眠的价值[21]。

7. 其他新型催眠药物

7.1. 多塞平、曲唑酮、米氮平

近年来，抗抑郁药作为镇静催眠药在失眠患者中的应用逐渐上升。美国 FDA 已经批准小剂量(3~6 mg)盐酸多塞平用于治疗成人失眠症。多塞平能够有效地改善成人和老年失眠患者的主客观睡眠质量，且头痛和嗜睡等不良反应发生率较低[22]。另外，曲唑酮也能延长 3 期睡眠时间，减少睡眠觉醒次数和觉醒时间，并且对快速眼球运动睡眠期和睡眠起始无明显影响，宿醉反应也较少[23]。另有研究显示，米氮平也

能延长 3、4 期睡眠时间和快速眼球运动睡眠潜伏期，减少觉醒时间，从而改善抑郁症患者的主客观睡眠质量[24]。

7.2. APD125 和噻加宾

APD125 是一种有效的选择性 5-羟色胺 2 受体反向激动剂，其特征为只影响配体依赖型受体的活性，不影响受体的信号转导，在原配体存在或缺失的情况下都可阻断受体活性。有研究显示，APD125 可提高睡眠的持续度，减少觉醒、微觉醒及睡眠时相转换的次数，增加慢波睡眠等作用[25]。噻加宾是一种抗癫痫药物，多用于癫痫的治疗。近期有研究显示，噻加宾能提高老年人的睡眠效率和慢波睡眠水平[26]。

8. 中药类

目前天然药物也是人们研究的热点之一，许多天然产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。近几年，对缬草属植物、柏子仁、五味子、灵芝、酸枣仁、西红花、白芍总苷、蛇床子等十几种天然药物的镇静催眠作用研究正逐渐深入，许多药物已经投入市场，对中药提取物的研究给临床治疗失眠带来了新的指导思路。

8.1. 缬草提取物

Shinomiya 等[27]通过缬草提取物对大鼠睡眠-觉醒周期影响的观察，表明缬草提取物不仅有诱导睡眠的作用，还可提高睡眠质量。有学者通过反复动物实验证明缬草提取物的作用强度与给药剂量有关，随剂量增加，作用有所增强[28]。大量报道表明，缬草提取物能加强大脑皮层的抑制过程，减低反射兴奋性，虽不引起动物睡眠，但可增强巴比妥的睡眠作用。

8.2. 柏子仁提取物

孙氏等[29]通过实验研究表明，柏子仁提取物柏子仁皂苷和柏子仁油均具有镇静催眠作用，柏子仁皂苷作用在一定范围内随剂量增加镇静催眠作用加强。肖氏等[30]通过动物实验研究表明，柏子仁油既能缩短实验动物的入睡时间，又能提高实验动物的入睡率，他们还用高效液相色谱法检测受试小鼠脑组织单胺类神经递质含量，认为柏子仁脂肪油可能通过提高小鼠脑内去甲肾上腺素(NE)及 5-HT 水平，同时抑制脑内多巴胺(DA)释放，从而抑制中枢神经，达到镇静催眠功效。

8.3. 五味子提取物

徐氏等[31]采用小鼠直接睡眠实验、延长戊巴比妥钠睡眠时间实验、戊巴比妥钠阈下剂量催眠实验、巴比妥钠睡眠潜伏期实验对五味子提取物改善睡眠作用进行评价，结果表明其可明显延长戊巴比妥钠诱导的小鼠睡眠时间，明显提高戊巴比妥钠诱导的小鼠睡眠发生率，明显缩短巴比妥钠诱导的小鼠睡眠潜伏期，但对直接睡眠小鼠的入睡动物数、睡眠时间均无明显影响。有研究表明，五味子提取物中，五味子醇甲能增强 PCI2 细胞对谷氨酸的摄取，降低胞外谷氨酸的浓度，并拮抗 6-羟基多巴胺(6-OHDA)对 PCI2 细胞摄取谷氨酸的抑制作用，而起到镇静安眠的作用[32]。另外，五味子醇甲、五味子醇乙对中枢神经系统有类似安定药的作用特点，从化学结构上看，五味子醇甲、五味子醇乙的八元环上均有-OH，而其他对中枢系统作用不明显的成分则没有，所以其作用机制可能与其化学结构有一定关系[33]。

8.4. 灵芝提取物

江氏等[34]通过灵芝提取物对实验动物的研究表明了灵芝提取物对睡眠的改善作用，并认为该作用可能是通过灵芝多糖调节神经系统，进而影响松果体对褪黑素的分泌；灵芝多糖还具有显著的拟超氧化物

歧化酶(SOD)活性,促进氧自由基的清除,对-OH有清除作用,可显著清除机体产生的自由基,阻止自由基对机体的损伤,减少机体的疲劳,因此,抗氧化作用也有可能是灵芝改善睡眠的作用机制之一;此外,灵芝对中枢神经系统有明显镇静作用,能使动物的自发性活动减少,肌肉轻度松弛,并能增强巴比妥类药物的中枢抑制作用,但本身并无催眠或麻醉作用,这也许是灵芝能改善睡眠原因的一方面。Cui等[35]相关研究也显示了灵芝提取物的催眠作用,尽管其作用机制仍不清楚,但这种效果不排除有关细胞因子如肿瘤坏死因子- α 的调节的可能。

8.5. 酸枣仁提取物

酸枣仁提取物的主要有效成分为酸枣仁总皂苷和总黄酮,酸枣仁皂苷 A(或其代谢产物)通过血脑屏障(BBB)后不仅增加 γ -氨基丁酸(GABA)_A受体的表达,还可影响钙调蛋白对钙离子的转换,拮抗大脑中的兴奋性神经递质谷氨酸,从而改善睡眠状况。而黄酮类,如斯皮诺素进入中枢后,对突触后5-羟色胺(5-HT)_{1A}受体起拮抗作用,进而起到镇静催眠的作用[36]。王氏等[37]以地西洋为阳性对照,观察了酸枣仁半仿生提取物和乙醇提取物对小鼠入睡率、入睡时间、睡眠持续时间的影响,结果表明,酸枣仁提取物能明显缩短小鼠的入睡时间,显著延长睡眠持续时间,表明酸枣仁提取物能明显改善睡眠。孙氏等[38]-[40]通过水提醇沉降法提取酸枣仁提取物,并根据其对小鼠的镇静、催眠试验研究认为,酸枣仁提取物与其他改善失眠药物有协同作用。

8.6. 西红花提取物

西红花提取物中主要活性成分有西红花酸、西红花素、西红花醛等。研究发现,西红花水提取物可以剂量依赖性地降低小鼠自主活动和延长睡眠时间;低剂量西红花醛可降低自主活动度,并且剂量依赖性地延长戊巴比妥钠引起的翻正反射丢失时间;西红花素未发现具催眠及肌肉松弛作用。其具体改善睡眠作用机制虽还不清楚,但刘氏等[41]认为可能与GABA-苯二氮草受体复合体和阿片系统有关。

8.7. 白芍提取物

张氏等[42]研究不同剂量白芍提取物对改善睡眠的影响,通过小鼠实验,表明其不仅能改善睡眠质量,还与巴比妥钠有协同作用。相关研究认为,白芍提取物对中枢神经系统和副交感神经的抑制作用可能是改善睡眠的原因之一[43]。

8.8. 蛇床子提取物

贺氏等[44]研究表明,蛇床子提取物蛇床子素等具有中枢抑制作用,能有效改善睡眠质量,且通过谱效关系对蛇床子提取物进行进一步分析也证明其中有多种物质有镇静催眠的功效。但其作用机制及剂量关系仍有待进一步研究[45]。

9. 正在研发的新一代催眠药物

失眠已成为现在城市文明的流行病,面对如此巨大的市场,开发更加安全、有效的新型镇静催眠药物是社会发展的需要。随着睡眠调控机理不断被揭示,科学家们发现了新型的药物作用靶点,为镇静催眠药物的开发翻开了新的一页。目前正在开发的双重Orexin受体拮抗剂有Suvorexant、SB-649868、MK-6096和多个5-HT_{2A}受体拮抗剂,如Eplivanserin、Volivanserin和Esmirtazapine。

9.1. 双重Orexin受体拮抗剂Suvorexant

目前最引人注目的就是神经肽食欲素(Orexin)受体拮抗剂的研发。Orexin又名hypocretin,其主要

是下丘脑神经元合成的神经肽，有 orexin A 和 orexin B 两种。它们都是前 orexin 原的蛋白水解生物活性产物[46]。Orexin 的受体有两种：orexin 1 受体(OX₁R)和 orexin 2 受体(OX₂R)，orexin A 对 OX₁R 的亲合力比 orexin B 强 2~3 倍，orexin A 和 orexin B 对 OX₂R 的亲合力相近[47]。Orexin 能增加摄食，能量代谢，也能调节睡觉-觉醒周期[48]。大鼠侧脑室注入 orexin A 后，觉醒时间延长，快速眼球运动睡眠时间缩短，而且第一次产生快速眼球运动睡眠的潜伏期也延长。破坏鼠脑神经元中的前 orexin 原基因，动物表现出与人类嗜睡症相似的症状：白天睡眠时间过长，快速眼球运动睡眠紊乱和猝倒。鼠脑内 orexin A 免疫反应和前 orexin 原 mRNA 量呈昼夜节律变化。

Suvorexant 是默沙东制药公司此次新研发的睡眠药物，是非选择性 OX₁/OX₂ 受体拮抗剂[49]，suvorexant 与其他睡眠药物不同的是，一般睡眠药物是按需服用，而 Suvorexant 则需要长时间服用来达到治疗失眠的目的。药理学研究表明：该药物通过阻断 Orexins 传递讯息，诱导并维持长时间的睡眠。III 期临床试验中数据显示[50]，同安慰剂相比，该药物改善睡眠疗效显著，具有良好的耐受性和较少的副作用。目前，PDA 已为 suvorexant 的 10 mg 剂量申请上市敞开大门，一旦获准上市，它将是首个获批的 Orexin 受体拮抗剂。此外还有多个食欲素受体拮抗剂正在研发中，像 SB-649868 (葛兰素史克)、MK-6096 (默沙东)等都已进入 II 期临床试验。

9.2. 5-HT_{2A} 受体拮抗剂

5-羟色胺(5-hydroxy tryptamine, 5-HT)是一种吲哚衍生物，又名血清素，广泛存在于哺乳动物组织中，特别在大脑皮层及神经突触内含量很高，它是一种抑制性神经递质。5-HT 在脑组织中的浓度较高，它是调节神经活动的一种重要物质，主要分布于松果体和下丘脑，可能参与痛觉、睡眠和体温等生理功能的调节[51]。中枢神经系统 5-HT 含量及功能异常可能与精神病与偏头痛等多种疾病的发病有关。5-HT 必须通过相应受体的介导才能产生作用。目前已发现多种 5-HT 受体亚型。5-HT 通过激活不同的 5-HT 受体亚型，可具有不同的药理作用，但 5-HT 本身尚无临床应用价值。动物和人体试验表明[52]：5-HT_{2A} 亚型在睡眠调节方面起着重要的作用，阻断 5-HT_{2A} 受体可延长慢波睡眠，增强低电压脑波活动，从而改善睡眠质量。

Eplivanserin 只作用于 5-HT_{2A} 受体，对多巴胺，组胺和肾上腺素能受体无亲和力。II 临床显示其能减少睡眠潜伏期，但对觉醒无残余作用且不会引起成瘾性和停药症状[53]，正进行的 III 期临床将考察其用于维持睡眠的功效。紧随其后的 5-HT 拮抗剂 Volinanserin 为 glemanserin 的衍生物，其 III 期临床试验则是评价对 2 型糖尿病患者失眠症的疗效，Organon 公司也正在对其开发的该类候选产品 Esmirtazapine 进行 III 期临床试验，其治疗目标为失眠症和绝经期血管舒缩症状(潮热)。

5-HT_{2A} 拮抗剂主要被设计开发用于改善睡眠的维持而不是速效，但其维持睡眠的疗效、温和的副作用特性以及不会导致成瘾或依赖性，足以赢得人们青睐，5-HT_{2A} 拮抗剂与短效催眠药联用将是治疗失眠的有用策略[54]。

10. 各国对镇静催眠药的使用指导原则

理想的镇静催眠药物应具备快速诱导睡眠。对睡眠结构无影响，无次日残留作用，不影响记忆功能，无呼吸抑制作用，长期使用无依赖或戒断症状等特点。近年来，催眠药的使用已经转向副作用更小、安全性更高、无“宿醉”、无成瘾性等特点的新型非苯二氮草类药物及褪黑素类药物。天然药物也是人们研究的热点之一，许多天然产物的成分具有良好的镇静作用，且不良反应较少，具有非常广阔的应用前景。

对于催眠药物的安全使用各国均给出使用指导原则：① WHO 关于镇静催眠药的使用要求指出，无论服哪一种镇静催眠药最好不超过 4 周，如果症状未改善，可以换用另一种类。② 英国的药品安全委员

会发布的指南严格限定苯二氮草类药物仅可用于严重的焦虑和失眠患者，且使用时间不超过 4 周。③ 澳大利亚的苯二氮草类药物使用指南严格规定，任何时候都应尽可能避免使用苯二氮草类药物，使用时间应是最短的必需治疗时间。④ 我国卫生部于 2007 年制定了《精神药品临床应用指导原则》，其基本原则是镇静催眠药物应短期、低剂量使用。

因此，针对目前镇静催眠药物使用的现状及使用过程中存在的种种问题，临床可以参考的对策有：

- ① 政府职能部门应加强对安眠药的管理，制订长效管理机制，定期监督和培训；
- ② 细化镇静催眠药的使用原则，便于临床医生掌握和遵守；
- ③ 医院作为药品的使用单位，应加大对安眠药等药品的管理；
- ④ 定期组织临床医生进行镇静催眠药使用等相关知识的培训和考核；
- ⑤ 提高药剂人员的专业知识和业务水平；
- ⑥ 针对老年人、女性镇静催眠药使用率高的人群，应提高关注度，严格规范使用。

参考文献 (References)

- [1] 陈新谦 (1973) 新编药理学. 第十版, 人民卫生出版社, 北京, 242.
- [2] 周自永 (1987) 新编常用药物手册. 金盾出版社, 北京, 32.
- [3] 周晓喜 (2011) 治疗失眠的药物及其研究进展. *海峡药学*, **23**, 88-90.
- [4] 郭宗儒 (2005) 药物化学. 高等教育出版社, 北京, 115-124.
- [5] Kaplan, H.I. and Sadoek, B.J. (1992) *Psychiatry drug treatment*. Williams & Wilkins, Baltimore, 25.
- [6] Michael Kaplan, E. and Dupont, R.L. (2005) Benzodiazepines and anxiety disorders: A review for the practicing physician. *Current Opinion in Psychiatry*, **21**, 41-50.
- [7] 杨庆林 (2013) 精神疾病患者应用苯二氮草类药物状况分析. *中国现代药物应用*, **7**, 106-107.
- [8] 姚玲, 曹德鹏 (2012) 住院精神病人苯二氮草类药物应用分析. *中国民康医学*, **24**, 2082-2084.
- [9] 陈新谦, 金有豫, 汤光 (2007) 新编药理学. 第十六版, 人民卫生出版社, 北京, 11.
- [10] 王泽民 (2003) 失眠症治疗药物现状调查. *现代中西医结合杂志*, **8**, 1796-1797.
- [11] 李华芳, 顾牛范 (2000) 新型非苯二氮草类镇静催眠药扎来普隆. *中国新药与临床杂志*, **6**, 495.
- [12] Srinivasan, V., Spence, D.W., Pandi-Perumal, S.R., Trakht, I. and Cardinali, D.P. (2008) Jet lag: Therapeutic use of melatonin and possible application of melatonin analogs. *Travel Medicine and Infectious Disease*, **6**, 17-28. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tmaid.2007.12.002>
- [13] 周俊翔, 吴逢波, 唐尧 (2012) 雷美替胺治疗成人慢性失眠的系统评价. *中国循证医学杂志*, **3**, 314-319.
- [14] 周俊翔, 余文韬, 吴斌, 柳汝明, 唐尧 (2011) 雷美替胺治疗老年人慢性原发性失眠的系统评价. *中国药房*, **38**, 3593-3596.
- [15] Mini, L., Wang-Weigand, S. and Zhang, J. (2008) Ramelteon 8 mg/d versus placebo in patients with chronic insomnia: Post hoc analysis of a 5-week trial using 50% or greater reduction in latency to persistent sleep as a measure of treatment effect. *Clinical Therapeutics*, **30**, 1316-1323. [http://dx.doi.org/10.1016/S0149-2918\(08\)80056-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0149-2918(08)80056-2)
- [16] Uchiyama, M., Hamamura, M., Kuwano, T., Nishiyama, H., Nagata, H. and Uchimura, N. (2011) Evaluation of subjective efficacy and safety of ramelteon in Japanese subjects with chronic insomnia. *Sleep Medicine*, **12**, 119-126. <http://dx.doi.org/10.1016/j.sleep.2010.08.010>
- [17] Gooneratne, N.S., Gehrman, P., Curubhagavatula, I., Al-Shehabi, E., Marie, E. and Schwab, R. (2010) Effectiveness of ramelteon for insomnia symptoms in older adults with obstructive sleep apnea: A randomized placebo-controlled pilot study. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, **6**, 572-580.
- [18] Quera Salva, M.A., Vanier, B., Laredo, J., Hartley, S., Chapotot, F., Moulin, C., et al. (2007) Major depressive disorder, sleep EEG and agomelatine: An open-label study. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, **10**, 691-696.
- [19] Quera-Salva, M.A., Lemoine, P. and Guilleminault, C. (2010) Impact of the novel antidepressant agomelatine on disturbed sleep-wake cycles in depressed patients. *Human Psychopharmacology*, **25**, 222-229. <http://dx.doi.org/10.1002/hup.1112>
- [20] Hale, A., Corral, R.M., Mencacci, C., Ruiz, J.S., Severo, C.A. and Gentil, V. (2010) Superior antidepressant efficacy results of agomelatine versus fluoxetine in severe MDD patients: A randomized, double-blind study. *International Clinical Psychopharmacology*, **25**, 305-314.
- [21] Rajaratnam, S.M., Polymeropoulos, M.H., Fisher, D.M., Roth, T., Scott, C., Birznieks, G. and Klerman, E.B. (2009)

- Melatonin agonist tasimelteon (VEC-162) for transient insomnia after sleep-time shift: Two randomised controlled multicentre trials. *The Lancet*, **373**, 482-491. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61812-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61812-7)
- [22] Owen, R.T. (2009) Selective histamine H1 antagonism: A novel approach to insomnia using low-dose doxepin. *Drugs of Today*, **45**, 261-267. <http://dx.doi.org/10.1358/dot.2009.45.4.1358835>
- [23] Roth, A.J., McCall, W.V. and Liguori, A. (2011) Cognitive, psychomotor and polysomnographic effects of trazodone in primary insomniacs. *Journal of Sleep Research*, **20**, 552-558. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2869.2011.00928.x>
- [24] Shen, J., Chung, S.A., Kayumov, L., Moller, H., Hossain, N., Wang, X., et al. (2006) Polysomnographic and symptomatological analyses of major depressive disorder patients treated with mirtazapine. *Canadian Journal of Psychiatry*, **51**, 27-34.
- [25] Rosenberg, R., Seiden, D.J., Hull, S.G., Erman, M., Schwartz, H., Anderson, C., et al. (2008) APD 125, a selective serotonin 5-HT_{2A} receptor inverse agonist, significantly improves sleep maintenance in primary insomnia. *Sleep*, **31**, 1663-1671.
- [26] 王桂芝, 胡海涛, 高健, 赵琦, 张特利 (2009) 镇静催眠药物的研究进展. *中外医疗*, **19**, 101-103.
- [27] Shinomiya, K., Fujimura, K., Kim, Y. and Kamei, C. (2012) Effects of valerian extract on the sleep-wake cycle in sleep-disturbed rats. *Acta Medica Okayama*, **59**, 89-92.
- [28] 张劲鹏, 张恩霞 (2010) 缬草镇静催眠作用的实验研究. *内蒙古中医药*, **10**, 34.
- [29] 孙付军, 陈慧慧, 王春芳 (2010) 柏子仁皂苷和柏子仁油改善睡眠作用的研究. *世界中西医结合杂志*, **5**, 394-395.
- [30] 肖韦华, 刘宗林, 李智欣 (2007) 柏子仁中改善睡眠有效成分的研究. *食品科学*, **7**, 475-479.
- [31] 徐仲航, 金向群 (2011) 植物油提取新工艺得到的五味子提取物对小鼠睡眠影响的实验研究. *中国实验诊断学*, **5**, 819-821.
- [32] 高剑锋, 张洪生 (2010) 五味子对中枢神经系统作用的研究概述. *中国药师*, **12**, 1813-1816.
- [33] 徐丽华, 黄芳, 孙萌, 梁春霞, 吴洁, 余伯阳 (2009) 南北五味子镇静催眠活性部位共有成分的分析. *分析化学*, **6**, 828-834.
- [34] 江海涛, 任源浩, 虞蔚岩 (2008) 灵芝提取物在睡眠改善中的功能性研究. *时珍国医国药*, **9**, 2231-2232.
- [35] Cui, X.Y., Cui, S.Y., Zhang, J., Wang, Z.J., Yu, B., Sheng, Z.F., Zhang, X.Q. and Zhang, Y.H. (2011) Extract of *Ganoderma lucidum* prolongs sleep time in rats. *Journal of Ethnopharmacology*, **139**, 796-800. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jep.2011.12.020>
- [36] 黄维, 金邦荃, 程光宇, 杨云峰, 冯波, 吴京燕 (2008) 酸枣仁功效成分测定及改善睡眠保健功能的研究. *时珍国医国药*, **5**, 1173-1175.
- [37] 王丽娟, 张明春, 李彬, 代昆 (2010) 酸枣仁半仿生提取物和醇提取物对睡眠的改善作用. *时珍国医国药*, **12**, 50.
- [38] 孙立梅, 张雷 (2012) 酸枣仁水提取物的镇静催眠试验研究. *吉林农业科技学院学报*, **2**, 1-3.
- [39] 李培育 (2011) 酸枣仁提取物对小鼠镇静催眠作用的研究. *中国民康医学*, **21**, 2627-2630.
- [40] Fang, X.S., Hao, J.F., Zhou, H.Y., Zhu, L.X., Wang, J.H. and Song, F.Q. (2010) Pharmacological studies on the sedative-hypnotic effect of *Semen Ziziphi spinosae* (Suanzaoren) and *Radix et Rhizoma Salviae miltiorrhizae* (Danshen) extracts and the synergistic effect of their combinations. *Phytomedicine*, **17**, 75-80. <http://dx.doi.org/10.1016/j.phymed.2009.07.004>
- [41] 刘正, 郭凌鸿, 徐昕红, 曲卫敏, 黄志力 (2011) 西红花有效成分的神经药理学研究进展. *时珍国医国药*, **5**, 1202-1204.
- [42] 张雄飞, 竹剑平 (2008) 白芍提取物对小鼠改善睡眠的影响. *当代医学*, **12**, 33-34.
- [43] 李文艳, 黄山君, 王瑞 (2012) 中药白芍的药理作用和质量控制研究进展. *药学服务与研究*, **2**, 118-122.
- [44] 贺娟, 冯玛莉, 刘霞, 贾力莉, 武玉鹏, 牛艳艳 (2007) 蛇床子提取物的镇静催眠作用. *山西中医*, **5**, 61-62.
- [45] 仝立国, 宋美卿, 冯玛莉, 贾力莉, 武玉鹏, 牛艳艳 (2011) 谱效关系分析蛇床子镇静催眠的活性物质. *山西中医*, **6**, 52-53.
- [46] de Lecea, L., Kilduff, T.S., Peyron, C., Gao, X., Foye, P.E., Danielson, P.E., et al. (1998) The hypocretins: Hypothalamus-specific peptides with neuroexcitatory activity. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **95**, 322-327. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.95.1.322>
- [47] Sakurai, T., Amemiya, A., Lshii, M., Matsuzaki, I., Chemelli, R.M., Tanaka, H., et al. (1998) Orexins and orexin receptors: A family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptor that regulate feeding behavior. *Cell*, **92**, 573-585. [http://dx.doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)80949-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0092-8674(00)80949-6)

- [48] Piper, D.C., Upton, N., Smith, M.I. and Hunter, A.J. (2000) The novel brain neuropeptide, orexin-A, modulates the sleep-wake cycle of rats. *European Journal of Neuroscience*, **12**, 726-730. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1460-9568.2000.00919.x>
- [49] Bennett, T., Bray, D. and Neville, M.W. (2014) Suvorexant, a dual orexin receptor antagonist for the management of insomnia. *P & T: A Peer-Reviewed Journal for Formulary Management*, **39**, 264-266.
- [50] Herring, W.J., Snyder, E., Budd, K., Hutzelmann, J., Snavely, D., Liu, K., et al. (2012) Orexin receptor antagonism for treatment of insomnia: A randomized clinical trial of suvorexant. *Neurology*, **79**, 2265-2274. <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0b013e31827688ee>
- [51] Landolt, H.P. and Wehrle, R. (2009) Antagonism of serotonergic 5-HT_{2A/2C} receptors: Mutual improvement of sleep, cognition and mood? *European Journal of Neuroscience*, **29**, 1795-1809. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1460-9568.2009.06718.x>
- [52] Teegarden, B.R., Al Shamma, H. and Xiong, Y. (2008) 5-HT_{2A} inverse-agonists for the treatment of insomnia. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, **8**, 969-976. <http://dx.doi.org/10.2174/156802608784936700>
- [53] Lewis, V. (2009) Undertreatment of menopausal symptoms and novel options for comprehensive management. *Current Medical Research Opinion*, **25**, 2689-2698. <http://dx.doi.org/10.1185/03007990903240519>
- [54] Griebel, G., Beeské, S., Jacquet, A., Laufrais, C., Alonso, R., Decobert, M., et al. (2013) Further evidence for the sleep-promoting effects of 5-HT_{2A} receptor antagonists and demonstration of synergistic effects with the hypnotic, zolpidem in rats. *Neuropharmacology*, **70**, 19-26. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuropharm.2012.12.008>