

DOI:10.3724/SP.J.1008.2008.00841

## 用于战时调节飞行人员睡眠与抗疲劳的精神类药物

张 娴<sup>1,2</sup>, 邹 豪<sup>1</sup>, 高 申<sup>1\*</sup>

1. 第二军医大学药学院药剂学教研室, 上海 200433
2. 解放军第 451 医院药剂科, 西安 710054

**[摘要]** 精神药物,包括中枢兴奋药与中枢抑制药,对现代军事斗争中军人的心理状态有深远的影响。本文综述了精神药物的代谢动力学特点及其作用机制与使用效果,并对精神药物在战时(伊拉克战争、英阿马岛战争、美军空袭利比亚和海湾战争)调节飞行人员睡眠与抗疲劳中的应用进行了综述,同时对战时合理使用精神药物提出建议。

**[关键词]** 军事精神病学;中枢神经系统刺激药;中枢神经系统抑制药;睡眠;抗疲劳

**[中图分类号]** R 828.74 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2008)07-0841-04

### Psychotropic drugs for sleep regulation and anti-fatigue in aircrew members during wartime

ZHANG Xian<sup>1,2</sup>, ZOU Hao<sup>1</sup>, GAO Shen<sup>1\*</sup>

1. Department of Pharmaceutics, School of Pharmacy, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China
2. Department of Medicine, No. 451 Hospital of PLA, Xi'an 710054

**[ABSTRACT]** In modern war, psychotropic drugs, including central stimulants and central depressants, have profound influence on the mental states of soldiers. This paper reviews the pharmacokinetics, pharmacological mechanisms and efficacy of psychotropic drugs; and also introduces the application of psychotropic drugs for sleep regulation and anti-fatigue in aircrew members during Iraqi war, South Atlantic Campaign, Libyan Air Strike and Gulf War. Suggestions are given on proper use of psychotropic drugs in wartime.

**[KEY WORDS]** military psychiatry; central nervous system stimulants; central nervous system depressants; sleep; anti-fatigue  
[Acad J Sec Mil Med Univ, 2008, 29(7): 841-844]

现代战事的强度越来越大,对军人心理状态产生的影响也越来越深。现代化的武器和军事装备可以保障战事在任何气候条件下、在 1 d 中的任何时间(无论昼夜)打响,使士兵时刻处于精神紧张状态,加之缺乏休息和睡眠,对军人的影响非常强烈。应用精神药物调节战时人员睡眠和抗疲劳,以保持和提高战时人员在高技术条件下的局部战争中的作战能力已成为各国军队战时保障的重要任务。英、美、法等空军飞行人员在近代几次高技术条件下的局部战争中(伊拉克战争、马岛战争、第一次海湾战争等)均使用了短效类催眠药以调节睡眠和中枢兴奋药以抗疲劳<sup>[1-2]</sup>。现就这几类药物的特点以及在战时调节飞行人员睡眠与抗疲劳中的应用作一综述。

### 1 精神药物的代谢特点和作用机制

1.1 镇静催眠药 镇静催眠就是在进行长时间的连续工作或作战任务之前,以某种药物促进睡眠,即进行预防性睡眠。尤其是对那些由于环境应激影响造成的入睡困难或非节律性时间入睡困难,采用服药的方法能有效地促进入睡。镇静催眠药主要包括苯二氮类(BZ类)、巴比妥类催眠药、褪黑

素(MLT)以及色氨酸,其中以苯并二氮类在军事中应用较广。

1.1.1 苯二氮类 药物 有地西洋(diazepam)、替马西洋(temazepam)和三唑仑(triazolam, TZL)。地西洋口服吸收迅速而完全,1 h 后血药浓度达高峰,半衰期为 20~40 h。替马西洋常用剂量 20~30 mg,起效时间 25~27 min,半衰期 9.5~12.5 h,三唑仑常用剂量 0.25~0.5 mg,起效时间 15~30 min,半衰期 1.6~5 h<sup>[3]</sup>。长期应用 BZ 类药物可产生药物依赖性。

陈勇胜等<sup>[4]</sup>考察比较了司可巴比妥(SEC)、TZL、MLT 催眠的电生理特征,探讨其脑功能防护的可能性。在模拟歼 6 飞机噪声干扰环境中(150 Hz、95 dB),观察上述 3 种药物对 8 名健康男性青年志愿者(18~20 岁)多导睡眠图(PSG)指标的影响,即对觉醒时间(awake time, AT)、睡眠潜伏(sleep latency, SL)、实际睡眠时间(actual sleep time, AST)、睡眠效率(sleep efficiency, SE)的影响,并结合认知操作综合比较其催眠效果和对脑功能的潜在防护作用。认为 SEC、TZL 可通过减少 AT,缩短 SL,增加 AST,提高 SE;MLT 对上述指标的影响不显著。TZL 的催眠诱导作用强于 SEC、

**[收稿日期]** 2007-12-20 **[接受日期]** 2008-03-15

**[作者简介]** 张 娴,硕士生, E-mail: xianren200977@163.com

\* 通讯作者(Corresponding author). Tel: 021-25070392, E-mail: liullk@online.sh.cn

MLT,药物催眠对干扰环境中的脑功能有一定的防护效果。

1.1.2 巴比妥类催眠药 司可巴比妥常用量 0.1~0.2 g,口服 0.5 h 内显效,作用持续 2~3 h,但半衰期长(19~34 h),副作用大。因巴比妥类药物易引起依赖性和成瘾性,而 BZ 类药物无此缺点,因此目前已取代了巴比妥类传统催眠药的地位。

1.1.3 褪黑素 是松果体分泌的一种激素。它在体内浓度一般是夜高晨低,可影响机体生物钟,使用它可以改变机体的节律,从而减轻连续工作、跨子午线飞行所造成的节律改变和睡眠丧失的影响。MLT 如作为一种新型催眠药,有其独特的优点:(1)小剂量(0.1~0.3 mg)下就有较为理想的催眠效果;(2)MLT 是一种内源性的物质,对机体来说并非异物,在体内有其自身的代谢途径,不会造成母药及其代谢物在体内蓄积;(3)MLT 生物半衰期短,在口服几小时后即降至正常人的生理水平,且即使发生药物滥用或过量服用,一般也不会发生生命危险<sup>[5]</sup>;(4)毒性极小,只有当服用 3~6 g MLT 持续 1 个月,才有一些受试者有腹痛的表现。

Waldhauser 等<sup>[5]</sup>对 MLT 催眠效果进行的研究表明 20 名志愿受试者于上午 9:00 服药后,显得非常疲劳,血药浓度于 1 h 后达到峰值(52 ng/ml),远远高于正常人体同时间平均水平。睡前觉醒时间、睡眠潜伏时间缩短,睡眠中醒来次数明显减少,睡眠质量也得到了很大改善;而且 MLT 调整了睡眠结构,使浅睡阶段缩短,而深睡阶段却明显延长;且第 2 天早晨唤醒阈值下降。在一系列主观和客观的关于睡眠质量的检测中,受试者比服用前表现得更好,更加协调和更加主动。这些结果表明,MLT 能明显地改善睡眠效果,且无残余效应,不影响第 2 天的工作。

1.1.4 色氨酸 是 5-羟色胺的前体,后者在睡眠调节中起着重要作用,服用色氨酸可促进睡眠,无明显副作用。研究表明 1 g 的剂量可以降低入睡等待时间,250 mg 可以增加 IV 期睡眠,而且不影响认知性能,容易唤醒<sup>[6]</sup>。

1.2 中枢兴奋药 此类药物能维持大脑觉醒并保持工作效率,一直是军事及社会医学所重视的领域。

1.2.1 苯丙胺类 包括苯丙胺、右旋苯丙胺、右旋甲基苯丙胺等。右旋苯丙胺性质稳定,口服可从胃肠道迅速吸收,易通过血脑屏障,口服后 1/3~1/2 的药物经尿排出,正常人口服苯丙胺 5~10 mg,通常表现精神振奋、健谈、思维活跃、兴致勃勃和心满意足。主要副作用为精神过度兴奋、失眠、兴奋后的疲劳和抑制反应等,有极少数特异质者在低剂量时亦出现中毒。

Caldwell 等<sup>[7]</sup>研究右旋苯丙胺在剥夺 64 h 睡眠时对飞行工作能力的影响,试验包括操作飞行模拟器,脑动电流描记,心情问卷调查,认知工作能力考察。结果显示飞行模拟器的工作能力一直保持 58 h,在第 1 天剥夺睡眠的 05:00 和 09:00 效果最好,脑电波记录抑制慢波睡眠达 55 h,并且维持体力,减轻疲劳,证明在长时间睡眠剥夺条件下,苯丙胺能维持飞行人员的工作能力不受影响。

1.2.2 莫达非尼 此药由法国 Lafon 实验室合成,化学结构为 2-[(二苯甲基)-亚硫酸基]乙酰胺。动物实验表明莫达非尼的药时曲线符合二室模型,分布快,消除较慢,具有良好

的药理学特征。口服后吸收迅速。在 2 h 左右血浆浓度达到峰值,连续用药 8 d 后达到血浆稳态浓度。莫达非尼的用药安全性很高,不良反应轻微,停药后未见任何戒断症状,显示莫达非尼无依赖性。

军事药物研究者一直报道<sup>[8]</sup>莫达非尼在军事活动中有提高认知能力的作用。给予美军直升机飞行员 600 mg 的莫达非尼剥夺 40 h 睡眠,结果显示药物减弱了睡眠剥夺的效果在模拟飞行操作中,减少了由于心情和警惕性引起的主观判断失误。观察到的副作用主要有幻觉,情绪低落,眩晕。詹皓等<sup>[9]</sup>研究 48 h 睡眠剥夺条件下正常人服用莫达非尼改善模拟器飞行操作能力的效果。以 6 名健康男性青年志愿者为对象,在间隔 2 周的两次 48 h 睡眠剥夺实验中交叉服用莫达非尼和安慰剂,结果服用莫达非尼明显改善 48 h 睡眠剥夺条件下的模拟飞行操作能力,在睡眠剥夺复合生物节律的影响时药效更明显。

1.2.3 咖啡因 它可以有效地提高警觉及反应能力,维持工作效率。服用 15~45 min 开始起效,半衰期为 5~6 h。一次性使用,比少量多次使用,更为有效。目前已有研制成功的咖啡因缓释制剂<sup>[10]</sup>,其最大特点是延长咖啡因对人体的作用时间。实验表明<sup>[11]</sup>,在剥夺睡眠 72 h 并给予持续紧张刺激的环境下,随机给美军士兵服用 100、200、300 mg 的咖啡因和安慰剂,以视反应力,记忆力,情绪状态,射击结果,唾液中的咖啡因作为评价指标,表明服用 200 mg 和 300 mg 剂量的咖啡因有最佳的效果,1 h 后起效,可维持 8 h。Beaumont 等<sup>[12]</sup>研究了缓释咖啡因持续 64 h 对抗警觉性及识别判断能力下降,16 名健康志愿者在被剥夺睡眠后,每天 9:00 和 21:00 给予缓释咖啡因,采用脑电图(EEG)、多次睡眠反应测试(MSLT)以及清醒状态测试,结果表明 300 mg 缓释咖啡因(2 次/d)能够使受试者的警觉性及识别判断能力均有显著提高。McLellan 等<sup>[13]</sup>在野外训练中剥夺战士睡眠 55 h 后对警惕性,射击准确性的影响,30 名战士分成两组分别给咖啡因和安慰剂,第 2 天的 22:00 受试者开始射击,警惕性试验,智力操作性试验直到第 3 天的 6:00 结束,结果咖啡因组射击准确性不受影响,安慰剂组从(95±8.5)%下降到(83.3±19.2)%。操作警惕性两组都有下降,但咖啡因组好于安慰剂组,反应时间和智力操作性能,咖啡因组不受影响。证明在睡眠剥夺的军事活动中咖啡因是有效的保持警戒性和智力操作性的药物。

1.3 药物快速复醒 用不同的药物和不同的药物剂量所进行的研究表明,睡眠诱导作用与作业效能的损害是紧密联系在一起的。到目前为止,药物在诱导睡眠时,都将损害作业效能。为了克服这一问题,研究人员调整了睡眠管理策略,即用催眠药诱发睡眠,然后在睡眠即将结束或者出现紧急情况时用一种拮抗性药物来完全恢复觉醒与作战能力。研究人员将此称为睡眠诱导与快速复醒系统。已证实可以用前面提到的三唑仑或者用其他药物来诱导睡眠,而后再用一种拮抗性药物氟马西尼来恢复清醒和作业效能。氟马西尼不属于兴奋剂类,单用时对觉醒与作业效能没有影响,但可特异地阻断催眠药的作用。

## 2 精神药物在战时调节飞行人员睡眠与抗疲劳中的应用

持续作战时,飞行人员可能要作跨时区长距离飞行,或在一段时间(数日或数周)内非正常睡眠节律的条件下重复飞行,睡眠不足与身体疲劳在所难免。战时的紧张、应激反过来会干扰睡眠,加重身心疲劳,削弱飞行人员的战斗力。此时,适量合理地应用兴奋药与催眠药,可改善睡眠,抗疲劳,提高飞行人员战斗力,进而赢得战争的胜利。下面就近年来英美空军几次重要战争和军事行动为例阐明这一观点。

2.1 伊拉克战争<sup>[1]</sup> 在对伊拉克的战争中,美军使用了B-2轰炸机,这种飞机只能同时携带两名飞行员,对飞行员的要求很高,必须同时完成很多持续很长时间的复杂任务,如空中加油,航行时避开雷达的监视,地面目标的识别和选择,而且考虑到人员、资金、技术的因素,只能从美国本土起飞,历史上最长的飞行任务到达阿富汗持续飞行时间为44 h,所以飞行疲劳成为B-2轰炸机飞行员的最大问题。在伊拉克战争期间,建立了一个飞行前战,这样飞行时间比在美国本土起飞将缩短一半,同时B-2轰炸机比以往执行更多的任务。从美国本土起飞到伊拉克飞行时间为35.3 h,从飞行前站起飞需要16.9 h。75名飞行员执行94次飞行任务结果显示:执行短期飞行任务的人员有97%使用右旋苯丙胺,执行长时间飞行任务的人员有58%使用右旋苯丙胺;兴奋剂的使用不受飞行时间、轰炸次数、长时间飞行经验的影响;使用兴奋剂的飞行员中97%有好的效果,副作用罕有发生。

2.2 海湾战争<sup>[2]</sup> 海湾战争中大量战术飞机从美国本土转场到海湾地区,飞行人员需经长途飞行疲劳,投入战斗的心理应激,频繁起飞与长时间空中警戒,疲劳问题非常突出。服用兴奋剂右旋苯丙胺确保了飞行人员在飞行时的机警状态。在地面预试验和在航医的监督之下,剂量限制在5 mg/4 h,如感到极度疲劳时于飞行前30 min服用。对参战的美军飞行人员使用苯丙胺的调查结果:405名飞行员有43名在海湾战争前的平时飞行中服用过苯丙胺,其中21名用过1次,17名偶尔服用,5名常规使用,仅5名认为有副作用,分别为紧张不安(2名)、轻度反应迟钝(2名)和恶心(1名)。去海湾地区的长途飞行(跨7个时区,连续飞行15 h,多次空中加油)过程中,329名中的80%在飞行中携带了苯丙胺,带药者有80%真正服用此药。97%的用药者认为苯丙胺对此次飞行有益或必需,没有提及副作用。沙漠风暴作战行动的335名飞行员中192名(57%)服用了苯丙胺,其中F-15空中战斗巡逻机的飞行人员用药率高达96%(24/25),均属偶尔用药,96%的用药者认为药物有效或必需,没有提及副作用。

2.3 空袭利比亚<sup>[14]</sup> 1986年4月14~15日,美国空军成功地完成了空袭利比亚的军事行动。执行此次任务的飞行人员准备时间短,疲劳、心理应激严重。4月14日下午,给飞行人员传达战斗任务后,要求立即服用司可巴比妥100 mg入睡,并携带右旋苯丙胺,夜间飞行中必要时服用。当天18:00起飞,连续飞行13 h,在最后一次空中加油后,因为都感到疲劳与紧张,所有飞行人员均服用了苯丙胺。次日早6:00~7:00全部返航。飞行人员均认为兴奋药有效,没有出

现差错和嗜睡。但无人服用催眠药,Senecal总结此次飞行人员用药的经验教训为:(1)服用兴奋剂非常成功;(2)飞行前未用催眠药促进入睡,是飞行疲劳的重要原因。他还推荐替马西泮作为飞行人员的催眠药<sup>[14]</sup>。

2.4 英阿马岛战争<sup>[15-16]</sup> 马岛战争,从阿森松岛至马岛(英称富克兰群岛)往返飞行亦长达9 660~12 880 km。要使飞行人员保持几周的作战能力,克服作息时间紊乱对睡眠的影响,必需借助催眠药。英国皇家空军航空医学研究所基于对替马西泮的临床药理学研究,推荐使用该药。它有应用后起效快、白天或晚上任何时间用药后均能入睡、代谢快、醒后无后遗效应、不影响飞行操纵、间隔24 h后重复用药不出现蓄积等优点。Nicholson<sup>[16]</sup>总结此次战争英国航卫保障成功的一个重要因素是关键时刻选用替马西泮有效地保障了飞行人员的睡眠。

## 3 战时精神药物应用的建议

在战争中,大多数的疲劳都是由于不充足的睡眠造成的,最好的方法是避免睡眠被剥夺。可以采取以下措施:(1)在执行任务中确保有充足的人力;(2)建立作息时间表保证人员的充足睡眠;(3)如果因执行任务睡眠被剥夺,那再使用精神药物来维持人员大脑处于警觉状态。

如果睡眠机会被高强度的节奏完全剥夺,考虑使用咖啡因、莫达非尼、右旋苯丙胺等兴奋药。研究<sup>[17]</sup>认为咖啡因能比较好地维持暂时高警戒状态,尽管长时间使用咖啡因的耐受性一直有争论,但有论据表明对于日常生活中小剂量使用咖啡因的人群它能起到警惕性增强的效果。莫达非尼能延长觉醒的状态长达40 h,而且残留效果小,可以用于有高血压或其他疾病而不能使用咖啡因和苯丙胺的人。右旋苯丙胺可以延长觉醒状态达30~70 h,从而维持警觉性。

如果有睡眠的机会,但因为一些因素不能入睡或睡眠不能维持一段时间,可以使用镇静催眠药,替马西泮等能很好的维持长时间的睡眠,无论白天或是夜晚。唑吡坦和扎来普隆能更快的诱导入睡,维持时间短,这类药物可以帮助由于时差综合征引起的睡眠被扰。使用镇静催眠药物要考虑到药物的残留效果,持续使用的时间要尽可能短,使用几周或几个月可导致耐受或依赖,突然停药会导致反跳性失眠症<sup>[18]</sup>。

我们应当根据不同的要求使用不同的药物,合理应用精神药物,尽可能避免副作用,坚决杜绝滥用。

## [参考文献]

- [1] Kenagy D N, Bird C T, Fischer J R. Dextroamphetamine use during B-2 combat missions[J]. Aviat Space Environ Med, 2004,75:381-386.
- [2] Emonson D L, Vanderbeek R D. The use of amphetamine in U S Air Force tactical operations during desert shield and storm [J]. Aviat Space Environ Med, 1995,66:260-263.
- [3] 任娟清.实用药物手册[M]. 3版. 济南:山东科学技术出版社, 2005:439-440.
- [4] 陈勇胜,陈 蓓,詹 皓,武留信.速可眠、三唑仑、褪黑素催眠

效果的电生理特征及其对脑功能的影响[J]. 中华航空航天医学杂志,1999,10:146-149.

[5] Waldhauser F, Saletu B, Trinchard-Lugan I. Sleep laboratory investigations on hypnotic properties of melatonin[J]. Psychopharmacology, 1990,100:222-226.

[6] L-Tryptophan. Monograph[J]. Altern Med Rev, 2006, 11: 52-56.

[7] Caldwell J A, Smythe N K, Leduce P A. Efficacy of Dexedrine for maintaining aviator performance during 64 hours of sustained wakefulness: a simulator study[J]. Aviat Space Environ Med, 2000, 71: 7-18.

[8] Westcott K J. Modafinil, sleep deprivation, and cognitive function in military and medical settings[J]. Mil Med, 2005, 170: 333-335.

[9] 詹 皓, 景百胜, 李砚锋. 服用莫达非尼对 48 h 睡眠剥夺条件下模拟飞行操作能力的影响[J]. 航天医学与医学工程, 2006, 19: 102-105.

[10] Batejat D, Coste O, Beaumont M. Prior sleep with zolpidem enhances the effect of caffeine or modafinil during 18 hours continuous work[J]. Aviat Space Environ Med, 2006, 77: 515-525.

[11] Lieberman H R, Tharion W J. Effects of caffeine, sleep loss, and stress on cognitive performance and mood during U. S. Navy SEAL training. Sea-Air-Land [J]. Psychopharmacology (Berl), 2002, 164: 250-261.

[12] Beaumont M, Batejat D. Recovery after prolonged sleep deprivation: residual effects of slow-release caffeine on recovery sleep, sleepiness and cognitive functions[J]. Neuropsychobiology, 2005, 51: 16-27.

[13] Mclellan T M, Kamimori G H, Johnson D. Caffeine maintains vigilance and marksmanship in simulated urban operations with sleep deprivation[J]. Aviat Space Environ Med, 2005, 76: 39-45.

[14] Senechal P K. Flight surgeon support of combat operation at RAF Upper Heyford[J]. Aviat Space Environ Med, 1988, 59: 776-777.

[15] Baird J A, Coles P K, Nicholson A N. Human factors and air operations in the South Atlantic campaign: discussion paper [J]. J R Soc Med, 1983, 76: 933-937.

[16] Nicholson A N. Long-range air capability and the South Atlantic Campaign[J]. Aviat Space Environ Med, 1984, 55: 269-270.

[17] Wesensten N, Balkin T, Killgore W. Performance and alertness effects of caffeine, dextroamphetamine, and modafinil during sleep deprivation[J]. J Sleep Res, 2005, 14: 255-266 .

[18] Nicholson A N. Hypnotics and occupational medicine[J]. J Occup Med, 1990, 32: 335-341.

[本文编辑] 尹 茶

• 消 息 •

### 《中华全科医学》2009 年征稿征订启事

经国家新闻出版总署批准(新出报刊[2008]644号),《实用全科医学》更名为《中华全科医学》,从2008年第6卷第7期正式启用新刊名。更名后杂志仍由中华人民共和国卫生部主管,中华预防医学会主办,国内外公开出版发行,国际标准刊号:ISSN 1672-1764,国内统一刊号:CN 11-5710/R。本刊为月刊,国际标准版本大16开,112页,每期定价8.00元,全年96.00元。主要栏目设有:专家论坛、全科医学基础研究、全科临床研究、全科医学探讨、全科医学教育、全科临床实践、全科临床护理、急诊医学、医疗卫生管理、医学检验、医学影像、技术交流、调查分析、专家讲座、药物与临床、社区卫生与康复、预防与保健、医疗与法律、中医中药、心理卫生、健康教育、卫生信息、国外医学进展、综述、专题研究等。

本刊立足全科,注重实用,贴近实际,普及全科医学知识,传播全科医学理念,弘扬全科医学精神,发展全科医学事业,适宜各级医疗机构、科研单位、大专院校及各类卫生人员阅读。本刊荣获中华预防医学会优秀期刊奖,被中国生物医学核心期刊、中国核心期刊(遴选)数据库、中国期刊全文数据库、中国学术期刊综合评价数据库、中国生物医学数据库、科技部西南信息中心《中国科技期刊数据库》、中国药学期刊全文数据库、万方数据-数字化期刊群等多家权威数据库收录。读者可上网查阅本刊内容并订阅本刊。

欢迎临床、社区医务人员、卫生管理人员、教学及科研人员踊跃投稿(请寄打印稿或发电子邮件)。本刊对基金资助项目、科研课题及高质量研究性论文优先刊用。您可以通过邮局订阅(邮发代号26-200),也可以直接汇款至编辑部订阅,免收邮费。

《中华全科医学》杂志编辑部地址:安徽省蚌埠市长淮路287号,邮编:233004  
 电话:0552-3051890 传真:0552-3066635 E-mail:zhqkxyx@yahoo.com.cn