

DOI: 10.16781/j.0258-879x.2020.09.1012

· 综述 ·

军事人员对抗睡眠剥夺策略的研究进展

侯成, 卢光照, 鲁莹, 董腾腾, 邹豪*

海军军医大学(第二军医大学)药学院药剂学教研室, 上海 200433

[摘要] 现代军事斗争和非军事行动呈现出强度高、突发状况多、连续工作时间长的特点, 这势必会造成军事人员的睡眠剥夺。然而高强度的作业需要军事人员随时保持良好的工作能力, 突发紧急状况需要军事人员保持良好的警觉状态, 长时间的工作更需要军事人员保持良好的精神状态和认知能力。军事人员如何有效地对抗睡眠剥夺, 保持警醒状态和极高的应激能力成为现代军事医学研究的热点与重点。本文就中枢兴奋药物、预防性睡眠药物、预防性睡眠后快速复醒药物及非药物方式等对抗睡眠剥夺的研究进展作一综述。

[关键词] 军事人员; 睡眠剥夺; 中枢兴奋药; 镇静催眠药; 睡眠诱导; 快速复醒; 氟马西尼

[中图分类号] R 338.63; R 821

[文献标志码] A

[文章编号] 0258-879X(2020)09-1012-09

Strategies against sleep deprivation in military personnel: recent progress

HOU Cheng, LU Guang-zhao, LU Ying, DONG Teng-teng, ZOU Hao*

Department of Pharmaceutics, School of Pharmacy, Naval Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200433, China

[Abstract] Modern military actions and non-military operations characterized by high-intensity, sudden emergencies and long continuous working inevitably lead to sleep deprivation of military personnel. High-intensity actions require military personnel to maintain excellent action abilities all the times; sudden emergencies need them to maintain alert; and the continuous work need them to maintain a healthy mental state. Therefore, how to effectively combat sleep deprivation, keep alert and have high stress ability have become the focus of modern military medical research. This article reviews the research progress of central nervous system stimulants, preventive sleep medications, sleep induction and rapid recovery drugs, and non-drug measures to combat sleep deprivation.

[Key words] military personnel; sleep deprivation; central nervous system stimulants; sedative hypnotics; sleep induction; rapid recovery; flumazenil

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2020, 41(9): 1012-1020]

现代军事斗争日趋激烈, 非战争军事行动日益频繁, 连续作战、跨时区作战、夜战均会影响官兵的睡眠质量, 造成睡眠觉醒生物节律紊乱, 进而导致作战人员注意力、记忆力等认知功能降低^[1-3]。为了对抗睡眠剥夺带来的疲劳和认知功能下降等负面损伤, 研究发现中枢兴奋药能选择性兴奋中枢神经系统, 提高作战人员的机能, 可用于预防或对抗睡眠剥夺^[4]。睡眠是恢复精力和体力的基础, 应用预防性睡眠药物可提高睡眠质量, 促进精力和体

能恢复, 有利于提高作战人员的抗疲劳能力^[2-3]。然而, 催眠药物的睡眠诱导作用与作业效能的损害有着紧密联系, 药物在诱导睡眠的同时会损害作业效率^[5], 使用睡眠诱导药物的睡眠期间, 如突发紧急情况需要采取行动时, 军事人员无法快速复醒, 即使唤醒也会对军事人员的作业能力造成一定的损伤, 需要一种特异性药物快速复醒睡眠诱导的军事人员, 因此睡眠诱导与快速复醒系统逐渐成为军事医学研究的热点。除了运用药物方法对抗睡眠剥夺

[收稿日期] 2019-10-17 **[接受日期]** 2020-05-19

[基金项目] 国家自然科学基金(30801441, 81773278), 军队后勤科研重大项目(AWS14J011), 国家科技部重大新药创制专项(2018ZX09J18110-004), Supported by National Natural Science Foundation of China (30801441, 81773278), Major Program for Logistical Scientific Research of PLA (AWS14J011), and Special Fund for Significant New Drug Project of Ministry of Science and Technology of China (2018ZX09J18110-004).

[作者简介] 侯成, 硕士生. E-mail: 878473040@qq.com

*通信作者(Corresponding author). Tel: 021-81871287, E-mail: haozou@smmu.edu.cn

外,非药物方式的作用也引起了研究人员的广泛关注。本文就中枢兴奋药物、预防性睡眠药物、预防性睡眠后快速复醒药物及非药物方式等对抗睡眠剥夺的研究进展作一综述。

1 军事环境下军事人员睡眠剥夺状况

军事环境下,战场环境复杂、军事任务强度大、连续工作时间长、心理应激反应等均能造成军事人员不同程度的睡眠剥夺。据报道,在1991年的海湾战争中,美军士兵因睡眠剥夺导致操作武器失误而对友邻部队实施了打击,表明海湾战争中军事人员存在睡眠剥夺现象^[6]。为了进一步验证睡眠剥夺的发生率,美军在阿富汗和伊拉克两个战场上对执行“持久自由行动”和“伊拉克自由行动”的部队官兵睡眠情况进行了研究,结果显示这两地战场的士兵在糟糕的环境、夜间交火、快节奏作战等诸多不利因素影响下,平均一天只有4h的睡眠,无法满足美军《指战员战斗紧张调控手册》中的规定(保证6~8h的睡眠以确保官兵的耐受力和战斗力)^[7]。由此可见,在军事环境下,军事人员睡眠剥夺非常常见。

2 睡眠剥夺对军事人员的危害及对抗睡眠剥夺研究现状

军事环境下,睡眠剥夺会使军事人员瞌睡、疲劳的感觉加剧,导致感知能力下降、视觉紊乱、反应迟钝、认知功能紊乱,容易做出错误决策,增加出错概率,甚至会引起军事人员情绪失调、冲动且带有攻击性,对军事人员的军事作业能力产生严重影响^[8]。如果对睡眠剥夺不给予对抗和解决,轻则导致军事人员作业能力下降,无法保证按照时间节点完成相应的作战任务,延缓整个作战计划的实施;更有甚者,因为军事人员睡眠剥夺后的一次失误,引发连锁反应,导致整个作战计划的失败。因此,无论是我军还是外军,都高度重视睡眠剥夺及对抗睡眠剥夺的相关策略。为了对抗睡眠剥夺现象,研究者进行了广泛的科学研究,应用一系列方式对抗睡眠剥夺,主要包括以下途径:中枢兴奋药物对抗睡眠剥夺、预防性睡眠药物对抗睡眠剥夺、预防性睡眠后快速复醒药物对抗睡眠剥夺、非药物方式对抗睡眠剥夺。

2.1 中枢兴奋药物对抗睡眠剥夺 睡眠剥夺后的

直接反应就是疲劳,表现为困倦、动作迟缓、精神萎靡。一些学者提出可用中枢兴奋药物对抗睡眠剥夺带来的负面症状,进而对抗睡眠剥夺^[4,9-10]。常用的中枢兴奋药物有右旋苯丙胺、咖啡因、莫达非尼。

2.1.1 右旋苯丙胺对抗睡眠剥夺 苯丙胺,又名苯基乙丙胺,是最早研发的用于对抗睡眠剥夺的中枢兴奋药物,在军事作业中使用较多的是右旋苯丙胺。二战中,美军就有使用右旋苯丙胺对抗睡眠剥夺的先例^[11-12],美军在对利比亚的空袭行动中,飞行时间长达十余小时,为了避免睡眠剥夺降低飞行员对飞机的操作能力,飞行途中及时予以服用了右旋苯丙胺,结果显示出较强的有效性^[13]。在海湾战争中,睡眠剥夺的飞行员服用右旋苯丙胺也收到了明显效果^[14]。然而,苯丙胺的中枢兴奋作用过于强大,有时甚至会令人产生幻觉。在阿富汗战争中,2名美军飞行员在阿富汗南部上空执行任务起飞前1h,为了对抗睡眠剥夺,服用了苯丙胺。但在演习过程中他们声称产生幻觉,将友军当成敌方目标,投下了1枚500磅(227kg)重的炸弹,造成4名士兵死亡、8名士兵重伤,肇事飞行员的辩护律师指出,正是军方要求服用的药物苯丙胺影响了飞行员的判断力^[15]。

右旋苯丙胺的兴奋作用强烈,可振奋精神、消除疲劳,对抗睡眠剥夺的效果显著,但由于其严重的成瘾性和依耐性,反复应用会产生中毒症状等不良反应^[12,16],使其在现代军事中的使用受到严格限制。

2.1.2 咖啡因对抗睡眠剥夺 咖啡因是一种黄嘌呤生物碱化合物,能够暂时驱走睡意并恢复精力,其在食品药品行业中应用广泛,是世界上最普遍使用的中枢神经兴奋剂。海湾战争期间,美国海军给予飞行员使用咖啡因片作为一种常用的提神促醒措施^[17]。我军也有使用咖啡因的规定,医学食品和膳食营养委员会为军人制定的报告中推荐150mg的咖啡因摄入可增强身体的耐力和体能^[18]。

咖啡因一般不会出现成瘾性,只有在超大剂量应用时才会对精神功能造成一定的不良影响。2001年,美国医学研究所发布了一份在持续军事行动中如何使用咖啡因的报告,表明咖啡因能够对抗睡眠剥夺,改善作战人员的注意力和警觉性^[17]。Crawford等^[19]检索了PubMed、CINAHL、EMBASE、PsycInfo和

Cochrane 数据库,从 7 051 篇相关文献中筛选出 27 篇咖啡因对认知功能影响的文献,进一步证实咖啡因对抗睡眠剥夺的有效性,并对文献中的 25 项随机对照试验进行总结和数据分析,得到与美国医学研究所同样的结论,即咖啡因能改善睡眠剥夺人员的注意力和警觉性。同时基于系统回顾研究,发现咖啡因对于作战人员在军事行动中的反应时间问题的解决能力和推理能力也有一定的改善作用。

研究者对咖啡因剂型也进行了探索,Pajcin 等^[20]对 23 名健康志愿者进行随机分组,睡眠剥夺 50 h 后,一组给予 200 mg 咖啡因口香糖,一组给予安慰剂,以精神运动警觉性和模拟驾驶性能为指标进行试验,结果显示咖啡因口香糖能有效地维持认知功能,表明咖啡因口香糖策略的可行性和有效性。Albertini 等^[21]成功制备了咖啡因的缓释制剂——咖啡因胶丸,使得咖啡因释放时间更长,降低了给药次数,提高了使用者的依从性。Algul 等^[22]制备的咖啡因纳米粒能在 3 min 时达到峰值,然后在接下来的 6 h 内以恒定速率释放咖啡因,减少血药浓度波动,避免峰谷效应,这更利于咖啡因疗效的发挥,而且制备的纳米粒还能起到局部递送的目的。本课题组也先后制备了咖啡因口崩片和咖啡因口香糖^[23-24],服用更方便、起效更快,更适合战场环境。

2.1.3 莫达非尼对抗睡眠剥夺 莫达非尼是由法国研发的一种新型中枢兴奋药物,有类似拟交感神经药物的促醒作用,但在体内并不和睡眠觉醒调节受体结合,也不抑制单胺氧化酶或磷酸二酯酶 II ~ V 的活性^[25]。与其他中枢兴奋药物相比,莫达非尼具有良好的促醒及认知增强作用,不产生镇静激动和欣快感、不影响正常睡眠,长期用药后无药物依赖倾向、无成瘾现象^[26]。

莫达非尼因其不良反应较小,已被广泛应用于对抗不同作业类型睡眠剥夺引发的认知疲劳等,其在军事行动中的应用受到高度重视^[27]。右旋苯丙胺曾被美国军事部门的机组人员授权使用,但滥用和成瘾性使其应用受到争议。Estrada 等^[28]对莫达非尼在实际飞行操作中的有效性和安全性及能否替代右旋苯丙胺进行了研究,选取 18 名直升机飞行员(男 17 名,女 1 名),在第 1 个为期 40 h 的睡眠剥夺时间内完成了 15 次飞行和行为能力评估,经过一段时间休息调整后,在第

2 个为期 40 h 的睡眠剥夺时间内,分别给予服用莫达非尼 100 mg 或右旋苯丙胺 5 mg 或安慰剂,也完成了 15 次飞行和行为能力评估。结果显示,服用莫达非尼和右旋苯丙胺的飞行员在保持警觉性、认知功能、判断力和风险感知意识等方面明显优于安慰剂组,但莫达非尼并没有产生与右旋苯丙胺一样的不良反应。表明莫达非尼具有良好的耐受性,能够对抗睡眠剥夺,使飞行员保持较高的认知水平和操作水平,且能够替代右旋苯丙胺作为对抗睡眠剥夺的药物。

有研究对莫达非尼与右旋苯丙胺、咖啡因用于抗疲劳的用药方案和药效特点进行了比较分析,结果显示右旋苯丙胺对中枢神经系统的兴奋作用最强,莫达非尼其次,咖啡因最弱。但由于右旋苯丙胺具有成瘾性,一般不作为首选,而莫达非尼改善操作能力和警觉的效果优于咖啡因,莫达非尼对抗疲劳的持续时间长于相同剂量的咖啡因,对于持续性行动更加有效^[27]。因此,研究者认为莫达非尼为中枢兴奋药的首选,莫达非尼不能满足需要时可用咖啡因,只有当咖啡因和莫达非尼均无效时才建议使用右旋苯丙胺^[27]。

2.2 预防性睡眠药物对抗睡眠剥夺 睡眠剥夺的本质原因在于缺乏睡眠,其导致身体各组织、器官机能下降。中枢兴奋药虽然能兴奋中枢神经系统,进而兴奋全身各组织、器官,能短时间内部分对抗睡眠剥夺的不良影响,但并不能完全抵消睡眠剥夺作用,对抗睡眠剥夺最可靠的方法仍是通过预防性睡眠进行睡眠诱导。靳霄等^[29]指出,恢复性睡眠可以使机体各部分功能得到恢复。因此,在众多的对抗睡眠剥夺策略中,镇静催眠药进行预防性睡眠对抗睡眠剥夺吸引了世界各国军方的注意。

2.2.1 巴比妥类药物对抗睡眠剥夺 镇静催眠药中使用最早的是巴比妥类。在美国空军空袭利比亚的军事行动中,要求飞行人员 18:00 起飞,连续飞行 13 h,虽然指战员给飞行人员传达战斗任务后,要求飞行人员立即服用司可巴比妥 100 mg 进行预防性睡眠,但却无人听从指挥,导致当天在最后一次空中加油后,所有飞行人员都感到疲劳、紧张,心理应激严重。总结此次飞行人员用药的经验教训,飞行前未用催眠药促进入睡是飞行疲劳的重要原因^[30]。但是,巴比妥类药物使用后易产生耐受性,造成躯体和心理依赖,具有成瘾性,过量服用

甚至会致死。鉴于巴比妥类药物的安全性,现在已经很少使用。

2.2.2 苯二氮草类药物对抗睡眠剥夺 为了避免巴比妥类药物的毒性,研究者研发出苯二氮草类镇静催眠药,毒性较小、安全范围大,很少因用量过大而引起死亡,其很快代替巴比妥类药物用于睡眠诱导对抗睡眠剥夺。美军在沙漠盾牌/沙漠风暴行动中曾对军事飞行人员使用替马西洋和三唑仑进行预防性催眠,用于支持持续飞行,美国空军战术空中司令部的回顾性调查结果显示,进行预防性睡眠后,收到极佳的效果,飞行人员没有因疲劳而影响飞行操作^[15]。

有研究者以8名男性健康志愿者为对象,比较了重复使用三唑仑和硝西洋对中枢神经系统功能的影响。志愿者每晚交叉服用三唑仑0.25 mg、硝西洋5 mg和安慰剂,连续服用7晚并于连续用药后1、4、7 d进行日间嗜睡感、精神运动、脑电和站立稳定性测评,同时对三唑仑和硝西洋的血药浓度进行测定。结果显示,用药4、7 d后,硝西洋的蓄积血药浓度逐渐升高,同时出现站立不稳、精神恍惚,而三唑仑无明显的血药蓄积和中枢神经系统不良反应^[31]。邢雷等^[3]对8名受试者采用随机双盲交叉实验设计给药,连续4周,每周1次交叉服用三唑仑0.25 mg (A组)、唑吡坦10 mg (B组)、佐匹克隆7.5 mg (C组)和安慰剂(D组),服用后1、2、3、4、6、8、10、20 h测定模拟机飞行成绩。用药6 h后,4组被试认知功能均恢复正常,无统计学差异,服用唑吡坦10 mg短时睡眠后,于1 h时段出现飞行成绩显著降低;服用佐匹克隆7.5 mg短时睡眠后,于2 h和3 h时段的飞行成绩明显降低;而服用三唑仑0.25 mg短时睡眠后,于用药后2 h时段检测被试者的飞行成绩仅呈下降趋势。表明在执行紧急任务、预防性睡眠时间短时,与长效类苯二氮草类药物相比,从飞行和生理的安全性考虑三唑仑更适合,更能保持被试良好的战斗状态。

但同时也有研究表明,三唑仑维持时间较短,不适用于长时间的睡眠诱导。在一项研究中,68名空军飞行员从美国本土飞往中东的途中有8 h的睡眠休整,在休整睡觉前军医分组给予0.5 mg三唑仑或安慰剂,并评估飞行员的情绪和精神表现。结果显示,三唑仑没有促进睡眠的连续性和持续时间,在休整睡眠中有许多飞行员中途觉醒,情绪测试也

显示由于中途觉醒,飞行员的精神表现并没有比安慰剂组高出太多^[32]。表明三唑仑维持时间较短,不能用于长时间睡眠的诱导,研究者也表示根据当时情况,选择替马西洋可能更加合适^[32]。

因军事行动作战任务复杂,期望诱导睡眠的时间不同,研究人员先后研制了苯二氮草类长半衰期药物,如地西洋、氟西洋和夸西洋,半衰期为50~200 h,作用维持时间长,但也很容易蓄积引起次日甚至以后几日认知功能下降等不良反应,适合于作战任务时间充裕、诱导睡眠时间长的情况。中长半衰期药物,如替马西洋和舒乐安定,半衰期为6~10 h,较少引起不良反应,可用来维持诱导睡眠8 h,但紧急待命情况慎用。现代军事形势瞬息万变,军事任务准备时间短,研究热点逐步转向以三唑仑为代表的短半衰期药物,快速起效、快速消除,不易引起不良反应^[33]。但是,在军事行动中,还是要综合考虑药物维持时间和药物持续作用带来的认知功能下降等不良反应,根据具体作战任务合理选择苯二氮草类药物。

2.2.3 非苯二氮草类药物对抗睡眠剥夺 为了减少镇静催眠药的残余效应,研制出半衰期更短的非苯二氮草类药物,代表药物有唑吡坦、扎来普隆、佐匹克隆等。同时,非苯二氮草类药物能选择性地结合 γ -氨基丁酸受体及 $\omega 1$ 受体,从而达到催眠效果,具有起效快、排泄快、快速诱导入睡,不易产生耐受性,对记忆不良影响小,停药后失眠反弹少的特点^[33-34]。

唑吡坦通过特异性作用 α 亚单位上的 $\alpha 1$ 产生镇静作用的同时,避免激活其他受体亚型而可能产生不良反应。Kew和See^[35]对2005年1月1日至2017年6月30日服用唑吡坦的578名新加坡空军机组人员进行了回顾性研究,结果显示,唑吡坦诱导睡眠后,机组人员状态良好,对飞机的操作能力和外界环境的认知能力较睡眠剥夺期间有了显著提升,同时不良反应发生率低,仅有20人表示有轻微头晕、头疼和次日嗜睡现象。表明使用唑吡坦进行睡眠诱导后能有效对抗睡眠剥夺,提升机组人员的认知能力,且不良反应少。

军事行动中,外部环境噪声大,官兵们入睡困难,睡眠剥夺加重。研究表明,扎来普隆适合对入睡困难的人群进行睡眠诱导。Chen等^[36]选取了22名健康士兵进行研究,其中8名服用10 mg的扎

来普隆、8名服用15 mg的扎来普隆、6名服用安慰剂,然后暴露于噪声中,在给药前和给药后记录多导睡眠图指数的变化,同时在唤醒后测量士兵对睡眠质量和睡意的主观判断。结果显示,与安慰剂组相比,扎来普隆10 mg和15 mg组士兵的主观睡眠质量和睡眠深度明显增加,而且扎来普隆15 mg组睡眠百分比和主观睡眠深度评分高于扎来普隆10 mg组。表明扎来普隆对军人是一种理想催眠诱导药,可以用来对抗睡眠剥夺,其对抗噪声干扰的效果与剂量有关。

与苯二氮草类药物相比,非苯二氮草类药物选择性更高、半衰期更短、不良反应更少,但并不表明非苯二氮草类药物就是完全安全的,要基于催眠时间的要求和用药后对认知作业能力的影响综合评估,合理选用不同的催眠药物。有研究者在总结了大量的文献后建议诱导短睡眠(<4 h)可选用扎来普隆,单次服用10 mg(特殊情况下可将用药剂量增加到15 mg),用药4 h后可以恢复工作任务;诱导中等长度睡眠(4~6 h)可选用唑吡坦10 mg或佐匹克隆7.5 mg,用药8 h后恢复作业,一些非重机械操作和非认知决策关键岗位的作业人员可在6 h恢复工作任务^[2]。

2.3 预防性睡眠后快速复醒药物对抗睡眠剥夺 实验研究表明,睡眠诱导作用与作业效能的损害关系密切。药物在诱导睡眠时,将损害作业效能。因此在睡眠即将结束或有紧急任务状态时,用一种快速复醒药物使人体快速恢复觉醒以达到作战能力,这称之为睡眠诱导与快速复醒系统^[5]。本课题组查阅文献资料,发现可以用上述提到的镇静催眠药诱导睡眠,而后用一种拮抗性药物氟马西尼恢复清醒,保持作业效能^[37]。氟马西尼不属于中枢兴奋药,单用时对觉醒与作业效能没有影响,但可特异性阻断镇静催眠药的作用^[30]。

在一项研究中,研究者给予潜艇执行任务时出现故障等待救援的潜艇艇员地西洋镇静催眠,以减轻其紧张状态,减少活动量,减少CO₂的呼出和O₂的消耗,为等待救援争取更长的时间^[38]。6名健康志愿艇员随机分为地西洋组和对照组(微晶纤维素),每2.5 h测1次CO₂呼出量,结果显示服用地西洋组CO₂呼出量减少21%,志愿艇员活跃程度下降21%~36%。随后鼻内给予氟马西尼,志愿艇员在5 min内熟悉潜艇内环境并能准确辨别方

位,认知能力恢复至基线的86%~97%,表明氟马西尼能快速复醒地西洋的睡眠诱导^[38]。

国内也有学者对睡眠诱导与快速复醒系统展开研究。本课题组研究了氟马西尼不同给药途径对地西洋和唑吡坦睡眠诱导小鼠进行快速复醒的作用^[39]。将18只昆明种小鼠随机分为3组,建立戊巴比妥钠睡眠模型,一组给予地西洋3 mg/kg腹腔注射,一组给予唑吡坦6 mg/kg腹腔注射,一组给予生理盐水作为对照,验证了地西洋和唑吡坦的睡眠诱导作用。接着经过1周的清洗期,在给药地西洋和唑吡坦20 min之前腹腔注射氟马西尼,结果显示与未给予氟马西尼组相比,腹腔注射氟马西尼后小鼠的睡眠时间显著缩短。随后再经过1周的清洗期,在给药地西洋和唑吡坦20 min之前灌胃给药氟马西尼,结果显示与未给予氟马西尼组相比,灌胃给药氟马西尼后小鼠的睡眠时间也显著缩短。表明氟马西尼无论是腹腔注射还是灌胃给药均能拮抗地西洋和唑吡坦的睡眠诱导作用,快速复醒被睡眠诱导的小鼠,为氟马西尼在睡眠诱导与快速复醒系统中的应用提供了依据。

Katz等^[40]对氟马西尼快速复醒的时间进行了研究。选取20名健康志愿者进行随机交叉实验,分别给予溴替唑仑0.25 mg、0.5 mg,唑吡坦10 mg、20 mg,诱导睡眠1.5 h后唤醒志愿者进行认知行为测试。然后舌下给予氟马西尼0.4 mg、1.6 mg或安慰剂,20、60 min后再次进行认知行为测试。结果显示,与刚唤醒时相比,给予氟马西尼后志愿者的警惕性显著提高,认知行为测试结果明显改善。表明舌下给药氟马西尼在逆转溴替唑仑和唑吡坦的诱导睡眠方面安全有效,而且在20 min已经开始起复醒作用。

总之,预防性睡眠药物进行睡眠诱导对抗睡眠剥夺会损害军事人员的认知功能,因此各国军方急需相应的解决方案。已有研究表明,氟马西尼可以逆转溴替唑仑和唑吡坦对认知功能的不良反应,解决镇静催眠药物诱发的第2天宿醉效应及紧急觉醒后出现的作业能力下降问题^[40]。但美国FDA批准的氟马西尼剂型仅为注射剂,不利于军事环境下的使用,为了方便氟马西尼在战场环境下的使用,氟马西尼的新剂型引起了广大研究者的关注。

2.4 非药物方式对抗睡眠剥夺 有研究表明,非药物方式对睡眠剥夺有一定积极作用。非药物对抗睡

睡眠剥夺方式包括合理、规律安排作息时间;多次安排适当小睡;增强睡眠质量;采用中医疗法。但是,在军事作业环境下,任务一触即发,非药物对抗睡眠剥夺的实施无法保证。

2.4.1 合理、规律安排作息时间 尽可能将工作时间安排在一个固定的时间段,缩短夜间和凌晨时段的工作时间,在固定时间段睡眠;注意避免白天过长的午休或长时间卧床而不睡觉,将睡眠时间集中,尽量在睡眠时间段睡觉;工作时间内尽量完成工作任务,避免睡眠时间段做与睡眠无关的工作;工作时间内尽量保证足够的运动量,避免睡眠时间段做剧烈运动。研究表明,合理、规律安排作息时间,保证在工作之余有较充足的睡眠,缓解生理和心理疲劳,是对抗睡眠剥夺的一项有效手段^[41]。

2.4.2 多次安排适当小睡 缓解疲劳的最佳办法是充足的睡眠,预防和减少睡眠剥夺的最好方法也是睡眠,因此每天保证七八个小时的睡眠十分必要。充足的睡眠对抗睡眠剥夺虽然有效,但战时任务频繁,突发状况多,往往不可能有正常的睡眠,因此在睡眠节律频繁打乱或不能长时间睡眠时,应保证一定次数的小睡或打盹。在睡眠剥夺状态下,小睡10 min、20 min、30 min~2 h都有效果,均能减轻睡眠剥夺带来的负面影响,而且战士的警觉性随小睡的时间延长而提高^[41]。因此小睡在战时非常重要,同样也非常有效,多次安排适当小睡,减少睡眠剥夺时间,是战时充分睡眠以外的最佳抗疲劳方案之一。

2.4.3 增强睡眠质量 在执行军事任务时,任务的频繁性、突发性往往会打破军事人员在训练时严格执行的作息规律,加之执行任务的地点、环境等外部因素及随之产生的心理应激,大多数军事人员在异时、异地的睡眠会受到影响,甚至产生睡眠紊乱。可以通过改善饮食,增加摄入碳水化合物丰富的食物提高机体色氨酸含量,进而升高中枢5-羟色胺和褪黑素水平,利于尽快入睡;光是影响睡眠生物节律最重要的因素之一,可以通过降低光照强度,模拟平时睡眠的夜间模式,给军事人员提供一个人睡的心理暗示,帮助其尽快入睡;可以提供更佳舒适的外部睡眠环境(按摩、音乐等),放松军事人员的生理和心理,保证其有一段高质量的睡眠^[41]。在有限的睡眠时间内保证高质量的睡眠是对抗睡眠剥夺的有效措施之一。

2.4.4 传统中医疗法 传统中医的针灸疗法也能很好地对抗睡眠剥夺。侯志涛等^[42]将90例失眠患者随机分为针灸组、药物组及安慰剂组,每组30例,比较针灸疗法与常规西药治疗失眠患者的临床疗效。针灸组采用经颅重复刺激手法治疗,穴取百会、宁神、情感区、完骨、太阳、内关、神门、三阴交、照海、足三里、太冲,百会及情感区施以小幅度快速捻转,200~300 r/min,持续2~3 min,每15 min捻转1次;电针连接百会、宁神、双侧完骨,同侧三阴交、照海,频率为10 Hz,强度为0.5~1 mA,每天1次,每次40 min。药物组口服地西洋治疗,每天2.5 mg,睡前服用。安慰剂组口服淀粉胶囊,每天1次,睡前服用。每组均连续治疗1个月。结果显示,治疗后针灸组、药物组、安慰剂组总有效率分别为86.7%(26/30)、90.0%(27/30)和20.0%(6/30)。表明中医针灸对抗睡眠剥夺安全有效,与地西洋疗效相当。

3 军事人员抗睡眠剥夺研究的意义

无论是军事战争,如海湾战争和利比亚战争等,还是非战争军事行动,如亚丁湾护航、抗洪抢险、演习拉动;无论战争、非战争军事行动在空中、海上,还是在陆地,军事人员高水平的作业能力、饱满的精神状态始终是决定行动成功的重要因素。但由于军事行动任务复杂、维持时间长、夜间多发等特点,会引起相关作业人员的睡眠紊乱,进而导致睡眠剥夺,降低作业人员的工作能力和战斗力。因此,需要合理地选用中枢兴奋药、预防性睡眠药物及非药物方式对抗睡眠剥夺,以保证军事作业人员在睡眠剥夺条件下改善睡眠、恢复体力,提高作业能力和战斗力。

3.1 干预睡眠剥夺 我军高度重视军事行动中官兵的睡眠问题,尤其在睡眠剥夺方面做了广泛的研究,有研究提出可以提前预测睡眠剥夺,然后加以干扰,减轻睡眠剥夺的症状。范亮亮和甘景梨^[43]随机抽取某装甲部队官兵400名,于演习前1个月(首测)及演习期间(后测)采用匹兹堡睡眠质量指数量表及福特应激失眠反应测试进行调查,分析其相关性。结果显示睡眠质量指数后测与首测存在显著性差异,应激失眠反应(首测)能显著正向预测睡眠质量指数(后测)。表明军事演习之前,可以对官兵睡眠状况进行测试,对有应激失眠反应的

官兵可以提前给予心理干预等相应措施,改善其应激失眠反应,进而干预睡眠剥夺,改善其在演习等军事行动中的睡眠状况。

3.2 合理选择抗睡眠剥夺药物 现代军事形势严峻,军事任务一触即发,合理选择抗睡眠剥夺药物可以提高作战人员的睡眠质量,促进精力和体能恢复,保证军事任务顺利实施。美军在大量实验研究和平时应用的基础上,总结了在战时合理使用短效类催眠药物的应用指南^[2]。15~30 mg 替马西洋用于维持睡眠、昼间睡眠、长时间睡眠,其平均半衰期为 9 h,但应用后需要睡眠约 8 h,因此在紧急待命时慎用;5~10 mg 的唑吡坦用于诱导入睡,中等长度小睡,其平均半衰期为 2.5 h,应用后需要至少睡眠 4~6 h,因此在紧急待命时慎用;5~10 mg

的扎来普隆用于诱导入睡,短时小睡,其平均半衰期为 1 h,在紧急待命时慎用^[2]。

3.3 合理选择抗睡眠剥夺药物的给药途径及剂量 美国医学研究所在报告中列举了“军用咖啡因给药方法的特点”^[17](表1),比较了不同咖啡因制剂的给药方法,给出了使用咖啡因的临床意义和军事价值,对咖啡因在军事行动中的应用具有重要的指导意义,对于我军咖啡因的使用也同样具有很强的借鉴意义。一般而言军事任务中如果仅希望保持觉醒和警觉可单剂量服用 100~200 mg 咖啡因;为保持整天的待命状态,建议服用 300 mg 的咖啡因缓释片;如希望在夜间保持清醒则需要深夜服用 100~200 mg 咖啡因(即每 4 h 服用 1 次,日剂量不超过 600 mg)或 300 mg 的咖啡因缓释片^[17]。

表 1 军用咖啡因给药方法的特点^[17]

Tab 1 Characteristics of military caffeine administration methods^[17]

Administration method	Dose (mg)	Other ingredients	Weight (g)	Absorption rate	Acting rate	Drug abuse	Evaluation
Food	100-150	Sucrose, syrup, carbohydrates, fats and proteins	70	Low	Low	Low	Uncertain bioavailability, supplement nutrients, larger than chewing gum and tablets, low content
Soft drinks	5-50	Sucrose, syrup and aspartame	36	Rapid	Rapid	Low	Supplement liquid and nutrients, larger than chewing gum and tablets, anhydrous powder requires water and time
Chewing gum	100 mg per tablet	Sucrose, syrup, glycerin, phospholipids and aspartame	5	Fastest	Fastest	Low	Sublingual, rapid absorption, small size with no boredom
Tablets	100			Rapid	Rapid	Low	Lower bioavailability than soft drinks, no boredom
Sustained release preparation	200-300			Sustained release	Sustained release	Low	Long interval time, lack of flexibility in changing battle plans

3.4 制定抗睡眠剥夺干预时间节点 根据军事作战任务合理选择抗睡眠剥夺药物,针对抗睡眠剥夺药物的维持时间,可以制定抗睡眠剥夺干预时间节点。Parker 等^[44]对军事行动中的一个特殊群体(军事外科手术医师)展开了研究。军事行动中,受外伤官兵众多,军事外科手术医师常需要连续长时间进行手术操作,睡眠剥夺严重,这势必会影响手术操作的精细度,进而影响受伤官兵的存活率。Parker 等^[44]使用术语“睡眠”和“剥夺”进行系统评价,考察睡眠剥夺和使用莫达非尼对抗睡眠剥夺后对军事外科手术医师认知能力的影响,结果显示军事外科手术医师在经过 48 h 的连续手术后,认知

能力下降至极低点,将失去战斗力,无法继续工作;回顾文献,大量研究建议军事外科手术医师连续手术时间不超过 12 h,每 24 h 需要充分休息 1 次,如不能保证充分休息或手术仍在进行,在连续工作 12 h 后可使用莫达非尼对抗睡眠剥夺,继续进行手术操作,但连续工作时间不得超过 24 h。

4 小结

复杂的战场环境、大强度的军事任务、长时间的连续工作及心理应激反应导致军事人员睡眠剥夺非常常见。睡眠剥夺造成军事作业人员睡眠觉醒生物节律紊乱,进而造成注意力及记忆力等认知功

能下降,作战人员作业能力丧失,严重影响部队的战斗力。为了对抗睡眠剥夺,研究者开展了广泛研究,应用一系列方式进行对抗干预,如应用中枢兴奋药对抗负面症状对抗睡眠剥夺,应用预防性睡眠药物进行睡眠诱导对抗睡眠剥夺,应用非药物方式对抗睡眠剥夺等。

但由于作战时间与作战性质不同、药物起效与维持时间不同,要基于作战任务的要求和用药后对认知作业能力的影响综合评估,合理选用对抗睡眠剥夺药物。同时,对抗睡眠剥夺药物中有部分药物存在成瘾性,在使用中也需要针对作战需要综合考虑,接下来可以通过对药物结构的改造,在保持药效的基础上减少其成瘾性,让军事作业人员服用更安全。在应用预防性睡眠药物对抗睡眠剥夺,药物诱导睡眠时,将损害作业人员的作业效能。因此,在睡眠即将结束或有紧急任务状态时,需要使用氟马西尼制剂,特异地阻断镇静催眠药的作用,使人体快速恢复觉醒,以达到作战能力。但目前市面仅有氟马西尼的注射剂,不利于在军事环境下使用,为了更合理地应用睡眠诱导与快速复醒系统及方便氟马西尼在战场环境下的使用,氟马西尼新剂型的开发引起了广大研究者的关注。可应用非药物方式对抗睡眠剥夺,但战场的复杂环境影响其正常的开展,接下来需要调整其使用方式,使其更适合在战场环境下使用,发挥对抗睡眠剥夺的作用。

[参考文献]

- [1] 沈菊萍,罗显荣,王真真. 航空兵某部官兵心理健康水平与睡眠质量及疲劳相关性研究[J]. 人民军医, 2013,56:1134-1136.
- [2] 詹皓,吴峰,陈良恩,葛华,张清俊,赵安东. 常用短效类催眠药物的催眠效果及其对认知工效的影响评价[J]. 空军医学杂志,2017,33:277-282.
- [3] 邢雷,邢航,钟震宇. 短效催眠药在航卫保障中应用研究[J]. 中国现代药物应用,2014,8:154-155.
- [4] MOORE J, MCDONALD C, MCINTYRE A, CARMODY K, DONNE B. Effects of acute sleep deprivation and caffeine supplementation on anaerobic performance[J]. *Sleep Sci*, 2018, 11: 2-7.
- [5] 陈同欣,高和,王莞尔. 军事飞行人员睡眠障碍性疾病的医学评价[J]. 世界睡眠医学杂志,2015,2:347-351.
- [6] GUNIA B C, SIPOS M L, LOPRESTI M, ADLER A B. Sleep leadership in high-risk occupations: an investigation of soldiers on peacekeeping and combat missions[J]. *Mil Psychol*, 2015, 27: 197-211.
- [7] TAYLOR M K, HILTON S M, CAMPBELL J S, BECKERLEY S E, SHOBE K K, DRUMMOND S P A, et al. Prevalence and mental health correlates of sleep disruption among military members serving in a combat zone[J]. *Mil Med*, 2014, 179: 744-751.
- [8] 冯忠胜,汤永红. 睡眠剥夺致相关功能障碍的研究进展[J]. 世界睡眠医学杂志,2018,5:866-870.
- [9] BERRO L F, TUFIK S B, FRUSSA-FILHO R, ANDERSEN M L, TUFIK S. Sleep deprivation precipitates the development of amphetamine-induced conditioned place preference in rats[J]. *Neurosci Lett*, 2018, 671: 29-32.
- [10] WADHWA M, CHAUHAN G, ROY K, SAHU S, DEEP S, JAIN V, et al. Caffeine and modafinil ameliorate the neuroinflammation and anxious behavior in rats during sleep deprivation by inhibiting the microglia activation[J/OL]. *Front Cell Neurosci*, 2018, 12: 49. doi: 10.3389/fncel.2018.00049.
- [11] RASMUSSEN N. Medical science and the military: the Allies' use of amphetamine during World War II[J]. *J Interdiscip Hist*, 2011, 42: 205-233.
- [12] 杜江,赵敏. 苯丙胺类物质滥用危害及相关干预措施[J]. 上海医药,2014,35:7-9.
- [13] KENAGY D N, BIRD C T, WEBBER C M, FISCHER J R. Dextroamphetamine use during B-2 combat missions[J]. *Aviat Space Environ Med*, 2004, 75: 381-386.
- [14] HOUEL J G, VAUTIER V, GALLINEAU C, PAPILLAULT DES CHARBONNIERES L, CLERVOY P. [Operational fatigue: debriefing from Kapisa, Afghanistan][J]. *Soins Psychiatr*, 2015, 36: 41-44.
- [15] EMONSON D L, VANDERBEEK R D. The use of amphetamines in U.S. Air Force tactical operations during Desert Shield and Storm[J]. *Aviat Space Environ Med*, 1995, 66: 260-263.
- [16] 刘济. 500名跨境缅甸籍长卡司机苯丙胺类兴奋剂使用现状及危害调查研究[D]. 昆明:昆明医科大学, 2014.
- [17] Institute of Medicine Committee on Military Nutrition Research. Caffeine for the sustainment of mental task performance: formulations for military operations[M/OL]. [2020-02-19]. Washington, DC: National Academies Press, 2001. <http://europepmc.org/books/n/nap10219/pdf>.
- [18] 刘军,乔德才,刘晓莉. 咖啡因延缓运动疲劳作用及机制研究进展[J]. 中国运动医学杂志,2018,37:791-796.
- [19] CRAWFORD C, TEO L, LAFFERTY L, DRAKE A, BINGHAM J J, GALLON M D, et al. Caffeine to optimize cognitive function for military mission-readiness: a systematic review and recommendations for the field[J]. *Nutr Rev*, 2017, 75(suppl 2): 17-35.
- [20] PAJCIN M, WHITE J M, BANKS S, DORRIAN J, PAECH G M, GRANT C L, et al. Effects of

- strategic early-morning caffeine gum administration on association between salivary alpha-amylase and neurobehavioural performance during 50 h of sleep deprivation[J]. *Accid Anal Prev*, 2019, 126: 160-172.
- [21] ALBERTINI B, MELEGARI C, BERTONI S, DOLCI L S, PASSERINI N. A novel approach for dry powder coating of pellets with ethylcellulose. Part II: evaluation of caffeine release[J]. *AAPS Pharmscitech*, 2018, 19: 1426-1436.
- [22] ALGUL D, DUMAN G, OZDEMIR S, ACAR E T, YENER G. Preformulation, characterization, and *in vitro* release studies of caffeine-loaded solid lipid nanoparticles[J]. *J Cosmet Sci*, 2018, 69: 165-173.
- [23] 刘职瑞,叶显撑,王芳,张宁,樊旭熾,鲁莹,等. 咖啡因口崩片的研究[J]. *药学实践杂志*, 2009, 27: 179-182.
- [24] 樊永正,张琛,陈振兴,刘俊杰,鲁莹,钟延强,等. 咖啡因口香糖的制备及含量测定研究[J]. *药学实践杂志*, 2011, 29: 260-262, 268.
- [25] ALBERTO K DE LA HERRÁN-ARITA, FABIO GARCÍA-GARCÍA. Current and emerging options for the drug treatment of narcolepsy[J]. *Drugs*, 2013, 73: 1771-1781.
- [26] LYONS T J, FRENCH J. Modafinil: the unique properties of a new stimulant[J]. *Aviat Space Environ Med*, 1991, 62: 432-435.
- [27] 詹皓. 莫达非尼促醒抗疲劳的用药方案比较和药效特点分析[J]. *空军医学杂志*, 2016, 32: 204-208.
- [28] ESTRADA A, KELLEY A M, WEBB C M, ATHY J R, CROWLEY J S. Modafinil as a replacement for dextroamphetamine for sustaining alertness in military helicopter pilots[J]. *Aviat Space Environ Med*, 2012, 83: 556-564.
- [29] 靳霄,王富贵,叶恩茂,王璐斌,陈品红,雷煜,等. 恢复性睡眠对睡眠限制所致反应抑制功能损伤的改善: 视觉事件相关电位研究[C]//第十八届全国心理学学术会议摘要集——心理学与社会发展. 北京:中国心理学会, 2015: 973-974.
- [30] 张娴,邹豪,高申. 用于战时调节飞行人员睡眠与抗疲劳的精神类药物[J]. *第二军医大学学报*, 2008, 29: 841-844.
- ZHANG X, ZOU H, GAO S. Psychotropic drugs for sleep regulation and anti-fatigue in aircrew members during wartime[J]. *Acad J Sec Mil Med Univ*, 2008, 29: 841-844.
- [31] MURAOKA M, TADA K, NOGAMI Y, ISHIKAWA K, NAGOYA T. Residual effects of repeated administration of triazolam and nitrazepam in healthy volunteers[J]. *Neuropsychobiology*, 1992, 25: 134-139.
- [32] SENECHAL P K. Flight surgeon support of combat operations at RAF Upper Heyford[J]. *Aviat Space Environ Med*, 1988, 59: 776-777.
- [33] 莫海燕. 苯二氮草类与吡唑并嘧啶类在治疗失眠患者中的利弊探讨[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2015, 18: 141-142.
- [34] 王瑞霞,魏兆甫. 失眠的用药选择[J]. *当代医学*, 2010, 16: 87-88.
- [35] KEW G S, SEE B. Zolpidem as a sleep aid for military aviators[J]. *Aerosp Med Hum Perform*, 2018, 89: 406-408.
- [36] CHEN L E, ZHAO A D, ZHANG Q J, WU F, GE Z L, GE H, et al. Investigation of the usefulness of zaleplon at two doses to induce afternoon-sleep under noise interference and its effects on psychomotor performance and vestibular function[J]. *Mil Med Res*, 2016, 3: 1-6.
- [37] 侯成,卢光照,李文清,邹豪. 氟马西尼的药理、药效和剂型应用进展[J]. *药学实践杂志*, 2017, 35: 485-489.
- [38] CURLEY M D, FERRIGNO M, LOVRINCEVIC M M, WYLEGALA J, LUNDGREN C E. Extending submarine crew survival by reducing CO₂ production with quickly reversible sedation[J]. *Aviat Space Environ Med*, 2010, 81: 537-544.
- [39] 侯成,卢光照,张翮,鲁莹,钟延强,邹豪. 氟马西尼不同给药途径的催醒作用评价[J]. *药学实践杂志*, 2018, 36: 30-33, 54.
- [40] KATZ N, PILLAR G, PELED E, SEGEV A, PELED N. Sublingual flumazenil for the residual effects of hypnotics: zolpidem and brotizolam[J]. *Clin Pharmacol Drug Dev*, 2012, 1: 45-51.
- [41] 韩旭庆,黎红华. 失眠症的非药物治疗进展[J]. *中国康复理论与实践*, 2013, 19: 541-543.
- [42] 侯志涛,孙忠人,孙申田. 经颅重复针刺刺激疗法对卒中后失眠患者血清食欲素A水平的影响[J]. *中国针灸*, 2018, 38: 1039-1042, 1052.
- [43] 范亮亮,甘景梨. 军事演习中官兵睡眠状况与应激性失眠交叉滞后分析[J]. *实用医药杂志*, 2017, 34: 1120-1121, 1124.
- [44] PARKER R S, PARKER P. The impact of sleep deprivation in military surgical teams: a systematic review[J]. *J R Army Med Corps*, 2017, 163: 158-163.