·综 述·

苯二氮䓬类药物临床使用专家共识要点解读

刘 飞，陆 峥*
（同济大学附属同济医院精神医学科，上海 200065）

摘要：本文参考相关文献并结合作者的临床经验解读“苯二氮䓬类药物临床使用专家共识”，简要介绍共识的制定背景及主要内容，重点探讨苯二氮䓬类药物特点、临床合理应用、在特殊人群中的使用、不良反应等热点问题，为临床规范用药提供参考。

关键词：苯二氮䓬类药物；专家共识；合理用药
中图分类号：R749.92；R971+.3 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188(2018)10-0716-05
DOI：10.13683/j.wph.2018.10.014

Interpretation of expert consensus for the clinical use of benzodiazepines

LIU Fei, LU Zheng*
(*Department of Psychiatry, Tongji Hospital, Tongji University, Shanghai 200065, China*)

Abstract: This article gives an interpretation for "expert consensus for the clinical use of benzodiazepines" based on relevant literature and author's clinical experience. Through the characteristics of benzodiazepines, clinical rational use, special population user and adverse drug reactions, this review provides a reference for clinical application.

Key words: benzodiazepine; expert consensus; rational use of drug

为规范精神科及神经内科临床合理使用苯二氮䓬类药物，中国药物滥用防治协会组织相关领域专家编写了“苯二氮䓬类药物临床使用专家共识”（以下称简称“共识”），并在2017年正式发表[1]。该共识是专家集思广益的经验总结，但因其证据级别低于指南，故尚达不到指南的标准。本文主要对共识的制定背景及主要内容作一简介，为临床规范用药提供参考依据。

1 背景介绍

自1960年氯氮䓬（利眠宁）上市以来，苯二氮䓬类药物以其起效快、疗效确切及相对安全的特点而被广泛应用于临床各科，目前市面上约有35种苯二氮䓬类药物衍生物，其中21种在全球范围内获批准。苯二氮䓬类药物现已成为临床不可或缺的一类药物，其主要用于焦虑、失眠、兴奋激越、紧张综合征、癫痫、肌痉挛、酒精戒断及外科术前的辅助用药等。苯二氮䓬类药物虽已得到广泛应用，但仍缺乏临床应用的较详实资料；此外，苯二氮䓬类药物虽结构相似，但药理作用、临床应用特点不尽相同，因此，不少同行对苯二氮䓬类药物的药理特性、药物选择、使用方法、使用理念及滥用防治等知识相对缺乏，容易出现该用时不敢用及不合理使用等情况。国内专科医院和综合医院心理科的苯二氮䓬类药物使用率分别达到了34.3%和33.8%，在使用时间上，相当比例的患者使用时间超过4周[2-3]。一般认为，对苯二氮䓬类药物的依赖和耐受性可以快速

收稿日期：2018-02-22；**修回日期：**2018-09-06
作者简介：刘 飞，住院医师。研究方向：精神分裂症的功能影像学研究。
通信作者：陆 峥，主任医师、教授、博士生导师。研究方向：失眠障碍的临床诊疗，精神分裂症的基础及临床研究。
基金项目：上海市重中之中临床重点学科(2017ZZ02020)；国家重点研发计划(2016YFC1306805)；国家自然科学基金(81471359)；上海市科委中西医引导项目(14411963400)。

形成，大量、连续使用 3 周即有可能出现撤药综合征。因此，中国药物滥用防治协会的专家编写共识，目的是为临床医生能够更合理地使用苯二氮䓬类药物提供参考，尽量减少不良后果的发生。

2　药理学特征

有关苯二氮䓬类药物的药理机制研究，源于在大脑 γ- 氨基丁酸 A（$GABA_A$）受体上发现了苯二氮䓬类受体。苯二氮䓬类药物通过升高抑制性神经递质 GABA 与受体的亲和力从而完成与 $GABA_A$ 受体的特异性结合，而非直接激活受体。GABA 与 $GABA_A$ 受体亲和力增加促进氯离子通道开放，使 GABA 的中枢抑制效应增强 [4]。$GABA_A$ 受体有 6 种 α 亚单位（α_1、α_2、α_3、α_4、α_5 和 α_6），是与苯二氮䓬受体结合的区域，不同的 α 亚单位与苯二氮䓬类药物亲和性不同，因此不同的药物具有不同的药物代谢动力学特征、产生不同的临床效应 [5]。此外，苯二氮䓬类药物受体广泛存在于中枢神经系统，包括皮层、丘脑、海马及纹状体等，所以在介导抗焦虑、镇静和抗惊厥作用的同时，可能会引起顺行性遗忘，影响记忆功能 [6]。

3　临床常用的苯二氮䓬类药物

地西泮属长效、中等强度药物，口服吸收迅速、完全，主要在肝脏代谢，经肾排泄。生物利用度为 100%，达峰时间为 0.5 ～ 1.5 h，半衰期为 26 ～ 50 h，细胞色素 P450（CYP450）代谢酶为 2C19、3A4。地西泮具有镇定、催眠、抗焦虑、抗惊厥和肌肉松弛作用，目前多用于治疗酒精依赖的戒断反应以及癫痫持续状态。因其半衰期长，所以重复给药可在体内积聚；此外，地西泮用于老年人的安全性较低，可能引起跌倒，增加外伤风险，因此目前地西泮已较少应用于助眠。另外，应注意卟啉病及肝、肾功能不全者慎用。必须注意的是，地西泮能透过胎盘屏障，且能进入母乳，因此，孕妇及哺乳期女性禁用。

奥沙西泮是地西泮的主要代谢产物，口服吸收好，但吸收速度较慢，达峰时间为 1.5 ～ 2 h，生物利用度为 99%，半衰期为 5 ～ 12 h。在临床应用中更适用于无需立即入睡的患者，对改善后半程睡眠障碍疗效更佳。该药不经过 CYP450 代谢，经由肾脏排出，故对肝功能不全者相对安全，且在体内无蓄积作用，代谢不受年龄影响，不容易与其他药物发生相互作用。奥沙西泮的半衰期接近正常睡眠周期，所以服药后第二天大多无头晕感，宿醉反应少，安全性高，适用于老年人，且患者使用的满意度较高。起效慢、不容易蓄积等特点也使其成瘾风险较之其他苯二氮䓬类药物更小。在药物对认知功能的影响方面，虽然普遍认为苯二氮䓬类药物对认知功能尤其记忆功能存在影响，但研究发现奥沙西泮优于其他苯二氮䓬类药物 [7]。

劳拉西泮是一种高效能、中短效的苯二氮䓬类药物，口服吸收完全，达峰时间约 2 h，生物利用度为 99%，半衰期为 10 ～ 20 h。该药同样不经过 CYP450 代谢，经由肾脏排出，但严重肝功能不全患者其半衰期可能延长，故禁用。在各种苯二氮䓬类药物中，该药的抗焦虑作用最强，是地西泮的 2 ～ 5 倍，通常治疗焦虑症的日剂量为 2 ～ 6 mg，分 2 ～ 3 次口服。劳拉西泮还可有效地控制癫痫持续状态，是持续性全身性强直、阵挛性发作等初期控制的首选药物。在精神科临床治疗中，其常用于辅助抗精神病药物治疗急性兴奋激越等。虽然在联合用药的情况下可减少抗精神病药物用量，但在精神分裂症的长期治疗中其作用尚无定论。

艾司唑仑是中等半衰期的苯二氮䓬类药物，其平均半衰期为 10 ～ 24 h，口服后吸收良好，生物利用度为 90%，达峰时间＜ 2 h，主要在肝脏代谢，CYP450 代谢酶为 3A4，经肾排泄，当肾小球滤过率低于 30 ml/min 时，艾司唑仑须谨慎使用。临床中，相较于其他苯二氮䓬类药物，该药安全性较好，出现反跳性失眠的情况较少，可作为睡眠障碍患者初期苯二氮䓬类用药的选择，当疗效欠佳时可更换其他药物。

咪达唑仑是短效苯二氮䓬类药物，吸收迅速，根据给药途径的不同，达峰时间从 20 ～ 60 min 不等，半衰期为 1 ～ 3 h。在中枢神经系统可与苯二氮

草受体高度特异性结合从而产生抑制作用，因此在临床麻醉及各种镇静治疗中被广泛应用。其 CYP450 代谢酶为 3A4、3A5，有明显的首过效应，口服生物利用度较低，肌注生物利用度约为 90%。由于有短效、水溶性等特点，虽然其能迅速进入中枢神经系统，迅速再分布，但作用时间短，需要持续地注入才能维持镇静。与其他苯二氮䓬类药物相比，咪达唑仑引起遗忘的作用更强。值得注意的是，静脉注射时应注意其呼吸抑制作用，虽然低剂量（0.075 mg/kg）给药的中枢抑制作用不明显，但该药抑制效果的出现较为突然，因此当剂量接近或超过此剂量时建议在有监护及复苏的设备条件下谨慎使用。但咪达唑仑对心血管系统影响较小，故可安全应用于低心排量患者。

阿普唑仑是高效价、中效（中等半衰期）苯二氮䓬类药物，口服吸收好，生物利用度＞ 80%，达峰时间为 1 ～ 2 h，半衰期为 11 ～ 15 h，CYP450 代谢酶为 3A4，以原始药物和代谢产物的形式经尿液排出。该药常用于焦虑障碍，0.2 mg 起始即可有效控制焦虑急性发作症状，对睡眠障碍中延长睡眠时间也有效果，但停用时常会引起焦虑症状反跳，所以在用药剂量及用药时长上须慎重。目前，由于阿普唑仑抗焦虑效果好，用于助眠时不易产生宿醉感以及价格优势等，其在各级医院中广泛使用，因此应格外注意该药使用过程中的耐受性及药物依赖。高剂量、长期（2 ～ 24 mg/d，用药 8 周～ 3 年）应用产生戒断综合征的可能性大，表现为严重的焦虑、烦躁、紧张感及失眠。突然停药、减药过快、剂量过大是产生戒断反应的主要原因。建议减药速度需慢，每 3 d 减量不超过 1 mg，减药期维持 2 ～ 3 月，并监测戒断症状发生。此外，卟啉病及肝、肾功能不全者慎用。

氯硝西泮口服易吸收，生物利用度＞ 80%，达峰时间为 1 ～ 4 h，半衰期 24 ～ 56 h，经肝脏完全代谢，由肾脏排出，CYP450 代谢酶为 3A4。该药能透过胎盘屏障，可分布于母乳，且其具有致畸作用，故而妊娠及哺乳期女性禁用。该药抗惊厥作用强，可用于各种类型癫痫发作、肌阵挛相关的异常运动。同时，该药在抗焦虑方面同样具有优势，对于急性发作的焦虑，如惊恐障碍，低剂量（0.5 mg）使用即可产生快速缓解作用。氯硝西泮半衰期长，可在体内蓄积，从而导致困倦这一不良反应常见；此外，患者有时有宿醉感，故老年人应慎用以减少跌倒的发生风险。

4 苯二氮䓬类药物的合理应用

苯二氮䓬类药物在临床上的主要用途包括焦虑障碍、睡眠障碍、抽搐、酒精依赖戒断症状（AWS）以及在内、外科和精神科的联合用药。共识重点介绍前 4 个方面的应用以及撤药方案。

苯二氮䓬类药物在焦虑障碍（ICD-10 分类）中使用主要涉及惊恐障碍、广泛性焦虑障碍、恐惧症、强迫症及应激相关障碍。因有较好的耐受性，常用于焦虑障碍的初始治疗。此外，在抗抑郁药物的治疗早期，部分患者会出现药源性焦虑，且抗抑郁药物起效滞后，通常需 3 ～ 4 周，故早期可用苯二氮䓬类药物尽快控制症状，待抗抑郁药物全面起效后，再逐渐停用苯二氮䓬类药物。需要注意的是，苯二氮䓬类药物应在推荐使用的最低有效剂量短程使用，一般为 2 ～ 4 周，连续使用 6 周以上，常会出现失眠、焦虑等撤药症状。对于给药间歇期出现的焦虑，可酌情加量或者在日总量不变的基础上分次使用。

苯二氮䓬类药物治疗睡眠障碍时，应在病因治疗、认知行为治疗和睡眠健康教育的基础上酌情给药，以最低剂量达到满意的治疗效果。把握按需、间断、适量的用药原则，一般每周服药 3 ～ 5 d，持续时间不超过 3 ～ 4 周。在选择药物时，短半衰期药物主要用于改善入睡困难症状，中半衰期药主要用于改善维持睡眠困难，长半衰期药主要用于改善维持睡眠困难和早醒。用药过程中应预防依赖 / 成瘾并告知患者注意事项，撤药时宜采用逐渐减量的方法。

抽搐可见于癫痫发作、破伤风、高热、中毒及脑炎等。对于癫痫持续状态所见的抽搐，氯硝西泮

抗惊厥作用更强，地西泮起效更快，劳拉西泮则药效更为持久；静脉注射为首选的给药方式。破伤风引起的抽搐，可用地西泮 5 ～ 10 mg 口服或静脉注射，一日 3 ～ 4 次控制。高热、中毒及脑炎引起的惊厥性抽搐，可选用地西泮进行缓解。

苯二氮䓬类药物是目前治疗 AWS 疗效佳、安全性高的药物。中长效苯二氮䓬类药物能更有效控制癫痫和 AWS，撤药反应轻，但是起效慢，有过度镇静和呼吸抑制风险；中短效苯二氮䓬类药物起效快，安全性相对高，但成瘾性及滥用风险高。因此，临床用药需综合药动学参数、起效时间、成瘾潜力以及躯体状况和耐受情况等。具体实施方法包括固定给药方案和对症给药方案，均应基于“临床机构酒精依赖戒断评估表”的评估，参考相关文献[8]。总之，治疗 AWS 要按照及时、足量的原则，这与苯二氮䓬类药物治疗睡眠障碍原则不同。

除个别治疗之外，苯二氮䓬类药物使用应掌握短期、低剂量、间断治疗的原则。严格遵循适应证，根据患者疾病特点及躯体状况等来选择合适药物，从最低有效剂量开始治疗，规范治疗疗程，定期评估，按时撤药。考虑撤药之前，应根据药物使用时间及剂量来决定停药方案，辅以心理支持（如认知行为治疗）可提高撤药成功率[9]。推荐的撤药方法有：每两周减少原剂量的四分之一，直至停药；前两周分别减少原剂量的 25%，之后每周减少 10% 直至停药。值得注意的是 65 岁以上的患者和使用超过一个月的患者都应积极撤药，老年人机体调节能力差，撤药进程应放缓。

5　苯二氮䓬类药物在特殊人群的使用

老年人在失眠或焦虑时常使用苯二氮䓬类药物。苯二氮䓬类药物的使用率随着年龄的增高而升高，但由于老年人机体代谢原因，常发生蓄积，易于过量，或影响步态、认知功能等。故应慎重选择治疗方案，可优先考虑非药物治疗，或非苯二氮䓬类药物。美国老年医学学会及精神病学组织等不建议使用苯二氮䓬类药物，代之以睡眠限制 - 睡眠压迫疗法和焦虑或失眠的认知行为疗法，以及替代药物[10]。在必须使用苯二氮䓬类药物时，推荐剂量减半使用，低剂量开始，同时应尽量避免使用长半衰期药物，服药期间密切观察药物不良反应。

物质依赖或滥用者在使用苯二氮䓬类药物治疗期间较常人更容易发生依赖，因此主张短期使用，时间应控制在 2 ～ 4 周，注意应禁酒，戒断治疗完成后停用苯二氮䓬类药物。

目前尚无充足的安全性证据证明孕期可使用苯二氮䓬类药物，尤其孕期前 3 个月。若正在服药，准备怀孕，建议孕前缓慢停药。

特殊躯体疾病患者，如慢性阻塞性肺疾病、睡眠呼吸暂停综合征应避免使用苯二氮䓬类药物；肝功能不全患者可低剂量起始使用奥沙西泮、劳拉西泮。

苯二氮䓬类药物在儿童和青少年中缺少足够的安全性和疗效依据，奥沙西泮、劳拉西泮可在 12 岁以上酌情口服用药。癫痫患者可给予氯硝西泮，10 岁或体质量在 30 kg 以上者按药典换算[11]。

6　不良反应及处理

苯二氮䓬类药物较常见的不良反应包括过度镇静、运动与意识障碍、口齿不清及共济失调等，其中尤以过度镇静最为常见，因此禁用于重症肌无力、共济失调、睡眠呼吸暂停综合征、慢性呼吸功能衰竭、闭角型青光眼（手术治愈后除外）及中枢神经抑制剂急性中毒者。一旦发生药物过量，除常规支持治疗外，可用拮抗剂（氟马西尼）、纳洛酮等处理。

7　总结

苯二氮䓬类药物已上市半个多世纪，在全球具有庞大的处方量，在临床中产生不可或缺的治疗作用的同时，在药物选择、合理使用及滥用的防治等方面也带来了巨大的挑战。此次共识的发布，将为国内临床医生提供更多规范性指导，提高苯二氮䓬类药物的合理化使用水平。同时也应看到，苯二氮䓬类药物在诸多领域的应用尚缺乏足够的循证医学证据，因此未来随着科技的进步、科学研究的深入，

本共识仍有待进一步丰富和修订。

参考文献：

[1] 刘铁桥, 司天梅, 张朝辉, 等. 苯二氮䓬类药物临床使用专家共识[J]. 中国药物滥用防治杂志, 2017, 23(1): 4-6.

[2] 姚树永. 精神专科医院住院患者镇静催眠药应用时点的调查分析[J]. 当代医学, 2013, 19(30): 77-78.

[3] 陈大才, 范健, 陈晓军, 等. 综合医院精神/心理科住院患者使用苯二氮䓬类药调查[J]. 临床精神医学杂志, 2011, 21(1): 57-57.

[4] 司天梅, 刘铁桥, 张朝辉, 等. 苯二氮䓬类药物的药理学[J]. 中国药物滥用防治杂志, 2017, 23(2): 70-74.

[5] Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P. Comprehensive textbook of psychiatry[M]. 9th Edition. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 2009.

[6] Guerrini G, Ciciani G. Benzodiazepine receptor ligands: a patent review (2006-2012)[J]. Expert Opin Ther patents, 2013, 23(7): 843-866.

[7] Beracochea D. Anterograde and retrograde effects of benzodiazepines on memory[J]. Scientific World J, 2006, 6: 1460-1465.

[8] 张朝辉, 贾福军, 郭万军, 等. 苯二氮䓬类药物的临床使用[J]. 中国药物滥用防治杂志, 2017, 23(3): 132-138.

[9] Aguiluz J, Álvarez M, Pimentel E, *et al*. How to face a patient with benzodiazepine dependence in primary health care?[J]. Medwave, 2018, 18(1): e7159-e7159.

[10] Markota M, Rummans TA, Bostwick JM, *et al*. Benzodiazepine use in older adults: dangers, management, and alternative therapies[J]. Mayo Clin Proc, 2016, 91(11): 1632-1639.

[11] 牛雅娟, 刘铁桥, 赵敏. 苯二氮䓬类药物在特殊人群中的使用[J]. 中国药物滥用防治杂志, 2017, 23(4): 196-198.

（责任编辑：王 佳）

国家药监局全面排查疫苗生产企业 未发现影响疫苗质量安全问题

(2018-09-07)[2018-09-29] http://cnda.cfda.gov.cn/WS04/CL2056/330154.html

为及时发现和消除疫苗生产环节的风险隐患，国家药监局自 7 月 23 日至 8 月 9 日，派出 45 个检查组，对全国现有 45 家疫苗生产企业（不含长春长生生物科技有限责任公司）开展全面彻底的风险排查。根据药品生产质量管理规范（品 GMP）判定标准，排查结果显示，现有在产企业的疫苗品种生产正常，目前未发现影响疫苗质量安全的问题。

经排查，现有 45 家疫苗生产企业中，38 家在产疫苗企业能够按照药品 GMP 的要求组织生产，建立了较为完善的质量管理系统；人员配备、设施设备符合生产要求，产量与设计产能匹配；能够按照《中国药典》、药品注册标准要求对疫苗进行质量控制。7 家疫苗生产企业因许可证过期未申请换发、企业经营不善、车间改造等原因，均已停产三年以上，无产品在市场流通使用。

检查组在对疫苗企业生产进行风险排查时，兼顾不同疫苗种类的特点和历史上检查曾经发现过的问题，实行系统性检查与重点检查相结合，每到一家企业，对厂房设备、物料管理、生产管理、质量管理、实验室控制等系统进行全面“体检”。同时重点核查批生产记录真实性、实验室检验数据真实性、批签发数量和实际上市数量的一致性、批签发申报资料真实性。针对国家储备的重点疫苗品种企业，进行重点跟进督导。

国家药监局表示，坚决贯彻落实中央关于吉林长春长生公司问题疫苗案件调查处理的决定，切实加强疫苗质量监管，及时发现和消除风险隐患，保障人民群众用药安全。要落实省级药品监管部门对疫苗生产企业日常监管责任，保持对疫苗产品监管的高压态势；落实企业主体责任，进一步完善质量管理体系，建立质量安全追溯体系，落实产品风险报告制度；细化各类疫苗批签发指导原则，特别是对狂犬病疫苗、百白破疫苗、脊髓灰质炎疫苗等生产过程和质量控制较为复杂的品种，全面增强风险控制；加大飞行检查和跟踪督查的力度，及时严厉查处违法违规行为。