

中国成人失眠诊断与治疗指南

中华医学会神经病学分会睡眠障碍学组

失眠是临床最为常见的睡眠障碍类型。长期失眠对于正常生活和工作会产生严重负面影响,甚至会导致恶性意外事故的发生^[1]。2002 年全球 10 个国家失眠流行病学研究(问卷调查)结果显示 45.4% 的中国人在过去 1 个月中曾经历过不同程度失眠^[2]。为了规范失眠治疗药物的临床应用,失眠诊疗共识专家组于 2004 年起草了中国失眠定义、诊断及药物治疗专家共识,历经多次修订,于 2006 年正式发表。该共识对于规范失眠的临床诊治已经发挥重要指导作用。2010 年,中华医学会神经病学分会睡眠障碍学组邀请相关学科专家,按照循证医学原则,参考近年来失眠诊疗领域相关的进展资料,结合我国国情,经多次讨论形成中国成人失眠诊断与治疗指南,旨在为临床医师提供一套规范化的成人失眠诊疗框架。在临床实践过程中,医师在参照本指南时仍应结合患者具体病情进行个体化处理。

一、治疗方案推荐强度的划分标准

本指南对治疗方案进行推荐时主要参考已有的循证医学资料,兼顾国内现有条件下的临床可操作性,对于国内常用但未通过有效循证医学模式验证的治疗方法,参照其疗效评估、风险估计、经济负担和实用性等多方面因素,经专家讨论达成共识进行推荐。推荐的强度分为 4 级(I 级最强,IV 级最弱):I 级推荐:基于循证医学 1 级证据或获得大多数认可的 2 级证据,若无禁忌可直接用于临床实践;II 级推荐:基于循证医学 2 级证据或高度一致的专家共识,适应证充分时可应用;III 级推荐:基于循证医学 3 级证据或专家共识,可在与患者讨论后采用;IV 级推荐:可选择性方案,需告知患者可能的潜在风险,不用于无适应证的患者。

二、失眠的定义与分类

失眠通常指患者对睡眠时间和(或)质量不满足并影响日间社会功能的一种主观体验。失眠表现为入睡困难(入睡时间超过 30 min)、睡眠维持障碍(整夜觉醒次数 ≥ 2 次)、早醒、睡眠质量下降和总睡眠时间减少(通常少于 6 h),同时伴有日间功能障碍。失眠根据病程分为:急性失眠(病程 < 1 个月);亚急性失眠(病程 ≥ 1 个月, < 6 个月)和慢性失眠(病程 ≥ 6 个月)。失眠按病因可划分为原发性和继发性两类。原发性失眠通常缺少明确病因,或在排除可能引起失眠的病因后仍遗留失眠症状,主要包括心理生理性失眠、特发性失眠和主观性失眠 3 种类型。原发性失眠的诊断缺乏特

异性指标,主要是一种排除性诊断。当可能引起失眠的病因被排除或治愈以后,仍遗留失眠症状时即可考虑为原发性失眠^[3]。继发性失眠包括由于躯体疾病、精神障碍、药物滥用等引起的失眠,以及与睡眠呼吸紊乱、睡眠运动障碍等相关的失眠。失眠常与其他疾病同时发生,有时很难确定这些疾病与失眠之间的因果关系,故近年来提出共病性失眠(comorbid insomnia)的概念,用以描述那些同时伴随其他疾病的失眠。

三、失眠的临床评估和诊断

(一)临床评估

1. 病史采集:临床医师需仔细询问病史,包括具体的睡眠情况、用药史以及可能存在的物质依赖情况,进行体格检查和精神心理状态评估。睡眠状况资料获取的具体内容包括失眠表现形式、作息规律、与睡眠相关的症状以及失眠对日间功能的影响等。可以通过自评量表工具、家庭睡眠记录、症状筛查表、精神筛查测试以及家庭成员陈述等多种手段收集病史资料。推荐的病史收集过程(1~7 为必要评估项目,8 为建议评估项目)如下:(1)通过系统回顾明确是否存在神经系统、心血管系统、呼吸系统、消化系统和内分泌系统等疾病,还要排查是否存在其他各种类型的躯体疾病,如皮肤瘙痒和慢性疼痛等;(2)通过问诊明确患者是否存在心境障碍、焦虑障碍、记忆障碍,以及其他精神障碍;(3)回顾药物或物质应用史,特别是抗抑郁药、中枢兴奋性药物、镇痛药、镇静药、茶碱类药、类固醇以及酒精等精神活性物质滥用史;(4)回顾过去 2~4 周内总体睡眠状况,包括入睡潜伏期(上床开始睡觉到入睡的时间),睡眠中觉醒次数、持续时间和总睡眠时间。需要注意在询问上述参数时应取用平均估计值,不宜将单夜的睡眠状况和体验作为诊断依据;(5)进行睡眠质量评估,可借助于匹兹堡睡眠质量指数(Pittsburgh Sleep Quality Index,PSQI)问卷等量表工具;(6)通过问诊或借助于量表工具对日间功能进行评估,排除其他损害日间功能的疾病;(7)针对日间思睡(daytime sleepiness)患者进行 Epworth 思睡量表(Epworth Sleepiness Scale,ESS)评估,结合问诊筛查睡眠呼吸紊乱及其他睡眠障碍;(8)如有可能,在首次系统评估前最好由患者和家人协助完成为期 2 周的睡眠日记,记录每日上床时间,估计睡眠潜伏期,记录夜间觉醒次数以及每次觉醒的时间,记录从上床开始到起床之间的总卧床时间,根据早晨觉醒时间估计实际睡眠时间,计算睡眠效率(即实际睡眠时间/卧床时间 $\times 100\%$),记录夜间异常症状(异常呼吸、行为和运动等),日间精力与社会功能受影响的程度,午休情况,日间用药情况 and 自我体验。

2. 量表测评:包括自评与他评失眠相关测评量表:(1) ESS;(2)失眠严重程度指数 (Insomnia Severity Index, ISI); (3) PSQI;(4) Beck 抑郁量表;(5) 状态特质焦虑问卷 (State-Trait Anxiety Inventory, STAI); (6) 疲劳严重程度量表 (Fatigue Severity Scale); (7) 生活质量问卷 (SF-36); (8) 睡眠信念和态度问卷 (Dysfunctional Beliefs and Attitudes about Sleep Questionnaire)。

3. 客观评估:与健康人相比,失眠患者由于神经心理或认知行为方面的改变^[4-5],对睡眠状况的自我评估更容易出现偏差^[6],必要时需采取客观评估手段进行甄别。整夜多导睡眠图 (polysomnogram, PSG) 主要用于睡眠障碍的评估和鉴别诊断。对慢性失眠患者鉴别诊断时可以进行 PSG 评估^[7-8]。多次睡眠潜伏期试验 (multiple sleep latency test, MSLT) 用于发作性睡病和日间睡眠过度 (EDS) 等疾病的诊断与鉴别诊断。体动记录仪 (actigraph) 可以在无 PSG 监测条件时作为替代手段评估患者夜间总睡眠时间和睡眠模式^[9]。神经功能影像学为失眠的诊断和鉴别诊断开拓崭新的领域^[10],囿于设备昂贵,在临床实践中尚无法推广。

(二) 诊断

失眠的诊断必须符合以下条件^[11]:

1. 存在以下症状之一:入睡困难、睡眠维持障碍、早醒、睡眠质量下降或日常睡眠晨醒后无恢复感 (non-restorative sleep)。

2. 在有条件睡眠且环境适合睡眠的情况下仍然出现上述症状。

3. 患者主诉至少下述 1 种与睡眠相关的日间功能损害:(1) 疲劳或全身不适;(2) 注意力、注意维持能力或记忆力减退;(3) 学习、工作和(或)社交能力下降;(4) 情绪波动或易激惹;(5) 日间思睡;(6) 兴趣、精力减退;(7) 工作或驾驶过程中错误倾向增加;(8) 紧张、头痛、头晕,或与睡眠缺失有关的其他躯体症状;(9) 对睡眠过度关注。

四、失眠的治疗

(一) 总体目标

尽可能明确病因,达到以下目的:(1) 改善睡眠质量和(或)增加有效睡眠时间;(2) 恢复社会功能,提高患者的生活质量;(3) 减少或消除与失眠相关的躯体疾病或与躯体疾病共病的风险;(4) 避免药物干预带来的负面效应。

(二) 干预方式

失眠的干预措施主要包括药物治疗和非药物治疗。对于急性失眠患者宜早期应用药物治疗^[12]。对于亚急性或慢性失眠患者,无论是原发还是继发,在应用药物治疗的同时应当辅助以心理行为治疗,即使是那些已经长期服用镇静催眠药物的失眠患者亦是如此^[13]。针对失眠的有效心理行为治疗方法主要是认知行为治疗 (cognitive behavioral therapy for insomnia, CBT-I)。目前国内能够从事心理行为治疗的专业资源相对匮乏,具有这方面专业资质认证的人员不多,单纯采用 CBT-I 也会面临依从性问题^[14],所以药物干预仍然占据失眠治疗的主导地位。除心理行为治疗之外的其他非

药物治疗,如饮食疗法、芳香疗法、按摩、顺势疗法、光照疗法等,均缺乏令人信服的大样本对照研究^[15-17]。传统中医学治疗失眠的历史悠久,但囿于特殊的个体化医学模式,难以用现代循证医学模式进行评估。应强调睡眠健康教育的重要性,即在建立良好睡眠卫生习惯的基础上,开展心理行为治疗、药物治疗和传统医学治疗。

(三) 失眠的药物治疗

尽管具有催眠作用的药物种类繁多,但其中大多数药物的主要用途并不是治疗失眠。目前临床治疗失眠的药物主要包括苯二氮草类受体激动剂 (benzodiazepine receptor agonists, BZRAs)、褪黑素受体激动剂和具有催眠效果的抗抑郁药物。抗组胺药物 (如苯海拉明)、褪黑素以及缬草提取物虽然具有催眠作用,但是现有的临床研究证据有限,不宜作为失眠常规用药^[18]。酒精 (乙醇) 不能用于治疗失眠。

1. BZRAs: 分为传统的苯二氮草类药物 (benzodiazepine drugs, BZDs) 和新型非苯二氮草类药物 (nonbenzodiazepine drugs, non-BZDs)。BZDs 于 20 世纪 60 年代开始使用,可非选择性激动 γ 氨基丁酸受体 A ($GABA_A$) 上不同的 α 亚基,具有镇静、抗焦虑、肌松和抗惊厥作用。20 世纪 80 年代开始,以唑吡坦 (zolpidem) 为代表的 non-BZDs 先后应用于失眠的临床治疗。由于它们对 $GABA_A$ 上的 $\alpha 1$ 亚基更具选择性,主要发挥催眠作用。(1) BZDs: 种类较多,如艾司唑仑 (estazolam)、氟西泮 (flurazepam)、夸西泮 (quazepam)、替马西泮 (temazepam)、三唑仑 (triazolam)、阿普唑仑 (alprazolam)、氯氮草 (chlordiazepoxide)、地西泮 (diazepam)、劳拉西泮 (lorazepam)、咪达唑仑 (midazolam),前 5 种药物获美国 FDA 批准用于失眠的治疗。需要注意,在国内三唑仑属一类精神药品管理,不推荐用于失眠的治疗,其他所列 BZDs 均纳入二类精神药品管理。这些 BZDs 可以缩短失眠者的睡眠潜伏期、增加总睡眠时间,不良反应包括日间困倦、头昏、肌张力减退、跌倒、认知功能减退等^[19-22]。老年患者应用时尤须注意药物的肌松作用和跌倒风险。使用中-短效 BZDs 治疗失眠时有可能引起反跳性失眠。持续使用 BZDs 后,在停药时可能会出现戒断症状。对于有物质滥用史的失眠患者需要考虑到潜在的药物滥用风险。BZDs 禁用于妊娠或泌乳期的妇女、肝肾功能损害者、阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患者以及重度通气功能缺损者。(2) non-BZDs: 包括唑吡坦、唑吡坦控释剂 (zolpidem-CR)、佐匹克隆 (zopiclone)、右佐匹克隆 (eszopiclone) 和扎来普隆 (zaleplon),具有与 BZDs 类似的催眠疗效^[23-24]。由于 non-BZDs 半衰期短,次日残余效应被最大程度地降低,一般不产生日间困倦,产生药物依赖的风险较传统 BZDs 低,治疗失眠安全、有效,长期使用无显著药物不良反应^[25-28],但有可能在突然停药后发生一过性的失眠反弹^[29]。部分 BZRAs 药物安全性评估见表 1。

2. 褪黑素和褪黑素受体激动剂:褪黑素参与调节睡眠-觉醒周期,可以改善时差变化引起的症状、睡眠时相延迟综合征和昼夜节律失调性睡眠障碍,但由于临床应用尚无一致性结论^[30],故不建议将褪黑素作为催眠药物来使用。褪黑

表 1 常用镇静催眠药物治疗剂量内产生的不良反应及并发症

药物	宿醉效果	失眠反跳	耐受性	成瘾性	备注
苯二氮䓬类药物					
三唑仑	0	+++	+++	++	不良反应和成瘾性严重,慎用
咪达唑仑	0	+++	+++	++	慎用
氯硝西泮	+ ~ ++	+ + ~ + + +	+ + ~ + + +	++	注意防跌倒
氟西泮	+++	0 ^a	+	++	老年人慎用,以防跌倒和骨折
硝西泮	+++	0 ^a	+	++	
地西泮	++	++	+	+	
阿普唑仑		+	+	+	
艾司唑仑		+	+	+	
劳拉西泮	0	+	+	+	
非苯二氮䓬类药物					
唑吡坦	0	+	0	0	长期和(或)大量使用出现宿醉效果和耐受性增加
佐匹克隆	++	++	++	+	剂量>7.5 mg 疗效不增加而不良反应明显
扎来普隆	无资料	0	±5 周产生	无资料	午夜服用 10 mg, 5.0~6.5 h 后无过度镇静作用,对精神运动无明显影响
右佐匹克隆	0	0	0	0	长期和(或)大量使用出现宿醉效果和耐受性增加

注:^a半衰期长的苯二氮䓬类催眠药物失眠反跳发生晚或不详;0:无影响;+:轻度后果;+:中度后果;+++:严重后果

素受体激动剂包括雷美尔通(ramelteon)、特斯美尔通(Ⅲ期临床中, tasimelteon)、阿戈美拉汀(agomelatine)等。雷美尔通是目前临床使用的褪黑素受体 MT1 和 MT2 激动剂,可缩短睡眠潜伏期、提高睡眠效率、增加总睡眠时间,可用于治疗以入睡困难为主诉的失眠以及昼夜节律失调性睡眠障碍^[31-32]。此外,雷美尔通对于合并睡眠呼吸障碍的失眠患者安全有效。由于没有药物依赖性,也不会产生戒断症状,故已获准长期治疗失眠。阿戈美拉汀既是褪黑素受体激动剂也是 5-羟色胺受体拮抗剂,因此具有抗抑郁和催眠双重作用,能够改善抑郁障碍相关的失眠,缩短睡眠潜伏期,增加睡眠连续性^[33]。与 BZDs 药物不同,褪黑素受体激动剂可以作为不能耐受前述催眠药物患者以及已经发生药物依赖患者的替代治疗。

3. 抗抑郁药物:部分抗抑郁药具有催眠镇静作用,在失眠伴随抑郁、焦虑心境时应用较为有效^[13]。(1)三环类抗抑郁药物:阿米替林能够缩短睡眠潜伏期、减少睡眠中觉醒、增加睡眠时间、提高睡眠效率,但其同时减少慢波睡眠,不同程度减少 REM 睡眠,且不良反应多,如抗胆碱能作用引起的口干、心率加快、排尿困难等。因此,不作为失眠的首选药物。小剂量的多塞平(3~6 mg/d)因有专一性抗组胺机制可以改善成人和老年慢性失眠患者的睡眠状况,具有临床耐受性良好,无戒断效应的特点^[34-36],近年来国外已作为失眠治疗的推荐药物之一。(2)选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRIs):虽无明确催眠作用,但可以通过治疗抑郁和焦虑障碍而改善失眠症状。部分 SSRIs 延长睡眠潜伏期,增加睡眠中的觉醒,减少睡眠时间和睡眠效率,减少慢波睡眠,可能增加周期性肢体运动和 NREM 睡眠期的眼活动。某些患者在服用时甚至可能加重其失眠症状,因此,一般建议 SSRIs 在白天服用。(3)5-羟色胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂

(SNRIs):包括文拉法新和度洛西汀。因可治疗抑郁和焦虑状态而改善失眠。不足之处几乎与 SSRIs 相同。(4)其他抗抑郁药物:小剂量米氮平(15~30 mg/d)能缓解失眠症状^[37];小剂量曲唑酮(25~100 mg/d)具有镇静效果,可以用于治疗失眠和催眠药物停药后的失眠反弹。(5)抗抑郁药物与 BZRAs 联合应用:慢性失眠常与抑郁症状同时存在,在应用抗抑郁药物治疗的开始阶段,同时联合使用短效 BZRAs 有益于尽快改善失眠症状,提高患者依从性。例如,唑吡坦和部分 SSRIs(帕罗西汀等)联用可以快速缓解失眠症状,提高生活质量,同时协同改善抑郁和焦虑症状^[38-39]。

常用失眠治疗药物的用法用量和主要适应证参见表 2。

4. 药物治疗的具体建议:药物治疗的关键在于把握获益与风险的平衡。在选择干预药物时需要考虑症状的针对性、既往用药反应、患者一般状况、当前用药的相互作用、药物不良反应以及现患的其他疾病。在遵循治疗原则的同时还需兼顾个体化原则。(1)给药方式:BZRAs 一般在夜间睡前给药,每晚服用 1 次,称之为药物连续治疗。对于慢性失眠患者,从安全角度和服药的依从性方面考虑^[40],提倡 non-BZDs 药物间歇治疗,即每周选择数晚服药而不是连续每晚用药。间歇治疗具体间隔的频次尚无定论,推荐间歇给药的频率为每周 3~5 次^[28,41-42]。至于具体哪一晚给药更合适?基于唑吡坦的临床试验结果认为,应由患者根据睡眠需求“按需”服用^[43-45](Ⅱ级推荐)。“按需”的具体决策可参考如下标准^[12]:①预期入睡困难时:于上床睡眠前 5~10 min 服用;②根据夜间睡眠的需求:于上床后 30 min 仍不能入睡时服用;③夜间醒来无法再次入睡,且距预期起床时间大于 5 h,可以服用(仅适合使用短半衰期药物);④根据白天活动的需求(次日有重要工作或事务时),于睡前服用。具有催眠作用的抗抑郁药物和褪黑素受体激动剂于睡前服用。主

表 2 常用镇静催眠药物的用法用量和主要适应证

药物	半衰期	成年人用法用量	主要适应证
地西泮	20~50 h	5~10 mg, 睡前口服	入睡困难或睡眠维持障碍
三唑仑	1.5~5.5 h	0.25~0.50 mg, 睡前口服	入睡困难
咪唑唑仑	1.5~2.5 h	7.5~15.0 mg, 睡前口服	入睡困难
艾司唑仑	10~24 h	1~2 mg, 睡前口服	入睡困难或睡眠维持障碍
阿普唑仑	12~15 h	0.4~0.8 mg, 睡前口服	入睡困难或睡眠维持障碍
劳拉西泮	10~20 h	1~4 mg, 睡前口服	入睡困难或睡眠维持障碍
氯硝西泮	26~49 h	2~4 mg, 睡前口服	睡眠维持障碍
氟西泮	30~100 h	15~30 mg, 睡前口服	睡眠维持障碍
硝西泮	8~36 h	5~10 mg, 睡前口服	睡眠维持障碍
唑吡坦	0.7~3.5 h	10 mg, 睡前口服	入睡困难或睡眠维持障碍
佐匹克隆	约 5 h	7.5 mg, 睡前口服	入睡困难或睡眠维持障碍
右佐匹克隆	4~6 h	1~3 mg, 睡前口服	入睡困难或睡眠维持障碍
扎来普隆	约 1 h	5~10 mg, 睡前口服	入睡困难
雷美尔通	1~2.6 h	4~32 mg, 睡前口服	入睡困难或睡眠维持障碍
阿戈美拉汀	1~2 h	25~50 mg, 睡前口服	合并抑郁症状的失眠

于药理学机制不同,抗抑郁剂一般不采用间歇给药或按需用药的方式。褪黑素受体激动剂是否可以间歇给药或按需服用有待进一步研究。(2)疗程:失眠的药物治疗时程没有明确规定,应根据患者情况调整剂量和维持时间。小于 4 周的药物干预可选择连续治疗,超过 4 周的药物干预需重新评估,必要时变更干预方案或者根据患者睡眠改善状况适时采用间歇治疗(Ⅱ级推荐)。(3)变更药物:换药指征包括①推荐的治疗剂量无效;②产生耐受性;③不良反应严重;④与治疗其他疾病的药物有相互作用;⑤使用超过 6 个月;⑥高危人群(有成瘾史的患者)。换药的选择参见序贯治疗方案。(4)终止治疗:当患者感觉能够自我控制睡眠时,可考虑逐渐停药。如失眠与其他疾病(如抑郁障碍等)或生活事件相关,当病因去除后,也应考虑停用镇静催眠药物。推荐的停药原则:①避免突然终止药物治疗,减少失眠反弹(Ⅱ级推荐);②停药应逐步减停,有时需要数周至数月,如在停药过程中出现严重或持续的精神症状,应对患者进行重新评估(Ⅱ级推荐);③常用的减量方法为逐步减少夜间用药量和(或)变更连续治疗为间歇治疗(Ⅲ级推荐)。(5)药物治疗无效时的处理:部分失眠患者对药物治疗反应有限,或者是仅能获得一过性睡眠改善。此外,一些失眠患者同时罹患多

种疾病,多种药物同时应用存在药物交互反应,干扰治疗效果。当规范的药物治疗无法获得满意效果时,推荐将认知行为干预作为添加或替代的治疗手段(Ⅰ级推荐)。(6)推荐的失眠药物治疗策略(⑤~⑧)可视为序贯方案:①失眠继发于或伴发于其他疾病时,应同时治疗原发或伴发疾病;②药物治疗的同时应当帮助患者建立健康的睡眠习惯;③药物治疗开始后应监测并评估患者的治疗反应。长期、难治性失眠应在专科医生指导下用药;④如具备条件,应在药物干预的同时进行认知行为治疗(Ⅰ级推荐);⑤原发性失眠首选短效 BZRAs,如唑吡坦、佐匹克隆、右佐匹克隆和扎来普隆(Ⅱ级推荐);⑥如首选药物无效或无法依从,更换为另一种短-中效的 BZRAs 或者褪黑素受体激动剂(Ⅱ级推荐);⑦添加具有镇静作用的抗抑郁药物(如多塞平、曲唑酮、米氮平或帕罗西汀等),尤其适用于伴随焦虑和抑郁症状的失眠患者(Ⅱ级推荐);⑧BZRAs 或褪黑素受体激动剂可以与抗抑郁剂联合应用(Ⅱ级推荐);⑨老年患者推荐应用 non-BZDs 药物或褪黑素受体激动剂(Ⅱ级推荐);⑩抗组胺药物、抗过敏药物以及其他辅助睡眠的非处方药不宜用于慢性失眠的治疗;⑪对于长期应用镇静催眠药物的慢性失眠患者,不提倡药物连续治疗,建议采用间歇治疗或按需治疗的服药方式(见下文),同时建议每 4 周进行 1 次评估(Ⅲ级推荐)。

5. 特殊类型失眠患者的药物治疗:(1)老年患者:老年失眠患者首选非药物治疗手段,如睡眠卫生教育,尤其强调接受 CBT-I^[46](Ⅰ级推荐)。当针对原发疾病的治疗不能缓解失眠症状或者无法依从非药物治疗时,可以考虑药物治疗^[47]。老年失眠患者推荐使用 non-BZDs 或褪黑素受体激动剂^[48](Ⅱ级推荐)。必需使用 BZDs 药物时需谨慎,若发生共济失调、意识模糊、反常运动、幻觉、呼吸抑制时需立即停药并妥善处理,同时需注意服用 BZDs 引起的肌张力降低有可能产生跌倒等意外伤害。老年患者的药物治疗剂量应从最小有效剂量开始,短期应用或采用间歇疗法,不主张大剂量给药,用药过程中需密切观察药物不良反应^[49]。(2)妊娠期及哺乳期患者:妊娠期妇女使用镇静催眠药物的安全性缺乏资料,由于唑吡坦在动物实验中没有致畸作用,必要时可以短期服用^[50](Ⅳ级推荐)。哺乳期应用镇静催眠药物以及抗抑郁剂需谨慎,避免药物通过乳汁而影响婴儿,推荐采用非药物干预手段治疗失眠(Ⅰ级推荐)。(3)围绝经期和绝经期患者:对于围绝经期和绝经期的失眠妇女,应首先鉴别和处理此年龄组中影响睡眠的常见疾病,如抑郁障碍、焦虑障碍和睡眠呼吸暂停综合征等,依据症状和激素水平给予必要的激素替代治疗,此部分患者的失眠症状处理与普通成人相同^[51]。(4)伴有呼吸系统疾病患者:BZDs 由于其呼吸抑制等不良反应,在慢性阻塞性肺病(COPD)、睡眠呼吸暂停低通气综合征患者中慎用。non-BZDs 受体选择性强,次晨残余作用发生率低,使用唑吡坦和佐匹克隆治疗稳定期的轻、中度 COPD 的失眠患者尚未发现有呼吸功能不良反应的报道,但扎来普隆对伴呼吸系统疾病失眠患者的疗效尚未确定^[52]。老年睡眠呼吸暂停患者可以失眠为主诉,复杂性

睡眠呼吸紊乱 (complex sleep apnea) 者增多, 单用唑吡坦等短效促眠药物可以减少中枢性睡眠呼吸暂停的发生, 在无创呼吸机治疗的同时应用可提高顺应性, 减少诱发阻塞型睡眠呼吸暂停的可能。对高碳酸血症明显的 COPD 急性加重期、限制性通气功能障碍失代偿期的患者禁用 BZDs, 必要时可在机械通气支持 (有创或无创) 的同时应用并密切监护。褪黑素受体激动剂雷美尔通可用于治疗睡眠呼吸障碍合并失眠的患者, 但需要进一步的研究^[53]。(5) 共病精神障碍患者: 精神障碍患者中常存在失眠症状, 应该由精神科执业医师按专科原则治疗和控制原发病, 同时治疗失眠症状。抑郁障碍常与失眠共病, 不可孤立治疗以免进入恶性循环的困境, 推荐的组合治疗方法包括: ① CBT-I 治疗失眠的同时应用具有催眠作用的抗抑郁剂 (如多塞平、阿米替林、米氮平或帕罗西汀等); ② 抗抑郁剂 (单药或组合) 加镇静催眠药物 (如 non-BZDs 药物或褪黑素受体激动剂)^[54] (Ⅲ级推荐)。需要注意抗抑郁药物和催眠药物的使用有可能加重睡眠呼吸暂停综合征和周期性腿动^[55-57]。焦虑障碍患者存在失眠时, 以抗焦虑药物为主, 必要时在睡前加用镇静催眠药物。精神分裂症患者存在失眠时, 应选择抗精神病药物治疗为主, 必要时可辅以镇静催眠药物治疗失眠。

(四) 失眠的心理行为治疗

心理行为治疗的本质是改变患者的信念系统, 发挥其自我效能, 进而改善失眠症状。要完成这一目标, 常常需要专业医师的参与。心理行为治疗对于成人原发性失眠和继发性失眠具有良好效果^[58-63], 通常包括睡眠卫生教育、刺激控制疗法、睡眠限制疗法、认知治疗和松弛疗法。这些方法或独立、或组合用于成人原发性或继发性失眠的治疗^[13, 64-65]。

1. 睡眠卫生教育: 大部分失眠患者存在不良睡眠习惯, 破坏正常的睡眠模式, 形成对睡眠的错误概念, 从而导致失眠。睡眠卫生教育主要是帮助失眠患者认识不良睡眠习惯在失眠的发生与发展中的重要作用, 分析寻找形成不良睡眠习惯的原因, 建立良好的睡眠习惯。一般来讲, 睡眠卫生教育需要与其他心理行为治疗方法同时进行, 不推荐将睡眠卫生教育作为孤立的干预方式进行。

睡眠卫生教育的内容包括: (1) 睡前数小时 (一般下午 4 点以后) 避免使用兴奋性物质 (咖啡、浓茶或吸烟等); (2) 睡前不要饮酒, 酒精可干扰睡眠; (3) 规律的体育锻炼, 但睡前应避免剧烈运动; (4) 睡前不要大吃大喝或进食不易消化的食物; (5) 睡前至少 1 h 内不做容易引起兴奋的脑力劳动或观看容易引起兴奋的书籍和影视节目; (6) 卧室环境应安静、舒适, 光线及温度适宜; (7) 保持规律的作息时间。

2. 松弛疗法: 应激、紧张和焦虑是诱发失眠的常见因素。放松治疗可以缓解上述因素带来的不良效应, 因此是治疗失眠最常用的非药物疗法, 其目的是降低卧床时的警觉性及减少夜间觉醒。减少觉醒和促进夜间睡眠的技巧训练包括渐进性肌肉放松、指导性想象和腹式呼吸训练。患者计划进行松弛训练后应坚持每天练习 2~3 次, 环境要求整洁、安静, 初期应在专业人员指导下进行。松弛疗法可作为独立的

干预措施用于失眠治疗 (Ⅰ级推荐)。

3. 刺激控制疗法: 刺激控制疗法是一套改善睡眠环境与睡眠倾向 (睡意) 之间相互作用的行为干预措施, 恢复卧床作为诱导睡眠信号的功能, 使患者易于入睡, 重建睡眠-觉醒生物节律。刺激控制疗法可作为独立的干预措施应用 (Ⅰ级推荐)。具体内容: (1) 只有在有睡意时才上床; (2) 如果卧床 20 min 不能入睡, 应起床离开卧室, 可从事一些简单活动, 等有睡意时再返回卧室睡觉; (3) 不要在床上做与睡眠无关的活动, 如进食、看电视、听收音机及思考复杂问题等; (4) 不管前晚睡眠时间有多长, 保持规律的起床时间; (5) 日间避免小睡。

4. 睡眠限制疗法: 很多失眠患者企图通过增加卧床时间来增加睡眠的机会, 但常常事与愿违, 反而使睡眠质量进一步下降。睡眠限制疗法通过缩短卧床清醒时间, 增加入睡的驱动能力以提高睡眠效率。

推荐的睡眠限制疗法具体内容如下 (Ⅱ级推荐): (1) 减少卧床时间以使其和实际睡眠时间相符, 并且只有在 1 周的睡眠效率超过 85% 的情况下才可增加 15~20 min 的卧床时间; (2) 当睡眠效率低于 80% 时则减少 15~20 min 的卧床时间, 睡眠效率在 80%~85% 之间则保持卧床时间不变; (3) 避免日间小睡, 并且保持起床时间规律。

5. CBT-I: 失眠患者常对失眠本身感到恐惧, 过分关注失眠的不良后果, 常在临近睡眠时感到紧张、担心睡不好, 这些负性情绪使睡眠进一步恶化, 失眠的加重又反过来影响患者的情绪, 两者形成恶性循环。认知治疗的目的是改变患者对失眠的认知偏差, 改变患者对于睡眠问题的非理性信念和态度。认知疗法常与刺激控制疗法和睡眠限制疗法联合使用, 组成失眠的 CBT-I。

认知行为疗法的基本内容: (1) 保持合理的睡眠期望; (2) 不要把所有的问题都归咎于失眠; (3) 保持自然入睡, 避免过度主观的入睡意图 (强行要求自己入睡); (4) 不要过分关注睡眠; (5) 不要因为 1 晚没睡好就产生挫败感; (6) 培养对失眠影响的耐受性。CBT-I 通常是认知治疗与行为治疗 (刺激控制疗法、睡眠限制疗法) 的综合, 同时还可以叠加松弛疗法以及辅以睡眠卫生教育。CBT-I 是失眠心理行为治疗的核心 (Ⅰ级推荐)。

(五) 失眠的综合干预

药物干预失眠的短期疗效已经被临床试验所证实, 但是长期应用仍需承担药物不良反应、成瘾性等潜在风险。CBT-I 不仅具有短期疗效, 在随访观察中其疗效可以长期保持^[65-66]。CBT-I 联合应用 non-BZDs 可以获得更多优势, 后者改为间断治疗可以优化这种组合治疗的效果^[67]。

推荐的组合治疗方式 (Ⅱ级推荐): 首选 CBT-I 和 non-BZDs (或褪黑素受体激动剂) 组合治疗, 如果短期控制症状则逐步减停 non-BZDs 药物, 否则将 non-BZDs 改为间断用药, 治疗全程保持 CBT-I 干预 (Ⅱ级推荐)。

(六) 传统中医学治疗

失眠在中医学称之为“不寐”。祖国医学认为: 天地万

物之气与人体之气相通,自然界的阴阳变化也有着昼夜的变化规律,即“天人合一”的理论。天人合一论是祖国医学的精髓,从理论上阐述了自然界与人体睡眠节律之间的协调。正常的睡眠需要人体阴阳气血的协调,脏腑功能的正常运转。中医治疗失眠以“整体观念,辨证论治”作为指导思想,将人作为一个整体,宏观地去看待疾病,认为邪扰心神和心神失养是导致失眠的病理机制。因此通常将失眠分为“肝郁化火”、“痰热内扰”、“阴虚火旺”、“心脾两虚”、“心胆气虚”、“心肾不交”等不同的辨证分型,采用不同的治疗法则和方药,充分体现了传统医学个体化治疗的特点。常用的药物有酸枣仁、柏子仁、茯苓、远志、五味子、首乌藤、郁金、栀子、半夏、百合、龙眼肉等等。除了中药内服外还有针灸、推拿、中药外治等方法。

具体治疗流程见图 1。

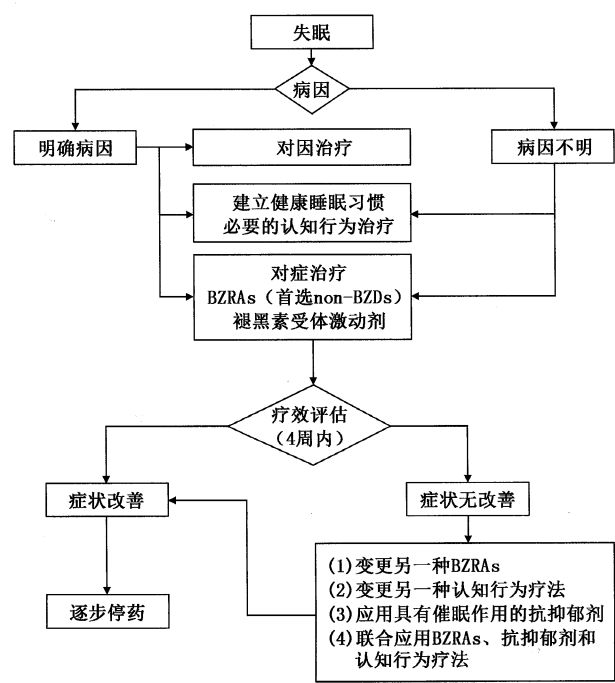


图 1 失眠治疗流程

顾问:李舜伟

执笔:张鹏、黄流清

参加讨论专家(按姓氏拼音顺序排列):陈贵海、邓丽影、韩芳、黄继忠、黄流清、黄颜、黄志力、季建林、蒋晓江、李舜伟、刘梅颜、龙小艳、潘襄阳、潘小平、尚伟、沈扬、宿长军、唐向东、王涛、王学峰、王瑛、王玉平、王赞、魏镜、吴中亮、解恒革、徐江涛、许毅、薛蓉、颜红、于欢、詹淑琴、张红菊、张宁、张鹏、张熙、赵忠新

参 考 文 献

[1] 赵忠新, 张照环. 应给予睡眠更多的关注. 中华神经科杂志, 2011, 44: 513-515.
[2] Soldatos CR, Allaert FA, Ohta T, et al. How do individuals sleep around the world? Results from a single-day survey in ten

countries. Sleep Med, 2005, 6: 5-13.
[3] Insomnia: assessment and management in primary care. National Heart, Lung, and Blood Institute Working Group on Insomnia. Am Fam Physician, 1999, 59: 3029-3038.
[4] 麻小莉, 何金彩. 慢性原发性失眠患者的前瞻性记忆研究. 中华神经科杂志, 2012, 45: 36-39.
[5] 李志华, 陈贵海. 九盒迷宫试验检测慢性失眠者记忆功能. 中华神经科杂志, 2011, 44: 524-527.
[6] 张鹏, 李雁鹏, 赵忠新, 等. 失眠患者与健康人睡眠感知水平的对比分析. 中国现代神经疾病杂志, 2008, 8: 212-216.
[7] Littner M, Hirshkowitz M, Kramer M, et al. Practice parameters for using polysomnography to evaluate insomnia: an update. Sleep, 2003, 26: 754-760.
[8] Kushida CA, Littner MR, Morgenthaler T, et al. Practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures: an update for 2005. Sleep, 2005, 28: 499-521.
[9] Morgenthaler T, Alessi C, Friedman L, et al. Practice parameters for the use of actigraphy in the assessment of sleep and sleep disorders: an update for 2007. Sleep, 2007, 30: 519-529.
[10] 贾晓颖, 王玉平, 詹淑琴. 失眠、抑郁、焦虑脑功能成像研究进展. 中华神经科杂志, 2009, 42: 496-498.
[11] American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders, 2nd ed. Diagnostic and coding manual. Westchester: One Westbrook, 2005.
[12] 失眠定义、诊断及药物治疗共识专家组. 失眠定义、诊断及药物治疗专家共识(草案). 中华神经科杂志, 2006, 39: 141-143.
[13] Schutte-Rodin S, Broch L, Buysse D, et al. Clinical guideline for the evaluation and management of chronic insomnia in adults. J Clin Sleep Med, 2008, 4: 487-504.
[14] Bluestein D, Healey AC, Rutledge CM. Acceptability of behavioral treatments for insomnia. J Am Board Fam Med, 2011, 24: 272-280.
[15] Sarris J, Byrne GJ. A systematic review of insomnia and complementary medicine. Sleep Med Rev, 2011, 15: 99-106.
[16] Cooper KL, Relton C. Homeopathy for insomnia: a systematic review of research evidence. Sleep Med Rev, 2010, 14: 329-337.
[17] McCurry SM, Pike KC, Vitiello MV, et al. Increasing walking and bright light exposure to improve sleep in community-dwelling persons with Alzheimer's disease: results of a randomized, controlled trial. J Am Geriatr Soc, 2011, 59: 1393-1402.
[18] Sullivan SS. Insomnia pharmacology. Med Clin North Am, 2010, 94: 563-580.
[19] Nowell PD, Mazumdar S, Buysse DJ, et al. Benzodiazepines and zolpidem for chronic insomnia: a meta-analysis of treatment efficacy. JAMA, 1997, 278: 2170-2177.
[20] Holbrook AM, Crowther R, Lotter A, et al. Meta-analysis of benzodiazepine use in the treatment of insomnia. CMAJ, 2000, 162: 225-233.
[21] Glass J, Lanctot KL, Herrmann N, et al. Sedative hypnotics in older people with insomnia: meta-analysis of risks and benefits. BMJ, 2005, 331: 1169.
[22] 尹贞云, 赵忠新. 镇静催眠作用药物对失眠患者睡眠结构的影响. 中华神经科杂志, 2010, 41: 69-71.
[23] Dündar Y, Boland A, Strobl J, et al. Newer hypnotic drugs for the short-term management of insomnia: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess, 2004, 8: iii-x, 1-125.
[24] Dündar Y, Dodd S, Strobl J, et al. Comparative efficacy of newer hypnotic drugs for the short-term management of insomnia: a systematic review and meta-analysis. Hum Psychopharmacol, 2004, 19: 305-322.
[25] Ancoli-Israel S, Richardson GS, Mangano RM, et al. Long-term use of sedative hypnotics in older patients with insomnia. Sleep

- Med, 2005, 6: 107-113.
- [26] Roth T, Walsh JK, Krystal A, et al. An evaluation of the efficacy and safety of eszopiclone over 12 months in patients with chronic primary insomnia. *Sleep Med*, 2005, 6: 487-495.
 - [27] Walsh JK, Krystal AD, Amato DA, et al. Nightly treatment of primary insomnia with eszopiclone for six months: effect on sleep, quality of life, and work limitations. *Sleep*, 2007, 30: 959-968.
 - [28] Krystal AD, Erman M, Zammit GK, et al. Long-term efficacy and safety of zolpidem extended-release 12.5 mg, administered 3 to 7 nights per week for 24 weeks, in patients with chronic primary insomnia: a 6-month, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicenter study. *Sleep*, 2008, 31: 79-90.
 - [29] Zammit G. Comparative tolerability of newer agents for insomnia. *Drug Saf*, 2009, 32: 735-748.
 - [30] Ferguson SA, Rajaratnam SM, Dawson D. Melatonin agonists and insomnia. *Expert Rev Neurother*, 2010, 10: 305-318.
 - [31] Rajaratnam SM, Polymeropoulos MH, Fisher DM, et al. Melatonin agonist tasimelteon (VEC-162) for transient insomnia after sleep-time shift: two randomised controlled multicentre trials. *Lancet*, 2009, 373: 482-491.
 - [32] Zee PC, Wang-Weigand S, Wright KP Jr, et al. Effects of ramelteon on insomnia symptoms induced by rapid, eastward travel. *Sleep Med*, 2010, 11: 525-533.
 - [33] Srinivasan V, Pandi-Perumal SR, Trahtak I, et al. Melatonin and melatonergic drugs on sleep: possible mechanisms of action. *Int J Neurosci*, 2009, 119: 821-846.
 - [34] Goforth HW. Low-dose doxepin for the treatment of insomnia: emerging data. *Expert Opin Pharmacother*, 2009, 10: 1649-1655.
 - [35] Weber J, Siddiqui MA, Wagstaff AJ, et al. Low-dose doxepin: in the treatment of insomnia. *CNS Drugs*, 2010, 24: 713-720.
 - [36] Krystal AD, Lankford A, Durrence HH, et al. Efficacy and safety of doxepin 3 and 6 mg in a 35-day sleep laboratory trial in adults with chronic primary insomnia. *Sleep*, 2011, 34: 1433-1442.
 - [37] 詹淑琴, 沈扬, 王玉平, 等. 米氮平治疗抑郁症患者的早期睡眠多导图改变. *中华神经科杂志*, 2008, 41: 766-769.
 - [38] Asnis GM, Chakraborty A, DuBoff EA, et al. Zolpidem for persistent insomnia in SSRI-treated depressed patients. *J Clin Psychiatry*, 1999, 60: 668-676.
 - [39] 季建林, 刘文娟, 张宁, 等. 帕罗西汀合并唑吡坦对抑郁症伴失眠患者的治疗效果: 多中心合作随机对照研究. *中华医学杂志*, 2007, 87: 1585-1589.
 - [40] 姜伟, 赵忠新. 镇静催眠药物的耐受性研究进展. *中华神经科杂志*, 2004, 37: 459-462.
 - [41] Walsh JK, Roth T, Randazzo A, et al. Eight weeks of non-nightly use of zolpidem for primary insomnia. *Sleep*, 2000, 23: 1087-1096.
 - [42] Perlis ML, McCall WV, Krystal AD, et al. Long-term, non-nightly administration of zolpidem in the treatment of patients with primary insomnia. *J Clin Psychiatry*, 2004, 65: 1128-1137.
 - [43] Hajak G, Cluydts R, Declercq A, et al. Continuous versus non-nightly use of zolpidem in chronic insomnia: results of a large-scale, double-blind, randomized, outpatient study. *Int Clin Psychopharmacol*, 2002, 17: 9-17.
 - [44] Cluydts R, Peeters K, de Bouyalsky I, et al. Comparison of continuous versus intermittent administration of zolpidem in chronic insomniacs: a double-blind, randomized pilot study. *J Int Med Res*, 1998, 26: 13-24.
 - [45] Allain H, Arbus L, Schück S. Efficacy and safety of zolpidem administered 'as needed' in primary insomnia. *Clin Drug Investig*, 2001, 21: 391-400.
 - [46] Krishnan P, Hawranik P. Diagnosis and management of geriatric insomnia: a guide for nurse practitioners. *J Am Acad Nurse Pract*, 2008, 20: 590-599.
 - [47] McCall WV. Diagnosis and management of insomnia in older people. *J Am Geriatr Soc*, 2005, 53: S272-277.
 - [48] Krystal AD. A compendium of placebo-controlled trials of the risks/benefits of pharmacological treatments for insomnia: the empirical basis for U.S. clinical practice. *Sleep Med Rev*, 2009, 13: 265-274.
 - [49] Kamel NS, Gammack JK. Insomnia in the elderly: cause, approach, and treatment. *Am J Med*, 2006, 119: 463-469.
 - [50] Pien GW, Schwab RJ. Sleep disorders during pregnancy. *Sleep*, 2004, 27: 1405-1417.
 - [51] Wilson SJ, Nutt DJ, Alford C, et al. British Association for Psychopharmacology consensus statement on evidence-based treatment of insomnia, parasomnias and circadian rhythm disorders. *J Psychopharmacol*, 2010, 24: 1577-1601.
 - [52] Roth T. Hypnotic use for insomnia management in chronic obstructive pulmonary disease. *Sleep Med*, 2009, 10: 19-25.
 - [53] Kryger M, Wang-Weigand S, Roth T. Safety of ramelteon in individuals with mild to moderate obstructive sleep apnea. *Sleep Breath*, 2007, 11: 159-164.
 - [54] Staner L. Comorbidity of insomnia and depression. *Sleep Med Rev*, 2010, 14: 35-46.
 - [55] Picchietti D, Winkelman JW. Restless legs syndrome, periodic limb movements in sleep, and depression. *Sleep*, 2005, 28: 891-898.
 - [56] Berry RB, Patel PB. Effect of zolpidem on the efficacy of continuous positive airway pressure as treatment for obstructive sleep apnea. *Sleep*, 2006, 29: 1052-1056.
 - [57] Rosenberg R, Roach JM, Scharf M, et al. A pilot study evaluating acute use of eszopiclone in patients with mild to moderate obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Med*, 2007, 8: 464-470.
 - [58] Edinger JD, Wohlgenuth WK, Radtke RA, et al. Cognitive behavioral therapy for treatment of chronic primary insomnia: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2001, 285: 1856-1864.
 - [59] Jacobs GD, Pace-Schott EF, Stickgold R, et al. Cognitive behavior therapy and pharmacotherapy for insomnia: a randomized controlled trial and direct comparison. *Arch Intern Med*, 2004, 164: 1888-1896.
 - [60] Espie CA, Lindsay WR, Brooks DN, et al. A controlled comparative investigation of psychological treatments for chronic sleep-onset insomnia. *Behav Res Ther*, 1989, 27: 79-88.
 - [61] Lichstein KL, Wilson NM, Johnson CT. Psychological treatment of secondary insomnia. *Psychol Aging*, 2000, 15: 232-240.
 - [62] Morin CM, Colecchi C, Stone J, et al. Behavioral and pharmacological therapies for late-life insomnia: a randomized controlled trial. *JAMA*, 1999, 281: 991-999.
 - [63] Currie SR, Wilson KG, Pontefract AJ, et al. Cognitive-behavioral treatment of insomnia secondary to chronic pain. *J Consult Clin Psychol*, 2000, 68: 407-416.
 - [64] Morgenthaler T, Kramer M, Alessi C, et al. Practice parameters for the psychological and behavioral treatment of insomnia: an update. An american academy of sleep medicine report. *Sleep*, 2006, 29: 1415-1419.
 - [65] Morin CM, Bootzin RR, Buysse DJ, et al. Psychological and behavioral treatment of insomnia: update of the recent evidence (1998-2004). *Sleep*, 2006, 29: 1398-1414.
 - [66] 李雁鹏, 张鹏, 储静, 等. 药物、认知-行为疗法及其联合应用治疗慢性失眠的对照研究. *解放军医学杂志*, 2010, 35: 83-87.
 - [67] Morin CM, Vallieres A, Guay B, et al. Cognitive behavioral therapy, singly and combined with medication, for persistent insomnia: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2009, 301: 2005-2015.

(收稿日期:2012-03-31)

(本文编辑:包雅琳)