

## 镇静催眠药物治疗抑郁症共病失眠的研究现状

## Current situation of sedative - hypnotic drugs in the treatment of patients with comorbid depression and insomnia

王占璋 尚德为 倪晓佳 ,  
卢浩扬 张 明 温预关

(广州医科大学 附属脑科医院、广州市惠爱医院  
药学部 广州 510370)

WANG Zhan - zhang , SHANG De - wei ,  
NI Xiao - jia , LU Hao - yang ,  
ZHANG Ming , WEN Yu - guan

( Department of Pharmacy , The Affiliated  
Brain Hospital of Guangzhou Medical  
University , Guangzhou Huiai Hospital ,  
Guangzhou 510370 , China)

收稿日期:2017-08-30

修回日期:2017-10-16

基金项目:广州市科技计划基金资助项目  
(2014J4100135);广州市医药卫  
生科技一般引导基金资助项目  
(20161A011037);广州市医学重  
点专科基金资助项目

作者简介:王占璋(1988-),女,初级药师,主  
要从事药代动力学方向研究

通信作者:温预关,主任药师,硕士生导师

Tel: (020) 81268389

E-mail: wenyuguande@163.com

摘要:失眠和抑郁症是临床上常见的精神障碍,二者可能呈双向病程关系。急性失眠首先推荐认知行为治疗,如认知行为治疗无效或伴有精神症状时,可以单用或合用抗抑郁药、苯二氮草或非苯二氮草类镇静催眠药、非典型抗精神病药进行治疗。本文就现有抑郁症共病失眠患者的临床研究作一综述,为镇静催眠药物的选择提供参考。

关键词:抑郁;失眠;镇静催眠药物

DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2018.01.021

中图分类号:R971.3 文献标志码:A

文章编号:1001-6821(2018)01-0077-04

**Abstract:** Insomnia and depression are common mental disorders and there exists bidirectionality between sleep symptoms and depressive symptoms. Cognitive behavioral therapy for insomnia (CBT-I) is recommended first in patients with acute or chronic insomnia. Pharmacotherapy treatment is recommended when CBT-I is insufficient or patients are comorbid with depression or other mental diseases. Pharmacotherapy treatment options include antidepressants, benzodiazepines, non-benzodiazepines, atypical antipsychotics as monotherapy or cotherapy. The aim of the present review was to discuss the selection and clinical application of sedative-hypnotic drugs in patients with comorbid depression and insomnia.

**Key words:** depression; insomnia; sedative-hypnotic drugs

越来越多研究提示,睡眠障碍与抑郁、抑郁伴焦虑可能呈双向病程关系<sup>[1]</sup>,二者可以相互预测,治疗其中一种可能阻止后续另一种疾病的发生与恶化。本文就现有抑郁症共病失眠患者的临床研究作一综述,为镇静催眠药物的选择提供参考。

### 1 抑郁共病失眠的假说与睡眠结构特征

失眠障碍和抑郁症共病/相互果关系机制尚未清楚,目前提出的假说主要有过度觉醒假说<sup>[2]</sup>和松果体缠假说<sup>[3]</sup>。

抑郁发作往往伴随睡眠结构的改变。抑郁症患者的睡眠结构异常主要特征为睡眠效率降低、非快动眼睡眠(non-REM)睡眠减少(睡眠周期、 $\delta$ 活动及 $\delta$ 活动的比例减少)、快动眼睡眠(REM)增加(快动眼睡眠延迟减少、快动眼睡眠持续时间增加、快动眼睡眠密度增加)、睡眠持续性不佳等。胆碱能、单胺能和 $\gamma$ -氨基丁酸(GABA)能神经元是调节快动眼睡眠的重要影响因素。临床常用的抗抑郁药大多对快动眼睡眠有抑制作用,其中以选择性5-羟色胺(5-HT)

再摄取抑制剂(SSRIs)、单胺氧化酶抑制剂(MAOIs)和三环类抗抑郁药物(TCAs)的抑制作用最强,曲唑酮、米氮平和米安色林的抑制作用相对较弱。但是目前快动眼睡眠与抑郁失眠疗效的关系仍不明确,越来越多研究甚至表明抗抑郁药对快动眼睡眠的效果与疾病的预后没有直接必然的联系。

## 2 抑郁症共病失眠的镇静催眠药物

### 2.1 苯二氮草类和非苯二氮草类药物

由于抑郁和失眠经常共病,及抗抑郁药治疗早期常出现睡眠障碍,近40%抑郁患者在服用SSRIs期间需要合并苯二氮草类镇静催眠药。这种合并用药的方式能够同时改善患者的抑郁和失眠症状,临床使用较普遍。

苯二氮草类镇静催眠药有艾司唑仑、替马西泮、三唑仑等。这类药物的达峰时间基本在1~2h,消除半衰期从长到短依次为氟西泮、夸西泮、艾司唑仑、替马西泮和三唑仑。苯二氮草类药物与GABA<sub>A</sub>受体 $\alpha$ 亚基非选择性结合,容易引起镇静、催眠、抗惊厥、肌肉松弛等多种不同程度的药物不良反应。非苯二氮草类镇静催眠药主要包括唑吡坦、右佐匹克隆和扎莱普隆,达峰时间一般不超过2h,半衰期基本不超过6h。非苯二氮草类镇静催眠药对 $\alpha_1$ 亚基选择性更高,药物不良反应、药物依赖和撤药反应发生率更低,目前在临床应用中已经逐步替代苯二氮草类镇静催眠药。以下将对主要的非苯二氮草类镇静催眠药进行简要阐述。

**唑吡坦** 唑吡坦是一种短效咪唑并吡啶类镇静催眠药,选择性作用于 $\alpha_1$ 受体,对 $\alpha_2$ 和 $\alpha_3$ 受体也有中等亲和力。唑吡坦由于其较好的疗效和安全性广泛用于临床各类失眠患者,可以改善焦虑或重症抑郁伴失眠患者、顽固性失眠患者的睡眠障碍,且不引起日间困倦。唑吡坦在成人失眠患者中推荐剂量为10mg·d<sup>-1</sup>,在老年失眠患者中推荐剂量为2.5~5mg·d<sup>-1</sup>,老年抑郁伴失眠患者和肝功能不全患者建议使用剂量5mg·d<sup>-1</sup>[4]。唑吡坦主要经肝细胞色素P(CYP)3A4酶代谢,次要代谢酶为CYP1A2和CYP2C9,生成无活性代谢产物。肝硬化、肾功能不全、透析以及合并CYP3A4诱导或抑制剂患者服用唑吡坦时需要调整剂量。病例对照研究发现,唑吡坦与自杀或自杀倾向之间存在显著相关性,与患者是否患有精神疾病无关[5],对于服用唑吡坦的患者,需要特别关注患者的自杀倾向。唑吡坦致药物滥用和药物依赖也不容忽视,该药在不同年龄段的男性和女性患者中滥用率接近,在有药物或乙醇滥用史、精神疾病的患者中最多。因此,尽管唑吡坦是一种比较安全的镇

静催眠药物,长期大剂量服用仍需要关注自杀、滥用和成瘾的发生。

**右佐匹克隆** 右佐匹克隆是佐匹克隆的右旋异构体,属于环吡咯酮类镇静催眠药。右佐匹克隆在成人失眠患者中推荐剂量为2~3mg·d<sup>-1</sup>,在老年失眠患者中推荐剂量为1~2mg·d<sup>-1</sup>,在严重肝功能损伤患者中建议使用剂量1~2mg·d<sup>-1</sup>[4]。右佐匹克隆主要经肝CYP3A4和CYP2E1酶代谢,生成N-氧化和N-去甲基右佐匹克隆两种活性代谢产物。强CYP3A4抑制剂显著增加右佐匹克隆的血药浓度,建议右佐匹克隆的使用剂量减少至1~2mg·d<sup>-1</sup>;强CYP3A4诱导剂显著降低右佐匹克隆的血药浓度,需要适度调整药物剂量;轻、中、重度肾功能异常不影响右佐匹克隆的药代动力学行为,无需调整剂量。高脂或重口味的饮食将减少佐匹克隆的吸收。目前有多项关于右佐匹克隆+氟西汀治疗重症抑郁共病失眠的临床研究报道[6-8],提示合用右佐匹克隆可以有效改善患者的睡眠障碍和抑郁症状。成本效益分析同样表示,在重症抑郁共病失眠患者中加用佐匹克隆具有较好的经济学效益[9]。但是,临床应用中依然需要关注大剂量佐匹克隆引起的药物耐受性和依赖性。

苯二氮草类和非苯二氮草类药物均存在药物依赖、滥用和发生耐受的风险,在开始用药第1周内建议使用间歇给药方式[10];对于小于4周的失眠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用间歇治疗。

### 2.2 抗抑郁药物

具有镇静作用的抗抑郁药可用作失眠药,适用于有药物滥用病史或者有其他药物禁忌史的失眠患者。抗抑郁药用于治疗失眠时的剂量一般少于治疗抑郁时剂量。

**曲唑酮** 曲唑酮是一种含四环结构的三唑吡啶类抗抑郁药,具有拮抗 $\alpha_1$ 、5-HT<sub>1A</sub>和5-HT<sub>2</sub>受体的作用。曲唑酮可以通过阻断肾上腺素受体和组胺受体起到镇静作用,通过影响褪黑激素网络改善睡眠,用于改善SSRI和5-羟色胺和去甲肾上腺素再摄取双重抑制剂(SNRIs)抗抑郁药治疗早期伴随的失眠、镇静催眠药停药反弹,及难治性抑郁患者的抑郁和失眠症状。曲唑酮一般不抑制快动眼睡眠。曲唑酮在成人抑郁患者中推荐剂量为150~600mg·d<sup>-1</sup>,在成人和老年失眠患者中推荐剂量为25~100mg·d<sup>-1</sup>,老年抑郁伴失眠患者建议使用剂量150mg·d<sup>-1</sup>[6]。曲唑酮主要经CYP2D6和CYP3A4代谢生成无活性代谢产物。曲唑酮的安全性较好,最常见药物不良反

应为疲倦,较少发生晕眩和呕吐。但是,曲唑酮有增加自杀以及体重减轻的可能性。一般而言,曲唑酮不用于18岁以下人群,但当可能的获益大于风险时,曲唑酮可用于儿童和青少年,尤其是重症抑郁共病失眠的患者<sup>[11]</sup>。

**米氮平** 米氮平是一种含四环结构的吡嗪氮草类抗抑郁药,具有拮抗中枢 $\alpha_2$ 受体、5-HT受体、5-HT<sub>2</sub>受体和5-HT<sub>3</sub>受体的作用。米氮平主要通过阻断5-HT<sub>2</sub>受体和组胺受体发挥镇静催眠效果,通过增加去甲肾上腺素能神经递质促进褪黑激素的合成。多导睡眠图监测显示,米氮平显著缩短重症抑郁患者睡眠潜伏期,增加睡眠效率,且该效应可维持至给药后数周<sup>[12]</sup>。研究表明<sup>[13]</sup>,米氮平可以提高重症抑郁门诊患者的睡眠质量,减少安眠药用量。该药在成人失眠患者中推荐剂量为15~45 mg·d<sup>-1</sup>,在老年失眠患者中推荐剂量为7.5~15 mg·d<sup>-1</sup>,老年抑郁伴失眠患者建议使用剂量30 mg·d<sup>-1</sup>。米氮平主要经CYP3A4、CYP2D6和CYP1A2代谢成活性和非活性代谢物,在肾衰竭、肝衰竭和老年患者中米氮平的清除率分别降低30%~50%,30%,10%~40%,使用时需要密切观察疗效。

**多塞平** 多塞平属于三环类抗抑郁药,具有拮抗H<sub>1</sub>受体、 $\alpha_1$ 受体、M、5-HT<sub>1</sub>受体和5-HT<sub>2A</sub>受体的作用。小剂量多塞平(<6 mg)剂量对组胺受体有较高的选择性,主要通过阻断组胺觉醒通路达到镇静催眠效果。小剂量多塞平(<6 mg)已被美国食品药品监督管理局(FDA)批准用于慢性失眠。研究表明该药能改善老年性失眠和帕金森患者失眠。多塞平在成人抑郁患者中推荐剂量为75~100 mg·d<sup>-1</sup>,在成人失眠患者中推荐剂量为3~6 mg·d<sup>-1</sup>,在老年失眠患者中推荐剂量为3 mg·d<sup>-1</sup>,老年抑郁伴失眠患者建议使用剂量25~50 mg·d<sup>-1</sup><sup>[6]</sup>。多塞平的达峰时间为2~3 h,高脂饮食使达峰时间延长至6 h<sup>[6]</sup>。目前关于治疗抑郁伴失眠患者中使用多塞平的研究报道较少,需要更多对照、双盲、大样本试验来客观评价小剂量多塞平在伴睡眠障碍的重症抑郁患者中的疗效。

**阿戈美拉汀** 阿戈美拉汀是一种褪黑素受体MT<sub>1</sub>、MT<sub>2L</sub>激动药和5-HT<sub>2C</sub>受体拮抗药,具有降低体温、增加总睡眠时间、减少觉醒、提前时相等临床效应。阿戈美拉汀用于治疗失眠的推荐剂量为25~50 mg·d<sup>-1</sup><sup>[4]</sup>。多项在重症抑郁伴失眠患者中的随机双盲对照研究提示,阿戈美拉汀的抗抑郁效果与SSRIs和文拉法辛相当,促进睡眠效果优于文拉法辛、舍曲林和艾司西酞普兰,且对患者的日间功能和白日困倦

有明显改善。阿戈美拉汀治疗第1周后即可缓解睡眠障碍和日间功能,在睡眠改善方面有较突出优势。阿戈美拉汀的安全性较好,几乎无撤药综合征,可作为不能耐受前述药物或已发生药物依赖患者的替代治疗。需要注意的是,阿戈美拉汀增加肝损害的风险,在用药前及用药后6,12,24周需定期监测肝功能。

服药时间晚、使用剂量过高是这类药物治疗失眠失败的最常见的原因<sup>[14]</sup>。另外,如果给药初期采用足量足疗程抗抑郁药+小剂量有镇静催眠效果抗抑郁药的方案,6周后建议撤去有镇静催眠效果的小剂量抗抑郁药,以便评估另一种抗抑郁药是否起效<sup>[15]</sup>。有镇静作用的抗抑郁药一般不引起药物滥用,但可以引起明显的体重增加、自杀、双相躁狂、心脏毒性和体位性低血压,临床应用时需要关注此类药物不良反应。部分抑制快动眼睡眠的抗抑郁药有撤药反应,突然停药可能引起快动眼睡眠回弹,导致过度嗜睡和可能的失眠反弹<sup>[4]</sup>,需要关注。

### 2.3 非典型抗精神病药

非典型抗精神病药物用于失眠研究最多的是喹硫平,其次是奥氮平和齐拉西酮,其催眠机制与H<sub>1</sub>受体和5-HT<sub>2A</sub>受体拮抗有关。在重度抑郁障碍或难治性抑郁患者中的多项研究表明<sup>[16-20]</sup>,在原有的抗抑郁治疗方案上加用喹硫平,在治疗初期可显著改善睡眠障碍;对于伴有严重失眠障碍且抗抑郁药治疗效果不佳的重度抑郁患者中,加用喹硫平第1周即显现出明显的抑郁症状的改善<sup>[20]</sup>。单用喹硫平亦可改善重症抑郁伴失眠患者的失眠症状,不管失眠障碍严重与否,甚至可以改善抑郁症状<sup>[21-23]</sup>。喹硫平用于成人失眠患者的推荐剂量为25~200 mg·d<sup>-1</sup>,在老年失眠患者中推荐25 mg·d<sup>-1</sup><sup>[4]</sup>。但需要注意的是,现有的研究中大多无对照组或者仅仅为安慰剂对照,缺失阳性对照,且较少用睡眠测试来客观评估喹硫平对失眠的影响,因此喹硫平的抗抑郁共病失眠效果仍需要大量高质量的数据来证明。喹硫平用于失眠治疗具有较多的药物不良反应和较高的治疗费用,通常不建议用于不伴有精神症状的失眠患者。

### 3 特殊人群

#### 3.1 老年患者

老年人群对苯二氮草类药物的敏感性增加,服药后更容易出现认知障碍、谵妄、跌倒和骨折等药物不良反应,强烈不建议使用<sup>[24]</sup>。然而,目前依然有将近1/3的老年患者长期应用苯二氮草类药物。如果老年失眠患者必须服用苯二氮草类药物,应使用最低剂量

和最短疗程,并定期评估疗效、药物不良反应、耐受性和用药正确性,至少每6周跟踪随访1次。非苯二氮䓬类药物比苯二氮䓬类药物安全,有临床研究显示唑吡坦可以有效安全地改善老年精神病患者的睡眠障碍<sup>[25]</sup>。高剂量唑吡坦可能产生抗焦虑作用,老年焦虑/抑郁共病失眠患者容易自行服用超剂量的唑吡坦。因唑吡坦滥用问题而送入急诊的患者中大约11%为老年患者(≥65岁)。非苯二氮䓬类药物还可引起痴呆、严重损失、骨折等药物不良反应,仅限于小剂量4~5周的短期使用。如果服药7~10 d后失眠症状不得缓解,建议重新进行评估,并需要关注药物滥用的可能性。

仅当老年失眠患者共病抑郁时,才建议使用低剂量具有镇静作用的抗抑郁药。**曲唑酮无抗胆碱能作用,相对适合老年失眠患者**。新型的催眠药雷美替胺和苏沃雷生可以改善睡眠且安全性较佳,也不失为老年失眠患者的选择之一,但该药目前仍未在国内上市。

一项老年重症抑郁患者的研究中<sup>[26]</sup>,喹硫平控释制剂显示出对患者的抑郁和失眠症状的显著改善,但是超过80%的患者发生药物不良反应。苯海拉明具有较多全身性和中枢神经系统药物不良反应,损伤认知功能,不适宜用于老年人。需要注意的是,在有**谵妄**的患者中应该避免使用抗精神病药物、阿米替林、苯海拉明以及**苯二氮䓬类药物**<sup>[24]</sup>。

### 3.2 妊娠患者

根据FDA妊娠安全性分级,多数抗抑郁药和苯二氮䓬类镇静催眠药属于C类,抗组胺药苯海拉明为B类,多西拉敏为A类药物。但汇总的研究报道显示<sup>[27]</sup>,妊娠期间服用抗抑郁药、苯二氮䓬类镇静催眠药和抗组胺药可能与先天畸形无关。

### 4 讨论

抑郁症和失眠很可能存在的双向病程关系,对于早期抑郁或失眠患者,应及早开展治疗控制病情的进一步变化;对于急慢性失眠患者,首要推荐认知行为治疗,当认知行为治疗无效或伴有精神症状时,可以单用或合用抗抑郁药、苯二氮䓬或非苯二氮䓬类镇静催眠药、非典型抗精神病药进行治疗。目前关于抑郁共病失眠患者的镇静催眠药物选择尤其在特殊人群中的现有研究不充分,建议根据药物特征、临床表现和药物不良反应,充分考虑患者的获益和风险选择合适的治疗方案。

### 参考文献:

[1] FAVA M, ASNIS G M, SHRIVASTAVA R K, et al. Improved in-

somnia symptoms and sleep-related next-day functioning in patients with comorbid major depressive disorder and insomnia following concomitant zolpidem extended-release 12.5 mg and escitalopram treatment: a randomized controlled trial [J]. *J Clin Psychiatry*, 2011, 72 (7): 914-928.

[2] 张继辉,刘亚平,潘集阳. 失眠与抑郁关系 2008-2013 年研究进展及存在问题[J]. *中国心理卫生杂志*, 2015, 29 (2): 81-86.

[3] CUI W, MIZUKAMI H, YANAGISAWA M, et al. Glial dysfunction in the mouse habenula causes depressive-like behaviors and sleep disturbance [J]. *J Neurosci*, 2014, 34 (49): 16273-16285.

[4] MORIN C M, BENCA R. Chronic insomnia [J]. *Lancet*, 2012, 379 (9821): 1129-1141.

[5] SUN Y, LIN C C, LU C J, et al. Association between zolpidem and suicide: a nationwide population-based case-control study [J]. *Mayo Clin Proc*, 2016, 91 (3): 308-315.

[6] FAVA M, MCCALL W V, KRYSTAL A, et al. Eszopiclone co-administered with fluoxetine in patients with insomnia coexisting with major depressive disorder [J]. *Biol Psychiatry*, 2006, 59 (11): 1052-1060.

[7] KRYSTAL A, FAVA M, RUBENS R, et al. Evaluation of eszopiclone discontinuation after cotherapy with fluoxetine for insomnia with coexisting depression [J]. *J Clin Sleep Med*, 2007, 3 (1): 48-55.

[8] FAVA M, SCHAEFER K, HUANG H, et al. A post hoc analysis of the effect of nightly administration of eszopiclone and a selective serotonin reuptake inhibitor in patients with insomnia and anxious depression [J]. *J Clin Psychiatry*, 2011, 72 (4): 473-479.

[9] SNEDECOR S J, BOTTEMAN M F, SCHAEFER K, et al. Economic outcomes of eszopiclone treatment in insomnia and comorbid major depressive disorder [J]. *J Ment Health Policy Econ*, 2010, 13 (1): 27-35.

[10] STANER L. Comorbidity of insomnia and depression [J]. *Sleep Med Rev*, 2010, 14 (1): 35-46.

[11] KHOUZAM H R. A review of trazodone use in psychiatric and medical conditions [J]. *Postgrad Med*, 2017, 129 (1): 140-148.

[12] WINOKUR A, DEMARTINIS N A, MCNALLY D P, et al. Comparative effects of mirtazapine and fluoxetine on sleep physiology measures in patients with major depression and insomnia [J]. *J Clin Psychiatry*, 2003, 64 (10): 1224-1229.

[13] WANG D, LI Z, LI L, et al. Real-world, open-label study to evaluate the effectiveness of mirtazapine on sleep quality in outpatients with major depressive disorder [J]. *Asian Pac Psych*, 2014, 6 (2): 152-160.

[14] WICHNIAK A, WIERZBICKA A. The effects of antidepressants on sleep in depressed patients with particular reference to trazodone in comparison to agomelatine, amitriptyline, doxepin, mianserine and mirtazapine [J]. *Pol Merkuri Lekarski*, 2011, 31 (181): 65-70.

[15] SALETU-ZYHLARZ G M, ABU-BAKR M H, ANDERER P, et al. Insomnia in depression: differences in objective and subjective sleep and awakening quality to normal controls and acute effects of trazodone [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2002, 26 (2): 249-260. (下转第 84 页)



- 价[D]. 南京: 东南大学, 2016.
- [7] 马贵亮, 朱新红, 宣世英, 等. 转基因 LIGHT 的人脐血间质干细胞对胃癌抑制杀伤作用的研究 [J]. 中华胃肠外科杂志, 2012, 15(11): 1178-1181.
- [8] HUANG Q, LIU X, KANG C, *et al.* The anti-glioma effect of suicide gene therapy using BMSC expressing HSV/TK combined with overexpression of Cx43 in glioma cells [J]. *Cancer Gene Ther*, 2009, 17(3): 192-202.
- [9] HALES E C, TAUB J W, MATHERLY L H. New insights into Notch1 regulation of the PI3K-AKT-mTOR1 signaling axis: targeted therapy of gamma-secretase inhibitor resistant T-cell acute lymphoblastic leukemia [J]. *Cell Signal*, 2014, 26(1): 149-161.
- [10] 周平, 石庆之. 急性粒细胞白血病可溶性蛋白抗原诱导细胞毒性T淋巴细胞抗白血病作用 [J]. 江西医药, 2009, 44(1): 17-19.
- [11] ELZOGHBY A O, SAMY M W, ELGINDY A N. Albumin-based nanoparticles as potential controlled release drug delivery systems [J]. *J Control Release*, 2012, 157(2): 168-182.
- [12] 孟丽. 甘草酸介导的羟基喜树碱白蛋白肝癌靶向制剂的制备工艺与体外活性评价[D]. 哈尔滨: 东北林业大学, 2013.
- [13] LI C, ZHANG D, GUO H, *et al.* Preparation and characterization of galactosylated bovine serum albumin nanoparticles for liver-targeted delivery of oridonin [J]. *Int J Pharm*, 2013, 448(1): 79-86.
- [14] 许颖, 金雪锋, 平其能, 等. 以脂蛋白和重组脂蛋白为基础的纳米给药系统研究进展 [J]. 药学报, 2014, 49(1): 23-29.
- [15] 王若宁, 刘聪燕, 周建平, 等. 脂蛋白纳米药物传输系统研究进展 [J]. 中国药科大学学报, 2014, 45(1): 10-16.
- [16] 耿雯倩, 鲁莹, 高洁, 等. 载盐霉素的低密度脂蛋白纳米粒的制备与体外评价 [J]. 中国药理学杂志, 2016, 25(4): 447-458.
- [17] 蒋文, 刘宝瑞, 杨冕. 高密度脂蛋白作为肿瘤靶向载体的研究进展 [J]. 现代肿瘤医学, 2014, 22(10): 2473-2476.
- [18] LIU X, SUO R, XIONG S L, *et al.* HDL drug carriers for targeted therapy [J/OL]. *Clin Chim Acta*, 2013, 415: e94-e100. 2013-01-16 [2017-06-22]. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0009898112004755?via%3Dihub>.
- [19] 刘莉莎, 张文丽, 何泓良. 透明质酸修饰洛伐他汀仿生高密度脂蛋白载药系统的制备与表征 [J]. 中国科技论文在线精品论文, 2015, 8(17): 1824-1831.
- [20] 王晓艺, 王伟, 王程, 等. HZ08 新型仿生纳米粒的构建与性质研究 [J]. 药学与临床研究, 2014, 22(4): 293-298.
- [21] 宋清香, 黄萌, 高小玲. ApoE 重组高密度脂蛋白纳米制剂的制备及其对阿尔茨海默病的靶向治疗作用初步评价 [C]// 2012 年中国药学会大会暨第十二届中国药师周. 2012 年中国药学会大会暨第十二届中国药师周论文集. 南京: 中国药学会, 2012: 1-9.
- [22] 王雅哲, 周建平, 丁杨. 仿生型药物递送系统研究进展 [J]. 中国药科大学学报, 2014, 45(3): 267-273.

(本文编辑 王超群)

## (上接第 80 页)

- [16] SAGUD M, MIHALJEVIC-PELES A, MUCK-SELER D, *et al.* Quetiapine augmentation in treatment-resistant depression: a naturalistic study [J]. *Psychopharmacology*, 2006, 187(4): 511-514.
- [17] TODDER D, CALISKAN S, BAUNE B T. Night locomotor activity and quality of sleep in quetiapine-treated patients with depression [J]. *J Clin Psychopharmacol*, 2006, 26(6): 638-642.
- [18] BAUNE B T, CALISKAN S, TODDER D. Effects of adjunctive antidepressant therapy with quetiapine on clinical outcome, quality of sleep and daytime motor activity in patients with treatment-resistant depression [J]. *Hum Psychopharmacol*, 2007, 22(1): 1-9.
- [19] GARAKANI A, MARTINEZ J M, MARCUS S, *et al.* A randomized, double-blind, and placebo-controlled trial of quetiapine augmentation of fluoxetine in major depressive disorder [J]. *Int Clin Psychopharmacol*, 2008, 23(5): 269-275.
- [20] BAUER M, MCINTYRE R S, SZAMOSI J, *et al.* Evaluation of adjunct extended-release quetiapine fumarate on sleep disturbance and quality in patients with major depressive disorder and an inadequate response to on-going antidepressant therapy [J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2013, 16(8): 1755-1765.
- [21] LIEBOWITZ M, LAM R W, LEPOLA U, *et al.* Efficacy and tolerability of extended release quetiapine fumarate monotherapy as maintenance treatment of major depressive disorder: a randomized, placebo-controlled trial [J]. *Depress Anxiety*, 2010, 27(10): 964-976.
- [22] KIM S J, LEE Y J, LEE Y J, *et al.* Effect of quetiapine XR on depressive symptoms and sleep quality compared with lithium in patients with bipolar depression [J/OL]. *J Affect Disord*, 2014, 157: e33-e40. 2014-03-01 [2017-02-25]. [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0165-0327\(13\)00885-9](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0165-0327(13)00885-9).
- [23] FREY B N, HABER E, MENDES G C, *et al.* Effects of quetiapine extended release on sleep and quality of life in midlife women with major depressive disorder [J]. *Arch Womens Ment Health*, 2013, 16(1): 83-85.
- [24] SCHROECK J L, FORD J, CONWAY E L, *et al.* Review of safety and efficacy of sleep medicines in older adults [J]. *Clin Ther*, 2016, 38(11): 2340-2372.
- [25] SHAW S H, CURSON H, COQUELIN J P. A double-blind, comparative study of zolpidem and placebo in the treatment of insomnia in elderly psychiatric in-patients [J]. *J Int Med Res*, 1992, 20(2): 150-161.
- [26] LOCKLEAR J C, SVEDSATER H, DATTO C, *et al.* Effects of once-daily extended release quetiapine fumarate (quetiapine XR) on quality of life and sleep in elderly patients with major depressive disorder [J]. *J Affect Disord*, 2013, 149(1-3): 189-195.
- [27] OKUM M L, EBERT R, SAINI B. A review of sleep-promoting medications used in pregnancy [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2015, 212(4): 428-441.

(本文编辑 王超群)