失眠症的药物治疗专题

·综 述·

失眠症的诊断和药物治疗现状

陆 峥
（同济大学附属同济医院精神医学科，上海 200065）

摘要：失眠症是最常见的睡眠障碍。促睡眠药物是失眠症治疗的主要方案。近年来，大量以非传统作用靶点为目标的新型药物进入研究或临床使用，给失眠症的治疗带来了新思路。本文综述失眠症的诊断和药物治疗现状。

关键词：失眠症；诊断；药物治疗
中图分类号：R338.63；R971.3　**文献标志码**：A　**文章编号**：1672-9188（2011）04-0193-07

Current situation of insomnia in the diagnosis and drug therapy

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

Abstract: Insomnia is the most common sleep disorder. Sleep-promoting drugs are a major approach in the treatment of insomnia. In recent years, as a large number of new drugs with non-traditional targets are used in clinic and trial, some new ideas for the treatment of insomnia have been brought. This review describes the current situation of insomnia in the diagnosis and drug therapy.

Key words: insomnia; diagnosis; drug therapy

失眠症是最常见的夜间睡眠障碍，作为一种原发或继发状态，它既是一种症状也是一种疾病。失眠可导致患者日间功能缺陷，显著降低生活质量，给个人和社会带来严重的负面影响[1-2]。通常而言，睡眠 - 觉醒被描述成两个主要传输模式间的平衡状态：激活（主要受谷氨酸调节）和抑制［主要受 γ-氨基丁酸（GABA）调节］[3]。目前，促睡眠药物依然是失眠症治疗的主要方案，主要以 GABA、5- 羟色胺（5-HT）和组胺等神经递质和神经肽为靶点调节上述平衡状态。近年来，大量以非传统作用靶点为目标的新型药物进入研究甚至临床使用，给失眠症的治疗带来了新的思路。

收稿日期：2010-09-06；**修回日期**：2011-02-11
作者简介：陆 峥，主任医师、教授，硕士研究生导师，研究方向为焦虑障碍及心境障碍的基础与临床。

1 分类和诊断

《国际睡眠障碍分类》（ICSD-2）[4]、《精神障碍诊断和统计手册》（DSM –IV-TR）[5] 和《国际疾病分类》（ICD-10）[6] 是目前国际上诊断失眠症的主要参考依据。ICSD-2 对失眠症进行了详尽的描述和细致的分类，共包括 10 个亚型：适应性失眠、心因性失眠、异相失眠、特发性失眠、睡眠卫生不良、精神障碍导致的失眠、药物或物质导致的失眠、医源性失眠、未分类失眠和生理性失眠。而 DSM -IV-TR 中将原发性失眠症从其他睡眠障碍中（例如与呼吸相关的睡眠障碍）单独列出，并需排除精神障碍以及药物或物质引起的失眠。DSM-V 睡眠障碍分类咨询委员会建议用单一的诊断来代替目前 DSM 中关于药源性失眠和精神障碍相关失眠，以消除由于使用这些条目而误以为其他因素与失眠之间存

(C)1994-2019 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

在因果关系的影响[7]。ICD-10 用更加宽泛的标准对失眠症进行分类，包括非器质性失眠和非器质性睡眠觉醒周期紊乱。ICSD-2 和 DSM-IV-TR 对失眠症的病程进行了规定（至少持续 1 月），但是只有 ICD-10 对症状出现的频率进行了讨论。

已有的研究[8]显示，失眠症的患病率在 10% ～ 48% 之间，由于诊断标准不同，各项研究得出的患病率有一定差异。入睡潜伏期的延长，夜间频繁觉醒，睡眠中觉醒期的延长，甚至睡眠中短暂的唤醒都可以看作是失眠症的依据[9]。排除器质性和药物（或物质）及精神障碍的影响，失眠症的诊断标准主要有：①入睡困难，持续觉醒或醒后无法入睡；②即使给予充足的时间和舒适的环境也无法改善这种困难；③睡眠障碍引起日间功能缺陷和痛苦；④每周至少出现 3 次，至少持续 1 月[10]。失眠症并不仅仅指睡眠的丧失，重要的是它产生的负性的病理性临床结局。

2 治疗目标

失眠症的治疗目标是以改善患者夜间和日间症状为主，主要评价指标包括睡眠潜伏期、觉醒频率、入睡后觉醒 (WASO)、睡眠总时间 (TST)，以及抱怨、痛苦和其他日间症状出现的频率和性质[11]。虽然促睡眠方案可改善睡眠的潜伏期和维持期，但是这些改变并不一定能带来日间获益。

失眠症的定义很大程度上基于主观元素，包括睡眠不佳的症状和日间功能紊乱的报告，而促睡眠药物的疗效通常依据对睡眠的客观评价来判断。对失眠症干预方案的目标评价大多聚焦于多导睡眠图的改善，其他方面如日间功能和生命质量却很少引起注意。另外，大部分关于睡眠治疗的研究对象是原发性失眠症患者，排除了抑郁症、焦虑谱系障碍和睡眠节律紊乱患者。但临床中原发性失眠症仅占慢性失眠症的 20% ～ 30%[12]。

3 促睡眠药物治疗的特征

应根据症状发生的时间来选择促睡眠药物。药物的起效时间受到药物的最大吸收率和其在中枢神经系统分布的影响，而药效的维持又受到剂量、半衰期和代谢率的影响。最能预测睡眠维持（和后遗症）的参数是药物的半衰期。表 1[13] 列出了常用失眠症治疗药物及其半衰期。一般而言，短效药物用于入睡困难型失眠症，而半衰期超过 4 小时的常用于睡眠维持困难型。对半衰期较长的药物，重要的是要告知患者可能出现的宿醉反应和认知功能改变等不良反应。当使用这些药物时要保证充足的睡眠时间。另外，药物的潜在活性还受到剂量和受体亲和力的影响。

表 1 常用失眠症治疗药物

药物	剂量范围/(mg)	半衰期/(h)
抗抑郁药物		
曲唑酮	25～100	8
多塞平	首次使用：3～6 再次使用：10～50	活性代谢物 28+
米氮平	7.5～15	26～40
抗精神病药		
奎硫平	12.5～50	6
苯二氮䓬类		
三唑仑	0.25～5	2～5
艾司唑仑	1～2	10～24
替马西平	7.5～30	8(4～18)
氯硝西泮	0.5～2	30～40
氟西泮	15～30	40+
夸西泮	7.5～30	40+
非苯二氮䓬类		
扎来普隆	5～20	1
右佐匹克隆	1～3	4～6
唑吡坦	6.25～12.5	2.8
褪黑素受体激动剂		
褪黑激素	1～3	0.5
瑞美替昂	8	＜1

2005 年前，美国食品药品管理局 (FDA) 对促睡眠药物使用分级标签建议短期使用，之后 FDA 不再对促睡眠药物分级，并且对佐匹克隆和瑞美替昂不做疗程限制[14]。近期研究[15]显示，佐匹克隆、扎来普隆和唑吡坦可持续使用 6 ～ 12 个月。目前较为一致的观点是，对严重的、难治的以及伴有慢

(C)1994-2019 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

性精神疾病的失眠症建议尽可能长期使用促睡眠药物治疗，但需长期随访，定期评估疗效，监测药物不良反应。

4 合并用药对睡眠的影响

睡眠受到大脑内多神经位点的调节，体内的激素、神经递质和神经肽等的变化都会对睡眠产生影响。因此，能够影响脑内神经位点调节变化的药物都可能对睡眠产生影响。在失眠症的药物治疗中，常存在的一个问题就是：医生在患者当前的治疗方案中常忽视评估合并用药对睡眠的影响。对患者病史和当前用药情况的了解有助于失眠症的治疗。表 2 列出了可能影响失眠治疗效果的各类药物。

表 2 可能影响失眠治疗效果的的各类药物

药物	评价
抗抑郁药	
三环类(TCA)	可恶化睡眠周期性的肢体运动；与噩梦相关 慎用药物：普罗替林、去甲替林
单胺氧化酶抑制剂(MAOI)	易诱发失眠
选择性5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRI)	可恶化睡眠周期性的肢体运动；与噩梦相关；与快速动眼相睡眠行为障碍(RBD)相关慎用药物：西酞普兰与氟西汀
文拉法辛	可致失眠；多导睡眠图出现RBD特征变化
安非他酮	可致失眠
右旋安非他明、哌甲酯	注意24小时总剂量和服用时间
抗精神病药物	
阿立哌唑	可致失眠，镇静和嗜睡
抗帕金森药物	
左旋多巴	大剂量可致失眠
抗癫痫药物	
非尔氨酯	常见失眠
心血管系统药物	
β受体阻断剂	减少快速动眼睡眠；脂溶性制剂易致睡眠中断；通常与噩梦和夜惊相关；常用的是美托洛尔和普萘洛尔
减充血剂	如伪麻黄碱、苯丙醇胺
抗微生物药物	
左氧氟沙星、环丙沙星、两性霉素B	可致失眠
哮喘治疗药物	
沙丁胺醇、茶碱、糖皮质激素	可致失眠
中枢兴奋剂	
莫达非尼	注意24小时总剂量和服用时间

5 促睡眠药物

5.1 苯二氮䓬类（BZD）和非苯二氮䓬类（BzRA）催眠药

BZD 药物是促睡眠药物的原型，曾作为失眠治疗的首选药物。传统的 BZD 药物与 GABA 苯二氮䓬受体的亚型 BZ1、BZ2、BZ3 结合，分别与镇静和失忆、抗焦虑、共济失调和抗癫痫有关。但 BZD 药物与耐药、成瘾、宿醉反应和认知功能缺损等不良反应有关，还可导致失眠反弹，突然停药可致焦虑、激惹和躁动[16]。另外还可引起阻塞型睡眠窒息，尤其在老年患者中易发生。

近年来，随着 BzRA 的发展，促睡眠药物的选择范围大大增加。BzRA 包括唑吡坦（zolpidem）、扎来普隆（zaleplon）、佐匹克隆（zopiclone）和右佐匹克隆（esopiclone），也统称为“Z 药物”。与 BZD 药物不同，BzRA 选择性结合 BZ1 受体，从而达到促睡眠作用，很少出现焦虑和共济失调等不良反应。本品与 BZD 药物有相似的促睡眠功效，但很少引起睡眠反弹、耐药、撤药反应和潜在的滥用或成瘾，且很少改变睡眠结构，不会出现肌肉松弛、抗癫痫和抗焦虑作用。BzRA 潜在的不良反应包括睡眠行为障碍，如睡行症、残留镇静、记忆和日间功能改变[17]。同时，长期使用可出现耐药，疗效下降，甚至出现药物依赖[18]。

5.2 褪黑激素受体激动剂

褪黑素受体激动剂瑞美替昂（ramelteon）于 2005 年获 FDA 批准上市，用于失眠症的治疗。不同于传统的 $GABA_A$ 受体激动剂，本品不与 GABA 受体复合物等神经递质受体结合，在一定范围内也不干扰多数酶的活性，能避免因使用 GABA 类药物引起的注意力分散及药物成瘾或依赖，但其临床疗效一直受到质疑[19]。Borja 等[20]对睡眠质量进行的主观评价的研究中，并未发现本品能显著改善睡眠，同时也缺乏与其他有效的睡眠治疗方案直接比较的临床研究数据。

5.3 镇静性抗抑郁药

(C)1994-2019 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

抗抑郁药在失眠症治疗中的使用近年越来越广泛。抗抑郁药用于失眠症治疗的促睡眠剂量一般低于抗抑郁治疗剂量。与 BzRA 相比，虽然镇静性抗抑郁药物并没有表现出优越的安全性，但评价其安全性的研究大多使用的是抗抑郁治疗剂量，而非促睡眠剂量。

具镇静作用的三环类抗抑郁药（TCA）如去甲替林、曲米帕明（trimipramine）、阿米替林和多塞平，通过抑制去甲肾上腺素和 5-HT 的再吸收，阻断组胺和乙酰胆碱受体而发挥作用。它们可增加 TST 和第二阶段睡眠，但会抑制快动眼（REM）睡眠。TCA 可导致认知功能损伤和精神性运动障碍，在老年人中更为常见 [21]。另外，MAOI 通过抑制去甲肾上腺素、5-HT 和多巴胺的调节酶来发挥药理学作用。但这类药物没有镇静作用，其可影响夜间睡眠，缩短 TST 和抑制 REM，因而日间症状增多。

一些调节 5-HT 的抗抑郁药，如曲唑酮和奈法唑酮，可用于失眠症治疗，尤其是抑郁性失眠。曲唑酮通过抑制 5-HT、α_1 和组胺受体发挥镇静作用，增加 TST。本品虽不能引起物质滥用和成瘾，但可影响患者日间功能 [22]。与用药有关的心律失常、体位性低血压、阴茎异常勃起等不良反应，均限制了本品的临床推广应用。关于曲唑酮的不良反应（如体重增加、头晕、精神运动迟滞导致相对较高的停药率）的数据大多来自于抑郁症的治疗研究，而关于非抑郁性失眠的资料报道较少。奈法唑酮对 α_1 受体的阻断作用较小，对组胺受体无阻断作用，常见不良反应是与剂量相关的困倦感。

选择性 5- 羟色胺再摄取抑制剂（SSRI）通常作为抑郁症治疗的一线药物。这类药物镇静作用较小，可减少 TST，引起失眠，与 REM 相睡眠有关。另外米氮平是一种选择性的 5-HT、α_2 和组胺受体阻断剂，可引起日间的镇静效应，增加 TST[23]。

5.4 褪黑激素

褪黑激素水平下降与失眠有关，外源性褪黑激素可产生轻度的促睡眠作用 [24]，但支持其临床有效性的数据较少。Buscemi 等 [25] 针对外源性褪黑激素治疗原发性失眠症的安全性和有效性的 Meta 分析发现，外源性褪黑激素可显著缩短睡眠潜伏期，从而改善入睡困难型失眠。虽然外源性褪黑激素对睡眠障碍有效，但在改善睡眠质量、WASO、TST、动眼睡眠的百分比等方面并未表现出很好的临床疗效，常见不良反应包括头痛、头晕、恶心和嗜睡。研究提示，目前证据尚不能证明褪黑激素对大部分原发性睡眠障碍的短期治疗有效。

5.5 非失眠症处方药

某些临床广泛用于睡眠障碍患者失眠治疗的药物在普通人群中有镇静和嗜睡不良反应，因此虽非处方建议仍被用于失眠症的治疗。苯海拉明和其他第一代抗组胺药可通过血脑屏障到达中枢神经系统的组胺受体产生镇静作用，延长睡眠时间，通常用作促睡眠药物 [26]。这类药物易快速产生促睡眠作用耐受、日间困倦以及抗胆碱反应，如头晕、谵妄、视力模糊、尿潴留、便秘、眼内压升高等。因此老年患者和窄角型青光眼患者应谨慎使用。

6 新药研发

近几十年来，GABA 路径一直是失眠症新药开发的主要目标，然而随着新药瑞美替昂的上市，人们开始转向新的作用途径。

EVT-201 是 $GABA_A$ 受体的部分正向别构调节剂（Ppam），在老年和成年失眠症患者中表现出正性调节作用，可用于失眠症治疗。Walsh 等 [27] 关于 EVT-201 的随机安慰剂对照的 II 期研究中，予 75 例原发性失眠症患者 EVT-201 治疗（一日 1.5 ～ 2.5 mg，连续两晚），结果发现，患者 WASO 和 TST 均有改善，次级终点包括睡眠潜伏期和夜间觉醒次数显著改善。研究中，患者耐受性好，不良反应少。在另一项对 149 例老年慢性失眠症和白天嗜睡患者的双盲安慰剂对照的 II 期研究中，予患者 EVT-201（一日 1.5 mg）治疗 1 周，结果，与安慰剂组相比，治疗组患者 TST 显著增加，对白天嗜睡的客观评估和睡眠潜伏期多维度测验结果均显著改

(C)1994-2019 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

善，而在日间功能和 BZD 撤药反应问卷上没有表现出显著差异[28]。本品常见的不良反应包括头晕、头痛和嗜睡。目前还未见 EVT-201 的 III 期临床研究数据。另一些 $GABA_A$ 受体激动剂的研究也进入到后期阶段，包括宜迪普隆（indiplon）、阿迪普隆（adipiplon）和选择性突触外 $GABA_A$ 受体激动剂加波沙朵（gaboxadol）。

一些非 $GABA_A$ 受体活性的药物也建议用于失眠症治疗。由于具有抗组胺活性，小剂量多塞平被用于失眠症的治疗。多塞平用于治疗抑郁症已有 30 多年的历史，抗抑郁剂量为一日 75 ～ 300 mg；小剂量（一日 1 ～ 6 mg）为选择性组胺受体拮抗剂。与苯海拉明不同，它阻断的是毒蕈碱受体[29]。对 229 例慢性失眠症患者的Ⅲ期临床研究[30]显示，小剂量多塞平（一日 3 ～ 6 mg）显著改善了患者 WASO 和 TST。另一项为期 3 月的双盲平行对照研究中，小剂量多塞平（一日 1 ～ 3 mg）显著改善了老年慢性失眠症患者（n=240）的 WASO 和其他多个次级终点指标[11]。以上研究提示，小剂量多塞平治疗失眠症具有很好的安全性和耐受性，疲倦感可能是惟一与剂量相关的不良反应。

羟丁酸钠于 2002 年在美国上市，主要用于猝睡症治疗，但是近年其在慢性失眠症治疗中的作用逐渐引起人们的兴趣，尤其是伴有纤维肌痛的失眠。羟丁酸钠的活性代谢产物 γ- 羟基丁酸酯是多巴胺突触前释放抑制剂，可增加慢波睡眠，它的作用机制尚未完全清楚。目前羟丁酸钠被欧盟及世界多个国家和地区批准应用于猝睡症，具有与剂量相关的促睡眠作用。Russell 等[31]的一项为期 8 周的双盲平行对照研究中，147 例患者使用 4.5 ～ 6 g 的羟丁酸钠治疗，结果显示，患者纤维肌痛和睡眠障碍症状都获得了显著改善。在对 49 例慢性失眠症患者进行的双盲随机对照研究中，羟丁酸钠显著改善了患者的失眠症状、日间困感和睡眠质量[13]。本品的不良反应包括头晕和恶心，其治疗慢性失眠症的潜力和有效性尚需要进一步研究。

在不断探索药物发展新途径的今天，5-HT 受体拮抗剂和反相激动剂引起人们广泛的关注。依利色林（eplivanserin）是一种 $5\text{-}HT_{2A}$ 受体拮抗剂，同时对 $5\text{-}HT_{2C}$ 受体有较弱的作用。本品治疗失眠症的 III 期临床研究已完成，但上市申请尚未在美国和欧盟获得批准。帕金森病治疗新药匹莫范色林（pimavanserin，ACP-103），也可通过拮抗和反相激动 $5\text{-}HT_{2A}$ 受体产生镇痛作用。其由于镇静作用，正研发用于失眠症治疗[32]。针对健康志愿者的研究[33]显示，ACP-103 可产生与剂量相关的改善睡眠作用，包括增加慢波睡眠、减少 WASO 和入睡后觉醒次数，且具有良好的耐受性。

与褪黑激素受体激动作用相关的新药逐渐得到认可。阿戈美拉汀（agomelatine）是褪黑激素 MT_1 和 MT_2 受体激动剂，也是 $5\text{-}HT_{2C}$ 受体拮抗剂，在欧盟已被批准用于抑郁症的治疗，在美国也有望在近年获 FDA 批准上市。新型褪黑激素能药物对下丘脑褪黑激素结合位点有强大的亲和力，其对 $5\text{-}HT_{2C}$ 受体的独特性能对睡眠有一定的影响。其可减轻与抑郁相关的严重焦虑，尤其对抑郁性失眠有效，且对日间功能没有影响[34]。需要注意的是，阿戈美拉汀目前尚未获准用于失眠症治疗。他司美琼治疗失眠症已进入Ⅲ期临床研究，它也是褪黑激素 MT_1 和 MT_2 受体激动剂。他司美琼 20、50 和 100 mg 剂量，对入睡、睡眠维持和 TST 均有显著改善[35]。

下丘脑泌食素是失眠领域另一个受到关注的新型靶点。泌食素 1 和 2 受体拮抗剂阿莫伦特（almorexant）已进入Ⅲ期临床研究，有证据显示，这种双重受体拮抗剂有利于睡眠的诱导和维持[36]。在健康人群中，阿莫伦特可减少觉醒时间[37]。针对 670 例慢性失眠症患者进行的研究[38]显示，与唑吡坦相比，阿莫伦特增加了睡眠的效率，减少了入睡潜伏期和 WASO。迄今为止，未见阿莫伦特不良反应的报道，本品耐受性好[39]。

7 结论

随着对影响睡眠 - 觉醒状态多途径的认识深入，

(C)1994-2019 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

作用于新靶点的睡眠药物的研究迅速展开。虽然新型药物的特征远远超过目前失眠症的治疗方案，但目前针对失眠症的治疗仍驻留在 $GABA_A$ 受体激动上。尽管某些新型药物的研究已进入Ⅱ或Ⅲ期临床，但离广泛应用尚有一段距离。随着新靶点得到关注并有大量新药展开研究，失眠症的联合用药可能成为现实，尤其是继发性失眠或合并其他疾病的特殊人群。在对失眠症治疗的探索中，有意义的全面的结局评估应受到重视。另外，认知行为治疗在失眠症中具有广泛认同的效果，在整体治疗方案中这些非药物治疗不容忽视。

参考文献：

[1] Katz DA, McHorney CA. The relationship between insomnia and health-related quality of life in patients with chronic illness[J]. J Fam Pract, 2002, 51(3): 229-235.

[2] Daley M, Morin CM, LeBlanc M, *et al*. The economic burden of insomnia: direct and indirect costs for individuals with insomnia syndrome, insomnia symptoms, and good sleepers[J]. Sleep, 2009, 32(1): 55-64.

[3] Winsky-Sommerer R. Role of $GABA_A$ receptors in the physiology and pharmacology of sleep[J]. Eur J Neurosci, 2009, 29(9): 1779-1794.

[4] American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders: diagnostic & coding manual. 2nd edition[M]. Westchester (IL): American Academy of Sleep Medicine, 2005.

[5] Association AP. Diagnostic and statistical manual of mental disorders-IV-TR (text revision). 4th edition[M]. Washington, DC: American Psychiatric Publishing, Inc, 2000.

[6] Mai E, Buysse DJ. Insomnia: prevalence, impact, pathogenesis, differential diagnosis, and evaluation[J]. Sleep Med Clin, 2008, 3(2): 167-174.

[7] Reynolds CF, Redline S. DSM-V Sleep-Wake Disorders Workgroup and Advisors. The DSM-V sleep-wake disorders nosology: an update and an invitation to the sleep community[J]. Sleep, 2010, 33(1): 10-11.

[8] Morphy H, Dunn KM, Lewis M, *et al*. Epidemiology of insomnia: a longitudinal study in a UK population[J]. Sleep, 2007, 30(3): 274-280.

[9] Sateia MJ, Doghramji K, Hauri PJ, *et al*. Evaluation of chronic insomnia. An American Academy of Sleep Medicine review[J]. Sleep, 2000, 23(2): 243-308.

[10] Roth T. Insomnia: definition, prevalence, etiology, and consequences[J]. J Clin Sleep Med, 2007, 3(5 Suppl): S7-S10.

[11] Sullivan SS, Guilleminault C. Emerging drugs for insomnia: new frontiers for old and novel targets[J]. Expert Opin Emerg Drugs, 2009, 14(3): 411-422.

[12] Roth T. Sedative hypnotics. In: Opp MR, editor. Sleep Research Society basics of sleep guide. 1st edition[M]. Westchester (IL): Sleep Research Society, 2005: 147-149.

[13] Sullivan SS. Insomnia pharmacology[J]. Med Clin North Am, 2010, 94(3): 563-580.

[14] Schutte-Rodin S, Broch L, Buysse D, *et al*. Clinical guideline for the evaluation and management of chronic insomnia in adults[J]. J Clin Sleep Med, 2008, 4(5): 487-504.

[15] 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[J]. Sleep, 2007, 30(8): 959-968.

[16] O'brien CP. Benzodiazepine use, abuse, and dependence[J]. J Clin Psychiatry, 2005, 66(Suppl 2): 28-33.

[17] Vermeeren A. Residual effects of hypnotics[J]. CNS Drugs, 2004, 18(5): 297-328.

[18] Hajak G, Müller WE, Wittchen HU, *et al*. Abuse and dependence potential for the non-benzodiazepine hypnotics zolpidem and zopiclone: a review of case reports and epidemiological data[J]. Addiction, 2003, 98(10): 1371-1378.

[19] Wafford KA, Ebert B. Emerging anti-insomnia drugs: tackling sleeplessness and the quality of wake time[J]. Nat Rev Drug Discov, 2008, 7(6): 530-540.

[20] Borja NL, Daniel KL. Ramelteon for the treatment of insomnia[J]. Clin Ther, 2006, 28(10): 1540-1555.

[21] van Laar MW, van Willingenburg AP, Volkerts ER. Acute and subacute effects of nefazodone and imipramine on highway driving, cognitive functions, and daytime sleepiness in healthy adults and elderly subjects[J]. J Clin Psychopharmacol, 1995, 15(1): 30-40.

[22] James SP, Mendelson WB. The use of trazodone as a hypnotic: a critical review[J]. J Clin Psychiatry, 2004, 65(6): 752-755.

(C)1994-2019 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

[23] Nutt D. Mirtazepine: pharmacology in relation to adverse effects[J]. Acta Psychiatr Scand Suppl, 1997, 391: 31-37.
[24] Sateia MJ, Pigeon WR. Identification and management of insomnia[J]. Med Clin North Am, 2004, 88(3): 567-596, vii.
[25] Buscemi N, Vandermeer B, Hooton N, *et al*. The efficacy and safety of exogenous melatonin for primary sleep disorders. A meta-analysis[J]. J Gen Intern Med, 2005, 20(12): 1151-1158.
[26] Cajochen C, Krauchi K, Wirz-Justice A. Role of melatonin in the regulation of human circadian rhythms and sleep[J]. J Neuroendocrinol, 2003, 15(4): 432-437.
[27] Walsh JK, Thacker S, Knowles LJ, *et al*. The partial positive allosteric $GABA_A$ receptor modulator EVT201 is efficacious and safe in the treatment of adult primary insomnia patients[J]. Sleep Med, 2009, 10(8): 859-864.
[28] Evotec. Available at: http://www.evotec.com/display/archiveDetail/website partid/1/ selected year /2007/cms article id/1553.
[29] Stahl S. Selective histamine H_1 antagonism: novel hypnotic and pharmacologic actions challenge classical notions of antihistamines[J]. CNS Spectr, 2008, 13(12): 1-12.
[30] Available at: http://www.somaxon.com/pages/pc silenor.htm. Accessed May 25, 2009.
[31] Russell IJ, Perkins AT, Michalek JE. Sodium oxybate relieves pain and improves function in fibromyalgia syndrome: a randomized, double-blind, placebocontrolled, multicenter clinical trial[J]. Arthritis Rheum, 2009, 60(1): 299-309.
[32] Abbas A, Roth B. Pimavanserin tartrate: a 5-HT_{2A} inverse agonist with potential for treating various neuropsychiatric disorders[J]. Expert Opin Pharmacother, 2008, 9(18): 3251-3259.
[33] Nordstrom AL, Mansson M, Jovanovic H, *et al*. PET analysis of the 5-HT_{2A} receptor inverse agonist ACP-103 in human brain[J]. Int J Neuropsychopharmacol, 2008, 11(2): 163-171.
[34] Rivara S, Mor M, Bedini A, *et al*. Melatonin receptor agonists: SAR and applications to the treatment of sleep-wake disorders[J]. Curr Top Med Chem, 2008, 8(11): 954-968.
[35] Birznieks G, Scott C, Baroldi P, *et al*. Melatonin agonist VEC-162 improves sleep onset and maintenance in a model of transient insomnia[J]. Sleep, 2007, 30(A Suppl): A264.
[36] Brisbare-Roch C, Dingemanse J, Koberstein R, *et al*. Promotion of sleep by targeting the orexin system in rats, dogs and humans[J]. Nat Med, 2007, 13(2): 150-155.
[37] Roecker A, Coleman P. Orexin receptor antagonists: medicinal chemistry and therapeutic potential[J]. Curr Top Med Chem, 2008, 8(11): 977-987.
[38] Actelion presentations, World Sleep Congress, Cairns, Australia, September 3-6, 2007.
[39] Neubauer DN. Almorexant, a dual orexin receptor antagonist for the treatment of insomnia[J]. Curr Opin Investig Drugs, 2010, 11(1): 101-110.

（责任编辑：赵绪韬）

本刊“医药专论”专题预告

随着社会高速工业化进程，代谢综合征的罹患人群正日益庞大。作为多学科交叉问题，代谢综合征发病机制复杂，集多重心血管病危险因素于一体。正常的昼夜节律与机体的代谢稳态密切相关，一旦人体出现昼夜节律失调，如饮食时间不当，睡眠障碍或轮班工作等均可能引起代谢综合征。其次，代谢综合征与恶性肿瘤如乳腺癌和直肠癌等有关，改善不良的生活方式对于预防或治疗肿瘤有一定作用。另外，诸多脂肪因子如肿瘤坏死因子 α、白介素 -6、单核细胞趋化蛋白 -1、瘦素和脂联素等均可介导或参与慢性炎症反应，导致胰岛素抵抗。而阿司匹林、二甲双胍、他汀类药物及血管紧张素转化酶抑制剂（ACEI）和血管紧张素Ⅱ受体阻断剂（ARB）等均可改善胰岛素抵抗。同时，下期专论还将介绍多囊卵巢综合征相关代谢指标的研究，并探讨代谢综合征与微量白蛋白尿的关系。

敬请期待本刊 2011 年第 5 期**代谢综合征诊治**专题。

(C)1994-2019 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net