

曲唑酮治疗失眠及其相关抑郁、焦虑的专家共识



扫一扫下载指南原文

曲唑酮治疗失眠及其相关抑郁、焦虑共识专家组

执笔:王赞 李雁鹏

通信作者:宿长军, Email: changjunsu@163.com; 陈贵海, Email: chenguihai1964@163.com;

赵忠新, Email: zhaozxn@126.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2019.01.022

【摘要】失眠是临床常见症状,多与抑郁和焦虑障碍等精神疾病同时或相继发生,且临床上常难以界定两者之间的因果关系。鉴于失眠与抑郁、焦虑存在的交互作用,对抑郁、焦虑和失眠进行综合干预和管理成为目前疾病治疗的新趋势。曲唑酮是一种具有镇静催眠作用的抗抑郁药,临床广泛用于失眠及抑郁焦虑伴发或共病失眠的患者。为规范曲唑酮在失眠领域的应用,编写共识的专家组成员通过复习曲唑酮相关文献,同时结合国内外指南的推荐,重新总结了药物的药代动力学数据、药理作用及相关临床应用方法,并经过专家组的反复讨论达成共识,以期为广大临床医师合理使用该药提供参考。

【关键词】失眠; 抑郁; 焦虑; 曲唑酮; 治疗

Expert consensus on the treatment of depression and anxiety comorbid insomnia with trazodone

Expert committee for management of insomnia and comorbid depression/anxiety

Corresponding author: Su Changjun, Email: changjunsu@163.com; Chen Guihai, Email: chenguihai1964@163.com;

Zhao zhongxin, Email: zhaozxn@126.com

【Abstract】 Insomnia is a common clinical problem. It can be comorbid with other psychiatric disorders such as major depressive disorder (MDD) and anxiety disorder (AD), which leads to hard definition of causality between insomnia and MDD/AD. In view of the mutual relationship between insomnia and MDD/AD, Comprehensive intervention of both insomnia and MDD/AD has become a new trend. Trazodone, an antidepressant with sedative and hypnotic effects, is widely used in management of insomnia, depression and anxiety. In order to standardize the clinical practice of trazodone in treatment of insomnia, the experts committee of comorbid insomnia reviewed recent evidence and recommendations of guidelines, summarized the pharmacokinetics data, pharmacological effects and clinical applications of trazodone. After repeated discussions by the committee, the consensus was finally completed, which can provide useful clinical suggestion to physicians.

【Key words】 Insomnia; Depression; Anxiety; Trazodone; Treatment

临床上大部分精神障碍患者伴有失眠症状。其中抑郁和焦虑障碍与失眠的共病率最高^[1-3]。研究显示70%的焦虑障碍患者伴失眠,而抑郁障碍患者的失眠共病率则高达84.7%^[4-5]。越来越多的证据表明,抑郁和焦虑障碍与失眠呈现出双向作用关系,即:抑郁、焦虑是失眠迁延不愈的主要因素^[6-9];而失眠患者新发抑郁的概率是无失眠者的3~4倍,新发焦虑障碍的概率高近6倍^[10-11],且失眠还会加重抑郁和焦虑障碍患者的精神症状,使其生活质量和社会功能受损加重。总之,失眠与抑郁、焦虑障碍

互为风险因素,在临床上失眠往往先于或者同步伴随抑郁、焦虑症状出现^[12-13]。

曲唑酮在许多国家作为抗抑郁药使用广泛,在精神卫生和基层医疗机构用于治疗多种精神障碍和失眠^[14]。鉴于失眠与抑郁、焦虑存在的交互作用,对失眠合并抑郁、焦虑的患者更应重视共病的综合管理,2016年《中国失眠障碍诊断和治疗指南》和2017版《中国成人失眠诊断与治疗指南》都推荐曲唑酮用于治疗失眠,尤其是抑郁/焦虑伴发的失眠^[6-7]。为了规范曲唑酮在失眠领域的应用,特编写本专家共识。

一、曲唑酮的分子特性

曲唑酮(Trazodone)属苯基哌嗪和三唑并吡啶衍生物。临床将其归为5-羟色胺(5-HT₂)拮抗剂/再摄取抑制剂(SARI)类抗抑郁药物。该药物可作用于多种神经递质受体,具有阻断5-HT_{2A/2C}受体、肾上腺素α₁受体和组胺受体1(H₁)的作用,也可剂量依赖性地抑制5-HT转运体,阻断5-HT的再摄取^[15],见图1。

曲唑酮与各受体的亲和力有所不同。受体结合谱显示,曲唑酮对5-HT_{2A}受体亲和力最强,1 mg即可有效阻断脑内5-HT_{2A}受体,该作用较抑制5-HT转运体的作用强100倍。另外,曲唑酮在低剂量时还可有效阻断H₁受体和α₁受体^[16]。

二、曲唑酮的药代动力学

曲唑酮口服易吸收,不选择性蓄积于任何组织。血药浓度达峰时间1~2 h(空腹服药1 h达峰,餐后服药则需2 h达峰)。食物对其吸收有一定影响,餐后立即服用会增加吸收量,但最大血药浓度会降低,血药浓度达峰时间会延长。血浆蛋白的结合率为89%~95%,清除半衰期为5~9 h^[17-18]。曲唑酮口服72 h内70%~75%的代谢物通过尿液排出,少量(<1%)在粪便中以原型排出^[14]。

曲唑酮主要经肝脏代谢,部分经细胞色素P450(CYP)3A4酶转化为活性代谢产物m-氯苯哌嗪(m-CPP)^[19],部分由CYP2D6和CYP1A2代谢。虽然m-CPP对5-HT受体多数亚型有激动作用,但血浆和大脑中m-CPP的浓度不及曲唑酮原药浓度的10%,因而使用曲唑酮后仍以曲唑酮的拮抗作用为主^[20-21]。

曲唑酮的半衰期为5~9 h,既可以避免半衰期过长导致的宿醉效应(增加老年患者发生跌倒乃至骨折的风险),又可以避免因半衰期太短而难以控制早醒。睡前服用后血药水平仅维持一个正常夜晚的睡眠。采用低剂量和晚上给药的方式,发生日间镇静作用的风险明显降低。与苯二氮草类药物相比,曲唑酮无成瘾性^[22]。

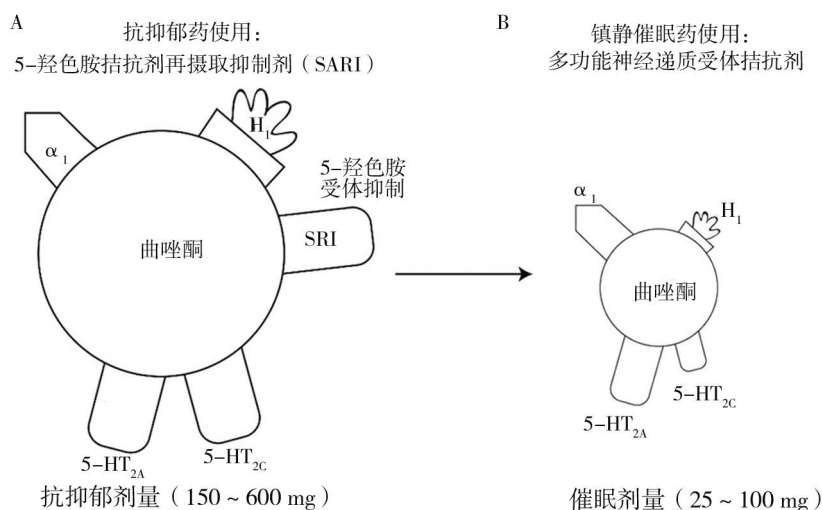
三、曲唑酮的药理作用

1. 镇静催眠: 目前已知觉醒机制涉及多种神经递质,包括组胺、5-HT、去甲肾上腺素、多巴胺和乙酰胆碱。曲唑酮可拮抗突触后H₁受体,降低组胺的促醒作用。它还通过拮抗α₁受体降低去甲肾上腺素的促觉醒作用。曲唑酮可拮抗GABA能中间神经元上的5-HT_{2A/2C}受体,能一定程度提高GABA能效应,促进睡眠,尤其是增加慢波睡眠^[15-16, 23]。

2. 抗抑郁焦虑: 曲唑酮阻断5-HT再摄取,增加突触间隙5-HT浓度,直接刺激5-HT_{1A}受体产生抗抑郁和抗焦虑作用,但低剂量时该效应较弱^[16]。此外,曲唑酮阻断5-HT_{2A}受体、H₁受体和α₁受体的效应,具有一定的抗焦虑作用^[15]。

四、曲唑酮对睡眠结构的影响

睡眠分为快速眼球运动期(REM)睡眠和非快速眼球运动期(NREM)睡眠。其中NREM睡眠分为浅睡眠(N1期和N2期)和深睡眠(N3期),后者又称为慢波睡眠(SWS),在多导睡眠图上显示以δ波为主。SWS是决定睡眠质量的主要成分,抑郁及焦虑障碍患者常存在SWS不足,严重者甚至慢波睡眠消失。SWS不足会导致睡眠满足感缺失以及白天疲劳感增



注: A 图示曲唑酮的5-HT再摄取抑制靶部位(SRI),高剂量时,曲唑酮可结合5-HT转运体(SERT); B 图示曲唑酮拮抗5-HT_{2A}受体、5-HT_{2C}受体,并阻断H₁受体和α₁受体4个靶位

图1 曲唑酮的两种作用途径示意图

加,严重者甚至无法保持充分的清醒状态并出现错觉,同时还会加重情感淡漠和认知障碍等症^[24-25]。

大量证据显示,中缝核头部的5-HT能神经元与NREM睡眠的产生和维持相关^[25]。激动此区域5-HT_{2A/2C}受体会引起SWS紊乱,并导致夜间觉醒^[26-28]。另外,最新研究提出脑干面神经旁核(parafacial zone,也称侧颜区)的GABA能神经元(PZ^{GABA})也负责促进SWS。该区域的GABA能神经元向基底前脑密集投射^[29-30]。参与调节GABA能传递的突触后受体包括GABA_A、GABA_B、GABA_C三种受体。其中A、C均为配体门控氯离子通道,GABA_B为G蛋白耦联受体。只有激动GABA_B才能延长慢波睡眠,但苯二氮䓬类药物(BZD)只激动GABA_A受体,所以不能改善慢波睡眠^[31-34]。常用的镇静催眠药BZD为非选择性BZD受体激动剂,可不同程度地缩短N3期睡眠,延长N2期睡眠。Luppi等推测BZD降低SWS是因为丘脑-皮质的GABA能传递程度较丘脑网状结构和新皮质的程度高^[35]。

基于以上证据可推测曲唑酮可能通过直接阻断中缝核头部5-HT能神经元上的5-HT_{2A/2C}受体,诱导SWS。同时,曲唑酮还拮抗脑干PZ^{GABA}神经元上的5-HT_{2A/2C}受体,增强该脑区的GABA能传递,维持并增加SWS^[35-38]。结合既往已发表的临床研究数据,曲唑酮对浅睡眠(N1期和N2期)、REM睡眠无影响或有轻微降低,但能显著延长SWS,改善患者的睡眠结构^[39],并能阻断选择性5-HT再摄取抑制剂(SSRI)对SWS的干扰^[40-43]。一项最新发表的曲唑酮治疗失眠的Meta分析筛选了7项随机双盲对照研究,通过分析总计429例失眠患者,评价曲唑酮治疗失眠的有效性和耐受性。结果显示,与安慰剂组比较,曲唑酮治疗组的失眠患者睡眠质量显著改善。曲唑酮对睡眠维持及减少早醒有效且显著改善睡眠质量,安全性与安慰剂组比较差异无统计学意义^[44]。

五、曲唑酮在治疗失眠及其相关抑郁、焦虑的临床应用

1. 曲唑酮治疗原发性失眠:多项临床研究显示,曲唑酮可以显著改善失眠患者的睡眠质量,特别是对于伴随抑郁、焦虑心境的患者应用时更为有效。应用多导睡眠监测进行定量检测的研究证实,曲唑酮50 mg可以改善原发性失眠患者的睡眠质量,提高慢波睡眠比例、减少夜间觉醒时间,多次睡眠潜伏期试验也发现,服用曲唑酮的患者日间思睡程度明显低于安慰剂组,同时还发现曲唑酮对患者的短期记忆功能、肌肉耐力等影响较小^[45]。对于进行认

知行为治疗(CBT)的慢性原发性失眠患者,采用服用100 mg曲唑酮联合治疗方案的对照研究发现,无论是单独采用认知行为治疗还是采用联合治疗方案,均可以达到缩短入睡潜伏期、提高睡眠效率、增加总睡眠时间的治疗效果,但是采用100 mg曲唑酮和认知行为治疗相结合的联合治疗方案,可以更显著地延长患者的慢波睡眠时间^[46]。

2. 曲唑酮治疗焦虑相关性失眠:对于焦虑性失眠患者,国内曲唑酮单药治疗焦虑性失眠的研究显示:采用曲唑酮50~100 mg治疗,能有效减少患者的睡眠潜伏期和觉醒次数,改善睡眠质量,从而缓解患者的抑郁、焦虑情绪^[47-48]。

3. 曲唑酮治疗抑郁相关性失眠:失眠是抑郁障碍患者常见的临床症状,与正常对照组相比,抑郁患者存在睡眠效率降低、总睡眠时间减少、睡眠觉醒增加、早醒及多种睡眠结构的异常。同时抑郁患者在治疗过程中,其失眠症状往往容易残留甚至加重,这是因为SSRI或SNRI增加了中缝核的5-HT水平,但增加的5-HT在激活5-HT_{1A}受体发挥抗抑郁疗效时,也会激动5-HT_{2A}和5-HT_{2C}受体,反而加重患者的焦虑和失眠,同时可能会引起性功能障碍^[15]。针对此类患者,可将曲唑酮作为其他抗抑郁药的辅助用药,既可以治疗失眠,也可以通过睡眠的改善进一步缓解抑郁症状,同时还能避免其他SSRI/SNRI药物导致的性功能障碍,提升患者对抗抑郁药的耐受性和用药依从性。针对此类睡眠紊乱,英国《精神药理学学会失眠、异态睡眠、昼夜节律紊乱循证治疗指南》和巴西《失眠诊断与治疗指南》均对曲唑酮进行了推荐^[49-50]。

临床研究结果显示,100 mg/d的曲唑酮可以提升睡眠效率、增加总睡眠时间以及慢波睡眠时间(SWS),并可减少睡眠中觉醒时间和清晨早醒的时间;此外,曲唑酮还可以改善主观睡眠质量、情感、数字记忆和躯体症状^[51]。一项开放性、为期6周的随机对照研究(RCT)表明,合并抑郁状态的失眠患者,给予50 mg/d曲唑酮起始用药2周后,不论是继续维持50 mg/d治疗4周,还是加量至75 mg/d或100 mg/d治疗4周,患者的总睡眠时间均显著延长,其中加量至100 mg/d的患者睡眠改善最明显,同时整个治疗过程中患者的抑郁状态持续改善^[52]。另外曲唑酮对于抗抑郁药导致的失眠同样安全有效。一项随机双盲、安慰剂对照研究入组了低剂量SSRI治疗3周以上失眠未改善或者新发失眠的抑郁患者,在继续原先SSRI治疗的同时给予100 mg曲唑酮或者

安慰剂治疗。研究结果显示,睡前1 h服用100 mg 曲唑酮7 d可显著改善睡眠,包括增加深睡眠比例、延长总睡眠时间(约50 min)、降低觉醒次数、提高睡眠效率^[53]。另一项双盲、安慰剂研究则纳入了氟西汀或安非他酮治疗期间伴有持续加重的失眠或新发失眠的抑郁患者,研究结果显示50 mg 曲唑酮相较于安慰剂可以明显改善患者的睡眠质量^[54]。

4. 曲唑酮治疗药物和物质依赖及戒断反应引起的失眠: 焦虑障碍共病失眠患者常采用BZD治疗,部分患者发生药物依赖,直接停药通常会产生戒断反应。此时可将原服用的BZD逐渐减半,睡前加用曲唑酮,并根据患者睡眠情况调整剂量。采用曲唑酮治疗可减少BZD药物戒断后的情绪障碍。这可缩短睡眠潜伏期,延长SWS时间,改善睡眠质量,消除焦虑症状。由于无药物成瘾性,临床应用曲唑酮治疗失眠安全性较好^[55]。对于酒精戒断后患者出现的焦虑、抑郁及失眠症状,曲唑酮亦有良好的疗效^[56]。

六、曲唑酮的药物相互作用

曲唑酮主要经CYP3A4代谢,影响CYP3A4酶活性的药物都可能影响曲唑酮浓度。临床处方经CYP3A4和其他P450酶系统代谢的药物时,可能会因为药物相互作用而导致曲唑酮治疗减效或失效,或引起新不良反应^[15],需谨慎配伍用药。

部分抗抑郁药物和抗精神病药会抑制P450酶,从而抑制曲唑酮的清除。**氟西汀是3A4和2D6的抑制剂。当联合应用曲唑酮时,上述药物会增加曲唑酮和m-CPP血药浓度,联合使用可能出现过度镇静、头痛和眩晕^[55]。**在非精神药物中,某些治疗人类免疫缺陷病毒感染的蛋白酶抑制剂、某些唑类抗真菌药物(如酮康唑)和大环内酯类(如红霉素)都是强3A4酶抑制剂,上述药物可能与曲唑酮发生相互作用,抑制曲唑酮清除,联用时应提醒注意^[14]。

此外,吸烟或CYP450酶的诱导剂(如卡马西平,CYP3A4的诱导剂和底物)均会增加酶的活性,使药物代谢加快,降低曲唑酮的血药浓度^[56]。曲唑酮能引起房性和室性心律失常,主要发生在原有心脏病的患者,偶见于健康受试者。**当曲唑酮联合乙胺碘呋酮时,能引起QT延长和多形性室速,故曲唑酮不应与延长QT间期的药物联用^[14]。**

七、曲唑酮的临床用药建议

1. 常规用法、用量: 结合《中国成人失眠诊断与治疗指南》(2017版)推荐及相关抑郁、焦虑共病失眠的临床实践经验,推荐曲唑酮的用量用法如下:(1) 治疗伴轻度抑郁焦虑情绪的失眠患者: 曲唑酮可单药

起始,剂量为25~150 mg。中青年患者25~50 mg起始,1周内滴定至100 mg。老年患者则从25 mg起始,可逐步滴定至50~150 mg^[6-7]。(2) **治疗抑郁、焦虑障碍共病失眠的患者: 曲唑酮作为抗抑郁治疗的辅助用药,第1周: 曲唑酮25~50 mg起始+SSRI/SNRI,第2周: 曲唑酮50~100 mg+SSRI/SNRI。对于严重抑郁患者,可酌情增加曲唑酮剂量,以提高协同抗抑郁效应。**(3) 对于发生BZD依赖和戒断反应的焦虑与失眠患者(持续服用6个月以上患者): 睡前服用的BZD减半,每晚睡前加用曲唑酮,起始剂量25~50 mg,根据患者睡眠情况调整药物剂量为50~200 mg/d。患者达睡眠满意状态后,稳定5天再将苯二氮草类药物减半,每5天调整一次药物剂量直至停用苯二氮草类药物^[55]。

2. 临床用药注意事项: (1) 曲唑酮治疗时需缓慢滴定,以便患者能逐渐耐受药物,在综合考量疗效及患者的耐受性后确定治疗的最佳剂量。由于老年人肝代谢活性降低,对曲唑酮清除减慢,应斟酌其潜在的不良作用相应降低剂量。以上也适用于青少年人群。针对特殊人群,需评估获益与药物潜在不良反应的风险,再对这类群体进行具体治疗^[59]; (2) 曲唑酮需睡前服用,以减轻次日不良反应。临床常见的不良反应有困倦、疲乏,偶见皮肤过敏,视力模糊、便秘、口干、头痛、恶心等,多数在服药后很快出现,随着时间会逐渐减轻或消失。由于拮抗 α_1 受体,少数患者可出现体位性低血压。**通常50 mg剂量约降低血压10~15 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)。**对于血压正常者基本不受影响,合并使用降压药患者需适当减小降压药用量,但对低血压患者需慎用^[6,15]。对伴有心血管病的抑郁患者总体较为安全,长期使用偶见窦性心动过缓^[14]。在服用曲唑酮后发生过度镇静或严重思睡的患者,不应驾车或操作危险机械设备。

3. 停药或减量: 对于长期用药的患者安全无成瘾性,定期评估疗效并监测不良反应,若患者不能耐受可逐渐停药或减量^[43]。缓慢减药以避免撤药反应,但尚未明确证明有耐受性、依赖性和撤药反应^[60]。因此,在停药前的2~4周内应根据临床症状逐渐减量。

专家委员会成员名单(按姓名拼音排列): 陈贵海(安徽医科大学附属巢湖医院), 陈葵(首都医科大学附属北京友谊医院), 邓丽影(南昌大学第二附属医院), 范玉华(中山大学附属第一医院), 韩雁冰(昆明医科大学第一附属医院), 侯倩(青海省人民医院), 黄颜(北京协和医院), 李雁鹏(海军军医大学长征医院), 廖远高(郴州市第一人民医院), 林海(西安市中医医院),

林永忠(大连医科大学附属第二医院), 刘春虹(宁夏医科大学总医院), 刘凌(四川大学华西医院), 刘振华(山东大学附属省立医院东院), 马建芳(上海交通大学医学院附属瑞金医院), 潘玉君(哈尔滨医科大学附属第一医院), 尚伟(山东大学第二医院), 邵宏元(山西省人民医院), 宿长军(空军军医大学唐都医院), 唐吉友(山东省千佛山医院), 王洁(山西医科大学第一医院), 王伟文(成都军区总医院), 王晓云(南京鼓楼医院), 王赞(吉林大学白求恩第一医院), 吴惠涓(海军军医大学长征医院), 吴云成(上海市第一人民医院), 吴中亮(空军军医大学西京医院), 熊英琼(江西省人民医院), 薛蓉(天津医科大学总医院), 殷梅(昆明医科大学第二附属医院), 于欢(复旦大学附属华山医院), 詹淑琴(首都医科大学宣武医院), 张红菊(河南省人民医院), 张燕(北京大学第三医院), 张志强(兰州军区总医院), 赵忠新(海军军医大学长征医院), 周晓红(广东省人民医院)

参 考 文 献

- [1] Ohayon MM. Epidemiology of insomnia: what we know and what we still need to learn [J]. *Sleep Med Rev*, 2002, 6(2): 97-111.
- [2] Chand SP. Comorbid insomnia and cognitive behavior therapy [J]. *Int J Psychiatry Med*, 2015, 50(4): 412-421. DOI: 10.1177/0091217415612737.
- [3] Geiger-Brown JM, Rogers VE, Liu W, et al. Cognitive behavioral therapy in persons with comorbid insomnia: A meta-analysis [J]. *Sleep Med Rev*, 2015, 23: 54-67. DOI: 10.1016/j.smrv.2014.11.007.
- [4] Belleville G, Cousineau H, Levrier K, et al. The impact of cognitive-behavior therapy for anxiety disorders on concomitant sleep disturbances: a meta-analysis [J]. *J Anxiety Disord*, 2010, 24(4): 379-386.
- [5] Sunderajan P, Gaynes BN, Wisniewski SR, et al. Insomnia in patients with depression: a STAR*D report [J]. *CNS Spectr*, 2010, 15(6): 394-404.
- [6] 张斌. 中国失眠障碍诊断和治疗指南 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2016: 18-49.
- [7] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会睡眠障碍学组. 中国成人失眠诊断与治疗指南(2017版) [J]. *中华神经科杂志*, 2018, 51(5): 324-335. DOI: 10.3760/ema.j.issn.1006-7876.2018.05.002.
- [8] 沈宝云. 失眠伴发焦虑抑郁状态201例分析 [J]. *北方药学*, 2014(2): 133-133.
- [9] 王希林, 李省会. 失眠与抑郁障碍522例主诉失眠患者临床特点及HAMD分析 [J]. *中国医学创新*, 2011, 8(19): 52-55. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4985.2011.19.030.
Wang XL, Li SH. Insomnia and depressive disorder: 522 patients complained of insomnia, clinical characteristics and analysis of HAMD [J]. *Medical Innovation of China*, 2011, 8(19): 52-55.
- [10] Xiang YT, Ma X, Cai ZJ, et al. The prevalence of insomnia, its sociodemographic and clinical correlates, and treatment in rural and urban regions of Beijing, China: a general population-based survey [J]. *Sleep*, 2008, 31(12): 1655-1662.
- [11] Ford DE, Kamerow DB. Epidemiologic study of sleep disturbances and psychiatric disorders. An opportunity for prevention? [J]. *JAMA*, 1989, 262(11): 1479-1484.
- [12] Glidewell RN, McPherson BE, Orr WC. Insomnia and Anxiety: Diagnostic and Management Implications of Complex Interactions [J]. *Sleep Med Clin*, 2015, 10(1): 93-99. DOI: 10.1016/j.jsmc.2014.11.008.
- [13] Staner L. Comorbidity of insomnia and depression [J]. *Sleep Med Rev*, 2010, 14(1): 35-46. DOI: 10.1016/j.smrv.2009.09.003.
- [14] Khouzam HR. A review of trazodone use in psychiatric and medical conditions [J]. *Postgrad Med*, 2017, 129: 140-148. DOI: 10.1080/00325481.2017.1249265.
- [15] 司天梅, 黄继忠, 于欣. *Stahl精神药理学精要: 神经科学基础与临床应用* [M]. 3版. 北京: 北京大学医学出版社, 2011: 451-740.
- [16] Stahl SM. Mechanism of action of trazodone: a multifunctional drug [J]. *CNS Spectr*, 2009, 14(10): 536-546.
- [17] Jauch R, Kopitar Z, Prox A, et al. Pharmacokinetics and metabolism of trazodone in man (author's transl) [J]. *Arzneimittelforschung*, 1976, 26(11): 2084-2089.
- [18] Catanese B, Lisciani R. Investigations on the absorption and distribution of trazodone or AF 1161 in rats, dogs and humans [J]. *Boll Chim Farm*, 1970, 109(6): 369-373.
- [19] Rotzinger S, Fang J, Baker GB. Trazodone is metabolized to m-chlorophenylpiperazine by CYP3A4 from human sources [J]. *Drug Metab Dispos*, 1998, 26(6): 572-575.
- [20] Cheng FC, Tsai TH, Wu YS, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic analyses of trazodone in rat striatum by in vivo microdialysis [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 1999, 19(3/4): 293-300.
- [21] Mihara K, Yasui-Furukori N, Kondo T, et al. Relationship between plasma concentrations of trazodone and its active metabolite, m-chlorophenylpiperazine, and its clinical effect in depressed patients [J]. *Ther Drug Monit*, 2002, 24(4): 563-566.
- [22] Rush CR, Baker RW, Wright K. Acute behavioral effects and abuse potential of trazodone, zolpidem and triazolam in humans [J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 1999, 144(3): 220-233.
- [23] Monti JM, Jantos H. The roles of dopamine and serotonin, and of their receptors, in regulating sleep and waking [J]. *Prog Brain Res*, 2008, 172: 625-646. DOI: 10.1016/S0079-6123(08)00929-1.
- [24] Jindal RD. Insomnia in patients with depression: some pathophysiological and treatment considerations [J]. *CNS Drugs*, 2009, 23(4): 309-329. DOI: 10.2165/00023210-200923040-00004.
- [25] Monti JM. Serotonin control of sleep-wake behavior [J]. *Sleep Med Rev*, 2011, 15: 269-281. DOI: 10.1016/j.smrv.2010.11.003.
- [26] Morairty SR, Hedley L, Flores J, et al. Selective 5HT_{2A} and 5HT₆ receptor antagonists promote sleep in rats [J]. *Sleep*, 2008, 31(1): 34-44.
- [27] Popa D, Léna C, Fabre V, et al. Contribution of 5-HT₂ receptor subtypes to sleep-wakefulness and respiratory control, and functional adaptations in knock-out mice lacking 5-HT_{2A} receptors [J]. *J Neurosci*, 2005, 25(49): 11231-11238. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1724-05.2005.
- [28] Frank MG, Stryker MP, Tecott LH. Sleep and sleep homeostasis in mice lacking the 5-HT_{2c} receptor [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2002, 27(5): 869-873. DOI: 10.1016/S0893-133X(02)00353-6.
- [29] Anacleit C, Ferrari L, Arrigoni E, et al. The GABAergic parafacial zone is a medullary slow wave sleep-promoting center [J]. *Nat Neurosci*, 2014, 17(9): 1217-1224.
- [30] Anacleit C, Fuller PM. Brainstem regulation of slow-wave-sleep [J].

- Curr Opin Neurobiol, 2017, 44: 139-143. DOI: 10.1016/j.conb.2017.04.004.
- [31] Finnimore AJ, Roebuck M, Sajkov D, et al. The effects of the GABA agonist, baclofen, on sleep and breathing [J]. Eur Respir J, 1995, 8(2): 230-234.
- [32] Van Cauter E, Plat L, Scharf MB, et al. Simultaneous stimulation of slow-wave sleep and growth hormone secretion by gamma-hydroxybutyrate in normal young Men [J]. J Clin Invest, 1997, 100(3): 745-753. DOI: 10.1172/JCI119587.
- [33] Vienne J, Bettler B, Franken P, et al. Differential effects of GABAB receptor subtypes, {gamma}-hydroxybutyric Acid, and Baclofen on EEG activity and sleep regulation [J]. J Neurosci, 2010, 30(42): 14194-14204. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3145-10.2010.
- [34] Boscolo-Berto R, Viel G, Montagnese S, et al. Narcolepsy and effectiveness of gamma-hydroxybutyrate (GHB): a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. Sleep Med Rev, 2012, 16(5): 431-443.
- [35] Luppi PH, Peyron C, Fort P. Not a single but multiple populations of GABAergic neurons control sleep [J]. Sleep Med Rev, 2017, 32: 85-94. DOI: 10.1016/j.smrv.2016.03.002.
- [36] Rosenberg R, Seiden DJ, Hull SG, et al. APD125, a selective serotonin 5-HT_{2A} receptor inverse agonist, significantly improves sleep maintenance in primary insomnia [J]. Sleep, 2008, 31(12): 1663-1671.
- [37] Sharpley AL, Cowen PJ. Effect of pharmacologic treatments on the sleep of depressed patients [J]. Biol Psychiatry, 1995, 37(2): 85-98.
- [38] Landolt HP, Wehrle R. Antagonism of serotonergic 5-HT_{2A/2C} receptors: mutual improvement of sleep, cognition and mood? [J]. Eur J Neurosci, 2009, 29(9): 1795-1809. DOI: 10.1111/j.1460-9568.2009.06718.x.
- [39] Mendelson WB. A review of the evidence for the efficacy and safety of trazodone in insomnia [J]. J Clin Psychiatry, 2005, 66(4): 469-476.
- [40] Jindal RD. Insomnia in patients with depression: some pathophysiological and treatment considerations [J]. CNS Drugs, 2009, 23(4): 309-329. DOI: 10.2165/00023210-200923040-00004.
- [41] Papadimiou GN, Hnkowski P. Sleep disturbance in anxiety disorders [J]. Int Rev Psychiatry, 2005, 17: 229-236.
- [42] Benca RM, Obermeyer WH, Thisted RA, et al. Sleep and psychiatric disorders. A meta-analysis [J]. Arch Gen Psychiatry, 1992, 49(8): 661-668.
- [43] 庄丽频, 史尧胜, 陈佩珍, 等. 焦虑障碍患者睡眠结构和觉醒指标分析 [J]. 现代实用医学, 2010, 22: 293-294. DOI: 10.3969/j.issn.1671-0800.2010.03.026.
- [44] Yi XY, Ni SF, Ghadami MR, et al. Trazodone for the treatment of insomnia: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials [J]. Sleep Med, 2018, 45: 25-32. DOI: 10.1016/j.sleep.2018.01.010.
- [45] Roth AJ, McCall WV, Liguori A. Cognitive, psychomotor and polysomnographic effects of trazodone in primary insomniacs [J]. J Sleep Res, 2011, 20(4): 552-558. DOI: 10.1111/j.1365-2869.2011.00928.x.
- [46] Zavesicka L, Brunovsky M, Horacek J, et al. Trazodone improves the results of cognitive behaviour therapy of primary insomnia in non-depressed patients [J]. Neuro Endocrinol Lett, 2008, 29(6): 895-901.
- [47] 王珏, 于恩彦, 谭云飞, 等. 曲唑酮治疗焦虑性失眠的临床疗效分析 [J]. 浙江临床医学, 2015, 17(9): 1487-1488.
- [48] 刘登华, 蔡俐琼. 曲唑酮对伴有焦虑抑郁围绝经期患者睡眠障碍的临床研究 [J]. 内科急危重症杂志, 2016, 22(1): 28-30. DOI: 10.11768/nkjwzzzz20160110.
- Liu DH, Cai LQ. A clinical study for trazodone on the treatment of insomnia patients in perimenopausal patients with anxiety and depression [J]. Journal of Internal Intensive Medicine, 2016, 22(1): 28-30.
- [49] 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]. J Psychopharmacol 2010, 24(11): 1577-1601. DOI: 10.1177/0269881110379307.
- [50] Pinto Jr LR, Alves RC, Caixeta E, et al. New guidelines for diagnosis and treatment of insomnia [J]. Arq Neuropsiquiatr, 2010, 68(4): 666-775.
- [51] Saletu-Zyhlarz GM, Abu-Bakr MH, 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.
- [52] Mashiko H, Niwa S, Kumashiro H, et al. Effect of trazodone in a single dose before bedtime for sleep disorders accompanied by a depressive state: dose-finding study with no concomitant use of hypnotic agent [J]. Psychiatry Clin Neurosci, 1999, 53(2): 193-194.
- [53] Kaynak H, Kaynak D, Gözükmizi E, et al. The effects of trazodone on sleep in patients treated with stimulant antidepressants [J]. Sleep Med, 2004, 5(1): 15-20.
- [54] Nierenberg AA, Adler LA, Peselow E, et al. Trazodone for antidepressant-associated insomnia [J]. Am J Psychiatry, 1994, 151(7): 1069-1072.
- [55] 张红菊, 姜晓锋, 马明明, 等. 曲唑酮治疗苯二氮卓类药物依赖和戒断反应的临床对照研究 [J]. 中国现代神经疾病杂志, 2013, 13(5): 411-415. DOI: 10.3969/j.issn.1672-6731.2013.05.011.
- [56] 王贵山, 张传芝, 高蕾, 等. 盐酸曲唑酮治疗酒依赖戒断后心理及生理症状的临床研究 [J]. 中华行为医学与脑科学杂志, 2011, 20(6): 541-544. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-6554.2011.06.020.
- [57] Mihara K, Otani K, Suzuki A, et al. Relationship between the CYP2D6 genotype and the steady-state plasma concentrations of trazodone and its active metabolite m-chlorophenylpiperazine [J]. Psychopharmacology (Berl), 1997, 133(1): 95-98.
- [58] Desai HD, Seabolt J, Jann MW. Smoking in patients receiving psychotropic medications: a pharmacokinetic perspective [J]. CNS Drugs, 2001, 15(6): 469-494.
- [59] Blackmer AB, Feinstein JA. Management of sleep disorders in children with neurodevelopmental disorders: A review [J]. Pharmacotherapy, 2016, 36(1): 84-98. DOI: 10.1002/phar.1686.
- [60] 于欣, 司天梅. Stahl精神药理学精要: 处方指南 [M]. 2版. 北京: 北京大学医学出版社, 2009: 417-418.

(收稿日期: 2018-11-06)

(本文编辑: 赵金鑫)