

曲唑酮临床应用中国专家共识

海峡两岸医药卫生交流协会睡眠医学专业委员会

通信作者:陆林,北京大学第六医院精神科,北京 100191,Email:linlu@bjmu.edu.cn

【摘要】 曲唑酮是一种具有镇静催眠作用的抗抑郁药,临床广泛用于抑郁、失眠及抑郁焦虑伴发或合并失眠的患者。此外,还有抗焦虑、改善梦魇障碍及性功能障碍等作用。曲唑酮临床应用中国专家共识编写组整合了我国精神科、神经内科、心理科等多个学科专家应用此药的经验、国内外相关循证医学证据及临床研究结果,并重新归纳了药物的药代动力学数据、药理作用及相关临床应用方法,经过专家组的反复讨论达成共识。本共识建议的曲唑酮适应证包括抑郁障碍、焦虑障碍、失眠、梦魇障碍、性功能障碍和谵妄;本共识还总结了不同人群各适应证的具体用药方法,并强调了孕产妇、婴幼儿、儿童青少年和老年人用药的注意事项;最后总结了曲唑酮的安全性:曲唑酮对包括抑郁障碍、焦虑障碍、失眠在内的多种精神障碍均具有较好的疗效,通常耐受性良好,不良反应轻微,出现抗胆碱能作用(如便秘、尿潴留、口干)、体重增加和性功能下降等不良反应的风险较低。总的来说,曲唑酮是一种剂量依赖性的多模式、多功能药物,不同剂量的曲唑酮可发挥不同的药理作用。曲唑酮对包括抑郁障碍、焦虑障碍、失眠在内的多种精神障碍均具有较好的疗效。但需要注意的是曲唑酮目前现有的临床研究依然较少,需要临床医生或者研究者开展更多高质量的曲唑酮临床研究,进一步论证其疗效和安全性。希望本共识能进一步规范曲唑酮的临床应用,为临床医生制定科学、优化的用药和治疗方案提供参考依据。

【关键词】 曲唑酮; 抑郁; 焦虑; 失眠; 药物治疗

曲唑酮(trazodone)是 20 世纪 60 年代由意大利安吉里尼实验室(Angelini Research Laboratories)最先研发出的一种第二代抗抑郁药物,其抗抑郁作用已获得多个国家的认可,并在精神科、心理科、神经内科、睡眠中心和基层医疗机构用于治疗多种精神障碍,如抑郁障碍、焦虑障碍、失眠等^[1]。虽然美国食品及药物管理局(Food and Drug Administration, FDA)尚未批准曲唑酮作为助眠药上市,但其作为助眠药在美国处方量中名列前茅^[2],在全球范围内是比较常见的精神科“超适应证”用药。2017 版《中国成人失眠诊断与治疗指南》和 2019 年《中国失眠障碍综合防治指南》也推荐将曲唑酮用于治疗失眠,尤其是抑郁、焦虑伴发的失眠^[3-4]。此外,曲唑酮还有抗焦虑、改善梦魇障碍及性功能障碍等作用^[5-7]。曲唑酮临床应用中国专家共识旨在进一步规范曲唑酮的临床应用,为临床医生提供科学、优

化的用药和治疗方案的参考依据。

一、方法

本专家共识编写组系统检索了 PubMed、EMBASE、Cochrane Library、ClinicalTrials.gov、中国生物医学期刊文献数据库、中国知网等数据库中 2010 年到 2021 年题目中带有“曲唑酮(trazodone)”的相关文献以及相关文献的参考文献,中国、欧洲、加拿大和美国的处方信息也被审查。入选的文献包括基础药理学论文、临床试验、临床实践指南和综述。相关参考文献被交叉核对,然后根据纳入的文献进行分级,再由专家组根据证据分级及临床实践进行推荐分级。需要强调的是,专家组还认真参考了美国《成人慢性失眠症药物治疗的临床实践指南》、欧洲《失眠症的诊断和治疗指南》、英国《失眠、异态睡眠、昼夜节律紊乱循证治疗共识》、美国《成人梦魇障碍最佳实践指南》《Stahl 精神药理学精

DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20210823-01910

收稿日期 2021-08-23 本文编辑 朱瑶

引用本文:海峡两岸医药卫生交流协会睡眠医学专业委员会.曲唑酮临床应用中国专家共识[J].中华医学杂志,2022,102(7):468-478. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20210823-01910.



要:神经精神基础与临床应用》《中国失眠障碍诊断和治疗指南》《中国失眠障碍综合防治指南》《中国成人失眠诊断与治疗指南》《成人阻塞性睡眠呼吸暂停多学科诊疗指南》《中国抑郁障碍防治指南(第二版)》《神经系统常见疾病伴抑郁诊治指南》《中国痴呆与认知障碍诊治指南》《勃起功能障碍中西医结合诊疗指南(试行版)》《中国成人失眠伴抑郁焦虑诊治专家共识》《曲唑酮治疗失眠及其相关抑郁、焦虑的专家共识》《综合医院焦虑、抑郁与躯体化症状诊断治疗的专家共识》《老年期抑郁障碍诊疗专家共识》《沈渔邨精神病学(第6版)》等文献评价的结果^[4, 7-21]。本共识希望提出的治疗建议能够反映目前所有的证据基础,证据分级标准、推荐分级标准参照《中国抑郁障碍防治指南》^[22](表1、2)。本专家共识的循证证据等级仅代表所评价文献的质量,并不代表文献研究结果的好坏。文献的评价由2人平行、独立对所有文献进行评级,评级完成后核对结果,若有不一致的地方协商解决或咨询第3人,详见图1。

二、曲唑酮的药理作用

曲唑酮是一种三唑吡啶类衍生物,属5-羟色胺(5-HT₂)拮抗剂/再摄取抑制剂(serotonin receptor antagonist/reuptake inhibitor, SARIs)^[23]。该药物可作用于多种神经递质的受体,具有阻断5-HT转运体(serotonin transporter, SERT)、5-HT₂受体、肾上腺素α₁受体和组胺受体1(H₁)的作用^[24-27]。曲唑酮具有镇静作用和轻微的肌肉松弛作用,且不增强儿茶酚胺的作用或抑制单胺氧化酶活性,无抗惊厥作用,对催乳素的释放无明显影响。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

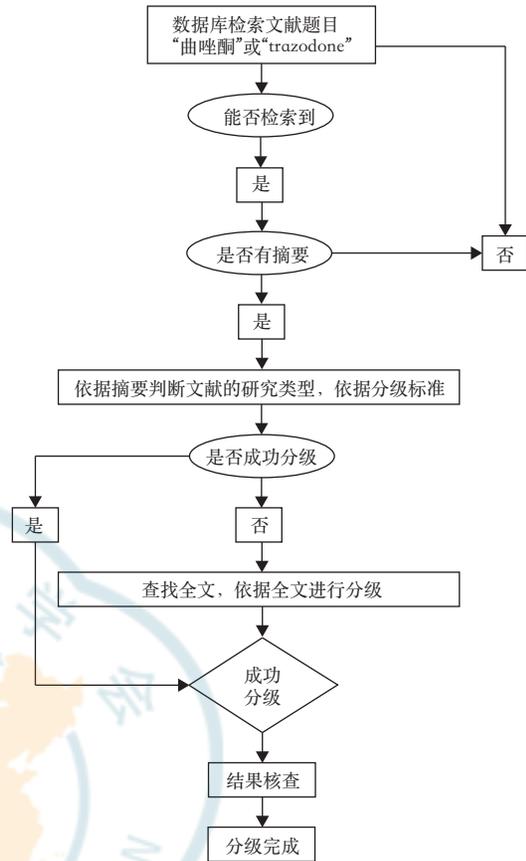


图1 文献评价的操作流程

5-HT_{2A}受体亲和力最强(Ki=35.6 nM),该作用较抑制SERT的作用(Ki=367 nM)强100倍。另外,曲唑酮还是一种剂量依赖性的精神药物。低剂量(25~150 mg)时主要拮抗5-HT_{2A}受体、中枢α₁受体和H₁受体,拮抗γ-氨基丁酸(γ-aminobutyric acid, GABA)能中间神经元上的5-HT_{2A/2C}受体,一定程度提高GABA能效应,促进并增加慢波睡眠;拮抗α₁受体和H₁受体分别降低去甲肾上腺素和组胺的

表1 证据分级标准

分级	内容
1级	至少2项随机对照试验(RCT),和(或)系统综述/荟萃分析
2级	单项RCT研究
3级	前瞻性非随机对照试验,或病例报告,或回顾性研究
4级	专家建议/共识,或普通综述,或其他指南(指南中无出处的专家建议)

表2 推荐分级标准

分级	推荐强度	内容
A级	优先建议	1级证据+临床支持,疗效和安全性评价平衡
B级	建议	3级或以上的证据+临床支持,疗效和安全性评价平衡
C级	一般建议(证据不充分)	4级或以上证据+临床支持,疗效和安全性评价不平衡
D级	不建议	1级或2级证据,认为缺乏疗效

注:临床支持性证据是指为了提高共识的实际临床效用而参考的各国指南的专家意见或共识,以确保循证的药物干预符合临床实际,并可以应用于临床实践

促觉醒作用,从而共同发挥镇静催眠的作用^[23, 28]。当剂量增加到 150~600 mg 时,曲唑酮可阻断脑内大部分 SERT,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;此外,由于位于突触前膜的 5-HT₂ 受体属于自身受体,对 5-HT 的释放起负反馈调节作用,曲唑酮还通过拮抗突触前膜的 5-HT₂ 受体发挥抑制负反馈调节,增加 5-HT 的释放^[23]。因此,150~600 mg 曲唑酮对 5-HT_{2C} 受体的拮抗作用可协同发挥抗抑郁作用。同时对 5-HT_{2A} 受体的拮抗作用可避免 5-羟色胺再摄取抑制剂(selective serotonin reuptake inhibitors, SSRIs)或 5-羟色胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂(selective serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors, SNRIs)类药物因激动 5-HT_{2A} 受体而引起的失眠等不良反应^[26]。

曲唑酮口服易吸收,不会选择性地蓄积在人体的某个部位。空腹服用大约 1 h 后可达到血药浓度峰值,食物会延缓和促进吸收,餐时或餐后立即服用大约需 2 h 达峰^[29]。血浆蛋白的结合率为 89%~95%,清除半衰期为 5~9 h^[30-31]。口服 72 h 内 70%~75% 的代谢物通过尿液排出,仅有不足 1% 的药物原形经尿液排出^[30]。曲唑酮主要经肝脏代谢,部分经肝脏的细胞色素 P₄₅₀(CYP)3A4 酶转化为活性代谢产物——间氯苯哌嗪(m-CPP)^[32],部分由 CYP2D6 和 CYP1A2 代谢^[33]。m-CPP 对多种 5-HT 受体亚型有激动作用,但 m-CPP 在血浆和大脑中的浓度不及曲唑酮原药浓度的 10%,因此仍以曲唑酮的拮抗作用为主^[34-35]。曲唑酮在人体内的排泄分为两相,较快的 I 相反应(半衰期约 3~5 h)和较慢的 II 相反应(半衰期约 5~9 h)(注:药物代谢通常涉及的 I 相反应为通过氧化、还原、水解,在药物分子结构中引入或脱去功能基团而生成极性增高的代谢产物;II 相反应为结合反应,药物分子的极性基团通过与内源性物质经共价键结合,生成极性大、水溶性高的结合物而经尿排泄)。因此,参与曲唑酮 I 相反应的 CYP 和 II 相反应的结合酶可因其他药物的应用被诱导或抑制,导致酶的活性发生改变。

曲唑酮主要经过 CYP3A4 代谢,影响 CYP3A4 酶活性的药物均可能影响曲唑酮浓度。临床处方经 CYP3A4 和其他细胞色素 P₄₅₀ 酶系统代谢的药物时,可能会因为药物相互作用诱导或抑制肝药酶而导致曲唑酮治疗减效或失效,或引起新的不良反应,需谨慎配伍用药。部分抗抑郁药物和抗精神病药为细胞色素 P₄₅₀ 酶的抑制剂,抑制曲唑酮的清除。

如氟西汀抑制 CYP3A4 和 2D6 的活性。当联合应用曲唑酮时,上述药物可能会增加曲唑酮和 m-CPP 血药浓度,部分使用者可能出现过度镇静、头痛和眩晕,临床医生联合使用时需注意观察。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(如利托那韦)、某些唑类抗真菌药物(如酮康唑)和大环内酯类(如红霉素)均为 CYP3A4 酶的抑制剂,并可能与曲唑酮发生相互作用,抑制曲唑酮的清除,临床医师联用时应提醒注意^[23]。另外,曲唑酮与地高辛或苯妥英合用时,也可能增加地高辛与苯妥英血药浓度。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^[18, 36]。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^[18]。当曲唑酮联合乙胺碘呋酮时,能引起 QT 间期延长和多形性室速^[23]。

三、曲唑酮的临床应用范围

(一)抑郁障碍

基于其确切的临床疗效和良好的安全性,曲唑酮治疗伴或不伴焦虑的抑郁障碍已获得美国 FDA 的批准和国内外指南的一致推荐。2014 年,我国学者开展了一项为期 6 周的多中心、随机、双盲、安慰剂对照研究(randomized controlled trial, RCT),该研究共纳入 363 例抑郁障碍患者,随机分配至曲唑酮(150~450 mg 缓释剂型)和安慰剂组。与安慰剂比较,曲唑酮可显著降低抑郁患者的汉密尔顿抑郁量表(Hamilton depression scale, HAMD)评分,其有效率及缓解率也显著优于安慰剂^[37]。国外学者还开展了多项比较曲唑酮和 SSRIs/SNRIs(舍曲林、帕罗西汀)治疗成年抑郁障碍患者疗效和耐受性的 RCT 研究,这些系列研究表明曲唑酮和 SSRIs 的抗抑郁疗效相当,耐受性无明显差异^[38-40]。2018 年,英国学者在 *Lancet* 发表了一项评价 21 种抗抑郁药疗效及耐受性的网络荟萃分析,其中共纳入 26 篇曲唑酮治疗抑郁障碍的 RCT 研究,结果表明,曲唑酮治疗抑郁障碍患者的疗效优于安慰剂^[41]。综合《中国抑郁障碍防治指南(第二版)》的分级结果,曲唑酮作为 B 级推荐抗抑郁剂(1/B)。另外,使用曲唑酮(50 mg/d)治疗妊娠晚期的失眠,有助于预防产后抑郁障碍(2/B)。

1. 难治性抑郁:有证据表明可以将曲唑酮作为增效剂与 SSRIs/SNRIs 联合处方治疗难治性抑郁(1/B)。多项基于中国人群的抑郁患者的 RCT 研究



结果表明,曲唑酮联合帕罗西汀、度洛西汀、氟西汀和文拉法辛增效治疗抑郁患者,可使其抑郁的缓解率显著增加^[42-46]。由于曲唑酮 5-HT₂受体有拮抗作用,配伍使用既可以起到协同抗抑郁作用,又减少了单用 SSRI/SNRI 引起的失眠、焦虑等不良反应,从而提高了药物疗效及患者依从性^[47-49]。

2. 抑郁障碍伴发失眠:抑郁与失眠互为风险因素,存在双向影响,失眠症状不仅是抑郁障碍起病及复发的危险因素,也是抑郁障碍的核心症状。与健康对照组相比,抑郁障碍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。小剂量 25~150 mg 曲唑酮治疗抑郁障碍的同时治疗失眠症状有益于疾病症状的改善,提升患者对抗抑郁药的耐受性和用药依从性(1/B)。一项针对抑郁障碍伴发失眠患者的剂量效应研究,比较了 50、75、100 mg 曲唑酮改善失眠和抑郁的疗效,结果显示接受曲唑酮治疗的受试者不仅入睡困难、早醒等症状缓解,而且 HAMD、汉密尔顿焦虑量表(Hamilton anxiety scale, HAMA)评分均有明显下降,而 100 mg 曲唑酮组疗效最佳^[50]。另外,许多研究显示,曲唑酮不仅可缓解失眠症状,在改善睡眠结构,尤其在延长慢波睡眠时长也有显著疗效^[51-52],更有利于患者消除疲劳、恢复精力。

3. 抗抑郁药引起的失眠:临床普遍使用 SSRI/SNRI 药物作为抑郁障碍的一线用药,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 5-HT 的水平,但增加的 5-HT 在激动 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等不良反应,同时可能会引起性功能障碍。然而,曲唑酮对 5-HT_{2A}受体具有拮抗作用,尤其是低剂量时对 5-HT_{2A}受体即有高亲和力,所以常将小剂量曲唑酮(50~100 mg)与 SSRI/SNRI 配伍使用,以减轻失眠、焦虑等不良反应(1/B)。一项使用曲唑酮治疗 17 例因服用氟西汀或安非他酮导致失眠的抑郁障碍患者,与安慰剂组相比,曲唑酮组的匹茨堡睡眠质量指数(Pittsburgh sleep quality index, PSQI)明显降低^[47]。另一项 RCT 同时评估了睡眠的主观和客观指标,该研究纳入了 12 例正在服用 SSRI 的失眠患者,发现 100 mg 曲唑酮可减少夜间觉醒次数、延长总睡眠时间、降低 N1 期睡眠百分比、提高慢波睡眠百分比、提高睡眠效率,同时 PSQI 和 HAMD 评分均有下降^[48]。

(二)焦虑障碍

1. 广泛性焦虑障碍:曲唑酮具有一定抗焦虑的作用,尤其是针对广泛性焦虑障碍(general anxiety disorder, GAD)患者^[53](2/B),但相关临床证据较少,其抗焦虑作用需进一步验证,建议剂量 50~400 mg/d。一项 RCT 研究共纳入 75 例 GAD 患者,比较曲唑酮、地西洋、丙咪嗪三种药物的抗焦虑效果,结果显示曲唑酮在治疗第 3 周开始,抗焦虑作用与地西洋相当,而且优于丙咪嗪^[53]。此外,曲唑酮也可作为增效剂与帕罗西汀或奥氮平联合处方治疗焦虑障碍^[54-55],其疗效均明显好于单药处方治疗焦虑障碍。

2. 焦虑障碍伴发失眠:对于焦虑障碍伴发失眠患者,国内曲唑酮单药治疗焦虑障碍伴发失眠的研究显示,曲唑酮 50~100 mg 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^[56-57](1/B)。

(三)失眠

1. 失眠障碍:小剂量曲唑酮可作用于 5-HT_{2A}受体和 H₁受体,还可调节皮质醇对下丘脑-垂体-肾上腺轴(the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA)的抑制,这可能是曲唑酮治疗失眠障碍有效性的原因之一(1/B)。Erman 等^[58]国外学者进行了一项比较曲唑酮、唑吡坦和安慰剂治疗失眠障碍的 RCT 研究,该研究共纳入 306 例患者,研究结果表明,在治疗 1 周后与安慰剂相比,曲唑酮和唑吡坦均可缩短睡眠潜伏期和延长睡眠总时长。此外,Roth 等^[59]通过比较曲唑酮和安慰剂治疗失眠障碍疗效的 RCT 研究也证实了曲唑酮可有效地减少夜间觉醒次数,缩短非快眼动相 1 期(N1 期)睡眠时长,延长慢波睡眠时长。在 25~150 mg,曲唑酮诱导并维持睡眠,而不会造成白天的困倦或耐受性,主要是因为其半衰期较短(5~9 h)^[2, 23]。既可以避免半衰期过长导致的宿醉效应,又可以避免因半衰期太短而难以控制的早醒。睡前服用后血药浓度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(benzodiazepines, BZD)相比,曲唑酮可服用相对较长的时间,且无明确的成瘾性证据^[60]。一项纳入 7 项曲唑酮治疗失眠障碍 RCT 的荟萃分析报道,曲唑酮可显著减少患者的睡眠觉醒次数,从而增加其睡眠维持时间,同时还可提高患者主观的睡眠质量,且曲唑酮对失眠患者的耐受性良好^[61]。认知行为疗法(cognitive behavioral therapy



for insomnia, CBT-I)也被广泛用于治疗慢性失眠患者。2020年 Vgontzas 等^[62]的一项研究显示,对于客观睡眠时间缩短的患者,曲唑酮组较 CBT-I 治疗组可显著延长客观睡眠时间并减少 HPA 轴的激活。2021年 Li 等^[63]的一项 RCT 研究显示,曲唑酮组较 CBT-I 组在非快速眼动睡眠期(NREM)可显著降低脑电活动频率,表面曲唑酮较 CBT-I 似乎对慢性失眠患者的皮质和生理过度觉醒有更强的作用。并且对于器质性神经系统疾病伴发的失眠,曲唑酮也有较好的疗效。2020年 Wang 等^[64]的一项研究显示,低剂量的曲唑酮(50 mg)能有效改善动脉粥样硬化性脑小血管病伴发的慢性失眠。

2. 阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)合并失眠:睡眠障碍会影响 25% 的轻中度 AD 患者和 50% 的重度 AD 患者,随着疾病严重程度的增高,症状往往会加重,而失眠障碍在 AD 患者中更为普遍。曲唑酮可用于治疗 AD 患者的失眠症状(2/B)。一项 RCT 研究显示,50 mg 曲唑酮可将 AD 患者夜间睡眠时长延长 42.5 min,夜间睡眠比例提高 8.5%,并且无认知功能损害和其他严重不良反应^[65]。在 AD 患者中,曲唑酮可有效改善患者睡眠问题^[65-66],还可以使 AD 患者的昼夜节律趋于稳定^[67]。另有研究显示,使用曲唑酮治疗 AD 患者的失眠障碍,不会影响精神行为症状的频率或严重程度,对 AD 的护理负担无明显影响^[68]。

3. 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征(obstructive sleep apnea syndrome, OSAS)合并失眠:在 OSA 的患者中有约 50% 的患者合并失眠^[69],2015 年美国的一项研究显示曲唑酮可降低呼吸暂停低通气指数(apnea/hypopnea index, AHI),缩短 N1 期睡眠^[70]。在无法耐受气道正压通气(continuous positive airway pressure, CPAP)的 OSA 患者中,应用曲唑酮可提高 OSA 患者 CPAP 的耐受性^[71]。此外,2018 年《中国阻塞性睡眠呼吸暂停多学科诊疗指南》推荐曲唑酮治疗 OSAS 引起的失眠^[13](3/B)。对于脑器质性病变伴发的 OSAS,曲唑酮有一定疗效。2020 年 Chen 等^[72]的一项研究显示,对于急性缺血性卒中后伴发的 OSAS,100 mg 曲唑酮能很好地改善 OSA 的严重程度,并且不会增加夜间低血氧饱和度。

4. 物质依赖和戒断反应引起的失眠:曲唑酮也可用于治疗 BZD 依赖和戒断引起的失眠(2/B)。国内学者的一项研究纳入了 40 例 BZD 依赖引起的失眠患者,分为 BZD 联合曲唑酮组和单用 BZD 组,研

究期间逐渐减量 BZD,结果显示曲唑酮治疗后的睡眠潜伏期缩短、睡眠总时长和慢波睡眠时长均延长、睡眠效率提高,同时戒断症状评分和 HAMA 评分均下降^[73]。另外 2 项 RCT 研究显示,曲唑酮在短期内虽然可以缓解酒精戒断反应引起的失眠症状,但是停药后可能导致饮酒加剧^[74-75](1/C),这可能与曲唑酮代谢产物 m-CPP 有关^[76]。而在治疗阿片类药物依赖患者戒断反应引起的失眠时,曲唑酮并没有显示出显著疗效^[77](2/C)。

(四)梦魇障碍

曲唑酮对梦魇障碍,尤其是对创伤后应激障碍(posttraumatic stress disorder, PTSD)引起的梦魇障碍有较为肯定的疗效(3/B)。一项对 74 例因 PTSD 引起的失眠或梦魇患者进行曲唑酮治疗的研究,曲唑酮剂量范围 50~200 mg/d,研究显示 72% 的患者噩梦明显减少^[5]。此外,还有研究显示曲唑酮对晚期肿瘤引起的梦魇也有治疗效果^[78]。2010 版《美国成人梦魇障碍最佳实践指南》推荐曲唑酮可作为治疗成人梦魇障碍的药物之一^[79]。另外,在患有 PTSD 的军人中存在睡眠障碍者,曲唑酮较 BZD 的接受度更高^[80](3/B)。

(五)性功能障碍

曲唑酮对性功能障碍也有一定的疗效(3/B)^[6]。在抗抑郁治疗中,许多研究发现曲唑酮对性功能影响较小^[81-84]。应用小剂量的曲唑酮(25~100 mg)可以有效改善性欲下降,联用安非他酮或多巴胺能药物可以增强曲唑酮对性欲下降的疗效^[85]。曲唑酮与 SSRI 类药物联用时,除了可以增强 SSRI 类药物的抗抑郁疗效,同时还可以预防或治疗 SSRI 类药物的一些不良反应,包括性功能障碍^[86-87]。曲唑酮还可以治疗由美沙酮引起的勃起功能障碍(3/B)^[88]。对于使用西地那非疗效欠佳且未发现任何原因引起的性功能障碍患者,可以使用曲唑酮治疗^[89]。但值得注意的是,应用曲唑酮时可能会出现阴茎异常勃起^[90]。

(六)其他

有研究显示曲唑酮在治疗谵妄方面,改善时间与喹硫平无异,故可考虑使用曲唑酮治疗谵妄^[91](3/B)。由于曲唑酮镇静催眠的作用,治疗谵妄的常规治疗剂量为 25~150 mg。曲唑酮也被用来治疗老年精神病患者的躁动和攻击行为(2/B)。在一项 RCT 研究中,曲唑酮(平均剂量 218 mg/d)治疗老年精神病患者躁动的疗效与氟哌啶醇(1~5 mg/d)相当^[92]。研究发现曲唑酮或 SSRI 在减少额颞叶痴



呆的抑制、重复性行为、性不当行为和性欲亢奋方面有一定疗效^[93](3/B)。

四、曲唑酮的临床用药建议

(一)常规用法、用量

建议餐后口服曲唑酮,从小剂量开始,逐渐加量。曲唑酮为剂量依赖型的多功能精神药物,不同剂量的曲唑酮可发挥不同的药理作用。本建议根据相关指南、临床研究结果及临床实践经验,给出以下建议,详见表3。

表3 曲唑酮临床应用的剂量推荐

临床应用	分级推荐	剂量(mg/d)
抑郁障碍	1/B	150~400
焦虑障碍	2/B	50~400
失眠	1/B	25~150
梦魇障碍	3/B	50~200
性功能障碍	3/B	25~100
谵妄	3/B	25~150
躁动和攻击行为	2/B	150~300

1. 抑郁障碍:曲唑酮常用于轻、中度抑郁障碍,需较大剂量。起始剂量 100 mg,分次服用,每 3~7 天可增加 50 mg。当剂量达到 150~300 mg/d 时,剂量调整放缓,每 2~4 周增加 50~100 mg。最高剂量一般不超过 400 mg/d,大剂量需严密监测药物的心脏毒性,尤其是老年人。2010 年美国 FDA 批准曲唑酮缓释剂型上市,每天服用 1 次,药物有效浓度可维持 24 h,通常需要服用 2~4 周才出现最佳疗效。曲唑酮缓释剂型一般 150 mg 起始,每 2~4 周增加 75 mg,最大剂量 375 mg/d。

2. 失眠:可单药治疗,小剂量 25~100 mg。中青年患者 25 mg 起始,睡前服用,1 周内滴定至 100 mg。老年患者 25 mg 起始,1 周内逐步滴定至 50~100 mg。针对抑郁障碍共病焦虑、失眠或抗抑郁药物引起的焦虑、失眠,多采用曲唑酮+SSRIs/SNRI 的联合方案。第 1 周:曲唑酮 25~50 mg 起始+SSRIs/SNRI;第 2 周:曲唑酮 50~100 mg+SSRIs/SNRI,既可以协同抗抑郁,又可以减少 SSRIs/SNRI 引起的失眠等不良反应。对于抑郁症病情较重的患者,可适当增加曲唑酮的剂量。若为 BZD 依赖和戒断反应引起的失眠,在加用小剂量曲唑酮治疗的同时需将睡前服用的 BZD 减半,睡眠达到满意状态后,每 5 天将 BZD 减半 1 次,直至停用。失眠患者使用曲唑酮的依赖性较轻,但仍需要注意缓慢减药或者停药。

(二)临床用药注意事项

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。

1. 特殊人群的注意事项:(1)孕妇及哺乳期妇女:有前瞻性研究提示曲唑酮的临床应用并没有增加胎儿畸形的风险^[94],但动物实验显示曲唑酮可导致家兔胎儿畸形率增加,曲唑酮及其代谢产物可从乳汁分泌^[95],也有在大鼠中的研究显示孕期应用曲唑酮可以在胎儿及胎盘组织中检出曲唑酮及其代谢产物,其中胎盘浓度最高^[96],故孕妇及哺乳期妇女慎用。(2)婴幼儿及儿童青少年:目前没有相关的人类研究,所以在婴幼儿中使用曲唑酮应谨慎。曲唑酮在儿童青少年中的安全性尚未确立,使用时需谨慎,评估利弊后若仍需使用,建议服用速效剂型,儿童起始剂量控制在 1.5~2 mg·kg⁻¹·d⁻¹,最大剂量不超过 6 mg·kg⁻¹·d⁻¹,青少年可 25~50 mg/d 起始,逐渐增大至 100~150 mg/d^[1,97]。(3)老年人:研究发现老年人服用曲唑酮,其镇静时间延长,可能与老年人肝脏代谢活性降低、药物在局部组织分布差异及中枢神经系统对曲唑酮敏感性改变有关,故老年患者需减量服用^[98]。在老年人中应用曲唑酮可能会增加跌倒的风险^[99],故使用曲唑酮时应注意看护。也有研究提示在有心血管疾病的老年人中应用曲唑酮有引起心律失常的风险^[100]。

2. 其他注意事项:在酒精依赖的患者中应用曲唑酮治疗睡眠障碍,可能会使戒酒后复饮率增加^[75],但也有文献报道二者关系不大^[101],仍建议在酒精依赖的患者中应用曲唑酮需慎重。曲唑酮可抑制多巴胺能神经的传递,从而导致锥体外系反应的发生。曲唑酮作为助眠药物也可诱发帕金森症状,迅速停用曲唑酮后,帕金森症状消失^[102]。曲唑酮在帕金森病共患抑郁的患者中也有肯定的疗效^[103]。曲唑酮减量或停药需逐步进行,突然停药可引起戒断反应,出现胃肠道不适、焦虑及睡眠障碍^[104]。

(三)临床用药的安全性

1. 禁忌证:对曲唑酮过敏者禁用,肝功能严重受损、严重心脏疾病或心律失常者禁用,意识障碍者禁用。

2. 不良反应:曲唑酮睡前服用可减少药物相关不良反应,最常见的不良反应困倦、疲乏,偶见皮肤过敏,视力模糊、便秘、口干、头痛、恶心等,症状一般较轻微,随着用药时间延长可逐渐好转,如不良

反应不能耐受可减量、对症处理或换药。有报道显示,曲唑酮对心血管系统有一定影响,可引起体位性低血压、窦性心动过缓、QT 间期延长、房室传导阻滞、晕厥、尖端扭转型室速等^[105-109],对正在服用降压药的高血压患者需减小降压药剂量,密切监测血压,对低血压、心动过缓、传导阻滞等心律失常的患者需谨慎。此外,曲唑酮可引起阴茎异常持续勃起^[110-112],故用药前需提醒患者若出现勃起功能异常时需及时停药,阴茎异常勃起消退及药物诱发阴茎勃起可通过药物治疗(如 α 肾上腺素能激动剂)和手术治疗。服用曲唑酮后可能引起过度镇静或思睡,驾车或操作危险机械设备时需谨慎服药。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. 药物过量:曲唑酮与其他药物(酒精、异戊巴比妥、甲氨二氮草或氨甲丙二酯)合用时,过量使用会引起死亡。单药过量服用曲唑酮最严重的不良反应是阴茎异常勃起、呼吸停止、癫痫发作和心电图异常^[18]。过量服用会引起各种不良反应发生率和程度的增加。目前没有特效解毒药。发生低血压和镇静过度时应按临床常规处理。一旦使用过量应进行洗胃。服用利尿剂可以促进药物排泄。

4. 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^[18]。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。因此,在停药前的 2~4 周内应根据临床症状逐渐减量。

五、结论及展望

曲唑酮是一种剂量依赖型的多模式、多功能药物,不同剂量的曲唑酮可发挥不同的药理作用。曲唑酮对包括抑郁障碍、焦虑障碍、失眠在内的多种精神障碍均具有较好的疗效,通常耐受性良好,不良反应轻微,出现抗胆碱能作用(如便秘、尿潴留、口干)、体重增加和性功能下降等不良反应的风险较低。此外,曲唑酮还对梦魇障碍、性功能障碍、谵妄等也有一定的治疗效果。虽然,曲唑酮具有良好的临床应用前景,但其目前现有的临床研究较少且研究质量较低,需要临床医生或者研究者开展更多高质量的曲唑酮临床研究,进一步论证其疗效和安全性。

本共识仅代表参与编写及讨论专家的观点。共识内容仅用于指导临床医生实践,不具有法律约束性质。共识内容是该领域的阶段性认识,今后会

根据新的临床证据随时更新。

执笔:周新雨(重庆医科大学附属第一医院精神科);王育梅(河北医科大学第一医院精神科)

专家委员会成员名单(按姓名拼音排列):高成阁(西安交通大学第一附属医院精神科);黄河清(陆军军医大学第一附属医院神经内科);季建林(复旦大学附属中山医院医学心理科);姜荣环(中国人民解放军总医院医学心理科);李淑英(郑州大学第一附属医院精神科);刘春风(苏州大学附属第二医院神经内科);陆林(北京大学第六医院精神科);潘集阳(暨南大学附属第一医院精神科);唐向东(四川大学华西医院睡眠医学中心);王高华(武汉大学人民医院精神科);王小平(中南大学附属湘雅二医院精神科);王育梅(河北医科大学第一医院精神科);谢鹏(重庆医科大学附属第一医院神经内科);许毅(浙江大学医学院附属第一医院精神科);薛蓉(天津医科大学总医院神经内科);杨渊(华中科技大学同济医学院附属同济医院神经内科);袁勇贵(东南大学附属中大医院精神科);张斌(南方医科大学南方医院心理科);周新雨(重庆医科大学附属第一医院精神科);赵忠新(海军医科大学长征医院神经内科)

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Khouzam HR. A review of trazodone use in psychiatric and medical conditions[J]. Postgrad Med, 2017, 129(1): 140-148. DOI: 10.1080/00325481.2017.1249265.
- [2] Jaffer KY, Chang T, Vanle B, et al. Trazodone for insomnia: a systematic review[J]. Innov Clin Neurosci, 2017, 14(7-8):24-34.
- [3] 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/cma.j.issn.1006-7876.2018.05.002.
- [4] 陆林, 主编. 中国失眠障碍综合防治指南[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2019:72.
- [5] Warner MD, Dorn MR, Peabody CA. Survey on the usefulness of trazodone in patients with PTSD with insomnia or nightmares[J]. Pharmacopsychiatry, 2001, 34(4):128-131. DOI: 10.1055/s-2001-15871.
- [6] Gałeczki P, Florkowski A. Effectiveness of trazodone in the treatment of sexual dysfunctions[J]. Pol Merkur Lekarski, 2010, 29(169):66-69.
- [7] 中国中西医结合学会男科专业委员会. 勃起功能障碍中西医结合诊疗指南(试行版)[J]. 中华男科学杂志, 2016, 22(8):751-757. DOI: 10.13263/j.cnki.nja.2016.08.015.
- [8] Sateia MJ, Buysse DJ, Krystal AD, et al. Clinical practice guideline for the pharmacologic treatment of chronic insomnia in adults: an american academy of sleep medicine clinical practice guideline[J]. J Clin Sleep Med, 2017, 13(2):307-349. DOI: 10.5664/jcsm.6470.
- [9] Riemann D, Baglioni C, Bassetti C, et al. European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia[J]. J Sleep Res, 2017, 26(6):675-700. DOI: 10.1111/jsr.12594.
- [10] Wilson S, Anderson K, Baldwin D, et al. British Association for Psychopharmacology consensus

- statement on evidence-based treatment of insomnia, parasomnias and circadian rhythm disorders: an update [J]. *J Psychopharmacol*, 2019, 33(8): 923-947. DOI: 10.1177/0269881119855343.
- [11] Morgenthaler TI, Auerbach S, Casey KR, et al. Position paper for the treatment of nightmare disorder in adults: an American Academy of Sleep Medicine Position Paper [J]. *J Clin Sleep Med*, 2018, 14(6): 1041-1055. DOI: 10.5664/jcsm.7178.
- [12] 司天梅, 黄继忠, 于欣, 主译. 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: 698-740.
- [13] 中国医师协会睡眠医学专业委员会. 成人阻塞性睡眠呼吸暂停多学科诊疗指南 [J]. 中华医学杂志, 2018, 98(24): 1902-1914. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2018.24.003.
- [14] 李凌江, 马辛. 中国抑郁障碍防治指南(第二版)[M]. 2 版. 北京: 中华医学电子音像出版社, 2015.
- [15] 谢鹏, 何金彩, 主编. 神经系统常见疾病伴抑郁诊治指南[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 37-45.
- [16] 贾建平, 主编. 中国痴呆与认知障碍诊治指南(2015 年版)[M]. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2016.
- [17] 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, 中华医学会神经病学分会神经心理与行为神经病学学组. 中国成人失眠伴抑郁焦虑诊治专家共识 [J]. 中华神经科杂志, 2020, 53(8): 564-574. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20190701-00398.
- [18] 王赞, 李雁鹏. 曲唑酮治疗失眠及其相关抑郁、焦虑的专家共识 [J]. 神经疾病与精神卫生, 2019, 19(1): 96-101. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2019.01.022.
- [19] 中华医学会神经病学分会神经心理学与行为神经病学组. 综合医院焦虑、抑郁与躯体化症状诊断治疗的专家共识 [J]. 中华神经科杂志, 2016, 49(12): 908-917. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2016.12.002.
- [20] 中华医学会精神医学分会老年精神医学组. 老年期抑郁障碍诊疗专家共识 [J]. 中华精神科杂志, 2017, 50(5): 329-334. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7884.2017.05.003.
- [21] 陆林, 主编. 沈渔邨精神病学(第 6 版)[M]. 6 版. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 580-582.
- [22] 李凌江, 马辛. 中国抑郁障碍防治指南(第二版)解读: 概述 [J]. 中华精神科杂志, 2017, 50(3): 167-168.
- [23] Stahl SM. Mechanism of action of trazodone: a multifunctional drug [J]. *CNS Spectr*, 2009, 14(10): 536-546. DOI: 10.1017/s1092852900024020.
- [24] Cusack B, Nelson A, Richelson E. Binding of antidepressants to human brain receptors: focus on newer generation compounds [J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 1994, 114(4): 559-565. DOI: 10.1007/BF02244985.
- [25] Richelson E, Souder T. Binding of antipsychotic drugs to human brain receptors focus on newer generation compounds [J]. *Life Sci*, 2000, 68(1): 29-39. DOI: 10.1016/s0024-3205(00)00911-5.
- [26] Murtner I. Stahl's Essential Psychopharmacology [J]. *Mens Sana Monographs*, 2008, 8(96): 417. DOI: 10.1111/j.1600-0447.2008.01268.x.
- [27] Knight AR, Misra A, Quirk K, et al. Pharmacological characterisation of the agonist radioligand binding site of 5-HT(2A), 5-HT(2B) and 5-HT(2C) receptors [J]. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol*, 2004, 370(2): 114-123. DOI: 10.1007/s00210-004-0951-4.
- [28] 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.
- [29] Kale P, Agrawal YK. Pharmacokinetics of single oral dose trazodone: a randomized, two-period, cross-over trial in healthy, adult, human volunteers under fed condition [J]. *Front Pharmacol*, 2015, 6: 224. DOI: 10.3389/fphar.2015.00224.
- [30] 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.
- [31] 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.
- [32] 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.
- [33] Caccia S. Metabolism of the newer antidepressants. An overview of the pharmacological and pharmacokinetic implications [J]. *Clin Pharmacokinet*, 1998, 34(4): 281-302. DOI: 10.2165/00003088-199834040-00002.
- [34] 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. DOI: 10.1016/s0731-7085(98)00117-4.
- [35] 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. DOI: 10.1097/00007691-200208000-00016.
- [36] 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.
- [37] Zhang L, Xie WW, Li LH, et al. Efficacy and safety of prolonged-release trazodone in major depressive disorder: a multicenter, randomized, double-blind, flexible-dose trial [J]. *Pharmacology*, 2014, 94(5-6): 199-206. DOI: 10.1159/000368559.
- [38] Fagiolini A, Albert U, Ferrando L, et al. A randomized, double-blind study comparing the efficacy and safety of trazodone once-a-day and venlafaxine extended-release for the treatment of patients with major depressive disorder [J]. *Int Clin Psychopharmacol*, 2020, 35(3): 137-146. DOI: 10.1097/YIC.0000000000000304.
- [39] Munizza C, Olivieri L, Di Loreto G, et al. A comparative, randomized, double-blind study of trazodone prolonged-release and sertraline in the treatment of major depressive disorder [J]. *Curr Med Res Opin*, 2006, 22(9): 1703-1713. DOI: 10.1185/030079906X121039.
- [40] Kasper S, Olivieri L, Di Loreto G, et al. A comparative, randomised, double-blind study of trazodone prolonged-release and paroxetine in the treatment of patients with major depressive disorder [J]. *Curr Med Res Opin*, 2005, 21(8): 1139-1146. DOI: 10.1185/030079905X53243.
- [41] Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, et al. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive



- disorder: a systematic review and network meta-analysis [J]. *Focus (Am Psychiatr Publ)*, 2018, 16(4):420-429. DOI: 10.1176/appi.focus.16407.
- [42] 陈章凡, 梁葵兴, 熊锦卫, 等. 度洛西汀联合曲唑酮治疗抑郁症的临床疗效分析[J]. *中国现代药物应用*, 2021, 15(15): 228-230. DOI: 10.14164/j.cnki.cn11-5581/r.2021.15.084.
- [43] 陈燕莉, 罗端庆, 吕杏放, 等. 帕罗西汀联合曲唑酮治疗抑郁症患者睡眠障碍的临床疗效[J]. *黑龙江医药*, 2021, 34(1):121-122. DOI: 10.14035/j.cnki.hljjy.2021.01.052.
- [44] 肖莉, 王志强, 岳雅, 等. 曲唑酮联合氟西汀分散片治疗卒中后抑郁合并失眠的疗效[J]. *临床与病理杂志*, 2020, 40(6): 1428-1432. DOI: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.06.014.
- [45] 包黎, 张静, 刘伟. 曲唑酮联合文拉法辛治疗重度抑郁症疗效与安全性的随机对照研究[J]. *中国药房*, 2021, 32(16): 2008-2011. DOI: 10.6039/j.issn.1001-0408.2021.16.15.
- [46] Fang Y, Yuan C, Xu Y, et al. A pilot study of the efficacy and safety of paroxetine augmented with risperidone, valproate, buspirone, trazodone, or thyroid hormone in adult Chinese patients with treatment-resistant major depression[J]. *J Clin Psychopharmacol*, 2011, 31(5): 638-642. DOI: 10.1097/JCP.0b013e31822bb1d9.
- [47] Nierenberg AA, Adler LA, Peselow E, et al. Trazodone for antidepressant-associated insomnia[J]. *Am J Psychiatry*, 1994, 151(7):1069-1072. DOI: 10.1176/ajp.151.7.1069.
- [48] 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. DOI: 10.1016/j.sleep.2003.06.006.
- [49] Haffmans PM, Vos MS. The effects of trazodone on sleep disturbances induced by brofaromine[J]. *Eur Psychiatry*, 1999, 14(3): 167-171. DOI: 10.1016/s0924-9338(99)80736-6.
- [50] 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. DOI: 10.1046/j.1440-1819.1999.00532.x.
- [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. DOI: 10.1016/s0278-5846(01)00262-7.
- [52] van Bommel AL, Havermans RG, van Diest R. Effects of trazodone on EEG sleep and clinical state in major depression[J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 1992, 107(4): 569-574. DOI: 10.1007/BF02245272.
- [53] Rickels K, Downing R, Schweizer E, et al. Antidepressants for the treatment of generalized anxiety disorder. A placebo-controlled comparison of imipramine, trazodone, and diazepam[J]. *Arch Gen Psychiatry*, 1993, 50(11): 884-895. DOI: 10.1001/archpsyc.1993.01820230054005.
- [54] 张清如, 王巍, 郑小星. 曲唑酮联合奥氮平治疗广泛性焦虑障碍疗效研究[J]. *海峡药学*, 2020, 32(6):108-110. DOI: 10.3969/j.issn.1006-3765.2020.06.041.
- [55] 耿英华. 曲唑酮联合帕罗西汀治疗焦虑症伴发睡眠障碍患者的效果[J]. *中国民康医学*, 2020, 32(17):62-63. DOI: 10.3969/j.issn.1672-0369.2020.17.026.
- [56] 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, (9):1487-1488.
- [57] 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.
- [58] Erman MK, Erwin CW, Gengo FM, et al. Comparative efficacy of zolpidem and temazepam in transient insomnia[J]. *Hum Psychopharmacol*, 2001, 16(2): 169-176. DOI: 10.1002/hup.238.
- [59] 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.
- [60] 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. DOI: 10.1007/s002130050997.
- [61] 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.
- [62] Vgontzas AN, Puzino K, Fernandez-Mendoza J, et al. Effects of trazodone versus cognitive behavioral therapy in the insomnia with short sleep duration phenotype: a preliminary study[J]. *J Clin Sleep Med*, 2020, 16(12): 2009-2019. DOI: 10.5664/jcsm.8740.
- [63] Li Y, Vgontzas AN, Fernandez-Mendoza J, et al. Effect of trazodone versus cognitive-behavioural treatment on high-and slow-frequency activity during non-rapid eye movement sleep in chronic insomnia: a pilot, randomized clinical trial[J]. *J Sleep Res*, 2021, 30(5): e13324. DOI: 10.1111/jsr.13324.
- [64] Wang J, Liu S, Zhao C, et al. Effects of trazodone on sleep quality and cognitive function in arteriosclerotic cerebral small vessel disease comorbid with chronic insomnia[J]. *Front Psychiatry*, 2020, 11: 620. DOI: 10.3389/fpsy.2020.00620.
- [65] Camargos EF, Louzada LL, Quintas JL, et al. Trazodone improves sleep parameters in Alzheimer disease patients: a randomized, double-blind, and placebo-controlled study [J]. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2014, 22(12): 1565-1574. DOI: 10.1016/j.jagp.2013.12.174.
- [66] Camargos EF, Pandolfi MB, Freitas MP, et al. Trazodone for the treatment of sleep disorders in dementia: an open-label, observational and review study[J]. *Arq Neuropsiquiatr*, 2011, 69(1): 44-49. DOI: 10.1590/s0004-282x2011000100010.
- [67] Grippe TC, Gonçalves BS, Louzada LL, et al. Circadian rhythm in Alzheimer disease after trazodone use[J]. *Chronobiol Int*, 2015, 32(9): 1311-1314. DOI: 10.3109/07420528.2015.1077855.
- [68] López-Pousa S, Garre-Olmo J, Vilalta-Franch J, et al. Trazodone for Alzheimer's disease: a naturalistic follow-up study[J]. *Arch Gerontol Geriatr*, 2008, 47(2): 207-215. DOI: 10.1016/j.archger.2007.07.010.
- [69] Saaresranta T, Hedner J, Bonsignore MR, et al. Clinical phenotypes and comorbidity in European sleep apnoea patients[J]. *PLoS One*, 2016, 11(10): e0163439. DOI: 10.1371/journal.pone.0163439.
- [70] Smales ET, Edwards BA, Deyoung PN, et al. Trazodone effects on obstructive sleep apnea and non-REM arousal threshold[J]. *Ann Am Thorac Soc*, 2015, 12(5): 758-764.

- DOI: 10.1513/AnnalsATS.201408-3990C.
- [71] Sangal RB. Baseline sleep efficiency and arousal index do not predict who will benefit from sedatives in improving positive airway pressure adherence in sleep apnea to 90[J]. *Clin EEG Neurosci*, 2018, 49(4): 285-289. DOI: 10.1177/1550059417709882.
- [72] Chen CY, Chen CL, Yu CC. Trazodone improves obstructive sleep apnea after ischemic stroke: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover pilot study[J]. *J Neurol*, 2021, 268(8): 2951-2960. DOI: 10.1007/s00415-021-10480-2.
- [73] 张红菊, 姜晓锋, 马明明, 等. 曲唑酮治疗苯二氮草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.
- [74] Le Bon O, Murphy JR, Staner L, et al. Double-blind, placebo-controlled study of the efficacy of trazodone in alcohol post-withdrawal syndrome: polysomnographic and clinical evaluations[J]. *J Clin Psychopharmacol*, 2003, 23(4): 377-383. DOI: 10.1097/01.jcp.0000085411.08426.d3.
- [75] Friedmann PD, Rose JS, Swift R, et al. Trazodone for sleep disturbance after alcohol detoxification: a double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Alcohol Clin Exp Res*, 2008, 32(9): 1652-1660. DOI: 10.1111/j.1530-0277.2008.00742.x.
- [76] Krystal JH, Webb E, Cooney N, et al. Specificity of ethanol-like effects elicited by serotonergic and noradrenergic mechanisms[J]. *Arch Gen Psychiatry*, 1994, 51(11): 898-911. DOI: 10.1001/archpsyc.1994.03950110058008.
- [77] Stein MD, Kurth ME, Sharkey KM, et al. Trazodone for sleep disturbance during methadone maintenance: a double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Drug Alcohol Depend*, 2012, 120(1-3): 65-73. DOI: 10.1016/j.drugalcdep.2011.06.026.
- [78] Tanimukai H, Murai T, Okazaki N, et al. An observational study of insomnia and nightmare treated with trazodone in patients with advanced cancer[J]. *Am J Hosp Palliat Care*, 2013, 30(4): 359-362. DOI: 10.1177/1049909112452334.
- [79] Cranston CC, Davis JL, Rhudy JL, et al. Replication and expansion of "Best Practice Guide for the Treatment of Nightmare Disorder in Adults"[J]. *J Clin Sleep Med*, 2011, 7(5): 549-553; discussion 554-556. DOI: 10.5664/JCSM.1330.
- [80] Greenbaum MA, Neylan TC, Rosen CS. Symptom presentation and prescription of sleep medications for veterans with posttraumatic stress disorder[J]. *J Nerv Ment Dis*, 2017, 205(2): 112-118. DOI: 10.1097/NMD.0000000000000657.
- [81] Khazaie H, Rezaie L, Rezaei Payam N, et al. Antidepressant-induced sexual dysfunction during treatment with fluoxetine, sertraline and trazodone; a randomized controlled trial[J]. *Gen Hosp Psychiatry*, 2015, 37(1):40-45. DOI: 10.1016/j.genhosppsych.2014.10.010.
- [82] Chokka PR, Hankey JR. Assessment and management of sexual dysfunction in the context of depression[J]. *Ther Adv Psychopharmacol*, 2018, 8(1):13-23. DOI: 10.1177/2045125317720642.
- [83] Sivolap YP. Serotonin neurotransmission and treatment options for depression[J]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*, 2017, 117(11): 174-177. DOI: 10.17116/jnevro2017117111174-177.
- [84] Jarema M, Dudek D, Landowski J, et al. Trazodone--the antidepressant: mechanism of action and its position in the treatment of depression[J]. *Psychiatr Pol*, 2011, 45(4): 611-625.
- [85] Pyke RE. Trazodone in sexual medicine: underused and overdosed? [J]. *Sex Med Rev*, 2020, 8(2): 206-216. DOI: 10.1016/j.sxmr.2018.08.003.
- [86] Bossini L, Casolaro I, Koukouna D, et al. Off-label uses of trazodone: a review[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2012, 13(12):1707-1717. DOI:10.1517/14656566.2012.699523.
- [87] Gałeczki P, Depko A, Woźniak A, et al. Depressive disorder, treatment and sexual dysfunction--part II [J]. *Pol Merkur Lekarski*, 2011, 31(184):256-259.
- [88] Tatari F, Farnia V, Nasiri RE, et al. Trazodone in methadone induced erectile dysfunction[J]. *Iran J Psychiatry*, 2010, 5(4):164-166.
- [89] Taneja R. A rational combination pharmacotherapy in men with erectile dysfunction who initially failed to oral sildenafil citrate alone: a pilot study[J]. *J Sex Med*, 2007, 4(4 Pt 2): 1136-1141. DOI: 10.1111/j.1743-6109.2007.00507.x.
- [90] Fagiolini A, Comandini A, Catena Dell'Osso M, et al. Rediscovering trazodone for the treatment of major depressive disorder[J]. *CNS Drugs*, 2012, 26(12): 1033-1049. DOI: 10.1007/s40263-012-0010-5.
- [91] Wada K, Morita Y, Iwamoto T, et al. First-and second-line pharmacological treatment for delirium in general hospital setting-Retrospective analysis[J]. *Asian J Psychiatry*, 2018, 32:50-53. DOI: 10.1016/j.ajp.2017.11.028.
- [92] Sultzer DL, Gray KF, Gunay I, et al. A double-blind comparison of trazodone and haloperidol for treatment of agitation in patients with dementia[J]. *Am J Geriatr Psychiatry*, 1997, 5(1):60-69.
- [93] Manoochehri M, Huey ED. Diagnosis and management of behavioral issues in frontotemporal dementia[J]. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2012, 12(5):528-536. DOI: 10.1007/s11910-012-0302-7.
- [94] Einarsen A, Bonari L, Voyer-Lavigne S, et al. A multicentre prospective controlled study to determine the safety of trazodone and nefazodone use during pregnancy[J]. *Can J Psychiatry*, 2003, 48(2): 106-110. DOI: 10.1177/070674370304800207.
- [95] Eberhard-Gran M, Eskild A, Opjordsmoen S. Use of psychotropic medications in treating mood disorders during lactation: practical recommendations[J]. *CNS Drugs*, 2006, 20(3): 187-198. DOI: 10.2165/00023210-200620030-00002.
- [96] DeVane CL, Boulton DW, Miller LF, et al. Pharmacokinetics of trazodone and its major metabolite m-chlorophenylpiperazine in plasma and brain of rats[J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 1999, 2(1): 17-23. DOI: 10.1017/S1461145799001303.
- [97] El Zahran T, Morgan BW, Hon S, et al. Unintentional trazodone overdoses in children ≤6 years of age: data from poison center over a period of 16 years[J]. *Clin Toxicol (Phila)*, 2019, 57(1): 56-59. DOI: 10.1080/15563650.2018.1485928.
- [98] Bayer AJ, Pathy MS, Anker SI. Pharmacokinetic and

- pharmacodynamic characteristics of trazodone in the elderly[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 1983, 16(4):371-376. DOI: 10.1111/j.1365-2125.1983.tb02180.x.
- [99] Macri JC, Iaboni A, Kirkham JG, et al. Association between antidepressants and fall-related injuries among long-term care residents[J]. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2017, 25(12): 1326-1336. DOI: 10.1016/j.jagp.2017.08.014.
- [100] Biffi A, Rea F, Scotti L, et al. Antidepressants and the risk of arrhythmia in elderly affected by a previous cardiovascular disease: a real-life investigation from Italy [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2018, 74(1): 119-129. DOI: 10.1007/s00228-017-2352-x.
- [101] Kolla BP, Schneekloth TD, Biernacka JM, et al. Trazodone and alcohol relapse: a retrospective study following residential treatment[J]. *Am J Addict*, 2011, 20(6): 525-529. DOI: 10.1111/j.1521-0391.2011.00172.x.
- [102] Sarwar AI. Trazodone and Parkinsonism: the link strengthens[J]. *Clin Neuropharmacol*, 2018, 41(3): 106-108. DOI: 10.1097/WNF.0000000000000278.
- [103] Costa FH, Rosso AL, Maultasch H, et al. Depression in Parkinson's disease: diagnosis and treatment[J]. *Arq Neuropsiquiatr*, 2012, 70(8): 617-620. DOI: 10.1590/s0004-282x2012000800011.
- [104] Otani K, Tanaka O, Kaneko S, et al. Mechanisms of the development of trazodone withdrawal symptoms[J]. *Int Clin Psychopharmacol*, 1994, 9(2): 131-133. DOI: 10.1097/00004850-199400920-00011.
- [105] Poon IO, Braun U. High prevalence of orthostatic hypotension and its correlation with potentially causative medications among elderly veterans[J]. *J Clin Pharm Ther*, 2005, 30(2): 173-178. DOI: 10.1111/j. 1365-2710.2005.00629.x.
- [106] Li TC, Chiu HW, Ho KJ, et al. Bradycardia following a single low dose of trazodone[J]. *Asian J Psychiatr*, 2011, 4(1): 77-79. DOI: 10.1016/j.jagp.2010.03.003.
- [107] Akinseye OA, Alfshawy M, Radparvar F, et al. Trazodone and omeprazole interaction causing frequent second-degree Mobitz type 1 atrioventricular (AV) block (Wenckebach phenomenon) and syncope: a case report and literature review[J]. *Am J Case Rep*, 2015, 16: 319-321. DOI: 10.12659/AJCR.893427.
- [108] Service JA, Waring WS. QT Prolongation and delayed atrioventricular conduction caused by acute ingestion of trazodone[J]. *Clin Toxicol (Phila)*, 2008, 46(1):71-73. DOI: 10.1080/15563650701275322.
- [109] de Meester A, Carbutti G, Gabriel L, et al. Fatal overdose with trazodone: case report and literature review[J]. *Acta Clin Belg*, 2001, 56(4): 258-261. DOI: 10.1179/acb.2001.038.
- [110] Hoffmann P, Neu ET, Neu D. Penile amputation after trazodone-induced priapism: a case report[J]. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*, 2010, 12(2):PCC.09100816gry. DOI: 10.4088/PCC.09100816gry.
- [111] Sharma TR. Priapism lasting 19 hours with combined use of trazodone and mirtazapine in a patient with history of successfully tolerating each agent as monotherapy[J]. *Prim Care Companion CNS Disord*, 2012, 14(5): PCC.12101349. DOI: 10.4088/PCC.12101349.
- [112] Sood S, James W, Bailon MJ. Priapism associated with atypical antipsychotic medications: a review[J]. *Int Clin Psychopharmacol*, 2008, 23(1): 9-17. DOI: 10.1097/YIC.0b013e3282f1c1ef.

·消息·

《中华医学杂志》2021年起全面启动“开放阅读”

从2021年1月1日起,《中华医学杂志》全面启动“开放阅读”,读者可通过登录《中华医学杂志》官方网站(<http://nmjc.net.cn>)免费阅读和下载从1915年创刊至今已经发表的所有文章。

作为中华医学学会的会刊,创刊100多年来,《中华医学杂志》始终坚持以服务医药卫生科技人员、促进国内医学事业发展为宗旨,全面反映中国医学最新的科研成果,紧密跟踪世界医学科技进步的潮流,理论与实践结合,提高与普及并重,积极推广医药卫生领域的新技术、新成果,及时交流防病治病的新经验,大力普及医学科技新知识,为提高中国广大医药卫生人员的思想和职业道德修养、医学科学理论和业务水平,推动中国医学科技进步和知识创新,以及繁荣中国医学科技出版事业,发挥了重要作用。

历经数代人的努力,《中华医学杂志》形成了科学性强、权威度高、影响力大、覆盖面广的刊物特色,树立了良好的社会形象,在中国医学界享有很高的声誉。《中华医学杂志》被国内权威期刊评价机构列为核心期刊,如中国科技核心

期刊目录、北京大学图书馆中文核心期刊要目总览、中国科学引文数据库(CSCD)等,被Medline、Embase、Scopus、万方数据库、CNKI等国内外30多个数据库和检索系统收录;荣获首届和第二届全国优秀科技期刊一等奖、多届国家期刊奖,连续多年荣获中国百种杰出学术期刊称号。

当今世界已进入知识经济飞速发展时期。掌握和利用信息成为世界综合国力竞争的重要方向。实施精品期刊工程,打造国际一流科技期刊,已成为我国“科教兴国”战略的重要举措。为了提高《中华医学杂志》发表文章的显示度,让读者更方便地阅读,充分实现已发表论文的学术价值,从2021年1月1日起,《中华医学杂志》全面启动“开放阅读”。“开放阅读”后,文章版权仍属于中华医学学会,文章电子文件只供学习交流之用,不可结集或摘抄用于商业用途,亦不可以全文形式上传至任何公开网络,否则中华医学学会杂志社将依法追究相关人员法律责任。

欢迎各位作者把高水平的医学论文发表在《中华医学杂志》上,更有效地分享和传播自己的学术研究成果。

