

失眠的药物治疗研究进展

胡金, 韦姗姗*, 姜海洲, 罗静怡, 杨薇, 张云敏, 王欣波, 文朝楠

(云南中医药大学 基础医学院, 云南 昆明 650500)

[摘要] 失眠极为常见,除造成患者生活质量下降和医疗费用负担外,也是多种身心疾病的危险因素。尽管认知行为疗法是治疗失眠的一线治疗方法,但因难以获得、成本高昂等原因应用不广。因此,药物治疗依然是患者和临床医生普遍选择的治疗方式。现有化学药物包括苯二氮草受体激动剂、双食欲素拮抗剂、褪黑素及其受体激动剂、组胺拮抗剂、抗抑郁及抗精神病药等,能够诱导和(或)维持睡眠,对急性失眠有良好的治疗效果,但对慢性失眠的疗效不确切,且存在较多副作用、影响睡眠结构及生理功能等方面的问题。在整体观念、辨证论治的指导原则下,中医药在临床中显示出很好的疗效,但目前高等级的临床证据较为缺乏。催眠药物的作用机制、剂量、半衰期、对睡眠结构的调整情况及副作用是临床使用需要考虑的因素,作者从以上方面对治疗失眠的药物进行分析总结,为镇静催眠药物的使用和开发提供参考。

[关键词] 失眠; 机制; 药物治疗; 睡眠结构

Research progress in pharmacotherapy of insomnia

HU Jin, WEI Shan-shan*, JIANG Hai-zhou, LUO Jing-yi, YANG Wei, ZHANG Yun-min, WANG Xin-bo, WEN Chao-nan

(School of Basic Medical Sciences, Yunnan University of Chinese Medicine, Kunming 650500, China)

[Abstract] Insomnia is extremely common and is a risk factor for a variety of physical and psychological disorders in addition to contributing to the reduced quality of life of patients and the burden of healthcare costs. Although cognitive behavioral therapy is the first-line treatment for insomnia, its difficulty of access and high cost have hindered its application. Therefore, pharmacotherapy remains the common treatment choice for patients and clinicians. Existing chemical drugs including benzodiazepine receptor agonists, dual orexin receptor antagonists, melatonin and its receptor agonists, histamine antagonists, antidepressants, and antipsychotics are able to induce and/or maintain sleep and have good therapeutic effects on acute insomnia, but their efficacy on chronic insomnia is indefinite. Furthermore, they have several side effects and affect sleep structure and physiological function. Under the guiding principle of holistic view and treatment based on syndrome differentiation, traditional Chinese medicine (TCM) has shown a good effect in clinical practice, but with little high-grade clinical evidence. The mechanism, dose, half-life period, adjustment of sleep structure, and side effects of hypnotic drugs are key factors to be considered for clinical use. This paper analyzed and summarized the drugs for insomnia from the above aspects, and is expected to provide references for the application and development of sedative and hypnotic drugs.

[Key words] insomnia; mechanism; pharmacotherapy; sleep structure

DOI:10.19540/j.cnki.cjcm.20230721.601

失眠是临床中最为常见的主诉之一,以难以入睡、睡眠难以维持或非恢复性睡眠为特征,并伴有疲劳、注意力下降、认知功能受损、易怒、焦虑和情绪低落等明显的日间症状^[1]。据估计,全世界约有 30% 的人有 1 种或多种失眠症状^[2]。失

眠在增加心血管疾病、糖尿病、肥胖和神经行为功能障碍等相关疾病的危险因素的同时,也增加患者的死亡风险^[3-4]。

尽管美国内科医师学会将认知行为疗法确定为失眠的一线治疗方法^[5]。但鉴于认知行为疗法存在费用高、咨询时

[收稿日期] 2023-03-27

[基金项目] 云南省“高层次人才引进计划”入选人才专项(30171101300)

[通信作者] * 韦姗姗,博士,副教授,研究方向为中医药的神经精神药理,E-mail:weiss814@163.com

[作者简介] 胡金,硕士研究生,E-mail:2660829195@qq.com

间长、缺乏训练有素的提供者及不能立竿见影等弊端,难以在临床开展^[6]。因此,催眠药物在许多情况下被认为是必要的,并继续被广泛使用^[7]。

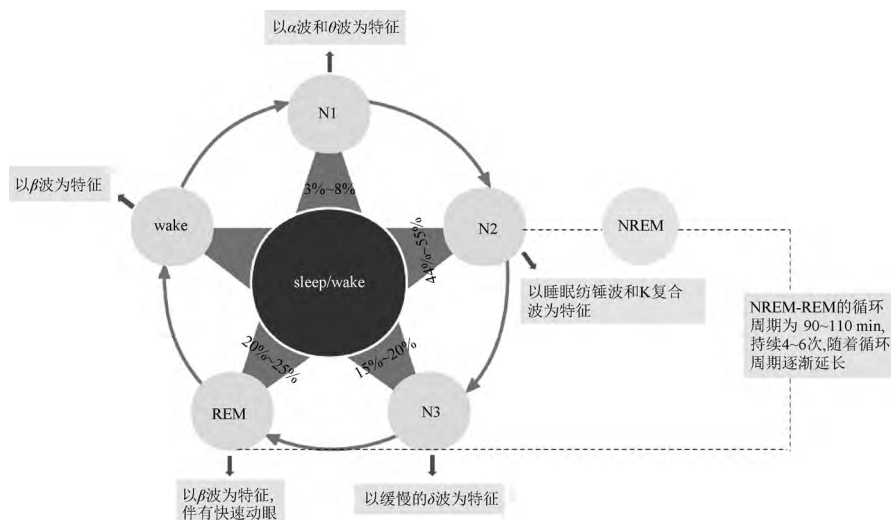
目前用于治疗失眠的化学药物包括苯二氮䓬受体激动剂、褪黑素及其受体激动剂、抗抑郁药、抗精神病药和抗组胺药,这些药物在治疗急性失眠中已经取得了良好的效果,但在慢性失眠的管控中其安全性、耐受性和可变量效限制了它们的使用^[8-10]。此外,上述化学药物长时间使用对睡眠结构有深远的影响,进而引起一系列病理生理的改变。如苯二氮䓬类药物对睡眠结构影响具体表现为非快速动眼睡眠(non-rapid eye movement, NREM)N2增加、NREM N3和快速动眼睡眠(rapid eye movement, REM)减少^[11]。而这种非生理性的睡眠结构往往会导致记忆、呼吸、胃肠功能、代谢功能等的异常改变,从而增加了疾病的患病风险和死亡风险。中医药以整体观念、辨证论治为指导原则,在临床显示出确切的疗效。然而,疗效多为个案报道或简单的临床观察,高级别的临床试验数据较为缺乏。且治疗多使用复方,药物配伍、剂量、疗程等多不固定,为后续药物研发提供的安全性和有效性支持有限^[12]。部分单味中草药或单体成分在实验研究中证实能够改善动物的睡眠数量和质量,有望成为治疗失眠的候选药物。

综上所述,各类药物对于失眠均有自己的特色和优势。但目前针对失眠特别是慢性失眠的药物治疗,还未达到理想的疗效。催眠药物的作用机制、剂量、半衰期、对睡眠结构的调整情况及不良反应是临床使用催眠药物需要重点考量的

因素,因此本文重点对上述因素进行分析总结,以期待为临床和新药开发提供参考。

1 人类睡眠结构概述及其生理病理意义

多导睡眠描记术是收集客观睡眠数据的金标准^[13]。其记录的多导睡眠图可以将人类睡眠分为REM和NREM 2个阶段。其中,NREM由N1、N2和N3[又称为慢波睡眠(slow-wave sleep, SWS)]阶段构成,占总睡眠时间的75%~80%。当人类从觉醒进入N1、N2、N3循环1周后,进入REM。在睡眠的过程中,NREM和REM在整个晚上交替出现,每90~110 min发生1次,之后的周期持续时间会逐渐延长。NREM和REM在每个周期的比例在夜间是不同的。具体来说,NREM主要出现在晚上的前1/3,REM主要出现在晚上的后1/3。早期周期以NREM为主,而REM主导后1/3周期。REM第1次发作可能只持续几分钟,而随后的REM发作在睡眠期间持续时间逐渐延长^[14]。睡眠-觉醒具体构成见图1。由多导睡眠图获得的参数可反映睡眠结构的相关指标。睡眠结构包括总睡眠时间、REM和NREM的持续时间,NREM和REM的周期以及转换次数,以及24 h内睡眠的分布[即单相睡眠(1次睡眠发作),或多相睡眠(多次睡眠发作)], δ 波以及 θ 波的频率及振幅的微观结构和宏观结构组成^[15]。在压力、衰老、疾病等因素的影响下,睡眠结构常常发生改变且较难逆转,由此引发了失眠^[16-17]。此外,睡眠结构参与人体全身生理功能的调节与控制,异常的睡眠结构在一定程度上增加了其他疾病的患病风险及死亡风险^[18]。



百分比为各睡眠阶段占睡眠时间的比率。

图1 睡眠结构特征

Fig. 1 Structural characteristics of sleep

2 失眠机制概述

睡眠是由昼夜节律和稳态相互作用调节控制的。具体

来说,睡眠的昼夜节律是由视交叉上核通过视网膜节细胞接受光信号并作用转录激活因子 BMAL1 和 CLOCK,进而

调控 E-box 增强子元件异二聚化并驱动周期基因 *Per1* 和 *Per2* 的表达,以及隐花色素基因 *Cry1* 和 *Cry2*。之后 PER 和 CRY 蛋白相互作用并转移到细胞核,在那里它们抑制 BMAL1-CLOCK 结合而调控昼夜节律^[19-20]。其具体过程见图 2。而睡眠-觉醒环路和神经递质对睡眠觉醒的作用是由大脑主要的唤醒系统包括“自下而上”的网状激活系统、边缘网络和“自上而下”的认知系统和睡眠促进区域腹侧视前区和视前正中区相互调控促清醒神经递质和促睡眠神经递质来实现的^[21-22]。其中促清醒神经递质包括食欲素(orexins, Oxs)、去甲肾上腺素(norepinephrine, NA)、组胺(histamine, His)等,而促进睡眠神经递质 γ -氨基丁酸(gamma-aminobutyric acid, GABA)、腺苷(adenosine, AD)等^[21-22]。此外,下丘脑-垂体-肾上腺轴(the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA axis)与睡眠的作用是相互的,HPA 轴的过度活跃既可以导致失眠,而失眠又可以导致 HPA 轴的过度活跃,如此形成恶性循环^[23]。近年来,随着研究的深入,发现神经胶质细胞通过三磷酸腺苷-细胞因子-AD 机制驱动局部网络状态变化,改变其内在膜特性和对神经递质及神经调节剂(如 AD、谷氨酸和 GABA)的敏感性,从而调控睡眠^[24]。而细胞因子 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 可通过影响 AD、一氧化氮、核因子转录因子、前列腺素 D2、GABA、谷氨酸和 NA,以及生长激素释放激素和促肾上腺皮质激素等激素来调节位于下丘脑、基底前脑和脑干的觉醒调节中心来参与睡眠-觉醒的调控^[25]。

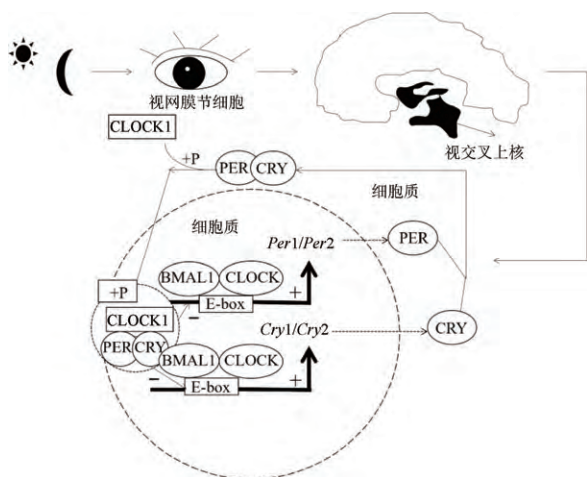


图 2 昼夜节律调节过程

Fig. 2 Circadian rhythm regulation process

由上可推知,原发性失眠主要与昼夜节律失常、睡眠-觉醒神经环路异常、神经递质稳态失衡、HPA 轴过度活跃、神经胶质细胞异常以及一些与睡眠觉醒相关的细胞因子异常等有关。但目前的镇静催眠药物大部分是着眼于调节神经递质和少量调整昼夜节律来开发的。下面将从化学药物、正在

动物实验阶段的单味药及其提取物、中药复方、中医药联合化学药方面展开介绍。

3 失眠的药物治疗

理想的催眠药应该能够快速吸收、快速诱导睡眠、有最佳的持续时间、保持睡眠结构和良好的安全性^[26]。催眠药物的作用开始和持续时间以及第 2 天的残留效应,除个体药效学敏感性因素外,取决于达峰时间和半衰期^[27]。而半衰期短能够最大限度地减少损害日间功能的残留效应^[28]。因此,下面从机制、达峰时间、半衰期、药物对睡眠结构的影响以及副作用等方面对现有治疗失眠的药物进行分析。

3.1 化学药治疗失眠

3.1.1 苯二氮䓬受体激动剂 GABA 是中枢神经系统中的一种主要抑制性神经递质,长期以来一直被认为在睡眠调节中起作用。3 种类型的 GABA 受体 GABAA、GABAB 和 GABAC 受体都作用于睡眠^[29]。但目前的镇静催眠药物主要是针对 GABAA 受体起作用。GABAA 受体是由 2 个 α 、2 个 β 和 1 个 γ 或 δ 亚基组成的五聚体,并由氯离子门控通道调控其作用^[30]。苯二氮䓬类药物结合在由 α 和 γ 亚基形成的口袋中,以正变构调节剂的形式调控睡眠。虽然 α 和 γ 2 个亚基都可以结合 GABAA 受体,但只有 1 个苯二氮䓬类结合位点,当苯二氮䓬类药物与 GABAA 受体结合时,氯离子通道发生构象变化,导致超极化,随后中枢神经系统抑制而发挥镇静催眠作用^[31]。

GABA 能苯二氮䓬类药物和非苯二氮䓬类药物(Z 类药物)如唑吡坦、佐匹克隆和扎来普隆等是被 FDA 批准用于治疗失眠的药物。其中苯二氮䓬类药物在急性失眠中取得良好的治疗效果,但它们长期使用有许多副作用,包括认知障碍、耐受性、停药后反弹性失眠、车祸-跌倒、滥用和依赖责任等^[9,32]。此外,长时间使用常常导致睡眠结构的异常。具体表现为 NREM N2 增加,NREM N3 及 REM 时间减少,NREM 和 REM 睡眠的变化进而可导致注意力、记忆力下降以及体质量的增加。而 N2 的增加虽然能够改善患者的睡眠时长,但却不易在早晨引发觉醒^[11]。此外,服用此类药物的失眠患者的 δ 和 θ 活性明显低于睡眠良好的人。大多数非苯二氮䓬类药物对含有 $\alpha 1$ 亚基的 GABAA 受体的选择性而表现出更少的副作用^[33]。如唑吡坦、佐匹克隆和扎来普隆,显示出与苯二氮䓬类药物相似的催眠功效,同时具有良好的安全性。与苯二氮䓬类药物相比,非苯二氮䓬类药物对正常睡眠结构、精神运动、记忆障碍的影响较小,且停药后很少出现反弹性失眠和戒断症状^[34]。对于失眠的长期治疗,唑吡坦和佐匹克隆是较好的选择,其耐受性较好,但仍需进一步确定其长期疗效和安全性^[35]。此外,由于非苯二氮䓬类药物产生最小的呼吸抑制,对于呼吸疾病患者,它们可能比苯二氮䓬类药物更安全^[33]。苯二氮䓬类药物和非苯二氮䓬类药物的特点见表 1。

表 1 苯二氮䓬类药物和非苯二氮䓬类药物的作用特点

Table 1 Characteristics of benzodiazepine and non-benzodiazepine drugs

类别	药物	使用剂量/mg	达峰时间/h	半衰期/h	睡眠时间	N1	N2	N3	REM
苯二氮䓬类药物	氟硝西泮 ^[35]	0.5~2	0.75	21	↑	↓	↑	↑或↓	↓
	替马西泮 ^[36-37]	7.5~30	1~2	8~15	↑	-	↑	↓	↓
	三唑安定 ^[36]	0.25~0.5	1~2	2~6	-	↓	↑	-	-
非苯二氮䓬类药物	佐匹克隆 ^[38]	3.75~7.5	1.5~2	5	↑	-	-	↑	-
	右佐匹克隆 ^[36,39]	1~3	1~1.5	6	↑	-	↑	-	-
	唑吡坦 ^[36,40]	10	1~2	2.6	↑	-	↑	↓	↓
	扎来普隆 ^[41]	5~10	1	0.7~1.4	↑	-	-	↑	-

注:睡眠潜伏期减少;↓,减少;↑,增加;- ,不变(表2同)。

3.1.2 双食欲素拮抗剂 食欲素受体拮抗剂是一种相对较新的催眠药物,目前未在国内获准上市。研究表明,白天给予食欲素激动剂能够促进清醒,而夜间给予食欲素受体拮抗剂可以促进睡眠^[42]。食欲素包括食欲素 A 和食欲素 B 2 种神经肽^[43-44]。其活性由 G 蛋白偶联的食欲素受体 OX1 和 OX2 介导。其中 OX1 受体对食欲素 A 的亲合力高于食欲素 B,而 OX2 受体则对 2 种受体有着类似的亲合力^[45]。在睡眠的调节中,OX2 受体是调节清醒和 NREM 的关键受体,而 REM 则由 OX1 和 OX2 2 种受体

亚型控制^[46]。针对食欲素受体的特点,研究人员开发了选择性 OX1R 受体拮抗剂、选择性 OX2 受体拮抗剂和双重 OX1-2 受体拮抗剂来控制失眠。其中双食欲素拮抗剂应用最多。其对睡眠结构的影响是主要通过促进 REM 来增加总睡眠时间,相比选择性拮抗剂,其还能增加 NREM 睡眠^[47],见表 2。尽管与传统催眠药相比,双食欲素拮抗剂具有较少的副作用,记忆障碍和依赖潜力较小,但依然存在头痛、嗜睡、腹泻、疲劳、血管性水肿、心肌梗死、关节痛、四肢疼痛等不良反应^[48-49]。

表 2 双食欲素拮抗剂药物的作用特点

Table 2 Characteristics of dual orexin antagonist drugs

药物	使用剂量/mg	达峰时间/h	半衰期/h	N1	N2	N3	REM
苏沃雷生 ^[50]	10~20	2	12	↓	↓	↓	↑
莱博雷生 ^[51-52]	5~10	1~3	17	↑	↑	↑	↑
达利雷生 ^[53]	25~50	0.8~2.8	6~10	-	-	-	↑
赛托雷生 ^[54]	5~80	0.3~0.5	2~3	-	-	-	↑

注:睡眠潜伏期减少,睡眠时间增加。

3.1.3 褪黑素及其受体激动剂 褪黑素是一种由松果体分泌的具有明显的昼夜节律的激素。由于高水平的褪黑素产生在夜间,而在低水平的褪黑素则产生在白天。因此,褪黑素也被称为“黑暗激素”^[55]。具体来说,人类松果体中的褪黑素水平在熄灯时开始逐渐上升,在午夜左右达到峰值,在后半夜缓慢下降,在亮灯时达到最低状态^[55]。褪黑素主要通过 2 个高亲和力膜受体 MT1 和 MT2 发挥其生理作用^[56]。视交叉上核在光-暗循环周期的调控下,通过激活 MT1 和(或 MT2)受体反馈回细胞核以调节睡眠和昼夜节律周期^[57-58]。有证据表明,给予褪黑素能够增加睡眠的驱动力及改变生物钟的相移^[19]。其对睡眠结构的影响主要表现为 REM 的增加和睡眠潜伏期的缩短^[59],见表 3。与其他药物相比,褪黑素及其受体激动剂的不良反应较少,没有耐受、依赖或对警觉性及情绪的影响,但仍然有头痛、头晕、恶心、嗜睡等较小的副作用^[60]。

表 3 褪黑素及其激动剂的作用特点

Table 3 Characteristics of melatonin and its agonists

药物	使用剂量/mg	达峰时间/h	半衰期/h
褪黑素 ^[60]	2~10	0.75	0.75
缓释褪黑素 ^[60]	2	0.75~3	3.5~4
他司美琼 ^[60]	20	-	-
雷美替胺 ^[60]	8	0.75~1	1~2.5

注:睡眠潜伏期减少,睡眠时间增加;- ,未提及。

3.1.4 组胺拮抗剂 组胺是一种促进清醒的神经递质,在中枢神经系统中产生于下丘脑的结节乳头核中^[61]。因此拮抗组胺受体可促进睡眠^[62]。在组胺的 4 个受体中,H1 受体是控制睡眠的关键靶点。有证据表明,敲除 H1 受体的小鼠,在给予 H1 受体拮抗剂多塞平和苯海拉明能够增加 NREM 时间和发作次数^[63]。而酮替芬则通过增加 δ 波功率来降低

REM 并增加 NREM^[63]。从以上数据可推测,组胺拮抗剂对睡眠的影响主要作用于 NREM 阶段。但服用抗组胺药可引发抗胆碱能作用,包括发热、脓毒症、视力模糊、口干、便秘、尿潴留、心动过速、肌张力障碍和精神错乱等不良反应^[64]。组胺拮抗剂目前对于治疗人类失眠的数据较少,其中多塞平是组胺拮抗剂中用来控制失眠最常用的药物,其能延长 NREM 但减少 REM,但易造成恶心、呼吸道感染等不良反应^[65]。

3.1.5 抗抑郁药及抗精神病药 睡眠问题在精神疾病患者中很常见,二者存在双向关系。失眠可先于精神疾病并诱发于精神疾病,可与精神障碍共病并加重,可作为精神障碍的一部分发生^[66]。其中,目前最具有代表性和可用于临床的抗抑郁药及抗精神病药治疗失眠的药物是通过拮抗 5-HT 来发挥作用的。5-HT 受体亚家族由 7 种类型组成,其中 5HT 2A、5HT 1A 和 5HT 2C 是睡眠研究中最关注的研究亚型,对其他神经元产生抑制作用进而影响大脑皮层的激活而促进睡眠^[32]。曲唑酮、米氮平、奥氮平、喹硫平是通过 5-HT 2A 和 5-HT 2C 受体起作用,以增强睡眠的抗抑郁药物^[32]。其中,曲唑酮对睡眠的影响研究较为广泛。其可逆转咖啡因所导致的睡眠效率和睡眠时间的降低,与此同时还能够增加 NREM N2 阶段,并且对 REM 无影响^[67]。而抗精神病药物主要则通过提高睡眠效率和减少觉醒来发挥促睡眠作用^[68]。这 2 类药物在原发性失眠中运用较少,主要运用于合并精神类疾病失眠的情况下,因此对于失眠相关的数据较少,见表 4。

表 5 部分天然药物的动物实验数据

Table 5 Animal data of some natural drugs

药物	机制	动物模型	药物干预后脑电图特征
姜黄素 ^[71]	组胺 H1 受体	H1R 敲除	增加了 NREM 的持续时间并减少了睡眠潜伏期,而不会改变 REM 和 δ 活性
茯苓提取物 ^[72]	HPA 轴	皮下注射促肾上腺皮质激素	降低了睡眠潜伏期并增加了 NREM 持续时间
松花根茎 ^[73]	-	-	增加了 NREM 和 REM,同时降低了觉醒
缬草根提取物 ^[74]	单胺能物质(去甲肾上腺素、多巴胺、二羟基苯乙酸、五羟色胺和羟基吲哚乙酸)	-	NREM 睡眠的持续时间以及总睡眠的持续时间显著增加
五味子 ^[75]	-	-	总睡眠时间增加、慢波睡眠速率和 SWS 平均发作持续时间增加,以及深 SWS 潜伏期降低
虎杖根茎 ^[76]	-	咖啡因诱导	NREM 的增加和 REM 的降低
杏仁提取物 ^[77]	GABA 能系统	-	总睡眠时间显著延长以及 NREM 睡眠显著增加

注:-,未提及。

3.2.2 复方治疗失眠 失眠归属于中医不寐范畴。古籍对失眠的病因病机已经有很多记载。如《黄帝内经》提到“卫气独卫其外,行于阳,不得入于阴。行于阳则阳气盛,阳气盛则阳桥陷,不得入于阴,阴虚,故目不瞑”。认为卫阳行于外,不得入于营阴,阴阳不和,从而导致失眠。而《素问·病能论

表 4 镇静抗抑郁药物和抗精神病药物的特点

Table 4 Characteristics of sedative, antidepressant, and antipsychotic drugs

药物	使用剂量/mg	达峰时间/h	半衰期/h
阿米替林 ^[68]	25~150	2~8	30
曲唑酮 ^[68]	75~150	4	12
米氮平 ^[68]	15~45	2	20~40
奥氮平 ^[68]	10~20	5~8	20~54
喹硫平 ^[68]	150~750	1~2	6

注:睡眠潜伏期减少,睡眠时间增加。

3.2 中医药治疗失眠

3.2.1 单味中药及其提取物治疗失眠 目前动物实验数据表明单味天然药物及其提取物能够增加动物的总睡眠时间、NREM、REM 持续时间以及 NREM 的 δ 活动,在改善睡眠的数量和质量方面有一些益处,可能是一种有前途的替代疗法^[69]。因此,天然药物作为镇静催眠药物越来越受到关注。植物中含有的化学成分如萜、类黄酮、生物碱、类固醇、皂苷以及内酯、大麻素、肉桂酸盐、亚硝酸根、戊酸盐和环烯醚萜类化合物已被证明可通过调节 GABA 能系统、5-HT 能系统、褪黑素神经递质、His 神经递质来改善失眠,且经济、高效、易得^[30,69],见表 5。但副作用及安全性的报道并不充分^[70]。

篇》云:“人有卧而有所不安者,脏有所伤,及精有所乏,倚则不安。”认为失眠不仅与心神有关,肝、脾、肺、肾的失调皆可致不寐,且五脏亦涵养五神,神机不安亦可生本病。此外,《难经·第四十六难》“老人血气衰,肌肉不滑,荣卫之道涩,故昼日不能精”。认为老者气血衰弱,肌肉枯萎,营卫运行

通道不畅;再加上脏腑功能下降,营卫化生不足,营卫失和而发为不寐。此外,后世医家在此基础上做了一些补充。如国医大师刘尚仪从五神脏辨治,认为脏伤则神不受养,治疗失眠,先辨虚实,再辨脏腑,五脏分治,根据气、血、精、液的不同功能,辨证论治,以达安眠之功^[78]。国医大师郭诚杰则借鉴桂枝汤调和阴阳思想,用桂枝甘草龙骨牡蛎汤加柴胡为基础方加减化裁交通阴阳,兼以调畅气机、调补心神来治疗失眠^[79]。

从以上可总结归纳出,中医认为失眠的病因主要是阳亢、阴虚、血虚、瘀血、痰阻等病因导致“阳不入于阴”^[80]。医家多从这几方面入手,通过辨证论治治疗失眠。中医药干预失眠的手段多样,可通过内服中药、穴位敷贴、针灸、足浴等多种途径干预睡眠。如房彩平等^[81]按照 10:10:1 的比例用黄连、酸枣仁、肉桂打粉睡前贴敷于涌泉穴和神阙穴治疗更年期失眠症,其有效率约为 88%。唐连婷^[82]采用中药足浴治疗失眠,其有效率高达 93.3%。常学辉等^[83]总结用柴胡加龙骨牡蛎汤加减治疗肝胆气郁、痰火扰心型不寐,以清宫汤合枳实芍药散、甘麦大枣汤加减治疗心火内盛、阴不敛阳型不寐,以眠安汤治疗阴虚火旺、挟痰内扰型不寐,以血府逐瘀汤加减瘀血内阻型不寐的经验。一些中成药如舒眠胶囊、百乐眠胶囊、参松养心胶囊、乌灵胶囊、丹栀逍遥散、枣仁胶囊、甜梦胶囊、新乐康片等已成为治疗失眠常用的药物^[84]。另外,失眠是由多种神经递质、多因素调节控制的,中药组方多靶点的优势在于能够调控睡眠的多种神经递质,在一定程度上能够恢复患者的生理性睡眠。

近年来,研究者们对中药复方也展开了部分实验研究,见表 6。另外,还有部分临床试验证据支持中医药的有效性。如 LIN Y 等^[85]在一项多中心、随机、双盲试验中证实乌灵胶囊与安慰剂相比能够提高匹兹堡睡眠质量指数评分和生活质量简量表评分,且对心率、血压、体质量、血常规检查、肝功能和肾功能、心电图等无不良影响,乌灵胶囊治疗组的不良事件发生率仅为 10.10%,表明乌灵胶囊是一个安全有效的治疗失眠的方剂。同样地,AN X D 等^[86]一项多中心、随机、双盲试验中,发现舒肝解郁胶囊能够降低患者汉密尔顿焦虑量表、汉密尔顿抑郁量表、失眠严重程度指数、治疗伴发症状量表评分,表明舒肝解郁胶囊是一个可改善失眠和焦虑的方剂。此外,上述方法也被运用于单味药如藏红花、虎杖的安全性及有效性的评价当中^[87-88]。尽管部分临床试验对中医药的安全性和有效性进行了说明,但还存在样本量较少等问题。

3.3 中西医结合治疗失眠

中西医结合治疗失眠一方面可以缩短病程,减少化学药物的使用时间。另一方面中药方剂的使用能够减少化学药物使用所造成的副作用,彰显出其独特的治疗优势。张修红等^[93]用甘麦苡仙磁石汤+艾司唑仑片治疗心脾两虚证的慢性失眠老年患者,发现中西医结合治疗能够有效降低匹茨堡

表 6 中药复方干预失眠动物模型作用特点

Table 6 Characteristics of the effects of Chinese medicinal formula on animal models of insomnia

方药	脑电图特征
百麦安神冲剂 ^[89]	延长失眠大鼠 SWS2 和 REM,从而减少觉醒时间并延长睡眠总时间
酸枣仁汤 ^[90]	增加 SWS
磁朱丸 ^[91]	对 SWS2 及 REM 期均有明显延长作用
天王补心丸 ^[92]	延长 SWS2 和 REM

注:动物模型均采用脚底电刺激。

睡眠质量指数量表评分、中医证候积分、提高睡眠效率及增加 5-HT 的水平。李国祥等^[94]则发现中西医结合治疗能够显著改善患者的睡眠质量,且能减轻化学药品的戒断症状。目前的研究结果显示,中西医结合治疗失眠疗效优于单纯西药治疗,中西医结合治疗可作为失眠的有效疗法。但其仍然受纳入研究数量和质量限制,这一结论仍需高质量、大样本、多中心、随机双盲对照研究予以验证^[95]。

4 讨论

综上所述,鉴于生理性睡眠结构能够优化人体众多关键生物功能如记忆、大脑代谢废物清除等^[96],在镇静催眠药物的开发中应该注重重现生理性的睡眠结构^[97]。另外,理想的催眠药物还应没有成瘾性或成瘾性较低,无次日残留效应而引起日间嗜睡和警惕性降低等情况,且在药物停用后不会引起反弹性失眠。因此,药物的成瘾性、次日效应及长期效应均应受到关注。此外,由于一些慢性失眠患者可能需要长期使用催眠药物进行治疗,用于治疗慢性失眠的药物必须证明长期有效和安全。无论化学药物或是传统药物的研发均应对以上方面进行考察。

[参考文献]

- [1] RIEMANN D, BENZ F, DRESSLE R J, et al. Insomnia disorder: state of the science and challenges for the future [J]. J Sleep Res, 2022, 31(4): e13604.
- [2] ROTH T. Insomnia: definition, prevalence, etiology, and consequences [J]. J Clin Sleep Med, 2007, 3(Suppl 5): S7.
- [3] LI L J, YANG Y, GUAN B Y, et al. Insomnia is associated with increased mortality in patients with first-ever stroke: a 6-year follow-up in a Chinese cohort study [J]. Stroke Vasc Neurol, 2018, 3(4): 197.
- [4] SCHAEDEL Z, HOLLOWAY D, BRUCE D, et al. Management of sleep disorders in the menopausal transition [J]. Post Reprod Health, 2021, 27(4): 209.
- [5] KOFFEL E, BRAMOWETH A D, ULMER C S. Increasing access to and utilization of cognitive behavioral therapy for insomnia (CBT-I): a narrative review [J]. J Gen Intern Med, 2018, 33(6): 955.
- [6] AOKI Y, TAKAESU Y, SUZUKI M, et al. Development and

- acceptability of a decision aid for chronic insomnia considering discontinuation of benzodiazepine hypnotics [J]. *Neuropsychopharmacol Rep*, 2022, 42(1): 10.
- [7] MADARI S, GOLEBIOWSKI R, MANSUKHANI M P, et al. Pharmacological management of insomnia [J]. *Neurotherapeutics*, 2021, 18(1): 44.
- [8] CUNNINGTON D, JUNGE M F, FERNANDO A T. Insomnia: prevalence, consequences and effective treatment [J]. *Med J Aust*, 2013, 199(8): S36.
- [9] DE CRESCENZO F, D'ALÒG L, OSTINELLI E G, et al. Comparative effects of pharmacological interventions for the acute and long-term management of insomnia disorder in adults: a systematic review and network Meta-analysis [J]. *Lancet*, 2022, 400(10347): 170.
- [10] DEMARTINIS N A, KAMATH J, WINOKUR A. New approaches for the treatment of sleep disorders [J]. *Adv Pharmacol*, 2009, 57: 187.
- [11] DE MENDONÇA F M R, DE MENDONÇA G, SOUZA L C, et al. Benzodiazepines and sleep architecture: a systematic review [J]. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 2023, 22(2): 172.
- [12] ROSINI J M, DOGRA P. Pharmacology for insomnia: consider the options [J]. *Nursing*, 2015, 45(3): 38.
- [13] DUNCAN C, SHEPPARD K. Implications and recommendations for addressing insomnia disorder [J]. *Nurse Pract*, 2019, 44(1): 19.
- [14] KEENAN S A. Normal human sleep [J]. *Respir Care Clin N Am*, 1999, 5(3): 319.
- [15] NUNN C L, SAMSON D R. Sleep in a comparative context: investigating how human sleep differs from sleep in other primates [J]. *Am J Phys Anthropol*, 2018, 166(3): 601.
- [16] ROMANELLA S M, ROE D, PACIOREK R, et al. Sleep, noninvasive brain stimulation, and the aging brain: challenges and opportunities [J]. *Ageing Res Rev*, 2020, 61: 101067.
- [17] VALICENTI-MCDERMOTT M, BURROWS B, BERNSTEIN L, et al. Use of complementary and alternative medicine in children with autism and other developmental disabilities: associations with ethnicity, child comorbid symptoms, and parental stress [J]. *J Child Neurol*, 2014, 29(3): 360.
- [18] FRANK M G, HELLER H C. The functions of sleep [J]. *Handb Exp Pharmacol*, 2019, 253: 3.
- [19] CAJOCHEN C, KRÄUCHI K, WIRZ-JUSTICE A. Role of melatonin in the regulation of human circadian rhythms and sleep [J]. *J Neuroendocrinol*, 2003, 15(4): 432.
- [20] HUGHES S, JAGANNATH A, HANKINS M W, et al. Photoregulation of clock systems [J]. *Methods Enzymol*, 2015, 552: 125.
- [21] LEVENSON J C, KAY D B, BUYSSE D J. The pathophysiology of insomnia [J]. *Chest*, 2015, 147(4): 1179.
- [22] MÉNDEZ-DÍAZ M, RUIZ-CONTRERAS A E, CORTÉS-MORELOS J, et al. Cannabinoids and sleep-wake control [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2021, 1297: 83.
- [23] WANG Z J, LIU J F. The molecular basis of insomnia: implication for therapeutic approaches [J]. *Drug Dev Res*, 2016, 77(8): 427.
- [24] CLINTON J M, DAVIS C J, ZIELINSKI M R, et al. Biochemical regulation of sleep and sleep biomarkers [J]. *J Clin Sleep Med*, 2011, 7(Suppl 5): S38.
- [25] WESCHENFELDER J, SANDER C, KLUGE M, et al. The influence of cytokines on wakefulness regulation: clinical relevance, mechanisms and methodological problems [J]. *Psychiatr Danub*, 2012, 24(2): 112.
- [26] MORIN A K. Strategies for treating chronic insomnia [J]. *Am J Manag Care*, 2006, 12(Suppl 8): S230.
- [27] NISHINO S, MIGNOT E. Drug treatment of patients with insomnia and excessive daytime sleepiness: pharmacokinetic considerations [J]. *Clin Pharmacokinet*, 1999, 37(4): 305.
- [28] MARKHAM A. Daridorexant: first approval [J]. *Drugs*, 2022, 82(5): 601.
- [29] GOTTESMANN C. GABA mechanisms and sleep [J]. *Neuroscience*, 2002, 111(2): 231.
- [30] BRUNI O, FERINI-STRAMBI L, GIACOMONI E, et al. Herbal remedies and their possible effect on the GABAergic system and sleep [J]. *Nutrients*, 2021, 13(2): 530.
- [31] KELLY M D, SMITH A, BANKS G, et al. Role of the histidine residue at position 105 in the human $\alpha 5$ containing GABA (A) receptor on the affinity and efficacy of benzodiazepine site ligands [J]. *Br J Pharmacol*, 2002, 135(1): 248.
- [32] ATKIN T, COMAI S, GOBBI G. Drugs for insomnia beyond benzodiazepines: pharmacology, clinical applications, and discovery [J]. *Pharmacol Rev*, 2018, 70(2): 197.
- [33] DOLDER C, NELSON M, MCKINSEY J. Use of non-benzodiazepine hypnotics in the elderly: are all agents the same? [J]. *CNS Drugs*. 2007, 21(5): 389.
- [34] WAGNER J, WAGNER M L. Non-benzodiazepines for the treatment of insomnia [J]. *Sleep Med Rev*. 2000, 4(6): 551.
- [35] KANNO O, WATANABE H, KAZAMATSURI H. Effects of zopiclone, flunitrazepam, triazolam and levomepromazine on the transient change in sleep-wake schedule: polygraphic study, and the evaluation of sleep and daytime condition [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 1993, 17(2): 229.
- [36] DUJARDIN S, PIJERS A, PEVERNAGIE D. Prescription drugs used in insomnia [J]. *Sleep Med Clin*, 2022, 17(3): 315.
- [37] PALAGNIN L, BIANCHIN C. Pharmacotherapeutic management of insomnia and effects on sleep processes, neural plasticity, and brain systems modulating stress: a narrative review [J]. *Front Neurosci*, 2022, 16: 893015.
- [38] NICHOLSON A N, STONE B M. Zopiclone: sleep and performance studies in healthy man [J]. *Pharmacology*, 1983, 27(2): 92.

- [39] HUANG M P, RADADIA K, MACONE B W, et al. Effects of eszopiclone and zolpidem on sleep-wake behavior, anxiety-like behavior and contextual memory in rats [J]. *Behav Brain Res*, 2010, 210(1): 54.
- [40] MORGAN P T, KEHNE J H, SPRENGER K J, et al. Retrograde effects of triazolam and zolpidem on sleep-dependent motor learning in humans [J]. *J Sleep Res*, 2010, 19(1 Pt 2): 157.
- [41] NOGUCHI H, KITAZUMI K, MORI M, et al. Electroencephalographic properties of zaleplon, a non-benzo-diazepine sedative-hypnotic, in rats [J]. *J Pharmacol Sci*, 2004, 94(3): 246.
- [42] TOOR B, RAY L B, POZZOBON A, et al. Sleep, orexin and cognition [J]. *Front Neurol Neurosci*, 2021, 45: 38.
- [43] CHEMELLI R M, WILLIE J T, SINTON C M, et al. Narcolepsy in orexin knockout mice: molecular genetics of sleep regulation [J]. *Cell*, 1999, 98(4): 437.
- [44] LIN L, FARACO J, LI R, et al. The sleep disorder canine narcolepsy is caused by a mutation in the hypocretin (orexin) receptor 2 gene [J]. *Cell*, 1999, 98(3): 365.
- [45] XU T R, YANG Y, WARD R, et al. Orexin receptors: multi-functional therapeutic targets for sleeping disorders, eating disorders, drug addiction, cancers and other physiological disorders [J]. *Cell Signal*, 2013, 25(12): 2413.
- [46] MIEDA M, HASEGAWA E, KISANUKI Y Y, et al. Differential roles of orexin receptor-1 and -2 in the regulation of non-REM and REM sleep [J]. *J Neurosci*, 2011, 31(17): 6518.
- [47] SHEIBANI M, SHAYAN M, KHALILZADEH M, et al. Orexin receptor antagonists in the pathophysiology and treatment of sleep disorders and epilepsy [J]. *Neuropeptides*, 2023, 99: 102335.
- [48] HOYER D, ALLEN A, JACOBSON L H. Hypnotics with novel modes of action [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2020, 86(2): 244.
- [49] DAUVILLIERS Y, ZAMMIT G, FIETZE I, et al. Daridorexant, a new dual orexin receptor antagonist to treat insomnia disorder [J]. *Ann Neurol*, 2020, 87(3): 347.
- [50] SNYDER E, MA J, SVETNIK V, et al. Effects of suvorexant on sleep architecture and power spectral profile in patients with insomnia: analysis of pooled phase 3 data [J]. *Sleep Med*, 2016, 19: 93.
- [51] MCELROY H, O'LEARY B, ADENA M, et al. Comparative efficacy of lemborexant and other insomnia treatments: a network Meta-analysis [J]. *J Manag Care Spec Pharm*, 2021, 27(9): 1296.
- [52] MOLINE M, ZAMMIT G, CHHENG J Y, et al. Comparison of the effect of lemborexant with placebo and zolpidem tartrate extended release on sleep architecture in older adults with insomnia disorder [J]. *J Clin Sleep Med*, 2021, 17(6): 1167.
- [53] MIGNOT E, MAYLEBEN D, FIETZE I, et al. Safety and efficacy of daridorexant in patients with insomnia disorder: results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trials [J]. *Lancet Neurol*, 2022, 21(2): 125.
- [54] DE BOER P, DREVETS W C, ROFAEL H, et al. A randomized phase 2 study to evaluate the orexin-2 receptor antagonist seltorexant in individuals with insomnia without psychiatric comorbidity [J]. *J Psychopharmacol*, 2018, 32(6): 668.
- [55] ZAWILSKA J B, SKENE D J, ARENDT J. Physiology and pharmacology of melatonin in relation to biological rhythms [J]. *Pharmacol Rep*, 2009, 61(3): 383.
- [56] KLOSEN P, LAPMANEE S, SCHUSTER C, et al. MT1 and MT2 melatonin receptors are expressed in nonoverlapping neuronal populations [J]. *J Pineal Res*, 2019, 67(1): e12575.
- [57] DUBOCOVICH M L. Melatonin receptors: role on sleep and circadian rhythm regulation [J]. *Sleep Med*, 2007, 8 (S3): 34.
- [58] SRINIVASAN V, PANDI-PERUMAL S R, TRAHKT I, et al. Melatonin and melatonergic drugs on sleep: possible mechanisms of action [J]. *Int J Neurosci*, 2009, 119(6): 821.
- [59] CAJOCHEN C, KRÄUCHI K, MÖRI D, et al. Melatonin and S-20098 increase REM sleep and wake-up propensity without modifying NREM sleep homeostasis [J]. *Am J Physiol*, 1997, 272: R1189.
- [60] AULD F, MASCHAUER E L, MORRISON I, et al. Evidence for the efficacy of melatonin in the treatment of primary adult sleep disorders [J]. *Sleep Med Rev*, 2017, 34: 10.
- [61] NEUBAUER D N. New and emerging pharmacotherapeutic approaches for insomnia [J]. *Int Rev Psychiatry*, 2014, 26(2): 214.
- [62] KAMEI C. Effects of histamine and related compounds on the central nervous system [J]. *Yakugaku Zasshi*, 2021, 141(1): 93.
- [63] WANG Y Q, TAKATA Y, LI R, et al. Doxepin and diphenhydramine increased non-rapid eye movement sleep through blockade of histamine H1 receptors [J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2015, 129: 56.
- [64] BRUNI O, ANGRIMAN M, MELEGARI M G, et al. Pharmacotherapeutic management of sleep disorders in children with neurodevelopmental disorders [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2019, 20(18): 2257.
- [65] NEUBAUER D N. Chronic insomnia [J]. *Continuum (Minneapolis)*, 2013, 19: 50.
- [66] SUTTON E L. Psychiatric disorders and sleep issues [J]. *Med Clin North Am*, 2014, 98(5): 1123.
- [67] PATERSON L M, NUTT D J, IVARSSON M, et al. Effects on sleep stages and microarchitecture of caffeine and its combination with zolpidem or trazodone in healthy volunteers [J]. *J Psychopharmacol*, 2009, 23(5): 487.
- [68] COHRS S. Sleep disturbances in patients with schizophrenia: impact and effect of antipsychotics [J]. *CNS Drugs*, 2008, 22 (11): 939.

- [69] AKRAM M, DANIYAL M, MUNIR N, et al. Medicinal plants combating against insomnia: a green anti-insomnia approach [J]. J Nerv Ment Dis, 2019, 207(11): 927.
- [70] FEIZI F, NAMAZI N, RAHIMI R, et al. Medicinal plants for management of insomnia: a systematic review of animal and human studies [J]. Galen Med J, 2019, 8: e1085.
- [71] UM M Y, YOON M, KIM M, et al. Curcuminoids, a major turmeric component, have a sleep-enhancing effect by targeting the histamine H1 receptor [J]. Food Funct, 2022, 13(24): 12697.
- [72] KIM H, PARK I, PARK K, et al. The positive effects of *Poria cocos* extract on quality of sleep in insomnia rat models [J]. Int J Environ Res Public Health, 2022, 19(11): 6629.
- [73] LIN S, NIE B, SONG K, et al. Pinelliae Rhizoma Praeparatum Cum Alumine extract: sedative and hypnotic effects in mice and component compounds [J]. Biomed Res Int, 2019, 2019: 6198067.
- [74] SAHU S, RAY K, YOGENDRA KUMAR M S, et al. Valeriana wallichii root extract improves sleep quality and modulates brain monoamine level in rats [J]. Phytomedicine, 2012, 19(10): 924.
- [75] HUANG F, XIONG Y, XU L, et al. Sedative and hypnotic activities of the ethanol fraction from Fructus Schisandrae in mice and rats [J]. J Ethnopharmacol, 2007, 110(3): 471.
- [76] JO K, SUH H J, CHOI H S. Polygonatum sibiricum rhizome promotes sleep by regulating non-rapid eye movement and GABAergic-serotonergic receptors in rodent models [J]. Biomed Pharmacother, 2018, 105: 167.
- [77] ABDOLLAHNEJAD F, MOSADDEGH M, KAMALINEJAD M, et al. Investigation of sedative and hypnotic effects of *Amygdalus communis* L. extract: behavioral assessments and EEG studies on rat [J]. J Nat Med, 2016, 70(2): 190.
- [78] 余丹, 谢贞明, 唐东昕, 等. 国医大师刘尚义从脏神入舍论治失眠经验[J]. 云南中医中药杂志, 2022, 43(9): 1.
- [79] 陆玉菲, 张卫华. 国医大师郭诚杰治疗失眠临床经验[J]. 中医学报, 2021, 36(12): 2585.
- [80] 黄庆嘉, 吴林, 陈炜, 等. 抑郁症中医病因病机研究概述[J]. 四川中医, 2017, 35(11): 3.
- [81] 房彩平, 陈琰, 牛凝, 等. 交泰丸穴位贴敷治疗更年期失眠症的临床观察[J]. 黑龙江中医药, 2016, 45(2): 61.
- [82] 唐连婷. 中药足浴治疗失眠症患者效果观察[J]. 河北联合大学学报(医学版), 2014, 16(1): 74.
- [83] 常学辉, 郭健, 周生花, 等. 何华辨治顽固性失眠案举隅[J]. 国医论坛, 2023, 38(1): 66.
- [84] 焦雨欢, 闫寒, 逯波, 等. 失眠的中成药治疗[J]. 中国中医基础医学杂志, 2013, 19(9): 3.
- [85] LIN Y, WANG X Y, YE R, et al. Efficacy and safety of Wuling Capsule, a single herbal formula, in Chinese subjects with insomnia: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial [J]. J Ethnopharmacol, 2013, 145(1): 320.
- [86] AN X D, ZHANG Q, TAO J X, et al. Shugan Jieyu Capsule improve sleep and emotional disorder in coronavirus disease 2019 convalescence patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial [J]. J Tradit Chin Med, 2022, 42(5): 803.
- [87] PACHIKIAN B D, COPINE S, SUCHAREAU M. Deldicque L. effects of saffron extract on sleep quality: a randomized double-blind controlled clinical trial [J]. Nutrients, 2021, 13(5): 1473.
- [88] HA E, HONG H, KIM T D, et al. Efficacy of *Polygonatum sibiricum* on mild insomnia: a randomized placebo-controlled trial [J]. Nutrients, 2019, 11(8): 1719.
- [89] 霍荣, 王宝珍, 李廷利. 百麦安神冲剂对失眠大鼠睡眠时相的影响[J]. 中国医药导报, 2008, 5(25): 3.
- [90] 金阳, 李飞, 李廷利. 酸枣仁汤对失眠大鼠睡眠时相的影响[J]. 时珍国医国药, 2008, 19(6): 1355.
- [91] 李尔逊, 孙春宇, 李廷利, 等. 磁朱丸对失眠大鼠睡眠时相的影响[J]. 中国医药导报, 2008, 28(2): 2.
- [92] 李廷利, 孙春宇, 黄莉莉. 天王补心丸对失眠大鼠睡眠时相的影响[J]. 中药药理与临床, 2007, 23(1): 3.
- [93] 张修红, 陈金雄, 郑关毅, 等. 甘麦苈仙磁石汤联合艾司唑仑片治疗老年慢性失眠心脾两虚证临床观察[J]. 中国中西医结合杂志, 2020, 40(6): 666.
- [94] 李国祥, 胡亚梅, 刘慧, 等. 中西医结合治疗慢性失眠及戒除镇静剂成瘾后患者睡眠质量、多导睡眠图的变化[J]. 医学综述, 2017, 23(1): 159.
- [95] 王海燕, 李思毅, 张怡, 等. 中西医结合治疗失眠的系统评价[J]. 山东中医杂志, 2020, 39(2): 134.
- [96] GRANDNER M A, FERNANDEZ F X. The translational neuroscience of sleep: a contextual framework [J]. Science, 2021, 374(6567): 568.
- [97] WISDEN W, YU X, FRANKS N P. GABA receptors and the pharmacology of sleep [J]. Handb Exp Pharmacol, 2019, 253: 279.

[责任编辑 丁广治]