

失眠障碍干预手段研究进展

胡晋云¹ 张云淑² 栗克清^{2*}

1.华北理工大学心理与精神卫生学院; 2.河北省第六人民医院

【摘要】失眠是最常见的睡眠障碍,越来越多的人面临失眠的困扰。目前推荐的失眠干预手段包括心理治疗、药物治疗以及补充和替代治疗三类治疗方法,本文根据近年来国内外有关失眠干预手段的文献,简述失眠的心理治疗、物理治疗和药物治疗,以及镇静催眠类药物依赖,以期临床干预提供一定的参考。

【关键词】失眠; 药物治疗; 非药物治疗

睡眠障碍是一类临床常见疾病,包括失眠、昼夜节律紊乱、睡眠呼吸紊乱、嗜睡、异态睡眠、睡眠相关运动障碍和其它睡眠障碍,其中失眠最为常见。随着社会发展,越来越多的人受到睡眠问题的困扰,失眠的发生率逐年增加,我国普通人失眠的患病率约为 15.0%^[1]。随着年龄的增长,睡眠时间和睡眠模式都随之变化,老年人往往更加难以入睡或维持睡眠^[2]。

失眠与生活质量下降、情绪紊乱、认知障碍和高风险精神障碍等有关^[3],多项研究表明失眠与抑郁症、焦虑症等精神疾病存在双向关系,失眠患者出现精神障碍的风险增加,抑郁症、焦虑症、酒依赖、阿尔兹海默症等精神疾病可将失眠作为重要预测因子之一^[4]。此外,失眠也是许多躯体疾病的危险因素之一,例如 2 型糖尿病、心血管疾病、免疫功能紊乱等,长期的睡眠缺乏会增加自杀倾向或死亡的风险^[5]。失眠不仅影响生活质量和社会功能,还可能因白天嗜睡而导致工作问题或交通事故^[6]。由于高患病率与经济损耗,失眠已成为全球关注的重大医学问题。目前最常用的干预手段是应用苯二氮卓类和 Z 类药物,短期治疗失眠障碍疗效显著,但长期使用引起的种种副作用不容忽视,因此,越来越多的研究致力于新药的开发以及心理治疗的推广等干预手段。

1.失眠障碍的心理治疗

1.1 认知行为治疗(CBT-I)

美国医师协会指出失眠认知行为治疗(CBT-I)应被视为一线干预。CBT-I 是整合认知治疗、行为干预和教育干预的多模式认知行为疗法,能够帮助患者识别和改变导致失眠的认知、行为和生理因素。其疗效已在大量研究中得到证实,且无依赖、跌倒等不良反应。然而如果患者要从中获益,需要大量的时间。出于时间经济成本高、对心理治疗师要求高、患者依从性较低等因素,目前 CBT-I 尚未普及推广。但随着信息时代的到来, CBT-I 可通过多种途径进行,基于互联网的数字化 CBT-I 也证实了有效性^[7],但对于临床应用及推广到更多样化人群还有待观察。

1.2 睡眠卫生教育

睡眠卫生教育是失眠的基础治疗手段,旨在帮助患者正确认识睡眠的生理过程,并提供促进健康睡眠的行为和环境建议,保持规律睡眠,重塑良好的睡眠习惯^[8]。它能改善失眠患者的睡眠,但效果远不如 CBT-I 和正念疗法,通常将其作为初级保健或联合治疗手段。

1.3 正念疗法

正念意味着以一种特定的方式关注当下,训练一个人从非评判的角度系统地关注每时每刻的经历、想法和情绪,从而改变根深蒂固的认知模式和不良行为。研究表明正念冥想可以减少反刍思维,减少情绪反应,有助于在短期内纠正睡眠问题^[9]。目前国内暂无统一的治疗方案,基于正念的失眠疗法(MBTI)整合了认知行为疗法和正念技术,可能有较好的疗效,而数字 MBTI 有广泛推行的可能性。

1.4 其它心理治疗

放松疗法是有效的身心干预方法,通过让患者感知肌肉紧张,并逐渐使之放松,促使自主神经活动朝着有利于睡眠的方向转化,从而诱导入睡,并缓解紧张焦虑,但在维持睡眠上效果不明显^[10]。综合现有研究考虑,音乐疗法能改善患者的睡眠与心理生活质量,但作用机制尚未明确,可能更适合作为亚临床失眠患者的预防性干预,或者将其作为辅助手段,作为减少过度兴奋和分散担忧的策略^[11]。

2.失眠障碍的物理治疗

2.1 重复经颅磁刺激治疗(rTMS)

rTMS 可通过改变皮质神经细胞的兴奋性而改善患者睡眠质量、情绪障碍及白天嗜睡等症状,因其操作简单且安全有效,已在临床推广应用, rTMS 对抑郁障碍的失眠以及伴有躯体不适的失眠有较好的疗效。

2.2 中医治疗

失眠在中医上又称“不寐”,针灸和耳针虽不是中医的主流治疗方法,但在治疗失眠上具有优势,还能改善心理健康,具有可靠性和安全性。穴位按压是针灸的非侵入性变体,具有潜力作为一种低成本的失眠替代疗法,但其作用机制尚未得到充分研究,需要进一步验证。

2.3 光照疗法

光照疗法是一种非药物干预疗法,通过控制每日光照时间调节人体的昼夜节律。人体的昼夜节律系统使夜间睡眠阶段得以巩固,晚上的光照会延迟睡眠的开始。因此,有学者认为光照疗法可以作为昼夜节律紊乱的治疗方法。

2.4 其它物理治疗

睡前使用电子设备可能会导致或加剧睡眠问题,人类昼夜节律系统对蓝色短波长光更为敏感。暴露在蓝光下,会抑制褪黑素,引起神经生理唤醒。睡前佩戴防蓝光眼镜有助于改善睡眠,是一种安全、实惠、易于实施的干预手段。但目前缺乏高质量证据来支持普通人群使用防蓝光

眼镜来改善睡眠质量。有研究提出使用重力毯等工具促进睡眠质量，但这些治疗方法还需研究证实。

3. 失眠障碍的药物治疗

3.1 苯二氮䓬类药物 (BDZs) 与非苯二氮䓬类药物 (NBDZs)

BDZs 类药物属于 GABA-A 受体激动剂,适用于睡眠开始和睡眠维持困难的人群。主要代表药物包括地西洋、劳拉西洋、阿普唑仑等。BDZs 类药物存在认知障碍、震颤、跌倒等不良反应,与耐受性的快速发展以及滥用或依赖、戒断反应的风险有关,现已逐渐被新型 NBDZs 类药物替代。

目前常用的 NBDZs 类药物包括扎来普隆、佐匹克隆和唑吡坦,又称“Z 类药物”,对 $\alpha 1$ 亚单位具有高亲和力和效力。然而近年来来越来越多 NBDZs 类药物滥用或依赖的案例被报道,可能不比 BDZs 更安全,因为二者都有耐受性、日间嗜睡、顺行性遗忘、反应迟缓以及合用药物过量的风险^[12]。目前的数据可能严重低估了此类药物滥用的实际情况。

3.2 镇静抗抑郁药

具有镇静作用的抗抑郁药可用于失眠治疗^[13]。曲唑酮通过对肾上腺素和组胺受体的阻断作用起到镇静效果。低剂量多塞平主要通过抗组胺起到镇静催眠作用。米氮平主要通过阻断 5-HT 受体和组胺受体发挥镇静催眠效果,通过增加去甲肾上腺素能神经递质释放,促进褪黑素的合成,提高睡眠效率。但关于疗效和不良反应的长期影响还需前瞻性研究。

3.3 抗精神病药物

喹硫平的镇静催眠特性可归因于其对组胺 H1 受体和 5-HT 受体的拮抗作用。部分研究支持喹硫平治疗失眠,但疗效不显著^[14]。仅有微弱证据表明奥氮平能显著增加慢波睡眠和总睡眠时间。综上所述,抗精神病药物适用于其他治疗方式失败的患者,以及可能受益于该药物主要作用的共病患者,而非失眠的一线治疗。

3.4 褪黑素与褪黑素能药物

褪黑素补充疗法的目的是实现睡眠-觉醒周期的生理控制。与大多数睡眠药物相比,补充褪黑素在短期内是安全的,且反弹率非常低。但目前关于褪黑素的使用存在较大争议,因为有证据表明长期服用褪黑素可能会引起体内褪黑素低代谢,导致日间褪黑素高水平累积,改变昼夜节律性,降低疗效甚至无效。

雷美替胺能减少入睡潜伏期,改善睡眠延迟,增加总睡眠时间。褪黑素受体激动剂具有较低的依赖性风险,适用于药物使用障碍患者^[15]。阿戈美拉汀通过激活褪黑素受体和拮抗 5-HT 受体来发挥抗抑郁和促睡眠效应,可以显著改善睡眠并调节昼夜节律紊乱,尤其是伴发抑郁的失眠^[16]。

3.5 食欲素受体拮抗剂药物

食欲素参与调节进食行为和睡眠-觉醒周期等生理过程。双食欲素受体拮抗剂 (DORA) 是一种新型的睡眠药物,可有效治疗失眠并最大限度地减少次日早上的残余睡意^[17],例如 Lemborexant、Suvorexant、Daridorexant 等,较少具有依赖等副作用,可替代传统的 GABA-a 受体调节剂。最近 Lemborexant 和 Suvorexant 已被美国和日本批准用于治疗成人和老年人失眠。与 DORA 不同, Seltorexant^[18]是一种选择性食欲素-2 受体拮抗剂,

其独特的作用机制可以提供催眠效果的同时保持正常的睡眠结构,降低猝倒的风险。

3.6 其它药物

电压敏感性钙通道 $\alpha 2 \delta$ 亚基的调节剂加巴喷丁和普瑞巴林对于失眠的治疗可能是有益的。加巴喷丁能通过提高睡眠效率和减少自发醒来改善睡眠质量,但对睡眠起始潜伏期没有改善^[19]。普瑞巴林能有效降低焦虑症及纤维肌痛患者的失眠,但其治疗原发性失眠的有效证据尚且不足。Ashwagandha 根提取物以其诱导睡眠的作用而闻名,研究表明不同健康状况和年龄的参与者都能很好地耐受,但需要额外的临床试验来验证结果^[20]。中药治疗则是根据患者不同辨证采用不同的方剂,较西药成瘾性低,但起效较慢。西番莲能增加患者总睡眠时间^[21]。樱桃汁增加了睡眠时间和睡眠效率,原花青素 B-2 可能是樱桃汁中的活性成分,通过降低血浆犬尿氨酸、增强色氨酸和抑制血清吲哚胺 2,3-双加氧酶发挥作用^[22]。

4. 合理应用镇静催眠类药物

尽管许多药物被研发出来,现在仍以 BDZs 类和 NBDZs 类药物作为失眠的一线药物治疗。无论是短期还是长期应用均存在一定的不良反应。短期应用的不良反应包括过度镇静、眩晕、乏力、记忆力损害等。长期应用会导致精神运动功能减退和认知功能受损,同时还伴有跌倒、痴呆等风险。也有报道唑吡坦等“Z 类药物”致躁狂样表现,应禁用于有危险因素的人群^[23]。研究表明睡眠障碍、日间疲劳和生活质量受损能在停药后 6 个月内得到缓解,建议老年失眠患者长期停用催眠药物^[24]。虽然指南建议短期使用,但失眠患者长期使用 BDZs 类或 NBDZs 类药物的情况是广泛存在的。

此外,镇静催眠类药物最值得关注的是滥用、成瘾和戒断反应等不良反应,以往的观点认为 NBDZs 类药物能有效治疗失眠且没有依赖性,但国内外越来越多的依赖案例被报道^[25],临床上对其耐药性和成瘾性存在较大的争议。奖赏效应是成瘾的生理学基础,成瘾可以被解释为奖赏回路内的低多巴胺功能障碍状态^[26]。长期应用苯二氮䓬受体激动剂会诱导伏隔核和前额叶皮质的突触可塑性改变,最终会导致成瘾。有物质滥用或依赖史的患者和精神障碍患者滥用药物的风险增加。

目前针对 NBDZs 类药物滥用和依赖的治疗方案尚无权威指南推荐,有学者推荐参照酒精或 BDZs 类药物依赖的治疗原则。为避免发生严重的戒断反应,应依照小剂量缓慢停药的原则,根据患者的情况逐步减药。也有学者认为可以使用长效药物替代后再逐步减量,建议使用 BDZs 类药物、加巴喷丁、曲唑酮和喹硫平治疗 Z 类药物依赖。有研究讨论了褪黑素在减少失眠患者长期药物使用方面的有效性,但需进一步研究证实。口服形式的乙酰胆碱酯酶抑制剂具有抑制 GABA 受体的作用,可作为间接拮抗剂应用于 BZDs 和 Z 类药物依赖的快速脱毒治疗^[25]。

5. 小结

综上所述,在失眠障碍干预手段的选择上,推荐将认知行为治疗作为初始治疗手段和一线治疗。在权衡利弊后选择出适合个体的治疗方案尤为重要。是否采取心理治疗结合药物治疗,需要考虑患者的依从性及经济条件等情况。在面对处方药物滥用的情况下,更需要临床医生对疾

病诊治及药物使用有深入的探究。未来的研究需要阐明药物成瘾机制并探索精准防治的策略。

参考文献:

- [1]CAO X L, WANG S B, ZHONG B L, et al. The prevalence of insomnia in the general population in China: A meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2017, 12 (2) : e0170772.
- [2]GULIA K K, KUMAR V M. Sleep disorders in the elderly: a growing challenge[J]. *Psychogeriatrics*, 2018, 18 (3) : 155-165.
- [3]RIEMANN D, NISSEN C, PALAGINI L, et al. The neurobiology, investigation, and treatment of chronic insomnia[J]. *Lancet Neurol*, 2015, 14 (5) : 547-558.
- [4]HERTENSTEIN E, FEIGE B, GMEINER T, et al. Insomnia as a predictor of mental disorders: A systematic review and meta-analysis[J]. *Sleep Med Rev*, 2019, 43: 96-105.
- [5]LIN H T, LAI C H, PERNG H J, et al. Insomnia as an independent predictor of suicide attempts: a nationwide population-based retrospective cohort study[J]. *BMC Psychiatry*, 2018, 18 (1) : 117.
- [6]GARBARINO S, LANTERI P, DURANDO P, et al. Co-Morbidity, Mortality, Quality of Life and the Healthcare/Welfare/Social Costs of Disordered Sleep: A Rapid Review[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2016, 13 (8) .
- [7]RAJABI MAJD N, BROSTRÖM A, ULANDER M, et al. Efficacy of a Theory-Based Cognitive Behavioral Technique App-Based Intervention for Patients With Insomnia: Randomized Controlled Trial[J]. *J Med Internet Res*, 2020, 22 (4) : e15841.
- [8]IRISH L A, KLINE C E, GUNN H E, et al. The role of sleep hygiene in promoting public health: A review of empirical evidence[J]. *Sleep Med Rev*, 2015, 22: 23-36.
- [9]BLACK D S, O'REILLY G A, OLMSTEAD R, et al. Mindfulness meditation and improvement in sleep quality and daytime impairment among older adults with sleep disturbances: a randomized clinical trial[J]. *JAMA Intern Med*, 2015, 175 (4) : 494-501.
- [10]赵丹, 陈驰. 放松疗法治疗失眠症的研究进展[J]. *中国疗养医学*, 2014, 23 (07) : 587-590.
- [11]JESPERSEN K V, OTTO M, KRINGELBACH M, et al. A randomized controlled trial of bedtime music for insomnia disorder[J]. *J Sleep Res*, 2019, 28 (4) : e12817.
- [12]LÄHTEENMÄKI R, NEUVONEN P J, PUUSTINEN J, et al. Withdrawal from long-term use of zopiclone, zolpidem and temazepam may improve perceived sleep and quality of life in older adults with primary insomnia[J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2019, 124 (3) : 330-340.
- [13]王占璋, 尚德为, 倪晓佳, et al. 镇静催眠药物治疗抑郁症共病失眠的研究现状[J]. *中国临床药理学杂志*, 2018, 34 (01) : 77-80+84.
- [14]TASSNIYOM K, PAHOLPAK S, TASSNIYOM S, et al. Quetiapine for primary insomnia: a double blind, randomized controlled trial[J]. *J Med Assoc Thai*, 2010, 93 (6) : 729-734.
- [15]KURIYAMA A, HONDA M, HAYASHINO Y. Ramelteon for the treatment of insomnia in adults: a systematic review and meta-analysis[J]. *Sleep Med*, 2014, 15 (4) : 385-392.
- [16]贾娇, 任燕, 杨红. 褪黑素及褪黑素能药物临床应用的研究进展[J]. *国际精神病学杂志*, 2014, 41 (03) : 185-188.
- [17]MUEHLAN C, VAILLANT C, ZENKLUSEN I, et al. Clinical pharmacology, efficacy, and safety of orexin receptor antagonists for the treatment of insomnia disorders[J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2020, 16 (11) : 1063-1078.
- [18]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) : 668-677.
- [19]LO H S, YANG C M, LO H G, et al. Treatment effects of gabapentin for primary insomnia[J]. *Clin Neuropharmacol*, 2010, 33 (2) : 84-90.
- [20]LANGADE D, THAKARE V, KANCHI S, et al. Clinical evaluation of the pharmacological impact of ashwagandha root extract on sleep in healthy volunteers and insomnia patients: A double-blind, randomized, parallel-group, placebo-controlled study[J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 264: 113276.
- [21]LEE J, JUNG H Y, LEE S I, et al. Effects of *Passiflora incarnata* Linnaeus on polysomnographic sleep parameters in subjects with insomnia disorder: a double-blind randomized placebo-controlled study[J]. *Int Clin Psychopharmacol*, 2020, 35 (1) : 29-35.
- [22]LOSSO J N, FINLEY J W, KARKI N, et al. Pilot Study of the Tart Cherry Juice for the Treatment of Insomnia and Investigation of Mechanisms[J]. *Am J Ther*, 2018, 25 (2) : e194-e201.
- [23]SABE M, KASHEF H, GIRONI C, et al. Zolpidem stimulant effect: Induced mania case report and systematic review of cases[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2019, 94: 109643.
- [24]POPESCU A, MARIAN M, DRĂGOI A M, et al. Understanding the genetics and neurobiological pathways behind addiction (Review)[J]. *Exp Ther Med*, 2021, 21 (5) : 544.
- [25]LIN S K. Rapid detoxification of benzodiazepine or Z-drugs dependence using acetylcholinesterase inhibitors[J]. *Med Hypotheses*, 2014, 83 (1) : 108-110.

作者简介: 胡晋云, 女, 汉族, 1998年3月, 云南昆明, 硕士研究生, 专业: 精神病与精神卫生学。