

· 标准与规范 ·

中国失眠症诊断和治疗指南

中国睡眠研究会

失眠是常见的睡眠问题,在成人中符合失眠症诊断标准者在 10% ~ 15%,且呈慢性化病程,近半数严重失眠可持续 10 年以上^[1]。失眠严重损害患者的身心健康,影响患者的生活质量,甚至诱发交通事故等意外而危及个人及公共安全,对个体和社会都构成严重的负担^[2]。国内外睡眠医学专家曾发表多项与失眠有关的诊疗指南,但时间上相对陈旧,且多数仅针对成人,未能较好地涵盖儿童、老年人和孕产妇妇女等特殊人群,同时较少关注中医药和物理治疗等相关内容。为此,2015 年 10 月,中国睡眠研究会在北京召开会议,邀请来自国内多家大型三甲医院、涵盖与睡眠医学相关的多个科室(包括精神科、心理科、神经内科、呼吸科、儿科、中医科等)的睡眠医学专家成立指南制定专家委员会,以编制适合国情的失眠症诊断和治疗指南。专家组经过反复和充分论证,结合现有的临床经验和国内外最新研究成果,特别是循证医学方面的证据,历时 1 年时间,完成了指南的撰写。本指南旨在为临床医师、护理人员、药剂师和心理学家,特别是睡眠医学相关从业人员提供规范化的失眠诊疗框架。

第一部分 指南制定原则和方法

一、循证依据

本指南参考 2008 年美国睡眠医学会(AASM)《成人慢性失眠评估和管理的临床指南》(以下简称 AASM 指南)^[3],并检索国内外的主要电子数据库(1999 年 7 月至 2015 年 9 月)以获取相关文献。电子数据库包括 Pubmed、EMBASE、Cochrane Library、万方数据库和中国知网,检索词为“失眠”及与失眠相关的评估、检测和治疗等内容的关键词。

二、推荐等级

本指南采用了与 AASM 指南相同的文献证据

级别以及推荐等级即“标准(Standard)”、“指南(Guideline)”和“临床建议(Option)”^[3]。睡眠障碍国际分类第三版(ICSD-3)^[1]的失眠症定义、诊断标准和流行病学等资料也作为“标准”来推荐。指南的一些重要内容在既往文献中可能找不到依据,或现有文献的结论相互之间存在矛盾,需要进行基于“专家共识”的推荐。专家共识反映了指南委员会成员基于文献和临床经验的一致性判断,本指南采用了与 AASM 指南类似的修订名义小组技术来形成专家共识^[3]。

第二部分 失眠症概述

一、失眠症的定义和分类

1. 定义(标准):失眠症是以频繁而持续的入睡困难和(或)睡眠维持困难并导致睡眠感不满意为特征的睡眠障碍。失眠症可孤立存在或者与精神障碍、躯体疾病或物质滥用共病,可伴随多种觉醒时功能损害^[1]。

2. 分类(标准):根据 ICSD-3,失眠症分为慢性失眠症、短期失眠症及其他类型的失眠症。其他类型的失眠症仅在患者不能满足慢性和(或)短期失眠症的情况下做出诊断,需谨慎诊断。与慢性失眠症相比,短期失眠症的诊断不要求病程 ≥ 3 个月以及频度 ≥ 3 次/周^[4]。

二、失眠症的流行病学

1. 失眠症的现患率:2006 年中国睡眠研究会在 6 个城市进行的一项研究表明,中国内地成人有失眠症状者高达 57%^[5]。这个比例远超过欧美等发达国家。采用相对严格的诊断标准,2003 年在北京市进行的随机抽样调查中,普通成人失眠症患病率为 9.2%^[6]。

2. 失眠的自然病程:在 1 ~ 10 年的随访研究中,成人失眠持续率为 30% ~ 60%,提示失眠的病程具有持续性特征^[7]。另一方面,失眠具有一定(自然)缓解性,病程呈现波动性。失眠的持续率具有年龄差异,儿童和青少年期失眠持续率约为 15.0%,而中年女性和男性则分别高达 42.7% 和

DOI:10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2017.24.002

通信作者:韩芳,100044 北京大学人民医院呼吸内科,Email:hanfang1@hotmail.com;唐向东,610041 四川大学华西医院睡眠医学中心,Email:xiangdong.tang@gmail.com;张斌,510515 南方医科大学南方医院精神心理科,Email:zhang73bin@hotmail.com

28.2%^[8]。

3. 危险因素: (1) 年龄: 为失眠的显著危险因素。慢性失眠症的现患率从儿童的 4.0%、青年人的 9.3%, 增加到老年人的 38.2%^[9]。(2) 性别: 女性患病风险约为男性的 1.4 倍, 该比率在 >45 岁人群中甚至增至 1.7 倍^[10]; 对儿童 (<12 岁) 的调查并未发现失眠存在女性易感性^[11]。(3) 既往史: 曾经存在失眠发作的人群的再次发病率是其他普通人群的 5.4 倍^[12]。(4) 遗传因素: 有家族史的普通人群的新发率是无家族史人群的 3 倍; 家系研究和双生子研究显示失眠的遗传度在 30% ~ 60%^[3]。(5) 应激及生活事件: 负性生活事件不仅是新发失眠的危险因素, 也是失眠得以慢性化的维持因素。(6) 个性特征: 失眠患者往往具有某些个性特征, 比如神经质、内化性、焦虑特性及完美主义。(7) 对环境的失眠反应性: 福特应激失眠反应测试 (FIRST) 量表可用来评估在 9 种常见的状态下出现失眠的可能性, 得分高人群的失眠新发率是其他人群的 3.3 倍^[11]。(8) 精神障碍: 70% ~ 80% 的精神障碍患者均报告有失眠症状, 而 50% 的失眠患者同时患有 1 种或 1 种以上精神障碍^[7]。(9) 躯体疾病: 慢性内科疾病患者往往报告有失眠症状, 而失眠人群罹患内科疾病的发生率显著高于非失眠人群。

三、失眠症的影响

研究显示伴有明显功能损害的失眠症造成的经济负担为 5 010 美元/(人·年), 仅有失眠症状 (未达到失眠症诊断标准) 者为 1 431 美元/(人·年), 而无失眠症状者为 421 美元/(人·年)^[13]。此外, 失眠对社会经济造成的间接损害 (如工伤及病假) 也显著高于直接损害。根据欧洲的一项研究, 失眠症导致的伤残调整寿命年在所有疾病中位列第 9 位^[12]。

四、失眠症的病理机制和假说

失眠发生和维持的主要假说是过度觉醒假说和 3P 假说 [3P 指的是 Predisposing (易感因素)、Precipitating (促发因素) 和 Perpetuating (维持因素)]^[12]。

1. 过度觉醒假说: 该假说认为失眠是一种过度觉醒^[4]。这种过度觉醒横跨 24 h 的日周期。失眠患者在睡眠和清醒时表现出更快的脑电频率、日间多次小睡潜伏期延长、24 h 代谢率增加、自主神经功能活性增加、下丘脑-垂体-肾上腺轴过度活跃及炎症因子释放增加等。

2. 3P 假说: 该假说认为失眠的发生和维持是由

3P 因素累积超过了发病阈值所致。一般来说, 易感因素包括年龄、性别、遗传及性格特征等, 可使个体对失眠易感。促发因素包括生活事件及应激等, 可引起失眠症状的急性发生。维持因素是指使失眠得以持续的行为和信念, 包括应对短期失眠所导致的不良睡眠行为 (如延长在床时间) 及由短期失眠所导致的焦虑和抑郁症状等, 尤其是对失眠本身的焦虑和恐惧。目前, 广泛应用的认知行为治疗 (CBTI) 就是建立在 3P 假说的基础之上。

第三部分 失眠症的评估与诊断

一、失眠症的临床评估

睡眠状况的临床评估是临床诊断和合理治疗方案制订的基础, 包括临床大体评估、主观测评和客观测评 (专家共识)。

1. 临床大体评估: (1) 主诉: 就诊希望解决的睡眠问题。核心信息包括失眠的具体特点、日间症状及其基本表现和持续时间。重点评估失眠第一次发生时的背景、表现和演变过程, 并对失眠的具体特点做出判断, 即: 是以入睡困难为主, 还是以睡眠维持困难为主? 这些表现随着时间如何演变? (2) 睡前状况: 从傍晚到卧床入睡前的行为和心理活动。要评估患者的行为模式、心理活动、情绪状态, 也要了解睡眠环境, 包括卧室的温度、湿度、光照条件、寝具等。这是了解患者关于失眠的认知、行为特点的主要途径, 也是制订心理治疗方案的基础。(3) 睡眠-觉醒节律: 了解患者日常作息习惯, 初步评估睡眠-觉醒规律, 排除各种昼夜节律失调性睡眠-觉醒障碍。(4) 夜间症状: 从入睡到清晨醒来的过程中, 可能出现与睡眠相关的且可能影响睡眠质和量的某种睡眠、神经或精神疾病, 需要明确病因。(5) 日间活动和功能: 包括觉醒和 (或) 警觉状态、情绪状态、精神痛苦程度、注意力和 (或) 记忆力等认知功能、日常生活和工作状态的变化, 以及对躯体指标 (如血压、血糖、血脂等) 的影响。(6) 其他病史: 评估躯体疾病、精神障碍疾患及治疗情况, 应激事件以及生活和工作情况。对女性患者, 还应评估月经周期、妊娠期和 (或) 更年期。(7) 体格检查、实验室检查和精神检查。(8) 家族史: 重点是一级亲属中睡眠紊乱、精神障碍、严重或慢性躯体疾病史。

2. 主观测评工具: (1) 睡眠日记: 以每天 24 h 为单元, 记录每小时的活动和睡眠情况, 连续记录时间是 2 周 (至少 1 周)。(2) 量表评估: 常用量表包括匹兹堡睡眠质量指数 (PSQI)^[14]、睡眠障碍评定

量表 (SDRS)^[15]、Epworth 嗜睡量表 (ESS)^[16]、失眠严重指数量表 (ISI)^[17]、清晨型-夜晚型量表 (MEQ)^[18]、睡眠不良信念与态度量表 (DBAS)^[19] 和 FIRST 等^[11]。

3. 客观测评工具: (1) 多导睡眠图 (PSG): 其使用建议如下: ① 怀疑合并其他睡眠疾病的失眠应进行 PSG 以确定诊断, 治疗后还应复查 PSG 以评估疗效 (标准)^[1,3,20-21]; ② 未确定诊断, 或治疗无效, 或伴暴力及伤害行为的失眠应进行 PSG 监测以确诊 (指南)^[3,21]; ③ 临床确诊单纯短期失眠或慢性失眠通常不需要应用 PSG (标准)^[1,3,21]; ④ 痴呆、抑郁、纤维肌痛或慢性疲劳综合征合并的失眠鉴别通常不需要应用 PSG (指南)^[3,21-22]。(2) 多次睡眠潜伏期试验 (MSLT): 可客观评定失眠患者日间觉醒程度和嗜睡倾向^[23]。失眠患者的 MSLT 表现: 通常显示日间警觉性在正常范围, 平均睡眠潜伏期延长表明可能存在过高警觉或者过度觉醒; 少数失眠患者的平均睡眠潜伏期缩短, 应考虑是否存在其他睡眠疾病; 合并日间嗜睡或发作性睡病的失眠患者可出现 MSLT 平均睡眠潜伏期缩短, 前夜 PSG 和 MSLT 中共出现 ≥ 2 次以快速眼动 (REM) 期开始的睡眠。MSLT 使用建议: ① 为明确诊断, 日间嗜睡或猝倒的失眠患者应进行 MSLT 评价, 治疗后应复查 PSG 以评估疗效 (标准)^[1]; ② 临床确诊为单纯短期失眠或慢性失眠者通常不需应用 MSLT 评价 (标准)^[3]; ③ 临床确诊为单纯短期失眠或慢性失眠者通常不需应用清醒维持试验评价 (标准)。(3) 体动记录检查: 用来评估睡眠-觉醒节律^[24]。使用建议: ① 失眠包括抑郁相关失眠的昼夜节律变化或睡眠紊乱应进行体动记录检查评价, 治疗后还应复查以评估疗效 (指南)^[1,24]; ② 评估昼夜节律失调性睡眠-觉醒障碍 (指南)^[1,24]。

需要注意, PSG、MSLT 和体动记录检查并非失眠的常规检查。合并其他睡眠疾病、诊断不明、顽固而难治性的失眠、有暴力行为时应考虑这些辅助方法。国内临床实践的相关数据很少, 可适当放宽应用指征, 以获取更多经验和更准确的结论。

二、失眠症的诊断和鉴别诊断

1. 诊断 (标准): 根据 ICD-3, 慢性失眠症诊断标准如下, 且标准 A ~ F 都必须满足: A. 患者报告, 或患者父母或照顾者观察到患者存在下列 1 条或以上: (1) 入睡困难; (2) 睡眠维持困难; (3) 比期望的起床时间醒来早; (4) 在适当的时间点不肯上床睡觉; (5) 没有父母或照顾者干预难以入睡。B. 患者

报告, 或患者父母或照顾者观察到患者存在下列与夜间睡眠困难相关的 1 条或以上: (1) 疲劳或萎靡不振; (2) 注意力、专注力或记忆力下降; (3) 社交、家庭、职业或学业等功能损害; (4) 情绪不稳或易激惹; (5) 日间瞌睡; (6) 行为问题 (比如: 活动过度、冲动或攻击性); (7) 动力、精力或工作主动性下降; (8) 易犯错或易出事故; (9) 对自己的睡眠质量非常关切或不满意。C. 这些睡眠/觉醒主诉不能完全由不合适的睡眠机会 (如充足的睡眠时间) 或环境 (如黑暗、安静、安全、舒适的环境) 解释。D. 这些睡眠困难和相关的日间症状至少每周出现 3 次。E. 这些睡眠困难和相关的日间症状持续至少 3 个月。F. 这些睡眠困难和相关的日间症状不能被其他的睡眠障碍更好地解释。

短期失眠症的诊断标准与慢性失眠症类似, 但病程少于 3 个月, 且没有频率的要求。失眠症的诊断流程参见图 1。

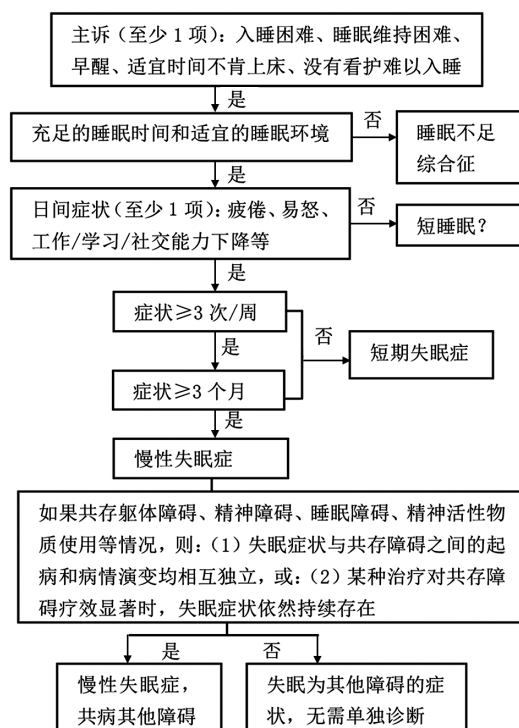
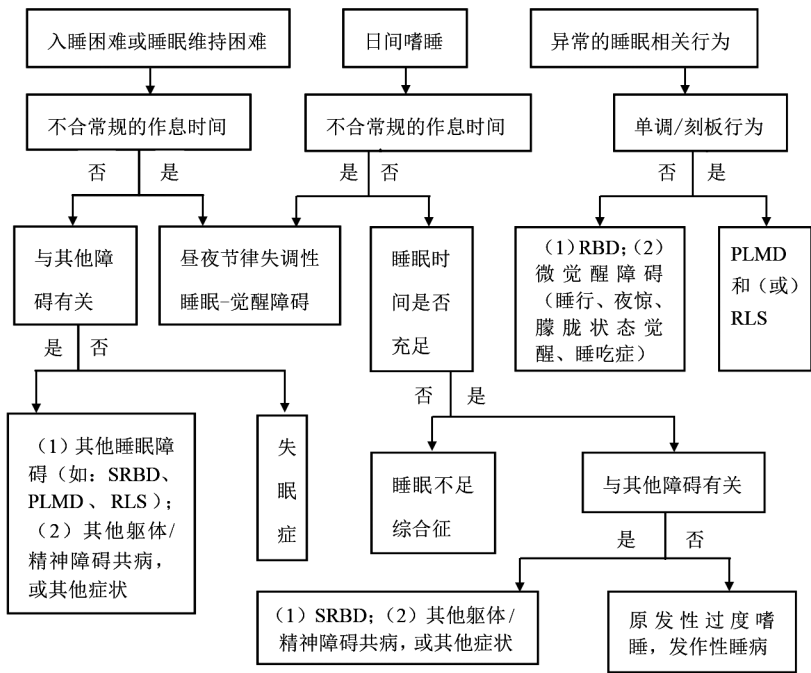


图1 失眠症的诊断流程

2. 鉴别诊断 (专家共识): 失眠可以作为独立疾病存在 (失眠症), 也可以与其他疾病共同存在 (共病性失眠症) 或是其他疾病的症状之一。需要区别单纯性失眠症、共病性失眠症或失眠症状。(1) 睡眠障碍: 睡眠症状的详细评估流程见图 2。(2) 躯体疾病: 包括神经系统疾病、内分泌疾病、心血管疾病、



注: RBD: 快动眼睡眠期行为障碍; PLMD: 周期性肢体运动障碍; RLS: 不宁腿综合征; SRBD: 睡眠相关呼吸障碍

图 2 睡眠症状评估流程

呼吸系统疾病、消化系统疾病、泌尿生殖系统疾病、肌肉骨骼系统疾病等所致的失眠症状。(3) 精神障碍: 抑郁症患者可出现情绪低落、兴趣减退、精神运动性迟滞等核心症状, 双相情感障碍可出现抑郁和躁狂症状, 焦虑症患者除了有典型的焦虑、恐惧、担心, 常伴有心慌、呼吸加快等自主神经症状。此外, 其他的精神障碍也是失眠常见的原因。(4) 精神活性物质或药物: 抗抑郁药物、中枢兴奋性药物、心血管药物、麻醉性镇痛药、平喘药等药物, 以及酒精和烟草等物质均可诱发失眠。

第四部分 失眠症的治疗

一、概述

1. 适应证 (专家共识): (1) 慢性失眠症: 需要进行规范性治疗。(2) 短期失眠症: 往往可以找到相关的诱发因素, 去除诱因可使部分患者睡眠恢复正常, 但仍有一部分患者会转为慢性失眠症^[1]。由于失眠具有慢性化、复发性的特点, 所以对于短期失眠症患者需要积极进行治疗。

2. 总体目标和具体目标 (专家共识)^[3,25]: (1) 总体目标: ①增加有效睡眠时间和 (或) 改善睡眠质量; ②改善失眠相关性日间损害; ③减少或防止短期失眠症向慢性失眠症转化; ④减少与失眠相关的躯体

体疾病或精神障碍共病的风险。(2) 具体目标: ①去除诱发失眠的因素可使部分患者睡眠恢复正常; ②改善睡眠后达到的具体指标, 如总睡眠时间 > 6 h、睡眠效率 > 80% ~ 85%、睡眠潜伏期 < 30 min、入睡后觉醒时间 < 30 min、降低觉醒次数或者减轻其他失眠症状; ③在床与睡眠之间建立积极和明确的联系; ④改善失眠相关性日间损害, 如精力下降、注意或学习困难、疲劳或躯体症状、情绪失调等; ⑤改善与失眠相关的心理行为学问题; ⑥避免药物干预带来的负面影响。

3. 持续性评估 (专家共识)^[3,25]: (1) 失眠症治疗过程中, 一般需要每个月进行 1 次临床症状评估。(2) 在治疗过程中每 6 个月或旧病复发时, 需对患者睡眠情况进行全面评估。评估方法包括:

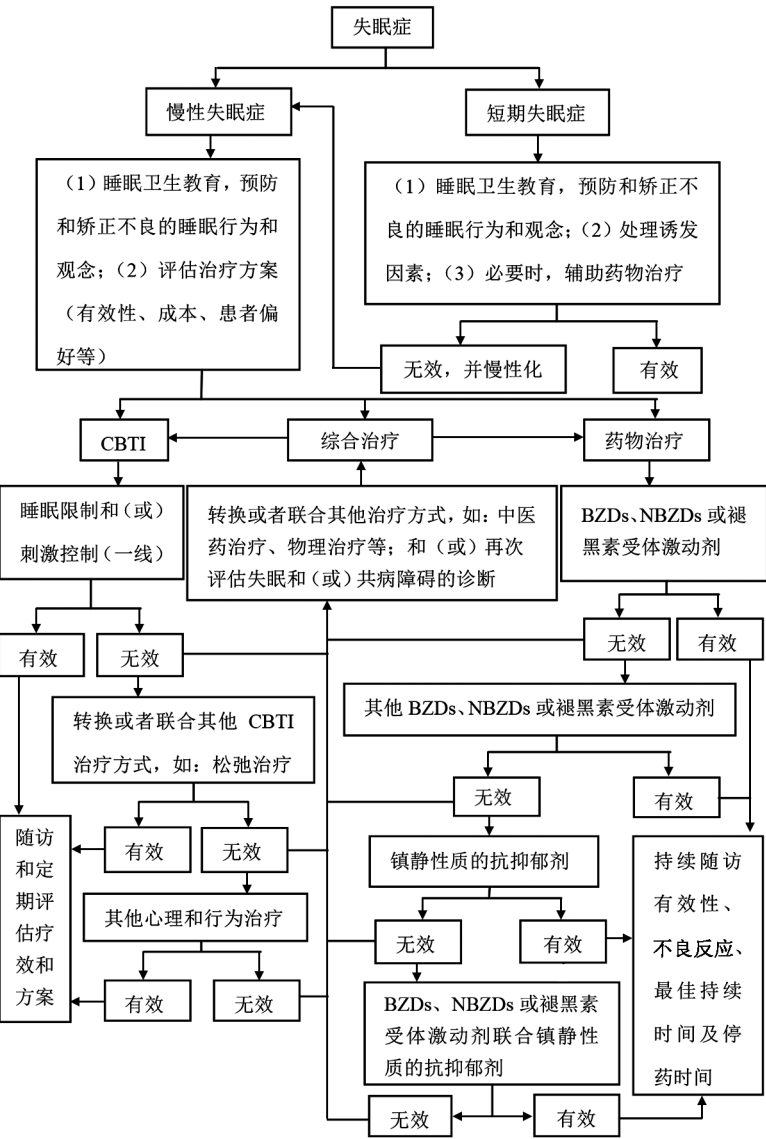
主观性评估与客观性评估。持续性评估有助于分析治疗效果和指导制定下一步治疗方案。(3) 在进行一种治疗方法或者联合治疗方法无效时, 应考虑更换其他心理行为疗法、药物疗法或联合疗法, 同时应注意重新进行病因筛查及其他共存疾病的评估。(4) 中止治疗 6 个月后可以重新进行评估, 因为这是失眠症状复发的高危时期。

失眠症的治疗包括心理治疗、药物治疗、物理治疗、中医治疗和综合治疗等内容, 流程见图 3。

二、心理治疗

1. 心理治疗的目标: 改变失眠患者的不良认知和行为因素, 增强患者自我控制失眠症的信心。总体的治疗目标是: (1) 确认导致慢性失眠的不当行为和错误认知; (2) 让患者了解自己对失眠的错误认知, 重塑有助于睡眠的认知模式; (3) 消除努力入睡和增加的觉醒次数之间的关系, 加强床、放松及睡眠之间的良性联系; (4) 形成规律的作息时间表, 建立健康的睡眠习惯和营造良好的睡眠环境, 有利于重塑睡眠生理周期, 增加夜晚的睡眠驱动力; (5) 消除常见的心理生理性觉醒和对睡眠的焦虑。

2. 心理治疗的形式: 心理和行为治疗是首选的失眠症治疗方法, 最常见的是 CBTi。长期来看, CBTi 的疗效优于药物疗法^[5]。



注:CBTI:认知行为治疗;BZDs:苯二氮草类药物;NBZDs:非苯二氮草类药物

图3 失眠症的治疗流程

来消除患者存在的床与觉醒、沮丧、担忧等不良后果之间的消极联系,重建床与睡眠之间积极明确的联系。(5)松弛疗法(标准):放松治疗可以降低失眠患者睡眠时的紧张与过度警觉,从而促进患者入睡,减少夜间觉醒,提高睡眠质量。该疗法适合夜间频繁觉醒的失眠患者。(6)矛盾意向(指南):该疗法假设患者在有意进行某种活动时改变了自己对该行为的态度,态度的变化使得原来伴随该行为出现的不适应的情绪状态与该行为脱离开,让患者直面觉醒(努力入睡却没有能够成功)及失眠所引起的恐惧和焦虑。(7)多模式疗法(指南):在失眠症的诊疗中,很多临床医师会使用不同组成形式的多模式疗法(刺激控制、放松疗法、睡眠限制)和睡眠卫生教育。(8)音乐疗法(指南):轻柔舒缓的音乐可以使患者交感神经兴奋性降低,焦虑情绪和应激反应得到缓解,也有将患者的注意力从难以入睡的压力中分散出来的作用,这可以促使患者处于放松状态从而改善睡眠。(9)催眠疗法(指南):可以增加患者放松的深度,并通过放松和想象的方法减少与焦虑的先占观念有关的过度担忧以及交感神经兴奋。

3. 具体治疗方法:(1)睡眠卫生(标准,不推荐单独使用):找出失眠患者不良的生活与睡眠习惯,从而帮助建立良好的睡眠习惯,营造舒适的睡眠环境。尚无足够证据证明单独运用睡眠卫生疗法有确切的疗效,需要与其他心理行为治疗方法联合运用。(2)认知治疗(标准):帮助患者认识到自己对于睡眠的错误认知,以及对失眠问题的非理性信念与态度,使患者重新树立起关于睡眠的积极、合理的观念,从而达到改善睡眠的目的。(3)睡眠限制(标准):通过睡眠限制缩短了夜间睡眠的卧床时间,增加了睡眠的连续性,直接提高了睡眠效率,并且通过禁止日间小睡,增加夜晚的睡眠驱动力。(4)刺激控制(标准):通过减少卧床时的觉醒时间

三、药物治疗

1. 药物治疗目标:缓解症状,改善睡眠质量和(或)延长有效睡眠时间,缩短睡眠潜伏期,减少入睡后觉醒次数,实现疗效和潜在的药物不良反应之间的平衡,提高患者对睡眠质和量的主观满意度,恢复社会功能,提高患者的生活质量。药物治疗过程中,应根据以下方面选择药物种类(专家共识):(1)临床症状;(2)治疗目的;(3)既往治疗疗效;(4)患者的倾向性意见;(5)费用;(6)可获得性;(7)共患疾病;(8)禁忌证;(9)联合用药之间的相互作用;(10)不良反应^[3]。

2. 药物治疗原则:(1)基本原则:在病因治疗、CBTI 和睡眠健康教育的基础上,酌情给予催眠药

物。(2)个体化:用药剂量应遵循个体化原则,小剂量开始给药,一旦达到有效剂量后不轻易调整药物剂量。(3)给药原则:按需、间断、足量。每周服药 3~5 d 而不是连续每晚用药。需长期药物治疗的患者宜“按需服药”,即预期入睡困难时,镇静催眠药物在上床前 5~10 min 服用。上床 30 min 后仍不能入睡时服用;比通常起床时间提前 ≥ 5 h 醒来,且无法再次入睡时服用(仅适合使用短半衰期的药物);当第 2 天日间有重要工作或事情时可于睡前服用;抗抑郁药不能采用间歇疗程的方法。(4)疗程:应根据患者睡眠情况来调整用药剂量和维持时间:短于 4 周的药物干预可选择连续治疗;超过 4 周的药物干预需要每个月定期评估,每 6 个月或旧病复发时,需对患者睡眠情况进行全面评估;必要时变更治疗方案,或者根据患者的睡眠改善状况适时采用间歇治疗。(5)特殊人群:儿童、孕妇、哺乳期妇女、肝肾功能损害、重度睡眠呼吸暂停综合征、重症肌无力患者不宜服用催眠药物治疗。

3. 药物治疗的次序(专家共识):推荐用药顺序为:(1)短、中效的苯二氮䓬受体激动剂(BzRAs)或褪黑素受体激动剂(如雷美替胺);(2)其他 BzRAs 或褪黑素受体激动剂;(3)具有镇静作用的抗抑郁剂(如曲唑酮、米氮平、氟伏沙明、多塞平),尤其适用于伴有抑郁和(或)焦虑症的失眠患者;(4)联合使用 BzRAs 和具有镇静作用的抗抑郁剂;(5)处方药如抗癫痫药、抗精神病药不作为首选药物使用,仅适用于某些特殊情况和人群;(6)巴比妥类药物、水合氯醛等虽已被美国食品药品监督管理局(FDA)批准用于失眠的治疗,但临床上并不推荐应用;(7)非处方药如抗组胺药常被失眠患者用于失眠的自我处理,临床上并不推荐使用^[3];此外食欲素受体拮抗剂中的苏沃雷生(Suvorexant)已被 FDA 批准用于失眠的治疗。

4. 药物分类:FDA 批准的用于失眠治疗的药物包括部分 BzRAs、褪黑素受体激动剂、多塞平和食欲素受体拮抗剂等^[3]。大量的随机对照试验已经验证了 BzRAs 的短期疗效,但只有很少的对照试验验证此类药物的长期疗效。有些处方药超说明书使用范围来治疗失眠,包括抗抑郁药和抗癫痫药等。一些非处方药和中草药也用于失眠的治疗,包括抗组胺药、褪黑素和炒酸枣仁等,关于这些药物有效性和安全性方面的证据非常有限^[3]。(1)BzRAs(标准):BzRAs 包括苯二氮䓬类药物(BZDs)和非苯二氮䓬类药物(NBZDs)。两者都结合 γ -氨基丁酸

(GABA) A 受体,通过作用于 α 亚基协同增加 GABA 介导的氯离子通道开放频率,促进氯离子内流。这可增强 GABA 的抑制作用,通过抑制兴奋中枢而产生镇静催眠作用。BzRAs 对睡眠潜伏期、入睡后觉醒时间及总睡眠时间等睡眠质量指标均有不同程度改善,但大多不能优化睡眠结构(右佐匹克隆除外)。BZDs 主要包括艾司唑仑、三唑仑、地西泮、阿普唑仑、劳拉西泮、氯硝西泮。对焦虑性失眠患者的疗效较好。可增加总睡眠时间,缩短入睡潜伏期,减少夜间觉醒频率,但可显著减少慢波睡眠^[3],导致睡后恢复感下降。最常见的不良反应包括头晕、口干、食欲不振、便秘、谵妄、遗忘、跌倒、潜在的依赖性、次日残留的镇静作用、恶化慢性阻塞性肺疾病和阻塞性睡眠呼吸暂停综合征症状,以及突然停药引起的戒断综合征。NBZDs 包括右佐匹克隆、佐匹克隆、唑吡坦、扎来普隆^[3]。该类物质半衰期短,催眠效应类似 BZDs,对正常睡眠结构破坏较少,比 BZDs 更安全,日间镇静和其他不良反应较少。该类物质可以缩短客观和主观睡眠潜伏期,尤其是对于年轻患者和女性患者更明显^[26]。若最初使用的 BzRAs 对失眠治疗无效,则优先考虑选用同类物质中的其他药物,应根据患者对最初药物治疗的反应来重新选择药物。部分 BZDs 并没有明确推荐用于治疗失眠,需考虑物质活性持续时间对患者的影响,或者存在共病的患者能否从此类物质中获益^[3]。(2)褪黑素受体激动剂(标准):雷美替胺:褪黑素 MT₁ 和 MT₂ 受体激动剂,已被 FDA 批准用于失眠的药物治疗^[27],用于治疗以入睡困难为主诉的失眠及昼夜节律失调导致的失眠症。(3)具有镇静作用的抗抑郁药:尤其适用于抑郁和(或)焦虑伴发失眠症的治疗,失眠的治疗剂量低于抗抑郁作用所要求的剂量^[27],这类物质包括:①曲唑酮(指南):5-羟色胺(5-HT)受体拮抗/再摄取抑制剂(SARIs),相比三环类抗抑郁药,无或只有很小的抗胆碱能活性^[3],适合合并抑郁症、重度睡眠呼吸暂停综合征及有药物依赖史的患者;②米氮平(临床建议):去甲肾上腺素能和特异性 5-HT 能抗抑郁剂(NaSSA),通过阻断 5-HT_{2A}受体、组胺 H₁受体而改善睡眠,可以增加睡眠的连续性和慢波睡眠,缩短入睡潜伏期,增加总睡眠时间,改善睡眠效率,尤其是对于伴有失眠的抑郁症患者,可以改善客观睡眠参数^[28];③氟伏沙明(临床建议):具有镇静作用的选择性 5-HT 再摄取抑制剂(SSRIs),对 α -肾上腺素能、 β -肾上腺素能、组胺、M-胆碱能、多巴胺能或 5-HT 受体几乎

不具有亲和性,可以通过延缓体内褪黑素代谢,升高内源性褪黑素的浓度来改善睡眠,缩短 REM 期睡眠时间,同时不增加觉醒次数,延长抑郁患者的 REM 睡眠潜伏期,改善抑郁和焦虑患者的睡眠^[29-30];

④多塞平(标准):三环类抗抑郁药(TCAs),为 FDA 批准的唯一一种可用于治疗失眠的抗抑郁药,可阻断 5-HT 和去甲肾上腺素的再摄取而发挥抗抑郁作用,同时可拮抗胆碱能受体、 α_1 -肾上腺素能受体和组胺 H_1 受体,因其可选择性地和较强地阻断组胺 H_1 受体,这就使得多塞平仅通过低剂量就可以发挥镇静催眠作用^[31];主要适用于睡眠维持困难和短期睡眠紊乱的患者^[32]。(4)联合使用 BzRAs 和抗抑郁剂(临床建议):联合使用这两类药物可以达到通过不同的睡眠-觉醒机制来提高疗效的目的,同时降低高剂量的单一用药带来的毒性。BzRAs 可以增加抗抑郁药的抗焦虑作用,有效地改善焦虑性失眠,作用持久且安全性高。联合此两类药物治疗的不良反应主要为轻至中度的不良反应,包括头痛、困倦、口干等^[3]。(5)食欲素受体拮抗剂(标准):苏沃雷生是一种高选择性食欲素受体拮抗剂^[33],是该类药物中第一个获得 FDA 批准用于治疗失眠的药物。苏沃雷生通过阻断食欲素受体促进睡眠,可以缩短入睡潜伏期,减少入睡后觉醒时间,增加总睡眠时间。(6)其他处方药:①加巴喷丁(标准):可用于对其他药物治疗无效、对 BzRAs 禁忌的患者,对酒精依赖患者戒断后的焦虑性失眠、睡眠时相前移者有效,可用于治疗慢性疼痛性失眠和不宁腿综合征;②喹硫平(指南):第二代抗精神病药,可以拮抗组胺、多巴胺 D_2 和 5-HT₂ 受体,小剂量(12.5~25.0 mg)主要发挥抗组胺作用;该药通常不用于没有明显精神疾病的患者,除非其他药物治疗失败;③奥氮平(指南):第二代抗精神病药,可拮抗 5-HT_{2A/2C}、5-HT₃、5-HT₆ 受体、多巴胺 D_1 、 D_2 、 D_3 、 D_4 、 D_5 受体、胆碱能 $M_1 \sim M_5$ 受体以及组胺 H_1 受体,主要通过拮抗组胺 H_1 受体发挥镇静作用,可用于治疗矛盾性失眠。(7)不推荐使用的处方药:虽然水合氯醛和巴比妥类类药物被 FDA 批准用于治疗失眠,但考虑到这些药物的严重不良反应、疗效指数低及易产生耐受性和成瘾性,并不推荐这些药物用于失眠的治疗,仅用于某些特殊患者的特殊情况^[3]。(8)非处方药物:如抗组胺药、抗组胺药-镇痛药合用,许多失眠患者将此类药物用于失眠的自我治疗。对于这类药物的有效性和安全性的证据非常有限,不推荐用于失眠的治疗^[3]。(9)褪黑素(标准):褪黑素作用

于下丘脑的视交叉上核,激活褪黑素受体,从而调节睡眠-觉醒周期,可以改善时差变化引起的失眠、睡眠时相延迟和昼夜节律失调引起的失眠,但不作为常规用药。临床常用失眠治疗药物的特点见表 1。

5. 药物治疗调整:(1)换药指征:推荐治疗剂量无效;对药物产生耐受性或严重不良反应;与正在使用的其他药物发生相互作用;长期使用(>6 个月)导致减药或停药困难;有药物成瘾史的患者。(2)换药方法:如果首选药物治疗无效或无法遵医嘱服药,可更换为另一种短、中效的 BzRAs 或者褪黑素受体激动剂。需逐渐减少原有药物剂量,同时开始给予另一种药物,并逐渐加量,在 2 周左右完成换药过程。(3)常用减量方法:逐步减少睡前药量和(或)变更连续治疗为间歇治疗。

6. 终止药物治疗:(1)停药指征:患者感觉能够自我控制睡眠时,考虑逐渐减量、停药;如失眠与其他疾病(如抑郁症)或生活事件相关,当病因去除后,也应考虑减量、停药。(2)停药原则:避免突然中止药物治疗,应逐步减量、停药以减少失眠反弹,有时减量过程需要数周至数月。

四、物理治疗

物理治疗作为一种失眠治疗的补充技术,不良反应小,临床应用的可接受性强。

1. 光照疗法(指南):光刺激影响位于下丘脑控制昼夜节律的视交叉上核,抑制松果体褪黑素的分泌。光照疗法可以通过帮助建立并巩固规律的睡眠-觉醒周期来改善睡眠质量、提高睡眠效率和延长睡眠时间^[34]。光照疗法是一种自然、简单、低成本的治疗方法,而且不会导致残余效应和耐受性。不良反应包括头痛、眼疲劳,也可能诱发轻躁狂。

2. 重复经颅磁刺激(临床建议):以固定频率和强度连续作用于某一脑区的经颅磁刺激,称为重复经颅磁刺激(rTMS)。低频(≤ 1 Hz) rTMS 能够抑制大脑皮质的兴奋性。对健康人的研究发现其能够增加慢波睡眠的波幅,加深睡眠深度,增强记忆,有助于机体恢复^[35],而国内已经有较多 rTMS 治疗失眠症的报道,认为该技术是治疗慢性失眠症的有效手段。

3. 生物反馈疗法(指南):生物反馈疗法指的是通过人体内生理或病理的信息进行自身的反馈,患者经特殊的训练后,产生有意识“意念”的控制及心理的训练,达到治疗疾病的过程和恢复身心健康的一种新型物理疗法。脑电生物反馈疗法的报道多来自于国内的小样本研究,其效果仍需要更严格的临

表 1 常用失眠治疗药物的特点

药物及剂型	半衰期 (h)	规格 (mg)	口服推荐剂量 (mg)	适应证	FDA/CFDA 批准	常见不良反应/ 注意事项
苯二氮草受体激动剂						
非苯二氮草类						
佐匹克隆片剂	5	3.75, 7.50	7.50/3.75 ^a	入睡及睡眠维持困难。短效	否/是	口苦
右佐匹克隆片剂	6~9	1, 2, 3	2~3/1~2 ^a ; 肝损害者睡前 1~2	入睡及睡眠维持困难、早醒。中效	是/是	味觉异常
唑吡坦片剂	2.5	5, 10	5~10/2.5~5.0 ^a ; 肝功能损害者睡前 5.0	入睡困难。短效	是/是	有睡眠相关进食障碍及睡行症报道, 抑郁症者慎用
扎来普隆胶囊	1	5, 10	5~20/5~10 ^a ; 肝功能损害者睡前 5	入睡困难。短效	是/是	镇静、眩晕、剂量相关的记忆障碍
苯二氮草类						
艾司唑仑片剂	10~24	1, 2	1~2/0.5 ^a	入睡及睡眠维持困难。中效	是/是	口干
替马西泮胶囊	8~10	7.5, 15.0, 30.0	7.5~30.0/7.5~15.0 ^a	入睡及睡眠维持困难。中效	是/-	镇静、疲乏、眩晕
三唑仑片剂	2.5	0.125, 0.250	0.125~0.500/0.125~0.250 ^a	入睡困难。短效	是/是	非一线用药
氟西泮胶囊	30~100	15, 30	15~30/15 ^a	睡眠维持困难。长效	是/是	次日嗜睡
夸西泮片剂	20~40	15.0	7.5~15.0/7.5 ^a	入睡及睡眠维持困难、早醒。长效	是/-	困倦、头晕、疲乏、口干、消化不良
劳拉西泮片剂	10~20	0.5, 1.0	0.5~2.0/0.5~1.0 ^a	睡眠维持困难。中效	否/否	镇静、步态不稳
褪黑素受体激动剂						
雷美替胺片剂	1	8	8	入睡困难、昼夜节律失调。短效	是/-	禁与氟伏沙明联用; 肝功能受损者禁用
抗抑郁剂						
曲唑酮片剂	6~8	50	25~100	尤适用于焦虑/抑郁伴失眠者	否/否	口干、便秘、残留镇静作用、体位性低血压
米氮平片剂	20~30	30	7.5~30.0	焦虑/抑郁伴失眠者首选	否/否	口干、便秘、食欲及体重增加
氟伏沙明片剂	17~22	50	50~100	焦虑/抑郁伴失眠者	否/否	消化道症状
多塞平片剂	8~15/24 ^b	3, 6	3~6	睡眠维持困难、短期睡眠紊乱	是/否	无明显不良反应
食欲素受体拮抗剂						
苏沃雷生片剂	9~13	5, 10, 15, 20	10~20	入睡及睡眠维持困难	是/否	残留镇静作用
抗癫痫药						
加巴喷丁胶囊	5~9	100, 300	100~900	酒精依赖、疼痛性失眠、RLS、睡眠时相前移	否/否	头晕、共济失调、白细胞减少
抗精神病药						
喹硫平片剂	6	25, 50, 100	12.5~50.0	入睡困难	否/否	体重增加、QT 间期延长、头痛、头晕、晶状体改变
奥氮平片剂	51.8/33.8 ^c	5, 10	2.5~10.0	矛盾性失眠	否/否	体重增加、代谢异常

注: FDA: 美国食品药品监督管理局; CFDA: 国家食品药品监督管理总局; RLS: 不宁腿综合征; ^a: 分别为 <65/≥65 岁推荐剂量; ^b: 两种形态; ^c: 分别为老年人/年轻人的半衰期; - : 国内无此药

床研究来证实。

4. 电疗法(指南): 电疗的原理是采用低强度微量电流刺激大脑, 直接调节大脑、下丘脑、边缘系统及网状结构, 产生镇静性的内源性脑啡肽, 从而有效控制紧张焦虑, 改善睡眠。电疗法在国内的研究都是小样本对照研究, 仍需要更严格的临床研究

来证实。主要不良反应表现为对皮肤的刺激和头痛。

5. 其他(临床建议):超声波疗法、音乐疗法、电磁疗法、紫外线光量子透氧疗法、低能量氦氖激光都有用于治疗失眠有效的报道,但都缺乏设计严谨的临床试验来证实。

五、中医治疗

1. 中医辨证论治分类及治疗:失眠症在中医学中称“不寐病”,以辨证论治为基础。目前标准有:《失眠症中医临床实践指南》《中医证候诊断疗效标准》《中药临床研究指导原则》《中医睡眠医学》。其中以《失眠症中医临床实践指南》为基础的较多。为方便临床应用,本章节根据《中华人民共和国药典》2015 版收录的中成药进行用药推荐。(1)心胆气虚证:主症:心悸胆怯,不易入睡,寐后易惊。次症:遇事善惊,气短倦怠,自汗乏力。推荐方药:安神定志丸、合酸枣仁汤。推荐中成药:枣仁安神胶囊。(2)肝火扰心证:主症:突发失眠,性情急躁易怒,不易入睡或入睡后多梦惊醒。次症:胸胁胀闷,善太息,口苦咽干,头晕头胀,目赤耳鸣,便秘溲赤。推荐方药:龙胆泻肝汤(《卫生宝鉴》)。推荐中成药:龙胆泻肝丸。(3)痰热扰心证:主症:失眠时作,恶梦纷纭,易惊易醒。次症:头目昏沉,脘腹痞闷,口苦心烦,饮食少思,口黏痰多。推荐方药:黄连温胆汤(《六因条辨》)。推荐中成药:珍珠末。(4)胃气失和证:主症:失眠多发生在饮食后,脘腹痞闷。次症:食滞不化,噎腐酸臭,大便臭秽,纳呆食少。推荐方药:保和丸(《丹溪心法》)、合平胃散(《太平惠民和剂局方》)。推荐中成药:归脾丸。(5)瘀血内阻证:主症:失眠日久,躁扰不宁,胸不任物,胸任重物,夜多惊梦,夜不能睡,夜寐不安。次症:面色青黄,或面部色斑,胸痛、头痛日久不愈,痛如针刺而有定处,或呃逆日久不止,或饮水即呛,干呕,或内热瞀闷,或心悸怔忡,或急躁善怒,或入暮潮热。推荐方药:血府逐瘀汤(《医林改错》)。推荐中成药:血府逐瘀丸(口服液或胶囊)、七十味珍珠丸。(6)心脾两虚证:主症:不易入睡,睡而不实,多眠易醒,醒后难以复寐、心悸健忘。次症:神疲乏力,四肢倦怠,纳谷不香,面色萎黄,口淡无味,腹胀便溏。推荐方药:归脾汤加减(《校注妇人良方》)。推荐中成药:归脾丸、柏子养心丸(片)。(7)心肾不交证:主症:夜难入寐,甚则彻夜不眠。次症:心中烦乱,头晕耳鸣,潮热盗汗,男子梦遗阳痿,女子月经不调,健忘,口舌生疮,大便干结。推荐方药:六味地黄丸(《小儿药证

直诀》)、合交泰丸(《四科简效方》)。推荐中成药:朱砂安神丸、酸枣仁合剂。

2. 中医针灸治疗(指南):(1)心胆气虚证:心俞、胆俞、膈俞、气海补法,神庭、四神聪、本神、神门、三阴交平补平泻法。(2)肝火扰心证:肝俞、行间、太冲、合谷、太冲、中脘、丰隆、内关,以泻为主,神庭、四神聪、本神、百会、神门、三阴交平补平泻法。(3)痰热扰心证:太冲、丰隆泻法,神庭、四神聪、本神、神门、三阴交平补平泻法。(4)胃气失和证:中脘、足三里、阴陵泉、内关、神庭、四神聪、本神、神门、三阴交平补平泻法。(5)瘀血内阻证:肝俞、膈俞、血海、三阴交,以泻为主,神庭、四神聪、本神、神门、三阴交平补平泻法。(6)心脾两虚证:心俞、厥阴俞、脾俞、太冲、太白、中脘、足三里、神门、神庭、四神聪、本神、三阴交平补平泻法。(7)心肾不交证:心俞、肾俞、照海、太溪、神庭、四神聪、本神、神门、三阴交平补平泻法。

3. 电针疗法(指南):基于传统中医理论,用电针给予人体穴位刺激,用以治疗疾病的一种方法。研究显示电针对原发性失眠的短期治疗安全、有效^[36-38]。

4. 中药使用方法建议:(1)服用时间:午饭和晚饭后 0.5~1.0 h。(2)注意事项:服药期间不能饮酒,不吸烟,避免睡眠前的干扰因素,正在服用催眠药物的患者逐渐减药。对于妊娠期妇女,应当禁用活血化瘀中药。

第五部分 特殊人群失眠症的特点及诊治

一、妊娠期妇女

1. 流行病学:妊娠期失眠发生率为 52%~62%^[39-42]。引起失眠的相关因素有骨盆痛、腰痛和排尿次数增加,适应困难、呕吐和焦虑也可能导致失眠^[43]。

2. 妊娠期失眠的药物治疗安全性(指南):目前,广泛接受的妊娠期药物安全性国际分类有 3 种,分别是 FDA、澳大利亚药品评估委员会(ADEC)和瑞典药品目录(FASS)^[44]的妊娠期药物安全性分级,分级标准为 A、B、C、D、X。为了避免潜在的致畸作用,临床医师可以考虑使用非药物治疗失眠,如 CBTI(标准)、运动或冥想(临床建议)。在妊娠期合并失眠患者使用催眠药物的治疗过程中,临床医师应该注意以下几点(指南):(1)尽量缩短治疗疗程,以控制症状为主;尽量采用单药治疗,避免联合用药;尽量采用小剂量给药;尽量采用更安全的药物。

(2)原则上 NBZDs 较 BZDs 安全,避免使用 SSRIs 和抗组胺药物。(3)药物治疗需权衡利弊,可结合非药物治疗,如 CBTI。

常见的催眠药物在 FDA 和 ADEC 的妊娠安全等级(表 2):(1)BZDs(FDA 妊娠安全性分级为 D):BZDs 能透过胎盘,具有在胚胎/胎儿累积的潜力,可能造成不良影响^[45]。文献资料显示 BZDs 不会造成重大畸形,但可能会增加早产、低出生体重和小于胎龄儿的发生率,妊娠早期使用可增加低血糖风险,而妊娠晚期则可能增加呼吸相关风险^[46-52]。(2)NBZDs(FDA 妊娠安全性分级为 C):尽管唑吡坦、右佐匹克隆和佐匹克隆的 FDA 分级均为 C 级,而唑吡坦在 ADEC 分级系统中为 B3,但就目前的临床数据而言,似乎佐匹克隆比唑吡坦相对更安全,右佐匹克隆在美国更被允许用于妊娠期妇女^[41]。(3)抗抑郁药物:米氮平、曲唑酮和阿米替林的 FDA 妊娠安全性分级为 C。尽管 SSRIs 不会增加重大畸形风险,但会增加低体重和早产风险^[50]。在妊娠晚期,10%~30%的新生儿还会出现呼吸、运动、中枢神经系统或消化系统症状^[53-56]。BZDs 或 NBZDs 联合使用抗抑郁药与不联用抗抑郁药相比,早产、新生儿低血糖和呼吸问题的风险增加。(4)抗组胺类药物:苯海拉明(FDA 妊娠安全性分级为 B):常被用于妊娠期的恶心、呕吐症状,也具有催眠的作用。临床资料没有发现其对胎儿和孕妇会造成不良后果,但样本量小,仍需权衡利弊^[57]。

表 2 常见催眠药物在 FDA 和 ADEC 的妊娠安全性分级					
药物	FDA 分级	ADEC 分级	药物	FDA 分级	ADEC 分级
苯二氮草类			非苯二氮草类		
阿普唑仑	D	B3	佐匹克隆	C	C
氯硝西泮	D	B3	右佐匹克隆	C	C
地西泮	D	C	抗抑郁药		
劳拉西泮	D	C	米氮平	C	B3
美达西泮	不能使用	不能使用	曲唑酮	C	不能使用
硝西泮	D	C	阿米替林	C	C
替马西泮	X	C	抗组胺药		
托非索泮	不能使用	不能使用	苯海拉明	B	A
非苯二氮草类			多西拉敏	A	A
扎来普隆	C	不能使用	羟嗪	C	A
唑吡坦	C	B3	尼拉敏	不能使用	A

注:FDA:美国食品药品监督管理局;ADEC:澳大利亚药品评估委员会

二、老年人群

1. 流行病学:研究发现 42% 的 65 岁以上老人报告至少出现一种睡眠相关问题,其中 23%~34%

有失眠症状,7%~15% 有清晨醒后未恢复感;睡眠相关主诉与呼吸道症状、躯体疾病、非处方药物、抑郁症状和自我健康感差有关^[58]。

2. 治疗:临床上针对老年失眠患者,首选心理和行为干预治疗,其次考虑药物治疗。(1)非药物治疗:在老年人的 CBTI 研究中,CBTI 使失眠很快得到解决,而且效果持续长达 2 年^[59]。循证证据仅证实其中的 2 种方法有效:睡眠限制-睡眠压缩治疗和多组分 CBTI(指南)^[60]。(2)药物治疗(临床建议):原则是减少服药种类,1 次/d 或 2 次/d,小剂量开始,注意调整剂量,充分了解所用药物的药理作用及相互作用。首选 NBZDs 以及结合非药物治疗。BZDs 虽然短期内能改善睡眠状况,但可能会增加痴呆的风险,且会增加跌倒风险,不建议在老年人中首选^[61](指南)。

三、儿童人群

1. 定义、诊断和分类:(1)定义(临床建议):在睡眠时间安排符合该年龄儿童需求且睡眠环境条件适合的情况下,儿童持续存在睡眠启动、睡眠持续或睡眠质量等问题,并导致儿童及整个家庭的日间功能受损^[62]。(2)诊断(标准):儿童失眠症首先要满足失眠症的总体诊断标准^[1,63]。与成人不同的是,儿童失眠症状通常由家长报告,反映了家长对儿童睡眠的主观认识。对于儿童,在临床实践和研究中较少使用“失眠症”一词,因此本节的“失眠”泛指“失眠症”和“失眠症状”^[64]。(3)分类(标准):不同年龄儿童失眠的症状表现不同^[65-66]。儿童失眠主要是指就寝问题和夜醒,分别属于儿童行为失眠的两种类型:入睡行为限制不足型和睡眠启动相关型^[1]。儿童可同时存在以上两种类型的失眠,即混合型。

2. 临床评估(专家共识):与成人相似,但需要注意儿童自身的特点^[20,65,67]。(1)病史采集:应仔细询问儿童的病史,“BEARS”睡眠筛查工具有助于在临床门诊工作中系统地询问睡眠相关病史:就寝问题、日间过度嗜睡、夜醒、睡眠时间和规律以及睡眠呼吸障碍^[68]。(2)神经心理发育和在校史:失眠儿童的神经心理发育和在校史通常无特异性。值得注意的是,失眠儿童虽常伴有焦虑和抑郁等消极情绪,但学业成绩通常优异。儿童有时可能因过于关注失眠对学业成绩的影响而使症状加重。(3)其他:家族史、情绪行为问题、体格检查、辅助检查、睡眠评估。(4)标准化睡眠问卷/量表:除了以上成人部分的量表可以使用外,适用于儿童的国内标准化

问卷/量表如下:儿童睡眠习惯问卷(CSHQ)^[69]和儿童睡眠紊乱量表(SDSC)^[70]。CSHQ 适用于 4~10 岁儿童,SDSC 适用于 6~14 岁儿童。婴幼儿阶段国内尚无标准化问卷,仅有的简明婴儿睡眠问卷(BISQ)可用于了解 0~3 岁婴幼儿的睡眠状况^[71],但没有确立评分系统及划界值。

3. 干预策略:(1)行为治疗(标准):行为治疗对儿童失眠的干预效果显著^[20,62,65,72],应当作为首选方案:①标准消退法:从安置儿童上床睡觉到早上起床,除了安全和健康方面的考虑,需要忽视儿童的不当行为(如哭闹、叫喊);目标是通过撤去对不当行为的强化而使其减少或消失;②渐进消退法:在预设的一段时间内先忽视儿童的睡前不当行为(哭闹、发脾气或反复要求),然后再简短察看儿童的情况;可使用渐变时间(如先 5 min,再 10 min)或固定时间(每隔 5 min);与标准消退法一样,目标是培养儿童的自我安抚能力,使儿童能够不依赖外界的特定条件而学会独立入睡;③良好睡前程序:帮助儿童建立一套固定顺序、愉快、安静的睡前程序,为睡眠做好准备;可以暂时性地推迟儿童的就寝时间,以便能在希望的时间内睡着,随后按照一定的时间表(如 15 min)逐渐将就寝时间提前;如果儿童不能在希望的时间内睡着,就让儿童起床,处于安静平和的环境下,待儿童想睡了再上床;④定时提前唤醒:对儿童夜醒规律进行详细记录,然后在常规夜醒时间前 15~30 min,轻拍唤醒儿童,再让其重新入睡,从而使常规夜醒不再出现;这一方法尽管被证明有效,但是父母接受度较低,且不适用于低龄儿童;⑤父母教育/预防:通过对家长进行宣传教育,预防睡眠问题的发生;这通常要与其他行为治疗技术结合使用;⑥其他:如睡眠卫生习惯、认知重建、放松训练、睡眠限制、刺激控制等,可参考成人部分。(2)药物治疗(临床建议):行为治疗效果不显著时,可采用药物治疗^[20,65,73]。药物治疗通常只用于儿童慢性失眠,并与行为治疗联合使用,用药时间也不宜过长,并须严密监测。FDA 至今未批准任何一种专门治疗 16 岁以下儿童失眠的药物,且治疗成人失眠的多数药物不推荐用于儿童^[20,65,67]。儿童失眠药物治疗的有效性、安全性和耐受性方面尚缺乏足够的循证证据支持,更多的是基于临床经验。存在药物的适应证时,建议考虑:①药物应当针对主要症状;②使用催眠药物前应先治疗其他睡眠障碍(如阻塞性睡眠呼吸暂停、不宁腿综合征和周期性肢体运动障碍等);③选择药物需权衡利弊,与儿童的年龄和神经

发育水平相适应。儿童失眠可选用的治疗药物类型包括抗组胺类、 α -受体激动剂、褪黑素、铁剂、BzRAs 等^[20,65,67]。

指南制定委员会成员:

组长:韩芳(北京大学人民医院呼吸内科)

副组长:唐向东(四川大学华西医院睡眠医学中心);张斌(南方医科大学南方医院精神心理科)

专家组成员(排名不分先后):陈贵海(安徽医科大学附属巢湖医院神经内科);邓丽影(南昌大学第二附属医院神经内科);顾平(河北医科大学第一医院神经内科);荣润国、何国华、张继辉(香港中文大学医学院精神科学系);何金彩(温州医科大学附属第一医院神经内科);黄志力(复旦大学基础医学院);贾福军(广东省人民医院,广东省精神卫生中心);江帆、王广海(上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心发育行为儿科,儿科转化医学研究所);汪卫东、刘艳骄(中国中医科学院广安门医院睡眠中心);陆林、孙洪强、张卫华(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心理科);宿长军(第四军医大学唐都医院神经科);王莞尔(北大国际医院睡眠医学中心);王玉平、詹淑琴(首都医科大学宣武医院神经内科);徐建、许良(上海市中医院脑病科);张熙(解放军总医院神经内科);赵忠新、吴惠涓(上海长征医院神经内科);周俊英(四川大学华西医院睡眠医学中心);刘帅(南方医科大学南方医院精神心理科)

主执笔人:张斌(南方医科大学南方医院精神心理科)

参 考 文 献

- [1] American Academy of Sleep Medicine. International Classification of Sleep Disorders (3rd ed.) [M]. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2014.
- [2] Janson C, Lindberg E, Gislason T, et al. Insomnia in men—a 10-year prospective population based study [J]. Sleep, 2001, 24(4): 425-430.
- [3] Schutte-Rodin S, Broch L, Buysse D, et al. Clinical guideline for the evaluation and management of chronic insomnia in adults [J]. J Clin Sleep Med, 2008, 4(5): 487-504.
- [4] Riemann D, Spiegelhalter K, Feige B, et al. The hyperarousal model of insomnia: a review of the concept and its evidence [J]. Sleep Med Rev, 2010, 14(1): 19-31. DOI: 10.1016/j.smrv.2009.04.002.
- [5] Smith MT, Perlis ML, Park A, et al. Comparative meta-analysis of pharmacotherapy and behavior therapy for persistent insomnia [J]. Am J Psychiatr, 2002, 159(1): 5-11. DOI: 10.1176/appi.ajp.159.1.5.
- [6] 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.
- [7] Morin CM, Leblanc M, Ivers H, et al. Monthly fluctuations of insomnia symptoms in a population-based sample [J]. Sleep, 2014, 37(2): 319-326. DOI: 10.5665/sleep.3406.
- [8] Zhang J, Lam SP, Li SX, et al. Long-term outcomes and predictors of chronic insomnia: a prospective study in Hong Kong Chinese adults [J]. Sleep Med, 2012, 13(5): 455-462. DOI: 10.1016/j.sleep.2011.11.015.

- [9] Chiu HF, Leung T, Lam LC, et al. Sleep problems in Chinese elderly in Hong Kong[J]. *Sleep*, 1999, 22(6): 717-726.
- [10] Zhang B, Wing YK. Sex differences in insomnia: a meta-analysis[J]. *Sleep*, 2006, 29(1): 85-93.
- [11] Kalmbach DA, Pillai V, Arnedt JT, et al. Identifying At-Risk Individuals for Insomnia Using the Ford Insomnia Response to Stress Test[J]. *Sleep*, 2016, 39(2): 449-456. DOI: 10.5665/sleep.5462.
- [12] Spielman AJ, Caruso LS, Glovinsky PB. A behavioral perspective on insomnia treatment[J]. *Psychiatr Clin North Am*, 1987, 10(4): 541-553.
- [13] Daley M, Morin CM, LeBlanc M, et al. The economic burden of insomnia: direct and indirect costs for individuals with insomnia syndrome, insomnia symptoms, and good sleepers[J]. *Sleep*, 2009, 32(1): 55-64.
- [14] 刘贤臣, 唐茂芹. 匹兹堡睡眠质量指数的信度和效度研究[J]. *中华精神科杂志*, 1996, 29(2): 103-107.
- [15] 肖卫东, 刘平, 马弘, 等. 睡眠障碍评定量表的信度和效度分析[J]. *中国心理卫生杂志*, 2007, 21(1): 40-41, 51. DOI: 10.3321/j.issn:1000-6729.2007.01.013.
- [16] Damiani MF, Quaranta VN, Falcone VA, et al. The Epworth Sleepiness Scale: conventional self vs physician administration[J]. *Chest*, 2013, 143(6): 1569-1575. DOI: 10.1378/chest.12-2174.
- [17] Morin CM, Belleville G, Belanger L, et al. The Insomnia Severity Index: psychometric indicators to detect insomnia cases and evaluate treatment response[J]. *Sleep*, 2011, 34(5): 601-608.
- [18] 张斌, 郝彦利, 荣润国. 清晨型与夜晚型评定量表的信度与效度[J]. *中国行为医学科学*, 2006, 15(9): 856-858. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-6554.2006.09.044.
- [19] Yang CM, Hung CY, Lee HC. Stress-related sleep vulnerability and maladaptive sleep beliefs predict insomnia at long-term follow-up[J]. *J Clin Sleep Med*, 2014, 10(9): 997. DOI: 10.5664/jcs.m.4036.
- [20] Pinto Jr LR, Alves RC, Caixeta E, et al. New guidelines for diagnosis and treatment of insomnia[J]. *Arq Neuropsiquiat*, 2010, 68(4): 666-675. DOI: 10.1590/S0004-282X2010000400038.
- [21] Littner M, Hirshkowitz M, Kramer M, et al. Practice parameters for using polysomnography to evaluate insomnia: an update[J]. *Sleep*, 2003, 26(6): 754-760.
- [22] Kryger MH, Roth T, Dement WC. Principles and Practice of Sleep Medicine (Fourth Edition)[M]. Philadelphia: Saunders, 2005.
- [23] Littner MR, Kushida C, Wise M, et al. Standards of Practice Committee of the American Academy of Sleep Medicine. Practice parameters for clinical use of the multiple sleep latency test and the maintenance of wakefulness test[J]. *Sleep*, 2005, 28(1): 113-121.
- [24] Morgenthaler T, Alessi C, Friedman L, et al. Practice parameters for the use of actigraphy in the assessment of sleep and sleep disorders: an update for 2007[J]. *Sleep*, 2007, 30(4): 519-529.
- [25] 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[J]. *中华神经科杂志*, 2012, 45(7): 534-540. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2012.07.022.
- [26] Huedo-Medina TB, Kirsch I, Middlemass J, et al. Effectiveness of non-benzodiazepine hypnotics in treatment of adult insomnia: meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration[J]. *BMJ*, 2012, 345: e8343. DOI: 10.1136/bmj.e8343.
- [27] Winkelman JW. Clinical Practice. Insomnia Disorder[J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(15): 1437-1444. DOI: 10.1056/NEJMcpl412740.
- [28] Winokur A, DeMartinis NA 3rd, McNally DP, et al. Comparative effects of mirtazapine and fluoxetine on sleep physiology measures in patients with major depression and insomnia[J]. *J Clin Psychiatry*, 2003, 64(10): 1224-1229. DOI: 10.4088/JCP.v64n1013.
- [29] Silvestri R, Pace-Schott EF, Gersh T, et al. Effects of fluvoxamine and paroxetine on sleep structure in normal subjects: a home-based Nightcap evaluation during drug administration and withdrawal[J]. *J Clin Psychiat*, 2001, 62(8): 642-652. DOI: 10.4088/JCP.v62n0812.
- [30] Westenberg H, Sandner C. Tolerability and safety of fluvoxamine and other antidepressants[J]. *Int J Clin Pract*, 2006, 60(4): 482-491. DOI: 10.1111/j.1368-5031.2006.00865.x.
- [31] Yeung WF, Chung KF, Yung KP, et al. Doxepin for insomnia: a systematic review of randomized placebo-controlled trials[J]. *Sleep Med Rev*, 2015, 19: 75-83. DOI: 10.1016/j.smrv.2014.06.001.
- [32] Krystal AD, Lankford A, Durrence HH, et al. Efficacy and safety of doxepin 3 and 6 mg in a 35-day sleep laboratory trial in adults with chronic primary insomnia[J]. *Sleep*, 2011, 34(10): 1433-1442. DOI: 10.5665/sleep.1294.
- [33] Herring WJ, Connor KM, Ivgy-May N, et al. Suvorexant in Patients With Insomnia: Results From Two 3-Month Randomized Controlled Clinical Trials[J]. *Biol Psychiatry*, 2016, 79(2): 136-148. DOI: 10.1016/j.biopsych.2014.10.003.
- [34] van Maanen A, Meijer AM, van der Heijden KB, et al. The effects of light therapy on sleep problems: A systematic review and meta-analysis[J]. *Sleep Med Rev*, 2016, 29: 52-62. DOI: 10.1016/j.smrv.2015.08.009.
- [35] Massimini M, Ferrarelli F, Esser SK, et al. Triggering sleep slow waves by transcranial magnetic stimulation[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2007, 104(20): 8496-8501. DOI: 10.1073/pnas.0702495104.
- [36] 肖晓玲, 刘志顺. 不同时间电针治疗失眠疗效评价[J]. *针刺研究*, 2008, 33(3): 201-204. DOI: 10.3969/j.issn.1000-0607.2008.03.013.
- [37] Yeung WF, Chung KF, Zhang SP, et al. Electroacupuncture for primary insomnia: a randomized controlled trial[J]. *Sleep*, 2009, 32(8): 1039-1047.
- [38] Ruan JW, Wang CH, Liao XX, et al. Electroacupuncture treatment of chronic insomnias[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2009, 122(23): 2869-2873.
- [39] Dørheim SK, Bjorvatn B, Eberhard-Gran M. Insomnia and depressive symptoms in late pregnancy: a population-based study[J]. *Behav Sleep Med*, 2012, 10(3): 152-166. DOI: 10.1080/15402002.2012.660588.
- [40] Kizilirmak A, Timur S, Kartal B. Insomnia in pregnancy and factors related to insomnia[J]. *Scientific World Journal*, 2012, 2012: 197093. DOI: 10.1100/2012/197093.
- [41] Okun ML, Ebert R, Saini B. A review of sleep-promoting medications used in pregnancy[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2015, 212(4): 428-441. DOI: 10.1016/j.ajog.2014.10.1106.
- [42] Sharma SK, Nehra A, Sinha S, et al. Sleep disorders in pregnancy and their association with pregnancy outcomes: a prospective observational study[J]. *Sleep Breath*, 2016, 20(1): 87-93. DOI: 10.1007/s11325-015-1188-9.
- [43] Jones CR. Diagnostic and management approach to common sleep disorders during pregnancy[J]. *Clin Obstet Gynecol*, 2013, 56(2): 360-371. DOI: 10.1097/GRF.0b013e318282717.
- [44] Artama M, Gissler M, Malm H, et al. Nationwide register-based surveillance system on drugs and pregnancy in Finland 1996-2006[J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2011, 20(7): 729-738. DOI: 10.1002/pds.2159.
- [45] Iqbal MM, Sobhan T, Ryals T. Effects of commonly used benzodiazepines on the fetus, the neonate, and the nursing infant[J]. *Psychiatr Serv*, 2002, 53(1): 39-49. DOI: 10.1176/

- appi. ps. 53. 1. 39.
- [46] Wikner BN, Källén B. Are hypnotic benzodiazepine receptor agonists teratogenic in humans? [J]. *J Clin Psychopharmacol*, 2011, 31 (3): 356-359. DOI: 10. 1097/JCP. 0b013e3182197055.
- [47] Lin AE, Peller AJ, Westgate MN, et al. Clonazepam use in pregnancy and the risk of malformations[J]. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*, 2004, 70(8): 534-536. DOI: 10. 1002/bdra. 20051.
- [48] Reis M, Källén B. Combined use of selective serotonin reuptake inhibitors and sedatives/hypnotics during pregnancy: risk of relatively severe congenital malformations or cardiac defects. A register study[J]. *BMJ Open*, 2013, 3(2). pii: e002166. DOI: 10. 1136/bmjopen-2012-002166.
- [49] Wang LH, Lin HC, Lin CC, et al. Increased risk of adverse pregnancy outcomes in women receiving zolpidem during pregnancy[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2010, 88(3): 369-374. DOI: 10. 1038/clpt. 2010. 97.
- [50] Eros E, Czeizel AE, Rockenbauer M, et al. A population-based case-control teratologic study of nitrazepam, medazepam, tofisopam, alprazolam and clonazepam treatment during pregnancy [J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2002, 101(2): 147-154. DOI: 10. 1016/S0301-2115(01)00545-0.
- [51] Diav-Citrin O, Okotore B, Lucarelli K, et al. Pregnancy outcome following first-trimester exposure to zopiclone: a prospective controlled cohort study[J]. *Am J Perinat*, 1999, 16(4): 157-160. DOI: 10. 1055/s-2007-993850.
- [52] Wikner BN, Stiller CO, Bergman U, et al. Use of benzodiazepines and benzodiazepine receptor agonists during pregnancy: neonatal outcome and congenital malformations[J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2007, 16(11): 1203-1210. DOI: 10. 1002/pds. 1457.
- [53] de Vries NK, van der Veere CN, Reijneveld SA, et al. Early neurological outcome of young infants exposed to selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy: results from the observational SMOK study [J]. *PLoS One*, 2013, 8 (5): e64654. DOI: 10. 1371/journal. pone. 0064654.
- [54] Austin MP, Karatas JC, Mishra P, et al. Infant neurodevelopment following in utero exposure to antidepressant medication[J]. *Acta Paediatr*, 2013, 102(11): 1054-1059. DOI: 10. 1111/apa. 12379.
- [55] Huang H, Coleman S, Bridge JA, et al. A meta-analysis of the relationship between antidepressant use in pregnancy and the risk of preterm birth and low birth weight[J]. *Gen Hosp Psychiatry*, 2014, 36(1): 13-18. DOI: 10. 1016/j. genhosppsych. 2013. 08. 002.
- [56] Myles N, Newall H, Ward H, et al. Systematic meta-analysis of individual selective serotonin reuptake inhibitor medications and congenital malformations[J]. *Aust N Z J Psychiatry*, 2013, 47(11): 1002-1012. DOI: 10. 1177/0004867413492219.
- [57] Khazaie H, Rezaie L, Darvishi F, et al. Treatment of paradoxical insomnia with atypical antipsychotic drugs. A comparison of olanzapine and risperidone[J]. *Neurosciences (Riyadh)*, 2013, 18(1): 64-69. DOI: 10. 1016/j. sleep. 2013. 11. 389.
- [58] Foley DJ, Monjan AA, Brown SL, et al. Sleep complaints among elderly persons: an epidemiologic study of three communities[J]. *Sleep*, 1995, 18(6): 425-432.
- [59] Morin CM, Colecchi C, Stone J, et al. Behavioral and pharmacological therapies for late-life insomnia: a randomized controlled trial[J]. *JAMA*, 1999, 281(11): 991-999. DOI: 10. 1001/jama. 281. 11. 991.
- [60] McCurry SM, Logsdon RG, Teri L, et al. Evidence-based psychological treatments for insomnia in older adults[J]. *Psychol Aging*, 2007, 22(1): 18-27. DOI: 10. 1037/0882-7974. 22. 1. 18.
- [61] Alessi C, Vitiello MV. Insomnia (primary) in older people[J]. *BMJ Clin Evid*, 2011, pii: 2302.
- [62] Meltzer LJ, Mindell JA. Systematic review and meta-analysis of behavioral interventions for pediatric insomnia [J]. *J Pediatr Psychol*, 2014, 39 (8): 932-948. DOI: 10. 1093/jpepsy/ jsu041.
- [63] American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders [M]. 5th ed. Arlington, VA: American Psychiatric Pub, 2013.
- [64] 张继辉, 刘亚平, 潘集阳. 失眠与抑郁关系 2008-2013 年研究进展及存在问题[J]. *中国心理卫生杂志*, 2015, 29(2): 81-86. DOI: 10. 3969/j. issn. 1000-6729. 2015. 02. 001.
- [65] Owens JA, Mindell JA. Pediatric insomnia[J]. *Pediatr Clin North Am*, 2011, 58(3): 555-569. DOI: 10. 1016/j. pcl. 2011. 03. 011.
- [66] Bruni O, Angriman M. Pediatric insomnia: new insights in clinical assessment and treatment options [J]. *Arch Ital Biol*, 2015, 153(2-3): 154-166. DOI: 10. 12871/000398292015239.
- [67] Nunes ML, Bruni O. Insomnia in childhood and adolescence: clinical aspects, diagnosis, and therapeutic approach [J]. *J Pediatr (Rio J)*, 2015, 91(6 Suppl 1): S26-S35. DOI: 10. 1016/j. jped. 2015. 08. 006.
- [68] Owens JA, Dalzell V. Use of the 'BEARS' sleep screening tool in a pediatric residents' continuity clinic: a pilot study[J]. *Sleep Med*, 2005, 6(1): 63-69. DOI: 10. 1016/j. sleep. 2004. 07. 015.
- [69] 李生慧, 金星明, 沈晓明, 等. 儿童睡眠习惯问卷中文版制定及测量性能考核[J]. *中华儿科杂志*, 2007, 45(3): 176-180. DOI: 10. 3760/j. issn:0578-1310. 2007. 03. 005.
- [70] Bruni O, Ottaviano S, Guidetti V, et al. The Sleep Disturbance Scale for Children (SDSC) Construct ion and validation of an instrument to evaluate sleep disturbances in childhood and adolescence[J]. *J Sleep Res*, 1996, 5(4): 251-261.
- [71] Sadeh A. A brief screening questionnaire for infant sleep problems: validation and findings for an Internet sample [J]. *Pediatrics*, 2004, 113(6): e570-e577. DOI: 10. 1542/peds. 113. 6. e570.
- [72] Mindell JA, Kuhn B, Lewin DS, et al. Behavioral treatment of bedtime problems and night wakings in infants and young children [J]. *Sleep*, 2006, 29(10): 1263-1276.
- [73] Owens JA. Pharmacotherapy of pediatric insomnia [J]. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2009, 48(2): 99-107. DOI: 10. 1097/CHI. 0b013e3181930639.

(收稿日期:2017-02-08)

(本文编辑:宋国营)