

慢性失眠的评价和治疗

田海军, 黄流清*, 赵忠新

(第二军医大学长征医院神经内科, 上海 200003)

[摘要] 慢性失眠是一种严重影响人类健康的病症, 大约有 10%~15% 的成年人患有慢性失眠。关于慢性失眠病因的研究尚不能得出明确结论, 可能与遗传、激素分泌水平以及日常生活习惯有关。失眠不仅可以引起各种并发症, 影响患者生活质量, 还给社会、家庭和个人带来了一定的经济负担。慢性失眠的诊断应根据患者的睡眠史、用药史、精神疾病史及各种检查结果, 有条件时结合国际通用的诊断标准进行评价。目前对于失眠的治疗主要包括非处方药物(OTC)的服用、处方类药物的使用、自服酒精类饮料、认知行为疗法以及褪黑素和一些传统医药疗法。有关慢性失眠的研究资料还比较有限, 仍需进行大量的实验室、临床研究工作才能进一步深入了解并解决这一社会公共问题。

[关键词] 入睡和睡眠障碍; 诊断; 治疗学; 综述文献

[中图分类号] R 741 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2006)05-0538-03

Assessment and treatment of chronic insomnia

TIAN Hai-jun, HUANG Liu-qing*, ZHAO Zhong-xin (Department of Neurology, Changzheng Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200003, China)

[ABSTRACT] Chronic insomnia is a severe disease that seriously influence the human health, and about 10%-15% of the adults suffer from it. No definite conclusion has been made about its etiology up to now, possibly associated with heredity, hormone secretion and living habits. Insomnia not only decreases the patients' quality of life, but also adds burden to society, families and individuals. The diagnosis of chronic insomnia should be based on the patients' sleep history, medication history, psychiatric history and necessary examinations. International diagnosis criteria should be combined if possible. Presently the treatments for chronic insomnia mainly include the OTC medicine, prescription drugs, self-medication with alcoholic beverage, cognitive behavior therapy, melatonin and some traditional herbal therapies. Limited information is available presently about insomnia and a large amount of laboratory and clinical research need to be done to further understand and solve this public problem.

[KEY WORDS] sleep initiation and maintenance disorders; diagnosis; therapeutics; review literature

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2006, 27(5): 538-540]

随着生活节奏加快和精神压力加大, 慢性失眠对生活质量的越来越引起人们的关注。大约有 10%~15% 的成年人患有慢性失眠, 对其病因的研究尚无明确结论。有关失眠的诊断和治疗的研究已取得一定的进展, 但仍需要更多的大样本长期临床研究资料以形成比较完善的结论。

1 慢性失眠的分类、病因和患病率

失眠是指在合适的睡眠环境中不能进行正常的睡眠, 主要表现为入睡困难、维持睡眠困难、过早觉醒和睡后无恢复感, 可引起躯体功能障碍或明显不适感^[1]。绝大多数患者为慢性病程, 目前慢性失眠病程报道最短界定为超过 30 d, 也有认为需达 6 个月^[1]。据 DSM-IV 标准, 慢性失眠又可分为原发性和继发性两类。继发性可由抑郁焦虑症、创伤后应激障碍、心脏病、卒中、消化道溃疡等精神或躯体疾病引起。但 NIH 认为由于目前对失眠病因学机制的研究还比较有限, 尚不能完全肯定这些疾病与失眠之间的因果关系, 故提出并发性失眠(comorbid insomnia)的概念更为合适。原发性慢性失眠的诊断缺乏特异性指标, 主要是一种排除性诊断。当可能引起失眠的病因被排除或治疗痊愈以后, 仍留失眠症状即可诊断为原发性失眠^[2]。

一般认为, 慢性失眠与日常生活习惯、吸烟、咖啡类饮料的摄入、职业因素^[3](如工作时间表、环境和职业应激等)有关。如 Sanchez-Ortuno 等^[4]通过对 1 498 例普通人群进行日记和问卷调查总睡眠时间、卧床时间、咖啡、酒和烟草、安眠药、日间瞌睡等, 进行多变量分析发现咖啡摄入量增加可使卧床时间减少, 但睡眠时间、日间嗜睡情况与日咖啡摄入量无关。近年来, 遗传、体内激素分泌和免疫等在慢性失眠中的作用受到关注。Dauvilliers 等^[5]问卷调查 256 例慢性失眠者一级亲属中的失眠病史, 结合多导睡眠记录仪评估, 并与对照组家庭成员失眠基础发病率比较, 结果在 77 例原发性失眠患者中 72.7% 报告存在家族性失眠现象, 非失眠对照组为 24.1%, 精神性失眠(104 例)为 43.3%, 其中母亲是最容易失眠遗传给子代的亲属。家族性和原发性失眠起病年龄较早, 亦提示遗传因素与失眠有关。Saint 等^[6]在 19:00~09:00 时间段内每 2 h 间隔观察失眠患者外周血液中的 IL-6 水平, 结果显示整个观察期患者夜间 IL-6 分泌显著增加, 分泌总量与主观睡眠质量、慢波睡眠量呈负相关, 与觉醒时间

[作者简介] 田海军, 硕士生. E-mail: navytian@163.com

* Corresponding author. E-mail: laoh@sh163e.sta.net.cn

呈正相关。亦有体内5-羟色胺能活性变化参与原发性慢性失眠发生的证据。通过PET扫描显示,失眠患者大脑半球葡萄糖糖代谢率高于对照组;睡眠时对其进行脑电图监测发现 β 波活跃而 θ 波和 δ 波受到抑制;此外患者的24h代谢率升高,促肾上腺皮质激素和糖皮质激素分泌水平也升高^[7]。

早期调查资料显示约5%~35%成年人患失眠,妇女、老年人以及慢性疾病患者患病比例更高^[8]。但有研究者认为被调查者常混淆失眠症状和慢性失眠。实际上,36.5%诉有失眠患者中仅有1/4表示睡眠不佳对日常生活或自身感觉造成不良影响。Roth等^[9]调查发现约10%~15%的成年人患有慢性失眠,另有25%~35%曾有过短暂或一过性睡眠障碍,约2/3失眠患者同时患有其他精神或躯体疾病。

慢性失眠不仅降低生活质量、影响工作效率、增加事故隐患、增加精神疾病危险,还给社会和个人带来一定的经济压力。美国每年用于失眠的医疗费用达140亿美元,失眠患者年均医疗费用是非失眠者的2倍^[10]。因生产效率低及事故发生所造成的间接损失更高达800亿美元(1994年)。

2 慢性失眠的诊断和评价

诊断标准:常用的有《精神类疾病诊断和统计手册》第4版(DSM-IV)、《国际疾病分类》第10版(ICD-10)和《国际睡眠障碍分类指南》(ICSD)。这些标准大体上类似,在一些失眠亚型划分上有所不同。DSM-IV将慢性失眠分为原发性和继发性。ICSD的2004年修订版则将原发性失眠细分为若干种类:“心理生理性失眠”定义为与1种或几种限定因素或觉醒过度有关的失眠;“睡眠状态感觉障碍”是指对睡眠以及觉醒状态的自身感觉改变;“特发性失眠”发病年龄较早,多数病因不明,可能与睡眠觉醒中枢功能障碍有关。该标准实用性和标准性都较高。

NIH^[1]建议,失眠病人初诊时,应详细了解以下问题:(1)睡眠史:为诊断最关键的一步,通常采用问卷调查表,掌握睡眠障碍主诉的性质、失眠的持续时间、严重程度及进展情况、并发疾病情况及表现形式,形成初步的定性分类;(2)用药史:既往药物疗效有助于指导进一步治疗;(3)精神病史:确定是否为原发性失眠;(4)体检:重点检查眼、耳、鼻、喉、颈部以及血压情况;(5)实验室检查:如多导睡眠图监测等。

慢性失眠评价的其他工具包括:睡眠日记能通过翔实的文字资料记录患者睡眠-觉醒周期;多导睡眠图多用于考虑可能有其他睡眠障碍的患者,如睡眠呼吸暂停综合征等;肢体活动电图(actigraphy)可佩戴在手腕上,通过感受患者睡眠期的肢体运动情况以推断睡眠-觉醒周期,但其实用性还有待进一步证实。

3 慢性失眠的治疗

对于慢性失眠的治疗有很多临床报道,但仍然不能形成明确的治疗指南应用于临床。流行病学调查显示,目前最常用的方法是患者自服一些非处方类药物,其他方法还包括使用处方类催眠药物、患者自服酒精类饮料、认知行为疗法以及褪黑素和一些中草药疗法。

3.1 药物治疗 (1)非处方药:最常用的是一些抗组胺类药物(H_1 受体拮抗剂,如苯海拉明等)。对于这些药物疗效的评定尚缺乏系统性观察,而这些药物所引起的不良反应值得注意,包括次日残留的镇静作用、认知功能减退、谵妄(尤以老年人多见)、眼干燥感和视物模糊等。(2)处方药:传统的苯二氮受体激动剂使用有所减少,其中短期作用效果明显,但是长期服用这些药物可能会引起一些负面效果,这些负面效果包括白天残余的镇静作用、共济失调、认知能力受损、药物依赖性以及停药后的反跳现象。Poyares等^[11]的研究证实,长期服用苯二氮类药物反而会导致睡眠状况的恶化,且持续15d逐渐减量停药也并不能阻止一些睡眠参数的急性下降,但患者停药后的最终结局其慢波睡眠情况、 δ 波计数和睡眠质量评估结果均较停药前有所改善。最近新开发的具有苯二氮受体激动作用但不具备苯二氮结构的药物(唑吡坦、扎莱普隆和eszopiclone等)效果更好,不良反应更小,其临床应用也逐渐增多。Roth等^[12]报道失眠患者连续服用eszopiclone治疗12个月,能改善睡眠情况和白天的功能状态,长期使用不良反应仅为5%,主要是药物口感较差,无其他不良反应和耐药现象,尚需要进行大规模、长时间的临床观察。扎莱普隆能改善入睡情况,但维持睡眠的作用稍弱^[13]。(3)抗抑郁药:近20年来使用正逐渐增多,目前曲唑酮使用最多^[1],能显著改善各项睡眠参数,短期应用疗效稳定,但缺乏长期研究资料。多虑平的效果能持续4周以上。(4)其他处方药:如巴比妥类、抗精神病药物等,无论短期或者长期疗效观察均不能证实其有效性,由于其长期应用可能会发生难以处理的不良反应,故不主张临床使用。(5)中草药治疗:缬草根对睡眠结构有益,能够增加深睡眠时间,不良反应小,更适合慢性失眠和老年人,起效慢(2~3周左右),宜长期使用。卡法根和缬草根能改善睡眠和应激障碍,联合应用效果更好。但卡法根因严重肝毒性而被禁用。(6)芳香疗法(薰衣草、甘菊、香水树):能改善睡眠。西番莲在动物实验证实有镇静作用,此外,蜜蜂花、蛇麻花等均能改善睡眠,但缺乏实验室研究资料^[14]。

3.2 认知行为疗法 认知行为疗法(CBT)是目前采用最多的一种心理学疗法。行为治疗起源于20世纪70年代,包括放松训练、刺激控制和睡眠限制等,此后又加入了认知治疗的方法。认知疗法主要是纠正患者对于睡眠和睡眠不足的错误认识,而减轻焦虑,改善失眠。当认知疗法和行为治疗结合起来后,形成了新的认知行为疗法,这种方法被证明与药物治疗同样有效,且在治疗后仍能维持疗效。CBT治疗缩短入睡时间、维持睡眠均明显优于仅靠自我调节而无其他治疗的对照组(SMC)^[15]。对SMC组患者进行后续的认知行为治疗(CBT-DEF),1年后观察CBT-DEF组具有了和CBT组同样的疗效,并且这种疗效也能够维持较长时间。此后的随访调查发现CBT治疗后疗效仍能继续维持,并且在初始使用过药物治疗的患者中,84%的患者可以不用药物治疗仍然维持疗效。Smith等^[16]以及Wang等^[17]的研究证实规范性CBT方法的综合应用的治疗效果优于任何单一方法治疗(如刺激控制、放松训练、教育或其他控制状态)。由于CBT治疗与药物治疗相比在安全、不良反应小方面有着明显的优

势,人们对药物治疗和 CBT 治疗的效果也做了对比研究。一项比较三唑仑和 CBT 疗效的研究表明,三唑仑在前 2 周缩短睡眠等待时间的效果更明显,但在 4 周以后 CBT 也达到了同样的效果。而另一项比较唑吡坦与 CBT 疗效的研究则发现 CBT 在整个观察期内均显示了更好的效果^[18]。关于药物治疗和 CBT 的疗效比较的荟萃分析表明:短期观察后者在缩短睡眠等待时间方面效果更为明显,其他指标则无显著差异^[19]。在 CBT 与药物治疗相结合疗效观察方面,既往的研究均显示 CBT 与药物相结合的综合疗法长期结果尚不如单一采用 CBT 治疗的效果^[18]。目前认为比较合理的解释是患者在应用药物能控制症状的情况下,其接受 CBT 治疗的依从性会明显下降。针对这一问题,Vallieres 等^[20]在 CBT 与药物治疗的结合策略方面做了进一步研究,长期观察发现初始采用药物治疗和 CBT 相结合,5 周后改为单用 CBT 治疗组与初始采用药物治疗 5 周后追加 CBT 治疗组以及单用 CBT 治疗组相比,前者长期疗效均高于其他两组。

3.3 其他可选择的治疗方法 褪黑素是松果体分泌的能调整昼夜节律的激素,能有效治疗昼夜节律紊乱,用于慢性失眠尚缺乏证据,长期使用安全性仍不清楚。褪黑素^[21]是高亲和力受体激动剂,有直接诱导睡眠的作用,分别用 20、50、100 mg 剂量治疗原发性慢性失眠,发现对睡眠参数改善均有明显效果,入睡前的等待时间分别减少了 31%、32% 和 41%。新推出的 ramelteon 是一种高选择性褪黑素受体 MT₁、MT₂ 的激动剂,能明显缩短入睡潜伏期、延长总睡眠时间,且半衰期较短,无明显次日残留作用,主要不良反应为头痛、嗜睡、咽喉疼痛等。

自服酒精类饮料在国外较为常见,国内相对少见。酒精类饮料对失眠的疗效缺乏证据,过量饮酒治疗慢性失眠弊大于利,且酒精影响睡眠质量,容易导致觉醒和早醒。

总之,关于慢性失眠症的研究还比较有限,还需要大量长期临床研究资料和实验室研究以得出明确结论。

[参考文献]

[1] National Institutes of Health. National Institutes of Health State of the Science Conference statement on Manifestations and Management of Chronic Insomnia in Adults[J]. *Sleep*, 2005,28:1048-1057.

[2] Thase ME. Correlates and consequences of chronic insomnia[J]. *Gen Hosp Psychiatry*, 2005,27:100-112.

[3] Metlaine A, Leger D, Choudat D. Socioeconomic impact of insomnia in working populations[J]. *Ind Health*, 2005, 43: 11-19.

[4] Sanchez-Ortuno M, Moore N, Taillard J, et al. Sleep duration and caffeine consumption in a French middle-aged working population[J]. *Sleep Med*, 2005, 6:247-251.

[5] Dauvilliers Y, Morin C, Cervena K, et al. Family studies in insomnia[J]. *J Psychosom Res*, 2005,58: 271-278.

[6] Saint HZ, Straub J, Pelissolo A. Temperament and character in primary insomnia[J]. *Eur Psychiatry*, 2005, 20: 188-192.

[7] Silber MH. Clinical practice. Chronic insomnia[J]. *N Engl J Med*, 2005, 353:803-810.

[8] McCall WV. Diagnosis and management of insomnia in older people[J]. *J Am Geriatr Soc*, 2005, 53(7 Suppl):S272-S277.

[9] Roth T. New developments for treating sleep disorders[J]. *J Clin Psychiatry*, 2001, 62(Suppl 10):3-4.

[10] Walsh JK, Ustun B. Prevalence and health consequences of insomnia[J]. *Sleep*, 1999, 22(Suppl 3):S427-S436.

[11] Poyares D, Guilleminault C, Ohayon MM, et al. Chronic benzodiazepine usage and withdrawal in insomnia patients[J]. *J Psychiatric Res*, 2004, 38:327-334.

[12] Roth T, Walsh JK, Krystal A, et al. An evaluation of the efficacy and safety of eszopiclone over 12 months in patients with chronic primary insomnia[J]. *Sleep Medicine*, 2005, 6: 487-495.

[13] Barbera J, Shapiro C. Benefit-risk assessment of zaleplon in the treatment of insomnia[J]. *Drug Saf*, 2005, 28: 301-318.

[14] Winkelman J, Pies R. Current patterns and future directions in the treatment of insomnia[J]. *Ann Clin Psychiatry*, 2005, 17: 31-40.

[15] Espie CA, Inglis SJ, Tessler S, et al. The clinical effectiveness of cognitive behaviour therapy for chronic insomnia: implementation and evaluation of a sleep clinic in general medical practice[J]. *Behav Res Ther*, 2001, 39: 45-60.

[16] Smith MT, Huang MI, Manber R. Cognitive behavior therapy for chronic insomnia occurring within the context of medical and psychiatric disorders[J]. *Clin Psychol Rev*, 2005, 25: 559-592.

[17] Wang MY, Wang SY, Tsai PS. Cognitive behavioural therapy for primary insomnia: a systematic review[J]. *J Adv Nurs*, 2005, 50: 553-564.

[18] Jacobs GD, Pace-Schott EF, Stickgold R, et al. Cognitive behavior therapy and pharmacotherapy for insomnia: a randomized controlled trial and direct comparison[J]. *Arch Intern Med*, 2004, 164:1888-1896.

[19] Smith MT, Perlis ML, Park A, et al. Comparative meta-analysis of pharmacotherapy and behavior therapy for persistent insomnia[J]. *Am J Psychiatry*, 2002, 159:5-11.

[20] Vallieres A, Morin CM, Guay B. Sequential combinations of drug and cognitive behavioral therapy for chronic insomnia: an exploratory study[J]. *Behav Res Ther*, 2005, 43: 1611-1630.

[21] Zemlan FP, Mulchahey JJ, Scharf MB, et al. The efficacy and safety of the melatonin agonist beta-methyl-6-chloromelatonin in primary insomnia: a randomized, placebo-controlled, cross-over clinical trial[J]. *J Clin Psychiatry*, 2005, 66: 384-390.

[收稿日期] 2005-12-20 [修回日期] 2006-03-28

[本文编辑] 尹 茶