

中国成人失眠诊断与治疗指南(2023 版)

中华医学会神经病学分会睡眠障碍学组

通信作者:王玉平,首都医科大学宣武医院神经内科,北京 100053, Email:

wangyuping01@sina.cn

【摘要】 失眠是最为常见的睡眠问题之一。《中国成人失眠诊断与治疗指南(2023 版)》是结合了前版指南使用经验和当前具体国情,参考了国内外相关研究进展、新药和新型诊疗方法的应用,依照循证医学证据及时制订的。本指南主要的变化包括:(1)更新了失眠的临床评估内容;(2)更新了失眠药物治疗和心理治疗的相关推荐意见;(3)新增了失眠的中国民族医药治疗推荐意见;(4)新增了青少年及儿童等特殊人群以及伴有或共病其他疾病人群失眠的治疗推荐意见。新版指南在内容上更丰富,且科学性和实用性更强,更具临床指导价值。

【关键词】 失眠; 诊断; 治疗; 指南

Chinese guideline for diagnosis and treatment of insomnia (2023)

Chinese Society of Sleep Disorders

Corresponding author: Wang Yuping, Department of Neurology, Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing 100053, China

【Abstract】 Insomnia is the most common sleep disorder. "Chinese guideline for diagnosis and treatment of insomnia (2023)" was formulated promptly to update the previous version on the basis of the principle of evidence-based medicine, in consideration of the experience in using the previous version and Chinese conditions, referring to research progress, drug application, diagnosis, and treatment for insomnia at home and abroad. The modifications of the guideline mainly include: (1) updating the clinical assessment of insomnia; (2) updating the recommendations for pharmacological and psychological therapy for insomnia; (3) adding the recommendations for traditional Chinese medicine treatment of insomnia; (4) adding the recommended insomnia treatment for particular populations, e. g. adolescents, children, as well as for people with co-morbidities. The new edition can be used as a more extensive, scientific, and practical guide for clinicians.

【Key words】 Insomnia; Diagnosis; Treatment; Guideline

Conflicts of interest: None declared

失眠(insomnia)是最为常见的睡眠问题之一。失眠患病率因不同的调查人群、方法和诊断标准而变化很大。2017年发表的一项包含17项研究的荟萃分析结果显示,我国普通人群有临床意义的失眠患病率,按匹兹堡睡眠质量指数(Pittsburgh Sleep Quality Index, PSQI)或阿森斯失眠量表(Athens Insomnia Scale, AIS)评估为15%^[1]。在全球

COVID-19大流行期间,数百万人的睡眠受到影响,有报道全球失眠症状的患病率为20%~45%^[2]。我国一项在线调查结果显示,COVID-19大流行期间的失眠患病率为29.2%^[3]。长期失眠影响个体的正常生活和工作,增加罹患各种健康问题的风险。严重的睡眠缺失会降低患者的工作效率和警觉水平,甚至有可能引发恶性意外事故,造成巨大损失^[4,5]。

DOI:10.3760/cma.j.cn113694-20240406-00209

收稿日期 2024-04-06 本文编辑 汪谋岳

引用本文: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(2023 版)[J]. 中华神经科杂志, 2024, 57(6): 560-584. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20240406-00209.



为规范国内失眠的诊断和治疗,相关领域的专家于2006年发表了《中国失眠定义、诊断及药物治疗专家共识(草案)》^[6],进而于2012年在循证医学框架内经过广泛讨论推出《中国成人失眠诊断与治疗指南》^[7],并于2018年发表了更新版的《中国成人失眠诊断与治疗指南(2017版)》^[8]。该系列共识、指南为临床医师提供了越来越全面、规范、具有操作性的成人失眠诊疗方案。近年来,随着失眠相应新型治疗药物的上市、新型诊疗方法的出现和临床研究证据的不断积累,国内针对失眠的临床诊疗经验也在不断丰富,这些变化促成了本次修订工作。

本修订版由中华医学会神经病学分会睡眠障碍学组牵头,并组织相关专家,结合国内失眠诊疗实践的现状,经广泛讨论后形成。

修订说明和适用范围

专家组参考国际失眠相关指南和临床实践标准^[9-21],回顾2017年9月至2023年8月新发表的文献资料,结合前版指南使用经验和当前具体国情,依照循证医学证据提出失眠的诊断和治疗推荐意见。作为2017版指南的替代更新版本,本指南主要的变化包括:(1)更新了失眠的临床评估内容;(2)根据新的证据和我国国情更新了失眠药物治疗和心理治疗的相关推荐意见;(3)新增了失眠的中国民族医药治疗推荐意见;(4)新增了青少年及儿童等特殊人群以及伴有或共病其他疾病人群失眠的治疗推荐意见。本指南的目标人群为成人和6岁及以上的青少年儿童,不包括6岁以下人群。本指南适用于所有的临床医师,旨在提供易于临床操作且符合我国国情的失眠诊疗规范。指南是针对临床特定问题进行广泛医疗实践后的总结,即使是较低级别的推荐,所涉及的临床实践仍强于单一的个人经验,理应成为临床实践的重要指导;在使

用过程中应结合患者具体病情,评估潜在风险,实施个体化的精准医学诊疗。

证据等级与推荐强度

本指南的证据等级和推荐强度基于中华医学会发布的《中国制订/修订临床诊疗指南的指导原则(2022版)》^[22],参考牛津循证医学中心2011年的证据等级标准(OCEBM 2011版)进行证据分级^[23]。证据等级分为“高(A)、中(B)、低(C)、极低(D)”四级,推荐强度分为“强(I)、弱(II)”二级(表1)。专家小组成员对于每一条意见的推荐方向及推荐强度进行投票表决,至少获得80%以上参与者的认可方形成最终推荐意见。

失眠的定义

失眠是指尽管有合适的睡眠机会和睡眠环境,依然对睡眠时间和(或)睡眠质量感到不满意,并且影响日间功能或引起躯体不适的一种主观体验。失眠达到一定的频率和持续时间,并且达到影响日常生活的程度(本文所涉及的失眠,是作为一种疾病并且需要进行干预的)。主要症状表现为入睡困难(成人入睡潜伏期超过30 min)、睡眠维持障碍(整夜觉醒次数≥2次)、早醒、睡眠质量下降和总睡眠时间减少(通常少于6.5 h),症状每周至少出现3次,并且必须伴有日间功能障碍或日间的痛苦体验。失眠引起的日间功能障碍主要包括疲劳、情绪低落或易激惹、躯体不适、认知障碍、焦虑情绪等^[12]。部分人群虽然睡眠时间较短(如短睡眠者),但没有与失眠有关的日间损害症状,不应被诊断为失眠。如果失眠是由于其他睡眠-觉醒障碍、精神障碍、其他医学情况或某种物质或药物引起的,也不应诊断为失眠,只有当失眠是临床关注的独立症状时,才诊断为失眠^[24]。目前大多诊断标准已放弃

表1 证据质量分级和推荐强度^[23]

Table 1 Evidence quality grading and recommendation strength ^[23]		
项目	级别	具体描述
证据分级	A(高级证据)	证据来自随机对照研究的系统综述,起始队列研究的系统性综述,普查或当时当地随机调查
	B(中级证据)	证据来自随机对照研究,设计良好的有巨大效应的起始队列研究,当地调查的系统综述
	C(低级证据)	证据来自非随机干预性研究、起始队列研究、回顾性队列预后研究、当地非随机样本调查
	D(极低级证据)	病例报告、病例系列、病例对照研究、基于机制的推理、专家意见
推荐强度	强	明确显示干预措施利大于弊或弊大于利
	弱	利弊不确定或无论质量高低的证据均显示利弊相当

原发性、继发性失眠的诊断,因为人们认识到,失眠不仅是其他躯体或精神障碍的伴随症状,也是一种独立的疾病,值得在临床实践中予以具体考虑。失眠可能更多地作为一种与躯体或精神障碍并存的^[25]症状,而不是以孤立的形式出现。

失眠的临床评估

失眠的临床评估包括病史采集、体格检查、主观评估和客观评估等手段^[26]。对于每一例患者都应仔细进行病史采集和体格检查。鉴别诊断和疗效评估可以纳入主观评估和客观评估方法。

一、病史采集和体格检查

病史采集:详细的病史采集应包括:(1)失眠表现形式:入睡情况、夜间觉醒次数、早醒及睡眠中异常动作和行为情况;日间功能损害是否有精神和体力状态、工作和学习情况,有无日间思睡。(2)失眠程度:平均每周失眠的次数,每晚总睡眠时间、觉醒次数、每次觉醒持续时间、最后醒来的时间等。(3)病程:失眠持续时间及症状波动性。(4)失眠诱发和加重-缓解因素:是否有心理应激事件,如工作学习压力、生活变故、长期情绪不好等;睡眠环境与入睡关联因素:睡眠环境的噪声、床褥舒适度、频繁变更睡眠条件等影响因素。(5)睡眠觉醒节律:询问和评价作息时间表,每天上床和最后觉醒、起床时间,是否午睡、倒班等。(6)治疗情况:曾接受的治疗方法、药物种类和剂量以及疗效,是否存在药物或物质依赖。(7)其他:系统回顾,明确是否存在情绪障碍、神经系统、心血管系统、呼吸系统、消化系统、内分泌系统、泌尿生殖系统等疾病以及其他各种类型躯体疾病。

体格检查:了解身体状况和精神状态,包括常规体格检查、神经系统检查和精神心理状态的晤谈。

二、主观评估

(一)睡眠日记

睡眠日记是失眠评估的重要组成部分^[27]。由患者本人或家人协助完成为期 1~2 周的睡眠日记,记录每日上床时间,估计睡眠潜伏期,记录夜间觉醒次数以及每次觉醒的时间,记录从上床开始到起床之间的总卧床时间,根据早晨觉醒时间估计实际睡眠时间,计算睡眠效率[(实际睡眠时间/卧床时间)×100%],记录夜间异常症状(异常呼吸、行为和运动等),记录日间精力与社会功能受影响程度的

自我体验,记录午休情况、日间用药和饮料品种。睡眠日记是全面了解患者的睡眠及日间状况的有用工具。

(二)量表测评

辅助失眠诊断与鉴别诊断的自评与他评量表包括:(1)PSQI;(2)失眠严重程度指数(Insomnia Severity Index, ISI);(3)爱泼沃斯思睡量表(Epworth Sleepiness Scale, ESS);(4)睡前觉醒状态量表(Pre-Sleep Arousal Scale, PSAS);(5)疲劳严重程度量表(Fatigue Severity Scale, FSS);(6)清晨型与夜晚型睡眠问卷(Morning and Evening Questionnaire, MEQ);(7)简明健康调查问卷(Short Form-36 Health Survey, SF-36);(8)睡眠信念和态度量表(Dysfunctional Beliefs and Attitudes about Sleep Scale, DBAS);(9)情绪评估:汉密尔顿焦虑量表(Hamilton Anxiety Scale, HAMA),汉密尔顿抑郁量表(Hamilton Depression Scale, HAMD),贝克抑郁量表(Beck Depression Inventory, BDI)、状态-特质焦虑问卷(State-Trait Anxiety Inventory, STAI)、广泛性焦虑障碍量表(Generalized Anxiety Disorder Scale, GAD-7)。接诊医生可根据患者具体情况选用。

三、客观评估

1. 多导睡眠监测(polysomnography, PSG)、多次睡眠潜伏期试验(multiple sleep latency test, MSLT):整夜 PSG 主要用于失眠的鉴别诊断和疗效评估,如周期性肢体运动障碍、睡眠呼吸暂停、快速眼动睡眠期行为障碍等,尤其是对药物或者心理治疗反应不佳的患者^[28]。MSLT 用于鉴别发作性睡病和其他可导致日间睡眠增多的疾病^[29]。

2. 体动记录仪(actigraph):体动记录仪佩戴简单方便,是一种监测身体活动和休息-活动周期的非侵入性方法。在睡眠医学中,它被用于评估昼夜节律、睡眠-觉醒节律和休息时间,用于昼夜节律失调性睡眠觉醒障碍(circadian rhythm sleep wake disorders, CRSWDs)的鉴别诊断,也可以在无 PSG 条件时作为替代手段评估患者夜间总睡眠时间和睡眠模式,但需要注意其并不能提供详细的睡眠分期信息^[30],也用于针对失眠的认知行为治疗(cognitive behavioral therapy for insomnia, CBT-I)时的有效检测补充手段。

3. 可穿戴设备(含远程监测设备):近年来新兴的可穿戴设备以及远程监测设备改进了体动记录仪的缺点,保留了便携性,可进行多参数监测^[31]。

4. 神经影像:必要的影像学检查(CT、磁共振

成像)可有助于排除其他疾病,如颅内肿瘤、脑血管疾病等,功能磁共振成像可进行失眠的临床研究,并可为无创神经调控治疗精准定位刺激部位^[32-33]。

5. 实验室检查:实验室检查是排除系统性疾病以及寻找失眠病因的重要工具,可根据患者情况进行血常规、甲状腺功能、肝肾功能、血红蛋白、铁蛋白、维生素 B12、维生素 D 等检查^[34-37]。

失眠的分类诊断与鉴别诊断

国际睡眠障碍分类第三版(International Classification of Sleep Disorders, third edition, ICSD-3)将失眠分为三类,即慢性失眠、短期失眠和其他失眠^[38]。慢性失眠的诊断标准见表 2。该标准将失眠≥3 个月作为慢性失眠的持续时间标准,发作频次≥3 次/周失眠作为最低频次标准,同时存在≥1 项与夜间睡眠紊乱相关的日间症状,并排除了仅仅主诉有睡眠质量差、醒后无恢复感的患者。符合 A、B、C 和 F 项,而睡眠紊乱和相关日间症状持续不足 3 个月的,则诊断为短期失眠。其他失眠适用于具备睡眠起始困难和维持困难的失眠症状但不符合慢性失眠或短期失眠诊断标准的罕见情况,可临时使用这一诊断,但由于缺少特异性,建议谨慎使用。有些患者失眠症状反复出现,应按照每次出现失眠持续的时间来判定是否属于慢性失眠。

表 2 慢性失眠的诊断标准^[38]

Table 2 Diagnostic criteria for chronic insomnia

必须同时符合 A~F 项标准
A 患者报告,或患者的父母、照护者观察到下列 1 条或多条:(1)睡眠起始困难;(2)睡眠维持困难;(3)比期望时间过早醒来;(4)在合适的作息时间点不愿上床;(5)没有父母或照护者干预入睡困难
B 患者报告,或患者的父母、照护者观察到下列与夜间睡眠困难相关的 1 条或多条:(1)疲劳、不适;(2)注意力或记忆损害;(3)社交、家务、职业或学业能力损害;(4)情绪紊乱/激惹;(5)日间瞌睡;(6)行为问题,如活动过度、冲动、攻击;(7)动机、精力、工作主动性下降;(8)易发错误、事故;(9)关切或不满足睡眠
C 单纯的睡眠机会不当(没有足够时间用于睡眠)或环境不当(环境并非安全、黑暗、安静和舒适)不能解释报告的睡眠/觉醒主诉
D 每周至少出现 3 次睡眠紊乱和相关日间症状
E 睡眠紊乱和相关日间症状至少已存在 3 个月
F 睡眠/觉醒困难不能由其他睡眠障碍更好地解释

多数失眠患者可同时存在抑郁、焦虑和(或)躯体化症状,且存在着密切且复杂的关系。失眠与抑郁同时存在的患者包括:失眠伴抑郁症状、失眠与抑郁共病、躯体疾病等伴发的失眠与抑郁;失眠与

焦虑同时存在的患者包括:失眠伴焦虑症状、失眠与焦虑共病、躯体疾病等伴发的失眠与焦虑;失眠与躯体化症状同时存在的患者包括:失眠伴躯体化症状、失眠与躯体化症状共病、躯体疾病等伴发的失眠与躯体化症状。对于失眠伴抑郁/焦虑/躯体化症状的患者,失眠是患者的主要临床诊断,控制失眠症状可改善上述症状;对于失眠与抑郁/焦虑/躯体化症状共病的患者,失眠和抑郁/焦虑/躯体化症状均达到了疾病诊断标准,失眠与上述症状的起病和病情演变相对独立;对于躯体疾病等伴发的失眠与抑郁/焦虑/躯体化症状患者,躯体疾病相关的心理应激及脑功能、神经生化、内分泌等改变均可引起失眠和上述症状。

失眠需要与精神障碍、躯体疾病、药物或物质滥用,以及其他类型的睡眠障碍相鉴别。需要鉴别的其他睡眠障碍类型包括:睡眠相关呼吸障碍、不宁腿综合征(restless legs syndrome, RLS)、周期性肢体运动障碍、昼夜节律失调性睡眠觉醒障碍、环境性睡眠困难、睡眠不足综合征、短睡眠者等。确定失眠诊断时还应针对可以确定的精神或躯体障碍给予相应的诊断。

优秀实践声明(Good Practice Statement, GPS):(1)诊断失眠时,应进行睡眠质量、睡眠信念和态度、日间症状、情绪等量表评估,以便全面了解患者的总体情况;(2)如有可能,在首次系统评估前最好记录睡眠日记;(3)诊断失眠时应关注共存的其他疾病和症状,并给予相应的诊断;(4)鉴别其他睡眠障碍如睡眠相关呼吸障碍、周期性肢体运动障碍时应进行 PSG;失眠患者接受合理干预后疗效反应不理想时,应进行 PSG 排除其他类型睡眠障碍;失眠患者伴随日间过度思睡,特别是在需要鉴别发作性睡病时,应当同时进行 PSG 和 MSLT。

失眠的治疗

一、总体目标和干预策略

1. 总体目标:(1)改善睡眠质量和(或)增加有效睡眠时间;(2)防止短期失眠转化成慢性失眠;(3)减少与失眠相关的躯体症状或与精神疾病共病的风险;(4)恢复日间社会功能,提高生活质量;(5)尽可能避免包括药物在内的各种干预方式带来的负面效应。

2. 干预方式:失眠的干预方式主要包括药物治疗、心理治疗、物理治疗和中国民族医药治疗等。

药物治疗失眠的短期疗效已经被临床试验所证实,但是长期应用仍需承担药物不良反应、成瘾性等潜在风险。心理治疗主要包括睡眠卫生教育和 CBT-I。应强调睡眠卫生教育的重要性,在建立良好睡眠卫生习惯的基础上,开展其他治疗手段。CBT-I 能够有效纠正失眠患者错误的睡眠认知与不恰当的行为因素,有利于消除心理及生理性高觉醒,增强入睡驱动力,重建正确的睡眠觉醒认知模式,持续改善失眠患者的临床症状^[39]。数字 CBT-I 也同样可以达到一定的治疗效果。近年来物理治疗如光照疗法、经颅电刺激(transcranial electrical stimulation, TES)、经颅磁刺激(transcranial magnetic stimulation, TMS)、经颅电磁联合刺激、生物反馈治疗等在失眠治疗中被广泛应用,饮食疗法、芳香疗法、按摩、顺势疗法等,可作为选择的补充治疗方式。中医治疗失眠的历史悠久,尚需现代循证医学模式进行评估。

3. 不同类型失眠的干预策略:对短期失眠患者应该积极寻找并消除可能的诱发因素,同时积极处置失眠症状。短期失眠患者在无法完成 CBT-I 时应早期应用药物治疗,药物可能与 CBT-I 的疗效相当。药物治疗能发挥良好的催眠效能,快速消除失眠症状,避免病程迁延^[9, 25]。对慢性失眠患者首先需要进行详细的病情评估,在建立良好睡眠卫生习惯的基础上,选择相应的治疗方法,对于长期用药的患者,需要定期进行医学评估,防范可能发生的不良反应^[9]。

二、失眠的药物治疗

(一) 苯二氮草受体激动剂(benzodiazepine receptor agonists, BZRAs)

分为苯二氮草类药物(benzodiazepine drugs, BZDs)、非苯二氮草类药物(non-benzodiazepine drugs, non-BZDs)和新型苯二氮草受体激动剂。BZDs 于 20 世纪 60 年代开始使用,可非选择性激动 γ -氨基丁酸受体 A 上不同的 γ 亚基,具有镇静、催眠、抗焦虑、肌肉松弛和抗惊厥的药理作用。20 世纪 80 年代以来,non-BZDs 应用于临床治疗失眠,其选择性激动 γ -氨基丁酸受体 A 上的 α_1 亚基,发挥催眠作用,不良反应较 BZDs 小^[40]。

1. BZDs: 可改善失眠患者的入睡困难,增加总睡眠时间。三唑仑属于短半衰期催眠药物,由于其成瘾性和逆行性遗忘发生率高,已被我国列为一类精神药品管理。国内常用于治疗失眠的 BZDs 还包括艾司唑仑、阿普唑仑、劳拉西泮、地西泮、奥沙西

泮、氯硝西泮,其中艾司唑仑是美国食品药品监督管理局(FDA)唯一批准用于失眠治疗的 BZDs。BZDs 不良反应包括:日间困倦、头昏、肌张力减低、跌倒和认知功能减退等。持续使用 BZDs 后,突然停药可能会出现戒断症状和反跳性失眠,需逐步减停。需考虑有物质滥用史的失眠患者的潜在药物滥用风险。肝肾功能损害、重症肌无力、路易体痴呆、中重度阻塞性睡眠呼吸暂停(obstructive sleep apnea, OSA)患者禁用 BZDs (A 级证据, I 级推荐)^[41-43]。

2. non-BZDs: 主要包括唑吡坦、扎来普隆、右佐匹克隆和佐匹克隆。扎来普隆半衰期小于 1 h,适用于治疗入睡困难^[44]。唑吡坦半衰期小于 0.7~3.5 h,能够快速诱导睡眠,治疗入睡困难和睡眠维持障碍,使用时应防护跌倒及异态睡眠的发生。右佐匹克隆和佐匹克隆半衰期小于 6 h,比唑吡坦有更好的睡眠维持作用。长期应用时,扎来普隆对认知和心理运动的影响少于唑吡坦和佐匹克隆^[45-46]。

non-BZDs 与 BZDs 催眠疗效类似^[47-48],但是药物依赖的风险较传统 BZDs 低。由于 non-BZDs 半衰期相对较短,次日残余效应低,一般不产生日间困倦,因此 non-BZDs 治疗失眠安全、有效,无严重药物不良反应(A 级证据, I 级推荐)^[49-52]。

3. 新型苯二氮草受体激动剂地达西尼(dimdazenil): 为 γ -氨基丁酸 A 型(γ -aminobutyric acid type A, GABA_A)受体的部分正向别构调节剂,选择性作用于 α_1 亚基,部分激动 GABA_A 受体。地达西尼达峰时间约 1 h,半衰期约 4 h,适用于入睡困难和睡眠维持困难,可以改善日间疲劳,不影响日间功能^[53-56]。地达西尼治疗失眠的研究结果显示,其能缩短入睡时间和增加总睡眠时间,增加 N2 期睡眠,改善日间思睡^[57](短期应用 A 级证据, I 级推荐)。

(二) 双食欲素受体拮抗剂

食欲素(orexins)可分为两种神经肽:食欲素 A [也称下丘脑分泌素-1(hypocretin-1)]和食欲素 B [也称下丘脑分泌素-2(hypocretin-2)]。食欲素受体有两种,分别为食欲素 1 型受体(OX1R)和食欲素 2 型受体(OX2R)^[8, 58]。目前已经进入临床的 3 种双重食欲素受体拮抗剂(dual orexin receptor antagonist, DORA)药物包括:苏沃雷生(suvorexant)、莱博雷生(lemboresant)和达利雷生(daridorexant)。DORA 能显著改善患者的主观入睡时间、总睡眠时间、延长快速眼球运动(rapid eye

movement, REM)睡眠持续时间,改善睡眠结构和睡眠质量^[59-60]。常见的不良事件是头痛(10%)、思睡(7%)和疲劳(5%)^[61-62],少于2%的患者出现睡眠瘫痪和睡眠幻觉。DORA无次日残留,对认知及呼吸影响小,均可应用于有轻中度慢性阻塞性肺病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)和阻塞性睡眠呼吸暂停综合征(obstructive sleep apnea syndrome, OSAS)的失眠患者。其中,有证据表明莱博雷生对重度COPD和OSA患者的呼吸功能无负面影响^[63-68]。目前尚无证据表明DORA导致药物依赖,可以长期应用,停药不出现显著的反跳性失眠^[69-71]。

苏沃雷生剂量为10 mg或20 mg,睡前口服,达峰时间一般为2.0~3.5 h,半衰期为12~15 h^[8]。其主要的不良反应是次日日间思睡^[72-73]。苏沃雷生可治疗阿尔茨海默病患者的失眠及急性脑卒中患者的主观失眠,不引起谵妄^[74-75](B级证据, I级推荐)。

莱博雷生剂量为5 mg或10 mg,达峰时间一般为1~3 h,半衰期为17~19 h。莱博雷生可以明显提高睡眠效率,缩短睡眠潜伏期和失眠患者的睡眠后觉醒时间,安全性和耐受性良好(A级证据, I级推荐)^[76-78]。

达利雷生剂量为25 mg或50 mg,睡前30 min口服,达峰时间一般为1~2 h,半衰期为8 h,常用剂量为50 mg,特殊人群每日25 mg。50 mg达利雷生可改善夜间睡眠和日间功能,日间思睡发生比例低(A级证据, I级推荐)^[79-80]。

(三)褪黑素和褪黑素受体激动剂

褪黑素与睡眠-觉醒周期的调节有关。褪黑素仅用于昼夜节律失调型睡眠觉醒障碍,如昼夜节律延迟综合征及时差变化所致失眠的短期应用,不建议作为常规药物治疗失眠。褪黑素缓释片(2 mg)在欧洲被批准用于55岁以上中老年人群失眠的治疗(B级证据, I级推荐)^[71]。褪黑素有头痛、思睡、胃肠反应、血压变化、情绪低落等不良反应,长期使用褪黑素可影响内源性褪黑素的分泌,大剂量褪黑素(10 mg/d以上)可抑制性激素分泌。常用给药方法和剂量是入睡时间前的2~3 h服用0.3~5.0 mg。

褪黑素受体激动剂包括雷美替胺(ramelteon, 又译雷美尔通)和特斯美尔通(tasimelteon, 又译他司美琼)。褪黑素受体激动剂通过激动褪黑素受体,发挥催眠作用,其可缩短睡眠潜伏期、提高睡眠效率、增加总睡眠时间,用于昼夜节律失调所致的

以入睡困难为主要表现的失眠(A级证据, II级推荐)^[9, 81-82]。褪黑素受体激动剂无依赖性、成瘾性、无戒断症状及无呼吸抑制作用,次日残留作用少,适合用于合并存在睡眠呼吸障碍及COPD的失眠患者。特斯美尔通是唯一一个被美国FDA批准用于非24 h昼夜节律睡眠障碍治疗的药物。阿戈美拉汀(agomelatine)同时具有激动褪黑素受体作用及5-羟色胺_{2C}受体拮抗作用,可改善患者的入睡困难等症状,缩短睡眠潜伏期,改善睡眠效率,增加N3期睡眠,无药物依赖性且同时有抗抑郁的作用,尤其适用于失眠合并抑郁情绪的患者^[83],但乙型肝炎/丙型肝炎病毒携带者、肝功能损害者禁用(B级证据, II级推荐)^[84]。

(四)抗组胺H1受体药物

抗组胺H1受体药物,可穿过血脑屏障,与脑部的H1受体结合,作为非处方药物用于妊娠呕吐的治疗,通过对中枢神经活动的抑制起到镇静催眠作用,也可改善妊娠患者的失眠,应慎用于重症肌无力及青光眼的患者,可能加重谵妄,甚至增加死亡率^[85]。

多西拉敏:乙醇胺类的H1抗组胺药,具有镇静作用,可缩短睡眠潜伏期,用于急性失眠的治疗^[71]。推荐剂量为7.5~25.0 mg,达峰时间为2 h,半衰期约10 h。多西拉敏作为非处方药,对孕早期妇女进行的充分严格的对照研究中未见其对胎儿产生损害,因此可以在妊娠期使用(B级证据, I级推荐)^[86-87]。

苯海拉明:为乙醇胺的衍生物。苯海拉明作为非处方H1抗组胺药,用于妊娠呕吐的治疗,也可改善妊娠患者的失眠,推荐剂量为睡前口服25~50 mg(B级证据, I级推荐)^[78, 88]。

(五)具有镇静作用的抗抑郁药物

1. 多塞平:小剂量多塞平(3~6 mg/d)空腹服用,因其半衰期受食物影响而明显延迟(B级证据, I级推荐)^[89]。具有明显的抗组胺作用,用于治疗以睡眠维持困难为特征的失眠。可以改善成年和老年慢性失眠患者的睡眠,闭角型青光眼或尿潴留患者慎用。

2. 曲唑酮:小剂量曲唑酮(25~150 mg/d),睡前1 h给药,可拮抗5-羟色胺_{2A}受体、中枢 α_1 受体和H1受体,缩短睡眠潜伏期,减少睡眠中觉醒次数,增加睡眠维持时间,能增加慢波睡眠,从而发挥镇静催眠作用,不会造成白天困倦^[90-92]。曲唑酮可提高患者主观睡眠质量,失眠患者耐受性良好(A级证据, II级推荐)^[93]。

3. 米氮平:米氮平 3.75~15.00 mg 能快速镇静,改善睡眠,增加慢波睡眠,有助于睡眠持续,对 REM 睡眠潜伏期及 REM 睡眠持续时间影响较小,适用于浅睡眠增加、早醒及失眠伴焦虑抑郁的患者(C 级证据,Ⅱ级推荐)^[94-95]。但可引起或加重 RLS、噩梦,其半衰期长,易出现白天困倦,长期应用易出现锥体外系不良反应^[96-97]。

(六)抗抑郁药物与 BZRAs 联合应用

失眠患者常伴有抑郁焦虑,二者互为因果。选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂(selective serotonin reuptake inhibitor, SSRI)通过治疗抑郁和焦虑改善失眠,在用药初期可能有激越反应,部分 SSRI 能够延长睡眠潜伏期,增加睡眠中的觉醒时间,减少睡眠总时间和降低睡眠效率,减少慢波睡眠,增加某些患者的周期性肢体运动,甚至加重失眠。

早期联合应用 SSRI、5-羟色胺去甲肾上腺素再摄取抑制剂(serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor, SNRI)和短效 BZRAs(如唑吡坦、佐匹克隆或右佐匹克隆)可快速缓解失眠,提高患者对 SSRI、SNRI 的依存性^[98-99]。盐酸曲唑酮可以改善睡眠结构和睡眠连续性,和短效 BZRAs(如唑吡坦、佐匹克隆或者右佐匹克隆)联合使用提高依存性^[100]。多塞平、小剂量米氮平具有镇静作用,一般不需要联用 BZRAs 类药物(B 级证据,Ⅱ级推荐)^[89]。

(七)具有镇静作用的抗精神病药

部分抗精神病药物因抗组胺机制而具有镇静作用,如:喹硫平、奥氮平、氯氮平等,这些药物能够增加总睡眠时间、改善睡眠结构、减少睡眠中觉醒时间。考虑到其不良反应,尚缺乏循证医学证据,不建议无精神疾病的失眠患者使用此类药物(D 级证据,Ⅰ级推荐)。在具有镇静作用的抗精神病药物中,首选小剂量喹硫平,其镇静效果较好,安全性高(B 级证据,Ⅰ级推荐)^[101-102]。

(八)麻醉类药物

右美托咪定(dexmedetomidine)是一种 α_2 肾上腺素能受体激动剂,能显著改善睡眠效率,增加 N2 期睡眠^[103]。右美托咪定输注,主要当其他治疗无效时,用于重症、难治性失眠患者的治疗,需进行神经科、精神科、呼吸科、麻醉科等多学科评估,由麻醉科医师酌情应用。鼻吸右美托咪定可缩短入睡时间、延长睡眠时间,改善焦虑,但该药物治疗失眠目前还属于超适应证用药(B 级证据,不推荐)^[104]。

异丙酚输注可能通过增强 GABA_A 和甘氨酸受

体的功能,抑制 N-甲基-D-天冬氨酸(N-methyl-D-aspartate)受体的功能,调节体内的睡眠平衡,增加慢波睡眠和改善抑郁(D 级证据,Ⅱ级推荐)^[105]。

常用失眠治疗药物的药代动力学特征、用法用量、适应证及不良反应等信息总结见表 3。

(九)药物治疗的推荐方案

1. 给药方式:镇静催眠药物每晚睡前口服 1 次,称为连续治疗。若非每晚服用,比如每周选择数晚服药而不是连续每晚用药则称为间歇治疗。推荐间歇给药治疗的频率为每周 3~5 次,“按需”服用^[106-111]。

苯二氮草类和非苯二氮草类根据睡眠需求“按需”服药的标准如下:(1)预期入睡困难时,建议就寝前 5~10 min 服用;(2)根据夜间睡眠的需求,上床后 30 min 仍不能入睡时,立即服用;(3)夜间醒来无法再次入睡,且距预期起床时间>5 h,可以服用短半衰期药物;(4)根据次日日间活动的需求于睡前服用。对慢性失眠患者推荐使用 non-BZDs 间歇治疗。具有镇静作用的抗抑郁剂和褪黑素受体激动剂于睡前服用。抗抑郁剂一般不采用间歇给药或按需用药的方式。

2. 疗程:少数药物,如唑吡坦、右佐匹克隆、雷美替胺具备长期应用的临床证据,但考虑到潜在的成瘾问题,仍建议尽可能短期使用,一般不超过 4 周,超过 4 周需重新评估,必要时变更干预方案或者根据患者睡眠改善状况采用间歇治疗。

3. 变更药物指征:(1)推荐的治疗剂量无效;(2)产生耐受性;(3)不良反应严重;(4)与治疗其他疾病的药物有相互作用;(5)成瘾的高危人群。

4. 终止治疗:当患者感觉能够自我控制睡眠时,可考虑逐渐停药。如失眠与其他疾病(如抑郁症等)或生活事件相关,当病因去除后,应考虑停用镇静催眠药物。需要注意,长期接受失眠药物连续治疗的患者应当避免突然终止药物治疗,否则导致失眠反弹和严重的精神症状。常用的减量方法包括逐步减少用药量(每 2 周减少 1/4)和变更连续治疗为间歇治疗。

5. 药物治疗无效时的处理方案:当规范的药物无法获得满意效果时,应将认知行为干预和物理治疗(TES 和 TMS)作为添加或替代治疗手段。

推荐意见:失眠患者药物治疗的具体策略(可视为序贯方案):(1)首选 non-BZDs/新型 BZRAs,如唑吡坦、右佐匹克隆、扎来普隆、地达西尼;如首选

表3 常用失眠治疗药物的用法用量和主要适应证

Table 3 The usage, dosage, and main indications of commonly used insomnia treatment drugs

药物名称	药物达峰时间 (h)	半衰期(h)	成人睡前口服剂量(mg)	主要适应证	常见不良反应	妊娠 分级 (FDA) ^a	哺乳 分级 ^b	备注	证据 级别	推荐 强度
苯二氮草类										
艾司唑仑	3.0	10.0~24.0	1.0~2.0	入睡困难或睡眠维持障碍	宿醉、口干、虚弱;高剂量可致呼吸抑制	X	L3	老年人0.5 mg;老年人可出现呼吸抑制	A	Ⅱ级
氟西洋	≤0.5	30.0~100.0	15.0~30.0	入睡困难、睡眠维持障碍	宿醉、头晕、乏力、共济失调	X	L3	老年人15 mg,注意半衰期过长	A	Ⅱ级
夸西洋	≤0.5	20.0~40.0	7.5~15.0	入睡困难、睡眠维持障碍	站立不稳、思睡、口干、头晕、头痛	C	未知	老年人减量	A	Ⅱ级
替马西洋	1.2~1.6	3.5~18.4	15.0~30.0	入睡困难、睡眠维持障碍	头晕、共济失调	X	未知	老年人7.5~15.0 mg	A	Ⅱ级
三唑仑	0.250~0.500	1.500~5.500	0.125~0.500	入睡困难	遗忘、欣快、胃部不适、头痛、头晕、皮肤刺痛	X	L3	一类精神药品,短期使用	A	Ⅱ级
阿普唑仑	1.0~2.0	12.0~15.0	0.4~0.8	入睡困难或睡眠维持障碍	撤药反应、呼吸抑制、头痛、乏力、言语不清	D	L3	老年人半衰期约19 h	A	Ⅱ级
地西洋	0.50~2.00	20.0~70.0	5.0~10.0	入睡困难或睡眠维持障碍	思睡、头痛、乏力、共济失调	D	L3	主要用于焦虑伴失眠	A	Ⅱ级
劳拉西洋	≤2.0	12.0~18.0	2.0~4.0	入睡困难或睡眠维持障碍	疲劳、思睡	D	L3	主要用于焦虑伴失眠	A	Ⅱ级
奥沙西洋	2.0~4.0	5.0~12.0	15.0~30.0	入睡困难或睡眠维持障碍	嗜睡、头昏、乏力	N/A	N/A	主要用于焦虑伴失眠	A	Ⅱ级
非苯二氮草类										
唑吡坦	0.5~3.0	0.7~3.5	10.0	入睡困难或睡眠维持障碍	头晕、头痛、遗忘	C	L3	老年人5 mg	A	Ⅰ级
佐匹克隆	1.50~2.00	5.00	7.50	入睡困难或睡眠维持障碍	口苦	C	L2	老年人3.75 mg;老年人半衰期约7 h	A	Ⅰ级
右佐匹克隆	1.0	6.0	1.0~3.0	入睡困难或睡眠维持障碍	味觉异常	C	L2	老年人1~2 mg;65岁以上半衰期约9 h	A	Ⅰ级
扎来普隆	1.0	1.0	5.0~10.0	入睡困难	头晕、共济失调	C	L2	老年人5~10 mg	A	Ⅰ级
新型苯二氮草类受体激动剂										
地达西尼	1.0	4.0	2.5	入睡困难、睡眠维持障碍	头晕、乏力、恶心	未知	N/A	与其他苯二氮草类药物或中枢神经系统抑制剂联合应用	A	Ⅰ级
双重食欲素受体拮抗剂										
苏沃雷生	2.0~3.5	12.0~15.0	10.0或20.0	入睡困难、睡眠维持困难	次日思睡	未知	未知	老年人推荐剂量10 mg	A	Ⅰ级

续表 3

药物名称	药物达峰时间(h)	半衰期(h)	成人睡前口服剂量(mg)	主要适应证	常见不良反应	妊娠分级(FDA) ^a	哺乳分级 ^b	备注	证据级别	推荐强度
莱博雷生	1.0~3.0	17.0~19.0	5.0 或 10.0	入睡困难、睡眠维持困难	思睡、头痛	未知	未知	老年人推荐剂量 5 mg	A	I 级
达利雷生	1.0~2.0	8.0	25 或 50.0	入睡困难、睡眠维持困难	思睡、头痛和疲劳	未知	未知	老年人推荐剂量 25 或 50 mg, 思睡/疲劳、情绪和警觉/认知均得到改善	A	I 级
褪黑素类										
褪黑素缓释片	未知	6.0	2.0	入睡困难或睡眠维持障碍	无明确描述	N/A	N/A	适用于大于 55 岁的失眠人群	B	I 级
雷米替胺	0.75	1.00~2.60	8.00	入睡困难	乏力、头晕、恶心呕吐、失眠恶化、幻觉	C	未知	禁与氟伏沙明联用	C	II 级
阿戈美拉汀	未知	1.0~2.0	25.0~50.0	抑郁症	头痛、恶心和乏力等	D	L3		C	II 级
抗组胺 H1 受体药物										
多西拉敏	2.00	10.0	7.5~25.0	入睡困难		C	L3		B	I 级
苯海拉明	2.00	4.0	25.0~50.0	入睡困难	思睡、口干、谵妄	未知	未知		B	I 级
具有催眠作用的抗抑郁药										
多塞平	1.5~4.0	10.0~50.0	6.0	睡眠维持障碍	思睡、头痛	C	L5	老年人剂量减半	B	I 级
曲唑酮	1.0~2.0	3.0~14.0	25.0~150.0	抑郁症	直立性低血压、头晕、阴茎异常勃起	C	L2	适用焦虑/抑郁伴失眠	B	II 级
米氮平	0.25~2.00	20.00~40.00	3.75~15.00	抑郁症	过度镇静、食欲/体重增加、抗胆碱能作用	C	L3	适用焦虑/抑郁伴失眠	C	II 级

注:FDA:美国食品药品监督管理局;N/A:不适用的/无法提供的;^a妊娠分级:C:可能有害,D:孕妇慎用,X:孕妇禁用;^b哺乳分级:L2:较安全;L3:中等安全;L5:禁用

药物无效或无法依从,更换为另一种 non-BZDs 或褪黑素受体激动剂(A 级证据, I 级推荐)。(2)首选双食欲素受体拮抗剂(苏沃雷生/莱博雷生/达利雷生),食欲素受体拮抗剂由于其非成瘾性,已成为失眠治疗的新靶点药物(A 级证据, I 级推荐)。(3)非处方药如抗组胺药常被失眠患者用于自我调节失眠,但临床上并不推荐使用。(4)添加具有镇静催眠作用的抗抑郁药物(如曲唑酮、米氮平或多塞平等),尤其适用于伴随焦虑和抑郁症状的失眠患者(B 级证据, I 级推荐)。(5)抗精神病药不作为首选药物使用,仅适用于某些特殊情况 and 人群(C 级证据, I 级推荐)。(6)对长期应用 BZRAs 的慢性失眠患者至少每 4 周进行 1 次临床评估(A 级证据, I 级推荐)。(7)推荐慢性失眠患者在医师指导下采用

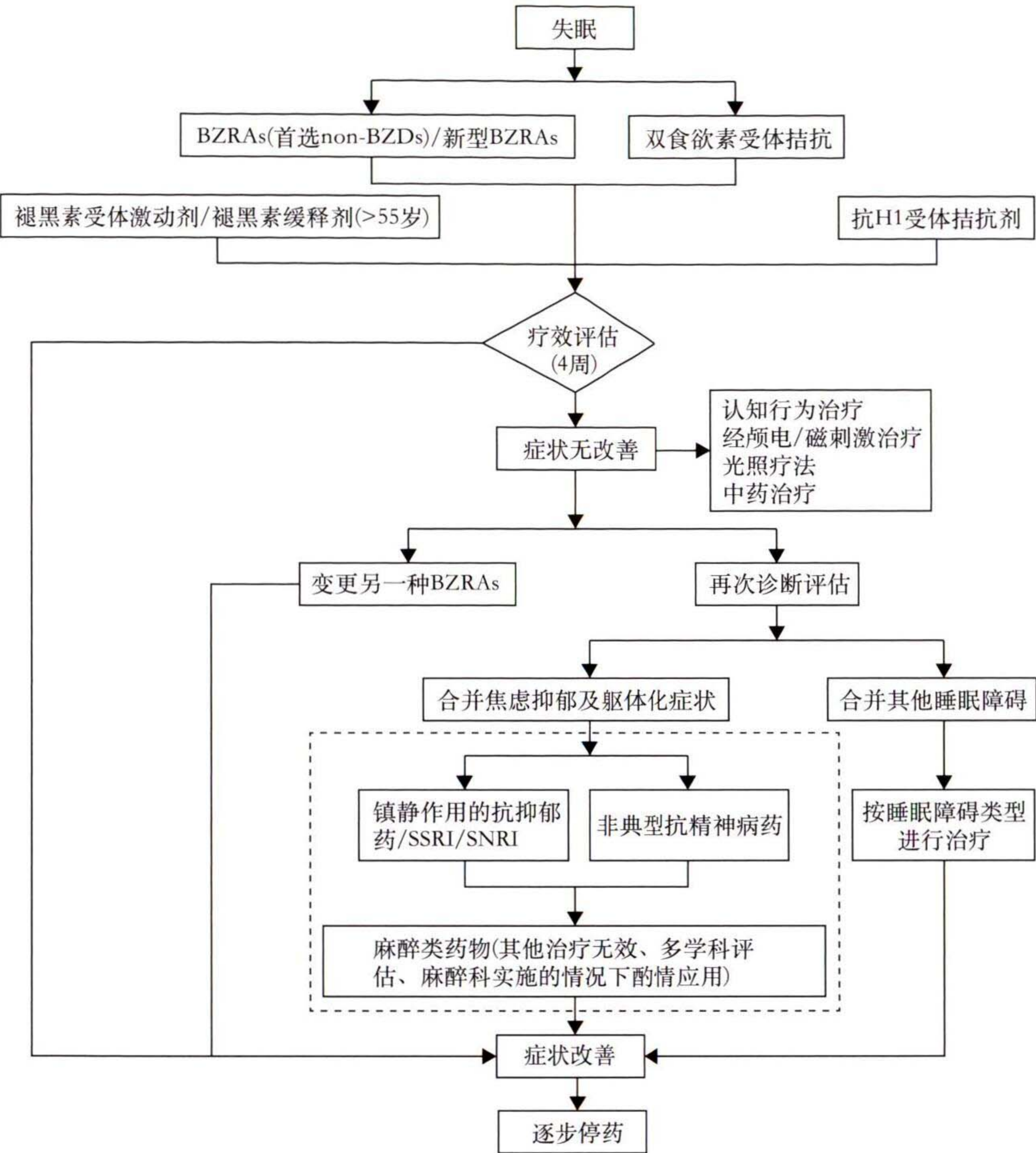
间歇治疗或按需治疗方式服用 non-BZDs(C 级证据, I 级推荐)。

药物治疗流程:见图 1。

三、失眠的心理行为治疗

失眠的心理治疗,广义上是指心理-认知-行为治疗模式,其本质是改变患者的信念系统,发挥其自我效能,进而改善失眠症状。广义的失眠心理治疗主要包括四大模块^[18, 112-115]:(1)认知模块:睡眠卫生教育、认知矫正;(2)行为模块:睡眠限制方法、刺激控制方法;(3)情感调节模块:正念放松、矛盾意念法、冥想、催眠等;(4)运动模块:八段锦、太极^[114]、慢跑、挥拍类运动等^[115]。具体内容见表 4。

CBT-I 是近年国内失眠相关指南推荐一线治疗的重要方法。美国及欧洲推荐所有成年患者接受



BZRAs: 苯二氮草受体激动剂; non-BZDs: 非苯二氮草类药物; SSRI: 选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂; SNRI: 5-羟色胺去甲肾上腺素再摄取抑制剂

图1 药物治疗失眠流程图

Figure 1 Flow chart of medication for insomnia

CBT-I 作为慢性失眠的初始治疗和一线治疗^[18, 112-113]。CBT-I 可减轻失眠严重程度, 缩短睡眠潜伏时间, 减少入睡后清醒时间, 提高睡眠质量和效率, 且无明显不良反应^[18]。研究发现, CBT-I 对慢性失眠的短期疗效与药物相当, 而长期疗效优于药物治疗^[113]。CBT-I 联合应用 non-BZDs 可以获得更多优势, 能够短期内改善失眠症状, 提高依从性。当 non-BZDs 改为间断服药或者在逐步停药过程中, 坚持 CBT-I 有助于维持疗效。

CBT-I 是认知治疗和行为治疗的组合, 至少涉及一种认知成分和一个核心行为成分(睡眠限制、刺激控制), 其他选项包括渐进放松、正念冥想和矛盾意念, 也称为多组分疗法。将多组分疗法进行简化, 形成失眠简短行为治疗。后者强调其中核心的行为治疗成分, 有针对性地进行认知干预、放松训练, 省时省力。CBT-I 能够缓解入睡困难(缩短睡眠潜伏期), 增加总睡眠时间, 提升睡眠效率, 改善睡

眠质量, 对老年失眠亦有治疗效果, 并可以长期维持疗效。

失眠简短疗法(brief therapy for insomnia, BTI)是一种简化的多组分疗法, 通常包括 1~4 次治疗, 主要强调 CBT-I 的行为治疗部分。BTI 的优点是结合了两种 CBT-I 中最有效的行为疗法, 效果肯定, 适用于在认知治疗方面经验或培训较少的治疗师, 并且省时省力^[18]。近来, 强化睡眠再训练也被纳入到 CBT-I 的方法之中, 但其疗效需进一步验证^[116]。

失眠的 3P 模型及心理治疗技术选择总结见图 2。

CBT-I 的模式包括面对面对面式(个体和团体, 也称为传统式)和数字化网络式。传统面对面式是标准化的 CBT-I 模式, 采用治疗师与患者面对面对话的方式进行, 通常进行 6~8 次治疗; 主要优点是治疗个性化、疗效好, 依从性好; 但存在过程复杂、成本较高等弊端。随着信息技术的发展, 更为便捷和低成本的网络化 CBT-I 已经得到越来越多的运用^[117]。该模式是将 CBT-I 中较为固定的内容形成特定的治疗模块, 患者借助智能终端(如智能手机、平板电脑等)特定 APP 而获取治疗; 其主要优点是不受地点限制、高度组织、内容具体、性价比高。主要的不足在于患者依从性差, 治疗相对缺少个性化。随着人工智能的飞速发展, 未来睡眠医学将发展出智能化自助式 CBT-I, 有望更好地为失眠患者服务。

四、失眠的物理治疗

物理治疗相对安全无创、操作简便、可接受度高, 通常包括无创神经调控治疗、生物反馈、光照治疗、声音治疗等, 可作为失眠的一种治疗选择, 单用或与药物治疗和(或)心理治疗联合应用, 尤其适合于药物治疗受限或不能耐受药物治疗的特殊人群, 如青少年、围产期妇女、合并多种慢病的老年人群。

(一) TMS

TMS 通过线圈置于局部大脑皮质对应的头皮部位, 在相应区域以电磁感应原理产生电流, 改变神经元的膜电位, 影响大脑特定皮质区的兴奋性,

表 4 失眠的心理行为治疗主要干预措施

Table 4 The main intervention measures for psychological and behavioral therapy of insomnia

内容	描述	推荐意见
睡眠卫生	卫生教育。提出与促进良好睡眠的环境因素、生理因素、行为和习惯相关的一般建议。具体包括关于改善卧室环境,避免查看时钟;有规律的睡眠安排,避免长时间的日间睡眠;减少/限制酒精、咖啡因和尼古丁的摄入;避免夜宵等	I 级推荐
刺激控制法	行为指导。重建一种睡眠与床之间积极联系,通过减少卧床期间的觉醒时间,以消除患者卧床时产生非睡眠的消极联系,从而使患者迅速入睡。具体措施包括:避免在卧室里进行非睡眠活动;只有困了才上床睡觉;如在 15~20 min 无法入睡时离开卧室,只有在困倦时才回到床上	I 级推荐
睡眠限制法	行为指导。限制卧床时间,以增加睡眠驱动力,并通过减少在床上觉醒时间以增加睡眠持续的感知力。允许在床上的时间最初被限制为每晚平均睡眠时间,然后逐步增加以确保睡眠效率保持在 85% 以上	II 级推荐
认知矫正	改变认知。旨在识别和取代关于睡眠和失眠的功能失调的信念和态度。这种错误观念可能包括对睡眠不切实的期望,担心难以入睡,放大睡眠不好的后果等	I 级推荐
正念放松	心理调节。任何有效的放松技术都可以用来限制认知觉醒和减少肌肉紧张以促进睡眠。可以使用的具体技巧包括冥想、正念、渐进肌肉放松、引导想象和呼吸技巧	I 级推荐
矛盾意向	行为指导。通过患者在就寝时进行相反的意念控制,即努力让自己保持清醒、避免睡着的方法,转移患者对于迫切入睡的过度关注,从而降低患者试图入睡时经历的担忧和焦虑,减少内源性唤醒	II 级推荐
强化睡眠再训练	行为干预。通过首夜睡眠限制在 5 h 以内,增加睡眠驱动力。次日患者每 30 分钟尝试入睡,并在入睡后 3 min 被唤醒,以促进患者形成正确的睡眠感知力	II 级推荐
音乐疗法	心理调节。通过轻柔舒缓的音乐/白噪音可以使患者交感神经兴奋降低,转移患者对失眠的关注,从而缓解焦虑情绪和应激反应	II 级推荐
催眠疗法	心理调节。催眠疗法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	II 级推荐

注:(1)针对失眠的认知行为治疗(CBT-I)是多组分治疗干预技术,临床研究多是对整体效果进行分析,没有充分的数据来评估单一组分对各种失眠患者的疗效^[18];(2)睡眠卫生教育和认知矫正通常作为其他干预方式的对照干预存在,直接临床证据不足,但作为睡眠心理治疗的基础,故予 I 级推荐;(3)刺激控制疗法和正念放松疗法可以分别作为独立的干预措施或参与到 CBT-I 之中(I 级推荐);(4)睡眠限制疗法对于卧床时间过长的患者可作为独立的干预措施或参与到 CBT-I 之中(II 级推荐);(5)矛盾意向并非适用于所有失眠患者,需要有针对性使用(II 级推荐);(6)强化睡眠再训练的疗效有待于高质量的临床研究验证(II 级推荐);(7)音乐疗法和催眠疗法科研文献有限,且需要很高的专业性(II 级推荐)

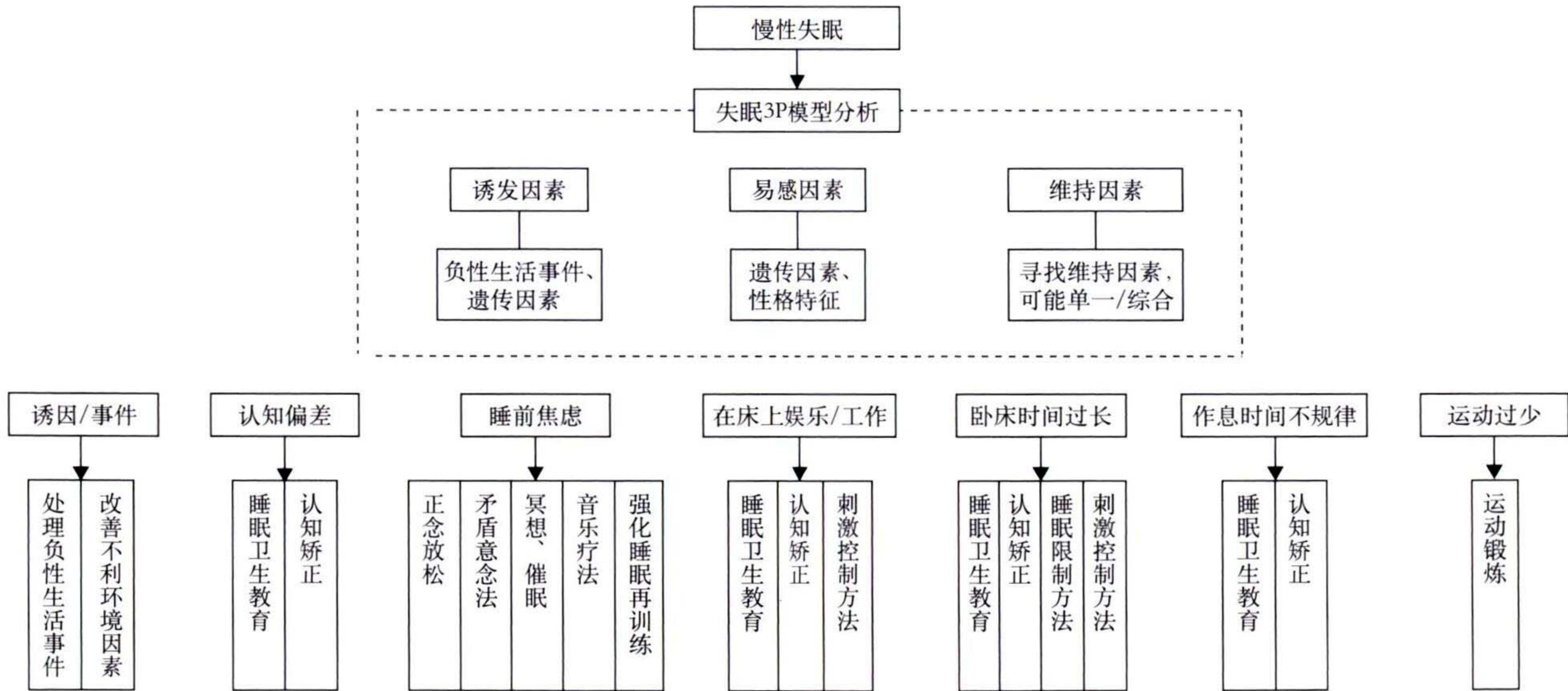


图 2 失眠的心理治疗技术选择策略

Figure 2 Strategies for selecting psychotherapy techniques for insomnia

调节大脑可塑性,诱导产生与自然慢波相似的睡眠慢波,增加 REM 期睡眠,从而缓解不同类型的失眠症状^[118-119]。其中重复经颅磁刺激(repetitive TMS,

rTMS)模式证据最多,低频(≤ 1 Hz)的 rTMS 能够抑制大脑皮质兴奋性,是治疗慢性失眠的安全有效手段,可作为单一疗法使用或与其他治疗联合使

用^[120-124],国内临床推荐采用低频刺激双侧背外侧前额叶皮质(dorsolateral prefrontal cortex, DLPFC)和顶枕区域改善睡眠质量^[125]。rTMS治疗仪器属于大型医疗用电设备,其瞬间输出功率达3 kW以上,需要配有16 A的电源插头,配置稳压器,以保证电压稳定,磁场强度一般需要在0.8 T以上,通常安全且耐受性良好,一般不会引起全身性不良反应,但可能会导致头痛和头皮痛、听阈暂时性(<4 h)升高,治疗前需谨慎评估,尤其是对有既往癫痫病史、有心脏起搏器/人工耳蜗等对磁场敏感者^[126]。目前缺少多中心、高质量的证据,远期效应尚需验证。

推荐意见:TMS可作为单一疗法或辅助疗法改善失眠症状(B级证据, I级推荐)。

(二)TES

TES通过电极将特定模式的低强度电流作用于特定脑区,能够调节突触可塑性,改变皮质兴奋性,实现对大脑神经活动的调控,促进神经细胞产生血清素、多巴胺、内啡肽等神经递质。主要包括经颅直流电刺激(transcranial direct current stimulation, tDCS)和经颅交流电刺激(transcranial alternating current stimulation, tACS)。关于tDCS的研究较少,小样本研究证实其在失眠治疗中安全有效且耐受性良好,睡眠质量改善^[127-128]。tACS技术相对较新,能增加慢波振荡的振幅以加深睡眠^[129]。临床常用的tDCS电流强度多为2 mA,治疗时间为20~60 min^[130]。tACS的临床证据较少,在特定设备下可采用77.5 Hz、强度15 mA^[131-132]。不良反应包括头皮不适(麻刺感或发痒)、乏力、头晕、恶心、注意力难以集中和视觉现象(视觉模糊或明亮)^[133]。

推荐意见:TES可通过增加慢波改善睡眠质量(B级证据, I级推荐)。

(三)经皮耳迷走神经刺激(transcutaneous vagus nerve stimulation, ta-VNS)

ta-VNS是一种无创性的神经刺激技术,利用设备产生电流,电流通过附着于耳部的电极而刺激迷走神经传入纤维,可以平衡交感神经的过度活跃,能有效治疗原发性失眠,同时可改善疲劳症状及伴随的焦虑抑郁,但疗效个体差异大,机制不明,未来可进一步进行机制探索^[134-135]。

推荐意见:ta-VNS可作为辅助治疗方式改善失眠(C级证据,不推荐)。

(四)生物反馈

生物反馈疗法指的是通过外部传感器将人体

生理信号可感知化,使患者有意识地通过一系列放松技术控制身体生理功能,可降低自主神经的兴奋性,促进大脑和身体放松,调适心理状态。证据多来自小样本研究,在慢性失眠治疗中证据存在争议,可能在以下方面获益:缩短入睡潜伏期和觉醒次数,通常作为药物或认知行为治疗的联合治疗,需要进行更高质量的随机临床试验,以便更好地描述生物反馈对慢性失眠的有效性^[136-139]。

推荐意见:生物反馈治疗可联合其他疗法改善失眠,疗效尚不明确(C级证据, II级推荐)。

(五)光照治疗

光刺激影响位于下丘脑控制昼夜节律的视交叉上核,调节松果体褪黑素的分泌,影响睡眠和警觉性。光照治疗作为一种自然、简单的治疗方法,尤其是晨间光疗,可通过调整内源性睡眠-觉醒周期来改善睡眠质量、增加睡眠维持,但效应量小到中等,需要额外的研究来证明对慢性失眠的临床益处^[12, 140]。不良反应通常轻微且可逆,如头痛、眼疲劳、恶心呕吐,也可能诱发轻躁狂。潜在的相对禁忌证包括躁狂、偏头痛和视网膜光敏性。光照的最佳强度和波长、理想的持续时间尚未确定,需要根据失眠的不同类型进行选择,临床通常使用2 500~10 000 Lux,持续30 min至2 h^[141]。

推荐意见:光照治疗作为辅助疗法,用于改善睡眠质量可能有用,但最佳参数尚未确定(C级证据, II级推荐)。

(六)声音治疗

声音疗法是以不同发声工具所产生的声波振动通过“共振”原理影响人的脑波频率、心率、呼吸节奏等,主要手段是音乐治疗和噪声治疗,可应用于家庭环境中,可自行选择舒缓、轻松、愉悦的曲目,对于时段、频率、持续时间没有统一的标准。大量随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)研究均发现音乐治疗对缩短入睡潜伏期、提高睡眠效率及睡眠质量有一定作用^[142-146],但对音乐干预的曲目、时段、频率、持续时间没有统一的标准。白噪声和粉红噪声是自然界中广泛存在的噪声,白噪声改善睡眠的证据质量非常低^[147];粉红噪声又称为频率反比(1/f)噪声,是日常环境中听到的背景噪声,频率分布范围非常广。多项针对健康青年的研究发现,通过粉红噪声模拟装置在睡眠中接受闭环粉红噪声刺激能增强睡眠慢波活动,在不引起唤醒的情况下增加慢波震荡,提高睡眠质量^[148-149],但对失眠的疗效仍需进一步探究。对刺激的最佳时间、

持续时间以及刺激的方式因研究异质性较大尚无定论。

推荐意见:音乐治疗对失眠患者睡眠质量有中到大的有益影响(A级证据, I级推荐), 噪声治疗对失眠的疗效有待进一步研究(C级证据, II级推荐)。

五、失眠的中医治疗

(一)中成药和其他植物疗法

在中医学中失眠被称为“不寐”, 中医方剂治疗遵循“辨证论治”的原则。随着现代科学技术提高, 单一或多种有效成分组合的中成药在我国广泛用于治疗失眠已有多年。目前治疗失眠中成药种类繁多, 取得了一些循证医学证据。基于RCT研究的几项系统评价研究结果显示, 中成药单独或联合其他治疗(BZDs 或 non-BZDs)可显著地改善睡眠质量^[150-158]。一项基于27项RCT研究的系统评价研究结果显示, 中成药联合 non-BZDs 优于单用 non-BZDs, 能有效改善失眠症状, 安全性高^[159]。

推荐意见:对于失眠患者, 可考虑中成药单用或联合其他治疗改善睡眠质量, 建议根据所属证型选用中药及中成药(C级证据, II级推荐)。

口服紫花地丁提取物可使总PSQI评分、主观睡眠质量评分、睡眠持续时间评分和ISI评分改善^[160]; 缬草干预失眠可改善PSQI评分、睡眠质量和持续时间的主观二分类结果以及N3期睡眠的时间^[161-162]; 南非醉茄(ashwagandha)提取物对改善成年人的睡眠有有益作用^[163]。然而, 关于南非醉茄提取物不良反应的数据有限, 需要更多的安全数据来评估它是否适合长期使用。这些发现需要谨慎推荐, 后期需要更高质量的临床试验进行进一步的研究和评估^[9, 12, 164]。

推荐意见:对于失眠患者, 可考虑植物药疗法单用或联合其他治疗改善睡眠质量, 建议根据具体情况结合患者意愿决定选用植物提取药(C级证据, II级推荐)。

(二)中医非药物治疗

基于16项RCT的系统评价结果显示, 中医非药物治疗(针刺、推拿、艾灸、耳穴压豆等)可显著提高治疗后患者PSQI评分, 改善患者焦虑抑郁程度, 效果显著^[165]。尽管证据有限, 针刺与原发性失眠患者的几个客观睡眠参数(总睡眠时间和睡眠效率的增加, 睡眠醒觉次数的减少)以及主观睡眠数量和质量的改善显著相关^[12, 20, 165-186]。

推荐意见:对于失眠患者, 可考虑针灸疗法或

联合其他中医外治法改善睡眠质量, 建议根据具体情况结合患者意愿选用针灸疗法(C级证据, II级推荐)。

(三)其他中医疗法多项临床试验

结果显示, 其他中医外治法改善失眠患者睡眠质量, 如指压法、穴位按压、穴位注射、艾灸、穴位贴敷、耳穴压贴、药枕疗法、中药足浴、推拿等能有效改善睡眠质量且无明确的不良反应, 但仍需更多RCT提供证据。中医传统功法、八段锦、太极拳、五禽戏、六字诀、太极、气功等在临床亦有应用, 其疗效有待进一步研究^[20, 187-192]。

中医治疗失眠在常用的中医证候及治疗方药临床使用广泛, 但临床研究文献数量有限。部分研究质量欠佳, 存在一定的异质性和偏倚, 需要设计严谨、大样本、多中心的RCT来进一步验证中医治疗的疗效和安全性, 亟待更多的高质量临床试验提供循证依据。

推荐意见:对于失眠患者, 可考虑其他中医疗法或联合其他治疗改善睡眠质量, 建议根据具体情况结合合适的外治法辅助治疗失眠(C级证据, II级推荐)。

六、特殊人群的治疗

(一)老年人群的治疗

CBT-I能缓解老年患者的失眠且耐受性良好^[16, 193-194]。药物治疗时, 需更加注意药物相互作用和发生不良反应的可能^[195]。BZDs增加老年人认知障碍、谵妄、跌倒、骨折和车祸的风险, 使用时需谨慎^[196]。低剂量多虑平可以改善老年失眠患者总睡眠时间和睡眠效率^[197]。食欲素受体拮抗剂对老年人失眠有效, 耐受良好^[198-199]。褪黑素受体激动剂和褪黑素缓释剂可以缓解老年失眠患者的入睡困难、改善睡眠质量^[2, 198]。老年患者镇静催眠药物的用药应从最低有效剂量开始, 尽可能短期应用或采用间歇疗法, 治疗过程中需密切观察药物不良反应, 若发生共济失调、意识模糊、幻觉、呼吸抑制时, 需立即停药并妥善处理^[8]。慢性失眠患者长期用药时, 在维持疗效的前提下推荐间歇疗法^[8]。

推荐意见:(1)老年失眠患者首选非药物治疗, 尤其强调进行CBT-I(A级证据, I级推荐);(2)药物治疗推荐选择 non-BZDs、食欲素受体拮抗剂、褪黑素受体激动剂、褪黑素缓释剂和小剂量多塞平(A级证据, I级推荐);(3)镇静催眠药物采用最低有效剂量, 尽可能短期应用, 密切观察药物不良反应(A级证据, I级推荐);(4)长期用药时推荐间歇

疗法(D级证据, II级推荐)。

(二)妊娠期和哺乳期女性

CBT-I能显著改善孕妇的睡眠质量、失眠严重程度^[200]。妊娠期妇女使用镇静催眠药物的安全性缺乏资料。所有 non-BZDs 均为美国 FDA 妊娠期用药分级中的 C 级,只有在明确其获益可能胜于潜在危害的情况下才能谨慎使用;大多数 BZDs 为 D~X 级,妊娠期禁用。苯海拉明为 B 级,可用于妊娠期呕吐,同时具有催眠作用,但是治疗妊娠期失眠缺乏循证医学证据。哺乳期慎用镇静催眠药物,避免药物通过乳汁影响婴儿^[201-202]。目前尚缺乏妊娠期和哺乳期妇女失眠的物理治疗研究证据,因此暂不推荐。

推荐意见:(1)妊娠期和哺乳期失眠患者首选睡眠卫生教育,推荐 CBT-I(A 级证据, I 级推荐);(2)CBT-I 不满意或者难以依从时可以选择 non-BZDs(D 级证据, II 级推荐)。

(三)围绝经期和绝经期女性

针对围绝经期和绝经期失眠的管理和治疗,需关注激素水平^[203-204]。低剂量雌二醇可以改善主、客观睡眠质量以及抑郁症状,同时降低潮热发生频率,黄体酮可促进睡眠,但雌激素替代治疗可能增加心血管疾病风险,因此选择雌激素替代治疗时需妇科及内分泌科等多学科共同参与制订治疗方案^[205-207]。绝经期和围绝经期女性情绪障碍患病率高,需评估情绪问题并及时给予治疗^[208-209]。非药物干预包括 CBT-I、睡眠卫生、运动、冥想、针灸和芳香疗法等措施,均能有效改善围绝经期和绝经期女性的睡眠质量,降低失眠的严重程度^[169, 210-211]。

推荐意见:(1)对围绝经期和绝经期患者的失眠除了与普通成人进行相同的处理之外,须关注激素水平,雌激素替代治疗需多学科共同制订治疗方案(B 级证据, I 级推荐)。

(四)儿童及青少年

CBT-I 对儿童和青少年的失眠有效且能被接受^[16, 212]。儿童和青少年使用 BZDs 发生过量的风险高于成人,应限制其在儿童和青少年中的应用^[213]。少数研究结果显示 BZRAs 对儿童和青少年失眠缺乏疗效,且增加睡眠相关行为异常^[213-214]。褪黑素有助于治疗注意缺陷多动障碍和孤独症患者入睡困难型失眠^[215-217]。

推荐意见:(1)对儿童及青少年失眠,首先尝试 CBT-I(A 级证据, I 级推荐);(2)CBT-I 效果不佳时,考虑药物治疗作为整体治疗方案的一部分,须

注意药物说明书的年龄限制,权衡风险/获益(B 级证据, II 级推荐)。

(五)其他人群:倒班人群

倒班人群常常存在睡眠不足、睡眠质量降低和昼夜节律紊乱^[218]。研究结果显示每天的总睡眠时间随着倒班节奏的加快而减少^[219]。白天小睡是倒班人群应对疲劳的重要措施。倒班人群的健康和幸福指南鼓励有条件的情况下尽可能小睡 10~20 min(1~2 次)^[218]。轮班前的“储备睡眠”可以提高工作效率,减轻急性疲劳,减少轮班工作期间的睡眠潜伏期^[220]。营造一个舒适的卧室环境,使用风扇或加湿器等制造持续的背景噪声,有助于减少因环境干扰和意外声音引起的觉醒^[221]。倒班人群经常会在睡前从事干扰睡眠的娱乐活动,比如在床上看电视或玩电子游戏,应尽量避免^[218]。在夜班工作期间,短期暴露于中等强度的光可以减少嗜睡,暴露于高强度的光可以调节昼夜节律的相移^[222]。

推荐意见:(1)倒班人群夜班结束后的睡眠环境应避免光及噪声污染(A 级证据, I 级推荐);(2)睡前 1 h 内避免娱乐活动(A 级证据, I 级推荐);(3)为了避免睡眠惯性的影响,可在夜班前接受模拟清晨光照强度的光照射,凌晨 2~3 点增加 1 次光照射(A 级证据, I 级推荐);(4)避免倒班频率过快,夜班时间尽量不超过 16 h/周(A 级证据, I 级推荐);(5)有条件者在轮班时小睡 10~20 min(A 级证据, I 级推荐);(6)值班前适当地储备睡眠(A 级证据, I 级推荐)。

七、伴有其他疾病或共病其他疾病

(一)伴有其他睡眠障碍

失眠可伴发或与其他睡眠障碍疾病共病,包括 OSA、睡眠呻吟、RLS、反复噩梦、睡眠相关腿痉挛等^[223-224]。失眠与 OSA 共患时被称为 COMISA(comorbid insomnia and sleep apnoea),二者共患加重夜间睡眠障碍及日间功能的损害。OSA 加重睡眠片段化及下丘脑-垂体-肾上腺皮质活化,促发或加重失眠,减低失眠 CBT-I 的疗效;并存的失眠降低咽肌张力加重 OSA,影响气道正压通气(positive airway pressure, PAP)治疗依从性。OSA 的一线治疗是 PAP,但 COMISA 患者初期一般不接受 PAP,可在 PAP 治疗前优先治疗失眠。CBT-I 可有效改善 COMISA 患者失眠,同时可能改善 PAP 的依从性,继而可能改善 OSA^[225]。COMISA 患者应慎用对气道呼吸有影响的药物如 BZDs^[226]。临床上失眠与

RLS 共存时多认为 RLS 是失眠原因,部分患者因主诉失眠就诊而易延误诊断和治疗。导致 RLS 的病因多样,需认真查找病因,针对病因进行干预和诊治才能最终解决或缓解失眠^[26, 227]。失眠明显者可添加 GABA 活性睡眠药、 $\alpha 2\delta$ 钙通道配体药物加巴喷汀治疗^[228]。

推荐意见:(1)失眠共患 OSA 时,应根据患者诉求分别给予评估及治疗,PAP 依从性不好时优先治疗失眠,首选 CBT-I 治疗;对 PAP 依从性好者,将 PAP 作为初始治疗(A 级证据, I 级推荐);慎用 BZDs(A 级证据, I 级推荐)。(2)失眠共病 RLS 时总的原则是针对 RLS 病因干预及诊治(C 级证据, I 级推荐)。

(二)伴有或共病躯体疾病

1. 脑血管病:脑血管病患者失眠症状的控制,首选 CBT-I 和非药物治疗比如针灸、艾灸、TMS、光照疗法等。对于治疗效果不佳者,可考虑 CBT-I 联合药物治疗。常用药物为 BZRAs(包括苯二氮草类和非苯二氮草类)、褪黑素受体激动剂以及中药等,唑吡坦及右佐匹克隆可以改善脑血管病患者睡眠质量;苏沃雷生与雷美替胺可以改善老年脑血管病患者的睡眠质量^[175, 186, 229-230]。

推荐意见:(1)脑血管病患者失眠,首选 CBT-I 和非药物治疗(经颅磁刺激、早晨光照疗法、针灸)(A 级证据, I 级推荐)。(2)非药物治疗效果不佳时, CBT-I 联合药物治疗,药物可选 BZRAs、褪黑素受体激动剂以及中药等(A 级证据, I 级推荐)。

2. 呼吸系统疾病:CBT-I 能显著减少 COPD 患者的失眠,并且显著改善疲劳和呼吸困难^[231]。BZRAs 能在一定程度上改善 COPD 患者的失眠症状,但是睡眠时最大经皮二氧化碳分压升高,可能增加 COPD 患者发生呼吸衰竭的风险^[232]。相比 BZDs, non-BZDs 中的唑吡坦和右佐匹克隆治疗 COPD 患者的失眠更为安全^[8, 233]。褪黑素受体激动剂雷美替胺能够改善 COPD 失眠患者的睡眠质量,不增加呼吸紊乱事件,耐受良好^[8]。

推荐意见:(1)伴有呼吸系统疾病的失眠患者适用于 CBT-I 治疗(C 级证据, I 级推荐);(2)伴有 COPD 的失眠患者推荐选择 non-BZDs、褪黑素受体激动剂(C 级证据, II 级推荐);(3)COPD 患者应慎用 BZDs,对高碳酸血症明显的 COPD 急性加重期患者和限制性通气功能障碍失代偿期的患者禁用 BZDs(A 级证据, I 级推荐)。

3. 其他躯体疾病:心血管疾病合并失眠药物治

疗时应综合考虑药物间的相互作用以及不良反应。唑吡坦能改善高血压病患者睡眠质量和应激状况,可以使睡眠质量差的非杓型血压曲线转变成杓型血压曲线^[234](D 级证据)。选择性食欲素受体拮抗剂苏沃雷生能改善 2 型糖尿病患者的睡眠质量和肥胖相关变量。右佐匹克隆能改善 2 型糖尿病失眠患者的睡眠和血糖控制。褪黑素激动剂或缓释褪黑素虽然能改善 2 型糖尿病患者的睡眠质量和血糖控制,但褪黑素可诱导风险等位基因携带者的胰岛素不敏感,从而产生不良影响^[235](A 级证据)。

推荐意见:(1)唑吡坦可用于治疗非杓型高血压失眠患者(D 级证据, II 级推荐)。(2)对失眠共病 2 型糖尿病或肥胖,推荐使用食欲素受体拮抗剂(A 级证据, I 级推荐)。(3)2 型糖尿病失眠患者,可选择右佐匹克隆(A 级证据, I 级推荐)。(4)褪黑素可以改善睡眠质量和血糖控制,但有诱导胰岛素抵抗的风险(A 级证据, II 级推荐)。

(三)伴有或共病精神障碍

对存在失眠症状的精神障碍患者,在治疗失眠的同时还应该由精神科医师按专科原则治疗和控制原发病^[8]。CBT-I 是治疗失眠共病精神障碍的有效方法,在缓解抑郁、焦虑症状以及失眠症状方面均具有显著疗效^[236-237]。物理治疗包括神经调控治疗、光照疗法、针灸/电针治疗等,可改善焦虑抑郁患者的失眠和焦虑、抑郁症状^[179, 238]。运动疗法比如太极拳、生物反馈疗法等在改善失眠的同时可以缓解患者的抑郁和焦虑^[191, 239]。镇静催眠药单独使用不改善抑郁,和抗抑郁剂组合可以同时改善抑郁和失眠症状^[240-241]。褪黑素受体激动剂阿戈美拉汀具有催眠和抗抑郁的双重作用,能够改善抑郁相关的失眠^[8, 236]。精神分裂症患者存在失眠时,应选择抗精神病药物治疗为主,必要时可辅以镇静催眠药物治疗失眠症状^[8]。

推荐意见:(1)共病精神疾病的失眠患者应当由精神科专业医师会诊,同时对精神疾病和失眠进行干预(D 级证据, I 级推荐);(2)对失眠伴抑郁或焦虑,首选 CBT-I,若无效,使用药物治疗,若仍无效,更换物理治疗或应用联合疗法(A 级证据, I 级推荐);(3)失眠伴抑郁的药物治疗:推荐具有镇静作用的抗抑郁剂或阿戈美拉汀,必要时辅以镇静安眠药(A 级证据, I 级推荐);(4)失眠伴焦虑:对失眠为主者选用具有抗焦虑作用的 BZDs 类药物,焦虑症状突出者选用具有镇静作用的抗焦虑药物(A

级证据, I 级推荐);(5)对存在失眠的精神分裂症患者,选择抗精神病药物治疗为主(D级证据, I 级推荐)。

失眠是常见的睡眠障碍,涉及人群较广泛。失眠既可以作为单独症状存在,也可以作为其他疾病的伴随症状,或者与其他疾病共病;失眠的治疗涉及药物与非药物治疗。本指南旨在为临床医师提供合理的失眠诊疗方案,从而更好地改善患者临床症状,提高医生的治疗效率和患者的生活质量。

执笔(按姓氏拼音排列):刘江红(首都医科大学宣武医院)、卢强(中国医学科学院北京协和医院)、王春雪(首都医科大学附属北京天坛医院)、王赞(吉林大学白求恩第一医院)、吴惠涓(上海长征医院)、朱舟(华中科技大学同济医学院附属同济医院)

专家委员会成员名单(按姓氏拼音排列):陈燕(上海嘉会国际医院)、邓丽影(南昌大学第二附属医院)、顾平(河北医科大学第一医院)、桂雅星(上海市第一人民医院)、郭春妮(上海市第一人民医院)、胡以达(重庆医科大学附属第一医院)、黄金莎(华中科技大学同济医学院附属协和医院)、蒋晓江(重庆市西区医院)、乐卫东(大连医科大学附属第一医院)、李震中(河北医科大学第二医院)、林海(西安市中医医院)、刘春风(苏州大学附属第二医院)、刘昊(南昌大学第二附属医院/南昌健源康复医院)、刘江红(首都医科大学宣武医院)、刘军(上海交通大学医学院附属瑞金医院)、刘卫平(中南大学湘雅医院)、卢强(中国医学科学院北京协和医院)、马建芳(上海交通大学医学院附属瑞金医院)、马芹颖(河北医科大学第一医院)、潘集阳(暨南大学附属第一医院)、宋鹏辉(首都医科大学宣武医院)、宿长军(空军军医大学唐都医院)、唐吉友(山东省千佛山医院)、汤永红(南华大学附属南华医院)、脱厚珍(首都医科大学附属北京友谊医院)、王春雪(首都医科大学附属北京天坛医院)、王康(浙江大学医学院附属第一医院)、王丝丝(暨南大学附属第一医院)、王晓云(南京鼓楼医院)、王玉平(首都医科大学宣武医院)、王赞(吉林大学白求恩第一医院)、吴华(福建医科大学附属第一医院)、吴惠涓(上海长征医院)、夏峰(空军军医大学西京医院)、谢兆宏(山东大学第二医院)、徐江涛(福建医科大学附属厦门弘爱医院)、薛蓉(天津医科大学总医院)、鄢波(四川大学华西医院)、于逢春(清华大学附属北京清华长庚医院)、于欢(复旦大学附属华山医院)、詹淑琴(首都医科大学宣武医院)、张红菊(河南省人民医院)、张健(福建医科大学附属协和医院)、张鹏(联勤保障部队第九八八医院)、张钱林(河南省人民医院)、张燕(北京大学第三医院)、赵忠新(上海长征医院)、周俊英(四川大学华西医院)、朱春燕(安徽医科大学第二附属医院)、朱舟(华中科技大学同济医学院附属同济医院)

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

- [1] Cao XL, Wang SB, Zhong BL, et al. The prevalence of insomnia in the general population in China: a meta-analysis[J]. PLoS One, 2017, 12(2): e0170772. DOI: 10.1371/journal.pone.0170772.
- [2] Becker PM. Overview of sleep management during COVID-19[J]. Sleep Med, 2022, 91: 211-218. DOI: 10.1016/j.sleep.2021.04.024.
- [3] Shi L, Lu ZA, Que JY, et al. Prevalence of and risk factors associated with mental health symptoms among the general population in China during the coronavirus disease 2019 pandemic[J]. JAMA Netw Open, 2020, 3(7): e2014053. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.14053.
- [4] 赵忠新, 张照环. 应给予睡眠更多的关注[J]. 中华神经科杂志, 2011, 44(8): 513-515. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2011.08.001.
Zhao ZX, Zhang ZH. More attention should be paid to sleep [J]. Chin J Neurol, 2011, 44(8): 513-515. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2011.08.001.
- [5] Laugsand LE, Strand LB, Vatten LJ, et al. Insomnia symptoms and risk for unintentional fatal injuries-the HUNT Study[J]. Sleep, 2014, 37(11): 1777-1786. DOI: 10.5665/sleep.4170.
- [6] 失眠定义、诊断及药物治疗共识专家组. 失眠定义、诊断及药物治疗专家共识(草案)[J]. 中华神经科杂志, 2006, 39(2): 141-143. DOI: 10.3760/j.issn.1006-7876.2006.02.026.
Expert Group on the Definition, Diagnosis, and Pharmacological Treatment of Insomnia. Expert consensus on the definition, diagnosis, and pharmacological treatment of insomnia (protocol)[J]. Chin J Neurol, 2006, 39(2): 141-143. DOI: 10.3760/j.issn.1006-7876.2006.02.026.
- [7] 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.
Chinese Society of Sleep Disorder. Guideline for the evaluation and treatment of insomnia in Chinese adults [J]. Chin J Neurol, 2012, 45(7): 534-540. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2012.07.022.
- [8] 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.
Chinese Society of Neurology, Chinese Society of Sleep Disorder. Guideline for the evaluation and treatment of insomnia in Chinese adults (2017)[J]. Chin J Neurol, 2018, 51(5): 324-335. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2018.05.002.
- [9] 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.
- [10] Hauk L. Treatment of chronic insomnia in adults: ACP guideline[J]. Am Fam Physician, 2017, 95(10): 669-670.
- [11] Ree M, Junge M, Cunningham D. Australasian Sleep Association position statement regarding the use of psychological/behavioral treatments in the management of insomnia in adults[J]. Sleep Med, 2017, 36 Suppl 1:

- S43-S47. DOI: 10.1016/j.sleep.2017.03.017.
- [12] 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.
- [13] Praharaj SK, Gupta R, Gaur N. Clinical practice guideline on management of sleep disorders in the elderly[J]. *Indian J Psychiatry*, 2018, 60(Suppl 3): S383-S396. DOI: 10.4103/0019-5545.224477.
- [14] Lam WC, Zhong L, Liu Y, et al. Hong Kong Chinese medicine clinical practice guideline for cancer palliative care: pain, constipation, and insomnia[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2019, 2019: 1038206. DOI: 10.1155/2019/1038206.
- [15] American Geriatrics Society 2019 updated AGS beers criteria® for potentially inappropriate medication use in older adults[J]. *J Am Geriatr Soc*, 2019, 67(4): 674-694. DOI: 10.1111/jgs.15767.
- [16] 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.
- [17] Choi H, Youn S, Um YH, et al. Korean clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of insomnia in adults[J]. *Psychiatry Investig*, 2020, 17(11): 1048-1059. DOI: 10.30773/pi.2020.0146.
- [18] Edinger JD, Arnedt JT, Bertisch SM, et al. Behavioral and psychological treatments for chronic insomnia disorder in adults: an American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline[J]. *J Clin Sleep Med*, 2021, 17(2): 255-262. DOI: 10.5664/jcsm.8986.
- [19] Morin CM, Inoue Y, Kushida C, et al. Endorsement of European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia by the World Sleep Society[J]. *Sleep Med*, 2021, 81: 124-126. DOI: 10.1016/j.sleep.2021.01.023.
- [20] Frange C, Franco AM, Brasil E, et al. Practice recommendations for the role of physiotherapy in the management of sleep disorders: the 2022 Brazilian Sleep Association guidelines[J]. *Sleep Sci*, 2022, 15(4): 515-573. DOI: 10.5935/1984-0063.20220083.
- [21] Takaesu Y, Sakurai H, Aoki Y, et al. Treatment strategy for insomnia disorder: Japanese expert consensus[J]. *Front Psychiatry*, 2023, 14: 1168100. DOI: 10.3389/fpsy.2023.1168100.
- [22] 陈耀龙, 杨克虎, 王小钦, 等. 中国制订/修订临床诊疗指南的指导原则(2022 版)[J]. *中华医学杂志*, 2022, 102(10): 697-703. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20211228-02911. Chen YL, Yang KH, Wang XQ, et al. Guidelines for the development/revision of clinical guidelines in China (2022 edition) [J]. *Natl Med J China*, 2022, 102(10): 697-703. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20211228-02911.
- [23] OCEBM Levels of Evidence Working Group. The Oxford levels of evidence 2[EB/OL]. London: Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. 2011(2011-01-01) [2024-04-02]. <https://www.cebim.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/ocebim-levels-of-evidence>.
- [24] World Health Organization. International statistical classification of diseases and related health problems (11th ed). Geneva: World Health Organization, 2019.
- [25] Riemann D, Benz F, Dressle RJ, et al. Insomnia disorder: state of the science and challenges for the future[J]. *J Sleep Res*, 2022, 31(4): e13604. DOI: 10.1111/jsr.13604.
- [26] 赵忠新, 叶京英. 睡眠医学[M]. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2022, 22-23. Zhao ZX, Ye JY. *Sleep medicine*[M]. 2nd ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2022, 22-23.
- [27] Carney CE, Buysse DJ, Ancoli-Israel S, et al. The consensus sleep diary: standardizing prospective sleep self-monitoring[J]. *Sleep*, 2012, 35(2): 287-302. DOI: 10.5665/sleep.1642.
- [28] Riemann D, Baum E, Cohrs S, et al. S3-leitlinie nichterholsamer schlaf/schlafstörungen[J]. *Somnologie*, 2017, 21(1): 2-44. DOI: 10.1007/s11818-016-0097-x.
- [29] McCarter SJ, Hagen PT, St Louis EK, et al. Physiological markers of sleep quality: a scoping review[J]. *Sleep Med Rev*, 2022, 64: 101657. DOI: 10.1016/j.smrv.2022.101657.
- [30] Dikeos D, Wichniak A, Ktonas PY, et al. The potential of biomarkers for diagnosing insomnia: consensus statement of the WFSBP Task Force on Sleep Disorders[J]. *World J Biol Psychiatry*, 2023, 24(8): 614-642. DOI: 10.1080/15622975.2023.2171479.
- [31] 张弛, 薛健博, 董霄松. 可穿戴设备在睡眠医学领域的应用 [J]. *中华医学杂志*, 2021, 101(22): 1705-1709. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20210202-00323. Zhang C, Xue JB, Dong XS. The application of wearable devices in the field of sleep medicine[J]. *Natl Med J China*, 2021, 101(22): 1705-1709. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20210202-00323.
- [32] Zou G, Li Y, Liu J, et al. Altered thalamic connectivity in insomnia disorder during wakefulness and sleep[J]. *Hum Brain Mapp*, 2021, 42(1): 259-270. DOI: 10.1002/hbm.25221.
- [33] Tahmasian M, Noori K, Samea F, et al. A lack of consistent brain alterations in insomnia disorder: an activation likelihood estimation meta-analysis[J]. *Sleep Med Rev*, 2018, 42: 111-118. DOI: 10.1016/j.smrv.2018.07.004.
- [34] Chen-Edinboro LP, Murray-Kolb LE, Simonsick EM, et al. Association between non-iron-deficient anemia and insomnia symptoms in community-dwelling older adults: the Baltimore Longitudinal Study of Aging[J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2018, 73(3): 380-385. DOI: 10.1093/gerona/glw332.
- [35] Xiong S, Liu Z, Yao N, et al. The independent association between vitamin B12 and insomnia in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus: a cross-sectional study[J]. *Nutr Diabetes*, 2022, 12(1): 3. DOI: 10.1038/s41387-022-00181-8.
- [36] He W, Ruan Y. Poor sleep quality, vitamin D deficiency and depression in the stroke population: a cohort study[J]. *J Affect Disord*, 2022, 308: 199-204. DOI: 10.1016/j.jad.2022.04.031.
- [37] Xia L, Chen GH, Li ZH, et al. Alterations in hypothalamus-pituitary-adrenal/thyroid axes and gonadotropin-releasing hormone in the patients with primary insomnia: a clinical research[J]. *PLoS One*, 2013, 8(8): e71065. DOI: 10.1371/journal.pone.0071065.
- [38] American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders. 3rd ed[M]. Darien: American Academy of Sleep Medicine, 2014.
- [39] Edinger JD, Arnedt JT, Bertisch SM, et al. Behavioral and psychological treatments for chronic insomnia disorder

- in adults: an American Academy of Sleep Medicine systematic review, meta-analysis, and GRADE assessment [J]. *J Clin Sleep Med*, 2021, 17(2): 263-298. DOI: 10.5664/jcsm.8988.
- [40] Wilt TJ, MacDonald R, Brasure M, et al. Pharmacologic treatment of insomnia disorder: an evidence report for a clinical practice guideline by the American College of Physicians[J]. *Ann Intern Med*, 2016, 165(2): 103-112. DOI: 10.7326/M15-1781.
- [41] Nowell PD, Mazumdar S, Buysse DJ, et al. Benzodiazepines and zolpidem for chronic insomnia: a meta-analysis of treatment efficacy[J]. *JAMA*, 1997, 278(24): 2170-2177. DOI: 10.1001/jama.1997.03550240060035.
- [42] Holbrook AM, Crowther R, Lotter A, et al. Meta-analysis of benzodiazepine use in the treatment of insomnia[J]. *CMAJ*, 2000, 162(2): 225-233.
- [43] Glass J, Lanctôt KL, Herrmann N, et al. Sedative hypnotics in older people with insomnia: meta-analysis of risks and benefits[J]. *BMJ*, 2005, 331(7526): 1169. DOI: 10.1136/bmj.38623.768588.47.
- [44] Vermeeren A, Danjou PE, O'Hanlon JF. Residual effects of evening and middle-of-the-night administration of zaleplon 10 and 20 mg on memory and actual driving performance[J]. *Human Psychopharmacol Clin Exp*, 1998, 13(S2): S98-S107.
- [45] Danjou P, Paty I, Fruncillo R, et al. A comparison of the residual effects of zaleplon and zolpidem following administration 5 to 2 h before awakening[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 1999, 48(3): 367-374. DOI: 10.1046/j.1365-2125.1999.00024.x.
- [46] Greenblatt DJ, Harmatz JS, von Moltke LL, et al. Comparative kinetics and dynamics of zaleplon, zolpidem, and placebo[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 1998, 64(5): 553-561. DOI: 10.1016/S0009-9236(98)90139-4.
- [47] Chen SJ, Yeh CM, Chao TF, et al. The use of benzodiazepine receptor agonists and risk of respiratory failure in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a nationwide population-based case-control study[J]. *Sleep*, 2015, 38(7): 1045-1050. DOI: 10.5665/sleep.4808.
- [48] Dündar Y, Boland A, Strobl J, et al. Newer hypnotic drugs for the short-term management of insomnia: a systematic review and economic evaluation[J]. *Health Technol Assess*, 2004, 8(24): iii-x, 1-125. DOI: 10.3310/hta8240.
- [49] Dündar Y, Dodd S, Strobl J, et al. Comparative efficacy of newer hypnotic drugs for the short-term management of insomnia: a systematic review and meta-analysis[J]. *Hum Psychopharmacol*, 2004, 19(5): 305-322. DOI: 10.1002/hup.594.
- [50] Ancoli-Israel S, Richardson GS, Mangano RM, et al. Long-term use of sedative hypnotics in older patients with insomnia[J]. *Sleep Med*, 2005, 6(2): 107-113. DOI: 10.1016/j.sleep.2004.10.015.
- [51] 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 Med*, 2005, 6(6): 487-495. DOI: 10.1016/j.sleep.2005.06.004.
- [52] Walsh JK, Krystal AD, Amato DA, et al. Nightly treatment of primary insomnia with eszopiclone for six months: effect on sleep, quality of life, and work limitations[J]. *Sleep*, 2007, 30(8): 959-968. DOI: 10.1093/sleep/30.8.959.
- [53] Huang Z, Zhan S, Chen C, et al. Efficacy and safety of dimdazenil in adults with insomnia disorder: results from a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trials[J]. *Sleep*, 2024, 47(2): zsad272. DOI: 10.1093/sleep/zsad272.
- [54] Wang F, He J, Zhou Y, et al. A phase 1 study of dimdazenil to evaluate the pharmacokinetics, food effect and safety in Chinese healthy subjects[J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1226014. DOI: 10.3389/fphar.2023.1226014.
- [55] Liu M, Wang X, Zhang D, et al. Development and validation of LC-MS/MS methods for the determination of EVT201 and its five metabolites in human urine: application to a mass balance study[J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2023, 1223: 123723. DOI: 10.1016/j.jchromb.2023.123723.
- [56] Walsh JK, Thacker S, Knowles LJ, et al. The partial positive allosteric GABA(A) receptor modulator EVT 201 is efficacious and safe in the treatment of adult primary insomnia patients[J]. *Sleep Med*, 2009, 10(8): 859-864. DOI: 10.1016/j.sleep.2008.10.005.
- [57] Walsh JK, Salkeld L, Knowles LJ, et al. Treatment of elderly primary insomnia patients with EVT 201 improves sleep initiation, sleep maintenance, and daytime sleepiness[J]. *Sleep Med*, 2010, 11(1): 23-30. DOI: 10.1016/j.sleep.2009.07.012.
- [58] Krystal AD, Prather AA, Ashbrook LH. The assessment and management of insomnia: an update[J]. *World Psychiatry*, 2019, 18(3): 337-352. DOI: 10.1002/wps.20674.
- [59] Wu X, Xue T, Chen Z, et al. Orexin receptor antagonists and insomnia[J]. *Curr Psychiatry Rep*, 2022, 24(10): 509-521. DOI: 10.1007/s11920-022-01357-w.
- [60] Coleman PJ, Gotter AL, Herring WJ, et al. The discovery of suvorexant, the first orexin receptor drug for insomnia[J]. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2017, 57: 509-533. DOI: 10.1146/annurev-pharmtox-010716-104837.
- [61] 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: 93-100. DOI: 10.1016/j.sleep.2015.10.007.
- [62] Zammit G, Dauvilliers Y, Pain S, et al. Daridorexant, a new dual orexin receptor antagonist, in elderly subjects with insomnia disorder[J]. *Neurology*, 2020, 94(21): e2222-e2232. DOI: 10.1212/WNL.00000000000009475.
- [63] Boof ML, Ufer M, Fietze I, et al. Assessment of the effect of the dual orexin receptor antagonist daridorexant on various indices of disease severity in patients with mild to moderate obstructive sleep apnea[J]. *Sleep Med*, 2022, 92: 4-11. DOI: 10.1016/j.sleep.2021.11.015.
- [64] Moline M, Zammit G, Yardley J, et al. Lack of residual morning effects of lemborexant treatment for insomnia: summary of findings across 9 clinical trials[J]. *Postgrad Med*, 2021, 133(1): 71-81. DOI: 10.1080/00325481.2020.1823724.
- [65] Herring WJ, Snyder E, Budd K, et al. Orexin receptor antagonism for treatment of insomnia: a randomized clinical trial of suvorexant[J]. *Neurology*, 2012, 79(23): 2265-2274. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31827688ee.
- [66] Cheng JY, Lorch D, Lowe AD, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study of respiratory safety of lemborexant in moderate to severe obstructive sleep apnea[J]. *J Clin Sleep Med*, 2024, 20(1): 57-65. DOI: 10.5664/jcsm.10788.
- [67] Sun H, Palcza J, Rosenberg R, et al. Effects of suvorexant,

- an orexin receptor antagonist, on breathing during sleep in patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Respir Med*, 2015, 109(3): 416-426. DOI: 10.1016/j.rmed.2014.12.010.
- [68] Cheng J, Moline M, Lorch DG, et al. Respiratory safety of lemborexant in adult and elderly patients with moderate to severe COPD[J]. *Chest*, 2022, 162(4): A2617. DOI: 10.1016/j.chest.2022.08.2138.
- [69] Michelson D, Snyder E, Paradis E, et al. Safety and efficacy of suvorexant during 1-year treatment of insomnia with subsequent abrupt treatment discontinuation: a phase 3 randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Lancet Neurol*, 2014, 13(5): 461-471. DOI: 10.1016/S1474-4422(14)70053-5.
- [70] Watson NF, Benca RM, Krystal AD, et al. Alliance for sleep clinical practice guideline on switching or deprescribing hypnotic medications for insomnia[J]. *J Clin Med*, 2023, 12(7): 2493. DOI: 10.3390/jcm12072493.
- [71] Riemann D, Espie CA, Altena E, et al. The European insomnia guideline: an update on the diagnosis and treatment of insomnia 2023[J]. *J Sleep Res*, 2023, 32(6): e14035. DOI: 10.1111/jsr.14035.
- [72] Herring WJ, Roth T, Krystal AD, et al. Orexin receptor antagonists for the treatment of insomnia and potential treatment of other neuropsychiatric indications[J]. *J Sleep Res*, 2019, 28(2): e12782. DOI: 10.1111/jsr.12782.
- [73] 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.
- [74] Herring WJ, Ceesay P, Snyder E, et al. Polysomnographic assessment of suvorexant in patients with probable Alzheimer's disease dementia and insomnia: a randomized trial[J]. *Alzheimers Dement*, 2020, 16(3): 541-551. DOI: 10.1002/alz.12035.
- [75] Kawada K, Ohta T, Tanaka K, et al. Addition of suvorexant to ramelteon therapy for improved sleep quality with reduced delirium risk in acute stroke patients[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2019, 28(1): 142-148. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.09.024.
- [76] Murphy P, Moline M, Mayleben D, et al. Lemborexant, a dual orexin receptor antagonist (DORA) for the treatment of insomnia disorder: results from a Bayesian, adaptive, randomized, double-blind, placebo-controlled study[J]. *J Clin Sleep Med*, 2017, 13(11): 1289-1299. DOI: 10.5664/jcsm.6800.
- [77] Janto K, Prichard JR, Pusalavidyasagar S. An update on dual orexin receptor antagonists and their potential role in insomnia therapeutics[J]. *J Clin Sleep Med*, 2018, 14(8): 1399-1408. DOI: 10.5664/jcsm.7282.
- [78] Yue JL, Chang XW, Zheng JW, et al. Efficacy and tolerability of pharmacological treatments for insomnia in adults: a systematic review and network meta-analysis[J]. *Sleep Med Rev*, 2023, 68: 101746. DOI: 10.1016/j.smr.2023.101746.
- [79] Kunz D, Dauvilliers Y, Benes H, et al. Long-term safety and tolerability of daridorexant in patients with insomnia disorder[J]. *CNS Drugs*, 2023, 37(1): 93-106. DOI: 10.1007/s40263-022-00980-8.
- [80] Albadrani MS, Albadrani MS, Fadlalmola HA, et al. Safety and efficacy of daridorexant in the treatment of insomnia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Int Clin Psychopharmacol*, 2023, 38(1): 57-65. DOI: 10.1097/YIC.0000000000000425.
- [81] Marupuru S, Arku D, Campbell AM, et al. Use of melatonin and/or ramelteon for the treatment of insomnia in older adults: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Clin Med*, 2022, 11(17): 5138. DOI: 10.3390/jcm11175138.
- [82] Maruani J, Reynaud E, Chambe J, et al. Efficacy of melatonin and ramelteon for the acute and long-term management of insomnia disorder in adults: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Sleep Res*, 2023, 32(6): e13939. DOI: 10.1111/jsr.13939.
- [83] Atkin T, Comai S, Gobbi G. Drugs for insomnia beyond benzodiazepines: pharmacology, clinical applications, and discovery[J]. *Pharmacol Rev*, 2018, 70(2): 197-245. DOI: 10.1124/pr.117.014381.
- [84] Lemoine P, Guilleminault C, Alvarez E. Improvement in subjective sleep in major depressive disorder with a novel antidepressant, agomelatine: randomized, double-blind comparison with venlafaxine[J]. *J Clin Psychiatry*, 2007, 68(11): 1723-1732. DOI: 10.4088/jcp.v68n1112.
- [85] Oyekan PJ, Gorton HC, Copeland CS. Antihistamine-related deaths in England: are the high safety profiles of antihistamines leading to their unsafe use? [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2021, 87(10): 3978-3987. DOI: 10.1111/bcp.14819.
- [86] Melnikov AY, Lavrik SY, Bikbulatova LF, et al. Effectiveness of reslip (doxylamine) in short-term insomnia: multicenter comparative randomized study[J]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*, 2017, 117(4. Vyp. 2): 56-59. DOI: 10.17116/jnevro20171174256-59.
- [87] Hasan F, Lee HC, Chen PY, et al. Comparative efficacy of hypnotics in young and middle-aged adults with insomnia: a systematic review and network meta-analysis [J]. *Sleep Breath*, 2023, 27(5): 2021-2030. DOI: 10.1007/s11325-023-02812-5.
- [88] Vande Griend JP, Anderson SL. Histamine-1 receptor antagonism for treatment of insomnia[J]. *J Am Pharm Assoc (2003)*, 2012, 52(6): e210-e219. DOI: 10.1331/JAPhA.2012.12051.
- [89] 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.
- [90] Jaffer KY, Chang T, Vanle B, et al. Trazodone for insomnia: a systematic review[J]. *Innov Clin Neurosci*, 2017, 14(7-8): 24-34.
- [91] Stahl SM. Mechanism of action of trazodone: a multifunctional drug[J]. *CNS Spectr*, 2009, 14(10): 536-546. DOI: 10.1017/s1092852900024020.
- [92] 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.
- [93] 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.
- [94] Wichniak A, Wierzbicka A, Wałęcka M, et al. Effects of antidepressants on sleep[J]. *Curr Psychiatry Rep*, 2017,

- 19(9): 63. DOI: 10.1007/s11920-017-0816-4.
- [95] Mi WF, Tabarak S, Wang L, et al. Effects of agomelatine and mirtazapine on sleep disturbances in major depressive disorder: evidence from polysomnographic and resting-state functional connectivity analyses[J]. *Sleep*, 2020, 43(11): zsaa092 [pii]. DOI: 10.1093/sleep/zsaa092.
- [96] Rottach KG, Schaner BM, Kirch MH, et al. Restless legs syndrome as side effect of second generation antidepressants[J]. *J Psychiatr Res*, 2008, 43(1): 70-75. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2008.02.006.
- [97] Buschkamp JA, Frohn C, Juckel G. Mirtazapine induces nightmares in depressed patients[J]. *Pharmacopsychiatry*, 2017, 50(4): 161. DOI: 10.1055/s-0043-105076.
- [98] Asnis GM, Chakraborty A, DuBoff EA, et al. Zolpidem for persistent insomnia in SSRI-treated depressed patients[J]. *J Clin Psychiatry*, 1999, 60(10): 668-676. DOI: 10.4088/jcp.v60n1005.
- [99] 季建林, 刘文娟, 张宁, 等. 帕罗西汀合并唑吡坦对抑郁症伴失眠患者的治疗效果: 多中心合作随机对照研究[J]. *中华医学杂志*, 2007, 87(23): 1585-1589. DOI: 10.3760/j.issn.0376-2491.2007.23.001.
- Ji JL, Liu WJ, Zhang N, et al. Effects of paroxetine with or without zolpidem on depression with insomnia: a multi-center randomized comparative study[J]. *Natl Med J China*, 2007, 87(23): 1585-1589. DOI: 10.3760/j.issn.0376-2491.2007.23.001.
- [100] Winkelman JW. Clinical practice. Insomnia disorder[J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(15): 1437-1444. DOI: 10.1056/NEJMcp1412740.
- [101] Coe HV, Hong IS. Safety of low doses of quetiapine when used for insomnia[J]. *Ann Pharmacother*, 2012, 46(5): 718-722. DOI: 10.1345/aph.1Q697.
- [102] Karsten J, Hagenauw LA, Kamphuis J, et al. Low doses of mirtazapine or quetiapine for transient insomnia: a randomised, double-blind, cross-over, placebo-controlled trial[J]. *J Psychopharmacol*, 2017, 31(3): 327-337. DOI: 10.1177/0269881116681399.
- [103] Alexopoulou C, Kondili E, Diamantaki E, et al. Effects of dexmedetomidine on sleep quality in critically ill patients: a pilot study[J]. *Anesthesiology*, 2014, 121(4): 801-807. DOI: 10.1097/ALN.0000000000000361.
- [104] Zeng W, Chen L, Liu X, et al. Intranasal dexmedetomidine for the treatment of pre-operative anxiety and insomnia: a prospective, randomized, controlled, and clinical trial[J]. *Front Psychiatry*, 2022, 13: 816893. DOI: 10.3389/fpsy.2022.816893.
- [105] Rios RL, Kafashan M, Hyche O, et al. Targeting slow wave sleep deficiency in late-life depression: a case series with propofol[J]. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2023, 31(8): 643-652. DOI: 10.1016/j.jagp.2023.03.009.
- [106] Krystal AD, Erman M, Zammit GK, et al. Long-term efficacy and safety of zolpidem extended-release 12.5 mg, administered 3 to 7 nights per week for 24 weeks, in patients with chronic primary insomnia: a 6-month, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicenter study[J]. *Sleep*, 2008, 31(1): 79-90. DOI: 10.1093/sleep/31.1.79.
- [107] Walsh JK, Roth T, Randazzo A, et al. Eight weeks of non-nightly use of zolpidem for primary insomnia[J]. *Sleep*, 2000, 23(8): 1087-1096. DOI: 10.1093/sleep/23.8.1h.
- [108] Perlis ML, McCall WV, Krystal AD, et al. Long-term, non-nightly administration of zolpidem in the treatment of patients with primary insomnia[J]. *J Clin Psychiatry*, 2004, 65(8): 1128-1137. DOI: 10.4088/jcp.v65n0816.
- [109] Cluydts R, Peeters K, de Bouyalsky I, et al. Comparison of continuous versus intermittent administration of zolpidem in chronic insomniacs: a double-blind, randomized pilot study[J]. *J Int Med Res*, 1998, 26(1): 13-24. DOI: 10.1177/030006059802600102.
- [110] Allain PH, Arbus L, Schück S. Efficacy and safety of zolpidem administered 'as needed' in primary insomnia [J]. *Clin Drug Invest*. 2001, 21(6): 391-400. DOI: 10.2165/00044011-200121060-00001.
- [111] Hajak G, Cluydts R, Declerck A, et al. Continuous versus non-nightly use of zolpidem in chronic insomnia: results of a large-scale, double-blind, randomized, outpatient study[J]. *Int Clin Psychopharmacol*, 2002, 17(1): 9-17. DOI: 10.1097/00004850-200201000-00002.
- [112] Edinger JD, Wohlgemuth WK, Radtke RA, et al. Cognitive behavioral therapy for treatment of chronic primary insomnia: a randomized controlled trial[J]. *JAMA*, 2001, 285(14): 1856-1864. DOI: 10.1001/jama.285.14.1856.
- [113] Morin CM, Vallières A, Guay B, et al. Cognitive behavioral therapy, singly and combined with medication, for persistent insomnia: a randomized controlled trial[J]. *JAMA*, 2009, 301(19): 2005-2015. DOI: 10.1001/jama.2009.682.
- [114] Siu PM, Yu AP, Tam BT, et al. Effects of Tai Chi or exercise on sleep in older adults with insomnia: a randomized clinical trial[J]. *JAMA Netw Open*, 2021, 4(2): e2037199. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.37199.
- [115] Hartescu I, Morgan K, Stevinson CD. Increased physical activity improves sleep and mood outcomes in inactive people with insomnia: a randomized controlled trial[J]. *J Sleep Res*, 2015, 24(5): 526-534. DOI: 10.1111/jsr.12297.
- [116] Scott H, Bensen-Boakes DB, Lovato N, et al. The efficacy of intensive sleep retraining for insomnia: a systematic review and research agenda[J]. *J Sleep Res*, 2023, 32(6): e13894. DOI: 10.1111/jsr.13894.
- [117] Kuhn E, Weiss BJ, Taylor KL, et al. CBT-I coach: a description and clinician perceptions of a mobile App for cognitive behavioral therapy for insomnia[J]. *J Clin Sleep Med*, 2016, 12(4): 597-606. DOI: 10.5664/jcsm.5700.
- [118] 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.
- [119] Jannati A, Oberman LM, Rotenberg A, et al. Assessing the mechanisms of brain plasticity by transcranial magnetic stimulation[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2023, 48(1): 191-208. DOI: 10.1038/s41386-022-01453-8.
- [120] Sun N, He Y, Wang Z, et al. The effect of repetitive transcranial magnetic stimulation for insomnia: a systematic review and meta-analysis[J]. *Sleep Med*, 2021, 77: 226-237. DOI: 10.1016/j.sleep.2020.05.020.
- [121] Song P, Lin H, Li S, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) modulates time-varying electroencephalography (EEG) network in primary insomnia patients: a TMS-EEG study[J]. *Sleep Med*, 2019, 56: 157-163. DOI: 10.1016/j.sleep.2019.01.007.
- [122] Feng J, Zhang Q, Zhang C, et al. The effect of sequential

- bilateral low-frequency rTMS over dorsolateral prefrontal cortex on serum level of BDNF and GABA in patients with primary insomnia[J]. *Brain Behav*, 2019, 9(2): e01206. DOI: 10.1002/brb3.1206.
- [123] Jiang CG, Zhang T, Yue FG, et al. Efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of patients with chronic primary insomnia[J]. *Cell Biochem Biophys*, 2013, 67(1): 169-173. DOI: 10.1007/s12013-013-9529-4.
- [124] Li M, Zhu Y, Zhang X, et al. 1 Hz rTMS over left DLPFC rewired the coordination with hippocampus in insomnia patients: a pilot study[J]. *Brain Stimul*, 2022, 15(2): 437-440. DOI: 10.1016/j.brs.2022.02.011.
- [125] 中国医师协会神经调控专业委员会电休克与神经刺激学组. 重复经颅磁刺激治疗专家共识[J]. *转化医学杂志*, 2018, 7(1): 4-9. DOI: 10.3969/j.issn.2095-3097.2018.01.002.
- Electroshock and Neurostimulation Group of the Neuroregulation Professional Committee of the Chinese Medical Doctor Association. Chinese experts consensus on repetitive transcranial magnetic stimulation[J]. *Transl Med J*, 2018, 7(1): 4-9. DOI: 10.3969/j.issn.2095-3097. 2018. 01.002.
- [126] Rossi S, Antal A, Bestmann S, et al. Safety and recommendations for TMS use in healthy subjects and patient populations, with updates on training, ethical and regulatory issues: expert guidelines[J]. *Clin Neurophysiol*, 2021, 132(1): 269-306. DOI: 10.1016/j.clinph.2020.10.003.
- [127] Herrero Babiloni A, Bellemare A, Beetz G, et al. The effects of non-invasive brain stimulation on sleep disturbances among different neurological and neuropsychiatric conditions: a systematic review[J]. *Sleep Med Rev*, 2021, 55: 101381. DOI: 10.1016/j.smrv.2020.101381.
- [128] Zhou Q, Yu C, Yu H, et al. The effects of repeated transcranial direct current stimulation on sleep quality and depression symptoms in patients with major depression and insomnia[J]. *Sleep Med*, 2020, 70: 17-26. DOI: 10.1016/j.sleep.2020.02.003.
- [129] Elyamany O, Leicht G, Herrmann CS, et al. Transcranial alternating current stimulation (tACS): from basic mechanisms towards first applications in psychiatry[J]. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 2021, 271(1): 135-156. DOI: 10.1007/s00406-020-01209-9.
- [130] 赵光利, 徐浩, 杨晗, 等. 非侵入性脑刺激应用于失眠治疗的现状及展望[J]. *中华神经医学杂志*, 2023, 22(1): 89-96. DOI: 10.3760/cma.j.cn115354-20220708-00479.
- Zhao GL, Xu H, Yang H, et al. Current status and perspectives of non-invasive brain stimulation therapy applied to insomnia[J]. *Chin J Neuromed*, 2023, 22(1): 89-96. DOI: 10.3760/cma.j.cn115354-20220708-00479.
- [131] Wang HX, Wang L, Zhang WR, et al. Effect of transcranial alternating current stimulation for the treatment of chronic insomnia: a randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled clinical trial[J]. *Psychother Psychosom*, 2020, 89(1): 38-47. DOI: 10.1159/000504609.
- [132] Zhou Q, Qi G, Liu J, et al. Chronic insomnia: treatment with transcranial alternating current stimulation[J]. *Brain Stimul*, 2021, 14(4): 848-850. DOI: 10.1016/j.brs.2021.05.007.
- [133] Lefaucheur JP, Antal A, Ayache SS, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of transcranial direct current stimulation (tDCS) [J]. *Clin Neurophysiol*, 2017, 128(1): 56-92. DOI: 10.1016/j.clinph.2016.10.087.
- [134] Wu Y, Song L, Wang X, et al. Transcutaneous vagus nerve stimulation could improve the effective rate on the quality of sleep in the treatment of primary insomnia: a randomized control trial[J]. *Brain Sci*, 2022, 12(10): 1296. DOI: 10.3390/brainsci12101296.
- [135] Jiao Y, Guo X, Luo M, et al. Effect of transcutaneous vagus nerve stimulation at auricular concha for insomnia: a randomized clinical trial[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2020, 2020: 6049891. DOI: 10.1155/2020/6049891.
- [136] Melo D, Carvalho L, Prado L, et al. Biofeedback therapies for chronic insomnia: a systematic review[J]. *Appl Psychophysiol Biofeedback*, 2019, 44(4): 259-269. DOI: 10.1007/s10484-019-09442-2.
- [137] Lovato N, Miller CB, Gordon CJ, et al. The efficacy of biofeedback for the treatment of insomnia: a critical review[J]. *Sleep Med*, 2019, 56: 192-200. *Sleep Med*, 2019, 56: 192-200.
- [138] Hammer BU, Colbert AP, Brown KA, et al. Neurofeedback for insomnia: a pilot study of Z-score SMR and individualized protocols[J]. *Appl Psychophysiol Biofeedback*, 2011, 36(4): 251-264. DOI: 10.1007/s10484-011-9165-y.
- [139] Schabus M, Griessenberger H, Gnjezda MT, et al. Better than sham? A double-blind placebo-controlled neurofeedback study in primary insomnia[J]. *Brain*, 2017, 140(4): 1041-1052. DOI: 10.1093/brain/awx011.
- [140] 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.
- [141] Chambe J, Reynaud E, Maruani J, et al. Light therapy in insomnia disorder: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Sleep Res*, 2023, 32(6): e13895. DOI: 10.1111/jsr.13895.
- [142] Shum A, Taylor BJ, Thayala J, et al. The effects of sedative music on sleep quality of older community-dwelling adults in Singapore[J]. *Complement Ther Med*, 2014, 22(1): 49-56. DOI: 10.1016/j.ctim.2013.11.003.
- [143] Harmat L, Takács J, Bódizs R. Music improves sleep quality in students[J]. *J Adv Nurs*, 2008, 62(3): 327-335. DOI: 10.1111/j.1365-2648.2008.04602.x.
- [144] Chang ET, Lai HL, Chen PW, et al. The effects of music on the sleep quality of adults with chronic insomnia using evidence from polysomnographic and self-reported analysis: a randomized control trial[J]. *Int J Nurs Stud*, 2012, 49(8): 921-930. DOI: 10.1016/j.ijnurstu.2012.02.019.
- [145] Huang CY, Chang ET, Lai HL. Comparing the effects of music and exercise with music for older adults with insomnia[J]. *Appl Nurs Res*, 2016, 32: 104-110. DOI: 10.1016/j.apnr.2016.06.009.
- [146] Jespersen KV, Pando-Naude V, Koenig J, et al. Listening to music for insomnia in adults[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2022, 8(8): CD010459. DOI: 10.1002/14651858.CD010459.pub3.
- [147] Ebben MR, Yan P, Krieger AC. The effects of white noise on sleep and duration in individuals living in a high noise environment in New York City[J]. *Sleep Med*, 2021, 83: 256-259. DOI: 10.1016/j.sleep.2021.03.031.
- [148] 刘明苏, 丁晶, 汪昕. 失眠症的声音治疗研究进展[J]. *中国*

- 临床医学, 2023, 30(2): 343-349. DOI: 10.12025/j.issn.1008-6358.2023.20220644.
- Liu MS, Ding J, Wang X. Research progress in voice therapy of insomnia[J]. Chin J Clin Med, 2023, 30(2): 343-349. DOI: 10.12025/j.issn.1008-6358.2023.20220644.
- [149] Diep C, Ftouni S, Manousakis JE, et al. Acoustic slow wave sleep enhancement via a novel, automated device improves executive function in middle-aged men[J]. Sleep, 2020, 43(1): zsz197[pil]. DOI: 10.1093/sleep/zsz197.
- [150] 姚文强, 赵宇浩, 郑亚威, 等. 酸枣仁类中成药治疗原发性失眠症的网状 Meta 分析[J]. 中国中药杂志, 2021, 46(17): 4541-4554. DOI: 10.19540/j.cnki.cjcmm.20210114.501.
- Yao WQ, Zhao YH, Zheng YW, et al. Network Meta-analysis of Chinese patent medicines of Ziziphi Spinosae Semen in treatment of primary insomnia[J]. Chin J Chin Mater Med, 2021, 46(17): 4541-4554. DOI: 10.19540/j.cnki.cjcmm.20210114.501.
- [151] Liu XX, Ma YQ, Wang YG, et al. Suanzaoren decoction for the treatment of chronic insomnia: a systematic review and meta-analysis[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2022, 26(22): 8523-8533. DOI: 10.26355/eurrev_202211_30388.
- [152] Chen F, Chen Z, Cheng Y, et al. Meta analysis for insomnia Guizhi Gancao Longgu Muli decoction for insomnia A meta-analysis[J]. Complement Ther Clin Pract, 2022, 47: 101550. DOI: 10.1016/j.ctcp.2022.101550.
- [153] Hu J, Teng J, Wang W, et al. Clinical efficacy and safety of traditional Chinese medicine Xiao Yao San in insomnia combined with anxiety[J]. Medicine (Baltimore), 2021, 100(43): e27608. DOI: 10.1097/MD.00000000000027608.
- [154] Lin YH, Chen C, Zhao X, et al. Efficacy and safety of banxia formulae for insomnia: a systematic review and meta-analysis of high-quality randomized controlled trials [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2021, 2021: 8833168. DOI: 10.1155/2021/8833168.
- [155] Wang J, Du P, Zhong LL, et al. Meta-analysis of the effectiveness and safety of Shugan Jieyu Capsules for the treatment of insomnia[J]. J Vis Exp, 2023 (192): e64660. DOI: 10.3791/64660.
- [156] 王玲, 王丹丹, 周道友. 乌灵胶囊治疗失眠症疗效的 Meta 分析[J]. 中华神经医学杂志, 2022, 21(5): 492-498. DOI: 10.3760/cma.j.cn115354-20220228-00105.
- Wang L, Wang DD, Zhou DY. Meta analysis of Wuling capsules in insomnia treatment[J]. Chin J Neuromed, 2022, 21(5): 492-498. DOI: 10.3760/cma.j.cn115354-20220228-00105.
- [157] Zhou H, Zhao Y, Peng W, et al. Efficacy and safety of Wuling capsule for insomnia disorder: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. Sleep Med, 2022, 93: 1-14. DOI: 10.1016/j.sleep.2022.03.014.
- [158] Wang C, Yang Y, Ding X, et al. Efficacy and safety of Shumian capsules in treating insomnia: a systematic review and meta-analysis[J]. Medicine (Baltimore), 2021, 100(50): e28194. DOI: 10.1097/MD.00000000000028194.
- [159] 史梦龙, 赵敏, 王彦华, 等. 中成药治疗失眠症有效性与安全性的网状 Meta 分析[J]. 中国中药杂志, 2021, 46(20): 5403-5417. DOI: 10.19540/j.cnki.cjcmm.20210407.503.
- Shi ML, Zhao M, Wang YH, et al. Network Meta-analysis of efficacy and safety of Chinese patent medicines in treatment of insomnia[J]. Chin J Chin Mater Med, 2021, 46(20): 5403-5417. DOI: 10.19540/j.cnki.cjcmm.20210407.503.
- [160] Huang S, Huang Q, Zhou Z, et al. The efficacy of *V. odorata* extract in the treatment of insomnia: a systematic review and meta-analysis[J]. Front Neurol, 2022, 13: 730311. DOI: 10.3389/fneur.2022.730311.
- [161] Zhang X, Lu Y, Lv F, et al. Valerian for insomnia on subjective and objective sleep parameters: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Curr Sleep Med Rep, 2023, 9(3): 211-224. DOI: 10.1007/s40675-023-00259-4.
- [162] Morin CM, Koetter U, Bastien C, et al. Valerian-hops combination and diphenhydramine for treating insomnia: a randomized placebo-controlled clinical trial[J]. Sleep, 2005, 28(11): 1465-1471. DOI: 10.1093/sleep/28.11.1465.
- [163] Cheah KL, Norhayati MN, Husniati Yaacob L, et al. Effect of ashwagandha (*withania somnifera*) extract on sleep: a systematic review and meta-analysis[J]. PLoS One, 2021, 16(9): e0257843. DOI: 10.1371/journal.pone.0257843.
- [164] Kim SH, Lim JH. Traditional east Asian herbal medicine for post-stroke insomnia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Int J Environ Res Public Health, 2022, 19(3): 1754. DOI: 10.3390/ijerph19031754.
- [165] Zhuang J, Wu J, Fan L, et al. Observation on the clinical efficacy of traditional Chinese medicine non-drug therapy in the treatment of insomnia: a systematic review and meta-analysis based on computer artificial intelligence system[J]. Comput Intell Neurosci, 2022, 2022: 1081713. DOI: 10.1155/2022/1081713.
- [166] 焦玥, 韩颖, 周劲草, 等. 耳针疗法治疗失眠的系统评价和 Meta 分析[J]. 中国针灸, 2022, 42(10): 1184-1194. DOI: 10.13703/j.0255-2930.20210706-0004.
- Jiao Y, Han Y, Zhou JC, et al. Systematic review and Meta-analysis on the auriculotherapy in treatment of insomnia[J]. Chin Acupunct Moxibust, 2022, 42(10): 1184-1194. DOI: 10.13703/j.0255-2930.20210706-0004.
- [167] Chen HY, Shi Y, Ng CS, et al. Auricular acupuncture treatment for insomnia: a systematic review[J]. J Altern Complement Med, 2007, 13(6): 669-676. DOI: 10.1089/acm.2006.6400.
- [168] Fang QQ, Wang XQ, Liu CY, et al. The efficacy of acupuncture on the sleep structure of patients with insomnia: a systematic review and meta-analysis[J]. Anat Rec (Hoboken), 2021, 304(11): 2412-2425. DOI: 10.1002/ar.24745.
- [169] Gou CQ, Guo LX, Zhang C, et al. The affection of temporal factors on acupuncture for insomnia after stroke: a systematic review and meta analysis[J]. Acupunct Electrother Res, 2021, 46(4): 331-344. DOI: 10.3727/036012921X16237619666021.
- [170] Ha B, Kim J, So WY, et al. Effects of nonpharmacological interventions on sleep quality and insomnia in perimenopausal and postmenopausal women: a meta-analysis[J]. Healthcare (Basel), 2023, 11(3): 327. DOI: 10.3390/healthcare11030327.
- [171] Jing R, Feng K. Efficacy of intradermal acupuncture for insomnia: a meta-analysis[J]. Sleep Med, 2021, 85: 66-74. DOI: 10.1016/j.sleep.2021.06.034.
- [172] Kim SA, Lee SH, Kim JH, et al. Efficacy of acupuncture for insomnia: a systematic review and meta-analysis[J]. Am J Chin Med, 2021, 49(5): 1135-1150. DOI: 10.1142/S0192415X21500543.

- [173] Liu FG, Tan AH, Peng CQ, et al. Efficacy and safety of scalp acupuncture for insomnia: a systematic review and meta-analysis[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2021, 2021: 6621993. DOI: 10.1155/2021/6621993.
- [174] Lu Y, Zhu H, Wang Q, et al. Comparative effectiveness of multiple acupuncture therapies for primary insomnia: a systematic review and network meta-analysis of randomized trial[J]. *Sleep Med*, 2022, 93: 39-48. DOI: 10.1016/j.sleep.2022.03.012.
- [175] Luo SW, Huang NP, Xiang Q, et al. A systematic review and meta-analysis of acupuncture combined with Tuina in the treatment of insomnia[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2022, 101(51): e30703. DOI: 10.1097/MD.00000000000030703.
- [176] Shi M, Ji Z, Sun T, et al. Efficacy and safety of acupuncture on sleep quality for post-stroke insomnia: a systematic review and meta-analysis[J]. *Front Neurol*, 2023, 14: 1164604. DOI: 10.3389/fneur.2023.1164604.
- [177] Zhao FY, Fu QQ, Kennedy GA, et al. Can acupuncture improve objective sleep indices in patients with primary insomnia? A systematic review and meta-analysis[J]. *Sleep Med*, 2021, 80: 244-259. DOI: 10.1016/j.sleep.2021.01.053.
- [178] Zhao FY, Fu QQ, Kennedy GA, et al. Comparative utility of acupuncture and western medication in the management of perimenopausal insomnia: a systematic review and meta-analysis[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2021, 2021: 5566742. DOI: 10.1155/2021/5566742.
- [179] Bartels B, Montes J, van der Pol WL, et al. Physical exercise training for type 3 spinal muscular atrophy[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2019, 3(3): CD012120. DOI: 10.1002/14651858.CD012120.pub2.
- [180] Zhao FY, Kennedy GA, Spencer SJ, et al. The role of acupuncture in the management of insomnia as a major or residual symptom among patients with active or previous depression: a systematic review and meta-analysis[J]. *Front Psychiatry*, 2022, 13: 863134. DOI: 10.3389/fpsy.2022.863134.
- [181] Zhao FY, Zhang WJ, Kennedy GA, et al. The role of acupuncture in treating perimenopausal insomnia: an overview and quality assessment of systematic reviews and meta-analyses[J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2021, 17: 3325-3343. DOI: 10.2147/NDT.S337504.
- [182] Ji H, Zhang K, Lu Y, et al. The efficacy of acupuncture with Lingguibafa acupoint selection in the treatment of insomnia: a PRISMA-compliant meta-analysis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2022, 101(43): e31515. DOI: 10.1097/MD.00000000000031515.
- [183] Zheng Y, Fan Y, Liang N, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation on primary insomnia electrophysiology detected by polysomnography: a systematic review and meta-analysis[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2021, 14(8): 2153-2163.
- [184] Wang Z, Xu H, Zhou H, et al. A systematic review with meta-analysis: traditional Chinese tuina therapy for insomnia[J]. *Front Neurosci*, 2022, 16: 1096003. DOI: 10.3389/fnins.2022.1096003.
- [185] Zhang J, Qin Z, So TH, et al. Electroacupuncture plus auricular acupressure for chemotherapy-associated insomnia in breast cancer patients: a pilot randomized controlled trial[J]. *Integr Cancer Ther*, 2021, 20: 15347354211019103. DOI: 10.1177/15347354211019103.
- [186] Ren JJ, Tian HC, Wang YF, et al. Effectiveness and safety of moxibustion for poststroke insomnia: a systematic review and meta-analysis[J]. *World J Trad Chin Med*, 2022, 8(2): 199-209. DOI: 10.4103/2311-8571.335136.
- [187] D'Aurea C, Poyares D, Passos GS, et al. Effects of resistance exercise training and stretching on chronic insomnia[J]. *Braz J Psychiatry*, 2019, 41(1): 51-57. DOI: 10.1590/1516-4446-2018-0030.
- [188] Han D, Cheng J, Qu J, et al. Effectiveness of Taijiquan in treating insomnia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled studies[J]. *Front Psychiatry*, 2022, 13: 892453. DOI: 10.3389/fpsy.2022.892453.
- [189] Irwin MR, Olmstead R, Carrillo C, et al. Cognitive behavioral therapy vs. Tai Chi for late life insomnia and inflammatory risk: a randomized controlled comparative efficacy trial[J]. *Sleep*, 2014, 37(9): 1543-1552. DOI: 10.5665/sleep.4008.
- [190] Xie Y, Liu S, Chen XJ, et al. Effects of exercise on sleep quality and insomnia in adults: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Front Psychiatry*, 2021, 12: 664499. DOI: 10.3389/fpsy.2021.664499.
- [191] Yang M, Yang J, Gong M, et al. Effects of Tai Chi on sleep quality as well as depression and anxiety in insomnia patients: a meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2023, 20(4): 3074. DOI: 10.3390/ijerph20043074.
- [192] Zhong LLD, Shi N, Sun Y, et al. Hong Kong Chinese medicine clinical practice guideline for insomnia[J]. *Eur J Integ Med*, 2020, 39: 101193. DOI: 10.1016/j.eujim.2020.101193.
- [193] Huang K, Li S, He R, et al. Efficacy of cognitive behavioral therapy for insomnia (CBT-I) in older adults with insomnia: a systematic review and meta-analysis[J]. *Australas Psychiatry*, 2022, 30(5): 592-597. DOI: 10.1177/10398562221118516.
- [194] Chen YC, Lu TH, Ku EN, et al. Efficacy of brief behavioural therapy for insomnia in older adults with chronic insomnia: a systematic review and meta-analysis from randomised trials[J]. *Age Ageing*, 2023, 52(1): afac333 [pii]. DOI: 10.1093/ageing/afac333.
- [195] American Geriatrics Society 2023 updated AGS Beers Criteria® for potentially inappropriate medication use in older adults[J]. *J Am Geriatr Soc*, 2023, 71(7): 2052-2081. DOI: 10.1111/jgs.18372.
- [196] Irwin MR, Carrillo C, Sadeghi N, et al. Prevention of incident and recurrent major depression in older adults with insomnia: a randomized clinical trial[J]. *JAMA Psychiatry*, 2022, 79(1): 33-41. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2021.3422.
- [197] Chiu HY, Lee HC, Liu JW, et al. Comparative efficacy and safety of hypnotics for insomnia in older adults: a systematic review and network meta-analysis[J]. *Sleep*, 2021, 44(5): zsaa260 [pii]. DOI: 10.1093/sleep/zsaa260.
- [198] Wang L, Pan Y, Ye C, et al. A network meta-analysis of the long- and short-term efficacy of sleep medicines in adults and older adults[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2021, 131: 489-496. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2021.09.035.
- [199] Herring WJ, Connor KM, Snyder E, et al. Suvorexant in elderly patients with insomnia: pooled analyses of data from phase III randomized controlled clinical trials[J]. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2017, 25(7): 791-802. DOI: 10.1016/

- j.jagp.2017.03.004.
- [200] Zheng X, Zhu Z, Chen J, et al. Efficacy of cognitive behavioural therapy for insomnia or sleep disturbance in pregnant women: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Sleep Res*, 2023, 32(2): e13808. DOI: 10.1111/jsr.13808.
- [201] Palagini L, Bramante A, Baglioni C, et al. Insomnia evaluation and treatment during peripartum: a joint position paper from the European Insomnia Network task force "sleep and women," the Italian Marcè Society and international experts task force for perinatal mental health[J]. *Arch Womens Ment Health*, 2022, 25(3): 561-575. DOI: 10.1007/s00737-022-01226-8.
- [202] Uguz F. A new safety scoring system for the use of psychotropic drugs during lactation[J]. *Am J Ther*, 2021, 28(1): e118-e126. DOI: 10.1097/MJT.0000000000000909.
- [203] Schaedel Z, Holloway D, Bruce D, et al. Management of sleep disorders in the menopausal transition[J]. *Post Reprod Health*, 2021, 27(4): 209-214. DOI: 10.1177/20533691211039151.
- [204] Santoro N, Epperson CN, Mathews SB. Menopausal symptoms and their management[J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2015, 44(3): 497-515. DOI: 10.1016/j.ecl.2015.05.001.
- [205] Guthrie KA, Larson JC, Ensrud KE, et al. Effects of pharmacologic and nonpharmacologic interventions on insomnia symptoms and self-reported sleep quality in women with hot flashes: a pooled analysis of individual participant data from four MsFLASH trials[J]. *Sleep*, 2018, 41(1): zsx190. DOI: 10.1093/sleep/zsx190.
- [206] Eichling PS, Sahni J. Menopause related sleep disorders[J]. *J Clin Sleep Med*, 2005, 1(3): 291-300. DOI: 10.5664/jcsm.26347.
- [207] Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial[J]. *JAMA*, 2002, 288(3): 321-333. DOI: 10.1001/jama.288.3.321.
- [208] Silvestri R, Aricò I, Bonanni E, et al. Italian Association of Sleep Medicine (AIMS) position statement and guideline on the treatment of menopausal sleep disorders[J]. *Maturitas*, 2019, 129: 30-39. DOI: 10.1016/j.maturitas.2019.08.006.
- [209] Wafford KA, Ebert B. Emerging anti-insomnia drugs: tackling sleeplessness and the quality of wake time[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2008, 7(6): 530-540. DOI: 10.1038/nrd2464.
- [210] Qian J, Sun S, Wang M, et al. The effect of exercise intervention on improving sleep in menopausal women: a systematic review and meta-analysis[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2023, 10: 1092294. DOI: 10.3389/fmed.2023.1092294.
- [211] Lam CM, Hernandez-Galan L, Mbuagbaw L, et al. Behavioral interventions for improving sleep outcomes in menopausal women: a systematic review and meta-analysis[J]. *Menopause*, 2022, 29(10): 1210-1221. DOI: 10.1097/GME.0000000000002051.
- [212] Ma ZR, Shi LJ, Deng MH. Efficacy of cognitive behavioral therapy in children and adolescents with insomnia: a systematic review and meta-analysis[J]. *Braz J Med Biol Res*, 2018, 51(6): e7070. DOI: 10.1590/1414-431x20187070.
- [213] Bushnell GA, Gerhard T, Keyes K, et al. Association of benzodiazepine treatment for sleep disorders with drug overdose risk among young people[J]. *JAMA Netw Open*, 2022, 5(11): e2243215. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2022.43215.
- [214] Sangal RB, Blumer JL, Lankford DA, et al. Eszopiclone for insomnia associated with attention-deficit/hyperactivity disorder[J]. *Pediatrics*, 2014, 134(4): e1095-1103. DOI: 10.1542/peds.2013-4221.
- [215] Parker A, Beresford B, Dawson V, et al. Oral melatonin for non-respiratory sleep disturbance in children with neurodisabilities: systematic review and meta-analyses [J]. *Dev Med Child Neurol*, 2019, 61(8): 880-890. DOI: 10.1111/dmcn.14157.
- [216] Edemann-Callesen H, Andersen HK, Ussing A, et al. Use of melatonin in children and adolescents with idiopathic chronic insomnia: a systematic review, meta-analysis, and clinical recommendation[J]. *EClinicalMedicine*, 2023, 61: 102048. DOI: 10.1016/j.eclinm.2023.102048.
- [217] Williams Buckley A, Hirtz D, Oskoui M, et al. Practice guideline: treatment for insomnia and disrupted sleep behavior in children and adolescents with autism spectrum disorder: report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology[J]. *Neurology*, 2020, 94(9): 392-404. DOI: 10.1212/WNL.00000000000009033.
- [218] Shriane AE, Ferguson SA, Jay SM, et al. Sleep hygiene in shift workers: a systematic literature review[J]. *Sleep Med Rev*, 2020, 53: 101336. DOI: 10.1016/j.smrv.2020.101336.
- [219] Hulsege G, Coenen P, Gascon GM, et al. Adapting shift work schedules for sleep quality, sleep duration, and sleepiness in shift workers[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2023, 9(9): CD010639. DOI: 10.1002/14651858.CD010639.pub2.
- [220] Patterson PD, Ghen JD, Antoon SF, et al. Does evidence support "banking/extending sleep" by shift workers to mitigate fatigue, and/or to improve health, safety, or performance? A systematic review[J]. *Sleep Health*, 2019, 5(4): 359-369. DOI: 10.1016/j.sleh.2019.03.001.
- [221] Wu JY, Li H, Shuai JK, et al. Evidence summary on the non-pharmacological management of sleep disorders in shift workers[J]. *Sleep Breath*, 2023 (2023-08-16) [2024-02-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37587356/>. DOI: 10.1007/s11325-023-02901-5. [Published online ahead of print].
- [222] Lam C, Chung MH. Dose-response effects of light therapy on sleepiness and circadian phase shift in shift workers: a meta-analysis and moderator analysis[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 11976. DOI: 10.1038/s41598-021-89321-1.
- [223] Global Council on Brain Health. The brain-sleep connection: GCBH recommendations on sleep and brain health[EB/OL]. 2017(2017-01-01) [2024-04-02]. Washington: Global Council on Brain Health. <https://doi.org/10.26419/pia.00014.001>.
- [224] Blanken TF, Benjamins JS, Borsboom D, et al. Insomnia disorder subtypes derived from life history and traits of affect and personality[J]. *Lancet Psychiatry*, 2019, 6(2): 151-163. DOI: 10.1016/S2215-0366(18)30464-4.
- [225] Sweetman A, Farrell S, Wallace DM, et al. The effect of cognitive behavioural therapy for insomnia in people with comorbid insomnia and sleep apnoea: a systematic

- review and meta-analysis[J]. *J Sleep Res*, 2023, 32(6): e13847. DOI: 10.1111/jsr.13847.
- [226] 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. Chinese Academy Society of Sleep Medicine, Chinese Medical Doctor Association. Multidisciplinary diagnosis and treatment guidelines for adult obstructive sleep apnea[J]. *Natl Med J China*, 2018, 98(24): 1902-1914. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2018.24.003.
- [227] Bonakis A, Androutsou A, Koloutsou ME, et al. Restless legs syndrome masquerades as chronic insomnia[J]. *Sleep Med*, 2020, 75: 106-111. DOI: 10.1016/j.sleep.2020.06.003.
- [228] 中国医师协会神经内科医师分会睡眠学组, 中华医学会神经病学分会睡眠障碍学组, 中国睡眠研究会睡眠障碍专业委员会. 中国不宁腿综合征的诊断与治疗指南(2021 版)[J]. *中华医学杂志*, 2021, 101(13): 908-925. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20200820-02431. Sleep Medicine Group of the Neurology Branch of the Chinese Medical Doctor Association, Sleep Disorders Group of the Neurology Branch of the Chinese Medical Association, Professional Committee on Sleep Disorders of the Chinese Sleep Research Society. Guidelines for the diagnosis and treatment of restless legs syndrome in China (2021 Edition) [J]. *Natl Med J China*, 2021, 101(13): 908-925. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20200820-02431.
- [229] 北京神经内科学会睡眠障碍专业委员会, 北京神经内科学会神经精神医学与临床心理专业委员会, 中国老年学和老年医学学会睡眠科学分会, 等. 卒中相关睡眠障碍评估与管理中国专家共识 2023[J]. *中国卒中杂志*, 2023, 18(2): 221-239. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5765.2023.02.013. Sleep Disorders Committee of Beijing Neurology Association (BNA), Committee of Neuropsychiatry and Clinical Psychology, BNA, Chinese Association of Geriatric Sleep Science, et al. Consensus of Chinese experts on assessment and management of stroke-related sleep disorders 2023[J]. *Chin J Stroke*, 2023, 18(2): 221-239. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5765.2023.02.013.
- [230] Zhou L, Hu X, Yu Z, et al. Efficacy and safety of acupuncture in the treatment of poststroke insomnia: a systematic review and meta-analysis of twenty-six randomized controlled trials[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2022, 2022: 5188311. DOI: 10.1155/2022/5188311.
- [231] Kapella M, Steffen A, Prasad B, et al. Therapy for insomnia with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial of components[J]. *J Clin Sleep Med*, 2022, 18(12): 2763-2774. DOI: 10.5664/jcsm.10210.
- [232] Lu XM, Zhu JP, Zhou XM. The effect of benzodiazepines on insomnia in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis of treatment efficacy and safety [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2016, 11: 675-685. DOI: 10.2147/COPD.S98082.
- [233] Castaneda JM, Hee Wai T, Spece LJ, et al. Risks of zolpidem among patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Ann Am Thorac Soc*, 2024, 21(1): 68-75. DOI: 10.1513/AnnalsATS.202307-6540C.
- [234] 中国医师协会全科医师分会双心学组, 心血管疾病合并失眠诊疗中国专家共识组. 心血管疾病合并失眠诊疗中国专家共识 [J]. *中华内科杂志*, 2017, 56(4): 310-315. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2017.04.017. Psycho-Cardiology Group of Chinese General Practitioner Society of Chinese Medical Doctor Association, The Consensus Group of Chinese Experts on the Diagnosis and Treatment of Cardiovascular Diseases Combined with Insomnia. A consensus statement on the diagnosis and treatment of cardiovascular diseases combined with insomnia from Chinese experts[J]. *Chin J Intern Med*. 2017, 56(4): 310-315. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2017.04.017.
- [235] Kothari V, Cardona Z, Chirakalwasan N, et al. Sleep interventions and glucose metabolism: systematic review and meta-analysis[J]. *Sleep Med*, 2021, 78: 24-35. DOI: 10.1016/j.sleep.2020.11.035.
- [236] Hertenstein E, Trinca E, Wunderlin M, et al. Cognitive behavioral therapy for insomnia in patients with mental disorders and comorbid insomnia: a systematic review and meta-analysis[J]. *Sleep Med Rev*, 2022, 62: 101597. DOI: 10.1016/j.smrv.2022.101597.
- [237] Lee S, Oh JW, Park KM, et al. Digital cognitive behavioral therapy for insomnia on depression and anxiety: a systematic review and meta-analysis[J]. *NPJ Digit Med*, 2023, 6(1): 52. DOI: 10.1038/s41746-023-00800-3.
- [238] 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. Chinese Society of Neurology, Chinese Society of Sleep Disorders, Chinese Society of Neuropsychology and Behavioral Neurology. Expert consensus on the diagnosis and treatment of insomnia with depression and anxiety in Chinese adults[J]. *Chin J Neurol*, 2020, 53(8): 564-574. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20190701-00398.
- [239] Tolin DF, Davies CD, Moskow DM, et al. Biofeedback and neurofeedback for anxiety disorders: a quantitative and qualitative systematic review[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2020, 1191: 265-289. DOI: 10.1007/978-981-32-9705-0_16.
- [240] Benasi G, Guidi J, Offidani E, et al. Benzodiazepines as a monotherapy in depressive disorders: a systematic review [J]. *Psychother Psychosom*, 2018, 87(2): 65-74. DOI: 10.1159/000486696.
- [241] Ogawa Y, Takeshima N, Hayasaka Y, et al. Antidepressants plus benzodiazepines for adults with major depression[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2019, 6(6): CD001026. DOI: 10.1002/14651858.CD001026.pub2.