

· 专题 ·

失眠诊疗中易困惑的问题

虞金霞¹, 陈贵海²

(1.安徽省政府机关医院,安徽 合肥 230001;2.安徽医科大学附属巢湖医院 神经内科,安徽 合肥 238000)

摘要:人群中失眠障碍普遍,但治疗困难,尤其是慢性失眠障碍。部分原因是医患在其诊疗过程中的认识不够全面。本文就失眠诊疗中易产生困惑的9个问题进行讨论,以期提高失眠障碍的诊疗水平。

关键词:失眠症;诊断;治疗

中图分类号: R256.23 文献标识码: A 文章编号: 1004-583X(2016)12-1286-05

doi:10.3969/j.issn.1004-583X.2016.12.003

Easily confusing issues during diagnosis and treatment of insomnia

Yu Jinxia¹, Chen Guihai²

1. Official Hospital of the People's Government, Anhui Province, Hefei 230001, China;

2. Department of Neurology, the Affiliated Chaohu Hospital of Anhui Medical University, Hefei 238000, China

Corresponding author: Chen Guihai, Email: doctorcgh@163.com

ABSTRACT: Insomnia disorder is popular, but it is difficult to cure the disease, especially in its chronic type. The reasons are partially attributable to insufficient knowledge of insomnia disorder during its diagnosis and treatment for the sufferers and clinicians. In order to enhance the ability to diagnose and treat the insomnia disorder, the paper will discuss nine common issues, which are easily confused during diagnosis and treatment of the disease.

KEY WORDS: insomnia; diagnosis; treatment



陈贵海

陈贵海,男,主任医师、教授、博士生导师。中国医师协会睡眠医学专委会和中国睡眠研究会睡眠障碍专委会副主委、安徽省睡眠研究会理事长等。《中华神经科杂志》编委、《世界睡眠医学杂志》副主编。主持国家自然科学基金3项。发表论文170余篇(SCI期刊收录35篇)。编写高校规划教材《睡眠医学》第五章《失眠》。

失眠是指对睡眠时间和(或)质量不满足且伴随日间功能受损的主观体验^[1]。慢性失眠障碍(chronic insomnia disorder, CID)约占普通人群10%,严重影响了人们的生活质量和寿命,占据了巨大的卫生资源,影响了公共安全^[2]。但是,目前对CID的临床处理基本处于对症层面,治愈的把握度极低^[3]。实际上,鉴于对失眠理解的限制,在CID的诊疗过程中有许多易困惑的问题。

1 失眠障碍是失眠的最常见形式?

从美国精神障碍诊断和统计手册第4版(DSM-IV, 1994)将失眠分为原发性、继发性和相关性失眠以来,失眠既是症状又是疾病的观点统治了医学界至少20年。DSM-5(2013)摒弃了继发性失眠的概

念,将DSM-IV中原发性失眠的不同亚型归总为失眠障碍,并分为发作性(持续1~3月)、持续性(持续≥3月)和复发性(1年内≥2次发作)3种类型^[4]。睡眠障碍国际疾病分类第3版(2014)也继承了DSM-5的思想,将失眠分为慢性、短期和其他失眠障碍3类^[5]。实际上,DSM-5需特别说明失眠障碍是否伴精神共病、其他内科共病或其他睡眠障碍。所以,最新的概念是失眠分为失眠障碍和失眠障碍共病两大类。临床上,单纯的失眠障碍较少(<10%),多数(90%以上)是与其他临床情况相伴存在,比如某些内科疾病或精神障碍,见表1^[6]。

在共病性失眠障碍中必须同时满足失眠障碍及共患疾病的诊断标准。鉴于共病性失眠障碍可以是内科疾病或精神障碍扰乱睡眠的结果,如果解决了这些问题之后就解决了失眠症状则不能诊断失眠障碍。如果治疗适当,共病的症状明显改善但失眠症状持续;或失眠症状通常不随时间而发生改变,且持续关联某种慢性内科疾病或精神障碍时,通常要诊断失眠障碍。为了更好地识别和诊疗共病性失眠障碍,有必要熟悉与失眠障碍共患的疾病或症状^[6]。

通信作者:陈贵海;Email: doctorcgh@163.com

表1 与失眠障碍共患的常见疾病

类型	常见疾病和(或)症状
睡眠障碍	阻塞性/中枢性睡眠呼吸暂停综合征、不宁腿综合征、周期性肢体运动障碍、昼夜节律失调性睡眠障碍、异态睡眠、磨牙症
精神障碍	抑郁症、焦虑症、躁狂症、强迫症;急性创伤后应激障碍、精神分裂症、注意缺陷障碍、心理适应失常、人格障碍、丧友/丧亲、压力
躯体情况	神经系统 脑血管病、痴呆、帕金森病、癫痫、头痛、脑外伤、周围神经病变、神经肌肉疾病 心血管系统 心绞痛、心力衰竭、心肌炎 呼吸系统 鼻炎、鼻窦炎、喉痉挛、支气管炎、哮喘、慢性阻塞性肺疾病、肺气肿、呼吸衰竭 消化系统 反流性食管炎、消化性溃疡、胆囊炎、胆结石、结肠炎、肠易激综合征 泌尿系统 肾炎、肾病、肾功能不全、尿毒症、尿石症、前列腺肥大、尿失禁、夜尿症、遗尿、膀胱炎 内分泌系统 甲状腺功能亢进、甲状腺功能减退、库欣综合征、糖尿病 免疫系统 慢性疼痛疾病、风湿性关节炎、骨关节炎、纤维肌痛、干燥综合征 生殖系统 怀孕、更年期、月经周期变化
物质滥用	烟、酒精和其他物质使用/依赖/戒断症
药物	抗抑郁药、抗高血压药、食欲抑制剂、 β 拮抗剂、利尿剂、钙通道阻滞剂、神经系统兴奋剂(包括咖啡因)、呼吸兴奋剂、糖皮质激素、OTC(抗感冒、咳嗽药和抗过敏)、镇静催眠药

注:非处方药(OTC)

2 失眠是非器质性的?

长期以来, CID, 即既往的慢性原发性失眠(primary insomnia, PI), 被视为一种非器质性障碍。但是, 已有证据提示 CID 可能伴随脑结构损伤。动物学研究显示: 在慢性睡眠限制后, 维持觉醒神经元(orexin 和肾上腺素能)出现线粒体应激、细胞变性和丧失。即便在恢复睡眠 1 个月以后, 这些细胞损害依然存在。电镜观察青少年小鼠在不同睡眠状态下(自由睡眠、睡眠剥夺 6~8 h/d、限制 2/3 睡眠/d \times 4、4 天睡眠限制后恢复性睡眠 2 天)的超微结构, 发现缺少睡眠可致大脑皮质改变, 主要是线粒体和胞吞通路成分(从早内体到溶酶体)激活。线粒体激活征象在短期睡眠剥夺后即存在, 慢性睡眠限制更突出; 溶酶体激活征象只在延长睡眠紊乱后才出现。这些提示慢性睡眠丧失对脑细胞的影响大于急性睡眠丧失^[7]。

在功能神经影像学方面, fMRI 显示 PI 患者神经心理学任务相关脑区活性降低, 尤其是额叶-纹状体网络。在执行任务中, PI 患者左侧尾状核头(调节唤醒)损害。使用睡眠相关图片刺激, PI 患者杏仁核的反应性增加。此外, 脑网络静息态功能连接研究显示 PI 患者岛叶与沉默网络间的功能联络增加。以上证据表明 CID 患者对身体状态的内在感知增强。通过单光子辐射 CT 研究发现, 失眠者从觉醒到非快速眼动睡眠转换期间脑代谢减弱, 包括唤醒系统(上行网状激活系统、下丘脑)、情绪调节系统(海马、杏仁核、前扣带回)和认知系统(前额叶皮质)日夜代谢降低。正电子辐射扫描成像显示失眠患者脑部血流呈低灌注状态, 尤以基底节区明显^[3]。

在化学神经影像学方面, 质子磁共振波谱研究发现, PI 患者总 γ -氨基丁酸(GABA)水平降低近 30%, 但局部 GABA 水平目前尚无统一结论^[3]。研究发现

PI 患者枕叶 GABA 降低 33%、前扣带回降低 21%。也有研究发现 PI 患者枕叶 GABA 增加了 12%。通过磷磁共振波谱观察发现, PI 患者灰质磷酸肌酐水平降低, 反映能量需求增加^[3]。

结构神经影像学上, 一项研究表明 PI 患者几个额区灰质(包括左眶额叶皮质)减少。另一项研究显示 PI 患者前额叶和左眶额叶皮质灰质减少, 且失眠指标(主观早醒)与左眶额叶灰质密度负相关。一项更精细的结构 MRI 研究显示 PI 患者双侧海马萎缩, 对应 CA2 区和 CA4 区的海马体尾和对应 CA1 区和齿状回的海马头均有萎缩^[3]。

我们实验室观察了 CID 患者血液中神经元-胶质细胞损伤标志物改变。有趣的是, 在 40 例未经治疗的 CID 患者[匹茨堡睡眠质量指数量表(PSQI)]评分中位数为 14.0 分, 表明中重度失眠中, 神经丝蛋白(neurofilament)重链和轻链(神经元突起末梢损伤标志物)、神经烯醇化酶(神经元损伤标志物)的血清浓度均高于健康对照组。星形胶质细胞损伤标志物 S100 钙结合蛋白 B 的血清浓度也增高。以上资料提示 CID 不但可导致功能、代谢和神经化学损害, 也可导致特异脑区结构甚至神经细胞的损害。

3 急性失眠需要处理吗?

通常的观点是急性失眠可以不予处理。虽然失眠在许多人中的某个时间点可自然缓解, 但成年人的失眠在 1~10 年中的持续率约为 30%~60%^[6]。一项前瞻性研究显示, 失眠患者 1 年后有 70% 继续报告失眠, 3 年后有 50% 依然存在失眠^[1]。所以, 急性失眠具有高度慢性化趋向。大量纵向研究确定失眠也是发生神经精神疾病如抑郁症、阿尔茨海默病、双相障碍的危险因素^[8]。一项为期 10 年的前瞻性研究表明睡眠质量差随后发生双相障碍的风险增加

75%，而入睡难和早醒可预测随后双相障碍的发生^[8]。另一项平均随访7.5年的研究显示睡眠质量差可使发生重症抑郁障碍的风险增加50%，而失眠可增加85%的风险^[9]。这些结果提示应当积极有效地治疗急性失眠，以防止转化为CID而给患者带来更严重的不良后果。

4 失眠的主观诊断可靠吗？

失眠主要是一个主观障碍。患者的主观失眠症状往往比客观指标更加突出，如主诉通宵未眠的患者，其多导睡眠图(PSG)显示的睡眠时间正常或大大长于主观睡眠时间。在日间功能损害方面，患者往往主诉有明显的记忆、注意等能力减退，但客观评估结果往往与主观症状不一致。多数详细研究的生物学指标均难以解释这种差异^[3]。因此，失眠的诊断依然主要基于患者的主观症状，PSG等客观评估方法并非为确立失眠诊断所必需^[4-5]。目前，CID的诊断同时要满足频度标准(睡眠困难每周至少出现3次)、持续时间标准(持续至少3个月)和严重性标准(睡眠主观潜伏期和睡眠发生后醒来的时间在儿童和青年>20分钟、中老年>30分钟)。此外，必须有日间功能损害，还要有适当的机会和环境来保障充足的睡眠，并排除其他情况下的失眠症状^[4-5]。

即便如此，在临床工作中，有很多情况易误诊为CID，如阻塞性睡眠呼吸障碍(OSA)、抑郁障碍、焦虑障碍、睡眠时相延迟综合征、快速动眼睡眠中行为异常、不宁腿综合征、癫痫、纤维肌痛综合征。例如，在睡眠障碍专科门诊诊断的CID患者50%经PSG检查满足OSA诊断。相反，首诊为OSA的患者，经主客观失眠评估后50%满足CID诊断^[10]。在新加坡总医院2006~2010年间住多学科睡眠障碍病房的106例CID患者(已排除了其他原因)中，随后的PSG检查发现45例(42.5%)有OSA。基于病史和体检，30例在PSG检查前已怀疑OSA，但有15例检查前未怀疑OSA，其中5例属中至重度OSA。因此，仅依据病史和体检会漏诊CID患者的OSA，即便是重度的OSA^[11]。

5 客观睡眠检查有多精确？

PSG检查是诊断客观性失眠的金标准。但由于人力、场地和费用的原因，临床上往往仅在睡眠实验室完成单夜记录。由于失眠的形式、严重程度以及某些睡眠成分经常出现夜一夜间的变化，所以单夜PSG很难提供准确的诊断信息。一个常见现象是在睡眠实验室的首夜效应^[12]。实际上，无论是CID者还是健康睡眠者都有睡眠实验室首夜效应(两组间睡

眠指标差异无统计学意义)^[12]。表现为在首夜多数提示睡眠好的指标降低(包括总睡眠时间、睡眠效率以及2期睡眠、慢波睡眠和快速眼动睡眠百分比)，而提示睡眠差的指标增高(包括1期和2期睡眠潜伏期、快速眼动睡眠潜伏期、觉醒百分比、1期睡眠百分比和唤醒指数)。有趣的是，CID患者在睡眠实验室(无论是首夜还是次夜)中的主观睡眠效率高于家中的睡眠。所以，次夜未必能提供CID患者可靠的睡眠感知线索^[12]。实际上，已有研究提示单夜实验室PSG对于可靠地分类患者的睡眠时间可能有用^[13]。

6 苯二氮草受体激动剂(BZRAs)有药物相互作用吗？

BZRAs包括苯二氮草类(BZs)和非苯二氮草类(NBZs)。在体内，NBZs和多数BZs经CYP3A4酶代谢。后者是细胞色素P450酶第三家族A亚族的一个单体酶，是临床上最重要的药物代谢酶之一，涉及临床常用药的一半以上。值得警惕的是，若失眠者同时接受CYP3A4强诱导剂，如利福平、卡马西平、苯妥英、苯巴比妥、罗格列酮、地塞米松，可降低BZRAs的疗效。相反，若同时接受CYP3A4抑制剂可增加BZRAs中毒风险。见表2。

7 NBZs安全吗？

众所周知，BZs的常见不良反应有嗜睡、头晕、头痛、共济失调、认知损害、反跳性失眠，且因抑制呼吸而加重呼吸衰竭症状。此外，长期使用易成瘾，突然停用可出现戒断症状。NBZs因对苯二氮草受体的 α_1 亚基的选择作用更强，理论上具有比BZs更少的临床不良反应，但依然没有消除这些不良反应，如耐受、依赖、滥用，也可增加跌倒、认知损害、白天功能损害和交通事故的风险。少数敏感患者可产生无意识知觉下的复杂的行为，如睡行、睡吃、睡驾、睡眠中打电话或刷墙。有睡行症或梦游家族史者应慎用。这些问题的报道多见于唑吡坦和佐匹克隆。

8 特定情况下的失眠治疗

8.1 慢性阻塞性肺疾病和OSA 这两种情况的共同特征是体内持续性或间歇性缺氧。它们合并失眠的一线治疗是认知行为治疗。由于BZs催眠药有抑制呼吸(减少潮气量)的作用，可加重缺氧，故不建议使用。研究表明，对于轻中度慢性阻塞性肺疾病或OSA共病失眠者使用治疗剂量的右佐匹克隆和唑吡坦或小剂量曲唑酮可能不恶化缺氧症状，尤其是前者^[14]。

表 2 CYP 3A4 抑制剂

抗菌药	大环内酯类	克拉霉素、红霉素、美红霉素、泰利霉素
	酰胺醇类	氯霉素
	喹诺酮类	环丙沙星
	抗麻风药	氯苯矾
	咪唑类	氟康唑、酮康唑、伊曲康唑、伏立康唑
	抗 HIV 病毒药	福沙那韦、利托那韦、沙喹那韦、那非那韦、茚地那韦、波普瑞韦、特拉瑞韦、地拉韦定
心血管用药	抗疟药	奎宁
	钙离子拮抗剂	地尔硫卓、维拉帕米、氯氟地平、非洛地平、乐卡地平、硝苯地平、尼索地平、尼群地平
	β -受体阻滞剂	心得安
	抗心律失常药	奎尼丁、利多卡因
消化系统药	HMG-CoA 还原酶抑制剂	洛伐他汀、辛伐他汀、阿托伐他汀、西立伐他汀
	胃动力药	西沙必利
	H1 拮抗剂	西咪替汀
内分泌用药	镇吐药	奥坦西隆、阿瑞吡坦、多潘立酮
	降糖药	那格列奈
	抗利尿激素药	考尼伐坦
其他	6β -OH 类固醇	雌二醇、氢化可的松、孕酮、睾酮
	抗醛固酮药	依普利酮
	精神类药	丁螺环酮、萘法唑酮、曲唑酮、齐拉西酮、喹硫平、利培酮、哌莫齐特、阿立哌唑、氟哌啶醇
	免疫抑制/调节药	西罗莫司、环孢霉素、他克莫司
	镇痛药	复方咖麦胺、芬太尼、阿芬太尼、美沙酮、阿法美沙醇
	镇咳药	美沙芬
	抗血小板药	西洛他唑
	抗过敏药	阿司咪唑(息斯敏)、扑尔敏、特非那定
	中枢兴奋剂	可卡因
	前列腺增生药	非那司提
性功能障碍药	西地那非	
	酒精	

8.2 妊娠期 由于激素的骤变、妊娠反应、心理应激以及妊娠后体型变化,妊娠期妇女发生睡眠障碍的机会明显增多,甚至严重失眠,尤其在早孕和晚孕阶段。由于传统的认识,患者及其亲属会过分担忧药物对胎儿的不良影响。但是,睡眠紊乱对妊娠结局的不良影响越来越受到重视。睡眠紊乱导致死胎、早产、低体质量儿、自闭症等的机会明显增多,也使妊娠妇女妊娠或产后抑郁的发生率大大提高。所以,积极管理妊娠期失眠对于确保母婴的安全至关重要。尽管认知行为治疗是这种管理的一线推荐,但在许多情况下需要辅助药物治疗。通常而言,NBZs 比 BZs 对胎儿安全,因为前者的风险是 C 级(动物研究证明对胎儿有不良反应,但没有人群研究。既有潜在风险,又有潜在获益,允许孕妇使用),后者的风险是 D 级(据调查或上市经验或人群研究数据,有对胎儿造成危害的证据,但有潜在获益,允许在孕妇使用)^[6]。值得提出的是,褪黑素虽然没有明确的不良反应,但对胎儿的风险是 X 级(动物或人群研究证实胎儿畸形或存在对人类胎儿风险的确切证据,孕妇使用这种药的风险明显超过其潜在获益)^[6]。

9 现有疗法有多大功效?

现今治疗失眠的方法有心理行为、药物、补充和替代医学(瑜伽、气功、中医中药等)治疗。总体而言,目前各种治疗方法对治愈 CID 的可靠度偏低,常见的安慰剂效应^[15]。认知行为治疗可改善普通成年人、老年人和成年疼痛者的总体睡眠结局和几乎所有睡眠参数(主观睡眠质量、效率、睡眠潜伏期、睡眠后觉醒时间,但不改善总睡眠时间),无明确不良反应,而心理学干预可能仅改善部分睡眠参数^[15]。但是,认知行为治疗失眠的缓解率仅为 35.6% (对照也达 17.4%),疗效可能维持 3~12 月^[16]。药物治疗可能改善普通成年人短期总体和睡眠结局,补充和替代医学治疗失眠的循证证据尚不充分^[15]。

参考文献:

- [1] 陈贵海,黄流清,赵忠新,等.睡眠医学[M].北京:人民卫生出版社,2016:83-116.
- [2] Riemann D, Nissen C, Palagini L, et al. The neurobiology, investigation, and treatment of chronic insomnia[J]. Lancet Neurol, 2015, 14(5): 547-558.
- [3] Spiegelhalter K, Regen W, Baglioni C, et al. Neuroimaging insights into insomnia[J]. Curr Neurol Neurosci Rep, 2015, 15(3): 9.

- [4] American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders[M]. 5th ed. Arlington: American Psychiatric Publishing, 2013.
- [5] American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders[M]. 3rd ed. Darien: American Academy of Sleep Medicine, 2014.
- [6] 中国睡眠研究会编写组. 中国失眠障碍诊断和治疗指南[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2016.
- [7] Van Someren EJ, Cirelli C, Dijk DJ, et al. Disrupted sleep: from molecules to cognition[J]. *J Neurosci*, 2015, 35(41): 13889-13895.
- [8] Ritter PS, Höfler M, Wittchen HU, et al. Disturbed sleep as risk factor for the subsequent onset of bipolar disorder: data from a 10-year prospective-longitudinal study among adolescents and young adults[J]. *J Psychiatric Res*, 2015, 68: 76-82.
- [9] Fernandez-Mendoza J, Shea S, Vgontzas AN, et al. Insomnia and incident depression: role of objective sleep duration and natural history[J]. *J Sleep Res*, 2015, 24(4): 390-398.
- [10] Lichstein KL, Justin Thomas S, Woosley JA, et al. Co-occurring insomnia and obstructive sleep apnea[J]. *Sleep Med*, 2013, 14(9): 824-829.
- [11] Wong Sh, Ng BY. Review of sleep studies of patients with chronic insomnia at a sleep disorder unit[J]. *Singapore Med J*, 2015, 56(6): 317-723.
- [12] Hirscher V, Unbehau T, Feige B, et al. Patients with primary insomnia in the sleep laboratory: do they present with typical nights of sleep? [J]. *J Sleep Res*, 2015, 24(4): 383-389.
- [13] Gaines J, Vgontzas AN, Fernandez-Mendoza J, et al. Short- and long-term sleep stability in insomniacs and healthy controls [J]. *Sleep*, 2015, 38(11): 1727-1734.
- [14] Zhang XJ, Li QY, Wang Y, et al. The effect of non-benzodiazepine hypnotics on sleep quality and severity in patients with OSA: a meta-analysis[J]. *Sleep Breath*, 2014, 18(4): 781-789.
- [15] Brasure M, Mac Donald R, Fuchs E, et al. Management of insomnia disorder [M]. Rockville: Agency for Healthcare Research and Quality (US), 2015.
- [16] Wu JQ, Appleman ER, Salazar RD, et al. Cognitive behavioral therapy for insomnia comorbid with psychiatric and medical conditions: A Meta-analysis[J]. *JAMA Intern Med*, 2015, 175(9): 1461-1472.

收稿日期:2016-09-09 编辑:武峪峰

(上接第1285页)

- [34] Endeshaw YW, Yoo W. Association between social and physical activities and insomnia symptoms among community-dwelling older adults[J]. *J Aging Health*, 2015, 28(6):1073-1089.
- [35] Vaz Fragoso CA, Miller ME, Fielding RA, et al. Sleep-wake disturbances in sedentary community-dwelling elderly adults with functional limitations[J]. *J Am Geriatr Soc*, 2014, 62(6):1064-1072.
- [36] Reid KJ, Baron KG, Lu B, et al. Aerobic exercise improves self-reported sleep and quality of life in older adults with insomnia[J]. *Sleep Med*, 2010, 11(9):934-940.
- [37] Sharif F, Seddigh M, Jahanbin I, et al. The effect of aerobic exercise on quantity and quality of sleep among elderly people referring to health centers of Lar City, Southern of Iran; a randomized controlled clinical trial[J]. *Curr Aging Sci*, 2015, 8(3):248-255.
- [38] Martin JL, Marler MR, Harker JO, et al. A multicomponent nonpharmacological intervention improves activity rhythms among nursing home residents with disrupted sleep/wake patterns[J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2007, 62(1):67-72.
- [39] Trauer JM, Qian MY, Doyle JS, et al. Cognitive behavioral therapy for chronic insomnia: a systematic review and meta-analysis [J]. *Ann Intern Med*, 2016, 164(2):191-204.
- [40] Wang J, Yin G, Li G, et al. Efficacy of physical activity counseling plus sleep restriction therapy on the patients with chronic insomnia [J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2014, 10(11):2771-2778.

收稿日期:2016-10-17 编辑:武峪峰