

The Development of Therapeutic Drugs for Insomnia

Huajun He¹, Gang Wang², Yajun Liu², Xizhou Shen¹, Kaiyuan Shao³, Wenxiang Hu^{1,3*}

¹School of Chemical Engineering and Pharmacy, Wuhan Institute of Technology, Wuhan Hubei

²Beijing Institute of Information Technology, Beijing

³Beijing Excalibur Space Military Academy of Medical Sciences, Beijing

Email: huwx66@163.com

Received: Feb. 1st, 2017; accepted: Feb. 18th, 2017; published: Feb. 21st, 2017

Abstract

The number of patients with insomnia is continually increasing recently which has serious impact on their psychological and physiological health and in result people's demand for sedative-hypnotic is growing. In this paper, benzodiazepine which was widely used on clinic has been introduced, including its mechanism of action, pharmacokinetics, adverse reactions and development history, what's more, several kinds of new non-benzodiazepine and our traditional Chinese medicine's function on treating insomnia is introduced. Comprehensive analysis found that the combination of Chinese and Western treatment methods and new hypnotic drugs will become the main development direction of the treatment of insomnia.

Keywords

Insomnia, Benzodiazepine, Non-Benzodiazepine, Hypnotics, Mechanism

失眠症的治疗药物研究进展

何华军¹, 王刚², 刘亚军², 沈喜洲¹, 邵开元³, 胡文祥^{1,3*}

¹武汉工程大学化工与制药学院, 湖北 武汉

²北京信息技术研究所, 北京

³北京神剑天军医学科学院, 北京

Email: huwx66@163.com

收稿日期: 2017年2月1日; 录用日期: 2017年2月18日; 发布日期: 2017年2月21日

*通讯作者。

摘要

近些年失眠患者不断增多,严重影响患者的心理和生理健康,人们对镇静催眠药物的需求越来越大。本文阐述了临床上使用最多的苯二氮草类镇静催眠药的发展历程,作用机制,构效关系及其常见副作用,介绍了近几年几种新型的非苯二氮草类药物,同时对于我国传统药物中药在治疗失眠上的作用进行概述,综合分析发现,开发药效更强,副作用更小的新型催眠药物将成为治疗失眠的主要发展方向。

关键词

失眠, 苯二氮草类, 非苯二氮草类, 催眠药, 作用机制

Copyright © 2017 by authors and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

在人的一生中,睡眠是一种人体必不可少的神经化学过程,在大脑里有掌控促进睡觉和觉醒的中枢,通过睡眠过程可以使人体复原机能,巩固记忆。失眠是普遍存在的疾病,其主要特点有入睡困难,睡眠时间短,睡眠质量差等等,多发于老年人和女性,严重威胁患者的身体和精神健康。在生活节奏快速发展的形势下,越来越多的人出现了失眠症状,对正常生活产生了不利影响,失眠不仅损害人的注意力、记忆力,还可能对内分泌、免疫力等造成影响。失眠使患者存在明显的健康问题,包括抑郁,焦虑,免疫缺乏的风险,代谢和心血管疾病等[1]。引起失眠的原因包括心理上如生活压力太大,精神上诸多困扰或者有精神疾病,生理上如患有其他病症引起失眠并发症或者由于疾病疼痛无法入睡等等。而失眠的类型可以按持续时间分为短暂性失眠(少于一周)、短期性失眠(一周至一个月)和慢性失眠(超过一个月)。

人们对抗失眠药物的研究一直没有停止过,60年代以前主要使用的是巴比妥类药物,然后取而代之的是苯二氮草类药物,近些年对于非苯二氮草类药物以及新型的催眠药物如褪黑素受体激动剂类药物的研究不断加强,使得催眠药物逐步向“理想化催眠”(提高睡眠时间和质量,促进生理性睡眠,选择性高,改善次日身体状态和生活质量,对精神运动功能和记忆没有影响,不会引起共济失调,撤药反应,依赖性和反弹性失眠)靠拢,一些中药对失眠也有很好的治疗效果。催眠药物根据其作用时间可以分为短效、中效和长效药物,小剂量可产生镇静催眠作用,大剂量可以起到全身麻醉的作用。本文对失眠症的治疗药物进行了简单概述,并具体介绍了使用最多的苯二氮草类镇静催眠药,通过多种药物的分析对比,对如何设计筛选药物,研究催眠药物进一步的发展方向有一定的借鉴意义。

2. 苯二氮草类药物

常见的苯二氮草类(BDZs)药物有地西洋(安定)、三唑仑、咪达唑仑等药物,BDZs是近些年使用最多的催眠药,苯二氮草类镇静催眠药可以产生抗惊厥、抗焦虑、催眠、中枢骨骼肌松弛等药理作用[2][3],部分药物也可作为麻醉药物如咪达唑仑。由于中枢神经系统里 γ -氨基丁酸(GABA)神经元约占总体的三分之一,而且苯二氮草类药物对大脑边缘系统的抑制作用具有高度选择性,通过刺激苯二氮草类受体而激动GABA受体,增强GABA的突触后膜抑制效应,此时掌控氯离子通道的GABA-A受体会与GABA受

体结合，使与氯离子通道相偶联的 GABA 受体产生构象变化，导致氯离子通道打开的频率增加，产生超极化，最终引起长效、中效或者短效药物中枢神经系统的抑制作用，因此能够发挥效果显著的药理特性 [4] [5] [6]。

2.1. 构效关系

从第一个苯二氮草类药物氯氮草开始，人们通过不断地对其结构进行修饰，得到了很多苯二氮草类化合物，然后对这些化合物进行药理实验、生物活性评价以及临床实验，最终获得了许多效果更好，副作用更小的苯二氮草类药物，这也依赖于对该类化合物构效关系的了解。本文从该类化合物的三个环分别讨论其构效关系，苯二氮草类的药物的结构模型见图 1：

A 环的构效关系

早期的动物实验研究(小鼠、大鼠、猫)表明，苯二氮草类结构模型中里 A 环的 7 号位的基团对该类结构的生物活性具有很大影响，当 7 号位被吸电子能力较强的基团取代时，如-NO₂、-CF₃、-Cl、-Br、-CHO 等基团，可以明显增强苯二氮草类结构的生物活性；随着吸电子基团作用增强而增强当 7 号位被供电子能力较强的基团(-NH₂、-NHR、-NR₂、-OH、-OCH₃ 等)取代时，该结构的生物活性明显降低 [7] [8]。在除 7 号位以外的位置上引入各种基团都会使主体结构活性降低。

B 环的构效关系

苯二氮草类结构模型中的七元环是必不可少的，是其展现生物活性的主体结构，1 号位上的甲基取代虽然可以延长药物作用时间，但它和 4, 5 号位上的亚氨键一样并不是配体结合所必须的 [9]，2 号位上的羰基可以被 S 或者其他基团取代，生物活性降低。3 号位可以用羟基取代，得到去甲羟基安定 [10]；3、4、5 号位被其他基团取代时，对化合物的拮抗作用几乎没有影响，但是对激动作用影响很大，5 号位苯环的存在可以使结构的生物活性提高，如果被其他基团取代，化合物的活性明显降低。

研究表明，三唑环由于其特殊的结构和物化性质，在并入医药分子后可以显著增加受体亲和力，使药物生物活性明显提高，靶向性强，药物毒性小，1、2 号位引入三唑环后效果显著。在 1、2 号位上并入咪唑环同样可以提高苯二氮草类结构的生物活性，并缩短作用时间。三唑环和咪唑环上的 5 号位被甲基取代能够有效增强药理活性 [11]。并入杂环后的部分药物结合图 2 见表 1：

4、5 号位可以并入四氢恶唑环，新的结构受体亲和力会变强，生物活性也有很大提高。并入四氢恶唑环后的部分化合物结合图 3 见表 2。

C 环的构效关系

七元环上 5 号位被苯基取代是保证苯二氮草类生物活性所必需的，C 环的 2' 号位引入吸电子基团(卤代)可以提高药物活性，并且吸电子作用越强，其药物活性越强，其他位置引入基团均会降低结构的活性。通过在 1、2、3、7 以及 2' 位置上引入不同基团，已经合成了许多化合物，结合图 4 见表 3。

2.2. 副作用

苯二氮草类的副作用包括白天的过度镇静和运动失调，也可能产生认知障碍和逆行性遗忘，服药较长时间后可能引起反跳性失眠，药物依赖和撤药反应 [12]。在用药后的几个小时内，会极大地影响驾驶和其他运动技能 [13]。也有研究报道，少部分患者在服用苯二氮草类药物后出现类似梦游的睡眠行为，如半夜进食，驾驶甚至暴力行为 [14] [15]，这些情况的具体发生率和原因尚无定论。尽管如此，苯二氮草类药物在长期使用上仍然具有较高的安全性 [16]，未来几年很可能依然是治疗失眠焦虑等相关疾病的常用药物。并且该类药物的七元环主体框架对合成新型抗癌药物具有重要意义 [17]。

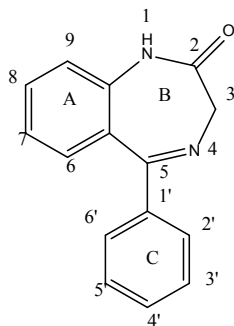


Figure 1. Main structure of benzodiazepines
图 1. 苯二氮草类母体结构

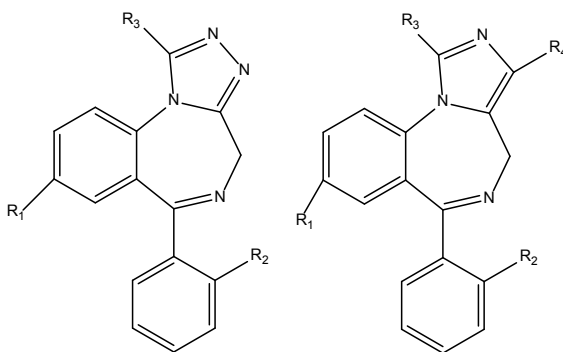


Figure 2. Structure of drugs incorporated into heterocycles
图 2. 并入杂环后药物结构

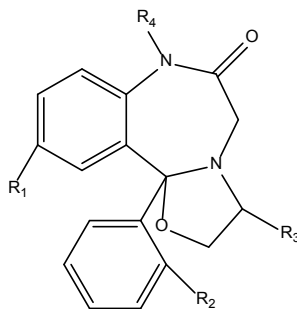


Figure 3. Structure of drugs incorporated into four hydrogen oxazolering
图 3. 并入四氢恶唑环后的药物结构

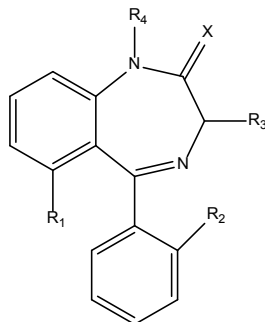


Figure 4. Drugs containing different substituent group in every rings
图 4. 在各个环上含不同取代基的药物

Table 1. Drugs containing heterocycles**表 1.** 含杂环的药物

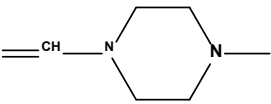
1、2 位杂环种类	R1	R2	R3	R4	化合物名称
三唑环	Cl	H	H	N/A	艾司唑仑
	Cl	H	CH ₃	N/A	阿普唑仑
	Cl	Cl	CH ₃	N/A	三唑仑
咪唑环	Cl	F	CH ₃	H	咪达唑仑
	NO ₂	Cl	O		氯普唑仑

Table 2. Drugs containing four hydrogen oxazole ring**表 2.** 含四氢恶唑环的药物

4、5 位杂环种类	R1	R2	R3	R4	化合物名称
	Cl	Cl	H	H	氯噁唑仑
	Cl	Cl	H	CH ₃	美沙唑仑
	Cl	F	CH ₂ CH ₂ OH	H	氟他唑仑
	Cl	H	H	CH ₃	噁唑仑
	Br	F	H	H	卤噁唑仑

Table 3. Drugs containing different substituent group in every rings**表 3.** 在各个环上含不同取代基的药物

R1	R2	R3	R4	X	化合物名称
Cl	H	H	CH ₃	O	地西洋
Cl	H	OH	H	O	奥沙西洋
Cl	H	OH	CH ₃	O	替马西洋
Cl	Cl	OH	H	O	劳拉西洋
Cl	F	H	(CH ₂) ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	O	氟西洋
Cl	F	H	CH ₃	O	氟地西洋
Cl	F	H	CH ₂ CF ₃	S	夸西洋
NO ₂	H	H	H	O	硝西洋
NO ₂	Cl	H	H	O	氯硝西洋

2.3. 典型药物

2.3.1. 地西洋

地西洋又叫安定，是一种使用最为广泛的长效苯二氮类草药物，由 Leo Sternbach 博士发明，从 1960 年利眠宁问世后，受到越来越多病人的喜爱。它的脂溶性很高，给药后能够作用于全身，迅速透过血脑屏障，还能增强酒精或其他镇静剂、麻醉剂、肌肉松弛剂等的中枢抑制作用，消除半衰期为 20 h~40 h。该药对失眠、焦虑、肌肉痉挛、阿片戒断综合征、酒精戒断等疾病都有一定的治疗效果。老人和重病患者使用该药会增加其窒息或心脏停搏的风险，应以最小剂量给药[18]。目前一种地西洋自动注射器正逐步

发展起来，主要为了防止癫痫等急性病患者在家中发病而不能及时抢救，犯病时可直接在皮肤注射地西泮，研究阶段的报告显示该方式有效率达到 78%，而且 12 h 内无复发[19]。

2.3.2. 三唑仑

三唑仑又叫海乐神，由美国普强公司开发，1982 年被批准上市，该化合物是向苯二氮草类框架结构上引入了三唑环，使得药物对代谢的稳定性及对受体的亲和力均增强，生物活性显著提高，催眠效果是安定的 45 倍，消除半衰期约 8 小时。但是除了一般苯二氮草类的副作用之外，三唑仑较容易产生药物依赖，吸毒者常用它与毒品一同使用，造成多药滥用，本品仅适用于病情严重、丧失劳动力或引起极度痛苦的睡眠障碍患者。该药目前为一类精神药品，研究显示它能够产生遗忘作用，既能产生顺行性遗忘，又能产生逆行性遗忘[20]，对人的驾车能力和运动性能有很大影响[21]，同时该药会增加老年人患肺炎精神创伤及褥疮的风险[22]，原情感紊乱和精神病的患者，更易产生不良反应，使用时应引起注意。

3. 非苯二氮草类药物

3.1. 佐匹克隆

佐匹克隆属于环吡咯类化合物，口服能够被快速吸收，约 90 min 到 2 h 达到血药浓度最高值，消除半衰期约为 5 h，也是一种速效催眠药，在常规剂量下具有镇静、催眠和肌肉松弛作用，能延长睡眠时间，改善睡眠质量，减少夜间觉醒和早醒次数，次晨残余作用低，连续多次用药无药物蓄积情况，成人推荐剂量为 7.5 mg，对于老年人和患有慢性呼吸道疾病或者肝肾功能损伤的人应减少至 3.5 mg，生物利用度可以达到 80%，血浆蛋白结合率约 45%。研究显示，服用佐匹克隆治疗失眠次日醒后无宿醉感，无明显停药反跳，对记忆无损害[23]。艾司佐匹克隆是佐匹克隆的右旋异构体，也是第一个被美国批准用于长期治疗失眠的药物，它比佐匹克隆对受体的亲和力更高。这一类药物在短期治疗内最常见的副作用有口干，口苦，起床困难以及恶心，噩梦等。

3.2. 唑吡坦

唑吡坦属于咪唑并吡啶衍生物类镇静催眠药，在催眠过程中具有高选择性，极少产生抗惊厥和肌肉松弛作用，口服吸收快(20 min~40 min)，能够快速穿过血脑屏障，在服用后约 1.5 h 血药浓度达到峰值，半衰期短(1~2.4 h)，生物利用度高(约 70%)。唑吡坦的不良反应发生率较低，部分患者会有嗜睡、口干、便秘、头痛和头晕的不良反应，不会产生明显的撤药后反跳反应及戒断反应[24]。对老年原发性失眠患者治疗的结果表明，该药既能减少入睡时间又能延长睡眠时间[25]。但也有少量文献报道唑吡坦可导致睡行症[26]，对独居的老年患者应引起注意，防治发生意外。

3.3. 扎来普隆

扎来普隆属于吡唑啉类镇静催眠药，起效快，口服后约 1 h 血药浓度达到最高值，生物利用度约 30%，半衰期短(0.9 h~1.1 h)，主要通过肝脏代谢，成人推荐剂量为 10 mg，老年人 5 mg。相比于其他短效催眠药物，扎来普隆在患者服用规定剂量后，具有更小的撤药反应，并且持续时间短，次日患者的运动性能和认知能力也没有受到影响，但对睡眠维持困难的患者疗效欠佳[27]。扎来普隆主要不良反应是口干、口苦和头晕，尤其适用于无法耐受苯二氮草类催眠药物残余作用的患者，可以代替或者结合使用。

4. 褪黑素类药物

4.1. 褪黑素

褪黑素(Melatonin, MT)是一种由松果体分泌的吲哚类激素，又名松果体素，通过参与人体的血液循

环从而调节生理周期,受控于昼夜规律的调节,夜间的浓度相比于白天更高。MT 通过激动 MT_1 和 MT_2 受体,发挥镇静催眠作用。服用 MT 类药物后会增加其在血液中的浓度,达到很好的催眠效果,次日无残留,没有明显副作用。但是 MT 的半衰期极短,在治疗不同失眠症状上有很大的局限性,且对不同生物靶体的选择性较低[28],开发具有改良特性的 MT 药物是当今的热点。目前市场上的 MT 药物主要有雷美替胺和阿戈美拉汀。

4.2. 雷美替胺

雷美替胺是在 2005 年被美国批准不作为特殊管制的催眠药物,该药对 MT_1/MT_2 受体具有很高的亲和力,口服吸收率 84%,半衰期 0.8 h~1.93 h,主要通过肝脏代谢,没有明显的副作用,常见的不良反应为头痛,偶有疲劳、嗜睡、眩晕的症状[29]。临床研究认为,雷美替胺在治疗成人慢性失眠及老年人慢性原发性失眠上都能起到理想的疗效[30]。从统计学意义上来说,雷美替胺在使用上是非常安全的,耐受性也很好[31]。

4.3. 阿戈美拉汀

阿戈美拉汀是一种新型的褪黑素类药物,它既能激动 MT_1/MT_2 受体,又能与 $5-HT_{2C}$ 受体发生拮抗效应,所以该药具有催眠和抗抑郁双重功效,尤其适用于患有失眠的抑郁症病人。研究表明,病人使用该药治疗后,在六个月内病人症状的复发率相比于其他抗抑郁药物低,是前景很好的一种抗抑郁药物[32]。对患有失眠和酒精依赖的病人使用该药进行治疗,明显改善睡眠,没有明显不良反应,而且具有很好的耐受性,病人都愿意继续接受治疗[33]。该药对病理状态下患有失眠症的人有独特优势,发展潜力很大。

5. 新型镇静催眠药物

5.1. $5-HT_{2A}$ 受体拮抗剂

5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, serotonin, 5-HT)是一种抑制性神经递质,属于吲哚衍生物,在大脑皮层及神经突触内具有较高含量,能够参与人体活动和情绪的调节,包括睡眠的调节。它拥有 7 个类型($5-HT_1$ 到 $5-HT_7$),5-HT 通过激活不同的 5-HT 受体亚型,可具有不同的药理作用。研究显示[34],在对小鼠使用 $5-HT_{2A}$ 反向激动剂后,既巩固了 NREM 睡眠,又能减少觉醒,增加生理睡眠深度。 $5-HT_{2A}$ 拮抗剂主要被设计开发用于维持睡眠状态而不是快速入睡,它在维持睡眠上的功效令人满意,该药具有温和的副作用并且不会产生药物依赖,会得到很多人的青睐, $5-HT_{2A}$ 拮抗剂与短效催眠药联用将是治疗失眠的有用策略[35]。它的代表药物 nelotanserin (APD125)在临床研究阶段还没有明显副作用的报道。

5.2. Orexin 受体拮抗剂

Orexin (神经肽食欲素)是一种 G 蛋白偶联受体,有 orexin A 和 orexin B 两种,包含 OX_1 和 OX_2 两种亚型,它对睡眠-觉醒的维持,自主神经功能的调节,参与奖赏系统的机制都有着极其重要的作用[36]。给大鼠注射 orexin A 后,觉醒时间变长,快速眼球运动睡眠时间变短,而且第一次产生快速眼球运动睡眠的潜伏期也延长。破坏鼠脑神经元中的前 orexin 原基因,动物表现出与人类嗜睡症相似的症状:白天睡眠时间过长,快速眼球运动睡眠紊乱和猝倒。鼠脑内 orexin A 免疫反应和前 orexin 原 mRNA 量呈昼夜节律变化。

近几年人们着重于通过对 Orexin 受体拮抗剂的研究开发新药物,其代表药物为默沙东公司研制的 suvorexant,该药在治疗失眠时需要长期服用,最大剂量为 20 mg。在一项对超过 1400 名失眠患者使用 suvorexant 治疗的研究中,相比于安慰剂组,治疗组快动眼睡眠潜伏期明显缩短,快动眼睡眠时间延长,疗效显著[37]。该药的 10 mg 剂量被美国批准用于治疗失眠症患者,拥有很大的市场潜力。

6. 中药

中药是我国的优秀历史文化产物，其中有不少治疗失眠的药物，相比于西药毒副作用更小，而且具有较好的治疗效果。常用的主要有酸枣仁、远志、天麻、柴胡、五味子、党参等。翟磊教授[38]认为中药注重养心安神，根据不同证型分别施以潜阳、清心、和胃、活血、益气、养阴等治法，常用酸枣仁、合欢皮、夜交藤等中药，疗效显著。目前中西医结合治疗失眠也是一个新的途径。周丰宝[39]等人对 56 例顽固性失眠患者采用中西结合的治疗方式与单一西药的治疗组进行对照，结果表明，前者的治疗效果明显优于后者。郭秀翠[40]将多种中草药以一定比例混合并联合地西洋制成密丸，分别对神经性、顽固性及不明原因的失眠患者进行治疗，均达到了 90% 以上的有效率，病情没有反复。在一项神宁汤联合曲唑酮治疗抑郁症伴发失眠的研究中，中西结合治疗效果优于对照组，且无严重不良反应，值得推广[41]。

针灸是我国中医学的重要组成部分，兼有治疗、养生、温经、调气的功效，现代研究证明针灸具有调节神经体液、提高机体免疫功能、激发调动和增强机体抗病能力等作用，是治疗失眠较好的选择[42]。康晓利[43]利用针刺疗法对 50 例患者经综合治疗，疗效甚佳，总有效率达到 90%，他认为治疗失眠关键在于养血宁心安神。李平[44]教授针灸门诊就诊的 30 例失眠患者进行通督调神针刺法治疗，9 例痊愈，19 名患者治疗有效，仅有 2 位无效，总有效率为 93.3%。针灸疗法治疗失眠有其独到的优势，临床上可以辅助药物治疗，增强疗效，该疗法注重养生，能够最大化减小药物副作用，并取得更加明显的治疗效果，具有良好发展前景。

现如今如何让患者达到理想化催眠，轻松摆脱失眠的困扰仍然需要时间摸索，新型镇静催眠药物不断向这一目标挺近，天然药物和中医疗法也在市场上占有一席之地。随着失眠症日益渗透到人们忙碌的生活中，对于药物的需求显然未能满足，通过合成药物和天然药物筛选及构效关系研究[45]，开发副作用更小、药效更好的药物对彻底克服失眠症具有重大意义。

参考文献 (References)

- [1] Wilson, S.J., Nutt, D.J., Alford, C., *et al.* (2010) British Association for Psychopharmacology Consensus Statement on Evidence-Based Treatment of Insomnia, Parasomnias and Circadian Rhythm Disorders. *Journal of Psychopharmacology*, **24**, 1577-1601. <https://doi.org/10.1177/0269881110379307>
- [2] 尹刘燕, 王兰芝, 李晓庆, 安迎双. 苯并[b][1,4]二氮杂萜衍生物的合成及其应用新进展[J]. 有机化学, 2016(4): 711-723.
- [3] Baldwin, D.S., Aitchison, K., Bateson, A., *et al.* (2013) Benzodiazepines: Risks and Benefits. A Reconsideration. *Journal of Psychopharmacology*, **27**, 967-971. <https://doi.org/10.1177/0269881113503509>
- [4] Gouzer, G., Specht, C.G., Allain, L., *et al.* (2014) Benzodiazepine-Dependent Stabilization of GABA A Receptors at Synapses. *Molecular and Cellular Neuroscience*, **63**, 101-113. <https://doi.org/10.1016/j.mcn.2014.10.004>
- [5] Chanana, P. and Kumar, A. (2016) GABA-BZD Receptor Modulating Mechanism of Panaxquinquefolius against 72-h Sleep Deprivation Induced Anxiety like Behavior: Possible Roles of Oxidative Stress, Mitochondrial Dysfunction and Neuroinflammation. *Frontiers in Neuroscience*, **10**, 84. <https://doi.org/10.3389/fnins.2016.00084>
- [6] Preskorn, S.H. (2015) A Way of Conceptualizing Benzodiazepines to Guide Clinical Use. *Journal of Psychiatric Practice*, **21**, 436-441. <https://doi.org/10.1097/PRA.000000000000114>
- [7] Saari, T.I., Uusi-Oukari, M., Ahonen, J., *et al.* (2011) Enhancement of GABAergic Activity: Neuropharmacological Effects of Benzodiazepines and Therapeutic Use in Anesthesiology. *Pharmacological Reviews*, **63**, 243-267. <https://doi.org/10.1124/pr.110.002717>
- [8] Mohsin, N.A. and Qadir, M.I. (2015) Recent Structure Activity Relationship Studies of 1, 4-Benzodiazepines. *Peer-techz Journal of Medicinal Chemistry and Research*, **1**, 12.
- [9] Hadjipavlou-Litina, D., Garg, R. and Hansch, C. (2004) Comparative Quantitative Structure-Activity Relationship Studies (QSAR) on Non-Benzodiazepine Compounds Binding to Benzodiazepine Receptor (BzR). *Chemical Reviews*, **104**, 3751-3794. <https://doi.org/10.1021/cr0304469>
- [10] Cepanec, I., Litvic, M. and Pogorelic, I. (2006) Efficient Synthesis of 3-Hydroxy-1, 4-Benzodiazepines Oxazepam and

- Lorazepam by New Acetoxylation Reaction of 3-Position of 1, 4-Benzodiazepine Ring. *Organic Process Research & Development*, **10**, 1192-1198. <https://doi.org/10.1021/op068009u>
- [11] Filippakopoulos, P., Picaud, S., Fedorov, O., *et al.* (2012) Benzodiazepines and Benzotriazepines as Protein Interaction Inhibitors Targeting Bromodomains of the BET Family. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **20**, 1878-1886. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2011.10.080>
- [12] Roehrs, T. and Roth, T. (2012) Insomnia Pharmacotherapy. *Neurotherapeutics*, **9**, 728-738. <https://doi.org/10.1007/s13311-012-0148-3>
- [13] Glass, J., Lanctot, K.L., Herrmann, N., *et al.* (2005) Sedative Hypnotics in Older People with Insomnia: Meta-Analysis of Risks and Benefits. *British Medical Journal*, **331**, 1169-1176. <https://doi.org/10.1136/bmj.38623.768588.47>
- [14] Lisko, B. and Pikalov, A. (2004) Zaleplon Overdose Associated with Sleepwalking and Complex Behavior. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, **43**, 927-928. <https://doi.org/10.1097/01.chi.0000129219.66563.aa>
- [15] Yang, W., Dollear, M. and Muthukrishnan, S.R. (2005) One Rare Side Effect of Zolpidem-Sleepwalking: A Case Report. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, **86**, 1265-1266. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2004.11.022>
- [16] Starcevic, V. (2014) The Reappraisal of Benzodiazepines in the Treatment of Anxiety and Related Disorders. *Expert Review of Neurotherapeutics*, **14**, 1275-1286. <https://doi.org/10.1586/14737175.2014.963057>
- [17] Kaur Gill, R., Om Kaushik, S., Chugh, J., *et al.* (2014) Recent Development in [1, 4] Benzodiazepines as Potent Anticancer Agents: A Review. *Mini Reviews in Medicinal Chemistry*, **14**, 229-256. <https://doi.org/10.2174/13895575113139990081>
- [18] Authier, N., Balayssac, D., Sautereau, M., Zangarelli, A., Courty, P., Somogyi, A.A., Vennat, B., Llorca, P.M., *et al.* (2009) Benzodiazepine Dependence: Focus on Withdrawal Syndrome. *Annales Pharmaceutiques Françaises*, **67**, 408-413. <https://doi.org/10.1016/j.pharma.2009.07.001>
- [19] Rogin, J., Wheless, J., Abou-Khalil, B., *et al.* (2014) Safety and Effectiveness of Long-Term Treatment with Diazepam Auto-Injector Administered by Caregivers in an Outpatient Setting for the Treatment of Acute Repetitive Seizures. *Epilepsia*, **55**, 1444-1451. <https://doi.org/10.1111/epi.12685>
- [20] Kishore, K. and Singh, M. (2003) Effects of Triazolam and Flumazenil on Learning and Memory in Mice. *Bio-Science Research Bulletin*, **19**, 41-46.
- [21] Miyata, A., Iwamoto, K., Kawano, N., *et al.* (2015) The Effects of Acute Treatment with Ramelteon, Triazolam, and Placebo on Driving Performance, Cognitive Function, and Equilibrium Function in Healthy Volunteers. *Psychopharmacology*, **232**, 2127-2137. <https://doi.org/10.1007/s00213-014-3843-4>
- [22] Toshiki, M., Akira, B., Takumi, N. and Yasui, M. (2016) Quantification of Adverse Effects of Regular Use of Triazolam on Clinical Outcomes for Older People with Insomnia: A Retrospective Cohort Study. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, **31**, 186-194. <https://doi.org/10.1002/gps.4310>
- [23] 骆泽宇, 佐匹克隆治疗失眠症的临床效果观察[J]. 广西医学, 2009, 31(06): 854-855.
- [24] 王启娟, 蒋天华, 李成建. 唑吡坦所致睡眠行症文献概述[J]. 中国药物滥用防治杂志, 2014, 20(06): 361.
- [25] 李洋, 曾训庭, 郑静波. 唑吡坦在中国的临床应用综述[J]. 上海医药, 2015(11): 26-28.
- [26] 岳玲, 丁薇, 倪秀石. 唑吡坦治疗原发性失眠老年住院患者 60 例[J]. 中国临床保健杂志, 2015(04): 420-421.
- [27] 王峥, 胡兴越. 扎来普隆治疗失眠症的临床评价[J]. 中国现代应用药学, 2017, 24(05): 369-372.
- [28] Zlotos, D.P., Erikaceon, R., *et al.* (2014) MT₁ and MT₂ Melatonin Receptors: Ligands, Models, Oligomers and Therapeutic Potential. *Journal of Medicinal Chemistry*, **57**, 3161-3185. <https://doi.org/10.1021/jm401343c>
- [29] Roth, T., Stubbs, C. and Walsh, J.K. (2005) Ramelteon(TAK-375), a Selective MT₁/MT₂-Receptor Agonist, Reduces Latency to Persistent Sleep in a Model of Transient Insomnia Related to a Novel Sleep Environment. *Sleep*, **28**, 303-307.
- [30] 周俊翔, 吴逢波, 唐尧. 雷美替胺治疗成人慢性失眠的系统评价[J]. 中国循证医学杂志, 2012, 12(3): 314-319.
- [31] Kuriyama, A., Honda, M. and Hayashino, Y. (2014) Ramelteon for the Treatment of Insomnia in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sleep Medicine*, **15**, 385-392. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2013.11.788>
- [32] De Berardis, D., Marini, S., Fornaro, M., *et al.* (2013) Thelatonergic System in Mood and Anxiety Disorders and the Role of Agomelatine: Implications for Clinical Practice. *International Journal of Molecular Sciences*, **14**, 12458-12483. <https://doi.org/10.3390/ijms140612458>
- [33] Grosshans, M., Mutschler, J., Luderer, M., *et al.* (2014) Agomelatine Is Effective in Reducing Insomnia in Abstinent Alcohol-Dependent Patients. *Clinical Neuropharmacology*, **37**, 6-8. <https://doi.org/10.1097/wnf.000000000000007>
- [34] Teegarden, B.R., Li, H., Jayakumar, H., *et al.* (2010) Discovery of 1-[3-(4-Bromo-2-Methyl-2H-Pyrazol-3-yl)-4-Me-

- thoxyphenyl]-3-(2,4-Difluorophenyl)Urea (Nelotanserin) and Related 5-Hydroxytryptamine 2A Inverse Agonists for the Treatment of Insomnia. *Journal of Medicinal Chemistry*, **53**, 1923-1936. <https://doi.org/10.1021/jm9007328>
- [35] Griebel, G., Beeské, S., Jacquet, A., *et al.* (2013) Further Evidence for the Sleep-Promoting Effects of 5-HT 2A Receptor Antagonists and Demonstration of Synergistic Effects with the Hypnotic, Zolpidem in Rats. *Neuropharmacology*, **70**, 19-26. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2012.12.008>
- [36] 江连祥, 戴泽平. 食欲素能神经网络及其相互作用的生理功能[J]. 沈阳医学院学报, 2015, 17(04): 241-244.
- [37] Snyder, E., Ma, J., Svetnik, V., *et al.* (2016) Effects of Suvorexant on Sleep Architecture and Power Spectral Profile in Patients with Insomnia: Analysis of Pooled Phase 3 Data. *Sleep Medicine*, **19**, 93-100. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2015.10.007>
- [38] 王维峰, 翟磊, 陈红云. 翟磊治疗失眠经验探析[J]. 亚太传统医药, 2015, 11(24): 83-84.
- [39] 周丰宝, 杜翠翠. 中西医结合治疗顽固性失眠 56 例疗效观察[J]. 中国疗养医学, 2015, 24(3): 268-269.
- [40] 郭秀翠. 一种治疗失眠的药用组合物[P]. 中国专利, 102847075, 2013-01-02.
- [41] 李峰. 神宁汤联合曲唑酮治疗抑郁症伴发失眠随机平行对照研究[J]. 实用中医内科杂志, 2015, 29(11): 129-131.
- [42] 沙中玮, 徐建. 失眠症的中西医治疗进展[J]. 东南国防医药, 2016, 18(2): 182-184.
- [43] 康晓利. 针灸治疗失眠 50 例[J]. 内蒙古中医药, 2016, 35(03): 66-67.
- [44] 罗丹, 李平. 李平教授治疗失眠经验介绍[J]. 光明中医, 2016, 31(8): 1072-1073.
- [45] 何华军, 王刚, 刘亚军, 等. 苯二氮革类催眠药物三维定量构效关系研究[J]. 药物化学, 2016, 4(4): 25-37.

期刊投稿者将享受如下服务:

1. 投稿前咨询服务 (QQ、微信、邮箱皆可)
2. 为您匹配最合适的期刊
3. 24 小时以内解答您的所有疑问
4. 友好的在线投稿界面
5. 专业的同行评审
6. 知网检索
7. 全网络覆盖式推广您的研究

投稿请点击: <http://www.hanspub.org/Submission.aspx>

期刊邮箱: hjmce@hanspub.org