

Study of the Clinical Effect and Safety of the Low-Dose Doxepin in the Treatment of Comorbid Insomnia Patients with Anxiety Disorders

Fei Chang^{1*}, Xiaoying Hu^{2*}, Lijie Duan³, Yixuan Xu³, Junfeng Wu³, Hengbing Zu³

¹Shanggang Community Health Service Center, Shanghai

²Jiangchuan Community Health Service Center, Shanghai

³Department of Neurology, Jinshan Hospital Affiliated to Fudan University, Shanghai

Email: changfei2g8@163.com, changfei2g8@163.com, hbzyy666@163.com

Received: Apr. 9th, 2019; accepted: Apr. 23rd, 2019; published: Apr. 30th, 2019

Abstract

Objective: To analyze the suited dose, the different efficacy, and clinical safety of low-dose doxepin (DXP) in anxiety patient with insomnia disorders. **Methods:** The study was a randomized parallel-group trial. 78 cases of comorbid insomnia patients with anxiety disorders were randomly divided into two groups, namely citalopram group (39 cases) and DXP group (39 cases). Two treatment groups were treated respectively with citalopram (20 mg/d) or DXP (6.25 - 12.5 mg/d) and treatment lasts 12 weeks. The sleep quality was assessed with Pittsburgh sleep quality index (PSQI), which could be divided into 6 factors, including subjective sleep quality, sleep duration, habitual sleep efficiency, sleep disturbance, and daytime dysfunction. At three treatment time-points of 4, 8 and 12 weekends, patients completed two structured questionnaires: Pttsburgh Sleep Quality Index (PSQI) and Hamilton Anxiety Scale (HAMA), and data were collected. Safety assessments were conducted throughout the study. **Results:** 1) At three treatment time-points of 4, 8 and 12 weekends, we found that PSQI scores and the 6 factor scores of PSQI are obviously lowered in Citalopram and DXP groups ($P < 0.05$). Our outcomes suggested that DXP significantly improved total sleep quality. 2) With obviously overall improvement in sleep quality, the anxiety of the two groups also significantly improved ($P < 0.05$). However, DXP group had a shorter sleep onset latency (SOL) and improved subjective sleep quality than citalopram group at time-points of the 8th weekend ($P < 0.01$) and 12th weekend ($P < 0.001$). And there was no statistically significant difference in adverse events of the two groups ($P = 0.404$). **Conclusion:** Based on our outcomes, we concluded low-dose DXP could be used for long-term treatment of the co-morbid insomnia patients with anxiety disorders. Furthermore, low-dose DXP appears to be more suitable for the treatment of co-morbid insomnia patients with anxiety disorders, especially difficulties initiating sleep as the main performance.

*并列第一作者。

Keywords

Anxiety, Comorbid Insomnia, Sleep Onset Latency (SOL), Doxepin, Citalopram, Treatment

小剂量多塞平治疗伴发焦虑症共病性失眠的临床疗效与安全性研究

常菲^{1*}, 胡小英^{2*}, 段立洁³, 徐逸轩³, 邬军锋³, 祖恒兵³

¹上海市浦东新区上钢社区卫生中心, 上海

²上海市闵行区江川社区卫生服务中心, 上海

³复旦大学附属金山医院神经内科, 上海

Email: changfei2g8@163.com, changfei2g8@163.com, hbzyy666@163.com

收稿日期: 2019年4月9日; 录用日期: 2019年4月23日; 发布日期: 2019年4月30日

摘要

目的: 对比分析小剂量多塞平治疗伴发焦虑症的共病性失眠患者的有效剂量、疗效差异及临床安全性。
方法: 采用病例随机对照研究方法, 将78例伴发焦虑症的共病性失眠患者随机分成2组, 分别为西酞普兰组(39例)和多塞平组(39例), 两组病例每日分别服用西酞普兰(20 mg/d)和多塞平(6.25~12.5 mg/d), 治疗持续12周。两组病例的睡眠状况的变化用匹兹堡睡眠质量表(PSQI)来评定, 该量表包括睡眠质量、睡眠时间、睡眠效率、睡眠障碍和日间功能障碍6个因子项。在治疗后4周、8周与12周时间点上, 对病例根据PSQI和汉密尔顿焦虑量表(HAMA)进行评定, 并收集数据并观察记录治疗的安全性。结果: 与治疗前相比, 在治疗后4周、8周与12周时间点上我们发现: ① 在治疗后3个时间点, 小剂量多塞平组的PSQI总分及因6个因子项评分均明显下降($P < 0.05$), 研究结果提示小剂量多塞平可以明显改善睡眠质量; ② 伴随着睡眠质量的改善, 2组患者的焦虑症状也获得了明显缓解($P < 0.05$); 与西酞普兰组比较发现, 多塞平组在治疗后8周($P < 0.01$)与12周($P < 0.001$)时, 入睡时间缩短, 主观睡眠质量改善。两组之间的不良反应差异无统计学意义($P = 0.404$)。结论: 小剂多塞平适合于伴发焦虑症共病性失眠的长期治疗。但多塞平可能更加适用于入睡困难明显的共病性失眠患者。

关键词

焦虑症, 共病性失眠, 入睡困难, 西酞普兰, 多塞平, 治疗

Copyright © 2019 by author(s) 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

失眠症, 是焦虑症的常见伴发症状之一, 而伴发失眠症状的焦虑症常常是临床治疗的难点之一[1] [2]

[3]。值得关注的是,作为唯一症状出现的原发性失眠,仅占失眠总人数的 10%~20%;而共病性失眠(又称“继发性失眠”)占总失眠人数的 80%~90% [2],其中焦虑症相关的失眠约占慢性失眠患者总数 24% [2] [3]。与非焦虑性失眠相比,焦虑性失眠患者的睡眠效率、睡眠总时间和慢波睡眠百分比均显著减少[1] [2] [3]。然而常规大剂量多塞平(100~300 mg/日)治疗存在病人副作用大、依赖性差等严重临床问题,成为临床医生与患者均面临的棘手问题。近年来国外有文献支持小剂量多塞平可能具有明显失眠改善作用,且临床安全性较好[4] [5],但小剂量多塞平作为潜在的临床治疗失眠症的药物,其临床治疗的有效剂量、疗程、疗效与安全性仍然缺乏系统性的临床研究报告。根据国内外研究资料,本研究采用小剂量多塞平(6.25~12.5 mg/日),进一步观察小剂量多塞平对于合并焦虑症共病性失眠的临床价值,以期进一步确认它们的有效性、差异性、安全性。

2. 材料与方法

2.1. 一般资料

本研究采用随机入组、平行对照方法,入组的患者为 2012 年 9 月~2014 年 1 月至我院神经内科门诊就诊初诊病人。入组标准:① 根据焦虑症诊断标准(汉密尔顿焦虑量表 HAMA) (详见附表 1)及匹兹堡睡眠质量量表(PSQI)(详见附表 2)筛选符合条件的伴发焦虑症的共病性失眠患者,即 HAMA > 14 分,PSQI ≥ 7 分;② 年龄 45~64 岁;③ 至少半年内未服用过免疫调节剂和激素制剂;④ 至少 2 周内未服用过任何精神药物;⑤ 无酒精以及药物滥用史;⑥ 要求至少小学文化程度。排除标准:① 排除脑血管病、肿瘤、外伤、脑炎等大脑器质性疾病和甲状腺功能亢进等内分泌疾病,排除明显的血液系统等其他系统器质性病变;② 无严重的躯体疾病;③ 非妊娠或哺乳期妇女;④ 无合并其它精神疾病;⑤ 每周至少 5 天夜晚入睡时间变化超过 2 小时;⑥ 已服用过会影响睡眠的其他药物,如安定等。共 78 例。将符合以上标准的患者,随机分为 A 组、B 组各 39 例,以上两组的病人之间的起始 PSQI 评分($P = 0.140$)、HAMA 评分($P = 0.630$)、年龄($P = 0.245$)、性别($P = 0.129$)等因素选择具有可比性。

2.2. 临床干预

A 组(西酞普兰组)口服西酞普兰 20 mg,每日早餐后服用,为阳性对照组;B 组(多塞平组)口服多塞平 6.25~12.5 mg,每晚睡前 30 分钟服用,为治疗组。两组疗程均为 12 周。由经过培训的两名评定员于治疗前及治疗第 4 周末、第 8 周末、12 周末对受试者进行匹兹堡睡眠质量量表(PSQI)及汉密尔顿焦虑量表(HAMA)测评,并记录不良反应。

2.3. 疗效评定

睡眠质量评定采用匹兹堡睡眠质量指数量表,分为主观睡眠质量、睡眠潜伏期、睡眠持续性、习惯睡眠效率、睡眠紊乱、用睡眠药物和白天功能紊乱 7 个因子项,各因子项累计得分系 PSQI 总分。焦虑症状改善的评定采用汉密尔顿焦虑量表(HAMA)评分变化分析。HAMA 评分、PSQI 评分按减分率判定疗效:≥75%为痊愈,≥50%为显效,≥25%为进步,<25%为无效。治疗依从性通过电话随访及门诊随访进行记录。

2.4. 统计分析

采用 SPSS19.0 统计学软件进行数据分析,计量资料数据用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示;配伍组资料采用方差分析;成组资料采用 t 检验;计数资料用率表示,组间比较采用 Fisher 精确概率检验(1/5 以上格子的理论频数 $T < 5$)分析 A 组与 B 组间。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3. 结果

A 组在治疗过程中由于出现不良反应不依从 3 例(7.9%)，失访 1 例(2.6%)；B 组由于出现不良反应而不依从 2 例(5.2%)，失访 1 例(2.6%)。

3.1. 小剂量多塞平对伴发焦虑症的共病性失眠患者睡眠功能的影响

与治疗前(初始)相比，A、B 两组失眠患者治疗第 4 周、8 周、12 周末主观睡眠质量、睡眠潜伏期、睡眠持续性、习惯睡眠效率、睡眠紊乱和白天功能紊乱 6 项因子及总 PSQI 评分均明显降低($P < 0.05$) (见图 1)。在治疗后第 8 周末、12 周末两组失眠患者入睡时间评分、总睡眠时间评分及日间功能障碍评分降低更加明显($P < 0.001$)，A、B 两组间各时间点各项评分差异经 t 检验分析比较发现，8 周末($P = 0.002$)、12 周末($P < 0.001$)两组入睡时间评分差别具有统计学意义(见表 1)。上述研究结果提示，小剂量西酞普兰和多塞平均可明显缩短共病性失眠患者的入睡时间，延长其总睡眠时间，提高自我睡眠满意程度，改善日间功能障碍，且伴随治疗时间的延长，治疗效果也明显提高。

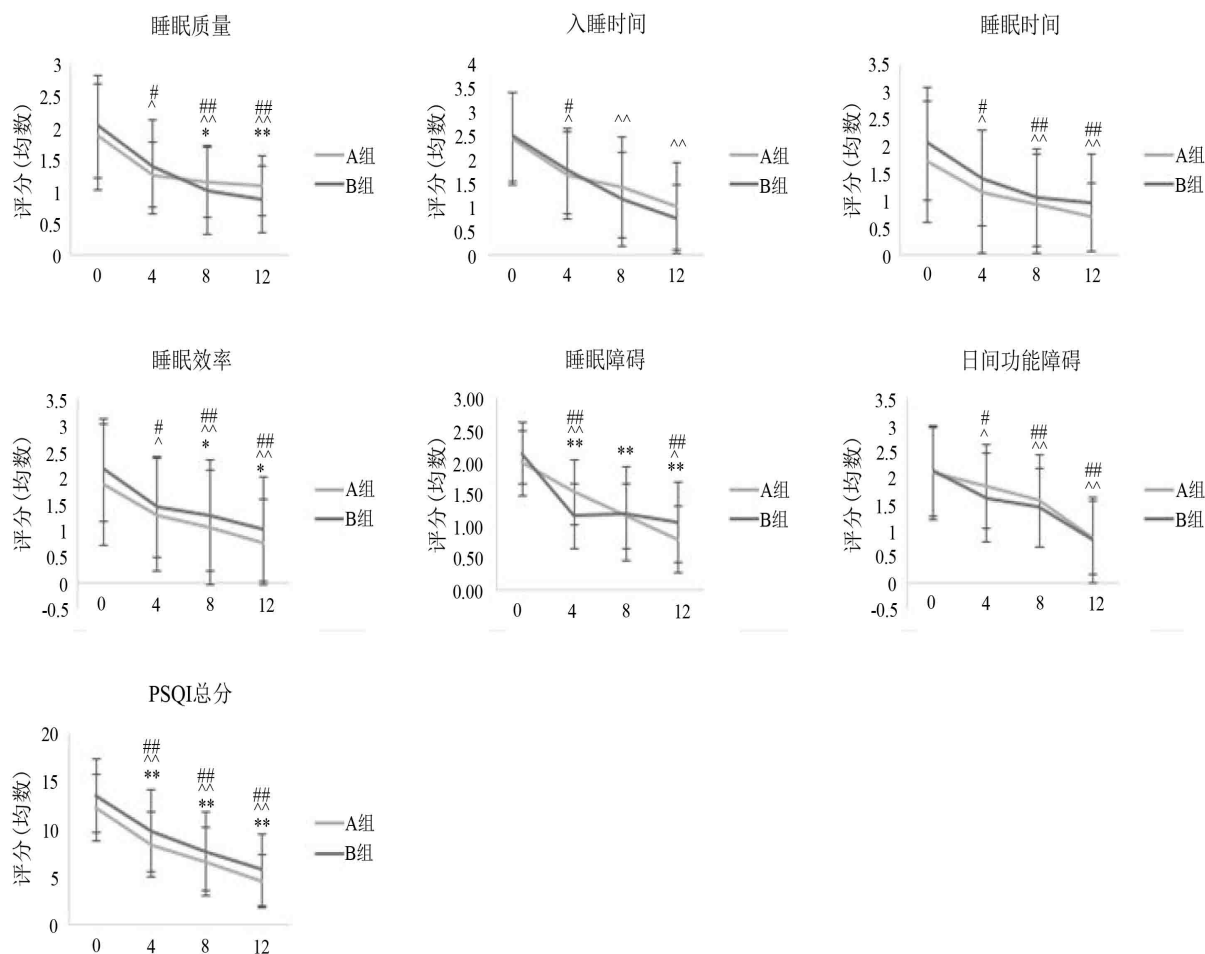


Figure 1. Effects of citalopram and doxepin on the quality of sleep in patients treated for 12 weeks. They are sleep latency, sleep quality, sleep duration, sleep efficiency, sleep disturbances, daytime dysfunction and global score were measured according to the PSQI

图 1. 小剂量多塞平及西酞普兰在治疗 12 周期间，对受试患者睡眠状况的影响。通过 PSQI 评分项及总 PSQI 评分来反映睡眠质量、入睡时间、睡眠时间、睡眠效率、睡眠障碍和日间功能障碍 6 项因子

Table 1. Comparison of adverse reactions between DXP group and citalopram group (n = 39)**表 1.** 多塞平组与西酞普兰组患者不良反应比较(n = 39)

组别	不良反应										例数
	头痛	失眠加重	血压升高	兴奋	恶心呕吐	头晕	心悸	尿频	嗜睡	头面麻木	
A 组	2	2	2	1	0	0	1	1	0	1	5
B 组	3	3	0	0	1	1	1	0	2	0	9
合计	5	5	2	1	1	1	2	1	2	1	14

注: A 组为西酞普兰组, B 组为多塞平组。表格中计数为出现各不良反应次数, 故不良反应次数大于例数。Fisher 精确概率检验, $P = 0.404 > 0.05$, 差异无统计学意义。

特别值得注意的是, 两组间比较发现, 在 8 周末及 12 周末时间点上, 多塞平组患者入睡时间较西酞普兰组缩短更明显(分别为 $P = 0.002$; $P < 0.001$); 与治疗第 4 周末相比, 西酞普兰组治疗后第 8 周末、12 周末失眠患者自我睡眠质量评分降低不明显($P > 0.05$), 而小剂量多塞平组失眠患者自我睡眠质量评分持续降低($P < 0.01$) (图 1, #, A 组治疗前后对比 $P < 0.05$; ##, A 组治疗前后对比 $P < 0.01$; ^, B 组治疗前后对比 $P < 0.05$; ^^, B 组治疗前后对比 $P < 0.01$; *, 与 A 组, $P < 0.01$; **, 与 A 组, $P < 0.001$)。上述结果提示, 多塞平可能对于患者入睡时间及主观睡眠质量的改善更加显著, 小剂量多塞平对于焦虑症合并的共病性失眠的治疗可能更具临床意义。

3.2. 小剂量多塞平对伴发焦虑症的共病性失眠患者焦虑状况的影响

与治疗前(初始)相比, A、B 两组失眠患者治疗第 4 周、8 周、12 周末 2 组焦虑评分均明显降低($P < 0.05$)。我们选用线性相关分别分析 A、B 两组患者各时间点 PSQI 评分(均值)与 HAMA 评分(均值)关系, 分析结果提示 A 组患者 PSQI 评分(均值)与 HAMA 评分(均值)存在线性相关性($r = 0.990$); B 组患者 PSQI 评分(均值)与 HAMA 评分(均值)亦存在线性相关性($r = 0.992$) (见图 2、图 3)。且这种相关性均具有统计学意义($P < 0.01$)。研究结果提示, A、B 两组患者经治疗后伴随失眠状况的缓解, 焦虑状况也得到了明显缓解, 睡眠质量的改善与焦虑症状的改善可能存在内在的相关性联系。

3.3. 小剂量多塞平患者不良反应分析

总体而言, 本次研究中不良反应发生率较低。小剂量多塞平最常见得不良反应报道为头痛、失眠、血压升高、嗜睡、心慌等。且除不依从患者, 其他患者随治疗进展, 不良反应逐渐消失。我们对比分析发现, 与西酞普兰组对比, 两组患者的不良反应差异无统计学意义($P = 0.404$) (见表 1)。此外, 研究中止率两组相似(A 组 7.9%, B 组 5.2%), 2 例病人退出研究(A 组 $< 3\%$, B 组 $< 3\%$)。小剂量多塞平组没有明显记忆障碍、认知障碍、口干、视力模糊、心悸等等大剂量多塞平服用时易出现的等可能与抗胆碱能作用有关的不良反应记录。综上所述, 我们的研究结果提示小剂量多塞平治疗伴发焦虑症的共病性失眠患者时, 总体耐受性、依从性良好, 与常规西酞普兰组之间的不良反应无明显差异性。

4. 讨论

4.1. 小剂量西酞普兰对伴发焦虑症共病性失眠的作用

从本次研究的结果中我们可以看出, 小剂量多塞平治疗伴发焦虑症的共病性失眠时, 可明显改善受试者总睡眠时间、睡眠质量、日间功能障碍等。与目前国内文献小剂量、极低剂量治疗报道比较[6] [7], 本研究中小剂量西酞普兰治疗伴发焦虑症的共病性失眠患者时, 临床疗效相当, 但不良反应发生率明显

降低。因此，针对中国人群，进一步研究小剂量多塞平的合适剂量对于增加治疗依从性、减少副作用，进一步提高共病性睡眠的治疗效果都具有重要的临床意义。

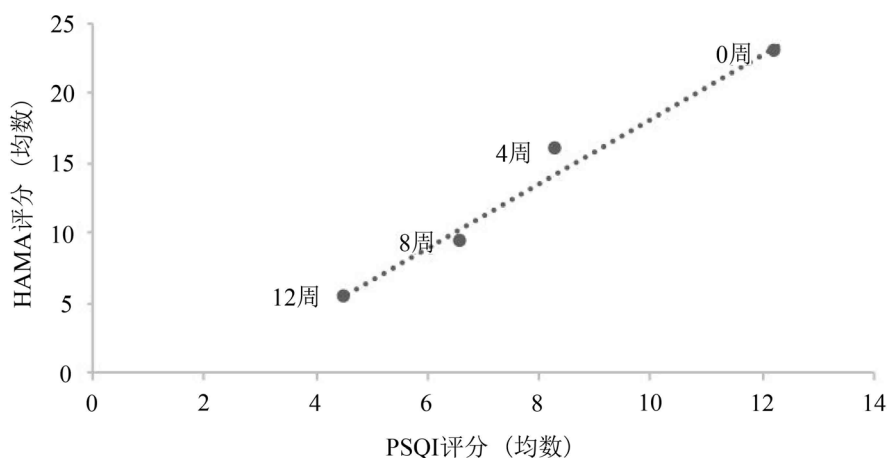


Figure 2. Linear correlation analysis of PSQI and HAMA score in citalopram

图 2. 西酞普兰组患者 PSQI 评分与 HAMA 评分直线相关性分析

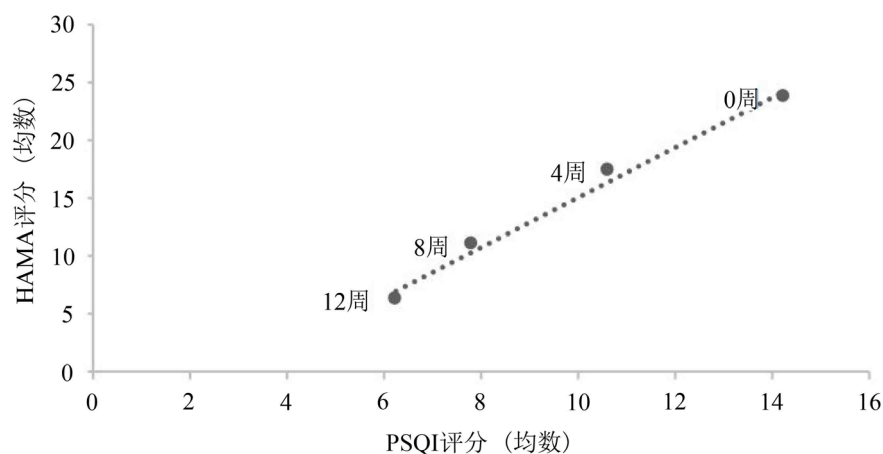


Figure 3. Linear correlation analysis of HAMA and HAMA score in citalopram

图 3. 多塞平组患者 PSQI 评分与 HAMA 评分直线相关性分析

4.2. 小剂量多塞平对伴发焦虑症的共病性失眠的作用

多塞平作为传统的三环类抗抑郁药(tricyclic antidepressants, TCAs)，小剂量治疗伴有焦虑症的失眠症受试者时显示睡眠质量有所改善，同时没有表现出大剂量多塞平应用时出现的抗胆碱能作用、食欲增加、体重增加或体位性低血压等常见的严重不良反应[8] [9] [10] [11]。本治疗试验过程中小剂量多塞平组(12.5 mg/d)受试者入睡时间、睡眠质量、日间功能障碍等明显改善，仅有 2 例(5.3%)出现嗜睡，这与小剂量多塞平可改善睡眠最末阶段的睡眠质量，而没有次日残余的镇静作用[10] [11] [12]的相关报道一致。因此，小剂量多塞平适合于中国人群中合并焦虑症的共病性失眠的治疗，总体疗效较好，且副作用较少。然而，我们仍然需要深入研究多塞平的合适剂量及长期治疗安全性，对于增加治疗依从性、减少副作用、进一步提高共病性睡眠的治疗效果都具有重要的临床意义。此外，与常规剂量西酞普兰治疗组相比，通过本项研究发现小剂量多塞平可明显缩短伴发焦虑症的共病性失眠患者的入睡时间，多塞平组患者 8 周末及

12 周末入睡时间、主观睡眠质量较西酞普兰组改善更加明显($P < 0.01$)。上述研究结果提示,小剂量多塞平对于伴发焦虑症的共病性失眠患者的入睡困难的治疗可能比西酞普兰更加有效。

迄今为止,包括多塞平在内的三环类抗抑郁药的确切药理学作用机制仍然不够清晰,对于其失眠调控的分子药理学机制仍然研究较少。近 20 年来关于 TCA 调控组织胺递质系统参与睡眠调控的基础与临床研究成为热门问题[13] [14]。与新型抗失眠症药物的研究结果对比发现,不同于依赖血药浓度提高 GABA 能抑制作用的药物(如艾司佐匹克隆),小剂量多塞平的特点为其血药浓度与临床疗效是分离的。小剂量多塞平的临床疗效在睡眠最后一阶段相对增强,而睡眠初期,即多塞平血药浓度较高时,却显示出较低临床疗效[14] [15] [16]。有学者认为,这可能是与人体在睡眠的最后阶段,体内组胺释放的水平升高, H1 受体拮抗剂可拮抗、调节组织胺递质系统功能而参与睡眠功能的调节有关[13]。国外相关研究表明,组胺(Histamine, HA)在促觉醒过程中起着至关重要的作用[10], HA 能提高注意力和精神运动性能[13],它可以促进有目的行为,如觅食[14]。另外,动物实验研究结果表明,缺乏 HA 的小鼠在活跃期开始时觉醒减少[17] [18]。所以,有学者推测[15]可能是组胺水平在觉醒后大幅增长,小剂量多塞平显示出明显的 H1 受体拮抗多调节作用;或者通过调控其他并行的觉醒状态和功能活动的促觉醒系统的活动增强,例如食欲素、去甲肾上腺素,而它们不会被多塞平阻断。总之,多塞平作为一种潜在的具有调控组织胺递质系统功能的抗失眠药物,可能具有良好的临床应用前景,但其调控睡眠的细胞与分子药理学机制仍然需要进一步深入研究。

综上所述,我们认为,小剂量多塞平均适合推荐作为伴发焦虑症的共病性失眠患者的抗失眠治疗药物。但对于入睡困难明显的共病性失眠患者,小剂量多塞平可能明显优于西酞普兰片的效果。然而,本研究中仍然存在许多问题需要进一步研究,包括增加样本量、延长临床观察时间、两种药物的差异性、纳入更多的不良反应指标等,同时仍然需要进一步的研究多塞平调节睡眠功能的细胞与分子作用机制等。

基金项目

本研究项目受上海市金山区卫生系统第四周期医学建设重点学科项目基金(编号 449)支持。

参考文献

- [1] 孙学礼. 精神病学[M]. 北京: 高等教育出版社, 2003: 430-441.
- [2] Ruyak, P.S., Bilsbury, C.D. and Malgorzata, R.A. (2004) Survey of Insomnia Treatment at Canadian Sleep Centres: Is There a Role for Clinical Psychologists? *Canadian Psychology*, **45**, 165-173. <https://doi.org/10.1037/h0086983>
- [3] Reddy, M.S. and Arindam, C. (2011) Comorbid Insomnia. *Indian Journal of Psychological Medicine*, **33**, 1-4. <https://doi.org/10.4103/0253-7176.85388>
- [4] Lam, S. and Macina, L.O. (2017) Therapy Update for Insomnia in the Elderly. *The Consultant Pharmacist*, **32**, 610-622. <https://doi.org/10.4140/TCP.n.2017.610>
- [5] Liu, Y., Xu, X., Dong, M., Jia, S. and Wei, Y. (2017) Treatment of Insomnia with Tricyclic Antidepressants: A Meta-Analysis of Polysomnographic Randomized Controlled Trials. *Sleep Medicine*, **34**, 126-133. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2017.03.007>
- [6] Goforth, H.W. (2009) Low-Dose Doxepin for the Treatment of Insomnia: Emerging Data. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, **10**, 1649-1655. <https://doi.org/10.1517/14656560903005587>
- [7] Rojas-Fernandez, C.H. and Chen, Y. (2014) Use of Ultra-Low-Dose (≤ 6 mg) Doxepin for Treatment of Insomnia in Older People. *Canadian Pharmacists Journal*, **147**, 281-289. <https://doi.org/10.1177/1715163514543856>
- [8] Roth, T., Zorick, F., et al. (1982) The Effects of Doxepin HCl on Sleep and Depression. *Journal of Clinical Psychiatry*, **43**, 366-368.
- [9] Hajak, G., Rodenbeck, A., et al. (2001) Doxepin in the Treatment of Primary Insomnia: A Placebo-Controlled, Double-Blind, Polysomnographic Study. *Journal of Clinical Psychiatry*, **62**, 453-463. <https://doi.org/10.4088/JCP.v62n0609>

-
- [10] Krystal, A.D., Durrence, H.H., et al. (2010) Efficacy and Safety of Doxepin 1 mg and 3 mg in a 12-Week Sleep Laboratory and Outpatient Trial of Elderly Subjects with Chronic Primary Insomnia. *Sleep*, **33**, 1553-1561. <https://doi.org/10.1093/sleep/33.11.1553>
- [11] Roth, T., Durrence, H.H., et al. (2010) Efficacy and Safety of Doxepin 6 mg in a Model of Transient Insomnia. *Sleep Medicine*, **11**, 843-847. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2010.07.006>
- [12] Haas, H.L., Sergeeva, O.A., et al. (2011) Histamine in the Nervous System. *Physiological Reviews*, **88**, 1183-1241.
- [13] Kano, M., Fukudo, S., Tashiro, A., Utsumi, A., Tamura, D., Itoh, M., Iwata, R., Tashiro, M., Mochizuki, H., Funaki, Y., Kato, M., Hongo, M. and Yanai, K. (2004) Decreased Histamine H1 Receptor Binding in the Brain of Depressed Patients. *European Journal of Neuroscience*, **20**, 803-810. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2004.03540.x>
- [14] Yoshizawa, M., Tashiro, M., Fukudo, S., Yanai, K., Utsumi, A., Kano, M., Karahasi, M., Endo, Y., Morisita, J., Sato, Y., Adachi, M., Itoh, M. and Hongo, M. (2009) Increased Brain Histamine H1 Receptor Binding in Patients with Anorexia Nervosa. *Biological Psychiatry*, **65**, 329-335. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.08.012>
- [15] Passani, M.B., Blandina, P., et al. (2011) The Histamine H3 Receptor and Eating Behavior. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **336**, 24-29. <https://doi.org/10.1124/jpet.110.171306>
- [16] Tuomisto, L. and Tuomisto, J. (1982) Diurnal Variations in Brain and Pituitary Histamine and Histamine-N-Methyltransferase in the Rat and Guinea Pig. *Biology and Medicine*, **60**, 204-209.
- [17] van Ruitenbeek, P., Vermeeren, A., et al. (2010) Cognitive Domains Affected by Histamine H (1)-Antagonism in Humans: A Literature Review. *Brain Research Reviews*, **64**, 263-282. <https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2010.04.008>
- [18] Parmentier, R., Ohtsu, H., et al. (2002) Anatomical, Physiological, and Pharmacological Characteristics of Histidine Decarboxylase Knock-Out Mice: Evidence for the Role of Brain Histamine in Behavioral and Sleep-Wake Control. *Journal of Neuroscience*, **22**, 7695-7711. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.22-17-07695.2002>

附录

附表 1

评定项目	评定内容	得分				
		无	轻	中	重	严重
1. 焦虑心境	担心、担忧, 感到有最坏的事情将要发生, 容易激惹	0	1	2	3	4
2. 紧张	紧张感、易疲劳、不能放松, 情绪反应, 易哭、颤抖、感到不安	0	1	2	3	4
3. 害怕	害怕黑暗、陌生人、一人独处、动物、乘车或旅行及人多的场合	0	1	2	3	4
4. 失眠	难以入睡、易醒、睡得不深、多梦、夜惊、醒后感疲倦	0	1	2	3	4
5. 认知功能	注意力不能集中, 记忆力差	0	1	2	3	4
6. 抑郁心境	丧失兴趣、对以往爱好缺乏快感、忧郁、早醒、昼重夜轻	0	1	2	3	4
7. 肌肉系统症状	肌肉酸痛、活动不灵活、肌肉抽动、肢体抽动、牙齿打颤、声音发抖	0	1	2	3	4
8. 感觉系统症状	视物模糊、发冷发热、软弱无力感、浑身刺痛	0	1	2	3	4
9. 心血管系统症状	心动过速、心悸、胸痛、血管跳动感、昏倒感、心博脱漏	0	1	2	3	4
10. 呼吸系统症状	胸闷、窒息感、叹息、呼吸困难	0	1	2	3	4
11. 胃肠道症状	吞咽困难、嗝气、消化不良(进食后腹痛、腹胀、恶心、胃部饱感)、 肠鸣、腹泻、体重减轻、便秘	0	1	2	3	4
12. 生殖泌尿系统症状	尿意频数、尿急、停经、性冷淡、早泄、阳痿	0	1	2	3	4
13. 植物神经系统症状	口干、潮红、苍白、易出汗、易起“鸡起疙瘩”、紧张性头痛、毛发竖起	0	1	2	3	4
14. 会谈时行为表现	1) 一般表现: 紧张、不能松弛、忐忑不安、咬手指、 紧紧握拳、摸弄手帕、面肌抽动、不停顿足、手发抖、皱眉、 表情僵硬、肌张力高、叹息样呼吸、面色苍白; 2) 生理表现: 吞咽、打呃、安静时心率快、呼吸快(20次/分以上)、 腱反射亢进、震颤、瞳孔放大、眼睑跳动、易出汗、眼球突出。	0	1	2	3	4

汉密尔顿焦虑量表(HAMA)

评分标准:

- “1”-症状轻微;
- “2”-有肯定的症状, 但不影响生活和活动;
- “3”-症状重、需加处理, 或已影响生活或活动;
- “4”-症状极重, 严重影响其生活。

附表 2

睡眠量表匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)

指导语: 下面一些问题是关于您最近 1 个月的睡眠状况, 请选择或填写最符合您的实际情况的答案。

请回答下列问题:

- 1) 近 1 个月, 晚上上床睡觉通常是____点钟。
- 2) 近 1 个月, 从上床到入睡通常需要____分钟。
- 3) 近 1 个月, 通常早上____点起床。
- 4) 近 1 个月, 每夜通常实际睡眠____小时(不等于卧床时间)。

对下列问题请选择 1 个最适合您的答案。

5) 近 1 个月, 因下列情况影响睡眠而烦恼:

- a) 入睡困难(30 分钟内不能入睡) (1) 无 (2) <1 次/周 (3) 1~2 次/周 (4) ≥3 次/周;
 - b) 夜间易醒或早醒 (1) 无 (2) <1 次/周 (3) 1~2 次/周 (4) ≥3 次/周;
 - c) 夜间去厕所 (1) 无 (2) <1 次/周 (3) 1~2 次/周 (4) ≥3 次/周;
 - d) 呼吸不畅 (1) 无 (2) <1 次/周 (3) 1~2 次/周 (4) ≥3 次/周;
 - e) 咳嗽或鼾声高 (1) 无 (2) <1 次/周 (3) 1~2 次/周 (4) ≥3 次/周;
 - f) 感觉冷 (1) 无 (2) <1 次/周 (3) 1~2 次/周 (4) ≥3 次/周;
 - g) 感觉热 (1) 无 (2) <1 次/周 (3) 1~2 次/周 (4) ≥3 次/周;
 - h) 做恶梦 (1) 无 (2) <1 次/周 (3) 1~2 次/周 (4) ≥3 次/周;
 - i) 疼痛不适 (1) 无 (2) <1 次/周 (3) 1~2 次/周 (4) ≥3 次/周;
 - j) 其他影响睡眠的事情 (1) 无 (2) <1 次/周 (3) 1~2 次/周 (4) ≥3 次/周; 如有, 请说明_____;
- 6) 近 1 个月, 总的来说, 您认为自己的睡眠质量 (1) 很好 (2) 较好 (3) 较差 (4) 很差;
- 7) 近 1 个月, 您用药物催眠的情况 (1) 无 (2) <1 次/周 (3) 1~2 次/周 (4) ≥3 次/周;
- 8) 近 1 个月, 您常感到困倦吗 (1) 无 (2) <1 次/周 (3) 1~2 次/周 (4) ≥3 次/周;
- 9) 近 1 个月, 您做事情的精力不足吗 (1) 没有 (2) 偶尔有 (3) 有时有 (4) 经常有。

PSQI 评分标准:

PSQI 用于评定被试最近 1 个月的睡眠质量。由 19 个自评和 5 个他评条目构成, 其中第 19 个自评条目和 5 个他评条目不参与计分, 在此仅介绍参与计分的 18 个自评条目(详见附问卷)。18 个条目组成 7 个成份, 每个成份按 0~3 等级计分, 累积各成份得分为 PSQI 总分, 总分范围为 0~21, 得分越高, 表示睡眠质量越差。被试者完成试问需要 5~10 分钟。

各成份含意及计分方法如下:

A 睡眠质量: 根据条目 6 的应答计分“较好”计 1 分, “较差”计 2 分, “很差”计 3 分。

B 入睡时间:

- 1) 条目 2 的计分为“≤15 分”计 0 分, “16~30 分”计 1 分, “31~60”计 2 分, “≥60 分”计 3 分。
- 2) 条目 5a 的计分为“无”计 0 分, “<1 周/次”计 1 分, “1~2 周/次”计 2 分, “≥3 周/次”计 3 分。
- 3) 累加条目 2 和 5a 的计分, 若累加分为“0”计 0 分, “1~2”计 1 分, “3~4”计 2 分, “5~6”计 3 分

C 睡眠时间:

根据条目 4 的应答计分, “>7 小时”计 0 分, “6~7”计 1 分, “5~6”计 2 分, “<5 小时”计 3 分。

D 睡眠效率:

- 1) 床上时间 = 条目 3 (起床时间) - 条目 1 (上床时间)。
- 2) 睡眠效率 = 条目 4 (睡眠时间)/床上时间 × 100%。
- 3) 成分 D 计分位, 睡眠效率 > 85% 计 0 分, 75%~84% 计 1 分, 65%~74% 计 2 分, <65% 计 3 分。

E 睡眠障碍:

根据条目 5b 至 5j 的计分为“无”计 0 分, “<1 周/次”计 1 分, “1~2 周/次”计 2 分, “≥3 周/次”计 3 分。累加条目 5b 至 5j 的计分, 若累加分为“0”则成分 E 计 0 分, “1~9”计 1 分, “10~18”计 2

分, “19~27”计3分。

F 催眠药物:

根据条目7的应答计分, “无”计0分, “<1周/次”计1分, “1~2周/次”计2分, “≥3周/次”计3分。

G 日间功能障碍:

1) 根据条目8的应答计分, “无”计0分, “<1周/次”计1分, “1~2周/次”计2分, “≥3周/次”计3分。

2) 根据条目9的应答计分, “没有”计0分, “偶尔有”计1分, “有时有”计2分, “经常有”计3分。

3) 累加条目8和9的得分, 若累加分为“0”则成分G计0分, “1~2”计1分, “3~4”计2分, “5~6”计3分

PSQI总分 = 成分A + 成分B + 成分C + 成分D + 成分E + 成分F + 成分G。

知网检索的两种方式:

1. 打开知网页面 <http://kns.cnki.net/kns/brief/result.aspx?dbPrefix=WWJD>
下拉列表框选择: [ISSN], 输入期刊 ISSN: 2161-8712, 即可查询
2. 打开知网首页 <http://cnki.net/>
左侧“国际文献总库”进入, 输入文章标题, 即可查询

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

期刊邮箱: acm@hanspub.org