

# 艾司唑仑治疗失眠症临床疗效及安全性的网状 Meta 分析

王晓彤<sup>1</sup>, 林海雄<sup>2</sup>, 金远林<sup>1\*</sup> (1.广州中医药大学附属宝安中医院, 广东 深圳 518133; 2.广州中医药大学, 广州 510405)

**摘要:** 目的 运用网状 meta 分析探究艾司唑仑、右佐匹克隆、佐匹克隆、米氮平、米氮平联合艾司唑仑在调节失眠症患者匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)、睡眠障碍评定量表(SDRS)、睡眠自评量表(SRSS)、阿森斯失眠量表(AIS)、药物不良反应(TESS)的差异。方法 收集截止至 2016 年 11 月 CNKI、维普、万方、Pubmed 数据库中上述药物在治疗失眠症患者的临床试验资料, 文章质量评估用 Jadad 评分, 研究结果的分析用 Gemtc 14.3、Stata 13、RevMan 5.3 软件。结果 纳入 13 篇研究, Meta 分析发现: 与艾司唑仑相比, 米氮平联合艾司唑仑的 PSQI 较低[WMD=-6.67, 95%CI(-8.38, -4.96),  $P<0.000\ 01$ ]; 米氮平联合艾司唑仑的 AIS 较低[WMD=-3.73, 95%CI(-4.51, -2.95),  $P<0.000\ 01$ ]; 佐匹克隆的 SDRS 较低[WMD=-2.50, 95%CI(-3.71, -1.28),  $P<0.000\ 1$ ]。间接网状 meta 分析显示: SDRS 依次为艾司唑仑>右佐匹克隆>佐匹克隆; AIS 依次为艾司唑仑>佐匹克隆>米氮平联合艾司唑仑; TESS 依次为艾司唑仑>佐匹克隆>右佐匹克隆。结论 艾司唑仑降低失眠患者 SDRS、AIS、TESS 均不具备明显优势, 网状 meta 分析方法发掘药物疗效与安全性具有一定的参考价值。

**关键词:** 艾司唑仑; 失眠症; 网状 meta 分析

中图分类号: R969.3

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2018)05-0735-06

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2018.05.024

引用本文: 王晓彤, 林海雄, 金远林. 艾司唑仑治疗失眠症临床疗效及安全性的网状 Meta 分析[J]. 中国现代应用药学, 2018, 35(5): 735-740.

## Network Meta-Analysis of Clinical Efficacy and Safety of Estazolam For Insomnia

WANG Xiaotong<sup>1</sup>, LIN Haixiong<sup>2</sup>, JIN Yuanlin<sup>1\*</sup> (1.Shenzhen Bao'an Traditional Chinese Medicine Hospital Group, the Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Shenzhen 518133, China; 2.Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, China)

**ABSTRACT: OBJECTIVE** To evaluate the pittsburg sleep quality index (PSQI), sleep dysfunction rating scale (SDRS), self-rating scale sleep (SRSS), athens insomnia scale (AIS), treatment emergent symptom scale (TESS) of estazolam, eszopiclone, zopiclone, mirtazapine, mirtazapine combine with estazolam for insomnia by using the network meta-analysis. **METHODS** Clinical trials of the medicine mentioned above for insomnia were identified through 4 databases: CNKI, VIP, Wanfang and PubMed (November 2016 ago). The quality of the included trials were assessed using Jadad scores. Data were analyzed with Gemtc 14.3, Stata 13, Review Manager 5.3 software. **RESULTS** Thirteen studies were included in the analysis. Compared with estazolam, mirtazapine combine with estazolam had lower PSQI [WMD=-6.67, 95%CI (-8.38, -4.96),  $P<0.000\ 01$ ] and AIS [WMD=-3.73, 95%CI (-4.51, -2.95),  $P<0.000\ 01$ ], zopiclone had lower SDRS [WMD=-2.50, 95%CI (-3.71, -1.28),  $P<0.000\ 1$ ]. Network meta-analysis showed that drugs may be sorted as follows: the sequence of SDRS from high to low were estazolam, eszopiclone, zopiclone; the sequence of AIS from high to low were estazolam, zopiclone, mirtazapine combine with estazolam; the sequence of TESS from high to low were estazolam, zopiclone, eszopiclone. **CONCLUSION** Estazolam don't show obvious advantages in lower SDRS, AIS, TESS of insomnia. The method of network meta-analysis is efficient in discovering the clinical efficacy and safety of medicine.

**KEY WORDS:** estazolam; insomnia; network meta-analysis

失眠症是指难以入睡或维持睡眠, 致使睡眠的数量、质量上不能满足正常生理需求, 甚至影响社会功能的一种体验<sup>[1]</sup>。大约 4%~23%的青少年和 10%~20%的成人受失眠症困扰<sup>[2]</sup>, 老年人甚至高达 30%<sup>[3]</sup>, 而且失眠症会增加抑郁症<sup>[4]</sup>和心血管疾病<sup>[5]</sup>的风险, 导致沉重的社会医疗负担<sup>[6-8]</sup>。临

床常用的药物<sup>[9]</sup>: 苯二氮卓类药物(艾司唑仑)、镇静催眠类抗抑郁药(米氮平)、非苯二氮卓类药物(右佐匹克隆、佐匹克隆)等。这些药物广泛用于临床, 各有优缺点, 且报道联合方案较优<sup>[9]</sup>, 但尚缺乏深入比较。闫薇薇等<sup>[10]</sup>直接 meta 分析发现, 佐匹克隆比艾司唑仑疗效及安全性高, 然其结论是

作者简介: 王晓彤, 女, 硕士生 Tel: 13043482177  
Tel: (0755)27802422 E-mail: 1807759191@qq.com

E-mail: 122752642@qq.com

\*通信作者: 金远林, 男, 硕士, 教授, 主任医师

样本量小,且疗效评价指标单一,参考价值有限。网状 meta 分析能够融合多项研究证据进行直接比较(head to head comparison)和间接比较(indirect comparison),更能适应临床需求,因此日益受到青睐<sup>[11]</sup>。本研究运用网状 meta 分析方法将艾司唑仑与右佐匹克隆、佐匹克隆、米氮平、米氮平联合艾司唑仑进行比较,从匹兹堡睡眠质量指数(Pittsburgh sleep quality index, PSQI)、睡眠障碍评定量表(Sleep Disorder Rating Scale, SDRS)、睡眠状况自评量表(self-rating scale of sleep, SRSS)、阿森斯失眠量表(Athens Insomnia Scale, AIS)、药物不良反应量表(Treatment Emergent Symptom Scale, TESS)多角度进行深入分析,供规范临床用药提供参考。

## 1 材料与方法

### 1.1 纳入与排除标准

①研究对象:诊断为失眠症的患者,对患者数量、来源、病情分型不限;动物实验排外。②干预措施:试验组为右佐匹克隆、佐匹克隆、米氮平、米氮平联合艾司唑仑治疗,对照组为艾司唑仑治疗。2组间的基础治疗需保持一致。③设计方案:随机对照试验(RCTs)、临床对照试验。排除病例对照研究、队列研究、横断面研究等。④结局指标:PSQI、SDRS、SRSS、AIS、TESS。

### 1.2 检索策略

同时以“艾司唑仑”和“失眠症”为主题词检索 CNKI、万方数据库和维普数据库;以{[(zopiclone) and estazolam] and insomnia} or {[(eszopiclone) and estazolam] and insomnia} or {[(mirtazapine) and estazolam] and insomnia}为主题词检索 Pubmed。时间从建库至 2016 年 11 月。检索不受发表类型限制。

### 1.3 文献筛选及质量评价

文献检索由 2 名研究人员独立进行,依据纳入排除标准筛选文献。分歧方面可讨论或咨询专家解决。质量采用 Jadad 评分<sup>[12]</sup>,1~3 分为低质量,3~5 分为高质量。

### 1.4 统计分析

对结局指标进行分析,直接临床结果比较用 RevMan 5.3 进行 meta 分析;间接比较<sup>[13]</sup>用 Gemtc 14.3 进行网状 meta 分析,若一致性模型与不一致性模型的随机效应结果相近,则采用一致性模型,

模型参数: Number of chains 4, initial values scaling 2.5, Tuning iterations 20000, Simulation iterations 50000, Thinning interval 10。

### 1.5 异质性评价及亚组分析

采用  $\chi^2$  检验纳入研究的异质性;若同质( $I^2 \leq 50\%$ 或  $P > 0.05$ ),用固定效应模型;若有异质性时( $I^2 > 50\%$ 或  $P \leq 0.05$ ),用随机效应模型,同时考虑亚组分析。

## 2 结果

### 2.1 文献检索结果

经 CNKI、万方、维普、Pubmed 检索,共 920 篇文献检出,经 NoteExpress 查重后剩余 457 篇,经题目及摘要筛选剩 29 篇,阅读全文后纳入 23 篇,最终行定量分析 13 篇<sup>[3,14-25]</sup>,其中 9 篇<sup>[3,14,16,18-20,22,24-25]</sup>进入直接 meta 分析,8 篇<sup>[14,15,17-18,21,23-25]</sup>进入网状 meta 分析。文献检索见图 1。

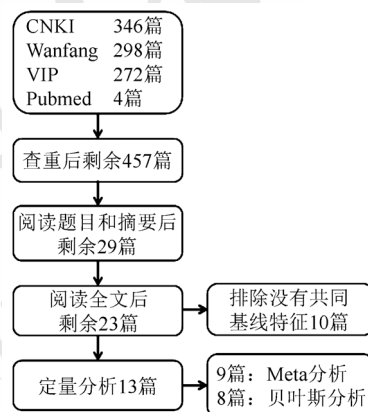


图 1 文献检索结果

Fig. 1 The results of literature retrieval

### 2.2 质量评价

Jadad 评分见表 1,分值普遍不高,2 分的仅 3 篇,其余为 1 分。

### 2.3 直接 meta 结果

**2.3.1 PSQI** 共纳入 3 个研究,异质性高( $I^2=98\%$ ,  $P < 0.000 01$ ),用随机效应模型;行亚组分析,各亚组内无异质性( $I^2=0$ ,  $P > 0.05$ ),说明总合并结果的异质性由疗程引起,合并效应量  $WMD=-6.67$ ,95%CI 为(-8.38, -4.96),差异有统计学意义( $P < 0.000 01$ ),表明米氮平联合艾司唑仑在 PSQI 比单纯使用艾司唑仑低,且疗程越长,PSQI 越低[2 周:  $WMD=-3.26$ , 95%CI(-3.69, -2.84); 4 周:  $WMD=-7.97$ , 95%CI(-8.38, -7.56); 8 周:  $WMD=-8.60$ , 95%CI(-9.09, -8.11)],结果见图 2。

表 1 纳入文献的一般资料

Tab. 1 Characteristics of included studies

研究者	年	年龄/岁		n (T/C)	干预措施		治疗方法		疗程/ d	主要 结局指标	Jadad 评分
		实验组	对照组		对照组	实验组	对照组	实验组			
帅畅 <sup>[19]</sup>	2014	50.3±4.3	50.3±4.3	40/40	艾司唑仑	艾司唑仑+米氮平	1~2 mg, po, qn	15~30 mg, po, qn	56	PSQI	1
张莉 <sup>[20]</sup>	2014	50.3±4.3	50.3±4.3	40/40	艾司唑仑	艾司唑仑+米氮平	1~2 mg, po, qn	15~30 mg, po, qn	56	PSQI	1
秦松苗 <sup>[22]</sup>	2015	51.1±4.4	49.1±4.1	100/100	艾司唑仑	艾司唑仑+米氮平	1~2 mg, po, qn	15~30 mg, po, qn	56	PSQI	2
马晓娟 <sup>[18]</sup>	2013	53.1	52.1	40/40	艾司唑仑	艾司唑仑+米氮平	1~2 mg, po, qn	15~30 mg, po, qn	28	AIS	1
李勤学 <sup>[14]</sup>	2010	-	-	60/60	艾司唑仑	艾司唑仑+米氮平	1~2 mg, po, qn	15~30 mg, po, qn	28	AIS	1
王玉玲 <sup>[23]</sup>	2015	62.4±4.2	60.5±3.5	65/65	艾司唑仑	右佐匹克隆	1~2 mg, po, qn	1~3 mg, po, qn	28	PSQI, TESS	1
吴佩娟 <sup>[21]</sup>	2014	47.7±22.8	46.5±18.3	55/55	艾司唑仑	佐匹克隆	1~2 mg, po, qn	3.75~7.5 mg, po, qn	28	AIS	2
蒋庆仪 <sup>[15]</sup>	2010	43±13	41±12	30/30	艾司唑仑	佐匹克隆	1~2 mg, po, qn	7.5 mg, po, qn	28	SRSS, TESS	1
王敬兰 <sup>[3]</sup>	2011	72.1±5.4	72.1±5.2	46/46	艾司唑仑	佐匹克隆	1 mg, po, qn	7.5 mg, po, qn	14	SRSS, TESS	1
任菁 <sup>[16]</sup>	2010	72.2±5.3	72.0±5.0	48/48	艾司唑仑	佐匹克隆	1 mg, po, qn	7.5 mg, po, qn	14	SRSS, TESS	2
秦红梅 <sup>[17]</sup>	2012	65~82	65~82	71/72	艾司唑仑	右佐匹克隆	1 mg, po, qn	1 mg, po, qn	14	SDRS, CGI	1
石雪丽 <sup>[25]</sup>	2016	71.4±5.4	71.9±5.2	46/46	艾司唑仑	佐匹克隆	1 mg, po, qn	7.5 mg, po, qn	14	SDRS	1
盛承东 <sup>[24]</sup>	2015	72.5±5.6	71.7±5.4	45/45	艾司唑仑	佐匹克隆	1 mg, po, qn	7.5 mg, po, qn	14	SDRS, TESS	1

注: CGI-临床疗效总评价表。

Note: CGI-Clinical Global Impression.

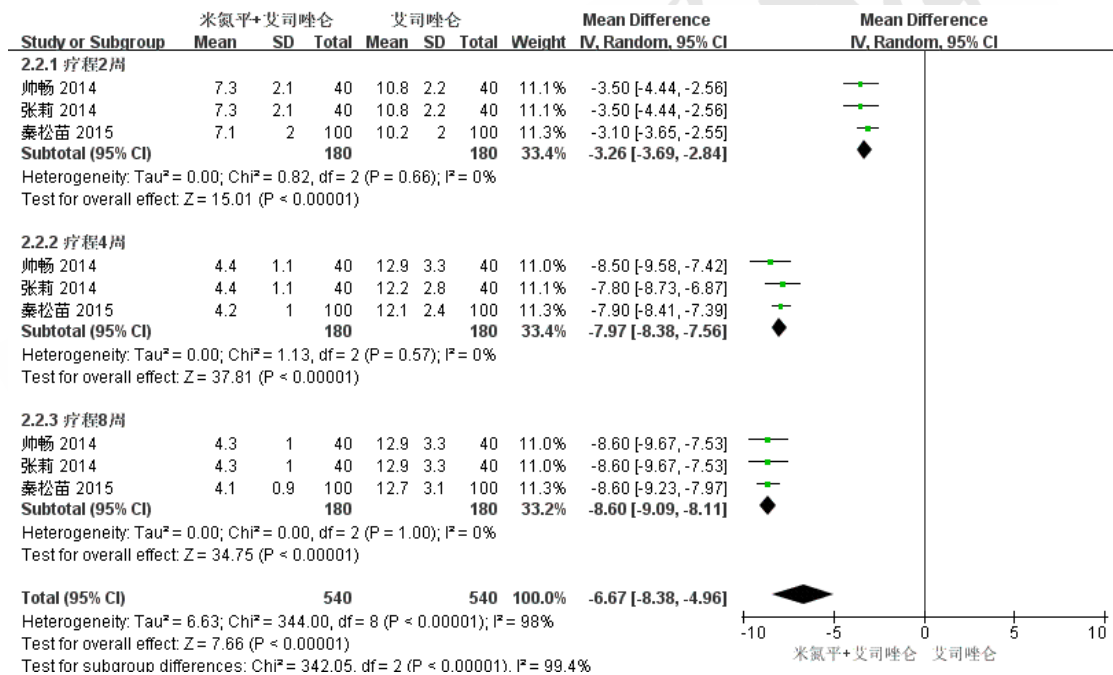


图 2 米氮平联合艾司唑仑 vs 艾司唑仑 PSQI 结局森林图

Fig. 2 Forest plot of mirtazapine combine with estazolam VS estazolam in PSQI

**2.3.2 SDRS** 共 2 个研究纳入, 异质性低( $I^2=0$ ,  $P=0.99$ ), 用固定效应模型; 合并效应量为  $WMD=-2.50$ , 95%CI 为  $(-3.71, -1.28)$  ( $P<0.0001$ ), 表明佐匹克隆的 SDRS 评分比艾司唑仑低, 结果见图 3。

**2.3.3 SRSS** 共 2 个研究纳入, 异质性低( $I^2=0$ ,  $P=1$ ), 用固定效应模型; 合并效应量为  $WMD=-$

$1.46$ , 95%CI 为  $(-2.96, 0.04)$  ( $P=0.06$ ), 表明佐匹克隆的 SRSS 评分与艾司唑仑无明显差别, 见图 4。

**2.3.4 AIS** 共 2 个研究纳入, 具有同质性( $I^2=0$ ,  $P=0.88$ ), 用固定效应模型; 合并效应量  $WMD=-3.73$ , 95%CI 为  $(-4.51, -2.95)$ , 差异有统计学意义 ( $P<0.0001$ ), 说明米氮平联合艾司唑仑的 AIS 评分比单纯使用艾司唑仑低, 结果见图 5。

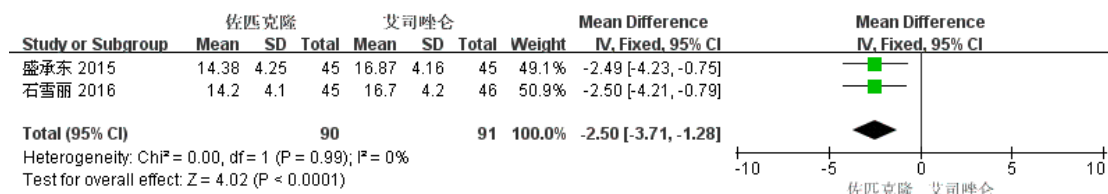


图 3 佐匹克隆 vs 艾司唑仑 SDRS 结局森林图

Fig. 3 Forest plot of zopiclone vs estazolam in SDRS

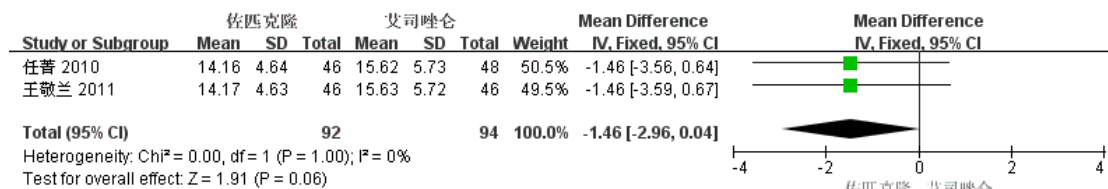


图 4 佐匹克隆 vs 艾司唑仑 SRSS 结局森林图

Fig. 4 Forest plot of zopiclone vs estazolam in SRSS

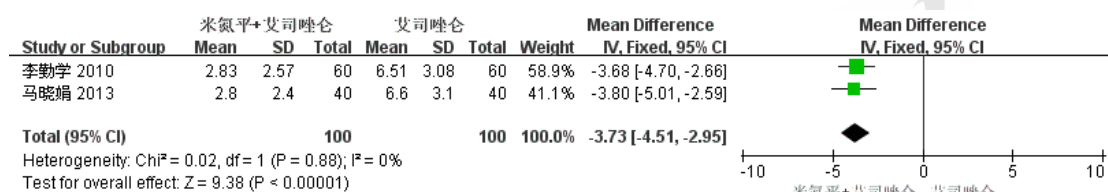


图 5 米氮平联合艾司唑仑 vs 艾司唑仑 AIS 结局森林图

Fig. 5 Forest plot of mirtazapine combine with estazolam vs estazolam in AIS

## 2.4 间接网状 meta 分析

**2.4.1 SDRS** 艾司唑仑对比右佐匹克隆合并效应量 WMD=2.79, 95%CI 为(0.87, 3.51); 艾司唑仑对比佐匹克隆合并效应量 WMD=4.46, 95%CI 为(3.27, 6.05); 右佐匹克隆对比佐匹克隆合并效应量 WMD=2.06, 95%CI 为(-0.06, 4.23), 在 SDRS 评分方面 95%CI 包含 0, 无统计学意义。表明右佐匹克隆、佐匹克隆 SDRS 评分均比艾司唑仑低。

**2.4.2 AIS** 艾司唑仑对比米氮平联合艾司唑仑合并效应量 WMD=4.09, 95%CI 为(2.87, 7.13), 表明 AIS 评分米氮平联合艾司唑仑比艾司唑仑低; 艾司唑仑对比佐匹克隆合并效应量 WMD=2.08, 95%CI 为(1.77, 2.34), 说明佐匹克隆组 AIS 评分比艾司唑仑组低; 米氮平联合艾司唑仑对比佐匹克隆合并效应量 WMD=-2.18, 95%CI 为(-4.78, -0.73), 说明 AIS 评分米氮平联合艾司唑仑比佐匹克隆低。

**2.4.3 TESS** 艾司唑仑对比右佐匹克隆合并效应量 WMD=5.78, 95%CI 为(-1.31, 12.83); 艾司唑仑对比佐匹克隆合并效应量 WMD=0.76, 95%CI 为(-6.62, 8.09); 右佐匹克隆对比佐匹克隆合并效应量 WMD=-5.01, 95%CI 为(-14.92, 4.98)。各

种药物的对比结果 95%CI 均包含 0, 表明 TESS 评分艾司唑仑、右佐匹克隆及佐匹克隆无明显差别。

## 2.5 药物排序情况

在 SDRS 评分中, 可能的排序依次是艾司唑仑>右佐匹克隆>佐匹克隆。在 AIS 评分中, 可能的排序依次是艾司唑仑>佐匹克隆>米氮平联合艾司唑仑。在 TESS 评分中, 可能排序依次是艾司唑仑>佐匹克隆>右佐匹克隆, 结果见图 6。

## 3 讨论

失眠是睡眠障碍性疾患的一种症状, 张鸿燕等人<sup>[26]</sup>调查发现, 我国普通人群失眠患病率达 20%, 其中早期发现肿瘤患者高达 30%~50%<sup>[27]</sup>。失眠对青少年的身体、情感、认知及社会功能均有消极影响<sup>[28]</sup>, 同时是焦虑和抑郁症的危险因素<sup>[29]</sup>。目前苯二氮卓类药物、镇静催眠类抗抑郁药、非苯二氮卓类药物等广泛用于临床治疗失眠症<sup>[9]</sup>。苯二氮卓类药物艾司唑仑为非选择性  $\gamma$ -氨基丁酸 (GABA) 受体激动药, 结合 GABA 受体亚单位, 使 GABA 受体活化, 促进氯离子通道开放增强, 抑制神经元<sup>[30]</sup>。本研究运用网状 meta 分析评价艾司唑仑治疗失眠症的疗效及安全性。直接分析发现, 与艾司唑仑相比, 米氮平联合艾司唑仑 PSQI、AIS

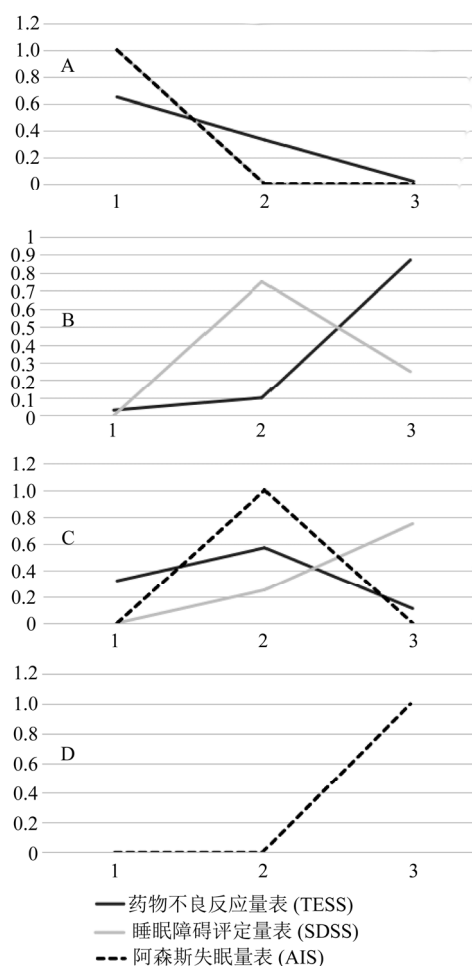


图6 药物的可能排序  
A-艾司唑仑; B-右佐匹克隆; C-佐匹克隆; D-米氮平+艾司唑仑。  
Fig. 6 The possible sequencing of drugs  
A-estazolam; B-eszopiclone; C-zopiclone; D-mirtazapine +estazolam.

评分较低,且疗程越长,PSQI越低;佐匹克隆SDRS评分较低。间接分析发现,与艾司唑仑相比,右佐匹克隆、佐匹克隆SDRS评分均较低;米氮平联合艾司唑仑AIS评分较低。同时,AIS评分米氮平联合艾司唑仑比佐匹克隆低。药物可能排序显示,SDRS、AIS、TESS评分中艾司唑仑均最高。

存在问题及展望:随机分组方面,纳入文献中仅2篇<sup>[21-22]</sup>记载了科学的随机方法,大部分仅提到随机分组;盲法方面,医师、受试者、评估者的双盲设计无法判定,部分研究甚至缺失原作者联系方式,不利于对研究的深入了解;失访方面,仅2篇<sup>[16,23]</sup>研究进行描述;这些都导致了Jadad评分普遍不高。基线特征方面,纳入患者基本是>50岁中老年人,缺失了青少年、青年阶段的数据;个别研究性别比例不详,或仅记录组间基线特征一致,无法排除性别方面的差异。随访方面,

纳入研究随访时间普遍较短,最长为56d,只有短期疗效,无法行长期预后追踪。结局指标方面,许多研究仅报道单一评分,缺乏多项指标同时报道;亚组分析发现,疗程不同是PSQI异质性的主要来源。不良反应如头痛、恶心等,可分别记录,便于定量分析。希望更多设计科学、大范围并长期随访的GCT进一步更新此结论。

综上,艾司唑仑降低失眠患者SDRS、AIS、TESS均不具备明显优势,网状meta分析方法为临床用药决策提供了科学评价方法,对科学用药具有一定的指导意义。

## REFERENCES

- [1] 贾建平, 陈生弟. 神经病学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 414.
- [2] LIU Y, ZHANG J, LAM S P, et al. Help-seeking behaviors for insomnia in Hong Kong Chinese: a community-based study [J]. Sleep Med, 2016(21): 106-113.
- [3] 王敬兰. 佐匹克隆与艾司唑仑治疗老年失眠症的疗效[J]. 中国老年学杂志, 2011, 31(8): 1468-1469.
- [4] BAGLIONI C, BATTAGLIESE G, FEIGE B, et al. Insomnia as a predictor of depression: a meta-analytic evaluation of longitudinal epidemiological studies [J]. J Affect Disord, 2011, 135(1-3): 10-19.
- [5] SOFI F, CESARI F, CASINI A, et al. Insomnia and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis [J]. Eur J Prev Cardiol, 2014, 21(1): 57-64.
- [6] SHAHLY V, BERGLUND P A, COULOUVRAT C, et al. The associations of insomnia with costly workplace accidents and errors: results from the America insomnia survey [J]. Arch Gen Psychiatry, 2012, 69(10): 1054-1063.
- [7] DALEY M, MORIN C M, LEBLANC M, et al. The economic burden of insomnia: direct and indirect costs for individuals with insomnia syndrome, insomnia symptoms, and good sleepers[J]. Sleep, 2009, 32(1): 55-64.
- [8] KESSKER R C, BERGLUND P A, COULOUVRAT C, et al. Insomnia and the performance of US workers: results from the America insomnia survey [J]. Sleep, 2011, 34(9): 1161-1171.
- [9] LI J, LIU L, LI M Q, et al. Evidence-based evaluation of therapeutic measures for sleep disorders [J]. Chin J Contemp Neurol Neurosurg(中国现代神经疾病杂志), 2013, 13(5): 398-404.
- [10] YAN W W, XU G L, XU H, et al. Meta-analysis of therapeutic efficacy and safety of zopiclone versus estazolam in the treatment of insomnia [J]. China Pharmacy(中国药房), 2013, 24(44): 4151-4154.
- [11] ZHAO K, CHEN L X, TIAN J H, et al. How to perform network meta-analysis of continuous variable using R, GeMTC and Stata soft wares [J]. Chin J Evidence-Based Med(中国循证医学杂志), 2015, 15(7): 861-868.
- [12] JADAD A R, MOORE R A, CARROLLI D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary [J]. Control Clin Trials, 1996, 17(1): 1-12.
- [13] LI Z X, WU S H, YANG Z R, et al. Impact of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on nasopharyngitis and upper

- respiratory tract infection among patients with type 2 diabetes: a network meta-analysis [J]. *J Peking Univ (Health Sci)*(北京大学学报:医学版), 2016, 48(3): 454-459.
- [14] 李勤学. 米氮平合并艾司唑仑治疗慢性失眠症的临床疗效观察[J]. *海峡药学*, 2010, 22(9): 111-112.
- [15] 蒋庆仪, 冯婧. 佐匹克隆和艾司唑仑治疗失眠症临床疗效观察[J]. *中国社区医师(医学专业)*, 2010, 12(15): 28-29.
- [16] REN J, GAO Y H, ZHANG Y. Clinical comparative analysis of zopiclone and estazolam in treatment of elderly patients with insomnia [J]. *Mod Med J China*(中国现代医药杂志), 2010, 12(7): 56-58.
- [17] 秦红梅, 宋怡. 右佐匹克隆治疗老年失眠症疗效观察[J]. *实用医技杂志*, 2012, 19(4): 411-412.
- [18] 马晓娟. 米氮平合并艾司唑仑治疗慢性失眠症的临床疗效观察[J]. *中国伤残医学*, 2013, 21(9): 229.
- [19] SHUAI C, ZHANG J Y. Clinical curative effect observation of mirtazapine combined with estazolam in the treatment of chronic insomnia [J]. *Chin Commun Doct*(中国社区医师), 2014, 30(24): 82-83.
- [20] 张莉. 米氮平合并艾司唑仑治疗慢性失眠症的临床疗效观察[J]. *药物与人*, 2014, 27(12): 108-109.
- [21] 吴佩炯, 王伟松, 韩水华. 佐匹克隆与艾司唑仑治疗失眠症的疗效比较[J]. *浙江医学*, 2014, 36(4): 336-337.
- [22] 秦松苗. 米氮平联合艾司唑仑治疗慢性失眠症的临床效果观察[J]. *河南医学研究*, 2015, 24(9): 68-69.
- [23] 王玉玲, 张红亮, 郭志平, 等. 右佐匹克隆治疗老年原发性失眠症的疗效及安全性分析[J]. *中国临床保健杂志*, 2015, 18(2): 200-201.
- [24] SHENG C D, SONG S Q, LI J. Clinical study of Zopiclone in treatment of elderly insomnia [J]. *Med J Chin People's Health*(中国民康医学), 2015, 27(4): 16-17, 86.
- [25] 石雪丽. 佐匹克隆治疗老年失眠症的临床效果及安全性[J]. *中国保健营养*, 2016, 26(18): 222.
- [26] ZHANG H Y, YUAN Y B, HUANG L, et al. Safety and tolerance of (+) zopiclone after a single oral administration [J]. *Chin J Clin Pharmacol*(中国临床药理学杂志), 2004, 20(4): 258-260.
- [27] SAVARD J, MORIN C M. Insomnia in the context of cancer: a review of a neglected problem [J]. *J Clin Oncol*, 2001, 19(3): 895-908.
- [28] GRADISAR M, GARDNER G, DOHNT H. Recent worldwide sleep patterns and problems during adolescence: a review and meta-analysis of age, region, and sleep [J]. *Sleep Med*, 2011, 12(2): 110-118.
- [29] GREGORY A M, CASPI A, ELEY T C, et al. Prospective longitudinal associations between persistent sleep problems in childhood and anxiety and depression disorders in adulthood [J]. *J Abnorm Child Psychol*, 2005, 33(2): 157-163.
- [30] 易世宏. 安眠方治疗失眠症的临床与实验研究[D]. 南方医科大学, 2008.

收稿日期: 2017-07-16  
(本文责编: 蔡珊珊)