

· 综述 ·

新型睡眠药物地达西尼的研究现状

翟倩 闫芳 蔺煦舟

100088 首都医科大学附属北京安定医院 国家精神心理疾病临床医学研究中心 精神疾病
诊断与治疗北京市重点实验室; 100069 首都医科大学人脑保护高精尖创新中心

通信作者: 闫芳, Email: yanfang2019@ccmu.edu.cn

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2024.10.010

【摘要】失眠是最常见的睡眠问题,在普通人群中的患病率高,并且逐步呈年轻化趋势。地达西尼是一种新型的睡眠药物,属于部分GABAA-R部分激动剂,通过选择性作用于GABAA-R的 $\alpha 1$ 亚基,起到镇静催眠的作用,同时减轻完全激动剂所致的不良反应。此外,地达西尼消除半衰期短,耐受性和残留不良反应的风险也有所降低。地达西尼的I~III期临床试验已完成,均显示其具有较好的有效性和安全性。本文主要阐述了地达西尼治疗失眠的药理机制和三期临床研究。

【关键词】地达西尼; 有效性; 安全性; 失眠; 综述

基金项目:北京市高层次公共卫生技术人才培养计划(学科带头人-01-30)

Research Status of new sedative-hypnotic drug Dimdazenil Zhai Qian, Yan Fang, Lin Xuzhou

The National Clinical Research Center for Mental Disorders & Beijing Key Laboratory of Mental Disorders, Beijing Anding Hospital, Capital Medical University, Beijing 100088, China; Advanced Innovation Center for Human Brain Protection, Capital Medical University, China

Corresponding author: Yan Fang, Email: maxicy111@ccmu.edu.cn

【Abstract】 Insomnia is the most common sleep problem, with a high prevalence among the general population and a gradual trend towards younger age groups. Dimdazenil is a novel sleep medication that belongs to the category of partial GABAA-R agonists. By selectively acting on the alpha 1 subunit of GABAA-R, it exerts sedative and hypnotic effects while reducing adverse reactions caused by complete agonists. In addition, the elimination half-life of Dimdazenil is 3-4 hours, and the risk of tolerance and residual adverse reactions is also reduced. As of now, the Phase I - III clinical trials of this drug have been completed, all of which have shown its good efficacy and safety, and have great prospects in the treatment of insomnia. This article mainly elaborates on the pharmacological mechanism and three-stage clinical research of Dimdazenil in the treatment of insomnia.

【Key words】 Dimdazenil; Efficacy; Safety; Insomnia; Review

Fund program: Special Fund for the Construction of High level Health Technology Talent Team in Beijing's Health System, Beijing High level Public Health Technology Talent Training Plan (xuekedaitouren-01-30)

失眠是常见的睡眠问题,主要症状包括入睡困难(入睡时间 > 30 min)、持续性睡眠障碍(夜间醒来次数 ≥ 2 次)、早醒、睡眠质量下降和总睡眠时间减少(睡眠时间 < 6.5 h)^[1-2]。失眠常伴有日间功能障碍,主要包括疲劳、抑郁或烦躁、身体不适和认知障碍^[3]。失眠在普通人群中发生率为4%~48%^[4]。2022年,一项关于失眠的流行病学、病程、危险因素和公共卫生负担的研究显示,30%~36%的成年人报告至少存在一种夜间失眠症状,伴随日间症状(例如疲劳)的占比为10%~15%^[3]。失眠患病逐步呈年轻化趋势。根据2020年12月对中国健康和运动习

惯的调查,失眠在21~30岁的人群中更为普遍^[5]。《2022中国国民健康睡眠白皮书》指出,未成年人平均睡眠时长仅7 h,19~35岁青壮年是睡眠问题高发年龄段。25~60岁人群,随着年龄增加,平均睡眠时长逐渐减少,睡眠时长超过6 h的占比也逐步降低^[6]。青壮年多为工作人群,严重失眠会降低工作效率、降低警惕性,甚至导致恶性事故和巨大损失,不仅影响个人的日常生活和职业发展,也给社会带来巨大的经济负担^[7-8]。同时,慢性失眠也会增加各种健康问题的风险^[9]。研究显示,失眠使白天过度嗜睡风险显著增加3.8倍,也会显著增加抑

郁和焦虑风险^[9]。药物治疗是治疗失眠的主要手段之一,传统的镇静催眠药物受耐受性、依赖性、过度镇静、日间嗜睡和不良反应等因素的影响,在失眠治疗中具有一定的局限性。地达西尼是一种新型的睡眠药物,属于部分GABAA-R部分激动剂。本文就地达西尼的药理机制、三期临床研究进行综述。

一、传统的镇静催眠药物在失眠治疗中的应用及存在的问题

苯二氮草类受体激动剂(benzodiazepine receptor agonist, BZRAs)是治疗失眠的主要药物,包括苯二氮草类(benzodiazepines, BZDs)和非BZDs(Z-药物:唑吡坦、佐匹克隆和扎来普隆等)药物^[10-11]。BZDs和非BZDs都是通过变构GABAA-R增强抑制性氯离子电流,从而起到镇静作用。GABAA-R是一种由5个亚基($\alpha 1 \sim \alpha 5$)组成的配体门控蛋白。GABAA-R受体亚基组成的变化使得每种受体亚基具有独特的药理特性^[12]。多项研究表明,GABAA-R的 $\alpha 1$ 亚基选择性介导镇静和遗忘^[13]。BZDs非选择性地与所有 α 亚基结合且半衰期长,是其导致残留效应(日间嗜睡、日间思维混乱等)的原因。此外,在失眠治疗过程中,还存在耐受性、戒断反应以及严重的酒精相互作用等问题^[14]。一项关于BZDs治疗失眠的Meta研究表明,BZDs相比于安慰剂更容易导致白天嗜睡($OR=2.4, 95\%CI=1.8 \sim 3.4$),BZDs相比于安慰剂更容易导致头晕或眩晕($OR=2.6, 95\%CI=0.7 \sim 10.3$)^[15]。而非BZDs安眠药通常对 $\alpha 1$ 受体的亲和力相对较高,半衰期较短,因此残留效应较BZDs少,一般诱导睡眠效果较好,但维持睡眠效果较差^[12]。这些反应都会影响患者的日间功能,近期影响包括旷工、学习效率下降、工作效率下降、跌倒风险增加、交通意外风险增加等^[16],远期影响包括经济负担增加、生产力损失、精神运动功能减退、认知功能损害等^[16]。

常用的镇静药物还包括褪黑素受体激动剂和具有镇静作用的抗抑郁药(米氮平、曲唑酮等)。外源性褪黑激素和褪黑激素激动剂可以促进睡眠并调节昼夜节律^[17]。代表性的褪黑激素激动剂雷美替胺、阿戈美拉汀等在治疗失眠方面的有效性已被证实,并批准用于失眠的治疗^[18-19]。但该类药物可能引起转氨酶升高、上呼吸道感染和尿路感染,甚至影响女性的生殖功能,以上这些不良反应需要关注^[20]。患者共病抑郁症或其他治疗方式无效时,可以考虑使用具有镇静作用的抗抑郁药,如曲唑酮、多塞平和低剂量的米氮平^[20]。然而,单独使用这些药物治疗失眠,支持其存在有效性的证据相对较弱^[21]。

鉴于上述睡眠药物存在的不足,理想的睡眠药物应具有诱导睡眠、维持睡眠和改善睡眠质量的作用,还要兼具残留效应少,日间功能影响小,安全性好的特点。

二、地达西尼的药理机制

地达西尼是一种新型的BZDs药物,属于GABAA-R部分激动剂,用于治疗失眠。地达西尼通过缩短睡眠潜伏期,减少觉醒次数和持续时间来增加总睡眠时间,并改善睡眠的连续性。地达西尼可增强GABAA-R介导的GABA电流,与GABAA-R的 $\alpha 2$ 和 $\alpha 3$ 亚基相比,地达西尼对 $\alpha 1$ 亚基显示出中等选择性。它对 $\alpha 1$ 亚基有中等强度的激动作用(最大激动作用为 $1 \mu\text{mol/L}$ 地西洋激动作用的62%)^[22]。地达西尼对于GABAA-R的 $\alpha 1$ 亚基的选择性作用,有可能减少完全激动剂相关的不良反应。此外,地达西尼的消除半衰期为3~4 h,预示其耐受性和残留不良反应的风险降低^[23]。地达西尼主要在肝脏代谢,在肺脏和肾脏也有部分代谢。研究显示,地达西尼代谢主要由黄素单加氧酶(flavin containing monooxygenase, FMO3)介导,只有少量的CYP2D6和CYP3A4参与地达西尼活性代谢产物Ro46-1927的生成,基本不受通过CYP450酶代谢药物的影响。因此,联合用药的相互作用少,表明联合用药的安全性较好^[23]。目前,该药物的I~III期临床试验已完成,均显示其具有较好的有效性和安全性,在治疗失眠方面有着良好的前景。

三、地达西尼的研发过程

地达西尼由Roche最早开发为快速缓解惊恐症与广泛性焦虑症的药物,开展了临床前及I期临床研究。2003年,Roche将全球权益转予Evotec公司,由于其GABAA-R部分正向变构调节的特点,此后将其开发用于治疗失眠症,2005~2006年间,国外I、II期临床研究均显示其具有良好的镇静催眠效果和安全性。2010年,地达西尼获得在中国区域的独家专利许可和开发权。2012~2020年间,在国内完成了I~III期临床研究,进一步证实了其在失眠治疗中的疗效和安全性^[22-24]。2022年4月,在中国递交上市申请。2023年12月在中国正式上市,用于治疗失眠。

四、地达西尼相关临床研究

1.地达西尼I期临床研究:地达西尼I期临床研究是一项非随机、单中心、开放性的临床研究,目的是评估我国健康受试者单次和多次使用地达西

尼的安全性、耐受性、食物效应和药代动力学^[23]。研究将药物分单剂量和多剂量两部分, 36名受试者参与单剂量部分研究, 随机分为3个剂量组(1.5、2.5和5 mg), 每组12例。在早晨禁食状态下单剂量口服地达西尼治疗。禁食期研究完成后, 2.5 mg剂量组的受试者经过14 d的清除期后, 在进食不足的情况下服用2.5 mg地达西尼。在此阶段, 早上提供高脂肪膳食, 并在膳食开始后30 min给予地达西尼, 以研究食物对药代动力学的影响。14名受试者参与多剂量部分研究, 受试者每天晚上接受2.5 mg剂量的地达西尼, 持续5 d。共49名受试者按照方案接受给药并完成全部试验程序。在安全性方面, 单剂量1.5、2.5和5 mg组中治疗引起的不良事件(adverse event, AE)发生率分别为16.7%、58.3%和66.7%, 而多剂量组为61.5%。所有AE均为轻度至中度且持续时间短暂, 任何治疗组均未出现严重AE、死亡、导致停药的AE或需要临床干预的AE。最常见的治疗中出现的AE是头晕(8.2%)、高尿酸血症(6.1%)、上呼吸道感染(6.1%)、舒张压下降(6.1%)、血甘油三酯升高(6.1%)和尿红细胞阳性(6.1%)。药代动力学方面, 健康受试者单次口服2.5 mg地达西尼后, 其血药浓度在1 h左右达峰, 健康受试者多次口服地达西尼2.5 mg/d剂量, 连续给药5 d后, 血浆中地达西尼Ra(最大观察浓度)为1.23, Ra(曲线下面积)为1.05, 提示地达西尼的体内暴露量未因连续服药而增加。高脂餐影响药物吸收速率, 最大观察深度下降, 达到最大观察浓度的时间延迟, 但对药物吸收程度影响较小, 受试者工作特征曲线下面积基本不变。在1.5~5 mg内地达西尼及其活性代谢物Ro46-1927的药代动力学曲线呈线性。地达西尼的中位达峰时间(达到最大观察浓度的时间)范围为0.5~1.5 h, T_{1/2}范围为3.50~4.32 h。在多剂量组中未观察到地达西尼和Ro46-1927的相关蓄积。患者总体耐受性良好。

上述研究结果表明, 地达西尼起效快, 对于入睡困难具有较好的疗效。地达西尼的药物半衰期为3.50~4.32 h, 残留效应少。高脂餐影响药物吸收速率, C_{max}下降, T_{max}延迟, 但对药物吸收程度影响较小, 说明药物基本不受进食影响。并且体内暴露量未因连续服药而增加, 不会产生药物的蓄积。AE多为轻到中度, 持续短暂, 患者耐受性良好。

2. 地达西尼 II 期临床研究: 地达西尼 II 期临床研究是一项多中心、随机、双盲、多剂量、安慰剂平行对照研究, 以评估地达西尼临床应用的安全性和有效性^[22]。研究为期2周, 共纳入288例年龄

18~65岁的失眠患者。受试者按照1:1:1:1比例被随机分为4组, 分别接受安慰剂和地达西尼1.5、2.5或5 mg/d。主要疗效指标为研究第1天或第2天和第13天或第14天(第1/2天和第13/14天)使用多导睡眠图(polysomnography, PSG)测量的总睡眠时间(total sleep time, TST)。次要指标包括第1/2天和第13/14天的PSG测量的持续睡眠潜伏期(latency to persistent sleep, LPS), 睡眠效率(sleep efficiency, SE), 睡眠觉醒时间(wake after sleep onset, WASO)和觉醒次数(number of awakenings, NAW)。还包括主观睡眠指标, 包括平均主观睡眠潜伏期(the average subjective sleep latency, sSL), 主观总睡眠时间(subjective total sleep time, sTST)等。此外, 还评估了反弹性失眠、戒断反应和需要治疗的紧急不良事件(treatment-emergent adverse events, TEAE)。研究结果显示, 与安慰剂组相比, 在第1/2天, 地达西尼1.5、2.5和5 mg组的TST显著改善。第13/14天, 与安慰剂组相比, 地达西尼2.5 mg和5 mg组TST显著改善。并且通过PSG客观测量的TST改善情况, 与参与者主观感知的sTST改善情况相一致。次要指标中, 与安慰剂组相比, 在第1/2天, 地达西尼5 mg组的LPS显著降低, 地达西尼1.5 mg和5 mg组的SE明显改善。在主观睡眠参数方面, 与安慰剂组相比, 1.5、2.5和5 mg组的sSL显著降低。此外, WASO、NAW、主观睡眠觉醒时间(the subjective wake after sleep onset, sWASO)、主观觉醒次数(the subjective number of awakenings, sNAW)治疗组与安慰剂组之间均无显著差异。具体数据见表1。

在安全性方面, 地达西尼1.5、2.5和5 mg组的不良事件发生率与安慰剂组无显著差异。研究中最常见的不良反应是头晕、眩晕和虚弱, 没有发生治疗相关的严重不良事件, 没有晨间嗜睡现象。本研究包括一个跳跃期来评估潜在的反弹或药物戒断效应的发生, 结果显示大多数主观或客观评估指标在戒断期间与治疗期间的差异无统计学意义。

就研究结果进行分析, 1.5、2.5和5 mg的地达西尼均能改善失眠症患者的客观和主观睡眠指标, 具有良好的安全性。主要指标TST在全分析集中, 与安慰剂相比, 1.5 mg组、2.5 mg组和5 mg组在治疗的第1/2天和第13/14天睡眠时间都较安慰剂组明显延长, 并且第13/14天数据显示, 3个剂量组的持续睡眠潜伏期都显著缩短。在符合方案集中, 与安慰剂相比, 1.5 mg组、2.5 mg组和5 mg组在治疗的第1/2天和第13/14天总睡眠时间均有所延长。连续服

表1 地达西尼与安慰剂相比主要指标和次要指标比较结果
[最小二乘均数LSM(标准差)]

项目	地达西尼			安慰剂组 (n=73)
	1.5 mg组 (n=70)	2.5 mg组 (n=72)	5 mg组 (n=73)	
第1/2天				
TST(min)	444.7(53.4)	437.9(64.3)	444.0(74.1)	424.3(54.3)
LPS(min)	19.4(14.3)	24.2(31.4)	16.2(17.9)	24.5(31.9)
SE(%)	87.2(7.4)	86.2(11.4)	87.5(12.5)	84.6(9.4)
WASO(min)	50.4(38.9)	52.6(55.3)	47.4(66.0)	57.0(39.0)
NAW(次)	15.9(22.4)	18.7(36.1)	17.7(22.9)	20.1(31.1)
第13/14天				
TST(min)	428.2(54.8)	441.6(49.2)	441.3(59.4)	424.4(56.4)
LPS(min)	21.5(23.6)	17.6(17.3)	22.8(25.8)	27.1(35.2)
SE(%)	84.8(9.2)	87.7(8.4)	85.7(10.9)	85.1(8.7)
WASO(min)	57.5(43.2)	46.6(41.2)	53.6(56.2)	53.4(43.9)
NAW(次)	15.4(20.4)	16.9(20.7)	15.1(19.7)	17.1(18.5)
主观睡眠指标				
sSL(min)	50.2(37.6)	47.0(27.1)	45.1(30.8)	73.3(52.9)
sTST(min)	354.21(73.1)	352.28(81.5)	383.14(67.4)	332.28(101.7)
sWASO(min)	48.8(53.3)	45.6(42.7)	38.5(33.5)	46.8(41.4)
sNAW(次)	1.5(1.1)	1.4(0.9)	1.3(1.0)	1.6(1.0)

注: TST 总睡眠时间; LPS 持续睡眠潜伏期; SE% 不良事件发生率; WASO 睡眠觉醒时间; NAW 觉醒次数; sSL 平均主观睡眠潜伏期; sTST 主观总睡眠时间; sWASO 主观睡眠觉醒时间; sNAW 主观觉醒次数

用2周后, 2.5 mg组TST为436.3 min(7.27 h), 效果最好。具体指标见表2。受试者主观疗效评价中, 3个剂量组相比于安慰剂组, 均明显缩短了睡眠潜伏期, 延长了睡眠持续时间, 高剂量组的疗效好于低剂量组。在安全性方面, 提示地达西尼具有良好的安全性和耐受性, 研究期间未发生任何严重不良事件, 常见的不良反应主要是影响神经系统的相关反应, 如头晕、睡眠呼吸综合征、血氧饱和度降低等, 2.5 mg组双盲治疗期不良反应的发生率低于5 mg组。严重程度以轻度和中度为主。整个研究期间, 受试者安全性、耐受性良好。上述结果说明地达西尼2.5 mg剂量维持睡眠时间7.27 h, 睡眠维持效果好, 不影响日间功能, LPS缩短提示入睡有效改善, SE改善提示睡眠质量明显改善; 并且无戒断反应, 具有较好的安全性和耐受性。

3. 地达西尼Ⅲ期临床研究: 地达西尼Ⅲ期临床研究是一项为期2周的多中心、随机、双盲Ⅲ期临床研究, 以进一步评估药物的有效性和安全性^[24]。研究共纳入546例年龄在18岁以上的成年失眠患者, 按照2:1比例随机分为两组, 分别接受口服地达西尼2.5 mg/d, 或安慰剂治疗。主要疗效结果是

表2 不同剂量地达西尼全分析集与符合方案分析集
比较结果(min)

项目	1.5 mg组	2.5 mg组	5 mg组
全分析集			
第1/2天			
与安慰剂组相比睡眠延长时间	25.52	17.42	22.75
第13/14天			
与安慰剂组相比睡眠延长时间	7.64	19.30	18.15
缩短持续睡眠潜伏期	6.28	3.63	10.57
符合方案分析集			
第1/2天			
与安慰剂组相比睡眠延长时间	21.11	14.68	17.98
第13/14天			
与安慰剂组相比睡眠延长时间	9.35	22.76	18.50

第13/14天通过PSG分析的TST。次要指标包括通过PSG分析的LPS、SE和WASO。其他主观指标(通过睡眠日记数据进行分析), 包括sSL、sTST、sSE、sWASO和sNAW。此外, 还评估了失眠严重指数(insomnia severity index, ISI)。在整个研究过程中对治疗引起的TEAE进行监测。研究结果显示, 与基线和安慰剂相比, 地达西尼治疗后TST、SE明显增加; WASO明显降低, LPS缩短。与安慰剂相比, 地达西尼还改善了sTST、sWASO、sNAW等主观指标。接受地达西尼治疗的参与者报告的ISI显著改善。地达西尼耐受性良好, 大多数TEAE为轻度或中度。没有发生与临床相关的治疗相关的严重AE, 也没有死亡患者。具体指标见表3。

就研究结果进行分析, 在总人群中, 地达西尼组基线TST为5.59 h, 治疗2周后为6.8 h。与基线相比, PSG监测的双盲治疗期第13/14晚在地达西尼组TST明显延长了71.09 min, 安慰剂组延长了41.69 min, 差异有统计学意义($P < 0.0001$)。18~65岁人群中, 地达西尼组TST基线5.6 h, 治疗2周后延长为6.83 h。与基线相比, PSG监测的TST在第13/14天, 地达西尼组延长了72.81 min, 安慰剂组延长了39.6 min, 差异有统计学意义($P < 0.001$)。治疗2周后, 地达西尼LPS平均为38.06 min, 比基线缩短了23.35 min, 比安慰剂缩短了7.87 min($P=0.0152$)。地达西尼LPS基线离散度较高, LPS基线 < 120 min内, 治疗后LPS < 30 min。治疗2周后, 地达西尼组SE均值为80.45%, 比基线增加了13.7%, 比安慰剂增加了6.05%($P < 0.001$); 地达西尼SE中位数为83.4%, 而安慰剂组中位数为76.6%。此外, 地达西尼均显著改善失眠患者WASO和sWASO、sNAW(与

安慰剂组相比存在显著差异,均 $P < 0.001$), NAW与安慰剂组相比差异无统计学意义($P=0.423$)。治疗2周后,地达西尼组的ISI总分为11分,低于安慰剂组,差异有统计学意义($P < 0.001$)。地达西尼连续用药14 d后,失眠患者的日间功能各项评估未受影响(疲劳程度评价、日间嗜睡评估、注意及工作记忆功能评价、认知功能评估、药物残留效应评价)。在用药的开始、1周、2周以及停药后,基本不影响患者的注意和警觉,无药物残留效应。地达西尼组受试者中关于疲劳困扰程度、影响日常功能、痛苦程度、严重程度的评分均较安慰剂低,差异有统计学意义(均 $P < 0.05$)。撤药反跳评价的总分在地达西尼组和安慰剂组组间差异无统计学意义($P > 0.05$)。研究过程中,患者耐受性良好。该研究进一步证实了地达西尼在失眠治疗中的有效性和安全性,具有起效快,睡眠维持好,有效改善睡眠治疗,无撤药反应,日间功能不受影响,安全性和耐受性良好的特点。

五、总结与展望

综上所述,既往常用的BZDs类安眠药与GABAA-R的 α 亚基结合的选择性差,半衰期长,导致日间嗜睡,日间思维混乱等残留效应。非BZDs类安眠药

虽然对 $\alpha 1$ 受体的亲和力相对较高,但半衰期较短,对于睡眠的维持效果较差。这两类药物还存在耐受性、戒断反应以及严重的酒精相互作用等问题^[14]。褪黑素受体激动剂虽然可以调整睡眠节律,但仍存在用药安全性问题。具有镇静作用的抗抑郁药治疗失眠尚缺乏有力的证据。

鉴于上述睡眠药物存在的不足,理想的睡眠药物应具有诱导睡眠、维持睡眠和改善睡眠质量的作用,还要兼具残留效应少、对日间功能影响小、安全性好的特点。地达西尼是一种新型的BZDs药物,属于GABAA-R部分激动剂,用于治疗失眠。药物口服后1 h达峰,快速诱导睡眠,维持合适的睡眠时间(7 h左右)。药物半衰期3~4 h,对日间嗜睡、疲劳、注意力等日间功能无不良影响。地达西尼诱导睡眠的同时,避免神经过度抑制,日间损害和不良反应较小。此外,该药主要通过FMO代谢,较少经过CYP450代谢,显著降低药物相互作用风险。地达西尼的I~III期临床试验中治疗失眠的效果明显,并且未见严重的不良反应,无撤药反跳现象,证实其具有较好的疗效和安全性,相比于传统镇静催眠药物,睡眠维持时间适宜,日间功能影响小,安全

表3 第13/14天地达西尼组与安慰剂组和基线各指标比较结果

项目	地达西尼组(n=367)	安慰剂组(n=178)	P值
TST(min)	406.68(55.84)	376.54(58.85)	< 0.001
LSM与基线相比差异 min(95%CI)	32.05(20.833 3, 43.268 2)		
P值	< 0.001		
SE(%)	79.91(10.93)	74.22(11.80)	< 0.001
LSM与基线相比差异 min(95%CI)	5.55(3.71, 7.39)		
P值	< 0.001		
WASO(min)	69.44(52.56)	93.02(57.44)	< 0.001
LSM与基线相比差异 min(95%CI)	-20.16(-28.61, -11.71)		
P值	< 0.001		
LPS(min)	36.99(32.62)	42.87(39.11)	0.023
LSM与基线相比差异 min(95%CI)	-6.46(-12.042 4, -0.878 3)		
P值	< 0.001		
sTST(min)	362.91(59.61)	347.28(59.20)	< 0.001
LSM与基线相比差异 min(95%CI)	18.33(10.09, 26.57)		
P值	< 0.001		
sWASO(min)	41.11(38.73)	57.66(49.44)	< 0.001
LSM与基线相比差异 min(95%CI)	-14.60(-19.95, -9.24)	57.66(49.44)	< 0.001
P值	< 0.001		
sNAW	1.35(0.80)		
LSM与基线相比差异 min(95%CI)	-0.29(-0.408 3, -0.175 5)	1.79(1.11)	< 0.001
P值	< 0.001		
ISI	11.0(5.09)	12.6(5.20)	< 0.001

注: TST 总睡眠时间; LSM 最小二乘均数; SE% 不良事件发生率; WASO 睡眠觉醒时间; LPS 持续睡眠潜伏期; sTST 主观总睡眠时间; sWASO 主观睡眠觉醒时间; sNAW 主观觉醒次数; ISI 失眠严重程度

性好,在失眠治疗中有着巨大的前景。然而,目前该药投入临床使用时间短,尚缺乏与其他药物的经典的RCT研究。因此未来应不断在使用中积累临床经验,并进一步进行相关探索性研究,与其他常用镇静催眠药物的疗效和安全性进行比较。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 文章构思与设计、论文撰写、审稿为翟倩,资料收集为蒯煦舟,论文修订为翟倩、闫芳

参 考 文 献

- [1] de Lange MA, Richmond RC, Eastwood SV, et al. Insomnia symptom prevalence in England: a comparison of cross-sectional self-reported data and primary care records in the UK Biobank [J]. *BMJ Open*, 2024, 14(5): e080479. DOI: 10.1136/bmjopen-2023-080479.
- [2] Sutton EL. Insomnia [J]. *Ann Intern Med*, 2021, 174(3): ITC33-ITC48. DOI: 10.7326/AITC202103160.
- [3] Morin CM, Jarrin DC. Epidemiology of insomnia: prevalence, course, risk factors, and public health burden [J]. *Sleep Med Clin*, 2022, 17(2): 173-191. DOI: 10.1016/j.jsmc.2022.03.003.
- [4] 陆林、沈渔邨.精神病学 [M]. 6版.北京:人民卫生出版社, 2017: 2.
- [5] Chan NY, Zhang J, Tsang CC, et al. The associations of insomnia symptoms and chronotype with daytime sleepiness, mood symptoms and suicide risk in adolescents [J]. *Sleep Med*, 2020, 74: 124-131. DOI: 10.1016/j.sleep.2020.05.035.
- [6] 中国睡眠研究会.2022中国国民健康睡眠白皮书 [EO/BL]. (2022-03-20) [2022-04-15]. https://wenku.so.com/d/965174c7caf81a64f8ad98a9645a1fe1?src=ob_zz_juhe360wenku.
- [7] Li J, Luo C, Liu L, et al. Depression, anxiety, and insomnia symptoms among Chinese college students: a network analysis across pandemic stages [J]. *J Affect Disord*, 2024, 356: 54-63. DOI: 10.1016/j.jad.2024.04.023.
- [8] Chen SJ, Li SX, Zhang J, et al. Subtyping at-risk adolescents for predicting response toward insomnia prevention program [J]. *J Child Psychol Psychiatry*, 2024, 65(6): 764-775. DOI: 10.1111/jcpp.13904.
- [9] 张伟燕,刘少楠,孙红云,等.基于社区调查的济南市莱芜区老年人群带状疱疹发病情况及经济负担研究 [J]. *中华预防医学杂志*, 2022, 56(2): 119-124. DOI: 10.3760/cma.j.cn.112150-20211125-01085.
Zhang WY, Liu SN, Sun HY, et al. Study of incidence and economic burden of herpes zoster based on community investigation among the aged in Laiwu district, Jinan city, Shandong Province of China [J]. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi*, 2022, 56(2): 119-124.
- [10] De Crescenzo F, D'Alò GL, Ostinelli EG, et al. Comparative effects of pharmacological interventions for the acute and long-term management of insomnia disorder in adults: a systematic review and network meta-analysis [J]. *Lancet*, 2022, 400(10347): 170-184. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)00878-9.
- [11] Ozone M, Hirota S, Ariyoshi Y, et al. Efficacy and safety of transitioning to lemborexant from Z-drug, suvorexant, and ramelteon in Japanese Insomnia Patients: an open-label, multicenter study [J]. *Adv Ther*, 2024, 41(4): 1728-1745. DOI: 10.1007/s12325-024-02811-2.
- [12] Lou BX, Oks M. Insomnia: pharmacologic treatment [J]. *Clin Geriatr Med*, 2021, 37(3): 401-415. DOI: 10.1016/j.cger.2021.04.003.
- [13] Modesto-Lowe V, Chaplin MM, León-Barriera R, et al. Reducing the risks when using benzodiazepines to treat insomnia: a public health approach [J]. *Cleve Clin J Med*, 2024, 91(5): 293-299. DOI: 10.3949/ccjm.91a.23061.
- [14] Riemann D, Espie C, 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.
- [15] Holbrook AM, Crowther R, Lotter A, et al. The diagnosis and management of insomnia in clinical practice: a practical evidence-based approach [J]. *CMAJ*, 2000, 162(2): 216-220.
- [16] Daley M, Morin CM, 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.
- [17] 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]. *Psychopharmacol*, 2019, 33(8): 923-947. DOI: 10.1177/0269881119855343.
- [18] Richardson G, Wang-Weigand S. Effects of long-term exposure to ramelteon, a melatonin receptor agonist, on endocrine function in adults with chronic insomnia [J]. *Hum Psychopharmacol*, 2009, 24(2): 103-111. DOI: 10.1002/hup.993.
- [19] 翟倩,丰雷,张国富,等.阿戈美拉汀治疗抑郁症的研究进展 [J]. *中国药房*, 2019, 30(17): 2435-2440. DOI: 10.6039/j.issn.1001-0408.2019.17.26.
- [20] Perlis ML, Posner D, Riemann D, et al. Insomnia [J]. *Lancet*, 2022, 400(12): 1047-1060. DOI: 10.1016/s0140-6736(22)00879-0.
- [21] Mendelson WB. A review of the evidence for the efficacy and safety of trazodone in insomnia [J]. *J Clin Psychiatry*, 2005, 66(4): 469-476. DOI: 10.4088/jcp.v66n0409.
- [22] Li Y, Zhang R, Zhou Y, et al. Efficacy and safety of dimidazenil in the adult insomnia patients: a phase II randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled, and parallel-group study [J]. *Sleep*, 2024, 47(2): zsad271. DOI: 10.1093/sleep/zsad271.
- [23] Wang F, He J, Zhou Y, et al. A phase I study of dimidazenil to evaluate the pharmacokinetics, food effect and safety in Chinese healthy subjects [J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1226014. DOI: 10.3389/fphar.2023.1226014.
- [24] Huang Z, Zhan S, Chen C, et al. Efficacy and safety of Dimidazenil 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.

(收稿日期: 2024-04-10)

(本文编辑: 赵金鑫)