

# 曲唑酮治疗苯二氮草类药物依赖和戒断反应的临床对照研究

张红菊 姜晓锋 马明明 张杰文

**【摘要】 目的** 探讨曲唑酮对苯二氮草类药物依赖性失眠的疗效和安全性。**方法** 共 40 例苯二氮草类药物依赖性失眠患者,分为苯二氮草类联合曲唑酮组(曲唑酮组)和苯二氮草类联合安慰剂组(对照组),逐渐减半苯二氮草类药物剂量,治疗 3 个月后根据 Holtzman-Gellert 戒断症状评分法、汉密尔顿焦虑量表(HAMA)和多导睡眠图监测结果评价曲唑酮戒断疗效,副反应量表(TESS)评价药物不良反应。**结果** 与对照组比较,曲唑酮组患者自治疗后 7 d 戒断症状评分开始降低( $P=0.000$ ),自治疗后 15 d HAMA 评分开始降低( $P=0.000$ );与治疗前比较,经曲唑酮治疗后两项评分均降低( $P=0.000$ )。与对照组比较,曲唑酮组患者治疗后 7 d 总睡眠时间和慢波睡眠时间延长、睡眠效率提高、睡眠潜伏期缩短(均  $P=0.000$ );与治疗前相比,经曲唑酮治疗后总睡眠时间和慢波睡眠时间延长、睡眠效率提高、睡眠潜伏期缩短(均  $P=0.000$ )。未见明显不良反应,两组患者治疗前后 TESS 评分差异无统计学意义( $P>0.05$ )。**结论** 曲唑酮治疗苯二氮草类药物依赖和戒断反应疗效显著,且安全性良好。

**【关键词】** 曲唑酮; 苯二氮草类; 物质戒断综合征; 焦虑; 睡眠障碍; 随机对照试验

## A control study on treatment for benzodiazepine dependence with trazodone

ZHANG Hong-ju, JIANG Xiao-feng, MA Ming-ming, ZHANG Jie-wen

Department of Neurology, He'nan Provincial People's Hospital, Zhengzhou 450003, He'nan, China

Corresponding author: ZHANG Hong-ju (Email: hongju\_z@yahoo.com.cn)

**【Abstract】 Objective** To determine the efficacy and safety of trazodone in the treatment of benzodiazepine dependence. **Methods** Forty insomnia patients who met the Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders in China Third Edition (CCMD - 3) of dependence syndrome due to benzodiazepine were involved in the study. Patients were randomly assigned to trazodone group and placebo group for 3 months. The efficacy were assessed by Withdrawal Symptoms Checklist, Hamilton Anxiety Rating Scale (HAMA) and polysomnography (PSG). Adverse events were assessed by Treatment Emergent Symptom Scale (TESS). **Results** The Withdrawal Symptoms Checklist of trazodone group was significantly lower after 7 d treatment than that of placebo group ( $P=0.000$ ), and HAMA score of the trazodone group was also significantly lower after 15 d treatment than that of placebo group ( $P=0.000$ ). There were no difference in Withdrawal Symptoms Checklist and HAMA of placebo group before and after treatment. Withdrawal Symptoms Checklist and HAMA of the trazodone group were decreased after treatment ( $P=0.000$ ). In comparison with placebo group, sleep parameters of the trazodone, including total sleep time (TST), sleep efficiency (SE), sleep latency (SL) and slow wave sleep (SWS) time presented improvement after 7 d treatment ( $P=0.000$ , for all). After trazodone treatment, total sleep time, slow wave sleep time, sleep efficiency and sleep latency were improved ( $P=0.000$ , for all). No obvious adverse reaction occurred. There were no significant differences in TESS scores between pre- and post-treatment in both groups ( $P>0.05$ ). **Conclusion** Trazodone is markedly effective and safe in the treatment for benzodiazepine dependence.

**【Key words】** Trazodone; Benzodiazepines; Substance withdrawal syndrome; Anxiety; Sleep disorders; Randomized controlled trial

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2013.05.011

作者单位:450003 郑州,河南省人民医院(郑州大学人民医院)神经内科

通讯作者:张红菊(Email:hongju\_z@yahoo.com.cn)

失眠是一种常见疾病,国外文献报道发生率为35%<sup>[1]</sup>。临床以往对失眠的治疗主要以苯二氮草类药物为主,但因其耐药性和依赖性,造成许多失眠患者对该药滥用和依赖。近期文献报道,曲唑酮可以用于治疗苯二氮草类、阿片类、酒精、大麻等精神活性物质依赖,并帮助苯二氮草类药物依赖患者停药<sup>[2]</sup>,但国内外均缺乏关于长期应用曲唑酮有效性和安全性的文献报道。本研究对40例苯二氮草类药物依赖性失眠患者进行曲唑酮和安慰剂配合苯二氮草类药物递减治疗的临床对照研究,以观察曲唑酮治疗苯二氮草类药物依赖和戒断反应的有效性和安全性。

## 对象与方法

### 一、研究对象

1. 诊断标准 (1)失眠的诊断标准<sup>[3]</sup>:①存在以下症状者,如入睡困难、睡眠维持障碍、早醒、睡眠质量下降或日常睡眠晨醒后无恢复感。②主诉中至少有以下1种与睡眠相关的日间功能损害,包括疲劳或全身不适感,注意力、注意力维持能力或记忆力减退,学习、工作和(或)社交能力下降,情绪波动或易激惹,白天过度嗜睡(EDS),兴趣、精力减退,工作或驾驶中错误增加,紧张、头痛、头晕或与睡眠缺乏相关的其他躯体症状,对睡眠过度关注。(2)苯二氮草类药物依赖的诊断,依据中国精神障碍分类与诊断标准第3版(CCMD-3)中抗焦虑药物所致依赖综合征的诊断标准<sup>[4]</sup>:①有应用精神活性物质的证据,且使用剂量和时间足以引起精神障碍。②应用精神活性物质后出现心理和生理症状及行为改变,如中毒、依赖综合征、戒断综合征、精神症状和情感障碍、智力障碍、遗忘综合征及人格改变等,而且有证据推断是因精神活性物质所致。③社会功能下降。

2. 纳入标准 (1)符合失眠的诊断标准。(2)符合苯二氮草类药物依赖的诊断标准。(3)持续服用苯二氮草类药物 $\geq 6$ 个月。(4)自愿参加本研究并签署知情同意书。

3. 排除标准 (1)有酒精或其他成瘾药物滥用史者。(2)有其他精神疾病病史者。(3)有严重躯体疾病、药物过敏史或自杀倾向者。(4)哺乳期和妊娠期女性。(5)依从性差、违背试验方案者。

4. 一般资料 选择2009年2月-2010年2月在河南省人民医院(郑州大学人民医院)神经内科治

疗,并符合纳入标准的苯二氮草类药物依赖性失眠患者40例,男性16例,女性24例;年龄24~62岁,平均(45.70 $\pm$ 9.50)岁。所有患者均服用苯二氮草类药物治疗失眠,服用氯硝西洋(4~8 mg/d)12例、阿普唑仑(1.20~2.40 mg/d)12例、艾司唑仑(4~10 mg/d)6例、地西洋(10~30 mg/d)10例;服药时间6个月~4年,平均(2.20 $\pm$ 1.10)年。根据患者就诊顺序随机分为曲唑酮治疗组(曲唑酮组)和安慰剂治疗组(对照组)。(1)曲唑酮组:20例,男性8例,女性12例;年龄24~59岁,平均(45.73 $\pm$ 9.51)岁。服用氯硝西洋6例、阿普唑仑7例、艾司唑仑3例、地西洋4例;服药时间6个月~4年,平均(2.21 $\pm$ 1.18)年。(2)对照组:20例,男性8例,女性12例;年龄25~62岁,平均(44.92 $\pm$ 9.41)岁。其中服用氯硝西洋6例、阿普唑仑5例、艾司唑仑3例、地西洋6例;服药时间为7个月~4年,平均(2.20 $\pm$ 1.20)年。

两组患者性别( $\chi^2 = 0.000, P = 1.000$ )、年龄( $t = 1.369, P = 0.187$ )、服药种类( $\chi^2 = 0.733, P = 0.865$ )和服药时间( $t = 1.530, P = 0.142$ )比较,差异无统计学意义(均 $P > 0.05$ ),资料均衡可比。

### 二、研究方法

1. 试验药品 盐酸曲唑酮(商品名:美抒玉;规格:50 mg;生产批号:CH20040034)购自中国台湾美时化学制药股份有限公司。安慰剂(曲唑酮空白模拟片,成分为淀粉)由我院药剂科提供。二者均为形状、大小、颜色基本一致的片剂,采用相同包装。

2. 试验设计 所有患者为避免药物戒断症状,均将每晚睡前服用的苯二氮草类药物减半。曲唑酮组每晚睡前加用盐酸曲唑酮,根据患者睡眠情况调整药物剂量为50~300 mg/d;安慰剂组加用安慰剂(1~4片/d),两组患者服药数量相匹配。患者达睡眠满意状态后,稳定5 d再将苯二氮草类药物减半,每5 d调整一次药物剂量直至停用苯二氮草类药物。所有受试者均按照睡眠卫生要求合理安排睡眠,即良好的睡眠环境,如室内光线、温度、湿度等,以及良好的睡眠习惯,如作息规律;避免影响睡眠的兴奋性饮食;睡前不做剧烈运动等。

3. 夜间多导睡眠图监测 受试者于睡眠监测前夜在安静、舒适、清洁、温度可调的多导睡眠图(PSG)监测室进行适应性睡眠一晚,次日于相同环境下进行多导睡眠图监测。监测设备为美国Tyco公司生产的Sandman Elite 9.0多导睡眠图监测仪和分析装置,监测时间由晚22:00至次日清晨6:00,连

续记录 8 h。参照国际睡眠分期标准判断睡眠分期并由同一名受训技师进行审核,而后通过计算机辅助生成试验所需睡眠参数,包括总睡眠时间(TST)、睡眠效率(SE)、睡眠潜伏期(SL)和慢波睡眠[SWS,即非快速眼动睡眠期(NREM)Ⅲ期]。

4. 疗效评价 分别于治疗前、治疗第 7、15、30 和 90 天进行疗效评价。采用 Holtzman-Gellert 戒断症状评分法评价戒断症状,汉密尔顿焦虑量表(HAMA)评价焦虑症状,多导睡眠图监测评价睡眠情况,副反应量表(TESS)评价药物不良反应。

5. 统计分析方法 采用 SPSS 14.0 统计软件进行数据处理与分析。计数资料以率(%)或相对数构成比(%)表示,行  $\chi^2$  检验;计量资料以均数  $\pm$  标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,行重复测量设计的方差分析,两两比较行 LSD-*t* 检验。以  $P \leq 0.05$  为差异有统计学意义。

### 结 果

本研究安慰剂组有 2 例患者因不能忍受撤药过程中的失眠反弹而退出试验,其余患者均顺利完成全部试验程序。

#### 一、戒断和焦虑症状改善的评价

对照组与曲唑酮组患者治疗前后戒断症状和

HAMA 评分差异有统计学意义(均  $P = 0.000$ ; 表 1, 2)。两组患者治疗前戒断症状( $t = 1.550, P = 0.123$ )和 HAMA 评分( $t = 0.851, P = 0.396$ )差异无统计学意义;治疗 7 d 后,曲唑酮组患者 HAMA 评分开始下降并低于对照组( $t = 4.957, P = 0.000$ ),至治疗 15 d 后,其戒断症状评分方显著下降且与对照组之间差异有统计学意义( $t = 15.691, P = 0.000$ )。对照组治疗前后戒断症状和 HAMA 评分差异无统计学意义(均  $P > 0.05$ ),经曲唑酮治疗后,两项评分均较治疗前降低,且差异具有统计学意义(均  $P = 0.000$ )。

#### 二、睡眠改善的评价

曲唑酮组与对照组比较,治疗前后各项睡眠参数(总睡眠时间、睡眠效率、睡眠潜伏期和慢波睡眠时间)组间差异有统计学意义(均  $P = 0.000$ ; 表 3, 4)。两组患者治疗前各项睡眠参数比较,组间差异无统计学意义(均  $P > 0.05$ );但治疗 7 d 后,各项睡眠参数比较差异有统计学意义(均  $P = 0.000$ )。对照组患者治疗前后总睡眠时间和慢波睡眠时间差异无统计学意义(均  $P > 0.05$ ),而治疗后睡眠效率降低、睡眠潜伏期延长,治疗前后差异有统计学意义(均  $P = 0.000$ );曲唑酮组患者治疗后总睡眠时间和慢波睡眠时间延长、睡眠效率提高、睡眠潜伏期缩短,治

表 1 两组患者戒断症状和 HAMA 评分的比较( $\bar{x} \pm s$ , 评分)

Table 1. Comparison of Withdrawal Symptoms Checklist and HAMA score between trazodone group and placebo group ( $\bar{x} \pm s$ , score)

Group	N	Before treatment	After treatment			
			7 d	15 d	30 d	90 d
Withdrawal Symptoms Checklist						
Placebo	18	30.86 $\pm$ 1.55	30.76 $\pm$ 1.36	31.06 $\pm$ 1.88	30.76 $\pm$ 1.08	31.02 $\pm$ 0.78
Trazodone	20	30.03 $\pm$ 1.09	29.98 $\pm$ 0.78	22.67 $\pm$ 0.73	15.33 $\pm$ 0.73	11.24 $\pm$ 0.70
HAMA						
Placebo	18	25.93 $\pm$ 0.81	26.08 $\pm$ 5.42	26.21 $\pm$ 0.72	26.04 $\pm$ 0.71	25.83 $\pm$ 0.78
Trazodone	20	25.73 $\pm$ 0.63	24.92 $\pm$ 0.66	20.43 $\pm$ 0.70	14.98 $\pm$ 0.73	7.60 $\pm$ 0.68

HAMA, Hamilton Anxiety Rating Scale, 汉密尔顿焦虑量表。The same as Table 2

表 2 两组患者戒断症状和 HAMA 评分重复测量设计的方差分析表

Table 2. Analysis of variance for repeated measurement of Withdrawal Symptoms Checklist and HAMA of both groups

Source	SS	df	MS	F value	P value	Source	SS	df	MS	F value	P value
Withdrawal Symptoms Checklist						HAMA					
Group	3872.384	1	3872.384	816.361	0.000	Group	2515.633	1	2515.633	1506.801	0.000
Time	2703.687	4	675.922	292.877	0.000	Time	2202.139	4	550.535	2344.877	0.000
Group $\times$ time	2768.400	4	692.100	303.983	0.000	Group $\times$ time	2126.617	4	530.654	2260.200	0.000
Error (group)	170.765	36	4.743			Error (group)	60.103	36	1.670		
Error (time)	327.855	144	2.277			Error (time)	33.809	144	0.235		

**表 3** 两组患者多导睡眠图监测参数的比较( $\bar{x} \pm s$ )

**Table 3.** Comparison of sleep parameters between trazodone group and placebo group ( $\bar{x} \pm s$ )

Group	N	Before treatment	After treatment			
			7 d	15 d	30 d	90 d
Total sleep time (min)						
Placebo	18	335.00 ± 18.26	330.39 ± 20.20	327.44 ± 20.74	327.39 ± 18.93	321.06 ± 16.97
Trazodone	20	330.45 ± 13.02	360.45 ± 14.14	374.00 ± 15.16	384.45 ± 14.70	410.10 ± 24.81
Sleep efficiency (%)						
Placebo	18	0.55 ± 0.04	0.52 ± 0.03	0.51 ± 0.03	0.47 ± 0.03	0.46 ± 0.03
Trazodone	20	0.56 ± 0.04	0.67 ± 0.03	0.68 ± 0.02	0.72 ± 0.02	0.75 ± 0.02
Sleep latency (min)						
Placebo	18	65.11 ± 2.35	67.33 ± 2.17	69.44 ± 2.09	71.39 ± 2.12	73.44 ± 1.92
Trazodone	20	66.10 ± 2.32	49.40 ± 3.03	46.35 ± 3.07	37.95 ± 2.21	34.05 ± 2.09
Slow wave sleep (min)						
Placebo	18	43.70 ± 2.20	43.51 ± 2.34	42.43 ± 2.46	42.54 ± 1.69	42.38 ± 1.34
Trazodone	20	43.64 ± 2.93	52.09 ± 2.83	62.70 ± 3.05	71.44 ± 3.60	82.02 ± 4.96

**表 4** 两组患者多导睡眠图监测参数重复测量设计的方差分析表

**Table 4.** Analysis of variance for repeated measurement of sleep parameters of both groups

Source	SS	df	MS	F value	P value	Source	SS	df	MS	F value	P value
Total sleep time						Sleep latency					
Group	90 224.552	1	90 224.552	147.507	0.000	Group	24 139.210	1	24 139.21	3331.688	0.000
Time	22 588.220	4	5 647.055	22.699	0.000	Time	3 302.596	4	825.649	157.025	0.000
Group × time	45 295.822	4	11 323.955	45.519	0.000	Group × time	9 265.164	4	2 316.29	440.520	0.000
Error (group)	22 019.79	36	611.611			Error (group)	260.832	36	7.245		
Error (time)	35 823.704	144	248.776			Error (time)	757.162	144	5.258		
Sleep efficiency						Slow wave sleep					
Group	1.332	1	1.332	907.24	0.000	Group	17 946.628	1	17 946.628	932.079	0.000
Time	0.560	4	0.14	17.000	0.000	Time	8 117.073	4	2 029.268	336.151	0.000
Group × time	0.427	4	0.107	129.339	0.000	Group × time	9 439.876	4	2 359.969	390.932	0.000
Error (group)	0.053	36	0.001			Error (group)	693.144	36	19.254		
Error (time)	0.119	144	0.001			Error (time)	869.296	144	6.037		

**表 5** 两组患者 TESS 评分的比较( $\bar{x} \pm s$ , 评分)

**Table 5.** Comparison of Treatment Emergent Symptom Scale between both groups ( $\bar{x} \pm s$ , score)

Group	N	After treatment			
		7 d	15 d	30 d	90 d
Placebo	18	3.78 ± 0.21	3.72 ± 0.27	3.67 ± 0.13	3.61 ± 0.17
Trazodone	20	3.73 ± 0.26	3.68 ± 0.13	3.63 ± 0.17	3.73 ± 0.20

**表 6** 两组患者 TESS 评分重复测量设计的方差分析表

**Table 6.** Analysis of variance for repeated measurement of Treatment Emergent Symptom Scale of both groups

Source	SS	df	MS	F value	P value
Group	0.049	1	0.049	0.889	0.352
Time	410.673	4	102.668	1766.429	0.000
Group × time	0.197	4	0.049	0.847	0.498
Error (group)	2.000	36	0.056		
Error (time)	8.370	144	0.058		

疗前后差异有统计学意义(均  $P = 0.000$ )。

### 三、药物不良反应评价

曲唑酮治疗期间未发现明显的药物不良反应, 两组患者治疗后 TESS 评分比较差异无统计学意义(均  $P > 0.05$ ; 表 5, 6)。

## 讨 论

据国外文献报道, 发达国家失眠发生率约为 35%<sup>[1]</sup>, 我国普通人群中 45.50% 存在失眠问题。苯二氮草类药物具有镇静、催眠、抗焦虑作用, 因此成

为失眠患者常用药物之一。但连续应用苯二氮草类药物 4 周后停药即可出现药物反跳现象,发生率为 15%~30%;而半衰期较短的苯二氮草类药物反跳现象在末次服药 24 小时内即可出现。连续应用苯二氮草类药物 6 个月可出现戒断反应,即反跳现象、失眠、烦躁、焦虑、抑郁、心悸、全身不适和双手颤抖。此类药物极易发生耐药反应,患者需通过不断增加药物剂量以达到原有的催眠抗焦虑作用,因此造成此类药物的长期滥用,严重危害患者身心健康。曲唑酮为特异性选择性 5-羟色胺再摄取抑制药(SSRI),并具有 $\alpha_1$ 肾上腺素能拮抗作用和抗组胺作用,临床上主要用于治疗抑郁症和伴抑郁症状的焦虑症及药物依赖戒断后的情绪障碍<sup>[5]</sup>。关于曲唑酮治疗酒精依赖和毒品依赖的戒断反应已有文献报道<sup>[6]</sup>,但尚缺乏针对曲唑酮长期应用有效性和安全性的临床研究,特别是采用多导睡眠图客观评价患者睡眠状况的研究。

本研究共计纳入 40 例苯二氮草类药物依赖患者,分别予以曲唑酮或安慰剂治疗,于治疗后 7、15、30 和 90 天评价戒断症状、焦虑症状和睡眠情况,同时观察曲唑酮的药物不良反应。结果显示,治疗后 7 天,曲唑酮组患者 HAMA 评分开始降低( $P=0.000$ ),至治疗后 15 天,该组患者戒断症状评分也逐渐降低,且组间差异具有统计学意义( $P=0.000$ );与治疗前相比,曲唑酮治疗后两项评分均显著降低,且差异具有统计学意义(均 $P=0.000$ )。表明曲唑酮能够改善患者焦虑症状,随着焦虑症状的改善,戒断症状亦有所改善,与既往的研究结果相一致<sup>[7]</sup>。采用多导睡眠图客观评价患者睡眠情况,结果显示,两组患者治疗后 7 天各项睡眠参数差异均有统计学意义( $P=0.000$ );对照组患者治疗前后总睡眠时间和慢波睡眠时间无明显差异(均 $P>0.05$ ),而睡眠效率降低、睡眠潜伏期延长(均 $P=0.000$ ),推测可能与调整药物剂量所致的心理暗示有关,有待

进一步研究其影响因素。曲唑酮组患者经治疗后,总睡眠时间和慢波睡眠时间延长、睡眠效率提高、睡眠潜伏期缩短(均 $P=0.000$ )。表明曲唑酮在治疗苯二氮草类药物戒断过程中可改善睡眠质量。采用副反应量表评价曲唑酮的药物不良反应,结果显示,两组患者治疗前后 TESS 评分差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),进一步证实了曲唑酮的药物安全性。

综上所述,曲唑酮用于治疗苯二氮草类药物依赖性失眠,戒断反应不明显,可有效消除患者焦虑症状、改善睡眠质量,且无明显不良反应,对于药物依赖性失眠患者的治疗具有重要指导作用。

#### 参 考 文 献

- [1] Sateia MJ, Doghramji K, Hauri PJ, Morin CM. Evaluation of chronic insomnia: an American Academy of Sleep Medicine review. *Sleep*, 2000, 23:243-308.
- [2] Kryszkowski W, Bobińska K, Talarowska M, Orzechowska A, Florkowski A, Gałecki P. Trazodone in the treatment of addiction. *Pol Merkur Lekarski*, 2011, 31:384-387.
- [3] American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders: diagnostic and coding manual. 2nd ed Westchester, Illinois: American Academy of Sleep Medicine, 2005: 2.
- [4] Psychiatric Branch of Chinese Medical Association. CCMD-3 classification of mental disorders and the diagnostic criteria. 3rd ed. Ji'nan: Shandong Science and Technology Press, 2002: 35.[中华医学会精神科分会. CCMD-3 中国精神障碍分类与诊断标准. 3 版. 济南: 山东科学技术出版社, 2002: 35.]
- [5] Frecska E. Trazodone: its multifunctional mechanism of action and clinical use. *Neuropsychopharmacol Hung*, 2010, 12:477-482.
- [6] Kolla BP, Mansukhani MP, Schneekloth T. Pharmacological treatment of insomnia in alcohol recovery: a systematic review. *Alcohol Aocohol*, 2011, 46:578-585.
- [7] Bossini L, Casolaro I, Koukouna D, Cecchini F, Fagiolini A. Off-label uses of trazodone: a review. *Expert Opin Pharmacother*, 2012, 13:1707-1717.
- [8] Wichniak A, Wierzbicka A. The effects of antidepressants on sleep in depressed patients with particular reference to trazodone in comparison to agomelatine, amitriptyline, doxepin, mianserine and mirtazapine. *Pol Merkur Lekarski*, 2011, 31:65-70.
- [9] Gałecki P, Florkowski A, Talarowska M. Efficacy of trazodone in the treatment of insomnia. *Pol Merkur Lekarski*, 2010, 28: 509-512.

(收稿日期:2013-03-29)

---

**下期内容预告** 本刊 2013 年第 6 期报道专题为睡眠障碍相关性疾病,重点内容包括:睡眠与认知——不仅仅是“形而上”的问题;Prion 病与睡眠障碍;脑卒中后觉醒障碍;睡眠障碍与阿尔茨海默病交互作用机制;慢性间断性缺氧对帕金森病模型小鼠认知功能及海马神经元结构的影响;缺血性卒中合并阻塞性睡眠呼吸暂停综合征对血压节律影响的临床研究;重复经颅磁刺激对抑郁障碍患者睡眠质量改善的临床研究