

• 论著 •

安宫牛黄丸对阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者
血中食欲素 A、瘦素及神经肽 Y 的影响

周 颖, 许先荣, 李玉花, 许 琳

(浙江省立同德医院呼吸内科, 浙江 杭州 310012)

【摘要】 目的 观察安宫牛黄丸对阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(OSAHS)患者血中食欲素 A (Orexin-A)、神经肽 Y(NPY)和瘦素(Leptin)的影响。**方法** 选择经多导睡眠图仪行多导睡眠监测(PSG)确诊的轻、中度 OSAHS 患者 50 例,随机分为两组。治疗组 25 例给予安宫牛黄丸 1 丸,睡前服,每日 1 次,治疗 30 d;对照组 25 例不给予任何治疗。治疗前后用放射免疫法和酶联免疫吸附法分别检测血浆食欲素 A、NPY 和血清瘦素水平,并进行夜间睡眠监测。**结果** 与对照组比较,治疗组治疗后患者睡眠呼吸暂停低通气指数(AHI)、觉醒指数明显减少[(16.33±3.57)次/h 比 (22.23±9.98)次/h, (103.58±32.90)次/s 比 (127.89±42.78)次/s, $P<0.01$ 和 $P<0.05$],平均经皮血氧饱和度(MSpO₂)和最低经皮血氧饱和度(LSpO₂)明显增加(0.950±0.032 比 0.934±0.048, 0.830±0.041 比 0.826±0.127, $P<0.01$ 和 $P<0.05$),Ⅲ+N 期睡眠百分比、鼾声指数和最长呼吸暂停时间均无差异。激素水平测定结果显示,治疗组治疗后食欲素 A、瘦素水平较对照组明显降低($P<0.01$ 和 $P<0.05$),而 NPY 无明显差异($P>0.05$)。相关性分析表明,OSAHS 患者食欲素 A、瘦素和 NPY 与 AHI($r_1=0.445, r_2=0.480, r_3=0.454$)、觉醒指数($r_1=0.613, r_2=0.510, r_3=0.479$)均呈正相关($P<0.05$ 或 $P<0.01$),食欲素 A 与 MSpO₂ 和 LSpO₂ 呈负相关($r_1=-0.666, P_1<0.01, r_2=-0.513, P_2<0.05$)。**结论** 安宫牛黄丸能够降低轻、中度 OSAHS 患者血中食欲素 A、瘦素的水平,从而改善 OSAHS 患者的预后。

【关键词】 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征; 食欲素 A; 瘦素; 神经肽 Y; 安宫牛黄丸

中图分类号:R285.6;R364.4 文献标识码:A 文章编号:1008-9691(2008)06-0353-04

The impact of Angong Niu Huang Wan (安宫牛黄丸) on orexin-A, Leptin and neuropeptide Y in patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome ZHOU Ying, XU Xian-rong, LI Yu-hua, XU Lin. The Tongde Hospital of Zhejiang Province, Hangzhou 310012, Zhejiang, China

【Abstract】 Objective To observe the impact of Angong Niu Huang Wan (安宫牛黄丸) on orexin-A, neuropeptide Y (NPY) and Leptin in patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome (OSAHS). **Methods** Total 50 mild and moderate cases of OSAHS which were definitely diagnosed by the results of polysomnogram's monitoring were selected and randomly divided into treatment group and control group (each $n=25$). The treatment group took one pill of Angong Niu Huang Wan everyday before sleep for 30 days, while the control group received no treatment. Then the levels of orexin-A, NPY and Leptin were tested by radio-immune assay and enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) to compare the changes of 3 indexes before and after the treatment and compare the result differences between the two groups. **Results** Compared with the control group, after treatment, apnea hypopnea index (AHI) and arousal index of treatment group were obviously decreased [(16.33±3.57) times/h vs. (22.23±9.98) times/h, (103.58±32.90) times/s vs. (127.89±42.78) times/s], the average pulse oximetric saturation (MSpO₂) and the lowest pulse oximetric saturation (LSpO₂) were significantly increased (0.950±0.032 vs. 0.934±0.048, 0.830±0.041 vs. 0.826±0.127, $P<0.05$ or $P<0.01$), but the percent of Ⅲ and N stage sleep, snore index and the longest sleep apnea time had no marked disparity. Compared with the control group, the results of hormone determination indicated that the levels of orexin-A, Leptin obviously decreased in the treatment group ($P<0.01$ and $P<0.05$), except NPY, which had no obvious disparity ($P>0.05$). The correlative analyses indicated that the levels of orexin-A, Leptin and NPY in the patients of OSAHS had positive correlations with AHI ($r_1=0.445, r_2=0.480, r_3=0.454$) and awareness index ($r_1=0.613, r_2=0.510, r_3=0.479, P<0.05$ or $P<0.01$), while the level of orexin-A had negative correlations with MSpO₂ and LSpO₂ ($r_1=-0.666, P_1<0.01; r_2=-0.513, P_2<0.05$). **Conclusion** Angong Niu Huang Wan can cut down the levels of orexin-A and Leptin in patients with OSAHS mild and moderate in degree obviously, and improve the prognosis in the patients of OSAHS.

【Key words】 obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome; orexin-A; Leptin; neuropeptide Y; Angong Niu Huang Wan

阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(OSAHS)多发于肥胖者,一般患者存在多种激素水平的代谢异常,严重影响了各重要脏器的功能。近年来大量研究发现,OSAHS 患者存在食欲素 A (Orexin-A)、瘦素(Leptin)和神经肽 Y(NPY)等的变化^[1]。同时我们在临床上观察到,安宫牛黄丸对 OSAHS 患者的上述指标也有影响,故对 OSAHS 患者进行了上述指标的检测,现将观察结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料:选择 2005 年 1 月—2006 年 12 月我院门诊及住院患者,经多导睡眠图仪(美国邦德)行多导睡眠监测(PSG)确诊为 OSAHS,并且睡眠呼吸暂停低通气指数(AHI)为 5~40 次/h(诊断符合中华医学会呼吸病学分会睡眠呼吸疾病学组制定的诊断标准^[2])的 50 例不接受手术和呼吸机治疗的轻、中度患者,按随机原则分为治疗组及对照组。治疗组 25 例中男 20 例,女 5 例;年龄 35~67 岁,平均(51.5±10.1)岁;体质指数(BMI)为(27.5±3.8)kg/m²;AHI 为(23.35±10.57)次/h。对照组 25 例中男 20 例,女 5 例;年龄 32~63 岁,平均(49.5±12.1)岁;BMI 为(26.5±2.3)kg/m²;AHI 为(21.63±8.15)次/h。所有患者无慢性呼吸循环疾病,无神经系统疾病,无内分泌代谢疾病,无外伤史。两组患者年龄、BMI 及 AHI 比较差异无统计学意义(P 均>0.05),有可比性。

1.2 治疗方法:治疗组给予安宫牛黄丸(北京同仁堂提供)1 丸,睡前服,每日 1 次,治疗 30 d。对照组不给予任何干预。两组均于 30 d 后复查。

1.3 检测指标及方法:采用多导睡眠图仪对所有患者进行夜间睡眠呼吸监测 7 h 以上,30 d 后再次行 PSG 监测,分别记录各期睡眠占总睡眠时间的百分比、觉醒时间、最长呼吸暂停时间、觉醒指数、最低经皮血氧饱和度(LSpO₂)和平均经皮血氧饱和度(MSpO₂)。所有患者行两次 PSG 监测后,均于晨起空腹采静脉血 8 ml,置于乙二胺四乙酸(EDTA)抗

凝管中,摇匀后倒入加有抑肽酶(aprotinin)的试管中,再次摇匀低温离心后,置-70℃保存备测。采用放射免疫法测定血浆食欲素 A 水平,试剂盒由美国 Phoenix 公司提供;用酶联免疫吸附法(ELISA)测定血浆 NPY 水平,试剂盒由美国 Peninsla Caboia-tories NE 公司提供;用放射免疫法测定血清瘦素水平,试剂盒由解放军总医院科技开发中心放免所提供。所有标本均严格按试剂盒要求检测。

1.4 统计学方法:数据以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用方差分析,配对 t 检验,相关分析采用线性相关分析法, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 激素水平测定结果(表 1):与对照组比较,治疗组治疗后食欲素 A、瘦素水平明显降低($P < 0.01$ 和 $P < 0.05$),而 NPY 无明显差异($P > 0.05$)。

表 1 两组患者治疗前后激素水平检测结果比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	食欲素 A (ng/L)	瘦素 (mmol/L)	NPY (ng/L)
治疗组	治前	25	10.23±1.78	15.80±2.58	65.81±14.29
	治后	25	7.69±1.58 ^{bd}	14.02±2.35 ^{ac}	61.36±18.48
对照组	治前	25	9.58±3.88	14.60±3.80	66.12±17.36
	治后	25	9.14±3.83	14.07±4.34	62.64±19.59

注:与本组治前比较,^a $P < 0.05$,^b $P < 0.01$;与对照组同期比较,^c $P < 0.05$,^d $P < 0.01$

2.2 睡眠监测结果(表 2):与对照组比较,治疗组治疗后 AHI、觉醒指数明显减少($P < 0.01$ 和 $P < 0.05$),LSpO₂ 和 MSpO₂ 明显增加($P < 0.05$ 和 $P < 0.01$),而最长呼吸暂停时间、鼾声指数和 III+IV 期睡眠占总睡眠时间的百分比均无明显差异(P 均>0.05)。

2.3 相关系数分析(表 3):OSAHS 患者食欲素 A、瘦素和 NPY 与 AHI、觉醒指数均呈正相关($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);食欲素 A 与 MSpO₂ 和 LSpO₂ 均呈负相关($P < 0.01$ 和 $P < 0.05$);瘦素、NPY 与 MSpO₂ 无相关性(P 均>0.05)。

表 2 两组患者治疗前后睡眠监测数据结果比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	AHI (次/h)	LSpO ₂	MSpO ₂	最长呼吸暂停时间(s)	觉醒指数 (次/s)	鼾声指数	III+IV 期睡眠 百分比(%)
治疗组	治前	25	21.63±8.15	0.785±0.058	0.919±0.044	29.53±8.30	131.00±37.11	333.32±217.38	8.18±4.59
	治后	25	16.33±3.57 ^{bd}	0.830±0.041 ^{ac}	0.950±0.032 ^{bd}	27.17±8.70	103.58±32.90 ^{ac}	279.44±223.78	7.43±2.39
对照组	治前	25	23.81±11.99	0.791±0.072	0.926±0.045	29.57±9.06	129.06±40.85	323.78±291.97	7.92±4.77
	治后	25	22.23±9.98	0.826±0.127	0.934±0.048	29.40±15.16	127.89±42.78	304.81±207.05	7.11±4.73

注:与本组治前比较,^a $P < 0.05$,^b $P < 0.01$;与对照组同期比较,^c $P < 0.05$,^d $P < 0.01$

作者简介:周 颖(1977-),女(汉族),浙江省人,医学硕士,主治医师,Email:zhouyingxiehe2008@yahoo.cn.

表 3 50 例 OSAHS 患者各指标相关分析 r 值

指标	AHI	觉醒指数	MSpO ₂	LSpO ₂
食欲素 A	0.445 ^a	0.613 ^b	-0.666 ^b	-0.513 ^a
瘦素	0.480 ^a	0.510 ^a	-0.403	-0.378
NPY	0.454 ^a	0.479 ^a	-0.386	-0.312

注:^a $P<0.05$,^b $P<0.01$

3 讨论

OSAHS 患者由于其上气道解剖学异常、神经反射功能减弱和失调及呼吸中枢对低氧和高二氧化碳刺激阈值改变^[3-4],引起连锁性的病理生理反应,如上气道的收缩、狭窄,进行性逐渐加重的低氧血症,睡眠中的自主活动和脑电觉醒或微觉醒反应导致睡眠片段等^[5]。食欲素是下丘脑合成的一种具有重要调节功能的神经肽,分 A、B 两型,食欲素 A 含 33 个氨基酸的多肽,是存在于神经元囊泡中的一种神经递质或调质^[6]。近年来大量资料显示,OSAHS 患者血浆食欲素 A 水平升高可能与夜间低氧、睡眠间断有关^[7]。瘦素是瘦素基因即肥胖基因 (obese gene, OB 基因) 产生的一种多肽激素,由白色脂肪细胞分泌,167 个氨基酸组成的蛋白质。潘海燕等^[8]研究表明,瘦素与呼吸总阻抗、气道总阻力、中心气道阻力、中心阻力等反映气道阻力的相关参数呈显著正相关,与 1 秒用力呼气容积、惯性阻力之和呈显著负相关。O'donnell 等^[9]发现瘦素在 OSAHS 中起阻止呼吸抑制的作用,OSAHS 患者随着 AHI 的增加,血浆瘦素水平明显升高。NPY 分布在中枢和周围神经系统中,是非肾上腺素能非胆碱能神经系统 (NANC) 兴奋性感觉神经肽的递质。有研究表明 NPY 在 OSAHS 患者血浆中高表达^[10]。本观察显示,OSAHS 患者食欲素 A、瘦素和 NPY 与 AHI、觉醒指数呈正相关,且食欲素 A 与 MSpO₂ 和 LSpO₂ 呈负相关,这与上述报道一致。

中医学认为,OSAHS 属中医“鼾眠”、“打鼾”等范畴,痰湿内生是其重要的发病因素^[11],故可用化痰法治疗睡眠呼吸疾病。安宫牛黄丸源自清代吴鞠通《温病条辨》,由牛黄、水牛角浓缩粉、麝香、珍珠、朱砂、雄黄、黄连、黄芩、栀子、郁金、冰片等组成,具有清热解毒、豁痰开窍的功效。据中医理论,临证以安宫牛黄丸治疗奇难杂症,其病机突出“痰”字,有醒脑、控制惊厥和抽搐的作用,可减少呼吸暂停及其症状^[12],表明安宫牛黄丸可治疗 OSAHS。

现代药理研究表明,安宫牛黄丸有抗惊厥、降低机体耗氧量等作用^[13]。高俊玉等^[14]发现安宫牛黄丸能将脑干、丘脑及皮质等脑区的神经元活化,并且发

现了下丘脑、杏仁核、隔核等部位有相当数量的神经元被标记,说明安宫牛黄丸可能对脑干、皮质、下丘脑中中枢神经系统起直接作用,也可能通过调节交感神经内分泌系统发挥作用。本研究显示,轻、中度 OSAHS 患者经安宫牛黄丸治疗 30 d 后 AHI 和觉醒指数明显降低,MSpO₂ 和 LSpO₂ 显著升高,夜间低氧得到明显纠正。安宫牛黄丸不仅使睡眠质量明显改善,且血中食欲素 A、瘦素水平较治疗前显著降低,表明安宫牛黄丸可能通过降低机体耗氧量减轻低氧血症,调节交感神经内分泌系统引起血清瘦素水平降低,并作用于下丘脑,使下丘脑后部的食欲素神经元受到刺激,降低了血浆食欲素 A 的水平。这可能是该药治疗 OSAHS 的机制之一。而血浆 NPY 水平较治疗前无明显改变可能与安宫牛黄丸对 NANC 这一神经系统无明显作用有关。

近年来随着临床的广泛重视和检查诊断的深入,我国 OSAHS 的发病率不断增加。本组均为不能耐受呼吸机、不能承担呼吸机费用、不愿接受手术或呼吸机治疗的患者,结果显示安宫牛黄丸能够降低轻、中度 OSAHS 患者血中食欲素 A、瘦素的水平,为中医药治疗 OSAHS 开辟一条新的途径。但是由于安宫牛黄丸中的朱砂和雄黄含有硫化汞和硫化砷等毒性成分,不宜大量或长期使用,故其远期疗效还有待于进一步的临床验证。

参考文献

[1] 徐春明,朱晔涵.持续气道正压通气治疗对阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者体内激素水平的影响[J].国际呼吸杂志,2006,26(12):888-890.

[2] 中华医学会呼吸病学分会睡眠呼吸疾病学组.阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征诊治指南(草案)[J].中华结核和呼吸杂志,2002,25(4):195-198.

[3] 陈宝元,陈光道,杜文彬,等.阻塞性睡眠呼吸暂停综合征合并慢性阻塞性肺疾病呼吸衰竭 2 例[J].中国危重病急救医学,1999,11(2):127.

[4] Fogel RB, Malhotra A, White DP. Sleep. 2: pathophysiology of obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome [J]. Thorax, 2004, 59(2):159-163.

[5] 王珩,梁静.阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征饮酒后昏迷 1 例[J].中国危重病急救医学,2008,20(5):286.

[6] 熊雯,于常声,周建华. Orexin (Hypocretin) 研究新进展[J].医学综述,2002,10(8):565-567.

[7] 廖雪梅,余勤.阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者血浆食欲素 A 水平的变化及意义[J].中华结核和呼吸杂志,2005,28(6):368-371.

[8] 潘海燕,卢小卓,汪得喜,等.慢性阻塞性肺疾病急性加重患者瘦素-胰岛素抵抗与肺功能的相关研究[J].中国危重病急救医学,2007,19(9):519-521.

[9] O'donnell CP, Schaub CD, Haines AS, et al. Leptin prevents respiratory depression in obesity [J]. Am J Respir Crit Care Med, 1999, 159 (5 Pt 1):1477-1484.

- [10] Barceló A, Barbé F, Llopart E, et al. Neuropeptide Y and leptin in patients with obstructive sleep apnea syndrome: role of obesity[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2005, 171(2): 183-187.
- [11] 李建生, 李素云. 中医药治疗睡眠呼吸暂停综合征述评[J]. 辽宁中医学院学报, 2003, 5(1): 60-62.
- [12] 慈书平, 吴阿元, 王兴元, 等. 中西医结合治疗睡眠呼吸暂停综合征 50 例[J]. 中国中西医结合急救杂志, 1996, 3(4): 158-159.
- [13] 潘华新, 王培训, 王宁生. 安宫牛黄丸及其类方临床应用概况[J]. 新中医, 2001, 33(12): 64-66.
- [14] 高俊玉, 刘少君, 张静, 等. 安宫牛黄丸对大鼠中枢神经元的活化作用[J]. 中国中医基础医学杂志, 1998, 4(3): 30.
- (收稿日期: 2008-01-10 修回日期: 2008-10-10)
(本文编辑: 李银平)

• 经验交流 •

参麦注射液与心先安注射液治疗冠心病伴左心功能不全的疗效比较

王继仁

(大同电力机车有限责任公司医院, 山西 大同 037038)

【关键词】 参麦注射液; 心先安注射液; 冠心病; 心脏功能; 心功能不全; 脉冲多普勒超声仪

中图分类号: R285.6 文献标识码: B 文章编号: 1008-9691(2008)06-0356-01

采用参麦注射液治疗冠心病伴左心功能不全患者, 评价其临床效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料: 选择符合世界卫生组织(WHO)诊断标准的 50 例冠心病患者, 经多普勒超声检查确诊为左心室舒张功能不全。参麦注射液组 30 例中男 18 例, 女 12 例; 年龄 48~68 岁, 平均 56 岁; 按美国纽约心脏协会(NYHA)心功能分级, 心功能不全Ⅱ级 28 例, Ⅲ级 2 例; 合并心肌梗死 8 例, 高血压 11 例。心先安注射液组 20 例中男 13 例, 女 7 例; 年龄 49~67 岁, 平均 54 岁; 心功能不全Ⅱ级 18 例, Ⅲ级 2 例; 合并心肌梗死 5 例, 高血压 7 例。两组一般资料比较差异均无统计学意义(P 均 >0.05), 有可比性。

1.2 给药方法及观察指标: 两组基础治疗相同。参麦组加用参麦注射液, 心先安组加用心先安注射液, 两组均连用 10 d, 用药前 3 d 停用影响心功能的其他药物, 用药前后检测左室舒张末期内径(LVDD)、收缩末期内径(LVDS), 计算左室射血分数(LVEF)、短轴缩短率(Δ FS)。同步记录心电图, 测定左室舒张早期血流充盈速度峰值(PE)、左室舒张晚期血流充盈速度峰值(PA)及舒张早期、晚期-速度曲线下面积积分(ES 和 AS), 并计算 PE/PA、AS/ES 比值。采用超声心动图测定主动脉直径、每搏量(SV)、心排血量(CO)、心脏指数(CI)、心率(HR)。用药前后进行血常规、尿常

作者简介: 王继仁(1960-)男(汉族), 山西省人, 副主任医师。

表 1 两组患者用药前后左心收缩与舒张功能的变化比较($\bar{x} \pm s_x$)

组别	例数	SV(ml)	HR(次/min)	CO(L/min)	LVEF	CI(ml·s ⁻¹ ·m ⁻²)	Δ FS(%)
参麦组	治前	30	50±8	85±14	3.3±0.8	0.43±0.08	46.7±1.1
	治后	30	63±7 ^b	80±12 ^a	4.5±1.4 ^b	0.51±0.09 ^b	65.2±3.0 ^b
	差值		13±9	-5±8	1.2±1.4	0.08±0.06	19.4±4.0
心先安组	治前	20	53±14	87±16	3.1±1.7	0.43±0.09	48.0±4.0
	治后	20	56±22	89±15	4.5±1.6 ^b	0.48±0.10 ^a	63.0±7.0 ^b
	差值		3±7	2±9	1.4±1.7	0.05±0.09	15.0±6.0
组别	例数	PE(cm/s)	ES(cm)	PA(cm/s)	AS(cm)	PE/PA 比值	AS/ES 比值
参麦组	治前	30	38±10	4.8±1.3	57±18	4.9±0.8	0.69±0.27
	治后	30	56±16 ^b	7.6±0.9 ^b	54±19 ^a	5.2±0.1	1.09±0.39 ^b
	差值		18±9	2.8±1.3	-3±10	0.3±2.0	0.04±0.24
心先安组	治前	20	40±9	5.1±1.9	59±11	6.0±2.5	0.68±0.24
	治后	20	44±10	4.1±1.3	62±14	5.9±1.9	0.72±0.21
	差值		4±10 ^c	-1.0±1.2	3±8	-0.1±1.4	0.04±0.05 ^c

注: 与本组治前比较, ^a $P<0.05$, ^b $P<0.01$; 与参麦组差值比较, ^c $P<0.01$

规、电解质、血糖、血脂、肝功能、肾功能等检查。

1.3 统计学处理: 检测数据以均数±标准误($\bar{x} \pm s_x$)表示, 采用 t 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 左心收缩功能(表 1): 参麦组治疗后, HR 减慢, SV、CO、LVEF、CI、 Δ FS 值增加(P 均 <0.01), 表明心室泵血功能显著改善; 心先安组治疗后 CO、LVEF、CI 和 Δ FS 值明显增加($P<0.05$ 或 $P<0.01$), 表明左心收缩功能有明显改善, 两组差值比较差异均无统计学意义。

2.2 左心舒张功能(表 1): 参麦组治疗后 PE、ES 和 PE/PA 比值均明显增加(P 均 <0.01), 表明左心舒张功能显著改善; 心先安组治疗前后各指标差异无

统计学意义(P 均 >0.05)。

3 讨论

心先安为新型的非洋地黄类正性肌力药物。超声心动图观察到, 心先安对左心收缩功能有改善, 而对左心舒张功能疗效不明显。参麦注射液由红参、麦冬组成, 两药合用有益气固脱、养阴生津的作用。超声心动图观察到, 使用参麦注射液治疗后, 不仅能改善左室收缩功能, 而且对舒张功能也有疗效。这主要是由于参麦注射液能减慢 HR, 使心室充盈时间延长, 从而改善了左心室的顺应性, 使 PE 增大, ES 增加, 导致左心舒张早期功能得到改善。因此, 参麦注射液对冠心病伴左心功能不全的疗效较好。

(收稿日期: 2008-02-20)

修回日期: 2008-10-12)

(本文编辑: 李银平)