

· 老年人睡眠障碍专栏 ·

通心络胶囊对老年睡眠期陈-施呼吸患者呼吸的影响

蔡松泉¹, 张希龙²(¹ 南京大学附属鼓楼医院神经科, 南京 210008; ² 南京医科大学第一附属医院呼吸科睡眠中心, 南京 210029)

【摘要】 目的 观察通心络胶囊对老年睡眠期陈-施呼吸(CSR)患者的影响。方法 根据多导睡眠图监测(PSG)结果, 除外心力衰竭病因者, 入选老年睡眠期 CSR 患者 30 例, 按呼吸暂停低通气指数分为轻度($n=11$)、中度($n=9$)及重度($n=10$)CSR 组, 均予口服通心络胶囊 2 粒/次, 3 次/d, 共 30 d。分析治疗前后 PSG 指标及症状的变化及与日间嗜睡程度的相关关系。日间嗜睡程度以 Epworth 嗜睡评分(ESS)评定。结果 通心络胶囊治疗前后比较显示, 3 组中仅重度组呼吸暂停低通气指数显著降低[(37.4±4.3) vs (30.8±4.5), $P<0.05$]; 3 组的日间 ESS 均有改善($P<0.05$), 轻度组由(8.8±2.0)降低到(6.0±1.9), 中度组由(10.7±2.1)降至(8.0±2.3), 重度组由(13.4±2.4)降至(10.2±3.0)。相关性分析显示轻度组 ESS 与微觉醒指数呈正相关($r=0.775$, $P<0.05$), 而中重度组日间嗜睡评分与最低血氧饱和度呈负相关(分别为 $r=-0.751$, $P<0.05$; $r=-0.739$, $P<0.05$)。结论 通心络胶囊可改善老年睡眠期 CSR 者的日间嗜睡症状, 可能部分降低重度老年睡眠期 CSR 的呼吸暂停低通气指数。

【关键词】 老年人; 陈-施呼吸; 日间嗜睡; 通心络**【中图分类号】** R56**【文献标识码】** A**【文章编号】** 1671-5403(2011) 01-0025-04

Effects of Tongxinluo capsules on respiration of the elderly with Cheyne-Stoke respiration during sleep

Cai Songquan¹, Zhang Xilong²(¹Department of Neurology, Affiliated Drum Tower Hospital of Nanjing University, Nanjing 210008; ²Department of Respiratory Diseases, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China)

【Abstract】 Objective To observe the effects of Tongxinluo capsules on the elderly patients with Cheyne-Stoke respiration (CSR) during sleep. **Methods** According to the results of polysomnography, 30 elderly patients with nocturnal CSR but without heart failure were recruited and divided into mild ($n=11$), moderate ($n=9$) and severe ($n=10$) CSR groups. Tongxinluo was used at the dosage of 2 capsules each time, three times a day for successive 30 days. Epworth sleepiness score (ESS), polysomnographic parameters, and clinical features were compared before and after the treatment. Their correlation with daytime sleepiness was analyzed. **Results** Apnea-hypopnea index(AHI) was statistically decreased after treatment only in severe CSR group [(37.4±4.3) vs (30.8±4.5), $P<0.05$]. ESS showed a significant improvement in all groups [(8.8±2.0) vs (6.0±1.9) in mild CSR group; (10.7±2.1) vs (8.0±2.3) in moderate CSR group and (13.4±2.4) vs (10.2±3.0) in severe CSR group, $P<0.05$]. Correlation analysis demonstrated that the ESS was positively correlated with arousal index in mild CSR group($r=0.775$, $P<0.05$), and negatively correlated with the minimal oxygen saturation in moderate and severe CSR groups ($r=-0.751$, -0.739 respectively, $P<0.05$). **Conclusions** Tongxinluo capsules could alleviate excessive daytime sleepiness in the elderly with CSR during sleep, and might partially reduce the AHI in the elderly with severe CSR.

【Key words】 aged; Cheyne Stoke respiration; excessive daytime sleepiness; Tongxinluo

陈-施氏呼吸(Cheyne-Stoke respiration, CSR)以潮气量周期性渐进性减弱-消失-增强为特征, 是一种周期性的中枢性睡眠呼吸紊乱, 在老年人中时常可见。在中青年中 CSR 以心力衰竭为最主要病因, 但在老年人中常常与脑供血不足有关^[1, 2]。由于 CSR 所致的夜间间歇性低氧和睡眠片段化, 常常引起和

加重脑缺血老年患者的日间嗜睡、认知障碍以及个性的改变。而对于造成日间嗜睡的原因目前仍存在争议。目前对于 CSR 的治疗疗效最为肯定的是气道内正压通气, 但是我们在临床工作中发现老年睡眠期 CSR 患者对气道正压通气的长期治疗依从性偏差, 故根据老年睡眠期 CSR 的常见原因, 探讨通心络胶

囊这一具有活血化淤、改善脑血液循环功能的制剂对老年睡眠期 CSR 患者呼吸暂停低通气指数(apnea hypopnea index, AHI)及日间嗜睡等的影响。

1 对象与方法

1.1 对象

就诊于南京市鼓楼医院神经科门诊, 进行整夜多导睡眠图监测(polysomnography, PSG)确诊为 CSR 的患者, 入选者符合下列条件: (1) 既往无心力衰竭病史; (2) 无阻塞性睡眠呼吸暂停综合征; (3) 近 3 个月无脑卒中发作; (4) 不伴有慢性阻塞性肺疾病; (5) 无肝肾基础疾患; (6) 除抗高血压药物及降糖药外, 无其他合并用药; (7) 所有患者均知情同意; (8) 经医院伦理委员会批准。

符合上述条件的入选患者 30 例, 年龄 73 ± 6 岁, 其中男 21 例, 女 9 例。根据 CSR 病情分度^[3], $5 \leq \text{AHI} \leq 15$ 为轻度, $15 < \text{AHI} \leq 30$ 为中度, $\text{AHI} > 30$ 为重度, 分为: 轻度组 11 例, 中度组 9 例, 重度组 10 例。

1.2 给药方案

本试验 30 例入选患者均口服通心络胶囊(国药准字 Z19980015), 每次 2 粒, 每日 3 次, 连续应用 30 d 后复查各项指标。

1.3 观察指标

1.3.1 主观症状 包括白天嗜睡情况、夜间憋醒情况、晨起头痛和疲劳等, 其中白天嗜睡情况根据 Epworth 嗜睡评分量表^[4]得出。

1.3.2 整夜 PSG 监测 在睡眠呼吸实验室进行 7 h PSG 监测(Compumetics S 型多导睡眠图监测系统, Compumetics Inc, 澳大利亚)获取睡眠状态相关指标: AHI、最长呼吸暂停时间、夜间平均血氧饱和度(mean oxygen saturation, MSaO_2)、夜间最低血氧饱和度(minimal oxygen saturation, MinSaO_2)、睡眠期间血氧饱和度低于 90% 的时间占总睡眠时间的百分比(T90)、微觉醒指数(arousal index, ArI), 以上指标均经过计算机自动计算分析及人工校正。

1.4 统计学处理

采用 SPSS11.5 统计软件进行统计分析, ESS 嗜

睡量表评分及 PSG 参数以 $\bar{x} \pm s$ 方式表示, 行配对样本 t 检验; 对于有代表性的数据进行 Pearson 相关分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组研究对象的基本资料

30 例患者, 轻度组 11(男 9, 女 2)例, 年龄(70 ± 7)岁, 中度组 9(男 8, 女 1)例, 年龄(72 ± 7)岁, 重度组 10(男 9, 女 1)例, 年龄(74 ± 6)岁。三组患者的年龄($F = 1.237$, $P = 0.368$)、性别($\chi^2 = 0.423$, $P = 0.577$)无统计学差异。

2.2 口服通心络胶囊治疗后主观症状变化情况

2.2.1 患者自诉主观症状的变化 30 例患者在用药过程中, 未发现与本药相关的副作用。主要的症状变化见表 1。

2.2.2 治疗前后嗜睡评分变化 三组研究对象经治疗后 ESS 均较前降低, 且均有统计学意义(表 2)。

表 1 治疗后自诉主观症状变化 (n)

主观症状变化	轻度组	中度组	重度组
白天精神状态较前好转、注意力较前集中	5	6	6
晨起头疼缓解	4	5	7
晨起疲劳缓解	4	5	7
无任何主观变化	6	4	3

表 2 三组研究对象治疗前后 ESS 评分的变化 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	治疗前 ESS	治疗后 ESS	t	P
轻度组	11	8.3 ± 2.0	6.3 ± 2.0	-2.45	0.026
中度组	9	10.3 ± 2.1	8.0 ± 2.4	-2.36	0.030
重度组	10	14.4 ± 2.8	11 ± 3.1	-2.97	0.008

2.3 通心络胶囊治疗前后睡眠相关指标的比较

三组治疗前后 PSG 监测提示与治疗前相比, 轻度及中度组中 AHI、 MinSaO_2 、ArI 于治疗后均未见明显变化(均 $P > 0.05$; 表 3, 表 4)。而重度组中发现仅 AHI 于治疗 1 个月时较治疗前显著降低($P < 0.05$; 表 5)。

表 3 轻度组治疗前后 PSG 参数的比较

(n=11, $\bar{x} \pm s$)

时间	AHI	最长呼吸暂停时间 (min)	MinSaO_2	MSaO_2	T90(%)	N1期(%)	N2期(%)	N3期(%)	REM期(%)	ArI (n/h)
治疗前	10 ± 4	0.64 ± 0.21	86.1 ± 2.5	94.9 ± 1.3	0.32 ± 0.14	37 ± 13	33 ± 14	14 ± 7	16 ± 7	10 ± 4
治疗后	10 ± 4	0.63 ± 0.26	87.2 ± 2.7	95.4 ± 1.5	0.30 ± 0.14	38 ± 16	31 ± 12	18 ± 9	12 ± 6	8 ± 3
t	0.181	-0.788	0.890	0.85	-0.255	0.212	-0.365	-1.228	-1.511	-0.890
P	0.851	0.474	0.383	0.40	0.799	0.836	0.725	0.223	0.131	0.383

注: AHI: 呼吸暂停低通气指数; MinSaO_2 : 夜间最低血氧饱和度; MSaO_2 : 夜间平均血氧饱和度; T90: 睡眠期间血氧饱和度低于 90% 的时间占总睡眠时间的百分比; REM: 快速动眼期; ArI: 微觉醒指数

表 4 中度组治疗前后 PSG 参数的比较

(n=9, $\bar{x} \pm s$)

时间	AHI	最长呼吸暂停时间 (min)	MinSaO ₂	MSaO ₂	T90%	N1期(%)	N2期(%)	N3期(%)	REM期(%)	ArI(n/h)
治疗前	23±6	0.78±0.38	83±4	94.9±1.2	1.3±0.4	46±16	26±8	15±7	14±6	19±5
治疗后	21±5	0.75±0.29	85±3	94.5±2.6	1.4±0.4	41±15	27±8	22±8	10±4	17±6
<i>t</i>	-0.97	-0.270	1.430	-0.680	-0.771	-0.690	0.344	-0.534	-0.415	-0.880
<i>P</i>	0.344	0.793	0.171	0.515	0.440	0.504	0.739	0.593	0.678	0.394

注: AHI: 低通气指数; MinSaO₂: 夜间最低血氧饱和度; MSaO₂: 夜间平均血氧饱和度; T90: 睡眠期间血氧饱和度低于 90%的时间占总睡眠时间的百分比; REM: 快速动眼期; ArI: 微觉醒指数

表 5 重度组治疗前后睡眠呼吸事件的比较

(n=10, $\bar{x} \pm s$)

时间	AHI	最长呼吸暂停时间 (min)	MinSaO ₂	MSaO ₂	T90%	N1期(%)	N2期(%)	N3期(%)	REM期(%)	ArI(n/h)
治疗前	37±4	1.20±0.33	78±5	93.4±1.9	4.8±1.1	43±16	37±13	8.6±4	11.1±2.9	31±4
治疗后	31±5	0.98±0.19	80±5	92.9±3.1	4.6±1.1	46±13	35±13	8.5±4	9.5±2.7	32±8
<i>t</i>	1.057	-1.830	1.14	-0.965	-1.889	-1.211	0.205	-1.809	-0.664	0.519
<i>P</i>	0.046	0.084	0.27	0.360	0.059	0.257	0.652	0.089	0.517	0.615

注: AHI: 呼吸暂停低通气指数; MinSaO₂: 夜间最低血氧饱和度; MSaO₂: 夜间平均血氧饱和度; T90: 睡眠期间血氧饱和度低于 90%的时间占总睡眠时间的百分比; REM: 快速动眼期; ArI: 微觉醒指数

2.4 主观症状与客观指标的相关性分析

上述结果表明, 三组研究对象经通心络胶囊治疗后, 在主观症状上反映日间嗜睡程度的 ESS 评分三组均较前有改善, 而在获得的客观指标中有变化的指标三组不尽相同。故此, 作者将治疗前的 ESS 评分与有变化的指标进行了相关性分析, 得出如下结果: 轻度组治疗前 ESS 评分与 ArI 呈正相关($r=0.805$, $P=0.016$), 中度组治疗前 ESS 评分与 MinSaO₂ 呈负相关($r=-0.749$, $P=0.02$), 重度组治疗前 ESS 评分与 MinSaO₂ 呈负相关($r=-0.745$, $P=0.013$)。

3 讨论

CSR 是一种常见的中枢性周期性睡眠呼吸障碍, 日间嗜睡是 CSR 患者的主要临床表现之一。目前认为脑供血不足是老年 CSR 的常见原因之一^[1,2]。对于 CSR 的治疗目前疗效最为肯定的是气道正压通气, 但由于需要长期治疗, 其依从性常受到限制。故而对于该部分患者需要探讨其他的治疗方案。

追溯本研究入组患者病史, 30 例患者均有不同程度的脑腔隙性梗死史, 部分还有脑梗死病史, 其中轻度组有 3 例, 中度组有 5 例, 重度组有 6 例发生过脑梗死, 均经过住院治疗恢复。

本研究选用通心络胶囊, 因该中成药主要由人参、水蛭、全蝎、土元、蜈蚣、赤芍、蝉衣等组成, 具有益气通络、活血化瘀的功能, 能降低血液黏度, 抑制血小板聚集, 改善血液高凝状态, 提高缺氧耐

受力。且能扩张血管, 降低脑血管阻力, 改善脑循环, 常用于治疗缺血性心脑血管疾病, 且不良反应少, 对肝肾功能无明显影响^[5,6]。虽然通心络的说明书中并无治疗陈-施呼吸的适应证, 但其改善脑血液循环的作用是比较明确的。

本研究观察三组患者应用通心络胶囊后的主观反应, 结果表明, 这三组研究对象应用通心络胶囊 30 d 后, 主要的症状变化包括白天精神状态好转、嗜睡改善、注意力集中、晨起头痛缓解、疲劳缓解, 其中白天嗜睡应用 ESS 量表进行了量化, 发现三组研究对象 ESS 评分均有改善, 且有统计学意义。而对于客观指标三组变化不尽相同, 三组睡眠呼吸事件、睡眠结构和睡眠质量变化均不明显。故提示通心络胶囊可以改善阻塞型睡眠呼吸暂停综合征患者的日间嗜睡程度和精神状态。

在作者的研究中也对日间嗜睡的相关因素进行了分析, 结果表明, 轻度组 ESS 评分与 ArI 呈正相关, 而与 MinSaO₂ 无相关性; 而中重度组 ESS 评分与 MinSaO₂ 呈负相关, 与 ArI 无显著相关性。由此作者认为, 日间嗜睡在不同的患者中发病机制可能不同, 睡眠片段化对轻度患者起主要作用, 而低氧血症对中重度患者起主要作用。由于本研究每组的例数尚少, 要确定此结论尚需扩大样本进行研究, 但是由此作者提出日间嗜睡的机制可能不是单一的, 不同的患者也可能有不同的原因, 故而, 对于其机制的研究不应仅停留在单一的因素上, 这也为我们

将来的研究提供了新的思路。本研究结论认为,通心络胶囊可改善老年 CSR 患者的日间嗜睡症状,可能部分降低重度老年 CSR 的 AHI。该效果也许与通心络胶囊改善老年 CSR 患者的脑血液循环作用有关。本研究尚存在一定的局限性,如表 1 中显示的治疗后症状变化是依据患者的叙述,属于主观性结果,此外观察样本量较小,有待进一步扩大样本量加以验证。

【参考文献】

- [1] Johnson KG, Johnson DC. Frequency of sleep apnea in stroke and TIA patients: a meta-analysis[J]. J Clin Sleep Med, 2010, 6(2): 131-137.
- [2] Hermann DM, Siccoli M, Kirov P, *et al.* Central periodic breathing during sleep in acute ischemic stroke[J]. Stroke, 2007, 38(3): 1082-1084.
- [3] American Academy of Sleep Medicine Task Force. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research[J]. Sleep, 1999, 22(5): 667-689.
- [4] Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale[J]. Sleep, 1991, 14(6): 540-545.
- [5] 李浩, 张磊, 杨晓平. 通心络胶囊防治短暂性脑缺血发作的观察[J]. 西部医学, 2010, 22(6): 1057-1058.
- [6] 陈艳, 郑峰. 通心络胶囊治疗短暂性脑缺血发作的短期预后评价(附 138 例分析)[J]. 福建医药杂志, 2009, 31(2): 122-123.

· 消 息 ·

《老年心脏病学杂志(英文版)》征稿启事

《老年心脏病学杂志(英文版)》(*Journal of Geriatric Cardiology, JGC*, ISSN 1671-5141/CN 11-5329/R) 是由中国人民解放军总医院主管、解放军总医院老年心血管病研究所主办、科学出版社出版的国际性医学学术期刊。本刊创办于 2004 年,由王士雯院士任总编辑,目前编委会由分布在 35 个国家的 350 多位心血管专家组成。本刊是我国第一本反映老年心脏病学这一新兴学科的英文期刊,致力于国际老年心脏病学交流,特别是将国内老年心脏病学及相关领域的学术进展介绍给国外同行。开设的栏目有述评、综述、临床和基础研究论著、病例报告等。目前已被美国《化学文摘》和荷兰《医学文摘》收录,现正在积极申请加入 Pubmed Central 全文数据库。

本刊现热忱欢迎从事心脏病学及其相关领域的专家学者踊跃投稿,我们承诺来稿 1 天内必回复,30 天内给出同行评议结果。有意者,请联系我们。我们真诚期待您的关注和参与。

编辑部地址:北京市复兴路 28 号,100853

北京市西城区德胜门外大街 83 号德胜国际中心 B 座 3 层 301 室,100083

联系人:李来福

电话:010-66936756; 010-59790736-8056

传真:010-59790736-8092

Email: jgc@mail.sciencep.com; lilaifu@mail.sciencep.com; journalgc@126.com

在线投稿: <http://www.jgc301.com/ch/index.aspx>