

中药配合 CPAP 对阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征呼气冷凝液中炎症因子的影响

单琳*, 朱惠莉

(上海市华东医院呼吸科, 上海 200040)

[摘要] **目的:**探讨中药配合持续气道正压通气(CPAP)对阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(OSAHS)呼气冷凝液中炎症因子的影响及意义。**方法:**60例 OSAHS 患者随机分成观察组(CPAP + 中药组)和对照组(CPAP 组)各 30 例,另设 10 名健康人员作为健康对照组。OSAHS 组患者采用 CPAP 治疗,疗程 12 周;观察组在此基础上采用鲜竹沥口服液(20 mL/次,2 次/d)、清咽滴丸(4~6 粒,3 次/d)及冰蛹通脉含片(舌下含服,1 片/次,3 次/d),疗程 4~6 周。分别于治疗前和治疗后 3 个月收集呼出气冷凝液(EBC),检测 EBC 中的炎症指标白介素-6(IL-6),白介素-8(IL-8),肿瘤坏死因子- α (TNF- α)的变化情况。**结果:**对照组和观察组治疗前呼气冷凝液中 IL-6, TNF- α 的含量均明显高于健康对照组($P < 0.01$);治疗后两组呼吸暂停低通气指数(AHI)均明显下降($P < 0.01$),夜间最低氧饱和度均明显上升($P < 0.01$),呼出气冷凝液中 IL-6, TNF- α 的含量均较治疗前明显降低($P < 0.05$);观察组上述指标的改善优于对照组($P < 0.01$);观察组总有效率 90.0%, 优于对照组的 56.66% ($P < 0.01$)。**结论:**中药配合 CPAP 治疗 OSAHS 能达到减轻气道炎性反应,提高临床疗效。

[关键词] 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征; 白介素-6; 白介素-8; 肿瘤坏死因子- α ; 持续正压通气

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)06-0314-04

[网络出版地址] <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20130124.0926.002.html>

[网络出版时间] 2013-01-24 9:26

Treatment of CPAP Combined with Traditional Chinese Medicine for Inflammatory Factors in Exhaled Breath Condensate of Patients with Obstructives Sleep Apnea-hypopnea Syndrome

SHAN Lin*, ZHU Hui-li

(Department of Respiratory Medicine, Shanghai Huadong Hospital, Shanghai 200040, China)

[Abstract] **Objective:** To examine the effect of treatment of continuous positive airway pressure (CPAP) combined with traditional Chinese medicine on inflammation factors in exhaled breath condensate (EBC) of patients with obstructives sleep apnea-hypopnea syndrome (OSAHS). **Method:** Sixty OSAHS patients were divided into two groups: control group (CPAP group), observe group (CPAP with traditional Chinese medicine group), each 30 cases, and another 10 cases of health people as normal group. Control group was received CPAP and observation group received CPAP with traditional Chinese medicine. Traditional Chinese medicine were Xianzhuli oral liquid (20 mL, bid), Qingyandi pill (4-6 pills tid) and Bingyong Tongmai lozenge (1 piece under tongue, tid). We collected the patient's EBC before treatment and 3 months after treatment and analyzed the inflammation factors of interleukin-6 (IL-6), interleukin-8 (IL-8), tumor necrosis factor (TNF- α) in EBC. **Result:** The concentration of IL-6 and TNF- α in control group and observation group were significant higher than those in normal group ($P < 0.01$). After treatment, apnea-hypopnea index (AHI) of control group and observation group was decreased significantly than those before treatment ($P < 0.01$). Night minimum oxygen saturation of control group and observation group were increased significantly than those before treatment ($P <$

[收稿日期] 20121015(558)

[通讯作者] * 单琳, 硕士, 主治医师, 从事呼吸系统慢性疾病的防治工作, Tel: 15216750775, E-mail: sl20080107@163.com

0.01)。The concentration of IL-6 and TNF- α in control group and observation group were significant lower than those before treatment ($P < 0.01$)。The improving of indexes in observation group was better than those in control group ($P < 0.01$)。The effective rate in observation group (90.0%) was better than that in control group (56.66%) ($P < 0.01$)。 **Conclusion:** Treatment of CPAP combined with traditional Chinese medicine can decrease the inflammatory reaction in patients of OSAHS to improve the effect.

[Key words] obstructives sleep apnea-hypopnea syndrome; interleukin-6; tumor necrosis factor- α ; interleukin-8; continuous positive airway pressure

近年来阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征 (obstructives sleep apnea-hypopnea syndrome, OSAHS) 因其较高的发病率、病死率及严重并发症而日益受到人们的重视^[1]。随着人们研究 OSAHS 病理生理损害机制的不断深入,发现 OSAHS 与炎症反应密切相关,炎症反应在一定程度上启动及加速了 OSAHS 患者心脑血管疾病的发生与发展^[2-3]。持续气道正压通气 (CPAP) 治疗本病疗效确切,副作用少,中医药多种治疗手段在临床取得了较好的临床效果^[4],本文探讨了中药配合 CPAP 对 OSAHS 呼气冷凝液中炎症因子的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2009 年 3 月至 2010 年 3 月来我院就诊的中重度 OSAHS 患者 60 例为研究对象,其中男 50 例,女 10 例;平均年龄 (41.8 ± 5.6) 岁。随机分成 CPAP 组 (对照组) 和 CPAP + 中药组 (观察组) 各 30 例,两组患者年龄、性别及病情程度等一般资料比较,差异无统计学意义。以 10 名年龄性别与研究对象相匹配的不吸烟、无鼾症的非 OSAHS 的作为健康对照组。

1.2 诊断标准 参照 OSAHS 诊治指南 (草案) 中的诊断标准^[5]: 临床有典型的睡眠时打鼾及呼吸不规则,白天嗜睡多导睡眠图 (PSG) 监测提示每夜 7 h 睡眠中呼吸暂停及低通气反复发作 30 次以上,或呼吸暂停低通气指数 (AHI) > 15 次/h 诊断为 OSAHS 患者, $5 \leq \text{AHI} < 20$ 次/h 为轻度; $20 \leq \text{AHI} < 40$ 次/h 为中度; ≥ 40 次/h 为重度。

1.3 纳入标准 ①均符合诊断标准;②签署知情同意书;③实验前 4 周不能服用吸入性抗炎药物;④实验期间不能喝酒和咖啡。

1.4 排除标准 排除慢性心、肺疾病、严重过敏体质、内分泌疾病、发作性睡病、神经肌肉病变、免疫抑制性疾病、大量饮酒和应用安眠药者以及 2 周内发生上呼吸道感染者。

1.5 治疗方法 OSAHS 患者均采用 Auto-CPAP 呼吸机进行压力滴定,分析记录数据,得出最适压力,

以此压力进行每夜不少于 6 h 的 nCPAP (德国万曼 VENTImotion 呼吸机) 治疗, IPAP 14 ~ 16 cmH₂O、EPAP 4 ~ 6 cmH₂O、呼吸频率 8 ~ 16 次/min (以上是大部分患者的参数设置情况,个别病人由于佩戴舒适度原因可能给予个体化参数设置),连续治疗 3 月。

观察组鲜竹沥口服液 (福建广生堂药业有限公司),口服,20 mL/次,2 次/d;清咽滴丸 (天津中新药业集团股份有限公司第六中药厂) 口服,4 ~ 6 粒/次,3 次/d;冰蛹通脉含片 (北京银建药业有限公司),舌下含服,1 片/次,3 次/d,疗程 4 ~ 6 周。

1.6 观察指标

1.6.1 相关睡眠呼吸监测指标 对所有 OSAHS 患者治疗前后及对照组应用夜间多导睡眠仪 (PGS) 进行监测,记录并计算出睡眠呼吸暂停低通气指数 (AHI) 和夜间最低氧饱和度 (SaO₂)。

1.6.2 呼气冷凝液 (EBC) 中炎症因子检测 采用 Jaeger 公司生产的 EBC 收集器收集两组 OSAHS 患者治疗前后及对照组的 EBC: 受试者进入睡眠监测室,试验前用清水漱口,避免淀粉酶污染。常规带鼻夹,通过一次性口器连接 EBC 收集器,用口平静呼吸 15 min,收集 EBC,制冷温度为 -18 °C,收集完毕后, -80 °C 冰箱保存统一待测。采用 ELISA 方法测定呼出气冷凝液中白细胞介素 6, 8) (IL-6, IL-8), 肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 含量的变化。

1.7 疗效标准 参照文献 [6] 制定。治愈: 治疗后仰卧时鼾声 (以询问同室人感受或借录音带比较) 不影响同室人休息或响度降低 > 30 分贝 (dB), 呼吸暂停指数 (AI) 减少 $> 80\%$; 显效: 仰卧时虽有鼾声, 但已不妨碍同室人睡眠或响度降低 > 20 dB, AI 较前减少 $> 50\%$; 有效: 仰卧侧卧位均有鼾声, 或多或少干扰同室人入眠或响度减低 10 ~ 15 dB, AI 较前减少 $> 20\%$; 无效: 鼾声无变化, AI 较前减少 $< 20\%$ 。

1.8 统计学处理 采用 SPSS 11.5 统计软件。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用 t 检验, 率的比较用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为存在统计学差异。

2 结果

2.1 3 组相关睡眠呼吸监测指标和 EBC 中 IL-6, IL-8, TNF- α 含量变化比较 两组患者治疗前 EBC 中 IL-6, TNF- α 的含量均明显高于健康组 ($P < 0.01$), 两组 AHI 明显高于健康组, 两组夜间 SaO₂ 明显低于健康组 ($P < 0.01$)。3 组 IL-8 含量差异不明显。治疗后对照组和观察组 AHI 均明显下降, 夜间最低 SaO₂ 均明显上升 ($P < 0.01$), EBC 中 IL-6,

TNF- α 的含量均较治疗前明显降低 ($P < 0.01$)。治疗后观察组 AHI 明显低于对照组, 夜间最低 SaO₂ 高于对照组, EBC 中 IL-6, TNF- α 的含量明显低于对照组 ($P < 0.01$)。见表 1。

观察组患者 EBC 中 IL-6, TNF- α 含量与 AHI 正相关 ($P < 0.01$), 与夜间最低 SaO₂ 负相关 ($P < 0.01$), IL-8 的含量与 AHI 和夜间最低 SaO₂ 无相关性。

表 1 3 组相关睡眠呼吸监测指标和 EBC 中 IL-6, IL-8, TNF- α 含量变化比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	IL-6/ng·L ⁻¹	IL-8/ng·L ⁻¹	TNF- α /ng·L ⁻¹	AHI/次/h	夜间最低 SaO ₂ /%
健康		10	45.13 \pm 19.55	49.54 \pm 35.48	25.72 \pm 12.96	2.27 \pm 1.05	95.70 \pm 3.34
对照	治疗前	30	86.59 \pm 13.24 ¹⁾	52.06 \pm 16.34	53.12 \pm 21.32 ¹⁾	50.85 \pm 20.93 ¹⁾	70.69 \pm 7.96 ¹⁾
	治疗后	30	64.84 \pm 13.95	55.58 \pm 28.49	39.76 \pm 17.39	29.45 \pm 6.98	80.26 \pm 6.83
观察	治疗前	30	88.89 \pm 15.34 ¹⁾	50.36 \pm 18.30	50.42 \pm 24.62 ¹⁾	52.15 \pm 21.91 ¹⁾	71.48 \pm 8.76 ¹⁾
	治疗后	30	49.61 \pm 13.17 ²⁾	56.58 \pm 25.43	25.46 \pm 15.38 ²⁾	7.45 \pm 2.48 ²⁾	88.56 \pm 4.53 ²⁾

注:与健康组比较¹⁾ $P < 0.01$;与对照组治疗后比较²⁾ $P < 0.01$ 。

2.2 两组临床疗效比较 观察组总有效率 90.0%, 对照组 56.66%, 差异显著 ($P < 0.01$)。见表 2。

表 2 两组临床疗效比较 ($n = 30$)

组别	治愈/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
观察	4	12	11	3	90.0 ¹⁾
对照	2	7	8	13	56.66

注:与对照组比较¹⁾ $P < 0.01$ 。

3 讨论

OSAHS 是一种严重的睡眠呼吸障碍性疾病, 患者常表现为在睡眠过程中发生打鼾、呼吸暂停或呼吸变浅, 引起低氧血症/高碳酸血症、睡眠结构紊乱、日间出现嗜睡、困倦乏力、记忆减退等, 病程迁延可引发心脑血管并发症乃至肺心病等多脏器损害, 严重影响患者的生活质量和健康, 甚至发生猝死, 近年来已逐渐引起人们的重视。临床对 OSAHS 一般采用药物治疗、口腔矫治器治疗、呼吸机持续气道正压通气治疗等西医治疗方式, 但到目前为止, 仍缺乏可以完全治愈本病的有效药物^[7]。

本病中医称之为“鼾症”, 多认为是本虚标实之症, 本虚主要为心、脾、肾阳气虚弱, 机窍失荣; 标实则湿邪、痰浊、瘀血等阻滞脉络, 蒙塞机窍。治以化痰理脾、活血开窍、温阳补虚等法治疗^[8-9]。目前中医药方剂对 OSAHS 的治疗渐渐显示出优势, 取得一定成效^[6, 10]。

许多实验从不同角度证实了 OSAHS 患者存在炎症因子水平增高。Andrea 等^[11]的研究发现,

OSAHS 患者血浆 IL-6 水平较对照组明显升高, 且与 AHI 呈正相关, 与最低 SaO₂ 呈负相关。Kenji 等^[12]的研究显示: 中重度 OSAHS 患者血清 TNF 水平明显增加。诸多的炎症因子如 C 反应蛋白 (CRP)、瘦素 (leptin)、TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8 及黏附分子在 OSAHS 患者存在异常, 增高的炎症因子水平提示 OSAHS 与全身炎症反应密切相关, 炎症因子的改变在一定程度上参与了 OSAHS 患者全身各器官、组织的功能障碍及心脑血管疾病的发生与发展, 成为多种疾病的发病基础; 其主要原因可能与 OSAHS 患者夜间反复呼吸暂停及低氧血症有关^[13-15]。

鲜竹沥口服液清热化痰, 临床用于肺热咳痰多、气喘胸闷等症; 清咽滴丸, 疏风清热、解毒利咽; 冰蛹通脉含片活血、通脉、化浊, 三药合用, 具有清热、涤痰、活血、化浊之功, 正投 OSAHS 中医病机。本组资料显示, OSAHS 患者在 CPAP 治疗的基础上配合中药能降低 AHI, 提高夜间最低 SaO₂, 临床疗效明显高于单纯 CPAP 治疗。观察组疗后 IL-6, TNF- α 明显降低, 并且低于对照组, 提示中药能使炎症因子明显降低, 减轻气道炎的反应可能是其重要的作用机制。

[参考文献]

[1] Snell N, Newbold P. The clinical utility of biomarkers in asthma and COPD [J]. Curr Opin Pharmacol, 2008, 8 (3): 222.

[2] 张建辉, 陶一江, 朱杰, 等. OSAHS 伴高血压患者呼出气冷凝液中 ET-1、NO 的变化及意义 [J]. 现代中西医结合杂志, 2011, 20(34): 4331.

桂枝茯苓胶囊辅助西药保守治疗异位妊娠 40 例

尹凤玲^{1,2}, 严春寅^{1*}, 沈宗姬¹, 钱俊如², 王维奇², 汤欣²

(1. 苏州大学附属第一医院, 江苏 苏州 215006; 2. 徐州市中心医院, 江苏 徐州 221009)

[摘要] 目的:探讨桂枝茯苓胶囊辅助西药保守治疗异位妊娠的临床疗效。方法:80例异位妊娠患者随机分为观察组和对照组各40例。对照组采用米非司酮25 mg/次,口服,1次/12 h,连用3 d,总量150 mg;甲氨蝶呤(MTX)50 mg·m⁻²,总量分两侧臀部深部im 1次。观察组加服桂枝茯苓胶囊,口服,9粒/次,2次/d。共4周。监测血人绒毛膜促性腺激素(β -HCG)水平及包块变化情况,记录 β -HCG降至正常及包块消失所需时间。结果:观察组保守成功35例(90.0%)优于对照组的29例(72.5%)($P < 0.05$);观察组血 β -HCG平均恢复时间(14.5 \pm 7.7)d,少于对照组的(18.4 \pm 8.5)d($P < 0.05$);观察组3周内包块缩小32例,优于对照组的21例($P < 0.05$);观察组2周内临床症状消失34例,优于对照组的23例($P < 0.05$)。结论:桂枝茯苓胶囊配合甲氨蝶呤和米非司酮保守治疗异位妊娠,提高了保守治疗成功率,且临床使用安全。

[关键词] 异位妊娠; 保守治疗; 桂枝茯苓胶囊; 甲氨蝶呤; 米非司酮

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)06-0317-03

Guizhi Fuling Capsules Supplemented to Western Medicine for Treating 40 Cases of Ectopic Pregnancy

YIN Feng-ling^{1,2}, YAN Chun-yin^{1*}, SHEN Zong-ji¹, QIAN Jun-ru², WANG Wei-qi², TANG Xin²

[收稿日期] 20121130(623)

[基金项目] 徐州市科技局课题(XF10C043)

[第一作者] 尹凤玲, 博士生, 主任医师, 从事妇科临床与科研工作, Tel:18952172199, E-mail:yhq_1993@163.com

[通讯作者] * 严春寅, 主任医师, 博士生导师, 从事泌尿外科工作, E-mail:yanchunyin@126.com

[3] 施熠炜,任寿安,杜永成. OSAHS合并高血压患者血内皮素、一氧化氮、肿瘤坏死因子- α 和心钠素的临床研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2009, 7(12):1409.

[4] 秦玉玲,王真. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征的中医药治疗近况[J]. 河南中医学院学报, 2008, 23(6):100.

[5] 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.

[6] 赵俐黎. 瘦身汤治疗肥胖性阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征43例[J]. 中医研究, 2010, 23(8):47.

[7] Barnes P J. New therapies for COPD[J]. Med Princ Pract, 2010, 19(5):330.

[8] 陈公灿,李映霞. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征的中医药治疗进展[J]. 江西中医药, 2011, 42(2):76.

[9] 孟毅,郑伟锋,刘望乐. 王松龄教授治疗阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征经验[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(24):281.

[10] 周颖,许先荣,李玉花,等. 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[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2008, 15(6):353.

[11] Harding S M. Complications and consequences of obstructive sleep apnea[J]. Curr Opin Pulm Med, 2000, 6(6):485.

[12] Kenji M, Toshiyuki T. Elevated production of tumor necrosis factor by monocytes in patients with obstructive sleep apnea syndrome[J]. Chest, 2004, 126(5):1473.

[13] 朱杰,陈晓笑,丁松云,等. 血必净对阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征呼出气冷凝液中炎症因子的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2010, 19(36):4663.

[14] 朱杰,马航,陶一江. OSAHS合并脑梗死患者可溶性黏附分子的变化及临床意义[J]. 中国现代医生, 2010, 48(23):150.

[15] 季丽,刘运秋,徐应军. OSAHS合并高血压患者血清ET-1、NO和CRP水平与血压增高的关系[J]. 山东医药, 2010, 50(8):90.

[责任编辑 何伟]