

皮细胞生成的eNOS在正常情况下,用以维持机体内一定数量的NO产生,对机体调节血管紧张度和血压、松弛支气管平滑肌、抑制血小板聚集起重要作用。在本试验中阿托伐他汀钙处理组对比单纯缺血再灌注组肺eNOS的表达明显升高,而iNOS表达明显降低,说明阿托伐他汀钙可能通过有效促进eNOS表达,抑制iNOS表达,以增加机体调节血管紧张度和血压的能力,减轻炎症反应。

总之,阿托伐他汀钙可能是通过维持肺内皮NO活性,减少自由基的产生及抗炎作用以保护肺缺血再灌注损伤。

## 安宫牛黄丸对 OSAHS 患者血食欲素 A、瘦素和神经肽 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(310012)

阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(obstructive sleep apnea hypopnea syndrome, OSAHS)多发于肥胖者,存在多种激素水平代谢的异常,严重影响各重要脏器的功能。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(neuropeptide Y, NPY)等的变化,同时,我们观察到安宫牛黄丸对上述指标也有影响,就这方面的研究报告如下。

### 1. 资料与方法

#### 1.1 一般资料

选择2005年1月-2006年12月在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)确诊为阻塞型睡眠呼吸暂停低通气综合征(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睡眠呼吸病学组制订的诊断标准)的50例轻中度患者,按随机方法分为治疗组及对照组。其中治疗组30例,男25例,女5例,平均年龄(51.5±10.1)岁,平均体重指数(BMI)为(27.5±3.8)kg/m<sup>2</sup>,AHI为(23.35±10.57)次/h。对照组20例,男15例,女5例,平均年龄(49.5±12.1)岁,BMI为(26.5±2.3)kg/m<sup>2</sup>,AHI为(21.63±8.15)次/h。两组患者间年龄、BMI及AHI相比差异无统计学意义(P>0.05)。所有患者均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。

**1.2 治疗方法** 所有50例OSAHS患者经PSG确诊后,不接受手术和呼吸机治疗者。治疗组30例给予安宫牛黄丸1丸,睡前服,每日一次,治疗30d。对照组不用药,监测后嘱其适当控制饮食,增加日常活动量。两组均于30d后复查。

**1.3 检测方法** 采用多导睡眠图仪对所有对象进行夜间睡眠呼吸监测7h以上,并随机给予OSAHS治疗组患者安宫牛黄丸治疗30d后,再次对所有OSAHS患者行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、平均指端血氧饱和度(MSpo<sub>2</sub>)和最低指端血氧饱和度(LSpo<sub>2</sub>)。所有患者行PSG监测后,均于次日晨起空腹采静脉血8ml,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℃ 保存以备测。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。用酶联免疫方法 (ELISA) 测定血浆神经肽A水平, 试剂盒由美国Peninsula Laboratories 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 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用方差分析, 组内比较及治疗前后比较用配对设计的t检验, 相关分析采用直线相关回归法。

## 2. 结果

### 2.1 睡眠监测结果

与对照组比较, 治疗组患者AHI、觉醒指数明显减少 ( $P < 0.01$  和  $< 0.05$ ), MSpO<sub>2</sub>和LSpo<sub>2</sub>明显增加 ( $P < 0.01$  和  $< 0.05$ ), 而III+IV期睡眠百分比、鼾声指数和最长呼吸暂停时间无明显差异 ( $P > 0.05$ ) (表1)。

### 2.2 激素水平测定结果

与对照组比较, 治疗组患者食欲素A、瘦素水平明显降低 ( $P < 0.01$  和  $< 0.05$ ), 而神经肽A无明显差异 ( $P > 0.05$ ) (表2)。

### 2.3 相关系数分析

OSAHS患者血食欲素A、瘦素和神经肽A与AHI ( $r = 0.445, 0.480, 0.454, P < 0.05$ ) 觉醒指数 ( $r = 0.613, 0.510, 0.479, P < 0.01$  或  $< 0.05$ ) 呈正相关, 血食欲素A与MSpo<sub>2</sub>和LSpo<sub>2</sub> ( $r = -0.666, -0.513, P < 0.01$  或  $< 0.05$ ) 呈负相关, 瘦素、神经肽A与MSpo<sub>2</sub> ( $r = -0.403, -0.386, P > 0.05$ ) 和LSpo<sub>2</sub> ( $r = -0.378, -0.312, P > 0.05$ ) 无相关性。

表1 治疗组与对照组治疗后睡眠监测数据结果比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	AHI (次/h)	LSpo <sub>2</sub> (%)	MSpo <sub>2</sub> (%)	最长暂停时间 (s)	觉醒指数 (次/秒)	鼾声指数	III+IV期睡眠 百分比 (%)
治疗组	30	16.33±3.57	83.0±4.09	95.05±3.19	27.17±8.7	103.58±32.9	279.44±223.78	7.43±2.39
对照组	20	21.63±8.15	78.50±5.77	91.90±4.41	29.53±8.30	131.0±37.11	333.32±217.38	8.18±4.59
T值		5.208	2.806	3.289	1.369	2.485	0.737	0.708
P值		<0.01	<0.05	<0.01	>0.05	<0.05	>0.05	>0.05

表2 治疗组与对照组治疗后激素水平检测结果比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	食欲素A (ng/L)	瘦素 (mmol/L)	神经肽A (pg/ml)
治疗组	30	7.69±1.58	14.02±2.35	61.36±18.48
对照组	20	10.23±1.78	15.80±2.58	65.81±14.29
T值		5.604	2.30	1.736
P值		<0.01	<0.05	>0.05

### 3. 讨论

OSAHS患者由于睡眠中的呼吸暂停和低通气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断等等。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。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。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的由167个氨基酸组成的蛋白质。O'donnell等发现瘦素在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。神经肽A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，有研究表明神经肽A在OSAHS患者血浆中高表达。本观察显示OSAHS患者血食欲素A、瘦素和神经肽A与AHI、平均觉醒时间、觉醒指数呈正相关，与MSpo<sub>2</sub>和LSpo<sub>2</sub>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，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11味药物组成，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，其病机方面突出一个“痰”字，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。高峻钰等发现安宫牛黄丸能将脑干、丘脑及皮层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原被标记，这说明安宫牛黄丸可能对脑干、皮层、下丘脑等中枢起直接作用，也可能通过调节交感神经内分泌系统发挥作用。本观察显示，轻、中度OSAHS患者经安宫牛黄丸治疗30d后AHI、最长暂停时间、平均觉醒时间和觉醒指数明显降低，MSpo<sub>2</sub>和LSpo<sub>2</sub>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。而血浆神经肽A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，我国睡眠呼吸暂停综合症的发现率不断增加。本观察病例均为不能耐受呼吸机、不能承担呼吸机费用或不愿接受手术或呼吸机治疗的患者，本观察结果显示安宫牛黄丸治疗轻、中度OSAHS患者的疗效明显，为中医药在治疗OSAHS方面开辟一条新的途径。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。