

白三烯受体拮抗剂治疗原发性鼾症的临床疗效观察

俞晨艺 李秀翠 曹顺顺 潘丽萍 苏苗赏 蔡晓红

摘要 目的 评估白三烯受体拮抗剂治疗原发性鼾症(PS)儿童的临床疗效。**方法** 选择 2008 年 3 月~2010 年 12 月经多导睡眠监测(PSG)诊断 PS 儿童 65 例,随机分为治疗组 33 例,对照组 32 例。治疗组予白三烯受体拮抗剂治疗,治疗前进行 PSG 监测、鼾症儿童生活质量调查表(OSA-18)评分,治疗 6 个月后复查,并登记复诊资料及检查结果;对照组未予治疗,初诊时予以 PSG 监测、OSA-18 评分,6 个月随访时再次进行 OSA-18 评分。**结果** 治疗组 PSG 监测治疗前后比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),但 OSA-18 评分治疗后儿童睡眠障碍(治疗前 12.85 ± 5.10 ,治疗后 8.15 ± 2.97 , $Z = -3.83$, $P < 0.05$)、身体症状(治疗前 11.82 ± 5.35 ,治疗后 8.12 ± 3.25 , $Z = -2.96$, $P < 0.05$)、对监护人影响(治疗前 10.33 ± 4.43 ,治疗后 6.69 ± 2.99 , $Z = -3.27$, $P < 0.05$)、OSA-18 总分(治疗前 47.73 ± 15.63 ,治疗后 33.94 ± 9.40 , $Z = -3.53$, $P < 0.05$)较治疗前好转,差异有统计学意义。对照组随访前后 OSA-18 评分比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗组治疗后睡眠障碍较对照组明显改善,差异有统计学意义(治疗组 8.15 ± 2.97 ,对照组 11.38 ± 5.63 , $Z = -2.20$, $P < 0.05$)。**结论** 白三烯受体拮抗剂能改善 PS 儿童生活质量。

关键词 原发性鼾症 儿童 白三烯

中图分类号 R72

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2015.12.017

A Study on Efficiency of Leukotriene Receptor Antagonist Used for Treating Primary Snoring in Children. Yu Chenyi, Li Xiucui, Cao Shunshun, et al. Division of Pediatric Pulmonology, The Second Affiliated Hospital Yuying Children's Hospital of Wenzhou Medical University, Zhejiang 325027, China

Abstract Objective To evaluate effectiveness of Leukotriene receptor antagonist treatment in primary snoring(PS) children.

Methods The study was performed from Mar 2008 to Dec 2010. The main objects were the 65 cases who were diagnosed as PS monitored by polysomnography (PSG). Thirty three children with PS were divided into treatment group which group were treated with leukotriene receptor antagonists, 32 children in control group were left untreated. The treatment group were evaluated by PSG and quality of life for children with Obstructive Sleep Apnea-18 (OSA-18) items before and after a six-month treatment. Both records were taken. The control group were interviewed with PSG and OSA-18 items, and evaluated by OSA-18 items after a six month follow-up. **Results** There was no significant difference in PSG was observed before and after treatment in the treatment group with PS ($P > 0.05$). In the treatment group, significant differences were found in sleeping disorder (before receiving the treatment 12.85 ± 5.10 , and after receiving the treatment 8.15 ± 2.97 , $Z = -3.83$, $P < 0.05$), body symptoms (before receiving the treatment 11.82 ± 5.35 , and after receiving the treatment 8.12 ± 3.25 , $Z = -2.96$, $P < 0.05$), the degree of familial stress (before receiving the treatment 10.33 ± 4.43 , and after receiving the treatment 6.69 ± 2.99 , $Z = -3.27$, $P < 0.05$), and OSA-18 total scores (before receiving the treatment 47.73 ± 15.63 , and after receiving the treatment 33.94 ± 9.40 , $Z = -3.53$, $P < 0.05$). There was no significant difference in OSA-18 items was observed before and after follow-up in the control group with PS ($P > 0.05$). There were significant differences between two groups in the sleeping disorder (the treatment group 8.15 ± 2.97 , and the control group 11.38 ± 5.63 , $Z = -2.20$, $P < 0.05$), and treatment group had significant improvement. **Conclusion** Leukotriene receptor antagonist could improve the quality of life in the children with PS.

Key words Primary snoring; Child; Leukotrienes

基金项目:国家卫生和计划生育委员会国家重点临床专科开放课题(20130201);浙江省自然科学基金资助项目(Y2110277);浙江省科技厅基金资助项目(2008C33011);浙江省科技厅公益性技术应用研究计划项目(2013C33174);浙江省医药卫生科技计划(2014ZDA014);浙江省高等教育研究课题(KT2014064)

作者单位:325035 温州医科大学附属第二医院育英儿童医院

通讯作者:蔡晓红,电子邮箱:caixh839@sina.com

近年来,睡眠呼吸障碍(sleep-disordered breathing, SDB)在儿童青少年群体中越来越常见。在各种睡眠疾病中,阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(obstructive sleep apnea hypopnea syndrome, OS-AHS)的特点是由于上气道阻塞,引起换气和睡眠的改变,而原发性鼾症(primary snoring, PS)的特点是

不存在呼吸暂停、换气不足、低氧或睡眠障碍。在有多导睡眠监测仪 (polysomnography, PSG) 监测之前,临床中很难区分 OSAHS 与 PS 这两个疾病。PS 曾经被认为是一种良性疾病,近年研究发现 PS 可能是 SDB 发展不同阶段的特定类型,PS 与 OSAHS 有着相似的病理生理过程,二者因有共同危险因素而关系密切,早期患有 PS 的儿童以后有可能进展为 OSAHS,二者处于同一疾病的不同阶段^[1,2]。现国内外对儿童 SDB 已有一定的认识,特别是 OSAHS,但对 PS 治疗的研究仍较少。近年,有研究表明炎症反应和氧化应激在 PS 的病理生理学中发挥显著作用^[3]。白三烯介导的炎症反应在 SDB 发病及病情进展过程中发挥重要作用^[4]。白三烯受体拮抗剂可能通过阻断白三烯作为主要致炎因子在 SDB 上气道炎性反应中的作用。本研究拟通过对入选呼吸科就诊的儿童进行治疗前、后 PSG 监测、鼾症儿童生活质量调查表 (quality of life for children with obstructive sleep apnea 18 items, OSA-18) 评分,评估 PS 儿童白三烯受体拮抗剂治疗的临床疗效。

对象与方法

1. 研究对象:本研究 2008 年 3 月~2010 年 12 月期间在笔者医院睡眠呼吸障碍诊疗中心及耳鼻咽喉科就诊的儿童,经 PSG 确诊为 PS 的儿童 65 例,根据随机分组的原则,分为治疗组和对照组。其中治疗组 33 例,男性 20 例,女性 13 例,患者平均年龄 6.00 ± 2.78 岁;对照组 32 例,男性 18 例,女性 14 例,患者平均年龄 5.92 ± 2.97 岁。两组间年龄、性别比较差异无统计学意义,两组随访前后体重指数、目测扁桃体分度比较均无统计学差异。所有入选者监护人均签署知情同意书,本研究通过医院伦理委员会审核。

2. 方法:(1)PSG 监测:采用美国伟康公司的 Alice 5 多导睡眠监测系统,行 7h 以上的睡眠监测。监测当天检查者不使用镇静剂或安眠药促进入睡,安排至少 1 位监护人同室但非同床陪伴,监测期间专业医护人员巡视。以每屏 30s 的速度进行电脑持续记录数据。监测指标包括:①睡眠效率;②睡眠结构;③呼吸暂停低通气指数 (apnea hypopnea index, AHI);④阻塞性呼吸暂停指数 (obstructive apnea index, OAI);⑤微觉醒指数;⑥氧减指数 (oxygen desaturation index, ODI);⑦最低动脉血氧饱和度 (lowest oxygen saturation, $LSaO_2$)。次日进行人工手动分析及电脑统计数据。(2)诊断标准:根据乌鲁木齐草案^[5],PSG 监测每夜睡眠中监测到的 OAI > 1 次/小时为异常,或 AHI > 5 次/小时为异常; $LSaO_2 < 92\%$ 为低氧血症。满足以上条件中两者者可以诊断 OSAHS。而 PS 是指存在经常性睡眠打鼾,可有睡眠紊乱及睡眠觉醒,但不存在上述条件中的呼吸暂停、换气不足、低氧血症。(3)鼾症儿童生活质量调查表:参考 OSA-18 调查表,向其监护人询问患儿生活质量后进行

记录评分^[6]。调查表包括以下 5 个维度,每个维度分为 3~4 个条目。①睡眠障碍:包括睡眠时鼾声,呼吸暂停,气喘或窒息,不安、多动或频繁觉醒 4 个条目;②身体症状:包括因鼻塞而张口呼吸,反复感冒,鼻涕较多,吞咽食物困难 4 个条目;③情绪不佳:包括情绪多变,有攻击或多动行为,纪律问题 3 个条目;④白天影响:包括白天睡眠过多,注意力难集中,晨起困难 3 个条目;⑤对患儿监护人的影响程度:包括因上述问题而为孩子的身心健康担忧,担心孩子夜间不能得到足够的空气,从而影响监护人白天工作,感到焦虑 4 个条目。将上述 1 项条目出现的频繁程度分为 1~7 个等级:绝对没有定为 1 分,几乎没有定为 2 分,很少定为 3 分,有时定为 4 分,常有定为 5 分,多半有定为 6 分,绝对有定为 7 分。上述条目评分越高,提示患儿上气道阻塞程度越重,对上述维度影响越大。以此评价鼾症对儿童生活质量的影响程度。(3)白三烯受体拮抗剂治疗方法:入组儿童仅给予口服白三烯受体拮抗剂 (孟鲁司特钠片,美国默沙东公司生产),2~5 岁口服剂量为 4mg/d;6~13 岁口服剂量为 5mg/d,每晚临睡前服用 1 次,连续口服 6 个月。(4)随访观察:治疗组予以白三烯受体拮抗剂治疗 6 个月,在治疗前后进行 OSA-18 评分、PSG 监测,比较治疗前后 PSG 和 OSA-18 评分改善情况。对照组未予治疗,在初次就诊时进行 OSA-18 评分、PSG 监测,6 个月随访并再次进行 OSA-18 评分,比较随访前后 OSA-18 评分改善情况,以及 6 个月后两组 OSA-18 评分。

3. 统计学方法:应用 SPSS 16.0 统计软件进行统计学分析,符合正态分布的计量资料用均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示。两独立样本正态分布资料比较采用 t 检验,两独立样本非正态分布资料比较采用秩和检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 治疗组治疗前后 PSG 参数变化:治疗前后 PSG 监测参数比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$, 表 1)。

表 1 33 例治疗组 PS 儿童孟鲁司特治疗前后 PSG 比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	治疗前	治疗后	t	P
睡眠效率 (%)	86.34 ± 8.52	87.78 ± 5.95	-1.19	>0.05
REM 期比例 (%)	14.08 ± 5.12	12.37 ± 8.03	1.27	>0.05
S ₁ 期比例 (%)	7.31 ± 2.41	6.47 ± 2.84	1.66	>0.05
S ₂ 期比例 (%)	47.35 ± 5.05	46.68 ± 6.72	0.70	>0.05
SWM 期比例 (%)	28.71 ± 6.57	31.50 ± 7.93	-1.85	>0.05
OAI	0.31 ± 0.50	0.21 ± 0.27	1.00	>0.05
AHI	1.92 ± 1.79	1.43 ± 1.44	1.87	>0.05
微觉醒指数	4.38 ± 5.49	4.13 ± 5.46	1.96	>0.05
氧减指数	0.54 ± 0.99	0.46 ± 0.78	1.74	>0.05
$LSaO_2$	96.06 ± 1.78	96.45 ± 1.72	-1.81	>0.05

2. 治疗组治疗前后生活质量变化:治疗后睡眠障

碍、身体症状、对监护人影响、OSA-18 总分明显低于治疗前,差异有统计学意义($P < 0.05$),情绪不佳、白天影响治疗前后比较差异无统计学意义($P > 0.05$,表 2)。

表 2 33 例治疗组 PS 儿童白三烯受体拮抗剂治疗前后 OSA-18 比较 ($\bar{x} \pm s$)				
项目	治疗前	治疗后	Z	P
睡眠障碍	12.85 ± 5.10	8.15 ± 2.97	-3.83	<0.05
身体症状	11.82 ± 5.35	8.12 ± 3.25	-2.96	<0.05
情绪不佳	5.39 ± 3.18	4.76 ± 2.37	-0.80	>0.05
白天功能	7.33 ± 3.55	6.21 ± 3.13	-1.28	>0.05
对监护人影响	10.33 ± 4.43	6.69 ± 2.99	-3.27	<0.05
OSA-18 总分	47.73 ± 15.63	33.94 ± 9.40	-3.53	<0.05

3. 对照组 6 个月随访前后生活质量变化:6 个月随访前后比较差异无统计学意义($P > 0.05$,表 3)。

表 3 32 例对照组 PS 儿童随访前后 OSA-18 比较 ($\bar{x} \pm s$)				
项目	随访前	随访后	Z	P
睡眠障碍	12.47 ± 5.05	11.38 ± 5.63	-0.90	>0.05
身体症状	10.88 ± 4.91	9.78 ± 5.06	-1.20	>0.05
情绪不佳	4.94 ± 2.03	4.63 ± 1.93	-0.78	>0.05
白天功能	6.44 ± 4.03	6.81 ± 4.11	-0.38	>0.05
对监护人影响	9.44 ± 4.03	8.59 ± 4.25	-0.82	>0.05
OSA-18 总分	44.16 ± 15.99	41.19 ± 17.00	-1.08	>0.05

4. 治疗组与对照组 6 个月随访时生活质量比较情况:治疗组治疗后睡眠障碍较对照组明显改善,差异有统计学意义($P < 0.05$),身体症状、情绪不佳、白天影响、对监护人影响、OSA-18 总分治疗前后比较差异无统计学意义($P > 0.05$,表 4)。

表 4 治疗组与对照组 PS 儿童 6 个月随访时 OSA-18 比较 ($\bar{x} \pm s$)				
项目	治疗组	对照组	Z	P
n	33	32		
睡眠障碍	8.15 ± 2.97	11.38 ± 5.63	-2.20	<0.05
身体症状	8.12 ± 3.25	9.78 ± 5.06	-1.16	>0.05
情绪不佳	4.76 ± 2.37	4.63 ± 1.93	-0.39	>0.05
白天功能	6.21 ± 3.13	6.81 ± 4.11	-0.04	>0.05
对监护人影响	6.69 ± 2.99	8.59 ± 4.25	-1.60	>0.05
OSA-18 总分	33.94 ± 9.40	41.19 ± 17.00	-1.33	>0.05

讨 论

PS 儿童在某些因素的刺激下易出现病情加重,如呼吸暂停、觉醒增多、低氧血症或出现其他睡眠呼吸事件。长期慢性低氧可导致血液微循环出现异常,

器官及组织缺血缺氧,最终导致肺、心甚至脑血管损害^[7,8]。有研究者提出 PS 向睡眠呼吸暂停进展与呼吸中枢功能异常相关。在影响机体呼吸受的多方面因素中,气道狭窄占首位。气道狭窄可在吸气时导致胸腔负压增高,机体对机械性、化学性的呼吸刺激反应性降低,从而中枢控制能力也相应降低,进而加重打鼾。长期睡眠结构紊乱导致睡眠质量下滑,可降低呼吸中枢敏感度。也有研究者表示,即使不存在呼吸暂停,长期打鼾也会导致咽部软组织充血、水肿,出现口干、夜间觉醒频繁、睡眠片段化增加,甚至认知功能改变。若不加以临床干预,极有可能导致严重后果。

孟鲁斯特已被证实可改善轻度 SDB 儿童病情的严重程度。2005 年美国已有报道,白三烯受体拮抗剂能有效减轻轻度 SDB 儿童的腺样体肥大的情况,改善患儿的临床症状,降低 AHI、呼气末 CO₂ 分压^[9]。2006 年一项随访研究发现,经扁桃体腺样体切除术后仍有 >1/3 的鼾症儿童存在轻度 SDB,经联合布地奈德鼻用糖皮质激素和孟鲁司特治疗 12 周后复查 PSG,发现 AHI 改善明显^[10]。Craig 等^[11]提出,孟鲁司特对缓解鼻塞和改善睡眠质量有着一定的作用。本研究发现,PS 儿童在白三烯受体拮抗剂治疗后,睡眠效率及睡眠结构无明显改善,微觉醒指数、氧减指数等 PSG 参数无明显变化,主要考虑 PS 儿童其 PSG 睡眠呼吸参数下降较 OSAHS 儿童轻,不能较好地反映治疗对 PS 儿童的改善情况。且近期也有研究提出,PS 儿童在青春期前睡眠结构紊乱改变不明显^[12]。

O'Brien 等^[13]研究发现 PS 儿童未经治疗,其神经认知功能低于无打鼾的儿童。轻度打鼾的患儿,其体格发育、智力发育及生活质量可能存在不同程度的损害。Goldstein 等^[14]对 56 例鼾症患儿行 PSG 监测,51% 为 PSG 阴性的 PS 儿童,经手术治疗患儿与未治疗患儿相比,前者术后临床症状和体征明显改善。本研究发现,治疗组治疗后睡眠障碍较对照组明显改善,故在评判白三烯受体拮抗剂多 PS 儿童疗效情况时,除监测 PSG 参数外,还需考虑临床症状及体征变化。

鼾症儿童生活质量调查表作为一种主观评价指标,主要反映患儿的自身健康质量、社会功能、功能状态、健康意识和职责角色 5 方面情况。儿童 OSA-18 调查表采用问卷式调查,经过严格的有效度、可信度检测,具有良好的内容效度、结构效度、重复信度和反应度,在临床应用中得到一定的认可度,并取得了良

好的效果^[15]。Goldstein 等^[16]认为 OSA - 18 调查表与 PSG 监测相比较,OSA - 18 调查表考虑鼾症儿童的功能状态、身体症状和情绪变化的变化,对患儿健康情况和疗效观察的评价更全面可行。本研究发现,PS 儿童治疗后生活质量较治疗前明显改善,尤其在睡眠障碍、身体症状、对监护人影响 3 个维度改善明显,但白天影响、情绪不佳 2 个维度无明显改善。主要考虑儿童白天小睡较频繁,且在 5 岁以下儿童属正常生理表现,在儿童人群中难以识别白天嗜睡。也有学者提出,PS 与白天影响之间的关系可能不仅与夜间睡眠呼吸障碍相关,可能与其他并发症相关^[17]。同时儿童的神经系统尚处在发育阶段,对缺氧反应相对较敏感,可导致患儿行为心理异常、认知功能障碍等一些情绪不佳的表现。而本研究认为治疗后情绪不佳改善不明显的原因可能与患儿情绪、性格形成的长期影响相关。白三烯受体拮抗剂等一些抗炎治疗可以改善 PS 儿童的睡眠情况,但在短期内对情绪、性格的影响尚无法逆转。

综上所述,本研究结果表明,白三烯受体拮抗剂能改善 PS 儿童生活质量,但白三烯受体拮抗剂治疗的作用机制和适用人群仍有待大样本对照研究,而且引起儿童 PS 加重的原因除炎性反应之外,还存在肥胖、环境、遗传等其他因素。因此治疗方法也存在差异,有待根据不同病因进行分层研究,以制定出更适合 PS 儿童的治疗标准。

参考文献

- 1 Perez IA, Ward SL. The snoring child[J]. *Pediatr Ann*, 2008,37(7):465 - 470
- 2 Loughlin GM. Primary snoring in children - no longer benign[J]. *J Pediatr*, 2009,155(3):306 - 307
- 3 Zicari AM, Cutrera R, Occasi F, *et al.* Serum resistin levels in children with primary snoring[J]. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 2014,27(3):449 - 454
- 4 Goldbart AD, Tal A. Inflammation and sleep disordered breathing in children; a state - of - the - art review[J]. *Pediatr Pulmonol*, 2008,43(12):1151 - 1160
- 5 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编委会,中华医学会耳鼻咽喉科学分会. 儿童阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征诊疗指南草案(乌鲁木齐)[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2007,42(2):83 - 84
- 6 Hasukic B. OSA - 18 survey in evaluation of sleep - disordered breathing in children with adenotonsillar hypertrophy[J]. *Med Arch*, 2013,67(2):111 - 114
- 7 Li AM, Sadeh A, Au CT, *et al.* Prevalence of habitual snoring and its correlates in young children across the Asia Pacific[J]. *J Paediatr Child Health*, 2013,49(2):153 - 159
- 8 Eseverri MV, Noya PV, Mac LB, *et al.* Primary snoring and obstructive apnea of childhood associated symptoms: prevalence, screening and familiar attitude[J]. *Arch Argent Pediatr*, 2008,106(3):231 - 235
- 9 Goldbart AD, Goldman JL, Veling MC, *et al.* Leukotriene modifier therapy for mild sleep - disordered breathing in children[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2005,172(3):364 - 370
- 10 Kheirandish L, Goldbart AD, Gozal D. Intranasal steroids and oral leukotriene modifier therapy in residual sleep - disordered breathing after tonsillectomy and adenoidectomy in children[J]. *Pediatrics*, 2006,117(1):61 - 66
- 11 Craig TJ, Sherkat A, Safae S. Congestion and sleep impairment in allergic rhinitis[J]. *Curr Allergy Asthma Rep*, 2010,10(2):113 - 121
- 12 Zhu Y, Au CT, Lam HS, *et al.* Sleep architecture in school - aged children with primary snoring[J]. *Sleep Med*, 2014,15(3):303 - 308
- 13 O'Brien LM, Mervis CB, Holbrook CR, *et al.* Neurobehavioral implications of habitual snoring in children[J]. *Pediatrics*, 2004,114(1):44 - 49
- 14 Goldstein NA, Pugazhendhi V, Rao SM, *et al.* Clinical assessment of pediatric obstructive sleep apnea[J]. *Pediatrics*, 2004,114(1):33 - 43
- 15 Franco RA Jr, Rosenfeld RM, Rao M. First place - resident clinical science award 1999. Quality of life for children with obstructive sleep apnea[J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2000,123(1 Pt 1):9 - 16
- 16 Goldstein NA, Fatima M, Campbell TF, *et al.* Child behavior and quality of life before and after tonsillectomy and adenoidectomy[J]. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 2002,128(7):770 - 775
- 17 Biggs SN, Nixon GM, Horne RS. The conundrum of primary snoring in children: what are we missing in regards to cognitive and behavioural morbidity? [J]. *Sleep Med Rev*, 2014,18(6):463 - 475

(收稿日期:2015 - 04 - 02)

(修回日期:2015 - 04 - 30)

欢迎订阅

欢迎赐稿