

唑吡坦改善高原睡眠的效果及其作用机制探讨

黄永涛, 覃军, 高旭滨, 陈国柱, 郑程荣, 杨杰, 黄岚

第三军医大学新桥医院心血管内科, 重庆 400037

摘要: **目的** 观察唑吡坦在高原睡眠障碍治疗中的效果并探讨其作用机制。**方法** 采用高原现场随机双盲对照方法, 将 40 例受试者随机分为唑吡坦组和安慰剂组, 每组各 20 例。唑吡坦组予唑吡坦片 10 mg, 睡前口服; 安慰剂组予安慰剂(由第三军医大学药理学院制作, 并经辐照中心辐照消毒处理), 服用方法同唑吡坦。均在急进高原前一晚始服药, 连续服用 7 d。分别在平原和高原采集一般资料、指脉氧饱和度(SpO₂)、匹兹堡睡眠质量指数(Pittsburgh sleep quality index, PSQI)问卷调查和血生化指标。**结果** 本研究共纳入受试者 40 例, 实际完成 39 例, 安慰剂组 1 例因个人原因失访。急性高原暴露后唑吡坦组睡眠质量 PSQI 各因子评分及其总分评分[(4.15 ± 2.76)分 vs (6.58 ± 3.98)分]显著优于安慰剂组(*P* 均 < 0.05); 两组内 SpO₂ 各自比较差异均有统计学意义(*P* 均 < 0.01), 两组间比较在平原与高原 SpO₂ 水平相当(*P* 均 > 0.05); 两组血清 γ-氨基丁酸与 5 羟色胺水平在平原与高原均无统计学差异(*P* 均 > 0.05)。**结论** 唑吡坦能安全、有效地改善高原睡眠障碍, 但其作用机制尚不明确。

关键词: 唑吡坦; 高原; 睡眠障碍

中图分类号: R 188 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2015)05-0624-04

高原睡眠障碍是初进高原人群常见的急性高原反应症状之一, 其作用机制与高原低氧引起的周期性呼吸有关, 也有神经递质因素。目前用于预防高原睡眠障碍的药物种类繁多, 第一、二代镇静催眠药在高原使用抑制呼吸, 加重缺氧, 因此并不推荐使用; 乙酰胺、氨茶碱也有改善高原睡眠的作用, 但效果不及镇静催眠药物^[1]。非苯二氮草类药物唑吡坦半衰期短、安全性好^[2], 小样本研究发现唑吡坦能有效改善高原睡眠障碍^[3]。本研究采用高原现场随机、对照、双盲临床研究, 观察唑吡坦改善高原睡眠障碍的效果, 并对其可能的作用机制进行初步探讨。

1 对象与方法

1.1 研究对象 本研究通过第三军医大学新桥医院医学伦理委员会批准。所有受试者自愿参与本研究, 并签署知情同意书。按照纳入标准和排除标准纳入受试者 40 例。纳入标准: (1) 年龄 18 ~ 35 岁; (2) 既往无长期高原暴露史; (3) 受试者签署知情同意书。排除标准: (1) 近期有服用安眠药史; (2) 依从性差者; (3) 近期上呼吸道感染病史; (4) 药物过敏者; (5) 鼾症; (6) 有精神、神经系统疾病及其他夹杂症者。采用随机、对照、双盲临床研究方法, 将 40 例受试者按随机数字法随机分为唑吡坦组和安慰剂组, 每

组各 20 例。两组年龄、身高、体重、体质指数(BMI)比较均无统计学差异(*P* 均 > 0.05)。见表 1。

表 1 两组一般资料比较 (*n* = 20, $\bar{x} \pm s$)

组别	年龄(岁)	体重(kg)	身高(cm)	BMI(kg/m ²)
唑吡坦组	21.05 ± 2.68	67.85 ± 14.57	172.45 ± 3.99	22.80 ± 4.75
安慰剂组	20.42 ± 2.24	66.21 ± 10.78	170.79 ± 3.46	22.69 ± 3.64
<i>P</i> 值	0.434	0.693	0.174	0.935

1.2 研究方法 药品由第三方编号、分装, 并标明服药时间、剂量、方法; 唑吡坦组予唑吡坦片(杭州赛诺菲民生制药有限公司生产) 10 mg, 睡前口服; 安慰剂组安慰剂由第三军医大学药理学院制作, 并经第三军医大学辐照中心辐照消毒处理, 服用方法同唑吡坦。均在急进高原前一晚始服药, 连续服用 7 d。受试对象平原一般资料包括年龄、身高、体重、BMI、指脉氧饱和度(SpO₂)、血生化指标、匹兹堡睡眠质量指数(Pittsburgh sleep quality index, PSQI)评分在海拔 400 m 采集。研究对象于 2013 年 7 月 3 日乘坐汽车历时 120 h 最终至海拔 3 900 m, 其中于 7 月 4 日进入海拔 2 500 m 以上高原地区。服药结束后进行 SpO₂ 检测、采血及 PSQI 问卷调查。纳入受试者 40 例, 实际完成 39 例, 1 例因个人原因失访。

1.2.1 PSQI 评分 急性高原暴露后第 7 天行 PSQI 评分^[4], PSQI 评分由 19 个自评条目组成 7 个因子, 包括主观睡眠质量、睡眠潜伏期、睡眠持续性、习惯性睡眠效率、睡眠紊乱、使用睡眠药物、白天功能紊乱, 每个按 0 ~ 3 分计算, 累计各因子成分得分为 PSQI 总分, 总分在 0 ~ 21 之间, 得分越高, 表示睡眠质量越

差,PSQI 的总分 >7 分提示有睡眠障碍。

1.2.2 血生化指标检测 抽取每例研究对象空腹肘静脉血 5 ml,采集后分离血清,储存至 -80℃ 液氮罐中保存,采用酶联免疫吸附法(ELISA)测定血清中 γ -氨基丁酸(GABA)与 5 羟色胺(5-HT)。

1.2.3 SpO₂ 的检测 受试者静息状态时取坐位,采用美国 NONIN9500 指夹式脉搏血氧仪测量 SpO₂。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 17.0 软件进行统计分析。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,计数资料采用百分率表示;计量资料两组间的比较采用独立样本 *t* 检验,组内比较采用配对样本 *t* 检验;计数资料两组间的比较采用确切概率检验。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 急性高原暴露前后睡眠质量的比较 平原唑吡坦组与安慰剂组间主观睡眠质量、睡眠潜伏期、睡眠持续性、习惯性睡眠效率、睡眠紊乱、白天功能紊乱和 PSQI 总分均无统计学差异 (*P* 均 > 0.05); 急进

3 900 m 高原后,安慰剂组主观睡眠质量、白天功能紊乱和 PSQI 总分显著高于唑吡坦组 (*P* 均 < 0.05),两组间睡眠潜伏期、睡眠持续性、习惯性睡眠效率、睡眠紊乱无统计学差异 (*P* 均 > 0.05)。见表 2。急进 3 900 m 高原后,唑吡坦组睡眠障碍发生率为 20% (4/20),安慰剂组发生率为 47.4% (9/19),唑吡坦组睡眠障碍发生率较安慰剂组有所降低,但差异无统计学意义 (*P* > 0.05)。

2.2 急性高原暴露后 GABA 与 5-HT 水平的变化 在平原和海拔 3 900 m 高原,唑吡坦组与安慰剂组间 GABA 与 5-HT 水平均无统计学差异 (*P* 均 > 0.05)。见表 3。

2.3 急性高原暴露前后 SpO₂ 水平组间与组内的比较 急性高原暴露前后,组内比较,两组平原与高原比较 SpO₂ 水平有统计学差异 (*P* 均 < 0.01); 组间比较,两组间在平原和高原 SpO₂ 水平均无统计学差异 (*P* 均 > 0.05)。见表 4。

表 2 急性高原暴露前后两组间 PSQI 及其各因子评分的比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

PSQI 因子	平原		<i>P</i> 值	高原		<i>P</i> 值
	唑吡坦组 (<i>n</i> = 20)	安慰剂组 (<i>n</i> = 19)		唑吡坦组 (<i>n</i> = 20)	安慰剂组 (<i>n</i> = 19)	
主观睡眠质量	1.10 ± 1.02	1.26 ± 0.87	0.478	0.85 ± 0.81	1.57 ± 0.90	0.019
睡眠潜伏期	1.05 ± 0.82	0.95 ± 1.08	0.569	0.95 ± 0.69	1.05 ± 1.13	0.923
睡眠持续性	1.00 ± 1.12	1.05 ± 0.97	0.771	0.50 ± 0.76	0.58 ± 0.77	0.749
习惯性睡眠效率	0.25 ± 0.44	0.79 ± 1.03	0.184	0.40 ± 0.68	0.68 ± 1.06	0.588
睡眠紊乱	0.80 ± 0.83	1.00 ± 0.58	0.283	0.65 ± 0.49	1.00 ± 0.88	0.322
白天功能紊乱	1.25 ± 0.91	1.36 ± 1.06	0.792	0.80 ± 0.70	1.68 ± 1.16	0.021
PSQI 总分	5.45 ± 4.33	6.42 ± 4.19	0.478	4.15 ± 2.76	6.58 ± 3.98	0.047

表 3 两组间血生化指标的比较 ($\bar{x} \pm s$)

生化指标	平原		<i>P</i> 值	高原		<i>P</i> 值
	唑吡坦组 (<i>n</i> = 20)	安慰剂组 (<i>n</i> = 19)		唑吡坦组 (<i>n</i> = 20)	安慰剂组 (<i>n</i> = 19)	
5-HT (ng/ml)	121.0 ± 24.02	108.9 ± 26.94	0.148	117.2 ± 30.36	107.8 ± 32.10	0.496
GABA (ng/dl)	86.42 ± 22.36	85.17 ± 27.45	0.877	87.60 ± 27.63	85.18 ± 25.67	0.873

表 4 急性高原暴露后两组间与组内 SpO₂ 的比较 (% , $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	平原 SpO ₂	高原 SpO ₂	<i>P</i> 值
唑吡坦组	20	97.10 ± 0.91	89.00 ± 2.82	0.000
安慰剂组	19	97.52 ± 0.70	89.10 ± 2.64	0.000
<i>P</i> 值		0.111	0.905	

3 讨论

高原睡眠障碍是急性高原反应主要症状之一,具体表现为入睡困难或睡眠连续性遭破坏。平原急进高原或高原低海拔急进高原更高海拔时,易出现高原睡眠障碍。Szymczak 等^[5]利用 PSQI 评分调查志愿者由平原进入高原后主观睡眠量改变,发现志愿者进入高原后评分显著升高,其中有 53% 的志愿者睡眠质量下降。本研究发现急进高原后服用安慰剂人群

睡眠障碍发生率高达 47.4%,这与文献报道相符,说明急进高原人群普遍会出现睡眠障碍,高原睡眠障碍严重影响了急进高原人群的身心健康。目前改善睡眠的第一、二代镇静催眠药在高原使用有抑制呼吸、加重缺氧的副作用,因此并不推荐使用。唑吡坦为非苯二氮草类镇静安眠药,Beaumont 等^[3]采用随机、双盲、对照、交叉研究,利用多导睡眠图观察唑吡坦改善急进高原睡眠障碍的效果,发现每晚口服唑吡坦片 10 mg,能安全、有效改善高原睡眠障碍,但该研究仅为样本量为 12 例的小样本研究,并且观察时间仅 3 d。本研究对 39 例受试者采用随机、对照、双盲方法,唑吡坦服用 7 d 结束后随访,发现急进高原后,唑吡坦组睡眠质量显著优于安慰剂组,表明唑吡坦能有效改善高原睡眠障碍。同时,PSQI 各因子中,唑吡坦

组主观睡眠质量和白天功能紊乱得分要显著低于安慰剂组,其余各因子无统计学差异。主观睡眠质量主要表现为入睡困难、易醒、醒后窒息感等主观睡眠问题。白天功能紊乱主要表现为疲劳和虚弱、工作时精力不足等现象。本结果显示,唑吡坦主要改善了主观睡眠质量和白天功能紊乱。既往研究证实唑吡坦在海拔能提高慢波睡眠^[6],慢波睡眠为深睡眠,慢波睡眠减少会出现入睡后觉醒次数增多,睡眠的连续性遭破坏,睡眠质量差导致工作效率下降。本研究唑吡坦主要改善主观睡眠质量和白天功能紊乱的结论与该结论基本一致。同时,该研究还发现唑吡坦在海拔不影响通气功能、认知功能和注意力,表明唑吡坦能安全、有效改善高原睡眠障碍。本研究进一步证实了唑吡坦具有改善高原睡眠障碍的作用,且未出现其他副作用。从睡眠障碍的发生率来看,尽管唑吡坦组 20.0% 对象也出现了睡眠障碍,但仍较安慰剂组有所降低,同样也表明唑吡坦能有效改善高原睡眠障碍。

影响高原睡眠的因素较多,唑吡坦改善高原睡眠障碍的机制是否与平原一致目前尚不清楚。本研究对唑吡坦在高原低压、低氧环境下改善睡眠质量的机制做了初步探讨,检测了血清中与唑吡坦作用机制相关的神经递质 GABA 和与睡眠障碍机制相关的神经递质 5-HT,但结果发现唑吡坦组与安慰剂组间 GABA 与 5-HT 均无显著差异。Vlainić 等^[7]研究表明,唑吡坦改善睡眠的作用机制是通过能选择性与中枢神经系统的 GABA-A 受体 $\omega 1$ 亚型结合,起到抑制中枢神经系统的作用。Kumar 等^[8]研究唑吡坦对低氧诱导的小鼠行为和生化改变的影响,发现唑吡坦可能是通过 GABA 调节机制起到保护低氧应激小鼠的作用。Yelmen^[9]研究低氧通气对兔子 GABA 和谷氨酸的影响,发现低氧条件下脑中的 GABA 水平增高,表明缺氧会引起脑中神经递质的变化,从而影响高原睡眠。5-HT 也是影响睡眠的重要神经递质,5-HT 会影响睡眠与觉醒相应的神经元活动^[10]。神经递质在平原和高原都是影响睡眠的重要因素,但本研究结果无统计学差异,原因有:(1)高原睡眠障碍机制尚不完全明确,除神经递质因素外,还与周期性呼吸、低氧应激等因素有关^[11],此外,焦虑、抑郁、紧张等情绪的出现也会影响睡眠^[12],可能周期性呼吸、低氧应激等因素影响了高原睡眠,从而对研究结果产生了影响。(2)检测方法也可能对结果造成一定的影响,由于条件限制,本研究采用 ELISA 检测血清中 GABA 和 5-HT,而未采用相对灵敏的反向高效液相色谱法。因此,唑吡坦在平原虽能通过神经递质途径改善睡眠,

但在高原复杂的环境下,其作用机制仍不明确。

高原低氧血症与周期性呼吸及睡眠密切相关。周期性呼吸是反复出现的、由强到弱再增强的潮式呼吸模式,类似潮式呼吸。高原缺氧性通气反应会引起呼吸的不稳定性,从而导致周期性呼吸,过多的出现周期性呼吸会导致觉醒次数增多,破坏了睡眠的连续性,引起睡眠障碍^[13]。本研究两组各自组内对比,发现高原 SpO_2 均显著低于平原,这符合低氧环境下 SpO_2 下降的规律^[14];而两组间比较,在平原与高原均无显著差异,表明唑吡坦在高原环境下并未明显提高 SpO_2 。但 Beaumont 等^[6]利用多导睡眠监测仪观察唑吡坦对呼吸睡眠的影响,发现在高原缺氧环境下唑吡坦能提高夜间 SpO_2 ,本研究与该结论不一致。其原因可能是唑吡坦为夜间服用,由于其半衰期短,药效主要在夜间起作用,但因条件限制本研究并未监测夜间 SpO_2 ,从而出现了不一致的结论。因此,唑吡坦能否通过提高夜间 SpO_2 改善睡眠障碍尚需进一步探讨。

综上所述,唑吡坦能安全、有效改善高原睡眠障碍。但唑吡坦改善高原睡眠障碍的机制尚不完全明确,本研究仅从神经递质和提高 SpO_2 两方面对其机制进行研究,还有待进一步深入地较全面地从影响高原睡眠的各个因素进行探讨。

参考文献

- [1] Zafren K. Prevention of high altitude illness[J]. *Travel Med Infect Dis*, 2014, 12(1): 29-39.
- [2] Jouanin JC, Dussault C, Van Beers P, et al. Short half-life hypnotics preserve physical fitness and altitude tolerance during military mountainous training[J]. *Mil Med*, 2009, 174(9): 964-970.
- [3] Beaumont M, Batéjat D, Piérand C, et al. Zaleplon and zolpidem objectively alleviate sleep disturbances in mountaineers at a 3 613 meter altitude[J]. *Sleep*, 2007, 30(11): 1527-1533.
- [4] Buysse DJ, Reynolds CF 3rd, Monk TH, et al. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research[J]. *Psychiatry Res*, 1989, 28(2): 193-213.
- [5] Szymczak RK, Sitek EJ, Słfawek JW, et al. Subjective sleep quality alterations at high altitude[J]. *Wilderness Environ Med*, 2009, 20(4): 305-310.
- [6] Beaumont M, Batéjat D, Coste O, et al. Effects of zolpidem and zaleplon on sleep, respiratory patterns and performance at a simulated altitude of 4 000 m[J]. *Neuropsychobiology*, 2004, 49(3): 154-162.
- [7] Vlainić J, Perić D. Effects of acute and repeated zolpidem treatment on pentylentetrazole-induced seizure threshold and on locomotor activity: comparison with diazepam[J]. *Neuropharmacology*, 2009, 56(8): 1124-1130.
- [8] Kumar A, Goyal R. Possible GABAergic modulation in the protective

effect of zolpidem in acute hypoxic stress - induced behavioral alterations and oxidative damage[J]. *Neurochem Res*, 2008, 33(3): 370 - 377.

- [9] Yelmen KN. The role of gamma - aminobutyric acid and glutamate for hypoxic ventilatory response in anesthetized rabbits[J]. *Tohoku J Exp Med*, 2004, 203(3): 219 - 232.
- [10] Monti JM, Jantos H. The roles of dopamine and serotonin, and of their receptors, in regulating sleep and waking[J]. *Prog Brain Res*, 2008, 172: 625 - 646.
- [11] Ainslie PN, Lucas SJE, Burgess KR. Breathing and sleep at high alti-

tude[J]. *Respir Physiol Neurobiol*, 2013, 188(3): 233 - 256.

- [12] 曾永青, 谌剑飞. 睡眠障碍中医现代病因病机探讨[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2010, 8(7): 851 - 852.
- [13] 何兵, 李素芝, 黄学文. 高原环境对睡眠影响的研究进展[J]. *医学综述*, 2013, 19(3): 480 - 482.
- [14] 郑双锦, 覃军, 余洁, 等. 健康青年男性高原习服后进入更高海拔的心率、血压和血氧饱和度变化规律及与急性高原病的关系[J]. *军事医学*, 2013, 37(5): 325 - 328.

收稿日期: 2015 - 01 - 30 修回日期: 2015 - 02 - 27 编辑: 王宇

· 临床研究 ·

神经梅毒患者 41 例临床特征分析

黄成锋, 卢常盛, 黄丹丹

高州市人民医院神经内科, 广东 高州 525200

摘要: **目的** 探讨神经梅毒(neurosyphilis)的临床特征、诊断和治疗情况。**方法** 回顾性分析 2006 年 8 月至 2013 年 8 月收治的 41 例神经梅毒患者的一般情况、临床特征、实验室检查及治疗预后等临床资料。**结果** 41 例神经梅毒中, 无症状型 5 例(12.19%), 脑膜炎型 9 例(21.95%)、脑膜血管型 18 例(43.90%), 麻痹性痴呆型 6 例(14.63%)、脊髓痨型 3 例(7.32%)。41 例患者血清学检查、脑脊液(CSF)检查均为阳性, CSF 常规检查: 白细胞数升高 31 例(75.61%), 白细胞数(27.91 ± 4.26)个/μl; CSF 生化检查: CSF 蛋白升高 23 例(56.10%), 蛋白量(0.89 ± 0.22)g/L。16 例患者行颅脑 CT 检查: 5 例显示基底节区低密度梗死灶, 1 例显示管腔多发狭窄, 其余未提示明显特异性病变。27 例行颅脑 MRI 检查: 3 例为脑膜炎型, 7 例为脑膜血管型, 2 例为麻痹性痴呆型, 其余未见明显异常。6 例患者行脊髓 MRI 检查: 2 例为脊髓痨型, 4 例为无症状型。41 例患者治疗后, 均进行了 1 年的随访。2 例患者梅毒病原体相关血清检查滴度无明显下降, 需要重复治疗; 其余 39 患者实验室检查结果均转阴痊愈。**结论** 神经梅毒起病隐袭, 临床表现复杂多样, 应引起高度重视。该病应早诊断、早治疗, 及时行血清及 CSF 梅毒抗体等检查, 积极改善患者预后。

关键词: 神经梅毒; 脑膜血管型; 脑脊液检查; 白细胞

中图分类号: R 514 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674 - 8182(2015)05 - 0627 - 03

神经梅毒(neurosyphilis)指苍白密螺旋体(即梅毒螺旋体)感染人体后侵犯中枢神经系统出现的脑脊膜、血管或脑脊髓实质损害的一组临床综合征, 分为无症状型、间质型和实质型三类; 神经梅毒可发生在梅毒的各个阶段, 主要见于梅毒患者早期未进行彻底治疗, 最终晚期出现全身性损害^[1-3]。该病临床表现多样, 早期缺乏特异性症状, 且无明显影像学特征改变, 极易漏诊及误诊, 延误治疗的最佳时机, 产生不良预后, 影响患者生存质量^[4-5]。我院于 2006 年 8 月至 2013 年 8 月共收治神经梅毒患者 41 例, 笔者对其临床资料进行整理、分析。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 病例选自 2006 年 8 月至 2013 年 8 月来我院就诊的神经梅毒患者 41 例, 其中男性 29 例, 女性 12 例, 男女比例为 2.42:1; 年龄 23 ~ 77 岁, 平均(43.18 ± 5.71)岁, 其中 23 ~ 29 岁 9 例, 30 ~ 39 岁 10 例, 40 ~ 49 岁 9 例, 50 ~ 59 岁 7 例, 60 ~ 69 岁 5 例, ≥70 岁 1 例; 未婚 7 例, 已婚 29 例, 离异或丧偶 5 例; 干部 2 例, 学生 6 例, 职员 9 例, 工人、农民 11 例, 无业 13 例; 病程 1 ~ 8 年, 平均(2.78 ± 0.45)年; 有吸毒史 2 例, 冶游史 17 例, 配偶有冶游史 3 例, 所有患者均无手术输血史。

1.2 纳入诊断标准 所有患者均符合 2010 年美国疾病预防控制中心梅毒诊治指南中神经梅毒的诊断标准: (1) 有明确的梅毒感染史; (2) 血清快速血浆反应素试验(rapid plasma regain test, RPR) 和梅毒螺旋