

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2016.09.003

· 论 著 ·

不伴鼻疾病的儿童阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征治疗方法探讨

俞晨艺, 王淼, 倪丽艳 (温州医科大学附属第二医院育英儿童医院, 浙江温州 325027)

[摘要] 目的:探讨不伴鼻疾病的儿童阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(OSAHS)的有效治疗方案。方法:采用前瞻性研究方法,选取2008年3月至2014年10月资料完整的OSAHS患儿200例,排除中途退出或失访患儿6例,按随机数字表法分为轻度药物治疗组(A组)47例、轻度手术治疗组(B组)49例、中重度药物治疗组(C组)48例、中重度手术治疗组(D组)50例。A组和C组给予鼻内糖皮质激素(INCS)联合口服白三烯受体拮抗剂(LTRAs)治疗3个月,B组和D组给予手术治疗,比较分析患儿治疗前后多导睡眠监测仪(PSG)监测结果、儿童OSAHS生活质量调查表(OSA-18)评分并评价疗效。结果:治疗后,B组患儿总有效率100%,高于A组的76.60% ($P<0.01$),D组患儿总有效率98.00%,高于C组的22.92% ($P<0.01$)。A组治疗后呼吸暂停低通气指数(AHI)、睡眠障碍评分、监护人受影响评分、OSA-18总分均低于治疗前(P 均 <0.05),氧减指数(ODI)、最低血氧饱和度($LSaO_2$)、情绪不佳评分、白天生活受影响评分与B组比较差异均无统计学意义(P 均 >0.05)。C组治疗前后各项PSG监测指标、OSA-18评分比较差异均无统计学意义(P 均 >0.05)。D组治疗前后各项PSG监测指标、OSA总分、睡眠障碍评分、身体不适症状评分、监护人受影响评分比较差异均有统计学意义(P 均 <0.05)。结论:不伴鼻疾病的OSAHS轻度患儿可给予INCS+LTRAs治疗,中重度患儿首选手术治疗。

[关键词] 阻塞性睡眠呼吸暂停;儿童;扁桃体切除术;鼻内糖皮质激素;白三烯受体拮抗剂

[中图分类号] R725.6

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-108X(2016)09-0007-04

Therapeutics Regimen for Treating Obstructive Sleep Apnea-Hypopnea Syndrome in Children without Nasal Diseases

Yu Chenyi, Wang Miao, Ni Liyan (The Second Affiliated Hospital, Yuying Children's Hospital of Wenzhou Medical University, Zhejiang Wenzhou 325027, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the effective therapeutic regimen for obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome (OSAHS) children without nasal diseases. **Methods:** This study was performed at Yuying Children's Hospital of Wenzhou Medical University from March 2008 to October 2014. Prospective random number table method was used for the analysis. Ninety six children with mild OSAHS were divided into group A and group B. Forty seven children in group A were treated by intranasal corticosteroids (INCS) and leukotrienes receptor antagonist (LTRAs), while 49 children in group B were treated by adenotonsillectomy. Also, 98 children with moderate and severe OSAHS were divided into group C and group D. Forty eight children in group C were treated by INCS and LTRAs, while 50 children in group D were treated by adenotonsillectomy. All children were evaluated by PSG and OSA-18 before and after a three-month's treatment. Both records were taken and analyzed. Generally, we compared two therapies therapeutic effects. **Results:** Treatments were totally effective for 36 children (76.60%) in group A, and 49 children (100%) in group B, and 11 children (22.92%) in group C, and 49 children (98.00%) in group D. AHI, sleeping dysfunction score, guardian affected score, OSA-18 total scores in group A were lower after the treatment ($P<0.05$). There were no significant difference in ODI and $LSaO_2$ in group A and group B after the treatment ($P>0.05$). There were no significant difference in all the indexes in group C and the differences were significant in group D of all the indexes. **Conclusion:** INCS combined with LTRAs is a viable therapeutics regimen for mild OSAHS. Surgical treatment is recommended as the first choice for children with moderate and severe OSAHS.

[Keywords] obstructive sleep apnea-hypopnea; child; tonsillectomy; intranasal corticosteroids; leukotriene receptor antagonist

儿童阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(obstructive sleep apnea hypopnea syndrome, OSAHS)目前最常用的治疗手段是腺样体、扁桃体切除术(adenotonsillectomy, AT),单纯AT治疗成功率为85%,但部分患儿术后仍存在轻度OSAHS,25%的患儿甚至进展为持续性OSAHS^[1-2]。因此,寻求其他治疗方法替换或补充AT治

疗儿童OSAHS成为当今研究的热点。儿童OSAHS的病因为腺样体、扁桃体肥大外,还有感染和变态反应诱发的鼻-鼻窦炎及鼻腔狭窄^[3],可见鼻部疾病是影响AT疗效的主要因素之一。本研究拟通过对不伴鼻疾病的OSAHS患儿进行治疗前后多导睡眠监测仪(polysomnography, PSG)监测、应用儿童OSAHS生活质量调查表

作者简介:俞晨艺(1980.01~),女,硕士,医师,主要从事儿童呼吸系统疾病研究,E-mail: ycshe@163.com。

通讯作者:倪丽艳,女,硕士,主任医师,主要从事耳鼻咽喉科临床、教学工作,E-mail: nily2001@126.com。

(quality of life for children with obstructive sleep apnea 18 items, OSA-18) 评分评估不同治疗方法的临床疗效,为进一步探讨儿童 OSAHS 科学有效的治疗方法提供参考。

1 资料和方法

1.1 一般资料

本研究为前瞻性开放研究,经患儿家长知情同意并通过医院伦理委员会审批。选择 2008 年 3 月至 2014 年 10 月在我院诊治的不伴鼻疾病的 OSAHS 患儿 200 例,其中轻度 100 例,中重度 100 例。OSAHS 的诊断和病情程度分级均依据中华医学会耳鼻咽喉科学分会 2007 年乌鲁木齐制定的草案^[4]。按随机数字表法分为轻度药物治疗组(A 组)、轻度手术治疗组(B 组)、中重度药物治疗组(C 组)、中重度手术治疗组(D 组)各 50 例。经排除中途退出或失访的 6 例患儿后, A 组 47 例,其中男 30 例,女 17 例,年龄(5.73±2.45)岁; B 组 49 例,其中男 28 例,女 21 例,年龄(6.21±2.84)岁; C 组 48 例,其中男 28 例,女 20 例,年龄(6.81±2.60)岁; D 组 50 例,其中男 31 例,女 19 例,年龄(7.46±2.13)岁。同一病情程度分级的两组患儿性别、年龄比较差异均无统计学意义(P 均>0.05),具有可比性。

1.2 纳入标准和排除标准

纳入标准:(1)有夜间睡眠打鼾、张口呼吸、睡眠不安等表现且持续>2 个月,经整夜 PSG 监测确诊为 OSAHS 的患儿;(2)治疗前及复诊时登记资料完整;(3)无 AT 手术史或其他气道手术史。排除标准:经常规鼻内镜检查排除明显颅面畸形及过敏性鼻炎、鼻窦炎、鼻中隔偏曲、鼻息肉、鼻部狭窄等鼻部疾病。

1.3 治疗方案

A 组和 C 组给予鼻内糖皮质激素(INCS)联合口服白三烯受体拮抗剂(LTRAs)治疗 3 个月, B 组和 D 组给予手术治疗。

1.3.1 INCS+LTRAs 糠酸莫米松鼻喷雾剂(美国默沙东公司)喷鼻,每侧鼻孔 1 喷,1 次/日;孟鲁司特钠片(美国默沙东公司)口服,2~5 岁 4 mg/d,6~13 岁 5 mg/d,1 次/日。

1.3.2 手术治疗 采用常规剥离方法切除双侧扁桃体和鼻内镜下用 Hummer 吸切腺样体。

1.4 观察指标

1.4.1 PSG 监测指标 采用 Alice5 多导睡眠监测系统(美国伟康公司),数据经电脑持续记录,以每屏 30 s 的速度进行记录。监测指标包括呼吸暂停低通气指数(apnea hypopnea index, AHI)、阻塞性呼吸暂停指数(obstructive apnea index, OAI)、微觉醒指数、氧减指数(oxygen desaturation index, ODI)、最低动脉血氧饱和度

(lowest oxygen saturation, LSaO₂)。

1.4.2 OSA-18 调查表评分^[5] 询问患儿父母了解患儿生活质量情况并进行评分。评分项目:(1)睡眠障碍,表现为睡眠时鼾声、呼吸暂停、气喘或窒息、不安多动或频繁觉醒;(2)身体不适症状,表现为因鼻塞而张口呼吸、反复感冒、鼻涕较多、吞咽食物困难;(3)情绪不佳,表现为情绪多变、有攻击或多动行为、纪律问题;(4)白天生活受影响,表现为白天睡眠过多、注意力难集中、晨起困难;(5)患儿监护人受影响,表现为担忧患儿的身体健康,担心患儿夜间呼吸困难,影响工作,甚至感到焦虑。评分标准:绝对没有记 1 分;几乎没有记 2 分;很少有记 3 分;有时有记 4 分;常有记 5 分;多半有记 6 分;绝对有记 7 分。评分越高,提示 OSAHS 对患儿生活质量的影响越大。

1.5 随访评价疗效

患儿在治疗后 3 个月复查 PSG 监测指标、OSA-18 评分,并进行疗效判定^[4]。治愈:AHI<5 次/小时,OAI<1 次/小时,LSaO₂>92%,临床症状基本消失;显效:AHI、OAI 降低≥50%,临床症状明显好转;有效:AHI、OAI 降低≥25%,临床症状减轻;无效:AHI、OAI 降低<25%,临床症状无明显变化,甚至加重。治愈、显效、有效合计为总有效。

1.6 统计学方法

应用 SPSS16.0 软件,正态分布计量资料以均数±标准差表示,采用 t 检验,非正态分布资料采用秩和检验,计数资料以率表示,采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 四组患儿治疗前后 PSG 监测指标比较

结果见表 1。A 组治疗后 AHI 低于治疗前($P<0.05$); B 组、D 组治疗后 OAI、AHI、微觉醒指数、ODI 均低于治疗前,LSaO₂ 高于治疗前(P 均<0.05); C 组治疗前后各项 PSG 监测指标比较差异均无统计学意义(P 均>0.05); A 组治疗后 ODI、LSaO₂ 与 B 组比较差异均无统计学意义(t 分别为 0.95、-1.82, P 均>0.05)。

2.2 四组患儿治疗前后 OSA-18 评分比较

结果见表 2。A 组治疗后 OSA-18 总分、睡眠障碍评分、监护人受影响评分均低于治疗前(P 均<0.05); B 组、D 组治疗后 OSA-18 总分、睡眠障碍评分、身体不适症状评分、监护人受影响评分均低于治疗前(P 均<0.05); A 组治疗后情绪不佳评分、白天生活受影响评分与 B 组比较差异均无统计学意义(Z 分别为 0.81、0.61, P 均>0.05); C 组 OSA-18 各项评分治疗前后比较差异均无统计学意义(P 均>0.05)。

表 1 四组患儿治疗前后 PSG 监测指标比较

组别	例数	监测时间	OAI	AHI	微觉醒指数	ODI	LSaO ₂ /%
A 组	47	治疗前	2.58±1.10	4.51±1.12	7.08±3.56	2.04±2.74	90.55±2.87
		治疗后	2.30±1.10	3.89±1.45	6.32±3.75	1.26±1.24	91.66±2.55
		<i>t</i>	1.23	2.33	1.01	1.77	-1.98
		<i>P</i>	>0.05	<0.05	>0.05	>0.05	>0.05
B 组	49	治疗前	2.86±1.01	4.91±1.51	7.72±3.68	2.26±2.96	91.38±2.80
		治疗后	1.72±1.02	3.00±1.53	4.93±2.49	1.06±0.75	92.53±2.14
		<i>t</i>	5.61	6.09	4.39	2.75	-2.27
		<i>P</i>	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
C 组	48	治疗前	9.42±13.60	19.68±14.15	12.57±8.34	21.37±23.57	79.13±12.27
		治疗后	9.20±13.75	19.46±14.74	12.60±8.33	21.47±23.62	79.19±12.60
		<i>t</i>	0.08	0.08	-0.05	-0.02	-0.03
		<i>P</i>	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05
D 组	50	治疗前	6.65±10.03	17.28±10.67	11.85±6.70	17.87±18.59	80.56±10.63
		治疗后	3.25±3.99	7.97±4.01	8.84±6.62	7.46±5.04	87.94±4.09
		<i>t</i>	2.23	5.78	2.28	3.82	-4.58
		<i>P</i>	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

表 2 四组患儿治疗前后 OSA-18 评分比较

组别	例数	评分时间	OSA-18 总分	睡眠障碍	身体不适症状	情绪不佳	白天生活受影响	监护人受影响
A 组	47	治疗前	52.85±10.97	15.09±6.44	11.34±4.79	6.64±2.04	5.96±2.10	13.83±3.34
		治疗后	43.30±6.15	11.11±3.58	10.85±2.89	6.13±1.94	5.74±1.93	9.47±2.86
		<i>Z</i>	4.75	3.30	0.14	1.32	0.51	5.41
		<i>P</i>	<0.05	<0.05	>0.05	>0.05	>0.05	<0.05
B 组	49	治疗前	54.43±7.52	14.80±3.21	12.24±4.03	6.78±1.79	6.33±1.72	14.29±2.87
		治疗后	32.49±6.56	5.78±1.26	7.24±3.13	6.14±2.05	5.59±1.46	7.73±2.34
		<i>Z</i>	8.43	8.63	5.78	1.42	1.35	7.65
		<i>P</i>	<0.05	<0.05	<0.05	>0.05	>0.05	<0.05
C 组	48	治疗前	65.90±14.99	17.75±5.63	16.46±4.69	6.60±3.91	7.31±3.44	17.77±3.40
		治疗后	65.90±14.14	17.29±5.93	16.21±4.69	6.52±3.58	7.27±3.54	18.60±3.23
		<i>Z</i>	0.02	0.46	0.50	0.14	0.16	0.91
		<i>P</i>	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05
D 组	50	治疗前	66.38±8.15	16.44±5.41	16.82±5.50	7.20±4.28	7.58±3.84	18.34±3.68
		治疗后	36.86±16.63	7.22±3.55	7.22±4.74	6.96±3.76	7.26±3.43	8.20±5.22
		<i>Z</i>	6.83	7.56	7.07	0.10	0.42	7.28
		<i>P</i>	<0.05	<0.05	<0.05	>0.05	>0.05	<0.05

2.3 疗效随访

结果见表 3。四组患儿总有效率分别为 A 组 76.60%、B 组 100%、C 组 22.92%、D 组 98.00%，B 组总有效率高于 A 组($\chi^2=12.95, P<0.01$)，D 组总有效率高于 C 组($\chi^2=9.97, P<0.01$)。

表 3 四组患儿临床疗效比较

组别	例数	治愈	显效	有效	无效	总有效率/%
A 组	47	0	13	23	11	76.60
B 组	49	40	7	2	0	100
C 组	48	0	0	11	37	22.92
D 组	50	5	39	5	1	98.00

3 讨论

上气道局部炎症是儿童 OSAHS 症状产生的重要因素^[6]。INCS 的主要抗炎作用机制：皮质类固醇分子是

脂溶性的，可穿过靶细胞膜进入细胞内，减少细胞因子和趋化因子释放，抑制炎症过程的多个环节，从而发挥免疫抑制和抗炎作用。由此可见，INCS 可使高浓度的药物到达腺样体黏膜受体部位而起效。LTRA_s 可通过阻断白三烯递质的细胞活化、释放，减轻炎症反应，最终抑制上气道淋巴组织的增生肥厚。本研究排除了鼻部疾病，针对以扁桃体、腺样体肥大为主因的儿童 OSAHS 采用不同的治疗方法，结果发现 A 组（轻度患儿药物治疗）总有效率为 76.60%，治疗后 AHI 有效降低，生活质量得到改善，与国外研究^[7-8]一致。本研究中，A 组治疗后 ODI、LSaO₂ 与 B 组比较差异无统计学意义，提示 INCS 联合 LTRA_s 治疗能有效改善缺氧，与手术治疗效果相当，且白三烯介导的炎症反应在 OSAHS 发病及病情进展中发挥重要作用^[9]，故 INCS 联合 LTRA_s 可作为轻度 OSAHS 初始治疗的一种有效治疗方法。

人类从出生到 10 岁,扁桃体和腺样体都处于增生阶段。AT 治疗能有效解除睡眠时由上气道淋巴组织增生引起的呼吸道阻塞。本研究显示,手术治疗效果明显优于药物治疗,尤其对于中重度 OSAHS 患儿。但扁桃体和腺样体对 3 岁以下儿童有重要的局部免疫功能,因而不提倡所有 OSAHS 患儿都进行手术治疗,尤其是轻度 OSAHS 患儿。INCS 联合 LTRAs 治疗轻度 OSAHS 可一定程度控制临床症状,总有效率较高,且具有给药方便、依从性好等优点。因此,建议轻度 OSAHS 患儿可先行药物治疗,对症状无明显改善者再考虑手术治疗。但在标准化治疗方案确定之前,药物治疗的作用机制、疗程和适用人群仍有待于大样本量的研究。

参考文献:

- [1] MARCUS C L, BROOKS L J, DRAPER K A, et al. Diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome [J]. *Pediatrics*, 2012, 130(3): 576-584.
- [2] FRIEDMAN M, WILSON M, LIN H C, et al. Updated systematic review of tonsillectomy and adenoidectomy for treatment of pediatric obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome [J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2009, 140(6): 800-808.
- [3] 沈翎, 许杨杨, 林宗通, 等. 儿童阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征与鼻部疾病关系的初步研究[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2013, 48(6): 507-510.
- [4] 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.
- [5] HASUKIC B. OSA-18 survey in evaluation of sleep-disordered breathing in children with adenotonsillar hypertrophy [J]. *Med Arch*, 2013, 67(2): 111-114.
- [6] KHEIRANDISH-GOZAL L, KIM J, GOLDBART A D, et al. Novel pharmacological approaches for treatment of obstructive sleep apnea in children [J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2013, 22(1): 71-85.
- [7] KHEIRANDISH-GOZAL L, BHATTACHARJEE R, BANDLA H P, et al. Antiinflammatory therapy outcomes for mild OSA in children [J]. *Chest*, 2014, 146(1): 88-95.
- [8] DAYYAT E, SERPERO L D, KHEIRANDISH-GOZAL L, et al. Leukotriene pathways and in vitro adenotonsillar cell proliferation in children with obstructive sleep apnea [J]. *Chest*, 2009, 135(5): 1142-1149.
- [9] GOLDBART A D, TAL A. Inflammation and sleep disordered breathing in children: a state-of-the-art review [J]. *Pediatr Pulmonol*, 2008, 43(12): 1151-1160.

(编辑:刘雄志)

(收稿日期:2015-08-24 修回日期:2015-09-25)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2016.09.004

· 论著 ·

婴儿牛奶蛋白过敏在胃肠道表现的临床研究

潘秋莎¹, 金玉² (1. 南京大学医学院, 江苏南京 210002; 2. 南京医科大学附属儿童医院, 江苏南京 210008)

[摘要] 目的:探讨以胃肠道表现为首发症状的婴儿牛奶蛋白过敏的临床特点,以减少误诊。方法:选取 2014 年 3 月至 2015 年 3 月南京医科大学附属儿童医院消化门诊就诊的 224 例诊断为婴儿牛奶蛋白过敏的患儿,采用问卷调查法收集临床资料,应用 CoMiSS 表进行症状量化评估。结果:224 例患儿中,男 108 例,女 116 例,发病年龄以 0~6 个月为主。胃肠道首发症状就诊中腹泻 50.0%,便血 28.6%,反流或呕吐 8.9%,阵发性哭闹 7.1%,便秘 5.3%。患儿治疗前 CoMiSS 评分为 (10.25±2.61) 分,饮食回避 2~4 周后评分为 (3.69±1.18) 分,下降>50%以上。224 例患儿中误诊病例 148 例,不同胃肠道首发症状患儿的误诊率为腹泻 54.1%,便血 29.7%,阵发性哭闹 5.4%,反流或呕吐 5.4%,便秘 5.4%。既往误诊病例中抗生素使用率达 60.8%。误诊病例中发生营养不良 56 例,非误诊病例中发生营养不良 2 例,差异有统计学意义 ($P<0.05$)。结论:胃肠型婴儿牛奶蛋白过敏主要症状为腹泻及便血。因症状缺乏特异性,临床实践中误诊发生率较高。CoMiSS 症状评分法有助于临床医师对该病轻中度患儿的诊断和疗效观察。

[关键词] 婴儿;牛奶蛋白过敏;胃肠道表现;症状评分;误诊

[中图分类号] R725.7

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-108X(2016)09-0010-04

Clinical Manifestation of Infant Milk Protein Allergy in Gastrointestinal Tract

Pan Qiusha¹, Jin Yu² (1. Medical College of Nanjing University, Jiangsu Nanjing 210002, China; 2. Nanjing Children's Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Jiangsu Nanjing 210008, China)