

· 临床研究 ·

褪黑素治疗脑损伤儿童睡眠障碍的疗效观察

吴至凤, 张雨平[△], 赵雪晴, 廖 伟

(第三军医大学新桥医院儿科, 重庆 400037)

摘要:目的 探讨外源性褪黑素应用于脑损伤患儿睡眠障碍的效果。方法 所有病例于每晚临睡前 30 min 服用 3 mg 褪黑素,若 1 周无效,增加至每晚 6 mg,若 2 周无效,增加至每晚 9 mg。采用儿童睡眠习惯问卷(the children's sleep habits questionnaire, CSHQ)观察治疗前后各睡眠指标的变化。结果 治疗 2~3 周后睡眠抵触较前改善,睡眠潜伏期较前缩短,夜醒次数较前减少,CSHQ 总分较前降低,治疗前后比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 褪黑素治疗脑损伤儿童睡眠障碍具有改善部分睡眠指标的疗效。

关键词:睡眠障碍;褪黑素;脑损伤;儿童

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2010.21.025

中图分类号:R651.15;R338.63

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2010)21-2913-02

Effective observation of melatonin on treating sleep disorders in neurodevelopmental disorder children

WU Zhi-feng, ZHANG Yu-ping[△], ZHAO Xue-qing, et al.

(Department of Pediatrics, Xinqiao Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400037, China)

Abstract: Objective To investigate the effect of melatonin on treating sleep disorders in children with neurodevelopmental disorders. **Methods** All patients took 3mg melatonin at half an hour before going to sleep every night, if one week's melatonin was observed to be invalid, then increased 3mg per night until getting the effective dose. The Children's Sleep Habits Questionnaire (CSHQ) was used to evaluate the effect before and after treatment. **Results** After 4 weeks, bedtime resistance was improved, sleep latency was shorter, night wakings was reduced, the CSHQ's total score was lower than before, with statistical difference comparing with before ($P < 0.05$). **Conclusion** Melatonin is effective to treat sleep disorders in neurodevelopmental disorder children and improve some sleep indicators.

Key words: sleep disorders; melatonin; neurodevelopmental disorders; children

随着睡眠在儿童身心健康、生长发育中的重要性被认识,越来越多的学者开始关注儿童的睡眠问题。睡眠问题在脑损伤儿童中相当普遍,如脑性瘫痪、自闭症谱系障碍、注意力缺陷多动障碍综合征、视力缺损儿童常常合并睡眠问题^[1-4]。本科既往研究观察到学龄前期脑损伤儿童与健康儿童相比,主要表现在睡眠总量、睡眠持续时间、夜醒情况、睡觉抵触、睡眠潜伏期方面存在多种睡眠问题^[5-6]。传统方法对儿童睡眠问题或障碍的干预主要是行为矫正,合理安排康复训练、睡眠,配合教育和心理治疗。近年来,本科应用褪黑素治疗脑损伤儿童睡眠障碍,取得一定疗效,现报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 病例来源于 2009 年 5 月至 2010 年 5 月本科康复中心就诊及治疗的 68 例 2.5~8.5 岁脑损伤患儿,包括脑性瘫痪 34 例、自闭症 10 例、精神运动发育迟滞 24 例,其中男 40 例,女 28 例,平均年龄(4.15±1.59)岁。

1.2 诊断标准 符合脑性瘫痪,或自闭症,或精神运动发育迟滞的标准。睡眠障碍参照美国《精神障碍诊断和统计手册第 4 版》(DSM-IV)^[7]及《小儿神经系统疾病》^[8]有关诊断:经常不能获得正常的睡眠,入睡困难,睡眠不深,易惊醒,夜醒次数多,晨醒过早,睡眠总量明显低于正常水平等。纳入标准:(1)入睡潜伏期大于 30 min;(2)夜醒次数大于或等于 1 次;(3)每天睡眠总量明显低于:2.5~3 岁 12 h,5 岁 11.5 h,7 岁以上 9~10

h;(4)睡眠障碍症状持续 6 个月以上,影响家庭正常休息。排除标准:(1)不符合儿童脑性瘫痪或儿童自闭症或儿童精神运动发育迟滞诊断;(2)不符合睡眠障碍诊断;(3)患阻塞性睡眠呼吸暂停综合征;(4)癫痫;(5)患精神分裂等其他神智异常疾病;(5)有近期手术史。

1.3 观察指标 采用儿童睡眠习惯问卷(the children's sleep habits questionnaire, CSHQ)^[9]评定患者治疗前及 4 周后的睡眠质量。该量表由 33 个题目构成,分为 8 个因子。每道题目按“经常(每周发生 5~7 次)”为 3 分,“有时(每周发生 2~4 次)”为 2 分,“很少(每周发生 0~1 次)”为 1 分,来进行评定。总分或因子分越高,反映睡眠问题越严重。

1.4 治疗方法 采用褪黑素胶囊(商品名:美速静,3 mg×20 粒/盒),用法与用量:开始剂量 3 mg,每日 21:00~22:00 临睡前 30 min 口服。若 1 周发现无效,增加至每晚 6 mg。若 2 周发现无效,增加至每晚 9 mg。频繁夜间觉醒(≥4 次/周)且夜间觉醒次数多(>1 次/晚),则在夜间觉醒后给予 3 mg 同等剂量。

1.5 统计学方法 采用 SPSS13.0 统计软件包进行分析,CSHQ 量表各指标为定量资料,治疗前后采用配对 *t* 检验。

2 结果

治疗前后各睡眠因子对比显示,治疗 2~3 周后患儿睡眠抵触较前改善,睡眠潜伏期较前缩短,夜醒次数较前减少,

[△] 通讯作者,电话:(023)68774102;E-mail:zyaya99@163.com。

CSHQ 总分较前降低,治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

表 1 68 例脑损伤患儿褪黑素治疗前、后各睡眠因子 CSHQ 分值比较($\bar{x} \pm s$)

项目	治疗前	治疗后	<i>t</i>	<i>P</i>
睡眠抵触	11.85±2.95	9.35±3.01	0.83	0.02*
睡眠潜伏期	1.64±0.71	0.75±0.62	0.47	0.01*
睡眠持续情况	3.79±1.22	3.38±1.73	3.12	0.11
睡眠焦虑	7.00±1.85	6.83±1.76	0.68	0.37
夜醒次数	6.75±1.23	5.25±1.04	2.25	0.03*
异睡症	8.43±1.61	8.25±1.63	2.83	0.14
睡中呼吸紊乱	4.27±1.69	4.31±1.64	3.17	0.09
白天嗜睡	10.16±2.46	10.50±2.26	2.09	0.43
总分	48.46±5.37	45.06±5.29	1.73	0.04*
睡眠总量	9.58±1.14	10.01±1.15	2.34	0.06

*:治疗前后配对 *t* 检验, $P < 0.05$ 。

3 讨 论

褪黑素是由松果体腺分泌的一种天然的睡眠调节激素,化学名称为 N-乙酰基-5-甲氧基色胺(N-acetyl-5-methoxytryptamine),分子式为 $C_{13}N_2H_{16}O_2$,在睡眠生物节律调节中扮演重要角色^[10]。近年来,国内外对褪黑素的生物学功能进行了广泛的研究,表明其具有促进睡眠、调节时差、抗衰老、调节免疫、抗肿瘤等多项生理功能^[11-12]。其中促进睡眠的功能备受关注,在成人睡眠障碍患者中应用广泛,但是在儿童患者中的应用较少报道。其实在儿童中也有相当多的睡眠障碍/问题患者,睡眠障碍/问题降低了很多神经发育障碍或视觉缺陷孩子及其家人的生活质量,这些儿童常常表现为碎片睡眠、入睡困难、夜间觉醒次数多或觉醒时间长、晨醒过早、醒后不能继续入睡,从而影响自身和家庭正常的作息。证据表明,褪黑素的使用都会使这些儿童和看护者更加受益,可用于儿童睡眠问题或障碍的治疗^[13-17]。

本研究结果证实,服用褪黑素后起效快,可显著改善脑损伤儿童的睡眠抵触情绪,缩短睡眠潜伏期,减少夜间觉醒次数;连续 2~3 周的褪黑素应用,大部分患儿疗效显著,且无明显的不良反应,而且部分患儿服用褪黑素后,白天易激惹、不易控制的情绪好转。关于褪黑素应用的疗程与不良反应问题,是否长期使用褪黑素疗效更好或不良反应才会显现、是否使用一段时间褪黑素停用一段时间最好等,均有待于进一步研究。总之,本研究结果提示,褪黑素可显著改善部分脑损伤儿童的睡眠问题,且短期内应用无明显毒副作用,可在脑损伤伴随睡眠问题的儿童中应用。

参考文献:

[1] Zucconi M, Bruni O. Sleep disorders in children with neurologic diseases[J]. *Semin Pediatr Neurol*, 2001, 8: 258.
 [2] Stores G. Sleep-wake function in children with neurodevelopmental and psychiatric disorders[J]. *Semin Pediatr*

Neurol, 2001, 8: 188.

[3] Lindblom N, Heiskala H, Kaski M, et al. Neurological impairment and sleep-wake behaviour among the mentally retarded[J]. *J Sleep Res*, 2001, 10: 309.
 [4] 李文藻, 赵聪敏. 婴幼儿睡眠与睡眠问题[J]. *重庆医学*, 2009, 38(22): 2752.
 [5] 赵雪晴, 赵聪敏, 吴至凤, 等. 32 例自闭症儿童的睡眠相关问题分析[J]. *第三军医大学学报*, 2009, 31(22): 2196.
 [6] 赵雪晴, 赵聪敏, 吴至凤, 等. 56 例脑瘫患儿睡眠相关问题分析[J]. *重庆医学*, 2009, 38(22): 2811.
 [7] American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*[M]. 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association, 1994.
 [8] 左启华. *小儿神经系统疾病*[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 955.
 [9] Owens JA, Spirito A, McGuinn M. The Children's Sleep Habits Questionnaire (CSHQ): psychometric properties of a survey instrument school-aged children[J]. *Sleep*, 2000, 23(8): 1043.
 [10] Jan JE, Freeman RD. Melatonin therapy for circadian rhythm sleep disorders in children with multiple disabilities: what have we learned in the last decade[J]. *Dev Med Child Neurol*, 2004, 46: 771.
 [11] 赵宗豪, 梅俏, 吴军, 等. 褪黑素保护大鼠肝纤维化的机制初步研究[J]. *安徽医学*, 2009, 30(3): 266.
 [12] 叶根深, 马勇, 魏伟, 等. 褪黑素对 CCl₄ 诱导大鼠肝纤维化模型肝星状细胞凋亡和功能的影响[J]. *安徽医科大学学报*, 2007, 42(2): 183.
 [13] Jan MMS. Melatonin for the treatment of handicapped children with severe sleep disorders[J]. *Pediatr Neurol*, 2000, 23: 229.
 [14] Ayyash HF, Morton R, Alfaneq H, et al. Melatonin in the treatment of children with sleep disorders[J]. *Eur Neuro-psychopharmacol*, 2005, 15: S187.
 [15] Smits MG, van Stel HF, van der Heijden K. Melatonin improves health status and sleep in children with idiopathic chronic sleep-onset insomnia: a randomized placebo-controlled trial[J]. *J Am Acad Child Adol Psychiatry*, 2003, 42: 1286.
 [16] Wassmer E, Whitehouse WP. Melatonin and sleep in children with neurodevelopmental disabilities and sleep disorders[J]. *Curr Paediatr*, 2006, 16: 132.
 [17] Phillips L, Appleton RE. Systematic review of melatonin treatment in children with neurodevelopmental disabilities and sleep impairment[J]. *Dev Med Child Neurol*, 2004, 46: 771.

(收稿日期: 2010-05-25)