

· 论 著 ·

# 奥氮平、喹硫平对阿尔茨海默病患者睡眠呼吸的影响

林小燕<sup>1</sup>, 邱 静<sup>1</sup>, 王 锐<sup>1</sup>, 阎同军<sup>2</sup>, 王 莹<sup>1</sup>, 江景娟<sup>2</sup>

**[摘要]** **目的** 观察并比较奥氮平、喹硫平对阿尔茨海默病(AD)患者睡眠呼吸功能的影响。**方法** 伴有精神行为症状的 AD 患者随机分组,分别接受奥氮平( $n=42$ )、喹硫平( $n=38$ )治疗,疗程 6 周。治疗前、后行多导睡眠图检查,测定呼吸暂停低通气指数(AHI)、最低血氧饱和度( $LSaO_2$ )、平均血氧饱和度( $MSaO_2$ )、血氧饱和度 $<90\%$ 时间占监测总时间的百分比(TS90%)。**结果** ①治疗后,奥氮平组 AHI、TS90%增高(分别 $P<0.01$ 、 $0.05$ ), $LSaO_2$ 、 $MSaO_2$ 降低(均 $P<0.05$ );喹硫平组变化不显著( $P>0.05$ )。奥氮平组治疗后的 AHI、TS90%显著高于喹硫平组( $P<0.01$ ), $LSaO_2$ 、 $MSaO_2$ 显著低于喹硫平组(均 $P<0.05$ )。②治疗前,阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(OSAHS)发生率为 27.5%(22/80);治疗后奥氮平组新出现的 OSAHS 患者比例高于喹硫平组(分别为 6/31、0/27,  $P<0.05$ )。③治疗后,两组简易精神状态检查(MMSE)评分无显著变化(均 $P>0.05$ );而 AD 病理行为量表(BEHAVE-AD)评分显著降低( $P<0.01$ )。两组治疗后的 MMSE、BEHAVE-AD 评分比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。**结论** 奥氮平对 AD 患者睡眠呼吸功能可能存在不良影响,而喹硫平的影响不显著。

**[关键词]** 阿尔茨海默病;睡眠呼吸障碍;奥氮平;喹硫平;多导睡眠图

**[中图分类号]** R563.8 **[文献标志码]** A doi:10.3969/j.issn.1672-271X.2015.01.003

## Effects of olanzapine and quetiapine on sleep-breathing in patients with Alzheimer' disease

LIN Xiao-yan<sup>1</sup>, QIU Jing<sup>1</sup>, WANG Rui<sup>1</sup>, YAN Tong-jun<sup>2</sup>, WANG Ying<sup>1</sup>, JIANG Jing-juan<sup>2</sup>. 1. Department of Internal Medicine, 2. Department of Psychiatry, 102 Hospital of PLA, Changzhou, Jiangsu 213003, China

**[Abstract]** **Objective** To study the effects of olanzapine and quetiapine therapeutics on sleep-breathing in patients with Alzheimer' disease (AD). **Methods** AD patients with psychological symptoms were randomly divided into groups that received olanzapine ( $n=42$ ) and quetiapine ( $n=38$ ) treatment for 6 weeks. Before treatment, underwent polysomnography examination, determination of apnea hypopnea index (AHI), the lowest oxygen saturation ( $LSaO_2$ ), the average oxygen saturation ( $MSaO_2$ ), blood oxygen saturation monitoring  $<90\%$  time percentage of total time (TS90%). **Results** ①After treatment, AHI and TS90% increased in olanzapine group ( $P<0.01$  and  $0.05$ ),  $LSaO_2$ ,  $MSaO_2$  decreased (all  $P<0.05$ ). The changes in quetiapine group was not significant ( $P>0.05$ ). TS90% of Olanzapine group was significantly higher than that of quetiapine group ( $P<0.01$ ).  $LSaO_2$  and  $MSaO_2$  were significantly lower than those of quetiapine group (both  $P<0.05$ ). ②Before pharmacon, 27.5% (22/80) AD subjects were diagnosed as obstructive sleep apnea hypopnea syndrome (OSAHS). After pharmacon, more emerging OSAHS patients were surveyed in olanzapine group compared with that in quetiapine group (6/31 vs. 0/27,  $P<0.05$ ). ③No significant change (both  $P>0.05$ ) in scores of mini-mental state examination (MMSE) and a significant reduced score (both  $P<0.01$ ) of behavioral pathology in Alzheimer' disease rating scale (BEHAVE-AD) were found in both two groups at the end of study. There was no difference among the two groups with regard to score of MMSE or BEHAVE-AD after treatment (both  $P>0.05$ ). **Conclusion** Olanzapine therapeutics might do some harmful effects on sleep-breathing in patients with Alzheimer' disease, while quetiapine therapeutics might do hardly any effects on that.

**[Key words]** Alzheimer' disease; sleep-breathing disorder; olanzapine; quetiapine; polysomnograph

阿尔茨海默病(Alzheimer' disease, AD)是以进行性智能减退为主要特征的神经系统退行性疾病。睡眠障碍是 AD 的常见症状之一,除睡眠节律、睡眠结构紊乱外,部分 AD 患者还同时存在睡眠呼吸障碍,且与痴呆的严重程度平行<sup>[1-3]</sup>。由睡眠呼吸障碍引发的低氧血症、高碳酸血症等病理生理改变可导

致全身性多脏器损害,加剧 AD 患者的认知功能损害,并可诱发猝死等危重结局<sup>[4-5]</sup>。

约近 60% 的 AD 患者在疾病过程中可出现幻觉、妄想、激越等精神行为症状<sup>[6]</sup>。抗精神病药虽非该病的一线用药,却是目前最常用的处置方式,尤以奥氮平、喹硫平应用最广<sup>[7]</sup>。由于抗精神病药的药理作用较为复杂,具有镇静催眠的特点,是引发阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome, OSAHS)的潜在的危险因素<sup>[8]</sup>。为研究抗精神病药物对睡眠呼吸功能较差

**基金项目:** 全军医药卫生科研基金面上项目(MS020)

**作者单位:** 213003 江苏常州,解放军 102 医院,1. 内一科, 2. 精神科

**通讯作者:** 王 锐, E-mail: wr102@126.com

AD 患者的作用及不同药物的差异,我们对奥氮平和喹硫平进行了前瞻性对照研究,现报告如下。

## 1 对象与方法

**1.1 对象** 2010 年 1 月 - 2013 年 1 月我院精神科住院患者 90 例。入组标准:①符合中国精神障碍分类与诊断标准第 3 版 (CCMD-3) AD 诊断标准,简易精神状态检查 (mini-mental state examination, MMSE) 评分  $> 10$  分;②Hachinski 缺血指数  $< 4$  分;③不以抑郁为起病形式, HAMD 抑郁量表评分 (17 项)  $< 7$  分;④伴有幻觉、妄想或激越行为,阿尔茨海默病病理行为量表 (behavioral pathology in Alzheimer's disease rating scale, BEHAVE-AD) 评分  $\geq 8$  分;⑤抗痴呆药物单一使用多奈哌齐 (5 mg/d) 且疗程  $\geq 3$  个月;⑥能执行简单指令,配合检查。排除标准:①头颅 MRI 及相关实验室检查疑为血管性 (混合性) 痴呆,其他中枢神经系统疾病 (脑肿瘤、多发性硬化等) 所致痴呆,代谢及营养缺乏疾病所致痴呆;②严重肺部疾患者 (严重肺气肿、哮喘、急性肺部感染等) 及心、肝、肾、血液、内分泌系统疾病可能影响血氧饱和度者。本研究经解放军 102 医院医学伦理委员会批准,均获受试者监护人签署的知情同意书。

应用随机数字表分为奥氮平组、喹硫平组各 45 例。研究过程中,两组分别有 3 例、7 例因非研究因素脱落,最后纳入者 80 例。①奥氮平组:42 例中男 24 例,女 18 例,年龄  $(70.3 \pm 4.4)$  岁,体重指数  $(25.7 \pm 3.4)$  kg/m<sup>2</sup>,病程  $(4.4 \pm 2.2)$  年,受教育年限  $(10.2 \pm 6.9)$  年, Hachinski 缺血指数  $(1.2 \pm 0.6)$  分, HAMD 抑郁量表评分  $(3.1 \pm 1.2)$  分;②喹硫平组:38 例中男 19 例、女 19 例,年龄  $(72.1 \pm 5.6)$  岁,体重指数  $(26.0 \pm 3.7)$  kg/m<sup>2</sup>,病程  $(4.7 \pm 3.0)$  年,受教育年限  $(10.0 \pm 5.8)$  年, Hachinski 缺血指数  $(1.4 \pm 0.7)$  分, HAMD 抑郁量表评分  $(2.8 \pm 1.5)$  分。两组间以上各项比较差异无统计学意义 (均  $P > 0.05$ )。

## 1.2 方法

**1.2.1 药物治疗** 维持多奈哌齐 (5 mg/d) 治疗不变,两组分别加用奥氮平、喹硫平。起始剂量分别为 2.5 mg/d、50 mg/d,视病情及耐受性逐步加量,最大剂量分别为 12.5 mg/d、350 mg/d,剂量分别为  $(7.9 \pm 1.5)$ 、 $(289.0 \pm 34.5)$  mg/d,疗程 6 周。

## 1.2.2 多导睡眠图检查 (polysomnography, PSG)

治疗前、治疗后 6 周各进行 PSG 检查。受试者按其正常作息时间在本院睡眠实验室接受整夜睡眠监

测。检查当天禁止摄入酒精、浓茶、咖啡等精神活性物质。检查仪器为德国 Somno 公司 Model SOMNO screen plus/EEG 10-20 多导睡眠仪。

按国际标准脑电 10-20 系统录 2 导脑电图 (C4A1、C3A 导联),同步监测口、鼻呼吸气流 (热敏传感器)、胸腹呼吸运动。按照中华医学会呼吸病学会睡眠呼吸障碍学组制定的“阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征诊治指南 (2011 年修订版)”对呼吸暂停、低通气及呼吸暂停低通气指数 (apnea hypopnea index, AHI) 的定义<sup>[9]</sup>,判断睡眠过程中的低通气、呼吸暂停等睡眠呼吸事件。经皮监测血氧饱和度,参数包括最低血氧饱和度 (lowest oxygen saturation, LSaO<sub>2</sub>)、平均血氧饱和度 (mean oxygen saturation, MSaO<sub>2</sub>)、血氧饱和度  $< 90\%$  时间占监测总时间的百分比 (total recorded time spent below 90% oxygen saturation, TS90%)。检查次日由同一操作者对检查结果进行电脑自动分析并整理, AHI  $\geq 5$  次/h 者诊断为 OSAHS<sup>[7]</sup>。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS 16.0 软件进行。计量资料采用均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示。组间计数资料的比较采用  $\chi^2$  检验或 Fisher 精确检验、独立样本  $t$  检验,组内计量资料治疗前后的比较采用配对  $t$  检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 奥氮平组、喹硫平组治疗前后 PSG 检查结果比较** 治疗前,两组的 AHI、LSaO<sub>2</sub>、MSaO<sub>2</sub>、TS90% 无显著差异 (均  $P > 0.05$ )。治疗后,奥氮平组 AHI、TS90% 均较治疗显著增高 ( $P < 0.01$ 、 $0.05$ );LSO<sub>2</sub>、MSO<sub>2</sub> 显著降低 (均  $P < 0.05$ )。喹硫平组上述各指标治疗前后的变化不显著 (均  $P > 0.05$ )。奥氮平组治疗后的 AHI、TS90% 显著高于喹硫平组 (均  $P < 0.01$ ) 而 LSaO<sub>2</sub>、MSaO<sub>2</sub> 显著低于喹硫平组 (均  $P < 0.05$ ),见表 1。

**2.2 奥氮平组、喹硫平组治疗前后 OSAHS 发生情况** 治疗前,奥氮平组、喹硫平组各有 11 例诊断为 OSAHS, OSAHS 的总发生率为 27.5% (22/80)。奥氮平组、喹硫平组在治疗后新出现的 OSAHS 患者分别为 6 例、0 例,奥氮平组发生率 (6/31, 9.4%) 高于喹硫平组 (0/27),差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。

**2.3 奥氮平组、喹硫平组治疗前后 MMSE、BEHAVE-AD 评分比较** 治疗前,奥氮平组、喹硫平组的 MMSE 评分分别为  $(17.2 \pm 3.4)$  分、 $(16.8 \pm 3.6)$  分,组间比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ );治疗后分别为  $(16.9 \pm 4.4)$  分、 $(16.3 \pm 5.0)$  分,与治疗前

表 1    奥氮平组、喹硫平组治疗前后 PSG 检查结果比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	AHI (次/h)		LSaO <sub>2</sub> (%)		MSaO <sub>2</sub> (%)		TS90% (%)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
奥氮平组	42	8.7 ± 2.3	13.3 ± 5.0 <sup>*△△</sup>	84.4 ± 9.9	79.2 ± 8.3 <sup>*△</sup>	95.4 ± 4.8	92.6 ± 4.6 <sup>*△</sup>	9.2 ± 4.0	13.1 ± 4.7 <sup>*△△</sup>
喹硫平组	38	8.3 ± 4.0	9.4 ± 4.2	82.2 ± 7.3	83.9 ± 9.6	95.0 ± 4.1	94.9 ± 3.7	8.7 ± 4.6	10.0 ± 4.4
t 值		0.554	3.755	0.359	2.348	0.399	2.486	0.520	2.841
P 值		0.681	0.000	0.794	0.024	0.781	0.016	0.732	0.008

注:治疗前后比较,<sup>\*</sup>P<0.05,<sup>\*\*</sup>P<0.01;组间比较,<sup>△</sup>P<0.05,<sup>△△</sup>P<0.01

比较差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 两组治疗后的 MMSE 评分比较差异亦无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。治疗前, 奥氮平组、喹硫平组的 BEHAVE-AD 评分分别为 (15.4 ± 6.3) 分、(16.0 ± 5.7) 分, 组间比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 治疗后分别为 (12.7 ± 4.4) 分、(13.1 ± 4.1) 分, 均较治疗前显著下降 (均  $P < 0.01$ ); 两组治疗后的 BEHAVE-AD 评分比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。

3 讨 论

本研究发现, 在抗精神病药物治疗前有约 1/3 的 AD 患者合并 OSAHS, 显著高于林其昌等<sup>[10]</sup>报道的普通老年人 OSAHS 发病率 10.3%, 提示在 AD 患者中睡眠呼吸障碍具有普遍性, 与 Gehrman 等<sup>[11]</sup>的结论相似, 值得临床重视。但本研究睡眠呼吸障碍患病率低于 Gehrman 等<sup>[11]</sup>报道的 42.9%, 可能因其研究对象包括了重度 AD 患者, 平均病程也较长。一般认为, AD 患者的认知障碍越重, 病程越长, OSAHS 的患病率越高、程度越重<sup>[12]</sup>。

AD 患者中 OSAHS 高发可能是由于①增龄性因素: AD 患者多为老年, 60 岁以上的老年人 OSAHS 发病率有迅速增长趋势<sup>[13]</sup>, 与老年期出现的局部解剖改变如软腭变长及舌根肌群对气压刺激反应的降低有关。Eikennann 等<sup>[14]</sup>的研究证实, 年龄越大者睡眠状态下咽腔塌陷情况越严重, 上呼吸道阻力越高。②病理性因素: AD 的病理改变可累及脑桥、延髓网状结构神经元, 神经细胞变性可损害睡眠-觉醒神经通路及呼吸调节中枢的功能。AD 患者乙酰胆碱水平显著下降, 而乙酰胆碱是快速眼动期睡眠的重要诱导递质<sup>[15]</sup>。

本研究主要关注的是抗精神病药物对 AD 患者睡眠呼吸功能的影响及药物间的差异性。结果显示奥氮平治疗 6 周后, AD 患者在睡眠中呼吸暂停、低通气等事件发生频率显著增高。部分患者在治疗后新出现 OSAHS 应考虑与奥氮平的作用有关。而低氧血症是 OSAHS 病理生理变化的主要原因, 也是判定其严重程度、评估预后的依据。有部分 OSAHS 患

者 AHI 和 SaO<sub>2</sub> 的变化程度并不平行<sup>[16]</sup>, 故本研究同时监测了多项反映低氧血症的指标, 结果发现奥氮平治疗降低 AD 患者 LSaO<sub>2</sub> 和 MSaO<sub>2</sub>。TS90% 反映睡眠时机体缺氧的严重程度<sup>[17]</sup>, 在奥氮平治疗后显著增高为 13.1%, 达中度缺氧水平 (10% ~ 25%)。上述结果均提示奥氮平治疗可诱发或加重 AD 患者睡眠状态时的低氧血症。王俊清等<sup>[18]</sup>曾观察到, 精神分裂症患者在奥氮平治疗后, 平均 AHI 指数从 8 次/h 增加到 13 次/h, 本研究与此相似, 但该研究未观察血氧指标。Sharafkhaneh 等<sup>[19]</sup>通过队列研究认为, 奥氮平可影响睡眠呼吸功能。但有资料提示奥氮平对呼吸功能的影响可因对象、监测时间而不同。小样本研究发现, 奥氮平对慢性阻塞性肺病患者的呼吸功能无显著抑制作用<sup>[20]</sup>, 但该项研究奥氮平剂量仅 2.5 mg/d, 且观察觉醒状态而非睡眠状态。睡眠和觉醒状态下呼吸控制分别依赖解剖和功能上相互独立的不同系统 (代谢系统、行为系统), 睡眠时行为控制不起作用, 而依赖代谢控制系统, 故本结果与该报道并不矛盾。

本研究显示喹硫平对各项睡眠呼吸功能影响甚微, 研究终点时喹硫平组的各项指标优于奥氮平组。我们分析奥氮平对睡眠呼吸影响相对显著, 可能与以下因素有关: ①奥氮平对多巴胺受体拮抗作用较强, 锥体外系反应的发生率相对较高。有发现血管性痴呆患者奥氮平、喹硫平治疗后, 锥体外系反应的发生率分别为 14.6%、0<sup>[21]</sup>。而在睡眠期, 颞舌肌和腭帆张肌张力是维持上气道开放的主要因素<sup>[22]</sup>, 当锥体外系反应累及上气道肌肉时, 咽部扩张肌功能的协调性下降, 重者可导致上气道梗阻而限制气流<sup>[23]</sup>。②5-羟色胺 (5-HT) 对睡眠期呼吸有影响, 上气道扩张肌运动神经元突触后存在 5-HT<sub>2A</sub>、5-HT<sub>2C</sub> 受体<sup>[24]</sup>。有发现增加突触间隙 5-HT 的氟西汀, 可使慢波睡眠期间的 AHI 下降 20%<sup>[25]</sup>。而奥氮平对 5-HT<sub>2A</sub>、5-HT<sub>2C</sub> 均有拮抗作用, 其受体亲和力远大于喹硫平。③奥氮平镇静作用相对更强, 深睡眠时、咽喉部机械压力感受器位敏感性降低, 上气道开大反射机制受损, 易于出现上气道的塌陷、

关闭<sup>[22]</sup>。④奥氮平可使体重显著增加,肥胖发生率高,而喹硫平对体重的影响相对不显著。肥胖是 OSAHS 的独立危险因素,颈部脂肪堆积可加重上呼吸道狭窄,体重指数增加一个标准差,OSAHS 的风险增加 4 倍。

本研究还观察到此两种药物总体疗效接近,对认知障碍影响不显著,但对精神行为症状均有控制作用,与既往的研究结论类似<sup>[6]</sup>。

综上所述,本研究提示奥氮平对 AD 患者睡眠呼吸功能可能有不良影响,而喹硫平的影响不显著,应扩大样本量验证。本研究存在的不足:①样本量偏小,难以对睡眠呼吸功能基础水平不同的患者分层分析,结果只能反映总体的变化;②未能结合睡眠结构、锥体外系反应、体重指数等指标分析,难以提供更多有关药物不良影响发生机制方面的信息,有待进一步研究。

## 【参考文献】

- [1] Cooke JR, Liu L, Natarajan L, et al. The effect of sleep-disordered breathing on stages of sleep in patients with Alzheimer's disease [J]. Behav Sleep Med, 2006, 4(2): 219-227.
- [2] 陈翠婷, 石祥秋, 张维珍, 等. 特殊群体发生老年痴呆症的日常生活影响因素调查分析[J]. 东南国防医药, 2014, 16(2): 171-173.
- [3] 尹昌浩, 郭艳芹, 韩 璠. 轻度认知障碍的研究进展[J]. 医学研究生学报, 2012, 25(9): 977-979.
- [4] Gottlieb DJ, Yenokyan G, Newman AB, et al. Prospective study of obstructive sleep apnea and incident coronary heart disease and heart failure; the sleep heart health study [J]. Circulation, 2010, 122(2): 352-360.
- [5] Lal C, Strange C, Bachman D. Neurocognitive impairment in obstructive sleep apnea [J]. Chest, 2012, 141(6): 1601-1610.
- [6] Bishara D, Taylor D, Howard RJ, et al. Expert opinion on the management of behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD) and investigation into prescribing practices in the UK [J]. Int J Geriatr Psychiatry, 2009, 24(7): 944-954.
- [7] 王效敏, 田少华. 痴呆在综合医院住院患者中的临床特点[J]. 中国老年医学杂志, 2010, 30(12): 1716-1717.
- [8] Sect E, Chung F. Obstructive sleep apnea: preoperative assessment [J]. Anesthesiol Clin, 2010, 28(2): 199-215.
- [9] 中华医学会呼吸病学分会睡眠呼吸障碍学组. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征诊治指南(2011 年修订版) [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2012, 35(1): 9-12.
- [10] 林其昌, 黄建钊, 丁海波, 等. 福州市区老年人阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征流行病学调查[J]. 中华老年医学杂志, 2010, 29(4): 332-335.

- [11] Gehrman PR, Martin JL, Shochat T, et al. Sleep-disordered breathing and agitation in institutionalized adults with Alzheimer disease [J]. Am J Geriatr Psychiatry, 2003, 11(4): 426-433.
- [12] Bartlett DJ, Rac C, Thompson CH, et al. Hippocampal area metabolites relate to severity and cognitive function in obstructive sleep apnea [J]. Sleep Med, 2004, 5(6): 593-596.
- [13] Ancoli-Israel S, Ayalon L. Diagnosis and treatment of sleep Disorders in older adults [J]. Am J Geriatr Psychiatry, 2006, 14(2): 95-103.
- [14] Eikermann M, Jordan AS, Chamberlin NL, et al. The influence of aging on pharyngeal collapsibility during sleep [J]. Chest, 2007, 131(6): 1702-1710.
- [15] Onen F, Onen H. Obstructive sleep apnea and cognitive impairment in the elderly [J]. Psychol Neuropsychiatr Vieil, 2010, 8(2): 163-169.
- [16] 赵蒙蒙, 张希龙. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征的诊断与治疗[J]. 中华医学杂志, 2012, 92(12): 1228-1230.
- [17] 李进让, 孙建军, 章 榕, 等. TS90% 评估阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征低氧血症程度的临床价值[J]. 中华医学杂志, 2005, 85(44): 3115-3117.
- [18] 王俊清, 许崇涛, 江丽云, 等. 首发精神分裂症患者睡眠特征及奥氮平对体质量、睡眠呼吸的影响[J]. 中华行为医学与脑科学杂志, 2012, 21(11): 997-999.
- [19] Sharafkhaneh A, Giray N, Richardson P, et al. Association of psychiatric disorders and sleep apnea in a large cohort [J]. Sleep, 2005, 28(10): 1405-1411.
- [20] 居建平, 周建新, 王佩芳, 等. 奥氮平治疗慢性阻塞性肺病呼吸衰竭伴精神兴奋症状临床分析[J]. 实用临床医药杂志, 2012, 16(17): 102-103.
- [21] 方亚明, 周云飞, 刘彦颖. 喹硫平与奥氮平治疗血管性痴呆精神行为症状的对照研究[J]. 临床精神医学杂志, 2010, 20(4): 249-251.
- [22] Tso HH, Lee JS, Huang JC, et al. Evaluation of the human airway using cone-beam computerized tomography [J]. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 2009, 108(5): 768-776.
- [23] Martinez-Gonzalez JM, Martinez-Rodriguez N, Arias-Irimia O, et al. Odontostomatological therapeutic possibilities in patients with sleep apnea [J]. Med Oral Patol Oral Cir Bucal, 2010, 15(4): e605-e610.
- [24] Yin G, Ye J, Han D, et al. Association of the 5-HT2A receptor gene polymorphisms with obstructive sleep apnea hypopneas syndrome in Chinese Han population [J]. Acta Otolaryngol, 2012, 132(2): 203-209.
- [25] Carley DW, Olopade C, Seink S, et al. Serotonin antagonist improves obstructive sleep apnea [J]. Sleep Med, 2003 (Suppl 4): 20-24.

(收稿日期: 2014-06-27; 修回日期: 2014-07-15)

(本文编辑: 齐 名; 英文编辑: 王建东)