

成人OSAHS危险因素及不同治疗方式研究进展

张庆娇¹, 张英²

¹青海大学研究生院, 青海 西宁

²青海大学附属医院耳鼻咽喉科, 青海 西宁

收稿日期: 2023年6月11日; 录用日期: 2023年7月5日; 发布日期: 2023年7月11日

摘要

阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(obstructive sleep apnea hypopnea syndrome, OSAHS)是一种睡眠时上气道狭窄和塌陷引起呼吸暂停和通气不足的与睡眠相关的呼吸障碍性疾病, 常伴随有打鼾、睡眠结构紊乱、频繁发生血氧饱和度下降、白天嗜睡、注意力不集中等症状。OSAHS可导致许多并发症, 如内分泌疾病、心脑血管疾病及认知功能障碍等。该病高风险、致死性高, 对患者生存和健康产生了严重影响。因此, 为了更好的制定OSAHS筛查策略和改善患者的健康状况, 需要充分了解OSAHS相关危险因素及进行尽早有效的治疗。本文结合国内外最新文献, 就OSAHS危险因素及治疗方式做一综述。

关键词

成人OSAHS, 危险因素, 治疗方式

Research Progress on Risk Factors and Different Treatment Methods of OSAHS in Adults

Qingjiao Zhang¹, Ying Zhang²

¹Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

²Department of Otorhinolaryngology, Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Jun. 11th, 2023; accepted: Jul. 5th, 2023; published: Jul. 11th, 2023

Abstract

Obstructive sleep apnea hypopnea syndrome (OSAHS) is a sleep-related breathing disorder caused by apnea and hypoventilation caused by narrowing and collapse of the upper airway during sleep,

often accompanied by snoring, sleep structure disorders, frequent oxygen saturation drops, daytime sleepiness, and inattention. OSAHS can lead to many complications, such as endocrine diseases, cardiovascular and cerebrovascular diseases, and cognitive dysfunction. The disease is high-risk, fatal, and has a serious impact on patient survival and health. Therefore, in order to better develop OSAHS screening strategies and improve the health status of patients, it is necessary to fully understand the risk factors related to OSAHS and carry out early and effective treatment. This article reviews the risk factors and treatment methods of OSAHS based on the latest literature at home and abroad.

Keywords

Adult OSAHS, Risk Factors, Mode of Treatment

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

OSAHS 是一种严重的睡眠呼吸障碍性疾病, 可对人体健康造成严重的影响。

由于 OSAHS 患者夜间反复发生的上气道完全或不完整阻塞, 导致频繁的呼吸暂停和(或)低通气、氧饱和度降低及睡眠结构紊乱, 表现为夜间打鼾、白天嗜睡、注意力不集中、疲乏无力等, 睡眠期间反复的呼吸暂停和低通气可引起机体氧化应激、交感神经活性及炎症反应增强, 从而累及多个系统, 如心脑血管、消化、血液、内分泌、神经、泌尿生殖等, 引起一系列并发症, 严重影响患者的生活质量及生命安全。

2. 流行病学

OSAHS 的发病率较高, 其对健康的危害也较大, 据统计, 在中国, 成人 OSAHS 患者不少于 4%, 而在美国, 这个比例更是达到了 19%~40% [1]。据报道, 30 岁及以上的中国大陆人口中 OSAHS 的患病率约为 3.62%, 这一数字表明, OSAHS 对中国人的健康构成了巨大的威胁[2]。早期发现 OSAHS 不仅可以降低发病率, 还可以显著降低其相关并发症的发生。

3. 危险因素

研究表明, OSAHS 的发生受到多种因素的影响, 包括肥胖、年龄、性别、颅面/上呼吸道异常、高血压、体位、内分泌和代谢紊乱、服用镇静催眠类药物、吸烟、饮酒、鼻塞等, 部分患者还会受到家庭遗传的影响[3]。OSAHS 的预后与明确危险因素, 及时的诊断和治疗密切相关。本文选取与 OSAHS 有较强相关性的危险因素进行概述。

3.1. 肥胖

OSAHS 的相关危险因素众多, 其中肥胖与其发生发展密切相关, 60%~80%肥胖者可发生 OSAHS [4]。体重增加 10%, 中重度阻塞性睡眠呼吸暂停和 AHI 的患病率可增加 6 倍[5]。世界卫生组织(WHO)将“肥胖”定义为 BMI ≥ 30 , 该临界点为个人评估提供了基准。我国“肥胖”的定义为 BMI ≥ 28 。随着我国经济水平及人民生活质量的提高, 肥胖患者越来越多, 肥胖的 OSAHS 患者也持续增多。肥胖患者体内易

发生脂肪堆积, 当颈部脂肪堆积过多时可使上气道形态发生改变, 导致颈围增加, 口咽腔狭窄, 气道塌陷, 从而影响呼吸。研究发现, OSAHS 的严重程度和颈围之间存在着明显的正向关系, 因此, 颈围是一个有力的评估 OSAHS 严重程度的参考指标[6], 当 BMI 水平保持一定的情况下, 随着颈围的增长, OSAHS 的症状也会更加严重。此外, 当脂肪堆积于胸腹部时, 会造成腹腔内的气压增高, 致使肺膨胀不全, 从而导致呼吸效率下降。BMI、颈围、腰围与 OSAHS 的发生密切相关。BMI 是 AHI 的临床预测因子, BMI 的增加与 AHI 的增加有关[7]。研究结果显示, 成人 OSAHS 的患病率随着 BMI 的增加而增加, 而且 BMI $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ 的人群 OSAHS 的患病率更高。肥胖的 OSAHS 患者可通过运动、调整饮食等使病情得到改善[8]。因此, 在临床治疗过程中, 除了采用无创气道正压通气和手术治疗等, 我们还应该重视通过改变饮食习惯和增加锻炼, 以有效缓解患者的病情。

3.2. 年龄

国内外研究报道, OSAHS 在老年人群中的发病率在 25.0%~37.5%之间[9]。OSAHS 患者的 AHI 严重程度和患病率与年龄呈正线性相关, 其相关性可持续增加到 80 岁。近期在西班牙(预计在 2050 年成为世界上高龄人口最多的国家)[10]进行的一项回顾性横断面研究分析了 51,229 份病历, 结果表明, 目前至睡眠诊所就诊的患者几乎 25%是由 65 岁及以上的个体组成的, 其中 71.5%显示 AHI > 10 次/小时, 平均 AHI 为 38.3 ± 7.4 次/小时[11]。研究发现, 打鼾的频率在 50 岁到 60 岁期间随着年龄的增长而增加, 而后会呈逐渐下降趋势。相比之下, OSAHS 的患病率随着年龄的增长而增加, 在中年后期至少是年轻人的两倍。随着年龄的增长, 机体的病理生理等各方面都会发生变化, 咽扩张肌在睡眠期间对化学和机械刺激的反应能力随着年龄的增长而下降, 原因是: ① 咽旁脂肪沉积增加; ② 肌肉活动的变化; ③ 肺容量变化; ④ UA 维度的变化; ⑤ 提高抗 UA 性和溃散性; ⑥ 睡眠分段[12]。随着年龄的增长, 人体的局部解剖也会随之发生改变, 包括软腭变长、咽部脂肪垫增厚所致咽腔狭窄、咽部气道周围骨结构形状的改变等。另外, 老年 OSAHS 患者发生间歇性低氧血症(IH)和呼吸暂停所致睡眠紊乱可加剧心血管疾病的风险, 如更强的炎症改变、内皮功能障碍、动脉硬化或氧化应激增加。然而, 也有研究表明, 老年患者这些心血管风险的影响不如年轻患者严重。Li 等人[13]观察到, OSAHS 对老年人脑血管反应性的影响较小, 提示存在与年龄相关的脑血管易感性降低。

因此, 在临床工作中, 应当特别关注老年 OSAHS 患者的诊断、治疗和预后, 以期望提升其生存率和生活质量。

3.3. 性别

OSAHS 的患病率还与性别有关, 流行病学研究显示, 男性 OSAHS 的发病率为 13%~33%, 而女性为 6%~19% [14]。此外, 30~65 岁的人群中, 男性发生睡眠呼吸暂停的概率为 16%, 女性为 5%。在所有年龄段, OSAHS 患者男性比女性占比更多, 但男女的患病率随年龄的增长都在增加。Whittle [15]等人的一项研究显示, 与女性相比, 男性颈部通常有更多的脂肪沉积, 因此导致气道塌陷的风险更高。女性 OSAHS 患者比男性发病较晚, 女性往往在绝经后 OSAHS 患病率增加, AHI 的严重程度到 50 岁及以上也才增加。研究表明, 激素变化可能是导致绝经期妇女 AHI 增加的原因, 绝经甚至可能是比年龄更重要的决定因素[16]。50 岁以上的男性和女性患病率差异缩小。研究报道, 女性在高血压、糖尿病、年龄、BMI、腰臀比、打鼾和饮酒等方面表现出比男性更强的正相关性。与之相反, 一项关于性别差异的研究发现在 BMI、打鼾和糖尿病等方面没有性别差异, 但在白天嗜睡方面存在差异, 该研究也确定了女性 OSAHS 患者与高血压之间具有更强的相关性[17]。因此, 性别与 BMI、代谢性疾病发生之间的相关性还有待更深层的研究。

OSAHS 以前被认为是男性为主疾病, 最近越来越多的研究证明该病对女性的影响比以前认为的要高[18]。据研究报道, 与男性相比, 女性症状似乎更重, 更容易出现抱怨、白天疲劳、缺乏能量、失眠症状、早晨头痛、情绪障碍和噩梦等症状[19]。男性和女性之间的解剖和生理差异影响了临床症状学和常用的筛查及诊断测试的结果。目前对男性 OSAHS 患者的研究报道较多, 这限制了结论的客观性, 因此, 临床医生在评估可能的 OSAHS 患者时, 应限制对 OSAHS 的隐性和显性偏见。未来的指南和筛查工具应该纳入关于 OSAHS 表现的性别和性别相关差异的新数据以获得更客观的结论。

3.4. 高血压

研究显示, 合并心脑血管疾病的患者, 更容易发生 OSAHS, 而 OSAHS 患者与多种心血管疾病的发生、发展也具有明显的独立相关性[20]。OSAHS 在顽固性和难治性高血压患者中特别常见[21] [22], OSAHS 患者导致高血压患病率增高也已经明确[23], 且 OSAHS 和血压之间似乎存在剂量反应关系[24]。有研究报道了 OSAHS 与高血压之间的联系, 以及血压升高与 OSAHS 之间的假设机制, 包括胸内负压升高时使左室经壁压增加[25], 交感神经系统激活增加[26], 自主神经系统功能障碍[27]。研究发现[28], 晨起收缩压(SBP)是严重 OSAHS 的一个预测因素, 晨起 SBP 水平与较高的 AHI 相关, 而舒张压(DBP)水平没有这种关联, 其机制尚不清楚, 有待进一步研究。在一项大型横断面研究中发现($n = 2677$), 每小时睡眠中, 每次呼吸暂停发作时高血压的几率增加 1%, 血氧饱和度每降低 10%, 高血压的几率增加 13% [29]。有研究观察了 6132 名患者, 发现在轻度、中度和重度 OSAHS 的患者中高血压的患病率分别为 59%, 62% 和 67% [30]。在 60 岁及以上的参与者中, 阻塞性睡眠呼吸暂停和高血压的相关性不再显著。在威斯康辛睡眠队列研究中, 血压随着睡眠呼吸暂停严重程度的增加呈线性增加, 与年龄、性别和 BMI 无关[24]。高血压和 OSAHS 的频繁并发可能导致 OSAHS 患者发生心血管疾病的风险增加。纵向研究的 Meta 分析显示, 中度至重度 OSAHS 患者发生冠状动脉疾病和心血管疾病死亡率的风险增加[31] [32]。

随着高血压患病率的增加, 其所致的 OSAHS 患病率也在不断上升, 据流行病学调查, 我国高血压患病率高达 32%~33%, 因此对于高血压患者, 除了调控血压, 还需加强对高血压患者 OSAHS 的预防及治疗。

3.5. 内分泌和代谢紊乱

睡眠心脏健康研究显示, OSAHS 与空腹血糖受损、糖耐量和糖尿病之间存在关联[33]。在肥胖和非肥胖的 OSAHS 患者中, 这些关联的程度相似。夜间反复发生的呼吸暂停及低通气, 使 OSAHS 患者长期处于低氧血症状态, 机体产生大量儿茶酚胺及皮质醇, 促进糖的分解, 导致血糖升高[34]。此外, OSAHS 通常伴随着 2 型糖尿病的发生, 相关研究表明, OSAHS 患者的 FPG 和胰岛素抵抗较正常人明显升高, 而且其水平随着 OSAHS 的严重程度而升高[35]。研究显示, OSAHS 患者胰岛素敏感性与 AHI 存在线性正相关[36]。在超过 8000 名受试者的元回归分析中, 发现 OSAHS 患者的总胆固醇、甘油三酯和低密度脂蛋白水平较高, 高密度脂蛋白水平较低; 血脂异常的程度与 AHI 及 OSAHS 的严重程度呈正相关。最近的研究也显示, OSAHS 与脂肪肝变性、纤维化、非酒精性脂肪肝[37]以及慢性肾病[32]之间存在关系。此外, 内分泌紊乱引起肢端肥大症, 进而导致舌体肥大, 以及甲状腺功能减退致黏液性水肿等, 也与 OSAHS 的发生有关。

3.6. 其他

除了上述提及的肥胖、年龄、性别、高血压、内分泌与代谢紊乱等因素, 家族遗传、大量饮酒(吸烟)或服用镇静剂、UA、Hcy 等也与 OSAHS 的发生发展相关。研究显示, OSAHS 具有家族聚集性和种族差

异的特点, 表明遗传因素与 OSAHS 的发生相关[38]; 饮酒是 OSAHS 的危险因素之一[39], 饮酒后可使睡眠后期的呼吸暂停加重; 长期大量吸烟和(或)服用镇静催眠药物也可引起 OSAHS 并使 OSAHS 的阻塞程度加重; UA 为各种嘌呤最终代谢后的产物, OSAHS 患者体内嘌呤代谢紊乱会导致 UA 水平升高。相关研究显示, OSAHS 成人患者体内 UA 水平明显高于正常人群, 而在儿童的研究中发现也存在类似情况[40]。裴俊等人[41]发现 OSAHS 患者体内 UA 的水平随着病情严重程度的不同而不同, 多因素分析发现 UA 为重度 OSAHS 危险因素之一; 此外, OSAHS 患者 Hcy 水平明显高于正常人群, Hcy 在一定程度上可反映机体氧化应激反应, 而 OSAHS 持续性的低氧血症状态会产生大量的氧化自由基, 使机体处于氧化应激状态, 因此, Hcy 也可作为 OSAHS 的危险因素之一[42]。

4. 治疗方式

OSAHS 是睡眠时上气道狭窄和塌陷引起的呼吸暂停和通气不足的睡眠呼吸障碍性疾病。随着阻塞性睡眠呼吸暂停患者数量的不断增加, 人们提出了一系列治疗方法。根据发病机制, OSAHS 的治疗一般通过改善气道狭窄或扩张气道的方式来缓解睡眠过程中发生的完全或不完全上气道阻塞。目前临床较为常见的治疗方式包括一般治疗、行为及生活方式的改变、持续气道正压通气(continuous positive airway pressure, CPAP)、口腔矫治器(oral appliance, OA)、外科手术、舌下神经刺激及药物治疗等。早期识别和治疗阻塞性睡眠呼吸暂停对于减少未来并发症的风险非常重要。

4.1. 一般治疗

对于轻中度 OSAHS 患者, 可以采取减肥、改变体位、运动健身、改善鼻塞等治疗方式, 还可以结合使用催眠镇静药物、戒烟戒酒等保守治疗, 以达到更好的治疗效果。

4.1.1. 体位疗法

OSAHS 患者仰卧位睡眠时可出现舌根后坠, 咽部塌陷等情况, 侧卧位睡姿可以改善舌根后坠, 从而使咽部塌陷的可能性降低, 改善呼吸暂停和低通气。据报道, 50%以上的 OSAHS 患者是由于睡眠时体位问题而发生的睡眠呼吸暂停低通气, 仰卧位睡眠 OSAHS 患者 AHI 约为非仰卧位睡眠的 2 倍以上[43]。65%~87%的轻中度 OSAHS 属于体位性 OSAHS, 该类患者通过采用侧卧位睡姿可显著减少甚至消除呼吸暂停和低通气次数[44]。研究显示, 体位性 OSAHS 患者通过 4 周的侧卧位睡眠治疗之后, 其仰卧位睡眠时长较未接受治疗前明显减少, AHI 也明显降低[45]。Bidarian-Moniri 等[46]发现, 在采用床垫枕头定位法矫正睡姿后, 患者仰卧位的时间由 127 min 降至 10min, 其平均 AHI 及氧减饱和度指数(oxygen desaturation index, ODI)分别由 26、21 降至 8、7, 且患者的依从性较好。由此可见, 对于 OSAHS 患者, 尤其是体位性 OSAHS 患者, 可通过改变睡眠体位进行治疗。

4.1.2. 减轻体重

肥胖为 OSAHS 的主要危险因素之一, 其与 OSAHS 的发生发展密切相关, 60%~80%肥胖者可发生 OSAHS [4]。肥胖可引起脂肪代谢紊乱, 脂肪过度堆积在咽部、颈部与 OSAHS 的发病及病情发展有直接的关系。减轻体重有助于减轻上气道塌陷, 从而改善睡眠呼吸暂停和低通气。减轻体重除了可缓解 OSAHS 患者的症状, 还可降低患者的胆固醇、炎症指标和血糖等[47]。减轻体重的方式包括节食减重、手术减重等。节食减重可较好的改善 OSAHS 患者症状, 一项包含了 9 个研究的 Meta 分析结果显示, 节食减重可以有效地改善 OSAHS 患者睡眠呼吸暂停的严重程度, 但大部分患者因无法长期坚持而中途放弃。对于重度肥胖 OSAHS 患者, 手术减重是一种较好的治疗方式。研究显示, 超过 75%的 OSAHS 患者通过减重手术可以使 OSAHS 病情得以缓解[48]。

4.1.3. 运动锻炼

近年来, 运动锻炼对于 OSAHS 患者的治疗备受关注, IFTIKHAR 等人[49]的研究表明, 与未接受运动治疗的患者相比, 接受运动治疗的患者 AHI、睡眠质量、白天嗜睡症状以及心肺功能等都有了显著的改善, 但运动前后患者的 BMI 没有明显的变化。另一项研究表明, 与 CPAP、节食减重、手术及口腔矫正器等治疗方法相比, 运动锻炼对患者 AHI 的改善疗效甚微[49], 因此, 运动锻炼对 OSAHS 患者的治疗效果还有待进一步研究。

4.2. CPAP

CPAP 是目前成人 OSAHS 患者首选的治疗方式, 为 OSAHS 患者治疗的金标准。CPAP 可明显改善中重度 OSAHS 患者生活质量。它已被证明可以有效逆转睡眠呼吸暂停所导致的异常生理状态, 改善患者的各种预后[50]。首次接受 CPAP 治疗的体验将直接关系到后续治疗的依从性。因此, 为了患者保持更好的依从性, 在 CPAP 治疗前, 确定最佳压力水平至关重要, 若压力太大, 将导致病人无法耐受, 且会引起口腔干燥, 而如果压力太小, 将无法达到预期的治疗效果。可在多导睡眠图(polysomnogram, PSG)检测下进行压力测定。规范的 CPAP 治疗可明显改善呼吸暂停和低通气, 减少白天嗜睡的症状和提高生活质量, 但由于许多患者无法耐受而中断治疗, 仅有 33%~60%的患者坚持使用, 即使在中重度 OSAHS 患者中也仅有 46%~83%的患者能长期坚持治疗[51]。其依从性差被认为是 CPAP 治疗 OSAHS 的一个重要限制因素, 降低了治疗的总体有效性。可通过加温湿化等方法提高患者的依从性, 提升 CPAP 治疗效果。

4.3. 口腔矫正器(OA)

OA 是一种简单、无创、价格低廉、症状性的 OSAHS 治疗方法, 主要适用于原发性打鼾、老年患者及轻中度不能耐受 CPAP 治疗的 OSAHS 患者, 尤其是伴有下颌后缩的患者[52]。OA 可以使患者的下颌位置发生改变, 进而使患者的气道、舌和软腭之间的位置关系发生改变, 致使下咽腔开放, 扩张呼吸道, 防止气道塌陷。OA 包括三种类型, 分别为下颌前移器、软腭作用器、舌作用器, 其中下颌前移器的作用效果最好, 在临床治疗中也最为常用。下颌前伸度和垂直方向咬合的打开距离是影响其治疗成功的关键。肌电图显示, 下颌前移器还促进了咬肌、外侧翼状肌、膝舌肌和膝舌骨肌等神经肌肉的激活, 有助于上呼吸道通畅[53] [54] [55]。Epworth 睡眠量表(ESS)评分显示, 下颌前移器可显著改善白天嗜睡, 在降低 AHI 方面很有效, 但存在个体差异。下颌前移器还可有效改善最低动脉血氧饱和度(SaO₂), 据报道, 这种改善与进展程度呈非线性剂量依赖关系。此外, 舌作用器的应用也越来越广泛, 其利用负压和唾液粘附使舌前移, 在睡眠时将舌头拉长并重新固定在前方, 独立于下颌骨, 从而打开口咽气道[56]。舌作用器与下颌前移器疗效相似, 但其依从性较差, 超过 90%的患者在二者中更喜欢下颌前移器治疗。OA 的疗效不及 CPAP, 其治疗效果可能会逐渐下降, 且需要终生佩戴, 在治疗过程中, 还可出现过度流涎、牙痛、口干、牙齿受伤、牙龈炎、颞下颌关节头疼等副作用, 经 OA 长期治疗的患者甚至可出现牙齿咬合异常。因此, OA 多作为对 CPAP 不耐受或首选替代治疗的 OSAHS 患者的替代方案。

4.4. 手术治疗

成人 OSAHS 患者往往合并不同程度的上呼吸道解剖结构的异常, 如扁桃体肥大、咽部黏膜组织肥厚、悬雍垂肥大、咽腔狭窄、软腭过低等[57], 这些患者使用 CPAP 治疗后疗效不佳, 并可降低患者对 CPAP 的依从性, 此时, 可通过外科手术治疗解除患者上呼吸道梗阻。目前 OSAHS 患者手术治疗成功率在 60%左右, 为了提高手术效果, 术前应全面了解患者的梗阻部位, 并结合局部解剖结构明确手术方式,

为患者制定个性化手术方案。OSAHS 的手术治疗方式较多, 临床较为常见的术式包括悬雍垂腭咽成形术 (UPPP) 及其改良术、鼻中隔成形术及鼻甲射频消融术和/或切除术、上颌下颌骨向前推进术、舌咽层面的手术及正颌手术等。其中, 治疗 OSAHS 患者最常见最经典的手术方式为悬雍垂腭咽成形术 (UPPP) 及其改良术, 其最佳适应证为上气道阻塞位于软腭后区水平或扁桃体肥大、腭弓肥厚的患者, 据报道有效率在 40%~80%, UPPP 术后结果显示, 打鼾、日间嗜睡、氧饱和度指数均有不同程度的改善。作为有创治疗, UPPP 手术涉及的并发症包括腭咽功能不全、吞咽困难、术后出血和术后鼻咽反流等。在进行手术之前, 应该充分了解患者的上气道狭窄或塌陷的具体部位, 以便确定最佳的手术方案和模式, 从而最大限度地降低手术可能带来的副作用。UPPP 远期效果低于近期效果, 研究表明, 超过 34 个月的 UPPP 的长期成功率和有效率低于 3 个月至 12 个月的短期成功率, 分别为 44.35% 和 67.3% [58], 另外, 与单纯 UPPP 手术相比, UPPP 联合扁桃体切除术 (TE) 的治疗成功率更高。鼻部手术包括鼻中隔成形术及鼻甲射频消融术和/或切除术等, 术后可扩大鼻气道, 并有效降低吸气时的气道内负压, 该术式适用于单纯鼻结构异常或鼻阻塞的患者, 当合并有咽部阻塞时则不能完全解除上呼吸道阻塞, 因此可用于治疗轻度 OSAHS 患者或已经解除咽部阻塞的患者。上颌下颌骨向前推进 (MMA) 是一种经典的治疗上颌下颌骨缺损患者的有效治疗方法, 根据 AHI 评分和呼吸障碍指数评分 [59], 手术成功率为 100%。上颌下颌骨推进有两种方法, 即手术和正畸装置的使用。手术方法包括远端节段的手术推进、矢状面分裂截骨术和固定装置。MMA 手术后咽侧壁塌陷得到改善, 这与治疗效果密切相关。在 MMA 干预后 [60], OSAHS 患者的平均咽部气道容积和咽部气道空间均有所增加。MMA 是一种高度侵入性的外科手术, 有许多并发症, 包括错咬合、出血、局部感染、面部麻木、疼痛、肿胀、刺痛、下颌僵硬、美容效果差, 甚至术后复发等。大多数患者可在 MMA 手术后 2~10 周内恢复正常功能 [61]。此外, 舌咽层面的手术包括颏舌肌前移术、舌骨悬吊术、舌根悬吊固定术等, 当舌后会厌区域气道存在狭窄或阻塞时, 可通过上述手术方式解除梗阻, 改善病情。正颌手术主要包括颏成形术、下颌前移术、上颌前移术等, 此类手术适用于存在小颌畸形、下颌后缩或下颌弓狭窄 OSAHS 患者。此外, 气管插管、气管切开等手术也可用于紧急治疗危重症 OSAHS 患者, 抢救患者生命。

对于 CPAP 失败的患者, UPPP 及其改良术、鼻部手术及 MMA 等常规手术治疗可能是很好的选择。尽管手术治疗具备很多优点, 但其作为有创的治疗方式, 过程较为复杂, 且在术前、术中和术后均存在一定的风险, 因此, 需充分掌握手术指征, 以确保其安全性及疗效。对于拒绝行手术治疗或不符合手术标准的 OSAHS 患者, 上呼吸道刺激可能是一种替代治疗方法。

4.5. 舌下神经刺激 (HGNS)

尽管 OSAHS 的发病机制尚不完全清楚, 但有研究显示, OSAHS 患者咽部肌肉张力及神经活性在睡眠期间明显低于清醒期间, 表明咽部肌肉及神经活性的降低与 OSAHS 患者的发病密切相关 [62]。2014 年, HGNS 被批准用于治疗对 CPAP 不耐受的 OSAHS 患者, HGNS 的作用是通过刺激舌下神经的特定分支来诱导舌体僵硬和突出。舌头僵硬突出有利于增加气道的横截面积, 以及防止气道塌陷, 从而改善呼吸暂停和低通气。其治疗依据为, 舌肌肉组织由外层和内层的肌肉组成。舌的内层肌肉负责控制舌形状的改变, 而外层肌肉负责控制舌在口腔内外的位置。这些肌肉包括膝舌肌、低舌肌、茎舌肌和腭舌肌。舌下神经刺激中最重要的两块肌肉是控制舌突出的膝舌肌, 以及低舌肌/茎舌肌, 当这些肌肉被激活时导致舌收缩。舌下神经刺激疗法是一种新型的神经治疗手段, 为治疗 CPAP 不耐受的阻塞性睡眠呼吸暂停患者带来了新的治疗方案, 并已被证明是有效的以及可耐受的。鉴于该设备的成功, 神经刺激的未来进展将被继续探索研究, 并有望为患者提供治疗的进一步选择。

4.6. 药物治疗

目前尚无确切的药物用于 OSAHS 的治疗, 现阶段临床使用的药物只能缓解患者症状, 而不能用于 OSAHS 疾病的管理。莫达非尼应用于 OSAHS 患者能较好地改善白天嗜睡, 一项试验表明, 莫达非尼可改善轻度至轻中度 OSAHS 患者的清醒状态[63], 作用机制尚不明确, 其最常见的副作用是头痛和紧张。鼻内吸入激素可有效降低 OSAHS 患者的 AHI 以及改善生活质量[64]。研究发现, 单剂量口服吗啡被认为可在轻度至中度 OSAHS 患者中通过调节化学反射改善 OSAHS 症状[65]。Winslow [66]等发现乙酰唑胺可刺激通气提高氧合, 改善 OSAHS 患者呼吸紊乱、夜间睡眠质量及 OSAHS 严重程度。最近一项研究发现, 雌激素和烟碱受体激动剂也可以用于治疗 OSAHS, 可提高上气道的抗疲劳能力, 有望成为新一代的 OSAHS 治疗药物[67]。最新的中枢神经系统兴奋剂索氨非托被发现有助于增加 OSAHS 患者的清醒状态[68]。此外, 目前临床上用于短暂改善 OSAHS 患者症状的药物有麻黄碱、滴鼻剂、普罗替林等, 但该类药物不良反应较大, 且治疗效果不明显, 目前应用较为有限。有研究表明, 单胺类神经递质, 例如去甲肾上腺素、多巴胺以及 5-羟色胺等, 在多种生理机制中起着至关重要的作用, 其中包括人类睡眠-觉醒调节系统。根据最新的研究, Solriamfetol 这一药物可选择性地结合并抑制多巴胺和去甲肾上腺素转运蛋白的再摄取, 从而明显改善 OSAHS 患者的日间清醒状态, 缓解日间过度嗜睡状态。此外, Solriamfetol 的副作用可通过调整剂量而迅速解决, 且突然停药不会造成停药反应或症状反弹[69]。美国 FDA 已将 Solriamfetol 用于改善 OSAHS 患者日间过度嗜睡中[70]。随着对 OSAHS 发病机制研究的不断深入, OSAHS 相关的药物也正在不断完善, 并逐渐应用于临床, 但药物的疗效还有待观察。

5. 小结与展望

综上所述, OSAHS 在全球范围内患病率较高, 是一种严重的、可导致多系统病变且伴随多种并发症的临床多发疾病, 其危险因素众多, 包括肥胖、年龄、性别、高血压、内分泌与代谢紊乱、家族遗传、大量饮酒(吸烟)和/或服用镇静剂等, 充分了解 OSAHS 危险因素, 在临床工作中可以其为参考对患者的病情进展情况做出初步判断, 并为后期准确诊断、疾病评估及临床预防提供参考。目前 OSAHS 的治疗方式较多, 但尚无可根治该病的治疗方法。现阶段 OSAHS 的治疗金标准是 CPAP, 但手术治疗、口腔矫治器、舌下神经刺激及药物治疗等治疗方式的疗效也不可忽略, 改变体位、减肥及运动锻炼等一般治疗可贯穿患者整个治疗过程。在临床工作中, 应结合每个患者的病例特点, 遵循个性化原则, 为患者制定个性化治疗方案, 以获得更好疗效并尽可能提高患者生活质量。

参考文献

- [1] Arnardottir, E.S., Bjornsdottir, E., Olafsdottir, K.A., Benediksdottir, B. and Gislason, T. (2016) Obstructive Sleep Apnoea in the General Population: Highly Prevalent but Minimal Symptoms. *European Respiratory Journal*, **47**, 194-202. <https://doi.org/10.1183/13993003.01148-2015>
- [2] 徐超, 谢宇平, 康宏, 等. 中重度阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者腭咽成形术后佩戴改良一体式阻鼾器的疗效[J]. *中华医学杂志*, 2015, 95(10): 761-765.
- [3] Weinstock, T.G., et al. (2014) Predictors of Obstructive Sleep Apnea Severity in Adenotonsillectomy Candidates. *Sleep*, **37**, 261-269. <https://doi.org/10.5665/sleep.3394>
- [4] 崔志汉. 睡眠呼吸暂停综合征的诊断与治疗[J]. *家庭医学*, 2008(2): 8-9.
- [5] Rundo, J.V. (2019) Obstructive Sleep Apnea Basics. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, **86**, 2-9. <https://doi.org/10.3949/ccjm.86.s1.02>
- [6] Lee, Y.G., Lee, Y.J. and Jeong, D.U. (2017) Differential Effects of Obesity on Obstructive Sleep Apnea Syndrome according to Age. *Psychiatry Investigation*, **14**, 656-661. <https://doi.org/10.4306/pi.2017.14.5.656>
- [7] Dixon, J.B., Schachter, L.M. and O'Brien, P.E. (2003) Predicting Sleep Apnea and Excessive Day Sleepiness in the Severely Obese: Indicators for Polysomnography. *Chest*, **123**, 1134-1141. <https://doi.org/10.1378/chest.123.4.1134>

- [8] 沈宏华, 许轶明, 王年, 等. 经鼻 CPAP 结合不同强度有氧训练对 OSAHS 合并 2 型糖尿病患者的疗效[J]. 中华医学杂志, 2019, 99(28): 2187-2192.
- [9] 黄颖, 张丙芳, 王晓明, 等. 老年阻塞性睡眠呼吸暂停综合征与心血管疾病的研究进展[J]. 第四军医大学学报, 2008, 29(4): 376-378.
- [10] United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division (2019) World Population Prospects 2019.
- [11] Martínez-García, M., Amilibia, J., Chiner, E., Queipo, C., Díaz de Atauri, M.J., Carmona-Bernal, C., *et al.* (2010) [Sleep Apnoea in Patients of Elderly: Care Activity in Spain (2002-2008)]. *Archivos de Bronconeumología*, **46**, 502-507. [https://doi.org/10.1016/S1579-2129\(11\)60002-5](https://doi.org/10.1016/S1579-2129(11)60002-5)
- [12] Redline, S., Kirchner, H.L., Quan, S.F., Gottlieb, D.J., Kapur, V. and Newman, A. (2004) The Effects of Age, Sex, Ethnicity and Sleep-Disordered Breathing on Sleep Architecture. *Archives of Internal Medicine*, **164**, 406-418. <https://doi.org/10.1001/archinte.164.4.406>
- [13] Li, N., Liu, Y., Zhao, Y., Wu, X., Tong, J. and Hua, Y. (2020) Cerebrovascular Reactivity in Young and Old Patients with Obstructive Sleep Apnea. *Sleep Medicine*, **73**, 125-129. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2020.04.029>
- [14] Senartna, C.V., Perret, J.L., Lodge, C.J., *et al.* (2017) Prevalence of Obstructive Sleep Apnea in the General Population: A Systematic Review. *Sleep Medicine Reviews*, **34**, 70-81. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2016.07.002>
- [15] Whittle, A.T., Marshall, I., Mortimore, I.L., Wraith, P.K., Sellar, R.J. and Douglas, N.J. (1999) Neck Soft Tissue and Fat Distribution: Comparison between Normal Men and Women by Magnetic Resonance Imaging. *Thorax*, **54**, 323-328. <https://doi.org/10.1136/thx.54.4.323>
- [16] Heinzer, R., Vat, S., Marques-Vidal, P., Marti-Soler, H., Andries, D., Tobback, N., *et al.* (2015) Prevalence of Sleep-Disordered Breathing in the General Population: The Hypno Laus Study. *The Lancet Respiratory Medicine*, **3**, 310-318. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(15\)00043-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(15)00043-0)
- [17] Huang, T., Lin, B.M., Markt, S.C., Stampfer, M.J., Laden, F., Hu, F.B., *et al.* (2018) Sex Differences in the Associations of Obstructive Sleep Apnoea with Epidemiological Factors. *European Respiratory Journal*, **51**, Article ID: 1702421. <https://doi.org/10.1183/13993003.02421-2017>
- [18] Bonsignore, M.R., Saaresranta, T. and Riha, R.L. (2019) Sex Differences in Obstructive Sleep Apnoea. *European Respiratory Review*, **28**, Article ID: 190030. <https://doi.org/10.1183/16000617.0030-2019>
- [19] Sforza, E., Chouchou, F., Collet, P., *et al.* (2011) Sex Differences in Obstructive Sleep Apnoea in an Elderly French Population. *European Respiratory Journal*, **37**, 1137-1143. <https://doi.org/10.1183/09031936.00043210>
- [20] Sinha, A., Jayaraman, L. and Punhani, D. (2020) Predictors of Difficult Airway in the Obese Are Closely Related to Safe Apnea Time. *Journal of Anaesthesiology Clinical Pharmacology*, **36**, 25-30. https://doi.org/10.4103/joacp.JOACP_164_19
- [21] Pedrosa, R.P., Drager, L.F., Gonzaga, C.C., Sousa, M.G., de Paula, L.K., Amaro, A.C., *et al.* (2011) Obstructive Sleep Apnea: The Most Common Secondary Cause of Hypertension Associated with Resistant Hypertension. *Hypertension*, **58**, 811-817. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.179788>
- [22] Martinez-Garcia, M.A., Navarro-Soriano, C., Torres, G., Barbe, F., Caballero-Eraso, C., Lloberes, P., *et al.* (2018) Beyond Resistant Hypertension. *Hypertension*, **72**, 618-624. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11170>
- [23] Hou, H., Zhao, Y., Yu, W., Dong, H., Xue, X., Ding, J., *et al.* (2018) Association of Obstructive Sleep Apnea with Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Health Global*, **8**, Article ID: 010405. <https://doi.org/10.7189/jogh.08.010405>
- [24] Young, T., Peppard, P., Palta, M., Hla, K.M., Finn, L., Morgan, B., *et al.* (1997) Population-Based Study of Sleep-Disordered Breathing as a Risk Factor for Hypertension. *Archives of Internal medicine*, **157**, 1746-1752. <https://doi.org/10.1001/archinte.1997.00440360178019>
- [25] Buda, A.J., *et al.* (1979) Effect of Intrathoracic Pressure on Left Ventricular Performance. *The New England Journal of Medicine*, **301**, 453-459. <https://doi.org/10.1056/NEJM197908303010901>
- [26] Somers, V.K., Dyken, M.E., Clary, M.P. and Abboud, F.M. (1995) Sympathetic Neural Mechanisms in Obstructive Sleep Apnea. *Journal of Clinical Investigation*, **96**, 1897-1904. <https://doi.org/10.1172/JCI118235>
- [27] O'Brien, L.M. and Gozal, D. (2005) Autonomic Dysfunction in Children with Sleep-Disordered Breathing. *Sleep*, **28**, 747-752. <https://doi.org/10.1093/sleep/28.6.747>
- [28] Zhou, X., Lu, Q., Li, S., Pu, Z., Gao, F. and Zhou, B. (2020) Risk Factors Associated with the Severity of Obstructive Sleep Apnea Syndrome among Adults. *Scientific Reports*, **10**, Article No. 13508. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-70286-6>
- [29] Lavie, P., Herer, P. and Hoffstein, V. (2000) Obstructive Sleep Apnoea Syndrome as a Risk Factor for Hypertension: Population Study. *BMJ*, **320**, 479-482. <https://doi.org/10.1136/bmj.320.7233.479>

- [30] Nieto, F.J., Young, T.B., Lind, B.K., Shahar, E., Samet, J.M., Redline, S., *et al.* (2000) Association of Sleep-Disordered Breathing, Sleep Apnea, and Hypertension in a Large Community-Based Study. *Sleep Heart HealthStudy. JAMA*, **283**, 1829-1836. <https://doi.org/10.1001/jama.283.14.1829>
- [31] Dong, J.Y., Zhang, Y.H. and Qin, L.Q. (2013) Obstructive Sleep Apnea and Cardiovascular Risk: Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *Atherosclerosis*, **229**, 489-495. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2013.04.026>
- [32] Strausz, S., Havulinna, A.S., Tuomi, T., Bachour, A., Groop, L., Makiitie, A., *et al.* (2018) Obstructive Sleep Apnoea and the Risk for Coronary Heart disease and Type 2 Diabetes: A Longitudinal Population-Based Study in Finland. *BMJ Open*, **8**, e022752. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-022752>
- [33] Seicean, S., Kirchner, H.L., Gottlieb, D.J., Punjabi, N.M., Resnick, H., Sanders, M., *et al.* (2008) Sleep-Disordered Breathing and Impaired Glucose metabolism in Normal-Weight and Overweight/Obese Individuals: The Sleep Heart Health Study. *Diabetes Care*, **31**, 1001-1006. <https://doi.org/10.2337/dc07-2003>
- [34] Fang, H., Zhao, T., Walsh, T., *et al.* (2019) Effects of Adenotonsillectomy on the Growth of Children with Obstructive Sleep Apnoea-Hypopnoeasynndrome (OSAHS): Protocol for a Systematic Review. *BMJ Open*, **9**, e030866. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-030866>
- [35] 铁剑华, 黄晓波. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者代谢紊乱的研究[J]. 宁夏医科大学学报, 2011, 33(9): 823-825.
- [36] 张菊红, 李南方, 索菲娅阿布利克木, 等. 高血压合并阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患者的糖代谢紊乱及胰岛素抵抗[J]. 中华高血压杂志, 2014, 22(4): 375-379.
- [37] Jin, S., Jiang, S. and Hu, A. (2018) Association between Obstructive Sleep Apnea and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sleep Breath*, **22**, 841-851. <https://doi.org/10.1007/s11325-018-1625-7>
- [38] 刘卿雪. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征临床诊治进展[J]. 中华中西医杂志, 2007, 30(6): 846-847.
- [39] Malia, D., Sanchez-Gascon, F., Ros, J.A., Gómez-Gallego, M., Castell, P., Nombela, C., Méndez, P., del Carmen Abellán, M. and Hernández, J. (2005) Factors with Influence on Sleep Apnea/Hypopnea Syndrome. *Medicina Clínica*, **125**, 681-684. [https://doi.org/10.1016/S0025-7753\(05\)72154-0](https://doi.org/10.1016/S0025-7753(05)72154-0)
- [40] 邓群繁. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患儿血尿酸和血脂变化分析[J]. 中国全科医学, 2011, 14(34): 3943-3945.
- [41] 裴俊, 王清华, 孙进, 林俊岭. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征严重程度的危险因素[J]. 中华肺部疾病杂志(电子版), 2021, 14(1): 63-65. <https://doi.org/10.3877/cma.j.issn.1674-6902.2021.01.012>
- [42] 张宏英, 张龙华, 陈红霞. 肥胖阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征血浆同型半胱氨酸水平的研究[J]. 中外医学研究, 2019, 17(8): 1-3.
- [43] Sunnergren, O., Brostrom, A. and Svanborg, E. (2013) Positional Sensitivity as a Confounder in Diagnosis of Severity of Obstructive Sleep Apnea. *Sleep Breath*, **17**, 173-179. <https://doi.org/10.1007/s11325-012-0666-6>
- [44] Oksenberg, A. and Gadoth, N. (2014) Are We Missing a Simple Treatment for Most Adult Sleep Apnea Patients? The Avoidance of The supine Sleep Position. *Journal of Sleep Research*, **23**, 204-210. <https://doi.org/10.1111/jsr.12097>
- [45] Jackson, M., Collins, A., Berlowitz, D., *et al.* (2015) Efficacy of Sleep Position Modification to Treat Positional Obstructive Sleep Apnea. *Sleep Medicine*, **16**, 545-552. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2015.01.008>
- [46] Bidarian-Moniri, A., Nilsson, M., Attia, J., *et al.* (2015) Mattress and Pillow for Prone Positioning for Treatment of Obstructive Sleep Apnoea. *Acta Oto-Laryngologica*, **135**, 271-276. <https://doi.org/10.3109/00016489.2014.968674>
- [47] Javaheri, S., Barbe, F., Campos-Rodriguez, F., Dempsey, J.A., Khayat, R., Javaheri, S., *et al.* (2017) Sleep Apnea: Types, Mechanisms and Clinical Cardiovascular Consequences. *Journal of the American College of Cardiology*, **69**, 841-58. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.11.069>
- [48] Sarkhosh, K., Switzer, N.J., El-Hadi, M., *et al.* (2013) The Impact of Bariatric Surgery on Obstructive Sleep Apnea: A Systematic Review. *Obesity Surgery*, **23**, 414-423. <https://doi.org/10.1007/s11695-012-0862-2>
- [49] Ifitkhar, I.H., Kline, C.E. and Youngstedt, S.D. (2014) Effects of Exercise Training on Sleep Apnea: A Meta-Analysis. *Lung*, **192**, 175-184. <https://doi.org/10.1007/s00408-013-9511-3>
- [50] Miech, E.J., Bravata, D.M., Yaggi, H.K., *et al.* (2019) Adapting Continuous Positive Airway Pressure Therapy to Where Patientslive: A Comparative Case Study. *Cureus*, **11**, e4078. <https://doi.org/10.7759/cureus.4078>
- [51] Weaver, T.E. and Sawyer, A. (2009) Management of Obstructive Sleep Apnea by Continuous Positive Airway Pressure. *Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America*, **21**, 403-412. <https://doi.org/10.1016/j.coms.2009.08.001>
- [52] Afrashi, A. and Ucar, Z.Z. (2015) Effect of Prone Positioning in Mild to Moderate Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Sleep and Breathing*, **19**, 1027-1034. <https://doi.org/10.1007/s11325-014-0985-x>

- [53] Yoshida, K. (1998) Effect of a Prosthetic Appliance for Treatment of Sleep Apnea Syndrome on Masticatory and Tongue Muscle Activity. *Journal of Prosthetic Dentistry*, **79**, 537-544. [https://doi.org/10.1016/S0022-3913\(98\)70175-1](https://doi.org/10.1016/S0022-3913(98)70175-1)
- [54] Johal, A., Gill, G., Ferman, A., *et al.* (2007) The Effect of Mandibular Advancement Appliances on Awake Upper Airway and Masticatory Muscle Activity in Patients with Obstructive Sleep Apnoea. *Clinical Physiology and Functional Imaging*, **27**, 47-53. <https://doi.org/10.1111/j.1475-097X.2007.00714.x>
- [55] Kurtulmus, H., Cotert, S., Bilgen, C., *et al.* (2009) The Effect of Amandibular Advancement Splint on Electromyographic Activity of the Submental and Masseter Muscles in Patients with Obstructive Sleep apnea. *The International Journal of Prosthodontics*, **22**, 586-593.
- [56] Sutherland, K., Deane, S.A., Chan, A.S., *et al.* (2011) Comparative Effects of Two Oral Appliances on Upper Airway Structure in Obstructive Sleep Apnea. *Sleep*, **34**, 469-477. <https://doi.org/10.1093/sleep/34.4.469>
- [57] 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.
- [58] He, M., Yin, G., Zhan, S., Xu, J., Cao, X., Li, J. and Ye, J. (2019) Long-Term Efficacy of Uvulopalato-Pharyngoplasty among Adult Patients with Obstructive Sleep Apnea: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Otolaryngol. Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, **161**, 401-411. <https://doi.org/10.1177/0194599819840356>
- [59] John, C.R., Gandhi, S., Sakharia, A.R. and James, T.T. (2018) Maxillomandibular Advancement Is a Successful Treatment for Obstructive Sleepapnoea: A Systematic Review and Meta-Analysis. *International Journal of Oral & Maxillofacial Surgery*, **47**, 1561-1571. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2018.05.015>
- [60] Giralt-Hernando, M., Valls-Ontañón, A., Guijarro-Martínez, R., Masià-Gridilla, J. and Hernández-Alfaro, F. (2019) Impact of Surgicalmaxillomandibular Advancement upon Pharyngeal Airway Volume and the Apnoea-Hypopnoea Index in the Treatment of Obstructive Sleep Apnoea: Systematic Review and Meta-Analysis. *BMJ Open Respiratory Research*, **6**, e000402. <https://doi.org/10.1136/bmjresp-2019-000402>
- [61] Zaghi, S., Holty, J.E., Certal, V., Abdullatif, J., Guillemainault, C., Powell, N.B., Riley, R.W. and Camacho, M. (2016) Maxillomandibular Advancement for Treatment of Obstructive Sleep Apnea: A Meta-Analysis. *JAMA Otolaryngology-Head & Neck Surgery*, **142**, 58-66. <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2015.2678>
- [62] White, D.P. (2005) Pathogenesis of Obstructive and Central Sleep Apnea. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **172**, 1363-1370. <https://doi.org/10.1164/rccm.200412-1631SO>
- [63] Barbe, F., Duran-Cantolla, J., Sanchez-de-la-Torre, M., Martinez-Alonso, M., Carmona, C., Barcelo, A., *et al.* (2012) Effect of Continuous Positive Airway Pressure on the Incidence of Hypertension and Cardiovascular Events in Non-sleepy Patients with Obstructive Sleep Apnea: A Randomized Controlled Trial. *JAMA*, **307**, 2161-2168. <https://doi.org/10.1001/jama.2012.4366>
- [64] Vanderveken, O.M. (2016) The Challenges of Advancing the Evidencefor the Long-Term Effectiveness of Oral Appliance Therapy for Sleep Apnea. *Sleep Medicine*, **19**, 128-130. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2015.08.011>
- [65] Liu, H.T., Lin, Y.C., Kuan, Y.C., *et al.* (2016) Intranasal Corticosteroidtherapy in the Treatment of Obstructive Sleep Apnea: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *American Journal of Rhinology & Allergy*, **30**, 215-221. <https://doi.org/10.2500/ajra.2016.30.4305>
- [66] Winslow, D.H., Bowden, C.H., Di Donato, K.P., *et al.* (2012) A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of an Oral, Extended-Release Formulation of Phentermine/Topiramate for the Treatment of Obstructive Sleep Apnea in Obese Adults. *Sleep*, **35**, 1529-1539. <https://doi.org/10.5665/sleep.2204>
- [67] 赵娜, 鲁海平. 低温等离子手术治疗儿童阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征疗效分析[J]. 中国临床医生杂志, 2021, 49(1): 111-114.
- [68] McEvoy, R.D., Antic, N.A., Heeley, E., Luo, Y., Ou, Q., Zhang, X., *et al.* (2016) CPAP for Prevention of Cardiovascular Events in Obstructive Sleepapnea. *The New England Journal of Medicine*, **375**, 919-931.
- [69] Carter, L.P., Henningfield, J.E., Wang, Y.G., *et al.* (2018) A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Study to Evaluate the Human Abuse Liability of Solriamfetol, a Selective Dopamine and Norepinephrine Reuptake Inhibitor. *Journal of Psychopharmacology*, **32**, 1351-1361. <https://doi.org/10.1177/0269881118796814>
- [70] Abad, V.C. and Guillemainault, C. (2018) Solriamfetol for the Treatment of Daytime Sleepiness in Obstructive Sleep Apnea. *Expert Review of Respiratory Medicine*, **12**, 1007-1019. <https://doi.org/10.1080/17476348.2018.1541742>