



DOI: 10.11817/j.issn.1672-7347.2024.240252

阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征临床分型的研究进展

高丽^{1,2,3,4}, 彭雅婷^{1,2,3,4}, 欧阳若芸^{1,2,3,4}

(1. 中南大学湘雅二医院呼吸与危重症医学科, 长沙 410011; 2. 中南大学呼吸疾病研究所, 长沙 410011;
3. 湖南省呼吸与危重症疾病临床医学研究中心, 长沙 410011; 4. 湖南省呼吸疾病诊疗中心, 长沙 410011)

[摘要] 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(obstructive sleep apnea hypopnea syndrome, OSAHS)是一种常见的睡眠呼吸疾病,具有一定的异质性,而目前的诊断和治疗并未充分考虑该特性。本文回顾分析了OSAHS在临床特征分型、合并症分型、多导睡眠图(polysomnography, PSG)参数分型及其他角度分型的研究进展。现有研究在临床特征分型中确定了常见亚型,合并症分型明确了不同亚群特点;借助PSG所提供的丰富信息,优化了OSAHS的分类方式;多角度聚类则从多维度提供精准治疗依据。这些研究加深了对OSAHS异质性的理解,但仍存在亚型分组差异大、替代疗法证据不足等问题,未来应聚焦寻找生物标志物和探究病理生理机制,推动精准治疗发展。

[关键词] 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征; 疾病异质性; 聚类分析; 亚型分类; 个体化治疗

Research progress on the clinical subtyping of obstructive sleep apnea hypopnea syndrome

GAO Li^{1,2,3,4}, PENG Yating^{1,2,3,4}, OUYANG Ruoyun^{1,2,3,4}

(1. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Second Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410011; 2. Research Institute of Respiratory Diseases, Central South University, Changsha 410011;
3. Hunan Clinical Research Center for Respiratory and Critical Diseases, Changsha 410011;
4. Diagnosis and Treatment Center of Respiratory Disease in Hunan Province, Changsha 410011, China)

ABSTRACT

Obstructive sleep apnea hypopnea syndrome (OSAHS) is a common sleep-disordered breathing condition that exhibits a notable degree of heterogeneity, a feature not fully considered in current diagnostic and therapeutic strategies. This article reviews and analyzes research progress in the subtyping of OSAHS from multiple perspectives, including clinical feature-based subtyping, comorbidity-based subtyping, polysomnography

收稿日期(Date of reception): 2024-04-15

第一作者(First author): 高丽, Email: 238211030@csu.edu.cn, ORCID: 0009-0002-1534-7253

通信作者(Corresponding author): 彭雅婷, Email: pengyating2011@csu.edu.cn, ORCID: 0000-0003-2345-4059

基金项目(Foundation item): 国家自然科学基金(81970086)。This work was supported by the National Natural Science Foundation, China (81970086).

开放获取(Open access): 本文遵循知识共享许可协议,允许第三方用户按照署名-非商业性使用-禁止演绎4.0(CC BY-NC-ND 4.0)的方式,在任何媒介以任何形式复制、传播本作品(<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)。

(PSG) parameter-based subtyping, and other classification approaches. Existing studies have identified common subtypes based on clinical features and clarified the characteristics of different subgroups in comorbidity-based classifications; the rich data provided by PSG have helped optimize the classification of OSAHS; and multi-dimensional clustering has provided a more precise basis for individualized treatment. Although these studies have deepened the understanding of the heterogeneity of OSAHS, challenges such as significant differences among subtypes and insufficient evidence for alternative therapies remain. Future research should focus on identifying biomarkers and elucidating the underlying pathophysiological mechanisms to advance the development of precision treatments.

KEY WORDS

obstructive sleep apnea hypopnea syndrome; disease heterogeneity; cluster analysis; subtyping; individualized treatment

阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(obstructive sleep apnea hypopnea syndrome, OSAHS)是一种常见的睡眠呼吸障碍性疾病,其临床表现复杂,即便是疾病严重程度相同的OSAHS患者,临床表现也可能不同。肥胖、睡眠时打鼾、白天嗜睡、中老年男性是OSAHS典型的临床特征和人口学特点,容易识别和诊断,而症状不典型的OSAHS患者易被忽视和漏诊^[1]。OSAHS可累及心、肺、肾等多个器官,造成严重的并发症,影响患者预后^[2]。呼吸暂停低通气指数(apnea-hypopnea index, AHI)仅能反映OSAHS的严重程度,并不能反映疾病的异质性和预后。目前临床上多采用持续气道正压通气(continuous positive airway pressure, CPAP)治疗OSAHS,但存在患者依从性差和个体治疗反应不同等问题。因此,对OSAHS患者进行临床分型将有助于对不同临床表现和合并症的患者开展更精准的个体化治疗。

聚类分析是症状与体征、人口统计学、治疗反应等有临床意义的指标的单一或组合分析模式,将具有相似特征的人群聚集,从而确定OSAHS独特的患者亚型^[3],这可能有利于OSAHS患者的早期识别和诊断,以实现个体化的疾病评估和治疗。近10年来,众多国内外学者应用聚类分析的方法,在OSAHS人群中开展了基于临床特征、并发症、人口统计学、多导睡眠图(polysomnography, PSG)等特征的一系列亚型分型分析,目的是更好地理解OSAHS的异质性和实施个体化治疗。本文主要回顾近年来基于OSAHS异质性的分型研究,了解不同OSAHS集群的临床特点、病理生理特点,为寻求个体化治疗提供参考依据。

1 基于OSAHS临床症状的主要分型

最早的多中心聚类分析研究是在冰岛进行的。Ye等^[4]首次根据OSAHS患者症状与合并症的组合进行聚类分析,将冰岛睡眠呼吸暂停队列822例中重度OSAHS患者分为3个集群:1)睡眠障碍组(32.7%),表现为失眠症状,包括夜间入睡困难、过早醒来和难以入睡;更频繁地使用催眠药物;其他夜间症状也很突出,如大量出汗、憋醒、不安、不安腿综合征。2)轻微症状组(24.7%),症状最轻,但合并高血压、糖尿病和心血管疾病的概率最高。3)日间过度嗜睡组(42.6%),常表现出典型的OSAHS症状,如夜间呼吸暂停、打鼾、白天嗜睡,合并高血压和心血管疾病的概率最低。轻微症状组因症状最轻,故容易导致漏诊,但发生并发症的概率最高,因此临床中应重视症状轻微且不典型患者的预防和治疗。相较于根据AHI等指标评估的效果,根据症状和合并症的组合进行临床分型,能更为全面地了解OSAHS的临床异质性。

后续有多名学者在冰岛睡眠呼吸暂停队列研究基础上进行了补充和验证。Keenan等^[5]在一项国际多种族队列研究中验证并扩展了冰岛的集群,确定了5个集群,其中3个集群与冰岛研究的集群相似,新增的2个集群为上呼吸道症状为主组和上呼吸道症状伴嗜睡组。这5个集群患者在人口统计学和AHI方面存在差异,但均为中年、肥胖和严重OSAHS患者。一项加拿大多中心研究^[6]使用潜在分类分析确定的4种症状亚型中,3种与既往研究报道相似,而发现的1种新亚型则被定义为过度嗜睡伴睡眠障碍组。该研究还评估了亚型与神经认知功能的关系。

大部分研究纳入的研究对象是中重度OSAHS患

者。Morris 等^[7]最先研究轻度 OSAHS 患者(AHI 为 5~15 次/min)的临床分型,结果提示轻度 OSAHS 患者的症状亚型与既往研究发现的中重度 OSAHS 患者的症状亚型无显著差异,并在冰岛研究的基础上新增了中度嗜睡组。这项研究还发现不同症状亚型之间存在显著的性别差异,即女性更有可能发展为睡眠障碍亚型和过度嗜睡亚型,男性更可能发展为中度嗜睡亚型。

国外有不少研究报道了不同临床症状与心血管合并症之间的关联。Mazzotti 等^[8]评估了临床亚型与总体心血管疾病及其组成部分(如冠心病、心力衰竭和中风)患病率之间的关联,其通过睡眠心脏健康研究机构确定的 4 种症状亚型与 Morris 等^[7]研究一致。与其他亚型相比,过度嗜睡亚型患者发生心力衰竭的风险增加 3 倍以上,罹患其他心血管疾病的风险也更高。Labarca 等^[9]在南美洲的西班牙裔人群中验证了先前 2 个聚类分析^[5,8]的重复性,其中过度嗜睡组患者发生心血管死亡的风险增加。Gao 等^[10]研究发现过度嗜睡组患者发生心血管疾病的风险最高,而轻微症状组风险最低。上述研究中,过度嗜睡组患者都表现出较高的心血管合并症或死亡风险,而轻微症状组发生心血管合并症的风险不高,甚至在组间是最低的,这与 Ye 等^[4]研究结果存在矛盾。一项法国卢瓦尔河睡眠队列研究^[11]确定了与既往研究^[7-8]相同的 4 种症状亚型,但有所不同的是,这项研究发现症状亚型与不良心血管事件的发生无关,而患者缺氧情况与心血管疾病的患病风险相关。

目前国内也有关于 OSAHS 患者的临床聚类分析研究。汤思等^[12]在国内最早进行 OSAHS 亚型分析,研究发现 3 个不同的聚类:日间嗜睡组、夜间失眠组和轻微症状组。这项研究呈现出与 Ye 等^[4]研究类似的分组,并且轻微症状组也更容易发生高血压、冠心病、心律失常、慢性阻塞性肺疾病、胃食管反流等相关合并症。戴璐等^[13]研究得出了类似的临床分型,除临床特征外,还比较了不同分组间低觉醒阈的情况,发现睡眠紊乱组和轻微症状组中约 50% 的患者存在低觉醒阈,日间嗜睡组存在低觉醒阈患者的比例最低。郭开达等^[14]研究发现 4 个不同的聚类:夜间呼吸中断组、日间嗜睡组、失眠及记忆力下降组以及轻微症状组。其中,夜间呼吸中断组男性比例最高,肥胖程度最严重,AHI、氧饱和度指数最高,合并症少,这与 OSAHS 患者的典型表现相符;失眠及记忆力下降组女性比例最高、年龄最大、合并症多,存在认知功能受损。该研究首次将 OSAHS

患者常见的认知功能损伤特征纳入聚类分析,并提示临床中需要更多地关注女性 OSAHS 患者。

邱健等^[15]将 OSAHS 患者的临床症状分为 4 个亚型:呼吸中断伴白日嗜睡组、轻微症状组、日间功能严重受损组和失眠组。该团队还分析了不同临床亚型首次 CPAP 治疗前的睡眠特征和对首次 CPAP 治疗反应的差异,发现日间嗜睡患者在接受长期 CPAP 治疗中具有更好的依从性和治疗效果,失眠患者接受 CPAP 治疗后仅有部分症状改善,且 CPAP 治疗的依从性降低。Saaresranta 等^[16]研究发现日间过度嗜睡表型患者 CPAP 使用率更高,依从性较好。

OSAHS 可发生于整个生命周期内,高峰期发生在幼儿期和中老年期。北京儿童医院睡眠中心对 3~14 岁 OSAHS 儿童开展睡眠障碍问卷调查,根据 OSAHS 的症状和并发症,经聚类分析确定了 3 个不同的群组:夜间打鼾和白天嗜睡组、多动组以及最少症状组^[17]。肥胖伴腺样体和扁桃体肥大是儿童发生 OSAHS 的主要危险因素,这类儿童应优先行多导睡眠监测筛查。儿童患者最常见的损害是神经认知功能障碍和行为异常,与成人患者相比,儿童患者发生心血管和代谢类疾病的概率较低^[18]。预防肥胖是降低儿童 OSAHS 发病率的有效手段之一,腺样体扁桃体切除术是治疗儿童 OSAHS 合并腺样体扁桃体肥大的主要手术治疗方法^[19]。

尽管检查的队列、每个聚类分析纳入的参数、计算方法等存在显著差异,但每项研究都确定了 3~5 种 OSAHS 亚型分组,其中最为一致的临床亚型分组是睡眠紊乱组、日间嗜睡组和轻微症状组。各亚型存在显著异质性,这将有助于评估病情及指导个体化治疗。睡眠紊乱组 CPAP 使用依从性较差,对于 CPAP 不耐受或轻中度 OSAHS 患者,可考虑使用口腔矫治器,其总体治疗效果与 CPAP 接近^[20]。Alessi 等^[21]研究发现在睡眠教练的监督和指导下,将认知行为疗法治疗失眠与 CPAP 依从性计划相结合的干预措施可改善 OSAHS 失眠患者的睡眠质量和 CPAP 使用依从性。白天嗜睡组患者 CPAP 使用依从性良好,在长期 CPAP 治疗中可获得较好的治疗效果,坚持 CPAP 治疗与降低 OSAHS 患者心脑血管不良事件风险相关,并且是 OSAHS 患者心血管疾病二级预防的关键因素^[22]。轻微症状组患者症状轻微,但易合并严重并发症,在 OSAHS 的初筛和诊断过程中应高度重视,而这类患者也可以实施减肥和锻炼等措施进行治疗^[23]。OSAHS 临床分型的聚类分析研究见表 1。

表1 OSAHS临床分型的聚类分析研究

Table 1 Cluster analyses on clinical subtypes of OSAHS

作者	发表期刊	年份	研究规模/例	研究人群	研究参数	集群
Ye 等 ^[4]	<i>European Respiratory Journal</i>	2014	822	冰岛睡眠呼吸暂停队列	不同症状和合并症的组合	睡眠障碍组、轻微症状组、日间过度嗜睡组
Keenan 等 ^[5]	<i>Sleep</i>	2018	972	全球跨学科联盟队列研究	人口统计学、种族、睡眠相关症状、合并症和药物	睡眠障碍组、轻微症状组、日间过度嗜睡组、上呼吸道症状为主组、上呼吸道症状伴嗜睡组
Allen 等 ^[6]	<i>Sleep Medicine</i>	2020	1 499	加拿大 SAHS 数据库	人口统计学、病史、生活方式合并症、药物、家族史、睡眠时间表、睡眠相关症状	睡眠障碍组、轻微症状组、日间过度嗜睡组；新亚型：过度嗜睡伴睡眠障碍组
Morris 等 ^[7]	<i>Sleep Medicine</i>	2021	1 718	睡眠心脏健康研究	13 种症状	睡眠障碍组、轻微症状组、过度嗜睡组、中度嗜睡组
Mazzotti 等 ^[8]	<i>American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine</i>	2019	1 207	睡眠心脏健康研究	14 种症状和 ESS 评分	睡眠障碍组、轻微症状组、过度嗜睡组、中度嗜睡组
Labarca 等 ^[9]	<i>Chest</i>	2021	780	南美洲中重度 OSAHS 队列	社会人口学特征、烟草和乙醇使用、合并症和药物	睡眠障碍组、轻微症状组、过度嗜睡组、中度嗜睡组
Gao 等 ^[10]	<i>Clinical Cardiology</i>	2023	1 483	北京安贞医院睡眠中心	症状、ESS 评分	轻微症状组、过度嗜睡组、中度嗜睡组、中度嗜睡伴睡眠紊乱组
Trzepizur 等 ^[11]	<i>American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine</i>	2022	5 358	卢瓦尔河睡眠队列	年龄、性别、吸烟状况、体重指数、合并症、睡眠研究类型、睡眠研究地点和药物	睡眠障碍组、轻微症状组、过度嗜睡组、中度嗜睡组
汤思等 ^[12]	中华医学杂志	2016	1 008	湖北人民医院	症状、ESS 评分以及合并症	日间嗜睡组、夜间失眠组、轻微症状组
戴璐等 ^[13]	国际呼吸杂志	2022	154	北京协和医院	20 种临床症状、6 种合并症以及 2 种量表	日间嗜睡组、睡眠紊乱组、轻微症状组
郭开达等 ^[14]	中华医学杂志	2019	2 592	苏州大学附属第二医院	16 种症状、7 种合并症和 3 种量表	夜间呼吸中断组、日间嗜睡组、失眠及记忆力下降组、轻微症状组
邱健等 ^[15]	中国全科医学	2021	491	唐都医院	22 种临床症状	呼吸中断伴白日嗜睡组、症状轻微组、日间功能严重受损组、合并失眠组

OSAHS：阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征；ESS：Epworth 嗜睡量表。

2 基于合并症的主要分型

OSAHS 与包括代谢性疾病、心血管疾病、肾疾病、肺疾病和神经精神疾病在内的合并症有关。

OSAHS 是许多合并症的独立危险因素，且最近有证据^[2]表明部分合并症可能促进 OSAHS 的发展。因此，OSAHS 与合并症或存在双向关系。

Testelmans 等^[24]根据 10 个临床重要合并症对

7 110例连续进行CPAP治疗的中重度OSAHS患者进行聚类分析,确定了9个亚群,并基于高共病发生率来确定集群名称,这些疾病分别是贫血、肾功能不全、限制性肺病、糖尿病、肥胖合并抑郁、阻塞性肺疾病、肥胖合并高血压、高血压合并血脂异常,以及合并症最少的集群。OSAHS患者合并症患病率较高,超过94%的患者有1种或多种合并症,而高血压、血脂异常、肥胖、严重抑郁和阻塞性肺疾病是最常见的5种合并症。不同的合并症群在心血管风险、CPAP依从性和生存情况方面存在差异。Vavougiou等^[25]开展的合并症亚型分析表明:年龄大、体重指数高、白天氧饱和度低、高血压与亚型患共病风险增高独立相关,合并症患病率随着OSAHS严重程度的增加而增高,在选择OSAHS治疗方案时需要考虑这些因素。Labarca等^[26]针对智利中重度OSAHS患者的研究发现:有症状和主要合并症组患者死亡率最高,与年龄、2型糖尿病和冠状动脉疾病有关。这提示早期识别有特殊风险的患者群体有助于改善预后,降低死亡率,而CPAP则是一种降低全因死亡和心血管死亡风险的有效治疗方法^[27]。

Romero-Peralta等^[28]发现了1个新的集群——有情绪障碍的OSAHS女性群体,具有很强的代表性:无肥胖,症状较轻,年龄偏大,有焦虑抑郁的相关共病。OSAHS女性患者年龄偏大,绝经后女性的OSAHS患病率增高,这可能与绝经后性激素水平降低有关^[29]。女性易表现出特定的OSAHS表型,较少主诉打鼾或目睹呼吸暂停,更容易表现为晨起头痛、疲劳、记忆障碍、失眠、焦虑、抑郁等非典型症状^[30],而具有不典型症状患者被转诊或诊断的概率较低,因而容易漏诊、误诊。已有证据支持可使用激素替代疗法治疗OSAHS,雌激素-雌激素受体 α 轴是OSAHS潜在的治疗靶点,特别适用于绝经后女性患者^[31]。

Te等^[32]研究发现OSAHS与上述合并症之间的关联性在女性和诊断年龄较小的患者中更强,进一步提示需要重视不典型群体的症状表现。在既往研究^[25-26]中,年龄大与患共病风险和死亡风险相关,这些结果提示对OSAHS患者进行全面评估十分必要。早期识别高危合并症群体的特殊风险,有利于实施个体化治疗和早期干预。

3 基于PSG参数的主要分型

PSG是诊断睡眠相关呼吸障碍的金标准,通过收集脑电图、眼电图、肌电图、心电图和脉搏血氧饱和度等生理参数,可有效评估睡眠障碍的潜在原

因^[33]。AHI多用于定义和分类OSAHS的严重程度,而常规PSG则包括多项评估OSAHS严重程度的参数。国外不少研究根据PSG参数对OSAHS患者进行优化分类,这种分类方法能够更为恰当地反映OSAHS的异质性及其可能涉及的多种病理生理过程。

Joosten等^[34]根据PSG中易被影响的睡眠阶段和体位对轻中度OSAHS患者进行分类,确定分组为:以快速眼动(rapid eye movement, REM)为主组,非快速眼动(non-rapid eye movement, NREM)为主组,仰卧位为主组,以及间歇性呼吸暂停组。轻中度OSAHS患者则表现出不同的PSG表型。Gasa等^[35]利用常规PSG参数信息优化OSAHS分类,确定了3种PSG表型:仰卧和阻塞性呼吸暂停为主表型,中枢、快速眼动和短低通气为主表型,以及睡眠开始后严重低氧负荷和较多觉醒表型。这些表型与经典的OSAHS严重程度分类不完全一致。

睡眠阶段的分布可用于OSAHS的分类评估,其中以REM期为主的OSAHS即REM-OSA研究最多。REM-OSA在女性和轻度患者中更为普遍^[36],且夜间平均氧饱和度值和最低氧饱和度值较高^[37],容易发生高血压和代谢综合征^[38]。有研究^[39]将PSG模式与潜在的生理差异相联系,发现NREM-OSA患者在NREM睡眠中环路增益较高,REM-OSA患者在REM睡眠中气道塌陷程度加重。在治疗方面,REM-OSA患者CPAP依从性较差,这是因为清晨阶段覆盖更长的REM睡眠时间,而目前推荐使用的CPAP时间不够长,不足以覆盖清晨阶段^[40]。

体位性阻塞性睡眠呼吸暂停(position obstructive sleep apnea, POSA)是OSAHS的常见PSG亚型,其中仰卧位与更多的呼吸事件和氧饱和度降低事件相关^[41]。POSA的严重程度取决于非仰卧位和仰卧位AHI以及仰卧位的时间,有研究者^[42]发现佩戴PSG仪会导致仰卧睡姿比例增高,从而高估OSAHS严重程度,尤其是POSA患者。体位疗法是睡眠中避免仰卧姿势的一种治疗方法,对于未接受CPAP治疗的POSA患者有重要价值^[43]。

基于大量PSG参数的表型分析为患者的风险评估提供了可靠的信息。Zinchuk等^[44]利用美国一项退伍军人队列的常规PSG参数确定了7个患者亚组,其中周期性肢体运动、低通气和缺氧、联合重度表型合并不良心血管结局的风险显著增高。与常规的OSAHS严重程度分类相比,常规的PSG分型可以捕捉不良心血管结局的风险。有研究^[45]发现低通气和缺氧表型、周期性肢体运动表型可独立预测2型糖尿病的风险,而常规OSAHS严重程度分类往往会忽略这些风险。Kim等^[46]研究发现:不良睡眠和周期性肢体

运动表型、缺氧表型的心脑血管死亡风险显著增高, 基于AHI严重程度的常规OSAHS分类提示心血管或脑血管死亡率无显著差异, 而PSG分类则提示存在显著差异。

Wei等^[47]应用包括总睡眠时间、入睡潜伏期和入睡后觉醒3个睡眠知觉变量和睡眠质量变量在内的聚类分析发现, OSAHS患者亚组具有不同的睡眠知觉和睡眠质量模式, 这可能有助于临床进一步了解OSAHS睡眠知觉的特征, 为个体化治疗提供线索。Cheng等^[48]鉴定出3种病理性类型集群, 分别以高塌陷性/环增益、低觉醒阈值和低代偿为特征。每个病理类型组都表现出不同的PSG特征和临床症状: 高塌陷性/环增益型组患者的体重指数最高, 氧饱和度下降最多; 低代偿型组嗜睡症状较少, 糖尿病发生率较低; 睡眠障碍症状与低觉醒阈值群相关; 过度嗜睡症状与高折叠性/环路增益群相关。这项研究证实了症状、类型和疾病预后之间存在联系。

4 临床差异性显著的分型/多角度聚类

在研究OSAHS的异质性时, 引入其他不同的聚类变量会产生不同的分型结果, 各分型之间的病理机制和治疗反应均不同, 根据患者的临床表型制定治疗方案可能提高OSAHS的治疗效果。

Ferreira-Santos等^[49]、Gagnadoux等^[50]研究纳入人口学、体格检查、临床症状和合并症特征等方面的临床参数进行聚类分析。Ferreira-Santos等^[49]收集葡萄牙北部地区数据进行分析, 并得到3个集群: 1) 中年男性, 目睹呼吸暂停和高乙醇摄入; 2) 中年女性, 颈围增加, 晨起头痛, 睡眠不能修复; 3) 肥胖老年男性, 颈围增加, 目睹呼吸暂停和乙醇摄入。Gagnadoux等^[50]研究发现5种不同OSAHS表型的CPAP治疗效果存在显著差异, 表现为较高体重指数和严重日间嗜睡症状的患者经CPAP治疗后症状改善最为显著。李飞燕等^[51]、Venkatnarayan等^[52]纳入人口学、人体测量学、PSG特征、症状、合并症等方面的临床参数进行聚类分析。这2项研究的PSG特征侧重点有所不同, 李飞燕等^[51]主要研究的睡眠参数有AHI、最低血氧饱和度、最长呼吸暂停时间、微觉醒次数; Venkatnarayan等^[52]主要研究的睡眠参数有AHI、位置指数、睡眠分期和低血氧饱和度; 研究发现各亚型均存在明显的异质性, 并需要开展更大样本量和更多参数评估的研究, 为表征不同表型和个体化OSAHS管理提供依据。

结合多个维度的数据进行聚类分析, 对实现不同亚型的精准治疗具有重要的推动作用。Kim等^[53]结

合头颅面部特征、睡眠呼吸模式、症状特征等多个维度的数据来表征OSAHS表型, 确定了3个集群: 非颅面表型、颅面骨骼表型和复杂表型。相较于普通的临床特征, 从多角度聚类的3种OSAHS表型可以为精确治疗决策提供依据, 包括颅面骨骼干预。对于具有特殊颅面骨骼结构的患者, 使用口腔矫治器治疗往往能获得较好的效果。Zhang等^[54]通过对OSAHS患者的症状、睡眠结构、呼吸参数、CPAP反应等多方面表现进行综合评估, 发现3种表型的高血压代谢综合征患病率、日间血气参数、CPAP反应均存在差异。这2项研究^[53-54]均发现颅面受限与更严重的表型相关联。这些研究发现彰显了将多种疾病特征整合到表型分型中以更好地理解OSAHS临床特征的必要性。

5 结 语

由于各项研究侧重的方向、患者的临床特征和合并症、纳入的变量以及计算方法均有不同, OSAHS亚型分组结果也存在差异, 但无疑都加深了对OSAHS异质性的认识和理解, 为CPAP替代疗法的应用奠定基础, 推动了个体化治疗的发展。过度嗜睡和顽固性高血压患者推荐CPAP治疗; 无症状或症状轻微、肥胖或超重患者推荐行为措施干预治疗, 如减肥和改变生活方式^[23]。下颌前移装置、体位疗法和舌下神经刺激是新兴的个体化替代疗法, 但仍需要强有力的科学证据来佐证^[55]。基于患者症状表现的亚型分类是实现个体化治疗的关键, 寻找有治疗反应的生物标志物和探讨OSAHS复杂的病理生理学机制是个体化治疗的核心, 将这些因素联合起来以全面评估患者状况, 可以为OSAHS的精准治疗和预后管理提供更多证据。

作者贡献声明: 高丽 论文选题、撰写及修改; 彭雅婷 论文选题、指导及修改; 欧阳若芸 论文指导。所有作者阅读并同意最终的文本。

利益冲突声明: 作者声称无任何利益冲突。

参考文献

- [1] Read N, Jennings C, Hare A. Obstructive sleep apnoea-hypopnoea syndrome[J]. *Emerg Top Life Sci*, 2023, 7(5): 467-476. <https://doi.org/10.1042/ETLS20180939>.
- [2] Gleeson M, McNicholas WT. Bidirectional relationships of comorbidity with obstructive sleep apnoea[J]. *Eur Respir Rev*, 2022, 31(164): 210256. <https://doi.org/10.1183/16000617.20256-2021>.

- [3] Zinchuk AV, Gentry MJ, Concato J, et al. Phenotypes in obstructive sleep apnea: a definition, examples and evolution of approaches[J]. *Sleep Med Rev*, 2017, 35: 113-123. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2016.10.002>.
- [4] Ye LC, Pien GW, Ratcliffe SJ, et al. The different clinical faces of obstructive sleep apnoea: a cluster analysis[J]. *Eur Respir J*, 2014, 44(6): 1600-1607. <https://doi.org/10.1183/09031936.00032314>.
- [5] Keenan BT, Kim J, Singh B, et al. Recognizable clinical subtypes of obstructive sleep apnea across international sleep centers: a cluster analysis[J]. *Sleep*, 2018, 41(3): zsx214. <https://doi.org/10.1093/sleep/zsx214>.
- [6] Allen AH, Beaudin AE, Fox N, et al. Symptom subtypes and cognitive function in a clinic-based OSA cohort: a multi-centre Canadian study[J]. *Sleep Med*, 2020, 74: 92-98. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2020.05.001>.
- [7] Morris JL, Mazzotti DR, Gottlieb DJ, et al. Sex differences within symptom subtypes of mild obstructive sleep apnea[J]. *Sleep Med*, 2021, 84: 253-258. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2021.06.001>.
- [8] Mazzotti DR, Keenan BT, Lim DC, et al. Symptom subtypes of obstructive sleep apnea predict incidence of cardiovascular outcomes[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2019, 200(4): 493-506. <https://doi.org/10.1164/rccm.201808-1509OC>.
- [9] Labarca G, Dreyse J, Salas C, et al. A validation study of four different cluster analyses of OSA and the incidence of cardiovascular mortality in a hispanic population[J]. *Chest*, 2021, 160(6): 2266-2274. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2021.06.047>.
- [10] Gao Y, Guo Y, Dong J, et al. Differences in the prevalence of cardiovascular and metabolic diseases coinciding with clinical subtypes of obstructive sleep apnea[J]. *Clin Cardiol*, 2023, 46(1): 92-99. <https://doi.org/10.1002/clc.23941>.
- [11] Trzepizur W, Blanchard M, Ganem T, et al. Sleep apnea-specific hypoxic burden, symptom subtypes, and risk of cardiovascular events and all-cause mortality[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2022, 205(1): 108-117. <https://doi.org/10.1164/rccm.202105-1274OC>.
- [12] 汤思, 周秀芳, 胡克, 等. 中重度阻塞性睡眠呼吸暂停综合征临床表现的聚类分析及其意义[J]. *中华医学杂志*, 2016, 96(30): 2375-2379. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2016.30.003>.
TANG Si, ZHOU Xiufang, HU Ke, et al. Cluster analysis of the clinical presentations in patients with moderate-to-severe obstructive sleep apnea syndrome and its significance[J]. *National Medical Journal of China*, 2016, 96(30): 2375-2379. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2016.30.003>.
- [13] 戴璐, 黄蓉, 罗金梅, 等. 阻塞性睡眠呼吸暂停临床亚型的聚类分析及组间低觉醒阈情况差异[J]. *国际呼吸杂志*, 2022, 42(9): 672-678. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn131368-20220215-00097>.
DAI Lu, HUANG Rong, LUO Jinmei, et al. Cluster analysis of clinical subtypes of obstructive sleep apnea and the difference of low arousal threshold between groups [J]. *International Journal of Respiration*, 2022, 42(9): 672-678. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn131368-20220215-00097>.
- [14] 郭开达, 王婧, 李宁真, 等. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者临床亚型的聚类分析及意义[J]. *中华医学杂志*, 2019, 99(28): 2176-2181. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2019.28.005>.
GUO Kaida, WANG Jing, LI Ningzhen, et al. Cluster analysis and significance of clinical subtypes in patients with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome [J]. *National Medical Journal of China*, 2019, 99(28): 2176-2181. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2019.28.005>.
- [15] 邱健, 程金湘, 任佳封, 等. 阻塞性睡眠呼吸暂停临床亚型的潜在类别以及对不同类别首次持续气道正压通气治疗反应的分析研究[J]. *中国全科医学*, 2021, 24(14): 1745-1751. <https://doi.org/10.12114/j.issn.1007-9572.2021.00.161>.
QIU Jian, CHENG Jinxiang, REN Jiafeng, et al. Potential categories of clinical subtypes of obstructive sleep apnea and an analysis of the response to the first continuous positive airway pressure treatment for different categories[J]. *Chinese General Practice*, 2021, 24(14): 1745-1751. <https://doi.org/10.12114/j.issn.1007-9572.2021.00.161>.
- [16] Saareanta T, Hedner J, Bonsignore MR, et al. Clinical phenotypes and comorbidity in European sleep apnoea patients [J/OL]. *PLoS One*, 2016, 11(10): e0163439[2024-03-16]. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0163439>.
- [17] Wu Y, Feng G, Xu Z, et al. Identification of different clinical faces of obstructive sleep apnea in children[J]. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2019, 127: 109621. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2019.109621>.
- [18] Amadeo A, de Sanctis L, Olmo Arroyo J, et al. Obesity and obstructive sleep apnea in children[J]. *Arch Pediatr*, 2017, 24(Suppl 1): S34-S38. <https://doi.org/10.1016/j.arcped.2016.09.003>.
- [19] Di Filippo P, Orlandi G, Neri G, et al. Effect of tonsillectomy in a child with obesity and obstructive sleep apnea: a case report and review of the literature[J]. *Front Pediatr*, 2023, 10: 1101267. <https://doi.org/10.3389/fped.2022.1101267>.
- [20] Yeghiazarians Y, Jneid H, Tietjens JR, et al. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease: a scientific statement from the American heart association[J/OL]. *Circulation*, 2021, 144(3): e56-e67 [2024-01-10]. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000988>.
- [21] Alessi CA, Fung CH, Dzierzewski JM, et al. Randomized controlled trial of an integrated approach to treating insomnia and improving the use of positive airway pressure therapy in veterans with comorbid insomnia disorder and obstructive sleep apnea[J]. *Sleep*, 2021, 44(4): zsa235. <https://doi.org/10.1093/sleep/zsa235>.
- [22] Sánchez-de-la-Torre M, Gracia-Lavedan E, Benitez ID, et al. Adherence to CPAP treatment and the risk of recurrent cardiovascular events: a meta-analysis[J]. *JAMA*, 2023, 330(13): 1255-1265. <https://doi.org/10.1001/jama.2023.17465>.
- [23] Gottlieb DJ, Punjabi NM. Diagnosis and management of obstructive sleep apnea: a review[J]. *JAMA*, 2020, 323(14): 1389-1400. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.3514>.

- [24] Testelmans D, Spruit MA, Vrijsen B, et al. Comorbidity clusters in patients with moderate-to-severe OSA[J]. *Sleep Breath*, 2022, 26(1): 195-204. <https://doi.org/10.1007/s11325-021-02390-4>.
- [25] Vavougiou GD, George GD, Pastaka C, et al. Phenotypes of comorbidity in OSAS patients: combining categorical principal component analysis with cluster analysis[J]. *J Sleep Res*, 2016, 25(1): 31-38. <https://doi.org/10.1111/jsr.12344>.
- [26] Labarca G, Dreyse J, Salas C, et al. A clinic-based cluster analysis in patients with moderate-severe obstructive sleep apnea (OSA) in Chile[J]. *Sleep Med*, 2020, 73: 16-22. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2020.04.001>.
- [27] Jennum P, Tønnesen P, Ibsen R, et al. Obstructive sleep apnea: effect of comorbidities and positive airway pressure on all-cause mortality[J]. *Sleep Med*, 2017, 36: 62-66. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2017.04.018>.
- [28] Romero-Peralta S, García-Rio F, Resano Barrio P, et al. Defining the heterogeneity of sleep apnea syndrome: a cluster analysis with implications for patient management[J]. *Arch Bronconeumol*, 2022, 58(2): 125-134. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2021.02.022>.
- [29] Sigurðardóttir ES, Gíslason T, Benediksdóttir B, et al. Female sex hormones and symptoms of obstructive sleep apnea in European women of a population-based cohort[J/OL]. *PLoS One*, 2022, 17(6): e0269569[2024-03-16]. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0269569>.
- [30] Romero-Peralta S, Garcia-Rio F, Resano Barrio P, et al. Defining the profile of obstructive sleep apnea in women compared to men[J]. *J Womens Health*, 2022, 31(12): 1782-1790. <https://doi.org/10.1089/jwh.2021.0659>.
- [31] O'Halloran KD, Lewis P, McDonald F. Sex, stress and sleep apnoea: decreased susceptibility to upper airway muscle dysfunction following intermittent hypoxia in females[J]. *Respir Physiol Neurobiol*, 2017, 245: 76-82. <https://doi.org/10.1016/j.resp.2016.11.009>.
- [32] Te TT, Keenan BT, Veatch OJ, et al. Identifying clusters of patient comorbidities associated with obstructive sleep apnea using electronic health records[J]. *J Clin Sleep Med*, 2024, 20(4): 521-533. <https://doi.org/10.5664/jcsm.10930>.
- [33] Jafari B, Mohsenin V. Polysomnography[J]. *Clin Chest Med*, 2010, 31(2): 287-297. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2010.02.005>.
- [34] Joosten SA, Hamza K, Sands S, et al. Phenotypes of patients with mild to moderate obstructive sleep apnoea as confirmed by cluster analysis[J]. *Respirology*, 2012, 17(1): 99-107. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1843.2011.02037.x>.
- [35] Gasa M, Salord N, Fontanilles E, et al. Polysomnographic phenotypes of obstructive sleep apnea in a real-life cohort: a pathophysiological approach[J]. *Arch Bronconeumol*, 2023, 59(10): 638-644. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2023.07.007>.
- [36] Sattaratpajit N, Kulalert P, Wongpradit W. Characteristics of rapid eye movement-related obstructive sleep apnea in Thai patients[J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 11360. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-13382-z>.
- [37] Yön Mİ, Köktürk O. Is NREM-predominant obstructive sleep apnea syndrome a different clinical entity?[J]. *Turk J Med Sci*, 2018, 48(5): 967-972. <https://doi.org/10.3906/sag-1802-8>.
- [38] Mano M, Nomura A, Hori R, et al. Association between rapid eye movement obstructive sleep apnea and metabolic syndrome in a Japanese population[J]. *Intern Med*, 2023, 62(13): 1907-1913. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.0336-22>.
- [39] Joosten SA, Landry SA, Wong AM, et al. Assessing the physiologic endotypes responsible for REM- and NREM-based OSA[J]. *Chest*, 2021, 159(5): 1998-2007. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.10.080>.
- [40] Koo BB, Patel SR, Strohl K, et al. Rapid eye movement-related sleep-disordered breathing: influence of age and gender[J]. *Chest*, 2008, 134(6): 1156-1161. <https://doi.org/10.1378/chest.08-1311>.
- [41] Gillman A, Roebuck T, Ho S, et al. Comparison of supine-only and REM-only obstructive sleep apnoea[J]. *Sleep Med*, 2012, 13(7): 875-878. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2012.01.016>.
- [42] Vonk PE, de Vries N, Ravesloot ML. Polysomnography and sleep position, a Heisenberg phenomenon? a large-scale series [J]. *HNO*, 2019, 67(9): 679-684. <https://doi.org/10.1007/s00106-019-0678-7>.
- [43] Oksenberg A, Gadoth N, Töyräs J, et al. Prevalence and characteristics of positional obstructive sleep apnea (POSA) in patients with severe OSA[J]. *Sleep Breath*, 2020, 24(2): 551-559. <https://doi.org/10.1007/s11325-019-01897-1>.
- [44] Zinchuk AV, Jeon S, Koo BB, et al. Polysomnographic phenotypes and their cardiovascular implications in obstructive sleep apnoea[J]. *Thorax*, 2018, 73(5): 472-480. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2017-210431>.
- [45] Ding Q, Qin L, Wojeck B, et al. Polysomnographic phenotypes of obstructive sleep apnea and incident type 2 diabetes: results from the DREAM study[J]. *Ann Am Thorac Soc*, 2021, 18(12): 2067-2078. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.202012-1556OC>.
- [46] Kim JW, Won TB, Rhee CS, et al. Polysomnographic phenotyping of obstructive sleep apnea and its implications in mortality in Korea[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 13207. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-70039-5>.
- [47] Wei H, Zhu J, Lei F, et al. Clinical phenotypes of obstructive sleep apnea: a cluster analysis based on sleep perception and sleep quality[J]. *Sleep Breath*, 2023, 27(5): 1829-1837. <https://doi.org/10.1007/s11325-023-02786-4>.
- [48] Cheng WJ, Finnsson E, Arnardóttir E, et al. Relationship between symptom profiles and endotypes among patients with obstructive sleep apnea: a latent class analysis[J]. *Ann Am Thorac Soc*, 2023, 20(9): 1337-1344. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.202212-1054OC>.
- [49] Ferreira-Santos D, Pereira Rodrigues P. Obstructive sleep apnea: a categorical cluster analysis and visualization[J]. *Pulmonology*, 2023, 29(3): 207-213. <https://doi.org/10.1016/j.pulmoe.2021.10.003>.
- [50] Gagnadoux F, Le Vaillant M, Paris A, et al. Relationship between OSA clinical phenotypes and CPAP treatment

- outcomes[J]. Chest, 2016, 149(1): 288-290. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2015.09.032>.
- [51] 李飞燕, 况九龙. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征的亚型分析[J]. 山东医药, 2017, 57(36): 56-58. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1002-266X.2017.36.018>.
- LI Feiyan, KUANG Jiulong. Subtype analysis of obstructive sleep apnea hypopnea syndrome[J]. Shandong Medical Journal, 2017, 57(36): 56-58. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1002-266X.2017.36.018>.
- [52] Venkatnarayan K, Krishnaswamy UM, Rajamuri NKR, et al. Identifying phenotypes of obstructive sleep apnea using cluster analysis[J]. Sleep Breath, 2023, 27(3): 879-886. <https://doi.org/10.1007/s11325-022-02683-2>.
- [53] Kim SJ, Alnakhl WM, Alfaraj AS, et al. Multi-perspective clustering of obstructive sleep apnea towards precision therapeutic decision including craniofacial intervention[J]. Sleep Breath, 2021, 25(1): 85-94. <https://doi.org/10.1007/s11325-020-02062-9>.
- [54] Zhang XL, Zhang L, Li YM, et al. Multidimensional assessment and cluster analysis for OSA phenotyping[J]. J Clin Sleep Med, 2022, 18(7): 1779-1788. <https://doi.org/10.5664/jcsm.9976>.
- [55] Gambino F, Zammuto MM, Virzi A, et al. Treatment options in obstructive sleep apnea[J]. Intern Emerg Med, 2022, 17(4): 971-978. <https://doi.org/10.1007/s11739-022-02983-1>.
- (责任编辑 陈丽文)

本文引用: 高丽, 彭雅婷, 欧阳若芸. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征临床分型的研究进展[J]. 中南大学学报(医学版), 2024, 49(10): 1582-1590. DOI:10.11817/j.issn.1672-7347.2024.240252

Cite this article as: GAO Li, PENG Yating, OUYANG Ruoyun. Research progress on the clinical subtyping of obstructive sleep apnea hypopnea syndrome[J]. Journal of Central South University. Medical Science, 2024, 49(10): 1582-1590. DOI: 10.11817/j.issn.1672-7347.2024.240252