

药物治疗在阻塞性睡眠呼吸暂停中的进展与挑战

赵岩¹, 韩美琼², 濮家源³, 白明^{1*}

¹兰州大学第一医院心内科, 甘肃兰州 730000; ²兰州大学第一医院肝病科, 甘肃兰州 730000; ³兰州大学第一医院呼吸科, 甘肃兰州 730000

[中图分类号] R56 [文献标志码] A [DOI] 10.11855/j.issn.0577-7402.1560.2026.0506

[声明] 本文所有作者声明无利益冲突

[引用本文] 赵岩, 韩美琼, 濮家源等. 药物治疗在阻塞性睡眠呼吸暂停中的进展与挑战[J]. 解放军医学杂志, DOI:10.11855/j.issn.0577-7402.1560.2026.0506.

[收稿日期] 2025-08-13 [录用日期] 2025-10-12 [上线日期] 2026-05-06

[摘要] 阻塞性睡眠呼吸暂停(OSA)是以反复上气道塌陷和间歇性低氧为特征的常见睡眠呼吸障碍性疾病。随着对OSA发病机制研究的深入, 药物治疗逐渐成为持续气道正压通气(CPAP)之外的潜在辅助干预手段。现有证据表明, 药物干预主要通过改善代谢状态、增强上气道稳定性及调节通气驱动等途径发挥作用, 可在一定程度上降低呼吸事件及低氧负荷; 然而, 部分联合用药并未显示出明显的协同效应, 且药物相关的长期疗效及安全性仍缺乏充分证据。与此同时, 不同研究结果之间仍存在差异, 多数研究的样本量较小且随访时间尚短。本文围绕体重与代谢调节、上气道神经肌肉功能调控及通气稳定性调节三大机制, 综述相关药物在OSA中的作用机制及临床研究进展, 并结合代表性药物加以说明, 以期明确不同药物的适用人群及其在OSA综合管理中的应用策略提供参考。

[关键词] 阻塞性睡眠呼吸暂停; 药物治疗; 研究进展

Advances and challenges of pharmacological treatment in obstructive sleep apnea

Zhao Yan¹, Han Mei-Qiong², Pu Jia-Yuan³, Bai Ming^{1*}

¹Department of Cardiology, The First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou, Gansu 730000, China

²Department of Hepatology, The First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou, Gansu 730000, China

³Department of Respiratory Medicine, The First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou, Gansu 730000, China

*Corresponding author, E-mail: baim@lzu.edu.cn

This work was supported by the Gansu Provincial Major Special Program (25ZDFA005), the Major Scientific and Technological Innovation Project of the Gansu Provincial Health Commission (GSWSZD2025-01), and the In-Hospital Fund Project of the First Hospital of Lanzhou University (ldyyyn2023-57)

[Abstract] Obstructive sleep apnea (OSA) is a common sleep-related breathing disorder characterized by recurrent upper airway collapse and intermittent hypoxia. With advances in the understanding of OSA pathophysiology, pharmacological therapy has emerged as a potential adjunct to continuous positive airway pressure (CPAP). Current evidence suggests that pharmacological interventions primarily exert their effects by improving metabolic status, enhancing upper airway stability, and modulating ventilatory drive, thereby reducing respiratory events and hypoxic burden to some extent. However, some combination therapies have not demonstrated clear synergistic effects, and robust evidence regarding long-term efficacy and safety remains limited. In addition, considerable heterogeneity exists among studies, most of which are constrained by small sample sizes and short follow-up durations. This review focuses on three key pathophysiological domains—metabolic regulation, upper airway neuromuscular control, and ventilatory stability—and summarizes the mechanisms of action and clinical research progress of related pharmacological agents, with representative drugs highlighted. The aim is to provide a reference for identifying appropriate patient populations and optimizing pharmacological strategies within the comprehensive management of OSA.

[基金项目] 甘肃省重大专项计划(25ZDFA005); 甘肃省卫生健康行业科技创新重大项目(GSWSZD2025-01); 兰州大学第一医院院内基金资助项目(ldyyyn2023-57)

[作者简介] 赵岩, 医学博士, 主要从事阻塞性睡眠呼吸暂停相关心血管系统疾病的机制研究

[通信作者] 白明, E-mail: baim@lzu.edu.cn

[Key words] obstructive sleep apnea; pharmacotherapy; therapeutic advances

阻塞性睡眠呼吸暂停 (obstructive sleep apnea, OSA) 是一种常见的睡眠呼吸障碍性疾病, 其特征为睡眠期间反复发生上气道部分或完全阻塞, 导致低通气或呼吸暂停, 继而引发夜间间歇性低氧血症及睡眠结构紊乱^[1-2]。流行病学数据显示, 全球约有 9.36 亿名 30~69 岁成年人患有 OSA, 其中中度至重度患者约 4.25 亿^[3]。OSA 不仅影响患者的睡眠质量和日间功能, 还可对心血管、神经及代谢等多个系统造成不良影响。目前, OSA 的标准治疗方案以持续气道正压通气 (continuous positive airway pressure, CPAP) 为主, 并辅以生活方式干预、口腔矫治器、神经调控及手术治疗等措施^[4-5], 然而, CPAP 在实际应用中仍存在依从性差和不良反应等问题。随着对 OSA 发病机制认识的不断深入, 药物治疗作为潜在的替代或辅助干预手段, 日益受到关注。本文旨在系统梳理近年来 OSA 药物治疗的研究进展, 重点分析其作用靶点、作用机制、研究现状及临床应用前景, 并探讨药物治疗在 OSA 综合管理中的潜在价值与挑战。

1 体重控制与代谢调节

1.1 肥胖及代谢异常在 OSA 中的调控机制与干预靶点 肥胖是 OSA 最主要的危险因素, 约 70% 的患者伴有肥胖^[6]。其机制主要包括咽部周围脂肪沉积增加, 导致扩张肌维持气道通畅的能力受损^[7]。研究表明, 体重减轻 5%~10% 可明显改善 OSA 的严重程度^[8]。在 OSA 治疗策略中, 减重作为重要的非药物干预措施, 对肥胖相关 OSA 患者具有确切疗效。近年来, 兼具体重控制与代谢调节作用的药物日益受到关注。除机械性气道狭窄外, 肥胖相关 OSA 还涉及脂肪分布异常、炎症反应及交感神经激活等因素, 这些变化共同促进上气道塌陷。此外, OSA 亦可通过间歇性低氧及睡眠结构紊乱进一步加重代谢异常, 形成相互促进的病理循环。基于上述机制, 当前干预靶点主要集中于体重及脂肪分布、炎症反应通路及神经调控等关键环节, 为靶向代谢异常的药物治疗提供了理论依据。

1.2 靶向肥胖及代谢异常的药物干预及临床研究进展

1.2.1 胰高血糖素样肽-1 (GLP-1) 受体激动剂 (GLP-1RAs) 在 OSA 中的作用及临床研究进展 GLP-1RAs 是一类用于治疗 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 的药物, 近年来在体重控制、代谢调节及抗炎方面显示出多重作用^[9-10]。其中, 利拉鲁肽 (liraglutide) 作为代表性药物, 已在合并肥胖的 OSA 患者中得到广泛研究。

Blackman 等^[11]开展的一项随机、双盲、对照临床试验 (NCT01557166) 系统评估了利拉鲁肽在肥胖合并中重度 OSA 患者中的疗效, 结果显示, 与安慰剂组比较, 利拉鲁肽 3.0 mg 治疗 32 周后可明显降低呼吸暂停-低通气指数 (apnea hypopnea index, AHI) 水平 (-12.2 次/h vs. -6.1 次/h, $P=0.015$), 体重下降亦更明显 (-5.7% vs. -1.6%, $P<0.0001$), 且体重减轻程度与 AHI 的改善呈正相关。此外, 糖化血红蛋白 (HbA_{1c}) 和收缩压亦明显改善 ($P<0.001$), 提示利拉鲁肽在代谢及心血管调控方面具有明显效果。在安全性方面, 利拉鲁肽 3.0 mg 耐受性良好, 整体安全性与 ≤ 1.8 mg 剂量相当。

Jiang 等^[12]开展的一项前瞻性、双中心、随机对照研究探讨了利拉鲁肽在 T2DM 合并重度 OSA 患者中的疗效及安全性, 结果显示, 利拉鲁肽联合 CPAP 治疗可有效改善该类患者的呼吸障碍和低氧状态, 降低体重指数 (body mass index, BMI) 及血压水平, 且未增加不良反应的发生风险。

综上, 利拉鲁肽可通过减重及改善代谢发挥综合作用, 在肥胖及 T2DM 合并 OSA 患者中展现出多重治疗作用, 为 GLP-1RAs 在 OSA 药物治疗领域提供了重要的依据。临床上可作为此类患者的优先用药选择, 并建议联合生活方式干预, 动态评估患者的体重、HbA_{1c} 及 AHI。

1.2.2 GIP/GLP-1 双受体激动剂在 OSA 中的作用及临床研究进展 替尔泊肽 (tirzepatide, 商品名 Zepbound) 是一种长效的葡萄糖依赖性促胰岛素多肽 (glucose-dependent insulintropic polypeptide, GIP) 受体与胰高血糖素样肽-1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1) 受体双重激动剂^[13]。研究发现, 替尔泊肽在改善 T2DM 患者的糖代谢、脂质代谢及体重控制方面优于单一的 GLP-1 受体激动剂^[14]。替尔泊肽已在糖尿病及减重研究中显示出优异的疗效^[14], 近期研究显示其在合并肥胖的中至重度 OSA 患者中展现出潜在的治疗价值^[15]。

Malhotra 等^[15]报道的 SURMOUNT-OSA 研究包含两项 III 期、双盲、随机、安慰剂对照临床试验, 评估了替尔泊肽在中重度 OSA 合并肥胖患者中的疗效。其中, 试验 1 纳入未接受 CPAP 者, 试验 2 纳入正在接受 CPAP 者, 患者的平均 BMI 为 39 kg/m², 平均 AHI 为 50 次/h。患者被随机分配接受替尔泊肽 (10 mg 或 15 mg) 或安慰剂治疗 52 周, 结果显示, 替尔泊肽可明显降低 AHI: 在试验 1 中, 替尔泊肽组 AHI 下降约 25.3 次/h (95%CI -29.3~-21.2), 明显优于安慰剂组 (约 5.3 次/h, 95%CI -9.4~-1.1), 差异有统计学意义 ($P<0.001$); 在试验 2 中, 替尔泊肽组 AHI 下降约

29.3次/h(95%CI -33.2~-25.4),亦明显优于安慰剂组(约5.5次/h,95%CI -9.9~-1.2)($P<0.001$)。此外,替尔泊肽对患者的体重、低氧负荷、C反应蛋白、收缩压及主观睡眠障碍评分方面均有显著改善,提示其可能通过多机制改善OSA相关代谢及炎症状态;且药物耐受性良好,常见不良反应为轻至中度胃肠道症状。该研究为替尔泊肽用于OSA的治疗提供了高质量的证据支持,并为GLP-1/GIP双重受体激动剂的临床转化奠定了基础。

2024年12月,美国食品药品监督管理局(FDA)批准替尔泊肽用于治疗中度至重度OSA合并肥胖的成人患者,成为首个获批用于OSA治疗的药物^[16]。总体来看,替尔泊肽通过降低体重及调节代谢等多重机制来改善OSA相关指标,可作为合并肥胖的中重度OSA患者的一线药物选择。临床应用宜与生活方式干预及CPAP/口腔矫治器序贯或联合使用以提升总体疗效,并采取阶梯加量、监测胃肠道不良反应,警惕胰腺炎及胆囊相关不良事件,以提高用药安全性。替尔泊肽的批准为OSA的药物治疗开辟了新的临床路径,尤其为合并肥胖的患者提供了新的治疗选择,依托其在体重管理与代谢改善方面的多重机制,可为未来多机制药物联合治疗及个体化用药提供有力支持。

1.2.3 SGLT-2抑制剂在OSA中的作用及临床研究进展 钠-葡萄糖协同转运蛋白2(sodium-dependent glucose transporters 2, SGLT-2)抑制剂是一类新型降糖药物,可通过抑制肾小管对葡萄糖的重吸收,促进尿糖排泄,从而降低血糖水平^[17]。此外,SGLT-2抑制剂还具有改善体重、血压和代谢综合征等作用^[18-19],在OSA合并T2DM患者中的应用前景受到关注,达格列净(dapagliflozin)为其中的代表药物。

Tang等^[20]开展的一项前瞻性随机对照研究纳入36例新诊断T2DM合并OSA患者,随机分为达格列净联合二甲双胍组(达格列净组)与格列美脲联合二甲双胍组(对照组),治疗时长24周。结果显示,达格列净组在血糖控制(指标为空腹血糖、餐后血糖、HbA_{1c})、胰岛素抵抗及BMI改善方面均优于对照组。此外,达格列净组在血脂(表现为甘油三酯下降、高密度脂蛋白胆固醇升高)及血压控制方面亦优于对照组。值得关注的是,达格列净组患者的AHI明显降低,最低血氧饱和度升高,Epworth嗜睡量表评分明显改善,而对照组上述指标无明显变化。该研究提示,SGLT-2抑制剂除具有降糖作用外,还可通过降低体重、改善胰岛素抵抗及减轻低氧负荷等机制改善OSA的相关临床表现。在临床实践中,可将达格列净联合二甲双胍作为T2DM合并OSA患者的潜在治疗选择之一,用药过程中应监测肾功能(如估算肾

小球滤过率)及体液状态,并需关注泌尿生殖道感染及罕见酮症酸中毒等不良反应。

2 上气道神经肌肉调控

2.1 上气道神经肌肉调控在OSA中的作用机制与干预靶点 上气道解剖异常(如咽部脂肪堆积、颌面结构畸形)为OSA提供结构基础,肥胖则进一步加重气道狭窄并增加塌陷风险^[21]。然而,单纯解剖学因素不足以解释清醒期气道通畅而睡眠期塌陷的现象,提示神经-肌肉调控失衡在OSA的发生发展中具有关键作用^[22]。睡眠期上气道扩张肌(尤以颈舌肌为主)张力下降,降低气道稳定性。颈舌肌受舌下神经支配,其神经核整合来自孤束核(调控呼吸节律)及蓝斑核(调控觉醒)等多通路输入^[23]。基于上述机制,靶向调节神经通路以增强上气道肌张力,预防睡眠相关肌张力降低,已成为治疗OSA的重要研究方向^[24]。去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)能与抗胆碱能通路是调控颈舌肌张力的重要靶点。非快速眼动(non-rapid eye movements, NREM)睡眠期患者体内的内源性NE水平下降,致使颈舌肌张力减弱;快速眼动(rapid eye movements, REM)睡眠期胆碱能抑制作用增强,进一步加剧咽部肌张力丧失^[23]。针对此双重调控机制,近年来多项研究聚焦于增强NE驱动及抑制胆碱能活性,且动物及临床研究均显示,具有NE能和抗胆碱能作用的药物可增强睡眠期颈舌肌活动^[25-26]。联合用药可提升上气道的肌张力并降低塌陷风险,从而明显改善AHI。

2.2 靶向NE能与胆碱能通路的药物干预及临床研究进展

2.2.1 地昔帕明在OSA中的作用及临床研究进展 地昔帕明(desipramine)为三环类抗抑郁药,具有强效NE能活性,同时具有温和的抗胆碱能及血清素能作用,可抑制睡眠过程中的肌肉活动下降,从而增强NREM及REM睡眠期颈舌肌的活动^[27]。

Taranto-Montemurro等^[28]开展的一项安慰剂对照、双盲、交叉试验(NCT02428478)显示,睡前2h口服地昔帕明(200mg)可有效阻断清醒至NREM期的咽部肌张力下降趋势。地昔帕明组舌骨肌紧张性活动明显较安慰剂组增强[清醒期占比:96%(86%~120%) vs. 75%(50%~92%), $P=0.01$],对相位性活动无明显影响;且上气道临界塌陷压(Pcrit)明显降低(-10.0 cmH₂O vs. -8.1 cmH₂O, $P=0.037$),提示其可改善上气道结构稳定性。

Taranto-Montemurro等^[29]在另一项随机、双盲、交叉对照试验(NCT02436031)中进一步评估了地昔帕明对OSA患者上气道塌陷特性及呼吸事件的影响。研究纳入了14例OSA患者,睡前随机接受单次剂量

地昔帕明或安慰剂,采用CPAP调控分别评估被动和主动状态下的Pcrit及相关通气参数,并在脱离CPAP的仰卧位睡眠阶段测定AHI。结果显示,在主动状态下,地昔帕明可降低Pcrit,由-1.9(-3.3,-0.6)cmH₂O降至-5.2(-7.4,-3.1)cmH₂O($P=0.049$);而在被动状态下,两组Pcrit差异无统计学意义。在肌肉代偿能力较弱的患者中,AHI下降更明显($r=0.71$, $P=0.009$);而该疗效则主要与咽部肌肉代偿功能改善密切相关($r=0.72$, $P=0.009$)。

综上,地昔帕明通过增强NE能神经传递作用,改善上气道肌活性和气道力学,对肌肉代偿能力低下的OSA患者具有潜在疗效。在临床实践中,地昔帕明可作为严格筛选人群中的个体化备选治疗方案,尤其适用于轻中度且以肌肉代偿功能低下为主要病理生理特征的患者;同时应常规评估心血管风险并监测心电图(包括校正QT间期),对于合并心血管高危因素者地昔帕明应谨慎使用。

2.2.2 托莫西汀联合奥昔布宁在OSA中的作用及临床研究进展 托莫西汀(atomoxetine)为选择性NE再摄取抑制剂,常用于注意缺陷多动障碍治疗,通过抑制突触前NE转运蛋白,提高突触间隙NE水平,持续激活 α_1 受体^[30],增强上气道肌张力,从而降低睡眠期气道塌陷风险。奥昔布宁(oxybutynin)主要用于膀胱过度活动症治疗,选择性拮抗M3型胆碱能受体^[31],除可减少唾液分泌、降低上气道分泌物外,还可调节神经肌接头乙酰胆碱介导的兴奋-抑制平衡,延缓肌张力下降。两药单用效果有限,联合应用可产生协同增效作用。

Taranto-Montemurro等^[32]在一项随机、安慰剂对照、双盲交叉试验(NCT02908529)中报道,睡前联合应用托莫西汀(80 mg)与奥昔布宁(5 mg)方案(AtoOxy)可使AHI降低63%(34%~86%),由28.5(10.9~51.6)次/h降至7.5(2.4~18.6)次/h($P<0.001$);舌骨肌对负压反应性明显增强,约为安慰剂的3倍,由2.2(1.1~4.7)%/cmH₂O增至6.3(3.0~18.3)%/cmH₂O($P<0.001$)。而托莫西汀或奥昔布宁单药均未明显降低AHI。

Taranto-Montemurro等^[33]发现,AtoOxy较安慰剂使上气道塌陷性(即在自主通气驱动下的通气量, V_{passive})增加73%($P<0.001$),肌肉代偿提高29%($P=0.012$),觉醒阈值降低9%($P=0.022$),回路增益(LG1)降低11%($P=0.022$);托莫西汀单药可降低觉醒阈值及LG1,托莫西汀及奥昔布宁单药均可改善 V_{passive} ,但对肌肉代偿无明显作用;在基线AHI较低、 V_{passive} 较高及低通气事件比例较高患者中,AtoOxy治疗反应更佳。

综上,托莫西汀联合奥昔布宁作为靶向神经肌

肉调控机制的药物组合,可显著增强上气道肌张力、改善气道力学稳定性,降低AHI及低氧负荷,对轻中度OSA患者具有良好的治疗潜力。

2.2.3 新型复方制剂AD109在OSA中的作用及临床研究进展 奥昔布宁为外消旋体,含有50%的S-奥昔布宁和50%的R-奥昔布宁。研究发现,R-奥昔布宁为主要的抗胆碱能活性成分,阿罗布宁(aroxybutynin)是其纯化R-对映体。AD109(托莫西汀+阿罗布宁)基于托莫西汀与奥昔布宁的协同机制研发,可表现出更优的疗效及安全性。

Rosenberg等^[34]开展的随机、双盲、安慰剂对照、交叉设计剂量探索研究(NCT04631107),纳入轻至中度OSA患者(AHI 5~20次/h)以评估AD109的单夜疗效。该研究对比了低剂量(托莫西汀37.5 mg+阿罗布宁2.5 mg)、高剂量(托莫西汀75.0 mg+阿罗布宁2.5 mg)AD109及安慰剂的疗效,结果显示,与安慰剂比较,两种剂量AD109均可明显降低OSA特异性低氧负荷和AHI,且全程未观察到严重不良事件,常见不良反应为轻中度口干和失眠,提示较低剂量托莫西汀可能更有助于优化长期耐受性,从而为轻中度OSA患者提供更优的个体化治疗选择。

Schweitzer等^[35]开展的MARIPOSA II期研究(NCT05071612)为期4周,采用随机、双盲、安慰剂对照设计,纳入211例轻中度OSA患者评估复方制剂AD109的疗效及安全性。结果显示,AD109 2.5/75 mg组AHI由20.5(12.3, 27.2)次/h降至10.8(5.6, 18.5)次/h(降幅47.1%),5/75 mg组由19.4(13.7, 26.4)次/h降至9.5(6.1, 19.3)次/h(降幅52.9%)($P<0.0001$);托莫西汀单药组AHI由19.0(11.8, 28.8)次/h降至11.8(5.5, 21.5)次/h(降幅38.8%),明显高于安慰剂组[由20.1(11.9, 25.9)次/h降至16.3(11.1, 28.9)次/h(降幅18.9%)]($P<0.01$)。此外,41%的患者AHI降至<10次/h,44%的患者AHI降幅超过50%。AD109亦可明显改善患者的主观日间嗜睡(Epworth评分中位数由12分降至7分),且不影响总睡眠时间,耐受性优于托莫西汀单药。常见的不良反应包括口干、失眠和排尿困难,均为轻中度。

综上,AD109作为由托莫西汀与阿罗布宁组成的新型复方制剂,在改善OSA患者AHI、低氧负荷及主观日间嗜睡方面表现出良好的临床获益与耐受性,以上临床研究为AD109后续III期研究提供了剂量和终点依据。临床实践中,AtoOxy和AD109可作为轻中度OSA患者的个体化备选治疗方案,尤其适用于气道肌肉代偿功能不足或上气道易塌陷为主要病理生理特征的患者。用药时应结合睡眠期症状及不良反应风险进行综合评估,并关注口干、失眠、排尿困难等抗胆碱能相关不良反应;对于合并闭角

型青光眼或前列腺增生的患者，应谨慎使用。

3 呼吸控制与化学反射

3.1 呼吸控制与化学反射在OSA中的作用机制与干预靶点 呼吸控制系统的稳定性对于维持上气道开放至关重要。OSA患者常存在对高碳酸血症和低氧血症反应增强的呼吸控制不稳定，易引发呼吸驱动波动，进而诱发周期性呼吸及呼吸暂停。环路增益(loop gain)是衡量通气稳定性的关键参数，由“控制器增益”(对PaCO₂变化的化学感受性)与“效应器增益”(通气变化引起的PaCO₂水平变化)构成^[36]。降低环路增益，特别是抑制效应器增益，是中枢性睡眠呼吸暂停(central sleep apnea syndrome, CSA)治疗的重点。该机制在高原病性CSA、心力衰竭相关CSA、特发性CSA及阿片类药物所致CSA中均发挥核心作用，近年来的研究发现该机制亦在OSA发病中发挥辅助作用^[37]。

3.2 靶向呼吸控制与化学反射的药物干预及临床研究进展

3.2.1 乙酰唑胺在OSA中的作用及临床研究进展 乙酰唑胺(acetazolamide)是一种经典的碳酸酐酶抑制剂，可通过非竞争性抑制碳酸酐酶活性，促进碳酸氢盐排泄，诱导代谢性酸中毒，从而降低动脉血pH^[38]。该酸性微环境可增强延髓和脑桥的化学感受器对CO₂的敏感性，提高通气驱动，稳定呼吸节律，进而有效降低环路增益，改善通气不稳定性^[39]。在高原健康人群中，乙酰唑胺可明显改善周期性呼吸和动脉氧合，还可缓解CSA及部分OSA患者的呼吸不稳定状态。

3.2.2 乙酰唑胺联合CPAP治疗在OSA中的作用及临床研究进展 Tripathi等^[40]开展的一项随机对照试验评估了乙酰唑胺联合CPAP治疗的效果。该研究将OSA患者分为CPAP联合乙酰唑胺组(C+D组)与CPAP单独治疗组(C组)，干预4周，结果显示，联合治疗可明显降低OSA患者的AHI[(34.69±18.91)次/h vs. (45.47±19.09)次/h, $P=0.0044$]，其中在NREM期改善明显($P=0.0014$)，而在REM期AHI差异不明显($P=0.6284$)，同时C+D组中重度OSA患者比例明显下降，轻中度比例上升。经依从性调整后，C+D组AHI仍低于C组[(5.67±3.45)次/h vs. (7.67±3.41)次/h, $P=0.0034$]。在睡眠结构方面，C+D组的N1和N3期比例下降，REM期比例略有上升($P=0.0704$)，提示患者的整体睡眠质量改善。此外，C+D组觉醒后睡眠时间及氧饱和度下降指数亦明显降低($P=0.0404$, $P=0.0301$)。两组的不良反应轻微且发生率相近，提示乙酰唑胺联合CPAP治疗具有良好的安全性和耐受性。该研究表明，乙酰唑胺作为CPAP的辅助治疗

可提高患者的治疗依从性与效果。

3.2.3 乙酰唑胺在手术后辅助治疗中的作用及临床研究进展 针对无法耐受CPAP的患者，手术治疗仍是重要选项。Hellemans等^[41]通过一项双盲、随机、平行对照试验(NCT04227093)，评估乙酰唑胺在倒刺线软腭咽侧悬吊咽成形术(barbed reposition pharyngoplasty, BRP)术后辅助治疗中的作用。该研究共纳入26例中重度OSA患者，BRP术后随机接受16周乙酰唑胺或安慰剂干预，结果显示，联合乙酰唑胺组AHI下降69.4%，明显优于安慰剂组的32.7% ($P<0.01$)，低氧负荷亦明显改善($P<0.01$)。该研究验证了乙酰唑胺作为BRP术后辅助治疗的潜在价值，且提示在手术基础上联合稳定通气的药物可进一步提高治疗反应，从而支持多机制联合治疗策略在复杂OSA患者中的应用。

3.2.4 乙酰唑胺联合其他药物在OSA中的作用及临床研究进展 在药物联合策略方面，乙酰唑胺与靶向上气道神经肌肉调控药物的联合应用已得到初步探索。Sands等^[42]开展了一项多中心、随机、交叉对照研究(NCT03892772)，纳入19例中重度OSA患者，分别接受AtoOxy(托莫西汀80 mg/奥昔布宁5 mg)、乙酰唑胺(500 mg)、联合用药或安慰剂，各持续3晚，期间设4 d洗脱期。结果显示，单用AtoOxy可使AHI较基线下降49%(95%CI 33%~62%)，乙酰唑胺单用下降34%(95%CI 14%~50%)，而联合使用并未进一步降低AHI($P=0.8$)。在低氧负荷和唤醒指数方面，AtoOxy与乙酰唑胺对患者均有一定程度的改善，而联合治疗未显示出额外获益。该研究提示二者在改善通气稳定性方面可能存在机制重叠，从而限制了协同增效的空间。乙酰唑胺通过降低环路增益改善通气稳定性，而AtoOxy则通过增强上气道肌张力和降低觉醒阈值来稳定呼吸。但是，在部分OSA患者中，呼吸控制异常和肌肉代偿功能低下可能并存，当两药共同作用于同一调节环节时，疗效并未叠加；此外，由于样本量有限，且干预周期较短，因此未能观察到潜在的长期协同效应。该研究结果提示，对于以通气不稳定为主要表型的患者，乙酰唑胺可能更具针对性；而对于上气道肌无力者，AtoOxy更为合适。如何基于内表型进行个体化用药选择，仍需进一步研究。

此外，基于多机制协同作用的新型复方制剂亦逐渐受到关注。Walsh等^[43]开展了一项随机、双盲、安慰剂对照、交叉设计的临床试验，以评估新型复方药物IHL-42X(由乙酰唑胺与大麻素衍生物组成)在不同剂量水平下对中重度OSA的短期疗效。研究共纳入11例AHI≥15次/h的患者，每位受试者依次接受低、中、高剂量IHL-42X及安慰剂治疗，各持续1

周,并设有1周清洗期。结果显示,除1例未完成全部治疗周期外,其余10例均至少完成一个干预周期。与安慰剂组比较,各剂量IHL-42X组均可降低AHI($P<0.05$)。在3%氧饱和度下降指数方面,中剂量组改善最为明显,而低剂量及高剂量组差异无统计学意义。IHL-42X对日间嗜睡(Epworth嗜睡量表)及情绪状态(POMS评分)无明显影响。该研究结果提示,IHL-42X作为复合药物制剂在短期应用中具有良好的耐受性和安全性,且能够明显改善OSA的严重程度,尤其在AHI和部分低氧指标上表现出剂量相关性,显示出作为治疗OSA药物新策略的潜力。

值得注意的是,不同人群中的相关研究亦在开展。一项在藏族OSA患者中开展的随机、双盲、安慰剂对照试验(ChiCTR2100049304)已完成方案设计,以评估乙酰唑胺(750 mg/d)治疗2周对OSA患者24 h血压、睡眠结构、夜间氧合及认知功能的影响,尽管结果尚未公布,可能为该药的中长期应用提供依据^[44]。

综上,针对OSA中枢通气驱动与呼吸调控机制的药物干预已展现出积极的应用前景。乙酰唑胺可通过降低环路增益、稳定呼吸节律,在联合CPAP治疗及术后辅助治疗中明显改善AHI及氧合指标,具有良好的协同作用。在临床实践中,乙酰唑胺可作为个体化治疗的选择之一,尤其适用于以环路增

益升高或通气不稳定为主要病理生理特征的患者;其可与CPAP或口腔矫治器序贯或联合应用,以提高整体疗效。同时,用药过程中应监测电解质、碳酸氢根及肾功能,并评估肾结石及妊娠等禁忌证。此外,乙酰唑胺与其他药物的联合应用研究亦揭示存在机制重叠,其个体化联合用药策略仍需进一步优化与验证。

4 总结与展望

OSA是一种由多种病理生理机制共同驱动的复杂疾病,其发生发展涉及肥胖与代谢异常、上气道神经肌肉调控失衡以及呼吸调控异常等多个关键环节。上述机制的相互作用决定了OSA在临床表现及治疗反应上的显著异质性,也使其管理逐渐由经验性干预向机制导向的精准治疗转变。本文围绕体重控制与代谢调节、上气道神经肌肉调控及呼吸调控等关键病理生理环节,对OSA药物治疗的研究进展进行了系统梳理,并从机制与靶点层面探讨了不同药物干预在综合管理中的应用价值及局限性,相关作用机制的总结见图1。

总体来看,药物治疗在OSA综合管理中正逐渐由传统的辅助干预手段,向具有潜在独立价值的治疗策略转变。一方面,部分药物已显示出在改善AHI、低氧负荷及代谢相关指标方面的明确疗效,

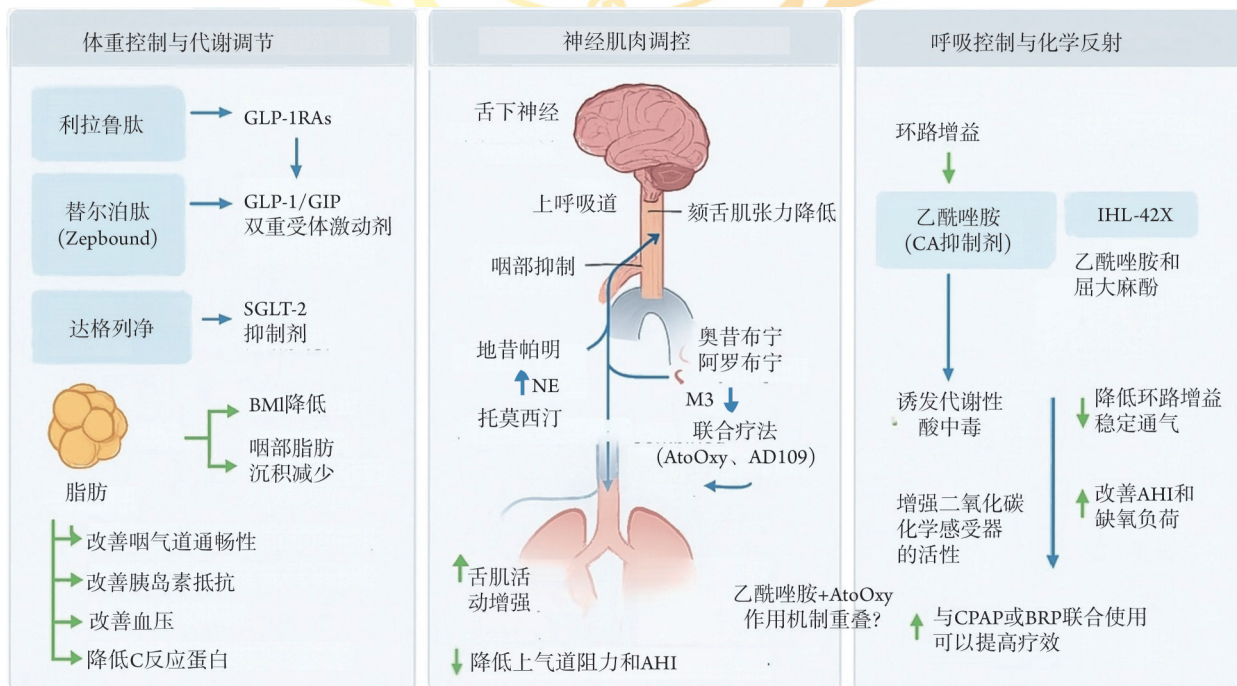


图1 OSA药物治疗: 机制靶点及临床路径示意图

Fig.1 Pharmacological treatment of OSA: schematic diagram of mechanistic targets and clinical pathways

GLP-1RAs. 胰高血糖素样肽-1受体激动剂; GLP-1/GIP. 葡萄糖依赖性促胰岛素多肽受体与胰高血糖素样肽-1受体; SGLT-2. 钠-葡萄糖协同转运蛋白2; BMI. 体重指数; NE. 去甲肾上腺素; M3. 毒蕈碱型M3型胆碱能受体; AHI. 呼吸暂停-低通气指数; CA. 碳酸酐酶; CPAP. 持续气道正压通气; BRP. 倒刺线软腭咽侧悬吊咽成形术; IHL-42X. 乙酰唑胺-大麻素衍生物复方制剂

尤其在肥胖或特定病理生理机制主导的人群中具有较好的应用前景；另一方面，药物治疗可作为CPAP依从性差或无法耐受患者的重要替代或补充手段，并在联合或序贯治疗模式中发挥协同作用。然而，其整体临床定位仍有待进一步明确，尤其是在不同人群中的适用性及长期获益方面仍缺乏系统的证据。

与此同时，该领域仍面临多方面的挑战：(1)现有研究多为小样本、短期观察，缺乏对长期疗效及安全性的系统评估；(2)不同研究间疗效结果存在差异，部分联合治疗未显示出明确的协同效应，提示不同药物在作用机制上可能存在重叠，从而限制了增效空间；(3)患者病理生理机制差异及研究人群异质性较大，影响了研究结论的外推性；(4)部分药物存在特异性不良反应风险，长期安全性尚需进一步验证。

未来研究应重点围绕以下方向推进：首先，应建立以关键病理生理机制为基础的分层诊疗体系，明确不同患者的关键异常环节，从而实现精准用药；其次，加强多中心、长期随访研究，并结合真实世界数据，系统评估药物的长期疗效与安全性；再次，优化药物联合及序贯治疗策略，明确药物与CPAP、口腔矫治器及手术等治疗方式的协同路径；最后，探索生物标志物及无创监测技术在疗效评估中的应用，构建个体化治疗决策模型。

总体而言，OSA药物治疗正处于由“辅助干预”向“机制驱动的精准治疗”转变的关键阶段。随着对关键病理生理机制认识的不断深入及循证证据的持续积累，药物治疗有望在OSA综合管理中占据更加重要的地位，并为改善患者长期预后提供新的路径。

【参考文献】

- [1] Lévy P, Kohler M, McNicholas WT, *et al.* Obstructive sleep apnoea syndrome[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2015, 1: 15015.
- [2] Yaggi HK, Strohl KP. Adult obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome: definitions, risk factors, and pathogenesis[J]. *Clin Chest Med*, 2010, 31(2): 179-186.
- [3] Benjafield AV, Ayas NT, Eastwood PR, *et al.* Estimation of the global prevalence and burden of obstructive sleep apnoea: a literature-based analysis[J]. *Lancet Respir Med*, 2019, 7(8): 687-698.
- [4] Lv RJ, Liu XY, Zhang Y, *et al.* Pathophysiological mechanisms and therapeutic approaches in obstructive sleep apnea syndrome[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8: 218.
- [5] Lorenzi-Filho G, Almeida FR, Strollo PJ. Treating OSA: current and emerging therapies beyond CPAP[J]. *Respirology*, 2017, 22(8): 1500-1507.
- [6] Hilsendager CA, Zhang D, McRae C, *et al.* Assessing the influence of obesity on longitudinal executive functioning performance in patients with obstructive sleep apnea syndrome[J]. *Obes Res Clin Pract*, 2016, 10(1): 33-40.
- [7] Tuomilehto H, Seppä J, Uusitupa M. Obesity and obstructive sleep apnea - Clinical significance of weight loss[J]. *Sleep Med Rev*, 2013, 17(5): 321-329.
- [8] Georgoulis M, Yiannakouris N, Kechribari I, *et al.* Dose-response relationship between weight loss and improvements in obstructive sleep apnea severity after a diet/lifestyle interventions: secondary analyses of the "MIMOSA" randomized clinical trial[J]. *J Clin Sleep Med*, 2022, 18(5): 1251-1261.
- [9] Alharbi SH. Anti-inflammatory role of glucagon-like peptide 1 receptor agonists and its clinical implications[J]. *Ther Adv Endocrinol Metab*, 2024, 15: 20420188231222367.
- [10] Moiz A, Filion KB, Tsoukas MA, *et al.* Mechanisms of GLP-1 receptor agonist-induced weight loss: a review of central and peripheral pathways in appetite and energy regulation[J]. *Am J Med*, 2025, 138(6): 934-940.
- [11] Blackman A, Foster GD, Zammit G, *et al.* Effect of liraglutide 3.0 mg in individuals with obesity and moderate or severe obstructive sleep apnea: the SCALE Sleep Apnea randomized clinical trial[J]. *Int J Obes*, 2016, 40(8): 1310-1319.
- [12] Jiang WL, Li WG, Cheng J, *et al.* Efficacy and safety of liraglutide in patients with type 2 diabetes mellitus and severe obstructive sleep apnea[J]. *Sleep Breath*, 2023, 27(5): 1687-1694.
- [13] Nauck MA, D'Alessio DA. Tirzepatide, a dual GIP/GLP-1 receptor co-agonist for the treatment of type 2 diabetes with unmatched effectiveness regrading glycaemic control and body weight reduction[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2022, 21(1): 169.
- [14] Gallwitz B. Clinical perspectives on the use of the GIP/GLP-1 receptor agonist tirzepatide for the treatment of type-2 diabetes and obesity[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13: 1004044.
- [15] Malhotra A, Grunstein RR, Fietze I, *et al.* Tirzepatide for the treatment of obstructive sleep apnea and obesity[J]. *N Engl J Med*, 2024, 391(13): 1193-1205.
- [16] Anderer S. FDA approves tirzepatide as first drug for obstructive sleep apnea[J]. *Jama*, 2025, 333(8): 656.
- [17] Salvatore T, Galiero R, Caturano A, *et al.* An overview of the cardiorenal protective mechanisms of SGLT2 inhibitors[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(7): 3651.
- [18] Katsimardou A, Theofilis P, Vordoni A, *et al.* The effects of SGLT2 inhibitors on blood pressure and other cardiometabolic risk factors [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(22): 12384.
- [19] Cho YK, Kim YJ, Jung CH. Effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on weight reduction in overweight and obese populations without diabetes: a systematic review and a meta-analysis[J]. *J Obes Metab Syndr*, 2021, 30(4): 336-344.
- [20] Tang Y, Sun Q, Bai XY, *et al.* Effect of dapagliflozin on obstructive sleep apnea in patients with type 2 diabetes: a preliminary study[J]. *Nutr Diabetes*, 2019, 9: 32.
- [21] Mayer P, Pépin JL, Bettge G, *et al.* Relationship between body mass index, age and upper airway measurements in snorers and sleep apnoea patients[J]. *Eur Respir J*, 1996, 9(9): 1801-1809.
- [22] Mehra R, Schwab R, Kimoff RJ, *et al.* The role of neuromuscular function in sleep apnea pathogenesis and management: a consensus of experts[J]. *Front Sleep*, 2023, 2: 1087196.
- [23] Rukhadze I, Fenik VB. Neuroanatomical basis of state-dependent activity of upper airway muscles[J]. *Front Neurol*, 2018, 9: 752.
- [24] Grace KP, Hughes SW, Horner RL. Identification of a

- pharmacological target for genioglossus reactivation throughout sleep[J]. *Sleep*, 2014, 37(1): 41-50.
- [25] Grace KP, Hughes SW, Horner RL. Identification of the mechanism mediating genioglossus muscle suppression in REM sleep[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2013, 187(3): 311-319.
- [26] Chan E, Steenland HW, Liu H, *et al.* Endogenous excitatory drive modulating respiratory muscle activity across sleep - wake states [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2006, 174(11): 1264-1273.
- [27] Taranto-Montemurro L, Messineo L, Wellman A. Targeting endotypic traits with medications for the pharmacological treatment of obstructive sleep apnea. a review of the current literature[J]. *J Clin Med*, 2019, 8(11): 1846.
- [28] Taranto-Montemurro L, Edwards BA, Sands SA, *et al.* Desipramine increases genioglossus activity and reduces upper airway collapsibility during non-REM sleep in healthy subjects[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2016, 194(7): 878-885.
- [29] Taranto-Montemurro L, Sands SA, Edwards BA, *et al.* Desipramine improves upper airway collapsibility and reduces OSA severity in patients with minimal muscle compensation[J]. *Eur Respir J*, 2016, 48(5): 1340-1350.
- [30] Fu D, Wu DD, Guo HL, *et al.* The mechanism, clinical efficacy, safety, and dosage regimen of atomoxetine for ADHD therapy in children: a narrative review[J]. *Front Psychiatry*, 2022, 12: 780921.
- [31] McCrery RJ, Appell RA. Oxybutynin: an overview of the available formulations[J]. *Ther Clin Risk Manag*, 2006, 2(1): 19-24.
- [32] Taranto-Montemurro L, Messineo L, Sands SA, *et al.* The combination of atomoxetine and oxybutynin greatly reduces obstructive sleep apnea severity. a randomized, placebo-controlled, double-blind crossover trial[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2019, 199(10): 1267-1276.
- [33] Taranto-Montemurro L, Messineo L, Azarbarzin A, *et al.* Effects of the combination of atomoxetine and oxybutynin on OSA endotypic traits[J]. *Chest*, 2020, 157(6): 1626-1636.
- [34] Rosenberg R, Abaluck B, Thein S. Combination of atomoxetine with the novel antimuscarinic aroxybutynin improves mild to moderate OSA[J]. *J Clin Sleep Med*, 2022, 18(12): 2837-2844.
- [35] Schweitzer PK, Taranto-Montemurro L, Ojile JM, *et al.* The combination of aroxybutynin and atomoxetine in the treatment of obstructive sleep apnea (MARIPOSA): a randomized controlled trial[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2023, 208(12): 1316-1327.
- [36] Quinn T, Thomas RJ, Heckman EJ. Enhanced expiratory rebreathing space for high loop gain sleep apnea treatment[J]. *Front Sleep*, 2023, 2: 1248371.
- [37] Orr JE, Malhotra A, Sands SA. Pathogenesis of central and complex sleep apnoea[J]. *Respirology*, 2017, 22(1): 43-52.
- [38] Maren TH. Carbonic anhydrase: chemistry, physiology, and inhibition[J]. *Physiol Rev*, 1967, 47(4): 595-781.
- [39] Edwards BA, Sands SA, Eckert DJ, *et al.* Acetazolamide improves loop gain but not the other physiological traits causing obstructive sleep apnoea[J]. *J Physiol*, 2012, 590(5): 1199-1211.
- [40] Deshmukh S, Deore S. Comparing standard treatment of moderate to severe obstructive sleep apnoea to add-on acetazolamide treatment: an open-label randomised controlled trial[J]. *Lung India*, 2025, 42(3): 275-276.
- [41] Hellemans S, Van de Perck E, Van Loo D, *et al.* Acetazolamide as an add-on therapy following barbed reposition pharyngoplasty in obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial[J]. *Life*, 2024, 14(8): 963.
- [42] Sands SA, Collet J, Gell LK, *et al.* Combination pharmacological therapy targeting multiple mechanisms of sleep apnoea: a randomised controlled cross-over trial[J]. *Thorax*, 2024, 79(3): 259-268.
- [43] Walsh J, Rankin T, Mehra S, *et al.* A randomized dose finding study of combination dronabinol and acetazolamide for the treatment of obstructive sleep apnea[J]. *Sleep*, 2025, 48(4): zsae276.
- [44] Tan L, Furian M, Li TM, *et al.* Effect of acetazolamide on obstructive sleep apnoea in highlanders: protocol for a randomised, placebo-controlled, double-blinded crossover trial[J]. *BMJ Open*,

(责任编辑: 张小利)

解放军医学杂志®