

# 老年阻塞性睡眠呼吸暂停相关发病机制的研究进展

陈 宇, 李 兵\*

重庆医科大学附属第一医院耳鼻咽喉头颈外科, 重庆

收稿日期: 2024年7月29日; 录用日期: 2024年8月21日; 发布日期: 2024年8月30日

## 摘 要

睡眠呼吸障碍(sleep disordered breathing, SDB)是老年人群中仅次于失眠的第二大睡眠障碍疾病, 其中以阻塞性睡眠呼吸暂停(obstructive sleep apnea, OSA)最为常见。OSA是指睡眠过程中反复出现呼吸暂停和低通气, 引起多器官功能损伤的临床综合征。OSA患病率随年龄增长而增加, 好发于老年人, 可严重降低老年人生活质量。随着人口老龄化进程加剧, 老年OSA正引发全社会关注。目前, 国内关于老年OSA具体发病机制的相关研究较少, 探讨老年OSA的危险因素及发病机制, 明确衰老在OSA发病中的作用及机制有望为老年OSA患者未来的个性化治疗提供依据。

## 关键词

老年, 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征, 发病机制

# Research Progress in the Pathogenesis of Obstructive Sleep Apnea in the Elderly

Yu Chen, Bing Li\*

Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: Jul. 29<sup>th</sup>, 2024; accepted: Aug. 21<sup>st</sup>, 2024; published: Aug. 30<sup>th</sup>, 2024

## Abstract

Sleep disordered breathing (SDB) is the second to the insomnia sleep disorders in the elderly diseases, among them with obstructive sleep apnea (OSA) is the most common. OSA refers to the clinical syndrome of multiple organ function impairment caused by repeated apnea and hypopnea during

\*通讯作者。

文章引用: 陈宇, 李兵. 老年阻塞性睡眠呼吸暂停相关发病机制的研究进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(9): 177-184.

DOI: 10.12677/acm.2024.1492445

sleep. The prevalence of OSA increases with age and tends to occur in the elderly, which can seriously reduce the quality of life of the elderly. With the acceleration of population aging process, elderly OSA is attracting the attention of the whole society. At present, there are few relevant studies on the specific pathogenesis of elderly OSA in China. To explore the risk factors and pathogenesis of elderly OSA, and clarify the role and mechanism of aging in the pathogenesis of OSA is expected to provide a basis for future individualized treatment of elderly OSA patients.

## Keywords

### Elderly, Obstructive Sleep Apnea, Pathogenesis

Copyright © 2024 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

睡眠呼吸障碍(sleep disordered breathing, SDB)是一类常见的睡眠疾病,包括OSA、中枢性睡眠呼吸暂停(CSA),以及与睡眠有关的低通气和低氧血症。其中,OSA是最常见的睡眠呼吸障碍,其特征是睡眠时上气道完全或部分塌陷,导致睡眠时打鼾、呼吸暂停和日间嗜睡的一组临床综合征。流行病学显示[1],人群中OSA患病率估计为46%,患病率随年龄的增长而持续增加,约65岁后趋于平稳[2],在老年人群中男女患病率分别达90%和78%[3]。OSA可引发心血管、代谢等多系统并发症,重度OSA患者的高血压患病率高达63.6%[4][5],此外OSA可使卒中风险增加一倍,加重老年人的认知障碍[6][7],为老年患者带来沉重的经济社会负担,严重降低生活质量。

尽管OSA在老年人中很常见,但由于老年患者症状不典型、主诉不明确、并发症多,为临床诊治带来困难,实际临床中仍有大部分老年患者未得到有效诊治。随着全球人口老龄化,老年OSA的比例逐渐增加,关注老年人健康问题和提高其生活质量成为必然趋势。目前,老年OSA已成为一个备受关注的公共卫生问题。然而,老年OSA的发病机制十分复杂,衰老带来的生理改变与OSA本身发病机制之间的作用尚不完全清楚,本文将围绕老年OSA的主要危险因素及发病机制作一综述。

## 2. 危险因素

目前,许多研究表明与老年OSA的发生发展相关的众多危险因素,包括性别、年龄、肥胖、家族史、基础内科疾病、长期烟酒史、长期服用药物史等相关因素[8]-[10]。本文就其中主要危险因素进行分析,旨在为早期识别老年OSA患者提供参考。

### 2.1. 性别

随着年龄的增长,女性OSA患病率显著增加,老年OSA在性别间的差异不再明显。

众所周知,男性是OSA的主要危险因子,在一般人群中,OSA的男女比例在3:1至5:1之间,在一些临床群体中,比例可高达8:1至10:1,在中年OSA群体中性别差异十分显著[11]。OSA患病率随着年龄的增长而增长,男性高峰为55岁,而女性高峰出现在65岁[12]。伴随着衰老,OSA患病率的性别间的差异逐渐缩小。造成老年OSA患者性别差异的机制可能与性别间颅面部形态、咽部解剖差异、激素水平及脂肪分布差异等多因素相关。

其中,绝经被认为是老年女性OSA的重要危险因素,激素水平的变化是导致绝经后老年女性OSA

患病率明显上升的主要原因。有研究表明女性性激素可刺激咽部扩张肌——颏舌肌, 对于保持上气道的通畅有积极作用, 而颏舌肌的活动在绝经后比绝经前明显减弱, 且在性激素替代治疗两周后其活动显著增加[13][14]。此外, 绝经后激素的变化将导致脂质代谢改变, 体重更易增加, 身体脂肪重新分配到了上半身(包括颈部), 上述变化均可增加 OSA 患病风险[15][16]。这提示老年女性的 OSA 患病率增加可能与绝经后体内激素的变化密切相关。除此之外, 衰老带来的解剖改变似乎也在老年女性中更明显。伴随着衰老, 人体咽部气道变长、咽周围骨骼改变可导致气道塌陷易感性增加, 大量研究均表明上述改变在女性中更为显著[14][17]。

随着年龄增长, 老年女性 OSA 风险显著增加, 患病率明显上升。然而, 研究却发现老年女性 OSA 患者的打鼾、困倦、嗜睡等 OSA 典型症状仍然不如男性明显[18][19], 且绝经后女性的 OSA 症状易被误认为是更年期症状, 这导致临床上老年女性 OSA 患者往往容易被忽视, 造成漏诊。因此, 在临床中更应关注老年女性的发病情况, 提高老年患者对 OSA 疾病的认识, 并建议对高危人群进行常规筛查。

## 2.2. 肥胖

肥胖是 OSA 发病的主要危险因素, 在老年人群中肥胖与 OSA 仍然密切相关。

流行病学统计至少 70% 的 OSA 患者为肥胖, 肥胖与 OSA 共存对心血管和代谢综合征的影响复杂且严重得多[20]。目前认为, 肥胖与 OSA 的风险密切相关的机制包括: ① 咽部肌肉内脂肪含量的增加使得肌肉张力下降; ② 咽侧壁脂肪的堆积可导致咽部上气道变窄; ③ 腹部脂肪的堆积可对胸壁及气道产生牵引力同时影响通气[21]-[24]。

在老年人群中, 衰老往往伴随着基础代谢率及体力等方面的下降, 导致体重的增加及肥胖的发生。此外, 全身脂肪量会随着年龄的增长而增加, 在 70 岁时达到顶峰[25]。以上因素的共同作用下, 老年患 OSA 的风险上升。在老年 OSA 患者与肥胖相关指标的评估中, BMI、颈围、腹围等相关指标备受关注。既往研究表明老年 OSA 的风险随 BMI 的增加而增加, 严重程度与颈围呈显著正相关[26][27]。Degache 等人提出 BMI、NC 等指标有助于老年 OSA 的诊断, 此外, 由于老年患者体内脂肪的重新分布, 向心性肥胖被认为是老年 OSA 严重程度的重要预后因素[21]。

随着年龄的增长, 肥胖仍然在老年 OSA 发病中发挥着重要作用, 这提示对于老年人群的体重管理仍应关注, 而对于肥胖老年 OSA 患者来说, 减重治疗仍为重要。

## 2.3. 并发症

目前认为 OSA 是一种全身性疾病, 常伴有心血管、代谢、呼吸和神经精神等多系统并发症, 且越来越多证据表明 OSA 与合并症之间存在双向关系[10]。心血管疾病、代谢综合征可能是老年 OSA 的危险因素, 通过各种病理机制使得 OSA 风险增加。

老年代谢综合征患者存在不同程度的代谢紊乱, 可能通过肌肉中脂质的增加和肌肉中炎症反应导致上气道骨骼肌功能障碍, 从而介导 OSA 的发生[28]。而心血管疾病同样被认为是老年 OSA 的危险因素, 其机制与老年患者交感神经功能异常及肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)功能障碍等密切相关[10][29][30]。

衰老往往伴随着基础代谢减弱, 机体各器官功能的逐渐衰弱, 老年人常合并高血压、糖尿病等多种基础疾病[31]。基于 OSA 与相关并发症的双向关系, 我们认为其可能在老年患者中形成恶性循环, 从而加重对老年患者的影响。因此, 在老年 OSA 患者的诊治过程中, 应更加关注患者全身情况。

## 3. 发病机制

OSA 的发病涉及解剖和非解剖多方面机制, 是多重因素共同作用的结果。Eckert 等人在 2013 年首次

提出关于 OSA 的发病机制模型, 即 PALM 模型, 其中包括: 上呼吸道临界闭合压力(Pcrit, P) (即上气道塌陷性), 低觉醒阈值(arousal threshold, A)、高环路增益(loop gain, L)和上气道肌肉反应性(muscle responsiveness, M) [32]。我们将探讨 PALM 模型四方面与衰老的关系, 进一步明确老年 OSA 的具体发病机制。

### 3.1. 上气道塌陷

上气道的塌陷在 OSA 发病中起关键作用, 其与解剖结构、咽肌功能等多因素密切相关, 随着年龄的增长上呼吸道塌陷性和咽阻力随之增加。

人体的咽部由 20 多块肌肉组成, 可分为鼻咽、口咽和下咽四个部分。由于舌骨不与其他骨骼结构相连, 使咽部气道缺乏骨性结构支撑, 成为整个上呼吸道中唯一没有骨骼和软组织支撑的区域, 容易塌陷。因此, 咽部成为 OSA 患者最常见的气道阻塞平面。实际上, OSA 患者上气道塌陷受多种解剖因素的影响, 包括咽部长度、舌骨的位置、软腭与舌的尺寸及功能等[33]-[35]。

对于老年群体, 衰老往往伴随着上述解剖因素的生理性改变, 目前认为可能存在与年龄相关的气道塌陷易感性。大量研究表明, 随着年龄的增长, 老年人咽部周围骨骼逐渐向外侧生长, 舌骨水平逐渐下降, 咽部及软腭长度逐渐增加, 上气道管腔缩小[17][36]。这些与衰老相关的上气道解剖变化将导致气道通气阻力增加, 使得老年人上气道更易塌陷。

此外, 随着年龄增长, 咽旁脂肪的增加在 OSA 的发病中也同样重要。虽然肥胖是 OSA 的主要危险因素, 但研究表明, 衰老伴随的咽旁脂肪沉积的增加与 BMI 无关[17]。国内同样报道在我国的老年 OSA 患者中, 衰老与咽旁脂肪体积及软腭长度这两个指标都有显著的正相关[37]。这提示衰老相关的咽旁脂肪增加可能加重老年人上气道的塌陷易感性, 使得 OSA 发生风险增加。

### 3.2. 咽肌功能异常

实际上, OSA 患者上气道的塌陷除了解剖因素外, 咽部肌肉的功能异常也发挥着重要作用。衰老伴随的上气道肌肉神经功能及负压反射的减弱可增加上气道的塌陷易感性。

随着年龄的增长, 上气道肌肉神经功能发生改变, 肌肉中 IIa 类纤维减少, IIb 类纤维增多, 导致肌肉的张力下降, 咽部软组织弹性减弱, 更易发生塌陷[38]。咽部的负压反射是指在机体受到有害刺激时上气道扩张肌为补偿塌陷而发生的活动, 这种反射是动物和人类维持咽通畅的主要机制。其中, 颏舌肌是人体主要的咽扩张肌, 其功能的正常发挥对于维持气道通畅十分重要[39]。然而, 随着年龄的增长, 老年人咽部肌肉的功能逐渐减退, 咽肌反射的敏感性逐渐降低, 颏舌肌对于缺氧的反应也显著降低[17][40]-[42]。这种衰老带来的保护性反射的减弱或丧失可能是导致老年患者咽部肌肉功能减退, 从而引起上气道塌陷的重要机制。

### 3.3. 睡眠结构紊乱

睡眠分为非快速眼动期(NREM)和快速眼动期(REM), 其中 NREM 包括 N1 (清醒到睡眠的过度), N2 (浅睡眠), N3 (深睡眠, 慢波睡眠, 即 SWS)三个阶段, 各睡眠阶段的规律交替对于维持良好的睡眠状态至关重要, 睡眠结构的紊乱将导致 OSA 等睡眠障碍疾病的发生。

随着年龄的增长, 睡眠模式及结构发生重要变化。大量动物及人体研究表明, 衰老与机体启动和维持睡眠的能力下降有关, 随着年龄增长, 老年人睡眠呈现以下特点: ① 睡眠总时间减少, 睡眠效率下降; ② 睡眠更加碎片化; ③ 睡眠潜伏期(即入睡时间)变长, N1、N2 增多; ④ 睡眠剥夺后的恢复性睡眠减少, 导致睡眠稳态破坏; ⑤ 慢波睡眠的减少, 即 N3 明显减少[43]-[45]。这些与衰老相关的睡眠紊乱与 OSA 的发生密切相关, 其可能与衰老相关的神经变性以及皮质醇激素变化有关。此外, 随着年龄的增长, 位于下丘脑视交叉上核(SCN)的昼夜节律器功能减弱和敏感性降低[46], 以及人体有助于促进和维持睡眠

的褪黑素将分泌减少[47] [48], 以上衰老伴随的生理变化将引发睡眠周期紊乱, 导致 OSA 等睡眠障碍相关疾病在老年人中发病增加。

此外, 觉醒阈值的降低, 即睡眠中唤醒刺激的敏感性增加在 OSA 的发病中也发挥着重要作用, 但随着年龄的增长觉醒阈值是否变化, 目前仍存在争议。有几项针对老年人的研究表明, 与年轻人相比, 老年人的觉醒阈值明显降低, 老年人在睡眠中更易醒来[44] [49]。但也有学者认为觉醒阈值与年龄差异无关, 衰老对觉醒阈值的影响几乎可以忽略不计[50] [51]。觉醒阈值的变化是否在老年 OSA 发病中发挥作用, 仍不清楚, 未来仍需大样本随机对照研究。

### 3.4. 环路增益

环路增益(Loop Gain, LG)的改变在 OSA 发病中起重要作用, 而在老年 OSA 发病中 LG 的具体贡献尚不明确。

LG 用于描述机体负反馈系统(如呼吸调控)的稳定性, 包括机体控制器增益(即对  $\text{CO}_2$  的通气反应)、效应增益(通气变化时的血气反应)及反馈增益(反馈信号传达至控制器的速度)。正常情况下, 化学感受器能够及时识别微小的  $\text{PCO}_2$  变化, 从而维持机体稳定的通气。脑部和肺之间这种严格、迅速的负反馈系统, 对于机体的稳定通气至关重要[52]。

OSA 患者常表现为 LG 增高, 这意味着机体呼吸控制系统的不稳定, 对于体内微小的  $\text{CO}_2$  变化即可产生较大的通气补偿, 排出较多的  $\text{CO}_2$ , 导致机体  $\text{CO}_2$  储备减少, 而 CAPA 可有效逆转上述改变[32][53]。然而令人意外的是, 衰老可能伴随着 LG 的降低。既往多项研究表明无论针对健康人群或 OSA 患者, 相比年轻受试组, 老年群体的 LG 均下降[51][54], 这提示机体的呼吸控制系统似乎不会随着年龄的增长而变得不稳定。但是也有学者持反对意见, Chowdhuri 等人则认为相比年轻人, 老年人在 NREM 期呼吸更加不稳定, 表现为 LG 的增高, 还可导致老年人睡眠时中枢性呼吸暂停增加[55]。

目前, 虽然普遍认为 LG 的紊乱在 OSA 发病中发挥重要作用, 但其作用对于不同年龄段人群来说, 可能存在较大差异, 衰老伴随的 LG 具体改变及相关机制仍待进一步研究。

## 4. 治疗

老年 OSA 的治疗包括生活方式管理(如戒烟戒酒, 体重管理等)、手术治疗及保守治疗。由于老年患者往往基础疾病多, 手术风险高, 目前以保守治疗为主。持续气道正压通气(CPAP)是老年 OSA 首选也是最有效的治疗方法。研究表明, CAPA 治疗可有效改善老年 OSA 患者的认知功能[56], 降低因心力衰竭和中风引发的心血管疾病死亡率[57]。尽管 CPAP 是有效的治疗方法, 但老年患者常因老年独居、认知障碍、慢性疼痛及牙齿脱落等问题导致 CAPA 依从性差, 从而影响治疗效果[58][59]。老年 OSA 患者对于 CAPA 的依从性仍是个值得关注的问题。目前 CAPA 的相关设备主要针对中年人设计, 未来是否应将老年患者相关生理因素考虑在内, 使得 CAPA 更加简化, 更加适用于老年人, 提高老年患者使用的舒适度, 进而提高依从性, 这仍然是个值得关注的问题。

## 5. 总结与展望

老年 OSA 发病率高, 临床症状常与老龄退化性表现相混淆, 为临床诊治带来难度, 极易漏诊和误诊, 老年 OSA 患者需要社会给予更多的关注, 建议对绝经后有睡眠障碍的老年女性应常规筛查, 尽早诊疗。此外, 关注老年人的体重管理, 对于老年 OSA 患者也应关注其全身情况。

目前, 老年 OSA 的具体发病机制仍不清楚, 关于衰老带来的生理变化与 OSA 本身发病机制(PALM 模型)之间的重叠作用未来还需进一步研究。关于老年 OSA 发病机制的探讨, 有望在将来确定每一位老年患者的 OSA 生理内型特征, 为老年患者实现个体化治疗提供依据。

## 基金项目

重庆市自然科学基金项目(项目编号: 2022NSCQ-MSX0935)。

## 参考文献

- [1] Benjafield, A.V., Ayas, N.T., Eastwood, P.R., Heinzer, R., Ip, M.S.M., Morrell, M.J., *et al.* (2019) Estimation of the Global Prevalence and Burden of Obstructive Sleep Apnoea: A Literature-Based Analysis. *The Lancet Respiratory Medicine*, **7**, 687-698. [https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(19\)30198-5](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(19)30198-5)
- [2] Fietze, I., Laharnar, N., Obst, A., Ewert, R., Felix, S.B., Garcia, C., *et al.* (2018) Prevalence and Association Analysis of Obstructive Sleep Apnea with Gender and Age Differences—Results of Ship-Trend. *Journal of Sleep Research*, **28**, e12770. <https://doi.org/10.1111/jsr.12770>
- [3] Senaratna, C.V., Perret, J.L., Lodge, C.J., Lowe, A.J., Campbell, B.E., Matheson, M.C., *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.smr.2016.07.002>
- [4] Fallahi, A., Jamil, D.I., Karimi, E.B., Baghi, V. and Gheshlagh, R.G. (2019) Prevalence of Obstructive Sleep Apnea in Patients with Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, **13**, 2463-2468. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2019.06.030>
- [5] Lavie, P. (2000) Obstructive Sleep Apnoea Syndrome as a Risk Factor for Hypertension: Population Study. *British Medical Journal*, **320**, 479-482. <https://doi.org/10.1136/bmj.320.7233.479>
- [6] Bassetti, C.L.A., Randerath, W., Vignatelli, L., Ferini-Strambi, L., Bonsignore, M.R., *et al.* (2020) EAN/ERS/ESO/ESRS Statement on the Impact of Sleep Disorders on Risk and Outcome of Stroke. *European Journal of Neurology*, **27**, 1117-1136. <https://doi.org/10.1111/ene.14201>
- [7] Gosselin, N., Baril, A., Osorio, R.S., Kaminska, M. and Carrier, J. (2019) Obstructive Sleep Apnea and the Risk of Cognitive Decline in Older Adults. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **199**, 142-148. <https://doi.org/10.1164/rccm.201801-0204pp>
- [8] 陈宇洁, 韩芳, 钱小顺, 等. 老年睡眠呼吸暂停综合征诊断评估专家共识[J]. 中国全科医学, 2022, 25(11): 1283-1293.
- [9] Ghavami, T., Kazeminia, M., Ahmadi, N. and Rajati, F. (2023) Global Prevalence of Obstructive Sleep Apnea in the Elderly and Related Factors: A Systematic Review and Meta-Analysis Study. *Journal of PeriAnesthesia Nursing*, **38**, 865-875. <https://doi.org/10.1016/j.jopan.2023.01.018>
- [10] Gleeson, M. and McNicholas, W.T. (2022) Bidirectional Relationships of Comorbidity with Obstructive Sleep Apnoea. *European Respiratory Review*, **31**, Article 210256. <https://doi.org/10.1183/16000617.0256-2021>
- [11] Wimmers, A., Woehrle, H., Ketheeswaran, S., Ramanan, D. and Armitstead, J. (2016) Obstructive Sleep Apnea in Women: Specific Issues and Interventions. *BioMed Research International*, **2016**, 1-9. <https://doi.org/10.1155/2016/1764837>
- [12] Bixler, E.O., Vgontzas, A.N., Lin, H., Ten Have, T., Rein, J., Vela-Bueno, A., *et al.* (2001) Prevalence of Sleep-Disordered Breathing in Women. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **163**, 608-613. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.163.3.9911064>
- [13] Popovic, R.M. and White, D.P. (1998) Upper Airway Muscle Activity in Normal Women: Influence of Hormonal Status. *Journal of Applied Physiology*, **84**, 1055-1062. <https://doi.org/10.1152/jappl.1998.84.3.1055>
- [14] Bonsignore, M.R., Saaresranta, T. and Riha, R.L. (2019) Sex Differences in Obstructive Sleep Apnoea. *European Respiratory Review*, **28**, Article 190030. <https://doi.org/10.1183/16000617.0030-2019>
- [15] Opoku, A.A., Abushama, M. and Konje, J.C. (2023) Obesity and Menopause. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, **88**, Article 102348. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2023.102348>
- [16] Lévy, P., Kohler, M., McNicholas, W.T., Barbé, F., McEvoy, R.D., Somers, V.K., *et al.* (2015) Obstructive Sleep Apnoea Syndrome. *Nature Reviews Disease Primers*, **1**, Article No. 15015. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.15>
- [17] Malhotra, A., Huang, Y., Fogel, R., Lazic, S., Pillar, G., Jakab, M., *et al.* (2006) Aging Influences on Pharyngeal Anatomy and Physiology: The Predisposition to Pharyngeal Collapse. *The American Journal of Medicine*, **119**, 72.e9-72.e14. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2005.01.077>
- [18] Sforza, E., Chouchou, F., Collet, P., Pichot, V., Barthelémy, J.C. and Roche, F. (2010) Sex Differences in Obstructive Sleep Apnoea in an Elderly French Population. *European Respiratory Journal*, **37**, 1137-1143. <https://doi.org/10.1183/09031936.00043210>
- [19] Kleisari, C., Kritsotakis, E., Daniil, Z., Tzanakis, N., Papaioannou, A. and Gourgoulis, K. (2014) The Prevalence of Obstructive Sleep Apnea-Hypopnea Syndrome-Related Symptoms and Their Relation to Airflow Limitation in an Elderly

- Population Receiving Home Care. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, **9**, 1111-1117. <https://doi.org/10.2147/copd.s67779>
- [20] Tuomilehto, H., Seppä, J. and Uusitupa, M. (2013) Obesity and Obstructive Sleep Apnea—Clinical Significance of Weight Loss. *Sleep Medicine Reviews*, **17**, 321-329. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2012.08.002>
  - [21] Degache, F., Sforza, E., Dauphinot, V., Celle, S., Garcin, A., Collet, P., *et al.* (2013) Relation of Central Fat Mass to Obstructive Sleep Apnea in the Elderly. *Sleep*, **36**, 501-507. <https://doi.org/10.5665/sleep.2532>
  - [22] Mohsenin, V. (2001) Gender Differences in the Expression of Sleep-Disordered Breathing. *Chest*, **120**, 1442-1447. <https://doi.org/10.1378/chest.120.5.1442>
  - [23] Mortimore, I.L., Marshall, I., Wraith, P.K., Sellar, R.J. and Douglas, N.J. (1998) Neck and Total Body Fat Deposition in Nonobese and Obese Patients with Sleep Apnea Compared with That in Control Subjects. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **157**, 280-283. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.157.1.9703018>
  - [24] Bonsignore, M.R. (2021) Obesity and Obstructive Sleep Apnea. In: Eckel, J. and Clément, K., Eds., *From Obesity to Diabetes*, Springer International Publishing, 181-201. [https://doi.org/10.1007/164\\_2021\\_558](https://doi.org/10.1007/164_2021_558)
  - [25] Oreopoulos, A., Kalantar-Zadeh, K., Sharma, A.M. and Fonarow, G.C. (2009) The Obesity Paradox in the Elderly: Potential Mechanisms and Clinical Implications. *Clinics in Geriatric Medicine*, **25**, 643-659. <https://doi.org/10.1016/j.cger.2009.07.005>
  - [26] Hongyo, K., Ito, N., Yamamoto, K., Yasunobe, Y., Takeda, M., Oguro, R., *et al.* (2016) Factors Associated with the Severity of Obstructive Sleep Apnea in Older Adults. *Geriatrics & Gerontology International*, **17**, 614-621. <https://doi.org/10.1111/ggi.12768>
  - [27] Lee, Y.G., Lee, Y.J. and Jeong, D. (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>
  - [28] Vgontzas, A.N., Gaines, J., Ryan, S. and McNicholas, W.T. (2016) Crosstalk Proposal: Metabolic Syndrome Causes Sleep Apnoea. *The Journal of Physiology*, **594**, 4687-4690. <https://doi.org/10.1113/jp272114>
  - [29] Wang, Y. and Li, Y. (2008) Clinical and Polysomnographic Characteristics in Elderly Patients with Obstructive Sleep Apnea Hypopnea Syndrome. *Journal of Clinical Otorhinolaryngology, Head, and Neck Surgery*, **22**, 222-225.
  - [30] Chermiack, E.P. and Chermiack, N.S. (2010) Obstructive Sleep Apnea, Metabolic Syndrome, and Age: Will Geriatricians Be Caught Asleep on the Job? *Aging Clinical and Experimental Research*, **22**, 1-7. <https://doi.org/10.1007/bf03324808>
  - [31] Ida, S., Kaneko, R., Imataka, K. and Murata, K. (2019) Relationship between Frailty and Mortality, Hospitalization, and Cardiovascular Diseases in Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cardiovascular Diabetology*, **18**, Article No. 81. <https://doi.org/10.1186/s12933-019-0885-2>
  - [32] Eckert, D.J., White, D.P., Jordan, A.S., Malhotra, A. and Wellman, A. (2013) Defining Phenotypic Causes of Obstructive Sleep Apnea. Identification of Novel Therapeutic Targets. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **188**, 996-1004. <https://doi.org/10.1164/rccm.201303-0448oc>
  - [33] Segal, Y., Malhotra, A. and Pillar, G. (2008) Upper Airway Length May Be Associated with the Severity of Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Sleep and Breathing*, **12**, 311-316. <https://doi.org/10.1007/s11325-008-0191-9>
  - [34] Gungor, A.Y., Turkkahraman, H., Yilmaz, H.H. and Yarikas, M. (2013) Cephalometric Comparison of Obstructive Sleep Apnea Patients and Healthy Controls. *European Journal of Dentistry*, **7**, 48-54. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1698995>
  - [35] Hou, H.M., Hägg, U., Sam, K., Rabie, A.B.M., Wong, R.W.K., Lam, B., *et al.* (2006) Dentofacial Characteristics of Chinese Obstructive Sleep Apnea Patients in Relation to Obesity and Severity. *The Angle Orthodontist*, **76**, 962-969. <https://doi.org/10.2319/081005-273>
  - [36] Carlisle, T., Carthy, E.R., Glasser, M., Drivas, P., McMillan, A., Cowie, M.R., *et al.* (2014) Upper Airway Factors That Protect against Obstructive Sleep Apnoea in Healthy Older Males. *European Respiratory Journal*, **44**, 685-693. <https://doi.org/10.1183/09031936.00177213>
  - [37] Gao, F., Li, Y.R., Xu, W., An, Y.S., Wang, H.J., Xian, J.F., *et al.* (2020) Upper Airway Morphological Changes in Obstructive Sleep Apnoea: Effect of Age on Pharyngeal Anatomy. *The Journal of Laryngology & Otology*, **134**, 354-361. <https://doi.org/10.1017/s0022215120000766>
  - [38] 孙力, 路荣建, 葛成, 等. 老年人阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征诊治研究进展[J]. 人民军医, 2020, 63(2): 199-201+204.
  - [39] Taranto-Montemurro, L., Sands, S.A., Grace, K.P., Azarbarzin, A., Messineo, L., Salant, R., *et al.* (2018) Neural Memory of the Genioglossus Muscle during Sleep Is Stage-Dependent in Healthy Subjects and Obstructive Sleep Apnoea Patients. *The Journal of Physiology*, **596**, 5163-5173. <https://doi.org/10.1113/jp276618>
  - [40] Erskine, R.J., Murphy, P.J., Langton, J.A. and Smith, G. (1993) Effect of Age on the Sensitivity of Upper Airway

- Reflexes. *British Journal of Anaesthesia*, **70**, 574-575. <https://doi.org/10.1093/bja/70.5.574>
- [41] Klawe, J.J. and Tafil-Klawe, M. (2003) Age-Related Response of the Genioglossus Muscle EMG-Activity to Hypoxia in Humans. *Journal of Physiology and Pharmacology: An Official Journal of the Polish Physiological Society*, **54**, 14-19.
- [42] Mathew, O.P., Abu-Osba, Y.K. and Thach, B.T. (1982) Genioglossus Muscle Responses to Upper Airway Pressure Changes: Afferent Pathways. *Journal of Applied Physiology*, **52**, 445-450. <https://doi.org/10.1152/jappl.1982.52.2.445>
- [43] Karuga, F.F., Kaczmarek, P., Białasiewicz, P., Szmyd, B., Jaromirska, J., Grzybowski, F., *et al.* (2023) REM-OSA as a Tool to Understand Both the Architecture of Sleep and Pathogenesis of Sleep Apnea—Literature Review. *Journal of Clinical Medicine*, **12**, Article 5907. <https://doi.org/10.3390/jcm12185907>
- [44] Mander, B.A., Winer, J.R. and Walker, M.P. (2017) Sleep and Human Aging. *Neuron*, **94**, 19-36. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.02.004>
- [45] Vienne, J., Spann, R., Guo, F. and Rosbash, M. (2016) Age-Related Reduction of Recovery Sleep and Arousal Threshold in *Drosophila*. *Sleep*, **39**, 1613-1624. <https://doi.org/10.5665/sleep.6032>
- [46] Edwards, B., O'Driscoll, D., Ali, A., Jordan, A., Trinder, J. and Malhotra, A. (2010) Aging and Sleep: Physiology and Pathophysiology. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*, **31**, 618-633. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1265902>
- [47] Hung, M., Kravtsov, G.M., Lau, C., Poon, A.M., Tipoe, G.L. and Fung, M. (2013) Melatonin Ameliorates Endothelial Dysfunction, Vascular Inflammation, and Systemic Hypertension in Rats with Chronic Intermittent Hypoxia. *Journal of Pineal Research*, **55**, 247-256. <https://doi.org/10.1111/jpi.12067>
- [48] Karasek, M. (2004) Melatonin, Human Aging, and Age-Related Diseases. *Experimental Gerontology*, **39**, 1723-1729. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2004.04.012>
- [49] 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>
- [50] Eikermann, M., Jordan, A.S., Chamberlin, N.L., Gautam, S., Wellman, A., Lo, Y., *et al.* (2007) The Influence of Aging on Pharyngeal Collapsibility during Sleep. *Chest*, **131**, 1702-1709. <https://doi.org/10.1378/chest.06-2653>
- [51] Edwards, B.A., Wellman, A., Sands, S.A., Owens, R.L., Eckert, D.J., White, D.P., *et al.* (2014) Obstructive Sleep Apnea in Older Adults Is a Distinctly Different Physiological Phenotype. *Sleep*, **37**, 1227-1236A. <https://doi.org/10.5665/sleep.3844>
- [52] Naughton, M.T. (2010) Loop Gain in Apnea. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **181**, 103-105. <https://doi.org/10.1164/rccm.200909-1449ed>
- [53] Salloum, A., Rowley, J.A., Mateika, J.H., Chowdhuri, S., Omran, Q. and Badr, M.S. (2010) Increased Propensity for Central Apnea in Patients with Obstructive Sleep Apnea. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **181**, 189-193. <https://doi.org/10.1164/rccm.200810-1658oc>
- [54] Wellman, A., Malhotra, A., Jordan, A.S., Schory, K., Gautam, S. and White, D.P. (2007) Chemical Control Stability in the Elderly. *The Journal of Physiology*, **581**, 291-298. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2006.126409>
- [55] Chowdhuri, S., Pranathigeswaran, S., Loomis-King, H., Salloum, A. and Badr, M.S. (2018) Aging Is Associated with Increased Propensity for Central Apnea during NREM Sleep. *Journal of Applied Physiology*, **124**, 83-90. <https://doi.org/10.1152/japplphysiol.00125.2017>
- [56] Dalmases, M., Solé-Padullés, C., Torres, M., Embid, C., Nuñez, M.D., Martínez-García, M.Á., *et al.* (2015) Effect of CPAP on Cognition, Brain Function, and Structure among Elderly Patients with OSA. *Chest*, **148**, 1214-1223. <https://doi.org/10.1378/chest.15-0171>
- [57] Martínez-García, M., Campos-Rodríguez, F., Catalán-Serra, P., Soler-Cataluña, J., Almeida-Gonzalez, C., de la Cruz Morón, I., *et al.* (2012) Cardiovascular Mortality in Obstructive Sleep Apnea in the Elderly: Role of Long-Term Continuous Positive Airway Pressure Treatment. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **186**, 909-916. <https://doi.org/10.1164/rccm.201203-0448oc>
- [58] Kostikas, K., Browne, H.A.K., Ghiassi, R., Adams, L., Simonds, A.K. and Morrell, M.J. (2006) The Determinants of Therapeutic Levels of Continuous Positive Airway Pressure in Elderly Sleep Apnea Patients. *Respiratory Medicine*, **100**, 1216-1225. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2005.10.019>
- [59] Netzer, N.C., Ancoli-Israel, S., Bliwise, D.L., Fulda, S., Roffe, C., Almeida, F., *et al.* (2016) Principles of Practice Parameters for the Treatment of Sleep Disordered Breathing in the Elderly and Frail Elderly: The Consensus of the International Geriatric Sleep Medicine Task Force. *European Respiratory Journal*, **48**, 992-1018. <https://doi.org/10.1183/13993003.01975-2015>