文章编号:1673-3770(2017)01-0001-03 DOI:10.6040/j.issn.1673-3770.0.2017.063 ·述评·

OSAS临床研究:任重而道远

殷敏[1],程雷[1],李延忠[2]
(1.南京医科大学第一附属医院/江苏省人民医院耳鼻咽喉科,江苏 南京 210029;
2.山东大学 齐鲁医院耳鼻咽喉科/卫生部耳鼻喉科学重点实验室,山东 济南 250012)

关键词:睡眠呼吸暂停,阻塞性;研究设计
中图分类号:R766.7 **文献标志码**:A

Clinical research on obstructive sleep apnea syndrome: still a long way to go. YIN Min[1], CHENG Lei[1], LI Yanzhong[2]. 1. Department of Otorhinolaryngology, The First Affiliated Hospital, Nanjing Medical University, Nanjing 210029, Jiangsu, China; 2. Department of Otorhinolaryngology, Key Laboratory of Otolaryngology of Health Ministry, Qilu Hospital of Shandong University, Jinan 250012, Shandong, China

Key words: Sleep apnea, obstructive; Research design



殷敏,医学博士,主任医师,副教授,硕士研究生导师。现任南京医科大学第一附属医院(江苏省人民医院)耳鼻咽喉科副主任、教研室副主任。主要学术任职:中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会青年委员会委员,江苏省医学会耳鼻咽喉科分会常务委员,江苏省医师协会耳鼻咽喉科医师分会常务委员,《中国中西医结合耳鼻咽喉科杂志》常务编委。专业方向为鼻外科与OSAS的临床诊治。从事OSAS基础和临床研究15年,担任江苏省人民医院OSAS创新团队项目负责人,研究成果获科技奖3项。迄今以第一作者/通讯作者发表学术论文50余篇,SCI收录8篇。

阻塞性睡眠呼吸暂停综合征(obstructive sleep apnea syndrome, OSAS)的相关临床研究报道,主要集中在以下几个方面[1-5]:调查或比较临床患病率、探讨OSAS的继发病理改变、评价与比较某种诊断试验或参数指标、评估与比较某种治疗方法等等。但由于OSAS病因多样、病理机制复杂,单一指标或者研究往往无法反映疾病全貌,其治疗手段的选择就病因而异,需要综合性个体化治疗[6]。患者由依从性产生的差异也给资料收集带来一定难度,资料不全面可能影响到这些临床研究的内部真实性,而对资料的过度选择却影响到结果的外部真实性,因此,众多相关因素的背景下,做一个较好的OSAS临床研究往往比较困难。

本文试图根据既报论文的临床研究设计和方法中常见的问题作一初步分析,无意于批评或挑剔,恰恰相反,正是这些研究者的辛勤劳动,才使得我们能够越来越接近真实。而分析这些问题正是对研究者所付出的辛劳和所得到的结果最好的尊重,本文直接使用学术界公认的缩略语。

1 明确研究目的,并为此选择研究方法

《Epworth嗜睡量表和微觉醒指数在单纯鼾症患者病情评估的价值》一文[7],研究者目的是"探讨ESS和MAI在单纯鼾症患者病情评估的价值",但方法却是针对轻度、中度和重度嗜睡组间MAI的差异、以及ESS与MAI的相关性分析。如此,通过该方法得到的结果可以是单纯鼾症患者中ESS(主观评估法)与MAI(客观评估法)的相关程度如何,但这一相关程度无法说明两者的诊断价值。换言之,ESS与MAI间虽有相关性评估,却没有参考标准(比如重复睡眠潜伏期试验,MSLT),从而使讨论两者的诊断价值失去了参照。因此,明确研究目的并为此确定正确的研究方法,是临床研究的基本要点。

收稿日期:2017-02-14; **网络出版时间**:2017-02-24 10:57
网络出版地址:http://www.cnki.net/kcms/detail/37.1437.R.20170224.1057.002.html
基金项目:江苏高校优势学科建设工程(JX10231801)
第一作者:殷敏。E-mail:simisodo@126.com
通讯作者:程雷。E-mail:chenglei@jsph.org.cn; 李延忠。E-mail:liyanzhong@sdu.edu.cn

2 确认临床研究分类与界限

也就是明确临床研究的分类,明确研究可以做什么、什么不可以做的问题。临床研究根据是否设计干扰因素分为实验性研究和观察性研究,后者根据有无对照分为分析性研究和描述性研究。根据研究目的以及对照的设置,临床研究的分类可能会不同。《手术对阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者血脂代谢变化的临床观察研究》一文[8],研究者观察了术前未治疗期、围手术期以及术后 OSAS 患者血脂的变化,像一个纵断面的队列研究或前后对照的队列研究。然而该研究由于没有设置对照组,更倾向于描述性研究。一个显见的原因是肥胖与OSAS、血脂同时存在密切相关,在探讨手术对血脂水平的影响同时,缺乏手术前后 BMI 这一重要参数,影响了研究的内部真实性。研究发现术后血清总胆固醇和脂蛋白存在差异,从而认为"手术治疗可改善 OSAS 患者的脂质代谢紊乱状态"。然而,描述性研究的限制是由于缺乏对照,因此不能用来评估因果关系。通过本研究只能认为手术后(而非"手术使")患者血脂得到了改善,而不能简单地认为这一结果来自手术。

3 设置对照、控制偏倚与混杂因素

《阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征儿童中血清维生素 D 检测的意义》一文[9],其内容与上文类似,都是 OSAS 人群中某一指标的检测,但在方法上,本研究设置了对照组,并在同一个时间段进行了研究,是一个横断面研究。研究将同一时期的OSAS患儿以及健康儿童作比较,发现25(OH)D 在 OSAS 组降低。横断面研究的特点是结局和暴露因素在同一时间,因而无法确认时间关系和因果关系。研究者的结论"25(OH)D 在 OSAS 组降低"隐含了OSAS导致 25(OH)D 降低,然而根据研究者对25(OH)D引起 OSAS 的机制的讨论,更需要考虑"25(OH)D 降低组 OSAS 发病增高"。由于不能判断 25(OH)D 降低与 OSAS 发病之间孰因孰果,需要考虑到底应该在 25(OH)D 高低人群中比较OSAS的发病,抑或在 OSAS 有无的人群中比较25(OH)D的高低,或者两者都比较分析,这也是本类研究需要注意之处。

与上文[8]一样,本研究面临"肥胖"这一混杂因素,也可认为是选择偏倚。为此研究者采用了一定程度的分层(肥胖与 OSAS 有无的组合)、对照(设置两个对照组)的方法。选择偏倚体现在所有肥胖儿童本身很少(原文表 1[9]),因此在分层中,肥胖(+)OSAS(—)的患者缺失。通过限制来控制混杂因素,即排除肥胖儿童的话,虽然可以提高内部真实性,使得 25(OH)D 与 OSAS 的关系更明确,但却要牺牲外部真实性。鉴于肥胖与 25(OH)D 降低、OSAS发病都存在因果关系,多因素的回归分析或许可以更有效地评价一个变量的潜在效应。

4 确定研究对象的样本含量

迄今尚且没有一项单一的技术能适用于所有的病因的 OSAS。即使是 CPAP,也存在适应证与顺应性(依从性)的问题。正因如此,临床上仍然期待治疗方法的改进与发展。《3D 打印呼气正压鼻塞治疗阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征的安全性和疗效性评估》一文[10],对治疗方式作出了新的尝试。临床试验采用了随机对照与交叉设计的方法,是一个比较好的实验性研究设计。研究以 CPAP 作为对照,评估新疗法的疗效,充分考虑到两种疗法的作用而设置了洗脱期。有点遗憾的是该研究在半年时间仅选取了 14 例患者,其中男性 9 例,女性 5 例。根据研究目的和研究设计,确定基本参数并进行样本含量的估计,是临床研究的起点。在该文中,由于起始 AHI 的差异较大,可考虑以 AHI 的改善率,或者两组治疗的有效率为评估参数。如果以该文的试验为预实验,考虑 CPAP 有效率为 80%,而正压鼻塞为 70%;同时以文中所提及 $\alpha=0.05$ 为第一类误差概率,确定检验效能 $1-\beta=0.9$ 的话,即使在 α 考虑单侧至少也需要 219 例。不同估算方法可能有误差,但正压鼻塞有效率越高,越接近 CPAP,所需例数会越多。由于样本含量较少,抽样误差大,其代表性差,可以直观地体现在女性患者比例上(超过1/3)。因此小样本的可重复性较差,检验效能较低,易受偶然因素影响。

5 合理充分利用数据

一个 OSAS 临床研究通常会产生很多的数据,应将数据进行合理的整理并进行充分利用。既不能单纯罗列使得组间信息无法把握,也不能过度概括使得数据不能反应原貌。《低温等离子辅助改良腭咽成形联合舌减容和鼻腔扩容术对中重度 OSAHS 的近期疗效和安全性评价》一文[11],做了一个回顾性的队列研究,旨在探讨两种手术组合方式的疗效。研究回顾分析了 164 例患者,治疗术式包括 UPPP、鼻腔扩容、鼻咽成形和舌消融,而观察组与对照组的实际区别在于是否行鼻咽成形和舌消融。然而根据

所提供资料,既无法得知两组基础情况,亦无法区分鼻腔扩容或鼻咽成形在每组患者的具体实施情况。基本数据如果按组整理,将使这些基本资料更加分明。对疗效评估的方式有很多,本研究结果将 AHI 值的改善(计量资料)转化为有效或无效(计数资料),再转化为有效率,虽然这是评估疗效的一个重要方面,但是经过这样的转化后却无法得知 AHI 改善的总体情况。如果文中增加 AHI 值的直接比较,会使研究结果更清晰,并且有利于后续研究(比如 Meta 分析)的参考与引用。同时,与上述研究相似的是,疗效评估中应该考虑 BMI 变化的影响。另一方面,研究者收集了 164 例临床资料,完全可以产生更多的数据。比如阻塞平面的评估与分布、影响预后的因素等等,理应充分利用临床资料和数据,让每一个数据都发挥作用,更加全面地对治疗效果进行评价。

6 对诊断试验的评价参数使用

诊断试验是 OSAS 临床研究的常用手段,统计指标的分析与使用非常重要。“鼾症患者模拟打鼾与药物诱导睡眠内镜下鼾声来源部位的一致性研究”[12]是一个典型的诊断试验相关的研究,对同一对象使用两种方法进行检查,比较两种方法是否一致。研究者使用观察符合率来评估软腭、咽侧壁和舌根/会厌三个水平的振动情况,以及两者方法均为阳性和均为阴性的比率,依次为 70%、65% 和 60%。然而二分类观察结果的一致性包括观察一致性和机遇一致性,综合两者的一致性评价指标应该选择 Kappa 值,而研究者指出的一致性仅仅描述了观察一致性。以研究者认为符合率较好的软腭振动情况为例(原文表 1[12]),观察一致性为 0.7,计算其机遇一致性为 0.71,Kappa 值为 -0.034 48。由此判断观察一致性小于机遇一次性而失去意义,与研究结论“模拟打鼾能较好地判断软腭振动”恰好相反。原文表 2 和表 3[12]的机遇一致性和 kappa 值分别为 0.55625/0.211268、0.5/0.2,亦均提示一致性不高。分析其原因,除了可能来源于测量误差与偏倚外,研究者选取了单纯鼾症患者,针对没有上呼吸道阻塞的患者进行阻塞平面的评估,可能是导致这一结果的主要原因。

7 结语

本文从研究设计的角度出发,结合本期重点号论著内容对有关 OSAS 临床研究设计的一些注意点进行了初步探讨,未能详尽。在临床工作中发现问题,收集和分析数据,研究和解决问题,这一活动是临床工作的升华。上述问题研究设计之时或已被认识,但受医方、患方、误差偏倚等多方因素的限制而无法进一步完善。临床研究的难处恰在于此。本文仅能纸上谈兵,希望能相互裨益,不当之处恳请指正。但无论前瞻性还是回顾性研究,无论是实验研究还是观察描述,事先做好研究设计,可以让临床研究更为合理有效。

参考文献:

[1] Lam DC, Lui MM, Lam JC, et al. Prevalence and recognition of obstructive sleep apnea in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus[J]. Chest, 2010, 138(5):1101-1107.

[2] Fusetti M, Fioretti AB, Valenti M, et al. Cardiovascular and metabolic comorbidities in patients with obstructive sleep apnoea syndrome[J]. Acta Otorhinolaryngol Ital, 2012, 32(5):320-325.

[3] 殷敏,程雷. 多导睡眠图检查的应用与局限[J]. 中国中西医结合耳鼻咽喉科杂志, 2015, 23(2):81-83.

[4] Cho KS, Koo SK, Lee JK, et al. Limited palatal muscle resection with tonsillectomy: a novel palatopharyngoplasty technique for obstructive sleep apnea[J]. Auris Nasus Larynx, 2014, 41(6):558-562.

[5] Dizdar D, Civelek Ş, Çaliş ZA, et al. Comparative analysis of lateral pharyngoplasty and uvulopalatopharyngoplasty techniques with polisomnography and Epworth sleepiness scales[J]. J Craniofac Surg, 2015, 26(7):e647-e651.

[6] 殷敏,程雷. 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征的标准化诊断和个性化治疗[J]. 中国中西医结合耳鼻咽喉科杂志, 2010, 18(6):301-303.

[7] 陈曦,章榕,王洪洪,等. Epworth 嗜睡量表和微觉醒指数在单纯鼾症患者病情评估的价值[J]. 山东大学耳鼻喉眼学报, 2017, 31(1):38-40.

[8] 葛晓辉,王宁宇,占小俊,等. 手术对阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者血脂代谢变化的临床观察[J]. 山东大学耳鼻喉眼学报, 2017, 31(1):27-30.

[9] 刘婷,王岩,李延忠. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征儿童中血清维生素 D 检测的意义[J]. 山东大学耳鼻喉眼学报, 2017, 31(1):21-26.

[10] 刘雅璇,应央央,王岩,等. 呼气正压鼻塞治疗阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征的安全性和疗效性评估[J]. 山东大学耳鼻喉眼学报, 2017, 31(1):31-37.

[11] 怀德,殷敏,张希龙,等. 低温等离子辅助改良腭咽成形联合舌减容和鼻腔扩容术对中重度 OSAHS 的近期疗效和安全性评价[J]. 山东大学耳鼻喉眼学报, 2017, 31(1):50-55.

[12] 董云鹏,许辉杰,高瞻,等. 鼾症患者模拟打鼾与药物诱导睡眠内镜下鼾声来源部位的对比研究[J]. 山东大学耳鼻喉眼学报, 2017, 31(1):41-44.

(编辑:李纬)