

阻塞性睡眠呼吸暂停低通气患者认知功能与脑结构变化研究

王丽飞, 关巍 综述 拉周措毛, 冯喜英 审核

【摘要】 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(obstructive sleep apnea hypopnea syndrome, OSAHS)是睡眠障碍疾病中常见的类型,常见于肥胖与老年人群患者,发病率高就诊率低。近年来,发现 OSAHS 患者伴有认知功能的障碍,严重时可能发展成为精神性疾病,如抑郁/情感障碍/焦虑等。脑功能障碍与脑结构改变有关。本文对 OSAHS 患者认知功能与脑结构改变进行综述,以期提高认识,给予及时防治。

【关键词】 睡眠呼吸暂停,阻塞性;认知;脑

【中图分类号】 R563.8; R749.79; R338.64; R322.81 **【文献标识码】** A

【文章编号】 1000-0313(2018)06-0637-05

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2018.06.019

开放科学(资料服务)标识码(OSID)



阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(obstructive sleep apnea hypopnea syndrome, OSAHS)是一种以睡眠期间伴有打鼾以及不同程度的呼吸暂停、白天乏力、嗜睡为临床表现,导致睡眠结构片段化与间歇性低氧的睡眠障碍相关性疾病,可以发生氧化应激、炎症和内皮损伤,引起血管的重塑、动脉硬化等,是一种可以累及全身多系统的慢性疾病,同时是多种疾病(高血压/冠心病/脑卒中)的独立危险因素^[1-2]。

随着肥胖和老龄化人群的增加,OSAHS 发病率逐渐上升,男性患病率约为 22%,女性为 17%^[3-4],在 65 岁以上的老年人中的发病率更高。

大量研究发现 OSAHS 患者普遍存在认知功能障碍,而结构改变早于功能改变,因此,出现了许多应用于认知及临床疾病研究中的影像学技术主要为头颅 MRI,逐渐成为脑功能与结构变化的重要研究手段之一。

OSAHS 患者认知功能的变化

认知功能是指人脑加工、储存和提取信息的能力,主要包括知觉、记忆、注意、思维和想象等。任何引起大脑皮层功能和结构异常的因素均可导致认知功能方面的缺陷。以往的研究认为 OSAHS 与认知功能改变关系不大,一项 1700 例患者的调查显示 OSAHS 与认知功能之间无明显相关性,即使睡眠呼吸暂停低通气指数(apnea hypopnea index, AHI) > 20 次/h 的患者,认知功能与 OSAHS 的严重程度仅呈轻微相关^[5]; Yaouhi 等^[6]对一组中重度 OSAHS 患者的认知能力

进行研究,包括注意力、工作记忆、思维灵活性、情景记忆等,这些患者仅显示了轻度记忆和运动障碍,与对照组相比无显著的认知功能损伤,作者认为是患者的认知储备功能起了保护作用。但近来越来越多研究表明,OSAHS 与认知功能的损伤有关,认知功能障碍的程度随缺氧程度的加重而逐渐加重^[7],并被认为是神经退行性痴呆的危险因素之一。目前研究显示 OSAHS 对认知功能影响主要包括以下几个方面:执行功能、智力功能、注意力、记忆力等,其中,执行功能受影响最大^[8]。

1. 执行功能

执行功能是一种个体可以以一种连贯的方式使用基本技能,在复杂多变的环境中应对的功能,执行功能包括行为抑制、思维灵活性、工作记忆、流体推理能力、解决问题能力等方面。一项包括治疗后 OSAHS 患者 1010 人,健康对照组 550 人的包含 35 项研究 Meta 分析显示,OSAHS 患者执行功能的以上 5 个方面均受损^[9],主要表现为 OSAHS 患者完成抑制相关的试验时,表现出更多的错误和反应时间增加^[10],完成迷宫试验有更多的脉冲错误发生^[11],思维灵活性下降^[10],工作记忆力下降,解决问题困难等^[8],且工作记忆是执行功能中最容易受损伤的。研究显示执行功能损伤与间歇性低氧及严重程度无相关性,而与日间睡眠密切相关^[12]。

2. 注意力

注意力是心理活动对一定信息或对象的指向和集中功能,包括持续、选择性和分散注意力。Meta 分析显示 OSAHS 患者这 3 种注意力都受到损伤^[13]。注意力下降使 OSAHS 患者在遇到刺激环境及应激状态时反应性降低^[14],并与其它认知功能损伤密切相

作者单位: 810000 西宁,青海大学医学院研究生(王丽飞);青海大学附属医院呼吸科(关巍、拉周措毛、冯喜英)

作者简介: 王丽飞(1990-),女,山西临汾人,硕士研究生,主要从事睡眠呼吸研究工作。

关^[15]。

3. 记忆力

记忆力是对日常发生事件及经历时间及地点的回忆能力,或口头或视觉信息的记忆能力。OSAHS 患者记忆力影响到的结论不完全一致,尚有争议。一项包括 2294 例未治疗的 OSAHS 患者与 1364 例对照的包含 42 项研究 Meta 分析显示^[16],OSAHS 患者存在不同类型的口头或视觉信息记忆不足,OSAHS 患者记忆口头信息的能力,无论是即刻还是延迟记忆、学习或识别能力均有损伤,但是对视觉信息的记忆,仅表现为即刻及延迟记忆损伤,学习和识别能力正常。

4. 智力

对 OSAHS 对智力的影响的研究主要集中在儿童。研究显示打鼾与不打鼾儿童相比,多动症的发生率为 39%和 20%,注意力下降为 33%和 11%,数学成绩差为 29%和 16%,拼写障碍为 33%和 20%^[17]。Nicoletta 等^[18]对 41 例原发打鼾伴轻度 OSAHS 儿童、36 例中重度 OSAHS 儿童及 83 例对照组进行智商(intelligence quotient, IQ)测试,与对照组相比,睡眠呼吸紊乱儿童的总 IQ、语言 IQ 及作业 IQ 均无显著性差异。但 Ottavio^[19]测定 36 例 OSAHS、38 例 OSAHS 并肥胖及 58 例对照组儿童 IQ,发现在肥胖儿童,语言 IQ 与睡眠呼吸紊乱持续时间呈显著负相关,作业 IQ 及总 IQ 与体重指数和睡眠呼吸紊乱指数负相关。一项包括 3 个研究、254 名 OSAHS 儿童扁桃体切除术对智商影响的 Meta 分析^[20]提示手术后 Stanford-Binet IQ 较术前显著增加(97.1 ± 13.8 vs 100.7 ± 11.1 , $P < 0.0001$)。

5. 精神运动速度与精细协调

OSAHS 患者的手灵巧度下降^[10],精细运动协调主要受慢性缺氧的影响,睡眠片段化的影响较小^[21]。与对照相比,OSAHS 患者的信息处理速度显著减慢^[22]。

OSAHS 患者认知损伤的机制

睡眠质量和结构的改变,导致夜间间断低氧,伴/不伴高碳酸血症,导致的脑血流、神经血管及调节功能、细胞氧化还原状态、炎症反应等的变化与认知损伤可能有关。轻度的、短时间的、低频率的睡眠呼吸暂停不会对脑造成损害,脑组织可发生有益的和适应性的反应,类似于缺血预适应^[23],而慢性的、中至重度、高频率的间歇低氧导致脑组织的损伤。

1. 神经炎症反应

间歇低氧情况下,炎症基因转录发生改变,炎症标记物的表达增加,血浆 C 反应蛋白、白介素-6 及肿瘤坏死因子- α 增加与 OSAHS 患者白天嗜睡相关^[24],暴

露于间歇低氧条件下的大鼠脑组织环氧酶-2 和肿瘤坏死因子- α mRNA 表达增加^[25,26]。星型胶质细胞和小胶质细胞在脑炎性反应中起重要作用。正常情况下,小胶质细胞对于合成和释放生长及营养因子具有监督作用,在严重而持久的低氧情况下,小胶质细胞被激活,表现为毒性及促炎作用,导致海马的凋亡、损伤突触的可塑性和认知功能,低氧时海马和皮质内前列腺素 E2 浓度增加伴多不饱和脂肪酸脂质过氧化反应,敏感脑组织内羰基化和亚硝基化诱发的氧化损伤增加白天过度嗜睡^[27]。OSAHS 患者单核细胞内、皮质和脑干的小胶质细胞 Toll 样受体增加,而 Toll 样受体已被证实与炎性、神经变性疾病如血管性痴呆及阿尔茨海默病等有关^[28]。慢性间歇低氧时与神经变性和轴突障碍有关的脑淀粉样物质的生成和 Tau 蛋白磷酸化增加^[29]。

2. 氧化应激

OSAHS 低氧再氧合导致氧化和抗氧化系统的失衡,导致氧化应激,激活和加速过氧化损害和炎症反应^[30]。一系列的转录因子被激活,包括低氧诱导因子 1- α (HIF-1 α),核因子-2(Nrf2)、激活蛋白 1(AP1)、核因子 κ B(NF κ B)^[31],最终导致组织、细胞损伤,破坏内皮和神经元的完整性,特别是在海马和额叶皮质,影响认知功能。

3. 脑血流动力学

低氧血症刺激血管收缩和红细胞增加,血液黏滞度升高,血液流动性减慢,血流量减少,加重脑组织缺氧,还可导致血小板的活化,红细胞增多和血小板活化是脑静脉血栓形成的重要危险因素^[32],间歇低氧导致 OSAHS 患者发生无症状中风的机会增加^[23]。

4. 影响脑认知功能其他因素

5-HT 广泛分布在人体中枢及外周组织中,又名血清素,其在大脑皮质及神经突触内水平很高,是一种抑制性神经递质。5-HT 参与睡眠呼吸暂停中枢调控,有研究显示,OSAHS 患者认知功能与 5-HT 水平呈负相关。研究表明持续性的低氧可引起血脑屏障的改变^[30],在 OSAHS 患者和间歇性低氧的动物模型中的发现周期性的间歇性低氧可以通过分子反应扰乱血脑屏障^[34],从而干扰患者的认知功能。

OSAHS 患者大脑结构的变化

OSAHS 患者脑组织的损伤,累及多个脑部区域,杏仁体、海马、岛叶皮层、海马旁回的灰质及额颞叶等区域与 OSAHS 认知损伤有关。Yaouhi 等^[22]发现在没有明显认知功能损害的患者,其脑内多个区域的灰质量和代谢水平已经发生改变,提示大脑结构的改变发生于明显的神经认知损伤之前。

1. 海马与海马旁回的灰质

Meta 分析发现 OSAHS 患者的海马及海马旁回的灰质不正常与功能变化密切相关^[35-36],临床前研究还强调了海马及海马的形成是对 OSAHS 结构和功能异常的重要节点。海马的主要功能为短期记忆储存与空间学习能力^[37],对缺氧极度敏感,睡眠过程中的间歇性低氧与睡眠结构片段化均可导致海马区和脑前额皮质区(尤其是灰质体积的减少)的脑神经功能紊乱,这两个区域与学习、注意、记忆、执行功能相关^[38]。大鼠脑中发现海马是缺氧和高碳酸血症发作最强烈和容易受到影响的区域,因为它对缺氧和小血管的神经支配及其敏感,研究表明杏仁核和海马的异常功能连通性可能与抑郁症中功能障碍的相互作用,这可能与 OSAHS 中的情绪记忆障碍有关^[39]。此外,在 OSAHS 患者中已经报道了海马和小脑之间的异常连接,这可能于关联学习的分布式记忆系统的改变有关,有一项 Meta 分析发现 OSAHS 患者海马旁回的灰质有萎缩可能与认知功能损伤相关^[39]。

2. 杏仁核

研究发现杏仁核是受 OSAHS 慢性过程影响最重要的结构之一,尤其是杏仁核的基底外侧核,除了具有情绪处理的功能外,还参与空间和运动学习。在 OSAHS 的儿童中,在观察同情形的场景下,OSAHS 的严重程度预示了左侧杏仁核的伤害敏感度^[40]。在动物试验中,杏仁核已经被证明对于学习过程和压力诱导的调理是至关重要的。动物研究表明基底外侧杏仁核内的促肾上腺皮质激素释放因子受体参与调节睡眠中的恐惧条件改变^[41]。目前 OSAHS 患者的精神病理学病例越来越多,研究表明杏仁核在调节瞬间警觉性反应的作用,强调其对焦虑症、抑郁症、创伤后应激障碍中病因学的重要性。焦虑及创伤后应激障碍的功能影像学的 Meta 分析中发现,杏仁核的基底部分改变可能为多动症的重要的基础病因之一^[42]。最新研究表明杏仁核参与了积极和消极情绪的调节,它的功能障碍可能导致各种精神障碍^[43]。因此杏仁核在 OSAHS 患者中的重要性不应该被忽视。

3. 岛叶皮层

神经解剖学上岛叶皮层在几个神经通路的汇合处均有联系,它和几乎所有的皮层关联区密切相关,已被证明可以从皮质区域和丘脑中获得感觉,体觉和内感受器的输入,它也与内侧颞叶,杏仁核和基底神经节相互连接。长期以来所有这些投入的整合都可能为人类的现象学经验提供神经基础,进一步强调了这种结构的重要性。研究显示,与健康对照组相比,OSAHS 患者具有中央岛叶的低活化。对岛叶皮层的功能组织和专业化的新见解表明,岛内的每个部分在几乎所有被

调查的任务领域中都有不同程度的参与,包括涉及语言、记忆、感觉和情感处理,而这些功能在 OSAHS 患者均有异常或不同程度的缺陷。新出现的证据表明岛叶皮层特殊部分的非典型改变是参与许多神经精神障碍(包括阿尔茨海默病和抑郁症)的特征^[44];在 OSAHS 的患者中,局限性的岛叶皮层变薄已被报道^[45]。因此,OSAHS 的适应不良导致的塑性变化对脑功能的影响已不容忽视。

4. 前额皮质区

大脑的前额皮质区承担特殊的执行功能,研究表明在 OSAHS 患者中存在脑前额皮质区的功能紊乱,在一项行 CPAP 治疗 OSAHS 患者以恢复认知功能的研究中发现效果并无明显改善,提示可能与慢性重复性的缺氧导致大脑前额神经不可逆转的损伤有关^[46]。

OSAHS 患者神经影像学方法

近年来,脑结构与功能的影像学技术迅猛发展,目前多用 MRI 阐明脑认知与大脑结构变化的关系。临床常用的有以下 4 种脑结构检查方法。

1. 扩散张量成像(diffusion tensor imaging,DTI)

DTI 为目前唯一可以无创性探究活体内白质纤维束完整性的成像技术,其最常用的参数有表观扩散系数(apparent diffusion coefficient,ADC)和各向异性分数(fractional anisotropy,FA),其中 ADC 反映水分子的扩散速度和范围;FA 主要反映水分子扩散的各向异性,两者可以定量评估白质纤维束微观结构的完整性。使用 DTI 对遗忘型轻度认知障碍患者进行检查,发现有明显的脑白质纤维束的改变^[47]。

2. 基于体素的形态学测量

基于体素的形态学测量(voxel-based morphometry,VBM)是一种非侵入性的、用自动和定量的方法来揭示脑白质与脑灰质密度与体积不同的技术。应用 VBM 方法将阿尔茨海默病和轻度认知障碍患者和健康老年人相比^[48],发现患者的灰质体积明显减少,尤以内侧颞叶和海马体积减小最为敏感。

3. 功能性磁共振成像(functional magnetic resonance image,fMRI)

fMRI 实现了对中枢神经系统进行形态与功能相结合的显像研究,是对生理活动的变化或异常引起的血氧含量的变化进行测量的一种技术。OSAHS 患者睡眠时反复发生的低氧血症导致脑低氧,从而导致相应脑区血氧含量较正常脑区低,在接受外界刺激时,低氧脑区激活程度较正常脑区明显减弱,在功能成像上就会显示为相对的低激活状态^[49],使大脑的特定区域更敏感和更定量的可视化。对 25 例中重度 OSAHS

患者及 25 例健康志愿者进行 fMRI 检查,结果显示患者组与对照组相比,右侧额中回等脑区的局部一致性减低,右侧岛叶等脑区的低频振幅值减低,右侧额下回等脑区的低频振幅比率值减低^[50]。

4. 磁共振波谱(¹H magnetic resonance spectroscopy, ¹H-MRS)

¹H-MRS 作为一种活体分析组织代谢和生化改变的无创成像技术,能在发生形态学改变之前从代谢角度评价脑损伤的程度,通过检测中枢神经系统重要代谢产物, N-乙酰天冬氨酸(N-acetylaspartate, NAA)、胆碱(choline, Cho)和肌酸(creatine, Cr)及其比值变化来评估脑代谢的改变情况,这些变化与 OSAHS 的认知功能与严重程度密切相关。Kamba 等^[51]研究发现中重度 OSAHS 患者的脑白质 NAA/Cho 值显著低于轻度 OSAHS 患者和对照组。Algin 等^[52]应用 MRS、DWI 和 T₂ 成像等 3 种成像方法分析 OSAHS 病人脑结构损伤,研究发现额叶灰白质 NAA/Cr 值减低、额叶白质 NAA/Cho 值减低、丘脑 Cho/Cr 值升高,而 DWI 和 T₂ 上均未发现显著性差异,表明 MRS 对于揭示 OSAHS 隐匿性脑改变较另外两种技术更为敏感,MRS 能够揭示患者脑结构的代谢损伤。Kamba 等^[53]发现 OSAHS 患者的脑白质 NAA/Cho 值与 AHI 呈显著负相关。Bartlett 等^[54]也发现海马 Cr 水平减低与疾病严重程度存在显著相关性。

OSAHS 患者由于间歇性缺氧与睡眠结构紊乱,导致脑结构改变,进而引起认知功能改变,给患者及其家人和社会带来严重负担。目前关于 OSAHS 认知能与脑结构改变多为单一影像学研究,具体关系尚不明确。鉴于此,可以尝试多种方法联合探索 OSAHS 患者中枢神经系统的改变,从而对 OSAHS 高危人群进行筛查,以便早期诊断并治疗。

参考文献:

- [1] Peppard PE, Young T, Barnet JH, et al. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults[J]. *Am J Epidemiology*, 2013, 177(9):1006.
- [2] Javaheri S, Drager LF, Lorenzi-Filho G. Sleep and cardiovascular disease: present and future[M]. *American: Saunders, Principles and Practice of Sleep Medicine (sixth edition)*, 2017:1222-1228.
- [3] Franklin KA, Lindberg E. Obstructive sleep apnea is a common disorder in the population-a review on the epidemiology of sleep apnea[J]. *J Thoracic Disease*, 2015, 7(8):1311.
- [4] Louis JM, Mogos MF, Salemi JL, et al. Obstructive sleep apnea and severe maternal-infant morbidity/mortality in the United States[J]. *Sleep*, 2014, 37(5):843-849.
- [5] Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002, 165(9):1217-1239.
- [6] Yaouhi K, Bertran F, Clochon P, et al. A combined neuropsychological and brain imaging study of obstructive sleep apnea[J]. *J Sleep Research*, 2009, 18(1):36-48.
- [7] Devita M, Montemurro S, Ramponi S, et al. Obstructive sleep apnea and its controversial effects on cognition[J]. *J Clinical & Experimental Neuropsychology*, 2017, 39(7):659-669.
- [8] Saunamäki T, Jehkonen M. A review of executive functions in obstructive sleep apnea syndrome[J]. *Acta Neurologica Scandinavica*, 2007, 115(1):1-11.
- [9] Olaithe M, Bucks RS. Executive dysfunction in OSA before and after treatment: a meta-analysis[J]. *Sleep*, 2013, 36(9):1297-305.
- [10] Naëgelé B, Thouvard V, Pépin JL, et al. Deficits of cognitive executive functions in patients with sleep apnea syndrome[J]. *Sleep*, 1995, 18(1):43.
- [11] BaÅ Dard M A, Montplaisir J, Richer F, et al. Nocturnal hypoxemia as a determinant of vigilance impairment in sleep apnea syndrome[J]. *Chest*, 1991, 100(2):367-370.
- [12] Yılmaz Z, Voyvoda N, inan E, et al. Factors affecting executive functions in obstructive sleep apnea syndrome and volumetric changes in the prefrontal cortex[J]. *Springerplus*, 2016, 5(1):1934.
- [13] Bucks RS, Olaithe M, Eastwood P. Neurocognitive function in obstructive sleep apnoea: A meta-review[J]. *Respirology*, 2013, 18(1):61-70.
- [14] 胡颖,裴翀,刘菲菲,等.阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者注意网络的研究[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2015, 38(9):659-663.
- [15] Verstraeten E, Cluydts R, Pevernagie D, et al. Executive function in sleep apnea: controlling for attentional capacity in assessing executive attention[J]. *Sleep*, 2004, 27(4):685-693.
- [16] Wallace A, Bucks RS. Memory and obstructive sleep apnea: a meta-analysis[J]. *Sleep*, 2013, 36(2):203-220.
- [17] Kielb SA, Ancoli-Israel S, Rebok GW, et al. Cognition in obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome (OSAS): current clinical knowledge and the impact of treatment[J]. *NeuroMolecular Medicine*, 2012, 14(3):180-193.
- [18] Song SA, Tolisano AM, Cable BB, et al. Neurocognitive outcomes after pediatric adenotonsillectomy for obstructive sleep apnea: A systematic review and meta-analysis[J]. *International J Pediatric Otorhinolaryngology*, 2016, 83(4):205.
- [19] Vitelli O, Tabarrini A, Miano S, et al. Impact of obesity on cognitive outcome in children with sleep-disordered breathing[J]. *Sleep Medicine*, 2015, 16(5):625-630.
- [20] Pietropaoli N, Supino MC, Vitelli O, et al. Cognitive function in preschool children with sleep-disordered breathing[J]. *Sleep and Breathing*, 2015, 19(4):1431-1437.
- [21] Brockmann PE, Urschitz MS, Schlaud M, et al. Primary snoring in school children: prevalence and neurocognitive impairments[J]. *Sleep Breath*, 2012, 16(1):23-29.
- [22] Aloia MS, Arnedt JT, Davis JD, et al. Neuropsychological sequelae of obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome: a critical review[J]. *J International Neuropsychological Society*, 2004, 10(5):772-785.
- [23] Lal C, Strange C, Bachman D. Neurocognitive Impairment in Obstructive Sleep Apnea[J]. *Chest*, 2012, 141(6):1601-1610.
- [24] Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bixler EO, et al. Elevation of

- plasma cytokines in disorders of excessive daytime sleepiness; role of sleep disturbance and obesity[J]. *J Clinical Endocrinology & Metabolism*, 1997, 82(5):1313-1316.
- [25] Lee JW, Lee YK, Yuk DY, et al. Neuro-inflammation induced by lipopolysaccharide causes cognitive impairment through enhancement of beta-amyloid generation[J]. *J Neuroinflammation*, 2008, 5(1):1-14.
- [26] Li RC, Row BW, Gozal E, et al. Cyclooxygenase 2 and intermittent hypoxia-induced spatial deficits in the rat[J]. *Am J Respiratory & Critical Care Medicine*, 2003, 168(4):469-75.
- [27] Dale EA, Ben MF, Mitchell GS. Unexpected benefits of intermittent hypoxia: enhanced respiratory and nonrespiratory motor function[J]. *Physiology*, 2014, 29(1):39-48.
- [28] Unnikrishnan D, Jun J, Polotsky V. Inflammation in sleep apnea: an update[J]. *Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders*, 2015, 16(1):25-34.
- [29] Daulatzai MA. Death by a thousand cuts in Alzheimer's disease: hypoxia—the prodrome[J]. *Neurotoxicity Research*, 2013, 24(2):216-243.
- [30] Li Z, Ping C, Peng Y, et al. Role of oxidative stress in the neuro-cognitive dysfunction of obstructive sleep apnea syndrome[J]. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2016, 2016(1):1-15.
- [31] Lavie L. Oxidative stress in obstructive sleep apnea and intermittent hypoxia-revisited—the bad ugly and good: implications to the heart and brain[J]. *Sleep Medicine Reviews*, 2015, 20(4):27-45.
- [32] 安冉, 何晓光. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征与心脑血管疾病关系的研究进展[J]. *医学综述*, 2010, 16(24):3766-3769.
- [33] Schoch HJ, Fischer S, Marti HH. Hypoxia-induced vascular endothelial growth factor expression causes vascular leakage in the brain[J]. *Brain*, 2002, 125(11):2549-2557.
- [34] Lim DC, Pack AI. Obstructive sleep apnea and cognitive impairment: Addressing the blood-brain barrier[J]. *Sleep Medicine Reviews*, 2014, 18(1):35-48.
- [35] Tahmasian M, Rosenzweig I, Eickhoff SB, et al. Structural and functional neural adaptations in obstructive sleep apnea: an activation likelihood estimation meta-analysis[J]. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 2016, 65(65):142-156.
- [36] Weng HH, Tsai YH, Chen CF, et al. Mapping graymatter reductions in obstructive sleep apnea: an activation likelihood estimation meta-analysis[J]. *Sleep*, 2014, 37(1):167-175.
- [37] Burgess N, Maguire EA, O'Keefe J. The human hippocampus and spatial and episodic memory[J]. *Neuron*, 2002, 35(4):625-641.
- [38] Gozal D, Daniel JM, Dohanich GP. Behavioral and anatomical correlates of chronic episodic hypoxia during sleep in the rat[J]. *J Neuroscience the Official Journal of the Society for Neuroscience*, 2001, 21(7):2442-2450.
- [39] Tahmasian M, Knight DC, Manoliu A, et al. Aberrant intrinsic connectivity of hippocampus and amygdala overlap in the fronto-insular and dorsomedial-prefrontal cortex in major depressive disorder[J]. *Frontiers in Human Neuroscience*, 2013, 7(5):639.
- [40] Kheirandishgozal L, Yoder K, Kulkarni R, et al. Preliminary functional MRI neural correlates of executive functioning and empathy in children with obstructive sleep apnea[J]. *Sleep*, 2014, 37(3):587-592.
- [41] Wellman LL, Yang L, Ambrozewicz MA, et al. Basolateral amygdala and the regulation of fear-conditioned changes in sleep: role of corticotropin-releasing factor[J]. *Sleep*, 2013, 36(4):471-480.
- [42] Etkin A, Wager TD. Functional neuroimaging of anxiety: a Meta-analysis of emotional processing in PTSD, social anxiety disorder, and specific phobia[J]. *Am J Psychiatry*, 2007, 164(10):1476.
- [43] Langevin JP. The amygdala as a target for behavior surgery[J]. *Surgical Neurology International*, 2012, 3(Suppl 1):S40-S46.
- [44] Manoliu A, Meng C, Brandl F, et al. Insular dysfunction within the salience network is associated with severity of symptoms and aberrant inter-network connectivity in major depressive disorder[J]. *Frontiers in Human Neuroscience*, 2013, 7(2):930.
- [45] Joo EY, Jeon S, Kim ST, et al. Localized cortical thinning in patients with obstructive sleep apnea syndrome[J]. *Sleep*, 2013, 36(8):1153-1162.
- [46] Sagaspe P, Philip P, Schwartz S. Inhibitory motor control in apneic and insomniac patients: a stop task study[J]. *J Sleep Research*, 2007, 16(4):381-387.
- [47] 侯美丹, 范国光, 李松柏, 等. 遗忘型轻度认知障碍脑白质纤维束扩散张量成像研究[J]. *放射学实践*, 2014, 29(12):1392-1395.
- [48] 胡凌, 左萍萍, 有慧, 等. 基于体素的形态测量学在阿尔茨海默病和轻度认知障碍中的应用价值[J]. *放射学实践*, 2010, 25(1):24-28.
- [49] 吴宏赞, 齐向华. 功能磁共振在睡眠障碍中的应用进展[J]. *中国医药导报*, 2014, 11(6):159-161.
- [50] 穆新暖, 王滨, 王晓芝, 等. 呼吸睡眠暂停低通气患者脑功能的功能性 MRI 诊断[J]. *放射学实践*, 2017, 32(1):16-20.
- [51] Kamba M, Suto Y, Ohta Y, et al. Cerebral metabolism in sleep apnea. Evaluation by magnetic resonance spectroscopy[J]. *Am J Respiratory & Critical Care Medicine*, 1997, 156(1):296-298.
- [52] Sarchielli P, Presciutti O, Alberti A, et al. A ¹H-magnetic resonance spectroscopy study in patients with obstructive sleep apnea[J]. *Eur J Neurology*, 2008, 15(10):1058-1064.
- [53] Kamba M, Inoue Y, Higami S, et al. Cerebral metabolic impairment in patients with obstructive sleep apnoea: an independent association of obstructive sleep apnoea with white matter change[J]. *J Neurology Neurosurgery & Psychiatry*, 2001, 71(3):334.
- [54] Bartlett DJ, Rae C, Thompson CH, et al. Hippocampal area metabolites relate to severity and cognitive function in obstructive sleep apnea[J]. *Sleep Med*, 2004, 5(6):593-596.

(收稿日期:2017-08-01 修回日期:2017-10-24)