

· 综述 ·

阻塞性睡眠呼吸暂停与认知障碍的相关研究进展

任盈盈 王兴鲁 闫中瑞

272067 济宁医学院研究生院(任盈盈、王兴鲁); 272011 济宁市第一人民医院神经内科
(任盈盈、王兴鲁、闫中瑞)

通信作者: 闫中瑞, Email: zhongruiy@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2020.05.013

【摘要】 阻塞性睡眠呼吸暂停(OSA)可对患者生理、心理功能及生活质量造成严重的影响, OSA致认知障碍已成为研究热点。目前, OSA导致认知障碍的发病机制及相关治疗尚不完全明确, 现对相关机制和治疗进行综述, 以提高相关认识。

【关键词】 睡眠呼吸暂停, 阻塞性; 认知障碍; 持续气道正压通气; 综述

Research progress of obstructive sleep apnea and cognitive impairment Ren Yingying, Wang Xinglu, Yan Zhongrui

Postgraduate School, Jining Medical University, Jining 272067, China (Ren YY, Wang XL); Neurology Department, the First People's Hospital of Jining City, Jining 272011, China (Ren YY, Wang XL, Yan ZR)

Corresponding author: Yan Zhongrui, Email: zhongruiy@163.com

【Abstract】 Obstructive sleep apnea (OSA) has a serious impact on patients' physical and mental functions as well as their quality of life. Therefore, cognitive impairment caused by OSA has become a hot research topic. At present, the pathogenesis and related treatment of cognitive impairment caused by OSA are still not completely clear. This paper reviews the related mechanisms and treatment of cognitive impairment caused by OSA, so as to improve relevant understandings.

【Key words】 Sleep apnea, obstructive; Cognition disorders; Continuous positive airway pressure; Review

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。它由睡眠过程中反复出现上呼吸道部分或完全阻塞引起, 常导致间歇性缺氧、睡眠觉醒和睡眠片段。研究发现, 慢性间歇性缺氧和睡眠中断会干扰神经认知功能^[1-2]。认知功能下降会导致OSA患者注意力难以集中、健忘和决策困难^[3], 严重时可增加患老年痴呆的风险^[4]。现为提高认识、早期预防或改善患者生活质量, 对OSA导致认知障碍的相关机制和治疗进行总结。

一、OSA与认知功能改变

1. OSA概述: OSA定义为一个人在睡眠中每小时出现5次以上的呼吸暂停, 即呼吸暂停低通气指数(apnea-hypopnea index, AHI) ≥ 5 次/h且合并有临床症状^[5]。OSA严重程度根据AHI来分类, 轻度OSA为5次/h \leq AHI \leq 14次/h、中度OSA为15次/h \leq AHI \leq 29次/h、重度OSA为AHI ≥ 30 次/h^[6]。OSA主要症状包括打鼾、睡眠质量下降、日间过度嗜睡、夜尿增多、易怒、头痛等。此外, OSA患者还会损害

伴侣的睡眠质量。目前, 全球约有10亿人受到该疾病的影响^[7], 并且随着全球老龄化的加重, OSA的患病率也会继续增加^[8]。我国的发病率最高^[7], 可能是由于种族和遗传的差异, 导致我国居民更容易出现气道狭窄^[9]。大量研究发现OSA与认知功能障碍相关^[10-12]。如果OSA得不到及时治疗, 随着病情的进展, 其并发的认知障碍将会在一定程度上降低患者的生活质量。

2. OSA与认知障碍的相关性: 认知指人在对客观事物的认知过程中对感觉输入信息的获取、编码、操作、提取和使用的过程, 包括注意、记忆、知觉及思维等。认知障碍泛指由各种原因导致的不同程度的认知功能损害的临床综合征。目前关于OSA相关认知障碍的文献报道不一。有学者认为日间过度嗜睡会影响OSA患者的注意力和短期记忆^[10]。还有学者发现睡眠片段化会明显降低OSA患者的MoCA评分^[11]。一项Meta分析发现OSA与语言记忆障碍有关, 而视觉记忆没有受到影响^[12]。Werli等^[13]通

过一项前瞻性研究发现, OSA 和残留的日间嗜睡会损害患者的执行功能,但在其他认知领域没有损害。Gronewold 等^[14]研究发现睡眠障碍的严重程度和痴呆症的严重程度之间存在一定的关联性。一项最新的 Meta 分析显示 OSA 患者在非语言记忆、概念形成和精神运动速度等认知领域受损最严重^[15]。但是, Lutsey 等^[16]通过 15 年的随访研究,未发现 OSA 所导致睡眠质量下降与认知功能改变有关。综上所述, OSA 主要损害注意力、记忆力、执行功能等认知领域。然而, OSA 是否在这些认知领域及其他认知领域使患者的认知功能受到影响仍需要进一步研究。

二、OSA 与认知障碍的发生机制

研究表明, OSA 并发认知障碍可能的机制包括间歇性低氧血症、高碳酸血症、睡眠剥夺和睡眠片段以及下丘脑-垂体-肾上腺(hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA)轴紊乱等。此外, OSA 所致脑血管病出现血管性认知障碍也是临床常见认知障碍的发病机制。

1. 间歇性低氧血症: 在人群研究和动物实验中均观察到间歇性低氧血症可致认知功能改变^[17-18]。Pan 等^[19]通过小鼠动物实验,采用 Western blotting 的方法检测小鼠海马糖原合成酶激酶-3 β (GSK-3 β) 和 β -catenin 蛋白的表达发现, 间歇性低氧血症可能与 Wnt/ β -catenin 信号通路异常相关, 从而影响认知功能。此外, OSA 相关的周期性间歇性缺氧也可能改变血脑屏障的通透性, 从而引起突触可塑性改变, 并破坏大脑的微环境, 导致认知损伤^[20]。Kim 等^[21]通过间歇性低氧血症的小鼠模型模拟 OSA 干扰血脑屏障, 发现实验组小鼠血清内皮素-1 水平升高和脑白质髓鞘形成不足, 导致短期和长期记忆障碍。但是, Hoth 等^[22]却发现间歇性低氧血症可能给患者的记忆和学习带来某种适应性优势, 这与间歇性低氧血症破坏短期和长期记忆的其他研究结论相反。可能的原因是 OSA 患者长期暴露于间接性低氧的环境中, 脑血管网络发育及脑血量调节发生了适应性改变, 从而减轻了 OSA 带来的不良影响, 进一步改善了认知功能^[23-24]。

2. 高碳酸血症: 高碳酸血症也是导致认知障碍的一个因素。Kung 等^[3]采取患有 OSA 的 39 例肥胖患者的动脉血, 研究发现与对照组相比, 患有 OSA 的高碳酸血症肥胖患者的逻辑记忆、注意力和执行功能受到损害。这一发现强调了 OSA 与认知障碍的相关性。Burggraf 等^[25]将健康山羊暴露于室内空气或浓度为 6% CO₂ 的环境中 30 d, 通过形状辨别测试发现, 高碳酸血症会导致认知功能下降。Wang 等^[26]研究揭示高碳酸血症可能减缓大脑神经活动, 从而

导致神经行为损伤。

3. 睡眠剥夺和睡眠片段: 睡眠剥夺(sleep deprivation)可诱导机体氧化应激, 对记忆功能造成一定的损害^[27]。频繁的睡眠觉醒导致睡眠片段, 其对认知功能影响类似于睡眠剥夺。McDermott 等^[28]研究发现睡眠缺失会引起的 Schaffer 侧支突触可塑性的改变, 从而诱发记忆缺陷。Lim 等^[29]通过一项荟萃分析, 发现短期睡眠剥夺对各认知领域都有着显著的不利影响, 尤其对持续注意力的影响最大。Ward 等^[30]通过 OSA 大鼠模型评估了 24 h 内睡眠片段化和间歇性低氧血症对认知的影响发现, 睡眠片段损害记忆, 其中空间记忆最易受到影响。

4. HPA 轴紊乱: OSA 患者反复的觉醒会导致 HPA 轴的激活, 从而增加皮质醇的释放^[31]。研究发现皮质醇对认知功能的影响呈倒 U 形的剂量-反应曲线, 即在一定浓度下, 对认知功能有积极影响, 然而随着皮质醇浓度降低, 认知功能出现下降^[32]。此外, Edwards 等^[33]通过对 55 例 OSA 患者的评估发现, 夜间皮质醇浓度的上升会对学习和记忆造成损害, 并发现 HPA 的活性改变可能在 OSA 患者神经心理损害的病理生理学中起关键作用。

5. 脑血管疾病: OSA 患者反复长期缺氧和脑自身调节的改变导致脑血管受到损伤, 从而导致血管性认知障碍。一项以人群为基础的研究发现, OSA 与血管起源的弥漫性皮质下脑损伤有关, 尤其与脑白质病变相关, 而与局灶性病变无关, 并发现中度至重度 OSA 患者发生弥漫性皮质下血管损伤是未患 OSA 或者轻度 OSA 患者的 4 倍^[34]。一项 Meta 分析发现, OSA 可并发脑小血管疾病, 患者 MRI 显示脑白质高信号(white matter hyperintensity, WMH) 和无症状腔隙性梗死(asymptomatic cerebral infarction, ALI)^[35], 从而导致血管性痴呆。Durgan 等^[36]通过模拟 OSA 大鼠模型, 分离脑动脉 24 h 以上进行 mRNA 检测和脑动脉功能分析发现, OSA 会扰乱脑血管的生物钟, 减弱脑动脉对 ATP 血管反应性上表现出的昼夜节律, 从而导致相关的脑血管疾病, 诱发血管性认知障碍。

三、OSA 患者改善认知障碍的相关治疗

目前, 基本上都是通过治疗原发疾病来改善 OSA 患者的认知障碍。持续气道正压通气(continuous positive airway pressure, CPAP)作为 OSA 患者的主要治疗方法, 对认知功能有一定的改善作用。手术治疗可长期改善 OSA 所带来的负面影响, 通过扩张气道, 改善患者缺氧状态对认知所造成的损害。许多研究学者通过分子机制发现了改善认知功能药物

的潜在靶点,未来新药物的研发将会使患者受益匪浅。电刺激作为一种新的疗法,通过兴奋上气道的肌肉,让不能耐受其他治疗方法的部分患者得到了有效的治疗。

1. CPAP治疗: CPAP是睡眠时放在口腔或鼻子上的一种正压设备,其可帮助患者打开气道,恢复氧合,从而改善睡眠^[6]。CPAP通过改变睡眠时的呼吸模式,防止上呼吸道周期性塌陷,从而改善OSA患者的日间嗜睡症状和认知功能障碍^[37],目前认为是OSA的主要治疗方法。一项关于126例呼吸暂停患者的研究发现,3个月的CPAP治疗可显著改善OSA患者的认知功能,尤其在信息处理速度方面有了很大提升^[38]。Rosenzweig等^[39]研究发现,1个月的CPAP治疗可使OSA患者的神经认知结构发生适应性改变,患者的情景记忆和工作记忆功能可部分恢复。其他研究发现短期CPAP治疗可能会进一步促进丘脑系统的激活,促使丘脑发生神经代偿性改变,使得脑干、小脑和海马出现更广泛的电路重组,从而改善认知功能^[39-41]。

Wang等^[6]发现持续1年的CPAP治疗显著提高了轻度OSA患者的认知处理速度,由此发现提高CPAP依从性可延缓认知功能下降。虽然CPAP治疗可以改善OSA患者认知障碍,但是CPAP每晚使用时间超过4 h才能有效改善症状^[42]。此外,CPAP依从性受到许多因素的影响,如年龄、教育、经济状况、疾病严重程度、心理因素和治疗不良反应等^[43]。积极的初始体验和支持性环境是决定CPAP依从性的关键^[43]。有针对性和个体化的干预,可能有助于提高CPAP的依从性。但坚持CPAP治疗仍不能完全逆转认知功能障碍^[44]。因此,CPAP对改善认知功能障碍的潜在机制仍需要进一步研究。

2. 手术治疗: 手术治疗的目的是减少鼻腔及口咽部多余的组织,硬化松弛的软腭,悬吊塌陷的舌根,以保持气道通畅、改善OSA相关的症状。Lin等^[45]调查了OSA患者手术前后的临床疾病严重程度、全身炎症、认知缺陷和相应的灰质体积(GMV)变化,与对照组相比发现,手术治疗可能会改善OSA疾病的严重程度和全身炎症,恢复大脑结构和功能,改善患者的认知损害。Ebrahim等^[46]对同时接受减重手术和多水平睡眠手术的1例患者随访5年发现,其AHI明显得到改善,并且5年内体重并未增加。一项Meta研究发现扁桃体切除术后的儿童与术前相比,注意力、执行功能和言语能力得到了明显的改善^[47]。因此,手术治疗可改善OSA患者的上气道通气和睡

眠质量,从理论上讲可能会对认知损害有所改善。因此,目前仍需要更多的手术联合疗法以期长期改善OSA的症状和相关认知障碍,以提高患者的生活质量和学习、工作效率。

3. 药物治疗: 药物治疗作为一种辅助治疗手段,未来可通过一些新的潜在靶点改善OSA患者的认知功能。An等^[48]通过模拟慢性间歇性缺氧的小鼠模型,发现石杉碱甲作为铁螯合剂,可以减轻暴露于小鼠海马区的铁超载,从而改善OSA患者的认知功能。Ling等^[49]发现依达拉奉通过上调磷酸化的环磷腺苷效应元件结合蛋白(p-CREB)来减轻间歇性缺氧诱导的认知损伤。Zhang等^[50]将加入mTOR抑制剂(雷帕霉素, RAPA)和NF- κ B信号传导抑制剂(吡咯烷二硫代氨基甲酸铵, PDTC)的大鼠海马神经元暴露于间歇性缺氧的环境下,发现PDTC和RAPA可预防间歇性缺氧诱导的海马神经元损伤,并认为抑制mTOR和NF- κ B通路可能是OSA患者认知障碍的治疗靶点。Zhu等^[51]通过大鼠间歇性缺氧模型发现, e3泛素连接酶Nrdp1(又称FLRF)通过调节表皮生长因子受体3(ErbB3)蛋白水平来改善认知功能障碍,这又为OSA相关认知功能障碍治疗提供了一个潜在靶点。

4. 电刺激: 电刺激作为一个新领域,在改善OSA患者的AHI以及睡眠状态等方面有着良好的效果。一项Meta分析通过对16项研究分析发现舌下神经刺激利用神经调节扩张气道,明显降低OSA患者的AHI,改善患者的睡眠质量^[52]。此外,上呼吸道刺激(UAS)可降低AHI,减轻患者的打鼾症状,对于腭部手术不成功的患者,UAS或许是一种更好的选择^[53]。电刺激理论上可能是通过扩张气道,改善患者的缺氧,患者的睡眠质量得到提高,使部分认知功能有所逆转,从而对患者的认知障碍有一定的治疗作用。

四、小结

OSA给人们的健康带来很大的影响,尤其是其导致出现的认知功能障碍,严重影响了患者的生活质量。但是关于OSA导致认知障碍的分子机制仍有待于进一步研究。CPAP虽已成为主要的治疗手段,但其依从性较差,CPAP与其他治疗的结合对OSA所带来的并发症的改善及其机制还有更多的研究空间。目前缺乏多学科的治疗方法全面评估患者,针对患者提供治疗方案。因此,未来还需要更多的研究来确定其疗法是否能改善认知功能。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 论文构思与设计为闫中瑞、王兴鲁,资料收集、论文撰写及论文修订为任盈盈,审校为闫中瑞

参 考 文 献

- [1] Kotterba S, Rasche K, Widdig W, et al. Neuropsychological investigations and event-related potentials in obstructive sleep apnea syndrome before and during CPAP-therapy[J]. *J Neurol Sci*, 1998, 159(1): 45-50. DOI: 10.1016/s0022-510x(98)00131-2.
- [2] Hunter SJ, Gozal D, Smith DL, et al. Effect of Sleep-disordered Breathing Severity on Cognitive Performance Measures in a Large Community Cohort of Young School-aged Children[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2016, 194(6): 739-747. DOI: 10.1164/rccm.201510-20990C.
- [3] Kung SC, Shen YC, Chang ET, et al. Hypercapnia impaired cognitive and memory functions in obese patients with obstructive sleep apnoea[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 17551. DOI: 10.1038/s41598-018-35797-3.
- [4] Kim SJ, Lee JH, Lee DY, et al. Neurocognitive dysfunction associated with sleep quality and sleep apnea in patients with mild cognitive impairment[J]. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2011, 19(4): 374-381. DOI: 10.1097/JGP.0b013e3181e9b976.
- [5] 魏源, 符翠萍, 沈莹莹, 等. 美国睡眠医学学会2016年版成人阻塞性睡眠呼吸暂停诊断指南解读[J]. *世界临床药物*, 2020, 41(4): 11-15. DOI: 10.13683/j.wph.2020.04.002.
Wei Y, Fu CP, Shen YY, et al. Interpretation of clinical guidelines for diagnosis of adult obstructive sleep apnea in 2017 by American Academy of Sleep Medicine[J]. *World Clinical Drugs*, 2020, 41(4): 11-15.
- [6] Wang YY, Cheng C, Moelter S, et al. One Year of Continuous Positive Airway Pressure Adherence Improves Cognition in Older Adults With Mild Apnea and Mild Cognitive Impairment[J]. *Nurs Res*, 2020, 69(2): 157-164. DOI: 10.1097/NNR.0000000000000420.
- [7] 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. DOI: 10.1016/S2213-2600(19)30198-5.
- [8] Gaspar LS, Álvaro AR, Moita J, et al. Obstructive Sleep Apnea and Hallmarks of Aging[J]. *Trends Mol Med*, 2017, 23(8): 675-692. DOI: 10.1016/j.molmed.2017.06.006.
- [9] Lam B, Ip MSM, Tench E, et al. Craniofacial profile in Asian and white subjects with obstructive sleep apnoea[J]. *Thorax*, 2005, 60(6): 504-510. DOI: 10.1136/thx.2004.031591.
- [10] Waldman LT, Parthasarathy S, Villa KF, et al. Understanding the burden of illness of excessive daytime sleepiness associated with obstructive sleep apnea: a qualitative study[J]. *Health Qual Life Outcomes*, 2020, 18(1): 128. DOI: 10.1186/s12955-020-01382-4.
- [11] Li NZ, Wang J, Wang DL, et al. Correlation of sleep microstructure with daytime sleepiness and cognitive function in young and middle-aged adults with obstructive sleep apnea syndrome[J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2019, 276(12): 3525-3532. DOI: 10.1007/s00405-019-05529-y.
- [12] Wallace A, Bucks RS. Memory and obstructive sleep apnea: a meta-analysis[J]. *Sleep*, 2013, 36(2): 203-220. DOI: 10.5665/sleep.2374.
- [13] Werli KS, Otuyama LJ, Bertolucci PH, et al. Neurocognitive function in patients with residual excessive sleepiness from obstructive sleep apnea: a prospective, controlled study[J]. *Sleep Med*, 2016, 26: 6-11. DOI: 10.1016/j.sleep.2016.06.028.
- [14] Gronewold J, Haensel R, Kleinschnitz C, et al. Sleep-Disordered Breathing in Hospitalized Geriatric Patients with Mild Dementia and Its Association with Cognition, Emotion and Mobility[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2019, 16(5): 863. DOI: 10.3390/ijerph16050863.
- [15] Stranks EK, Crowe SF. The Cognitive Effects of Obstructive Sleep Apnea: An Updated Meta-analysis[J]. *Arch Clin Neuropsychol*, 2016, 31(2): 186-193. DOI: 10.1093/arclin/acv087.
- [16] Lutsey PL, Bengtson LGS, Punjabi NM, et al. Obstructive Sleep Apnea and 15-Year Cognitive Decline: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study[J]. *Sleep*, 2016, 39(2): 309-316. DOI: 10.5665/sleep.5434.
- [17] Blackwell T, Yaffe K, Laffan A, et al. Associations between sleep-disordered breathing, nocturnal hypoxemia, and subsequent cognitive decline in older community-dwelling men: the Osteoporotic Fractures in Men Sleep Study[J]. *J Am Geriatr Soc*, 2015, 63(3): 453-461. DOI: 10.1111/jgs.13321.
- [18] Singh P, Peng W, Zhang Q, et al. GRK5 deficiency leads to susceptibility to intermittent hypoxia-induced cognitive impairment[J]. *Behav Brain Res*, 2016, 302: 29-34. DOI: 10.1016/j.bbr.2016.01.019.
- [19] Pan YY, Deng Y, Xie S, et al. Altered Wnt Signaling Pathway in Cognitive Impairment Caused by Chronic Intermittent Hypoxia: Focus on Glycogen Synthase Kinase-3 β and β -catenin[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2016, 129(7): 838-845. DOI: 10.4103/0366-6999.178969.
- [20] Lim DC, Pack AI. Obstructive sleep apnea and cognitive impairment: addressing the blood-brain barrier[J]. *Sleep Med Rev*, 2014, 18(1): 35-48. DOI: 10.1016/j.smrv.2012.12.003.
- [21] Kim LJ, Martinez D, Fiori CZ, et al. Hypomyelination, memory impairment, and blood-brain barrier permeability in a model of sleep apnea[J]. *Brain Res*, 2015, 1597: 28-36. DOI: 10.1016/j.brainres.2014.11.052.
- [22] Hoth KF, Zimmerman ME, Meschede KA, et al. Obstructive sleep apnea: impact of hypoxemia on memory[J]. *Sleep Breath*, 2013, 17(2): 811-817. DOI: 10.1007/s11325-012-0769-0.
- [23] Lajoie AC, Lafontaine AL, Kimoff RJ, et al. Obstructive Sleep Apnea in Neurodegenerative Disorders: Current Evidence in Support of Benefit from Sleep Apnea Treatment[J]. *J Clin Med*, 2020, 9(2): 297. DOI: 10.3390/jcm9020297.
- [24] 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 Med Rev*, 2015, 20: 27-45. DOI: 10.1016/j.smrv.2014.07.003.
- [25] Burgraff NJ, Neumueller SE, Buchholz K, et al. Ventilatory and integrated physiological responses to chronic hypercapnia in goats[J]. *J Physiol*, 2018, 596(22): 5343-5363. DOI: 10.1113/JP276666.
- [26] Wang D, Thomas RJ, Yee BJ, et al. Last Word on Viewpoint: Hypercapnia is more important than hypoxia in the neuro-outcomes of sleep-disordered breathing[J]. *J Appl Physiol (1985)*, 2016, 120(12): 1489. DOI: 10.1152/jappphysiol.00354.2016.
- [27] Alzoubi KH, Mayyas FA, Khabour OF, et al. Chronic Melatonin Treatment Prevents Memory Impairment Induced by Chronic Sleep Deprivation[J]. *Mol Neurobiol*, 2016, 53(5): 3439-3447. DOI: 10.1007/s12035-015-9286-z.
- [28] McDermott CM, Hardy MN, Bazan NG, et al. Sleep deprivation-

- induced alterations in excitatory synaptic transmission in the CA1 region of the rat hippocampus [J]. *J Physiol*, 2006, 570(3): 553-565. DOI: 10.1113/jphysiol.2005.093781.
- [29] Lim J, Dinges DF. A meta-analysis of the impact of short-term sleep deprivation on cognitive variables [J]. *Psychol Bull*, 2010, 136(3): 375-389. DOI: 10.1037/a0018883.
- [30] Ward CP, McCoy JG, McKenna JT, et al. Spatial learning and memory deficits following exposure to 24 h of sleep fragmentation or intermittent hypoxia in a rat model of obstructive sleep apnea [J]. *Brain Res*, 2009, 1294: 128-137. DOI: 10.1016/j.brainres.2009.07.064.
- [31] Späth-Schwalbe E, Gofferje M, Kern W, et al. Sleep disruption alters nocturnal ACTH and cortisol secretory patterns [J]. *Biol Psychiatry*, 1991, 29(6): 575-584. DOI: 10.1016/0006-3223(91)90093-2.
- [32] Lupien SJ, McEwen BS. The acute effects of corticosteroids on cognition: integration of animal and human model studies [J]. *Brain Res Brain Res Rev*, 1997, 24(1): 1-27. DOI: 10.1016/S0165-0173(97)00004-0.
- [33] Edwards KM, Kamat R, Tomfohr LM, et al. Obstructive sleep apnea and neurocognitive performance: the role of cortisol [J]. *Sleep Med*, 2014, 15(1): 27-32. DOI: 10.1016/j.sleep.2013.08.789.
- [34] Del Brutto OH, Mera RM, Zambrano M, et al. Relationship between obstructive sleep apnea and neuroimaging signatures of cerebral small vessel disease in community-dwelling older adults. The Atahualpa Project [J]. *Sleep Med*, 2017, 37: 10-12. DOI: 10.1016/j.sleep.2017.06.009.
- [35] Chokesuwattanasakul A, Lertjitbanjong P, Thongprayoon C, et al. Impact of obstructive sleep apnea on silent cerebral small vessel disease: a systematic review and meta-analysis [J]. *Sleep Med*, 2020, 68: 80-88. DOI: 10.1016/j.sleep.2019.11.1262.
- [36] Durgan DJ, Crossland RF, Bryan RM, et al. The rat cerebral vasculature exhibits time-of-day-dependent oscillations in circadian clock genes and vascular function that are attenuated following obstructive sleep apnea [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2017, 37(8): 2806-2819. DOI: 10.1177/0271678X16675879.
- [37] Zhou JY, Camacho M, Tang XD, et al. A review of neurocognitive function and obstructive sleep apnea with or without daytime sleepiness [J]. *Sleep Med*, 2016, 23: 99-108. DOI: 10.1016/j.sleep.2016.02.008.
- [38] Dostálová V, Kolečková S, Kuška M, et al. Effects of continuous positive airway pressure on neurocognitive and neuropsychiatric function in obstructive sleep apnea [J]. *J Sleep Res*, 2019, 28(5): e12761. DOI: 10.1111/jsr.12761.
- [39] Rosenzweig I, Glasser M, Crum WR, et al. Changes in Neurocognitive Architecture in Patients with Obstructive Sleep Apnea Treated with Continuous Positive Airway Pressure [J]. *E Bio Medicine*, 2016, 7: 221-229. DOI: 10.1016/j.ebiom.2016.03.020.
- [40] Portas CM, Rees G, Howseman AM, et al. A specific role for the thalamus in mediating the interaction of attention and arousal in humans [J]. *J Neurosci*, 1998, 18(21): 8979-8989. DOI: 10.1523/jneurosci.18-21-08979.1998.
- [41] Eriksson J, Vogel EK, Lansner A, et al. Neurocognitive Architecture of Working Memory [J]. *Neuron*, 2015, 88(1): 33-46. DOI: 10.1016/j.neuron.2015.09.020.
- [42] Javaheri S, Barbe F, Campos-Rodriguez F, et al. Sleep Apnea: Types, Mechanisms, and Clinical Cardiovascular Consequences [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 69(7): 841-858. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.11.069.
- [43] Mehrtash M, Bakker JP, Ayas N. Predictors of Continuous Positive Airway Pressure Adherence in Patients with Obstructive Sleep Apnea [J]. *Lung*, 2019, 197(2): 115-121. DOI: 10.1007/s00408-018-00193-1.
- [44] Antic NA, Catcheside P, Buchan C, et al. The effect of CPAP in normalizing daytime sleepiness, quality of life, and neurocognitive function in patients with moderate to severe OSA [J]. *Sleep*, 2011, 34(1): 111-119. DOI: 10.1093/sleep/34.1.111.
- [45] Lin WC, Huang CC, Chen HL, et al. Longitudinal brain structural alterations and systemic inflammation in obstructive sleep apnea before and after surgical treatment [J]. *J Transl Med*, 2016, 14(1): 139. DOI: 10.1186/s12967-016-0887-8.
- [46] Ebrahim MAK, AlSanea O, Al-Terki AE. Combined Surgical Approach for Obstructive Sleep Apnea Patient [J]. *Case Rep Otolaryngol*, 2018, 2018: 4798024. DOI: 10.1155/2018/4798024.
- [47] Yu Y, Chen YX, Liu L, et al. Neuropsychological functioning after adenotonsillectomy in children with obstructive sleep apnea: A meta-analysis [J]. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*, 2017, 37(3): 453-461. DOI: 10.1007/s11596-017-1756-2.
- [48] An JR, Zhao YS, Luo LF, et al. Huperzine A, reduces brain iron overload and alleviates cognitive deficit in mice exposed to chronic intermittent hypoxia [J]. *Life Sci*, 2020, 250: 117573. DOI: 10.1016/j.lfs.2020.117573.
- [49] Ling JZ, Yu Q, Li YN, et al. Edaravone improves intermittent hypoxia-induced cognitive impairment and hippocampal damage in rats [J]. *Biol Pharm Bull*, 2020. DOI: 10.1248/bpb.b20-00085.
- [50] Zhang CQ, Y S, Chen BB, et al. mTOR/NF- κ B signaling pathway protects hippocampal neurons from injury induced by intermittent hypoxia in rats [J]. *Int J Neurosci*, 2020, undefined: 1-10. DOI: 10.1080/00207454.2020.1766460.leep/zsx184.
- [51] Zhu JY, Zhu Z, Ren YP, et al. Role of the Nrdp1 in Brain Injury Induced by Chronic Intermittent Hypoxia in Rats via Regulating the Protein Levels of ErbB3 [J]. *Neurotox Res*, 2020, 38(1): 124-132. DOI: 10.1007/s12640-020-00195-z.
- [52] Kompelli AR, Ni JS, Nguyen SA, et al. The outcomes of hypoglossal nerve stimulation in the management of OSA: A systematic review and meta-analysis [J]. *World J Otorhinolaryngol Head Neck Surg*, 2019, 5(1): 41-48. DOI: 10.1016/j.wjorl.2018.04.006.
- [53] Woodson BT, Soose RJ, Gillespie MB, et al. Three-Year Outcomes of Cranial Nerve Stimulation for Obstructive Sleep Apnea: The STAR Trial [J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2016, 154(1): 181-188. DOI: 10.1177/0194599815616618.

(收稿日期: 2020-03-26)

(本文编辑: 戚红丹)