

前额叶皮层在阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征 认知行为损害中作用机制的研究进展

郭惠莹 唐吉友

250000 济南, 山东第一医科大学第一附属医院 山东省千佛山医院神经内科

通信作者: 唐吉友, Email: tangjy0920@126.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2022.10.009

【摘要】 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(OSAHS)是一种睡眠障碍, 已知的年龄(≥ 65 岁)、男性、肥胖、气道解剖异常等均可增加 OSAHS 的发生, 但是 OSAHS 致认知行为损害的病因及发病机制尚未明确。近年来的研究发现, 前额叶皮层与 OSAHS 认知行为损害的发生密切相关, 及时发现前额叶皮层中的特异性损害可以作为早期生物标志物。OSAHS 的病理变化与前额叶皮层损伤相互作用, 形成恶性循环, 促进 OSAHS 认知行为损害的进展。通过神经电生理及神经成像技术可以发现前额叶皮层临床前期及临床期分子水平及微细结构的改变。现综述了近年来 OSAHS 认知行为损害中前额叶皮层作用机制和检测方法的进展, 并探讨未来的研究方向。

【关键词】 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征; 认知行为损害; 前额叶皮层; 综述

Research progress on the mechanism of prefrontal cortex in cognitive and behavioral impairment of obstructive sleep apnea hypopnea syndrome

Guo Huiying, Tang Jiyou

Department of Internal Medicine-Neurology, the First Affiliated Hospital of Shandong First Medical University, Shandong Provincial Qianfoshan Hospital, Ji'nan 250000, China

Corresponding author: Tang Jiyou, Email: tangjy0920@126.com

【Abstract】 Obstructive sleep apnea hypopnea syndrome (OSAHS) is a sleep disorder. It is known that age (65 years or older), male, obesity and abnormal airway anatomy can lead to the pathogenesis of OSAHS, but the etiology and pathogenesis of cognitive and behavioral damage caused by OSAHS are still unclear. In recent years, studies have found that the prefrontal cortex is closely related to the occurrence of cognitive and behavioral damage of OSAHS. Timely detection of specific damage in prefrontal cortex can be used as an early biomarker. Pathological changes in OSAHS interact with prefrontal cortex injury to form a vicious circle and promote the progress of cognitive and behavioral damage in OSAHS. The changes of molecular level and microstructure of prefrontal cortex in preclinical and clinical stages can be found by neuroelectrophysiological and neuroimaging techniques. This paper briefly describes the progress of the mechanism and detection methods of prefrontal cortex in OSAHS cognitive and behavioral damage in recent years, and discusses the future research direction.

【Key words】 Obstructive sleep apnea hypopnea syndrome; Cognitive behavioral impairment; Prefrontal cortex; Review

阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(obstructive sleep apnea hypopnea syndrome, OSAHS)是一种常见的睡眠障碍, 在全球 30~69 岁成年人中, 估计有 9.36 亿轻中度和 4.25 亿重度 OSAHS 人群^[1]。关于 OSAHS 中认知障碍的研究主要集中于两方面, 即认知功能和精神运动表现, 且最明显的症状是精神运动障碍^[2]。精神运动障碍主要表现为易怒、情绪不稳定、注意力和警惕性下降等^[3], 不仅降低工作效

率, 而且会影响社交生活, 甚至产生一定生命危险。严重 OSAHS 患者睡眠剥夺会导致微睡和睡眠发作, 是与交通事故有关的罪魁祸首, 及时诊断和治疗严重 OSAHS 可以预防事故相关事件的发生^[4]。目前认为前额叶皮层的正常发育对许多高级认知能力的发展至关重要, 其发育失衡与多种神经精神疾病有关^[5]。成熟的前额叶系统涉及注意力、行为灵活性、行动计划、动机和情感状态、工作记忆和记忆巩固^[6],

某些前额叶皮层临床前期及临床期分子水平及微细结构的改变可以作为 OSAHS 认知行为损害的早期生物标志物, 并为研究其致病机制提供方向。

一、前额叶皮层的结构及功能

人类的前额叶皮层可根据结构和功能的不同分为不同的亚区, 包括内侧前额叶皮质(medial prefrontal cortex, mPFC)、外侧前额叶皮质(lateral prefrontal cortex, LPFC)和眶额叶皮质(orbitofrontal cortex, OFC)。LPFC 主要参与语言和执行过程, 而 OFC 和 mPFC 被认为与认知功能和情绪控制相关。mPFC 可进一步细分为边缘下皮质(infralimbic, IL)、前边缘皮质(prelimbic, PL) 和前扣带回(anterior cingulate gyrus, ACG)。其中 IL 参与应对慢性应激, 长期慢性应激可导致前额叶结构改变及功能障碍^[6]。ACG 对于整合认知和情绪过程以支持目标导向行为至关重要^[7]。背外侧前额叶皮质(dorsolateral prefrontal cortex, DLPFC) 通过与顶叶、ACG、感觉运动皮质和皮质下核等区域高度连接, 以促进人体的行为控制^[8], 如理解学习、工作记忆和运动协调、信息处理、情绪变化等^[9]。在各种形式的工作记忆和长期记忆任务中, 前额叶皮层神经元表现为持续放电模式^[10]。

二、OSAHS 对脑区损害的病理及病理生理机制

1. 炎症反应和氧化应激: OSAHS 低通气和呼吸暂停可导致间歇性缺氧(intermittent hypoxia, IH)^[11], 不仅在中重度 OSAHS 患者中发现 IH 产生过多的缺氧诱导因子-1(hypoxia inducible factor-1, HIF-1) 和活性氧^[12], 同时小鼠暴露于 IH 后, 同样可导致活性氧、HIF-1 α 的强烈持续激活, 并且 HIF-1 α mRNA 水平在缺氧或缺血期间急剧升高^[13], 诱导机体的炎症反应和氧化应激。HIF 是一种转录因子, 其通过调节多种应激蛋白的基因表达调节炎症反应、氧化应激、血管生成和凋亡等病理生理过程。OSAHS 通过促进星形胶质细胞增殖, 从而促进 HIF-1 α 的表达促进炎症反应^[14]。炎症细胞表达的 HIF 可以在 IH 激发下上调还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(NADPH) 氧化酶, 与氧化应激中活性氧的表达呈正相关, 这证实了炎症反应与氧化应激之间相互协同的关系^[15]。同时, 活性氧的生成对于 IH 反应中 HIF-1 α 表达的增加至关重要^[16]。HIF-1 激活和活性氧生成都可能独立促进气道炎症反应^[17]。

(1) 炎症反应。IH 通过促炎和抗炎细胞因子的生长激活炎症级联反应^[18], 促进神经炎症介质, 如 IL-1、IL-6 和 TNF^[19]、超敏 C 反应蛋白(hypersensitive C-reactive protein, hs-CRP)、妊娠相关血浆蛋白-A

(pregnancy associated plasma protein-A, PAPP-A)、SOD、血浆游离 DNA(cell-free DNA, cfDNA)、8-羟基-2-脱氧鸟苷(8-hydroxy-2-deoxyguanosine, 8-OHdG)、晚期氧化蛋白产物(advanced oxidation protein products, AOPP) 和脂质过氧化产物、晚期糖基化终产物(advanced glycation end products, AGE)、硫氧还蛋白(thioredoxin, Trx) 的产生^[20], 同时还增加了肠道微生物群中厌氧菌的比例及肠道的通透性, 最终促进内毒素血症和慢性炎症^[21]。(2) 氧化应激。IH 的直接后果是产生活性氧导致氧化应激^[18], 同时促进炎症级联反应^[15]。由于活性氧产生增加与抗氧化防御相对不足之间的不平衡导致氧化应激保护反应中 HIF-1 表达增加^[11], 这一过程是由酶介导, 特别是通过 NADPH 氧化酶将自由氧还原为超氧化物, 随后级联产生其他活性分子, 如阴离子氢氧化物、过氧化物、次氯酸盐和一氧化氮(NO)^[22]。这一步骤正是导致脂质、蛋白质和 DNA 等生物化合物氧化以及相关氧化标志物血浆浓度受损的原因^[20]。抗氧化系统构成生物体的一套内源性防御机制, 能够防止相关的自由基损伤, 由多种抗氧化剂组成, 如 SOD、过氧化氢酶、过氧化物酶或谷胱甘肽、维生素 C 和维生素 E 等分子。持续气道正压(continuous positive airway pressure, CPAP) 已被证明具有抗炎特性和降低氧化应激。同时服用某些化合物, 如维生素 A、维生素 C 和维生素 E 以及 N-乙酰半胱氨酸和别嘌呤醇, 也可以降低氧化应激标志物^[20]。

2. 血管和内皮功能障碍: 除炎症反应和氧化应激外, OSAHS 还通过血管调节、内皮功能障碍对大脑皮层造成损害, 血管内皮稳态的破坏是由内皮细胞的炎症反应和氧化应激触发^[23]。目前发现 OSAHS 人群通过非肌肉肌球蛋白轻链激酶在人主动脉内皮细胞中分泌 IL-6、NO 和乙酰胆碱参与 IH 诱导的内皮功能障碍。此外, 人肺微血管内皮细胞中磷酸化的细胞外调节蛋白激酶(extracellular regulated protein kinase, ERK) 和 c-Jun 氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK) 也破坏了内皮屏障功能^[24]。OSAHS 患者由于富含组织因子的微粒增加而导致内皮损伤, 引起了更大的促凝潜能, 表现为基础状态下更多的血小板/白细胞聚集^[19]。同时由于内皮型 NO 合酶的减少和不对称二甲基精氨酸的调节, 内皮细胞中 NO 的功能受到抑制^[24]。大鼠的 IH 通过削弱内皮细胞的完整性和降低血液中内皮祖细胞(endothelial progenitor cells, EPCs) 的数量损害内皮功能^[25]。内皮微粒和 EPCs 的分布反映

了内皮损伤的程度,与OSAHS的严重程度相关,表现为OSAHS受试者的内皮损伤指数高于非OSAHS受试者^[18]。在OSAHS早期,活性氧通过增加白细胞特异性(L-选择素和整合素)、内皮特异性黏附分子[E-选择素、P-选择素、细胞间黏附分子1(intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)]和血管细胞黏附分子1(vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1)的表达诱导内皮功能障碍^[20]。这些生物分子改变导致的内皮损伤似乎会导致OSAHS患者微血管的损伤^[18]。循环性的呼吸暂停和低通气引起的缺氧通过增加内皮素-1水平导致血管收缩,低氧还增强了黏附分子的表达,并参与诱导内皮细胞和心肌细胞凋亡^[26]。

三、OSAHS行为损害的额叶相关电生理

1. 脑电图: 脑电图中慢波活动表现为额叶占主导地位^[27]。与未经治疗的基线睡眠相比, CPAP治疗9个月后, OSAHS患者中非眼球快速运动(non rapid eye movement, NREM)睡眠中的脑电中慢波活动增强, 被认为与睡眠维持、记忆巩固和学习过程密切相关^[28], 其中 θ 活动被认为是记忆巩固的标志, 在记忆困难和轻度认知障碍患者中额叶外侧区的 θ 减慢, 同时在OSAHS患者中也发现了相同的结果。重度OSAHS人群在额叶 δ 频谱功率显著增加, 这部分解释了OSAHS神经行为障碍的广泛变异性^[29]。对睡眠脑电图微结构的分析表明, 夜间睡眠期间右半球额叶中央区较高的纺锤体活动(13~16 Hz)与更好的统计学习有关^[30], 也与清醒后注意力和警惕性受损显著相关^[28]。

2. 脑磁图: 经颅磁刺激运动诱发电位可以评估不同睡眠障碍患者体内初级运动皮质(M1)和皮质脊髓束的兴奋性^[31-32], 是评估睡眠障碍的治疗效果和设计非药理学方法的一个有价值的工具。皮质兴奋性的变化可能代表了早期运动皮质功能障碍, 并可以作为一个可量化的标志。

四、OSAHS行为损害的额叶磁共振影像表现

1. 结构磁共振(structural magnetic resonance imaging, sMRI): Joo等^[33]的研究发现, 长时间的呼吸暂停导致的低氧血症与DLPFC的皮质变薄有关, 这可能造成OSAHS患者的认知行为功能障碍。但是Baril等^[34]发现, OSAHS患者的部分脑皮质厚度和体积增大, 且增大的程度与患者低氧血症的严重程度有关。此外, 基于体素的形态计量学(voxel based morphometry, VBM)研究发现, OSAHS患者双侧前额叶皮层的灰质丢失, 主要集中于OFC与ACG, 表现为大脑灰质

体积减小和脑功能反应性的下降。虽然ACG容量减少, 但是表现出过度激活的特性^[7], 表明OSAHS患者的情绪调节网络异常^[35]。同时有一项研究表明, OSAHS导致的皮质萎缩可以通过使用CPAP长期治疗恢复^[36]。

2. 磁共振波谱(magnetic resonance spectroscopy, MRS): 是一种无创性检测活体器官组织代谢、生物变化及化合物定量分析的手段^[37]。有研究发现, OSAHS中(尤其是重度OSAHS)在前额叶皮层出现N-乙酰天门冬氨酸(N-acetylaspartic acid, NAA)/胆碱复合物(choline complex, Cho)和NAA/肌酸(creatine, Cr)比值降低, 因为NAA是神经髓鞘合成的必需品, 其浓度下降提示OSAHS中反复低氧血症导致神经元损伤、脑代谢异常, 进一步使得执行行为异常^[37-38]。乳酸作为反映早期脑缺血的敏感指标, 差异无统计学意义, 提示未发现由于低氧引起脑内无氧酵解的直接证据^[39]。

3. 扩散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI): 其对提供大脑白质纤维束病理改变、结构完整性有着不可替代的作用^[40]。通过新的特定于束的统计分析(TSSA)方法发现, 与健康对照组相比, 未经治疗的OSAHS显示右侧钩束(连接颞叶和额叶皮质的主要白质束)的纤维完整性受损, 同时右侧钩束中较低的各项异性分数值(fractional anisotropy, FA)与逆向数字广度得分下降和Rey复杂图形测试得分较低有关, 说明右侧钩束的FA下降与OSAHS患者的注意力表现、工作记忆和视觉空间记忆等认知能力降低显著相关, 表明前颞叶到眶皮质连接的特定通路改变与认知功能恶化有关, 可以为OSAHS认知行为损害机制提供白质束完整性受损的证据^[41]。

4. 功能磁共振(functional magnetic resonance imaging, fMRI): (1) 低频波动幅度(amplitude of low frequency fluctuation, ALFF)。ALFF值增高, 反映神经元的自发活动增强^[40]。(2) 动脉自旋标记灌注磁共振成像(arterial spin labeling, perfusing the magnetic resonance imaging, ASL-MRI)。其被用于监测OSAHS患者脑血流量(cerebral blood flow, CBF)的早期变化, 可反映血管功能障碍和(或)神经元损伤。重度OSAHS患者在左侧额内侧回表现出明显降低的CBF值, 在双侧额上回表现出较高的CBF值, 后者与呼吸暂停低通气指数(apnea hypopnea index, AHI)呈显著正相关, 这些发现可以部分解释严重OSAHS患者经常出现的记忆、空间学习、执行功能和注意力缺陷^[9]。(3) 静息态网络。OSAHS患者ACG的功能连接(functional

connectivity, FC)显著降低,与AHI和氧减指数(oxygen desaturation index, ODI)呈正相关,与平均血氧饱和度(SaO₂)及符号编码测试评分呈负相关^[42]。还有研究发现,默认模式网络(default mode network, DMN)的功能连通性部分位于双侧额叶极,与AHI、ODI和最低点SaO₂(%)及认知能力筛查工具(Cognitive Abilities Screening Instrument, CASI)总分相关,表明DMN的功能连接性与低氧血症及整体认知功能和注意力受损有关^[43]。(4)功能态网络。OSAHS正常工作记忆表现为工作记忆网络额叶“执行”节点之间的半球间有效连接减少,且有效连接的强度与神经认知评估中的执行(stroop测试)和记忆(数字广度测试)表现相关^[44]。因为OSAHS同时存在ALFF、CBF、FC、DMN等改变,这些神经相关性可能有助于解释OSAHS对患者情绪、认知和生活质量的影响,并可能在未来用于评估其治疗结果^[45]。

五、总结与展望

最新的研究认为,前额叶皮质厚度和体积减小与青少年破坏性行为症状严重程度呈正相关。参与情绪调节的前额叶结构的性别特异性差异可能有助于识别破坏性行为的神经生物标志物,为治疗提供线索^[46]。现阶段关于前额叶皮层的功能特性和区域间的相互作用如何控制认知行为,仍知之甚少,但通过对前额叶皮层的结构、功能、病理生理机制及神经电生理与神经成像技术的分析,认为前额叶皮层在OSAHS患者认知行为损害中的作用至关重要。

未来的研究方向:(1)进一步研究前额叶皮层功能障碍的潜在机制;(2)寻找潜在的生物标志物,以发现OSAHS患者早期认知行为损害;(3)需要发现早期筛查工具以开发新的治疗方法。

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 文章的构思、撰写与修改为郭惠莹,参与拟题、修订与审校为唐吉友

参 考 文 献

[1] 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.

[2] Devita M, Montemurro S, Zangrossi A, et al. Cognitive and motor reaction times in obstructive sleep apnea syndrome: a study based on computerized measures[J]. *Brain Cogn*, 2017, 117: 26-32. DOI: 10.1016/j.bandc.2017.07.002.

[3] Owens JA. Neurocognitive and behavioral impact of sleep disordered breathing in children[J]. *Pediatr Pulmonol*, 2009, 44(5): 417-422. DOI: 10.1002/ppul.20981.

[4] Wasey W, Wasey N, Manahil N, et al. Hidden dangers of severe

obstructive sleep apnea[J]. *Cureus*, 2022, 14(1): e21513. DOI: 10.7759/cureus.21513.

- [5] Chini M, Hanganu-Opatz IL. Prefrontal cortex development in health and disease: lessons from rodents and humans[J]. *Trends Neurosci*, 2021, 44(3): 227-240. DOI: 10.1016/j.tins.2020.10.017.
- [6] Kolk SM, Rakic P. Development of prefrontal cortex[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2022, 47(1): 41-57. DOI: 10.1038/s41386-021-01137-9.
- [7] Huang X, Tang S, Lyu X, et al. Structural and functional brain alterations in obstructive sleep apnea: a multimodal meta-analysis[J]. *Sleep Med*, 2019, 54: 195-204. DOI: 10.1016/j.sleep.2018.09.025.
- [8] Smucny J, Dienel SJ, Lewis DA, et al. Mechanisms underlying dorsolateral prefrontal cortex contributions to cognitive dysfunction in schizophrenia[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2022, 47(1): 292-308. DOI: 10.1038/s41386-021-01089-0.
- [9] Nie S, Peng DC, Gong HH, et al. Resting cerebral blood flow alteration in severe obstructive sleep apnoea: an arterial spin labelling perfusion fMRI study[J]. *Sleep Breath*, 2017, 21(2): 487-495. DOI: 10.1007/s11325-017-1474-9.
- [10] Xing B, Mack NR, Guo KM, et al. A subpopulation of prefrontal cortical neurons is required for social memory[J]. *Biol Psychiatry*, 2021, 89(5): 521-531. DOI: 10.1016/j.biopsych.2020.08.023.
- [11] Gabrylska A, Turkiewicz S, Karuga FF, et al. Disruption of Circadian Rhythm Genes in Obstructive Sleep Apnea Patients-Possible Mechanisms Involved and Clinical Implication[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(2)DOI: 10.3390/ijms23020709.
- [12] Belaidi E, Morand J, Gras E, et al. Targeting the ROS-HIF-1-endothelin axis as a therapeutic approach for the treatment of obstructive sleep apnea-related cardiovascular complications[J]. *Pharmacol Ther*, 2016, 168: 1-11. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2016.07.010.
- [13] Xiong M, Zhao Y, Mo H, et al. Intermittent hypoxia increases ROS/HIF-1 α related oxidative stress and inflammation and worsens bleomycin-induced pulmonary fibrosis in adult male C57BL/6J mice[J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 100: 108165. DOI: 10.1016/j.intimp.2021.108165.
- [14] Xu J, Li Q, Xu CY, et al. Obstructive sleep apnea aggravates neuroinflammation and pyroptosis in early brain injury following subarachnoid hemorrhage via ASC/HIF-1 α pathway[J]. *Neural Regen Res*, 2022, 17(11): 2537-2543. DOI: 10.4103/1673-5374.339000.
- [15] Zolotoff C, Voirin AC, Puech C, et al. Intermittent Hypoxia and its impact on Nrf2/HIF-1 α expression and ABC transporters: an in vitro human blood-brain barrier model study[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2020, 54(6): 1231-1248. DOI: 10.33594/000000311.
- [16] Bernard O, Jeny F, Uzunhan Y, et al. Mesenchymal stem cells reduce hypoxia-induced apoptosis in alveolar epithelial cells by modulating HIF and ROS hypoxic signaling[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2018, 314(3): L360-L371. DOI: 10.1152/ajplung.00153.2017.
- [17] Yang CH, Zhuang WL, Shen YJ, et al. NADPH Oxidase-Derived ROS induced by chronic intermittent hypoxia mediates hypersensitivity of lung vagal C fibers in rats[J]. *Front Physiol*, 2016, 7: 166. DOI: 10.3389/fphys.2016.00166.
- [18] Maniaci A, Iannella G, Cocuzza S, et al. Oxidative stress

- and inflammation biomarker expression in obstructive sleep apnea patients[J]. *J Clin Med*, 2021, 10(2). DOI: 10.3390/jcm10020277.
- [19] Fernández-Bello I, Monzón Manzano E, García Río F, et al. Procoagulant state of sleep apnea depends on systemic inflammation and endothelial damage[J]. *Arch Bronconeumol*, 2022, 58(2): 117-124. DOI: 10.1016/j.arbres.2020.11.017.
- [20] Stanek A, Brożyna-Tkaczyk K, Myśliński W. Oxidative stress markers among obstructive sleep apnea patients[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 9681595. DOI: 10.1155/2021/9681595.
- [21] Gnoni V, Ilic K, Drakatos P, et al. Obstructive sleep apnea and multiple facets of a neuroinflammatory response: a narrative review[J]. *J Thorac Dis*, 2022, 14(2): 564-574. DOI: 10.21037/jtd-21-1231.
- [22] Zeng MY, Miralda I, Armstrong CL, et al. The roles of NADPH oxidase in modulating neutrophil effector responses[J]. *Mol Oral Microbiol*, 2019, 34(2): 27-38. DOI: 10.1111/omi.12252.
- [23] Bironneau V, Tamisier R, Trzepizur W, et al. Sleep apnoea and endothelial dysfunction: an individual patient data meta-analysis[J]. *Sleep Med Rev*, 2020, 52: 101309. DOI: 10.1016/j.smrv.2020.101309.
- [24] Chen J, Lin S, Zeng Y. An update on obstructive sleep apnea for atherosclerosis: mechanism, diagnosis, and treatment[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 8: 647071. DOI: 10.3389/fcvm.2021.647071.
- [25] Tuleta I, França CN, Wenzel D, et al. Intermittent hypoxia impairs endothelial function in early preatherosclerosis[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2015, 858: 1-7. DOI: 10.1007/5584_2015_114.
- [26] Harańczyk M, Koniecznyńska M, Płazak W. Endothelial dysfunction in obstructive sleep apnea patients[J]. *Sleep Breath*, 2022, 26(1): 231-242. DOI: 10.1007/s11325-021-02382-4.
- [27] Wu Y, Zhao W, Chen X, et al. Aberrant awake spontaneous brain activity in obstructive sleep apnea: a review focused on resting-state EEG and resting-state fMRI[J]. *Front Neurol*, 2020, 11: 768. DOI: 10.3389/fneur.2020.00768.
- [28] Mullins AE, Kim JW, Wong K, et al. Sleep EEG microstructure is associated with neurobehavioural impairment after extended wakefulness in obstructive sleep apnea[J]. *Sleep Breath*, 2021, 25(1): 347-354. DOI: 10.1007/s11325-020-02066-5.
- [29] Liu S, Shen J, Li Y, et al. EEG power spectral analysis of abnormal cortical activations during REM/NREM sleep in obstructive sleep apnea[J]. *Front Neurol*, 2021, 12: 643855. DOI: 10.3389/fneur.2021.643855.
- [30] Stevens D, Leong C, Cheung H, et al. Sleep spindle activity correlates with implicit statistical learning consolidation in untreated obstructive sleep apnea patients[J]. *Sleep Med*, 2021, 86: 126-134. DOI: 10.1016/j.sleep.2021.01.035.
- [31] Nardone R, Sebastianelli L, Versace V, et al. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation in subjects with sleep disorders[J]. *Sleep Med*, 2020, 71: 113-121. DOI: 10.1016/j.sleep.2020.01.028.
- [32] Lanza G, Cantone M, Lanuzza B, et al. Distinctive patterns of cortical excitability to transcranial magnetic stimulation in obstructive sleep apnea syndrome, restless legs syndrome, insomnia, and sleep deprivation[J]. *Sleep Med Rev*, 2015, 19: 39-50. DOI: 10.1016/j.smrv.2014.04.001.
- [33] 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. DOI: 10.5665/sleep.2876.
- [34] Baril AA, Gagnon K, Brayet P, et al. Gray matter hypertrophy and thickening with obstructive sleep apnea in middle-aged and older adults[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2017, 195(11): 1509-1518. DOI: 10.1164/rccm.201606-1271OC.
- [35] Shi Y, Chen L, Chen T, et al. A Meta-analysis of voxel-based brain morphometry studies in obstructive sleep apnea[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 10095. DOI: 10.1038/s41598-017-09319-6.
- [36] Kim H, Joo E, Suh S, et al. Effects of long-term treatment on brain volume in patients with obstructive sleep apnea syndrome[J]. *Hum Brain Mapp*, 2016, 37(1): 395-409. DOI: 10.1002/hbm.23038.
- [37] 王婷婷, 冯奇星, 钟晓飞, 等. 1H-MRS对儿童阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征脑代谢变化的初步研究[J]. *临床放射学杂志*, 2019, 38(11): 2161-2165.
- [38] Wu ZH, Yang XP, Niu X, et al. The relationship between obstructive sleep apnea hypopnea syndrome and gastroesophageal reflux disease: a meta-analysis[J]. *Sleep Breath*, 2019, 23(2): 389-397. DOI: 10.1007/s11325-018-1691-x.
- [39] Fleck RJ, Shott SR, Mahmoud M, et al. Magnetic resonance imaging of obstructive sleep apnea in children[J]. *Pediatr Radiol*, 2018, 48(9): 1223-1233. DOI: 10.1007/s00247-018-4180-2.
- [40] 秦棕园, 鲍海华, 吴有森, 等. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征的脑结构及脑静息态fMRI研究[J]. *磁共振成像*, 2017, 8(11): 854-860. DOI: 10.12015/issn.1674-8034.2017.11.011.
- Qin ZY, Bao HH, Wu YS, et al. Brain structure and resting-state functional MRI study of obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome[J]. *Chin J Magn Reson Imaging*, 2017, 8(11): 854-860.
- [41] Koo DL, Kim HR, Kim H, et al. White matter tract-specific alterations in male patients with untreated obstructive sleep apnea are associated with worse cognitive function[J]. *Sleep*, 2020, 43(3): zsz247. DOI: 10.1093/sleep/zsz247.
- [42] Zhou L, Liu G, Luo H, et al. Aberrant hippocampal network connectivity is associated with Neurocognitive dysfunction in patients with moderate and severe obstructive sleep apnea[J]. *Front Neurol*, 2020, 11: 580408. DOI: 10.3389/fneur.2020.580408.
- [43] Chang YT, Chen YC, Chen YL, et al. Functional connectivity in default mode network correlates with severity of hypoxemia in obstructive sleep apnea[J]. *Brain Behav*, 2020, 10(12): e01889. DOI: 10.1002/brb3.1889.
- [44] Canessa N, Castronovo V, Cappa SF, et al. Sleep apnea: altered brain connectivity underlying a working-memory challenge[J]. *Neuroimage Clin*, 2018, 19: 56-65. DOI: 10.1016/j.nicl.2018.03.036.
- [45] Yeung A. Morphometric and functional connectivity changes in the brain of patients with obstructive sleep apnea: a meta-analysis[J]. *J Sleep Res*, 2019, 28(6): e12857. DOI: 10.1111/jsr.12857.
- [46] Ibrahim K, Calvin C, Li F, et al. Sex differences in medial prefrontal and parietal cortex structure in children with disruptive behavior[J]. *Dev Cogn Neurosci*, 2021, 47: 100884. DOI: 10.1016/j.den.2020.100884.

(收稿日期: 2022-03-28)

(本文编辑: 赵金鑫)