

·综述·

儿童阻塞型睡眠呼吸暂停对认知功能损伤的研究进展

杨军¹, 谢宇平², 马薇², 惠培林², 周丽雅², 苏晓艳², 郭斌²

作者单位
1. 甘肃中医药大学中西医结合学院
兰州 730000
2. 甘肃省人民医院睡眠医学中心
兰州 730000
基金项目
国家自然科学基金地区科学基金(No. 81560228, No. 82160267);
2018年甘肃省人民医院院内基金项目(No. 18GSSY4-20)
收稿日期
2020-11-06
通讯作者
谢宇平
xyp5894@163.com

摘要 近年来大量的研究证实阻塞型睡眠呼吸暂停(OSA)对儿童的认知功能造成一定的损伤,而认知功能的损伤可对儿童的身心健康产生严重的影响。近年来随着社会对儿童健康问题的不断重视,关于儿童OSA与认知功能损伤的研究已成为热点。本文结合国内外关于儿童OSA与认知功能损伤关系的研究进展作一综述。
关键词 儿童;阻塞型睡眠呼吸暂停;认知功能
中图分类号 R741;R741.02 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.20201121
本文引用格式:杨军, 谢宇平, 马薇, 惠培林, 周丽雅, 苏晓艳, 郭斌. 儿童阻塞型睡眠呼吸暂停对认知功能损伤的研究进展[J]. 神经损伤与功能重建, 2022, 17(7): 396-398, 419.

阻塞型睡眠呼吸暂停(obstructive sleep apnea, OSA)是儿童常见的呼吸性睡眠障碍疾病,主要表现为睡眠时部分或完全上气道阻塞,并伴有间歇性缺氧、高碳酸血症和睡眠结构紊乱^[1]。研究显示,儿童OSA的患病率为1%~5.7%,可发生于各个年龄段的儿童,多见于2~8岁^[2,3]。由于人们对该病的认识度不高,仍有许多患儿未被诊断,因此其真实数据要高于流调数据,且发病率呈上升趋势。近年来多项研究表明,儿童OSA长期存在与中枢神经系统的损伤密切相关,可对患儿的认知功能产生一定的损伤,并且这种损伤随着病程的延长呈现不可逆改变。认知功能损伤是指记忆、注意、语言、执行、视觉空间、计算和定向力等多种功能区域中的一项或多项受损^[4]。同时,美国儿科学会发布的一份指南指出,存在认知功能损伤和行为问题是儿童OSA的征兆和症状之一^[5]。目前,虽然国内外有多项研究论证了二者之间的关联,但由于该研究难度大以及研究方法的不同,其研究结果存在差异;同时,儿童是国家和社会的未来,正处于生长发育的重要阶段,而儿童OSA也更应受到社会的关注,故有必要对儿童OSA与认知功能损伤的研究进展予以综述。

1 儿童OSA与认知功能损伤的关系

OSA与认知功能损伤关系的研究最早可追溯到上世纪80年代,早期该领域的研究主要以成人为主,而目前OSA对成人认知功能障碍的影响已被普遍认可。儿童中枢神经系统还未发育成熟,易受到内外多种因素的影响。因而,相比于成人,儿童OSA更易导致认知功能障碍。OSA患儿认知功能损伤的特征一般为记忆力下降、注意力不集中、学习障碍、语言障碍、感觉运动整合和感知能力低下等。Hunter等^[6]发现儿童睡眠呼吸障碍(sleep-disordered breathing, SDB)可对患儿的注意力、执行功能、语言功能、记忆力、视觉空间规划和分析以及解决问题能力多个方面产生一定的影响,并结合夜间多导睡眠检测发现SDB越严重,认知功能损伤越明显。我国

赵静等^[7]通过使用中国韦氏儿童智力量表,比较59例4~12岁的轻/中度OSA患儿和60例健康儿童的智力量表评分,结果显示轻/中度儿童总智商、语言智商、理解测验、视觉分析得分均显著低于健康儿童,认为OSA可导致患儿认知功能损伤,而这种损伤在6岁以下儿童中表现更明显,因此建议对儿童OSA进行早期临床干预。然而,Pietropaoli等^[8]的研究得却出了相反的结果,他们的研究指出学龄前儿童SDB不会引起认知功能损伤。
虽然,目前儿童OSA与认知功能损伤的关系存在较小的争议,但绝大多数的学者认为二者存在关联。为了进一步论证OSA是否为儿童认知功能损伤的原因或结果,Landau等^[9]等进行一项前瞻性研究表明,当OSA患儿行腺样体及扁桃体切除术后,1年后重新评估这些患儿的认知功能,发现这些患儿在语言和运动流畅性、持续注意力和词汇等方面均有显著改善。因此,该研究证实儿童OSA与认知功能损伤之间存在明确的因果关系,同时该研究结果也得到较多学者的证实^[5,10-11]。虽然上述研究基本上证实二者之间存在明确的因果关系,但这些结果主要是基于一些神经、心理认知量表测试而得出,缺乏客观性检测指标。

2 OSA患儿认知功能损伤对脑组织结构的影响

近年来随着影像学技术的发展,许多学者发现OSA引起认知功能损伤的新证据—脑组织结构改变。目前有关儿童OSA与神经影像学的研究结果报道不一。Chan等^[12]使用高分辨率的三维核磁共振成像技术对OSA患儿脑组织结构进行研究,发现儿童的视觉-精细运动和注意力功能与脑灰质量/脑总容量比率明显相关;相较于正常儿童,中/重度OSA患儿的左颞叶上回、右额上回和左侧枕颞回区域的灰质出现受损。有多项研究不但证实Chan等的研究结果,而且还发现海马、顶叶、前扣带回和小脑多个区域灰质减少^[13-15]。另有研究表明OSA患者在经

过治疗后,受损的灰质可得到恢复^[16]。

Halbower等^[17]使用脑质子磁共振光谱成像技术,通过比较OSA患儿与健康儿童的神经心理测试分数和神经元代谢产物,发现儿童OSA会引起智商、语言和记忆力功能下降,以及OSA伴认知功能损伤的患儿中左侧海马和右侧前额N-乙酰天门冬氨酸(NAA)/胆碱(Cho)比率下降,而NAA/Cho比率下降被认为是神经损伤的一个标志^[13]。此外,Cha等^[18]研究表明,相较于正常儿童,OSA患儿的语言学习和记忆力评分下降,海马-齿状回结构的平均扩散系数降低。因此,他们认为齿状回微结构的改变可能是儿童OSA脑组织病理改变的一个早期标志。尽管,有关儿童OSA与神经影像学的研究结果存在差异,但较多研究中有一个共同发现—海马结构体积减少。海马位于内侧颞叶基底底部,属于大脑的边缘系统,含有大量的神经递质,它在机体的神经元再生、学习和记忆等方面发挥关键作用^[19,20]。因此,笔者推测海马结构体积减少可能主要体现在齿状回微结构的改变,而齿状回微结构的改变可能介导OSA对儿童学习和记忆力功能的影响。虽然,目前关于儿童OSA与脑结构变化的研究取得了显著成果,但这些研究均是基于小样本研究,并且对OSA患儿认知功能损伤脑组织结构改变的机制、灰质减少的确切性以及是否具有潜在的可逆性仍不明确。

3 OSA患儿认知功能损伤对血清学标志物的影响

众多研究发现多种与OSA患儿认知功能损伤相关联的血清学标志物,如C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、肿瘤坏死因子、胰岛素生长因子等。

3.1 CRP

CRP是一个重要的炎症因子指标,其主要是在肝脏中通过白介素-6信号通路合成而来。目前关于OSA与CRP的相关性研究主要集中在与OSA相关的心血管疾病方面^[21]。研究表明,儿童OSA引起的低氧血症和睡眠碎片化会调节机体CRP的表达,并且血清中CRP水平的升高与患儿病情严重程度呈正相关^[22]。Gozal等^[23]的研究发现超敏C反应蛋白(high-sensitivity C-reactive protein, hsCRP)水平在OSA患儿中较高,尤其在OSA伴有认知功能损伤的患儿中反应水平更高,但在正常对照组和单纯打鼾组之间没有差别,这表明由儿童OSA诱导的炎症反应严重程度是儿童认知功能损伤的主要危险因素。另外, Bhattacharjee等^[24]研究认为hsCRP可作为OSA患儿手术后3~24月内是否还存在OSA的潜在预测因子。

3.2 肿瘤坏死因子- α (Tumor necrosis factor- α , TNF- α)

TNF- α 作为一种炎症因子,在生理和病理方面对睡眠的调节均发挥重要作用。TNF- α 表达水平在大脑皮质和下丘脑呈现昼夜节律的变化^[25]。TNF一般在神经元和神经胶质细胞中表达,而TNF- α 和下游分子的变化形成了中枢神经系统生物学效应的基础。一项荟萃分析显示, TNF- α -308 G基因多态性与OSA密切相关^[26]。Khalyfa等^[27]研究发现,OSA患儿空腹血浆中TNF- α 反应水平明显升高,其反应水平与病情的严重程度呈正相关,而对OSA患儿行腺样体和扁桃体切除术后血浆中TNF- α

反应水平明显下降;OSA患儿血浆中TNF- α -308 G基因多态性与TNF- α 的表达水平升高密切相关,并且这些OSA患儿常存在白天过度嗜睡(excessive daytime sleepiness, EDS),故他们认为TNF- α 可能参与OSA患儿认知功能损伤的调节。

3.3 胰岛素生长因子-1(insulin growth factor-1, IGF-1)

IGF-1是机体生长轴上的一种重要激素,其主要生理功能是促进机体的生长发育。IGF-1作为一种脑源性神经营养因子,对中枢神经系统具有保护作用,它广泛参与神经细胞的增殖、分化和再生等过程^[28]。近年研究表明,在缺氧和局灶性脑缺血情况下,IGF-1可穿透血脑屏障,通过对神经细胞的保护和再生机制,可减轻机体因缺血、缺氧后引起的脑损伤^[29,30]。此外, Feeney等^[31]研究表明,IGF-1主要参与脑损伤后脑白质的修复及记忆力的改善。IGF-1及其受体广泛分布于与认知功能密切相关的大脑皮质和海马内,因此它的减少可能会导致认知功能损伤^[28,32]。早期, Gunnell等^[33]研究发现IGF-1参与儿童神经元的生长发育,尤其与语言学习和智力密切相关。Gozal等^[34]研究结果表明,单纯打鼾组儿童的IGF-1反应水平低于单纯OSA(无认知功能损伤)组儿童,而在OSA伴认知损伤的患儿中IGF-1反应水平远低于单纯OSA患儿和单纯打鼾组儿童。之所以单纯OSA患儿IGF-1反应水平较高,可能是因为OSA引起的IGF-1反应程度对与OSA相关的认知功能损伤起到重要的保护作用,故认为IGF-1可作为儿童OSA认知损伤的评价指标。

4 OSA患儿认知功能损伤的病理机制

OSA患儿认知功能损伤受多种因素的影响,其致病机制较复杂。目前普遍认为OSA患儿认知功能损伤的主要病理机制为间歇性缺氧和夜间睡眠结构紊乱。这主要是因为间歇性缺氧和夜间睡眠结构紊乱可引起患儿白天嗜睡和大脑觉醒程度降低,进而导致记忆力下降、注意力不集中、反应迟钝、学习和语言障碍等问题。而间歇性缺氧被认为是导致OSA患儿认知功能受损的最主要原因。Gottlieb等^[35]研究发现,在SDB患儿中发生低氧血症的患儿相较于没有低氧血症的患儿,前者更容易引起认知功能损害,且这种损害程度与患儿的日间氧分压及夜间血氧饱和度显著相关,并且经脑电图(electroencephalogram, EGG)对OSA患儿进行监测后发现,在清醒情况下,其整个皮质EGG频率减缓与夜间血氧饱和度下降水平成正相关^[36]。另外,也有学者认为儿童OSA的认知功能损害与夜间睡眠结构紊乱所致的EDS有关^[37]。睡眠结构紊乱可导致EDS发生,虽然相比于成人而言,EDS不是OSA患儿的主要特征,但长期EDS得不到较好的改善会对认知功能产生影响。儿童OSA睡眠结构紊乱主要表现为REM、NREM(N3~N4)期时间缩短、夜间总睡眠时间减少、觉醒频率增加^[38]。基于以上研究,笔者推测OSA引起儿童认知功能损伤的主要途径可能与间歇性缺氧和夜间睡眠结构紊乱所诱导的神经细胞氧化损伤和系统性炎症反应有关,具体机制主要体现在以下两个方面:①与儿童OSA相关的缺氧可导致体内乳酸的堆积和氧自由基的产生,乳酸和氧自由基堆积可加重神经细胞的氧化损伤。若患儿的病情得不到改善,神经细

胞在氧化过程中会进一步释出可溶性黏附分子和其它氧化活性物质,这些氧化物质可能会导致小脑、海马等部位频繁出现神经元的损伤,而海马与学习、记忆等密切相关,故可导致患儿认知功能损害^[39]。②间歇性缺氧和睡眠结构紊乱还会诱导机体生化水平的应激反应,这将引起OSA患儿机体中炎症细胞和炎症介质的增加。随着病情的进展,这些炎症细胞和炎症介质可能会造成与认知功能密切相关的大脑皮质等区域的神经元损伤。

另外,有研究发现儿童OSA可能与NADPH氧化酶(NADPH oxidase,NOX)基因多态性有关,特别是与是否存在认知功能损伤有关。因此有一些学者认为基因表达的异常可能是儿童OSA引起认知功能损伤的根本原因。Gozal等^[40]研究表明,还原型NOX p22 phox亚基位点rs4673的频率在OSA伴认知功能损害的患儿中表现较低,而在单纯OSA患儿中表现较高;而8-羟基脱氧鸟苷尿(8-hydroxydeoxyguanosine,8-OH-dG)水平和NOX的活性在OSA伴认知功能损害的患儿中表达更高,而在单纯OSA患儿中表达更低。基于以上研究结果,他们认为在OSA伴认知功能损害的患儿中NOX活性和8-OH-dG水平增加,故NOX和8-OH-dG可作为DNA氧化应激的可靠标记物。此外,有动物研究表明OSA模型小鼠体内NOX激活介导睡眠时的间歇性缺氧,而间歇性缺氧可对小鼠脑内神经元造成损伤,进而引起认知功能损伤^[41]。

5 结语

OSA是一种常见并严重危害儿童身心健康的疾病,近年来随着我国生活水平的不断提高,该病的发病率在成人和儿童中都有上升的趋势。儿童正处于生长发育的黄金阶段,OSA所致的认知功能损伤对患儿身心健康产生严重的影响。虽然国外目前关于儿童OSA与认知功能的研究较多,但对儿童OSA引起认知损伤的发病率、确切的细胞分子致病机制及对全身多系统的损伤还尚待进一步研究证实,而目前我国对OSA患儿认知功能损伤研究还较少。因此,未来需要寻求多方位有关OSA患儿认知功能评测方法以及进行大样本、多中心的随机对照研究,以掌握OSA患儿认知功能损伤的发病率、致病特点及致病机制,从而制定相应的防治措施,以促进儿童全身健康成长。

参考文献

[1] Kheirandish-Gozal L, Gozal D. Sleep Disordered Breathing in Children: A Comprehensive Clinical Guide to Evaluation and Treatment [M]. Humana Press, 2012.

[2] Bodenner KA, Jambhekar SK, Com G, et al. Assessment and treatment of obstructive sleep-disordered breathing[J]. Clin Pediatr (Phila), 2014, 53: 544-548.

[3] Marcus CL, Brooks LJ, Draper KA, et al. Diagnosis and Management of Childhood Obstructive Sleep Apnea Syndrome[J]. Pediatrics, 2012, 130: 576-584.

[4] 陈菲, 李维辛. 肌少症与认知障碍相关性的研究进展[J]. 神经损伤与功能重建, 2020, 15: 641-644, 651.

[5] Marcus CL, Brooks LJ, Ward SD, et al. Diagnosis and Management of Childhood Obstructive Sleep Apnea Syndrome[J]. Pediatrics, 2012, 130: e714-e755.

[6] 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: 739-747.

[7] Zhao J, Han S, Zhang J. Association between mild or moderate obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome and cognitive dysfunction in children[J]. Sleep Med, 2018, 50: 132-136.

[8] Pietropaoli N, Supino MC, Vitelli O, et al. Cognitive function in preschool children with sleep-disordered breathing[J]. Sleep Breath, 2015, 19: 1431-1437.

[9] Landau YE, Bar-Yishay O, Greenberg-Dotan S, et al. Impaired behavioral and neurocognitive function in preschool children with obstructive sleep apnea[J]. Pediatr Pulmonol, 2012, 47: 180-188.

[10] Bourke R, Anderson V, Yang JS, et al. Cognitive and academic functions are impaired in children with all severities of sleep-disordered breathing[J]. Sleep Med, 2011, 12: 489-496.

[11] Marcus CL, Moore RH, Rosen CL, et al. A randomized trial of adenotonsillectomy for childhood sleep apnea[J]. N Engl J Med, 2013, 368: 2366-2376.

[12] Chan KC, Shi L, So HK, et al. Neurocognitive dysfunction and grey matter density deficit in children with obstructive sleep apnoea[J]. Sleep Med, 2014, 15: 1055-1061.

[13] 易阳. 儿童睡眠呼吸损伤与认知功能损害[J]. 中华行为医学与脑科学杂志, 2015, 24: 957-960.

[14] Philby MF, Macey PM, Ma RA, et al. Reduced Regional Grey Matter Volumes in Pediatric Obstructive Sleep Apnea[J]. Sci Rep, 2017, 7: 44566.

[15] Morrell MJ, Jackson ML, Twigg GL, et al. Changes in brain morphology in patients with obstructive sleep apnoea[J]. Thorax, 2010, 65: 908-914.

[16] Canessa N, Castronovo V, Cappa SF, et al. Obstructive Sleep Apnea: Brain Structural Changes and Neurocognitive Function before and after Treatment[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2011, 183: 1419.

[17] Halbower AC, Degaonkar M, Barker PB, et al. Childhood obstructive sleep apnea associates with neuropsychological deficits and neuronal brain injury[J]. PLoS Med, 2006, 3: e301.

[18] Cha J, Zea-Hernandez JA, Sin S, et al. The Effects of Obstructive Sleep Apnea Syndrome on the Dentate Gyrus and Learning and Memory in Children[J]. J Neurosci, 2017, 37: 4280-4288.

[19] 薛芬, 薛姗姗, 周翠红, 等. 海马Sirt1在高压氧预处理改善异氟醚诱导老龄小鼠认知功能障碍中的作用[J]. 现代生物医学进展, 2020, 20: 4213-4217.

[20] Eliwa H, Belzung C, Surget A. Adult hippocampal neurogenesis: Is it the alpha and omega of antidepressant action?[J]. Biochem Pharmacol, 2017, 141: 86-99.

[21] Kheirandish-Gozal L, Gozal D. Pediatric OSA Syndrome Morbidity Biomarkers: The Hunt Is Finally On![J]. Chest, 2017, 151: 500-506.

[22] Gozal D, Kheirandish-Gozal L, Bhattacharjee R, et al. C-reactive protein and obstructive sleep apnea syndrome in children[J]. Front Biosci (Elite Ed), 2012, 4: 2410-2422.

[23] Gozal D, Crabtree VM, Sans Capdevila O, et al. C-reactive protein, obstructive sleep apnea, and cognitive dysfunction in school-aged children [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2007, 176: 188-193.

[24] Bhattacharjee R, Kheirandish-Gozal L, Kaditis AG, et al. C-reactive Protein as a Potential Biomarker of Residual Obstructive Sleep Apnea Following Adenotonsillectomy in Children[J]. Sleep, 2016, 39: 283-291.

[25] Krueger JM. Translation of brain activity into sleep[J]. Hirotsuki Igaku, 2012, 63: S1-S16.

[26] Zhong A, Xiong X, Xu H, et al. An updated meta-analysis of the association between tumor necrosis factor- α -308G/A polymorphism and obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome[J]. PLoS One, 2014, 9: e106270.

[27] Khalyfa A, Serpero LD, Kheirandish-Gozal L, et al. TNF- α gene polymorphisms and excessive daytime sleepiness in pediatric obstructive sleep apnea[J]. J Pediatr, 2011, 158: 77-82.

[28] 邢昊昱, 刘碧霞, 戴西件. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征与认知功能障碍的研究进展[J]. 实用医学杂志, 2019, 35: 10-13.

[29] 洪明, 赵蕾蕾, 陈国金. 血清HMGB1、IGF-1、ficolin-3在重症颅脑损伤患者中的表达及预后价值[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2020, 12: 93-98.

能、社会功能和对发作担忧,其对患者生活质量的改善效果总体优于其他三种药物,这可能与拉莫三嗪具有情绪稳定及认知功能激活作用有关^[15]。

综上所述,奥卡西平、拉莫三嗪、左乙拉西坦和托吡酯治疗部分性癫痫均有较好的疗效,其中托吡酯引起的认知功能损害相对明显,拉莫三嗪可能激活患者的认知功能,其对患者生活质量的改善程度更明显。但鉴于本研究的观察期仅为一年,且样本量较小,4种药物对患者认知功能的具体影响还有待更为细致、深入的研究。

参考文献

[1] 蒋永莉,江文. GABRG2基因突变与癫痫相关性研究进展[J]. 中华神经科杂志, 2020, 53: 824-829.
[2] 吴怀宽,刘学伍,苏永鑫,等. 癫痫遗传学研究进展[J]. 精准医学杂志, 2019, 34: 183-186.
[3] 李蓉,汪雨萱,黎玉丹,等. 抗癫痫药物临床评价指标研究进展[J]. 卒中与神经疾病, 2020, 27: 132-136.
[4] Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, et al. Epileptic Seizures and Epilepsy: Definitions Proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE) [J]. Epilepsia, 2005, 46: 470-472.
[5] 王健,邹义壮,崔界峰,等. 韦氏成人智力量表第四版中文版的信度

和结构效度[J]. 中国心理卫生杂志, 2013, 27: 692-697.
[6] 刘雪琴,任晓琳,周谷兰,等. 成年癫痫患者生活质量-31量表的信度和效度[J]. 中华神经医学杂志, 2003, 2: 106-109.
[7] 秦晋,许贤瑞,魏世丽,等. 癫痫患者认知功能障碍的研究进展[J]. 宁夏医科大学学报, 2019, 41: 106-111.
[8] 闫霞霞,郑辑英,李满,等. 癫痫伴发认知障碍发病机制的研究进展[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2019, 17: 3967-3969.
[9] 王卫星,付淑芳,陈凤仪,等. 不同类型抗癫痫药物对伴中央颞区棘波儿童良性癫痫注意网络损害及脑电图痫样放电的影响[J]. 疑难病杂志, 2019, 18: 46-51.
[10] 陶玉琰,王鸣璐,李惟滔,等. 托吡酯致神经系统药物不良反应的分析[J]. 中国临床药理学杂志, 2019, 35: 1677-1680.
[11] Kumar S, Goel RK. Pharmacokinetic, pharmacodynamic, and neurochemical investigations of lamotrigine, entylenetetrazole kindled mice to ascertain it as a reliable model for clinical drug-resistant epilepsy [J]. Animal Model Exp Med, 2020, 3: 245-255.
[12] Yldrm M, Bekta M, Gkta ZA, et al. Levetiracetam monotherapy in children with epilepsy: Experience from a tertiary pediatric neurology center[J]. Epilepsy Behav, 2021, 116: 107745.
[13] 侯小兵,苏琦璇. 多维度综合评估新型抗癫痫药物对癫痫病人认知功能的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2019, 17: 1410-1413.
[14] 王栋梁,宋海栋,许可,等. 新型抗癫痫药物临床应用研究[J]. 中国医学科学院学报, 2019, 41: 130-135.
[15] 陈雄辉. 抗癫痫药物对患者认知功能的影响分析[J]. 国际感染杂志(电子版), 2020, 9: 114-115.

(本文编辑:王晶)

(上接第398页)

[30] Parker K, Berretta A, Saenger S, et al. PEGylated insulin-like growth factor-I affords protection and facilitates recovery of lost functions post-focal ischemia[J]. Sci Rep, 2017, 7: 241.
[31] Feeney C, Sharp DJ, Hellyer PJ, et al. Serum insulin-like growth factor-I levels are associated with improved white matter recovery after traumatic brain injury[J]. Ann Neurol, 2017, 82: 30-43.
[32] Frater J, Lie D, Bartlett P, et al. Insulin-like Growth Factor 1 (IGF-1) as a marker of cognitive decline in normal ageing: A review[J]. Ageing Res Rev, 2018, 42: 14-27.
[33] Gunnell D, Miller LL, Rogers I, et al. Association of insulin-like growth factor I and insulin-like growth factor-binding protein-3 with intelligence quotient among 8- to 9-year-old children in the Avon Longitudinal Study of Parents and Children[J]. Pediatrics, 2005, 116: e681-e686.
[34] Gozal D, Sans Capdevila O, McLaughlin Crabtree V, et al. Plasma IGF-1 levels and cognitive dysfunction in children with obstructive sleep apnea[J]. Sleep Med, 2009, 10: 167-173.
[35] Gottlieb DJ, Chase C, Vezina RM, et al. Sleep-disordered breathing

symptoms are associated with poorer cognitive function in 5-year-old children[J]. J Pediatr, 2004, 145: 458-464.
[36] 汪瑶. OSAHS对4~12岁儿童体格、认知功能及行为的影响研究[D]. 湖南师范大学, 2016.
[37] Bruin PF, Bagnato Mda C. Cognitive impairment in obstructive sleep apnea syndrome[J]. J Bras Pneumol, 2010, 36 Suppl 2: 32-37.
[38] 苏苗赏,李昌崇. 儿童阻塞性睡眠呼吸暂停综合征多系统损害机制研究进展[J]. 中国循证儿科杂志, 2009, 4: 467-470.
[39] Wang X, Michaelis EK. Selective neuronal vulnerability to oxidative stress in the brain[J]. Front Aging Neurosci, 2010, 2: 12.
[40] Gozal D, Khalyfa A, Capdevila OS, et al. Cognitive function in prepubertal children with obstructive sleep apnea: a modifying role for NADPH oxidase p22 subunit gene polymorphisms?[J]. Antioxid Redox Signal, 2012, 16: 171-177.
[41] Nair D, Dayyat EA, Zhang SX, et al. Intermittent hypoxia-induced cognitive deficits are mediated by NADPH oxidase activity in a murine model of sleep apnea[J]. PLoS One, 2011, 6: e19847.

(本文编辑:王晶)