

·综述·

低氧对脑结构及脑功能影响的磁共振研究进展

刘军¹,阿松²,郭轶¹,杨明光¹,王文静¹,杨雪平²,魏建成²

作者单位
1. 重庆急救医疗中心/重庆大学附属中心医院放射科
重庆 400014
2. 西藏昌都市人民医院放射科
西藏 昌都 854000
基金项目
西藏自治区自然科学基金(No. XZ2019ZR-ZY52(Z));
重庆渝中区基础研究和前沿探索项目基金(No. 20200139);
重庆市自然科学基金(No. stc2020jcyj-msxmX0531)
收稿日期
2021-07-16
通讯作者
刘军
1052258776@qq.com

摘要 缺氧会对大脑产生较大影响,引起睡眠障碍及认知功能、注意力、记忆、语言能力下降等临床症状。引起机体低氧的常见原因包括高海拔缺氧环境、阻塞性睡眠呼吸暂停综合征、慢性阻塞性肺病等,缺氧会引起脑形态、微观结构及脑功能的改变。本文综述了近年来由缺氧引起的脑结构和功能变化的研究进展。从影像学的角度解释缺氧患者出现睡眠障碍、认知能力下降等症状的可能原因,探讨潜在神经病理机制。
关键词 缺氧;脑结构;脑功能;功能磁共振
中图分类号 R741;R741.02;R816.1 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.20220080
本文引用格式:刘军,阿松,郭轶,杨明光,王文静,杨雪平,魏建成. 低氧对脑结构及脑功能影响的磁共振研究进展[J]. 神经损伤与功能重建, 2023, 18(4): 234-237.

脑耗氧量占全身耗氧量的20%~25%,长期持续或间歇性缺氧会导致睡眠障碍,降低认知功能、注意力、记忆、警觉性、语言能力、执行能力、视觉空间构建能力和信息处理能力^[1]。根据缺氧时间的长短,脑组织会出现代偿性以及失代偿性改变^[2]。在早期,会出现脑血管局部增生、脑细胞体积增大及功能增强等代偿性改变,以维持机体正常功能。代偿到一定程度会出现衰竭,进而出现功能减退。脑组织会出现明显的萎缩,甚至细胞结构损伤。不同部位的神经细胞对缺氧损伤的敏感性不同,易受缺氧损伤的细胞包括海马CA1锥体细胞、小脑浦肯野细胞、锥体皮质神经元、基底节细胞、丘脑网状神经元和脑干神经元。其中,海马CA1锥体细胞是低氧损伤最敏感的细胞^[3]。这些脑结构的变化很可能就是慢性低氧暴露相关功能损伤的结构基础。

本文综述了近年来由缺氧引起的脑结构和功能变化的研究进展。从影像学的角度解释缺氧所致各种临床症状的可能原因,探讨潜在神经病理机制。

1 脑形态学变化

慢性缺氧对脑形态的影响通常采用磁共振T₁序列进行基于体素的形态学(voxel based morphometry, VBM)分析。该技术可以全面客观地评价灰白质密度或体积的变化。其他检测方法包括更精确的3D曲面测量皮质厚度^[4]。

Joo等^[5]研究发现,大多数缺氧者脑灰质密度减低,部分脑区灰质体积减小,皮质变薄。Canessa等^[6]发现左侧海马、左后顶叶皮质和右额上回的灰质体积减少。也有研究^[7]没有发现灰质的改变,双侧海马、颞叶及全脑容积也没有变化。张诗雨等^[8]发现急性高原缺氧者脑灰质体积不是减小而是增大,出现皮层厚度增加,白质体积减小。

这些研究的主要差异是缺氧时间不同。研究表明^[8],脑灰质体积的增加主要发生在急性缺氧时,为了保证皮质功能活动的正常代谢需要,皮质局部

血流量增多,导致相应的灰质体积增加,白质区域的血供或许有减少。陈筱鸣等^[9]研究表明,虽然短期缺氧会出现代偿性的血管、细胞增生,细胞体积增大,但长期缺氧因超出机体代偿能力,会导致神经元数量减少,出现不可逆的神经损伤和失代偿形态学改变,而且灰质体积的改变与病情严重程度成正比。Joo等^[10]发现由于低氧血症和高碳酸血症引起血管舒张没有导致灰质体积变化,脑容积的减小可能被脑血流量和脑含水量的增多所掩盖。

研究发现^[6,11,12]灰质减少的脑区主要发生在颞叶、海马、海马旁回、脑岛、前扣带回和部分小脑,额叶和颞、顶叶和枕叶皮质,丘脑和基底节区也有报道,左侧海马体和左侧后顶叶皮质的灰质减少最为常见。这些患者往往伴有临床症状,包括睡眠障碍、记忆力、注意力、执行功能、语言能力、认知功能的下降,情感和心血管功能障碍,相应脑区出现形态学变化,包括脑灰质容积缺失和脑区皮质变薄^[5,6,11,12]。Canessa等^[6]发现经过治疗后的阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(obstructive sleep apnea hypopnea syndrome, OSAHS)患者的记忆力、执行功能均有改善,并与海马和额叶的灰质体积增加呈正相关。夏锐等^[13]研究表明,有氧运动训练可改善不同程度认知障碍患者的认知功能;增加额叶、颞叶、顶叶皮质、海马和前扣带皮质脑区体积。范清雨等^[14]发现持续气道正压通气治疗可以改善中重度OSAHS患者的睡眠呼吸情况及认知功能。

2 弥散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)技术研究

DTI技术常被用于观察缺氧者白质结构的变化。从DTI数据中得到多个指数,包括各向异性分数(fraction anisotropy, FA)、平均扩散系数(mean diffusivity, MD)、平行扩散系数(radial diffusivity, RD)和轴向扩散系数(axial diffusivity, AD)。其中FA最常用,可反映脑白质纤维束的完整性和纤维髓鞘形成的数量、程度^[15];AD值降低可能意味着轴

突丢失或纤维束一致性损伤^[16]。

缺氧患者脑白质的DTI图像显示多个脑区的FA值减低^[17, 18],包括前、后扣带回皮质,放射冠、胼胝体、内外囊等区域,提示患者存在多发性脑白质纤维束损伤,可能与局部脑水肿、髓鞘结构受损、轴突形态结构改变有关。陈筱鸣等^[9]研究发现慢性低氧暴露后左侧前放射冠FA值比暴露前显著升高,该区域AD、RD值均没有变化;包括双侧上放射冠、外囊、上额枕束及穹隆等白质区域AD值和MD值均增加。推测FA值增加可能反映了白质纤维内髓鞘化增加、有髓纤维数量增加;或提示慢性低氧暴露后对运动相关脑区神经元数目降低的代偿性反应、运动相关纤维束出现重构。刘彩霞等^[19]发现慢性高原缺氧患者双侧小脑和胼胝体压部MD和AD值减低,可能提示该区轴突丢失或纤维束一致性损伤。Yan等^[20]发现长期慢性缺氧者双侧内囊前肢、双侧上纵行束、双侧上放射冠、胼胝体及双侧外囊FA值较高,RD值较低,AD值未见差异。这些变化伴随相应的临床症状,表现为视力减退、易产生日间嗜睡、焦虑和抑郁或认知功能障碍等。

Chen等^[21]发现部分脑白质区域的FA值减低程度和病情的严重程度呈负相关。经过治疗后,脑白质病变都有一定恢复,恢复程度与治疗时长成正比^[22],是否能完全恢复还有待研究。

3 脑功能分析

血氧合水平依赖的fMRI成像(blood oxygenation level-dependent fMRI, BOLD-fMRI)技术是更常见的脑功能分析方法,包括局部一致性(regional homogeneity, ReHo),低频振幅(amplitude of low frequency fluctuation, ALFF),功能连接(functional connectivity, FC);其中ReHo和ALFF从功能分化的角度研究脑功能变化,FC从功能整合的角度研究脑功能网络。

3.1 局部方法(ReHo和ALFF分析)

ReHo测量旨在反映给定体素与其相邻体素的时间序列的相似性,并可用于评估局部脑区神经元自发活动的同步性^[23]。ALFF值反映了局部脑区神经元自发活动的强度。研究者发现缺氧患者的多个脑区有功能活动异常,局部脑区ReHo值或ALFF值降低、或升高^[24-28]。因选择的数据或分析方法不同,ReHo值及ALFF值改变的区域不完全相同,但大多数研究显示脑组织局部神经元活动一致性程度降低。ReHo值降低的脑区主要位于认知相关的脑区,包括壳核、颞中下回、梭状回、额上、中、下回、楔前叶、顶上下小叶、中央后回、双侧小脑半球、角回、右侧海马旁和舌回^[24-26]。ReHo值增加的脑区多位于海马旁回、左侧眶内额上回、左侧脑岛及左侧顶下缘角回,小脑后叶、颞上中回、双侧中央前、后回、右侧脑干、扣带回、枕中回、右侧楔部、右侧距脑回、左侧豆状核、壳核等感觉运动相关的脑区^[24-26]。ALFF值增加的脑区主要分布在与感觉运动相关的脑区,如左侧额中回、左额下回、右小脑半球、海马旁回、颞上回、双侧中央前回、中央后回^[25-28]。ALFF值减低的脑区出现在认知相关的脑区,包括右侧舌回、颞下回、双侧小脑半球、前额叶、右侧楔前叶及角回、双侧后扣带回^[25-28]。

脑区功能活动异常提示局部神经元同步性活动的产生和调控机制异常^[24-28]。ReHo升高大多被认为是脑区神经元活动的时间一致性增高,提示脑组织对低氧的功能代偿,说明该区神经元活动的时间一致性代偿性增加。ReHo值降低表明这些脑区神经元的活动倾向于时间上的无序性或活动减少,提示局部神经元活动一致性程度降低,患者的脑功能存在损伤及代偿。ALFF增高说明局部大脑神经元自发活动增强,反之则会减少。

长期缺氧的患者临床上会产生认知障碍、白日嗜睡、记忆力减低、焦虑等精神状态问题,这与大脑某些区域的ReHo和ALFF值的改变显著相关,说明有中枢神经系统损害或有代偿性活动增强。Schloser等^[29]采用结构方程式建模研究认为额中回与额叶运动前区、动眼区和顶叶外侧皮质主要负责认知、执行功能和工作记忆。不少学者^[27,28]认为楔前叶的ReHo值和ALFF值改变可能是OSAHS患者认知功能损害的潜在影像学标记。Yao等^[30,31]研究发现,认知障碍和焦虑与梭状回和颞下回的功能异常相关,健忘、焦虑、注意力不集中、认知功能减退与额中回、颞下回和梭状回的ReHo降低可能有关。Peng等^[32]研究发现额叶是大脑中最明显的激活区域,认知功能各项指标的改变可能与右侧额中回和双侧小脑后叶的ReHo值的改变有关;右侧舌回自发性脑活动减少可能与记忆的减退相关,右侧楔前叶及角回的ReHo值降低与睡眠时间呈负相关,这提示睡眠时间减少可能导致楔前叶功能紊乱。张泉等^[28]发现右侧小脑半球、海马旁回等区ReHo值增高及左侧颞下回、双侧小脑半球等区ReHo值的减低和日间嗜睡及夜间缺氧程度呈显著的相关性,双侧楔前叶ALFF值改变与患者日间嗜睡具有显著相关性。

ReHo值和ALFF值的改变与缺氧程度显著相关,这些脑区ALFF值减低程度与其最低血氧饱和度呈显著正相关^[27]。许多研究^[25,33]通过量表分析发现这些脑区ReHo值和ALFF值的改变先于临床症状和大脑结构改变。与治疗前相比,治疗后部分脑区ReHo值和ALFF值均有所恢复^[34,35],提示缺氧患者的中枢神经系统损伤在一定程度上是可逆的,且脑功能异常的区域在治疗后可得到改善。

3.2 功能连接

作为一个复杂的系统,大脑的每个区域并不是独立发挥功能,而是协同连接,共同完成不同的功能。许多研究者通过ReHo和ALFF从功能分化的角度研究缺氧人群脑功能变化,也采用种子连接法或独立成分分析等方法从功能整合的角度研究脑功能网络。

FC表示不同脑区间BOLD信号的关联程度,主要用于不同脑区间的时间序列的相关性,以研究不同脑区之间的相互联系。FC主要包括种子点FC、独立成分分析(independent components analysis, ICA)、体素镜像同位连接(voxel-mirrored homotopic connectivity, VMHC)。

3.2.1 种子点FC 种子点方法通常根据经验法确定一个感兴趣区(region of interest, ROI),岛叶、海马、尾状核常作为ROI,然后获取该ROI与其他相关脑区或全脑其他体素的关联,从而反映脑区间连接的强弱。以岛叶为ROI的多项研究发现^[36-39],在静

息状态下,岛叶与认知控制网络(FPN)、默认网络(DMN)及感觉运动网络(SMN)之间存在异常的FC。Zhang等^[36,37]基于种子点研究发现右侧岛叶与默认网络之间的连接中断,右侧岛叶与后扣带回之间FC减少,这与抑郁及记忆减退相关,且这种异常的连接和患者病情的严重程度有关。缺氧患者的认知和感觉运动相关脑网络受影响最显著,这种异常可能与缺氧患者的情感缺陷和认知障碍有关^[38]。Park等^[38,39]基于ROI研究发现岛叶与额叶、顶叶、扣带回、颞叶、边缘皮质、基底节、丘脑、枕叶、小脑、脑干等区域的功能连接有异常,岛叶皮质的功能连接与认知及心理因素有关。Tahmasian等^[40]认为,岛叶皮质的功能连接异常会导致情感、感觉和认知功能障碍。Li等^[41]发现,右侧海马和后扣带回皮质,内侧前额叶皮质和左颞叶内侧之间的功能连接也减少。陈筱鸣等^[9]发现在长期缺氧者左侧壳核种子区域与丘脑、脑岛、脑干、海马、颞上回、额下回、额内侧回、前扣带回以及双侧小脑、中央前后皮质之间有显著的FC减少,仅有双侧纹状体的一些大簇与左侧壳核保持联系。Song等^[42]认为海马FC异常可能造成抑郁和焦虑,尾状核FC异常可能造成认知缺陷。缺氧患者脑网络连接的不完整性为其睡眠障碍、认知功能障碍等临床表现提供了新的解释。

3.2.2 ICA ICA是一种盲源信号分离的方法,可以提取出被线性混合在一起的未知信号。ICA将采集到的BOLD信号分解成若干个时间上独立成分或空间上独立成分,从而获取不同的静息态网络并探究其间的FC。有学者^[28]采用ICA研究了OSAHS患者的静息态脑网络的功能连接,发现除视觉网络和听觉网络外,其它静息态脑网络的FC发生了改变。另有研究发现^[37,43],OSAHS缺氧患者双侧额顶叶网络、默认网络和感觉运动网络的FC都有明显异常。默认网络中有广泛的FC受损和代偿性FC增强的脑区,主要表现为后默认网络FC减少,前默认网络代偿性FC增强。研究者认为^[44]前默认网络内FC增强可能与早期抑郁相关,SMN内FC减少可能与缺氧患者认知障碍相关。对高海拔慢性缺氧患者研究发现^[9],在默认网络和执行控制网络中共激活减少;在默认网络中,共激活减少的脑区包括额叶与楔前叶,这种减少与自我意识密切相关。苍白球与顶下小叶为执行控制网络中共激活减少的主要区域。Park等^[39]对OSAHS的缺氧研究发现,患者的整个大脑网络的FC均有减少,以小脑内部和大小脑之间的FC减少较为显著。

3.2.3 VMHC VMHC是一种通过大脑两半球等体素之间的FC来研究脑功能整合模式的技术。该FC的强度是反映两半球之间活动协调性的指标。吴海松等^[45]对高原缺氧者进行了研究,发现初入高原者大脑半球间VMHC值呈局部对称性增强,双侧岛盖部、额下回为主要改变的脑区,考虑为缺氧条件下记忆力和学习功能下降的脑功能表现,或是对高原缺氧的适应性调节。Liu等^[46]研究OSAHS缺氧患者两半球活动的协调性发现,患者两侧楔前叶及两侧距状回VMHC值明显高于正常人,认为楔前叶VMHC值的增加可能是局部神经元自发活动增加所致,距状回VMHC值的增高可能是早期视觉中枢损害的表现。

4 总结与展望

造成机体缺氧的因素,有些是连续的过程,有些是间断性过程。长期慢性缺氧后,患者可在脑形态、体积、微观结构和脑功能方面产生不同程度的变化。这种改变会影响患者睡眠、认知、执行等多种功能。早期干预治疗,能减轻缺氧导致的功能异常。不同的研究因选取的研究对象的年龄、性别及缺氧程度、缺氧时间等不同,实验结果有所不同,缺氧时间的长短、缺氧阶段的不同以及个体对低氧的不同反应等,均可能导致产生不同的临床症状。这些研究的局限性主要包括:①多数研究样本量较小,不能充分证明得出的统计学结论;②静息态BOLD-fMRI缺乏实时脑电图的监测,无法准确判断患者是否真正处于静息状态;③因为患者临床伴随症状不一致,对部分脑功能改变的阳性结果解释也不尽相同;④部分脑功能和功能网络的改变到底是代偿性适应还是缺氧引起临床各种功能障碍的病理学基础,还需要结合相关的临床量表以及受试者病程长短进行评估分析;⑤MRI设备及其数据处理软件的不同,可能对研究结果造成一定的偏差,也可造成不同结果。因此,后续在研究时应严格选取病例,分组分类进行,严密合理的实验设计、采用大样本量、使用先进的影像技术,以获取更为准确可靠的数据来深入地探索缺氧对脑的影响。

参考文献

[1] Bucks RS, Olaithe M, Rosenzweig I, et al. Reviewing the relationship between OSA and cognition: where do we go from here[J]. *Respirology*, 2017, 22: 1253-1261.

[2] Eichenberger U, Weiss E, Riemann D, et al. Nocturnal periodic breathing and the development of acute high altitude illness[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 1996, 154: 1748-1754.

[3] Kandikattu HK, Deep SN, Razack S, et al. Hypoxia induced cognitive impairment modulating activity of *Cyperus rotundus*[J]. *Physiol Behav*, 2017, 175: 56-65.

[4] Joo EY, Jeon S, Lee M, et al. Analysis of cortical thickness in narcolepsy patients with cataplexy[J]. *Sleep*, 2011, 34: 1357-1364.

[5] Joo EY, Jeon S, Kim ST, et al. Localized cortical thinning in patients with obstructive sleep apnea syndrome[J]. *Sleep*, 2013, 36: 1153-1162.

[6] 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: 1419-1426.

[7] O'Donoghue FJ, Briellmann RS, Rochford PD, et al. Cerebral structural changes in severe obstructive sleep apnea[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2005, 171: 1185-1190.

[8] 张诗雨, 冯杰, 刘文佳, 等. 急进高原人群脑形态学变化的磁共振成像研究[J]. *中国医学影像学杂志*, 2019, 8: 574-577.

[9] 陈筱鸣. 慢性低氧暴露诱导认知功能损伤的神经影像学研究[D]. 陕西: 第四军医大学, 2017.

[10] Joo EY, Tae WS, Lee MJ, et al. Reduced brain gray matter concentration in patients with obstructive sleep apnea syndrome[J]. *Sleep*, 2010, 33: 235-241.

[11] Yaouhi K, Bertran F, Clochon P, et al. A combined neuropsychological and brain imaging study of obstructive sleep apnea[J]. *J Sleep Res*, 2009, 18: 36-48.

[12] Torelli F, Moscufo N, Garreffa G, et al. Cognitive profile and brain morphological changes in obstructive sleep apnea[J]. *Neuroimage*, 2011, 54: 787-793.

[13] 夏锐, 周文姬, 郑国华. 运动疗法对轻度认知障碍患者注意力影响的研究进展[J]. *神经损伤与功能重建*, 2017, 12: 55-57.

[14] 范清雨, 杨新利, 曹会芳, 等. 持续气道正压通气治疗对中重度阻塞

性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者认知功能的影响[J]. 神经损伤与功能重建, 2020, 15: 510-514, 539.

[15] Mac Donald CL, Dikranian K, Song SK, et al. Detection of traumatic axonal injury with diffusion tensor imaging in a mouse model of traumatic brain injury[J]. *Exp Neurol*, 2007, 205: 116-131.

[16] Benedetti F, Yeh PH, Bellani M, et al. Disruption of white matter integrity in bipolar depression as a possible structural marker of illness[J]. *Biol Psychiatry*, 2011, 69: 309-317.

[17] 曹岂溱. 磁共振扩散张量成像对阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者脑白质损害的评价[D]. 河北: 河北医科大学, 2015: 246-250.

[18] Xiong Y, Zhou XJ, Nisi RA, et al. Brain white matter changes in CPAP-treated obstructive sleep apnea patients with residual sleepiness[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2017, 45: 1371-1378.

[19] 刘彩霞. 3T磁共振DTI和BOLD成像对慢性高原病脑结构和功能的研究[D]. 青海: 青海大学, 2014.

[20] Yan X, Zhang J, Shi J, et al. Cerebral and functional adaptation with chronic hypoxia exposure: a multi-modal MRI study[J]. *Brain Res*, 2010, 1348: 21-29.

[21] Chen HL, Lu CH, Lin HC, et al. White matter damage and systemic inflammation in obstructive sleep apnea[J]. *Sleep*, 2015, 38: 361.

[22] Castronovo V, Scifo P, Castellano A, et al. White matter integrity in obstructive sleep apnea before and after treatment[J]. *Sleep*, 2014, 37: 1465-1475.

[23] 陈怡, 余成新. 基于静息态功能磁共振成像的静态及动态功能连接分析方法研究进展[J]. 磁共振成像, 2019, 10: 637-640.

[24] Santarnecchi E, Sicilia I, Richiardi J, et al. Altered cortical and subcortical local coherence in obstructive sleep apnea: a functional magnetic resonance imaging study[J]. *J Sleep Res*, 2013, 22: 337-347.

[25] 陈婷, 杨明, 刘斌, 等. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者脑功能局部一致性磁共振观察[J]. 中华医学杂志, 2016, 96: 868-873.

[26] 彭德昌. 基于静息态 fMRI 对阻塞型睡眠呼吸暂停低通气综合征的病理机制研究[D]. 江西: 南昌大学, 2015.

[27] Li HJ, Dai XJ, Gong HH, et al. Aberrant spontaneous low-frequency brain activity in male patients with severe obstructive sleep apnea revealed by resting-state functional MRI[J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2015, 11: 207-214.

[28] 张泉. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征的静息态脑功能磁共振成像研究[D]. 天津: 天津医科大学, 2012.

[29] Schloser RG, Wagner G, Sauer H. Assessing the working memory network: studies with functional magnetic resonance imaging and structural equation modeling[J]. *Neuroscience*, 2006, 139: 91-103.

[30] Yao Z, Wang L, Lu Q, et al. Regional homogeneity in depression and its relationship with separate depressive symptom clusters: a resting-state fMRI study[J]. *J Affect Disord*, 2009, 115: 430-438.

[31] Di Paola M, Bozzali M, Fadda L, et al. Reduced oxygen due to

high-altitude exposure relates to atrophy in motor-function brain areas[J]. *Eur J Neurol*, 2008, 15: 1050-1057.

[32] Peng DC, Dai XJ, Gong HH, et al. Altered intrinsic regional brain activity in male patients with severe obstructive sleep apnea: a resting state functional magnetic resonance imaging study[J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2014, 10: 1819-1826.

[33] Kang D, Qin Z, Wang W, et al. Brain functional changes in tibetan with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome: A resting state fMRI study[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99: e18957.

[34] 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: 16-20.

[35] 张慧欣. 基于低频振幅的方法评估阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者悬雍垂腭咽成形术后的脑功能改变[J]. 东南大学, 2018.

[36] Zhang Q, Qin W, He X, et al. Functional disconnection of the right anterior insula in obstructive sleep apnea[J]. *Sleep Med*, 2015, 16: 1062-1070.

[37] Zhang Q, Wang D, Qin W, et al. Altered resting-state brain activity in obstructive sleep apnea[J]. *Sleep*, 2013, 36: 651-659B.

[38] Park B, Palomares JA, Woo MA, et al. Aberrant insular functional network integrity in patients with obstructive sleep apnea[J]. *Sleep*, 2016, 39: 989-1000.

[39] Park B, Palomares JA, Woo MA, et al. Disrupted functional brain network organization in patients with obstructive sleep apnea[J]. *Brain Behav*, 2016, 6: 1-17.

[40] Tahmasian M, Rosenzweig I, Eickhoff SB, et al. Structural and functional neural adaptations in obstructive sleep apnea: an activation likelihood estimation meta-analysis[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2016, 65: 142-156.

[41] Li HJ, Nie X, Gong HH, et al. Abnormal resting-state functional connectivity within the default mode network subregions in male patients with obstructive sleep apnea[J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2016, 12: 203-212.

[42] Song X, Roy B, Kang DW, et al. Altered resting-state hippocampal and caudate functional networks in patients with obstructive sleep apnea[J]. *Brain Behav*, 2018, 8: e00994.

[43] 管文婷, 刘斌, 黄志纯, 等. 阻塞性睡眠呼吸暂停患者默认网络功能连接的变化[J]. 中华医学杂志, 2019, 99: 1095-1100.

[44] 辛会珍, 彭德昌, 陈立婷, 等. 阻塞性睡眠呼吸暂停患者前、后默认网络功能连接分离的研究[J]. 临床放射学杂志, 2019, 38: 1371-1375.

[45] 吴海松, 刘海鹏, 银武, 等. BOLD-fMRI 基于体素镜像同伦连接方法分析高原缺氧对高原正常人群脑功能的影响[J]. 中国中西医结合影像学杂志, 2019, 7: 445-447.

[46] Liu YT, Zhang HX, Li HJ, et al. Aberrant interhemispheric connectivity in obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome[J]. *Front Neurol*, 2018, 9: 314.

(本文编辑:唐颖馨)