

## 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征对缺血性脑卒中患者认知障碍的影响

陈剑豪<sup>1,2)</sup> 黄炼红<sup>1,2)</sup> 唐毅<sup>3)</sup> 刘婉君<sup>1,2)</sup> 苏清平<sup>1,2)</sup>

1)福建省立医院,福建 福州 350001 2)福建医科大学省立临床医学院,福建 福州 350001

3)福建省老年医院,福建 福州 350001

通信作者:黄炼红,唐毅

**【摘要】** 目的 明确阻塞性睡眠呼吸暂停综合征(obstructive sleep apnea, OSA)的严重程度对缺血性脑卒中后认知功能障碍的影响,并探讨其可能机制。方法 选取2018-12—2020-12于福建省立医院神经内科及康复科住院的缺血性脑卒中并伴OSA患者为研究对象,纳入196例患者,收集患者临床资料,并进行睡眠呼吸监测,根据AHI将患者分为轻度OSA组及中重度OSA组,并对所有患者在入院后3周及入院后6个月进行认知功能评估。结果 入院3周后轻度OSA组MoCA总分高于中重度OSA组,在视空间与执行能力、命名、注意力、定向力中,轻度OSA组得分均优于中重度OSA组[MoCA总分:(22.15±1.98)分 vs (20.0±2.01)分,  $P<0.05$ ; 视空间与执行能力:(3.14±0.29)分 vs (2.03±0.18)分,  $P<0.05$ ; 命名:(3.25±0.31)分 vs (2.87±0.27)分,  $P<0.05$ ; 注意力:(4.51±0.52)分 vs (4.03±0.48)分,  $P<0.05$ ; 定向力:(5.67±0.62)分 vs (5.02±0.49)分,  $P<0.05$ ]。患病后6个月,轻度OSA组MoCA总得分仍明显优于中重度组,同时在视空间与执行能力、命名、注意力、延迟回忆及定向力得分优于中重度OSA组[MoCA总分:(22.65±2.17)分 vs (20.0±1.99)分,  $P<0.05$ ; 视空间与执行能力:(3.34±0.32)分 vs (2.24±0.14)分,  $P<0.05$ ; 命名:(3.68±0.27)分 vs (2.93±0.29)分,  $P<0.05$ ; 注意力:(4.65±0.54)分 vs (4.25±0.47)分,  $P<0.05$ ; 延迟回忆:(3.59±0.28)分 vs (2.72±0.28)分,  $P<0.05$ ; 定向力:(5.71±0.71)分 vs (5.13±0.51)分,  $P<0.05$ ]。结论 OSA的严重程度与缺血性脑卒中后认知功能障碍呈正相关,主要表现在视空间与执行能力、命名、注意力、延迟回忆及定向力方面。

**【关键词】** 脑卒中;阻塞性睡眠呼吸暂停综合征;认知功能障碍;呼吸暂停低通气指数;蒙特利尔认知评估量表

**【中图分类号】** R743.3 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1673-5110(2022)04-0477-06

**基金项目:** 福建医科大学启航基金(编号:2019QH1147)

### Effect of obstructive sleep apnea on cognitive impairment in patients with ischemic stroke

CHEN Jianhao<sup>1,2)</sup>, HUANG Lianhong<sup>1,2)</sup>, TANG Yi<sup>3)</sup>, LIU Wanjuan<sup>1,2)</sup>, SU Qingping<sup>1,2)</sup>

1) Fujian Provincial Hospital, Fuzhou 350001 China; 2) Provincial Clinical College of Fujian Medical University, Fuzhou 350001, China; 3) Fujian Provincial Geriatric Hospital, Fuzhou 350001, China

Corresponding:

**【Abstract】 Objective** To determine the effect of the severity of obstructive sleep apnea (OSA) on cognitive dysfunction after ischemic stroke, and to explore its possible mechanism. **Methods** Patients with ischemic stroke and OSA who were hospitalized in the Department of Neurology and Rehabilitation of Fujian Provincial Hos-

DOI: 10.12083/SYSJ.211894

收稿日期 2021-12-01 本文编辑 张喜民

本文引用信息:陈剑豪,黄炼红,唐毅,刘婉君,苏清平.阻塞性睡眠呼吸暂停综合征对缺血性脑卒中患者认知障碍的影响[J].中国实用神经疾病杂志,2022,25(4):477-482. DOI: 10.12083/SYSJ.211894

**Reference information:** CHEN Jianhao, HUANG Lianhong, TANG Yi, LIU Wanjuan, SU Qingping. Effect of obstructive sleep apnea on cognitive impairment in patients with ischemic stroke[J]. Chinese Journal of Practical Nervous Diseases, 2022, 25(4): 477-482. DOI: 10.12083/SYSJ.211894

pital from December 2018 to December 2020 were selected as the research objects. A total of 196 patients were included in this study. The clinical data of the patients were collected, and sleep breathing was monitored. According to AHI, the patients were divided into mild OSA group and moderate-severe OSA group. All patients were evaluated for cognitive function 3 weeks after admission and 6 months after admission. **Results** Three weeks after admission, the total MoCA score of the mild OSA group was higher than that of the moderate to severe OSA group. At the same time, the scores of mild OSA group were better than those in the moderate-to-severe OSA group in terms of visual space and executive ability, naming, attention, and orientation (mild OSA vs moderately severe OSA: MoCA total score:  $22.15 \pm 1.98$  vs  $20.0 \pm 2.01$ ,  $P < 0.05$ ; visual space and executive ability:  $3.14 \pm 0.29$  vs  $2.03 \pm 0.18$ ,  $P < 0.05$ ; nomenclature:  $3.25 \pm 0.31$  vs  $2.87 \pm 0.27$ ,  $P < 0.05$ ; attention:  $4.51 \pm 0.52$  vs  $4.03 \pm 0.48$ ,  $P < 0.05$ ; orientation:  $5.67 \pm 0.62$  vs  $5.02 \pm 0.49$ ,  $P < 0.05$ ). At 6 months after the illness, the total MoCA score of the mild OSA group was still significantly better than that of the moderate to severe group. At the same time, in visual space and executive ability, naming, attention, delayed recall and orientation, the scores of mild OSA group were better than those in the moderate to severe OSA group (mild OSA vs moderately severe OSA: MoCA total score:  $22.65 \pm 2.17$  vs  $20.0 \pm 1.99$ ,  $P < 0.05$ ; visual space and executive ability:  $3.34 \pm 0.32$  vs  $2.24 \pm 0.14$ ,  $P < 0.05$ ; nomenclature:  $3.68 \pm 0.27$  vs  $2.93 \pm 0.29$ ,  $P < 0.05$ ; attention:  $4.65 \pm 0.54$  vs  $4.25 \pm 0.47$ ,  $P < 0.05$ ; delayed recall:  $3.59 \pm 0.28$  vs  $2.72 \pm 0.28$ ,  $P < 0.05$ ; orientation:  $5.71 \pm 0.71$  vs  $5.13 \pm 0.51$ ,  $P < 0.05$ ). **Conclusion** The severity of OSA is positively correlated with cognitive dysfunction after ischemic stroke, mainly in terms of visual space and executive ability, naming, attention, delayed recall and orientation.

**【Key words】** Cerebral stroke; Obstructive sleep apnea; Cognitive dysfunction; Apnea hypopnea index; MoCA

缺血性脑卒中患者常伴随认知功能障碍,可表现为注意力、执行功能、记忆、语言和视觉操作能力的各种缺陷,认知功能障碍是缺血性脑卒中常见的后遗症之一<sup>[1-2]</sup>。前瞻性研究表明,缺血性脑卒中后 1 个月内出现视觉空间结构和记忆受损,同时可发生注意力及定向力障碍时,常预示着 6 个月后认知功能预后不良<sup>[3-5]</sup>。

阻塞性睡眠呼吸暂停 (obstructive sleep apnea, OSA) 是睡眠时由于上呼吸道部分或全部阻塞而导致的间歇性气流减少或停止。OSA 在成人中的患病率为 2% ~ 4%, 阻塞性睡眠呼吸暂停的病理因素较为复杂,其特征是睡眠期间上呼吸道反复塌陷,在普通人群中很常见<sup>[6-8]</sup>。在卒中患者中,其患病率可能上升到 72%, OSA 是脑卒中的独立危险因素<sup>[9]</sup>。在一项包括 2 000 多名患者的系统回顾研究中,分别以呼吸暂停低通气指数 (AHI) > 5、> 10 及 > 20 为标准时, OSA 的患病率为 72%、63% 及 38%。OSA 还与觉醒型脑卒中及反常栓塞有关<sup>[10]</sup>, 还可通过加剧高血压、糖尿病和心血管疾病的严重程度而导致脑卒中<sup>[11]</sup>。OSA 可能会抑制脑卒中患者的康复,从而对脑卒中患者的预后产生负面影响。研究表明,脑卒中合并阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患者的功能性恢复时间长于非阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患者<sup>[12]</sup>。OSA 可以通过持续的气道正压通气 (continuous positive airway pressure, CPAP) 和上下颌骨前移治疗,适当的阻塞性睡眠呼吸暂停治疗不仅可以预防缺血性脑卒中的发生,还可改善脑卒中患者的预后<sup>[13-14]</sup>。

研究表明 OSA 可使缺血性脑卒中患者的注意力、执行功能、视觉操作、精神运动能力和智力持续

恶化,导致脑卒中患者康复困难<sup>[15-16]</sup>。然而,关于阻塞性睡眠呼吸暂停综合征严重程度与缺血性脑卒中患者认知功能障碍的关系研究较少,阻塞性睡眠呼吸暂停综合征损害脑卒中患者认知功能的潜在病理生理机制也尚不清楚。本文将对伴随 OSA 的缺血性脑卒中患者的认知功能进行评定,明确 OSA 的严重程度与认知功能障碍的关系,并探讨其可能机制。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 收集 2018-12—2020-12 于福建省立医院神经内科及康复科住院的缺血性脑卒中合并 OSA 的 196 例患者为研究对象,后失访 28 例,最终纳入 168 例。所有入选患者均在卒中发病 2 周内进行睡眠呼吸监测及认知检查。168 例脑卒中患者中,72 例 (42.86%) 诊断为轻度 OSA, 96 例 (57.14%) 诊断为中、重度 OSA。根据 OSA 严重程度分为轻度 OSA 组及中重度 OSA 组, 2 组性别、年龄、BMI、文化程度、病因、NIHSS 评分、mRS 评分、高血压、糖尿病、房颤、LDL、HbA1C、Hcy 等临床基线比较无明显差异 ( $P > 0.05$ ), 具有可比性。见表 1。

**1.2 纳入及排除标准** 纳入标准: (1) 经神经科医生通过临床病史及影像学确诊的缺血性脑卒中患者, 所有患者均首次诊断为缺血性脑卒中; (2) 年龄 30 ~ 80 岁; (3) 卒中后 1 周内入院; (4) 呼吸暂停低通气指数 (apnea hypopnea index, AHI)  $\geq 5$  次/h; (5) 能够参与睡眠研究和认知功能评估。排除标准: (1) 严重、不稳定的医疗条件、呼吸衰竭或严重充血性心力衰竭病史者; (2) 严重失语、神志不清或严重的精神障碍者; (3) 中枢性睡眠呼吸暂停者; (4) 任何先前诊断

表 1 2 组患者基线比较

Table 1 Comparison of baseline in the two groups

临床特征	轻度 OSA 组	中重度 OSA 组	$\chi^2/t/U$ 值	P 值
性别(n)	72	96		
男	40	52	0.032	0.858
女	32	44		
年龄/岁	65.12±5.29	67.54±4.76	0.683	0.506
BMI	28.33±2.27	28.81±2.98		
文化程度[n(%)]				
小学	18(25.0)	23(24.0)		
中学	38(52.8)	56(58.3)	0.672	0.715
大学及以上	16(22.2)	17(17.7)		
吸烟[n(%)]	30(41.7)	35(36.5)	0.471	0.493
饮酒[n(%)]	20(27.8)	24(25.0)	0.164	0.685
病因分型[n(%)]				
大动脉粥样硬化型	54(75.0)	70(72.9)		
心源性栓塞型	4(5.5)	7(7.3)		
小动脉闭塞型	9(12.5)	12(12.5)	0.391	0.983
其他明确病因型	2(2.8)	2(2.1)		
病因不明型	3(4.2)	5(5.2)		
NIHSS 评分(P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> )	1.0(0.0, 2.0)	1.0(0.0, 2.0)	54.5	0.793
mRS 评分(P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> )	1.0(0.0, 1.0)	1.0(0.0, 1.0)	42	0.579
高血压病史[n(%)]	56(77.8)	64(66.7)	2.489	0.115
糖尿病病史[n(%)]	20(27.8)	32(33.3)	0.594	0.441
心房颤动[n(%)]	7(9.7)	10(10.4)	0.022	0.883
LDL/(mmol/L)	2.28±0.32	2.19±0.28	0.617	0.547
HbA1C/%	5.80±0.31	5.80±0.44	0.333	0.744
Hcy/(μmol/L)	12.60±1.87	13.05±2.01	0.386	0.705

的睡眠疾病患者,包括发作性睡病、周期性肢体运动障碍和帕金森病相关睡眠障碍。根据 AHI 分级为轻度 OSA 组(AHI 5~15)及中重度 OSA 组(AHI>15)。本研究通过福建省立医院医学伦理委员会审批通过。所有患者签署知情同意书。

**1.3 检查方法** 所有脑卒中患者在发病 2 周内由我院睡眠科行多导睡眠图检查(夜间睡眠多导睡眠仪, Alice 5 诊断睡眠系统, 飞利浦)。AHI 定义为平均每小时卧床呼吸暂停和低通气次数。AHI<5 为非阻塞性睡眠呼吸暂停患者; AHI 5~15 为轻度睡眠呼吸暂停综合征; AHI 15~30 为中度睡眠呼吸暂停综合征; AHI>30 为重度睡眠呼吸暂停综合征。

**1.4 临床资料收集** 收集所有患者一般资料(性别、年龄、BMI、文化程度、吸烟、饮酒)及临床资料(缺血性脑卒中病因分型、高血压、糖尿病、心房颤动、低密度脂蛋白、糖化血红蛋白、血同型半胱氨酸)。采用美国国立卫生研究院卒中量表(National Institute of Health stroke scale, NIHSS)评估缺血性脑卒中的情

况,采用改良 Rankin 评分量表(modified Rankin scale, mRS)评估患者的伤残情况。行头颅 CT 平扫或磁共振排除出血性脑卒中,行头颅 MRI+弥散加权成像明确缺血性脑卒中情况。

**1.5 认知功能评估** 对所有患者入院后 3 周及入院后 6 个月采用 MoCA 量表进行认知功能评估,评估的内容包括视空间与执行能力、命名、注意力、语言、抽象、延迟回忆及定向力。

**1.6 统计学方法** 使用 SPSS 25.0 对数据进行分析。计量资料符合方差齐性的数据使用均数±标准误( $\bar{x}±s$ )表示,采用 *t* 检验;对不符合方差齐性检验的数据用中位数及四分位法描述,采取秩和检验。计数资料采用卡方检验。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 入院 3 周后 2 组 MoCA 评分比较** 入院 3 周后,轻度 OSA 组 MoCA 总分高于中重度 OSA 组,视空间

与执行能力、命名、注意力、定向力得分均优于中重度 OSA 组(表 2、图 1)。

**2.2 6 个月后 2 组 MoCA 评分比较** 6 个月后进行随访复诊, 2 组 MoCA 总分存在明显差异, 轻度 OSA

组 MoCA 得分明显优于中重度组, 视空间与执行能力、命名、注意力、延迟回忆及定向力得分优于中重度 OSA 组(表 3、图 2)。

表 2 入院 3 周后 2 组 MoCA 评分比较 (分,  $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 MoCA scores comparison between two groups after 3 weeks of admission (scores,  $\bar{x} \pm s$ )

评分	轻度 OSA 组	中重度 OSA 组	t 值	P 值
MoCA 总分	22.15±1.98	20.0±2.01	2.933	0.011
视空间与执行能力	3.14±0.29	2.03±0.18	2.293	0.038
命名	3.25±0.31	2.87±0.27	3.035	0.009
注意力	4.51±0.52	4.03±0.48	4.082	0.001
语言	2.21±0.23	2.19±0.19	1.371	0.192
抽象	1.14±0.09	1.08±0.12	0.693	0.499
延迟回忆	2.68±0.29	2.56±0.25	0.966	0.350
定向力	5.67±0.62	5.02±0.49	3.606	0.003

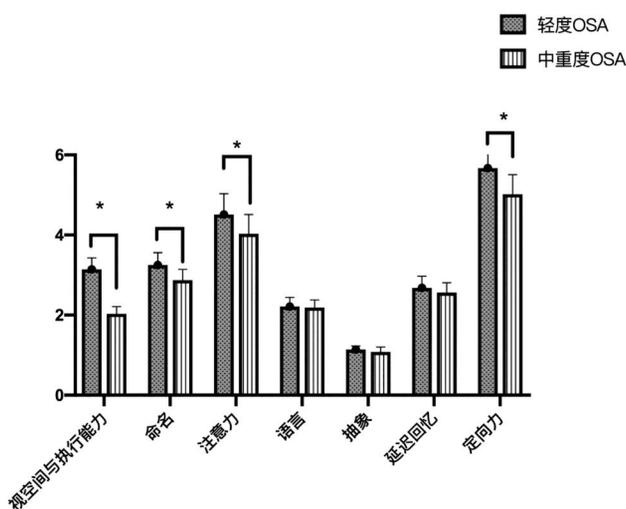


图 1 入院 3 周后 2 组 MoCA 评分比较

Figure 1 MoCA scores comparison between two groups after 3 weeks of admission

### 3 讨论

阻塞性睡眠呼吸暂停在缺血性脑卒中患者中非常常见。研究表明 OSA 与认知障碍相关, 但目前并未见明确的 OSA 与卒中后认知功能障碍呈剂量相关的证据, 且 OSA 与脑卒中后认知功能障碍发生的具体机制也尚未阐明。

本研究显示, 入院 3 周后轻度 OSA 组 MoCA 总分高于中重度 OSA 组, 视空间与执行能力、命名、注意力、定向力的得分均优于中重度 OSA 组。患病后 6 个月轻度 OSA 组 MoCA 总得分仍明显优于中重度组, 视空间与执行能力、命名、注意力、延迟回忆及定向力得分优于中重度 OSA 组。本研究表明, 不同严重程度 OSA 与缺血性脑卒中患者的认知障碍改变相关, 轻度 OSA 患者在缺血性脑卒中发生后, 其在亚急性期及后遗症期的认知功能均优于中重度 OSA 患

表 3 6 个月后 2 组 MoCA 评分比较 (分,  $\bar{x} \pm s$ )

Table 3 MoCA scores comparison between the two groups after 6 months (scores,  $\bar{x} \pm s$ )

评分	轻度 OSA 组	中重度 OSA 组	t 值	P 值
MoCA 总分	22.65±2.17	20.0±1.99	5.682	0.000
视空间与执行能力	3.34±0.32	2.24±0.14	3.010	0.009
命名	3.68±0.27	2.93±0.29	2.214	0.044
注意力	4.65±0.54	4.25±0.47	3.691	0.002
语言	2.46±0.31	2.44±0.24	0.437	0.121
抽象	1.44±0.11	1.38±0.12	1.870	0.082
延迟回忆	3.59±0.28	2.72±0.28	4.320	0.001
定向力	5.71±0.71	5.13±0.51	4.004	0.001

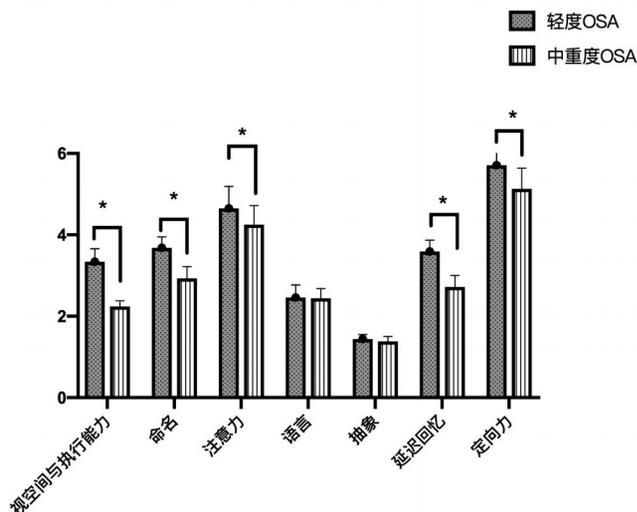


图2 6个月后2组MoCA评分比较

Figure 2 MoCA scores comparison between the two groups after 6 months

者,表明OSA的分层可能是卒中后认知功能障碍的独立危险因素。在对认知障碍的具体内容进行进一步分析后发现,缺血性脑卒中伴随OSA的患者主要在视空间与执行能力、命名、注意力、延迟回忆及定向力中出现障碍。在亚急性期,2组延迟回忆并未出现明显差别,但患病6个月后轻度OSA组延迟回忆得分优于中重度OSA组。

尽管有证据表明阻塞性睡眠呼吸暂停与认知障碍有关,但对于其具体的发生机制并没有完全被阐明。目前关于OSA与认知障碍的关系有两种主要理论:第一种理论认为,认知障碍是由于夜间睡眠不良造成的,持续时间较短且可逆,易导致日间困倦及注意力缺陷<sup>[17-18]</sup>。第二种理论认为,OSA可导致脑部的长期损伤,其病理机制表现为血管改变、神经损伤和细胞死亡,进而导致认知功能障碍<sup>[19]</sup>。有学者提出,由于慢性间歇性缺氧,活性氧簇和氧化应激增加,导致大脑皮质细胞死亡,从而导致认知功能障碍<sup>[20-22]</sup>。另一种机制则认为,由于睡眠碎片化或血气周期性变化而导致的血气异常和大脑稳态变化,损害了额叶和海马区功能,从而导致记忆功能和执行功能的缺陷<sup>[23]</sup>。尽管在过去的10~15 a间关于OSA和认知障碍的研究不断增加,但目前仍无法明确上述两种理论在OSA所致脑卒中后认知障碍的具体机制,同时阻塞性睡眠呼吸暂停综合征的严重程度与认知功能障碍之间是否存在剂量关系也尚未明确<sup>[24-26]</sup>。本研究则表明,OSA的严重程度与认知障碍呈正相关。证据表明,OSA可损伤海马(参与记忆及学习)、丘脑(调控运动、感觉、觉醒)和杏仁核(参与情绪调

节),并导致认知功能障碍<sup>[27-30]</sup>。OSA介导的认知障碍可能是以扣带回功能连接错误为基础发生,这一结论与本研究结果有交集。本研究发现,卒中后6个月轻度OSA组延迟回忆优于中重度OSA组。延迟回忆所对应的脑功能及脑区为Papez环路,其具体通路为海马→穹窿→乳头体→乳头体丘脑束→丘脑前核→扣带回→内嗅皮层→海马,中重度OSA可能影响该环路的生理功能,其涉及的Papez环路中包括扣带回<sup>[31-33]</sup>。OSA可能导致扣带回连接功能错误,从而阻断Papez环路。另外,最近的一项荟萃分析发现,OSA可导致右侧杏仁核/海马复合体和岛叶皮质发生变化,从而影响前岛叶、后内侧额叶皮质及丘脑组成的神经网络系统,上述脑区与执行能力、命名、注意力及定向力相关,也可以解释OSA导致以上功能减退的病理机制<sup>[34]</sup>。

本研究也存在一些局限性。首先,样本量有限;第二,缺血性脑卒中可能加重OSA严重程度,但在随访时并未对患者再次进行睡眠呼吸监测;第三,由于几乎所有患者患病前均未做过睡眠呼吸监测,故无法前瞻性地对患病前OSA严重程度与卒中后认知障碍程度进行关联。OSA的严重程度与缺血性脑卒中后认知功能障碍呈正相关,主要表现在视空间与执行能力、命名、注意力、延迟回忆及定向力方面。

#### 4 参考文献

- [1] ZHOU J, CAMACHO M, TANG X, 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.
- [2] ZHANG Y, WANG W, CAI S, et al. Obstructive sleep apnea exaggerates cognitive dysfunction in stroke patients [J]. *Sleep Med*, 2017, 33: 183-190. DOI:10.1016/j.sleep.2016.11.028.
- [3] ZHANG X L, GAO B, HAN T, et al. Moderate-to-Severe Obstructive Sleep Apnea and Cognitive Function Impairment in Patients with COPD [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2020, 15: 1813-1822. DOI:10.2147/copd.S257796.
- [4] YLÄ-HERTTUALA S, HAKULINEN M, POUTIAINEN P, et al. Severe Obstructive Sleep Apnea and Increased Cortical Amyloid- $\beta$  Deposition [J]. *J Alzheimers Dis*, 2021, 79 (1): 153-161. DOI:10.3233/jad-200736.
- [5] XU J, QIN Z, LI W, et al. Effects of somatotrophic axis on cognitive dysfunction of obstructive sleep apnea [J]. *Sleep Breath*, 2020, 24(1): 175-182. DOI:10.1007/s11325-019-01854-y.
- [6] VANFLETEREN L E, BEGHE B, ANDERSSON A, et al. Multimorbidity in COPD, does sleep matter? [J]. *Eur J Intern Med*, 2020, 73: 7-15. DOI:10.1016/j.ejim.2019.12.032.
- [7] VANEK J, PRASKO J, GENZOR S, et al. Obstructive sleep apnea, depression and cognitive impairment [J]. *Sleep Med*, 2020, 72: 50-58. DOI:10.1016/j.sleep.2020.03.017.
- [8] SHI Y, FENG Y, ZHANG Y, et al. Assessment of event-related evoked potentials and China-Wechsler intelligence scale for cognitive dysfunction in children with obstructive sleep apnea

- [J]. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2021, 150: 110901. DOI: 10.1016/j.ijporl.2021.110901.
- [9] SAETUNG S, NIMITPHONG H, SIWASARANOND N, et al. The relationship between sleep and cognitive function in patients with prediabetes and type 2 diabetes [J]. *Acta Diabetol*, 2018, 55 (9): 917–925. DOI: 10.1007/s00592-018-1166-3.
- [10] OLAITHE M, PUSHANATHAN M, HILLMAN D, et al. Cognitive profiles in obstructive sleep apnea: a cluster analysis in sleep clinic and community samples [J]. *J Clin Sleep Med*, 2020, 16(9): 1493–1505. DOI: 10.5664/jcsm.8564.
- [11] MORSY N E, FARRAG N S, ZAKI N F W, et al. Obstructive sleep apnea: personal, societal, public health, and legal implications [J]. *Rev Environ Health*, 2019, 34 (2) : 153–169. DOI: 10.1515/reveh-2018-0068.
- [12] MAGGI G, TROJANO L, BARONE P, et al. Sleep Disorders and Cognitive Dysfunctions in Parkinson's Disease: A Meta-Analytic Study [J]. *Neuropsychol Rev*, 2021, 31 (4) : 643–682. DOI: 10.1007/s11065-020-09473-1.
- [13] 张燕平, 罗瑞琦, 焦永光, 等. 脑梗死合并阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者颅内血管狭窄临床分析 [J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2020, 23 (8) : 650–654. DOI: 10.12083/SYSJ.2020.08.155.
- [14] 明宣, 杨樟, 楚兰. 阻塞性睡眠呼吸暂停与脑小血管病的研究进展 [J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2021, 24 (16) : 1450–1457. DOI: 10.12083/SYSJ.2021.17.019.
- [15] KAMINSKA M, LAFONTAINE A L, KIMOFF R J. The Interaction between Obstructive Sleep Apnea and Parkinson's Disease: Possible Mechanisms and Implications for Cognitive Function [J]. *Parkinsons Dis*, 2015, 2015: 849472. DOI: 10.1155/2015/849472.
- [16] GUO X, SHI Y, DU P, et al. HMGB1/TLR4 promotes apoptosis and reduces autophagy of hippocampal neurons in diabetes combined with OSA [J]. *Life Sci*, 2019, 239: 117020. DOI: 10.1016/j.lfs.2019.117020.
- [17] ELFIL M, BAHBAH E I, ATTIA M M, et al. Impact of Obstructive Sleep Apnea on Cognitive and Motor Functions in Parkinson's Disease [J]. *Mov Disord*, 2021, 36 (3) : 570–580. DOI: 10.1002/mds.28412.
- [18] DU P, WANG J, HAN Y, et al. Blocking the LncRNA MALAT1/miR-224-5p/NLRP3 Axis Inhibits the Hippocampal Inflammatory Response in T2DM With OSA [J]. *Front Cell Neurosci*, 2020, 14: 97. DOI: 10.3389/fncel.2020.00097.
- [19] DAULATZAI M A. Cerebral hypoperfusion and glucose hypometabolism: Key pathophysiological modulators promote neurodegeneration, cognitive impairment, and Alzheimer's disease [J]. *J Neurosci Res*, 2017, 95 (4) : 943–972. DOI: 10.1002/jnr.23777.
- [20] DAULATZAI M A. Evidence of neurodegeneration in obstructive sleep apnea: Relationship between obstructive sleep apnea and cognitive dysfunction in the elderly [J]. *J Neurosci Res*, 2015, 93 (12) : 1778–1794. DOI: 10.1002/jnr.23634.
- [21] ALOMRI R M, KENNEDY G A, WALI S O, et al. Association between nocturnal activity of the sympathetic nervous system and cognitive dysfunction in obstructive sleep apnoea [J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1) : 11990. DOI: 10.1038/s41598-021-91329-6.
- [22] ALOMRI R M, KENNEDY G A, WALI S O, et al. Differential associations of hypoxia, sleep fragmentation, and depressive symptoms with cognitive dysfunction in obstructive sleep apnea [J]. *Sleep*, 2021, 44(4): zsa213. DOI: 10.1093/sleep/zsa213.
- [23] CHANG Y T, CHEN Y C, CHEN Y L, 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.
- [24] CANESSA N, CASTRONOVO V, CAPPAS F, 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.
- [25] BUCKS R S, OLAITHE M, ROSENZWEIG I, et al. Reviewing the relationship between OSA and cognition: Where do we go from here? [J]. *Respirology*, 2017, 22 (7) : 1253–1261. DOI: 10.1111/resp.13140.
- [26] BAGCHI S, TRIPATHI A, TRIPATHI S, et al. Obstructive Sleep Apnea and Neurocognitive Dysfunction in Edentulous Patients [J]. *J Prosthodont*, 2019, 28 (2) : e837–e842. DOI: 10.1111/jopr.12628.
- [27] SLIM M, WESTMACOTT R, TOUTOUNJI S, et al. Obstructive sleep apnea syndrome and neuropsychological function in pediatric stroke [J]. *Eur J Paediatr Neurol*, 2020, 25: 82–89. DOI: 10.1016/j.ejpn.2019.11.006.
- [28] SCHÜTZ S G, LISABETH L D, GIBBS R, et al. Wake-up stroke is not associated with obstructive sleep apnea [J]. *Sleep Med*, 2021, 81: 158–162. DOI: 10.1016/j.sleep.2021.02.010.
- [29] MOHAMMAD Y, ALMUTLAQ A, AL-RUWAITA A, et al. Stroke during sleep and obstructive sleep apnea: there is a link [J]. *Neurol Sci*, 2019, 40(5) : 1001–1005. DOI: 10.1007/s10072-019-03753-2.
- [30] LU X, LIU W, WANG H. Investigating the Association between Wake-Up Stroke and Obstructive Sleep Apnea: A Meta-Analysis [J]. *Eur Neurol*, 2021, 85(1) : 14–23. DOI: 10.1159/000517916.
- [31] JEHAN S, FARAG M, ZIZI F, et al. Obstructive sleep apnea and stroke [J]. *Sleep Med Disord*, 2018, 2(5) : 120–125. DOI: 10.15406/smdij.2018.02.00056.
- [32] JAVAHERI S, PEKER Y, YAGGI H K, et al. Obstructive sleep apnea and stroke: The mechanisms, the randomized trials, and the road ahead [J]. *Sleep Med Rev*, 2022, 61: 101568. DOI: 10.1016/j.smrv.2021.101568.
- [33] GOTTLIEB E, KHLIF M S, BIRD L, et al. Sleep architectural dysfunction and undiagnosed obstructive sleep apnea after chronic ischemic stroke [J]. *Sleep Med*, 2021, 83: 45–53. DOI: 10.1016/j.sleep.2021.04.011.
- [34] BARRETO P R, DINIZ D L O, LOPES J P, et al. Obstructive Sleep Apnea and Wake-up Stroke-A 12 Months Prospective Longitudinal Study [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2020, 29(5) : 104564. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.104564.