

**综 述**

## 阻塞性睡眠呼吸暂停的脑影像研究：来自静息态脑电和功能磁共振的证据

万晓勇, 赵文瑞, 吴欣然, 陈鑫源, 雷旭\*

西南大学心理学部睡眠神经影像中心, 重庆 400715

**摘要:** 阻塞性睡眠呼吸暂停(obstructive sleep apnea, OSA)是一种常见的临床睡眠障碍, 表现为上呼吸道在睡眠时反复阻塞, 并导致睡眠片段化、间歇性低血氧等症状。本文回顾了针对OSA患者的静息态脑成像研究, 包括静息态脑电(electroencephalography, EEG)和静息态功能磁共振成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI)。在静息态EEG中, OSA主要表现为前额叶和中央区域 $\delta$ 波和 $\theta$ 波增加; 而在静息态fMRI研究中, OSA患者在默认网络(default-mode network, DMN)、中央执行网络(central executive network, CEN)和突显网络(salience network, SN)等大尺度脑网络水平上存在改变。综合来自静息态EEG和静息态fMRI的研究, 大量证据都共同指出OSA患者前额叶区域的活动异常, 并且其异常活动强度与OSA严重程度相关, 表明前额叶是OSA患者大脑功能受损的一个关键脑区。最后, 本文从治疗效果、多模态数据采集、以及相关共病等方面对OSA未来研究方向进行了展望。

**关键词:** 阻塞性睡眠呼吸暂停; 静息态; 脑电图; 功能磁共振成像; 脑网络

**中图分类号:** R445.2; R766

## The brain imaging studies of obstructive sleep apnea: evidence from resting-state EEG and fMRI

WAN Xiao-Yong, ZHAO Wen-Rui, WU Xin-Ran, CHEN Xin-Yuan, LEI Xu\*

*Sleep and Neuroimaging Center, Faculty of Psychology, Southwest University, Chongqing 400715, China*

**Abstract:** Obstructive sleep apnea (OSA) is a common clinic sleep disorder, and characterized by obstruction of upper airway during sleep, resulting in sleep fragmentation and intermittent hypoxemia. We reviewed the brain imaging studies in OSA patients compared with healthy subjects, including studies of functional magnetic resonance imaging (fMRI) and electroencephalography (EEG). The resting-state EEG studies showed increased power of  $\delta$  and  $\theta$  in the front and central regions of the cerebral cortex in OSA patients. While resting-state fMRI studies demonstrated altered large-scale networks in default-mode network (DMN), central executive network (CEN) and salience network (SN). Evidence from resting-state studies of both fMRI and EEG focused on the abnormal activity in prefrontal cortex (PFC), which is correlated with OSA severity. These findings suggested that the PFC may play a key role in the abnormal function of OSA patients. Finally, based on the perspectives of treatment effect, multimodal data acquisition, and comorbidities, we discussed the future research direction of the neuroimaging study of OSA.

**Key words:** obstructive sleep apnea; resting-state; electroencephalography; functional magnetic resonance imaging; brain network

Received 2018-12-27 Accepted 2019-04-23

Research from the corresponding author's laboratory was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 31971028, 31571111) and Major Project of Medicine Science and Technology of PLA, China (No. AWS17J012).

\*Corresponding author. Tel: +86-23-68252983; E-mail: xlei@swu.edu.cn

## 1 引言

阻塞性睡眠呼吸暂停 (obstructive sleep apnea, OSA) 是一种常见的临床睡眠障碍, 其特征是上呼吸道在睡眠时反复阻塞, 导致空气流入减少或呼吸短暂停止, 而呼吸努力还在持续进行, 会导致患者出现间歇性低血氧和睡眠片段化, 诱发交感神经活动, 并伴随全身血压和肺动脉压的增加和波动等症状<sup>[1]</sup>。诊断 OSA 的主要指标是呼吸暂停低通气指数 (apnea-hypopnea index, AHI), 即每小时呼吸暂停和呼吸不足的次数。国外一篇流行病学综述指出, OSA 患病率具有显著的年龄和性别效应, 成年人 (> 18 岁) 中 OSA 的患病率约为 9%~38%, 其中男性和女性的患病率分别为 13%~33% 和 6%~19%; 在老年人群中, AHI 指数明显升高, 以 AHI > 5 次/h 的标准, 65~69 岁的男性中患病率为 88%, 60~85 岁的男性中为 90%, 而同年龄段女性则分别为 66% 和 78%<sup>[2]</sup>。国内一项针对北京朝阳地区的调查表明, 打鼾和 OSA 的患病率为 31.8%, 其中男性和女性的患病率分别为 38.7% 和 22.0%; 并且患病率随年龄渐增, 在 56~66 岁患病率最高; 以 AHI > 5 次/h 为标准, 一般人群的 OSA 患病率为 9.6%, 这一研究结果与国外相似<sup>[3]</sup>。OSA 具有多方面的危害, 未经治疗的 OSA 患者面临着白天过度嗜睡、认知功能受损、高血压和糖尿病等困扰, 还容易遭受交通事故和猝死; 另外, OSA 与多种精神疾病具有高共病性, 如抑郁、焦虑和创伤后应激障碍等<sup>[4]</sup>。大量研究表明 OSA 会造成大脑结构和功能的改变<sup>[4,5]</sup>。

近年来, 越来越多研究使用脑成像技术探索 OSA 患者的静息态大脑活动。在该实验中, 患者只需要静躺 5~10 min, 就可获得大脑活动的强度和功能连接等信息, 从而帮助诊断和治疗方案的确定。静息态脑活动主要采用脑电 (electroencephalography, EEG)、功能磁共振成像 (functional magnetic resonance imaging, fMRI) 或近红外成像 (functional near-infrared spectroscopy, fNIRS) 等技术进行探测。静息态脑成像具有以下优势: 首先, 静息态无需任务操作, 对患者和实验准备的要求较低; 其次, 获得的结果不依赖于特殊的任务要求或范式类型, 有利于不同人群、不同实验室结果间的对比。因此, 静息态脑成像技术为探索 OSA 患者静息态大脑活动提供了有效手段, 并且使得不同研究结果之间能够进行比较, 还能促进实验室间的协作。

## 2 rs-EEG和rs-fMRI研究方法

静息态大脑活动的测量方法较多, 包括 EEG、脑磁图、fMRI、fNIRS 等, 其中又以静息态脑电 (resting-state EEG, rs-EEG) 和静息态功能磁共振成像 (resting-state fMRI, rs-fMRI) 最为常见。以 OSA 为检索目标, 在 PubMed 数据库中就有 7 篇 rs-EEG 和 14 篇 rs-fMRI 的论文。我们重点介绍这两项技术。

### 2.1 rs-EEG研究方法

EEG 可以记录大脑皮层相关的电生理变化, 且具有无创性、时间分辨率高、操作简单、价格便宜等优势, 在临床领域得到了广泛的应用。rs-EEG 通常记录被试静坐时睁眼或闭眼的 EEG 数据, 也有少量研究关注到睡眠过程的 EEG 数据。目前, 基于 OSA 的 rs-EEG 研究以闭眼为多, 主要是因为睁眼需要处理更多眨眼的伪迹。所用的 EEG 采样率一般大于 200 Hz, 电极数通常为 10~20 导。

rs-EEG 分析方法主要包括了以下三种: 一是基于功率谱的分析方法 (power spectrum analysis, PSA), 研究静息态下不同频段的 EEG 节律。EEG 信号包含丰富的频谱特征, 采用 PSA 的方法, 将 EEG 信号从时域转换到频域, 可以分离出典型的频段或节律, 包括:  $\delta$  波 (1~4 Hz)、 $\theta$  波 (4~8 Hz)、 $\alpha$  波 (8~13 Hz)、 $\beta$  波 (13~30 Hz) 和  $\gamma$  波 (> 30 Hz), 这些节律与不同的脑区、功能和状态相关<sup>[6]</sup>。除了特定频段的功率外, 功率谱的其他特征也可以用于探究 OSA 患者的脑功能变化, 如总功率、功率谱密度等 (图 1A)。二是基于微状态脑电 (microstate EEG) 的分析方法。微状态是一种用于探讨脑电地形图随时间改变的技术<sup>[3]</sup>。微状态的持续时间约为 100 ms, 由于这一时间尺度和思维的转换速度相近, 微状态被认为是“思维的原子”。微状态已经应用于探究失眠<sup>[7]</sup>、发作性睡眠<sup>[8]</sup>、精神分裂症<sup>[9]</sup> 等精神疾病的大脑变化 (图 1B)。三是高级脑电分析技术, 包括信号去趋势波动分析<sup>[10]</sup>、脑网络分析<sup>[11]</sup> 和源定位<sup>[12]</sup> 等技术。

目前, 除频谱分析常用于 OSA 研究外, 采用微状态特征、EEG 脑网络和源定位技术的研究还非常有限, 仍有很大空间可以将这些 EEG 分析方法应用于 OSA 的诊断和疗效评估。

### 2.2 rs-fMRI研究方法

rs-fMRI 能够无创地测量大脑的结构和功能, 反映了人脑在静息状态下血氧水平依赖 (blood oxy-

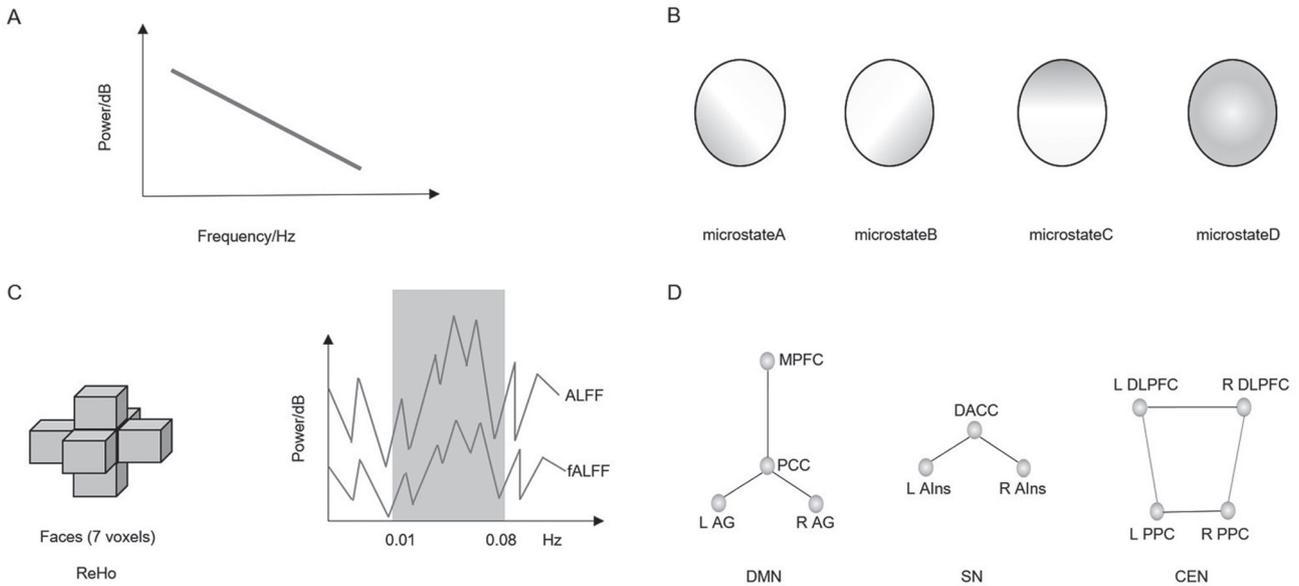


图 1. 静息态脑成像的研究方法

Fig. 1. Research methods in resting-state brain imaging. *A*: Power spectrum in EEG. *B*: EEG microstates. *C*: ReHo, ALFF, and fALFF in fMRI. *D*: Large-scale brain networks in fMRI. ReHo: regional homogeneity; ALFF: amplitude of low-frequency fluctuation; fALFF: fractional ALFF; L: left; R: right; DMN: default-mode network; MPFC: medial prefrontal cortex; PCC: posterior cingulate cortex; AG: angular gyrus; SN: salience network; DACC: dorsal anterior cingulate cortex; AIns: anterior insula; CEN: central executive network; DLPFC: dorsolateral prefrontal cortex; PPC: posterior parietal cortex.

generation level-dependent, BOLD) 信号的自发振荡。静息态活动具有低频振荡的特征, 根据远距离脑区低频振荡的同步化程度, 可以划分出不同的静息态脑网络<sup>[13]</sup>。当前研究较多的静息态网络主要包括: 运动网络 (motor network, MN)、视觉网络 (visual network, VN)、听觉网络 (auditory network, AN)、中央执行网络 (central executive network, CEN)、默认网络 (default-mode network, DMN)、突显网络 (salience network, SN) 等<sup>[13]</sup>。在 OSA 研究中主要关注 DMN、CEN 和 SN, 如图 1D 所示。

目前, OSA 的静息态研究多探讨局部的活动信息, 如低频振幅 (amplitude of low-frequency fluctuation, ALFF), 该方法是测量给定的时间序列低频率段的能量; 分数低频振幅 (fractional ALFF, fALFF) 表示低频段与全频段功率谱的比率。fALFF 加入了归一化步骤, 从而减少 ALFF 对生理噪声的敏感性<sup>[13]</sup>。除了探讨局部的信号幅度, 也有指标讨论局部信号的相似性, 如局部一致性 (regional homogeneity, ReHo), 计算 fMRI 时间序列区域同步化的程度<sup>[13]</sup> (图 1C)。

功能连接 (functional connectivity, FC) 是另一种在 OSA 的静息态研究中常用的分析方法, 它关注

不同脑区的信号在统计上的相关关系。静息态功能连接的分析可分为以下两类: 一是基于种子点 (seed-based) 的分析, 这种方法需要先验假设, 根据假设设定一个或多个种子点, 然后计算该种子点与全脑其他脑区或其他种子点的连接强度<sup>[13]</sup>。二是独立成分分析 (independent components analysis, ICA), 这种方法无需先验假设, 通过空间上的独立假设将全脑的 BOLD 信号分解成几个独立成分<sup>[13]</sup>。

基于图论的分析目前也应用于 OSA 研究中。该方法旨在将大脑描述为相互连接的网络来研究整体的连通性。图论方法可以提供网络全局组织水平的信息, 以及不同系统之间信息整合的效率<sup>[13]</sup>。该技术可进一步推广到全脑所有体素的情况, 即功能连接密度 (functional connectivity density, FCD)/ 度中心性 (degree centrality, DC)。它用于测量一个体素和其他全脑体素之间的内在连接的强度 (全局 FCD), 或局部区域与周围体素的内在连接强度 (局部 FCD)<sup>[13]</sup>。

目前, 局部活动、功能连接和图论分析等分析方法都在 OSA 的 rs-fMRI 研究中有所采用。但这些方法在甄别 OSA 的适用性和信效度方面仍需大量研究进行验证。

### 3 OSA的静息态脑成像研究

为了系统考察静息态脑成像技术在 OSA 中的应用, 我们以 EEG、fMRI 和 OSA 及它们的全称为检索词, 于 2019 年 3 月 1 日在数据库 PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) 进行搜索, 进行筛选后获得文献 21 篇。共有被试 1368 人, 平均年龄在 20 到 60 岁之间。其中采用 rs-EEG 的有 7 篇, 采用 rs-fMRI 的有 14 篇。

#### 3.1 OSA的rs-EEG研究

到目前为止, 7 项 rs-EEG 研究采用了 PSA 方法探究 OSA 患者与健康人的频谱功率差异<sup>[14-20]</sup>。其中 6 项研究显示 OSA 患者相比健康人在前额区域和中央区域低频活动( $\delta$ 波和 $\theta$ 波)增加<sup>[14-18, 20]</sup>, 只有 1 项研究没有发现频谱功率的组间差异<sup>[19]</sup>。在 5 项研究中, 研究者探讨了 OSA 患者清醒时的低频绝对功率和低频相对功率<sup>[14-17, 20]</sup>, 而 4 项研究采用 $(\delta+\theta)/(\alpha+\beta)$ 作为比率指标, 发现 OSA 患者表现为低频与高频的比率提高。即使控制了年龄等因素, 这些结果也依旧稳定<sup>[18]</sup>。另外, Grenèche 等人的研究表明在维持清醒期间 OSA 患者 $\beta$ 频段功率增加, 他们认为这可能反映了 OSA 患者需要更多的皮层资源用来维持清醒, 是大脑的一种补偿机制<sup>[17]</sup>。

OSA 患者 rs-EEG 各频段的功率与呼吸暂停严重程度的不同指标存在相关。Grenèche 等人指出 OSA 患者的 AHI 和 $\alpha$ 功率正相关, 呼吸暂停指数(apnea index, AI)和 $\alpha$ 、 $\beta$ 功率正相关, 氧饱和度指数(oxygen desaturation index, ODI)和 $\theta$ 、 $\alpha$ 功率正相关, 但并未发现低通气指数(hypopnoea index, HI)和 rs-EEG 各频段相关。因此研究者认为 AI 主要与患者日间保持警觉性的努力有关, ODI 和其日间困倦有关<sup>[21]</sup>。在另一项研究中, 重度 OSA 患者 $(\delta+\theta)/(\alpha+\beta)$ 比率与觉醒指标(arousal index, ArI)和 AHI 正相关<sup>[18]</sup>。在中度至重度 OSA 患者中,  $\delta$ 和 $\theta$ 的相对功率与低血氧正相关<sup>[16]</sup>。其他研究未发现任何 OSA 严重程度指标与清醒 EEG 功率之间的相关<sup>[14, 20, 22, 23]</sup>。此外, 有大量研究还探讨了 OSA 患者清醒 EEG 与日间嗜睡的关系, 结果不太一致<sup>[14-20]</sup>。其中有 2 项研究发现主观嗜睡与 EEG 显著相关<sup>[15, 16]</sup>。一项研究表明 Epworth 嗜睡量表分数与睁眼时的 $\delta$ 、 $\theta$ 和 $\alpha$ 相对功率以及闭眼时的 $\delta$ 和 $\alpha$ 相对功率正相关<sup>[15]</sup>。另一项研究结果则表现为 Epworth 嗜睡量表分数与 $\alpha$ 相对功率正相关, 与 $\delta$ 和 $\theta$ 相对功率负相关<sup>[16]</sup>。其他的研究未发现清醒

EEG 各频段功率和嗜睡显著相关<sup>[14, 20]</sup>。

综上所述, rs-EEG 比较一致的发现是: 与对照组相比, OSA 患者在 rs-EEG 中表现为低频活动( $\delta$ 、 $\theta$ )增强, 这主要和患者的夜间低血氧和日间困倦有关。而 rs-EEG 指标与睡眠呼吸暂停严重程度的相关不一致, 多种因素导致 OSA 的 rs-EEG 研究中相关结果的分歧, 比如被试群体的异质性、功率谱计算方法的多样性等。OSA 的 rs-EEG 研究平均被试量均少于 30 人, 少于大多数 rs-fMRI 研究。未来应该采用更为严格的患者筛选策略, 统一数据分析标准, 扩大样本量, 从而得出更加稳定的结论<sup>[24]</sup>。

#### 3.2 OSA的rs-fMRI研究

OSA 的 rs-fMRI 研究大多聚焦于 DMN、SN 和 CEN 等大尺度网络及网络内部节点<sup>[4]</sup>。DMN 在清醒静息时高度活跃, 当参与目标导向任务时受到抑制表现为负激活, 它由一系列活动高度同步的脑区组成, 包括后扣带回 (posterior cingulate cortex, PCC)、楔前叶 (precuneus)、内侧前额叶 (medial prefrontal cortex, MPFC)、顶下小叶 (inferior parietal lobe, IPL)、海马、角回 (angular gyrus, AG) 等<sup>[13, 25]</sup>。SN 和 CEN 也是 OSA 的 rs-fMRI 研究中经常被提及的网络。SN 主要由前脑岛 (anterior insula, AIns) 和背侧前扣带回 (dorsal anterior cingulate cortex, DACC) 节点构成, 还包括一些皮层下节点, 如丘脑、纹状体、杏仁核等, 其中右脑岛是 SN 的关键节点。SN 主要负责探测内外环境刺激完成目标定向反应<sup>[26]</sup>。CEN 主要包括背外侧前额叶 (dorsolateral prefrontal cortex, DLPFC) 和后顶叶区域 (posterior parietal cortex, PPC), 这些脑区与决策、工作记忆、情绪加工等认知过程有关<sup>[27]</sup>。上述 3 个脑网络在执行认知任务时相互协作, SN 调节 DMN 与 CEN 之间的活动, 实现由静息状态到认知加工的转换<sup>[26]</sup>。

到目前为止, 有 6 项研究都报告了 OSA 患者 DMN 内部连接的异常, 包括 DMN 网络整体和局部特征、内部子模块及各节点之间功能连接的改变<sup>[28-33]</sup>。DMN 可以进一步划分两个子模块: 前部 DMN 和后部 DMN, 目前比较一致的结果是 OSA 患者相比于健康组表现为前部 DMN 与 DMN 其他节点或模块功能连接的下降, 而对于后部 DMN 功能连接是否改变尚存分歧<sup>[28, 33]</sup>。此外, Zhang 等人还发现 DLPFC 内部连接的下降<sup>[33]</sup>。除了 DMN 内部的连接改变以外, 有 3 项研究发现脑岛与许多其他脑区功能连接受损, 包括前额叶 (prefrontal cortex,

PFC)、顶叶、颞叶、扣带回、基底神经节、丘脑等<sup>[27, 34, 35]</sup>。全脑范围的 ReHo 分析也发现了这些区域的改变<sup>[36]</sup>。其中,右脑岛与 DMN 各节点的功能连接减弱<sup>[27]</sup>,海马与背内侧丘脑、海马旁回、脑岛之间连接减弱。此外,海马与 DMN 内部节点之间也存在连接的异常,具体表现为海马与楔前叶、PCC 连接的增强;尾状核也表现出与 DMN 内部节点连接的异常,主要是尾状核与 IPL 和角回连接的损坏<sup>[37]</sup>。

基于图论的分析也常用于 OSA 患者 rs-fMRI 研究中。Chen 等人的研究发现 OSA 患者和正常睡眠人群的 DMN 都表现出小世界属性,但与正常睡眠人群相比,OSA 患者存在聚类系数和局部效率下降,特征路径长度增加,以及左侧 PCC、背内侧 PFC 的节点度降低,还有腹内侧 PFC 和右侧海马旁回节点度增加<sup>[28]</sup>。Chen 等人比较一致的发现是 OSA 患者表现出标准化聚类系数、小世界值、大脑全局效率的减少,以及最短路径长度的增加,而局部效率的结果不一致<sup>[38, 39]</sup>。他们还发现 DMN、SN、CEN 的节点度异常,表明这 3 个网络之间的连接下降<sup>[38]</sup>。Park 等人的研究也得出了类似的结果,OSA 患者全局效率、加权聚类系数及全脑区域节点属性下降<sup>[35]</sup>。这表明长期呼吸暂停或低通气会导致 OSA 患者出现不同程度的小世界特征退化,影响全脑的功能整合和分化。总之,尽管复杂脑网络方法本身还存在诸多问题,但通过研究 OSA 患者的脑网络拓扑特征,提取敏感且特异的生理标记,有助于为该疾病的临床诊断提供新的依据和思路。

除了探讨 OSA 患者和对照组的静息态功能连接组间差异外,这些存在差异的功能连接和疾病严重程度关系也是研究者高度关心的问题。Zhang 等人发现右侧前脑岛和 MPFC 的功能连接与 AHI 正相关,而与最低动脉血氧饱和度 (saturation of blood oxygen, SaO<sub>2</sub>) 负相关<sup>[27]</sup>,右侧 DLPFC 内部功能连接和 AHI 负相关<sup>[33]</sup>;Park 等人发现左脑岛和楔前叶、额下回、中央岛盖、顶下回、中部扣带回的功能连接与 AHI 正相关,左脑岛和双侧感觉运动区域、左侧中部颞中回、左侧颞中回、左侧中央前回、右侧后海马、右侧小脑的连接与 AHI 负相关<sup>[35]</sup>;Taylor 等人发现右侧前脑岛少量体素的功能连接与 AHI 相关<sup>[40]</sup>,左右海马间及双侧背内侧丘脑间功能连接的下降与 AHI 负相关<sup>[37]</sup>。拓扑属性也与 AHI 相关,包括标准化特征路径长度与 AHI

正相关,小世界值、标准化聚类系数与 AHI 负相关<sup>[39]</sup>。综上,与 AHI 高度相关的脑区主要集中在 PFC 和脑岛区域,表明这两个脑区可能是 OSA 患者大脑受损的关键区域。

### 3.3 神经行为损害、EEG 低频活动及 fMRI 脑网络的关系

目前有两个主要的理论模型可以解释 OSA 患者的认知损伤<sup>[41]</sup>,但缺少理论模型对 OSA 患者静息态脑网络功能异常进行解释。第一个理论模型认为,OSA 的认知困难主要是短期可逆的睡眠缺乏导致的日间嗜睡对注意和认知产生的影响。该模型强调 OSA 所产生的嗜睡对认知功能的影响。第二个理论模型认为 OSA 主要是通过影响大脑的长期变化,包括血管变化、神经损害和细胞死亡等,从而对患者造成认知损害,其强调 OSA 严重程度与神经生理损伤的关系。

根据前文所述,在静息条件下 OSA 患者的 EEG 在 PFC 和中央区域存在异常,主要表现为  $\delta$ 、 $\theta$  波有着较高的能量;而在 rs-fMRI 中,OSA 患者表现出的功能异常分布更为广泛,主要包括 PCC、PFC、海马、颞叶、顶叶、丘脑和小脑等区域。综合考虑 EEG 和 fMRI 的发现,表明 PFC 是一个较为一致的关键脑区,因此在 OSA 的研究中这个脑区应受到额外关注。另外,PFC 是注意控制网络的关键节点,被认为主要负责调节高级认知功能,如目标定向执行功能、注意、警觉和工作记忆,这些高级认知功能的损伤经常在 OSA 患者中被报道<sup>[42]</sup>。而且相比于其他大脑区域,PFC 对于中央神经系统遭受的压力(如睡眠剥夺、睡眠片段化或低血氧损害)更加敏感<sup>[6]</sup>。综上,PFC 对睡眠干扰和缺氧两种因素都比较敏感,两个理论模型也适用于解释 OSA 患者 PFC 区域的功能受损。

## 4 讨论与展望

目前,采用 rs-EEG 和 rs-fMRI 技术能够揭示 OSA 患者相比于健康人群存在的大脑功能异常,然而尚有许多工作需要开展。下面,我们从干预、多模态与共病三方面对 OSA 静息态领域未来研究方向进行展望。

### 4.1 OSA 的干预研究

当前,OSA 的首选治疗是使用持续正压通气 (continuous positive airway pressure, CPAP),即通过一个面罩接口,释放气流充当气动夹板以保持咽部

气道打开, 支持呼吸期间睡眠, 预防阻塞性呼吸暂停, 以此减少低血氧症和睡眠片段化<sup>[1]</sup>。到目前为止, 对于CPAP治疗前后的EEG研究仅有3项。CPAP治疗对于清醒EEG的影响, 比较一致的发现是 $\theta$ 功率减少, 而对 $\delta$ 功率的影响则存在分歧<sup>[16, 20, 21]</sup>: 一项研究发现 $\delta$ 功率随CPAP的治疗显著减少<sup>[20]</sup>, 另一项研究发现其增加<sup>[16]</sup>, 还有一项研究则没有发现变化<sup>[21]</sup>。对 $\delta$ 功率影响的不一的结果可能表明CPAP对于OSA患者的EEG活动恢复是有限的, 也可能是因为技术上滤波的不同导致的。另外, 研究结果的不一致可能与CPAP治疗时间的长短有关: 在短期CPAP治疗中, OSA患者的短期可逆的睡眠缺乏造成的认知受损很快就得到了治愈; 而在长期CPAP治疗中, OSA患者的长期睡眠缺乏造成的神经生理损伤也可能得到了恢复。因此在CPAP治疗的前后对比研究中, 应该将治疗时长考虑入内。

除了CPAP治疗外, 另一项可以考虑的OSA治疗方式是手术干预。外科手术可以矫正解剖畸形, 甚至可以切除组织以扩大气道。然而, 手术是侵入性的, 具有一定风险, 并且不能确保对所有的病人都有效<sup>[1]</sup>。目前, 手术治疗占OSA标准治疗的一大部分, 若没有其他无创替代方案, 其实施仍需特别谨慎。另外, 药物治疗也被开发用于改善OSA症状<sup>[1]</sup>。药物治疗的临床实验对OSA采用不同的治疗策略: 增加呼吸控制和上呼吸道张力, 或减少横截面积或表面张力上呼吸道, 减少快速眼动睡眠, 或提高唤醒阈值。

对于轻度OSA患者, 生活方式的改变可能是更加实际有效的选择。首先, 患者可以通过控制他们的体重指数, 减轻体重以改善咽部结构和功能。避免某些物质(如镇静剂、镇定剂、抗组胺药和酒精), 通过可穿戴设备或警报避免仰卧睡姿, 也可能降低上呼吸道坍塌的可能性<sup>[1]</sup>。此外, 有研究表明经颅磁刺激(transcranial magnetic stimulation, TMS)可以激活皮质延髓系统, 短暂恢复上呼吸道扩张器肌肉活动, 从而改善睡眠时呼吸周期空气流动受限的情况, 此方法的优势是在不唤醒患者的情况下改善上呼吸道通气情况, 也许是未来一种可行的替代治疗方案<sup>[43]</sup>。

以上方法都是针对OSA的阻塞情况, 可以直接改善睡眠干扰以及低血氧状况。这些方法对于OSA患者的rs-EEG和rs-fMRI的改善效果还需要加以研究。但可以预见的是, 当这些治疗无法有效

改善神经功能时, 可以考虑结合经颅直流电刺激(transcranial direct current stimulation, tDCS)直接对大脑神经进行改善, 如针对DLPFC和PCC的tDCS<sup>[44]</sup>, 这需要未来实验加以验证。

#### 4.2 多模态结合研究

对于OSA还尚未有结合EEG和fMRI进行的研究。当只使用EEG或fMRI单一模态研究静息态时, 静息态网络功能意义的解释依然很困难。fMRI的主要优势是高空间分辨率, 可以定位毫米分辨率的大脑区域激活; 缺点是它测量的是间接的神经活动, 而且时间分辨率受限于血氧动力学反应。EEG具有高时间分辨率的优势, 使其成为了对神经信号随时间变化测量的最佳技术之一, 可以作为阐明大尺度脑网络的神经电生理基础的补充手段<sup>[45]</sup>。EEG和fMRI在实际测量的信号方面有明显区别: EEG测量的主要是局部场电位, 而fMRI测量的是BOLD信号。但在他们所代表的神经元活动上也具有相当大的重叠, 主要是突触活动<sup>[25]</sup>。此外, 还有同步EEG-fMRI研究讨论了EEG频率波与BOLD信号的时间序列相关<sup>[13]</sup>, 研究表明 $\alpha$ 和 $\beta$ 频率的自发振荡与静息态网络的默认网络和注意网络有许多共性。在前文所述中, EEG研究表明了OSA患者 $\delta$ 活动增加, fMRI研究表明了OSA患者DMN内部连接下降, 提示两者可能具有相同的神经活动基础<sup>[46]</sup>。虽然这需要更为直接的同步EEG-fMRI加以验证, 但一定程度上表明可以通过EEG和fMRI的多模态结合取长补短地来探索OSA的神经生理学机制。另外, 前文提到的TMS和tDCS有望在结合高时间分辨率的EEG和高空间分辨率的fMRI后更好地发挥诊疗作用。

静息态脑成像还可以和磁共振成像的其他模态结合起来, 帮助我们全面掌握OSA的相关神经病理学特征。目前, 磁共振波谱成像<sup>[47]</sup>、弥散张量成像<sup>[48]</sup>和脑灌注成像<sup>[49]</sup>等已经显示了这些单模态技术在OSA的诊断或治疗中的优势。未来需要进一步结合各种静息态脑成像, 确定出最优的检测和疗效评估方案。一方面, 基于rs-fMRI在提取大尺度脑网络动态活动上的优势, 有望为磁共振波谱成像、脑灌注成像等提供定位信息。另一方面, 考虑到rs-EEG的经济性, 有望成为进一步采用不同磁共振成像的重要分流依据。

#### 4.3 OSA的老化相关效应及其共病研究

人类的大脑会随年龄增长不断发展变化, 生物

节律和大脑功能也会受老化因素调控,包括认知能力和相关脑区间功能连接的下降<sup>[50]</sup>。OSA被认为是一种年龄相关的睡眠障碍,其老年人患病率是中年人的2~3倍<sup>[2]</sup>;另外,有研究表明OSA会损害老年人的认知,并与轻度认知障碍和痴呆等风险存在相关<sup>[1]</sup>。老化对于OSA的影响,主要是通过改变患者咽部生理结构,从而导致OSA病情恶化。不考虑性别和体重指数,生理性老化会引起上呼吸道的结构和功能改变,从而引起睡眠时咽部气道坍塌<sup>[1]</sup>,使得老年人在睡眠期间遭受阻塞事件的可能性增加,因此我们可以合理推测老化会加剧OSA患者的认知能力相关的脑区功能连接下降。但当前仅有一项EEG研究对年龄因素进行了探究,这项研究将中年和老年OSA患者的rs-EEG频率功率进行对比,并没有发现显著差异<sup>[18]</sup>。所以,OSA随年龄变化对大脑造成的影响仍有待于更多的工作加以佐证。

此外,OSA相关的并发症也被认为是造成OSA患者认知神经损害的关键因素。甚至有一些研究者认为OSA本身不会导致认知损害,而OSA常见的并发症,如高血压、高脂血症、伴有炎症的肥胖、糖尿病或代谢综合征,才是神经损伤的主要原因。为了支持这一观点,Bucks等招募了没有并发症的OSA患者,发现OSA患者和对照组在认知表现上没有差异<sup>[41]</sup>。然而,OSA患者通常伴有并发症,因为OSA本身会导致并发症的发病率增加<sup>[48]</sup>。另外,OSA与脑血管对缺氧反应的减少有关,而缺氧反应可能反过来影响大脑在间歇性缺氧时自动调节血液供应的能力。这种自我调节的困难可能会增加中风的风险,特别是在老年OSA中,可能导致亚临床脑血管疾病。在认知功能方面,对大脑宏观和微观循环的破坏使患者容易受到包括血管性痴呆在内的其他认知功能障碍的影响。OSA相关的脑血管功能障碍引起的血管问题可能对额叶或其皮层下连接造成影响,从而导致执行功能受损<sup>[41]</sup>。因此,OSA与相关并发症之间的关系,以及他们对认知神经损害造成的影响值得关注,以便针对性的诊疗。

## 5 结论

本文总结了到目前为止OSA的rs-EEG和rs-fMRI的研究证据。总的来说,OSA的rs-EEG主要发现是慢波( $\delta$ 波和 $\theta$ 波)功率增加;OSA的rs-fMRI主要发现是DMN、SN和CEN网络功能异常。综合

来自rs-EEG和rs-fMRI的研究,大量证据都共同指出PFC是OSA患者功能受损的关键脑区。未来OSA领域的工作,还需要结合治疗效果、多模态数据采集、以及相关的共病进行系列试验。

## 参考文献

- 1 Gaspar LS, Álvaro AR, Moita J, Cavadas C. Obstructive sleep apnea and hallmarks of aging. *Trends Mol Med* 2017; 23(8): 675–692.
- 2 Senaratna CV, Perret JL, Lodge CJ, Lowe AJ, Campbell BE, Matheson MC, Hamilton GS, Dharmage SC. Prevalence of obstructive sleep apnea in the general population: A systematic review. *Sleep Med Rev* 2017; 34: 70–81.
- 3 Zhao Y (赵阳), Han L, He HJ, Zhu YH, Zhong JH. Epidemiological investigation of snoring and obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome among the adults in Chaoyang District of Beijing City. *Chin Med Herald (中国医药导报)* 2013; 10(27): 108–111 (in Chinese with English abstract).
- 4 Khazaie H, Veronese M, Noori K, Emamian F, Zarei M, Ashkan K, Leschziner GD, Eickhoff CR, Eickhoff SB, Morrell MJ. Functional reorganization in obstructive sleep apnoea and insomnia: a systematic review of the resting-state fMRI. *Neurosci Biobehav R* 2017; 77: 219–231.
- 5 Tahmasian M, Rosenzweig I, Eickhoff SB, Sepehry AA, Laird AR, Fox PT, Morrell MJ, Khazaie H, Eickhoff CR. Structural and functional neural adaptations in obstructive sleep apnea: an activation likelihood estimation meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev* 2016; 65: 142–156.
- 6 D’Rozario AL, Cross NE, Vakulin A, Bartlett DJ, Wong KK, Wang D, Grunstein RR. Quantitative electroencephalogram measures in adult obstructive sleep apnea - Potential biomarkers of neurobehavioural functioning. *Sleep Med Rev* 2017; 36: 29–42.
- 7 Wei Y, Ramautar JR, Colombo MA, Te Lindert BHW, Van Someren EJW. EEG microstates indicate heightened somatic awareness in insomnia: toward objective assessment of subjective mental content. *Front Psychiatry* 2018; 9: 395.
- 8 Drissi NM, Szakacs A, Witt ST, Wretman A, Ulander M, Stahlbrandt H, Darin N, Hallbook T, Landtblom AM, Engstrom M. Altered brain microstate dynamics in adolescents with narcolepsy. *Front Hum Neurosci* 2016; 10: 369.
- 9 Rieger K, Diaz Hernandez L, Baenninger A, Koenig T. 15 Years of microstate research in schizophrenia - where are we? A Meta-analysis. *Front Psychiatry* 2016; 7: 22.
- 10 Xu L, Wang Y, Hong Y, Chen A. Brain scale-free properties in awake rest and NREM sleep: A simultaneous EEG/fMRI study. *Brain Topogr* 2015; 28(2): 292–304.
- 11 Lei X, Wang Y, Yuan H, Mantini D. Neuronal oscillations

- and functional interactions between resting state networks. *Hum Brain Mapp* 2014; 35(7): 3517–3528.
- 12 Lei X, Xu P, Luo C, Zhao J, Zhou D, Yao D. fMRI functional networks for EEG source imaging. *Hum Brain Mapp* 2011; 32(7): 1141–1160.
  - 13 Cantou P, Platel H, Desgranges B, Groussard M. How motor, cognitive and musical expertise shapes the brain: focus on the fMRI and EEG resting-state functional connectivity. *J Chem Neuroanat* 2017; 89: 60–68.
  - 14 Morisson F, Lavigne G, Petit D, Nielsen T, Malo J, Montplaisir J. Spectral analysis of wakefulness and REM sleep EEG in patients with sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J* 1998; 11(5): 1135–1140.
  - 15 D’Rozario AL, Wong KKH, Bartlett DJ, Marshall NS, Dijk DJ, Kim JW, Robinson PA, Grunstein RR. A new EEG biomarker of neurobehavioural impairment and sleepiness in sleep apnea patients and controls during extended wakefulness. *Clin Neurophysiol* 2013; 124(8): 1605–1614.
  - 16 Xiromeritis AG, Hatziefthimiou AA, Hadjigeorgiou GM, Gourgoulis KI, Anagnostopoulou DN, Angelopoulos NV. Quantitative spectral analysis of vigilance EEG in patients with obstructive sleep apnoea syndrome: EEG mapping in OSAS patients. *Sleep Breath* 2011; 15(1): 121–128.
  - 17 Grenèche J, Krieger J, Erhardt C, Bonnefond A, Eschenlauer A, Muzet A, Tassi P. EEG spectral power and sleepiness during 24 h of sustained wakefulness in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Clin Neurophysiol* 2008; 119(2): 418–428.
  - 18 Mathieu A, Mazza S, Petit D, Décary A, Massicotte-Marquez J, Malo J, Montplaisir J. Does age worsen EEG slowing and attention deficits in obstructive sleep apnea syndrome? *Clin Neurophysiol* 2007; 118(7): 1538–1544.
  - 19 Baril AA, Gagnon K, Gagnon JF, Montplaisir J, Gosselin N. Association between waking electroencephalography and cognitive event-related potentials in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep Med* 2013; 14(7): 685–687.
  - 20 Morisson F, Décary A, Petit D, Lavigne G, Malo J, Montplaisir J. Daytime sleepiness and EEG spectral analysis in apneic patients before and after treatment with continuous positive airway pressure. *Chest* 2001; 119(1): 45–52.
  - 21 Grenèche J, Sarémi M, Erhardt C, Hoeft A, Eschenlauer A, Muzet A, Tassi P. Severity of obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome and subsequent waking EEG spectral power. *Eur Respir J* 2008; 32(3): 705–709.
  - 22 Grenèche J, Krieger J, Bertrand F, Erhardt C, Muzet A, Tassi P. Effect of continuous positive airway pressure treatment on the subsequent EEG spectral power and sleepiness over sustained wakefulness in patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Clin Neurophysiol* 2011; 122(5): 958–965.
  - 23 Sforza E, Grandin S, Jouny C, Rochat T, Ibanez V. Is waking electroencephalographic activity a predictor of daytime sleepiness in sleep-related breathing disorders? *Eur Respir J* 2002; 19(4): 645–652.
  - 24 Newson JJ, Thiagarajan TC. EEG frequency bands in psychiatric disorders: a review of resting state studies. *Front Hum Neurosci* 2019; 12: 521.
  - 25 Xu FF (许芳芳), Li JR, Wang LW, Wei YX, Fu CH, Yang FH, Xiao MM, Lin S. Effective connectivity within the default mode network modulated by methylphenidate using dynamic causal modeling on resting-state functional magnetic resonance imaging. *Acta Physiol Sin (生理学报)* 2016; 68(3): 255–264 (in Chinese with English abstract).
  - 26 Canessa N, Castronovo V, Cappa SF, Marelli S, Iadanza A, Falini A, Ferini-Strambi L. Sleep apnea: Altered brain connectivity underlying a working-memory challenge. *Neuroimage Clin* 2018; 19: 56–65.
  - 27 Zhang Q, Qin W, He X, Li Q, Chen B, Zhang Y, Yu C. Functional disconnection of the right anterior insula in obstructive sleep apnea. *Sleep Med* 2015; 16(9): 1062–1070.
  - 28 Chen L, Fan X, Li H, Ye C, Yu H, Gong H, Zeng X, Peng D, Yan L. Topological reorganization of the default mode network in severe male obstructive sleep apnea. *Front Neurol* 2018; 9: 363.
  - 29 Li H, Li L, Shao Y, Gong H, Zhang W, Zeng X, Ye C, Nie S, Chen L, Peng D. Abnormal intrinsic functional hubs in severe male obstructive sleep apnea: evidence from a voxel-wise degree centrality analysis. *PLoS One* 2016; 11(10): e0164031.
  - 30 Li HJ, Nie X, Gong HH, Zhang W, Nie S, Peng DC. Abnormal resting-state functional connectivity within the default mode network subregions in male patients with obstructive sleep apnea. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2016; 12: 203–212.
  - 31 Li HJ, Dai XJ, Gong HH, Nie X, Zhang W, Peng DC. Aberrant spontaneous low-frequency brain activity in male patients with severe obstructive sleep apnea revealed by resting-state functional MRI. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2015; 11: 207–214.
  - 32 Peng DC, Dai XJ, Gong HH, Li HJ, Nie X, Zhang W. Altered intrinsic regional brain activity in male patients with severe obstructive sleep apnea: a resting-state functional magnetic resonance imaging study. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2014; 10: 1819–1826.
  - 33 Zhang Q, Wang D, Qin W, Li Q, Chen B, Zhang Y, Yu C. Altered resting-state brain activity in obstructive sleep apnea. *Sleep* 2013; 36(5): 651–659B.
  - 34 Park B, Palomares JA, Woo MA, Kang DW, Macey PM, Yan-Go FL, Harper RM, Kumar R. Disrupted functional

- brain network organization in patients with obstructive sleep apnea. *Brain Behav* 2016; 6(3): e00441.
- 35 Park B, Palomares JA, Woo MA, Kang DW, Macey PM, Yan-Go FL, Harper RM, Kumar R. Aberrant insular functional network integrity in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep* 2016; 39(5): 989–1000.
- 36 Santarnecchi E, Sicilia I, Richiardi J, Vatti G, Polizzotto NR, Marino D, Rocchi R, Van De Ville D, Rossi A. Altered cortical and subcortical local coherence in obstructive sleep apnea: a functional magnetic resonance imaging study. *J Sleep Res* 2013; 22(3): 337–347.
- 37 Song X, Roy B, Kang DW, Aysola RS, Macey PM, Woo MA, Yan-Go FL, Harper RM, Kumar R. Altered resting-state hippocampal and caudate functional networks in patients with obstructive sleep apnea. *Brain Behav* 2018; 8(6): e00994.
- 38 Chen LT, Fan XL, Li HJ, Ye CL, Yu HH, Xin HZ, Gong HH, Peng DC, Yan LP. Aberrant brain functional connectome in patients with obstructive sleep apnea. *Neuropsych Dis Treat* 2018; 14: 1059–1070.
- 39 Chen LT, Fan XL, Li HJ, Nie S, Gong HH, Zhang W, Zeng XJ, Long P, Peng DC. Disrupted small-world brain functional network topology in male patients with severe obstructive sleep apnea revealed by resting-state fMRI. *Neuropsych Dis Treat* 2017; 13: 1471–1482.
- 40 Taylor KS, Kucyi A, Millar PJ, Murai H, Kimmerly DS, Rn MB, Bradley TD, Floras JS. Association between resting state brain functional connectivity and muscle sympathetic burst incidence. *J Neurophysiol* 2016; 115(2): 662–673. doi: 10.1152/jn.00675.2015.
- 41 Bucks RS, Olaithe M, Rosenzweig I, Morrell MJ. Reviewing the relationship between OSA and cognition: Where do we go from here? *Respirology* 2017; 22(7): 1253–1261.
- 42 Gagnon K, Baril A, Cary A, Lafond C, Gagnon J, Gosselin N. Cognitive impairment in obstructive sleep apnea. *Pathol Biol* 2014; 62(5): 233–240.
- 43 Melo-Silva CA, Borel JC, Gakwaya S, Sériès F. Acute upper airway muscle and inspiratory flow responses to transcranial magnetic stimulation during sleep in apnoeic patients. *Exp Physiol* 2013; 98(4): 946–956.
- 44 Sheng J, Xie C, Fan DQ, Lei X, Yu J. High definition-transcranial direct current stimulation changes older adults' subjective sleep and corresponding resting-state functional connectivity. *Int J Psychophysiol* 2018; 129: 1–8.
- 45 Lei X (雷旭), Yao DZ. Principles and Techniques of Simultaneous EEG-fMRI. Beijing: Science Press, 2014 (in Chinese).
- 46 Mash LE, Reiter MA, Linke AC, Townsend J, Müller RA. Multimodal approaches to functional connectivity in autism spectrum disorders: An integrative perspective. *Dev Neurobiol* 2018; 78(5): 456–473.
- 47 D'Rozario A, Bartlet D, Wong KH, Sachinwalla T, Yang Q, Grunstein RR, Rae C. Brain bioenergetics during resting wakefulness are related to neurobehavioural deficits in severe obstructive sleep apnea: a <sup>31</sup>P magnetic resonance spectroscopy study. *Sleep* 2018; 41(8): 1–9.
- 48 Zhang J, Weaver TE, Zhong Z, Nisi RA, Martin KR, Steffen AD, Karaman MM, Zhou XJ. White matter structural differences in OSA patients experiencing residual daytime sleepiness with high CPAP use: a non-gaussian diffusion MRI study. *Sleep Med* 2019; 53: 51–59.
- 49 Nie S, Peng DC, Gong HH, Li HJ, Chen LT, Ye CL. Resting cerebral blood flow alteration in severe obstructive sleep apnoea: an arterial spin labelling perfusion fMRI study. *Sleep Breath* 2017; 21(2): 1–9.
- 50 Bishop NA, Lu T, Yankner BA. Neural mechanisms of ageing and cognitive decline. *Nature* 2010; 464(7288): 529–535.