

综述

儿童阻塞性睡眠呼吸暂停综合征对认知和脑功能影响的研究进展

汪玉林^{1,2}, 杨婧琦^{1,2}, 董德波^{1,2,3}, 何志慧⁴, 雷旭^{1,2,*}

¹西南大学心理学部睡眠神经影像中心, 重庆 400715; ²教育部认知与人格重点实验室, 重庆 400715; ³德国于利希研究中心, 于利希 52428; ⁴重庆市第九人民医院儿童呼吸科, 重庆 400700

摘要: 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征(obstructive sleep apnea syndrome, OSAS)作为儿童睡眠障碍中最为常见的疾病之一, 其特点是睡眠期间反复出现上气道阻塞, 导致间歇性缺氧和睡眠碎片化。患儿如果得不到及时诊断和有效干预会影响脑发育, 进而导致认知功能障碍。近年来, 磁共振成像、脑电图等技术被广泛应用于探讨OSAS患儿脑结构和功能的异常。总结已有研究发现, OSAS患儿大脑灰质和白质皮层均出现广泛性的受损, 额叶和海马等主要脑区功能存在异常, 同时一般认知功能和执行功能等显著降低。然而目前对于OSAS影响儿童脑结构和功能的研究仍局限于对大脑局部区域特性的考察, 缺乏对整体脑网络机制的关注。此外, OSAS患儿大脑结构和功能的损伤与其认知功能障碍的对应关系尚不清楚。基于此, 未来的研究一方面可以借助多模态神经成像技术深入揭示儿童OSAS的脑网络整体变化情况; 另一方面可探究脑网络特征与认知功能障碍的关联, 从而阐明儿童OSAS的脑网络核心表征指标。这些工作将为儿童OSAS的脑发育监测、临床筛查提供神经影像学依据, 有望发展基于脑网络的干预和诊疗措施。

关键词: 儿童阻塞性睡眠呼吸暂停综合征; 脑功能; 脑结构; 认知能力; 多模态神经成像

Research progress on the effects of childhood obstructive sleep apnea syndrome on cognition and brain functions

WANG Yu-Lin^{1,2}, YANG Jing-Qi^{1,2}, DONG De-Bo^{1,2,3}, HE Zhi-Hui⁴, LEI Xu^{1,2,*}

¹*Sleep and Neuroimaging Center, Faculty of Psychology, Southwest University, Chongqing 400715, China;* ²*Key Laboratory of Cognition and Personality, Ministry of Education, Chongqing 400715, China;* ³*Forschungszentrum Jülich, Jülich 52428, Germany;* ⁴*Pediatric Respiratory Department, the Ninth People's Hospital of Chongqing, Chongqing 400700, China*

Abstract: Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS), a prevalent sleep disorder in children, is characterized by recurring upper airway obstruction during sleep. OSAS in children can cause intermittent hypoxia and sleep fragmentation, ultimately affect brain development and further lead to cognitive impairment if lack of timely effective intervention. In recent years, magnetic resonance imaging (MRI) and electroencephalogram (EEG) have been employed to investigate brain structure and function abnormalities in children with OSAS. Previous studies have indicated that children with OSAS showed extensive gray and white matter damage, abnormal brain function in regions such as the frontal lobe and hippocampus, as well as a significant decline in general cognitive function and executive function. However, the existing studies mainly focused on the regional activity, and the mechanism of pediatric OSAS affecting brain networks remains unknown. Moreover, it's unclear whether the alterations in brain structure and function are associated with their cognitive impairment. In this review article, we proposed two future research directions: 1) future studies should utilize the multimodal neuroimaging techniques to reveal the alterations of brain networks organization underlying pediatric

This work was supported by the National Key Research and Development Program of China (No. 2021YFC2501500), the National Natural Science Foundation of China (No. 31971028, 31771237, 82202247), Fundamental Research Funds for the Central Universities (No. SWU2209505) and 2021 International Exchange Program and Introduction Project Funding.

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

OSAS; 2) further investigation is necessary to explore the relationship between brain network alteration and cognitive dysfunction in children with OSAS. With these efforts, it will be promising to identify the neuroimaging biomarkers for monitoring the brain development of children with OSAS as well as aiding its clinical diagnosis, and ultimately develop more effective strategies for intervention, diagnosis, and treatment.

Key words: pediatric obstructive sleep apnea syndrome; brain function; brain structure; cognitive function; multimodal neuroimaging

世界卫生组织、中国、欧洲和美国等睡眠医学学会建议 6~12 岁儿童的理想睡眠时长为 9~12 h。睡眠是个体生命活动的重要组成部分,充足有效的睡眠是保障脑细胞代谢、中枢神经系统突触重塑和成熟的必要条件,对儿童的体格、学习、情绪、认知功能以及行为调节方面具有重要的作用^[1]。然而,童年时期经历的睡眠障碍可能会对这一过程产生负面影响^[2]。阻塞性睡眠呼吸暂停综合征 (obstructive sleep apnea syndrome, OSAS) 作为儿科临床睡眠障碍中最为重要的疾病之一,其特点是睡眠期间反复出现气道塌陷,导致间歇性缺氧和睡眠碎片化^[3-5]。大量研究表明 OSAS 患儿存在浅睡眠延长,深睡眠减少,明显的快速眼动 (rapid eye movement, REM) 睡眠剥夺现象^[6]。此外,已有的动物模型研究表明,发育中的大脑特别容易受到 OSAS 的夜间间歇性缺氧的影响。缺氧会导致神经元细胞丢失、神经胶质细胞增殖、中枢神经系统以及全身的炎症反应^[7-9],进而导致大脑结构和功能的变化^[10]。

OSAS 对儿童大脑结构及功能发育的不利影响及其导致的认知功能损害已经引起了学界的极大关注^[11-13]。在过去的几十年中,出现了大量证据表明患有 OSAS 的儿童出现认知功能缺陷 (比如注意力不集中、智力低下) 的风险增加^[2],并且这种风险与 OSAS 的严重程度呈线性相关^[10]。由于中枢神经系统的突触重塑过程绝大部分发生在睡眠期间,儿童 OSAS 如果得不到及时诊断和有效干预,将会阻碍大脑的正常发育^[14],可导致发育迟缓、认知功能障碍和严重并发症,严重影响患儿的身心健康,给家庭和社会带来沉重的负担。由此,我们亟需结合当前脑科学的前沿技术对儿童 OSAS 进行全面而深入的研究^[11]。已有磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI) 研究局限于对儿童 OSAS 影响脑结构和功能局部特征的考察。但是,近年来脑科学的发展提示我们应以全局和整合的脑网络视角看待大脑的工作方式^[3, 4, 15]。厘清儿童 OSAS 对大脑结构和功能的影响及其与认知功能障碍的内在关联,有助于建立临床诊断的生理与心理指标,从而有利于构

建 OSAS 影响儿童大脑发育的理论模型,进而助力干预和治疗手段的进步,最终促进儿童身心的健康发展。

1 儿童 OSAS 及其诊断与治疗现状

儿童 OSAS 的发病率呈逐年上升的趋势,发病率高达 5.7%^[16],其严重性正逐渐地被医生和家长所认识。在身体健康方面,OSAS 会导致患儿白天过度嗜睡,并伴有全身和大脑的不良反应,包括血脑屏障功能障碍、脑水肿和由于大脑中氧气供需不匹配导致的脑低氧血症和高碳酸血症^[17-19]。在心理健康方面,OSAS 会导致患儿情绪不稳定、多动、注意力不集中、学习能力下降。如果得不到及时的诊断和有效干预,将进一步导致认知功能损害,具体表现在智力、记忆、注意、执行功能、语言等认知领域的广泛缺陷^[11, 16, 20]。

根据《中国儿童阻塞性睡眠呼吸暂停诊断与治疗指南 (2020)》,多导睡眠图 (polysomnography, PSG) 是儿童 OSAS 的标准诊断方法^[21]。使用 PSG 诊断儿童 OSAS 的主要指标是睡眠呼吸暂停低通气指数 (obstructive apnea hypopnea index, OAH),即每小时呼吸暂停和呼吸不足的次数。根据 OAH 的分数可以将儿童 OSAS 分为轻度 ($1 < \text{OAH} \leq 5$)、中度 ($5 < \text{OAH} \leq 10$) 和重度 ($\text{OAH} > 10$) 三个等级。研究发现 OAH 越高,患儿认知功能测评得分越低^[22]。以社区为基础的大规模人群研究显示,仅仅是轻度 OSAS 就会影响认知神经功能,而中、重度 OSAS 的影响更明显^[16]。然而,使用 PSG 的一大缺陷在于整夜睡眠监测的依从性差且价格昂贵。这促使我们去发现低成本、高敏感性和高特异性的筛查方法^[23]。

针对不同严重程度的 OSAS 选择相应的治疗是非常有挑战性的课题,需考虑到患儿的年龄及其合并疾病的影响^[24, 25]。引起儿童 OSAS 的病因不尽相同,多数是由于扁桃体、腺样体肥大引起鼻咽、口咽部呼吸道阻塞。一般而言,轻症患儿可从药物治疗中获益,其他大部分类型以及有并发症的患儿则可采用扁桃体、腺样体切除术治疗,其治愈率超过

80%。但重症、肥胖等其他患儿术后仍然容易有残余 OSAS 症状, 需要进一步通过药物诱导睡眠内镜检查、颈部 MRI 等来评估阻塞区域, 从而进行针对性手术。这些手术包括悬雍垂腭咽成形术 (uvulopalatopharyngoplasty, UPPP)、舌根切除、多级手术等, 或者采用无创正压通气、鼻腔呼气正压装置 (expiratory positive airway pressure devices, EPAP) 疗法、减肥和改变睡姿等^[23]。随着现代医学水平的提高, 既往严重影响儿童健康的感染性疾病和营养性疾病已经有了明显下降, 这使得儿童 OSAS 显得更为突出^[19]。近年来, 有研究者开始使用前沿的结构性核磁共振成像 (structural magnetic resonance imaging, sMRI) 和功能性核磁共振成像 (functional magnetic resonance imaging, fMRI) 等脑成像技术识别 OSAS 患儿的脑结构和功能的异常, 尝试更加深入地揭示儿童 OSAS 的病理生理机制^[20, 22, 26-29]。这将促进儿童 OSAS 的精准评估、诊断和干预, 助力儿童 OSAS 的及时治疗以避免患儿进一步的认知神经功能损害。

2 儿童OSAS对认知功能的影响研究进展

认知功能损害是 OSAS 的常见后果之一。研究发现, 成人、青少年和儿童的 OSAS 患者均存在认知功能损害, 包括工作记忆减退、注意力或执行功能下降等^[11]。总结儿童 OSAS 相关认知功能障碍的已有研究 (见表 1), 发现它们主要集中于智力、记忆、注意、执行功能、语言等几个方面。儿童正处于神经系统发育的关键时期, 认知功能损害以及对应的脑神经病理性变化更可能对其产生不利影响, 甚至是不可逆的^[30]。因此, 有必要探讨 OSAS 患儿认知功能障碍及其背后的神经机制。

2.1 儿童OSAS与智力

针对儿童智力的研究大多使用韦氏儿童智力量表 (Wechsler Intelligence Scale for Children, WISC) 来进行。该量表用于衡量儿童一般认知和智力功能的整体水平, 包括通过言语理解去分析和解决问题的能力, 以及通过非言语信息去推理的能力^[42]。此外, 差异能力量表 (Differential Ability Scales, DAS) 和斯坦福-比奈量表 (Stanford-Binet Intelligence Scale, SBS) 也可用于测量智力水平。

研究发现, OSAS 患儿的智力水平相比于睡眠健康儿童存在明显的受损^[27, 31, 32]。值得一提的是, Hunter 等人一项包括了千余名儿童的大样本研究表

明, 轻、中、重度 OSAS 患儿的基于 DAS 量表测得的 IQ 分值, 相比于非打鼾儿童都有明显下降。他们发现儿童的低通气指数 (apnea-hypopnea index, AHI) 越高, 那么他们的智力得分越低, 提示儿童 OSAS 的严重程度与其智力受损程度存在正相关^[33]。然而, 儿童智力受损的严重程度是否与其 OSAS 症状的严重程度存在线性相关, 还有可能受到年龄这一因素的影响。比如, Jackman 等人随后的一项研究发现在 3~5 岁的学龄前儿童中, OSAS 患儿与睡眠健康儿童的智力水平并不存在显著差异, 并且患儿的 OSAS 严重程度与智力水平不存在相关性^[34]。由此可见, 不同发展阶段的儿童对于 OSAS 造成智力损伤的敏感程度不同。学龄前期可以作为一个重要的时间窗口去对 OSAS 患儿进行及时的干预, 从而避免症状的加重, 进而阻止智力水平和学业成绩的下降。此外, Marcus 等人在随访研究中发现, 接受腺样体/扁桃体切除术的 OSAS 患儿与未经手术的儿童相比, 其智力水平不存在显著改善, 但认知行为、生活质量、睡眠质量和 AHI 得分却都有改善, 提示儿童 OSAS 可能造成儿童智力不可逆转的损伤^[35]。未来研究可以结合 OSAS 患儿脑结构、脑功能成像进一步探究儿童 OSAS 智力损伤的病理生理机制。

2.2 儿童OSAS与执行功能

执行功能是指多种认知、加工过程协同操作, 以灵活、优化的方式实现一个特定的目标, 是人类的高级认知功能^[43]。执行功能的异常可能导致儿童执行能力、观察能力、学习能力和记忆能力等多方面的不足, 进而影响儿童的学业成绩和心理健康。目前研究者主要采用问卷和行为任务来评估 OSAS 患儿的执行功能是否存在异常, 进而探讨执行功能和症状严重程度的关系。常用的测量问卷有执行功能行为评定量表 (Behavior Rating Inventory of Executive Function, BRIEF)、发展性神经心理学评估 (Developmental Neuropsychological Assessment, NEPSY) 的执行或注意功能分问卷等, 行为任务通常为 Stroop 实验^[44]。其中, NEPSY 的得分与其可以评估的执行功能、语言功能及注意力呈正比, 而 BRIEF 的得分与其评估的执行功能呈反比。

Weichard 等人的一项研究发现 OSAS 患儿的 BRIEF 评分显著高于对照组, 由此推断 OSAS 可能对执行功能造成较显著的影响^[36]。进一步地, Hunter 等人采用 NEPSY 问卷评估了不同症状严重

表1. 儿童OSAS与认知功能损害相关研究汇总

Table 1. Summary of related studies investigating cognitive impairment in childhood OSAS

Domain	Source	Sample size	Methods	Results
Intelligence	Halbower <i>et al.</i> ^[27]	OSAS = 19; control = 20	WISC-III; WISC-IV	IQ: OSAS < controls
	Zhao <i>et al.</i> ^[31]	OSAS = 59; control = 60	C-WYCSI; C-WISC	FIQ, VIQ: OSAS < controls
	Ji <i>et al.</i> ^[32]	OSAS = 20; control = 29	C-WYCSI; C-WISC	FIQ, VIQ: OSAS < controls
	Hunter <i>et al.</i> ^[33]	Moderate/severe OSAS = 141; mild OSAS = 348; PS = 431; control = 90	DAS	IQ: moderate/severe OSAS < others
Executive function	Jackman <i>et al.</i> ^[34]	Moderate/severe OSAS = 24; mild OSAS = 32; PS = 60	SB5-C	IQ: OSAS = controls
	Marcus <i>et al.</i> ^[35]	EAs = 226; WWs = 227	WISC-III; WISC-IV	IQ: EAs = WWs
	Weichard <i>et al.</i> ^[36]	Resolved OSAS = 15; Unresolved OSAS = 14; control = 13	BRIEF	Executive function: OSAS < controls
	Hunter <i>et al.</i> ^[33]	Moderate/severe OSAS = 141; mild OSAS = 348; PS = 431; control = 90	NEPSY	Executive function and attention: OSAS < controls
	Marcus <i>et al.</i> ^[35]	EAs = 226; WWs = 227	BRIEF; NEPSY	Executive function: EAs = WWs
Attention	Barnes <i>et al.</i> ^[37]	OSAS = 14; control = 14	NEPSY	Attention and executive function: OSAS < controls
	Hunter <i>et al.</i> ^[33]	Moderate/severe OSAS = 141; mild OSAS = 348; PS = 431; control = 90	NEPSY	Attention and executive function: OSAS < controls
	Chen <i>et al.</i> ^[38]	OSAS = 50; control = 27	TMT	Reaction time: OSAS > controls
	Halbower <i>et al.</i> ^[27]	OSAS = 19; control = 20	CPT	Attention: OSAS = controls
	Marcus <i>et al.</i> ^[35]	EAs = 226; WWs = 227	NEPSY	Attention and executive function: EAs = WWs
Memory	Halbower <i>et al.</i> ^[27]	OSAS = 19; control = 20	Sentence span; CMS	Verbal working memory: OSAS < controls; visual spatial working memory: OSAS = controls
	Giordani <i>et al.</i> ^[39]	OSAS = 12; control = 12	CMS	Working memory: OSAS < controls
	Lau <i>et al.</i> ^[40]	OSAS = 23; control = 22	HK-WISC; WMS-III; n-back;	Phonological loop, visuospatial sketchpad: OSAS = controls; central executive: OSAS < controls
Language and Emotion	Jackman <i>et al.</i> ^[34]	Moderate/severe OAS = 24; mild OSAS = 32; PS = 60	NEPSY	Language score: OSAS < controls
	Weichard <i>et al.</i> ^[36]	Resolved OSAS = 15; unresolved OSAS = 14; control = 13	NEPSY	Language score: OSAS < controls
	Honaker <i>et al.</i> ^[41]	OSAS = 76; PS = 76; control = 76	NEPSY; PPVT; EVT	Comprehension of instructions: OSAS < controls
	Hunter <i>et al.</i> ^[33]	Moderate/severe OSAS = 141; mild OSAS = 348; PS = 431; control = 90	NEPSY; PPVT; EVT	Comprehension of instructions: severe OSAS < others; expressive vocabulary: OSAS = controls
	Kheirandish-Gozal <i>et al.</i> ^[26]	OSAS = 10; control = 10	Empathy task	Activation of the left amygdala: OSAS < controls

OSAS, obstructive sleep apnea syndrome; PS, primary snorers; EA, early-adenotonsillectomy group; WW, watchful-waiting group; WISC-III, Wechsler Intelligence Scale for Children-Third Edition; WISC-IV, Wechsler Intelligence Scale for Children-Fourth Edition; C-WYCS, Chinese Wechsler Young Children Scale of Intelligence; C-WISC, Chinese Wechsler Intelligence Scale for Children; FIQ, Full Scale IQ; VIQ, Verbal IQ; DAS, Differential Ability Scales; SB5-C, Stanford-Binet Intelligence Scales for Early Childhood, Fifth Edition; BRIEF, Behavior Rating Inventory of Executive Function; NEPSY, Developmental Neuropsychological Assessment; TMT, Trail Making Test; CPT, Conners' Continuous Performance Test; CMS, Children's Memory Scale; HK-WISC, Hong Kong Wechsler Intelligence Scale for Children; WMS-III, Wechsler Memory Scale-Third Edition; PPVT, Peabody Picture Vocabulary Test; EVT, Expressive Vocabulary Test.

程度 OSAS 患儿是否执行功能的损害程度也有不同。他们发现与睡眠健康儿童以及轻度 OSAS 患儿相比, 中、重度 OSAS 患儿的执行功能有更显著的降低^[33]。这表明执行功能会受到 OSAS 的损伤, 这种损伤在轻度患儿中难以体现, 可能主要反映在中、重度的 OSAS 患儿身上。目前还没有证据表明轻度 OSAS 患儿的执行功能相比睡眠健康儿童存在明显的改变。此外, Marcus 等人将 424 例学龄期 OSAS 患儿随机分为观察组和手术组, 7 个月后分别进行 NEPSY 以及 BRIEF 量表评估。他们发现手术组与对照组儿童的执行功能得分无显著差异, 这一结果表明手术治疗可以改善 OSAS 患儿执行功能受损的观点仍有待证实^[35]。未来的研究可以进一步结合脑成像技术与行为任务, 对不同年龄、性别、严重程度的 OSAS 患儿的执行功能的多项组成部分进行评估, 同时尽可能收集足够大的样本量, 提高检测的敏感性。

2.3 儿童 OSAS 与注意功能

已有探讨 OSAS 对患儿注意功能影响的研究大多使用 NEPSY 子测试评估选择性和转移性注意, 使用持续性注意测验 (continuous attention test, CAT) 评估持续性和警觉性注意及反应时间, 以及采用连线测验 (trail making test, TMT) 评估视觉注意力。

目前关于 OSAS 是否会导致患儿注意功能下降, 研究者还存在分歧。一方面, 有些研究者对儿童进行 NEPSY 检查时发现 OSAS 患儿相比于没有打鼾的儿童以及单纯打鼾儿童 (有打鼾病史, PSG 检查未达到 OSAS 诊断标准) 注意评分显著降低^[33, 37]。同样, 研究者使用 TMT 对 OSAS 患儿与睡眠健康组评估时, 也发现了相同的结论^[45]。然而值得一提的是, Hunter 等人对 NEPSY 测量的视觉注意的子维度进行单独讨论时, 却发现轻度 OSAS 患儿的视觉注意受损程度显著高于中、重度 OSAS 患儿^[33]。这是在其他认知功能方面极少出现的现象, 有可能提示在 OSAS 发展早期, 儿童的视觉注意能力更加容易受损, 因此也需要对轻度的 OSAS 患儿进行尽早治疗。另一方面, 有些研究者对儿童进行持续性操作测试 (Conners' Continuous Performance Test, CPT) 检查时发现 OSAS 患儿和没有打鼾的儿童相比, 不存在持续性注意功能上的差异^[27, 39]。此外, 与智力和执行功能上的研究结果类似, 手术治疗后 OSAS 患儿的注意功能与未经手术的对照组儿童间不存在显著差异^[35]。总体来看, 目前缺少足够证据表明

OSAS 导致儿童注意功能缺陷, 这可能与测验方法不统一有关。此外, 有关 OSAS 与儿童注意缺陷的内在关联及其神经机制, 仍需更多的研究去进一步验证。

2.4 儿童 OSAS 与记忆

记忆是过去的经验在人脑中的反映, 它是进行思维、想象等高级心理活动的基础^[46]。评估儿童记忆能力常用工具有 BRIEF、儿童记忆量表 (Children's Memory Scale, CMS)、言语记忆测试等。

研究者发现 OSAS 患儿的工作记忆普遍存在一定程度的损伤。比如, Halbower 等人发现 OSAS 患儿言语工作记忆受损, 而长期记忆 (言语和视觉) 与睡眠健康组没有显著差异^[27]。Giordani 等人则发现 OSAS 患儿短期工作记忆与睡眠健康组相比有显著降低^[39]。Lau 等人随后的研究指出, OSAS 患儿工作记忆的中央执行系统存在损伤, 但语音环路与视觉空间模板完好^[40]。然而, 该研究并未对 OSAS 患儿的严重程度进行区分, 未来还需进一步细化不同严重程度的 OSAS 对患儿记忆子维度的影响。考虑到已有研究纳入的样本数量较少, 未来研究需要纳入更大的样本数量去探讨 OSAS 患儿是否存在记忆障碍及其与 OSAS 的严重程度是否存在线性相关。值得注意的是, 已有研究表明睡眠对记忆的巩固作用可能与某些电神经生理活动的模式相关, 包括尖波涟漪波、皮层慢振荡、delta 波、非快速眼动 (non-rapid eye movement, NREM) 睡眠期的纺锤波和 REM 睡眠期的 theta 波^[47]。因此, 在患有 OSAS 的儿童中检测这些与记忆巩固相关的电神经生理活动的模式相比睡眠健康儿童是否存在异常, 以及这些异常睡眠脑电活动如何导致儿童记忆能力下降, 是当前亟待探索的新领域。

2.5 儿童 OSAS 与语言、情绪

大多数研究使用 NEPSY 语言能力子测试对儿童语言能力进行评估。目前多数研究未能给出 OSAS 患儿相比睡眠健康儿童语言能力下降的确切证据, 这有可能受制于研究本身的样本量大小^[34, 36]。Honaker 等人的一项研究纳入了 OSAS 患儿、单纯打鼾儿童、睡眠健康儿童各 76 名, 对这所有的 228 名儿童进行 NEPSY、皮博迪图片词汇测验 (Peabody Picture Vocabulary Test, PPVT) 以及表达性词汇测验 (Expressive Vocabulary Test, EVT) 的研究发现, OSAS 患儿对于语言复杂性较高的信息的处理能力以及语言理解能力较睡眠健康儿童有明显不足^[41]。针对

中度 OSAS 患儿而言, 研究者发现其词汇与语言表达能力相比轻度 OSAS、单纯打鼾儿童以及睡眠健康儿童并无受损, 但语言理解能力却明显下降^[33]。此外, 尚没有研究发现轻度 OSAS 患儿的语言功能相较于睡眠健康儿童存在损伤。目前, 评估 OSAS 儿童语言能力的方法局限于问卷和行为实验的形式, 未来研究可以采用比较前沿的范式(比如听觉词汇决策任务)结合 MRI/ 脑电图 (electroencephalography, EEG) 等技术, 进一步探讨 OSAS 对儿童语言能力的影响及其认知神经机制^[48]。

有关儿童 OSAS 情绪能力的研究中, 研究者们主要关注其情绪调节以及移情能力的改变。例如, Kheirandish-Gozal 等人评估了 OSAS 患儿和睡眠健康儿童在移情任务中的不同表现, 发现在观看负性图片的实验条件下, OSAS 患儿左侧杏仁核敏感性降低, 且此部位活动强度与 AHI 呈负相关。他们推断, OSAS 可能通过影响患儿大脑杏仁核改变其移情能力^[26]。目前, 在儿童情绪调节领域, 越来越多的研究者使用情绪重评来探究其调节策略的神经基础^[49–51]。研究者通过简化认知重评测验使其更加符合儿童认知加工水平, 证明学龄前儿童已具备通过精确重评来调节自身情绪的能力^[49]。已知睡眠不足会对个体情绪能力产生重大影响, 通过影响多种神经生物学、行为和认知过程, 使个体情绪调节能力受损^[52]。因此, 未来研究可以结合认知重评范式和 EEG、fMRI 技术, 进一步探究 OSAS 儿童情绪调节能力及其神经生理基础是否发生改变。

3 儿童 OSAS 对脑结构的影响研究进展

随着神经影像学技术的快速发展, MRI 因其无创性和高空间分辨率被认为是探究儿童 OSAS 大脑结构异常的最佳观测手段之一, 可以深度揭示 OSAS 对儿童脑发育的影响, 从而为 OSAS 儿童异常脑认知功能发育提供早期诊断的生物标记。已有的刻画儿童脑结构异常的指标主要包括脑体积、皮层厚度和弥散张量参数。

研究者比较一致地发现, OSAS 患儿的前额叶、颞叶、顶叶灰质体积减少^[12, 14, 28, 45, 53–55] 并且皮层变薄^[12, 55, 56], 而灰质体积减少、皮层变薄与认知功能损害存在紧密的关系。此外, Macey 等人的研究也报道了 OSAS 患儿在双侧中央前回、脑岛中后部皮层、左中央回以及右侧前脑岛皮层增厚。研究者认为与儿童 OSAS 相关的变薄和变厚都可能导致该睡

眠疾病中常见的认知和行为功能障碍^[56]。在弥散张量参数上, 研究发现 OSAS 儿童在调节自主神经、认知和注意功能区域(比如前部丘脑放射冠、海马、小脑、额下回、颞叶和上纵束等)的白质弥散张量参数的异常改变^[22, 28, 29, 57], 且和认知功能损害存在关联。值得一提的是, Castronovo 等人报道了成人 OSAS 患者在 1 年持续气道正压通气治疗后白质完整性损伤发生巨大逆转且认知缺陷改善^[58]。虽然这项研究针对的是成年 OSAS 患者, 但它表明 OSAS 脑损伤的可逆性及这种脑损伤与 OSAS 相关的认知功能受损之间存在直接关系。这些研究结果提示了儿童轻度 OSAS 的早期干预对于防止认知功能损害进展为严重阶段是必要的。

人脑连接组 (human connectome) 概念的提出改变了长久以来我们探究大脑的方式, 即不再将大脑视为数量巨大的离散的解剖单元, 而是由彼此纵横交叉相互连接的神经元细胞构成的复杂统一体或网络^[59, 60]。越来越多的证据表明, 脑网络是人脑进行信息处理和认知功能表达的生理基础^[15]。Lee 等人的研究报道了成人 OSAS 导致脑结构连接网络的改变, 并且强调了将 OSAS 作为一种脑网络睡眠障碍进行研究的必要性^[61]。最近的一项研究采用图论的技术发现患有 OSAS 的儿童相比于睡眠健康儿童表现出在全局和区域性水平上脑网络特征的变化^[62]。因此, 未来基于脑网络的研究将会是一个新的视角, 能帮助阐明儿童 OSAS 影响认知功能损害的脑网络核心改变机制。通过构建大脑结构连接网络, 包括传统的基于弥散张量成像数据的纤维束示踪, 群体水平上单特征的结构协变, 个体水平上单特征的结构协变以及基于多特征的形态相似性网络^[63], 找到可以刻画儿童 OSAS 的核心症状(比如 AHI 指数)的脑影像指标^[10], 从而促进儿童 OSAS 的诊断和治疗。

综上所述, 儿童 OSAS 对脑结构的影响研究发现 OSAS 会导致儿童大脑灰质和白质局部特征的改变, 改变的脑区具有广泛分布性的特点。此外, OSAS 患儿的认知功能损害与脑结构损伤有紧密关系。然而, 目前尚不清楚儿童 OSAS 是否以及如何影响由不同解剖区域相互连接构成的大尺度脑结构连接网络的特征属性, 进而导致认知功能损害。此外, 研究 OSAS 对儿童脑结构连接网络的影响将是一个全新的角度, 对于加深理解 OSAS 对儿童脑正常发育的不利影响和认知功能损害非常重要。

4 儿童OSAS对脑功能的影响研究进展

目前针对 OSAS 患儿脑功能异常的评估主要采用 EEG 和 fMRI,既可在无任何实验操作时的静息状态或夜晚睡眠时的状态下,也可在被试进行各类行为测试的任务状态下进行研究。

4.1 儿童OSAS影响脑功能的静息态EEG和fMRI研究

早期研究通过分析 OSAS 患儿睡眠期间的 PSG 记录的脑电数据,发现了与儿童 OSAS 相关的异常电生理活动,为 OSAS 患儿常见症状的内在原因提供了新的见解。例如,在单个 OSAS 事件期间,theta 频段的功率出现选择性降低,这可能成为睡眠碎片化的神经电生理指标^[64]。同时,在 NREM 期间,OSAS 患儿的慢波活动显著增加。研究者认为,这种异常可能是 OSAS 患者日间功能障碍的内在机制^[65]。此外,部分静息态 fMRI 研究证明,与睡眠健康儿童相比,OSAS 患儿左侧角回、额上回、楔前叶和右侧舌回的脑自发活动降低,且与患儿的认知功能损伤存在相关关系^[32,66]。这些脑区异常活动可能暗示着 OSAS 儿童认知功能受损的内在机制,还需要未来研究的进一步证实。

4.2 儿童OSAS影响脑功能的任务态fMRI研究

近年来,研究者也开始关注 OSAS 儿童在执行认知任务过程中的脑功能活动状况。首先有研究者发现了患儿的海马和额叶皮层中存在神经元异常代谢活动^[27]。随后,Kheirandish-Gozal 等人通过 MRI 技术检查了 OSAS 患儿在进行色词 stroop 任务时的脑区激活,发现当患有 OSAS 的儿童需要与配对的睡眠健康儿童在执行功能任务上达到相同成绩时,其与认知控制和注意力分配有关的脑区常常会得到更强的激活^[26]。这可能暗示在行为差异不显著的功能上,OSAS 患儿的大脑活动模式也会发生变化。然而,目前针对 OSAS 患儿任务操作时的大脑功能评估还较为缺乏,尤其是涉及到与认知功能相关的神经电生理机制或脑区激活状况,亟待未来更多的研究投入以深入揭示儿童 OSAS 的内在大脑功能变化规律,寻找主诉症状的神经生物学解释,从而进行针对性的干预和治疗。值得注意的是,OSAS 儿童的大脑功能连接研究是目前十分有价值但少有人去探索的新领域。从方法学角度来看,基于连接边和图论复杂脑网络分析已经被广泛应用于考察与神经和精神疾病相关的异常大脑连接的改变^[67,68]。同时,研究功能连接网络的动态时变性已经成为神经

影像最近几年的研究热点^[69]。动态功能脑网络能够捕获人脑活动的细微时变特征^[60],有助于深刻揭示心理活动下脑信息的动态重组机制^[70],未来或许可以为儿童 OSAS 的病理生理机制提供新的途径去寻找其相对应的神经标志物。

综上所述,当前儿童 OSAS 大脑功能的研究主要存在两个问题:一方面,相关领域研究数量较少,大样本研究和追踪研究稀缺;另一方面,大多研究仅关注 OSAS 患儿局部脑信息的变化,针对不同解剖区域之间的动态的、全局的功能信息刻画还比较匮乏。未来研究可以同时结合 fMRI 及 EEG 技术,采用多模态方法更加全面且深入地探讨儿童 OSAS 与全脑动态性、整体性的信息沟通模式的关联^[71,72]。

5 从OSAS对认知和脑功能影响的角度探讨儿童OSAS的干预和治疗

总结上述多个模态的研究证据,我们发现儿童 OSAS 会造成认知功能多方面的障碍以及脑结构和脑功能的异常。然而目前少有研究将认知和脑功能这两大模态进行结合,去深入探究儿童 OSAS 对认知功能、大脑结构和功能的影响。考虑到儿童阶段是大脑快速发育的关键时期,这些认知和神经层面损伤的影响较之于成人可能会更加深远。因此,结合当下脑科学的前沿技术,对儿童 OSAS 进行全面而深入的研究十分必要^[30]。这将有助于建立临床诊断的生理与心理指标,从而助力该疾病的干预和治疗。

当前针对 OSAS 患儿的诊断及其认知功能改变的评估乃至干预主要面临以下几个方面的问题:(1) 基于家长报告的临床诊断问卷普遍具有主观性。无论是应用于 OSAS 诊断的问卷量表,比如儿童睡眠问卷 (pediatric sleep questionnaire, PSQ)、儿童生活质量调查问卷 (OSA-18),还是常用的认知行为测试,在对儿童被试进行施测时,都不可避免地受到家长的主观意愿的影响;(2) PSG 作为儿童 OSAS 诊断的金标准,其检测的可得性和依从性比较差,并且其检测的效率低,耗时长,很多医院不具备对儿童进行整夜睡眠监测的条件;(3) 从认知受损角度来看,根据 PSG 数据评估出的轻、中和重度的 OSAS 患儿未能跟单纯打鼾患儿进行区分。由此,明确该疾病相关的大脑结构和功能特征,一方面可以为未来儿童 OSAS 提供更加稳定、客观的临床诊断标记物,另一方面有利于加强对该疾病的早期

评估和筛查,特别是尚未表现明显 OSAS 症状的儿童。

通过锁定 OSAS 患儿认知功能受损的相关脑区的局部活动和功能连接,研究者可以进一步采用无创脑刺激的技术对 OSAS 患儿进行进一步的干预和治疗。无创脑刺激因其无创性、操作简便、安全可靠等优点,已成为脑科学研究中至关重要的神经调控技术,在睡眠障碍相关的研究上已初具成效。经颅直流电刺激 (transcranial direct-current stimulation, tDCS) 是最常用的一种无创脑刺激技术。tDCS 可利用微弱的直流电来调节大脑皮层的兴奋性,研究发现对左侧前额叶背外侧的单次或多次 tDCS 治疗可改善最小意识状态患者的行为学表现^[73, 74]。在 NREM 的早期,0.75 Hz 的 tDCS 可以增加受试者的慢波睡眠时长^[75]。睡前 0.75 Hz 的 tDCS 可以提升大脑 θ 频段(困意标志)的活动^[76]。对于长期失眠患者,0.75 Hz 的 tDCS 作用于 N2 期可以增加睡眠期间的慢波活动,达到稳固睡眠的效果^[77]。这些研究表明 tDCS 可以有效提高个体的睡眠质量^[78]。然而 tDCS 是否可以用于儿童 OSAS 的干预和治疗还是一个有待探索的新领域。

6 总结与展望

OSAS 是一种常见的儿童睡眠障碍。成年人 OSAS 的脑网络研究已经提示 OSAS 不仅影响脑的局部特征,更会影响脑网络的连接方式^[61]。最近的研究发现 OSAS 会影响成人脑的核心网络,如默认网络和执行控制网络^[79]。然而,鉴于儿童大脑在结构和功能网络上与成年人存在巨大差异性^[80],儿童脑网络改变模式可能有别于成年人。然而,目前尚未检索(基于 PubMed,检索日期 2022/3/1)到 OSAS 影响患儿认知功能损害的大尺度结构和功能脑网络的研究报道。基于脑网络的研究将会是一个新的视角,能帮助阐明儿童 OSAS 影响认知功能损害的脑网络核心改变机制。这样的研究可能为 OSAS 影响脑发育提供新的神经机制,进而有助于儿童 OSAS 的诊疗和干预。本文通过综述已有的相关研究,总结了儿童 OSAS 对几种常见认知功能的影响,探讨了儿童 OSAS 对大脑结构和功能的改变,进一步提出了基于多模态脑网络的新视角,得出以下结论。

首先,目前对 OSAS 患儿认知功能的研究主要关注智力、执行和注意领域,而较少关注记忆、语言和情绪。本文梳理了一般认知功能、执行功能、注意、记忆和学习、语言、情绪等功能受损的证据,

但是尚不清楚这些认知功能障碍所对应的神经机制。

其次,以往 MRI 研究证实了儿童 OSAS 的脑结构异常,发现 OSAS 患儿与认知、自主神经和心理控制相关脑区均发生结构性改变。OSAS 严重程度与大脑结构损伤存在相关,而脑区损伤可能是认知功能减退的神经基础。同时,尚不清楚儿童 OSAS 如何影响大尺度脑结构的网络属性。未来研究可以从脑网络的视角出发,进一步探究儿童 OSAS 对应的病理神经机制。

再次,目前儿童 OSAS 的脑功能研究大多关注局部脑区活动变化。以往 fMRI 研究发现,OSAS 儿童在额叶等脑区激活程度相比健康儿童存在差异^[26],证明相关区域可能是 OSAS 受损的敏感脑区。此外,静息态 EEG 研究发现了患儿在单个 OSA 事件及整夜 NREM 期间的异常频谱、慢波活动^[64, 65],提示其可能为儿童 OSAS 的症状表征提供解释。未来研究一方面可以结合 EEG 和 MRI 两种技术手段,将整夜 PSG 记录到的睡眠活动和白天 MRI 测得的大脑活动进行关联;另一方面可以采用同步 EEG-fMRI 的技术和方法,探讨睡眠呼吸事件过程(呼吸中断前、中、后期),全脑动态性、整体性的信息沟通模式的改变。

值得注意的是,已有儿童 OSAS 认知功能研究还未能将脑结构、脑功能改变与其临床症状以及相关认知功能障碍关联起来,因而无法揭示认知功能受损的深层病理生理机制。此外,研究表明大脑结构和功能连接网络之间在局部、网络水平、以及全局连接水平多个尺度下都有很强的对应关系^[81],以实现大脑认知功能的完整性。鉴于单模态脑网络只能反映大脑的单一特征,融合多模态脑网络的信息,不同模态优势互补必将进一步深入揭示大脑的运作机制。因此,研究多模态神经成像下儿童 OSAS 的结构-功能脑网络的耦合性为刻画患儿脑结构和功能信息交互特征提供了极大的可能,进而为患儿的认知功能损害提供更全面深入的认识。因此,今后有必要整合大脑和行为两大模态(如图 1 所示),采用前沿的脑科学研究方法和技术(比如上文提到的多模态结构-功能脑网络的耦合性技术、同步 EEG-fMRI 技术等),构建结构和功能脑网络。以此为基础,从多空间尺度对结构脑网络、功能脑网络、以及结构-功能脑网络耦合特征进行刻画。这将揭示儿童 OSAS 认知功能受损的核心机制,包括:(1) 脑网络特征与认知功能损伤的关联;(2) 基于脑

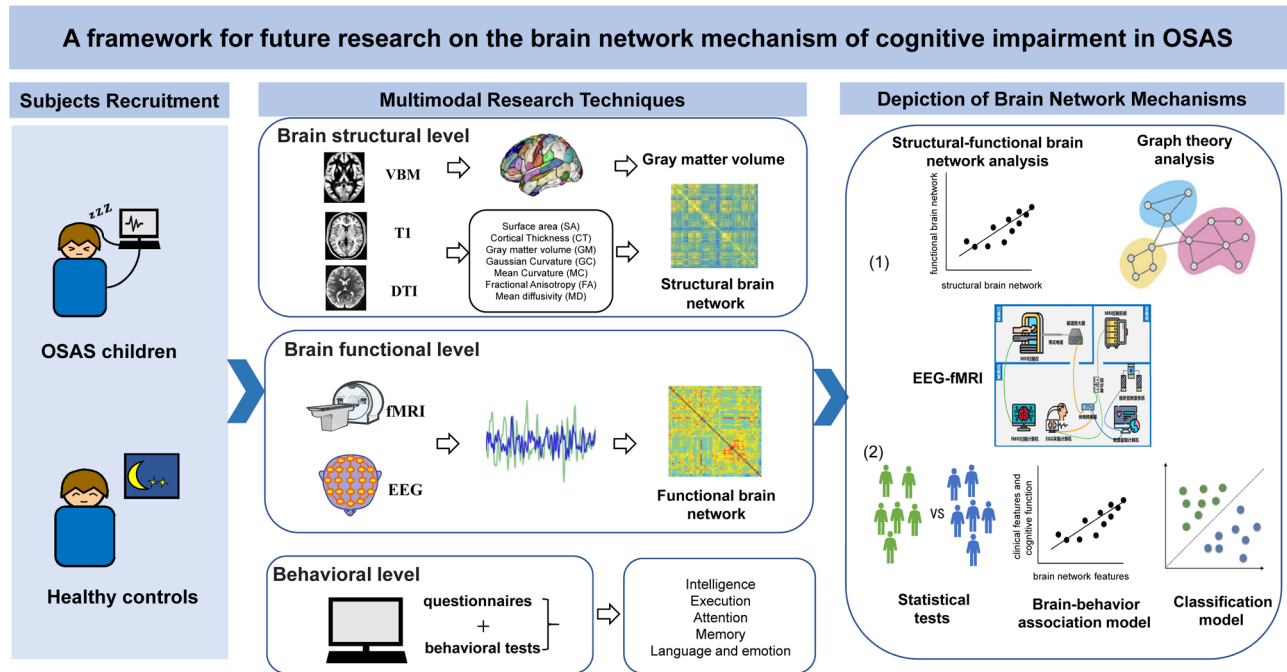


图 1. 儿童OSAS认知功能损害的脑网络机制未来研究框架

Fig. 1. A framework for future research on the brain network mechanism of cognitive impairment in childhood obstructive sleep apnea syndrome (OSAS). The research framework contains three modules: (1) the inclusion of subjects: children with OSAS will be selected as the experimental subjects with children who have normal sleep as the healthy controls. Children with OSAS will be classified according to the severity of their symptoms based on their overnight polysomnography (PSG) monitoring; (2) research techniques: at the behavioral level, a combination of questionnaires and cognitive-behavioral tests will be used to assess the alterations of cognitive function in children with OSAS compared to healthy controls. At the brain structural level, the structural brain network of children with OSAS can be constructed by different modalities including voxel-based morphometry (VBM), T1, and diffusion tensor imaging (DTI). At the brain functional level, fMRI and EEG techniques can be used to construct the functional brain network of children with OSAS; (3) the depiction of the underlying brain network mechanism in pediatric OSAS can be achieved by the integrated structural-functional brain network analysis and synchronous EEG-fMRI technique. Finally, a brain-behavior association model or a classification prediction model can be established through statistical analysis to then guide the intervention of cognitive impairment in children with OSAS.

网络特征 的儿童 OSAS 分类预测模型；(3) 儿童 OSAS 认知功能受损的心理 - 脑 - 行为模型；(4) 为儿童 OSAS 的精确诊断提供行为和脑影像的可靠指标。这些工作有望进一步发展出 tDCS、经颅磁刺激技术等基于大脑神经活动的干预和诊疗措施，最终促进广大儿童的大脑健康发育、身心健康发展。

参考文献

- Galland BC, Taylor BJ, Elder DE, Herbison P. Normal sleep patterns in infants and children: a systematic review of observational studies. *Sleep Med Rev* 2012; 16(3): 213–222.
- O'Brien LM, Mervis CB, Holbrook CR, Bruner JL, Klaus CJ, Rutherford J, Raffield TJ, Gozal D. Neurobehavioral implications of habitual snoring in children. *Pediatrics* 2004;

- 114(1): 44–49.
- Eckert DJ, Malhotra A. Pathophysiology of adult obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc* 2008; 5(2): 144–153.
- Wan XY (万晓勇), Zhao WR, Wu XR, Chen XY, Lei X. The brain imaging studies of obstructive sleep apnea: evidence from resting-state EEG and fMRI. *Acta Physiol Sin (生理学报)* 2019; 71(5): 760–768 (in Chinese).
- Xu ZF (许志飞), Shen KL. Obstructive sleep apnea/hypoventilation syndrome and obesity in children. *Chin J Pediatr (中华儿科杂志)* 2007; 45(8): 586–588 (in Chinese).
- Zhang FZ (张丰珍), Wang GX, Xu ZF, Zheng L, Zhang YM, Zhao J, Zhang J. Analysis of sleep structure and related factors in children with severe obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *J Clin Otorhinolaryngol Head Neck Surgery (临床耳鼻咽喉头颈外科杂志)* 2019; 33(5): 441–446 (in

- Chinese).
- 7 Row BW, Kheirandish L, Neville JJ, Gozal D. Impaired spatial learning and hyperactivity in developing rats exposed to intermittent hypoxia. *Pediatr Res* 2002; 52(3): 449–453.
 - 8 Sapin E, Peyron C, Roche F, Gay N, Carcenac C, Savasta M, Levy P, Dematteis M. Chronic intermittent hypoxia induces chronic low-grade neuroinflammation in the dorsal hippocampus of mice. *Sleep* 2015; 38(10): 1537–1546.
 - 9 Zhang SX, Wang Y, Gozal D. Pathological consequences of intermittent hypoxia in the central nervous system. *Compr Physiol* 2012; 2(3): 1767–1777.
 - 10 Gozal D. Brain structure-function relationships in sleep apnea among obese children: no time to waste! *Sleep* 2022; 45(5): zsac055.
 - 11 Krysta K, Bratek A, Zawada K, Stepańczyk R. Cognitive deficits in adults with obstructive sleep apnea compared to children and adolescents. *J Neural Transm (Vienna)* 2017; 124(1): 187–201.
 - 12 Isaiah A, Ernst T, Cloak CC, Clark DB, Chang L. Associations between frontal lobe structure, parent-reported obstructive sleep disordered breathing and childhood behavior in the ABCD dataset. *Nat Commun* 2021; 12(1): 1–10.
 - 13 Nair D, Zhang SX, Ramesh V, Hakim F, Kaushal N, Wang Y, Gozal D. Sleep fragmentation induces cognitive deficits via nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase-dependent pathways in mouse. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184(11): 1305–1312.
 - 14 Philby MF, Macey PM, Ma RA, Kumar R, Gozal D, Kheirandish-Gozal L. Reduced regional grey matter volumes in pediatric obstructive sleep apnea. *Sci Rep* 2017; 7(1): 1–9.
 - 15 Bassett DS, Sporns O. Network neuroscience. *Nat Commun* 2017; 20(3): 353–364.
 - 16 Wu PT (吴盼婷), Xu ZF. Research progress in the impact of obstructive sleep apnea syndrome on cognitive function in children. *Chin J Pediatr (中华儿科杂志)* 2021; 59(3): 254–256 (in Chinese).
 - 17 Baronio D, Martinez D, Fiori CZ, Bambini-Junior V, Forgiarini LF, da Rosa DP, Kim LJ, Cerski MR. Altered aquaporins in the brains of mice submitted to intermittent hypoxia model of sleep apnea. *Respir Physiol Neurobiol* 2013; 185(2): 217–221.
 - 18 Palomares JA, Tummala S, Wang DJ, Park B, Woo MA, Kang DW, Lawrence KSS, Harper RM, Kumar R. Water exchange across the blood-brain barrier in obstructive sleep apnea: An MRI diffusion-weighted pseudo-continuous arterial spin labeling study. *J Neuroimaging* 2015; 25(6): 900–905.
 - 19 Liu AL (刘爱良), Zheng YJ, Su Z, Wei JR, Yang Q, Wang CC, Li JH. Clinical features of obstructive sleep apnea in children with obesity. *Chin J Contemp Pediatr (中国当代儿科杂志)* 2021; 23(9): 933 (in Chinese).
 - 20 O'Brien LM. The neurocognitive effects of sleep disruption in children and adolescents. *Sleep Med Clin* 2011; 6(1): 109–116.
 - 21 Working group of Chinese guidelines for the diagnosis and treatment of childhood OSA; Subspecialty Group of Pediatrics, Society of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, Chinese Medical Association; Subspecialty Group of Respiratory Diseases, Society of Pediatrics, Chinese Medical Association; Society of Pediatric Surgery, Chinese Medical Association; Editorial Board of Chinese Journal of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery. Chinese guideline for the diagnosis and treatment of childhood obstructive sleep apnea (2020). *World J Otorhinolaryngol Head Neck Surg* 2021; 7(3): 201–220.
 - 22 Mei L, Li X, Wang S, Si R, Ji T, Xu Z, Peng Y, Liu Y, Li H, Zhang J. The impacts of obstructive sleep apnea severity on brain white matter integrity and cognitive functions in children: a diffusion tensor imaging study. *Nat Sci Sleep* 2021; 13: 2125.
 - 23 Zhang Y (张洋), Fu Y. The treatment progress of obstructive sleep apnea in children. *J Clin Otorhinolaryngol Head Neck Surg (临床耳鼻咽喉头颈外科杂志)* 2021; 35(8): 756–760 (in Chinese).
 - 24 Kaditis AG, Alvarez MLA, Boudewyns A, Alexopoulos EI, Ersu R, Joosten K, Larramona H, Miano S, Narang I, Trang H. Obstructive sleep disordered breathing in 2- to 18-year-old children: diagnosis and management. *Eur Respir J* 2016; 47(1): 69–94.
 - 25 Marcus CL, Brooks LJ, Ward SD, Draper KA, Gozal D, Halbower AC, Jones J, Lehmann C, Schechter MS, Sheldon S. Diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome. *Pediatrics* 2012; 130(3): e714–e755.
 - 26 Kheirandish-Gozal L, Yoder K, Kulkarni R, Gozal D, Decety J. Preliminary functional MRI neural correlates of executive functioning and empathy in children with obstructive sleep apnea. *Sleep* 2014; 37(3): 587–592.
 - 27 Halbower AC, Degaonkar M, Barker PB, Earley CJ, Marcus CL, Smith PL, Prahme MC, Mahone EM. Childhood obstructive sleep apnea associates with neuropsychological deficits and neuronal brain injury. *PLoS Med* 2006; 3(8): e301.
 - 28 Horne RS, Roy B, Walter LM, Biggs SN, Tamanyan K, Weichard A, Nixon GM, Davey MJ, Ditchfield M, Harper RM. Regional brain tissue changes and associations with disease severity in children with sleep-disordered breathing. *Sleep* 2018; 41(2): zsx203.
 - 29 Cha J, Zea-Hernandez JA, Sin S, Graw-Panzer K, Shifteh K, Isasi CR, Wagshul ME, Moran EE, Posner J, Zimmerman ME. The effects of obstructive sleep apnea syndrome on the dentate gyrus and learning and memory in children. *J Neurosci*

- 2017; 37(16): 4280–4288.
- 30 Gozal D. Obstructive sleep apnea in children: implications for the developing central nervous system. *Semin Pediatr Neurol* 2008; 15(2): 100–106.
- 31 Zhao J, Han S, Zhang J, Wang G, Wang H, Xu Z, Tai J, Peng X, Guo Y, Liu H. Association between mild or moderate obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome and cognitive dysfunction in children. *Sleep Med* 2018; 50: 132–136.
- 32 Ji T, Li X, Chen J, Ren X, Mei L, Qiu Y, Zhang J, Wang S, Xu Z, Li H. Brain function in children with obstructive sleep apnea: a resting-state fMRI study. *Sleep* 2021; 44(8): zsab047.
- 33 Hunter SJ, Gozal D, Smith DL, Philby MF, Kaylegian J, Kheirandish-Gozal L. Effect of sleep-disordered breathing severity on cognitive performance measures in a large community cohort of young school-aged children. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 194(6): 739–747.
- 34 Jackman AR, Biggs SN, Walter LM, Embuldeniya US, Davey MJ, Nixon GM, Anderson V, Trinder J, Horne RS. Sleep-disordered breathing in preschool children is associated with behavioral, but not cognitive, impairments. *Sleep Med* 2012; 13(6): 621–631.
- 35 Marcus CL, Moore RH, Rosen CL, Giordani B, Garetz SL, Taylor HG, Mitchell RB, Amin R, Katz ES, Arens R. A randomized trial of adenotonsillectomy for childhood sleep apnea. *N Engl J Med* 2013; 368: 2366–2376.
- 36 Weichard AJ, Walter LM, Hollis SL, Nixon GM, Davey MJ, Horne RS, Biggs SN. Association between slow-wave activity, cognition and behaviour in children with sleep-disordered breathing. *Sleep Med* 2016; 25: 49–55.
- 37 Barnes ME, Gozal D, Molfese DL. Attention in children with obstructive sleep apnoea: an event-related potentials study. *Sleep Med* 2012; 13(4): 368–377.
- 38 Chen J, Li H, Ma L, Bo H, Soong F, Shi Y. Dual-threshold-based microstate analysis on characterizing temporal dynamics of affective process and emotion recognition from EEG signals. *Front Neurosci* 2021; 15: 689791.
- 39 Giordani B, Hodges EK, Guire KE, Ruzicka DL, Dillon JE, Weatherly RA, Garetz SL, Chervin RD. Neuropsychological and behavioral functioning in children with and without obstructive sleep apnea referred for tonsillectomy. *J Int Neuropsychol Soc* 2008; 14(4): 571–581.
- 40 Lau EY, Choi EW, Lai ES, Lau KN, Au C, Yung W, Li AM. Working memory impairment and its associated sleep-related respiratory parameters in children with obstructive sleep apnea. *Sleep Med* 2015; 16(9): 1109–1115.
- 41 Honaker SM, Gozal D, Bennett J, Capdevila OS, Spruyt K. Sleep-disordered breathing and verbal skills in school-aged community children. *Dev Neuropsychol* 2009; 34(5): 588–600.
- 42 Wechsler D, Kodama H. Wechsler Intelligence Scale for Children. New York: Psychological Corporation, 1949.
- 43 García-López C, Sarriá E, Pozo P, Recio P. Supportive dyadic coping and psychological adaptation in couples parenting children with autism spectrum disorder: The role of relationship satisfaction. *J Autism Dev Disord* 2016; 46(11): 3434–3447.
- 44 MacLeod CM. The Stroop task: The “gold standard” of attentional measures. *J Exp Psychol Gen* 1992; 121(1): 12.
- 45 Chan K, Shi L, So H, Wang D, Liew A, Rasalkar D, Chu C, Wing Y, Li A. Neurocognitive dysfunction and grey matter density deficit in children with obstructive sleep apnoea. *Sleep Med* 2014; 15(9): 1055–1061.
- 46 Schacter DL, Addis DR, Buckner RL. Remembering the past to imagine the future: the prospective brain. *Nat Rev Neurosci* 2007; 8(9): 657–661.
- 47 Girardeau G, Lopes-Dos-Santos V. Brain neural patterns and the memory function of sleep. *Science* 2021; 374(6567): 560–564.
- 48 Zou L, Xia Z, Zhang W, Zhang X, Shu H. Brain responses during auditory word recognition vary with reading ability in Chinese school-age children. *Dev Sci* 2022; 25(3): e13216.
- 49 Hua M, Han ZR, Zhou R. Cognitive reappraisal in preschoolers: neuropsychological evidence of emotion regulation from an ERP study. *Dev Neuropsychol* 2015; 40(5): 279–290.
- 50 DeCicco JM, Solomon B, Dennis TA. Neural correlates of cognitive reappraisal in children: an ERP study. *Dev Cogn Neurosci* 2012; 2(1): 70–80.
- 51 Dennis TA, Hajcak G. The late positive potential: a neurophysiological marker for emotion regulation in children. *J Child Psychol Psychiatry* 2009; 50(11): 1373–1383.
- 52 Palmer CA, Alfano CA. Sleep and emotion regulation: an organizing, integrative review. *Sleep Med Rev* 2017; 31: 6–16.
- 53 Kheirandish-Gozal L, Sahib AK, Macey PM, Philby MF, Gozal D, Kumar R. Regional brain tissue integrity in pediatric obstructive sleep apnea. *Neurosci Lett* 2018; 682: 118–123.
- 54 Lv J, Shi L, Zhao L, Weng J, Mok VC, Chu WC, Wang D. Morphometry analysis of basal ganglia structures in children with obstructive sleep apnea. *J Xray Sci Technol* 2017; 25(1): 93–99.
- 55 Musso MF, Lindsey HM, Wilde EA, Hunter JV, Glaze DG, Goodrich-Hunsaker NJ, Wu TC, Black G, Biekman B, Zhang W. Volumetric brain magnetic resonance imaging analysis in children with obstructive sleep apnea. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2020; 138: 110369.
- 56 Macey PM, Kheirandish-Gozal L, Prasad JP, Ma RA, Kumar R, Philby MF, Gozal D. Altered regional brain cortical thick-

- ness in pediatric obstructive sleep apnea. *Front Neurol* 2018; 9: 4.
- 57 Mei L, Li X, Zhou G, Ji T, Chen J, Xu Z, Peng Y, Liu Y, Li H, Zhang J. Effects of obstructive sleep apnoea severity on neurocognitive and brain white matter alterations in children according to sex: a tract-based spatial statistics study. *Sleep Med* 2021; 82: 134–143.
 - 58 Castronovo V, Scifo P, Castellano A, Aloia MS, Iadanza A, Marelli S, Cappa SF, Strambi LF, Falini A. White matter integrity in obstructive sleep apnea before and after treatment. *Sleep* 2014; 37(9): 1465–1475.
 - 59 Liang X (梁夏), Wang JH, He Y. Human connectome: Structural and functional brain networks. *Chin Sci Bull (科学通报)* 2010; 55(16): 1565–1583 (in Chinese).
 - 60 Dong D, Duan M, Wang Y, Zhang X, Jia X, Li Y, Xin F, Yao D, Luo C. Reconfiguration of dynamic functional connectivity in sensory and perceptual system in schizophrenia. *Cereb Cortex* 2019; 29(8): 3577–3589.
 - 61 Lee MH, Yun CH, Min A, Hwang YH, Lee SK, Kim DY, Thomas RJ, Han BS, Shin C. Altered structural brain network resulting from white matter injury in obstructive sleep apnea. *Sleep* 2019; 42(9): zsz120.
 - 62 Lee MH, Sin S, Lee S, Park H, Wagshul ME, Zimmerman ME, Arens R. Altered cortical structure network in children with obstructive sleep apnea. *Sleep* 2022; 45(5): zsac030.
 - 63 Seidlitz J, Váša F, Shinn M, Romero-Garcia R, Whitaker KJ, Vértés PE, Wagstyl K, Reardon PK, Clasen L, Liu S. Morphometric similarity networks detect microscale cortical organization and predict inter-individual cognitive variation. *Neuron* 2018; 97(1): 231–247.e7.
 - 64 Bandla HP, Gozal D. Dynamic changes in EEG spectra during obstructive apnea in children. *Pediatr Pulmonol* 2000; 29(5): 359–365.
 - 65 Biggs SN, Walter LM, Nisbet LC, Jackman AR, Anderson V, Nixon GM, Davey MJ, Trinder J, Hoffmann R, Armitage R. Time course of EEG slow-wave activity in pre-school children with sleep disordered breathing: a possible mechanism for daytime deficits? *Sleep Med* 2012; 13(8): 999–1005.
 - 66 Bai J, Wen H, Tai J, Peng Y, Li H, Mei L, Ji T, Li X, Li Y, Ni X. Altered spontaneous brain activity related to neurologic and sleep dysfunction in children with obstructive sleep apnea syndrome. *Front Neurosci* 2021; 15: 595412.
 - 67 Dong D, Luo C, Guell X, Wang Y, He H, Duan M, Eickhoff SB, Yao D. Compression of cerebellar functional gradients in schizophrenia. *Schizophr Bull* 2020; 46(5): 1282–1295.
 - 68 Dong D, Yao D, Wang Y, Hong SJ, Genon S, Xin F, Jung K, He H, Chang X, Duan M. Compressed sensorimotor-to-transmodal hierarchical organization in schizophrenia. *Psychol Med* 2021: 1–14.
 - 69 Avena-Koenigsberger A, Misic B, Sporns O. Communication dynamics in complex brain networks. *Nat Rev Neurosci* 2018; 19(1): 17–33.
 - 70 Finn K, Bonna K, He X, Lydon-Staley DM, Kühn S, Duch W, Bassett DS. Dynamic reconfiguration of functional brain networks during working memory training. *Nat Commun* 2020; 11(1): 1–15.
 - 71 Lei X (雷旭), Yao DZ. Simultaneous EEG-functional Magnetic Resonance (EEG-fMRI) Principles and Techniques. Beijing: Science Press, 2014 (in Chinese).
 - 72 Walter LM, Horne RS. Obstructive sleep-disordered breathing in children: Impact on the developing brain. *Pediatr Respirol Crit Care Med* 2018; 2(4): 58.
 - 73 Bai Y, Xia X, Wang Y, Guo Y, Yang Y, He J, Li X. Fronto-parietal coherence response to tDCS modulation in patients with disorders of consciousness. *Int J Neurosci* 2018; 128(7): 587–594.
 - 74 Thibaut A, Wannez S, Donneau AF, Chatelle C, Gosseries O, Bruno MA, Laureys S. Controlled clinical trial of repeated prefrontal tDCS in patients with chronic minimally conscious state. *Brain Inj* 2017; 31(4): 466–474.
 - 75 Marshall L, Helgadóttir H, Mölle M, Born J. Boosting slow oscillations during sleep potentiates memory. *Nature* 2006; 444(7119): 610–613.
 - 76 Kirov R, Weiss C, Siebner HR, Born J, Marshall L. Slow oscillation electrical brain stimulation during waking promotes EEG theta activity and memory encoding. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009; 106(36): 15460–15465.
 - 77 Saebipour MR, Joghataei MT, Yoonessi A, Sadeghniaat-Haghighi K, Khalighinejad N, Khademi S. Slow oscillating transcranial direct current stimulation during sleep has a sleep-stabilizing effect in chronic insomnia: A pilot study. *J Sleep Res* 2015; 24(5): 518–525.
 - 78 Luo W (罗伟), Zhou RL. Role and application prospect of transcranial electrical stimulation technique in sleep regulation. *Space Med Med Engineer (航天医学与医学工程)* 2020; 33(2): 175–181 (in Chinese).
 - 79 Wu Y, Zhao W, Chen X, Wan X, Lei X. Aberrant awake spontaneous brain activity in obstructive sleep apnea: a review focused on resting-state EEG and resting-state fMRI. *Front Neurol* 2020; 11: 768.
 - 80 Zuo XN, He Y, Betzel RF, Colcombe S, Sporns O, Milham MP. Human connectomics across the life span. *Trends Cogn Sci* 2017; 21(1): 32–45.
 - 81 Suárez LE, Markello RD, Betzel RF, Misic B. Linking structure and function in macroscale brain networks. *Trends Cogn Sci* 2020; 24(4): 302–315.