

阻塞性睡眠呼吸暂停的脑血流灌注成像研究进展

陈紫微¹, 陈惠钰², 潘丽萍¹, 江桂华¹

1. 暨南大学附属广东省第二人民医院影像科, 广东 广州 510317; 2. 南方医科大学第二临床医学院, 广东 广州 510405

【摘要】阻塞性睡眠呼吸暂停(OSA)是一种常见的睡眠呼吸障碍,可致局部脑血流量改变,脑血流灌注成像对于评估OSA严重程度及预后进展具有重要意义。目前应用于评估OSA患者脑血流灌注的成像技术主要包括单光子发射计算机断层显像、磁共振脑血流灌注成像等。本研究旨在对脑血流灌注成像技术在OSA的研究进展进行综述,客观分析各脑血流灌注技术的优势和局限,以期提高各技术在OSA的早期筛查、评价疾病严重程度以及预后进展的临床适用性,并展望未来研究方向和提出目前面临的挑战。

【关键词】阻塞性睡眠呼吸暂停;脑灌注成像;动脉自旋标记法;脑血流量;综述

【中图分类号】R742;R816.1

【文献标志码】A

【文章编号】1005-202X(2023)05-0540-05

Advances in cerebral perfusion imaging in obstructive sleep apnea

CHEN Ziwei¹, CHEN Huiyu², PAN Liping¹, JIANG Guihua¹

1. Department of Medical Imaging, Guangdong Second Provincial General Hospital, Jinan University, Guangzhou 510317, China; 2. The Second Clinical Medical College, Southern Medical University, Guangzhou 510405, China

Abstract: Obstructive sleep apnea (OSA), a common sleep-disordered breathing, will cause changes in regional cerebral blood flow (CBF). Cerebral perfusion imaging is of great significance for assessing the severity and prognosis of OSA. The imaging techniques used to assess cerebral blood flow perfusion in OSA patients mainly include single photon emission computed tomography (SPECT) and magnetic resonance perfusion imaging. The application of cerebral perfusion imaging in OSA is overviewed based on the objective analysis on the advantages and limitations of various cerebral perfusion techniques, aiming to improve the clinical applicability of various imaging techniques in early screening, disease severity assessment, and evaluations of progression and prognosis. An outlook on the development trends and potential challenges are also put forward.

Keywords: obstructive sleep apnea; cerebral perfusion imaging; arterial spin labeling technique; cerebral blood flow; review

前言

阻塞性睡眠呼吸暂停(Obstructive Sleep Apnea, OSA)的患者在睡眠中容易发生上呼吸道塌陷导致气道部分或完全阻塞,当使气道关闭的因素与保持气道开放的舒张肌肉的能力不能相抵时,则发生呼吸暂停^[1]。OSA患者常出现严重的打鼾、频繁的夜间睡眠中断,导致睡眠质量低下和日间过度嗜睡,此外还常伴有间歇性低氧血症、高碳酸血症及交感神经活动增加^[2-4]等症状。OSA的发病率为4%~30%^[1],

但其就诊率较低。OSA可引起如心脑血管疾病^[5-6]、代谢综合征^[7]以及主要在执行功能、注意力和记忆方面的严重认知功能障碍^[1]等,尤其出现神经认知功能损害会对患者的生活质量有显著影响^[8-10],加重全球医疗负担^[11]。但OSA发生认知障碍的潜在神经机制并不清楚。由于脑血流灌注变化可能是OSA认知功能障碍和脑结构变化的基础,对OSA患者脑血流灌注的定性定量研究对理解疾病发生认知障碍机制和改善预后具有极大价值^[12-14]。

目前应用于评估OSA患者脑血流灌注的成像技术包括MR脑血流灌注成像方法,如血氧水平依赖功能MRI(Blood Oxygenation Level Dependent-fMRI, BOLD-fMRI)、动脉自旋标记(Arterial Spin Labeling, ASL)等,以及目前应用较多的单光子发射计算机断层显像(Single Photon Emission Computed Tomography, SPECT)。了解OSA患者在疾病各时期

【收稿日期】2022-12-03

【基金项目】国家自然科学基金(U1903120)

【作者简介】陈紫微,研究方向:神经影像,E-mail: c873460343@qq.com

【通信作者】江桂华,博士,博士生导师,主任医师,研究方向:神经影像,E-mail: jianggh@gdzh.org.cn

脑血流动力学改变,对探索中重度OSA患者认知障碍的发生机制以及指导临床对预防OSA所致的如缺血性脑卒中等严重并发症等意义重大^[3]。因此,本研究旨在对OSA的脑血流灌注成像研究进展进行综述,并客观分析各脑血流灌注技术的优势和局限,以期提高各技术在OSA的早期筛查、评价疾病严重程度以及预后进展的临床适用性,并展望未来研究方向和提出目前面临的挑战。

1 OSA的脑血流改变及其机制

OSA产生认知障碍的神经机制目前尚未完全阐明,脑血流量(Cerebral Blood Flow, CBF)变化可能是其发生机制之一。由于OSA患者周期性呼吸暂停后又快速恢复的变化过程常伴随CBF的改变,而有研究表明脑血流灌注减低,与中重度OSA患者认知功能降低相关,且治疗后的CBF变化可以反映OSA患者脑结构异常的改善,故血流动力学的改变可能早于认知功能并影响脑结构^[12-13]。OSA脑血流变化的原因包括间歇性缺氧、睡眠碎片化、血压快速变化和由许多中间因素导致的如脑血管反应性受损等^[1,15-16]。低氧导致OSA患者CBF降低,会刺激全身炎症反应和氧化应激的发生^[7,17]。另一个机制可能是睡眠碎片化导致的OSA患者交感神经过度活跃^[18],产生血管收缩效应和脑灌注损伤^[19]。胸内压快速变化所致的缺氧和再供氧的过程会使低氧诱导因子以及活性氧的释放增加,进一步促进炎症反应和氧化应激,并加剧血管内皮细胞功能损伤^[20]和大脑自动调节功能障碍^[21],从而阻碍大脑的自我修复进程^[22]。此外,OSA患者脑CBF的改变可能还与各种中间因素导致的脑血管反应性变化有关^[23],脑血管反应性受损也在多项研究中被证明可用于反映OSA患者脑灌注的变化^[16,24]。OSA的脑血流改变机制尚未明确,可能是上述因素的综合作用。

2 磁共振脑血流灌注成像

基于MRI脑灌注技术检测的脑血流改变已被证明与CBF定量的“金标准”(即PET)有较好的一致性^[25-26]。目前应用于OSA脑灌注评估的MRI方法包括BOLD-fMRI、ASL、动态磁敏感对比增强(Dynamic Susceptibility Contrast, DSC)、体素内不相干运动成像(Intravoxel Incoherent Motion, IVIM)、相位对比成像(Phase-Contrast Mapping, PCM)以及流动敏感交互翻转恢复磁共振成像等,其中应用较广泛的是基于BOLD-fMRI评估脑血管反应性和通过ASL成像以反映OSA脑血流灌注变化。

多项研究基于BOLD-fMRI评估OSA患者脑血

管反应性(Cerebrovascular Reactivity, CVR)以反映OSA患者脑灌注的变化^[16,24]。CVR是指脑血管对血管活性刺激作出反应,通过舒张或收缩血管改变血管口径,以相应增加或减少局部CBF的能力,可反映脑血流储备状态^[23]。由于用于BOLD-fMRI的后续分析多基于体素计算,故该方法对空间差异较为敏感。脑血管活性刺激可以通过自发的呼吸控制(如意志性呼吸暂停^[24])以及通过吸入二氧化碳分压较高的气体产生^[23]。其中自发的呼吸控制如屏气BOLD-fMRI基于呼吸和呼气末二氧化碳分压(End-Tidal Carbon Dioxide, PETCO₂)水平的自发变化反映CVR,能降低其他传统脑血流灌注技术需结合各种外部激发试验带来的风险^[27],在各年龄层的OSA患者CVR评估中有所运用^[12,24],还可用于评估OSA的持续肺泡内正压呼吸(Continuous Positive Airway Pressure, CPAP)治疗反应^[28]。以自发的呼吸控制给予脑血管活性刺激的优点是风险较其他刺激方法低,更易实施,因而更适合配合度较低人群的CVR映射^[23],且更贴合OSA的实际生理病理状态^[24]。然而,如果受试者的自发呼吸模式在其PETCO₂水平上产生的波动极小,则难以捕捉到可测得的信号变化来进行可靠的评估^[23]。通过直接给予标准化高二氧化碳刺激,或给予不同分压气体以模拟OSA患者“常氧”、“高氧”、“高碳酸血症”的不同状态可以获得较稳定、可测得的BOLD信号变化,但该方法存在患者不耐受或所需设备复杂等局限^[16,29]。因此,具体选用哪种实验方式需在全面评估受试者状态后并根据实际实验条件选择。

除了BOLD-fMRI以外,ASL也可用于反映OSA患者脑血管反应性以评估血流灌注,联合这两种方法的研究表明,ASL不但不需要血管活性刺激,而且能更准确反映OSA患者实际的脑血管反应性^[30]。

ASL是一种无创客观的全脑血流灌注检测技术,相较其他灌注成像技术,该方法无需外源性对比剂、操作简便且可重复性高,可以准确探测OSA患者脑局部CBF变化及评估其变化程度,定位脑部缺血区^[31]。因此,ASL是目前应用于OSA患者最为广泛的脑灌注成像技术,可用于直接检测CBF变化,也可通过评估CVR来反映脑灌注情况。ASL根据标记技术的不同分为3类,其中脉冲式ASL(Pulsed Arterial Spin Labeling, PASL)和伪连续式ASL(Pseudo Continuous Arterial Spin Labeling, PCASL)是目前应用于临床的两种主要技术^[32]。Yadav等^[33]首次使用PASL技术评估OSA患者CBF,发现在该疾病早期表现出结构损伤的脑区同时发生CBF变化,提示PASL可检测到OSA患者早期的脑血流动力学改变。但

PASL 信噪比较低,空间分辨率受限,且易受运动伪影和磁敏感伪影干扰^[33]。PCASL 则具有高信噪比优势,可以解决上述问题,近几年来已成为 OSA 临床成像的首选 3D-ASL 方法。在最新发表的研究中,李云霞等^[14]基于此标记技术发现中重度 OSA 患者在双侧顶叶白质、右侧尾状核头、左侧壳核、左侧海马相对 CBF 减低,且右侧尾状核头和左侧壳核的相对 CBF 变化与认知评分和呼吸暂停低通气指数评分均显著相关,提示随着疾病加重,脑血流灌注减低,对认知功能可能造成进一步损伤。除了多项研究发现的局部 CBF 减低与认知和/或疾病严重程度的相关性外^[30, 34-35],Chen 等^[17]研究发现减低的局部 CBF 还与白细胞凋亡相关,提示 OSA 患者低氧刺激全身炎症反应可能也通过某种方式参与其血流动力学改变和疾病进展。上述研究表明 ASL 技术除了可以用于提示 OSA 早期的脑血流变化,对其变化机制探索也具有一定价值,且可以为 OSA 患者中晚期发生认知功能障碍提供客观影像学依据。然而,虽然 PCASL 相比 PASL 有诸多优点^[36],但由于 PASL 所采用的脉冲反转效率要高于 PCASL,且 PCASL 对偏共振效应的敏感性因流入动脉不同而有所差异,这可能导致局部灌注不足,故 PCASL 或许达不到预期。因此,任何研究都应仔细考虑 PCASL 和 PASL 的具体优势和局限后,谨慎选择最合适的标记技术^[32]。

其他应用于 OSA 脑灌注评估的磁共振技术还包括 MRI-DSC、MRI-PCM、MRI-IVIM 等,但都应用不广泛。DSC 虽然可以得到较为准确的脑血流改变,但由于需要外源性造影剂,不仅成本较高,还存在造影剂过敏风险,且无法应用于不耐受或肾功能差的患者,临床应用有所受限。PCM、IVIM 为无创、无需造影剂的方法,PCM 利用流动质子产生的相位差来成像,图像采集并处理后可以获得反映血管解剖结构的幅值图和包含流动信息的相位图,在 OSA 患者中主要通过测量上矢状窦、颈内动脉和基底动脉来评估脑血流灌注^[24, 27]。IVIM 可以反映 OSA 脑微观结构的变化和微循环灌注特性,但由于 IVIM 相关参数易受计算模型影响,其模型拟合需多个 b 值,但 b 值的选取无标准化方案,故应用并不广泛^[37]。此外,PCMR、IVIM 方法应用于 OSA 的研究仅检测患者脑整体的 CBF 变化而未能进行局部脑区定位,故无法对 OSA 患者发生认知改变的可能机制做出进一步解释^[24, 27]。

3 SPECT

除基于磁共振的脑灌注成像方式,其他技术,如 SPECT 对 OSA 脑血流评估的研究也获得了一定进

展。SPECT 为除 MRI 以外目前运用最广泛的技术,近 10 年来在多项该疾病的研究中有所应用^[38-42],所用示踪剂主要包括以下两种:^{99m}Tc-HMPAO 和 ^{99m}Tc-ECD。由于 ^{99m}Tc-ECD 从血液中清除更迅速,且使用 ^{99m}Tc-ECD 所得图像的对比度更高,^{99m}Tc-ECD 成像的脑外背景活动所致干扰明显较 ^{99m}Tc-HMPAO 更少,且对图像的可解释性更强^[43]。但既往研究显示,^{99m}Tc-HMPAO 的一次通过脑组织的提取分数(约 70%)高于 ^{99m}Tc-ECD(约 60%),因而在检测和定位局部高灌注方面 ^{99m}Tc-HMPAO 优于 ^{99m}Tc-ECD^[44-45]。但绝大部分研究发现 OSA 患者的局部 CBF 表现为减低。有趣的是,与大多数研究不同,Baril 等^[41]首次发现中年 OSA 患者脑灌注在基底节、脑岛和边缘系统相对 CBF 增高,且与疾病严重程度和肥胖相关。除横向评估患者脑灌注改变外,SPECT 在纵向评估 OSA 患者 CPAP 治疗疗效方面也显示出一定价值,多项研究表明治疗前脑血流减少的区域在治疗后其灌注得到部分甚至完全恢复^[38-39, 42]。虽然该技术目前应用尚广泛,但受设备成本、示踪剂获取难度和检查风险性影响,其技术推广仍有较大限制。

4 总结与展望

由于 OSA 患者脑血流变化可能早于认知功能甚至脑结构的改变^[12],因而对 OSA 脑血流灌注的定性和定量对疾病早期的诊断、个性化治疗决策以及预后评估有重要指导意义,但仍面临一些挑战^[46]。总体而言,目前应用于 OSA 脑灌注的研究样本量均较小,研究结果的可靠性有待进一步证实。在各种应用于 OSA 脑灌注成像技术中,PET 虽为反映脑血流灌注的金标准,但目前暂未发现应用于 OSA 的脑血流灌注研究;SPECT 在 OSA 队列中有一定应用,但因其具有辐射,且扫描时间长和空间分辨率较低,在临床应用中有一定限制。此外,其他各种成像技术也各有其优势和不足。基于磁共振的脑灌注成像为目前无创评估 OSA 脑血流灌注的热点技术手段。BOLD-fMRI 在评估 OSA 患者 CVR 从而反映脑血流灌注中运用较多,然而,由于吸入外部气体刺激的风险和自发呼吸波动的受限,具体选用哪种实验方式需在仔细评估受试者状态后根据实际谨慎选择。除了 BOLD-fMRI 以外,ASL 无需血管活性刺激,能更准确反映实际的脑血管反应性,并且是目前应用最广泛的 OSA 脑血流灌注成像方法^[30]。其他磁共振脑灌注技术,如 PCM、IVIM 虽然为无创、无需造影剂的方法,但相较于 ASL 而言,上述方法不能进行灌注减低脑区的局部定位,故无法进一步解释 OSA 患者发生认知障碍的机制。因此,综合各技术优势并考虑

其局限性,选择性联合应用多种脑灌注成像技术以获取多模态影像信息,将为进一步认识OSA疾病的脑血流改变、神经认知障碍发生等机制提供更全面客观的影像学证据。

此外,脑血流灌注成像结合其他新兴成像技术和多组学信息,如结合基于近红外光谱成像技术检测的局部脑氧饱和度以探究OSA患者在发生脑血流变化和认知障碍时的脑供氧耗氧模式^[47],或基于神经血管耦合机制^[48]的功能性MRI探索脑自发神经活动与脑血流耦合的时空动力学^[23],以及基于沿血管周围空间扩散张量成像分析指数反映OSA患者淋巴功能变化等^[49]都有极大应用潜力,甚至将影像数据和生物遗传、代谢等多组学信息融合都可能成为目前和将来进一步探究OSA患者产生脑血流变化机制和发生认知障碍神经机制的关键环节。

【参考文献】

- [1] Mediano O, Gonzalez Mangado N, Montserrat JM, et al. International consensus document on obstructive sleep apnea [J]. Arch Bronconeumol, 2022, 58(1): 52-68.
- [2] Jordan AS, Mcsharry DG, Malhotra A. Adult obstructive sleep apnoea [J]. Lancet, 2014, 383(9918): 736-747.
- [3] Sharples LD, Clutterbuck-James AL, Glover MJ, et al. Meta-analysis of randomised controlled trials of oral mandibular advancement devices and continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea-hypopnoea[J]. Sleep Med Rev, 2016, 27: 108-124.
- [4] 中华医学会呼吸病学分会睡眠呼吸障碍学组. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征诊治指南(2011年修订版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2012, 35(1): 9-12.
- [5] Hong Z, Ou Q, Cheng Y, et al. Cardiac imageology changes in patients with mild obstructive sleep apnea without cardiovascular disease[J]. Sleep Breath, 2022, 26(2): 595-604.
- [6] Raptis DG, Sinani O, Rapti GG, et al. Clinically silent small vessel disease of the brain in patients with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome[J]. Diagnostics, 2021, 11(9): 1673.
- [7] Kargar B, Zamanian Z, Hosseiniabadi MB, et al. Understanding the role of oxidative stress in the incidence of metabolic syndrome and obstructive sleep apnea[J]. BMC Endocr Disord, 2021, 21(1): 77.
- [8] Kendzerska T, Mollayeva T, Gershon AS, et al. Untreated obstructive sleep apnea and the risk for serious long-term adverse outcomes: a systematic review[J]. Sleep Med Rev, 2014, 18(1): 49-59.
- [9] 韦凯, 郭树琴, 温伟生. 阻塞性睡眠呼吸障碍与全身多系统疾病关系的研究进展[J]. 中华老年口腔医学杂志, 2016, 14(1): 54-57.
- [10] Ylä-Herttuala S, Hakulinen M, Poutiainen P, et al. Severe obstructive sleep apnea and increased cortical amyloid- β deposition [J]. J Alzheimers Dis, 2021, 79(1): 153-161.
- [11] Benjafield AV, Ayas NT, Eastwood PR, et al. Estimation of the global prevalence and burden of obstructive sleep apnoea: a literature-based analysis[J]. Lancet Respir Med, 2019, 7(8): 687-698.
- [12] Buterbaugh J, Wynstra C, Provencio N, et al. Cerebrovascular reactivity in young subjects with sleep apnea[J]. Sleep, 2015, 38(2): 241-250.
- [13] Maresky HS, Shpirer I, Klar MM, et al. Continuous positive airway pressure alters brain microstructure and perfusion patterns in patients with obstructive sleep apnea[J]. Sleep Med, 2019, 57: 61-69.
- [14] 李云霞, 彭琨, 李俊彤, 等. 3D-ASL在中重度OSAHS患者脑血流灌注及认知功能改变的应用研究[J]. 中国医学计算机成像杂志, 2022, 28(1): 13-18.
- [15] Li YX, Peng K, Li JT, et al. Application of 3D-ASL in cerebral blood flow perfusion and cognitive function changes in patients with moderate to severe OSAHS[J]. Chinese Computed Medical Imaging, 2022, 28(1): 13-18.
- [16] Yan L, Park HR, Kezirian EJ, et al. Altered regional cerebral blood flow in obstructive sleep apnea is associated with sleep fragmentation and oxygen desaturation[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2021, 41(10): 2712-2724.
- [17] Ryan CM, Battisti-Charbonney A, Sobczyk O, et al. Evaluation of cerebrovascular reactivity in subjects with and without obstructive sleep apnea[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2018, 27(1): 162-168.
- [18] Chen HL, Lin HC, Lu CH, et al. Systemic inflammation and alterations to cerebral blood flow in obstructive sleep apnea[J]. J Sleep Res, 2017, 26(6): 789-798.
- [19] Tamisier R, Weiss JW, Pépin JL. Sleep biology updates: hemodynamic and autonomic control in sleep disorders[J]. Metabolism, 2018, 84: 3-10.
- [20] Harper RM, Kumar R, Macey PM, et al. Functional neuroanatomy and sleep-disordered breathing: implications for autonomic regulation[J]. Anat Rec Adv Integr Anat Evol Biol, 2012, 295(9): 1385-1395.
- [21] Fernandez-Bello I, Manzano EM, Garcia Rio F, et al. Procoagulant state of sleep apnea depends on systemic inflammation and endothelial damage[J]. Arch Bronconeumol, 2022, 58(2): 117-124.
- [22] Urbano F, Roux F, Schindler J, et al. Impaired cerebral autoregulation in obstructive sleep apnea[J]. J Appl Physiol, 2008, 105(6): 1852-1857.
- [23] 何权斌. 阻塞性睡眠呼吸暂停的病理生理变化及其临床意义[J]. 中华全科医师杂志, 2019, 18(7): 700-702.
- [24] He QY. Pathophysiological changes of obstructive sleep apnea and its clinical implication [J]. Chinese Journal of General Practitioners, 2019, 18(7): 700-702.
- [25] Pinto J, Bright MG, Bulte DP, et al. Cerebrovascular reactivity mapping without gas challenges: a methodological guide[J]. Front Physiol, 2021, 11: 608475.
- [26] Wu PH, Rodriguez-Soto AE, Rodgers ZB, et al. MRI evaluation of cerebrovascular reactivity in obstructive sleep apnea [J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2020, 40(6): 1328-1337.
- [27] Hauser TK, Seeger A, Bender B, et al. Hypercapnic BOLD MRI compared to H215O PET/CT for the hemodynamic evaluation of patients with Moyamoya disease [J]. NeuroImage Clin, 2019, 22: 101713.
- [28] Fierstra J, Van Niftrik C, Warnock G, et al. Staging hemodynamic failure with blood oxygen-level-dependent functional magnetic resonance imaging cerebrovascular reactivity [J]. Stroke, 2018, 49(3): 621-629.
- [29] Jensen ML, Vestergaard MB, Tønnesen P, et al. Cerebral blood flow, oxygen metabolism, and lactate during hypoxia in patients with obstructive sleep apnea [J]. Sleep, 2018, 41(3): 1-10.
- [30] Prilipko O, Huynh N, Thomason ME, et al. An fMRI study of cerebrovascular reactivity and perfusion in obstructive sleep apnea patients before and after CPAP treatment [J]. Sleep Med, 2014, 15(8): 892-898.
- [31] Thie S, Lettau F, Rejmer P, et al. Effects of short-term continuous positive airway pressure withdrawal on cerebral vascular reactivity measured by blood oxygen level-dependent magnetic resonance imaging in obstructive sleep apnoea: a randomised controlled trial [J]. Eur Respir J, 2019, 53(2): 1801854.
- [32] Ponsaing LB, Lindberg U, Rostrup E, et al. Impaired cerebrovascular reactivity in obstructive sleep apnea: a case-control study [J]. Sleep Med, 2018, 43: 7-13.
- [33] Telischak NA, Detre JA, Zaharchuk G. Arterial spin labeling MRI: clinical applications in the brain [J]. J Magn Reson Imaging, 2015, 41(5): 1165-1180.
- [34] Haller S, Zaharchuk G, Thomas DL, et al. Arterial spin labeling perfusion of the brain: emerging clinical applications [J]. Radiology, 2016, 281(2): 337-356.

- [33] Yadav SK, Kumar R, Macey PM, et al. Regional cerebral blood flow alterations in obstructive sleep apnea[J]. *Neurosci Lett*, 2013, 555: 159-164.
- [34] 毛新峰, 赵育英, 姚丽娜, 等. 三维动脉自旋标记在重度OSAS患者脑白质灌注异常及认知功能障碍的研究[J]. *中华全科医学*, 2019, 17(6): 1004-1007.
- Mao XF, Zhao YY, Yao LD, et al. Study of three dimensiona arterial spin labeling in white matter perfusion change and cognitive impairment of patients with severe OSAS[J]. *Chinese Journal of General Practice*, 2019, 17(6): 1004-1007.
- [35] Nie S, Peng DC, Gong HH, et al. Resting cerebral blood flow alteration in severe obstructive sleep apnoea: an arterial spin labelling perfusion fMRI study[J]. *Sleep Breath*, 2017, 21(2): 487-495.
- [36] Alsop DC, Detre JA, Golay X, et al. Recommended implementation of arterial spin-labeled perfusion MRI for clinical applications: a consensus of the ISMRM perfusion study group and the European consortium for ASL in dementia[J]. *Magn Reson Med*, 2015, 73(1): 102-116.
- [37] Thiel S, Gaisl T, Lettau F, et al. Impact of hypertension on cerebral microvascular structure in CPAP-treated obstructive sleep apnoea patients: a diffusion magnetic resonance imaging study [J]. *Neuroradiology*, 2019, 61(12): 1437-1445.
- [38] Shiota S, Inoue Y, Takekawa H, et al. Effect of continuous positive airway pressure on regional cerebral blood flow during wakefulness in obstructive sleep apnea[J]. *Sleep Breath*, 2014, 18(2): 289-295.
- [39] L'Heureux F, Baril A, Gagnon K, et al. Longitudinal changes in regional cerebral blood flow in late middle-aged and older adults with treated and untreated obstructive sleep apnea[J]. *Hum Brain Mapp*, 2021, 42(11): 3429-3439.
- [40] Baril AA, Gagnon K, Brayet P, et al. Obstructive sleep apnea during REM sleep and daytime cerebral functioning: a regional cerebral blood flow study using high-resolution SPECT[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2020, 40(6): 1230-1241.
- [41] Baril AA, Gagnon K, Arbour C, et al. Regional cerebral blood flow during wakeful rest in older subjects with mild to severe obstructive sleep apnea[J]. *Sleep*, 2015, 38(9): 1439-1449.
- [42] Kim JS, Seo JH, Kang MR, et al. Effect of continuous positive airway pressure on regional cerebral blood flow in patients with severe obstructive sleep apnea syndrome[J]. *Sleep Med*, 2017, 32: 122-128.
- [43] Jaber M, Taherpour J, Voges B, et al. No evidence to favor ^{99m}Tc -HMPAO or ^{99m}Tc -ECD for ictal brain perfusion SPECT for identification of the seizure onset zone[J]. *Clin Nucl Med*, 2021, 46(11): 890-895.
- [44] Andersen AR, Friberg HH, Schmidt JF, et al. Quantitative measurements of cerebral blood flow using SPECT and [^{99m}Tc]-d, l-HM-PAO compared to Xenon-133[J]. *J Cereb Blood Flow Amp Metab*, 1988, 8(1_suppl): S69-S81.
- [45] Di Rocco RJ, Silva DA, Kuczynski BL, et al. The single-pass cerebral extraction and capillary permeability-surface area product of several putative cerebral blood flow imaging agents[J]. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*, 1993, 34(4): 641-648.
- [46] 赵育英, 毛新峰, 刘东, 等. 3D-ASL联合1H-MRS评价重度OSAS患者早期脑组织改变的应用价值[J]. *浙江医学*, 2020, 42(23): 2516-2520.
- Zhao Y, Mao XF, Liu D, et al. Value of fMRI parameters in evaluating early cerebral damage of patients with severe obstructive sleep apnea syndrome[J]. *Zhejiang Medicine*, 2020, 42(23): 2516-2520.
- [47] Zhang Z, Qi M, Hügli G, et al. Predictors of changes in cerebral perfusion and oxygenation during obstructive sleep apnea[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 23510.
- [48] Vermeulen TD, Benbaruj J, Brown CV, et al. Acute intermittent hypercapnic hypoxia and cerebral neurovascular coupling in males and females[J]. *Exp Neurol*, 2020, 334: 113441.
- [49] Roy B, Nunez A, Aysola RS, et al. Impaired glymphatic system actions in obstructive sleep apnea adults[J]. *Front Neurosci*, 2022, 16: 884234.

(编辑:陈丽霞)