

阻塞性睡眠呼吸暂停与脑小血管病的研究进展

索永红 钟镛 李国忠

【中图分类号】 R743 【文献标识码】 A 【文章编号】 1007-0478(2021)02-0218-04

【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2021.02.019

阻塞性睡眠呼吸暂停(Obstructive sleep apnea, OSA)是最常见的睡眠呼吸暂停类型,由于上呼吸道部分或完全阻塞引起,患有 OSA 的患者通常会经历间歇性夜间低氧血症和睡眠质量受损^[1]。临床上诊断为 OSA 的患者可表现为打鼾、睡眠觉醒频繁、喘息、窒息,或晨起头痛、疲劳或白天睡眠增多等,越来越多的研究表明 OSA 的患者伴有认知功能损害。呼吸暂停低通气指数(Apnea-Hypopnea index, AHI)是衡量 OSA 的严重程度的指标,包括无 OSA(AHI<5),轻度 OSA(5≤AHI<15),中至重度(AHI≥15)^[2]。一项在 16 个国家开展的关于 OSA 发病率的全球流行病学研究显示,年龄 30~69 岁的成年人有 9.36 亿患有重度 OSA,全球有 4.25 亿人患有中至重度 OSA。中国的发病率最高,其次是美国、巴西和印度,并且瑞士、马来西亚、叙利亚等国家患病率超过 50%^[3]。虽然 OSA 的发病率高,但由于临床症状不典型和患者就诊率较低,因此临床上早期诊疗率极低,长期的夜间低氧及睡眠质量差不同程度地影响患者的健康及白天的工作和生活。OSA 是公认的脑卒中和缺血性心脏病的独立危险因素^[4]。国内外的一些学者也评估了 OSA 与脑小血管病(Cerebral small vessel disease, CSVD)的临床影响学标志、临床特点等的相关性,但目前结果尚不统一。CSVD 是潜在的脑卒中和血管性认知功能障碍的常见发病机制。因此,识别 CSVD 发生的非传统风险因素(如 OSA),对于实施旨在减轻其经济负担、有效的预防策略具有重要价值,本研究就 OSA 与 CSVD 的关系做一综述。

1 脑小血管病

CSVD 是指维持脑皮质下及深部血流量的小血管和脑实质的结构改变引起的不同临床表现和神经影像学为特征的临床综合征^[5]。脑核磁共振(Magnetic resonance imaging, MRI)技术的进步改善了 CSVD 的可视化,不仅可以检测到急性缺血性和出血性脑卒中,还可以检测到导致痴呆的慢性微血管变化,有利于 CSVD 早期的干预,延缓或推迟 CSVD 进展。CSVD 脑磁共振成像(Magnetic resonance imaging, MRI)标志包括白质高信号(White matter hyperintensities, WMHs)、腔隙脑梗死(Lacunar infarctions, LI)、血管周围间隙(Perivascular spaces, PVS)、脑微出血(Cerebral microbleeds, CMBs)、皮质表面铁沉积(Cortical superficial siderosis, cSS)^[5]。WMH 和无症状性腔隙性脑梗死(Asymptomatic

lacunar infarctions, ALIs)可能成为重要的脑卒中危险因素,并且可能与病死率增高相关^[7]。扩大的 PVS 是导致脑损伤的血管功能障碍的重要标志^[6]。PVS 被认为是脑的淋巴系统,参与脑淀粉样 β 肽的清除,表明 PVS 的改变区域会增加患阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)的风险^[8]。CMBs 也常常与认知功能障碍相关^[9]。cSS 是脑淀粉样病变的关键特征之一,与短暂性局灶性神经系统疾病及 AD 有关^[10]。多部位的 cSS 与脑淀粉样病变的严重程度相关^[11]。CSVD 临床表现主要取决于疾病的具体病因及受影响的大脑区域,主要包括急性脑卒中、进行性认知功能下降、痴呆、步态不稳、括约肌功能障碍及精神异常等^[5]。由于脑小血管病多起病隐匿,患者临床表现复杂多样,多数患者早期无明显症状,给早期诊断及干预带来极大困难。CSVD 的预防和治疗策略主要有两种方法,即药物治疗和生活方式改变。

2 阻塞性睡眠呼吸暂停与脑小血管病

2.1 OSA 与 CSVD 的神经影像学特征

阻塞性睡眠呼吸暂停与脑白质病变:ShielK 等招募了 109 例轻度脑卒中或短暂性脑缺血发作的患者,比较有无 OSA 者和有无夜间低氧血症者与 WMH 体积之间的关系,结果发现 OSA 组中的 WMH 总体积明显大于非 OSA 组($P=0.04$),低氧组的 WMH 体积也明显高于非低氧组($P=0.001$),校正年龄、高血压病和糖尿病的多变量 Logistic 分析显示,夜间低氧血症与 WMH 体积独立相关($P=0.03$),而 OSA 则不相关($P=0.29$)。这些结果提示夜间低氧血症主要与 OSA 有关。在患有轻度缺血性脑卒中和短暂性脑缺血发作(Transient ischemic attack, TIA)的患者中 OSA 与 WMH 独立相关,并且可能是其发病的原因^[12]。Del 等研究也支持 OSA 与中度至重度 WMH 相关,同时线性回归模型证实了 OSA、呼吸不足指数与中度至重度 WMH 之间的独立关联($P=0.031$),且中度至重度 OSA 的患者发生血管源性皮下弥漫性损害的可能性几乎是非 OSA 的人群的 4 倍^[13]。另外一项共纳入 22 项研究的荟萃分析探讨了 OSA 和脑白质改变之间的相互关系,结果显示 OSA 组患者脑白质改变的患病率、严重程度及 AHI 相关性明显高于对照组,中重度 OSA 组脑白质改变的患病率更高,但在脑白质改变患者和对照组之间轻度 OSA 的患病率没有显著差异,这提示 OSA 与脑白质改变的严重程度及发病率相关,而且中度至重度 OSA 与脑白质改变增加相关^[14]。Huang 的研究分析显示中度至重度 OSA 与 WMH 呈正相关^[15]。以上研究

均提示低氧血症、OSA 及其严重程度与脑白质高信号的发生相关,而低氧血症可能是脑白质病变的原因,这为预防 CSVD 的发生提供了新方向,但是这些研究大多是一些横断面或随机对照研究,二者之间的因果关系仍不能确定,因此未来大规模随机对照试验及前瞻性纵向设计研究对于进一步评估 OSA 患者的治疗至关重要。

阻塞性睡眠呼吸暂停与无症状腔隙性脑梗死:José 等针对高血压病受试者的匹配性横断面研究中评估患有或不患有无症状性腔隙性脑梗死(Asymptomatic lacunar infarction, ALI)的高血压病患者 OSA 的发生频率,ALI 患者中严重 OSA 的发生率为 44.3%,对照组为 38.5%。为探讨严重 OSA 是否与 ALI 独立相关,调整了脑卒中的最常见的潜在危险混杂因素后进行多因素条件 Logistic 回归分析显示,严重 OSA 与 ALI 的风险增加($P = 0.404$)无关。ALI 的患者与无 LI 的患者比较,ALI 中严重 OSA 的患病率更高(55.8%VS 35.7%, $P = 0.019$),这与调整多因素后条件 Logistic 回归模型的独立相关($P = 0.035$),即严重 OSA 与 ALI 独立相关^[16]。Song 等讨论了 CSVD 与 OSA 严重程度之间的关联,ALI 与中重度 OSA 无相关性^[17]。Chokesuwattanaskul 等纳入 14 项观察性研究并进行了对照分析,发现与没有 OSA 的患者比较,OSA 的患者与 MRI 发现 ALI 明显相关^[18]。总之,关于 OSA 的严重程度与 ALI 发病率之间的是否相关,结果尚未统一,可能与不同研究的研究人群、样本大小等不同有关。

OSA 与 CSVD 的其他影像学特征:Huang 等基于 72 例患有严重 OSA 的患者和 53 名没有 OSA 对照者的研究结果显示,与对照组比较,OSA 患者的脑 MRI 扩大的 PVS 更常见,主要分布在基底神经节和半卵圆中心,扩大的 PVS 与 OSA 组的 AHI 值呈正相关($r = 0.63, P < 0.001; r = 0.55, P < 0.001$),在基底神经节和半卵圆中心观察到的扩大的 PVS 与 OSA 的严重程度呈正相关,但 CMB 的数量和 OSA 方面没有发现明显差异^[19]。Chokesuwattanaskul 等共纳 14 项观察性研究,包括 4335 例患者,与没有 OSA 的患者比较,OSA 的患者与 CMB 之间没有显著关联^[18]。以上研究说明 PVS 发生率及位置与 OSA 相关,但 CMB 与 OSA 均未发现显著相关性,这可能与用于检测 CMB 的神经影像学技术敏感性较低或 CMB 和缺血的发病机理不同有关。OSA 与 PVS 及 CMB 的关系研究相对较少,有待进一步研究。

2.2 OSA 与认知功能的关系

OSA 患者经常合并精神疾病,尤其是抑郁和认知功能障碍存在明显的重叠,因为低氧血症的严重程度与观察到的认知功能缺陷明显相关,所以慢性间歇性夜间低氧血症被认为是 OSA 患者认知功能缺损的原因。美国一项多中心纵向研究探讨了睡眠呼吸障碍与认知功能下降的关系,共纳入 2636 名老年男性,进行了 3 年多的随访研究,发现夜间低氧血症与整体认知功能下降之间存在适度的关联^[20],此研究结果提示低氧血症是 OSA 相关认知功能损害的重要因素。此外,Kanbay 等使用简易智能状态量表(Mini-Mental state examination, MMSE)得分评估受试者的认知功能状况,结果对照组的 MMSE 得分显著高于 OSA 组^[21]。Vanek 等研究

证实 OSA 患者注意力、工作记忆、情景记忆和执行功能会下降,在某些认知功能领域(如注意力)中未经治疗的 OSA 引起的缺陷可能是不可逆的,这提示未治疗的 OSA 会引起认知功能下降,甚至导致永久性脑损伤^[22]。Latreille 等以癫痫患者为研究对象,探讨了未经治疗的 OSA 的严重程度与认知功能之间的关系,发现快速眼动睡眠和注意力、执行处理速度与氧饱和度水平之间存在显著的正相关($P < 0.05$),氧饱和度 $\leq 90\%$ 和执行功能所花费的时间显著相关($P = 0.008$)。同样,较差的言语记忆能力与较低的血氧水平相关($P = 0.003$),快速眼动睡眠期间更严重的呼吸事件与注意力测试的较差表现相关($P = 0.03$),结果表明严重的睡眠期间 OSA 相关的低氧血症与较差的认知功能表现有关^[23]。Gaeta 等的研究发现 OSA 与嗜睡或较差的认知功能无关,轻度、中度阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)与 OSA 患病率较高有关^[24];以上研究 OSA 与认知损害是否相关的结果尚未明确,期待一些纵向研究来评估 OSA 是否会损害认知功能及改变其进展速度,前瞻性研究将有助于确定 OSA 的早期诊治是否有助于改善患者的认知功能。

2.3 OSA 与 AD 的病理生物标志物

神经炎性斑和神经原纤维缠结是 AD 经典的病理生理学标志,神经炎性斑的核心病理组成是主要不同形式的 β 淀粉样蛋白(β amyloid, $A\beta$)肽沉积在细胞外,包括 $A\beta_{40}$ 和 $A\beta_{42}$,神经原纤维缠结病理核心是神经细胞内过度磷酸化 tau(Phorylated tau, P-tau)蛋白沉积^[25]。 β 淀粉样蛋白和 tau 蛋白是 AD 的主要标志物。Yun 等研究了 OSA 是否增加了脑淀粉样蛋白负荷,研究表明 OSA 会加速淀粉样蛋白的沉积,并可能促进 AD 的发展或进程^[26]。国内学者基于华西医院 35 例严重 OSA 住院患者和 16 例正常对照者研究了 OSA 与 AD 的生物病理标志物之间的关系,发现重度 OSA 综合征患者 AD 的血浆中 $A\beta_{40}$ 、总 tau(Total tau, T-tau)蛋白、P-tau 蛋白水平显著高于对照组($P = 0.049, 0.037, 0.027$); $A\beta_{42}$ 、 $A\beta_{40}$ 、t-tau 蛋白和 p-tau 蛋白与平均氧饱和度、低氧饱和度和 MMSE 量表得分显著负相关^[27]。Liguor 等研究了受主观认知功能障碍影响的患者的认知功能表现与 AD 脑脊液(Cerebrospinal fluid, CSF)生物标志物的关系,结果与对照组和 OSA 接受持续气道正压通气(Continuous positive airway pressure, CPAP)治疗的患者比较,OSA 患者的 CSF $A\beta_{42}$ 水平更低,CSF 乳酸水平更高,T-tau 蛋白/CSF $A\beta_{42}$ 比值更高,OSA 组中较高的 CSF tau 蛋白水平、睡眠障碍和 CSF 乳酸水平升高之间存在显著关系。此外,较低的 CSF $A\beta_{42}$ 水平与 OSA 患者的记忆障碍和夜间血氧饱和度参数相关^[28]。这项研究提示 OSA 会降低睡眠质量并产生间歇性缺氧,从而降低主观认知功能障碍患者的 CSF $A\beta_{42}$ 水平,增高 CSF 乳酸水平并改变认知功能,从而诱发 AD 早期临床和神经病理学生物标志物的变化。但对照者以及 OSA 行 CPAP 治疗的患者均未显示临床和生化 AD 标记。因此,OSA 可能会导致早期 AD 生物标志物变化,但持续气道正压通气可能会修饰 OSA 患者的 AD 生物标志物,为 CPAP 治疗 AD 伴有 OSA 的患者提供了新的思路。

2.4 CPAP 治疗与 OSA 的认知功能障碍的治疗效果的比较

CPAP 是 OSA 的主要的治疗选择,尽管在 CPAP 不耐受的病例中可能使用其他装置。Veronika 等评估了接受 CPAP 3 个月治疗后 43 例 OSA 患者的认知功能改善状况,没有发现 OSA 患者认知功能有任何显著改善($P = 0.213$)^[29]。SS 等研究了行 12 个月 CPAP 治疗前后 OSA 患者的认知功能变化,发现执行功能、记忆力和反应时间明显改善^[30]。此外,另外一项关于 OSA 患者接受 6 个月的 CPAP 治疗的研究,发现 CPAP 治疗至少可以部分逆转 OSA 患者的认知功能障碍^[31]。对于重度 OSA($AHI \geq 30$)的 AD 患者行 CPAP 治疗 3 个月,进行 3 年的随访后发现,CPAP 组的年均 MMSE 下降幅度明显慢于非 CPAP 组^[32]。国外的一项关于 OSA 患者在 CPAP 治疗 1 个月后的认知功能改变的研究发现,OSA 患者口头情节记忆改善^[33]。一项包括 14 项研究和 1926 例参与者的荟萃分析评价 CPAP 治疗对 OSA 的认知功能作用,认知领域包括信息处理速度、注意力、执行功能和记忆力,结果仅在严重的 OSA 患者中观察到注意力和信息处理速度的显著治疗效果($P = 0.025$)^[34]。因此,该结果提示 CPAP 的改善认知功能的效果与治疗时间及 OSA 的严重性有关,对于 OSA 引起的不同程度的认知功能损害,现没有统一的精准治疗的时间,CPAP 治疗 OSA 相关的认知功能障碍的优化治疗方案有待进一步研究。

3 结束语

本研究综述了 OSA 与 CSVD 的影像学标志物、认知功能、AD 的生物学标志物及 CPAP 治疗与认知功能的关系,但 OSA 与 CSVD 的影像学标志物及 CPAP 治疗的效果目前仍没有统一的结果,尤其是 OSA 与 PVS, CMB 的关系研究非常缺乏。期待更多纵向研究及多中心的大样本研究为 CSVD 的早期干预及优化治疗提供指导。

参 考 文 献

- [1] Almendros I, Wang Y, Gozal D. The polymorphic and contradictory aspects of intermittent hypoxia[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2014, 307(2): L129-L140.
- [2] Parrino L, Ferri R, Zucconi M, et al. Commentary from the Italian Association of Sleep Medicine on the AASM manual for the scoring of sleep and associated events; for debate and discussion[J]. *Sleep Med*, 2009, 10(7): 799-808.
- [3] 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.
- [4] Culebras A. Sleep, stroke and poststroke[J]. *Neurol Clin*, 2012, 30(4): 1275-1284.
- [5] Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges[J]. *Lancet Neurol*, 2010, 9(7): 689-701.
- [6] Wardlaw JM, Smith C, Dichgans M. Small vessel disease: mechanisms and clinical implications [J]. *Lancet Neurol*, 2019, 18(7): 684-696.
- [7] Bokura H, Kobayashi S, Yamaguchi S, et al. Silent brain infarction and subcortical white matter lesions increase the risk of stroke and mortality: a prospective cohort study [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2006, 15(2): 57-63.
- [8] Iliff JJ, Goldman SA, Nedergaard M. Implications of the discovery of brain lymphatic pathways[J]. *Lancet Neurol*, 2015, 14(10): 977-979.
- [9] Kövari E, Herrmann FR, Gold G, et al. Association of cortical microinfarcts and cerebral small vessel pathology in the ageing brain[J]. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 2017, 43(6): 505-513.
- [10] Charidimou A, Linn J, Vernooij MW, et al. Cortical superficial siderosis: detection and clinical significance in cerebral amyloid angiopathy and related conditions[J]. *Brain*, 2015, 138(8): 2126-2139.
- [11] Charidimou A, Boulouis G, Roongpiboonsopit D, et al. Cortical superficial siderosis multifocality in cerebral amyloid angiopathy: A prospective study[J]. *Neurology*, 2017, 89(21): 2128-2135.
- [12] Shiel KP, Patrick JH, Smith EE, et al. Nocturnal hypoxemia is associated with white matter hyperintensities in patients with a minor stroke or transient ischemic attack[J]. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 2015, 11(12): 1417-1424.
- [13] Del Brutto Oscar H, Mera Robertino M, Zambrano Mauricio et al. Relationship between obstructive sleep apnea and neuroimaging signatures of cerebral small vessel disease in community-dwelling older adults. The Atahualpa Project[J]. *Sleep Med*, 2017, 37(undefined): 10-12.
- [14] Ho BL, Tseng PT, Lai CL, et al. Obstructive sleep apnea and cerebral white matter change: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Neurol*, 2018, 265(7): 1643-1653.
- [15] Huang Y, Yang C, Yuan RZ, et al. Association of obstructive sleep apnea and cerebral small vessel disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *Sleep*, 2020, 43(4): zsz264.
- [16] Alvarez-Sabín J, Romero O, Delgado P, et al. Obstructive sleep apnea and silent cerebral infarction in hypertensive individuals[J]. *J Sleep Res*, 2018, 27(2): 232-239.
- [17] Song TJ, Park JH, Choi KH, et al. Moderate-to-severe obstructive sleep apnea is associated with cerebral small vessel disease[J]. *Sleep Med*, 2017, 30(undefined): 36-42.
- [18] Chokesuwattanaskul A, Lertjitbanjong P, Thongprayoon C, et al. Impact of obstructive sleep apnea on silent cerebral small vessel disease: a systematic review and meta-analysis [J]. *Sleep Med*, 2020, 68(undefined): 80-88.
- [19] Huang S, Wang D, Zhou HQ, et al. Neuroimaging Consequences of cerebral small vessel disease in patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome[J]. *Brain Behav*, 2019, 9(8): e01364.
- [20] Blackwell T, Yaffe K, Laffan A, et al. Associations between sleep-disordered breathing, nocturnal hypoxemia, and subsequent cognitive decline in older community-dwelling men; the Osteoporotic Fractures in Men Sleep Study[J]. *J Am Geriatr Soc*, 2015, 63(3): 453-461.
- [21] Kanbay A, Demir NC, Tutar N, et al. The effect of CPAP therapy on insulin-like growth factor and cognitive functions in obstructive sleep apnea patients[J]. *Clin Respir J*, 2017, 11

(4): 506-513.

[22] Vanek J, Prasko J, Genzor S, et al. Obstructive sleep apnea, depression and cognitive impairment[J]. Sleep Med, 2020, 72 ((undefined): 50-58.

[23] Latreille V, Willment KC, Sarkis RA, et al. Neuropsychological correlates of obstructive sleep apnea severity in patients with epilepsy[J]. Epileptic Disord, 2019, 21(1): 78-86.

[24] Gaeta AM, Benítez ID, Jorge C, et al. Prevalence of obstructive sleep apnea in Alzheimer's disease patients[J]. J Neurol, 2020, 267(4): 1012-1022.

[25] Chen XQ, Mobley WC. Alzheimer disease pathogenesis: insights from molecular and cellular biology studies of oligomeric A β and Tau species [J]. Front Neurosci, 2019, 13 (undefined): 659.

[26] Yun CH, Lee HY, Lee SK, et al. Amyloid burden in obstructive sleep apnea[J]. J Alzheimers Dis, 2017, 59(1): 21-29.

[27] Kong Weili, Zheng Yun, Xu Wei et al. Biomarkers of Alzheimer's disease in severe obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome in the Chinese population. [J] . Eur Arch Otorhinolaryngol, 2020, undefined(undefined): undefined.

[28] Liguori Claudio, Mercuri Nicola Biagio, Izzi Francesca et al. Obstructive Sleep Apnea is Associated With Early but Possibly Modifiable Alzheimer's Disease Biomarkers Changes. [J] . Sleep, 2017, 40(5): undefined.

[29] Dostálová V, Kolečárová S, Kuška M, et al. Effects of continuous positive airway pressure on neurocognitive and neuropsychiatric function in obstructive sleep apnea [J]. J Sleep Res, 2019, 28(5): e12761.

[30] Ng SS, Chan TO, To KW, et al. Prevalence of obstructive sleep apnea syndrome and CPAP adherence in the elderly Chinese population[J]. PLoS One, 2015, 10(3): e0119829.

[31] Wu Shu Qing, Liao Qing Chi, Xu Xing Xiang et al. Effect of CPAP therapy on C-reactive protein and cognitive impairment in patients with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome. [J] . Sleep Breath, 2016, 20(4): 1185-1192.

[32] Troussière AC, Charley CM, Salleron J, et al. Treatment of sleep apnoea syndrome decreases cognitive decline in patients with Alzheimer's disease[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2014, 85(12): 1405-1408.

[33] Edwards BA, Bristow C, Odriscoll DM, et al. Assessing the impact of diet, exercise and the combination of the two as a treatment for OSA: A systematic review and meta-analysis [J]. Respirology, 2019, 24(8): 740-751.

[34] Wang ML, Wang C, Tuo M, et al. Cognitive effects of treating obstructive sleep apnea: a Meta-Analysis of randomized controlled trials[J]. J Alzheimers Dis, 2020, 75(3): 705-715. (2020-08-28 收稿)

(上接第 213 页)

[11] 郑俊霞,周长江. B 型钠尿肽在儿童重型颅脑损伤继发 ALI/ARDS 中预测价值[J]. 医药论坛杂志, 2018, 39(9): 58-59, 63.

[12] 王小言,夏鹰,金虎,等. 脑脊液循环重建辅助治疗重型颅脑损伤的疗效及其对颅内压和神经元特异性烯醇化酶、超氧化物歧化酶、脑利钠肽的影响[J]. 安徽医药, 2019, 23(8): 1520-1525.

[13] 何明杰,王恩任,张列,等. 血清皮质醇水平及其动态监测与急性颅脑损伤严重程度及预后关系分析[J]. 标记免疫分析与临床, 2018, 25(3): 365-368.

[14] 李永勤,王涛,史航宇. 颅脑损伤患儿早期 COR、ACTH、NLRP1 及 NLRP3 表达与预后的相关性研究[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2017, 9(9): 40-43.

[15] 王倩,王卫亮,裴荷珠,等. 脑损伤患者症状群与急性应激障碍的相关研究[J]. 中华行为医学与脑科学杂志, 2019, 28(3): 245-249.

[16] 冯晓东. 重型颅脑损伤患者急性期泌乳素和皮质醇的水平变化及其意义[J]. 医学临床研究, 2018, 35(4): 765-767.

[17] 苏丽娜,王金环,谷守维,等. 动态监测动脉血乳酸水平与急性重症颅脑损伤合并脑心综合征预后的关系[J]. 内科急危重症杂志, 2017, 23(1): 35-36, 76.

[18] 李军尧,李力军,刘利波. 乌司他丁对重型脑损伤患者中心静脉血乳酸水平及脑氧代谢的影响[J]. 解放军医药杂志, 2018, 30(8): P. 87-P. 90.

[19] 刘丽文,张磊. 隆德概念治疗重型颅脑损伤的临床疗效及其对脑脊液乳酸含量的影响[J]. 实用心脑血管病杂志, 2019, 27(4): 91-94.

[20] 李永磊,杨玉升,黄建华,等. 颅内压检测及脑脊液乳酸水平对重型颅脑损伤患者预后预测研究[J]. 创伤外科杂志, 2019, 21(5): 384-387. (2020-09-29 收稿)

• 消 息 •

声 明

本刊版权归武汉大学人民医院所有。除非特别声明,本刊刊出的所有文章不代表《卒中与神经疾病》编辑委员会的观点。
本刊已入编“万方数据-数字化期刊群”、“中国核心期刊(遴选)数据库”及“中国知网”等。作者如不同意将文章入编,投稿时敬请说明。