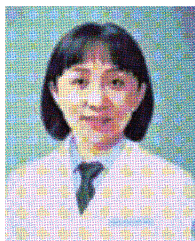


专家论坛

阻塞性睡眠呼吸暂停对老年认知功能障碍的影响及治疗*

黄佰硕 滕博**

吉林大学第二医院, 长春 130000



滕博, 教授、主任医师, 医学博士, 博士生导师。吉林大学第二医院耳鼻咽喉头颈外科诊疗中心副主任, 吉林省睡眠呼吸障碍疾病诊疗中心主任, 吉林省新症诊疗中青年科技创新创业卓越人才, 吉林省 D 类人才, 吉林大学睡眠医学微专业负责人, 美国匹兹堡大学医学中心访问学者, 主要研究睡眠呼吸障碍疾病的综合管理及新症的临床微创治疗。兼任中国医师协会睡眠医学分会委员; 美国耳鼻咽喉头颈外科医学学会 (AAO&HNS) 国际委员, 中国妇幼医学会儿童耳鼻咽喉头颈外科微创学组委员, 吉林省中西医结合学会新症专委会主任委员, 吉林省睡眠研究会呼吸睡眠专委会副主任委员。主持国家自然科学基金等国家级及省部级科研项目 20 余项, 国家专利 2 项, 吉林省科技进步奖二等奖 2 项, 吉林大学新技术新疗法 5 项, 出版专著 1 部, 发表学术论文 60 余篇, 其中 SCI 文章 20 余篇。荣获医心天下“德上医学”中国影响力医生荣誉称号, 吉林大学“三育人”先进个人荣誉称号。

[摘要] 阻塞性睡眠呼吸暂停 (OSA) 的特征是上气道反复发生梗阻导致血氧饱和度下降并伴有夜间觉醒。OSA 老年患者由于与中青年人群作息习惯不同、心脑血管疾病以及老年合并症的增多和衰老造成的脑功能退化, 更容易出现晚年认知功能下降。因此, 探讨老年人 OSA 及其相关疾病对认知功能障碍影响和治疗方法逐渐引起研究者的关注。通过总结分析 OSA 老年患者如何加重阿尔茨海默病、帕金森综合征, 以及抑郁和焦虑对认知功能障碍的影响及治疗方案, 从机制和临床诊疗的角度探讨老年 OSA 与认知功能障碍之间的联系, 为提高 OSA 合并认知功能障碍老年患者的治疗效果和生活质量提供了新的参考。

[关键词] 阻塞性睡眠呼吸暂停; 阿尔茨海默病; 帕金森综合征; 抑郁; 焦虑

doi: 10.3969/j.issn.1674-7593.2025.06.001

Impact and treatment of obstructive sleep apnea on cognitive impairment in the elderly

Huang Baishuo, Teng Bo**

The Second Hospital of Jilin University, Changchun 130000

** Corresponding author: Teng Bo, email: tengbo@jlu.edu.cn

[Abstract] Obstructive sleep apnea (OSA) is characterized by recurrent upper airway obstruction, leading to a decrease in blood oxygen saturation and accompanied by nocturnal awakenings. Due to their different work and rest habits from middle-aged and young people, the increase in cardiovascular and cerebrovascular diseases, comorbidities in the elderly, and brain function degeneration caused by aging, elderly OSA patients are more prone to a decline in cognitive ability in their later years. Therefore, exploring the impact of elderly OSA and its related diseases on cognitive impairment and treatment methods has gradually attracted the attention of researchers. This review summarizes and analyzes how elderly OSA patients exacerbate the impact of Alzheimer disease, Parkinson syndrome, depression, and anxiety on cognitive impairment, as well as their treatment plans. It explores the connection between elderly OSA and cognitive impairment from the perspectives of mechanism and clinical diagnosis and treatment, providing a new reference plan for improving the treatment effects and quality of life of elderly OSA patients with cognitive impairment.

[Key words] Obstructive sleep apnea; Alzheimer disease; Parkinson disease; Depression; Anxiety

收稿日期: 2025-02-17 修回日期: 2025-03-26 录用日期: 2025-03-26

* 吉林省中青年科技创新创业卓越人才 (团队) 项目 (创新类) (20230508068RC)

** 通信作者: 滕博, 电子邮箱 tengbo@jlu.edu.cn

阻塞性睡眠呼吸暂停 (Obstructive sleep apnea, OSA) 是一种睡眠呼吸障碍, 其特征是上气道反复发生阻塞, 导致血氧饱和度下降并伴有夜间觉醒。长期的睡眠呼吸暂停会对健康产生不利影响, 例如睡眠模式紊乱、心脑血管血流量异常、神经认知功能障碍和白天嗜睡的风险增加^[1]。老年患者由于睡眠节律等多种因素影响, 往往 OSA 症状会表现得并不明显, 常常被忽略^[2]。然而随着患病时间延长和程度加重, 若不及时干预, 会对老年患者的生活造成极大的影响。

有研究表明, 睡眠呼吸暂停会加速老年认知能力的下降^[3]。OSA 是轻度认知功能障碍和痴呆发展的重要危险因素^[4]。在相关的研究中, 指出了 OSA 引起认知功能障碍的两种原因: ①可能由于 OSA 引起的白天嗜睡, 造成患者出现注意力、记忆和执行功能受损^[5]; ②OSA 患者睡眠期间出现间歇性缺氧, 诱导大脑血流量减少、神经炎症与氧化应激, 从而导致记忆力、认知功能障碍^[6-7]。通过构建多基因遗传风险评估模型, OSA 合并轻度认知功能障碍的老年患者的遗传风险较高, 更容易进展为阿尔茨海默病 (Alzheimer disease, AD)^[8]。轻度认知功能障碍的 OSA 患者体内, AD 生物标志物脑脊液 (Cerebrospinal fluid, CSF) A β 42 水平降低, tau 蛋白水平升高, 具有 OSA 遗传易感性的个体更容易发展为 AD^[8]。OSA 会引起 AD 标志物升高, 患者更易出现认知功能障碍, 因此, 深入研究 OSA 与 AD 引起认知功能障碍的相关机制, 可以为这类患者提供更好的诊疗和预后方案。

帕金森综合征 (Parkinson disease, PD) 作为神经退行性疾病, 其非运动症状 (包括睡眠障碍和认知功能障碍) 在临床研究中越来越受到关注^[9]。OSA 老年患者认知功能的下降主要与慢性间歇性缺氧和睡眠碎片化有关, 而合并 PD 的 OSA 患者的进行性运动功能障碍也可能导致更严重的上气道阻塞^[10]。

OSA 导致的睡眠碎片化、睡眠结构改变都可能导致抑郁、焦虑等情绪障碍的发生^[11]。而慢性间歇性缺氧是焦虑、抑郁的独立相关因素, 中重度 OSA 患者往往表现出认知功能障碍和焦虑、抑郁情绪, 焦虑与 OSA 合并可能会加剧认知功能的下降^[12]。

本文总结分析 OSA 老年患者对 AD、PD、抑郁与焦虑的认知功能障碍的研究, 探讨 OSA 与相关疾病相互关联的病理生理机制, 立足于老年人的特殊群体, 从发病机制方面深入了解 OSA 对老年认知功能的影响, 并根据现有研究提供有价值的诊疗方案。

1 OSA 与 AD

AD 是老年人产生认知功能障碍的主要原因, 由于其复杂的机制和发病模式, AD 对患者及家属

的生活都产生巨大的影响。由此可见, AD 的防治工作兼具艰巨性与挑战性, 而以 OSA 为典型代表的睡眠呼吸疾病已被证实为 AD 的潜在危险因素^[13-14]。因此, 围绕 OSA、AD 与认知功能障碍三者关联展开探讨的重要性正逐步受到学界关注。

OSA 引起的氧化应激及神经炎症可导致神经退行性病变, 在 OSA 老年患者血清中, AD 相关的生物标志物 A β 和 tau 相关补体蛋白明显升高并产生级联炎症反应^[15]。缺氧可以激活 M1 小胶质细胞, 分泌趋化因子和促炎细胞因子, 引起神经炎症, 进一步加快 AD 的临床进展。缺氧诱导因子 HIF-1 α 与 BACE1 的启动子区结合并激活 BACE1 转录, 从而使 A β 水平升高^[16]。另一项研究表明, 缺氧通过诱导丙酮酸激酶 M2 的表达促进 γ -分泌酶活性, 使 A β 的水平升高, 患者出现记忆障碍^[17]。同时, 在间歇性缺氧的过程中, OSA 老年患者的大脑会出现脑血管失调、脑微血管闭塞、局部缺血、A β 慢性升高和神经元碎片化, 为小胶质细胞对各种激活剂的慢性纵向启动提供环境^[18]。

在老年患者中, 有多项研究表明 OSA 与 AD 之间存在病理学关联。AD 的病理学特点为大脑内出现神经元外淀粉样蛋白斑块 (由异常 β -淀粉样蛋白 A β 组成) 和神经元内神经原纤维缠结 (以 tau 蛋白错误折叠为特征)^[19]。载脂蛋白 E4 (Apolipoprotein E4, APOE4) 是 AD 最重要的遗传危险因素之一, APOE4 阳性的 AD 患者睡眠效率、睡眠潜伏期与睡眠觉醒较基线显著恶化; 与没有睡眠障碍的 APOE4 携带者相比, 有睡眠障碍的 APOE4 携带者患 AD 的风险增加, 睡眠障碍是认知功能加速下降的重要因素^[20]。间歇性缺氧可影响 CSF 内 AD 生物标志物的变化, 比较 OSA 老年患者与非 OSA 老年患者的 CSF AD 标志物, OSA 患者的 CSF A β 42 水平低于对照组, 部分患者的 p-tau CSF 和 t-tau CSF 高于正常水平; 纵向分析接受了 12 个月持续气道正压通气 (Continuous positive airway pressure, CPAP) 治疗的 OSA 患者, 患者的注意力水平升高, 正电子发射计算机断层显像-X 线计算机断层扫描显示患者在左右额叶和顶叶的葡萄糖摄取量增高^[21]。OSA 老年患者中 CSF 标志物的改变可能促进 AD 的发展, CPAP 治疗的 OSA 患者可以减缓 OSA 脑部病变发展为 AD 的进程, OSA 有增加临床前 AD 风险的可能^[21]。

除了针对机制的研究, 通过形态学测量大脑的结构和功能也可以帮助建立 OSA 和 AD 之间的联系。Baril 等^[22] 通过弥散张量成像 (Diffusion tensor imaging, DTI) 分析 OSA 患者大脑白质水弥散特性, 发现轻度 OSA 个体在白质中心的投射、关联和连合纤维扩散率较低, 这与 AD 和轻度认知功能障碍的检查结果相同。在生理与神经影像学方法的介入下, OSA 患者的大脑核磁共振成像显示双侧海马体、额上回和右侧小脑后叶神经元活动降低和

局部连接减弱, 主要影响患者的记忆、注意力和认知功能^[23]。在一项研究中, 轻度认知功能障碍的老年患者大脑内双侧海马体 CA1 和齿状回区域体积减小, 可能与快速眼动 (Rapid eye movement, REM) 睡眠期间的间歇性缺氧有关^[24]。在影像学 and 形态学的帮助下, 研究人员能更加深入地了解 OSA 患者海马体白质和灰质结构变化带来的影响, 为老年 OSA 与 AD 之间的影像学关联提供依据。

2 OSA 与 PD

PD 的非运动症状被认为是导致残疾的重要因素, 其中, 认知功能障碍最为常见^[10,25]。在老年人中, OSA 可能与 PD 存在双向关联, 围绕两者作用机制的系统解析与针对性治疗方案的优化构建, 已成为当前该领域的核心关注焦点与重点探索方向^[26]。

OSA 引起的间歇性缺氧在 PD 中的作用仍不确定。但经过多年研究, 间歇性缺氧与脑血流变化相关^[27-28]。重度 OSA 患者在睡眠紊乱时脑血流速度和血管顺应性显著降低, 大脑的调节功能无法满足压力的快速变化, OSA 引起的间歇性缺氧将导致大脑灌注减少^[29-30]。此外, 有研究表明 OSA 患者通过体内 TAR DNA 结合蛋白 43 上调引起神经细胞炎症和氧化应激, 并引起认知功能障碍^[31]。在小鼠模型中慢性间歇性缺氧将导致海马敏感性升高, 神经元和脑细胞的新陈代谢和功能受到影响, 导致学习和记忆等高级认知功能受损^[32]。有研究表明, 认知功能障碍的 PD 患者在正电子发射断层显像中表现出海马体、右侧内嗅皮质、左侧杏仁核等区域脑灌注不足, 而 PD 纹状体多巴胺能神经元变性则随灌注不足和大脑萎缩进行性加重^[33-34]。随着年龄的增加, OSA 患者的脑灌注降低、氧化应激、自主神经功能障碍、脑实质改变等都将对已经出现神经退行性病变的患者产生认知功能的影响^[35]。因此, OSA 可能是 PD 老年患者认知功能下降的危险性因素。

在 OSA 合并 PD 患者中, PD 相关的上气道功能障碍、气道肌张力障碍或喉咽运动功能障碍会进一步诱发 OSA^[36-37]。有报道称, PD 合并 OSA 的患者服用长效左旋多巴可改善睡眠中周期性肢体运动, 提高睡眠质量^[38]。对清醒期间的 PD 患者进行肺功能测定, 部分患者出现上气道阻塞, 这与 PD 引起的肌肉强直和运动功能减退有关^[39]。此外, OSA 合并 PD 的老年患者更容易产生认知功能下降和情绪障碍^[40]。在一项为期 12 个月的研究中, CPAP 治疗的 OSA 合并 PD 患者非运动症状和整体认知功能逐渐改善, OSA 老年患者与 PD 导致认知功能障碍的机制较为复杂, 仍需样本更大、随访时间更长的队列研究深入讨论患者年龄与认知功能之间的关联^[41]。

3 OSA 与抑郁、焦虑

抑郁症是影响人类精神心理健康的主要疾病

之一, OSA 老年患者患焦虑、抑郁等合并症的风险逐渐增高。在男性中, 这种患病率呈倒 U 形, 在 55~74 岁之间处于平台期; 而女性患病率则随年龄而升高, 这与更年期相关激素的减少有关^[42]。有研究表明, CPAP 充分治疗 OSA 可改善抑郁和神经认知功能, 因此探讨 OSA 合并抑郁与认知功能障碍之间的关系十分重要^[12]。本研究团队从 OSA 引起的脑血流量低灌注和睡眠特点两方面阐述了老年人群中 OSA、抑郁与认知功能障碍之间的关系, 老年 OSA 诱发的睡眠觉醒和间歇性低氧血症会导致睡眠碎片化, 影响睡眠结构, 进而影响大脑的情感和认知功能^[43]。

OSA 老年患者出现抑郁或焦虑等心理症状的概率较高, 如果不及及时治疗, OSA 合并抑郁症等精神疾病的风险将不断提高, 严重影响患者的认知功能^[44]。抑郁产生的原因有多种假说, 在“血管性抑郁”假说中, 由于缺氧导致的脑灌注和自身血流量调节不足, 使部分脑区和白质病变, 从而产生情绪调节障碍, 导致抑郁症的发生^[45]。OSA 引起的脑部区域损伤可能与抑郁的发生有关。中重度 OSA 患者由于上气道塌陷和间歇性缺氧, 导致脑灌注降低, 而额叶、基底神经节、海马等大脑组织容易因长期缺氧而产生损伤^[11,46]。这将损害患者的空间感知与学习记忆能力, 并削弱海马 CA1 区域的突触可塑性, 导致海马原有的神经元活动中断, 损害患者的认知功能^[47]。

老年人的睡眠通常表现为夜间觉醒时间延长, 唤醒指数逐渐升高; 在多导睡眠监测 (Polysomnography, PSG) 则表现为 REM 睡眠碎片化、慢波活动减少和额叶部非快速眼动 (Non-rapid eye movement, NREM) 睡眠期间皮层慢振荡与睡眠纺锤波之间的定时交互耦合精确度失调, OSA 老年患者的睡眠模式与衰老引起的大脑灰质萎缩共同影响海马体的记忆巩固和认知功能^[48-50]。由于 OSA 患者上气道塌陷, 对低氧血症和高碳酸血症的反应性下降导致 REM 睡眠期间呼吸事件延长, 氧饱和度下降幅度更明显^[51]。同样, 抑郁症患者的脑电图主要表现为 REM 睡眠潜伏期的减少, REM 睡眠时间和密度的增加, 以及 NREM 睡眠的减少^[52]。OSA 合并抑郁症的患者可能受到间歇性缺氧的影响而病情恶化, 出现情绪障碍、注意力不集中等症状, 对患者的认知功能产生不利影响。

有研究表明, 老年 OSA 合并重度抑郁症的风险远高于一般人群^[53]。在小鼠模型中, 暴露于慢性间歇性缺氧 16 周的小鼠产生了记忆和认知功能障碍, 表现为记忆缺陷和焦虑样行为^[54]。在一项大样本横断面研究中, 老年人易产生焦虑症状, 而焦虑患者表现出睡眠时间缩短、睡眠效率降低和患 OSA 风险较高^[55]。OSA 与焦虑的神经生理学基础仍待进一步研究, 5-羟色胺 (5-hydroxytryptamine, 5-HT) 调节上气道神经肌肉张力, OSA 老年患者体内 5-HT

含量降低, 患者出现抑郁和认知功能下降的风险显著升高^[56]。另外, 长期暴露于慢性间歇性缺氧的大鼠表现出焦虑样行为, 这一发现为在神经系统范畴内系统地研究 OSA、焦虑情绪与认知功能的相互影响提供了支撑^[57]。在临床治疗中, 有情绪障碍的 OSA 患者表现出更差的依从性, 不利于疾病的控制和预后。深入理解 OSA 合并焦虑、抑郁对认知功能的影响, 为老年 OSA 合并认知功能障碍的患者提供合理的诊疗基础。

4 OSA 的治疗

目前, CPAP 已成为中至重度 OSA 的一线治疗。CPAP 的使用可改善白天嗜睡、焦虑和抑郁症状, 并降低医疗保健成本, 也可以与其他治疗方式合并使用, 增加患者的依从性^[58]。CPAP 疗法在 OSA 诱导的认知功能障碍中的研究结果不尽相同。在一项样本分析中, CPAP 可缓解 OSA 引起的大脑衰老, 并改善 OSA 所致的脑部结构和功能影响^[59]。对 OSA 患者使用 DTI 观察 CPAP 治疗前后的脑白质情况, 研究发现治疗 3 个月后胼胝体、脑干、双侧内囊、边缘结构的部分各向异性指数值 (Fractional anisotropy, FA) 降低幅度减小; 较高的 FA 与大脑完整性和更好的认知功能相关, 由于样本较小和研究的局限性, 该研究仅能初步判断 CPAP 疗法可以改善 OSA 大脑白质水平的神经结构损伤^[60]。而在另一项研究中, 研究人员通过分析 OSA 老年患者夜间 PSG 图像特征, 发现 CPAP 治疗逆转了慢频脑电波活动并使其正常化, 但对 CPAP 疗法认知功能的影响并不显著^[61]。在一项荟萃分析中, CPAP 治疗可增加患者认知灵活性, 但对执行功能、信息处理速度、记忆等认知功能无明显改善^[62]。综上所述, CPAP 疗法改善 OSA 老年患者认知水平的程度还有待进一步研究。

5 小结

OSA 是一种长期慢性疾病, 通过慢性间歇性缺氧、睡眠碎片化、神经炎症、脑血管灌注变化等机制降低老年人的认知功能。本篇综述聚焦于 OSA 老年患者与 AD、PD 及抑郁和焦虑对认知功能障碍的影响, 并对临床中应用于老年 OSA 的治疗效果进行了分析和评价。从发病机制和临床诊疗的角度探讨老年 OSA 与认知功能障碍之间的联系, 为提高 OSA 老年患者的治疗效果提供了新的参考方案。

参考文献

- [1] Błaszczyk B, Waliszewska-Prosoł M, Więckiewicz M, et al. Sleep bruxism (SB) may be not associated with obstructive sleep apnea (OSA): a comprehensive assessment employing a systematic review and meta-analysis [J]. *Sleep Med Rev*, 2024,78:101994.
- [2] Monti A, Doulazmi M, Nguyen-Michel V H, et al. Clinical characteristics of sleep apnea in middle-old and oldest-old inpatients: symptoms and comorbidities [J]. *Sleep Med*, 2021,82:179-185.
- [3] Marchi N A, Berger M, Solelhac G, et al. Obstructive sleep apnea and cognitive functioning in the older general population: the moderating effect of age, sex, ApoE4, and obesity [J]. *J Sleep Res*, 2024,33(1):e13938.
- [4] Marchi N A, Solelhac G, Berger M, et al. Obstructive sleep apnoea and 5-year cognitive decline in the elderly [J]. *Eur Respir J*, 2023,61(4):2201621.
- [5] Lal C, Weaver T E, Bae C J, et al. Excessive daytime sleepiness in obstructive sleep apnea. Mechanisms and clinical management [J]. *Ann Am Thorac Soc*, 2021, 18(5): 757-768.
- [6] Yan X, Liu W, Li D, et al. Decreased memory-related regional cerebral perfusion in severe obstructive sleep apnea with a mild cognitive impairment during wakefulness [J]. *Nat Sci Sleep*, 2024,16:1869-1880.
- [7] Meliante P G, Zoccali F, Cascone F, et al. Molecular pathology, oxidative stress, and biomarkers in obstructive sleep apnea [J]. *Int J Mol Sci*, 2023,24(6):5478.
- [8] Liang J, Hussainy S, Lee S M, et al. Association of polygenic risk score for 5 diseases with alzheimer disease progression, biomarkers, and amyloid deposition [J]. *Neurology*, 2025,104(4):e210250.
- [9] Lajoie A C, Gu Y, Lim A, et al. Adherence to continuous positive airway pressure for the treatment of obstructive sleep apnea in neurodegenerative diseases: a systematic review [J]. *Sleep Med Rev*, 2023,71:101836.
- [10] Mery V P, Gros P, Lafontaine A L, et al. Reduced cognitive function in patients with Parkinson disease and obstructive sleep apnea [J]. *Neurology*, 2017, 88(12): 1120-1128.
- [11] Gabryelska A, Turkiewicz S, Kaczmarski P, et al. Circadian clock dysregulation: a potential mechanism of depression in obstructive sleep apnea patients [J]. *Transl Psychiatry*, 2024,14(1):423.
- [12] Hong Y, Pei C, Hao L, et al. The study of the relationship between moderate to severe sleep obstructive apnea and cognitive impairment, anxiety, and depression [J]. *Front Neurol*, 2024,15:1363005.
- [13] Veitch D P, Weiner M W, Aisen P S, et al. Understanding disease progression and improving Alzheimer's disease clinical trials: recent highlights from the Alzheimer's disease neuroimaging initiative [J]. *Alzheimers Dement*, 2019,15(1):106-152.
- [14] Liguori C, Maestri M, Spanetta M, et al. Sleep-disordered breathing and the risk of Alzheimer's disease [J]. *Sleep Med Rev*, 2021,55:101375.
- [15] Li M, Sun C, Xue S, et al. Complement protein levels in serum astrocyte-derived exosomes are associated with cognitive impairment in obstructive sleep apnea [J]. *J Clin Sleep Med*, 2023,19(4):727-739.
- [16] Liu G, Yang C, Wang X, et al. Oxygen metabolism abnormality and Alzheimer's disease: an update [J]. *Redox Biol*, 2023,68:102955.
- [17] Han J, Hyun J, Park J, et al. Aberrant role of pyruvate

- kinase M2 in the regulation of gamma-secretase and memory deficits in Alzheimer's disease[J]. *Cell Rep*, 2021, 37(10):110102.
- [18] Wang C, Zong S, Cui X, et al. The effects of microglia-associated neuroinflammation on Alzheimer's disease[J]. *Front Immunol*, 2023, 14:1117172.
- [19] Graff-Radford J, Yong K, Apostolova L G, et al. New insights into atypical Alzheimer's disease in the era of biomarkers[J]. *Lancet Neurol*, 2021, 20(3):222-234.
- [20] Wei W, Wang K, Shi J, et al. The relationship between sleep disturbance and apolipoprotein E ε4 in adults with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease dementia: an integrative review[J]. *Biol Res Nurs*, 2022, 24(3):327-337.
- [21] Fernandes M, Mari L, Chiaravalloti A, et al. 18F-FDG PET, cognitive functioning, and CSF biomarkers in patients with obstructive sleep apnoea before and after continuous positive airway pressure treatment[J]. *J Neurol*, 2022, 269(10):5356-5367.
- [22] Baril A A, Gagnon K, Descoteaux M, et al. Cerebral white matter diffusion properties and free-water with obstructive sleep apnea severity in older adults[J]. *Hum Brain Mapp*, 2020, 41(10):2686-2701.
- [23] Wu K, Gan Q, Pi Y, et al. Obstructive sleep apnea and structural and functional brain alterations: a brain-wide investigation from clinical association to genetic causality[J]. *BMC Med*, 2025, 23(1):42.
- [24] Lam A, D'Rozario A L, Palmer J R, et al. Hypoxemia during rapid eye movement sleep mediates memory impairment in older adults at risk for dementia via CA1 hippocampal volume loss[J]. *Eur J Neurol*, 2024, 31(12):e16491.
- [25] Bloem B R, Okun M S, Klein C. Parkinson's disease[J]. *Lancet*, 2021, 397(10291):2284-2303.
- [26] Jeon S H, Hwang Y S, Oh S Y, et al. Bidirectional association between Parkinson's disease and obstructive sleep apnea: a cohort study[J]. *J Clin Sleep Med*, 2023, 19(9):1615-1623.
- [27] Yang T C, Chen Y C, Tantoh D M, et al. Obstructive sleep apnea and genotype rs6843082 as a risk factor for cerebrovascular accident[J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1):25041.
- [28] Das P, Wang Y, Angom R S, et al. Changes in plasma concentrations of novel vascular and inflammatory biomarkers in obstructive sleep apnea patients pre- and post-stroke[J]. *Sleep Med*, 2024, 119:518-525.
- [29] L'Heureux F, Baril A 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.
- [30] Gregori-Pla C, Zirak P, Cotta G, et al. How does obstructive sleep apnea alter cerebral hemodynamics? [J]. *Sleep*, 2023, 46(8):1-12.
- [31] Ou Y, Shen C, Chen Z, et al. TDP43/HDAC6/Prdx1 signaling pathway participated in the cognitive impairment of obstructive sleep apnea via regulating inflammation and oxidative stress [J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 127:111350.
- [32] Zhang K, Ma D, Wu Y, et al. Impact of chronic intermittent hypoxia on cognitive function and hippocampal neurons in mice: a study of inflammatory and oxidative stress pathways [J]. *Nat Sci Sleep*, 2024, 16:2029-2043.
- [33] Chun M Y, Lee T, Kim S H, et al. Hypoperfusion in Alzheimer's disease-prone regions and dementia conversion in Parkinson's disease[J]. *Clin Nucl Med*, 2024, 49(6):521-528.
- [34] Kitazaki Y, Ikawa M, Yamaguchi T, et al. Regional cortical hypoperfusion and atrophy correlate with striatal dopaminergic loss in Parkinson's disease: a study using arterial spin labeling MR perfusion [J]. *Neuroradiology*, 2023, 65(3):569-577.
- [35] Yu Q, Hu X, Zheng T, et al. Obstructive sleep apnea in Parkinson's disease: a prevalent, clinically relevant and treatable feature[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2023, 115:105790.
- [36] Lajoie A C, Lafontaine A L, Kimoff R J, et al. Obstructive sleep apnea in neurodegenerative disorders: current evidence in support of benefit from sleep apnea treatment [J]. *J Clin Med*, 2020, 9(2):297.
- [37] Salsone M, Agosta F, Filippi M, et al. Sleep disorders and Parkinson's disease: is there a right direction? [J]. *J Neurol*, 2024, 271(10):6439-6451.
- [38] Shen Y, Shen Y, Dong Z F, et al. Obstructive sleep apnea in Parkinson's disease: a study in 239 Chinese patients[J]. *Sleep Med*, 2020, 67:237-243.
- [39] Gomes T, Benedetti A, Lafontaine A L, et al. Validation of STOP, STOP-BANG, STOP-BAG, STOP-B28, and GOAL screening tools for identification of obstructive sleep apnea in patients with Parkinson disease[J]. *J Clin Sleep Med*, 2023, 19(1):45-54.
- [40] Meira B, Fernandes M, Salavisa M, et al. Obstructive sleep apnea and other vascular risk factors' impact on non-motor symptoms in Parkinson's disease[J]. *Mov Disord Clin Pract*, 2022, 9(6):785-798.
- [41] Dijkstra F, de Volder I, Viaene M, et al. Polysomnographic predictors of sleep, motor, and cognitive dysfunction progression in Parkinson's disease[J]. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2022, 22(10):657-674.
- [42] Thompson C, Legault J, Moullec G, et al. A portrait of obstructive sleep apnea risk factors in 27, 210 middle-aged and older adults in the Canadian longitudinal study on aging[J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1):5127.
- [43] BaHammam A S, Pirzada A R, Pandi-Perumal S R. Neurocognitive, mood changes, and sleepiness in patients with REM-predominant obstructive sleep apnea [J]. *Sleep Breath*, 2023, 27(1):57-66.
- [44] Bailer M, Stein E M, Sprügel M I, et al. Portable polygraphic device (Somnocheck micro CARDIO ©) pro-

- vides accurate diagnostic information in psychiatric patients at risk for obstructive sleep apnoea: an observational cohort study[J]. *BMC Psychiatry*, 2024,24(1):607.
- [45] Jellinger K A. Pathomechanisms of vascular depression in older adults[J]. *Int J Mol Sci*, 2021,23(1):308.
- [46] Zhou Y, Jin X, Liu X, et al. Correlation between obstructive sleep apnea and hypoperfusion in patients with acute cerebral infarction [J]. *Front Neurol*, 2024, 15:1363053.
- [47] Prabhakar N R, Peng Y J, Nanduri J. Hypoxia-inducible factors and obstructive sleep apnea [J]. *J Clin Invest*, 2020,130(10):5042–5051.
- [48] van de Langenberg S, Kocavska D, Luik A I. The multidimensionality of sleep in population-based samples: a narrative review[J]. *J Sleep Res*, 2022,31(4):e13608.
- [49] Campos-Beltrán D, Marshall L. Changes in sleep EEG with aging in humans and rodents [J]. *Pflugers Arch*, 2021,473(5):841–851.
- [50] Muehlroth B E, Sander M C, Fandakova Y, et al. Memory quality modulates the effect of aging on memory consolidation during sleep: reduced maintenance but intact gain[J]. *Neuroimage*, 2020,209:116490.
- [51] Bonsignore M R, Mazzuca E, Baiamonte P, et al. REM sleep obstructive sleep apnoea [J]. *Eur Respir Rev*, 2024,33(171):230166.
- [52] Zhang Q, Tong M, Ji Y, et al. The impact of sleep disturbances on treatment efficacy and prognosis in patients with depressive and anxiety disorders[J]. *Front Psychiatry*, 2024,15:1432538.
- [53] Lin F, Deng Y, Xiao L, et al. Genetic overlap between major depressive disorder and obstructive sleep apnea [J]. *Front Psychiatry*, 2024,15:1464396.
- [54] Badran M, Puech C, Barrow M B, et al. Solriamfetol enhances wakefulness and improves cognition and anxiety in a murine model of OSA [J]. *Sleep Med*, 2023,107:89–99.
- [55] Serdari A, Manolis A, Tsiptsios D, et al. Insight into the relationship between sleep characteristics and anxiety: a cross-sectional study in indigenous and minority populations in northeastern Greece [J]. *Psychiatry Res*, 2020, 292:113361.
- [56] Witkowska A, Jaromirska J, Gabryelska A, et al. Obstructive sleep apnea and serotonergic signalling pathway: pathomechanism and therapeutic potential [J]. *Int J Mol Sci*, 2024,25(17):9427.
- [57] Tang H, Shen H, Ji Z, et al. Long-term intermittent hypoxia induces anxiety-like behavior and affects expression of orexin and its receptors differently in the mouse brain [J]. *Sleep Biol Rhythms*, 2023,21(4):439–446.
- [58] Oliver C, Li H, Biswas B, et al. A systematic review on adherence to continuous positive airway pressure (CPAP) treatment for obstructive sleep apnoea (OSA) in individuals with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease dementia [J]. *Sleep Med Rev*, 2024,73:101869.
- [59] Yook S, Park H R, Joo E Y, et al. Predicting the impact of CPAP on brain health: a study using the sleep EEG-derived brain age index [J]. *Ann Clin Transl Neurol*, 2024, 11(5):1172–1183.
- [60] Salsone M, Caligiuri M E, Castronovo V, et al. Microstructural changes in normal-appearing white matter in male sleep apnea patients are reversible after treatment: a pilot study [J]. *J Neurosci Res*, 2021, 99(10):2646–2656.
- [61] Wang J, Xu J, Liu S, et al. Electroencephalographic activity and cognitive function in middle-aged patients with obstructive sleep apnea before and after continuous positive airway pressure treatment [J]. *Nat Sci Sleep*, 2021, 13:1495–1506.
- [62] Durtette A, Dargent B, Gierski F, et al. Impact of continuous positive airway pressure on cognitive functions in adult patients with obstructive sleep apnea: a systematic review and meta-analysis [J]. *Sleep Med*, 2024,123:7–21.