

高原认知障碍研究进展

柏超^{1,2}综述, 吉维忠²审校

摘要: 高原环境因其独特的低氧和低气压等特征,对人体的生理和心理功能有着显著的影响。近年来,关于高原环境对认知功能的影响及其机制的研究取得了重要进展。本文综述了高原认知障碍的流行病学、对认知功能的影响、病理生理机制、预防和治疗措施。这些研究对于制定有效的预防和干预措施具有重要意义。

关键词: 高原; 认知障碍; 低氧; 预防; 治疗

中图分类号: R749.1

文献标识码: A

Research advances in cognitive impairment at high altitude BAI Chao, JI Weizhong. (Graduate School of Qinghai University, Xining 810016, China)

Abstract: The plateau environment has a significant impact on the physiological and psychological functions of the human body due to its unique characteristics such as low oxygen and low air pressure. In recent years, important progress has been made in the research on the impact of plateau environment on cognitive function and its mechanisms. This article reviews the epidemiology of cognitive impairment at high altitude, its impact on cognitive function, pathophysiological mechanisms, and preventive and treatment measures, which has important significance for the development of effective preventive and intervention measures.

Key words: High altitude; Cognitive impairment; Low oxygen; Prevention; Treatment

近年来,随着越来越多的人迁移到高海拔地区工作和生活,高原环境对认知功能的影响引起了广泛关注。高原认知障碍不仅影响个体的生活质量和工作效率,还对社会经济发展产生潜在影响。因此,研究高原环境对认知功能的影响及其机制,具有重要的科学和实际意义。本文综述了高原认知障碍的流行病学、对认知功能的影响、病理生理机制、预防和治疗措施。本研究旨在为高原认知障碍的预防和干预提供理论依据和实践指导。

1 高原认知障碍的流行病学研究

认知障碍的发病率和流行情况因地区和人群的不同而有所差异^[1]。研究表明,长期居住在高原地区的人群中,认知障碍的发病率显著高于平原地区^[2]。以青藏高原为例,该地区的认知障碍发病率在5%~20%之间波动,结果取决于不同地区的海拔、气候以及人群的适应能力^[3]。高海拔环境中的低氧状态被认为是认知障碍的重要诱因^[4]。高海拔缺氧和氧气供应不足可能导致神经元功能受损,从而影响认知能力^[5]。相关研究显示,随着海拔高度的上升,认知障碍的风险将大大增加^[2]。

在高原地区长期生活的人群中,尤其是老年人和高原适应能力较弱的个体,认知障碍的发生率更为显著^[2]。不同人群的发病特点也展现出明显差异。普遍来看,女性比男性有更高的患病比例,这种现象或许与女性特有的生理构造、荷尔蒙含量以及精神层面的因素相关联^[6]。此外,年龄也是一个重要的影响因素,年龄越大,认知障碍的风险增加。例如,60岁以上人群的发病率可以高达30%,在高原地区,年轻人由于较强的适应能力,相对较少出现认知

障碍,但随着年龄的增长,发病率逐渐上升^[7]。此外,特定职业群体如军人、登山者和高原工作者也显示出较高的认知障碍发病率。这些人群常常面临更为严峻的高原环境,缺乏长期适应的时间和条件,使得他们在认知功能方面受到更大挑战。目前关于高原认知障碍的流行病学数据较为缺乏,不同的研究方法和标准导致结果存在差异和不可比性。

2 高海拔低氧暴露对认知功能的影响

2.1 急进高海拔环境暴露对认知功能的影响

急进高海拔环境暴露是指暴露时间<7 d^[8-10],如果处于该环境<7 d,人体会出现认知能力下降,特别是超越3 000 m高度时更为显著。这时,人们会发现记忆力衰减,运动技能下滑,以及反应速度减慢等多种症状。来自Turner等^[11]研究结果显示,如果人在氧气含量仅为10%的低氧气体混合环境(相当于6 096 m的海拔)中待上90 min,会显著感受到集中注意力困难、任务执行难度加重和整体认知能力的下降。同样,另一项在4 500 m高度低氧环境下进行的常压模拟试验发现,在24 h的暴露过程中,实验参与者在注意力、视觉处理、工作记忆和执行任务的能力上都出现了重大下降,同时,这种情况还伴随有明显

收稿日期:2024-09-20;修订日期:2024-11-19

基金项目:科技成果转化专项项目(2023-SF-107)

作者单位:(1. 青海大学研究生院,青海 西宁 810016;2. 青海省人民医院,青海 西宁 810007)

通信作者:吉维忠,E-mail:18309712362@163.com

的抑郁表现、焦虑情绪的恶化和睡眠质量的降低^[12]。Rimoldi 等^[13]研究者观察到,儿童即便是在 3 450 m 的高海拔地区短暂逗留几小时,也会对他们的执行能力、记忆以及信息处理能力产生显著的负面影响。然而 Caldwell 等^[14]的研究则指出,短至 30 min 的急性缺氧暴露会影响个体的反应时效,但对复杂认知任务的影响则不明显。广泛的研究结果表明,迅速受到低氧影响时,导致认知障碍的起始海拔常在 3 000 m 以上,主要症状包括注意力下降、执行功能弱化和记忆减退,而暴露时间的延长会加剧认知功能的损害,影响范围更广。不同人对低氧引起的认知损害的敏感程度也存在个体差异。

2.2 长期高海拔环境暴露对认知功能的影响

长期高海拔环境暴露是指暴露时间>180 d^[8-10],但是相比较于短期暴露,长期暴露对人的认知功能损害更大。长期暴露于高海拔低氧环境会损害认知功能,表现为意志控制、注意力和记忆的下降^[15]。经过一番对常住及短暂居住在海拔较高地带的少年儿童的比较性研究表明,持续接触高海拔环境对智力的负面效应更加突出,它不仅会明显削弱孩子们的执行功能和记忆力,同时对其学习力也有损害作用^[13]。一般而言,认知功能的变化呈现出先下降后适度上升的趋势,然而,随着高原暴露时间的延长,认知功能最终会再次下降并维持在损伤状态。长期处于高海拔环境中的个体,其反应时间、深度知觉、操作灵巧性和注意力等方面的损害表现得尤为明显^[16]。经过比较性分析,马海林等^[17]对生活在 3 680 m 海拔高度的人群与低海拔居民进行了并行观察,研究发现,高海拔居民在专注力、记忆力和反应能力等诸多方面均表现出下降趋势。Das 等^[18]的研究观察到,原先在低海拔地区具有正常社交能力的居民,在迁移到海拔 4 500~4 800 m 的高原地带居住 8~12 个月后,虽然他们已经在生理上适应了高原环境,但比起海平面的健康人群,出现忧郁、漠不关心和情绪失调等现象的次数明显增多,尤其是在缺乏多样性和社交机会的单一高原环境中。事件相关电位(ERP),这种能够通过头皮表面探测大脑放电活动的神经监测技术,通过累积平均的方法能够反映出认知过程中大脑神经电生理的动态。Ma 等^[19]通过对 ERP 监测数据进行了持续追踪,发现在高海拔低氧环境下居住长达 3 年的居民,其冲突控制能力发生变化以及集中注意力的水平明显下降。因此,长期处于高海拔环境中,参与者在注意力、信息处理速度、空间感知及执行功能等方面都受到了一定程度的影响。并且这类认知功能的损害随着时间的推移而加剧。

3 高原认知障碍的病理生理机制

目前对高海拔低氧环境暴露导致认知功能损害的机制研究仍不明确^[20-21],高海拔暴露下认知功能

障碍的发生可能与氧化应激反应的出现、神经递质的产生、缺氧诱导因子受累和炎症反应密切相关^[3]。

3.1 高原认知障碍与氧化应激反应

在人体内,如果活性氧(reactive oxygen species, ROS)与抗氧化物之间的均衡状态失衡,氧化应激便会随之产生。在此状态下,ROS 得以在体内堆积,继而对 DNA、蛋白质和细胞器等结构发起攻击,这将导致细胞乃至组织水平上的伤害,最终导致一系列疾病的发生^[22]。在高原,氧气浓度降低,使得细胞的能量代谢受阻,导致线粒体功能受损。线粒体是细胞产能的核心部位,一旦功能失常,就会促使更多活性氧种类(ROS)的形成,且其消除的速度远不足以跟上生成的快速,如此过剩的 ROS 有能力侵袭细胞、组织甚至器官,引发氧化应激反应,特别是在海马区,ROS 的累积直接对神经元形成伤害,进而导致神经细胞死亡,并影响认知功能^[23]。对于高海拔环境下的氧化应激问题的研究显示,ROS 的浓度与海拔高度的增加速率、所处的海拔高度以及暴露时长均有一定联系^[24]。还有研究指出,在 9 km 高空中暴露 24 h 的大鼠,其血液中的 SOD 和 GPX 含量降低,而 MDA 含量则明显上升^[25]。这说明高海拔下和较长时间的暴露会使机体在短时间内产生大量 ROS,从而触发氧化应激反应,继而造成海马区神经元的损伤和认知能力的下降。

3.2 高原认知障碍与神经递质

在高原环境下暴露所引起的记忆损伤中,神经递质扮演着关键角色。在神经传导物质体系中占据着至关重要地位的谷氨酸,是一类激活性氨基酸,它不仅涉及神经激动消息的传递和学习记忆的形成过程,还与许多神经相关疾病密切相关。这种物质浓度的波动可能会对神经元产生作用,有可能使神经元受到损伤。当处于氧气稀薄的高海拔地区时,突触前膜释放的兴奋性氨基酸递质增加,同时再吸收功能受损,导致体内这些递质浓度升高。这种变化扰乱了神经突触的正常运作,还间接影响到兴奋性与抑制性神经元的功能。Ji 等^[26]研究者发现在低氧条件下,抑制性突触的活动增加,细胞膜的活性度增强,发生去极化,因此在突触间隙释放大量谷氨酸神经递质,进一步加剧了对神经元的损害。这一系列的反应被视为兴奋性氨基酸神经递质释放过程的关键环节^[26]。以同样的逻辑,乙酰胆碱也是一种极其重要的中枢神经递质,它参与了多种复杂的大脑功能。Muthuraju 等^[27]模拟了不同海拔的高原气候条件下,观察到大鼠的海马体中乙酰胆碱含量降低,而乙酰胆碱酯酶的 RNA 和蛋白表达水平相应升高,这些变化与空间记忆测试的分数存在数量关联,表明随着乙酰胆碱含量减少,空间记忆能力也相应减弱。空间记忆测试的结果显示与空间记忆测试分数呈定量效应关系。这暗示了在高海拔缺氧情形下,体内

的乙酰胆碱酯酶水平呈上升趋势,而乙酰胆碱的浓度则有所下降。通过对相关性的深入探究,研究人员揭示了乙酰胆碱水平变化在长期暴露于高原环境后出现的认知功能损害中扮演了一个关键角色^[28]。

3.3 高原认知障碍与低氧诱导因子

进入高海拔地区后,身体会因缺氧环境而出现红细胞代偿性增生。在缺氧诱导的生物体代偿反应阶段,低氧诱导因子(hypoxia inducible factor, HIF)促红细胞生成素(erythropoietin, EPO)途径被激活以获得更多的氧气,从而促进肝脏和肾脏分泌大量EPO,从而增加血红蛋白的浓度和红细胞压力的体积,从而增加红细胞的数量。HIF-1 α 构成一类生成转录因子的杂合二聚体结构,包括HIF- β 亚单位和HIF- α 亚单位两部分^[29]。在缺氧过程中,HIF- α 亚基积累和核转位诱导脯氨酸-4-羟化酶(PHD)失活并促进NF- κ B的激活^[30]。NF- κ B在导致神经元损伤和反应性神经胶质增生导致学习和记忆缺陷受损的炎症反应中起关键作用^[31,32]。此外,HIF- α 可通过MAPK/P13K/Akt信号通路被自由基激活^[33]。科研发现指出,HIF-1 α 不仅能促进神经细胞执行自噬机制,还能通过HAPC的激活导致大脑损伤,这一机制进而激起大脑结构和功能的连续性改变^[34]。同时,HIF-1 α 还可增进与细胞凋亡有关的蛋白质(比如caspase-3、BaX、Bcl-2等)的激增,并通过启动HIF-1 α /血红素加氧酶-1信号通路,促使神经细胞走向死亡,从而导致海马区和大脑皮质的收缩以及心室尺寸的扩大^[35]。最近的研究结果表明,在海马区域诱导冷诱导的RNA结合蛋白(Cirbp)过表达可减轻低氧暴露诱导的小鼠海马树突状脊柱损伤和认知缺陷^[36]。

3.4 高原认知障碍与炎症反应

高原环境的低氧条件会刺激机体产生一系列炎症反应,这些反应对神经系统产生复杂影响。急性高原病的形成过程中,炎症因子扮演着关键角色。特别是在氧化应激激活的情境下,NF- κ B这一转录调控因子得以激活,进而调节诸如肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素-6、白细胞介素-1 β 等与发炎相关的分子产生。肿瘤坏死因子 α 作为极度强效的炎症因子,它对淋巴细胞和中性粒细胞造成剧烈影响,它不止增强了氧化应激反应,还触发了其他细胞因子的产生和释放,这一系列过程加重了炎症反应^[37-40]。另一方面,这些炎性介质也会激活细胞间水分通道和相关基因^[41],伤害脑部微血管的基底膜,提高血管透性,损伤血脑屏障。这样的链式反应导致血管源性脑水肿并进一步加重脑组织损伤^[42],最终可能对学习、记忆和认知功能造成负面效应。此外,炎症反应也与氧化应激密切相关。低氧环境下,氧化应激的增加可进一步促进炎症因子的释放,加重神经元的损伤。缺氧条件会加剧氧化应激反应,从而更多激发炎性介质的排放,导致神经细胞遭受更严重的

伤害。这种双向的相互作用形成了一个恶性循环,可能使高原认知障碍患者的症状更加严重。

4 高原认知障碍的防治进展

目前,针对高海拔地区的认知功能障碍的防治措施主要包括非药物策略和药物策略两种策略,前一种策略可以通过强化体质和开展适应性训练来增强机体对缺氧状态的适应能力,或使用先进的增压供氧设备以减少高海拔缺氧对认知功能的影响;而后一种策略则着重于中西医药物的治疗应用,即中药和西药治疗。

4.1 非药物策略

4.1.1 阶梯式习服与强化体质 根据Poudel等^[43]的观察,逐步提升海拔可能是预防急性高原反应的有效策略。研究表明,当人们进入高原环境后,会出现6~8 h的高原反应,这种反应与他们在睡眠中的海拔水平存在一定的关联^[44]。经过Karinen等^[45]对攀登珠穆朗玛峰的9名登山者进行研究,发现主观积极性好、心理素质强大的登山者能够展现更为稳定的情绪。因此一些机构的专家和学者对高原适应提出了建议,喜马拉雅救援协会建议每日上升不超过300 m,并在每增加600~900 m后休息1 d,以有效适应高原。荒野医学会则建议每日上升限制在500 m,并每3~4 d休息1 d,以缓解海拔上升带来的不适^[46]。运动被证明可以改善神经活动,因此,它可以改善脑血管系统和认知功能^[47]。因此在进入高原之前进行抗缺氧的适应性锻炼,诸如徒步登山、背负重物慢跑等运动可以增强心肺功能,提高缺氧适应能力。

4.1.2 新型增压补氧装置 自适应服务通气系统是一种先进的增压补氧技术,它采用多种便携式高压氧舱和自动化仪器,可以有效地帮助人体与外界空气进行交流。Heinrich等^[48]研究表明,即使在高海拔环境中,参与者的认知功能和情绪也会受到影响,但通过补充氧气和适应性伺服通气治疗,可以有效改善这种状况。具体来说,补充氧气能够提高工作记忆和情绪,而适应性伺服通气治疗则能够改善睡眠质量和减少日间嗜睡。这些结果表明,这些干预措施对于在高海拔地区工作或生活的人群具有潜在的益处。但是上述装置存在成本高,以及维护的不便,无法有效保护长期居住在高原地区人群的慢性损伤,因此需要新型的增压补氧装置。

4.1.3 其他 Zhu等^[49]研究发现采用摄入含量高的抗氧化物的平衡膳食,如新鲜的水果、蔬菜、全谷类与有益脂肪,可显著降低炎症反应、氧化应激及神经细胞的破坏,从而可以改善认知功能。由于神经元特别容易受到氧化应激的影响,因此富含 Ω -3脂肪酸的食物,如核桃,可以帮助构建和修复受损的脑细胞,补充 Ω -3脂肪酸也可能对认知表现有积极影响^[50]。另外我们都知道B族维生素在维持和改善认知功能方面的潜在作用^[51]。Yu等^[52]研究发现补充维生素

B₆、维生素 B₁₂、叶酸和胆碱能够显著改善因缺氧引起的记忆缺陷,补充 B 族维生素和胆碱可以通过上调 Ser9 磷酸化的 GSK-3 β ,降低血清中同型半胱氨酸浓度及多个与阿尔茨海默病相关的 tau 过度磷酸化。这些发现为保护认知功能免受缺氧影响提供了新思路^[52]。

依照相关媒体的报道,采取生酮饮食,对于改善神经系统相关疾患在认知和行为层面上的症状表现具有显著效果^[53]。此外,情绪也会对暴露后的认知功能产生影响。

4.2 药物策略

4.2.1 西药治疗 胆碱能系统在人的大脑学习和记忆中起着重要作用^[54]。有研究表明^[55-56]毒胆碱酯酶抑制剂如扁豆碱、加兰他敏和石杉碱甲等药物可以阻断胆碱酯酶活性来恢复乙酰胆碱水平,从而可以改善低氧暴露导致的认知障碍。Muthuraju 等^[57]采用降低氧气压强的氧舱来模拟高原的低氧环境,建立了 SD 品种大鼠的高原(低压低氧)模型,经过实验,发现使用毒扁豆碱和加兰他敏这类的胆碱酯酶抑制药物能够减轻低氧环境引起的记忆能力减退。而药物比如尼莫地平 and 伊拉地平这些钙通道拦截剂,它们能够选择性地封锁神经细胞和血管内皮细胞中的钙离子通道,从而保护神经元^[58-59]。Zhang 等^[60]发现激素类药物如黄体酮可以促进红细胞生成,从而可以减轻谷氨酸诱导的细胞毒性,从而改善低氧暴露导致的认知障碍。Vornicescu 等^[61]研究发现,在食物中加入褪黑素这种激素可以改善低氧所造成的认知障碍。再者,对神经细胞起保护作用的药物,例如乙酰左旋右碱,能够修复线粒体受损、抵御因钙离子过量而引起的兴奋毒性,从而具有改善认知障碍的作用^[62]。乙酰唑胺(acetazolamide)通常用于治疗急性高山病,该药物能够促进碳酸氢根的排出,从而增加呼吸频率,改善氧合状态。研究表明,乙酰唑胺可以在短期内改善高原人群的认知功能,并减轻高原反应的症状^[63]。

4.2.2 中药治疗 近年来,中医学的发展已经成为预防和治疗认知功能障碍的重要手段,其在动物实验中的疗效显著,但是,针对大脑认知障碍的研究仍然相当匮乏,而且药物的作用机制仍未完全清晰。目前的研究表明,补充草药能够调节神经发生并保护海马功能,从而有助于改善记忆力^[64-65]。银杏叶提取物(Egb761)具备阻止间歇性缺氧导致记忆力受损的能力^[66]。Sharma 和 Tulsawani^[67]发现,在 Morris 水迷宫测试中,灵芝可以预防暴露于低氧的大鼠因血管性脑水肿而引起的海马损伤和空间记忆障碍。黄酮素类化合物槲皮素可通过启动 PPAR- γ 共激活因子 1 α 的信号通路来提高海马区 BDNF 蛋白的生成,这有助于修复因高海拔低氧环境而导致的记忆损伤^[68]。同样,丹参酮的提取物能够减缓高海拔带来的低氧状况

中氧化应激对大鼠海马神经元的影响,保护神经细胞进而提升认知能力^[69]。人参提取物中的皂苷成分 G-Rg1 也显示了对提高小鼠在海马区电损伤后学习记忆能力的潜能,这很可能跟其对海马神经元的保护作用息息相关^[70]。虽然中医药在改善高海拔低氧引起的认知障碍方面的实验研究逐渐增多且已在临床试验中展现出治疗成效,但因缺乏足够的随机对照试验,医学证据尚显不足,因此有关其疗效的可靠性还有待于未来更深入的研究来证实。

5 结论与展望

高原低氧环境对认知功能的影响是多方面的,受限于特殊的地理气候条件,高海拔低氧环境对认知损害及其机理大都依赖于对登山者或实验室研究的分析,而且目前病理生理机制还没完全阐明,迫切需要从动物试验向人体试验转变,而且研究的热点集中于高原认知障碍的病理机制及影响因素的研究,缺乏大规模的流行病学调查数据,不能为高原认知障碍的诊疗和预防提供科学依据,需要研究者亟待解决。未来研究方向要建立一套统一的诊断方法(包括神经心理学测验、生物标志物、遗传学、影像学等技术评估),做到早期预警早期诊断早期治疗,同时对于诊断认知障碍的患者在治疗的同时,还要对高原地区人群进行长期随访,观察认知功能变化及其影响因素。在兼顾传统药治疗的同时开发新药,因地制宜地开发出新的干预措施,这对于高原环境疾病的防治具有重大意义。

利益冲突声明: 所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献声明: 柏超负责查阅文献、起草论文;吉维忠负责拟定写作思路、论文修改并最后定稿。

[参考文献]

- [1] Xu T, Bu G, Yuan L, et al. The prevalence and risk factors study of cognitive impairment: Analysis of the elderly population of Han nationality in Hunan province, China [J]. CNS Neurosci Therapeut, 2024, 30(4): e14478.
- [2] Liu S, Wang F, Zhang C, et al. Cognitive impairment and its associated factors in older adults living in high and low altitude areas: A comparative study [J]. Front Psychiat, 2022, 13: 871414.
- [3] Chen X, Zhang J, Lin Y, et al. Mechanism, prevention and treatment of cognitive impairment caused by high altitude exposure [J]. Front Physiol, 2023, 14: 1191058.
- [4] Zhang Q, Haselden WD, Charpak S, et al. Could respiration-driven blood oxygen changes modulate neural activity? [J]. Pflugers Arch, 2022, 475(1): 37-48.
- [5] Zhang J, Tang S, Chen C, et al. A bibliometric analysis of the studies in high-altitude induced sleep disturbances and cognitive impairment research [J]. Front Physiol, 2023, 14: 1133059.
- [6] Miyawaki CE, Liu M. Gender differences in cognitive impairment among the old and the oldest-old in China [J]. Geriatr Gerontol Int, 2019, 19(7): 586-592.

- [7] 郭祥星, 武 洲, 朱爱琴. 高原低氧和认知功能障碍相关性的研究进展[J]. 中华老年医学杂志, 2016, 35(4): 444-447.
- [8] Guo W, Chen G, Qin J, et al. Short-term high-altitude pre-exposure improves neurobehavioral ability[J]. *Neuroreport*, 2016, 27(6): 367-373.
- [9] Zhang G, Zhou SM, Yuan C, et al. The effects of short-term and long-term exposure to a high altitude hypoxic environment on neurobehavioral function[J]. *High Alt Med Biol*, 2013, 14(4): 338-341.
- [10] Ritschel WA, Paulos C, Arancibia A, et al. Pharmacokinetics of acetazolamide in healthy volunteers after short- and long-term exposure to high altitude[J]. *J Clin Pharmacol*, 1998, 38(6): 533-539.
- [11] Turner CE, Byblow WD, Gant N. Creatine supplementation enhances corticomotor excitability and cognitive performance during oxygen deprivation[J]. *J Neurosci*, 2015, 35(4): 1773-1780.
- [12] de Aquino Lemos V, Antunes HK M, dos Santos RV T, et al. High altitude exposure impairs sleep patterns, mood, and cognitive functions[J]. *Psychophysiology*, 2012, 49(9): 1298-1306.
- [13] Rimoldi SF, Rexhaj E, Duplain H, et al. Acute and chronic altitude-induced cognitive dysfunction in children and adolescents [J]. *J Pediatr*, 2016, 169: 238-243.
- [14] Caldwell HG, Coombs GB, Tymko MM, et al. Severity-dependent influence of isocapnic hypoxia on reaction time is independent of neurovascular coupling[J]. *Physiol Behav*, 2018, 188: 262-269.
- [15] Li Y, Wang Y. Effects of long-term exposure to high altitude hypoxia on cognitive function and its mechanism: A narrative review [J]. *Brain Sci*, 2022, 12(6): 808.
- [16] Bao HX, Chen Z, Wang DY. Cognitive function of male recruits exposed to 3700 m altitude for different periods: a comparison between 3 months and 15 months [J]. *Academic Journal of Second Military Medical University*, 2015, 36(4): 455.
- [17] 马海林, 莫 婷, 曾桐奥, 等. 长期高海拔暴露影响移居者空间工作记忆: 来自时域和频域分析的证据[J]. *生理学报*, 2020, 72(2): 181-189.
- [18] Das SK, Dhar P, Sharma VK, et al. High altitude with monotonous environment has significant impact on mood and cognitive performance of acclimatized lowlanders: Possible role of altered serum BDNF and plasma homocysteine level[J]. *J Affect Disord*, 2018, 237: 94-103.
- [19] Ma H, Wang Y, Wu J, et al. Long-term exposure to high altitude affects conflict control in the conflict-resolving stage [J]. *PLoS One*, 2015, 10(12): e0145246.
- [20] Asmaro D, Mayall J, Ferguson S. Cognition at altitude: impairment in executive and memory processes under hypoxic conditions [J]. *Aviat Space Environ Med*, 2013, 84(11): 1159-1165.
- [21] Shukitt-Hale B, Banderet LE, Lieberman HR. Elevation-dependent symptom, mood, and performance changes produced by exposure to hypobaric hypoxia[J]. *Int J Aviat Psychol*, 1998, 8(4): 319-334.
- [22] Kishi S, Nagasu H, Kidokoro K, et al. Oxidative stress and the role of redox signalling in chronic kidney disease [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2024, 20(2): 101-119.
- [23] Ataizi ZS, Ertilav K, Naziroğlu M. Mitochondrial oxidative stress-induced brain and hippocampus apoptosis decrease through modulation of caspase activity, Ca^{2+} influx and inflammatory cytokine molecular pathways in the docetaxel-treated mice by melatonin and selenium treatments[J]. *Metab Brain Dis*, 2019, 34(4): 1077-1089.
- [24] Ji W, Zhang Y, Luo J, et al. Memantine ameliorates cognitive impairment induced by exposure to chronic hypoxia environment at high altitude by inhibiting excitotoxicity[J]. *Life Sci*, 2021, 270: 119012.
- [25] Hou Y, Wang X, Chen X, et al. Establishment and evaluation of a simulated high-altitude hypoxic brain injury model in SD rats [J]. *Mol Med Rep*, 2019, 19(4): 2758-2766.
- [26] Ji W, Zhang Y, Ge RL, et al. NMDA receptor-mediated excitotoxicity is Involved in neuronal apoptosis and cognitive impairment induced by chronic hypobaric hypoxia exposure at high altitude[J]. *High Alt Med Biol*, 2021, 22(1): 45-57.
- [27] Muthuraju S, Maiti P, Solanki P, et al. Editorial Expression of Concern: Cholinesterase inhibitors ameliorate spatial learning deficits in rats following hypobaric hypoxia[J]. *Exp Brain Res*, 2023, 241(3): 937-937.
- [28] Muthuraju S, Maiti P, Pati S, et al. Role of cholinergic markers on memory function of rats exposed to hypobaric hypoxia[J]. *Eur J Pharmacol*, 2011, 672(1-3): 96-105.
- [29] Kaelin WG, Ratcliffe PJ. Oxygen sensing by metazoans: the central role of the HIF hydroxylase pathway [J]. *Mol Cell*, 2008, 30(4): 393-402.
- [30] Pan Z, Ma G, Kong L, et al. Hypoxia-inducible factor-1: regulatory mechanisms and drug development in stroke [J]. *Pharmacol Res*, 2021, 170: 105742.
- [31] Angelo MF, Aguirre A, Avilés Reyes RX, et al. The proinflammatory RAGE/NF- κ B pathway is involved in neuronal damage and reactive gliosis in a model of sleep apnea by intermittent hypoxia[J]. *PLoS One*, 2014, 9(9): e107901.
- [32] Bowser JL, Phan L H, Eltzschig HK. The hypoxia-adenosine link during intestinal inflammation [J]. *J Immunol*, 2018, 200(3): 897-907.
- [33] Movafagh S, Crook S, Vo K. Regulation of hypoxia-inducible factor-1 α by reactive oxygen species: new developments in an old debate[J]. *J Cell Biochem*, 2015, 116(5): 696-703.
- [34] Niu G, Zhu D, Zhang X, et al. Role of hypoxia-inducible factors 1 α (HIF1 α) in SH-SY5Y cell autophagy induced by oxygen-glucose deprivation[J]. *Med Sci Mon*, 2018, 24: 2758-2766.
- [35] Chen H, Wei A, He J, et al. Changes of hypoxia-inducible factor-1 signaling and the effect of cilostazol in chronic cerebral ischemia [J]. *Neural Regen Res*, 2013, 8(19): 1803-1813.
- [36] Zhou Y, Lu H, Liu Y, et al. Cirbp-PSD95 axis protects against hypobaric hypoxia-induced aberrant morphology of hippocampal dendritic spines and cognitive deficits [J]. *Mol Brain*, 2021, 14(1): 129.
- [37] Yu W, He L, Xu W, et al. How do attachment dimensions affect bereavement adjustment? A mediation model of continuing bonds [J]. *Psychiat Res*, 2016, 238: 93-99.
- [38] Ma L, Li N, Liu X, et al. Arginyl-glutamine dipeptide or docosahexaenoic acid attenuate hyperoxia-induced lung injury in neonatal mice[J]. *Nutrition*, 2012, 28(11/12): 1186-1191.
- [39] Song TT, Bi YH, Gao YQ, et al. Systemic pro-inflammatory response facilitates the development of cerebral edema during short

- hypoxia[J]. *J Neuroinflamm*, 2016, 13(1): 63.
- [40] Zullig LL, Oakes MM, McCant F, et al. Lessons learned from two randomized controlled trials: CITIES and STOP-DKD [J]. *Contemp Clin Trials Commun*, 2020, 19: 100612.
- [41] Ito H, Yamamoto N, Arima H, et al. Interleukin-1 β induces the expression of aquaporin-4 through a nuclear factor- κ B pathway in rat astrocytes[J]. *J Neurochem*, 2006, 99(1): 107-118.
- [42] Yang Y, Estrada EY, Thompson JF, et al. Matrix metalloproteinase-mediated disruption of tight junction proteins in cerebral vessels is reversed by synthetic matrix metalloproteinase inhibitor in focal ischemia in rat[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2007, 27(4): 697-709.
- [43] Poudel KM, Poudel TR, Shah N, et al. Ascent rate and the Lake Louise scoring system: An analysis of one year of emergency ward entries for high-altitude sickness at the Mustang district hospital, Nepal[J]. *PLoS One*, 2022, 17(10): e0276901.
- [44] Shroff NA, Balbin J, Shobitan O. High-altitude illness: updates in prevention, identification, and treatment [J]. *Emerg Med Pract*, 2021, 23(9): 1-24.
- [45] Karinen HM, Tuomisto MT. Performance, mood, and anxiety during a climb of mount everest [J]. *High Alt Med Biol*, 2017, 18(4): 400-410.
- [46] Zafren K. Prevention of high altitude illness[J]. *Travel Med Infect Dis*, 2014, 12(1): 29-39.
- [47] Ohline SM, Abraham WC. Environmental enrichment effects on synaptic and cellular physiology of hippocampal neurons[J]. *Neuropharmacology*, 2019, 145(Pt A): 3-12.
- [48] Heinrich EC, Djokic MA, Gilbertson D, et al. Cognitive function and mood at high altitude following acclimatization and use of supplemental oxygen and adaptive servoventilation sleep treatments [J]. *PLoS One*, 2019, 14(6): e0217089.
- [49] Zhu H, Hei B, Zhou W, et al. Association between life's essential and cognitive function among older adults in the United States [J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 19773.
- [50] Morabito R, Cordaro M. Physiological or pathological molecular alterations in brain aging[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(15): 8601.
- [51] Morris MS. The role of B vitamins in preventing and treating cognitive impairment and decline[J]. *Adv Nutr*, 2012, 3(6): 801-812.
- [52] Yu L, Chen Y, Wang W, et al. Multi-vitamin B supplementation reverses hypoxia-induced tau hyperphosphorylation and improves memory function in adult mice [J]. *J Alzheimers Dis*, 2016, 54(1): 297-306.
- [53] Hallböök T, Ji S, Maudsley S, et al. The effects of the ketogenic diet on behavior and cognition[J]. *Epilepsy Res*, 2012, 100(3): 304-309.
- [54] Brinza I, Raey MAE, El-Kashak W, et al. Sweroside ameliorated memory deficits in scopolamine-induced zebrafish (*Danio rerio*) model: involvement of cholinergic system and brain oxidative stress [J]. *Molecules*, 2022, 27(18): 5901.
- [55] Sebastian S, Nobles M, Tsisanova E, et al. The role of resistance to inhibitors of cholinesterase 8b in the control of heart rate [J]. *Physiol Genomics*, 2021, 53(4): 150-159.
- [56] Shi Q, Fu J, Ge D, et al. Huperzine A ameliorates cognitive deficits and oxidative stress in the hippocampus of rats exposed to acute hypobaric hypoxia[J]. *Neurochem Res*, 2012, 37(9): 2042-2052.
- [57] Muthuraju S, Maiti P, Solanki P, et al. Possible role of cholinesterase inhibitors on memory consolidation following hypobaric hypoxia of rats[J]. *Int J Neurosci*, 2011, 121(5): 279-288.
- [58] Shao D, Zhang J, Tang L, et al. Effects and molecular mechanism of L-Type calcium channel on fluoride-induced kidney injury [J]. *Biol Trace Elem Res*, 2020, 197(1): 213-223.
- [59] Uema S, Horita M, Takadera T. Protective effects of calcium ions via L-type calcium channels and NMDA receptors on prostaglandin E2-induced apoptosis in rat cortical cells [J]. *Mol Biol Rep*, 2021, 48(5): 4517-4525.
- [60] Zhang P, Chen JS, Li QY, et al. Neuroprotectants attenuate hypobaric hypoxia-induced brain injuries in cynomolgus monkeys [J]. *Zool Res*, 2020, 41(1): 3-19.
- [61] Vornicescu C, Boşca B, Crişan D, et al. Neuroprotective effect of melatonin in experimentally induced hypobaric hypoxia[J]. *Rom J Morphol Embryol*, 2013, 54(4): 1097-1106.
- [62] Hota KB, Hota SK, Chaurasia OP, et al. Acetyl-L-carnitine-mediated neuroprotection during hypoxia is attributed to ERK1/2-Nrf2-regulated mitochondrial biosynthesis [J]. *Hippocampus*, 2012, 22(4): 723-736.
- [63] Wang J, Ke T, Zhang X, et al. Effects of acetazolamide on cognitive performance during high-altitude exposure [J]. *Neurotoxicol Teratol*, 2013, 35: 28-33.
- [64] Iriti M, Vitalini S, Fico G, et al. Neuroprotective herbs and foods from different traditional medicines and diets [J]. *Molecules*, 2010, 15(5): 3517-3555.
- [65] Ye M, Chung HS, An YH, et al. Standardized herbal formula PM012 decreases cognitive impairment and promotes neurogenesis in the 3xTg AD mouse model of Alzheimer's disease[J]. *Mol Neurobiol*, 2016, 53(8): 5401-5412.
- [66] Wang J, Chen W, Wang Y. A ginkgo biloba extract promotes proliferation of endogenous neural stem cells in vascular dementia rats [J]. *Neural Regen Res*, 2013, 8(18): 1655-1662.
- [67] Sharma P, Tulsawani R. *Ganoderma lucidum* aqueous extract prevents hypobaric hypoxia induced memory deficit by modulating neurotransmission, neuroplasticity and maintaining redox homeostasis[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 8944.
- [68] Zhang ZA, Sun Y, Yuan Z, et al. Insight into the effects of high-altitude hypoxic exposure on learning and memory [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 4163188.
- [69] Liao YJ, Chen JM, Long JY, et al. Tanshinone IIA alleviates CCL2-Induced learning memory and cognition impairment in rats: a potential therapeutic approach for HIV-associated neurocognitive disorder[J]. *Biomed Res Int*, 2020, 2020: 2702175.
- [70] Xiang Y, Wang SH, Wang L, et al. Effects of ginsenoside Rg1 regulating wnt/ β -catenin signaling on neural stem cells to delay brain senescence[J]. *Stem Cells Int*, 2019, 2019: 5010184.

引证本文: 柏超, 吉维忠. 高原认知障碍研究进展[J]. 中风与神经疾病杂志, 2024, 41(12): 1092-1097.