

· 综述 ·

# 慢性间歇性缺氧致认知功能障碍与小胶质细胞相关性的研究进展

刘仁帅 罗澜 殷梅

650101 昆明医科大学第二附属医院神经内科

通信作者: 殷梅, Email: yinmeisl@sina.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2021.10.014

**【摘要】** 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征(OSAS)是一种常见的睡眠呼吸疾患,而慢性间歇性缺氧(CIH)是OSAS最重要的病理生理特征。近几年关于CIH致认知障碍的研究已成为热点,研究发现CIH可激活小胶质细胞引起神经炎症,释放炎症因子而引起中枢神经系统损伤,进一步导致认知功能障碍。现就CIH激活小胶质细胞的方式,以及小胶质细胞参与CIH致认知功能障碍的分子机制作一综述,以期为进一步研究提供支持。

**【关键词】** 睡眠呼吸暂停,阻塞性; 慢性间歇性缺氧; 认知功能障碍; 小胶质细胞; 综述

**基金项目:** 昆明医科大学研究生创新基金(2021S052)

## Research progress on the relationship between chronic intermittent hypoxia-induced cognitive dysfunction and microglia

Liu Renshuai, Luo Min, Yin Mei

Department of Neurology, the Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650101, China

Corresponding author: Yin Mei, Email: yinmeisl@sina.com

**【Abstract】** Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) is a common sleep breathing disorder, and chronic intermittent hypoxia (CIH) is the most important pathophysiological feature of it. In recent years, the research on CIH-induced cognitive impairment has become a hot spot. Research has found that CIH can activate microglia to cause neuroinflammation, release inflammatory factors, cause central nervous system damage, and further lead to cognitive dysfunction. This article reviews the ways in which CIH activates microglia, and the molecular mechanism of microglia's involvement in CIH-induced cognitive dysfunction, in order to provide support for further research.

**【Key words】** Sleep apnea, obstructive; Chronic intermittent hypoxia; Cognitive impairment; Microglia; Review

**Fund program:** Kunming Medical University Graduate Innovation Fund (2021S052)

阻塞性睡眠呼吸暂停综合征(obstructive sleep apnea syndrome, OSAS)是一种广泛流行的与睡眠有关的呼吸障碍性疾病,其特征是在睡眠期间反复发作的部分或全部上呼吸道阻塞,并伴或不伴有血氧饱和度降低的觉醒<sup>[1]</sup>。根据国外流行病学统计,OSAS的患病率约为男性22%,女性17%,且随年龄的增加其患病率逐年升高<sup>[2]</sup>。OSAS的发生可能增加以下疾病的风险,如心脏病、糖尿病、代谢性疾病、高血压、脑卒中、精神疾病、癌症、神经退行性疾病等<sup>[3-10]</sup>。临床上,大约有27%的OSAS患者出现认知功能障碍<sup>[11]</sup>,主要表现为执行功能缺陷、注

意力和记忆力下降等<sup>[12]</sup>,但其具体机制不明。其中的一种观点认为OSAS引起慢性间歇性缺氧(chronic intermittent hypoxia, CIH)可导致中枢神经系统的神经元损伤和功能障碍,在细胞水平上主要由小胶质细胞介导。小胶质细胞是中枢神经系统的主要促炎细胞,它们通过线粒体、还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH)氧化酶和兴奋性毒性神经递质诱发中枢神经系统的氧化应激和炎症反应。小胶质细胞在激活后,炎症损伤会持续、级联,最终导致临床上显著的神经元损伤和中枢神经系统功能障碍<sup>[13]</sup>。

小胶质细胞被认为是中枢神经系统中的先天免疫细胞,在生理和病理条件下均发挥重要作用,包括维持中枢神经系统的完整性和加剧神经退行性疾病的进展。脑损伤后,小胶质细胞通常从免疫监视转变为过度活化的表型,并根据其激活表型发挥神经毒性或神经保护作用,从而调节炎症的多个方面<sup>[14]</sup>。激活后的小胶质细胞分别极化为 M1 和 M2 型。M1 表型的特征是产生促炎细胞因子、趋化因子及活性氧(reactive oxygen species, ROS),其中促炎细胞因子包括肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-6(IL-6)和 IL-1 $\beta$ ,主要引起急性免疫反应。M2 表型的特征是产生抗炎细胞因子,包括 IL-4 和 IL-13<sup>[15]</sup>。小胶质细胞在 CIH 致认知功能障碍中发挥重要作用。实际上除活化的小胶质细胞外,星形胶质细胞和神经元也可以释放细胞因子,这些细胞因子进一步激活幼稚的小胶质细胞以响应细胞的需求,并使小胶质细胞分化为不同的表型,以消除损伤或促进神经元存活<sup>[16]</sup>。现对 CIH 诱发小胶质细胞的炎性反应、激活小胶质细胞的方式及小胶质细胞与 CIH 致认知功能障碍的机制进行总结,希望有助于加深对该疾病的了解,为 OSAS 患者的治疗提供新的线索。

### 一、CIH 诱导小胶质细胞的炎性反应

越来越多的证据表明 OSAS 患者经历反复的缺氧/复氧过程,可促进全身性氧化应激和炎性反应<sup>[17]</sup>。激活后的小胶质细胞,可导致神经元受损,但是由于它们的表面分子(如补体受体、细胞因子、趋化因子、ROS 等)不会同时受到调节,所以又会进一步激活小胶质细胞。因此,这就形成一个恶性循环,通过神经元的退行性改变而诱发与神经炎症相关的疾病。Sapin 等<sup>[18]</sup>在探究 CIH 致认知功能障碍的动物实验中发现,CIH 引起小胶质细胞活化,包括早期但短暂的细胞因子升高,延迟但长期的小神经胶质细胞改变,以及对脂多糖炎性细胞因子反应的改变。这些变化可能产生有害作用,导致认知障碍和病理性脑损害。而且该实验以背侧海马区小胶质细胞活化为重,背侧海马主要执行认知功能障碍,这与 OSAS 患者临床症状相对应。

### 二、CIH 激活小胶质细胞的方式

1. CIH 通过 ROS 直接激活小胶质细胞:大部分 ROS 是由 ATP 合成过程中的线粒体产生的,为生理功能提供能量,缺氧和(或)缺氧-复氧相关模型的数据显示,CIH 可能直接影响小胶质细胞,或可能通过周围其他中枢神经系统细胞产生间接影响<sup>[19]</sup>。目前多认为 CIH 通过 ROS 的产生直接影响小胶质细

胞。CIH 会增加 ROS 的产生,ROS 水平升高,通过激活基因表达和 Ca<sup>+</sup> 释放引起线粒体功能障碍、炎症、内质网应激及神经元活动功能障碍。这些因素以协同方式共同作用,来增加细胞凋亡并削弱突触可塑性,这些是记忆功能障碍的基础。其引起氧化性组织损伤和神经元凋亡与 CIH 诱导的中枢神经系统功能障碍存在关联<sup>[20-21]</sup>。同时 CIH 会引起小胶质细胞的线粒体和内质网功能障碍以及 NADPH 氧化酶和黄嘌呤氧化酶的过度活化,而这些又是脑细胞中 ROS 的主要来源,可进一步引起促氧化剂和抗氧化剂之间的失衡,引起一系列炎性反应和氧化应激反应。尤其是在海马和大脑皮层区域,可能导致认知功能障碍<sup>[22-23]</sup>。

2. 由外周炎症刺激间接激活小胶质细胞:血脑屏障是维持中枢神经系统内环境稳态的结构基础,功能正常的血脑屏障会阻止有害物质进入中枢神经系统。CIH 可能会引发或促进血脑屏障功能障碍的病理过程,从而破坏血脑屏障的功能,导致认知缺陷的发展或加剧<sup>[24-25]</sup>。外周炎症产生的炎性因子可穿过血脑屏障引起小胶质细胞激活<sup>[26]</sup>。已发现,某些细胞毒性化合物、外周促炎细胞因子,如 IL-1 和 IL-6 可以穿过血脑屏障,这些细胞因子通过激活迷走神经系统,从而影响中枢神经系统的功能,其发生可能原因是 CIH 产生的炎性细胞因子可能会触发血管内皮细胞的损伤,并进一步损害血管的结构和功能,引起各种终末器官并发症的发生,如心血管疾病/代谢紊乱及神经认知功能减退。此外,促炎细胞因子的慢性升高也可以引起神经炎症或神经退行性改变,并导致神经认知功能受损<sup>[27]</sup>。

3. 通过损伤相关模式分子(damage-associated molecular pattern, DAMP)间接激活小胶质细胞:CIH 诱导受损的中枢神经细胞释放内源性危险信号,即 DAMP,通过与其受体相互作用来激活小胶质细胞。例如来自细胞内的高迁移率族蛋白 B1 (high mobility group box-1 protein, HMGB1)、白细胞介素-1 $\alpha$  (IL-1 $\alpha$ )、S100 蛋白、热休克蛋白(heat shock protein, HSP)及尿酸等<sup>[28]</sup>。CIH 会引起细胞受损或坏死,从而释放内源性危险信号 DAMP,小胶质细胞通过识别 DAMP 来检测体内稳态的变化,诱导中枢神经系统周围巨噬细胞和小胶质细胞的促炎细胞因子及一氧化氮的表达,引起小胶质细胞的激活,产生神经炎症并加速细胞死亡<sup>[19, 29]</sup>。其中很重要的 HMGB1 是一种典型的 DAMP,为高度保守的 DNA 结合核蛋白,具有调节基因转录的

功能。在细胞激活或损伤后,核 HMGB1 可以转运到细胞质,参与炎症小体的激活和细胞凋亡的调节。当 HMGB1 主动分泌或被动释放到细胞外环境中时,具有细胞因子、神经免疫和代谢活性的作用。HMGB1 作为促炎介质起着至关重要的作用。它已经成为各种炎症性疾病中(包括卒中、动脉硬化、神经退行性疾病和癌症)药物开发的新的一个重要目标。目前在 OSAS 患者血清中 HSP70<sup>[30]</sup>、HMGB1<sup>[31]</sup>、IL-1 $\alpha$ <sup>[32]</sup>、S100 蛋白<sup>[33]</sup>、尿酸<sup>[34]</sup>、纤维蛋白原<sup>[35]</sup>等均已证实发生明显改变。

### 三、小胶质细胞参与 OSAS 认知功能障碍的机制

1. CIH 通过 Toll 样受体(Toll-like receptor, TLRs)相关信号通路释放炎症因子: TLRs 是炎症的起始因子, TLR2 在小胶质细胞中广泛表达,研究表明缺氧会促进 HSP、HMGB1 和 IL 在内的内源性 TLR2 配体的表达,从而触发炎症并诱导神经元损伤。CIH 通过 TLR2-髓样分化因子 88(myeloid differentiation factor 88, MyD88)信号通路诱导炎症并触发大量细胞因子的释放,如 TNF- $\alpha$ 、IL-6 和 IL-1 $\beta$ ,这一过程导致海马区神经退化,最终导致认知障碍<sup>[36]</sup>。已经证实 TLR2 拮抗剂可通过抑制神经炎症和氧化应激,减轻 CIH 引起的海马神经元损伤<sup>[37]</sup>。TLR4 同属于模式识别受体(pattern recognition receptor, PRRs)家族成员,为目前研究的 HMGB1 的主要受体之一。它们参与了宿主自身所产生的各种 DAMP 的识别。在炎症反应期间,释放到细胞外的 HMGB1 作为 TLR4 的内源性配体,可以激活它并刺激体内的炎症反应。另有研究显示,TLR4 的激活与许多损伤的小胶质细胞炎症反应有关。经 CIH 处理后,小胶质细胞中 TLR4 的表达上调,并释放炎症因子。TLR4 的激活会产生和释放如 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  及 NADPH 氧化酶 2 等炎症细胞因子,这些分子都与中枢神经系统的神经元损伤、死亡或功能障碍有关,这表明 TLR4 可能在 CIH 诱导的神经炎症中起作用<sup>[38]</sup>。使用针对 TLR4 的药物,会通过调节其下游信号因子 MyD88 及  $\beta$ -干扰素 TIR 结构域衔接蛋白的表达,减少促炎细胞因子的释放及减轻氧化应激反应,改善 CIH 诱导的神经元损伤<sup>[39]</sup>。

2. CIH 激活 P38 有丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)/核因子(NF)- $\kappa$ B 和 应 激 激 活 蛋 白 激 酶(Jun N-terminal kinase, JNK)/NF- $\kappa$ B 信号通路: NF- $\kappa$ B 信号通路是调节免疫炎症反应、氧化应激及记忆等过程的主要信号通路,研究证实,该通路在缺氧中扮演重要作

用<sup>[40]</sup>。激活后的小胶质细胞产生的各种促炎细胞因子与 NF- $\kappa$ B 相关的信号通路有关。P38MAPK 是 MAPK 的家族成员之一,其活化后对学习记忆产生不利影响。在 CIH 动物模型中发现, P38MAPK 水平显著升高,可激活 NF- $\kappa$ B 信号通路,释放炎症细胞因子<sup>[41]</sup>。JNK 也是 MAPK 家族的成员之一。已知 NF- $\kappa$ B 与 JNK 通路存在复杂的相互关系,通过 CIH 动物模型检测到, CIH 的氧化应激有效激活了 NF- $\kappa$ B/JNK 通路及其下游信号分子, NF- $\kappa$ B 在海马神经元可以通过 ROS 引起海马神经元凋亡和认知障碍,证实 NF- $\kappa$ B 介导的 JNK 通路在 CIH 模型大鼠海马损伤和认知功能障碍中的作用。NF- $\kappa$ B 抑制剂可以减弱 CIH 大鼠的海马神经元凋亡和认知障碍<sup>[42]</sup>。

3. 小胶质细胞激活嘌呤能离子通道型 7(purinergic ligand-gated ion channel 7, P2X7) 受体诱导海马区 NF- $\kappa$ B 和 NADPH 氧化酶表达: 嘌呤能受体家族成员之一 P2X7 在神经系统疾病中主要参与神经细胞和免疫细胞的表达。它的配体 ATP 是一种信号分子,在受损或活化的神经胶质细胞中被大量释放时,充当危险信号。P2X7 已被证明能激活小胶质细胞并诱导其增殖<sup>[43]</sup>。P2X7 受体由 ATP 激活,在正常情况下,细胞外 ATP 浓度较低,然而,在体内炎症条件下,细胞外 ATP 浓度显著增加。活化的小胶质细胞可将高浓度的 ATP 释放到细胞周围,同时促炎细胞因子上调 P2X7 受体表达并增加其对细胞外 ATP 的敏感性。激活后的小胶质细胞产生和释放许多炎症因子如 IL-1 $\beta$ 、IL-18、IL-6 和 TNF- $\alpha$ 。Deng 等<sup>[44]</sup>在 CIH 模型中发现, P2X7 受体表达增加可诱导海马区 NF- $\kappa$ B 和 NADPH 氧化酶 2 的表达,导致炎症细胞因子上调,氧化应激和神经元损伤,提示 P2X7 受体抑制剂可能是治疗 OSAS 认知功能障碍的新靶标。NADPH 氧化酶主要在吞噬细胞氧化中发挥作用。CIH 显著增加了实验鼠 NADPH 氧化酶的表达和活性,通过其介导超氧化物释放导致细胞损伤以及与 CIH 相关的认知障碍。

### 四、小结

小胶质细胞的激活在参与 CIH 致认知障碍的发病机制中非常复杂。现有证据表明 CIH 可能直接激活小胶质细胞,也可能通过外周促炎细胞因子或诱导 DAMP 的释放间接激活小胶质细胞,激活后的小胶质细胞通过 TLRs 相关信号通路、P38MAPK/NF- $\kappa$ B 和 JNK/NF- $\kappa$ B 信号通路及 P2X7 受体通路等引起海马神经元的损伤而导致认知障碍。近年来研究发现表观遗传学修饰在调节神经炎症方面也具

有重要作用,其机制主要包括 microRNA 表达、组蛋白修饰和 DNA 的甲基化等<sup>[45]</sup>,但对于间歇性缺氧期间小胶质细胞的表现遗传学调控方面却鲜有研究,因此这为研究者们提出了进一步的研究方向。目前关于 CIH 致认知障碍的机制尚未形成统一认识,本文通过对最新的相关研究进行回顾,希望为后期 OSAS 患者认知障碍的预防及治疗提供依据。

**利益冲突** 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

**作者贡献声明** 文章的构思与设计、论文撰写、资助获取为刘仁帅,论文修订、文献整理为刘仁帅、罗澜、殷梅审核

### 参 考 文 献

- [ 1 ] Rundo JV. Obstructive sleep apnea basics[ J ]. Cleve Clin J Med, 2019, 86(9 Suppl 1): 2-9. DOI: 10.3949/ccjm.86.s1.02.
- [ 2 ] Franklin KA, Lindberg E. Obstructive sleep apnea is a common disorder in the population—a review on the epidemiology of sleep apnea[ J ]. J Thorac Dis, 2015, 7(8): 1311-1322. DOI: 10.3978/j.issn.2072-1439.2015.06.11.
- [ 3 ] Hoyos CM, Drager LF, Patel SR. OSA and cardiometabolic risk: What's the bottom line?[ J ]. Respirology, 2017, 22(3): 420-429. DOI: 10.1111/resp.12984.
- [ 4 ] Muraki I, Wada H, Tanigawa T. Sleep apnea and type 2 diabetes[ J ]. J Diabetes Investig, 2018, 9(5): 991-997. DOI: 10.1111/jdi.12823.
- [ 5 ] Soin D, Kumar PA, Chahal J, et al. Evaluation of obstructive sleep apnea in metabolic syndrome[ J ]. J Family Med Prim Care, 2019, 8(5): 1580-1586. DOI: 10.4103/jfmpc.jfmpc\_175\_19.
- [ 6 ] Hou H, Zhao Y, Yu W, et al. Association of obstructive sleep apnea with hypertension: A systematic review and meta-analysis[ J ]. J Glob Health, 2018, 8(1): 010405. DOI: 10.7189/jogh.08.010405.
- [ 7 ] Estai M, Walsh J, Maddison K, et al. Sleep-disordered breathing in patients with stroke-induced dysphagia[ J ]. J Sleep Res, 2021, 30(3): e13179. DOI: 10.1111/jsr.13179.
- [ 8 ] Gupta MA, Simpson FC. Obstructive sleep apnea and psychiatric disorders: a systematic review[ J ]. J Clin Sleep Med, 2015, 11(2): 165-175. DOI: 10.5664/jesm.4466.
- [ 9 ] Sillah A, Watson NF, Gozal D, et al. Obstructive sleep apnea severity and subsequent risk for cancer incidence[ J ]. Prev Med Rep, 2019, 15: 100886. DOI: 10.1016/j.pmedr.2019.100886.
- [ 10 ] Sobreira-Neto MA, Pena-Pereira MA, Sobreira EST, et al. Obstructive sleep apnea and Parkinson's disease: characteristics and associated factors[ J ]. Arq Neuropsiquiatr, 2019, 77(9): 609-616. DOI: 10.1590/0004-282X2019009.
- [ 11 ] Mubashir T, Abrahamyan L, Niazi A, et al. The prevalence of obstructive sleep apnea in mild cognitive impairment: a systematic review[ J ]. BMC Neurol, 2019, 19(1): 195. DOI: 10.1186/s12883-019-1422-3.
- [ 12 ] Krysta K, Bratek A, Zawada K, et al. Cognitive deficits in adults with obstructive sleep apnea compared to children and adolescents[ J ]. J Neural Transm (Vienna), 2017, 124 Suppl 1: 187-201. DOI: 10.1007/s00702-015-1501-6.
- [ 13 ] Yang Q, Wang Y, Feng J, et al. Intermittent hypoxia from obstructive sleep apnea may cause neuronal impairment and dysfunction in central nervous system: the potential roles played by microglia[ J ]. Neuropsychiatr Dis Treat, 2013, 9: 1077-1086. DOI: 10.2147/NDT.S49868.
- [ 14 ] Du L, Zhang Y, Chen Y, et al. Role of Microglia in Neurological Disorders and Their Potentials as a Therapeutic Target[ J ]. Mol Neurobiol, 2017, 54(10): 7567-7584. DOI: 10.1007/s12035-016-0245-0.
- [ 15 ] Dubbelaar ML, Kracht L, Eggen BJJ, et al. The Kaleidoscope of Microglial Phenotypes[ J ]. Front Immunol, 2018, 9: 1753. DOI: 10.3389/fimmu.2018.01753.
- [ 16 ] Snyder B, Shell B, Cunningham JT, et al. Chronic intermittent hypoxia induces oxidative stress and inflammation in brain regions associated with early-stage neurodegeneration[ J ]. Physiol Rep, 2017, 5(9): e13258. DOI: 10.14814/phy2.13258.
- [ 17 ] Chen HL, Lu CH, Lin HC, et al. White matter damage and systemic inflammation in obstructive sleep apnea[ J ]. Sleep, 2015, 38(3): 361-370. DOI: 10.5665/sleep.4490.
- [ 18 ] Sapin E, Peyron C, Roche F, et al. Chronic Intermittent Hypoxia Induces Chronic Low-Grade Neuroinflammation in the Dorsal Hippocampus of Mice[ J ]. Sleep, 2015, 38(10): 1537-1546. DOI: 10.5665/sleep.5042.
- [ 19 ] Kiernan EA, Smith SM, Mitchell GS, et al. Mechanisms of microglial activation in models of inflammation and hypoxia: Implications for chronic intermittent hypoxia[ J ]. J Physiol, 2016, 594(6): 1563-1577. DOI: 10.1113/JP271502.
- [ 20 ] Wang Y, Zhang SX, Gozal D. Reactive oxygen species and the brain in sleep apnea[ J ]. Respir Physiol Neurobiol, 2010, 174(3): 307-316. DOI: 10.1016/j.resp.2010.09.001.
- [ 21 ] Nair D, Dayyat EA, Zhang SX, et al. Intermittent hypoxia-induced cognitive deficits are mediated by NADPH oxidase activity in a murine model of sleep apnea[ J ]. PLoS One, 2011, 6(5): e19847. DOI: 10.1371/journal.pone.0019847.
- [ 22 ] Zhou L, Chen P, Peng Y, et al. Role of Oxidative Stress in the Neurocognitive Dysfunction of Obstructive Sleep Apnea Syndrome[ J ]. Oxid Med Cell Longev, 2016, 2016: 9626831. DOI: 10.1155/2016/9626831.
- [ 23 ] Prabhakar NR, Kumar GK, Nanduri J, et al. ROS signaling in systemic and cellular responses to chronic intermittent hypoxia[ J ]. Antioxid Redox Signal, 2007, 9(9): 1397-1403. DOI: 10.1089/ars.2007.1732.
- [ 24 ] Hoogland IC, Houbolt C, Van Westerloo DJ, et al. Systemic inflammation and microglial activation: systematic review of animal experiments[ J ]. J Neuroinflammation, 2015, 12: 114. DOI: 10.1186/s12974-015-0332-6.
- [ 25 ] Palomares JA, Tummals S, Wang DJ, et al. Water Exchange across the Blood-Brain Barrier in Obstructive Sleep Apnea: An MRI Diffusion-Weighted Pseudo-Continuous Arterial Spin Labeling Study[ J ]. J Neuroimaging, 2015, 25(6): 900-905. DOI: 10.1111/jon.12288.
- [ 26 ] 刘泳廷, 孙铭浩, 蔡春伟, 等. 外周炎症促发帕金森病的神经机制研究进展[ J ]. 生理学报, 2019, 71(5): 732-740. DOI: 10.13294/j.aps.2019.0053.  
Liu YT, Sun MH, Cai CW, et al. Research progress on neural mechanism of peripheral inflammation in Parkinson's disease[ J ]. Sheng Li Xue Bao, 2019, 71(5): 732-740.
- [ 27 ] Huang YS, Guilleminault C, Hwang FM, et al. Inflammatory cytokines in pediatric obstructive sleep apnea[ J ]. Medicine (Baltimore), 2016, 95(41): e4944. DOI: 10.1097/MD.0000000000004944.

- [ 28 ] Roh JS, Sohn DH. Damage-Associated Molecular Patterns in Inflammatory Diseases[ J ]. *Immune Netw*, 2018, 18(4): e27. DOI: 10.4110/in.2018.18.e27.
- [ 29 ] Bajwa E, Pointer CB, Klegeris A. The Role of Mitochondrial Damage-Associated Molecular Patterns in Chronic Neuroinflammation[ J ]. *Mediators Inflamm*, 2019, 2019: 4050796. DOI: 10.1155/2019/4050796.
- [ 30 ] Lavie L, Dyugovskaya L, Golan-Shany O, et al. Heat-shock protein 70: expression in monocytes of patients with sleep apnoea and association with oxidative stress and tumour necrosis factor-alpha[ J ]. *J Sleep Res*, 2010, 19(1 Pt 2): 139-147. DOI: 10.1111/j.1365-2869.2009.00789.x.
- [ 31 ] Wu KM, Lin CC, Chiu CH, et al. Effect of treatment by nasal continuous positive airway pressure on serum high mobility group box-1 protein in obstructive sleep apnea[ J ]. *Chest*, 2010, 137(2): 303-309. DOI: 10.1378/chest.09-0936.
- [ 32 ] Lee EJ, Heo W, Kim JY, et al. Alteration of Inflammatory Mediators in the Upper and Lower Airways under Chronic Intermittent Hypoxia: Preliminary Animal Study[ J ]. *Mediators Inflamm*, 2017, 2017: 4327237. DOI: 10.1155/2017/4327237.
- [ 33 ] Demirci Saglam G, Zamani A, Yosunkaya S, et al. Serum S100A12 and S100B proteins are independent predictors of the presence and severity of obstructive sleep apnea[ J ]. *Turk J Med Sci*, 2019, 49(3): 746-754. DOI: 10.3906/sag-1806-147.
- [ 34 ] Kanbay A, Inonu H, Solak Y, et al. Uric acid as a potential mediator of cardiovascular morbidity in obstructive sleep apnea syndrome[ J ]. *Eur J Intern Med*, 2014, 25(5): 471-476. DOI: 10.1016/j.ejim.2014.04.005.
- [ 35 ] Kang J, Li Y, Hu K, et al. Chronic intermittent hypoxia versus continuous hypoxia: Same effects on hemorheology?[ J ]. *Clin Hemorheol Microcirc*, 2016, 63(3): 245-255. DOI: 10.3233/CH-151973.
- [ 36 ] Li W, Yu Y, Li D, et al. TLR2 deficiency attenuated chronic intermittent hypoxia-induced neurocognitive deficits[ J ]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 81: 106284. DOI: 10.1016/j.intimp.2020.106284.
- [ 37 ] Deng Y, Liu K, Pan Y, et al. TLR2 antagonism attenuates the hippocampal neuronal damage in a murine model of sleep apnea via inhibiting neuroinflammation and oxidative stress[ J ]. *Sleep Breath*, 2020, 24(4): 1613-1621. DOI: 10.1007/s11325-020-02030-3.
- [ 38 ] Smith SM, Friedle SA, Watters JJ. Chronic intermittent hypoxia exerts CNS region-specific effects on rat microglial inflammatory and TLR4 gene expression[ J ]. *PLoS One*, 2013, 8(12): e81584. DOI: 10.1371/journal.pone.0081584.
- [ 39 ] Deng Y, Yuan X, Guo XL, et al. Efficacy of atorvastatin on hippocampal neuronal damage caused by chronic intermittent hypoxia: Involving TLR4 and its downstream signaling pathway[ J ]. *Respir Physiol Neurobiol*, 2015, 218: 57-63. DOI: 10.1016/j.resp.2015.07.006.
- [ 40 ] Sun X, Feinberg MW. NF- $\kappa$ B and hypoxia: a double-edged sword in atherosclerosis[ J ]. *Am J Pathol*, 2012, 181(5): 1513-1517. DOI: 10.1016/j.ajpath.2012.09.001.
- [ 41 ] Liu S, Sun JY, Ren LP, et al. Propofol attenuates intermittent hypoxia induced up-regulation of proinflammatory cytokines in microglia through inhibiting the activation of NF- $\kappa$ B/p38 MAPK signalling[ J ]. *Folia Neuropathol*, 2017, 55(2): 124-131. DOI: 10.5114/fn.2017.68579.
- [ 42 ] Liu F, Liu TW, Kang J. The role of NF- $\kappa$ B-mediated JNK pathway in cognitive impairment in a rat model of sleep apnea[ J ]. *Journal of Thoracic Disease*, 2018, 10(12): 6921-6931. DOI: 10.21037/jtd.2018.12.05.
- [ 43 ] Savio LEB, De Andrade Mello P, Da Silva CG, et al. The P2X7 Receptor in Inflammatory Diseases: Angel or Demon?[ J ]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 52. DOI: 10.3389/fphar.2018.00052.
- [ 44 ] Deng Y, Guo XL, Yuan X, et al. P2X7 Receptor Antagonism Attenuates the Intermittent Hypoxia-induced Spatial Deficits in a Murine Model of Sleep Apnea Via Inhibiting Neuroinflammation and Oxidative Stress[ J ]. *Chin Med J (Engl)*, 2015, 128(16): 2168-2175. DOI: 10.4103/0366-6999.162495.
- [ 45 ] Martins-Ferreira R, Leal B, Costa PP, et al. Microglial innate memory and epigenetic reprogramming in neurological disorders[ J ]. *Prog Neurobiol*, 2021, 200: 101971. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2020.101971.

(收稿日期: 2021-05-31)

(本文编辑: 戚红丹)