



高海拔暴露对睡眠-情绪状态的动态影响及其神经机制*

何万林¹, 李海龙², 孟金丽¹, 冯莉¹, 周赞¹, 黄永红¹, 向科瑾¹, 李恒演¹, 李孝梅¹,
何媛媛¹, 罗小艳¹, 车璐¹, 黄晓琦^{2Δ}

1. 西藏自治区人民政府驻成都办事处医院放射诊断科(成都610041);

2. 四川大学华西医院放射影像研究所精神影像学四川省重点实验室(成都610041)

【摘要】目的 分析平原健康人群在高海拔暴露前后的睡眠、情绪状态及脑功能变化,并探讨高海拔暴露前后局部脑功能改变与睡眠和情绪变化的相关性。**方法** 以45例短期暴露于高海拔地区的平原健康被试为研究对象,采用匹兹堡睡眠质量指数量表(PSQI)、Zung氏抑郁自评量表(SDS)、患者健康问卷-9(PHQ-9)、Zung氏焦虑自评量表(SAS)和广泛性焦虑障碍量表(GAD-7),分别在高海拔暴露前、暴露后、返回平原1个月和返回平原3个月评估被试的睡眠质量及抑郁、焦虑水平。同时,在高海拔暴露前后采集静息态脑功能磁共振数据,分析低频振荡振幅和功能连接强度等局部脑功能指标。统计学分析采用线性混合效应模型评估多时点评分变化、配对样本 t 检验对比高海拔暴露前后的脑功能差异、Pearson相关分析探究睡眠和情绪变化与脑功能变化的关系。**结果** 与高海拔暴露前相比,被试在暴露后PSQI睡眠评分(8.89 ± 4.41 vs. 5.08 ± 2.69 , $P<0.05$)和PHQ-9抑郁评分(3.60 ± 4.19 vs. 1.54 ± 2.30 , $P<0.05$)增加。返回平原1个月后,睡眠和抑郁评分均较高海拔暴露后降低(PSQI: 3.88 ± 2.13 vs. 8.89 ± 4.41 , $P<0.05$; PHQ-9: 1.50 ± 2.25 vs. 3.60 ± 4.19 , $P<0.05$),且与高海拔暴露前的差异无统计学意义($P>0.05$)。返回平原3个月后,睡眠、抑郁和焦虑评分均较高海拔暴露后降低(PSQI: 3.76 ± 2.31 vs. 8.89 ± 4.41 , $P<0.05$; PHQ-9: 1.24 ± 2.13 vs. 3.60 ± 4.19 , $P<0.05$; SAS: 23.84 ± 5.93 vs. 27.93 ± 7.05 , $P<0.05$),且与高海拔暴露前的差异无统计学意义($P>0.05$)。脑功能分析显示,与高海拔暴露前相比,暴露后双侧颞上回、岛叶和背外侧前额叶皮质低频振荡振幅升高($P<0.05$),背外侧前额叶皮质功能连接强度增加($P<0.05$)。此外,背外侧前额叶皮质功能连接强度与睡眠和情绪评分的变化呈正相关($P<0.05$)。**结论** 高海拔暴露对平原人群的睡眠、情绪及脑功能均有显著影响,特别是背外侧前额叶皮质与睡眠和情绪变化密切相关。本研究结果为高海拔环境下的健康管理和干预措施提供了理论依据。

【关键词】 高海拔暴露 睡眠质量 情绪状态 脑功能活动 静息态功能磁共振成像

Dynamic Effects of High-Altitude Exposure on Sleep and Mood States and the Underlying Neural Mechanisms

HE Wanlin¹, LI Hailong², MENG Jinli¹, FENG Li¹, ZHOU Zan¹, HUANG Yonghong¹, XIANG Kejin¹, LI Hengyan¹, LI Xiaomei¹, HE Yuanyuan¹, LUO Xiaoyan¹, CHE Lu¹, HUANG Xiaoqi^{2Δ}. 1. Department of Radiology, Hospital of Chengdu Office of People's Government of Xizang Autonomous Region, Chengdu 610041, China; 2. Institute of Radiology and Medical Imaging and Psychoradiology Key Laboratory of Sichuan Province, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China

Δ Corresponding author, E-mail: julianahuang@163.com

【Abstract】Objective To analyze changes in sleep, mood state, and brain function in healthy populations living in near-sea-level environments before and after exposure to high-altitude environment, and to explore the correlations between regional brain functional changes and variations in sleep and mood states. **Methods** A total of 45 healthy volunteers were enrolled. The participants came from regions of near-sea-level altitudes and were exposed to the high-altitude environment for a short period of time. The Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), Zung Self-Rating Depression Scale (SDS), Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9), Zung Self-Rating Anxiety Scale (SAS), and Generalized Anxiety Disorder-7 (GAD-7) were administered to assess sleep quality as well as depressive and anxiety symptoms at 4 time points—prior to high-altitude exposure, immediately after exposure, one month after returning to low-altitude regions, and three months after returning to low-altitude regions. Resting-state functional magnetic resonance imaging (rs-fMRI) data were collected before and after high-altitude exposure, and regional brain functional parameters, including the

* 国家自然科学基金(No. 82372080, No. 82402422)、西藏自治区人民政府驻成都办事处医院院级项目(No. 2021-YJ-2)、西藏自治区科学技术厅中央引导地方科技发展资金项目(No. XZ202301YD0041C)、西藏自治区科学技术厅自然科学基金项目(No. XZ202401ZR0081)、西藏自治区人民政府驻成都办事处医院院级项目(No. 2023-YJ-10)和西藏自治区人民政府驻成都办事处医院院级重点项目(No. 2024-YJ-1)资助

Δ 通信作者, E-mail: julianahuang@163.com

出版日期: 2025-09-20

amplitude of low-frequency fluctuations (ALFF) and functional connectivity strength, were analyzed. Statistical analyses were performed, including a linear mixed-effects model to evaluate longitudinal changes in scale scores, paired-sample *t*-tests to compare brain function differences before and after exposure, and Pearson correlation analyses to examine the relationship between brain functional changes and alterations in sleep and mood states. **Results** Compared with the pre-exposure findings, the participants exhibited significantly increased PSQI scores (8.89 ± 4.41 vs. 5.08 ± 2.69 , $P < 0.05$) and PHQ-9 scores (3.60 ± 4.19 vs. 1.54 ± 2.30 , $P < 0.05$) immediately after high-altitude exposure. One month after returning to the low-altitude environment, both sleep and depression scores decreased relative to the findings immediately after exposure (PSQI: 3.88 ± 2.13 vs. 8.89 ± 4.41 , $P < 0.05$; PHQ-9: 1.50 ± 2.25 vs. 3.60 ± 4.19 , $P < 0.05$) and showed no statistically significant difference compared with the pre-exposure findings ($P > 0.05$). Three months after returning to near-sea-level environment, sleep, depression, and anxiety scores were all reduced compared with the findings immediately after exposure (PSQI: 3.76 ± 2.31 vs. 8.89 ± 4.41 , $P < 0.05$; PHQ-9: 1.24 ± 2.13 vs. 3.60 ± 4.19 , $P < 0.05$; SAS: 23.84 ± 5.93 vs. 27.93 ± 7.05 , $P < 0.05$), also showing no significant difference compared with the pre-exposure levels ($P > 0.05$). Brain function analysis revealed that, relative to the pre-exposure levels, ALFF in the bilateral superior temporal gyrus, insula, and dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) increased after high-altitude exposure ($P < 0.05$), and that functional connectivity strength in the DLPFC was also elevated ($P < 0.05$). Furthermore, changes in DLPFC functional connectivity strength were positively correlated with changes in sleep and mood scores ($P < 0.05$). **Conclusion** High-altitude exposure has a significant impact on the sleep, mood states, and brain function of populations from near-sea-level regions, and DLPFC, in particular, is closely associated with changes in sleep and mood states. The findings of this study provide a theoretical basis for health management and intervention strategies in high-altitude environments.

[Key words] High-altitude exposure Sleep quality Mood state Brain function activity Resting-state functional magnetic resonance imaging

高原占地球陆地面积的 28.1%，其中 3 500 ~ 5 500 m 地区称为超高海拔地区，我国 25% 的国土位于海拔 3 000 m 以上^[1]。近年来，随着高原经济、旅游和边防需求增加，越来越多的平原人群进入高原，其独特低氧、低压环境对人体健康的影响备受关注。中枢神经系统对缺氧最为敏感，易引发睡眠障碍和认知损伤^[2]。研究表明，高原低氧导致血氧持续偏低，早期即可引起工作记忆、执行功能等认知损害且难以缓解^[3]。同时，睡眠质量随海拔升高显著下降，表现为睡眠结构改变和效率降低^[4-6]。情绪方面，高海拔暴露与抑郁、焦虑及自杀风险增加相关^[7-9]。一项静息态功能磁共振成像研究结果表明，高海拔暴露缺氧再复氧可致右侧脑岛与右侧颞上回等多个脑区的功能连接增加，这一变化过程可能提示中枢性代偿反应^[10]。此外，既往研究还发现高海拔暴露引起的脑功能变化在返回平原后可逆^[11]。

本研究拟通过前瞻性纵向设计，旨在揭示高海拔暴露对平原正常成年人睡眠、情绪状态和脑功能的影响规律，探索脑功能变化与临床症状的关联，为高原健康管理和干预提供科学依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

采用前瞻性纵向设计，以 2020 年 9 月–2022 年 3 月期间短期暴露高海拔地区的 45 例平原健康成年人为研究对

象，平均高海拔暴露时间为 6 个月，海拔高度为 3 600 ~ 4 500 m。分别在高海拔暴露前后进行头部磁共振影像学数据采集，检查地点为西藏自治区人民政府驻成都办事处医院。其中，高海拔暴露后的磁共振数据采集均在被试返回平原一周内完成，并同时完成睡眠与情绪状态评估。在返回平原地区后 1 个月和 3 个月再次评估被试的睡眠与情绪状态变化。本研究通过西藏自治区人民政府驻成都办事处医院伦理委员会批准〔批件编号：(2020) 年科研第 59 号〕，所有被试均入组前已被告知本研究目的，遵循自愿入组原则并签署知情同意书。被试的纳入排除标准如下：

纳入标准：平原地区健康成年人，年龄范围为 18 ~ 60 岁，体格检查、血常规检查、常规临床头部磁共振扫描均未见异常；无高海拔暴露史；无心肺系统疾病；无神经精神系统疾病；无磁共振扫描禁忌证。

排除标准：既往有脑外伤史，致意识丧失；有明显的高原反应，并引起脑水肿、肺水肿等症状。

1.2 临床评估

1.2.1 人口学资料采集

主要包括年龄、性别、受教育程度、吸烟史、饮酒史、服用药物史、家族史、既往史等。

1.2.2 睡眠与情绪状态评估

本研究中睡眠与情绪评分包含高海拔暴露前 (t_0)、高海拔暴露后 (t_1)、返回平原 1 个月 (t_2) 以及返回平原 3 个月 (t_3) 的多时点重复测量数据。使用匹兹堡睡眠

质量指数量表(Pittsburgh Sleep Quality Index, PSQI)评估被试过去1个月内的睡眠质量;使用Zung氏抑郁自评量表(Zung Self-Rating Depression Scale, SDS)评估被试的抑郁状态;使用患者健康状况问卷-9(Patient Health Questionnaire-9, PHQ-9)筛查和评估被试的抑郁状态及其严重程度;使用Zung氏焦虑自评量表(Zung Self-Rating Anxiety Scale, SAS)评估被试的焦虑状态;使用广泛性焦虑障碍量表(Generalised Anxiety Disorder Scale-7, GAD-7)评估被试的焦虑水平。

1.3 磁共振数据采集

所有被试的磁共振数据采集在西藏自治区人民政府驻成都办事处医院放射科完成,使用飞利浦(Philips Achieva) 3.0 T磁共振扫描仪和8通道相控阵头部线圈进行扫描。被试在扫描过程中尽可能保持头部不动,闭眼休息并保持清醒。静息态功能磁共振图像使用梯度回波-平面回波成像序列采集,扫描参数如下:重复时间=2 000 ms,回波时间=30 ms,层厚=3.7 mm,层数=38层,翻转角=90°,矩阵=64×64,视野=220 mm×220 mm,体素=3.43 mm×3.43 mm×3.7 mm,共扫描240个时间点。

1.4 磁共振数据预处理

静息态功能磁共振数据预处理使用脑影像数据处理与分析工具包(A Toolbox for Data Processing & Analysis for Brain Imaging, DPABI; <http://rfmri.org/dpabi>)^[12]。首先,将DICOM图像转换为NIFTI格式,并去除前10个时间点,以保证分析所使用的时间点BOLD信号稳定。接着将剩余时间点的图像进行时间层校正和头动校正。为减小头动对静息态功能磁共振数据分析的影响,本研究采用了较为严格的头动控制标准^[13-14]。利用Friston 24模型计算平动和转动方向的24个位移参数^[15],并计算出平均头动位移(framewise displacement, FD),将平均FD值大于0.2 mm的被试予以剔除。头动校正后的图像标准化到蒙特利尔神经研究所(Montreal Neurological Institute, MNI)标准空间,并空间重采样至体素大小为3 mm×3 mm×3 mm。随后,以Friston 24个头动参数、脑脊液和白质信号作为协变量,减少头动等噪声干扰信号对灰质BOLD信号的影响。此外,对图像进行去线性漂移处理。结合图像完整性和头动参数,本研究最终剔除6名被试者。

1.5 局部脑功能活动参数分析

1.5.1 低频振荡振幅与比率低频振荡振幅

低频振荡振幅(amplitude of low-frequency fluctuations, ALFF)的计算通过使用快速傅里叶变换将预处理的时间序列数据从时间域转换到频率域,从而得到每个体素的功率谱。在低频范围(0.01~0.1 Hz)内提取功率,并计算

平均功率的平方根以得到每个体素的ALFF值^[16]。比率低频振荡振幅(fractional ALFF, fALFF)的计算是将低频范围内的功率与整个频率范围内的总功率之比^[17]。

1.5.2 局部一致性

局部一致性(regional homogeneity, ReHo)是通过计算每个体素与其26个最近邻体素的时间序列相似性,即Kendall和谐系数(Kendall's coefficient of concordance, KCC)来评估。对于每个体素,基于排序的时间序列计算KCC值,所得KCC值即为ReHo值,再用6 mm半高全宽高斯核对ReHo图进行空间平滑^[18]。

1.5.3 功能连接强度

功能连接强度(functional connectivity strength, FCS)是指一个体素与全脑其他体素间的连接强度。首先计算全脑所有体素对时间序列的Pearson相关系数,获得全脑的功能连接矩阵。以相关系数大于0.2为阈值对全脑功能连接矩阵进行二值化,保留存在功能连接的体素对。将每个体素与其他体素间的功能连接求和来计算功能连接强度^[19-20]。

1.6 统计学方法

采用SPSS 21软件和SPM 12(Statistical Parametric Mapping, version 12)软件完成所有统计学分析。采用线性混合效应模型(linear mixed-effects model)比较睡眠与情绪评分随时间的变化。在模型中,分别以睡眠与情绪评分为因变量,以时间为固定效应,受试者为随机效应,以考虑受试者内的变异性。在时间主效应的差异有统计学意义时,进一步进行事后检验比较各时间点间的差异,并使用Bonferroni校正进行多重比较校正。采用配对样本 t 检验(paired sample t -test)比较高海拔暴露前后ALFF、fALFF、ReHo以及FCS值的改变,并使用错误发现率(false discovery rate, FDR)在团块水平(cluster level)进行多重比较校正。采用Pearson相关分析研究高海拔暴露前后局部脑功能活动参数的变化与睡眠情绪状态变化之间的相关关系。 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 人口学资料

本研究共纳入45例久居平原地区的健康成年被试,其中男性19人,女性26人。被试年龄范围为26~60岁,平均年龄为(39.53±7.27)岁。所有被试均暴露于海拔高度为3 600~4 500 m的高原地区,暴露时间范围为9~416 d。

2.2 睡眠与情绪评分的纵向分析结果

与高海拔暴露前(5.08±2.69)相比,被试人群的PSQI评分在高海拔暴露后增加(8.89±4.41, $P<0.001$,

Bonferroni校正); 返回平原地区后1个月(3.88 ± 2.13), PSQI分数较高海拔暴露后降低($P < 0.001$, Bonferroni校正), 与高海拔暴露前评分差异无统计学意义($P = 0.200$); 返回平原后3个月的PSQI评分(3.76 ± 2.31)与返回平原后1个月的评分差异无统计学意义($P = 0.99$)。

与高海拔暴露前(1.54 ± 2.30)相比, 高海拔暴露后的PHQ-9评分增加(3.60 ± 4.19 , $P = 0.019$, Bonferroni校正); 返回平原地区1个月后, PHQ-9分数较高海拔暴露后降低(1.50 ± 2.25 , $P = 0.023$, Bonferroni校正), 与高海拔暴露前的评分差异无统计学意义($P = 0.99$); 返回平原3个月的PHQ-9评分(1.24 ± 2.13)与返回平原后1个月的评分差异无统计学意义($P = 0.99$)。

与高海拔暴露前(23.21 ± 4.79)相比, 被试人群的SDS评分在高海拔暴露后增加(26.35 ± 7.09 , $P = 0.030$, Bonferroni校正); 返回平原地区后1个月后SDS评分(23.52 ± 5.59)与高海拔暴露前后的评分差异均无统计学意义($P > 0.05$); 返回平原地区3个月后SDS分数较高海拔暴露后降低(22.56 ± 3.39 , $P = 0.018$, Bonferroni校正), 并与暴露前的评分差异无统计学意义($P = 0.99$)。

与高海拔暴露后(27.93 ± 7.05)相比, 返回平原地区3个月后SAS分数降低(23.84 ± 5.93 , $P = 0.049$, Bonferroni校正), 其余各时点间的SAS评分差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见图1。

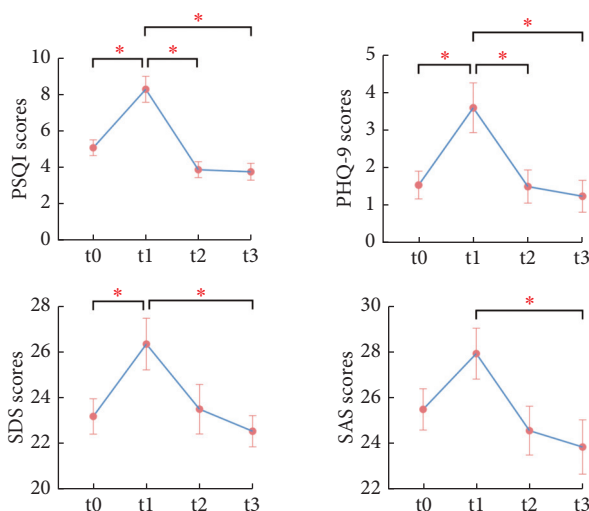


图1 高海拔暴露前后及返回平原1个月和3个月后睡眠与情绪评分变化
Fig 1 Changes in sleep and mood scores before and after high-altitude exposure, and at one and three months after returning to near-sea-level areas

PSQI: Pittsburgh Sleep Quality Index; PHQ-9: Patient Health Questionnaire-9; SDS: Zung Self-Rating Depression Scale; SAS: Zung Self-Rating Anxiety Scale; t0: before high-altitude exposure (baseline); t1: after high-altitude exposure; t2: one month after returning to the lowland areas; t3: three months after returning to the lowland areas. $n = 45$. * $P < 0.05$, Bonferroni correction.

2.3 局部脑功能活动分析结果

与高海拔暴露前相比, 高海拔暴露后健康成年人右侧颞上回延伸至岛叶($t = 4.73$, $P = 0.031$, FDR校正)、左侧颞上回延伸至岛叶($t = 4.07$, $P = 0.044$, FDR校正)、右侧背外侧前额叶皮质($t = 4.55$, $P = 0.008$, FDR校正)、左侧颞下回($t = 4.17$, $P = 0.009$, FDR校正)脑区ALFF升高, 右侧壳核fALFF降低($t = 4.40$, $P = 0.015$, FDR校正)。此外, 高海拔暴露后健康成年人右侧背外侧前额叶皮质功能连接强度(FCS)增加($t = 4.55$, $P = 0.008$, FDR校正)。详见图2。

2.4 局部脑功能变化与睡眠情绪变化间的相关分析结果

Pearson相关分析结果(图3)显示, 高海拔暴露前后右侧背外侧前额叶皮质功能连接强度增加与PSQI评分增加之间呈正相关关系($r = 0.423$, $P = 0.016$), 与PHQ-9评分增加之间呈正相关关系($r = 0.417$, $P = 0.013$), 与SDS评分的增加呈正相关关系($r = 0.491$, $P = 0.003$), 与SAS评分的变化呈正相关关系($r = 0.355$, $P = 0.036$)。

3 讨论

本研究通过前瞻性纵向设计, 系统分析了平原健康成年人在高海拔暴露前后以及返回平原地区后的睡眠、情绪状态和脑功能的变化。研究结果发现: 高海拔暴露后会出现明显的睡眠质量下降和焦虑抑郁情绪加重, 但这些变化在返回平原低海拔地区1个月后逐渐恢复并在3个月后保持稳定; 伴随着高海拔暴露后睡眠和焦虑抑郁情绪的变化, 局部脑功能活动也出现改变。

首先, 本研究发现平原健康正常人在高海拔暴露后睡眠质量显著下降, 而在返回平原地区1个月后睡眠质量逐渐恢复至暴露前水平并在3个月后依然保持稳定。既往研究表明高海拔暴露后, 即使是短期暴露, 都会对睡眠结构和睡眠连续性产生影响^[21]。大多数人群在高海拔地区都经历过较差的睡眠质量或出现失眠, 并且睡眠质量的下降会导致认知功能的下降和情绪问题的产生, 进而引发急性高原病^[22-24]。一项大样本队列研究结果发现急性高海拔暴露后, 失眠发生率和睡眠障碍显著增加, 即使在暴露后72 h和168 h后逐渐恢复, 但睡眠质量依然显著低于海平面水平。此外, 该研究还发现睡眠障碍与焦虑、疲劳等因素密切相关^[25]。OLIVER等^[26]在一项大规模高海拔探险活动中, 通过纵向多重回归分析对参与者在高海拔暴露环境中出现的躯体疾病和心理障碍进行了研究, 结果显示约50%的参与者出现了急性高原病, 而影响急性高原病症状负担贡献最大的变量就是睡眠困难, 并且睡眠困难对海拔变化最不敏感。上述研究均表明高海拔暴露对健康人群的睡眠质量造成显著的负面影响, 并

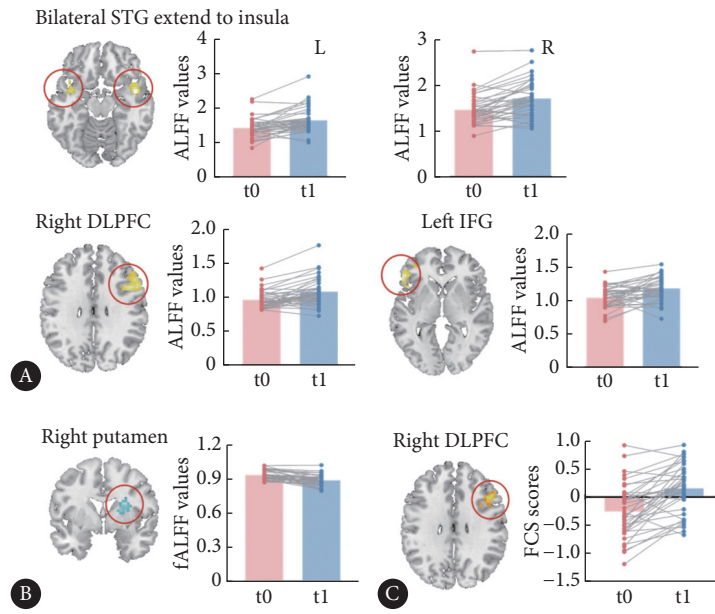


图 2 高海拔暴露前后局部脑功能活动指标的差异脑区

Fig 2 Brain regions showing differences in regional functional activity parameters before and after exposure to high-altitude environment

STG: superior temporal gyrus; ALEF: amplitude of low-frequency fluctuation; DLPFC: dorsolateral prefrontal cortex; IFG: inferior frontal gyrus; t0: before high-altitude exposure (baseline); t1: after high-altitude exposure. A, ALFF values; B, fractional ALFF values (fALFF); C, functional connectivity strength (FCS). *n* = 45.

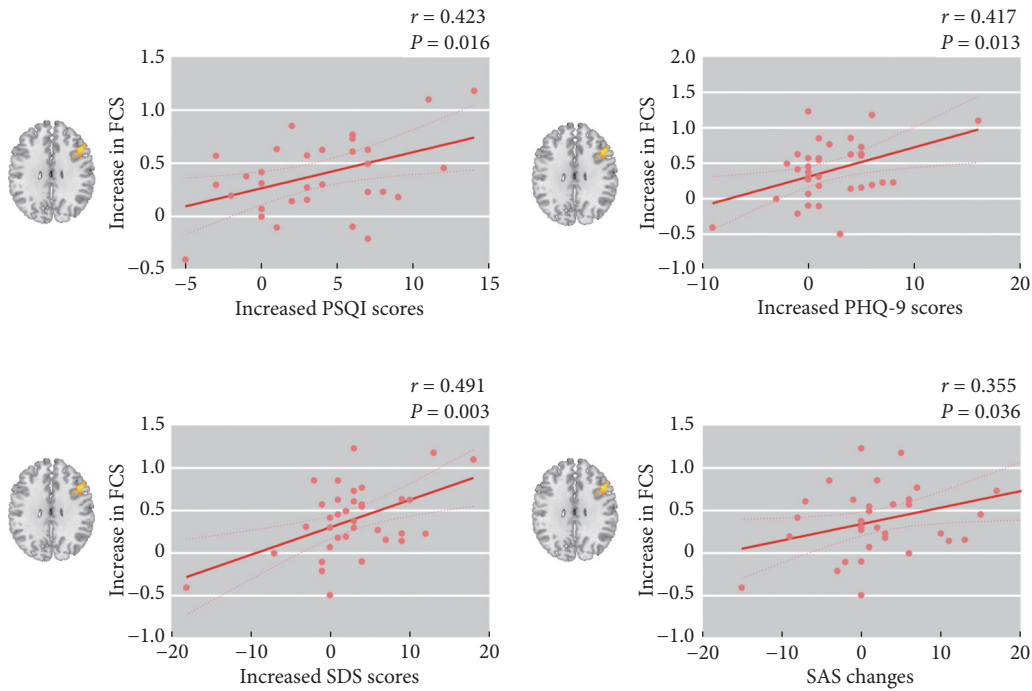


图 3 局部脑功能变化与睡眠情绪变化间的相关分析结果

Fig 3 Correlations between changes in regional brain activity and changes in sleep and mood states

FCS: functional connectivity strength; the other abbreviations are explained in the note to Fig 1.

且睡眠质量的下降还会带来诸多情绪问题。与既往研究结果一致,本研究同样表明短期的高海拔暴露会造成健康人群显著的睡眠质量下降,而这一变化会在返回平原地区一个月后得到改善并保持稳定。

其次,本研究发现平原健康正常人在高海拔暴露后

焦虑和抑郁情绪明显加重,而在返回平原地区一个月后焦虑和抑郁情绪逐渐恢复至基线水平并在三个月后保持稳定。高海拔暴露会引起精神状态的变化,其中以焦虑和抑郁情绪的改变最为常见。DONG等^[27]的研究发现18至24岁的健康年轻男性从低海拔地区上升至3600 m高

海拔地区,再上升至4400 m高海拔地区的过程中,部分受试者出现焦虑症状,并表现出严重的躯体症状。随着海拔高度的上升,存在焦虑症状的个体更容易发展为急性高原病,并更容易出现失眠等症状。一项来自中国健康年轻男性群体的研究结果显示,在经过3800 m高海拔暴露后,样本中焦虑障碍的发生率显著增加,并且存在焦虑情绪的受试者更容易出现急性高原病^[28]。此外,既往研究同样发现高海拔暴露与抑郁症状的发生密切相关,特别是长期暴露在高海拔地区的人群更容易出现抑郁症状^[29-30]。既往研究结果提示,高海拔暴露与焦虑抑郁情绪存在相互作用关系,即高海拔暴露会加重人群的焦虑情绪,而焦虑抑郁情绪的产生则更容易诱发急性高原病,并进一步加重焦虑抑郁情绪^[28,31-32]。与既往研究结果一致,本研究同样强调了高海拔暴露后焦虑和抑郁情绪的产生和加重,并进一步提示在未接受外界干预的情况下,返回平原1个月后焦虑抑郁情绪可逐渐缓解并稳定在高海拔暴露前水平。

最后为阐明高海拔暴露前后睡眠和焦虑抑郁情绪变化背后的脑功能机制,本研究进一步探索了高海拔暴露前后局部脑功能活动的变化。相较于暴露前,平原健康人群在高海拔暴露后双侧颞上回、双侧岛叶、左侧额下回的低频振荡振幅显著升高,右侧背外侧前额叶皮质的低频振荡振幅和功能连接强度均升高。此外,随着高海拔暴露后右侧背外侧前额叶皮质的功能连接强度升高,健康人群的睡眠质量下降,焦虑与抑郁情绪加重,揭示了背外侧前额叶皮质的功能活动变化在高海拔暴露过程中对睡眠和情绪变化的调节作用。这为高海拔暴露的风险评估和干预策略的制定提供了新可能。

大量研究结果表明,高海拔暴露会影响前额叶皮质的功能,其中背外侧前额叶皮质作为大脑执行控制网络中的核心脑区,与认知控制、工作记忆以及情绪调节等密切相关,与高海拔低压低氧环境下认知功能的改变有关^[33-35]。研究表明急性高海拔暴露环境下背外侧前额叶皮质表现出异常的血流动力学响应模式,并影响工作记忆^[34]。在急性和长时间的高海拔暴露期间,随着认知控制功能的改变前额叶皮质的血流动力学响应发生激活^[36]。此外,研究还发现长期的中等海拔暴露能够引起前额叶皮质功能连接模式的变化,具体表现为整体效率提高和局部效率的降低^[33]。ZHANG等^[37]的研究结果显示健康年轻人群在经历30 d高海拔暴露并返回海平面地区一周后,前额叶皮层的血氧水平依赖(BOLD)信号增加。本研究进一步证明背外侧前额叶皮质在高海拔暴露后表现出局部功能连接强度的增加,且与睡眠和情绪变化相关,反

映了大脑在高海拔暴露过程中,应对环境压力变化时表现出的适应性变化,这一功能活动的变化对于个体在高海拔地区的个体适应性反应,包括认知功能、睡眠和情绪状态的调节具有重要作用。

本研究仍存在一些局限性。首先,本研究为探索高海拔暴露前后脑功能活动的变化,目前仅采集了暴露前后共两个时间点的磁共振影像数据,尚无法观察受试者在返回平原1个月和3个月后的脑功能活动的变化过程,未来将进一步完善磁共振影像数据随访,实现多时点观察高海拔暴露后脑功能变化的持续效应。此外,本研究样本量相对较小,未来将进一步扩大样本量以提高研究结果的统计学效能。

综上所述,本研究通过前瞻性纵向设计全面分析了平原正常成年人在高海拔暴露前后以及返回平原地区后的睡眠、情绪状态和脑功能的变化。这对于理解高海拔环境对健康个体的心理和生理影响具有重要意义,尤其是在高海拔旅游和工作环境日益普及的背景下,本研究发现为高海拔环境中的健康管理提供了科学依据,并为未来的干预措施和个性化医疗提供了新的研究方向。

* * *

作者贡献声明 何万林和黄晓琦负责论文构思、正式分析、经费获取、研究方法、提供资源、软件、监督指导、可视化、初稿写作和审读与编辑写作,李海龙负责正式分析、经费获取、调查研究、研究方法、研究项目管理、软件、可视化、初稿写作和审读与编辑写作,孟金丽、冯莉、周赞和黄永红负责调查研究和研究项目管理,向科瑾、李恒演、李孝梅、何媛媛、罗小艳和车璐负责论文构思和数据审编。所有作者已经同意将文章提交给本刊,且对将要发表的版本进行最终定稿,并同意对工作的所有方面负责。

Author Contribution HE Wanlin and HUANG Xiaoqi are responsible for conceptualization, formal analysis, funding acquisition, methodology, resources, software, supervision, visualization, writing--original draft, and writing--review and editing. LI Hailong is responsible for formal analysis, funding acquisition, investigation, methodology, project administration, software, visualization, writing--original draft, and writing--review and editing. MENG Jinli, FENG Li, ZHOU Zan, and HUANG Yonghong are responsible for investigation and project administration. XIANG Kejin, LI Hengyan, LI Xiaomei, HE Yuanyuan, LUO Xiaoyan, and CHE Lu are responsible for conceptualization and data curation. All authors consented to the submission of the article to the Journal. All authors approved the final version to be published and agreed to take responsibility for all aspects of the work.

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

Declaration of Conflicting Interests All authors declare no competing interests.

参 考 文 献

- [1] 吴世政. 高原脑科学研究进展. *高原医学杂志*, 2019, 29(1): 47-53. doi: 10.3969/j.issn.1007-3809.2019.01.008.

- WU S Z. Advancements in high-altitude neuroscience research. *J High Alt Med*, 2019, 29(1): 47-53. doi: 10.3969/j.issn.1007-3809.2019.01.008.
- [2] DAVIS P R, PATTINSON K T, MASON N P, *et al.* High altitude illness. *J R Army Med Corps*, 2005, 151(4): 243-249. doi: 10.1136/jramc-151-04-05.
- [3] 陈筱鸣. 慢性低氧暴露诱导认知功能损伤的神经影像学研究. 西安: 第四军医大学, 2017.
- CHEN X M. A neuroimaging study of chronic hypoxia induced cognitive impairment. Xi'an: The Fourth Military Medical University, 2017.
- [4] 杨凌麟, 陈宇洁, 王怡, 等. 不同海拔地区不同年龄、性别健康成人睡眠监测指标差异性及其临床意义研究. *中国全科医学*, 2024, 27(24): 2961-2968. doi: 10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0538.
- YANG L L, CHEN Y J, WANG Y, *et al.* Variations and clinical significance of sleep monitoring indicators among healthy adults of different ages and genders in various altitudes. *Chin General Prac*, 2024, 27(24): 2961-2968. doi: 10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0538.
- [5] JIANG H, SU W, WU X, *et al.* Increased altitudes change sleep status among Chinese population. *Sleep Biol Rhythms*, 2024, 7(4): 455-462. doi: 10.1007/s41105-024-00527-y.
- [6] WANG H, LI X, LI J, *et al.* Sleep, short-term memory, and mood states of volunteers with increasing altitude. *Front Psychiatry*, 2022, 12:13: 952399. doi: 10.3389/fpsy.2022.952399.
- [7] KIOUS B M, BAKIAN A, ZHAO J, *et al.* Altitude and risk of depression and anxiety: findings from the intern health study. *Int Rev Psychiatry*, 2019, 31(7/8): 637-645. doi: 10.1080/09540261.2019.1586324.
- [8] ZAEH S, MIELE C H, PUTCHA N, *et al.* Chronic respiratory disease and high altitude are associated with depressive symptoms in four diverse settings. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2016, 20(9): 1263-1269. doi: 10.5588/ijtld.15.0794.
- [9] RENO E, BROWN T L, BETZ M E, *et al.* Suicide and high altitude: an integrative review. *High Alt Med Biol*, 2018, 19(2): 99-108. doi: 10.1089/ham.2016.0131.
- [10] ZHANG J, CHEN J, FAN C, *et al.* Alteration of spontaneous brain activity after hypoxia-reoxygenation: a resting-state fMRI study. *High Alt Med Biol*, 2017, 18(1): 20-26. doi: 10.1089/ham.2016.0083.
- [11] KÜHN S, GERLACH D, NOBLÉ H J, *et al.* An observational cerebral magnetic resonance imaging study following 7 days at 4554 m. *High Alt Med Biol*, 2019, 20(4): 407-416. doi: 10.1089/ham.2019.0056.
- [12] YAN C G, WANG X D, ZUO X N, *et al.* DPABI: data processing & analysis for (resting-state) brain imaging. *Neuroinformatics*, 2016, 14(3): 339-351. doi: 10.1007/s12021-016-9299-4.
- [13] YAN C G, CHEUNG B, KELLY C, *et al.* A comprehensive assessment of regional variation in the impact of head micromovements on functional connectomics. *Neuro Image*, 2013, 76: 183-201. doi: 10.1016/j.neuroimage.2013.03.004.
- [14] POWER J D, BARNES K A, SNYDER A Z, *et al.* Steps toward optimizing motion artifact removal in functional connectivity MRI; a reply to Carp. *NeuroImage*, 2013, 76: 439-441. doi: 10.1016/j.neuroimage.2012.03.017.
- [15] FRISTON K J, WILLIAMS S, HOWARD R, *et al.* Movement-related effects in fMRI time-series. *Magn Reson Med*, 1996, 35(3): 346-355. doi: 10.1002/mrm.1910350312.
- [16] ZANG Y F, HE Y, ZHU C Z, *et al.* Altered baseline brain activity in children with ADHD revealed by resting-state functional MRI. *Brain Dev*, 2007, 29(2): 83-91. doi: 10.1016/j.braindev.2006.07.002.
- [17] ZOU Q H, ZHU C Z, YANG Y, *et al.* An improved approach to detection of amplitude of low-frequency fluctuation (ALFF) for resting-state fMRI: fractional ALFF. *J Neurosci Methods*, 2008, 172(1): 137-141. doi: 10.1016/j.jneumeth.2008.04.012.
- [18] ZANG Y, JIANG T, LU Y, *et al.* Regional homogeneity approach to fMRI data analysis. *Neuro Image*, 2004, 22(1): 394-400. doi: 10.1016/j.neuroimage.2003.12.030.
- [19] ZUO X N, EHMKE R, MENNES M, *et al.* Network centrality in the human functional connectome. *Cereb Cortex*, 2012, 22(8): 1862-1875. doi: 10.1093/cercor/bhr269.
- [20] LIANG X, ZOU Q, HE Y, *et al.* Coupling of functional connectivity and regional cerebral blood flow reveals a physiological basis for network hubs of the human brain. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013, 110(5): 1929-1934. doi: 10.1073/pnas.1214900110.
- [21] KONG F, LIU S, LI Q, *et al.* Sleep architecture in partially acclimatized lowlanders and native tibetans at 3800 meter altitude: what are the differences? *High Alt Med Biol*, 2015, 16(3): 223-229. doi: 10.1089/ham.2014.1058.
- [22] ANDERSON P J, WOOD-WENTZ C M, BAILEY K R, *et al.* Objective versus self-reported sleep quality at high altitude. *High Alt Med Biol*, 2023, 24(2): 144-148. doi: 10.1089/ham.2017.0078.
- [23] TSENG C H, LIN F C, CHAO H S, *et al.* Impact of rapid ascent to high altitude on sleep. *Sleep Breath*, 2015, 19(3): 819-826. doi: 10.1007/s11325-014-1093-7.
- [24] BLOCH K E, BUENZLI J C, LATSHANG T D, *et al.* Sleep at high altitude: guesses and facts. *J Appl Physiol*, 2015, 119(12): 1466-1480. doi: 10.1152/japplphysiol.00448.2015.
- [25] BIAN S Z, ZHANG L, JIN J, *et al.* The onset of sleep disturbances and their associations with anxiety after acute high-altitude exposure at 3700 m. *Transl Psychiatry*, 2019, 9(1): 175. doi: 10.1038/s41398-019-0510-x.
- [26] OLIVER S J, SANDERS S J, WILLIAMS C J, *et al.* Physiological and psychological illness symptoms at high altitude and their relationship with acute mountain sickness: a prospective cohort study. *J Travel Med*, 2012, 19(4): 210-219. doi: 10.1111/j.1708-8305.2012.00609.x.
- [27] DONG J Q, ZHANG J H, QIN J, *et al.* Anxiety correlates with somatic symptoms and sleep status at high altitudes. *Physiol Behav*, 2013, 112-113: 23-31. doi: 10.1016/j.physbeh.2013.02.001.
- [28] TANG X, LI X, XIN Q, *et al.* Anxiety as a risk factor for acute mountain sickness among young chinese men after exposure at 3800 m: a cross-sectional study. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2023, 19: 2573-2583. doi: 10.2147/NDT.S436438.
- [29] HERNÁNDEZ-VÁSQUEZ A, VARGAS-FERNÁNDEZ R, ROJAS-ROQUE C, *et al.* Association between altitude and depression in Peru: an 8-year pooled analysis of population-based surveys. *J Affect Disord*, 2022, 299: 536-544. doi: 10.1016/j.jad.2021.12.059.
- [30] HÜFNER K, SPERNER-UNTERWEGER B, BRUGGER H. Going to altitude with a preexisting psychiatric condition. *High Alt Med Biol*, 2019, 20(3): 207-214. doi: 10.1089/ham.2019.0020.
- [31] SRACIC M K, THOMAS D, PATE A, *et al.* Syndrome of acute anxiety among marines after recent arrival at high altitude. *Mil Med*, 2014, 179(5): 559-564. doi: 10.7205/MILMED-D-13-00359.
- [32] FAGENHOLZ P J, MURRAY A F, GUTMAN J A, *et al.* New-onset anxiety disorders at high altitude. *Wilderness Environ Med*, 2007, 18(4): 312-316. doi: 10.1580/07-WEME-BR-102R1.1.
- [33] CHEN X, ZHOU A, LI J, *et al.* Effects of long-term exposure to 2260 m altitude on working memory and resting-state activity in the prefrontal cortex: a large-sample cross-sectional study. *Brain Sci*, 2022, 12(9): 1148. doi: 10.3390/brainsci12091148.
- [34] WANG L, SANG L, CUI Y, *et al.* Effects of acute high-altitude exposure on working memory: a functional near-infrared spectroscopy study. *Brain Behav*, 2022, 12(12): e2776. doi: 10.1002/brb3.2776.
- [35] LI Y, WANG M Y, XU M, *et al.* High-altitude exposure and time interval perception of Chinese migrants in Tibet. *Brain Sci*, 2022, 12(5): 585. doi: 10.3390/brainsci12050585.
- [36] DAVRANCHE K, CASINI L, ARNAL P J, *et al.* Cognitive functions and cerebral oxygenation changes during acute and prolonged hypoxic exposure. *Physiol Behav*, 2016, 164(Pt A): 189-197. doi: 10.1016/j.physbeh.2016.06.001.
- [37] ZHANG X, LIU Y, YUAN F, *et al.* Neuroplasticity of visual brain network induced by hypoxia. *Cereb Cortex*, 2024, 34(5): bhae198. doi: 10.1093/cercor/bhae198.

(2024-07-30收稿, 2025-08-22修回)

编辑 汤洁



开放获取 本文使用遵循知识共享署名-非商业性使用4.0国际许可协议(CC BY-NC 4.0), 详细信息请访问

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>。

OPEN ACCESS This article is licensed for use under Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International license (CC BY-NC 4.0). For more information, visit <https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>.

© 2025 《四川大学学报(医学版)》编辑部

Editorial Office of *Journal of Sichuan University (Medical Sciences)*