文章编号:1000-5404(2013)10-1001-04

论著

久居高原青年官兵脑功能的变化特征及其相关因素研究

高伊星[1],李 鹏[2],蒋春华[3],陈 郁[3],刘 春[3],高钰琪[3],阮怀珍[1] (400038 重庆,第三军医大学:基础医学部神经生物学教研室,重庆市神经生物学重点实验室[1],高原军事医学系高原军队卫生学教研室[2],高原军事医学系病理生理学与高原生理学教研室,全军高原医学重点实验室,高原医学教育部重点实验室[3])

[摘要] **目的** 研究长期移居高原对脑功能的影响及其与移居高原时间、睡眠质量、脑组织氧供情况等因素的相关性。**方法** 对平原青年男性官兵65例、移居4 500 m高原地区1~15年的青年男性官兵64例进行神经行为核心测试组合测试、瑞文标准推理测试和匹兹堡睡眠质量指数问卷调查,并进行血氧饱和度和左、右脑组织氧合指数的检测。**结果** 久居高原者左、右脑组织氧合指数显著降低($P<0.01$),并与血氧饱和度呈显著正相关($r=0.364$,$P<0.01$)。长期高原移居者对颜色尤其是蓝色反应延迟($P<0.05$),颜色辨别能力下降($P<0.01$),短时视觉记忆能力降低($P<0.01$),运动稳定性降低($P<0.05$)等。久居高原者焦虑、抑郁、敌意、困惑等不良情绪状态增强($P<0.05$),睡眠质量下降($P<0.01$)。除匹兹堡睡眠质量指数与脑组织氧合指数有相关性($r=-0.287$,$P<0.05$)外,久居高原者其他脑功能的变化与脑组织氧供状况无显著相关性($P>0.05$)。认知功能中平均颜色反应时、本顿视觉保留测试得分两项指标与移居高原时间呈显著相关性($r=0.268$,$r=-0.277$,$P<0.05$)。**结论** 长期移居高原对视觉功能、运动稳定性、情绪和睡眠有显著负面影响,脑氧合指数和移居高原时间是脑功能降低的影响因素。

[关键词] 高海拔;缺氧,脑;神经行为学表现;认知;睡眠
[中图法分类号] R338.2;R338.6;R339.54 [文献标志码] A

Characteristics and related factors of brain function in long staying soldiers at high altitude

Gao Yixing[1], Li Peng[2], Jiang Chunhua[3], Chen Yu[3], Liu Chun[3], Gao Yuqi[3], Ruan Huaizhen[1] ([1]Department of Neurobiology, Chongqing Key Laboratory of Neurobiology, College of Basic Medical Sciences, [2]Department of High Altitude Military Hygiene, [3]Department of Pathophysiology and High Altitude Physiology, Key Laboratory of High Altitude Medicine of Ministry of Education, Key Laboratory of High Altitude Medicine of PLA, College of High Altitude Military Medicine, Third Military Medical University, Chongqing, 400038, China)

[**Abstract**] **Objective** To investigate the features and related factors of brain function in long staying soldiers at high altitude. **Methods** Sixty-four male soldiers living at the plain and 65 soldiers living at 4 500 m altitude for 1 – 15 years were enrolled in this study. The neurobehavioral core tests battery (NCTB) and Raven's standard progressive matrices (RSPM) test were adopted to evaluate cognitive capacity. The sleep quality was investigated using Pittsburgh sleep quality index (PSQI). Meanwhile, the resting oxyhemoglobin saturation (SaO_2) and the brain tissue oxygenation index (TOI) were also measured. **Results** The brain TOI of the soldiers living at 4 500 m altitude decreased significantly ($P<0.01$) and was positively correlated with SaO_2 ($r=0.364$). They were more fallible on color discrimination ($P<0.01$), were slower on reaction to blue color stimulus ($P<0.05$), and exhibited significantly worse emotions ($P<0.05$) and performance on visual retention ($P<0.01$) and motor stability ($P<0.05$). Except for a negative correlation between PSQI and brain TOI ($r=-0.287$), no other decreasing brain function was associated with reduced brain oxygen supply. The color reaction time and visual retention were associated with residence time at high altitude ($r=0.268$, $r=-0.277$). **Conclusion** Chronic hypoxic exposure at high altitude has a profound effect on the negative effect on the visual function, motion stability, emotion and sleep quality. Brain TOI and residence time are influencing

[基金项目] 国家重点基础研究发展计划(973计划,2012CB518201);全军医学科技"十二五"科研重点项目(BWS11J042)
[通信作者] 阮怀珍,电话:(023)68753672, E-mail:hzruan61@yahoo.com
[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20130228.1713.002.html(2013-02-28)

factors of impaired brain function at high altitude.

[**Key words**] altitude; hypoxia; brain; neurobehavioral manifestations; cognition; sleep

Supported by the National Basic Research Program (973 Program, 2012CB518201) and the Key Project of "the Twelfth Five-year Plan" of Medical Research of PLA (BWS11J042). Corresponding author: Ruan Huaizhen, Tel: 86-23-68753672, E-mail: hzruan61@yahoo.com

脑是对缺氧最敏感的器官。在海拔3 000 m以上高原地区,伴随着机体摄氧不足和组织氧供减少,大脑功能明显受损。研究[1-2]发现,进入高原初期,脑功能(如反应、注意、感知、记忆、思维、情绪、睡眠等)显著下降;随着高原居留时间的延长和对高原低氧环境的逐渐习服,脑功能有所恢复,但仍然低于平原水平[3]。目前,对长期高原移居者脑功能的研究尚不全面和系统,高原久居者脑功能变化的影响因素也尚不明确。本研究应用神经行为核心测试组合、瑞文标准推理测试、匹兹堡睡眠质量指数对长期移居高原者各个层面脑功能的变化特点进行综合观察,并探讨移居高原时间、脑组织氧供情况等因素与脑功能的相关性。

1 对象与方法

1.1 研究对象

包括移居高原组和平原对照组。移居高原组为西藏那曲地区某部(海拔4 500 m)青年男性官兵64例,年龄(21.6±3.3)岁,受教育时间(11.2±2.1)年,在4 500 m地区生活3.3(1~15)年,近1年内无进入更高海拔地区或返回平原地区的经历。平原对照组为驻重庆地区某部(海拔350 m)青年男性官兵65例,年龄(21.6±3.4)岁,受教育时间(11.6±2.2)年,近1年内无进入海拔3 000 m以上高原地区经历。所有受试者近期无明显身体不适和情绪障碍。

1.2 神经行为功能测试

由受过统一培训的人员严格按照操作指南对受试者进行世界卫生组织神经行为核心测试组合(WHO neurobehavioral core test battery,WHO-NCTB)[4-5]其中6个项目的测试。依次包括情绪状况测试(profile of mood states test,POMS)、简单反应时测试(simple reaction time test)中颜色反应和声音反应的测试、数字广度测试(digit span test)、本顿视觉保留测试(Benton visual retention test)和目标追踪测试(pursuit aiming test)。测试时间统一安排在上午9:00-11:00,于安静、光线良好的房间内进行。

1.3 复杂认知功能测试

采用瑞文标准推理测试(Raven's standard progress matrices, RSPM)[6]图集进行测试。该测验由60张图形选择题组成,按由易到难的顺序分成A、B、C、D、E 5组,每组含12道题目,各组反映的认知功能分别为:A组:知觉辨别力、图形比较、图形想象力;B组:类同比较、图形组合;C组:比较推理和图形组合;D组:系列关系、图形套合、比拟;E组:互换、交错等抽象推理能力。测试时间安排在NCTB测试结束后进行。

1.4 睡眠质量调查

采用匹兹堡睡眠质量指数(Pittsburgh sleep quality index, PSQI)量表[7]进行统一问卷调查,并由专业人员对相关条目进行解释,该量表由18个自评条目计算睡眠质量、入睡时间、睡眠时间、睡眠效率、睡眠障碍、催眠药物及日间功能障碍7个成分得分,每个成分计分0~3分,累加即为PSQI总分。

1.5 血氧饱和度与脑组织氧合指数检测

血氧饱和度(oxyhemoglobin saturation,SaO_2)使用DATEX-OHMEDA TuffSat便携式脉搏血氧仪(CE公司,美国)检测,左右脑组织氧合指数(tissue oxygenation index,TOI)采用NIRO-200NX组织氧合度监测仪(HAMAMATSU,日本)进行检测,SaO_2与脑组织TOI测试前受试者安静休息5 min,严格按照仪器说明书进行操作。

1.6 统计学分析

应用SPSS 13.0统计软件,计量数据以$\bar{x}\pm s$表示,平原组与高原组的组间比较采用t检验(正态分布数据)或独立样本非参数检验(非正态分布数据),不同指标间的相关分析采用Pearson或Spearman相关分析法。

2 结果

2.1 长期移居高原后SaO_2和TOI的变化

与平原对照组比较,移居高原后血氧饱和度显著下降($P<0.01$)。移居高原组人员左脑组织氧合指数、右脑组织氧合指数、脑组织氧合指数均显著低于平原对照组($P<0.01$,表1)。

相关性分析表明,移居高原组受试者脑组织氧合指数与血氧饱和度呈显著正相关($r=0.364$,$P<0.01$)。

表1 移居高原组和平原对照组血氧饱和度和TOI比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	血氧饱和度(%)	左脑TOI	右脑TOI	脑TOI
平原对照组	60	98.51±2.24	73.81±5.40	70.42±6.70	72.12±5.28
移居高原组	63	88.02±3.11[a]	65.60±5.81[a]	61.6±5.66[a]	63.56±4.82[a]

a: $P<0.01$,与平原对照组比较

2.2 长期移居高原对神经行为功能的影响

NCTB测试结果表明,移居高原组情绪状态显著差于平原对照组,表现为消极的情绪状态紧张-焦虑、抑郁-沮丧、愤怒-敌意、困惑-迷茫对应分值较平原对照组显著升高($P<0.01$),而积极的情绪状态有力-好动对应分值较平原对照组显著降低($P<0.05$)。在简单反应时测试中,移居高原组的颜色反应时间、蓝色反应时显著低于平原对照组($P<0.05$),颜色反应错误次数较平原对照组显著升高($P<0.01$),声音反应时在2组间无显著差异。移居高原组的本顿视觉保留测试得分显著低于平原对照组($P<0.01$)。在目标追踪测试中,与平原对照组相比,移居高原组的总打点数无明显变化,但错误点数显著增高($P<0.05$),正确点数显著下降($P<0.05$)。此外,数字译码测试和数字跨度测试的测试结果在平原对照组和移居高原组间差异无显著性($P>0.05$)。见表2。

表2 移居高原组和平原对照组神经行为功能的比较（$\bar{x} \pm s$）

NCTB测试项目	平原对照组（$n=58$）	移居高原组（$n=56$）
情绪状态		
紧张-焦虑（T值）	7.16±4.36	11.40±5.80[b]
抑郁-沮丧（D值）	9.91±9.09	16.40±10.70[b]
愤怒-敌意（A值）	8.31±5.28	13.70±8.16[b]
有力-好动（V值）	18.10±5.25	16.10±5.11[a]
疲劳-惰性（F值）	7.34±3.88	9.38±5.15
困惑-迷茫（C值）	7.40±3.70	10.00±4.00[a]
简单反应时		
颜色反应时（s）	0.62±0.09	0.66±0.09[a]
红色反应时（s）	0.65±0.12	0.64±0.10
蓝色反应时（s）	0.64±0.12	0.68±0.11[a]
黄色反应时（s）	0.65±0.15	0.67±0.13
绿色反应时（s）	0.61±0.09	0.62±0.14
颜色反应错误次数	0.22±0.54	0.56±0.88[b]
声音反应时（s）	0.17±0.03	0.18±0.04
数字跨度测试		
顺序测试	11.36±2.32	11.35±2.13
倒序测试	8.95±3.50	8.96±2.40
数字译码测试	69.50±15.30	71.56±18.98
本顿视觉保留测试	7.53±1.10	6.78±1.33[b]
目标追踪测试		
总打点数	141.87±14.91	142.42±18.91
错误打点数	12.34±8.41	17.85±14.70[a]
正确打点数	129.57±15.10	124.53±15.61[a]

a：$P<0.05$，b：$P<0.01$，与平原对照组比较

2.3 长期移居高原对复杂认知功能的影响

通过对瑞文标准推理测试结果进行分析发现，移居高原组RSPM总分，A、B、C、D、E各单元分值与平原对照组相比差异均无统计学意义（$P>0.05$）。见表3。

表3 移居高原组和平原对照组瑞文标准推理测试（RSPM）结果的比较（$\bar{x} \pm s$）

组别	n	A单元	B单元	C单元	D单元	E单元	RSPM总分
平原对照组	45	11.31±0.70	10.60±1.59	9.49±2.08	9.02±1.90	6.18±2.72	46.60±6.84
移居高原组	51	11.14±1.63	10.40±1.96	9.02±1.88	8.78±1.98	6.62±2.50	45.90±7.35

2.4 长期移居高原对睡眠质量的影响

匹兹堡睡眠质量指数结果表明，与平原对照组相比，移居高原组睡眠质量较差。移居高原组PSQI总分显著高于平原对照组（$P<0.01$），在睡眠质量、入睡时间、睡眠效率、睡眠障碍、日间障碍5个子项的评分均显著高于平原对照组（$P<0.01$）。2组所有受试者无使用催眠药物情况（即催眠药物子项分数均为0）。见表4。

相关性分析表明，移居高原组受试者PSQI总分与脑组织氧合指数呈显著负相关（$r=-0.287$，$P<0.05$），而与移居高原时间无显著相关性（$P>0.05$）。

2.5 长期移居高原者认知功能与脑组织氧合指数、睡眠质量、移居高原时间的相关性研究

相关性分析发现，在移居高原组与平原对照组相比出现降低的认知功能指标中，包括NCTB测试中T、D、A、V、C各类情绪分值、颜色反应时、蓝色反应时与颜色反应错误次数、本顿视觉保留测试分数、目标追踪测试的错误点数和正确点数与脑组织氧合指数、匹兹堡睡眠质量指数间均无相关性（$P>0.05$）。但颜色反应时与移居高原时间呈显著正相关（$r=0.268$，$P<0.05$），视觉保留测试得分与移居高原时间呈显著负相关（$r=-0.277$，$P<0.05$）。通过进一步将移居高原人群按照移居时间划分为1、>1~3、>3年组进行比较发现，移居高原>3年组颜色反应时显著高于移居高原1年组（$P<0.05$）；同时，移居高原>1~3年组和>3年组视觉保留测试得分均较移居高原1年组显著降低（$P<0.05$）。见表5。

表5 移居高原不同时间人员颜色反应时与视觉保留测试得分的比较（$\bar{x} \pm s$）

移居时间	n	颜色反应时（s）	视觉保留测试得分
1年	24	0.628±0.076	7.06±0.64
>1~3年	17	0.666±0.094	6.43±0.73[a]
>3年	23	0.681±0.092[a]	6.58±0.64[a]

a：$P<0.05$，与移居高原1年组比较

3 讨论

大脑功能涉及情绪、睡眠、感觉、运动、认知、思维等各个层面，与脑组织不同部分的结构及其发挥的作用有关，大脑能量代谢水平较其他器官高，缺氧时可引起脑细胞有氧代谢障碍、脑细胞结构与功能受损[8-9]、脑电活动异常[10]、神经递质释放紊乱、突触功能及神经元之间的信息传递发生障碍等[11]，上述机制可能是高原低氧导致大脑功能下降的主要原因。

本研究发现，长期移居高原人群大脑功能总体上显著低于平原人群，主要表现为视觉注意力（尤其是蓝色）降低和反应时间延长，视觉辨别能力下降，短时视觉记忆能力受损，运动稳定性降低。此外，久居高原者睡眠质量显著降低，焦虑、抑郁、敌意、困惑等负性情绪加强，而积极情绪被抑制。长期移居高原人群大脑功能的受损特点呈现一些与初入高原人群相比相同的特点，如均表现为睡眠质量、视觉功能、短时记忆能力、运动稳定性的降低。而不同点在于进入高原早期，认

表4 移居高原组和平原对照组睡眠质量的比较（$\bar{x} \pm s$）

组别	n	睡眠质量	入睡时间	睡眠时间	睡眠效率	睡眠障碍	日间障碍	PSQI总分
平原对照组	59	1.08±0.83	1.46±0.68	1.38±1.00	1.18±1.70	1.00±0.51	1.47±0.92	7.60±3.37
移居高原组	64	1.50±0.65[a]	3.66±1.68[a]	1.12±0.92	1.78±0.95[a]	1.40±0.65[a]	1.82±0.69[a]	11.28±4.55[a]

a：$P<0.01$，与平原对照组比较

知功能中的听觉功能受损明显[12],复杂思维能力被显著抑制[13],而本研究结果则提示久居高原者听觉功能和复杂思维能力与平原人群无明显差别,说明随着在高原居留时间的延长,机体对高原低氧环境逐渐习服,神经系统可以从生理、生化机制上进行一系列代偿性调节,使这些方面的感觉和认知功能较大程度的恢复并基本接近平原水平。同时,久居高原者心理情绪问题较初入高原者更加突出[14],推测其原因既有低氧引起的生物学机制,又与高原官兵长期面临的条件艰苦、与外界交往少等社会学因素有关。

组织氧合指数是组织氧合血红蛋白与总血红蛋白的比值。脑组织氧合指数受脑组织氧供、氧耗及动静脉血流比等因素的影响,是反映脑组织氧供需平衡的较可靠指标。本研究发现,脑组织氧合指数与血氧饱和度呈显著正相关,说明久居高原者脑组织的氧供仍伴随着机体的摄氧不足而相应减少。理论上,脑氧供减少是久居高原者包括认知功能在内的大脑功能降低的直接原因。研究中相关性分析证实,久居高原者脑组织氧合指数越低即脑氧供越差,睡眠质量越差。但是,尽管久居高原者情绪状况、视觉反应、短时记忆、运动稳定性、复杂思维能力等感觉和认知功能较平原人群显著下降,但与脑组织的氧供情况却无显著相关性,推测其原因可能是这些机能在人群中的个体差异本身较大,影响因素众多,包括先天遗传、后天学习与训练、应激水平等。因此本研究中久居高原者受低氧影响在群体水平上与平原人相比表现出这些指标确切的下降现象,但在个体水平上与脑组织的氧供情况关联性并不强。同样的原因,尽管睡眠好坏被认为是影响高原认知功能的因素之一[15],本研究并未发现久居高原后认知功能的降低与睡眠质量有确切的相关性。因此,对这些认知功能影响因素的判别有待进一步深入的研究。

高原长期移居者部分认知功能,如颜色反应时间、短时视觉记忆的降低程度与移居高原时间显著相关,说明随着慢性低氧造成的损伤时间延长,对负责视觉感知、视觉信息加工处理与记忆的神经核团的损伤呈渐进性加重。确切的机制有待进一步研究。

综上所述,久居高原环境对睡眠、情绪、简单认知等大脑功能具有显著的负面影响,其损害特征与初入高原时的呈现出一些不同的特征,脑氧供状况、高原居留时间等是久居高原脑功能降低的影响因素但非全部因素。因此,可针对长期移居高原者脑力衰退特点和影响因素研究针对性的防护和改善措施,以有效维护久居高原人群的健康水平和工作能力。

参考文献:

[1] Virues-Ortega J, Buela-Casal G, Garrido E, *et al*. Neuropsychological functioning associated with high-altitude exposure[J]. Neuropsychol Rev, 2004, 14(4): 197-224.

[2] Bjursten H, Ederoth P, Sigurdsson E, *et al*. S100B profiles and cognitive function at high altitude[J]. High Alt Med Biol, 2010, 11(1): 31-38.

[3] Bouquet C, Gardette B, Gortan C, *et al*. Color discrimination under chronic hypoxic conditions (simulated climb "Everest-Comex 97")[J]. Percept Mot Skills, 2000, 90(1): 169-179.

[4] Gao A, Lu X T, Li Q Y, *et al*. Effect of the delta-aminolevulinic acid dehydratase gene polymorphism on renal and neurobehavioral function in workers exposed to lead in China[J]. Sci Total Environ, 2010, 408(19): 4052-4055.

[5] Rongzhu L, Ziqiang C, Fusheng J, *et al*. Neurobehavioral effects of occupational exposure to acrylonitrile in Chinese workers[J]. Environ Toxicol Pharmacol, 2005, 19(3): 695-700.

[6] Raven J. The Raven's progressive matrices: change and stability over culture and time[J]. Cogn Psychol, 2000, 41(1): 1-48.

[7] Barclay N L, Eley T C, Buysse D J, *et al*. Genetic and environmental influences on different components of the Pittsburgh Sleep Quality Index and their overlap[J]. Sleep, 2010, 33(5): 659-668.

[8] Maiti P, Singh S B, Mallick B, *et al*. High altitude memory impairment is due to neuronal apoptosis in hippocampus, cortex and striatum[J]. J Chem Neuroanat, 2008, 36(3/4): 227-238.

[9] Schneider S, Struder H K. Monitoring effects of acute hypoxia on brain cortical activity by using electromagnetic tomography[J]. Behav Brain Res, 2009, 197(2): 476-480.

[10] Singh S B, Thakur L, Anand J P, *et al*. Effect of chronic hypobaric hypoxia on components of the human event related potential[J]. Indian J Med Res, 2004, 120(2): 94-99.

[11] 张峰, 姚红兵, 李兵, 等. 慢性间歇性缺氧对大鼠学习记忆及海马CA3区GFAP表达的影响[J]. 第三军医大学学报, 2009, 31(12): 1161-1163.

[12] 蒋春华, 刘福玉, 崔建华, 等. 移居高原对视听觉认知功能的影响[J]. 西南国防医药, 2009, 19(10): 969-971.

[13] Li P, Zhang G, You H Y, *et al*. Training-dependent cognitive advantage is suppressed at high altitude[J]. Physiol Behav, 2012, 106(4), 439-445.

[14] 杨国愉, 冯正直, 刘云波, 等. 高海拔环境下驻训军人情绪特点的动态研究[J]. 第三军医大学学报, 2005, 27(15): 1531-1533.

[15] Kong F Y, Li Q, Liu S X. Poor sleep quality predicts decreased cognitive function independently of chronic mountain sickness score in young soldiers with polycythemia stationed in Tibet[J]. High Alt Med Biol, 2011, 12(3): 237-242.

(**收稿**:2013-01-21;**修回**:2013-02-13)

(编辑 王小寒)