

移居高海拔地区影响个体执行功能：低压低氧的作用

【摘要】 在人类脑计划的大背景下，高原脑科学引来越来越多研究者的关注。已有研究发现，个体从平原移居到高海拔地区后，其执行功能的各个子成分（包括工作记忆、抑制控制能力和认知灵活性）会出现损伤。结合模拟高原的动物实验研究来看，该损伤与高原环境中低压低氧这一因素密切相关。受到高原低压低氧的作用，移居者脑内神经细胞出现凋亡、各种神经激素（如多巴胺）的分泌水平异常化，这进而引起了其背侧纹状体（壳核和尾状核）灰质体积萎缩；破坏了连接各灰质脑区的联络纤维束（上纵束和下纵束）内的白质完整性；以及导致了感觉运动与前额叶相关脑区的功能连接出现异常。未来研究可进一步探究高原移居者海马-前额叶神经环路，比较短期与长期高海拔暴露影响执行功能的脑机制，考察高原移居者损伤的执行功能在其返回平原后恢复的生物学基础。

【关键词】 高原移居者；执行功能；低压低氧；神经元损伤

Immigrating to high altitude impairs executive function: the role of hypobaric hypoxia

【Abstract】 In the context of the Human Brain Project, High-altitude Brain Science has attracted more and more researchers' attention. Studies have found impairments in different subcomponents of executive function, including working memory, inhibitory control, and cognitive flexibility, when individuals migrate from the low altitude to high altitude. Combined with animal experimental studies on simulated plateaus, the impairments are closely related to the factor of hypobaric hypoxia in the high altitude. Under the influence of high altitude hypobaric and hypoxia, the nerve cells in the brain of the migrants appeared apoptosis, and the secretion levels of various neurohormones (such as dopamine) were abnormal, which in turn cause atrophy of gray matter volume in the dorsal striatum (putamen and caudate) and destruction of white matter integrity within the connecting fiber fasciculus (superior and inferior longitudinal fasciculus) that connect various gray matter brain regions, and reduced functional connectivity of

sensorimotor and prefrontal-related brain regions. Future research can explore the hippocampal-prefrontal neural circuit in high altitude migrants, compare the brain mechanism of short-term and long-term high-altitude exposure affecting executive function and investigate the biological basis for the recovery of executive function in high-altitude settlers after returning to the plains.

【Key words】 high altitude migrants; executive function; hypobaric hypoxia; neuronal damage

1 引言

最近《Pans》的一项调查研究报告显示,目前全球的高原^①人口超过一亿两千三百万(约占全球总人口 1.7%), 其中中国 3500 米以上的高原人口占比最大,整体高原人口数量也最多^[1]。高原地区占我国国土总面积的四分之一以上^[2],边界线与印度、蒙古国等多个国家接壤,处于一个十分重要战略位置^[3],每年有大量的人员移居到高海拔地区。

低压低氧、强紫外线照射、寒冷干燥是高原自然环境的主要特点^[3,4]。暴露于高原环境不仅会对个体的生理健康产生不利影响^[5,6], 而且还会损伤其各种认知能力^[2,7,8], 包括注意^[9-13]、心理旋转^[14-16]、执行功能^[3,17-23]等。其中,作为人类认知能力核心的执行功能,被认为是问题解决、推理、决策等能力发展的基础,是指个体以目标为导向对多种认知加工进行监控和管理的能力^[24]。Miyake 等人(2000)通过潜变量分析方法将执行功能分离为工作记忆、抑制能力和认知灵活性三个独立的子成分^[25],一直处于研究的热点。而近期研究发现,无论是世代居住高海拔地区的高原世居者,还是从平原移居到高海拔地区的高原移居者,高原环境均会对其执行功能的各个子成分产生消极影响^[22,26]。

世居在高海拔地区的个体在长期进化中已经形成了比较高效的高原适应能力^[27],同时该能力具有一定的基因遗传性^[4]。如世代生活在高海拔地区的藏族,他们在低氧诱导因子(hypoxia-inducible factor, HIF)信号通路上的相关基因(如 EGLN1 和 EPAS1)使得其血红蛋白氧亲和力要更高,这在低压低氧环境中可避免过度红细胞的产生^[4],保证血液运输氧气的效率。而出生且成长在平原、随后移居到高原的个体大多并不具备该适应高原的优势基因,相较于高原世居者,他们的执行功能可能要受到高原环境更不利的威胁。因而对于高原移居

① 地理学上将海拔 500 米以上的地区定义为高原,而(高原)医学领域一般认为是 2500 米以上。高原医学专家普遍认为海拔 2500 米以上的地区才会引起个体一系列生物学反应,对其生理、心理造成长期损害。在第六届国际高原医学与低氧生理学术大会上,经各国学者充分讨论后也达成共识,将海拔 ≥ 2500 米的地区定义为高原,因此本文对于高原的界定是指海拔高度在 2500 米及以上的地区。

者的执行功能变化研究更加关键,这也有助于理解人类认知和大脑可塑性在极端自然环境中的局限性和适应性^[28]。

本文拟在回顾相关研究的基础之上,探讨高原环境对移居者执行功能的作用途径,并结合模拟高原的动物实验研究来探究该途径损害移居者执行功能的潜在脑机制,最后也提出该领域未来亟待关注和探究的问题,以期为进一步探究高原环境下的认知损伤提供新的研究思路。

2 高原环境对移居者执行功能的影响

研究表明,个体从平原移居到高海拔地区后,其执行功能的各个子成分均会出现损伤。例如,与平原对照组相比,从平原到高海拔地区的儿童和青少年在执行功能任务上表现均较差(包括工作记忆、抑制控制任务和认知灵活性任务)^[22]。在工作记忆方面,高原环境会对移居者工作记忆不同的加工子成分产生影响。例如,卜晓鸥等人(2020)研究发现,长期高海拔暴露会损害移居者视觉工作记忆的保持功能,具体表现为空间记忆表征能力的下降^[17]。Li等(2021)也发现,与平原对照组相比,高原移居者的视觉工作容量要显著更低^[14]。除了存储成分,高原环境还会影响移居者工作记忆的操作成分。*n*-back是考察工作记忆刷新功能的经典任务,而以往研究表明,高原环境会损害高原移居者2-back任务上的表现,表现为反应时更长与正确率更低^[19]。此外,高原环境还会对移居者不同感觉模态工作记忆造成影响,包括视觉工作记忆^[17,21]与言语工作记忆^[29,30]。值得注意的是,高原对移居者这两种模态工作记忆的影响存在差异。与平原对照组相比,高原移居者在空间和言语2-back任务上晚期正电位(late positive potential, LPP)波幅都显著更小;而与之不同的是,高原移居者仅在空间2-back任务上的P2波幅(反应工作记忆匹配阶段的加工效率)与平原组存在显著差异^[31]。上述研究说明,高原环境会对移居者空间工作记忆的匹配和维持阶段均会造成影响,但只影响其言语工作记忆的维持阶段,未来可展开相关研究对该差异的存在进行验证与进一步解释。在抑制控制能力方面,高原环境会分别对移居者的反应抑制和冲突抑制产生影响。例如,与平原对照组相比,从平原移居高原环境的个体在Go/NoGo任务^[3,32]与oddball task任务上^[23]表现要更差,表明其反应抑制能力的受损。另一些研究则表明,高原环境会损害移居者的冲突抑制能力,使得他们在Flanker task任务^[33,34]与Stroop任务上^[18,35]成绩下降。认知灵活性也是执行功能的重要组成部分。相较于上述两个子成分,对其直接考察的相关研究较少,不过也都证实了高原环境确会对移居者的认知灵活性产生消极影响^[22,36]。

3 高原对移居者执行功能的作用途径: 低压低氧

高原环境是一个包含低压低氧、寒冷干燥、强紫外线照射等各种极端环境因素的生态系统^[4,8]。人脑是对氧需求最高的器官,对空气中氧含量的变化极为敏感^[37]。大量学者认为个体暴露于高原环境所出现的执行功能损伤与高原环境中低压低氧这一独特因素密切相关^[22,31,33]。低压低氧是指随海拔高度上升,大气压会逐渐下降进而导致大气氧分压的减小,这会引起机体吸入的气氧分压和肺泡气氧分压也随之降低,进而导致组织、细胞供氧不足,造成个体缺氧^[38]。例如,海拔高度为4000米的地区,其氧浓度仅为海平面的40%^[4]。一般来说,海拔高度越高,低压低氧情况越严重。血氧饱和度是反应人体血液携带输送氧气的能力的指标,受到高原环境中低压低氧的直接影响。而有研究证实,个体的血氧饱和度与NoGo-P3波幅存在显著正相关^[3],这间接证明了高原环境中的低压低氧是导致移居者反应抑制能力受损的关键。前额叶是参与执行功能加工的重要脑区^[39]。而以往的动物实验研究发现,暴露于低压低氧环境往往会引起机体前额叶皮层发生结构性与功能性的变化^[40],且该区域相较于其他脑区来说对低氧环境更为敏感^[41,42]。因此,移居高原所引起的执行功能下降很可能是由于移居者与执行功能相关的脑区受到了高原环境中低压低氧这一因素的影响。

以往有研究者借助低压氧舱来模拟高原环境,以此来考察高原环境对人类执行功能影响^[43]。模拟高原的实验研究仅考察了高原环境中低压低氧这一因素的作用情况,但也都发现被试在暴露于模拟高原环境后工作记忆^[44]、认知灵活性^[36]会出现明显下降,说明低压低氧这一因素在高原移居者执行功能受损中可能起到了一个关键作用。基于此,有研究者尝试通过解决高原环境中的低压低氧来对移居者的认知损伤进行干预,并证实了该干预方式的有效性。如高海拔环境会损害移居者的注意网络^[9],而卜晓鸥等人(2021)通过对高原移居者进行单次高压氧干预,即改善个体缺氧状态以提高其储氧能力,个体整体认知资源会得到明显提高,这进而又调节其注意定向功能^[45]。移居高海拔地区后出现工作记忆能力下降的一个重要原因就是注意资源不足^[14,19,31],而低压低氧问题的解决可有效改善移居者的整体认知资源,说明低压低氧问题的有效解决也会相应地改善移居高海拔地区所出现的工作记忆下降。对此,未来可展开相应干预研究进行证实,并进一步考察干预效果的时程效应。

基于上述研究,我们认为个体从平原移居到高海拔地区后所出现的执行功能损伤正是由于受到了高原环境中低压低氧这一因素的作用。那么,高原低压低氧影响移居者执行功能的内在机制又是什么?

4 高原低压低氧影响移居者执行功能的神经机制

以往的动物实验研究表明, 低压低氧会诱导机体神经元凋亡, 这可能与低压低氧所引起的氧化应激、炎症反应等因素有关^[46]。尽管低压低氧引起神经元损伤的内在机制目前还未统一, 但研究者们都肯定了个体从平原移居到高原低压低氧环境后, 其神经细胞会出现损伤、神经细胞的可塑性及神经递质的合成、释放、摄取、降解等环节会出现异常化^[47,48], 而这往往会引起移居者与执行功能有关脑区发生结构性与功能性的变化, 这可能是其执行功能受损的生物学基础。

4.1 高原低压低氧引起移居者脑结构改变

受到高原低压低氧因素的作用, 移居者的背侧纹状体会发生畸变, 而这会引起移居者感觉门控功能受损, 使得他们在执行功能活动中难以有效地过滤无关信息, 最终出现执行功能的下降。背侧纹状体在工作记忆的编码和维持过程中起到了门控的作用, 该区域皮层厚度下降往往使得个体在工作记忆活动中更多地注意偏向于无关信息^[49], 使得其正常认知任务无法有效完成。老年人背侧纹状体的灰质体积可有力预测其在工作记忆任务中正确率, 即背侧纹状体的灰质体积越小的老年人其工作记忆能力越差^[50], 说明背侧纹状体的皮层厚度与工作记忆能力存在正相关的关系。然而, 与移居前相比, 个体从平原移居到高海拔地区 2 年后, 其左侧壳核 (即背外侧纹状体的左侧区域) 灰质体积出现了明显萎缩, 并且在各种认知活动中 (包括工作记忆、反应抑制) 表现要更差^[30]。在另一项研究中, Chen 等人 (2019) 进一步引入了对照组, 同样选取移居高海拔地区 2 年的大学生作为研究对象。研究发现, 与移居前相比, 个体在移居后其尾状核 (即背内侧纹状体) 区域的灰质体积出现了明显的下降, 其中左侧尾状核体积的萎缩程度要显著大于右侧。相关分析结果表明, 右侧尾状核的灰质体积与测量工作记忆的即时言语记忆任务 (Immediate verbal memory, IVBM) 任务成绩呈显著正相关^[20]。尾状核在工作记忆活动中对信息的操纵起到了重要作用^[51], 该区域的皮层厚度下降可能会造成移居者在工作记忆任务中信息操纵出现困难。上述研究与基于动物的模拟高原实验研究的结论相一致。例如, Wallace 等 (2007) 发现, 与对照组相比, 暴露于低压低氧环境三周后的大鼠, 其纹状体的灰质体积出现了明显下降^[52]。最近也有研究发现, 移居高海拔的个体在心理旋转任务中的 P50 波幅显著更低, 表明其感觉门控功能受损, 并且在视觉工作记忆活动中表现更差^[14]。值得一提的是, 近期关于高原低氧环境是否会加速认知老化、增大老年人罹患神经退行性疾病的风险受到诸多关注与讨论^[53,54]。相关随访研究发现, 像阿尔茨海默症这样的神经退行性疾病在发病过程中脑干与尾状核、壳核体积会不断缩小^[55]。正如上文所提到的, 长期暴露于高原低压低氧环境会降低个体背侧纹状体的灰质体积, 这也

许是高原老龄人口中高比例认知功能障碍的一个可能原因。综上所述,移居高原所引起的执行功能下降与感觉门控功能受损有关,而背侧纹状体的皮层厚度下降可能是原因所在。

除此之外,高原环境中的低压低氧还会影响移居者连接同侧半球不同灰质脑区的联络纤维束(包括上纵束、下纵束和额枕下束)。具体表现为高原移居者的上纵束和下纵束内白质完整性受到破坏,而这会降低轴突髓鞘的形成,进而影响各脑区之间信息的有效传递,导致其执行功能损伤。其中,上纵束是连接额叶、顶叶、枕叶、颞叶的联络纤维,与执行功能密切相关^[56],该区域的部分各向异性(fractional anisotropy, FA)值与执行功能的成绩存在显著正相关^[57]。FA值是衡量白质完整性的一个重要指标,该值的降低反应了移居者髓鞘完整性和神经纤维致密性的下降^[58]。高原低压低氧环境会破坏移居者上纵束内白质结构的完整性。例如,Zhang 等人(2012)发现出生且成长在平原的大学生,与暴露前相比,在暴露高海拔地区不到一个月后,包括左侧上纵束在内的一些脑区内的白质完整性受到破坏,表现为FA值的显著降低^[59]。而另一项研究则显示,个体从平原移居到高海拔地区2年后,与平原对照组相比,其右侧上纵束的FA指出现明显地下降,且该值的下降程度与依赖工作记忆能力的心理旋转任务成绩呈显著负相关^[60]。下纵束则连接同侧大脑的颞叶和枕叶,其损伤可引起视觉及面容失认、视觉记忆障碍^[61]。有研究发现,个体从平原移居到高海拔地区2年后以后,与控制组相比,其右侧下纵束的FA值出现显著下降,且与测量言语工作记忆的延迟言语记忆(delayed verbal memory, DVBM)任务成绩存在显著正相关^[20]。大量研究证实,精神分裂症患者所出现的注意障碍、执行功能缺陷与其上纵束、下纵束和额枕下束等白质结构完整性异常密切相关^[62]。结合上述研究可以看出,高原低压低氧所引起移居者白质微结构(上纵束和下纵束)的改变能是其执行功能受损的一个重要原因。

4.2 高原低压低氧引起移居者脑功能连接异常

作为各种高级活动的执行功能,其加工不仅需要特定脑区的参与,也依赖于多脑区之间的协同配合^[63]。与上述提到的连接各灰质脑区的联络纤维束改变相对应,高原低压低氧环境还会引起移居者感觉运动与高级认知功能相关脑区的功能连接异常。

一方面,高原低压低氧会影响移居者感觉运动相关脑区的功能连接,损害信息与运动指令的传递,进而影响到其在执行功能任务上的表现^[35]。例如,Chen 等人(2021)利用静息态功能磁共振成像和空间独立成分分析的方法,发现个体从平原移居到高海拔地区两年后,其感觉运动网络和听觉网络激活出现了显著地下降^[35]。最近的一项研究也证实,高原低压低氧环境会降低移居视觉皮层者与运动皮层之间的功能连接^[37]。相关脑电研究发现,与平原对照组相比,高原移居者在完成心理操纵任务时,其alpha和beta频段的事件相关去同

步 (ERD) 现象明显要更弱。更进一步的源定位分析则表明, ERD 的下降与高原移居者感觉运动区域皮层活动的减弱有关^[16]。

另一方面, 高原低压低氧还会降低移居者前额叶相关脑区的功能连接。例如, Chen 等 (2017) 利用基于静息态功能磁共振成像的局部一致性 (regional homogeneity, ReHo) 分析方法, 来考察个体从平原移居到高海拔地区 2 年后的全脑体素在局部区域脑功能活动状态的同步性变化情况, 并使用 Go/NoGo 任务测量移居前后反应抑制能力的变化情况。结果发现, 与移居前相比, 移居后其额中回、前扣带回等相关区域体素 ReHo 值出现了显著下降, 并且在 Go/NoGo 任务中表现更差。作者进一步推断, 额中回的 ReHo 下降反应的是该区域本土脑活动的减弱, 这可能是移居高海拔地区后反应抑制能力下降的原因所在^[30]。ReHo 值反应局部神经元活动的同步性, 脑区自发神经活动的 ReHo 值的下降可以看做脑区功能连接的减弱^[64]。还有研究发现, 高原低压低氧环境会降低移居者左/右额顶网络活动强度。相关分析结果显示, 高原移居者右额顶网络的左侧中央前回和中央后回的激活强度与 Stroop 任务的反应时存在显著负相关^[35], 这可能是由于右侧额顶网络在人类活动抑制行为中起到了重要作用^[65]。相关脑电研究也发现, 高原移居者在完成 2-back 任务时, 其中线前额叶 theta 频段能量值要明显小于非移居的对照组^[19], 说明高原低压低氧影响了移居者脑区之间的协同加工机制, 尤其引起前额叶相关脑区的活动异常。该结果与上述脑成像研究结果相一致, 说明高原低压低氧环境会引起移居者前额叶相关脑区的功能连接异常, 影响其在执行功能任务中的表现。

4.3 小结

综合以上论述, 我们试图总结了高原低压低氧影响移居者执行功能的神经机制示意图 (见图 1)。个体从平原移居到高海拔地区后, 受到高原低压低氧这一因素的作用, 其脑内神经细胞出现凋亡、各种神经激素 (如多巴胺) 的分泌水平异常化。这引起了其背侧纹状体 (壳核和尾状核) 的灰质体积萎缩, 使得感觉门控功能受损; 破坏了连接各灰质脑区的联络纤维束 (上纵束和下纵束) 内的白质完整性, 降低各脑区间信息传递效率; 导致了感觉运动与前额叶相关脑区的功能连接异常, 最终造成高原移居者执行功能损伤, 具体表现在执行功能任务 (包括工作记忆、抑制控制任务和认知灵活性任务) 上的成绩下降。

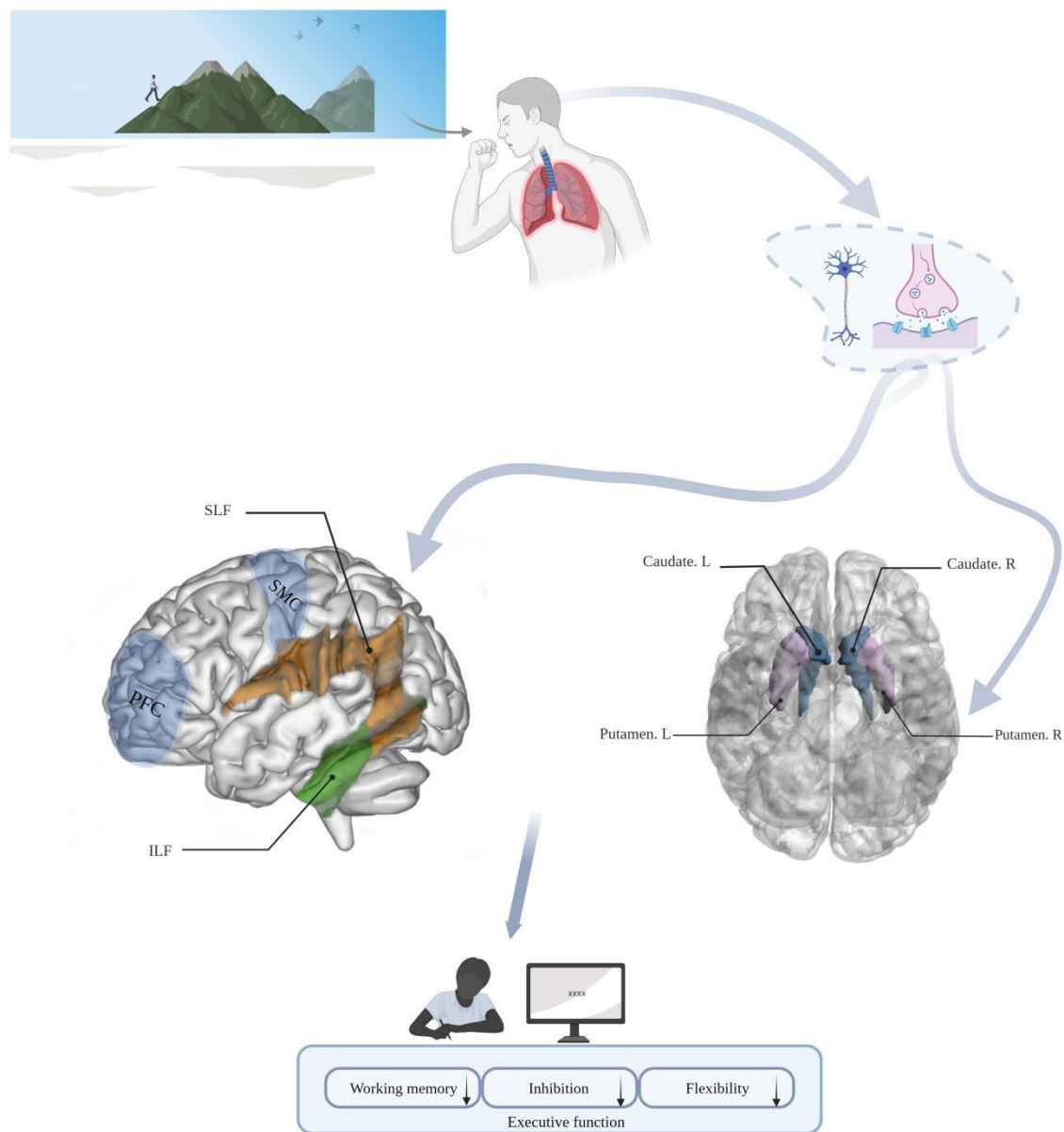


图 1 高原低压低氧影响移居者执行功能的神经机制示意图^②

PFC, Prefrontal cortex: 前额叶皮层; SMC, Sensorimotor cortex: 感觉运动皮层; SLF, Superior longitudinal fasciculus: 上纵束; ILF, Inferior longitudinal fasciculus: 下纵束; Putamen. L: 左侧壳核; Putamen. R: 右侧壳核; Caudate. L: 左侧尾状核; Caudate. R: 右侧尾状核.

5 未来研究展望

虽然目前的实证研究已证明了移居高海拔地区会对个体执行功能造成一定损伤,但综合前人研究结果来看,该领域仍存在一些亟待关注和探究的问题。

5.1 探究高原移居者海马-前额叶神经环路

基于健康个体和动物实验的研究都发现,高原低压低氧环境会引起机体海马和前额叶两个脑区出现异常^[41,42,47,66]。那么,连接这两个脑区的神经环路在高原低压低氧环境下又会发

② 该图的绘制借助于 BrainNet Viewer 工具包 (开源) 和 BioRender 软件 (已获得版权许可)

生什么变化？海马和前额叶之间存在单突触联系^[67]，构成海马-前额叶神经环路，在工作记忆、抑制控制等高级认知活动各种起到了重要作用^[68]。该神经环路投射主要起自腹侧海马的下托和 CA1 亚区，于前额叶的内侧、眶额侧和外侧部分中止^[69]，负责海马和前额叶两个重要脑区间的信息协调和沟通^[70]，对其抑制可引起工作记忆能力的下降^[71]。正如上文所述，像执行功能这样的高级认知活动，其加工往往依赖于多个相互联系的脑结构所构成的神经回路，然而鲜有研究直接探讨高原低压低氧影响个体执行功能的神经环路机制另外，高原低压低氧环境往往伴随着高比例抑郁^[72]、焦虑障碍^[73]以及一些神经退行性疾病（如痴呆）的发生^[54]，而这些精神疾病患者的海马-前额叶神经环路存在结构性和功能性异常^[67,68]。因此，未来研究可进一步探讨个体在移居高海拔地区后其海马-前额叶静息态功能连接水平，以揭示高原低压低氧损害高级认知活动的神经环路机制，这有助于我们理解高原地区人口高自杀率、易罹患各种精神疾病的内在原因。

5.2 比较短期与长期高海拔暴露影响工作记忆的脑机制

人类生理、脑组织对于像高原这种极端自然环境具备一个适应的过程^[27,29]，但无论短期还是长期暴露于高原环境均会引起个体工作记忆能力下降。那么，短期和长期高海拔暴露所引起的工作记忆受损脑机制又是否相同？如不同，造成该差异的原因又是什么原因引起的？该问题的探讨对于阐述人类认知能力可塑性在极端自然环境中的适应性与局限性很有启发性。一方面，未来可展开关于个体短期（数天）与长期（数年）高海拔暴露引起的工作记忆损伤脑机制的对比研究。对此，研究者可参考急性高原病^[74]和慢性高原病^[75]的临床诊断标准，以对短期和长期的时间界限进行界定。而另一方面，还可以将短期与长期放到一个更长的时间维度去比较高原移居者和世居者。相较于那些出生且成长在平原、随后移居高原的个体，高原世居者由于自然选择的原因已经形成了具有一定基因遗传性的高原适应能力^[4]，这不仅体现在身体特征上的不同^[76]，还存在脑结构与脑功能上的差异^[77]。这些生理结构上的差异使得他们能更好地适应于高原环境，减弱高原低压低氧对其身体健康和认知能力的不利影响。不过，与高原移居者相似，高原世居者的执行功能同样会受到高原低压低氧的影响，表现为执行功能受损，且伴随与执行功能有关的脑结构与脑功能异常^[26]。综上，未来可从上述两个层面展开关于短期和长期高原暴露影响个体执行功能的 MRI 对比研究，探究其中相同之处与不同之处，以进一步揭示人类认知可塑性的适应性与局限性。

5.3 考察高原移居者受损的执行功能在返回平原后自发性恢复的生物学基础

大量从平原移居到高海拔地区的军人、学生和商人在一段时间（几周、几个月、几年）后又再次返回到平原地区。那么，移居高海拔地区所引起的执行功能下降在其返回平原后

是否会得到自发性恢复？其恢复的潜在脑机制又是什么？有研究发现那些出生且成长在高原、成年后移居到平原地区上学的汉族大学生，其在空间 n-back 任务上表现与从未到过高原的汉族大学生不存在显著差异^[78]，这暗示着高原低压低氧环境对个体工作记忆的影响在其返回平原后会得到自发性恢复。而与之不同的是，有研究证实个体在短期接触超高海拔所引起的运动皮层受损在个体回到平原后仍会持续存在^[37,79]，说明暴露于高原低压低氧环境给机体带来的认知损害可能在其返回平原后也难以恢复。正如前文所述，个体从平原移居到高原低压低氧环境后的执行功能下降与脑内神经元损伤有关。那么，个体在返回平原后执行功能是否能得到自发性恢复可能取决于其脑内受损的神经元是否会再生、恢复。对于成人脑内神经元凋亡后是否自我更新及修复这个问题一直是研究界的热点话题，目前学术界对其仍尚存争论^[80,81]。未来研究可重点关注高原移居者在返回平原后其受损高级认知能力自发性恢复状况，尤其关注其自发性恢复的内在生物学基础。

参考文献

- 1 Tremblay J C, Ainslie P N. Global and country-level estimates of human population at high altitude. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2021, 118(18): e2102463118
- 2 朱玲玲,范明.高原缺氧对人认知功能的影响及干预措施. *中国药理学与毒理学杂志*,2017,31(11):1114-1119
- 3 Wei X, Ni X, Zhao S, et al. Influence of Exposure at Different Altitudes on the Executive Function of Plateau Soldiers—Evidence From ERPs and Neural Oscillations. *Frontiers in Physiology*, 2021, 12: 632058
- 4 Yang J, Jin Z B, Chen J, et al. Genetic signatures of high-altitude adaptation in Tibetans. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2017, 114(16): 4189-4194
- 5 Luks A M, Swenson E R, Bärtsch P. Acute high-altitude sickness. *European Respiratory Review*, 2017, 26(143)
- 6 Wilson M H, Newman S, Imray C H. The cerebral effects of ascent to high altitudes. *The Lancet Neurology*, 2009, 8(2): 175-191
- 7 Li Y, Wang Y. Effects of Long-Term Exposure to High Altitude Hypoxia on Cognitive Function and Its Mechanism: A Narrative Review. *Brain Sciences*, 2022, 12(6): 808
- 8 Virués-Ortega J, Bucla-Casal G, Garrido E, et al. Neuropsychological functioning associated with high-altitude exposure. *Neuropsychology review*, 2004, 14(4): 197-224
- 9 安心,马海林,韩布新,刘冰,王妍.高海拔驻留时间对注意网络的影响. *中国临床心理学杂志*,2017,25(03):502-506
- 10 Ma H, Li X, Liu M, et al. Mental rotation effect on adult immigrants with long-term exposure to high altitude in Tibet: an ERP study. *Neuroscience*, 2018, 386: 339-350
- 11 Ma H, Zhang X, Wang Y, et al. Overactive alerting attention function in immigrants to high-altitude Tibet. *Stress and Brain*, 2021, 1(1): 76
- 12 Wang Y, Ma H, Fu S, et al. Long-term exposure to high altitude affects voluntary spatial attention at early and late processing stages. *Scientific Reports*, 2014, 4(1): 1-8
- 13 Zhang D, Zhang X, Ma H, et al. Competition among the attentional networks due to resource reduction in Tibetan indigenous residents: evidence from event-related potentials. *Scientific reports*, 2018, 8(1): 1-10
- 14 Li Z, Xue X, Li X, et al. Neuropsychological effect of working memory capacity on mental rotation under hypoxia environment. *International Journal of Psychophysiology*, 2021, 165: 18-28
- 15 Ma H, Huang X, Liu M, et al. Aging of stimulus-driven and goal-directed attentional processes in young immigrants with long-term high altitude exposure in Tibet: An ERP study. *Scientific Reports*, 2018, 8(1): 1-11
- 16 Xiang Z, Huang Y, Luo G, et al. Decreased Event-Related Desynchronization of Mental Rotation Tasks in Young Tibetan Immigrants. *Frontiers in Human Neuroscience*, 2021, 15
- 17 卜晓鸥,孙莹,王妍,马海林.长期高海拔暴露对移居者视觉工作记忆保持功能的影响——来自 ERP 的证据. *高原科学研究*,2020,4(04):69-76
- 18 陶格同,安心,姜园,马海林,韩布新,王妍.长期高海拔缺氧对大学生冲突抑制功能的影响. *中华行为医学与脑科学杂志*,2020,29(07):635-641
- 19 马海林,莫婷,曾桐奥,王妍.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. *生理学报*,2020,72(02):181-189
- 20 Chen X, Li H, Zhang Q, et al. Combined fractional anisotropy and subcortical volumetric abnormalities in healthy immigrants to high altitude: A longitudinal study. *Human brain mapping*, 2019, 40(14): 4202-4212

- 21 Muñoz S, Nazzari C, Jimenez D, et al. Health Effects of Chronic Intermittent Hypoxia at a High Altitude among Chilean Miners: Rationale, Design, and Baseline Results of a Longitudinal Study. *Annals of Work Exposures and Health*, 2021, 65(8): 908-918
- 22 Rimoldi S F, Rexhaj E, Duplain H, et al. Acute and chronic altitude-induced cognitive dysfunction in children and adolescents. *The Journal of pediatrics*, 2016, 169: 238-243
- 23 Wang J, Zheng L, Wang Z, et al. Alteration of Behavioral Inhibitory Control in High-Altitude Immigrants. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 2021, 15
- 24 Diamond A. Executive functions. *Annual review of psychology*, 2013, 64: 135
- 25 Miyake A, Friedman N P, Emerson M J, et al. The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex “frontal lobe” tasks: A latent variable analysis. *Cognitive psychology*, 2000, 41(1): 49-100
- 26 Zhang Y Q, Juan Zhang W, Hao Liu J, et al. Effects of Chronic Hypoxic Environment on Cognitive Function and Neuroimaging Measures in a High-Altitude Population. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 2022, 14
- 27 Basak N, Thangaraj K. High-altitude adaptation: Role of genetic and epigenetic factors. *Journal of Biosciences*, 2021, 46(4): 1-8
- 28 Stahn A C, Kühn S. Extreme environments for understanding brain and cognition. *Trends in Cognitive Sciences*, 2022, 26(1): 1-3
- 29 Chen J, Li J, Han Q, et al. Long-term acclimatization to high-altitude hypoxia modifies interhemispheric functional and structural connectivity in the adult brain. *Brain and Behavior*, 2016, 6(9): e00512
- 30 Chen X, Zhang Q, Wang J, et al. Cognitive and neuroimaging changes in healthy immigrants upon relocation to a high altitude: a panel study. *Human Brain Mapping*, 2017, 38(8): 3865-3877
- 31 Ma H, Zhang D, Li X, et al. Long-term exposure to high altitude attenuates verbal and spatial working memory: Evidence from an event-related potential study. *Brain and Behavior*, 2019, 9(4): e01256
- 32 Xin Z, Chen X, Zhang Q, et al. Alteration in topological properties of brain functional network after 2-year high altitude exposure: A panel study. *Brain and Behavior*, 2020, 10(10): e01656
- 33 Lefferts W K, DeBlois J P, White C N, et al. Changes in cognitive function and latent processes of decision-making during incremental ascent to high altitude. *Physiology & behavior*, 2019, 201: 139-145
- 34 Ma H, Wang Y, Wu J, et al. Long-term exposure to high altitude affects conflict control in the conflict-resolving stage. *Plos one*, 2015, 10(12): e0145246
- 35 Chen X, Liu J, Wang J, et al. Altered resting-state networks may explain the executive impairment in young health immigrants into high-altitude area. *Brain Imaging and Behavior*, 2021, 15(1): 147-156
- 36 徐伦,吴燕,赵彤,刘淑红,朱玲玲,范明,吴奎武.模拟海拔 3600m 低氧环境对人的认知灵活性的影响. *中国应用生理学杂志*, 2014, 30(02): 106-109
- 37 Zhang X, Kang T, Liu Y, et al. Resting-State Neuronal Activity and Functional Connectivity Changes in the Visual Cortex after High Altitude Exposure: A Longitudinal Study. *Brain Sciences*, 2022, 12(6): 724
- 38 Kanekar S, Sheth C, Ombach H, et al. Sex-based changes in rat brain serotonin and behavior in a model of altitude-related vulnerability to treatment-resistant depression. *Psychopharmacology*, 2021, 238(10): 2867-2881
- 39 Moore L G. Measuring high-altitude adaptation. *Journal of applied physiology*, 2017, 123(5): 1371-1385

- 40 Friedman N P, Robbins T W. The role of prefrontal cortex in cognitive control and executive function. *Neuropsychopharmacology*, 2022, 47(1): 72-89
- 41 Bogdanova O V, Abdullah O, Kanekar S, et al. Neurochemical alterations in frontal cortex of the rat after one week of hypobaric hypoxia. *Behavioural brain research*, 2014, 263: 203-209
- 42 Kauser H, Sahu S, Panjwani U. Guanfacine promotes neuronal survival in medial prefrontal cortex under hypobaric hypoxia. *Brain research*, 2016, 1636: 152-160
- 43 De Bels D, Pierrakos C, Bruneteau A, et al. Variation of cognitive function during a short stay at hypobaric hypoxia chamber (altitude: 3842 M). *Frontiers in physiology*, 2019, 10: 806
- 44 Malle C, Quinette P, Laisney M, et al. Working memory impairment in pilots exposed to acute hypobaric hypoxia. *Aviation, space, and environmental medicine*, 2013, 84(8): 773-779
- 45 卜晓鸥,杨熙玥,张得龙,马海林.单次高压氧干预改善高海拔移居者注意网络. *生理学报*, 2021, 73(02): 286-294
- 46 Biswal S, Das D, Barhwal K, et al. Epigenetic regulation of SNAP25 prevents progressive glutamate excitotoxicity in hypoxic CA3 neurons. *Molecular Neurobiology*, 2017, 54(8): 6133-6147
- 47 Cramer N P, Korotcov A, Bosomtwi A, et al. Neuronal and vascular deficits following chronic adaptation to high altitude. *Experimental neurology*, 2019, 311: 293-304
- 48 Vetrovoy O, Sarieva K, Lomert E, et al. Pharmacological HIF1 inhibition eliminates downregulation of the pentose phosphate pathway and prevents neuronal apoptosis in rat hippocampus caused by severe hypoxia. *Journal of Molecular Neuroscience*, 2020, 70(5): 635-646
- 49 Maiti P, Singh S B, Mallick B, et al. High altitude memory impairment is due to neuronal apoptosis in hippocampus, cortex and striatum. *Journal of chemical neuroanatomy*, 2008, 36(3-4): 227-238
- 50 Zhong Z, Zhou S, Xiang B, et al. Association of peripheral plasma neurotransmitters with cognitive performance in chronic high-altitude exposure. *Neuroscience*, 2021, 463: 97-107
- 51 McNab F, Klingberg T. Prefrontal cortex and basal ganglia control access to working memory. *Nature neuroscience*, 2008, 11(1): 103-107
- 52 Wallace M G, Hartle K D, Snow W M, et al. Effect of hypoxia on the morphology of mouse striatal neurons. *Neuroscience*, 2007, 147(1): 90-96
- 53 Bartscher J, Mallet R T, Bartscher M, et al. Hypoxia and brain aging: neurodegeneration or neuroprotection?. *Ageing Research Reviews*, 2021, 68: 101343
- 54 Urrunaga-Pastor D, Chamberg-Michilot D, Runzer-Colmenares F M, et al. Prevalence of cognitive impairment and dementia in older adults living at high altitude: A systematic review and meta-analysis. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 2021, 50(2): 124-134
- 55 王晓,刘金岭,王栋.阿尔茨海默病患者的脑干、尾状核、壳核体积变化特点及相关性分析. *中国临床神经科学*, 2020, 28(06): 611-617
- 56 Metzler-Baddeley C, Foley S, De Santis S, et al. Dynamics of white matter plasticity underlying working memory training: Multimodal evidence from diffusion MRI and relaxometry. *Journal of cognitive neuroscience*, 2017, 29(9): 1509-1520.
- 57 马艳玲,陈红燕,王金芳,叶娜,王诗男,冯丽,李越秀,石庆丽,贾伟丽,张玉梅.脑白质病变患者受损脑区白质微结构改变与执行功能的相关性. *中华行为医学与脑科学杂志*, 2020(03): 239-244
- 58 Kochunov P, Williamson D E, Lancaster J, et al. Fractional anisotropy of water diffusion in cerebral white matter across the lifespan. *Neurobiology of aging*, 2012, 33(1): 9-20

- 59 Zhang H, Lin J, Sun Y, et al. Compromised white matter microstructural integrity after mountain climbing: evidence from diffusion tensor imaging. *High Altitude Medicine & Biology*, 2012, 13(2): 118-125
- 60 Zhang J, Zhang H, Li J, et al. Adaptive modulation of adult brain gray and white matter to high altitude: structural MRI studies. *PloS one*, 2013, 8(7): e68621
- 61 Herbet G, Zemmoura I, Duffau H. Functional anatomy of the inferior longitudinal fasciculus: from historical reports to current hypotheses. *Frontiers in neuroanatomy*, 2018, 12: 77
- 62 申旭冉,张荣荣,彭小慧,魏倩倩,谢世平.精神分裂症患者注意障碍与脑白质结构改变. *中华行为医学与脑科学杂志*,2021,30(09):844-849
- 63 Menon V, D'Esposito M. The role of PFC networks in cognitive control and executive function. *Neuropsychopharmacology*, 2022, 47(1): 90-103
- 64 Zang Y, Jiang T, Lu Y, et al. Regional homogeneity approach to fMRI data analysis. *Neuroimage*, 2004, 22(1): 394-400
- 65 Chang X, Shen H, Wang L, et al. Altered default mode and fronto-parietal network subsystems in patients with schizophrenia and their unaffected siblings. *Brain research*, 2014, 1562: 87-99.
- 66 Wang Z X, Su R, Li H, et al. Changes in Hippocampus and Amygdala Volume with Hypoxic Stress Related to Cardiorespiratory Fitness under a High-Altitude Environment. *Brain Sciences*, 2022, 12(3): 359.
- 67 Godsil B P, Kiss J P, Spedding M, et al. The hippocampal–prefrontal pathway: the weak link in psychiatric disorders?. *European Neuropsychopharmacology*, 2013, 23(10): 1165-1181
- 68 Ruggiero R N, Rossignoli M T, Marques D B, et al. Neuromodulation of hippocampal-prefrontal cortical synaptic plasticity and functional connectivity: implications for neuropsychiatric disorders. *Frontiers in cellular neuroscience*, 2021, 15
- 69 Cenquizca L A, Swanson L W. Spatial organization of direct hippocampal field CA1 axonal projections to the rest of the cerebral cortex. *Brain research reviews*, 2007, 56(1): 1-26
- 70 Spellman T, Rigotti M, Ahmari S E, et al. Hippocampal–prefrontal input supports spatial encoding in working memory. *Nature*, 2015, 522(7556): 309-314
- 71 Wang G W, Cai J X. Disconnection of the hippocampal–prefrontal cortical circuits impairs spatial working memory performance in rats. *Behavioural brain research*, 2006, 175(2): 329-336
- 72 Kious B M, Kondo D G, Renshaw P F. Living high and feeling low: altitude, suicide, and depression. *Harvard review of psychiatry*, 2018, 26(2): 43-56
- 73 Kious B M, Bakian A, Zhao J, et al. Altitude and risk of depression and anxiety: findings from the intern health study. *International Review of Psychiatry*, 2019, 31(7-8): 637-645
- 74 Roach R C, Hackett P H, Oelz O, et al. The 2018 Lake Louise acute mountain sickness score. *High altitude medicine & biology*, 2018, 19(1): 4-6
- 75 国际高原医学会慢性高原病专家组.第六届国际高原医学和低氧生理学术大会颁布 慢性高原病青海诊断标准. *青海医学院学报*,2005(01):3-5
- 76 Butaric L N, Klocke R P. Nasal variation in relation to high-altitude adaptations among Tibetans and Andeans. *American Journal of Human Biology*, 2018, 30(3): e23104
- 77 Guo Z, Fan C, Li T, et al. Neural network correlates of high-altitude adaptive genetic variants in Tibetans: A pilot, exploratory study. *Human Brain Mapping*, 2020, 41(9): 2406-2430
- 78 Yan X, Zhang J, Gong Q, et al. Adaptive influence of long term high altitude residence on spatial working memory: an fMRI study. *Brain and cognition*, 2011, 77(1): 53-59

- 79 Paola M D, Bozzali M, Fadda L, et al. Reduced oxygen due to high-altitude exposure relates to atrophy in motor-function brain areas. *European Journal of Neurology*, 2008, 15(10): 1050-1057
- 80 Moreno-Jiménez E P, Flor-García M, Terreros-Roncal J, et al. Adult hippocampal neurogenesis is abundant in neurologically healthy subjects and drops sharply in patients with Alzheimer's disease. *Nature medicine*, 2019, 25(4): 554-560
- 81 Poplawski G H D, Kawaguchi R, Van Niekerk E, et al. Injured adult neurons regress to an embryonic transcriptional growth state. *Nature*, 2020, 581(7806): 77-82