

# 慢性低氧暴露对认知功能影响的研究进展

张 扬<sup>1\*</sup>, 杨发满<sup>2</sup>

<sup>1</sup>青海大学医学院, 青海 西宁

<sup>2</sup>青海大学附属医院, 青海 西宁

收稿日期: 2022年5月21日; 录用日期: 2022年6月11日; 发布日期: 2022年6月22日

## 摘 要

高原地区以低压、低氧、寒冷干燥的自然环境区别于平原地区, 久居高原者会发生大脑结构的病理性改变, 进而造成认知等高级脑功能的损害。近些年来, 高原环境对脑功能的影响逐渐引起高原医学界学者的关注, 但高原长期低氧环境引起的脑结构与功能改变尚缺乏系统认识。因此, 积极寻找长期高原低氧环境下认知损伤可能的发病机制, 对延缓高原久居者认知损伤的发生及进展有重要意义。本文就近年来长期高原慢性低氧环境对认知功能的影响作一总结, 以期为其临床诊治提供参考。

## 关键词

高原, 慢性低氧, 认知损伤

# Research Progress on Effects of Chronic Hypoxic Exposure on Cognitive Function

Yang Zhang<sup>1\*</sup>, Faman Yang<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Medical Institute of Qinghai University, Xining Qinghai

<sup>2</sup>Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: May 21<sup>st</sup>, 2022; accepted: Jun. 11<sup>th</sup>, 2022; published: Jun. 22<sup>nd</sup>, 2022

## Abstract

The natural environment of low pressure, low oxygen, cold and dry in the plateau region is different from that in the plain area. People living on the plateau for a long time will have pathological changes in brain structure, resulting in cognitive impairment and other higher brain functions. In recent years, the influence of plateau environment on brain function has gradually attracted the

\*第一作者。

attention of plateau medical scholars, but the changes of brain structure and function caused by plateau long-term hypoxia environment are still not systematically understood. Therefore, it is of great significance to actively explore the possible pathogenesis of cognitive impairment under the long-term high altitude and low oxygen environment, so as to delay the occurrence and progression of cognitive impairment in people living at high altitude for a long time. This paper summarizes the effects of chronic hypoxic environment on cognitive function in recent years, in order to provide reference for clinical diagnosis and treatment

## Keywords

Plateau, Chronic Hypoxia, Cognitive Impairment

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

随着西部大开发的推进和“一带一路”政策的实施,高原地区交通、经济水平不断发展,越来越多的平原人进入高原地区旅游、工作或参加一些军事行动。我国是世界上高原面积最大的国家,主要有青藏高原、云贵高原、内蒙古高原、黄土高原四大高原。其中青藏高原是世界上海拔最高的高原。大约[1]有 1000 万人永久居住在位于中国西南部、被誉为“世界屋脊”的青藏高原上。然而寒冷低氧、气候干燥、温差大、紫外线强等恶劣的高原环境会使机体产生明显的生理和心理上的改变,导致全身组织器官出现一系列缺氧性病理损害。脑[2]是机体器官中对缺氧敏感以及耗氧量较高的器官,脑重量虽然仅占体重的 2%左右,但是整个脑部的血流量却约占心输出量的 15%,脑部的耗氧量占总耗氧量的 23%,所以大脑能够敏感地感知氧含量的变化,长期慢性低氧也会对大脑结构及功能产生影响。

目前,急性低氧暴露对认知功能的影响已得到公认,研究对象主要集中在登山者、部队官兵、动物试验等方面,但尚无明确证据证明高原慢性低氧环境对认知功能有影响,并且有关该方面的相关研究也较少。故本文就近年来关于长期慢性低氧环境引起认知损伤的表现及可能机制作一综述,以期能为其临床防治提供新思路。

## 2. 长期慢性低氧暴露与认知损伤

认知[3]是人类通过思维、时间和感官获取、加工并运用信息的心理活动或智力过程,从而能够适应环境的变化。认知功能具体划分为几个领域,如信息加工、注意力、记忆、执行功能和自我控制。每个领域都包含特定的功能,从而使人类具有从事复杂社会活动的的能力。长期处于高原低氧环境,高级脑功能如感觉、记忆、注意和思维等认知活动容易受到损伤。

为适应高原低氧环境,初入高原人群会通过深快呼吸、增加心输出量、代偿脑血流量及增加血红蛋白浓度等方式,代偿高原低氧环境引起的组织细胞供氧不足。但是,脑组织耗氧量较大、对低氧耐受差,通过一系列代偿机制后仍无法满足机体供氧需求时,脑组织会首先出现一系列缺氧性损伤。长期高海拔低氧刺激下,血红蛋白浓度以及动脉血氧饱和度的变化影响了大脑血流的氧输送,最终导致大脑结构的累积性改变。高伊星[4]将移居高原地区 1~15 年的青年男性官兵 64 例移居时间划分为 1、>1~3、>3 年组,进行神经心理学测试,结果发现长期高原移居者认知功能损伤程度与移居高原时间呈显著相关性。研究表明[5],随着高原暴露时间的延长,受试者的注意力、信息处理率、空间认知能力和执行功能均出现不

同程度的损伤, 提示长期暴露于高原低氧环境中, 会导致认知功能的损伤, 且暴露的时间越长, 认知功能损伤越严重。

低氧[6]可导致神经元凋亡或变性、坏死等不可逆损害。海马和皮质神经元又是对低氧最敏感的脑组织之一, 也是学习记忆能力最主要的结构基础。海马受损害后, 首先影响认知功能。使用静息状态 fMRI 的结果[7]显示慢性高原病(chronic mountain sickness, CMS)患者海马体中自发性脑活动增加, 导致记忆力下降。Bao 基于 fMRI 的 CMS 患者脑结构与功能的一项研究表明[8], 右小脑甲壳 I 区 ALFF 活性增加, 灰质体积改变, 这可能与 CMS 患者的认知功能, 情绪障碍和烦躁不安有关。吉维忠进行的一项动物试验结果[9]提示对暴露于低压低氧环境的大鼠, 进行水迷宫训练后发现其训练水平及空间探索能力下降, 表明高海拔慢性低氧环境对学习和记忆能力有明显损害。一项对长期低氧暴露人群进行事件相关电位测评的临床研究显示[10], 长期低氧环境影响人的注意力及冲突控制能力。

### 3. 长期慢性低氧暴露导致认知损伤的可能机制

#### 3.1. 长期慢性低氧暴露与血流动力学改变

进入高原后, 在低氧环境作用下, 机体会出现红细胞代偿性增生。机制[11]为高原缺氧导致低氧诱导因子(hypoxia-inducible factor, HIF)明显增多, 并与红细胞生成因子基因 3'端增强子中的氧敏感结合位点结合, 启动红细胞生成因子基因的表达, 红细胞生成因子与骨髓间质造血处的多形干细胞上的红细胞生成因子受体结合, 激活酪氨酸蛋白激酶 2、转录激活因子-5 等相关信号通路, 调节骨髓多向造血干细胞向红系增殖、分化、成熟, 使血红蛋白含量升高, 诱导红细胞大量增殖使机体适应低氧环境。长期慢性低氧环境下, 红细胞过度增生, 导致血液黏稠度增加, 血流缓慢, 血容量增多, 加重缺血缺氧, 微循环障碍, 影响全身组织器官。红细胞携氧能力变差, 而大脑是高氧耗器官没有充足的氧气供给, 脑组织将很快出现受损表现。对西藏高原士兵一项研究表明[12]: 在高原缺氧的环境下, 高原红细胞增多症组认知功能损害较对照组严重, 表现为总体智商和操作智商较对照组差。久居高原居民血红蛋白浓度水平升高, 会损害各种器官, 尤其是脑组织损害的主要原因, 高血红蛋白浓度也可能损害脑血管内皮细胞[13], 进一步加重认知损害。

#### 3.2. 长期慢性低氧暴露与神经元损伤

Chen X 等[14]通过 fMRI 研究发现, 慢性低氧暴露可能会引起内囊等区域的神经元病理性改变及左侧壳核区域灰质体积减小, 提示慢性低氧环境可能使大脑神经元发生不可逆损伤, 从而引起脑结构的改变。已有研究[15][16]认为高原慢性低氧诱导的脑损害与氧化应激、炎症反应、兴奋性毒性等因素导致神经元凋亡有关。

##### 3.2.1. 长期慢性低氧暴露与氧化应激

Maiti 等[17]利用低压氧舱模拟高原低氧环境诱导出大鼠大脑海马锥体细胞损伤, 海马区、皮质区、纹状体神经元细胞凋亡, 同时发现脑缺氧引发海马组织中氧自由基水平升高和脂质过氧化反应增强等一系列氧化应激反应。同样, 高原独特的地理环境形成了应激反应的应激源, 久居者长期处于高原慢性低氧环境下, 体内氧自由基水平增加, 造成机体重要器官的全面损伤。生理情况下, 活性氧(reactive oxygen species, ROS)生成与消除非常缓慢, 并处于动态平衡状态。在低氧环境下, 细胞内活性氧自由基产生过多, 而消除远远不及产出速度, 在此期间过量的 ROS 可以攻击细胞、组织和器官, 导致氧化应激反应[18]。大脑是高耗氧器官, 脂质含量丰富, 相对缺乏抗氧化酶, 因此, 中枢神经系统对氧自由基的损伤非常敏感。膜脂质和多元不饱和脂肪酸与氧自由基反应会产生大量氧化物, 主要是醛类(如乙二醛), 造成过氧化/抗氧化系统平衡失调, 而海马区 ROS 的积累会直接导致神经元损伤, 最终神经细胞凋亡[19]。长期慢性

低氧产生的氧化应激诱导神经元损伤可能也是慢性低氧暴露认知损害的主要原因之一[20]。

### 3.2.2. 长期慢性低氧暴露与炎症反应

大量研究已证实缺氧会引起炎症, 炎症亦可加重组织缺氧。研究表明[21], 缺氧可使人血浆中白介素6 (interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )和白介素1 (interleukin-1, IL-1)等促炎因子蛋白水平升高, 同时缺氧诱导内皮细胞表达相关粘附分子, 增强中性粒细胞、巨噬细胞与血管内皮细胞的粘附, 激活免疫炎症反应[22]。炎症反应是一种非特异性的免疫反应, 是高原缺氧性脑损伤病理进程中的重要环节。小胶质细胞被认为是炎症介质的来源, 会诱导缺氧条件下中枢神经系统炎症的产生。血脑屏障(blood-brain barrier, BBB)是调控血液与脑组织中物质交换, 保证大脑内环境稳态的重要屏障。缺氧后, 全身炎症通过破坏 BBB 的通透性、激活小胶质细胞及增强水通道蛋白4 (AQP4)的表达, 从而加重脑损伤[23]。炎症介质可增加水通道蛋白及其下游靶基因的表达[24], 损伤脑微血管基膜、增加血管通透性、破坏血脑屏障进而造成血管源性脑水肿, 加重病变脑组织损伤[25], 并可导致学习、记忆、认知功能的下降[26]。

### 3.2.3. 长期慢性低氧暴露与兴奋性毒性

Revah 等[27]研究发现, 暴露于缺氧环境后不久, 神经元会出现兴奋性和抑制性递质释放增强现象, 尤其是谷氨酸门控通道的激活, 随后皮质组织中的神经元会经历大量缺氧去极化(anoxic depolarization, AD), 引起大脑超兴奋性和神经元损伤, 甚至神经元死亡, 缺氧时间越长, 神经元损伤越明显。兴奋性毒性是神经细胞因过度刺激而受损的过程, 兴奋性毒性的过程始于谷氨酸盐的升高。谷氨酸是神经系统中的兴奋性氨基酸, 参与多种认知功能过程, 也与多种神经系统疾病关系密切。谷氨酸水平在正常生理状态下浓度稳定, 其水平的高低影响神经细胞的功能, 严重时会导致神经元损伤。在高原环境中, 由于氧气的匮乏, 兴奋性氨基酸递质增加导致再摄取功能紊乱, 影响到抑制性神经元和兴奋性神经元的活动。同时低氧导致抑制性突触抑制功能增强, 使膜兴奋性增强, 发生去极化, 从而导致大量谷氨酸递质进入突触间隙, 诱导着神经元的进一步损伤[28]。同样, 乙酰胆碱也是一类重要的中枢神经递质, 参与多种高级脑功能过程。Muthuraju 等[29]模拟不同海拔高度的高原环境饲养大鼠发现大鼠海马组织中乙酰胆碱含量下降, 乙酰胆碱酯酶转录及蛋白表达水平升高, 并与空间记忆测试成绩具有量效关系, 即乙酰胆碱含量减低, 空间记忆测试成绩也随之下降。表明高原低氧环境中乙酰胆碱酯酶含量增加, 乙酰胆碱含量降低。随着相关性研究的深入, 学者们发现乙酰胆碱含量的改变在长期高原暴露下认知障碍中也起到重要作用[30]。

## 4. 长期慢性低氧暴露下认知损害的治疗

结合当前相关研究, 目前治疗高原认知损伤的药物主要分为西药治疗与中药治疗, 西药主要包括乙酰胆碱酯酶抑制剂如毒扁豆碱和加兰他敏, 钙离子拮抗剂如依拉地平 and 尼莫地平, 抗氧化药物如微量元素类铜、锌、硒、铁和褪黑素等, 及神经元保护性药物如乙酰左旋右碱等。中药主要包括: 藏药红景天、红景天黄芪合剂、复方党参、银杏叶片、三康胶囊、高原维康片、脑心通、刺五加片等, 如红景天[31]在治疗阿尔茨海默病方面的功效可能通过抗炎抗氧化作用实现, 黄芪当归合剂[32]能够在一定程度上减少大鼠神经细胞凋亡, 缓解内质网应激。尽管中医药治疗高原低氧环境下引起认知功能障碍的实验研究日趋增多, 但其治疗作用可靠性还需进一步研究证实。

## 5. 总结与展望

近年来, 我国高原地区经济和交通飞速发展, 随之而来有更多的平原人进驻高原地区生活和工作, 同时长期暴露在高原低氧环境下, 会导致认知功能受损、情绪和行为改变、荷尔蒙失调、睡眠质量下降

以及对生殖产生不利影响[33]。由于长期慢性低氧导致认知功能损伤早期往往无明显不适,而且目前对于认知损伤的筛查临床尚未普及,患者尚未重视,通常严重时已经发生不可逆的损害。因此,进一步了解慢性高原低氧暴露对高原居民认知功能影响的病理生理机制,发现其中规律,明确认知损伤的临床特征和指标,并结合高原医学研究和药理学的最新进展,利用多学科交叉的优势,为高原低氧下认知损害的防护提出新的干预策略和技术手段。

## 参考文献

- [1] 韩培, 张强, 童丽, 刘彦民, 罗玮, 王勃, 王伟, 宋仁君, 宋康, 吕凌. 青海省高原转化医学现状及存在问题[J]. 青海科技, 2021, 28(6): 80-86.
- [2] Hu, S.L., Xiong, W., Dai, Z.Q., Zhao, H.L. and Feng, H. (2017) Cognitive Changes during Prolonged Stay at High Altitude and Its Correlation with C-Reactive Protein. *PLOS ONE*, **11**, e0146290. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0146290>
- [3] 费尔立, 顾耘, 黄凯, 潘露茜. 小胶质细胞功用在认知功能障碍中的研究进展[J]. 中国中医药现代远程教育, 2021, 19(2): 199-202.
- [4] 高伊星. 久居高原青年官兵脑功能的变化特征及其相关因素研究[D]: [硕士学位论文]. 重庆: 第三军医大学, 2013.
- [5] 马薛欣雨, 杨晓娟, 杨志福, 王剑波, 张粉红, 曹金一. 高原暴露下认知功能障碍的研究进展[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2021, 24(21): 1924-1932.
- [6] Guo, M., Ma, X., Feng, Y., Han, S., Dong, Q., Cui, M. and Zhao, Y. (2019) In Chronic Hypoxia, Glucose Availability and Hypoxic Severity Dictate the Balance between HIF-1 and HIF-2 in Astrocytes. *The FASEB Journal*, **33**, 11123-11136. <https://doi.org/10.1096/fj.201900402RR>
- [7] Zhang, J., Yan, X., Shi, J., Gong, Q., Weng, X. and Liu, Y. (2017) Structural Modifications of the Brain in Acclimatization to High-Altitude. *PLOS ONE*, **5**, e11449. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0011449>
- [8] Bao, H., He, X., Wang, F. and Kang, D. (2022) Study of Brain Structure and Function in Chronic Mountain Sickness Based on fMRI. *Frontiers in Neurology*, **12**, Article ID: 763835. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.763835>
- [9] 吉维忠, 张亚清, 格日力. 慢性低压低氧暴露对大鼠学习记忆能力及神经元凋亡水平的影响[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2021, 23(3): 301-305.
- [10] Ma, H., Wang, Y., Wu, J., Wang, B., Guo, S., Luo, P. and Han, B. (2015) Long-Term Exposure to High Altitude Affects Conflict Control in the Conflict-Resolving Stage. *PLOS ONE*, **10**, e0145246. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0145246>
- [11] 刘莉, 孙俊, 周晓斌, 张娴. 高海拔地区武警男性官兵高尿酸血症的调查及因素分析[J]. 武警后勤学院学报(医学版), 2019, 28(8): 39-42. <https://doi.org/10.16548/j.2095-3720.2019.08.009>
- [12] 杨全玉, 李强, 王向阳, 刘诗翔. 高原性红细胞增多症官兵睡眠质量和认知功能调查[J]. 郑州大学学报(医学版), 2011, 46(3): 476-477. <https://doi.org/10.13705/j.issn.1671-6825.2011.03.065>
- [13] 王锋尧, 鲍海华, 赵希鹏, 李文方. 慢性高原病脑部 CT 表现与血红蛋白含量的对照研究[J]. 青海医学院学报, 2010, 31(1): 32-35. <https://doi.org/10.13452/j.cnki.jqmc.2010.01.016>
- [14] Swenson, E.R. (2016) Pharmacology of Acute Mountain Sickness: Old Drugs and Newer Thinking. *Journal of Applied Physiology* (Bethesda, Md.: 1985), **120**, 204-215. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00443.2015>
- [15] Berger, H.R., Nyman, A.K.G., Morken, T.S., Vettukattil, R., Brubakk, A.-M. and Widerøe, M. (2017) Early Metabolite Changes after Melatonin Treatment in Neonatal Rats with Hypoxic-Ischemic Brain Injury Studied by *in-Vivo* 1H MR Spectroscopy. *PLOS ONE*, **12**, e0185202. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0185202>
- [16] Mirdamadi, J.L. (2016) Cerebellar Role in Parkinson's Disease. *Journal of Neurophysiology*, **116**, 917-919. <https://doi.org/10.1152/jn.01132.2015>
- [17] Maiti, P., Singh, S.B., Sharma, A.K., Muthuraju, S., Banerjee, P.K. and Ilavazhagan, G. (2006) Hypobaric Hypoxia Induces Oxidative Stress in Rat Brain. *Neurochemistry International*, **49**, 709-716. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2006.06.002>
- [18] Ataizi, Z.S., Ertlav, K. and Naziroğlu, M. (2019) Mitochondrial Oxidative Stress-Induced Brain and Hippocampus Apoptosis Decrease through Modulation of Caspase Activity, Ca<sup>2+</sup> Influx and Inflammatory Cytokine Molecular Pathways in the Docetaxel-Treated Mice by Melatonin and Selenium Treatments. *Metabolic Brain Disease*, **34**, 1077-1089. <https://doi.org/10.1007/s11011-019-00428-x>

- [19] 胡科妍, 史清海, 伏建峰. 急进高原大脑认知功能障碍的机制及其防护措施[J]. 西北国防医学杂志, 2015, 36(4): 247-250. <https://doi.org/10.16021/j.cnki.1007-8622.2015.04.013>
- [20] 吉维忠, 吴世政. 高原低氧环境诱导认知功能损害研究现状[J]. 中国高原医学与生物学杂志, 2019, 40(3): 189-193. <https://doi.org/10.13452/j.cnki.jqmc.2019.03.009>
- [21] Rohm, I., Ratka, J., Pistulli, R., Goebel, B., Gecks, T., Figulla, H.R., Yilmaz, A. and Jung, C. (2015) Impact of Systemic Normobaric Short-Term Hypoxia on Pro-Inflammatory and Anti-Inflammatory Cytokines in Healthy Volunteers. *Clinical Laboratory*, **61**, 1053-1059. <https://doi.org/10.7754/Clin.Lab.2015.141226>
- [22] Beck-Schimmer, B., Schimmer, R.C., Madjdpour, C., Bonvini, J.M., Pasch, T. and Ward, P.A. (2001) Hypoxia Mediates Increased Neutrophil and Macrophage Adhesiveness to Alveolar Epithelial Cells. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, **25**, 780-787. <https://doi.org/10.1165/ajrcmb.25.6.4433>
- [23] Zhou, Y., Huang, X., Zhao, T., Qiao, M., Zhao, X., Zhao, M., Xu, L., Zhao, Y., Wu, L., Wu, K., Chen, R., Fan, M. and Zhu, L. (2017) Hypoxia Augments LPS-Induced Inflammation and Triggers High Altitude Cerebral Edema in Mice. *Brain, Behavior and Immunity*, **64**, 266-275. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2017.04.013>
- [24] Ito, H., Yamamoto, N., Arima, H., Hirate, H., Morishima, T., Umenishi, F., Tada, T., Asai, K., Katsuya, H. and Sobue, K. (2006) Interleukin-1 $\beta$  Induces the Expression of Aquaporin-4 through a Nuclear Factor- $\kappa$ B Pathway in Rat Astrocytes. *Journal of Neurochemistry*, **99**, 107-118. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2006.04036.x>
- [25] Yang, Y., Estrada, E.Y., Thompson, J.F., Liu, W. and Rosenberg, G.A. (2007) Matrix Metalloproteinase-Mediated Disruption of Tight Junction Proteins in Cerebral Vessels Is Reversed by Synthetic Matrix Metalloproteinase Inhibitor in Focal Ischemia in Rat. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, **27**, 697-709. <https://doi.org/10.1038/sj.jcbfm.9600375>
- [26] Natah, S.S., Srinivasan, S., Pittman, Q., Zhao, Z. and Dunn, J.F. (2009) Effects of Acute Hypoxia and Hyperthermia on the Permeability of the Blood-Brain Barrier in Adult Rats. *Journal of Applied Physiology* (Bethesda, Md.: 1985), **107**, 1348-1356. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.91484.2008>
- [27] Revah, O., Lasser-Katz, E., Fleidervish, I.A. and Gutnick, M.J. (2016) The Earliest Neuronal Responses to Hypoxia in the Neocortical Circuit Are Glutamate-Dependent. *Neurobiology of Disease*, **95**, 158-167. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2016.07.019>
- [28] Bradi, A.C., Faughnan, M.E., Stanbrook, M.B., Deschenes-Leek, E. and Chapman, K.R. (2009) Predicting the Need for Supplemental Oxygen during Airline Flight in Patients with Chronic Pulmonary Disease: A Comparison of Predictive Equations and Altitude Simulation. *Canadian Respiratory Journal*, **16**, Article ID: 371901. <https://doi.org/10.1155/2009/371901>
- [29] Muthuraju, S., Maiti, P., Solanki, P., Sharma, A.K., Singh, S.B., Prasad, D. and Ilavazhagan, G. (2010) Cholinesterase Inhibitors Ameliorate Spatial Learning Deficits in Rats Following Hypobaric Hypoxia. *Experimental Brain Research*, **203**, 583-592. <https://doi.org/10.1007/s00221-010-2266-7>
- [30] Muthuraju, S., Maiti, P., Pati, S., Solanki, P., Sharma, A.K., Singh, S.B., Prasad, D. and Ilavazhagan, G. (2011) Role of Cholinergic Markers on Memory Function of Rats Exposed to Hypobaric Hypoxia. *European Journal of Pharmacology*, **672**, 96-105. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2011.08.023>
- [31] 刘成娟, 黄盛洁, 杜瑞姣, 李彤, 姜苗苗. 基于 CiteSpace 对红景天研究进展的可视化分析[J]. 中南药学, 2022, 20(5): 1192-1197.
- [32] 陈刚, 周海娟. 黄芩当归合剂对大鼠脑缺血再灌注后神经细胞凋亡及内质网应激的影响[J]. 中医学报, 2019, 34(8): 1709-1714. <https://doi.org/10.16368/j.issn.1674-8999.2019.08.403>
- [33] Nisha, S.N., Fathinul Fikri, A.S., Aida, A.R., Salasiah, M., Hamed, S., Rohit, T., Amei Farina, A.R., Loh, J.L., Mazlyfarina, M. and Subapriya, S. (2020) The Objective Assessment of the Effects on Cognition Functioning among Military Personnel Exposed to Hypobaric-Hypoxia: A Pilot fMRI Study. *The Medical Journal of Malaysia*, **75**, 62-67.