

· 定性系统综述 ·

阻塞性睡眠呼吸暂停对记忆巩固的影响及机制

赵莹^{1,2}, 祝丽巍^{1,2}, 牟丽^{1,2*}

(1. 辽宁师范大学脑与认知神经科学研究中心, 辽宁 大连 116029;

2. 辽宁省脑与认知神经科学重点实验室, 辽宁 大连 116029

*通信作者: 牟丽, E-mail: mul@lnnu.edu.cn)

【摘要】 本文目的是梳理阻塞性睡眠呼吸暂停(OA)对记忆巩固影响的相关研究进展,推测其所涉机制,为探索可逆转OA记忆巩固障碍的治疗措施提供参考。目前研究认为,轻度OA可致不同类型记忆巩固效应损伤,且发现这些损伤与多导睡眠监测多个指标(如睡眠微结构、呼吸暂停低通气指数、觉醒指数等)密切相关,推测睡眠结构的破坏及间歇性缺氧所致的睡眠依赖性记忆巩固相关脑区和神经通路损伤可能引发记忆巩固效应的衰退。长期持续正压通气治疗可缓解OA的记忆巩固损伤,但其他干预方法的效果还未可知。

【关键词】 阻塞性睡眠呼吸暂停; 陈述性记忆巩固; 程序性记忆巩固; 睡眠结构

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



微信扫描二维码

听独家语音释文

与作者在线交流

中图分类号: R749

文献标识码: A

doi: 10.11886/scjsws20210613004

Effect and underlying mechanism of obstructive sleep apnea on memory consolidation

Zhao Ying^{1,2}, Zhu Liwei^{1,2}, Mu Li^{1,2*}

(1. Research Center of Brain and Cognitive Neuroscience, Liaoning Normal University, Dalian 116029, China;

2. Key Laboratory of Brain and Cognitive Neuroscience, Liaoning Province, Dalian 116029, China

*Corresponding author: Mu Li, E-mail: mul@lnnu.edu.cn)

【Abstract】 The purpose of this paper is to review the research progress on the effects of obstructive sleep apnea (OSA) on memory consolidation, and to speculate on possible mechanisms underlying these effects, so as to inform the exploration of effective therapeutic measures for impaired memory consolidation. Previous studies have shown that mild OSA may impair different types of memory consolidation, and the impairments are closely related to certain indices of polysomnography (such as sleep microstructure, apnea hypopnea index, arousal index, etc). Therefore, it is hypothesized that disruption of sleep architecture and damage to brain regions and neural pathways associated with sleep-dependent memory consolidation due to intermittent hypoxia may trigger a decline in memory consolidation. Meantime, long-term continuous positive airway pressure can alleviate the impairment of memory consolidation induced by OSA, but whether other interventions can mitigate the damage remains unclear.

【Keywords】 Obstructive sleep apnea; Declarative memory consolidation; Procedural memory consolidation; Sleep structure

记忆巩固是指大脑对不稳定信息进行稳固、增强及整合的过程^[1],以往相关研究多聚焦于陈述性记忆巩固和程序性记忆巩固两大类。睡眠在此过程中扮演着重要角色,良好的睡眠可促进离线的记忆巩固已被广泛证实,学者们将这种通过睡眠而发生的记忆巩固效应称为睡眠依赖性记忆巩固^[2]。不过,睡眠限制和碎片化对离线记忆巩固影响的研究仍相对匮乏^[3]。阻塞性睡眠呼吸暂停(obstructive

sleep apnea, OSA)是一种以睡眠期间反复发生上呼吸道塌陷为特征的睡眠障碍,这些反复发生的上呼吸道事件可能导致间歇性缺氧和反复觉醒,使患者睡眠碎片化,破坏正常的睡眠结构和功能^[4]。已有研究表明,轻度OSA便可引起明显的多维度记忆功能损伤,包括陈述性记忆和程序性记忆^[5]。目前,也有一些针对OSA和记忆巩固的研究,但缺乏系统的阐述和归纳总结,故本文通过梳理既往关于OSA对陈述性及程序性记忆巩固影响及机制的研究,为今后探索可逆转OSA记忆巩固障碍的治疗措施提供参考。

基金项目:国家自然科学基金青年项目(项目名称:5-HTTLPR基因多态性对睡眠依赖性记忆巩固的影响及机制研究,项目编号:31800924)

1 资料与方法

1.1 资料来源与检索策略

1.1.1 资料来源

采用主题词检索策略,于2019年11月-2020年6月分别对中国知网、万方数据库和PubMed数据库进行检索,检索时限为建库至2021年6月。

1.1.2 检索策略

中文检索主题词:“阻塞性睡眠呼吸暂停”“片段化睡眠”“睡眠障碍”“记忆”“记忆巩固”“海马”;英文检索主题词:“Obstructive sleep apnea”“Fragmented sleep”“Sleep disorder”“Memory”“Memory consolidation”“Hippocampus”。中文检索式:(阻塞性睡眠呼吸暂停+片段化睡眠+睡眠障碍)AND(记忆+记忆巩固+海马);英文检索式:([Obstructive sleep apnea] OR [Fragmented sleep] OR [Sleep disorder]) AND ([Memory] OR [Memory consolidation] OR [Hippocampus])。

1.2 文献纳入与排除标准

纳入标准:①研究对象为不同程度的OSA患者;②研究内容为记忆巩固,具体包括陈述性记忆巩固和/或程序性记忆巩固;③中英文文献。排除标准:①OSA患者同时患有其他影响睡眠或认知功能的疾病,如失眠、不宁腿综合征、心境障碍、脑卒中等;②重复的文献;③会议摘要;④质量较低文献;⑤无法获取全文的文献。

1.3 文献筛选与质量评估

首先利用NoteExpress进行文献去重;排除重复文献后,阅读文献标题和摘要,进行初步筛选;再通过阅读全文,按照纳入和排除标准筛选出符合要求的文献。所选文献质量较高,但由于主题相关实验研究有限,且研究对象较为分散,儿童、青年及老年患者均有涉及,实验方法也各有不同,同质性较差。为避免样本较少且同质性较差带来的假阳性或假阴性结果,故不适合进行Meta分析,仅做定性描述。

2 结果

2.1 纳入文献基本情况

初步检索数据库共获取文献7484篇,其中最早文献发表于1963年,最新文献发表于2021年。

通过排除重复文献,对标题、摘要及全文进行阅读后,筛选出符合标准的文献34篇。此外,通过阅读相关主题综述并参考其中的文献信息,手动补充数据库检索中遗漏的实验研究2篇,最终共纳入文献36篇。文献筛选流程见图1。

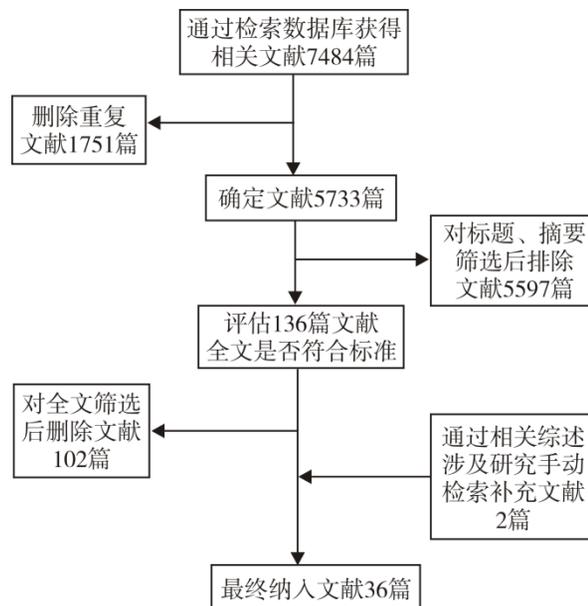


图1 文献筛选流程图

2.2 OSA对记忆巩固的影响

2.2.1 OSA对陈述性记忆巩固的影响

记忆巩固领域最普遍的记忆分类法是将人类记忆分为陈述性和非陈述性(以程序性记忆为主)两大类。目前,OSA对记忆巩固的研究也多聚焦于这两种记忆类型。陈述性记忆指对有关事实、情节和资料的记忆,是以语言陈述和非语言的映像式样保持的记忆。Kloepfer等^[6]论证了OSA与陈述性记忆巩固的关系,该研究要求受试者在实验室留宿一夜,并于睡前及醒后分别评估其视觉和语言记忆任务的表现,结果显示,成年OSA患者在睡前学习阶段的即时陈述性记忆表现与健康对照组差异无统计学意义,而醒后的陈述性记忆表现则显著降低^[6]。随后的研究多采取与此类似的实验流程,并在儿童OSA患者中也发现了类似的陈述性记忆巩固效应受损现象^[7-8]。如Csábi等^[7]运用适于儿童的故事回忆测验发现OSA患儿的陈述性记忆巩固效应受损。Maski等^[8]研究进一步揭示了轻度OSA患儿受损的记忆巩固效应与非快速眼球运动睡眠(non-repaid eye movement sleep, NREM)二期(N2)的sigma功率相关。但也有学者观测到与上述研究不同的结果,如Medeiros等^[9]未发现中重度OSA患儿的陈述性记

忆巩固效应损伤。究其原因,可能是该研究选用的实验范式为言语配对联想测验,其作为韦氏记忆量表的一个子测试对于评估陈述性记忆巩固效应的敏感性很可能不足^[10]。

另外,Barner 等^[11]研究表明,重度 OSA 成年患者的即时陈述性记忆表现在词语配对学习中虽未受到阻碍,但其后夜睡期间前 3 个 90 分钟睡眠时段内的 N2 期快速睡眠纺锤波(12~15 Hz)均有所增加,且这些睡眠纺锤波的密度与患者经过一夜睡眠后的陈述性记忆保持率呈正相关,这一结果提示 OSA 患者的陈述性记忆巩固效应可能与其睡眠结构密切相关,很可能通过调控其中一些关键的睡眠微结构进而影响患者的陈述性记忆巩固效应。此外,以上实验均未排除首夜效应(first-night effect, FNE)的影响。有研究表明,健康被试在陌生环境中似乎更易受到 FNE 影响,主要是因为快速眼球运动睡眠(rapid eye movement sleep, REM)的习惯化过程需要较长时间才能实现^[12]。Goerke 等^[13]研究显示,受 FNE 影响较弱者可表现出一夜睡眠后陈述性记忆表现的显著改善;而受 FNE 影响强者的陈述性记忆表现变化则与 REM 睡眠占比和 REM 总数有关。因此,为避免不熟悉环境对睡眠依赖性陈述性记忆巩固过程的干扰,排除 FNE 十分重要。

2.2.2 OSA 对程序性记忆巩固的影响

程序性记忆属于非陈述性记忆,是指对知觉技能、认知技能及运动技能的记忆。Kloepfer 等^[6]运用镜像追踪任务测查中度 OSA 患者程序性记忆巩固的损伤。由于镜像追踪任务更倾向于测试内隐的程序性记忆功能,可能会受到被试自身计划能力的影响,故 Djonlagic 等^[14-15]则选用了更倾向于测试外显的运动顺序任务考察 OSA 对一般技能性程序记忆的影响,其研究也得到了与 Kloepfer 等^[6]类似的结论,且进一步表明这种程序记忆巩固效应的损伤会随着未经治疗的 OSA 患者年龄增长而加剧。

与上述两种程序性记忆巩固范式不同,交替序列反应时间任务可通过以不同频率呈现不同类型刺激从而对特异性技能学习和一般性技能学习加以区分。Csábi 等^[16]运用该任务对中重度 OSA 成人患者进行测查,患者主要表现为一般技能记忆巩固能力受损,而特定顺序下的特异性技能记忆巩固未受到明显影响。Csábi 等^[7]在后续 OSA 患儿的相关研究中也同样印证了此结果。除此以外,Medeiros 等^[9]的迷宫测试研究也表明中重度 OSA 可损伤程序性

记忆巩固,且这种伤与 NREM 三期(N3)密切相关。Djonlagic 等^[17]研究结果也证实了 NREM 期在 OSA 所致运动记忆巩固损伤中的作用,其研究显示,仅局限于 REM 期的睡眠呼吸事件并不会损害一夜睡眠后的程序性运动记忆巩固,而 NREM 期导致睡眠中断的呼吸事件才是运动记忆巩固缺陷的重要原因。但上述研究并未排除睡眠惯性对实验结果的影响。研究表明,个体的认知能力很可能在睡眠惯性期间表现出一定程度的下降^[18]。不过,Landry 等^[19]研究发现,如在醒后预留充足的过渡时间以避免睡眠惯性的干扰,仍可观测到中重度 OSA 患者程序性记忆巩固效应明显受损,印证了前人的研究结果。

2.2.3 OSA 的治疗及其对记忆巩固的影响

持续正压通气(continuous positive airway pressure, CPAP)治疗可恢复睡眠时的正常呼吸,从而改善睡眠结构,被认为是 OSA 的一线治疗方法。目前,已有学者开展了关于 CPAP 影响 OSA 患者记忆巩固的研究。如 Landry 等^[20]考察了 CPAP 治疗对程序性记忆巩固效应的影响,结果显示,接受一夜 CPAP 治疗的患者记忆巩固效应优于未使用过 CPAP 治疗者,而长期使用 CPAP 治疗的患者程序性记忆巩固效应更优于一夜 CPAP 治疗者,但这与 Djonlagic 等^[21]给予中重度 OSA 患者一夜 CPAP 治疗后未明显改善程序性记忆巩固损伤的结果并不完全一致。以往有关评估 CPAP 治疗前后认知功能的研究已表明,CPAP 更倾向于选择性改善与睡眠结构异常相关的认知功能损伤,而非低氧血症造成的某些脑区不可逆转损伤相关的认知功能损伤^[22]。上述两个研究均使用了相同数字序列的运动顺序任务,其差异主要体现在是否控制不同个体睡前疲劳程度对即时测试成绩的影响。与 Djonlagic 等^[21]不同的是,Landry 等^[20]在研究中利用 10 min 休息有效控制了 OSA 患者的睡前疲劳差异,这使得与睡眠特异性变化密切相关的记忆巩固效应更易在 CPAP 治疗前后凸显出来。还应注意的是,OSA 的其他治疗方式^[23],如减肥、口腔矫正、药物等对改善 OSA 造成的记忆巩固损伤的效果目前尚未查见相关文献报道。

总体来说,已有研究表明,即使是轻度 OSA 都有可能引起机体记忆巩固效应的损伤。但 OSA 对不同记忆类型巩固效应的影响存在差别,其对程序性记忆巩固损伤的结果基本趋于一致,而对陈述性记忆

巩固影响的的研究结果则存在分歧^[6-9,11,14-17,19-21]。目前,CPAP 治疗对 OSA 所致记忆巩固损伤的作用仅见于 OSA 患者的程序性记忆巩固研究中,且疗效并不一致。OSA 的严重程度、治疗方法及疗程差异、所选实验范式的不同、FNE 的干扰、睡眠惯性的影响以及被试自身睡眠结构的差异等都可能导致实验结果不一致。

2.3 OSA 影响记忆巩固的机制

目前,关于 OSA 影响记忆巩固机制的研究基本都集中在多导睡眠监测相关指标变化这一层面。如 Djonlagic 等^[14]研究显示,中度 OSA 患者的程序性记忆巩固效应与觉醒指数(arousal index, Ari)呈负相关,与呼吸暂停低通气指数(apnea hypopnea index, AHI)呈负相关,但与最低血氧饱和度则无明显相关性,这表明病情相对较轻的 OSA 即可打断睡眠的连续性,并对记忆巩固过程产生负面影响。Landry 等^[20]也在中重度 OSA 患者中观测到了类似的相关性结果。虽然这种负性相关在未经治疗的 OSA 患者中尚未达到统计学意义,但经一夜 CPAP 治疗后,患者的程序性记忆巩固效应与 AHI 及 Ari 均呈负相关,而长期使用 CPAP 治疗的患者记忆巩固效应仅与 Ari 呈负相关^[20]。这一结果进一步提示,OSA 患者的程序性记忆巩固损伤很可能由睡眠连续性中断所致,若通过治疗改善睡眠片段化,程序性记忆巩固损伤也可得到一定程度的修复。

尽管睡眠呼吸事件通常被认为在 REM 睡眠中更明显,而 REM 睡眠也被认为更利于睡眠依赖性程序性记忆巩固,但 Djonlagic 等^[17]研究却未发现 REM-AHI 与程序性运动记忆巩固效应相关,仅观测到 NREM-AHI 表现出与程序性运动记忆巩固效应存在相关性。而 Kloepfer 等^[6]研究显示,OSA 患者 REM 循环的次数与陈述性记忆巩固率呈正相关。这与以往睡眠依赖性记忆巩固双重加工假说所认为的 REM 睡眠更有助于程序记忆巩固而 NREM 更有助于陈述性记忆巩固存在分歧^[24],但却间接印证了睡眠依赖性记忆巩固的另一假说——序列加工假说。该假说认为,睡眠以周期且连续包含 NREM 与 REM 睡眠的方式序贯进行才能有效地改善记忆,即只有在 NREM 后接连 REM 才能发生记忆巩固效应^[25]。

NREM 作为记忆巩固的一个关键时期^[26],N2 和 N3 期内一些睡眠微结构的作用尤为突出^[27-28]。既往多项研究表明,成人 OSA 患者的程序性记忆巩固

效应与脑中央区睡眠纺锤波的活性和密度呈正相关^[15,19],OSA 患者的陈述性记忆巩固效应与 N2 期 sigma 功率呈正相关^[8],这些结果均表明 OSA 所致的记忆巩固损伤与 N2 期睡眠相关,特别是与此期间的睡眠纺锤波、sigma 等睡眠微结构更为密切。此外,Medeiros 等^[9]研究还显示,中重度 OSA 患者的程序性记忆巩固损伤与 N3 期睡眠的减少密切相关,而陈述性记忆巩固则无此相关性。

以上研究从不同侧面证实了 OSA 所致的特定睡眠结构破坏以及 NREM-REM 周期性循环紊乱都与其记忆巩固效应的不良表现有关,也凸显了正常睡眠结构和 NREM-REM 周期性循环对记忆巩固形成的重要性。同时,这些研究也支持基于系统及突触层面的睡眠依赖性记忆巩固假说——系统巩固假说和突触稳态假说。就陈述性记忆巩固而言,睡眠期间海马尖波涟漪-丘脑纺锤波-皮层慢波之间的同步化事件标志着海马内重激活的记忆表征向新皮质转移,这使得初级不稳定的记忆得以巩固并形成稳定的记忆^[29-30]。目前虽尚无研究直接探讨 OSA 患者记忆巩固效应与睡眠期间海马-皮层对话电生理标记之间的相关性,但已有不少研究表明,OSA 患者存在上述睡眠期记忆巩固相关脑区功能与结构的变化。如 Torelli 等^[31]研究显示,中重度 OSA 患者的双侧海马体积萎缩;Emin Akkoyunlu 等^[32]观察到 OSA 患者海马与多个脑区存在功能连接异常。除 OSA 患者睡眠中反复发生的间歇性缺氧可引起神经元放电模式改变等功能性异常及脑内组织因缺氧发生器质性损伤外^[33],与呼吸暂停相伴出现的胸内压波动也会影响脑脊液与组织间液的交换以及组织间隙内神经元代谢产物的清除^[34],这也有可能影响记忆巩固相关脑区突触功能的改变;再者,Emin Akkoyunlu 等^[32]研究表明,OSA 患者海马等脑区缺氧可能导致大脑特定区域水肿,这种改变同样可能影响记忆巩固效应的发挥。

综上所述,基于 OSA-睡眠-记忆巩固三者的关系,推测 OSA 所引起的睡眠结构异常和睡眠依赖性记忆巩固相关脑区及神经通路功能与结构的破坏均有可能减弱其对记忆巩固形成的调控作用,引发记忆巩固效应衰退。近期一项针对老年人群的研究显示,海马体积减少、睡眠纺锤波缩短和 AHI 严重程度增高均是老年人睡眠依赖性记忆巩固效应衰退的重要标识^[35],特别是在伴轻度认知障碍的老年患者中,睡眠依赖性记忆巩固表现不良与海马 CA1 和 CA3 区萎缩及纺锤体持续时间缩短均相

关^[35]。此外,其他睡眠疾病(如发作性睡病)患者的海马 CA1 区萎缩也与日间 REM 睡眠潜伏期缩短相关^[36]。这些结果提示,在 OSA 状态下,记忆巩固效应很可能是睡眠结构和睡眠依赖性记忆巩固相关脑区及神经通路共同调制的结果。但两者之间的具体关系,还有待未来研究进一步证实。

3 小结与展望

现有研究多从 OSA 与陈述性或程序性记忆巩固效应相关性的角度解析,强调反复间歇性缺氧所致睡眠结构紊乱在其中的作用,研究存在一定的局限性,且很少涉及神经机制及干预措施的探索。针对这些问题,未来研究可尝试从以下几方面展开。首先,OSA 对程序性记忆巩固影响的结论较为统一,但对陈述性记忆巩固效应影响的研究结果存在分歧,也缺乏对其他类型记忆巩固的研究,未来应针对既往实验设计的局限性(如 FNE 干扰、睡眠惯性影响等)加以改进,并进一步印证已有结论,探索 OSA 对其他类型记忆巩固的作用。其次,应将行为、脑电、核磁、生化等技术相结合,深入探讨 OSA 患者记忆巩固损伤的神经机制。最后,OSA 有多种治疗方式^[23],现有研究仅提及 CPAP 治疗对程序性记忆巩固的作用且结果并不一致,其他干预方法是否可减轻记忆巩固损伤还未可知,尚待进一步研究。

参考文献

- [1] Squire LR, Genzel L, Wixted JT, et al. Memory consolidation [J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2015, 7(8): a021766.
- [2] Stickgold R. Sleep-dependent memory consolidation [J]. *Nature*, 2005, 437(7063): 1272-1278.
- [3] Cipolli C, Mazzetti M, Plazzi G. Sleep-dependent memory consolidation in patients with sleep disorders [J]. *Sleep Med Rev*, 2013, 17(2): 91-103.
- [4] Banno K, Kryger MH. Sleep apnea: clinical investigations in humans [J]. *Sleep Med*, 2007, 8(4): 400-426.
- [5] Ahuja S, Chen RK, Kam K, et al. Role of normal sleep and sleep apnea in human memory processing [J]. *Nat Sci Sleep*, 2018, 10: 255-269.
- [6] Kloepfer C, Riemann D, Nofzinger EA, et al. Memory before and after sleep in patients with moderate obstructive sleep apnea [J]. *J Clin Sleep Med*, 2009, 5(6): 540-548.
- [7] Csábi E, Benedek P, Janacsek K, et al. Declarative and non-declarative memory consolidation in children with sleep disorder [J]. *Front Hum Neurosci*, 2016, 9: 709.
- [8] Maski K, Steinhart E, Holbrook H, et al. Impaired memory consolidation in children with obstructive sleep disordered breathing [J]. *PLoS One*, 2017, 12(11): e0186915.
- [9] Medeiros CAM, de Bruin PFC, e Silva LP, et al. Sleep abnormalities and memory alterations in obstructive sleep apnea [J]. *Sleep Sci*, 2012, 5(1): 14-18.
- [10] Cellini N. Memory consolidation in sleep disorders [J]. *Sleep Med Rev*, 2017, 35: 101-112.
- [11] Barner C, Ngo HVV, Diekelmann S, et al. Memory consolidation in fragmented sleep [J]. *Somnologie*, 2016, 20(1): 37-46.
- [12] Le Bon O, Staner L, Hoffmann G, et al. The first-night effect may last more than one night [J]. *J Psychiatr Res*, 2001, 35(3): 165-172.
- [13] Goerke M, Cohrs S, Rodenbeck A, et al. Declarative memory consolidation during the first night in a sleep lab: the role of REM sleep and cortisol [J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2013, 38(7): 1102-1111.
- [14] Djonlagic I, Saboisky J, Carusona A, et al. Increased sleep fragmentation leads to impaired off-line consolidation of motor memories in humans [J]. *PLoS One*, 2012, 7(3): e34106.
- [15] Djonlagic I, Guo M, Matteis P, et al. Untreated sleep-disordered breathing: links to aging-related decline in sleep-dependent memory consolidation [J]. *PLoS One*, 2014, 9(1): e85918.
- [16] Csabi E, Varszegi-Schulz M, Janacsek K, et al. The consolidation of implicit sequence memory in obstructive sleep apnea [J]. *PLoS One*, 2014, 9(10): e109010.
- [17] Djonlagic I, Guo M, Igue M, et al. REM-related obstructive sleep apnea: when does it matter? Effect on motor memory consolidation versus emotional health [J]. *J Clin Sleep Med*, 2020, 16(3): 377-384.
- [18] Trotti LM. Waking up is the hardest thing I do all day: sleep inertia and sleep drunkenness [J]. *Sleep Med Rev*, 2017, 35: 76-84.
- [19] Landry S, Anderson C, Andrewartha P, et al. The impact of obstructive sleep apnea on motor skill acquisition and consolidation [J]. *J Clin Sleep Med*, 2014, 10(5): 491-496.
- [20] Landry S, O'Driscoll DM, Hamilton GS, et al. Overnight motor skill learning outcomes in obstructive sleep apnea: effect of continuous positive airway pressure [J]. *J Clin Sleep Med*, 2016, 12(5): 681-688.
- [21] Djonlagic I, Guo M, Matteis P, et al. First night of CPAP: impact on memory consolidation attention and subjective experience [J]. *Sleep Med*, 2015, 16(6): 697-702.
- [22] Naegel B, Pepin JL, Levy P, et al. Cognitive executive dysfunction in patients with obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) after CPAP treatment [J]. *Sleep*, 1998, 21(4): 392-397.
- [23] Young D, Collop N. Advances in the treatment of obstructive sleep apnea [J]. *Curr Treat Options Neurol*, 2014, 16(8): 305.

(下转第 392 页)