



电子、语音版

·综述·

## 阿尔茨海默病源性认知障碍相关的睡眠纺锤波异常

刘玲凤<sup>1</sup>, 侯颖<sup>2</sup>, 张美云<sup>2</sup>

1. 中国人民解放军中部战区空军医院门诊部, 山西 大同 037006

2. 天津市人民医院神经内科, 天津 300121

**摘要:** 睡眠纺锤波是一种特定的睡眠脑电图节律, 在睡眠维持和记忆巩固中发挥重要作用。睡眠纺锤波特征的改变与认知功能下降和脑脊液病理物质蓄积息息相关。该综述旨在系统性梳理睡眠脑电图中睡眠结构改变与认知功能之间的联系, 为阿尔茨海默病的早期识别及记忆功能改善的辅助治疗提供新的研究视角与思路。

**关键词:** 阿尔茨海默病; 睡眠脑电图; 睡眠纺锤波; 慢波振荡

中图分类号: R741

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.1673-2642.2025.05.012

### Sleep spindle abnormalities associated with cognitive dysfunction derived from Alzheimer disease

LIU Lingfeng<sup>1</sup>, HOU Ying<sup>2</sup>, ZHANG Meiyun<sup>2</sup>

1. Outpatient Department, Air Force Hospital of PLA Central Theater Command, Datong, Shanxi 037006, China

2. Department of Neurology, Tianjin People's Hospital, Tianjin 300121, China

Corresponding author: ZHANG Meiyun, Email: zmy22202@aliyun.com

**Abstract:** Sleep spindle waves are a specific electroencephalogram (EEG) rhythm during sleep and play an important role in sleep maintenance and memory consolidation. Changes in sleep spindle characteristics are closely associated with cognitive decline and the accumulation of pathological substances in cerebrospinal fluid. This article systematically reviews the connection between alterations in sleep architecture reflected on sleep EEG and cognitive function, in order to provide new research perspectives and ideas for the early identification of Alzheimer disease and adjuvant therapies for improving memory function.

**Keywords:** Alzheimer disease; sleep electroencephalogram; sleep spindle wave; slow oscillation

随着世界人口老龄化,到2050年,预计全球将有约1.32亿痴呆患者,使痴呆成为全球最大的公共卫生负担和经济挑战之一。阿尔茨海默病(Alzheimer disease, AD)是65岁及以上老年人最常见的痴呆类型,占有痴呆比例的60%~80%,AD是一种进行性神经退行性疾病,不可逆性和致残性造成了巨大的社会经济负担<sup>[1-2]</sup>。

AD的主要神经病理特征是 $\beta$ 淀粉样蛋白(amyloid  $\beta$ -protein, A $\beta$ )沉积所致的淀粉样斑块形成以及过度磷酸化的tau蛋白导致神经原纤维缠结<sup>[3]</sup>。A $\beta$ 斑块的形

成扰了神经元与神经突触之间的信息传递,tau蛋白神经原纤维缠结阻断了神经元内营养物质的运输,其中tau蛋白聚集造成的损害更为严重,tau蛋白通过神经元之间的跨突触传递以类似朊病毒的方式扩散<sup>[2,4]</sup>,最终导致神经元细胞坏死、突触丧失和脑萎缩。

睡眠是人类重要的生理过程,良好的睡眠有利于记忆巩固,进行性记忆力减退是AD主要的临床特征<sup>[5]</sup>。睡眠障碍则是AD的一种常见症状,有研究发现,睡眠不足、睡眠中断所致的清醒时间延长导致神经系统A $\beta$ 和tau蛋

基金项目:天津市人市民医院资助项目(2018YJ020)。

收稿日期:2024-12-04;修回日期:2025-08-25

作者简介:刘玲凤(1992—),女,医师,主要从事认知障碍的电生理研究。

通信作者:张美云(1971—),女,主任医师,研究生导师,医学博士,主要从事癫痫、痴呆和临床电生理研究。Email:zmy22202@aliyun.com。

白积累, A $\beta$  和 tau 沉积又导致睡眠中断<sup>[6]</sup>。这种睡眠障碍和神经病理生物标志物之间复杂的双向恶性循环关系对 AD 的神经退行性过程产生负面影响。

睡眠脑电图是检测睡眠的重要工具, 可以为神经系统变性病睡眠结构的改变提供研究思路。认知正常的老年人脑脊液中 A $\beta$ 、tau 蛋白含量的增加与睡眠脑电图异常变化呈正相关, 这说明脑电图变化可能预示着大脑早期异常退行性改变。Zhang 等<sup>[7]</sup>在小鼠模型研究中发现, 6 月龄的 AD 小鼠表现出大脑中 A $\beta$  沉积、tau 蛋白磷酸化和认知能力下降, 而睡眠脑电图异常则出现在疾病临床前阶段的 4 月龄甚至更早期的 3 月龄小鼠上, 作者提出睡眠脑电图异常先于 AD 病理和认知障碍。睡眠脑电图异常是人类大脑中 tau 蛋白和 A $\beta$  淀粉样蛋白负担的潜在生物标志物, 并且可以指示在 10 年特定时间窗内改善睡眠可能有助于延缓 AD 的进展。在疾病早期, 如遗忘型轻度认知功能障碍 (amnesic mild cognitive impairment, aMCI) 阶段, 甚至更早期的主观记忆力减退 (subjective cognitive decline, SCD) 阶段已经表现出与认知能力下降密切相关的睡眠脑电图改变<sup>[6, 8]</sup>。研究表明, 认知障碍患者的睡眠脑电图变化与脑脊液生物标志物相关<sup>[9]</sup>。综上所述, 在 AD 出现临床认知功能下降前脑脊液已有 A $\beta$ 、tau 蛋白等病理物质的改变, 而睡眠脑电图表现出大脑功能的异常则可能出现在疾病的更早期阶段, 也许这些过程并非按顺序进行, 亦可以是彼此之间相互驱动, 最终导致相关的神经变性进入痴呆的不可逆阶段。

睡眠分期中非快速眼动睡眠期 (non-rapid eye movement, NREM) 特定的脑电图节律, 如睡眠纺锤波特征的改变是近年来研究的重点。睡眠纺锤波由丘脑网状核在 NREM2、NREM3 阶段产生的频率 11~16 Hz、持续 0.5~3 s 的短暂神经振荡事件<sup>[10]</sup>, 以维持丘脑皮质网络的完整性和可塑性, 参与睡眠保护和记忆巩固过程。在丘脑水平, 当  $\gamma$  氨基丁酸网状神经元膜电位达到超极化中间水平时, 反复抑制活性增强的丘脑皮质细胞, 丘脑皮质细胞的后抑制性反馈放电, 在新皮质上产生梭形振荡的广泛扩散<sup>[11]</sup>。在皮质水平, 锥体细胞的去极化构成一种丘脑皮质反馈, 触发网状神经元的激活, 启动纺锤波, 以同步放电来维持振荡事件, 并以丘脑网络去同步终止纺锤波<sup>[11]</sup>。睡眠纺锤波活动不仅与丘脑-海马-皮质连接的“质量”功能相关, 还可以通过塑造这些脑区之间的相互连接, 改变认知和记忆的相关表现<sup>[11]</sup>。睡眠纺锤波密度、功率、振幅、持续时间、慢波纺锤耦合关系等特征的改变与脑脊液 A $\beta$ 、tau 蛋白水平相关。似乎睡眠纺锤波特征的变化既可以反映认知功能下降, 又可以关联脑脊液病理物质蓄积, 未来有可能成为 AD 源性认知功能障碍疾病的生物标志物。本文将从以下方面全面阐述睡眠纺锤波特征改变与认知功能障碍的关系。

## 1 正常老年人睡眠纺锤波特征

人类正常衰老进程中, 工作记忆、新情景记忆的形成和处理速度都随着年龄增长而下降, 而语义记忆、识别记忆和情感陈述性记忆却得以保留<sup>[12]</sup>。这些与年龄相关的认知改变可能与睡眠微结构变化密切相关。睡眠纺锤波是脑电图上出现的短暂渐增渐减的振荡波, 每 3~10 s 出现 1 次。与年轻人相比, 健康老年人的睡眠纺锤波的密度、振幅和持续时间随着年龄的增长而减少, 这种下降在衰老过程中渐进发生<sup>[10, 13]</sup>。这些与年龄相关的睡眠纺锤波特征的变化在最后一个睡眠周期中最为显著<sup>[13]</sup>。与年轻人相比, 老年人的纺锤波特征下降速度相对较快, 纺锤波的密度和振幅下降可达 50%, 持续时间下降可达 20%<sup>[11, 14]</sup>。纺锤波频率随年龄的增长而略有增加<sup>[11, 14]</sup>。

Mander 等<sup>[14]</sup>在对 16 例健康年轻人 [平均年龄 (20.5 $\pm$ 2.1) 岁]、14 例健康老年人 [平均年龄 (71.9 $\pm$ 6.7) 岁] 海马体依赖性学习情况与睡眠纺锤波关系的研究中发现, 情景学习受损的程度可以用前额叶睡眠纺锤波活动减少程度来解释, 并且前额叶纺锤波活动可以关联第二日海马激活受损程度。一项由 114 名 (其中 48 名年轻人、38 名中年人、28 名老年人) 年龄 20~73 岁健康受试者组成的睡眠纺锤波研究发现, 与年轻人相比, 中老年人纺锤波密度、振幅和持续时间均有所下降, 年龄相关的纺锤波密度和振幅下降在前头部较为显著, 而持续时间缩短在后头部更为突出<sup>[11]</sup>。另一项使用 256 个通道高密度脑电图对 92 名年龄 18~65 岁健康成年人关于随年龄增长睡眠脑电功率地形图变化的研究中发现, 全脑慢波功率随着年龄的增长而显著下降, 而 sigma (12~15 Hz) 功率仅在额区显著下降, 快纺锤波 (13~16 Hz) 功率随年龄的增加而显著下降, 慢纺锤波 (9~12 Hz) 功率不随年龄改变而变化<sup>[15]</sup>。综合上述研究, 正常人随着年龄的增长额叶纺锤密度、振幅、纺锤功率降低, 说明大脑老化也以一种特定区域的方式进化, 进而影响纺锤波产生背后的神经网络。产生这种变化的机制主要是, 一方面快纺锤波参与了睡眠依赖的记忆加工, 而慢纺锤波的功能尚不清楚, 快纺锤波比慢纺锤波与慢波振荡 (slow oscillation, SO) 上升状态的耦合关系更紧密<sup>[16]</sup>; 另一方面, 随着年龄的增长, 介导纺锤波产生的丘脑体积不均匀萎缩, 丘脑-额叶皮质投射的体积随着年龄的增长出现萎缩, 而丘脑-顶叶、颞叶和枕叶皮质投射的体积与年龄之间没有显著的相关性<sup>[17]</sup>。不仅仅是 NREM 期的睡眠纺锤波, 还有下文提到的慢波-纺锤耦合都与年龄对额叶和海马 (灰质和白质) 体积的完整性影响有关<sup>[13]</sup>。其中关于慢纺锤波在年龄增长中的变化情况, 目前仍没有定论, 也有研究发现, 与年龄相关的前头部慢纺锤波活性显著下降, 因此还需要更全面的评估, 以充分了解衰老过程中纺锤波变化的空间动力学。

有研究显示,经过简单的程序任务学习后,NREM2期睡眠纺锤波密度、振幅和持续时间均增加,纺锤波的这些变化可能反映了睡眠期间的记忆巩固过程<sup>[18]</sup>。给予健康受试者 $\gamma$ -氨基丁酸受体激动剂药物(唑吡坦)后,增加了受试者的睡眠纺锤波数量,记忆力也得到了改善<sup>[19]</sup>。

综上所述,年龄相关的正常衰老选择性破坏额叶睡眠纺锤波的活动,且记忆力减退与纺锤波密度和振幅下降密切相关。

## 2 AD源性痴呆睡眠纺锤波特征

轻度认知障碍(mild cognitive impairment, MCI)是介于正常衰老和AD之间的痴呆前阶段,但日常生活活动完好,较正常衰老出现了语义记忆的下降,情景记忆和工作记忆也会随着语义记忆的下降而进一步下降<sup>[12]</sup>。与正常衰老相比,睡眠微观结构(如睡眠纺锤波特征)在MCI患者中进一步发生变化,甚至在未表现出任何临床症状的tau蛋白病理阳性的老年人中快频率睡眠纺锤波的变化也很明显<sup>[12]</sup>。随着疾病进展,记忆巩固依赖的睡眠纺锤波活动进一步恶化,最终导致AD。

### 2.1 睡眠纺锤波密度

尽管各项研究对纺锤波密度的定义不相一致,但大多数文献将其表示为单位NREM2、3期睡眠时间内纺锤波的个数。目前,多数研究认为睡眠纺锤波密度与认知关系最为密切。Gorgoni等<sup>[20]</sup>对15例AD患者(AD组)、15例aMCI患者(aMCI组)、15名健康对照者(对照组)进行了19导多导睡眠图(polysomnography, PSG)检查,通过比较3组受试者快、慢纺锤波密度的地形分布特性发现,3组慢纺锤波无差异,AD组和aMCI组患者的顶叶快速纺锤波密度较对照组显著下降,且与简易精神状态检查(Mini-Mental State Examination, MMSE)评分呈正相关,而AD组和aMCI组比较则无明显差异,这可能间接揭示了与病理相关的纺锤波改变出现在疾病的早期阶段。Liu等<sup>[21]</sup>在1项纳入30例轻中度AD、32例aMCI和30名正常对照的研究中发现,AD组的睡眠纺锤波密度明显低于aMCI组和正常对照组,除F3和F4电极外,aMCI组的睡眠纺锤波密度低于正常对照组,MMSE和蒙特利尔认知评估(Montreal Cognitive Assessment, MoCA)评分降低与纺锤波密度下降呈显著相关。Rauchs等<sup>[22]</sup>的研究也证实了青年人、老年人和AD患者的快纺锤波数量依次减少,并与认知任务表现呈正相关。有研究认为,丘脑损伤和海马体与新皮质之间记忆巩固通路的中断可能是纺锤波密度下降的原因<sup>[23]</sup>。Latreille等<sup>[24]</sup>在1项关于帕金森病患者痴呆情况与睡眠纺锤波的纵向研究中发现,随访中18例转化为痴呆的帕金森病患者较50例非痴呆帕金森病患者和正常对照组相比,后头部皮质区的快纺锤波密度显著降低,无痴呆的帕金森病患者介于发生痴呆的帕金森病患者和健康老年人之间,且所有皮质区域的基线睡眠纺

锤波密度都较健康老年人显著降低。帕金森病患者丘脑、脑干和后皮质区结构和功能的改变可能是导致其睡眠纺锤波密度不同于AD和正常老年人的原因。结合上述关于正常衰老、AD源性痴呆和帕金森病痴呆睡眠脑微观结构变化的研究,不难看出特定认知障碍相关的纺锤波变化具有不同的地形特异性。

综上所述可知,快纺锤波密度的改变与认知功能(特别是记忆功能)受损之间存在关联,是认知障碍恶化的标志,单纯数量的减少不能代表某一种特定的神经退行性疾病,空间分布的差异或许为鉴别神经退行性疾病的种类提供了线索。NREM2期纺锤波密度与脑脊液中 $A\beta_{42}$ 、P-tau和T-tau水平呈负相关<sup>[9]</sup>,与认知能力衰退的严重程度呈正相关,纺锤波密度可能是AD病理早期的生物标志物。

### 2.2 睡眠纺锤波功率

脑电图NREM2期的sigma(12~14 Hz)功率反映了纺锤波活动受损<sup>[25]</sup>。D'Atri等<sup>[25]</sup>的研究观察到,MCI组和AD组患者颞区sigma功率低于正常对照组,AD组患者枕区sigma功率低于MCI和正常对照组,推测在痴呆的病理神经退行性病变进展过程中,颞区功能受损更早。颞叶内侧功能在陈述性记忆中起着重要作用,是海马体信息输入的主要来源,是AD损伤最早、最严重的区域之一。这种局域睡眠缺陷可能反映了初始阶段的异常衰老过程。Ktonas等<sup>[26]</sup>研究发现,与认知正常的老年对照组相比,痴呆患者的睡眠纺锤波功率降低,这种改变可能与痴呆患者皮质细胞或皮质突触的丢失而导致的皮质神经动力学改变相关。在1项NREM期睡眠特征改变关联早期认知障碍的研究中发现,SCD和MCI患者sigma功率显著低于认知正常对照组,但在1年后脑电随访中未发现MCI患者的记忆恶化与NREM期sigma功率改变有关<sup>[8]</sup>。在1项AD患者大脑结构和功能变化相关性研究中发现,NREM期顶叶sigma功率减低与楔前叶的皮质厚度变薄有关<sup>[6]</sup>。但Kam等<sup>[9]</sup>研究发现,脑脊液T-tau负担与纺锤波功率无关。

综上所述发现,与纺锤密度特征相似,AD源性神经退行性过程对睡眠纺锤波的影响主要集中在顶叶快纺锤波功率受损上,但对于AD相关性疾病的关联可能不如密度指标敏感。

### 2.3 睡眠纺锤波振幅

脑电定量分析中,功率谱和振幅谱呈算术平方的关系。因此,AD患者睡眠脑电纺锤波振幅的改变可能和功率的变化有一定相似性,但又不完全相同。睡眠纺锤波振幅被认为是智力的生物标志物,与一般学习能力呈正相关<sup>[27]</sup>。Taillard等<sup>[8]</sup>的纵向研究发现,纺锤波最大振幅的降低与整体认知能力下降(MMSE评分)相关,并且基线时较小的纺锤波振幅与认知功能退化的程度相关,这

可以认为纺锤波振幅改变可能是SCD或MCI患者遭受认知或记忆功能进一步受损风险的早期生物标志物。Rauchs等<sup>[22]</sup>发现,快纺锤波的平均强度与任务表现呈正相关。Liu等<sup>[21]</sup>的研究发现,AD组、aMCI组患者纺锤波振幅低于正常对照组,但显著性略低于纺锤波密度和持续时间。1项睡眠脑电特异性与AD患者脑脊液生物标志物关联研究中,尚未发现脑脊液 $A\beta_{42}$ 和tau水平与纺锤波振幅相关<sup>[9]</sup>。虽然纺锤波振幅的下降在AD患者中已被多次验证,但敏感性与纺锤密度和下面介绍的与慢波耦合关系相比较差,诊断AD的能力与功率特征相当。

#### 2.4 睡眠纺锤波持续时间

有研究表明,睡眠纺锤波持续时间与认知表现相关<sup>[28]</sup>。Liu等<sup>[21]</sup>的研究表明,aMCI和AD患者的睡眠纺锤波持续时间较正常对照组缩短,AD和aMCI患者之间无差异,MMSE和MoCA评分降低与纺锤波持续时间减少显著相关,通过ROC曲线分析发现,在区分aMCI或AD和正常对照时,纺锤波持续时间是比纺锤波密度更敏感的生物标志物。脑脊液的病理生物学分析也观察到纺锤波持续时间与T-tau水平呈负相关<sup>[21]</sup>。这说明纺锤波持续时间也是关联早期AD源性疾病的敏感生物学标志物。

#### 2.5 睡眠纺锤波频率

快纺锤波参与了睡眠依赖的记忆加工,而慢纺锤波的功能尚不清楚。有研究发现,纺锤波频率的增加与执行功能的下降相关,可能是早期认知能力减退的一个有效指标<sup>[8]</sup>。AD源性痴呆相关的顶叶快纺锤波特征改变不同于正常衰老引起的年龄相关性额叶睡眠纺锤波变化,额、顶叶不同频率的纺锤波可能是区别病理衰老和健康衰老的早期生物标志物。但目前睡眠纺锤波频率变化与认知水平的关系尚无统一说法。

### 3 SO-睡眠纺锤波耦合中断与痴呆的关系

记忆力减退通常是AD的早期临床症状之一。近年来多项研究表明,NREM期的SO、睡眠纺锤波和海马锐波涟漪(sharp-wave ripple, SWR)三者相位耦合关系受损可能是导致记忆力减退的直接原因,是识别早期AD源性认知功能障碍疾病的睡眠生物标志物<sup>[29]</sup>。

SO起源于新皮质(主要是前额叶)区域,是慢波活动期的极慢(<1.25 Hz)成分<sup>[30]</sup>。由神经元细胞联合超极化(慢波下降状态)和去极化(慢波上升状态)交替进行引起的细胞兴奋性活动<sup>[31]</sup>。睡眠纺锤波的表达受到SO的调制,通常耦合在慢波上升状态。SWR是在海马CA3中产生的快速去极化事件叠加了在CA1中抑制性中间神经元和锥体细胞相互作用产生的高频振荡(100~300 Hz),嵌套在耦合了慢波的纺锤波波谷上<sup>[32]</sup>。然而,记忆是如何从短期存储阶段转移到长期存储阶段的?其机制还不十分明确。系统记忆巩固理论认为,SO的去极化上升状态促进了嵌套在睡眠纺锤波波谷中的锐波涟漪记忆印记的

转移,即SWR通过对潜在记忆重新激活形成新的海马体记忆,SO驱动海马体中情景记忆痕迹的重复神经元回放,睡眠纺锤波则参与海马-新皮质对话,将这些痕迹由海马向新皮质网络逐渐转化,并引导SO和SWR整合到新皮质进行长期存储<sup>[2]</sup>。SO-睡眠纺锤波s-SWR在时间结构上的精确协调作用决定了神经元间信息传递的层次结构,从而将局部信息精确地传递到新皮质,以实现记忆巩固。在大脑结构层面可理解为前额叶皮质启动和调节从海马到新皮质的信息传递,需要海马和新皮质之间的精确耦合来进行信息传递<sup>[33]</sup>。

由于SWR使用普通头皮脑电电极无法获取,相关研究多限于动物实验模型。目前,研究主要集中在分析SO-睡眠纺锤波s耦合上。神经网络功能障碍在AD患者中普遍存在,甚至老年、非痴呆受试者在出现明显记忆缺陷之前已经可以被观察到。越来越多的证据表明,随着年龄的增长,衰老会显著破坏睡眠和夜间记忆巩固<sup>[13]</sup>,与青年人相比,认知正常的老年人内侧额叶皮质的选择性萎缩预示着SO-睡眠纺锤波s之间的时空间相位关系发生解耦,损害夜间记忆保留导致遗忘,这是解释年龄相关性记忆力衰退的一个途径<sup>[13]</sup>。这种睡眠功能异常在AD患者中更是如此。1项基于正电子发射断层摄影测量AD患者脑内Tau蛋白、 $A\beta$ 负担和PSG检测脑电异常的相关性研究发现,SO-睡眠纺锤波s耦合受损的严重程度预示着内侧额叶更严重的tau蛋白负担,而1 Hz慢波活动振幅的降低则关联了更严重的 $A\beta$ 负担<sup>[29]</sup>。也有研究认为,在AD早期,tau蛋白和 $A\beta$ 沉积都被证实与NREM期慢波睡眠破坏有关<sup>[34]</sup>。在AD小鼠模型实验中同样发现,tau沉积损害了SWR事件的产生,振荡解耦导致皮质网络之间功能失调<sup>[35]</sup>。这些研究均表明,SO-睡眠纺锤波s耦合关系的破坏可能是AD发病的早期事件。

有研究表明,促进慢波睡眠期微结构障碍的恢复可能促进 $A\beta$ 清除<sup>[36]</sup>。治疗性研究结果反过来验证了睡眠依赖的记忆巩固理论可能是通过SO-睡眠纺锤波s之间精确的相位耦合关系来巩固记忆。理解这种耦合关系不仅可以更深入了解认知障碍发生的具体机制,还可以成为新的临床干预靶点。

### 4 针对改变睡眠纺锤波特征的治疗对认知功能的影响

目前,针对AD的治疗药物主要包括胆碱酯酶抑制剂、N-甲基-D-天[门]冬氨酸受体拮抗剂和催眠药等。Xie等<sup>[37]</sup>的药物研究中发现,服用 $\gamma$ -氨基丁酸受体激动剂类药物的健康受试者,增强了NREM期SO-睡眠纺锤波s之间的相位-振幅耦合,非语言记忆得到了改善。尽管药物可以改善睡眠微结构特征,但由于药物可产生惊醒、认知损害和精神运动效应,因此只能作为最终的治疗选择<sup>[38]</sup>。

研究表明,提高睡眠质量、增加慢波睡眠时间可降低

老年人AD发病率<sup>[39]</sup>。目前,很多研究者将目光投向了仍在试验阶段的经济、无创、个体化、自适应性强的非侵入性大脑刺激技术。这些技术包括经颅磁刺激:通过放在头皮上的铜线圈提供高强度短磁脉冲刺激在浅表大脑皮质诱导电流,电流引起神经元的直接轴突兴奋或跨突触激活;经颅电刺激:利用不同极性的表面电极(阳极或阴极)通过完整的头皮传递电流,从而调节神经元或轴突膜的极化<sup>[40]</sup>。Ladenbauer等<sup>[41]</sup>在1项经颅直流电刺激对MCI患者记忆巩固的影响研究中发现,刺激显著加强了SO和纺锤波的功率,增强了慢波和睡眠纺锤波之间的时间同步性,与对照组相比,慢波电刺激治疗后患者的视觉陈述性记忆得到了改善。经颅慢振荡电刺激疗效也在18名健康老年人午睡试验中得到进一步验证,该研究通过评估电刺激对大脑活动的即时影响,说明刺激增强是通过提高额叶SO和快纺锤波功率而改善视觉记忆任务<sup>[42]</sup>。Marshall等<sup>[43]</sup>在1项经颅磁刺激研究发现,诱导慢波睡眠中SO活动,可以使陈述性记忆得到改善。也有研究得出与上述研究结果不一致的结论,认为增强SO活动并不能改善老年人记忆<sup>[44]</sup>。这可能与研究选择的试验对象和试验设计有关。病理衰老和正常衰老在大脑结构和功能上存在本质区别,非侵入性大脑刺激技术可能只对病理衰老和小睡有一定疗效。未来的研究方向应增加纵向观察治疗效果的试验,进一步探索记忆巩固与睡眠纺锤波的相关性,解锁无创刺激治疗的新领域。

## 5 小结

睡眠纺锤波是一种特定的脑电节律,参与睡眠维持和记忆巩固,其定量特征(密度、功率、振幅、持续时间和SO-睡眠纺锤波s耦合关系)变化与认知变化密切相关。快纺锤波密度、持续时间和SO-睡眠纺锤波s的相位耦合关系等可以关联记忆变化,可能成为AD源性痴呆的生物标志物。纺锤波的可塑性也为靶向干扰提供了可能性,改善记忆的干预措施可能需要增加纺锤波密度,同时增强NREM期SO-睡眠纺锤波s的协调。脑脊液T-tau蛋白沉积与睡眠纺锤波结构破坏最为相关。

研究发现,睡眠障碍可能是痴呆的危险因素(例如失眠、慢性阻塞性睡眠呼吸暂停、日间嗜睡和快速眼动睡眠行为障碍),而睡眠障碍本身在神经退行性疾病中极为普遍<sup>[12]</sup>。这给研究者提供了线索,可以对有危险因素的患者进行睡眠脑电检测,从而关联认知障碍的发生,并给予及时的对症处理,按下认知障碍进展的“暂停键”,以提高老年人的生活质量。

## 参 考 文 献

- [1] CROUS - BOU M, MINGUILLÓN C, GRAMUNT N, et al. Alzheimer's disease prevention: from risk factors to early intervention[J]. *Alzheimers Res Ther*, 2017, 9(1): 71.
- [2] GRIGG - DAMBERGER MM, FOLDVARY - SCHAEFER N. Sleep biomarkers help predict the development of Alzheimer disease[J]. *J Clin Neurophysiol*, 2022, 39(5): 327-334.
- [3] TWAROWSKI B, HERBET M. Inflammatory processes in Alzheimer's disease—pathomechanism, diagnosis and treatment: a review[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(7): 6518.
- [4] DUYCKAERTS C, CLAVAGUERA F, POTIER MC. The prion-like propagation hypothesis in Alzheimer's and Parkinson's disease[J]. *Curr Opin Neurol*, 2019, 32(2): 266-271.
- [5] BRODT S, INOSTROZA M, NIETHARD N, et al. Sleep: a brain-state serving systems memory consolidation[J]. *Neuron*, 2023, 111(7): 1050-1075.
- [6] D'ATRI A, GORGONI M, SCARPELLI S, et al. Relationship between cortical thickness and EEG alterations during sleep in the Alzheimer's disease[J]. *Brain Sci*, 2021, 11(9): 1174.
- [7] ZHANG F, ZHONG RJ, LI S, et al. Alteration in sleep architecture and electroencephalogram as an early sign of Alzheimer's disease preceding the disease pathology and cognitive decline[J]. *Alzheimers Dement*, 2019, 15(4): 590-597.
- [8] TAILLARD J, SAGASPE P, BERTHOMIER C, et al. Non-REM sleep characteristics predict early cognitive impairment in an aging population[J]. *Front Neurol*, 2019, 10: 197.
- [9] KAM K, PAREKH A, SHARMA RA, et al. Sleep oscillation-specific associations with Alzheimer's disease CSF biomarkers: novel roles for sleep spindles and tau[J]. *Mol Neurodegener*, 2019, 14(1): 10.
- [10] WENG YY, LEI X, YU J. Sleep spindle abnormalities related to Alzheimer's disease: a systematic mini - review[J]. *Sleep Med*, 2020, 75: 37-44.
- [11] MARTIN N, LAFORTUNE M, GODBOUT J, et al. Topography of age - related changes in sleep spindles[J]. *Neurobiol Aging*, 2013, 34(2): 468-476.
- [12] PACE-SCHOTT EF, SPENCER RMC. Sleep-dependent memory consolidation in healthy aging and mild cognitive impairment[J]. *Curr Top Behav Neurosci*, 2015, 25: 307-330.
- [13] MANDER BA, WINER JR, WALKER MP. Sleep and human aging[J]. *Neuron*, 2017, 94(1): 19-36.
- [14] MANDER BA, RAO V, LU B, et al. Impaired prefrontal sleep spindle regulation of hippocampal-dependent learning in older adults[J]. *Cereb Cortex*, 2014, 24(12): 3301-3309.
- [15] ZHANG ZY, CAMPBELL IG, DHAYAGUDE P, et al. Longitudinal analysis of sleep spindle maturation from childhood through late adolescence[J]. *J Neurosci*, 2021, 41(19): 4253-4261.
- [16] ANDRILLON T, NIR Y, STABA RJ, et al. Sleep spindles in humans: insights from intracranial EEG and unit recordings[J]. *J Neurosci*, 2011, 31(49): 17821-17834.
- [17] HUGHES EJ, BOND J, SVRCKOVA P, et al. Regional changes in thalamic shape and volume with increasing age[J]. *Neuroimage*, 2012, 63(3): 1134-1142.
- [18] FOGEL SM, SMITH CT, COTE KA. Dissociable learning - dependent changes in REM and non-REM sleep in declarative

- and procedural memory systems[J]. *Behav Brain Res*, 2007, 180(1): 48-61.
- [19] NIKNAZAR M, KRISHNAN GP, BAZHENOV M, et al. Coupling of thalamocortical sleep oscillations are important for memory consolidation in humans[J]. *PLoS One*, 2015, 10(12): e0144720.
- [20] GORGONI M, LAURI G, TRUGLIA I, et al. Parietal fast sleep spindle density decrease in Alzheimer's disease and amnesic mild cognitive impairment[J]. *Neural Plast*, 2016, 2016: 8376108.
- [21] LIU SJ, PAN JH, TANG K, et al. Sleep spindles, K-complexes, limb movements and sleep stage proportions may be biomarkers for amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease[J]. *Sleep Breath*, 2020, 24(2): 637-651.
- [22] RAUCHS G, SCHABUS M, PARAPATICS S, et al. Is there a link between sleep changes and memory in Alzheimer's disease?[J]. *Neuroreport*, 2008, 19(11): 1159-1162.
- [23] ROMANELLA SM, ROE D, TATTI E, et al. The sleep side of aging and Alzheimer's disease[J]. *Sleep Med*, 2021, 77: 209-225.
- [24] LATREILLE V, CARRIER J, LAFORTUNE M, et al. Sleep spindles in Parkinson's disease may predict the development of dementia[J]. *Neurobiol Aging*, 2015, 36(2): 1083-1090.
- [25] D'ATRI A, SCARPELLI S, GORGONI M, et al. EEG alterations during wake and sleep in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease[J]. *iScience*, 2021, 24(4): 102386.
- [26] KTONAS PY, GOLEMATI S, XANTHOPOULOS P, et al. Time-frequency analysis methods to quantify the time - varying microstructure of sleep EEG spindles: possibility for dementia biomarkers?[J]. *J Neurosci Methods*, 2009, 185(1): 133-142.
- [27] SCHABUS M, HÖDLMOSE K, GRUBER G, et al. Sleep spindle - related activity in the human EEG and its relation to general cognitive and learning abilities[J]. *Eur J Neurosci*, 2006, 23(7): 1738-1746.
- [28] ADRA N, SUN HQ, GANGLBERGER W, et al. Optimal spindle detection parameters for predicting cognitive performance[J]. *Sleep*, 2022, 45(4): zsa001.
- [29] WINER JR, MANDER BA, HELFRICH RF, et al. Sleep as a potential biomarker of tau and  $\beta$ -amyloid burden in the human brain[J]. *J Neurosci*, 2019, 39(32): 6315-6324.
- [30] HELFRICH RF, MANDER BA, JAGUST WJ, et al. Old brains come uncoupled in sleep: slow wave - spindle synchrony, brain atrophy, and forgetting[J]. *Neuron*, 2018, 97(1): 221-230.e4.
- [31] STARESINA BP, BERGMANN TO, BONNEFOND M, et al. Hierarchical nesting of slow oscillations, spindles and ripples in the human hippocampus during sleep[J]. *Nat Neurosci*, 2015, 18(11): 1679-1686.
- [32] DIEKELMANN S, BORN J. The memory function of sleep[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2010, 11(2): 114-126.
- [33] HELFRICH RF, LENDNER JD, MANDER BA, et al. Bidirectional prefrontal - hippocampal dynamics organize information transfer during sleep in humans[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 3572.
- [34] LUCEY BP, MCCULLOUGH A, LANDSNESS EC, et al. Reduced non-rapid eye movement sleep is associated with tau pathology in early Alzheimer's disease[J]. *Sci Transl Med*, 2019, 11(474): eaau6550.
- [35] WITTON J, STANIASZEK LE, BARTSCH U, et al. Disrupted hippocampal sharp-wave ripple-associated spike dynamics in a transgenic mouse model of dementia[J]. *J Physiol*, 2016, 594(16): 4615-4630.
- [36] AHNAOU A, MOECHARS D, RAEYMAEKERS L, et al. Emergence of early alterations in network oscillations and functional connectivity in a tau seeding mouse model of Alzheimer's disease pathology[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 14189.
- [37] XIE LL, KANG HY, XU QW, et al. Sleep drives metabolite clearance from the adult brain[J]. *Science*, 2013, 342(6156): 373-377.
- [38] CHEN S, LUO LJ, YUAN Y. Optimal tai chi dose for improving anxiety, depression, and sleep quality in older adults: a Bayesian meta - analysis[J]. *Clin Rehabil*, 2025, 39(9): 1170-1180.
- [39] SHARON O, ZHELEZNIKOV V, GAT Y, et al. Slow wave synchrony during NREM sleep tracks cognitive impairment in prodromal Alzheimer's disease[J]. *Alzheimers Dement*, 2025, 21(5): e70247.
- [40] MENARDI A, ROSSI S, KOCH G, et al. Toward noninvasive brain stimulation 2.0 in Alzheimer's disease[J]. *Ageing Res Rev*, 2022, 75: 101555.
- [41] LADENBAUER J, LADENBAUER J, KÜLZOW N, et al. Promoting sleep oscillations and their functional coupling by transcranial stimulation enhances memory consolidation in mild cognitive impairment[J]. *J Neurosci*, 2017, 37(30): 7111-7124.
- [42] LADENBAUER J, KÜLZOW N, PASSMANN S, et al. Brain stimulation during an afternoon nap boosts slow oscillatory activity and memory consolidation in older adults[J]. *Neuroimage*, 2016, 142: 311-323.
- [43] MARSHALL L, HELGADÓTTIR H, MÖLLE M, et al. Boosting slow oscillations during sleep potentiates memory[J]. *Nature*, 2006, 444(7119): 610-613.
- [44] PASSMANN S, KÜLZOW N, LADENBAUER J, et al. Boosting slow oscillatory activity using tDCS during early nocturnal slow wave sleep does not improve memory consolidation in healthy older adults[J]. *Brain Stimul*, 2016, 9(5): 730-739.

责任编辑:龚学民