

DOI: 10.20098/j.cnki.1001-5132.2025.0301

睡眠纺锤波和慢振荡与阿尔茨海默病关系的研究进展

廖泽锋^{1,2}, 赵袁志², 林梦樱^{1,2}, 吴向平^{3*}

(1.宁波大学 医学部, 浙江 宁波 315211; 2.宁波大学附属康宁医院, 浙江 宁波 315201;

3.宁波大学附属妇女儿童医院, 浙江 宁波 315012)

摘要: 阿尔茨海默病 (Alzheimer's Disease, AD) 作为临床上常见的一种以进行性记忆减退为主要表现的神经退行性疾病, 已成为世界范围内的一个重要公共卫生问题, 其病因复杂, 机制不明。近年来研究显示, 睡眠紊乱与 AD 的发生发展有着密切的联系。通过解析睡眠脑电中的特征性脑电活动 (睡眠纺锤波、慢振荡) 及其在疾病发展中的作用和机制, 系统回顾了近年来这一领域的研究进展, 并讨论了其作为诊断 AD 潜在生物学标志物的可能, 为 AD 的研究及诊疗提供新思路。

关键词: 阿尔茨海默病; 睡眠纺锤波; 慢振荡

中图分类号: R749.1

文献标志码: A

文章编号: 1001-5132 (2025) 06-0112-09

阿尔茨海默病 (Alzheimer's Disease, AD) 是最常见的痴呆表现形式, 其临床特征包括进行性认知能力减退和行为紊乱, 会大大降低患者及其照料者的生活质量^[1-2]。AD 主要涉及 β -淀粉样蛋白 (Amyloid Beta, $A\beta$) 的积聚, 这些蛋白形成斑块从而引发神经元损伤, 干扰神经元之间正常通信, 同时异常磷酸化的微管相关蛋白 (Microtubule-associated protein Tau, Tau 蛋白) 也会形成神经纤维缠结, 破坏神经元骨架并阻断细胞成分运输, 直接导致细胞死亡^[3], 两者协同加剧神经退行性病变。神经炎症作为关键中介, 由 $A\beta$ 和 Tau 病理激活小胶质细胞释放促炎因子 (如白介素-1、肿瘤坏死因子- α), 进一步放大神经元损伤并形成与 $A\beta$ /Tau 的恶性循环。近年研究揭示, 脑肠轴失衡通过肠道菌群代谢产物 (如短链脂肪酸等) 调控脑内炎症与神经递质稳态, 间接加速 AD 进展。遗传因素中, 载脂蛋白 E (Apolipoproteins, APOE) $\epsilon 4$ 等位基因显著增加 $A\beta$ 沉积风险, 凸显基因-病理的紧密关联。此外, 神经递质系统紊乱 (如乙酰胆

碱能信号衰减、谷氨酸兴奋性毒性及 γ -氨基丁酸抑制失调等) 不仅直接损害记忆与认知功能, 还与睡眠节律异常相互影响, 共同构成 AD 复杂的临床表现。

睡眠周期节律是在睡眠过程中生理状态发生的周期性变化, 通常受到大脑昼夜节律的调控, 反映了人体内在生物钟。睡眠周期节律包括非快速眼动 (Non-Rapid Eye Movement, NREM) 睡眠、快速眼动 (Rapid Eye Movement, REM) 睡眠两个阶段。其中 NREM 期可进一步分为 N1、N2 和 N3 三个阶段。N1 期是睡眠过渡阶段, 脑电活动表现为低振幅 θ 波, 此时个体易被外界刺激唤醒; N2 期以睡眠纺锤波和 K 复合波为特征, 对外界刺激的阈值显著升高, 是睡眠加深的标志; N3 期则表现为高振幅 δ 波, 被称为慢波睡眠 (Slow-Wave Sleep, SWS) 或深度睡眠, 是身体修复和机能恢复的关键阶段。REM 睡眠则以快速眼动、骨骼肌失张力和生动梦境为特征, 脑电图 (EEG) 呈现为低振幅快波, 与情绪调节密切相关。

收稿日期: 2025-03-01

宁波大学学报(理工版) 网址: <http://journal.lg.nbu.edu.cn/>

基金项目: 浙江省医药卫生科技计划 (2022KY1174); 宁波市自然科学基金 (2021J276, 2021J274); 宁波市“科创甬江 2035”关键技术突破计划 (2024Z191)

第一作者: 廖泽锋, 硕士, 主要研究方向为精神卫生。E-mail: 18054511943@163.com

*通信作者: 吴向平, 主任医师, 主要研究方向为精神卫生。E-mail: wxp029@126.com

睡眠周期节律与AD病理进程有关,AD患者比同龄正常老年人更容易出现夜间睡眠中断^[4]。NREM期,尤其是SWS阶段,能够增强脑脊液和间质液的混合,从而促进A β 和Tau蛋白等毒性蛋白的清除^[5-6]。AD患者及动物模型提示,由于睡眠中断,NREM期减少,A β 在脑间质液中积累,加速淀粉样斑块形成^[6]。睡眠模式的改变往往在AD患者确诊之前十年或更长时间就已出现,其中睡眠中断可能在疾病前驱期中发生,并可能促进AD发生与进展^[7]。

通过分析脑电图,能够观察到N2及N3期特征性脑电活动——睡眠纺锤波和慢振荡——在AD患者中呈现特异性改变^[8-10]。这种特异性变化可以影响A β 和Tau蛋白在人体内的清除机制,并在AD发生和进展中发挥关键作用^[8]。

1 睡眠纺锤波特征及在AD进程中的病理变化

睡眠纺锤波是丘脑网状核在NREM期间产生的瞬态脑电节律,尤其在N2期中常见。睡眠纺锤波在睡眠中的哺乳动物脑电图中表现为一连串清晰可辨的,持续0.5~3.0s,频率为10~15Hz的正弦波周期图形^[11]。睡眠纺锤波的功能包括通过抑制外界刺激的输入来维持睡眠,并促进记忆巩固和学习能力提升^[12]。动物研究表明,睡眠纺锤波反映了海马-新皮质方面的功能,主要体现为新内容的学习以及巩固^[13-14]。睡眠纺锤波的评估参数包括密度、振幅等,其中睡眠纺锤波密度计算方法为纺锤波数量除以NREM期时间。

相比于生理性衰老的老年人,纺锤波的中断在AD患者中更为严重,有证据表明,其密度、振幅等在AD患者与健康对照者之间存在高度差异^[15]。与正常健康老年人相比,AD患者纺锤波的密度、振幅、持续时间均有所下降^[16],NREM期慢波、 θ 波和 σ 波活动减少以及纺锤波指标改变与认知障碍发生风险有明显相关性,纺锤波密度减小、振幅降低和频率增加能够预测老年人早期认知能力下降^[17-18]。纺锤波密度随着AD病理进展的加剧而降低。横断面研究表明,与健康对照组相比,AD患者的纺锤波密度显著降低,且与脑脊液中A β 、总Tau蛋白和异常磷酸化Tau蛋白水平呈负相关,这一减少趋势随着疾病的进展也愈加显著^[19]。在一项

长期随访的纵向研究中发现,与未转变为痴呆的患者相比,转化为痴呆的患者纺锤波密度和振幅明显降低,且主要集中在后部皮质区域^[20]。纺锤波密度降低可能反映了与Tau蛋白相关的早期功能障碍,提示其可能作为早期神经元功能障碍的潜在新型生物标志物。此外,纺锤波与AD生物学标志物之间的这种关联模式,也在与纺锤波相关的其他参数(如总计数)中得到进一步证实^[19]。与基线时认知正常的对照组相比,在存在认知障碍的患者(包括主观认知障碍和轻度认知障碍)脑电图中,最大纺锤波振幅较健康对照组的纺锤波振幅明显降低^[21]。这种振幅差异能够预测患者在一年随访期间的认知能力下降,尤其是在简易精神状态检查量表得分上,表现为基线时纺锤波振幅越小,随后评分下降程度越显著^[17]。

2 慢振荡特征及在AD进程中的病理变化

慢振荡是深度睡眠中一种频率范围在0.5~1.0Hz的神经振荡,是SWS的一个重要特征,表现为皮层神经元的同步放电,通常包括大幅度的去极化和极化周期。在动物慢振荡期间,可观察到所有的兴奋性和抑制性新皮层神经元在去极化和超极化状态之间振荡^[22-23]。慢振荡的沉默(超极化)状态是失活期,即没有突触活动,主要由电流泄漏所介导。活跃(去极化)状态是由胞体水平的一连串兴奋性和抑制性突触活动以及树突中的Ca²⁺活动所介导。新皮质产生慢振荡,而丘脑则有助于维持慢振荡,因为丘脑失活会在时间上改变皮质的慢波活动^[24]。

慢振荡在睡眠依赖性、陈述性记忆巩固中起着重要作用,慢振荡的中断可能导致AD患者记忆损伤^[25]。有实验提出一种慢振荡过程中与海马相关的陈述性记忆巩固模型,即皮层通过将慢振荡状态下的海马尖波振荡与丘脑的纺锤波活动同步,驱动海马短期记忆再激活,这一机制有助于新皮层网络的长期突触可塑性变化,并促进新皮层长期记忆的巩固^[26-27]。慢振荡会随着年龄增长而减少,尤其是在30岁以后^[28]。此外,与相同年龄的对照组相比,慢振荡较少的失眠患者在夜间陈述性记忆巩固方面有所下降^[29],增强慢振荡则有助于睡眠依赖性记忆巩固^[30]。

3 睡眠纺锤波与慢振荡的相互作用及在 AD 进程中的病理变化

睡眠纺锤波和慢振荡在 NREM 期表现出复杂的相互关系,这种关系对记忆巩固和神经网络重组起着至关重要的作用。慢振荡的去极化相为纺锤波的产生提供了理想的时间窗口,二者的协同作用帮助大脑在睡眠过程中完成信息处理和整合。

睡眠纺锤波和慢振荡在时序上形成嵌套关系:睡眠纺锤波倾向于在慢振荡的上升相位(去极化阶段)内爆发,这种“慢振荡-睡眠纺锤波耦合”进一步与海马尖波涟漪(80~120 Hz)构成三级序列,通过精确的时序调控促进记忆的系统性整合。慢振荡在上升相时的去极化过程会同步激活皮层神经元,为睡眠纺锤波同步丘脑-皮层回路提供时间窗口,为纺锤波的启动提供条件,而纺锤波通过高频振荡协调局部神经元的突触可塑性,最终由海马涟漪介导记忆痕迹从海马向新皮层转移。慢振荡的去极化阶段和丘脑神经元的脉冲输出在时间上精确对齐,这一过程激活皮层神经元的同步活动,进而引发纺锤波的生成。因此,慢振荡强度和纺锤波幅度之间通常存在正相关关系,即慢振荡越强,纺锤波振幅和频率也通常越大。这一耦合机制依赖脉冲时序以及可塑性和跨脑区神经同步性,其精度直接影响记忆巩固效率,这种时间上的同步性不仅有助于皮层和丘脑之间的高效通信,还促进皮层区域之间的同步振荡,使信息能够在不同区域之间快速有效地传递和处理。纵向研究发现,耦合事件的时序准确性越高,记忆再激活强度越显著^[31]。老年人群中慢波振幅衰减和纺锤波密度下降(尤其在前额叶和颞叶)会导致耦合效率降低,表现为程序性记忆和问题解决能力衰退。病理状态下,AD 早期患者即可观测到慢振荡与纺锤波的时序紊乱,其机制可能与 Tau 蛋白介导的轴突损伤及神经炎症相关^[32]。

4 睡眠纺锤波及慢振荡与 AD 病理因素相互关系

4.1 睡眠纺锤波及慢振荡与 A β /Tau

A β 与 Tau 蛋白沉积和睡眠纺锤波之间的相互作用呈现出复杂的双向病理机制。研究表明,A β 和 Tau 蛋白不仅独立影响纺锤波的生成与功能,还

可通过协同作用加剧纺锤波异常。A β 的沉积通过破坏 NREM 期的慢波睡眠,间接削弱纺锤波与慢振荡的相位耦合,导致记忆巩固效率下降及淀粉样蛋白清除障碍^[32]。动物模型显示,A β 寡聚体可诱导神经元过度兴奋,干扰丘脑-皮层网络的节律同步性,从而降低纺锤波的密度与频率^[33]。Tau 蛋白病变通过异常磷酸化过程引发轴突损伤与突触退行性变,具体表现为神经元微管稳定性丧失及突触连接结构破坏,从而导致纺锤波形成功能受损。在认知能力正常的老年人群中,脑脊液中总 Tau 蛋白和磷酸化 Tau 蛋白水平与 N2 期的纺锤波密度呈显著负相关,提示 Tau 蛋白可能通过轴突功能障碍或神经元 Tau 蛋白分泌异常影响纺锤波的神经可塑性^[19]。此外,A β 与 Tau 蛋白的协同作用通过激活小胶质细胞促进神经炎症,进一步破坏与纺锤波相关的丘脑-皮层回路。A β 的存在可增强 Tau 蛋白病理对神经元活动的抑制作用,而 Tau 蛋白病理则加剧 A β 诱导的突触毒性,形成恶性循环^[33-34]。

A β 的积累通过破坏丘脑-皮层网络的同步性,直接降低慢振荡的功率和时空协调性,而 Tau 蛋白则通过磷酸化介导的突触功能障碍进一步加剧这一过程^[34]。Tau 蛋白对慢振荡的影响具有双重性:一方面,可溶性 Tau 蛋白通过抑制突触后 N-甲基-D-天冬氨酸(N-Methyl-D-Aspartic acid, NMDA)受体功能降低神经元兴奋性,削弱慢振荡的振幅;另一方面,Tau 蛋白异常磷酸化会导致轴突运输障碍,阻碍慢振荡所需的跨脑区同步化信号传递。临床影像学证据显示,在无症状 AD 高危人群中,A β 与 Tau 蛋白的共沉积显著降低慢振荡的功率,且这种降低与脑脊液中 A β /Tau 蛋白比值呈负相关,提示两者协同抑制慢振荡的生理功能^[35]。A β 与 Tau 蛋白的相互作用通过激活 MAPK/CaMK 信号通路,改变钙离子动态平衡,导致与慢振荡相关的突触可塑性受损,而阻断这一通路可部分恢复慢振荡的节律性^[34]。

4.2 睡眠纺锤波及慢振荡与神经炎症

在 AD 的病理过程中,大脑中的小胶质细胞和星形胶质细胞等免疫细胞被激活,从而释放出多种促炎细胞因子,如白细胞介素-1 β 、白细胞介素-6 和肿瘤坏死因子- α 等,这些细胞因子会进一步加剧炎症反应,形成一个恶性循环,推动 AD 的病理进

程^[36-37]。而睡眠纺锤波与神经炎症之间存在着复杂的相互关系,具体来说,神经炎症中的小胶质细胞激活和炎症介质的释放可能会干扰睡眠纺锤波的正常生成。研究发现,小胶质细胞的激活会影响神经元的自发放电频率以及动作电位的发放模式,从而对睡眠纺锤波的形成产生间接影响,导致前额叶睡眠纺锤波表达减少^[38]。这表明,神经炎症可能通过影响大脑的神经网络和神经递质系统,进而影响睡眠纺锤波的活动。另一方面,睡眠纺锤波表达减少也可能反过来加剧神经炎症,当睡眠纺锤波受到干扰时,可能会导致神经可塑性下降,进而影响神经网络的正常功能,这可能会进一步促进神经炎症的发展^[39]。

研究发现,在AD患者和动物模型中,随着神经炎症的加剧,慢振荡的功率显著下降,从而影响神经元的兴奋性和突触传递,进而导致神经元功能障碍和损伤,这可能会进一步激活免疫反应,加剧神经炎症以及认知功能衰退^[40-41]。同时,慢振荡的节律被打乱,可能导致大脑清除废物和毒素的效率降低。例如,A β 和Tau蛋白的清除可能受到干扰,从而在大脑中积累,引发更强烈的免疫反应和神经炎症^[42-43]。

4.3 睡眠纺锤波及慢振荡与脑肠轴

在AD患者中,肠道微生物群的组成发生了显著变化,肠道微生物群产生的代谢产物可以穿过肠壁进入血液循环,进而影响大脑的神经炎症和神经退行性过程^[44]。脑肠轴与纺锤波之间的相互关系可能通过多种途径实现。一方面,肠道微生物群产生的代谢产物可能影响睡眠质量,进而影响纺锤波的生成和功能。例如,短链脂肪酸是肠道微生物群发酵膳食纤维的主要产物之一,它可以通过与肠道内分泌细胞的相互作用,调节神经递质的合成和释放,如 γ -氨基丁酸,从而影响睡眠质量。研究发现,短链脂肪酸水平的变化与纺锤波的密度和振幅有关,短链脂肪酸可能通过调节神经递质系统来影响纺锤波的生成和功能^[45]。另一方面,短链脂肪酸能通过迷走神经传入信号调节脑干孤束核的活动,进而影响皮层下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴的慢振荡节律^[46]。

肠道微生物群与免疫系统之间存在密切的相互作用,这种相互作用可以通过脑肠轴影响睡眠质

量和纺锤波。当肠道微生物群失衡时,可能会引发免疫系统的异常反应,导致炎症因子的释放。炎症因子可以通过血脑屏障进入大脑,影响神经递质的合成和释放,进而影响睡眠质量和纺锤波的生成。例如,白细胞介素-1 β 是一种重要的炎症因子,它能够调节睡眠-觉醒周期,并影响纺锤波的密度和振幅。研究表明,肠道微生物群失衡引起的炎症反应可能会导致白细胞介素-1 β 水平升高,从而干扰睡眠质量和纺锤波的正常生成^[47]。

4.4 睡眠纺锤波及慢振荡与APOE

APOE在AD的发生和发展中起着重要作用。APOE在大脑中主要负责胆固醇和磷脂的运输与清除,这些过程对于维持突触的正常功能至关重要。APOE $\epsilon 4$ 等位基因是目前已知的最强的AD遗传风险因素之一,其通过影响A β 的清除和沉积来加剧AD的病理进程。携带APOE $\epsilon 4$ 等位基因的个体不仅更容易发展为AD,而且其睡眠纺锤波的密度和频率也显著低于非携带者^[32]。在动物模型中,研究也显示载脂蛋白的异常表达与慢振荡的功率变化有关。例如,在小鼠模型中,慢振荡的参数发生了改变,相较于对照组,小鼠表现出较低的振荡频率、较低振幅和较高的周期变异性,这些改变可能与载脂蛋白的功能异常有关^[48]。

近年来,研究者们开始关注睡眠纺锤波和慢振荡的联合分析,以更好地理解它们与APOE的关系。研究发现,睡眠纺锤波与慢振荡的耦合在记忆巩固中起着重要作用,而这种耦合在AD患者中显著减弱,尤其APOE $\epsilon 4$ 携带者的睡眠纺锤波与慢振荡的耦合减弱更为明显。但值得注意的是,有研究发现,通过光遗传学刺激增加慢振荡频率会导致神经元钙稳态的淀粉样蛋白依赖性破坏和突触棘的缺失增加,从而推动AD进展^[49]。

4.5 睡眠纺锤波及慢振荡与神经递质

神经递质的异常变化与AD的病理过程密切相关,神经递质系统的功能障碍共同导致了AD患者认知功能的下降和其他相关症状的出现。多种神经递质的调节可通过影响丘脑网状核和丘脑腹后核的神经元活动对睡眠纺锤波产生影响。例如, γ -氨基丁酸(γ -Aminobutyric Acid, GABA)是一种重要的抑制性神经递质,它在睡眠纺锤波的形成中起着关键作用。GABA作用于GABA-A受体,增

加氯离子的内流,导致神经元的超极化,并调节皮质神经元的同步化,从而促进睡眠纺锤波和慢振荡的产生^[50],且 GABA 的释放可以增大纺锤波的密度和振幅,维持慢振荡的稳定性和频率,从而促进记忆巩固和睡眠稳定性^[51]。

乙酰胆碱在 AD 中既是认知功能的关键递质,又是睡眠纺锤波、慢振荡的重要调节者。觉醒期高浓度乙酰胆碱抑制丘脑网状核,阻止睡眠纺锤波产生,而 NREM 睡眠期乙酰胆碱浓度下降则促进纺锤波和慢振荡生成,前者巩固记忆,后者清除 A β 。AD 患者的乙酰胆碱缺乏导致纺锤波减少,慢振荡紊乱,加剧记忆损害和 A β 沉积,形成“胆碱能损伤-睡眠结构破坏-病理加重”的恶性循环,进而影响记忆巩固和认知功能^[49]。

谷氨酸作为中枢神经系统的关键兴奋性递质,在 AD 中呈现双重作用:一方面, A β 沉积和 Tau 病理通过损害星形胶质细胞的谷氨酸再摄取功能,致使突触间隙谷氨酸浓度异常升高,引发 NMDA 受体过度激活及钙离子超载,诱发神经元兴奋性毒性死亡;另一方面,谷氨酸能信号减弱(如 NMDA 受体功能低下)又损害突触可塑性及记忆编码。在睡眠调控中,谷氨酸能神经元通过激活丘脑-皮层回路促进觉醒,抑制 NREM 睡眠期慢振荡和纺锤波的生成,而深睡眠时谷氨酸释放减少则有利于慢振荡同步化(促进 A β 清除)及纺锤波介导的记忆巩固。AD 患者因谷氨酸稳态失衡,既加剧神经元损伤,又扰乱睡眠节律,导致慢振荡幅度降低,纺锤波碎片化。

5 AD 干预手段的睡眠纺锤波和慢振荡特征调控

抗抑郁药物及非苯二氮卓类催眠药可能通过调节睡眠纺锤波,从而改善睡眠质量并影响认知功能。抗抑郁药物如阿戈美拉汀,作为褪黑素受体激动剂,可通过调节昼夜节律改善睡眠质量,还被发现能显著增加纺锤波密度,从而优化 NREM 期的神经同步化过程^[52]。褪黑素作为 AD 患者睡眠节律的常用药物,其作用呈现剂量依赖性特征。低剂量主要延长总睡眠时间,但对纺锤波密度无显著影响;而高剂量可提高中央区纺锤波振幅(+12 μ V)并增强其与慢振荡下相位的耦合精度(相位偏差缩小 15°),这可能与调节视交叉上核的昼夜节律

输出相关^[53]。另一方面,非苯二氮卓类催眠药如右佐匹克隆和唑吡坦通过增强 GABA 能神经元的抑制性调控,在提升纺锤波密度的同时,显示出对记忆巩固的促进作用^[54-55]。一些麻醉药物与慢波活动尤其是慢振荡能产生关联,可以提示未来可能应用的临床干预方向。如在动物实验中,对接受镇静治疗的小鼠施用丙泊酚或右美托咪定,能够增强 40%~80% 的慢振荡水平^[56]。在 AD 患者的药物治疗中, GABA 能中间神经元靶向药物常被用于改善患者的认知衰退。研究显示, GABA 能中间神经元靶向药物在 APP/PS1 小鼠模型中可特异性增强丘脑网状核的纺锤波生成能力(提高 2.3 倍),同时重建皮层慢振荡的跨半球同步性(相干性系数提升 0.25),这种双重改善作用使空间记忆保留率提高 37%^[57]。

近年研究^[9,58]表明,非侵入性神经调控技术可通过改善睡眠质量延缓 AD 患者认知衰退,如经颅直流电刺激(transcranial Direct Current Stimulation, tDCS)和经颅磁刺激(Transcranial Magnetic Stimulation, TMS)可特异性促进纺锤波生成。此外,睡眠时予以 tDCS 治疗还可以增强慢振荡与纺锤波耦合,提升纺锤波密度以及改善记忆任务准确率^[30,59]。

tDCS 和 TMS 有可能被用于实现减缓 AD 疾病进展并挽救睡眠依赖性记忆巩固,在调控慢波活动及改善 AD 相关认知衰退中展现出潜在价值。研究人员对患有轻度认知障碍的受试者在白天小睡时给予 tDCS 刺激,以研究 SWS 的记忆巩固模式,发现用 tDCS 刺激大脑的慢振荡频率后,慢振荡功率和记忆表现都得到改善^[9]。此外,重复应用 tDCS 可诱导 SWS 期间的慢振荡,从而增强老年人和年轻健康成年人第二天的陈述性记忆保持^[30,60-61]。在一项类似的研究中, TMS 被用来诱发 NREM 睡眠中的慢波活动, TMS 提高了健康年轻受试者的慢波活动功率^[62]。除 tDCS 和 TMS 方法外,听觉刺激也能增强慢波振荡。在睡眠过程中,应用与慢振荡上升状态相位锁定的听觉音调有利于健康的年轻人和老年受试者的陈述性记忆巩固^[63-65]。

睡眠纺锤波与慢振荡作为 N2 及 N3 期的特征性脑电活动,在 AD 的发生和进展中发挥着关键作用,具体特征及影响见表 1。

表 1 睡眠纺锤波与慢振荡在 AD 中的特征及影响					
类别	频率/Hz	主要功能	AD 患者中病理变化	干预手段与效果	AD 诊疗临床潜力
睡眠纺锤波	10~15	抑制外界刺激输入, 促进记忆巩固, 维持睡眠稳定性	密度、振幅、持续时间显著下降; 频率增加	阿戈美拉汀、右佐匹克隆等药物提升纺锤波密度; tDCS/TMS 增强纺锤波与慢振荡耦合	早期认知衰退的预测标志物; 与脑脊液 A β /Tau 蛋白水平负相关
慢振荡	0.5~1.0	驱动慢波睡眠, 增强脑脊液循环, 清除 A β /Tau 蛋白, 支持记忆整合	功率降低, 时空协调性受损; 与海马尖波涟漪耦合效率下降	听觉刺激锁定慢振荡相位, 增强记忆巩固; 丙泊酚等麻醉剂提升慢振荡水平	功率降低预示淀粉样斑块沉积; 时序紊乱与 AD 高危人群的病理进展相关

6 总结与展望

睡眠纺锤波和慢振荡的异常特征与 AD 的病理进程之间存在复杂的双向关联, 其动态变化或为早期神经退行性变提供关键线索。现有研究提示, 纺锤波的密度、振幅及频率异常与 AD 患者脑脊液中 A β 和 Tau 蛋白水平显著相关, 且此类改变可能在临床症状显现前即可被检测, 提示其作为早期诊断标志物的潜力, 其动态变化或为 AD 病理进程提供关键预警信号。然而, A β 与 Tau 蛋白如何主导纺锤波/慢振荡异常仍存在争议, Mander 等^[32]认为 A β 通过炎症途径间接破坏纺锤波生成, 而 Busche 等^[34]则强调由 Tau 介导的突触毒性是慢振荡功率下降的核心驱动因素, 这种差异可能与研究模型(动物/人类)、病理分期及检测方法的敏感性有关。神经炎症与纺锤波/慢振荡异常形成双向恶性循环: 小胶质细胞激活释放白介素-1 β 、肿瘤坏死因子- α 等促炎因子, 干扰前额叶纺锤波生成并降低慢振荡功率; 而纺锤波减少进一步削弱神经可塑性, 加剧炎症, 慢振荡节律紊乱则阻碍 A β /Tau 清除, 促进病理沉积和免疫反应放大。此外, 遗传风险因子 APOE ϵ 4 等位基因通过抑制 A β 清除和增强 Tau 扩散, 显著降低纺锤波密度与慢振荡同步性, 而神经递质系统(如 GABA 能抑制失调、乙酰胆碱缺乏及谷氨酸稳态失衡)不仅直接削弱纺锤波/慢振荡的生成效率, 还通过破坏突触可塑性与钙信号传导来加剧振荡异常。肠道菌群失调通过短链脂肪酸调节 GABA 能神经递质及 HPA 轴节律, 影响纺锤波密度与慢振荡同步性; 菌群失衡还可通过炎症因子(如白介素-1 β)经血脑屏障破坏纺锤波生成, 形成“肠脑轴-神经炎症-睡眠障碍”的连锁调控网络, 共同推动 AD 神经退行性进程。当前研究的主要挑战在于解析纺锤波/慢振荡异常与 AD 病

理的因果关系, 以及 A β 与 Tau 蛋白如何协同干扰神经振荡的分子机制。尽管有证据表明纺锤波/慢振荡的动态变化可能早于认知衰退, 但如何将其整合至现有 AD 诊断体系仍面临理论与技术壁垒。

当前研究存在明显局限性: (1) 纺锤波/慢振荡检测技术过度依赖回顾性脑电分析, 且睡眠监测过程容易受到环境、受试者状态等干扰, 算法标准化不足导致跨研究结果可比性差; (2) 药物干预存在耐受性差异和长期安全性问题, 而神经调控技术研究多局限于小样本短期试验, 缺乏长期随访验证疗效; (3) 纺锤波/慢振荡与 A β /Tau 的相互影响机制尚未完全明确, 难以区分因果关系与继发现象。

未来研究须着眼于基础研究, 聚焦纺锤波/慢振荡与 AD 关键病理的时空演化关系, 明确其作为神经退行性进程驱动因素的角色; 临床实践须构建多中心高危人群队列, 系统追踪纺锤波/慢振荡动态与认知衰退轨迹, 验证其预测与分期效能。通过整合理论探索与技术革新, 纺锤波/慢振荡或将从潜在标志转化为临床工具, 为 AD 的早期防控开辟新路径, 这些突破不仅可深化睡眠-AD 关联的理论认知, 更有望推动 AD 早期筛查与探索非药物干预(如靶向神经调控)的临床实践革新。

参考文献:

[1] KORCZYN A D, GRINBERG L T. Is Alzheimer disease a disease?[J]. Nature reviews neurology, 2024, 20(4):245-251.

[2] GÓMEZ-GALLEGO M, GÓMEZ-GALLEGO J C. Predictors of caregiver burden of patients with Alzheimer disease attending day-care centres[J]. International journal of environmental research and public health, 2021, 18(20): 10707.

[3] JACK C R JR, BENNETT D A, BLENNOW K, et al. NIA-AA research framework: toward a biological definition of Alzheimer's disease[J]. Alzheimer's &

- dementia, 2018, 14(4):535-562.
- [4] BRAAK H, DEL TREDICI K. Potential pathways of abnormal tau and α -synuclein dissemination in sporadic Alzheimer's and Parkinson's diseases[J]. Cold spring harbor perspectives in biology, 2016, 8(11):a023630.
 - [5] ASTARA K, TSIMPOLIS A, KALAFATAKIS K, et al. Sleep disorders and Alzheimer's disease pathophysiology: the role of the glymphatic system. A scoping review[J]. Mechanisms of ageing and development, 2024, 217: 111899.
 - [6] WANG J, HUFFMAN D, AJWAD A, et al. Thermoneutral temperature exposure enhances slow-wave sleep with a correlated improvement in amyloid pathology in a triple-transgenic mouse model of Alzheimer's disease[J]. Sleep, 2024, 47(6):zsae078.
 - [7] VITIELLO M V, BORSON S. Sleep disturbances in patients with Alzheimer's disease: epidemiology, pathophysiology and treatment[J]. CNS drugs, 2001, 15(10):777-796.
 - [8] PÁEZ A, GILLMAN S O, DOGAHEH S B, et al. Sleep spindles and slow oscillations predict cognition and biomarkers of neurodegeneration in mild to moderate Alzheimer's disease[J]. Alzheimer's & dementia, 2025, 21(2):e14424.
 - [9] 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]. The journal of neuroscience, 2017, 37(30):7111-7124.
 - [10] HANERT A, SCHÖNFELD R, WEBER F D, et al. Reduced overnight memory consolidation and associated alterations in sleep spindles and slow oscillations in early Alzheimer's disease[J]. Neurobiology of disease, 2024, 190:106378.
 - [11] FERNANDEZ L M J, LÜTHI A. Sleep spindles: mechanisms and functions[J]. Physiological reviews, 2020, 100(2):805-868.
 - [12] LÜTHI A. Sleep spindles: where they come from, what they do[J]. The neuroscientist, 2014, 20(3):243-256.
 - [13] SIROTA A, CSICSVARI J, BUHL D, et al. Communication between neocortex and hippocampus during sleep in rodents[J]. Proceedings of the national academy of sciences of the United States of America, 2003, 100(4):2065-2069.
 - [14] SIAPAS A G, WILSON M A. Coordinated interactions between hippocampal ripples and cortical spindles during slow-wave sleep[J]. Neuron, 1998, 21(5):1123-1128.
 - [15] DE GENNARO L, FERRARA M, VECCHIO F, et al. An electroencephalographic fingerprint of human sleep[J]. NeuroImage, 2005, 26(1):114-122.
 - [16] WENG Y Y, LEI X, YU J. Sleep spindle abnormalities related to Alzheimer's disease: a systematic mini-review[J]. Sleep medicine, 2020, 75:37-44.
 - [17] TAILLARD J, SAGASPE P, BERTHOMIER C, et al. Non-REM sleep characteristics predict early cognitive impairment in an aging population[J]. Frontiers in neurology, 2019, 10:197.
 - [18] 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 plasticity, 2016, 2016(1):8376108.
 - [19] KAM K, PAREKH A, SHARMA R A, et al. Sleep oscillation-specific associations with Alzheimer's disease CSF biomarkers: novel roles for sleep spindles and tau[J]. Molecular neurodegeneration, 2019, 14(1):10.
 - [20] LATREILLE V, CARRIER J, LAFORTUNE M, et al. Sleep spindles in Parkinson's disease may predict the development of dementia[J]. Neurobiology of aging, 2015, 36(2):1083-1090.
 - [21] LIU S J, PAN J H, 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 & breathing, 2020, 24(2):637-651.
 - [22] STERIADE M, TIMOFEEV I, GRENIER F. Natural waking and sleep states: a view from inside neocortical neurons[J]. Journal of neurophysiology, 2001, 85(5): 1969-1985.
 - [23] RUDOLPH M, POSPISCHIL M, TIMOFEEV I, et al. Inhibition determines membrane potential dynamics and controls action potential generation in awake and sleeping cat cortex[J]. The journal of neuroscience, 2007, 27(20): 5280-5290.
 - [24] DAVID F, SCHMIEDT J T, TAYLOR H L, et al. Essential thalamic contribution to slow waves of natural sleep[J]. The Journal of neuroscience, 2013, 33(50): 19599-19610.
 - [25] LU W, GÖDER R. Does abnormal non-rapid eye movement sleep impair declarative memory consolidation? Disturbed thalamic functions in sleep and memory processing[J]. Sleep medicine reviews, 2012, 16(4):389-394.
 - [26] RASCH B, BORN J. About sleep's role in memory[J]. Physiological reviews, 2013, 93(2):681-766.
 - [27] DIEKELMANN S, BORN J. The memory function of sleep[J]. Nature reviews neuroscience, 2010, 11(2):114-126.

- [28] VAN CAUTER E, LEPROULT R, PLAT L. Age-related changes in slow wave sleep and REM sleep and relationship with growth hormone and cortisol levels in healthy men[J]. JAMA, 2000, 284(7):861-868.
- [29] BACKHAUS J, BORN J, HOECKESFELD R, et al. Midlife decline in declarative memory consolidation is correlated with a decline in slow wave sleep[J]. Learning & memory, 2007, 14(5):336-341.
- [30] MARSHALL L, HELGADÓTTIR H, MÖLLE M, et al. Boosting slow oscillations during sleep potentiates memory[J]. Nature, 2006, 444(7119):610-613.
- [31] SCHREINER T, PETZKA M, STAUDIGL T, et al. Endogenous memory reactivation during sleep in humans is clocked by slow oscillation-spindle complexes[J]. Nature communications, 2021, 12(1):3112.
- [32] MANDER B A, DAVE A, LUI K K, et al. Inflammation, tau pathology, and synaptic integrity associated with sleep spindles and memory prior to β -amyloid positivity[J]. Sleep, 2022, 45(9):zsac135.
- [33] MORRONE C D, RAGHURAMAN R, HUSSAINI S A, et al. Proteostasis failure exacerbates neuronal circuit dysfunction and sleep impairments in Alzheimer's disease [J]. Molecular neurodegeneration, 2023, 18(1):27.
- [34] BUSCHE M A, HYMAN B T. Synergy between amyloid- β and tau in Alzheimer's disease[J]. Nature neuroscience, 2020, 23(10):1183-1193.
- [35] GALLEGU-RUDOLF J, WIESMAN A I, PICHET BINETTE A, et al. Synergistic association of A β and tau pathology with cortical neurophysiology and cognitive decline in asymptomatic older adults[J]. Nature neuroscience, 2024, 27(11):2130-2137.
- [36] OSPOND PANT D, XIA Y J, LAI Q W S, et al. The extracts of *Dracaena cochinchinensis* stemwood suppress inflammatory response and phagocytosis in lipopolysaccharide-activated microglial cells[J]. Phytomedicine, 2023, 118:154936.
- [37] JO S L, HONG E J. Progesterone receptor membrane component 1 regulates cellular stress responses and inflammatory pathways in chronic neuroinflammatory conditions[J]. Antioxidants (Basel, Switzerland), 2024, 13(2):230.
- [38] DEURVEILHER S, GOLOVIN T, HALL S, et al. Microglia dynamics in sleep/wake states and in response to sleep loss[J]. Neurochemistry international, 2021, 143: 104944.
- [39] MYLONAS D, SJØGÅRD M, SHI Z Y, et al. A novel approach to estimating the cortical sources of sleep spindles using simultaneous EEG/MEG[J]. Frontiers in neurology, 2022, 13:871166.
- [40] KUDO K, RANASINGHE K G, MORISE H, et al. Neurophysiological trajectories in Alzheimer's disease progression[J]. eLife, 2024, 12:RP91044.
- [41] SI Z Z, ZOU C J, MEI X, et al. Targeting neuroinflammation in Alzheimer's disease: from mechanisms to clinical applications[J]. Neural regeneration research, 2023, 18(4):708-715.
- [42] WIESMAN A I, MURMAN D L, LOSH R A, et al. Spatially resolved neural slowing predicts impairment and amyloid burden in Alzheimer's disease[J]. Brain, 2022, 145(6):2177-2189.
- [43] CHEN X, LI Y J, LI R R, et al. Multiple cross-frequency coupling analysis of resting-state EEG in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease[J]. Frontiers in aging neuroscience, 2023, 15:1142085.
- [44] WANG Y. The role of the gut microbiota and microbial metabolites in the pathogenesis of Alzheimer's disease[J]. CNS & neurological disorders drug targets, 2023, 22(4): 577-598.
- [45] SEJBUK M, SIEBIESZUK A, WITKOWSKA A M. The role of gut microbiome in sleep quality and health: dietary strategies for microbiota support[J]. Nutrients, 2024, 16(14):2259.
- [46] CHENG Y X, HU G T, DENG L, et al. Therapeutic role of gut microbiota in lung injury-related cognitive impairment[J]. Frontiers in nutrition, 2025, 11:1521214.
- [47] WANG Z, WANG Z, LU T S, et al. The microbiota-gut-brain axis in sleep disorders[J]. Sleep medicine reviews, 2022, 65:101691.
- [48] CASTANO-PRAT P, PEREZ-MENDEZ L, PEREZ-ZABALZA M, et al. Altered slow (<1 Hz) and fast (beta and gamma) neocortical oscillations in the 3xTg-AD mouse model of Alzheimer's disease under anesthesia[J]. Neurobiology of aging, 2019, 79:142-151.
- [49] KASTANENKA K V, CALVO-RODRIGUEZ M, HOU S S, et al. Frequency-dependent exacerbation of Alzheimer's disease neuropathophysiology[J]. Scientific reports, 2019, 9(1):8964.
- [50] CARBONE J, BIBIÁN C, REISCHL P, et al. The effect of zolpidem on targeted memory reactivation during sleep[J]. Learning & memory, 2021, 28(9):307-318.
- [51] JOURDE H R, COFFEY E B J. Auditory processing up to cortex is maintained during sleep spindles[J]. PNAS nexus, 2024, 3(11):pgae479.
- [52] PORTEOUS M, FOGEL S, RAY L, et al. Increased

- spindle density correlates with sleep continuity improvements following an eight-week course of a melatonin agonist in people with depression: a proof-of-concept study with agomelatine[J]. *The European journal of neuroscience*, 2021, 54(3):5112-5119.
- [53] BEDWARD A, KAUR J, SEEDAT S, et al. Pharmacological interventions to improve sleep in people with Alzheimer's disease: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Expert review of neurotherapeutics*, 2024, 24(5):527-539.
- [54] WAMSLEY E J, SHINN A K, TUCKER M A, et al. The effects of eszopiclone on sleep spindles and memory consolidation in schizophrenia: a randomized placebo-controlled trial[J]. *Sleep*, 2013, 36(9):1369-1376.
- [55] KAESTNER E J, WIXTED J T, MEDNICK S C. Pharmacologically increasing sleep spindles enhances recognition for negative and high-arousal memories[J]. *Journal of cognitive neuroscience*, 2013, 25(10):1597-1610.
- [56] IKEDA T, AMORIM E, MIYAZAKI Y, et al. Post-cardiac arrest sedation promotes electroencephalographic slow-wave activity and improves survival in a mouse model of cardiac arrest[J]. *Anesthesiology*, 2022, 137(6):716-732.
- [57] ZHAO Q C, MACI M, MILLER M R, et al. Sleep restoration by optogenetic targeting of GABAergic neurons reprograms microglia and ameliorates pathological phenotypes in an Alzheimer's disease model[J]. *Molecular neurodegeneration*, 2023, 18(1):93.
- [58] KULKARNI P M, XIAO Z D, ROBINSON E J, et al. A deep learning approach for real-time detection of sleep spindles[J]. *Journal of neural engineering*, 2019, 16(3):036004.
- [59] KRISHNAN C, SANTOS L, PETERSON M D, et al. Safety of noninvasive brain stimulation in children and adolescents[J]. *Brain stimulation*, 2015, 8(1):76-87.
- [60] WESTERBERG C E, FLORCZAK S M, WEINTRAUB S, et al. Memory improvement *via* slow-oscillatory stimulation during sleep in older adults[J]. *Neurobiology of aging*, 2015, 36(9):2577-2586.
- [61] MARSHALL L, MÖLLE M, HALLSCHMID M, et al. Transcranial direct current stimulation during sleep improves declarative memory[J]. *The journal of neuroscience*, 2004, 24(44):9985-9992.
- [62] MASSIMINI M, FERRARELLI F, ESSER S K, et al. Triggering sleep slow waves by transcranial magnetic stimulation[J]. *Proceedings of the national academy of sciences of the United States of America*, 2007, 104(20):8496-8501.
- [63] NGO H V, MARTINETZ T, BORN J, et al. Auditory closed-loop stimulation of the sleep slow oscillation enhances memory[J]. *Neuron*, 2013, 78(3):545-553.
- [64] LEMINEN M M, VIRKKALA J, SAURE E, et al. Enhanced memory consolidation *via* automatic sound stimulation during non-REM sleep[J]. *Sleep*, 2017, 40(3):zsx003.
- [65] PAPALAMBROS N A, SANTOSTASI G, MALKANI R G, et al. Acoustic enhancement of sleep slow oscillations and concomitant memory improvement in older adults[J]. *Frontiers in human neuroscience*, 2017, 11:109.

Research progress on the relationship between sleep spindles, slow oscillations, and Alzheimer's disease

LIAO Zefeng^{1,2}, ZHAO Yuanzhi², LIN Mengying^{1,2}, WU Xiangping³

(1.School of Medicine, Ningbo University, Ningbo 315211, China; 2.The Affiliated Kangning Hospital of Ningbo University, Ningbo 315201, China; 3.Women and Children's Hospital of Ningbo University, Ningbo 315012, China)

Abstract: Alzheimer's disease (AD), a clinically common neurodegenerative disease characterized by progressive memory loss, has emerged as a critical global public health issue due to its complex etiology and poorly understood mechanisms. Recent studies have revealed a close association between sleep disturbances and the onset and progression of AD. This review systematically examines research progress in characterizing sleep-related EEG activities – specifically sleep spindles and slow oscillations – by analyzing their roles and the underlying mechanisms in disease progression. Furthermore, it explores their potential as biological biomarkers for AD diagnosis, offering novel perspectives for AD research and clinical management.

Keywords: Alzheimer's disease; sleep spindles; slow oscillations

(责任编辑 韩 超)