

2019年3月刊
总 113 期

生命奥秘

2019/3
LIFEOMICS



睡眠巩固记忆
——机制研究最新进展

无奇不有
生命世界
解读生命
走进科学

目录 CONTENTS

专题一 睡眠巩固记忆——机制研究最新进展

一、前言	02
1. 睡眠概述	02
2. 记忆概述	03
二、睡眠有助于记忆的相关研究回顾	05
1. 睡眠可保护记忆免受后摄干扰	05
2. REM睡眠和记忆巩固	06
3. 睡眠和信息擦除：情绪记忆账户	07
4. 假说和模型	08
三、睡眠影响记忆的生物学机制	12
1. 睡眠和清醒状态下的记忆再激活	12
2. 睡眠特异的脑电波	16
3. 睡眠期间神经化学信号传导和记忆巩固	20
4. 睡眠依赖的记忆形成遗传学途径	21
5. 睡眠依赖的大脑可塑性发展方面（生长发育和老龄化过程中的记忆形成）	21
6. 免疫系统中睡眠依赖的记忆巩固	22
四、睡眠障碍与认知障碍的相关研究	25
五、结束语	27

专题

睡眠巩固记忆 ——机制研究最新进展

叶景佳，女，博士，研究方向：肿瘤生物治疗及发病机制

一、前言

睡眠占据人一生约三分之一的时间，是非常重要的生理过程，它对记忆的形成和巩固不可或缺，睡眠不足会明显影响机体的认知功能。随着社会的不断发展和生活方式的改变，越来越多的人遭受睡眠不足的困扰。本文通过梳理睡眠与记忆之间关系的研究历史和讨论相关领域的最新研究进展，介绍睡眠巩固记忆的各种机制，阐明睡眠问题对于记忆、认知、情绪及免疫功能的影响，以帮助人们更好地权衡利弊、提高生活质量，适应学习型社会，并应对不断增长的竞争压力及老龄化趋势。

1. 睡眠概述

睡眠是一种伴随着意识丧失、对外部刺激的反应减弱和相对不活跃的自然并可逆的状态。睡眠剥夺和睡眠中断会导致严重的认知和情绪问题，动物在睡眠剥夺数周后表现出体温和体重失调，最终死于感染和组织病变。

哺乳动物的睡眠由两个核心睡眠阶段组成：慢波睡眠（**slow wave sleep, SWS**）和快速眼动（**rapid-eye-movement, REM**）睡眠，并以循环方式交替（图1A）。在人类夜间睡眠中，SWS在早期阶段占主导地位，但在整个睡眠过程中其强度和持续时间逐渐

减少，而REM睡眠在睡眠结束前变得更加强烈和广泛。SWS以脑电图中出现缓慢的高频节律振荡——慢波活动（**slow wave activity, SWA**）——为特征，而REM睡眠（也称为异相睡眠）具有类似清醒状态下大脑活动特征的快速低频节律振荡。此外，REM睡眠的特点是阶段性REM和肌张力减退。几乎50%的成年人睡眠都以一种轻型非REM睡眠（阶段“N2”）为特征，其特点是在脑电图中出现独特的（有起伏的）睡眠纺锤波（图1B）和K复合体，而SWA则会减轻。

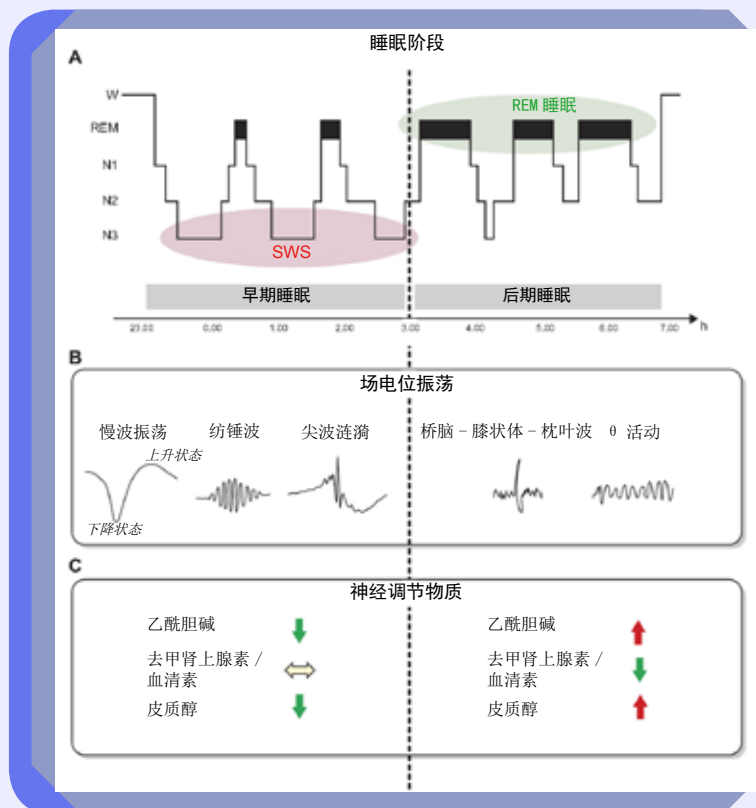


图1. 典型的人类睡眠状况和睡眠相关信号。W: 清醒; REM: 快速眼动; N1: 非REM浅睡阶段1; N2: 非REM浅睡阶段2; N3: 非REM睡眠阶段3——慢波睡眠 (SWS)。

图片来源: Björn Rasch and Jan Born. (2013) About sleep's role in memory. *Physiol Rev*, 93(2): 681-766.

2. 记忆概述

2.1 记忆过程

形成和提取记忆是生物的基本能力之一，它可以帮助个体通过调整自己的行动来应对千变万化的外部环境，也能使个体根据特定的指令选择行为和提升表现。记忆功能主要包括三

个过程：编码、巩固和提取。在编码过程中，对刺激的感知可以形成一个新的记忆痕迹，而这个痕迹最初很容易被干扰或消退。在巩固阶段，这些不稳定的记忆痕迹可以被逐步稳定下

来，整个过程可能与记忆巩固过程中的多种脑波相关，最终将记忆强化和整合进先存记忆网络（preexisting knowledge network）。在提

取阶段，储存的记忆可以被访问和提取。本文讨论的就是睡眠在记忆巩固阶段的关键作用。

2.2 记忆系统

在神经心理学中，陈述性和非陈述性记忆系统可通过是否依赖于内侧颞叶区域（尤其是海马）在记忆获得中的关键作用将其区别开来。陈述性记忆包括：事件嵌入在时空语境中的情景记忆（包括自传体记忆）和独立于语境知识的事实语义记忆。陈述性记忆可在有意或无意中被编码，但通常可以通过主动回忆明确地（即有意识地）提取出来。情景记忆的获得非常迅速，但遗忘也非常迅速。语义记忆可以被认为是重叠情景记忆的重复编码或激活的结果。而海马电路的完整性是在记忆中保留一段

情景及时空信息超过15分钟的先决条件。

与陈述性记忆相反，非陈述性记忆可以在不涉及内侧颞叶结构的情况下获得。非陈述性记忆涉及依赖于大脑不同部位的完全不同的记忆系统。它包括对运动技能（运动区、纹状体和小脑）和知觉技能（感觉皮质）、某些形式的调节和内隐学习（启动）等的程序记忆。非陈述性记忆可以潜隐式（即无意识地）获得和回忆，并且学习过程比较缓慢，通常需要多次训练尝试。

2.3 标准的两级记忆系统

睡眠可巩固记忆的假说在概念上源于标准的两级记忆系统，该系统是目前人类记忆最具影响力的模型，并已被发展为由简单联想记忆网络模型产生的几个关键问题的解决方案。

该机制假设记忆最初被编码进入快速学习存储区（海马），然后逐步被转移至慢速学习存储区以被长期存储（新大脑皮质）。快速学习存储保证可迅速和有效地编码记忆。然而这些表现是不稳定的，容易受到新编码信息（追溯性）的干扰。随着时间流逝，这些信息被逐步整合至慢速学习长期存储区，并不会干扰原有的、更早的记忆。在这个系统中进行的新记忆转化巩固过程还包括提炼出不变的原型和发

展模式，这些作为核心的新学习内容比纷繁的细节更经常地被激活。对陈述性记忆而言，两级模型已得到机能障碍方面研究的有力支持——海马的损伤会削弱获取新的陈述性记忆的能力，同时还会引起旧有完整记忆临时渐进式逆行性遗忘。记忆达到不依赖于海马的检索状态的时间间隔可以从一天到几个月或几年不等，这取决于所获得的信息和长期记忆中预先存在的模式。标准的两级记忆模型也被成功地应用于非陈述性记忆类型，如程序记忆，这表明最近记忆的离线重新激活以及从快速编码临时记忆到慢速学习永久记忆的再分配可能是长期记忆形成的一般性特征。

二、睡眠有助于记忆的相关研究回顾

这一章节，将回顾支持睡眠有助记忆这一见解的各种行为学研究。同时，并按时间顺序来描述各种不同理论及其关键概念。

1. 睡眠可保护记忆免受后摄干扰

早在1885年，记忆的实验心理学研究之父Ebbinghaus就发表了一系列关于“遗忘曲线”的研究。他在自己身上做实验，研究无意义单词对的遗忘规律，并绘制了著名的遗忘曲线——表明遗忘在学习后的一个小时内就快速出现，并在几天后达到平稳状态。他注意到，如记忆的保持间隔中发生过睡眠，遗忘会减少，该现象在后续关于遗忘曲线的研究中也观察到了。

20世纪上半叶的记忆研究主要关注遗忘的原因，研究人员提出了两个概念：一个是“衰减”帐户概念——假设记忆痕迹随时间衰退，导致时间依赖性遗忘；另一个是“干扰”帐户概念——假设遗忘是学习了新信息的结果，新的知识干扰并覆盖旧的记忆痕迹。在一项经典研究中，Jenkins和Dallenbach得出结论：“遗忘并不是旧印象和联想的衰退问题，而是

一个原有信息受到新摄入信息的干扰、抑制或遮蔽的问题。”因为睡眠代表了一段新的内、外部信息编码均大大减少的时间，所以通过睡眠来减少（信息）干扰似乎是至关重要的。随后的许多研究也证实了睡眠对记忆的积极影响，并检查了更长的记忆保留间隔——从24小时到6天。研究还表明睡眠对记忆形成的影响具有时间依赖性，在学习后不久睡眠产生的影响比稍后睡眠产生的影响更强。

然而，假设睡眠能普遍减少来自外部事件编码的干扰这一理论仍受到不少研究的质疑，这些研究表明记忆巩固过程对睡眠的组成存在依赖，例如REM或SWS丰富的睡眠会导致不同的记忆效果。因此，仅在减少干扰的基础上解释睡眠对记忆保持的改善效果似乎是站不住脚的，除非不同的睡眠阶段被认为在其干扰程度上有所不同。

2. REM睡眠和记忆巩固

REM睡眠有助于记忆巩固的假说由来已久。动物研究也提供了REM睡眠作用于记忆的非常一致的证据。随着各种条件不同的任务的使用，大量研究一致地揭示出大鼠、小鼠和猫在学习后REM睡眠会增加。而剥夺REM睡眠似乎主要损害了复杂任务（如双向穿梭箱回避和复杂迷宫）中的记忆形成。相反，对于简单的任务（如单向主动回避和简单迷宫），记忆受到的影响则较小。

随着更多研究的展开，研究者发现，REM睡眠的增长可以发生在学习后的4到6天，有时遵循一种循环模式。所谓REM睡眠增加，通常限定在最突出的特定时间段，并依赖于学习任务。在特定时间段内REM睡眠的增加，可预示后来对学习内容的回忆，并且能将学习者和非学习者截然分开。在这些研究中，学习诱导REM脑波明显增加可能与记忆的形成相关。基于上述发现，Smith提出了“异相睡眠窗口”（paradoxical sleep windows, PSW）介导记忆形成的概念。实际上，在被识别的PSW期间，选择性剥夺REM睡眠，会损害记忆。有意思的是，在PSW后给药阻断NMDA受体（N-methyl-D-aspartic acid receptor，即N-甲基-D-天冬氨酸受体）可最有效地损害记忆巩固，这表明PSW相关记忆加工诱导了随后NMDA依赖性的记忆可塑性。

在通过各种方法证实了剥夺REM睡眠可对记忆造成损害的基础上，研究者还指出在大鼠和猫的动物模型中，存在与REM相关的（桥脑-膝状体-枕叶）波（Ponto-geniculo-occipital, PGO）可作为促进REM睡眠期间记

忆形成的可塑性过程这一机制。

与在大鼠研究中的发现相比，REM睡眠在人类记忆加工中具有作用的证据相当地不一致。当使用简单的语言材料（如单词列表和单词对等）时，大多数研究未能发现选择性REM睡眠剥夺对保留陈述性记忆的影响。但是，在对于具有强程序记忆成分的任务（如学习外语或莫尔斯电码）的研究中，获得了更为一致的REM睡眠参与证据。也有研究表明智商较高的优秀学习者表现出更快的REM睡眠增加。另一项研究揭示，在8小时睡眠期中后四分之一的REM睡眠，以及前四分之一的非REM睡眠时间，对于在视觉纹理辨别任务中学习成功具有高度预测性。

然而，由于压力可能对记忆的形成产生混淆影响，人类的REM睡眠剥夺实验（如同在动物实验中一样）受到批评。此外，基于两个更基本的问题，REM睡眠有助于记忆形成的观点也受到了质疑：一方面不同物种之间REM睡眠的时间差异很大，例如雪貂每天的REM睡眠超过6小时，而人类只有2小时，在形成记忆的能力方面没有任何明显和系统的差异；另一方面，更重要的问题是即使完全没有REM睡眠，例如在抗抑郁药物治疗期间，也不会导致任何明显的记忆形成障碍，这表明至少REM睡眠的特征性脑电图不是实现成功的记忆整合的必要条件。

总而言之，尽管REM睡眠可能有益于程序记忆巩固，但这种效应似乎与特定条件和潜在REM睡眠相关的生物和分子机制有关，而这些机制迄今属于未知领域。

3. 睡眠和信息擦除：情绪记忆账户

有不少研究者都提出了睡眠可能涉及到删除或过滤信息的想法。**Crick**和**Mitchison**基于联想学习的神经计算模型提出了一个观点——在REM睡眠期间做梦有助于忘记活动的“寄生模式（parasitic modes）”，从而确保清醒时大脑的有效操作模式。这种寄生活动模式特别容易在刺激超载后发生，包括“幻想”、“痴迷”和“幻觉”样反应。作为这个问题的解决方案，作者提出了在REM睡眠-做梦期间的“反向学习”机制。该机制抑制突触权重以降低这些寄生活动模式发生的可能性，从而也增强了（记忆）网络的功效和存储容量。因此，根据这个解释，做梦减少了记忆中不需要的奇异的表现形式，这提升了第二天的新学习以及在睡前获得的记忆检索。虽然计算科学家一致认同在人工神经网络中需要一种限制突触权重强度的机制，但REM睡眠功能的经验证据，特别是关于去除“不需要的激活模式”的证据，到目前为止还是缺乏的。一些研究者报道了REM睡眠对情绪反应或情绪的影响，但对“强迫”或“幻觉”样行为的特定影响尚未测试。倒是有不少研究显示REM睡眠有助于提升创造性思维或增强创造性解决问题的能力。在一项研究中，当志愿者被要求抑制一些“不需要的记忆”时，睡眠、特别是REM睡眠似乎抵消了这种抑制，这反映在增加了对先前被抑制内容的提取，而不是促进这些不需要的记忆的遗忘。总的来说，针对**Crick**和**Mitchison**提出的观点，还是存在不少反对意见的。

值得注意的是，在其它计算模型中，限制神经网络中突触权重强度的机制已被链接到非REM、而不是REM睡眠。这个想法的最新版本是“突触稳态假说”——假设在SWS期间发生突触连接强度的总体减弱以防止饱和并减

少位置和能量需求，从而为在随后的觉醒期间编码新信息准备好网络。

如果记忆的情绪基调被认为是“不想要的激活”，那么**Walker**和**van der Helm**提出的“睡眠-忘记-睡眠-记忆”（sleep to forget sleep to remember, SFSR）假说与**Crick**和**Mitchison**关于REM睡眠的观点有一定的相似之处。SFSR假说假设在一个（厌恶的）情绪体验之后，REM睡眠增强了相应表征在记忆中的内容，但同时降低了与该记忆相关联的情绪基调。而且该过程并不限于编码后的一晚，而是将持续多晚。抑郁症患者表现出增强的REM睡眠，根据SFSR假设，这种增强会使记忆的强化偏向于增加消极内容的储存，而通过抗抑郁药物抑制REM睡眠则抵消了这种偏差。同样，在受到心理创伤的患者中，增加的噩梦频率也意味着在REM睡眠期间未能减弱记忆相关的情绪。

与上述理论一致，一些研究表明情绪记忆在睡眠中被特别强化，尤其是在含有大量REM睡眠时。而这种编码后睡眠对情绪记忆的增强效果，即使在数年之后也仍然可以检测到。

此外，**Tempesta**等人利用功能性神经成像来分析睡眠和情绪之间的关系。结果表明，睡眠支持在构成记忆处理的所有阶段形成情感情景记忆，而睡眠不足会弱化情感信息的编码和情感记忆巩固过程。

然而，也有与此矛盾的发现。例如，有研究指出，在SWS（而不是REM睡眠）期间参与肾上腺活动可巩固情绪信息。**Ognjanovski**等人还发现在编码和回忆之间的间隔中，SWS可以通过提高海马CA1区网络的稳定性来稳定海马条件性恐惧记忆（contextual fear memory, CFM）的轨迹。

依赖睡眠的情绪调节还有一些关键方面仍不清楚。对于情绪记忆的整合在质量上是否与中性陈述性记忆存在差异，或者只是在相同的

整合过程单纯由编码所附带的情绪激发增强或加速，仍然是一个悬而未决的问题。

4. 假说和模型

4.1 双重过程假说 (the Dual Process Hypothesis)

双重过程假说假设不同的睡眠阶段用于巩固不同类型的记忆。具体来说，假设SWS有利于陈述性记忆，而REM睡眠则支持非陈述性记忆的巩固。该假设主要得到基于人体的研究支持，特别是那些采用“夜半范式 (night half paradigm)”的研究。这种范式最初由Ekstrand等人创建，基本可以比较夜间睡眠的前半段和后半段经过一定时间间隔后的记忆保持的效能。由于生理节律作用，夜间睡眠的前半段包含大部分SWS，而后半段睡眠则以REM睡眠为主。

在各种早期研究的基础上，Plihal和Born不仅证明了前半段SWS丰富睡眠对陈述性记忆（如单词对和空间信息）有益，还证明了后半段REM睡眠丰富的保留睡眠能选择性地改善程序和隐含记忆（如镜像追踪技巧和词干启动），这些都是与相应的觉醒维持期比较得出的结果。后来的研究重现了后半段REM睡眠中丰富的睡眠对隐性记忆的有益影响，并且这些发现完全符合REM睡眠参与程序性和隐性记忆过程的概念。

总体而言，使用夜半范式的研究为双重过程假说提供了实质性证据，但这一假说也受到其它研究结果的挑战。例如，视觉运动适应和视觉纹理辨别等程序性任务也能受益于SWS等。

夜半范式的一个主要弱点是它忽略了II期睡眠对记忆产生贡献的可能。尽管在上述研究的前半段睡眠和后半段睡眠，II期睡眠的数量是相当的，但在两个阶段的睡眠之间可能存在显著差异，例如关于纺锤波密度、心率或神经调节剂，如儿茶酚胺和皮质醇的水平等方面的差异。有一致的证据表明在运动学习中涉及到II期睡眠和睡眠纺锤波，并且在选择性剥夺II期睡眠后，简单运动任务的记忆受到损害。

基于类似的研究，Smith等人提出，特别简单的运动任务需要II期睡眠，而复杂的运动任务则可能需要REM睡眠。

从近年来的研究结果来看，双重过程假设对于解释睡眠和记忆之间关系的各种数据来说过于简单。尽管SWS（以及N2睡眠）在陈述性记忆中的关键作用得到了很好的证据支持，但程序性记忆似乎也依赖于非REM睡眠（特别是睡眠纺锤波），而不是REM睡眠。此外，尽管REM睡眠更可能在情绪记忆处理中起作用，但至少情绪记忆巩固的某些方面也发生在非REM睡眠期间。总之，几种不同类型记忆的处理可能取决于在非REM睡眠期间发生的巩固过程（即SWS和N2睡眠），而REM睡眠在记忆中的确切作用显得越来越模糊。未来的研究需要回答的问题是，非REM睡眠和REM睡眠对记忆巩固的影响是否确实存在差异。

4.2 顺序假说 (The Sequential Hypothesis, SH)

顺序假说强调SWS（或非REM睡眠）和REM睡眠的循环连续对于记忆形成的重要性，其中不同睡眠阶段在该过程中具有互补功能。顺序假说最初假设在SWS期间的第一个处理步骤中，非适应性记忆被削弱，同时适应性反应被加强；而在REM睡眠期间的第二个处理步骤中，适应性记忆将被整合并存储到先存知识网络中。

Giuditta（1985）的顺序假说尽管明确预言了当前关于睡眠功能的观点，但在当时受到的关注并不多。例如，“睡眠可能消除琐碎或不可用的信息并整合有用信息……至先存（记

忆）痕迹。后者可能涉及将记忆痕迹重新定位到大脑的不同部位”。目前的记忆巩固理论强调新信息与既有“模式”的整合，并将其作为该过程的重要组成部分。将记忆痕迹重新定位到“脑的不同部位”的概念已被广泛接受，并拥有强有力的证据支持。

近年来一项利用多重图像组合的功能性磁共振成像技术进行人类情绪学习任务的研究也支持这一假说。Cairney等人提出，正如Giuditta（1985）的模型所表明的那样，SWS参与了后续需要加工处理的信息的选择，而随后由REM睡眠对已选信息进行巩固加工。

4.3 突触稳态假说 (the synaptic homeostasis hypothesis, SHY)

在神经元水平上，记忆形成被认为是基于代表记忆的网络中突触连接强度的变化。编码诱导的突触长时程增强（long-term potentiation, LTP）或长时程抑制（long-term depression, LTD）是学习诱导的突触可塑性的主要表现形式。突触稳态假说（the synaptic homeostasis hypothesis, SHY）认为，SWS期间突触连接强度的总体减弱对记忆的巩固过程是有益的。这种减弱将抵消在觉醒期间形成的不平衡，并且使参与记忆再现的神经元中的突触和棘突实现重构。据推测，

记忆可以通过两种方式获得强化，一是选择在觉醒期间略微强化的突触连接，二是通过保护被增强的连接免遭突触抑制。由此，较弱的突触连接变得相对无效，而强烈且始终激活的突触连接可持续存在并可能被巩固下来。在这种情况下，靶向记忆激活（targeted memory reactivation, TMR）可以作为一种技术来选择目标连接，以避免被削弱。慢波活动被认为是总体突触连接减弱的表现，因为慢波振荡标志着在连续发射周期和神经元沉默周期之间总体上的同步转换。

4.4 主动系统巩固假说 (the active system consolidation hypothesis)

主动系统巩固假说 (图2) 基于海马和皮质之间的相互作用, 并侧重于系统层面的记忆巩固。这个假说的核心是假设巩固起源于记忆重新激活的积极诱导。这些重新激活发生在 SWS 期间, 经历了介导记忆表征逐渐从短期存储位点 (即海马) “再分配” 到长期存储位点 (即新皮质) 的过程。这个过程还能将新的记忆痕迹重组并整合到既存认知模式中。海马发出的“尖波涟漪” (sharp wave ripple, SWR) 和丘脑皮质发出的纺锤波, 与慢波振

荡相协调被认为有助于记忆的巩固, 例如, 可以通过诱导皮质连接中持久的可塑性变化来巩固记忆。

上述理论都得到了实验证据的支持, 然而, SHY 没有明确指出突触强度减弱所涉及的具体机制。另一方面, 突触连接减弱解释了睡眠不同的记忆相关功能: 突触连接和细胞稳态的重建, 这有助于通过突触的重新标准化在随后的觉醒期间编码新信息。

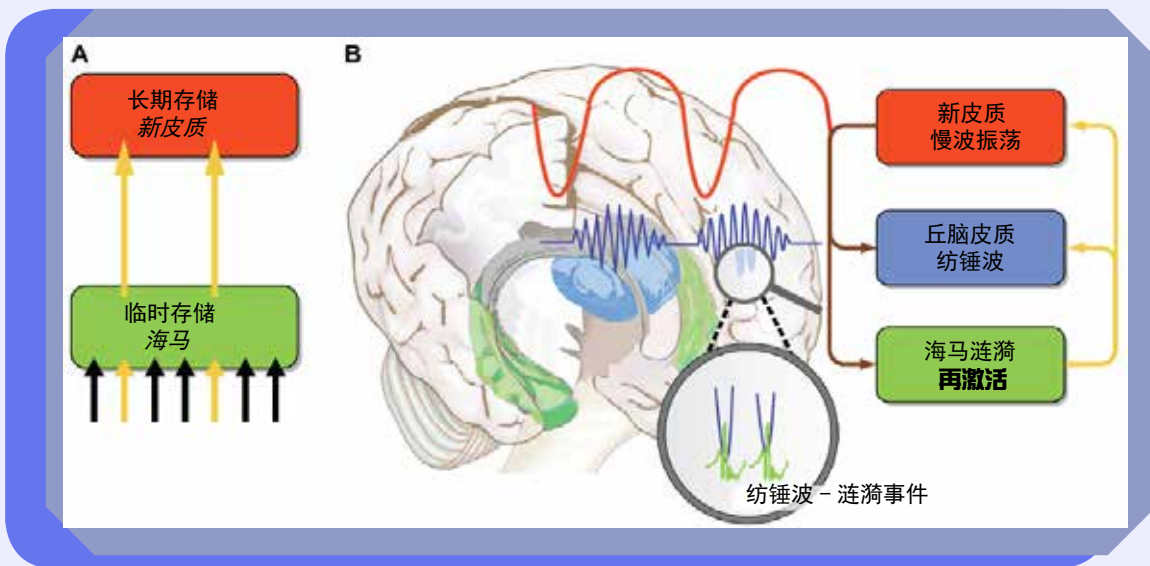


图2. 睡眠期间主动系统整合模型。A: 在SWS期间, 新编码到临时存储器 (海马) 中的记忆被重复激活, 这使得它们逐步被重新分配到长期存储部位 (新皮质)。B: SWS期间的系统巩固依赖于新皮质和海马之间自上而下的慢波振荡 (红色) 控制下的对话。慢波振荡的去极化阶段驱动海马记忆表征的重复再激活以及尖波涟漪 (绿色) 和丘脑皮质纺锤波 (蓝色)。这种同步驱动允许形成纺锤波-涟漪事件, 其中尖波涟漪及其相关的被重新激活的记忆信息嵌入到随后的纺锤波波谷中 (以较大比例示出)。

图片来源: Björn Rasch and Jan Born. (2013) About sleep' s role in memory. *Physiol Rev*, 93(2): 681-766.

将不同假说的观点进行比较和讨论，可以发现：突触稳态假说（SHY）强调突触在SWS期间的重塑，已被公认为是一种关键的睡眠效应，但是这也不能忽视睡眠（从有待降级和清除的记忆痕迹中）选择需要保留的记忆以及将它们融入先存知识中的主要作用。此外，SHY的突触重正化（renormalization）提

出了一个尚未解决的难题，即仅仅基于突触强度的修改会与公认的记忆存储机制发生冲突。该难题可以通过以下假设解决：SWS处理的记忆可通过大脑亚核量子粒子在REM睡眠中再次存储。在量子颗粒中存储记忆也可能出现在其它警戒状态中。目前将量子假说用于实验测试已得到一些提示。

资讯 · 频道

www.LifeOmics.com



三、睡眠影响记忆的生物学机制

近年来有大量的研究分析发现睡眠可以稳定记忆，但在不同的研究中结果往往并不一致，睡眠影响记忆的机制还有待于更多的研究探讨。

1. 睡眠和清醒状态下的记忆再激活

1.1 睡眠过程中的记忆再激活

记忆在巩固阶段重新激活的假设是标准巩固理论以及“主动系统巩固”观点不可分割的组成部分。记忆表征的重新激活被认为可将仍不稳定且容易衰变的新记忆转变为可长期保存的稳定记忆。标准的两阶段记忆模型，由快速编码的临时位点（海马）和慢速学习长期位点（大脑皮质）组成，记忆的重新激活被认为对

于将新编码的记忆分配到长期存储位点是至关重要的。记忆的重新激活可以（在睡眠期间）重复出现和下线，以使新的记忆表征的关键点逐渐整合到先存的长期记忆中，而不会覆盖这些旧的记忆。有充分的证据表明记忆的重新激活发生在睡眠期间。

1.1.1 在动物模型中的研究

在动物模型中，大多数动物的再激活研究主要检查大鼠海马位置细胞的单个单位或多单位的活动。

在一项经典研究中，Wilson 和 McNaughton 记录了对海马 CA1 位置细胞，当大鼠沿着跑道奔跑获取食物奖励时，它们的

重叠位置区域可显示相关活动。在随后的SWS期间，这些位置细胞的相关模式与清醒时观察到的模式惊人地相似。重要的是，这些位置相关的细胞集群在动物沿着轨道奔跑之前的睡眠期间并没有表现出这种放电模式。在空间任务执行后的睡眠期间放电模式的重新激活同样也在齿状回中被发现。基于回归分析，在清醒期间任务表现中的活动模式估计可以解释在随后的睡眠期间相应位置细胞中10-30%的脉冲活动变化。重要的是，进一步的研究表明，那些促进记忆再激活的细胞不仅被共激活，而且编译过程中脉冲的时序也被保留下来。

在许多进一步的研究中，人们还观察到睡眠期间海马部位细胞集群重复放电的现象，一些重要发现总结如下：1) 在SWS期间，觉醒期间观察到的放电模式以快得多的（10-20倍）速率重现，表明记忆是以一种时间压缩的形式重新被激活的；2) 尽管在少数例子中海马再激活的迹象持续超过24小时，重现活动通常在睡眠的前20-40分钟内或学习后休息时最突出，并在稍后衰退；3) 在海马神经元集合中，再激活主要与尖波涟漪（sharp wave-ripples, SW-R）共同出现，SW-R是海马脑电图的主要振荡现象，主要以不规则的方式发生在SWS期间，但也发生在安静清醒期间。

关于非海马区域的记忆再激活，有研究表明，内侧前额叶再激活与同时记录的细胞中的慢波密度由低到高的转变、K-复合体和局部场电位中的低压纺锤波相关，这些发现与记忆的重新激活和慢波和睡眠纺锤波支持睡眠期间的记忆巩固过程这一概念相符。此外，也有研究发现海马记忆重现在新皮质和纹状体区域的记

忆重现中起主导作用。

在REM睡眠期间也观察到神经元再激活的迹象。一些数据表明REM睡眠可能有助于熟悉后消除情景记忆信息。实际上，关于大鼠的大多数记忆再激活研究并没有将分析延伸到REM期间。因此，尽管人们通过建模方法也提出了在REM睡眠期间存在组合放电模式的持续再激活，但总体上这方面的研究证据仍然是不足的。

在关于记忆再激活和行为之间相关性的研究中，Nakashiba等人采用遗传方法瞬时阻断海马CA3输出，这大大减少了SW-R现象的发生。虽然这些研究提供了确凿证据，证明作为神经元记忆再激活的载波的SW-R现象在睡眠期间与记忆巩固行为相关，但记忆再激活所导致的直接破坏及其对记忆的损害尚未得到证实。

通过提示在睡眠期间重新激活记忆一提示程序是检查睡眠期间记忆再激活的功能和意义的重要工具。在大鼠中的研究发现已经令人信服地证明了新编码的记忆在SWS期间自发地重新激活，其中海马中的再激活似乎导致了其它新皮质和纹状体区域的再激活。与计算模型的预测一致，而且目前亦有证据表明SWS期间的海马活动（即SW-R，与伴随的记忆表征的神经元再激活相一致）有助于加强这些记忆，并且这些记忆再激活模式可以通过在睡眠期间呈现的与任务相关的刺激来提示。此外，在REM睡眠期间实验性强制记忆再激活一直显示出可以增强情绪记忆。然而，目前尚不清楚这种强化是如何通过自发再激活或线索再激活来实现的。

1.1.2 在人类中的研究

正电子发射断层扫描（PET）、功能磁共振成像（fMRI）和脑电图（EEG）可用于记录

人脑中记忆再激活的信号。人体睡眠期间记忆痕迹再激活的迹象主要通过使用PET或fMRI的

脑激活成像来报告。与在啮齿动物的相应研究中应用的多单元记录相比，这些脑成像技术的缺点是时间和空间分辨率都非常低。

尽管目前的研究提供了初步证据，即在PET、fMRI和EEG记录中可以识别脑区域的再激活，而且SWS期间比REM睡眠更一致，但是需要使用更高分辨率的仪器（例如高分辨率成像仪或多元模式分类器）来更准确地确定它们何时何地会发生。

提示也被用于检查人类睡眠期间记忆再激活的功能。在使用相关方法的早期研究中，参与者学习摩尔斯电码，并且在随后的REM睡眠期间再次呈现相同代码的声音（在不至于唤醒参与者的低强度下）。因为在SWS期间比REM睡眠期间能更一致地观察到自发的记忆再激活（海马依赖性记忆），最近的研究已经转向在SWS期间检查提示诱导的再激活。在Ritter等人的一项研究中，研究者使用嗅觉刺激（玫瑰的气味）来重新激活已知的涉及海马卡对位置的视觉空间记忆。使用气味是因为它们不会影响睡眠结构，并且以其强大可激活相关记忆的能力而著称。

综上所述，这些研究表明实验诱发的陈述性记忆和程序性记忆的再激活可以强有力地增强随后对记忆的召回，从而证明了这种再激活对记忆巩固的因果效应。因此，睡眠期间对记忆的提示提供了对睡眠相关重新激活功能的宝贵见解，促进了在未来的研究中对这种方法的利用，同时也为在睡眠相关的系统整合过程中表征重组记忆再激活的后果提供了说明。

目前尚不清楚睡眠中记忆再激活的神经元信号是否与从睡眠中醒来后梦的回忆有联系。通常在从REM睡眠中觉醒后，人们会报告高度生动和情绪化的梦，而非REM睡眠中觉醒后，会报告更多类似思考的梦。此外，睡眠中记忆的实验性提示并未产生特定与任务相关主题的梦的报告。另一方面，一些实验表明，特定的唤醒行为会影响后续梦的内容。

总的来说，到目前为止，还没有令人信服的证据表明在睡眠期间由神经元活动记录证明的重新激活新编码的记忆表征与报告的梦境之间具有直接联系。尽管不能排除除了巩固记忆之外，这些重新激活偶尔会触发某些记忆片段，然后将它们融入到梦境中。

1.2 清醒状态下的记忆再激活

1.2.1 在动物模型中的研究

海马细胞放电模式的重新激活也发生在清醒状态下，如动物在完成任务后休息时或者在活跃行为（如探索迷宫或在迷宫中奔跑）的短暂间歇期间。它们也与尖波涟漪结合在一起出现，后者在清醒状态下的频率比在SWS中要低一些。不同于在SWS中海马的顺序再激活总是正向发生，而清醒时再激活顺序可以正向也可以逆向。在一项要求大鼠在同一架空轨道

上来回奔跑的任务中，逆序重放主要发生在一次奔跑的末尾，而正向重放发生在一次新奔跑的预备阶段。

然而，到目前为止，唤醒再激活对记忆形成及其行为相关性的确切作用尚未被彻底研究。一项研究报告指出，在学习空间任务期间以及随后的休息期间，尖波涟漪的数量都可以预测后来的记忆表现。

1.2.2 在人类中的研究

在人类中也观察到在清醒状态下自发记忆恢复的迹象。在执行警戒任务的受试者中，FMRI记录显示，大脑活动有所偏重，这取决于受试者在过程中是否进行了程序性的连续反应任务或空间导航。进行过程性任务的受试者的纹状体和辅助运动区的激活程度提高，而

空间导航能增强包括海马在内的颞叶区域的激活。

总的来说，这些发现提供了第一个提示，即在人类中，清醒状态下自发的记忆再激活神经元信号也可以被识别出来。

1.2.3 清醒与睡眠时记忆线索的比较

虽然在清醒期间再激活记忆（例如在排练期间再激活记忆），可在长时间内加强这些记忆，但再激活将记忆表征转移到一个短暂的不稳定状态，使得记忆需要重新巩固。因此，根据“再巩固”的概念，记忆存在于活动状态或非活动状态。巩固将活动但不稳定的记忆转变为被动而稳定的记忆，而再激活则使这些记忆再次受到干扰的影响。从动物实验和人类研究中都有一致的证据表明，实验诱发的记忆再激活可以引起记忆痕迹暂时的不稳定，并且潜在的神经和分子机制也表现出部分特征。事实上，再激活后长期记忆的不稳定可能是高度适应性的，因为它提供了根据新体验更新记忆的机会。

然而，在各种不同状态下介导再激活诱导的记忆稳定和不稳定的机制尚不清楚。一个可能的因素是由于胆碱能的调节，其在清醒期间很高，但在SWS期间最低。因此，胆碱能活性可作为一种开关，将信息流从清醒期间普遍存在的前额叶—海马方向转移到SWS期间的

相反方向，即从海马到新皮层网络。

综上所述，已有的研究提供了证据，证明在记忆形成的所有阶段中，再激活的关键作用本质上依赖于大脑所处的状态。

Zhang H等人在2018年发表的一项研究中，测量了人类癫痫患者颅内脑电图记录的重放，以及相关涟漪重放。使用代表性相似性分析鉴定刺激特异性活性，然后在编码后的清醒休息期间和睡眠期间进行跟踪。在早期（100-500 ms）和晚期（500-1200 ms）编码期间的刺激特异性 γ （30-90 Hz）活动在清醒状态和睡眠期间自发地重新激活，而不依赖于后来的记忆。非REM睡眠期间（而非清醒状态下）的涟漪，在后期时间窗口特异性地触发了所记忆项目的重放；而在早期时间窗口触发的活动重放则被强化用于所遗忘的项目。这些结果为与人类记忆巩固相关的重放提供了第一个电生理学证据，并指出非REM涟漪触发的重放在巩固过程中具有突出作用。

2. 睡眠特异的脑电波

睡眠和睡眠的不同阶段以不同频率的脑电波为特征。新皮层的慢波振荡和SWA、丘脑一皮质纺锤波和海马SW-R都与SWS期间的记忆巩固过程有关，并或许能够支持在这个睡眠阶

段重新激活和重新分配记忆的过程。 θ 节律和PGO波已被研究证实其支持REM睡眠依赖的巩固过程，并且可能支持在这个睡眠阶段持续的突触可塑性改变。

2.1 慢波振荡和SWA

在人类慢波睡眠（SWS）中，脑电图主要显示慢波活动（SWA），它由0.5-4.0 Hz频率波段定义，包括峰值频率为0.8 Hz的小于1 Hz的慢波振荡。慢波振荡包括神经元膜去极化和超极化的交替出现，前者伴随持续的放电（“向上状态”），后者与神经元沉默（“向下状态”）相关。

传统上，SWA被认为是调节睡眠压力的标志，睡眠压力在长期睡眠不足后增加，从早睡到晚睡逐渐降低。现有的趋同证据表明，SWA和慢波振荡代表了传递SWS对于巩固记忆具有有益影响的中心机制，特别是在陈述性记忆系统中。在动物中，清醒时对信息的编码和学习会引起随后SWS期间各自的皮层网络中一致性的SWA增加。在人类中，对陈述性记

忆（单词对）加强学习增强了慢波振荡“向上状态”的幅度，以及在后续SWS期间SWA频段的一致性。此外，学习后，慢波振荡状态从向下到向上的转变斜率也变得更陡峭。

事实上，现有的研究结果似乎表明，在海马依赖记忆的编码期间，以 θ 频率振荡的皮质网络与随后SWS期间以慢波振荡频率振荡的网络在功能上相连，以巩固这些记忆。

Schreiner等人指出，在清醒和睡眠状态下，提示线索触发的记忆再激活具有相同的神经特征（图3）。在这两种生理状态下， θ 振荡协调了记忆的再激活。在睡眠期间，再激活模式以约1 Hz的速度自动重新出现，这表明了慢波振荡的协调作用。

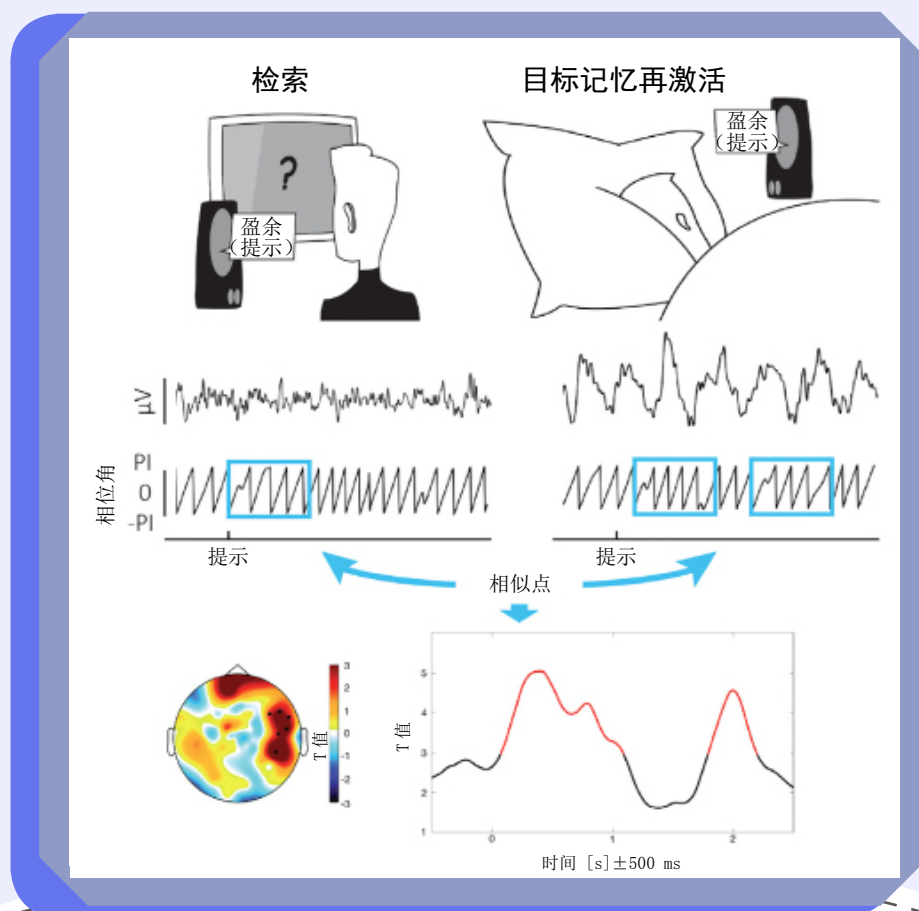


图3. 在清醒和睡眠状态下提示触发的记忆再激活具有相同的神经特征：志愿者同时学习荷兰语（提示）和德语（目标），然后在清醒和非REM睡眠期给予提示；提示后成功检索时，在 θ 波范围内，后续相位相似性显著增强；目标记忆再激活时，右侧颞叶电极出现了与回忆相关的相位模式的重复激活。

图片来源：Schreiner T., *et al.* (2018) Theta Phase-Coordinated Memory Reactivation Reoccurs in a Slow-Oscillatory Rhythm during NREM Sleep. *Cell Rep*, 25(2): 296-301.

2.2 纺锤波

纺锤波活动指的是在人类非快速眼动睡眠阶段2中发生的，约10-15 Hz频率范围内的常规脑电图振荡活动，它表现为离散的、不断消

长的纺锤波，持续时间为0.5-3 s。在第2阶段睡眠过程中出现的纺锤波可以短暂地锁定到顶点锐波或K复合波上。纺锤波在SWS中也存在

并被叠加在 δ 活动上，形成不太明显的离散纺锤波。

在对人类的研究中一直显示存在两种纺锤波：快速纺锤波（13-15 Hz）显示更广泛的分布，可集中在中央和顶叶皮层；而慢纺锤波（10-12 Hz）显示更集中分布在额叶皮层，且在SWS期间比第2阶段睡眠更明显。这两种类型的纺锤波在许多方面存在差异，包括昼夜节律和稳态调节、药理反应以及与年龄相关的变化。利用脑电图和脑磁图扫描，经典的快速纺锤波的新皮质来源已经定位于楔前叶，而慢速纺锤波则定位于前额叶皮质。重要的是，快速纺锤波还与海马中增加的活性有关，这表明经典的快速纺锤波与睡眠期间海马依赖的记忆过程之间存在着特殊的关系。尽管有一些证据支持，但快速纺锤波和慢速纺锤波是否确实反映了不同的神经过程或者仅仅是单一纺锤波产生器的调节，仍然是一个有争论的问题。

许多关于人类和动物的研究表明，在睡眠期间，纺锤波活动和记忆处理之间存在很强的

联系。尽管有相当可靠的证据证明纺锤波参与记忆加工，纺锤波在记忆巩固中的因果效应尚未得到证实，因为这需要对纺锤波活动进行选择性的实验操作。

在2018年3月发表的一项研究中，Cairney等人指出，通过使用听觉记忆技术和针对人类的脑电图分析，睡眠纺锤波在离线记忆处理的过程中调节了重新激活的记忆痕迹的信息内容。研究者设计了一种新的学习模式，在学习后的小憩中，有选择性地对组合记忆（形容词一目标和形容词一场景对）进行提示，相对于未经提示的记忆，经提示的内容成功地稳定在了第二天的记忆中。首先，研究者发现，与对照组相比，记忆线索会导致快速纺锤波的增加。关键问题是，在线索诱导纺锤波活动的窗口期，与语言提示（目标或场景）相关联的记忆类别能被可靠地解码，而这种解码的保真度预测了“目标记忆再激活”的行为巩固优势。这些结果提供了相关的证据，证明了睡眠纺锤波在记忆巩固中的作用。

2.3 尖波涟漪

海马尖波是在CA3中产生的快速去极化事件，其由波纹活动叠加[即源自CA1的高频局部场势振荡（100-300 Hz）]以形成SW-R事件。SW-R主要发生在SWS期间，但也发生在非探索性清醒期间（例如饮酒、梳理和安静的清醒）。涟漪产生于抑制性中间神经元与锥体细胞通过突触（谷氨酸和GABA能）连接和间隙连接的相互作用。诱导LTP的海马刺激过程同时促进CA3中SW-R的产生，并且睡眠期间的SW-R可以由神经元启动，使得这些神经元的循环连接在之前的清醒期间被暂时加强。最重

要的是，SWS期间的SW-R通常伴随着在之前清醒期间活跃的神经元集合的再激活。

两项大鼠中的研究表明，SW-Rs在记忆巩固中具有因果效应。在学习后的休息期间，在不干扰睡眠的情况下，发出的涟漪被选择性地中断，会明显削弱所获得的空间记忆的巩固能力。总之，现有证据可以有力地支持，睡眠中SW-Rs对与海马相关的记忆巩固至关重要。

2018年2月《科学》（SCIENCE）杂志刊登的一项研究中，Hiroaki Norimoto等人报告小鼠海马的尖波/波纹振荡作为内在事件触发

长时间突触抑制。在慢波状态下，尖波/涟漪的沉默阻止了网络突触权重的自发下调，并损害了对新记忆的学习。该发现与慢波状态通过

减少与近期记忆无关的神经元活动来完善记忆印记的作用是一致的，并且提示了尖波/涟漪的新作用。

2.4 慢波、纺锤波和尖波涟漪的相互作用

现在有越来越多的证据表明，新皮质和海马之间的对话介导了海马依赖性记忆的系统巩固，这是精密调控的振荡场电位活动之间的精细互动。在这一对话中，新皮层的慢波振荡提供了自上而下的时间框架，使海马记忆的再激活与快速纺锤波同时出现，从而同步产生纺锤

波事件。相反，在慢波振荡上升状态中发生的纺锤波事件，提供了一种自下而上的机制，将重新激活的记忆信息从海马区转移到新皮层，在新皮层中，它们或许可以有效地支持存储这些信息的可塑性突触过程。

2.5 快速眼动睡眠期的PGO波和 θ 节律

PGO波由强烈的同步活动脉冲驱动，这种同步活动从脑桥被膜传播到外侧膝状核和视觉皮层。PGO波倾向于发生相位锁定至 θ 振荡。与 θ 活性一样，PGO波已经被认为是支持突触可塑性的一种机制。有研究表明，在主动回避任务训练后3-4小时PGO波密度显著增加，而且PGO波密度的变化也与初始训练和睡眠后复测之间任务表现的提高成正比。此外，训练后快速眼动睡眠中的PGO波密度与背侧海马中可塑性相关的即时早期基因（Immediate early genes, IEGs，是响应于多种细胞刺激而能瞬时和迅速激活的基因。它们代表了对刺激的第一轮反应中在转录水平激活的常规反应机

制，被称为“基因组反应的门户”。）和脑源性神经营养因子活性的增加有关。

θ 活动，即4-8 Hz频段的同步活动周期，是紧张性REM睡眠（没有实际的快速眼球运动的REM睡眠）的标志，与快速眼球运动和PGO波相关。在患有阿尔茨海默病的患者中， θ 活动不仅存在于REM也出现于SWS，与同龄对照组相比，表现得更快，并且快速 θ 活动与更好的夜间记忆有相关性。这些数据表明REM睡眠的 θ 活动不仅涉及非特异性突触（连接）弱化，而且参与重组和塑造海马记忆表征。

3. 睡眠期间神经化学信号传导和记忆巩固

睡眠和睡眠阶段的特征在于神经递质和激素的特定神经化学环境（图1C），其中一些通过促进突触巩固过程（即突触LTP或突触LTD和去增益现象）或系统整合过程促进记忆巩固。睡眠相关的可塑性神经化学研究采取了两种不同的方法：1) 研究已知的对突触可塑性至关重要的信号，如谷氨酸能的突触传递和介导LTP、LTD，以及被认为是长期记忆基础的突触形态变化的胞内信号级联；2) 研究已知的主要参与睡眠调节的有关信号。

种不同的方法：1) 研究已知的对突触可塑性至关重要的信号，如谷氨酸能的突触传递和介导LTP、LTD，以及被认为是长期记忆基础的突触形态变化的胞内信号级联；2) 研究已知的主要参与睡眠调节的有关信号。

3.1 睡眠期间的LTP（长时程增强）/ LTD（长时程抑制）

突触LTP和LTD被认为是记忆形成的基本神经生理机制。对LTP和LTD的研究主要是在兴奋性谷氨酸能突触中，但也存在于抑制性GABA能神经突触中。睡眠期间的记忆巩固可能涉及突触和系统巩固过程。

大部分的研究评估了相关信号在大脑和皮

层范围内的总体表达，以及信息编码的程度，从本质上看，在睡前清醒期间的学习，并无系统性的差异。因此，这些研究留下了一个基本问题，即睡眠是如何特异性地影响新形成的记忆痕迹以及离散神经元回路中潜在的突触可塑性的。

3.2 与睡眠调节相关的神经递质

大多数参与睡眠调节的神经递质和神经调节剂也参与记忆和可塑性过程，这说明这些过程之间存在高度重叠和功能性的相互作用。睡眠和清醒的调节是基于清醒促进网络（集中在上层脑干和外侧下丘脑）和睡眠促进网络（位于下丘脑前部）的平衡互动，它们之间相互抑制通过类似开关的机制使大脑在各自的状态间

切换。

虽然有研究支持乙酰胆碱可能在大脑编码和巩固模式之前起到切换作用，然而，由于一些实验结果相互矛盾，以及缺乏有力证据，因此褪黑素、去甲肾上腺素能和5-羟色胺能抑制在对记忆处理中的作用仍然是个谜。

4. 睡眠依赖的记忆形成遗传学途径

睡眠受遗传基因的控制。尽管环境因素显然起了作用，但睡眠结构的个体差异很大一部分可能是遗传因素造成的。

总体而言，研究数据显示了睡眠的个体差异和记忆参数之间的联系微弱到出人意料。研究数据提示，睡眠的遗传决定——尤其是与SWS有关的量度和纺锤波——并没有对睡眠依赖型记忆的形成过程有实质性的贡献，因为在个体水平上这些参数彼此之间似乎并没有

关联。然而，在受试者之间睡眠与记忆参数缺乏关联并不能完全排除睡眠在记忆形成中的基本作用。例如，一个个体由于神经解剖学和相关的遗传因素可以显示出比其他个体更高的SWA，同时又与其他个体之间不存在什么记忆方面的差异；但在同一个体中，SWA的增加仍然可能引起其睡眠期间记忆巩固效果的显著改善。

5. 睡眠依赖的大脑可塑性发展方面 (生长发育和老龄化过程中的记忆形成)

5.1 早期发育

目前为止只有少数研究对人类出生后早期、婴儿期和青春期睡眠的记忆巩固功能进行了探索。对于理解睡眠依赖记忆巩固的机制来说，发育途径可能特别重要，这主要有两个原因。首先，与成年人相比，婴儿及儿童的睡眠时间更长程度也更深。其次，在生命的早期，大脑表现出超强的可塑性以形成记忆系统和潜在的神经元回路。在发育早期的有限时间内，大脑对某些经验特别敏感，这些经验指示神经元回路将各自的信息形成非常持久的记忆，确定了贯穿一生的表现。然而，在这样一个关键时期，神经元可塑性的潜在机制与成年期并不

相同。

研究发现，在发育过程中睡眠对海马依赖的有关序列和语法规则的显性知识的生成有促进作用，这一发现与在睡眠过程中建立的主动系统巩固假设是一致的。根据这一概念，SWS支持记忆从临时（记忆储存位点）海马到海马外长期存储位点的再分配过程，不仅强化了这些记忆表征，而且带来了质的转变，在行为上表现为知识的增长——包括对学习材料中不变的重叠和相关特征的知识。由于儿童SWS的增加，这种转变在发育期间可能比成年期间更强烈。

5.2 老龄化过程中的睡眠与记忆

在老龄化过程中，睡眠经历了典型的变化。在夜间，老年人睡眠时间更少，觉醒次数更多。从40岁左右开始，SWS开始明显减少。老年人非REM睡眠的特征是慢波SWA减少，尤其是在前额皮质，同时纺锤波密度也在减少。另一方面，REM睡眠的时间在晚年保持相对不变。无论如何，在老年人中阶段性快速眼动睡眠的密度显著降低。

虽然整体研究结果指向在老年人中由于慢波睡眠的减少，使得睡眠依赖的陈述性记忆的巩固也下降，但是在不同年龄组之间直接比较

睡眠的益处可能会引起困惑，这是因为随着年龄增长，清醒期间的记忆保持能力也在减弱，这种情况在研究中通常被作为参考。

与年龄相关的睡眠对技能学习的益处的减少在多大程度上与睡眠的特定改变有关——特别是与慢波睡眠的改变有关——目前尚不清楚，因为大多数针对老年人的相关研究没有包括多导睡眠图记录。而SWS受损对老龄化相关的陈述性记忆衰退的作用还需要通过未来的研究来明确。

6. 免疫系统中睡眠依赖的记忆巩固

免疫系统中的记忆形成与中枢神经系统的又大不相同。最明显的差别是免疫系统的细胞会迁移至不同组织及身体的不同部位，这与神经细胞不同，前者应对（抗原）刺激时，通常显示出超强的增殖能力。这种情况也许部分解释了为什么免疫系统记忆形成的时间（几天到几周）要比中枢神经系统长得多。尽管如此，免疫系统记忆和神经表现记忆一样，也是有机体应对环境压力的适应性反应的一部分，也拥有编码、巩固和检索这些最基础的过程。

而且，巩固过程包括细胞间相互作用——通过这个过程将抗原信息从临时信息转化成长期记忆，两种储存方式通过不同的细胞网络实现。特别的是，在这个概念途径中（图4），免疫系统内编码对应于APC摄取的抗原信息。巩固过程对应于随后在APC和T细胞之间形成的免疫突触，并包括从APC（只作为临时储存位点）中转移抗原信息到T细胞（可长期储存抗原信息）的过程。提取则对应于当抗原再次出现时快速有力的免疫反应。

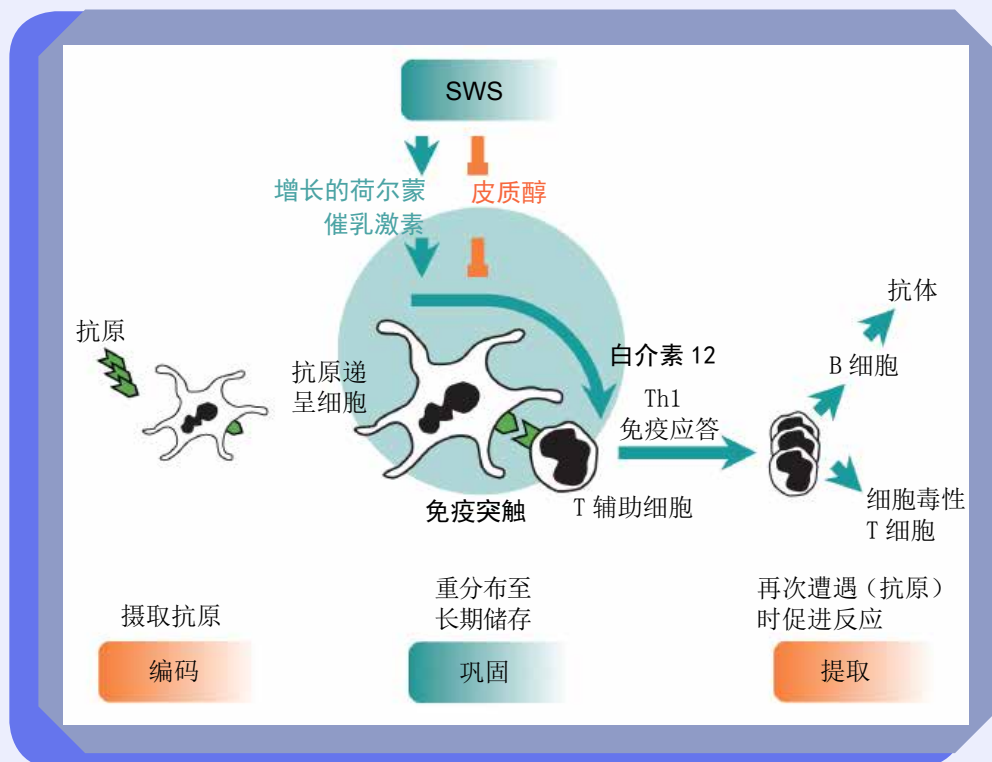


图4. 睡眠支持适应性免疫应答的启动。

图片来源: Björn Rasch and Jan Born. (2013) About sleep' s role in memory. *Physiol Rev*, 93(2): 681–766.

特约编辑招聘启事

为了及时收集生命科学最新资讯、提高《生命奥秘》办刊质量，现面向从事生命科学或对这学科有浓厚兴趣的科研人员、学生诚聘特约编辑（兼职）。

岗位职责：

独立完成《生命奥秘》专题的策划：对基因组学、蛋白组学、生物信息学和细胞生物学等学科的发展以及生物医学领域相关技术（例如基因诊断技术、干细胞和克隆技术、生物芯片技术等）的应用进行翻译及深入评述。

选题要求内容新颖、评述精辟、注重时效和深入浅出。尤其欢迎以自身系统研究为基础的高水平译述与评论，结合所从事的科研工作提出自己的见解、今后设想或前瞻性展望。

要求：

- 1.具备基因组学、蛋白组学、生物信息学、细胞生物学等生命科学学科背景；
- 2.具备良好的生命科学前沿触觉；
- 3.具备较高的外文文献翻译、编译水平；
- 4.具备较强的选题策划、资料搜集、组织能力，以及专业稿件撰写能力；
- 5.具有高级职称；或者拥有（正在攻读）该领域的最高学位。

有意者请将个人简历发送至 editor@lifeomics.com

四、睡眠障碍与认知障碍的相关研究

大量关于睡眠障碍与认知障碍的研究表明，睡眠质量对学习记忆能力和社会功能都有影响，睡眠质量越差，学习记忆能力越差。在精神疾病患者中，常伴有明显的记忆障碍和睡眠障碍。许多研究试图理清睡眠障碍与记忆障碍和精神疾病之间的相互作用，阐明其中的病理生理学机制，以期找到相关的治疗靶点，开发有针对性的治疗方案。例如，在一些研究中发现，精神分裂患者的纺锤波与对照组相比出现明显的缺损，而且纺锤波的缺损与受损的执行功能和智商测量相关。**Witton**等人通过研究发现，在一种转基因小鼠的痴呆模型中，尖波涟漪SWRs的频率和时间结构被打乱，结合最新的研究成果来看——由于尖波涟漪可以减弱不必要的突触连接、防止记忆饱和，或让SWRs的异常可能丧失或减弱这一功能，导致记忆持续饱和，引发认知障碍及多种相关的精神症状。**Drews**等人还指出睡眠与长期社会功能在精神疾病中的相关性被广泛忽视，他们通过研究发现在严重精神疾病患者中，慢波睡眠可以是长期社会功能一个监测指标（图5）。

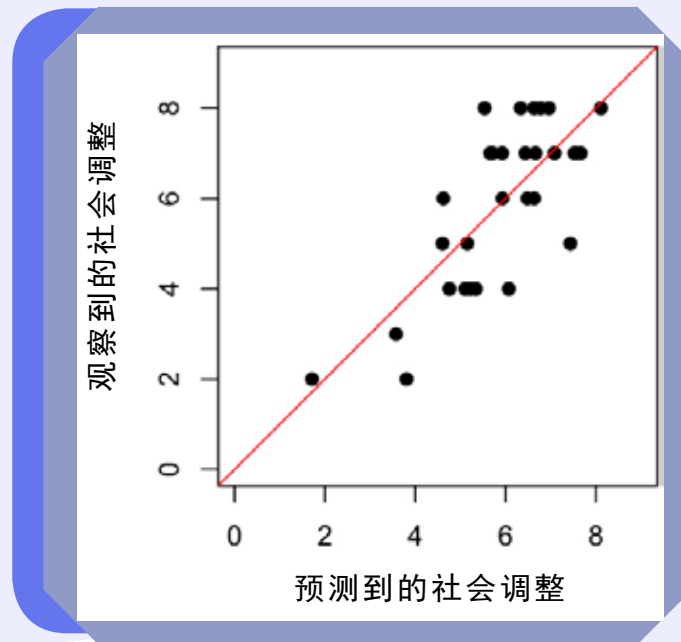


图5. 最终回归模型的回归图。最终回归模型的回归图（调整后的 $R^2 = 0.507$ ），包括慢波睡眠（ $\beta = 0.317$; $p = 0.035$ ）和住院治疗（ $\beta = -0.482$; $p = 0.003$ ）作为显著预测因子。言语记忆（VLMT; $\beta = 0.224$; $p = 0.160$ ）和症状严重程度是模型的非显著预测因子（ $\beta = -0.209$; $p = 0.229$ ）。

图片来源: Drews HJ., *et al.* (2018) Slow-wave sleep predicts long-term social functioning in severe mental illness. *PLoS One*, 29: 13(8): e0202198. doi: 10.1371/journal.pone.0202198.

综上所述，有多项研究表明睡眠对认知功能的修复以及社会功能的实现具有重要意义，并提出了睡眠质量是改善认知功能的干预靶点之一，还可以通过对不同阶段脑波的分析，对长期社会功能进行评估监测。但由于睡眠障碍的发生机制与记忆损害及精神障碍的关系十分

复杂，这方面的研究虽已取得了一定的成绩，但是相关机制还有待进一步阐明，还存在大量值得开拓的领域。

如何通过已知的靶点和监测指标，治疗这些相关症状将是未来该领域研究的热点之一。

五、结束语

在超过一个世纪的时间内，人们了解到睡眠有助于记忆，并在这个领域进行了大量研究、提出了各种解释。本文试图就睡眠与记忆进行一个全景式的综述，同时对记忆受益于睡眠的各方面机制的研究进展进行梳理和阐述。起初睡眠促进记忆被认为是通过一种被动的作用，即通过保护记忆不被外部干扰刺激重写；而当下的理论则假设在睡眠过程中存在特定的记忆主动巩固过程，这个过程源于对新编码信息表现的再激活。同时，关于所研究的记忆的观念也在不断更新。早期的记忆研究主要关注记忆的稳定性，证明睡眠如何在所有品质方面保持记忆；最近的研究开始关注记忆形成的动力学，系统性地研究在睡眠依赖的巩固过程中记忆所呈现的各种变化。

最近，研究的焦点又扩展了，表明睡眠有益于记忆不仅涉及神经行为领域，还涉及长期

记忆形成的免疫过程，并促使长期记忆是睡眠的一种基本功能这一观念的形成。

综上所述，睡眠问题可以影响人们的学习能力、智力水平、情绪管理和免疫系统，涉及到身心健康的各个方面。及时认识到这个问题，尽早识别相关风险，采取保护或干预措施，将有效帮助人们提高学习和工作效率，改善生活质量。未来的研究应该通过采用前瞻性设计、纳入更大的样本、优化的预测变量和更多样的诊断集来检验睡眠与学习认知、社会功能和免疫系统的关系；并结合基因测序、蛋白质组检测等手段进行个体化研究，为个人量身定制睡眠改善建议/处方；从定性研究向定量研究转变，明确睡眠障碍的治疗在改善认知水平、社会功能及疾病治疗中的具体作用。

愿大家能充分认识到睡眠的重要，享受健康生活。



图片来源: <http://pic.sc.chinaz.com/files/pic/pic9/201310/apic1450.jpg>

原文检索:

1. Hiroaki Norimoto., *et al.* (2018) Hippocampal ripples down-regulate synapses. *Science*, 359(6383):1524-1527.
2. Lyle Muller., *et al.* (2018) Cortical travelling waves: mechanisms and computational principles. *Nat Rev Neurosci*, 19(5): 255-268.
3. Luye Qin., *et al.* (2018) Social deficits in Shank3-deficient mouse models of autism are rescued by histone deacetylase (HDAC) inhibition. *Nat Neurosci*, 21(4): 564-575. doi: 10.1038/s41593-018-0110-8.
4. Scott A., *et al.* (2018) Memory Consolidation Is Linked to Spindle-Mediated Information Processing during Sleep. *Current Biology*, 28: 948–954 .
5. Björn Rasch and Jan Born. (2013) About sleep' s role in memory. *Physiol Rev*. 93(2): 681-766.
6. Schreiner T., *et al.* (2018) Theta Phase-Coordinated Memory Reactivation Reoccurs in a Slow-Oscillatory Rhythm during NREM Sleep. *Cell Rep*, 25(2): 296-301.
7. Tempesta D., *et al.* (2018) Sleep and emotional processing. *Sleep Med Rev*, 40: 183-195.
8. Ognjanovski N., *et al.* (2014) CA1 hippocampal network activity changes during sleep-dependent memory consolidation. *Front Syst Neurosci*, 8: 61.
9. Ackermann S. and Rasch B. (2014) Differential Effects of Non-REM and REM Sleep on Memory Consolidation. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 14(2): 430.
10. Sara SJ. (2017) Sleep to Remember. *J Neurosci*, 37(3): 457-463.
11. Schouten D., *et al.* (2017) State of the art on targeted memory reactivation: Sleep your way to enhanced cognition. *Sleep Med Rev*, 32:123-131.
12. Giuditta A. (2014) Sleep memory processing: the sequential hypothesis. *Front Syst Neurosci*, 8: 219.
13. Zhang H., *et al.* (2018) Electrophysiological mechanisms of human memory consolidation. *Nat Commun*, 9(1): 4103.
14. Drews HJ., *et al.* (2018) Slow-wave sleep predicts long-term social functioning in severe mental illness. *PLoS One*, 29; 13(8): e0202198. doi: 10.1371/journal.pone.0202198.



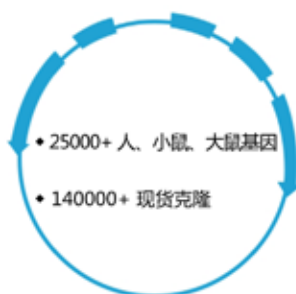
Next-Day 克隆



扫码进入产品详情

- 多** 涵盖全基因组
- 快** 今天订货，明天发货
- 好** DNA 序列保证，用户信赖 --- 几千篇顶级期刊发表论文
- 省** 价格低至 500 元

◆ 海量克隆



◆ 极速发货



◆ 多种载体选择

克隆类型	载体	启动子	筛选基因	标记
哺乳动物载体表达克隆	M02	CMV	Neomycin	N/A
	M98			C-eGFP (monomeric)
	Lv105		Puromycin	N/A
慢病毒载体表达克隆	Lv242			C-Avi-Flag
穿梭克隆 (GC/ORFeome)			与Gateway®克隆技术兼容	

客户发表文章举例：

- ◆ Fibrinogen-like Protein 1 Is a Major Immune Inhibitory Ligand of LAG-3.2019.
Cell, IF 31.398. The human cDNA library constructs coding ~5600 full-length plasma membrane protein and ~1000 secreted protein were purchased from GeneCopoeia.
- ◆ The signaling axis atypical protein kinase C λ /t-Satb2 mediates leukemic transformation of B-cell progenitors. 2019.
Nature Communications, IF 12.353. OMICSLINK™ Satb2, Evt3 lentiviral ORF expression clones.
- ◆ Whole-body imaging of lymphovascular niches identifies pre-metastatic roles of midkine. 2017. *Nature*, IF 40.137.
ORF lentiviral expression vector pReceiver-Lv105-A0792 (MDK) and the corresponding empty vector

ORF表达克隆

助你实验顺利



- 多** —— 140,000+个ORF克隆；涵盖20,000+个人类基因；200+种哺乳动物、慢病毒等表达载体；50+种 蛋白融合标签
- 快** —— 可直接用于蛋白表达，无需亚克隆步骤
- 好** —— 保证序列，经过全长测序
- 省** —— 价格优惠

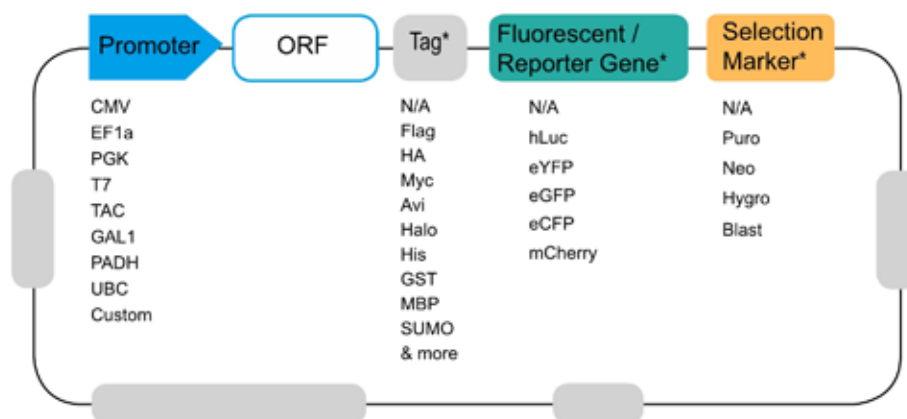


图 1. ORF 表达克隆载体选择

◆ 极致优惠

载体类型	< 1kb	1kb - 4kb	> 4kb
哺乳动物载体	¥ 500起	¥ 900起	询价
慢病毒载体			

近 5 年

使用 GeneCopoeia 克隆产品发表

1000+ 篇 SCI 20 分以上 100+ 篇



扫一扫，关注官方微信

A group of people are forming a human pyramid against a cloudy sky. The pyramid is composed of several layers of people, with the top layer having one person, the middle layer having two, and the base having three. The people are wearing dark clothing. The sky is filled with soft, white clouds. The overall tone of the image is motivational and collaborative.

合办专题专刊
网站广告合作
邮件群发推广

请致电 (020) 32051255



www.LifeOmicS.com