

四、睡眠依赖性的记忆巩固机制

想必大多数人都曾有过带着问题入睡的经历。但是在不同的睡眠阶段的各种记忆类型以及记忆编码及巩固的机制等多种复杂因素产生了一个问题，那就是睡眠是如何帮助我们巩固记忆的？汇集来自各方的研究成果，从分子生物学到现象学，各方证据都表明，在睡眠过程中发生的离线记忆再处理过程是我们人类记忆形成机制中非常重要的组成部分。

睡眠如何帮助我们学习和巩固记忆是一个困惑我们许久的问题。早在公元1世纪，古罗马雄辩家Quintilian就对睡眠的作用有过评价，他说：“在睡了一觉之后，之前无法记住的内容突然间就清晰地出现在脑海中。很多人认为睡眠的过程正是导致人们遗忘的过程，但事实上，通过睡眠却恰恰可以加强我们的记忆。”虽然这个现象对他来说可能是显而易见的，但是对科研工作者却并非如此简单。直到1994年，Karni和Sagi等人发表了一篇非常重要的论文，不过这篇论文的内容却并未引起睡眠研究领域及记忆研究领域同行的关注。但是在最近这10年里，有关睡眠对学习及记忆功能作用的论文发表数量激增，比以前增加了5倍。这是因为分子生物学、细胞生物学、生理学以及行为科学等各个学科都发现，睡眠的确与记忆强化巩固过程有关。

现在该研究领域面临的主要问题是“睡眠”、“记忆”以及“巩固记忆”这些现象都非常复杂，而且并非都是独立事件。本篇综述将首先对上述复杂的生理现象及术语进行解释，然后将介绍一些既往对人类程序性学习现象的研究中所取得的更为可靠的证据。而后，将从更广阔的视角，对能支持睡眠能帮助巩固知觉技能程序记忆（perceptual skill procedural memory）、运动技能程序记忆（motor skill procedural memory）、陈述性记忆（declarative memory）和复杂认知程序记忆（complex cognitive procedural memory）的行为学证据进行阐述。本文汇集了分子生物学、细胞生物学、神经生理学、脑成像学以及睡眠梦境研究等各学科的证据，并发现所有这些研究成果都支持一个观点，即睡眠能帮助巩固记忆。

1. 睡眠与记忆的关系

记忆的类型不只一种。比如法国首都是哪里？你昨晚吃了什么？怎么骑自行车？要回答上述这三个问题，你必须调动你学过的知识和储存的记忆，但这三种记忆完全不同。我们大脑有多重记忆系统，它们分门别类地将不同种类的记忆储存到大脑中不同的地方，而且很有可能是以不同的形式储存这些记忆的。

通常，我们可以将记忆分成陈述性记忆和非陈述性记忆，其中陈述性记忆指的是人们可以说得出的记忆，比如法国的首都是哪里或者昨晚吃的什么东西之类；而非陈述性记忆指的是那些我们可以不需要思考，下意识就能做出来的那些事情，比如骑自行车或者说服警察，免除罚单等（图1）。

关于“记忆巩固”过程究竟包括哪些过程，到目前为止还没有得出一致意见。最开始，“记忆巩固”指的是记忆稳定的过程，经过了这个过程，记忆就变得牢固，不再容易被“干扰”。但是人体在对感觉运动经历过最初的编码之后，经过一段时间会发生一系列细胞、分子和系统水平的改变，这些过程都是无意识的、自动发生的，经过了这些变化，记忆得到了稳固和加强，变成了持久的、最佳的整合记忆。这个过程里不只是在突触局部会发生细胞和分子水

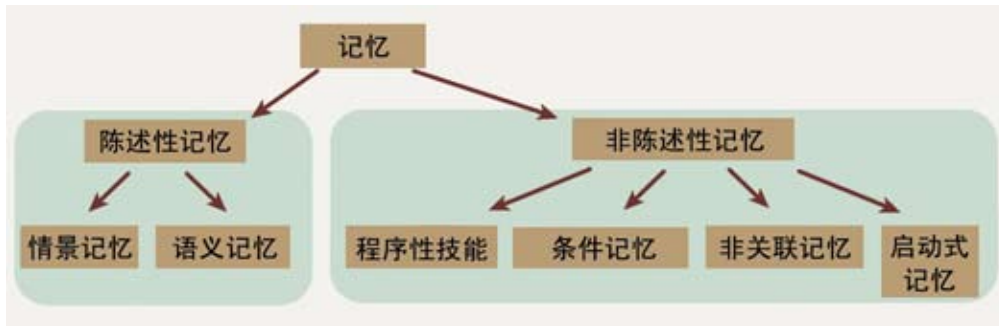


图1 记忆系统的分类。陈述性记忆可以进一步分为情景记忆（episodic memory）和语义记忆（semantic memory）。情景记忆指的是我们对某些特定事件的记忆，比如你昨晚吃的什么；而语义记忆指的是我们对普通信息的记忆，比如法国的首都哪里。非陈述性记忆也分为好几种记忆亚类，比如程序性技能等。记忆研究领域其他人对“记忆”一词的定义更为严格，他们认为的记忆含义更局限，比如记忆指的就是情景记忆。

平的变化，而是整个系统水平对单个的记忆进行重组和整合。这些额外的记忆巩固过程非常需要睡眠的参与，本文把上述所有的过程都归到“记忆巩固”这个词的概念下。不过需要注意的是，到底有多少种不同的记忆后编码（post-encoding）过程我们还不得而知，也不知道如何定义这些过程，更不知道应该把哪些过程“收纳”到记忆巩固的过程中来。比如记忆稳定过程并非绝对的概念，因为这就可能意味着没有其它记忆增强或重组等巩固过程了。

我们说记忆巩固需要依赖睡眠，是因为我们认为记忆巩固过程是睡眠中最首要的过程。但是大部分与睡眠相关的过程都可以发生在觉醒状态下，而与睡眠无关的活动也可以出现在睡眠过程中，比如清醒时出现的幻觉和梦游等。不过无论如何，试验发现在大多数情况下，睡眠依赖性的过程都只发生在睡眠状态下。

虽然我们对记忆过程以及记忆巩固过程还一无所知不同，但是我们对人体睡眠过程还是研究得比较清楚的。整晚的睡眠是由REM睡眠和NREM睡眠交替组成的，每个周期（一次REM睡眠和一次NREM睡眠）约90分钟。其中NREM睡眠又可进一步分为I期至IV期（图2）。III期睡眠和IV期睡眠是整个睡眠过程中睡眠程度最深的睡眠，这两期睡眠也被称作慢波睡眠（SWS），因为此时的脑电波为慢波，频率为0.5~4Hz。睡眠的分期不仅表现在睡眠深浅程度上的不同，还表现在做梦的频率和强度上有所差异。而且在不同睡眠期里，脑电图、眼球运动、肌张力、大脑皮质回路的神经调节、局部脑兴奋程度以及记忆系统之间的相互联系等等这些指标都会有所差异。REM睡眠、II期睡眠和SWS睡眠都与睡眠依赖性记忆过程有关，因为在这些睡眠期中都有特异性大脑皮质神经元同步活动，比如脑桥-枕状膝脑电波（ponto-occipitogeniculate wave）活动、REM睡眠期中的 θ 节律、II期睡眠中的睡眠梭状波（sleep spindle）以及SWS睡眠期中的慢波脑电波。

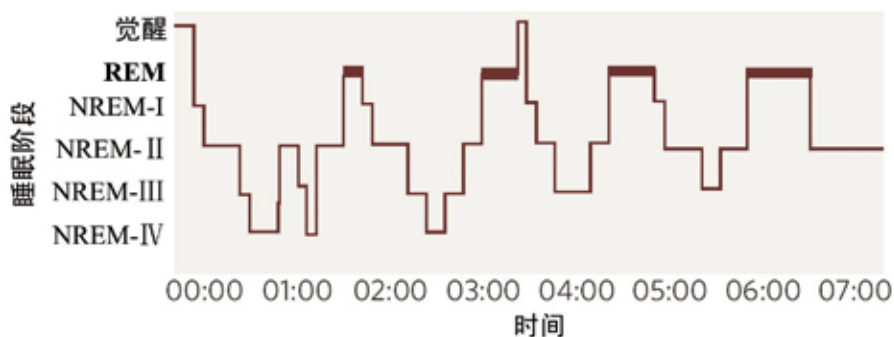


图2 不同睡眠时期分类。

2. 睡眠依赖性的记忆强化机制

有三个实验室召集了志愿者进行了三项不同的实验。这三项实验分别是视觉表面特征分辨实验（visual texture discrimination test）、运动顺序实验（motor sequence test）以及运动适应实验（motor adaptation test）。所有这些实验都证明，志愿者在经过一夜的睡眠之后表现都会好很多。实验结果还表明，经过整晚的睡眠之后，志愿者试验成绩的改善程度与他们的某些特定睡眠阶段或睡眠事件相关，而且部分或完全剥夺志愿者的睡眠均会影响试验成绩的提高。

这些结果都确定无误地表明，睡眠有助于记忆巩固，尤其是有助于记忆增强。但是这其中的细节还不清楚。视觉表面特征分辨实验成绩的提高与REM睡眠及SWS睡眠的水平有关；运动顺序实验的成绩则与II期NREM睡眠相关；而运动适应实验的成绩则与SWS睡眠相关。因此，虽然这些程序性技能是依靠睡眠来巩固的，但似乎它们并不只依赖某一期特定的睡眠。相反，每一期睡眠似乎都与这些记忆巩固过程有关。于是我们猜想，在漫长的进化历程中，各期睡眠各自为不同的记忆巩固过程提供了一种相应的大脑活性状态。下面，我们将依次详细介绍上述这三个实验过程。

2.1 视觉表面特征分辨实验

好几项研究都已表明睡眠可以增强志愿者在前后景分辨实验（foreground-background discrimination task）中的成绩（图3a-c）。本项实验中，志愿者需要从水平网格条块背景中分辨出斜纹条块的方向。虽然早期有研究显示，如果剥夺志愿者的REM睡眠会影响他们成绩的提高水平，而剥夺SWS睡眠不会造成影响，但是后来的研究发现，实际上REM睡眠和SWS睡眠都会对实验成绩造成影响。比如，成绩提高的水平与整晚睡眠前1/4段时间里SWS睡眠的长度（ $r=0.70, P=0.01$ ）以及整晚

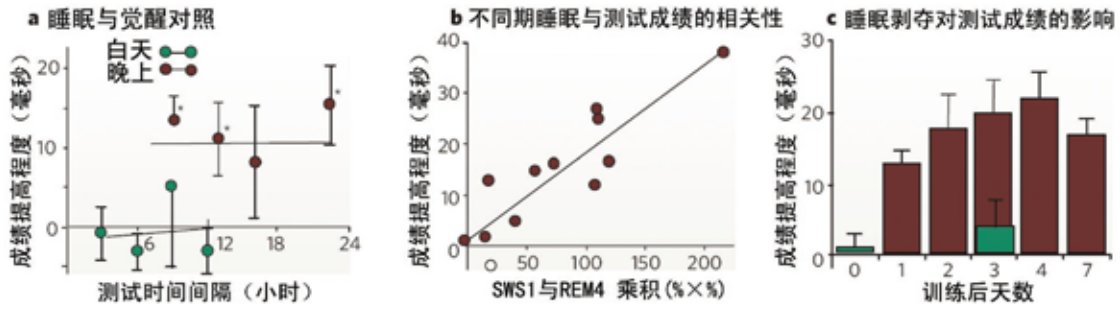
睡眠后1/4段时间里REM睡眠的长度（ $r=0.76, P=0.004$ ）均有关，这说明，这种记忆巩固过程是需要两个不同的睡眠阶段的，首先是SWS睡眠，然后是REM睡眠。而这两个指标的乘积 $SWS1 \times REM4$ 与志愿者的成绩相关性更高（ $r=0.89, P<0.0001$ ，图3b）。此外，在志愿者经过训练之后的当晚剥夺他们的睡眠也会影响成绩的提高，哪怕之后再经过两晚睡眠的修整，到训练之后的72小时进行测试，成绩依然不理想（图3c中绿色条块）。如果保证了训练后头3个小时的睡眠（主要是SWS睡眠，平均SWS睡眠时间为74分钟，REM睡眠时间为24分钟），会对成绩提高起到明显的帮助作用，但是保证最后3小时睡眠（主要是REM睡眠，平均SWS睡眠时间为32分钟，REM睡眠时间为58分钟）则无法起到这么明显的作用。但是如果保证了整晚的睡眠，成绩提高的效果要比保证头3个小时睡眠高出3倍。

在训练后的当晚，记忆得到巩固之后，在第二晚再也无法获得提高了（图3a）。但是随后的睡眠又会带来一些帮助（图3c）。因此，睡眠依赖性的记忆增强过程持续至少48~96小时，这比记忆巩固过程中的稳定步骤需要的时间要多出一个数量级。

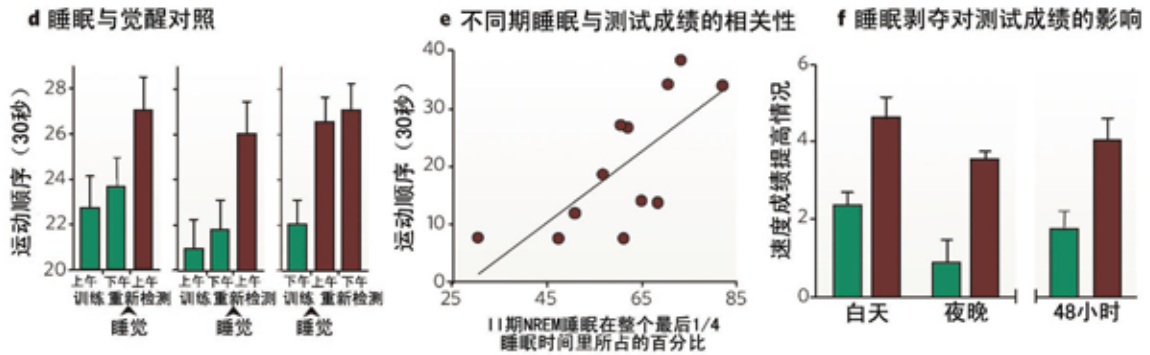
2.2 运动顺序实验

在这项叩指测试（finger-tapping task）中，志愿者需要尽可能又快又准地在电脑键盘上敲击出一系列数字字符，比如4-1-3-2-4等。或者要求志愿者用拇指按一定顺序碰触其它手指。在键盘敲击试验中，经过1分钟的练习，志愿者的成绩都会稳步提高，随后就会达到平台期（asymptote），经过12个为期30秒的练习之后，成绩只能提高约60%。间隔4至12个小时之后再次检测，成绩也没有明显提高（只提高了4%， $P=0.13$ ）（图3d左侧绿色柱状图）。不过如果经过了一晚的睡眠，我们发现

视觉表面特征分辨实验



运动顺序学习实验



运动适应学习实验

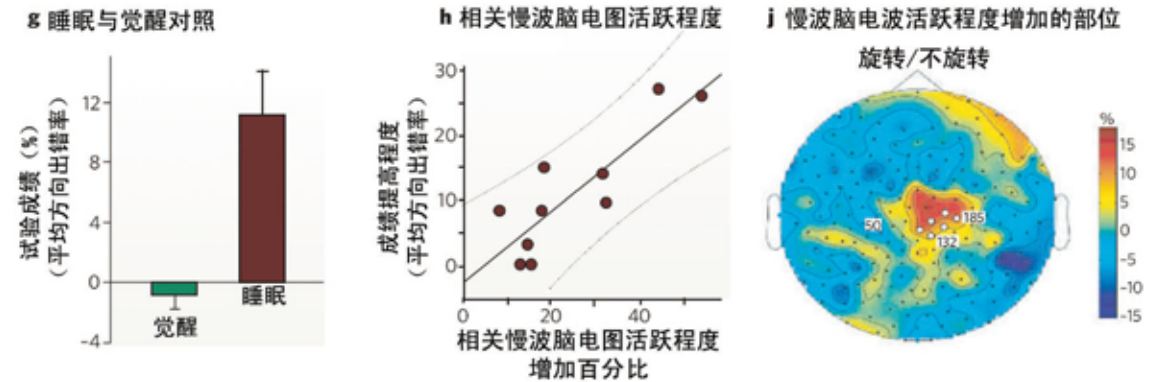


图3 睡眠依赖性程序记忆巩固研究。a-c: 视觉表面特征分辨实验结果显示, 志愿者在接受训练之后只有保证睡眠, 才能提高测试成绩。成绩的提高与睡眠中最开始的慢波睡眠和最后的REM睡眠有关。d-f: 运动顺序手指敲击试验, 该实验同样发现与a中一样的睡眠依赖性成绩提高现象, 不过此时的成绩提高现象与II期NREM睡眠有关。g-j: 运动适应实验, 同样发现了睡眠依赖性成绩提高现象, 此时的成绩提高现象是和与运动相关的大脑皮层局部区域的慢波脑电波活跃程度相关。图中所有的误差棒都代表标准误差 (s.e.m.)。参见文中相关文字可以获取更多内容。图中绿色棒表示没有干扰睡眠或在训练后的当晚没有睡眠时的成绩。暗红色棒表示的是正常睡眠后的成绩。

志愿者的成绩可以提高20% ($P>0.0001$, 图3d左侧红色柱状图)。这种成绩的提高与整晚睡眠中最后1/4时间里的II期NREM睡眠的时间长度有关 ($r=0.72, P=0.008$, 图3e)。虽然白天的训练不能显著提高成绩, 但晚上90分钟的“打盹”却可以让志愿者的成绩比白天提高16%。72小时

之后再次测试的成绩提高了26%，而24小时之后测试的成绩只提高了17%（ $P=0.07$ ）。这说明，与视觉表面特征分辨实验一样，除了第一晚，后面的几晚睡眠同样对提高记忆有帮助。在手指触碰试验中，如果在训练后当晚剥夺志愿者的睡眠，相比保证了睡眠的志愿者，成绩提高的幅度会大幅下降超过75%（ $P<0.001$ ，图3f右侧图）。同样，给与相同时间的睡眠与给与相同时间的练习相比，成绩也会显著提高（ $P<0.001$ ，图3f左侧图）。

睡眠除了能提高反应速度之外，还能提高准确性。虽然志愿者经过了12个小时的训练，但是测试速度及准确性成绩都没有明显的提高，速度成绩只提高了4%（ $P=0.13$ ）；出错率反而增加了9%（ $P=0.46$ ）。但是如果经过了一晚的睡眠，情况则完全不同，速度成绩提高了20%（ $P<0.0001$ ）；出错率减少了36%（ $P=0.01$ ）。

与记忆强化过程相比，记忆稳定（memory stabilization）过程要复杂得多。在手指触碰试验中，在第一次训练（顺序1）之后10分钟如果再以一种不同的顺序（顺序2）进行干扰训练，那么至少在短期内如果马上再对顺序1进行测试，是不会影响到测试成绩的。从这个实验结果来看，记忆巩固过程似乎在训练结束后的10分钟之内就完成了。

但是如果在第二天再对顺序1进行测试，结果就完全不同了。顺序2干扰训练影响了顺序1测试的准确性成绩。虽然对两种顺序检测的速度结果都有所提高（顺序1的成绩提高了12%， $P<0.005$ ；顺序2的成绩提高了6%， $P<0.001$ ），但是顺序1的出错率只减少了1%（ $P=0.90$ ），这比未被干扰的成绩差了很多，顺序2的出错率减少了39%（ $P<0.001$ ）。因此，干扰训练不只是干扰了志愿者近期完成任务的能力，还干扰了睡眠依赖性的记忆增强作用。不过，这种干扰作用似乎只能在一段时间之内起作用，因为在顺序1训练之后的6小时再次给予顺序2干扰训练就不会对睡眠记忆增强作用造成任何影响了。这时再对两种顺序进行测试，结果都很好，顺序1的准确性提高了

20%（ $P<0.05$ ）；顺序2的准确性提高了37%（ $P<0.005$ ）。我们还不知道记忆稳定过程是否在训练后6小时之内完成，顺序1干扰实验组准确性成绩提高的比例只有对照组的一半（54%），但这种差异没有统计学意义。然而另一个试验却发现，记忆稳定过程发生在觉醒状态下而不是睡眠状态下。目前还不清楚哪一期睡眠与记忆稳定过程有关。

通过这种程序性运动顺序实验我们可以发现，此过程中的睡眠依赖性的记忆强化过程与视觉表面特征分辨实验中的结果是一样的。经过整晚的睡眠，测试成绩会大幅度的提高，但相同时间的训练或者剥夺睡眠则没有这种效果。这种成绩提高与一种或几种不同期的睡眠相关——如果白天打个盹，成绩也会有所提高。相反，记忆稳定过程发生在觉醒状态下。

2.3 运动适应实验

在这种旋转适应实验（rotation adaptation task）中，志愿者使用一种比掌上电脑大一些的数字手写板进行试验。他们需要在板上从一点画一条直线连接到另一点，整个过程中会有一些的虚拟阻力不断朝一个方向“推动”这个线条，志愿者需要克服这种阻力。和前面两项测试一样，经过一晚的休息之后，志愿者的成绩都会有所提高，但是如果不能睡觉就不会取得这么好的成绩（图3g）。与视觉表面特征分辨实验中进行的打盹测试一样，训练会影响到随后的睡眠。在本项测试中，在大脑右侧顶叶皮质（parietal cortex）区域（该区域与本项测试成绩相关），SWS睡眠相关的慢波脑电波的幅度会出现局部提高的现象（图3j）。而且这种脑电波的改变与随后的睡眠依赖性成绩提高现象也有关系（ $r=0.86$ ， $P<0.005$ ，见图3h）。这些频率为0.5~4Hz的脑电波代表了SWS睡眠期，该期睡眠可能与记忆巩固有关。

2.4 其它发现和经验

用其它学习试验方法进行的研究帮助我们更进一步的了解了睡眠对记忆的作用。比

如，连续反应时间测试（**serial reaction-time task**）是一种视觉运动程序学习测试（**visuo-motor procedural learning task**）。在本测试中，有四种不同的光以一种复杂的顺序闪烁，每一束光闪烁时，受试者应该迅速按下与之对应的按钮。光束闪烁的顺序实际上包含了某种规律，受试者会逐渐掌握这种规律。用正电子发射断层摄影术（**PET**）对受试者的大脑进行扫描，结果发现，在经过训练后的当晚，大脑中在训练时特别活跃的区域在**REM**睡眠期也特别活跃，这与运动适应实验中发现的在**SWS**睡眠期大脑部分区域的脑电波特别活跃现象非常相似。

上述所有这些检测项目都发现了一个非常明显的现象，即似乎只有在经过睡眠之后，检测成绩才会提高。虽然可能有人会认为睡不睡觉都有可能提高成绩，但实际情况并非如此。如果不睡觉，没有一个志愿者的成绩会显著提高。但这也不是绝对的。比如经过复杂的语调听觉顺序检测（**auditory tone sequence task**）训练之后24小时，哪怕不睡觉，成绩也会得到提升。但是即使在这种情况下，事件相关电位（**ERP**）信号表明，睡眠依赖性现象仍然在起作用。**ERP**测量的是某个特定刺激（此处是语调声音顺序刺激信号）下的脑电波活跃程度，能够以非常高的分辨率监测大脑对刺激信号的处理过程。在这项试验中没有发现明显的睡眠依赖性成绩提高现象，但是训练后的**ERP**信号发生了改变，这表明在系统水平的记忆巩固过程还是睡眠依赖性的。虽然我们没能从成绩上看出差别，但是实际上有一些睡眠依赖性的记忆巩固过程仍然发生了。在另一项听觉辨别试验（**auditory discrimination task**）中，志愿者需要学会从白噪声（**white noise**）背景中辨别出元音-辅音相结合的声音。该实验同样证实了睡眠依赖性的记忆巩固现象。

但是前面用过的系列反应实时检测（**serial reaction-time task**）却让情况变得复杂起来。在序列续反应时检测中，根据任务执行情况的不同，显示出的睡眠依赖性也不

同。在试验开始时，志愿者被告知，试验中会出现重复的刺激信号，那么这些志愿者掌握检测内容的情况就会好一些，在被告知的情況下，他们完成训练之后至少都能部分地说出这种信号模式。但是如果不告诉他们会出现重复的刺激信号，那么志愿者的表现就不会那么好。虽然这两组实验都表现出睡眠依赖性成绩提高现象，但是，在与睡眠时间相同长度的觉醒期间，未告知组的志愿者仍然表现出成绩的提高现象，只有告知组才只表现出睡眠依赖性的成绩提高现象。因此，虽然我们知道在觉醒状态下不会出现“离线程序（**offline procedural**）”成绩提高情况，但是有些证据显示，在觉醒状态下的确也会改善记忆成绩的。

还要提醒最后一点，虽然我们目前差不多能肯定，睡眠能够增强程序性记忆，但还缺乏证据支持睡眠能增强记忆巩固过程中的记忆稳定作用。倒是有不少证据表明觉醒状态与记忆稳定作用有关。

从上述这些研究中我们可以得出一个重要结论，那就是能观察到睡眠依赖性的记忆巩固作用，是由训练如何进行以及如何评价记忆巩固作用来决定的。因此，在手指触碰试验中进行的干扰训练会影响睡眠依赖性的准确性成绩，但是不会影响到速度成绩。训练后剥夺睡眠不会影响到复杂的语音顺序实验成绩，但是会影响到用于衡量记忆巩固成绩的**ERP**幅度。而在系列反应实时实验中，只需要提前告诉志愿者一定的信息或者不告诉他们，就能将睡眠依赖性现象中的时间依赖性成绩提高现象，转变到睡眠非依赖性过程中。

总之，程序性知觉技能学习（**procedural learning of perceptual skill**）成绩和程序性运动技能学习成绩都会在睡眠过程中得到提高，在某些情况下，只需要一段时间的睡眠就够了，但是在大多数情况下，需要某些特定时期的睡眠参与才行。但是究竟是记忆的何种特性决定了这种独一无二的睡眠依赖性记忆巩固过程呢？这个问题和哪些睡眠阶段参与了记忆巩

固过程一样，到今天还没找到答案。记忆巩固过程中哪些阶段是睡眠依赖性的我们也不清楚。

2.5 临床应用

所有主要的精神病理疾病，即所谓的Axis I类疾病（Axis I diagnoses），比如精神分裂症（schizophrenia）、双相性精神障碍（bipolar disorder）以及严重抑郁症（major depression）等等，这些疾病都与睡眠障碍有关。不过睡眠障碍只是患有上述疾病的后遗症，而不是致病因素。但是这种疾病与睡眠障碍之间的相互作用也可能是双向的，互相影响的。比如，有人认为精神分裂症患者表现出的认知缺陷（cognitive deficit）可能就是由于部分的简单的自动程序学习（automate simple procedural learning）能力障碍导致的，而这种学习能力又是与睡眠依赖性的记忆巩固过程相关。实际上，经过长期治疗的精神分裂症患者能够在上述手指触碰试验中表现出正常的训练后成绩提高现象，但是不会表现出睡眠依赖性成绩提高现象（图4）。因此，我们至少能在这种主要的精神疾病中发现，睡眠依赖性记忆巩固过程似乎是不起作用了。

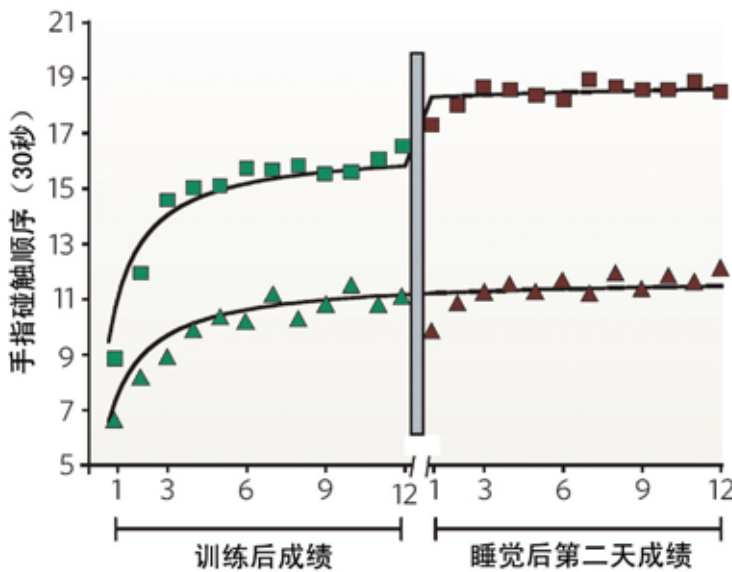


图4 运动学习试验指数模型数据结果。图中方块形表示对照组结果（对照组共14人），三角形表示精神分裂症患者结果（该组20人）。对照组经过一晚睡眠之后成绩明显提高了15%（ $P < 0.0001$ ），而精神分裂症患者实验组则没有明显改善（ $M < 0.1\%$ ； $P = 0.998$ ）。图中灰色部分表示训练后24小时的检测结果。

3. 学习机制

3.1 叙述式学习机制及海马区学习机制

虽然对于程序性学习来说，睡眠依赖性记忆巩固现象似乎是确定存在的，但是对于叙述式记忆来说却没有什么证据支持这种观点。叙述式记忆的形成需要大脑海马区和内侧颞叶区（medial temporal lobe）的参与。叙述式记忆主要是对一些事件和事实的记忆。对叙述式记忆是否具有睡眠依赖性记忆巩固作用的研究通常都是检测诸如对无意义音节的记忆或者对词对的关联记忆。

早在1885年，我们就知道与觉醒状态下相比，在睡眠状态下能更好地维持叙述式记忆。但是当时人们认为，这是因为在白天觉醒状态下会有其它事情干扰记忆，而晚上睡觉的时候记忆没有被干扰。因为这种记忆不会随着时间的流逝而加深，所以研究人员都想在记忆的稳定和增强过程以及记忆干扰和丢失过程之间找到一个平衡点。直到不久前，大

部分词对关联记忆研究都没有发现睡眠对叙述式记忆有什么好处。虽然我们还不清楚SWS睡眠在记忆巩固过程中起什么作用，但是最近的一系列研究表明，在睡眠早期，主要是SWS睡眠期，会对叙述式记忆的巩固作用有帮助，可能还对记忆的增强作用有帮助。在夜晚，人体内皮质激素类应激性激素的水平最低，在此时给予该激素会抑制睡眠对词对关联记忆的帮助作用。同样，在夜晚，乙酰胆碱的水平也是最低的，如果此时给予胆碱酯酶抑制剂也会抑制睡眠对词对关联记忆的帮助作用。其它研究也发现，II期NREM睡眠的脑电波信号与夜晚对非文字记忆（verbal memory）的加强作用有关。尽管如此，还是有人认为，这种记忆增强作用只是因为SWS睡眠期没有干扰信号的刺激，所以才会“被动”地被加强。因此，我们仍然不清楚睡眠是否能巩固叙述式记忆。

另一种研究叙述式记忆的方法是研究海马依赖性的空间记忆（hippocampus-dependent spatial memory）。参与虚拟导航任务的志愿者也表现出睡眠相关性的成绩提高现象，而且这种成绩提高现象与SWS睡眠期海马区的活跃程度增加有关（ $r=0.94, P=0.005$ ）。借助PET对这种睡眠中的记忆再激活作用进行检测，同时结合大量动物数据，发现在处理空间任务时海马区神经元活跃程度的时间模式在SWS睡眠期和REM睡眠期又再次重复出现。在人体视觉分辨力检测（human visual discrimination task）结果中发现，在SWS睡眠期画面重现的时间要比在REM睡眠期早，而且只有在SWS睡眠期重现的画面是按时间轴高度压缩过的，在REM睡眠期没有这种现象。

其它的大鼠旋臂（radial arm）试验和Morris水迷宫（Morris water maze）试验也都发现了REM依赖性空间记忆巩固作用。因此，虽然有关人类的证据还不多，但是已经有足够的证据表明睡眠对于海马区依赖性的空间记忆具有巩固作用。

令人吃惊的是，虽然人体研究已经表明SWS睡眠在海马区依赖性的叙述式记忆巩固过程中的作用，但是大鼠试验却表明REM睡眠

才起到关键的作用。其中可能的解释来自于一项人体试验，该实验发现，REM睡眠对于充满了情感的叙述式记忆才有巩固作用。在这个实验中，对情感的回忆在REM睡眠期得到了增强（ $P<0.001$ ）；而不带感情色彩的回忆在REM睡眠期则没有增强（ $P=0.58$ ）。因此，大鼠试验中在REM睡眠期得到巩固的记忆可能表示它正在经历感情的折磨。

综上所述，即使没有太多的证据，我们也可以得出结论，叙述式记忆和海马区记忆都与前述程序性记忆一样。至少有一些叙述式记忆和海马区记忆是会在睡眠期得到巩固的，而且在某些情况下，这种巩固过程是与某种特定的睡眠有关的。但是还是存在同样的一个问题，即我们还是不知道是哪些因素决定了这些记忆具有这种睡眠依赖性的记忆巩固过程，我们也不知道哪些阶段（时期）的睡眠参与了这种记忆巩固过程。与否认睡眠只是防止了干扰信号的作用这种机制相比，我们还不能确定睡眠是否真的在记忆巩固过程中起到了积极的作用，这才是更为基础的问题。

3.2 复杂的认知程序性学习机制

迄今为止，所有的实验数据都表明，实验越复杂越高级，我们就越难相信睡眠依赖性记忆巩固作用。难道睡眠真的不能帮助我们加强复杂的记忆吗？答案是否定的。暂且不论运动技能形成了舞蹈和音乐的基础，人类特有的表达方式以及其它更为复杂的运动技能都表现出睡眠依赖性的增强作用。好几项研究都显示，睡眠能够帮助人类独有的复杂的认知程序性学习。

图5a中展示了河内塔问题（Tower of Hanoi task）。受试者在接受训练后1周再次参与实验，结果成绩提高了40%（ $P=0.03$ ）。但是，如果在训练后减少了志愿者的REM睡眠时间，他们的成绩就不会提高这么多了。

图5b展示的是另一个复杂的程序性学习题目，志愿者先学习了一种复杂的算法来解决一组数学难题。但研究人员没有告诉他们实际上还有一种简单得多的解法。结果，在12个小时之后的再次测试中，有一些人就会用这种更

简单的方法解题。经过一夜的睡眠之后，志愿者发现这种更为简单方法的可能性会翻倍（图5b 右侧图， $P=0.01$ ）。因此，睡眠能增加发现新方法的可能性，即使志愿者并不知道有这种新方法存在。

这些研究都表明，在记忆巩固过程中睡眠能起到更为复杂精细的作用。人们可以从所处的环境中发现新的、更为复杂的规律，形成记忆网络并加强这种网络作用。不过，睡眠是否对更为高级的人类认知活动也具有类似的作用还在探讨之中。

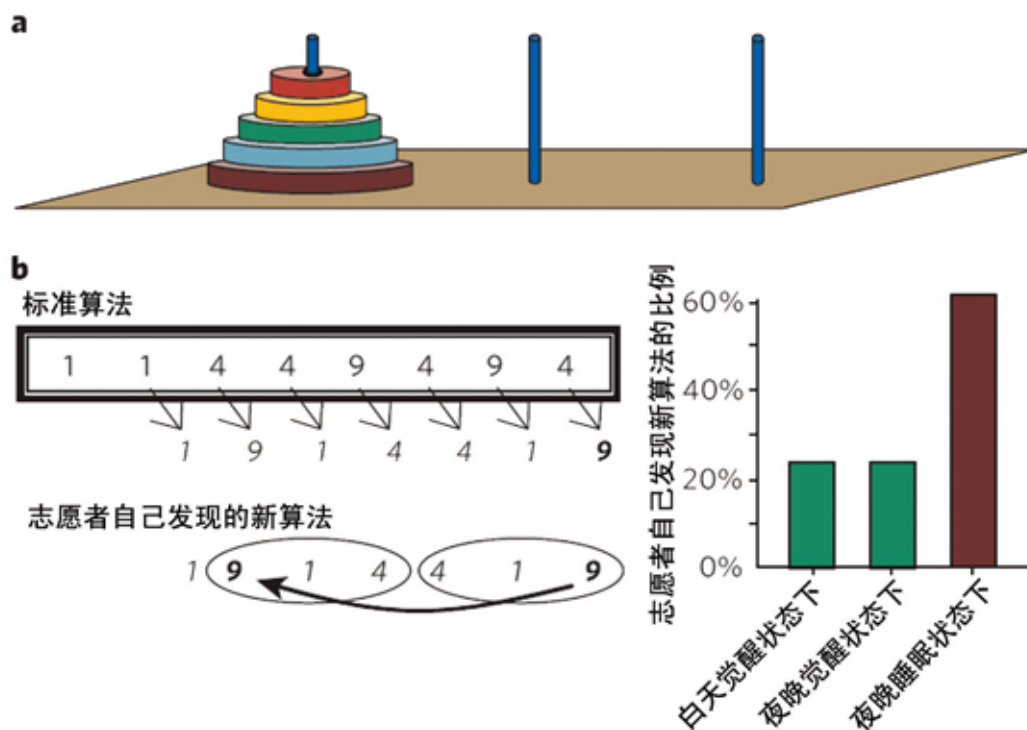


图5 复杂认知程序性学习研究。a: 河内塔问题。受试者必须一次只能从一根杆移动一块积木到另一根杆，积木只能移动到空杆上或者移动到的那根杆上再没有比自己更小的积木。最终目标是用最少的步数将最左边杆上的所有积木都移动到最右边的杆上。如果积木数为 n ，那么最少需要移动 $2n-1$ 次。b: 发现新算法。志愿者都会学到一种标准算法，按照这种算法经过6次中间运算，可以将最初8个数字组成的数列运算得出最后的结果，即图中右侧粗体显示的“9”。但实际上还有一种更好的算法，因为最后的3次运算实际上与最初的3次运算互为镜像，因此第二次中间运算就已经得出了最后的结果。右侧的图表示经过一晚睡眠之后的志愿者相比没有睡觉的那些人发现新算法的比例明显提高。

4. 其它证据

上文中我们一直在集中讨论有关睡眠依赖性记忆巩固作用的人类行为学证据。但是，还有其它研究也提供了证据，支持睡眠在经验依赖性大脑塑造方面起到了重要作用。

4.1 分子证据

在大鼠实验中，觉醒状态下和睡眠状态下的基因表达呈现一种状态依赖性的调控作用。高密度芯片实验数据表明，在大鼠大脑皮质和小脑中表达的基因中，有10%与昼夜功能有关，而这其中又有一半是特异性的受睡眠-觉醒状态控制的。有几个基因，包括编码钙调节蛋白依赖性蛋白激酶IV (CaMKIV) 的基因和编码细胞钙调蛋白神经磷酸酶 (calcineurin) 的基因，这些基因在睡眠期表达上调。我们认为这些基因与大脑可塑性和记忆巩固过程有关。其它基因与

细胞膜及髓鞘合成和维持作用有关。此外，这些睡眠期表达上调的基因还以一种行为依赖性的方式上调。立即早期基因 *zif-268* 是参与活性依赖性突触可塑性过程的基因，如果实验动物暴露在丰富环境（enriched-environment）中，那么该基因在REM睡眠期会被诱导表达（图6）。该基因也在REM睡眠期受海马区长时程增强作用（long term potentiation）诱导表达，最开始在杏仁核区、内嗅区和听觉投射区表达，随后到了REM睡眠期则在躯体感觉及运动皮层区表达。

4.2 细胞学证据

睡眠对猫和大鼠视觉系统正常的经验依赖性可塑性调控过程（experience-dependent plasticity）有所帮助。如果遮挡小猫一只眼睛6小时，就会降低大脑皮质神经元对该眼光信号的反应性。如果在遮挡后让小猫再睡6个小时，而不是让小猫在黑暗的环境中醒着呆6个小时，那么上述反应性降低的效果会更明显，就好像继续遮挡了6个小时一样。同样，在大鼠试验中，如果剥夺REM睡眠，那么大鼠视觉系统经验依赖性可塑性调控过程的关键时段会延长。

4.3 神经生理学证据

正如前面提到的那样，在空间导航测试中看到的海马区神经元活跃现象在随后的睡眠过程中又再次出现。同样的现象也发生在斑胸草雀的歌唱系统中。斑胸草雀歌唱时的神经元活化现象在它们睡觉时也会出现。这时，睡眠会让歌唱质量暂时下降，但是这种暂时的下降会提高整体的学习能力。该现象说明，睡眠在平衡记忆稳定过程（记忆歌唱）和重塑大脑，以及进一步改善学习能力的过程中起到了重要作用。

4.4 大脑成像证据

指触碰试验都发现，与任务完成相关的大脑区域局部活跃程度会随着时间的而

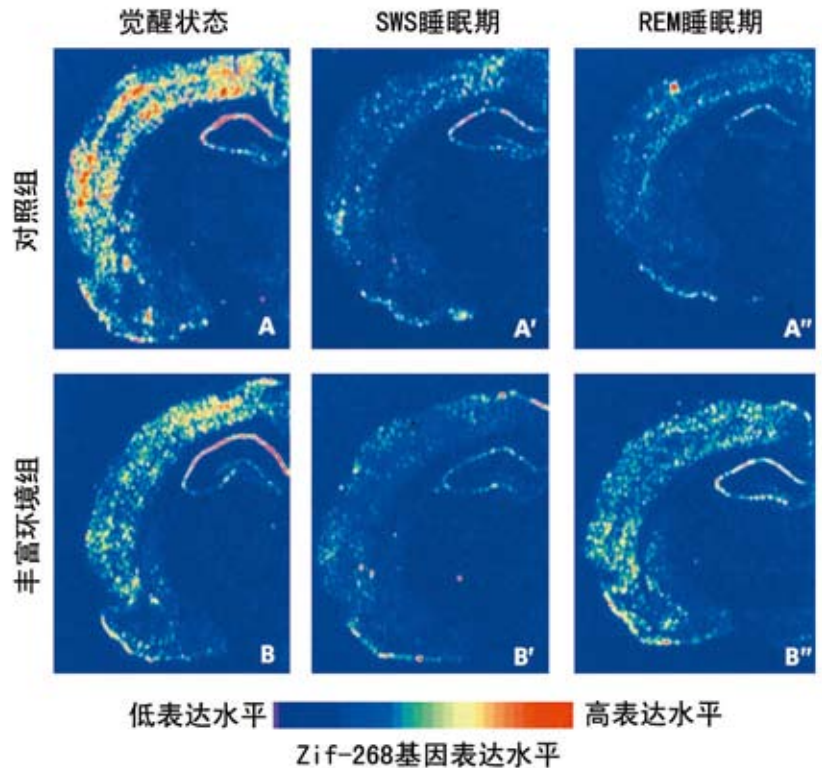


图6 经验依赖性突触可塑性上调作用相关的立即早期基因Zif-268在试验大鼠觉醒、SWS睡眠以及REM睡眠等各个不同状态下的表达情况。大鼠大脑冠状面放射自显影图像，显示基因表达情况。在对照组，Zif-268基因表达水平从觉醒（A）、SWS睡眠期（A'）以及REM睡眠期（A''）依次降低。在丰富环境组，Zif-268基因表达水平从觉醒（B）到SWS睡眠期（B'）降低，但是到了REM睡眠期（B''）反而升高。这种现象在大脑皮层和海马区尤其明显。

发生改变，而经过一晚的睡眠之后，人体会对参与视觉分辨和运动顺序学习的大脑相关区域进行重组。正如我们猜想的那样，睡眠会增加大脑视觉相关区域和运动相关区域的活跃程度，但是大脑边缘叶（limbic）、额叶（frontal）和顶叶（parietal）等区域也发生了变化。这说明，睡眠能通过改变大脑工作的策略，调动更多的自动行为来改善测试成绩。

4.5 梦境证据

睡眠依赖性记忆巩固作用还有一个出乎我们意料之外的证据，那就是——梦。哪怕只是根据一个受试者的梦境报告、芯片基因表达谱数据、单细胞及神经网络信号记录证据以及大脑成像数据等等，我们也可以对睡眠中大脑的活跃情况有所了解。有两项这种研究发现，在人做梦时并没有出现情节记忆再现的情况，这可能也出乎大家的想象。当让受试者从梦境中找出白天发生的事件元素时，我们发现，只有不到2%的情节记忆元素会在梦境中重现。

在第二项对入睡初期梦境进行的研究中发现，一直在玩Tetris电脑游戏的受试者报告，他们在梦境中看到了游戏的画面，但是仍然没有出现情节记忆再现的情况。患有重度遗忘症的受试者也参与了这个实验，他们根本不记得玩过游戏，但也报告在梦境中看到了游戏的画面，不过仍然没有出现情节记忆再现的情况，这个实验结果进一步证实了前面的结论。这两个实验结果表明，梦境的构建并不需要海马区控制的情节记忆的参与，在梦境中只会出现抽象的图像来表示代表白天事物的关键性元素。

PET检测同样证实，没有情节记忆出现，因为在睡眠时，尤其是REM睡眠期，与记忆重现已有的额前皮质背外侧区（dorsolateral prefrontal cortex）处于不活跃状态。动物实验也表明，在REM睡眠期，海马区向皮质区传递的信息流也被“截断”了。

5. 总结

在过去的10年里，我们对于睡眠与记忆的了解有了一个爆炸式的增长。我们发现，睡眠对于记忆巩固的确是有帮助作用的。表1中就列举了几个例子，这些例子用不同的检测方法都表明如果干扰睡眠，就会影响到程序性记忆任务的完成情况。在这6个例子中最值得关注的是，所有项目的相关性都在0.56至0.95之间，平均 $r^2=0.69$ ，这在记忆巩固研究中是非常好的一个结果。

表1 睡眠依赖性学习任务和大脑检测结果相关性一览表

大脑检测方法	学习任务	r	r ²	p
定量脑电图	运动适应任务	0.86	0.74	<0.005
PET	视觉导航任务	0.94	0.88	0.005
SWS睡眠及REM睡眠时间	视觉分辨任务	0.89	0.79	<0.0001
II期睡眠时间	运动顺序学习任务	0.72	0.52	<0.01
桥脑膝枕部（PGO）脑电波密度	大鼠穿梭箱躲避任务	0.95	0.90	<0.001
梭状脑电波密度	关联配对学习任务	0.56	0.31	<0.05
平均相关性		0.82	0.69	10 ⁻¹⁵

上述相关系数指的是睡眠后成绩提高程度与睡眠时获得的大脑检测数据之间的相关性。最后平均相关性10⁻¹⁵表示上述6种所有检测结果不支持睡眠具有记忆巩固作用的可能性非常低。

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）。

职位职责：

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

联系人：蔡小姐

6. 未来发展方向

虽然我们取得了一些成果，但是还有一些问题没有解决。比如在睡眠时，哪种记忆得到了巩固？我们现在有足够的证据表明，有一些（不是全部）程序性学习在睡眠时确实得到了巩固，我们也有部分证据表明，陈述性记忆在睡眠时得到了巩固。但是还是不清楚究竟是何种机制在控制哪些记忆得到巩固。而且，我们也不知道在睡眠时发生了哪种巩固。睡眠依赖性记忆巩固作用何时出现，在夜晚的什么时候出现，在哪一期睡眠时出现，我们都不知道。最后，为什么这种记忆巩固过程只发生在睡眠时，这也需要我们研究。在下一个10年里，寻找上述问题的答案就是我们工作的重点。而且我们还是不知道什么是“带着问题入睡。”

原文检索：

Robert Stickgold (2005) Sleep-dependent memory consolidation. *Nature*, 437:1272-1278.



五、睡眠障碍研究进展

睡眠问题是患者就医最为常见的一个原因。我们可以从对动物睡眠的研究中获悉人类睡眠的相关信息，这些信息对帮助我们诊断并治疗人类睡眠障碍非常重要。同时，我们从对人类自身睡眠障碍的研究中也获益匪浅。

临床上，觉醒-睡眠障碍是仅次于疼痛、位居第二的促使患者就医的原因。如果觉醒-睡眠障碍没有得到及时的诊断和治疗，不仅会给患者本人带来极大的痛苦，还会给社会经济造成很大的影响。在过去半个世纪里，我们对人类睡眠以及人类睡眠障碍的了解都有了长足的进展，这其中最大的成就就是我们发现睡眠并非一种非觉醒状态。睡眠状态下，我们的大脑不仅处于活跃状态，而且是包括REM睡眠和NREM睡眠这两种睡眠模式的。它们彼此之间完全不同，就好像它们与觉醒状态不同一样。

在觉醒、REM睡眠期与NREM睡眠期这三种状态下，人体大脑中大部分的区域都是活跃的，只是活跃的方式不同，正是这些不同的活跃方式才构成了三种状态下不同的大脑功能与活性。从对动物睡眠的研究工作中，研究人员了解到大量的与人体睡眠现象相关的知识，这些信息极大地推动了与人体睡眠障碍相关的诊断与治疗工作的发展。此外，我们从对人体本身的睡眠研究工作中也了解到了许多有关人体睡眠现象的基础知识。比如，我们了解到在睡眠状态下并非全脑活跃，只是有部分区域的大脑处于活跃状态，我们还发现觉醒、REM睡眠期与NREM睡眠期这三种状态彼此之间并非以往认为的那样是完全隔绝、互不交叉的。这些发现帮助人们解释了各种令人费解的临床现象，例如很多睡眠障碍就是由于上述三种状态之间相互分离或交叉所导致的。图1中所展示的这种“模棱两可”的睡眠状态就是相互交叉导致的，在这种病理睡眠状态下我们可以发现，患者同时存在REM睡眠与NREM睡眠这两种状态。