DOI:10.16016/j.2097-0927.202504093

睡眠与记忆巩固

胡 波,谭 萱 陆军军医大学(第三军医大学)基础医学院基础医学教学实验中心,重庆

[摘要] 记忆是指大脑将从机体内、外部获取的信息保存一段时间的生理过程。在大脑中,散在分布于不同脑区的神经元集群将经历过的场景或事件信息进行编码并形成记忆,从而能提取出来以指导个体在未来类似场景或事件中的行为。除非被巩固,新形成的记忆往往快速消退。睡眠是一种具有多种生理功能的大脑状态,包括非快速眼动(non-rapid eye movement sleep,NREM)睡眠和快速眼动(rapid eye movement,REM)睡眠两个时相。记忆形成的涉及编码、巩固和提取3个过程。睡眠总时间减少或者睡眠片段化会导致多种类型记忆巩固的受损,表明促进记忆巩固是睡眠的重要生理功能之一。本文总结了NREM睡眠和REM睡眠参与记忆巩固的实验证据,并探讨了睡眠可能通过记忆重激活和突触修饰等机制促进记忆巩固。未来的研究方向可能包括进一步探索睡眠如何协调突触"降尺度"和"升尺度"、REM睡眠如何与NREM睡眠协作互补、神经胶质细胞在睡眠促进记忆巩固中的作用,以及控制NREM和REM睡眠的脑区是否以及如何直接参与记忆巩固的调控。

[关键词] 睡眠;记忆巩固;重激活;突触可塑性

[中图法分类号] R338.1;R338.2; R338.6 [文献标志码] A

Sleep and memory consolidation

HU Bo, TAN Xuan Experimental Center of Basic Medicine, College of Basic Medical Sciences, Army Medical University (Third Military Medical University), Chongqing, China

[**Abstract**] Memory refers to the physiological process in which the brain is able to keep the information obtained from both internal and external sources over an extended period of time. In the brain, neuronal ensembles distributed across multiple regions encode information about past scenes or events and form long-term memories, which then can guide individuals′ behavior in similar scenes or events. Unless been consolidated, these newly-formed memories decay quickly. Sleep is a brain state with multiple physiological functions, including non-rapid eye movement sleep (NREM) and rapid eye movement (REM) sleep. Memory formation involves 3 processes: encoding, consolidation, and retrieval. Both reduced sleep time and fragmented sleep can lead to the impaired consolidation of various types of memory, indicating that one of the important physiological functions of sleep is beneficial for the memory consolidation. In this article, we summarizes the critical evidence that NREM sleep and REM sleep are involved in memory consolidation, and discuss how sleep promotes memory consolidation through the mechanisms such as ensemble reactivation and

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(32170982),重庆市自然科学基金创新发展联合基金(市教委)项目(CSTB2023NSCQ-LZX0153)

[作者简介] 胡 波,教授,博士生导师,陆军军医大学基础医学教学实验中心主任,陆军军医大学"重点人才扶持对象"。兼任中国睡眠研究会睡眠生理与药理专委会委员,国家自然科学基金"睡眠及睡眠障碍的机制与干预新策略研究重大专项""国家自然科学基金面上项目"通讯评审专家,*Nature Communications*、*Journal of Neuroscience*等杂志特邀审稿专家。主要从事睡眠促进记忆巩固的神经机制、促进或删除特定记忆的方法等方面的研究;主持国家自然科学基金5项、军队后勤科研重点项目子课题1项、军委科技委国防创新培育项目1项、重庆市自然科学基金2项;以第一、通信作者在*Neuron*、*Journal of Neuroscience*、*Cerebral Cortex*、*Neuroscience and Biobehavioral Reviews*等杂志发表论文20篇。E-mail:bohu@tmmu.edu.cn

2097-0927/Copyright © 2025, 陆军军医大学(第三军医大学)。这篇开放获取文章遵循 CC BY 许可协议 (https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

引用格式:胡波,谭萱. 睡眠与记忆巩固[J]. 陆军军医大学学报,2025,47(04):290-297. DOI:10.16016/j.2097-0927.202504093.

Citation:HU B,TAN X. Sleep and memory consolidation[J]. J Army Med Univ,2025,47(04):290-297. DOI:10.16016/j.2097-0927.202504093.

synaptic modification. Future researches may include further exploration on how sleep coordinates synaptic "down-scaling" with "up-scaling", how REM sleep complements with NREM sleep, the involvement of glial cells activity during sleep in memory consolidation, and whether and how brain regions controlling NREM and REM sleep directly participates in the regulation of memory consolidation.

[**Key words**] sleep; memory consolidation; reactivation; synaptic plasticity

Supported by the General Program of National Natural Science Foundation of China (32170982) and the Joint Innovation and Development Fund of Natural Science Foundation of Chongqing (CSTB2023NSCQ-LZX0153). Corresponding author: HU Bo, E-mail: bohu@tmmu.edu.cn

睡眠(sleep)约占人类一生时间的1/3,是机体对外界环境反应降低、与外界环境互动减弱的一种可逆性生理状态。其主要特征包括骨骼肌活动减少、机体姿势保持相对固定、对内外刺激的反应减弱、呈现特征性脑电活动、具有可逆性(相对于昏迷、冬眠等而言)[1]。机体通过睡眠可以实现促进生长发育、恢复内环境稳态和记忆信息处理等功能。在当今时代,多种因素的单独或共同作用,使人群的睡眠时间普遍减少。睡眠总时间减少或睡眠片段化可以引起记忆能力下降[2]、发育迟缓[3]、心血管活动异常[4]、免疫功能降低[5]。因此,关于如何促进睡眠以及睡眠如何参与各种生理功能过程成为当前的研究热点。关于睡眠的发生过程及其调控机制,近年已取得了较大研究进展[6-7]。

记忆(memory)可以根据存储内容不同、存储时间长短差异等进行多种分类,但不同类型记忆的形成均包括了大脑对从机体内、外部获取信息的编码(encoding)、巩固(consolidation)和提取(retrieval)等3个基本过程。大量在人类和动物开展的实验研究表明:睡眠具有促进记忆长期巩固的功能。特别是,与清醒相比,刺激信息编码后的睡眠,有助于产生更持久、更稳固的记忆[8]。鉴于睡眠剥夺或疾病状态下睡眠总时间减少或睡眠片段化对记忆功能的显著损害,是人群最为普遍的主诉症状之一[9]。由此,本文重点关注睡眠参与记忆巩固的主要学说,归纳了影响睡眠依赖性记忆巩固的2种主要机制:一是记忆重激活,二是突触巩固的机制以及它如何与大脑突触网络中大量突触连接的重标准化相结合。

1 睡眠参与记忆巩固的主要学说

研究证实,睡眠总时间减少或睡眠片段化会导致人(或动物)对记忆信息的编码、巩固和提取能力减退[2,9]。刚刚形成的记忆往往不太稳固,需经过巩固过程才能形成持久记忆,这是后期提取记忆的基础。因此,记忆巩固是记忆形成的关键步骤之一。目前,关于睡眠参与记忆巩固主要存在2种学说[8]:系统巩固(system consolidation)假说和突触稳态(synaptic homeostasis)假说。

系统巩固假说认为:在记忆训练过程中,记忆信息最初是在新皮层和海马等区域同时进行编码;而在记忆训练后的睡眠期间,海马内新编码的记忆信息会反复重激活并被传递至新皮层,使海马内部、海马与新皮层之间、新皮层内部神经网络的突触连接增强,最终形成更为持久的记忆痕迹[10]。

突触稳态假说认为:在编码阶段,记忆信息被编码到突触网络中,这会导致兴奋性谷氨酸突触连接的广泛增多和增强。而睡眠的核心功能则包括:①通过选择性削弱记忆脑区某些不重要的突触,仅保留与记忆相关的突触,提高对信息的记忆巩固能力,并为用于后续的新记忆形成提供空间[11-12]。②下调突触连接强度,恢复突触网络的平衡,减少能量消耗。

系统巩固和突触稳态2种假说互相并不排斥,甚至可以互为补充。例如,睡眠既可通过突触修剪优化记忆存储,又可通过弱化无用信息以提升记忆效果[13]。需要指出的是,睡眠并不是均一同质的状态。相反,睡眠可以根据大脑电活动、骨骼肌活动、乙酰胆碱和去甲肾上腺素能等神经递质活动水平的不同,分成非快速眼动(non-rapid eye movement sleep,NREM)睡眠和快速眼动(rapid eye movement,REM)睡眠2种截然不同的时相。在NREM睡眠时相,以皮层脑电(electroencephalogram,EEG)和局部场电位(local filed potential,LFP)记录中存在同步化的delta频带(0.5~4.0 Hz)慢振荡为主要特征;REM睡眠时相则是以theta频带(4.0~10.0 Hz)振荡活动、阵发性REM和骨骼肌张力消失为主要特征[1]。此外,NREM睡眠表现为胆碱能神经活动显著降低,而REM睡眠的特征则是去甲肾上腺素能神经活动处于最低水平,但胆碱能神经活动的水平与觉醒期间相似[1]。正常成年人的睡眠总是先从NREM睡眠开始,之后再转入REM睡眠。睡眠期间,NREM睡眠与REM睡眠交替进行。目前的证据表明,尽管2种睡眠时相都可能参与了记忆巩固过程,但NREM睡眠对于陈述性记忆巩固的影响更

大[14],而REM睡眠对情感记忆、社交记忆巩固的作用似乎更强[15-16]。接下来,本文将总结NREM和REM睡眠参与记忆巩固的关键实验证据,并归纳相关机制的研究进展。由于NREM和REM睡眠的核心特征只有在鸟类、哺乳类乃至进化上更为高等的动物中才能明确区分,目前的研究主要是采用啮齿类动物来评估NREM睡眠和REM睡眠对记忆巩固的贡献。

2 不同睡眠时相在记忆巩固中的作用

2.1 NREM睡眠与记忆巩固

2.1.1 NREM睡眠期记忆重激活现象 关于NREM睡眠如何参与记忆巩固,最早是在大鼠海马位置细胞相关的研究中发现的。背侧海马的锥体细胞可以编码空间中特定位置的信息,而编码同一位置的海马位置细胞群体,在执行空间记忆任务训练后的NREM睡眠期间同时激活的概率显著高于其它锥体细胞群体[17]。目前研究已进一步证实,大鼠海马位置细胞群体在空间记忆编码阶段下的发放模式,在NREM睡眠期间会重激活(reactivation)[18]。大鼠海马位置细胞群体发放的时-空模式在空间记忆训练任务后的NREM睡眠期甚至以相似的顺序出现,又称“重放”(replay)[19]。但相较于编码阶段的神经元发放模式,NREM睡眠期的重放通常在时间上被显著压缩,仅仅持续数十毫秒到约一百毫秒[20]。与编码阶段的活动相比,NREM睡眠期间的记忆重激活更加嘈杂,不太精确[14,20]。此外,重放既可以是正序也可倒序编码阶段的神经元群体发放顺序[17,19,21-22]。有意思的是,重激活或重放的发生与NREM睡眠期间100-250 Hz的海马尖波涟漪波(sharp wave ripple,SPW-R)振荡偶联[14,21,23],其原因是海马锥体细胞群体在发生重激活并向下游脑区传递信息的同时,其轴突侧枝可以激活邻近的中间神经元,后者回返抑制重激活的海马锥体细胞群体,使海马区的神经元群体兴奋-抑制交替进行,进而产生高频SPW-R振荡[24]。在海马中,重激活或重放的发生频次增加在记忆训练后NREM睡眠最开始的60 min比较显著,之后会迅速减少[25]。除啮齿类动物之外,人类受试者也被观察到了NREM睡眠期海马的重激活现象。早期使用磁共振成像和正电子发射断层扫描技术的试验研究发现,在记忆训练任务期间被激活的大脑区域(如手指敲击时的运动皮层和学习规则时的海马)在随后的NREM睡眠期间显示出更高的激活,且该区域激活的程度与随后的记忆表现呈正相关[26-27]。不仅在海马,NREM睡眠期间的记忆信息重激活还广泛发生在感觉皮层[19,28-29]、运动皮层[30-32]、内侧内嗅皮层[33-35]、联合皮层(如顶叶皮层[36]和前额叶皮层[37-39])以及皮层下脑区(如杏仁核[40]、纹状体[41]等)。重激活的信息还可包括海马依赖的与奖励或情感有关的空间记忆、恐惧记忆和运动技巧等[32,36,40-41]。由此可见,NREM睡眠期间的记忆重激活应该是一个普遍存在的生理现象。

2.1.2 NREM睡眠期重激活在记忆巩固中的作用 记忆重激活主要发生在海马SPW-R振荡发生时。因此,GIRARDEAU等利用闭环控制刺激技术,在监测到SPW-R振荡发生时电刺激腹侧海马联合,抑制NREM睡眠期SPW-R振荡的继续发生以及相关的记忆重激活,这会使大鼠的空间记忆巩固水平下降[42]。由于该研究的刺激方法并没有显著改变大鼠的睡眠结构,因此提示与SPW-R振荡偶联的记忆重激活在空间记忆巩固过程中发挥了重要作用。支持这一观点的另一证据在于,通过光遗传刺激技术兴奋锥体细胞,可以延长SPW-R振荡的持续时间和增强重激活,这会提升大鼠的空间记忆巩固水平[43]。NREM睡眠重激活促进记忆巩固的实验证据还源于一项关于在气味刺激条件下受试者记忆空间位置的研究。在该研究中,训练后的NREM睡眠期间给予相同气味刺激可诱导比编码阶段更强的重激活,并增强受试者的记忆巩固能力[44]。最近的研究还发现,NREM睡眠期间既可以重激活近期记忆信息,也可以重激活既往记忆信息,2种记忆的重激活分别发生在NREM睡眠的不同时段,该现象可以通过睡眠期间动物瞳孔的大小来表征[45]。当瞳孔收缩变小时,抑制此时SPW-R振荡及其偶联的重激活,损害近期记忆;而当瞳孔舒张扩大时,抑制SPW-R振荡及偶联的重激活,则会损害既往记忆[45]。另外,睡眠剥夺可以下调NREM睡眠期记忆重激活的水平,并使记忆巩固受损[46-47]。类似地,在Alzheimer病理条件下,小鼠NREM睡眠期海马记忆重激活显著减弱,同时会伴随空间记忆的损害[48]。综上研究表明,NREM睡眠期的重激活在记忆巩固过程中发挥了非常关键的作用。

2.1.3 NREM睡眠期记忆重激活对突触传递可塑性的调控 突触传递的可塑性变化被认为是大脑内记忆形成的关键机制之一。研究发现,SPW-R振荡及其偶联的重激活可对海马内突触传递的可塑性进行调控。抑制NREM睡眠期SPW-R振荡的发生,会引起海马内突触传递长时程增强(long term potentiation,LTP)[49],提示SPW-R振荡及其偶联的重激活可能具有下调突触连接权重的作用,这与突触稳态假说的基本观点一致。另一方面,也有研究报道SPW-R振荡及

其偶联的重激活具有诱导海马内Schaffer侧枝通路LTP形成的作用[50]。上述研究结果提示:在NREM睡眠期间整体下调突触连接权重的背景下,重激活仍可对特定通路的突触连接权重发挥增强的作用。由此可见,记忆重激活可能是NREM睡眠促进记忆巩固的关键细胞活动机制之一,它通过长时程增强的突触传递效率,或者改变突触权重来重塑海马内的记忆痕迹[51]。但NREM睡眠期记忆重激活对其它脑区突触传递可塑性的研究仍未有报道。

2.1.4 NREM睡眠期不同脑区记忆重激活的相互影响 前已述及,记忆重激活可发生在多个脑区[17,26-41]。特别是,不同脑区的重激活与其局部场电位的特定频带振荡相偶联,如内侧前额叶皮层等新皮层脑区,其记忆重激活就与该区域的NREM睡眠期纺锤波(spindle)和慢振荡(slow oscillation)相偶联[52]。有趣的是,来自海马和新皮层皮质或皮层下区域的同步记录研究发现,各个部位的记忆重激活在时间上是密切协调的[35,40-41],这与海马重激活支持海马外脑区重激活发生的观点相一致。研究发现,在NREM睡眠期间,新皮层慢振荡、纺锤波出现和海马SPW-R发生存在特定的时相关系[53]。这种时相关系,使得海马中重激活的记忆信息在广泛的去极化状态下(即UP-state)传递到新皮层,从而有利于诱导新皮层突触可塑性变化,并使记忆信息在新皮层中巩固。干扰海马SPW-R振荡与新皮层UP-state之间的时相偶联,会改变新皮层网络活动,并损害空间记忆巩固[54]。事实上,在这些偶联的记忆重激活事件中,信息流似乎以一种类似环路的方式组织起来,新皮层区的重活动预示了SPW-R振荡和海马重激活的记忆信息内容[29,55]。反之,海马重激活又启动或者引导了海马外脑区的重激活[29,35,41]。例如,新皮层神经元的重激活也可以通过下行投射反复驱动海马中痕迹细胞的记忆重激活。新皮层慢波Up-state、纺锤波和海马SPW-R振荡三相耦合就提供了1种NREM睡眠期间海马-新皮层间进行记忆信息转移的机制,从而有助于对记忆信息的巩固[56]。上述这些相互关系有助于协调新皮层与海马之间的双向信息交流。但也有证据表明,存在独立于海马的海马外神经结构发生记忆重激活[33-34,38]。例如,内侧内嗅皮层在NREM睡眠期可发生记忆重激活[33-34]。作为海马输入信息的门户,该区的重激活最近就被发现参与启动海马内的记忆重激活[57]。

综上所述,NREM睡眠期的记忆重激活在多种类型记忆的巩固过程中发挥了关键作用。NREM睡眠期间编码新刺激信息的神经元重激活可以通过突触传递的可塑性变化参与对海马-大脑皮层系统中记忆表征的重组。SPW-R、纺锤波和慢波Up-state 3类振荡的偶联可使海马-大脑皮层网络中嵌套的记忆重激活相互作用,从而支持NREM睡眠期间的系统巩固。

2.2 REM睡眠与记忆巩固

2.2.1 REM睡眠在记忆巩固中的作用 与NREM睡眠不同,REM睡眠呈片段化出现,theta频带振荡呈现明显的特点,其时长占睡眠总时长比例较低[1,58]。早期关于REM睡眠可能参与记忆巩固的证据来源于一些相关性实验观察,即记忆训练后REM睡眠的总时长增加[59]。进一步,通过在REM睡眠期间唤醒受试者或通过水平台睡眠剥夺法干扰REM睡眠,这些试(实)验均显示受试者或动物的记忆巩固能力显著受损[60-61]。由于既往试(实)验对REM睡眠的干预不可避免地会影响NREM睡眠,故REM睡眠参与记忆巩固的观点并未得到一致认可。直到近年,利用光遗传学技术抑制REM睡眠期间小鼠内侧膈核的GABA能神经元,可显著抑制海马theta频带振荡的发生,进而损害恐惧性记忆的巩固[62]。由于抑制REM睡眠期海马theta频带振荡并不会影响小鼠整体睡眠结构,故该研究结果首次强有力地证明:REM睡眠在恐惧记忆的巩固过程中发挥了重要作用。目前认为:与NREM睡眠有所不同,REM睡眠很可能更多地参与了情绪记忆、程序性记忆的巩固[15-16,63]。但近年研究发现,下丘脑乳头体上核(supramammillary nucleus,SuM)神经元在REM睡眠期高度活跃。在REM睡眠期间抑制投射至海马CA2区的SuM神经元轴突末梢活动,会损害小鼠社会交往记忆[64]。由此可见,REM睡眠期的神经元活动参与促进多种类型记忆的巩固。

2.2.2 REM睡眠期间的记忆重激活 尽管已有的研究提供了强有力的实验证据,表明REM睡眠具有促进记忆巩固的作用,但其参与记忆巩固的机制仍不完全清楚。如前所述,海马等脑区的重激活是NREM睡眠促进记忆巩固的关键细胞活动机制。为此,研究者尝试探索了REM睡眠期是否有记忆重激活现象的发生。LOUIE等[65]发现编码记忆信息的锥体神经元群体放电模式在REM睡眠期可以重新出现,即重激活。特别是REM睡眠期的重激活在时间尺度上可以持续数秒至数十秒,这与NREM睡眠期被高度压缩的重激活截然不同[65]。STERPENICH等[66]将声音刺激与面部图片相结合,并利用功能性磁共振检测发现:在REM睡眠期给予相同的声音刺激,可以诱导编码面部图像的视觉皮层等区域的重激活。进一步研究发现:在恐惧性记忆任务编码阶段活跃的海马新生神经元,

在训练后的REM睡眠期间会显著重激活;光遗传抑制REM睡眠期间海马新生神经元的重激活,恐惧记忆的巩固就会受到损害[67],提示在REM睡眠期可能通过海马新生神经元的重激活参与恐惧记忆的巩固。尽管如此,仍需要更多的实验证据来确定REM睡眠期重激活的细胞活动基础及其在不同类型记忆巩固中的作用。

2.2.3 REM睡眠期间的突触修饰 研究发现,REM睡眠也可通过突触修饰来调控记忆巩固。有研究发现:运动记忆训练可以使小鼠初级运动皮层形成新的树突棘,但新形成的树突棘会在记忆训练后被修剪(Pruning);训练后REM睡眠剥夺则会抑制初级运动皮层树突棘的修剪,提示REM睡眠具有对新形成棘突进行修剪的作用[67]。进一步,他们还发现:REM依赖的修剪现象可以强化一部分树突棘,促进在树突棘2 μm范围内继发的新棘突形成,且该现象是锥体细胞钙活动所依赖的[13]。目前认为,这种有选择地修剪和维持新突触可以持续存储新信息而不会影响先前已获得的记忆[13]。事实上,REM睡眠期间树突结构与活动的变化对于记忆巩固具有重要作用。形态学与功能分析表明:在恐惧记忆训练后的REM睡眠期间,海马齿状回成年期新生神经元树突棘颈部的长度显著增加,并与小鼠僵立时间成正相关,提示成年期新生神经元可能在REM睡眠期间经历突触修饰,从而实现对恐惧记忆的巩固[67]。此外,REM睡眠期前额叶皮层的锥体神经元存在胞体-树突解偶联现象,这种解偶联是由小清蛋白阳性中间神经元介导的胞体抑制和血管活性肠肽阳性中间神经元介导的树突去抑制作用共同导致的[68]。REM睡眠期的这种解偶联现象在情绪记忆巩固中发挥了重要作用,既可以促进情绪记忆的巩固,同时也防止了情绪记忆的过度强化[68]。

2.2.4 REM睡眠期脑区之间的相互作用 研究发现,投射至海马齿状回和CA2区的SuM神经元在REM睡眠期theta振荡时高度活跃[64]。特别是特异抑制REM睡眠期投射至海马CA2区的SuM神经元轴突末梢活动,会损害小鼠的社会交往记忆巩固;而特异抑制REM睡眠期投射至海马齿状回的SuM神经元轴突末梢活动,损害小鼠的空间记忆巩固[64]。这一结果提示:REM睡眠期间脑区之间的相互作用也可能是其参与记忆巩固的机制。有意思的是,新近研究报道在REM睡眠期间,小鼠下丘脑黑色素聚集激素(melanin concentrating hormone,MCH)阳性神经元激活[69]。这些MCH神经元的轴突密集投射至背侧海马。在REM睡眠期激活MCH阳性神经元在背侧海马的神经末梢,可使小鼠遗忘海马依赖的空间物体识别记忆,提示REM睡眠还可以通过主动抑制记忆脑区神经元活动,帮助大脑忘记特定记忆信息[69]。

综上所述,REM睡眠在情绪记忆和运动记忆的巩固过程中发挥了重要作用。REM睡眠可能通过特定神经元的重激活、突触修饰、theta振荡状态下脑区之间的作用等机制参与记忆巩固。

3 总结与展望

尽管在睡眠参与记忆巩固的主要学说、NREM和REM睡眠在记忆巩固中的作用、不同睡眠时相调控记忆巩固神经机制等方面的研究已经取得了相当进展,但睡眠参与记忆巩固的完整机制仍需进一步探索。该领域亟待解决如下几个核心问题:

一是睡眠如何同时服务于全域突触"降尺度"和局部记忆特异性突触"升尺度"这两个看似相反的功能。近期的一项工作就这一问题给出了某种提示——研究发现,SPW-R振荡发生期间海马锥体细胞群体发生重激活,从而一群胆囊收缩素(cholecystokinin,CCK)阳性中间神经元会发生兴奋、较长时间抑制锥体细胞活动,进而平衡海马内神经元的兴奋与抑制;而打破该平衡,会损害记忆的巩固[70]。

二是REM睡眠可以对大量树突棘进行修剪,同时强化那些与记忆有关的新生树突棘。启动这种同步、双向的树突棘修剪调控机制尚不得而知。是否存在如下可能——NREM睡眠期的记忆重激活会对特定树突棘进行标记,而随后的REM睡眠强化这些被标记的树突棘,并同时对其它树突棘进行修剪[71]。该假设值得进一步验证。

第三,目前的研究大多关注了睡眠期间记忆脑区神经元重激活及其作用,而对于神经胶质细胞是否以及如何参与睡眠促进记忆巩固的过程[72-73]以及重激活是否可反过来影响神经胶质细胞的功能仍不清楚。

第四,有鉴于不同睡眠时相在记忆巩固中的关键作用,控制NREM睡眠和REM睡眠的脑区是否以及如何直接参与记忆巩固的调控仍需要进一步研究。

回答上述问题,将有助于完整解析睡眠调控记忆巩固的神经机制。已知道多种病理状态下记忆巩固能力的显著下降。通过解析记忆巩固的调控机制,以增强病理状态下的记忆巩固,进而改善由疾病所引起的记忆巩固损害,将具有重要的转化医学意义。

利益冲突 本文所有作者声明不存在利益冲突

参考文献:

[1] PEPLOW M. Structure: the anatomy of sleep[J]. Nature, 2013, 497(7450): S2-S3. DOI:10.1038/497S2a.

[2] KRAUSE A J, SIMON E B, MANDER B A, *et al*. The sleep-

deprived human brain[J]. Nat Rev Neurosci, 2017, 18(7): 404-418. DOI:10.1038/nrn.2017.55.

[3] SETON C, FITZGERALD D A. Chronic sleep deprivation in teenagers: practical ways to help[J]. Paediatr Respir Rev, 2021, 40: 73-79. DOI:10.1016/j.prrv.2021.05.001.

[4] MCALPINE C S, KISS M G, RATTIK S, *et al*. Sleep modulates haematopoiesis and protects against atherosclerosis [J]. Nature, 2019, 566(7744): 383-387. DOI: 10.1038/s41586-019-0948-2.

[5] TODA H, WILLIAMS J A, GULLEDGE M, *et al*. A sleep-inducing gene, *nemuri*, links sleep and immune function in *Drosophila*[J]. Science, 2019, 363(6426): 509-515. DOI: 10.1126/science.aat1650.

[6] SCAMMELL T E, ARRIGONI E, LIPTON J O. Neural circuitry of wakefulness and sleep[J]. Neuron, 2017, 93(4): 747-765. DOI:10.1016/j.neuron.2017.01.014.

[7] HÉRICÉ C, PATEL A A, SAKATA S. Circuit mechanisms and computational models of REM sleep[J]. Neurosci Res, 2019, 140: 77-92. DOI:10.1016/j.neures.2018.08.003.

[8] BRODT S, INOSTROZA M, NIETHARD N, *et al*. Sleep-a brain-state serving systems memory consolidation [J]. Neuron, 2023, 111(7): 1050-1075. DOI: 10.1016/j.neuron.2023.03.005.

[9] ZAMORE Z, VEASEY S C. Neural consequences of chronic sleep disruption[J]. Trends Neurosci, 2022, 45(9): 678-691. DOI:10.1016/j.tins.2022.05.007.

[10] KLINZING J G, NIETHARD N, BORN J. Mechanisms of systems memory consolidation during sleep [J]. Nat Neurosci, 2019, 22(10): 1598-1610. DOI: 10.1038/s41593-019-0467-3.

[11] TONONI G, CIRELLI C. Sleep and the price of plasticity: from synaptic and cellular homeostasis to memory consolidation and integration[J]. Neuron, 2014, 81(1): 12-34. DOI:10.1016/j.neuron.2013.12.025.

[12] LI S Y, LI X, LU M M, *et al*. Homeostatic shrinkage of dendritic spines requires melatonin type 3 receptor activation during sleep [J]. Adv Sci, 2024, 11(38): e2400253. DOI:10.1002/advs.202400253.

[13] LI W, MA L, YANG G, *et al*. REM sleep selectively prunes and maintains new synapses in development and learning[J]. Nat Neurosci, 2017, 20(3): 427-437. DOI: 10.1038/nn.4479.

[14] GIRARDEAU G, LOPES-DOS-SANTOS V. Brain neural patterns and the memory function of sleep[J]. Science, 2021, 374(6567): 560-564. DOI:10.1126/science.abi8370.

[15] WANG Y Q, LIU W Y, LI L, *et al*. Neural circuitry underlying REM sleep: a review of the literature and current concepts[J]. Prog Neurobiol, 2021, 204: 102106. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2021.102106.

[16] BOYCE R, WILLIAMS S, ADAMANTIDIS A. REM sleep and memory[J]. Curr Opin Neurobiol, 2017, 44: 167-177. DOI:10.1016/j.conb.2017.05.001.

[17] WILSON M A, MCNAUGHTON B L. Reactivation of hippocampal ensemble memories during sleep[J]. Science, 1994, 265(5172): 676-679. DOI:10.1126/science.8036517.

[18] MABOUDI K, GIRI B, MIYAWAKI H, *et al*. Retuning of hippocampal representations during sleep [J]. Nature, 2024, 629(8012): 630-638. DOI: 10.1038/s41586-024-07397-x.

[19] JI D Y, WILSON M A. Coordinated memory replay in the visual cortex and hippocampus during sleep [J]. Nat Neurosci, 2007, 10(1): 100-107. DOI:10.1038/nn1825.

[20] YANG W N, SUN C, HUSZÁR R, *et al*. Selection of experience for memory by hippocampal sharp wave ripples [J]. Science, 2024, 383(6690): 1478-1483. DOI: 10.1126/science.adk8261.

[21] VAN DE VEN G M, TROUCHE S, MCNAMARA C G, *et al*. Hippocampal offline reactivation consolidates recently formed cell assembly patterns during sharp wave-ripples[J]. Neuron, 2016, 92(5): 968-974. DOI: 10.1016/j.neuron.2016.10.020.

[22] FOSTER D J, WILSON M A. Reverse replay of behavioural sequences in hippocampal place cells during the awake state [J]. Nature, 2006, 440(7084): 680-683. DOI: 10.1038/nature04587.

[23] OLIVA A, FERNÁNDEZ-RUIZ A, LEROY F, *et al*. Hippocampal CA2 sharp-wave ripples reactivate and promote social memory[J]. Nature, 2020, 587(7833): 264-269. DOI:10.1038/s41586-020-2758-y.

[24] LIAO Z R, TERADA S, RAIKOV I G, *et al*. Inhibitory plasticity supports replay generalization in the hippocampus [J]. Nat Neurosci, 2024, 27(10): 1987-1998. DOI: 10.1038/s41593-024-01745-w.

[25] ESCHENKO O, RAMADAN W, MÖLLE M, *et al*. Sustained increase in hippocampal sharp-wave ripple activity during slow-wave sleep after learning[J]. Learn Mem, 2008, 15(4): 222-228. DOI:10.1101/lm.726008.

[26] LIU Y Z, DOLAN R J, KURTH-NELSON Z, *et al*. Human replay spontaneously reorganizes experience [J]. Cell, 2019, 178(3): 640-652. e14. DOI: 10.1016/j. cell. 2019.06.012.

[27] SCHUCK N W, NIV Y. Sequential replay of nonspatial task states in the human hippocampus[J]. Science, 2019, 364(6447): eaaw5181. DOI:10.1126/science.aaw5181.

[28] CLAWSON B C, PICKUP E J, ENSING A, *et al*. Causal role for sleep-dependent reactivation of learning-activated

sensory ensembles for fear memory consolidation[J]. Nat Commun, 2021, 12(1): 1200. DOI:10.1038/s41467-021-21471-2.

[29] ROTHSCHILD G, EBAN E, FRANK L M. A cortical-hippocampal-cortical loop of information processing during memory consolidation[J]. Nat Neurosci, 2017, 20(2): 251-259. DOI:10.1038/nn.4457.

[30] GULATI T, GUO L, RAMANATHAN D S, *et al*. Neural reactivations during sleep determine network credit assignment[J]. Nat Neurosci, 2017, 20(9): 1277-1284. DOI:10.1038/nn.4601.

[31] RUBIN D B, HOSMAN T, KELEMEN J N, *et al*. Learned motor patterns are replayed in human motor cortex during sleep[J]. J Neurosci, 2022, 42(25): 5007-5020. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2074-21.2022.

[32] RAMANATHAN D S, GULATI T, GANGULY K. Sleep-dependent reactivation of ensembles in motor cortex promotes skill consolidation[J]. PLoS Biol, 2015, 13(9): e1002263. DOI:10.1371/journal.pbio.1002263.

[33] O'NEILL J, BOCCARA C N, STELLA F, *et al*. Superficial layers of the medial entorhinal cortex replay independently of the hippocampus[J]. Science, 2017, 355(6321): 184-188. DOI:10.1126/science.aag2787.

[34] TRETTEL S G, TRIMPER J B, HWAUN E, *et al*. Grid cell co-activity patterns during sleep reflect spatial overlap of grid fields during active behaviors[J]. Nat Neurosci, 2019, 22(4): 609-617. DOI:10.1038/s41593-019-0359-6.

[35] FREYJA ÓLAFSDÓTTIR H, CARPENTER F, BARRY C. Coordinated grid and place cell replay during rest[J]. Nat Neurosci, 2016, 19(6): 792-794. DOI:10.1038/nn.4291.

[36] WILBER A A, SKELIN I, WU W, *et al*. Laminar organization of encoding and memory reactivation in the parietal cortex[J]. Neuron, 2017, 95(6): 1406-1419.e5. DOI:10.1016/j.neuron.2017.08.033.

[37] ALY M H, ABDOU K, OKUBO-SUZUKI R, *et al*. Selective engram coreactivation in idling brain inspires implicit learning[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2022, 119(32): e2201578119. DOI:10.1073/pnas.2201578119.

[38] KAEFER K, NARDIN M, BLAHNA K, *et al*. Replay of behavioral sequences in the medial prefrontal cortex during rule switching[J]. Neuron, 2020, 106(1): 154-165.e6. DOI:10.1016/j.neuron.2020.01.015.

[39] PEYRACHE A, KHAMASSI M, BENCHENANE K, *et al*. Replay of rule-learning related neural patterns in the prefrontal cortex during sleep[J]. Nat Neurosci, 2009, 12(7): 919-926. DOI:10.1038/nn.2337.

[40] GIRARDEAU G, INEMA I, BUZSÁKI G. Reactivations of emotional memory in the hippocampus-amygdala system during sleep[J]. Nat Neurosci, 2017, 20(11): 1634-1642. DOI:10.1038/nn.4637.

[41] LANSINK C S, GOLTSTEIN P M, LANKELMA J V, *et al*. Hippocampus leads ventral striatum in replay of place-reward information[J]. PLoS Biol, 2009, 7(8): e1000173. DOI:10.1371/journal.pbio.1000173.

[42] GIRARDEAU G, BENCHENANE K, WIENER S I, *et al*. Selective suppression of hippocampal ripples impairs spatial memory[J]. Nat Neurosci, 2009, 12(10): 1222-1223. DOI:10.1038/nn.2384.

[43] FERNÁNDEZ-RUIZ A, OLIVA A, FERMINO DE OLIVEIRA E, *et al*. Long-duration hippocampal sharp wave ripples improve memory[J]. Science, 2019, 364(6445): 1082-1086. DOI:10.1126/science.aax0758.

[44] BAR E, MARMELSHTEIN A, ARZI A, *et al*. Local targeted memory reactivation in human sleep[J]. Curr Biol, 2020, 30(8): 1435-1446.e5. DOI: 10.1016/j.cub.2020.01.091.

[45] CHANG H Y, TANG W B, WULF A M, *et al*. Sleep microstructure organizes memory replay[J]. Nature, 2025, 637: 1161-1169. DOI:10.1038/s41586-024-08340-w.

[46] GIRI B, KINSKY N, KAYA U, *et al*. Sleep loss diminishes hippocampal reactivation and replay[J]. Nature, 2024, 630(8018): 935-942. DOI:10.1038/s41586-024-07538-2.

[47] LI R R, YAN J, CHEN H, *et al*. Sleep deprivation impairs learning-induced increase in hippocampal sharp wave ripples and associated spike dynamics during recovery sleep[J]. Cereb Cortex, 2022, 32(4): 824-838. DOI:10.1093/cercor/bhab247.

[48] PRINCE S M, PAULSON A L, JEONG N, *et al*. Alzheimer's pathology causes impaired inhibitory connections and reactivation of spatial codes during spatial navigation[J]. Cell Rep, 2021, 35(3): 109008. DOI: 10.1016/j.celrep.2021.109008.

[49] NORIMOTO H, MAKINO K, GAO M X, *et al*. Hippocampal ripples down-regulate synapses[J]. Science, 2018, 359(6383): 1524-1527. DOI: 10.1126/science.aao0702.

[50] SADOWSKI J H L P, JONES M W, MELLOR J R. Sharp-wave ripples orchestrate the induction of synaptic plasticity during reactivation of place cell firing patterns in the hippocampus[J]. Cell Rep, 2016, 14(8): 1916-1929. DOI:10.1016/j.celrep.2016.01.061.

[51] ZHOU Z W, NORIMOTO H. Sleep sharp wave ripple and its functions in memory and synaptic plasticity[J]. Neurosci Res, 2023, 189: 20-28. DOI: 10.1016/j.neures.2023.01.011.

[52] MIZUSEKI K, MIYAWAKI H. Fast network oscillations

during non-REM sleep support memory consolidation[J]. Neurosci Res, 2023, 189: 3-12. DOI: 10.1016/j.neures.2022.12.019.

[53] ADAMANTIDIS A R, GUTIERREZ HERRERA C, GENT T C. Oscillating circuitries in the sleeping brain[J]. Nat Rev Neurosci, 2019, 20(12): 746-762. DOI: 10.1038/s41583-019-0223-4.

[54] MAINGRET N, GIRARDEAU G, TODOROVA R, *et al*. Hippocampo-cortical coupling mediates memory consolidation during sleep[J]. Nat Neurosci, 2016, 19(7): 959-964. DOI: 10.1038/nn.4304.

[55] SHIN J D, JADHAV S P. Prefrontal cortical ripples mediate top-down suppression of hippocampal reactivation during sleep memory consolidation[J]. Curr Biol, 2024, 34(13): 2801-2811.e9. DOI: 10.1016/j.cub.2024.05.018.

[56] LATCHOUMANE C V, NGO H V, BORN J, *et al*. Thalamic spindles promote memory formation during sleep through triple phase-locking of cortical, thalamic, and hippocampal rhythms[J]. Neuron, 2017, 95(2): 424-435.e6. DOI: 10.1016/j.neuron.2017.06.025.

[57] XIAO Q, LU M M, ZHANG X L, *et al*. Isolated *Theta* waves originating from the midline thalamus trigger memory reactivation during NREM sleep in mice[J]. Nat Commun, 2024, 15(1): 9231. DOI: 10.1038/s41467-024-53522-9.

[58] BLUMBERG M S, LESKU J A, LIBOUREL P A, *et al*. What is REM sleep?[J]. Curr Biol, 2020, 30(1): R38-R49. DOI: 10.1016/j.cub.2019.11.045.

[59] SMITH C, LAPP L. Increases in number of REMS and REM density in humans following an intensive learning period[J]. Sleep, 1991, 14(4): 325-330. DOI: 10.1093/sleep/14.4.325.

[60] SIEGEL J M. The REM sleep-memory consolidation hypothesis[J]. Science, 2001, 294(5544): 1058-1063. DOI: 10.1126/science.1063049.

[61] FAN J K, ZHOU F, ZHENG J Q, *et al*. Rapid eye movement sleep consolidates social memory[J]. Neurosci Bull, 2023, 39(10): 1598-1600. DOI: 10.1007/s12264-023-01080-3.

[62] BOYCE R, GLASGOW S D, WILLIAMS S, *et al*. Causal evidence for the role of REM sleep *Theta* rhythm in contextual memory consolidation[J]. Science, 2016, 352(6287): 812-816. DOI: 10.1126/science.aad5252.

[63] PRONIER É, MORICI J F, GIRARDEAU G. The role of the hippocampus in the consolidation of emotional memories during sleep[J]. Trends Neurosci, 2023, 46(11): 912-925. DOI: 10.1016/j.tins.2023.08.003.

[64] QIN H, FU L, JIAN T L, *et al*. REM sleep-active hypothalamic neurons may contribute to hippocampal social-memory consolidation[J]. Neuron, 2022, 110(23): 4000-4014.e6. DOI: 10.1016/j.neuron.2022.09.004.

[65] LOUIE K, WILSON M A. Temporally structured replay of awake hippocampal ensemble activity during rapid eye movement sleep[J]. Neuron, 2001, 29(1): 145-156. DOI: 10.1016/s0896-6273(01)00186-6.

[66] STERPENICH V, SCHMIDT C, ALBOUY G, *et al*. Memory reactivation during rapid eye movement sleep promotes its generalization and integration in cortical stores[J]. Sleep, 2014, 37(6): 1061-1075, 1075A-1075B. DOI: 10.5665/sleep.3762.

[67] KUMAR D, KOYANAGI I, CARRIER-RUIZ A, *et al*. Sparse activity of hippocampal adult-born neurons during REM sleep is necessary for memory consolidation[J]. Neuron, 2020, 107(3): 552-565.e10. DOI: 10.1016/j.neuron.2020.05.008.

[68] AIME M, CALCINI N, BORSA M, *et al*. Paradoxical somatodendritic decoupling supports cortical plasticity during REM sleep[J]. Science, 2022, 376(6594): 724-730. DOI: 10.1126/science.abk2734.

[69] IZAWA S, CHOWDHURY S, MIYAZAKI T, *et al*. REM sleep-active MCH neurons are involved in forgetting hippocampus-dependent memories[J]. Science, 2019, 365(6459): 1308-1313. DOI: 10.1126/science.aax9238.

[70] KARABA L A, ROBINSON H L, HARVEY R E, *et al*. A hippocampal circuit mechanism to balance memory reactivation during sleep[J]. Science, 2024, 385(6710): 738-743. DOI: 10.1126/science.ado5708.

[71] TAMAKI M, WANG Z Y, BARNES-DIANA T, *et al*. Complementary contributions of non-REM and REM sleep to visual learning[J]. Nat Neurosci, 2020, 23(9): 1150-1156. DOI: 10.1038/s41593-020-0666-y.

[72] STEADMAN P E, XIA F, AHMED M, *et al*. Disruption of oligodendrogenesis impairs memory consolidation in adult mice[J]. Neuron, 2020, 105(1): 150-164.e6. DOI: 10.1016/j.neuron.2019.10.013.

[73] CHEN J F, LIU K, HU B, *et al*. Enhancing myelin renewal reverses cognitive dysfunction in a murine model of Alzheimer's disease[J]. Neuron, 2021, 109(14): 2292-2307.e5. DOI: 10.1016/j.neuron.2021.05.012.

(**收稿**:2025-01-10;**修回**:2025-02-01)

(编辑 栾 嘉)