

慢波睡眠的基础与临床

李群彦 周正宏 刘伟 于逢春

100080 北京市海淀区医院(北京大学第三医院海淀院区)神经内科

通信作者: 刘伟, Email: btflw@aliyun.com; 于逢春, Email: yufckui@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2019.01.019

【摘要】 越来越多的证据表明,慢波睡眠具有重要的神经生理作用,如参与能量贮备、激素释放、调节免疫和清除中枢神经系统毒性代谢产物等。慢波睡眠可以选择性地改善可陈述性记忆,慢波睡眠障碍与 $A\beta 40$ 明显升高有关。在临床方面,慢波睡眠障碍常见于异态睡眠、痴呆和纤维性肌痛等疾病。现从电生理特点、生理功能和临床角度介绍慢波睡眠,以及一些可用于调节慢波睡眠的方法,以更好地诊治慢波睡眠障碍。

【关键词】 慢波睡眠; 睡眠障碍; 综述

基金项目: 北京市海淀区医院(北京大学第三医院海淀院区)面上项目(KYM2018005)

Slow-wave sleep: from the fundamentals to the clinic Li Qunyan, Zhou Zhenghong, Liu Wei, Yu Fengchun
Neurology Department, Beijing Haidian Hospital, Haidian Section of Peking University Third Hospital, Beijing 100080, China

Corresponding authors: Liu Wei, Email: btflw@aliyun.com; Yu Fengchun, Email: yufckui@163.com

【Abstract】 Increasing evidence suggests that slow-wave sleep (SWS) plays an important neurophysiological role, such as participating in energy storage, hormone release, regulating immunity and eliminating toxic metabolites of the central nervous system. SWS can selectively improve declarative memory. Impaired SWS is associated with a significant increase of β -amyloid 40. In clinical aspects, SWS disturbance is frequent in sleep parasomnias, dementia and fibromyalgia. This paper introduces slow wave sleep from electrophysiological characteristics, physiological functions and clinical perspectives, and some methods that can be used to regulate slow wave sleep in order to better diagnose and treat slow wave sleep disorders.

【Key words】 Slow-Wave sleep; Sleep disorders; Review

Fund program: Research Project of Beijing Haidian Hospital (Haidian Section of Peking University Third Hospital)(KYM2018005)

睡眠是人类的基本生命现象,人类在进入睡眠后会发生脑电波的改变。近年研究发现,慢波睡眠(slow-wave sleep, SWS)具有重要的生理意义,已成为学术领域研究和关注的热点。在此,对慢波睡眠的基础及临床研究进展作一综述。

一、SWS的脑电特点

人类脑电根据频率可以分为: α 波(10~15 Hz), β 波(30~50 Hz), δ 波(1~4 Hz), θ 波(4~8 Hz)和 γ 波(60~120 Hz)。为了便于分析睡眠期脑电,根据不同睡眠时期的脑电特点可将睡眠分为非快动眼(non-rapid eye movement, NREM)睡眠和快动眼(rapid eye movement, REM)睡眠,NREM睡眠又可进一步分为3期(N1、N2、N3)。其中N3期睡眠的特征是出现 $\geq 20\%$ 的慢波(波幅 $> 75 \mu V$,频率0.75~4 Hz),所以又称为SWS。SWS占每日睡眠时间的10%~25%^[1],

主要发生在睡眠的前半程。

1. 纺锤波、K-复合波和 δ 波: 纺锤波的频率是10~15 Hz,持续时间为0.5~5 s。既往认为纺锤波是N2期睡眠的特征波。但是,有研究发现,N2期和N3期纺锤波的出现频率没有显著差别^[2]。在SWS中,只是由于慢波的干扰,纺锤波不易被检出而已。

K-复合波是睡眠脑电中最早被定义的波形,经常与纺锤波同时出现。研究表明,K-复合波是对皮层神经元细胞和神经元间细胞突触活动短暂终止的反应。SWS时,皮层神经元膜电位不断产生同步变化,经历“开期”和“关期”的转换。细胞内记录显示,细胞膜电位上调接近动作电位阈值,进入“开期”,下调使膜电位不断降低,进入“关期”。皮层静息状态(“关期”或下调状态)在脑电中记录的是正波,频率为2~4 Hz属于“ δ 波”的范围。

2. 慢波活动: NREM睡眠, 尤其是N3期, 存在大量慢频率0.75~4.5 Hz的波, 称为慢波。慢波可能与睡眠压力有关, 因为它主要出现于睡眠的前半程, 并且与前一次睡眠的持续时间有关。在睡眠周期中, 慢波的发生逐渐减少。皮层的慢波震荡被认为是一种在睡眠状态下, 不同脑区神经元活动的综合体现, 包括海马区尖锐的纹状波(sharp wave ripples, SWR)、 δ 波和丘脑的纺锤波。SWS起源于背外侧皮质和眶额部的电活动交替, 这两个部位都是对睡眠很重要的结构。有学者提出慢波可分为两种: I型慢波的特点是分布广泛、波幅大且陡峭, 主要出现于睡眠早期; II型慢波的特点是波幅相对小且分布局限, 出现时间较晚。目前, 两种慢波的生理意义尚不明确^[3]。

二、SWS过程中的生理作用

1. 贮存能量: 三磷酸腺苷(ATP)是人体内重要的功能物质。SWS在再摄取ATP的过程中发挥积极作用。动物研究证明, 大鼠在进入睡眠的最初阶段, δ 活动活跃的脑区ATP含量明显增加^[4]。在基底前脑注入腺苷会诱发慢波活动, 也会增加该脑区中ATP的含量。慢波活动的数量受钾通道的调节, 钾通道对能量状态和细胞内ATP的浓度非常敏感^[5], 这表明ATP含量对SWS的产生具有直接作用。

2. 激素的释放和调节: 睡眠过程中, 下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴处于下调状态, 血浆皮质醇、肾上腺素和去甲肾上腺素的浓度降低, 反之, 生长激素、泌乳素和褪黑素明显升高^[6]。给人类或小鼠注射糖皮质激素, 可以促发清醒状态的脑电波, 同时减少REM睡眠和SWS。前半夜, 血浆促甲状腺素也显著升高。SWS期间, 由于交感神经兴奋性减弱, 副交感神经兴奋性增强, 会导致心率和血压发生显著变化。许多研究采用心率变异性评价自主神经兴奋性, 该指标也用于了解不同睡眠时期自主神经的变化^[7]。睡眠障碍性疾病和睡眠剥夺会导致持续的交感神经过度激活, 随之出现心率增快, 血压增高, 继而增加心血管病和代谢性疾病的风险^[8]。因此, 慢性失眠患者在睡眠前和N2期睡眠时会表现为心率增快。

SWS在血糖调解中也发挥作用。选择性剥夺SWS, 但是不改变总的睡眠时间, 会导致胰岛素敏感性显著下降, 但是胰岛素释放并不代偿性增加, 从而会诱发糖耐量下降, 糖尿病发病风险增加^[9]。并且, 胰岛素敏感性下降的幅度与SWS减少的幅度显著相关。

3. 免疫系统调节: 睡眠和免疫系统之间具有相互作用^[10]。对正常睡眠觉醒周期进行研究发

现, 免疫细胞(自然杀伤细胞)和抗炎因子(IL-10)主要在日间生成, 而未分化原始T细胞和前炎性因子(IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、IL-12)主要在夜间的前半程睡眠段产生。注射TNF- α 或者IL-1 β 可以使SWS增加, 这种现象也见于其他的前炎性因子(IL-2、IL-6和IL-18), 反之, 抗炎性细胞因子可以抑制SWS。

4. 清除代谢产物: 有学者认为, 在清醒期, 潜在的神经毒性代谢产物[如 β -淀粉样蛋白(A β)]会在脑脊液中沉积, 而SWS会通过参与清除神经毒性代谢产物而发挥调节中枢神经系统新陈代谢的作用。脑脊液中A β_{42} 含量与SWS时间呈负相关, 而与总睡眠时间和N1、N2以及REM睡眠无相关性^[11]。皮层A β 的含量增加与SWS时间减少有关^[12]。虽然这项发现仅是相关性研究, 并不能直接证明SWS对毒性代谢产物的清除作用。但是, 这提出了很好的研究切入点, 是否SWS真正参与中枢神经系统毒性代谢产物的清除, 以及清除A β 是否有助于延缓痴呆发病。

三、SWS与神经功能

1. SWS对认知功能的影响: 许多研究显示, 睡眠不足, 无论是睡眠剥夺或者慢性睡眠不足, 都会导致认知和行为缺陷^[13]。可是, SWS直接影响认知功能下降(持续注意力、意志力和工作记忆)和恢复的证据还有限^[14]。而且, 有研究显示两个晚上的SWS剥夺(声音刺激)可以导致嗜睡增加及情绪不稳定, 而对持续注意力和其他认知方面基本没有影响^[15]。

采用分夜研究设计发现, 学习以后进入前半夜睡眠(以SWS睡眠为主)和学习以后进入后半夜睡眠(以REM睡眠为主)相比, 前者对词组的回忆能力优于后者。另一项研究结果证实, SWS后可陈述性记忆(如对事实性资料的记忆, 特点是在需要的时候可以将记忆的内容陈述出来)的保留优于清醒状态。但是, REM睡眠可以选择性改善程序性和潜意识学习(如母语的学习)^[16]。因此, 有学者提出SWS促进可陈述性记忆的学习, 而REM促进非陈述性记忆的学习^[17]。程序性记忆的改善与睡眠前1/4的SWS数量和后1/4的REM睡眠有关。综合上述的观点认为, 相关信息可能在NREM期进行重现、分类, 呈递给不同的神经元, 然后在REM期对这些信息进行分子修饰。

2. SWS的调节: 机体需要不断进行调节, 从而维持一个恒定的睡眠。睡眠结构和时长的维持取决于内平衡和昼夜节律。在这个模型里, 内平衡过程(the homeostatic process, Process S)是催眠物质在脑内不断蓄积的过程(具体激素尚不清楚), 然后产生睡眠驱动; 而昼夜节律(Process C)是内源性生物钟

作用的结果。两个过程在一定程度上都受外源性因素(如光照、情绪压力等因素)影响,当然也受基因的影响。与深部体温、血浆褪黑素、皮质醇和REM睡眠不同,SWS不受生物钟的调节和影响^[18],但是可能与Process S有关。清醒时间可能是影响SWS的因素之一,对健康青年人的研究发现,夜晚随着睡眠加深,SWS增多,然后减少。24 h内清醒时间的延长与SWS增加有关。在长时间清醒后(睡眠剥夺>24 h),SWS中的慢波活动显著增多。这种慢波活动增多并非全脑增加,而是更集中于部分脑区^[19],如额叶脑区,以及和清醒时的任务相关的脑区,如本体感觉皮层,表明SWS是对之前清醒时段局部脑区活动的反应。

3. SWS的发生及年龄对其的影响: 婴儿出生时的睡眠几乎都是REM睡眠,出生后逐渐出现NREM睡眠。SWS的数量在青春前期达到顶峰,然后随着年龄的增长而下降^[20]。60岁以后,多数人的SWS减少,而觉醒次数会显著增加。年龄的增加、阻塞性睡眠呼吸暂停、镇静催眠药物的使用可能是影响SWS的相关因素^[21]。慢波活动的减少主要反映为 δ 波波幅的降低,而非慢波活动频率上的减少。因为传统对SWS的判图需要 δ 波的波幅 $>75 \mu V$,且每帧 δ 波的比例 $\geq 20\%$ 。同时,自发K-复合波,无论是波幅还是发生率方面也会减少^[22]。这可能与随着老龄化进展,皮层逐渐萎缩,尤其是前额叶萎缩明显,正常神经元和神经元的突触也发生减少有关。

四、SWS的临床意义

1. SWS与睡眠障碍性疾病: NREM异态睡眠经常发生于睡眠的前1/3,这段时间是SWS的主要时段。睡行症是一种常见的NREM期异态睡眠,主要发生于SWS,其特点是患者在睡眠中行走或出现其他离床的复杂行为,在成人中的发病率 $>4\%$ 。有研究发现,睡行症发生前有 δ 波增加,还有研究发现睡行症发生前慢波出现的密度明显改变^[23]。流行病学研究采用多导睡眠图(polysomnography, PSG)客观评价失眠的发生率,发现睡眠状态好的受试者和失眠患者相比,SWS出现的百分比没有显著性差异。对主诉失眠的患者进行客观评价发现,他们N1期睡眠更多,而SWS较少,并且在夜间他们在各个睡眠分期之间的转换更多。原发性失眠患者和睡眠质量高的受试者相比,SWS减少,同时出现过度觉醒。有报道,抑郁症患者的PSG可以表现为REM潜伏期异常、REM睡眠密度和百分比增加,以及SWS减少^[24]。多数周期性肢体运动发生在NREM期和醒睡转换的时候,患者可以表现为NREM睡眠的不稳定^[25]。在睡眠中,不宁腿综合征相关的周期性肢

体运动主要发生在第一个睡眠周期,多见于SWS,在睡眠的后半程消失。

2. SWS与痴呆: 慢波在神经元突触的可塑性和记忆巩固方面都发挥作用^[26]。越来越多的研究显示,低质量的睡眠与痴呆发生有关。最近关于AD的研究显示, $A\beta$ 的沉积可能损伤神经元之间的链接,从而干扰SWS。动物试验研究发现,过度表达 $A\beta$ 可以导致NREM睡眠缩短,且NREM睡眠片段化^[27]。SWS紊乱会破坏神经毒物的清除,从而加速神经变性进程^[28]。对老年人的研究发现, $A\beta$ 在近中线的前额部皮质沉积,与NREM期慢波活动减少密切相关。而NREM睡眠慢波减少又与夜间记忆强化功能受损和海马-皮层记忆转换受阻有关。因此, $A\beta$ 可能通过睡眠剥夺机制导致老年人出现海马相关的认知功能下降^[12]。

3. SWS与纤维性肌痛: 纤维性肌痛的特点是慢性广泛的疼痛,同时可伴有多种非特异性症状,如疲劳、睡眠后恢复感差、认知功能障碍、抑郁和胃肠道症状等。超过90%的纤维性肌痛患者可有睡眠障碍表现。前瞻性研究发现,睡眠质量不佳与纤维性肌痛症状恶化相关^[29]。纤维性肌痛患者SWS较健康人减少,临床研究也发现,采用声音刺激打断患者的SWS,可以诱发健康人出现类似于纤维性肌痛样的肌痛症状。所以,睡眠尤其是SWS与疼痛的调节有关,其机制可能是SWS减少会导致抑制疼痛的途径受损,从而诱发或加重疼痛。

五、改善SWS的方法

目前改善睡眠的方法,尤其是药物有很多种。评价治疗疗效的方法也很多,包括入睡时间、睡眠持续性、总睡眠时间、睡眠后的恢复感、睡眠效率和日间功能等,但是鲜有将SWS时间和SWS在总睡眠中的比例作为一个衡量睡眠质量的标准。通过加强SWS提高睡眠效率是睡眠研究领域的热点方向之一。噻加宾、米氮平、曲唑酮和加波沙朵可以增加睡眠剥夺患者的SWS^[30-31]。不同抗抑郁药物对SWS的影响不同,5-羟色胺2A/2C受体拮抗剂(如曲唑酮)可以增加SWS,而其他药物,如选择性5-羟色胺再摄取抑制剂(如氟西汀)或者单胺氧化酶抑制剂(如吗氯贝胺)等不影响SWS或者会减少SWS。在进行认知功能测试时发现,噻加宾可以改善患者的执行功能,减少睡眠剥夺对警觉的负面影响。除了药物治疗外,有研究发现经颅磁刺激、经颅电刺激、声音刺激以及催眠等也可以增加SWS^[32]。

综上所述,SWS是睡眠过程中的重要组成部分。SWS与人体多种生理过程相关,SWS受损可以引发多种临床相关疾病。通过改善睡眠结构、增加SWS

是非常前景的提高睡眠质量的有效手段之一,亟待基础及临床工作者在此方面进一步开展深入研究。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 文献检索与整理为周正宏,论文撰写为李群彦、刘伟,审校为于逢春

参 考 文 献

- [1] Ohayon MM, Carskadon MA, Guilleminault C, et al. Meta-analysis of quantitative sleep parameters from childhood to old age in healthy individuals: developing normative sleep values across the human lifespan[J]. *Sleep*, 2004, 27(7): 1255-1273.
- [2] Gaillard JM, Blois R. Spindle density in sleep of normal subjects[J]. *Sleep*, 1981, 4(4): 385-391.
- [3] Bernardi G, Siclari F, Handjaras G, et al. Local and Widespread Slow Waves in Stable NREM Sleep: Evidence for Distinct Regulation Mechanisms[J]. *Front Hum Neurosci*, 2018, 12: 248. DOI: 10.3389/fnhum.2018.00248.
- [4] Dworak M, McCarley RW, Kim T, et al. Sleep and brain energy levels: ATP changes during sleep[J]. *J Neurosci*, 2010, 30(26): 9007-9016. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1423-10.2010.
- [5] Cunningham MO, Pervouchine DD, Racca C, et al. Neuronal metabolism governs cortical network response state[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2006, 103(14): 5597-5601. DOI: 10.1073/pnas.0600604103.
- [6] Reis ES, Lange T, Köhl G, et al. Sleep and circadian rhythm regulate circulating complement factors and immunoregulatory properties of C5a[J]. *Brain Behav Immun*, 2011, 25(7): 1416-1426. DOI: 10.1016/j.bbi.2011.04.011.
- [7] Stein PK, Pu Y. Heart rate variability, sleep and sleep disorders[J]. *Sleep Med Rev*, 2012, 16(1): 47-66. DOI: 10.1016/j.smrv.2011.02.005.
- [8] Sauvet F, Leftheriotis G, Gomez-Merino D, et al. Effect of acute sleep deprivation on vascular function in healthy subjects[J]. *J Appl Physiol* (1985), 2010, 108(1): 68-75. DOI: 10.1152/jappphysiol.00851.2009.
- [9] Van Cauter E, Spiegel K, Tasali E, et al. Metabolic consequences of sleep and sleep loss[J]. *Sleep Med*, 2008, 9 Suppl 1: S23-28. DOI: 10.1016/S1389-9457(08)70013-3.
- [10] Lange T, Dimitrov S, Born J. Effects of sleep and circadian rhythm on the human immune system[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2010, 1193: 48-59. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2009.05300.x.
- [11] Varga AW, Wohleber ME, Giménez S, et al. Reduced Slow-Wave Sleep Is Associated with High Cerebrospinal Fluid A β ₄₂ Levels in Cognitively Normal Elderly[J]. *Sleep*, 2016, 39(11): 2041-2048. DOI: 10.5665/sleep.6240.
- [12] Mander BA, Marks SM, Vogel JW, et al. β -amyloid disrupts human NREM slow waves and related hippocampus-dependent memory consolidation[J]. *Nat Neurosci*, 2015, 18(7): 1051-1057. DOI: 10.1038/nn.4035.
- [13] Killgore WD. Effects of sleep deprivation on cognition[J]. *Prog Brain Res*, 2010, 185: 105-129. DOI: 10.1016/B978-0-444-53702-7.00007-5.
- [14] Rabat A, Gomez-Merino D, Roca-Paixao L, et al. Differential Kinetics in Alteration and Recovery of Cognitive Processes from a Chronic Sleep Restriction in Young Healthy Men[J]. *Front Behav Neurosci*, 2016, 10: 95. DOI: 10.3389/fnbeh.2016.00095.
- [15] Groeger JA, Stanley N, Deacon S, et al. Dissociating effects of global SWS disruption and healthy aging on waking performance and daytime sleepiness[J]. *Sleep*, 2014, 37(6): 1127-1142. DOI: 10.5665/sleep.3776.
- [16] Rasch B, Born J. About sleep's role in memory[J]. *Physiol Rev*, 2013, 93(2): 681-766. DOI: 10.1152/physrev.00032.2012.
- [17] Walker MP, Stickgold R. Overnight alchemy: sleep-dependent memory evolution[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2010, 11(3): 218. DOI: 10.1038/nrn2762-c1.
- [18] Brown RE, Basheer R, McKenna JT, et al. Control of sleep and wakefulness[J]. *Physiol Rev*, 2012, 92(3): 1087-1187. DOI: 10.1152/physrev.00032.2011.
- [19] Huber R, Ghilardi MF, Massimini M, et al. Arm immobilization causes cortical plastic changes and locally decreases sleep slow wave activity[J]. *Nat Neurosci*, 2006, 9(9): 1169-1176. DOI: 10.1038/nn1758.
- [20] 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.
- [21] 徐碧云,蔡庆豪,李艳,等.慢波睡眠缺失原因分析及对策[J]. *脑与神经疾病杂志*, 2017, 25(11): 669-671.
- [22] Colrain IM, Crowley KE, Nicholas CL, et al. Sleep evoked delta frequency responses show a linear decline in amplitude across the adult lifespan[J]. *Neurobiol Aging*, 2010, 31(5): 874-883. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2008.06.003.
- [23] Jaar O, Pilon M, Carrier J, et al. Analysis of slow-wave activity and slow-wave oscillations prior to somnambulism[J]. *Sleep*, 2010, 33(11): 1511-1516.
- [24] Baglioni C, Nanovska S, Regen W, et al. Sleep and mental disorders: A meta-analysis of polysomnographic research[J]. *Psychol Bull*, 2016, 142(9): 969-990. DOI: 10.1037/bul0000053.
- [25] Ferri R, Manconi M, Aricò D, et al. Acute dopamine-agonist treatment in restless legs syndrome: effects on sleep architecture and NREM sleep instability[J]. *Sleep*, 2010, 33(6): 793-800.
- [26] Miyamoto D, Hirai D, Murayama M. The Roles of Cortical Slow Waves in Synaptic Plasticity and Memory Consolidation[J]. *Front Neural Circuits*, 2017, 11: 92. DOI: 10.3389/fncir.2017.00092.
- [27] Roh JH, Huang Y, Bero AW, et al. Disruption of the sleep-wake cycle and diurnal fluctuation of β -amyloid in mice with Alzheimer's disease pathology[J]. *Sci Transl Med*, 2012, 4(150): 150ra122. DOI: 10.1126/scitranslmed.3004291.
- [28] Xie L, Kang H, Xu Q, et al. Sleep drives metabolite clearance from the adult brain[J]. *Science*, 2013, 342(6156): 373-377. DOI: 10.1126/science.1241224.
- [29] Choy EH. The role of sleep in pain and fibromyalgia[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2015, 11(9): 513-520.
- [30] Mathias S, Wetter TC, Steiger A, et al. The GABA uptake inhibitor tiagabine promotes slow wave sleep in normal elderly subjects[J]. *Neurobiol Aging*, 2001, 22(2): 247-253.
- [31] Walsh JK, Randazzo AC, Stone K, et al. Tiagabine is associated with sustained attention during sleep restriction: evidence for the value of slow-wave sleep enhancement?[J]. *Sleep*, 2006, 29(4): 433-443.
- [32] Simor P, Steinbach E, Nagy T, et al. Lateralized rhythmic acoustic stimulation during daytime NREM sleep enhances slow waves[J]. *Sleep*, 2018, 41(12). DOI: 10.1093/sleep/zsy176.

(收稿日期: 2018-09-29)

(本文编辑: 赵金鑫)