

· 精神分裂症专题 ·

精神分裂症认知功能与睡眠纺锤波相关性的研究进展

宋彩彩 贾海玲 张丽丽 张云淑 栗克清

071000 保定, 河北大学第六临床医学院(宋彩彩); 071000 保定, 河北省精神卫生中心

河北大学第六临床医学院(贾海玲、张丽丽、张云淑、栗克清)

通信作者: 栗克清, Email: like2125@sina.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2025.02.005

【摘要】 精神分裂症是一种常见的重性精神病, 不同程度的认知功能损害存在于大部分精神分裂症患者中, 但认知功能损害背后的生理和行为功能以及改善和提高认知表现的潜在机制尚不清楚。近年来的研究发现, 睡眠纺锤波的异常可能与认知功能受损密切相关, 即缺失的纺锤波可能通过改变记忆巩固能力、推理能力、执行能力等途径导致精神分裂症患者的认知功能损害。因此, 阐明纺锤波与认知功能之间的相关性可为精神分裂症认知功能损害的临床诊疗提供新的思路。

【关键词】 精神分裂症; 认知功能; 睡眠纺锤波; 综述

基金项目: 2024年政府优秀人才项目(ZF2024190)

Advances in the correlation between cognitive function and sleep spindles in schizophrenia Song Caicai,

Jia Hailing, Zhang Lili, Zhang Yunshu, Li Keqing

The Sixth Clinical Medical School, Hebei University, Baoding 071000, China (Song CC); Hebei Provincial Mental Health Center, The Sixth Clinical Medical College of Hebei University, Baoding 071000, China (Jia HL, Zhang LL, Zhang YS, Li KQ)

Corresponding author: Li Keqing, Email: like2125@sina.com

【Abstract】 Schizophrenia is a common severe mental disorder, and varying degrees of cognitive impairment are present in the majority of people with schizophrenia. However, the physiological and behavioral functions underlying cognitive impairment and the mechanisms for improving and enhancing cognitive performance are unknown. Recent studies have indicated that abnormalities in sleep spindles may be closely related to cognitive impairment. Deficient spindles may lead to cognitive impairment in patients with schizophrenia by altering memory consolidation, reasoning, and executive abilities. Elucidating the correlation between spindles and cognitive function may provide new ideas for the clinical diagnosis and treatment of cognitive impairment in schizophrenia.

【Key words】 Schizophrenia; Cognition function; Sleep spindles; Review

Fund program: 2024 Government Talent Excellence Project (ZF2024190)

精神分裂症是一组病因未明的重性精神障碍, 其临床症状涉及感觉、知觉、思维、情感、行为等多个方面, 具有病程迁延、慢性衰退等特点, 全球患病率约为1.0%, 其不仅会降低患者自身的生命质量, 还会给家庭造成沉重的经济负担^[1]。认知功能障碍被认为是精神分裂症除阳性、阴性症状以外的独立核心症状之一, 与其不良的功能结果密切相关^[2]。不同患者的认知功能受损程度从相对完整到中度受损再到重度缺陷表现各不相同, 个体之间存在显著差异^[3], 解释这种异质性仍是目前面临的挑战。精神分裂症的治疗药物, 尤其是第二代抗精神病药物, 对大多数患者的阳性症状有效, 但对认知功能的改

善并不显著^[4], 可能是因为缺乏对精神分裂症认知功能损害生物学机制的认识。随着相关领域研究的深入, 研究人员发现纺锤波的异常与精神分裂症患者常见的临床症状和认知功能损害密切相关^[5]。

通过对PubMed、Web of Science、Google Scholar、中国知网等综合性医学和科研数据库进行文献检索, 以“精神分裂症(schizophrenia)”“认知功能(cognitive function)”“睡眠纺锤波(sleep spindles)”为核心关键词, 结合布尔逻辑运算符(如AND、OR)进行组合检索。此外, 还考虑了“认知评估(cognitive assessment)”“神经生理学(neurophysiology)”“睡眠障碍(sleep disorder)”等相关词汇。设定文献发表时

间范围为最近10年,筛选出与精神分裂症认知功能及睡眠纺锤波研究相关的文献。结合现有文献,本文就精神分裂症的认知功能损害及其与睡眠纺锤波的相关性进行综述,以期为将来的研究及临床诊疗提供依据。

一、精神分裂症的认知功能损害

1. 精神分裂症与认知功能的关系: 精神分裂症是一种遗传和环境风险因素相互作用的严重精神障碍,通常发生在青春期晚期或成年早期^[6]。几乎所有的精神分裂症患者都表现出认知功能的下降,更有研究指出认知功能受损是精神分裂症超高危人群的特征性标志^[7]。黄冰洁等^[8]的横断面研究认为认知功能的下降早在首次发病前或疾病初期就已存在,而这种损害并非药物所致。另一项纵向研究指出,精神分裂症患者首次发作后的最初几年,其认知功能受损程度基本不会有明显改变,2年内只有10%的患者的认知功能表现出明显的下降或改善,而90%的患者认知功能可以保持基本稳定^[9]。以上研究表明精神分裂症患者的认知功能损害很大程度可能是确定的,不会随着疾病的发展有明显改变。

2. 精神分裂症认知功能的异质性: 大部分精神分裂症患者存在不同程度的认知功能损害^[10]。胡森文等^[11]研究认为精神分裂症认知功能障碍本身就存在一般性和异质性的特征。Carruthers等^[12]研究发现,在精神分裂症患者中,有25%的人群表现出相对完整的认知功能水平,在发病前并未出现明显的认知功能损伤;有44%的人群表现出认知功能的全面损害,且部分严重认知障碍患者在发病前似乎曾经有过接近正常的认知功能。尽管对精神分裂症病理生理的理解取得了一定进展^[13],但阐明认知功能和功能结果之间的关系由于受到精神病学固有的认知异质性的阻碍^[14],解释这种异质性仍然是该领域目前面临的挑战。为了更进一步阐明精神分裂症认知功能的异质性,人们使用聚类分析、潜变量模型分析等统计学方法对认知亚型进行了尝试^[15]。越来越多的证据表明,尽管研究时所纳入的方法存在差异,但在这种异质的认知损害中存在着可识别的亚型^[16]。相关研究通过对精神分裂症患者的认知功能进行聚类分析后发现了认知严重程度连续性的一致证据,并将认知功能障碍分为了2个亚型,分别为认知相对完整型、存在广泛认知障碍型,同时认为抑制功能可能是识别首发精神分裂症不同认知亚型的核心标志^[17-19]。但Lim等^[14]在研究中采用潜在剖面分析将精神分裂症的认知功能障碍分为了3个亚型,分别为全面缺陷型、中度缺陷

型、轻度缺陷型。Rangel等^[20]采用潜在剖面分析将精神分裂症的认知功能障碍分为4个亚型,分别为全面认知缺陷型、记忆和执行功能缺陷型、记忆和情绪识别缺陷型、无认知缺陷型,其还发现认知功能较差的亚型与社会功能恶化相关,而认知功能水平相对较好的亚型因其具有更好的情感反应,故自杀企图和抑郁发作的频率较高,依从性较低。

3. 精神分裂症认知功能的神经生物学研究现状: 随着神经科学、遗传学、药理学以及影像学等的快速发展,精神分裂症认知功能神经生物学标志物的研究也取得了显著进展,如易感基因*ZNF804A*通路的单核苷酸多态性与精神分裂症智商、记忆和社会认知相关;一些拷贝数变异如断点1和2之间染色体*15q11.2*的缺失会减少部分认知特征,导致阅读障碍和计算障碍^[21]。尽管关于精神分裂症认知功能的研究越来越多,但精神分裂症患者的认知功能改善并不显著,可能是因为精神分裂症认知功能损害的生物学机制尚不明确。近年来,越来越多的学者开始研究认知功能与睡眠纺锤波之间的关系。Hoedlmoser等^[22]发现睡眠纺锤波的活动随着语言和程序学习而增强,并与全面智力和流体智力有关。Fogel等^[23]发现,纺锤波与依赖睡眠的程序性记忆和陈述性记忆巩固有关。Thankachan等^[24]则发现在精神分裂症患者中存在睡眠纺锤波的异常,而睡眠纺锤波的异常可能代表了导致不同认知症状精神分裂症的内表型。因此,阐明纺锤波与精神分裂症认知功能的相关性对临床寻找精神分裂症患者认知功能障碍的生物学标志物具有重要意义,其有助于更进一步了解和认识精神分裂症,同时也为改善精神分裂症认知功能障碍的诊疗及预后提供新的思路。

二、睡眠纺锤波在精神分裂症患者中的改变

1. 睡眠纺锤波概述: 睡眠纺锤波是个体在睡眠时产生的一种特征性脑电波形^[25],为N2期睡眠的一个标志性特征,出现在低幅脑电波背景下,其振幅先增加后减小,呈纺锤形,每次发作持续时间 ≥ 0.5 s,是一种频率为11~16 Hz的瞬态脑电事件^[26]。睡眠纺锤波主要产生于丘脑网状核,通过丘脑皮层投射到大脑皮层,增加谷氨酸受体的表达,使新皮层成为长期增强的合适环境^[6]。越来越多的证据支持睡眠纺锤波在增强记忆巩固方面起着核心作用,且不同的纺锤波群[慢纺锤波(< 13 Hz)和快纺锤波(> 13 Hz)]具有不同的认知作用^[27]。Peyrache和Seibt^[28]认为纺锤波通过增加树突活性、升高细胞内钙水平等方式提高神经元的可塑性,从而巩固学习记忆。这可能是解释睡眠依赖性记忆巩固的一种机

制,但具体的神经生物学机制仍需进一步阐明。脑电图、脑磁图等研究表明,学习任务会引起睡眠纺锤波活动的变化,这些变化与睡眠依赖的记忆强化相关^[29]。Nebes等^[30]认为纺锤波会提高睡眠质量,从而导致更好的认知功能;Fang等^[31]认为纺锤波与推理能力相关;Au和Harvey^[32]认为睡眠纺锤波通过海马体波纹和慢振荡的协调促进记忆的巩固;更有研究表明记忆巩固可能依赖于睡眠纺锤波与慢波的精确时间协调,即纺锤波密度和慢波/纺锤波协调性,以相/振幅耦合评估可以更好地预测记忆巩固^[5]。除记忆巩固外,睡眠纺锤波与一般认知能力相关,如智商或学习、注意力、工作记忆和言语流畅性的神经心理学评估等^[33]。

2. 精神分裂症患者睡眠纺锤波的改变:为了更进一步阐明精神分裂症的神经生物学,越来越多的研究集中于精神分裂症患者相对于对照组睡眠期间的自发大脑活动。(1)精神分裂症患者睡眠纺锤波的缺失:Gerstenberg等^[34]发现,与抑郁组和健康对照组相比,精神分裂症患者的睡眠纺锤波密度明显降低,且纺锤波的缺失并不是由于疾病慢性化或药物不良反应导致。Mayeli等^[35]通过研究未经抗精神病药物治疗的、早期病程的精神分裂症患者及目前尚未确诊精神分裂症、但发病风险极高的超高危人群发现,其脑电活动均表现出了纺锤波参数的减少。Yazihan和Yetkiin^[36]发现,精神分裂症患者及其非精神病一级亲属中均可能存在睡眠纺锤波的缺陷。此外,多项脑电图研究表明,在许多慢性精神分裂症患者中均存在睡眠纺锤波参数(包括振幅、持续时间和密度)的缺陷,主要局限于额顶叶和前额叶区域,其中纺锤波密度下降是最常见的损伤^[5]。(2)精神分裂症睡眠纺锤波缺失的可能机制:有研究发现2种精神分裂症相关基因*CACNA1*和*mGluR5*的功能失活与睡眠纺锤波活动减少有关^[32]。一项MRI研究的Meta分析显示,首发精神分裂症和慢性精神分裂症患者的丘脑较健康对照组小^[37];一项磁共振高密度脑电图研究进一步表明,精神分裂症患者的丘脑较小与睡眠纺锤波活动减少有关^[38],其还发现丘脑与前额叶皮层的连通性降低,而与感觉运动皮层的连通性增加^[32];Baran等^[39]研究则进一步证实,丘脑和感觉运动皮层之间连接的增加与纺锤波活动的减少有关。更有尸检结果显示,精神分裂症患者的丘脑网状核存在异常,包括烟碱受体结合减少、兴奋性氨基酸转运蛋白表达增加、表达小白蛋白的神经元和会阴神经网络减少。上述原因使得丘脑网状核介导的对精神分裂症丘脑皮层神经元的抑制作用受

损,从而导致了纺锤波活动的减少^[40]。(3)精神分裂症精神病性症状与睡眠纺锤波的关系:精神分裂症阳性症状/阴性症状与睡眠纺锤波的关系仍需进一步明确。Kaskie和Tononi^[41]认为睡眠纺锤波与阳性症状无明显相关性;但Ferrarelli和Tononi^[42]发现,睡眠纺锤波的缺失与更严重的精神症状有关;Manoach等^[43]则进一步发现睡眠纺锤波的缺失与精神分裂症的阳性症状呈正相关。此外,单光子发射计算机断层扫描研究显示,阳性和阴性症状与包括丘脑在内的各种结构的特定异常脑灌注模式有关,表明精神分裂症的阳性症状和阴性症状可能都与丘脑有关^[32]。鉴于睡眠纺锤波活动和精神分裂症阳性/阴性症状都与丘脑有关,精神分裂症和睡眠纺锤波之间很可能存在关联,但两者的关系仍需未来进一步探究。(4)抗精神病药物对睡眠纺锤波的影响:使用抗精神病药物对睡眠纺锤波的影响也逐渐成为近年来人们的关注重点。有研究认为精神分裂症患者睡眠纺锤波的缺乏可能与服用药物有关,但也有研究认为纺锤波的缺失是精神分裂症患者的特异性指标。Lindberg等^[44]在健康受试者中发现,服用单剂量奥氮平后的健康受试者睡眠脑电图功率无差异;而Giménez等^[45]发现,服用单剂量的氟哌啶醇或者利培酮对睡眠脑电图无影响,而奥氮平在第2次和第4次的睡眠期间会导致睡眠脑电图的高频(> 10 Hz)功率下降。另一项调查奥氮平对精神分裂症患者睡眠脑电图长期影响的研究报告显示,精神分裂症患者在治疗4周后,其纺锤波功率无显著性差异^[46]。一项关于服用抗精神病药物在其他精神疾病(除外精神分裂症)患者的睡眠研究报告显示,服用抗精神病药物控制症状后,患者的纺锤波活动并没有减少^[47]。因此,精神分裂症患者睡眠纺锤体活动的减少可能反映了潜在的丘脑皮质回路功能失调,睡眠纺锤波的缺失很可能是精神分裂症特有的生物学特征,并非抗精神病药物的不良反应,这反映了精神分裂症的遗传易感性,并很可能导致认知缺陷。

三、精神分裂症患者认知功能与睡眠纺锤波的相关性

精神分裂症患者存在多种认知功能受损,这可能与睡眠纺锤波缺失有关,但两者之间的关系目前仍不明确。Yazihan和Yetkiin^[36]对21例初次用药的首发精神分裂症患者进行研究,发现患者组的纺锤波密度较健康组明显降低,但整体认知功能(注意力和处理速度除外)的损害在精神分裂症早期病程中就已存在,且认知功能和纺锤波参数呈非线性差异,睡眠纺锤波密度和认知功能未显示出任何关联。

Ferrarelli 和 Tononi^[42] 研究发现, 认知功能与睡眠纺锤波活动呈正相关。Au 和 Harvey^[32] 认为, 认知加工速度和注意力可能与睡眠纺锤波活动呈正相关, 但言语记忆、程序记忆以及智力与睡眠纺锤波活动之间的关系并不确定; 同时, 其还发现注意力和认知处理速度可能与年轻精神分裂症患者的睡眠纺锤波活动呈正相关。而这种关联在老年精神分裂症患者消失, 这可能是因为睡眠纺锤波随着年龄的增长而消失^[48]。此外, 一项与睡眠相关的研究表明, 精神分裂症患者前额叶纺锤波密度降低与工作记忆表现较差有关^[24], 纺锤波振幅的降低与较差的认知得分有关, 包括较低的语言智商^[43]。在慢性精神分裂症患者中, 纺锤波密度降低与记忆巩固受损有关, 包括程序性和陈述性记忆^[49-50]。Schilling 等^[51] 研究了睡眠纺锤波与精神分裂症全基因组多基因评分的关系后认为, 纺锤波密度可能代表了一个容易获得的良好认知结果的标志, 或可在临床样本中进一步研究, 寻找认知治疗的新靶点。

一项关于手指敲击运动序列任务(motor sequence task, MST)的早期研究表明, 健康个体经历一个晚上的睡眠后 MST 性能会得到显著改善, 而精神分裂症患者尽管在训练期间的学习率和学习量正常, 但经历一个晚上的睡眠后 MST 性能并没有得到显著的改善, 并发现这一现象与睡眠纺锤波减少有关^[52], 这与一项与 MST 相关的研究结论^[53]一致。这些发现提示, 参与学习的大脑网络中的睡眠纺锤波活动可能介导白天获得的记忆痕迹的再激活、转化和加强。Baran 等^[49]、Göder 等^[54] 将精神分裂症患者依赖睡眠的程序性记忆巩固缺陷扩展到陈述性记忆, 并通过图片识别和单词回忆任务进行了测试, 结果显示, 经历一晚睡眠后, 健康群体的图片识别准确性明显提高, 但精神分裂症群体并未得到显著改善, 尽管两类人群的睡眠结构相似, 但精神分裂症群体的纺锤波密度明显降低, 进一步表明睡眠相关的识别准确性变化与纺锤波密度相关。同样, 在单词回忆任务中, 一晚上的睡眠可以让健康群体保持记忆, 但不能让精神分裂症患者保持记忆。一些研究试图通过增加纺锤波改善精神分裂症患者的认知功能。然而最近的研究发现, 使用右佐匹克隆虽然会增加精神分裂症患者的睡眠纺锤波, 但其睡眠依赖性的记忆巩固并未得到明显改善, 这可能是由于增加的纺锤波未能与其他非快速眼动睡眠期的振荡相协调^[55]。最近的一项双盲随机对照试验表明, 与安慰剂相比, 唑吡坦可增强健康个体的言语记忆, 这种增强不仅与主轴密度有关, 还与主轴-慢振荡耦合有关^[56]。

说明要改善精神分裂症患者的认知功能, 不仅需要增加纺锤波, 同时还需要保持缓慢振荡和海马尖波及其与纺锤波的时间协调性。

总之, 越来越多的文献显示纺锤波与程序性和陈述性记忆以及包括智商在内的一系列认知指标之间存在着强有力的相关性, 这将进一步支持纺锤波缺陷在精神分裂症认知功能受损因果作用中的假说^[6]。

四、精神分裂症认知功能与睡眠纺锤波的研究意义及展望

精神分裂症的认知功能在多个领域存在不同程度的损害, 尽管现有研究识别出了不同的认知亚型, 但目前尚无统一标准对精神分裂症认知功能障碍进行亚型分组。因此, 进一步探究精神分裂症认知功能损害可能存在的不同亚型, 并尽可能地阐明精神分裂症认知亚型与睡眠纺锤波的相关性将会对改善精神分裂症患者的预后有重要意义。

睡眠纺锤波和精神分裂症具有共同的遗传因素, 睡眠纺锤波的缺失很可能是精神分裂症的一种内表型, 也是精神分裂症特有的生物学特征。睡眠纺锤波活动可能与注意力和认知处理速度等认知功能呈正相关, 但与精神分裂症阳性症状和阴性症状的关系尚无定论。此外, 纺锤波密度似乎是与认知功能最一致的参数, 可能代表了一个容易获得的良好认知结果的标志。

然而, 纺锤波主轴数、密度、持续时间、振幅、频率、综合主轴活动和 σ 功率等各种主轴参数被用于不同的临床研究中, 大多数只研究了部分参数(如纺锤体密度和形态), 无法得出关于其他较少描述的主轴参数(如综合主轴活动和 σ 功率)。因此, 哪种纺锤波参数与精神分裂症认知功能、阳性/阴性症状之间的关系最为一致仍是未来研究的重点。此外, 目前尚不清楚纺锤波活动是否随病程和症状严重程度而改变, 因此对精神分裂症患者进行纵向研究很有必要。未来可以通过药物作用或者物理刺激增加睡眠纺锤波及其他非快速眼动睡眠期的基本波幅, 从而改善患者认知功能, 但需注意保持几种波幅的时间协调性, 或可为精神分裂症认知功能受损的治疗开辟新的方向。

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、资料收集与论文撰写为宋彩彩, 论文修改为贾海玲、张丽丽, 论文审校为张云淑、栗克清

参 考 文 献

- [1] Jauhar S, Johnstone M, McKenna PJ. Schizophrenia[J]. Lancet, 2022, 399(10323): 473-486. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)01730-X.

- [2] Watson AJ, Harrison L, Preti A, et al. Cognitive trajectories following onset of psychosis: a meta-analysis[J]. *Br J Psychiatry*, 2022, 221(6): 714-721. DOI: 10.1192/bjp.2022.131.
- [3] McCutcheon RA, Keefe R, McGuire PK. Cognitive impairment in schizophrenia: aetiology, pathophysiology, and treatment[J]. *Mol Psychiatry*, 2023, 28(5): 1902-1918. DOI: 10.1038/s41380-023-01949-9.
- [4] McCutcheon RA, Reis Marques T, Howes OD. Schizophrenia-an overview[J]. *JAMA Psychiatry*, 2020, 77(2): 201-210. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2019.3360.
- [5] Ferrarelli F. Sleep abnormalities in schizophrenia: state of the art and next steps[J]. *Am J Psychiatry*, 2021, 178(10): 903-913. DOI: 10.1176/appi.ajp.2020.20070968.
- [6] Manoach DS, Stickgold R. Abnormal sleep spindles, memory consolidation, and schizophrenia[J]. *Annu Rev Clin Psychol*, 2019, 15: 451-479. DOI: 10.1146/annurev-clinpsy-050718-095754.
- [7] Glenthøj LB, Hjorthøj C, Kristensen TD, et al. The effect of cognitive remediation in individuals at ultra-high risk for psychosis: a systematic review[J]. *NPJ Schizophr*, 2017, 3: 20. DOI: 10.1038/s41537-017-0021-9.
- [8] 黄冰洁, 谢嘉恒, 蒲城城, 等. 早发型与成人型精神分裂症患者的认知功能[J]. *中国心理卫生杂志*, 2019, 33(3): 161-166. DOI: 10.3969/j.issn.1000-6729.2019.03.001.
Huang BJ, Xie JH, Pu CC, et al. Cognitive function in patients with early onset and adult onset schizophrenia[J]. *Chinese Mental Health Journal*, 2019, 33(3): 161-166.
- [9] Sánchez-Torres AM, Moreno-Izco L, Lorente-Omeñaca R, et al. Individual trajectories of cognitive performance in first episode psychosis: a 2-year follow-up study[J]. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 2018, 268(7): 699-711. DOI: 10.1007/s00406-017-0857-z.
- [10] 杨倩倩, 陈鹏, 李冰. 精神分裂症患者脑电图 γ 活动与认知功能的关系[J]. *国际精神病学杂志*, 2024, 51(3): 694-697. DOI: 10.13479/j.cnki.jip.2024.03.022.
Yang QQ, Chen P, Li B. Correlation analysis between electroencephalogram gamma activity and cognitive function in patients with schizophrenia[J]. *International Journal of Psychiatry*, 2024, 51(3): 694-697.
- [11] 胡森文, 朱浩, 魏宇梅, 等. 精神分裂症认知功能障碍的研究进展[J]. *神经疾病与精神卫生*, 2021, 21(2): 128-133. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2021.02.010.
Hu MW, Zhu H, Wei YM, et al. Research advances in cognitive deficits in schizophrenia[J]. *Journal of Neuroscience and Mental Health*, 2021, 21(2): 128-133.
- [12] Carruthers SP, Van Rheenen TE, Gurvich C, et al. Characterising the structure of cognitive heterogeneity in schizophrenia spectrum disorders. A systematic review and narrative synthesis[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2019, 107: 252-278. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2019.09.006.
- [13] Geisler D, Walton E, Naylor M, et al. Brain structure and function correlates of cognitive subtypes in schizophrenia[J]. *Psychiatry Res*, 2015, 234(1): 74-83. DOI: 10.1016/j.psychres.2015.08.008.
- [14] Lim K, Smucny J, Barch DM, et al. Cognitive subtyping in schizophrenia: a latent profile analysis[J]. *Schizophr Bull*, 2021, 47(3): 712-721. DOI: 10.1093/schbul/sbaa157.
- [15] Habtewold TD, Rodijk LH, Liemburg EJ, et al. A systematic review and narrative synthesis of data-driven studies in schizophrenia symptoms and cognitive deficits[J]. *Transl Psychiatry*, 2020, 10(1): 244. DOI: 10.1038/s41398-020-00919-x.
- [16] 黄宇艳. 首发精神分裂症认知亚型的脑结构和功能磁共振研究[D]. 长沙: 中南大学, 2022.
- [17] Goldstein G, Allen DN, Seaton BE. A comparison of clustering solutions for cognitive heterogeneity in schizophrenia[J]. *J Int Neuropsychol Soc*, 1998, 4(4): 353-362. DOI: 10.1017/S1355617798003531.
- [18] Lewandowski KE, Sperry SH, Cohen BM, et al. Cognitive variability in psychotic disorders: a cross-diagnostic cluster analysis[J]. *Psychol Med*, 2014, 44(15): 3239-3248. DOI: 10.1017/S0033291714000774.
- [19] 胡安然, 曾金坤, 何韬, 等. 基于因子分析和聚类分析的首发精神分裂症认知障碍亚型探究[J]. *江苏大学学报(医学版)*, 2020, 30(5): 445-450. DOI: 10.13312/j.issn.1671-7783.y200115.
Hu AR, Zeng JK, He T, et al. Subtype identification of cognitive impairment in first-episode schizophrenia based on factor analysis and cluster analysis[J]. *Journal of Jiangsu University (Medicine Edition)*, 2020, 30(5): 445-450.
- [20] Rangel A, Muñoz C, Ocampo MV, et al. Neurocognitive subtypes of schizophrenia[J]. *Actas Esp Psiquiatr*, 2015, 43(3): 80-90.
- [21] Wu Q, Wang X, Wang Y, et al. Developments in biological mechanisms and treatments for negative symptoms and cognitive dysfunction of schizophrenia[J]. *Neurosci Bull*, 2021, 37(11): 1609-1624. DOI: 10.1007/s12264-021-00740-6.
- [22] Hoedlmoser K, Heib DP, Roell J, et al. Slow sleep spindle activity, declarative memory, and general cognitive abilities in children[J]. *Sleep*, 2014, 37(9): 1501-1512. DOI: 10.5665/sleep.4000.
- [23] Fogel SM, Smith CT. The function of the sleep spindle: a physiological index of intelligence and a mechanism for sleep-dependent memory consolidation[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2011, 35(5): 1154-1165. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2010.12.003.
- [24] Thankachan S, Katsuki F, McKenna JT, et al. Thalamic reticular nucleus parvalbumin neurons regulate sleep spindles and electrophysiological aspects of schizophrenia in mice[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 3607. DOI: 10.1038/s41598-019-40398-9.
- [25] Fernandez L, Lüthi A. Sleep spindles: mechanisms and functions[J]. *Physiol Rev*, 2020, 100(2): 805-868. DOI: 10.1152/physrev.00042.2018.
- [26] Goldschmied JR, Lacourse K, Maislin G, et al. Spindles are highly heritable as identified by different spindle detectors[J]. *Sleep*, 2021, 44(4): zsa230. DOI: 10.1093/sleep/zsaa230.
- [27] Kwon H, Walsh KG, Berja ED, et al. Sleep spindles in the healthy brain from birth through 18 years[J]. *Sleep*, 2023, 46(4): zsad017. DOI: 10.1093/sleep/zsad017.
- [28] Peyrache A, Seibt J. A mechanism for learning with sleep spindles[J]. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 2020, 375(1799): 20190230. DOI: 10.1098/rstb.2019.0230.
- [29] Bang JW, Khalilzadeh O, Hämäläinen M, et al. Location specific sleep spindle activity in the early visual areas and perceptual learning[J]. *Vision Res*, 2014, 99: 162-171. DOI: 10.1016/j.visres.2013.12.014.
- [30] Nebes RD, Buysse DJ, Halligan EM, et al. Self-reported sleep quality predicts poor cognitive performance in healthy older

- adults[J]. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*, 2009, 64(2): 180-187. DOI: 10.1093/geronb/gbn037.
- [31] Fang Z, Sergeeva V, Ray LB, et al. Sleep spindles and intellectual ability: epiphenomenon or directly related?[J]. *J Cogn Neurosci*, 2017, 29(1): 167-182. DOI: 10.1162/jocn_a_01034.
- [32] Au CH, Harvey CJ. Systematic review: the relationship between sleep spindle activity with cognitive functions, positive and negative symptoms in psychosis[J]. *Sleep Med X*, 2020, 2: 100025. DOI: 10.1016/j.sleepx.2020.100025.
- [33] Baran B, Lee EE. Age-related changes in sleep and its implications for cognitive decline in aging persons with schizophrenia: a critical review[J]. *Schizophr Bull*, 2024: sbae059 [pii]. DOI: 10.1093/schbul/sbae059.
- [34] Gerstenberg M, Furrer M, Tesler N, et al. Reduced sleep spindle density in adolescent patients with early-onset schizophrenia compared to major depressive disorder and healthy controls[J]. *Schizophr Res*, 2020, 221: 20-28. DOI: 10.1016/j.schres.2019.11.060.
- [35] Mayeli A, Wilson JD, Donati FL, et al. Sleep spindle alterations relate to working memory deficits in individuals at clinical high-risk for psychosis[J]. *Sleep*, 2022, 45(11): zsac193. DOI: 10.1093/sleep/zsac193.
- [36] Yazihan NT, Yetkin S. Sleep, sleep spindles, and cognitive functions in drug-naive patients with first-episode psychosis[J]. *J Clin Sleep Med*, 2020, 16(12): 2079-2087. DOI: 10.5664/jcsm.8776.
- [37] Woodward ND, Karbasforoushan H, Heckers S. Thalamocortical dysconnectivity in schizophrenia[J]. *Am J Psychiatry*, 2012, 169(10): 1092-1099. DOI: 10.1176/appi.ajp.2012.12010056.
- [38] Buchmann A, Dentico D, Peterson MJ, et al. Reduced mediodorsal thalamic volume and prefrontal cortical spindle activity in schizophrenia[J]. *Neuroimage*, 2014, 102 Pt 2(2): 540-547. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2014.08.017.
- [39] Baran B, Karahanoğlu FI, Mylonas D, et al. Increased thalamocortical connectivity in schizophrenia correlates with sleep spindle deficits: evidence for a common pathophysiology[J]. *Biol Psychiatry. Cogn Neurosci Neuroimaging*, 2019, 4(8): 706-714. DOI: 10.1016/j.bpsc.2019.04.012.
- [40] 李盼盼, 张震, 王中刚. 睡眠纺锤波在精神分裂症患者中的改变及其在记忆巩固中的作用[J]. *国际精神病学杂志*, 2023, 50(1): 19-21. DOI: 10.13479/j.cnki.jip.2023.01.051.
- [41] Kaskie RE, Graziano B, Ferrarelli F. Topographic deficits in sleep spindle density and duration point to frontal thalamocortical dysfunctions in first-episode psychosis[J]. *J Psychiatr Res*, 2019, 113: 39-44. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2019.03.009.
- [42] Ferrarelli F, Tononi G. Reduced sleep spindle activity point to a TRN-MD thalamus-PFC circuit dysfunction in schizophrenia[J]. *Schizophr Res*, 2017, 180: 36-43. DOI: 10.1016/j.schres.2016.05.023.
- [43] Manoach DS, Demanuele C, Wamsley EJ, et al. Sleep spindle deficits in antipsychotic-naïve early course schizophrenia and in non-psychotic first-degree relatives[J]. *Front Hum Neurosci*, 2014, 8: 762. DOI: 10.3389/fnhum.2014.00762.
- [44] Lindberg N, Virkkunen M, Tani P, et al. Effect of a single-dose of olanzapine on sleep in healthy females and males[J]. *Int Clin Psychopharmacol*, 2002, 17(4): 177-184. DOI: 10.1097/00004850-200207000-00004.
- [45] Giménez S, Clos S, Romero S, et al. Effects of olanzapine, risperidone and haloperidol on sleep after a single oral morning dose in healthy volunteers[J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2007, 190(4): 507-516. DOI: 10.1007/s00213-006-0633-7.
- [46] Müller MJ, Rossbach W, Mann K, et al. Subchronic effects of olanzapine on sleep EEG in schizophrenic patients with predominantly negative symptoms[J]. *Pharmacopsychiatry*, 2004, 37(4): 157-162. DOI: 10.1055/s-2004-827170.
- [47] Ferrarelli F, Peterson MJ, Sarasso S, et al. Thalamic dysfunction in schizophrenia suggested by whole-night deficits in slow and fast spindles[J]. *Am J Psychiatry*, 2010, 167(11): 1339-1348. DOI: 10.1176/appi.ajp.2010.09121731.
- [48] Clawson BC, Durkin J, Aton SJ. Form and function of sleep spindles across the lifespan[J]. *Neural Plast*, 2016, 2016: 6936381. DOI: 10.1155/2016/6936381.
- [49] Baran B, Correll D, Vuper TC, et al. Sparing and impaired sleep-dependent memory consolidation in schizophrenia[J]. *Schizophr Res*, 2018, 199: 83-89. DOI: 10.1016/j.schres.2018.04.019.
- [50] Wamsley EJ, Tucker MA, Shinn AK, et al. Reduced sleep spindles and spindle coherence in schizophrenia: mechanisms of impaired memory consolidation[J]. *Biol Psychiatry*, 2012, 71(2): 154-161. DOI: 10.1016/j.biopsych.2011.08.008.
- [51] Schilling C, Zillich L, Schredl M, et al. Association of polygenic risk for schizophrenia with fast sleep spindle density depends on pro-cognitive variants[J]. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 2022, 272(7): 1193-1203. DOI: 10.1007/s00406-022-01435-3.
- [52] Manoach DS, Cain MS, Vangel MG, et al. A failure of sleep-dependent procedural learning in chronic, medicated schizophrenia[J]. *Biol Psychiatry*, 2004, 56(12): 951-956. DOI: 10.1016/j.biopsych.2004.09.012.
- [53] Genzel L, Dresler M, Cornu M, et al. Medial prefrontal-hippocampal connectivity and motor memory consolidation in depression and schizophrenia[J]. *Biol Psychiatry*, 2015, 77(2): 177-186. DOI: 10.1016/j.biopsych.2014.06.004.
- [54] Göder R, Graf A, Ballhausen F, et al. Impairment of sleep-related memory consolidation in schizophrenia: relevance of sleep spindles[J]. *Sleep Med*, 2015, 16(5): 564-569. DOI: 10.1016/j.sleep.2014.12.022.
- [55] Mylonas D, Baran B, Demanuele C, et al. The effects of eszopiclone on sleep spindles and memory consolidation in schizophrenia: a randomized clinical trial[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2020, 45(13): 2189-2197. DOI: 10.1038/s41386-020-00833-2.
- [56] Zhang J, Yetton B, Whitehurst LN, et al. The effect of zolpidem on memory consolidation over a night of sleep[J]. *Sleep*, 2020, 43(11): zsaa084. DOI: 10.1093/sleep/zsaa084.

(收稿日期: 2024-07-29)

(本文编辑: 王影)