阿尔茨海默病及遗忘型轻度认知功能障碍睡眠脑电图定量分析

刘玲凤[1]，张　坤[1]，姜　楠[2]，王玉玲[3]，张美云[3]
[1]解放军中部战区空军医院门诊部，山西大同　037006；[2]天津大学机械工程学院，天津　300354；[3]天津市人民医院神经内科，天津　300121

摘要：背景　阿尔茨海默病是一种以记忆功能损害为主要特征的高发病率老年退行性疾病，在痴呆早期阶段识别并加以干预可以显著延缓疾病进展。**目的**　探究睡眠脑电图睡眠振荡特征与认知的关系及其作为评估认知障碍电生理标志物的可能性。**方法**　采用子波变换、多尺度功率谱、相位平均分析方法，对2021年5月—2023年1月来自天津市人民医院神经内科门诊、住院部不同认知水平的正常对照(normal control，NC)受试者、遗忘型轻度认知功能障碍(amnestic mild cognitive impairment，aMCI)患者、阿尔茨海默病(Alzheimer dementia，AD)患者睡眠脑电信号进行对比，分析睡眠纺锤波微观信号在不同认知水平的特征。**结果**　纳入AD患者9例，平均年龄(70.11±6.17)岁；aMCI患者13例，平均年龄(67.23±5.18)岁；NC组受试者15例，平均年龄(67.87±7.76)岁。在NC、aMCI、AD三组受试者中，随着认知功能减退，睡眠纺锤波密度降低(F=13.209，P<0.001)、睡眠纺锤波持续时间缩短(F=44.763，P<0.01)、睡眠纺锤波相对功率降低(F=7.897，P<0.01)、睡眠纺锤波波幅降低(H=12.556，P<0.01)，而睡眠纺锤波波长与认知障碍程度无显著相关性(P>0.05)。**结论**　认知功能减退与睡眠纺锤波密度、相对功率、波幅减低和持续时间缩短呈正相关，与睡眠纺锤波波长无相关性。密度和持续时间特征改变在aMCI疾病阶段已出现。

关键词：阿尔茨海默病；认知功能障碍；睡眠脑电图；睡眠纺锤波
中图分类号：R741　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**2095-5227(2025)07-0716-07
DOI：10.12435/j.issn.2095-5227.24122301
引用本文：刘玲凤，张坤，姜楠，等.阿尔茨海默病及遗忘型轻度认知功能障碍睡眠脑电图定量分析［J］.解放军医学院学报，2025，46（7）：716-722.

Quantitative analysis of sleep electroencephalogram in Alzheimer's disease and it's relationship with amnestic mild cognitive impairment

LIU Lingfeng[1], ZHANG Kun[1], JIANG Nan[2], WANG Yuling[3], ZHANG Meiyun[3]
[1]Air Force Hospital of PLA Central Theater Command, Datong 037006, Shanxi Province, China; [2]School of Mechanical Engineering, Tianjin University, Tianjin 300354, China; [3]Department of Neurology, Tianjin People's Hospital, Tianjin 300121, China
Corresponding author: ZHANG Meiyun. Email: zmy22202@ aliyun.com

Abstract: Background　Alzheimer's disease is a degenerative disease with high incidence in the elderly, mainly characterized by impairment of memory function. Identifying and intervening in the early stage of dementia can significantly delay the progression of the disease. **Objective**　To investigate the relationship between sleep oscillation characteristics on sleep electroencephalogram (sEEG) and cognition, and discuss its potential as an electrophysiological marker for assessing cognitive impairment. **Methods** Wavelet transform, multiscale power spectral analysis, and phase-averaging techniques were employed to comparatively analyze sEEG signals collected from May 2021 to January 2023. Data were obtained from normal controls (NC), amnestic mild cognitive impairment (aMCI) patients, and Alzheimer's disease (AD) patients with varying cognitive levels at the Department of Neurology, Tianjin People's Hospital (including both outpatient and inpatient populations). Sleep spindle microstructural features were systematically investigated across different cognitive states through these multimodal analytical approaches. **Results**　Totally 9 AD patients (mean age 70.11±6.17 years), 13 aMCI patients (67.23±5.18 years), and 15 NC subjects (67.87±7.76 years) were enrolled. In the NC, aMCI, and AD groups, with the decline of cognitive function, the sleep spindle density (F=12.92, P<0.001), the sleep spindle duration (F=45.62, P<0.001), the sleep spindle relative power (F=7.897, P<0.01), and the sleep spindle amplitude all decreased (H=12.556, P<0.01), but there was no significant correlation between sleep spindle wavelength and the degree of cognitive impairment (P>0.05). **Conclusion**　Cognitive decline is associated with reduced sleep spindle density, relative power, amplitude, and duration, but it is not positively correlated with sleep spindle wavelength. Changes in density and duration characteristics have been significantly observed in the disease stage of aMCI, providing clues for the early diagnosis of aMCI.

Keywords: Alzheimer disease; amnestic mild cognitive impairment; sleep electroencephalogram; sleep spindle

收稿日期：2024-12-23
第一作者：刘玲凤，硕士，医师。Email: liu130966@163.com
通信作者：张美云，博士，主任医师。Email: zmy22202@ aliyun.com

Cited as: Liu LF, Zhang K, Jiang N, et al. Quantitative analysis of sleep electroencephalogram in Alzheimer's disease and it's relationship with amnestic mild cognitive impairment[J]. Acad J Chin PLA Med Sch, 2025, 46(7): 716-722.

随着全球人口老龄化加剧，阿尔茨海默病(Alzheimer disease，AD)发病率不断升高，目前已成为人类社会的巨大负担[1-2]。AD是一种以记忆功能损害为主的神经功能退行性疾病[2]。早期的诊断和干预是控制其进展的关键。轻度认知功能障碍(mild cognitive impairment，MCI)是认知功能正常老化和痴呆之间的过渡阶段，MCI中的遗忘型轻度认知功能障碍(amnestic mild cognitive impairment，aMCI)被认为是AD的前驱状态[3]，aMCI的高痴呆转换率提示其可作为AD早期筛查的重要时段。目前痴呆的早期筛查手段有限，神经心理学量表测评是临床常用的痴呆评估方法，敏感可靠、操作性强[4]，但耗时、易受主观影响，且随着人类受教育程度不断提高，认知储备相应增强，aMCI患者的早期症状可能被伪装和隐藏[5]。脑脊液或正电子发射断层扫描成像(positron emission tomography，PET)检测AD病理沉积物Aβ和Tau蛋白是MCI早期诊断的有效方法[6-7]；但脑脊液采集有创、PET昂贵，阻碍其广泛应用。神经影像技术可使MCI和正常人的分类准确率达到78%[8-9]。但单纯生物影像学检查可能无法解释疾病的病理生理机制。因此，探索非侵入性、低成本且客观的电生理标志物迫在眉睫。

睡眠脑电图(sleep electroencephalogram，sEEG)作为反映脑功能状态的窗口，其微观结构特征与认知功能密切相关。非快速眼动睡眠期的睡眠纺锤波(sleep spindles，SSs)在记忆巩固中发挥重要作用[10]。SSs是由丘脑网状核产生的频率在12～16 Hz、持续时间0.5～2 s的爆发性梭形串活动，参与睡眠保护和记忆巩固过程[11]。随着年龄的增长，学习能力逐渐下降，SSs活动逐渐减弱[10]。正常衰老的老年人与青年人相比，学习能力下降程度与SSs参数降低程度一致[12]。AD源性痴呆患者SSs特征进一步恶化，可能与丘脑损伤和海马体与新皮质之间记忆巩固通路的中断有关[13]。这种微结构关联的进一步破坏，也预示着MCI和AD病情的持续恶化。既往对SSs参数的研究多依赖机器自动识别，存在计数标准不统一、误差率高等问题，且缺乏对SSs多维度特征的系统评估。本研究采用人工计数结合定量分析方法，全面评估AD、aMCI患者与正常老年人SSs的密度、持续时间、功率、波幅及波长特征，旨在揭示认知功能减退与SSs多参数变化的关联，为AD和aMCI的早期筛查提供新思路，并为探索睡眠干预改善认知的机制奠定理论基础。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取天津市人民医院神经内科门诊和(或)住院部(2021年5月—2023年1月)就诊的AD患者、aMCI患者以及同期天津市人民医院招募的年龄、性别和受教育程度匹配受试者。

AD组患者纳入标准：(1)符合2011年美国国家老年-阿尔茨海默病协会诊断标准[14]；(2)记忆、语言、视空间、执行、人格行为变化等领域中两个或两个以上认知领域的损伤；(3)非躯体结构障碍引起的日常生活活动能力受损[日常生活能力量表(activity of daily living scale，ADL)评分＞22分]，严重影响社会功能，临床痴呆评定量表(clinical dementia rating，CDR)评分为1～2分；(4)年龄在50岁以上，能按照指示配合完成相关量表评定。

aMCI组患者纳入标准：(1)符合2004年Peterson等制定的aMCI诊断标准[15]；(2)存在主观记忆力减退病史至少3个月，并被客观临床评定量表证实的记忆力减退低于同年龄段、同教育程度人群的1.5倍标准差水平；(3)日常生活活动能力不受损(ADL≤22分)，CDR评分为0.5分，未达到痴呆的诊断标准；(4)年龄在50岁以上，能按照指示配合完成相关量表评定。

AD、aMCI患者排除标准：(1)其他原因引起痴呆的疾病(如额颞叶痴呆、路易体痴呆、血管性痴呆、癫痫等)；(2)头颅CT或MRI检查提示记忆力相关部位(如额叶、颞叶内侧、海马、丘脑等)有明显异常信号；(3)汉密尔顿抑郁量表(Hamilton depression rating scale，HAMD)评分＞24分、汉密顿焦虑量表(Hamilton anxiety scale，HAMA)评分＞21分、Hachinski缺血评分量表评分＞4分的患者；(4)有药物、毒物或乙醇滥用史；(5)年龄在50岁以下及CDR评分为3分的不能配合完成神经心理学量表测评的严重痴呆患者。

NC组受试者纳入标准：(1)年龄在50岁以上，性别不限；(2)认知功能正常，无主观记忆力减退主诉，客观量表MMSE(初中及以上)＞27分，

MoCA(初中及以上)≥24分，ADL＜22分，CDR=0分；(3)无任何神经精神异常病史，无药物和乙醇滥用史；(4)无严重心肺肝肾等相关内科疾病病史；(5)无明显睡眠障碍。

NC组受试者排除标准：(1)有明确神经系统疾病(如癫痫、脑卒中、神经退行性疾病等)或精神疾病(如抑郁症、焦虑、精神分裂症等)病史；(2)长期服用中枢神经系统药物(如镇静催眠药、抗抑郁药、抗癫痫药)。

本研究获天津市人民医院伦理委员会审批通过(伦理批准号：2022-B38)。所有被试者均自愿参加，且在受试前均签署了书面知情同意书。

1.2　认知功能评估

认知功能评估采用以下量表：(1)简易智能状态检查表(mini-mental state examination，MMSE)：总分30分，≤27分提示认知功能受损(信度α=0.85，效度r=0.75)；(2)蒙特利尔认知评估(Montreal cognitive assessment，MoCA)：总分30分，≤26分提示轻度认知障碍(α=0.83，r=0.82)；(3)CDR：0分(正常)、0.5分(可疑痴呆)、1分(轻度痴呆)、2分(中度痴呆)。(评估者间信度κ=0.87，在老年人群中筛查痴呆的敏感度为95%，特异度为100%)

1.3　脑电信号采集

受试者在天津市人民医院睡眠脑电图室完成睡眠脑电数据采集，检查前2 d不服用影响睡眠的药物，采集脑电时按平常作息完成8 h以上睡眠检测。采用意大利EB-Neuro-Light脑电图仪行睡眠脑电监测，按照国际标准10-20系统放置头皮电极，双侧耳电极为参考电极。采集16导联脑电信号(FP1、FP2、F3、F4、C3、C4、P3、P4、O1、O2、F7、F8、T3、T4、T5、T6)，电阻抗＜5 KΩ，采样频率为512 Hz。

1.4　分析指标

由两名专业脑电图医师对睡眠脑电进行睡眠分期，人工计数NREM 2、3期SSs个数，并记录该过程总时长，用SSs的总个数除以总时长计算SSs密度。从受试者首个睡眠周期NREM 2期中选取信号平稳无视觉伪差的包含SSs活动的3段10 s脑电数据，采用Gauss连续子波变换数学分析方法对原始脑电信号进行数值分析，后续进行SSs持续时间、功率、波幅、频率的定量分析。比较NC、aMCI和AD三组受试者SSs密度、持续时间、功率、波幅、波长之间的差异以及SSs定量特征与认知评分的相关性。

1.5　统计学方法

采用SPSS 24.0进行统计学分析。正态性假设检验采用Shapiro-Wilk's检验，方差齐性检验采用Levene检验，符合正态分布的计量资料以$\bar{x}\pm s$表示，不符合正态分布的数据以M(IQR)数表示。计量资料符合正态分布或偏态资料经对数变换(log转换进行归一化处理)符合正态分布的数据采用ANOVA分析，两两比较，方差齐的采用Bonferroni检验，方差不齐的采用Tamhane's T2检验；不符合正态分布的采用Kruskal-Wallis检验方法，两两比较，采用Mann Whitney U检验，P值均采用Bonferroni方法进行校正。计数资料采用χ^2检验。采用Spearman秩相关分析评估睡眠纺锤波参数(密度、持续时间、功率、波幅、波长)与认知评分(MMSE、MoCA)的相关性，结果以相关系数表示。统计结果采用双尾检验，P＜0.05为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　三组一般资料比较

受试者根据临床诊断标准分为3组。AD组9例，其中男性5例，平均年龄(70.11 ± 6.17)岁(符合2011年NIA-AA诊断标准，CDR评分1 ~ 2分)；aMCI组13例，其中男性7例，平均年龄(67.23 ± 5.18)岁(符合Petersen诊断标准，CDR=0.5)；NC组15例，其中男性6例，平均年龄(67.87 ± 7.76)岁(认知功能正常，CDR=0)。如表1所示，三组受试者性别、年龄、受教育程度差异无统计学意义。三组间MMSE评分、MoCA评分、CDR评分和ADL评分差异有统计学意义(P＜0.01)。

2.2　原始视觉脑电图与认知水平

如图1所示分别为性别相同、年龄相仿的NC(a)、aMCI(b)和AD(c) 3例典型受试者中包含SSs的原始视觉脑电图。可以看出，NC受试者梭形串外观最像纺锤形态，aMCI和AD患者梭形串外观所有改变，NC受试者SSs持续时间最长，aMCI居中，AD患者的SSs持续时间甚至小于0.5 s，小于传统定义的SSs持续时间，但仍区别于背景，具有SSs的特性；SSs的空间分布无显著差异，主要分布在中央、顶、枕脑区，顶区波幅最大，NC受试者SSs分布较广，有时可扩散至额区及中颞。

2.3　睡眠纺锤波密度与认知水平

SSs在顶区活动显著，本研究计数P3导联上SSs数量。表2示NC、aMCI、AD三组P3导联

表 1 aMCI、AD、NC 三组一般资料比较

Tab. 1 Comparison of demographic and clinical data of aMCI, AD and NC

指标	NC (n=15)	aMCI (n=13)	AD (n=9)	$\chi^2/F/H/U$值	P值
年龄/(岁，$\bar{x}\pm s$)	67.87±7.76	67.23±5.18	70.11±6.17	0.540	0.588
性别/(男/女)	6/9	7/6	5/4	0.762	0.683
学历/[年，$M(IQR)$]	11 (10～14)	9 (8～11)	10 (8～11)	5.671	0.059
病程/(年，$\bar{x}\pm s$)	-	1.85±1.13	2.78±1.20	28.000	0.032
认知药物/(例，%)	-	2(15.4)	9(100)	Fisher	<0.001
高血压/(例，%)	7(46.7)	7(53.8)	5(55.6)	0.228	0.892
糖尿病/(例，%)	3(20.0)	5(38.5)	1(11.1)	2.417	0.299
MMSE 评分/$\bar{x}\pm s$	28.80±1.08	26.38±1.76	16.67±5.10	56.337	<0.001
MoCA 评分/$\bar{x}\pm s$	25.20±0.94	21.15±2.12	11.33±3.61	109.223	<0.001
CDR 评分/[$M(IQR)$]	0 (0～0)	0.5 (0.5～0.5)	2 (1～2)	16.223	<0.001
ADL 评分/[$M(IQR)$]	20 (20～20)	20 (20～20)	38 (28～45.5)	26.293	<0.001

NC：正常对照组；aMCI：遗忘型轻度认知功能障碍；AD：阿尔茨海默病组。认知药物包括多奈哌齐、美金刚、甘露特纳。

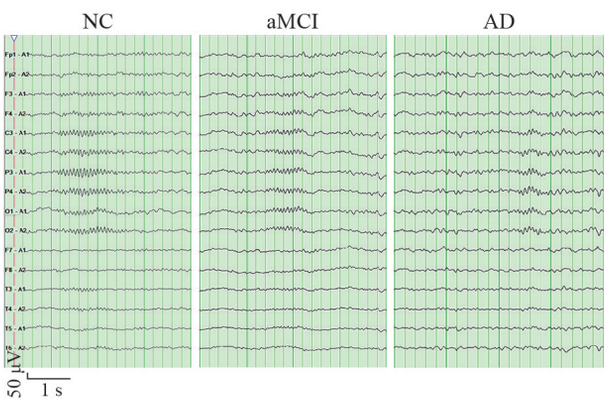


图 1 脑电图中含有 SSs 的视觉脑电图

Fig. 1 Visual electroencephalogram containing SSs

上 SSs 密度分别为(3.46 ± 1.24)个/min、(2.06 ± 1.58)个/min、(0.77 ± 0.67)个/min。三组 SSs 密度有统计学差异(F=13.209，P<0.000)。事后两两比较，$P_{NC\ vs\ aMCI}$<0.05，$P_{NC\ vs\ AD}$<0.001，$P_{aMCI\ vs\ AD}$>0.05。即随着认知障碍程度逐渐加重，SSs 密度逐渐降低，且在 aMCI 阶段已出现。

2.4 睡眠纺锤波持续时间与认知水平

计算 P3 导联上 SSs 持续时间，表 2 示 NC、aMCI、AD 三组 SSs 持续时间分别为(1.18 ± 0.14) s、(0.77 ± 0.16) s、(0.61 ± 0.16) s，三组 SSs 持续时间有统计学差异(F=44.763，P<0.001)。两两比较，$P_{NC\ vs\ aMCI}$<0.001，$P_{NC\ vs\ AD}$<0.001，$P_{aMCI\ vs\ AD}$<0.05，即随着认知障碍程度逐渐加重，SSs 持续时间逐渐缩短，在 aMCI 阶段已近出现 SSs 持续时间明显缩短，但仍长于 AD 组。

表 2 NC、aMCI、AD 三组 P3 导联 SSs 密度、持续时间($\bar{x}\pm s$)

Tab. 2 SSs density and duration of P3 leads in NC, aMCI and AD ($\bar{x}\pm s$)

参数	P3 导联			F值	P值
	NC (n=15)	aMCI (n=13)	AD (n=9)		
密度/(个/min)	3.46±1.24	2.06±1.58	0.77±0.67	13.209	<0.001
持续时间/s	1.18±0.14	0.77±0.16	0.61±0.16	44.763	<0.001

2.5 睡眠纺锤波功率与认知水平

探究不同认知水平受试者双侧额、中央、顶、枕区 SSs 相对功率，结果如表 3 所示。导联在三组间均有统计学差异(P<0.05)。两两比较显示 AD 组各导联 SSs 相对功率较 NC 组显著降低(P<0.05)，aMCI 组介于二者之间，但 aMCI 组与 NC 组和 AD 组比较均无统计学差异(P>0.05)。

表 3 NC、aMCI、AD 三组各导联 SSs 相对功率($\bar{x}\pm s$)

Tab. 3 SSs relative power of each lead in NC, aMCI and AD ($\bar{x}\pm s$)

导联	相对功率(logSSs 相对功率)			F值	P值
	NC (n=15)	aMCI (n=13)	AD (n=9)		
F3	-4.20±0.33	-4.47±0.65	-4.94±0.49	7.044	0.003
F4	-4.21±0.43	-4.48±0.65	-4.88±0.48	4.665	0.016
C3	-4.09±0.37	-4.41±0.67	-4.90±0.52	6.582	0.004
C4	-4.10±0.39	-4.44±0.66	-4.89±0.52	6.205	0.005
P3	-3.99±0.39	-4.41±0.68	-4.90±0.53	7.897	0.002
P4	-4.03±0.41	-4.45±0.68	-4.88±0.52	6.938	0.003
O1	-4.18±0.39	-4.47±0.64	-4.99±0.56	6.536	0.004
O2	-4.18±0.41	-4.57±0.70	-4.93±0.48	5.508	0.008

表中数据为 SSs 相对功率经过 log 变换后的$\bar{x}\pm s$值。

2.6 睡眠纺锤波波幅与认知水平

探究不同认知水平受试者双侧额、中央、顶、枕区 SSs 波幅，结果见表 4。C3(P<0.05)、C4(P<0.05)、P3(P<0.01)、P4(P<0.01)、O1(P<0.01)、O2(P<0.05)导联在三组间均有统计学差异，F3、F4 导联无统计学差异。两两比较。NC 组与 AD 组比较：C3(P=0.022)、C4(P=0.025)、P3(P=0.001)、P4(P=0.007)、O1(P=0.005)、O2(P=0.044)，F3、F4 导联无统计学差异；aMCI 组与 AD 组比较：除 C4(P=0.038<0.05)导联外均无统计学差异。即随着认知水平的下降，SSs 波幅逐渐降低，且在左顶区下降最显著。

2.7 睡眠纺锤波波长与认知水平

结果如表 5 所示。三组 SSs 相位平均波形波长

表 4　NC、aMCI、AD 三组各导联 SSs 波幅

Tab. 4　SSs amplitude of each lead in NC, aMCI and AD groups

导联	波幅/μV			*H* 值	*P* 值
	NC 组	aMCI 组	AD 组		
F3	19(16 ~ 22)	18(14 ~ 22)	16(14 ~ 21)	1.080	0.583
F4	19(17 ~ 24)	16(15 ~ 25)	14(12 ~ 19)	5.798	0.055
C3	27(24 ~ 32)	24(21 ~ 29)	18(13 ~ 25)	7.208	0.027
C4	27(22 ~ 31)	27(22 ~ 32)	18(13 ~ 24)	8.230	0.016
P3	36(30 ~ 44)	31(22 ~ 35)	20(18 ~ 26)	12.556	0.002
P4	32(25 ~ 36)	27(22 ~ 32)	23(16 ~ 28)	9.366	0.009
O1	25(21 ~ 32)	22(16 ~ 29)	15(13 ~ 22)	9.776	0.008
O2	25(20 ~ 27)	22(17 ~ 30)	18(13 ~ 21)	6.173	0.046

中位数在 0.07 ~ 0.08 s，根据波长和频率互为倒数的关系，得出波长在 12.50 ~ 14.29 Hz。NC、aMCI 和 AD 三组受试者 SSs 相位平均波形波长在双侧额、中央、顶、枕区均无统计学差异($P>0.05$)，尚不能认为认知水平改变会影响 SSs 的波长。

表 5　NC、aMCI、AD 三组各导联 SSs 相位平均波形波长[*M*(*IQR*)]

Tab. 5　The average wave length of SSs phase of NC, aMCI and AD leads (*M*[*IQR*])

导联	波长/s			*H* 值	*P* 值
	NC 组	aMCI 组	AD 组		
F3	0.08(0.08 ~ 0.08)	0.08(0.08 ~ 0.08)	0.08(0.08 ~ 0.09)	4.723	0.094
F4	0.08(0.08 ~ 0.08)	0.08(0.08 ~ 0.08)	0.08(0.08 ~ 0.09)	3.389	0.184
C3	0.08(0.07 ~ 0.08)	0.08(0.08 ~ 0.08)	0.07(0.07 ~ 0.08)	4.693	0.096
C4	0.08(0.07 ~ 0.08)	0.08(0.07 ~ 0.09)	0.08(0.07 ~ 0.10)	1.902	0.386
P3	0.07(0.07 ~ 0.08)	0.08(0.07 ~ 0.08)	0.07(0.07 ~ 0.08)	3.857	0.145
P4	0.07(0.07 ~ 0.08)	0.08(0.07 ~ 0.08)	0.07(0.07 ~ 0.09)	0.529	0.768
O1	0.07(0.07 ~ 0.08)	0.08(0.07 ~ 0.09)	0.08(0.07 ~ 0.09)	1.574	0.445
O2	0.07(0.07 ~ 0.08)	0.08(0.07 ~ 0.08)	0.08(0.08 ~ 0.09)	5.297	0.071

2.8　脑电特征与认知障碍严重成都的相关性分析

Spearman 相关性分析显示，SSs 密度、持续时间、相对功率、波幅均与 MMSE、MoCA 得分呈正相关，波长与认知评分无相关性。可观察到随着 MMSE、MoCA 评分逐渐减低，SSs 相对密度、功率、波幅也随之降低，持续时间逐渐缩短。提示睡眠纺锤活动减弱与认知功能下降密切相关。见表 6 和图 2。

表 6　所有受试者 P3 导联脑电信号特征与认知评分的相关性

Tab. 6　Correlation between P3 lead EEG signature and cognitive score in all subjects

指标	MMSE		MoCA	
	r_s 值	*P* 值	r_s 值	*P* 值
密度	0.582	＜0.001	0.663	＜0.001
持续时间	0.694	＜0.001	0.775	＜0.001
功率	0.466	0.004	0.532	0.001
波幅	0.629	＜0.001	0.594	＜0.001
波长	-0.137	0.418	-0.187	0.266

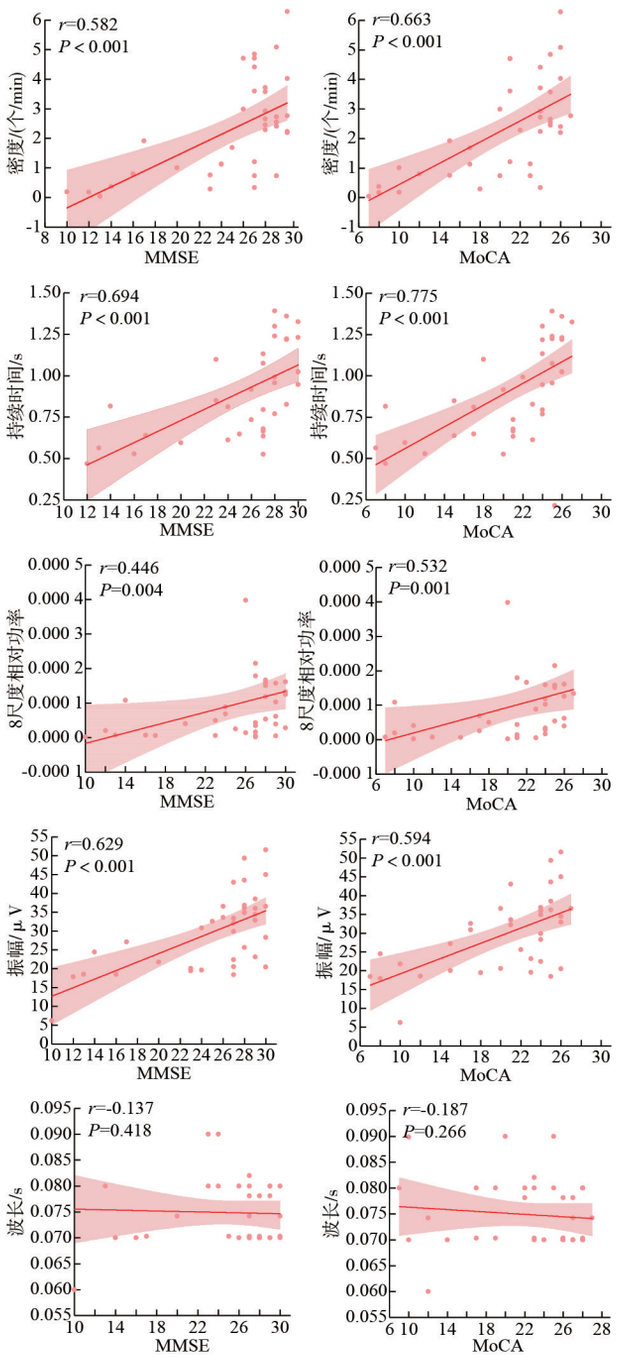
3　讨论

本研究通过定量分析 AD、aMCI 患者与健康老年人的 SSs 特征，揭示了认知功能减退与 SSs 参数(密度、持续时间、功率、波幅)降低之间的显著关联。值得注意的是，aMCI 阶段已出现 SSs 密度和持续时间的显著降低，而功率和波幅的显著差异则在 AD 阶段才更为突出。这一发现提示 SSs 密度和持续时间可能作为 aMCI 向 AD 转化的敏感指标，而功率和波幅的变化或与疾病进展的严重程度相关。为 AD 和 aMCI 的早期识别提供了潜在的生物标志物，并为进一步探索睡眠与神经退行性病变的交互机制提供了重要线索。

SSs 是由丘脑网状核产生的梭形振荡，经丘脑皮质轴突传至皮质并同步于皮质丘脑投射[10,14]。作为睡眠依赖性记忆巩固枢纽，SSs 选择性地将海马内编码的局部不稳定短暂信息传递到新皮质变成持久稳定的信息，实现记忆巩固[15]。丘脑在记忆巩固、皮质激活及同步性中均起关键作用，其通过稳定的 SSs 活动维持睡眠，防止 NREM 期睡眠减少和睡眠碎片化[16]。SSs 对记忆的影响可能与早期 SSs 振荡特征改变，引起睡眠碎片化，并阻碍病理物质的正常清除过程，导致遗忘相关的神经病症。结合既往研究，SSs 活动减弱可能与海马及丘脑-皮质网络的退行性改变相关，但其具体病理生理机制仍需通过纵向研究进一步阐明。

SSs 密度可预测 NREM 2 期睡眠时间、认知能力和特定任务表现，并与脑脊液中的 Aβ42、P-tau 和 T-tau 水平负相关。正常成年人 SSs 每 3 ~ 10 s 出现 1 次，随着年龄增长，密度逐渐下降[10,17]。Gorgoni 等[18]采用自动检测软件分析病理衰老患者的 SSs，发现 NC 组顶区 SSs 密度为 2 ~ 2.5 个/min，AD 和 MCI 组为 1 ~ 1.5 个/min，较 NC 组显著降低，其中 AD 组较 MCI 组有所降低，但无统计学意义。

Liu 等[19]通过比较 NC(0.91 ± 0.06) s、aMCI (0.80 ± 0.06) s 和 AD(0.80 ± 0.06) s 组 Cz 导联 SSs 持续时间，发现其与认知水平密切相关，aMCI 和 AD 患者较 NC 组患者显著缩短，AD 与 aMCI 间无统计学差异。SSs 起始是由皮质丘脑反馈触发，结束是由丘脑皮质细胞去丘脑网络同步终止，大脑



横轴为MMSE评分(0～30分)，纵轴为SSs特征数值，红色趋势线表示Spearman相关性，阴影区域为95% *CI*。

图2 SSs密度、持续时间、功率、波幅、波长与MMSE、MoCA评分散点图

Fig. 2 SSs density, duration, power, amplitude, wavelength and MMSE, MoCA evaluation scatter point plot

皮质和海马萎缩可能减弱皮质丘脑同步化，使得皮质丘脑反馈机制受损而不足以维持长时间的网状丘脑神经元同步放电，导致SSs提前终止[20]。

痴呆患者的SSs功率和振幅显著降低[19,21]。先前研究指出NREM期顶叶Sigma (12～14 Hz)活动与楔前叶皮质厚度相关，MCI阶段已经出现楔前叶灰质损失，导致Sigma功率和振幅降低[22]。

本研究结果与Gorgoni等[18]和Liu等[19]的发现一致，均支持SSs活动与认知水平的相关性。然而，本研究通过人工计数SSs密度，避免了自动检测算法可能存在的误差，为建立标准化的SSs分析流程提供了参考。此外，本研究系统分析了多脑区参数，发现顶区SSs的功率和波幅与认知评分相关性最强，提示顶叶可能是AD相关睡眠微结构改变的核心区域。这与楔前叶灰质损失在MCI早期的影像学证据相呼应[23]，进一步支持SSs活动与皮质结构退化的关联。

SSs被进一步分为额叶慢纺锤(9～12 Hz)和中央、顶叶快纺锤(13～15 Hz)[24]。只有快纺锤参与了睡眠依赖的记忆巩固，慢纺锤功能尚不清楚[19]。Taillard等[21]发现SSs频率增加与老年人执行能力下降相关，或可作为认知恶化早期标志物。而本研究未发现SSs频率与认知水平相关。

尽管本研究发现SSs参数与认知障碍的关联有统计学意义，但样本量较小(AD组仅9例，aMCI组13例，NC组15例)可能限制结果的普适性。除样本量小的局限性之外，横断面设计也无法明确SSs活动减弱是神经退行性病变的原因还是结果。此外，既往研究显示SSs活动减弱非AD源性痴呆所特有[25]，其对病情严重程度的敏感度较高，但疾病分类特异度低。未来需通过纵向研究追踪SSs参数与认知恶化的动态关系，并结合多模态数据(如脑脊液生物标志物、神经影像)探讨其与Aβ/Tau病理的关联。同时，探索干预手段(如经颅电刺激或药物)对SSs活动的调控效果，或可能为改善记忆巩固提供新策略[26]。

综上，本研究采用子波变换的研究方法，对AD和aMCI人群的睡眠脑电图进行了分析，结果显示认知障碍与睡眠纺锤波特征减弱有显著相关性，该结果提示SSs参数可能为AD和aMCI的潜在生物标志物。

作者贡献 刘玲凤：论文撰写；张坤、王玉玲：审读和修订；姜楠：技术指导；张美云：审读和修订，监督指导。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突。

数据共享声明 本论文相关数据可依据合理理由从作者处获取，Email：liu130966@163.com。

参考文献

1 Tahami Monfared AA, Byrnes MJ, White LA, et al. Alzheimer's disease: epidemiology and clinical progression

［J］. Neurol Ther，2022，11（2）：553-569.
2 DeTure MA，Dickson DW. The neuropathological diagnosis of Alzheimer’s disease［J］. Mol Neurodegener，2019，14（1）：32.
3 Mondragón JD，Marapin R，De Deyn PP，et al. Short- and long-term functional connectivity differences associated with Alzheimer’s disease progression［J］. Dement Geriatr Cogn Dis Extra，2021，11（3）：235-249.
4 Li TR，Yang Q，Hu XC，et al. Biomarkers and tools for predicting Alzheimer’s disease in the preclinical stage［J］. Curr Neuropharmacol，2022，20（4）：713-737.
5 Nelson ME，Veal BM，Andel R，et al. Moderating effect of cognitive reserve on brain integrity and cognitive performance［J］. Front Aging Neurosci，2022，14：1018071.
6 Lowe VJ，Lundt ES，Albertson SM，et al. Neuroimaging correlates with neuropathologic schemes in neurodegenerative disease［J］. Alzheimers Dement，2019，15（7）：927-939.
7 Long JM，Holtzman DM. Alzheimer disease：an update on pathobiology and treatment strategies［J］. Cell，2019，179（2）：312-339.
8 Vaghari D，Kabir E，Henson RN. Late combination shows that MEG adds to MRI in classifying MCI versus controls［J］. Neuroimage，2022，252：119054.
9 中华医学会神经病学分会痴呆与认知障碍学组. 阿尔茨海默病源性轻度认知障碍诊疗中国专家共识2024［J］. 中华神经科杂志，2024，57（7）：715-737.
10 Mander BA，Winer JR，Walker MP. Sleep and human aging［J］. Neuron，2017，94（1）：19-36.
11 Kayabekir M，Yağanoğlu M. SPINDILOMETER：a model describing sleep spindles on EEG signals for polysomnography［J］. Phys Eng Sci Med，2024，47（3）：1073-1085.
12 Peters KR，Ray L，Smith V，et al. Changes in the density of stage 2 sleep spindles following motor learning in young and older adults［J］. J Sleep Res，2008，17（1）：23-33.
13 Romanella SM，Roe D，Tatti E，et al. The sleep side of aging and Alzheimer’s disease［J］. Sleep Med，2021，77：209-225.
14 Shin JD，Jadhav SP. Cortical ripples mediate top-down suppression of hippocampal reactivation during sleep memory consolidation［J/OL］. https://doi.org/10.1101/2023.12.12.571373.
15 Klinzing JG，Niethard N，Born J. Mechanisms of systems memory consolidation during sleep［J］. Nat Neurosci，2019，22（10）：1598-1610.
16 Gent TC，Bassetti C，Adamantidis AR. Sleep-wake control and the thalamus［J］. Curr Opin Neurobiol，2018，52：188-197.
17 Dehnavi F，Koo-Poeggel PC，Ghorbani M，et al. Memory ability and retention performance relate differentially to sleep depth and spindle type［J］. iScience，2023，26（11）：108154.
18 Gorgoni M，Lauri G，Truglia I，et al. Parietal fast sleep spindle density decrease in Alzheimer’s disease and amnesic mild cognitive impairment［J/OL］. https://doi.org/10.1155/2016/8376108.
19 Liu SJ，Pan JH，Tang K，et al. Sleep spindles，K-complexes，limb movements and sleep stage proportions may be biomarkers for amnestic mild cognitive impairment and Alzheimer’s disease［J］. Sleep Breath，2020，24（2）：637-651.
20 Lam A，Haroutonian C，Grummitt L，et al. Sleep-dependent memory in older people with and without MCI：the relevance of sleep microarchitecture，OSA，hippocampal subfields，and episodic memory［J］. Cereb Cortex，2021，31（6）：2993-3005.
21 Taillard J，Sagaspe P，Berthomier C，et al. Non-REM sleep characteristics predict early cognitive impairment in an aging population［J］. Front Neurol，2019，10：197.
22 Ktonas PY，Golemati S，Xanthopoulos P，et al. Time-frequency analysis methods to quantify the time-varying microstructure of sleep EEG spindles：possibility for dementia biomarkers?［J］. J Neurosci Methods，2009，185（1）：133-142.
23 D’Atri A，Gorgoni M，Scarpelli S，et al. Relationship between cortical thickness and EEG alterations during sleep in the Alzheimer’s disease［J］. Brain Sci，2021，11（9）：1174.
24 Mölle M，Bergmann TO，Marshall L，et al. Fast and slow spindles during the sleep slow oscillation：disparate coalescence and engagement in memory processing［J］. Sleep，2011，34（10）：1411-1421.
25 Lahlou S，Kaminska M，Doyon J，et al. Sleep spindle density and temporal clustering are associated with sleep-dependent memory consolidation in Parkinson’s disease［J］. J Clin Sleep Med，2024，20（7）：1153-1162.
26 Palacino F，Manganotti P，Benussi A. Targeting neural oscillations for cognitive enhancement in Alzheimer’s disease［J］. Medicina（Kaunas），2025，61（3）：547.

（责任编辑：施晓亚，潘越）

（上接第715页）

12 Gong PY，Liu YK，Gong YC，et al. The association of neutrophil to lymphocyte ratio，platelet to lymphocyte ratio，and lymphocyte to monocyte ratio with post-thrombolysis early neurological outcomes in patients with acute ischemic stroke［J］. J Neuroinflammation，2021，18（1）：51.
13 Xia YY，Xia CL，Wu LD，et al. Systemic immune inflammation index（SII），system inflammation response index（SIRI） and risk of all-cause mortality and cardiovascular mortality：a 20-year follow-up cohort study of 42，875 US adults［J］. J Clin Med，2023，12（3）：1128.
14 Xiu JM，Lin XQ，Chen QS，et al. The aggregate index of systemic inflammation（AISI）：a novel predictor for hypertension［J］. Front Cardiovasc Med，2023，10：1163900.
15 Albayrak H. Neutrophil-to-lymphocyte ratio，neutrophil-to-monocyte ratio，platelet-to-lymphocyte ratio，and systemic immune-inflammation index in psoriasis patients：response to treatment with biological drugs［J］. J Clin Med，2023，12（17）：5452.
16 Tiucă OM，Morariu SH，Mariean CR，et al. Predictive performances of blood-count-derived inflammatory markers for liver fibrosis severity in psoriasis vulgaris［J］. Int J Mol Sci，2023，24（23）：16898.
17 Matsumoto T，Kaneko T，Seto M，et al. The membrane proteinase 3 expression on neutrophils was downregulated after treatment with infliximab in patients with rheumatoid arthritis［J］. Clin Appl Thromb Hemost，2008，14（2）：186-192.
18 Luchsinger I，Knöpfel N，Theiler M，et al. Secukinumab therapy for netherton syndrome［J］. JAMA Dermatol，2020，156（8）：907-911.

（责任编辑：施晓亚，潘越）