

睡眠碎片化对阿尔茨海默病发病机制的可能影响

沈慧敏, 张红菊

摘要: 睡眠碎片化是指夜间睡眠不连续,是慢性失眠的重要表现,且与阿尔茨海默病(AD)之间存在密切且复杂的双向关系。睡眠碎片化可通过损害类淋巴系统功能,削弱脑间质液中 β -淀粉样蛋白和tau蛋白等毒性代谢产物的清除效率,是AD的促进因素。同时,睡眠紊乱直接调控病理蛋白动力学,慢性睡眠不足还会加剧神经炎症反应与氧化应激,恶化AD病理环境。另一方面,AD固有的病理改变会进一步加重睡眠碎片化,与AD相关脑区的损伤导致昼夜节律失调与非快速眼动(NREM)睡眠减少。同时,AD进程中促食欲素(orexin)与褪黑素(melatonin)等神经递质的分泌失衡导致了睡眠-觉醒周期的瓦解。本综述旨在深入探讨二者的相互影响,明确当前研究不足,为后续研究提供新的思路。

关键词: 阿尔茨海默病; 睡眠碎片化; β -淀粉样蛋白; tau蛋白; 昼夜节律

中图分类号:R338.63 **文献标识码:**A

Possible impact of sleep fragmentation on the pathogenesis of Alzheimer disease SHEN Huimin, ZHANG Hongju.
(Zhengzhou University People's Hospital, Henan Provincial People's Hospital, Zhengzhou 450003, China)

Abstract: Sleep fragmentation, characterized by disrupted nocturnal sleep, is a core manifestation of chronic insomnia and exhibits a close and complex bidirectional relationship with Alzheimer disease (AD). On the one hand, sleep fragmentation impairs glymphatic system function, reducing the clearance efficiency of toxic metabolites such as amyloid-beta ($A\beta$) and tau proteins in the brain interstitial fluid, thereby acting as a promoting factor for AD. Concurrently, sleep disturbances directly dysregulate pathogenic protein dynamics, and chronic sleep deprivation exacerbates neuroinflammation and oxidative stress, worsening the AD pathological environment. On the other hand, inherent AD pathological changes further aggravate sleep fragmentation. Damage to brain regions associated with AD leads to circadian rhythm disruption and reduced non-rapid eye movement (NREM) sleep. Additionally, imbalances in neurotransmitters such as orexin and melatonin during AD progression contribute to the disintegration of the sleep-wake cycle. This review aims to explore the mutual interactions between sleep fragmentation and AD, identify current research gaps, and provide new directions for future studies.

Key words: Alzheimer disease; Sleep fragmentation; Amyloid- β ; tau protein; circadian rhythm

阿尔茨海默病(Alzheimer disease, AD)是临床最为常见的神经系统变性疾病,通常表现为进行性的认知功能障碍、精神行为异常、昼夜节律紊乱、慢性失眠等症状^[1]。AD的主要病理特征为 β -淀粉样蛋白(amyloid beta, $A\beta$)沉积导致细胞外老年斑和tau蛋白过度磷酸化引起的神经原纤维缠结^[2,3],这些病理变化可导致突触功能障碍和神经元死亡,从而引起脑组织萎缩和生理功能异常。慢性失眠和昼夜节律紊乱在AD患者中较为常见,并且可在病程早期发生^[4]。完全性睡眠剥夺幼犬的死亡实验揭示,脊髓神经节神经元、小脑浦肯野细胞及额叶皮质神经元中均出现了系统性病变,其典型形态学特征主要表现为染色质的深染、固缩或溶解等异常改变^[5],因此,长期睡眠剥夺可引发严重的神经元功能障碍甚至死亡。另一项急性睡眠剥夺实验发现:年轻健康男性血液中的tau蛋白

水平在一夜睡眠剥夺后显著升高17%^[6]。也有研究表明,细胞外 $A\beta$ 与睡眠-觉醒周期存在动态关系^[7]。此外,研究证明每晚6~8h的睡眠与基线时更好的认知得分相关^[8]。研究者逐渐认识到睡眠不仅对维持正常的认知功能至关重要,还可能通过清除脑内代谢废物、调节免疫反应等机制,影响神经系统变性疾病如AD的发生与发展。

1 睡眠碎片化促进AD病理进展

1.1 类淋巴系统功能障碍 脑胶质类淋巴系统(glymphatic system)是一个重要的废物清除机制,通过脑脊液(cerebrospinal fluid, CSF)的定向流动,清

收稿日期:2025-10-29;修订日期:2026-02-25

作者单位:(郑州大学人民医院,河南省人民医院,河南 郑州 450003)

通信作者:张红菊, E-mail: hongjuz@sina.com

除脑内代谢废物和毒性蛋白,如A β 和tau蛋白^[9,10],研究表明类淋巴系统在慢波睡眠期尤为活跃,清除效率显著提高,AD患者与健康对照组相比,A β 和tau蛋白的清除率降低^[11]。AD的睡眠碎片化或慢波睡眠缺失导致组织间隙体积缩小60%,A β 清除率下降55%,并且水通道蛋白4(aquaporin-4, AQP4)分布异常,进一步削弱清除能力。尽管现有证据强调了类淋巴系统在清除大脑代谢废物中的关键作用。然而,唯有进一步明确脑胶质淋巴系统功能障碍与特定神经系统疾病之间的病理生理关联,才能更深入揭示此类疾病的发病机制,并为开发针对性干预策略提供理论依据。

1.2 病理过程蛋白动力学改变 相关研究揭示了A β 本身作为一种信号分子,其寡聚体大小的不同可对睡眠-觉醒中枢产生截然相反的调控作用,短寡聚体增加下丘脑神经元活动并通过肾上腺素能和孕激素受体信号诱导清醒,长寡聚体减少神经元活动并通过朊蛋白途径诱导睡眠,而非非常长的寡聚体则没有作用^[12]。在A β 假说框架中,低分子量A β 寡聚体(通常指二聚体至十二聚体范围的可溶性物种)被广泛认为是诱发神经炎症反应与神经元突触功能障碍的关键毒性物质,是驱动AD发病机制的核心因素^[13]。这为理解AD与慢性失眠共病的病理生理机制提供了新的理论框架,睡眠紊乱可能通过破坏A β 清除过程以及改变具有生物活性的A β 寡聚体池的平衡,共同推动AD的疾病进程。

多项研究证实了tau蛋白代谢与睡眠障碍和脑电图(electroencephalogram, EEG)异常之间的密切关联^[14]。实验证据表明,神经活性升高可诱导tau蛋白释放,而睡眠剥夺作为典型的睡眠紊乱模型,能显著升高tau蛋白水平。在动物实验中,睡眠剥夺可导致小鼠脑内tau蛋白含量显著增加;在临床研究中,对30~60岁健康成人实施睡眠剥夺后,其脑脊液中tau蛋白水平增幅超过50%^[15]。睡眠剥夺加速tau蛋白磷酸化及跨神经元传播,促进神经纤维缠结形成,这些发现提示,睡眠-觉醒周期的紊乱可能通过增强神经元活动促进tau蛋白的异常释放,这为理解tau病理的早期触发机制及相关神经系统变性疾病的危险因素提供了重要线索。

1.3 神经炎症与氧化应激 睡眠不足会损害小胶质细胞清除大脑内淀粉样蛋白聚集体的功能,而淀粉样蛋白异常聚集是AD的一个关键病理标志^[16]。小胶质细胞增生是包括AD在内的多种神经

系统变性疾病的公认病理特征,并在AD早期发病机制中起关键调控作用^[17,18]。小胶质细胞反应性是对脑损伤或蛋白质聚集体(如A β 斑块)的重要应答方式,通过促进细胞因子、补体蛋白、白细胞介素及趋化因子等炎症介质的释放,进而驱动神经炎症进程。多项研究表明,慢性睡眠不足在调节小胶质细胞的炎症与代谢反应以及大脑A β 斑块负荷方面扮演着关键角色。

阻塞性睡眠呼吸暂停(obstructive sleep apnea, OSA)以间歇性缺氧、睡眠碎片化及胸腔内压波动为特征,这3种病理过程被认为是OSA诱发神经系统变性变化的主要机制。动物实验研究表明,间歇性缺氧与A β 生成增加密切相关^[19,20],并可导致海马萎缩及认知功能下降。此外,通过体动记录仪评估的睡眠碎片化、频繁觉醒及昼夜节律紊乱,也被证实与老年人轻度认知障碍(mild cognitive impairment, MCI)及痴呆风险升高相关^[21,22]。在老年群体中,OSA与MCI或AD的发生发展存在关联,临床患者更易出现睡眠异常及OSA相关后果。在中老年OSA患者中所观察到的认知损害模式,以及OSA与AD之间存在的显著关联,为进一步精准揭示OSA,特别是老年OSA的病理特征奠定了理论基础,同时也提示未来需开发更敏感、更具睡眠特异性的认知评估工具,以准确识别和评估OSA相关的认知功能障碍^[23]。

2 AD病理过程加重睡眠碎片化

2.1 关键脑区损伤 睡眠具有复杂的微结构,包括微觉醒、睡眠纺锤波以及各睡眠阶段之间的动态转换过程^[24]。睡眠-觉醒状态的转换由多个促进觉醒与睡眠的调节系统共同调控。其中,蓝斑(locus coeruleus, LC)释放的去甲肾上腺素(Norepinephrine, NE)与觉醒状态的维持和注意力调控密切相关^[25]。研究证实,LC的神经活动在睡眠期间显著降低^[26],其细胞外NE水平在清醒时达到峰值,在非快速眼动(non-rapid eye movement, NREM)睡眠期间降低,并在快速眼动(rapid eye movement, REM)睡眠期间降至最低^[27]。已有研究报道,REM睡眠比例降低与认知功能受损显著相关。REM睡眠受控于背外侧桥脑被盖区(dorsolateral pontine tegmentum, DLPT)的胆碱能神经元,该脑区与大脑皮质胆碱能神经元有着复杂的相互投射关系。

2.2 神经递质失衡 在AD的病理进程中,常伴有与睡眠-觉醒调节相关的神经递质系统紊乱,其

中以促食欲素与褪黑素的分泌异常尤为显著^[28,29]。促食欲素能系统(orexinergic system)在维持觉醒状态稳定性及睡眠-觉醒节律调节中发挥关键作用,其核心功能在于稳定睡眠-觉醒转换机制,促进并维持机体觉醒状态,该系统的分泌紊乱可显著影响睡眠结构,导致夜间睡眠质量下降及日间觉醒维持困难。已有研究表明,AD患者脑脊液中促食欲素水平升高,该变化可能过度促进觉醒并抑制深度睡眠,加剧患者的夜间睡眠障碍。然而,近期 Dauvilliers 等^[30]开展的一项针对不同病因所致痴呆的研究取得了意外发现:在AD早期阶段,即可观察到脑脊液中促食欲素A(也称下丘脑分泌素-1)水平的降低。该发现提示AD病程中促食欲素能信号的改变可能具有动态性和阶段性特征,为进一步探究AD相关睡眠-觉醒障碍的机制提供了新的研究方向。

褪黑素是一种由必需氨基酸-色氨酸经酶促反应代谢生成的吲哚胺类激素,主要由松果体合成与分泌,其生理功能主要包括调节昼夜节律与睡眠-觉醒周期,发挥抗氧化效应以清除自由基,以及参与免疫调节、增强机体免疫功能等^[31]。研究表明,在AD临床前阶段,即可观察到脑脊液中褪黑素(melatonin)水平的显著下降,且该减少趋势随AD病理进展而进一步加剧。特别值得注意的是,脑脊液褪黑素水平的下降量与APOE $\epsilon 4$ 基因型的存在有相关性^[32]。

3 展 望

尽管目前的研究已经初步揭示了AD与睡眠碎片化之间复杂的双向相互作用机制,但将这一认知转化为有效的临床干预,仍面临诸多挑战:首先,我们已知类淋巴系统在慢波睡眠期最为活跃,但不同睡眠阶段(如NREM睡眠中的浅睡期、深睡期以及REM睡眠)对A β 、tau等不同病理蛋白清除的特异性贡献尚不明确。未来研究需要利用高时间分辨率的脑电-功能磁共振同步记录技术,结合脑脊液动态采样,精确描绘睡眠微结构与特定病理蛋白清除率的动态关系。其次,针对促食欲素和褪黑素系统的干预(如使用促食欲素受体拮抗剂促眠,或外源性补充褪黑素)已显示出应用前景。然而,这些干预措施在AD不同病程阶段(临床前、轻度认知障碍、临床期)的效益可能存在显著差异。未来的重点应是通过设计严谨的纵向临床试验,明确干预的“黄金窗口期”。例如,在AD临床前阶段使用促食欲素拮抗剂,是主要改善睡眠,还是能同时延缓A β 沉积?而在疾病中

晚期,调节昼夜节律的褪黑素疗法,对已经瓦解的睡眠-觉醒周期能起到多大程度的挽救作用? 这些问题的答案对于实现个体化、分阶段的精准治疗至关重要。再者,依赖脑脊液检测或PET成像来评估类淋巴功能或AD病理,限制了大规模筛查和长期动态监测。未来的一个前沿方向是,探索基于头皮脑电的特定频谱特征(如慢波活动的强度、稳定性与全局协调性)作为类淋巴系统功能的替代标志物。同时,利用新兴的血浆生物标志物(如p-tau217)与体动记录仪记录的睡眠参数相结合,构建能够早期识别“睡眠-AD”高危人群的综合预测模型。这类无创、低成本工具的开发,将是推动相关研究从实验室走向临床和公共卫生领域的关键一步。

4 总 结

本综述系统阐述了睡眠碎片化对AD发病机制的影响,并且二者存在着复杂的相互作用关系,揭示了相互促进、不断恶化的病理循环过程。睡眠碎片化通过损害类淋巴清除功能、扰乱病理蛋白动力学、加剧神经炎症与氧化应激等多重机制,加重AD疾病进展;而AD固有的病理改变则通过损伤关键睡眠调节脑区、导致神经递质失衡,进一步加重睡眠紊乱。未来研究可针对这一双向通路进行干预,如通过药物或非药物手段精准改善睡眠质量、靶向增强类淋巴功能、或调节失衡的神经递质系统。这不仅具有深远的理论意义,更可能为延缓AD的疾病进展甚至预防AD疾病发生开辟充满希望的新途径。

利益冲突声明:所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献声明:沈慧敏负责文献检索、撰写论文;张红菊负责拟定写作思路、修改论文并最后定稿。

[参考文献]

- [1] Soria Lopez JA, González HM, Léger GC. Alzheimer's disease [M]//DeKosky ST, Asthana S. Handbook of Clinical Neurology. Amsterdam: Elsevier, 2019: 231-255. /
- [2] dos Santos Picanco LC, Ozela PF, de Fatima de Brito Brito M, et al. Alzheimer's disease: A review from the pathophysiology to diagnosis, new perspectives for pharmacological treatment [J]. Curr Med Chem, 2018, 25(26): 3141-3159.
- [3] Jensen-Dahm C, Waldemar G, Staehelin Jensen T, et al. Autonomic dysfunction in patients with mild to moderate Alzheimer's disease [J]. J Alzheimers Dis, 2015, 47(3): 681-689.
- [4] Xiong X, Hu T, Yin Z, et al. Research advances in the study of sleep disorders, circadian rhythm disturbances and Alzheimer's disease [J]. Front Aging Neurosci, 2022, 14: 944283.

- [5] Bentivoglio M, Grassi-Zucconi G. The pioneering experimental studies on sleep deprivation[J]. *Sleep*, 1997, 20(7): 570-576.
- [6] Benedict C, Blennow K, Zetterberg H, et al. Effects of acute sleep loss on diurnal plasma dynamics of CNS health biomarkers in young men[J]. *Neurology*, 2020, 94(11): e1181-e1189.
- [7] Huang Y. Effects of age and amyloid deposition on $\alpha\beta$ dynamics in the human central nervous system[J]. *Arch Neurol*, 2012, 69(1): 51.
- [8] Bloomberg M, Brocklebank L, Hamer M, et al. Joint associations of physical activity and sleep duration with cognitive ageing: Longitudinal analysis of an English cohort study[J]. *Lancet Healthy Longev*, 2023, 4(7): e345-e353.
- [9] Gao Y, Liu K, Zhu J. Glymphatic system: An emerging therapeutic approach for neurological disorders[J]. *Front Mol Neurosci*, 2023, 16: 1138769.
- [10] Ding Z, Fan X, Zhang Y, et al. The glymphatic system: A new perspective on brain diseases [J]. *Front Aging Neurosci*, 2023, 15: 1179988.
- [11] 黄肖珊, 张红梅, 鲍 磊, 等. 脑胶质类淋巴系统功能异常与慢性睡眠障碍[J]. *中国实用内科杂志*, 2024, 44(10): 798-804.
- [12] Sato T, Ochiishi T, Higo-Yamamoto S, et al. Circadian and sleep phenotypes in a mouse model of Alzheimer's disease characterized by intracellular accumulation of amyloid β oligomers [J]. *Exp Anim*, 2024, 73(2): 186-192.
- [13] Tolar M, Hey J, Power A, et al. Neurotoxic soluble amyloid oligomers drive Alzheimer's pathogenesis and represent a clinically validated target for slowing disease progression[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(12): 6355.
- [14] Morrone CD, Raghuraman R, Hussaini SA, et al. Proteostasis failure exacerbates neuronal circuit dysfunction and sleep impairments in Alzheimer's disease[J]. *Mol Neurodegener*, 2023, 18(1): 27.
- [15] Barthélemy NR, Liu H, Lu W, et al. Sleep deprivation affects tau phosphorylation in human cerebrospinal fluid [J]. *Ann Neurol*, 2020, 87(5): 700-709.
- [16] Parhizkar S, Gent G, Chen Y, et al. Sleep deprivation exacerbates microglial reactivity and $A\beta$ deposition in a TREM2-dependent manner in mice[J]. *Sci Transl Med*, 2023, 15(693): eade6285.
- [17] Ransohoff RM. How neuroinflammation contributes to neurodegeneration[J]. *Science*, 2016, 353(6301): 777-783.
- [18] Long JM, Holtzman DM. Alzheimer disease: An update on pathobiology and treatment strategies [J]. *Cell*, 2019, 179(2): 312-339.
- [19] Ng KM, Lau CF, Fung ML. Melatonin reduces hippocampal β -amyloid generation in rats exposed to chronic intermittent hypoxia[J]. *Brain Res*, 2010, 1354: 163-171.
- [20] Shiota S, Takekawa H, Matsumoto SE, et al. Chronic intermittent hypoxia/reoxygenation facilitate amyloid- β generation in mice[J]. *J Alzheimers Dis*, 2013, 37(2): 325-333.
- [21] Lim ASP, Kowgier M, Yu L, et al. Sleep fragmentation and the risk of incident Alzheimer's disease and cognitive decline in older persons[J]. *Sleep*, 2013, 36(7): 1027-1032.
- [22] Schlosser Covell GE, Dhawan PS, Lee Iannotti JK, et al. Disrupted daytime activity and altered sleep-wake patterns may predict transition to mild cognitive impairment or dementia: A critically appraised topic[J]. *Neurologist*, 2012, 18(6): 426-429.
- [23] Bubus OM, Andrade AG, Umasabor-Bubus OQ, et al. Obstructive sleep apnea, cognition and Alzheimer's disease: A systematic review integrating three decades of multidisciplinary research [J]. *Sleep Med Rev*, 2020, 50: 101250.
- [24] Kjaerby C, Andersen M, Hauglund N, et al. Memory-enhancing properties of sleep depend on the oscillatory amplitude of norepinephrine[J]. *Nat Neurosci*, 2022, 25(8): 1059-1070.
- [25] Constantinople CM, Bruno RM. Effects and mechanisms of wakefulness on local cortical networks [J]. *Neuron*, 2011, 69(6): 1061-1068.
- [26] Eschenko O, Magri C, Panzeri S, et al. Noradrenergic neurons of the locus coeruleus are phase locked to cortical up-down states during sleep[J]. *Cereb Cortex*, 2012, 22(2): 426-435.
- [27] Léna I, Parrot S, Deschaux O, et al. Variations in extracellular levels of dopamine, noradrenaline, glutamate, and aspartate across the sleep-wake cycle in the medial prefrontal cortex and nucleus accumbens of freely moving rats [J]. *J Neurosci Res*, 2005, 81(6): 891-899.
- [28] Videnovic A, Lazar AS, Barker RA, et al. 'The clocks that time us'—Circadian rhythms in neurodegenerative disorders [J]. *Nat Rev Neurol*, 2014, 10(12): 683-693.
- [29] Slats D, Claassen JAHR, Verbeek MM, et al. Reciprocal interactions between sleep, circadian rhythms and Alzheimer's disease: Focus on the role of hypocretin and melatonin [J]. *Ageing Res Rev*, 2013, 12(1): 188-200.
- [30] Dauvilliers YA, Lehmann S, Jaussent I, et al. Hypocretin and brain β -amyloid peptide interactions in cognitive disorders and narcolepsy[J]. *Front Aging Neurosci*, 2014, 6: 119.
- [31] Claustrat B, Leston J. Melatonin: Physiological effects in humans [J]. *Neurochirurgie*, 2015, 61(2-3): 77-84.
- [32] Zhou JN, Liu RY, Kamphorst W, et al. Early neuropathological Alzheimer's changes in aged individuals are accompanied by decreased cerebrospinal fluid melatonin levels [J]. *J Pineal Res*, 2003, 35(2): 125-130.

引证本文:沈慧敏,张红菊. 睡眠碎片化对阿尔茨海默病发病机制的可能影响[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2026, 43(4): 309-312.