

## 睡眠的记忆巩固功能研究进展\*

李洋 王得春 胡志安\*\*

(第三军医大学生理教研室, 重庆 400038)

**摘要** 睡眠和学习记忆同属于大脑最重要的基本功能。大量的动物实验和人体研究都证明睡眠在记忆巩固中发挥重要作用。综合此领域近年来的研究成果, 着重阐述睡眠期间海马和皮层的记忆巩固过程, 并简要介绍所涉及的初步的细胞和分子机制。

**关键词** 睡眠, 记忆巩固, 可塑性, 海马, 新皮层

**学科分类号** Q4

尽管睡眠是一种无意识状态, 但其具有多种生物学功能, 如睡眠可参与脑部温度调节, 神经元解毒, 能量保存, 组织修复和免疫防御等。最近, 睡眠与学习记忆之间的关系得到广泛关注。目前此领域同时存在两种观点, 一种是睡眠稳态假说<sup>[1]</sup>, 提出睡眠的目的在于减弱脑内突触连接强度至基线水平, 以便于随后的学习记忆, 本文在此不做详述, 另一种则是记忆巩固假说, 认为学习后的睡眠有助于加强突触连接而巩固记忆。

### 1 睡眠和学习记忆的基本概念

根据脑电图、下颌肌电图和眼电图特点, 睡眠一般被分为快速眼动(rapid eye movement, REM)睡眠和非快速眼动(non-rapid eye movement, NREM)睡眠, 其中慢波睡眠(slow-wave sleep, SWS)是NREM睡眠中睡眠较深的一个阶段。NREM睡眠期间的脑电波主要包括纺锤波、尖波-涟漪波、 $\delta$ 波和慢振荡, 在REM睡眠中则可记录到海马 $\theta$ 波。

记忆巩固是指学习后的记忆加工过程, 从而能更有效地指导行为, 因此实验中常用学习后的行为改变作为记忆巩固效果的评价指标。目前关于记忆系统最普遍接受的分类方式是根据有无意识参与将其分为与事件、语义相关的陈述性记忆和与程序性技巧、条件反射等相关的非陈述性记忆。陈述性记忆获得后暂时储存于海马结构, 随后转移至新皮层

长时储存, 而非陈述性记忆则储存在相关反射回路中。

### 2 睡眠与记忆巩固的相关性研究

睡眠和记忆巩固关系的研究主要包括以下两个方面的内容, 第一, 学习后睡眠剥夺损害记忆巩固, 而学习后的睡眠有助于行为改进, 直接证明睡眠具有记忆巩固功能。第二, 个体暴露于丰富环境或者学习后会导致随后的睡眠结构改变, 间接说明记忆巩固需要睡眠。

#### 2.1 学习后睡眠剥夺阻滞记忆巩固

睡眠剥夺是研究睡眠的记忆功能通常采用的方法。学习后总睡眠剥夺对陈述性记忆和非陈述性记忆的巩固过程均有损害。在一项英语-德语单词学习作业后, 剥夺受试者第一晚的全部睡眠, 48 h后回忆时发现实验组的平均遗忘率高达15%, 而正常睡眠组则基本不忘<sup>[2]</sup>。非陈述性记忆也是如此, 手指顺序运动技巧学习后睡眠剥夺12 h, 发现受试者运动速度和准确率均没有提高, 但经过相同时间的睡眠后行为改进明显<sup>[3]</sup>。

\* 国家自然科学基金(30670668)和军队十一五(06MA195)资助项目。

\*\* 通讯联系人。

Tel: 023-68752254, E-mail: zhianhu@yahoo.com.cn

收稿日期: 2008-04-23, 接受日期: 2008-06-09

为方便观察不同睡眠阶段的记忆巩固功能的差异,目前的实验常采用选择性 REM 或 NREM 睡眠剥夺的方法. 在一项大鼠双向穿梭回避反射的研究中发现,选择性剥夺训练后 9~12 h 或 17~20 h 时间窗口的 REM 睡眠,行为改进完全受损<sup>[4]</sup>. 在 Morris 水迷宫位置学习、复杂性压杆操作训练、恐惧反射等海马依赖或非海马依赖的记忆中也得到相似的结论. 人体实验也有相关报道,将受试者 3 h 睡眠内的 REM 睡眠剥夺后,观察发现情感相关的陈述性记忆不能巩固<sup>[5]</sup>,知觉技巧学习后剥夺一晚内的全部 REM 睡眠,未见行为改进<sup>[6]</sup>. 长时程增强(long-term potentiation, LTP)是学习记忆的细胞模型,研究发现 REM 睡眠剥夺还明显损害 LTP 的诱发及维持. 与选择性 REM 睡眠剥夺相比,选择性 NREM 睡眠剥夺对记忆影响的报道相对较少. 纹理视觉分辨作业训练后,使用听觉慢波抑制的方法使睡眠中的慢波活动减少 30%,但总睡眠时间和 REM 睡眠不受影响,实验组未发现行为改进<sup>[7]</sup>.

尽管上述研究结果说明学习后睡眠剥夺阻滞记忆巩固,有学者认为这是睡眠剥夺引起的非特异反应(如应激效应等)的作用,而与睡眠剥夺本身无关<sup>[8]</sup>. 但 Ruskin 等<sup>[9]</sup>将肾上腺切除术后的大鼠(通过植入药片维持生理皮质酮水平)和正常大鼠在训练前同时进行睡眠剥夺,训练后行为测试发现两组大鼠无明显差别,说明睡眠剥夺影响记忆不是应激反应作用的结果.

## 2.2 学习后睡眠结构改变

学习后睡眠总时间延长、某一睡眠状态持续时间延长或某种睡眠脑电活动增强等睡眠结构改变,均间接说明学习后的记忆痕迹需要睡眠加以巩固. 啮齿类动物研究发现,连续三周将大鼠暴露于丰富环境(如每天 2 h),随后的睡眠时间明显延长. 人类语言学习的研究也揭示,学习后 NREM-REM 睡眠周期平均持续时间增加程度与回忆效果成正比. 甚至无脊椎动物也表现出相似的现象,社交学习后果蝇的睡眠增加,尽管睡眠次数没有明显变化,但每次睡眠持续时间由 15 min 延长到 60 min<sup>[9]</sup>.

不同类型的学习后会分别导致 NREM 或 REM 睡眠改变. 大鼠穿梭回避训练后,在随后 6 h 睡眠期内,REM 睡眠次数增加 36.7%,导致总 REM 睡眠时间增加 25.47%<sup>[10]</sup>. 人体研究也发现,语言学习后 REM 睡眠时间延长,脑电能量谱分析显示中央区  $\theta$  活动增强最明显<sup>[11]</sup>. 并且实验证实上述 REM 睡眠增多不是作业习得过程中伴随的应激反

应所诱发的<sup>[4]</sup>. 目前的报道将注意力更多地转向学习后 NREM 睡眠改变. Eschenko 等<sup>[12]</sup>连续监测大鼠学习后 3 h 的睡眠脑电活动,发现第一个小时纺锤波密度增加 25%,海马尖波-涟漪波数目增多也发生在这个时间段. 人类简单运动技巧学习后 NREM 睡眠第二阶段持续时间延长、睡眠纺锤波密度(纺锤波次数/分钟)增加,以及 SWS 中枕叶和 NREM 睡眠第二阶段前额叶低频  $\sigma$  能量谱增高,且上述各指标增加程度与行为效果正相关<sup>[11]</sup>.

根据上述研究结果,提出了两种关于睡眠记忆巩固功能的假说<sup>[4]</sup>. 一种是二元过程假说,认为 REM 和 NREM 睡眠对记忆痕迹的作用不同,NREM 睡眠有利于无情感因素的陈述性记忆的巩固,而 REM 睡眠有利于非陈述性记忆和有情感因素的陈述性记忆的巩固;另一种是连续假说,认为 NREM 和 REM 睡眠对于记忆巩固过程都十分重要,每种类型的记忆巩固需要 NREM 和 REM 睡眠的共同作用,但每个睡眠阶段在记忆巩固过程中发挥不同的作用.

## 3 睡眠中的记忆巩固过程

目前关于记忆储存的观点不统一,普遍认为记忆信息获得后暂时储存于海马,然后逐渐转移至新皮层长期储存. 此领域的许多研究者都认同这样一个假说,即觉醒状态下编码的信息在睡眠过程中以一种隐秘的形式再次激活,并以此来巩固记忆. 这些活动有利于神经网络中神经元间连接加强或减弱,有利于海马和新皮层间的信息转移,有助于新经历转变为长时记忆.

### 3.1 睡眠期间记忆再激活

海马位置细胞是与动物行为活动所处位置密切相关并具有复杂锋电位的锥体神经元,常作为记忆研究的细胞模型. 当大鼠觉醒时被长时间限制在某个位置细胞的位置野时,这个细胞剧烈放电,同时记录另一个不放电的神经元,发现觉醒期间放电活跃的神经元在随后的睡眠中放电也增多,而不活动的神经元仍然处于静息状态<sup>[13]</sup>. 同步记录 50~80 个神经元,位置野重叠的位置细胞间表现出的高相关性放电在学习后的睡眠期间也表现出相关性,觉醒时共放电潜伏期短于 50 ms 的细胞群更倾向于在睡眠中发生共放电<sup>[14]</sup>,但位置野不重叠的神经元间其放电活动在睡眠中不表现出相关性. 比较觉醒作业和睡眠期间神经元的发放模式,统计分析提示作业时神经元的放电形式在睡眠中被保留<sup>[15]</sup>. 上述实

验结果说明个别神经元的短暂发放模式以及与其他神经元之间建立的发放时相在睡眠中重演(replay).

鸟类、啮齿类和灵长类均能观察到这种重演现象. 发生部位不仅局限在海马, 感觉皮层、纹状体、壳核、丘脑和内侧前额叶<sup>[16]</sup>亦可出现. 多数研究揭示, 诱发这种重演活动需要多次训练, 而且每次重演活动仅持续数百毫秒, 入睡后 1 h 左右就消失了. 但是有报道<sup>[13]</sup>指出, 首次探索行为后在大鼠前脑区域就能记录到的这种活动, 并且 48 h 内都能记录到, 尤其是纹状体神经元的再激活几乎不衰减.

REM 睡眠和 SWS 期间神经元都会自发发生觉醒经历的重演. REM 睡眠期间海马神经元的重演活动与  $\theta$  波相耦联<sup>[10]</sup>. SWS 中海马神经元放电活动的重演伴随海马尖波 - 涟漪波而出现, 而皮层神经元的重演活动发生于皮层慢振荡的去极化阶段<sup>[15]</sup>. 通过时间量程分析发现, 在 REM 睡眠中神经元活动重演时的放电频率与觉醒时基本相似. 而 SWS 期间则明显增快, 觉醒经历以一种压缩的时程表现出来<sup>[15]</sup>.

非创伤性功能影像技术为进行人体研究创造了条件, Maquet 等<sup>[17]</sup>首次发现学习时激活的脑区在随后的 REM 睡眠中活动也增强. 之后的一系列研究发现, 非陈述性任务训练时激活的脑区在 REM 睡眠中被重新激活, 而陈述性任务训练后海马活动在 SWS 中被重新激活<sup>[13]</sup>. 睡眠过程中特异性脑区活动越强, 记忆检索时掌握程度越高, 说明记录到的活动具有记忆巩固作用.

目前还没有方法阻断睡眠中的记忆再激活, 一种替代的方法就是施加一种记忆信号诱发睡眠中的重演. 空间定位记忆是一种依赖海马的学习记忆, 觉醒学习和睡眠期间都给予气味刺激, 功能磁共振显示, SWS 时气味刺激诱发显著的海马活动, 而且行为测试记忆效果增强, 提示 SWS 过程中海马活动的再次激活具有记忆巩固的作用<sup>[18]</sup>.

但也有学者质疑这种重演活动的意义, 因为发生觉醒经历重演的神经元比例相对较少, 仅占总记录神经元数量的 12%~15%. 这可能由于同时记录的神经元数量较少, 也可能睡眠中重演的形式发生改变, 以致现在的观测方法无法检测到, 造成记录到的重演活动被低估<sup>[13]</sup>.

### 3.2 同步振荡作用下的重演活动与突触可塑性

突触可塑性改变是学习记忆的基础, 睡眠期间神经元的重演活动在各种频率脑电振荡的协调下,

可以选择性加强或减弱进行信息处理的神经元间突触联系. 丘脑产生的纺锤波是睡眠起始时脑电活动同步化的特征, 通过树突去极化期间触发  $\text{Ca}^{2+}$  内流诱发谷氨酸受体亚型 AMPA 受体表达而导致皮层长时程可塑性改变, 而且重复的纺锤波相关放电可有效激发新皮层突触的 LTP.

起源于海马的尖波 - 涟漪波表现为复合波的形式. 树突记录揭示尖波期间的快发放同样具有易化  $\text{Ca}^{2+}$  电流的作用, 涟漪波样刺激也可以诱发 LTP 的产生<sup>[19]</sup>. 纺锤波峰值前涟漪波活动增强, 说明涟漪波对纺锤波具有驱动作用. 在纺锤波 - 涟漪波事件中, 海马输出信息就被夹杂在纺锤波激活的皮层神经元周期放电过程中, 而且这种活动优先发生在先前编码信息的突触上.

慢振荡时皮层神经元表现为节律性去极化和超极化改变, 并可扩布到其他脑区, 影响产生于其他脑区的脑电振荡活动. 纺锤波和尖波 - 涟漪波活动在超极化阶段被抑制, 而在随后的去极化阶段显著增多, 通过三者间的相互协调作用改变突触连接强度. 另外, 皮层神经元去极化时丘脑感觉信息输入被阻滞, 使发生在此时的重演活动不被干扰, 保证记忆巩固的准确性<sup>[20]</sup>. 如果学习后在 NREM 睡眠期间对受试者施加频率为 0.75 Hz 的慢振荡刺激, 发现不但可以增强皮层的慢振荡和纺锤波, 而且可以增强海马依赖的陈述性记忆<sup>[21]</sup>.

探索学习后 REM 睡眠期间位置细胞的重演活动发生在  $\theta$  波波峰, 研究发现, 在  $\theta$  波波峰时刺激大鼠海马 CA1 区可以诱发动作电位, 易化 LTP 的形成, 而在波谷时给予刺激却会导致突触反应的长时程抑制<sup>[22]</sup>.

如前所述, 学习后睡眠结构的改变也从侧面验证了上述观点, 即睡眠结构的改变是睡眠期间记忆再激活及突触连接强度改变的外在表现.

### 3.3 海马-皮层间的“对话”

单词学习后 48 h 记忆检索时发现, 允许睡眠的受试者海马活动增强, 同时诱发海马与内侧前额叶皮层间的功能联系增强, 但 6 个月后记忆检索时更多激活的却是内侧前额叶皮层<sup>[23]</sup>. 上述实验说明睡眠期间暂时储存于海马的记忆信息逐渐转移至皮层, 在系统水平使记忆表征发生长时间改变.

细胞外记录发现, 探索行为时, 内嗅皮层浅层、齿状回和海马 CA3、CA1 区可记录到  $\gamma$  振荡和  $\theta$  波, 这些区域接受新皮层的纤维投射. 在 NREM 睡眠中, 海马 CA1 区和内嗅皮层深层可记

录到尖波 - 涟漪波, 这些区域发出纤维投射到新皮层. 由此提出海马 - 皮层“对话”模式<sup>[4]</sup>, 觉醒状态下, 皮层通过内嗅皮层将外部信息转移至海马形成短时记忆, 在睡眠过程中, 海马信息转移至内嗅皮层, 并通过它再转移至皮层形成长时记忆.

单细胞和神经网络水平的实验数据都说明, 觉醒脑激活时和慢振荡去极化时神经元活动状态相似, 认为皮层去极化时是一种微觉醒样状态, 提供短暂的网络活性有助于记忆转移<sup>[24]</sup>. 慢振荡去极化阶段, 齿状回、CA3 区神经元以及 CA1 区中间神经元也去极化, 而海马 CA1 区神经元却表现为超极化, 表明慢振荡期间皮层与海马不同亚区间有着不同的功能连接, 海马不同亚区神经元的不同反应可能参与睡眠期间的记忆巩固和记忆信息转移过程<sup>[25]</sup>. 同时观测 SWS 过程中视皮层和海马神经元的重演活动, 发现两者在时间上几乎是同步的, 活动形式上也是协调的<sup>[15]</sup>, 进一步说明记忆转移的可能性.

zif-268 是一种与神经可塑性有关的即早基因, 觉醒期间诱发海马 LTP 导致随后的 REM 睡眠过程中海马外区域 zif-268 表达上调, 第一次 REM 睡眠中主要是纹状体、内嗅皮层和听皮层表达上调, 再次出现 REM 睡眠时感觉和运动皮层表达也上调, 阻断睡眠期间海马活动这种现象消失<sup>[6]</sup>, 在分子水平支持睡眠过程中记忆信息由海马转移至皮层的假说.

另外, SWS 期间低胆碱能活性和低皮质醇水平为海马 - 皮层间的信息转移创造了有利条件<sup>[11]</sup>. 在觉醒状态下, 高胆碱能活性抑制海马 CA3 区内的反馈突触以及 CA3 到 CA1、内嗅皮层、新皮层的传出投射, 此时信息是从新皮层转移到海马. 相反, 在 SWS 中低胆碱能活性使信息从海马转移至新皮层网络. 除此之外, SWS 中低水平的皮质醇减弱了糖皮质激素受体介导的对海马 CA1 区神经元输出的抑制作用.

基于上述结论推测睡眠依赖的记忆巩固过程, 学习时除新皮层编码信息外, 信息主要在海马网络中编码, 并暂时储存于海马中. 在随后的 SWS 过程中, 慢振荡诱发尖波 - 涟漪波, 海马中新编码的信息会被重新激活, 同时慢振荡诱导纺锤波发生, 由于纺锤波和慢振荡的长持续时间, 海马输出与特异皮层锥体神经元突触后放电就可同时存在, 海马信息向皮层转移, 选择性地使新皮层网络中编码新信息的突触产生长期可塑性改变.

#### 4 睡眠中记忆巩固的初步机制

小鸡印记行为是研究学习记忆机制的经典模型, Jackson 等<sup>[26]</sup>发现学习后立即睡眠使对印记刺激有反应的神经元数目增加. 在皮层脑片上模拟 SWS 和觉醒时的神经元放电模式, 发现 5 Hz 振荡或去极化膜电位基础上的重复放电压抑锥体神经元胞体抑制效应, 而慢振荡或在膜超极化基础上的放电活动增强胞体抑制效应. 诱发突触可塑性时, 虽然轴突 - 胞体区域兴奋性降低, 但突触前和突触后的同时活动并不是必需的, 在不依赖轴突动作电位输入的情况下, 树突部位的兴奋性输入也可发生可塑性改变, 这可能是 SWS 记忆巩固作用的细胞机制<sup>[27]</sup>.

SWS 中神经元重演活动把需要改变的突触联系做上标记, 可能还激活蓝斑, 使去甲肾上腺素能神经元活动短暂增多<sup>[28]</sup>. 同时高幅慢振荡促进被激活的突触出现明显的周期性  $Ca^{2+}$  水平变化, 与蓝斑去甲肾上腺素能输入协调一致, 两者的共同作用易于突触可塑性改变. 纺锤波期间  $Ca^{2+}$  进入树突, 积聚在内质网,  $\delta$  波时通过  $Ca^{2+}$  促发  $Ca^{2+}$  释放机制使  $Ca^{2+}$  从内质网释放出来, 传递  $Ca^{2+}$  信号到核内, 使多种具有记忆形成作用的  $Ca^{2+}$  依赖激酶激活(如 CaMK II 和 PKA), 导致 SWS 中编码新记忆的的基因在转录前扩增, 通过 REM 睡眠中 CREB 依赖的基因表达使这些改变得以储存. 有研究证实, 大鼠学习后诱发的脑桥波可以使背侧海马和杏仁核 CREB 的磷酸化形式增加, Arc、BDNF 和 Egr-1 的 mRNA 水平增多, 选择性减弱脑桥波活动上述物质减少, 而通过胆碱能刺激脑桥波产生, 上述产物也增多<sup>[29]</sup>. 所以有学者提出最佳记忆巩固效果应该包括 REM 和 SWS 两个睡眠阶段<sup>[13]</sup>. 这是与睡眠稳态假说的主要矛盾之处, 但如果将睡眠稳态假说应用于非记忆通路, 而将记忆巩固假说应用于记忆通路, 两者又是不矛盾的. 总之, 睡眠过程中记忆巩固的分子机制还不清楚, 有待睡眠和学习记忆这两个领域的深入研究而得以突破.

#### 5 小 结

综上所述, 睡眠与记忆巩固关系的研究从动物和人体的行为学水平, 到脑系统水平, 再到细胞和分子水平, 为证明睡眠的记忆巩固假说提供了许多有力证据. 令人可喜的是此领域的基础研究还在临床上得到了应用, 已有报道, 局部前额叶损伤的病

人运动技巧学习障碍, 但经过一夜的睡眠后运动技巧和速度改进明显, 并显现出一条奇特的学习曲线<sup>[30]</sup>, 所以睡眠疗法可能成为新的治疗某些精神疾病和帮助脑部损伤后学习记忆障碍恢复的方法之一。

尽管如此, 还有许多重要问题如睡眠在记忆巩固中的地位, 睡眠状态下神经元的“重演”现象如何发生, 以及睡眠依赖的记忆巩固机制等有待深入探讨。

### 参 考 文 献

- Vyazovskiy V V, Cirelli C, Pfister-Genskow M, *et al.* Molecular and electrophysiological evidence for net synaptic potentiation in wake and depression in sleep. *Nat Neurosci*, 2008, **11**(2): 200~208
- Gais S, Lucas B, Born J. Sleep after learning aids memory recall. *Learn Mem*, 2006, **13**(3): 259~262
- Stickgold R. Sleep-dependent memory consolidation. *Nature*, 2005, **437**(7063): 1272~1278
- Maquet P. The role of sleep in learning and memory. *Science*, 2001, **294**(5544): 1048~1052
- Holland P, Lewis P A. Emotional memory: selective enhancement by sleep. *Curr Biol*, 2007, **17**(5): R179~181
- Karni A, Tanne D, Rubenstein B S, *et al.* Dependence on REM sleep of overnight improvement of a perceptual skill. *Science*, 1994, **265**(5172): 679~682
- Aeschbach D, Cutler A J, Ronda J M. A role for non-rapid-eye-movement sleep homeostasis in perceptual learning. *J Neuroscience*, 2008, **28**(11): 2766~2772
- Ruskin D N, Dunn K E, Billiot I, *et al.* Eliminating the adrenal stress response does not affect sleep deprivation-induced acquisition deficits in the water maze. *Life Sci*, 2006, **78**(24): 2833~2838
- Ganguly-Fitzgerald I, Donlea J, Shaw P J. Waking experience affects sleep need in *Drosophila*. *Science*, 2006, **313**(5794): 1775~1781
- Siegel J M. The REM sleep-Memory consolidation hypothesis. *Science*, 2001, **294**(5544): 1058~1063
- Marshall L, Born J. The contribution of sleep to hippocampus-dependent memory consolidation. *Trends Cogn Sci*, 2007, **11**(10): 442~450
- Eschenko O, Ramadan W, Molle M, *et al.* Sustained increase in hippocampal sharp-wave ripple activity during slow-wave sleep after learning. *Learn Mem*, 2008, **15**(4): 222~228
- Rasch B, Born J. Maintaining memories by reactivation. *Curr Opin Neurobiol*, 2007, **17**(6): 698~703
- O'neill J, Senior T J, Allen K, *et al.* Reactivation of experience-dependent cell assembly patterns in the hippocampus. *Nature Neuroscience*, 2008, **11**(2): 209~215
- Ji D Y, Wilson M A. Coordinated memory replay in the visual cortex and hippocampus during sleep. *Nature Neuroscience*, 2007, **10**(1): 100~107
- Euston D R, Tatsuno M, McNaughton B L. Fast-forward playback of recent memory sequences in prefrontal cortex during sleep. *Science*, 2007, **318**(5853): 1147~1150
- Maquet P, Laureys S, Peigneux P, *et al.* Experience-dependent changes in cerebral activation during human REM sleep. *Nature Neuroscience*, 2000, **3**(8): 831~836
- Rasch B, Buechel C, Gais S, *et al.* Odor cues during slow-wave sleep prompt declarative memory consolidation. *Science*, 2007, **315**(5817): 1426~1429
- Behrens C J, Van Den Boom L P, De Hoz L, *et al.* Induction of sharp wave-ripple complexes *in vitro* and reorganization of hippocampal networks. *Nat Neurosci*, 2005, **8**(11): 1560~1567
- Hoffman K L, Battaglia F P, Harris K, *et al.* The upshot of up states in the neocortex: From slow oscillations to memory formation. *J Neuroscience*, 2007, **27**(44): 11838~11841
- Marshall L, Helgadottir H, Molle M, *et al.* Boosting slow oscillations during sleep potentiates memory. *Nature*, 2006, **444**(7119): 610~613
- Booth V, Poe G R. Input source and strength influences overall firing phase of model hippocampal CA1 pyramidal cells during theta: Relevance to REM sleep reactivation and memory consolidation. *Hippocampus*, 2006, **16**(2): 161~173
- Gais S, Albouy G, Boly M, *et al.* Sleep transforms the cerebral trace of declarative memories. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, **104**(47): 18778~18783
- Destexhe A, Hughes S W, Rudolph M, *et al.* Are corticothalamic 'up' states fragments of wakefulness?. *Trends Neurosci*, 2007, **30**(7): 334~342
- Hahn T T G, Sakmann B, Mehta M R. Differential responses of hippocampal subfields to cortical up-down states. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, **104**(12): 5169~5174
- Jackson C, McCabe B J, Nicol A U, *et al.* Dynamics of a memory trace: effects of sleep on consolidation. *Curr Biol*, 2008, **18**(6): 393~400
- Kurotani T, Yamada K, Yoshimura Y, *et al.* State-dependent bidirectional modification of somatic inhibition in neocortical pyramidal cells. *Neuron*, 2008, **57**(6): 905~916
- Eschenko O, Sara S J. Learning-dependent, transient increase of activity in noradrenergic neurons of locus coeruleus during slow wave sleep in the rat: brain stem-cortex interplay for memory consolidation?. *Cereb Cortex*, 2008, doi:10.1093/cercor/bhn020.
- Datta S, Li G, Auerbach S. Activation of phasic pontine-wave generator in the rat: a mechanism for expression of plasticity-related genes and proteins in the dorsal hippocampus and amygdala. *Eur J Neurosci*, 2008, **27**(7): 1876~1892
- Gomez Beldarrain M, Astorgano A G, Gonzalez A B, *et al.* Sleep improves sequential motor learning and performance in patients with prefrontal lobe lesions. *Clin Neurol Neurosurg*, 2008, **110**(3): 245~252

## Memory Consolidating During Sleep\*

LI Yang, WANG De-Chun, HU Zhi-An\*\*

(Department of Physiology, Third Military Medical University, Chongqing 400038, China)

**Abstract** Sleep and memory are the basic function of the brain. A large number of studies from both humans and animals experiments have offered a substantive body of evidence supporting that sleep contributes crucially to memory consolidation. The processes of memory consolidation in hippocampus and cortex during sleep was reviewed and the primary cellular and molecular mechanism were briefly introduced.

**Key words** sleep, memory consolidation, plasticity, hippocampus, neocortex

---

\*This work was supported by grants from The National Natural Sciences Foundation of China (30670668) and The 2006-2010 Army Sciences Foundation of China (06MA195).

\*\*Corresponding author . Tel: 86-23-68752254, E-mail: zhianhu@yahoo.com.cn

Received: April 23, 2008 Accepted: June 9, 2008