



## 记忆水平依赖的海马-前额叶神经节律交互\*

王雪玲<sup>1)</sup> 王伊萌<sup>2)</sup> 杨佳佳<sup>1,2,3)</sup> 郑晨光<sup>1,2,3)\*\*</sup><sup>1)</sup> 天津大学精密仪器与光电子工程学院, 天津 300072; <sup>2)</sup> 天津大学医学工程与转化医学研究院, 天津 300072;<sup>3)</sup> 天津市脑科学与神经工程重点实验室, 天津 300072)

**摘要** 海马 (HPC) 和前额叶皮层 (PFC) 的协同作用是记忆加工过程的关键, 其相互作用对学习和记忆功能至关重要. 大量证据表明, 情景记忆的形成、巩固与检索依赖于特征神经节律在 PFC 和 HPC 脑区间的同步作用, 这些节律包括 theta 节律、gamma 节律和 sharp wave ripples (SWRs) 节律等. 在精神类疾病中患者往往伴随出现学习记忆功能障碍, 基于人类和动物的脑电研究均发现以上 3 种神经节律在 HPC 和 PFC 之间的同步性下降, 可能作为反映精神病理下认知功能障碍的重要指标. 本文从 HPC-PFC 网络中的神经节律研究出发, 总结了 theta 节律、gamma 节律和 SWRs 节律在两脑区间的协调交互模式在情景记忆中的作用, 以及精神分裂症和抑郁症状状态下 HPC-PFC 通路上神经节律的异常表现及其潜在损伤机制, 为今后精神疾病的快速诊断提供客观依据.

**关键词** 海马, 前额叶, 神经节律, 情景记忆, 精神分裂症, 抑郁症

中图分类号 Q42

DOI: 10.16476/j.pibb.2020.0410

大脑的认知是人或生物体从外界获得信息、通过大脑对信息进行加工处理以及运用的过程, 包括感觉、知觉、学习、记忆、想象、思考等多种脑活动. 其中, 记忆的形成与巩固是各种高级认知活动的基础, 在个体的生存和发展中发挥不同的作用. 而情景记忆作为记忆的一部分, 更是动物生存中必不可少的一项能力, 主要体现为个体回忆过去经历的时间和空间背景<sup>[1]</sup>. 其功能的实现主要依赖于海马体 (HPC), 从 HM 症患者被切除颞叶而导致健忘症, 到发现 HPC 中位置细胞对空间位置的特异性放电, 已有研究表明情景记忆的形成与巩固和 HPC 息息相关. 但由于情景记忆的复杂性, 其功能无法由单独脑区完成, 前额叶 (PFC) 也在该过程中起到了不容忽视的作用<sup>[2-4]</sup>. HPC 与 PFC 在记忆处理中的相互作用可以比喻成“铁路”, HPC 负责建立新的“轨迹”, 而 PFC 负责根据情景信息在这些轨迹之间灵活切换<sup>[5]</sup>. 在大脑的高级认知活动中, HPC 与 PFC 相辅相成, 缺一不可.

HPC 和 PFC 作为大脑记忆系统中的重要结构, 通过紧密联系来共同促进个体进行新信息的快速编码、记忆网络的高效整合和检索<sup>[6]</sup>, 其中内侧前

额叶 (mPFC) 与记忆的巩固与提取尤其相关. 现有的研究普遍更关注 mPFC<sup>[7-9]</sup>, 这也愈发体现了 HPC 与 mPFC 基于多种解剖学连接引导个体执行大脑高级功能的重要性. HPC-PFC 的连接途径包括直接通路和间接通路, 其中直接通路 (图 1a) 的起点包括腹侧 HPC (vHPC) 和背侧 HPC (dHPC), 后者可以表达更多的情景信息<sup>[7]</sup>, 而前者则更偏向于表达焦虑的相关信息<sup>[10]</sup>. 由于直接通路仅负责 HPC 向 mPFC 的单向信息传递, 因此该通路主要参与记忆形成, 而在记忆表达中参与较少<sup>[11]</sup>. 与直接通路不同, 两脑区间的间接通路主要进行双向的反馈信息传递. 其中皮层通路 (图 1b) 是背侧 CA1、CA2 区通过嗅周皮层 (the perirhinal cortex, PRC)、外侧内嗅皮层 (lateral entorhinal cortex, LEC) 连接 mPFC, 实现了 mPFC 对 dHPC 记忆提取的自上而下控制<sup>[8]</sup>, 区分不同情景中的记忆并

\* 国家自然科学基金 (31800889、81870847、81871517) 和天津市自然科学基金 (19JCYBJC25200) 资助项目.

\*\* 通讯联系人.

Tel: 13602046924, E-mail: cgzheng@tju.edu.cn

收稿日期: 2020-11-24, 接受日期: 2021-01-20

抑制无关的记忆；另一条间接通路则通过丘脑连接核（thalamic nucleus reunions, Re）连接背侧 CA1 区与 mPFC（图 1c），Re 不仅能够帮助 HPC 进行空间路径的编码，它也是协调两脑区间神经节律同步

的重要脑区<sup>[12-15]</sup>。总的来说，这些不同的连接方式为两脑区间的信息传递提供了保障，支持了情景记忆的形成、巩固与提取，是大脑执行高级功能的基础。

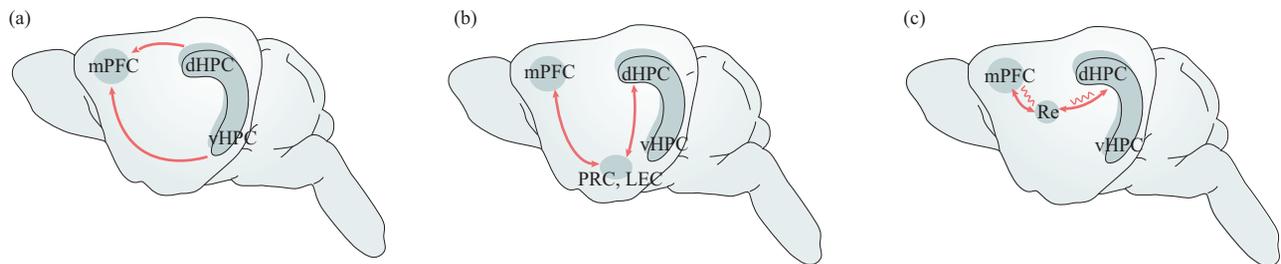


Fig. 1 Structure of prefrontal-hippocampal pathways

图1 HPC-PFC通路结构图<sup>[2]</sup>

(a) HPC到PFC的单向直接投射。(b) 通过PRC、LEC连接HPC和PFC的双向间接投射。(c) 通过Re连接HPC和PFC的双向间接投射。图中红色波浪线代表脑区间神经节律同步。

HPC和mPFC的多种通路为大脑实现情景记忆的编码和巩固奠定了基础，在此基础上两脑区得以进行信息传递，期间可观察到神经节律同步现象，该现象是由大量神经元的周期性同步放电所引起的，能够协调两脑区的不同神经元集群放电，因此神经节律可以看作是HPC和mPFC交流的桥梁。HPC中起主导作用的神经节律包括theta节律（4~12 Hz）、gamma节律（25~100 Hz）和sharp-wave ripples（SWRs，>100 Hz的纹波叠加在0.01~3 Hz的尖波上）。theta节律一般出现在动物的主动探索或快速动眼睡眠时期，是最常见的神经节律，在学习记忆过程中必不可少<sup>[16-17]</sup>；gamma节律亦是与记忆极其相关的重要神经节律，可以分为慢gamma（25~55 Hz）和快gamma节律（65~100 Hz），它们分别在记忆的提取和形成中发挥作用<sup>[18]</sup>；SWRs多出现在动物的清醒静止状态、慢波睡眠以及进食、交配等与环境有较少互动的状态中，其主要功能体现在记忆巩固方面<sup>[17]</sup>。这些不同的神经节律会伴随着动物的不同行为出现，能够促进HPC与PFC对情景记忆信息的交流，在协调两脑区间的相互作用方面发挥着独特的作用。

神经节律可以协调HPC与PFC完成情景记忆的形成与巩固，而节律的异常往往伴随着记忆损伤等现象。在诸如精神分裂症（schizophrenia）和抑郁症等精神疾病中，患者会出现多种认知功能损伤，包括学习与记忆能力的严重下降，而神经节律

的紊乱程度与认知损伤程度密切相关<sup>[19]</sup>，因此探究神经节律在HPC-PFC连接中的认知信息传递作用对各种精神疾病的治疗有重要指导意义。本综述从近十年来关于HPC-PFC网络中神经节律的研究出发，总结了theta、gamma以及SWRs节律在HPC-PFC网络中对情景记忆的形成与巩固作用，以及精神分裂症和抑郁症状下的异常表征和潜在原因，为今后HPC-PFC在情景记忆功能方面的研究提供参考。在情景记忆的相关研究中，由于空间工作记忆能力是评判情景记忆能力的主要指标，因此本文主要关注空间工作记忆的相关研究。

## 1 HPC-mPFC之间的神经节律交互

### 1.1 HPC-mPFC之间的theta节律交互

Theta节律（4~12 Hz）常出现在清醒状态下运动、空间导航和探索物体等时期。Theta节律可以在相对较慢的时间尺度上协调较广泛的神经网络，因为空间上距离较远的神经元可以在同一个theta周期中被激活<sup>[20]</sup>。HPC和mPFC之间的单突触延迟约为15 ms<sup>[21]</sup>，一个theta周期能够以其较长的时间窗（~150 ms）协调两脑区之间单突触的直接连接以及多突触的相互作用<sup>[22]</sup>。因此，基于HPC和mPFC神经节律的同步采集，多项研究观察到了两脑区之间神经节律层面及神经元层面的协调关系。

#### 1.1.1 HPC-mPFC的theta节律一致性

PFC中与HPC联系最紧密的部分是mPFC，它

是负责工作记忆的重要脑区, dHPC和mPFC的连接损伤失活会导致工作记忆的显著损伤<sup>[23]</sup>, vHPC到mPFC的连接失活也破坏了记忆编码<sup>[24]</sup>, 说明记忆的整合依赖于HPC与mPFC的密切联系<sup>[25]</sup>. 在动物进行工作记忆任务期间, 任务的成功率与两脑区之间theta节律的一致性有关<sup>[25-26]</sup>. 研究发现, 在动物处于Y迷宫决策点时, mPFC和腹侧CA1(vCA1)之间的theta一致性增加, 并且在动物成功学习空间工作记忆任务规则后, 此变化更加显著<sup>[27]</sup>, 背侧CA1与mPFC的theta一致性也有类似表现<sup>[28-29]</sup>. 这些结果表明, CA1区和mPFC之间theta节律耦合程度与空间任务的学习程度成正相关: 随着学习过程的发展, 两脑区间theta节律一致性增强, 表明脑区间信息传递效能增强, 即工作记忆的形成与提取直接受到两脑区之间theta节律交互强度的影响.

### 1.1.2 HPC-mPFC之间信息传递的方向性

基于以上theta节律一致性的相关研究, 后续其他研究利用两脑区之间theta节律在不同时滞下的相关程度证明了记忆信息传递的方向性. 一个使用延迟空间交替任务的研究发现<sup>[13]</sup>, 在每次交替试验前的记忆延迟期间(动物在休息箱内时), dHPC的theta会比mPFC的theta更早出现, 此现象仅发生在动物选择正确的任务中, 选择错误时则没有. 在另一项空间情景与奖励位置相关联的任务中也发现<sup>[30]</sup>, 在周围情景信息输入时, HPC的theta比mPFC的theta要早大约30 ms, 说明此时HPC的信息流向mPFC, 而在动物依靠记忆选择奖励位置时, 信息流动的方向相反, mPFC领先HPC约30 ms, 而且这种mPFC到HPC的信息传递在动物回忆久远的情景记忆时会更加显著<sup>[31]</sup>. 总之, theta节律出现的先后可以体现神经网络内信息的流向, 在记忆形成或外界情景信息输入时, 信息传递方向为从HPC到mPFC<sup>[32]</sup>, 而情景记忆的检索则涉及mPFC到HPC的信息传递<sup>[33]</sup>. 此外, 还有研究利用遗传学的方法证明了mPFC对HPC的调控作用, 一项研究发现, 在动物形成眨眼条件反射的过程中, HPC中theta功率的增加会倾向于从非条件刺激时逐渐提前到条件刺激时, 而人为激活mPFC神经元后, 此倾向变得更加显著, 有助于大鼠形成对重要事件的记忆, 而弱化对其他事件的学习<sup>[34]</sup>. 另一项独立研究在Restaurant Row觅食任务期间抑制mPFC神经元, 导致动物处于奖励选择点时替代试错行为减少, 同时发现HPC中theta序列

受损, 即动物决策时谨慎程度下降, 并且还发现抑制mPFC神经元导致代表大鼠当前位置的theta序列起始处发生较大的变化, 而代表未来路径的theta序列无变化<sup>[35]</sup>. 在人类大脑中也发现mPFC对HPC的控制作用, 利用具有高时间分辨率的脑磁图发现, 在人形成新的情景记忆时, HPC-mPFC的theta节律一致性增强, 而且mPFC的theta功率变化要早于HPC的变化<sup>[36]</sup>. 这些研究证明, 复杂的记忆任务无法由HPC单独完成, mPFC可以通过控制HPC的theta节律进而促进记忆的形成和提取.

### 1.1.3 HPC中theta节律调控mPFC神经元放电

除HPC-mPFC之间theta节律的强相关外, 大量研究还证明了mPFC神经元放电与HPC中theta节律之间的相位锁定关系<sup>[24, 26, 35-37]</sup>. 2005年Siapas等<sup>[37]</sup>在多种行为学任务中发现约40%的mPFC神经元强烈地相位锁定于HPC的theta节律, 且大多数放电锁定于theta节律上升段<sup>[26]</sup>, 该研究首次证实了HPC中theta节律可在单个theta周期的时间范围内诱使mPFC神经元放电<sup>[37]</sup>. 此后, 研究者发现, 此协调作用在空间工作记忆中具有重要作用, 在动物完成延迟不匹配地点任务时, 测试阶段中的mPFC神经元放电与vHPC中theta的相关程度明显大于训练阶段中的<sup>[26]</sup>, 即动物在第二次出现在某位置时, HPC与mPFC之间的交互更强烈. 随着动物学习程度的加深, 会有更多的mPFC神经元与HPC的theta相锁<sup>[26, 38]</sup>. 另外, 研究还发现, 在测试阶段中, 若动物选择正确, 近一半的mPFC神经元与HPC中theta相锁, 而动物选择错误时, 仅不到20%的细胞与HPC中theta相锁<sup>[39]</sup>. 这些研究结果一致证实了在需要空间记忆的行为中HPC中theta节律可以调控mPFC神经元放电, 这种机制有助于记忆的形成和提取, 使动物在空间记忆任务中表现更好. 在HPC中, 位置细胞的放电时间在theta节律的控制下会形成典型的theta放电序列, 此序列对空间路径表征有重要意义. 最近有研究发现, mPFC神经元放电序列与HPC位置细胞的theta序列类似, 虽然精确度较低, 但其顺序与HPC位置细胞相一致<sup>[40]</sup>. 这证明了在记忆引导的行为中, 除HPC之外, mPFC中的细胞集群也可以在theta周期时间尺度上编码动物当前的空间位置, 说明theta节律介导的时间协调机制可以实现空间信息在HPC-mPFC网络中的共享.

总之, theta节律在协调HPC和mPFC之间的交流起到了重要作用. 两脑区之间theta节律的一致

性增强有助于空间工作记忆的形成<sup>[41]</sup>.在记忆的不同阶段,HPC和mPFC通过不同的通路进行双向交流,以支持记忆的编码和检索.此外,空间工作记忆任务表现还与HPC中theta对mPFC神经元放电的调控程度相关,而且mPFC神经元也可以编码动物空间路径.

## 1.2 HPC和mPFC之间的gamma节律交互

Gamma节律是在动物清醒行为中发生的频率较高的神经节律(约25~100 Hz),这种神经节律与认知、记忆、感觉等密切相关.现有研究常将HPC中的gamma节律分为慢gamma(约25~55 Hz)和快gamma(约65~100 Hz),两类gamma节律有不同的发生器<sup>[42]</sup>,可以反映HPC神经网络的不同状态<sup>[43]</sup>.快gamma主要由内嗅皮质引起<sup>[42]</sup>,而慢gamma主要源自CA3区域<sup>[44]</sup>,但最近一项研究显示慢gamma也可由CA2引起<sup>[45]</sup>.两种gamma节律的功能也有差异,快gamma有助于记忆编码,因为快gamma的功率随着对新刺激的探索而增加<sup>[46]</sup>,而慢gamma能促进记忆提取,因为慢gamma耦合到theta的幅度与学习行为任务的表现相关<sup>[47]</sup>.近年来,关于HPC和mPFC之间的gamma同步活动是否影响记忆过程的研究越来越多,已有许多证据表明,HPC与mPFC之间gamma相互作用的存在,并为gamma如何在快速时间尺度上协调区域间的相互作用提供了线索.

### 1.2.1 HPC-mPFC中gamma节律促进记忆编码和提取

HPC的gamma节律已被证实对记忆的编码和提取具有重要作用.进一步研究发现,gamma节律也可以促进HPC-mPFC的信息交流,进而帮助记忆功能的实现.在延迟非匹配任务的训练阶段(记忆编码阶段),mPFC神经元与约10 ms前HPC的gamma相锁程度最大,说明信息由vHPC流向mPFC<sup>[11]</sup>,而且干扰vHPC与mPFC的连接会降低相锁程度,进而影响记忆编码.在空间记忆的形成过程中,HPC和mPFC的慢gamma一致性会逐渐升高,这种变化主要是由mPFC中慢gamma功率增加引起的<sup>[28]</sup>.这些结果证明HPC-mPFC的gamma节律耦合程度与记忆编码能力成正相关.在记忆提取阶段,HPC和mPFC的慢gamma相关程度也会随着动物学习任务的程度而显著增加,而快gamma没有<sup>[26]</sup>.此外,记忆提取时mPFC中慢gamma的出现要早于HPC<sup>[13]</sup>,即信息从mPFC流向HPC,这与前文theta节律的现象相一致.以上结

果可以证明,gamma节律在HPC-mPFC网络的信息传递中扮演重要角色,其中慢gamma表现更突出,这可能是因为慢gamma的频率相对较低,可以完成较远距离的神经网络同步.

### 1.2.2 HPC-mPFC之间的theta-gamma耦合

在空间记忆的形成过程中,gamma节律常与theta节律同时发生<sup>[48]</sup>,其中低频节律往往能够在较长的距离内实现神经网络同步,而高频节律可以更多实现局部网络的活动同步<sup>[49]</sup>.一项早期研究发现HPC中theta节律使mPFC局部gamma节律出现相位偏移,尤其是大于100 Hz的高频gamma<sup>[50]</sup>.此现象说明HPC中theta对mPFC中gamma的时间协调很可能是将mPFC信息传递到HPC的一种机制.这种信息传递机制与情景记忆息息相关,一项使用延迟交替空间选择任务的研究发现<sup>[13]</sup>,在T选择点处,mPFC的gamma与HPC中theta出现幅值-相位耦合,幅值较高的慢gamma信号倾向于出现在HPC中theta的下降相. Theta-gamma的耦合强度还与空间工作记忆能力有关,一项使用延迟不匹配任务的研究发现<sup>[51]</sup>,野生型小鼠在执行难度较高的任务时(延迟时间更长),HPC中theta节律与mPFC慢gamma节律的耦合强度比执行低难度任务时有显著提升,而且这种现象在认知功能障碍小鼠成功完成任务时也有出现.另外,记忆任务的强度还会改变gamma在theta中的相锁位置.一项针对人类工作记忆的实验发现,在低记忆负荷条件下,颞叶gamma活动与PFC的theta波峰相锁,而在高记忆负荷条件下,颞叶gamma活动与PFC的theta波谷相锁<sup>[52]</sup>.这些研究一致证明,HPC-mPFC网络中的theta-gamma耦合也是传输情景信息的重要途径,其耦合强度与记忆能力密切相关.

总之,HPC和mPFC之间的交流离不开gamma节律的协调,这种协调有助于记忆的编码与提取,其中gamma介导的信息流动方向与theta相一致.此外,更多情况下gamma节律会与theta节律相耦合以完成较长距离的神经网络同步.

## 1.3 HPC-mPFC网络的SWRs交互

SWRs也是一种HPC中常见的神经节律,在清醒和睡眠两种状态下,它通过重新激活存储的记忆信息,促进了HPC和mPFC之间的交流.SWRs主要发生于非快速眼动(NREM)睡眠期间(睡眠SWRs),也可发生于清醒静止状态(清醒SWRs).HPC位置细胞在特定的环境中会表现出

选择性的放电, 当动物穿过环境时, 不同的位置细胞会沿着动物的行为轨迹依次放电. 在随后的NREM睡眠或清醒静止状态中, 位置细胞的放电序列会与SWRs同时重新激活, 但是时间尺度被大大压缩, 这样的放电序列称为重放. SWRs期间这种新记忆的重新激活是稳定和巩固新记忆的生理机制.

### 1.3.1 睡眠SWRs的记忆巩固作用

在行为学训练后的前几小时睡眠中, SWRs发生率和重放事件增加<sup>[53]</sup>, 并且增加程度与随后的记忆表现相关<sup>[54]</sup>. 在睡眠期间选择性地干扰SWRs会导致依赖HPC的记忆任务表现受损<sup>[55]</sup>. 在依赖HPC的空间任务中, HPC与mPFC同时激活的细胞在随后的睡眠SWRs中又出现了重新激活, 这可能有助于将HPC的记忆信息纳入mPFC<sup>[56]</sup>. 最近一项研究发现<sup>[57]</sup>, 从HPC到mPFC的单突触投射有助于睡眠期间的记忆巩固, 可能通过影响NREM睡眠时神经节律耦合而实现. 因此, SWRs期间的同步活动可能是记忆信息从HPC发送到mPFC的潜在机制.

除了SWRs的普遍存在外, 皮层在睡眠期间还有其他神经节律发生: 如慢振荡 (slow oscillations, < 1 Hz)、delta波 (1~4 Hz) 和睡眠纺锤波 (12~18 Hz). HPC-mPFC网络中这些不同的节律和SWRs显示出精确的时间关系, 例如, 皮层delta波和纺锤波通常出现在HPC的SWRs之后<sup>[58]</sup>, 它们相互作用以支持记忆的巩固. 有证据表明, 在HPC或mPFC中, 破坏小清蛋白 (PV) 中间神经元与SWRs和纺锤波的相锁, 会导致学习障碍以及由学习诱导的HPC-mPFC之间SWRs-纺锤波耦合的消失<sup>[59-60]</sup>. 而通过定时电刺激增强HPC的SWRs、皮层delta波和纺锤波之间的内源性协调, 可以提高SWRs-纺锤波耦合程度, 进而改善空间记忆性能, 证明了在睡眠记忆巩固过程中, HPC与皮层交流的因果作用<sup>[61]</sup>. 此外还有研究发现<sup>[62]</sup>, SWRs也存在于皮层区域, 尤其是在PFC和顶叶皮层, 在学习后的睡眠中, HPC和皮层之间SWRs耦合增强, 以帮助HPC-皮层的记忆信息转移. 总之, 睡眠期间HPC的SWRs与mPFC的其他神经节律共同协调是支持两脑区记忆巩固的必要纽带.

### 1.3.2 清醒SWRs的记忆巩固作用

清醒静息时, HPC中也会出现SWRs, 在此过程中, HPC神经元以正向或反向的顺序不断地重放刚刚进行的经历<sup>[63]</sup>, 这是对新记忆的一种巩固

机制. 干扰清醒SWRs会选择性地损害工作记忆任务的表现并导致HPC空间表征的不稳定<sup>[64-65]</sup>. 这些研究为清醒SWRs在记忆巩固中的因果作用提供了直接证据. 在清醒SWRs过程中也有HPC和mPFC相互作用, 而且清醒SWRs中HPC-mPFC网络的重放, 比睡眠时更准确地再现了经历<sup>[56]</sup>. 还有研究发现, 清醒SWRs可以调节mPFC的神经元放电<sup>[66]</sup>, 不仅特定地激发某些mPFC神经元的兴奋, 还会抑制其他无关mPFC神经元, 而且大多数显著受SWRs调制的mPFC神经元, 在动物运动时也显著地相锁于HPC的theta, 即在单神经元水平上, 主动运动时的theta调制与SWRs期间的调制存在联系. 此外, 在SWRs期间, CA1的活跃往往先于mPFC, 说明信息从HPC流向mPFC. 这些结果证明HPC-mPFC网络中的结构性清醒重放也能够支持精确的记忆存储.

### 1.3.3 清醒SWRs在记忆检索中的作用

在新记忆巩固之后, 动物可以检索这些记忆并进行决策或对未来行为进行规划. HPC中的清醒重放事件可以预测未来的轨迹, 甚至产生动物从未经历过的新序列, 说明清醒SWRs在记忆检索与未来行为规划中也起作用<sup>[67]</sup>. 此外, 当动物学习复杂的、需要工作记忆的任务时, 在迷宫选择点处会出现两种重放事件, 反向重放代表过去所有可能的路径, 而正向重放代表将来所有可能的路径<sup>[63]</sup>. 因而HPC的记忆重放包括了所有可能的选择, 而并非只是动物的实际选择. HPC出现重放事件时, mPFC的神经元偏好地响应动物实际选择的路径, 而对其他备选的路径响应较弱. 这提示mPFC可以从HPC同时表征的多个备选中做出正确的选择, 说明HPC和mPFC可以通过协调清醒SWRs期间的重放事件来支持和促进记忆检索.

总之, HPC-mPFC网络中的睡眠SWRs主要支持不同经历的记忆整合, 而清醒SWRs则在精确记忆巩固以及记忆检索时发挥作用.

## 2 精神疾病中的HPC-PFC神经节律异常

不同脑区神经节律的同步和交互是脑区之间远程通信的基础, 神经节律异常导致的认知障碍在包括精神分裂症和抑郁症在内的多种精神疾病中都有发现. 针对精神分裂症患者及抑郁症患者, 目前已有较多研究发现颞叶和额叶之间的功能连接障碍<sup>[68]</sup>, 同时有大量动物研究也发现HPC-PFC网络中的神经节律异常, 这很可能是造成认知损伤的原

因之一。

## 2.1 精神分裂症状态下的HPC-PFC网络神经节律异常

精神分裂症是病因未明的一种具有高复发率和高致残率的慢性迁延性精神疾病，其症状可分为三类：阳性症状（幻觉、妄想、概念紊乱和思维形式障碍）、阴性症状（刻板思维、情绪迟钝、缺乏愉悦感、社交退缩、意志缺乏）以及认知功能障碍<sup>[69]</sup>。而认知功能的完成离不开脑区之间的信息交流，精神分裂症患者的额叶和颞叶之间的连接性明显减弱<sup>[68]</sup>，某些脑区中也发现神经节律异常，包括额顶叶的gamma节律能量显著降低<sup>[70]</sup>和病理性的theta节律增加<sup>[71]</sup>。总体而言，精神分裂症患者EEG低频节律强于健康对照，而高频节律则弱于健康对照<sup>[72]</sup>。精神分裂症患者神经节律的异常活动，可能是认知障碍以及其他症状的神经基础。

目前精神分裂症的病因尚不明确，在相关研究中使用的啮齿类动物精神分裂症模型主要包括药理学模型、遗传学模型和神经发育模型<sup>[73]</sup>。在动物模型的发育过程中，早在疾病症状出现之前，HPC-PFC网络内的功能耦合就已经减弱<sup>[74]</sup>。甲基-D-天冬氨酸受体（NMDARs）功能低下是精神分裂症的病理基础，使用NMDAR拮抗剂建模为典型的建模方法，在精神分裂症动物研究中被广泛使用。目前常用的NMDAR拮抗剂包括氯胺酮、PCP（phencyclidine, 苯环利定）和MK-801（dizocilpine, 地卓西平）等，可以模拟精神分裂症阴性症状和认知损伤。研究发现，PCP以及氯胺酮建模动物vHPC的诱发theta功率均受到抑制<sup>[75-76]</sup>，而PCP以及MK-801建模动物的mPFC和HPC中gamma功率增强<sup>[75, 77]</sup>（表1）。氯胺酮建模动物中还发现HPC的theta相位与慢gamma振幅耦合情况会随运动速度而改变，速度较快时耦合程度下降<sup>[76, 78]</sup>。总之，NMDAR模型动物在脑发育过程中，HPC-mPFC间theta节律受到抑制，但gamma功率增强，theta-gamma耦合也有复杂表现，这些神经节律的异常表现很可能与精神分裂症的行为症状有关。

精神分裂症是一种多基因遗传病，遗传学模型在精神分裂症动物研究中更为常用。不同的遗传模型可以模拟不同的精神分裂症症状，但大部分模型均有空间工作记忆损伤的表现，例如精神分裂症断裂基因1（DISC1）敲除小鼠在神经发育过程中表现出HPC-mPFC功能和认知能力受损<sup>[79]</sup>，DISC1

通过NMDAR对突触可塑性和认知过程进行加工，敲除该基因会使HPC-mPFC神经节律耦合减弱，尤其在theta频段<sup>[74]</sup>。22q11.2基因是精神分裂症明确的风险等位基因，其缺失也可导致工作记忆障碍<sup>[26, 80]</sup>。研究发现，携带此基因变异的小鼠在学习空间工作记忆任务时，HPC-mPFC的theta节律一致性在整个训练过程中增长较慢，而theta一致性的大小可以预测学习任务所需时长<sup>[26]</sup>。还有研究发现，在延迟不匹配任务中，野生型小鼠选择的错误与否不会影响vHPC-mPFC的theta-慢gamma耦合程度，但22q11.2缺失小鼠仅在选择正确时出现theta-慢gamma耦合程度的增强<sup>[51]</sup>，这种增强可能是维持空间记忆的一种必要机制。类似情况在GRIA1基因敲除小鼠的慢gamma频段也有出现<sup>[81]</sup>，在记忆任务中表现良好时，dHPC和mPFC的慢gamma节律一致性较高。以上基因模型主要模拟了工作记忆障碍，而15q13.3基因缺失小鼠则可模拟长期记忆障碍，并出现与精神分裂症患者类似的听觉处理能力下降。研究发现，对这种基因模型使用40 Hz声音刺激诱发的HPC和mPFC中的gamma节律较正常组减弱<sup>[82]</sup>。总体来说，精神分裂症状态下HPC和mPFC中的theta节律均减少，theta一致性也减弱，而gamma节律增加，但由声音诱发的gamma节律会减少。此外，HPC-mPFC网络中的theta同步程度，gamma同步程度以及theta-慢gamma耦合程度均与空间工作记忆任务的正确率成正比，这些发现提示，HPC和PFC之间缺乏神经节律同步可能是精神分裂症相关认知记忆缺陷的原因之一。

除theta和gamma节律之外，精神分裂症导致的认知障碍还常伴随HPC-mPFC中SWRs的异常协调<sup>[83]</sup>。如前文所述，SWRs期间的重放是支持记忆巩固所不可缺少的，有研究发现，虽然钙调神经磷酸酶基因敲除小鼠的位置细胞空间特性正常，但SWRs期间的重放序列完全消失<sup>[84]</sup>，同时还发现ripples频带功率增强，清醒SWRs发生的概率增加了2.5倍，而且锥体神经元在SWRs中活跃程度也上升<sup>[84]</sup>。后续研究在显性阴性DISC1（DN-DISC1）的转基因模型鼠中也发现类似的SWRs发生数量和功率上升的现象，并伴随HPC神经元的过度兴奋<sup>[85]</sup>。这些发现表明，SWRs紊乱是不同精神分裂症基因模型鼠的共同特征，不同的神经生理功能异常可能是多种基因共同作用的结果，从而导致精神疾病中常见的行为表现。除了遗传学模型

外, 母体免疫激活模型也是研究精神分裂症的经典动物模型, 该模型下也发现HPC切片的SWRs波形特征出现异常, 包括幅值变大、宽度变窄以及ripples事件更强<sup>[86]</sup>. 这些模型鼠共同表现出的SWRs高兴奋性可能是由PV抑制性中间神经元功能降低所致<sup>[85]</sup>. 除清醒SWRs之外, SWRs更常出现在NREM睡眠期间, 睡眠期间的神经节律是评估改善精神分裂症认知功能的新病理生理学指标<sup>[87]</sup>. 皮层的纺锤波以及慢振荡与HPC中SWRs的精确时间协调对睡眠期间记忆巩固有重要作用, 精神分裂症的记忆损伤与神经节律异常导致的记忆

巩固障碍有必然联系<sup>[87]</sup>. 在精神分裂症的大鼠神经发育模型中, HPC的SWRs与mPFC慢振荡/睡眠纺锤波间的协调性被选择性地破坏, 出现了慢振荡受损、SWRs-纺锤波协调性损伤以及神经元放电的中断, 这表明睡眠期间的记忆巩固障碍可能与HPC和皮层回路解耦有关<sup>[88]</sup>. 总的来说, 精神分裂症状态下, SWRs期间的重放现象消失, SWRs出现增强, 睡眠期间HPC中SWRs与mPFC中其他神经节律的精密时间关系被破坏, 这些异常会直接影响记忆巩固的过程, 进而导致精神分裂症患者的记忆力减退.

**Table 1 The summary of HPC-mPFC rhythm in Schizophrenia**

**表1 精神分裂症下HPC-mPFC神经节律紊乱的研究总结**

模型	实验动物	动物状态	结论	文献
腹腔注射MK-801	Lister hooded 大鼠	麻醉	HPC的theta功率下降, mPFC的gamma功率增强, HPC-mPFC的gamma同步性增强	[75]
腹腔注射氯胺酮	Wistar大鼠	自由活动	dHPC的Theta-快gamma耦合增强	[76]
MK-801繁育	雪貂	脑片	mPFC的Gamma功率增加	[77]
腹腔注射氯胺酮	Long-Evans大鼠	自由活动	低速运动时, dHPC的theta-慢gamma耦合降低, 高速运动时, dHPC的theta-慢gamma耦合下降	[78]
敲除DISC1基因	C57BL/6J小鼠	麻醉	HPC-mPFC的theta同步性下降, HPC到mPFC的因果交互作用降低	[74]
敲除22q11.2基因	C57BL/6小鼠	自由活动	在工作记忆任务表现良好时HPC-mPFC的theta-慢gamma耦合增强	[51]
敲除22q11.2基因	C57BL/6J小鼠	自由活动	mPFC神经元对HPC的theta节律相锁程度下降; HPC-mPFC的theta一致性在任务学习中增长, 但增长速度小于WT小	[26]
敲除15q13.3基因	C57BL/6J小鼠	自由活动	HPC和mPFC中, 听觉刺激(40 Hz)后诱发的gamma功率显著降低	[82]
敲除GRIA1基因	C57BL/6J小鼠	自由活动	延迟交替选择任务中, 任务正确性与HPFC-mPFC之间gamma节律的一致性成正相关	[81]
敲除钙调磷酸酶基因(PPP3CC)	C57BL/6小鼠	清醒静息	重放序列完全消失, SWRs出现概率增加2.5倍, SWRs期间单个神经元更活跃	[84]
敲除DISC1基因	C57BL/6N小鼠	清醒静息	局部海马SWRs发生的数量增加	[85]
腹腔注射丝裂霉素MAM(孕鼠)	SD大鼠	睡眠	慢振荡受损, SWRs-纺锤波协调性损伤, 神经元放电中断	[88]
腹腔注射聚肌胞苷酸(孕鼠)	C57BL/6J小鼠	脑片	SWRs波形幅值变大, 宽度变窄以及ripples事件更强, SWRs发生的总体频率无变化	[86]

造成精神分裂症状态下神经节律异常的可能机制包括以下几点. 首先, 多种神经递质及其相关通路异常, 包括五羟色胺(5-HT)信号通路、多巴胺信号通路、GABA能信号通路以及谷氨酸能信号通路. 5-HT和多巴胺的代谢障碍可直接导致精神分裂症神经节律异常. 激活5-HT<sub>1A</sub>受体和5-HT<sub>1B</sub>受体、抑制5-HT<sub>2A</sub>受体以及多巴胺受体可以抑制mPFC-HPC网络的活性, 包括mPFC神经元的放电, mPFC-HPC的theta节律同步, 而且激活5-HT<sub>2A</sub>受体可以增强mPFC和HPC的快gamma节

律同步<sup>[89-92]</sup>. GABA通路异常也是导致神经节律紊乱的因素之一, 内侧隔核的GABA能神经元作为节律起振点直接投射到HPC, 调节HPC神经元产生节律性theta振荡. 已有研究在精神分裂症模型中发现GABA含量的异常<sup>[93]</sup>、GABA受体活性的改变<sup>[94]</sup>以及GABA能的中间神经元和锥体神经元之间兴奋性的紊乱<sup>[95]</sup>. 除以上神经递质外, 谷氨酸异常也会导致神经节律紊乱<sup>[96]</sup>, 它对HPC神经元的生长和突触可塑性发挥着重要的作用, 已有研究发现, 精神分裂症状态下, HPC、PFC神经元的

NMDA受体数目以及功能异常<sup>[97-99]</sup>。第二,神经元活动异常.生长抑素(SOM)中间神经元异常可能导致记忆损伤,有研究发现,在记忆编码时人为抑制SOM中间神经元会损害工作记忆的准确性,而抑制PV神经元则无记忆损伤<sup>[100]</sup>,这种工作记忆损伤与HPC-mPFC同步性的降低以及mPFC神经元的空间编码受损有关.此外,星形胶质细胞也与精神分裂症有关<sup>[101-103]</sup>,星形胶质细胞中胶质传递素释放的阻断可以导致dHPC和mPFC之间神经节律的关键去同步化<sup>[104]</sup>.这些发现表明,神经元间功能障碍可能通过破坏HPC和PFC之间的长期同步进而导致与精神分裂症相关的认知缺陷.第三,突触可塑性异常.精神分裂症患者的突触活动增强,同时CA3区的脑源性营养因子(BDNF)水平也增加(BDNF的水平可反映HPC突触可塑性的改变程度)<sup>[105]</sup>.糖原合酶激酶3(GSK-3)也参与突触可塑性的调控,在精神分裂症患者中发现GSK-3活性提高,而抑制GSK-3可以使HPC-mPFC的theta节律一致性提高,进而改善空间记忆<sup>[106-107]</sup>.第四,大脑结构异常.通过神经影像学的研究方法发现,精神分裂症患者HPC、PFC、杏仁核灰质体积以及颅内容积减少<sup>[108]</sup>,苍白球和侧脑室容积增大<sup>[109-110]</sup>.这种结构性异常在神经发育过程中就已经出现,有研究已经发现HPC体积的减小程度与失匹配负波的异常正相关<sup>[111]</sup>,因此结构异常可能也是导致认知障碍以及神经节律紊乱的因素之一.

## 2.2 抑郁状态下的HPC-PFC网络神经节律异常

重度抑郁症(major depression disorder)是一种以情绪低落、兴趣丧失为主要症状的情感性精神障碍综合征.抑郁症涉及的神经回路包括HPC、杏仁核以及额叶边缘区域<sup>[112]</sup>.抑郁症患者相关脑区可检测到神经节律紊乱(表2),theta节律被认为是抑郁症的经典判断指标<sup>[113-114]</sup>,患者在工作记忆编码和维持期间均出现额叶中线theta功率降低<sup>[115]</sup>.此外,gamma节律也可以作为抑郁症的一种生物标志<sup>[116]</sup>,在工作记忆维持期间,患者枕叶gamma功率降低,其降低程度与抑郁症严重程度正相关<sup>[115]</sup>.此外,抑郁症患者在持续的情绪消极下可能产生自杀倾向,此类患者额叶及颞叶的gamma节律则偏高<sup>[117]</sup>.以上研究均证明抑郁症患者与认知功能有关的额叶神经网络出现异常,且异常程度与疾病严重程度有关.

在啮齿类动物的研究中也发现,慢性不可预测

应激(CUS)模型大鼠的vCA1和mPFC之间的theta-gamma相位耦合被破坏<sup>[118]</sup>,这种损伤可能是由5-HT受体和多巴胺受体异常引起的<sup>[119]</sup>.此外,CUS模型大鼠HPC-mPFC间的gamma节律同步性也减弱,而深部脑刺激可以改善此现象<sup>[120]</sup>.除了经典的CUS模型之外,DISC1小鼠也被发现会表现出抑郁相关行为,重度抑郁症和精神分裂症在神经生物学和临床方面有共同之处<sup>[121]</sup>,DISC1小鼠mPFC的theta和慢gamma功率下降,且下降程度与行为绝望程度呈正相关<sup>[122]</sup>.抑郁的症状在轻度脑外伤情况下也有出现,此损伤减弱了由CA1中SWRs诱发的mPFC神经节律强度,降低了CA1中的SWRs频率<sup>[123]</sup>.总体而言,抑郁症或类抑郁样状态下,HPC-mPFC间神经节律耦合受损,包括theta同步性、gamma同步性及theta-gamma耦合程度和SWRs频率的下降,这些神经节律紊乱的程度与动物抑郁行为表现有直接关系,使用抗抑郁类药物往往可以在改善抑郁行为的同时治疗神经节律异常.

造成抑郁状态下神经节律改变及认知损伤的可能原因如下.第一,神经递质异常.首先,5-HT释放减少一直被认为是包括抑郁症在内的多种精神疾病的病理生理基础.孕鼠暴露于5-HT再摄取抑制剂可致后代小鼠mPFC的theta和慢gamma功率增加,还导致mPFC神经元的树突长度和树突分支数量显著减少<sup>[124]</sup>.此外,5-HT<sub>1A</sub>受体的激活可以增强vCA1-mPFC的gamma节律耦合,并减弱CA1内theta-快gamma交叉频率耦合<sup>[119]</sup>.其次,多巴胺系统的损伤可能也是导致抑郁模型认知功能障碍及神经节律紊乱的原因.有研究发现,多巴胺D1受体的阻断可导致类抑郁状态下的vCA1-mPFC间theta相位耦合减弱<sup>[119]</sup>.除单胺类神经递质外,谷氨酸也是抑郁症病理基础的关键因素,已有研究发现抑郁症患者体内谷氨酸水平显著升高<sup>[125-126]</sup>,一项使用生物物理计算模型的研究发现<sup>[127]</sup>,谷氨酸失调会引起异常的脑动力学表现,造成theta和beta/gamma节律异常.第二,神经元活动异常.有研究发现,PV中间神经元的局部缺陷会引起抑郁小鼠的慢gamma异常<sup>[122]</sup>.此外,表达血管活性肠肽(VIP)的中间神经元与抑郁患者的焦虑表现有关,抑制VIP神经元可以干扰HPC-mPFC之间的theta节律耦合从而减少焦虑相关信息的表达<sup>[128]</sup>,即抑郁状态下的焦虑可能是VIP神经元过度兴奋影响神经节律而导致的.第三,突触可塑性异常.

抑郁小鼠在高频刺激所引发的兴奋性突触后电位斜率变化减小, 说明抑郁状态下 HPC-mPFC 通路的突触可塑性受损, 这与两脑区神经节律耦合的减弱有关<sup>[118]</sup>. 经颅磁刺激可以改善海马突触可塑性进而挽救抑郁小鼠的神经节律异常以及认知障碍<sup>[129]</sup>. 第四, 大脑结构异常. 抑郁症患者额颞叶网

络的功能障碍与多脑区的结构异常也密不可分, 主要涉及 PFC、前扣带皮层和颞上回的灰质和白质体积减小<sup>[130-131]</sup>, 而且抑郁症严重程度与 HPC 体积缩小程度有关<sup>[132]</sup>. 电休克疗法可以治疗额叶和颞叶的结构异常, 尤其是促进 HPC 的体积增大, 还可以增强两脑区间通路完整性<sup>[133-134]</sup>.

Table 2 The summary of HPC-mPFC rhythm in depression

表2 抑郁症下HPC-mPFC神经节律紊乱的研究总结

模型	实验动物	动物状态	结论	文献
慢性不可预测应激模型	Wistar大鼠	麻醉	vCA1-mPFC间theta节律一致性降低; vCA1-mPFC间theta-gamma耦合程度降低	[118]
给予5-HT <sub>1A</sub> 受体激动剂	Wistar大鼠	麻醉	vCA1-mPFC间gamma节律一致性增强; CA1中theta-快gamma交叉频率耦合减弱	[119]
给予多巴胺D1受体抑制剂	Wistar大鼠	麻醉	vCA1-mPFC间theta节律一致性的类抑郁样下降	[119]
慢性不可预测应激模型	SD大鼠	自由运动	HPC-mPFC间 gamma同步性减弱, 高频/低频深度脑刺激可改善此现象	[120]
敲除DISC-1基因	C57BL/6J小鼠	悬尾实验	mPFC的theta和慢gamma功率降低, 降低程度与行为绝望程度呈正相关	[122]
轻度脑外伤	C57BL/6J小鼠	麻醉	CA1中SWRs诱发的mPFC神经节律活性减弱; CA1中SWRs频率降低	[123]

### 3 总结与展望

本文从近十年来与 HPC-mPFC 网络相关的电生理研究入手, 着重介绍了 HPC-mPFC 网络中 theta、gamma、SWRs 神经节律与情景记忆相关的重要作用, 以及精神疾病状态下与认知障碍有关的 HPC-mPFC 网络神经节律紊乱现象, 包括不同节律的功率变化, 不同脑区之间节律的耦合变化, 并分析了产生神经节律紊乱的潜在机制.

mPFC 和 HPC 在记忆处理过程中起着互补的作用. HPC 主要负责情景记忆的组织形成, 而 mPFC 主要负责记忆检索<sup>[2]</sup>, 但记忆的各个阶段均需要 HPC 与 mPFC 的密切配合, 而神经节律则是 HPC 和 mPFC 进行信息传递的必要桥梁, 随着动物学习程度的加深, HPC-mPFC 的 theta 一致性和 gamma 一致性均逐渐增强<sup>[27-29]</sup>, mPFC 神经元对 HPC 中 theta 的相锁程度也增高<sup>[26, 38]</sup>, 较高度度的 theta-gamma 交叉频率耦合代表着 HPC-mPFC 交流更密切, 记忆能力更强<sup>[13, 51]</sup>. 精神分裂症状态下, 两脑区 theta 功率及一致性均减小<sup>[26, 74-76]</sup>, gamma 功率有更复杂的变化<sup>[75, 77, 82]</sup>. 抑郁症状下, theta 和 gamma 功率均下降, theta-gamma 交叉频率耦合被破坏<sup>[118]</sup>. 这些神经节律的异常程度往往与记忆功能的损伤程度有关<sup>[122]</sup>, theta、gamma 的功率变化以及耦合减弱可以体现记忆形成障碍的严重程度.

在记忆巩固过程中, SWRs 起到至关重要的作用, SWRs 期间的重放序列精确地再现了动物过去的经历, 是记忆巩固的潜在机制. 睡眠期间 HPC 的 SWRs 与皮层的 SWRs 及其他低频节律相互协调进而促进睡眠记忆巩固<sup>[58-60]</sup>; 清醒静息时的 SWRs 则对记忆巩固和检索均有贡献<sup>[56, 63, 66]</sup>. 精神分裂症状态下, 睡眠期间 HPC 和皮层神经节律的精密时间关系被破坏, 重放现象消失, SWRs 活动异常增多<sup>[84-85]</sup>. 抑郁症状下, SWRs 频率减小, HPC-mPFC 交流程度也减弱<sup>[123]</sup>. SWRs 的紊乱, 尤其是重放现象的消失, 直接反映了精神疾病对记忆巩固过程的损伤, 可能是导致认知障碍的潜在因素.

精神疾病导致的认知损伤可能由 HPC-mPFC 网络的联系减弱甚至中断所导致, HPC-mPFC 的神经节律紊乱现象反应了认知功能的改变, 对神经节律的检测是评估认知障碍的重要手段, 也是精神疾病的潜在诊断指标, 可以为精神疾病的高效诊断提供帮助<sup>[19]</sup>. 另外, 人为调控 HPC-mPFC 神经节律模式可能是改善认知缺陷的新方法, 因此揭示 HPC-mPFC 神经振荡机制也将为开发新的精神疾病诊疗方法提供重要科学依据.

### 参 考 文 献

- [1] Yonelinas A P, Ranganath C, Ekstrom A D, *et al.* A contextual binding theory of episodic memory: systems consolidation reconsidered. *Nat Rev Neurosci*, 2019, **20**(6): 364-375

- [2] Eichenbaum H. Prefrontal-hippocampal interactions in episodic memory. *Nat Rev Neurosci*, 2017, **18**(9): 547-558
- [3] Spaak E, De Lange F P. Hippocampal and prefrontal theta-band mechanisms underpin implicit spatial context learning. *J Neurosci*, 2020, **40**(1): 191-202
- [4] Harris A Z, Gordon J A. Long-range neural synchrony in behavior. *Annu Rev Neurosci*, 2015, **38**: 171-194
- [5] Miller E K, Cohen J D. An integrative theory of prefrontal cortex function. *Annu Rev Neurosci*, 2001, **24**: 167-202
- [6] Sigurdsson T, Duvarci S. Hippocampal-prefrontal interactions in cognition, behavior and psychiatric disease. *Front Syst Neurosci*, 2016, **9**: 190
- [7] Ye X, Kapeller-Libermann D, Travaglia A, *et al.* Direct dorsal hippocampal-prelimbic cortex connections strengthen fear memories. *Nature Neurosci*, 2017, **20**(1): 52-61
- [8] Preston A R, Eichenbaum H. Interplay of hippocampus and prefrontal cortex in memory. *Curr Biol*, 2013, **23**(17): R764-773
- [9] Ito H T. Prefrontal-hippocampal interactions for spatial navigation. *Neurosci Res*, 2018, **129**: 2-7
- [10] Parfitt G M, Nguyen R, Bang J Y, *et al.* Bidirectional control of anxiety-related behaviors in mice: role of inputs arising from the ventral hippocampus to the lateral septum and medial prefrontal cortex. *Neuropsychopharmacology*, 2017, **42**(8): 1715-1728
- [11] Spellman T, Rigotti M, Ahmari S E, *et al.* Hippocampal-prefrontal input supports spatial encoding in working memory. *Nature*, 2015, **522**(7556): 309-314
- [12] Ito H T, Zhang S J, Witter M P, *et al.* A prefrontal-thalamo-hippocampal circuit for goal-directed spatial navigation. *Nature*, 2015, **522**(7554): 50-55
- [13] Hallock H L, Wang A, Griffin A L. Ventral midline thalamus is critical for hippocampal-prefrontal synchrony and spatial working memory. *J Neurosci*, 2016, **36**(32): 8372-8389
- [14] Maisson D J, Gemzik Z M, Griffin A L. Optogenetic suppression of the nucleus reuniens selectively impairs encoding during spatial working memory. *Neurobiol Learn Mem*, 2018, **155**: 78-85
- [15] Roy A, Svensson F P, Mazeh A, *et al.* Prefrontal-hippocampal coupling by theta rhythm and by 2-5 Hz oscillation in the delta band: the role of the nucleus reuniens of the thalamus. *Brain Struct Funct*, 2017, **222**(6): 2819-2830
- [16] Colgin L L. Mechanisms and functions of theta rhythms. *Annu Rev Neurosci*, 2013, **36**: 295-312
- [17] Colgin L L. Rhythms of the hippocampal network. *Nat Rev Neurosci*, 2016, **17**(4): 239-249
- [18] Zheng C, Bieri K W, Hsiao Y T, *et al.* Spatial sequence coding differs during slow and fast gamma rhythms in the hippocampus. *Neuron*, 2016, **89**(2): 398-408
- [19] 白杨, 杨佳佳, 郑晨光. Gamma 节律: 认知障碍疾病的潜在诊断靶点. *生物化学与生物物理进展*, 2020, **47**(6): 523-537  
Bai Y, Yang J J, Zheng C G. *Prog Biochem Biophys*, 2020, **47**(6): 523-537
- [20] Buzsaki G, Draguhn A. Neuronal oscillations in cortical networks. *Science*, 2004, **304**(5679): 1926-1929
- [21] Jay T M, Thierry A M, Wiklund L, *et al.* Excitatory amino acid pathway from the hippocampus to the prefrontal cortex. contribution of AMPA receptors in hippocampo-prefrontal cortex transmission. *Eur J Neurosci*, 1992, **4**(12): 1285-1295
- [22] Colgin L L. Oscillations and hippocampal-prefrontal synchrony. *Curr Opin Neurobiol*, 2011, **21**(3): 467-474
- [23] Maharjan D M, Dai Y Y, Glantz E H, *et al.* Disruption of dorsal hippocampal - prefrontal interactions using chemogenetic inactivation impairs spatial learning. *Neurobiol Learn and Mem*, 2018, **155**: 351-360
- [24] O'Neill P K, Gordon J A, Sigurdsson T. Theta oscillations in the medial prefrontal cortex are modulated by spatial working memory and synchronize with the hippocampus through its ventral subregion. *J Neurosci*, 2013, **33**(35): 14211-14224
- [25] Backus A R, Schoffelen J M, Szebenyi S, *et al.* Hippocampal-prefrontal theta oscillations support memory integration. *Curr Biol*, 2016, **26**(4): 450-457
- [26] Sigurdsson T, Stark K L, Karayiorgou M, *et al.* Impaired hippocampal-prefrontal synchrony in a genetic mouse model of schizophrenia. *Nature*, 2010, **464**(7289): 763-767
- [27] Benchenane K, Peyrache A, Khamassi M, *et al.* Coherent theta oscillations and reorganization of spike timing in the hippocampal-prefrontal network upon learning. *Neuron*, 2010, **66**(6): 921-936
- [28] Negron-Oyarzo I, Espinosa N, Aguilar-Rivera M, *et al.* Coordinated prefrontal-hippocampal activity and navigation strategy-related prefrontal firing during spatial memory formation. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2018, **115**(27): 7123-7128
- [29] Ishino S, Takahashi S, Ogawa M, *et al.* Hippocampal-prefrontal theta phase synchrony in planning of multi-step actions based on memory retrieval. *Eur J Neurosci*, 2017, **45**(10): 1313-1324
- [30] Place R, Farovik A, Brockmann M, *et al.* Bidirectional prefrontal-hippocampal interactions support context-guided memory. *Nature Neurosci*, 2016, **19**(8): 992-994.
- [31] Wirt R A, Hyman J M. ACC theta improves hippocampal contextual processing during remote recall. *Cell Rep*, 2019, **27**(8): 2313-2327.e2314
- [32] Johnson E L, Adams J N, Solbakk A K, *et al.* Dynamic frontotemporal systems process space and time in working memory. *PLoS Biol*, 2018, **16**(3): e2004274
- [33] Liu T, Bai W, Xia M, *et al.* Directional hippocampal-prefrontal interactions during working memory. *Behav Brain Res*, 2018, **338**: 1-8
- [34] Jarovi J, Volle J, Yu X, *et al.* Prefrontal theta oscillations promote selective encoding of behaviorally relevant events. *eNeuro*, 2018, **5**(6): ENEURO.0407-0418.2018
- [35] Schmidt B, Duin A A, Redish A D. Disrupting the medial prefrontal cortex alters hippocampal sequences during deliberative decision making. *J Neurophysiol*, 2019, **121**(6): 1981-2000
- [36] Barry D N, Barnes G R, Clark I A, *et al.* The neural dynamics of novel scene imagery. *J Neurosci*, 2019, **39**(22): 4375-4386
- [37] Siapas A G, Lubenov E V, Wilson M A. Prefrontal phase locking to hippocampal theta oscillations. *Neuron*, 2005, **46**(1): 141-151

- [38] Myroshnychenko M, Seamans J K, Phillips A G, *et al.* Temporal dynamics of hippocampal and medial prefrontal cortex interactions during the delay period of a working memory-guided foraging task. *Cereb Cortex*, 2017, **27**(11): 5331-5342
- [39] Hyman J M, Zilli E A, Paley A M, *et al.* Working memory performance correlates with prefrontal-hippocampal theta interactions but not with prefrontal neuron firing rates. *Front Integr Neurosci*, 2010, **4**: 2
- [40] Zielinski M C, Shin J D, Jadhav S P. Coherent coding of spatial position mediated by theta oscillations in the hippocampus and prefrontal cortex. *J Neurosci*, 2019, **39**(23): 4550-4565
- [41] Gruber M J, Hsieh L T, Staerensina B P, *et al.* Theta phase synchronization between the human hippocampus and prefrontal cortex increases during encoding of unexpected information: a case study. *J Cogn Neurosci*, 2018, **30**(11): 1646-1656
- [42] Colgin L L, Denninger T, Fyhn M, *et al.* Frequency of gamma oscillations routes flow of information in the hippocampus. *Nature*, 2009, **462**(7271): 353-357
- [43] Zheng C, Bieri K W, Trettel S G, *et al.* The relationship between gamma frequency and running speed differs for slow and fast gamma rhythms in freely behaving rats. *Hippocampus*, 2015, **25**(8): 924-938
- [44] Schomburg E W, Fernandez-Ruiz A, Mizuseki K, *et al.* Theta phase segregation of input-specific gamma patterns in entorhinal-hippocampal networks. *Neuron*, 2014, **84**(2): 470-485
- [45] Alexander G M, Brown L Y, Farris S, *et al.* CA2 neuronal activity controls hippocampal low gamma and ripple oscillations. *ELife*, 2018, **7**: e38052
- [46] Zheng C, Bieri K W, Hwaun E, *et al.* Fast gamma rhythms in the hippocampus promote encoding of novel object-place pairings. *eNeuro*, 2016, **3**(2): ENEURO.0001-0016.2016
- [47] Shirvalkar P R, Rapp P R, Shapiro M L. Bidirectional changes to hippocampal theta-gamma comodulation predict memory for recent spatial episodes. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, **107**(15): 7054-7059
- [48] Bragin A, Jando G, Nadasdy Z, *et al.* Gamma (40-100 Hz) oscillation in the hippocampus of the behaving rat. *J Neurosci*, 1995, **15**(1 Pt 1): 47-60
- [49] Johnson N W, Ozkan M, Burgess A P, *et al.* Phase-amplitude coupled persistent theta and gamma oscillations in rat primary motor cortex *in vitro*. *Neuropharmacology*, 2017, **119**: 141-156
- [50] Sirota A, Montgomery S, Fujisawa S, *et al.* Entrainment of neocortical neurons and gamma oscillations by the hippocampal theta rhythm. *Neuron*, 2008, **60**(4): 683-697
- [51] Tamura M, Spellman T J, Rosen A M, *et al.* Hippocampal-prefrontal theta-gamma coupling during performance of a spatial working memory task. *Nature Commun*, 2017, **8**(1): 2182
- [52] Berger B, Griesmayr B, Minarik T, *et al.* Dynamic regulation of interregional cortical communication by slow brain oscillations during working memory. *Nature Commun*, 2019, **10**(1): 4242
- [53] 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
- [54] Dupret D, O'Neill J, Pleydell-Bouverie B, *et al.* The reorganization and reactivation of hippocampal maps predict spatial memory performance. *Nature Neurosci*, 2010, **13**(8): 995-1002
- [55] Ego-Stengel V, Wilson M A. Disruption of ripple-associated hippocampal activity during rest impairs spatial learning in the rat. *Hippocampus*, 2010, **20**(1): 1-10
- [56] Tang W, Shin J D, Frank L M, *et al.* Hippocampal-prefrontal reactivation during learning is stronger in awake compared with sleep states. *J Neurosci*, 2017, **37**(49): 11789-11805
- [57] Binder S, Molle M, Lippert M, *et al.* Monosynaptic hippocampal-prefrontal projections contribute to spatial memory consolidation in mice. *J Neurosci*, 2019, **39**(35): 6978-6991
- [58] Tang W, Jadhav S P. Sharp-wave ripples as a signature of hippocampal-prefrontal reactivation for memory during sleep and waking states. *Neurobiol Learn Mem*, 2019, **160**: 11-20
- [59] Ognjanovski N, Schaeffer S, Wu J, *et al.* Parvalbumin-expressing interneurons coordinate hippocampal network dynamics required for memory consolidation. *Nature Commun*, 2017, **8**: 15039
- [60] Xia F, Richards B A, Tran M M, *et al.* Parvalbumin-positive interneurons mediate neocortical-hippocampal interactions that are necessary for memory consolidation. *ELife*, 2017, **6**: e27868
- [61] Maingret N, Girardeau G, Todorova R, *et al.* Hippocampo-cortical coupling mediates memory consolidation during sleep. *Nature Neurosci*, 2016, **19**(7): 959-964
- [62] Khodagholy D, Gelineas J N, Buzsaki G. Learning-enhanced coupling between ripple oscillations in association cortices and hippocampus. *Science*, 2017, **358**(6361): 369-372
- [63] Shin J D, Tang W, Jadhav S P. Dynamics of awake hippocampal-prefrontal replay for spatial learning and memory-guided decision making. *Neuron*, 2019, **104**(6): 1110-1125.e7
- [64] Jadhav S P, Kemere C, German P W, *et al.* Awake hippocampal sharp-wave ripples support spatial memory. *Science*, 2012, **336**(6087): 1454-1458
- [65] Roux L, Hu B, Eichler R, *et al.* Sharp wave ripples during learning stabilize the hippocampal spatial map. *Nature Neurosci*, 2017, **20**(6): 845-853
- [66] Jadhav S P, Rothschild G, Roumis D K, *et al.* Coordinated excitation and inhibition of prefrontal ensembles during awake hippocampal sharp-wave ripple events. *Neuron*, 2016, **90**(1): 113-127
- [67] Foster D J. Replay comes of age. *Annu Rev Neurosci*, 2017, **40**: 581-602
- [68] Guo J Y, Ragland J D, Carter C S. Memory and cognition in schizophrenia. *Mol Psychiatry*, 2019, **24**(5): 633-642
- [69] 刘鑫垚, 马超, 贾彦晓. 精神分裂症认知损害动物模型的研究现状. *首都医科大学学报*, 2020, **41**(1): 50-54
- [70] Liu X Y, Ma C, Jia H X. *J Caput Med Univ*, 2020, **41**(1): 50-54
- [71] Brennan A M, Williams L M, Harris A W F. Intrinsic, task-evoked and absolute gamma synchrony during cognitive processing in first onset schizophrenia. *J Psychiatr Res*, 2018, **99**: 10-21
- [71] Endres D, Perlov E, Feige B, *et al.* Electroencephalographic

- findings in schizophreniform and affective disorders. *Int J Psychiatry Clin Pract*, 2016, **20**(3): 157-164
- [72] 潘智林,熊冬生,李嘉慧,等.精神分裂症患者脑电图研究综述. *医疗卫生装备*, 2019, **40**(10): 99-103  
Pan Z L, Xiang D S, Li J H, *et al.* *Chinese Med Equipment J*, 2019, **40**(10): 99-103
- [73] Kupferschmidt D A, Gordon J A, Advances N. The dynamics of disordered dialogue: Prefrontal, hippocampal and thalamic miscommunication underlying working memory deficits in schizophrenia. *Brain Neurosci Adv*, 2018, **2**: 239821281877182
- [74] Xu X, Chini M, Bitzenhofer S H, *et al.* Transient knock-down of prefrontal DISC1 in immune-challenged mice causes abnormal long-range coupling and cognitive dysfunction throughout development. *J Neurosci*, 2019, **39**(7): 1222-1235
- [75] Kjaerby C, Hovelsø N, Dalby N O, *et al.* Phencyclidine administration during neurodevelopment alters network activity in prefrontal cortex and hippocampus in adult rats. *J Neurophysiol*, 2017, **118**(2): 1002-1011
- [76] Caixeta F V, Cornelio A M, Scheffer-Teixeira R, *et al.* Ketamine alters oscillatory coupling in the hippocampus. *Sci Rep*, 2013, **3**: 2348
- [77] Rebollo B, Perez-Zabalza M, Ruiz-Mejias M, *et al.* Beta and gamma oscillations in the prefrontal cortex during nmda hypofunction: an *in vitro* model of schizophrenia features. *Neuroscience*, 2018, **383**: 138-149
- [78] Michaels T I, Long L L, Stevenson I H, *et al.* Effects of chronic ketamine on hippocampal cross-frequency coupling: implications for schizophrenia pathophysiology. *Eur J Neurosci*, 2018, **48**(8): 2903-2914
- [79] St Clair D, Blackwood D, Muir W, *et al.* Association within a family of a balanced autosomal translocation with major mental illness. *Lancet*, 1990, **336**(8706): 13-16
- [80] Drew L J, Crabtree G W, Markx S, *et al.* The 22q11.2 microdeletion: fifteen years of insights into the genetic and neural complexity of psychiatric disorders. *Int J Dev Neurosci*, 2011, **29**(3): 259-281
- [81] Bygrave A M, Jahans-Price T, Wolff A R, *et al.* Hippocampal - prefrontal coherence mediates working memory and selective attention at distinct frequency bands and provides a causal link between schizophrenia and its risk gene GRIA1. *Transl Psychiatry*, 2019, **9**(1): 142
- [82] Fejgin K, Nielsen J, Birknow M R, *et al.* A mouse model that recapitulates cardinal features of the 15q13.3 microdeletion syndrome including schizophrenia- and epilepsy-related alterations. *Biol Psychiatry*, 2014, **76**(2): 128-137
- [83] Gardner R J, Kersanté F, Jones M W, *et al.* Neural oscillations during non-rapid eye movement sleep as biomarkers of circuit dysfunction in schizophrenia. *Eur J Neurosci*, 2014, **39**(7): 1091-1106
- [84] Suh J, Foster D J, Davoudi H, *et al.* Impaired hippocampal ripple-associated replay in a mouse model of schizophrenia. *Neuron*, 2013, **80**(2): 484-493
- [85] Altımış C, Harrold J, Jaaro-Peled H, *et al.* Disordered ripples are a common feature of genetically distinct mouse models relevant to schizophrenia. *Mol Neuropsychiatry*, 2015, **1**(1): 52-59
- [86] Gao M, Orita K, Ikegaya Y. Maternal immune activation in pregnant mice produces offspring with altered hippocampal ripples. *Biol Pharm Bull*, 2019, **42**(5): 666-670
- [87] Manoach D S, Mylonas D, Baxter B. Targeting sleep oscillations to improve memory in schizophrenia. *Schizophr Res*, 2020, **221**: 63-70
- [88] Phillips K G, Bartsch U, Mccarthy A P, *et al.* Decoupling of sleep-dependent cortical and hippocampal interactions in a neurodevelopmental model of schizophrenia. *Neuron*, 2012, **76**(3): 526-533
- [89] Puig M V, Watakabe A, Ushimaru M, *et al.* Serotonin modulates fast-spiking interneuron and synchronous activity in the rat prefrontal cortex through 5-HT1A and 5-HT2A receptors. *J Neurosci*, 2010, **30**(6): 2211-2222
- [90] Perreault M L, Fan T, Banasikowski T J, *et al.* The atypical dopamine receptor agonist SKF 83959 enhances hippocampal and prefrontal cortical neuronal network activity in a rat model of cognitive dysfunction. *Eur J Neurosci*, 2017, **46**(4): 2015-2025
- [91] Gener T, Tauste Campo A, Alemany-González M, *et al.* Serotonin 5-HT(1A), 5-HT(2A) and dopamine D(2) receptors strongly influence prefronto-hippocampal neural networks in alert mice: contribution to the actions of risperidone. *Neuropharmacology*, 2019, **158**: 107743
- [92] Kjaerby C, Athilingam J, Robinson S E, *et al.* Serotonin 1B receptors regulate prefrontal function by gating callosal and hippocampal inputs. *Cell Rep*, 2016, **17**(11): 2882-2890
- [93] Dienel S J, Lewis D A. Alterations in cortical interneurons and cognitive function in schizophrenia. *Neurobiol Dis*, 2019, **131**: 104208
- [94] Crabtree G W, Park A J, Gordon J A, *et al.* Cytosolic accumulation of l-proline disrupts GABA-ergic transmission through GAD blockade. *Cell Rep*, 2016, **17**(2): 570-582
- [95] Tatard-Leitman V M, Jutzeler C R, Suh J, *et al.* Pyramidal cell selective ablation of N-Methyl-D-Aspartate receptor 1 causes increase in cellular and network excitability. *Biol Psychiatry*, 2015, **77**(6): 556-568
- [96] López-Vázquez M, Gama-García C E, Estrada-Reyes Y, *et al.* Neonatal monosodium glutamate administration disrupts place learning and alters hippocampal-prefrontal learning-related theta activity in the adult rat. *Neuroscience*, 2019, **414**: 228-244
- [97] Grent-T-Jong T, Gross J, Goense J, *et al.* Resting-state gamma-band power alterations in schizophrenia reveal E/I-balance abnormalities across illness-stages. *Elife*, 2018, **7**: e37799
- [98] Jadi M P, Behrens M M, Sejnowski T J. Abnormal gamma oscillations in N-Methyl-D-Aspartate receptor hypofunction models of schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 2016, **79**(9): 716-726
- [99] Alvarez R J, Pafundo D E, Zold C L, *et al.* Interneuron NMDA receptor ablation induces hippocampus-prefrontal cortex functional hypoconnectivity after adolescence in a mouse model of

- schizophrenia. *J Neurosci*, 2020, **40**(16): 3304-3317
- [100] Abbas A I, Sundiang M J M, Henoch B, *et al.* Somatostatin interneurons facilitate hippocampal-prefrontal synchrony and prefrontal spatial encoding. *Neuron*, 2018, **100**(4): 926-939.e923
- [101] Windrem M S, Osipovitch M, Liu Z, *et al.* Human iPSC glial mouse chimeras reveal glial contributions to schizophrenia. *Cell Stem Cell*, 2017, **21**(2): 195-208.e196
- [102] Yeung R K, Xiang Z H, Tsang S Y, *et al.* Gabrb2-knockout mice displayed schizophrenia-like and comorbid phenotypes with interneuron-astrocyte-microglia dysregulation. *Transl Psychiatry*, 2018, **8**(1): 128
- [103] 康敏敏, 李婷, 黄正元, 等. 精神分裂症认知障碍与星形胶质细胞关系的研究进展. *中国现代医学杂志*, 2020, **30**(6): 52-56  
Kang M M, Li T, Huang Z Y, *et al.* *China J Mod Med*, 2020, **30**(6): 52-56
- [104] Sardinha V M, Guerra-Gomes S, Caetano I, *et al.* Astrocytic signaling supports hippocampal-prefrontal theta synchronization and cognitive function. *Glia*, 2017, **65**(12): 1944-1960
- [105] Calabrese F, Riva M A, Molteni R. Synaptic alterations associated with depression and schizophrenia: potential as a therapeutic target. *Expert Opin Ther Targets*, 2016, **20**(10): 1195-1207
- [106] Nguyen T, Fan T, George S R, *et al.* Disparate effects of lithium and a GSK-3 inhibitor on neuronal oscillatory activity in prefrontal cortex and hippocampus. *Front Aging Neurosci*, 2017, **9**: 434
- [107] Tamura M, Mukai J, Gordon J A, *et al.* Developmental inhibition of Gsk3 rescues behavioral and neurophysiological deficits in a mouse model of schizophrenia predisposition. *Neuron*, 2016, **89**(5): 1100-1109
- [108] Kahn R S, Sommer I E. The neurobiology and treatment of first-episode schizophrenia. *Mol Psychiatry*, 2015, **20**(1): 84-97
- [109] Maat A, Haren N E M V, Bartholomeusz C F, *et al.* Emotion recognition and theory of mind are related to gray matter volume of the prefrontal cortex in schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2016, **26**(2): 255-264
- [110] Van Erp T G, Hibar D P, Rasmussen J M, *et al.* Subcortical brain volume abnormalities in 2028 individuals with schizophrenia and 2540 healthy controls *via* the ENIGMA consortium. *Mol Psychiatry*, 2016, **21**(4): 547-553
- [111] Huang W L, Liu C Y, Liu C M, *et al.* Association between mismatch negativity and voxel-based brain volume in schizophrenia. *Clin Neurophysiol*, 2018, **129**(9): 1899-1906
- [112] Fonseka T M, Macqueen G M, Kennedy S H. Neuroimaging biomarkers as predictors of treatment outcome in major depressive disorder. *J Affect Disord*, 2018, **233**: 21-35
- [113] Iosifescu D V. Electroencephalography-derived biomarkers of antidepressant response. *Harv Rev Psychiatry*, 2011, **19**(3): 144-154
- [114] Baskaran A, Milev R, McIntyre R S. The neurobiology of the EEG biomarker as a predictor of treatment response in depression. *Neuropharmacology*, 2012, **63**(4): 507-513
- [115] Murphy O W, Hoy K E, Wong D, *et al.* Individuals with depression display abnormal modulation of neural oscillatory activity during working memory encoding and maintenance. *Biol Psychol*, 2019, **148**: 107766
- [116] Fitzgerald P J, Watson B O. Gamma oscillations as a biomarker for major depression: an emerging topic. *Transl Psychiatry*, 2018, **8**(1): 177
- [117] Arikani M K, Gunver M G, Tarhan N, *et al.* High-gamma: a biological marker for suicide attempt in patients with depression. *J Affect Disord*, 2019, **254**: 1-6
- [118] Zheng C, Zhang T. Synaptic plasticity-related neural oscillations on hippocampus-prefrontal cortex pathway in depression. *Neuroscience*, 2015, **292**: 170-180
- [119] Xu X, Zheng C, An L, *et al.* Effects of dopamine and serotonin systems on modulating neural oscillations in hippocampus-prefrontal cortex pathway in rats. *Brain Topogr*, 2016, **29**(4): 539-551
- [120] Jia L, Sun Z, Shi D, *et al.* Effects of different patterns of electric stimulation of the ventromedial prefrontal cortex on hippocampal-prefrontal coherence in a rat model of depression. *Behav Brain Res*, 2019, **356**: 179-188
- [121] Sambataro F, Thomann P A, Nolte H M, *et al.* Transdiagnostic modulation of brain networks by electroconvulsive therapy in schizophrenia and major depression. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2019, **29**(8): 925-935
- [122] Sauer J F, Struber M, Bartos M. Impaired fast-spiking interneuron function in a genetic mouse model of depression. *ELife*, 2015, **4**: e04979
- [123] Liu Y, McAfee S S, Guley N M, *et al.* Abnormalities in dynamic brain activity caused by mild traumatic brain injury are partially rescued by the cannabinoid type-2 receptor inverse agonist SMM-189. *eNeuro*, 2017, **4**(4): ENEURO.0387-0316.2017
- [124] Jiang J, Zheng Y, Chen Y, *et al.* Exposure to prenatal antidepressant alters medial prefrontal-striatal synchronization in mice. *Brain Res*, 2019, **1717**: 27-34
- [125] Mitani H, Shirayama Y, Yamada T, *et al.* Correlation between plasma levels of glutamate, alanine and serine with severity of depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2006, **30**(6): 1155-1158
- [126] Levine J, Panchalingam K, Rapoport A, *et al.* Increased cerebrospinal fluid glutamine levels in depressed patients. *Biol Psychiatry*, 2000, **47**(7): 586-593
- [127] Ramirez-Mahaluf J P, Roxin A, Mayberg H S, *et al.* A computational model of major depression: the role of glutamate dysfunction on cingulo-frontal network dynamics. *Cereb Cortex*, 2017, **27**(1): 660-679
- [128] Lee A T, Cunniff M M, See J Z, *et al.* VIP interneurons contribute to avoidance behavior by regulating information flow across hippocampal-prefrontal networks. *Neuron*, 2019, **102**(6): 1223-1234.e1224
- [129] Yang J, Wang L, Wang F, *et al.* Low-frequency pulsed magnetic field improves depression-like behaviors and cognitive impairments in depressive rats mainly via modulating synaptic function. *Front Neurosci*, 2019, **13**: 820

- [130] Bani-Fatemi A, Tasmim S, Graff-Guerrero A, *et al.* Structural and functional alterations of the suicidal brain: an updated review of neuroimaging studies. *Psychiatry Res Neuroimaging*, 2018, **278**: 77-91
- [131] Saleh A, Potter G G, Mcquoid D R, *et al.* Effects of early life stress on depression, cognitive performance and brain morphology. *Psychol Med*, 2017, **47**(1): 171-181
- [132] Barch D M, Tillman R, Kelly D, *et al.* Hippocampal volume and depression among young children. *Psychiatry Res Neuroimaging*, 2019, **288**: 21-28
- [133] Gbyl K, Videbech P. Electroconvulsive therapy increases brain volume in major depression: a systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand*, 2018, **138**(3): 180-195
- [134] Otte C, Gold S M, Penninx B W, *et al.* Major depressive disorder. *Nat Rev Dis Primers*, 2016, **2**: 16065

## Memory-dependent Neural Rhythms Coupling in Hippocampal-prefrontal Cortex Network\*

WANG Xue-Ling<sup>1)</sup>, WANG Yi-Meng<sup>2)</sup>, YANG Jia-Jia<sup>1,2,3)</sup>, ZHENG Chen-Guang<sup>1,2,3)\*\*</sup>

<sup>1)</sup>*School of Precision Instruments and Optoelectronics Engineering, Tianjin University, Tianjin 300072, China;*

<sup>2)</sup>*Academy of Medical Engineering and Translational Medicine, Tianjin University, Tianjin 300072, China;*

<sup>3)</sup>*Tianjin Key Laboratory of Brain Science and Neural Engineering, Tianjin 300072, China)*

**Abstract** The synergy of hippocampus (HPC) and prefrontal cortex (PFC) plays key roles in memory processing. A large amount of evidence shows that PFC and HPC support the formation, consolidation and retrieval of episodic memory through the synchronous action of characteristic neural rhythms (theta, gamma, sharp wave ripples(SWRs) rhythms). Based on the study of the neural rhythms in the HPC-PFC network, this review summarizes the role of synchronous interaction of theta, gamma and SWRs rhythms between two brain regions in episodic memory. With the development of animal learning and memory, the HPC-PFC coherence of theta rhythm, as well as gamma rhythms, were significantly increased. These data indicated that HPC and PFC communicate closely through oscillatory information flow in this network when animals have strong memory capabilities. HPC SWRs during either sleep or awake rest were coordinated with cortical SWRs and some other low-frequency rhythms to promote memory consolidation, while awake SWRs can further promote memory retrieval. On the other hand, mental illness is often accompanied by learning and memory dysfunction. EEG studies based on humans and animals have found that the coupling of neural rhythms between HPC and PFC was disordered, which could be treated as an important indicator of pathological cognitive impairment. This review also summarizes the abnormal performance of neural rhythms in HPC-PFC network in schizophrenia and depression and their underlying mechanisms, providing objective evidence for the rapid diagnosis of psychiatric diseases in the future.

**Key words** hippocampus, prefrontal cortex, neural rhythms, episodic memory, schizophrenia, depression

**DOI:** 10.16476/j.pibb.2020.0410

---

\* This work was supported by grants from The National Natural Science Foundation of China (31800889, 81870847, 81871517) and the Natural Science Foundation of Tianjin (19JCYBJC25200).

\*\* Corresponding author.

Tel: 86-13602046924, E-mail: cgzheng@tju.edu.cn

Received: November 24, 2020 Accepted: January 20, 2021