



· 基于神经动力学建模的脑疾病机制与调控研究 ·

乙酰胆碱调控记忆存储与回忆的神经动力学 机制建模分析

祁丽雪^{1,2}, 樊登贵^{3,4}, 孙晓娟^{1,2}

(1. 北京邮电大学 物理科学与技术学院, 北京 100876; 2. 北京邮电大学 数学与信息网络教育部重点实验室, 北京 100876;
3. 北京科技大学 数理学院, 北京 100083; 4. 北京科技大学 河北省脑机智能与数字疗法重点实验室, 北京 100083)

摘要 内侧隔核支持的 θ 振荡被认为是学习和记忆的关键机制,但其通过乙酰胆碱(ACh)调控海马CA1区的记忆存储与回忆功能的具体动力学机制尚未被深入揭示。因此,构建了一个高生物仿真度的海马CA1区微电路模型,包含锥体细胞、轴突-轴突型细胞、篮状细胞、双层细胞与定向腔隙分子细胞,均具有丰富的多隔室形态与复杂的突触连接。模型整合了来自内嗅皮层、CA3 Schaffer 侧枝和内侧隔核的网络输入。通过分析不同ACh与GABA_A的突触连接强度下的 θ 和 γ 振荡的峰值功率、峰值频率及回忆召回质量,详细评估了ACh对海马CA1网络的调控作用。结果表明:适度的ACh与GABA_A输入通过精确调控中间神经元的兴奋抑制平衡,增强锥体神经元的 γ 振荡同步化,有利于LTP突触可塑性的形成及回忆效率的提升;相反,过度输入则会导致中间神经元对锥体神经元放电的过度抑制效应,进而破坏 θ 和 γ 振荡的正常同步,最终显著降低海马CA1区的存储与回忆功能。该研究揭示了ACh在CA1区兴奋抑制动态平衡中的双重调控作用,为理解记忆存储与回忆机制提供了新的建模工具和理论依据。

关键词 乙酰胆碱(ACh); 海马CA1区; 兴奋抑制平衡; 记忆存储与回忆; θ 和 γ 振荡
中图分类号: Q42; N94 **DOI**: 10.16152/j.cnki.xdxbzr.2025-05-014

Modeling of the neurodynamic mechanisms of acetylcholine regulation of memory storage and recall

QI Lixue^{1,2}, FAN Denggui^{3,4}, SUN Xiaojuan^{1,2}

(1. School of Physical Science and Technology, Beijing University of Posts and Telecommunications, Beijing 100876, China;
2. Key Laboratory of Mathematics and Information Network, Ministry of Education,
Beijing University of Posts and Telecommunications, Beijing 100876, China;
3. School of Mathematics and Physics, University of Science and Technology Beijing, Beijing 100083, China;
4. The Key Laboratory for Brain Computer Intelligence and Digital Therapy of Hebei Province,
University of Science and Technology Beijing, Beijing 100083, China)

Abstract Oscillations supported by the medial septum are considered to be a key mechanism for learning and memory, but the specific kinetic mechanisms by which they modulate the memory storage and recall functions

收稿日期: 2024-12-25

基金项目: 国家自然科学基金(12572065, 12372061)

第一作者: 祁丽雪, 女, 博士生, 从事神经动力学研究, qilixue@163.com。

通信作者: 樊登贵, 男, 教授, 博士, 从事神经动力学研究, dxfan@ustb.edu.cn;

孙晓娟, 女, 教授, 博士, 从事神经动力学研究, sunxiaojuan@bupt.edu.cn。

of the hippocampal CA1 region via acetylcholine (ACh) have not been deeply revealed. Therefore, in this study, we constructed a highly biomimetic microcircuit model of the hippocampal CA1 region, including pyramidal cells, axo-axonic cells, basket cells, bistratified cells, and oriens-lacunosum molecular cells, which are rich in multicompartmental morphology and complex synaptic connections. Meanwhile, the model integrated network inputs from the entorhinal cortex, CA3 Schaffer lateral branches and medial septal nucleus. Further, the present study assessed in detail the modulatory effects of ACh on the hippocampal CA1 network by analyzing the peak power, peak frequency, and recall quality of sum oscillations under different synaptic connectivity strengths of ACh vs GABA_A. The results showed that moderate ACh input enhanced the oscillatory synchronization of pyramidal neurons by precisely regulating the excitation-inhibition balance of interneurons, which was conducive to the formation of LTP synaptic plasticity and the enhancement of recall efficiency; on the contrary, excessive input led to the excessive inhibitory effect of interneurons on pyramidal neuron discharge, which then disrupted the normal synchronization of the sum oscillations and ultimately significantly reduced the hippocampal CA1 area's storage and recall functions. In conclusion, this study reveals the dual regulatory role of ACh in the dynamic balance of excitation-inhibition in the CA1 area, which provides a new modeling tool and theoretical basis for understanding the mechanism of memory storage and recall.

Keywords acetylcholine (ACh); hippocampal CA1 region; excitatory-inhibitory balance; memory storage and recall; θ and γ oscillations

记忆是大脑最重要的认知任务之一,主要包含短期记忆和长期记忆两个阶段^[1]。短期记忆是指在短时间内存储和处理信息的能力,容量有限且易受干扰^[1]。长期记忆是指信息经过巩固后,在较长时间内被存储和提取,容量几乎无限且稳定^[2-3],不仅可以调节记忆功能,还可以根据特定的基因表达模式改变突触结构^[1]。通过一定的练习和巩固,当某些神经元的连接会永久可靠地加强时,短期记忆则会转变为长期记忆,这是记忆回忆和存储的核心过程之一^[4]。

研究表明,海马体是控制记忆和学习过程的敏感区域^[5],海马回路支持多种信息处理模式,包括快速编码新记忆、检索存储的记忆和记忆巩固以进行长期存储^[6]。1973 年,人们首次观察到传入纤维的持续刺激会导致突触传递的长期增强,这种现象被称为长时程增强(long-term potentiation, LTP),及其逆过程被称为长时程衰减(long-term depression, LTD),这与记忆的形成直接相关^[7]。其中,CA1 区是海马体中最复杂的结构^[2, 8-13],主要通过调节 LTP 和 LTD 与皮层的互动将短期记忆转化为长期记忆,在记忆存储与回忆的调节和整合过程中起到至关重要作用^[7]。

LTP 和 LTD 受到多种生物学机制影响,例如,神经递质谷氨酸激活 NMDA 受体、钙离子的浓度、突触前和突触后的活动模式、细胞内信号通路、神经环路的同步性、以及基因和环境等因

素^[14-16]。然而,尽管已有大量研究揭示了 LTP 和 LTD 在海马体中维持记忆的作用,但它们如何在时间尺度上精确调节信息的存储以及回忆,仍存在许多未知的环节,需进一步建模分析探讨,这将有助于全面理解记忆的存储以及回忆功能,并为记忆障碍的治疗提供新的思路。

在 LTD 和 LTP 的实现原理中,存在一个极其重要的海马回路^[17]。首先,CA3 通过其 Schaffer 侧枝的输入调节 CA1 的 LTP 和 LTD。CA3 和 CA1 的同步激活会增强 LTP,而非同步激活则可能导致 LTD。其次,内嗅皮层(entorhinal cortex, EC)提供感官信息,通过与 CA3 的输入模式异步关联促进 LTP 的形成,同时也参与 LTD 的调节,防止不必要的信息被存储。同时,内侧隔核(Medial Septum, SEP)提供定时信息,通过精确的时间同步调节 LTP 和 LTD,确保记忆信息按时序正确存储和提取^[8, 18]。此外,在 CA1 区内部,抑制性中间神经元通过调节锥体细胞的活动,帮助平衡 LTP 和 LTD,确保突触的精确增强与削弱。然而该通路主要关注 AMPA、GABA 和 NMPA 神经递质的作用,海马胆碱能是一个重要的影响因素,未被充分考虑在内。

海马胆碱能不仅驱动体内 LTP 诱导阈值的控制,而且参与海马不同节律振荡活动的产生和定相,因此在学习和记忆中起关键作用^[19]。确定胆碱能神经元的功能异质性是现代神经科学的重

要任务之一^[20]。其中,乙酰胆碱(acetylcholine, ACh)是胆碱能系统的核心神经递质,可主动维持新信息,不仅支持短期记忆的形成,也可将信息编码为长期记忆^[19]。有研究表明,在动物探索记忆行为中,乙酰胆碱通过增加海马 θ 节律振荡的作用来增强编码。同时,在小鼠记忆实验中,海马中的乙酰胆碱在行走和快速眼动睡眠期间与 θ/γ 功率平行增加^[21]。此外,海马 Ach 的注入可以增强 CA3 和 CA1 区域之间 θ 和 α 振荡的相位同步值^[22]。虽然研究表明乙酰胆碱是海马依赖性陈述性记忆的重要影响因素,但是这仍需区分不同的作用受体。其中尼古丁型乙酰胆碱受体(nicotinic acetylcholine receptors, nAChRs)通过调节钙离子流入,提高神经元兴奋性和突触传递效率,促进 LTP 和快速的信息编码,加速对外界环境的适应过程^[23]。

胆碱能功能失调与认知障碍密切相关^[24-28]。CA3-CA1 通路中的乙酰胆碱介导的神经元耦合与慢性三聚氰胺暴露引起的空间学习缺陷有关^[29]。在人为使用胆碱能拮抗剂(如东莨菪碱)的实验和自发产生的阿尔茨海默病中,胆碱能神经传递的减少均会损害记忆功能^[30]。相反,激活胆碱能受体的药物可以增强学习能力。同时,衰老与胆碱能功能退化有关,而拟胆碱药物可逆转部分与年龄相关的记忆损伤并调节海马振荡^[19]。此外,有研究利用化学遗传学和光遗传学技术来操纵胆碱能神经元的活动,进而进行记忆的灵敏调控以及疾病治疗^[20]。因此,深度探究胆碱能机制,有助于开发治疗记忆障碍与精神疾病的神经药理学靶点^[31-39]。

本文将深入探究 SEP 对 CA1 区中间神经元的乙酰胆碱输入如何调节 LTD 和 LTP,最终影响记忆存储与回忆的动力学机制,从而开发具有独特乙酰胆碱作用机制的 CA1 区微电路模型。进一步地,本文通过分析 θ 和 γ 振荡的峰值功率与频率,评估乙酰胆碱在调节 LTD 和 LTP 过程中的作用,并利用平均召回质量指标测试乙酰胆碱对 CA1 区回忆性能的影响。

1 皮质海马内侧隔核环路建模

该模型包括海马 CA1 区的锥体细胞(pyramidal cell, PY)和 4 种类型的抑制性中间神经元:轴突-轴突型细胞(axo-axonic cell, AA)、篮状细胞

(basket cell, B)、双层细胞(bistratified cell, BS)与定向腔隙分子细胞(oriens-lacunosum moleculare cell, OLM)。所有神经元采用简化多房室形态,包括胞体、顶端和基底树突及部分轴突,确保高生物仿真度,从而精准模拟突触可塑性、神经调节机制以及神经元的电生理特性。网络输入来自 EC 提供感官信息, CA3 Schaffer 侧枝和 SEP 提供上下文和定时信息。模型还重点考虑了 SEP 对 CA1 区中间神经元的乙酰胆碱作用机制。

1.1 具有乙酰胆碱机制的 CA1 微电路模型

图 1 展示了 CA1 网络的模拟微电路模型,总体上由 100 个锥体细胞(PY)、1 个轴突-轴突型细胞(AA)、2 个篮状细胞(B)、1 个双层细胞(BS)与 1 个定向腔隙分子细胞(OLM)组成。其中神经元数量的选择基于生物学功能与计算效率的平衡。首先,锥体细胞占主导地位,这与其在真实海马 CA1 区的生物学比例一致(>90%),同时通过分层隔室结构满足平衡兴奋性输出的时空整合需求与计算资源限制。其次,抑制性中间神经元(AA/B/BS/OLM)总计 5 个,数量虽少但单细胞隔室复杂度更高(4 ~ 17 个隔室),通过精细化离子通道模型补偿功能密度^[33]。总体上,本文参考了 Cutsuridis 等人提出的网络模型^[17],并在其框架中引入独特的乙酰胆碱机制,以模拟乙酰胆碱对抑制性中间神经元的树突投射和调控锥体细胞的突触可塑性^[34]。所有模拟均使用 NEURON 和 NETPYNE 在 Linux 系统上运行。

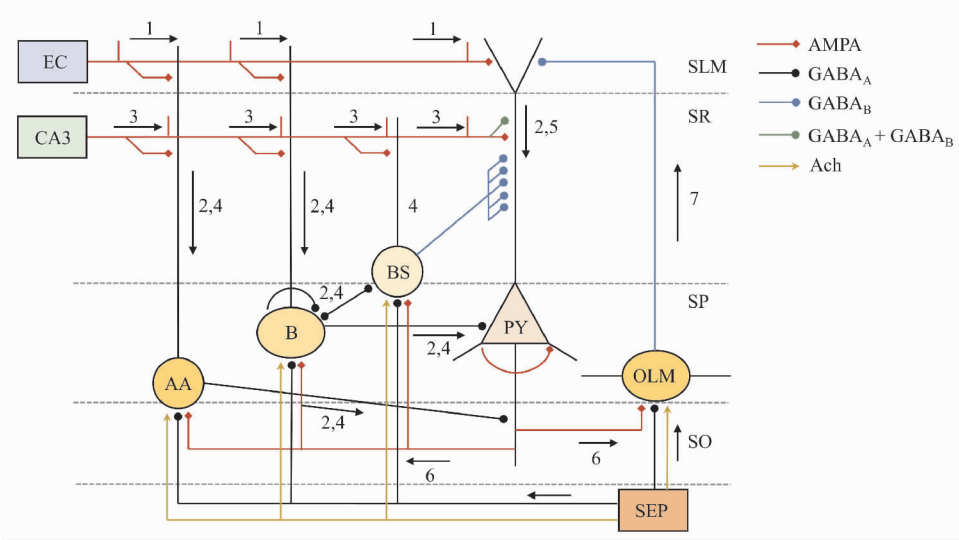
网络模型中每种神经元采用简化的多房室形态(见图 2),其复杂度与功能需求严格匹配。每个锥体细胞有 15 个隔室,每个隔室包含不同的离子电流^[35]。胞体位于锥体层(SP)中,而其树突则横跨各层,从基底层(SO)延伸到放射层(SR)和腔隙分子层(SLM)。其中,胞体(s)、轴突(a)和放射(rad)、腔隙分子(LM)和定向(ori)树突区室遵循以下电流平衡方程。

$$C \frac{dV_{s,rad,ori}}{dt} = -I_L - I_{Na} - I_{kdr} - I_A - I_M - I_h - I_{sAHP} - I_{mAHP} - I_{CaL} - I_{CaT} - I_{CaR} - I_{buff} - I_{syn} \quad (1)$$

$$C \frac{dV_{a,LM}}{dt} = -I_L - I_{Na} - I_{kdr} - I_M - I_{syn} \quad (2)$$

式中: I_L 、 I_{Na} 、 I_{kdr} 分别为漏电流、快速钠电流、延迟整流钾电流; I_A 、 I_M 、 I_h 分别为 A 型、M 型 K^+ 电流、超极化激活的 h 型电流; I_{CaL} 、 I_{CaT} 、 I_{CaR} 分别为 L 型、

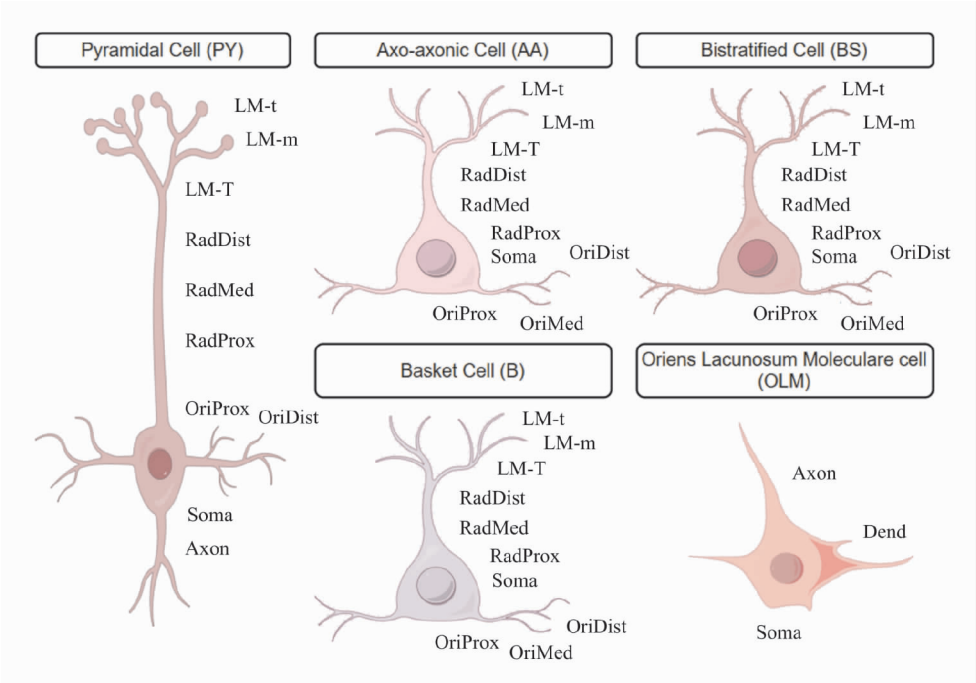
T 型和 R 型 Ca^{2+} 电流; I_{sAHP} , I_{mAHP} 分别为慢速和中速, I_{syn} 为突触电流。
等 Ca^{2+} 激活的 K^{+} 电流; I_{buff} 为钙泵与缓冲机制电



注:路径的数字代表每个周期内信息处理的时间顺序;SLM 为腔隙分子层;SR 为放射层;SP 为锥体层;SO 为定向层/基底层。

图 1 海马 CA1 微电路模型网络结构及其连接性

Fig. 1 Network structure and connectivity of the hippocampal CA1 microcircuit model



注:不同神经元的区室结构具体为锥体细胞(PY)、轴突-轴突型细胞(AA)、篮状细胞(B)、双层细胞(BS)与定向腔隙分子细胞(OLM, Oriens-Lacunosum Moleculare Cell);海马解剖分层中不同位置的区室为, Soma 为胞体;轴突为 Axon; LM-t、LM-m、LM-T 为腔隙分子薄、中、厚区; RadProx、RadMed、RadDist 为放射近端、中间、远端区; OriProx、OriMed、OriDist 为定向近端、中间、远端区; Dend 为基底树突区。

图 2 不同神经元的区室结构示意图

Fig. 2 Schematic diagram of compartmental structures of different neurons

每个轴突-轴突型细胞(AA)与篮状细胞(B)胞体均有 17 个隔室,胞体位于 SP 中,树突则横跨

从 SO 到 SR 和 SLM 的各个层。双层细胞(BS)有 13 个隔室,树体位于 SR 中,树突则从 SO 延伸到 SR。这 3 种细胞的电流平衡方程如式(3)所示。

$$C \frac{dV}{dt} = I_{\text{ext}} - I_L - I_{\text{Na}} - I_{\text{kdr,fast}} - I_A - I_{\text{CaL}} - I_{\text{CaN}} - I_{\text{AHP}} - I_C - I_{\text{syn}} \quad (3)$$

式中: C 为膜电容; V 为膜电位; $I_{\text{kdr,fast}}$ 为快速延迟整流 K^+ 电流; I_{CaN} 为 N 型 Ca^{2+} 电流; I_{AHP} 为 Ca^{2+} 依赖的 K^+ 电流; I_C 为 Ca^{2+} 和电压依赖的 K^+ 电流;其余和 PY 细胞相同。

定向腔隙分子细胞(OLM)则较为特殊,每个细胞有 4 个隔室,树体(s)和基底树突(d)位于 SP 中,而其轴突(a)从 SP 延伸到 SLM,电流平衡方程如式(4)~式(6)所示。

$$C \frac{dV_s}{dt} = I_{\text{ext}} - I_L - I_{\text{Na,s}} - I_{\text{K,s}} - I_A - I_h - I_{\text{syn}} \quad (4)$$

$$C \frac{dV_d}{dt} = I_{\text{ext}} - I_L - I_{\text{Na,s}} - I_{\text{K,s}} - I_A - I_{\text{syn}} \quad (5)$$

$$C \frac{dV_a}{dt} = I_{\text{ext}} - I_L - I_{\text{Na,d}} - I_{\text{K,d}} \quad (6)$$

如图 1 所示,海马 CA1 区域的网络连接体现了复杂的多源输入调控。PY 神经元接收多种兴奋性输入,包括来自 EC 的远端顶树突输入、CA3 Schaffer 侧支的中树突输入,网络中其他 PY 神经元的近端循环络脉输入。同时,PY 神经元受到多种抑制性输入的调控,包括来自 B 神经元的体细胞抑制、AA 神经元的轴突初段抑制、BS 神经元的树突抑制,以及 OLM 神经元对远端顶树突的抑制。此外,AA 神经元接收来自 EC 穿通路径和 CA3 Schaffer 侧支的兴奋性输入,同时受到来自 SEP 的抑制性输入;B 和 BS 神经元接收来自 CA3、EC 和 PY 神经元的兴奋性输入,同时受到 SEP 的抑制。其中,B 神经元还接收来自邻近 B 神经元的抑制;BS 神经元的体细胞和厚 SO 树突区也接收来自邻近 BS 神经元的抑制性输入。OLM 神经元接收来自 PY 神经元的兴奋性输入,同时受到 SEP 的抑制。通过上述兴奋性和抑制性输入的精确时空分布,整个网络实现了对信息编码、存储和回忆过程的高度精准调控。其中,模型的输入建模如下。

EC 输入由 20 个内嗅皮层(EC)细胞以 40 Hz 的 γ 频率放电建模,尖峰序列表示为

$$I_{\text{EC},i}(t) = \sum_k \delta(t - t_{i,k}) \quad (7)$$

式中: $t_{i,k}$ 为 EC 神经元 i 在时间 k 的放电时间。EC 输入平均比 CA3 输入提前 9 ms。

CA3 输入由 100 个锥体细胞中随机选择的 20 个细胞以相同频率放电。

$$I_{\text{CA3},i}(t) = \sum_k \delta(t - t_{i,k}) \quad (8)$$

SEP 输入由 10 个节律性放电的 SEP 细胞建模,呈 θ 节律,相位与检索阶段一致,持续 125 ms。

$$I_{\text{SEP},i}(t) = A \sin(2\pi f_\theta t + \varphi_{\text{retrieval}}) \quad (9)$$

式中: A 为振幅; f_θ 为 θ 频率; $\varphi_{\text{retrieval}}$ 为回忆阶段的相位。

在存储阶段,模型通过剪裁的赫布学习规则生成 CA3-CA1 的初始权重矩阵,并应用 STDP 规则动态调整 CA3-AMPA 突触电导,实现模式存储^[36]。

$$w_{ij}(t) = w_{\text{init}} + \eta \cdot (x_i x_j - \theta) \quad (10)$$

$$\Delta w_{ij} = \begin{cases} A_+ e^{\frac{-\Delta t}{\tau_+}}, & \text{if } \Delta t > 0 \\ A_- e^{\frac{\Delta t}{\tau_-}}, & \text{if } \Delta t < 0 \end{cases} \quad (11)$$

式中: w_{init} 为初始权重; x_i, x_j 为突触前、突触后神经元的活动; θ 为阈值; A_+ 和 A_- 分别为 STDP 增强和抑制幅度; τ_+, τ_- 为时间常数; Δt 为突触前后神经元的时间差。此时,BS 神经元和 OLM 神经元以及 SEP 输入处于非活跃状态。

在回忆阶段,STDP 规则被关闭,使用存储阶段最后一个 γ 伽马周期的电导值测试网络性能,可快速测试网络学习到的权重,而无需尝试建模 LTP/LTD 的长期过程。此时,B 神经元和 AA 神经元处于非活跃状态。

关于乙酰胆碱机制,在模型中添加了来自内侧隔核(SEP)向 CA1 区中间神经元的乙酰胆碱输入,包括作用于轴突细胞(AA)、篮细胞(B)、双层细胞(BS)和定向腔隙分子细胞(OLM)的投射。这些输入主要通过激活尼古丁型乙酰胆碱受体(nAChRs)来调控中间神经元的兴奋性,其电导变化如式(12)所示。

$$g_{\text{ACh},i}(t) = g_{\text{max}} \cdot \frac{1}{1 + e^{\frac{(V_i - V_{\text{half}})}{k}}} \quad (12)$$

式中: g_{max} 为最大导通率; V_i 为膜电位; V_{half} 为半最大电位; k 为陡度因子。nAChRs 的激活能够增强突触前和突触后神经元的活动,进而影响 CA1 微回路的动态平衡,调节兴奋抑制平衡,对网络中的信息处理、记忆存储及回忆功能起到关键性作用。

1.2 θ 和 γ 振荡的峰值功率和峰值频率

θ 振荡(4 ~ 12 Hz)与记忆存储和编码密切相

关,尤其在海马区域,其通过协调神经元的时间同步性促进跨区域的信息整合。较高的 θ 峰值功率通常对应于增强的记忆存储能力。而 γ 振荡(30 ~ 90 Hz)则与记忆回忆过程紧密相连,反映快速信息处理和局部神经元的高频同步。较高的 γ 峰值功率表明网络在存储信息的快速检索和回忆方面表现更优。因此,本研究重点计算不同神经元在 θ 和 γ 振荡的峰值功率和频率,以探究网络在不同条件下的 LTP 和 LTD 机制,以及存储和回忆功能的变化。

首先,采用 Welch 方法对每类神经元的膜电位信号 $v(t)$ 计算功率谱密度(PSD)。

$$P_{xx}(f) = \text{Welch}(v(t), f_s, n_{\text{perseg}}) \quad (13)$$

式中: $P_{xx}(f)$ 为功率谱密度; f_s 为采样频率设置为 500 Hz; n_{perseg} 为每段的样本点数设置为 1 024。

其次,将每个神经元的 PSD 标准化为相对功率谱,以计算各频率分量相对于总功率的比例。

$$P_{\text{rel}}(f) = \frac{P_{xx}(f)}{\sum P_{xx}(f)} \quad (14)$$

对于每一类神经元,计算类别内神经元的相对功率谱均值。

$$\overline{P_{\text{rel}}}(f) = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N P_{\text{rel},i}(f) \quad (15)$$

式中: $\overline{P_{\text{rel}}}(f)$ 为类别内平均相对功率谱; N 为该类别内神经元的总数; $P_{\text{rel},i}(f)$ 为类别中第 i 个神经元的相对功率谱。

最后,在频谱中提取出 θ 频段(4 ~ 12 Hz) 和 γ 频段(30 ~ 90 Hz),在每个频段内计算峰值频率 f_{peak} 和对应的峰值功率 P_{peak} 。

$$f_{\text{peak}}, P_{\text{peak}} = \max\{P_{\text{rel}}(f), f \in [f_{\text{fast}}, f_{\text{end}}]\} \quad (16)$$

式中: $[f_{\text{fast}}, f_{\text{end}}]$ 为频段的起始和结束频率。

通过以上计算方法,可以量化 θ 和 γ 振荡的主要特性,揭示不同神经元群在存储和回忆过程中的特定作用,为理解神经网络的动力学机制和信息处理能力提供了关键支持。

1.3 回忆召回质量指标

CA1 区域对来自 EC 和 CA3 的输入信号进行整合与处理,在记忆存储和回忆过程中发挥关键作用。因此,量化 CA1 网络对目标模式的回忆能力,有助于理解其在记忆检索中的功能特性。

本研究中,为评估 CA1 网络的回忆功能,采用了相关性(重叠程度)作为回忆性能的评价指标,用于测量回忆输出模式 B 与目标输出模式

B^* 之间的相似性。具体而言,相关性通过归一化点积(dot product)计算得到。

$$C = \frac{B \cdot B^*}{\sqrt{\sum_{i=1}^{N_B} B_i^2 \cdot \sum_{j=1}^{N_B} B_j^{*2}}} \quad (17)$$

式中: C 表示回忆输出模式 B 与目标输出模式 B^* 之间的相关性; N_B 为输出单元的总数; B_i 、 B_j 分别为回忆输出模式 B 与目标输出模式 B^* 中第 i 和第 j 个单元的值。

相关性指标的取值范围为 0 ~ 1。当 $C = 1$ 时,表示回忆输出模式与目标模式完全一致;当 $C = 0$ 时,表示二者完全不相关。

通过计算回忆性能指标,可以有效量化 CA1 网络对目标模式的回忆精确度,从而揭示其在不同实验条件下的动态特性,以及其在记忆回忆过程中对信息处理的调控机制。这为研究提供了可靠的理论依据和性能衡量标准。

2 实验结果及分析

2.1 Ach 的输入引起中间神经元的高频振荡现象

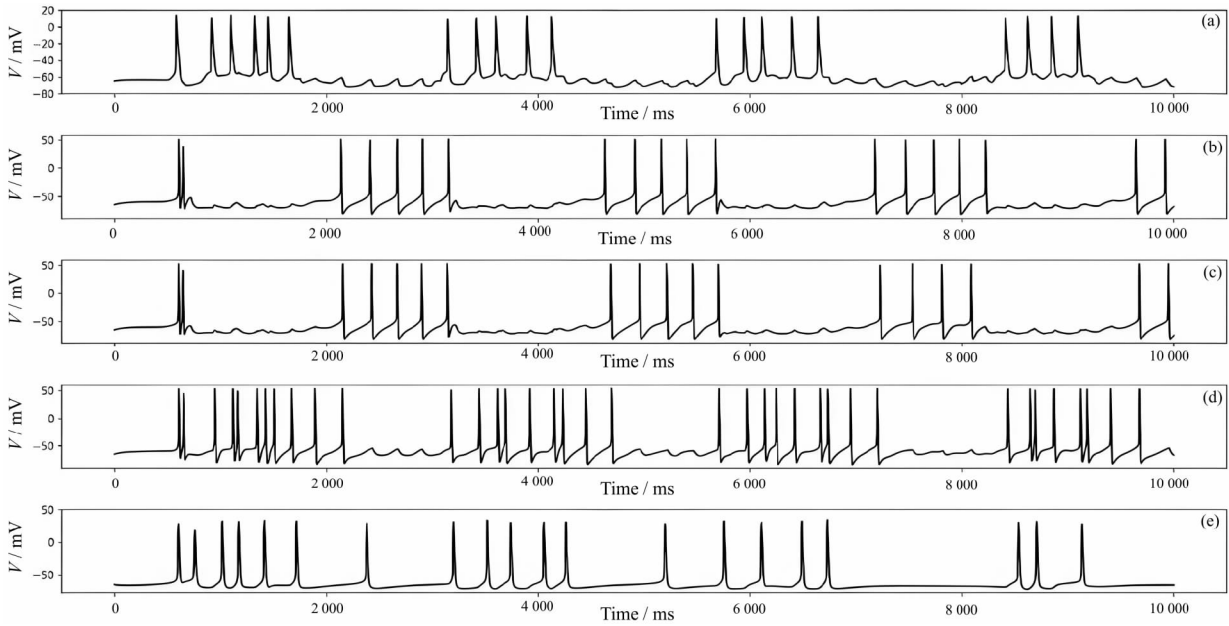
本研究通过对比无 Ach 输入与添加 Ach 输入两种条件下 CA1 网络的动态活动,探讨乙酰胆碱(Ach)对不同类型中间神经元的调控作用(见图 3、图 4)。

结果表明,AA 神经元和 B 神经元在无 Ach 输入时放电频率较低,活动稀疏,在添加 Ach 后放电显著增强,产生高频簇放电。同时,锥体神经元几乎不振荡,可能是由于 AA 神经元对锥体细胞轴初段的抑制被强化,过度抑制阻碍动作电位的生成,导致锥体细胞无法放电。B 神经元通过增强锥体细胞区域的抑制,进一步降低锥体细胞的兴奋性,导致动作电位发放被完全抑制。

特别地,BS 神经元的放电频率在 Ach 输入下从低频提升至高频,但这种高频放电强化了对锥体细胞中树突的抑制,阻断了 CA3 输入的兴奋性信号,进一步抑制锥体细胞的放电。此外,OLM 神经元则表现出相反特性,Ach 输入抑制其高频放电,降低了对锥体细胞远端顶树突的兴奋性信号整合,减少了内嗅皮层(EC)的输入,进一步抑制回忆过程中的信号传递。

总之,在存储阶段,AA 和 B 神经元发挥主要作用,其过度抑制功能使锥体细胞不放电,阻碍信息编码和 LTP 形成,导致存储功能显著下降。在

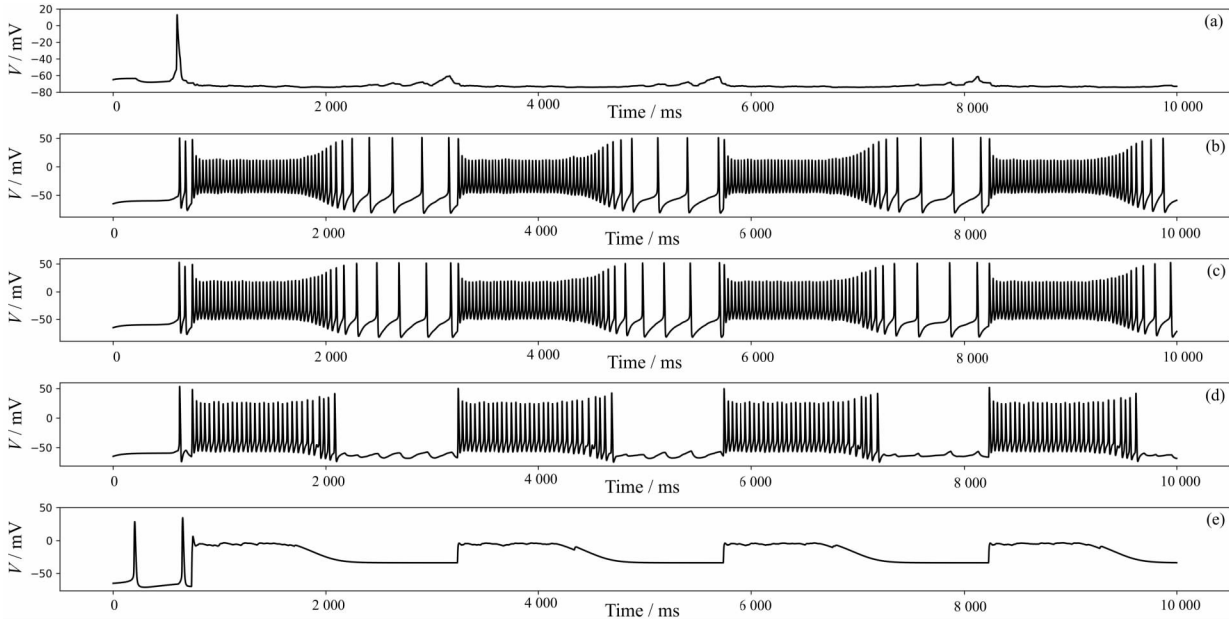
回忆阶段,BS 和 OLM 神经元起主导,其抑制作用叠加,削弱或阻断了锥体细胞的兴奋性输入,回忆过程受阻。该现象揭示了 SEP 通过 Ach 对 CA1 中间神经元的过度调控,导致锥体细胞兴奋性被抑制,从而破坏存储与回忆功能,但仍需进一步探讨分析。



注:无乙酰胆碱输入。从上至下分别为锥体 PY 神经元、AA 神经元、B 神经元、BS 神经元与 OLM 神经元。横轴为时间(单位:0.1 ms),纵轴为膜电位(单位:mV)。

图 3 CA1 区域不同神经元类型在基态条件下的膜电位活动

Fig. 3 Membrane potential activities of different neuron types in the CA1 region under baseline conditions



注:从上至下分别为锥体 PY 神经元、AA 神经元、B 神经元、BS 神经元与 OLM 神经元。横轴为时间(单位:0.1 ms),纵轴为膜电位(单位:mV)。

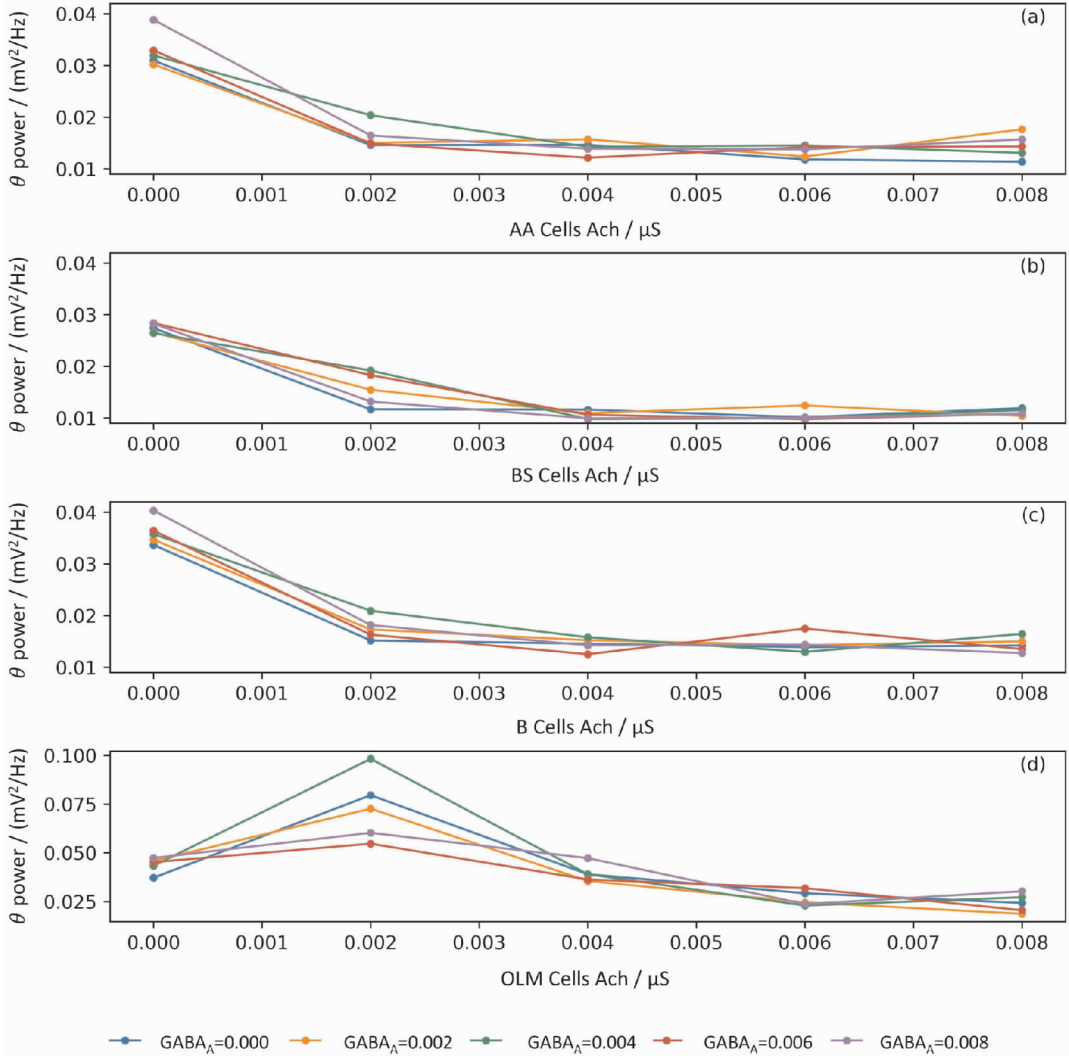
图 4 CA1 区域不同神经元类型在存在 Ach 输入条件下的膜电位活动

Fig. 4 Membrane potential activities of different neuron types in the CA1 region under Ach input conditions

2.2 Ach 调控 CA1 区中间神经元 θ 与 γ 振荡

本节对比了不同强度的 Ach 输入下,CA1 区不同类型中间神经元对 θ 和 γ 振荡的峰值功率的调控作用。从图 5 和图 6 可以看出,AA、B、BS

和 OLM 神经元的振荡活动在 θ 和 γ 两个频段表 现出显著的差异性与变化趋势。



注:从上到下分别显示 AA 细胞、BS 细胞、B 细胞和 OLM 细胞在不同 Ach 输入强度(x 轴)和 GABA_A 抑制强度(不同颜色曲线)下的 θ 波峰值功率(y 轴)的变化。

图 5 Ach 输入对 CA1 区不同类型中间神经元的 θ 波峰值功率的调控

Fig. 5 Modulation of theta-band peak power of different interneuron types in the CA1 region by Ach input

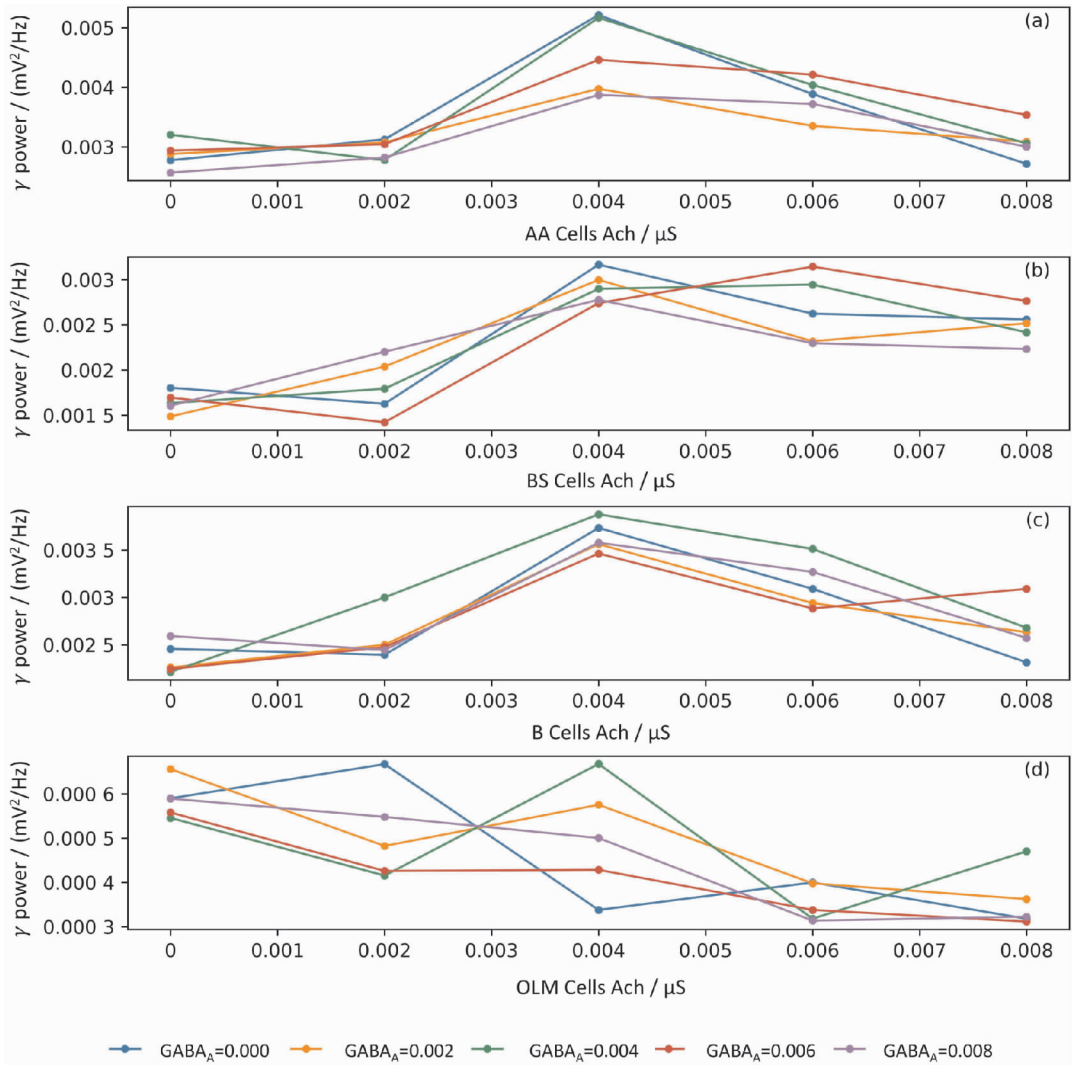
在 θ 振荡中(见图 5),AA、B 和 BS 神经元的 θ 峰值功率随 Ach 输入的增加显著下降,特别是在高 GABA_A 抑制强度条件下(如 GABA_A 为 0.006 或 0.008), θ 功率几乎趋近于 0。这表明随着 Ach 输入增强,中间神经元的活动对锥体细胞的抑制作用逐步加强,导致锥体细胞放电受到显著限制, θ 振荡的整体功率降低。特别是在 AA 和 B 神经元中, θ 功率在 Ach 输入较低时呈现快速下降的趋势,而 BS 神经元的 θ 功率呈缓慢下降。相比之下,OLM 神经元在低 Ach 输入时 θ 功率略有上升,但随着 Ach 进一步增加,功率也逐渐下降,表明其对远端顶树突的持续抑制在高 Ach 条件下限制了输入信号的整合。

在 γ 振荡中(见图 6),AA、B 和 BS 神经元的 γ 峰值功率表现出明显的先上升后下降的趋势。当 Ach 输入在中等水平(如 0.004)时, γ 功率达到峰值,表明适度的 Ach 输入有助于局部网络的同步活动。然而,当 Ach 进一步增加时, γ 功率逐渐下降,尤其在 AA 和 B 神经元中,高 Ach 输入导致 γ 振荡的同步性减弱,局部网络活动受到抑制。BS 神经元的 γ 功率相对稳定,但在较高 Ach 输入时仍出现轻微下降。与其他中间神经元不同,OLM 神经元的 γ 功率波动较大,表现出不规则的变化趋势,整体较低,显示出 Ach 对其调控的不稳定性。

整体现象表明,随着 Ach 输入增强,AA、B 和

BS 神经元对锥体细胞的抑制逐渐增强,导致 θ 振荡功率明显下降,而 γ 振荡在适度 Ach 时有所增强,但在高 Ach 时同步性减弱。同时,OLM 神经元对 θ 和 γ 功率的调控与其他中间神经元不同, θ 功率在低 Ach 时轻微增强,而 γ 功率则表现出显著的不稳定性。该现象揭示了 Ach 对不同中间

神经元的选择性调控,导致 CA1 网络在 θ 和 γ 两个关键振荡频段上的动态变化。这一动态变化反映了 CA1 网络在存储和回忆过程中的复杂调控机制, θ 功率的下降可能影响了信息编码的时序同步性,而 γ 功率的变化则与信息检索和网络同步激活密切相关。



注:从上到下分别显示 AA 细胞、BS 细胞、B 细胞和 OLM 细胞在不同 Ach 输入强度(x 轴)和 GABA_A 抑制强度(不同颜色曲线)下的 γ 波峰值功率(γ 轴)的变化。

图 6 Ach 输入对 CA1 区不同类型中间神经元的 γ 波峰值功率的调控
Fig. 6 Modulation of gamma-band peak power of different interneuron types in the CA1 region by Ach input

2.3 Ach 对 CA1 区锥体神经元的双重调控作用

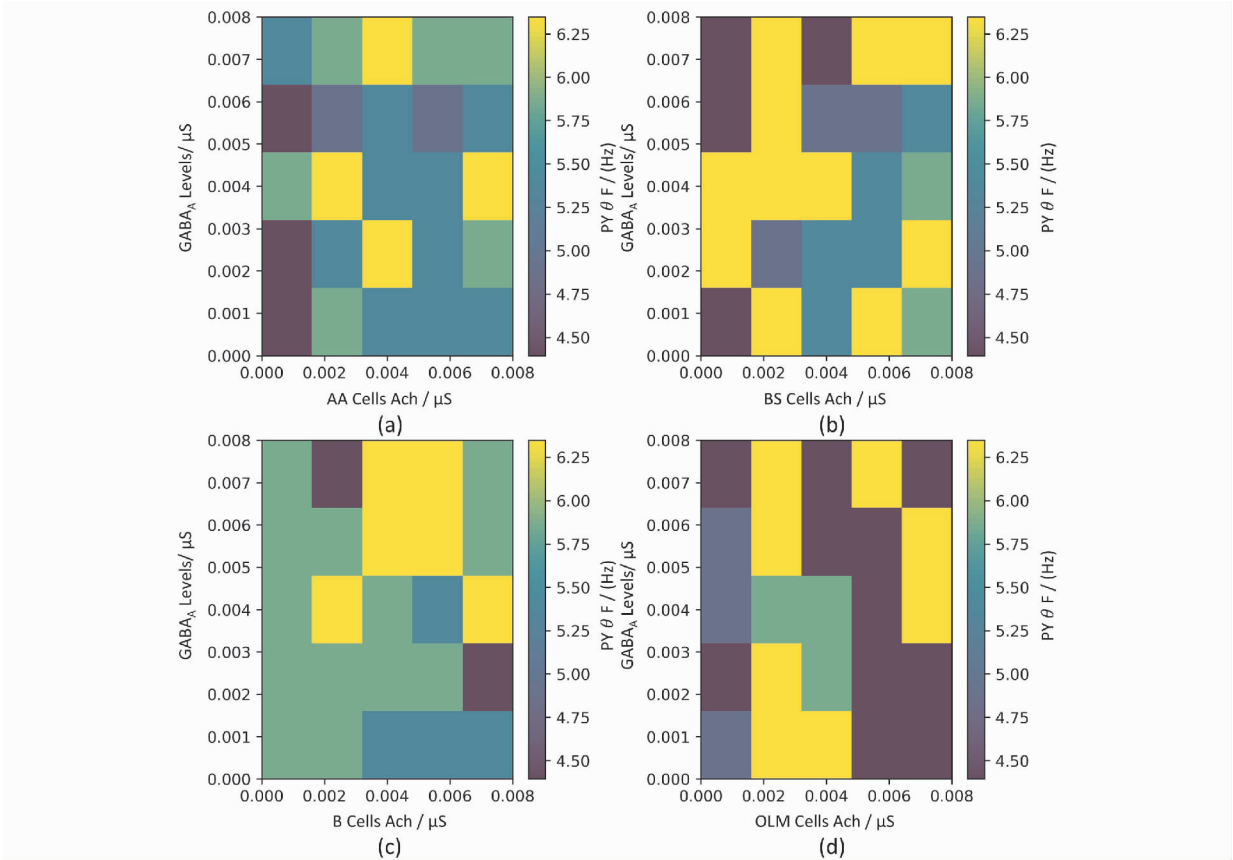
本研究通过对比 SEP 输入下 CA1 区域不同中间神经元对锥体神经元 γ 振荡(见图 7)和 θ 振荡(见图 8)的调控作用,揭示了 Ach 与 GABA_A 水平对 CA1 网络兴奋抑制平衡的动态调节。结果表明,Ach 与 GABA_A 的协同调控在不同类型中间神经元(AA、B、BS 和 OLM)中表现出差异性,显著影响了锥体神经元的 γ 峰值频率和 θ 峰值频

率。这种调控直接关联到网络的同步化水平,进而影响了存储阶段的长时程增强(LTP)形成和回忆阶段的信息检索功能。

图 7 中,随着 SEP 对 CA1 中间神经元的 Ach 输入的增加,AA、B 和 BS 神经元的抑制调控使锥体神经元的 γ 峰值频率逐渐上升,尤其在 Ach 输入达到中等水平(如 0.004)时, γ 振荡表现出同步增强的现象。然而,在高 Ach 输入与高 GABA_A

抑制条件下,AA 和 BS 神经元对锥体神经元的抑制作用过强,导致 γ 峰值频率趋于平稳或出现轻微下降,表明同步活动受到抑制。B 神经元的体细胞抑制则在整个 Ach 范围内呈现稳定上升趋势,支持了锥体神经元 γ 同步化的维持。OLM 神

经元的 γ 振荡频率表现出较大波动,显示其对顶树突的调控在 Ach 作用下具有不稳定性。这表明,适度的 Ach 输入有助于 γ 同步化增强,促进存储阶段 LTP 的形成,而高 Ach 引发的过度抑制会削弱存储过程的有效性。



注:从左到右、上到下分别为 AA 神经元、BS 神经元、B 神经元和 OLM 神经元的 θ 振荡峰值频率分布热图。x 轴表示 Ach 输入强度,y 轴表示 GABA_A 水平,色彩表示 θ 振荡峰值频率。

图 7 中间神经元的 Ach 和 GABA_A 水平对 CA1 区域不同类型中间神经元的 θ 振荡峰值频率的影响

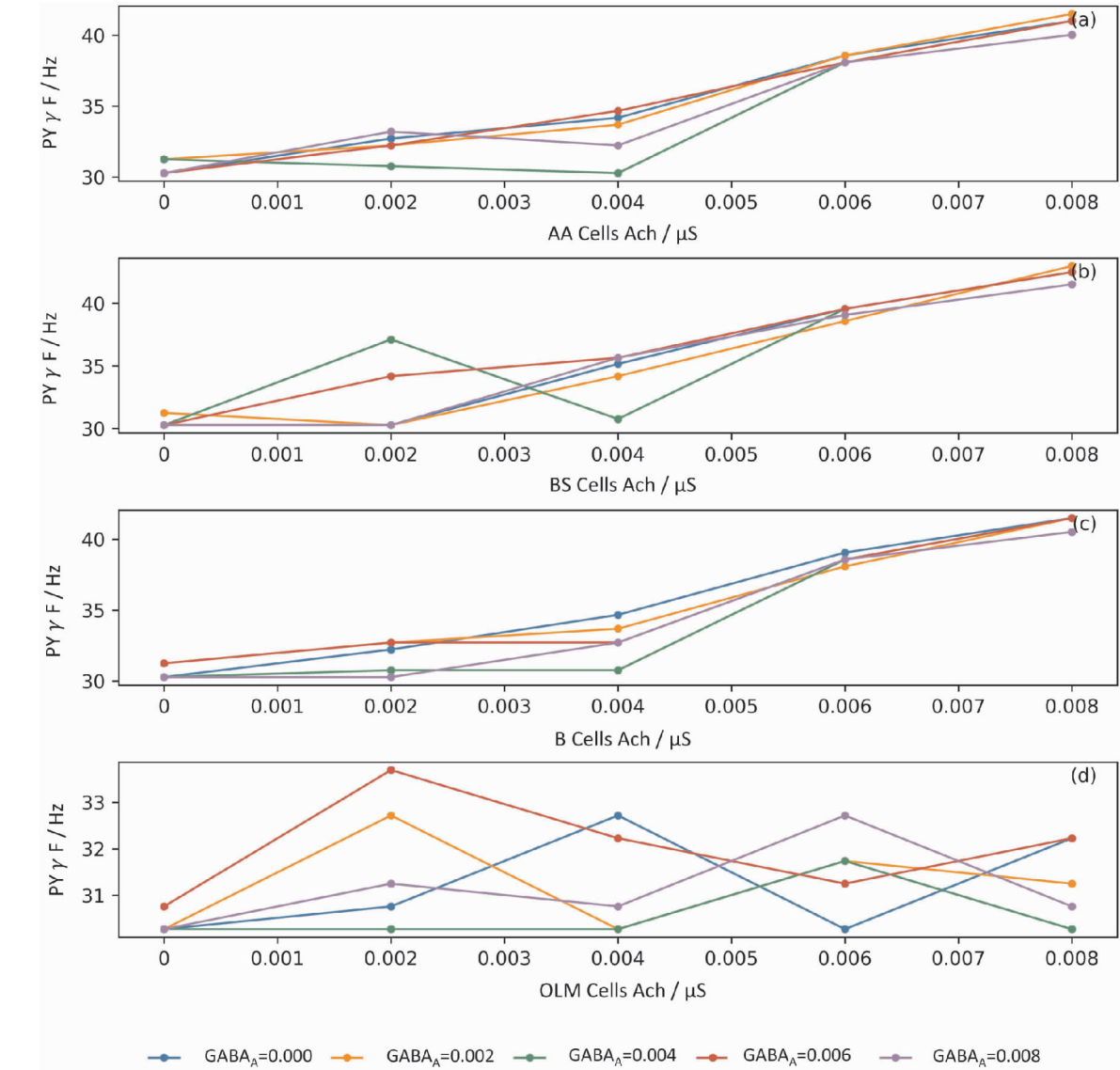
Fig. 7 Effects of Ach and GABA_A levels in interneurons on the peak frequency of theta oscillations in different interneuron types of the CA1 region

对于 θ 振荡,SEP 对 CA1 中间神经元的 Ach 与 GABA_A 的输入水平(见图 8),对锥体神经元的 θ 峰值频率的影响表现出更为复杂的模式。AA 和 B 神经元在低 Ach 输入下, θ 频率相对较高,表明此时的抑制作用适度,支持了锥体神经元的同步活动。然而,随着 Ach 与 GABA_A 抑制增强,AA 与 B 神经元对锥体神经元的抑制过强,导致 θ 峰值频率急剧下降,锥体神经元的放电活动受阻。BS 神经元在中等 Ach 输入下 θ 振荡相对稳定,但高 Ach 输入条件下出现频率分布的不均匀性,反映出抑制作用过强阻碍了 CA3 输入的传递。OLM 神经元表现为在低 Ach 输入下 θ 频率轻微增强,但高 Ach 下 θ 振荡显著降低,表明其对远端

顶树突的过度抑制限制了来自 EC 的输入整合,进一步削弱了回忆功能。

综合 γ 与 θ 振荡的变化,SEP 通过 Ach 与 GABA_A 对 CA1 不同中间神经元的调控表现出双重效应。适度的 Ach 输入与 GABA_A 水平可以通过 AA、B、BS 和 OLM 神经元的适度抑制,实现锥体神经元放电的时间精确性与同步性,增强 γ 振荡同步化,促进存储阶段 LTP 的形成,并维持回忆阶段的信息检索效率。然而,高 Ach 与强 GABA_A 抑制导致 AA、B、BS 和 OLM 神经元过度抑制锥体神经元的放电,表现为 θ 振荡功率与频率显著下降、 γ 同步化失衡,破坏兴奋抑制平衡,阻碍存储阶段的 LTP 诱导与回忆阶段的信息检

索功能。这一现象揭示了 SEP 通过乙酰胆碱和 GABA_A 对 CA1 网络精细调控的重要性,为理解 存储与回忆过程的神经机制提供了新的视角。



注:图中分别展示 AA、BS、B 和 OLM 神经元在不同 Ach 输入(x 轴)和 GABA_A 水平(不同颜色曲线)条件下,对 CA1 锥体神经元 γ 波峰值频率(y 轴)的影响。

图 8 中间神经元的 Ach 输入与 GABA_A 抑制强度对 CA1 锥体神经元 γ 波峰值频率的调控

Fig. 8 Regulation of gamma-band peak frequency in CA1 pyramidal neurons by Ach input and GABA_A inhibition strength in interneurons

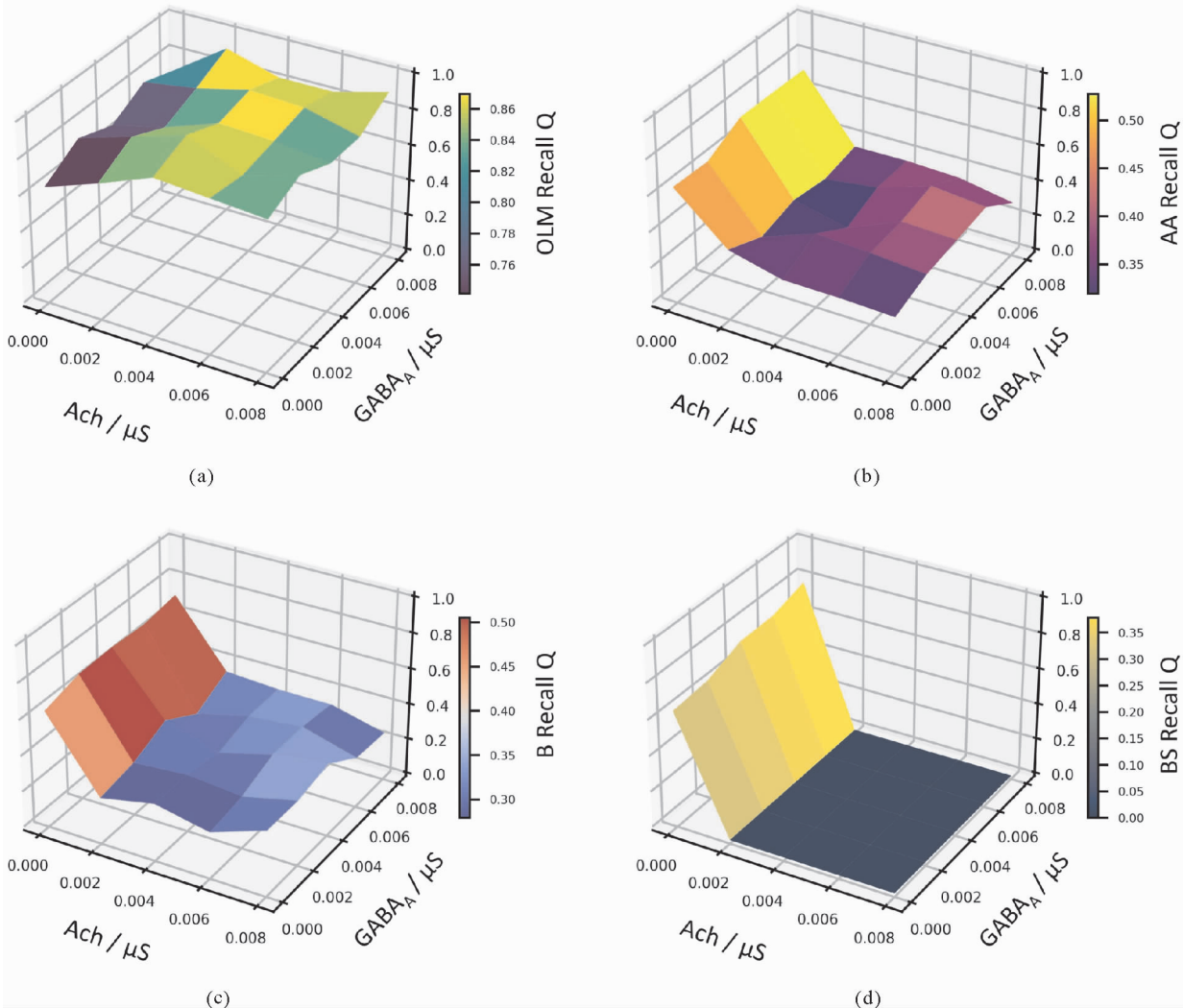
2.4 Ach 与 GABA_A 的协调调控对回忆质量的影响

本节通过对 SEP 输入下不同类型中间神经元(AA、B、BS 和 OLM 神经元)的调控,测试了 CA1 区域锥体神经元的回忆召回质量,结果如图 9 所示。在 AA、B、BS 和 OLM 神经元的调控下,锥体神经元的回忆召回质量随着 Ach 和 GABA_A 输入水平的变化表现出显著差异。具体表现为: OLM 神经元在低 Ach 和低 GABA_A 水平下回忆质

量较高,随着 Ach 与 GABA_A 增加,召回质量轻微下降但整体保持稳定,表明适度的远端抑制有助于维持回忆相关的输入整合。而 AA 神经元的回忆质量在低 Ach 时较高,但在高 Ach 与高 GABA_A 条件下迅速下降,反映出轴初段的过强抑制阻碍了锥体神经元的动作电位生成,导致回忆功能受损。B 神经元表现出类似趋势,回忆质量随着 Ach 和 GABA_A 输入增强逐渐降低,体细胞的过度抑制导致锥体神经元整体兴奋性下降,回忆信号

无法有效传播。BS 神经元的回忆质量在低 Ach 和低 GABA_A 水平时达到峰值,但随着输入增加迅

速下降,显示中树突区域的过强抑制阻断了 CA3 兴奋性输入的传递,回忆功能几乎完全丧失。



注:4 个分图分别展示了 OLM、AA、B 和 BS 神经元在不同 Ach 输入水平(x 轴)和 GABA_A 抑制强度(y 轴)下对 CA1 锥体神经元回忆召回质量的调控效果。色彩表示回忆质量得分,取值范围为 0~1,得分越高表示回忆质量越好。

图 9 SEP 通过 Ach 与 GABA_A 对 CA1 不同类型中间神经元调控下的回忆召回质量影响

Fig. 9 Effects of SEP on recall quality through Ach and GABA_A modulation of different interneuron types in the CA1 region

整体而言,SEP 通过乙酰胆碱与 GABA_A 协同调控 CA1 中间神经元的兴奋与抑制平衡,对锥体神经元的回忆召回质量产生重要影响。适度的 Ach 与 GABA_A 输入维持了网络的正常活动,有助于输入信号的整合与检索,确保回忆的精度与稳定性。然而,当 Ach 与 GABA_A 输入过强时,中间神经元对锥体神经元的抑制作用显著增强,导致锥体神经元放电受阻,回忆质量急剧下降。这表明 SEP 通过中间神经元的过度激活破坏了兴奋-抑制平衡,阻碍了 CA1 网络的回忆功能,揭示了乙酰胆碱与 GABA_A 在海马回忆过程中的关键调控作用。

3 结语

本研究通过构建具有高生物仿真度的海马 CA1 区网络模型,系统探讨了乙酰胆碱(ACh)与 GABA_A 对记忆存储与回忆功能的调控机制。结果显示,SEP 通过增强乙酰胆碱对 CA1 区中间神经元 nAChR 突触连接强度,导致中间神经元的 θ 峰值功率下降、 γ 峰值功率上升,同时使 CA1 锥体神经元的 γ 峰值频率上升。然而,平均召回质量指标却显著下降。这表明,乙酰胆碱通过增强中间神经元的兴奋性,导致 θ 和 γ 振荡的失衡,进

而干扰了CA1锥体神经元的LTP和LTD调节,最终削弱了回忆的质量和稳定性,甚至导致回忆失效。另一方面,ACh具有双重调控作用,具体表现为,在CA1区中间神经元对锥体神经元的输入中,适度的ACh与GABA_A能实现 γ 振荡的同步化,促进LTP的形成和回忆阶段的信息检索。相反则会破坏网络的兴奋抑制平衡,最终阻碍LTP的诱导与回忆质量的提升。此外,回忆召回质量指标量化了网络在不同输入条件下的功能表现,直观反映了网络活动的稳定性与效率。

本研究揭示了乙酰胆碱在调控海马CA1区存储与回忆功能中的重要作用,强调了乙酰胆碱与GABA_A平衡对LTP与LTD机制的关键影响,为理解认知障碍开辟新视角,并为开发相关治疗策略提供了重要线索。未来工作将进一步完善乙酰胆碱调控机制的精准生物细节,并结合人工神经网络探索记忆存储、回忆与识别的实际应用,为理解和应用神经调控机制提供理论支持。

参考文献

- [1] ASADI RIZI A, AMJAD L, SHAHRANI M, et al. A systematic review of the role of gummisin in improving memory in the scopolamine impaired memory model[J]. Archives of Razi Institute, 2024, 79(2): 248-263.
- [2] ANDREAKOS N, YUE S G, CUTSURIDIS V. Quantitative investigation of memory recall performance of a computational microcircuit model of the hippocampus[J]. Brain Informatics, 2021, 8(1): 9.
- [3] CUTSURIDIS V, POIRAZI P. A computational study on how theta modulated inhibition can account for the long temporal windows in the entorhinal—hippocampal loop[J]. Neurobiology of Learning and Memory, 2015, 120: 69-83.
- [4] DUDAI Y. The neurobiology of consolidations, or, how stable is the engram? [J]. Annual Review of Psychology, 2004, 55(1): 51-86.
- [5] YANG Y C, LI Y Z, SUN X J. A new type of pyramidal neuron in the hippocampus promotes sequence replay[J]. Nonlinear Dynamics, 2025, 113(1): 799-814.
- [6] EICHENBAUM H. A cortical—hippocampal system for declarative memory[J]. Nature Reviews Neuroscience, 2000, 1(1): 41-50.
- [7] COOKE S F, BLISS T V P. Plasticity in the human central nervous system[J]. Brain, 2006, 129(7): 1659-1673.
- [8] SARAVANAN V, ARABALI D, JOCHEMS A, et al. Transition between encoding and consolidation/replay dynamics via cholinergic modulation of CAN current: A modeling study[J]. Hippocampus, 2015, 25(9): 1052-1070.
- [9] VOULOUTSI V, MURA A, TAUBER F, et al. Biomimetic and biohybrid systems: 9th International Conference, Living Machines 2020[M]. Cham: Springer International Publishing, 2020.
- [10] LEI F, PENG Z P, CUTSURIDIS V, et al. Competition between ON and OFF neural pathways enhancing collision selectivity[C]//2020 International Joint Conference on Neural Networks (IJCNN). Glasgow, UK: IEEE, 2020: 1-8.
- [11] CUTSURIDIS V, TAXIDIS J. Deciphering the role of CA1 inhibitory circuits in sharp wave-ripple complexes[J]. Frontiers in Systems Neuroscience, 2013, 7: 13.
- [12] CUTSURIDIS V. Improving the recall performance of a brain mimetic microcircuit model[J]. Cognitive Computation, 2019, 11(5): 644-655.
- [13] SAUDARGIENE A, COBB S, GRAHAM B P. A computational study on plasticity during theta cycles at Schaffer collateral synapses on CA1 pyramidal cells in the hippocampus[J]. Hippocampus, 2015, 25(2): 208-218.
- [14] ABRAHAM W C, WILLIAMS J M. Properties and mechanisms of LTP maintenance[J]. The Neuroscientist, 2003, 9(6): 463-474.
- [15] LISMAN J, YASUDA R, RAGHAVACHARI S. Mechanisms of CaMKII action in long-term potentiation[J]. Nature Reviews Neuroscience, 2012, 13(3): 169-182.
- [16] BUZSÁKI G, DRAGUHN A. Neuronal oscillations in cortical networks[J]. Science, 2004, 304(5679): 1926-1929.
- [17] CUTSURIDIS V, COBB S, GRAHAM B P. Encoding and retrieval in a model of the hippocampal CA1 microcircuit[J]. Hippocampus, 2010, 20(3): 423-446.
- [18] MAHMUD M, VASSANELLI S, KAISER M S, et al. Brain Informatics: 13th International Conference, BI 2020, Padua, Italy, September 19, 2020, Proceedings[M]. Cham: Springer International Publishing, 2020.
- [19] SUN W, ZHAO X Y, WAN Y W, et al. Prenatal cyanuric acid exposure induced spatial learning impairments associated with alteration of acetylcholine-mediated neural information flow at the hippocampal CA3-CA1 synapses of male rats[J]. Human & Experimental Toxicology, 2023, 42: 9603271231163477.

- [20] MEI F, ZHAO C, LI S J, et al. Ngfr + cholinergic projection from SI/nBM to mPFC selectively regulates temporal order recognition memory[J]. *Nature Communications*, 2024, 15(1): 7342.
- [21] ZHANG Y Y, CAO L, VARGA V, et al. Cholinergic suppression of hippocampal sharp-wave ripples impairs working memory[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2021, 118(15): e2016432118.
- [22] HASSELMO M E, MCGAUGHY J. High acetylcholine levels set circuit dynamics for attention and encoding and low acetylcholine levels set dynamics for consolidation[J]. *Progress in Brain Research*, 2004, 145: 207-231.
- [23] LIU M, FAN R, LIU X H, et al. Pathways and networks-based analysis of candidate genes associated with nicotine addiction[J]. *PLoS One*, 2015, 10(5): e0127438.
- [24] HAN F, WANG Z J, FAN H. Determine neuronal tuning curves by exploring optimum firing rate distribution for information efficiency[J]. *Frontiers in Computational Neuroscience*, 2017, 11: 10.
- [25] 韩芳, 樊登贵, 张丽媛, 等. 神经系统疾病与认知动力学(I): 癫痫发作的动力学与控制[J]. *力学进展*, 2022, 52(2): 339-396.
- HAN F, FAN D G, ZHANG L Y, et al. Neurological disorders and cognitive dynamics (I): Dynamics and control of epileptic seizures[J]. *Progress in Mechanics*, 2022, 52(2): 339-396.
- [26] 韩芳, 樊登贵, 张丽媛, 等. 神经系统疾病与认知动力学(II): 神经振荡与认知动力学[J]. *力学进展*, 2022, 52(3): 587-622.
- HAN F, FAN D G, ZHANG L Y, et al. Neurological disorders and cognitive dynamics (II): Dynamics and control of epileptic seizures[J]. *Progress in Mechanics*, 2022, 52(3): 587-622.
- [27] CHEN Z Y, MATURANA M I, BURKITT A N, et al. High-frequency oscillations in epilepsy: What have we learned and what needs to be addressed[J]. *Neurology*, 2021, 96(9): 439-448.
- [28] HAN F, GU X C, WANG Z J, et al. Global firing rate contrast enhancement in E/I neuronal networks by recurrent synchronized inhibition[J]. *Chaos: An Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science*, 2018, 28(10): 106324.
- [29] SUN W, LIU P D, TANG C Z, et al. Melamine disrupts acetylcholine-mediated neural information flow in the hippocampal CA3-CA1 pathway[J]. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 2021, 15: 594907.
- [30] EBERT U, KIRCH W. Scopolamine model of dementia: Electroencephalogram findings and cognitive performance[J]. *European Journal of Clinical Investigation*, 1998, 28(11): 944-949.
- [31] FAN D G, QI L X, YANG Z C, et al. Putative cause of seizure-induced cognitive alterations: The oscillatory reconfiguration of seizure network[J]. *Frontiers in Neuroscience*, 2023, 17: 1126875.
- [32] FAN D G, QI L X, HOU S A, et al. The seizure classification of focal epilepsy based on the network motif analysis[J]. *Brain Research Bulletin*, 2024, 207: 110879.
- [33] BEZAIRE M J, RAIKOV I, BURK K, et al. Interneuronal mechanisms of hippocampal theta oscillations in a full-scale model of the rodent CA1 circuit[J]. *eLife*, 2016, 5: e18566.
- [34] LAWRENCE T B, SUDDABY R. Institutional work: Actors and agency in institutional studies of organizations[M]. Cambridge, UK: Cambridge University Press, 2009.
- [35] POIRAZI P, BRANNON T, MEL B W. Arithmetic of subthreshold synaptic summation in a model CA1 pyramidal cell[J]. *Neuron*, 2003, 37(6): 977-987.
- [36] MARKRAM H, LÜBKE J, FROTSCHER M, et al. Regulation of synaptic efficacy by coincidence of postsynaptic APs and EPSPs[J]. *Science*, 1997, 275(5297): 213-215.
- [37] HAN F, WANG Z J, FAN H, et al. High-frequency synchronization improves firing rate contrast and information transmission efficiency in E/I neuronal networks[J]. *Neural Plasticity*, 2020, 2020(1): 8823111.
- [38] FAN D G, CHEN J, HOU S A, et al. From experimental phenomena to computational models: Exploring the synchronization mechanisms of phase-locked stimulation in the hippocampal—thalamic—cortical circuit for memory consolidation[J]. *Chaos, Solitons & Fractals*, 2025, 191: 115754.
- [39] SONG Z Y, FAN D G, HOU S A, et al. The analysis for the transition dynamics of sleep states through the driving effects of the cholinergic inputs to hippocampal oscillations[J]. *Physics Letters A*, 2025, 531: 130160.

(编辑 张 欢)