

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2019.13.036

网络首发 <http://kns.cnki.net/KCMS/detail/50.1097.R.20190328.1340.011.html>(2019-03-29)

## 记忆神经环路的研究进展\*

李 清<sup>1</sup>综述,张红星<sup>2</sup>,张励才<sup>2</sup>,周 芳<sup>1△</sup>审校

(1. 徐州医科大学护理学院,江苏徐州 221004;2. 江苏省麻醉学重点实验室,江苏徐州 221004)

**[摘要]** 记忆是脑的高级神经功能,根据记忆持续的时间可分为感觉记忆、短时记忆和长时记忆。记忆是脑内神经核团及其互相之间联系形成的神经环路编码,不同的神经环路可能参与一种或多种记忆类型。高度特异性的神经环路和细胞功能干预技术(如光遗传学和化学遗传学技术等)的发展极大地促进了人们对记忆神经环路机制的认识。现就几种记忆的相关脑区及神经环路做一综述。

**[关键词]** 神经环路;感觉记忆;工作记忆;长时记忆;记忆巩固

**[中图分类号]** R338.64 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2019)13-2305-04

### Research progress on neural circuits of memory\*

LI Qing<sup>1</sup>, ZHANG Hongxing<sup>2</sup>, ZHANG Licai<sup>2</sup>, ZHOU Fang<sup>1△</sup>

(1. School of Nursing, Xuzhou Medical University, Xuzhou, Jiangsu 221004, China;

2. Jiangsu Provincial Key Laboratory of Anesthesiology, Xuzhou, Jiangsu 221004, China)

**[Abstract]** Memory is the advanced neurological function of the brain. According to the duration of memory, it can be divided into sensory memory, short-term memory and long-term memory. Memory is encoded by the neural circuits formed by the nuclei in the brain and their connections with each other. Different neural circuits may participate in one or more memory types. The development of highly specific neural circuits and cell function intervention techniques (such as optogenetics and chemical genetics techniques) has greatly promoted people's recognition for the mechanism of memory neural circuits. This article reviews several memory related brain regions and neural circuits.

**[Key words]** neural circuits; sensory memory; working memory; long-term memory; memory consolidation

记忆是大脑重要的高级神经功能之一,是将获得的信息或经验在脑内编码、巩固储存及随后读出的神经活动过程<sup>[1]</sup>。根据记忆持续的时间可将其分为3种不同的类型:感觉记忆、短时记忆和长时记忆,其中短时记忆又被称为工作记忆,是信息加工系统的核心;长时记忆又可根据所贮存的信息类型分为情景记忆和语义记忆<sup>[2]</sup>。从工作记忆过渡到长时记忆还涉及一个巩固的过程,即记忆巩固<sup>[3]</sup>。自20世纪40年代提出脑的高级功能局部位学说以来,人们一直认为记忆可在脑的某一部位单独存在<sup>[4]</sup>。进入50年代以后,神经科学家们逐渐认识到记忆是由大脑的多个部位共同完成的<sup>[5]</sup>。同时,不同类型记忆过程相关的脑结构也可能不同,后者之间通过构成神经环路,参与记忆活动<sup>[6]</sup>。

### 1 感觉记忆

感觉记忆也称为瞬时记忆,是指外界刺激以极短的时间一次呈现后,一定数量的信息在感觉通道内迅速被登记并保留一瞬间的记忆<sup>[7]</sup>,由 SPERLIN 在1960年首次描述。因为感觉记忆维持的时间很短暂,

加上现有技术的限制,对其研究较少。

### 2 工作记忆

工作记忆是短暂存储及加工信息的记忆系统,是对理解许多高级认知功能如思考、计划、推理、决策和语言理解等的一个重要概念<sup>[8]</sup>。工作记忆类型可分为言语工作记忆、客体工作记忆和空间工作记忆,其中空间工作记忆研究较多。空间工作记忆是指对空间信息暂时地保存,它只保存物体所在的位置,不涉及物体的具体属性<sup>[9]</sup>。

20世纪30年代,海马(hippocampal, HPC)被证明是记忆形成不可缺少的结构,按照细胞形态可将其分为齿状回(dentate gyrus, DG)、海马下托(suboccipital hippocampus, Sub)及阿蒙角(cornu ammonis, CA),CA区又进一步分为CA1、CA2、CA3<sup>[10]</sup>。有研究表明海马CA1区或者Sub至少2/3的区域向内侧前额叶皮质(medial prefrontal cortex, mPFC)单向投射<sup>[11]</sup>,二者构成的神经环路在啮齿类动物的空间工作记忆形成过程中发挥着重要的作用<sup>[12]</sup>,但该环路究竟是在编码、维持、提取哪个过程中发挥作用尚不清

\* 基金项目:国家自然科学基金项目(81400894)。 作者简介:李清(1995—),在读硕士,主要从事脑学习记忆功能机制的研究。 △ 通信作者, E-mail: meadow\_zh@hotmail.com。

楚。在此基础上, SPELLMAN 等<sup>[13]</sup>给大鼠进行延迟不匹配任务测试并运用光遗传学等研究方法发现,从 HPC 到前额叶皮层(prefrontal cortex, PFC)的纤维投射只在空间工作记忆的编码过程中产生作用。

神经心理学实验结果表明当背外侧前额叶皮层(dorsolateral prefrontal cortex, DLPFC)毁损时,其完成工作记忆相关任务时的表现会变差,这表明 DLPFC 在工作记忆中也发挥着重要的作用<sup>[14]</sup>。除了 DLPFC 之外,还有很多其他的脑区在工作记忆的形成及维持过程中也具有重要的作用,包括顶叶皮层、颞叶皮层及基底节神经节,这些脑区被证明与 DLPFC 都有着解剖上的联系,彼此之间可能形成神经环路,共同发挥作用<sup>[15]</sup>。

丘脑背内侧核(mediodorsal thalamus, MD)位于间脑的中线上,是丘脑的重要组成部分。随着研究技术的发展,研究人员通过高频电刺激干扰 MD 的功能,发现当人类 MD 受损时其工作记忆表现会受到影响<sup>[16]</sup>,提示 MD 在工作记忆中发挥着重要作用。

最新的研究证明了 HPC 与 PFC、MD 及其所形成的环路对于工作记忆的作用:腹侧海马(ventral hippocampus, vHPC)发出纤维投射至 mPFC 负责空间信息的编码,MD 发出的纤维投射到 mPFC,通过延迟期在 PFC 产生稳定的任务相关的电活动参与工作记忆的维持,而从 mPFC 投射回 MD 的纤维负责记忆的检索及行动的指挥<sup>[17]</sup>。

### 3 长时记忆

长时记忆是指永久性的信息存贮,一般能保持多年甚至终身。它的信息主要来自工作记忆阶段加以复述的内容,也有由于印象深刻一次形成的。长时记忆的容量似乎是无限的,它的信息是以有组织的状态被贮存起来的。

**3.1 情景记忆** 情景记忆被描述为一种“时光旅行”,指对个人在特定时间、地点经历的事情和经验的记忆(时空背景标记)<sup>[18]</sup>。病损性实验等一些基础研究证实内侧颞叶系统(medial temporal lobe system, MTL),包括海马旁回、内嗅皮层、鼻周皮层等,是与情景记忆相关的重要区域,负责整合情景记忆的各类信息<sup>[19]</sup>。

内嗅皮层(entorhinal cortex, EC)连接旧皮质与新皮质,在情景记忆的形成及维持过程中发挥着重要作用<sup>[20]</sup>。20 世纪 90 年代,研究人员就已经对 EC 的解剖结构有了一个基本的认识,按空间结构 EC 可以分为外侧内嗅皮层(lateral entorhinal cortex, LEC)和内侧内嗅皮层(medial entorhinal cortex, MEC),MEC 又分为 6 层,其中 II 层和 III 层为其浅层, V 层和 VI 层为其深层<sup>[21]</sup>。CA1 区发出的纤维投射到达 MEC V 层有两条通路,一条是直接投射,另外一条是通过背侧海马下托(dSub),通过 dSub 不仅投射到 MEC V 层,还投射到其他皮层和皮层下脑区<sup>[22]</sup>。近年来,为

了进一步探究 CA1 区、dSub 及 MEC V 层之间的环路关系及其在情景记忆形成和检索中的作用,ROY 等<sup>[23]</sup>使用特异性转基因小鼠,运用神经环路逆行示踪法、光遗传学等新的实验方法进行了更深层次的研究,结果表明 CA1→dSub→MEC V 层之间的神经通路在情景记忆的检索(回忆、再现)中发挥重要作用,而 CA1→MEC V 层的直接投射通路仅在情景记忆的形成过程中发挥作用。

随着对情景记忆研究的深入,有研究表明 HPC 与新皮质中的 PFC 在情景记忆的编码与检索中被共同激活,这揭示 HPC 与新皮质间的连接可能在情景记忆中发挥重要作用<sup>[24]</sup>。BARKER 等<sup>[25]</sup>使用分离技术[分离技术的原理是通过使一侧大脑半球的一侧区域(如 HPC)和对侧大脑半球的另一区域(如 PFC)]产生单侧功能失调从而阻止两个区域进行功能连接,结果发现情景记忆遭到了破坏。此外,这项研究还发现 HPC 向 mPFC 的神经纤维投射有两条不同的通路,分别是海马 CA1 背侧部(dCA1)→mPFC 及海马 CA1 中间部(iCA1)→mPFC,这两条通路分别负责情景记忆的时间和空间信息处理,但是这两条通路被阻断后,时空信息依然可以传入,说明大脑中还有其他神经环路负责情景记忆的时空信息处理。因此还需要更多的研究来探索其他神经环路在情景记忆中的角色。

**3.2 语义记忆** 语义是关于词义的永久性知识,包括各种词汇的意义、词汇所涉及物体的知觉成分(如形状、大小、颜色、声音等)和物体的功能。语义记忆是语义在脑内的存储,属长时记忆<sup>[26]</sup>。关于语义记忆相关脑区的研究多在语义痴呆、阿尔茨海默病(含慢性认知障碍)及脑损伤的患者身上开展,但之前由于实验方法及技术的限制,只能初步得出语义记忆所涉及的主要脑区在左侧颞叶<sup>[27]</sup>。后由于神经影像学及功能影像学技术的运用,大量研究进一步证明了前颞叶(anterior temporal lobe, ATL)是语义记忆的枢纽<sup>[28-29]</sup>。随着研究的深入,一项纳入 120 个关于语义记忆的功能神经影像学的 meta 分析指出语义记忆的存储和再现广泛分布在大脑皮层中<sup>[30]</sup>。

之前几乎所有对语义记忆的神经基础研究都聚焦于大脑皮质,鲜有涉及皮质下结构的研究。GROSSMAN 等<sup>[31]</sup>率先运用电生理的方法对前辅助运动区(pre-supplementary motor area, pre-SMA)和尾状核(caudate nucleus, CN)进行了一些损害性实验,结果证明其与语义记忆的形成或再现检索具有一定的相关性。在此基础上,HART 等<sup>[32]</sup>研究者利用语义对象检索任务、fMRI、电生理等方法发现在 pre-SMA、CN 及丘脑三者之间存在着一些脑电波同步化的现象,相互之间表现为促进或者抑制的关系,但是并没有解释清楚这 3 个结构之间是如何构成环路来调节语义记忆的。

此外,还有一些功能影像学研究结果证明左额叶下回(left inferior frontal gyrus,LIFG)在语义认知过程中发挥着重要的作用<sup>[33]</sup>,NOONAN 等<sup>[34]</sup>在此基础上发现右额叶下回(right inferior frontal gyrus,RIFG)、左后颞中回(posterior middle temporal gyrus,pMTG)及 pre-SMA 均在语义认知过程中发挥作用。GLYN 等<sup>[35]</sup>运用重复经颅磁刺激(TMS)和功能核磁共振探索受试者的 LIFG 被激活时其 RIFG、pMTG 及 pre-SMA 等脑区的变化,发现它们随着刺激的变化而显示出一定的反应。前人的这些研究成果及实验技术的进步将为以后的研究提供坚实的理论基础。

#### 4 记忆巩固

关于记忆巩固,神经科学家提出了两种主要的模型。(1)早期模型:即标准模型,认为工作记忆最初只是在 HPC-MC 中形成并存储,然后逐步转移到大脑新皮层得到巩固<sup>[36]</sup>; (2)近期模型:即多重痕迹模型,认为情景记忆的痕迹始终保留在 HPC 中<sup>[37]</sup>,这些痕迹存储着记忆的细节,而更加概括性的记忆轮廓则存储在新皮层中。

最近,著名神经科学家 TONEGAWA 提出了记忆巩固的最新理论。他们应用活动依赖的细胞标记技术(c-fos),结合基于 AAV 病毒载体的转基因、环路示踪、光遗传及钙成像技术<sup>[38-41]</sup>,研究了 PFC 和皮层下脑区[包括 MEC、HPC、基底外侧杏仁核(basolateral amygdala,BLA)]记忆痕迹细胞及环路在记忆巩固中的作用。最终得出的结论表明当记忆形成时,信息经过 HPC 到 MEC 再进入到 PFC 和 BLA,同时 BLA 也有信息传入到 PFC;工作记忆提取时,相关信息只需 HPC-BLA 的传递即可产生行为;在记忆转化为长时记忆的过程中,HPC-MEC-PFC 通路和 BLA-PFC 通路同时作用,促进 PFC 记忆痕迹细胞的产生;长时记忆形成后,记忆相关信息进入 PFC-BLA,输出行为<sup>[42-44]</sup>。这个记忆巩固模型更新了一直以来人们对 PFC 在长时记忆形成过程中的认识。

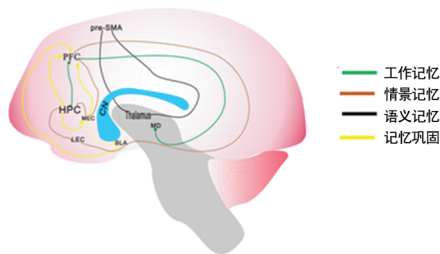


图 1 记忆神经环路

#### 5 结 语

对于神经环路(图 1)在记忆过程中作用的相关研究一直是神经科学领域的热点。近 30 年来,随着神经示踪、神经影像学及神经电生理等技术的迅速发展,尤其是近十年来神经环路相关的光遗传学、化学遗传学技术的发展与广泛应用,使得研究人员对于记

忆的神经生理机制有了进一步更细致、更深刻的认识,也揭示了许多脑区之间的神经纤维联系,如 MD-DLPFC 回路、vHPC-MD-mPFC 回路及 CA1-mPFC 的投射等均是对记忆相关神经环路的逐渐完善。随着实验技术和实验方法的革新,各种新理论、新成果展现,对神经环路在记忆中具体机制和作用的相关研究将在未来数十年内取得更大的进展和突破。

#### 参考文献

- [1] SQUIRE L R. Memory and brain systems, 1969 - 2009 [J]. *J Neur*, 2009, 29(41): 12711-12716.
- [2] MATTHEWS B R. Memory dysfunction[J]. *Continuum*, 2015, 21(3): 613-626.
- [3] SQUIRE L R, GENZEL L, WIXTED J T, et al. Memory consolidation[J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2015, 7(8): a021766.
- [4] PENFIELD W, KRISTIANSEN K. Seizure onset and the localization of epileptic discharge[J]. *Trans Am Neurol Assoc*, 1948(73): 73-80.
- [5] SCOVILLE W B, MILNER B. Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*, 1957(20): 11-21.
- [6] BASU J, SIEGELBAUM S A. The corticohippocampal circuit, synaptic plasticity, and memory[J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2015, 7(11): a021733.
- [7] ZERR P, GAYET S, MULDER K, et al. Remapping high-capacity, pre-attentive, fragile sensory memory [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 15940.
- [8] GOLD J M, BARCH D M, FEUERSTAHLER L M, et al. Working memory impairment across psychotic disorders[J]. *Schizophr Bull*, 2018, 31(1): 109-112.
- [9] BEZU M, MALIKOVIC J, KRISTOFOVA M, et al. Spatial working memory in male rats: pre-experience and task dependent roles of dopamine D1- and D2-like receptors [J]. *Front Behav Neurosci*, 2017(11): 196.
- [10] VON BOHLEN O, DRAGUHN A, STORM-MATHISEN J. Recent advances in hippocampal structure and function[J]. *Cell Tissue Res*, 2018, 373(3): 521-523.
- [11] OH S W, HARRIS J A, NG L, et al. A mesoscale connectome of the mouse brain[J]. *Nature*, 2014, 508(7495): 207-214.
- [12] SHALINI S M, CHEW W S, RAJKUMAR R, et al. Role of constitutive calcium-independent phospholipase A2 beta in hippocampo-prefrontal cortical long term potentiation and spatial working memory [J]. *Neurochem Int*, 2014(78): 96-104.
- [13] SPELLMAN T, RIGOTTI M, AHMARI S E, et al. Hippocampal-prefrontal input supports spatial encoding in working memory[J]. *Nature*, 2015, 522(7556): 309-314.
- [14] KUMAR S, ZOMORRODI R, GHAZALA Z, et al. Extent of dorsolateral prefrontal cortex plasticity and its association with working memory in patients with alzheimer disease[J]. *JAMA Psychiatry*, 2017, 74(12): 1266-1274.
- [15] FUNAHASHI S. Thalamic mediodorsal nucleus and its

- participation in spatial working memory processes; comparison with the prefrontal cortex[J]. *Front Syst Neurosci*, 2013(7):1-13.
- [16] PERÄKYLÄ J, SUN L, LEHTIMÄKI K, et al. Causal evidence from humans for the role of mediodorsal nucleus of the thalamus in working memory[J]. *J Cogn Neurosci*, 2017, 29(12):1-13.
- [17] BOLKAN S S, STUJENSKE J M, PARNAUDEAU S, et al. Thalamic projections sustain prefrontal activity during working memory maintenance[J]. *Nat Neurosci*, 2017, 20(7):987-996.
- [18] ALLEN T A, FORTIN N J. The evolution of episodic memory[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013, 110 Suppl 2:10379-10386.
- [19] LECH R K, SUCHAN B. The medial temporal lobe: memory and beyond[J]. *Behav Brain Res*, 2013(254):45-49.
- [20] CHEN J, SHU H, WANG Z, et al. Protective effect of APOE epsilon 2 on intrinsic functional connectivity of the entorhinal cortex is associated with better episodic memory in elderly individuals with risk factors for Alzheimer's disease[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(37):58798-58801.
- [21] WITTER M P, DOAN T P, JACOBSEN B, et al. Architecture of the entorhinal cortex a review of entorhinal anatomy in rodents with some comparative notes[J]. *Front Syst Neurosci*, 2017(11):46.
- [22] DING S L. Comparative anatomy of the prosubiculum, subiculum, presubiculum, postsubiculum, and parasubiculum in human, monkey, and rodent[J]. *J Comp Neurol*, 2013, 521(18):4145-4162.
- [23] ROY D S, KITAMURA T, OKUYAMA T, et al. Distinct neural circuits for the formation and retrieval of episodic memories[J]. *Cell*, 2017, 170(5):1000-1012.
- [24] EICHENBAUM H. Prefrontal-hippocampal interactions in episodic memory[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2017, 18(9):547-558.
- [25] BARKER G R, BANKS P J, SCOTT H, et al. Separate elements of episodic memory subserved by distinct hippocampal-prefrontal connections[J]. *Nat Neurosci*, 2017, 20(2):242-250.
- [26] ELWARD R L, VARGHA-KHADEM F. Semantic memory in developmental amnesia [J]. *Neurosci Lett*, 2018(680):23-30.
- [27] WESTERLUND M, PYLKKANEN L. The role of the left anterior temporal lobe in semantic composition vs. semantic memory [J]. *Neuropsychologia*, 2014(57):59-70.
- [28] GERANMAYEH F, LEECH R, WISE R J. Semantic retrieval during overt picture description: Left anterior temporal or the parietal lobe? [J]. *Neuropsychologia*, 2015(76):125-135.
- [29] SHIMOTAKE A, MATSUMOTO R, UENO T, et al. Direct exploration of the role of the ventral anterior temporal lobe in semantic memory; cortical stimulation and local field potential evidence from subdural grid electrodes[J]. *Cereb Cortex*, 2015, 25(10):3802-3817.
- [30] JACKSON R L, HOFFMAN P, POBRIC G, et al. The semantic network at work and rest: differential connectivity of anterior temporal lobe subregions [J]. *J Neurosci*, 2016, 36(5):1490-1501.
- [31] GROSSMAN M, SMITH E E, KOENIG P, et al. The neural basis for categorization in semantic memory[J]. *NeuroImage*, 2002, 17(3):1549-1561.
- [32] HART J, MAGUIRE M J, MOTES M, et al. Semantic memory retrieval circuit: Role of pre-SMA, caudate, and thalamus[J]. *Brain Lang*, 2013, 126(1):89-98.
- [33] JEFFERIES E. The neural basis of semantic cognition: Converging evidence from neuropsychology, neuroimaging and TMS[J]. *Cortex*, 2013, 49(3):611-625.
- [34] NOONAN K A, JEFFERIES E, VISSER M, et al. Going beyond inferior prefrontal involvement in semantic control: evidence for the additional contribution of dorsal angular gyrus and posterior middle temporal cortex[J]. *J Cogn Neurosci*, 2013, 25(11):1824-1850.
- [35] GLYN V, LIM V K, HAMM J P, et al. Behavioural and electrophysiological effects related to semantic violations during braille reading [J]. *Neuropsychologia*, 2015(77):298-312.
- [36] KITAMURA T, INOKUCHI K. Role of adult neurogenesis in hippocampal-cortical memory consolidation[J]. *Mol Brain*, 2014(7):13.
- [37] LIU Y, LIN W, LIU C, et al. Memory consolidation reconfigures neural pathways involved in the suppression of emotional memories[J]. *Nat Commun*, 2016(7):13375.
- [38] YE L, ALLEN W E, THOMPSON K R, et al. Wiring and molecular features of prefrontal ensembles representing distinct experiences[J]. *Cell*, 2016, 165(7):1776-1788.
- [39] TONEGAWA S, LIU X, RAMIREZ S, et al. Memory engram cells have come of age[J]. *Neuron*, 2015, 87(5):918-931.
- [40] DEISSEROTH K. Optogenetics: 10 years of microbial opsins in neuroscience[J]. *Nat Neurosci*, 2015, 18(9):1213-1225.
- [41] ZIV Y, BURNS L D, COCKER E D, et al. Long-term dynamics of CA1 hippocampal place codes[J]. *Nat Neurosci*, 2013, 16(3):264-266.
- [42] TONEGAWA S, PIGNATELLI M, ROY D S, et al. Memory engram storage and retrieval[J]. *Curr Opin Neurobiol*, 2015(35):101-109.
- [43] ROY D S, ARONS A, MITCHELL T I, et al. Memory retrieval by activating engram cells in mouse models of early Alzheimer's disease[J]. *Nature*, 2016, 531(7595):508-512.
- [44] KITAMURA K, OGAWA S K, ROY D S, et al. Engrams and circuits crucial for systems consolidation of a memory [J]. *Science*, 2017(356):73-78.