

综 述

认知功能研究中神经振荡交叉节律耦合应用研究进展

张力新, 王发颀, 王 玲, 杨佳佳*, 万柏坤

天津大学精密仪器与光电子工程学院, 天津 300072

摘 要: 神经振荡交叉节律耦合(cross-frequency coupling, CFC)指不同神经元集群振荡节律之间的交叉调制作用, 反映了大脑在不同时空尺度的局部场电位、脑电等神经电生理活动信息的传递与交流机制, 是认知神经功能研究的重要工具。本文简要介绍了CFC基本现象与类型, 并综述了在动物与人类认知功能研究的典型应用, 归纳了现存的主要问题并展望其未来研究动向, 以期为促进相关研究与应用提供新思路。

关键词: 神经振荡; 脑电; 局部场电位; 交叉节律耦合; 认知功能

中图分类号: Q42; R338; R318

Progress in the application of neural oscillations cross-frequency coupling in cognitive function research

ZHANG Li-Xin, WANG Fa-Qi, WANG Ling, YANG Jia-Jia*, WAN Bai-Kun

School of Precision Instrument and Opto-Electronics Engineering, Tianjin University, Tianjin 300072, China

Abstract: Neural oscillations cross-frequency coupling (CFC) refers to the effect of the cross modulation between the electrophysiological oscillation rhythm in different ensembles of neurons. The CFC can reflect the mechanism of information transfer and exchange of local field potentials, electroencephalograph (EEG) and other neural electrophysiological activities at different spatial and temporal scales and plays an important role in the study of cognitive function. This paper introduces the basic phenomenon and classifications of neural oscillation CFC briefly, and reviews the typical applications in the study of the animal cognition model and human cognitive function in recent years, respectively. The main problems are also summarized and the future research is prospected in order to provide new ideas to promote the study and application of the CFC.

Key words: neural oscillation; electroencephalograph; local field potential; cross-frequency coupling; cognitive function

人类所有认知活动都受到大脑中枢神经系统的调控, 其核心组织为大量神经元集群构成的大脑皮层。集群中神经元通过兴奋性或抑制性突触相互连接以进行各种电生理信息传递与交流, 并由此按照一定的电生理节律被激活或者抑制。神经元集群的这种节律性的电生理行为被称为神经振荡 (neural oscillation)^[1]。该振荡可产生于不同空间尺度范围 of 的神经元集群之间, 因而能从不同类型电生理信号中检测得到, 如小尺度微观层面的局部场电位 (local field potential, LFP)、大尺度介观层面的脑区皮层脑

电 (electrocorticography, ECoG) 和大范围宏观层面的头皮脑电 (electroencephalograph, EEG)。神经振荡反映了大脑认知活动的最基本规律与内在机制, 故自 Berger 等于 1924 年首次记录到人类 EEG 信号以来, 科学家针对神经振荡进行了大量的临床和基础研究, 现在神经振荡已经发展成为涉及神经科学、认知心理学、生物物理学、数学、物理、计算建模等多学科交叉的新兴热点研究领域^[2]。

随着对人类认知功能研究的不断深入, 人们认识到大脑在执行复杂认知功能时需要大量神经元集

Received 2017-03-25 Accepted 2017-05-08

*Corresponding author. Tel: +86-22-83612016; E-mail: jiajia.yang@tju.edu.cn

群参与,并在不同功能脑区之间形成高效率的信息交流与相互协调作用。而其中来自神经振荡的节律性行为可能在信息交流与协调影响过程中起关键作用^[3]。研究显示:相同节律神经振荡在不同脑区间的相互调制影响主要表现为相位同步,可以调节其间的信息交流^[4,5];而不同节律神经振荡在相同或不同脑区之间的相互作用则主要表现为交叉节律耦合(cross-frequency coupling, CFC)。由于不同频率的神经振荡具有各自生理学意义,故其在神经信息传递、处理及存储等过程中扮演不同角色。由此启示:CFC可能整合了更多的神经振荡特色信息,有利于深入了解认知功能信息传递、处理与存储等过程中的特殊机制与规律。以上均说明CFC现象反映了大脑在不同时空尺度上的信息传递与交流策略,可成为认知功能研究的重要工具,因此CFC在认知功能研究中也得到了更为广泛的重视。

鉴于CFC在认知功能研究中的重要科学意义和研究价值,本文主要介绍CFC基本现象与目前已知的三种不同耦合类型及其在动物和人类认知功能研究中的典型应用;其后讨论所存在问题并展望未来研究方向,期望能为促进相关研究与应用提供新思路。

1 CFC现象与类型

1.1 神经振荡及其节律

神经电生理实验显示神经振荡的频率范围覆盖很广,从最低约0.05 Hz到最高近500 Hz左右。图1所示为实验中观察到的神经振荡频率分布,按其变化范围标示在线性化自然对数坐标系中^[2,6]。除超快与快速神经振荡频率外,其余频率的EEG可依其平均值(或中心值)频率分为五个典型类别(称之为“节律”),由低到高依次取名为:delta (0.5~4 Hz)、theta (4~8 Hz)、alpha (8~13 Hz)、beta (13~30 Hz)和gamma (>30 Hz)^[7]。这五个典型EEG神经振荡节律都有各自不同的生理学意义和功能,分别反映了不同脑区的不同功能状态。例如delta节律多出现在睡眠、深度麻醉或有大脑病变等情况下;theta节律常在快速眼动睡眠期和深度认知思考时涌现;alpha节律在安静闭眼时增强;gamma节律则是学习和记忆等思维活动的标记^[8-10]。而对于在深部脑区采集到的LFP的频率划分略有不同,如在啮齿动物海马脑区,LFP主要分为theta振荡(4~12 Hz)、gamma振荡(25~100 Hz)以及尖波-ripple

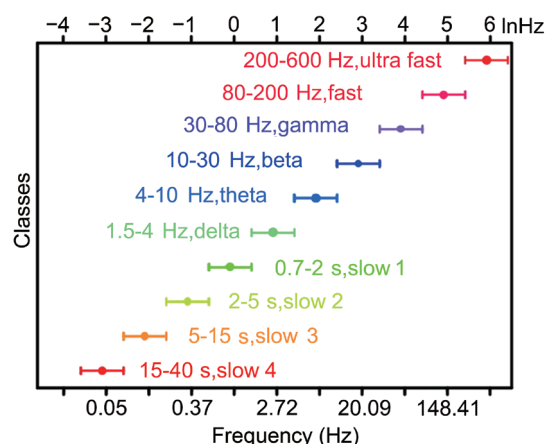


图 1. 大脑神经振荡频率分布

Fig. 1. The frequency distribution of the neural oscillation. Reproduced from Buzsáki *et al.*^[2] with permission.

节律复合成分(110~250 Hz的ripple节律叠加在0.01~3 Hz的尖波上)三种主要节律^[11]。

此外,不同节律神经振荡既可提供神经元集群在不同时段的交流活动信息,也能反映其不同空间尺度的信息交流规律。低频节律神经振荡因其周期较长而可调节较大时间窗口的信息交流,反之高频节律神经振荡周期较短,信息交流时只能调节较小时窗。类似地,有文献指出低频节律神经振荡可以调节较大空间范围神经元集群的信息交流,而高频节律神经振荡则只能调节局部区域(即较小空间尺度)的神经元集群信息交流^[2,12-15]。

1.2 CFC及其类型

虽然不同节律神经振荡的调制作用功能各异,但并非彼此孤立。即:不同脑区之间的神经振荡或相同脑区中不同节律的神经振荡皆可以通过彼此相互调制作用发生联系,共同影响同一生理或认知过程,实现不同脑区间的信息交流。例如,视觉皮层信息交流研究显示,theta和gamma节律的神经振荡共同参与了视觉信息处理的底层向上(bottom-up)传递过程,而alpha和beta节律的神经振荡联合参与了视觉信息处理的顶层向下(top-down)传递过程^[16,17]。这种不同神经振荡节律之间的相互调制影响作用称为CFC。研究显示,CFC出现在众多认知活动中并起着重要作用。它很可能是大脑传递、存储信息的潜在生理机制,隐含脑区间信息交流的编码策略。这一现象已经在多次认知实验中被观察到,并得到广泛报道^[18-20],说明神经振荡中的CFC是一种普遍现象,并非局限于某一特定脑区或物种,

在啮齿动物的海马^[18-20]、猕猴的听觉皮层^[21]、人脑皮层和海马^[22,23]等都观察到了CFC现象^[1,15]。目前有研究显示,在啮齿动物和人的海马、前额皮层的theta-gamma节律耦合多与学习、记忆有关,在额叶及顶叶的CFC有可能参与到大脑对视觉信息的处理过程中^[1,7,15,17]。由此我们得到进一步启示:通过研究神经振荡的CFC现象很可能帮助我们更好地了解大脑内在信息交流机制。

Jensen等^[15]从理论上将CFC可能出现的形式分成四类:相位-能量(相位-幅值)耦合(phase-amplitude coupling, PAC)、相位-相位耦合(phase-phase coupling, PPC)、能量-能量(幅值-幅值)耦合(amplitude-amplitude coupling, AAC)及相位-频率耦合,并指出不同类型交叉节律的相互作用并非互相排斥,而可同时并存,例如theta振荡相位可以同时调制gamma振荡的频率和幅值等。目前已经在实验中检测到的CFC主要是前三类,即PAC、PPC和AAC。

(1) PAC指高节律振荡幅值(能量)受到低节律振荡的相位调制,被锁定在低节律振荡的相位上。PAC现象是目前发现比较多、研究较为深入的一种CFC现象。在麻醉和自由活动大鼠的海马^[18,19]、猕猴的听觉皮层^[21]、人脑皮层和海马^[22,23]中都观察到了PAC现象,其中海马的theta-gamma节律间的PAC现象在实验中最为多见^[1]。目前用于分析PAC的算法主要有Canolty等在2006年提出的调制指数(modulation index, MI)算法^[24]、相位-幅值耦合的锁相值(phase-amplitude coupling phase locking value, PAC-PLV)算法^[25]等。

(2) PPC指高节律振荡相位被锁定到低节律振荡的特定相位上,若n个低节律振荡周期中含m个高节律振荡周期,也称为n:m相位同步^[1]。目前在大鼠海马、前额叶皮层^[26,27]及人脑皮层、后顶叶^[28,29]中都观察到了PPC现象。用于分析PPC的算法主要是Lachaux等在1999年提出的锁相值(phase locking value, PLV)算法^[25,30]。

(3) AAC指较高节律振荡幅值(能量)变化受低节律振荡的幅值(能量)调制,亦称能量-能量耦合。该耦合现象在实验中较少被观察到,其具体的生理学功能及意义有待进一步探讨。

大量实验已经证明,CFC现象不仅具有统计学的特征,而且有其特定的生理学意义,尤其在大脑信息传输、处理与存储等认知过程中具有重要涵义。

2 CFC在动物认知模型研究的典型应用

2.1 动物正常认知模型研究

正常动物模型在辅助研究人类不同脑区在不同认知功能活动中起到的作用以及认知功能活动中信息交流的机制中起到重要作用。因为动物模型可以采用侵入式电极采集在认知活动过程中不同脑区的活动情况(如LFP),有助于更方便有效地掌握认知过程中不同脑区的活动规律,更有利于研究不同认知功能的作用机制。而且随着CFC在认知功能中的重要作用被证实,动物模型更有利于研究CFC在不同认知过程中的具体作用机制,为CFC在人类认知功能中的研究提供参考。

例如为了探索CFC表征大脑高级认知功能状态的可能性及机制,Tort等^[31]同时采集并分析了大鼠在执行T迷宫任务时脑纹状体与海马处的LFP信号,分析显示每处LFP均存在theta-gamma节律间PAC;并观察到大鼠执行迷宫任务需自主导航和决策时,纹状体与海马两处LFP信号的PAC强度具有快速动态变化特征,即:执行任务过程中PAC可迅速地从无耦合提升到很强耦合,再进一步恢复到基本无耦合状态,而在决策时PAC耦合强度达最大值。这项研究还揭示了两处PAC有不同耦合构成模式:纹状体中theta节律的低频段(约3~8 Hz)与gamma节律的中部较窄频段构成PAC,而海马中theta节律的高频段(约8~12 Hz)则与gamma节律的较宽频段构成PAC。作者认为这种特殊耦合模式构成很可能是为保证纹状体与海马皆有相对独立的瞬时信息交流通道。此外,作者还观察到PAC现象不仅分别在纹状体与海马中出现,二者之间也有跨结构的PAC模式。耐人寻味的是这种跨结构theta-gamma节律间PAC现象并非对等出现:纹状体theta节律与海马gamma节律可有明显PAC现象,反之(海马theta节律与纹状体gamma节律)则无耦合,暗示跨结构PAC现象有某种特定规则或功能意义而非无原则的简单对等耦合。在进一步对这两个脑区内及脑区间振荡耦合机制的研究显示,纹状体内theta-gamma耦合模式与新皮质内的耦合模式相同,说明纹状体内theta-gamma耦合可能是包括新皮质在内的更大范围神经振荡网络的一部分。而在运动期间耦合作用增强,说明纹状体内的PAC可能与任务相关的顺序信息的主动回忆和处理有关。另外由于纹状体和海马在很大程度上被认为是平行、甚至竞争的关系,该研究还提出了

新的可能, 即海马和纹状体可以在多个层面相互作用, 不仅在 θ 频率上有相干性, 而且存在跨结构的 θ - γ 节律间的 CFC 现象, 而这些信息都隐含着大脑执行高级认知功能时不同脑区结构之间及其与认知中枢之间进行信息交流的深层机理。

为进一步探索 θ - γ 节律间 CFC 的生理学意义, Tort 等^[32] 采集并研究了清醒状态下大鼠在执行学习任务 (联系目标和空间背景环境) 时海马背侧 CA3 脑区的 LFP 信号。研究显示: LFP 中 θ 节律与 γ 节律低频段的交叉耦合会随学习过程逐渐增强并在深度学习训练中一直保持较高强度水平, 且 θ - γ 节律间的耦合强度与大鼠学习进程中完成任务准确率增加的行为学表现呈正相关, 表明出现在海马 CA3 脑区 θ - γ 节律间的 CFC 确实深入参与了大鼠学习、记忆的认知过程。

另外, López-Azcárate 等^[33] 研究了清醒大鼠皮质基底节网络不同位置的 LFP 信号, 不仅观察到其中存在 δ 节律调节的 PAC (可能为跨越不同频段、不同结构的快速信息交流提供精确控制), 还观察到该耦合受到多巴胺能药物的影响。研究中将大鼠分为三组, 分别注射生理盐水 (1 mL/kg)、阿朴吗啡 / 脱水吗啡 (多巴胺受体激动剂, 5 mg/kg) 和氟哌啶醇 (多巴胺拮抗剂, 1 mg/kg)。对三组大鼠的 LFP 信号进行分析后显示, 注射生理盐水对照组与氟哌啶醇组的 CFC 现象相同, 都是 δ 节律相位与 γ 节律和高频段节律的幅值发生耦合, 而在阿朴吗啡 / 脱水吗啡组则不同, 是 θ 节律相位与 γ 节律高频部分的幅值发生耦合。该研究结果说明低频振荡传输结合 PAC 可能是跨空间结构以及跨频率协调快速反应活动的一种机制, 并且这种特殊的时空结构可以被多巴胺能药物改变, 证明了多巴胺能系统在皮质基底节神经网络振荡活动中的作用。

2.2 动物认知功能障碍模型研究

认知功能障碍动物模型在辅助研究人类认知功能障碍发病机制、诊断与治疗方法中起到重要作用。因为疾病动物模型可以更好地控制病变参量, 易于选择病变发展各阶段进行细致研究, 有助于更方便有效地掌握病情发展规律, 更有利于早期诊断、治疗和预防。随着 CFC 在认知功能中的重要作用被逐步认识, 该现象已广泛应用于动物认知功能障碍模型研究中。

例如, Goutagny 等^[20] 分析了一月龄的阿尔茨海默病 (老年性痴呆症) 模型组小鼠 (TgCRND8 型) 和对照组 (与模型组同类野生小鼠) 的离体海马 LFP 数据及海马处 β 淀粉样蛋白含量, 结果显示在 β 淀粉样蛋白大量累积 (临床确诊老年性痴呆的金标准) 前, 有部分模型组小鼠海马区中 LFP 信号的 θ 节律与 γ 节律高频段间 PAC 现象消失。由于 β 淀粉样蛋白是目前检测阿尔茨海默病的重要生化指标, 故在上述 β 淀粉样蛋白累积前出现的离体海马 LFP 信号 PAC 消失现象应引起特别关注, 可进一步在清醒阿尔茨海默病动物模型上进行验证。如验证了这一指标的可靠性, 则可能为阿尔茨海默病的早期诊断、早期预防和治疗提供新的选择。

目前已知淀粉样前蛋白具有重要的生理意义, 其过量表达或缺乏会引起不同的大脑认知功能损伤; 该蛋白除了在大脑病理过程中起到重要作用外, 还涉及大脑正常生理过程, 例如神经元的形态构建与维持正常突触传导和突触可塑性等。但是其作用机制尚不明确, 推测该蛋白可能作用于脑神经网络。为此, Zhang 等^[34] 采集、分析了清醒小鼠 (已敲除淀粉样前蛋白基因) 后顶叶皮层、背侧海马和外侧前额皮层的 LFP 信号, 与健康野生小鼠进行比较, 结果显示在基因敲除小鼠和野生对照小鼠的 LFP 信号中 θ 和 γ 节律的功率谱并没有显著性差异; 但在基因敲除小鼠后顶叶皮层和背侧海马处的 LFP 信号中 θ - γ 节律间的 PAC 强度显著低于野生小鼠, 而外侧前额皮层处 LFP 信号中 θ - γ 节律间的 PAC 强度并没有显著差异。由此说明, 淀粉样前蛋白的缺失仅会引起特定脑区 LFP 信号 CFC 强度的降低而不影响其神经振荡幅值 (能量)。而通过对这一现象机制的探讨, 作者认为淀粉样前蛋白可以通过影响局部抑制网络来影响 θ - γ 耦合。这是因为有研究表明小清蛋白阳性篮状细胞的快速抑制是海马 θ - γ 节律间的 CFC 所必需的^[35], 而淀粉样前蛋白在篮状细胞内高度表达, 对于调节齿状回中的紧张型和时相型 γ -氨基丁酸的传递是必不可少的^[36]。

CFC 还用于缺血性痴呆大鼠模型研究。如 Xu 等^[37] 研究显示缺血性痴呆大鼠模型海马中 LFP 信号 θ - γ 节律间的 PAC 强度显著降低。进一步研究显示腹腔注射 NaHS (每天 5.6 mg/kg) 能缓解缺血性痴呆大鼠的认知功能损伤, 提高神经突触可塑性, 改善空间学习和记忆能力, 并提高了大脑

中谷氨酸受体与亚基 NMDA2A 受体的表达, 还改善了相同节律神经振荡相位同步与不同节律神经振荡间的 CFC。因此推测, 很可能 NaHS 是通过调节谷氨酸受体与亚基 NMDA2A 受体的表达来改变相同节律与不同节律神经振荡间的相互作用, 从而改善认知能力、缓解认知功能损伤。

此外, CFC 在抑郁大鼠模型^[38]、三聚氰胺给药大鼠模型^[39]和 tau 蛋白异常小鼠模型^[40]等认知功能障碍动物模型研究中也均有应用。

3 CFC在人类认知功能研究的典型应用

3.1 人类正常认知功能研究

随着 CFC 现象在动物模型认知功能的广泛深入研究与应用, 人们逐渐认识到该现象可能隐含着诸多大脑信息传递、存储与交流、决策等多种认知功能的深层次工作机制, 并在大脑正常认知功能实现过程中起到重要作用, 因此相关方法与技术也逐渐应用于人类大脑认知功能的生理机制研究中。

例如, Axmachera 等^[23]采用多触点侵入式电极记录了 14 名颞叶癫痫患者 [3 女、11 男, 平均年龄 (38.3 ± 11.8) 岁] 在癫痫未发作的正常生理状态海马区的 LFP 信号。分析在工作记忆维持阶段的海马区 LFP 的 theta-beta/gamma 节律间的 CFC 现象, 结果显示, 在工作记忆维持阶段 theta-beta/gamma 节律间的 CFC 强度显著增加, 而节律 (调制耦合频率) 降低。此外, 他们还观察到工作记忆任务期间被试的行为学与 theta-beta/gamma 节律间的 CFC 之间存在联系。例如, 单一负荷下的 CFC 调制宽度与反应时间成正比, 即调制宽度越小, 反应时间越短。因此可以通过分析 theta-beta/gamma 节律间的 CFC 调制宽度来预测被试的反应时间。上述结果说明海马区 LFP 信号的 theta-beta/gamma 节律间的 CFC 现象参与了工作记忆的维持, 可以作为工作记忆维持阶段的有效评价生理指标。

Friese 等^[41]采集了 26 名健康大学生 (23 女, 3 男, 平均年龄 21.3 岁) 在完成记忆任务过程中的 128 导 EEG 数据。分析 EEG 信号显示: 成功记忆时前额 theta 节律和后顶叶 gamma 节律能量增加, 但 alpha 节律能量下降, 经 EEG 溯源将信号源定位在右前额 (主成分为 theta 节律) 和顶叶两侧 (主成分为 gamma 节律), 说明此时前额的 theta 节律和后顶叶的 gamma 节律共同参与了记忆编码过程; 进而对这两处节律信号做了 PAC 分析, 显示成功记忆时

前额 theta 与后顶叶 gamma 信号间 PAC 强度增加, 说明记忆时, 前额与后顶叶这两个功能脑区可能是分别通过其脑电 theta 和 gamma 振荡分量的 PAC 形式共同参与了记忆编码过程。

虽然已有研究表明, theta 和 gamma 节律的跨结构交叉耦合可能是大脑空间记忆的神经机制, 但尚缺乏二者耦合关系的直接证据。为此, Alekseichuk 等^[42]尝试采用经颅交流电刺激 (transcranial alternating current stimulation, tACS) 方法研究了正常人工作记忆行为表现与其各脑区 EEG 信号之间的关联情况, 获得了有效进展。他们组织 47 名健康成年被试 (25 女, 22 男) 参与了实验, 要求被试在完成空间记忆任务的同时接受在前额皮层 (主要工作记忆脑区) 处施加不同形式的 tACS, 并采集了被试的 21 导联头皮 EEG 数据。分析被试记忆表现与各脑区间关联结果显示, 在前额皮层处施加 theta 节律 (6 Hz) 和 theta-gamma 节律间的 CFC 模式的 tACS 可以提高被试空间记忆行为表现, 其中 CFC 模式刺激效果要优于单节律刺激; 还显示只有当 gamma (最佳耦合频段为 80~100 Hz) 与 theta 峰值进行 CFC 时才能有效地改善被试空间记忆表现, 即特定的 theta-gamma 节律间的 CFC 模式才可起有效作用。该研究表明, 外源性电振荡刺激诱发相应功能脑区神经振荡的 CFC 也可以提高人的空间记忆表现和整个大脑功能连接情况, 这一实验结果表明 theta-gamma 节律间 PAC 并不是空间记忆时表现出来的电生理现象, 反而是空间记忆要依赖于这种 PAC 现象。这些结果或许阐明了大脑空间记忆过程与神经振荡改变的因果关系。

CFC 除在大脑工作记忆方面有重要作用外, 在视觉信息处理方面也发挥了效用。为验证大脑在识别视觉目标时是否采用 CFC 的信息编码策略, Jafakesh 等^[43]采集了 10 名被试 (2 女、8 男) 接受 12 种不同类别视觉对象刺激时的 EEG (19 导联) 数据, 并利用支持向量机模式识别方法分析了视觉相关脑区不同节律脑电的前述三类主要 CFC (PPC、PAC 与 AAC) 模式特征。结果表明: PPC 模式携带的信息最多、分类准确率最高 (达 92.33%); PAC 和 AAC 的分类准确率分别为 70.28% 和 60.52%; 分类识别效果最好的耦合形式是 alpha-gamma 节律间的 PPC, 其最有效导联电极位于额叶和顶叶。虽然该项研究被试人数有限, 尚无法从上述少量 CFC 模式特征归纳出大脑识别视觉目标时的一般编码策

略, 但可以初步确认 CFC 模式肯定参与了大脑视觉信息处理过程。

最新的相关研究中还应用 CFC 现象预测记忆形成^[44]及评价被试的音乐喜好^[45]等, 从另一个视角展现了其在探索人类大脑认知功能机制方面有很大潜力。

3.2 人类认知功能障碍研究

目前, CFC 现象主要用于诊断人的认知功能障碍和评价治疗效果。例如注意缺陷/多动症是常见困扰 6~17 岁青少年认知行为的疾患, 全球儿童和青少年患病率约为 8%~10%, 因其发病缓慢与高致残性而成为公众健康管理的世界性难题^[46]。虽其诊断不算很困难, 但发病原因尚远未清楚, 仅初步认识到额叶与皮层下区域环路连接和参与注意力控制及行为抑制的脑区功能异常或有障碍可能是该类病症的神经生理学发病机制。为研究多动症内在机制、寻找有效治疗方法, Kim 等^[46]征集 97 名志愿者 [其中 53 名患有多动症 (46 男、7 女), 其余 44 名健康人 (27 男、17 女) 作对照] 进行了 EEG 测试分析实验研究。实验中采集了所有被试在闭眼休息和心算过程中的 19 导联头皮 EEG 数据。分析结果显示, 两组被试 EEG 信号功率谱在闭眼休息和心算过程中无显著性差异, 但 EEG 的 theta-gamma 节律间的 PAC 强度在心算过程中有差别: 多动症组比对照组强度有所降低, 而且 CFC 强度与中间视觉和听觉连续工作评分呈正相关。该研究结果表明: theta-gamma 节律间的 PAC 强度可以作为大脑注意力/唤醒功能的神经生理学指标, 能够用来诊断多动症儿童在执行认知任务时的注意力情况。

轻度认知障碍 (mild cognitive impairment, MCI) 是介于正常衰老和痴呆之间的过渡状态, 或称认知障碍症候群。由于 MCI 患者有很高风险发展成退行性老年痴呆症 (阿尔茨海默病), 因此 MCI 的早诊与预防显得极为重要。Dimitriadis 等^[47]采集了 25 名 MCI 患者和 15 名年龄相近健康被试在完成标准听觉 oddball 范式测试实验时的 EEG 数据, 重点考察了被试认知反应时 Cz 与 Pz 两个导联 EEG 的 CFC 特征, 并利用标准机器学习算法对 CFC 特征进行了二分类识别。结果表明: 采用 Pz 导联 EEG 的 CFC 特征和标准机器学习算法进行分类识别时, 准确率可以达到 95% (不亚于临床传统分类识别方法), 说明 CFC 现象也可用于诊断 MCI 疾患, 应该同样也适用于老年痴呆的诊断和预后。但目前尚

未开展相关的发病机制研究, 有待于进一步探索。

4 Theta-gamma节律间的CFC在学习记忆功能中的机制研究

以上大量研究说明 CFC 与认知功能相关, 特别是海马的 theta-gamma 节律间的 CFC 参与了动物的学习、记忆过程。

4.1 Theta节律通过整合上游脑区的gamma节律进行信息编码和提取

在局部脑区 theta-gamma 节律间的 CFC 表征了 theta 节律嵌套多个 gamma 节律周期, 是一种信息编码机制。经典的 theta-gamma 嵌套模型指出, 在海马脑区中表征某个特定位置的位置细胞集群会在同一个 gamma 周期中被激活。于是, 嵌套于 theta 周期中连续的 gamma 周期能够相继激活多个位置细胞集群, 继而表征一条空间位置序列^[48]。随着 gamma 节律中两种截然不同的子成分——快 gamma (65~140 Hz) 和慢 gamma (25~50 Hz) 被发现, theta-gamma 耦合的细胞编码机制进一步更新。海马 CA1 区的快 gamma 节律来自于上游脑区内侧内嗅皮层 (medial entorhinal cortex, MEC) III 的传递, 而慢 gamma 节律来自于海马 CA3 区^[49,50], 这预示着它们可能发挥不同的功能。因此, CA1 区 theta 节律将这两种截然不同的 gamma 节律嵌入到 theta 环的不同相位上, 从而降低了不同神经输入的干扰, 目的是分离它们所各自表征的记忆编码与记忆提取功能^[8,51]。嵌套于 theta 节律中的慢 gamma 节律能够实现对位置信息的时空压缩性编码, 即每个慢 gamma 周期能够激活表征一条微型位置序列的细胞集群; 而快 gamma 节律则仅能实时地将单一的位置信息编码入每个快 gamma 周期中^[52]。这些研究证实了海马中 theta 节律通过嵌套 gamma 节律实现信息整合功能是一个动力学过程, 可以在不同时间尺度下有效地完成对信息的编码和提取任务。

4.2 局部诱导theta节律可以自发产生theta-gamma节律

除了接受来自于海马 CA3 区和 MEC III 的传导外, 海马 CA1 区还能够产生自发的 gamma 节律。Butler 等^[53]在离体海马脑片中, 以 theta 频率进行光刺激, 诱发出嵌套于 theta 节律的 gamma 节律, 进一步研究显示 CA1 自发 gamma 节律产生于兴奋性-抑制性神经通路的机制, 并依赖于 AMPA 受体和 GABA_A 受体。该研究不仅表明海马 CA1 区可以产生内在 gamma 振荡来响应 theta 振荡的输入, 同

时也证明了 gamma 振荡主要用于实现局部同步, 自发 gamma 振荡可以将信号传导至下游脑区。

4.3 Theta-gamma节律间的CFC在神经元和突触层面的机制

Theta-gamma 节律间的 CFC 改变的可能机制尚不明确。潜在的可能性包括每个 theta 周期中 gamma 周期个数的改变, 或者 gamma 幅值的改变^[48]。近年来的一些研究给出了一些机制方面的证据。例如小清蛋白阳性篮状细胞是一种参与 gamma 节律产生的特殊的中间神经元, 它的放电活动可能与 theta-gamma 节律间的 CFC 相关^[54]。一项关于癫痫大鼠的神经损伤机制研究表明, 小清蛋白阳性中间神经元异常的放电活动打乱了其相对于 theta 节律的相位锁定, 削弱了 CA3 区至 CA1 区的慢 gamma 节律神经传输, 最终扰乱了癫痫大鼠海马中 theta-gamma 节律间的 CFC^[55]。在突触水平机制上, 有研究表明, 在大鼠齿状回颗粒细胞中, 兴奋性突触后电流主要与 LFP 中的 theta 频率表现出一致性, 而抑制性突触后电流则主要与 gamma 频率相一致。因此, theta-gamma 调制的突触电流很可能是齿状回中信息编码的一种机制^[56]。

4.4 Theta-gamma节律间的CFC在人类学习记忆功能中的机制研究

除了上述针对 theta-gamma 节律间的 CFC 在动物学习记忆功能中的机制研究外, 也有一些针对在人类学习记忆功能中的机制研究。

序列编码模型认为, 独立的事件是由大量互不重叠的神经元集群完成的。当这些特定的神经元集群被激活时, 表现出较高的 gamma 振荡, 同时象征不同独立事件的 gamma 振荡会按照时间顺序依次编码在不同 theta 振荡的相位上。Heusser 等^[57]的实验证明在人类情景记忆形成的过程中, 不同顺序的事件表现为嵌套在 theta 振荡不同相位中较高的 gamma 能量, 这种编码上的分离与成功的时间顺序记忆有关。同时证明了 theta-gamma 节律间的 PAC 是顺序记忆的编码机制。此外, Rajji 等^[58]的研究也表明 theta-gamma 耦合作用是有序信息编码的一种机制。这些研究证实了在人类记忆有序信息时, gamma 节律嵌套在 theta 节律特定相位的编码方式有效完成了对有序信息的记忆。

5 CFC现象研究中存在的问题与未来发展方向

综上所述, CFC 现象反映了不同脑区神经元集

群电活动相互影响、彼此调控的复杂作用关系, 也隐含着各脑区在不同时空尺度上的认知信息传递与交互耦合策略。该现象已成为揭示认知神经信息交流机制的重要工具, 无论在构建动物认知模型还是在研究人类认知功能中皆受到特别重视并取得瞩目进展(归纳总结见表1)。但目前尚存在一些关键问题阻碍其深入拓展, 且其未来发展方向尚欠明确, 亟待理清问题、认清方向, 以便扩大成果、持久发展。

5.1 研究中存在的问题

目前 CFC 现象在认知功能研究中存在的主要关键问题可归纳为以下三点:

(1) 神经电生理数据采集技术手段十分有限, 严重影响耦合信号特征提取、模式识别与分析结果。研究 CFC 现象首先须准确捕捉到高质量神经电振荡信号, 而其初始振荡产生于不同空间尺度、脑区层面的神经元集群, 构成 LFP、ECoG 与 EEG 等不同类型电生理信号。原始实验数据需靠不同的相应技术手段采集得到, 有的场合还需采用特殊检测装置与方法。例如 LFP 数据需使用针电极、微电极阵列、膜片钳技术, ECoG 检测需实施开颅手术和准确可靠地植入微型电极; 小动物电生理实验也要手术埋入微电极或微型传感阵列并解决其与组织相容性、耐腐蚀长效性及稳定良好检测性等技术难题才能保证获取可用数据; 头皮 EEG 采集相对较便易, 但也常因电极接触不良引入杂波干扰而严重影响数据质量与信号分析结果。

(2) 信号分析工具不足、缺少针对 CFC 模式的特色算法。CFC 现象隐含于各功能脑区神经元集群电生理活动之中, 由其相互影响、彼此调控的复杂作用而产生, 也因大脑对不同时空尺度神经电活动的神秘掌控而难于发现、不易识别。目前提取耦合特征与模式识别的有效算法尚太少, 多沿用现有 LFP 或 EEG 相关算法或统计分析, 尚未形成针对耦合模式特点的专用算法。如前文介绍的各类耦合模式 PAC、PPC、AAC 及相位-频率耦合, 虽然只涉及幅值(能量)、频率、相位三个参数, 但因神经元、细胞群自身皆可为波源而使上述参数的相互“耦合”、“调制”已非通常媒质振动与波的概念, 应如非线性媒质中有源振动所产生的复杂相互调制作用过程, 自然难于发现、不易识别。迄今为止, 对 CFC 的内在非线性作用过程知之甚少, 尚无足够知识积累以建立专门算法。此外, 选择不同算法对最终分析结果有很大影响, 尚未找到明确的算法

表1. CFC在认知功能研究中的进展
Table 1. Progress in the study of CFC about cognitive function

Animal	Research content	Type of data	Type of coupling	Experimental results
Normal cognitive model	T-maze task (space exploration) ^[31]	LFP from the striatum and the hippocampus of rats	Theta-gamma PAC	The intensity of PAC in the striatum and hippocampus changed during the T-maze task. Moreover, the coupling frequency of theta-gamma rhythms in these brain regions were different and the PAC cross the brain regions was asymmetric.
	Learning of item-context associations ^[32]	LFP from CA3 of the dorsal hippocampus of rats	Theta-gamma PAC	The intensity of theta-gamma PAC positively correlated with increase of the accuracy of the learning task.
	Effect of dopaminergic drugs ^[33]	LFP from the cortico-basal ganglia of rats	Delta/theta-gamma PAC	Delta-gamma/HFO PAC occurred both in the saline injection condition and haloperidol (dopamine antagonist) injection condition, but theta-high gamma PAC occurred in the apomorphine (dopamine receptors agonist) injection condition.
	Alzheimer's disease ^[20]	LFP from the isolated hippocampus of TgCRND8 mice	Theta-gamma PAC	Theta-gamma PAC of 50% the TgCRND8 mice was disrupted.
Cognitive dysfunction model	Amyloid precursor protein knockout ^[34]	LFP from the posterior parietal cortex, dorsal hippocampus and lateral prefrontal cortex of mice	Theta-gamma PAC	The mechanism of amyloid precursor protein was likely to reduce the CFC strength of LFP in the critical brain regions for cognitive functions.
	Vascular dementia, NaHS ^[37]	LFP from the hippocampus of rats	Theta-gamma PAC	NaHS could alleviate the impairments of PAC in VD rats partly via modulating the expression of NMDAR2A, thereby preventing spatial learning and memory impairments.
	Working memory ^[23]	LFP from the hippocampus	Theta-beta/gamma PAC	Theta-beta/gamma CFC of the hippocampus participated in maintenance of working memory.
	Memory task ^[41]	128 channels of EEG	Theta-gamma PAC	The CFC between frontal theta phase and posterior gamma amplitude was enhanced during the successful memory.
Human Normal cognitive function	Working memory, tACS ^[42]	21 channels of EEG	Theta-gamma cross-frequency coupling	Theta-gamma tACS on the prefrontal cortex improved working memory performance.
	Decoding of visual information ^[43]	19 channels of EEG	PAC, PPC and AAC of different rhythms	PPC could provide more information compared to other types of CFC, by classification performance of 92.33%. Alpha-gamma PPC was the best CFC form for classification and the most effective electrodes were located in the frontal and parietal lobes.
	Attention deficit/hyperactivity disorder ^[46]	19 channels of EEG	Theta-gamma PAC	The theta-gamma PAC could be a promising neurophysiological marker of attention/arousal system in the brain and might be used to detect the attention of ADHD children during attention-demanding tasks.
	Mild cognitive impairment ^[47]	Cz and Pz channel of EEG	PAC	The classification accuracy could reach 95% by using the PAC feature of Pz channel of EEG and standard machine-learning algorithm.

CFC: cross-frequency coupling; LFP: local field potential; PAC: phase-amplitude coupling; HFO: high frequency oscillations; VD: vascular dementia; NMDAR2A: *N*-methyl-*D*-aspartate receptor-2A; EEG: electroencephalograph; tACS: transcranial alternating current stimulation; PPC: phase-phase coupling; AAC: amplitude-amplitude coupling; ADHD: attention deficit/hyperactivity disorder.

选择标准^[1,59]。

(3) 已知神经节律耦合现象仍太少, 需采取新手段寻找或激发更多 CFC 模式。如上所述, CFC 现象产生过程复杂, 发现不易, 识别也不易。而且仅靠动物或人体的自发电生理活动难以产生适合实验检测或研究分析的耦合现象。故至今也只观察到了少数几种耦合模式。上述四种耦合模式中也仅前两种被检测与研究, 其余则少有介入。受前述 Alekseichuk 等^[42]采用 tACS 方法诱发被试各脑区 EEG 信号之间按外部刺激节律产生交叉耦合的启示, 外源性电振荡刺激值得尝试采用。因为该研究结果表明, 外源性电振荡刺激诱发相应功能脑区产生 CFC 可以提高人的空间记忆表现和全脑功能连接状况, 即增加了发现与检测新的 CFC 现象与模式的可能性。

5.2 未来发展方向

一般而言, 解决当前存在问题即可为将来开辟新境。CFC 研究未来拟向以下几个方面发展:

(1) 首先须研究开发更为精密先进的数据采集技术手段。性能优良的信号检测电极、微型传感阵列是保证数据采集先进性的基础。随着新型有机高分子材料、纳米传感器等先进元器件应用, 将显著提升 LFP、ECoG 检测所需电极或传感阵列的技术先进性, 极大改善其组织相容性、耐腐蚀性及稳定性并具智能化; EEG 采集将使用干电极替代现有需导电胶的湿电极, 不仅能简化实验准备操作, 而且要保证电极接触良好、干扰极小; 数据传送也采用无线技术使操作方便可靠, 若需体内植入微型电极也将尽量采取微创方式, 避免手术。通过上述先进技术手段使相关实验数据采集方便快捷、质量可靠, 确保后续信号处理分析结果有效。

(2) 建立针对 CFC 信号的专用特征提取与模式识别算法。目前提取 CFC 特征与模式识别除采用常见统计特征分析、相关系数算法或相干指数算法, 也提出了诸如 MI 算法^[24]、PAC-PLV 算法^[25]等。预期现常用于 LFP 分析的稀疏编码 (sparse coding) 和常用于 EEG 分析的偏定向相干性 (partial directed coherence, PDC)、格兰杰因果检验 (granger causality test)、脑神经网络 (brain neural network) 等算法皆有可能将来用于 CFC 信号的特征提取与模式识别。随着有关研究深入开展, 对隐含于 CFC 过程中的神经元集群电活动作用机制有较深刻认识后, 相信最终能建立起行之有效的 CFC 信号专用特征提取与模式识别算法。

(3) 采用外源性物理因子刺激诱发功能脑区神经振荡、促进更多 CFC 模式发生。正如采用 tACS 方法可以诱发出新的 CFC 现象与模式那样, 还可以尝试采用其它外源性物理因子刺激方法诱发产生更多新的 CFC 模式。可选的外源性物理因子刺激方法不少, 如用于癫痫、帕金森病、抑郁症等脑神经疾病治疗的深部脑刺激器 (deep brain stimulation, 又称脑起搏器) 和经颅磁刺激 (transcranial magnetic stimulation, TMS)、用于颅脑肿瘤治疗的高强度聚焦超声 (high intensity focused ultrasound, HIFU) 等新技术皆有可能将来用于诱发产生新的 CFC 模式, 为更好地揭示隐含于 CFC 过程中的神经调控作用机制提供更有利的研究平台, 也为将来利用 CFC 现象开辟更广阔的应用途径。

(4) 充分发挥 CFC 在认知功能研究中的重要作用, 不断拓展并应用其研究成果。例如, 通过对 CFC 的深入研究, 或许可以找到大脑高效进行信息传递、处理与存储及管理方法以帮助我们在人工智能、计算机、脑机接口通讯等方面的研究与应用^[17]。此外, 随着研究深入, 可以找到更多 CFC 存在的科学证据及其生理学意义、功能, 并寻求其可能应用。例如, 利用 CFC 与工作记忆中多重目标维持和记忆形成有关、其耦合模式变化可能预示着记忆过程或目标改变^[23,41,44]的机制, 未来或许可以通过 CFC 方式实现记忆读取和“心灵感应”。再如, CFC 在认知功能及大脑网络连接功能研究可以指导利用深部脑刺激器^[60]、经颅电刺激^[61]等方法对一些脑功能异常的疾病进行更加准确、有效的治疗, 帮助脑功能异常的患者更好地康复, 恢复正常的生活。

(5) 在今后的研究中, 还可以通过对 CFC 的机制进行模拟, 构建新型神经网络模型, 并进行定量研究。将有助于理解 CFC 的形成原因。此外, 模拟 CFC 机制模型的新型人工网络, 还可以促进其他诸多领域的发展, 如信号处理、模式识别、图像处理、智能控制以及人工智能等领域。

总之, 虽然目前 CFC 现象在认知功能研究中的应用还存在诸多不足, 但鉴于其在认知功能研究中的重要作用与应用价值, 在未来拥有很大发展空间, 仍应坚持不懈、鼎力推进, 正是方兴未艾, 任重道远。

* * *

致谢: 本综述受国家自然科学基金青年项目 (No. 3100865) 资助。

参考文献

- Cheng N (程宁), Xu XX, Li Q, Zhang T. Cross-frequency coupling of neural oscillations in potential physiological significance and its applications in neural engineering. *Nanotechn Precis Engineer (纳米技术与精密工程)* 2015; 13(5): 324–332 (in Chinese with English abstract).
- Buzsáki G, Draguhn A. Neuronal oscillations in cortical networks. *Science* 2004; 304(5679): 1926–1929.
- Buzsáki G. *Rhythms of the Brain*. Oxford University Press, 2006.
- Fries P. A mechanism for cognitive dynamics: neuronal communication through neuronal coherence. *Trends Cogn Sci* 2005; 9(10): 474–480.
- Gregoriou GG, Gotts SJ, Zhou H, Desimone R. High-frequency, long-range coupling between prefrontal and visual cortex during attention. *Science* 2009; 324(5931): 1207–1210.
- Penttonen M, Buzsáki G. Natural logarithmic relationship between brain oscillators. *Thalamus Relat Syst* 2003; 2(2): 145–152.
- Mormann F, Fell J, Axmacher N, Weber B, Lehnertz K, Elger CE, Fernandez G. Phase/amplitude reset and theta-gamma interaction in the human medial temporal lobe during a continuous word recognition memory task. *Hippocampus* 2005; 15(7): 890–900.
- Colgin LL, Moser EI. Gamma oscillations in the hippocampus. *Physiology* 2010; 25(5): 319–329.
- Colgin LL. Slow gamma takes the reins in replay. *Neuron* 2012; 75(4): 549–550.
- Carr MF, Karlsson MP, Frank LM. Transient slow gamma synchrony underlies hippocampal memory replay. *Neuron* 2012; 75(4): 700–713.
- Colgin LL. Rhythms of the hippocampal network. *Nature Rev Neurosci* 2016; 17(4): 239–249.
- Steriade M. Impact of network activities on neuronal properties in corticothalamic systems. *J Neurophysiol* 2001; 86(1): 1–39.
- Csicsvari J, Jamieson B, Wise KD, Buzsáki G. Mechanisms of gamma oscillations in the hippocampus of the behaving rat. *Neuron* 2003; 37(2): 311–322.
- Van Elswijk G, Maij F, Schoffelen JM, Overeem S, Stegeman DF, Fries P. Corticospinal beta-band synchronization entails rhythmic gain modulation. *J Neurosci* 2010; 30(12): 4481–4488.
- Jensen O, Colgin LL. Cross-frequency coupling between neuronal oscillations. *Trends Cogn Sci* 2007; 11(7): 267–269.
- Van Kerkoerle T, Self MW, Dagnino B, Gariel-Mathis MA, Poort J, Van Der Togt C, Roelfsema PR. Alpha and gamma oscillations characterize feedback and feedforward processing in monkey visual cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2014; 111(40): 14332–14341.
- Zheng C, Colgin LL. Beta and gamma rhythms go with the flow. *Neuron* 2015; 85(2): 236–237.
- Soltesz I, Deschenes M. Low- and high-frequency membrane potential oscillations during theta activity in CA1 and CA3 pyramidal neurons of the rat hippocampus under ketamine-xylazine anesthesia. *J Neurophysiol* 1993; 70(1): 97–116.
- Bragin A, Jandó G, Nádasdy Z, Hetke J, Wise K, Buzsáki G. Gamma (40–100 Hz) oscillation in the hippocampus of the behaving rat. *J Neurosci* 1995; 15(1): 47–60.
- Goutagny R, Gu N, Cavanagh C, Jackson J, Chabot JG, Quirion R, Krantic S, Williams S. Alterations in hippocampal network oscillations and theta-gamma coupling arise before A β overproduction in a mouse model of Alzheimer's disease. *Eur J Neurosci* 2013; 37(12): 1896–1902.
- Lakatos P, Shah AS, Knuth KH, Ulbert I, Karmos G, Schroeder CE. An oscillatory hierarchy controlling neuronal excitability and stimulus processing in the auditory cortex. *J Neurophysiol* 2005; 94(3): 1904–1911.
- Cohen MX, Elger CE, Fell J. Oscillatory activity and phase-amplitude coupling in the human medial frontal cortex during decision making. *J Cogn Neurosci* 2009; 21(2): 390–402.
- Axmacher N, Henseler MM, Jensen O, Weinreich I, Elger CE, Fell J. Cross-frequency coupling supports multi-item working memory in the human hippocampus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010; 107(7): 3228–3233.
- Canolty RT, Edwards E, Dalal SS, Soltani M, Nagarajan SS, Kirsch HE, Berger MS, Barbaro NM, Knight RT. High gamma power is phase-locked to theta oscillations in human neocortex. *Science* 2006; 313(5793): 1626–1628.
- Penny WD, Duzel E, Miller KJ, Ojemann JG. Testing for nested oscillation. *J Neurosci Methods* 2008; 174(1): 50–61.
- Belluscio MA, Mizuseki K, Schmidt R, Kempter R, Buzsáki G. Cross-frequency phase-phase coupling between theta and gamma oscillations in the hippocampus. *J Neurosci* 2012; 32(2): 423–435.
- Zheng C, Zhang T. Alteration of phase-phase coupling between theta and gamma rhythms in a depression-model of rats. *Cogn Neurodyn* 2013; 7(2): 167–172.
- Palva JM, Palva S, Kaila K. Phase synchrony among neuronal oscillations in the human cortex. *J Neurosci* 2005; 25(15): 3962–3972.
- Sauseng P, Klimesch W, Heise KF, Gruber WR, Holz E, Karim AA, Glennon M, Gerloff C, Birbaumer N, Hummel

- FC. Brain oscillatory substrates of visual short-term memory capacity. *Curr Biol* 2009; 19(21): 1846–1852.
- 30 Lachaux JP, Rodriguez E, Martinerie J, Varela FJ. Measuring phase synchrony in brain signals. *Hum Brain Mapp* 1999; 8(4): 194–208.
- 31 Tort AB, Kramer MA, Thorn C, Gibson DJ, Kubota Y, Graybiel AM, Kopell NJ. Dynamic cross-frequency couplings of local field potential oscillations in rat striatum and hippocampus during performance of a T-maze task. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105(51): 20517–20522.
- 32 Tort AB, Komorowski RW, Manns JR, Kopell NJ, Eichenbaum H. Theta-gamma coupling increases during the learning of item-context associations. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009; 106(49): 20942–20947.
- 33 López-Azcárate J, Nicolás MJ, Cordon I, Alegre M, Artieda J, Valencia M. Delta-mediated cross-frequency coupling organizes oscillatory activity across the rat cortico-basal ganglia network. *Front Neural Circuits* 2013; 7: 155.
- 34 Zhang X, Zhong W, Brankač J, Weyer SW, Müller UC, Tort AB, Draguhn A. Impaired theta-gamma coupling in APP-deficient mice. *Sci Rep* 2016; 6: 21948.
- 35 Wulff P, Ponomarenko AA, Bartos M, Korotkova TM, Fuchs EC, Bahnerec F, Both M, Tort AB, Kopell NJ, Wisden W, Monyer H. Hippocampal theta rhythm and its coupling with gamma oscillations require fast inhibition onto parvalbumin-positive interneurons. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009; 106(9): 3561–3566.
- 36 Wang B, Wang Z, Sun L, Yang L, Li HM, Cole AL, Rodriguez-Rivera J, Lu HC, Zheng H. The amyloid precursor protein controls adult hippocampal neurogenesis through GABAergic interneurons. *J Neurosci* 2014; 34(40): 13314–13325.
- 37 Xu X, Liu C, Li Z, Zhang T. Effects of hydrogen sulfide on modulation of theta-gamma coupling in hippocampus in vascular dementia rats. *Brain Topogr* 2015; 28(6): 879–894.
- 38 Zheng C, Zhang T. Synaptic plasticity-related neural oscillations on hippocampus-prefrontal cortex pathway in depression. *Neuroscience* 2015; 292: 170–180.
- 39 Xu X, An L, Mi X, Zhang T. Impairment of cognitive function and synaptic plasticity associated with alteration of information flow in theta and gamma oscillations in melamine-treated rats. *PLoS One* 2013; 8(10): e77796.
- 40 Booth CA, Ridler T, Murray TK, Ward MA, de Groot E, Goodfellow M, Phillips KG, Randall AD, Brown JT. Electrical and network neuronal properties are preferentially disrupted in dorsal, but not ventral, medial entorhinal cortex in a mouse model of tauopathy. *J Neurosci* 2016; 36(2): 312–324.
- 41 Friese U, Köster M, Hassler U, Martens U, Trujillo-Barreto N, Gruber T. Successful memory encoding is associated with increased cross-frequency coupling between frontal theta and posterior gamma oscillations in human scalp-recorded EEG. *Neuroimage* 2013; 66: 642–647.
- 42 Alekseichuk I, Turi Z, de Lara GA, Antal A, Paulus W. Spatial working memory in humans depends on theta and high gamma synchronization in the prefrontal cortex. *Curr Biol* 2016; 26(12): 1513–1521.
- 43 Jafakesh S, Jahromy FZ, Daliri MR. Decoding of object categories from brain signals using cross frequency coupling methods. *Biomed Signal Process Control* 2016; 27: 60–67.
- 44 Sweeney-Reed CM, Zaehle T, Voges J, Schmitt FC, Buentjen L, Kopitzki K, Richardson-Klavehn A, Hinrichs H, Heinze HJ, Knight RT, Rugg MD. Pre-stimulus thalamic theta power predicts human memory formation. *NeuroImage* 2016; 138: 100–108.
- 45 Adamos DA, Dimitriadis SI, Laskaris NA. Towards the bio-personalization of music recommendation systems: A single-sensor EEG biomarker of subjective music preference. *Inf Sci* 2016; 343: 94–108.
- 46 Kim JW, Kim BN, Lee J, Na C, Kee BS, Min KJ, Han DH, Kim JI, Lee YS. Desynchronization of theta-phase gamma-amplitude coupling during a mental arithmetic task in children with attention deficit/hyperactivity disorder. *PLoS One* 2016; 11(3): e0145288.
- 47 Dimitriadis SI, Laskaris NA, Bitzidou MP, Tarnanas I, Tsolaki MN. A novel biomarker of amnesic MCI based on dynamic cross-frequency coupling patterns during cognitive brain responses. *Front Neurosci* 2015; 9: 350.
- 48 Lisman JE, Jensen O. The theta-gamma neural code. *Neuron* 2013; 77(6): 1002–1016.
- 49 Colgin LL, Denninger T, Fyhn M, Hafting T, Bonnevie T, Jensen O, Moser MB, Moser EI. Frequency of gamma oscillations routes flow of information in the hippocampus. *Nature* 2009; 462(7271): 353–357.
- 50 Schomburg EW, Fernández-Ruiz A, Mizuseki K, Berényi A, Anastassiou CA, Koch C, Buzsáki G. Theta phase segregation of input-specific gamma patterns in entorhinal-hippocampal networks. *Neuron* 2014; 84(2): 470–485.
- 51 Hasselmo ME, Bodelón C, Wyble BP. A proposed function for hippocampal theta rhythm: separate phases of encoding and retrieval enhance reversal of prior learning. *Neural Comput* 2002; 14(4): 793–817.
- 52 Zheng C, Bieri KW, Hsiao YT, Colgin LL. Spatial sequence coding differs during slow and fast gamma rhythms in the hippocampus. *Neuron* 2016; 89(2): 398–408.
- 53 Butler JL, Mendonça PR, Robinson HP, Paulsen O. Intrinsic cornu ammonis area 1 theta-nested gamma oscillations induced by optogenetic theta frequency stimulation. *J Neurosci* 2016; 36(15): 4155–4169.

- 54 Stujenske JM, Likhtik E, Topiwala MA, Gordon JA. Fear and safety engage competing patterns of theta-gamma coupling in the basolateral amygdala. *Neuron* 2014; 83(4): 919–933.
- 55 Lopez-Pigozzi D, Laurent F, Brotons-Mas JR, Valderrama M, Valero M, Fernandez-Lamo I, Cid E, Gomez-Dominguez D, Gal B, Menendez de la Prida L. Altered oscillatory dynamics of CA1 parvalbumin basket cells during theta-gamma rhythmicopathies of temporal lobe epilepsy. *eNeuro* 2016; 3(6): pii: ENEURO.0284-16.2016.
- 56 Pernía-Andrade AJ, Jonas P. Theta-gamma-modulated synaptic currents in hippocampal granule cells *in vivo* define a mechanism for network oscillations. *Neuron* 2014; 81(1): 140–152.
- 57 Heusser AC, Poeppel D, Ezzyat Y, Davachi L. Episodic sequence memory is supported by a theta-gamma phase code. *Nat Neurosci* 2016; 19(10): 1374–1380.
- 58 Rajji TK, Zomorodi R, Barr MS, Blumberger DM, Mulsant BH, Daskalakis ZJ. Ordering information in working memory and modulation of gamma by theta oscillations in humans. *Cereb Cortex* 2017; 27(2): 1482–1490.
- 59 Li Q (李群), Cheng N, Zhang T. Analysis of oscillatory pattern based on neural network and its applications. *Acta Physiol Sin (生理学报)* 2015; 67(2): 143–154 (in Chinese with English abstract).
- 60 De Hemptinne C, Swann NC, Ostrem JL, Ryapolova-Webb ES, San LM, Galifianakis NB, Starr PA. Therapeutic deep brain stimulation reduces cortical phase-amplitude coupling in Parkinson's disease. *Nat Neurosci* 2015; 18(5): 779–786.
- 61 Antal A, Herrmann CS. Transcranial alternating current and random noise stimulation: possible mechanisms. *Neural Plast* 2016; 2016: 3616807.