

综述

阿尔茨海默病转基因动物认知地图损伤的细胞-网络机制

郑丽^{1,3,#}, 王玲^{1,2,3,#}, 杨佳佳^{1,2,3}, 郑晨光^{1,2,3,*}

天津大学¹精密仪器与光电子工程学院; ²医学工程与转化医学研究院, 天津 300072; ³天津市脑科学与神经工程重点实验室, 天津 300072

摘要: 阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是一种典型的认知障碍疾病, 且发病率逐年增加, 是当今老龄化社会中老年人失能和死亡的主要原因之一。AD最典型的症状之一是空间记忆障碍, 它发生于60%以上的患者人群中, 这种记忆障碍与脑内认知地图的损伤密切相关。大脑中内嗅皮层网格细胞(grid cells)和海马位置细胞(place cells)是空间记忆和导航功能的重要细胞基础, 探究并阐明AD转基因啮齿动物中此类细胞的异常放电模式, 以及脑电节律协调神经元放电的损伤机制, 对揭示AD功能缺陷及诊疗靶点至关重要。本文综述了近年来基于AD转基因啮齿动物模型的神经活动研究, 着重阐述内嗅皮层和海马神经元放电特征的改变以及脑电节律的异常, 梳理AD所致空间记忆障碍的潜在细胞-网络机制, 为今后AD的诊疗提供科学依据。

关键词: 阿尔茨海默病; 海马; 内嗅皮层; 位置细胞; 空间记忆

Impaired cognitive map in transgenic animals relevant to Alzheimer's disease: from neurons to network

ZHENG Li^{1,3,#}, WANG Ling^{1,2,3,#}, YANG Jia-Jia^{1,2,3}, ZHENG Chen-Guang^{1,2,3,*}

¹School of Precision Instrument and Opto-Electronics Engineering; ²Academy of Medical Engineering and Translational Medicine, Tianjin University, Tianjin 300072, China; ³Tianjin Key Laboratory of Brain Science and Neuroengineering, Tianjin 300072, China

Abstract: Alzheimer's disease (AD) is a typical cognitive disorder with an increasing incidence in recent years. AD is also one of the main causes of disability and death of the elderly in current aging society. One of the most common symptoms of AD is spatial memory impairment, which occurs in more than 60% of patients. This memory loss is closely related to the impairment of cognitive maps in the brain. The entorhinal grid cells and the hippocampal place cells are important cellular basis for spatial memory and navigation functions in the brain. Understanding the abnormal firing pattern of these neurons and their impaired coordination to neural oscillations in transgenic rodents is crucial for identifying the therapeutic targets for AD. In this article, we review recent studies on neural activity based on transgenic rodent models of AD, with a focus on the changes in the firing characteristics of neurons and the abnormal electroencephalogram (EEG) rhythm in the entorhinal cortex and hippocampus. We also discuss potential cell-network mechanism of spatial memory disorders caused by AD, so as to provide a scientific basis for the diagnosis and treatment of AD in the future.

Key words: Alzheimer's disease; hippocampus; entorhinal cortex; place cells; spatial memory

随着我国人口老龄化的加剧, 阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 已经成为最典型的认知障碍疾病且发病率逐年增加, 是当今老龄化社会中老年人失能和死亡的主要原因之一。2021 年世界卫生

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81870847, 81871517), Tianjin Municipal Natural Science Foundation (No. 19JCYBJC25200, 20JCZDJC00540) and the Open Fund of the Key Laboratory of Neuroscience (Peking University), Ministry of Education and the Key Laboratory of Neuroscience of the National Health Commission, China.

[#]These authors contributed equally to this work.

*Corresponding author. Tel: +22-83622122; E-mail: cgzheng@tju.edu.cn

组织报告显示全球 AD 患者已超 3 000 万^[1], 其中中国 60 岁以上 AD 患者已达 983 万例, 轻度认知障碍 (mild cognitive impairment, MCI) 患者也已达 3 877 万例, 数量居世界首位^[2]。目前 AD 罹患率与死亡率仍持续增高, 全球 AD 病情形势极为严峻。AD 患病周期长, 病情随病程进展愈发严重, 这对患者及家人的身心健康造成极为严重的负面影响。同时, AD 患者的年治疗成本逐年上升, 预计到 2050 年将高达 2 万亿美元, 为社会带来的经济负担日渐加重^[2]。因此, 探究 AD 的发病机制, 对有效预防和延缓病情发展有重要的临床意义和社会价值。

AD 作为最常见的痴呆病症, 其形态学主要病理特征包括 β 淀粉样蛋白 (amyloid- β , A β) 积累形成的细胞外蛋白斑^[3], tau 蛋白过度磷酸化形成的细胞内神经纤维缠结 (neurofibrillary tangles, NFTs)^[4,5], 胶质细胞增生以及海马和皮质等不同程度的萎缩^[6,7]。这些病理学改变在特定的大脑区域尤为明显, 内嗅皮层和海马就是最早受影响的脑区^[8]。如在 AD 病程初期, 内嗅皮层和海马中就已出现 A β 积累、NFTs 和神经元丢失, 并最终扩散到其他大脑皮质^[8]。长期研究表明内嗅皮层和海马在学习和记忆功能中发挥着重要作用^[9–11], 这些脑区中严重的病理改变致使脑回路功能紊乱和神经元功能退化, 从而导致 AD 进行性空间记忆障碍^[12–15]。因此, 了解内嗅-海马的损伤机制对 AD 功能缺陷及诊疗靶点的研究至关重要。

近十年来, 基于电生理学的研究识别了分别在 内嗅皮层和海马中表征空间位置信息的网格细胞 (grid cells)^[16] 和位置细胞 (place cells)^[17,18]。这两类细胞所编码的关于空间方位和位置的信息, 是动物可以进行空间记忆认知的基础, 这些神经元相互协调, 构成了空间记忆和导航所需要的神经回路^[16–19]。这一回路形成了大脑中的定位系统, 并在动物的脑内创立了关于环境的“认知地图”, 动物以此确定自己当前所处的位置, 并可以在复杂环境中找到前行的路径^[16–18,20]。但单个神经元无法单独进行复杂的记忆认知操作, 必须与其他神经元高度同步形成功能网络, 这种同步往往需要大脑中某些节律参与协调^[21]。内嗅皮层和海马具有多种不同类型的脑电节律, 包括 theta 节律 (θ , 4~12 Hz)、gamma 节律 (γ , 25~100 Hz) 和 sharp-wave ripples 节律 (SWRs, > 100 Hz 的 ripples 叠加在 0.01~3 Hz 的尖波上)。每种类型的节律都由特定的机制产生, 并参与调节网格细胞

和位置细胞的序列编码, 是大脑认知地图的重要组成部分^[22,23]。而空间记忆障碍作为 AD 最典型症状之一^[13–15], 发生在 60% 以上的患者人群中^[24]。因此, 分析 AD 病理状态下内嗅皮层和海马神经元异常的放电模式或协调模式, 阐释其神经元及网络活动改变的潜在机制, 可能有助于揭示 AD 空间记忆障碍产生的关键因素。

目前, 针对 AD 病理机制的基础研究多基于转基因啮齿类动物模型。尽管几十年来学者陆续建立了超过 100 种 AD 转基因啮齿类动物模型^[25], 但鲜有与人类 AD 在行为表现、病理特征、生化指标等方面都相似的理想模型, 这也在一定程度上制约了对 AD 认知障碍神经损伤机制的探究。因此, 本综述简要概述 AD 转基因啮齿类动物模型的研究进展, 重点关注这些 AD 转基因动物模型的神经元及网络模式损伤的研究, 通过梳理上述研究中内嗅皮层和海马神经元放电特征的改变以及脑电节律的异常, 探讨 AD 所致空间记忆障碍的潜在机制, 为今后 AD 的诊疗提供重要的科学依据。

1 AD转基因啮齿类动物模型

在过去的几十年里, 与 AD 相关的基因和蛋白质的鉴定促进了转基因啮齿类动物模型的发展。这些啮齿类动物模型在探究 AD 的潜在发病机制方面发挥了重要作用。先前的研究表明, 在淀粉样前体蛋白 (amyloid precursor protein, APP)^[26]、早老素 1 (presenilin 1, PS1)、早老素 2 (presenilin 2, PS2)^[14,27] 和 tau 蛋白 (P301L)^[28] 基因中发现的突变是导致 AD 发病的原因。通过将这些突变的基因片段整合到动物基因组中, 从而模拟 AD 症状和病理变化, 是研究 AD 病理机制和探索治疗方法的重要工具。

过度表达人类 APP 基因的转基因啮齿类动物是最典型的 AD 模型之一。APP 基因突变可以通过不同途径促进 A β 产生, 使突变动物脑内出现与人类 AD 相似的年龄依赖性认知衰退^[25]。如过表达 Swedish 双突变的 APP 转基因小鼠 Tg2576 和过表达 Indiana 与 Swedish 双突变的 APP 转基因小鼠 J20-APP 中均出现 A β 沉积^[29,30]。除了 APP 突变外, 已有证据表明 PS 突变可以引起 APP 中 γ -裂解的改变, 从而形成更多的淀粉样蛋白 A β (主要是 A β 42 肽)^[25]。此外, 单独过表达 P301L 人类 tau 蛋白基因的 rTg4510 小鼠可出现与人类 tau 病理变化相似的 NFTs 和神经元丢失^[31–33]。但这些单转基因动物

模型仅能部分模拟 AD 的病理表现。相比于此, 多转基因模型可根据研究目的和 AD 的发病机制等将多个易感基因结合在一起, 同时表达多个基因可更大程度地模拟 AD 的病理变化。目前, 已有成熟的双转基因 (包含人类 APP 和 PS1 突变) APP-PS1 小鼠和 Tg-F344 大鼠、三转基因 (包含人类 APP、PS1 突变和 tau 蛋白突变) 3xTg 小鼠、以及五转基因 (结合 3 个人类 APP 突变和 2 个 PS1 突变) 5xFAD 小鼠等多转基因模型用于 AD 研究, 并表现出明显的 A β 积累和胶质细胞增生^[34-36]以及 tau 病理变化和细胞凋亡等^[8, 37-39]。研究显示, 通过相关基因敲除、敲入或条件性敲除的方法构建的 AD 动物模型可以更好地模拟人类 AD 症状^[40]。其中, 基于 APP 敲入的 APP-KI 小鼠和 AD-G-CaMP7 小鼠的典型病理特征表现为明显的 A β 积累^[24, 41]和胶质细胞增生^[24]。最近发表的一项研究中, Pang 等将人类 APP 突变位点和 A β 序列敲入到大鼠 APP 基因, 成功构建出了更符合人类 AD 病理表现的 APP^{NL-G-F} 大鼠模型^[40], 该模型表现出类似于人类患者的病理和疾病进展, 如大脑不同区域的 A β 沉积、小胶质细胞激活和神经胶质增生、进行性突触变性和认知缺陷, 以及在其它很多模型中未能观察到的 tau 病理变化和神经元凋亡^[40]。

AD 转基因啮齿动物模型的建立与应用推动了 AD 病理机制的探究和治疗方法的探索, 但目前大部分研究主要集中在识别基因、蛋白质和细胞类型, 即分子和细胞水平^[42]。而介于细胞、分子与表观行为的神经电活动异常也逐渐成为 AD 病程早期中的潜在生物指标^[7]。利用神经电活动来探寻神经元以及神经网络功能与 AD 间的潜在关系, 是阐明其空间记忆损伤的必要基础。先前的研究表明, 具有空间位置放电特异性的网格细胞和位置细胞可以促进空间情景记忆的形成与巩固^[18, 43], 而脑电节律则可通过协调神经元集群的活动参与记忆认知的调节^[22, 23, 44]。因此, 依赖大脑神经网络的本源信号来探究 AD 空间记忆障碍下神经电活动变化对 AD 的诊疗具有重要指导意义。

2 AD动物认知地图损伤的神经元放电异常特征

内嗅皮层和海马作为支持空间记忆认知的重要脑区, 其不同细胞类型的放电特征与协调编码模式损伤可能是 AD 空间记忆障碍产生的关键因素。这

些脑区中的神经元集群可以在复杂环境中协同放电, 进而构建认知地图^[45, 46]。当周围环境的关键特征发生轻微或显著变化时, 位置细胞和网格细胞可以通过放电模式的改变来响应环境的变化, 这种现象被称为重映射 (remapping)^[47], 该现象对于新环境的快速认知和记忆表征十分重要。研究表明, 在 AD 转基因啮齿动物模型中内嗅皮层和海马神经元的放电特征异常, 区分不同环境的重映射减弱 (图 1), 揭示了在空间记忆障碍下 AD 转基因动物神经元电活动的异常编码机制^[31] (详情见表 1)。

2.1 内嗅皮层

内嗅皮层的网格细胞是空间记忆导航的重要组成部分, 其网格图式的放电结构遍及整个空间环境, 是空间记忆的神经基础^[16]。研究显示, 人类 AD 会直接影响内嗅皮层中网格细胞的功能, 造成患者的空间记忆损伤^[13]。而具有 AD 遗传风险的年轻人 (APOE ϵ 4 携带者) 的内嗅皮层中也存在早期 AD 病理特征, 并显示出网格细胞功能变化, 导致患者选择性路径整合缺陷和导航行为异常^[49, 50]。在 AD 转基因动物中, tau 蛋白的积累会导致网格细胞的放电率降低和空间信息率降低, 使得这些神经元对空间信息的表征减弱, 造成小鼠空间记忆损伤^[51]。此外, 随着 AD 病程的发展, 患者的空间记忆能力逐渐丧失, 对环境变化不敏感^[6, 52]。最近的一项研究显示, 成年 APP 小鼠 (3~4.5 月龄) 表现出正常的网格细胞放电, 但随着年龄增加, 其网格细胞空间信息率降低, 表征的空间信息减少, 说明 APP 小鼠的空间记忆障碍与内侧内嗅皮层 (medial entorhinal cortex, MEC) 的网格细胞编码损伤有关^[53]。Jun 等研究表明, APP-KI 小鼠中海马位置细胞和 MEC 网格细胞重映射功能损伤存在年龄依赖性差异^[24], APP-KI 老年小鼠 (7~13 月龄) CA1 神经元空间信息率降低, 重映射功能损伤, MEC 神经元 (包括网格细胞) 的空间调谐严重受损^[24]; 相比之下, 在没有表现出任何空间记忆损伤的成年 APP-KI 小鼠 (3~7 月龄) 中仅 MEC 神经元出现轻度损伤^[24]。这些结果表明, 随着 AD 病理在 APP-KI 小鼠中发展, 先前局限于 MEC 的空间编码缺陷扩展到海马 CA1, 可能成为 AD 空间记忆损伤的关键机制。

2.2 海马CA1

海马 CA1 接收来自内嗅皮层的信息传入, 是海马 - 皮层记忆回路的关键输出节点, 也是 AD 病理变化最早发生的区域之一^[54]。研究表明, 海马 CA1

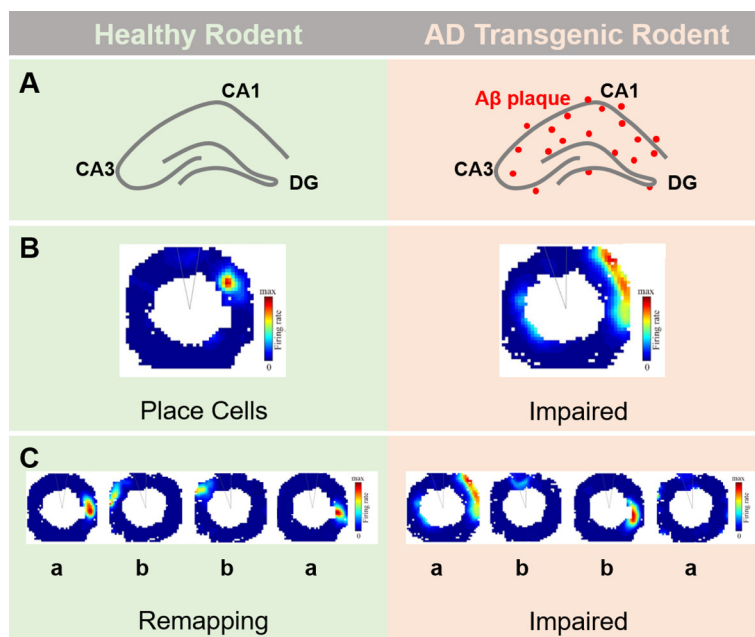


图 1. 大鼠海马中神经元放电特征示意图

Fig. 1. Schematic diagram of neuronal firing characteristics in rat hippocampus. Compared with healthy controls, Alzheimer's disease (AD) transgenic rats exhibited A β accumulation (A), decreased neuronal stability and spatial information rate (B), and impaired neuronal remapping in hippocampus (C). Note: Fig. 1A are schematic diagrams, and Fig. 1B and C are data from our laboratory. Fig. 1C is an example of a place cell recorded on circular tracks *a* and *b*. Circular tracks *a* and *b* are different in color and contain different visual cues.

可以在多种任务和行为状态下支持记忆和空间导航^[10, 55, 56]。为了探究 AD 病理与海马神经元活动间的潜在关系,许多研究探索了不同行为任务下的海马 CA1 神经元放电活动,并在几种不同的 AD 转基因小鼠模型中发现了海马 CA1 区神经元的功能障碍。

海马位置细胞放电的特异性是实现空间位置编码的基础,而位置细胞所包含的空间信息也可以通过空间信息率评估。在自由探索和记忆任务状态下,AD 转基因动物 (APP-TTA、rTg4510 和 3xTg) 的 CA1 神经元均表现出空间特异性降低和空间信息率降低^[32, 35, 36, 48]。为了进一步探究 AD 病理是否会对海马神经元在空间记忆学习过程产生影响,研究人员利用不同的空间工作记忆行为实验分析了海马神经元的放电活动。在 T 型迷宫和 Y 型迷宫的交替选择任务中,不同转基因类型的 AD 小鼠 (Tg2576、rTg4510 和 APP-PS1) CA1 区位置细胞放电的空间特异性显著下降,随时间或学习过程的放电稳定性降低,且其区分不同环境的重映射现象减弱,揭示 AD 转基因动物在交替选择任务中出现了位置细胞对空间信息的异常编码^[29, 33, 34]。在空间导航过程中,

环境线索的存在会影响动物对于任务或奖励的响应。较多的位置细胞会在奖励或者与线索相关的位置富集,以支持空间认知学习^[57]。最近的一项研究显示,AD-G-CaMP7 小鼠在穿过带有不同环境线索的虚拟轨道时,海马位置细胞的空间特异性降低,放电稳定性降低,且奖励诱导的位置细胞富集现象减弱,致使模型小鼠无法精确地找出奖励位置^[41]。因此,海马 CA1 作为支持空间记忆的重要脑区,其神经元的损伤程度可能是导致 AD 空间记忆障碍产生的重要因素。

2.3 海马其他亚区

海马作为空间记忆的重要脑区,其 CA1 区可以与其他亚区之间相互协作,以支持处理时间、地点和事件等多维空间信息。先前的研究表明,在大鼠海马的所有亚区均发现具有位置特异性放电的神经元,这些不同区域的神经元具有独特的信息编码特性。海马 CA3 区神经元对环境变化较为敏感,但 CA1 锥体神经元对环境变化的反应较为缓慢,这表明海马的每个亚区 (包括齿状回、CA1、CA2、CA3 等) 对记忆的贡献可能存在差异^[58]。Galloway 等研究显示,在 12~20 月龄的 Tg-F344 大鼠中,CA2/

表1. 阿尔茨海默病转基因啮齿动物内嗅皮层与海马神经元放电特征的总结

Table 1. The summary of neuronal firing characteristics of entorhinal cortex and hippocampus in Alzheimer's disease transgenic rodents

Species	Model	Age in months	Behavioral tasks	Brain area	Results	References
Mice	Tg2576	3–16	T-maze	CA1	Reduced spatial information rate; Increased place field	[29]
	rTg4510	7–8	T-maze	CA1	Reduced spatial information rate; Increased place field; Reduced spatial specificity	[33]
		7–8	Rectangular track; Open field	CA1	Reduced spatial specificity; Impaired remapping	[31]
	APP-TTA	10–14	Linear track; Rectangular track	CA1	Reduced spatial information rate; Increased place field; Reduced spatial specificity	[48]
	APP-PS1	6	Y-maze	CA1	Reduced spatial information rate; Increased place field; Reduced spatial specificity; Decreased number of place cells	[34]
	3xTg	8–9	Circular track	CA1	Reduced spatial information rate	[36]
		6–7	Linear track	CA1	Increased place field; Reduced spatial specificity; Decreased number of place cells	[35]
	APP-KI	3–13	Linear track; Open field	MEC; CA1	In old mice, the number of MEC neurons (including grid cells) was significantly reduced, the spatial information rate was reduced, the place field was increased, and remapping was severely impaired; Reduced spatial information rate and impaired remapping of CA1 neurons in old mice; In young mice, MEC neurons (including grid cells) were mildly damaged, but CA1 neurons had normal remapping	[24]
Rats	AD-G-CaMP7	4, 7	Virtual track	CA1	Reduced spatial specificity; Decreased number of place cells; Place cells enrichment at reward sites were impaired	[41]
	Tg-F344	12–20	Circular track	Hippocampus	The spatial information rate in the CA2/CA3 area decreased, but there was no difference in the CA1 area; The CA2/CA3 areas had a larger place field than WT, but there was no difference in the CA1 area; Reduced spatial specificity in the CA2/CA3 areas	[37]

MEC: medial entorhinal cortex.

CA3 区位置细胞 (而不是 CA1 区) 的空间特异性和空间信息率明显降低, 且位置域更大^[37], 说明 AD 转基因大鼠的记忆损伤更多的是由海马 CA2 和 CA3 区功能障碍引起。由于海马 CA1 区主要接收内嗅皮层第 III 层和海马 CA3 的直接投射^[59], 而 AD 大鼠在 CA3 区功能损伤的情况下还能保持 CA1 区功能完整, 提示 CA1 位置细胞的稳定性主要受

内嗅皮层输入的影响。内嗅皮层作为海马的主要信息输入区域, 其网格细胞的功能活动可能是影响 AD 转基因啮齿动物模型中海马神经元功能损伤的决定性因素。因此, 理解 AD 转基因啮齿动物模型中海马不同区域位置细胞编码特性的差异, 可能有助于更深入地探究空间记忆障碍产生的神经机制。

3 AD动物认知地图损伤的脑电节律异常表征

动态空间记忆并非由单个神经元放电所编码的离散位置随机拼成,而是需要不同神经元以某种时间-空间次序形成序列性的协调放电模式,该放电模式被认为提供了一个认知地图,支持识别不同的环境^[10, 21]。从外部空间(行为)层面来看,神经元集群根据空间方位/地标依次连续地响应;而从内部神经网络(精神)层面来看,则须按特定节律(如 θ 节律)协调神经元集群顺序激活,并驱动其在时空尺度压缩的神经表征模式,从而促进动物的路径决策和记忆巩固^[60, 61]。脑电节律可以协调神经元集群放电,以实现空间记忆信息的编码、巩固和提取,而脑电节律的异常往往伴随着记忆损伤,其紊乱程度也与认知损伤程度密切相关(图2)。

3.1 θ 节律

θ 节律(4~12 Hz)是清醒运动状态下大鼠海马脑区的主要神经活动,在记忆编码与路径规划中发挥重要作用^[62, 63]。先前研究表明,动物在环境中运动

时, θ 节律可能是支持网格细胞周期性放电的重要节律^[64]。当内嗅皮层中 θ 节律减弱时,MEC中网格细胞的网格状放电模式损伤,但海马位置细胞却显示正常的位置域^[64, 65]。这说明网格细胞的空间编码需要 θ 节律,但内嗅皮层中的 θ 损伤却不影响海马中位置细胞位置域的形成。此外,一些研究表明在AD啮齿动物大脑海马中 θ 能量与A β 含量存在负相关,并呈年龄依赖性下降,从而影响海马依赖的记忆任务表现。在人为注射A β 的Sprague Dawley (SD)大鼠中海马 θ 能量随A β 的增加而下降^[66],AD转基因小鼠(APP-PS1小鼠和PS01L-AD小鼠)海马内 θ 的功率也均呈年龄依赖性降低^[67, 68]。这些结果表明AD转基因小鼠海马依赖任务中的记忆损伤可能与 θ 节律的功率降低有关。此外,空间探索时单个位置细胞的动作电位发放相对于局部场中的 θ 相位逐渐前移,即 θ 相位步进(theta phase precession)^[69, 70],是保证 θ 周期内压缩容纳多个位置信息的基础。研究显示,随着年龄增加,AD病理发展愈

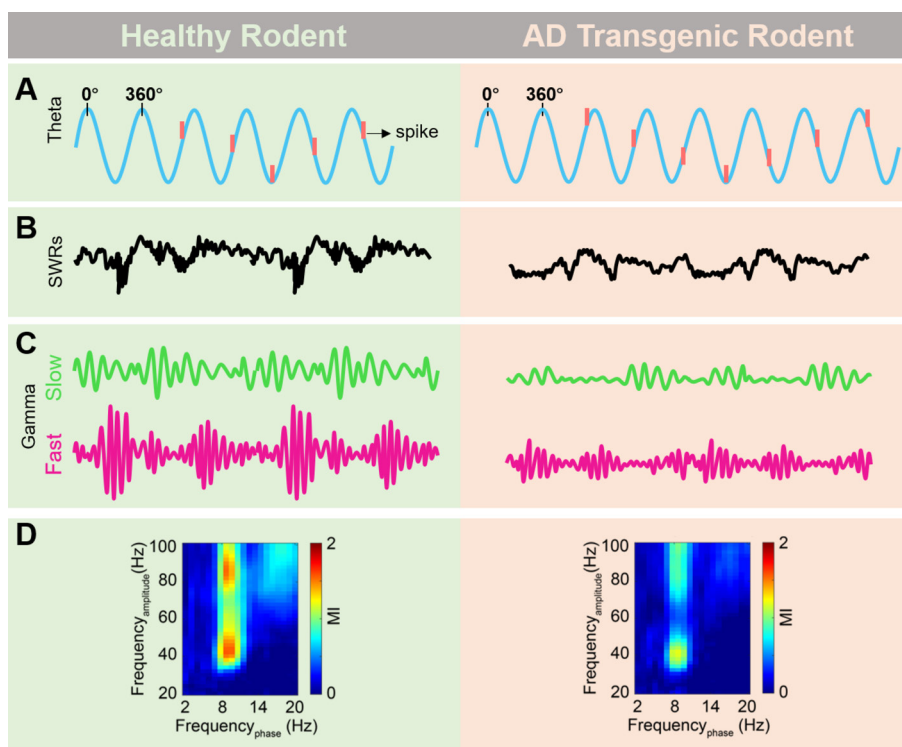


图 2. 大鼠海马中脑电节律示意图

Fig. 2. Schematic representation of electroencephalogram (EEG) rhythms in rat hippocampus. A: The neurons phase lock theta phase phenomenon in the rat hippocampus and theta phase precession were impaired in the hippocampus of Alzheimer's disease (AD) transgenic rat. B: Power of ripples during sharp-wave ripples (SWRs) was reduced in the hippocampus of AD transgenic rats. C: Fast and slow gamma power was reduced in the hippocampus of AD transgenic rats. D: Cross-frequency coupling across different phases was impaired in the hippocampus of AD transgenic rats. MI: modulation index. Note: Fig. 2A–C are schematic diagrams, and Fig. 2D are data from our laboratory.

加严重, 位置细胞 θ 相位步进也随之减弱^[32]。Ciupek 等研究显示, 成年 rTg4510 小鼠的 θ 相位步进与幼年小鼠相比明显减弱, 但仍可以表征大部分正常位置域, 说明这些成年小鼠的 CA1 位置细胞依旧拥有编码空间记忆的能力^[32]。由于 θ 相位步进的减弱或消失会影响空间记忆任务表现, 因此, 探究不同 AD 病程下转基因啮齿动物的 θ 相位步进可为理解 AD 认知障碍的神经网络损伤机制提供重要依据。

3.2 γ 节律

在清醒运动状态的大鼠中, 内嗅皮层和海马之间不同频段的 γ 节律 (25~100 Hz) 对于记忆的形成与提取至关重要^[62, 71]。研究显示, 自由运动的大鼠 γ 节律往往与 θ 节律同时存在, 并以嵌套的形式加载于 θ 节律上, 共同组织 θ 序列^[22], 且对精确空间目标的记忆提取具有很强的预测性^[23]。根据 γ 节律的频率和在海马脑区中的同步形式, 可以将其分为快 γ (60~100 Hz) 节律和慢 γ (25~55 Hz) 节律^[62]。研究显示, 快 γ 与 θ 的耦合可以将 CA1 与内嗅皮层的输入连接, 支持动物当前位置的编码^[22, 72]; 慢 γ 与 θ 耦合则促进了 CA1 从 CA3 中提取位置信息, 支持动物对即将到来的轨迹的预测^[22, 73]。先前的研究表明, 随着学习进行, 内嗅皮层和海马中 γ 节律能量升高且同步性增加^[74], 但在 AD 转基因动物模型中 γ 节律的功率会受到不同情况的影响而降低^[33, 75], 导致局部场电位与 θ 和慢 γ 节律的相位锁定减弱^[36], 以及 θ 与 γ 节律耦合受损^[24, 30, 33, 36], 进而影响 AD 动物模型的空间记忆。最近的研究显示, 老年 APP-KI 小鼠海马 CA1 区快 γ 与 θ 节律耦合受损以及 MEC 和 CA1 之间的快 γ 节律相干性减弱, 说明通过快 γ 节律介导的从 MEC 到 CA1 信号传递被破坏, 而通过慢 γ 节律介导的从 CA3 到 CA1 信号传递相对完好^[24]。此外, 情景记忆的形成与巩固离不开前额叶 (prefrontal cortex, PFC) 与海马的协同作用。海马和前额叶依赖脑电节律的同步来参与个体的新信息编码与整合^[76, 77], 但在 AD 转基因小鼠中这种同步受损^[68]。因此, 快、慢 γ 节律的功率和能量受损, 以及不同脑区间 θ 和快慢 γ 节律的耦合异常, 都可能与 AD 的空间记忆障碍有关。

3.3 SWRs 节律

在大鼠清醒静息状态下, 海马脑区可以检测到明显的 SWRs 节律, 这种节律与记忆巩固密切相关^[22, 62, 78]。研究表明, 这种节律可以在静息和睡眠期间以先前被激活的序列状态被重新激活形成具

有高度压缩性的序列, 从而帮助记忆的存储巩固, 并有助于对未来目标位置的精准预测^[23]。当动物学习一项空间记忆任务时, 干扰清醒或睡眠期间的 SWRs 会损伤空间记忆, 但利用光遗传延长 SWRs 会促进记忆的巩固^[79]。先前的研究显示, 成年的 rTg4510 小鼠和 5xFAD 小鼠在 SWRs 期间的 ripples 功率降低和单个 ripple 事件减少, 且这一缺陷在老年 AD 转基因小鼠中愈加严重^[32, 80]。由于 ripples 与 CA1 神经元的同步放电有关, ripples 减少会影响神经元的放电模式, 导致 CA1 神经元放电同步性降低, 从而影响 AD 转基因动物的记忆巩固。因此, 探究 AD 中 SWRs 节律的异常活动可揭示大脑记忆巩固功能变化。

4 物理刺激治疗 AD 的研究进展

近年来, 针对 AD 的治疗手段受到国内外医学界的强烈关注, 已有的药物多聚焦于改善脑代谢, 阻断 A β 聚集和调节 A β 生成等生物效应, 但目前仍没有能够从根本上减缓或逆转 AD 病理进程的药物^[81]。AD 的严重性及其药物治疗的局限性促进了神经调控 (非药物) 治疗研究的发展, 包括声、光和电刺激在内的一系列物理调控技术正在逐步尝试应用于 AD 疾病治疗。在过去的 10 年间, 声、光和电刺激的应用在 AD 动物模型和临床患者中均显示出一定的积极作用。如在电刺激方面, 对 Tg-CRND8 小鼠应用高频的深部电刺激能够改善其认知损伤^[82]; 在光刺激方面, 使用 40 Hz 光刺激诱导 5xFAD 小鼠的慢 γ 节律可以降低海马中 A β 含量, 并引起小胶质细胞形态改变^[83]。利用 40 Hz 特定波长光刺激与遗传学手段结合的光遗传方法, 可以恢复 J20-APP 小鼠受损的 γ 节律, 改善小鼠海马脑区 θ 与 γ 节律相位幅值耦合, 并提升小鼠的记忆行为表现^[30]。在声音刺激方面, 使用 40 Hz 声音刺激可以减少 5xFAD 小鼠海马和前额叶中 A β 积累, 提升小鼠海马依赖的任务表现^[84]。此外, 研究显示, 40 Hz 声光联合刺激可以在小鼠海马和前额叶中诱导小胶质细胞的聚类反应, 并减少 A β 沉积, 改善 AD 小鼠的空间记忆障碍^[84]。综上所述, 应用声、光、电等物理刺激可调节相关神经网络以降低 A β 沉积和 tau 蛋白水平, 减轻神经炎症等 AD 病理变化, 并改善 AD 患者记忆功能。因此, 在揭示 AD 空间记忆障碍下细胞-网络机制关键靶点的基础上, 开发新型神经调控策略可能为 AD 疾病的精准靶向治

疗开辟新的途径。

5 总结与展望

本文总结了多种 AD 转基因啮齿动物模型内嗅皮层和海马中神经元及网络模式损伤的研究, 分析了 AD 转基因动物产生空间记忆障碍的细胞 - 网络机制。内嗅皮层和海马神经元的活动作为空间认知记忆的基础, 其放电模式能够精准表征所处环境中的空间信息, 从而为动物的空间记忆导航提供一个认知地图。而 AD 的典型病理表现为 A β 斑块或 tau 蛋白的逐渐形成与积累, 会相继影响内嗅皮层和海马神经元及神经网络的功能特性。在单个神经元水平上, AD 的病理表现会干扰内嗅皮层和海马中神经元的放电特性, 如神经元空间特异性降低, 从而导致 AD 转基因动物产生不同程度的空间记忆障碍。此外, 内嗅皮层和海马中神经元重映射的损伤, 也会导致动物的空间认知记忆下降。在脑电节律水平上, 神经元集群高度同步所依赖的脑电节律可以协调区域间的通信。在 AD 转基因动物上的研究表明, 清醒任务状态的动物海马中 θ 节律功率随 A β 的增加而降低^[66], 快、慢 γ 节律功率发生改变^[33, 75], θ 与快、慢 γ 节律耦合受损^[24, 30, 33, 36], 以及静息状态下 ripples 功率降低^[32, 80], 均会导致 AD 转基因动物的空间记忆障碍, 影响空间记忆任务表现。这些脑电节律的紊乱以及相位振幅耦合的改变可能成为揭示 AD 空间记忆障碍下细胞 - 网络机制的关键靶点。

随着神经调控技术的改进革新, 如声、光和电刺激等一系列物理调控手段在提升认知能力和改善 AD 病理方面也取得了一定的治疗效果。与药物方法不同, 物理调控技术能够靶向治疗特定的脑区或神经回路, 有效降低潜在的脱靶副作用, 同时还可促进对认知障碍中神经网络或回路机制的深入剖析。已有研究表明, 应用物理调控对 AD 小鼠脑电节律进行调节, 如应用高频电频刺激诱发 θ 节律^[67], 应用声光联合刺激诱发 γ 节律^[84–86], 均可以通过减轻 AD 病理变化来改善认知功能。此类研究为物理调控治愈 AD 疾病带来曙光, 但同时也面临巨大挑战, 而探寻 AD 早期的神经网络精准靶点成为关键。因此, 未来亟需在以下两方面开展深入研究: 第一, AD 早期阶段虽未表现出显著空间认知障碍, 但内嗅皮层与海马中神经元及网络活动已出现异常, 探索 AD 不同标志性病理进程下神经元与神经网络损伤靶点与病理程度尤为重要, 是发展病程相关有效

调控技术的必要条件; 第二, AD 病理伴随较为典型的空间记忆策略损伤, 未来研究应聚焦于此特定功能中跨脑区神经元间协同编码模式, 作为连接微观神经元与介观神经网络的重要桥梁, 将揭示 AD 特异性认知功能增强的核心机制, 为临床 AD 早期干预治疗提供切实可行的科学依据。

参考文献

- 2021 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement* 2021; 17(3): 327–406.
- Ren RJ (任汝静), Yin P, Wang ZH, Qi JL, Tang R, Wang JT, Huang Q, Li JP, Xie XY, Hu YB, Cui SS, Yu XP, Zhu Y, Liu XY, Zhu YK, Lin SH, Wang YR, Huang YY, Hu YS, Wang XF, Wang HL, Chu JS, Wang Y, Li CB, Zhou MG, Wang G. China Alzheimer's Disease Report 2021. *J Diagn Concepts Pract (诊断学理论与实践)* 2021; 20(4): 317–337 (in Chinese).
- Ashrafian H, Zadeh EH, Khan RH. Review on Alzheimer's disease: Inhibition of amyloid beta and tau tangle formation. *Int J Biol Macromol* 2021; 167: 382–394.
- Scheltens P, De Strooper B, Kivipelto M, Holstege H, Chetelat G, Teunissen CE, Cummings J, van der Flier WM. Alzheimer's disease. *Lancet* 2021; 397(10284): 1577–1590.
- Richetin K, Steullet P, Pachoud M, Perbet R, Parietti E, Maheswaran M, Eddarkaoui S, Begard S, Pythoud C, Rey M, Caillierez R, K QD, Halliez S, Bezzi P, Buee L, Leuba G, Colin M, Toni N, Deglon N. Tau accumulation in astrocytes of the dentate gyrus induces neuronal dysfunction and memory deficits in Alzheimer's disease. *Nat Neurosci* 2020; 23(12): 1567–1579.
- Breijyeh Z, Karaman R. Comprehensive review on Alzheimer's disease: Causes and treatment. *Molecules* 2020; 25(24): 5789.
- Zott B, Busche MA, Sperling RA, Konnerth A. What happens with the circuit in Alzheimer's disease in mice and humans? *Annu Rev Neurosci* 2018; 41: 277–297.
- Morrone CD, Bazzigaluppi P, Beckett TL, Hill ME, Koletar MM, Stefanovic B, McLaurin J. Regional differences in Alzheimer's disease pathology confound behavioural rescue after amyloid-beta attenuation. *Brain* 2020; 143(1): 359–373.
- Gerlei KZ, Brown CM, Surmeli G, Nolan MF. Deep entorhinal cortex: from circuit organization to spatial cognition and memory. *Trends Neurosci* 2021; 44(11): 876–887.
- Nyberg N, Duvelle E, Barry C, Spiers HJ. Spatial goal coding in the hippocampal formation. *Neuron* 2022; 110(3): 394–422.
- Atsmon R, Slutsky I. The sound of silence: Hidden responses of neural circuits to Alzheimer-linked mutations. *Neuron*

- 2020; 107(6): 990–991.
- 12 Guo T, Zhang D, Zeng Y, Huang TY, Xu H, Zhao Y. Molecular and cellular mechanisms underlying the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Mol Neurodegener* 2020; 15(1): 40.
- 13 Howett D, Castegnaro A, Krzywicka K, Hagman J, Marchment D, Henson R, Rio M, King JA, Burgess N, Chan D. Differentiation of mild cognitive impairment using an entorhinal cortex-based test of virtual reality navigation. *Brain* 2019; 142(6): 1751–1766.
- 14 Lane CA, Hardy J, Schott JM. Alzheimer's disease *Eur J Neurol* 2018; 25(1): 59–70.
- 15 Coughlan G, Laczó J, Hort J, Minihane AM, Hornberger M. Spatial navigation deficits - overlooked cognitive marker for preclinical Alzheimer disease? *Nat Rev Neurol* 2018; 14(8): 496–506.
- 16 Hafting T, Fyhn M, Molden S, Moser MB, Moser EI. Microstructure of a spatial map in the entorhinal cortex. *Nature* 2005; 436(7052): 801–806.
- 17 O'Keefe J, Dostrovsky J. The hippocampus as a spatial map. Preliminary evidence from unit activity in the freely-moving rat. *Brain Res* 1971; 34(1): 171–175.
- 18 O'Keefe J. Place units in the hippocampus of the freely moving rat. *Exp Neurol* 1976; 51(1): 78–109.
- 19 Moser MB, Rowland DC, Moser EI. Place cells, grid cells, and memory. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2015; 7(2): a021808.
- 20 Moser EI, Moser MB, McNaughton BL. Spatial representation in the hippocampal formation: a history. *Nat Neurosci* 2017; 20(11): 1448–1464.
- 21 Buzsáki G, McKenzie S, Davachi L. Neurophysiology of remembering. *Annu Rev Psychol* 2022; 73: 187–215.
- 22 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.
- 23 Zheng C, Hwaun E, Loza CA, Colgin LL. Hippocampal place cell sequences differ during correct and error trials in a spatial memory task. *Nat Commun* 2021; 12(1): 3373.
- 24 Jun H, Bramian A, Soma S, Saito T, Saido TC, Igarashi KM. Disrupted place cell remapping and impaired grid cells in a knockin model of Alzheimer's disease. *Neuron* 2020; 107(6): 1095–1112.e6.
- 25 Poon CH, Wang Y, Fung ML, Zhang C, Lim LW. Rodent models of amyloid-beta feature of Alzheimer's disease: Development and potential treatment implications. *Aging Dis* 2020; 11(5): 1235–1259.
- 26 Gomez W, Morales R, Maracaja-Coutinho V, Parra V, Nassif M. Down syndrome and Alzheimer's disease: common molecular traits beyond the amyloid precursor protein. *Aging (Albany NY)* 2020; 12(1): 1011–1033.
- 27 Barthet G, Mulle C. Presynaptic failure in Alzheimer's disease. *Prog Neurobiol* 2020; 194: 101801.
- 28 Long X, Tao Y, Chen XC, Deng B, Cai J, Zhang SJ. Getting lost: Place cells and grid cells in rodent models of Alzheimer's disease. *Neurosci Bull* 2021; 37(6): 894–897.
- 29 Cacucci F, Yi M, Wills TJ, Chapman P, O'Keefe J. Place cell firing correlates with memory deficits and amyloid plaque burden in Tg2576 Alzheimer mouse model. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105(22): 7863–7868.
- 30 Etter G, van der Veldt S, Manseau F, Zarrinkoub I, Trillaud-Doppia E, Williams S. Optogenetic gamma stimulation rescues memory impairments in an Alzheimer's disease mouse model. *Nat Commun* 2019; 10(1): 5322.
- 31 Cheng J, Ji D. Rigid firing sequences undermine spatial memory codes in a neurodegenerative mouse model. *Elife* 2013; 2: e00647.
- 32 Ciupek SM, Cheng J, Ali YO, Lu HC, Ji D. Progressive functional impairments of hippocampal neurons in a tauopathy mouse model. *J Neurosci* 2015; 35(21): 8118–8131.
- 33 Booth CA, Witton J, Nowacki J, Tsaneva-Atanasova K, Jones MW, Randall AD, Brown JT. Altered intrinsic pyramidal neuron properties and pathway-specific synaptic dysfunction underlie aberrant hippocampal network function in a mouse model of tauopathy. *J Neurosci* 2016; 36(2): 350–363.
- 34 Cayzac S, Mons N, Ginguay A, Allinquant B, Jeantet Y, Cho YH. Altered hippocampal information coding and network synchrony in APP-PS1 mice. *Neurobiol Aging* 2015; 36(12): 3200–3213.
- 35 Lin X, Chen L, Baglietto-Vargas D, Kamalipour P, Ye Q, LaFerla FM, Nitz DA, Holmes TC, Xu X. Spatial coding defects of hippocampal neural ensemble calcium activities in the triple-transgenic Alzheimer's disease mouse model. *Neurobiol Dis* 2021; 162: 105562.
- 36 Mably AJ, Gereke BJ, Jones DT, Colgin LL. Impairments in spatial representations and rhythmic coordination of place cells in the 3xTg mouse model of Alzheimer's disease. *Hippocampus* 2017; 27(4): 378–392.
- 37 Galloway CR, Ravipati K, Singh S, Lebois EP, Cohen RM, Levey AI, Manns JR. Hippocampal place cell dysfunction and the effects of muscarinic M1 receptor agonism in a rat model of Alzheimer's disease. *Hippocampus* 2018; 28(8): 568–585.
- 38 Broussard JI, Redell JB, Maynard ME, Zhao J, Moore A, Mills RW, Hood KN, Underwood E, Roysam B, Dash PK. Impaired experience-dependent refinement of place cells in a rat model of Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2022; 86(4): 1907–1916.
- 39 Oakley H, Cole SL, Logan S, Maus E, Shao P, Craft J, Guillozet-Bongaarts A, Ohno M, Disterhoft J, Van Eldik L, Berry

- R, Vassar R. Intraneuronal beta-amyloid aggregates, neurodegeneration, and neuron loss in transgenic mice with five familial Alzheimer's disease mutations: potential factors in amyloid plaque formation. *J Neurosci* 2006; 26(40): 10129–10140.
- 40 Pang K, Jiang R, Zhang W, Yang Z, Li LL, Shimozaawa M, Tambaro S, Mayer J, Zhang B, Li M, Wang J, Liu H, Yang A, Chen X, Liu J, Winblad B, Han H, Jiang T, Wang W, Nilsson P, Guo W, Lu B. An App knock-in rat model for Alzheimer's disease exhibiting Abeta and tau pathologies, neuronal death and cognitive impairments. *Cell Res* 2022; 32(2): 157–175.
 - 41 Takamura R, Mizuta K, Sekine Y, Islam T, Saito T, Sato M, Ohkura M, Nakai J, Ohshima T, Saido TC, Hayashi Y. Modality-specific impairment of hippocampal CA1 neurons of Alzheimer's disease model mice. *J Neurosci* 2021; 41(24): 5315–5329.
 - 42 Gotz J, Halliday G, Nisbet RM. Molecular pathogenesis of the tauopathies. *Annu Rev Pathol* 2019; 14: 239–261.
 - 43 Fyhn M, Molden S, Witter MP, Moser EI, Moser MB. Spatial representation in the entorhinal cortex. *Science* 2004; 305(5688): 1258–1264.
 - 44 Pfeiffer BE. Spatial learning drives rapid goal representation in hippocampal ripples without place field accumulation or goal-oriented theta sequences. *J Neurosci* 2022; 42(19): 3975–3988.
 - 45 Muzzio IA. Spatial instability: The paradox of place cell remapping. *Curr Biol* 2018; 28(22): R1306–R1307.
 - 46 Julian JB, Doeller CF. Remapping and realignment in the human hippocampal formation predict context-dependent spatial behavior. *Nat Neurosci* 2021; 24(6): 863–872.
 - 47 Bellmund JLS, Gardenfors P, Moser EI, Doeller CF. Navigating cognition: Spatial codes for human thinking. *Science* 2018; 362(6415): eaat6766.
 - 48 Zhao R, Fowler SW, Chiang AC, Ji D, Jankowsky JL. Impairments in experience-dependent scaling and stability of hippocampal place fields limit spatial learning in a mouse model of Alzheimer's disease *Hippocampus* 2014; 24(8): 963–978.
 - 49 Bierbrauer A, Kunz L, Gomes CA, Luhmann M, Deuker L, Getzmann S, Wascher E, Gajewski PD, Hengstler JG, Fernandez-Alvarez M, Atienza M, Cammisuli DM, Bonatti F, Pruneti C, Percesepe A, Bellaali Y, Hanseeuw B, Strange BA, Cantero JL, Axmacher N. Unmasking selective path integration deficits in Alzheimer's disease risk carriers. *Sci Adv* 2020; 6(35): eaba1394.
 - 50 Kunz L, Schroder TN, Lee H, Montag C, Lachmann B, Sariyska R, Reuter M, Stirnberg R, Stocker T, Messing-Floeter PC, Fell J, Doeller CF, Axmacher N. Reduced grid-cell-like representations in adults at genetic risk for Alzheimer's disease. *Science* 2015; 350(6259): 430–433.
 - 51 Fu H, Rodriguez GA, Herman M, Emrani S, Nahmani E, Barrett G, Figueroa HY, Goldberg E, Hussaini SA, Duff KE. Tau pathology induces excitatory neuron loss, grid cell dysfunction, and spatial memory deficits reminiscent of early Alzheimer's disease. *Neuron* 2017; 93(3): 533–541.e5.
 - 52 Nebel RA, Aggarwal NT, Barnes LL, Gallagher A, Goldstein JM, Kantarci K, Mallampalli MP, Mormino EC, Scott L, Yu WH, Maki PM, Mielke MM. Understanding the impact of sex and gender in Alzheimer's disease: A call to action. *Alzheimers Dement* 2018; 14(9): 1171–1183.
 - 53 Ying J, Keinath AT, Lavoie R, Vigneault E, El Mestikawy S, Brandon MP. Disruption of the grid cell network in a mouse model of early Alzheimer's disease *Nat Commun* 2022; 13(1): 886.
 - 54 Soltesz I, Losonczy A. CA1 pyramidal cell diversity enabling parallel information processing in the hippocampus. *Nat Neurosci* 2018; 21(4): 484–493.
 - 55 Gillespie AK, Astudillo Maya DA, Denovellis EL, Liu DF, Kastner DB, Coulter ME, Roumis DK, Eden UT, Frank LM. Hippocampal replay reflects specific past experiences rather than a plan for subsequent choice. *Neuron* 2021; 109(19): 3149–3163.e6.
 - 56 Priestley JB, Bowler JC, Rolotti SV, Fusi S, Losonczy A. Signatures of rapid plasticity in hippocampal CA1 representations during novel experiences. *Neuron* 2022; 110(12): 1978–1992.e6.
 - 57 Sato M, Mizuta K, Islam T, Kawano M, Sekine Y, Takekawa T, Gomez-Dominguez D, Schmidt A, Wolf F, Kim K, Yamakawa H, Ohkura M, Lee MG, Fukai T, Nakai J, Hayashi Y. Distinct mechanisms of over-representation of landmarks and rewards in the hippocampus. *Cell Rep* 2020; 32(1): 107864.
 - 58 Lisman J, Buzsaki G, Eichenbaum H, Nadel L, Ranganath C, Redish AD. Viewpoints: how the hippocampus contributes to memory, navigation and cognition. *Nat Neurosci* 2017; 20(11): 1434–1447.
 - 59 Fukawa A, Aizawa T, Yamakawa H, Yairi IE. Identifying core regions for path integration on medial entorhinal cortex of hippocampal formation. *Brain Sci* 2020; 10(1): 28.
 - 60 Tang W, Jadhav SP. Multiple-timescale representations of space: Linking memory to navigation. *Annu Rev Neurosci* 2022; 45: 1–21.
 - 61 Igata H, Ikegaya Y, Sasaki T. Prioritized experience replays on a hippocampal predictive map for learning. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2021; 118(1): e2011266118.
 - 62 Colgin LL. Five decades of hippocampal place cells and eeg rhythms in behaving rats. *J Neurosci* 2020; 40(1): 54–60.
 - 63 Zielinski MC, Tang W, Jadhav SP. The role of replay and

- theta sequences in mediating hippocampal-prefrontal interactions for memory and cognition. *Hippocampus* 2020; 30(1): 60–72.
- 64 Koenig J, Linder AN, Leutgeb JK, Leutgeb S. The spatial periodicity of grid cells is not sustained during reduced theta oscillations. *Science* 2011; 332(6029): 592–595.
 - 65 Brandon MP, Bogaard AR, Libby CP, Connerney MA, Gupta K, Hasselmo ME. Reduction of theta rhythm dissociates grid cell spatial periodicity from directional tuning. *Science* 2011; 332(6029): 595–599.
 - 66 Villette V, Poindessous-Jazat F, Simon A, Lena C, Roullot E, Bellessort B, Epelbaum J, Dutar P, Stephan A. Decreased rhythmic GABAergic septal activity and memory-associated theta oscillations after hippocampal amyloid-beta pathology in the rat. *J Neurosci* 2010; 30(33): 10991–11003.
 - 67 Scott L, Feng J, Kiss T, Needle E, Atchison K, Kawabe TT, Milici AJ, Hajós-Korcsok E, Riddell D, Hajós M. Age-dependent disruption in hippocampal theta oscillation in amyloid-beta overproducing transgenic mice. *Neurobiol Aging* 2012; 33(7): 1481.e13–23.
 - 68 Ahnaou A, Moechars D, Raeymaekers L, Biermans R, Manyakov NV, Bottelbergs A, Wintmolders C, Van Kolen K, Van De Castele T, Kemp JA, Drinkenburg WH. Emergence of early alterations in network oscillations and functional connectivity in a tau seeding mouse model of Alzheimer's disease pathology. *Sci Rep* 2017; 7(1): 14189.
 - 69 O'Keefe J, Recce ML. Phase relationship between hippocampal place units and the EEG theta rhythm. *Hippocampus* 1993; 3(3): 317–330.
 - 70 Skaggs WE, McNaughton BL, Wilson MA, Barnes CA. Theta phase precession in hippocampal neuronal populations and the compression of temporal sequences. *Hippocampus* 1996; 6(2): 149–172.
 - 71 Fernandez-Ruiz A, Oliva A, Soula M, Rocha-Almeida F, Nagy GA, Martin-Vazquez G, Buzsáki G. Gamma rhythm communication between entorhinal cortex and dentate gyrus neuronal assemblies. *Science* 2021; 372(6537): eabf3119.
 - 72 Zheng C, Bieri KW, Hwaun E, Colgin LL. Fast gamma rhythms in the hippocampus promote encoding of novel object-place pairings. *eNeuro* 2016; 3(2): ENEURO.0001–0016.2016.
 - 73 Zheng C, Colgin LL. Beta and gamma rhythms go with the flow. *Neuron* 2015; 85(2): 236–237.
 - 74 Nakazono T, Jun H, Blurton-Jones M, Green KN, Igarashi KM. Gamma oscillations in the entorhinal-hippocampal circuit underlying memory and dementia. *Neurosci Res* 2018; 129: 40–46.
 - 75 Ridler T, Witton J, Phillips KG, Randall AD, Brown JT. Impaired speed encoding and grid cell periodicity in a mouse model of tauopathy. *Elife* 2020; 9: e59045.
 - 76 Wang XL (王雪玲), Wang YM, Yang JJ, Zheng CG. Memory-dependent neural rhythms coupling in hippocampal-prefrontal cortex network. *Prog Biochem Biophys* (生物化学与生物物理进展) 2021; 48(8): 907–921 (in Chinese).
 - 77 Ito HT. Prefrontal-hippocampal interactions for spatial navigation. *Neurosci Res* 2018; 129: 2–7.
 - 78 Klinzing JG, Niethard N, Born J. Mechanisms of systems memory consolidation during sleep. *Nat Neurosci* 2019; 22(10): 1598–1610.
 - 79 Fernández-Ruiz A, Oliva A, Fermino de Oliveira E, Rocha-Almeida F, Tingley D, Buzsáki G. Long-duration hippocampal sharp wave ripples improve memory. *Science* 2019; 364(6445): 1082–1086.
 - 80 Prince SM, Paulson AL, Jeong N, Zhang L, Amigues S, Singer AC. Alzheimer's pathology causes impaired inhibitory connections and reactivation of spatial codes during spatial navigation. *Cell Rep* 2021; 35(3): 109008.
 - 81 Cummings J, Lee G, Zhong K, Fonseca J, Taghva K. Alzheimer's disease drug development pipeline: 2021. *Alzheimers Dement (N Y)* 2021; 7(1): e12179.
 - 82 Xia F, Yiu A, Stone SSD, Oh S, Lozano AM, Josselyn SA, Frankland PW. Entorhinal cortical deep brain stimulation rescues memory deficits in both young and old mice genetically engineered to model Alzheimer's disease. *Neuropsychopharmacology* 2017; 42(13): 2493–2503.
 - 83 Iaccarino HF, Singer AC, Martorell AJ, Rudenko A, Gao F, Gillingham TZ, Mathys H, Seo J, Kritskiy O, Abdurrob F, Adaikkan C, Canter RG, Rueda R, Brown EN, Boyden ES, Tsai LH. Gamma frequency entrainment attenuates amyloid load and modifies microglia. *Nature* 2016; 540(7632): 230–235.
 - 84 Martorell AJ, Paulson AL, Suk HJ, Abdurrob F, Drummond GT, Guan W, Young JZ, Kim DN, Kritskiy O, Barker SJ, Mangena V, Prince SM, Brown EN, Chung K, Boyden ES, Singer AC, Tsai LH. Multi-sensory gamma stimulation ameliorates Alzheimer's-associated pathology and improves cognition. *Cell* 2019; 177(2): 256–271.e22.
 - 85 Adaikkan C, Tsai LH. Gamma entrainment: Impact on neurocircuits, glia, and therapeutic opportunities. *Trends Neurosci* 2020; 43(1): 24–41.
 - 86 Adaikkan C, Middleton SJ, Marco A, Pao PC, Mathys H, Kim DN, Gao F, Young JZ, Suk HJ, Boyden ES, McHugh TJ, Tsai LH. Gamma entrainment binds higher-order brain regions and offers neuroprotection. *Neuron* 2019; 102(5): 929–943.e8.