DOI:10.16016/j.2097-0927.202412132

丘脑连接核对NREM睡眠期内侧前额叶皮层纺锤波的影响

张 磊,陆敏敏,张小龙,何 超,肖 琴 陆军军医大学(第三军医大学)基础医学院生理学教研室,重庆

[**摘要**] **目的** 探索丘脑连接核(thalamic nucleus reuniens,RE)在非快速眼动(non-rapid eye movement,NREM)睡眠期间对内侧前额叶皮层(medial prefrontal cortex,mPFC)纺锤波以及神经元活动的影响。**方法** 将13只野生型C57BL/6J雄性小鼠(8~12周龄,体质量22~28 g)随机分为实验组(n=7)和对照组(n=6)。采用光遗传抑制技术结合多通道记录技术,在NREM睡眠期间用特异性黄光抑制RE投射到mPFC的神经元末梢20 s,两次光刺激间隔大于5 min。根据神经元的波宽参数和放电频率,鉴定神经元类型和分布情况,并分析抑制后mPFC中纺锤波活动的变化以及中间神经元和锥体神经元的放电变化。**结果** 形态学数据验证了RE发出的神经纤维密集的投射到mPFC,且主要分布在深层。与光刺激前相比,实验组小鼠在光刺激期间mPFC的纺锤波活动受到明显影响,主要表现在纺锤波的发生频率降低、中心频率降低以及峰-峰值降低(P<0.05),对纺锤波时长、循环个数、对称性及能量值均无影响,同时,在对照组小鼠中的纺锤波指标没有明显变化。小鼠mPFC的中间神经元占比为21.9%,锥体神经元占比为78.1%。光刺激期间实验组中间神经元的放电频率明显下降(P<0.05),锥体神经元的放电频率没有明显变化,而对照组小鼠的中间神经元及锥体神经元的放电活动均不受影响。**结论** 在NREM睡眠期间,RE输入可能通过激活中间神经元,从而参与mPFC的纺锤波网络振荡的发生。

[**关键词**] 丘脑连接核;非快速眼动;内侧前额叶皮层;光遗传抑制;纺锤波

[**中图法分类号**] R322.81;R338.2;R338.6 [**文献标志码**] A A

Effect of thalamic nucleus reuniens on spindle waves in the medial prefrontal cortex during non-rapid eye movement sleep

ZHANG Lei, LU Minmin, ZHANG Xiaolong, HE Chao, XIAO Qin Department of Physiology, College of Basic Medical Sciences, Army Medical University (Third Military Medical University), Chongqing, China

[**Abstract**] **Objective** To determine the effect of thalamic nucleus reuniens (RE) on sleep spindles and neuronal activity in the medial prefrontal cortex (mPFC) during non-rapid eye movement (NREM) sleep. **Methods** Thirteen wild-type C57BL/6 male mice (8~12 weeks old, weighing 22~28 g) were randomly divided into an experimental group (n=7) and a control group (n=6). Optogenetic inhibition combined with multi-channel recording technology was used to specifically inhibit RE projections to mPFC during NREM sleep with yellow light for 20 s, in a 5-min interval between 2 times of light stimuli. The types and distribution of neurons were identified based on the waveform width and firing frequency of neurons. The changes in spindle activity in the mPFC following inhibition, as well as in firing of interneurons and pyramidal neurons were analyzed. **Results** Morphological data confirmed that neural fibers originating from the RE densely

[**基金项目**] 重庆市杰出青年科学基金项目(CSTB2022NSCQ-JQX0019)

[**通信作者**] 肖 琴,E-mail:xiaoqin3171@163.com

2097-0927/Copyright © 2025,陆军军医大学(第三军医大学)。这篇开放获取文章遵循CC BY许可协议(https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

引用格式:张磊,陆敏敏,张小龙,等. 丘脑连接核对NREM睡眠期内侧前额叶皮层纺锤波的影响[J]. 陆军军医大学学报,2025,47(04):298-306. DOI:10.16016/j.2097-0927.202412132.

Citation:ZHANG L,LU M M,ZHANG Xiaolong,*et al*. Effect of thalamic nucleus reuniens on spindle waves in the medial prefrontal cortex during non-rapid eye movement sleep[J]. J Army Med Univ,2025,47(04):298-306. DOI:10.16016/j.2097-0927.202412132.

projected to the mPFC, primarily distributed in the deep layers. In the experimental group, light stimulation significantly affected the spindle activity in the mPFC when compared with the period before light stimulation, mainly manifested as a decrease in spindle rate, central frequency, and peak-to-peak amplitude (P<0.05). However, no impacts on spindle duration, number of cycles, symmetry, and power were observed. Meanwhile, there were no significant changes in the spindle activity of the control group. The proportion of interneurons in the mPFC area was 21.9%, while pyramidal neurons accounted for 78.1%. The firing rates of interneurons in the experimental group decreased significantly during light stimulation (P<0.05), whereas there was no significant change in the firing rates of pyramidal neurons. In addition, the firing activities of both interneurons and pyramidal neurons in the control group remained unaffected. **Conclusion** During NREM sleep, RE inputs may participate in the generation of sleep spindles network oscillations in the mPFC by activating interneurons.

[**Key words**] thalamic nucleus reuniens; non-rapid eye movement; medial prefrontal cortex; optogenetic inhibition; spindles

Supported by the Natural Science Foundation for Distinguished Young Scholars of Chongqing (CSTB2022NSCQ-JQX0019). Corresponding author: XIAO Qin, E-mail: xiaoqin3171@163.com

前额叶皮层-海马-内侧内嗅皮层被认为是支持学习记忆的经典环路,内嗅皮层-海马将记忆信息获取后进行短时储存[1],在学习后的非快速眼动(non-rapid eye movement,NREM)睡眠期间,海马通过内嗅皮层再将记忆信息逐步转移至内侧前额叶皮层(medial prefrontal cortex,mPFC),从而完成记忆巩固,最终实现记忆在前额叶皮层内的长期储存[2]。而睡眠纺锤波也参与记忆巩固的形成,以往的研究认为纺锤波通过促进突触可塑性,以及同海马的尖波涟漪波和皮层的慢波活动耦合协同完成对不稳定记忆信息的转移和巩固[3]。纺锤波产生的起源来自丘脑网状核,但丘脑网状核神经元并不直接投射到皮层[3-4],目前尚未明确丘脑中哪个核团直接参与前额叶皮层纺锤波的产生。

丘脑连接核(thalamic nucleus reuniens,RE)位于腹侧中线,在第三脑室的正上方,纵向延伸到几乎整个丘脑,同记忆相关脑区mPFC、嗅周皮层和海马具有密集的双向突触连接。因此,近年来越来越多的研究关注RE在认知和记忆中的功能作用。前期研究发现RE对mPFC联合海马网络的记忆存储、记忆消退等有重要的调控作用,在非空间记忆行为任务中,Re的β波提前于mPFC-海马网络同步出现的β波,进而调控mPFC-海马的同步性[5]。在消退恐惧记忆的过程中,RE通过调控mPFC-海马神经通路theta振荡的同步性来抑制恐惧记忆[6]。同时,RE对学习记忆功能也有重要的调控作用。一旦损毁Re,短期和长期记忆巩固都会受到损害[7]。记忆巩固和mPFC的活动紧密相关,并且记忆巩固总是在睡眠期完成并伴随纺锤波的发生,而NREM睡眠期间RE神经元仍然呈现出爆发式放电[8-9],由此推测,NREM睡眠期间RE很可能参与了调控mPFC纺锤波的活动。为了回答这个问题,本研究采用光遗传学抑制技术结合多通道记录技术,以探究在NREM睡眠期间投射到mPFC的RE神经元对mPFC纺锤波振荡活动以及神经元活动的影响,为其作用机制研究提供依据。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物 健康成年雄性C57BL/6J小鼠(8~12周龄,体质量22~28 g),购自陆军军医大学动物实验中心。所有动物(每笼4~5只)放置在陆军军医大学动物实验中心饲养,环境温度稳定在24±1℃,并维持12 h光照/12 h黑暗的昼夜交替节律,接受光纤Tetrode电极植入手术后小鼠需要单笼饲养。所有实验均符合陆军军医大学动物护理和使用的伦理要求,并通过了陆军军医大学实验动物福利伦理委员会批准(AMUWEC20240081)。

1.1.2 主要试剂耗材 PBS(中国中杉金桥公司),4%多聚甲醛(美国Sigma公司),蔗糖(中国生工公司),光遗传病毒:AAV2/9-CaMKII α-ArchT3.0-eYFP和AAV2/9-CaMKII α-eYFP(中国枢密科技公司),光纤Tetrode电极(科斗脑机科技有限公司)。

1.2 方法

1.2.1 动物手术 使用2.0%异氟烷诱导麻醉小鼠,待小鼠肌张力消失后将其固定于立体定位仪上(中国瑞沃德公司),将红霉素眼膏涂在动物眼球表面以保护眼睛,以前囟点Bregma为零点,在其前后、左右

两个维度上调节立体定位仪进而将小鼠颅骨调整在水平位置。RE坐标:AP=-0.8 mm,ML=0.0 mm,DV=-4.4 mm,缓慢匀速注射200 nL病毒,实验组病毒AAV2/9-CaMKII α-ArchT3.0-eYFP,对照组病毒AAV2/9-CaMKII α-eYFP,注射完毕后留针10 min,然后缓慢匀速退针,使用棉签在颅骨表面涂上碘伏,然后将两侧皮肤整齐缝合,待小鼠恢复清醒状态后放入笼中饲养。待病毒表达两周后在小鼠mPFC脑区埋置带脑肌电的光纤Tetrode电极,麻醉、固定、调平方式和病毒注射手术方式一致,在颅骨表面均匀分布埋置六颗颅骨钉,光纤电极上的脑电通道连接在左侧前额叶的颅骨钉上,肌电通道连接小鼠颈部肌肉,参考通道连接在小脑上方的颅骨钉上,定位mPFC坐标:AP=1.8 mm,ML=0.5 mm,DV=-1.5 mm,将光纤Tetrode电极缓慢下降到mPFC目标位置后,用牙科水泥将光纤Tetrode电极固定,最后将小鼠放回鼠笼单独饲养等待恢复。

1.2.2 光遗传学实验 将小鼠置于鼠笼中,mPFC处的光纤与589 nm波长激光发射器连接,当小鼠进入稳定的NREM睡眠时给予持续20 s的光照刺激,光纤尖端的出光功率为15 mW,两次光照之间至少间隔5 min。同步连接多通道记录系统结合Cheetah 5.7.4采集软件(Neuralynx)记录3 h的觉醒睡眠和mPFC的场电位以及神经元放电信号,采样频率为30 kHz,脑电滤波波段为0.1~100 Hz,肌电滤波波段为100~1 000 Hz,场电位滤波波段为0.1~1 000 Hz。

1.2.3 纺锤波的检测和分析 根据脑电和肌电信号判断小鼠是否处在NREM睡眠期的状态,黄光刺激20 s,期间小鼠处于稳定NREM睡眠期算作一次成功刺激试验,每只动物均有6~8次的成功刺激。将场电位数据通过NeuroExplorer5.312软件导入matlab软件中,截取光刺激开始前的16 s数据和刺激中的16 s数据,排除黄光刺激开启后的2 s和结束前2 s以去除开关光刺激时的信号干扰。在截取的数据中检测了9~16 Hz频段的纺锤波,并分析了纺锤波的7项指标:发生率、时长、中心频率、峰-峰值、循环个数、对称性、能量值,具体分析方法请参阅文献[10]。

1.2.4 神经元的检测和分析 采用专业软件SpikeSort3D v2.5.2.0将神经元放电数据进行自动初步筛选,手动去除干扰信号,留下信噪比较高的神经元信号[11],同样截取光刺激前和刺激中的16 s数据,然后根据神经元的放电频率和波宽参数使用K-means聚类法进行分类。根据以往文献[12],中间神经元分类标准:放电频率>8 Hz,峰电位谷-峰宽度≤0.4ms;锥体神经元分类标准:放电频率<8 Hz,峰电位谷-峰宽度>0.4 ms。其余不满足上述规则的神经元则不纳入分析。

1.2.5 病毒和电极位点的组织学验证 完成光遗传学抑制实验后,为了减少小鼠痛苦,处死小鼠前,使用异氟烷麻醉小鼠,先用约20 ml 37 ℃的PBS灌注,然后用约50 ml 4%的多聚甲醛慢速灌流。小心地从头骨中取出大脑组织,并在4% PFA中固定5 h,然后转移到30%蔗糖中,并放置于4 ℃冰箱中直至脑组织脱水沉底。包埋剂包埋脑组织并于-20 ℃冷冻后再使用冰冻切片机(CM1900,德国Leica)进行40 μm的冠状面切片。收集RE和mPFC区域的切片在PBS中漂洗3次(每次10 min),然后贴在玻璃显微镜载玻片上并晾干,用含DAPI的封片剂(F6057,Sigma,美国)封片。通过荧光显微镜(BX53F,日本Olympus)或共聚焦激光扫描显微镜(LSM 900,德国Zeiss)来识别荧光蛋白的表达和光纤Tetrode电极的埋置位点并拍照。

1.2.6 统计学分析 数据均以$\bar{x} \pm s$表示,采用软件Matlab2021和Sigma plot1 4.0进行统计分析,采用GraphPad Prism8.0和Adobe illustrator 2020完成作图。正态性检验通过且方差齐采用配对t检验,不满足正态分布则采用Wilcoxon符号秩检验。当$P<0.05$认为差异具有统计学意义。

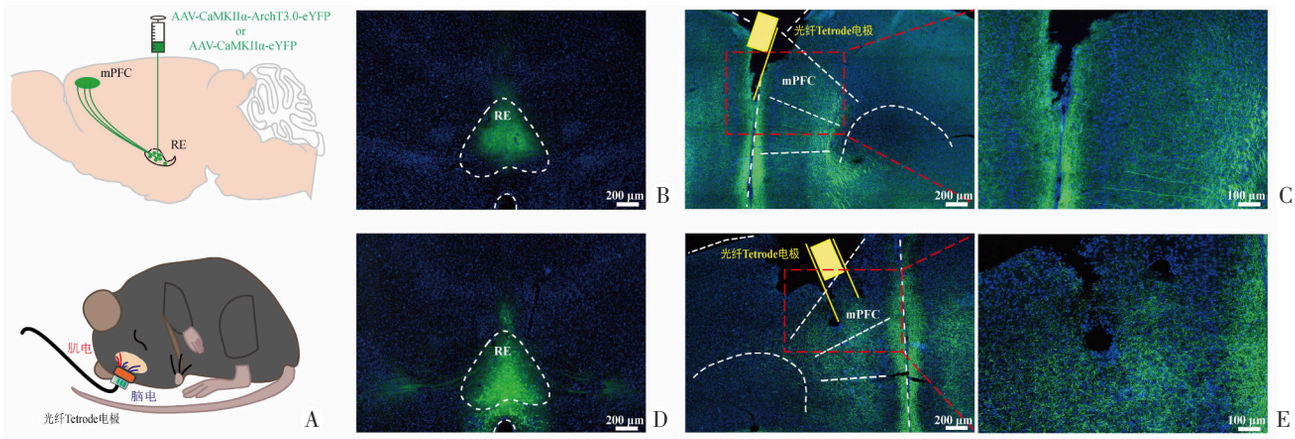
2 结果

2.1 RE神经元高丰度的投射至mPFC深层

为了探究NREM睡眠期间RE对mPFC神经元网络振荡和放电的影响,本研究在小鼠RE脑区注射光遗传抑制病毒AAV2/9-CaMKIIα-ArchT3.0-eYFP或对照病毒AAV2/9-CaMKIIα-eYFP,并在mPFC脑区进行光纤Tetrode电极的埋置(图1A)。利用光纤对RE神经元末梢进行光刺激并结合多通道记录检测刺激前后mPFC神经元网络振荡和放电的变化。完成信号记录后,根据脑图谱收集RE和mPFC同时有绿色荧光表达的脑片,实验组和对照组形态数据表明确实有大量RE神经元投射到mPFC深层(图1B~E)。

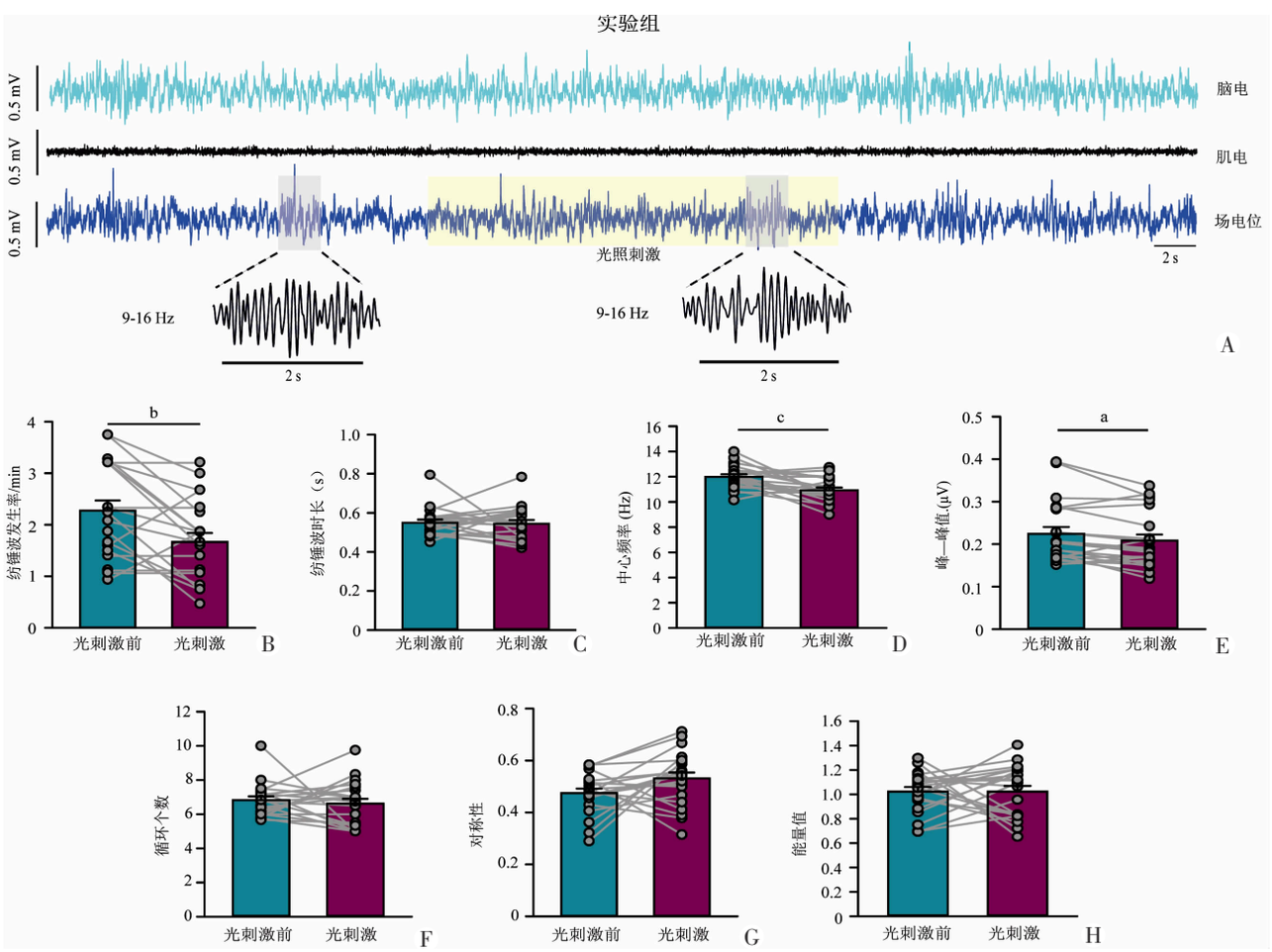
2.2 光遗传学抑制RE-mPFC通路显著影响NREM睡眠期间mPFC的纺锤波

利用多通道记录系统,本研究记录了小鼠在自由觉醒睡眠状态下的脑电、肌电以及mPFC脑区的场电位活动,同时在NREM睡眠期间进行了连续20 s的黄光刺激(图2A、I)。对场电位信号进行了纺锤波特征的分析。分析后发现,光遗传学抑制RE-mPFC通路显著降低实验组小鼠在NREM睡眠期间mPFC的纺锤波



A:RE病毒注射和睡眠期间光纤Tetrode电极记录示意图;B:RE内感染AAV2/9-CaMKII α-ArchT3.0-eYFP光遗传抑制病毒代表示意图;C:注射光遗传抑制病毒组小鼠mPFC接收RE神经元投射代表示意图;D:RE内感染AAV2/9-CaMKII α-eYFP光遗传对照病毒;E:注射光遗传对照病毒组小鼠mPFC接收RE神经元投射毒代表示意图

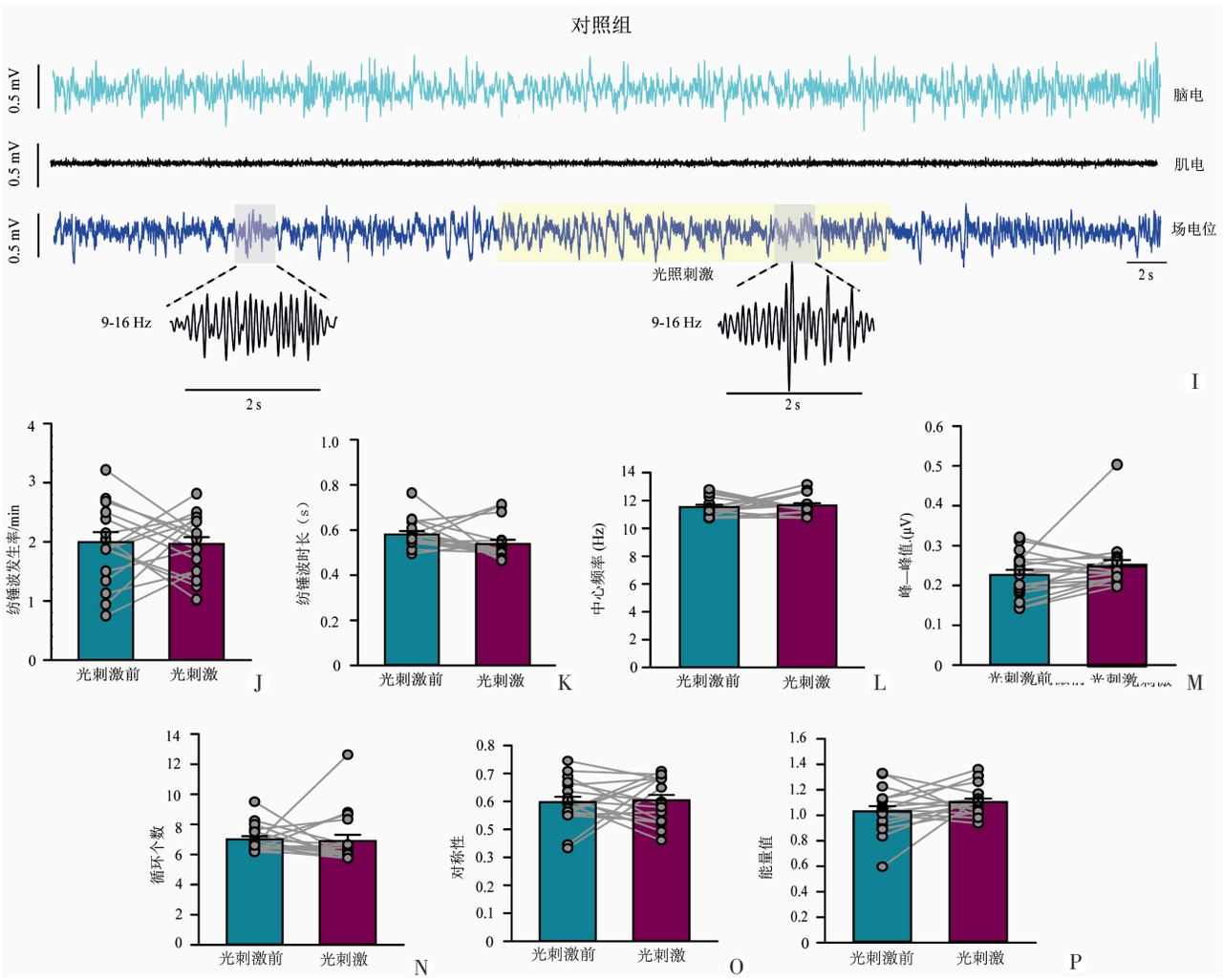
图1　RE神经元末梢大量投射至mPFC脑区



A:光遗传抑制病毒组小鼠NREM睡眠期间光刺激前后脑电信号、肌电信号、mPFC场电位和纺锤波(黄色阴影部分表示20s光照刺激mPFC);B~H:光刺激前后光遗传抑制病毒组小鼠mPFC中纺锤波发生率(B)、纺锤波时长(C)、中心频率(D)、峰-峰值(E)、循环个数(F)、对称性(G)以及能量值(H)各项特征指标的变化

图2　NREM睡眠期间光遗传抑制RE-mPFC通路改变纺锤波的特征

(图2I~P续下页)



I:光遗传对照病毒组小鼠NREM睡眠期间光刺激前后脑电信号、肌电信号、mPFC场电位和纺锤波(黄色阴影部分表示20s光照刺激mPFC);J~P,光刺激前后光遗传对照病毒组小鼠mPFC脑区纺锤波发生率(J)、纺锤波时长(K)、中心频率(L)、峰-峰值(M)、循环个数(N)、对称性(O)以及能量值(P)各项特征指标的变化 a:P<0.05,b:P<0.01,c:P<0.001,与光刺激前比较

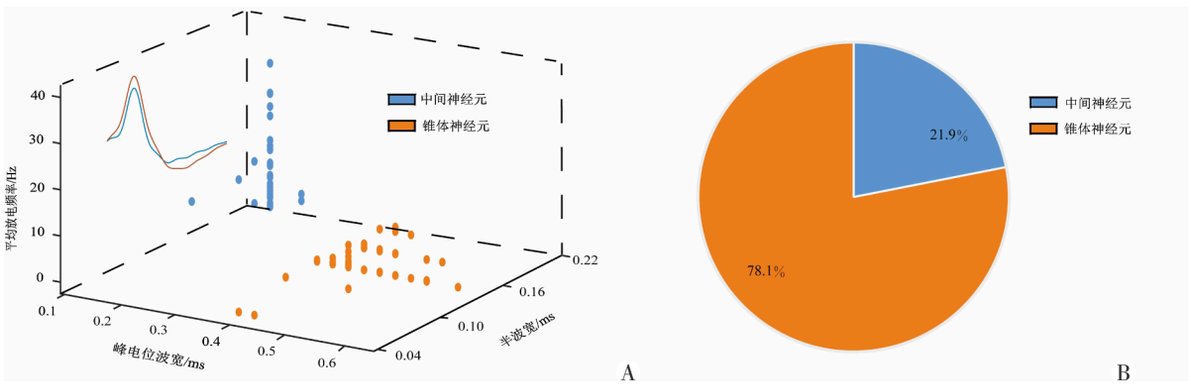
续图2 NREM睡眠期间光遗传抑制RE-mPFC通路改变纺锤波的特征

发生率(P<0.01)、中心频率(P<0.001)以及峰-峰值(P<0.05),而纺锤波时长、循环个数、对称性及能量值等没有明显变化(图2B~H)。光遗传学抑制RE-mPFC通路对对照组小鼠在NREM睡眠期间mPFC纺锤波的各项指标无显著影响(图2J~P),提示在NREM睡眠期间,RE对mPFC的睡眠纺锤波参与记忆巩固可能有重要的调控作用。

2.3 抑制RE-mPFC通路降低NREM睡眠期间mPFC中间神经元放电

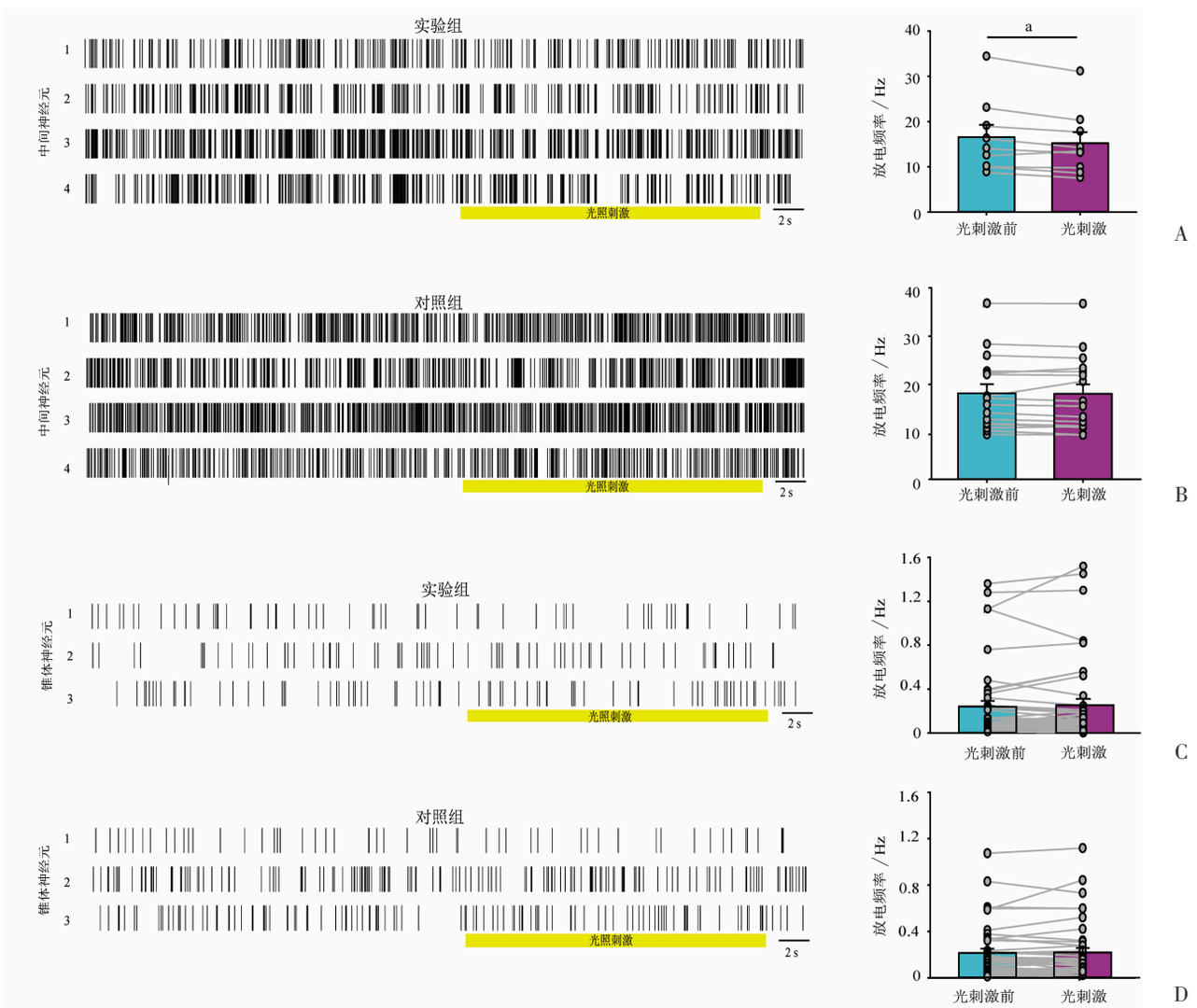
根据中间神经元和锥体神经元的分类标准,将多通道记录到的峰电位信号进行分析,得到了mPFC的神经元类型及分布情况。结果显示在NREM睡眠期间小鼠mPFC脑区的中间神经元占比为21.9%(n=25,其中实验组n=9,对照组n=16),锥体神经元占比为78.1%(n=89,其中实验组n=46,对照组n=43),见图3。

进一步分析了NREM睡眠期间光遗传学抑制RE-mPFC通路对mPFC的中间神经元和锥体神经元放电的影响。统计结果显示,光遗传学抑制RE-mPFC通路,显著降低实验组小鼠mPFC中间神经元放电频率(P<0.05,图4A),而对照组小鼠没有影响(P>0.05,图4B)。此外,光遗传学抑制RE-mPFC通路对小鼠mPFC锥体神经元放电频率也没有影响(P>0.05,图4C、D)。结果表明,RE调控mPFC在NREM睡眠期的纺锤波特征可能是通过中间神经元而不是锥体神经元。



A:小鼠mPFC神经元的电生理特征区分;B:小鼠mPFC锥体神经元和中间神经元的数量占比

图3 小鼠mPFC神经元放电分类



A、B:小鼠mPFC中间神经元放电和光刺激前后小鼠mPFC中间神经元放电频率统计对比图;C、D:小鼠mPFC锥体神经元放电和光刺激前后小鼠mPFC锥体神经元放电频率统计对比图 a:$P<0.05$,与光刺激前比较;

图4 NREM睡眠期间光遗传抑制RE-mPFC通路减弱mPFC中间神经元的活动

3 讨论

近年来,学习记忆的研究热点一直都聚焦在探索学习记忆是如何完成编码、巩固以及检索的功能机制,与此同时学习记忆相关脑区mPFC和海马之间是如何完成记忆信息的协调也备受关注。RE作为中线丘脑中最大的核团,已被证实同学习记忆功能息息相关。大量报道证实RE、mPFC和海马之间的功能联系对学习记忆功能有不可或缺的作用[13-14],尤其是RE部分神经元同时投射到海马和mPFC,对海马和mPFC之间的通讯有重要的调节作用[13]。但到目前为止,RE对mPFC单向投射的功能作用仍然知之甚少。睡眠期间是记忆巩固的关键时期,尤其是NREM睡眠,一旦睡眠缺失,会对记忆功能造成极大的损害[15],而纺锤波是mPFC中参与记忆巩固非常重要的振荡信号,基于此,本研究采用光遗传学抑制技术结合多通道记录技术,抑制投射到mPFC的RE神经元末梢同时记录mPFC脑区的纺锤波信号变化特征。

3.1 RE投射到mPFC多个亚区,并参与睡眠期间的功能协调

顺行形态学数据表明RE有大量神经元纤维投射到mPFC,同以往的研究一致,RE投射到mPFC的各个亚区,包括前扣带回皮层、下边缘皮层和前边缘皮层[13]。多项研究证明投射到mPFC的RE神经纤维通过调控各种振荡活动来调控mPFC的功能活动或者是信息交流的同步化,尤其是调节mPFC同海马之间的协同作用。在NREM睡眠期间,海马同mPFC之间存在长距离同步发放的γ振荡,抑制RE的活性,将会破坏这种γ耦合的时间和空间特性[16],同时,在麻醉大鼠的慢波睡眠中,RE在协调和稳定海马在尖波涟漪波期间和mPFC在慢振荡上升状态时的神经元集群活动中发挥重要作用[14]。因此,形态学证据为RE参与mPFC的功能活动提供了研究基础。

3.2 NREM睡眠期间RE参与调节mPFC的纺锤波活动

本研究中,在NREM睡眠期间抑制RE-mPFC通路,纺锤波的活动受到了明显的抑制。睡眠期间产生的纺锤波同记忆巩固密切相关,并且纺锤波对记忆巩固的作用并非独立,而是同其他波段的振荡活动协同促进记忆巩固,比如同海马尖波涟漪波的耦合有助于情景恐惧记忆的增强[17],慢振荡(0.5~1 Hz)中嵌套纺锤波的模式被认为可以增强神经元的突触可塑性进而增强记忆巩固[18-19]。由此推测,RE可能对mPFC中纺锤波同其他波段振荡之间的耦合有关键的支持作用,一旦RE受损,将会打破这种网络振荡耦合的同步性。然而有研究表明光遗传抑制RE,虽然可以影响海马尖波涟漪波与前额叶皮层纺锤波的耦合,但是在获得恐惧记忆后,NREM睡眠期间光遗传抑制RE的活动对记忆巩固没有显著影响[20],也有研究表明RE在NREM睡眠期激活,从而参与空间记忆的巩固[11]。矛盾的主要原因包括以下两方面:一是前一项研究操控可能并不特异,并不是在NREM睡眠期特定阶段进行操控;此外,可能相关的行为范式不一致,导致了结果的不同。本研究结果发现RE参与mPFC纺锤波的产生,而纺锤波与记忆巩固高度相关,提示RE可能参与mPFC相关记忆巩固,后续还需要进一步开展大量的行为实验进行验证。

3.3 NREM睡眠期间RE通过激活mPFC中间神经元参与调节纺锤波的活动

新皮层中主要以兴奋性锥体神经元(70%~80%)为主,其余的是中间神经元(20%~30%)组成[21],同本研究的神经元分类结果相一致。抑制RE-mPFC通路的神经元末梢后,锥体神经元的活动不受影响,中间神经元的活动受到明显影响。有研究表明在NREM睡眠期间,出现纺锤波的时相中,中间神经元比锥体神经元有更强的激活,尤其是在浅层mPFC中[22],而锥体神经元参与纺锤波的启动和终止[23],表明中间神经元和锥体神经元在纺锤波的不同时相发挥调节作用。另一项研究表明抑制了mPFC的PV中间神经元后,会导致小鼠学习后的海马尖波涟漪波和mPFC纺锤波之间的耦合强度减弱,进而影响记忆巩固[17]。此外,mPFC包括多个功能亚区,不同亚区在记忆不同阶段发挥着不同的效应,前扣带皮层更多地涉及记忆的情感成分和恐惧记忆的巩固[24-25],前边缘皮层在记忆的获取和检索中起重要作用[26-27],而边缘下皮层则可能在记忆的检索和再巩固中发挥作用[24-26]。因此,RE具体支配mPFC中哪个亚区中的中间神经元,从而调控纺锤波的活动参与记忆巩固还有待进一步研究。另外,RE对mPFC的调控可能不局限于NREM睡眠期,在觉醒期和快速眼动睡眠期间的调控作用也值得在以后的研究中进一步探索。

综上所述,本研究结果表明NREM睡眠期间RE可以调节mPFC的纺锤波和中间神经元的活动。这些结果为进一步认识NREM睡眠期间大脑的记忆巩固机制提供了补充,为下一步探索RE对mPFC的双向调控功能机制研究奠定了基础,也有望为将来临床治疗记忆障碍的患者提供新的治疗靶点的启示。

利益冲突 本文所有作者声明不存在利益冲突

参考文献:

[1] BASU J, ZAREMBA J D, CHEUNG S K, *et al*. Gating of hippocampal activity, plasticity, and memory by entorhinal cortex long-range inhibition[J]. Science, 2016, 351(6269): aaa5694. DOI:10.1126/science.aaa5694.

[2] PRESTON A R, EICHENBAUM H. Interplay of hippocampus and prefrontal cortex in memory[J]. Curr Biol, 2013, 23 (17): R764-R773. DOI: 10.1016/j.cub.2013.05.041.

[3] FERNANDEZ L M J, LÜTHI A. Sleep spindles: mechanisms and functions[J]. Physiol Rev, 2020, 100(2): 805-868. DOI:10.1152/physrev.00042.2018.

[4] STERIADE M, DESCHÊNES M, DOMICH L, *et al*. Abolition of spindle oscillations in thalamic neurons disconnected from nucleus reticularis thalami [J]. J Neurophysiol, 1985, 54(6): 1473-1497. DOI: 10.1152/jn.1985.54.6.1473.

[5] TERRANOVA J I, YOKOSE J, OSANAI H, *et al*. Systems consolidation induces multiple memory engrams for a flexible recall strategy in observational fear memory in male mice[J]. Nat Commun, 2023, 14(1): 3976. DOI: 10.1038/s41467-023-39718-5.

[6] TOTTY M S, TUNA T, RAMANATHAN K R, *et al*. Thalamic nucleus reuniens coordinates prefrontal-hippocampal synchrony to suppress extinguished fear[J]. Nat Commun, 2023, 14(1): 6565. DOI: 10.1038/s41467-023-42315-1.

[7] FERRARIS M, CASSEL J C, PEREIRA DE VASCONCELOS A, *et al*. The nucleus reuniens, a thalamic relay for cortico-hippocampal interaction in recent and remote memory consolidation[J]. Neurosci Biobehav Rev, 2021, 125: 339-354. DOI:10.1016/j.neubiorev.2021.02.025.

[8] LOUREIRO M, CHOLVIN T, LOPEZ J, *et al*. The ventral midline thalamus (reuniens and rhomboid nuclei) contributes to the persistence of spatial memory in rats[J]. J Neurosci, 2012, 32 (29): 9947-9959. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0410-12.2012.

[9] VIENA T D, VERTES R P, LINLEY S B. Discharge characteristics of neurons of nucleus reuniens across sleep-wake states in the behaving rat[J]. Behav Brain Res, 2021, 410: 113325. DOI:10.1016/j.bbr.2021.113325.

[10] BANDARABADI M, HERRERA C G, GENT T C, *et al*. A role for spindles in the onset of rapid eye movement sleep [J]. Nat Commun, 2020, 11(1): 5247. DOI: 10.1038/s41467-020-19076-2.

[11] XIAO Q, LU M M, ZHANG X L, *et al*. Isolated *Theta* waves originating from the midline thalamus trigger memory reactivation during NREM sleep in mice[J]. Nat Commun, 2024, 15(1): 9231. DOI:10.1038/s41467-024-53522-9.

[12] 胡昱博, 章利彬, 陈浩, 等. 联合型运动学习过程中小鼠内侧前额叶皮层神经元放电活动研究[J]. 第三军医大学学报, 2021, 43(24): 2618-2624. DOI: 10.16016/j.1000-5404.202105119.
HU Y B, ZHANG L B, CHEN H, *et al*. Neuronal discharge activity in mouse medial prefrontal cortex during associative motor learning[J]. J Third Mil Med Univ, 2021, 43(24): 2618-2624. DOI: 10.16016/j.1000-5404.202105119.

[13] DOLLEMAN-VAN DER WEEL M J, GRIFFIN A L, ITO H T, *et al*. The nucleus reuniens of the thalamus sits at the nexus of a hippocampus and medial prefrontal cortex circuit enabling memory and behavior[J]. Learn Mem, 2019, 26(7): 191-205. DOI:10.1101/lm.048389.118.

[14] ANGULO-GARCIA D, FERRARIS M, GHESTEM A, *et al*. Cell assemblies in the cortico-hippocampal-reuniens network during slow oscillations[J]. J Neurosci, 2020, 40 (43): 8343-8354. DOI: 10.1523/JNEUROSCI. 0571-20.2020.

[15] ASHTON J E, HARRINGTON M O, LANGTHORNE D, *et al*. Sleep deprivation induces fragmented memory loss[J]. Learn Mem, 2020, 27 (4): 130-135. DOI: 10.1101/lm.050757.119.

[16] FERRARIS M, GHESTEM A, VICENTE A F, *et al*. The nucleus reuniens controls long-range hippocampo-prefrontal gamma synchronization during slow oscillations [J]. J Neurosci, 2018, 38 (12): 3026-3038. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3058-17.2018.

[17] XIA F, RICHARDS B A, TRAN M M, *et al*. Parvalbumin-positive interneurons mediate neocortical-hippocampal interactions that are necessary for memory consolidation[J]. eLife, 2017, 6: e27868. DOI:10.7554/eLife.27868.

[18] MÖLLE M, BERGMANN T O, MARSHALL L, *et al*. Fast and slow spindles during the sleep slow oscillation: disparate coalescence and engagement in memory processing [J]. Sleep, 2011, 34 (10): 1411-1421. DOI: 10.5665/SLEEP.1290.

[19] NIETHARD N, NGO H V, EHRLICH I, *et al*. Cortical circuit activity underlying sleep slow oscillations and spindles[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2018, 115(39): E9220-E9229. DOI:10.1073/pnas.1805517115.

[20] BOZIC I, RUSTERHOLZ T, MIKUTTA C, *et al*. Coupling between the prelimbic cortex, nucleus reuniens, and hippocampus during NREM sleep remains stable under cognitive and homeostatic demands[J]. Eur J Neurosci, 2023, 57(1): 106-128. DOI:10.1111/ejn.15853.

[21] MARKRAM H, TOLEDO-RODRIGUEZ M, WANG Y, *et al*. Interneurons of the neocortical inhibitory system[J]. Nat Rev Neurosci, 2004, 5(10): 793-807. DOI: 10.1038/nrn1519.

[22] PEYRACHE A, BATTAGLIA F P, DESTEXHE A. Inhibition recruitment in prefrontal cortex during sleep spindles and gating of hippocampal inputs[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2011, 108(41): 17207-17212. DOI: 10.1073/pnas.1103612108.

[23] GARDNER R J, HUGHES S W, JONES M W. Differential spike timing and phase dynamics of reticular thalamic and prefrontal cortical neuronal populations during sleep spindles[J]. J Neurosci, 2013, 33(47): 18469-18480. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2197-13.2013.

[24] BAYER H, STERN C A J, TROYNER F, *et al*. Medial prefrontal cortex mechanisms of cannabidiol-induced aversive memory reconsolidation impairments[J]. Neuropharmacology, 2022, 205: 108913. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2021.108913.

[25] ZHANG Y, FUKUSHIMA H, KIDA S. Induction and requirement of gene expression in the anterior cingulate cortex and medial prefrontal cortex for the consolidation of inhibitory avoidance memory[J]. Mol Brain, 2011, 4: 4. DOI:10.1186/1756-6606-4-4.

[26] TORRES-GARCÍA M E, MEDINA A C, QUIRARTE G L, *et al*. Differential effects of inactivation of discrete regions of medial prefrontal cortex on memory consolidation of moderate and intense inhibitory avoidance training[J]. Front Pharmacol, 2017, 8: 842. DOI:10.3389/fphar.2017.00842.

[27] HATTORI S, YOON T, DISTERHOFT J F, *et al*. Functional reorganization of a prefrontal cortical network mediating consolidation of trace eyeblink conditioning[J]. J Neurosci, 2014, 34(4): 1432-1445. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.4428-13.2014.

(**收稿**:2024-12-26;**修回**:2025-01-08)

(编辑 严 涵)