

## 第五十三章 计算神经科学导论

汪小京

第一节 单个突触和神经元的适应性计算 ...	1005
一、短时程突触可塑性 .....	1005
二、神经元的适应性 .....	1007
三、去关联 .....	1007
第二节 耦合神经元与脑的节律 .....	1008
一、细胞节律发生器 .....	1009
二、同步化的机制 .....	1011
第三节 交互连接性神经网络 .....	1013
一、工作记忆和持续放电活动 .....	1013
二、知觉决策 .....	1014
三、时间整合 .....	1016

计算神经科学 (computational neuroscience), 又称作理论神经科学, 用理论、模型和分析的方法研究脑的工作原理 (Sejnowski 等, 1998, Koch 和 Segev, 1998)。它是一门多学科高度交叉的科学, 强调采用定量化的研究方法。近年来, 物理学家、应用数学家、工程师纷纷进入这一研究领域, 和神经科学家一起, 促进了这门学科的发展和壮大。神经生理学是生物学中最注重量化研究的分支学科之一, 有精确测量和对实验结果进行数学分析的悠久传统。现在, 随着实验数据的累积, 我们对脑神经系统不同层次上的“组成模块” (building blocks) (指基因、离子通道、神经元和突触) 有了越来越深入的了解。在此基础上, 我们就可以着手把各部分细节知识整合起来, 从而由基本的突触回路和神经生理学的角度来阐明脑的功能。在这方面, 理论与计算模型提供了十分有用的工具来综合知识、检验假设并发现脑科学的基本原理。

理论与计算模型有三种类型: 第一, 描述性模型 (descriptive models), 用于定量地刻画实验数据。信号处理算法、动作电位序列的随机过程模型、感觉神经元的线性滤波器模型、群体编码和解码算法就属于这一类 (Rieke 等, 1999)。第二, 计算理论 (computational theories) 试图在功能水平上解释脑的工作过程。比如 Horace Barlow 提出去关联 (de - correla-

tion), 即通过减少输入刺激中的冗余度 (redundancy) 使得对感觉信息的编码更有效, 作为理解初级感觉系统适应性的一个基本原则。更普遍的 Bayesian 统计推断 (statistical inference) 理论提出脑对外界刺激的编码和处理在很大程度上取决于我们对外界环境的了解, 因此可在对环境的先验概率 (prior probability) 的认识之上而达到编码和处理的优化 (Rao 等, 2002)。再比如, 强化学习 (reinforcement learning) 理论, 最初是在计算机科学中发展起来的, 现在被用来研究与奖赏有关的抉择行为。第三, 脑的生物物理仿真模型 (biophysically - realistic models), 通过构建等效电路来描述神经细胞膜, 突触和网络的功能。著名的例子包括 20 世纪 50 年代 Hodgkin 和 Huxley 的关于动作电位的离子电流模型, 和 Rall 提出的神经树突树系的电缆模型 (Koch, 1999)。近年来, 随着细胞神经生物学的发展, 这种牢固地建立在已知大脑“硬件”基础上的模型已不局限于单个神经元, 而发展到大规模神经网络。这种网络的行为需要由统计物理和动力学系统理论来表述。这种分类当然不是绝对的。事实上, 计算理论与仿真生物学模型正逐步成为一个统一的框架。

物理学家 Kadanoff 喜欢把世界比作洋葱。他的意思是说, 我们了解世界的进程, 就像层层剥洋葱皮, 从在某个层次上观察的现象, 到在下一

层次上发现其机制。神经科学有众多的研究层次，包括从分子、神经元、神经回路、脑系统，到心理学。本章主要讨论局部神经回路 (neuronal micro-circuitry)。这一层次的研究非常适合填补在网络水平上的功能研究与分子水平上的生物物理机制研究之间的空白，也促进了模型与严谨的实验研究之间的相互作用。本章讨论的例子主要反映了这一方面的观点。对于想要更加全面地了解计算神经科学的读者，建议阅读 Dayan 和 Abbott (2001) 的教科书，及近年来的论文集 (Feng, 2004; Chow 等, 2005)。

从结构上讲，神经回路是网络图，由一群被线连接的结点组成。在神经回路中，结点是神经细胞，线是突触连接。因为神经元和突触可被描述为电子器件，网络就等效于复杂的电路，可以在数学上用耦合非线性微分方程组 (动力系统) 来描述。要了解神经回路是如何工作的，我们需

要知道两类信息：一是神经元与突触的内在特性，另一方面是回路结构和网络连接的统计特征。下面，我们先谈单个结点和单独的连线，举例说明即使单个神经元或单个突触也可能有能力完成复杂计算。然后以同步振荡 (synchronous oscillations) 的研究作例子，讨论如何研究耦合神经网络。最后介绍强交互连接 (recurrent) 网络模型。对单个神经元和突触进行讨论时，举的例子集中在感觉适应性 (sensory adaptation)，概念上相当于计算外界输入信号的时间导数。而对交互连接性网络的讨论则涉及工作记忆 (working memory) 和抉择 (decision making) 等认知功能，概念上可表述为对输入信号的时间整合。在现实中，一般不可能把某一脑功能完全归结为单个突触或神经元的动态活动，或纯粹的网络现象。网络行为是细胞过程与突触动态活动相互作用的结果。

## 第一节 单个突触和神经元的适应性计算

为了有效地对外界进入大脑的刺激编码，感觉神经元需要适应机体生活的自然环境。一种简单而重要的适应形式就是减少信息冗余度，即减少输入信号在时间和空间的关联。当输入保持相对恒定，我们的感官的敏感度会随时间减弱。这个现象是由感觉神经元的“疲劳”所导致的，即它们的放电频率在减小。处于脑信息处理不同阶段的神经元可能表现出对输入信号不同特征的适应性。比如在哺乳动物视觉系统中，视网膜具有对光强度的适应的能力，而对对比度 (物体相对于背景的光强度) 和刺激图像的适应主要发生在初级视皮层。

### 一、短时程突触可塑性

神经元活动的适应性有两种可能来源：传入突触的短时程可塑性 (short-term synaptic plasticity)，或细胞膜的内秉性质。短时程突触可塑性指两个神经元间突触传递效能不是固定的，而与突触前神经元的放电历史有关，可随时间减弱 (图 53-1A 左) 或增强 (图 53-1A 右)。假设从一个神经元到另一个神经元的突触有  $N$  个神经递

质囊泡 ( $N \leq N_0$ )。当动作电位到达突触前终末，每个递质囊泡以概率  $P_{rel}$  被释放，平均  $P_{rel}N$  个囊泡被释放，因此，一个动作电位后立即可用的囊泡数由  $N$  减为  $(N - P_{rel}N) = f_D N$  ( $f_D = 1 - P_{rel}$ )。在相邻两个动作电位期之间，新的递质囊泡有机会“锚定” (dock)，但需要一定的时间， $N$  以指数函数的形式 (时间常数  $\tau_D$ ) 恢复趋向到  $N_0$ 。所以，当突触前神经元发出一个脉冲序列，平均突触后电位正比于  $P_{rel}N$ ，最初是  $P_{rel}N_0$ ，但后来可能因  $N$  减少而变小，引起突触后电位短时程 (通常为数百毫秒) 抑制 (图 53-1A 左)。另外， $P_{rel}$  与递质释放装置的状态有关，会在一串动作电位作用下随着时间而增加，导致平均突触后电位呈现短时程增强 (图 53-1A 右)。有趣的是，实验和理论研究都发现，具有短时程抑制的突触对动态的输入的信号敏感，而对处于稳定状态的输入不敏感。这可以用一个简单的唯象模型来说明 (Dayan 和 Abbott, 2001)。假设  $D = N/N_0$ ，则平均突触后电位正比于  $P_{rel}N = P_{rel}N_0 D$ ，每次释放后  $D$  减小为  $f_D D$  ( $f_D \leq 1$ )。对可以用 Poisson 过程描述的脉冲序列 (放电频率为  $r$ )， $D$  变化的动力学方程近似地写成

$$\frac{dD}{dt} = - (1 - f_D) rD + \frac{1 - D}{\tau_D}$$

这个方程的稳定态由  $dD/dt=0$  给出，即

$$D_{ss} = \frac{1}{1 + (1 - f_D) r\tau_D}$$

因此，当  $r$  大于  $1 / [(1 - f_D) \tau_D]$ ， $D \approx 1 / [(1 - f_D) r\tau_D]$ ， $D$  反比于  $r$ 。比如， $f_D = 0.4$ ， $\tau_D = 500 \text{ ms}$ ，则  $1 / [(1 - f_D) \tau_D] = 1 / 0.3 \approx 3 \text{ Hz}$ 。突触的传递率是  $rD$ ，即单位时间的递质释放量。当  $r$  大于  $1 / [(1 - f_D) \tau_D]$  时，突触传递率的稳态变得与  $r$  无关。在新皮层神经元间突触进行的实验证实了模型预言 (Abbott 等, 1997; Tsodyks 和 Markram 1997)。功能上，这意味着突触后细胞的活动不敏感于稳态的突触前神经活动。另外，对输入的突然变化，因为抑制的时间过程相对缓慢，突触仍可瞬态反应。图 53-1B 显示了突触传递率 ( $rD$ ) 如何响应突触前神经元

发放频率的阶梯样变化。正如模型所预言的，不管突触前的放电频率如何 (分别是 25、100、10 和 40 Hz)， $rD$  的稳态很相似。另一方面，当突触前的放电频率有一跃变 ( $\Delta r$ ) 时， $r$  瞬态增加或减小到  $(r + \Delta r)$ ，而  $D$  仍是  $\sim 1/r$  ( $r$  为跃变前的放电频率)。因此，突触传递率  $rD$  变化约为  $\Delta r/r$ ，反映的是输入的相对变化，而不是变化的绝对值。这一特征在图 53-1B 中表示得很明显：从 25Hz 变到 100Hz 或从 10Hz 变到 40Hz，输入放电频率相对跃变为  $\Delta r/r = 3$ ，突触传递率  $rD$  的瞬时变化都是相似的。此外，趋向稳态的衰减过程的时间常数为  $\tau_D / [1 + (1 - f_D) r\tau_D]$ ； $r$  越大，它的值就越小。因此，从 10Hz 变到 40Hz 引起的变化比从 25Hz 到 100Hz 所引起的变化在时间上要长一些。所以，短时程抑制提供了一个产生适应的突触机制，即突触后神经元对输入变化起反应，而对恒定输入不敏感。

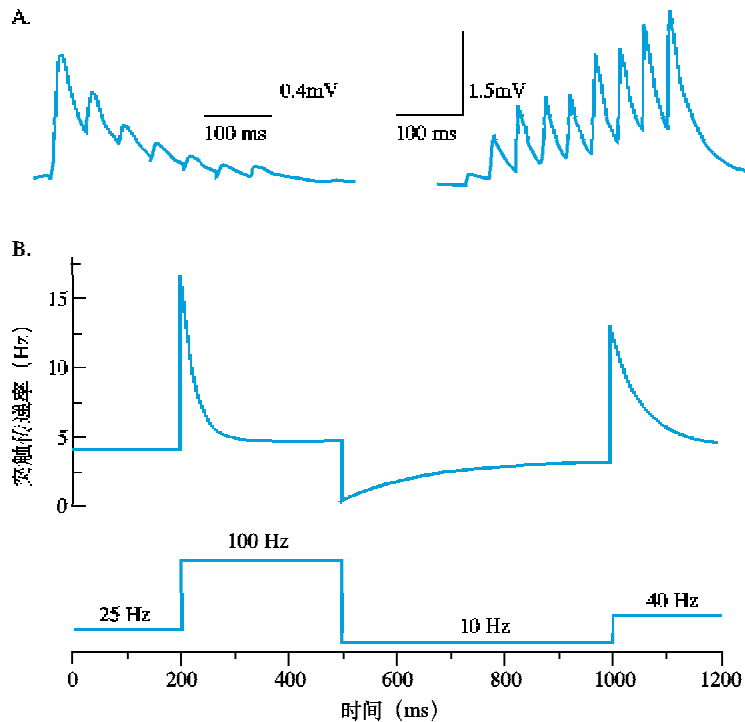


图 53-1 A. 皮层兴奋性突触的短时程可塑性。左图：大鼠躯体感觉皮层脑片第 V 层两个锥体细胞间兴奋性突触的短时程抑制现象。这个实验中，突触前细胞被注入电流而诱发放电；图中显示的是用微电极记录到的突触后电位反应 (引自 Markram H 和 Tsodyks M, Nature 382: 807-810 (1996))。右图：大鼠躯体感觉皮层第 II-III 层中锥体细胞对抑制性中间神经元的兴奋性突触的易化现象 (引自 Markram II 等, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 95: 5323-5328 (1998))。B. 具有短时程抑制的模拟突触的平均传递速率。突触前放电频率以一连串阶梯方式变化。模型的参数为  $f_D = 0.4$ ， $\tau_D = 500 \text{ ms}$ 。[改自 Dayan 和 Abbott (2001)]。

## 二、神经元的适应性

另外一种产生适应性的机制涉及单个神经元的膜特性的动态变化。视觉神经系统对对比度的适应就是一个例子。当一个物体出现在我们眼前时，只有当它的对比度高于某一阈值时，我们的视觉系统才能从背景中检测到。这一阈值能动态地适应自然环境。比如，长时间接受一高对比度刺激后，这阈值增大，视觉系统就对在低对比度的同样刺激物变得较不敏感。电生理物理学研究使我们开始对这一现象的细胞机理有所了解。人们发现，初级视皮层的神经元在高对比度视觉刺激下会产生延长了的膜电位超极化，而这在细胞层次上导致兴奋性降低，与在行为层次上适应后的视觉敏感性持续降低同时发生。长时间（数秒）超极化很大程度上是由视皮层神经元中  $\text{Na}^+$  激活的  $\text{K}^+$  电流 ( $I_{\text{KNa}}$ ) 所介导的。在高对比度刺激下，持续的动作电位发放，使得  $\text{Na}^+$  通过开放的  $\text{Na}^+$  通道渐渐流进细胞。胞内  $\text{Na}^+$  的累积最终激活  $\text{K}^+$  通道，导致细胞膜的超极化和细胞反应性的降低。高对比度刺激结束后， $\text{Na}^+$  可能通过  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  离子泵，缓慢地从胞内排出。这一神经元反应性恢复的过程的时间常数约为 10 秒。

上述的机制最近得到电生理实验证据和计算机仿真模拟结果的支持。构建的单个神经元模型包括快速钠电流 ( $I_{\text{Na}}$ )、延迟整流钾电流 ( $I_{\text{K}}$ ) (这两种电流产生动作电位)、 $I_{\text{KNa}}$ 、胞内  $\text{Na}^+$  动力学 (通过  $I_{\text{Na}}$  流进，通过钠/钾泵流出) (Wang 等, 2003)。图 53-2A 给出了这一模型的计算机模拟结果。在这个例子中，输入是一频率为 2 Hz 的正弦信号，模拟周期性视觉刺激如移动光栅。输入信号幅度代表刺激的对比度。一开始的刺激幅度较低，神经元以一定的放电频率响应。在高幅度刺激下，模型神经元放电频率瞬态增加，然后衰减到低稳定态，这一过程与胞内  $\text{Na}^+$  的累积和  $I_{\text{KNa}}$  的激活过程是平行的。刺激从高幅度回到最初的低幅度后，膜电位超极化，因此神经元数秒内不能放电。不过，随着胞内的  $\text{Na}^+$  浓度缓慢

衰减回到基态，神经元渐渐重新回到初始的膜电位水平。此例子说明，可以重现了在初级视皮层神经元所观察到的基本现象。

## 三、去关联

长期以来，人们假设神经元的适应性可以是去关联的机制，用来减少输入信号在时间上的冗余。如果  $I_{\text{KNa}}$  有助于适应，它是否也能参与输入去关联？具体来讲，人们发现，自然环境中，狭窄视野内的视场强度信号确实显示在所有时间尺度上的关联。这可用标度无关 (scale-free) 的功率谱来量化，即随着频率  $f$  的降低，视场强度以  $1/f$  方式增加 (见图 53-2B 中的黑色曲线)。这反映了在不断增加时间尺度上的关联。相反地，完全无关联信号的功率谱是平谱，即功率在所有频率上是相同的 (这是白噪声名称的由来)。一个具有适应性的神经元将对有  $1/f$  特性的输入如何响应？这个问题可通过计算机模拟来研究。当我们用具有  $1/f$  分布的随机信号作为驱动神经元的电流时，上述的神经元模型放电的长时程关联被抑制，因此输出信号的功率谱在低于 1 Hz 的频率处基本上是平谱 (见图 53-2B 左侧蓝色曲线)。去关联是由于  $I_{\text{KNa}}$  介导的负反馈：更高的放电频率导致更大的  $I_{\text{KNa}}$ ，引起细胞膜电位超极化，作为一个反向信号抵消外界输入。去关联发生在 1s 或更长的时间尺度上，因此白化 1 Hz 以下的功率。所以，这种单个神经元水平的机制能促进去关联功能。这一预测在雪貂皮层离体脑片实验中直接得到证实。当初级视皮层神经元接受满足  $1/f$  分布的随机信号后，其输出显示与上述模型相同的去关联 (见图 53-2B 右侧曲线)。这一实验表明去关联确实能在皮层神经元中发生，单个神经元的动态活动可以完成对个体行为可能具有重要性的计算；但这一机制是否能解释心理学层次上的适应性仍有待直接的证明。这个例子说明了实验与建模的相互作用过程：模型是建立在实验发现的基础上的，而给出的预言要经过新实验的检验和证实。

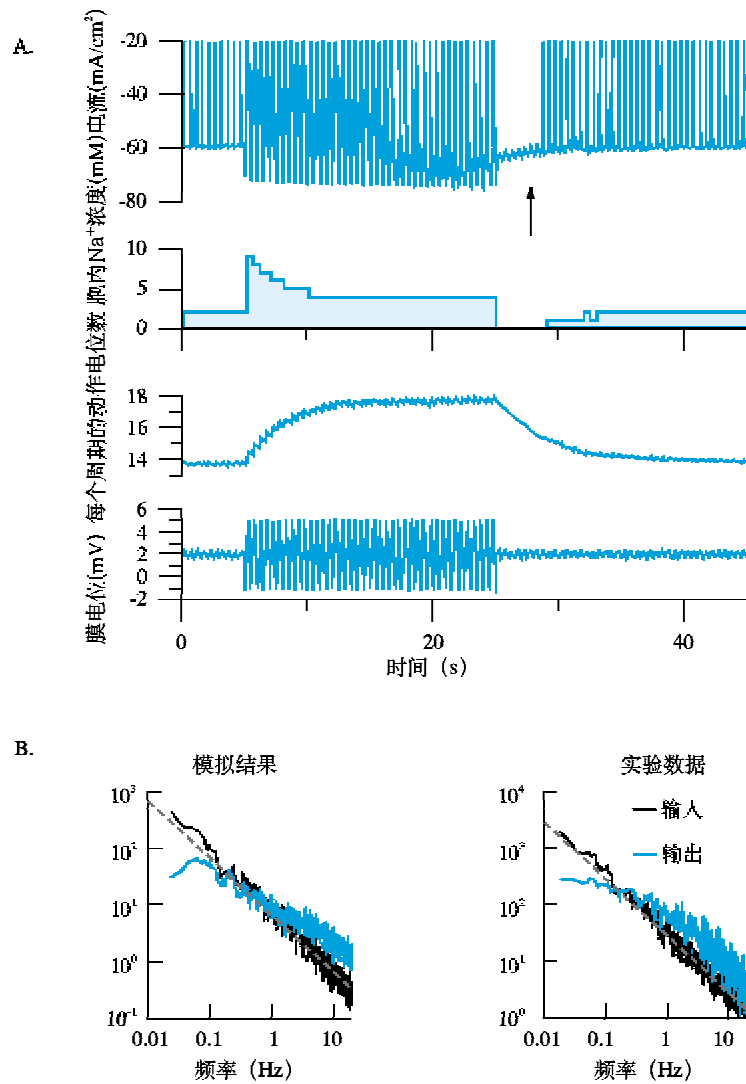


图 53-2 单个神经元的适应性和去关联。

A. 模型神经元对正弦电流输入（其强度按低-高-低顺序变化）的响应。从上到下依次为膜电位、每个周期的动作电位数、细胞内  $\text{Na}^+$  浓度和 2Hz 的正弦信号（其幅度按从低到高再到低变化）。注入高幅度正弦电流之后，神经元模型有长达 10s 的缓慢超极化（用箭头表示）。细胞内  $\text{Na}^+$  累积反映了在高对比度输入下，瞬时放电频率的适应过程，而  $\text{Na}^+$  浓度的衰减是和第二个低对比度期的细胞缓慢超极化和恢复过程相关联的。  
 B. 模型神经元（左图）和雪貂皮层脑片中视皮层神经元（右图）对满足  $1/f$  分布的随机输入信号的去关联。（摘自 Wang 等，2003）。

## 第二节 耦合神经元与脑的节律

我们已经讨论了如何模拟单个突触和神经元，现在要研究神经元通过突触耦合而实现的网络。这是一个很大的课题，因为大规模神经网络中，协同放电模式几乎有无穷多的类型。为具体起见，我们将集中讨论神经元的同步振荡：这种类型的

群体神经元的动态活动模式已广泛地被理论和实验所研究。节律对某些神经功能显然是必须的，比如中枢模式发生器（central pattern generator）产生的运动（Marder 和 Calabrese, 1996）。在哺乳动物脑皮层内，人们观察到多种类型的同步节

律,如安静睡眠中的自发纺锤形波 (spindle rhythm),和外界刺激激发的  $\gamma$  (40Hz) 振荡。另一个显著的例子是动物在探索性运动和空间导向时,海马中的  $\theta$  节律 (8Hz)。海马“位置细胞” (place cells) 对动物当前或即将发生的空间位置编码。当动物在某一位置细胞的感受野 (place field) 内移动时,细胞的放电脉冲的出现相对于  $\theta$  周期有系统的相位变化。这表明动作电位发放的精确定时 (相对于相干振荡的相位) 在信息编码和处理中起着作用。

神经网络节律通常出现在由数百或数千个神经元组成的相对局限的脑回路中。因此,研究脑节律的神经机制提供了一个良好的途径,来阐明回路动态活动是如何从突触与细胞内秉特性和网络的相互作用中产生的。关于相干振荡的机制,通常有两类问题:第一,其频率是如何决定的;是否基于节律发生器的细胞,还是一种网络现象?第二,就像定时需要不同的钟表达到同步一样,脑节律需要神经元之间的同步。网络同步的突触机制是什么?我们将依次讨论这两个问题。

### 一、细胞节律发生器

中枢神经系统中的神经元具有大量不同类型的电压和钙门控离子通道,分布在树突和胞体膜上,能产生复杂的动态活动。一般来说,当强而快速的正反馈 (产生膜电位的上升相) 与较慢的负反馈 (产生衰减相) 相作用,单个神经元就能产生振荡。正反馈可通过激活电压门控  $\text{Na}^+$  或/和  $\text{Ca}^{2+}$  内向电流,而负反馈由内向电流的失活或外向  $\text{K}^+$  电流的激活而产生。这两者的特别组合可使神经元具有节律发生器 (pacemaker) 的特征:在一个有限的频率范围内显示振荡。下面我们举 3 个这样的例子 (图 53-3)。

安静睡眠中的纺锤波振荡起源于丘脑。Jahnsen 和 Llinas 发现丘脑-皮层投射细胞有两种放电模式:当静息膜电位去极化时,神经元强直地发放单个动作电位的序列;静息膜电位超极化

时,神经元产生簇状 (bursting) 放电,可能表现为节律的方式 (图 53-3A 上)。在安静睡眠期,丘脑神经元处于簇状放电模式,在整个丘脑-皮层系统产生纺锤波振荡 (spindle wave)。簇状放电是由低阈值的电压门控  $\text{Ca}^{2+}$  通道 ( $I_T$ ) (在超极化时去失活),以及超极化激活的阳离子通道 ( $I_h$ ) 的活动产生的。图 53-3A (下) 解释了丘脑细胞模型簇状放电的机制。直观上讲,节律性簇状放电可以这样产生:超极化输入缓慢地激活  $I_h$  和去失活  $I_T$ 。 $I_T$  的活动增加使膜电位去极化,触发快速反弹性簇状放电 (rebound burst) (250~500 Hz)。随着  $I_T$  在膜电位去极化态的失活,簇状放电停止。这时神经元回归于超极化状态,引起新一轮的振荡周期开始。振荡的周期 (约 100ms) 由  $I_T$  的失活时间常数与  $I_h$  的激活时间常数决定。当大脑觉醒时,神经调质 (胆碱能、去甲肾上腺素能的及其它) 的输入增加,引起丘脑细胞从簇状到强直放电模式的转变。

$\gamma$  (约 40Hz) 节律常常在动物醒着和活动时被观察到。人们在新皮层一群被称为啁啾细胞 (chattering cells) 的神经元发现内秉  $\gamma$  振荡 (图 53-3B 上)。这些细胞重复簇状放电,频率在  $\gamma$  频带 (振荡的周期约 25ms),而簇内的放电频率为 300~500 Hz。组块模型 (compartmental model) 显示,啁啾细胞的快速节律簇状放电是由与  $\text{Ca}^{2+}$  无关的离子机制产生的 (图 53-3B 下)。相反,它依赖于树突上的电压门控  $\text{Na}^+$  电流。在这一机制中,近胞体的动作电位逆向传播到树突,产生依赖于  $\text{Na}^+$  的慢去极化,这反过来又在胞体诱发更多的动作电位。这种胞体与树突之间的来回“乒乓”作用是产生簇状放电的原因。去极化使一种较慢的  $\text{K}^+$  电流激活,终于使簇状放电终止;而在超极化期这种  $\text{K}^+$  电流的去激活,导致了  $\text{Na}^+$  电流的恢复及新一轮簇状放电的开始。人们在皮层脑片实验中发现了支持这一机制的实验证据。不过,在实活体中是否啁啾细胞确实起着  $\gamma$  振荡起搏器的作用仍不清楚。

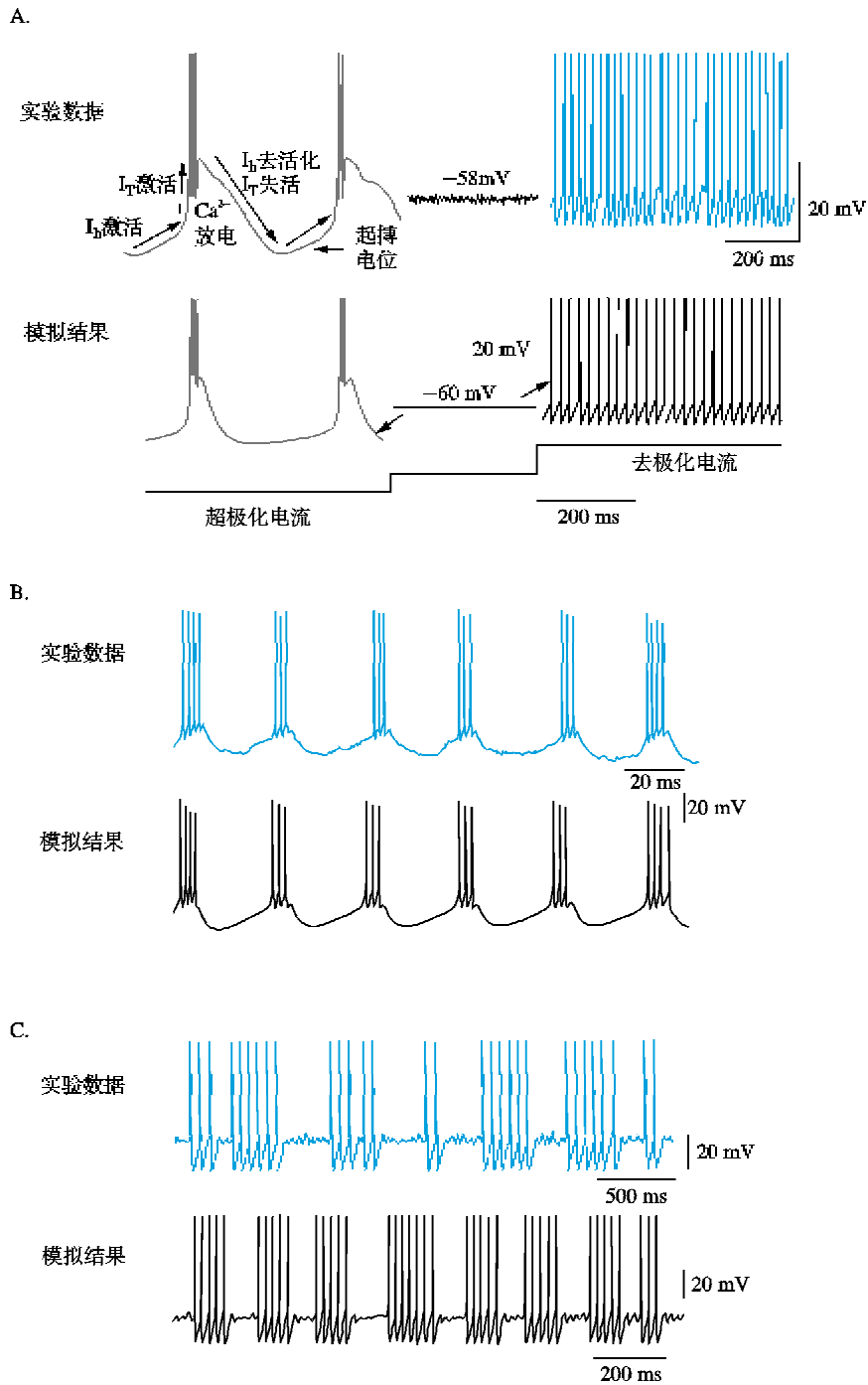


图 53-3 单个节律发生器型神经元的内秉膜振荡。

每张图给出实验数据和计算机模拟结果。A. 丘脑中传递 (relay) 神经元显示两种不同的放电模式: 去极化时的强直放电和超极化时的簇状放电 (从上到下分别改自 McCormick DA 和 Pape HC, *J. Physiol.* 431: 319-342 (1990) 和 Wang X-J, *Neurosci.* 59: 21-31 (1994))。B. 猫视皮层的啁啾细胞在  $\gamma$  频带簇状的放电 [从上到下分别改自 Gray CM 和 McCormick DA, *Science* 274: 109-113 (1996) 和 Wang X-J, *Neurosci.* 89: 347-362 (1999)]。C. 猫内侧隔区的非胆碱能细胞 (可认为是 GABA 能细胞) 显示在  $\theta$  频带的, 连串放电与阈下膜电位振荡交替节律 [从上到下分别改自 Serafin M 等, *Neurosci.* 75: 671-675 (1996) 和 Wang X-J, *J. Neurophysiol.* 87: 889-900 (2002)]。计算机模拟中的振荡比实验数据快 (见不同的时间标度), 因为前者是在  $32^{\circ}C$  下记录的, 而后者模拟的是体温温度 ( $37^{\circ}C$ )。[本图改自 Wang X-J, *Encyclopedia of Cognitive Science*, 2003, 272-280, MacMillan Reference Ltd.]。

海马及其周围的结构中的 $\theta$ 节律被认为依赖于内侧隔区 (medial septum) (那里有类似节律发生器的神经放电) 的输入通路。在内侧隔区主要有两类细胞, 在 $\theta$ 节律发生中起着不同的作用: 胆碱能细胞能缓慢地调节海马神经元的兴奋性, 而 GABA 能细胞起着节律发生器的作用。新近的生理学结果表明, 内侧隔区的非胆碱能细胞 (可认为是 GABA 能细胞) 显示在 $\theta$ 频带的内源性振荡, 其特点为 $\gamma$ 频率阈下膜振荡和脉冲串在时间上相互嵌套, 以 $\theta$ 节律重复 (图 53-3C 上)。类似的膜振荡行为在大鼠嗅球的单个僧帽细胞中被观察到。基于这一电导的模型 (图 53-3C 下) 提示这样的内源性节律可以由一低阈值、缓慢失活的 $K^+$ 电流 ( $I_{KS}$ ) 产生。细胞放电时,  $I_{KS}$  在后超极化期间缓慢地去失活, 当  $I_{KS}$  足够大时细胞结束放电。在细胞不放电时,  $I_{KS}$  由于通道失活而缓慢减少, 直到细胞充分恢复其兴奋性而重新开始放电。阈下振荡是由  $Na^+$  电流和  $I_{KS}$  相互作用产生的。在这一范式中,  $\theta$  节律的周期性在很大程度上是由内侧隔区的 GABA 能细胞的  $I_{KS}$  控制。这一假想的机制还有待实验检验。

从以上的讨论中我们可以总结几点基本的规律。第一, 一个神经元能显示不同的动力学模式 (如强直和簇状放电), 这依赖于膜电压水平并受神经调质的控制。第二, 至少有两类产生节律的离子机制: 一类与  $Na^+$  和  $K^+$  电流的相互作用有关, 另一类与  $Ca^{2+}$  电流有关。清醒脑中  $\gamma$  和  $\theta$  节律可能与  $Na^+$  和  $K^+$  电流有关, 而纺锤形波和  $\delta$  睡眠节律依赖于  $Ca^{2+}$  电流。第三, 阈下振荡和重复簇状对神经元同步有不同的意义。阈下振荡使细胞对小幅度但精确定时信号有很强的敏感性可作为锁相和共振的信号载体。另一方面, 簇状放电提供了可靠的信号, 即使通过不可靠但短程易化的突触, 节律也可从一个细胞传到另一个细胞。

## 二、同步化的机制

任一神经回路, 不管是丘脑、新皮层, 还是海马, 主要由两类细胞组成: 兴奋性的投射神经元和抑制性的中间神经元。因此, 通过化学突触, 同步机制有三种可能的类型: 兴奋性神经元之间

的交互兴奋 (recurrent excitation)、中间神经元间的相互抑制 (mutual inhibition)、通过兴奋神经元和抑制神经元环路的反馈抑制 (feedback inhibition)。

1. 交互兴奋模型 兴奋性交互连接是历史上第一个通过详尽的实验和计算分析得到的同步化机制, 源于对下述现象的发现: 抑制性突触的阻断可以导致皮层或海马网络完全的同步放电, 像癫痫时的一样。因为这种情况下抑制系统失效, 同步自然被认为来源于兴奋性神经元之间的相互作用。直觉上, 互相兴奋应该能使耦合的神经元同步化: 如果在时间上先放电的神经元兴奋别的神经元和使它们的放电时间提前, 一个网络就会同步发放。但是, 对耦合神经元模型的计算机模拟发现, 兴奋性突触常常使得突触后神经元的放电延迟, 而不是提前; 相互兴奋能否产生同步取决于组成神经元的内秉膜特性 (Hansel 等, 1995; van Vreeswijk 等, 1994)。正常情况下, 大脑节律的同步一般不是由兴奋性突触单独产生的, 而是强烈依赖于抑制性突触。

2. 中间神经网络模型 计算研究发现, 在中间神经网络中, 抑制性突触连接能使节律活动同步化 (Wang 和 Rinzel, 1992)。这一机制是建立在对抑制性突触电流的动态活动的认识之上。如果神经元之间抑制性突触传递非常快, 它们的动作电位发放会互相抑制, 自然是非同步的。可是, 若抑制性突触电流的上升较慢, 衰减时间又长于膜的内秉恢复时间, 则神经元有可能一起从抑制性突触电流引起的超极态恢复, 同步发放动作电位。这个机制实现的同步节律的特点是, 抑制性突触电流的衰减时间常数与震荡周期相当。比如,  $GABA_B$  受体介导的抑制的时间常数为 100~200 ms, 原则上能使低频 (几赫兹) 振荡同步。而  $GABA_A$  受体介导的抑制的时间常数为 10 ms, 相对于几个赫兹的同步振荡是太快了, 但对 40Hz 振荡 (周期约为 25ms) 则足够慢 (见图 53-4)。这一最初由理论上提出的同步机制, 后来得到了实验的支持。比如, 离体脑片的生理学研究表明, 在海马中间神经网络中 (当 AMPA 和 NMDA 受体介导的兴奋性突触传递被阻断时),  $GABA_A$  受体介导的抑制能导致相干的 40Hz 振荡 (Whittington 等, 1995)。



3. 反馈抑制模型 能有效产生相干的  $\gamma$  振荡的又一网络机制是基于兴奋性和抑制性神经元群间的反馈作用。Freeman 首先提出这一范式来解释在嗅球和皮层中观察到的 40Hz 振荡。根据这样一个机制，自发的 40Hz 振荡依赖于 AMPA 受体介导的兴奋性和 GABA<sub>A</sub>受体介导的抑制性突触传递。其原理不依赖于单细胞的周期行为，而是锥体神经元和中间神经元的群体动态活动：像任何一个非线性动力系统，振荡很容易由强而快的正反馈（AMPA 受体介导的兴奋性反馈）和较

慢一点的负反馈（GABA<sub>A</sub>受体介导的抑制性反馈）相互作用而出现。模型研究证明，这个引起节律的机制甚至在具有大量突触噪声的随机连接的网络（random network）中也可实现。正如在图 53-5 中看到的，尽管神经元群作为一个整体，在 40Hz 频带范围内振荡，单个神经元的放电十分随机，在时间上具有间隙性（intermittency）（中间神经元的放电率约为 10Hz，而投射神经元约为 2Hz）。这些特征与活体脑中神经元在  $\gamma$  节律时的放电活动相似。

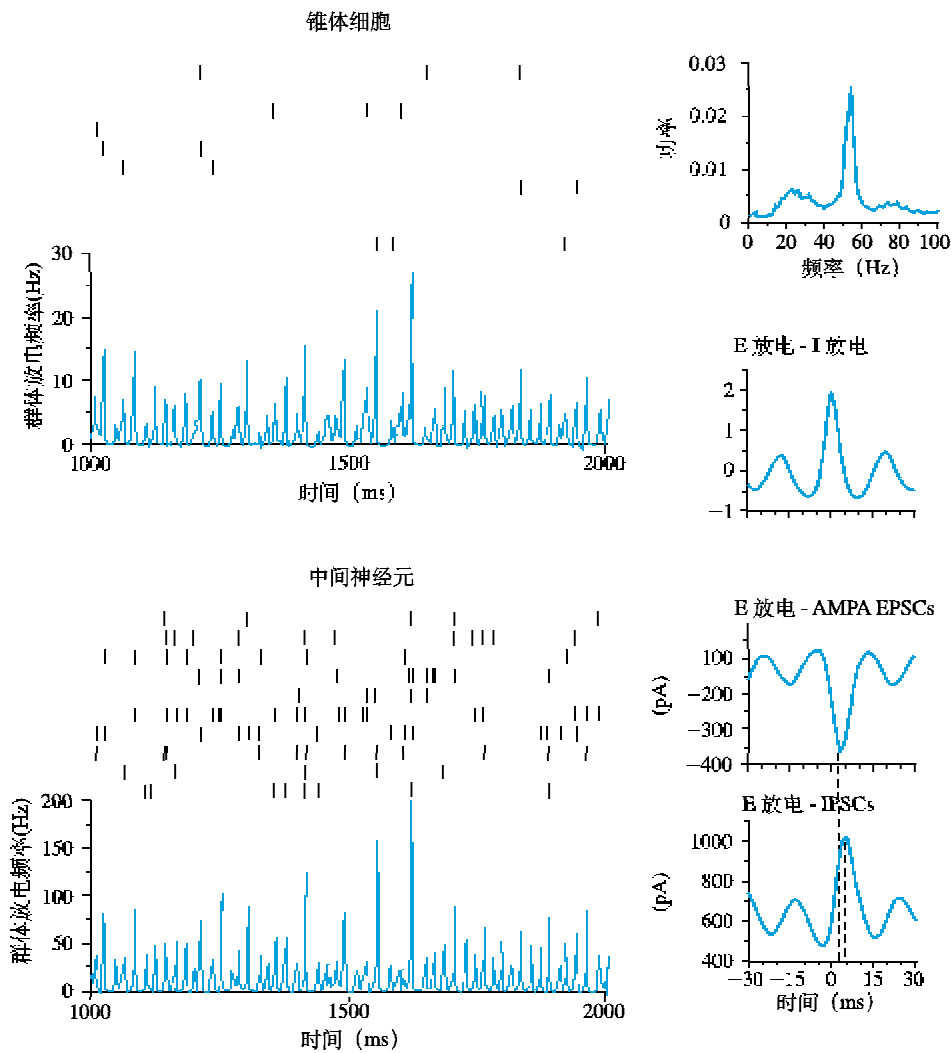


图 53-5 不规则放电神经元同步振荡的反馈抑制模型。

模型中，由锥体细胞和中间神经元稀疏随机连接的网络（sparsely connected network）呈现 55Hz 的集体振荡 [见群体放电频率（左图）和功率谱（右图自上第一迹线），而单个神经元则低频间隙性放电（锥体细胞和中间神经元的放电频率分别是 2 和 10 Hz）。两个神经元群的发放同步（零位相）（见右边图第二条迹线）；而抑制性突触电流相对兴奋性突触电流有 2 ms 的滞后（见右边图第三、四迹线）。（引自 Brunel N 和 Wang X-J, J. Neurophysiol. 94: 4344-4361, 2003）。

由此可见，相干的振荡通过中间神经网络或/和通过兴奋性和抑制性神经元间的反馈，主要依赖抑制性突触。这种概念上从兴奋到抑制的转移，尽管有悖于直觉，却是基于生物物理建模工作的直接结果。此外，两个不同的理论框架也已出现：用耦合振子实现同步，其中单个神经元的放电如时钟般规则。这种观点可应用于由节律发生器细胞驱动的节律。相反的，即使网络中单个神经元受噪声驱

动，显示非常无规律的放电，相干振荡也可作为群体动态活动在网络的层次上出现。

同步节律只是神经元的动态活动的一种形式，别的例子包括电活动以波的形式传播、非同步的随机行为、群发链 (synfire chain, 电活动在若干群神经元之间递次传播，每一群内的神经元同时发放，并使下一群完全激活) 等。下面将介绍由这些网络实现的计算功能。

### 第三节 交互连接性神经网络

神经信号处理可以由前馈 (feed-forward) 方式进行，比如在哺乳动物的视觉系统中，光信号以串行的方式从视网膜、外侧膝状体、初级视皮层到高级视皮层。另一方面，在局域网络中，神经元通过交互连接而相互作用，其特征是通过反馈环 (从神经元 A 到 B, 再直接或通过其它神经元间接地回到 A)。解剖学结果表明，新皮层局部回路具有大量的交互连接性突触。可是，要把网络的功能明确归于前馈或反馈是很困难的。比如，在初级视皮层 (纹状皮层) 的第 IV 层 (丘脑传入的输入层)，神经元选择性地对光条的朝向 (orientation) 敏感，但它的突触前丘脑神经元则不具有这种选择性。实验和理论学家对朝向选择性是如何产生的问题进行了大量富有成效的研究。一个皮层细胞接收几千个突触输入，尽管其中只有不到 10% 来自于丘脑 (其余来自皮层)，朝向选择性仍可能主要来自于突触前馈输入机制，或是反馈机制，或是两者的配合而实现 (Sompolinsky 和 Shapley, 1997)。

#### 一、工作记忆和持续放电活动

与初级感觉系统不同，认知过程没有被外部世界所“奴役”，所以我们的行为不是简单地对瞬态信息流的反射性反应。大脑的认知功能之一是工作记忆，即在没有直接外刺激下，可“在线”维持、整合及处理信息。储存的信息可以是关于感觉刺激，用来指导未来动作、延迟的知觉决策或行为反应；也可以是从长期记忆中提取的信息 (比如，当你在人群中找一朋友时，大脑可激活关于你朋友脸的记忆并用它来帮助视觉的寻找)。以

猴为实验对象的神经生理学研究表明，工作记忆是以自我维持的持续性神经元电活动 (self-sustained persistent neuronal activity) 形式储存的。许多研究表明前额叶皮层 (prefrontal cortex) 对工作记忆非常重要，而其神经元普遍表现有记忆相关的电活动 (Goldman-Rakic, 1995)。不过，自我维持的神经元电活动也在其它脑区，包括顶叶 (parietal)、颞下回 (infero temporal) 和前运动 (premotor) 皮层等，被观察到。持续放电活动显然不是由外刺激直接驱动的，因此不能用信号前馈处理来解释。

工作记忆过程中的自我维持放电活动可长达 10 秒，比神经元和突触的快速电信号的时间常数 (数十毫秒) 大几个数量级。因此，人们认为持续电活动是由交互连接性网络实现的。回荡 (reverberation) 这一概念可追溯到 20 世纪 30 年代 Lorente De N6 的工作。在前额叶皮层背外侧区 (dorsolateral prefrontal cortex) 第 II ~ III 层，神经元之间存在特征性的水平突触连接，为回返性回路提供了解剖基础。这一想法在理论模型中得到准确阐述，即持续放电活动可描述为“动态吸引子” (dynamical attractors) (Amit, 1995; Wang, 2001)。从数学上讲，吸引子的概念并不难理解，它仅表示动力系统，如神经网络的稳定状态。因此，在工作记忆系统中，自发放电态 (spontaneous state) 和具有刺激选择性的记忆态 (stimulus-selective memory states) 被认为代表不同的吸引子，但同时存在，因此记忆状态可由短暂的输入触发和关闭。

图 53-6 解释了一吸引子网络模型的生物物

理机制。在对象工作记忆 (object working memory) 模型中, 不同的神经元群对不同的刺激对象起反应。当一个神经元群内的兴奋性突触连接强度大于某一阈值时, 持续放电活动以全或无的方式出现 (图 53-6A~B)。低于阈值时, 只有自发放电态; 高于阈值时, 自发放电对微扰仍是动力学稳定的, 因为在低放电频率态, 兴奋性被反馈性抑制有效地抵消了 (图 53-6C)。但是, 如果刺激在某一神经元群内激发起强烈放电一瞬时的活动, 那么回荡于这些神经元间的突触兴奋就会足够强, 以至于驱动这群神经元离开自发放电态。更强的放电活动导致更强的交互性突触兴奋, 因而能在刺激消失后维持其持续放电态。因此, 这一网络能实现具有较高放电频率的持续放电活动 (图 53-6C)。控制工作记忆网络放电频率可通过负反馈控制而达到稳定, 但其生物物理机制仍有待确认。可能参与的机制包括单个神经元的外向离子流、反馈抑制、短时程突触抑制和突触在高频率下的饱和。

仿真的生物物理模型揭示了下列回路的特性, 即能产生具有刺激选择性的持续放电活动。从非线性动力系统理论可知, 如果负反馈比正反馈慢, 具有强交互连接性环路的网络容易不稳定。如果兴奋是由 AMPA 受体介导 (通常比由 GABA<sub>A</sub> 受体介导的抑制快 2~3 倍), 该网络确实不稳定。正如我们在讨论同步节律时已经看到的, 在兴奋-抑制环路中 AMPA 与 GABA<sub>A</sub> 受体的相互作用自然导致快速的网络振荡。在工作记忆模型中, 为产生持续放电活动需要大量的交互连接, 这常常会导致过度振荡, 对网络的稳定性有害。但如果兴奋性回荡是慢过程, 例如由 NMDA 受体介导 (其时间常数为 50~100 ms), 那么工作记忆功能就是十分稳定的。因此, 此模型预言 NMDA 受体在工作记忆中应该起重要的作用 (Wang, 2001)。

另一方面, 大量的兴奋必须被抑制平衡和控制 (Brunel 和 Wang, 2001)。持续放电活动对刺激信号的选择性的形成就十分依赖于抑制性突触网络。模型定量地预言了 GABA 抑制性神经元的一些特征; 生理学家用猴子在延迟眼动任务 (delayed oculomotor task) 的实验中, 对前额叶皮层抑制性神经元的测量结果, 以及发现 GABA<sub>A</sub> 受

体拮抗剂导致在前额叶神经元对输入的空间选择性的损失, 都支持模型的结论。另外, 记忆维持的一个关键方面是抗干扰: 当与行为相关的信息在大脑内保持时, 无关的感觉刺激不应进入工作记忆系统。我们发现, 抑制性突触能使我们的模型系统抵制干扰信息。并且, 多巴胺对交互性兴奋和抑制突触的调节也能增强系统忽视干扰信息的能力 (Brunel 和 Wang, 2001)。

## 二、知觉决策

参与工作记忆的皮层区域, 如前额叶和后顶叶, 在其它认知功能, 如决策、选择性注意、行为控制中, 也起着重要的作用。这意味着这些区域的回路组织具有一些必要的特性, 能实现对信息的内部表征, 以及对认知过程的动态计算。研究表明, 最初用来描述工作记忆的网络模型也可用来描述抉择过程 (Wang, 2002)。图 53-7 给出了对视觉运动图像识别实验 (Shadlen 和 Newsome 2001, Schall, 2001) 的计算机模拟结果。在二选一的强制选择任务 (two-alternative forced choice task) 中, 猴子必须判断在图案中随机杂乱光点运动的方向 (比如左或右), 并通过监视眼动 (saccade) 来报告被感知的方向。刺激图案中仅一定百分比的光点沿相同的方向运动 (这一比例称为运动强度), 其它光点的运动方向是随机的。因此可通过改变运动强度 (0~100%), 来控制任务的难易程度。当猴执行任务时, 单细胞记录显示, 在后顶叶和前额叶的神经元的放电活动, 与猴的感觉选择而不是与刺激本身的运动方向相关联。比如, 当运动强度很低 (3.2%), 光点运动方向为左, 而猴的感觉判断是右, 选择性为右方向的细胞放电活动较选择性为左方向的细胞要强。这一实验可用工作记忆模型来模拟。用同一模型描述工作记忆或决策实验的唯一区别是, 在延迟反应任务中只有一个刺激对象存在, 而在知觉识别任务中, 有冲突的感觉刺激输入到网络中相互竞争的不同的神经元群。图 53-7A 示意地说明两个神经元群组成的抉择网络 (A=左, B=右); 输入的相对差别  $(I_A - I_B) / (I_A + I_B)$  可模拟视觉运动识别实验中的运动强度。图 53-7B 给出了运动强度为 0 ( $I_A = I_B$ ) 时的模型模拟结果。刺激加上后, 两个竞争的神经

元群的放电频率  $r_A$  和  $r_B$  先在数百毫秒内一起增加，然后开始分离：一个增加，另一个减少（在图中是  $r_A$  增加， $r_B$  减少）。知觉判断是基于哪一个神经元群赢得竞争而做出的。因此，与猴生理学实验结果相一致，抉择过程分两步进行：首先在

时间上以分级的方式对感觉数据整合（在模型中这是依赖 NMDA 受体介导的缓慢回荡过程）；然后，通过“赢者为王”（winner-take-all）的竞争机制（由抑制性突触实现），完成分类选择。

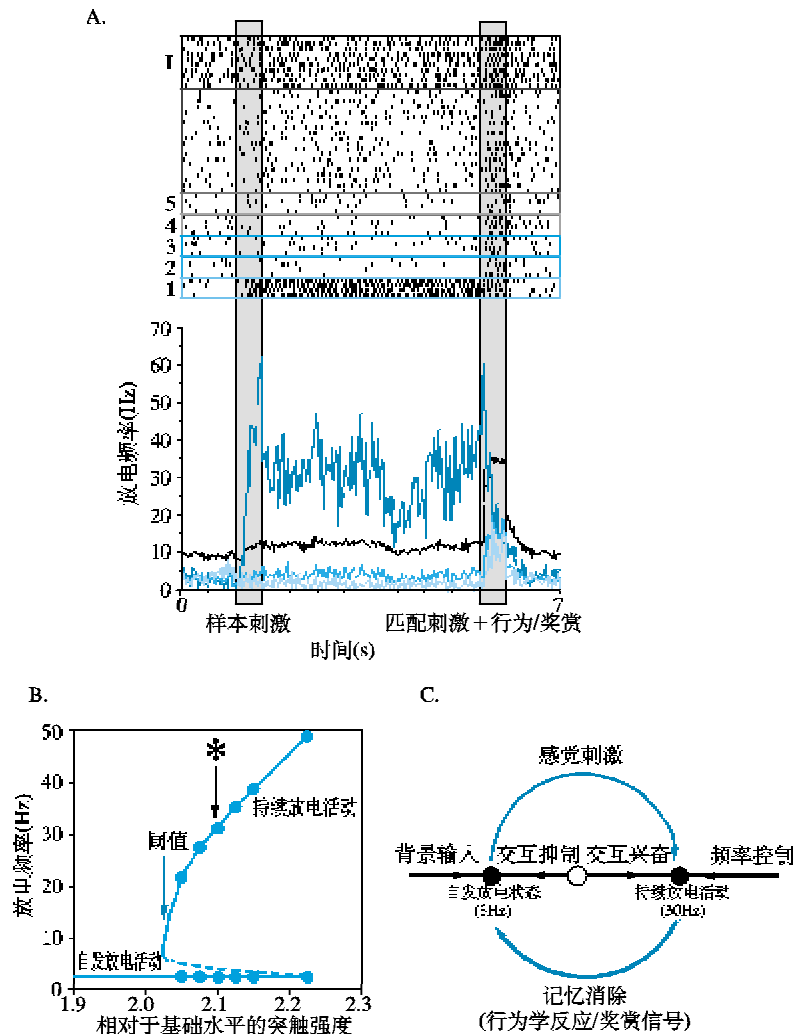


图 53-6 持续放电活动的吸引子机制。

A. 延迟样本匹配（delayed match-to-sample）任务的对象工作记忆模型。不同兴奋性神经元群（标为 1~5）对外界刺激具有择性反应。每一群的平均放电频率画在散点图（rastergram）下。抑制性神经元用黑色显示。在模型中，某个对象的刺激只在一个锥体细胞群激发起 30Hz 的持续放电活动，直到延迟期结束及行为任务完成，工作记忆不再需要。这时，另一短暂的输入信号可使所有神经元产生瞬变性发放，从而停止延迟期的电活动。B. 网络电活动与回返性突触连接强度的关系。实线：自发放电态和持续放电记忆态。虚线：不稳定态。持续放电活动以全无或有方式出现，有一临界突触强度。“\*”标记相应于图（A）所用参数。C. 示意吸引子动力学的生物物理机制。吸引子对微扰有稳定性；当微扰使网络达到一较低或较高放电状态，网络有某种恢复力回到吸引子态。本例中，自发放电态自下由背景输入，自上由抑制性突触反馈，而达到稳定。足够强的感觉刺激驱动神经元群离开自发放电态，刺激消失后，网络在记忆态，具有较高的持续放电频率。持续放电活动自下由兴奋性回荡，自上由各种负反馈机制，而达到稳定。最后，行为反应或奖赏信号使网络放电停止，消除记忆痕迹。（改自 Brunel 和 Wang, 2001 及 Wang, 2001）。

在零运动强度情形下，两个神经元群的输入是相同的，因此哪一群获胜是由噪声（即抉择回路中神经元的非规则放电）决定的。不同的试验中网络的选择是概率性的（50%）（图 53-7C）。当运动强度非零（ $I_A > I_B$ ）时，神经元的放电活动上升更快，变化的速度随着运动强度的增加而增加（Wang, 2002）。换句话说，当关于刺激的证据更强时，网络以更快的速度对感觉信号整合，从而更快地形成抉择。从网络模型得到的抉择正确率和运动强度的关系，与猴的行为实验结果（Shadlen 和 Newsome, 2001）相似（图 53-7D）。因此，模型能同时解释神经生理学和心理物理实验的结果。而对网络的基本要求仍是缓慢回荡（用于时间整合），并被抑制性突触平衡（用于“赢者为王”的竞争）。在模型中，缓慢兴奋依赖于 NMDA 受体。不过，单个神经元的缓慢电压门控或/和钙门控的内向离子通道也可能有助于这样的回荡网络的动态活动。

### 三、时间整合

定性地讲，工作记忆需要神经元将一瞬变输入脉冲转化为持续的放电活动，就像对刺激的时间积分。类似地，在知觉决策中，放电率随时间近似线性地持续上升，这一过程在概念上即为时间整合。但值得注意的是，一个真正的积分器（integrator）意味着，瞬变率信号后，持续放电活动的强度以分级方式随信号幅度增加。图 53-7 所示则非如此：尽管刺激时神经元活动正比于输入强度，刺激消失后放电频率是二进制的（代表两个分类选择中的一个），与输入运动强度无关。这类神经信号正是为完成抉择行为所需要的，也的确是在后顶叶神经元中观察到的情形（Shadlen 和 Newsome, 2001）。运用别的任务范式，分级（graded）（或参数型，parametric）持续放电活动在许多神经系统中被观察到，用来储存模拟量的短期记忆，如刺激对象的空间位置（Goldman-Rakic, 1995）、振动触觉的（Vibrotactile）刺激频率（Romo 等, 1999）、动物头朝向（Taube 和 Bassett, 2003），或眼睛凝视过程中的注视位置（Seung 等, 2000）。

从近年来的研究中，我们已知有两种神经积分器的编码方案。在“频率编码”（rate code）中，每个神经元的持续放电频率随着被编码的特

征发生线性变化。因此在“放电频率空间”里，不同神经元的发放频率将落在一条直线上。这导致了“线状吸引子”（line attractor）的理论概念（Seung 等 2000）。相反地，在“部位编码”（location code）中，神经元对被编码特征的选择性显示于高斯调谐曲线（Gaussian tuning curve），因此不同的神经元群参与与储存某模拟量不同的值。换句话说，在频率编码中，刺激特征是由“神经元兴奋程度”来确定，而在部位编码中由“哪些神经元兴奋”来确定。数学上，理想的积分器可描述为  $dX/dt = I(t)$ ，其中  $I(t)$  是输入信号， $X$  为神经元放电活动程度（频率编码），或网络活动的峰位置（部位编码）。

图 53-8 给出了神经积分器模型的一个例子，其中被编码的特征是由网络活动曲线的峰位置决定的。这一模型用来描述“头朝向”（head direction, HD）细胞（Song 和 Wang, 2005）。HD 神经元是空间导向系统的一部分，编码动物头朝向的信息。当动物转头时，HD 细胞对由前庭输入的角速度信号进行时间积分，转变为角度位置信号；而当头方向固定时，位置信号在内部被维持。HD 细胞对头朝向的敏感性服从高斯调谐曲线。有趣的是，已有的证据表明 HD 细胞所在的神经线路中，缺少局部的兴奋性细胞之间的反馈性突触连接。与此一致，图 53-8 中的模型表明，没有交互兴奋，交互抑制（cross-inhibition）也可产生有方向选择性的“尖峰状的持续放电活动”（hill of persistent activity）。此外，该模型假设由两个抑制性“旋转细胞”（rotation cell）群可形成转移机制（图 53-8A）。当头的方向固定时，来自两个抑制性神经元群的输入互相平衡，因此兴奋性神经元群活动的峰位置被维持不变（见图 53-8B 中输入脉冲间的时间段）。当转头时，角速度信号增加一个抑制性神经元群的放电，而减少另一个抑制性神经元群的放电。结果，这种不对称的抑制性输入导致兴奋性神经元群电活动以正比于输入幅度（角速度）的速度变化（见图 53-8B 输入脉冲的时间段）。模型实现的计算非常接近积分运算。比如，第二个输入脉冲强度相对于第一个输入脉冲的两倍，电活动峰位置移动速度也加倍。此外，网络能对正向（第一和第二个脉冲）和负向（第三个脉冲）输

入整合。第三个脉冲相对于第二个输入脉冲幅度减半而时间延长一倍，使电活动峰返回到第二个脉冲加之前的位置。这正符合一个理想积分器所要做的。

该模型假设了两个抑制性“旋转细胞”群之间的对称性，但其生物学基础仍不清楚。一般地

讲，理想线状吸引子模型需要对网络参数的精细调节 (Seung 等, 2000, Wang 2001)。为解释明白这一点，考虑如下简单的放电频率方程：

$$\frac{dr}{dt} = \frac{-r + W_{rec}}{\tau} + I(t)$$

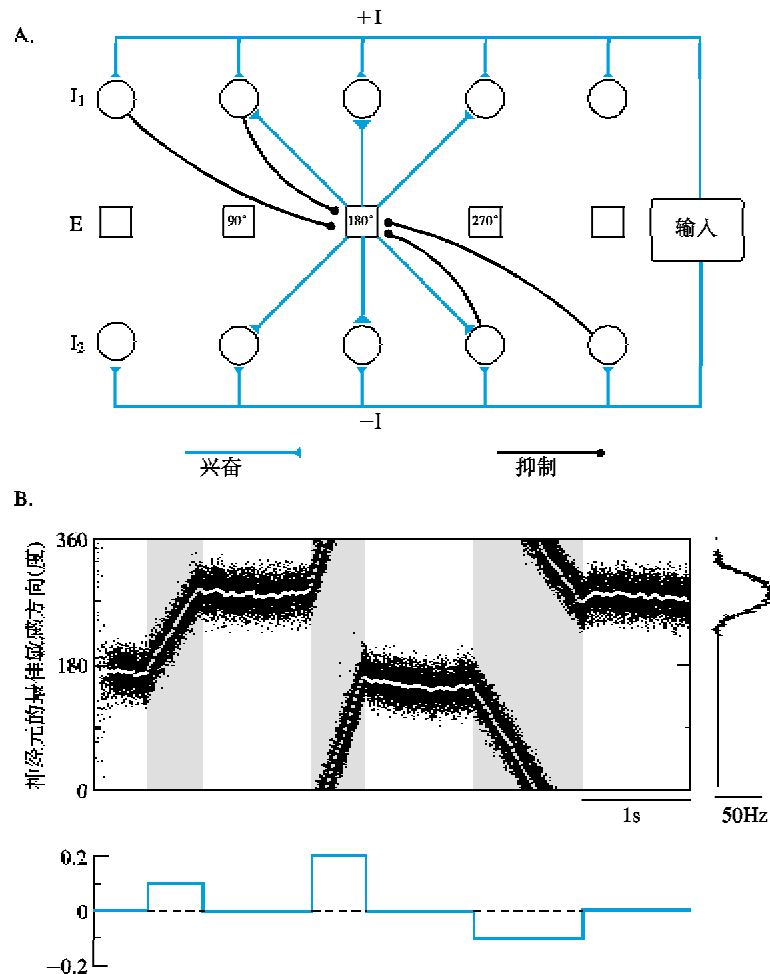


图 53-8 通过尖峰状持续放电活动实现的时间整合。

A. 模型示意图。兴奋性神经网络对方向 (0~360 度) 编码，其抑制性神经元的输入在没有速度信号时达到平衡。速度信号增加对一组抑制性神经元的输入 (+I)，减小对另一组抑制性神经元的输入 (-I)，导致对兴奋性网络的抑制性输入的不对称。B. 网络对一连串阶梯输入 (下图) 反应的放电模式 (上图)。网络中的神经元按其最佳敏感方向沿 Y 轴排列，X 轴是时间。每个点代表一次放电。网络放电模式呈现尖峰状 (上图右边曲线)，峰位置对方向的角度编码 (散点图中的白线)。没有外界输入时，头朝向信息由持续放电活动维持。输入诱导的放电活动峰位置以正比于刺激强度的速度移动，从而实现了对输入的时间积分。结果由宋鹏程提供 (基于 Song 和 Wang, 2005 提出的模型)。

在此方程中,  $r$  是放电频率,  $\tau$  是一典型的生物物理(膜或突触)时间常数,  $w_{rec}$  是回返性连接强度。此系统真正的时间常数为  $\tau_{eff} = \tau / (1 - w_{rec})$ , 比  $\tau$  大(如果  $w_{rec} \neq 0$ )。比如, 若  $\tau = 100$  ms,  $1 - w_{rec} = 0.05$ , 则  $\tau_{eff} = 2$  s。当  $w_{rec} = 1$  (此条件需要精细地调节参数  $w_{rec}$ ),  $\tau_{eff} = \infty$ , 系统就是一个理想的积分器。神经元积分器如何通过可行的生物物理机制来实现, 仍是当前研究的一个热点。该方向今后建模工作的进展有待新的实验给予更多的数据, 提出更多的限制条件, 建立更牢固的机制性基础。

总的来说, 初级感觉处理看起来需要“时间导数”型的神经计算, 而认知功能的实现需要包括“时间积分”型的神经回路。

※ ※ ※

在 Hodgkin 和 Huxley 开创定量描述神经细胞膜电活动 50 年后的今天, 计算神经科学已发展成为一个成熟的学科。正如本章各种例子所显示的, 理论模型与实验密切联系, 可用来研究不同类型(感觉处理与认知功能)和不同的层次上(单个突触和细胞与网络)的问题。本章主要讨论了从细胞机制到网络行为的局部回路建模。在这个领域内, 一个尚未解决的问题是, 描绘详尽的单个神经元动态活动(如可兴奋的树突特性)对网络功能的影响。另一个有趣的问题是, 更量化地刻画局部神经线路的统计性质。另外, 在不同的时空尺度上研究脑的适应性功能。比如, 学习和记忆涉及从毫秒到很多年的时间尺度, 从分子(细胞内的蛋白信号网络)到神经元(协同放电模式)到系统层次。最后, 脑的生物物理仿真模型研究需要扩充到包含多个脑区的大系统, 但这一方面仍然缺乏坚实的理论基础。

致谢: 作者十分感谢南京大学物理系刘锋博士和上海生命科学研究院神经科学所尚春峰对本文的帮助。感谢南京大学生物系王建军教授阅读书稿并提出的建议。

## 参考文献

综述

1. Chow CC, Gutkin B, Hansel D, et al. Methods and models in neurophysics. Amsterdam: Elsevier, 1018
  2. Dayan P, Abbott LF. Theoretical neuroscience. CA: MIT Press Cambridge, 2001; 576
  3. Feng J. Computational neuroscience: a comprehensive approach. Boca Raton: Chapman and Hall, 2004; 656
  4. Koch C. Biophysics of computation: information processing in single neurons. New York: Oxford University Press, 1999; 588
  5. Koch C, Segev I. Methods in neuronal modeling: from ions to networks, 2nd edition. Cambridge, MA: MIT Press, 1998; 844
  6. Rao RPN, Olshausen BA, Lewicki MS. Probabilistic models of the brain. Cambridge, MA: MIT Press, 2002; 340
  7. Rieke F, Warland D, de Ruyter van Steveninck R, et al. Spikes: exploring the neural code. Cambridge, MA: MIT Press, 1999; 416
  8. Sejnowski TJ, Koch C, Churchland PS. Computational neuroscience. Science, 1998, 241: 1299-1306
- 原始文献
1. Abbott LF, Varela JA, Sen K, Nelson SB. Synaptic depression and cortical gain control. Science, 1997, 275: 220-224
  2. Amit DJ. The hebbian paradigm reintegrated: local reverberations as internal representation. Behav Brain Sci, 1995, 18: 617-626
  3. Brunel N, Wang XJ. Effects of neuromodulation in a cortical network model of object working memory dominated by recurrent inhibition. J Comput Neurosci, 2001, 11: 63-85
  4. Goldman-Rakic PS. Cellular basis of working memory. Neuron, 1995, 14: 477-485
  5. Hansel D, Mato G, Meunier C. Synchrony in excitatory neural networks. Neural Comput, 1995, 7: 307-337
  6. Marder E, Calabrese RL. Principles of rhythmic motor pattern generation. Physiol Rev, 1996, 76: 687-717
  7. Romo R, Brody CD, Hernandez A, Lemus L. Neuronal correlates of parametric working memory in the prefrontal cortex. Nature, 1999, 399: 470-473
  8. Schall JD. Neural basis of deciding, choosing and acting. Nature Neurosci, 2001, 2: 33-42
  9. Seung HS, Lee DD, Reis BY, et al. Stability of the memory of eye position in a recurrent network of conductance-based model neurons. Neuron, 2000, 26: 259-271
  10. Shadlen MN, Newsome WT. Neural basis of a percept

- tual decision in the parietal cortex (area LIP) of the rhesus monkey. *J Neurophysiol* 2001, 86: 1916-1936
11. Sompolinsky H and Shapley R. New perspectives on the mechanisms for orientation selectivity. *Curr Opin Neurobiol*, 1997, 7: 514-522
  12. Song P, Wang XJ. Angular path integration by moving 'hill of activity': a spiking neuron model without recurrent excitation of the head-direction system. *J Neurosci*, 2005, 25: 1002-1014
  13. Taube JS, Bassett JP. Persistent neural activity in head direction cells. *Cereb Cortex*, 2003, 13: 1162-1172
  14. Tsodyks MV, Markram H. The neural code between neocortical pyramidal neurons depend on neurotransmitter release probability. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1997, 94: 719-723
  15. van Vreeswijk C, Abbott LF, Ermentrout GB. When inhibition, not excitation synchronizes neural firing. *J Comput Neurosci*, 1994, 1: 313-322
  16. Wang XJ. Synaptic reverberation underlying mnemonic persistent activity. *Trends in Neurosci*, 2001, 24: 455-463
  17. Wang XJ. Probabilistic decision making by slow reverberation in neocortical circuits. *Neuron*, 2002, 36: 955-968
  18. Wang XJ and Rinzel J. Alternating and synchronous rhythms in reciprocally inhibitory model neurons. *Neural Comput* 1992, 4: 84-97
  19. Wang XJ, Liu YH, Sanchez-Vives MV, McCormick DA. Adaptation and temporal decorrelation by single neurons in the primary visual cortex. *J Neurophysiol*, 2003, 89: 2707-2725
  20. Whittington MA, Traub RD, Jefferys JG. Synchronized oscillations in interneuron networks driven by metabotropic glutamate receptor activation. *Nature*, 1995, 373: 612-615.