

李佳,余守洋,罗天元,等. 内侧前额叶皮质各层结构在全身麻醉作用机制中的研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2024, 34 (10): 111-117.

Li J, Yu SY, Luo TY, et al. Research progress in the role of the medial prefrontal cortex layered structure in general anesthesia [J]. Chin J Comp Med, 2024, 34(10): 111-117.

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2024.10.014

内侧前额叶皮质各层结构在全身麻醉作用机制中的研究进展

李 佳^{1,2}, 余守洋², 罗天元^{1,2*}, 喻 田^{2*}

(1. 遵义医科大学附属医院麻醉科, 贵州 遵义 563000;
2. 贵州省麻醉与器官保护基础研究重点实验室, 贵州 遵义 563000)

【摘要】 内侧前额叶皮质参与了各种高级脑功能,包括注意力、意识转换和信息整合,被认为既是自下而上逐层传递信息模式的终点,又是从上至下整合信息传递的起点,可能是全身麻醉药发挥意识调控作用的核心区域。内侧前额叶皮质在垂直方向上可以分为6层,层与层之间在结构上具有丰富的环路连接,每一层都有着独特的功能。在本综述中,首先描述了内侧前额叶皮质的分层结构,其次,讨论了内侧前额叶皮质各层结构在全身麻醉中的作用。为此,本文回顾了啮齿类动物、灵长类动物和人类的内侧前额叶皮质分层与麻醉的相关研究,以期能为深入了解内侧前额叶皮质在全身麻醉中的作用机制提供一定的参考。

【关键词】 内侧前额叶皮质; 分层结构; 全身麻醉; 意识

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2024) 08-0111-07

Research progress in the role of the medial prefrontal cortex layered structure in general anesthesia

LI Jia^{1,2}, YU Shouyang², LUO Tianyuan^{1,2*}, YU Tian^{2*}

(1. Department of Anesthesiology, Affiliated Hospital of Zunyi Medical University, Zunyi 563000, China.

2. Key Laboratory of Anesthesia and Organ Protection of Guizhou Province, Zunyi 563000)

【Abstract】 The medial prefrontal cortex engages in various higher brain functions, including attention, transition of consciousness, and information integration, and is the central structure for the action of general anesthetics. In addition, it is considered both the end point for the bottom-up model of the layer-by-layer transmission of information and the starting point for the top-down modulation and integration of information. Classically, the medial prefrontal cortex can be divided into six layers of different functions in the vertical direction, and there are rich neural connections among the layers. In this review, we describe the laminar flow structures found in the medial prefrontal cortex, then discuss how general anesthetics change consciousness via the cortical laminar flow structures. To this aim, the article reviews the available evidence from current studies using rodents, primates, and human subjects that highlight the role of the medial prefrontal cortex in anesthesia.

【基金项目】 国家自然科学基金(82060653); 遵义医科大学名医计划(20211022)。

【作者简介】 李佳(1997—), 女, 硕士研究生, 研究方向: 全身麻醉作用机制。E-mail: 969148750@qq.com

【通信作者】 罗天元(1987—), 男, 博士, 副教授, 研究方向: 全身麻醉作用机制。E-mail: 407542949@qq.com

喻田(1957—), 女, 硕士, 教授, 研究方向: 全身麻醉作用机制。E-mail: zyyutian@126.com * 共同通信作者

【Keywords】 medial prefrontal cortex; laminar structure; general anesthesia; consciousness

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

全身麻醉药 (general anesthetics), 简称全麻药, 运用于临床已逾百年, 极大地促进了医学事业的发展, 其最大的特点是导致意识的可逆性消失。目前认为全麻药导致意识消失的具体作用机制主要源于两种作用模式: 一是 Bottom-up 模式, 该模式认为全麻药作用于皮质下 (subcortex) 睡眠-觉醒网络, 抑制信息的向上传导而导致意识水平下降; 二是 Top-down 模式, 该模式认为全麻药作用于丘脑 (thalamus, TH)-皮质 (cortex) 和皮质-皮质环路, 干扰信息的整合处理, 阻断意识内容的形成^[1]。而皮质既是自下而上逐层传递信息模式的终点, 又是自上至下整合信息模式的起点, 可能是全麻药作用的核心区域。

在所有皮质区域中, 前额叶皮质 (prefrontal cortex, PFC) 是尤为重要的意识相关结构。其结构最为复杂, 不仅与皮质以及皮质下区域具有广泛的纤维连接, 而且内部区域也存在着丰富的局部环路^[2-3], 这些错综复杂的神经纤维联系是整合处理来自皮质区域和皮质下区域众多信息的结构基础^[4]。内侧前额叶皮质 (medial prefrontal cortex, mPFC) 是前额叶皮质的主要亚区, 具有根据大脑目标统筹思想和行动的能力, 可以通俗理解为在面对众多选项干扰时, mPFC 具备支持单个活动持续进行的能力^[4], 这是意识形成的基础点。Pal 等^[5] 使用七氟烷持续麻醉大鼠 75 min 后, 通过在 mPFC 区域注射胆碱能激动剂, 激活该区域的胆碱能系统, 可以使大鼠直接从麻醉状态转变为清醒状态, 而在顶叶皮质区域注射胆碱能激动剂并不能够唤醒麻醉状态下的大鼠。2021 年的一项研究发现, 利用河豚毒素损害大鼠的 mPFC 后, 使用七氟烷麻醉大鼠, 所需的翻正反射消失时间显著缩短, 即加速了七氟烷的麻醉诱导, 同时增加了翻正反射恢复所需时间, 即延缓了七氟烷的麻醉苏醒^[6]。此外, 缺血缺氧性脑损伤患者的弥散张量纤维束成像结果表明, mPFC 受损程度越重, 患者的意识水平越低^[7]。而在小鼠缺血性脑卒中致 mPFC 损伤的模型中, 经鼻内外源性线粒体治疗减轻 mPFC 的损伤程度后, 小鼠的意识水平得到显著改善^[8]。由此可见, mPFC 的功能涵盖了意识形成, 参与了麻醉过程, 是目前神经科学研究意识过程的重点区域。

皮质具有特定的分层结构, 不同分层在解剖和

功能上都具有独特的特点。目前, 全麻机制领域的研究已经进展到了解析特定分层结构以及不同层次之间相互联系阶段。

1 内侧前额叶皮质的分层

根据细胞形态、神经元类型以及神经元的密度, 在垂直方向上, 从皮质的最外表面到白质, mPFC 可以分为六层 (layer, L) (见图 1), 依次编号为第 I 层 (L1) 到第 VI 层 (L6), 除此之外, 每一层也分布有特定皮层神经元的树突, 位于浅层的 L1 到 L3 分布有胞体位于 L2、L3、L4、L5 和 L6 的神经元的顶端树突, 位于深层的 L5 和 L6 包含胞体位于 L3、L4、L5 和 L6 的神经元的基底树突^[9]。因此, 皮质神经元的输入取决于其树突和胞体的位置^[9]。这些说明每层都有着独特的神经元形态和纤维联系, 不同层之间的神经元连接模式并不完全相同^[10]。mPFC 中的绝大多数投射神经元都是跨越多层的锥体神经元, 这是一种分布在 L2~L6 五层中的谷氨酸能神经元, 约占神经元总数的 80%~90%^[11]。在锥体神经元中, 胞体处触发的动作电位能够反向传播到顶端树突, 并降低顶端树突动作电位的阈值, 表现为单独电流刺激顶端树突或胞体并不能使顶端树突产生动作电位, 但同时在两处进行电流刺激时, 爆发了动作电位, 而顶端树突处的动作电位又可传递到胞体处, 可以将到达其胞体的自下而上的前馈信息即感觉输入与到达其树突的自上而下的反馈信息即来自皮层的其他信息整合起来, 这就使皮质锥体神经元能够在细胞水平上进行前馈信息和反馈信息的整合^[12], 再经由层与层之间的局部连接传递到其他皮质区域或皮质下区域, 几乎所有的皮质微环路以及大多数的皮质下连接都是由锥体神经元所形成^[13]。

既往的研究表明, 大脑不同区域之间的反馈信息主要依靠皮质锥体神经元进行传导^[14]。这些说明大脑皮质层与层之间的连接多数是通过锥体神经元实现的。锥体神经元在形态上可以分为锥体形的胞质, 伸向皮质浅层的顶端树突以及向更深层漫延的基底树突^[15]。不同皮质层中, 锥体神经元形态上最大的区别体现在顶端树突的复杂程度以及投射终止的皮质层^[16]。锥体神经元的分类有多种方式, 根据锥体神经元的轴突投射靶点可以将其分

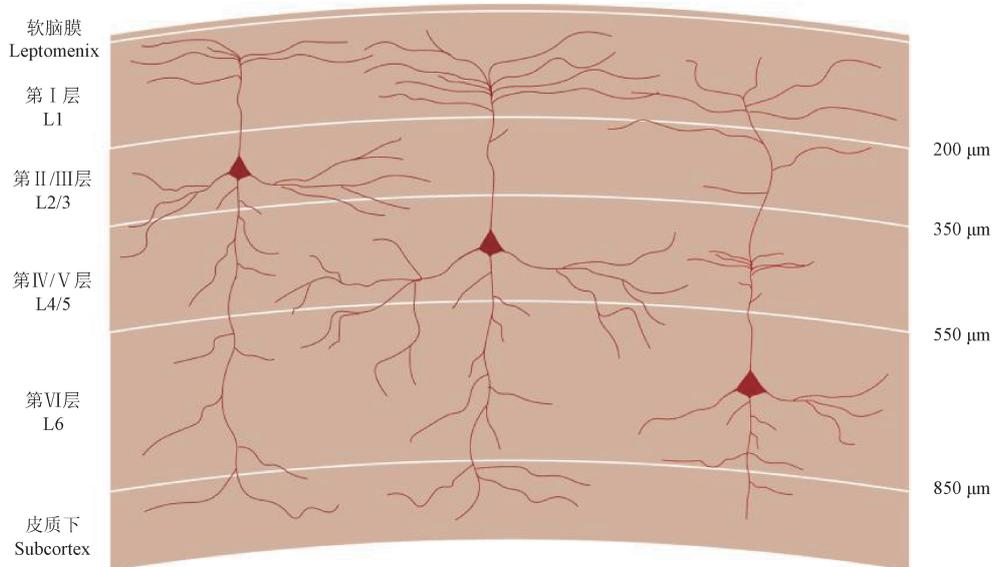


图 1 mPFC 分层结构

Figure 1 Layers of mPFC

为 3 个大类,每一个大类又包含多个亚型:第一类是端脑内神经元,主要位于 L2~L5,其轴突大多数投射至端脑,可以通过胼胝体和前连合连接左右大脑半球,是唯一一种能够投射至对侧皮质的神经元,包括新皮质、纹状体等,在 L5a 中有着细长薄簇状顶端树突;第二类是锥体束神经元,主要分布于 L5b 中,有着厚簇状顶端树突的大锥体神经元,调控皮质输出,主要投射至皮质下区域,包括脑干、脊髓和中脑,也可以投射至同侧的皮质和丘脑;第三大类是皮质丘脑神经元,主要投射至同侧丘脑^[17]。1993 年,Verceili 等^[18]将猫作为研究对象,发现位于不同皮质区域的锥体神经元,其树突结构具有特异性,这一发现支持了不同皮质区域的锥体神经元可以针对局部功能的需要,进化出特异的结构^[13],进而具备不同的纤维联系和功能,暗示了不同皮质层的锥体神经元在意识过程中所发挥的具体作用并不完全相同。

1.1 mPFC 中第 I 层

第 I 层(Layer I, L1)称为分子层,位于软脑膜(leptomeninx)的正下方 0~200 μm 处^[19],为皮质最浅层,分为浅层 L1a 和深层 L1b。令人惊讶的是,L1 没有锥体神经元的胞体,但其间分布有其余几层锥体神经元的顶端树突和轴突,来自皮质下区域的神经纤维,以及稀疏的抑制性神经元。L1 虽然不含锥体神经元,但是 L2~L5 中锥体神经元的顶端树突均投射至该层,因此,认为 L1 受到其余几层和皮质下区域的调控以及 L1 可以将接收到的信息通过顶端

树突传送到不同的分层区域^[20-21]。例如结合光遗传学技术,特异性激活 L1 中的胆碱能神经元轴突可以抑制 L2/3 中锥体神经元的输出活动^[16]。前期研究表明,L1 中稀疏的抑制性神经元主要是调节信息输入^[22],影响锥体神经元顶端树突并且能够自上而下调节信息输入的抑制性神经元主要有 4 种,分别是冠层细胞、血管活性肠肽细胞、神经源性神经营养因子细胞和 $\alpha 7$ 细胞^[22-23]。进一步利用膜片钳技术显示丙泊酚通过激活突触前中间神经元的抑制性输入,促进突触后多个大脑皮质锥体神经元的同步放电,阻碍了信息的传递^[24]。全身麻醉药氟烷增加了锥体神经元诱发的抑制性突触后电流的振幅,并且延长了抑制性突触后电流的持续时间和增加了发生频率^[25]。利用膜片钳技术研究 L1 中神经元的沟通方式发现 L1 中的神经元之间主要是通过直接突触和间隙连接两种方式进行交流,大多数突触连接同时由 γ -氨基丁酸 A 受体和 γ -氨基丁酸 B 受体介导,少数由单一 γ -氨基丁酸受体介导^[26]。除了皮层的输入外,来自于丘脑高阶核团的投射也可以输入到 L1,研究人员发现,丘脑腹侧核主要投射至 L1a,丘脑背内侧核主要投射至 L1b,两种传入神经均密集分布于边缘前皮质 L1 区,目前仍不清楚这些连接对 mPFC 的作用^[27]。来自丘脑的投射与 L1 中的兴奋性和抑制性神经元均形成了突触连接^[28],常常与意识、记忆和注意力有关^[29]。全麻药异氟烷的作用机制之一便是通过影响丘脑高阶核团输入到 L1,抑制突触中的谷氨酸释放,降低信息

在皮质网络中的传播速度,增加了皮质网络进行大量信息传递沟通的阈值,诱导产生了麻醉作用,从而认为异氟烷的作用机制主要是抑制皮质网络信息的传递,而不是影响单个细胞的整合处理信息过程^[30]。

1.2 mPFC 中第Ⅱ/Ⅲ层

第Ⅱ/Ⅲ层距离软脑膜 200~350 μm ^[19]。第Ⅳ层(L2)称为外部颗粒层,主要由小锥体神经元和数量众多的星形胶质细胞构成。其中的锥体神经元通过复杂的兴奋性连接,处理传入信息,并将处理过的信息传递到 L5/6 层中的锥体神经元^[31]。第Ⅲ层(L3)称为外部锥体细胞层,分布着中小型的锥体神经元,位于 L3 深层的锥体神经元体积通常大于位于 L3 更浅层的锥体神经元。L3 是主要的皮质输出层,主要功能是输出和接受其他皮质区域的锥体神经元的输入^[32-33],且其树突的大小显著影响了神经感受野的范围^[13]。L2 和 L3 中的锥体神经元轴突局部投射到同一皮质区域内的其他神经元及其他的皮质区域,从而介导了皮质内通信^[9]。L2/3 中的锥体神经元可以将处理后的信息输入到 L5/6,在 L5 中不仅可以诱发兴奋性突触后电位,还能诱发抑制性突触后电位,正是由于 L2/3 的这些特征,L2/3 被认为是接受输入,调节输出信号的主要靶标和信息发生重复传导的位置^[31,34-35]。

1.3 mPFC 中第Ⅳ/Ⅴ层

第Ⅳ/Ⅴ层距离软脑膜 350~550 μm ^[19]。第Ⅳ层(L4)称为内部颗粒层,绝大多数细胞为不同类型的星形胶质细胞和锥体神经元,是丘脑输入的主要皮质层,丘脑皮质神经元的输入主要由 L4 中的锥体神经元接受^[36-37],但是 L4 的主要输入皮层是低阶皮层,而且很少接收皮质区域的输入。由于 L4 可以大量投射到 L2/3,同时,也可以投射到 L5a/b,但是却很少接受兴奋性的输入,所以提出猜想 L4 中的神经元可能处于局部兴奋网络的上游位置^[14]。第Ⅴ层(L5)称为内部锥体细胞层,可以分为 L5a 和 L5b 两层,是主要的皮质输出层,分布着大型的锥体神经元,通常比 L3 的锥体神经元更大,L5 中的锥体神经元是皮质的主要输出通路,投射到其他皮质区域和皮质下结构^[9]。L5 中锥体神经元根据内在放电特性差异分为两类:一类是具有固定爆发性电位,接受去极化电流后可以爆发动作电位,多为锥体束神经元;另一类是具有规则电位发放尖峰,爆发单个动作电位,多为端脑内神经元^[38-39]。如前所

述,L5 中的锥体神经元除了可以接受 L2/3 的输入^[31],直接参与了丘脑皮质和皮质皮质微环路的组成之外,还具备决定皮质下区域输出的功能^[40],构成了 mPFC 到皮质下区域的主要皮质输出层,输出结构包括层内/中线丘脑核、杏仁核、基底神经节、脑干核和脊髓^[41],推测其在感觉和运动过程中发挥了作用^[42]。Bhariok 等^[43]的研究发现,全麻药可以引起 L5 中的锥体神经元出现一致性的钙活动变化,且该同步性钙活动的出现与消失和意识的消失与恢复保持一致,而且在全身麻醉期间,L5 中锥体神经元的顶端树突簇与其胞体之间的活动显示出较低的同步性,但 L5 锥体神经元的基底树突与其胞体间的活动显示了较高的同步性。另有研究表明,全麻药可通过抑制皮质 L5 中的锥体神经元的顶端树突,使清醒状态下皮质各层之间、树突与树突之间以及树突和细胞体之间的耦联解开,从而抑制皮质整体反馈信息的输送,降低皮质反馈信息传递的效率^[44]。因而,全身麻醉药致意识消失的作用机制之一是使新皮质锥体神经元内顶端树突功能发生改变,干扰皮质中锥体神经元顶端树突传递信号,影响树突电活动和树突的整合,所以全麻药能够抑制皮质自上而下的信号^[29,45]。

1.4 mPFC 中第Ⅵ层

第Ⅵ层(Layer VI, L6)中神经元形态多种多样,因此称为多形态层,距离软脑膜 650~850 μm ^[19],与形成皮层深层边界的白质相混合,分布着少量的大型锥体神经元,小纺锤形锥体神经元和多形态神经元。L6 中的锥体神经元也可以接受 L2/3 信息输入^[31],其顶端树突也参与了 L1 的组成。L6 的主要作用是将信息输出到丘脑,建立了皮质和丘脑之间精确而复杂的双向环路。比较清醒、睡眠和麻醉过程中的皮质神经元,发现在异氟烷和丙泊酚麻醉过程中,只有深皮质层神经元的爆发性抑制增加^[46]。意识不仅依赖于皮质-丘脑和皮质-皮质之间的活动,也依赖于深层神经元及时向浅层神经元提供前馈信息,不管是在麻醉状态还是自然睡眠状态下,深层神经元和丘脑神经元对意识的变化更为敏感^[46]。Redinbaugh 等^[46]研究发现异氟烷和丙泊酚诱导的全身麻醉减少了皮质深层区域的激活,也降低了同时投射到皮质深浅层的丘脑中央外侧核(central lateral thalamic, CL)的活动,减少了皮质层内部和皮质皮质之间的 α 和 γ 频率交流,然后用 γ 频率刺激 CL,重新激活了 CL-深皮质层通路,使猕

猴从麻醉状态转变为清醒状态,提高了意识水平,说明两种麻醉药共同作用于 CL-深皮质环,这可能是麻醉药物的共同靶点,特别是作用于 γ -氨基丁酸 A 受体的药物。

2 结语与展望

mPFC 作为信息处理的高级枢纽,是全麻药作用的关键部位,目前,外周信息处理的一种路径为外周信息输入到丘脑,丘脑再传递到皮质层 L4,在 L4 进行预处理后,L4 中的锥体神经元再输送到 L2/3,信息在 L2/3 中经过进一步处理后,输送到 L5,再往下进一步输出到皮质下区域^[47](见图 2)。类似通路的形成可能正是信息感知,意识形成的关键,而全麻药在这一通路的哪些靶点发挥作用,进而阻断信息的传递或整合正是麻醉机制研究所需要探讨的内容。

mPFC 中各层结构中,各类神经元形成的自上而下和自下而上的特异性投射通路都参与到了全麻药的作用机制当中,比较在睡眠和麻醉状态下大脑的改变,在睡眠中,大脑各区域的变化(例如信息整合减少)是均匀分布的,而在麻醉过程中,则以 PFC 的变化最为突出,这说明麻醉致意识消失的原因之一是 PFC 与其他大脑区域之间功能连接逐渐减少并出现脱节现象^[48-49],绘制并探索这些神经回路有助于理解全麻药的作用机制。尽管关于 mPFC

的神经回路研究取得了一定的进展,但是仍有以下几个重要问题没有得到解答:(1)位于 mPFC 的不同类型神经元在全麻过程中的作用有何不同?(2)mPFC 投出和投入通路在全麻过程中的作用机制;(3)mPFC 介导全身麻醉诱导和苏醒的神经机制是否不同。这些问题的解答,有助于精确调控麻醉过程,监控患者围手术期的意识状态,提高患者围手术期的安全性。在未来发展历程中,基于先进的研究技术,理解神经环路及神经网络在全身麻醉致意识消失中发挥的作用是研制理想全麻药的必经之路。相信对于 mPFC 皮质层结构的深入理解以及不同皮质分层结构功能的详细解析将有助于揭示全麻药的作用机制,也有利于揭示意识形成的神经生物学基础。

参考文献:

- [1] MASHOUR G A, HUDEZ A G. Bottom-up and top-down mechanisms of general anesthetics modulate different dimensions of consciousness [J]. *Front Neural Circuits*, 2017, 11: 44.
- [2] BARNES C L, PANDYA D N. Efferent cortical connections of multimodal cortex of the superior temporal sulcus in the rhesus monkey [J]. *J Comp Neurol*, 1992, 318(2): 222-244.
- [3] BARBAS H, HENION T H, DERMON C R. Diverse thalamic projections to the prefrontal cortex in the rhesus monkey [J]. *J Comp Neurol*, 1991, 313(1): 65-94.
- [4] MILLER E K, COHEN J D. An integrative theory of prefrontal cortex function [J]. *Annu Rev Neurosci*, 2001, 24: 167-202.
- [5] PAL D, DEAN J G, LIU T, et al. Differential role of prefrontal and parietal cortices in controlling level of consciousness [J]. *Curr Biol*, 2018, 28(13): 2145-2152.
- [6] HUELS E R, GROENHOUT T, FIELDS C W, et al. Inactivation of prefrontal cortex delays emergence from sevoflurane anesthesia [J]. *Front Syst Neurosci*, 2021, 15: 690717.
- [7] JANG S H, CHOI E B. Relationship between the consciousness level and the structural neural connectivity of the medial prefrontal cortex in hypoxic-ischemic brain injury: a pilot study [J]. *Neuroreport*, 2022, 33(17): 750-755.
- [8] HOSSEINI L, KARIMIPOUR M, SEYEDAGHAMIRI F, et al. Intranasal administration of mitochondria alleviated cognitive impairments and mitochondrial dysfunction in the photothrombotic model of mPFC stroke in mice [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2022, 31(12): 106801.
- [9] KANDEL E R, SCHWARTZ J H, JESSELL T M, et al. *Principles of Neural Science (the 5th edition)* [M]. the United States: McGraw-Hill Medical, 2012.
- [10] BASTOS A M, LOONIS R, KORNBLITH S, et al. Laminar recordings in frontal cortex suggest distinct layers for maintenance and control of working memory [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*,

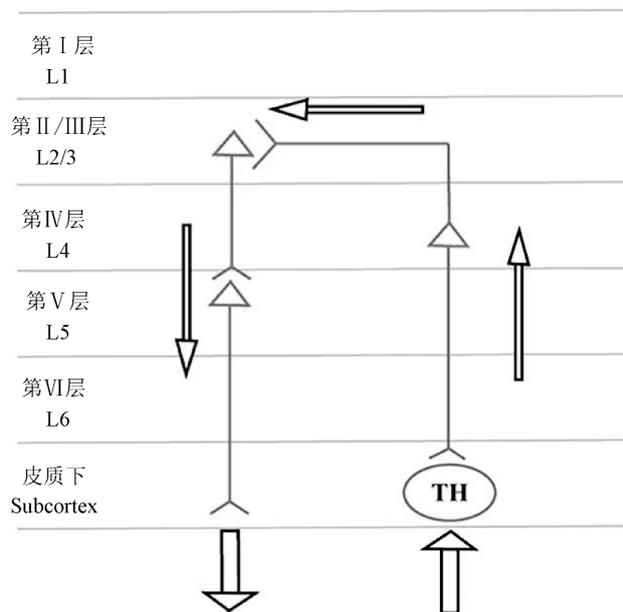


图 2 外周信息传递路径

Figure 2 Peripheral information transmission pathways

- 2018, 115(5): 1117–1122.
- [11] DEFELIPE J. The evolution of the brain, the human nature of cortical circuits, and intellectual creativity [J]. *Front Neuroanat*, 2011, 5: 29.
- [12] LARKUM M. A cellular mechanism for cortical associations: an organizing principle for the cerebral cortex [J]. *Trends Neurosci*, 2013, 36(3): 141–151.
- [13] ELSTON G N. Specialization of the neocortical pyramidal cell during primate evolution [M]. the United States: Academic Press, 2007.
- [14] HARRIS K D, SHEPHERD G M. The neocortical circuit: themes and variations [J]. *Nat Neurosci*, 2015, 18(2): 170–181.
- [15] DEFELIPE J, ALONSO-NANCLARES L, ARELLANO J I. Microstructure of the neocortex: comparative aspects [J]. *J Neurocytol*, 2002, 31(3/4/5): 299–316.
- [16] MORADI CHAMEH H, RICH S, WANG L, et al. Diversity amongst human cortical pyramidal neurons revealed via their sag currents and frequency preferences [J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 2497.
- [17] BAKER A, KALMBACH B, MORISHIMA M, et al. Specialized subpopulations of deep-layer pyramidal neurons in the neocortex: bridging cellular properties to functional consequences [J]. *J Neurosci*, 2018, 38(24): 5441–5455.
- [18] VERCELLI A, INNOCENTI G M. Morphology of visual callosal neurons with different locations, contralateral targets or patterns of development [J]. *Exp Brain Res*, 1993, 94(3): 393–404.
- [19] COLLINS D P, ANASTASIADES P G, MARLIN J J, et al. Reciprocal circuits linking the prefrontal cortex with dorsal and ventral thalamic nuclei [J]. *Neuron*, 2018, 98(2): 366–379.
- [20] MURALIDHAR S, WANG Y, MARKRAM H. Synaptic and cellular organization of layer I of the developing rat somatosensory cortex [J]. *Front Neuroanat*, 2013, 7: 52.
- [21] MARIN-PADILLA M, MARIN-PADILLA T M. Origin, prenatal development and structural organization of layer I of the human cerebral (motor) cortex [J]. *Anat Embryol*, 1982, 164(2): 161–206.
- [22] GENESCU I, GAREL S. Being superficial: a developmental viewpoint on cortical layer I wiring [J]. *Curr Opin Neurobiol*, 2021, 66: 125–134.
- [23] SCHUMAN B, MACHOLD R P, HASHIKAWA Y, et al. Four unique interneuron populations reside in neocortical layer I [J]. *J Neurosci*, 2019, 39(1): 125–139.
- [24] KOYANAGI Y, OI Y, KOBAYASHI M. Fast-spiking interneurons contribute to Propofol-induced facilitation of firing synchrony in pyramidal neurons of the rat insular cortex [J]. *Anesthesiology*, 2021, 134(2): 219–233.
- [25] NISHIKAWA K, MACIVER M B. Membrane and synaptic actions of halothane on rat hippocampal pyramidal neurons and inhibitory interneurons [J]. *J Neurosci*, 2000, 20(16): 5915–5923.
- [26] HEIDBREDER C A, GROENEWEGEN H J. The medial prefrontal cortex in the rat: evidence for a dorso-ventral distinction based upon functional and anatomical characteristics [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2003, 27(6): 555–579.
- [27] ANASTASIADES P G, COLLINS D P, CARTER A G. Mediodorsal and ventromedial thalamus engage distinct L1 circuits in the prefrontal cortex [J]. *Neuron*, 2021, 109(2): 314–330.
- [28] CRUIKSHANK S J, AHMED O J, STEVENS T R, et al. Thalamic control of layer I circuits in prefrontal cortex [J]. *J Neurosci*, 2012, 32(49): 17813–17823.
- [29] PHILLIPS W A, BACHMANN T, STORM J F. Apical function in neocortical pyramidal cells: a common pathway by which general anesthetics can affect mental state [J]. *Front Neural Circuits*, 2018, 12: 50.
- [30] HENTSCHKE H, RAZ A, KRAUSE B M, et al. Disruption of cortical network activity by the general anaesthetic isoflurane [J]. *Br J Anaesth*, 2017, 119(4): 685–696.
- [31] SHEPHERD G M. The microcircuit concept applied to cortical evolution: from three-layer to six-layer cortex [J]. *Front Neuroanat*, 2011, 5: 30.
- [32] SEMENDEFERI K, ARMSTRONG E, SCHLEICHER A, et al. Prefrontal cortex in humans and apes: a comparative study of area 10 [J]. *Am J Phys Anthropol*, 2001, 114(3): 224–241.
- [33] GOULAS A, ZILLES K, HILGETAG C C. Cortical gradients and laminar projections in mammals [J]. *Trends Neurosci*, 2018, 41(11): 775–788.
- [34] QUIQUEMPOIX M, FAYAD S L, BOUTOURLINSKY K, et al. Layer 2/3 pyramidal neurons control the gain of cortical output [J]. *Cell Rep*, 2018, 24(11): 2799–2807.
- [35] CHERIYAN J, KAUSHIK M K, FERREIRA A N, et al. Specific targeting of the basolateral amygdala to projectionally defined pyramidal neurons in prelimbic and infralimbic cortex [J]. *eNeuro*, 2016, 3(2): ENEURO.0002–ENEURO.0016.
- [36] RAO M S, MIZUNO H. Elucidating mechanisms of neuronal circuit formation in layer 4 of the somatosensory cortex via intravital imaging [J]. *Neurosci Res*, 2021, 167: 47–53.
- [37] MILLER K D, PINTO D J, SIMONS D J. Processing in layer 4 of the neocortical circuit: new insights from visual and somatosensory cortex [J]. *Curr Opin Neurobiol*, 2001, 11(4): 488–497.
- [38] SELVERSTON A, ELSON R, RABINOVICH M, et al. Basic principles for generating motor output in the stomatogastric ganglion [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 1998, 860: 35–50.
- [39] MASLAND R H. Neuronal diversity in the retina [J]. *Curr Opin Neurobiol*, 2001, 11(4): 431–436.
- [40] TAKAHASHI N, EBNER C, SIGL-GLÖCKNER J, et al. Active dendritic currents gate descending cortical outputs in perception [J]. *Nat Neurosci*, 2020, 23(10): 1277–1285.
- [41] MAREK G J, SCHOEPP D D. Cortical influences of serotonin and glutamate on layer V pyramidal neurons [J]. *Prog Brain*

- Res, 2021, 261: 341–378.
- [42] HATTOX A M, NELSON S B. Layer V neurons in mouse cortex projecting to different targets have distinct physiological properties [J]. *J Neurophysiol*, 2007, 98(6): 3330–3340.
- [43] BHARIOKE A, MUNZ M, BRIGNALL A, et al. General anesthesia globally synchronizes activity selectively in layer 5 cortical pyramidal neurons [J]. *Neuron*, 2022, 110(12): 2024–2040.
- [44] SUZUKI M, LARKUM M E. General anesthesia decouples cortical pyramidal neurons [J]. *Cell*, 2020, 180(4): 666–676.
- [45] MEYER K. The role of dendritic signaling in the anesthetic suppression of consciousness [J]. *Anesthesiology*, 2015, 122(6): 1415–1431.
- [46] REDINBAUGH M J, PHILLIPS J M, KAMBI N A, et al. Thalamus modulates consciousness via layer-specific control of cortex [J]. *Neuron*, 2020, 106(1): 66–75.
- [47] GILBERT C D, WIESEL T N. Morphology and intracortical projections of functionally characterised neurones in the cat visual cortex [J]. *Nature*, 1979, 280(5718): 120–125.
- [48] ZELMANN R, PAULK A C, TIAN F, et al. Differential cortical network engagement during states of un/consciousness in humans [J]. *Neuron*, 2023, 111(21): 3479–3495.
- [49] HUANG Z, TARNAL V, VLISIDES P E, et al. Asymmetric neural dynamics characterize loss and recovery of consciousness [J]. *Neuroimage*, 2021, 236: 118042.

[收稿日期]2024-04-01

(上接第 110 页)

- [47] CHEN S, ZHOU H, ZHANG G, et al. Characterization, antioxidant, and neuroprotective effects of anthocyanins from *Nitraria tangutorum* Bobr. fruit [J]. *Food Chem*, 2021, 353: 129435.
- [48] DE TORRE J C. Treating cognitive impairment with transcranial low level laser therapy [J]. *J Photochem Photobiol B*, 2017, 168: 149–155.
- [49] CARDOSO A, MAGANO S, MARRANA F, et al. D-galactose high-dose administration failed to induce accelerated aging changes in neurogenesis, anxiety, and spatial memory on young male wistar rats [J]. *Rejuvenation Res*, 2015, 18(6): 497–507.
- [50] PARK J H, CHOI T S. Polycystic ovary syndrome (PCOS)-like phenotypes in the d-galactose-induced aging mouse model [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2012, 427(4): 701–704.
- [51] 刘克明, 王春花, 李国星, 等. D-半乳糖模型鼠与自然衰老鼠的比较研究 [J]. *卫生研究*, 2007, 36(6): 685–688.
- LIU K M, WANG C H, LI G X, et al. A comparison study between D-galactose treated mice and natural aging mice [J]. *J Hyg Res*, 2007, 36(6): 685–688.
- [52] SADIGH-ETEGHAD S, MAJDI A, MCCANN S K, et al. D-galactose-induced brain ageing model: a systematic review and meta-analysis on cognitive outcomes and oxidative stress indices [J]. *PLoS One*, 2017, 12(8): e0184122.

[收稿日期]2024-03-05