

# 胆碱能系统跨行为域调控的神经机制

高士滨<sup>1</sup> 马晓宇<sup>1,2\*</sup>

(<sup>1</sup>山东中医药大学, 中医药创新研究院, 济南 250355; <sup>2</sup>山东大学第二医院, 神经内科, 济南 250033)

**摘要** 乙酰胆碱(acetylcholine, ACh)研究正在由将其视为弥散性背景因素的传统叙述, 转向以细胞亚群、投射通路与受体亚型为组织单元的回路机制框架。该文围绕学习与注意、奖赏与成瘾以及情绪应激与慢性疼痛等情境, 总结胆碱能信号在不同脑区与回路中的作用规律。结合回路示踪、遗传操控与在体递质记录等技术进展, 进一步提出将ACh释放的真实动力学、受体亚型介导的细胞与突触效应以及网络层面的功能改变置于同一回路框架内进行整合, 这些是提升解释力与可检验性的关键路径。当前主要瓶颈在于跨脑区与跨任务的动力学缺乏可比度量, 以及功能研究仍常因核团整体操控导致细胞亚群贡献被平均化, 从而限制从回路到受体再到表型链条的闭合。未来研究需要以更接近生理的释放模式开展因果检验, 并通过投射特异与受体亚型特异的操控与多递质并行记录, 构建可迁移、可预测的胆碱能回路机制框架。

**关键词** 乙酰胆碱; 胆碱能系统; 回路特异性; 受体亚型; 学习与注意; 奖赏与成瘾; 情绪与应激; 慢性疼痛

## Circuit Mechanisms of the Cholinergic System Across Behavioral Domains

GAO Shibin<sup>1</sup>, MA Xiaoyu<sup>1,2\*</sup>

(<sup>1</sup>Innovative Institute of Chinese Medicine and Pharmacy, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China; <sup>2</sup>Department of Neurology, the Second Hospital of Shandong University, Jinan 250033, China)

**Abstract** Research on acetylcholine is shifting from the traditional narrative that treats it as a diffuse background modulator to a circuit-mechanistic framework organized around cell subtypes, projection pathways, and receptor subtypes. This article summarizes the role patterns of cholinergic signaling in different brain regions and circuits in the contexts of learning and attention, reward and addiction, as well as emotional stress and chronic pain. In light of advances in circuit tracing, genetic manipulation, and *in vivo* neurotransmitter recording, this review further proposes that integrating the true kinetics of acetylcholine release, receptor-subtype-mediated cellular and synaptic effects, and network-level functional changes within a unified circuit framework is a key route to improve explanatory power and testability. Major bottlenecks currently include the lack of comparable metrics for dynamics across brain regions and tasks, and the continued reliance on nucleus-level manipulations that average over the contributions of distinct cell subpopulations, thereby limiting closure of the pathway-receptor-phenotype chain. Future studies should perform causal tests using more physiologically realistic release patterns and, through projection- and receptor-subtype-specific manipulations combined with parallel multi-neurotransmitter recordings, establish a transferable and predictive framework for cholinergic circuit mechanisms.

**Keywords** acetylcholine; cholinergic system; circuit specificity; receptor subtypes; learning and attention; reward and addiction; emotion and stress; chronic pain

收稿日期: 2026-01-28

接受日期: 2026-04-23

山东省自然科学基金(批准号: ZR2024QH576)资助的课题

\*通信作者。Tel: 17860505115, E-mail: 3427661043@qq.com

Received: January 28, 2026

Accepted: April 23, 2026

This work was supported by the Shandong Provincial Natural Science Foundation (Grant No.ZR2024QH576)

\*Corresponding author. Tel: +86-17860505115, E-mail: 3427661043@qq.com

在中枢神经系统中,乙酰胆碱(acetylcholine, ACh)的作用通常表现为对回路状态、神经元兴奋性及突触可塑性条件的调节<sup>[1]</sup>。其功能进一步取决于受体亚型分布、局部回路组织以及长程投射通路的差异,因此ACh可在不同脑区和行为情境中产生选择性影响<sup>[1-2]</sup>。

中枢胆碱能效应之所以高度情境依赖,关键在于ACh信号发挥作用受多重因素共同决定:ACh的释放发生在何处、以何种方式扩散以及清除条件共同影响周边组织;毒蕈碱型乙酰胆碱受体(muscarinic acetylcholine receptors, mAChRs)与烟碱型乙酰胆碱受体(nicotinic acetylcholine receptors, nAChRs)的亚型在功能位点上的配置差异,包括位于突触前还是突触后以及更细致的膜域定位(例如轴突末梢、胞体、树突干与树突棘等区段)差别;同时,还取决于被作用的细胞类别及其嵌入的局部连接方式,例如兴奋与抑制成分的配比、反馈与前馈抑制回路的组织形式以及与特定输入回路的耦合关系<sup>[3-4]</sup>。因此,将中枢胆碱能概括为均一、弥散的背景性调制,往往不足以解释其在不同任务、状态与脑回路中表现出的方向性差异与功能分化。

近年来的连接组学与细胞类型研究表明,基底前脑胆碱能系统并非以均一方式影响皮层,而是在不同细胞亚群及投射通路层面呈现明确的选择性<sup>[5-6]</sup>;相关综述进一步将这种结构异质性与其在注意、学习和认知灵活性中的差异化功能联系起来<sup>[2]</sup>。与此同时,研究范式正在由间接推断转向对递质动态的直接测量。遗传编码的ACh传感器及在体成像与建模工具,使ACh释放能够在行为时间尺度上被量化,从而为在同一回路框架内关联释放动力学、受体读出与行为后果提供了方法学基础<sup>[2]</sup>。

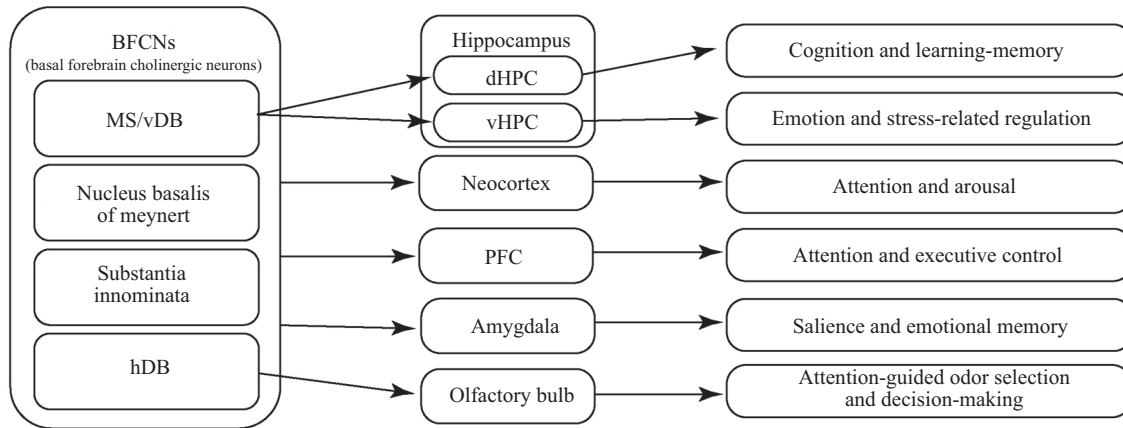
本文作为叙述性综述,文献选择主要聚焦近5年胆碱能回路机制相关的代表性研究,并适当保留对本领域具有奠基意义的经典文献;在证据类型上,尽量兼顾动物实验、回路操控研究及必要的人群研究结果,以提高全文综述的系统性、前沿性与可比较性。基于上述进展,本综述将以功能线索组织内容。在概述中枢胆碱能信号的神经解剖与分子架构之后,将分别整合其在学习记忆与注意、情绪应激与奖赏以及慢性疼痛与情感障碍等主题中的回路机制证据,并进一步讨论新技术推动下解释框架的演进、当前证据链的关键缺口与潜在临床启示。

## 1 中枢胆碱能信号的神经解剖与分子基础

中枢ACh在概念上既属于经典递质,也常以更偏向状态控制的方式发挥作用。不同于外周神经肌肉接头或自主神经节中更典型的快速点对点传递,脑内ACh更常通过改变神经元的放电阈值与输入整合方式、影响突触前递质释放的概率、改变局部神经元群体活动的时间关系,并对突触可塑性的诱发条件施加限制或放行,从而使神经回路在一段时间内呈现不同的响应模式与信息处理策略<sup>[7-9]</sup>。这种响应模式的改变并非由单一环节决定,而是由多层因素共同塑成的,包括胆碱能神经元的来源与投射通路特征、ACh在局部的释放与清除时间过程,以及不同受体亚型在突触前后与不同细胞区段中的分布差异等<sup>[1,3-4,10]</sup>。

中枢ACh的主要来源包括投射胆碱能神经元与局部胆碱能中间神经元(cholinergic interneurons, ChIs)。长程投射神经元主要位于基底前脑复合体以及脑干被盖区,如脚桥被盖核(pedunculopontine nucleus, PPN)、背外侧被盖核(laterodorsal tegmental nucleus, LDT),投射至皮层、海马、丘脑及边缘-基底节相关结构;局部ChIs则以纹状体(包括伏隔核)的ChIs为典型代表,并且在部分皮层与嗅觉相关结构中也可观察到一定比例的局部胆碱能细胞群<sup>[1-2,6]</sup>。这种层级化来源使胆碱能作用呈现两个相互补充的尺度。长程投射更可能通过影响多个脑区之间的信息交换模式与行为状态转换的概率,改变全局层面的处理模式;局部ChIs则可在微回路尺度上影响神经元群体放电的时间结构、局部信息传递路径以及可塑性发生的阈值条件。近年来的连接组学与细胞类型研究进一步表明,尤其在基底前脑胆碱能系统内部,相关神经元并非单一均质群体,而可能包含多种在输入来源、输出靶向与回路位置上存在系统差异的亚群(图1)<sup>[2,6]</sup>。基于上述认识,更可检验的三要素将被作为被论证的重点,即参与的胆碱能细胞类型、所涉及的投射通路以及其在任务时序中的被动员阶段。换言之,相较于笼统讨论胆碱能是否参与某类行为,更关键的问题是哪些胆碱能成分在何时、通过何种回路组织方式影响相关的神经反应与行为表现。

基底前脑胆碱能系统的分区及投射模式会影响不同靶区内ACh信号的时空特征,这些特征又在很大程度上塑造了局部回路对ACh的响应方式。传统观点强调乙酰胆碱酯酶(acetylcholinesterase,



BFCNs: 基底前脑胆碱能神经元; NBM: Meynert基底核; SI: 无名质; dHPC: 背侧海马; vHPC: 腹侧海马; PFC: 前额叶皮层; OB: 嗅球。

BFCNs: basal forebrain cholinergic neurons; NBM: nucleus basalis of Meynert; SI: substantia innominata; dHPC: dorsal hippocampus; vHPC: ventral hippocampus; PFC: prefrontal cortex; OB: olfactory bulb.

图1 基底前脑胆碱能系统的主要分区、代表性投射靶区及其主要功能

Fig.1 Major subdivisions, representative projection targets, and major function of the basal forebrain cholinergic system

AChE)对ACh的高效水解,使其难以在细胞外的空间远距离扩散;但多项研究提示,脑内细胞外ACh水平的波动并不总能用严格局限的突触传递来完全解释<sup>[11-12]</sup>。关于ACh自释放位点可能扩散的空间范围、不同脑区的清除效率差异,以及体积传递在多大程度上参与快速信息传递,目前仍存在关键不确定性<sup>[11-13]</sup>。总体而言,脑内ACh信号既可表现为相对局部的快速效应,也可呈现更慢、更广域的调制成分<sup>[1,11]</sup>;二者在不同情境下的相对权重,则进一步受到释放模式、受体分布、AChE活性及局部微环境等因素的共同影响<sup>[1,14]</sup>。方法学进展正在使上述问题变得可检验。基于遗传编码ACh传感器以及在体成像与建模的研究显示,皮层ACh动态可在秒级随行为状态快速波动,并可于胆碱能轴突活动以及瞳孔等状态指标建立可预测关系<sup>[13]</sup>。这些结果在操作层面表明,脑内ACh并非只能表现为缓慢变化的背景调制信号,其动态变化具有足够的时间分辨率参与快速状态转换以及与任务事件对齐的调控过程。

ACh的效应主要通过两大类受体实现,即mAChRs与nAChRs。mAChRs属于G蛋白偶联受体家族,其中M1、M3和M5亚型主要偶联Gq/11蛋白,M2和M4亚型主要偶联Gi/o蛋白。由于它们可动员不同的细胞内信号级联,最终产生的效应往往取决于受体所处的细胞类型、膜电生理背景以及局部网络活动状态<sup>[1,3]</sup>。在组织层面,mAChRs可出现在突触前与突触后等不同突触元件上,既可能以自受体形式影响

ACh的再释放,也可能通过作用于其他递质系统的突触前末梢调节谷氨酸、多巴胺等递质的释放,并进一步影响锥体细胞等主导输出单元的兴奋性与整合方式<sup>[3]</sup>。近年来,围绕mAChRs亚型选择性与变构调节的药理学进展提示,在功能解释与转化研究中,需要把受体亚型特异性与其所处的细胞类型、突触元件及回路位置联合纳入分析,从而避免将方向不一甚至相互抵消的效应笼统归为单一胆碱能作用<sup>[15]</sup>。nAChRs则为配体门控阳离子通道,由不同 $\alpha/\beta$ 亚组合装配形成多样的动力学与药理特征。在中枢神经系统中,nAChRs可定位于突触前末梢、胞体膜或轴突等不同结构部位,通常通过改变膜电导与钙离子内流,直接影响细胞兴奋性,并通过突触前机制调节谷氨酸、GABA、多巴胺等递质的释放,进而重塑回路的瞬时活动模式<sup>[1,9,16]</sup>。因此,ACh效应的时间尺度与方向性取决于具体受体亚型在特定细胞类型与突触元件上的表达格局、ACh所在回路的电生理环境,以及ACh释放时在局部微环境中达到的浓度范围、持续时间与清除条件(表1)<sup>[1,3,8]</sup>。

近年来,胆碱能研究的一个显著趋势是结构信息与功能层面的因果检验开始形成更明确的衔接关系。一方面,全脑尺度的输入-输出测绘为胆碱能亚群在回路中的位置与连接偏好提供了可复用的解剖参照,并提示了不同亚群之间可能存在相对稳定的长程相互作用格局,由此为理解其在认知、情绪等功能域中表现出的差异性贡献提供了组织学依据<sup>[6]</sup>。另

表1 不同代表性靶区/细胞类型中胆碱能受体亚型的主要特征

靶区/细胞类型 Target region/cell type	主要受体亚型 Predominant receptor subtypes	典型定位 Typical localization	主要时间尺度 Characteristic time scale	主要功能效应 Major functional effect	行为学 Behavioral
PFC PT neurons	M1 mAChR	Postsynaptic	Slow	Increases excitability and recurrent output	Learning, attention
Cortical circuits	mAChRs, nAChRs	Pre-/postsynaptic	Slow and fast	Modulates excitability, input gain, transmitter release	Attention, cue weighting
Hippocampal circuits	Mainly mAChRs	Pre-/postsynaptic	Intermediate to slow	Regulates encoding, retrieval, and rhythm organization	Memory, novelty processing
Striatal/NAc circuits	nAChRs	Mainly presynaptic	Fast	Regulates dopamine and other transmitter release	Reinforcement, reward, addiction
ChIs-related microcircuits	nAChRs	Local presynaptic sites	Fast	Couples ChIs activity to local transmitter signaling	Flexibility, learning update
Amygdalar circuits	mAChRs, nAChRs	Local circuit elements	Fast and slow	Modulates oscillations and salience processing	Emotion, attention-memory coupling
Presynaptic terminals	M2/M4 mAChRs; some nAChRs	Presynaptic	Slow to fast	Regulates ACh, glutamate, and dopamine release	-
Postsynaptic output neurons	M1/M3/M5 mAChRs	Postsynaptic	Intermediate to slow	Modulates excitability and input integration	-

-: 无。

-: none.

一方面, 高时空分辨率的ACh传感器在体记录结合行为状态变量的模型化分析, 使ACh释放从过去主要依赖间接指标推断的背景性变化, 转化为可直接观测与定量表征的生理信号, 并使研究者能够在同一分析框架内对齐释放动力学、轴突活动与状态指标, 从而提高不同实验范式之间结果比较与机制推断的可解释性<sup>[13]</sup>。

因此, 神经解剖与分子架构并非为了增加结构细节, 而是为后续功能提供更严格的解释坐标。当同一行为域内不同研究出现表面不一致的结论时, 往往需要回到四类决定性变量进行分析: 其一是实际被动员的胆碱能细胞群及其对应的投射通路; 其二是ACh释放在时间与空间上的尺度特征及其具体信号形态; 其三是受体亚型在回路中所处的细胞类型与突触元件位置, 及其与下游回路构件之间的对应关系; 其四是ACh在局部微环境中的清除效率及由此决定的有效作用时间窗与空间扩展范围。只有在这些基础维度上完成对齐, 跨研究的结果才具备可比性, 进而支持更严格的机制层整合。

目前的关键问题在于, 上述各基础维度往往由不同类型研究分别提供, 仍然难以在同一实验框架

内实现释放动力学、受体读出、局部回路效应与行为后果的同步对应, 这也构成了后续新兴技术与概念进展所要回应的核心问题之一。

## 2 学习与注意中的胆碱能神经机制

过去对皮层胆碱能功能的理解常停留在广泛投射与整体调制的宏观框架; 而近年来, 借助遗传标记、轴突成像以及高时间分辨率的ACh荧光探针, 研究者逐步揭示了皮层ACh信号在空间和时间尺度上的精细动态特征, 并将其与注意、感知选择及任务表现更直接地对应起来<sup>[2,13]</sup>。例如, 在清醒动物中同步记录基底前脑胆碱能轴突活动、皮层GRAB-ACh信号与行为变量的研究发现, 皮层ACh波动与瞳孔直径、运动等觉醒相关指标呈现稳定的统计关联, 但该关联并不等同于简单同相变化或由单一上游因素统一驱动。更重要的是, ACh信号在轴突密集或轴突邻近的局部区域往往表现出更显著的瞬态变化; 结合信号反演或去卷积等分析, 提示这些变化可达到较短的释放与清除时间尺度。这些研究支持皮层胆碱能信号包含局部、短时程成分, 而非仅仅表现为全局缓慢变化的背景调控<sup>[13]</sup>。这一发现为进一步

讨论ACh如何在特定行为窗口内改变局部回路的响应条件提供了实验基础,但其具体受体读出和微回路效应仍需结合更直接的因果研究加以界定<sup>[13,17]</sup>。总体而言,现有结果更支持这样一种解释:注意相关任务中的皮层胆碱能效应可能主要依赖行为阶段特异的局部信号及其动力学差异,而非简单表现为全皮层范围内的均一升高<sup>[13]</sup>。在任务层面,胆碱能系统与注意任务表现之间的关系已由相关性层面的描述逐步推进至更具可检验性的方向性机制建构。以皮层胆碱能动态的在体记录研究为例,ACh信号可在行为相关时间尺度上出现局部而快速的波动,并与瞳孔、运动等觉醒/行为状态指标呈稳定关联<sup>[13]</sup>。这些结果提示,注意相关的胆碱能效应并非仅表现为全局缓慢变化的背景调制,而更可能依赖行为阶段特异的局部释放动态,从而在关键时间窗内改变皮层回路对任务相关信息的响应条件。与此同时,人类多模态成像研究进一步显示,基底前脑与新皮层之间的结构与功能对应关系呈梯度式组织特征,并与囊泡乙酰胆碱转运体(vesicular acetylcholine transporter, VAChT)在皮层的空间分布相匹配,为不同皮层层级或网络在胆碱能调制可达性及其整合方式上的差异提供了宏观结构基础<sup>[18]</sup>。需要强调的是,注意研究的理论讨论不宜局限于以视觉任务与前额叶网络为核心的主流框架。嗅觉系统同样提供了可进行严格行为量化的研究模型。近期研究表明,来自基底前脑斜角带水平核(horizontal nucleus of the diagonal band, hDB)的胆碱能输入能够在不同任务要求下动态调节关键气味线索的相对权重,并伴随嗅觉辨别相关行为表现的提升,同时呈现对任务需求的适应性调整<sup>[19]</sup>。从功能层面看,这些证据提示胆碱能调控并非仅以提高感觉输入的整体增益为主要作用方式,而更可能围绕任务目标改变感觉表征中与决策相关的有效维度及其读出过程,从而支持注意资源在不同情境下的动态分配。

海马相关记忆的胆碱能调控研究长期以来多在编码与检索的功能平衡框架下展开。一般认为,较高的ACh水平更有利于外源信息输入与编码过程,并对回返驱动的检索及其潜在干扰产生相对抑制。近年来的研究进一步在细胞与网络层面为该框架提供了更具可操作性的信号表征。借助新型乙酰胆碱探针并结合对行为过程的精细分解,有证据提示内侧隔核(medial septal nucleus, MS)至海马的胆碱

能动态并非单一维度信号,而可能在多个时间尺度上并行表征空间新异性与行为状态相关信息,并与位置新异识别等海马依赖的认知状态同步出现<sup>[20]</sup>。这些发现提示,ACh信号的作用可能不止于促进编码过程本身,还可能以多通道调制变量的形式参与记忆相关过程的组织<sup>[20]</sup>。不过,关于其是否通过与节律活动及关键行为变量的时间对应关系,将新异性检测、探索行为与记忆更新整合为连续过程,目前仍主要是基于动态相关性的解释,尚需更直接的因果证据支持。在人类研究中,颅内记录结合药理学操作进一步提示胆碱能活动与海马 $\theta$ 节律的紧密功能关联。mAChRs拮抗剂东莨菪碱可引起记忆编码受损,同时伴随海马 $\theta$ 振荡幅度下降以及相位对齐相关指标受扰;在个体层面, $\theta$ 相位组织受扰的程度与记忆损害幅度呈正相关,并且海马形成内部连接性亦出现可检测的改变<sup>[21]</sup>。这些结果表明了胆碱能调制可能通过影响 $\theta$ 节律的时序组织来支持情景记忆编码,同时也为将胆碱能相关节律机制视为潜在干预回路提供了经验依据。

此外,杏仁核等边缘结构作为注意与记忆的交汇节点,其胆碱能调制作用正得到更细致的机制解析。已有研究表明,来自基底前脑的ACh释放可通过杏仁核局部微回路改变内源性 $\theta$ 节律状态与外部刺激加工之间的关系,从而影响以显著性为导向的记忆加工倾向<sup>[22]</sup>。尽管相关证据多在情绪加工的研究语境中展开,但其所揭示的关键机制在于,通过调节局部振荡,神经系统可以重新安排刺激加工发生的时序,从而在不同情境下重塑注意分配与记忆加工之间的功能关联。这进一步提示,胆碱能可能在情景信息的表征、显著性标记以及随后巩固过程的衔接中发挥重要作用。

与皮层和海马系统相比,纹状体ChIs通过ACh信号调节纹状体微回路的状态与信息传递特性,从而影响动作选择、强化学习中的价值更新以及行为策略的调整。近年研究显示,在消退学习及目标导向行为的更新过程中,纹状体ACh释放水平可随训练进程逐步升高;与此同时,利用光遗传手段提高ChIs的爆发样放电可促进消退学习,且该效应与丘脑输入对ChIs的驱动相关。这一系列发现为一条以丘脑输入为上游驱动、以ChIs放电模式及ACh动态为关键中介并进一步影响学习更新过程的回路机制链条提供了可操作的检验框架<sup>[23]</sup>。进一步而言,在

慢性酒精暴露模型中, ChIs典型的爆发-暂停放电模式发生改变, 并与行为灵活性受损相伴, 提示ChIs放电动态可能是学习更新能力受损的关键因素之一<sup>[23]</sup>。除上述回路之外, 纹状体胆碱能系统还呈现出显著的多递质交互与细胞类型协同特征。近期研究报道, 纹状体星形胶质细胞与ChIs在解剖上存在紧密的胞体邻接关系, 并可在亚秒级时间尺度内快速改变ChIs的兴奋性; 同时, 这一回路还可经由nAChRs调节多巴胺释放, 且在啮齿类与人类研究中均获得支持<sup>[24]</sup>。这些发现提示, 在阐释胆碱能系统如何支持学习与注意相关行为时, 不宜将其视为孤立的调制机制, 而应将其置于与多巴胺信号、丘脑驱动及胶质细胞调控相互作用的回路背景中加以理解。相应地, 纹状体胆碱能回路更可被视为支撑行动选择与灵活更新的关键神经调制要素, 而非仅作为奖赏相关系统的附属调节成分。

值得关注的一个问题是胆碱能作用如何跨越时间尺度, 从即时的兴奋性与突触传递调节, 延伸到能够支撑学习的持久性回路重构与网络重塑。近年来的证据提示, 受体亚型及其所在的细胞类型与回路背景共同决定胆碱能调控能否在局部回路中被转化为学习相关的持久性回路改变。以小鼠前额叶皮层为例, M1型毒蕈碱型乙酰胆碱受体(M1 mAChRs)的激活不仅可增强锥体束(pyramidal tract, PT)神经元的内在兴奋性, 还可通过提升PT神经元群体内复发性兴奋性活动的强度, 提高皮层下行(corticofugal)输出回路的有效增益; 该效应需要动作电位相关的兴奋性突触活动参与, 其强度随这类突触事件的变化而显著改变, 并可被特定形式的神经元沉默操作显著削弱或阻断<sup>[25]</sup>。这一结果表明, 胆碱能调制并不局限于改变单细胞放电阈值, 而能够通过选择性增强特定细胞群之间的功能性相互作用, 并调整群体活动的组织方式, 重塑输出回路的增益格局, 从而为学习过程中任务相关输出回路的选择性强化提供回路层面的依据。

在系统层面, 基底前脑胆碱能系统的投射组织及其功能分化已得到更为系统的刻画。现有证据表明, 不同胆碱能亚群在靶区选择上呈现相对稳定的偏向, 并在调控对象与行为关联方面表现出一定的功能特异性; 同时, 新型ACh传感器与精细示踪技术的应用, 持续推进对其投射组织规律及行为相关信号表征方式的理解<sup>[26]</sup>。因而, 在阐释学习与注意相

关机制时, 更具解释力的理论取向在于并行整合受体亚型、细胞类型与局部回路运算规则, 并将其与长程投射模式的差异化组织建立对应关系, 从而避免将胆碱能调制简化为单一维度的整体增强或整体抑制。

本节所涉及的胆碱能来源主要包括基底前脑胆碱能神经元、内侧隔区至海马通路及纹状体ChIs; 其主要作用靶区包括皮层、前额叶、海马及纹状体局部微回路。在受体层面, mAChRs与nAChRs共同参与局部兴奋性调节、节律组织及突触可塑性调控。相关行为表型主要表现为注意选择、感觉线索加权、记忆编码/更新及行为灵活性改变。从证据层级看, 基底前脑-皮层和MS-海马通路的动态记录与部分因果操控已提供较强支持, 但不同任务之间的可比性仍有限。

但目前相关研究仍存在若干不足。首先, 不同研究在任务范式、状态控制和行为读出方面差异较大, 致使不同结论之间的可比性有限。其次, 多数研究尚未在同一实验框架内闭合“释放动力学-受体读出-回路变化-行为表型”的完整证据链。再次, 不同脑区胆碱能信号在时间尺度和作用方式上的异质性仍缺乏系统比较。不同学习与注意任务中胆碱能调节是否具有可推广的共性机制, 以及局部动态信号、受体亚型效应与行为结果之间能否建立稳定对应关系, 未来仍需结合投射特异性操控、受体亚型分辨及多递质并行记录, 进一步明确胆碱能调节在不同学习与注意任务中的共性机制与适用边界。

### 3 奖赏的胆碱能神经机制

奖赏加工是驱动个体适应性行为的重要神经机制, 其核心涉及强化学习、动机调控及价值评估等过程。从功能本质上看, 奖赏相关过程与学习记忆系统密切相关, 而非单纯的情绪反应。在奖赏动机相关行为中, ACh的作用日益被理解为对学习变量与选择过程的状态依赖调节, 而非对奖赏反应的单向增强或抑制。与这一视角一致, 近期研究提示ChIs的放电抑制阶段与多巴胺奖励预测误差信号(reward prediction error, RPE)在时间结构上并不总是稳定对应的, 暗示二者可能在不同任务结构与行为状态下分别表征不同的学习相关量, 或经由多级中介回路形成条件依赖的协同关系<sup>[26]</sup>。脑干PPN与LDT胆碱能群不仅与觉醒水平及感觉加工的选择性

调节密切相关,也可通过对中脑与纹状体的投射参与奖赏、成瘾与情绪相关行为的调节。基于单细胞尺度的全脑投射图谱研究,PPN/LDT胆碱能神经元可经由多条上行通路投射至丘脑、纹状体以及中脑多巴胺相关区域,且单个神经元常呈现多靶点共投射的复杂模式,从而为其在动机驱动与强化相关过程中发挥多维作用提供解剖学依据<sup>[27]</sup>。与此同时,围绕奖赏如何影响注意控制的近期综述指出,胆碱能系统可能构成动机状态与注意分配之间的重要中介环节,不同来源的ACh释放能够在不同网络节点产生相对分离的调制效应,从而为奖赏关联线索更易占据注意资源的现象提供机制层面的解释框架<sup>[28]</sup>。综合上述研究可以认为,奖赏对注意控制与认知加工的影响,部分可能通过胆碱能系统在不同投射通路和时间尺度上的差异性调制实现<sup>[26-28]</sup>。该观点为理解奖赏线索引发的注意偏向及其对学习和选择的影响提供了更具体的神经机制线索。

奖赏相关回路的另一重要维度涉及负性价、厌恶学习以及戒断反应。既往研究普遍认为,MHb至脚间核(interpeduncular nucleus, IPN)投射通路与尼古丁依赖以及厌恶和戒断相关表型有关。近期工作进一步提示,该投射通路可能通过特定的下游动机与觉醒相关节点输出,并在其中发挥可检验的因果影响。近期一项研究报道显示,在尼古丁戒断背景下,IPN至LDT的抑制性投射增强,并参与驱动厌恶样行为,从而为MHb至IPN投射通路通过脑干节点调节戒断期动机状态提供了回路层面的机制证据<sup>[29]</sup>。这些结果提示,与成瘾相关的胆碱能机制不应仅从多巴胺介导的强化过程加以解释,还可能涉及以MHb-IPN通路为核心,并通过脑干动机和觉醒相关网络参与负性情绪状态与回避动机调控的并行回路机制。将该回路纳入奖赏与情绪调制的整体框架,有助于从回路组织层面解释在戒断等状态下奖赏与厌恶相关过程如何发生系统性的相对权重重分配,并进一步影响行为策略与情绪反应的稳定性。

本节所涉及的胆碱能来源主要包括纹状体/伏隔核ChIs、脑干PPN/LDT胆碱能群及部分基底前脑输入;其主要靶区包括纹状体、伏隔核、杏仁核、中脑多巴胺相关区域及戒断相关脑干结点。在受体层面,nAChRs在快速调节递质释放和瞬时回路状态中的作用较突出,mAChRs则更多参与较慢时间尺度上的整合调节。相关行为表型主要包括奖赏线索

加工、强化学习更新、成瘾维持及戒断厌恶。从证据层级看,特定通路在奖赏或戒断反应中的作用已有一定因果支持,但不同奖赏类型和模型之间的整合仍不充分。

但目前该领域仍存在较明显的证据边界。首先,不同研究所采用的行为范式、奖赏类型及成瘾模型差异较大,使得相关结果在不同任务结构之间的可比性仍然有限。其次,部分研究主要基于特定通路的急性操控、相关性记录或局部节点分析,其结果更适于提示候选机制,而不足以单独支持普遍性结论。再次,奖赏相关胆碱能效应通常与多巴胺、去甲肾上腺素及神经肽等系统密切耦合,单一递质框架下的解释仍存在明显局限。胆碱能活动在奖赏相关行为中的作用,究竟更多体现为直接参与奖赏价值编码,还是主要通过状态调节、线索加工与行为更新等过程间接发挥影响,目前仍有待明确。未来需结合更精细的行为分解、纵向动态追踪及多递质联合记录,进一步明确胆碱能系统在奖赏与强化学习中的具体作用及其边界条件。

#### 4 应激相关情绪症状及慢性疼痛中的胆碱能神经机制

应激反应通常引发下丘脑-垂体-肾上腺(hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA)轴等神经内分泌通路的激活,并伴随脑内神经调节状态和可塑性条件的系统性改变。现有证据表明,胆碱能系统与HPA轴之间存在双向相互作用。一方面,应激相关的激素与神经肽信号可改变胆碱能释放的时序特征及受体反应性,从而影响胆碱能调制的作用范围与强度。另一方面,胆碱能输入可通过作用于海马、前额叶与杏仁核等关键节点,影响应激相关记忆的形成与维持,并进一步塑造情绪反应的持续性与恢复轨迹。MS至海马胆碱能回路对压力相关内分泌信号高度敏感,该回路通过对海马网络状态的投射特异调控,动态影响海马依赖的编码、巩固、提取等记忆子过程,并与应激相关障碍中常见的情境记忆加工异常相联系<sup>[30]</sup>。更进一步的研究在回路层面提供了相对直接的因果证据。基底前脑MS与腹侧斜角带(ventral diagonal band, vDB)内存在可区分的胆碱能亚群,其长程投射分别指向背侧海马与腹侧海马;在慢性应激背景下,两条回路对认知缺陷与情绪样异常表现出相对分化的贡献<sup>[31]</sup>。对这些投射通路进行选择性的

操控能够定向改善相应行为表型,提示对于应激相关综合症的机制解释,更适宜以回路模块及其功能分工为组织单元,而非将单一区域作为主要解释框架。在更广的系统层面,基底前脑胆碱能系统可能在创伤暴露与情绪记忆的异常巩固或泛化之间发挥关键的关联作用。然而,该系统在不同投射目标与不同时间尺度上的具体影响仍缺乏一致结论,有必要通过更精细的回路划分与纵向动力学追踪予以澄清<sup>[32]</sup>。基于这一视角,应激相关胆碱能机制的讨论可围绕两条主线展开。第一,胆碱能系统与HPA轴的相互作用可能通过改变系统状态与可塑性条件,对应激后的神经网络进行持续性重置。第二,MS至海马投射通路,以及基底前脑至杏仁核或前额叶等投射通路,可能在认知受损、情绪反应增强与记忆泛化等不同症状维度上呈现可分离的贡献,从而为以通路模块解释应激相关表型差异提供更具针对性的框架。

杏仁核是情绪显著性评估与威胁学习的重要节点,其局部回路对ACh信号具有较高敏感性。近年来的研究正将胆碱能影响情绪的宏观描述推进至细胞类型与网络振荡层面的机制阐释。现有证据提示,ACh的作用并不局限于改变单个神经元的兴奋性,还可能通过调节不同抑制性中间神经元亚型之间的相互作用,改变杏仁核网络的节律状态及局部信息传递方式。以小鼠基底外侧杏仁核(basolateral amygdala, BLA)为例,研究表明ACh可动员特定局部微回路以调控 $\theta$ 节律活动的产生和组织,从而在网络层面影响情绪记忆形成所依赖的时间结构安排,并进一步改变突触可塑性发生的有效时间窗<sup>[22]</sup>。在同时包含奖赏与惩罚线索的自然情境中,杏仁核需要将价值相关信息整合进刺激表征,并依据任务结构对输出模式进行动态调节。近期研究表明,ACh对杏仁核神经元活动的选择性抑制效应具有奖赏结果依赖性,即该效应是否出现取决于奖赏结果与个体行为之间的关系<sup>[33]</sup>。这提示胆碱能调控并非以恒定方式增强或削弱情绪反应,而更可能随任务的难度与个体内部状态而改变其作用方向与强度,从而以状态依赖的方式调节杏仁核内价值相关表征的形成及其下游输出。

值得指出的是,慢性疼痛并不仅仅表现为痛觉敏感性增强或感觉判别过程异常,还常伴随焦虑、抑郁、回避动机增强等情绪与动机维度的改变。因

此,从胆碱能系统参与情绪调节的回路机制出发,并进一步讨论其在慢性疼痛中的作用,有助于人们更完整地理解胆碱能信号如何共同影响疼痛的感觉判别成分与情感动机成分。

针对慢性炎症性疼痛的小鼠研究提示,MS胆碱能神经元在慢性疼痛状态下呈现显著的活动重塑,并且其不同下游投射通路对疼痛相关行为表现的调控作用具有可分离性。现有证据表明,MS胆碱能神经元在慢性疼痛状态下发生活动重塑,并通过不同下游投射通路参与疼痛相关行为表现的调控。抑制MS胆碱能神经元或选择性抑制MS至rACC投射通路可抑制rACC锥体神经元过度活动,从而同时减轻机械性痛觉超敏并改善疼痛相关的情感行为;而激活MS胆碱能神经元同样会产生镇痛,但主要通过恢复疼痛状态下功能低下的vCA1锥体神经元活动实现。总体而言,该研究提示MS胆碱能调制对慢性疼痛的影响并非单一方向,其效应取决于所动员的下游投射通路与靶区状态<sup>[34]</sup>。这一结论目前主要来自特定炎症性疼痛模型,其是否适用于其他类型的慢性疼痛仍需更多研究验证。除炎症性疼痛外,在神经病理性疼痛模型中也有证据支持隔区相关胆碱能机制的参与。研究显示,前脑MS的神经激素-1受体(the neurokinin-1 receptors, NK1Rs)主要定位于胆碱能神经元,这些神经元部分投射至背侧海马与扣带皮层等与伤害感受相关的区域。在慢性收缩损伤(chronic constriction injury, CCI)模型中,MS注射P物质(substance P, SP)可在未损伤动物中诱发类似外周痛敏的反应,并且这种反应可被系统给予的毒蕈碱受体拮抗剂阿托品减弱。相反,预先破坏隔区胆碱能神经元可抑制CCI后痛敏的形成,并同时降低脊髓与前脑多处伤害感受相关细胞标记物的表达水平。机制层面的干预进一步表明,隔区内给予NK1Rs拮抗剂可产生抗痛敏效应;在背侧海马或扣带皮层局部阻断胆碱能受体同样能够减轻痛敏<sup>[35]</sup>。总体而言,这些结果提示隔区NK1Rs相关传递与海马及扣带的胆碱能机制可能协同促进神经病理性痛敏的发生与维持,并为联合靶向NK1Rs与胆碱能受体的镇痛策略提供了实验依据。需要强调的是,前扣带皮层(anterior cingulate cortex, ACC)内部的受体机制同样可能直接影响慢性痛敏。在神经损伤模型中,向对侧ACC注射毒蕈碱受体激动剂McN-A-343可剂量依赖性降低机械痛敏,该效应被M1拮抗剂而

非M4拮抗剂阻断,提示McN-A-343在ACC内产生的镇痛效应主要由M1受体介导;同时GABA<sub>A</sub>受体拮抗剂可阻断其镇痛作用,支持该效应依赖ACC局GABA能传递并经由GABA<sub>A</sub>受体实现<sup>[36]</sup>。这提示,受体亚型特异性调控及局部抑制性回路的参与,可能共同构成一种可被干预的镇痛机制。

脑干胆碱能核团与中脑导水管周围灰质(periaqueductal gray matter, PAG)等下行调控结点之间的结构与功能联系,使胆碱能系统在慢性疼痛干预中呈现更直接的转化潜力。相关研究显示,疼痛状态可伴随腹外侧导水管周围灰质(ventrolateral PAG, vIPAG) ACh释放水平下降。激活PPN胆碱乙酰转移酶阳性(choline acetyltransferase-positive, ChAT<sup>+</sup>)神经元至vIPAG的胆碱能投射,可缓解痛敏,并通过vIPAG内 $\alpha 7$ 型nAChRs介导的抑制性机制抑制局部神经元活动。值得注意的是,该回路在阿片耐受条件下仍保持镇痛效力,且其相关镇痛不伴随耐受、奖赏或戒断表现,提示脑干胆碱能至vIPAG的下行投射通路可能为阿片耐受背景下的替代性镇痛提供新的回路切入点<sup>[37]</sup>。

慢性疼痛并非仅由外周伤害信息的持续输入所维持,更体现为中枢神经系统在长期应激负荷与可塑性重塑背景下,对疼痛的情感价值赋权增强,使加工侧重由感觉辨别成分相对转向厌恶与回避等动机成分,并由此改变疼痛相关信息的整合与行为驱动方式。主观不适体验、回避与厌恶倾向、注意指向的偏置以及伴随出现的情绪症状往往相互交织并形成自我强化的循环。在这一框架中,ACC被大量研究反复支持为整合疼痛加工与其情绪后果的重要节点,其活动与连接性改变不仅与疼痛体验本身相关,也与焦虑、抑郁样表型的出现和维持呈现紧密关联<sup>[38]</sup>。在此背景下,胆碱能系统更适合被理解为参与状态调节与可塑性条件设定的重要调制来源。其作用并不等同于单一地唤醒驱动或非特异性的弥散性影响,而是依赖不同核团至特定靶区的投射通路组织及受体亚型的组合,在具体情境下选择性改变皮层与边缘系统以及脑干下行调控结点的兴奋性水平、抑制性制约强度与局部回路的更新规则<sup>[38]</sup>。由此,胆碱能调制可能影响疼痛的感觉判别成分与情感动机成分在整体加工中的相对权重分配,并进一步改变二者在行为与体验层面的协同关系。

在人群研究层面,影像学与网络分析进一步提

示,抑郁与焦虑障碍可表现出基底前脑对内在功能网络调控的异常特征,从而为胆碱能相关机制在精神症状中的网络级作用提供了更直接的人体证据<sup>[39]</sup>。在动物与细胞层面,奖赏与动机回路中的ChIs与抑郁样行为之间的因果关联亦逐步明晰。在多种抑郁模型中,伏隔核壳区ChIs常常伴随出现放电频率降低与超极化激活环核苷酸门控通道2(hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated channel 2, HCN2)表达下调,增强ChIs活性或在ChIs内提高HCN2表达水平可逆转抑郁样表型,提示伏隔核ChIs中的HCN2可能作为抗抑郁药的新靶点<sup>[40]</sup>。此外,内侧隔-Broca斜角带复合体(medial septum and diagonal band of Broca, MSDB)至腹侧下托(ventral subiculum, vSub)的胆碱能输入亦被认为与抑郁样行为相关。相关证据显示,增强MSDB至vSub的胆碱能投射可引起vSub锥体细胞兴奋性升高并伴随抑郁样行为,而在vSub局部施用毒蕈碱型受体拮抗剂阿托品可减弱相应表型,提示该回路在特定应激模型下可能具有促抑郁效应<sup>[41]</sup>。

疼痛与抑郁共病的机制并非单一病理链条的线性延伸,而是由多种递质与肽能信号共同参与所构成的交互性神经化学网络。具体而言,兴奋性谷氨酸与抑制性GABA之间的失衡、内源性阿片系统功能异常,以及多类神经肽与非经典递质调制的紊乱,可能共同奠定痛觉加工与情绪调控双向扰动的生物学基础<sup>[42]</sup>。上述多系统异常一方面可促进中枢敏化并加剧负性情绪信息的加工异常,另一方面也可能通过下行镇痛回路及边缘系统的调制失衡促进疼痛与抑郁的相互影响。因此,未来研究有必要采用跨递质、跨回路的整合策略,在动态互作的框架下界定具有分型意义的生物标志物,并据此推进更具针对性的干预靶点与治疗方案。

本节所涉及的胆碱能来源主要包括MS/vDB相关胆碱能群、基底前脑胆碱能输入及脑干胆碱能核团;其主要靶区包括海马、前扣带皮层、杏仁核及PAG等下行调控结点。在受体层面,mAChRs在皮层-海马相关情绪与疼痛调控中较为突出,部分nAChRs则参与脑干下行镇痛等机制。相关行为表型主要表现为应激相关情绪异常、疼痛的情感动机反应增强以及疼痛-焦虑/抑郁共病。从证据层级看,已有研究支持胆碱能系统对情绪和慢性疼痛加工均具有通路依赖性作用,但现有证据仍主要集中于特

定动物模型和特定操控层级。

综上,胆碱能系统参与慢性疼痛的方式,并不限于对伤害感受输入本身的调节,还可能通过与情绪、动机及记忆相关的回路机制,影响疼痛的情感动机成分及其行为后果。现有证据提示,前扣带皮层、海马及脑干下行调控结点等相关回路,可能共同参与慢性疼痛及其负面情绪共病的形成与维持。这一认识表明,胆碱能系统对慢性疼痛的影响,可能更多体现为对感觉-情感整合过程及其状态依赖性表达的调节,而非单纯决定痛觉强度本身。

但目前该领域研究仍存在若干不足。首先,不同研究所采用的炎症性疼痛、神经病理性疼痛及应激相关模型,在病理基础、行为读出及情绪维度表征上差异较大,致使有关胆碱能促进或缓解疼痛的结论并不总是一致。其次,现有证据分别来自局部受体药理学、长程投射操控及脑干下行调控等不同层级,尚未形成从递质释放、受体作用到回路变化再到行为表型的统一机制闭环。再次,对于胆碱能如何在疼痛的感觉判别成分与情感动机成分之间影响加工权重,目前仍缺乏足够直接的因果证据。胆碱能系统对慢性疼痛的影响究竟更多作用于感觉判别成分本身,还是主要通过情绪与动机维度间接实现,未来需在明确疼痛分型和情绪共病特征的基础上,结合受体亚型特异性操控、投射特异性记录及多维行为指标评估,进一步阐明其共同机制及情境差异(表2)。

## 5 新兴技术与概念进展

近年来,中枢胆碱能研究在概念与方法层面均发生了显著转变。相较于以往主要依赖损毁、药理阻断或时间分辨率较低的电生理记录等范式,新一代遗传学、成像与计算工具正在推动胆碱能信号从被间接推定的调制性背景,转变为可直接观测、可量化并可在回路层级进行因果检验的生理变量。这一转向不仅提升了实验结论的可解释性,也在更深层面重塑了我们对胆碱能功能组织原则的理解。

遗传编码ACh荧光传感器的出现,是近年胆碱能领域最具变革性的技术进展之一。以GRAB-ACh系列为代表的传感器,使研究者能够在清醒、自由的活动动物中实时记录特定脑区,乃至特定层级的ACh动力学变化,并将这变化与行为事件、轴突活动及神经振荡在时间上精确对齐<sup>[1,13]</sup>。研究显示,皮

层与海马的ACh信号并非表现为缓慢、均一旦持续的整体性升高,而是与行为状态紧密同步,在秒级乃至更短时间窗内出现可重复的瞬时升高或降低;同时,这些变化在空间上往往局限于特定胆碱能纤维更为密集的局部区域,形成可检测的浓度梯度<sup>[13]</sup>。此类在体记录结果为理解胆碱能信号的作用形式提供了更直接的实验证据,胆碱能活动并非单纯表现为短暂事件或持续背景调制,而可能同时包含短暂的相位性释放与较慢的基线水平变化<sup>[13,43]</sup>。至于二者在行为中的相对权重及其对回路和行为的影响,仍可能受到受体亚型动力学、ACh局部清除速率以及靶回路整合时间窗与状态依赖特征的共同调节;这些关系目前仍需更多跨脑区、跨任务的直接比较研究加以验证。此外,新一代红移或多色传感器的开发,使在同一动物、同一任务中同时记录ACh与多巴胺、去甲肾上腺素等递质的相互作用成为可能,从而为解析多递质系统如何协同调控行为提供了更具操作性的技术路径<sup>[44]</sup>。

除信号记录之外,遗传学工具的精细化也推动胆碱能研究从核团层面的整体描述,进一步走向细胞亚型与投射通路层面的机制解析。Cre/Flp等交叉遗传策略与病毒示踪方法相结合,使研究者得以在同一解剖核团内区分投射靶向与输入组成不同的胆碱能亚群,并对其开展选择性操控与因果检验<sup>[2]</sup>。在此基础上,全脑尺度的输入输出测绘进一步提示,基底前脑胆碱能神经元并非构成单向且均质的广泛投射系统,而更可能形成具有明确组织原则的长程互作网络,其连接模式呈现稳定的靶向偏好与功能分工特征<sup>[6]</sup>。这类研究的重要概念贡献在于为理解同一胆碱能来源在不同任务与行为范式中出现不同乃至方向相反的效应提供了更直接的结构依据。换言之,胆碱能功能的多样性并不必完全归因于状态依赖或受体亚型差异,在相当程度上也可由被招募的胆碱能细胞亚群差异及其在回路组织中的位置与下游连接对象不同来解释。

组织透明化、单细胞转录组学与高通量示踪等资源,使胆碱能相关的细胞类型特征与长程投射模式能够在全脑尺度上进行对照整合<sup>[5-6]</sup>。在此基础上,胆碱能来源的差异化投射可被映射到皮层内在功能网络的分区与相互作用格局,从而为解释不同网络在状态变化下的协同与竞争提供结构约束。结合人类影像学与网络分析研究,证据提示基底前

表2 不同行为领域的代表性胆碱能回路: 靶点、机制、行为效应及转化应用意义

Table 2 Representative cholinergic circuits across behavioral domains: targets, mechanisms, behavioral effects, and translational implications

行为域 Behavioral domain	来源核团 Source nucleus	主要靶区 Major target region	主要受体 Major receptors	关键方法与读出 Key methods and readouts	主要结论 Main conclusion	转化意义/局限 Translational implication/ limitation
Learning and attention	Basal fore-brain	Cortex, PFC	mAChRs, nAChRs	ACh sensors, axonal imaging, oscillatory coupling analyses <sup>[13,18]</sup>	Cortical ACh signals are not merely diffuse background modulation, but include local and rapid dynamics that contribute to attentional selection and task performance	May inform stratification and intervention in attention deficits; however, much of the evidence remains correlational
Learning and memory	MS	Hippocampus	Predominantly mAChRs	ACh dynamics recording, theta oscillations, human pharmacological studies <sup>[20-21]</sup>	Cholinergic signaling supports memory encoding by representing novelty and organizing hippocampal theta-related temporal structure	Suggests the hippocampal cholinergic-theta axis as a potential therapeutic target; causal evidence remains incomplete
Behavioral flexibility	Striatal ChIs	Striatum, NAc	Mainly nAChRs	Optogenetics, ACh/DA dynamics, extinction learning paradigms <sup>[23-24]</sup>	ChI firing patterns and ACh release regulate learning updating and behavioral flexibility	Relevant to relapse and impaired flexibility in addiction; interpretation is constrained by strong multi-transmitter coupling
Reward and reinforcement	ChIs; PPN/LDT cholinergic neurons	Striatum, midbrain DA-related regions	nAChRs and mAChRs	Projection mapping, temporal dynamics analyses <sup>[26-28]</sup>	Cholinergic signaling appears to modulate reward cue processing and learning updating rather than simply encoding reward value itself	Helps explain attentional bias and maladaptive choice in addiction; heterogeneity across reward models remains substantial
Withdrawal /aversion	MHb	IPN, LDT	Mainly nicotinic mechanisms	Withdrawal paradigms, pathway-level circuit analyses <sup>[29]</sup>	This pathway contributes to aversive states and avoidance motivation during nicotine withdrawal	Provides a candidate circuit for withdrawal intervention; cross-model generalizability remains to be established
Stress and emotion	BF	Hippocampus, amygdala, PFC	Predominantly mAChRs	Projection-specific manipulations, salience-processing paradigms <sup>[30-33]</sup>	Distinct cholinergic subpopulations make dissociable contributions to stress-related cognitive and emotional symptoms	Supports symptom-dimension-based circuit interventions; receptor- and cell-type-level mechanisms remain insufficiently resolved
Chronic pain	MS	rACC, vCA1, dHPC	Predominantly mAChRs	Inflammatory and neuropathic pain models, projection-specific manipulations <sup>[34-35]</sup>	Cholinergic signaling participates in sensory-affective integration in chronic pain, with pathway-dependent effects	Suggests pathway-based stratification for pain treatment; current evidence is largely preclinical
Analgesic circuits	Local ACC cholinergic modulation; PPN ChAT <sup>+</sup>	ACC, vIPAG	M1 mAChR, $\alpha 7$ nAChR	Local pharmacology, pathway activation <sup>[36-37]</sup>	Both local cortical M1 signaling and brainstem cholinergic descending pathways can produce analgesic effects	These circuits show relatively clear translational potential, but clinical validation is still lacking

NAc: 伏隔核; DA: 多巴胺; MHb: 内侧缰核; BF: 基底前脑; rACC: 喙侧前扣带皮层; vCA1: 腹侧海马CA1。

NAc: nucleus accumbens; DA: dopamine; MHb: medial habenula; BF: basal forebrain; rACC: rostral anterior cingulate cortex; vCA1: ventral CA1.

脑胆碱能系统在大尺度网络调控中具有枢纽意义, 其功能异常可能通过网络层面的权重再分配与连接模式改变, 表现为跨诊断维度的精神症状特征<sup>[39]</sup>。

技术手段的进步正在改变我们理解ACh的方式。在学习与注意任务中, 越来越多证据表明, ACh的瞬时波动常与策略切换、错误处理以及环境不确

定性的变化同步<sup>[13,19,20,23]</sup>,因此ACh信号不仅能反映被试当前处于何种信息处理状态,在一定条件下也可用于预测后续的行为调整。在情绪与应激情境下,胆碱能信号可能通过改变神经网络对输入的敏感性与启动阈值,影响个体对威胁或奖赏线索的反应倾向。相较之下,在慢性疼痛及其与情感障碍共病的框架中,胆碱能异常更常表现为较长期的网络状态偏移与可塑性规则改变,从而使负性体验与行为反应更易固化<sup>[1,6,39]</sup>。这种概念上的转向也使研究问题更具体、更便于检验。与其笼统讨论ACh是否参与某种功能,更关键的是明确它以何种方式参与,以及通过哪些回路产生影响。关键问题包括ACh在多快的时间尺度上发挥作用,是秒级的短暂变化还是分钟到小时的基线改变;它主要作用于哪些关键节点与投射通路;依赖哪些受体亚型与局部微回路相互作用;以及这些变化如何进一步转化为可观测的网络活动模式与计算过程。随着遗传学操控、在体成像、递质记录与多尺度连接组学等工具日益成熟,上述问题已经可以被分解为一系列可实验检验的环节,从而推动胆碱能研究从相关性描述走向更具预测性与干预指向的机制框架。

## 6 讨论

尽管近年来回路示踪、遗传操控与在体递质记录显著推动了胆碱能研究的发展,但若形成可迁移、可预测并具转化潜力的理论框架,首要限制仍在于对胆碱能信号自然形态的刻画不足。ACh在中枢中多以调制性方式发挥作用,其效应依赖释放与清除的时空边界、受体亚型及其亚细胞定位,以及被调制回路的时间常数。当缺乏对生理放电与释放模式的统一描述时,不同实验中外源性操控与行为表型之间的对应关系难以横向比较,这也限制了对同一核团在不同任务范式下出现差异性结果的解释。ACh传感器已使皮层ACh动态能够在行为时间尺度上被量化<sup>[13,43]</sup>。然而跨脑区与跨任务的动力学差异仍缺乏标准化刻画,相位性与张力性成分的相对比例以及局部事件与网络状态之间的映射关系等维度尚未形成可比对的度量体系。与此同时,基底前脑胆碱能系统的发育与连接异质性已被系统总结<sup>[2]</sup>。全脑输入输出图谱亦提示存在可区分的胆碱能亚群及其长程互作结构<sup>[6]</sup>。但大量功能研究仍以核团整体作为操控单位,使亚群贡献在分析中被平均化,投射

通路、受体与症状维度之间的机制链条因而难以闭合。

下一阶段更具决定性的方向在于将胆碱能从概念层面的调制因子推进为可复现且可量化的生理变量,并据此构建可闭合的机制链条。在同一回路框架内同步获得ACh释放的真实动力学、受体层面的读出过程以及网络层面的功能后果,并以更接近生理条件的释放模式开展因果检验,这将成为提升可预测性与可转化性的关键路径。在方法学层面,这一目标要求对投射特异的操控策略、细胞类型分辨的示踪与组学信息以及在体递质成像实现一体化整合,并以细胞亚群、投射目标、释放动力学、受体亚型与回路读出这五个要素为证据,而非以脑区罗列或单一行为标签进行归纳<sup>[2,6]</sup>。同时,胆碱能与多巴胺、去甲肾上腺素等神经调控系统常在相同的行为时间尺度上呈现协同波动,单递质测量难以区分胆碱能在特定情境中承担主导驱动、条件设定变量或协同调制因素的不同角色。因此,多递质并行记录与模型化分析将由方法学上的补充手段转变为解释复杂表型所必需的证据环节。在受体层面,毒蕈碱型受体亚型选择性工具及变构调节药理学快速发展,为将受体亚型与回路元件及效应方向之间的对应关系表述为可检验命题提供了更坚实的工具基础,并为跨研究整合提供了相对稳定的解释坐标<sup>[15]</sup>。

在临床转化层面,上述机制研究正在推动一个逐渐明确的认识,即单纯提高全脑ACh水平往往难以同时兼顾疗效与耐受性。以胆碱酯酶抑制剂为例,这类广谱增强策略容易带来外周胆碱能相关不良反应,同时对具体中枢靶回路的影响缺乏足够的定位与剂量可控性,因此治疗效应常不稳定或受限。相比之下,更有前景的路径是将干预重点下沉到明确的投射通路受体亚型层面,依据可量化的生物标志物进行人群分层与个体化选择,从而在提高有效性的同时降低非靶向效应。基于这一思路,亚型选择性的毒蕈碱受体调节策略为提升中枢靶向性并减少外周负担提供了更现实的转化方向<sup>[15]</sup>。与此同时,网络层面的研究提示,在抑郁与焦虑相关障碍中,基底前脑对内在功能网络的调控存在系统性异常。基于这一证据,胆碱能系统可被视为跨诊断维度具有意义的网络调制节点,并为将功能影像网络指标用于疗效预测、患者分层与个体化干预选择提供一定

的方法学支持<sup>[39]</sup>。在慢性疼痛领域,脑干胆碱能投射至下行调控结点的回路在阿片耐受条件下仍可保持镇痛效应,提示其可能为非阿片镇痛或耐受后的替代性干预提供一条机制入口<sup>[37]</sup>。此外,近期发现胆碱能神经元可参与神经血管动力学及脑脊液相关通量的调控,为理解神经退行性疾病中稳态维持与代谢清除受损提供了新的机制线索与潜在干预窗口,但其临床相关性仍有赖于纵向人群研究的支持,并需通过跨物种的机制验证与指标对齐加以进一步确立<sup>[45]</sup>。

总体而言,胆碱能系统的转化潜力的大小取决于能否将其界定为一组可量化、可分型且可精确操控的回路变量,例如特定投射通路的活动模式、ACh释放的时间特征及受体亚型介导的细胞和突触效应。在此基础上,未来研究需要进一步明确这些回路变量与具体症状维度之间的对应关系,并建立从回路指标到症状表型再到干预靶点的可检验机制链条。若能结合跨物种验证、纵向动态追踪和多模态生物标志物分层,胆碱能系统有望从传统的广谱调制靶点转化为可用于精准干预的回路级治疗入口。

### 参考文献 (References)

- [1] PICCIOTTO M R, HIGLEY M J, MINEUR Y S. Acetylcholine as a neuromodulator: cholinergic signaling shapes nervous system function and behavior [J]. *Neuron*, 2012, 76(1): 116-29.
- [2] ANANTH M R, RAJEBHOSALE P, KIM R, et al. Basal forebrain cholinergic signalling: development, connectivity and roles in cognition [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2023, 24(4): 233-51.
- [3] WESS J. Novel insights into muscarinic acetylcholine receptor function using gene targeting technology [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2003, 24(8): 414-20.
- [4] MCGEHEE D S, HEATH M J, GELBER S, et al. Nicotine enhancement of fast excitatory synaptic transmission in CNS by presynaptic receptors [J]. *Science*, 1995, 269(5231): 1692-6.
- [5] LI X N, YU B, SUN Q T, et al. Generation of a whole-brain atlas for the cholinergic system and mesoscopic projectome analysis of basal forebrain cholinergic neurons [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2018, 115(2): 415-20.
- [6] CHEN Z, LIU Y, YANG Y, et al. Whole-brain mapping of basal forebrain cholinergic neurons reveals a long-range reciprocal input-output loop between distinct subtypes [J]. *Sci Adv*, 2025, 11(22): eadt1617.
- [7] RICE M E, CRAGG S J. Nicotine amplifies reward-related dopamine signals in striatum [J]. *Nat Neurosci*, 2004, 7(6): 583-4.
- [8] WONNACOTT S. Presynaptic nicotinic ACh receptors [J]. *Trends Neurosci*, 1997, 20(2): 92-8.
- [9] KAWAI H, LAZAR R, METHERATE R. Nicotinic control of axon excitability regulates thalamocortical transmission [J]. *Nat Neurosci*, 2007, 10(9): 1168-75.
- [10] RAITERI M, LEARDI R, MARCHI M. Heterogeneity of pre-synaptic muscarinic receptors regulating neurotransmitter release in the rat brain [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 1984, 228(1): 209-14.
- [11] ZOLI M, JANSSON A, SYKOVÁ E, et al. Volume transmission in the CNS and its relevance for neuropsychopharmacology [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 1999, 20(4): 142-50.
- [12] SARTER M, PARIKH V, HOWE W M. Phasic acetylcholine release and the volume transmission hypothesis: time to move on [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2009, 10(5): 383-90.
- [13] NEYHART E, ZHOU N, MUNN B R, et al. Cortical acetylcholine dynamics are predicted by cholinergic axon activity and behavior state [J]. *Cell Rep*, 2024, 43(10): 114808.
- [14] HOUSER C R. Cholinergic synapses in the central nervous system: studies of the immunocytochemical localization of choline acetyltransferase [J]. *J Electron Microscop Tech*, 1990, 15(1): 2-19.
- [15] TOBIN A B. A golden age of muscarinic acetylcholine receptor modulation in neurological diseases [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2024, 23(10): 743-58.
- [16] HIGLEY M J, PICCIOTTO M R. Neuromodulation by acetylcholine: examples from schizophrenia and depression [J]. *Curr Opin Neurobiol*, 2014, 29: 88-95.
- [17] GULLEDGE A T. Cholinergic activation of corticofugal circuits in the adult mouse prefrontal cortex [J]. *J Neurosci*, 2024, 44(3): e1388232023.
- [18] CHAKRABORTY S, HAAST R A M, ONUSKA K M, et al. Multimodal gradients of basal forebrain connectivity across the neocortex [J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1): 8990.
- [19] GARG R, QIU Q, YU C R. Basal forebrain cholinergic input mediates adaptive attention allocation to enhance olfactory discrimination [J]. *PLoS Biol*, 2025, 23(9): e3003374.
- [20] MOGHADAM F F, GUTIÉRREZ-GUZMÁN B E, ZHENG X, et al. Cholinergic dynamics in the septo-hippocampal system provide phasic multiplexed signals for spatial novelty and correlate with behavioral states [J]. *J Neurosci*, 2025, 45(41): e0133252025.
- [21] GEDANKIEN T, TAN R J, QASIM S E, et al. Acetylcholine modulates the temporal dynamics of human theta oscillations during memory [J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 5283.
- [22] BRATSCHE-PRINCE J X, WARREN J W 3rd, JONES G C, et al. Acetylcholine engages distinct amygdala microcircuits to gate internal theta rhythm [J]. *J Neurosci*, 2024, 44(17): e1568232024.
- [23] HUANG Z B, CHEN R F, HO M, et al. Dynamic responses of striatal cholinergic interneurons control behavioral flexibility [J]. *Sci Adv*, 2024, 10(51): eadn2446.
- [24] STEDEHOUDER J, ROBERTS B M, RAINA S, et al. Rapid modulation of striatal cholinergic interneurons and dopamine release by satellite astrocytes [J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1): 10017.
- [25] GULLEDGE A T. Cholinergic activation of corticofugal circuits in the adult mouse prefrontal cortex [J]. *J Neurosci*, 2024, 44(3): e1388232023.
- [26] DUHNE M, MOHEBI A, KIM K, et al. A mismatch between striatal cholinergic pauses and dopaminergic reward prediction errors [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2024, 121(41): e2410828121.
- [27] ZHAO P L, JIANG T, WANG H D, et al. Upper brainstem cho-

- linergic neurons project to ascending and descending circuits [J]. *BMC Biol*, 2023, 21(1): 135.
- [28] RUNYON K, BUI T, MAZANEK S, et al. Distinct cholinergic circuits underlie discrete effects of reward on attention [J]. *Front Mol Neurosci*, 2024, 17: 1429316.
- [29] MONICAL A, MCGEHEE D S. Nicotine withdrawal drives aversive behaviors by recruiting inhibitory interpeduncular nucleus inputs to the laterodorsal tegmentum in mice [J]. *J Neurosci*, 2025, 45(32): e2405242025.
- [30] KNIFFIN A, BANGASSER D A, PARIKH V. Septohippocampal cholinergic system at the intersection of stress and cognition: current trends and translational implications [J]. *Eur J Neurosci*, 2024, 59(9): 2155-80.
- [31] WU J L, LI Z M, CHEN H, et al. Distinct septo-hippocampal cholinergic projections separately mediate stress-induced emotional and cognitive deficits [J]. *Sci Adv*, 2024, 10(45): eado1508.
- [32] KNOX D, PARIKH V. Basal forebrain cholinergic systems as circuits through which traumatic stress disrupts emotional memory regulation [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2024, 159: 105569.
- [33] KIMCHI E Y, BURGOS-ROBLES A, MATTHEWS G A, et al. Reward contingency gates selective cholinergic suppression of amygdala neurons [J]. *eLife*, 2024, 12: RP89093.
- [34] JIANG Y Y, SHAO S, ZHANG Y, et al. Neural pathways in medial septal cholinergic modulation of chronic pain: distinct contribution of the anterior cingulate cortex and ventral hippocampus [J]. *Pain*, 2018, 159(8): 1550-61.
- [35] ZACKY ARIFFIN M, YUN NG S, NADIA H, et al. Neurokinin1-cholinergic receptor mechanisms in the medial Septum-Dorsal hippocampus axis mediates experimental neuropathic pain [J]. *Neurobiol Pain*, 2024, 16: 100162.
- [36] KOGA K, MATSUZAKI Y, MIGITA K, et al. Stimulating muscarinic M<sub>1</sub> receptors in the anterior cingulate cortex reduces mechanical hypersensitivity via GABAergic transmission in nerve injury rats [J]. *Brain Res*, 2019, 1704: 187-95.
- [37] SULLERE S, KUNCZT A, MCGEHEE D S. A cholinergic circuit that relieves pain despite opioid tolerance [J]. *Neuron*, 2023, 111(21): 3414-34,e15.
- [38] JOURNÉE S H, MATHIS V P, FILLINGER C, et al. Janus effect of the anterior cingulate cortex: pain and emotion [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2023, 153: 105362.
- [39] JAMIESON A J, STEWARD T, DAVEY C G, et al. Altered basal forebrain regulation of intrinsic brain networks in depressive and anxiety disorders [J]. *Nature Mental Health*, 2025, 3(10): 1202-13.
- [40] CHENG J, UMSCHWEIF G, LEUNG J, et al. HCN2 channels in cholinergic interneurons of nucleus accumbens shell regulate depressive behaviors [J]. *Neuron*, 2019, 101(4): 662-72,e5.
- [41] YU N N, SONG H N, CHU G P, et al. Basal forebrain cholinergic innervation induces depression-like behaviors through ventral subiculum hyperactivation [J]. *Neurosci Bull*, 2023, 39(4): 617-30.
- [42] MA M, ZHANG Y, TAO K M, et al. Neurochemical crossroads: exploring the neurotransmitter network in chronic pain and depression comorbidity [J]. *Front Mol Neurosci*, 2025, 18: 1675814.
- [43] JING M, LI Y X, ZENG J Z, et al. An optimized acetylcholine sensor for monitoring *in vivo* cholinergic activity [J]. *Nat Methods*, 2020, 17(11): 1139-46.
- [44] ZHONG X, GU H, LIM J, et al. Genetically encoded sensors illuminate *in vivo* detection for neurotransmission: development, application, and optimization strategies [J]. *IBRO Neurosci Rep*, 2025, 18: 476-90.
- [45] CHUANG K H, ZHOU X A, XIA Y, et al. Cholinergic basal forebrain neurons regulate vascular dynamics and cerebrospinal fluid flux [J]. *Nat Commun*, 2025, 16(1): 5343.