

运动执行前认知成分的脑成像研究 及实验范式*

焦 杨^{1,2} 郑瑞茂^{1,3} 杨 志¹ 杨雨静¹ 翁旭初¹

(¹中国科学院心理研究所,脑与认知科学国家重点实验室 100101; ²北京大学 航天临床医学院 100049;

³北京大学医学部生理学病理生理学系,北京 100083)

摘要 对运动任务的准备包含着一定的认知加工过程,这些运动执行前的认知成分涉及到相应的脑神经机制,它们可能彼此独立,有时则相互重叠。本文拟对相关领域的脑成像研究及其实验范式进行综述。

关键词 运动准备; 运动执行; 功能性磁共振成像; 实验范式

中图分类号 Q42; R338; R445

人类如何能够控制自己的思想和行为是认知神经科学研究的一个中心问题,而任务准备能力是对行为进行自主控制的关键因素(Jeanerod和Decety, 1995)。对于一项手指序列运动任务而言,在运动任务真正执行之前,隐含着一系列复杂的认知加工成分,如对刺激信息的感觉认知、空间注意的分配、工作记忆、对将要进行的手指序列运动的准备、运动想象或心理模拟等等。在运动控制的研究中,探索这些隐蔽且又重叠的运动前成分及其参与的脑神经机制尤为重要,它不但可以帮助人们进一步认清人类大脑控制运动的根本机制,而且有助于促进对脑损伤后运动恢复机制的研究。本文拟对相关研究的主要实验范式和脑成像结果进行回顾性的总结。

一、不同研究对运动执行前成分的定义界定

(一)运动准备(motor preparation) Henry和Rogers(1960)认为,运动准备是为进行一项特定计划的活动而建立的一种准备状态,这种成分存在于运动执行的前期阶段。

(二)运动想象(motor image) Hanakawa等认为,运动想象行为是涉及部分运动执行系统的认知任务^[1]。运动想象是每个人几乎不用训练就可经历的一种认知状态,它可以对应于日常经历的很多情况,如带着模仿意愿观看某人的表演、预期某种行为的效果、准备或打算动、想动被控制不能动时,以及记忆一种活动时(Jeanerod和Decety, 1995)。Gerardin等(2000)将运动想象定义为在人的头脑中经历运动的一种能力,并认为由于运动想象与运动

执行在反应时间、伴随的植物神经系统反应以及所应用的物理定律等方面具有非常显著的相似之处,可以用运动想象来探测运动表征的特点。

(三)另有一些研究将运动执行前的认知加工活动称作运动设置(set-related movement)(Toni等, 1999)或任务设置(task-set)^[2]。

上述对运动执行前认知活动的定义情况表明:第一,不同的研究文献对运动执行前心理操作成分的称谓虽然有所区别,但从各自的定义上看,这些称谓似乎表明了一种相似的功能过程即运动或任务执行前的准备;第二,从运动想象的定义来看,其所涵盖的内容似乎较运动准备成分要广,除了运动准备之外,运动想象还包含了对行为的观察、预期结果和对感觉运动表征的心理操作;第三,无论怎样称谓,从部分脑成像研究来看,这些运动执行前的心理操作似乎共享了部分相似的神经结构。同时,对运动前认知加工过程的不同称谓也进一步说明:目前对运动执行前成分的研究还存在一定的难度,这就使得学者们对这些成分的研究变得更为复杂。

为此,很多学者在该领域的研究中进行了多种有效的探索,这些研究依据各自实验目的的侧重点不同,而在实验任务的选择和实验程序的设计等方面有所区别,因此他们所采用的实验范式和研究结果也不尽相同。

* 国家重点基础研究发展规划(973)项目(G1999054000)和国家自然科学基金杰出青年基金(30435008)资助课题

二、相关的实验研究及主要的实验范式

(一)简单与复杂运动的实验模式 这类研究多采用简单运动(单指按键或拇指与其余四指之一对指)与复杂运动(按某种序列进行四个手指按键、或拇指与其余四指之一对指)两种任务,此类实验范式的优点在于,通过分别对比静息状态与两种不同运动条件脑成像结果的异同,可以观察大脑皮层对不同运动状态的控制情况。该研究领域的经典等级假说观点认为,简单运动只激活对侧负责运动执行的初级运动区(M1),复杂运动则进一步激活负责运动发起、准备和编程的次级运动区如双侧辅助运动区(SMA)和运动前区(PMC)(Roland等,1980)。一项应用PET技术对简单与复杂运动的研究表明,进行手指简单与复杂运动时,参与运动任务的脑区依所执行任务的难度及其完成水平的不同而有所差异(Catalan等,1998)。Sadato等(1997)应用PET技术研究双手对指运动时发现,辅助运动区后部(posterior SMA)和右侧背部运动前区(PMd)参与了双手的对指运动。本实验室利用MRI技术,采用这一实验范式系统地考察了人类大脑皮层运动系统的功能组织及其在简单与复杂运动情况下的空间分布规律,研究表明,大脑皮层运动系统各脑区不同程度地参与了两种运动任务^[3],初级运动区M1也可能参与运动的准备过程并产生复杂运动指令^[4-6],任金舸等(2004)的研究表明,除初级运动区M1外,各个脑区都可见到两种运动差异的梯度分布,上述这些结果对经典等级假说的观点进行了重要的补充和完善,为探讨大脑皮层运动系统的空间分布规律提出了新的见解。

(二)指令延迟的任务线索模式 指令延迟的任务线索模式可以简单地统称为cue(指令线索)—delay(延迟期间)—go(启动刺激)模式,这一行为模型曾被广泛地应用于灵长类动物的实验研究中(Johnson等,1996),在该模型中,延迟期间的活动被认为是与特定运动行为的准备或设置相关联的(Toni等,1999),因此该模型能够较好地分离运动准备和运动执行成分。事件相关设计(event-related design)为利用该实验模式进行功能磁共振成像(MRI)研究提供了更为先进的实验设计方法,其特点在于,能够保证任务刺激间隔时间的随机化,并可根据单个刺激引起的时间序列曲线研究脑局部活动的反应特点^[7]。Toni等(1999)利用事件相关设计的MRI研究发现:在腹侧前额叶皮层,出现与启动刺激信号相关的反应;在背侧运动前区(PMd)和背侧

后顶叶皮层(PPC),则出现与指令线索和延迟期间相关的反应。本实验室应用MRI技术的事件相关设计,采用指令延迟的任务线索模式,率先探讨了人类小脑在手指序列运动准备和运动执行中的作用^[4]、手指序列运动时大脑功能活动区的协同作用^[8]和手指运动学习所涉及运动准备与运动执行过程的大脑功能的单侧化效应^[9]。

Simon等(2002)采用此种实验范式较好地分离了空间注意与记忆和运动准备等不同成分,并利用MRI技术考察了运动前区(premotor cortex, PMC)在不同运动执行前成分中的作用,研究表明,背侧运动前区(PMd)除了具有广为人知的运动准备和运动执行功能之外,还参与了空间注意和工作记忆,运动准备主要涉及PMd的尾部(caudal),而空间注意和记忆过程主要激活PMd头部(rostral)^[10]。

Thoenissen等(2002)为了考察顶叶皮层和中央前回在运动准备与运动意向中的作用,采用了Go-Go, Nogo-Nogo, Go-Nogo, Nogo-Go等4种不同类型的实验设置,评估每种任务类型中线索相关(IC-related)、延迟相关(DP-related)及触发相关(TC-related)的活动,认为血液动力学反应曲线(EHRs)中DPGo > DPNogo的延迟期间的持续反应就是与特定准备活动相关的,研究发现:该活动激活的脑区包括小脑、右侧海马、壳状核头部和前额叶皮层(额上沟、额下回)。

(三)想象运动与实际运动的实验模式 这类实验范式可以考察想象运动与实际运动所涉及脑区的重叠与差别,实验模式是让被试按照听觉或视觉呈现的刺激,以实际运动及想象运动的双重行为模式完成规定的手指运动任务。Gerardin等(2000)采用这一实验范式进行的MRI研究表明,与休息状态相比,想象运动与实际运动涉及了部分重叠的脑部网络,包括双侧初级运动区、顶叶、基底节和小脑;然而,将想象运动与实际运动两种实验条件直接比较,则发现一个特殊的皮层——次级皮层区域,包括双侧运动前区、前额叶、辅助运动区、左侧后顶叶和尾状核,都参与了运动的心理模拟。Hanakawa等的研究探测了手指运动表征心理操作期间的脑活动,对运动的时间过程分析表明,许多实际运动或和想象运动相关的脑区,拥有更多“执行的”或“想象的”属性特征,提示脑激活区在两种运动中的功能性梯度分布^[11]。本实验室任金舸等(2004)利用MRI技术考察了想象运动与实际运动时脑功能活动的空间分布,研究同样发现,组成大脑皮层运动系统的各随意

运动脑区都不是孤立的功能单元,而是一个个同时包含运动执行和准备成分、并具有一定层次的功能子系统,在 SMA 和 PMC,自前至后其参与运动准备的程度越来越低,而参与运动执行的程度越来越高;而在 PPC,这两种成分却呈现相反的梯度分布,即自前至后其参与运动准备的程度反而越来越高。

(四)任务转换模式 这类实验中,需要被试在一组两个或以上的任务之间进行转换,每种任务需要对刺激的不同成分或特性给予注意和分类^[2],因为在每个试验中对任务准备的准备程度很高,所以任务转换模式也很适用于考察任务的准备过程。Brass等(2002)为了考察前额叶皮层在任务准备中的作用,采用判断数字大小(线索为方块)和判断数字奇偶(线索为菱形)的任务转换模式,实验条件包括四种:线索在目标前呈现(cue-target condition)、线索与目标同时呈现(no-cue-target condition)、仅有线索没有目标呈现(cue-only condition)和线索目标都不呈现(null-event),认为通过考察 cue-only 的试验,可以从目标相关的活动中分离出准备相关的活动。Deiber等(1996)采用 PET 技术通过任务转换模式考察人类运动准备的神经机制,实验任务为右手食指或小指按提示的两种方向运动,由设计的任务来控制运动准备过程,对即将发生运动的信息变量(手指或方向)进行操作,其运动前准备阶段所提供的信息有所区别(或全部的、或部分的、或缺如的),结果发现:与静息条件相比,运动准备过程激活了一组共同的脑区:对侧前额叶(感觉运动区、前运动区、扣带回、辅助运动区)、对侧顶叶、同侧小脑、对侧基底节和丘脑。

上述相关研究所涉及的几类实验范式,只是从理论上加以分类,所采用的任务模式分类并不是截然对立的,从某种程度上看,这些不同的模式间也存在着交叉重叠之处,只是侧重点有所不同。如在目前应用较多的两种实验范式中,指令延迟的任务线索模式与任务转换模式都是在任务前呈现一个与任务有关的线索,也都是通过操纵指令线索与反应刺激的间隔,考察准备成分的脑神经机制;但前者是通过指令线索呈现延迟期间的活动考察运动准备的神经机制^[10],而后者则侧重于从任务转换时影响转换代价的因素方面评价任务的准备效应^[2]。

三、脑成像结果

应用 PET 和 MR 技术对大脑运动系统的相关研究已经取得了显著的成果,虽然相当一部分文献曾报道,参与想象运动和实际运动的脑区有重叠的

趋势(Gerardin等, 2000),而且在对脑损伤病人的研究中,也显示出损伤部位脑区执行想象与实际运动时受到并行影响(Sirigu等, 1995);但与运动执行相比,无论是对动物还是对人类被试的考察,都证实有一个特定的脑部网络参与了运动的心理模拟(Gerardin等, 2000)。总体来看,多数研究认为运动执行前成分所涉及的脑区包括 M1 区^[5,6]、辅助运动区(SMA)、运动前区(PMC)^[8]、前额叶皮层、后顶叶皮层(PPC)、尾状核(Gerardin等, 2000)以及小脑^[4,8]、海马和壳状核(Thoenissen等, 2002)。

对大脑皮层运动功能的系统研究认为,涉及运动准备与运动执行这两种成分的神经机制在各脑区分布并非是截然分离的,对其空间分布规律进行探讨发现,参与上述两种成分的脑区如 SMA、PMC 和 PPC 呈现明显的梯度分布^[3],这一结果进一步支持了有关梯度分布的观点。

还有研究表明,在部分参与运动执行前成分的脑区中,同一个脑区不同部位的激活程度也非均匀一致的,例如,一项有关运动选择的 PET 研究提示,与外部线索引导的任务相比,内部线索产生的任务中辅助运动区前部(pre-SMA)激活更多(Deiber等, 1991),因此将 pre-SMA 看作内部线索引导任务中涉及运动准备的特殊区域。同样,Simon 等有关运动准备主要涉及 PMd 的尾部(caudal),而空间注意和记忆过程主要激活 PMd 头部(rostral)的研究结果^[10],也进一步证实了来自对灵长类动物电生理学研究的结论——在 PMd 区域内存在一个相对的功能分区,PMd 头部特别用于注意和记忆,PMd 的尾部则特别用于运动准备(Lebedev等, 2001)。

四、展望

上述脑成像结果虽然在很大程度上表明了对运动执行前成分研究的不断深入,但有些结果的真实可靠性有待进一步考察,因为仅有部分研究在进行任务序列扫描期间具有肌电记录,这就难以排除被试在运动想象或运动准备期间是否存在手指肌肉的微细动作,而真正处于运动的想象或准备状态。因此,除了实验任务模式的设计和实验研究方法的选择外,在扫描期间同时给予肌电记录应该是运动执行前成分研究中又一个值得关注的问题。

参 考 文 献

- 1 Hanakawa T, Immisch I, Toma K, et al. Functional properties of brain areas associate with motor execution and imagery. *J Neurophysiol*, 2003, 89: 989 ~ 1002.

线粒体丝氨酸蛋白酶 Om i/HtrA2 与细胞凋亡*

王晓 王 瑾 吕小萍 王 澎 刘慧荣

(山西医科大学基础医学院生理学教研室,太原 030001)

摘要 Om i/HtrA2是一种线粒体丝氨酸蛋白酶,具有修复、降解线粒体中折叠错误的蛋白质的作用,并可以通过破坏 caspase与 X染色体连锁凋亡抑制蛋白(XIAP)之间的相互作用和直接利用其自身具有的蛋白酶活性引起细胞凋亡。本文介绍了 Om i/HtrA2的结构、生物学作用、参与细胞凋亡的机制及其在某些疾病中的作用。

关键词 线粒体;Om i/HtrA2;细胞凋亡

中图分类号 Q255

细胞凋亡(apoptosis)是一种基本生物学现象,在多细胞生物体进化、内环境稳态维持以及多个系统的发育过程中起着去除异常细胞或不需要的细胞的重要作用。2001年,Suzuki等先后报道,哺乳类动物线粒体释放的凋亡抑制蛋白拮抗物——Om i/HtrA2,参与细胞凋亡过程,而新近有研究指出抑制 Om i/HtrA2可以有效减轻凋亡介导的组织损伤。本文在介绍 Om i/HtrA2结构的基础上对其在细胞凋亡中的作用进行综述。

一、Om i/HtrA2的分子结构与生物学作用

HtrA(High temperature requirement A,HtrA)是细菌体内一种蛋白质分子,属于丝氨酸蛋白酶家族,其含义最初是指这种蛋白质在细菌的耐热特性中发挥重要作用,即当环境温度正常时作为分子伴侣存在,环境温度升高时则作为蛋白酶,参与降解细胞质

内产生的异常蛋白质,随着研究的深入,人们进一步发现其作用在于使折叠错误的蛋白质分子重新折叠或发生降解^[1,2]。在哺乳动物体内,目前观察到的 HtrA同源物有 huHtrA1(human HtrA,人类 HtrA)和 huHtrA2/Om i。

(一)Om i/HtrA2的结构 2000年,Faccio等^[1]从哺乳动物体内分离出一种与 HtrA同源的新的丝氨酸蛋白酶,并将其命名为 Om i。同年,Savopoulos等通过杆状病毒表达质粒对该物质进行纯化分析,将其命名为 HtrA2。Om i/HtrA2与细菌 HtrA高度同源,进化保守,在多种组织和细胞中均有表达,它由

* 国家自然科学基金(30572084)和山西省回国留学人员科研项目基金(200526)资助课题
通讯作者

- 2 Monsell S Task switching Trends in Cognitive Sciences, 2003, 7◇134~140
- 3 Jia FC, ZhangMM, Zhu YH et al Brain activity during simple and sequential movements as revealed by event-related MRI NeuroImage, 2001, 13◇S1198
- 4 Cui SZ, Li EZ, Zang YF, et al Both sides of human cerebellum involved in preparation and execution of sequential movements Neuroreport, 2000, 11◇3849~3853
- 5 Weng XC, Li EZ, Zang YF, et al Neural correlates of sequential finger movements revealed by event-related MRI NeuroImage, 2000, 11◇S920
- 6 Zang YF, Jia FC, Weng XC, et al Functional organization of the primary motor cortex characterized by event-related MRI during movement preparation and execution Neurosci Lett, 2003, 337◇69~72
- 7 Weng XC, Ding YS, Volkow ND. Imaging the functioning human brain Proc Natl Acad Sci USA, 1999, 96◇11073~11074
- 8 Li EZ, Han Y, Weng XC, et al The cooperation of the functional activation areas in human brain: an application of event related MRI study of the voluntary motor function Chin J Radiol, 2002, 36◇397~401
- 9 Zhu YH, Dong ZW, Weng XC. Functional brain laterality for sequential movements: impact of transient practice Chinese Science Bulletin, 2005, 50◇1~5
- 10 Simon SR, Meunier M, Pietre L, et al Spatial attention and memory versus motor preparation: premotor cortex involvement as revealed by MRI J Neurophysiol, 2002, 88◇2047~2057

