

反应控制神经机制研究新进展

黄冬玲¹, 王优², 胡玮冰¹, 曹园¹ 综述 周曙¹ 审校

1. 南方医科大学附属南方医院神经内科, 广东省广州市 510515

2. 南方医科大学公共卫生与热带医学学院心理学系, 广东省广州市 510515

摘要: 隶属于执行功能的反应控制包括启动、评价、选择和抑制等过程, 涉及以额叶为主的多个神经功能网络, 但目前仍缺乏公认一致的神经机制模型解释其灵活多样性特点。本文在回顾近年来反应控制的实验范式、理论模型和实证研究的基础上, 力图建构一个系统的神经网络动态演化模型, 为未来反应控制的基础和临床研究提供理论框架。

关键词: 执行功能; 反应控制; 神经网络; 意向性控制; 反射性控制

执行功能是人类灵活及有效应对环境变化的能力, 在任务计划、定势转移、工作记忆、注意控制和冲动抑制等核心过程基础上, 还包括问题解决、情绪调节、自我调节能力(自制力)和延迟满足等情感和社会方面的复杂功能^[1], 其神经基础涉及以额叶为主的广泛脑区。反应控制是执行功能的重要组成部分, 是指大脑根据内部目标或外部环境而调节自身行为反应的能力^[2], 包括反应启动、维持、评价、选择和抑制等过程。许多脑疾患如痴呆、帕金森病、精神分裂症和注意缺陷障碍等可表现出相关的损害症状: 动机缺乏、注意涣散、冲动行为或行动迟缓等^[3,4]。反应控制研究将深化认识大脑工作原理, 相关实验范式知识也将为其应用于功能评价和改善创造条件。

1 反应控制的实验范式

考察反应控制的常用范式包括: Go-Nogo 任务、停止信号任务(stop-signal task, SST)、反向眼跳任务、侧抑制任务、Stroop 任务、Simon 任务等。其中, Go-Nogo 任务包含启动或不启动反应的选择, 而 SST 要求及时终止已启动的反应, 两者分别是反应选择和反应抑制的代表性范式, 以下将侧重介绍。其余任务涉及刺激-反应兼容性, 更多兼顾刺激评价阶段的多维(冲突)信息选择和抑制。

Go-Nogo 任务系列呈现多类刺激, 要求被试仅针对其中某类(go)刺激做出反应, 而不启动其他类(no-go)刺激的反应。一般来说, go 反应时越短且 no-go 错误率越低, 则反应控制能力越强。Nogo

任务是抑制一个处于优势但尚未启动的运动反应, 因此无法判断反应停止过程的始末。SST 首先呈现 go 刺激, 要求被试对 go 刺激尽可能快速和准确地做出反应; 在 go 刺激出现一段时间(stop-signal delay, SSD)后, 随机呈现一个 stop 信号, 要求被试者尽可能抑制先前已启动并正在进行中的 go 反应。一般来说, SSD 越小抑制成功率越高, 反之亦然。赛马模型认为 go 与 stop 信号的加工过程相互独立和竞争, 激活程度首先达到反应阈限的胜者决定最终反应结果。根据该模型可导出停止信号反应时(stop-signal reaction time, SSRT), SSRT 愈短, 反应控制能力愈强。许多脑病, 如注意缺陷多动障碍、药物成瘾、精神分裂、强迫症等患者在上述两项任务中表现出行为绩效下降^[5]。在 SST 中引入切换(change)信号, 要求被试停止某类已启动反应却启动执行另一类反应, 此范式可用于考察选择性(反应)抑制。

2 反应控制的神经心理学模型

基于正常人和脑损伤病人的对比研究, 当前的执行功能神经心理学模型均包含了反应控制结构^[6], 这些具有领域通用性的“控制器”管理和协调具有领域特异性的“处理器”, 领域通用性保证系统在各种变化条件下做出灵活反应, 领域特异性保证了视觉和运动等更为专门和高效的信息加工。

最早的门户理论(gateway)认为额极(主要是 Brodmann 10 区)参与反应计划功能, 并负责协调和切换外部环境信息加工系统和内部信息加工系

基金项目: 国家自然科学基金(81200962)

收稿日期: 2014-09-12; 修回日期: 2014-10-25

作者简介: 黄冬玲(1988-), 女, 在读硕士研究生, 学士学位, 主要从事反应控制的认知神经科学研究。

通讯作者: 周曙(1963-), 男, 研究员、硕士生导师, 博士学位, 主要从事认知神经科学、神经信息学研究。电子邮箱: zhous2014@126.com。

统^[7]。额极内侧部加工环境信息,而外侧部产生自我意识和保持思维连续。稍后的额区功能不对称模型认为左、右前额分别与反应趋近性情绪(喜好、愤怒等)、反应回避性情绪(抑郁、恐惧等)相关^[8]。该模型获得部分临床证据支持:经颅直流电刺激左半球背外侧前额皮质(dorsolateral prefrontal cortex, DLPFC)可用于治疗抑郁症^[9],而刺激右半球 DLPFC 则可用于治疗酒精成瘾症^[10]。

最近的“三体”模型则将额区分为三部分:背内侧部从事反应(任务)启动、维持和终止等能活化操作;左侧部主管任务设置及选择规则;右侧部监控及评价内部和外部干扰并进而优化反应^[11,12]。该模型认为反应选择足以实现反应抑

制,在心理层次上排除了反应抑制的控制器。

上述模型的控制器均具有结构和功能稳定不变的静态特点,但是,模型间的分歧仍然很大,例如,是否存在反应抑制控制器?存在一个还是多个反应控制器?一个反应控制器可实现多种功能(领域通用性)还是特定功能(领域特异性)等?此外,多控制器模型本身还存在不同反应控制器之间如何相互协调(层次关系、优先级和资源竞争)的问题。

3 反应控制相关的神经网络

以正常人和脑疾患病例为对象,功能神经影像研究目前已发现多种反应控制功能相关的神经网络^[6],如表 1 所示。

表 1 反应控制相关的神经网络组成与功能

中文	英文(缩写)	解剖部位	功能
背侧注意网络 ^[13]	dorsal attention network (DAN)	额眼区、背侧额叶、顶上皮质、顶内沟	反应选择;工作记忆
腹侧注意网络 ^[13]	(right) ventral attention network (VAN/rVAN)	右额下皮质、前岛叶、颞顶联合皮质	重定向过程;突出刺激检测
额顶网络 ^[14] ;中央执行网络 ^[15]	fronto-parietal network; central executive network (FPN/CEN)	DLPFC、顶内沟	任务启动与终止;错误反应评价;任务规则调整;前瞻记忆;意向行为/抑制
扣带岛盖网络 ^[14]	cingulo-opercular network (CON)	前扣带皮质(anterior cingulate cortex, ACC)/内侧额上皮质、前岛叶/额叶岛盖、前额皮质	任务启动与终止;错误反应评价;任务定式维持
突出性网络 ^[15-17]	salience network (SN)	ACC/内侧额上皮质、前岛叶/额叶岛盖、皮质下结构、边缘系统	突出刺激检测;信息评价;介导 CEN 和 DMN 切换
反应抑制网络 ^[5]	(right) response inhibition network (RIN/rRIN)	右侧额下皮质、前辅助运动区、DLPFC、ACC、顶下皮质、岛叶、皮质下结构	反应抑制;反应切换
缺省模式网络;静息态网络 ^[17,18]	default mode network; resting-state network (DMN/RSN)	后扣带皮质、楔前叶、ACC 腹侧、内侧前额皮质	内部信息加工;自我认知评价;自传体记忆;维持对内外环境警觉监测

上述神经网络在组成、功能、运行特性和网络之间相互作用等方面仍存在许多重叠甚至矛盾之处需要澄清。例如,FPN 的某些脑区参与了包括心算、Stroop、需克服干扰的工作记忆等多种任务,表现出领域通用性^[19],其另一些脑区则在同一任务中可反复激活而与其他脑区异步构成特定功能的神经网络,具有过程通用性^[20]。再如,许多侧重反应抑制的研究均报告了 RIN 的存在,与正常人和左额受损者相比,右侧额下皮质病损者的 SSRT 明显延长,且该区受损程度与抑制功能障碍呈正相关^[21];刺激帕金森病患者的丘脑底核可改善 SST 任务的成绩^[22]。虽然 RIN 的发现质疑“三体”模型不设反应抑制控制器的观点^[11,12],但可能仅提示

RIN 是一个具有领域特异性的“处理器”。另一方面,一些研究提示 RIN 与负责突出信息检测的 rVAN 一起实现快速反应抑制功能^[23]。因此,RIN 及其他反应控制网络是否具有领域通用性或过程通用性仍需更多研究来阐明。

4 反应控制的神经调控机制

以往反应控制研究多局限在外部环境驱动的反射性(被动性)控制方面,对内部目标驱动的意向性(主动性)控制的神经机制的探讨也开始增多^[2,24],后者包含了对前者的调控。意向性控制通常以自由决策或提供任务线索来操控。

让被试自由决定是否反应的 Go-Nogo 任务的功能磁共振研究报告显示,在意向反应和意向抑制情

况下, DLPFC 和 ACC 的激活程度增强^[25], 而且 DLPFC 与运动皮质的功能联系在意向性抑制比反射性抑制更强^[26]。除上述脑区外, 意向性反应尚激活辅助运动区首端, 而反射性反应主要激活辅助运动区尾端、对侧感觉运动区和壳核^[27]。运用类似任务的事件相关电位 (event-related potentials, ERP) 研究报告意向反应和意向抑制均激活 FPN^[28]。

有效线索可让被试预先准备, 更容易应对后续的探针刺激 (靶)。利用线索化视觉 Go-Nogo 任务和 ERP 时空模式方法的研究报告显示, go 线索预激活 DAN 和视觉区, 且其后低概率呈现的 nogo 探针令额背内侧区 (P3 效应) 激活增强, 这可能与取消先前的反应定势有关^[29]; 而 nogo 线索激活双侧额极 (门控系统)。因此, 易化或抑制等不同性质的线索导致迥然的神经网络进行准备。

另一方面, 在 SST 初始阶段提供线索, 功能磁共振研究报告 RIN 在主动准备过程中预激活, 却在抑制过程中减弱^[30]。SST 实验中可观察到任务相关或无关的肢体的肌电活动同时受抑制的整体性反应抑制现象。经颅磁刺激运动皮质研究发现, 缺乏线索条件下, 选择性反应抑制任务仍出现整体性抑制现象; 但线索条件下, 任务无关肌肉活动显著减少, 反应选择性相对提高^[31]。总体而言, 反应控制的调控研究所观察到的各类现象有待统一的理论来整合。

5 反应控制动态演化模型与未来研究展望

既往研究提示反应控制是一个由多种神经网络参与的多阶段过程, 它们存在着复杂的动态相互作用, 具有领域通用性、过程通用性和信息枢纽等功能特点。Go-Nogo 任务和 SST 的执行过程都包含多个部分重叠的阶段: 刺激知觉与评价、干扰检测与化解、运动准备与执行、反应抑制与反应评价、记忆更新和策略修正等。但功能神经影像技术的低时间分辨率导致其难以反映神经网络亚秒级速度的演化及动态相互作用^[32], 这些研究提示的重叠激活脑区也许可以通过高时间分辨率技术来区分时序, 将认知过程分解为不同阶段来观察选择和抑制是否异步分时地调用同一个控制网络。基于此, 我们提出一个反应控制的神经网络模型 (如图 1 所示), 力图概括和统一前述神经心理学模型和神经网络实验结果: 它包含内部目标驱动的意向性控制通路和外部信息驱动的反射性控制通路。

一个良好模型不仅能够概括既有事实, 更重要的是它应有较强的预测能力并指导后续研究。例如, 由该反应控制神经网络模型可推测: 反射型反应抑制过程大致由先后激活的神经网络形成不同加工阶段, 突出的 stop 信号首先由 rVAN 检测, 再由 SN 评价其含义, 进而激活 rRIN (相当于于右前额的行为回避系统), 最后抑制运动系统输出, 而反应正误信息可以再次激活 SN 实现反应评价。若该 stop 通路加工速度快于 DAN 参与的 go 通路, 则反应抑制成功。而意向型反应抑制可由内部信息加工相关的 DMN 或 FPN/CEN 启动 (相当于左前额的行为趋近系统或额极的门控系统), 进而直接或通过 SN 间接作用于 rRIN (这可能也是反射型反应抑制受到调控的部位和阶段), 实现主动反应抑制。再如, 由该神经网络模型可提出这样的假设: 整体性抑制和选择性抑制的差异可能只是 RIN 与 DAN 相对激活程度上的区别, 前者系 RIN 激活水平远高于 DAN, 后者则更多激活 DAN。未来研究的实验设计可将不同的执行功能实验范式整合为并发任务, 融合高时空分辨率的功能神经影像技术及数据驱动建模方法, 定量化考察反应控制相关脑区的领域通用性 (或特异性), 和过程通用性 (或特异性), 以及神经网络之间的相互作用。基于实证数据建模并寻求其规律的策略将有助于认识各类反应控制相关神经网络的运作机制。

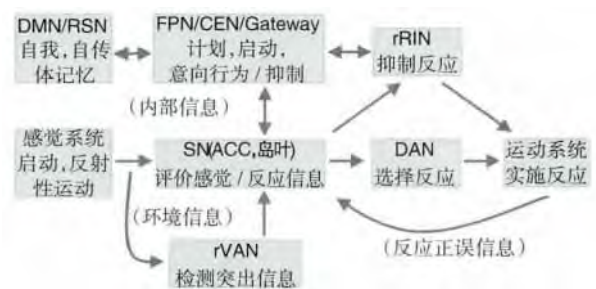


图 1 反应控制的多阶段神经网络模型

参 考 文 献

- [1] Diamond A. Executive functions. *Annu Rev Psychol*, 2013, 64: 135-168.
- [2] Filevich E, Kuhn S, Haggard P. Intentional inhibition in human action: the power of 'no'. *Neurosci Biobehav Rev*, 2012, 36(4): 1107-1118.
- [3] Alvarez JA, Emory E. Executive function and the frontal lobes: a meta-analytic review. *Neuropsychol Rev*, 2006, 16(1): 17-42.

- [4] Menon V. Large-scale brain networks and psychopathology: A unifying triple network model. *Trends Cogn Sci*, 2011, 15(10): 483-506.
- [5] Bari A, Robbins TW. Inhibition and impulsivity: behavioral and neural basis of response control. *Prog Neurobiol*, 2013, 108: 44-79.
- [6] Power JD, Petersen SE. Control-related systems in the human brain. *Curr Opin Neurobiol*, 2013, 23(2): 223-228.
- [7] Burgess PW, Gilbert SJ, Dumontheil I. Function and localization within rostral prefrontal cortex (area 10). *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 2007, 362(1481): 887-899.
- [8] Elliot AJ, Eder AB, Harmon-Jones E. Approach-avoidance motivation and emotion: convergence and divergence. *Emotion Review*, 2013, 5(3): 308-311.
- [9] Kalu UG, Sexton CE, Loo CK, et al. Transcranial direct current stimulation in the treatment of major depression: a meta-analysis. *Psychol Med*, 2012, 42(9): 1791-1800.
- [10] Boggio PS, Sultani N, Fecteau S, et al. Prefrontal cortex modulation using transcranial DC stimulation reduces alcohol craving: a double-blind, sham-controlled study. *Drug Alcohol Depend*, 2008, 92(1-3): 55-60.
- [11] Stuss DT. Functions of the frontal lobes: relation to executive functions. *J Int Neuropsychol Soc*, 2011, 17(5): 759-765.
- [12] Vallesi A. Organisation of executive functions: hemispheric asymmetries. *J Cogn Psychol*, 2012, 24(4): 367-386.
- [13] Petersen SE, Posner MI. The attention system of the human brain: 20 years after. *Annu Rev Neurosci*, 2012, 35: 73-89.
- [14] Dosenbach NU, Fair DA, Miezin FM, et al. Distinct brain networks for adaptive and stable task control in humans. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104(26): 11073-11078.
- [15] Seeley WW, Menon V, Schatzberg AF, et al. Dissociable intrinsic connectivity networks for salience processing and executive control. *J Neurosci*, 2007, 27(9): 2349-2356.
- [16] Zhang D, Gu R, Broster LS, et al. Linking brain electrical signals elicited by current outcomes with future risk decision-making. *Front Behav Neurosci*, 2014, 8: 84.
- [17] Menon V, Uddin LQ. Saliency, switching, attention and control: a network model of insula function. *Brain Struct Funct*, 2010, 214(5-6): 655-667.
- [18] 伊涛,傅先明,钱若兵. 默认网络的静息态功能性磁共振成像研究. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2011, 38(2): 197-198.
- [19] Fedorenko E, Duncan J, Kanwisher N. Broad domain generality in focal regions of frontal and parietal cortex. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110(41): 16616-16621.
- [20] Cole MW, Reynolds JR, Power JD, et al. Multi-task connectivity reveals flexible hubs for adaptive task control. *Nat Neurosci*, 2013, 16(9): 1348-1355.
- [21] Aron AR, Fletcher PC, Bullmore ET, et al. Stop-signal inhibition disrupted by damage to right inferior frontal gyrus in humans. *Nat Neurosci*, 2003, 6(2): 115-116.
- [22] Swann N, Poizner H, Houser M, et al. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus alters the cortical profile of response inhibition in the beta frequency band: a scalp EEG study in Parkinson's disease. *J Neurosci*, 2011, 31(15): 5721-5729.
- [23] Levy BJ, Wagner AD. Cognitive control and right ventrolateral prefrontal cortex: reflexive reorienting, motor inhibition, and action updating. *Ann N Y Acad Sci*, 2011, 1224: 40-62.
- [24] Aron AR. From reactive to proactive and selective control: developing a richer model for stopping inappropriate responses. *Biol Psychiatry*, 2011, 69(12): e55-e68.
- [25] Kuhn S, Brass M. When doing nothing is an option: the neural correlates of deciding whether to act or not. *Neuroimage*, 2009, 46(4): 1187-1193.
- [26] Kuhn S, Haggard P, Brass M. Intentional inhibition: how the "veto-area" exerts control. *Hum Brain Mapp*, 2009, 30(9): 2834-2843.
- [27] Jenkins IH, Jahanshahi M, Jueptner M, et al. Self-initiated versus externally triggered movements. II. The effect of movement predictability on regional cerebral blood flow. *Brain*, 2000, 123(6): 1216-1228.
- [28] 余伟雄,周曙,胡细灰,等. 运动意向形成、执行与抑制的神经机制. *中华行为医学与脑科学杂志*, 2010, 19(5): 436-439.
- [29] 黄金君,周曙,赵艳杰,等. 上下文加工的任务概率效应: 事件相关电位时空模式分析. *南方医科大学学报*, 2012, 32(4): 523-526.
- [30] Jahfari S, Verbruggen F, Frank MJ, et al. How preparation changes the need for top-down control of the basal ganglia when inhibiting premature actions. *J Neurosci*, 2012, 32(32): 10870-10878.
- [31] Majid DS, Cai W, George JS, et al. Transcranial magnetic stimulation reveals dissociable mechanisms for global versus selective corticomotor suppression underlying the stopping of action. *Cereb Cortex*, 2012, 22(2): 363-371.
- [32] Hutchison RM, Womelsdorf T, Allen EA, et al. Dynamic functional connectivity: promise, issues, and interpretations. *Neuroimage*, 2013, 80: 360-378.