DOI:10.16016/j.1000-5404.2003.03.013
第25卷第3期 第三军医大学学报 Vol. 25, No. 3
212 2003年2月 ACTA ACADEMIAE MEDICINAE MILITARIS TERTIAE Feb. 2003

论著

文章编号:1000-5404(2003)03-0212-04

恒河猴前额叶执行控制功能的行为和电生理研究

李 敏[1],黎海蒂[1],沈 政[2] ([1]第三军医大学基础医学部生理学教研室,重庆 400038;[2]北京大学心理学系,北京 100871)

提 要:目的 研究恒河猴前额叶执行控制的行为和电生理特点。方法 3只恒河猴用于行为研究,其中2只恒河猴执行视觉分辨的go/no go任务时,记录其两侧前额叶皮层神经元电活动,用matlab做事后分析。结果 ①三只猴执行go/no go任务的反应时分别为(419±18) ms、(376±26) ms和(540±21) ms;②在2只猴的前额叶皮层共进行了41次穿刺,记录到92个任务相关的神经元,共分为5类:视觉信号相关的神经元;决策(延迟期)相关的神经元;go运动相关的神经元;奖励相关的神经元;多事件相关的神经元;③go反应错误时神经元对go线索的反应低于go反应正确时神经元对go线索的反应,no go反应错误时神经元对no go线索的反应高于no go反应正确时神经元对no go线索的反应;正确决策时,go决策相关的神经元放电频率显著高于no go决策相关的神经元放电频率,但决策错误时则相反。结论 ①前额叶皮层由多种神经元组成;②恒河猴执行go/no go任务错误可能有两类:一类是线索期错误,另一类是决策期错误。提示注意和决策是执行控制的核心。

关键词:前额叶;执行控制;单位电活动;恒河猴
中图法分类号:R338.25;R338.6 文献标识码:A

A study of the prefrontal executive control of behavior and the electrophysiology in macaca mulatas

LI Min, LI Hai-di, SHEN Zheng (Department of Physiology, Third Military Medical University, Chongqing 400038, China)

Abstract: Objective To explore the behavioral and electrophysiological characteristics of prefrontal executive control in macaca mulatas. Methods Three macaca mulatas were used for behavioral research. Neuronal activities of the prefrontal cortex were recorded in two monkeys while visual discriminated go/no go tasks were being performed. Results ① The response time was (419±18)ms, (376±26)ms and (540±21)ms in three monkeys while performing go/no go tasks; ② A total of 41 tetrodes penetrations were made in the PFC of two monkeys. A total of 92 task-related neurons were sampled and categorized as 5 types: visual signal related neurons, decision-making related neurons, go-movement related neurons, reward related neurons and multi-events related neurons; ③ When it was correct, the discharge rate of a neuron to a go signal was significantly higher than that to a no go signal during cue period; the discharge rate of a decision-making neuron in a go task was significantly higher than that in a no go task. However, when it was wrong, the situation was on the contrary during delay period. Conclusions ① The prefrontal cortex contains various kinds of neurons; ② There are two types of errors in executing go/no go tasks: cue period error and delay period error.

Key words: prefrontal cortex; executive control; unit activity; macaca mulatas

生活中遇到一些问题需要立即解决或快速而恰当决策之时,就要有可靠的计划、判断、决策和归因。为了有效地进行以上操作,需要连续监察外部世界、注意相关的信息、收集有用的信息、从长时记忆中提取相关信息进行整合,然后向某些脑区发出恰当的信息,与此同时,为了协调有序运动,还需要抑制不恰当行为,以上这些功能被称为脑的“执行功能”(Executive function/executive control)。根据环境刺激发动和抑制一个行为是人类和动物适应生活环境的一种基本能力,行为和冲动的控制能力是从儿童到成年期逐渐形成和发展起来的额叶高级功能[1~7]。

临床报告表明前额叶受损的患者许多认知功能明显受到损害,如对行为的计划、监督和调节能力下降、学会完成复杂任务和时间序列的能力下降,患者不能对未来的事件(包括社交活动)制定计划,难以履行如购物这类日常事务等。前额叶受损后所产生的各种障

作者简介:李 敏(1968-),女,湖北省襄樊市人,博士,副教授,主要从事前额叶执行控制功能、认知神经科学方面的研究,发表论文20余篇,现在基础医学部心理健康教育中心。电话:(023)68752267

收稿日期:2002-10-08;修回日期:2002-12-06

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

碍, 促使人们提出了多种额叶功能理论, 近期理论[8~13]认为额叶有执行控制功能和以背景内部表征为基础的注意控制功能, 其中执行控制功能最重要。临床上精神分裂症、注意缺陷多动障碍、强迫症、唐氏综合症和反社会性人格障碍患者均有不同程度的执行功能缺陷, 可能与以上部位功能障碍有关[2,3]。

灵长类动物的前额叶皮层参与与注意、工作记忆、感觉运动整合/联结等有关的各种行为, 但在各种行为任务中(视觉反应时任务、视觉分辨的 go/no go 任务、延迟反应任务等)PFC 神经元活动及与行为的关系仍然不清楚。本实验拟从行为和电生理两个方面研究恒河猴前额叶与执行控制的关系。

1　材料与方法

1.1　实验动物

恒河猴 3 只, 2 只雌性, 1 只雄性, 7~11 岁, 体重 4~6 kg, 分别单笼饲养, 每天保证足够的水和食物, 室内温度 20~30 ℃。

1.2　方法

1.2.1　猴 go/no go 任务的行为训练方法　　以猴按压微动开关启动训练, 警告信号(线索)"+"或"○"呈现 2 s, 延迟 1~3 s, "go"执行信号为"▲"呈现 1 s, 在呈现时间内松开开关为正确, 给予食物奖励; "no go"执行信号为"■"呈现 1 s, 在呈现时间内持续按压开关不松开为正确, 给予食物奖励。图形"■"和"▲"随机呈现。实验结果用 go 反应和 no go 反应的正确率、反应时表示, 可在计算机屏幕上观测。

1.2.2　手术及基座安放　　手术前 6~12 h 动物禁食、禁水, 术前 30 min 肌肉注射氯胺酮(15 mg/kg)和硫酸阿托品(0.05 mg/kg)。常规备皮, 手术切开前额叶头皮, 暴露颅骨, 用牙科电钻和咬骨钳去掉前额叶对应的颅骨, 暴露脑组织, 根据主沟、弓状沟确定前额叶位置。在前额叶区皮层处放置一个内径 18 mm 的不锈钢基座, 并用不锈钢螺丝将基座固定于颅骨上, 用牙科水泥加固基座周围。术后连续肌注青霉素 3 d。1~2 周恢复正常后继续进行 go/no go 任务训练, 正确率达 90%以上即可开始实验。

1.2.3　电极及电极尖端定位　　四根 60 mm 长的钨丝(直径 10 μm, 外涂绝缘层, 用 502 胶粘接在一起)尖端斜剪, 插入外径为 0.5 mm 的细管内, 电极电阻 2~8 MΩ。每次记录时将基座上的坐标及电极深度都绘制于预先绘制的网格图中, 与永久安置的参照电极的位置进行对照, 结合恒河猴的 CT 图像对细胞的记录位置进行重建。

1.2.4　细胞电活动记录　　利用美国 Neuralynx 公司的 64 导电生理记录仪。猴头部被固定在猴椅上, 插入电极前, 先插入引导管(内有四合一电极), 穿破硬脑膜后用微电极推进器(Narishige, MO951 型)缓慢进入前额叶皮层(大约 1~2.5 mm)。电信号用 neuralynx 数据采集系统采集并用 matlab 做事后分析, 结果以记录到的细胞数、直方图(Histgram)表示。整个记录由两台计算机共同实现, 一台用于呈现行为实验程序, 并在实验的开始发出信号给另一台数据采集微机, 使得信号同步。

2　结果

2.1　行为结果

go/no go 任务的反应时: 反应时是指从 go 信号开始出现到松开开关的时间。3 只猴行为结果见表 1。

表 1　恒河猴执行 **go/no go** 任务行为训练结果

Tab 1　Behavioral data for each of the three macaca mulatas

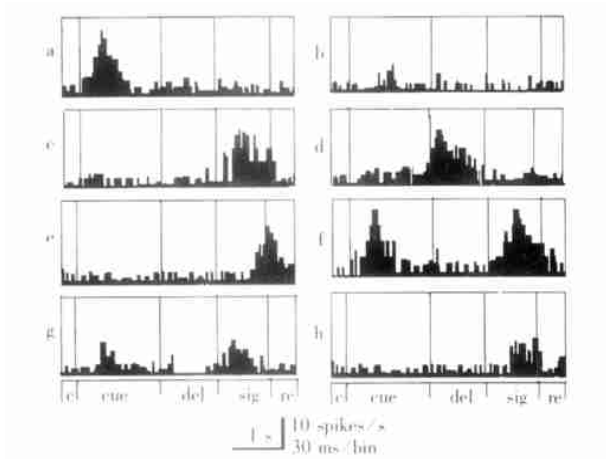
	Training time for go response (d)	Go reaction time (ms)	Training time for no go response (days)	Training time for go/no go response (days)	Correct rate of go/no go task(%)
Monkey 1	8	419±18	11	4	93
Monkey 2	13	376±26	15	7	95
Monkey 3	10	540±21	13	6	97

Training time is the period from the beginning of training to the time when correct rate is over 90%

2.2　电生理结果

2.2.1　恒河猴执行 go/no go 任务正确时神经元电活动特点

在两只猴的左右前额叶皮层共进行了 41 次穿刺, 记录到 92 个任务相关的神经元[任务相关的神经元是指在任务的某一刺激期, 神经元的发放频率显著增加或减少, 则认为此神经元与该刺激相关, 本实验基础发放频率为(7.1±6.3) spikes/s]。共分离出 5 类神经元: ①视觉信号相关的神经元: 共 55 个, 其中"+"或"○"线索相关的神经元 16 个(线索相关的神经元)、"▲"相关的神经元(go 执行信号相关的神经元)21 个、"■"相关的神经元(no go 执行信号相关的神经元)18 个; ②决策相关的神经元(延迟期相关的神经元)14 个; ③go 运动相关的神经元 10 个; ④奖励相关的神经元 6 个; ⑤多事件相关的神经元(是指与任何两个或两个以上事件相关的神经元): go 线索和 go 执行信号均相关的神经元 4 个, go 线索、go 执行信号和奖励均相关的神经元 3 个, 见图 1。



c: Control; cue: go/no go cue period; del: delay period(decision-making period); sig: go/no go executive signal period; re: Reward period

图 1　前额叶皮层 **go/no go** 任务相关的神经元电活动特征

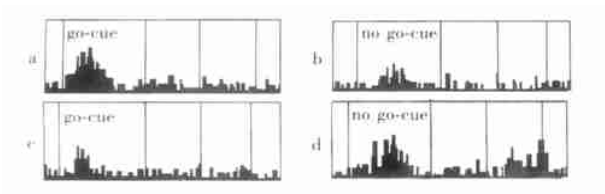
Fig 1　Neuronal activities of go/no go task related neurons in prefrontal cortex

图 1 中 a 是典型的 go 线索相关的神经元, 仅在"+"呈现

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

时该神经元发放频率明显增加；b 是 no go 线索相关的神经元，仅在“○”呈现时其发放频率明显增加；c 是 go 信号相关的神经元，仅在“▲”呈现期神经元电活动显著增加；d 是决策相关的神经元，仅在延迟期（决策期）神经元电活动显著增加；e 是奖励相关的神经元，仅在奖励期该神经元电活动显著增加；f 是 go 线索和 go 运动均相关的神经元，在“＋”呈现期和“▲”呈现末期神经元电活动均显著增加；g 是多事件相关的神经元，其电活动在 go 线索期、go 信号期和奖励期均有显著增加。h 是 go 运动相关的神经元，在 go 执行信号末和奖励期之前神经元电活动均显著增加。

2.2.2 恒河猴执行 go/no go 任务错误时神经元电活动特点 通常正确反应时前额叶神经元对 go 线索的反应显著强于对 no go 线索的反应，即 go 线索时前额叶神经元电活动显著增加，而 no go 线索时前额叶神经元电活动也增加，但低于对 go 线索的反应（$P<0.01$），见图 2a 和 b；go 反应错误时神经元对 go 线索的反应明显低于 go 反应正确时神经元对 go 线索的反应，即相当于 no go 反应正确时对 no go 线索的反应，见图 2c；同样，no go 反应错误时神经元对 no go 线索的反应明显高于 no go 反应正确时神经元对 no go 线索的反应，即相当于 go 反应正确时对 go 线索的反应，此类错误称为线索期错误，见图 2d。



a: Neural activities when go correctly in PFC; b: Neural activities when no go correctly in PFC; c: Neural activities when go wrongly in PFC; d: Neural activities when no go wrongly in PFC

图 2 恒河猴执行 **go/no go** 任务正确与错误时神经元电活动特点

Fig 2 Reactions of one neuron when performing go/no go task correctly and wrongly

另外，在实验中发现 go 反应正确时，决策（延迟期）相关的神经元放电频率显著增加，这种放电频率增加在 go 线索消失后立即出现，其潜伏期为（701±226）ms；而 no go 反应正确时决策相关的神经元放电频率有所增加，低于 go 反应时决策相关的神经元放电频率增加值（$P<0.05$）。go/no go 反应错误时情况则相反，此类错误称为决策期错误。

3 讨论

实验将自制的四合一电极首次应用于前额叶细胞外记录，该电极具有以下优点：①电信号的同时性和稳定性，动物和时间的经济性；②可同时记录到 2～5 个细胞的电活动；③适合追踪脉冲信号的系统性变化[6]。

本研究应用视觉分辨的 go/no go 任务，要求动物首先分辨 go 线索和 no go 线索，在随后的 1～3 s 延迟期内快速决策，并在 go 执行信号出现后 1 s 内迅速松开开关，或在 no go 执行信号呈现的 1 s 内持续按压开关。这需要注意、决策、运动准备、执行和抑制等多种高级脑功能的共同参与[2,3]。

实验中在猴前额叶皮层共记录到五类神经元：①视觉信号相关的神经元；②决策（延迟期）相关的神经元；③go 运动相关的神经元；④奖励相关的神经元；⑤多事件相关的神经元。说明前额叶皮层神经元的功能复杂性和多样性，这些不同功能的神经元细胞互相联系，形成一个复杂的神经网络，多种信息在此进行整合、深加工，可能是前额叶作为执行控制高级功能区的基础[2,3]。Sawaguchi 等[9] 在前额叶皮层也记录到视觉相关的神经元、决策相关的神经元、奖励相关的神经元等多种类型的神经元。

对恒河猴执行 go/no go 任务错误时神经元电活动进行分析并与正确反应时神经元电活动特点进行比较发现了两类错误。一类是线索期的错误，即动物把 go 线索错误地看成 no go 线索，或把 no go 线索错误地看成 go 线索，由于“看错了”而进行了错误的决策和后续的反应。这可能与注意有关，动物可能由于持续性注意导致视觉疲劳或警觉性下降而出现分心，产生感知错误，进而引起决策和反应错误。这与 Burk 等[13] 用鹅膏蕈氨酸损害基底前脑（Basal forebrain）的非胆碱能神经纤维尤其是 GABA 能纤维，引起大鼠注意功能异常，出现假警报（即对没有信号的实验报告为有信号）的结果一致。另一类错误是“决策期错误”，即被试对 go 线索进行 no go 决策，或对 no go 线索进行 go 决策。这可能与持续性工作使动物出现疲劳或者行为动机减退时工作记忆成绩下降有关。Miller 等[7,10] 认为当前额叶工作记忆减退时，被试不能将当前信息时时记在心中（“保持在线”）并与行为规则进行比较，故不能进行正确判断，出现决策错误或者长时间无法进行计划和决策，进而导致行为的执行错误或行为计划和执行困难。

正确的 go 反应时决策期（延迟期）神经元发放频率显著增加，这种发放频率增加在 go 线索出现后立即出现，其潜伏期为（701±226）ms，远远早于 go 反应和 no go 反应执行的时间（1 030±267）ms[14]。支持前额叶将决策指令传递到运动区和运动前区以管理、支配随意运动的观点。许多研究者均在前额叶记录到决策相关的神经元细胞[9]，而且 Sakagami 等[6] 在前额叶皮层还分离出条件依赖性 go/no go 决策细胞（与视觉刺激的物理特性有关，主要分布在 PFC 下部、潜伏期短，直接接受感觉皮层的投射）和条件非依赖性 go/no go 决策细胞（与视觉刺激的行为含义有关，主要分布在弓状沟附近，潜伏期长，接受 PFC 其它亚区的整合信息），前额叶皮层内存在着丰富的局部神经网络，有利于信息的逐步深加工，这是前额叶作为执行控制中枢的物质基

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

础。本研究未对决策相关的神经元进行详细分类, 但本实验的决策期相关的神经元放电特点与 Sakagami 等[6]描述的条件依赖性 go/no go 决策细胞类似。

综上结果可见: 前额叶多种类型的神经元构成是其作为执行控制高级中枢的基础, 对 go/no go 线索的正确感知和准确的决策是正确行为反应的前提, 即注意和工作记忆在执行控制中起重要作用, 完好的注意能力和工作记忆能力是正确执行控制的保证。这与我们临床观察到的注意缺陷者和工作记忆减退者往往有不同程度的执行控制能力损害的结果一致。

参考文献:

[1] Carpenter P A, Just M A, Reichle E. Working memory and executive function: evidence from neuroimaging[J]. Curr Opin Neurobiol, 2000, 10(2): 195—199.

[2] Frith C, Dolan R. The role of the prefrontal cortex in higher cognitive functions[J]. Cognitive Brain Res, 1996, 5(1): 175—181.

[3] Funahashi S. Neuronal mechanisms of executive control by the prefrontal cortex[J]. Neurosci Res, 2001, 39(1): 147—165.

[4] Kalt T, Diekamp B, Gunturkun O. Single unit activity during a go/no go task in the "prefrontal cortex" of pigeons[J]. Brain Res, 1999, 839(2): 263—278.

[5] Kiehl K A, Smith A M, Hare R D, *et al*. An event-related potential investigation of response inhibition in Schizophrenia and psychopathy[J]. Bio Psychia, 2000, 48(3): 210—221.

[6] Sakagami M, Tsutsui K I. The hierarchica organization of decision making in the primate prefrontal cortex[J]. Neurosci Res, 1999, 34(1): 79—89.

[7] Miller E K. An integrative theory of prefrontal cortex function[J]. Annu Rev Neurosci, 2001, 24(1): 167—202.

[8] Nakamura K, Sakai K, Hikosaka O. Effects of local inactivation of monkey medial frontal cortex in learning of sequential procedures[J]. J Neurophysiol, 1999, 82(3): 1063—1068.

[9] Sawaguchi T, Matmusura M, Kubota K. Depth distribution of neuronal activity related to a visual reaction time task in the monkey prefrontal cortex[J]. J Neurophysiol, 1999, 61(2): 435—446.

[10] Tanji J, Hoshi E. Behavioral planning in the prefrontal cortex[J]. Curr Opin Neurobiol, 2001, 11(1): 164—170.

[11] Thorpe S J, Fabre-Thorpe M. Seeking categories in the Brain[J]. Science, 2001, 291(2): 260—263.

[12] Zalla T, Plassiart C, Pillon B, *et al*. Action planning in a virtual context after prefrontal cortex damage[J]. Neuropsychologia, 2001, 39(4): 759—770.

[13] Burk J A, Sarter M. Dissociation between the attentional functions mediated via basal forebrain cholinergic and GABAergic neurons[J]. Neurosci, 2001, 105(4): 899—909.

[14] Li B M, Kisou K. α2-adrenergic modulatiom of PFC activity related to a visual discrination task with go/no go performances in monkeys[J]. Neurosci Res, 1998, 31(1): 83—95.

(编辑　汪勤俭)

(上接 208 页)

疗 51 例, 行胃癌根治性切除术 26 例, 姑息性切除术 16 例, 仅行剖腹探查术 9 例。接受手术治疗的 51 例中, 有 7 例未发现淋巴结转移, 25 例发现有胃周淋巴结转移, 19 例有腹膜、盆腔或伴肝、脾、胰广泛转移。

2　讨论

近年来随着消化内镜的推广与普及, 胃癌的检出率明显提高。我院自 1988 年 1 月至 1999 年 12 月共收治胃癌 931 例, 其中≤35 岁的青年人胃癌 70 例, 占胃癌总数的 7.5%, 说明青年人胃癌并不少见。分析本组资料, 发现青年人胃癌有以下临床病理特点: ①女性发病率稍高于男性, 本组男女之比 1∶1.18, 这与文献[1]报道的 1∶1.26 相似。②发病率有随年龄增大而增高的趋势, 本组 20～25 岁占 11.4%, 26～30 岁占 25.5%, 31～35 占 63.1%。③临床表现隐匿、无特异性, 就诊时多数已属晚期。患者多以上腹隐痛不适、腹胀、呕血黑便、腹水及腹部包块为主要表现, 多数均属进展期胃癌, 早期胃癌仅占 10%。另外本组首发表现为胃癌骨转移所致的骨痛 1 例、转移性卵巢癌的腹部包块 2 例, 而上腹部症状并不太明显, 说明青年人胃癌可以胃外表现为首发症状, 值得重视。④病变部位以胃窦部多见, 组织学类型以低分化及分化差的胃癌为主。本组病变位于胃窦及侵及胃窦者共 49 例, 占 70%; 低分化及印戒、粘液细胞癌共 54 例, 占 77.1%, 与文献[2]报道相似。⑤手术切除率低。本组根治性切除率仅 34.28%, 在接受手术治疗的 51 例中, 有 44 例发现已有胃周淋巴结或腹膜及周边脏器广泛转移。

综上所述, 青年人胃癌并不少见, 往往易被患者和医生所忽视, 常易被误诊为慢性胃炎及溃疡病[3], 并且恶性程度高、进展快、易出现周围脏器转移, 以致手术根治性切除率低, 治疗效果不理想。因此, 为避免误诊误治, 提高早期诊断率, 首先应提高对青年人胃癌的认识, 对青年人出现较长时间的上腹隐痛不适, 尤其内科药物治疗效果不佳, 或伴有贫血、消瘦者, 就应警惕胃癌之可能, 常规进行胃镜检查。其次, 对内镜下发现的胃溃疡等病变, 不要以为患者年轻就主观上认为是良性病变, 而应常规多点深取活检, 并定期随访观察。再次, 积极开展色素放大内镜及超声内镜检查, 前者可以发现细小粘膜病变, 如< 10 mm 的小胃癌和< 5 mm 的微小胃癌, 提高早期诊断率, 后者有助于肿瘤的 TNM 分期, 指导胃癌的临床治疗。

关键词: 胃癌; 青年人; 诊断
中图法分类号: R735.2　　文献标识码: B

参考文献:

[1] 刘豫瑞, 陈玉丽, 吴　婷, 等. 52 例青年人胃癌分析[J]. 中华消化内镜杂志, 1998, 15(1): 28—29.

[2] 谭为民, 李升平, 刘宏杰, 等. 老年人和青年人胃癌的特点对比分析[J]. 中国胃肠外科杂志, 1998, 1(2): 115—116.

[3] 田　恬, 徐希岳, 燕善军. 青年人胃癌 49 例误诊分析[J]. 中华消化内镜杂志, 2001, 18(2): 112.

(编辑　薛国文)

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net