

脑功能理论的当代发展和前沿研究计划

沈政

北京大学心理与认知科学学院, 北京 100871

E-mail: shenz@pku.edu.cn

2017-04-24 收稿, 2017-08-01 修回, 2017-08-03 接受, 2017-09-14 网络版发表

摘要 21世纪以来, 研究人员逐渐揭示出人脑前额叶特别是内侧前额叶的认知功能, 脑内的社会镜像神经元系统以及默认网络. 这些发现, 扩展了20世纪关于经典特异神经通路和网状非特异系统的概念, 认识到人脑含有4类机能解剖系统. 除了并行协同工作的特异系统和网状系统外, 人脑还有以180°相位差交替转换式活动的默认网络和社会认知网络. 在所概括的4条神经信息处理机制中, 由于自然脑进化的遗传保守性, 人脑和动物脑共性大, 而与电脑间存在本质差异. 人脑功能的独特性体现为社会属性和生物属性高度融合的巨复杂性、多层次性及其包容性. 本文简要介绍了脑连接组计划、脑活动图计划和中国脑计划, 希望能引起人们关注人脑、动物脑和电脑的共性和本质差异, 以便更正确地对待脑科学和人工智能领域的研究成果.

关键词 默认网络, 脑的社会认知系统, 基因, 脑连接组(图), 脑活动图, 中国脑计划

尽管人脑功能是揭开宇宙、生命和意识起源等三大科学奥秘的重要组成部分, 科学家们一直努力探索, 但是从来没有像近几年脑科学问题受到学界的高度重视, 一系列数额巨大的中长期大项目受资助^[1~4], 一个为期15年的中国国家级脑计划也于2016年问世^[5]. 那么, 当代科学对人脑功能的认识达到何种水平? 当代这些前沿大计划有何特色? 本文以脑科学、心理科学和认知科学的跨学科视野, 述评当代科学对脑的认识水平, 并介绍有代表性的重大前沿研究计划, 希望能引起读者进一步思考人脑、电脑和动物脑的本质差异和共同属性, 以便更好认识和把握当代脑前沿研究及其成果对社会和人类文明发展的意义.

1 对脑功能的当代认识水平

人类历史上出现过许多关于心灵和脑相关的理论, 但是随着人类文明发展和脑科学的进步, 一些理

论被淘汰, 一些理论受到时间的检验被修正或被保留下来. 这里从机能解剖学、神经信息处理机制和人脑的独特性等三个方面, 概括当代科学对人脑功能原理的认识水平.

1.1 脑机能定位性与等位性相统一的原理

脑机能定位理论最初所依靠的主要研究手段是临床观察法、手术切除法、电刺激法、解剖学和组织学方法, 脑和脊髓的特异性神经传导通路和外周与脑中枢间点对点的投射关系由此被发现. 随着细胞电生理学技术的应用, 20世纪40~50年代确认, 脑内还存在着网状弥散投射的非特异系统, 包括脑干和丘脑网状结构, 广泛接受各种传入刺激并调节大脑皮层的普遍唤醒水平. 在临床医学相关的领域中, 20世纪70年代问世的神心理学理论和方法学^[6]和对裂脑人的研究提供了基于人脑功能直接观察的结果. 最近20多年来, 以无创性脑成像技术为基础的人脑

引用格式: 沈政. 脑功能理论的当代发展和前沿研究计划. 科学通报, 2017, 62: 3429–3439

Shen Z. Development of brain function theory and the frontier brain projects (in Chinese). Chin Sci Bull, 2017, 62: 3429–3439, doi: 10.1360/N972017-00426

激活区研究,也可以看作是脑机能定位思想的继续和发展,但所应用的方法已大大超越了经典脑解剖学和电生理学的范畴。正是基于多年跨学科的研究和人脑影像的验证,21世纪初确认了脑默认网络和前额叶皮层为核心的社会认知系统。所以,脑机能定位的基本理论和研究思路一直延用到现在。至今,我们可将人脑看作是由经典特异神经系统、网状弥散投射系统、脑默认网络和社会认知系统四大部分组成的巨复杂系统。

与脑机能定位观点相对应的是脑等势学说。心理学家拉施里^[7]提出这种观点的主要依据是大白鼠脑切除法对其学习行为的影响,但由此决定了该理论的局限性。20世纪50年代脑外科手术患者H.M.两半球内侧颞叶和海马切除导致的顺行性遗忘症,在随后的30多年中,成为海马是记忆中枢的主要证据;但到20世纪80年代以后,认知心理学的大量科学事实证明,人脑具有多重记忆系统,包括工作记忆、外显的意识记忆和内隐的无意识记忆等。内侧颞叶和海马仅仅对情景记忆具有存储功能,对于知识、事实的语义记忆还有更多新皮层的存储功能。无论情景记忆还是语义记忆,其内容的提取还必须由额叶皮层加以主动性激活。此外,更多形式内隐的无意识记忆,由脑许多结构,包括皮层下深部结构的自动激活或兴奋扩散所实现。简言之,记忆是全脑细胞的普遍功能,记忆性质或记忆系统不同,参与的脑结构不同。所以,就记忆的脑功能而言,既具有脑等位性和整体性,也具有定位性,两者是统一的。由此可见,脑机能定位观点和脑等势观点,都不是绝对正确或绝对荒谬的,它们各自揭示了脑功能特点的不同侧面。从机能解剖学角度,现代认为,人脑至少含有四大共同作用或交替变换的功能系统。

1.1.1 经典特异神经通路和非特异弥散网络共同作用的功能原理

20世纪初,英国的生理学家谢灵顿^[8]和俄国生理学家巴甫洛夫^[9]利用生理学实验分析法,研究了中枢神经系统的功能,提出了脑反射理论(reflective theory)。他们认为,每种先天的反射活动都有遗传固定的脑反射弧作为其结构基础。反射弧由传入-中枢-传出三环节组成,而个体习得性条件反射是依赖于反射中枢间的暂时联系而实现的。简言之,脑经典特异神经系统是动物行为的结构基础。

几十年后,随着阴极射线示波器的出现,利用微

电极记录神经细胞电活动的生理学研究迅速发展。这类研究根据神经冲动变化的时间和空间关系,发现某些脑结构的兴奋可引起许多其他脑结构更为广泛的功能变化。换言之,弥散网络的点与面或点与立体的弥散投射关系,实现着非特异弥散调节功能,对脑的唤醒水平具有重要调节作用。在神经生理学中形成了关于脑干网状结构是睡眠与觉醒中枢的理论;丘脑网状非特异系统对感知、注意和大脑节律电活动的调节作用等理论。因此,经典特异神经系统和网状非特异弥散网络共同作用,是脑功能的普遍性原理。在特异的和非特异的神经系统之间实现着同时性的协同工作的原理,只有后者为前者提供一种适应性的唤醒水平,前者才能对刺激给出有效的反射动作。

1.1.2 默认网络与认知功能网络间交替变换的原理

应用阴极射线示波器进行细胞电生理学研究的十几年后,在20世纪40年代发现了脑内网状非特异系统的存在,随后研究人员认识到脑干网状结构是调节睡眠和觉醒的重要中枢。在应用功能性磁共振技术对人脑进行无创性成像研究不到十年间,研究人员发现了人脑内存在一类特别的默认网络(default-mode network, DMN)。利用静息态功能磁共振成像技术(R-fMRI)记录和分析脑内含氧血红蛋白水平相关(BOLD)信号的动态变化时,发现有些脑结构的BOLD信号以低于0.1 Hz的缓慢自发波动。与其他具有特定认知功能的脑结构不同,每当被试处于没有认知任务的清醒安静状态时,这些DMN脑结构内BOLD信号缓慢波动的幅值较高,其能量波动约占全脑能量的90%;相反,被试面临认知任务时,DMN的缓慢波动的幅值迅速变低。认知任务相关的脑网络能量变化与DMN的能量变化的时相差为 180° ^[10,11]。换言之,人脑在睡眠和觉醒状态间转换时存在着脑干网状结构为主的调节系统,而在是否面对认知任务的转换时则存在着DMN与认知系统的转换。DMN的功能不仅与注意调节^[12]、情感和心境^[13],以及意识等有关^[14],还与多种脑疾病相关^[15,16]。近年有关于DMN的研究,已成为脑研究的热点领域。

1.1.3 社会认知和人际交往的功能系统

20世纪50年代确认了脑经典特异系统和网状非特异系统的结构和功能之后,面对人脑最发达的前额叶皮层,电生理学家们束手无策,因为这部分脑细胞对声、光和引起疼痛的各种物理刺激,并不发生灵敏的电生理反应。所以,当时将这部分脑组织称之为

脑的沉默区。20多年后, 特别重视非人灵长类动物行为研究的人类学家们与随后的儿童心理学家们共同努力, 发现非人灵长类动物个体和儿童个体存在一种心理理论(theory of mind, ToM)能力。通过观察外界环境、情境和其他个体的动作, 可以预测出其他个体的行为意向, 或预测到其他个体一个动作或行为的能力。这种通过观察和推理相结合才能表现出来的能力, 称为ToM^[17]。电生理学家设计出一种复杂的刺激模式, 在猴子面前, 饲养员取一颗花生米, 作出拟将之送入口中的动作模式。此时发现, 猴脑额叶皮层(F5区)神经元的神经发放明显增强, 于是将这类神经元称为镜像细胞(mirror cell)^[18]。利用fMRI对儿童被试乃至成人被试的研究发现, 不仅在F5区, 还在人脑的顶叶和颞上沟以及部分前扣带回与岛叶皮层都存在着镜像神经元, 把它们统称为社会镜像神经元系统。该系统实现了对他人心态的理解, 包括认知过程和情感过程的统一理解和预测。不但理解他人的能力(mentalizing)是社会交往的重要前提; 对痛苦的自身体验与对他人痛苦的共情(empathy)也是人际交往的重要情感基础^[19,20]。

事实上, 除了非人灵长类动物和儿童发展研究外, 还有大量脑损伤和脑疾病病人的研究, 都对前额叶皮层功能的认识积累了大量科学证据, 证明前额叶皮层在情绪调节、工作记忆、执行功能、冲突监控和执行监控等方面, 均具有十分显著的作用。所以, 除了脑内的社会镜像神经元系统外, 还有占全脑重量的29%的前额叶, 也是人脑独特发达的部分。相比之下, 猫脑的前额叶只占全脑的3.5%, 狗占7%, 恒河猴占8.5%, 大猩猩占11.5%, 类人猿占17%^[21]。人脑的内侧前额叶对社会认知行为比任何其他脑结构都重要, 内侧额叶皮层的功能是复杂的、多种多样的, 并且规则地分布。从后向前对动作和行为的监控, 包括从动作本身到对其后果的预测性监控, 从认知成分到情感成分, 从局部人际关系到社会道德以及个人荣誉相关问题的监控。人猿之间除了脑结构上的差别, 还有4岁以上儿童才发展出来的心灵理论模块(theory of mind module, ToMM), 成为人脑不同于动物脑的重要证据。ToMM又称高级心理理论, 是人类个体在社会认知识活动中积累的知识库。只有利用这些知识才能理解他人和复杂社会情景中发生的事情, 这些社会认知规则或知识的运用, 才能使人完成社会认知任务, 这是任何动物所不具备的。

1.2 神经信息的加工机制

对神经信息的传递、处理(加工)和储存是神经系统各种功能的基础。神经信息以电学和化学两种彼此交融的形式表达; 其中电学形式的表达又有数字编码和模拟编码两种方式; 而化学表达形式多种多样, 其中神经递质与受体的结合、细胞内信号转导和对细胞核内基因调节蛋白的激活等, 是最主要的表达方式。

1.2.1 数字信号处理和模拟信号处理机制并存的脑网络原理

除神经冲动在神经干上传导的“全或无”定律之外, 细胞神经生理学还发现了突触后电位的“级量反应”规律。换言之, 脑不仅具有数字化信息处理机制, 还具有模拟信号处理的机制。神经元发放的“全或无”规律, 也就是神经细胞兴奋性变化的“率编码”规则, 与现代数字计算原理完全吻合; 突触后电位变化的“级量反应”规律, 与模拟计算原理相似, 也就是说表征神经元之间连接强度的突触后电位是连续的模拟变量。这样, 人脑功能基本原理与信息论所描述的通讯系统和分子热力学所描述的热力熵变化规律之间存在着许多共同性。所以, 20世纪60年代细胞神经生理学的发现, 使脑科学从反射论跨越到信息论的范畴, 其中赫伯突触的概念和心理语言学的问世, 触发心理学也走出刺激-反应(S-R)的行为主义理论框架, 开始发展信息加工的认知心理学体系。然而, 刚刚起步的信息科学却在1969年怯步而退, 砍杀了人工神经网络的研究领域^[22], 直到1986年认知科学面对人工智能理论发展所遇到的瓶颈, 才拾回了丢弃近20年的人工神经网络研究, 并从自然脑活动原理中总结出并行分布式(PDP)的神经计算原理, 再度复兴了这一研究领域^[23]。

1.2.2 多重信息加工过程和多重信息流并存的脑功能原理

人脑作为信息加工器官的观点, 得到了神经科学和心理科学的认可, 成为认知科学、脑科学和心理学三大学科群的结合点。经过20多年的磨合, 到20世纪80~90年代, 心理学已经率先总结出人脑信息加工的两类加工过程和两种加工方式, 即自动加工和控制加工过程以及串行和并行加工方式, 并在此基础上总结出两类性质不同的心理活动: 外显的意识活动和内隐的无意识活动。意识活动以串行方式的控制加工过程为基础, 耗费心神或心理容量有限; 无意

识心理活动以并行方式的自动加工过程为基础,不耗费心神或心理资源无限^[24~26]。在心理科学发展史上,第一次以客观实验数据为基础,论证了无意识心理活动的变化规律^[27],剥掉了弗洛伊德100多年前给无意识心理活动所披上的神秘外衣。人工神经网络理论把并行分布式信息处理原理,看成是认知过程的微结构,并总结出许多数学模型。神经科学对灵长动物脑细胞电活动的分析,提供了不同神经元参与活动的精确时间关系,成为脑认知功能回路中信息流的有力证据。这些跨学科的科学事实共同支持多重信息流的存在,包括自下而上(bottom-up)和自上而下(top-down)的加工模型以及循环信息流(concurrent)模型,并且还发现无意识的知觉、注意和记忆活动所伴随的信息加工在100~150 ms内完成,意识知觉、注意和记忆活动的信息加工在200~300 ms内完成,具有明显的时程差异^[28~30]。

1.2.3 神经信息处理的电学和化学机制耦合与交替变换的原理

20世纪60年代,荧光组织化学和荧光生物化学技术在研究脑内单胺类物质中初露头角。经过十多年的大量研究工作,学术界就已经公认,脑内存在着一些化学通路。动作电位以率编码的方式沿细胞轴突或神经纤维快速传递,达到神经末梢时,引发囊泡破裂,释放神经递质,通过神经递质和受体结合的化学方式,在神经元之间传递神经信息。这类脑化学通路的发现,使人类对脑功能与心理活动关系的认识从器官水平和细胞水平推进到生物化学水平。随后,神经免疫技术、单克隆抗体技术和原位杂交以及膜片钳技术相继出现,使神经生物学从单胺类小分子的研究进入到多肽和蛋白质的研究,从突触前的递质研究推进到突触后的受体和离子通道的研究,随后又扩展为细胞内信号转导系统的研究和细胞核内基因调节蛋白以及遗传密码转录的研究。神经信息变换的分子生物学机制,涉及脑内百种以上生物活性分子。因此,脑内神经信息的电学传递及其数字计算和模拟计算规律,有其更为复杂的生物化学机制。神经信息的电学传递和化学传递及其紧密耦合交替变换的过程,是任何人工智能系统无法仿真的。

1.2.4 神经信息与遗传信息的关联性原理

尽管海兔和人类在动物进化阶梯中,相距甚远;但两者短时记忆和长时记忆的分子生物学和细胞生物学基础却基本相同。作为短时记忆的生物学事件

发生在突触;作为长时记忆的分子生物学事件却从突触扩展到细胞核内的基因表达及其构成棘突的蛋白质合成环节^[31]。所以,就记忆的分子和细胞生物学基础而言,心理活动的物质基础具有动物界系统进化的遗传保守性。神经信息的存储表达方式、规则及其传递的基本机制也具有动物界系统进化的遗传保守性。

由此可见,遗传保守性不但体现在神经信息编码、神经信息传递和表达的基本生物化学过程和生物物理过程中,也体现在脑的系统进化和脑的个体发育中。反之,神经信息在动物系统进化和脑的个体发育中,又通过对内、外环境和脑自身变化的反应中,不断地冲击遗传信息,引发遗传的变异性。所以,神经信息和遗传信息的关联性,既表现为遗传信息对神经信息基本过程和脑结构基本框架的严格遗传保守性,又表现为神经信息引发着遗传信息的变异性。

1.3 人脑功能的独特性——巨复杂系统及其内在的层次性和包容性

生物属性和社会属性高度融合的人脑功能系统,是时变的巨复杂系统,它包括具有不同时间轴的四大功能模块:动物性本能模块、人类种属的本能模块、个体习得性模块、个体的社会意识模块,这些功能模块在巨复杂系统内具有明确的层次性和包容性^[32]。任何人造的智能系统都达不到这样的巨复杂性水平,因为人类的社会性是动物和电脑所不具备的。

1.3.1 35亿年时间轴上,生物进化所沉积的动物性本能模块

与动物本能行为相关的脑功能模块,包括饮食、防御、睡眠和性行为等,这是35亿年时间轴上生物进化所沉积的生物机体的核心功能。按着生物学意义又可分为两组:一是与生命过程相关的脑中枢;二是与本能行为相关的脑中枢。它们都有明确的机能定位性,且大多分布于脑深部结构。如呼吸中枢、心率和血压调节中枢位于延脑,内分泌调节中枢位于下丘脑。维持大脑皮层的唤醒水平或意识清醒性的中枢,位于脑干网状结构;摄食、饮水、性行为、睡眠和防御行为的中枢分别在中脑、间脑、边缘系统等。虽然它们是人脑与动物脑共存的功能中枢,并不直接参与人的高级意识活动,它们只是为意识活动提供了生命的前提。当然,在某些条件下它们的活动也可以上升为社会意识活动,如在长期饥饿或危险环

境中, 这些中枢的活动可以映射到意识中来。

1.3.2 600~800万年时间轴上, 从猿到人进化中所形成的人类种属特异性本能行为模块

这类模块包括低层次的言语本能和维持意识清晰度的本能模块。人类作为生物学上的一个物种, 其种属特异的本能行为, 就是语言和意识。在人类的1000个基因组中, 只有8%的基因(DNA), 是全人类共存的, 作为人类种属生物进化阶梯的稳定特异性证据^[33]。语言的低层次功能模块, 是支配语言产出和理解中最基本的自动化模块, 也具有明确脑功能定位性; 但实现语言内容的产出或理解却没有确切的脑定位性, 因为这与高层次个体的社会意识功能相关。例如: 当我们说一句话表达一个意思时, 自然有脑高级意识功能参与, 但对口、舌、唇、声带、面部肌肉乃至手、眼的协调表情活动等, 都有相应脑定位中枢, 包括语言运动中枢的自动化调节, 不需要我们分神考虑如何支配口、舌和声带动作。

1.3.3 个体毕生发展所习得的或习惯化的行为模块

该模块始于十月胚胎期所复制的人脑结构框架, 再经新生儿到成人的个体发育和毕生发展而形成的, 包括职业技能、个人偏好、个体习惯行为方式等; 在从生到死的生命历程中, 个体不断累积的功能体系, 包括衣、食、住、行和个人嗜好、偏好等以及职业技能, 都是自动加工系统, 具有脑功能的部分定位性。

1.3.4 4岁以后个体发展所形成的高级意识模块

由于个体获得的社会意识具有复杂性和层次性, 是在意识的清晰性、觉知性前提下发展和积累起来的, 在每一属性上所起关键作用的脑结构在多维超立体空间中瞬息变化, 形成动态意识功能网络。不仅原始自我意识、核心自我意识和自传自我意识, 而且扩展意识都有人类基因组的基础; 但社会文化因素会对自传式自我意识和扩展意识的个体发展, 发挥着重大决定性作用^[34]。4岁起才开始形成的心理理论模块(ToMM), 沉淀着每个人与他人发生社会关系时所遵循的规则和道德规范。所以, 成熟健康人脑的功能原理是基于人类社会文化生活的^[35], 不仅是人与动物的本质区别, 也是现代人与古人类的本质区别^[36]。

1.3.5 巨复杂系统内, 层次性和包容性相统一的原理

人脑功能系统沿袭着遗传保守性和变异性, 形成了多层次性的超立体的动态功能系统。动物界系统进化和个体发生中, 最早出现的结构功能体是原

始的和低层次的, 越是最后出现的结构功能体, 层次越高; 在任何功能系统中, 都具有包容性, 高层次功能模块总是包容着低层次模块。所以, 层次性是由低级向高级循序发生发展的, 但时间轴各不相同。动物界进化有35亿年的历史, 个体发生的胚胎期10个月, 毕生发展的人生全历程大约百年。不同模块间的关系总是高层次模块内, 包容着低层次模块; 个体的社会意识模块可以包容其他三层次模块。所以, 社会意识模块, 既有相对恒定基本框架, 又是瞬息变换的功能系统。无论是动物性本能行为还是人类的本能行为, 所伴随的自我意识和环境意识, 都有遗传固定下来的明确定位的脑功能回路为基础, 它们必然被包容在人类社会意识模块之中。

就语言产出而言, 定位性明确的皮层下脑结构支配着口、舌、唇、声带等发声器官, 与作为言语运动中枢的额下回形成了复杂的人类语言本能的神经回路; 而对复杂的语义和话语表达, 则因语境的上下文不同, 所涉及的额、顶和颞叶皮层的功能组合不同。所以, 复杂的语义和话语内容, 是由时变的脑功能系统实现的。在言语等高级心理活动中, 脑功能的定位性和整体系统性是高度统一的。时变的脑高级功能系统包容着先天遗传的, 定位性明确的低级模块。

2 当代脑研究的前沿领域

尽管我们已经概括出上述脑功能原理, 但是对脑功能变化更为精细的规律和机制却了解甚少, 对脑重大疾病的诊断、干预和治疗方法十分有限, 人工智能系统和人脑的自然智能之间的共性和差异等重大问题知之有限。在过去的20多年间, 欧美和日本等实施了国家级脑研究计划, 取得了一定的研究进展。但是随着世界经济发展所面临的问题, 地球环境的变化, 以及人类探索宇宙的进展, 都迫切要求人类深刻认识自身, 特别是了解脑的奥秘。世界各国加大研究投入, 吸收认知科学、神经科学和心理科学已取得的研究成果, 形成了若干重要研究领域, 分别从脑宏观、微观和介观等方面, 进一步探索脑的奥秘。

2.1 宏观机制研究——脑连接组计划(connectome project)

2001年以来, 脑弥散张力成像(diffusion tensor imaging, DTI)和R-fMRI两项技术的发展为脑连接组的研究提供了时-空域数据, 以数学中的图论(graph

theory)和因果分析算法为主要基础,吸收多种其他算法,开拓了脑连接组学(connectomics)的新研究领域^[1].以DTI成像的体素(voxels)作为图形算法的节点(nodes),节点间连线作为边缘线(edges),边缘线的粗细表征节点间连接的强度或权重.如图1所示,将998个感兴趣区(ROIs)作为节点(每个node的脑表面积为 1.5 cm^2),将节点间连线用脑结构的DTI成像数据调整其粗细,表达连接权重的大小,从而得到白质分布密度,表征不同侧面的脑区之间的结构性连接图.再对同一些被试(5人)采集R-fMRI功能成像数据,依据

BOLD信号进行功能连接性计算.最后,给出结构连接图和功能连接图之间的相关,如图1中右下小图给出 $r^2=0.62$,表明各脑区之间的结构连接性是其功能连接性变化的核心骨架^[37].

到2012年底,美国在神经连接组的研究领域已经投资3850万美元,中国科学院和国家自然科学基金委员会也投入了数以亿计的资金.这些资源的投入,最初的研究成果体现为各种脑成像数据采集和新算法的问世,直到最近2~3年才总结出一些新的脑理论,如脑连接组的协同性和竞争性扩散动力学原

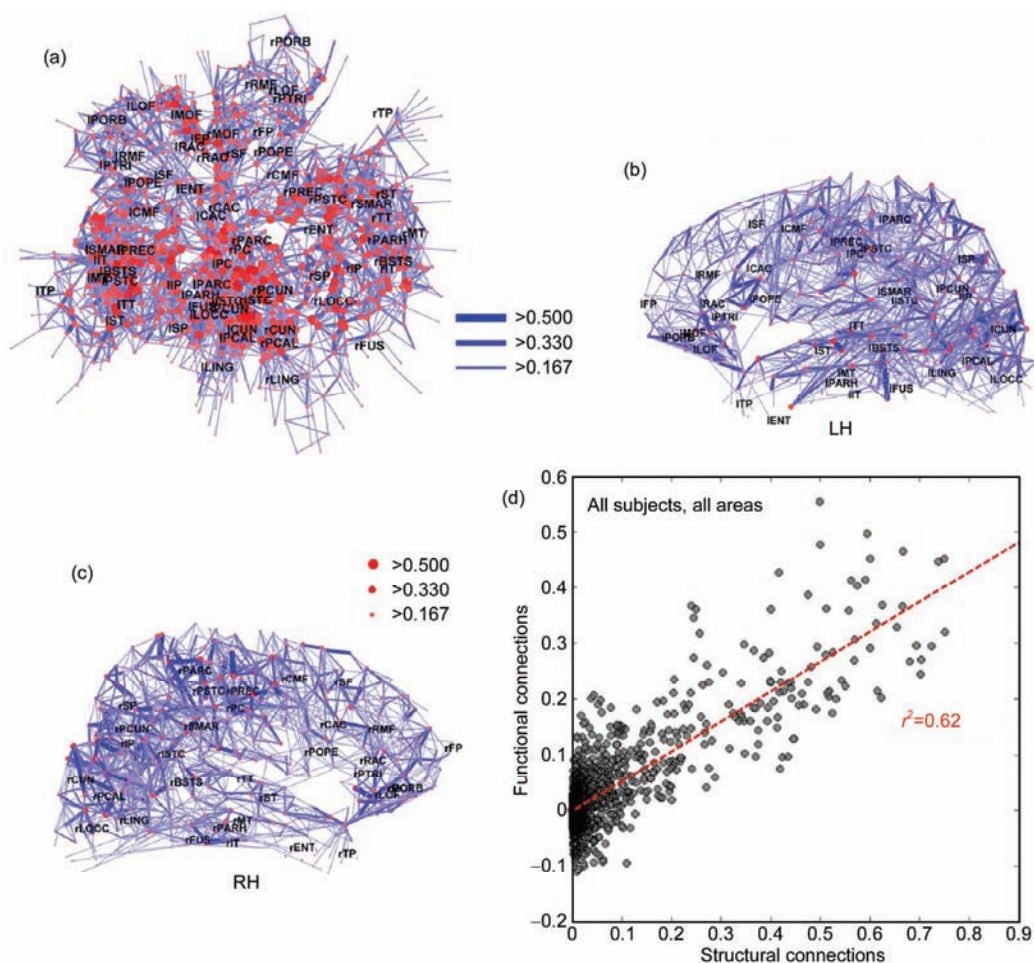


图 1 (网络版彩色)利用脑结构间神经纤维束图和静息态功能性磁共振BOLD信号波动显示的功能连接图,共同确定的脑连接组(改自文献[37]).(a)给出由998个节点间形成的连接图,图标中圆点的大小表示节点强度,线段粗细表示连接权重;(b),(c)基于DTI数据给出的结构连接性骨架图,分别表示左外侧和右外侧大脑皮层各区之间的连接性;(d)结构连接性和功能连接性相关的散点图,横坐标是各脑区之间结构连接性,纵坐标是功能连接性,全部5名被试各脑区两种数据间,相关系数达十分显著性水平

Figure 1 (Color online) Connectivity backbone and comparison of structural and functional connectivity (modified from ref. [37]). (a) The connectivity backbone between all pairs of $n=998$ ROIs. Labels indicating anatomical subregions are placed at the irrespective centers of mass. Nodes (individual ROIs) are coded according to strength and edges are coded according to connection weight. (b) and (c) Left and right lateral views of the connectivity backbone. Node and edge coding as in (a). (d) Scatter plots for structural and functional connection saved over all five participants, for all anatomical subregions in both hemispheres

理^[38]、多尺度脑网络理论^[39]和比较连接组学^[40]等。在今后3~4年内将会有更多的理论文章问世,到2020年,也就是经过十多年的积累,这一研究领域将会取得脑网络理论的突破性进展。

2.2 微观机制研究——脑活动图研究计划(brain activity map, BAM)

由于神经连接组计划主要依靠DTI和R-fMRI方法,所能采集到的脑功能数据十分有限,难以深入地得到分子和单细胞水平上的海量数据变化规律。由于人类大脑皮层平均厚2.4 mm,每平方毫米的大脑皮层分布着9万个神经元^[41]。目前,MRI成像技术中的体素一般均大于1 mm³。这意味着神经连接组的节点,实际上是数以几十万计神经元活动为单位的总体行为。所以,2013年美国一批学者提出一个更大的人脑研究工程——脑活动图计划(brain activity map, BAM)。BAM计划有3个创意目标^[2]:创建一批新科学手段,以便同时从大量神经细胞中记录或获取海量数据;创建一批新手段,可以选择性干预脑内某些神经回路中的个别细胞,以便观察生理心理功能的精细变化;深入理解脑回路的生理心理功能。该工程策划者对细胞和分子水平上多种光成像技术更为关注,寄希望于这类方法可以从人脑中获取海量数据。为此,他们希望BAM工程能有与人类基因组工程相当的投资额度(38亿美元),并能收到约8000亿美元的社会经济效益。下面介绍一种有代表性的研究模式。

利用小白鼠恐惧条件反射的行为实验模型^[42],通过光导纤维将特定波长的激光导入鼠脑海马内作为条件刺激,激发海马齿状回细胞内的信号转导系统和细胞核内基因转录的蛋白质合成过程,可以在小白鼠脑内制造出恐惧经验的记忆痕迹。由此证明,通过对某类细胞活性物质代谢的干预手段,可以人为地制造出无中生有恐惧经验,并能保存在海马三突触回路中。如图2所示,这一研究利用3组小白鼠,实验组是原癌基因反式四环素激活的转基因小鼠(*c-fos-tTA transgenic mice*),从未受到足底电击的疼痛刺激;一个对照组的普通小白鼠,自幼膳食中含有脱氧环素(doxycycline, Dox),连续数日受到足底电击的疼痛刺激;另一个对照组小白鼠,正常饲养,饲料中没有Dox,也连续数日受到足底电击的疼痛刺激处置。正式实验前,在3组小白鼠头部进行立体定位手术,安装并固定两个套管。手术恢复后,通过这两

个套管,将腺相关病毒(adeno-associated virus, AAV)编码的四环素反应成分——光敏感通道蛋白(AAV9-TRE-ChR2-mCherry),注射到小白鼠的海马齿状回神经元内。再通过套管植入光导纤维,使其前端位于海马齿状回,将蓝色激光导入。结果发现,正常饲养的对照小白鼠,足底受到电击并给予蓝色激光刺激,就会在海马齿状回表达出AAV9-TRE-ChR2-mCherry的红色荧光效应;自幼食用Dox的对照组动物足底受到电击并给予蓝色激光刺激,在海马齿状回却没有表达出AAV9-TRE-ChR2-mCherry的红色荧光效应。实验组*c-fos-tTA*转基因小鼠,没有给予足底电击,只是给予蓝色激光刺激,不但在海马齿状回表达出AAV9-TRE-ChR2-mCherry的红色荧光效应,还在海马齿状回和CA1区的神经元中,均记录到幅值约100 mV的高频神经发放,还可见到由生物胞素标记,即表达的ChR2-mCherry。

由此可见,这种研究基于细胞和分子水平上的神经生物学干预,改变细胞活性物质的代谢,就可能产生动物行为效应,制造出无中生有的疼痛经验及其记忆过程。这对于理解心理和行为及其脑疾病的机理很有意义。但值得注意的是,将低等动物研究结果扩展至人,必须持慎重态度。基于低等动物本能的恐惧经验,在性质上和人类社会生活经验等复杂记忆的性质和神经基础具有很大差异。

2.3 介观机制研究——中国脑计划

为期15年(2016~2030年)的中国第一个国家级脑研究计划:基础神经科学、脑疾病和类脑智能技术研究^[5],又称“一体两翼”计划。“一体”是指,理解认知活动的神经基础并建立开发脑研究的技术平台;两翼是指,开发脑-机智能技术和发展脑疾病早期有效的诊断和干预方法。该文章认为,当代脑科学研究已经积累了许多不同层次的脑知识,包括宏观的行为水平和神经系统水平及其脑网络的认识,以及微观的细胞水平和分子水平的认识;但是对中间的神经回路介观认识却存在较大的知识缺口。中国脑计划正是瞄准这一知识缺口,在宏观和微观之间采用介观研究策略,通过单细胞核糖核酸排序技术(single-cell RNA sequencing, scRNA-Seq)所给出的蛋白质表达图,鉴别神经元类型。一旦确定了细胞类型,则该类型神经元内的特异性分子探针表达,就可以给出神经回路的介观图(mesosopic mapping of neural circuits)

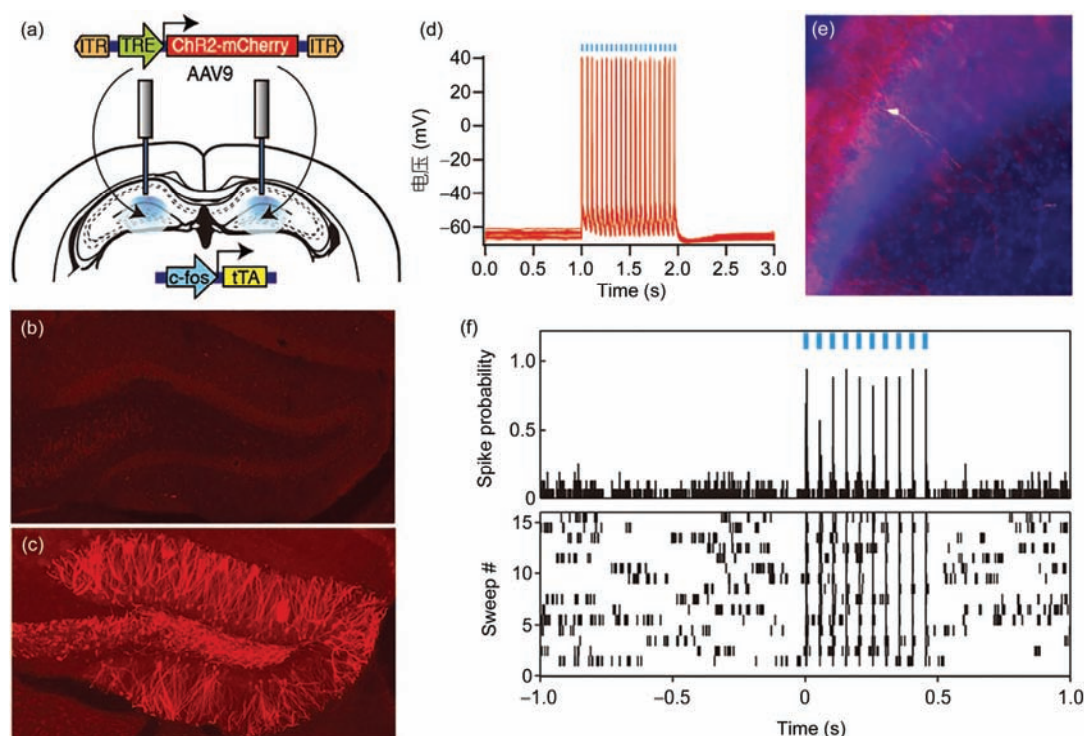


图 2 (网络版彩色)利用光遗传学方法在转基因小白鼠脑内,人工制造恐惧经验和记忆的试验流程和结果示意图(改自文献[42])。 (a) 表示将一种蛋白质(AAV9-TRE-ChR2-mCherry)注入小白鼠海马齿状回细胞内; (b), (c) 对照组小白鼠的结果, 分别是食用脱氧环素的小鼠, 即使受到足底电击也失去对注入蛋白质的表达(b), 没有食用脱氧环素的小鼠受到足底电击, 对注入齿状回的蛋白质表达出很强的红色荧光效应(c)。 在实验组的转基因小白鼠内, 注入蛋白质AAV9-TRE-ChR2-mCherry后, 只是通过光导纤维导入特定波长激光(d,f), 并没有给予足底电击, 就可以激活注入的蛋白质, 不但诱发出海马齿状回细胞的神经发放(f), 还在海马CA1 区诱发出高频神经发放(d), 以及由生物胞素标记的蛋白质(ChR2-mCherry)的表达(e), 似乎出现了长时增强效应(LTP)

Figure 2 (Color online) Activity-dependent labeling and light-activation of hippocampal neurons and the basic experimental scheme (modified from ref.[42]). (a) The *c-fos*-tTA mice were bilaterally injected with AAV9-TRE-ChR2-mCherry and implanted with optical fibers targeting DG. (b) While on Dox, exploration of a novel context did not induce expression of ChR2-mCherry. (c) While off Dox, exploration of a novel context induced expression of ChR2-mCherry in DG. (d) Light pulses induced spikes in a CA1 neuron expressing ChR2-mCherry. The recorded neuron is shown labeled with biocytin in (e). (f) Light pulses induced spikes in DG neurons recorded from ahead-fixed anesthetized *c-fos*-tTA animal expressing ChR2-mCherry

及其活动模式, 用来检测或干预它的活动并仔细分析认知和行为的脑回路机制。scRNA-Seq是一类全基因组mRNA转录量化技术, 可以提供细胞及其分子回路的大量信息^[43,44], 目前主要用于肿瘤和神经退行性疾病的病理研究, 有多种scRNA-Seq方法用于研究不同疾病的病理问题^[45], 中国脑计划可能是在这类技术中寻找神经细胞的蛋白标记探针, 再从荧光生物技术中选用可以大视野显示细胞形态的限定性启动光转换技术(confined primed conversion)。例如, 利用共聚焦显微镜, 加上两个半圆形红、蓝滤光片和波长488, 730 nm的连续光源, 就可以显示单个神经元及其轴突和树突分支形态^[46]。这种单个神经元介观图对于分析非人灵长类动物才具备的自我认知(cognition of self)、非自我认知(non-self)、共情

(empathy)和心理理论能力(ToM)等脑回路机制的认识, 将发挥重要作用。中国具有丰富的非人灵长类动物资源, 利用这些资源, 可以预期恒河猴脑回路的介观结构图和介观功能图研究, 将得到丰富的成果, 这对于加深理解人类被试脑成像研究所积累的宏观数据具有特殊意义。

该计划中对于开发脑疾病早期诊断和有效治疗方法的一翼, 主要涉及发育障碍(自闭症和精神发育迟滞)、神经精神障碍(抑郁症和成瘾)和神经退行性疾病(阿尔茨海默病和帕金森病), 特别重视从中国传统医学中吸取资源, 发展这些疾病的治疗手段。开发脑-机智能技术一翼, 涉及人工智能(AI)、人工神经网络(NN)、机器学习、智能芯片设计和认知机器人学等领域的发展。在此基础上, 拟重点开发智能化人机接

口(BCI),研发的认知机器人既能理解人的意向,又能给出机智的反应,还能从理解人的意向和决策中,学习和积累经验,具有共情和心理理论能力。

3 喜忧参半的期待

近年投资3850万美元的美国脑连接组计划^[1]、承诺投入30亿美元的美国脑活动图计划^[2]、欧盟投资10亿欧元的人脑研究计划^[3]以及日本绒猿脑研究计划^[4],乃至中国一体两翼的研究计划^[5]都为人们描绘出探索大脑奥秘的美好蓝图,全世界的人们都在喜忧参半地期待着。怀着喜悦的心情期盼着脑灵感的机器人替自己完成日常生活琐事;盼望着对脑重大疾病预防和治愈的新手段;盼望着能将前辈名师和专家的智慧快速拷贝到自己的脑内。同时,忧虑的

是,那些人机接口的“读心术”会将自己脑中全部隐私无遗地公诸于世;那些在白鼠脑内人为地制造出无中生有的经历或记忆的技术,是否被用于自己的头上?具有心理理论能力和自我认知能力的机器人是否会超越或战胜人类?人类社会是否会被机器人所毁灭?距离2030年还有不到15年的时光,一旦这些大计划完全兑现,世界将发生怎样的巨大变化?细心地阅读和理解本文所概括的人脑功能原理,可能对消除这种喜忧参半的心情,有所帮助。基于电器的机器人(electricity-based robot)和基于蛋白质的动物(protein-based animal)以及基于社会的人类个体(society-based human individual),虽然三者均属于智能实体;但三者之间具有着不可逾越的重大差异,其智能的差异和共性值得我们深思。

致谢 对北京大学心理与认知科学学院韩世辉教授在本文修改中所提供的帮助表示感谢!

参考文献

- 1 van Essen D C, Ugurbil K, Auerbach E, et al. The Human Connectome Project: A data acquisition perspective. *NeuroImage*, 2012, 62: 2222–2231
- 2 Alivisatos A P, Chun M, Church G M, et al. The brain activity map. *Science*, 2013, 339: 1284–1285
- 3 Poo M M. Where to the mega brain projects? *Natl Sci Rev*, 2014, 1: 12–14
- 4 Okano H, Sasaki E, Yamamori T, et al. Brain/minds: A Japanese national brain project for marmoset neuroscience. *Neuron*, 2016, 92: 582–590
- 5 Poo M M, Du J L, Ip N Y, et al. China brain project: Basic neuroscience, brain diseases, and brain-inspired computing. *Neuron*, 2016, 92: 591–596
- 6 Mecacci L. Luria: A unitary view of human brain and mind. *Cortex*, 2005, 41: 816–822
- 7 Lashley K S. *Brain Mechanisms and Intelligence: A Quantitative Study of Injuries to The Brain*. Chicago: University of Chicago Press, 1929
- 8 Sherrington C S. *The integrative Action of the Nervous System*. New York: Scribners, 1906
- 9 Pavlov I P. *Conditioned Reflexes*. New York: Oxford University Press, 1927
- 10 Raichle M E, MacLeod A M, Snyder A Z, et al. A default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, 98: 676–682
- 11 Raichle M E. The brain's dark energy. *Science*, 2006, 314: 1249–1250
- 12 Scheibner H J, Bogler C, Gleich T, et al. Internal and external attention and the default mode network. *NeuroImage*, 2017, 148: 381–389
- 13 Xie X, Bratec S M, Schmid G, et al. How do you make me feel better? Social cognitive emotion regulation and the default mode network. *NeuroImage*, 2016, 134: 270–280
- 14 Havlík M. Missing piece of the puzzle in the science of consciousness: Resting state and endogenous correlates of consciousness. *Consci Cogn*, 2017, 49: 70–85
- 15 Price J L, Drevets W C. Neural circuits underlying the pathophysiology of mood disorders. *Trends Cogn Sci*, 2012, 16: 61–71
- 16 Zhong X, Pu W, Yao S. Functional alterations of fronto-limbic circuit and default mode network systems in first-episode, drug-naïve patients with major depressive disorder: A meta-analysis of resting-state fMRI data. *J Affect Disor*, 2016, 206: 280–286
- 17 Abu-Akel A, Baron-Cohen S. Neuroanatomical and neurochemical bases of theory of mind. *Neuropsychol*, 2011, 49: 2971–2984
- 18 Iacoboni M, Molnar-Szakacs I, Gallese V, et al. Grasping the intentions of others with one's own mirror neuron system. *PLoS Biol*, 2005, 3: e75–e79
- 19 Rizzolatti G, Fabbri-Destro M. The mirror system and its role in social cognition. *Curr Opin Neurobiol*, 2008, 18: 179–184

- 20 Overwalle F V, Baetens K. Understanding others' actions and goals by mirror and mentalizing systems: A meta-analysis. *NeuroImage*, 2009, 48: 564–584
- 21 Amodio D M, Frith C D. Meeting of minds: The medial frontal cortex and social cognition. *Nat Rev Neurosci*, 2006, 7: 268–277
- 22 Minsky M L, Papert S. The Perceptrons. Cambridge Mass: The MIT Press, 1969
- 23 Rumelhart D, McClelland J. Parallel Distributing Processing-Explorations in the Microstructures of Cognition, Foundations. Cambridge Mass: The MIT Press, 1986
- 24 Shiffrin R M, Schneider W. Controlled and automatic human information processing: I, detection, search, and attention. *Psychol Rev*, 1977, 84: 1–6
- 25 Wickens C D. Processing Resources in Attention. Orlando: Academic Press Inc, 1984. 63–102
- 26 Meyer D E, Osman A M, Irwin D, et al. Modern mental chronometry. *Biol Psychol*, 1988 6: 3–67
- 27 Tulving E, Schacter D L. Priming and human memory system. *Science*, 1990, 247: 301–306
- 28 Lamme V A F, Roelfsema P R. The distinct modes of vision offered by feedforward and recurrent processing. *Trends Neurosci*, 2000, 23: 571–579
- 29 Lamme V A F. Why visual attention and awareness are different. *Trends Cogn Sci*, 2003, 7: 12–18
- 30 Khayat P S, Pooremaeli A, Roelfsema P R. Time course of attentional modulation in the frontal eye field during curve tracing. *J Neurophysiol*, 2009, 101: 1813–1822
- 31 Kandel E R. The molecular biology of memory storage: A dialogue between genes and synapses. *Science*, 2001, 294: 1030–1038
- 32 Shen Z, Lin S. Foundation of Physiological Psychology (in Chinese). 3rd ed. Beijing: Peking University Press, 2014. 4–11 [沈政, 林庶芝. 生理心理学. 第三版. 北京: 北京大学出版社, 2014. 4–11]
- 33 Anonymous. Areas to watch: genomics beyond genes. *Science*, 2012, 338: 1528
- 34 Damasio A R. The Feeling of What Happens: Body and Emotion in the Making of Consciousness. New York: Hachette, 1999
- 35 Han S. The Social Cultural Brain: Cultural Neuroscience Approach to Human Nature. Oxford, UK: Oxford University Press, 2017
- 36 MacLean E L. Unraveling the evolution of uniquely human cognition. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2016, 113: 6348–6354
- 37 Hagmann P, Cammoun L, Gigandet X, et al. Mapping the structural core of human cerebral cortex. *PLoS Biol*, 2008, 6: 1479–1493
- 38 Misic B, Betzel R F, Nematzadeh A, et al. Cooperative and competitive spreading dynamics on the human connectome. *Neuron*, 2015, 86: 1518–1529
- 39 Betzel R F, Bassett D S. Multi-scale brain networks. *NeuroImage*, 2016, pii: S1053-8119(16)30615-2
- 40 van den Heuvel M P, Bullmore E T, Sporns O. Comparative connectomics. *Trends Cogn Sci*, 2016, 20: 345–361
- 41 van Essen D C, Ugurbil K. The future of the human connectome. *NeuroImage*, 2012, 62: 1299–1310
- 42 Ramirez S, Liu X, Lin P-A, et al. Creating a false memory in the hippocampus. *Science*, 2013, 341: 387–392
- 43 Jankowsky E J, Harris M E. Mapping specificity landscapes of RNA-protein interactions by high throughput sequencing. *Methods*, 2017, 118-119: 111–118
- 44 Dempsey W P, Georgieva L, Helbling P M, et al. *In vivo* single-cell labeling by confined primed conversion. *Nat Methods*, 2015, 12: 645–648
- 45 Ziegenhain C, Vieth B, Parekh S, et al. Comparative analysis of single-cell RNA sequencing methods. *Mol Cell*, 2017, 65: 631–643
- 46 Mohr M A, Pantazis P. Single neuron morphology *in vivo* with confined primed conversion. *Methods Cell Biol*, 2016, 133: 125–138

Summary for “脑功能理论的当代发展和前沿研究计划”

Development of brain function theory and the frontier brain projects

SHEN Zheng

School of Psychological and Cognitive Sciences, Peking University, Beijing 100871, China
E-mail: shenz@pku.edu.cn

The governments of several countries have funded frontier brain projects in recent years, which thus raises important questions about the brain and brain research. What have we known about brain function and the recent development of brain function theory? How are the frontier brain projects developing? This article reviews the development of brain function theories from an interdisciplinary perspective and introduces three frontier brain projects. The functions of the prefrontal cortex, especially, the medial prefrontal cortex, and the mirror neuron system as well as default-mode network (DMN) have been extensively investigated since the beginning of the 21st century. The findings have expanded brain functional systems from the specific nervous system and nonspecific reticular system to four major brain function systems including specific, nonspecific, socio-cognitive, and DMN systems. The specific nervous system coordinates and cooperates with the nonspecific reticular system; the former represent an efficiently reflective action to stimulation only when the later provides an adaptive arousal. A time sharing operating system consists of the DMN and socio-cognitive system with a 180-degree phase difference between the two systems. The former performs any socio-cognitive task whereas the later only prepares for a new task. There is a common principle between localization theory of brain function and equipotentiality theory of brain function which applies to the four brain function systems.

There are four principles for neural information processing: the principle of simultaneous existence of digital encoding and analog encoding, the principle of the simultaneous existence of multi-processing processes and multi-information streams, the principle of circular permutation and coupling between electrical transmit and biochemical transmit in processing of neural information, and the principle of relevance between neural and genetic information. The principles of brain functions based on protein are different from those of artificial machines based on electricity. Artificial intelligent machines do not work as well as biological system in complicated ecological environments, because due to the lack of the last two information processing principles.

The unique features of the human brain are manifested in the integration of biological and social attributes, and its hierarchical modules as well as the containment among the modules. The uniqueness of human brain is not only represented in the big prefrontal cortex but also the hierarchical modules that have been precipitated in different time axes from 3.5 billion years of biological evolution to near 100 years of a person's life span. The highest level is individual's social conscious module including the mirror neural system and the theory of mind module (ToMM). The unique modules are developed starting from the 4th year. The functional principle of the matured health human brain is shaped by individuals' socio-cultural experiences. Either artificial intelligent machines or animal intelligence lacks human socio-cultural environments, and thus the animal brain comprised of 3 hierarchical modules.

The three frontier brain projects that are respectively characterized by macroscopic, microscopic, and mesoscopic mapping include the brain connectome, brain activity map(BMP), and China Brain Project. Connectome project studies both brain structural and functional networks based on brain imaging data. BMP explores molecular or neuronal mechanisms of behavior based on new techniques in molecular biology and cell biology. China Brain Project aims to fill out the gaps between macro- and microscopic investigating project, based on new technique, to display a whole neuron connectome.

default-mode network (DMN), socio-cognitive neural system, gene, brain connectome, brain activity map, China Brain Project

doi: 10.1360/N972017-00426