

· 科学论坛 ·

我国认知神经科学的研究现状及发展建议*

方方¹ 王佐仁² 王立平³ 张洪亮⁴
罗文波⁴ 孟庆峰⁵ 殷文璇^{4**} 杜生明⁴

1. 北京大学心理与认知科学学院, 北京 100871;
2. 中国科学院上海生命科学研究院神经科学研究所, 上海 200031;
3. 中国科学院深圳先进技术研究院脑科学研究所, 深圳 518055;
4. 国家自然科学基金委员会生命科学部, 北京 100085;
5. 国家自然科学基金委员会政策局, 北京 100085)

[摘要] 认知神经科学是一门以揭示脑认知功能的神经基础为目标的前沿学科。目前相关研究逐渐迈入“基因—分子—细胞—环路—行为”的跨学科、多层次时代,从分子、细胞水平到系统和整体水平揭示大脑认知功能的工作原理。围绕认知神经科学前沿及交叉,结合国家自然科学基金委员会第171期“双清论坛”的研讨成果,基于国家重大需求和学科发展前沿,从认知功能的细胞基础、基本认知功能的神经机制、情绪和情感的神经机制、认知障碍的神经机制、认知神经科学技术的研发等方面阐述了我国认知神经科学的最新研究进展,提出了认知神经科学前沿及交叉中亟需解决的若干挑战问题。

[关键词] 认知神经科学;认知功能;认知神经科学技术

国家自然科学基金委员会(以下简称基金委)第171期“双清论坛”于2016年11月23—24日在广州召开。本次论坛由基金委生命科学部、信息科学部和政策局联合举办、南方医科大学承办,主题为“认知神经科学前沿与交叉”。论坛主席由浙江大学段树民院士、中国科学院上海生命科学研究院张旭院士和南方医科大学高天明教授共同担任。本次论坛特邀了北京大学、清华大学、北京师范大学、中国科学院、北京生命科学研究所和中国人民解放军军事医学科学院等20多所高校和研究机构的30余位专家出席会议,中国科学院生物物理所陈霖院士等4位专家应邀作了大会报告。专家学者就“感觉的信息编码、处理与整合”、“高级认知功能的脑机制”和“认知神经科学新技术新方法”三大领域进行了交流和讨论,分析当前认知神经科学的国内外研究现状,明确我国现有相关研究工作基础及资源优势,凝

练出了重要的科学问题和研究方向,并对下一步如何推动我国认知神经科学发展达成了重要共识。现将当前我国认知神经科学各研究领域的发展概况综述如下。

1 认知神经科学研究内容及战略地位

宇宙、生命和大脑是自然界三大奥秘。人脑是自然界最复杂的系统之一,是智力演化的伟大奇迹。探索大脑,揭示大脑认知功能的神经机制是人类认识自然、认识自我、进而改造世界的最大挑战。人类对脑—智关系的研究已有数千年的历史,过往的研究大多是哲学思辨式的讨论或者简单的经验观察。从20世纪60年代开始,心理学与认知科学相结合,研究者通过测量人的行为反应,获得了大量的数据,提出了许多关于人类心理活动的理论,这些理论涵盖了感知觉、注意、记忆、语言、情绪、决策等诸多领

收稿日期:2017-03-30;修回日期:2017-04-10

* 本文内容根据第171期“双清论坛”讨论内容整理。

** 通信作者,Email:yinwx@nsfc.gov.cn

域,丰富了人类对自身心理活动的认识,同时这些理论也在其他研究领域,比如计算机视觉、人工智能、医学等当中产生了广泛的影响。最近30年,关于人类认知的科学经历剧烈变革,心理学家运用神经科学的知识和技术,神经科学家也在运用认知心理学的实验范式,发展出一门新学科——认知神经科学。

认知神经科学是一门以揭示脑认知功能的神经基础为目标的前沿学科,此学科的创立标志着人类对自身特有的精神和心理活动的研究,对认知的本质和规律的研究,对人脑、智力与创造性的关系的研究,进入到一个建立在现代科学基础上的新阶段。认知神经科学取得的突破,对于推动人类社会进步有重要意义:在社会发展方面,对认知和思维原理的解析将为国民智力发展和教育改革提供科学依据,有助于提升全民创新能力。认知神经科学与计算机技术、数学、信息、电子、材料和纳米科学等学科深度融合,将有助于解决智能化人机接口的难题。正在催生的新型脑机智能技术,有望对未来的科技发展和新兴产业起促进作用,推动人类社会进入智能化时代。在人口健康方面,老年神经退行性疾病、中年人的精神类疾病和儿童智力发育迟缓等认知功能障碍,给社会带来沉重的负担。对这些认知功能障碍神经机制的解析,将有助于开发相关的早期诊断和早期干预手段。在国防和信息安全上,信息化和智能化的目标识别系统,均可借鉴认知神经科学研究的成果。

脑认知科学和类脑智能的进步,关乎人类的健康和福祉,有望重塑医疗、工业、军事、服务业等行业格局,提升国家核心竞争力。脑科学是目前世界各国必争的战略前沿,从20世纪90年代著名的“脑的十年”计划开始,欧美、日本等国家掀起了脑科学研究的热潮,纷纷推出了大型脑研究计划,比如,2013年美国 and 欧盟几乎同时提出了新的脑科学研究计划,日本在2014年发起脑计划(Brain/MIND),2016年60余名来自世界多个国家的神经科学家在美国讨论开展脑科学的全球合作,推动“国际大脑空间站”的建设,脑科学研究的竞赛再次开始。我国政府历来高度重视脑科学的发展,从上世纪80年代初期成立中国科学院上海脑研究所,多个与脑功能和脑疾病有关的研究被先后列入国家重点基础研究规划项目;《在国家中长期科学和技术发展规划纲要(2006—2020年)》将“脑科学与认知科学”纳入国家重点支持的八大前沿科学领域,“脑科学与类脑研究”在“十三五”规划纲要中被确定为体现国家战略

意图的重大科技创新项目和工程之一。习近平总书记在2016年全国科技创新大会及两院院士大会上指出,“脑连接图谱研究是认知脑功能并进而探索意识本质的科学前沿,这方面探索不仅有重要科学意义,而且对脑疾病防治,智能技术发展也具有引导作用。”目前,中国科学院在2012年启动了“脑功能联结图谱”战略性先导科技专项,并在2014年成立了“脑科学卓越创新中心”,2015年北京启动“脑科学研究”科技专项,上海启动了“脑科学与人工智能”科技专项,“中国脑计划”实施在即。

目前认知神经科学研究逐渐迈入“基因—分子—细胞—环路—行为”的跨学科、多层次时代,从分子、细胞水平到系统和整体水平揭示大脑认知功能的工作原理,不断地引入新的理论和方法,试图建立脑区间的认知功能网络模型,从微观到宏观多层次系统地揭示认知过程及其神经机制。认知神经科学应该面向未来,以研究脑认知的神经机制为主体,同时研发脑重大疾病诊治的新手段和类脑智能新技术,以期在脑科学、脑疾病早期诊断与干预、类脑智能器件三个前沿领域取得突破,推动中国脑科学和类脑智能研究向前发展。

认知神经科学研究取得的突破,将促成新一轮的科技与产业革命,促使人口健康水平提高和经济社会持续发展。通过过去几十年来的努力,我国的科研工作者在认知神经科学方面取得许多重要的研究进展,但在很多领域尚未达到国际领先的水平。因此,我国极有必要抓住机遇,加大投入,规划和实施我国下一阶段认知神经科学的发展战略。

2 我国认知神经科学近年来的研究进展

脑的认知功能包括感知觉、注意、记忆、情绪、语言、决策和意识等,是人类认识世界改造世界的基础,因此科学界甚至把脑科学称为“人类科学最后的前沿”。脑科学研究热潮正在世界范围内兴起,但这些脑研究计划各有侧重,如美国的“脑计划”侧重于研发新型脑研究技术,目的在于进一步“理解脑”;欧盟的“人脑计划”所关注的是基于已知脑连接图谱用超级计算机技术来“模拟脑”。我国的各方面科研力量也正在酝酿和推动“中国脑计划”。这些脑计划的研究内容都涵盖了从不同层次,运用不同方法来阐明认知功能的脑机制。通过近几十年来的研究,国际及国内的认知神经科学家在研究认知功能的神经机制方面取得了一些重要的进展,现将这些进展综述如下,以期介绍国内外的研究动态,为制定我国下

一阶段认知神经科学发展规划提供依据。

2.1 认知功能的细胞基础

大脑是由神经元和胶质细胞组成;它们是认知功能的细胞基础。神经元和胶质细胞不仅数量庞大,而且种类繁多。在神经元及胶质细胞的细胞分类及功能类别的研究上取得重要的进展。以前对神经元的分类方法,主要依赖于细胞形态的观察。近年来,单细胞 RNA 测序技术发展迅速,而这一技术也被成功引入到神经元类型鉴定中来,如中国科学院上海生命科学研究院的研究团队通过高通量 RNA 测序实现了对躯体感觉神经元的分类^[1]。目前及今后的一个趋势是从神经元细胞形态入手,通过膜片钳技术记录该神经元的电生理性质,然后吸出该神经元进行单细胞 RNA 测序。这些技术手段的综合利用,可以实现从细胞形态、RNA 表达谱及神经元电生理性质等方面系统性地对神经元进行分类,有助于深入理解该神经元的在认知功能网络中的具体作用。

神经胶质细胞在多种学习记忆过程中发挥重要作用,同时还在多种以认知功能异常为典型特征的神经精神疾病如精神分裂症、自闭症和抑郁症等的发病过程中扮演重要角色。因此,解析神经胶质细胞异质性及网络连接与认知功能的关系不仅有助于阐明神经胶质细胞的新功能,也可为疾病治疗提供新的药物靶点。胶质细胞研究方面取得了许多创新性的成果。星形胶质细胞是数量最多的一类神经胶质细胞,约占人脑体积的 50%。传统上认为星形胶质细胞主要起支持、营养和代谢等管家功能,进而将神经元维持在最佳状态;但是近年来人们对星形胶质细胞的功能有了新的认识,一个新的研究方向就是胶质细胞如何参与高级认知功能调控。它们可以通过多种方式调节神经元的活动,特别是发现星形胶质细胞可调节神经元突触的形成、传递和可塑性。啮齿动物脑内的单个星形胶质细胞覆盖数十万个神经元突触而彼此基本不重叠,从而将这些突触偶联成一个个独立的功能组件,进而调节神经元集群的同步活动。人脑的星形胶质细胞更大并且在结构上更为复杂,而且研究发现把小鼠大脑部分星形胶质细胞替换成人类星形胶质细胞后小鼠比正常小鼠具有更强的学习和记忆能力,这进一步提示星形胶质细胞可能在脑的高级功能中发挥重要作用。南方医科大学研究人员发现星形胶质细胞释放的 ATP 可调节类似抑郁的行为^[2]。小胶质细胞是中枢神经系统的免疫细胞,也可调节神经元突触的形成、传递和

可塑性。而少突胶质细胞环绕神经元轴突形成髓鞘从而加快动作电位的传播速度,成年轴突髓鞘化程度受动作电位和神经递质谷氨酸影响而呈动态变化。

2.2 基本认知功能的神经机制

2.2.1 视觉信息加工

人类的视觉信号的 80% 是通过眼睛获得的,人类视觉神经系统由多种高度复杂而有序的、功能特异性的视觉功能区和神经环路所组成,具备实时处理和动态适应多种外界视觉刺激的能力。探索视觉系统如何加工和处理视觉信号,不仅引领着神经科学自身领域的发展,而且对智能信息科学、医学、教育学有重要的推动作用。比如智能系统的一个核心功能是物体识别,而实现该功能的算法就是广泛借鉴了灵长类动物和人类视觉物体识别的研究成果;对动态场景中的物体识别跟踪训练可以提供人类的多种基本视觉能力,开启了视觉康复医学的一条新道路。视觉科学是当代脑科学最前沿的基础学科之一,研究视觉信息是如何在视觉系统中进行加工和处理的,进而揭示视知觉的神经机制,是人类认识大脑并揭示大脑奥秘的最重要窗口之一。

通过对非人类灵长类的视觉系统的研究,我们得到经典的从初级视觉皮层对特征的抽提,到颞叶神经元对复杂图形的表征这样的模型。而近 30 年功能性磁共振等成像技术的发展,使得我们更清楚地了解在人脑中各个皮层区域所敏感的视觉刺激属性。人脑视觉皮层中从枕叶到颞叶有多个对特殊物体类别有高度选择性的皮层区域,包括对文字、面孔、生物运动等类别视觉物体特异敏感的区域。近年来的研究集中在研究这些过程的神经机制是什么,比如人类视觉系统如何表征被遮挡的面孔、左侧梭状回面孔区在面孔加工可塑性中的关键作用、生物运动表征的生命信息如何改变时间知觉、视觉文字加工脑区(VWFA)受到符号性信息的自上而下的调制等。对每种视觉物体,皮层中有多个高度选择性区域,人类高度智能化的视觉信息加工过程依赖于多个视觉脑区之间复杂的协同作用。传统的视觉理论认为图像中所包含的图形特征是按照从简单到复杂的顺序、沿着从低级到高级的皮层中枢逐级提取和整合的。我国科学家发现整体轮廓的表征首先是从视觉皮层 V4 开始的,然后才是初级视皮层 V1,同时包含了前馈和反馈过程,表明视觉加工并非是一个简单的自下而上的拼装过程^[3]。由于同一皮层内部以及不同脑区神经元之间存在双向信息交互作用,单个视皮层细胞的编码特性变得非常复杂,

即便是最初级的视觉皮层也能整合大范围内彼此关联的图形信息并去除背景干扰,成为高效的多功能图形处理器。

近年的一些研究表明,除了 Hubel 和 Wiesel 提出的经典视觉通路外,脑内还存在着另外一条所谓的“皮层下通路”,这条通路起自视网膜,视网膜的信息传至中脑的上丘,经丘脑枕结节至杏仁核。相对于皮层上通路和脑区,皮层下视觉通路的进化及解剖学特性使得皮层下通路更适合参与视觉信息的早期快速加工。最近几年,我国的研究团队结合光遗传技术、活体电生理技术等发现此通路特定类型神经细胞参与处理视觉输入的本能恐惧的信息,因此可能与物种适应外界环境和生存密切相关。

在人类适应环境的过程中,我们的感知觉系统时刻进行动态调整以更好地加工外部刺激输入,形成优化的信息表征并针对特定任务产生正确的决策。长期反复执行同一视觉分辨任务会显著提高人的感知分辨能力,即发生知觉学习现象。比如,有经验的影像科医生能快速准确的从 CT 图像上辨别出肿瘤的位置;老年人可以通过训练提高对比度知觉,从而提高驾驶安全。近年来,北京大学、北京师范大学、中国科学院等多个研究团队的研究表明知觉学习效应能够从习得的视觉任务迁移到未学习的视觉任务,导致正常成年人视觉系统的脑区,甚至是皮层下神经核团的功能重塑,将某类物体的视觉特征抽象化和概念化^[4,5]。知觉训练可以优化感觉信息的编码、整合和提取过程,导致大脑视觉、注意、决策等多个网络之间结构和功能连接的变化,从而更为高效地抽提任务相关的信息^[6]。

视觉同样是大多数动物获取周围环境信息的重要途径。动物通过视觉系统可以分辨和定位环境背景中的目标物体,并结合学习记忆等认知能力有效地帮助动物发现食物、躲避捕食者、追逐配偶等,从而提高了生存与繁殖的概率。黑腹果蝇是现代生物学的重要模式生物,尽管果蝇的脑非常小,却具备复杂的视觉信息处理以及学习记忆的能力。近年来,我国科学家在果蝇识别二阶运动神经机制方面取得了进展,对于果蝇二阶运动检测的研究提示发现果蝇的一阶与二阶运动检测通路可能是两条分离的神经通路。由于果蝇等模式动物的视觉系统的功能与人类具有很高的相似性,这些模式动物中的研究成果将为人类视觉信息处理的研究提供宝贵的资料。

2.2.2 注意与意识

人类每时每刻都处于“信息轰炸”状态中,有限

的心理和神经资源难以同时处理如此浩瀚的信息,只能选择性地处理高优先性信息而忽视低优先性信息,注意的作用正体现于此。注意是外界信息进入脑信息加工系统的控制机制,指心理资源被选择性地分配给某些认知加工过程,从而易化这些认知过程。对注意机制的研究可能是认知神经科学领域中最受关注的科学问题之一。北京大学的研究团队结合多种技术手段证明了人类的初级视皮层可以在视觉信息加工的非常早期阶段(72—74 ms)生成视觉显著图,用以引导空间选择性注意的分布,挑战了该领域中的主流理论。

意识是人对外部信息和自身状态的主观觉知。不同于客观存在的物质世界,意识反映了与生命活动息息相关的精神世界。人类的心智活动,包括感知、学习、记忆等认知过程,无不以意识为基础。可以说,意识是揭示生命智能本原的核心。从意识角度来看,注意可以被看成是信息能否进入意识的门槛。揭示其神经机制具有重要意义。注意的研究内容主要集中在其认知过程、神经表达及机制,国内的研究水平在国际上属于领先水平。我国科学家利用双眼竞争这一经典实验范式发现,双眼竞争需要参与的参与^[7],但是没有进入意识的视觉信息的竞争则接受自上而下的反馈调控^[8],这些发现说明了注意和意识有紧密而又独立的关系:注意可以控制哪些信息进入意识,而意识下信息也可以调控注意的分布。但是意识和注意之间如何作用仍然不清楚,包括:意识上和意识下信息如何影响注意系统;意识下信息处理和注意前信息处理之间的关系等。意识形成的脑区始终是一个研究热点。研究视觉意识可以利用我们对视觉神经系统的知识积累,针对视觉意识相对更容易地提出可验证的科学假设。

2.2.3 知觉信息的基本表达

人类认知世界是从感觉开始的,在此基础上进行知觉。感觉是指人脑对直接作用于感觉器官的事物个别属性的反应,比如亮度、颜色、音频等。知觉是对直接作用于感觉器官的事物整体的认识,是对感觉所获得的多种属性综合的结果。我们通常是以知觉的形式来反映事物。知觉研究的一个最基本的问题是“什么是知觉信息的基本表达?”或者“知觉过程是从哪里开始的?”要建立任何知觉和跟知觉有关的学说和理论模型,无论是人类的还是计算机的,都必须首先回答这个问题。这个看似简单的问题,依然是当今知觉研究中最富争议、最困难的一个问题。这个根本问题像一座分水岭,把知觉研究的各种理

论划分成了两种基本研究路线：“初期特征分析”的思路和“初期整体知觉”的思路。“初期特征分析”的思路认为，知觉的过程是由局部性质到大范围性质的过程，被知觉的简单组成部分及其局部性质是知觉信息的基本标准，典型代表就是 Marr 为代表的视觉计算系统。与此相反，“初期整体知觉”的思路却认为，知觉的过程是由大范围性质到局部性质的过程，知觉系统首先取得的是物体的整体性的知觉，然后才分析物体的局部性质或者组成部分，格式塔理论以及我国科学家提出的大范围首先的拓扑知觉理论是典型代表，并且近年来从知觉、注意、数字等不同认知层次的研究发现支持这一理论^[9]。

2.2.4 学习与记忆

人类的行为经历了漫长的进化与演化过程，从而获得在不断变化的外部环境中做出正确决策的能力。学习和记忆是大脑最基本最重要的高级认知功能，从某种意义上说，是区别人脑与机器的重要标志之一。理解其认知过程和神经基础有助于探索大脑的奥秘。近一个时期，对记忆神经机制的研究再度活跃，发展趋势包括从分子到网络各层次的联合研究，同时与人工智能相互融合。人工智能领域要有本质的飞跃，还要等待大脑学习记忆奥秘被真正揭示之后。

学习记忆是大脑最重要的认知功能之一。在微观层面上，通过脑转录组测序等方法，新的与学习记忆相关的分子及其调控机制不断被发现。在环路层次，新遗传学标记及示踪技术，光遗传学方法，及大规模光学记录方法等已经被集中于研究记忆形成、储存和提取这些经典过程的神经环路机制。例如：我国科学家最近发现内嗅皮层兴奋性锥体细胞 (ECIPN) 与海马 CA1 区抑制性小清蛋白细胞 (CA1PV) 形成单突触传递 (ECIPN-CA1PV 突触) 从而诱导空间记忆形成^[10]。基底前脑 vDB 区胆碱能神经元 (vChATs) 与背侧 (dorsal) 海马齿状回新生颗粒细胞 (dNGIs) 建立单突触连接 (vChATs-dNGIs 突触)，通过调控 dNGIs 存活 (即神经发生)，诱导物体形态分类记忆。腹侧海马 CA1 锥体细胞 (vCAPN) 特异表达 *Htr2c* 基因。应用 *Htr2c* 为标记分子，发现表达 *Htr2c* 的 vCAPN 负责接收脑中缝线核内非经典 γ -氨基丁酸能神经细胞的输出纤维投射。应用单细胞全基因组测序，发现这些细胞特异表达乙醛脱氢酶 (ALDH1a1)，命名为 ALDH1a1 细胞，应用单突触示踪和动态脑功能记录确立 ALDH1a1 与 vCA1PN 建立功能性单突触传递，

并调控人们的事件注意 (attention) 记忆。该团队还发现了阿尔茨海默病小鼠记忆丧失的一种神经机制是由于内嗅皮层-CA1 突触的退化。

值得注意的是，遗忘在认知过程的功能和机制正开始得到系统的研究，特别是“主动遗忘”概念的提出及相关分子和环路机制的发现。清华大学研究人员发现了一系列分子参与记忆强化及遗忘调节的机理^[11,12]。目前关注及下一步需解决的关键科学问题有：(1) 不同遗忘机制导致发现不同记忆组分的物理基础：一个获得性行为可以由不同记忆组分合成，不同记忆组分遗忘机制有清晰的区别，这种区别很可能是由不同突触的亚结构界定。到目前为止，记忆有无确定的物理基础一直无定论。发现记忆的亚突触结构有可能导致对记忆和认知功能研究的突破。(2) 不同记忆组分遗忘速率调控的环路基础：不同记忆组分遗忘的速率相差极大，从几秒到几天，到更长。这种差异可能是由一个神经网络中心来决定。发现这个中心的结构和调控机制将极大地促进对大脑功能结构原则的理解。

2.2.5 语言加工与空间认知

语言作为一种符号刺激，包含词汇、句法、语义、韵律和语用等多种不同层次的信息。100 多年来，国际神经科学领域的学者普遍主张大脑语言功能区“统一论”，认为世界上所有各类语言均由相同的大脑区域处理。然而深圳神经科学研究院的研究人员关于中文阅读的一系列研究表明，中国语言 (指汉语和中文) 阅读脑区在结构位置上明显不同于以印欧语言为母语者的大脑语言区，并且阅读和理解脑区之间的信息传递路径也有显著差别^[13]。中文阅读障碍的系列研究从脑结构发育、脑功能异常方面也为大脑语言功能区“文化特异性理论”提供了关键性证据^[14]。中国语言加工的脑网络机制、功能脑区的发育和变化模式以及语言障碍的基因基础研究是未来几年的重要研究方向。

空间认知具体指获取、组织和利用外部环境的空间结构和其中物体间的相互关系的认知过程。对空间认知的研究，为理解人类智能的本质提供了一个重要的切入点。多项长达数十年的追踪研究发现，青少年时期的空间认知能力与其将来是否能在科学、技术、工程和数学 (STEM) 四大领域取得更多的高等教育机会、更好的学业及职业成就有着直接的关系。空间认知能力的退化，是众多认知障碍，如威廉姆斯综合征、阿尔茨海默病的核心临床表现之一，加强对空间认知的研究，将有助于我们理解这些

认知障碍的发病机理。我国科学家近期研究发现空间认知能力与 S100B 基因以及 S100B 蛋白的关联,并且对超过 20 万人的空间能力以及可塑性进行了行为测查^[15]。目前空间认知的主要研究方向包括:空间认知的复杂神经网络基础;空间认知的发展与衰退;空间认知能力的遗传与调控。

2.3 情绪和情感的神经机制

情绪是多种感觉、思想和行为综合产生的心理和生理状态。情绪与动机、需要、记忆、认知等诸多心理因素交织在一起,对人类产生复杂影响。情绪的基本神经通路“杏仁核—腹内侧前额叶”以及杏仁核的功能已得到广泛和深入探讨,但不同情绪的神经网络尚有待进一步认识。例如,基于视觉、听觉、嗅觉的本能恐惧行为的神经环路解析最近几年获得重要进展,将有助于我们理解恐惧情绪和焦虑等重要心理活动过程。这样异常的情绪活动是诸多行为和神经性或心理疾患的发生原因,例如,抑郁症、焦虑症、创伤后应激障碍(PTSD)等。同时,情绪异常和焦虑也伴随着多数身心疾病的发生发展。目前的研究趋势是通过整合最新脑功能成像、基因和认知实验技术,在神经回路、系统、全脑直至行为等多个层面上,探讨情绪的神经机制以及与其他认知功能的相互作用。

一些情绪与奖赏或者惩罚的经验有密切相关。哺乳动物有处理奖赏及惩罚信号的两个系统,例如:中脑五羟色胺及多巴胺神经细胞在奖赏信号处理中的不同作用。这两个类神经元在前脑的奖赏中枢有广泛投射,作用在大量的受体上,影响多种行为及生理过程。而多种滥用的毒品影响此两类神经递质的信号转导通路。因为其重要性,在过去几十年来一直有不断的努力来提出通用的理论框架,解释这两类细胞的不同功能。北京生命科学研究团队提出中脑中缝背核五羟色胺神经元主要编码环境的有益性,而这些信号通过在全脑中的传递,影响知觉、情绪、决策、社会和本能性行为等等^[16]。相反,多巴胺细胞编码奖赏的预期错误,介导了动物的动机。这些假说解释了非常多的表面看来冲突的数据,同时做出了许多可以实验验证的预测,提出了在全脑水平利用多种最新技术来深化研究奖赏处理有关的神经环路的重要性和可能的路线。

疼痛是一种强烈的情绪。随着单细胞测序等技术运用于神经元细胞类型鉴定,痛觉的上行通路和下行通路的神经元组成类型得到了进一步的阐述。北京大学研究人员发现的蛋白激酶 Cdk5 对前额叶

皮层神经元的兴奋性调控有重要作用,并将结合光遗传学、化学遗传学与多种组学研究相关的环路机制^[17]。慢性疼痛是临床医学面临的难题之一,也一直是研究热点。在慢性痛状态下,痛感觉与痛情绪存在交互影响现象,即:疼痛引起焦虑、抑郁等情绪异常,这些情绪异常反过来加重患者对疼痛的感知。人体内的痛觉信息环路由痛觉的上行传导系统(包括外周伤害性感受器、脊髓传导束与丘脑、躯体感觉区等脑内多个脑区)、痛觉的情绪与认知处理系统[如前额叶皮层(PFC)、前扣带回皮层(ACC)、海马(HP)、杏仁核(AMY)等]、痛觉的下行调制系统[如中脑导水管周围灰质(PAG)、延髓头端腹内侧核(RVM)等]构成。已有研究证明,PFC 脑区作为各环节信息传递的交点,同时参与了痛情绪、痛认知的产生与痛觉下行调制等过程;在慢性痛患者中 PFC 功能出现异常。PFC 神经元兴奋性的异常是引起痛感觉与痛情绪的原因之一。目前急需研究 PFC 神经元兴奋性改变调控疼痛的微观机制与环路机制,探索痛感觉与痛情绪之间的相互作用关系,提供疼痛临床治疗新思路。

习得性无助是抑郁症研究中的经典范式,通过模拟抑郁症患者的绝望感这一特征建立模型,近来发现果蝇也可用来研究习得性无助行为。在无法控制的、反复的厌恶性刺激下,果蝇表现出活动水平降低,对惩罚的反应变弱等动机匮乏特征。果蝇的习得性无助模型可为进一步揭示抑郁症的神经环路、分子基础和药物筛选提供线索。达尔文说过“昆虫通过它们的鸣叫来表达愤怒、害怕、嫉妒和爱意”。传统行为研究把果蝇当成一个没有情绪的会飞的小机器人,在其脑中从感觉输入到行为输出有着固定的关系。但更多研究结果表明,果蝇的脑不像计算机,反而更像人脑,不仅有高度的复杂度,而且具有能够影响其行为的各种状态(包括情绪)。随着全球“脑计划”的实施,利用果蝇和人相近的特性,可望从进化角度理解智力和情绪的本质。

共情(empathy),是动物同类间一种感同身受的能力,同时可能是模仿行为的基础。共情是社会认知中的重要组成部分,可能是维系积极社会关系的基础。共情又可以分为“情感共情”和“认知共情”。近年来,应用脑成像技术对共情(尤其是疼痛共情)的神经机制进行了广泛研究,发现前脑岛(AI)和前扣带回(ACC)与情感共情密切相关,而前额叶(PFC)、颞上沟(STS)、颞顶交接处(TPJ)、颞极(TP)等脑区与认知共情可能有相关性。一个重要

的进步是,应用鼠研究共情机制的工作取得了重要进展,证实了大鼠 mPFC、AI 等脑区的神经元在共情过程中被激活。1996年,意大利帕尔马大学的神经科学家 Rizzolatti 教授领导的团队在恒河猴大脑运动前皮层 F5 区发现了镜像神经元,这类神经元在实验猴自己执行一个特定的手部或口部动作、或者观察其它个体执行同样动作时都被选择性地激活。也就是说,这类神经元像一面镜子一样,可以“映射”其它个体类似或同一动作到自己的脑内。镜像神经元被假设为是共情的基础之一;而共情又被认为是亲社会行为的基础之一。过去的共情及亲社会行为研究,多在心理学层次进行。随着新实验技术的发展以及新动物行为范式的建立,共情及亲社会行为研究已经逐渐向神经环路层次迈进。

2.4 认知障碍的神经机制

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是以认知功能全面衰退,日常生活能力衰退直至最终丧失,并伴发精神行为障碍为临床表现的神经退行性疾病,占痴呆总数的 60%—80%。2007年 IWG 提出了情景记忆障碍+5种客观生物标记以支持 AD 诊断,包括颞叶内侧萎缩、脑脊液中 A β /tau 水平异常、FDG-PET 测定的脑代谢减低和 PIB-PET 测定的 A β 沉积。但遗憾的是,在中国尸检难以实现,脑脊液检测困难重重,分子 PET 因缺乏配体且价格昂贵而无法实现。在过去的 10 年,紧跟世界发展趋势,中国学者主要利用多模态 MRI 寻找 AD 诊断客观标记,也得到了一些较为一致的发现,例如 MCI 和 AD 患者海马功能及其连接减退,以及后扣带回默认模式网络功能减退,并随着病程发展和加重。然而,尚未等到证实上述候选诊断客观标记写进诊断指南,2014年 IWG-2 又提出了最新的诊断标准,无论典型和非典型 AD,除了核心认知障碍外,仅仅 β 沉积和神经元损伤(tau)相关的两类生物标志物作为诊断参考。因此,尤其在中国,目前需要解决如何进一步利用多模态 MRI 的海量数据以早期诊断 AD,如何推进上述两类诊断生物标志物测定的临床应用,又通过何种途径重新寻找临床可行的生物标志物等问题。

在机制研究方面,理想的 AD 动物模型是研究认知障碍疾病发病机制和开发有效地改善认知功能药物的重要工具。AD 的主要病理学特征是神经元胞外的 β 淀粉样蛋白(A β)聚集形成的老年斑、胞内 tau 蛋白异常磷酸化形成的神经原纤维缠结(NFTs)、神经元凋亡或缺失、突触缺失等。AD 动物模型所选择的突变位点和转基因动物多为国外研

究组发现和构建,目前国内在此方面相对较少。我国 AD 人口数量巨大,基于我国 AD 人群的 AD 致病基因位点突变构建动物模型具有很大的科学和应用前景。首都医科大学宣武医院和东南大学附属中大医院的研究团队对我国 AD 人群发病特征和 AD 致病基因位点进行了深入调查和研究。同时,应该基于新的 AD 致病机制建立动物模型和开展 AD 发病机制研究,以及基于 AD 动物模型探寻有效的 AD 药物干预^[18-20]。

2.5 认知神经科学新技术的研发

认知神经科学的发展,离不开新技术手段的开发与应用。近年来,在微观、介观及宏观层次,研究神经系统结构和功能的新技术不断涌现,并在认知神经科学研究中得到应用。

在微观和介观层次,绘制脑图谱是目前国际上所有脑计划的核心内容或结构基础。首先,超微成像技术已应用于解析神经突触结构与功能的异质性。解析环路/网络功能及其变异的基本需求是将其可视化。目前已利用分子和细胞生物学、遗传学、病毒学、神经生物学/科学/影像学等学科的基本原理和最新进展,发展和建立了以嗜神经病毒为探针的可用于神经环路结构与功能研究的技术方法和工具,满足了相关研究的初步需求;结合光学、基因操作技术和电生理技术的光遗传技术已经成为解析特定神经环路功能,进而理解认知功能的重要手段;高通量光学成像解析认知功能的神经环路活动图谱、光电关联显微成像解析以及大规模神经元活动记录技术被应用于认知功能神经机制的解析^[21-24]。

在宏观层面,基于脑解剖连接模式绘制全新的人类脑图谱,即脑网络组图谱,不仅包含了 210 个大脑皮层脑区与 36 个皮层下核团亚区结构,而且在体定量描绘了不同脑区亚区的解剖与功能连接模式,并对每个亚区进行了细致的功能描述,例如在宏观尺度解析记忆、语言和情绪等高级认知功能的脑网络基础^[25]。同时脑刺激—脑成像技术的融合已经被成功用于神经生理学和脑与认知科学的研究,包括神经兴奋性、神经抑制性、神经可塑性、认知基本规律研究等,尤其是正应用于认知障碍的诊断评估和康复技术^[26]。脑刺激—脑成像技术的融合并不是简单的技术堆叠,而是需要克服很多技术难题和一些新的科学问题,包括:(1)脑刺激—脑成像技术之间的同步及相互干扰;(2)脑刺激下的脑成像的神经生物学机制;(3)如何应用脑刺激—脑成像融合技术于各种认知障碍的诊治中。

认知神经科学研究离不开合适的动物模型。非

人灵长类与人类具有最紧密的进化亲缘关系,是研究人类认知功能的最理想动物模型。以非人灵长类动物为主要研究对象,通过采用 CRISPR/Cas9 基因编辑和转基因技术等方法,构建若干脑重大疾病灵长类动物模型;基于正常和相关认知功能缺陷的灵长类动物模型资源,通过研究灵长类模式动物类人的、与认知相关的结构和功能(包括新老皮层、前额叶和顶叶、皮层下通路、两条视通路等的分子细胞和发育机制等核心问题)力争在感知觉、注意、记忆、情绪、意识和决策等神经机制方面取得突破性进展,为大脑高级认知功能工作机理的解析、新型人工智能和类脑芯片的研发以及临床上重大神经精神疾病的诊治等提供科学理论依据和关键技术支撑。

3 当前我国认知神经科学的主要研究方向和科学问题

在第 171 期“双清论坛”上,与会专家对认知神经科学前沿交叉研究领域取得的进展进行了回顾与讨论,并达成充分共识,对中国的认知神经科学研究发展提出了中肯而宝贵的建议。经过两天充分而热烈的讨论,会议凝练出以下几个主要的科学问题:

(1) 认知基本单元,包括认知过程操作的基本单元或者变量、知觉信息的基本表达和知觉过程是从哪里开始的等。

(2) 认知发展、老化和障碍的神经基础,包括神经环路发育及功能整合机制与认知发展、老化的关系,认知老化和障碍的神经机制和调控机制,认知障碍的生物学、认知标志物以及干预的新机制和新策略研究,以及中枢调控外周代谢的神经机制及其与认知障碍的关联机制等。

(3) 视觉信息加工通路和视觉意识,包括视觉物体识别的神经机制,视觉神经环路和脑网络、皮层下视觉神经通路以及和皮层神经环路的相互作用,视觉信息加工的可塑性机制,视觉注意和意识的神经机制及其相互作用,生物社会信息(面孔、生物运动等)的认知表达和神经机制,非人灵长类动物的视觉信息加工以及视觉与其他感觉通道的信息整合机制等。

(4) 中文的认知表达与神经基础,包括中国语言中枢的功能定位、中国语言功能区的发育、双语的神经机制研究以及中国语言障碍的遗传基础与大脑结构和功能的关系等。

(5) 空间认知的神经网络机制,包括空间认知的功能网络、空间认知与空间导航能力的关联、空间认知能力的发展和衰退以及空间认知神经基础的遗传调控等。

(6) 疼痛、情绪及共情的神经网络机制,包括疼痛等感觉影响情绪的关键神经环路、情绪与认知功能的相互作用及其神经机制以及应激条件下情绪与记忆的神经网络特征变化的全脑图谱。

(7) 神经胶质细胞异质性及网络连接与认知功能,包括特定脑区神经胶质细胞的异质性和结构图谱,胶质细胞与神经元相互作用调控认知行为的分子、细胞与环路机制,认知功能障碍动物模型中神经胶质细胞病理特征和调控机制等。

(8) 认知神经科学研究的新范式、新模型和新技术方法,包括认知神经科学研究的新范式和数据库的建设,视觉脑机接口,双光子成像、多尺度脑成像和脑模型,细胞特异性神经环路示踪和调控方法研发,基因编辑技术制备非人灵长类脑疾病模型、脑认知功能评估以及神经成像技术(功能磁共振、脑电图、脑磁图、近红外光等)和神经调控技术(经颅磁刺激、经颅电刺激等)的融合等。

(9) 认知在全脑环路水平上的结构与功能解析,包括全脑环路水平上细胞特异性的神经环路示踪和调控技术,以及解析特定认知功能的结构和功能图谱特征等。

致谢 参加此次论坛的单位有(排名不分先后):中科院上海生科院神经研究所、中科院生物物理研究所、中科院昆明动物研究所、中科院武汉物理与数学研究所、中科院深圳先进技术研究院、中科院心理研究所、中科院软件研究所、中科院自动化研究所、北京大学、北京师范大学、清华大学、北京生命科学研究所以、军事医学科学院、首都医科大学、华东师范大学、华东理工大学、浙江大学、中国科学技术大学、东南大学、电子科技大学、华中科技大学、深圳大学、南方医科大学等。

参 考 文 献

- [1] Hu XY, Hou R, Zhou BB, et al. Somatosensory neuron types identified by high-coverage single-cell RNA-sequencing and functional heterogeneity. *Cell Res*, 2015, 26: 83—102.
- [2] Cao X, Li LP, Wang Q, et al. Astrocyte-derived ATP modulates depressive-like behaviors. *Nat Med*, 2013, 19: 773—777.
- [3] Chen M, Yan Y, Gong X, et al. Incremental integration of global contours through interplay between visual cortical areas. *Neuron*, 2014, 82: 682—694.
- [4] Wang R, Wang J, Zhang JY, et al. Perceptual learning at a conceptual level. *J Neurosci*, 2016, 36: 2238—2246.
- [5] Xiong YZ, Zhang JY, Yu C. Bottom-up and top-down influences at untrained conditions determine perceptual learning specificity and transfer. *eLife*, 2016, 5: e14614.
- [6] Chen N, Cai P, Zhou T, et al. Perceptual learning modifies the functional specializations of visual cortical areas. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2016, 113: 5724—5729.

- [7] Zhang P, Jamison K, Engel S, et al. Binocular rivalry requires visual attention. *Neuron*, 2011, 71: 362—369.
- [8] Zou J, He S, Zhang P. Binocular rivalry from invisible patterns. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2016, 113: 8408—8413.
- [9] He LX, Zhou K, Zhou T, et al. Topology-defined units in numerosity perception. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2015, 112: e5647—5655.
- [10] Yang X, Yao C, Tian T, et al. A novel mechanism of memory loss in Alzheimer's disease mice via the degeneration of entorhinal-CA1 synapses. *Mol Psychiatr*, 2016, doi: 10.1038/mp.2016.151.
- [11] Li CL, Li KC, Wu D, et al. Importin-7 mediates memory consolidation through regulation of nuclear translocation of training-activated MAPK in *Drosophila*. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2016, 113: 3072—3077.
- [12] Liu Y, Du S, Lv L, et al. Hippocampal activation of Rac1 regulates the forgetting of object recognition memory. *Curr Biol*, 2016, 26: 2351—2357.
- [13] Tan LH, Chen L, Yip V, et al. Activity levels in the left hemisphere caudate-fusiform circuit predict how well a second language will be learned. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108: 2540—2544.
- [14] Tan LH, Xu M, Chang CQ, et al. China's language input system in the digital age affects children's reading development. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110: 1119—1123.
- [15] Kong XZ, Song YY, Zhen ZL, et al. Genetic variation in S100B modulates neural processing of visual scenes in Han Chinese. *Cereb Cortex*, 2016, doi:10.1093/cercor/bhv322.
- [16] Liu Z, Zhou J, Li Y, et al. Dorsal raphe neurons signal reward through 5-HT and glutamate. *Neuron*, 2014, 81: 1360—1374.
- [17] Wang GQ, Cen C, Cao S, et al. Deactivation of excitatory neurons in the contralateral prelimbic cortex via Cdk5 promotes pain sensation and anxiety. *Nat Commun*, 2015, 6: 7660.
- [18] Bai F, Liao W, Yue CX, et al. Genetics pathway-based imaging approaches in Chinese Han population with Alzheimer's disease risk. *Brain Struct Funct*, 2016, 221: 433—446.
- [19] Jia J, Wang F, Wei C, et al. The prevalence of dementia in urban and rural areas of China. *Alzheimers Dement*, 2014, 10: 1—9.
- [20] Jia J, Zhou A, Wei C, et al. The prevalence of mild cognitive impairment and its etiological subtypes in elderly Chinese. *Alzheimers Dement*, 2014, 10: 439—447.
- [21] Li M, Liu F, Juusola M, et al. Perceptual color map in macaque visual area V4. *J Neurosci*, 2014, 34(1): 202—217.
- [22] Wardill TJ, List O, Li X, et al. Multiple spectral inputs improve motion discrimination in the *Drosophila* visual system. *Science*, 2012, 336:925—931.
- [23] Lu Y, Zhong C, Wang LL, et al. Optogenetic dissection of ictal propagation in the hippocampal-entorhinal cortex structures. *Nature Commun*, 2016, 7: 10962.
- [24] Wang Z, Negyessy L, Chen LM, et al. The relationship of anatomical and functional connectivity to resting state connectivity in primate somatosensory cortex. *Neuron*, 2013, 78(6): 1116—1126.
- [25] Fan L, Li H, Zhuo J, et al. The human brainnetome atlas: a new brain atlas based on connective architecture. *Cereb Cortex*, 2016, 26: 3508—3526.
- [26] Wang J, Wei Y, Wen J, et al. Skin burn after single session of transcranial direct current stimulation (tDCS). *Brain Stimul*, 2015, 8: 165—166.

Cognitive neuroscience research in China: current status and proposals for future development

Fang Fang¹ Wang Zuoren² Wang Liping³ Zhang Hongliang⁴
Luo Wenbo⁴ Meng Qingfeng⁵ Yin Wenxuan⁴ Du Shengming⁴

(1. School of Psychological and Cognitive Sciences, Peking University, Beijing 100871; 2. Institute of Neuroscience, Shanghai Institutes for Biological Sciences, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200031; 3. Shenzhen Key Lab of Neuropsychiatric Modulation, CAS Center for Excellence in Brain Science, Shenzhen Institutes of Advanced Technology, Chinese Academy of Sciences, Shenzhen 518055; 4. Department of Life Sciences, National Natural Science Foundation of China, Beijing 100085; 5. Bureau of Policy, National Natural Science Foundation of China, Beijing 100085)

Abstract Cognitive neuroscience is a frontier discipline in the scientific field that is concerned with the elucidation of the neural basis of cognitive functions. With the advent of a “genetic-molecular-cellular-circuitry-behavioral” era of cognitive neuroscience with an inter-disciplinary and multi-level nature, cognitive neuroscientists are disclosing the working mechanisms of brain cognitive functions at the molecular, cellular, system and integral levels, respectively. In view of the frontiers and junctions of cognitive neuroscience, presentations and discussions were focused on the state-of-the-art advances in the cognitive neuroscience field, including but not limited to the cellular basis of cognitive functions, the neural mechanism of basic cognitive functions, emotion and affection, and cognitive impairment, as well as the development of new techniques and tools for cognitive neuroscience research. The consensus achieved from the 171st Shuangqing Forum is tailored to the national demands of strategic importance and some key challenges urgently to be overcome in future studies were also proposed.

Key words cognitive neuroscience; cognitive function; techniques in cognitive neuroscience