

• 中枢神经影像学 •

正常人工作记忆的事件相关 fMRI 研究

杨桂芬, 张云亭, 张权

【摘要】 目的:采用事件相关 fMRI,探讨正常人工作记忆资源募集和干涉解决的神经基础。**方法:**采用 Sternberg 范例的一个亚型工作记忆选择任务,对正性和负性反应试验、低度熟悉负性试验和高度熟悉负性试验进行比较。**结果:**与正确正性反应相比,一些额叶区域,如扣带回前部(BA32)、额中回(双侧 BA46、左侧 BA9)、左侧额下回(BA44/45)以及右侧楔前叶(BA7)、右侧顶内沟前部(BA40)在做出正确负性反应时激活增加。与低度熟悉负性试验相比,高度熟悉负性试验中左侧额下回(BA44/45)、右侧楔前叶(BA7)、扣带回前部(BA32)激活显著增加。**结论:**在工作记忆负性反应中需要募集更多的资源。额叶皮层和楔前叶可能是干涉解决的神经底物。

【关键词】 功能磁共振成像; 工作记忆; Sternberg 任务; 干涉解决

【中图分类号】 R445.2 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2006)03-0244-04

Study on Event-related fMRI of Working Memory in Healthy Subjects YANG Gui-fen, ZHANG Yun-ting, ZHANG Quan.
Department of Radiology, General Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300070, P. R. China

【Abstract】 Objective: To study the basics of resource recruitment and interference resolution of working memory in healthy subjects using an event-related fMRI method. **Methods:** A subtype of Sternberg paradigm was used as memory selection task. Brain activations with positive and negative responses as well as in "low familiar negative" and "high-familiar negative" trials were compared. **Results:** In comparison to correct positive responses, increased activation in certain zones of frontal lobe, such as the anterior cingulate (BA32), middle frontal (bilateral BA46, left BA9), left inferior frontal gyri (BA44/45), and right precuneus (BA7), right anterior intraparietal sulcus (BA40) was shown in case that correct negative responses were made. In contrast to "low familiar negative" trials, "marked increase of activation in left inferior frontal gyrus (BA44/45), right precuneus (BA7), and anterior cingulate (BA32) was indicated in case of "high familiar negative trials" responses. **Conclusion:** It was indicated that more brain resources should be recruited for processing correct negative responses. Frontal cortex and precuneus might be involving in processing interference resolution.

【Key words】 Functional MRI; Working memory; Sternberg task; Interference resolution

Sternberg 任务是工作记忆 (working memory, WM) 研究中最具影响力的试验范例之一。该任务要求受试者记住一套项目 (一般是字母), 称为记忆设置, 经过短期延迟之后, 对测验项目 (即探针) 做出迅速判断。该任务有 2 个反应类型, 如果探针刺激与记忆设置项目之一相同, 则为正性反应, 反之为负性反应。但是对负性反应的反应时间显著慢于正性反应^[1], 这一个特点可作为 WM 神经机制研究的行为学基础, 但是目前很少对这一特点进行探讨。WM 是在一定的时间内对任务相关信息进行维持和操纵。WM 的执行表现有赖于能否解决干涉问题, 忽略不相关信息。一般将能够忽略不相关信息的过程称为抑制控制或干涉解决^[2]。最近一些研究报道, 利用 Sternberg 任务的一个亚型 WM 选择任务 (working memory selection task, WMST) 控制非靶探针的熟悉度, 可以探讨有关

干涉解决的神经机制。因此本文拟采用 WMST 探讨与正确正性反应相比, 在正确的负性反应中是否需要更多的控制加工过程, 是否需要募集更多的 WM 资源; 并探讨与干涉的检测和解决相关的脑区。

材料与方法

1. 正常志愿者选择

天津医科大学总医院职工 12 名, 自愿参加实验。入组标准: ①无严重躯体疾病、脑创伤史、药物或酒精依赖史, 无精神发育迟滞; ②无精神障碍, 且目前精神状态良好; ③文化程度 ≥ 本科以上; ④为右利手; ⑤汉族。其中男 5 名, 女 7 名, 年龄为 23~32 岁, 平均 26 岁; 受教育年限为 17~22 年, 平均 19 年。

2. 实验刺激程序

我们采用 WMST、事件相关设计模式^[3]。刺激内容经美国 RT 公司 goggle 系统施加。每一个试验 (trial) 过程见图 1, 显示设置呈现 2000ms, 随后间隔

作者单位: 300052 天津, 天津医科大学总医院放射科

作者简介: 杨桂芬 (1977-), 女, 云南大理人, 博士研究生, 主要从事神经影像学研究工作。

2000 ms;线索设置或忽略设置呈现 2000 ms,随后间隔 2000 ms;探子呈现 1000 ms,随后间隔 1000 ms。两个 trail 之间的间隔为 10000 ms,为放置于屏幕中央的“+”。每一时相持续时间为 2000 ms,每一个试验共 10 个时相,为 20 s。在线索设置出现之前受试者需要记住最初的字母,当出现线索设置之后,要忘记线索字母,而记住剩余的 3 个字母,即记忆设置(memory set)或靶设置(target set)。在探子出现时,如果探子是记忆设置之一,点击鼠标左键,反之则点击右键。

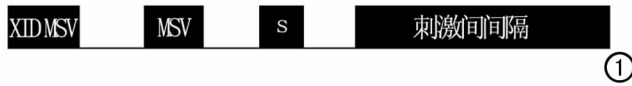


图1 WMST 中 HF 过程示意图。s 没有包括在记忆设置中,但在线索设置(XJD)中,故为 HF。

在每一个试验,显示设置和线索设置为大写字母,探子为小写字母。随机从 21 个辅音字母库中选出 6 个字母作为显示设置。在正性反应试验(positive trials,PO)中,探子是记忆设置中的一个字母。在低度熟悉负性试验(low-familiar negative trials,LF)中,选择第 7 个字母作为探子,要求该字母不包括在显示设置的 6 个字母中。在高度熟悉负性试验(high-familiar negative trials,HF)中探子是线索设置中的一个字母(图 1)。LF 和 HF 型总称为负性反应试验(negative trials,NE)。显示设置中的左边 3 个字母和右边 3 个字母在线索设置中再次出现的概率各占 50%。整个试验过程共有 32 个 trial,有 12 个 PO,10 个 HF,10 个 LF,3 个试验类型随机混和排列;共有 320 个时相,时间 10min40s。

3. 成像设备和成像参数

采用 GE 1.5T Twin speed infinity with Excite II 磁共振全身扫描仪及头部正交线圈。对所有受试者进行轴面高分辨 T₁WI 和 fMRI 扫描。

轴面 T₁WI 采用液体衰减反转恢复(fluid attenuation inversion recovery, FLAIR)序列,参数如下:TR/TE 为 2600/Min full ms,视野 24 cm×18 cm,矩阵 320×224。层厚 7 mm,层间距 0.5 mm,共 18 层,包括从头顶到颅底的全脑范围。激励次数为 2 次,扫描时间为 2min9s。

fMRI 扫描采用梯度回波(gradiont echo,GRE)单次激发回波平面成像技术,参数如下:TR 2000 ms,TE 60 ms,视野 24 cm×24 cm,矩阵 128×128,层厚 7 mm,层间距 0.5 mm,共 18 层,扫描层面与 T₁ FLAIR 完全一致。试验内容施加同时同步进行 fMRI 扫描,扫描

时间为 10min40s。

4. fMRI 数据预处理及统计分析

采用 SPM2 软件对数据进行预处理、统计分析和结果显示。统计阈值概率设定为 $P<0.05$,激活范围阈值为 10 个像素。组分析采用单样本 t 检验。组间比较采用两样本 t 检验,获得 PO 与 NE、HN 与 LN 之间具有显著激活差异的脑区。最后将激活区叠加于 Talairach 标准三维模板脑进行定位, t 检验统计值“T”代表激活强度。仅选择正确的 PO、HN 与 LN 的时间序列进行分析。

结 果

1. PO、NE、HN 与 LN 的行为学表现

采用单因素方差分析,PO、HN 与 LN 间准确率没有显著差别($F<1$)。采用单因素方差分析,PO、HN 与 LN 间反应时间存在显著差别($F=10.18, P<0.01$);随后采用两独立样本 t 检验,与 PO 比较,NE 反应时间延长,差异有显著性($t=23.69, P<0.01$)。与 LN 相比,HN 反映时间延长,但差异没有显著性意义($P>0.05$,表 1)。

表1 PO、NE、HN 与 LN 的行为学表现

类型	准确率(%)	反应时间(ms)
PO	95	776(83)
NE	92.7	1047(86)
LN	92	987(95)
HN	93.5	1123(84)

2. fMRI 神经成像

组分析和组间比较显示:在 PO 和 NE 中均出现激活、而且与 PO 比较,在 NE 激活显著增加的脑区包括额叶的一些区域——扣带回前部(BA32),额中回(左侧 BA46、右侧 BA46、左侧 BA9),左侧额下回(BA44/45)及右侧楔前叶(BA7)和右侧顶内沟前部(BA40,图 2,表 2)。但与 NE 相比,PO 没有显著增加的激活脑区。

与 LN 相比,HN 左侧额下回(BA44/45)、右侧楔前叶(BA7)、扣带回前部(BA32)激活显著增加(图 3,表 3)。

表2 与 PO 相比,NE 激活增加脑区

部位	T 值	坐标		
		x	y	z
左侧额中回(BA9/46)	5.04	-46	23	32
右侧额中回(BA46)	4.29	47	27	23
左侧额下回(BA44/45)	3.71	-46	15	27
扣带回前部(BA32)	3.11	2	17	35
右侧楔前叶(BA7)	3.10	5	-65	49
右侧顶内沟前部(BA40)	2.03	37	-46	45

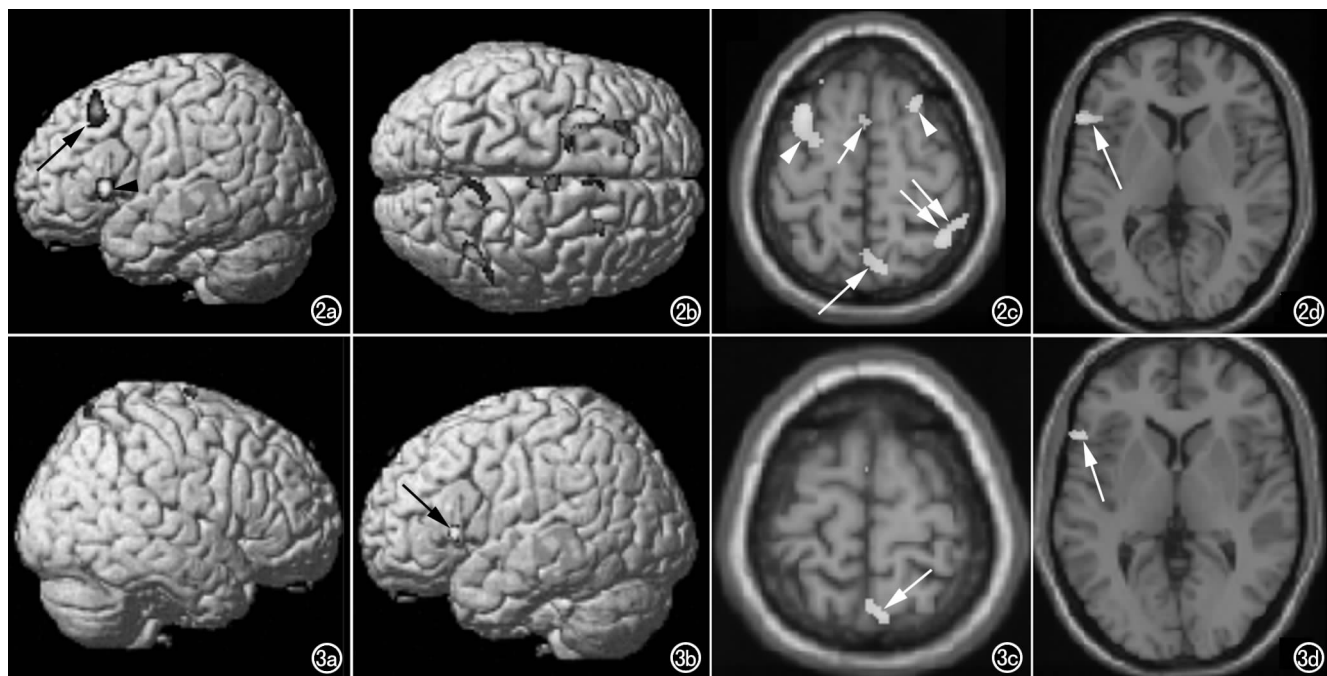


图 2 与 PO 相比, NE 中激活增加的脑区。a) 左外侧面观, 示左侧额中回(箭)、左侧额下回(箭头); b) 上面观; c) 横轴面, 均示扣带回前部(短箭)、额中回(箭头)、右侧楔前叶(长箭)、右侧顶内沟前部(双箭); d) 横轴面示左侧额下回(箭)。图 3 与 LN 相比, HN 激活增加脑区。a) 右外侧面观; b) 左外侧面观, 示左侧额下回(箭); c) 横轴面示右侧楔前叶(箭); d) 横轴面示左侧额下回(箭)。

表 3 与 LN 相比, HN 激活增加脑区

部位	T 值	坐标		
		x	y	z
左侧额下回(BA44/45)	4.41	-43	18	29
右侧楔前叶(BA7)	3.03	5	-66	51
扣带回前部(BA32)	2.04	3	19	32

讨 论

1. PO 和 NE 脑激活的差别

Sternberg 任务中, 对负性探子的刺激反应明显慢于正性探子, 这是因为认知处理加工增加。认知处理加工增加的理论基础如下: PO 和 NE 对探子和记忆设置项目进行比较的过程是相同的。当一个项目比较完成之后, 得出正性结果, 则就可以做出正性反应; 而必须对所有项目的比较都得出了负性结果之后才能做出负性反应。因此, 负性反应比正性反应更慢, 判定标准更为严格^[1]。本文发现, 与 PO 相比, NE 中反应时间显著增加, 提示认知处理加工增加。

因为 Sternberg 任务有编码、维持和测验期, PO 和 NE 脑激活的差别是因为哪一期或哪几个期导致的? 如果 Sternberg 任务中采用固定设置大小(如本文采用 6 个字母), 在探子出现之前, PO 和 NE 对设置进行的编码和维持过程相同, 编码和维持过程不可能

对两者进行区分, 两类型试验的行为学差异应该仅来自于测验期。测验期是针对探子对早期编码和维持的信息进行访问和评估, 从而做出反应判断。访问过程可以联系记忆信息, 或者对记忆信息进行回想。而评估可以对信息进行利用, 以达到即时目的。访问和评估过程又可以分解为几个更基本的操作过程。当出现探子刺激时, 为了判断其是否在记忆设置中, 受试者需要记住和刷新探子表征、复述记忆设置中的信息, 并且注意探子与记忆设置中每一个项目之间的关系。在做出正性反应和负性反应时均需要启动这些基本组成过程, 即刷新、复述和注意等^[3]。

本文结果显示, 额叶多个区域——扣带回前部(BA32), 额中回(双侧 BA46、左侧 BA9), 左侧额下回(BA44/45)及右侧楔前叶(BA7)和右侧顶内沟前部(BA40)在 PO 和 NE 中都出现激活, 提示 PO 和 NE 募集了同一套脑区执行访问和评估过程。而 NE 中这些区域激活增加, 反映了 NE 中认知处理加工增加, 对多个脑皮层区的募集增加。复习以往文献, 本文认为, 在 NE 和 PO 中左侧 BA9 激活参与信息刷新, 双侧 BA46 参与注意过程, 左侧 BA44/45 参与复述^[3-5]。除了额叶脑区, 本文还发现右侧楔前叶、右侧顶内沟前部也出现相似改变。楔前叶激活可能与记忆再现有关, 而顶内沟前部可能与注意功能、高级整合功能相

关^[2,6]。

2. LN 和 HN 脑激活的差别

理论上,与 LN 相比,HN 中的探子是熟悉的,受试者有做出正性反应的优势倾向,在做出正确的负性反应之前,优势倾向需要被抑制,因而产生了干涉解决^[3]。本文行为学结果提示,通过对非靶探子熟悉程度的控制,产生了干涉效应,即与 LN 相比,在 HN 中受试者需要更长的时间来拒绝熟悉的非靶探子,左侧额下回(BA44/45)、右侧楔前叶(BA7)、扣带前部(BA32)激活显著增加。

在 HN 中左侧 BA44/45 区激活增加,可能是因为对探子的熟悉度高,但是探子没有与记忆设置获得很快匹配,克服这一干扰的办法是复述(即对记忆设置进行预演)^[3]。一些研究也发现,干涉相关激活区主要位于左侧前额叶腹外侧皮层(主要包括 BA44/45)。这些研究所采用任务的加工需求不同,包括积极维持、设置转移或任务准备,但这些任务的普遍特点是:需要学习新的刺激-反应联系,并使这些联系能适用于当前的任务需求。因而认为这一区域具有一般的任务管理功能,能在目标靶向行为下,对新的刺激反应所分配的任务进行重组^[2]。本文采用的试验方法也具有同样特点,需要对探子熟悉程度的干扰进行学习和强化,从而调整对任务的执行方式。扣带前部(BA32)的激活更为明显,可能与冲突控制有关^[7]。因为负性反应的反应标准更为严格,HN 中受试者在做出负性反应时,必需克服对正性反应的总体偏倚。楔前叶(BA7)激活也增加,其能够将当前输入的信息与已经建立好的任务背景模式进行整合^[8]。这提示需要对当前熟悉的非靶探子与 WMST 的任务要求进行整合,以正确执行任务。综合而言,左侧额下回(BA44/45)、右侧楔前叶(BA7)、扣带前部(BA32)可能是干涉解决的相关脑区。

总之,在 WMST 任务中,受试者在 PO 和 NE 的测验期执行了访问和评估过程,募集了同一套脑区,这些脑区包括额叶多个区域-扣带回前部(BA32),额中回(左侧 BA9/46、右侧 BA46),左侧额下回(BA44/45)及右侧楔前叶(BA7)和右侧顶内沟前部(BA40)。但 PO 和 NE 对这些脑区募集的程度不同,因为 NE 认知处理加工增加,其脑区激活更为明显。左侧额下回(BA44/45)、右侧楔前叶(BA7)、扣带前部(BA32)可能是干涉解决的相关脑区。

参考文献:

- [1] Sternberg S. High-speed Scanning in Human Memory [J]. Science, 1966, 153(5): 652-654.
- [2] Mecklinger A, Weber K, Gunter TC, et al. Dissociable Brain Mechanisms for Inhibitory Control: Effects of Interference Content and Working Memory Capacity [J]. Cognitive Brain Research, 2003, 18(1): 26-38.
- [3] Zhang JX, Leung HC, Johnson MK. Frontal Activations Associated with Accessing and Evaluating Information in Working Memory: an fMRI Study [J]. NeuroImage, 2003, 20(3): 1531-1539.
- [4] Raye CL, Johnson MK, Mitchell KJ, et al. Neuroimaging a Single Thought: Dorsolateral PFC Activity Associated with Refreshing Just-activated Information [J]. Neuroimage, 2002, 15(2): 447-453.
- [5] Johnson MK, Raye CL, Mitchell KJ, et al. fMRI Evidence for an Organization of Prefrontal Cortex by both Type of Process and Type Information [J]. Cerebr Cortex, 2003, 13(3): 265-267.
- [6] 王美豪, 祝一虹, 李建策, 等. 运动相关大脑皮层的功能磁共振成像 [J]. 放射学实践, 2005, 20(1): 15-17.
- [7] Leung HC, Zhang JX. Interference Resolution in Spatial Working Memory [J]. Neuroimage, 2004, 23(3): 1013-1019.
- [8] Maguire EA, Frith CD, Morris RGM, et al. The Functional Neuroanatomy of Comprehensive and Memory: the Important of Prior Knowledge [J]. Brain, 1999, 122(10): 1839-1850.

(收稿日期: 2005-12-27 修回日期: 2006-01-10)

本刊开辟“资讯”专栏

· 人才资讯 ·

《放射学实践》杂志诚聘

编辑 1 名。影像医学专业硕士,

男女不限,待遇从优。

电话: 62961058。

一本信息时代的影像医学专业期刊,属于这本杂志的直接参与者,更属于天南海北、同行同业的每一位热心读者。为促进读者与杂志实现更好的互动,搭建信息创造价值的有效平台。本刊拟定开办“资讯”专栏。该专栏涉及人才、设备、商务、管理等与影像医学发展相关的资讯。欢迎广大读者垂询惠顾!