

• 研究前沿(Regular Articles) •

基因–大脑–行为框架下的抑制控制与老化^{*}

彭苏浩 汤 倩 宣 宾

(安徽师范大学心理学系, 芜湖 241000)

摘 要 抑制控制能力是认知功能的重要成分。神经影像研究表明, 老年人抑制控制能力改变与前额叶皮层萎缩、神经元丧失有着密切关系, 抑制过程中前额叶需要以更高水平的激活达到代偿目的。遗传学研究表明, 抑制控制相关认知老化具有个体差异性, 大脑结构功能对个体差异的作用会出现衰退, 而遗传变异作用逐渐增加, 并使之成为认知老化个体差异性的主要原因之一。未来研究应利用遗传影像学, 结合影像学和遗传学优势, 在基因、大脑和行为框架下探索抑制控制与老化。

关键词 抑制控制; 老化; 前额叶; 遗传; 影像遗传学

分类号 B845

1 引言

认知老化涉及认知加工各个方面, 直接影响着老年人及其家人的生活质量(彭华茂, 王大华, 2012)。认知加工不仅需要激活当前任务相关信息, 更需要对任务无关信息进行有效抑制, 有研究认为抑制控制能力衰退是导致认知老化的主要原因(Hasher & Zacks, 1988), 抑制控制也已经成为了认知老化研究领域的核心内容之一。

抑制控制(inhibitory control)是指个体为完成任务要求的目标行为, 对无关刺激干扰、优势反应思维和行为进行抑制的过程, 是一种能够减少或制止神经、心理或行为活动的机制, 是重要的认知功能(Aron, Robbins, & Poldrack, 2004; Logan, Schachar, & Tannock, 1997)。人类个体的发展研究表明, 抑制控制能力与年龄相关, 表现出从逐渐成熟到逐步衰退的总体趋势(Hasher & Zacks, 1988)。

随着抑制控制能力老化研究不断深入, 研究者们逐渐趋向认同抑制控制加工老龄化效应是认知加工老龄化、大脑结构和功能退化以及遗传效

应共同作用的结果, 表现为所有老年人大脑资源存在自然性衰退(如神经化学物质、结构、功能)以及老年认知功能个体差异具有高度遗传性和稳定性。因此, 需要结合认知老化中抑制控制行为变化、大脑结构和功能退化以及遗传效应, 对抑制控制老龄化效应的产生原因及其对老年个体发展影响进行系统探讨, 这将有助于理解抑制控制加工老龄化效应的深层机制, 对老年人抑制控制能力衰退及相关老年退行性神经系统疾病的诊断和干预有着十分重要的意义。

认知神经科学和遗传学从不同角度解释了老年抑制控制能力的衰退, 但都涉及一个重要的脑区——前额叶(prefrontal cortex, PFC), 据此推测前额叶在老年抑制控制加工中必然扮演着重要角色, 并影响认知老化进程。本文将根据前额叶相关老年抑制控制研究, 从认知神经机制和遗传效应方面入手, 探讨前额叶与老年抑制控制的深层关系, 并通过影像遗传学方法整合基因、大脑和行为, 探寻研究老年抑制控制新途径, 为将来研究提供一些思路。

2 前额叶与抑制控制

个体认知老化过程中, 大脑的结构和功能均会发生不同程度的变化, 近四十年来, 随着神经科学的成熟, 神经影像学、电生理学等技术逐渐

收稿日期: 2013-12-09

^{*} 国家自然科学基金面上项目(31171076)。

通讯作者: 宣宾, E-mail: xuanbin@mail.ahnu.edu.cn

成为研究抑制控制加工神经机制的重要手段,与行为学实验范式结合,对范式的改进试图阐明抑制控制的内部认知神经机制,使得抑制控制加工过程中的大脑功能及形态变化得以识别(Aron et al., 2004; Garavan, Hester, Murphy, Fassbender, & Kelly, 2006; Horn, Dolan, Elliott, Deakin, & Woodruff, 2003)。

2.1 前额叶衰退与老年抑制控制

对于老年人抑制控制能力的衰退,最为经典的理论是 Hasher 和 Zacks 提出的抑制衰退理论,该理论认为抑制控制能力衰退是导致认知老化的主要原因,随着年龄的增长,老年人对无关刺激的抑制能力减退,主要表现在抑制无关信息进入工作记忆、从工作记忆中删除与当前任务无关信息以及抑制优势反应能力下降三个方面(Hasher & Zacks, 1988)。此外, West (1996)基于大量神经心理学研究提出了执行功能衰退假说(executive decline hypothesis of cognitive aging),即额叶假说(the frontal lobe hypothesis),该假说认为:(1)老年认知功能衰退与额叶(特别是前额叶)的执行功能衰退有关;(2)老年前额叶比其他脑区衰退的更早,衰退速度更快;(3)老年大脑白质(White matter)退化在前额叶脑区表现最为显著;(4)老年多巴胺(Dopamine, DA)功能下降会导致前额叶功能的衰退(West, 1996)。

West (1996)认为老年抑制能力衰退是额叶皮层完整性受到破坏的直接表现。由于额叶皮层退化无法阻止不相关的信息进入,老年人抑制无关反应的能力因此而衰退(Andrés, Guerrini, Phillips, & Perfect, 2008; Darowski, Helder, Zacks, Hasher, & Hambrick, 2008)。在执行控制中(如 WCST),老年人必须要完成以下操作过程:(1)抑制不相关维度信息的干扰,(2)协调多个同步操作,(3)抑制工作记忆中不相关操作规则,提取有用规则,(4)完成当前任务操作。以上所有操作过程都需要前额叶的参与,然而老化过程中额叶最早出现衰退,前额叶更容易受到年龄的影响,随着年龄增加出现皮层萎缩、神经元丧失等。有研究发现,20岁以后 PFC 体积退化速度最快,会以平均每十年5%的速度退化(Raz et al., 2005)。

尽管执行功能衰退假说得到了大量实验研究的支持,但也有很多研究者认为该理论并不能完全解释老年抑制控制能力的衰退,其争论的焦点

在于相比其他脑区,前额叶是否对老年抑制控制能力衰退更敏感(Greenwood, 2000)。成年以后前额叶皮层的体积处于平稳的下降过程,到了60岁以后,海马体积会出现高速下降,老年抑制控制能力高速衰退可能与其有着更为密切的关联。纹状体体积在老年阶段也会出现最快高达每年0.83%的速度下降,这与老年抑制控制能力高速衰退也存在一定关联(Raz, Ghisletta, Rodrigue, Kennedy, & Lindenberger, 2010; Raz et al., 2005)。此外,有研究者认为不同抑制类型受额叶影响程度也有所差异,Anguera 和 Gazzaley (2012)利用事件相关电位(event-related potential, ERP)技术对老年人行为抑制和认知抑制能力进行了比较,他们以正常老化的老年人作为被试,采用选择性注意、延迟反应任务和 Stop signal task 分别考察被试认知抑制和行为抑制能力。EEG 分析发现认知抑制成分(P1, N170)和行为抑制成分(N2, P3)没有显著相关,说明正常老化的老年认知抑制和行为抑制受不同因素影响,认知老化中抑制控制能力的衰退可能与额叶的不同区域有关,且不同类型抑制控制受不同特定脑区影响(Anguera & Gazzaley, 2012)。虽然关于前额叶与抑制控制争论一直存在,不过已经渐渐将前额叶各个区域更加细化。功能性磁共振成像(functional Magnetic Resonance Imaging, fMRI)对延迟反应任务的脑区定位发现,负责这种自上而下控制的主要脑区为左脑额中回(Clapp & Gazzaley, 2012; Gazzaley & D'esposito, 2007),对 Stop signal task 的脑区定位发现右侧额下回在行为抑制过程中起着重要作用(Li Ray, Yan, Sinha, & Lee, 2008)。

研究表明,与额叶相关的其他脑区功能衰退也会导致老年抑制控制能力衰退。Lindenberger 和 Baltes (1994)提出的共因假说认为基本视听感觉功能衰退能够很好解释其他认知功能变化,如抑制控制能力衰退。感觉功能是神经功能的指标,对认知功能的老化起着调节作用,老年枕叶、颞叶结构功能出现衰退导致感觉功能的退化(如视觉、听觉),可能是引起认知功能衰退的主要原因之一(Lindenberger & Baltes, 1994)。静息态 fMRI 发现老年人前额叶大规模的神经系统协调功能损害造成抑制控制能力下降,而任务态 fMRI 发现老年人在执行视知觉任务过程中枕叶激活水平下降,前额叶激活水平却增强的现象,即由后向前

时, 正确率等。任务要求(task demands)指的是特定认知任务中对认知加工具体的要求, 如速度和准确(Cabeza & Dennis, 2012)。

由于标准神经资源下降, 导致神经资源供给减少, 从而影响认知加工。因此老年人在执行抑制控制任务更加困难, 但是为了完成抑制目标, 需要募集备用神经资源(灰色箭头), 神经资源供给增加(激活水平提高, 从神经资源到神经资源供给的灰色箭头)。这种为了完成任务而募集备用神经资源的过程就称作代偿(attempted compensation), 其实并不是所有的激活增加都是代偿, 只有当认知加工无法有效完成任务要求时才是代偿。代偿现象在所有人脑中都会有一定概率出现, 但是在老年人脑中出现的概率比在年轻人中出现的概率更大, 类似于提起同样重量的物体, 大部分年轻人只需要一只手, 但是老年人可能需要双手。图1的右边部分, 当认知加工水平达不到任务要求时, 代偿通过提高神经激活水平和连通性可能会达到任务要求(成功代偿), 也可能无法达到(失败代偿), 这两种代偿会造成不同的功能影像学和行为学结果, 也会有相同的影像和行为结果, 所以在抑制控制能力衰退神经机制研究中需要明确区分两种不同的代偿概念(Cabeza & Dennis, 2012)。

Cabeza 指出这种代偿意图的激活与大脑衰退呈倒 U 型的关系, 即大脑衰退程度越高, 执行认知任务(如抑制控制任务)所需要的代偿越多, 患有阿尔茨海默症(Alzheimer's disease, AD)、轻度认知障碍(mild cognitive impairment, MCI)的老年人 PFC 的激活水平比正常老年人要高。但是当大脑衰退到一定程度, 神经资源和备用资源都已经衰竭(mild cognitive impairment)时, 这种代偿无法募集到足够的备用资源时, 大脑相应脑区的激活水平则会下降。研究显示, 从正常老化到轻度认知障碍, 再到重度认知障碍(Severe cognitive impairment, SCI), PFC 的激活水平呈现先上升后下降的趋势(Cabeza & Dennis, 2012), 与这种倒 U 型关系相一致。

目前已有相关技术可以准确定位影响老年人成功代偿的相关脑区, 如经颅磁刺激(transcranial magnetic stimulation, TMS): 当老年人执行抑制相关任务时, TMS 可以有选择的对其特定脑区活动进行瞬间干扰, 破坏代偿意图募集备用神经资源过程, 从而达到对抑制控制相关脑区的精确定

位。Manenti, Cotelli 和 Miniussi, (2011)采用 TMS 对不同认知能力被试的认知功能相关 PFC 脑区进行轻微的脑刺激, 发现 TMS 对老年被试认知功能的影响程度大于年轻被试, 并且对高认知能力的老年被试影响程度大于低认知能力的老年被试(Manenti et al., 2011)。通过对相关脑区的准确定位, 并给予一定刺激, 然后分析其行为表现, 是解决衰退说和代偿说之间争议最有效的方法之一。

无论抑制控制能力衰退理论还是代偿理论, 所持的观点都是大脑结构和功能普遍性随着年龄增长而衰退, 导致抑制控制能力的衰退。然而老化速度和程度也存在个体差异性, 个体差异来源于先天遗传和后天环境, 遗传在老化过程中所起的作用逐渐受到人们的重视。20 世纪 90 年代以来, 分子生物学和认知神经科学出现飞速发展, 国外已形成研究人类认知能力遗传基础新领域。

3 遗传与老年抑制控制

早在 1999 年 Bäckman 就提出认知老化具有异质性(heterogeneity), 有些老年人从成年晚期到老年能够始终保持较高水平的认知功能, 而有些老年人在成年晚期就出现了认知功能衰退现象(Bäckman, Small, Wahlin, & Larsson, 1999)。对老年认知能力的纵向研究也发现, 认知能力的个体差异随着年龄的增长而增加, 并推断认知功能老化可能是遗传(Genetic)和环境(Environmental)共同作用的结果(Finkel, Reynolds, McArdle, & Pedersen, 2005)。研究者已经能够识别影响大脑结构和功能的特定基因, 即某个特定的基因可能会影响多种认知功能, 而且某种特定的认知功能可能受多个基因共同的影响(de Geus, Goldberg, Boomsma, & Posthuma, 2008; Tan et al., 2007)。双生子脑 MRI 研究表明, 人类认知能力的个体差异与遗传变异性(Genetic variability)密切相关, 特别是大脑体积个体差异主要由遗传决定, 且大脑不同脑区体积受遗传影响程度也有所差异, 额中回、中央后回等脑区灰质密度遗传度较高, 前扣带回(anterior cingulate)、海马(Hippocampus)等脑区灰质密度遗传度较低, 其中海马体积的遗传度为 40%~49%, 额叶则高达 90%~95%, 说明老年抑制控制能力衰退过程中出现的个体差异不仅是大脑结构和功能的老化所致, 还受遗传影响(Peper

et al., 2007; Schmitt et al., 2008)。

3.1 资源调节假说

老年阶段抑制控制能力都会出现普遍性的下降,但是值得注意的是不同老年人衰退速度和程度有所差异。大脑结构功能衰退只能解释普遍性抑制控制能力衰退,对于这种个体间差异目前还无法作出合理解释,于是研究者们将探索焦点转向遗传。

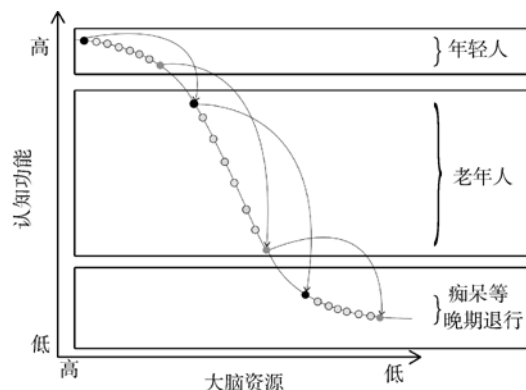


图 2 资源调节假说

资料来源: Lindenberger et al., 2008

有研究通过 Stroop 任务发现抑制控制能力遗传度约为 34%~68%,并且不同年龄认知能力遗传度随着年龄增长而逐渐增长,幼儿期认知能力遗传度为 20%,儿童期为 40%~50%,但是到了老年期超过 60% (Benyamin, Wilson, Whalley, Visscher, & Deary, 2005)。基于老年个体认知功能整体性衰退,同时又伴随着个体差异, Lindenberger 等人提出资源调节假说(Resource-modulation Hypothesis),认为认知老化中大脑资源损耗(如大脑神经化学物质损耗和大脑结构功能衰退)会调节共同基因变异(Common genetic variants)对个体认知能力的影响程度,即当大脑资源衰退到一定程度时,大脑资源对个体认知能力差异影响力减小,而共同基因变异对各种个体认知能力差异影响程度增大。大脑资源与认知功能呈非线性关系,到了老年阶段大脑资源与认知功能之间逐渐远离最优水平时,关联性降低,基因变异更可能是老年个体认知功能差异的原因(Lindenberger et al., 2008),如图 2 所示,随着个体正常衰老,大脑资源由最高(年轻)到达中间部分(老年)。在这过程中,基因变异对认知功能个体差异影响越来越大。当大脑

资源衰竭时(痴呆等退行性神经系统疾病),基因影响又逐渐减小。图中每个矩形中的 8 个圆点代表 8 种不同基因型个体,自上而下依次为从成年到正常老化,再到晚期退行阶段(如老年痴呆)。

资源调节假说得到了大量研究的支持,如儿茶酚胺氧位甲基转移酶(COMT)对抑制控制作用研究表明,COMT 基因对前额叶皮层多巴胺水平起着调控作用,成为认知功能个体差异的易感基因,COMT 基因的多态性会影响不同基因型个体前额叶脑区功能,进而影响个体抑制控制能力。Lindenberger 基于一系列研究认为,在认知能力发展过程中,前额叶皮层多巴胺能神经调节作用与认知功能是一种倒 U 型的关系,与年龄关系密切的 COMT 基因起着重要作用(Lindenberger et al., 2008) (如图 3 所示)。

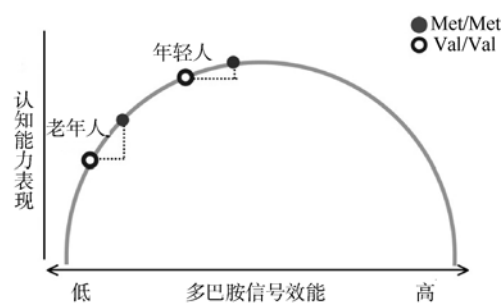


图 3 前额叶多巴胺信号效能与认知能力关系

资料来源: Lindenberger et al., 2008

大量实证研究也证明了老年群体中认知功能个体差异与遗传变异具有密切关系,而年轻群体中并没有这种密切关系。Störmer, Passow, Biesenack 和 Li (2012)基于一系列研究分析发现,老年人空间注意控制能力个体差异与 COMT 的编码差异有关,但是这种相关在年轻群体中并不显著(Störmer et al., 2012)。Nagel 等人(2008)采用认知抑制研究经典范式:威斯康辛卡片分类任务(WCST),考察常见的基因多态性对执行功能个体差异的影响,结果发现老年被试在 WCST 中,COMT 基因型影响出现了放大效应,即携带不同 COMT 基因型老年人的 WCST 成绩差异显著,而携带不同 COMT 基因型年轻被试并没有这种差异(Nagel et al., 2008)。

支持资源调节假说更为直接的证据来自 Colzato, van den Wildenberg 和 Hommel (2013)的

研究,他采用反应抑制经典任务 Stop-signal task 探究多巴胺 D2 受体(DRD2)基因 C957T 多态现象对个体抑制控制行为影响。研究结果发现,携带较高密度多巴胺 D2 受体基因型个体在行为抑制方面表现更为优秀,而且这种现象在老年人中表现的更为突出。该研究说明了随着年龄增加,可用多巴胺量下降改变了基因型和认知功能之间的平衡状态,使得基因效应对认知功能的作用超过大脑资源中的多巴胺信号效能(Colzato et al., 2013)。

3.2 抑制控制与高级认知功能共有的遗传基础

已有研究表明,抑制控制是解释工作记忆等高级认知功能个体差异的一个重要机制(王君,陈天勇,2012)。同时认知发展和认知老化,以及认知干预领域的研究都一致表明抑制控制与高级认知功能关系密切,个体抑制控制过程和工作记忆过程共同激活了众多的相关脑区,尤其是前额叶和顶叶,如右侧额下回区域、右侧额中回区域和右侧顶叶区域。遗传学研究表明,神经元的突触可塑性包括功能可塑性和结构可塑性,对人的认知和记忆有重大影响,与精神迟滞性疾病和神经退行性疾有密切关系(陈燕,2008)。脑源性神经营养因子(BDNF)在活动依赖性突触可塑性中扮演着重要角色,因此成为了记忆的重要基础。Li 等人(2010)以 382 名年轻人和 566 名老年人作为样本,采用经典系列回忆任务探究不同年龄下 BDNF 基因型对记忆的影响。系列回忆依赖个体前摄干扰抑制和倒摄干扰抑制能力,能有效反映个体对记忆中无关信息的抑制控制能力。实验结果发现年轻被试中,BDNF 基因 Val/Val 基因型携带者与 Met/Met 基因型携带者在系列回忆任务中的成绩没有表现出差异,但是携带 Val/Val 基因型老年个体成绩却显著优于携带 Met/Met 基因型个体,该研究进一步验证了认知老化过程中,当大脑资源逐渐减少时,基因对认知功能个体差异作用逐渐增大(Li et al., 2010),老年抑制控制能力衰退个体差异可能是不同人群 BDNF 基因多态性之间差异性的结果。

液态智力是个体面对复杂环境时灵活应变的能力,液态智力与抑制控制能表现出类似的随着年龄增加,从逐渐成熟到逐步衰退的总体趋势。前额叶是抑制控制、工作记忆和液态智力共有的生理机制,认知老化中前额叶衰退影响个体基

础的抑制控制能力,进而影响其他高级认知功能。因此,很多研究者认为抑制控制与液态智力有着密切关系,而且潜变量分析结果发现液态智力与优势反应抑制具有高度相关($r = 0.76$) (Unsworth et al., 2009)。目前研究者可以寻找出与智力具有显著关联的特定基因,定量研究遗传对智力的影响,探究智力的基因编码,McGue, Bouchard Jr, Iacono 和 Lykken (1993)基于大量双生子对智力与年龄的关系进行分析,发现随着年龄逐渐增长,同卵双生子和异卵双生子在智力相关度上差别也随之增加,说明遗传对智力的影响会随年龄增长而增加,该研究从智力角度支持了资源调节假说(McGue et al., 1993)。

分子遗传学家们多用连锁分析(Linkage Analysis, LA)和关联分析(Association analysis, AA)对一些与认知能力相关的基因进行初步定位。目前研究中常见与智力相关的基因主要有 COMT、载脂蛋白(APOE)等,而这些基因与抑制控制能力同样有着高度相关。COMT 是最重要的多巴胺降解酶,多巴胺水平的下降,是抑制控制能力衰退的一个重要原因。黑质多巴胺能神经元缺失、多巴胺能递质系统功能紊乱导致前额叶认知障碍是抑制控制能力障碍的主要原因(张丽,魏文石,朱国行,洪震,2006)。纹状体中的 γ -氨基丁酸(GABA)和乙酰胆碱(acetylcholine, ACh)神经元的退化会导致多巴胺系统功能亢奋,表现为无法抑制自己的动作;而如果从纹状体到苍白球 γ -氨基丁酸(GABA)抑制控制能力过强,则会对行为产生过度抑制,导致动作迟缓(Fossella et al., 2008)。老年人载脂蛋白(APOE)参与神经系统的正常生长和损伤后修复过程,然而 APOE $\epsilon 4$ 等位基因在整体上对老年人抑制、记忆等认知功能会产生有害的影响,特别是对于那些有认知障碍的老年人,可能会导致其障碍更加严重,如轻度认知功能障碍发展为老年痴呆(Evans, Berger, Cho, Weisgraber, & Lansbury, 1995)。

4 基因—大脑—行为的整合: 影像遗传学(Imaging Genetics)

4.1 影像遗传学

基因作用并不是直接表达在行为水平上,而是通过基因与行为之间的媒介——神经系统和细胞活动,介导大脑信息加工过程,影响外在行

为表现。随着对人脑认知功能的深入研究以及人类基因组计划的完成,关于认知功能研究不再局限于单一的技术,而是更加倾向于将行为学、影像学、遗传学结合起来,形成一门新的技术——影像遗传学(Imaging Genetics),以探索和评价大脑相关基因多态性对脑功能的影响,从而了解这些基因对认知功能的影响。影像遗传学是结合多模态神经影像学(如 fMRI, PET 等)和遗传学方法,检测脑结构及与相关神经系统疾病、认知等行为相关脑功能的遗传变异(Benjamin et al., 2005)。影像遗传学方法为研究者探寻基因多态性、大脑结构和功能以及行为表现之间的关系提供了独特思路(许琴,罗宇,刘嘉,2010)。研究者通过影像遗传学方法已经发现如 AD、精神分裂症、抑郁症、注意缺陷多动症以及认知障碍等许多常见疾病具有高度遗传性,而且与特定候选基因有关。(de Geus et al., 2008)。

影像遗传学研究可以通过神经影像技术来评价和寻找与老年抑制控制遗传学相关的生物内表型,这种表型不是外表的认知行为,而是能够直观反映受基因变异影响的大脑结构(如体积)、神经化学物质或大脑加工信息过程中相应激活。影像遗传学认为内表型的大脑结构和功能更能有效反映基因功能,比简单的通过外表型行为数据统计寻找关联更具生态性和准确性(de Geus et al., 2008),因此认知老化领域中利用影像遗传学方法研究老年抑制控制,关键在于寻找合适的内表型。

4.2 神经影像获取老年抑制控制能力衰退的内表型

老年抑制控制能力的变化有着高度的遗传性(60%以上)。然而由于认知能力涉及多基因遗传的本质,目前还难以精确了解到底哪些基因变异会造成老年抑制控制能力正常性衰退,哪些会造成神经系统退行性疾病,导致抑制控制能力病变性衰退。虽然遗传因素在老年抑制控制能力衰退中起着重要作用,但是还存在着非遗传因素的共同作用,如心理因素。因此内表型研究逐渐受到遗传学家们重视,被视为遗传学研究的重要工具,通过降低表型异质性以提高关联研究的效力。

根据 Eco 等人提出用于确定内表型标准,心理学研究获取抑制控制能力老化内表型首先必须具备一定遗传度以及可靠性和稳定性;其次要与

抑制控制能力老化具有一定相关,而且该相关含有遗传因素作用;最后,作为认知神经科学研究,要具有心理学研究意义(Eco, Wright, Martin, & Boomsa, 2001)。采用神经影像学技术获得内表型的方法,主要有结构影像学和功能影像学方法。结构影像学方法主要采用高分辨率结构脑成像技术(如 MRI)测量大脑内相关脑区体积、灰白质比例等;功能影像学方法主要采用功能脑成像技术(如 fMRI, PET)测量特定任务下大脑相关脑区激活水平和联结状况。

神经和遗传共同影响抑制控制能力, Congdon, Constable, Lesch 和 Canli (2009)采用遗传影像学方法结合多巴胺基因多态性 (SLC6A3, COMT)和 fMRI 技术,考察反应抑制过程中基因多态性对神经活动的影响。影像学结果发现前额叶皮层纹状体区在抑制控制过程中扮演着重要角色,遗传学结果发现 SLC6A3 和 COMT 基因变异在抑制过程中也起着重要作用:携带 SLC6A3 9 等位基因或 COMT met 等位基因个体在抑制过程中大脑激活水平比 SLC6A3 10/10 基因型和 COMT val/val 基因型的个体更高。Congdon 用影响遗传学方法将抑制控制、神经系统和基因多态性结合,为老年抑制控制能力衰退提供了新的研究思路(Congdon et al., 2009)。Heinzel 等人(2013)对 114 名控制组和 181 名存在抑制控制障碍组应用神经影像遗传学方法,影像学方法采用 Go/Nogo 任务和 EEG 脑电图描记法(electroencephalography),遗传学方法分析他们选取 COMT 基因 Val158Met 多态性和多巴胺 D4 受体(DRD4)基因型作为候选基因,检测基因变异之间的交互作用对前额叶功能影响(采用 Nogo 前置效应作为指标,即正常人 Nogo-P3 潜伏期、波幅大于 Go-P3 潜伏期、波幅)。结果发现 COMT 和 DRD4 在 Nogo 前置效应影响方面存在相互的上位效应,但是单个基因并没有发现对 Nogo 前置效应的显著影响,说明抑制控制过程中前额叶神经活动可能受多个基因的交互作用影响,抑制控制加工过程中前额叶、多巴胺能机制及其遗传基础存在更深层次关系(Heinzel et al., 2013)。

神经影像研究(MRI, DTI)已经发现个体老化过程中大脑中白质存在显微结构变化,大脑白质(尤其前额叶相关脑区)完整性逐渐下降可导致导致灰质之间的信息传递效率降低,表现为抑制控

制等执行功能及其加工速度等认知能力下降(Gunning-Dixon, Brickman, Cheng, & Alexopoulos, 2009)。多种 DTI 检测方法(轴向弥散, 表现弥散系数等)和遗传学研究发现老化过程中白质显微结构变化与遗传有着密切关系, 如 APOE 基因 $\epsilon 2/3/4$ 等位基因与白质的完整性相关; BDNF 基因 rs6265 多态性与后扣带回和右额叶的白质相关; COMT 通过调节少突胶质细胞增殖、分化和髓鞘形成影响白质完整性等(Kanchibhotla et al., 2013)。

4.3 老年抑制控制的影像遗传学研究途径

虽然影像遗传学已经发展了十余年, 但是其研究多为精神分裂症、ADHD、物质成瘾等领域, 老年研究多为 AD、PD, 或者认知障碍群体, 正常认知老化相关的研究(如抑制控制加工老化)很少。不过依然能够借鉴他们的研究方法, 寻求一条整合途径, 形成一种成熟的实验范式, 在统一的标准下研究认知老化过程中的抑制控制, 获得大量数据基础, 为早期检测、预防甚至治疗认知老化相关疾病提供实证基础和思路。

首先, 老年抑制控制影像遗传学研究需要细化抑制控制表型。虽然研究显示单一的基因多态性与抑制控制能力衰退相关并不高, 其原因可能是抑制控制具有复杂的表型, 需要寻找更为精确的表型。抑制控制包含多个独立的维度, 如认知抑制和行为抑制、整体抑制和选择抑制等。细化抑制控制表型, 寻找易感基因变异对老年抑制控制能力衰退的影响, 能够反映老年抑制控制能力衰退过程中更为根本的特性, 研究者可以针对具体明确的表型探究其生物学基础的变异。

其次, 确定老年抑制控制衰退相关表型神经回路作为抑制控制加工神经机制和候选基因的基础。神经影像学技术的进步已经开始揭示老年人认知能力衰退个体差异的神经机制, 其中很多与抑制控制加工有着密切关系。大脑神经回路激活可以一定程度上成为抑制控制能力变化的指标, 即使老年抑制控制的外在行为表现非常复杂, 基因和神经活动之间的密切关系使研究者依然能够准确评估遗传变异的作用, 因此这种指标可以比行为数据更有效反映基因变异的作用。此外, 识别功能基因多态性如何对神经活动产生影响, 可以比纯粹行为学水平观察研究获得更多的有用信息。

最后, 将老年抑制控制衰退相关大脑激活区域与其分子信号通路联系起来。影像遗传学优势在于利用 PET、fMRI 等影像学技术, 明确老年抑制控制相关大脑功能形态变化的神经机制。分子遗传技术优势在于识别分子信号通路中基因变异的来源, 探测基因与细胞变异过程通路, 二者优势结合, 能够有效探测大脑激活水平以及遗传作用。

5 未来展望

抑制控制能力与老化研究的关键在于大脑结构功能衰退导致普遍性老化效应, 以及基因型差异导致的这种普遍性的老化效应中有存在个体性差异。认知神经科学领域已经形成了抑制衰退说、代偿说等大量理论基础, 可以从宏观上把握老年抑制控制能力衰退的神经基础, 但是其局限在于无法做到微观的探索神经机制的内在分子基础; 分子遗传学领域通过关联分析、连锁分析等方法, 可以从微观上确定老年抑制控制能力衰退速度和程度的个体差异, 但是其局限在于无法通过宏观的理论基础进行合理解释。宏观和微观层次的研究需要一个中间层次作为桥梁, 尚未发展成熟的影像遗传学或许正是这座桥梁, 作为认知神经科学和分子遗传学交叉融合的中间媒介, 以新的视角探讨基因多态性在抑制衰退、额叶代偿中的角色定位。

相对于国外, 我国在影像遗传学方面所作的工作还很少, 认知神经科学和分子生物学很少有交集, 只有少量行为遗传学和行为基因组学研究涉及认知能力, 而且多以精神、神经病患者为对象, 对正常人群的研究尚存在大量空白, 是未来研究的重要方向之一。

未来研究中, 认知神经科学或许可以与分子遗传学合作, 以基因—大脑—行为作为框架, 结合二者优势, 从微观、中间和宏观层次探寻老化过程中抑制控制能力变化的深层机制, 更具针对性的对常规性和神经系统疾病相关抑制控制能力衰退进行早期检测和治疗, 使之能够更好的延长大脑寿命, 减少患病几率。

参考文献

陈燕. (2008). 神经元的突触可塑性与学习和记忆. *生物化学与生物物理进展*, 35(6), 610-619.

- 李婷, 李春波. (2013). 认知老化的神经机制及假说. *上海交通大学学报(医学版)*, 33(7), 1030-1034.
- 彭华茂, 王大华. (2012). 基本心理能力老化的认知机制. *心理科学进展*, 20(8), 1251-1258.
- 王君, 陈天勇. (2012). 抑制控制与高级认知功能的关系. *心理科学进展*, 20(11), 1768-1778.
- 许琴, 罗宇, 刘嘉. (2010). 方向感的加工机制及影响因素. *心理科学进展*, 18(8), 1208-1221.
- 张丽, 魏文石, 朱国行, 洪震. (2006). 早期帕金森病患者的执行功能与脑涨落图研究. *老年医学与保健*, 12(4), 225-228.
- Andrés, P., Guerrini, C., Phillips, L. H., & Perfect, T. J. (2008). Differential effects of aging on executive and automatic inhibition. *Developmental Neuropsychology*, 33(2), 101-123.
- Anguera, J. A., & Gazzaley, A. (2012). Dissociation of motor and sensory inhibition processes in normal aging. *Clinical Neurophysiology*, 123(4), 730-740.
- Aron, A. R., Robbins, T. W., & Poldrack, R. A. (2004). Inhibition and the right inferior frontal cortex. *Trends in Cognitive Sciences*, 8(4), 170-177.
- Bäckman, L., Small, B. J., Wahlin, Å., & Larsson, M. (1999). Cognitive functioning in very old age. In F. I. M. Craik & T. A. Salthouse (Eds.), *The handbook of aging and cognition* (2nd ed., pp. 499-558). Mahwah, NJ, USA: Erlbaum.
- Benyamin, B., Wilson, V., Whalley, L. J., Visscher, P. M., & Deary, I. J. (2005). Large, consistent estimates of the heritability of cognitive ability in two entire populations of 11-year-old twins from Scottish mental surveys of 1932 and 1947. *Behavior Genetics*, 35(5), 525-534.
- Cabeza, R., & Dennis, N. A. (2012). Frontal lobes and aging: deterioration and compensation. In D. T., Stuss, & R. T., Knight (Eds.), *Principles of frontal lobe function* (pp. 628-652). New York, USA: Oxford University Press.
- Clapp, W. C., & Gazzaley, A. (2012). Distinct mechanisms for the impact of distraction and interruption on working memory in aging. *Neurobiology of Aging*, 33(1), 134-148.
- Colzato, L. S., van den Wildenberg, W. P., & Hommel, B. (2013). The genetic impact (C957T-DRD2) on inhibitory control is magnified by aging. *Neuropsychologia*, 51(7), 1377-1381.
- Congdon, E., Constable, R. T., Lesch, K. P., & Canli, T. (2009). Influence of SLC6A3 and COMT variation on neural activation during response inhibition. *Biological Psychology*, 81(3), 144-152.
- Darowski, E. S., Helder, E., Zacks, R. T., Hasher, L., & Hambrick, D. Z. (2008). Age-related differences in cognition: The role of distraction control. *Neuropsychology*, 22(5), 638-644.
- de Geus, E., Goldberg, T., Boomsma, D. I., & Posthuma, D. (2008). Imaging the genetics of brain structure and function. *Biological Psychology*, 79(1), 1-8.
- Eco, D., Wright, M., Martin, N., & Boomsma, D. (2001). Genetics of brain function and cognition. *Behavior Genetics*, 31(6), 498-500.
- Evans, K. C., Berger, E. P., Cho, C. G., Weisgraber, K. H., & Lansbury, P. T. (1995). Apolipoprotein E is a kinetic but not a thermodynamic inhibitor of amyloid formation: implications for the pathogenesis and treatment of Alzheimer disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 92(3), 763-767.
- Finkel, D., Reynolds, C. A., McArdle, J. J., & Pedersen, N. L. (2005). The longitudinal relationship between processing speed and cognitive ability: genetic and environmental influences. *Behavior Genetics*, 35(5), 535-549.
- Fossella, J., Fan, J., Liu, X., Guise, K., Brocki, K., Hof, P. R., ... Posner, M. (2008). Provisional hypotheses for the molecular genetics of cognitive development: imaging genetic pathways in the anterior cingulate cortex. *Biological Psychology*, 79(1), 23-29.
- Garavan, H., Hester, R., Murphy, K., Fassbender, C., & Kelly, C. (2006). Individual differences in the functional neuroanatomy of inhibitory control. *Brain Research*, 1105(1), 130-142.
- Gazzaley, A., & D'esposito, M. (2007). Top - Down Modulation and Normal Aging. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1097(1), 67-83.
- Grady, C. L., Maisog, J. M., Horwitz, B., Ungerleider, L. G., Mentis, M., Salerno, J., ... Haxby, J. (1994). Age-related changes in cortical blood flow activation during visual processing of faces and location. *The Journal of Neuroscience*, 14(3Pt2), 1450-1462.
- Greenwood, P. M. (2000). The frontal aging hypothesis evaluated. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 6(6), 705-726.
- Gunning-Dixon, F. M., Brickman, A. M., Cheng, J. C., & Alexopoulos, G. S. (2009). Aging of cerebral white matter: a review of MRI findings. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 24(2), 109-117.
- Hasher, L., & Zacks, R. T. (1988). Working memory, comprehension, and aging: A review and a new view. *The Psychology of Learning and Motivation*, 22, 193-225.
- Heinzel, S., Dresler, T., Baehne, C. G., Heine, M., Boreatti, H. A., Jacob, C. P., ... Ehlis, A. C. (2013). COMT x DRD4 epistasis impacts prefrontal cortex function underlying response control. *Cerebral Cortex*, 23(6), 1453-1462.
- Horn, N. R., Dolan, M., Elliott, R., Deakin, J. F. W., & Woodruff, P. W. R. (2003). Response inhibition and impulsivity: an fMRI study. *Neuropsychologia*, 41(14), 1959-1966.
- Kanchibhotla, S. C., Mather, K. A., Wen, W., Schofield, P. R., Kwok, J. B., & Sachdev, P. S. (2013). Genetics of ageing-related changes in brain white matter integrity - a review. *Ageing Research Reviews*, 12(1), 391-401.

- Li Ray, C. S., Yan, P., Sinha, R., & Lee, T.-W. (2008). Subcortical processes of motor response inhibition during a stop signal task. *Neuroimage*, 41(4), 1352–1363.
- Li, S. C., Chicherio, C., Nyberg, L., von Oertzen, T., Nagel, I. E., Papenberg, G.,... Bäckman, L. (2010). Ebbinghaus revisited: influences of the BDNF Val66Met polymorphism on backward serial recall are modulated by human aging. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 22(10), 2164–2173.
- Lindenberger, U., & Baltes, P. B. (1994). Sensory functioning and intelligence in old age: A strong connection. *Psychology and Aging*, 9(3), 339–355.
- Lindenberger, U., Nagel, I. E., Chicherio, C., Li, S. C., Heekeren, H. R., & Backman, L. (2008). Age-related decline in brain resources modulates genetic effects on cognitive functioning. *Frontiers in Neuroscience*, 2(2), 234–244.
- Logan, G. D., Schachar, R. J., & Tannock, R. (1997). Impulsivity and inhibitory control. *Psychological Science*, 8(1), 60–64.
- Manenti, R., Cotelli, M., & Miniussi, C. (2011). Successful physiological aging and episodic memory: A brain stimulation study. *Behavioural Brain Research*, 216(1), 153–158.
- McGue, M., Bouchard Jr, T. J., Iacono, W. G., & Lykken, D. T. (1993). Behavioral genetics of cognitive abilities: A life-span perspective. In: R. Plomin & G. E. McClearn (Eds.). *Nature, nurture and psychology* (pp. 59–76). Washington, DC, USA, American Psychological Association.
- Nagel, I. E., Chicherio, C., Li, S. C., Von Oertzen, T., Sander, T., Villringer, A.,... Lindenberger, U. (2008). Human aging magnifies genetic effects on executive functioning and working memory. *Frontiers in Human Neuroscience*, 2, doi: 10.3389/neuro.09.001.2008. eCollection 2008
- Peper, J. S., Brouwer, R. M., Boomsma, D. I., Kahn, R. S., Pol, H., & Hilleke, E. (2007). Genetic influences on human brain structure: a review of brain imaging studies in twins. *Human Brain Mapping*, 28(6), 464–473.
- Raz, N., Ghisletta, P., Rodrigue, K. M., Kennedy, K. M., & Lindenberger, U. (2010). Trajectories of brain aging in middle-aged and older adults: regional and individual differences. *Neuroimage*, 51(2), 501–511.
- Raz, N., Lindenberger, U., Rodrigue, K. M., Kennedy, K. M., Head, D., Williamson, A.,... Acker, J. D. (2005). Regional brain changes in aging healthy adults: general trends, individual differences and modifiers. *Cerebral Cortex*, 15(11), 1676–1689.
- Schmitt, J., Lenroot, R., Wallace, G., Ordaz, S., Taylor, K., Kabani, N.,... Neale, M. (2008). Identification of genetically mediated cortical networks: a multivariate study of pediatric twins and siblings. *Cerebral Cortex*, 18(8), 1737–1747.
- Störmer, V. S., Passow, S., Biesenack, J., & Li, S. C. (2012). Dopaminergic and cholinergic modulations of visual-spatial attention and working memory: Insights from molecular genetic research and implications for adult cognitive development. *Developmental Psychology*, 48(3), 875–889.
- Tan, H. Y., Chen, Q., Sust, S., Buckholtz, J. W., Meyers, J. D., Egan, M. F.,... Callicott, J. H. (2007). Epistasis between catechol-O-methyltransferase and type II metabotropic glutamate receptor 3 genes on working memory brain function. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 104(30), 12536–12541.
- Unsworth, N., Miller, J. D., Lakey, C. E., Young, D. L., Meeks, J. T., Campbell, W. K., & Goodie, A. S. (2009). Exploring the relations among executive functions, fluid intelligence, and personality. *Journal of Individual Differences*, 30(4), 194–200.
- West, R. L. (1996). An application of prefrontal cortex function theory to cognitive aging. *Psychological Bulletin*, 120(2), 272–292.

A Unified Framework of the Genes-Brain-Behavior for Inhibitory Control with Aging

PENG Suhao; TANG Qian; XUAN Bin

(Department of Psychology, Anhui Normal University, Wuhu 241000, China)

Abstract: Inhibitory control, which refers to the ability to successfully suppress dominant behavior and irrelevant stimuli, is an important mechanism in the cognitive function. Neuroimaging studies suggested that the age-related declines in inhibitory control associated with the cortical shrinkage and loss of neurons in the prefrontal cortex. What's more, age-related increases in PFC activation to functional compensation have been found in functional neuroimaging studies. Meanwhile, genetics studies show that cognitive aging was marked by heterogeneity. The effect of common genetic variants contributed to the observed increase in heterogeneity in normal aging. Imaging genetics, which combines imaging and genetics advantages, should be used to explore the inhibitory control and aging under the framework of Genes-Brain-Behavior.

Key words: inhibitory control; aging; prefrontal cortex; genetic; Imaging genetics