

感知觉-运动系统在药物相关线索反应中的作用及神经机制*

曾 红¹ 姜 醒² 叶浩生¹

(¹ 广州大学心理与脑科学研究中心, 广州大学心理学系, 广州 510006)

(² 暨南大学医学院预防医学系, 广州 510632)

摘 要 药物相关线索反应是成瘾行为的重要标志, 它直接导致心理渴求和强迫性的刺激-反应式自动化用药行为。其神经机制是包含了经典和操作条件反射的联结学习。在联结过程中, 除奖赏系统外, 感觉-动作系统在相关线索反应中也起到了重要作用。其机理可能是与感觉运动脑区部分重合的镜像神经的理解、分析和推测动作意图目的以及内隐模仿的功能有关。另外, 动作记忆的形成及功能也可能在这种自动化动作图式的形成中起到了重要的作用。其确切的机制需要进一步研究证据。

关键词 成瘾行为; 相关线索反应; 自动化动作; 镜像神经; 动作记忆

分类号 B845

相关线索是指与药物使用同时存在的环境刺激, 包括用药工具、动作、场景、人物及当事人的心境。通过条件作用, 变成用药相关线索(Bossert, Ghitza, Lu, Epstein, & Shaham, 2005)。在成瘾后, 一旦相关线索出现, 就会引发使用者的条件反射, 产生心理渴求或强迫性用药行为, 这就是相关线索反应(cue-induced reactivity) (Kühn & Gallinat, 2011)。相关线索反应是成瘾行为的关键表现, 也是成瘾程度、治疗结果以及复吸危险性的重要标记(Jasinska, Stein, Kaiser, Naumer, & Yalachkov, 2014)。

关于相关线索反应的研究目前主要集中在三大神经机制上: 奖赏环路、学习记忆和抑制控制。多数研究认为: 成瘾药物提高了多巴胺(DA)在伏隔核、腹侧纹状体、杏仁核、海马回、前扣带回、前额皮层和脑岛的集中水平(Hyman, Malenka, & Nestler, 2006; Nestler, 2005)。尽管奖赏系统也对其他自然奖赏有反应, 如食物、水、性等, 但药物滥用却促使多巴胺活动幅度更大, 时间也更长

(Kelley, 2004; Nestler, 2005), 造成大脑奖赏反应被用药行为劫持的现象, 并建立了一个和(药物)奖赏相联结的记忆系统和巩固化行为, 这一巩固化行为只在此奖赏效益的驱动下得到表达(Everitt & Robbins, 2005; Kalivas & O'Brien, 2008)。不断的药物摄入充当非条件刺激的角色, 使与药物相关的线索变为条件刺激, 一旦这些条件刺激在生活中出现, 就会诱发多巴胺的释放, 于是, 随着时间的推进(不断地使用药物), 药物相关线索的动机突显性逐渐增强(Robinson & Berridge, 1993), 并在药物线索出现的时候, 引发强烈的注意偏向, 形成渴求感或启动强迫性用药行为(Volkow et al., 2006; Wong et al., 2006)。

这样的相关线索突显性增强理论及其神经机制已经得到大量研究支持(Chase, Eickhoff, Laird, & Hogarth, 2011; Engelmann et al., 2012; Kühn & Gallinat, 2011; Schacht, Anton, & Myrick, 2013)。但奖赏效应只能说明早期用药行为持续存在的原因, 学习、记忆理论不足以说明成瘾期的强迫性药物使用和其无法控制的自动化习惯性动作, 也无法解释已经戒断了药物的成瘾者, 在即使深知药物的负性后果后, 一旦处于相关线索下, 仍无法控制自己而发生复吸的现象。德国生理学家Yalachkov 在大量相关线索反应的影像研究的基

收稿日期: 2014-08-26

* 国家自然科学基金项目(31271113), 广东省“创新强校工程”省级重大项目(2014WZDXMOZ)。

通讯作者: 叶浩生, E-mail: yehaosheng0817@163.com

础上,提出的感觉-动作系统在相关线索反应下,形成自动化“刺激-反应式”用药的动作理论。对经典的相关线索反应的机制做了较好的补充,可以更全面地解释复吸成瘾行为。本文在介绍联结学习在相关线索反应中的作用的基础上,着重阐述感觉-动作系统在相关线索反应中的作用及其相应脑区在相关线索下被激活的情况,同时尝试从镜像神经和动作记忆的角度对其在相关线索反应中的机制进行解释。

1 联结学习在相关线索反应形成中的作用及神经机制

成瘾认知模型认为,成瘾者的用药行为最终演变为自动化行为,联结学习-记忆系统在其中起到了重要的作用。学习的发生是由于药物(滥用)提高了边缘皮质-纹状体系统多巴胺的释放,也即奖赏效应而导致的(Milton & Everitt, 2012),奖赏效应使药物与相关线索(条件刺激)之间产生联结,形成条件反射;同时,奖赏效应又促使个体不断用药,形成操作条件作用。具体过程包括:

1.1 从目标导向行为到自动化行为

药物使用初期,药物的强化(奖赏)效应,即每次用药得到的愉悦感会提高反应的次数,使用药行为不断持续下去(反应-强化),形成早期的目标导向行为(goal directed action) (Volkow et al., 2010)。此过程中,药物(非条件刺激)又与相关线索(条件刺激:包括环境、人物、工具、压力源等)发生匹配,各类相关线索和强化效应(用药的愉悦、舒适等感受)产生联结,形成与奖赏效应相联结的条件刺激,新的条件反射得到建立。日后,一旦相关线索出现,就会出现相应的条件反射,即用药行为。

长期的药物使用在依赖强化效应的同时,逐渐建立起条件反射,使用药行为慢慢不再依赖于奖赏效应(药效),到用药后期(成瘾期),目标导向的用药行为变成“刺激(相关线索)-反应(用药)”模式:只要出现相关线索,就发生强烈的心理渴求或自动化的用药行为,而无法顾及反应的结果,这就是相关线索下条件反射建立的标志,也是成瘾形成的标志。

研究发现,在用药后期,即使对强化物进行降值(devaluation)或对用药行为处以惩罚,也难以消除药物寻求反应(Torregrossa, Corlett, & Taylor,

2011; Zapata, Minney, & Shippenberg, 2010):例如,出现强迫性用药的动物即使被电击惩罚,仍会继续出现药物寻求反应(Belin, Berson, Balado, Piazza, & Deroche-Gamonet, 2011; Belin, Mar, Dalley, Robbins, & Everitt, 2008; Everitt et al., 2008)。这说明成瘾后,刺激-反射式的自动化用药行为已经建立,奖赏敏感性降低,奖赏作用不再起主导作用。这一现象可以解释成瘾者在面对环境中多种强化物时,朝向得到药物的行为直接被激发的情况。成瘾者即使面对非常有害的后果(违法、社会歧视、家庭抛弃等),仍然无法遏制相关线索反应(渴求感和自动化用药行为),而继续使用药物,形成强迫性的病理行为。

1.2 两种行为特征的神经基础

综上所述,相关线索反应的形成包含了经典和操作性条件反射两个学习过程。两个过程相辅相成,互相促进。经典条件反射使相关线索与用药效应联结在一起,使相关线索获得了条件线索的特性;而操作性条件学习则使早期本身并没有自动化、强迫性的“目标导向”性用药行为变成一种“刺激-反应”(stimulus-response)式用药行为,最终使相关线索反应下的用药行为变成一种自动化的习惯性行为(Belin, Jonkman, Dickinson, Robbins, & Everitt, 2009; Milton & Everitt, 2012)。这两类行为有不同的神经基础:目标导向行为的神经基础是背侧前额叶皮层(dorsal prefrontal cortex, PFC)和背内侧纹状体(dorso-medial striatum, DMS)通路(Yin, Ostlund, Knowlton, & Balleine, 2005),背内侧纹状体的突出角色是在动作-结果的学习中(action-outcome learning)和对操作性反应的获得(Belin et al., 2009)中的作用。它和其他参与表达结果(经典条件反射造成的)的脑区,如眶额皮质和基底外侧杏仁核(Schoenbaum & Esber, 2010)共同作用,促发目标导向行为。

习惯性行为的神经基础则是下边缘皮质和背外侧纹状体(dorso-lateral striatum, DLS) (Belin et al., 2009; Zapata et al., 2010)。Vollstädt-Klein 和其同事(2010)报道,相比轻微的酒精成瘾者,严重酒精成瘾者在背外侧纹状体区显示更高的相关线索激活的活动,轻微成瘾者在腹侧纹状体和前额叶皮层显示了更强烈的激活活动,同时,在严重酒精成瘾者身上,针对相关线索的背外侧纹状体活动强度与药物渴求呈正相关,而腹侧纹状体的

活动则与渴求呈负相关,可见,背外侧纹状体参与习惯性行为的发展和表现。

不过,尽管两种行为的神经基础是分离的,但这些神经环路能够并行操作。因此,人们假设,在操作性学习的早期,为获得操作性反应,皮质的参与是必须的,但在不断地重复后,操作性行为变得更为习惯化,并更依赖于背外侧纹状体。这种转变的神经控制基础是从背内侧纹状体到背外侧纹状体的变化。这正是关于成瘾的条件性适应不良理论机制的关键所在(Belin et al.,2009; Vollstädt-Klein et al., 2010)。Zapata 等(2010)发现,背外侧纹状体的短暂失活(inactivation)会减少药物寻求行为,成瘾药物通过纹状体性的“习惯与学习”机制,可加强与药物相关联的暗示。因此,背外侧纹状体在习惯性自动化用药行为中,发挥了重要作用(Claus, Ewing, Filbey, Sabbineni, & Hutchison, 2011)。

由此可见,联结学习造成反复用药,即过度的长时间的操作性条件作用促进形成“刺激-反应”式的习惯性自动用药行为(Robbins, Ersche, & Everitt, 2008);而经典条件作用则使周围环境等线索成为药物相关线索。无论从心理机制还是神经机制,这一点都得到证实(李勇辉, 韩锦, 隋南, 2008)。而且,人们同样也在分子水平上发现,联结学习对成瘾的自动化药物使用行为起到了促进作用。药物成瘾行为诱导奖赏及学习记忆相关脑区内神经元结构发生可塑性改变,例如,作用于与联结学习有关的系列分子,刺激多巴胺 D1 受体,进而活化 cAMP /PKA/CREB 信号转导途径,引起即刻早期基因表达的增加和突触重排,并在突触水平发生一系列特定的可塑性变化(即成瘾记忆)。这种变化在停药后仍可长期存在,也就是说用药行为造成了这些脑区突触连接方式的长期改变(朱杰, 曹国芬, 党永辉, 陈腾, 2011)。

不断的联结学习形成记忆,以记忆痕迹的形式保持下来。这种记忆反过来又导致成瘾者对药物及其相关线索异常敏感,在药物的敏化过程中,又形成新的联结学习,不断循环,最终形成背景环境依赖的敏化(context dependent sensitization)现象(Tronson & Taylor, 2013),引发条件性线索反应以及牢固的成瘾记忆。但是,这种联结不仅涉及到奖赏效应(系统)与相关线索的联结,还涉及到用药动作(感觉-运动系统)与相关线索的联结。

2 感知觉-运动系统与相关线索反应

药物相关线索获得动机性功能并进而促发相关线索反应,建立在联结学习记忆的基础上。首先是药物的奖赏效应参与其中,促进该反应的形成。但这一过程中,感觉和动作加工以及相应的脑区也参与了这一加工。经常性的、程度很深地反复参与到与药物使用有关的动作,达到熟练程度后,会令用药个体产生印象深刻的嵌入式用药动作图式(embedded stimula-automatized action schemata),这一自动化动作图式是一个连续的动作图式,包含了有效的开始、执行药物摄取行为的基本信息(Tiffany, 1990),能被药物相关线索快速启动,形成自动化用药行为。而参与这一自动化用药动作图示的脑区除了记忆系统外,感觉动作系统是重要的部分。

关于感觉动作系统参与相关线索反应尤其是自动化用药行为的研究主要有两大范式,一是动物研究,通过给药与剥夺药物的方式,了解动物相关线索反应下的行为特点和神经机制;另一类则是采用人类被试的 fMRI 研究,通过测量相关线索反应下的不同脑区的 BOLD 信号,判断大脑不同区域在相关线索下的激活。

动物研究发现:成瘾药物会促进那些与药物使用在空间和时间上有关联的动作技能的发展。这些与药物联结的动作技能可能与那些通过成瘾过程中的基于联结学习的强化训练形成的药物使用动作是一致的(Willuhn & Steiner, 2009)。就此,人们提出,与药物使用相关的感觉-运动脑区同样影响成瘾行为,它可能对在条件作用下建立的自动化习惯性反应进行技能动作方面的补充,形成自动化的动作,促使相关线索反应更为迅速、有效的完成。

药物效应增强相关线索反应下的感觉-运动脑区的加工活动,感觉-运动加工属于神经机制中的早期加工,早期加工的增强,使相关线索的感觉-运动表达(嵌入式自动化动作图式)更容易被激活,这种动作表达的获得会降低相关动作(启动)的阈限,使自动化用药动作在独立于意识(有意)加工的情况下被快速提取、检索并启动(Logan, 1988),可使成瘾者在尽量少占用认知资源的情况下,快速启动药物相关线索反应,直接引发自动化的药物寻求和使用行为(Yalachkov, Kaiser, &

Naumer, 2010)。

一项包含了 11 项针对人类成瘾神经机制的影像研究的元分析显示,视觉延伸系统、运动系统在相关线索下有稳定而可靠的激活(Engelmann et al., 2012; Yalachkov et al., 2010); 另一些研究显示,相关线索下,药物成瘾者的感觉-运动脑区被显著激活(Due, Huettel, Hall, & Rubin, 2002; Luijten et al., 2011; Yalachkov et al., 2010); 可卡因成瘾者在相关线索下,感觉、运动和认知-情绪加工脑区激活增强,可卡因的复吸与被试观察相关线索时感觉-运动皮层,后扣带回的激活有关联(Kosten et al., 2006); Liu 等(2011)发现,海洛因成瘾者在相关线索反应中,大脑同时存在两个相互作用的系统。除了与奖赏、学习、记忆相关的脑区外,前顶内沟,顶下小叶和负责存储加工动作表达的前运动区也有激活现象。就成瘾者而言,相比中性线索条件,这些大脑网络在药物相关线索下有更高的激活(Kosten et al., 2006; Wagner, Dal Cin, Sargent, Kelley, & Heatherton, 2011; Yalachkov, Kaiser, & Naumer, 2009; Yalachkov et al., 2010),而非成瘾者则没有这样的反应。

有关尼古丁成瘾者的研究发现:和吸烟行为相关的工具线索能引发成瘾者额中回、前运动皮层和顶上小叶的激活,这些区域是典型的熟练使用工具区域,通过对象启示机制(Object Affordances Mechanisms)实现自动化动作图式的激活;此外,吸烟者(右利手)在观察吸烟相关动作时,其左半脑的顶内沟、额下回三角区域内呈现与吸烟线索显著相关的神经活动,健康对照组则没有(Wagner et al., 2011)。表明,在观察用药动作、技能等相关线索时,顶上小叶、顶内沟、额下回参与了相关线索反应(Yalachkov et al., 2009)。

此外,临床研究显示,药物相关线索的感觉-运动脑区的反应还能预测渴求感、成瘾的程度和自动化行为反应(Konova, Moeller, & Goldstein, 2013; Kosten et al., 2006; Yalachkov et al., 2010)。一项 fMRI 研究发现,动作脑区的相关线索反应信号可以预测可卡因治疗的疗效,而且,这些脑区的神经线索反应模式会在干预治疗后得到改变。

就此,人们提出,与药物使用相关的感觉-运动脑区的功能同样参与了药物相关线索反应,对成瘾行为的形成有重要作用(Yalachkov et al., 2010)。它可能是通过条件作用和反复重复同一动

作,使建立的习惯性、自动化反应的技能、动作得到表达。也就是说,相关线索反应不仅包括药物渴求反应,更包括了相关线索下的自动化动作形成与表达。所以,相关线索反应不仅表现在动机、渴求感的形成上,更直接表现为用药行为。换句话说,相关线索反应不仅是渴求感,同时也可以直接的自动化用药动作和行为。

在相关线索下,如果成瘾者的心理机能被其他事件占据分割,如处在压力、负性情绪中或需要做出重大决策,这些认知活动、负性情绪、压力等会占用认知资源,用于抑制控制的认知资源则相应减少,也就导致成瘾者难以控制用药动作加工过程。同时,负责认知控制是前额皮质等新皮质脑区,不属于早期反应脑区,所以,属于早期反应的自动化习惯用药动作难以被控制,除非当事人的抑制控制机能异常强大,但大多数成瘾者并不具备这样的特征,而且情况恰恰相反(Zeng et al., 2013)。所以,成瘾者多数的用药行为是一种自动化的习惯性行为。

不过,现实中,用药行为(包括复吸)的发生情境很复杂,它会在无口头报告的心理渴求、或者说用药者没有意识到心理渴求的情况下发生,也会出现有心理渴求而无用药行为的情况。前者是相关线索反应直接表达在用药行为上,也就是自动化用药行为的典型表现;后者则主要发生在成瘾者暴露在相关线索下,但并不具备用药的客观条件,或当事人学习到较好的控制能力,或其认知资源没有被其他事件所占据(即没有压力、负性情绪的情况),那么相关线索反应就可能会表现为强烈的心理渴求,而不出现用药行为。

由此,可发现,与药物有关的感觉-运动系统对成瘾者的用药行为有重要的影响作用(Jasinska et al., 2014),它使相关线索反应直接以用药动作形式表现出来,而不需要经过高级加工过程。在成瘾阶段,一旦暴露在药物相关线索下,相关线索就会激活相应的感觉和动作表达,遭遇相关线索的成瘾者就有很大的可能性直接使用药物,那些已经戒断的,也会大大提高复吸的可能性。

3 感知觉-运动系统参与相关线索反应的机制理论

那么,感知觉-运动系统究竟是如何参与相关线索反应?它是通过怎样的机制把相关线索反应

直接表达为用药行为的? 科学家们尝试从不同的角度对此进行解释。新近引发人们关注的镜像神经, 动作记忆似乎都可以从不同角度解释感觉-运动系统参与相关线索反应的机制, 我们试从分析此二者的结构、性质和功能, 阐释它们作为一种基础神经机制, 如何引发自自动化用药行为这样的相关线索反应。

3.1 镜像神经(Mirror Neuro System, MNS)功能对相关线索反应的自动化动作的作用

感觉-运动系统参与相关线索反应, 导致与动作执行相关联的皮层感觉运动区域在相应动作的观察、计划、心理意象期间也会被激活(Arévalo, Baldo, & Dronkers, 2012)。相关线索反应下, 除了内边缘皮质系统(limbic lobe context)外, 顶内沟、额下回及其所对应的顶下小叶和腹侧运动前皮质都属于感觉-运动脑区和动作观察的神经网络, 这部分脑区与镜像神经系统重叠, 是镜像神经的一部分。

镜像神经是指那些能够对观察到的动作做出相似反应的神经细胞或系统, 即能将观察动作和执行动作匹配起来的具有镜像模拟功能的神经元及系统(Rizzolatti & Craighero, 2004)。包括左前额叶皮层的 Broca 区、腹外侧运动前皮质、顶下小叶、额下回等脑区。其主要功能是使个体在观察他人行为或相应的工具时, 激活自身大脑中负责编码及执行这些行为的皮层, 从而引发类似行为。镜像神经不仅具有编码动作、工具的特征, 还对所观察动作的意图和意义进行编码。这一功能会使用药者在相关线索下, 腹侧额叶的运动前皮层及初级运动皮层(即镜像神经区域)得到激活, 使他们经历着“perceiving is doing”的过程与感受, 达到动作理解, 分析和推测被观察动作、物体的意图、功能的目的, 并同时内隐模仿, 完成动作的输出(Nelissen, Luppino, Vanduffel, Rizzolatti, & Orban, 2005)。这种内隐动作的回应与模仿, 会降低执行实际行为的阈限, 促进用药动作的形成, 提高用药和戒断后复吸的可能性。

镜像神经中的初级运动皮层属于物种发生的原始脑结构, 可确保当灵长类动物在执行某个动作或观看其他个体执行同样的动作时, 具有动作理解的快速通道功能, 被进化选择所保留并增强(Hanuschkin, Ganguli, & Hahnloser, 2013)。因此, 我们认为, 在相关线索反应中, 镜像神经的功能

是把作为复杂情境学习加工过程的成瘾行为转变成迅速、直接的本能反应。成瘾者通过镜像神经的功能把相关线索反应(复杂行为)降低为更为内隐的精神运动能力、习惯或简单的条件作用(与联结学习共同作用)。因此, 镜像神经的映射功能有利于促进自动化用药动作的形成, 快速诱发心理渴求或用药动作, 从而产生用药(复吸)行为。这从许多发现感觉-动作脑区(与镜像神经重合部分)在相关线索下激活的 fMRI 研究中, 可以得到初步的证实。

Wagner 等人(2011)对尼古丁成瘾的研究发现: 当吸烟者在观察完他人的与吸烟相关的动作时, 除经典的负责奖赏、渴求和执行功能的脑区被激活外, 顶内沟(IPS)、额下回(IFG)也有激活。这些区域与部分镜像神经相互嵌套。作者认为, 这是镜像神经(MNS)参与成瘾行为的表现。成瘾者在观察他人吸烟动作时, 可能会通过镜像神经(MNS)的激活, 内隐地模拟这个动作, 激活自动化(吸烟)动作图示。

另有研究发现, 正在使用鸦片类系列药物的个体, 在观察吸毒工具、动作等相关线索时, 顶上小叶、顶下小叶、颞叶、中央后回、额中回、额下回、眶额皮层, 以及小脑后叶出现显著激活, 而戒断一年以上的海洛因成瘾者相关脑区激活较弱, 健康对照组相应脑区则没有激活(苏得权, 2014), 说明感觉-运动脑区(部分镜像神经区域)在不断使用的用药动作过程中更容易被激活, 从而也更容易促使和维持药物使用, 而在长时间的停止使用后, 可使用药动作(动作图式)与药物的奖赏效应联结减弱或终止, 造成感觉-运动脑区在相关线索前不再容易激活, 自动化动作也就相对不容易被引发。这从另一个角度验证了戒断时间影响相关线索反应的结论(Jasinska et al., 2014)。

这与以前的一些研究结果是一致的, 长期的戒断会降低海洛因相关线索引发的脑区活动, 主要集中在大脑后部, 如枕、颞、顶叶皮层(Li et al., 2013), 海洛因长期戒断者在视觉加工、注意、记忆和动作计划脑区的激活比短期戒断者显著减弱。这首先意味着感觉-运动脑区在海洛因成瘾者相关线索反应下的激活, 同时, 也意味着长期戒断能够降低条件线索的动机凸显性(Lou, Wang, Shen, & Wang, 2012)。这些感觉-运动脑区都在不同程度上与镜像神经重合或相互嵌套, 镜像神经

的模仿、计划和动作输出的功能必定在自动化用药行为的表达中发挥了作用。

当然,目前人们对镜像神经的说法及其功能一直存在争议。镜像神经的功能和机制可以反过来转化为感觉-动作的联结学习,相关的联结意味着镜像神经功能来源于以前的感觉动作经历,这种经历是通过各类感觉动作与环境交流的过程获得的。镜像神经功能则是这种联结学习的产品和过程(Cecilia, 2010)。因此,有不少科学家提出,就目前的研究程度而言,联结学习机制足以解释镜像神经的功能(Cooper, Cook, Dickinson & Heyes, 2013)。当然,联结学习和镜像神经功能并不矛盾,只是谁为因果的问题。就相关线索反应来说,无论是感觉-动作方面的联结学习,还是从镜像神经的机制而言,其自动化的动作反应是确定的,而这种自动化动作究竟更多源于进化而来的镜像神经机制,还是每一次用药过程中发生的联结学习和记忆,则有待于对镜像神经系统和相关线索反应的进一步探索。

3.2 动作记忆的机制及功能

对于感觉-动作系统参与相关线索反应,并形成自动化行为的现象,动作记忆的形成及其功能,也可以成为一个有力和有根据的解释。

自动化用药行为的本质是自动化动作反应。即一连串的熟练用药动作自发表现出来。这符合人类动作技能练习的规律。经过长期练习,动作技能在长时记忆中形成关于动作的有组织的系统性知识,达到熟练程度。这时,意识调控减弱,动作自动化增强,同时,形成运动程序的记忆图式,并以此来控制运动。其生理机制在于通过不断练习,大脑建立起一种概括的、巩固的、自动化的暂时联系系统。

具体到自动化用药行为:不断的相关线索-用药间的联结学习形成记忆,以记忆痕迹的形式保持下来,并进一步促进反复用药行为。这种记忆既包括对药物奖赏性的记忆,也包括用药动作记忆。实际上,用药动作记忆是成瘾记忆的重要组成部分。动作记忆是伴随动作操作和意识卷入过程的一种记忆活动。这一动作既包括外部动作(如身体的各部位运动),也包括内部动作(如想象操作)(王丽娟,李广政, 2014)。动作记忆强调将身体以及由身体带来的操作情景结合在一起,与情境有更好的结合。因此,它不同于一般意义上的运

动技能。同时,它的效果又优于一般的语义记忆。相比语义知识,动作能提供更丰富多元的信息(Engelkamp & Zimmer, 1984),所以能促进记忆效果。知觉干扰效应(Enactment Effect)即被试操作任务(Sample Performed Task, SPT)下的记忆成绩显著优于语词任务(VT)条件下的记忆成绩(Cohen, 1989),正是动作记忆效果的反映。

关于动作记忆效果的机制,有多种解释;Cohen (1989)认为,动作卷入记忆过程时,不需要有意识地编码就能良好地增强记忆成绩,这与神经机制中属于早期加工、独立于有意识加工的感觉-动作加工(Logan, 1988)是相似的。因此,他提出非策略加工理论解释此现象:动作记忆在提取时存在着自动弹出机制(pop-out mechanism),即在有动作参与的记忆任务中,部分项目不需要个体有意识地搜索就能提取(Schatz, Sprange, Kubik, & Knopf, 2011)。虽然在被试操作任务实验中,一些较为复杂的任务也受到策略因素的影响。但是对于复杂性一般的,而且高度卷入的成瘾者用药动作,这一解释是可行的。也就是说,用药动作图示在相关线索下,会出现自动出现,不需要个体有意识地搜索就能提取并表现出来。

相对于非策略加工理论,Bäckman 和 Nilsson (1985)的多通道加工理论认为,个体对动作的加工和对其它高级心理过程的加工是分开表征的,高级心理过程的加工依赖于成熟较晚的顶下小叶、额叶以及基底神经节等区域;而动作的加工则更多地依赖于成熟相对较早的顶上小叶以及小脑等脑区(Glover, Rosenbaum, Graham, & Dixon, 2004)。但此研究结果受到质疑,因为有研究发现动作操作在覆盖缘上回的双侧顶下小叶区域(调节多重加工、内部动作表征以及计划指令)有显著激活(Watson & Chatterjee, 2011)。而这又与诸多镜像神经研究的结果一致。镜像神经的功能可以解释动作操作被更早、更快激活的现象。

4 结论

现有相关线索反应的研究,从奖赏动机到学习记忆,正逐步深入地揭示相关线索反应的机制。感觉-动作系统作为重要的脑区参与到相关线索反应,解释了联结学习的具体对象与过程,补充了作为联结学习的产物,相关线索反应的结果对象,即心理渴求和自动化的用药行为。目前,多

数研究聚焦在相关线索反应下的心理渴求。渴求感无疑是相关线索反应的重要内容,但线索相关反应中的自动化用药行为更是相关线索反应的重要部分。渴求感在具有较好的抑制控制的基础上,还有可能被克制,从而预防用药、复吸行为的发生。而由相关线索激发的自动化用药行为则使用药或复吸行为难以避免。这从侧面告诉我们,预防复吸的工作重点在于预防相关线索反应尤其是其中的自动化用药反应的出现。

感知觉-运动系统参与相关线索反应及其机制可以较好地解释成瘾行为,尤其是戒断后的复吸现象。虽然,目前对感觉-动作参与相关线索反应,并形成自动化的用药行为的机制有不同的解释,对感知觉-运动系统的激活与背外侧纹状体的激活在自动化行为反应中的作用中的关系还不清楚,但无论是从镜像神经的角度,还是从动作记忆的角度,都可以部分说明这种反应的神经机制,它们之间并不存在矛盾,反而可以从不同方向,为更快寻找到答案提供基础。进一步的探索工作应聚焦于两类神经脑区在自动化反应中分别扮演的角色及其之间的关系以及不同类型、性质的线索对某些特定脑区的激活情况。

感知觉-运动系统在相关线索反应中的作用理论可以补充以往理论无法完全解释成瘾行为的自动化、强迫性特征的缺陷。在已有理论和各类新技术的支持下,有必要进一步开展相关线索反应的机制研究,尤其是感知觉-运动系统以何种形式参与相关线索反应,是人类进化而来的镜像神经机制还是包含更多情景内容,更多加工线索的动作记忆亦或是其他;感觉-运动系统与奖赏环路,尤其是背外侧纹状体之间的作用关系,它们是相互协调共同参与,如共同参与的话,是否是某个系统首先激活,再激活另一个系统,还是由于联结的作用,两个系统同时激活发生作用?或各自独立参与自动化的相关线索反应的表达中,对这些问题的解答可更深入地探索相关线索反应及人类成瘾行为形成的过程与神经机制,为其治疗与预防提供理论基础。

当然,感觉-运动系统在相关线索反应中被激活虽然在很多研究中被证实,但就此肯定感觉运动系统参与成瘾活动,还需要更多的证据、更系统的研究。目前,我们只能通过关于相关线索反应的fMRI研究中得到的相关脑区的激活情况,

来推断二者之间的关系。尽管与熟练工具使用相应的对象启示机制和负责计划、模仿的动作观察网络机制,即镜像神经或动作记忆机制可以部分说明既有的现象,但目前也仍然是推断,需要更精确的研究证实。尤其需要反向式实验研究证实,如消除与工具、动作有关的用药线索,是否仍然可以激活相关的感觉-运动系统,这将较好地说明既有研究无法证明的问题。

总之,感觉动作系统参与成瘾活动需要得到更多的研究证实,其机理和作用的揭示将对成瘾机制、治疗都具有重要的意义。

参考文献

- 李勇辉, 韩锦, 隋南. (2008). 成瘾相关记忆的表现遗传学机制——药物成瘾研究的新视角. *心理科学进展*, 16(3), 424–429.
- 苏得权. (2014). *海洛因戒断者相关线索诱发作用下的镜像神经活动——基于具身视角的药物依赖研究* (博士学位论文). 南京师范大学, 南京.
- 王丽娟, 李广政. (2014). 动作记忆: 记忆研究的新范畴. *心理科学进展*, 22(6), 953–958.
- 朱杰, 曹国芬, 党永辉, 陈腾. (2011). 药物成瘾相关的神经结构可塑性改变. *生理科学进展*, 42(6), 413–418.
- Arévalo, A. L., Baldo, J. V., & Dronkers, N. F. (2012). What do brain lesions tell us about theories of embodied semantics and the human mirror neuron system? *Cortex*, 48(2), 242–254.
- Bäckman, L., & Nilsson, L. G. (1985). Prerequisites for lack of age differences in memory performance. *Experimental Aging Research*, 11(2), 67–73.
- Belin, D., Berson, N., Balado, E., Piazza, P. V., & Deroche-Gamonet, V. (2011). High-novelty-preference rats are predisposed to compulsive cocaine self-administration. *Neuropsychopharmacology*, 36(3), 569–579.
- Belin, D., Jonkman, S., Dickinson, A., Robbins, T. W., & Everitt, B. J. (2009). Parallel and interactive learning processes within the basal ganglia: Relevance for the understanding of addiction. *Behavioural Brain Research*, 199(1), 89–102.
- Belin, D., Mar, A. C., Dalley, J. W., Robbins, T. W., & Everitt, B. J. (2008). High impulsivity predicts the switch to compulsive cocaine-taking. *Science*, 320(5881), 1352–1355.
- Bossert, J. M., Ghitza, U. E., Lu, L., Epstein, D. H., & Shaham, Y. (2005). Neurobiology of relapse to heroin and cocaine seeking: An update and clinical implications. *European Journal of Pharmacology*, 526(1–3), 36–50.
- Cecilia, H. (2010). Where do mirror neurons come from? *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 34, 575–583.
- Chase, H. W., Eickhoff, S. B., Laird, A. R., & Hogarth, L. (2011). The neural basis of drug stimulus processing and

- craving: An activation likelihood estimation meta-analysis. *Biological Psychiatry*, 70(8), 785–793.
- Claus, E. D., Ewing, S. W. F., Filbey, F. M., Sabbineni, A., & Hutchison, K. E. (2011). Identifying neurobiological phenotypes associated with alcohol use disorder severity. *Neuropsychopharmacology*, 36(10), 2086–2096.
- Cohen, R. L. (1989). Memory for action events: The power of enactment. *Educational Psychology Review*, 1(1), 57–80.
- Coopera, R., Cookb, R., Dickinson, A. & Heyesd, C. M. (2013). Associative (not Hebbian) learning and the mirror neuron system. *Neuroscience Letters*, 540, 28–36.
- Due, D. L., Huettel, S. A., Hall, W. G., & Rubin, D. C. (2002). Activation in mesolimbic and visuospatial neural circuits elicited by smoking cues: Evidence from functional magnetic resonance imaging. *American Journal of Psychiatry*, 159(6), 954–960.
- Engelkamp, J., & Zimmer, H. D. (1984). Motor programme information as a separable memory unit. *Psychological Research*, 46(3), 283–299.
- Engelmann, J. M., Versace, F., Robinson, J. D., Minnix, J. A., Lam, C. Y., Cui, Y.,... Cinciripini, P. M. (2012). Neural substrates of smoking cue reactivity: A meta-analysis of fMRI studies. *Neuroimage*, 60(1), 252–262.
- Everitt, B. J., & Robbins, T. W. (2005). Neural systems of reinforcement for drug addiction: From actions to habits to compulsion. *Nature Neuroscience*, 8(11), 1481–1489.
- Everitt, B. J., Belin, D., Economidou, D., Pelloux, Y., Dalley, J. W., & Robbins, T. W. (2008). Neural mechanisms underlying the vulnerability to develop compulsive drug-seeking habits and addiction. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 363(1507), 3125–3135.
- Glover, S., Rosenbaum, D. A., Graham J., & Dixon, P. (2004). Grasping the meaning of words. *Experimental Brain Research*, 154(1), 103–108.
- Hanuschkin, A., Ganguli, S., & Hahnloser, R. H. R. (2013). A Hebbian learning rule gives rise to mirror neurons and links them to control theoretic inverse models. *Frontiers in Neural Circuits*, 7, 106.
- Hyman, S. E., Malenka, R. C., & Nestler, E. J. (2006). Neural mechanisms of addiction: The role of reward-related learning and memory. *Annual Review of Neuroscience*, 29, 565–598.
- Jasinska, A. J., Stein, E. A., Kaiser, J., Naumer, M. J., & Yalachkov, Y. (2014). Factors modulating neural reactivity to drug cues in addiction: A survey of human neuroimaging studies. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 38, 1–16.
- Kalivas, P. W., & O'Brien, C. (2008). Drug addiction as a pathology of staged neuroplasticity. *Neuropsychopharmacology*, 33(1), 166–180.
- Kelley, A. E. (2004). Memory and addiction: Shared neural circuitry and molecular mechanisms. *Neuron*, 44(1), 161–179.
- Konova, A. B., Moeller, S. J., & Goldstein, R. Z. (2013). Common and distinct neural targets of treatment: Changing brain function in substance addiction. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 37(10), 2806–2817.
- Kosten, T. R., Scanley, B. E., Tucker, K. A., Oliveto, A., Prince, C., Sinha, R.,... Wexler, B. E. (2006). Cue-induced brain activity changes and relapse in cocaine-dependent patients. *Neuropsychopharmacology*, 31(3), 644–650.
- Kühn, S., & Gallinat, J. (2011). Common biology of craving across legal and illegal drugs- a quantitative meta-analysis of cue-reactivity brain response. *European Journal of Neuroscience*, 33, 1318–1326.
- Li, Q., Wang, Y., Zhang, Y., Li, W., Zhu, J., Zheng, Y.,... Tian, J. (2013). Assessing cue-induced brain response as a function of abstinence duration in heroin-dependent individuals: an event-related fMRI study. *PloS One*, 8(5), e62911.
- Liu, J., Qin, W., Yuan, K., Li, J., Wang, W., Li, Q.,... Tian, J. (2011). Interaction between dysfunctional connectivity at rest and heroin cues-induced brain responses in male abstinent heroin-dependent individuals. *PLoS One*, 6(10), e23098.
- Logan, G. D. (1988). Toward an instance theory of automatization. *Psychological Review*, 95(4), 492–527.
- Lou, M. W., Wang, E., Shen, Y. X., & Wang, J. P. (2012). Cue-elicited craving in heroin addicts at different abstinent time: An fMRI pilot study. *Substance Use & Misuse*, 47(6), 631–639.
- Luijten, M., Veltman, D. J., van den Brink, W., Hester, R., Field, M., Smits, M., & Franken, I. H. A. (2011). Neurobiological substrate of smoking-related attentional bias. *Neuroimage*, 54(3), 2374–2381.
- Milton, A. L., & Everitt, B. J. (2012). The persistence of maladaptive memory: Addiction, drug memories and anti-relapse treatments. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 36(4), 1119–1139.
- Nelissen, K., Luppino, G., Vanduffel, W., Rizzolatti, G., & Orban, G. A. (2005). Observing others: Multiple action representation in the frontal lobe. *Science*, 310(5746), 332–336.
- Nestler, E. J. (2005). Is there a common molecular pathway for addiction?. *Nature Neuroscience*, 8(11), 1445–1449.
- Rizzolatti, G., & Craighero, L. (2004). The mirror-neuron system. *Annual Review of Neuroscience*, 27, 169–192.
- Robbins, T. W., Ersche, K. D., & Everitt, B. J. (2008). Drug addiction and the memory systems of the brain. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1141, 1–21.
- Robinson, T. E., & Berridge, K. C. (1993). The neural basis of drug craving: An incentive-sensitization theory of addiction. *Brain Research Reviews*, 18(3), 247–291.
- Schacht, J. P., Anton, R. F., & Myrick, H. (2013). Functional neuroimaging studies of alcohol cue reactivity: A quantitative meta-analysis and systematic review. *Addiction Biology*, 18(1), 121–133.
- Schatz, T. R., Spranger, T., Kubik, V., & Knopf, M. (2011). Exploring the enactment effect from an information processing view: What can we learn from serial position analyses? *Scandinavian Journal of Psychology*, 52(6),

- 509–515.
- Schoenbaum, G., & Esber, G. R. (2010). How do you (estimate you will) like them apples? Integration as a defining trait of orbitofrontal function. *Current Opinion in Neurobiology*, 20(2), 205–211.
- Tiffany, S. T. (1990). A cognitive model of drug urges and drug-use behavior: Role of automatic and nonautomatic processes. *Psychological Review*, 97(2), 147–168.
- Torregrossa, M. M., Corlett, P. R., & Taylor, J. R. (2011). Aberrant learning and memory in addiction. *Neurobiology of Learning and Memory*, 96(4), 609–623.
- Tronson, N. C., & Taylor, J. R. (2013). Addiction: A drug-induced disorder of memory reconsolidation. *Current Opinion in Neurobiology*, 23(4), 573–580.
- Volkow, N. D., Wang, G. J., Begleiter, H., Porjesz, B., Fowler, J. S., Telang, F.,... Thanos, P. K. (2006). High levels of dopamine D2 receptors in unaffected members of alcoholic families: Possible protective factors. *Archives of General Psychiatry*, 63(9), 999–1008.
- Volkow, N. D., Wang, G. J., Fowler, J. S., Tomasi, D., Telang, F., & Baler, R. (2010). Addiction: Decreased reward sensitivity and increased expectation sensitivity conspire to overwhelm the brain's control circuit. *BioEssays*, 32(9), 748–755.
- Vollstädt-Klein, S., Wichert, S., Rabinstein, J., Bühler, M., Klein, O., Ende, G., Mann, K. (2010). Initial, habitual and compulsive alcohol use is characterized by a shift of cue processing from ventral to dorsal striatum. *Addiction*, 105(10), 1741–1749.
- Wagner, D. D., Dal Cin, S., Sargent, J. D., Kelley, W. M., & Heatherton, T. F. (2011). Spontaneous action representation in smokers when watching movie characters smoke. *The Journal of Neuroscience*, 31(3), 894–898.
- Watson, C. E., & Chatterjee, A. (2011). The functional neuroanatomy of actions. *Neurology*, 76(16), 1428–1434.
- Willuhn, I., & Steiner, H. (2009). Skill-memory consolidation in the striatum: Critical for late but not early long-term memory and stabilized by cocaine. *Behavioural Brain Research*, 199(1), 103–107.
- Wong, D. F., Kuwabara, H., Schretlen, D. J., Bonson, K. R., Zhou, Y., Nandi, A.,... London, E. D. (2006). Increased occupancy of dopamine receptors in human striatum during cue-elicited cocaine craving. *Neuropsychopharmacology*, 31(12), 2716–2727.
- Yalachkov, Y., Kaiser, J., & Naumer, M. J. (2009). Brain regions related to tool use and action knowledge reflect nicotine dependence. *The Journal of Neuroscience*, 29(15), 4922–4929.
- Yalachkov, Y., Kaiser, J., & Naumer, M. J. (2010). Sensory and motor aspects of addiction. *Behavioural Brain Research*, 207(2), 215–222.
- Yin, H. H., Ostlund, S. B., Knowlton, B. J., & Balleine, B. W. (2005). The role of the dorsomedial striatum in instrumental conditioning. *European Journal of Neuroscience*, 22(2), 513–523.
- Zapata, A., Minney, V. L., & Shippenberg, T. S. (2010). Shift from goal-directed to habitual cocaine seeking after prolonged experience in rats. *The Journal of Neuroscience*, 30(46), 15457–15463.
- Zeng, H., Lee, T. M., Waters, J. H., So, K. F., Sham, P. C., Schottenfeld, R. S.,... Chawarski, M. C. (2013). Impulsivity, cognitive function, and their relationship in heroin-dependent individuals. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 35(9), 897–905.

The Function and Mechanism of Sensorimotor System in the Process of Drug Cue-related Reactivity

ZENG Hong¹; JIANG Xing²; YE HaoShen¹

(¹ The Research Center of Psychology and Brain Science, Department of Psychology, Guangzhou University, Guangzhou 510006, China) (² Department of Preventive Medicine, School of Medicine, Jinan University, Guangzhou 510632, China)

Abstract: Drug cue-related reactivity is an important mark of drug addiction. It results in stimulus-response craving and compulsive drug use. The neurobiological mechanism of this compulsive behavior is the stimulus-automatized action schemata, which is the result of association learning, including classic and operant conditioned reflex. Recent research indicates that the function of the mirror neuro system which overlaps part of the sensory-motor brain regions and have been known to help with understanding actions, analysis, inferring intentions and goals of the actions, inner imitating, may facilitate the formation of automatized action schemata and result in repeated drug use and relapse. In addition, there is evidence that the action memory's mechanism and function play an important role in the processing of automatic action.

Key words: drug addiction; cue induced reactivity; stimulus-automatized action; mirror neuro system; action memory