

脑功能磁共振成像在人类嗅觉研究中的应用^{*}

李 博¹ 吴瑞琪¹ 李安安¹ 徐富强^{1,2,†}

(1 中国科学院武汉物理与数学研究所 波谱与原子分子物理国家重点实验室 武汉 430071)

(2 华中科技大学武汉光电国家实验室 武汉 430074)

摘 要 在人类的 5 种主要感觉中,嗅觉是最广泛、古老、直接和内在的感觉. 这些特性使人们对人类嗅觉的研究异常艰难,以致于直到今天人们对嗅觉的功能仍不清楚,而对大脑的功能机制所知更少. 与其他基于物理原理的方法一样,磁共振成像技术的广泛应用极大地推动了整个生命科学的发展. 脑功能磁共振成像的优势(高分辨率、高对比度、无损性和无放射性等)为人们研究嗅觉高级中枢以及与嗅觉相关行为的脑机制等提供了强有力的技术手段. 文章在简单介绍嗅觉知识的基础上,着重讨论了近十年来,脑功能磁共振成像技术在人类嗅觉研究中所取得的成果.

关键词 脑功能磁共振成像,嗅觉,嗅觉中枢,气味

Application of functional magnetic resonance imaging in human olfaction studies

LI Bo¹ WU Rui-Qi¹ LI An-An¹ XU Fu-Qiang^{1,2,†}

(1 Wuhan Institute of Physics and Mathematics, Chinese Academy of Sciences, State Key Laboratory of Magnetic Resonance and Atomic and Molecular Physics, Wuhan 430071, China)

(2 Wuhan National Laboratory for Optoelectronics, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430074, China)

Abstract Among the five major senses, olfaction is the most common, ancient, direct and intrinsic. The special characteristics of the olfaction system have made its study so difficult that up to now we are still unclear about the olfactory functions in human beings and the mechanisms in the brain. As in the cases of other technologies based on physical principles, magnetic resonance imaging (MRI) and related methods have greatly advanced our understanding of the entire field of life science. Functional MRI, a non-invasive and non-radioactive imaging method with high spatial resolution and contrast, provides us with a powerful tool to investigate the brain mechanisms for a variety of olfactory functions and behavior. In this review, we will first give a brief introduction to the olfactory system, then focus on the major findings in human olfaction revealed by the application of functional MRI in the past decade.

Keywords functional magnetic resonance imaging, olfaction, olfactory center, odor

1 引言

生命科学以生命为研究对象,是揭示生命的本质、特征和发生发展规律以及生物之间、生物与环境之间相互作用的科学. 而物理学则是研究自然界物质、能量及其相互关系的科学. 生命是物质存在的特殊形式,因此支配自然界的物理定律同样也适用于生物界,而大部分生命科学应当说仍是广义物理学的一部分. 长期以来,生命科学研究的深入和需求,

在许多方面促进了物理学的发展,而物理学研究成果的转化也极大地推动了生命科学的进一步发展. 当今的物理方法,如 X 射线相关技术、正电子发射断层扫描、光学/电子显微技术、质谱、电泳、离心机

^{*} 国家自然科学基金杰出青年基金(批准号:3078802)、中国科学院百人计划(批准号:08B1021001)、武汉光电国家实验室创新基金(批准号:Z08004)、中国科学院武汉物理与数学研究所重点项目基金(批准号:08K1011001)资助项目

2011-01-20 收到

[†] 通讯联系人. Email: fuqiang.xu@wipm.ac.cn

等构成生命科学研究的主要手段。

生命科学的飞速发展使我们对生物体内的分子结构、功能和相互作用等的物理原理有了越来越深入的认识,为揭示生命现象的本质和活动规律积累了大量经验,为未来的科学研究提供了技术基础。但在对生命科学中具有鲜明学科特色部分(如发生在物质与意识界面处的过程)进行研究时,则遇到了极大的阻力,以致于我们对诸如“为什么这段音乐好听但总让人记不住,让人搞不明白,让人心情郁闷”等涉及到感知、记忆、智力和精神等方面的妇孺皆可问及的简单问题的大脑机制了解甚少。究其根本原因,一方面是因为所研究的对象是被誉为宇宙中最复杂结构的大脑^[1],另一方面,所研究的内容是以人的智力阐明自己本身的智力,这可能是人类所遇到的最大挑战,然而,更重要的原因则是缺乏对这一复杂结构和艰难课题进行有效研究的工具。

磁共振现象的发现,磁共振成像仪器的实现和方法的应用已经获得了两次物理学(1944年,1952年)、两次化学(1991年,2002年)和一次生理医学(2003年)诺贝尔奖。磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)由于其高分辨率、高对比度、无损性和无放射性等优点,已被广泛地应用于全身各类疾病的检查,成为重要的影像学临床诊断方法^[2]。而基于常规MRI的功能磁共振成像(functional MRI, fMRI)是为数极少的、可高时空分辨并无损地研究活体大脑结构、形态和功能及其变异的物理学方法,在包括临床医学在内的生命科学研究中得到了广泛的应用,是目前神经科学和认知科学研究中最强有力的手段之一^[2,3]。它除了可用于临床诊断外,在基础神经科学方面也有广泛而又深入的应用,包括对大脑皮层功能定位的研究,对脑内不同功能区之间的功能联系的研究,以及对各种与感觉、运动等基本脑功能有关的机制研究和对认知、学习、记忆、情感等高级脑功能的探索等。

本文将简单介绍嗅觉系统,重点讨论在过去十多年中,脑功能磁共振成像技术在人类嗅觉研究中所取得的成果。已有不少文献对fMRI原理作了介绍,本文不再赘述。

2 嗅觉及嗅觉系统的研究现状

2.1 嗅觉系统的基本结构与功能

眼、耳、鼻、舌和皮肤5种感官产生与之对应的视、听、嗅、味和触5种主要感觉。作为化学感觉的嗅

觉很可能是第一种感觉,甚至在脊椎动物中,调节嗅觉的神经直接就被命名为第一对脑神经。嗅觉对于动物早期生存,寻找食物和配偶,认知猎物 and 天敌,以及种间和种内通讯都非常重要。嗅觉也给人类提供了有关食物、自身、其他人、动物、植物以及环境等多方面的信息,明显地影响人类的生理和心理状态以及摄食行为和社会行为^[3,4]。嗅觉系统基本隶属于边缘系统(limbic system),边缘系统是大脑中由古皮层、旧皮层演化成的大脑组织以及和这些组织有密切联系的神经结构和核团的总称,其功能极为复杂,包括产生和调控情绪、学习和记忆、睡眠、内脏活动、中枢神经系统内的感觉信息等人类生存最基本的需求。

嗅觉系统可分为主嗅和副嗅有两条通路,虽然这两个通路具有一定的交叉,但大多认为主嗅通路针对常见气味的检测、分辨和甄别,而副嗅通路与信息素功能有关。空气中的气味分子通过呼吸进入鼻腔,选择性地激活部分嗅感神经元,产生动作电位,并被送往嗅觉系统的信息编码和处理中心以及发散枢纽——嗅球(olfactory bulb)。被嗅球处理过的信息进一步传递到包括梨状皮层、杏仁核、内嗅皮层和腹侧纹状体等与情绪、情感相关的十几个脑区,经过目前远未阐明的过程,最终形成嗅觉以及与嗅觉相关的神经活动^[5]。其他如马赛若鼻中隔器、零神经末梢和三叉神经末梢在化学感受方面可能也扮演一定的角色^[6]。

与其他4种感觉相比,嗅觉具有最广泛、最古老、最直接和最内在的特性。在单细胞动物中,化学感觉已普遍存在,甚至是唯一的感受。然而在人类所有感觉中,一方面由于视觉和听觉所获取的外界信息更为丰富和重要,更多的研究者把研究重点放在这两种感觉上;另一方面,由于构成嗅觉系统的神经中枢均位于脑的深层,使得一些仅能研究大脑表层的无创伤方法(如脑电图记录)和微创方法(如光学成像方法)都无法很好地用来研究嗅觉系统。这些因素导致了目前人们对嗅觉知识相对缺乏,其功能的内在性和先天性(innate)又使许多嗅觉功能至今也不清楚。另外,人们过去试图借鉴在其他感觉系统中所发现的机制应用于嗅觉系统,但由于嗅觉系统的特异,其他系统的发展导致在一些嗅觉基本问题上的“误导”(如视觉的三原色和听觉中频率的规律表征),在一定程度上阻碍了嗅觉研究的进程。

2.2 一些鲜为人知的嗅觉功能

(1)生命起始:精子可以认为是个单细胞生物,它对卵细胞具有灵敏的嗅觉感应能力,即使当卵子的

气味被冲淡 10 万倍时,它仍会沿着卵细胞气味的浓度梯度游向目标,这可能为避孕提供一条新的途径。

(2)生命早期:刚出生婴儿趴在母亲乳房之间,就会运动头部,平均在一个小时内找到乳头。但当把一侧清洗干净,新生儿头部就会选择性地未清洗的一侧运动。而母亲的气味对新生儿也具有多方面的重要性,如安抚作用和更多进食等。众多的新生哺乳动物与母亲通过嗅觉系统形成感情纽带,若在一段关键的时间内该感情纽带未能建立,母亲会拒绝哺乳。转基因动物研究结果揭示了嗅觉对新生动物的重要性,若小鼠的嗅感神经元中用于信号传导的蛋白被敲除,小鼠就失去正常的嗅觉功能,刚出生的失嗅小鼠会因找不到母亲的乳头而被饿死。

(3)天敌的辨认:老鼠怕猫是众所周知的事实,人们也想当然地归因于视觉,所以用“老鼠见了猫”来形容一个人怕另一个人。但动物实验揭示,老鼠只有闻到了猫的气味才会逃跑;进一步的转基因动物研究证实,失去嗅觉功能的小鼠竟敢亲吻猫。因此老鼠“见”了猫应为老鼠“听见”了猫。

(4)情绪、感情、生理状态等的调控:嗅觉在这方面的影响可从《红楼梦》一书中的描述略见一斑“只闻见一股幽香,却是从黛玉袖中发出,闻之令人醉魂酥骨……(第十九回)”,由此可见形成世界每年 4500 亿美元的香水香料巨大产业的原因。在修道院和女生集体宿舍中,每人的经期开始是随机的,但一段时间之后,由于嗅觉系统的作用而趋于一致。这是一个有趣而具有重大社会意义的问题。更进一步,女性在挑选配偶时,男性遗传所产生的气味具有相当的作用,据此可以理解不少表面上般配的男女很快分手,而不少鲜花甘愿插在气味合适的牛粪上。

(5)疾病检测:当人患病之后,体内代谢必定发生改变。嗅觉灵敏的动物如狗在经过训练后,对癌症的诊断正确率可达 87%。而基于嗅觉系统工作原理所产生的智能仿生电子鼻,因在疾病诊断、食品饮料等的质量管理(如检查假酒)、公共安全等方面的应用成为一个富有潜力的新兴产业。

(6)第六感觉:其定义有很多种,但基本意思是 5 种感觉之外的感觉,也称之为超感觉(extra sensory perception)。由于副嗅系统一般认为是针对信息素(pheromones),它可以在不引起任何常见感觉的情况下,感知周围的环境,调控生理、心理状态,从而赋予生物超感觉的能力。因此在 2002 年德国举行的第六感觉会议上,嗅觉系统成为主要议题。在日常生活中,女性的第六感觉要比男性的强,有趣的是女性

的嗅觉系统一般具有更高的灵敏度。

(7)鱼类洄游和鸽子导航:这是自然界中令人惊奇的壮举,但其机制一直不清楚。鲑鱼生于河中,长于海中,生育时洄游至出生地产卵。在小鲑鱼出生时添加特殊的气味分子,在鲑鱼洄游季节,把这一特殊分子添加在临近的支流,可成功地“误导”这些鲑鱼到不同流域产卵。鸽子的嗅觉能够把鸽子带到 50 公里之外栖息地,实验表明,嗅觉系统完整的鸽子大多数能飞回家,而嗅觉系统损坏的鸽子大多数失去了回家的能力。这些功能与人类的第六感觉颇为相似。

3 fMRI 技术在人类嗅觉研究中的应用

fMRI 技术首先在视觉领域得到实现,然后很快地应用到其他感觉的研究,包括人类的嗅觉。Koi-zuka 等在 1994 年的研究只是简单描述了气味对脑区的激活情况,而没有进行相关统计学的分析^[7]。大量而又系统地使用 fMRI 对人类嗅觉功能的研究始于 20 世纪末,在此期间,多个实验室使用 fMRI 技术,从不同的方面对人类嗅觉功能进行了探讨^[8-10],包括确定气味刺激所能激活的脑区,检测各激活脑区对不同气味的反应情况以及这些脑区在嗅觉信息处理、气味鉴别、嗅觉记忆等与嗅觉相关的功能活动情况^[11]。fMRI 技术与嗅觉结合在临床上对多种疾病的诊断都有非常重要的作用,本文着重介绍嗅觉基础研究领域所取得的进展。

3.1 fMRI 方法能揭示气味激活脑区

在早期的研究中,研究者们试图使用 fMRI 技术揭示气味刺激所能激活的各个脑区的情况^[7,9]。最初报道的能被气味所激活的区域主要包括额叶、眶叶、内嗅皮层以及小脑等脑区,随后其他脑区如梨状皮层、颞叶、岛叶、扣带皮层、顶叶、海马和杏仁核也相继发现被激活^[12,13](相关脑区的模式图见图 1)。在以上所报道的被激活的脑区中,除梨状皮层主要执行嗅觉功能外,其他脑区不仅与嗅觉相关,还与情绪情感以及学习记忆等脑的高级功能相关,因此在实验过程中,被试者的生理状态以及情绪状态等可能会影响实验结果^[14]。事实也正是如此,尽管某些区域在多数研究中都可以被激活,如额叶和眶叶皮层,但多数区域的激活随不同的研究而异,并表现出很大的差异,主要依赖于刺激的特征以及被试者的生理和心理状态等。

Sobel 等研究发现,除气味刺激能激活梨状皮层外,即使不给被试者任何气味刺激,被试者的主动

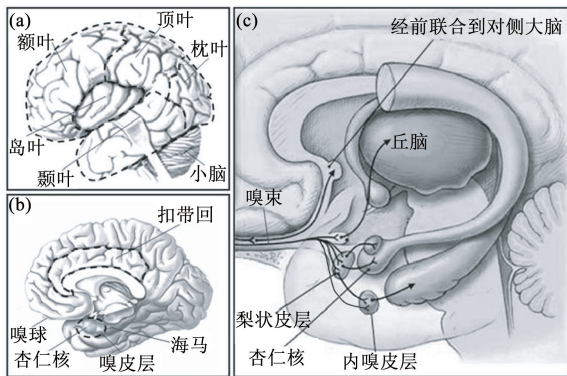


图1 与气味认知活动相关的脑区 (a)脑外侧面观. 额叶:脑高级活动中枢,负责思维、自我控制和情感相关活动;顶叶:处理疼痛、触摸、品尝、温度、压力等感觉;岛叶:处理味觉感觉;小脑:参与躯体平衡和肌肉张力的调节以及随意运动的协调;(b)脑内侧面观. 杏仁核:边缘系统的皮层下中枢,有调节内脏活动和产生情绪的功能;海马:边缘系统的一部分,参与记忆以及空间定位活动;扣带回:边缘系统的一部分,功能牵涉情感、学习和记忆;嗅球:外周的嗅觉信息处理中心;嗅皮层:包括梨状皮层、内嗅皮层等,是嗅觉系统的中枢;(c)嗅皮层局部区域图展示嗅觉系统的主要神经投射(海马与杏仁核埋于皮层之下)

快速吸气(fast sniff)也能使梨状皮层被激活^[15]. 尽管气味刺激同样能使特定脑区被激活,但主动快速吸气与气味刺激所激活的区域并不完全相同. 由于在快速吸气过程中,主要是气流的机械刺激而不是气味刺激激活了嗅觉通路, Sobel 等推测嗅觉系统可能具有双重功能,既能够感受气流的机械刺激,又能够感受嗅质分子的化学刺激,其中枢分别位于快速吸气所激活的区域和气味刺激所激活的区域. 该推论被近来的实验所证实^[16],他们在转基因小鼠上的实验表明,在小鼠嗅上皮确实有机械受体和嗅觉受体同时存在的现象,从而为 Sobel 的推论提供了实验证据.

另外,在以上所提到的 fMRI 激活区域中,大多数都表现出对气味刺激反应的侧利(laterality)现象. 如右侧大脑半球的眶额叶皮层和梨状皮层更多地涉及对气味熟悉情况和记忆功能,而左侧大脑半球的眶额叶、岛叶、梨状皮层、杏仁体、颞极和上额叶皮层则更多地参与气味的情绪反应^[11,14]. 一方面, MRI 清楚地显示,人类鼻腔中的鼻甲骨在其中一个鼻腔会有略微的膨胀^[15],因此进入两个鼻腔中的气流量会有差别,从而可能导致最终传入到大脑中嗅觉信息存在差异,这是导致人类嗅觉功能活动侧利的外周因素^[17]. 另一方面,人类大脑左右半球本就存在侧利现象,如与记忆相关的环路在右半球占优势,而跟情绪相关的环路则在左半球占优势^[18,19]. 左右半球侧利优势往往也跟人的性别取向以及“左撇子或右撇子现象”

等相关. 因此大脑本身的中枢因素可能在引起嗅觉功能活动侧利中具有更重要的作用.

3.2 fMRI 揭示年龄和性别差异

人类的嗅觉机能会随着年龄的增长而改变. 一般来讲,在 30 岁之前嗅觉辨识能力持续增强并达到一个相对稳定的平稳期,大约 40 至 50 岁以后开始衰退,并且在所有年龄阶段,女性的嗅觉能力比男性更强^[20]. 传统的年龄或性别相关的嗅觉研究主要是通过一种或几种嗅觉测试方法来比较不同受试者的嗅觉能力,这些测试只能得到统计的行为学结论,或者是通过脑电的方法检测气味关联的电位变化,这种方法不能有效地精确定位到大脑特异的功能单位. 近年来利用 fMRI 技术,能够在脑的结构与功能水平上研究嗅觉性别或年龄差异.

Yousem 和 Suzuki 使用 fMRI 比较了年轻人与老年人的嗅觉激活区,发现在相同的气味刺激下,两者有相似的激活区域,但是年轻人有相对更多和更强的激活^[21,22],最近有人研究和比较了不同年龄段嗅觉交叉记忆的活动,揭示了在执行嗅觉记忆活动时,年轻人大脑中的嗅觉处理区域和记忆相关区域的激活程度都更强,但是老年人的小脑部分区域比年轻人激活程度更强,这可能是由于老年人嗅觉记忆功能的减弱,因而需要更多的注意力来完成记忆任务,表现为小脑部位有更强的激活程度^[23].

对男女嗅觉功能差异的研究已经持续了 100 多年,早在 19 世纪就有报道称,女性对气味探知、辨别和辨识的能力都优于男性. 不仅如此,男女嗅觉差异还表现在对气味的情感感知和嗅觉记忆方面,例如,女人比男人更喜欢樟脑或薄荷类的味道,而男人却更喜欢松油、麝香的气味^[24]. 关于不同性别的嗅觉脑功能成像的研究存在很大的争议. Levy 等的研究发现,在同样闻香蕉、薄荷类的气味时,男性的激活要强于女性的激活^[25]. 但 Yousem 等的研究却发现,在所有激活位点,女性激活像素的数量都高于男性,是男性组的 8 倍左右,但绝大多数男性和女性的反应强度是相似的,他们推测女性对同种气味的信息的加工更加精细、复杂^[26].

3.3 fMRI 揭示感知愉快和厌恶气味的脑机制

由于大部分嗅觉系统隶属边缘系统,而边缘系统的主要功能之一就是参与情绪活动,因此气味往往能够强烈影响人们的情绪活动,气味导致的好恶程度往往要比对颜色、声音等感觉的好恶要强很多,“中性”的气味较少,大多数的气味处于“好”或“恶”的状态,而“好”或“恶”(尤其是香水)也强烈地受个

人因素控制. 利用 fMRI 对人类对不同情感类型(令人愉快和厌恶)气味感知机制的研究表明, 气味刺激通常能够激活额叶、眶叶、杏仁核、梨状皮层、岛叶皮层等区域, 而这些区域的确属于边缘系统. 而且令人愉快的与令人厌恶的气味所激活的部位有所不同, 愉快气味更多地激活眶额叶前内侧, 而厌恶的气味更多地激活眶额叶的前外侧^[27]. 另外, Grabenhorst 等利用 fMRI 检测大脑被令人愉快的、厌恶的以及它们两者混合气味刺激时, 相关脑区的激活情况, 发现令人愉快和厌恶气味所激活的脑区不同, 但是施加混合气味时, 被以上两种类型气味激活的脑区也都被激活^[28]. 该研究表明, 与令人愉快的气味和厌恶的气味感觉相关的神经环路相互独立. 另外, 由于嗅觉中枢对不同喜好程度气味的感知不能简单地正负抵消, 这有利于生物对危险的探知, 避免在复杂环境中某些有害物质的气味被掩盖.

3.4 fMRI 揭示嗅觉系统的多种适应机制

感觉系统对持续或重复刺激的反应会不断减弱, 从而产生适应. 适应可以帮助大脑从原有刺激中区分出新奇的刺激, 是脑对不断变化世界感知的重要策略. 该现象存在于感觉系统的各个水平, 包括分子、细胞、细胞集合等^[3]. 历史上有关嗅觉适应现象研究基本上集中于宏观方面的研究(如动物行为学研究 and 生理心理学的研究)和微观方面的研究(如单个神经元、信号传导通路、分子以及相关蛋白动力学^[29]). 因此, 很有必要使用介于宏观和微观之间(如细胞集合或某个脑区)的介观方法(如 fMRI 等)对该现象进行探讨, 从而系统阐释其内在机制. 使用重复刺激的研究表明, fMRI 所显示的嗅觉适应可以发生在初级以及次级嗅皮层^[10,30]. 信号在经历早期的强烈瞬时增强后, 在随后的 30—40s 逐渐减弱. 这个时间过程与使用电生理记录方法在大鼠梨状皮层所记录到的结果非常类似^[14,30]. 然而, 电生理记录只能记录某个位点的信号情况, 而 fMRI 方法则可以同时考察大片脑区的活动情况, 能够对不同脑区的信号适应特征进行比较.

3.5 fMRI 揭示嗅觉中枢对真实气味和幻想气味的应答

大脑对真实气味和自己幻想气味的感知显然不同, 因为后者并不需要具体的气味作用到嗅觉感受器, 而是直接通过内源性方式产生^[13]. 大量的心理物理学研究表明, 人类在进行特定气味幻想时伴随有嗅觉运动, 如增加快速吸气活动等^[31]. 然而关于嗅觉中枢如何对真实气味和幻想气味应答及其相关

机制的研究则需要使用 fMRI 方法来实现.

早期研究发现, 无论是真实的气味还是幻想的气味, 它们所激活的大脑的区域非常相似, 表明对这两种方式气味的感知可能使用相同的神经中枢^[7]. 但在激活的细节方面则有较大差异, 如与真实气味相比, 幻想气味所激活的脑区的像素点要明显少一些, 而且在对幻想气味的感知中, 尽管男性比女性具有更强的激活程度, 但是幻想气味激活强度与真实气味激活强度的比值则在女性中更强, 约为男性的 2 倍^[7,11]. 最近, Bensafi 等使用令人愉快和不愉快的气味刺激以及让被试者幻想这些气味, 进行测试比较, 他们发现, 幻想气味和真实气味所激活的区域非常相似, 而且都表现出相同的情感特异性. 无论是真实的还是幻想的气味, 令人愉快的气味在左侧梨状皮层的前部和左侧岛叶两处时, 均能激活更大的活动范围^[32]. 该结果不仅证实了 Levy 等的实验结论, 并进一步发现真实和幻想气味不会影响大脑对气味类型(令人愉快的和不愉快的)的处理方式.

3.6 使用 fMRI 研究人对气味空间定位的策略

早在 20 世纪 60 年代, 就有气流到达两个鼻腔之间时间差和强度差是嗅觉空间定位的重要线索的假设^[33]. 已有研究发现, 大鼠可以通过这两个线索对气味方位进行精确定位^[34], 而最近的研究在嗅觉中枢神经元水平已经找到了相应的细胞证据^[35]. 某些行为学研究结果证实了人可以通过气味的方位作为线索来到达相应的目的地, 并具有相当的精确性^[36-38], 表明人类具有很好的气味空间定位能力. 然而, 由于经常用于动物研究的经典细胞外记录方法具有一定创伤性而无法对人类进行, 因此关于人类进行气味空间定位的具体神经机制的研究则必须通过无创伤的 fMRI 方法进行.

Porter 等通过自己设计的特定装置可以对两个鼻孔分别给气, 并在被试者完成相关嗅觉任务时进行 fMRI 实验^[39]. 他们的研究表明, 被试者可以很好地鉴别来自左侧或者右侧的气味, 在被试者完成这些嗅觉任务的同时, 嗅觉皮层如梨状皮层的额叶、梨状皮层的颞叶和嗅结节等区域都有激活. 然而, 左侧梨状皮层的额叶的激活表现出了明显的气味方向选择性: 左侧鼻腔给气时, 左侧梨状皮层额叶的激活很弱, 而右侧鼻腔给气时, 则左侧梨状皮层额叶的激活很强^[39]. 该研究清晰地显示了嗅觉皮层的特定脑区(左侧梨状皮层额叶)能够有效处理来自不同鼻腔的气味信息, 从而为人类依靠两个鼻腔之间的信息差异进行气味空间定位的策略提供了神经基础.

3.7 fMRI 揭示人类嗅觉高级中枢对气味品质认知的脑机制

对不同感觉刺激进行识别是感觉系统最重要的功能之一。在视觉系统和听觉系统的高级中枢,均存在相应神经机制对不同频率的声音或不同颜色的色彩进行识别和编码。同样,在嗅觉高级中枢,也必定有特定的神经机制用于对不同类型的气味进行识别^[40,41]。然而,人们对视觉和听觉的感知是基于不同波长的电磁波和声波来进行的,特定的波长对应于特定的感知。虽然人们对嗅觉的感知是基于气味分子的化学结构,但气味分子化学结构和气味品质(quality)之间的对应关系并不清楚^[41]。虽然从整体上说,相似气味结构产生相似气味品质,但有许多例外。例如,有的气味分子化学结构相差很大,但闻起来可能非常相似,而有的气味分子结构相近,但气味品质完全不同。因此对气味识别的研究可以分为化学结构和气味品质两个互有重叠而又不完全相同的方面。

我们对动物嗅觉系统的嗅球如何编码气味的化学结构已有比较深入的研究。无论是传统的电生理记录以及 2-脱氧葡萄糖摄取标记作图的研究,还是近年来发展的光学成像和 fMRI 技术,都发现了嗅球的空间拓扑可用于对气味化学结构的编码^[3]。然而嗅觉高级中枢如何编码不同品质的气味却一直是一个富有挑战性的课题。Gottfried 实验室利用 fMRI 技术对该问题进行了探讨,他们给予被试者具有相似化学结构和气味品质,不同化学结构和气味品质,相似化学结构和不同气味品质以及不同化学结构相似气味品质的气味刺激,并同时用 fMRI 方法监测嗅觉高级中枢的活动情况^[42]。研究表明,梨状皮层存在不同的区域分别跟气味的化学结构和气味的品质相关:梨状皮层的前部与气味品质有关,而后部与化学结构有关。他们后继的工作进一步证明了梨状皮层的这种功能特性,并进一步指出气味经验对气味品质的感知有着重要的作用^[43,44]。总之,Gottfried 使用 fMRI 对人类嗅觉进行的一系列研究,为人类高级嗅觉中枢如何感知气味品质奠定了重要的基础。

4 结束语与展望

嗅球是嗅觉系统最重要的神经中枢,是嗅觉信息编码处理中心和发散枢纽。然而,在以上所提及的激活脑区中并不包含该区域。这主要是因为嗅球在人脑中只占据非常小的空间(只有 fMRI 的几个像素),而用于人的 fMRI 磁场的场强一般较弱,所

以用 fMRI 对人类嗅球功能活动的研究一直未能实现^[3]。然而,在小动物中,已经实现了利用高场强(7.0T)fMRI 研究大鼠嗅球对气味的反应情况^[45],并在过去十年对动物嗅球的功能活动研究取得了许多重要进展^[3]。随着用于人的 fMRI 磁场场强的不断增强(目前国内外已有不少用于人类研究的 7.0T 影像系统),人类使用 fMRI 研究嗅球的功能活动也将会逐步实现。

作为一种感觉而言,相对于视觉和听觉,人们对嗅觉的研究相对很少,其原因之一应该是人们认为嗅觉并没有视觉和听觉那么重要。然而,嗅觉高级中枢的各个脑区同时也参与了人们的情绪情感以及学习和记忆等诸多高级功能,从这个方面来讲,对于嗅觉高级中枢的研究已经超出了感觉的范围,而涉及到了多方面心理学的核心议题,是一项重要而又富有挑战性的课题。自从 2004 年的诺贝尔生理医学奖授予了关于嗅觉方面的基础研究以后,近些年来人们对嗅觉的研究取得了长足的发展。但是这些研究多数都是在动物尤其是在小动物上进行,因为对动物可以在一定程度上进行有创伤实验,使许多有效的实验技术能够实施。然而对于人类,高质量的无创伤技术对于嗅觉的研究显得尤其重要。fMRI 技术有其应用局限性(如所得到的信号并非是大脑神经信号;只能通过血氧水平来间接反映脑的功能状态;血氧水平究竟能在多大程度上反映神经电信号,这些问题一直都有较大的争议^[2,46]),但相对于 fMRI 的优势(高空间分辨率,一定的时间分辨率、无创伤性、个体内可重复性等),这些局限性在很多地方都可以忽略或通过与其他方法结合等来解决。fMRI 的技术优势无疑成了人类嗅觉的研究尤其是高级嗅觉中枢研究的一个重要手段。随着各种 MRI 设备在物理学方面技术难题的不断克服,用于人类研究的 fMRI 磁场强度会不断升高,这些技术的改革必将使我们对人类嗅觉的认识进一步提高。

参考文献

- [1] Squire L R, Berg D, Bloom F E *et al.* *Fundamental Neuroscience*. Third Edition. Burlington, MA, USA: Academic Press, 2008
- [2] Logothetis N K. *Nature*, 2008, 453: 869
- [3] Li A A, Rao X P, Wu R Q *et al.* *Prog. Biochem. Biophys.*, 2010, 37: 14
- [4] Xu F. *Trends Neurosci.*, 2001, 24: 549
- [5] Shipley M T, Ennis M. J. *Neurobiol.*, 1996, 30: 123
- [6] Kimchi T, Xu J, Dulac C. *Nature*, 2007, 448: 1009
- [7] Koizuka I, Yano H, Nagahara M *et al.* *ORL. J. Otorhinolaryngol. Relat. Spec.*, 1994, 56: 273

- [8] Sobel N, Prabhakaran V, Desmond J E *et al.* J. Neurosci. Methods. ,1997,78:115
- [9] Levy L M, Henkin R I, Hutter A *et al.* J. Comput. Assist. Tomogr. ,1997,21:849
- [10] Yousem D M, Williams S C, Howard R O *et al.* Radiology, 1997,204:833
- [11] Kettenmann B H T, Kobal G. In: Simon S A, Nicolelis M A L eds. Methods in Chemosensory Research. CRC Press,2001,477
- [12] Zald D H, Pardo J V. Int. J. Psychophysiol. ,2000,36:165
- [13] Savic I. Curr. Opin. Neurobiol. ,2002,12:455
- [14] Xu F G C, Shepherd G M. In: Simon S A, Nicolelis M A L eds. Methods in Chemosensory Research. CRC Press,2001,465
- [15] Sobel N, Prabhakaran V, Desmond J E *et al.* Nature,1998,392:282
- [16] Grosmaître X, Santarelli L C, Tan J *et al.* Nat. Neurosci. , 2007,10:348
- [17] Thuerauf N, Gossler A, Lunkenheimer J *et al.* Neurosci. Lett. ,2008,438:228
- [18] Royet J P, Plailly J. Chem. Senses. ,2004,29:731
- [19] Brand G, Millot J L, Henquell D. Neurosci. Biobehav. Rev. , 2001,25:159
- [20] Doty R L, Shaman P, Applebaum S L *et al.* Science, 1984, 226:1441
- [21] Yousem D M, Maldjian J A, Hummel T *et al.* AJNR Am. J. Neuroradiol. ,1999,20:600
- [22] Suzuki Y, Critchley H D, Suckling J *et al.* J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci. ,2001,56:756
- [23] Cerf-Ducastel B, Murphy C. Brain Res. ,2009,1285:88
- [24] Doty R L, Cameron E L. Physiol. Behav. ,2009,97:213
- [25] Levy L M, Henkin R I, Lin C S *et al.* J. Comput. Assist. Tomogr. ,1999,23:487
- [26] Yousem D M, Maldjian J A, Siddiqi F *et al.* Brain Res. ,1999, 818:480
- [27] Rolls E T, Kringelbach M L, de Araujo I E. Eur. J. Neurosci. , 2003,18:695
- [28] Grabenhorst F, Rolls E T, Margot C *et al.* J. Neurosci. ,2007, 27:13532
- [29] Adelman J P, Herson P S. Nat. Neurosci. ,2004,7:689
- [30] Sobel N, Prabhakaran V, Zhao Z *et al.* J. Neurophysiol. , 2000,83:537
- [31] Bensafi M, Porter J, Pouliot S *et al.* Nat. Neurosci. ,2003,6:1142
- [32] Bensafi M, Sobel N, Khan R M. J. Neurophysiol. ,2007,98:3254
- [33] Vonbekesy G. J. Appl. Phys. ,1964,19:369
- [34] Rajan R, Clement J P, Bhalla U S. Science,2006,311:666
- [35] Kikuta S, Sato K, Kashiwadani H *et al.* Proc. Natl. Acad. Sci. USA,107:12363
- [36] Porter J, Craven B, Khan R M *et al.* Nat. Neurosci. ,2007,10:27
- [37] Sela L, Sobel N. Exp. Brain Res. ,205:13
- [38] Gottfried J A. Curr. Biol. ,2009,19:R862
- [39] Porter J, Anand T, Johnson B *et al.* Neuron. ,2005,47:581
- [40] Gottfried J A. Curr. Opin. Neurobiol. ,2009,19:422
- [41] Howard J D, Plailly J, Grueschow M *et al.* Nat. Neurosci. , 2009,12:932
- [42] Gottfried J A, Winston J S, Dolan R J. Neuron. ,2006,49:467
- [43] Li W, Howard J D, Parrish T B *et al.* Science,2008,319:1842
- [44] Gottfried J A, Wu K N. Ann. N. Y. Acad. Sci. ,2009,1170:324
- [45] Xu F, Kida I, Hyder F *et al.* Proc. Natl. Acad. Sci. USA,2000, 97:10601
- [46] Abbott A. Nature,2009,457:245



北京欧普特科技有限公司

光学元件库—欧普特科技 欢迎访问: www.goldway.com.cn

北京欧普特科技有限公司严格参照国际通常规格及技术指标,备有完整系列的精密光学零部件(备有产品样本供参考)供国内各大专院校,科研机构,试验室随时选用,我公司同时可为您的应用提供技术咨询. 我公司可以提供美国及欧洲产的优质红外光学材料,如硒化锌,硫化锌,多光谱硫化锌等.



- 光学透镜:平凸、双凸、平凹、双凹、消色差胶合透镜等.
- 光学棱镜:各种规格直角棱镜,及其他常用棱镜.
- 光学反射镜:各种尺寸规格的镀铝,镀银,镀金,及介质反射镜.直径5mm—200mm.
- 光学窗口:各种尺寸规格,材料的光学平面窗口,平晶.直径5mm—200mm.
- 紫外石英光纤:进口紫外石英光纤,SMA接口光纤探头,紫外石英聚焦探头.
- 国产滤光片:规格为直径5mm—200mm,(紫外,可见,红外)及窄带干涉滤片.
- 进口光学滤光片:长波通滤光片/短波通滤光片;波长:400—1000nm;窄带干涉滤光片

地址:北京市海淀区知春路49号希格玛大厦B座#306室 电话:010—88096218/88096217 传真:010—88096216
 网址:www.goldway.com.cn E-mail:kevinchen@goldway.com.cn,shinan@goldway.com.cn,zengan@goldway.com.cn
 联系人:陈镛先生,施楠小姐,曾安小姐,郑海龙先生