

主编/卞毓麟

JINPINGGUO WENKU



李葆明

大脑如何记忆



江苏教育出版社
JIANGSU EDUCATION PUBLISHING HOUSE



金苹果文库

主编 卞毓麟

大脑如何记忆

李葆明 著



目 录

- 1 我与科学世界
- 9 人类认识脑的历程
- 16 脑的基本知识
- 25 记忆研究的简史
- 41 记忆研究的常用动物
- 48 记忆有不同的类型
- 56 陈述性记忆
- 94 非陈述性记忆
- 128 老年性记忆衰退和老年痴呆症
- 139 睡眠、做梦与记忆巩固
- 142 经验改变脑的结构和功能
- 152 如何记得更牢
- 156 结束语

我与科学世界

我在中学时代对“数”和“符号”特别感兴趣,对数学的悟性不错,常常给老师增点小光(数学考试或竞赛,我总能拿个好名次)。教我们初中数学的是魏老师,教我们高中数学的是刘老师。两位老师都很喜爱我,也很信任我,对我的影响极大。诸如刻写数学单元练习的蜡纸(那时没有电脑,也没有复印机,全靠刻蜡版然后油印)、批改同学的作业或考卷等事,有时老师就委托给我做(在其他同学来看,这是莫大的荣幸)。因此,在他们的影响下,我考大学时第一志愿就报考了某著名大学的数学专业。遗憾的是,我没有被录取。毕竟强中还有强中手,我的总分没有达到录取线。最后,我被录取到江西大学(现在的南昌大学)生物学系生物学专业。坦率地说,我当时对生物学并不感兴趣,心里特别不好受。带着这份沮丧的心情,我于1979年9月来到位于南昌青山湖边的江西大学。

事实上,江西大学生物学系的师资和教学力量是非常雄厚的,基础也很不错。我们的动物学老师讲课非常风趣,解剖学老师和组织胚胎学老师上课更是充满激情……我至今还清楚地记得动物学老师在第一堂课介绍“生物发生律”概念时的情景,他说:“个体发育是系统发育的简单重演,你们每个人在妈妈肚子里成长的10个月,实际上是快速重演了从单细胞生物到人类进化的漫长历史,这就是所谓的生物发生律。”原来,

生命现象是如此有趣。渐渐地,我喜欢上了生物学,尤其对动物的进化和行为特别入迷。那几年,正好有一本关于英国灵长类学家珍妮·古道尔研究非洲丛林黑猩猩行为的书在国内发行。由于对动物行为的着迷,加上受珍妮·古道尔这本书的影响,在大学四年级时我决定报考中国科学院昆明动物研究所的灵长类神经与行为专业的研究生,后被录取。

实际上,昆明动物研究所当时并没有灵长类神经与行为专业的导师,我作为委托培养生被送到中国科学院上海生理研究所梅镇彤先生名下,从事猴子的学习和记忆神经机制研究。于是,带着无比激动的心情,我于1983年9月来到位于上海市岳阳路320号的上海生理研究所,具体指导我的是陈郁初老师。当年的上海生理研究所可谓人才济济,而岳阳路320号大院更是英豪满堂。如果你在食堂吃饭,坐在你对面用餐的也许就是某位鼎鼎大名的科学家。这里学术气氛浓厚,国际国内学术交流频繁,你有机会听到各种学术报告和演讲。在这里,我体验到研究生的学习与大学学生的学习有本质上的不同,后者只要求你掌握知识,并不一定要求你知道这些知识是如何获得的,而前者则更多地训练你如何作研究,如何获得新的知识。陈郁初老师是我作研究的启蒙老师,他教会我如何使用电烙铁,如何制作印刷电路板,如何训练猴子操作行为,如何制作很细很细的微电极,如何给猴子做脑外科手术,如何把微电极插入猴子大脑,如何记录单个神经元的活动。他是一位非常善于动手制作仪器的科学家,实验室的很多电子仪器都是他亲自设计和制作的。如果说我的动手能力还及格的话,应该归功于陈老师的潜移默化的影响。

1986年,我由硕士研究生转为博士研究生,相应地对论文的学术要求也提高了,而国内当时的实验条件还是非常有限的。此时,中国科学院实施与国外学术机构联合培养博士研究

生的计划。于是在 1988 年 6 月,梅镇彤先生把我派到日本京都大学灵长类研究所神经生理学研究室,在 Kisou Kubota 教授的指导下进一步学习,从事猴子的行为神经生理学的研究。Kisou Kubota 教授是国际上第一个把微电极插入猴子前额叶皮层记录记忆相关神经元活动的科学家,是灵长类行为神经生理学研究的开拓者。在他的研究室,我大大地开阔了眼界。他有一整套非常成熟的研究技术,有规范的研究生培养方式和实验室管理模式,有丰富的学术论文撰写、投稿和修改的经验,所有这些都让我深受教育,并一直影响着我。当我成功地在猴子的大脑皮层记录到与它的行为操作密切相关的神经元放电活动,并根据某个神经元放电活动的模式能够预先几秒钟知道猴子接下来要做什么样的行为反应时,我真是太兴奋了,就好像是摸到了上帝的脚跟一样。在 Kisou Kubota 教授实验室的两年留学经历增强了我的自信心,对我后来的学术道路是至关重要的。

1990 年 10 月我在上海生理研究所获得神经生物学博士学位。从 1983 年大学毕业算起,我用了整整 7 年时间才获得博士学位(通常博士生培养计划是 5 年),应该说不是一个优秀的研究生。之后,我有机会留在上海生理研究所博士后流动站做了 2 年的博士后研究。按规定,我在上海生理研究所取得博士学位,就不能在同一个研究所做博士后研究。考虑到我的学籍属昆明动物研究所,我又是国外联合培养回来的博士生,国家博士后管理委员会网开一面,批准了我在上海生理研究所做博士后的申请,从此我开始了自己相对独立的研究工作。我的导师梅镇彤先生为我争取到了 2 间实验用房,张罗了一套基本可用于猴子行为神经生理学研究的实验仪器。她说:“我能为你做到的,一定为你做到,尽可能为你创造条件,扶你上马再送一程。”她为我能够开展实验工作真是费

尽苦心。我常常想,我真是非常幸运,在我从小学、中学、大学到研究生的成长道路上,在我学习如何从事科学研究的道路上,有过这么多诚挚关心和爱护我的老师,我将永远地记住他们的培养之恩!在研究生学习期间,研究课题多半是导师为你设定的,实验系统是他人搭建和调试好的,实验方法已经比较或非常成熟(你只要懂得如何应用即可),研究经费是现成的,可以不当家不为柴米油盐而虑。而博士后研究期间就不同了:你要确定自己的研究课题,搭建自己的实验系统,你得学会如何撰写基金申请书及多渠道获得研究经费等等。所以,我认为博士后的经历对年轻的科学研究人员的成长实在太重要了。

1993年12月我从博士后流动站出站,经昆明动物研究所同意,留在上海生理研究所工作,正式成为该所的一名研究人员。1994年至2000年的7年间,我在上海生理研究所先后晋升为助理研究员、副研究员、研究员,成为硕士和博士研究生导师。20世纪90年代中期,我国科研院所和高校出现了非常严重的人才断层和人才外流(“文化大革命”整整耽搁了一代人的培养,而对外开放又使得大批人才外流),科研队伍青黄不接。鉴于这种状况,科研院所和高校都不同程度地“破格”提拔年轻科技人员,给他们“压担子”。所以,那些年你时常会在新闻媒体上看到或读到某某研究所或大学,谁谁谁被“破格”晋升为研究员或教授。有时好像是在竞赛一样,今天这里冒出年龄不到30岁的研究员或教授,明天那里冒出年龄不到28岁的研究员或教授。在我看来,“破格”有两种意思:一种意思是,某位年轻人确有能力和成绩,若是按正常的一步一个台阶的晋升程序,他可能还要等很长时间,所以“破格”晋升;另一种意思是,某位年轻人虽有能力和成绩,但离研究员或教授所要求的水平还有点距离,所以“破格”晋升。

“破格”晋升对改善我国科研队伍的结构确实起了积极的作用,培养和锻炼了一大批年轻的科学家,同时也不可避免地带来了一些弊端(恕我不在此妄加评论)。在这样的历史背景下,我 31 岁晋升为副研究员,35 岁晋升为研究员,我想我也许属于上面说到的第二种类型的“破格”晋升吧。

现在,我简单地介绍一下自己所从事的研究。我的主要研究方向是大脑前额叶皮层的功能。我们人类之所以有逻辑思维和推理的能力,有解决问题和计划行为的能力,有人格和自我约束的能力,有学习和联想的能力等等,就是因为我们有高度发达的前额叶皮层。在过去几年里,我和我的同事们的主要工作成绩可以概括为两点:证明前额叶皮层的主沟区的去甲肾上腺素的 α_2 受体在工作记忆和行为抑制功能中扮演重要的角色,为 α_2 受体激动剂用于临床改善前额叶功能提供了重要的神经生理学依据;发现前额叶皮层的腹侧部以“正确则坚持/错误则改正”的策略参与“刺激—反应”联合学习,但不参与“刺激—反应”联合关系的记忆(即联合关系一旦建立,其记忆痕迹不储存在前额叶皮层的腹侧部)。

总之,我还是一个成长中的科学研究人员,科学研究需要全身心的投入,需要不断地学习,做出好的研究成果是我的最高理想和目标。同时,我认为向社会和大众介绍科学知识和科学方法也是科技人员的一种义务。基于这种考虑,我接受了江苏教育出版社的邀请,编撰了这本小书,希望读者阅读本书后,对大脑如何记忆能够有所了解。

学习和记忆是脑的基本功能。学习(learning)是指获取新信息和新知识的神经过程,而记忆(memory)则是对所获取信息的编码、保存和读出的神经过程。我们能够获取关于这个世界的新知识,是因为我们的经历改变了我们的大脑。并

且,一旦获取,我们能够将这些新知识存入我们的记忆并长时间保留。在往后的日子里,我们可以依靠储存在记忆中的这些知识,用新的方式活动和思考。

在我们所拥有的知识中,大部分并非一出生就已存在于我们的大脑,而是通过学习或经验获得的,是通过记忆被保存下来的。我之所以是我,很大程度上是由学习与记忆的知识决定的。但是,记忆并非仅仅是对个体经验的一种记录,它使我们能进一步获取知识。只有人类才拥有这种能力,将自己所了解的知识传给别人,并在这一过程中创造出文化,一代又一代地传下去。人类在不断地成熟。然而,从几十万年前的智慧人到现代人类,大脑的体积似乎并没有明显地增加。在这几十万年中,对文化的改变与发展起决定作用的并不是大脑体积的增加,而是大脑内在容量的变化,它使我们能够储存我们在日常生活、工作中学到的东西,并传授给其他人。

虽然,记忆对人类生活的许多积极的方面起着至关重要的作用,但是,的确有许多心理和情感问题是由编码在记忆里的经历引起的。这些问题往往源于生命早期的经历,这些经历造成了患者与外面世界相互作用的固定方式。记忆的丧失导致自我的丧失、个人生活历史的丧失以及与他人持续交往能力的丧失。

学习如何发生、记忆如何被储存一直是哲学、心理学和生物学的中心问题。19世纪后期以前,对记忆的大部分研究被限制在哲学的领域内。之后,记忆研究的焦点渐渐地转到更具有实验性的范畴,开始在心理学,近20年来才转移到生物学中。在我们进入21世纪时,心理学与生物学提出的问题会聚到了一起。从心理学的角度来看,这些问题是:记忆的过程是怎样的?记忆是否存在不同的类型?如果存在,它们各

自的机制是什么？从生物学的角度来看，这些问题是：大脑哪些地方参与学习？哪些地方储存记忆？记忆储存机制能够在单个神经元水平上阐明吗？如果是这样，构成记忆储存一系列过程的基础蛋白质是什么？心理学和生物学的结合将创建一个崭新的、令人振奋的关于大脑如何学习与记忆的图画。现在，心理学家与生物学家有了一个共同的研究计划，主要围绕以下两类重要问题进行研究：① 各种形式的记忆在大脑内是如何被组织起来的？② 记忆的编码、储存、读出和遗忘是如何实现的？

现在我们已经知道，记忆有许多不同的形式，不同的大脑区域分管不同类型的记忆，记忆可在单个神经元中编码，并依赖于神经元之间的联系强度的变化。我们还知道，这些变化的稳定性是由神经元内基因的活动来调控的，以及神经元内的分子如何改变神经元之间的连接。记忆很可能成为第一个被阐明的精神机能，这样就在分子与细胞、与大脑、与行为之间建立起一座桥梁。这种正在形成中的关于记忆的知识框架，最终也可能引导我们对记忆疾病的病因与治疗有新的理解。

本书概要地向读者，尤其是那些对大脑如何记忆这一问题感兴趣的非专业背景的读者，介绍这些方面的激动人心的进展。有些章节的部分内容不可避免地要涉及到神经生物学、生物化学或分子生物学方面的知识，读者如果完全没有这些方面的背景知识，则可跳过这些内容，这不会影响阅读的系统性。在本书的编著过程中，主要参考了 Larry R. Squire 和 Eric R. Kandel 合著的 *Memory: From Mind to Molecules* 以及 Mark F. Bear, Barry W. Connors 和 Machael A. Paradiso 合著的 *Neuroscience: Exploring the Brain*。其中，“经验改变脑的结构和功能”这一节主要摘自于杨雄里、李葆明、彭聃龄、

董奇等 1999 年为教育部撰写的咨询报告《脑科学与儿童智力发展》。在此,我还要特别感谢我的研究生们,他们参与了部分资料的整理和编译工作,他们是:茅正梅、王敏、季今朝、王新明、侯秋玲、马朝林、齐雪莲、张雪寒。

人类认识脑的历程

我们的感知和运动、学习,和记忆、语言、思维,和推理、意识等等,都起源于我们头颅内容积不到 1.5 升的脑。脑对生命的重要性人们早就知道。人类学记录表明,一万年前的开始就在颅骨上开孔做手术,目的可能是为了治疗头痛或精神障碍,他们相信颅骨上开孔可以给邪恶病魔一条逃离脑的出路。早在五千年前的古埃及,医生就知道脑损伤会导致许多症状。然而,人们一直相信,灵魂、意识和思想的归宿是在心脏,而不在脑。

身体不同部位的结构和它行使的功能之间存在紧密的相关性。例如,手和脚看上去很不相同,它们的功能也各不相同:我们用脚走路,用手操作。现在,看看我们的头部结构,你猜它的功能会是什么? 闭上你的眼睛,塞住你的耳朵,堵住你的鼻子,你就什么也看不见、听不见、闻不到了。这么一个随手就可做的实验揭示,你的头部是用来感知外部环境的。大脑是用来感知的器官,这就是公元前 4 世纪古希腊学者们的结论,他们的代表人物是希波克拉底(约公元前 460 ~ 前 377),他不仅认为脑是感知的器官,而且相信脑也是智力的中枢。

但是,希波克拉底的观点并没有被广泛接受。古希腊哲学家亚里士多德(公元前 384 ~ 前 322)依然笃信心脏就是智

力的中心。亚里士多德认为脑只是一个散热器,它的功能是把被心脏加热的血液冷却。在古代中国,人们也认为心脏是灵魂的中心,用心去爱而不是用脑去爱,用心读书、用心思考而不是用脑读书、用脑思考等等,这些语言表达说明,在创造文字的年代,我们的祖先笃信心脏在灵魂中的核心作用。这种思想可能源于两点:第一,心脏跳动与否直接与生命相联系,这是每个人都能体验或观察到的事实;第二,我们的喜、怒、哀、乐等很多情感事件都会引起心血管系统的反应。

到公元2世纪,古罗马医师盖仑(约公元129~200)重新回到了希波克拉底的观点。作为一名医生,他亲眼目睹了脊髓和脑损伤带来的不幸后果。同时,他自己做了许多细致的动物解剖实验。他发现了大脑和小脑这两个差别十分显著的结构:大脑非常软,位于前部;小脑则相当硬,位于后部。他推测大脑是感觉的接受处,而小脑则是控制肌肉运动的命令中枢。之所以这样区分,是因为他觉得感觉必须印记在脑内才能形成记忆,这一过程当然会发生在软软的大脑,而硬硬的小脑则应该是发出运动命令的中枢。盖仑的推测虽是基于错误的理由,但得出的结论却基本上是正确的。盖仑还发现,脑的内部有孔洞,他称之为脑室,里面充满液体。当时盛行一种理论,认为身体是在体液的平衡作用之下发挥功能的,盖仑的发现与这一理论吻合得非常好。他认为,感觉的接受或运动的发动是通过液体经神经流入或流出脑部而实现的,神经犹如血管,是体液流通的管道。

盖仑关于脑的理论流行了大约15个世纪。文艺复兴时代,伟大的解剖学家维萨里(1514~1564)对脑的解剖结构作出了更加详细的描述,但盖仑关于脑室的功能的理论不仅没有受到挑战,反而得到了进一步的加强。人们相信脑像水压机一样工作:脑室中的液体被泵出,通过神经流到肌肉,触发

肢体运动。这一液体机械理论的主要鼓吹者是哲学家笛卡儿(1596~1650)。笛卡儿相信这个理论能够解释动物的脑和行为,但却不能解释人类行为的全部。他认为,人类与动物不同,拥有智力和上帝给予的灵魂,液体机械理论只在那些类似动物的行为上才适用,而智能存在于脑之外的“心”,这“心”不是指心脏,而是一个精神实体。“心”通过脑内的松果体与脑进行信息交流,通过松果体接受感觉和发出运动命令。笛卡儿认为“心—脑”是分离的,他有一句被西方哲学界广为引用的名言“我思,故我在”(I think, therefore I am),用白话来说,就是“我有思想,所以我是存在的”。

到17世纪和18世纪,科学家或思想家们开始摒弃盖仑关于脑室功能的理论。他们开始对脑进行更加仔细的研究。其间有两个重要的发现:①脑组织分白质和灰质两部分,白质含有神经纤维,由神经纤维把信息传入和传出灰质;②脑的表面存在有规律的沟裂和隆起,不同的隆起可能有不同的功能。在18世纪,人类关于脑的知识可以概括为以下几点:①损害脑会干扰感觉、运动和思维功能,甚至导致死亡;②脑通过神经与身体其他部位通讯;③脑由具有不同特征的部分组成,它们具有不同的功能。

到19世纪,人类对脑的认识有了许多重大进展,关于脑的知识比以往所有的记录都要多。在这一百年中,人类关于脑的知识的突破体现在四个方面。

一、神经是“电线”而不是“水管”

18世纪末和19世纪初,意大利科学家伽伐尼和德国生物学家杜布瓦·雷蒙发现,电刺激神经时肌肉收缩,脑能产生电。这一发现最终导致人们抛弃神经通过液体的流动与脑通

讯的理论。他们的研究结论是：神经是电缆，它把电信号传出或传入脑。后来，苏格兰医生贝尔和法国生理学家马根迪尔用实验得出结论：一根神经可由许多“电线”混合组成，其中一些“电线”把从皮肤上感受到的信息传入到中枢神经系统，另一些“电线”把信息从中枢神经系统传出送至肌肉。在单根传递感觉或运动的“电线”（神经纤维）上，信息的流动绝对是单向的。

二、不同功能定位在脑的不同部位

通过分别损毁大脑和小脑，贝尔观察到对感觉和运动功能的不同破坏效应。他指出，大脑是感觉神经的目的地，而小脑则是运动神经的发祥地。法国生理学家弗劳伦斯通过损毁实验进一步证明，小脑的确在运动协调中起重要作用，而大脑则参与感知功能，正如贝尔和盖仑所认为的那样。所不同的是，弗劳伦斯的结论是建立在坚实的实验基础之上的。

那么，大脑皮层不同的隆起是否具有不同的功能分工呢？奥地利医生盖尔对此深信不疑。他相信，颅骨表面的隆起反映了大脑表面的隆起。他和他的同事仔细地测量了数百位不同性格类型的人的头颅，试图寻找颅骨特征与性格之间的对应关系，并在此基础上建立了颅相学。颅相学的观点从来没有被主流科学界所接受，但它却引起了那个年代公众的极大兴趣。

法国神经学家布洛卡首次证明语言功能位于额叶的一个局部区域。布洛卡遇到了一位能听懂别人讲话但自己却不会说话的病人。这位病人逝世后，布洛卡仔细检查了他的大脑，发现他的大脑左侧额叶的一个区域有损伤。以后，他又发现

了其他的类似病例。据此,他得出结论,人类大脑左侧额叶的这一区域(即布洛卡语言区)是运动性语言区,与语言的产生或输出有关。

关于大脑不同部位有不同的功能分工,更坚实的实验证据来源于德国生理学家伏里希和希兹戈。他们用微小的电流刺激狗的大脑皮层特定部位(运动皮层),发现可以诱导身体不同部位的明显运动。苏格兰神经学家费里尔在猴子身上重复了这一实验,得到了类似的结果。费里尔把猴子大脑皮层因刺激而引发运动的区域切除,导致了相应肌肉的瘫痪。与此同时,德国生理学家芒克应用损毁方法发现,大脑枕叶是视觉功能所必需的。今天,我们清楚地知道大脑不同部位在功能上是精细分工的。与盖尔的颅相学不同,今天的结论是建立在非常坚实、广泛的实验基础之上的。

三、脑是进化的产物

英国生物学家达尔文在 1859 年发表了著名的《物种起源》,提出了进化论。根据达尔文的观点,在动物可遗传的特征中,行为也能进化。例如,许多哺乳类动物在受到惊吓时有着相同的反应:瞳孔放大、心率加快、血压升高、毛发竖起。达尔文认为,这些反应模式的相似性表明不同的种族起源于相同的祖先,拥有相同的行为特征。由于行为起源于脑的活动,相同脑功能的机制在不同的种族之间如果不是完全相同的,也是非常类似的。今天,我们把从动物实验中得到的结论应用到人类,就是基于不同种族的脑或神经系统来源于共同的祖先、有着共同机制这一进化论的思想。

很多行为特征还和物种所生存的环境密切相关。猴子能够轻巧地在树枝上攀来飞去,它们有着高度敏锐的视力和高

超的运动技能,而在地下暗道中生活的大鼠则视力很差,但却能通过嘴唇两侧的触须而具有非常敏感的触觉。进化适应可以反映在特定种属的脑结构和功能上。例如,猴子进化出高度发达的视皮层,而大鼠的躯体感觉皮层进化出专门的区域来管理嘴唇上的每根触须。

四、神经元是脑的基本结构和功能单位

19 世纪,技术的发展使科学家们能够在高放大倍数的显微镜下观察动植物的器官和组织。德国动物学家施旺根据对不同组织的显微观察,在 1839 年提出了细胞学说,认为生物体的组织是由细胞构成的。然而,细胞学说是否适用于脑和神经系统,没有实验证据。意大利科学家戈尔季创造了神经组织染色方法,使脑和神经系统细胞的形态结构得以被鉴定和描述。神经细胞有着许多细小的突起和分支,这些突起起源于位于中央的胞体。起初,人们不能确定不同神经细胞的突起末梢是否“融合”在一起,相互接通,就像循环系统的血管一样。西班牙科学家拉蒙·卡哈尔通过改良戈尔季的神经组织染色方法,对脑和神经系统进行了细致而广泛的观察,在 1900 年确定神经细胞(神经元)是脑和神经系统的基本结构和功能单位,建立神经元学说,从此,揭开了近代神经或脑科学研究的序幕。

20 世纪的最初几十年,科学家对脑和神经系统的探索主要是在神经解剖学和神经生理学这两个传统领域展开。20 世纪 60 年代之后,随着脑研究的不同领域的相互渗透,新的研究技术的发展和运用,脑科学或神经科学的发展日新月异。科学家们在分子、细胞、系统、行为和认知等不同层次、不同水