

- 13 Woolley T A, Mathies R A. Ultra-high-speed DNA fragment separations using microfabricated capillary array electrophoresis chips. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1994, **91** (24): 11348~ 11352
- 14 Woolley A T, Mathies R. Ultra-high-speed DNA sequencing using capillary electrophoresis chips. *Anal Chem*, 1995, **67** (20): 3676 ~ 3680
- 15 Yao S, Anex D S, Caldwell W B, *et al.* SDS capillary gel electrophoresis of proteins in microfabricated channels. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1999, **96** (10): 5372~ 5377
- 16 Wilding P, Shoffner M, Kricka L. PCR in a silicon microstructure. *Clinical Chemistry*, 1994, **40** (9): 1815~ 1818
- 17 Shoffner M A, Cheng J, Hvieh G E, *et al.* Chip PCR. I. Surface passivation of microfabricated silicon-glass chips for PCR. *Nucleic Acids Research*, 1996, **24** (2): 375~ 379
- 18 Taylor T B, Winrdeen E S, Picozza E, *et al.* Optimization of the performance of the polymerase chain reaction in silicon-based microstructures. *Nucleic Acids Research*, 1997, **25** (15): 3164~ 3168
- 19 Kopp M U, Andrew J D, Manz A. Chemical amplification: continuous-flow PCR on a chip. *Science*, 1998, **280** (5366): 1046~ 1048
- 20 Cheng J, Waters L C, Fortina P, *et al.* Degenerate oligonucleotide primed-polymerase chain reaction and capillary electrophoretic analysis of human DNA on microchip-based devices. *Anal Biochem*, 1998, **257** (2): 101~ 106
- 21 Wilding P, Kricka L J, Cheng J, *et al.* Integrated cell isolation and polymerase chain reaction analysis using silicon microfilter chambers. *Anal Biochem*, 1998, **257** (2): 95~ 100
- 22 Burns M A, Johnson B N, Brahmasandra S N, *et al.* An integrated nanoliter DNA analysis device. *Science*, 1998, **282** (5388): 484~ 487
- 23 Jacobson S C, Hergenroder R, Koutny L B. Open channel electrochromatography on a microchip. *Anal Chem*, 1994, **66** (14): 2369~ 2373
- 24 Regnier F E, He B, Lin S, *et al.* Chromatography and electrophoresis on chips: critical elements of future integrated, microfluidic analytical systems for life science. *TIB Tech*, 1999, **17** (3): 101~ 106
- 25 Ferguson J A, Boles T C, Adams C P, *et al.* A fiber-optic DNA biosensor microarray for the analysis of gene expression. *Nature Biotechnology*, 1996, **14** (12): 1681~ 1684
- 26 Lin V S, Motesharei K, Dancil K S, *et al.* A porous silicon-based optical interferometric biosensor. *Science*, 1997, **278** (5339): 840~ 843

Advancement of Several New Types of Biochip. XU Bing-Sen, SHAO Jian-Zhong (College of Life Science, Zhejiang University, Hangzhou 310012, China).

Abstract With the development of biochip techniques, several new types of biochip, such as bioelectronic chip, gel element microarray chip, drug controlled-release chip, capillary electrophoretic or electrochromatographic chip, PCR chip and biosensor chip, had sprung up. These biochips, which were different from typical molecular microarrays such as DNA chip, were based on the microarray of various structures, and have successfully applied to analyze DNA mutations, polymorphisms and sequences, to separate mixtures and monitor biomolecular interactions. Because analyses on these chips have many advantages such as quick detection, high efficiency, little sample consumed and low cost, they will become novel tools in the field of life science and medicine.

Key words new type biochips, microstructure array, advancement

fMRI 在视觉研究中的应用和进展*

倪睿 吴新年 齐翔林 汪云九

中国科学院生物物理研究所, 视觉信息加工开放研究实验室, 北京 100101
中国科学院“脑-智”科学研究中心, 北京 100101

摘要 视觉研究对于揭示大脑的奥秘有着极其重要的意义。功能性磁共振成像 (functional magnetic resonance imaging, fMRI) 用于研究人脑的功能结构, 主要是基于静脉毛细血管内血氧浓度的变化。fMRI 可以无损伤地在几毫米级的空间分辨率和少于 1 s 的时间分辨率上观察清醒状态下人脑的活动, 因此自 90 年代以来 fMRI 已经成为研究人脑的重要方法。fMRI 在视觉研究中的应用已经使人们对视觉系统的功能性组织有了更好的理解, 并取得了很多成果。今后的研究方向是进一步探讨人脑的意识、注意、记忆等高级功能的神经机制。

关键词 功能性磁共振成像, 视觉通路, 视皮层, 记忆, 运动, 主观轮廓

学科分类号 Q6-33, R339.14

* 国家自然科学基金资助项目 (39710106, 39670186 和 69835002)。

Tel: (010) 64888536, E-mail: qixl@sun5.ibp.ac.cn 收稿日期: 1999-05-07, 修回日期: 1999-10-22

1 功能性磁共振成像原理介绍

1.1 磁共振的原理

氢原子的原子核有一个微小的核磁矩 U ，置于外磁场 B_0 中时，发生 Zeeman 效应，产生与 B_0 方向一致的磁矩 M 。原子核的磁化强度 M 可以分解为静止的纵轴部分 M_z 与旋转的横轴部分 M_{xy} 。施加另一个与静止磁场频率相等的射频脉冲时，出现核磁共振，由此产生的旋转磁场能够作为一种射频信号被检测到，进而组成图像。

1.2 fMRI 的生物学原理

早在 1936 年，Pauling 就提出氧合血红蛋白和脱氧血红蛋白的磁化率有些微的不同。而 Thulborn 在 1982 年也证实了脱氧血红蛋白的信号衰减速率比起氧合血红蛋白的要快得多。在感知刺激过程中，人脑活动的区域表现出局部的血流增加，Belliveau 等^[1]得到了人脑活动的第一幅 fMRI 图像。

1.3 fMRI 信号的特性

a. 幅度：血液只代表了灰质的很小一部分（约 6%），因此在脑活动期间的血液动态信号变化特别小，从中等场强（1.5 Tesla）下的 2%~5% 到强磁场（4T）下的 15% 不等。

b. 响应延迟：在视觉刺激开始显示几秒钟后，功能性磁共振成像（functional magnetic resonance imaging, fMRI）信号才能达到顶峰，即响应延迟。特征响应延迟在各个脑区和各类刺激间有所不同。这种延迟大体上要比神经或心理物理的响应慢一些^[2]。

c. 时间波动：在神经活动期间，即使刺激强度不变，fMRI 信号的强度仍可能会有很大不同。刺激的响应在刺激终止前就开始减弱，并且在刺激呈现期间波动。但是与没有刺激时的信号变化相比，在活动期间信号的变化仍然要大一些。

2 fMRI 在视觉研究中的应用和进展

近几年来，fMRI 在视觉研究中的应用逐步阐明，人类的视觉系统是如何在解剖学和功能上组织起来的。另外，视皮层区域间自下而上的等级处理以及自上而下的调节都通过实验得到了证实。

2.1 早期研究

如同其他新技术一样，大多数早期的 fMRI 研究是设计用来证明这个实验方法的可行性。它们的贡献主要在于，可以用来研究清醒状态下进行某种心理测试任务时人脑的活动，并且在更高的时空分

辨率上证实了从 PET 中获得的发现。因此 fMRI 提供了许多新的更有价值的信息。Kwong 等^[3]首先将核磁共振原理应用于研究健康人脑的生理功能，他们用光刺激被试的视网膜，发现大脑视觉区内的 fMRI 信号比没有光刺激时要高。

2.2 视觉通路的研究

对灵长类动物来说，视觉是表象最丰富的感知形式。视觉信息在超过 30 个功能性皮层区中进行处理。视皮层区由两条处理通路（物体和空间）组成，两条处理通路都进一步投射到额叶的部位，接着，额叶也发送反馈投射回到视皮层处理区。有人认为这种循环或反馈的投射在视觉中起自上而下的作用，比如分配注意到所选择的视觉刺激^[4]。

有几个 fMRI 实验^[5-7]已经阐明 V1 区周围的枕区位于能够被简单刺激激活的视网膜拓扑组织区域。他们指出，这些区与猴子脑中的视网膜拓扑排列基本一致，是猴子 V2、V3、V3A（或 Ventral V3）和 V4 区的同源区。

2.3 视觉系统初级功能的研究

人脑早期视皮层区对运动、形状等刺激特性有选择性的响应。因此，可以通过功能特异化（specialization）来识别不同的视皮层区。

a. 运动

基于 MT 区能够被运动刺激选择性的激活，首先通过 PET 研究识别了人类的 MT/V5 区，而这些结果又通过应用 fMRI 而得到进一步证实^[8]。另外，fMRI 的研究还显示出人类 MT/V5 区对低反差和高反差刺激同样敏感，这一点与 V1 区不同。

有人发现三种运动刺激（连续运动、光流、生物体运动（biological motion））每一种都激活了 MT/V5 区的特定部分，这些活动区域彼此重叠一小部分^[9]。另外，fMRI 与 ERP 两项技术结合起来的实验结果表明，运动形成的图形引起了背侧 MT/V5 区和腹侧 GTi/GF 两个皮层区域的兴奋，并且 MT/V5 区和 GTi/GF 两个区域是同时兴奋的^[10]。

有很多例子说明，被试者可以感知到一个视觉刺激中并未呈现的成分。有实验表明当被试观察运动后效应时，MT 区有明显的活动增强^[11]。

b. 主观轮廓

在人类视觉系统内的感知捆绑（binding）操作的神经机制，是理解人类视觉的基础。当被试感知到主观轮廓时，在外纹皮层有特定的脑区活动。在与主观轮廓感知有关的这种感知捆绑操作中激活

了特定的脑区 V1、V2 区^[12]。

2.4 高级认知功能成像

a. 工作记忆

对于猴子的空间工作记忆很重要的一个前额皮层区位于主沟 (principal sulcus)，但是关于空间工作记忆的脑区在人脑中的位置甚至其是否存在都有争议。Courtney 等^[13]通过使用 fMRI，识别出一个位于额上沟的区用来专门储存空间工作记忆。人类这个区的位置要比猴子更靠上、靠后，这也许可以解释为什么以前没有找到。另外，Courtney 等^[14]的研究表明与脸和空间位置工作记忆有关的神经系统在功能上是分离的，纹外区和额皮层不同的区域分别处理两类视觉信息。

有人提出，下突 (inferior convexity, IC) 可能在形状和颜色工作记忆中起特殊的作用 (Wilson 等, 1993)。Rushworth^[15]则指出，相对于工作记忆来说，IC 可能对刺激选择和注意更为重要。

前额皮层在词汇识别和空间工作记忆任务中都有活动，但与工作记忆中央执行系统 (CES) 成分有关的脑区尚未确定。D'Esposito^[16]应用 fMRI 来检测两个任务同时进行时的脑活动，期望它们与 CES 有关。当两个任务同时进行，观察到前额皮层的活动，但是在它们分别进行时却没有。这些结果进一步支持了前额皮层与人类工作记忆有关的观点。

b. 记忆

记忆的神经机制目前尚未清楚。在 Cohen 等所做的一个实验中，被试记住一系列字母的名称和顺序，以便为一个新字母找到匹配。随着需要记忆序列长度从一个字母增加到三个，前额 46 区活动的数量平行地增加，这表明此皮层也许就是在脑中储存名称和顺序信息的^[17]。

Brewer 等^[18]的实验中，被试观看复杂的彩色照片。然后，被试接受一个对相片记忆的测试。在右前额皮层和旁海马皮层两侧 (bilateral parahippocampal) 的中心活动的幅度预报了哪幅照片记得很牢，哪幅记得差些，或者完全忘掉了。

c. 注意

在视皮层单细胞活动水平上观察到的一些效应不仅反映了自下而上的处理，而且也反映了注意和记忆的影响。Watanabe 等^[19]发现 V1 区内的活动在注意条件下要比被动条件下更强。

2.5 fMRI 研究的最新进展

Menone 等^[20]利用 4T 磁场的高分辨率 fMRI

来描绘人类视皮层内的眼优势区。来自初级视皮层 V1 区的 fMRI 信号展示了 Hubel 和 Wiesel 单细胞记录的眼优势的分布。数据表明，使用不同的方法时基于 BOLD 的 fMRI 对皮层柱的神经活动很敏感，提供了描绘人脑神经元特异化集群的可能性，而这对于电生理或其他损伤性描绘手段是无法达到的。

Clark 等^[21]使用一种新的 fMRI 方法研究脸感知和记忆的功能性神经解剖学。当四类刺激以 0.5 Hz 频率一种不可预测的伪随机顺序呈现时，得到了整个大脑的数据。刺激类别为单个重复记住的目标脸孔、非重复的新脸孔、扭曲的脸孔和一个空白的屏幕。他们打算用随机刺激顺序产生对每个刺激类型的功能响应，而这个响应与对其他刺激的响应无关。这使得每个刺激类型的 fMRI 响应能够使用多回归 (multiple regression) 分别检测。这些结果表明，有了适当的刺激序列和数据分析方法，通过使用 fMRI 能够对交替呈现的新奇和重复刺激的皮层血液动态响应进行区分和检测。这种方法现在可以用来检测与认知任务有关的神经系统，而这在以前是无法用 PET 或 fMRI 研究解决的。

3 结 论

目前尚未精确地知道 fMRI 最终会出现什么样的时空分辨率，因为用于数据分析的技术和方法仍在发展之中。另外，由 fMRI 测得的神经活动与血液动态变化间的空间关系仍未很好地描绘出来。如果了解了这种关系，那么就可以推断出简要认知事件的时间过程。进一步探讨人脑的意识、注意、记忆等高级功能形成的神经机制将是未来 10 年的主要目标。

参 考 文 献

- 1 Belliveau J W, Kennedy D N, McKinstry R C, *et al.* Functional mapping of the human visual cortex by magnetic resonance. *Science*, 1991, **254** (5032): 716~719
- 2 Cohen M S, Bookheimer S Y. Localization of brain function using MRI. *TINS*, 1994, **17**: (7) 268~277
- 3 Kwong K K, Belliveau J W, Chesler D A, *et al.* Dynamic magnetic resonance imaging of human brain activity during primary sensory stimulation. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1992, **89** (12): 5675~5679
- 4 Desimone R, Duncan J. Neural mechanisms of selective visual attention. *Annu Rev Neurosci*, 1995, **18**: 193~222
- 5 Sereno M I, Dale A M, Reppas J B, *et al.* Borders of multiple visual areas in humans revealed by functional magnetic resonance imaging. *Science*, 1995, **268** (5212): 889~893
- 6 Tootell R B H, Dale A M, Sereno M I, *et al.* New images from

- human visual cortex. Trends Neurosci, 1996, **19** (11): 481~489
- 7 De Yoe E A, Carman G J, Bandettini P, *et al.* Mapping striate and extrastriate visual areas in human cerebral cortex. Proc Natl Acad Sci USA, 1996, **93** (6): 2382~ 2386
 - 8 O'Craven K M, Rosen B R, Kong K K, *et al.* Voluntary attention modulates fMRI activity in human MT-MST. Neuron, 1997, **18**: 591~ 598
 - 9 Howard R J, Brammer M, Wright I, *et al.* A direct demonstration of functional specialization within motion-related visual and auditory cortex of the human brain. Current Biology, 1996, **6**: 1015~ 1019
 - 10 Wang J J, Chen Lin. Relationship between ventral stream for object vision and dorsal stream for spatial vision: an fMRI+ ERP study. Human Brain Mapping, 1999, **8** (4): 170~ 181
 - 11 Tootell R B H, Reppas J B, Dale A M, *et al.* Visual motion after-effect in human cortical area MT revealed by fMRI. Nature, 1995, **375** (6527): 139~ 141
 - 12 Joy Hirsh, DeLaPaz R L, Relkin N R. Illusory contours activate specific regions in human visual cortex: Evidence from fMRI. Proc Natl Acad Sci USA, 1995, **92** (14): 6469~ 6473
 - 13 Courtney S M, Petit L, Maisog J M, *et al.* An area specialized for spatial working memory in human frontal cortex. Science, 1998, **279**: 1347~ 1351
 - 14 Courtney S M, Ungerleider L G, Keil K, *et al.* Object and spatial visual working memory activate separate neural systems in human cortex. Cerebral Cortex, 1996, **6**: 39~ 49
 - 15 Rushworth M F S, Nixon P D, Eacott M J, *et al.* Ventral prefrontal cortex is not essential for working memory. J Neurosci, 1997, **17**: 4829~ 4838
 - 16 D'Esposito M, Detre J A, Alsop D C, *et al.* The neural basis of the central executive system of working memory. Nature, 1995, **378** (6554): 279~ 281
 - 17 Petrides M, Alivisatos B, Evans A C, *et al.* Dissociation of human mid-dorsolateral from posterior dorsolateral frontal cortex in memory processing. Proc Natl Acad Sci USA, 1993, **90** (3): 873~ 877
 - 18 Brewer J B, Zhao Z, Desmond J E, *et al.* Making memories: Brain activity that predicts how well visual experience will be remembered. Science, 1998, **281**: 1185~ 1187
 - 19 Watanabe T, Sasaki Y, Miyauchi S, *et al.* Attention regulated activity in human primary visual cortex. J Neurophysio, 1998, **79**: 2218~ 2221
 - 20 Menone R S, Ogawa S, Strupp J P, *et al.* Ocular dominance in human V1 demonstrated by functional magnetic resonance imaging. J Neurophysio, 1997, **77**: 2780~ 2787
 - 21 Clark V P, Maisog J M, Haxby J V, *et al.* fMRI study of face perception and memory using random stimulus sequences. J Neurophysio, 1998, **79**: 3257~ 3265

The Application and Achievements of fMRI in Vision Research. NI Rui, WU Xin-Nian, QI Xiang-Lin, WANG Yur-Jiu (Laboratory of Visual Information Processing, Institute of Biophysics, The Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China).

Abstract Vision research is very important to reveal the mystery of brain. Functional magnetic resonance imaging (fMRI) is a method for measuring hemodynamic responses to changes in neural activity in the brain. As the activity in the human brain can be observed by fMRI non-invasively with spatial resolution of a few millimeters and temporal resolution of less than a second, fMRI has become an important approach to human brain research since the 1990s. The recent application of fMRI to visual studies has begun to elucidate how the human visual system is anatomically and functionally organized. There is much more work to do to investigate the neural mechanism of the higher-level functions such as mind, attention and memory.

Key words fMRI, visual pathway, visual cortex, memory, motion, illusory contours

杆状病毒基因组 DNA 复制相关基因的研究进展*

王文兵 张志芳 何家禄¹⁾ 吕鸿声

(中国农业科学院蚕业研究所, 农业部家蚕生物技术重点开放实验室, 镇江 212018)

摘要 综述了与杆状病毒 DNA 复制相关基因的研究进展。杆状病毒表达系统是最重要的四大基因工程表达系统之一, 杆状病毒还具有作为生物杀虫剂的潜能。DNA 复制是杆状病毒复制循环的中心环节。

关键词 杆状病毒, DNA, 复制, 基因

学科分类号 Q965.8

* 国家高技术研究发展计划资助项目 (102-11-02-06)。 ¹⁾ 通讯联系人。

Tel: (0511) 5616659, E-mail: zjsbsri@public.zj.js.cn 收稿日期: 1999-05-10, 修回日期: 1999-10-13