

DOI: 10.13376/j.cblls/2019135

文章编号: 1004-0374(2019)11-1099-07

· 评述与综述 ·

基底神经节在运动调控作用中的研究进展

黄浩洁, 李懿婷, 侯莉娟, 刘晓莉, 乔德才*

(北京师范大学体育与运动学院, 北京 100875)

摘要: 基底神经节是大脑皮质下一群神经核团的统称, 主要负责运动调控、运动学习和情绪认识。经典的基底神经节模型描述了信息如何通过基底神经节两条神经通路返回大脑皮层, 以实现对运动的正常调控。目前认为多种运动功能障碍性疾病的发生都与基底神经节功能异常有关, 然而, 其如何调控运动的运动学, 如速度、方向和运动强度等还不是很清楚。现对基底神经节在运动调控作用中的研究进展进行综述, 为进一步研究提供参考。

关键词: 基底神经节; 运动调控; 运动学; 动作学习

中图分类号: R742.5 **文献标志码:** A

Advances in research on the role of basal ganglia in motor control

HUANG Hao-Jie, LI Yi-Ting, HOU Li-Juan, LIU Xiao-Li, QIAO De-Cai*

(College of P.E and Sports, Beijing Normal University, Beijing 100875, China)

Abstract: The basal ganglia is a group of subcortical nuclei responsible primarily for motor control, motor learning and emotional cognition. The classical basal ganglia model shows how information flows through the basal ganglia back to the cortex through two pathways for the proper execution of movement. Now it is considered that the occurrence of multiple dyskinesia diseases are considered related to the abnormal basal ganglia, however, it remains unclear how they account for control in kinematics of movement such as speed, orientation or motor intensity. Accordingly, in this paper, we summarize the research process of the functions of basal ganglia in motor control, which can provide a reference for further study.

Key words: basal ganglia; motor control; kinematics; motor learning

在运动过程中, 中枢神经系统对运动系统发出指令, 同时或依次地收缩或舒张肌肉使骨骼产生运动, 并调控运动的多种运动学, 如速度、方向和运动强度等, 这是准确执行各种动作的关键^[1-2], 比如, 调控身体部位准确地到达一定位置(如穿针动作)或精确控制力量大小(如高尔夫球推杆动作)。研究认为神经系统存在一种机制负责对运动的细节进行调控^[2-3]。这个机制主要涉及皮层-基底神经节环路, 基底神经节(basal ganglia, BG)是从端脑衍生出的一些相互联系的皮层(cortex, Cx)下神经核团的统称^[4], 主要包括: 纹状体(striatum, Str)、苍白球外侧部(external globus pallidus, GPe)、苍白球内侧部/黑质网状部复合体(internal globus pallidus/substantia nigra reticular part, GPi/SNr)、黑质致密部(substantia

nigrapars compacta, SNc)和丘脑底核(subthalamic nucleus, STN)等5个核团^[4]。

前期的研究由于技术条件的限制, 有关基底神经节如何调控运动的运动学以及这些细节又是如何被学习获得的还不是很清楚。最近, 随着光遗传学、活体钙信号记录和神经环路示踪等先进研究技术的问世, 基底神经节运动调控的相关研究取得了不少进展^[5-7]。本文试图综述相关研究进展, 进一步阐述基底神经节如何实现对运动的运动学调控及其在动作学习中的作用。

收稿日期: 2019-07-24; 修回日期: 2019-10-26

基金项目: 国家自然科学基金项目(31571221, 31971095)

*通信作者: E-mail: decai@bnu.edu.cn

1 基底神经节的直接和间接通路共同调节动作的执行

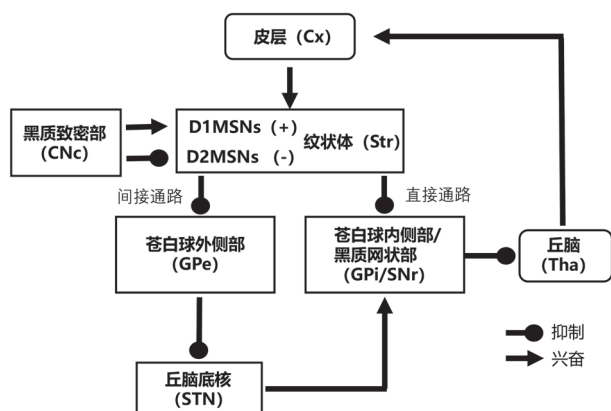
皮层-基底神经节环路中,纹状体接收来自几乎所有新皮层(额叶皮层、顶叶皮层和枕叶皮层)的纤维投射,大部分对背外侧纹状体(dorsolateral striatum, DLS)的皮层输入均来自第5层投射神经元^[8],其中根据 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)能中等棘状神经元(medium-sized spiny neurons, MSNs)表达多巴胺(dopamine, DA)受体的不同,可分为表达多巴胺 I 型受体的 MSNs (D1MSNs) 和表达 II 型受体的 MSNs (D2MSNs)。早期 Albin 等^[4]和 DeLong^[9]提出的经典皮层-基底神经节环路运动调控模型认为, D1MSNs 通过 Cx-Str-GPi/SNr 通路(直接通路), D2MSNs 通过 Cx-Str-GPe-STN-GPi/SNr 通路(间接通路),共同向输出核团(GPi/SNr)提供作用相反的投射(图1):直接通路通过抑制两个 GABA 能输出核团的活性,降低投射到丘脑-皮层通路的抑制,允许该通路执行运动所需的指令,最后促进运动行为;相反,间接通路到达 GPi/SNr 前先经过苍白球外侧部和丘脑底核,丘脑底核的兴奋性突触促进 GPi/SNr 的活性,从而增强对丘脑-皮质通路的抑制,限制该通路执行运动所需的指令,最后抑制运动行为。

这种基底神经节运动调控功能的前馈描述虽然可以解释正常和病理条件下的大部分运动行为,但由于皮层-基底神经节环路还存在以并行分支、互惠连接和反馈环路形式出现的附加连接^[4],提示该模型有更大的复杂性。Lee 等^[10]利用光遗传学技术结合功能性磁共振成像技术(functional magnetic

resonance imaging, fMRI) 对直接和间接通路 MSNs 进行定向激活,揭示了不同 MSNs 类型对整个大脑活动的影响,发现激活 D1MSNs 促进运动皮层的激活和运动行为的发生,而激活 D2MSNs 则相反。此外,光激活 D1MSNs 和 D2MSNs 分别导致了顺时针和逆时针旋转行为的增加。fMRI 结果还发现,纹状体血氧水平依赖(blood oxygen level dependent, BOLD)阳性信号的局部增加不依赖于 MSNs 的类型。这项将细胞水平与系统水平联系起来的研究为经典基底节模型提供了直接的证据。此外, Tecuapetla 等^[11]也利用光遗传学技术结合电生理技术进一步检测了两条通路的调控功能,发现在大鼠按压杠杆和运动发起阶段,直接通路和间接通路 MSNs 均被激活;该作者认为两条通路都是运动顺利发起所必需的,而不仅仅是简单的启动或停止运动的指令。而后 Shin 等^[12]和 Grillner 等^[13]的研究也有类似发现。这似乎很难理解,因为如果两条通路同时激活,它们传递的信息会相互抵消。Cui 等^[14]和 Surmeier^[15]认为一种可能的解释是,间接通路的激活是为了抑制影响最初运动的干扰指令,如图2所示。

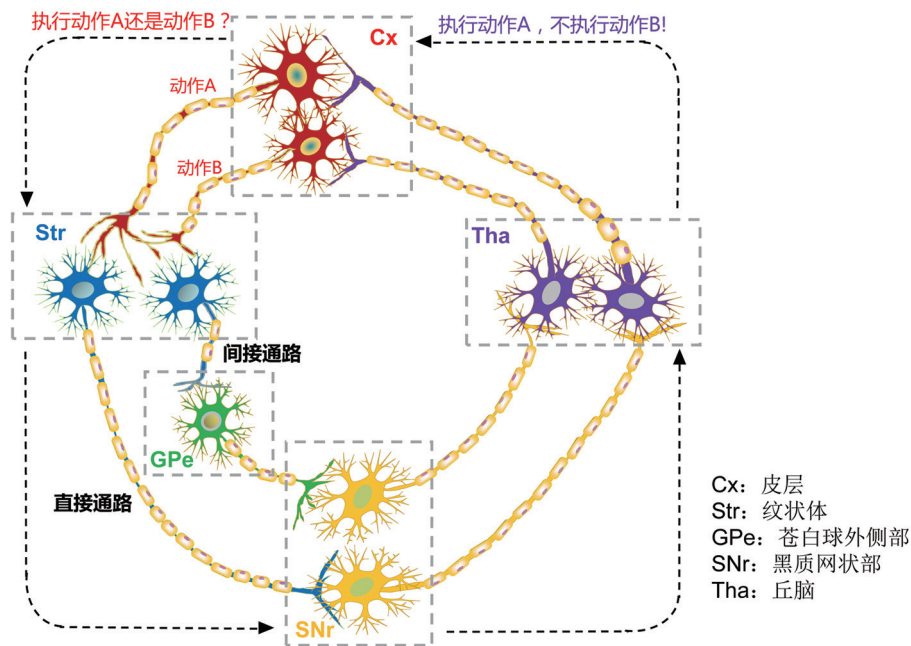
以上这些发现提示,纹状体 MSNs 的激活可能与特定的运动执行有关,为了进一步解释直接和间接通路可能存在的协调激活模式,2018年, Nonomura 等^[16]研究发现大鼠在完成两种任务切换时(用20%的推力和80%的拉力),光激活直接通路 D1MSNs 时大鼠倾向于重复原来的动作,而光激活间接通路 D2MSNs 时则倾向切换动作。2019年, Sheng 等^[17]通过 D1-Cre 和 D2-Cre 小鼠与 Ai9 tdTomato Cre 基因系杂交特异性标记直接通路和间接通路的神经元,在小鼠学习杠杆推动任务期间,长期对 DLS 同类型 MSNs 进行双光子钙成像记录,发现两条通路的 MSNs 都逐渐产生了独特的、稳定的、顺序性发放的电活动模式, D1MSNs 和 D2MSNs 均参与了小鼠执行向右推杆的任务。在执行推杆任务过程中,二者都参与了对推杆动作的准确调控,直接通路主要负责目标运动的发起,间接通路主要负责与任务目的无关的运动抑制,两条通路彼此配合,共同保证小鼠可以准确、高效地执行运动任务。

这些最新的研究结果扩展了经典模型的假设,也提示存在一个具有宽容性的基底神经节模型。在这个模型中,直接和间接通路表现出动态耦合、协调激活的模式。两条通路的神经元活动在运动行为中具有相对独立又彼此配合的角色分工,而不是简



图中方框代表相应的神经元核团或脑区。D1MSNs: 表达多巴胺 I 型受体的 MSNs; D2MSNs: 表达多巴胺 II 型受体的 MSNs。

图1 皮层-基底神经节环路运动调控模型



图中虚线正方框为相应的神经核团或脑区。运动执行时, 大脑皮层神经元(Cx, 红色)向纹状体神经元(Str, 蓝色)“征询”执行两种动作的建议: 产生积极结果的动作A或产生消极结果的动作B。作为回应, 直接和间接通路同时激活黑质网状部神经元(SNr, 黄色)。直接通路建议执行动作A, 间接通路多出一个中间步骤——苍白球外侧部(GPe, 绿色), 建议不要执行动作B。动作B可能是干扰动作A的动作, 这些建议最后通过丘脑神经元(Tha, 紫色)传回大脑皮层。

图2 基底神经节的直接和间接通路共同调控运动的执行

单地控制运动的启动和停止。

2 基底神经节参与调控运动的运动学

为了达到预期的目的, 运动需要选择和启动适当的动作, 而且这些动作需要有正确的轨迹(如方向)和足够的力度(如速度和强度)。以往许多基底神经节功能模型侧重于解释运动的启动和停止^[18-20], 然而, 由于新技术问世, 最近研究发现基底神经节还参与调控运动执行时的速度、方向和运动强度, 进一步支持了基底神经节在运动控制中的广泛作用。

2.1 参与调控运动速度

在前期经典的研究中, Albin等^[4]和DeLong^[9]发现电刺激大鼠感觉运动皮层DLS可诱发身体的运动, 一些纹状体神经元的活动与运动速度有关。Anderson和Horak^[21-22]则发现猴子的大部分苍白球内侧部神经元激活发生在前肢移动阶段, 电刺激苍白球内侧部对运动的主要影响是改变运动的速度和轨迹, 而不是运动的发起。近期两项研究在此基础上进行了扩展。Kim等^[23]观测了小鼠执行简单运动以获取蔗糖奖励或避开从相同位置喷出的恶臭气体时DLS的MSNs激活情况, 发现在简单的轴向

运动中, MSNs的放电频率与水平速度或垂直速度相关, 并表现出方向特异性, 并且结果的效价(不管是靠近还是避开喷嘴)不会影响运动学和神经活动之间的相关性;此外, 不同类型MSNs失活诱发运动功能障碍(如运动迟缓)也有选择性, 这与光刺激不同类型MSNs产生运动功能障碍的观察结果一致^[19]。Desmurget等^[24]在学会让前肢按特定顺序或随机顺序到达4个目标的猴子身上发现, 光刺激苍白球内侧部减缓了到达目标的速度, 而对运动发起或动作序列的正确选择没有影响。此外, Bartholomew等^[25]使用双侧光遗传学技术激活不同的纹状体神经元让小鼠产生运动, 并发现光激活让小鼠的位置产生了变化, 且刺激频率与运动速度高度相关。Yttri等^[26]也发现光激活直接或间接通路的MSNs足以产生特定和持续的速度增加或减少, 并在不影响行动选择或动机的前提下双向控制运动速度。此外, Da Silva等^[27]在小鼠脑内植入了一个复合装置, 在光遗传学技术调控黑质致密部的DA能神经元的同时使用微型加速度传感器监测其运动速度, 发现在小鼠处于静止状态时, 如果抑制DA能神经元, 小鼠接下来几乎不会移动或者移动速度十分缓慢;而在小鼠静止时短暂激活DA能神经元,

小鼠接下来活动的概率就会大大增加,而且移动速度也显著加快;更重要的是,当小鼠开始运动后,就算抑制了DA能神经元,小鼠的运动也不会受到干扰,依旧可以快速地运动并完成它们正在进行的动作。Liu等^[28]更进一步地印证了运动的发生只需要DA能神经元的短暂激活,而不是持续地分泌。他们使用超分辨率显微镜观察DA能神经元的释放,发现黑质致密部中DA可以在毫秒内从一个神经元精确地传递到另一个神经元,而不是缓慢、大范围的分泌。这些最新的研究结果解释了为什么DA能神经元活性对于运动执行如此重要,它可以作为运动启动或不启动的开关,同时也可以更好地解释帕金森病(Parkinson's disease, PD)患者所出现的运动功能障碍。

2.2 参与调控运动方向

根据经典的基底神经节模型,抑制基底神经节的输出会促进运动,而增加输出则会抑制运动。该调控功能有不少研究支持^[21-22,24]。值得注意的是,最近的研究发现扩展了基底神经节的输出功能。Barter等^[29]发现在姿势偏移时,基底神经节参与调控身体位置以对抗倾斜对平衡造成的影响。当小鼠沿横滚轴向左倾斜时,基底神经节输出核团——黑质网状部的GABA能神经元的放电增加,而向右倾斜时神经元的放电则减少,其他神经元则呈现相反的模式。该结果提示,基底神经节输出的功能本质上并不仅是简单的抑制或促进行为,其也参与身体运动方向的调控。为了进一步确定黑质网状部的输出与身体实际运动方向的定量关系,Barter等^[30]的另一项研究进一步发现大多数黑质网状部神经元的放电频率与小鼠运动过程中头部移动方向呈正相关或负相关,并发现使用一个以头部为中心的参照系可区分出四种类型的神经元,每种类型的神经元在特定方向(上、下、左、右)的运动过程中会增加激活,而在相反方向的运动过程中会减少激活。以垂直运动为例,发现两种类型的神经元:一类神经元放电频率随着向上运动而增强,随着向下运动而减弱,另一类则相反。沿x轴运动的水平分量的另外两类神经元也是如此。由于放电频率与位置的x、y分量高度相关,可以通过神经元活动重建运动轨迹。该研究结果提供了基底神经节输出与运动方向之间存在定量和连续关系的证据。Yin^[31]认为黑质网状部定量输出调控了运动方向,通过影响脚桥被盖核和其他脑干区域的投射来改变网状脊髓束活性,其连续变化输出又进一步调控关节角度和肌纤

维长度/张力感受器,最终改变相关肌肉的激活从而改变身体运动方向。但考虑到该研究只测量了头部运动,所以目前还不清楚类似的机制是否适用于身体其他部位的运动方向调控。此外,Markowitz等^[32]还发现小鼠在执行自由三维运动(左右、前后、上下的移动)时,DLS不但编码动作模式,而且在指导这些动作模式按照正确顺序串联在一起时起到关键作用,DLS的损伤则会导致动作模式被随机串联在一起,直接和间接通路之间的互补也能够促进对三维运动模式的编码。

2.3 参与调控运动强度

运动强度是指运动时维持一定速度、幅度或频率的功率输出。基底神经节调控运动强度输出,首先源于对基底神经节病变产生的临床症状的观察,即主动肌不能满足运动任务的需要,出现力量不足和(或)易于疲劳的症状^[33]。例如,PD患者出现运动迟缓,慢性疲劳综合征(chronic fatigue syndrome, CFS)患者出现自觉疲劳和肌无力。然而,很难从基底神经节的临床疾病中推断其正常功能。近期,有关运动疲劳(exercise fatigue, EF)、CFS和PD的研究进一步为此提供了新的证据。

EF是指机体生理过程不能维持其机能在一特定水平上或不能维持预定强度的一种生理现象,外在表现为运动强度不足^[34]。近十年来,本实验室围绕EF中枢机制展开的一系列神经元电信号记录研究发现,EF后的大鼠纹状体神经元高频、爆发式放电活动显著增加^[35-36],苍白球外侧部神经元低频爆发式放电比例增加^[37],丘脑底核神经元同步振荡异常^[38],苍白球内侧部和黑质网状部复合体神经元电活动增强^[39]。值得注意的是,本实验室还发现D2DR拮抗剂干预纹状体时加快了大鼠EF出现,而D2DR激动剂则延迟了EF的产生^[40]。这些结果提示,黑质纹状体多巴胺能神经通路可能参与调控EF,D2DR可作为改善EF的靶点。此外,本实验室还在健康成年人身上采用全脑fMRI技术检测发现,EF后基底神经节和丘脑区域整体激活水平明显减少^[41]。Nakagawa等^[42]也有类似发现,EF程度与右腹外侧纹状体和苍白球外侧部的平均扩散率(MD)有关,尤其是纹状体。Miller等^[43]使用fMRI检查发现,CFS患者右侧纹状体和右侧苍白球外侧部的激活水平与对照组相比显著降低,且激活减少与精神疲劳增加、全身疲劳和活动减少显著相关。他们认为CFS患者的疲劳症状可能与苍白球到丘脑和皮层网络的投射减弱有关。这些研究结果共同提

示疲劳导致运动强度的下降可能与基底神经节功能异常有关。

基底神经节参与调控运动强度的另一个重要证据来自对 PD 运动迟缓症状的研究。本实验室前期研究发现, PD 啮齿类动物模型运动迟缓往往与 PD 症状的严重程度相关^[44], 纹状体神经元的药物干预则可缓解 PD 大鼠(小鼠)的运动迟缓^[45-46]。此外, 其他在 PD 小鼠模型上进行的研究也发现, 随着中脑 DA 神经元的逐渐丧失, 跑动^[47]和操纵杠杆^[48-49]的速度也随之下落, 而利用光遗传学技术选择性调控纹状体^[50]、苍白球外侧部^[51]和丘脑底核^[52]的神经元活性可显著改善 PD 小鼠模型的运动迟缓症状。此外, 临床上对基底神经节进行深部脑刺激治疗手术(deep brain stimulation, DBS)有效改善了 PD 患者的运动迟缓症状。最后, 还有研究发现, PD 运动迟缓的症状与动作的复杂程度无关, 它不是协调能力的改变, 也不是对反馈结果缺乏敏感性, 而是一种倾向于持续做无力的运动^[53-54]。

3 基底神经节参与动作学习调控

基底神经节局部可塑性, 即基底神经节内部的突触、神经元之间、脑区功能的连接由于学习和经验的影响建立的新连接是否足以让运动的运动学产生习得变化(练习后动作执行成功率提高, 然后逐步被巩固完善), 也是目前学者们关注的热点问题。研究发现, 基底神经节在动作学习中起着至关重要的作用, 其整合来自皮层、丘脑和黑质致密部的信息以强化运动调控^[55-57]。Yttri 和 Dudman^[26]对纹状体投射神经元进行定向光刺激研究发现, 当小鼠操纵杠杆超过一个固定的阈值以换取水奖励时, 在执行相对快或相对慢的运动过程中, 直接或间接通路的激活足以产生特异且持续的速度增加或减少, 这种运动变化在实验中积累, 在光刺激停止后持续, 并在 DAR 拮抗剂存在时消失。该研究结果表明, 直接和间接通路均可双向控制运动速度, 而且基底神经节对运动调控有很强的特异性和灵活性。此外, Rueda-Orozco 等^[58]通过训练让大鼠学习一种困难的运动序列, 其特征是跑步速度的微调变化, 以适应空间和时间的限制。当训练有素的大鼠的 DLS 被激活时, 其显示出与跑速、位置和时间的相关性升高, 而抑制 DLS 保留了序列的结构, 同时也降低了其逐次试验的相关性。这说明通过学习, DLS 不断地整合与任务相关的信息来约束练习动作的执行, 可能有助于练习动作的形成和运动序列的控制。

还有研究表明, 复杂动作经过练习转变成熟练动作后其自动化的序列中每个动作元素不再被单独控制, 运动学对动机的变化敏感性降低^[59]。Wong 等^[60]的研究也发现, 在序列动作学习的早期, 每个动作元素都受到动机效应的影响。具体地说, 在大鼠学会进行不同顺序的杠杆按压前, 对每个动作元素的了解需要对应产生动作元素的动机效应, 它与动作元素在序列动作中的位置有关, 而与动作元素之间的转换经验无关。当学会进行不同顺序的杠杆按压后, DLS 的活动与每个动作有关, 而与序列动作的边界无关, 即熟悉的序列动作受 DLS 调控减弱。Sheng 等^[17]使用双光子钙成像记录了小鼠 DLS 神经元 D1MSNs 和 D2MSNs 的电活动变化, 还发现在学习线索触发的运动任务中两条通路的 DLS 神经元群体在运动学习后形成了不同时间进程的稳定的顺序放电模式: 在学习过程中, 直接通路神经元参与正确动作的发起, 间接通路负责抑制错误的运动动作。

综上, 考虑到在进化过程中, 基底神经节, 从七鳃鳗到灵长类动物的脊椎动物, 其神经化学标记^[61]、细胞类型^[62]和内环路^[63]都高度保守, 皮层和丘脑运动通路却发生了巨大变化——基底神经节输入核团和输出核团投射神经元数量悬殊, 例如, 在大鼠中纹状体(输入核团)接收来自几乎所有新皮层的输入, 它约有 2 000 万个投射神经元^[64], 而黑质网状部(输出核团)却仅约 25 000 个投射神经元^[65]。Dudman 和 Krakauer^[66]认为基底神经节输出核团相对输入核团大约三个数量级的神经元数量的减少意味着运动指令信号的低维表示(运动调控信息具体化), 加之输出投射神经元广泛互连^[67], 除了投射入丘脑外, 还输入上丘和脑桥核, 进一步降低了丘脑-皮层通路的信息容量^[68]。基于上述基底神经节的解剖结构及最新研究发现, 本实验室认为, 在运动执行过程中, 基底神经节在调控运动方面拥有更间接和具体的作用, 并参与调控运动的运动学, 且其局部可塑性变化足以让运动的运动学产生习得变化。

4 小结

随着光遗传学等先进研究技术的问世, 最近的研究发现扩展了经典皮层-基底神经节环路运动调控模型, 提示直接或间接通路表现出动态耦合、协调激活的模式。在运动中, 基底神经节拥有一个更间接和更具体的作用, 参与调控随意运动运动学细

节, 如强度、速度和方向。此外, 基底神经节局部可塑性变化可以让运动的运动学产生习得变化。这些最新发现可以进一步解释基底神经节功能紊乱或丧失导致的病理或生理疲劳, 以及 PD 等神经系统疾病引起的运动功能障碍。

[参 考 文 献]

- [1] Yin HH, Knowlton BJ. The role of the basal ganglia in habit formation. *Nat Rev Neurosci*, 2006, 7: 464-76
- [2] Graybiel AM, Aosaki T, Flaherty A, et al. The basal ganglia and adaptive motor control. *Science*, 1994, 265: 1826-31
- [3] Alexander GE, Crutcher MD. Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing. *Trends Neurosci*, 1990, 13: 266-71
- [4] Albin RL, Young AB, Penney JB. The functional anatomy of basal ganglia disorders. *Trends Neurosci*, 1989, 12: 366-75
- [5] Geddes CE, Li H, Jin X. Optogenetic editing reveals the hierarchical organization of learned action sequences. *Cell*, 2018, 174: 32-43
- [6] Turner RS, Desmurget M. Basal ganglia contributions to motor control: a vigorous tutor. *Curr Opin Neurobiol*, 2010, 20: 704-16
- [7] Doyon J, Bellec P, Amsel R, et al. Contributions of the basal ganglia and functionally related brain structures to motor learning. *Behav Brain Res*, 2009, 199: 61-75
- [8] Roseberry TK, Lee AM, Lalive AL, et al. Cell-type-specific control of brainstem locomotor circuits by basal ganglia. *Cell*, 2016, 164: 526-37
- [9] DeLong MR. Primate models of movement disorders of basal ganglia origin. *Trends Neurosci*, 1990, 13: 281-85
- [10] Lee HJ, Weitz AJ, Bernal-Casas D, et al. Activation of direct and indirect pathway medium spiny neurons drives distinct brain-wide responses. *Neuron*, 2016, 91: 412-24
- [11] Tecuapetla F, Jin X, Lima S, et al. Complementary contributions of striatal projection pathways to action initiation and execution. *Cell*, 2016, 166: 703-15
- [12] Shin J, Kim D, Jung MW. Differential coding of reward and movement information in the dorsomedial striatal direct and indirect pathways. *Nat Commun*, 2018, 9: 404
- [13] Grillner S. The enigmatic "indirect pathway" of the basal ganglia: a new role. *Neuron*, 2018, 99: 1105-07
- [14] Cui G, Jun SB, Jin X, et al. Concurrent activation of striatal direct and indirect pathways during action initiation. *Nature*, 2013, 494: 238-42
- [15] Surmeier DJ. Neuroscience: to go or not to go. *Nature*, 2013, 494: 178-79
- [16] Nonomura S, Nishizawa K, Sakai Y, et al. Monitoring and updating of action selection for goal-directed behavior through the striatal direct and indirect pathways. *Neuron*, 2018, 99: 1302-14
- [17] Sheng MJ, Lu D, Shen ZM, et al. Emergence of stable striatal D1R and D2R neuronal ensembles with distinct firing sequence during motor learning. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2019, 116: 11038-47
- [18] Mink JW. The basal ganglia: focused selection and inhibition of competing motor programs. *Prog Neurobiol*, 1996, 50: 381-25
- [19] Kravitz AV, Freeze BS, Parker PRL, et al. Regulation of parkinsonian motor behaviours by optogenetic control of basal ganglia circuitry. *Nature*, 2010, 466: 622-26
- [20] Frank MJ. Computational models of motivated action selection in corticostriatal circuits. *Curr Opin Neurobiol*, 2011, 21: 381-6
- [21] Anderson ME, Horak FB. Influence of the globus pallidus on arm movements in monkeys. III. Timing of movement-related information. *J Neurophysiol*, 1985, 54: 433-48
- [22] Horak FB, Anderson ME. Influence of globus pallidus on arm movements in monkeys. II. Effects of stimulation. *J Neurophysiol*, 1984, 52: 305-22
- [23] Kim N, Barter JW, Sukharnikova T, et al. Striatal firing rate reflects head movement velocity. *Eur J Neurosci*, 2014, 40: 3481-90
- [24] Desmurget M, Turner RS. Motor sequences and the basal ganglia: kinematics, not habits. *J Neurosci*, 2010, 30: 7685-90
- [25] Bartholomew RA, Li H, Gaidis EJ, et al. Striatonigral control of movement velocity in mice. *Eur J Neurosci*, 2016, 43: 1097-110
- [26] Yttri EA, Dudman JT. Opponent and bidirectional control of movement velocity in the basal ganglia. *Nature*, 2016, 533: 402-6
- [27] Da Silva JA, Tecuapetla F, Paixão V, et al. Dopamine neuron activity before action initiation gates and invigorates future movements. *Nature*, 2018, 554: 244-8
- [28] Liu C, Kershberg L, Wang J, et al. Dopamine secretion is mediated by sparse active zone-like release sites. *Cell*, 2018, 172: 706-18
- [29] Barter JW, Castro S, Sukharnikova T, et al. The role of the substantia nigra in posture control. *Eur J Neurosci*, 2014, 39: 1465-73
- [30] Barter JW, Li S, Sukharnikova T, et al. Basal ganglia outputs map instantaneous position coordinates during behavior. *J Neurosci*, 2015, 35: 2703-16
- [31] Yin HH. The basal ganglia in action. *Neuroscientist*, 2016, 23: 231-8
- [32] Markowitz JE, Gillis WF, Beron CC, et al. The striatum organizes 3D behavior via moment-to-moment action selection. *Cell*, 2018, 174: 44-58
- [33] Chaudhuri A, Behan PO. Fatigue and basal ganglia. *J Neurol Sci*, 2000, 179: 34-42
- [34] Davis JM, Bailey SP. Possible mechanisms of central nervous system fatigue during exercise. *Med Sci Sports Exerc*, 1997, 29: 45-57
- [35] 侯莉娟, 王晓昕, 成佳俐, 等. 运动疲劳对大鼠皮层-纹状体通路同步电振荡活动及DA信号系统影响的研究. *体育科学*, 2018, 38: 45-53
- [36] 马婧, 陈慧敏, 刘晓莉, 等. CB1受体参与运动疲劳损害小鼠皮层-纹状体通路eCB-LTD的调节. *体育科学*, 2018, 38: 27-33
- [37] 侯莉娟, 林然, 刘晓莉, 等. 一次性力竭运动对大鼠苍白

- 球外侧部神经元自发放电活动的影响. 西安体育学院学报, 2015, 32: 196-200
- [38] 王大磊, 刘晓莉, 乔德才. 大鼠力竭运动中丘脑底核和皮层神经元电活动的变化. 中国应用生理学杂志, 2011, 27: 427-31
- [39] 侯莉娟, 胡荣光, 刘晓莉, 等. 大鼠GPi/SNr神经元在运动性中枢疲劳发生中的调控作用. 北京体育大学学报, 2013, 36: 44-8
- [40] 侯莉娟, 成佳俐, 刘晓莉, 等. 运动疲劳引起纹状体突触超微结构变化及D2DR介导的行为学干预研究. 体育科学, 2017, 37: 62-8
- [41] Hou LJ, Song Z, Pan ZJ, et al. Decreased activation of subcortical brain areas in the motor fatigue state: an fMRI study. *Front Psychol*, 2016, 7: 1154
- [42] Nakagawa S, Takeuchi H, Taki Y, et al. Basal ganglia correlates of fatigue in young adults. *Sci Rep*, 2016, 6: 21386
- [43] Miller AH, Jones JF, Drake DF, et al. Decreased basal ganglia activation in subjects with chronic fatigue syndrome: association with symptoms of fatigue. *PLoS One*, 2014, 9: e98156
- [44] 刘晓莉, 陈平, 林湘明, 等. 运动干预通过减缓纹状体多巴胺丢失改善PD模型大鼠行为功能的研究. 中国运动医学杂志, 2018, 37: 28-34
- [45] Hou L, Chen W, Liu X, et al. Exercise-induced neuroprotection of the nigrostriatal dopamine system in Parkinson's disease. *Front Aging Neurosci*, 2017, 9: 358
- [46] 赵刚, 张丹昱, 刘晓莉, 等. 多巴胺D2型受体可能参与运动对帕金森病小鼠皮层-纹状体突触传递及自主活动的调节. 生理学报, 2019, 71: 547-54
- [47] Panigrahi B, Martin KA, Li Y, et al. Dopamine is required for the neural representation and control of movement vigor. *Cell*, 2015, 162: 1418-30
- [48] Rueda-Orozco PE, Robbe D. The striatum multiplexes contextual and kinematic information to constrain motor habits execution. *Nat Neurosci*, 2015, 18: 453-60
- [49] Collins AL, Greenfield VY, Bye JK, et al. Dynamic mesolimbic dopamine signaling during action sequence learning and expectation violation. *Sci Rep*, 2016, 6: 20231
- [50] Hernández L, Castela I, Ruiz-DeDiego I, et al. Striatal activation by optogenetics induces dyskinesias in the 6-hydroxydopamine rat model of Parkinson disease. *Mov Disord*, 2017, 32: 530-7
- [51] Viereckel T, Konradsson-Geuken Å, Wallén-Mackenzie Å. Validated multi-step approach for *in vivo* recording and analysis of optogenetically evoked glutamate in the mouse globus pallidus. *J Neurochem*, 2018, 145: 125-38
- [52] Sanders TH, Jaeger D. Optogenetic stimulation of cortico-subthalamic projections is sufficient to ameliorate bradykinesia in 6-ohda lesioned mice. *Neurobiol Dis*, 2016, 95: 225-37
- [53] Tinkhauser G, Pogosyan A, Tan H, et al. Beta burst dynamics in Parkinson's disease OFF and ON dopaminergic medication. *Brain*, 2017, 140: 2968-81
- [54] Desmurget M, Gaveau V, Vindras P, et al. On-line motor control in patients with Parkinson's disease. *Brain*, 2004, 127: 1755-73
- [55] Tachibana Y, Hikosaka O. The primate ventral pallidum encodes expected reward value and regulates motor action. *Neuron*, 2012, 76: 826-37
- [56] Graybiel AM, Grafton ST. The striatum: where skills and habits meet. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2015, 7: a021691
- [57] Taylor JA, Ivry RB. The role of strategies in motor learning. *Ann N Y Acad Sci*, 2012, 1251: 1-12
- [58] Rueda-Orozco PE, Robbe D. The striatum multiplexes contextual and kinematic information to constrain motor habits execution. *Nat Neurosci*, 2015, 18: 453-60
- [59] Tachibana Y, Hikosaka O. The primate ventral pallidum encodes expected reward value and regulates motor action. *Neuron*, 2012, 76: 826-37
- [60] Wong AL, Lindquist MA, Haith AM, et al. Explicit knowledge enhances motor vigor and performance: motivation versus practice in sequence tasks. *J Neurophysiol*, 2015, 114: 219-32
- [61] Ericsson J, Stephenson-Jones M, Pérez-Fernández J, et al. Dopamine differentially modulates the excitability of striatal neurons of the direct and indirect pathways in lamprey. *J Neurosci*, 2013, 33: 8045-54
- [62] Ericsson J, Silberberg G, Robertson B, et al. Striatal cellular properties conserved from lampreys to mammals. *J Physiol*, 2011, 589: 2979-92
- [63] Stephenson-Jones M, Ericsson J, Robertson B, et al. Evolution of the basal ganglia: dual-output pathways conserved throughout vertebrate phylogeny. *J Comp Neurol*, 2012, 520: 2957-73
- [64] Zheng T, Wilson CJ. Corticostriatal combinatorics: the implications of corticostriatal axonal arborizations. *J Neurophysiol*, 2002, 87: 1007-17
- [65] Oorschot DE. Total number of neurons in the neostriatal, pallidal, subthalamic, and substantia nigral nuclei of the rat basal ganglia: a stereological study using the cavalieri and optical disector methods. *J Comp Neurol*, 1996, 366: 580-99
- [66] Dudman JT, Krakauer JW. The basal ganglia: from motor commands to the control of vigor. *Curr Opin Neurobiol*, 2016, 37: 158-66
- [67] Mailly P, Charpier S, Menetrey A, et al. Three-dimensional organization of the recurrent axon collateral network of the substantia nigra pars reticulata neurons in the rat. *J Neurosci*, 2003, 23: 5247-57
- [68] Brown J, Pan WX, Dudman JT. The inhibitory microcircuit of the substantia nigra provides feedback gain control of the basal ganglia output. *Elife*, 2014, 3: e02397