

上海科普创作出版专项资金资助

陈宜张 著

神经科学的 历史发展和思考



上海科学技术出版社

神经科学的历史发展和思考

陈宜张 著

上海科学技术出版社

内 容 提 要

本书系统地回顾人类认识脑和神经功能的历史,介绍推动脑研究的著名学者的贡献,着重勾画当代脑科学的成长历程。作者通过对历史脉络的梳理,阐述对于神经科学发展的认识和思考,启迪读者在了解过去的基础上把握神经科学的现状与未来,由此摸索揭秘大脑“黑匣子”的方法和途径。

本书主要由中国科学院院士、神经生理学家陈宜张教授撰写,中国科学院院士杨雄里、吴建屏、段树民以及中科院动物研究所的郭郭研究员参与撰写了部分内容。

图书在版编目(CIP)数据

神经科学的历史发展和思考/陈宜张著. —上海:上海科学技术出版社,2008.9

ISBN 978-7-5323-9342-8/Q·104

I. 神... II. 陈... III. 神经生理学—研究 IV. R338

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2008)第 052072 号

本书出版由“上海科普创作出版专项资金”资助

上海世纪出版股份有限公司
上海科学技术出版社 出版、发行

(上海钦州南路 71 号 邮政编码 200235)

新华书店上海发行所经销

苏州望电印刷有限公司印刷

开本 787×1092 1/16 印张 28.5

字数 539 000

2008 年 9 月第 1 版 2008 年 9 月第 1 次印刷

印数 1—1 800

定价:120.00 元

本书如有缺页、错装或坏损等严重质量问题,
请向工厂联系调换

序

了解科学史十分重要。只有了解科学的历史,才能真正懂得今日的科学是如何从昨天的科学发展而来。近十余年在教学和科研工作之余,我一直有这样的念头,想写一本神经科学的历史,把相关的知识介绍给有兴趣的读者。当初的想法是从历史的角度叙述神经科学各个重要分支是怎么发展起来的。2006年春,上海科学技术出版社的编辑访我,我偶然谈起了这个想法,得到赞同,从而促进了我写书的决心,促成后来由上海科学技术出版社接受出版。

在考虑西方神经科学历史发展的时候,是按照历史的年代还是按照分支学科的发展过程来叙述,一直是萦绕在我脑海的问题。经过半年多的反复思索,我决定采用现在的叙述方式。古埃及和古希腊作为第一部分,因为那个时候刚刚开始认识脑,分支学科还谈不到。往后的发展实际上分作三个大的方向。一是脑活动的原理,或者叫基本过程,实际上也就是神经的传导和传递。二是当神经元组构成为中枢神经系统之后,作为中枢,它的作用特点是什么。三是脑的功能到底是分区定位的,还是整体的。细心琢磨,纵观神经科学的发展历史,这种区分实际上贯穿于整个神经科学认识的各个历史阶段,直到现在。20世纪80年代以后,新的学科产生了,这就是认知神经科学及发育神经科学。所以,本书是按照以上五部分来描述西方神经科学历史的。

我曾反复思考与衡量过一些名词的使用,其中一个名词特别引起我的考虑,那就是英文的 mind,它的形容词是 mental,译成“心智”、“心智的”,我以前也一直这样习惯地使用。这次经过思考,感到用“心”这个字不是很恰当,因为在西方历史上,亚里士多德(Aristotle)曾经提出,人的认知功能在心,当然以后被否定掉了。回头看看我们自己的历史,在古籍中,包括《孟子》、《黄帝内经》,都把思想功能归之于心。这显然是错的。既然我们现在已经知道心是循环系统的一个器官,为什么还要把脑的活动归到心之中去呢?因此我在这里采用了“神智”来表述相当于英文

“mind”和“mental”的意思。在历史上,我国由于解剖学不发达,对很多器官功能的认识彼此混淆。作为一种历史现象,我们不应该苛责先人,但是到了今天,应当有一个纠正,应当把心与脑的功能明确地区分开来。

本书的全部框架是由我自己反复考虑决定的,全书的写作主要由我完成,但其中有四章是约请有关专家完成的。关于古代中国的神经科学,我有幸结识了中国科学院动物研究所研究员郭鄂教授,他曾经和英国学者李约瑟(J. Needham)等人合编《中国古代动物学史》(1999),我约请他写了第45章“中国古代的神经科学知识”。他渊博的古籍知识肯定会使这部分的内容增色不少。在中国近代神经科学的发展中,国内学术界都公认,中国科学院上海生理研究所的创始人冯德培先生及上海脑研究所的创始人张香桐先生两人起了特别重要和关键的作用。因此,我约请复旦大学神经生物学研究所的杨雄里教授和中国科学院上海神经科学研究所的吴建屏教授分别写了第47章“冯德培”和第48章“张香桐”。整个近代神经科学的发展,都建立于西班牙著名神经生物学家卡哈尔(S. Ramón y Cajal)的神经元学说之上。然而神经系统里面有两种细胞:神经元和神经胶质细胞。神经系统的作用是否简单地就是神经元作用的汇集呢?神经胶质细胞的作用也是不应该忘记的。不过它们在脑的总体活动中所起的作用如何,仍是一个尚未解决的问题。我非常高兴地请到中国科学院上海神经科学研究所的段树民教授专门写了第19章“神经胶质细胞”。在我写作本书的过程中,协助我誊写草稿、校订初稿和对初稿进行修改整理,所有这些繁杂的文字剪辑工作都是由我的秘书贾东梅同志帮助我完成的。她为这本书付出了大量劳动,没有她的帮助,在如此短的时间内完稿是不可想象的。我曾经说过,她的工作等于延长了我的生命。在本书即将付梓之际,谨对郭鄂教授、杨雄里教授、吴建屏教授、段树民教授以及贾东梅同志致以深切的谢意。浙江大学历史系倪士毅教授在确定一些中国古籍的写作年代方面,第二军医大学的黄瀛、陈尔瑜教授在近代中国解剖学的史实核对方面曾给予指导和帮助,杭州师范大学狄海波副教授曾帮助核定第40章的内容,认真校读本书清样的一部分,在此一并致谢。

陈宜张

2008年4月于杭州

序	I
---------	---

引论	1
----------	---

第一篇 脑是神智的器官

第1章 从古埃及、古希腊到中世纪对脑与神智的认识	16
第2章 欧洲文艺复兴	24

第二篇 神经的传导和传递

第3章 从古代到伽伐尼之前	32
第4章 伽伐尼的动物电	38
第5章 神经兴奋的膜学说	45
第6章 离子学说	54
第7章 电压门控离子通道	61
第8章 突触的化学传递	71
第9章 突触前末梢的递质释放	80
第10章 离子通道型递质受体的功能	86
第11章 配基门控离子通道的分子结构	91
第12章 突触传递机制的多样性	103
第13章 神经精神疾病的细胞和分子基础	109

第三篇 脑活动的基本原理

第14章 神经元学说	122
第15章 反射	132
第16章 神经系统的整合作用及中枢抑制	137
第17章 神经信息的编码	141

第 18 章	进化论观点与脑的层次	146
第 19 章	神经胶质细胞	148
第 20 章	《计算机与人脑》	154

第四篇 脑功能的定位

第 21 章	脑的构造	156
第 22 章	加尔的神智学	162
第 23 章	大脑皮层语言区	166
第 24 章	大脑皮层运动区	172
第 25 章	大脑皮层感觉区	177
第 26 章	视觉系统	183
第 27 章	诱发电位与脑功能研究	190
第 28 章	关于大脑功能定位的争论	196
第 29 章	颞叶、额叶与高级脑功能	200
第 30 章	胼胝体与大脑半球功能的不对称性	206
第 31 章	意识与清醒	211
第 32 章	脑垂体与自主神经系统	220
第 33 章	下丘脑、边缘系统、神经内分泌调节及情绪	229
第 34 章	现代神经解剖学的兴起	242

第五篇 脑 与 认 知

第 35 章	认知神经科学的兴起	252
第 36 章	视知觉	259
第 37 章	记忆：机制与分类	274
第 38 章	记忆储存的分子生物学	287
第 39 章	记忆储存在哪里？	295

第 40 章 意识：注意、意象和意志	302
--------------------------	-----

第六篇 脑 的 发 育

第 41 章 从实验胚胎学到现代发育神经生物学	308
第 42 章 神经诱导、分化与迁移	314
第 43 章 神经元存活的调控	322
第 44 章 轴突投射和选择性连接的形成	332

第七篇 中国神经科学的历史发展

第 45 章 中国古代的神经科学知识	342
第 46 章 20 世纪以来中国的神经科学	351
第 47 章 冯德培	362
第 48 章 张香桐	370

第八篇 神经科学如何发展

第 49 章 神经科学如何发展(上)	376
第 50 章 神经科学如何发展(下)	386
几点思考	399
主要参考文献	405
神经科学大事记	410
名词索引	421
人名索引	439
惠允转载的图片	446

引 论

脑与神智

自从有历史记载以来,脑与神智(mind)的关系就一直是人类关注自身的重大问题之一,也是脑科学或神经科学所要回答的核心问题。神经(脑)科学的目标是解释神智的(mental)活动及脑疾病的生物学机制。

尽管不同时代有不同的认识水平,但对脑与神智关系的看法,古人与今人有着惊人的相似。古希腊哲人希波克拉底(Hippocrates,约公元前5世纪)这样论述脑:

人们应当认识到,我们的愉悦、欢乐、笑声和诙谐都来自脑,而且仅仅来自脑;还有我们的忧愁、痛苦、哀伤和哭泣。特别是,我们用脑来思考、观看和倾听,用脑来辨别丑与美、善与恶、欢乐与不快。

正是脑,它使我们变得疯疯癫癫、语无伦次,使得我们惶恐失措和担惊受怕。脑使我们失眠,发生不合时宜的错误,无端地焦虑,神志恍惚,使我们行动诡谲。当脑处于病态,并且变得特别热、潮湿或干燥时,或者是它遭遇到不相适应的非自然影响时,许多病痛便发生了,它们都来自于脑。发疯是因为脑变潮湿。当脑变得异常潮湿时,它不得不移动一下,它一移动,听和视都不安稳了;所以我们有时会听到或看到什么东西,而另一些时候却听到或看到另一些东西,我们的舌头就讲出了听到和看到的东西。当脑平静时,人又可正常地思维了。

从这个意义上我认为,脑在人体内具有最大的力量。

(引自 Kandel, 2000)

20—21 世纪之交的神经科学家们用如下的语言来描述神经科学的任务:

神经科学寻求解释神智活动的生物学机制,即细胞生物学和分子生物学机制。神经科学寻求了解在发育过程中装配起来的神经回路是如何感受周围世界、如何实施行为的;它们又如何从记忆中找回知觉;一旦找回之后,它们还能对知觉的记忆起何作用。神经科学也寻求了解支持我们情绪生活的生物学基础,情绪如何使我们的思想改变颜色,以及当情绪、思想及动作的调节发生扭曲时,为什么会出现抑郁、躁狂、精神分裂症和阿尔茨海默病等病症。这都是些极端复杂的问题,其复杂程度远远超过我们在其他生物学领域中曾经面对的任何问题。

(引自 Albright, et al. 2000)

本书试图从历史发展的角度,也就是从科学发展与深入的不同阶段来纵观神经科学,将其呈现于读者面前。脑与神智活动关系的如下一些主要问题会在本书中加以讨论:

- ① 脑是不是神智的器官? (第一篇)
- ② 神经的传导与传递(脑活动的基本过程)是怎样进行的? (第二篇)
- ③ 脑(中枢)活动的基本原理是什么? (第三篇)
- ④ 脑的结构和功能怎样? 脑功能是不是定位的? (第四篇)
- ⑤ 脑怎样实现认知功能? (第五篇)
- ⑥ 脑怎样发育? (第六篇)
- ⑦ 中国的神经科学经历了怎样的历史发展? (第七篇)

神经科学和脑科学

脑科学(brain science)可以认为是神经科学(neuroscience)的同义词。按字义,神经系统比脑更为广泛,但从与人类本身关系的密切程度和切身利益来说,脑科学的提法比较接近社会实际。事实上,脑科学包括了神经科学的全部内容。神经科学雏形的出现应当是在20世纪初神经元学说建立的时候,而神经科学这一名词以及它作为一门学科的出现可能是20世纪50—60年代的事情,当时它主要包括神经化学、神经解剖学、神经生理学、神经药理学等学科。到今天,现代神经科学已经是现代生物学的一个重要组成部分。它是一门新兴的科学,它在一般生物学的基础上研究人脑的各个方面,涵盖了广泛的科学内容:电生理学、解剖学、药理学、分子生物学、发育遗传学、行为学等等。它是问题驱动的。

还原论或整体论

在历史上,神经科学家面对脑和神智的复杂问题总是采用两种方法之一:还原论(reductionism)或者整体论(holism)。还原论者企图自下而上地根据对神经系统成分的分析来了解它,如通过检查一个分子、一个细胞或一个神经回路。还原论的方法已被用于了解神经细胞的信号传送,并且以神经细胞为起点来分析神经元如何相互作用,它们互相连接的型式如何在发育过程中被装配,它们又如何经由经验而被修饰等等。相反,整体论者采取自上而下的方式,把焦点集中于清醒人和完整实验动物的神智功能,并且尝试将这些行为和大系统神经元的特征相互关联。这两种方法各有其优缺点,但两者均已获得重要的成功。

19世纪中期,整体论者首先在分析脑选择性损害的行为结果方面取得成功。使用这种研究方式,以布洛卡(P. Broca, 1824—1880)为代表的临床神经学者得出结论:人大脑皮层不同区域的功能是不相等的,不同脑区的损害产生不同特点的认知功能缺损,有的干扰语言的理解,有的干扰语言的表达,还有一些其他脑区的损害干扰视觉运动或对形状的知觉,干扰记忆信息的长期储存或干扰随意运动,等等。这些研究显示,所有神智过程,不论多么复杂,均起源于脑。因此,理解任何神智过程的关键在于了解为什么相互连接的脑区之间的信息传递引起了行为。自上而下研究的成果之一是使神智功能,包括语言、知觉、行动、学习和记忆,去除了神秘成分。

20 世纪初整体论研究的成果之一是接纳了格式塔(Gestalt)心理学派的观点,这个学派是认知心理学的先驱。他们使我们认识到,看视觉现场(scene)时所得到的知觉表象,不应仅仅被分解为知觉的诸元素,例如大小、颜色、光亮、运动和形状等等。相反,格式塔心理学派认为,知觉的全部大于部分之和,人所觉察的影像的某一个方面,例如它的形状或颜色,部分地取决于影像被觉察时的现场。格式塔心理学派使我们懂得,重要的是不仅必须了解所觉察到的各个元素的物理特征,而且必须了解脑如何重构外部世界,以便创建一个与外部世界高度符合的内部代理(internal representation)。

19 世纪临床神经学家所应用的整体论方法,主要是基于对具有局限定位脑损伤的临床病例的详细研究,但是 20 世纪脑功能成像方法的出现改进了整体论方法的效用,通过此方法可以了解行为正常人的认知活动与脑功能。把高分辨脑功能成像与现代认知心理学结合起来,我们现正进入这样的时代,可以直接详细地研究正常人的高级脑功能以及内部代理的性质。

还原论方法的成功到 20 世纪变得十分明显,这是由于对脑信号传输的研究,也即对脑活动基本过程的研究,取得了长足的进展。经过这类研究,我们已经了解了各种复杂的分子机制,例如各个神经细胞如何发生远程信号传输,即“全或无”式的动作电位,又如神经细胞如何通过特定的连接完成突触传递,等等。通过这些研究我们已经了解,这些都是脊椎动物乃至所有动物中非常保守的脑活动机制。用来区分甲脑区与乙脑区以及区分不同种动物脑的,并不是构成它们的神经细胞或分子的不同,而是神经细胞的数目和它们互相连接方式的不同。从神经单细胞的研究中我们已经认识到,感觉刺激如何在各个不同的中继站被分类和转换,这些中继又如何参与知觉的产生。正如格式塔心理学者所预料的那样,细胞研究告诉我们,脑不只是复述真实的外在世界,而且从知觉转换的最初阶段就开始抽象和重组实在的外部世界。

本书将会概略地说明这两种方法的成就与局限,从而揭示出仍然困扰着神经科学的问题。我们首先讨论有关神经细胞中信号传输的已知的主要科学见解,而且把它们放在现代细胞生物学和分子生物学的基础上加以考察,然后将继续讨论发育神经生物学中的重要问题。我们将考察以还原论方法研究视觉系统的结果,以及这种研究又如何转变为视知觉的研究。最后,我们将从还原论方法转到整体论方法来讨论神智功能,我们将面临神智生物学中令人费解的一些重大问题。以视觉为例,视觉系统不同区域的信号活动如何使我们在视觉世界中感觉到分立的物体?我们为什么能辨认一张脸?我们如何觉知(aware)那个知觉(perception)?在时间已经消逝而且并无视觉输入的条件下,我们如何能按想象随意地重建一张脸?我们意志和行为的生物学基础又是什么?

神经科学(脑科学)发展的历史时期

人类对脑的认识经历了曲折而漫长的过程,由此不断得到提高和深入,演变发

展成现代的神经科学。人们先是对脑有一些认识,然后对脑的结构和功能有所研究,包括实验研究,此后进而科学地了解脑与智能。这就是神经科学的发展史。

公元前到中世纪

古时候对脑的看法和认识,有的来自对现实的经验,也有的来自猜测。在公元前直到中世纪的漫长年代里,人们对脑的认识进展很慢,也很笼统。那时就提出了这样一个问题:是脑还是别的什么器官负责神智功能?有人认为是脑,也一度有人认为是心。

欧洲文艺复兴及其影响

文艺复兴对于整个自然科学的推动作用是无与伦比的,其中包括了对脑研究的推动,这种推动有间接和直接两个方面。

在间接的方面,文艺复兴导致了实验的兴起。一切真理必须要有事实、实验、观察作为根据,神或迷信不再是必须遵循的教条。到16、17世纪,当物理科学和化学科学新发现不断涌现的时候,科学发展的前景发生了巨大变化。新科学发现的一个有影响力的代言人是培根(F. Bacon, 1560—1626),他是英国文艺复兴时期的杰出代表,是著名的文学家、历史学家、哲学家,也是现代实验科学的始祖。他热情宣传实验的有用性,促使了许多人把自己的思想从亚里士多德(Aristotle, 公元前384—前322)和盖伦(C. Galen, 约130—约200)的局限中、从中世纪的迷信中解放出来。他认为,人类整个新知识系统的建立,要基于经验和归纳的原理;同时,应主动发展新技术。这样一个系统的最终目标是产生应用性的知识,用于人类的实用和福祉,用于改善人类的生活条件。培根认为,古人的智慧不会比今人更强,科学越来越昌明的现代人应该可以取代古人,近代可以超过古代。科学的发展能为人类提供巨大的物质利益。另一个重要人物是伽利略(G. Galileo, 1564—1642)。他使物理学现代化,用简单的力学方法取代了亚里士多德的一些设想,例如物体会寻找它自己的自然位置;他用力、质量、加速度来解释物体的行为。他还引导人们转而用实验研究来探索自然,强调运用数学。在他的影响下,人们更具有分析态度,对问题的解释也更加简单、明了和清楚。伽利略的观点在物理学家中间得到越来越多的支持,也在化学、生物学和医学科学家中得到了支持。在哥白尼(N. Copernicus, 1473—1543)日心说的影响下,出现了牛顿(I. Newton, 1642—1727)的力学定律。在生命科学研究方面,则有哈维(W. Harvey, 1578—1657)关于血液循环的发现。整个思想界、科学界活跃起来了。

在直接的方面,文艺复兴产生了以达·芬奇(L. da Vinci, 1472—1519)、维萨留斯(A. Vesalius, 1514—1564)为代表的解剖学,笛卡儿(R. Descartes, 1596—1650)则从迷信和神秘中挽救了对脑功能的认识。17世纪中叶,维利斯(T. Willis, 1621—1675)完成了真正意义的脑的神经解剖。各门自然科学蓬勃兴起的潮流对脑科学的发展也有非常重大的影响。

在文艺复兴思潮和物理学进展的影响下,18世纪后期伽伐尼(L. Galvani, 1737—1798)用实验证明了生物电学说。人们从此认识到,神经是依赖电活动传递信息的。伽伐尼的实验和理论给了神经活动的基本过程以最本质性的说明。19世纪,欧洲大陆的神经生理学家在伽伐尼理论的基础上发展了生物电的膜学说。生物电兴奋学说以及后文即将提到的突触传递理论,构成了阐明神经活动基本过程的理论。

18—19世纪之交加尔(F. Gall, 1758—1828)的神智学(phrenology)事实上提出了脑功能定位的看法。19世纪中叶,布洛卡和韦尔尼克(C. Wernicke, 1848—1904)结合临床病例,提出了人的语言和脑的特定区域有关的理论。语言作为一种高级脑功能,也即今天所谓的认知功能,具有脑的定位。以后又发现,运动和感觉功能同样也有脑定位,但有关脑功能是否定位的争论持续不断。持功能不定位观点者认为,脑是等能(equipotent)的。这一争论不只贯穿于19世纪,事实上还延续到今天。

从文艺复兴到19世纪末,前后历时三个世纪以上,对脑的研究较之古代有了深刻的变化。这个时期所用的基本研究方法是:对脑的刺激和损毁,生理、药理和化学的方法,以及初步的电生理学方法。

19—20世纪之交

这是为建立神经科学打基础的重要时期,出现了几件对神经科学发展至关重要的事件。在这一时期,脑的细微构造及显微构造逐步清楚,实验研究深入开展,这样就把脑的解剖推进到细胞水平。虽然施莱登(M. Schleiden, 1804—1881)和施旺(T. Schwann, 1810—1882)早在19世纪初就提出了细胞学说,但神经细胞是不是脑的结构与功能单元的争论一直持续到20世纪初。发明银染色法的高尔基(C. Golgi, 1843—1926)认为神经细胞之间有原生质的交通,因此神经是一种合胞体;卡哈尔(S. Ramón y Cajal, 1853—1934)运用高尔基的方法,花了近三十年时间,证明神经细胞是脑的基本单位,形成了神经元学说。几乎同时,谢灵顿(C. Sherrington, 1852—1957)铸造了“突触”(synapse)概念,提出了神经系统的整合作用。卡哈尔的神经元学说和谢灵顿的突触概念使得我们有可能在细胞水平分析脑的功能,而且以后还可能在分子水平进行这种分析。阿德里安(E. Adrian, 1889—1977)的神经信息编码理论指出,不论脑功能如何复杂,神经元与神经元之间的相互作用都依赖于“全或无”式的动作电位。这些构成了脑活动的基本原理。

20世纪初巴甫洛夫(I. Pavlov)条件反射和桑代克(E. Thorndike)操作式条件反射两种实验范式的建立,对以后神经科学特别是认知神经科学的萌芽产生了深远影响,也为神经活动与心理关系的研究,为实验性的记忆、学习研究奠定了基础。

这段时期所用的基本研究方法仍然是:对脑的刺激和损毁,生理、药理和化学的方法,初步的电生理学方法。显微镜下的解剖学有了明显的进展。

20世纪

20世纪神经科学的发展大体上分为前半期和后半期,后半期是现代神经科学

建立和发展的时期。

20 世纪前半期

在 19—20 世纪之交的神经元学说和突触概念的基础上,20 世纪前期自然科学特别是生命科学各分支如生理学、生物化学等的进步,使人们能够从细胞水平和细胞内化学变化的角度来认识脑功能。技术上的改进促进了各种实验研究的开展,显微镜得到改进,电生理方法开始进入脑和神经的研究。

在这段时期,对脑活动的基本过程有了清晰的框架。神经传导研究在亥姆霍兹(H. Helmholtz, 1821—1894)、伯恩斯坦(J. Bernstein, 1839—1917)工作的基础上形成膜学说。生物电何以能够传导,也即兴奋传导的问题,成了脑科学研究的一个中心问题。由于电子技术的进步,阴极射线示波器、电子管放大器等相继发明,于是人们才得以了解,神经兴奋原来是神经细胞质膜膜电位去极化与复极化反复进行的表现,兴奋是扩布前进的。霍奇金(A. Hodgkin, 1914—1998)、赫胥黎(A. Huxley, 1917—)和卡茨(B. Katz, 1911—2003)提出了离子学说。神经元学说及膜电位理论的建立,不可避免地引出了另一个问题,那就是两个神经元或一个神经元与另一个非神经元之间的兴奋是怎样传送的。突触概念为阐明兴奋传递奠定了基础。突触化学传递的理论也建立起来了,它解决了兴奋传递的机制问题。经过 20 世纪 30—40 年代的热烈争论,人们取得共识:脑内多数突触的传递依靠一种化学物质——递质。这就是突触的化学传递学说。关于突触化学传递的发现,还有一段佳话。据说奥地利药理学家洛伊(O. Loewi, 1873—1961)在 1921 年的某天夜间从梦中起来迷迷糊糊写了些东西,倒头又睡去。清晨他忽然想起自己昨晚记下的东西很重要,赶紧把那张纸找来看,却看不懂自己写了些什么。幸好在次日凌晨,逃走的想法又回来了。原来那是实验设计方案,根据该方案他用实验验证了迷走神经末梢释放迷走物质抑制蛙心搏动的现象。这是世界上首次证明的突触化学传递活动。以后,人们进一步了解到,递质之所以起作用,是因为它作用于细胞质膜上的递质受体。递质-受体问题是脑科学的又一个重要的基本问题。根据神经系统的整合作用,中枢抑制在神经活动中的作用以及它的离子机制得到阐明。

在脑的结构与功能方面,不论是脑的分叶、分区、细胞构筑,还是脑的语言、运动、感觉、自主神经功能,都得到了全面研究。对睡眠、觉醒、情绪、记忆等的了解也有不少进展。在脑的基础研究日益深入的条件下,开始了基于脑研究的神经精神疾病的诊断和治疗,以及神经药物的开发与应用。

这段时期在研究方法方面一个十分明显的特征是电生理学的蓬勃发展。

20 世纪后半期

此时期脑研究的一个非常明显的特色就是分子生物学和分子遗传学的巨大冲击,以及认知神经科学和发育神经生物学的兴起。

20 世纪下半叶,DNA 分子双螺旋结构理论的确立及电子显微镜的发明与运用,极大地推动了脑科学的发展。出现了从还原论角度研究脑的强劲势头,人们希

望从细胞和分子水平来阐明脑何以有这样那样的功能,希望了解脑活动的细胞基础和分子基础,以及基因遗传的基础。

脑活动基本过程的细胞生物学和分子生物学研究的突出进展是前一时期脑科学发展的延续。首先是兴奋的传导与传递。前者的基础是静息膜电位基础上产生的动作电位,膜电位的建立和破坏都与膜上一些对电位敏感的蛋白质有关,这就是迄今仍备受关注的离子通道问题。如今,负责动作电位产生的离子通道蛋白已被鉴定,其中的 K^+ 通道则在1998年被解析了三维结构。传递的基础是递质及递质受体的活动,如今形形色色、分子量大小不同的递质已被阐明,递质受体的一级结构大多已确定。分子克隆的方法使得我们有可能鉴定基因。由于在异源表达系统中应用了定向突变和功能研究,人们正开始阐明离子通道蛋白是怎样在分子水平上工作的。完整受体分子的结构在不远的将来也有望获得。这些结果将使人们最后有可能在原子水平上理解离子通道门控以及离子流动的机制。兴奋的传导与传递不再是抽象的知识,而是实实在在可以看得到的细胞及分子过程。由于编码分子的基因已经清楚,基因变异所引起的离子通道病也被顺藤摸瓜弄清楚了不少。

据估计,人脑含有1000亿个神经元,有三百多万公里长的轴突,有100万亿个突触,有亿亿个神经胶质细胞。人脑是地球上最复杂的结构,用遗传学方法来研究神经科学的有利之处和强大力量是基于如下事实:脑内蛋白质的信息是在基因组里面编码的,而基因组是比较简单的结构,哺乳动物的基因组大概有三万个基因,脑内表达的仅为部分。此外,一系列非常漂亮的高级技术正在发展,我们将可以更容易地分析和处理基因组。

对脑功能若干问题的研究更加深入了,包括前额叶的高级功能,知觉、记忆、学习的机制等等,对胼胝体的研究发展到对大脑两半球功能不对称性的研究。最近在记忆方面有一些具体的进展:记忆的基础可能是一种长时程增强(LTP);动物实验中已经证明一种递质受体叫NMDA(N-甲基-D-天冬氨酸)受体,特别是它的NR1亚单位可能与记忆有关;记忆的巩固与一种被称为CREB的蛋白质有关;从脑的部位来看,海马似乎是对记忆起关键作用的部位。对脑疾病的认识也加深了:亨廷顿病(Huntington's disease)是由单基因缺陷引起的;人们在试图寻找老年痴呆、帕金森病(Parkinson's disease)等的基因变异基础。

发育神经生物学的任务令人激动,但并非轻而易举。果蝇、线虫、蛙、鼠等模式动物已广泛应用于发育研究,哺乳动物发育过程中几个基本步骤的分子机制正逐步被弄清,包括神经系统的诱导、神经细胞的分化、神经突起走向靶细胞的导向、神经元的存活和凋亡、多余神经元的被删除等等。

应用同源重组或基因打靶(gene targetting)技术,我们可以在小鼠基因上创造一些突变,也可以在确定的脑区里面创造一些突变,从而有可能解析个别蛋白质在脑功能中所起的作用。基因克隆的初始运用已被用来鉴定相关蛋白质家族,同时也可以利用基因操作的方法来创造转基因小鼠。由于使用了这些方法,现在分子生物学

对理解脑功能可发挥巨大的支撑作用。发展的结果是什么呢?是鉴定了许多引起神经疾病的基因,还发现了受影响的基因在正常神经系统里面有什么功能,从而增加了我们治疗和治愈神经疾病的机会。

自20世纪80年代以来,对神经科学贡献和影响最大的是运用分子遗传学和行为遗传学手段研究神经发育和神经元的信号传输。现已越来越清楚,把遗传学的探讨途径应用于临床神经病学和精神病学将会有很好的前景,可能比其他研究更有希望,这对于不同疾病的病因探讨及临床诊断都会有好处。

我们可以简单回顾一下近代遗传学以及行为遗传学的历史。

遗传学历史的开始是以孟德尔(G. Mendel)定理的发现及再发现为标志的。摩尔根(T. Morgan)及其学派重视突变,认识到基因沿染色体的线性排列。马勒(H. Muller)发现X射线的照射可以引起特定突变,于是就能更容易地分析突变的功能意义。

用模式动物引起突变,对神经科学研究有重要意义。20世纪60年代中期,本泽尔(S. Benzer, 1921—2007)用果蝇来研究神经的方法是独特和非常有效的,为果蝇不断应用到行为遗传学铺平了道路,也为研究离子通道、第二信使系统,特别是神经发育铺平了道路。

大约同时,布雷纳(S. Brenner, 1927—)引入了研究发育及神经生物学的另一模式生物——秀丽隐杆线虫(*C. Elegans*)。线虫是自我受精的,所以突变后,后代在所有位点上都是同合子。成年线虫只有816个体细胞,其中302个是神经元。每个细胞的来源及命运倾向都是清楚的,而且其三维形态学,包括它的位置、大小、形状、分支型式以及和其他细胞突起的连接关系等,可以在电子显微镜水平加以制图。线虫研究中可以展开上千个突变的筛选,因此可检测出更多、更罕见的突变,在线虫中所能得到的遗传调控,其精细程度可以与细菌和酵母的相比拟。更重要的是,几乎所有从线虫和果蝇突变中筛选出来的基因,在距它们种系较远的人身上也能鉴定到。已知线虫基因组含19 000个基因,人70%的基因与线虫有同源关系。

小鼠也被证明在神经科学研究中非常有用,它是一个哺乳动物实验系统,具备无脊椎动物所没有的一些优点。小鼠自发性神经病突变,如小鼠走路有点发抖,早就被看成为疾病的模型,并已提供了某些关于皮层发育的认识来源。早在20世纪60年代,西德曼(R. Sidman)、拉基奇(P. Rakic)就已用小鼠做这类研究,但只有到最近,基因遗传技术的发展才使小鼠成为遗传学研究的强有力工具,用它可以常规地研究特定基因突变的行为效应。采用帕尔米特(R. Palmiter)、德林斯特(R. Drinster)等人的方法,可以通过小鼠表达个别基因,即产生转基因小鼠。此外还有卡佩奇(M. Capecchi, 1937—)、史密斯(O. Smithies, 1925—)等的基因打靶技术以及胚胎干细胞上同源重组的方法,这两种方法使应用基因工程方法产生新的突变小鼠成为可能。由于这些进展,形成了一些稳定转基因小鼠的研究路线,可以用来考察“获功能”和“失功能”突变两类研究方法。

在还原论取得巨大成就的时代,人们反躬自问:知道了神经细胞的种种活动,知道了神经细胞内外各种分子的活动特点与功能,我们是否真的就了解自己的脑?回答远非肯定。谁都懂得,树木并非森林,一片叶子离森林就更远。人们于是重新回到对脑功能作整体论理解的问题上来:为什么脑是一个神智器官?到20世纪的最后10~20年,认知神经科学的问题提出来了。认知神经科学的出现和兴起有它的渊源,那就是神经心理学家不满足于对心理现象的行为主义解释而寻求心理的脑内过程,同时神经生理学家又已经能够提供合理的神经活动的记录方法。由于新的脑功能成像技术的发展与完善,应用功能性磁共振成像(fMRI)、正电子发射断层扫描成像(PET)技术可以观测到清醒正常人局部脑的代谢活动。通过这些,再加上格式塔心理学的影响,人们希望把客观资料与对人的行为及精神活动的观测结合起来,解开脑与精神关系的千载之谜。认知神经科学不但要研究记忆、知觉以及它们的内部代理,也要研究意识、注意等更高级的脑活动。

在过去60年中,我们对脑的理解以飞快的速度在发展,这是不同领域研究者共同努力的结果。由于如此广泛的专业人员参与,导致了这样一种前景,即人们有可能对脑与神智、对认知有新的认识,而这是神经生物学单独一门学科所无法实现的。

这一阶段是现代神经科学成形和发展的时期。

现代神经科学的建立和发展

现代神经科学始于何时?

神经科学是一门问题驱动的学科,要想准确地界定它始于何时,并非易事;不同学科的人可能有不同的看法,可以从多方面作出界定。

细胞生理学家和生物物理学家可能认为,美国柯尔(K. Cole, 1900—1984)和柯蒂斯(H. Curtis, 1906—1972)在1939年关于神经冲动离子基础的论文以及英国霍奇金和赫胥黎在1939年和1952年的工作,以及几乎是同时代的神经肌肉接头突触传递离子机制的工作,即法特(P. Fatt)和卡茨在1952年的工作,应该是一个标志。当然也还有人认为,应该包括艾克斯(J. Eccles, 1903—1977)关于脊髓的工作,如艾克斯本人1953年在《神智的神经生理学基础》一书中所提出的那样。

如果从形态学的角度来看,可能要稍晚一点,要等到1954年帕拉德(G. Palade)和佩利(S. Palay)及罗伯提斯(E. de Robertis)和贝内特(E. Bennett)发表第一张神经肌肉接头和脑内突触的电子显微镜图片,再加上瑙塔(W. Nauta, 1916—1994)和吉加克斯(P. Gyax)发表追踪神经连接的工作。

如果是从分子的或者发育的前景来看问题,可以把开始的日期定在科恩(S. Cohen, 1922—)等人1954年发现神经生长因子(NGF),或者是斯佩里(R. Sperry, 1913—1994)在1963年提出神经连接形成的化学亲和性假说之时。当然还有人会认为,乙酰胆碱受体(AchR)亚单位的分离和鉴定,以及重症肌无力发生之分子基础的阐明,这些应是界定现代神经科学开始的标志。