

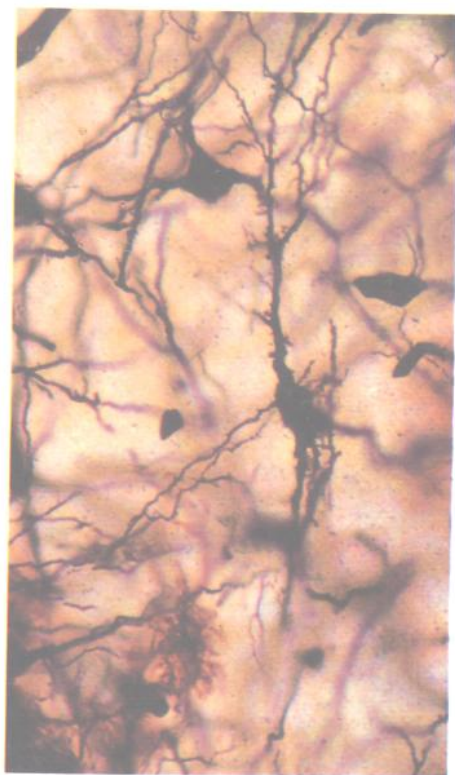
学习和记忆的 神经生物学

梅镇彤 著



脑 科 学 丛 书

Neurobiol-
ogy of
Learning
and
Memory



上海科技教育出版社

8.6

图书馆



脑 科 学 丛 书

学习和记忆的 神经生物学

梅镇彤 著

(中国科学院上海生理研究所, 上海)

*Neurobiology
of Learning
and Memory*

R338.6
MET



A1C01191300

上海科技教育出版社

内 容 提 要

学习和记忆是复杂的脑高级功能,可从神经生物学、心理学以及神经网络和计算数学等不同学科和角度来进行探讨。本书主要从神经生物学的角度来阐述学习和记忆的神经基础。首先回顾了学习和记忆神经生物学研究的发展史,介绍了学习和记忆的研究方法,并系统地阐述了学习和记忆神经生物学研究方面的最新成就,包括中枢神经系统的突触可塑性,学习和记忆的细胞和分子机制,以及脑内的多个记忆系统。此外,还对学习和记忆的调控以及学习和记忆功能障碍等问题进行了讨论。本书可供大专院校师生以及从事神经科学的工作者和临床神经、精神科医生阅读参考。

责任编辑:濮紫兰 王福康

封面设计:桑吉芳

脑科学丛书

学习和记忆的神经生物学

梅镇彤 著

上海科技教育出版社出版发行

(上海冠生园路393号 邮政编码200233)

各地新华书店经销 上海市印刷六厂印刷

开本850×1168 1/32 印张4.25 字数111000

1997年12月第1版 1997年12月第1次印刷

印数1 1500

ISBN 7-5428-1591-1/R·94

定价:14.70元

脑科学丛书编委会

顾 问:张香桐

主 编:杨雄里

副主编:吴智仁

编 委:(按姓氏笔划为序)

刁云程

万选才

王福康

甘思德

印其章

池志强

吕国蔚

朱培闵

乔健天

孙复川

寿天德

杜雨苍

李继硕

吴希如

吴建屏

何瑞荣

余启祥

陈宜张

杨雄里

金国章

周长福

周绍慈

赵志奇

胡国渊

郭爱克

曹小定

徐 科

梁之安

梅镇彤

韩济生

舒斯云

鞠 躬

濮紫兰

脑科学丛书书目

- | | |
|-------------------------|---------|
| 1. 脑科学的现代进展 | 杨雄里(待出) |
| 2. 突触的形成及其机制 | 梅 林(待出) |
| 3. 初级传入中枢联系的形态学基础 | 李继硕(已出) |
| 4. 神经肽与脑功能 | 杜雨苍(待出) |
| 5. 脑内多巴胺的生物医学 | 金国章(待出) |
| 6. 视觉信息处理的脑机制 | 寿天德(已出) |
| 7. 听觉感受和辨别的神经机制 | 梁之安(待出) |
| 8. 疼痛及其脊髓机制 | 赵志奇(待出) |
| 9. 针刺镇痛的原理 | 韩济生(待出) |
| 10. 垂体前叶的调节 | 鞠 躬(待出) |
| 11. 学习和记忆的神经生物学 | 梅镇彤(已出) |
| 12. 计算神经科学——从神经动力学到神经计算 | 郭爱克(待出) |
| 13. 脑发育异常及发育中的脑损伤 | 吴希如(待出) |

序

人类被誉为“万物之灵”，这是因为人类具有高度发达的大脑。我们为什么能看到千姿百态、色彩缤纷的世界？为什么能听到悦耳动听的鸟的啼啭和动人心弦的音乐旋律？为什么有智力、能思维？为什么有喜怒哀乐？这些既是普通人十分关心的自然之谜，又是科学家们殚思极虑研究着的重大问题。探索和揭示脑的奥秘是当代自然科学面临的最重大的挑战之一。

人类对脑的探索已经有了漫长的历史，而在近三十年来取得了突飞猛进的进步。新发现、新成果接踵出现，使人目不暇接。脑科学在人类社会进步中正在起着越来越重要的作用，受到越来越广泛的支持。自本世纪90年代被命名为“脑的十年”以来，脑科学的面貌更是日新月异，已经成为一门自分子水平扩展至行为水平的统一的学科。而在脑科学发展的巨大洪流中，中国科学家们也作出了重要的贡献，在若干领域已经取得了具有国际先进水平的研究成果。

与脑科学这种飞速发展的情况相应，在国际上已有大量的论著问世。在我国，近年来脑科学研究已从各方面得到了有力的支持，1992年《脑功能及其细胞和分子基础》项目列入国家科委组织的“攀登计划”是一个重要标

志。但是,反映国内脑科学研究成果的学术专著却寥若晨星。本世纪80年代中期,中国的脑科学家曾有组织出版脑研究专著的设想,但最终因经济原因而中途夭折。上海科技教育出版社怀着支持、推进我国脑科学研究的满腔热情,在1995年卓有远见地主动提出在“九五”期间出版一套《脑科学丛书》,从而实现了大家的夙愿。

我衔命担任了这套丛书的主编,深感责任重大。我国著名脑科学家、中国科学院院士张香桐教授不顾耄耋之年高兴地应邀担任了《脑科学丛书》的顾问,对《脑科学丛书》的编纂提出了许多指导性意见。1995年10月在上海召开了第一次由我国许多脑科学专家参加的编委会会议,对《脑科学丛书》的出版宗旨、选题、读者对象等问题进行了深入的讨论,取得了共识。

《脑科学丛书》出版的主要目的是充分反映中国脑科学各个领域的研究成果,推进我国脑科学研究;其读者对象是生命科学领域的学生、教师、科研人员,以及临床医生。按照这一宗旨,我们已经请《脑科学丛书》的作者们对其所论述的主题提供必需的背景知识,在概述该领域的总体及最新进展的前提下,自然地把自己所领导的研究集体的研究成果融入其中,而避免过细地、繁琐地描述某人的研究工作。我们的意图是向读者展示脑科学的若干领域的“一片森林”,以及林中由我们自己培植的奇葩异草。

在《脑科学丛书》的选题上,我们既考虑到在脑科学中的重要性,也注意到该领域在中国的总体水平,内容涉及脑科学的许多重要领域,包括脑科学的总体进展,视觉、听觉、痛觉的神经机制,神经递质与脑功能的关系,针刺镇痛原理,脑功能的形态学基础,学习记忆的神经基

础,脑发育异常和损伤以及计算神经科学等。对于某些重要领域,由于某些专家工作过于繁忙,不克在近期内为《脑科学丛书》撰稿,不免有遗珠之憾。

《脑科学丛书》将在近期陆续出版,撰稿者均是相应领域的专家,他们中既有在脑科学领域中耕耘多年的资深专家,也有在国际上已崭露头角的青年学者。他们精心撰写,在繁忙的工作日程中如期完稿,上海科技教育出版社的王福康先生及有关编辑高质量地进行编辑加工,使书稿在短时间内及时付梓。他们的工作热情和效率令人感奋。此外,李葆明教授、陆丽芳小姐、林新小姐先后协助编委会在处理书稿方面做了大量卓有成效的工作,在此一并致谢。

现在,我们把这一集体劳动的结晶奉献给社会和读者,并热切期待着来自各方面的指正和评论。

杨雄里

于中国科学院上海生理研究所

1997 年国庆

前 言

学习和记忆是人脑最重要的功能,一方面它是思维和认知的基础,另一方面又与脑的感觉和运动功能密切相关,因此学习和记忆的神经基础也就成为脑功能研究的核心问题。如果从巴甫洛夫提出条件反射算起,那末到现在为止,学习和记忆的神经生物学研究已经走过了将近一个世纪,不能不说是一个漫长而艰苦的历程。只是在最近二三十年,学习和记忆的神经生物学才有了十分快速的发展,所取得的成就也是令世人瞩目的。笔者从1951年开始从事条件反射的工作,走上了从事学习和记忆神经生物学研究的艰难道路,亲身经历了从巴甫洛夫条件反射学说学习和记忆现代神经生物学研究的转折。因此,笔者在介绍学习和记忆神经生物学研究最新进展的同时,十分愿意把自己的亲身体会介绍给读者,希望对后来者有所裨益,使我国在学习和记忆的神经生物学研究方面尽快跻身于国际先进行列,能为神经科学的发展作出贡献。

为什么在本世纪上半叶学习和记忆的神经生物学研究进展得如此缓慢呢?原因是多方面的。首先有哲学思想上的原因,巴甫洛夫提出了条件反射的概念,把过去称为“心理性分泌”的现象纳入了神经生理学研究的范畴。然而,长期受唯心主义思想束缚的人们并没有能够很快摆脱这种思想上的枷锁。另一方面,也由于方法学上的困难和对神经细胞活动规律知识的贫乏,使人们难以对学习和记忆进行实验研究,神经生理学家对此也很少问津。到本世纪50年代后期,对神经细胞活动的规律有了较深的了解,微电极已

能插入细胞内进行记录,对突触传递也有了相当多的了解。Eccles 的名著《神经细胞生理学》(*The Physiology of Nerve Cells*)于 1957 年问世就是一个重要的标帜,无疑对学习和记忆的神经生物学研究产生了深远的影响。首先在低等海洋动物上获得了成功,在学习过程中记录了相关细胞的突触后电位,从而揭示了学习过程中突触传递的变化。本世纪 80 年代以来,在高等动物上的研究使人们对脑内多个记忆系统有了认识。当前无创伤的测量技术正在不断发展,对高等动物乃至人类的学习和记忆的研究将会有较大的推动。当前分子生物学的飞速发展对学习和记忆的研究也是一个强大的推动力,利用分子生物学技术研究学习和记忆的工作正方兴未艾。学习和记忆的神经生物学研究已是当前神经科学中最活跃的领域之一,人们期待在不久的将来学习和记忆的研究将会有突破性的进展。

学习和记忆的研究涉及面甚广,可从神经生物学、认知科学、心理学、计算数学以及神经网络等方面来研究。本书介绍的内容只涉及学习和记忆的神经机制,很多重要的方面,如神经网络和数学模型等,由于作者本人知识面的局限性均未能涉及,对了解学习和记忆的机制来说无疑是一个不足。另外,笔者重视介绍自己 40 多年来从事这方面工作的经验,例如本书所介绍的研究方法,大部分是作者本人应用过的,特别介绍了这些方法适用于研究什么类型的学习和记忆,希望对从事这方面工作的同行有所帮助。这也许可以说是本书的一个特色。

在此作者向段书慧女士表示衷心的感谢,在文字处理方面她付出了大量辛勤的劳动。并向所有曾为本书提出过意见和建议的朋友致谢。最后,限于本人的水平,错误在所难免,恳请广大读者指正,以便日后修正。

梅镇彤

1997 年 11 月

目 录

第 1 章 绪论	1
§ 1.1 学习和记忆神经生物学研究的历史回顾	2
§ 1.2 巴甫洛夫条件反射学说	5
§ 1.3 Hebb 关于突触修饰的学说	10
§ 1.4 学习和记忆的分类	14
第 2 章 学习和记忆的研究方法	21
§ 2.1 动物行为模型的基本要求	22
§ 2.2 几种不同类型的动物行为模型	24
§ 2.3 用于学习和记忆研究的无创伤慢性测量技术	31
第 3 章 中枢神经系统的突触可塑性	37
§ 3.1 突触传递的长时程增强	38
§ 3.2 长时程增强与学习和记忆的关系	44
§ 3.3 突触传递的长时程压抑	46
§ 3.4 长时程压抑在学习和记忆中的作用	49
第 4 章 学习和记忆的神经基础	51
§ 4.1 记忆是随时间变化的神经过程	51
§ 4.2 脑内的记忆系统	54
§ 4.3 运动学习和记忆的神经基础	57
§ 4.4 前额皮层与短时工作记忆	66

第 5 章 学习和记忆的细胞和分子机制	71
§ 5.1 习惯化和敏感化的神经机制	71
§ 5.2 经典条件反射活动中的突触传递增强	77
§ 5.3 学习和记忆的分子生物学研究	81
第 6 章 学习和记忆过程的调制	87
§ 6.1 中枢胆碱能系统参与学习和记忆过程的调制	87
§ 6.2 儿茶酚胺类和氨基酸类递质对记忆贮存的调制	91
§ 6.3 神经肽与学习和记忆	95
第 7 章 学习和记忆功能障碍及其防治	99
§ 7.1 研究记忆功能障碍是了解正常记忆功能的重要途径	100
§ 7.2 记忆功能定位的临床观察	104
§ 7.3 学习和记忆功能障碍的防治	106
参考文献	113
主题索引	123

第1章 绪 论

学习和记忆是脑的基本功能，人和动物经过学习（或经验）可以改变自身的行为，以适应不断变化的外界环境而得以生存，所以当他们丧失学习和记忆功能后就难以适应外界环境的变化。在进化过程中从低等动物到高等动物一直到人类，脑的学习和记忆功能经历了巨大的发展和飞跃。人类之所以成为万物之灵，就是因为拥有一个其他动物所无法与之比拟的脑，而脑功能中尤以学习和记忆功能的发展更为突出。因此，脑如何获得信息和储存信息，是当今人们最感兴趣的科学问题之一，吸引了各种学科的众多科学家加入到这一课题的研究行列。如果说揭开脑的奥秘是对自然科学的最大挑战，那么揭示学习和记忆的神经机制则是这一最大挑战中的最重要战役。

学习和记忆是两个互相联系的过程，学习是指人和动物获得关于外界知识的神经过程，而记忆则是将获得的知识贮存和读出的神经过程。神经科学的任务之一是要阐明在学习和记忆过程中脑内发生了什么变化，信息是如何获得和储存的，又是如何读出的，从而可以预防学习和记忆功能的衰退，治疗学习和记忆障碍和提高学习和记忆能力。

§ 1.1 学习和记忆神经生物学研究的历史回顾

早在 1650 年,笛卡尔 (Descartes, Rene, 1596~1650)曾经这样描述过记忆的神经过程:“When the mind wills to recall something, this volition causes the little gland, by incling successively to different sides, to impel the animal spirits toward different parts of the brain, until they come upon that part where the traces are left of the thing which it wishes to remember.”* (当心灵要回忆某事物时,这一意向触发一小腺体从不同方向驱使动物的心灵走向脑的不同部位,直到它来到希望回忆的事物留下痕迹的地方。)笛卡尔是一个二元论者,对他来说心灵是通过松果体而作用于脑的。如果排除这一点,那末他给的是一个现代沿用的有关学习和记忆神经基础的理论。Lashley^[1]认为只要替换几个字笛卡尔的观点就十分接近现代的观点,他描述如下:“当人们想要回忆某事物,神经冲动就会趋向脑的不同部位,直到记忆痕迹留存的脑区。说明这些脑区比其他脑区更容易使神经冲动通过,换句话说,在这些脑区产生了突触传递的易化。”

学习和记忆神经生物学的发展与实验心理学的发展有着密切的联系。1873 年 Wilhelm Wundt 在莱比锡建立了第一个心理学实验室,开创了用实验的方法来研究心理活动。在那个时期还受达尔文进化论的影响,出现了比较心理学。企图从动物的进化过程中来追溯人的心理活动的进化过程,于是开始了动物心理活动的研究。在这方面最有影响的是 Edward Thorndike 的工作,他开始用动物来进行实验,训练动物通过迷宫以获得食物奖励。另一方面,在俄

* 引自 Lashley, K. S. (1950) *In Search of the Engram*. In: *Symp. Soc. Exp. Biol.* No. 4, 454-482. Cambridge Univ. Press Cambridge.

国对心理活动的客观研究也有了发展,1863年谢钦诺夫(Сеченов)的名著《大脑反射》问世,在该书中他最早提出了心理活动是反射的观点^[2]。他的这一观点深深地影响了当时两位年轻的生理学家:巴甫洛夫和别赫特列夫(Бехтерев)。在1870年谢钦诺夫发表了一篇题为“谁应研究心理学问题?”(Who must investigate the problems of psychology?)的论文,他的回答是生理学家。至于如何来研究,回答是研究反射活动。当时他的观点和著作曾受到了审查委员会谴责。但后来这些谴责不得不终止。巴甫洛夫受益于两位先驱者即谢钦诺夫和Edward Thorndike,他们关于客观测量动物行为的思想给巴甫洛夫以深刻的影响。

巴甫洛夫条件反射的发现为学习和记忆的研究提供了客观有效的方法,对学习和记忆神经生物学的发展产生了深远的影响。巴甫洛夫在研究消化腺的神经支配实验过程中,遇到一个经常出现的现象,即狗见到食物,甚至只听到饲养员的脚步声,唾液腺就开始分泌。在以前,这一现象一直被认为不能用实验方法来研究,不属于生理学研究的范畴,而是所谓消化腺的“心理性分泌”。但巴甫洛夫摒弃了这种传统的解释,首次用生理学的概念来理解它,认为“心理性分泌”是有大脑参与的一种反射活动,是后天通过训练形成的反射。巴甫洛夫把它称为条件反射,也就是说是在一定条件下才出现的反射活动。从现代神经科学的观点来看,巴甫洛夫条件反射是一种典型的学习和记忆模式,目前已被广泛地应用于学习和记忆的神经生物学研究。巴甫洛夫所建立的条件反射方法和条件反射学说为学习和记忆的神经生物学研究创造了条件,使学习和记忆的研究纳入了实验科学的范畴^[3]。

从1903年巴甫洛夫提出条件反射概念以后的半个多世纪里,神经生理学家、神经形态学家、神经药理学家、生理心理学家等从不同的角度对学习和记忆的神经基础进行了探索。早在1894年著名西班牙神经形态学家Ramón y Cajal^[4]曾提出假设,认为学习过

程可能产生持续性的神经细胞间连接的形态学变化,这种持续性的变化可能是记忆的神经基础。差不多经过半个世纪,加拿大心理学家 Hebb^[5]于 1949 年提出了关于学习过程中突触传递改变的理
论。他设想在学习过程中相关的突触发生了某些变化,导致突触连接的增强和传递效能的提高。Hebb 的理论对学习和记忆现代神经生物学研究有着深刻影响。在此期间不少学者还从行为学的角度开展了学习和记忆的研究。其中影响较大的是 Skinner^[6],他注重行为效应,关注各种不同奖励和惩罚的程序安排对行为所产生的效应。他提出的操作式条件反射(operant conditioned reflex)获得了广泛的应用,特别在动机行为以及神经和精神药理学研究方面,显示出这一方法的优越性。另一方面,受巴甫洛夫关于条件反射主要是在大脑皮层接通的观点的影响,Lashley 企图在大脑皮层寻找记忆痕迹的定位。1929 年他发表了名著《脑机制和智力》(*Brain Mechanisms and Intelligence*)^[7],他认为记忆痕迹储存于大脑皮层,但没有明确的定位。他主要利用损毁皮层的方法来进行研究,在训练前或训练后损毁某一皮层的特定区以观察行为变化。Lashley 发现在视觉分辨任务中皮层的大面积损毁可使这一任务的记忆丧失。然而只要保存即使是很小一部分的视皮层,动物就能重新学会这一任务。他认为在视皮层内储存了大量多余的信息。与此同时,他提出所谓“同等能力原则”(principle of equipotentiality),认为对记忆的贮存来说皮层的各个部分是同等重要的。Lashley 还在增加迷宫学习任务难度的实验中发现,皮层损毁的面积越大,行为的损伤也就越严重,并不存在皮层的某一区比别的区更为重要的现象。他的观点是,对每一个复杂的记忆来说大脑皮层是作为一个整体来行使功能的,并且遵守质量定律(mass action principle),即记忆痕迹在中枢神经系统没有特异的定位。当损毁大脑皮层时其行为的破坏程度一方面决定于行为任务的难易程度,另一方面又决定于皮层损毁面积的大小。Lashley 的理论虽然

受到不少批评,但是他探索记忆痕迹在大脑皮层定位的工作对后人记忆痕迹定位方面的研究曾产生过较大影响。

§ 1.2 巴甫洛夫条件反射学说^[8]

条件反射是与巴甫洛夫的名字联系在一起的。伊万·彼得洛维奇·巴甫洛夫(И. П. Павлов, 1848~1936)是19世纪下半叶和20世纪上半叶世界上最有成就的生理学家之一。他的成就是多方面的,在上个世纪他主要在血液循环和消化方面作出了卓越的贡献,他曾因在消化腺神经支配方面的成就而荣获诺贝尔奖。如前所述,巴甫洛夫在研究消化腺的神经支配时,在试验过程中遇到一个经常出现的现象,即狗见到食物,甚至听到饲养员脚步声,唾液腺就开始分泌。在以前,这个现象一直被认为不能用实验方法来研究,是不属于生理学研究的范畴,而把它叫作消化腺的“心理性分泌”。但巴甫洛夫摒弃了这种传统的唯心解释,开始用生理学的观点来理解它,认为:“心理性分泌”是有大脑参与的一种反射活动^[9]。

条件反射是一种典型的联合型学习模式,是动物和人适应环境的一种重要活动方式,通过这种方式将神经系统为数极少的、死板的、先天的反射(巴甫洛夫称之为非条件反射),在一定条件下与机体内外环境中的特定变化(动因)建立起暂时性联系,从而使它们变成能诱发非条件反射的信号。由于建立了这种暂时性联系,在少数先天的非条件反射的基础上,形成了众多的、在后天建立起来的、并由内外环境中不断变化的动因所诱发的反射,即条件反射。这样,动物便可有效地维护自己的生存,精确地维持机体与内外环境之间的平衡。因此也可以说,条件反射是动物和人对来自内外环境刺激的一种适应性反应(adaptive response),有了条件反射这种活动方式也就有了更强的适应能力。条件反射是一种具有普