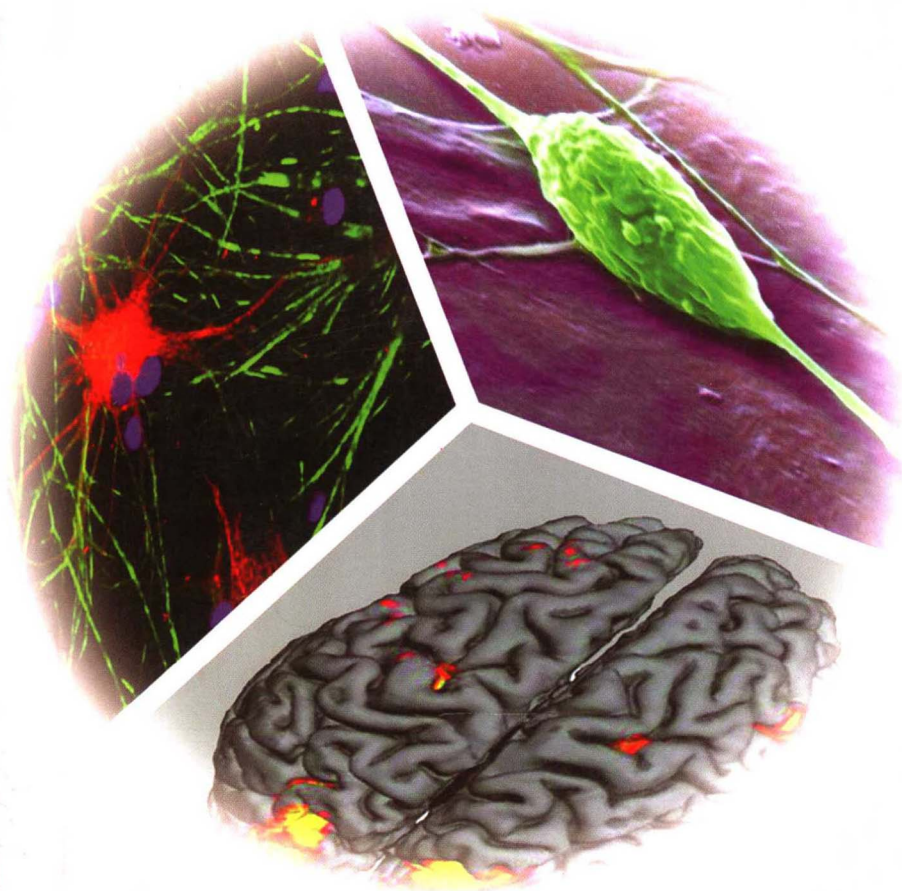


Neurobiology

神经生物学

• 丁斐 主编 •



科学出版社

www.sciencep.com

神经生物学

丁 斐 主编

科学出版社

北 京

内 容 简 介

本书较全面、系统地介绍了基础神经科学的主干学科——神经生物学的基本理论,包括神经元和胶质细胞的结构与功能、神经解剖学基础、神经生理学基础、神经化学与神经药理学基础、神经系统发育、神经免疫内分泌调节、神经系统的高级功能、周围神经损伤与再生及中枢神经系统损伤与修复,并对疼痛、脱髓鞘性疾病、癫痫、药物依赖、阿尔茨海默病及帕金森病等神经系统常见病症的研究进行了介绍。在本书最后,还简要介绍了神经生物学常用的研究手段,可为读者从事相关研究提供有益的参考。另外,本书附录的中英文名词索引将有助于读者学习和掌握常见神经生物学名词。

本书内容循序渐进,信息量大,可作为基础医学、临床医学、药学及相关专业本科生及研究生的必修课、选修课教材,也可供从事神经生物学研究的科技工作者参考。

图书在版编目(CIP)数据

神经生物学/丁斐主编. —北京:科学出版社, 2007

ISBN 978-7-03-019866-2

I. 神… II. 丁… III. 人体生理学:神经生理学 IV. R338

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2007)第 135713 号

责任编辑:陈 露 彭克里 刘 晶 / 责任校对:钟 洋

责任印制:刘 学 / 封面设计:汤乐民

科学出版社出版

北京东黄城根北街 16 号

邮政编码:100717

<http://www.sciencep.com>

常熟华通印刷有限公司 印刷

科学出版社编务公司排版制作

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2007 年 9 月第 一 版 开本:787×1092 1/16

2007 年 9 月第一次印刷 印张:33 1/4 插页:3

印数:1—3 200 字数:767 000

定价:58.00 元

前 言

神经生物学是 20 世纪 70 年代新兴的一门重要学科,它被认为是生命科学的重要支柱学科,也是生命科学发展最迅速的前沿学科。作为一个多学科交叉、多元的新兴学科,神经生物学涉及解剖、生理、药理、病理、生物化学、细胞生物学及分子生物学等相关学科,其任务是研究神经系统内分子水平、细胞水平和系统水平的变化过程,以及这些过程的整合作用,直至最复杂的高级功能,如学习、记忆等,最终目的在于了解神经系统的结构和功能、行为与心理活动的基础与调节、神经系统疾病的发生与防治,为改善人类感觉与运动效率、提高健康水平服务。

神经生物学的教学内容强调从基础研究到高级整合,从细胞结构到整体行为,从基因调控到蛋白质功能,从理论探讨到实验验证,循序渐进。同时,神经生物学发展迅速,新的理论不断产生,在教学过程中,需要跟随神经生物学的发展步伐,不断将最新进展引进课堂。多年来我们为医学、药学、生物学等专业的本科生和研究生开设“神经生物学”课程,结合教学与研究工作实际,编写了本教材,力求既能较系统地介绍神经生物学的基础知识,又能反映本学科的最新进展,还能体现神经科学研究的前沿和特色。

全书共 12 章,内容包括神经元与胶质细胞、神经解剖学基础、神经生理学基础、神经化学与神经药理学基础、神经系统发育、神经免疫内分泌调节、神经系统的高级功能、周围神经损伤与再生、中枢神经系统损伤与修复、神经系统常见病征等。在本书的最后,还简要介绍了神经生物学常用的研究方法。本书适合作为医学、药学、生物学等专业本科生和研究生的教材,也可供从事神经科学研究的研究生以及基础与临床科技工作者参考。

在本书的编写过程中,我们参考了大量国内外神经生物学方面的书籍与研究论文,为此向相关作者表示衷心感谢。

本书的编写得到了江苏省神经再生重点实验室的大力支持,以及顾晓松教授的精心指点,王晓东、刘飞教授和刘炎、刘梅、王勇军副教授也给予了热忱的帮助,在此一并表示诚挚的谢意。

另外,还要特别感谢承接本书出版事务的科学出版社。

由于编者的水平有限,本书中的不足与缺点在所难免,恳请读者批评指正。

丁 斐

2007 年 6 月 20 日

目 录

前言

第 1 章 绪论	1
1.1 神经生物学的概念与任务	1
1.2 神经生物学的发展和展望	4
1.2.1 神经生物学的历史回顾	4
1.2.2 神经生物学的展望	7
第 2 章 神经元与胶质细胞	10
2.1 神经元	10
2.1.1 神经元胞体结构和功能	11
2.1.2 神经元突起	17
2.1.3 神经元分类	19
2.1.4 神经元间的联系	22
2.1.5 神经元特有蛋白质和代谢特点	23
2.2 胶质细胞	25
2.2.1 胶质细胞的功能和分类	25
2.2.2 星形胶质细胞	28
2.2.3 成髓鞘细胞	35
2.2.4 小胶质细胞	39
2.2.5 其他类型胶质细胞	42
主要参考文献	44
第 3 章 神经解剖学基础	46
3.1 神经系统概述	46
3.1.1 神经系统组成	46
3.1.2 神经系统常用术语	46
3.2 中枢神经系统结构	47
3.2.1 脊髓外形与内部结构	47
3.2.2 脊髓反射和损伤表现	52
3.2.3 脑干外形与内部结构	54
3.2.4 小脑分部与功能	61
3.2.5 间脑组成部分及其结构	63
3.2.6 端脑结构和功能	64
3.2.7 边缘系统	70
3.3 周围神经系统结构	70
3.3.1 脊神经组成与支配	71

3.3.2	脑神经组成与支配	77
3.3.3	内脏神经组成与支配	82
3.4	神经传导通路	86
3.4.1	感觉传导通路	86
3.4.2	运动传导通路	91
	主要参考文献	93
第4章	神经生理学基础	94
4.1	生物电研究简史	94
4.2	静息电位	96
4.2.1	概述	97
4.2.2	形成机制	98
4.3	动作电位	104
4.3.1	概述	104
4.3.2	形成机制	105
4.3.3	动作电位的特征	107
4.3.4	兴奋的产生	109
4.3.5	兴奋的传导	110
4.4	离子通道与门控电流	112
4.4.1	离子通道	112
4.4.2	膜片钳	114
4.4.3	门控电流	116
4.4.4	常见电压门控离子通道	119
	主要参考文献	124
第5章	神经化学与神经药理学基础	125
5.1	突触结构与传递	125
5.1.1	概述	125
5.1.2	电突触	127
5.1.3	化学突触	129
5.1.4	突触传递	130
5.1.5	突触整合	135
5.1.6	突触可塑性	136
5.2	神经系统信号转导	138
5.2.1	神经系统信号转导方式	138
5.2.2	受体	140
5.2.3	G 蛋白与跨膜信号转导	145
5.2.4	第二信使介导的信号转导途径	147
5.2.5	胞内其他信号转导途径	153
5.2.6	信息传导通路中的蛋白质磷酸化	155
5.2.7	细胞外信号对基因转录的调控	159

5.3	神经递质与调质概论	162
5.3.1	神经递质概念与分类	162
5.3.2	神经递质合成与储存	163
5.3.3	神经递质释放与清除	163
5.3.4	神经调质概念和特征	164
5.3.5	神经递质与调质共存	164
5.4	神经递质与调质各论	165
5.4.1	乙酰胆碱	165
5.4.2	儿茶酚胺类	168
5.4.3	兴奋性氨基酸	172
5.4.4	抑制性氨基酸	173
5.4.5	5-羟色胺和组胺	174
5.4.6	神经肽	176
5.4.7	嘌呤类递质	180
5.5	神经营养因子	181
5.5.1	分类	181
5.5.2	代谢和作用方式	182
5.5.3	神经营养素家族	182
5.5.4	胶质细胞源性神经营养因子家族	185
5.5.5	睫状神经营养因子家族	185
5.5.6	中枢免疫反应性细胞因子	186
5.5.7	趋化因子	186
5.5.8	神经营养因子治疗前景	187
5.6	神经系统药物作用	188
5.6.1	神经系统药物作用特点	188
5.6.2	传出神经系统受体和药物靶点	189
5.6.3	中枢神经受体与药物靶点	192
5.6.4	神经系统药物与非受体蛋白	207
	主要参考文献	208
第6章	神经系统发育	210
6.1	神经管发育	210
6.1.1	初级神经胚	210
6.1.2	脑室界沟	211
6.1.3	初级脑泡	212
6.1.4	次级脑泡	213
6.1.5	腔室系统	214
6.2	脑和脊髓发育	215
6.2.1	端脑和间脑	215
6.2.2	中脑	215

6.2.3	脑桥、延髓和小脑	215
6.2.4	脊髓	216
6.3	神经诱导作用	217
6.3.1	神经胚形成动力	217
6.3.2	中胚层信号作用	218
6.3.3	骨发生形态蛋白作用	219
6.4	神经元分化与迁移	221
6.4.1	神经管发生模式	221
6.4.2	神经元增殖与分化	222
6.4.3	神经元和神经胶质细胞的迁移	226
6.4.4	神经嵴细胞发生	227
6.4.5	神经嵴细胞多能性因素	228
6.5	突起形成	229
6.5.1	轴突延伸	229
6.5.2	轴突引导相关分子	230
6.5.3	轴突引导机制	234
6.5.4	突触形成与突触重排	235
6.6	发育中细胞死亡	236
6.6.1	发育过程中神经元死亡	237
6.6.2	神经元发育与神经营养因子	239
6.6.3	神经元死亡与神经营养因子	240
6.7	脑老化及其分子机制	240
6.7.1	端粒学说	241
6.7.2	自由基学说	242
6.7.3	免疫学说	242
6.7.4	早老素作用	243
6.7.5	老化共同机制	243
6.8	中枢神经系统畸形	244
6.8.1	概述	244
6.8.2	神经管闭合不全所致脑畸形	245
6.8.3	神经管闭合完全所致发育异常	246
6.8.4	神经系统发育异常的预防	246
	主要参考文献	247
第7章	神经免疫内分泌调节	248
7.1	神经-免疫-内分泌系统间的关系	248
7.1.1	神经-免疫-内分泌系统间的共性	249
7.1.2	神经-免疫-内分泌系统间的关系	252
7.2	神经和内分泌系统对免疫功能影响	253
7.2.1	神经系统对免疫功能调控的生物学基础	253

7.2.2	内分泌系统对免疫功能调控的生物学基础	255
7.2.3	神经递质和内分泌激素的免疫调节作用	256
7.2.4	应激对免疫功能的调节	265
7.2.5	神经内分泌系统对 Th1/Th2 平衡的调节	266
7.2.6	神经和内分泌系统调节免疫功能的机制	267
7.3	免疫系统对神经内分泌系统的调控	269
7.3.1	免疫应答对神经内分泌系统的影响	269
7.3.2	细胞因子对神经内分泌系统的影响	270
7.3.3	胸腺肽对神经内分泌功能的影响	274
7.3.4	免疫功能在神经及内分泌组织中的体现	275
	主要参考文献	277
第8章	神经系统的高级功能	279
8.1	学习与记忆	279
8.1.1	学习和记忆的分类	279
8.1.2	学习和记忆与突触可塑性	283
8.1.3	学习和记忆的细胞和分子机制	290
8.1.4	记忆相关脑区和记忆障碍	294
8.2	语言与思维	297
8.2.1	语言与思维脑功能一侧化	297
8.2.2	右脑和语言思维活动	301
8.2.3	思维活动的脑机制	302
8.2.4	第二语言获得	303
8.3	睡眠与觉醒	303
8.3.1	睡眠时相与睡眠阶段划分	304
8.3.2	睡眠与觉醒产生机制	307
8.3.3	睡眠的生理意义	312
8.4	情绪	312
8.4.1	情绪的定义	313
8.4.2	情绪的表现	314
8.4.3	情绪的产生	315
8.4.4	情绪的脑机制	316
8.4.5	动机与情绪	322
	主要参考文献	322
第9章	周围神经损伤与再生	324
9.1	周围神经的结构与功能	324
9.1.1	周围神经结构	324
9.1.2	神经纤维	325
9.1.3	周围神经功能	330
9.2	周围神经损伤	330

9.2.1	损伤原因	330
9.2.2	损伤类型	331
9.2.3	损伤后病理及病理生理变化	334
9.3	周围神经再生	339
9.3.1	周围神经再生基本过程	340
9.3.2	周围神经再生影响因素	341
9.4	周围神经修复	344
9.4.1	手术修复	344
9.4.2	非手术修复	350
	主要参考文献	351
第 10 章	中枢神经系统损伤与修复	352
10.1	创伤性中枢神经系统损伤	352
10.1.1	损伤原因及机制	352
10.1.2	病理变化	356
10.2	急性非创伤性脑损伤	359
10.2.1	常见急性非创伤性脑损伤概况	360
10.2.2	急性非创伤性脑损伤发生机制	361
10.3	中枢神经系统可塑性及再生影响因素	364
10.3.1	中枢神经系统可塑性	364
10.3.2	抑制再生的因素	365
10.3.3	胶质细胞对再生的促进作用	373
10.4	中枢神经系统损伤保护与修复	374
10.4.1	神经保护	374
10.4.2	脊髓损伤修复研究	379
10.4.3	神经干细胞与中枢神经系统损伤修复	383
	主要参考文献	385
第 11 章	神经系统常见病征的研究	386
11.1	疼痛	386
11.1.1	概述	386
11.1.2	痛觉传递	387
11.1.3	痛觉调制	399
11.1.4	疼痛治疗	406
11.2	脱髓鞘性疾病	408
11.2.1	概述	408
11.2.2	多发性硬化	410
11.2.3	吉兰-巴雷综合征	416
11.3	癫痫	418
11.3.1	癫痫分类	419
11.3.2	癫痫的临床表现	419

11.3.3	癫痫发作的诱因	421
11.3.4	癫痫发病机制	421
11.4	药物依赖	430
11.4.1	概述	430
11.4.2	麻醉药品	431
11.4.3	精神药品	432
11.4.4	酒精	434
11.4.5	吸烟	436
11.4.6	毒品危害及成瘾机制	436
11.4.7	药物依赖的治疗	442
11.5	阿尔茨海默病	445
11.5.1	病理特征	445
11.5.2	临床表现	446
11.5.3	分子机制	446
11.5.4	药物治疗进展	456
11.6	帕金森病	458
11.6.1	病理特征	459
11.6.2	临床表现	459
11.6.3	分子机制	460
11.6.4	治疗进展	465
	主要参考文献	465
第 12 章	神经生物学常用的研究方法	467
12.1	形态学方法	467
12.1.1	神经组织特殊染色技术	467
12.1.2	组织(细胞)化学技术	468
12.1.3	免疫组织(细胞)化学技术	468
12.1.4	束路追踪技术	470
12.1.5	电子显微镜技术	472
12.1.6	激光扫描共聚焦显微镜技术	473
12.1.7	形态计量技术	473
12.2	生理学方法	474
12.2.1	行为学方法	474
12.2.2	神经递质释放量测定	475
12.2.3	神经递质功能测定	476
12.3	电生理学方法	476
12.3.1	细胞内和细胞外记录法	477
12.3.2	脑内电刺激法	477
12.3.3	顺行冲动和逆行冲动记录法	477
12.3.4	电压钳和膜片钳技术	478

12.3.5	脑自发电位和诱发电位记录	479
12.4	生物化学方法	479
12.4.1	分离方法	480
12.4.2	分析方法	484
12.5	分子生物学方法	485
12.5.1	核酸分子杂交	485
12.5.2	聚合酶链反应	486
12.5.3	mRNA 差异显示技术	487
12.5.4	基因转染技术	487
12.5.5	生物芯片	488
12.5.6	基因表达干扰技术	489
12.6	脑成像	490
12.6.1	功能性磁共振成像	490
12.6.2	正电子发射型计算机断层成像	492
	主要参考文献	493
	附录: 中英文名词索引	494
	彩图	

第1章 绪 论

神经学在两个世纪的发展历史进程中逐渐形成了神经解剖学、神经生理学、神经化学及神经药理学等相对独立的学科。但随着分子生物学的发展及各个学科领域之间的相互渗透与交叉，这些学科之间已不存在明显的界限，从而促进了神经科学(neuroscience)和神经生物学(neurobiology)等新兴学科的诞生。根据研究内容的不同，可将神经科学划分为基础神经科学和临床神经科学两大部分，其中基础神经科学的主干是神经生物学。

1.1 神经生物学的概念与任务

作为生物学的一个分支，神经生物学是一门在分子、细胞、组织器官和整体等多个水平上研究神经系统的形态和功能的学科。需要注意的是，在许多场合神经生物学和神经科学是同义词。美国神经科学学会对神经科学做了如下的定义：神经科学是为了解神经系统内细胞水平、分子水平及细胞间的变化过程，以及这些过程在中枢功能控制系统内的整合作用而进行的研究。虽然神经科学和神经生物学的定义有时未必完全一致，但一般说来，前者的范围比后者的更广些，即通常认为在神经科学中应包括临床神经病学研究的有关内容，但在神经生物学中则不包含这方面的研究。

神经生物学的内容涉及神经解剖、生理、药理、病理、生物化学、细胞生物学及分子生物学等。其任务是研究神经系统内分子水平、细胞水平和系统水平的变化过程，以及这些过程的整合作用，直至最复杂的高级功能，如学习、记忆等。其最终目的在于了解人类神经系统的结构和功能，以及行为与心理活动的物质基础，为改善人类感觉与运动效率，提高对神经系统疾病的防治水平、增进健康服务。神经生物学进行的是跨学科的基本理论研究，它体现了多学科的互相联系和渗透。神经生物学的主要研究领域包括神经生物化学、神经解剖学、神经生理学、细胞神经生物学、分子神经生物学、发育神经生物学、比较神经生物学、系统神经生物学、行为神经生物学等。神经生物学虽然包罗了基础神经科学的诸多学科，但是它并不是若干传统学科简单和机械地组合。神经生物学是在科学发展的进程中，由传统神经科学的基础之上成长和发展起来的一门新兴的综合性边缘学科。

1) 神经生物化学(neurobiochemistry)

借助于生物化学等现代技术和方法，从分子水平研究脑及整个神经系统结构、功能，以及人类行为与心理活动、神经系统疾病的物质基础。其主要任务是分离和分析神经组织，以及与神经活动有关的种类繁多的化学组分，特别是诸多的神经递质、调质、激素、生长因子及其受体等。

2) 神经生理学(neurophysiology)

从分子、细胞水平到神经网络乃至整体系统水平上阐述神经系统功能活动原理。其研究对象是神经系统的生理结构与神经的生理过程,包括神经系统反射过程、神经元、递质、内分泌和脑分区等。

3) 细胞神经生物学(cellular neurobiology)

在细胞或亚细胞水平研究神经系统及其组成成分,如神经细胞的骨架结构、细胞水平的信号调控、神经递质、神经营养因子及细胞因子在神经系统的分布和作用机制、神经细胞凋亡的发生机制及基因调控等。

4) 分子神经生物学(molecular neurobiology)

以生物化学、生物物理学和分子生物学的方法,在生物大分子水平上研究神经结构与功能,对神经科学领域中的一些具体问题加以研究和阐述。它研究的内容包括突触、中枢神经及外周神经的可塑性,树突及轴突转运的性质,体外神经元、中枢神经递质、环核苷酸与神经功能、糖皮质激素与脑和垂体的相互作用,丘脑下部和垂体肽类、激素与中枢神经系统,学习的化学与记忆的形成,同步化脑电节律和代谢的先天性障碍等。

5) 发育神经生物学(developmental neurobiology)

发育是最基本的生命现象。发育神经生物学主要研究神经细胞的发育过程,包括神经细胞谱系的追踪,神经元的发生、诱导、迁移、分化,轴突和树突的发育,突触的发生,神经网络的形成,神经系统的生长、发育、成熟、退变、老化,以及神经系统的可塑性等。在脑发育中,神经生物学要解决的问题颇多,例如,神经系统的区域化形成,不同种类的神经细胞和神经胶质细胞的产生,神经细胞的迁移,以及神经诱导、发育过程中的轴突到达靶组织的分子机制,神经系统中种类各异、数量庞大的神经元和胶质细胞是如何组构成一个完美的神经系统的等。

6) 比较神经生物学(comparative neurobiology)

从种系发生上研究神经系统从低级到高级的进化过程及规律。值得注意的是,低等动物(如线虫、水蛭、海龟和乌贼等)的神经元数量虽少,但体积较大,是研究学习记忆、突触形成等的良好实验动物。

7) 系统神经生物学(systematic neurobiology)

以功能系统为研究对象,如研究躯体运动系统、感觉系统,内脏、心血管系统及免疫系统的神经调控等。

8) 行为神经生物学(behavioral neurobiology)

在生活着的完整动物上,用行为学或心理学方法研究动物神经系统的学习与记忆、

情感与认知、睡眠与觉醒的机制，各种内、外环境对动物行为的影响等。

神经生物学就其知识领域和研究范畴是属于基础神经科学的，然而它是临床神经科学的基础，也是广泛的临床医学基础。在这里，学科渗透不仅包含诸多基础学科的渗透，而基础神经科学和临床医学的渗透是更重要的渗透。神经精神病学与神经生物学有着密切的关系。一些表面上看来不属于神经精神病学的分支，例如，麻醉与复苏、影像诊断与放射治疗、毒品危害与戒断、衰老与老年医学、脑与椎管外科、神经营养与智力保健、心理卫生与咨询及针灸学等领域的发展无不密切联系于神经生物学的发展。此外，危害人们健康最严重的疾病，除了属于神经精神病学的脑血管病、老年性痴呆等外，还有像动脉硬化、高血压、冠心病、溃疡病、肾炎、性功能障碍乃至肿瘤等发病机制不甚明确的疾病，改进和提高这些疾病的诊断及治疗水平，探讨它们的神经调控机制已成为一个世界性的研究热点。从基础与临床的渗透中，神经生物学既可以找到研究课题的深厚源泉，又可以有目的明确的归宿。从这个意义上讲，神经生物学并不仅是一门纯理论的学科，它也涉及临床实践，并且与人类健康密切相关。

细胞分子生物学的发展为进行生命有机体多层次整合的系统研究打下了坚实的基础。20 世纪末，细胞分子遗传工程成功地获得了转基因动物及克隆动物，这些成就揭开了生命科学新时代的序幕，在这个新的时代，生命科学已有可能解开多层次整合系统的大脑和发育问题的奥秘。因此，神经生物学和发育生物学是整个生命科学的发展前沿，已成为许多科学家的共识。

著名神经生理学家、诺贝尔医学或生理学奖获得者 Eccles 预言：“在 30 年内，世界上大多数最伟大的科学家将都是在研究脑”。诺贝尔医学或生理学奖获得者、研究 DNA 分子双螺旋结构的生化学家 Crick 指出：“对于人类来说，没有任何一种科学研究比研究人脑更重要”。人的结构基因，包括密码结构蛋白、密码运动蛋白和密码酶，有 60% 以上是在神经系统内。目前已知的不多，绝大部分尚等待神经生物学的研究。原先是其他学科诺贝尔奖获得者的科学家，如 Watson、Crick、Nirenberg 等，也已经转入神经生物学研究领域。

世界各国普遍重视神经生物学研究，其原因可归结为以下几点。第一，人类从小到大依靠神经系统学习各种行为，逐渐有了思考和探索、记忆和创造的能力，但同时也越来越想知道脑怎样使人具有这些能力，并做出种种行为。“这些都是怎么发生的？”这正是神经生物学所要研究的主要问题。第二，脑在所有生物器官中结构最复杂，如果能够了解脑是怎样工作的，一定会对整个生物科学产生最强大的激励作用。第三，脑是思想的器官，如果弄清楚脑是如何使人类能了解其自身的，对唯心主义哲学必将是一个最大的挑战。第四，人是社会的人，社会上的关系虽然极为错综复杂，但都是由人脑所支配的，通过研究神经生物学，可以对人类自身有更清楚的了解，从而可以提高人的素质，也可对缓解人类的矛盾有所裨益。除了上述这些理由外，神经生物学还是生物医学中的一个重要方面。从最原始的蠕虫到人类的神经系统，神经生物学所揭示的每一点，都使人类更接近于能够预防或缓解像癫痫、帕金森病、阿尔茨海默病这样的神经疾患，以及抑郁症或精神分裂症这样的精神病。

1.2 神经生物学的发展和展望

神经科学是一门已经发展成熟的新兴学科，作为神经科学的主体，神经生物学是当今科学界公认的生命科学的前沿学科之一。神经科学迅速发展的原因之一是其他学科的许多学者转而从事神经生物学的研究，大大加速了这一学科发展。另一个原因是社会的迫切需求，神经科学研究已取得的进展及可预见的发展，已经为在脑疾病的治疗方面取得重大突破提供了巨大的机会。

1.2.1 神经生物学的历史回顾

神经解剖的研究早在 16 世纪就开始了，但是真正用科学方法来研究神经生理学则始于 18 世纪末。19 世纪中后叶，关于神经的基本组织单位、先天的反射活动和后天建立起来的反射行为等已经成为生理学家感兴趣的问题。到 20 世纪，神经生理学获得了长足的发展，从结构、组织、生理、生化、胚胎、药理和病理等许多方面开展了大量研究。神经生理学这一名称遂扩大而被称为神经生物学。

1. 神经系统结构研究

西班牙的神经组织学家 Cajal 在 19 世纪 80 年代建立起神经元理论，他指出，神经系统包括中枢和外周神经均由具有特殊结构的神经细胞——神经元组成，各个神经元之间有连接点。神经元理论的建立取代了过去不是建立在细胞基础上的网络理论，为研究神经传导奠定了科学基础。19 世纪和 20 世纪交替之际，英国生理学家 Sherrington 在 Cajal 的基础上继续进行这方面的研究。1897 年，Sherrington 把神经细胞之间的连接点定名为“突触”，它成为以后研究神经传递的一个重要概念。1910 年，Sherrington 进一步提出，由于有突触存在，神经脉冲不是随机地在神经细胞间传入、传出，而是通过突触的单向传导。经过许多人的工作，到 20 世纪初已经明确突触是有结构的。20 世纪 20~50 年代，通过高倍电子显微镜的观察表明，突触前和后有两个分开的膜，分属突触前后两个神经元，中间的 200 Å 间隙，称为突触间隙。这样的结构普遍存在于神经系统中。电镜观察还表明，突触前靠近膜处有突触小泡等其他结构。突触小泡后来被证明是神经递质储存的场所。

2. 神经兴奋的电传导

早在 1791 年，意大利解剖学家 Galvani 就发现了生物电现象。19 世纪有更多的生理学家从事电生理的研究，取得了测定神经电传导的速度、发现“全或无”定律等许多成果。20 世纪有了示波器和电子放大器，特别是在 30 年代，英国生理学家 Young 以乌贼大神经纤维作为研究材料，对神经电传导的电阻、电位及其在刺激前后的变化等都进行了定量的测量。20 世纪 40 年代，英国生理学家 Hodgkin、Huxley 和 Katz 进而研究 Na^+ 、 K^+ 与神经传导的关系，发现在静止状态时神经纤维膜为“钾膜”， K^+ 可以通透，趋向于钾的平衡电位；在活动时代则为“钠膜”，对 Na^+ 有极大的通透性，趋向于钠的平衡。因

此动作电位的产生，本质上是“钾膜”转变为“钠膜”，而且这种转变是可逆的。

3. 神经化学递质研究

1905年，英国生理学家 Elyot 发现用电刺激交感神经的结果同肾上腺素引起的反应类似，并认为这很可能是当电脉冲到达肌肉联结点时释放了肾上腺素。这项工作当时并未引起重视。1921年，奥地利的 Loewi 用蛙心做实验，直接证明在心肌上的交感神经末梢和副交感神经末梢释放出两种不同的化学物质，一种使心跳减速，另一种使心跳加速。英国生理学家 Dale 早在 1914 年就从麦角中分离出乙酰胆碱，后来 Loewi 认为副交感神经对心肌的作用同乙酰胆碱类似。1926年，在 Dale 建议下，Loewi 用毒扁豆碱抑制乙酰胆碱酶的活性，使乙酰胆碱能保持一定量，同时也观察到副交感神经作用加强和延长的效果。1932年前后，Dale 又做了一系列的实验，取得了乙酰胆碱存在于内脏器官神经末梢的直接证据。此后，乙酰胆碱作为神经递质扩大到横纹肌神经末梢、交感副交感神经节和中枢神经系统中的某些神经细胞的末梢等方面。这项开创性的研究为此后神经递质的研究打下了良好的基础。交感神经末梢递质——去甲肾上腺素首先由美国生理学家 Cannon 等于 1934~1935 年提取出，当时命名为“交感素”(sympathin)，到 1946 年瑞典生理学家 Eule 才证明其为去甲肾上腺素。第二次世界大战后，特别是 1960 年以来，对脑内递质开展了不少研究。除了上述已知的两种递质外，还发现了约 30 种不同的递质，各存在于一定的部位，各有不同的作用。它们有些是氨基酸，如甘氨酸、丙氨基丁酸等；有些是胺类，如儿茶酚胺类的多巴胺、去甲肾上腺素和肾上腺素等；还有些是多肽类。20 世纪 70 年代脑啡肽的发现为神经系统内抗痛机制的研究开辟了新的前景。

4. 脑功能研究

英国生理学家 Sherrington 的工作是同“反射”活动联系在一起的。他本来想研究大脑的反射活动，由于太复杂难以着手。他于 1893 年从膝跳开始，研究感觉神经元、运动神经元，以及由一个或多个中间神经元连接起来共同协作所形成的反射弧。为阐明这一神经系统的整个过程，他花了约 10 年的时间。第一次世界大战之后，他提出抑制的概念，并认为抑制过程同兴奋过程同等重要。他还研究了不同类型的协调反射，以及大脑或小脑对脊髓反射中枢的影响。俄国生理学家 Pavlov 在 20 世纪初建立起“条件反射”的概念，这是他长期以精巧瘿管技术对消化生理进行研究的结果。他证明条件反射是大脑活动的结果，可以由后天训练得来。他利用条件反射对大脑的兴奋与抑制做了大量研究，其结果不仅对生理研究而且对心理、精神病以及教育等研究都有一定影响。

19 世纪有学者提出关于脑功能区的定位，即大脑主司感觉与思考，延髓为生命中枢，小脑主协调躯体运动。19 世纪 80 年代，部分切除狗脑皮层手术成功，并通过用电刺激脑的不同部分引起不同反应来研究大脑皮层的功能定位问题。对人的大脑皮层功能区的研究，开始于 19 世纪对尸体解剖的观察，如失语症与额叶中央前回底部之前的损伤有关等。在人脑上用电刺激研究功能定位，开始于 20 世纪 30 年代。德国神经外科医生 Foerster 和加拿大神经生理学家 Penfield 进行外科手术时，在清醒的患者身上，用电刺激大脑的不同部位引起不同反应。根据这种结果绘制出人的大脑皮层功能区域图表明，感觉区集