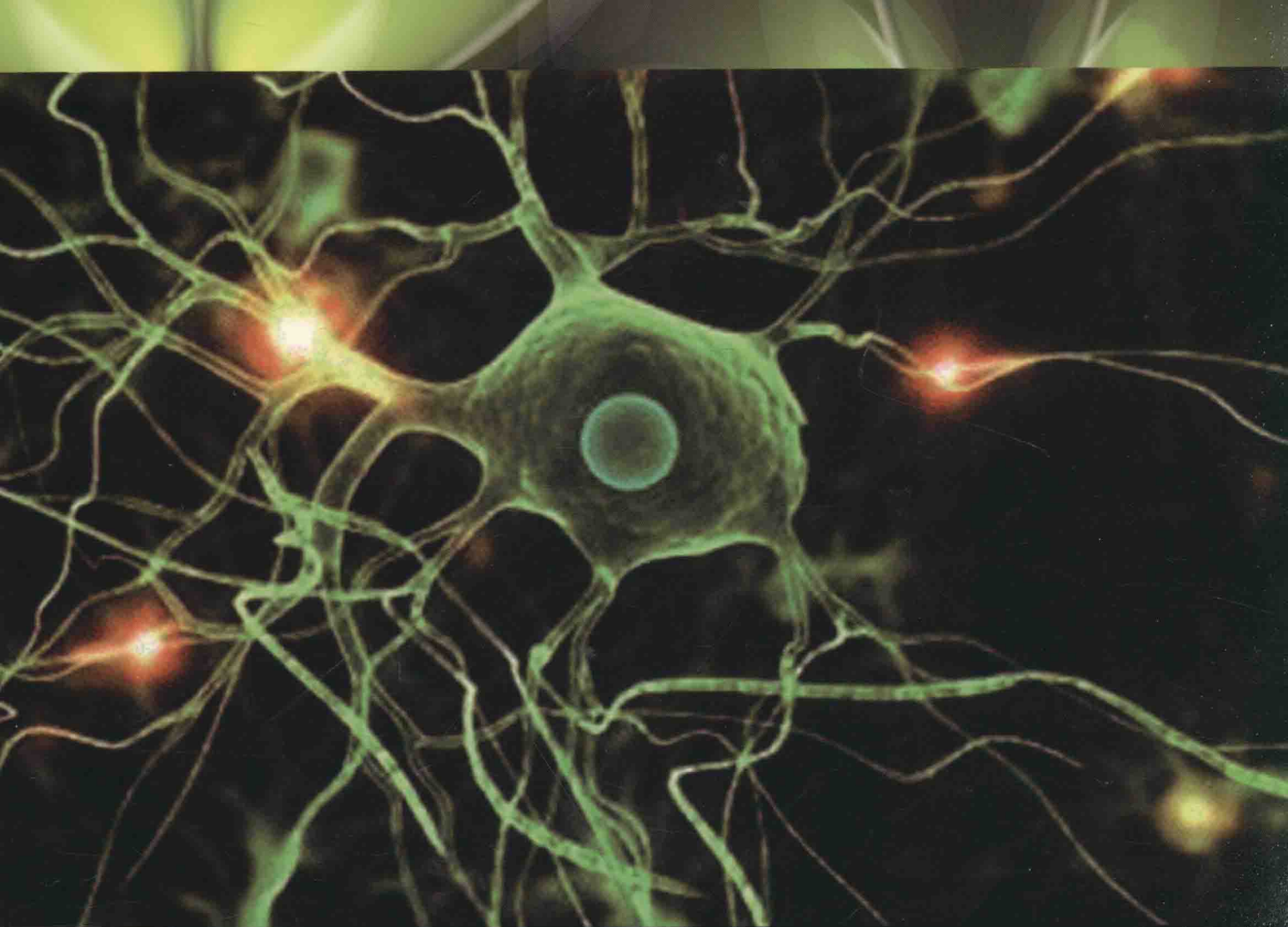




N 神经生物学 Neurobiology

(第三版)

丁 斐 主 编



科学出版社

神经生物学

(第三版)

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基本概念、神经解剖学基础、神经生理学基础、神经化学基础、神经药理学基础、神经发育生物学基础、神经系统的高级功能、常见神经系统相关功能障碍、周围神经损伤与修复及中枢神经系统损伤与修复。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.--3版.--北京:科学出版社,2016

ISBN 978-7-03-049096-4

I. ①神… II. ①丁… III. ①人体生理学—神经生理学
IV. ①R338

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2016)第 142230 号

责任编辑:朱 灵 / 责任印制:谭宏宇

封面设计:殷 靓

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>

上海叶大印务发展有限公司印刷

上海蓝鹰文化传播有限公司排版制作

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2007 年 9 月第 一 版 开本:889×1194 1/16

2016 年 8 月第 三 版 印张:25

2016 年 8 月第四次印刷 字数:911 000

定价:58.00 元

《神经生物学》(第三版)

编委会

主 编 丁 斐

副主编 沈爱国 朱 俐 姜正林 陈 昱 汤乐民

编 委 (以姓氏笔画为序)

于 彬	于 舒	王国华	刘 飞	孙华林	李 霞	严美娟
吴 红	吴 坚	吴小梅	何江虹	沈 宓	沈洪妹	沈筠恬
张 琦	陈 霞	周松林	贺倩茹	胡 文	柯开富	施建华
姚登兵	袁 颖	高永静	程 琼	蒋茂荣		

第三版前言

神经生物学是一门研究神经系统特别是脑的结构和功能的新学科。它集中了多个不同学科的先进技术和成就,是现代生物学中最有活力的研究领域之一。《神经生物学》(第一版)出版于2007年9月,在使用中受到广大读者的欢迎,2009年被评为江苏省高校评优精品教材,考虑到读者对第一版的反馈意见、教师的使用效果、学生的学习效果等综合因素,加之神经生物学本身进展迅速的学科特点,我们对第一版加以修缮,2012年4月出版了《神经生物学》第二版;4年后,我们对《神经生物学》进行第二次修订。

第三版《神经生物学》修订的指导思想依然是尽量涵盖神经生物学的基础理论知识,同时力求反映神经生物学领域的最新研究进展,并尽可能与临床实际转化应用紧密结合。既可以作为高等学校临床医学、药学、生物学等专业本科生和研究生的教科书,亦能为广大读者深入浅出地揭示神经生物学的基本概念、原理、研究方法和研究前景。与前两版相比,第三版除了对各章节内容都进行详实的修订并添加了最新的研究成果之外,最大的改动在于对整体内容的布局,全书可大致分为两大部分:基础和应用。其中,基础部分包括:神经元与胶质细胞的基本概念、神经解剖学基础、神经生理学基础、神经化学基础、神经药理学基础、神经发育生物学基础、神经再生基础;应用部分则包括:神经系统的高级功能、常见神经系统相关功能障碍、周围神经损伤与修复、中枢神经损伤与修复。在绪论当中则详细介绍了神经生物学的概念与任务、发展和展望、以及神经生物学常用的研究手段。值得一提的是,围绕编者所在的南通大学江苏省神经再生重点实验室主要研究方向,本书在“神经再生基础”、“周围神经损伤与修复”、“中枢神经损伤与修复”等几章中,加入了相关研究的基础理论和颇有特色的科研成果。

第三版的修订过程得到江苏省神经再生重点实验室的大力支持,特别是中国工程院顾晓松院士的精心指导,刘炎、刘梅、王勇军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

2016年6月20日

目 录

第三版前言

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	3
1.3 神经生物学常用的研究手段	11
第 2 章 神经元与胶质细胞的基本概念	26
2.1 神经元	26
2.2 胶质细胞	37
第 3 章 神经解剖学基础	52
3.1 神经系统概述	52
3.2 中枢神经系统结构	53
3.3 周围神经系统结构	69
3.4 神经传导通路	80
第 4 章 神经生理学基础	87
4.1 生物电研究简史	87
4.2 静息电位	88
4.3 动作电位	94
4.4 离子通道与门控电流	100
第 5 章 神经化学基础	110
5.1 突触结构与传递	110
5.2 神经系统信号转导	119
5.3 神经递质与调质概论	137

第 6 章 神经药理学基础	140
6.1 神经递质与调质各论	140
6.2 神经营养因子	151
6.3 神经系统药物作用	156
第 7 章 神经发育生物学基础	172
7.1 神经管发育	172
7.2 脑和脊髓发育	175
7.3 神经诱导作用	177
7.4 神经元分化与迁移	180
7.5 突起形成	185
7.6 发育中细胞死亡	189
7.7 脑老化及其分子机制	192
7.8 中枢神经系统畸形	194
第 8 章 神经再生基础	197
8.1 周围神经系统	197
8.2 中枢神经系统	207
第 9 章 神经系统的高级功能	216
9.1 学习与记忆	216
9.2 语言与思维	229
9.3 睡眠与觉醒	235
9.4 情绪	244
第 10 章 常见神经系统相关功能障碍	257
10.1 疼痛	257

10.2 脱髓鞘性疾病	274
10.3 癫痫	281
10.4 药物依赖	289
10.5 阿尔茨海默病	300
10.6 帕金森病	313
10.7 睡眠障碍	318
10.8 精神障碍	326

第 11 章 周围神经损伤与修复 336

11.1 周围神经损伤原因和类型	336
11.2 损伤后病理及病理生理变化	338
11.3 周围神经修复	342
11.4 组织工程化神经	347
11.5 中医中药与周围神经修复	348

第 12 章 中枢神经损伤与修复 351

12.1 创伤性中枢神经系统损伤	351
12.2 急性非创伤性脑损伤	356
12.3 神经保护	359
12.4 脊髓损伤修复	362
12.5 中医中药与中枢神经修复	365
12.6 神经干细胞	367

索引 370

第1章 绪 论

神经科学(neuroscience)是为了解神经系统内细胞水平、分子水平以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。神经科学的诞生与发展来源于生物医学、化学、物理学、心理学、数学和计算机科学等不同学科领域的交叉。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即神经生物学。

1.1 神经生物学的概念与任务

神经生物学(neurobiology)是20世纪70年代兴起的一门重要学科,它被认为是生命科学的重要支柱学科,也是生命科学中发展最迅速的前沿学科。作为一个多学科交叉的学科,神经生物学与神经解剖、生理、药理、病理、生物化学、细胞生物学及分子生物学等学科密切相关。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,提高健康水平服务。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,虽然包罗了基础神经科学的诸多学科,但神经生物学并不是若干传统学科简单和机械的组合。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。

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。其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构成一个完美的神经系统等。

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、阿尔茨海默病等外,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、诺贝尔生理学或医学奖获得者 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。”诺贝尔生理学或医学奖获得者、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,突触前和后有分开的膜,分属突触前后两个神经元,中间的 $200\text{\AA}$ ($1\text{\AA}=10^{-10}\text{m}$)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,感觉区集中在中央后回,运动区集中在中央前回,这些区域的每一处都同身体的一定部位相联系,但皮层部分的大小与实际体表部分不成比例,而与控制的精确度成比例。例如,大拇指和食指的代表区的面积比胸部12根脊神经传入代表区的总面积大好几倍。美国脑生理学家 Sperry 从20世纪40年代就开始用猫和猴子做实验,切断大脑两半球间的连接,进行观察。60年代,他同医生合作,对癫痫患者做两半球割裂治疗时观察到,两半球分工不同,各自具有相当的独立性。两个半球分别具有高级智慧机能,但语言主要在左侧。当外界视像进入左半球时,可以用语言表达出来;当外界视像进入右半球时,则不能用语言而只能以手势来表达。这一研究改变了原来对大脑功能区的看法,引起了人们的重视。

19世纪70年代,英国生理学家 Caton 用兔、猫和猴等40头动物作为实验对象,发现它们的大脑普遍存在着电的变化。由于功能不同,不同区域脑电的强弱也不同,脑电随着动物的死亡而消失;即使在颅骨上面也可测出向各方传播的电波。15年后,这一现象又由波兰生理学家发现。此后,脑电引起了科学界的充分关注,进入20世纪后开始做脑电记录。1925年,德国精神病学家 Berger 用灵敏度高的电极插在他儿子的头上做脑电测定,发现有心理活动时(如注意等)脑电波发生变化。他还记录了脑损伤时的脑电图,为后者用于临床诊断奠定了基础。1929~1938年,他每年出一本《关于人的脑电图》,为从事这方面工作的人们提供了丰富的资料。但是脑电图是脑内数以百亿计的神经元的综合电活动,虽然可以对癫痫或脑内重大病变提供信息,却不能揭示感知的过程。从20世纪50年代开始,脑电的研究向着探索与特定知觉有关的信号方向发展,开展了诱发电位的研究工作。英国的 Dawson 于20世纪50年代初建立起世界上第一个记录瞬态诱发电位的装置。随后,由美国两位科学家将该机械装置全部加以电子化并同专用计算机相连。60年代,又引入傅里叶(Fourier)分析仪,使研究工作取得新进展。到了70年代,对人的视觉、听觉、甚至婴儿的感觉都有了灵敏的检查指标,不仅在临床上得到广泛应用,也为进一步探索脑功能提供了条件。

5. 神经系统感知研究

20世纪在感觉生理学上最受重视、发展最快的是中枢神经系统对外界感觉的加工,在如何识别信号、如何形成感知方面已取得了一些阶段性成果。① 神经网络上侧抑制的发现。出生在匈牙利的美国生理学家 Békésy 发现,在视觉系统中有互相抑制的作用,有助于加强视觉中的反差效应。他还发现,在听觉系统中也存在侧抑制。这一作用原理已被应用于通信系统和工程技术系统的信号检测。② 神经纤维的感受域。这是英国生理学家 Adrian 在1930年前后提出的概念。他的实验发现许多感受器都会引

起同一根神经纤维的反应,因此他把这一纤维所联系的许多感受器的区域称为感受域。此后,不少英国和美国的生理学家发现在整个视觉系统的各级水平上的神经元都存在感受域,每一级都有不同程度的信息加工功能;在听觉系统中也有同样情况。因此,感受域的概念具有普遍意义。③ 大脑皮层存在着“粒”状细胞群的“功能结构”。60~70 年代的研究初步表明,大脑有 $10^9 \sim 10^{11}$ 个细胞,它们是有序的,在感知外界事物的信息加工过程中遵循一定的规则,而且各种感觉都有共同规律。

从历史的发展来看,神经生理学特别是大脑功能的研究,已成为继分子遗传学之后吸引科学家进行探索的一个重要领域。20 世纪 80 年代,由美国科学家倡议,美国国会通过了《命名自 1990 年 1 月 1 日开始的今后的十年为脑的十年》法案。“脑的十年”活动得到了国际脑研究组织(International Brain Research Organization, IBRO)的支持和国际神经科学团体及知名学者的广泛响应,成为一个全球性行动。1991 年,欧共体成立了“欧洲脑的十年”委员会,推行“欧洲脑的十年”计划。1994 年,建立欧洲神经科学学会,加强欧洲各国脑科学研究的交流。1996 年 2 月,在瑞士《世界经济论坛》上宣布成立“脑研究联盟”(Dana Alliance for Brain Initiatives, DABI),旨在加强欧洲和美国神经科学研究的联系与合作,提高公众对神经研究的关注;设定 2000 年有可能达到的神经科学研究的十大目标。日本在经过长时间酝酿后,也于 1996 年推出了为期 20 年的“脑科学时代”(the age of brain science)计划纲要,根据该纲要,拟在 20 年内,以每年 1 000 亿日元的支持强度,大力推进脑研究,使日本的脑科学达到甚至领先于国际水平。“纲要”计划从“认识脑”、“保护脑”、“创造脑”三个方面来推动脑科学。在“认识脑”领域,战略目标是阐明认知、情感和意识等脑区的结构和功能,搞清脑的通讯功能;“保护脑”领域的目标是控制脑发育及老化的进程及神经、精神性疾病的康复和预防;“创造脑”领域的目标是设计和开发仿脑型计算机和信息处理系统。从这里可以看出神经科学研究热点的形成与世界知识经济时代到来的同步性及其渊源。我国神经科学近年来也获得了令人瞩目的发展,1992 年把“脑功能及其细胞和分子基础”列入国家科委重大基础研究攀登项目,又把主要脑疾病的防治作为国家“九五”攻关项目。1995 年成立了“中国神经科学学会”,以团结全国广大神经科学工作者,为繁荣发展我国的神经科学事业做出贡献。

神经科学的发展使人类向揭示脑的奥秘的目标更加接近,特别是最近十余年的进展更加鼓舞人心。例如,由于膜片钳技术的发展,可知道 1s 内有多少个离子通过一个通道,导致细胞的兴奋;随着发育神经生物学研究的不断深入,已能探明有什么化学物质引导着一束神经纤维的生长锥经过长途跋涉奔向它的靶细胞;通过分子遗传学的研究,了解到基因上一个或几个碱基的突变可以引起一些“不治之症”,同时基因疗法的诱人前景又如何为治疗这些“不治之症”带来希望之光;而正电子发射断层显像(positron emission tomography, PET)和功能性磁共振成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI)等数字影像技术的发展,则能以可视化方式显现人脑思维进行的轨迹,20 多年前天方夜谭式的神话,在今天已经成为现实。

6. 神经内分泌免疫调节研究

神经系统、内分泌系统和免疫系统是机体稳态调节的核心组成部分。这三大系统通过相互协调、相互制约形成多维的调控网络维持机体正常的生理功能。这就是机体的神经内分泌免疫调节。神经内分泌免疫调节的研究范畴很广,包括这三大系统之间的相互作用,以及它们的生理学、解剖学、内分泌学、生物化学、时间生物学、药理学、个体发育及系统发育等。因而对其细节的探索有赖于多学科之间的相互协作。目前形成的共识是:神经递质、神经调质及激素可影响机体的免疫应答;免疫细胞可合成某些神经肽或激素影响神经系统及内分泌系统的功能;神经细胞及内分泌细胞还可合成及分泌细胞因子作用于免疫系统;许多临床疾病的发生和发展与神经系统、内分泌系统及免疫系统的交互作用密切相关。

(1) 神经-免疫-内分泌系统间的共性

神经、免疫、内分泌三大系统在细胞组成、生物活性物质、周期性变化、信息储存和记忆、作用途径以及正负反馈调节性机制等多方面存在许多共性。

1) 细胞组成:神经系统和免疫系统都是由主要功能细胞和辅助支持细胞组成。就神经系统而言,神经元是其主要功能细胞,神经胶质细胞是辅助支持细胞;在免疫系统中,免疫细胞是主要功能细胞,其辅助支持细胞主要是上皮细胞、成纤维细胞等间质细胞。神经内分泌细胞等特定类型的细胞在三大系统中均存在。此外,神经元和免疫细胞的表面组分也具有生化上的相似性,主要组织相容性复合物(MHC)分子在神经胶质细胞及垂体前叶滤泡星形细胞膜上表达,神经胶质细胞的标志蛋白 S100 不但存在于垂体滤泡星形细胞中,也出现于胸腺的树突状细胞内。

2) 生物活性物质: 神经系统、免疫系统和内分泌系统都是通过释放生物活性物质对靶细胞进行功能调节。越来越多的研究表明, 三大系统可共用这些生物活性物质。神经组织可以产生多种细胞因子, 例如白细胞介素-1(IL-1)、IL-2、IL-3、IL-4、IL-5、IL-6、IL-8、肿瘤坏死因子(TNF)、干扰素(IFN)等。细胞因子可以来自外周血液循环, 也可以由中枢神经系统的神经元、星形胶质细胞及小胶质细胞合成。淋巴细胞可以产生神经递质及神经调质, 例如免疫细胞还可以合成及分泌内啡肽(END)、生长抑素(SST)、精氨酸加压素(AVP)及催产素等。此外免疫细胞还可产生激素。已经发现淋巴细胞可产生促肾上腺皮质激素(ACTH)、生长素(GH)、催乳素(PRL)、绒毛膜促性腺激素(CG)、促卵泡素、促甲状腺激素(TSH)、促黄体素(LH)等, 这些肽类激素在免疫系统内具有多种作用。

3) 周期性变化: 与其他系统类似, 神经和内分泌系统的活动都具有如睡眠、多种神经肽及激素的分泌节律等类似的周期性变化。在免疫系统, 外周血中和脾内的淋巴细胞数目有明显的昼夜节律性, 其改变规律为白昼降低, 夜晚上升。这些周期性现象与机体神经内分泌节律活动密切相关, 尤其是下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴以及性腺和松果腺的功能活动。

4) 信息识别、储存和记忆: 神经系统、免疫系统及内分泌系统均可对外界环境及机体内环境的改变做出反应, 均可识别外界信息的改变, 但是免疫系统较神经系统及内分泌系统对外界信息的识别有着更高的特异性。从信息储存记忆的角度考察, 神经系统借助感官可存储和记忆外界信息, 免疫系统则在抗原识别等方面表现出记忆功能, 但是免疫系统的记忆时间较神经系统形成的记忆时间要持久, 而内分泌系统似乎不具备某种形式的记忆功能。

5) 与性别和衰老的关系: 性别差异主要由遗传因素和内分泌系统中的性腺轴系造成, 但亦可对神经系统和免疫系统产生明显的影响。衰老可引起众多的神经内分泌改变, 如 GH 分泌减少, 垂体前叶对下丘脑激素的反应性降低, 靶腺对垂体激素及外周靶组织对激素的反应性下降等。在免疫系统, 胸腺萎缩是衰老的突出表现, 同时衰老导致机体对外来抗原的反应能力减弱, 而自身免疫反应常出现或加重。

6) 作用途径: 神经内分泌系统和免疫系统都是通过识别内外环境的变化并随之作出调节性反应。神经系统和免疫系统在信息处理上都有感受阶段、中枢处理阶段和传出效应阶段三个环节。神经系统的神经递质和调质、免疫系统的细胞因子以及内分泌系统的激素都是通过与相应受体接触, 继而引起膜内外离子的移动, 进而触发细胞内的级联事件。

7) 正负反馈调节性机制: 神经、免疫和内分泌系统各自内部均存在正负反馈性调节机制, 由此各系统的功能活动更趋协调、准确而精细。在病理条件下, 某些反馈机制可引起机体较严重的损伤, 如超敏反应等。

(2) 神经和内分泌系统对免疫功能的影响

神经内分泌免疫调节的一个重要方面是神经和内分泌系统对免疫功能的调控。神经内分泌系统的大脑、脑垂体及内分泌腺(如甲状腺、甲状旁腺、肾上腺、胰腺、睾丸及卵巢等)可释放神经递质、神经调质及激素, 而免疫细胞可表达各种神经递质、神经调质的受体, 从而调节机体的免疫应答。神经内分泌系统可以在整体、器官及局部等水平通过调节免疫细胞的中间代谢和细胞内信号转导、淋巴细胞增殖和分化有关的细胞因子的产生及淋巴细胞的阳性与阴性选择调节免疫功能。神经内分泌系统可通过调节激素(下丘脑-垂体前叶)通路及神经通路调节免疫系统的功能(表 1-1, 图 1-1)。

表 1-1 神经递质和内分泌激素的免疫调节作用

激 素	作 用	效 应
糖皮质激素	-	抗体、细胞因子产生, NK 活性
儿茶酚胺	-	淋巴细胞转化
乙酰胆碱	+	淋巴细胞和巨噬细胞数
性激素	-/+	淋巴细胞转化
内啡肽	+/-	抗体合成, 巨噬细胞、T 细胞活化
甲硫脑啡肽	+	T 细胞活化
强啡肽	+	植物凝集素刺激的 T 细胞转化
甲状腺素	+	T 细胞转化

续 表

激 素	作 用	效 应
催乳素	+	巨噬细胞活化,IL-2 产生
生长激素	+	抗体合成,巨噬细胞活化,IL-2 调节
催产素	+	T 细胞转化
血管活性肠肽	+	细胞因子产生
褪黑激素	+	混合淋巴细胞培养反应,抗体产生
促肾上腺皮质激素释放激素	+/-	细胞因子产生,NK 活性,抗体合成,巨噬细胞活化
生长抑素	-/+	淋巴细胞对分裂原反应
促肾上腺素	+/-	细胞因子产生,抗体合成,巨噬细胞活化

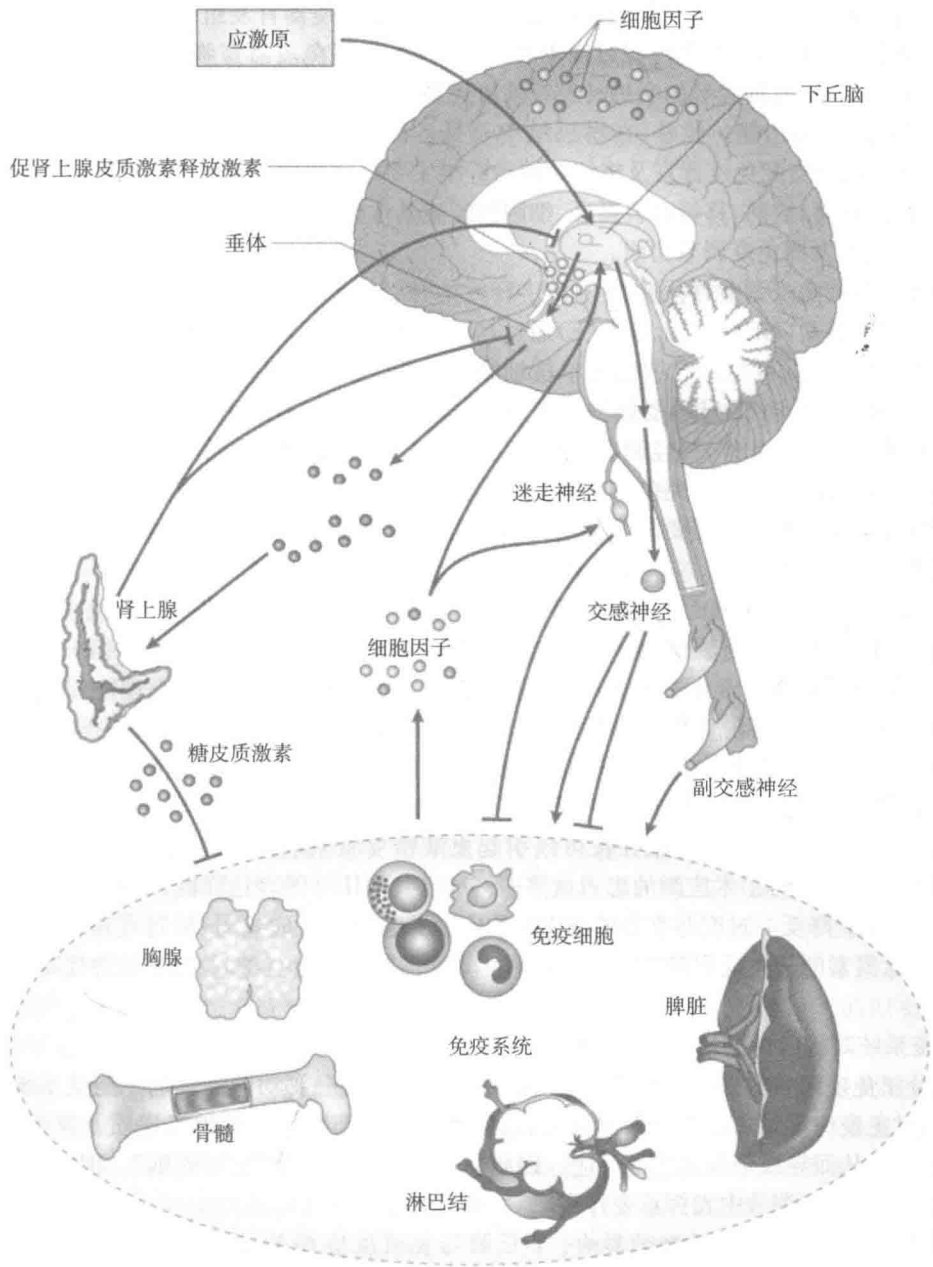


图 1-1 神经内分泌系统与免疫系统之间的联系的通路(改自 Sternberg EM, 2006)

1) 神经内分泌调节免疫功能的下丘脑-垂体前叶通路：下丘脑-垂体作为机体的生命中枢也是免疫调节的重要器官。下丘脑接受化学性刺激和神经性刺激后,通过释放促垂体激素,作用于垂体前叶特定

的细胞,促进或抑制垂体前叶促激素释放入血,从而经过血液循环作用于靶腺体合成及分泌相应的激素发挥功能。在下丘脑调节的5条内分泌轴中,下丘脑-垂体前叶-肾上腺轴(HPA)组成的神经内分泌系统对免疫应答的负反馈调节是最主要的途径。例如下丘脑可通过释放促肾上腺皮质激素释放激素(CRH)促进垂体前叶释放ACTH,ACTH可促进肾上腺释放糖皮质激素。高剂量的糖皮质激素(GC)可抑制单核-巨噬细胞、肥大细胞、粒细胞及T/B细胞等多种免疫细胞的功能,抑制机体的免疫应答。CRH与ACTH还可作用于免疫细胞上的特异性受体直接抑制T、B细胞的激活。除了HPA轴以外,内分泌腺释放的其他激素大多数也可作用于免疫细胞。例如甲状腺激素(T_3 、 T_4)对免疫应答尤其是细胞免疫具有促进作用;生长激素和泌乳素可促进多种免疫细胞的分化,并增强细胞的激活;睾酮等雄激素可抑制机体的免疫应答,尤其是睾酮可特异性抑制IgA的分泌;雌激素可促进机体的免疫应答而降低细胞免疫的应答能力。

2) 神经内分泌调节免疫功能的神经通路:免疫器官和组织的神经支配及其表面分布的神经递质与神经调质的受体构成了神经系统调节免疫功能的结构基础。免疫器官及组织上具有神经分布很早就已经被证明,例如脊神经的内脏纤维可经过滋养孔进入骨髓;中枢免疫器官胸腺接受膈神经、交感神经和副交感神经的支配。腹腔神经节的交感神经纤维可经脾门进入脾脏,支配脾脏的淋巴细胞尤其是白髓-红髓交界处的淋巴细胞功能。此外,在淋巴结中可见乙酰胆碱能(ACh)神经纤维及去甲肾上腺素能(NE)神经纤维。这些支配免疫器官及组织的神经纤维主要是交感或副交感神经纤维,可调节血液流速、免疫细胞的分化、发育、成熟、移行和再循环、细胞因子或其他免疫因子的生成和分泌及免疫应答的强弱、维持的时间等,从而发挥免疫调节功能。

神经纤维发挥其免疫调节作用主要依赖于释放的神经递质及神经调质与免疫细胞表面受体的结合。例如去甲肾上腺素(NE)和肾上腺素(E)通过与 α 和 β 亚型的肾上腺素能受体结合调节cAMP的水平及免疫细胞功能;ACh可与淋巴细胞或单核细胞上的M及N型胆碱受体相结合调节免疫细胞的激活;T细胞膜上有5羟色胺(5-HT)受体的分布,该受体被5-HT激活后可增加胞内cAMP浓度,促进T细胞的激活及杀伤作用。此外,神经调质如血管活性肠肽、P物质及内啡肽等均可与相应的受体结合调节免疫功能。神经递质及调质对免疫细胞的调节作用具有选择性,且神经递质及调质介导的信号传递依赖于免疫细胞的活化状态。需要说明的是,神经递质所产生的效应大小与免疫细胞上受体的表达量不完全成正比。

3) 应激对免疫系统功能的影响:应激是机体处于不利的内外环境条件下所产生的一系列反应,表现为下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴及交感神经与副交感神经系统的兴奋,并伴有众多组织和器官的功能变化。采用应激模型研究神经内分泌免疫调节机制已经成为一种常见的方法。心理性应激与多种免疫性疾病如儿童型糖尿病、炎性肠病、类风湿性关节炎、眼葡萄膜炎、Graves病等有不同程度的关联。抑郁、焦虑、情绪改变乃至各种精神病都可以导致免疫功能的变化,短期应激刺激呈现免疫抑制,而较长期应激则常引起免疫增强,这主要是通过激活HPA系统及交感神经系统,释放多种免疫抑制因子及IL-1、IL-6等炎症刺激因子实现的。例如应激往往可以引起血液糖皮质激素的增高,其可与IL-4协同增强Th1转化为Th2的应答。外科手术应激的患者血浆中GH、 T_4 及IL-2等表达降低,而GC及IL-6升高,淋巴细胞对PHA的反应降低。过度悲哀者的淋巴细胞有丝分裂原的反应减弱;配偶或其他亲人的亡故可使T细胞对植物血凝素的转化反应和NK细胞的活性受到抑制,这些免疫抑制是恶性肿瘤高发病率的原因之一。

(3) 免疫系统对神经内分泌系统的调控

神经内分泌免疫调节的另一重要领域是免疫系统对神经内分泌功能的影响。免疫系统可识别抗原并被激活,通过免疫应答对非己成分做出反应,通过释放多种细胞因子和神经递质及神经调质,作用于神经内分泌系统,从而导致全身适应性反应。因此免疫系统也被称为“流动的脑”。细胞因子在神经、内分泌及免疫系统的双向调节中发挥重要作用。

1) 免疫系统对神经内分泌系统的影响:下丘脑与免疫反应相关,中枢神经系统可感受机体内免疫功能状态,并据此向免疫系统发出调控信号。抗原刺激机体后,下丘脑腹内侧核神经元的放电频率明显增加,在免疫应答的高峰期,该频率增加2倍以上,其增加程度与免疫应答的强度及不同阶段有关。免疫应答还可通过调节下丘脑自主神经及淋巴器官内免疫细胞与交感神经末梢的相互作用对交感神经活动发挥调节作用。抗原刺激后,下丘脑特定部位放电频率和NE水平的改变影响了

交感神经的活性,从而影响淋巴组织中 NE 的释放。此外针对交感神经的局部调节可使对免疫系统的活动和紊乱做出迅速反应。因此,免疫系统可作为中枢神经系统的感受器官,感知机体内环境的化学性和生物性动态变化,神经内分泌系统对此做出精确的调控,保障机体内环境的稳定和生理活动的正常进行。

2) 免疫细胞释放的生物活性物质作用于神经内分泌系统的途径:细胞因子作为免疫系统重要的生物活性物质,是免疫系统参与调节神经、内分泌系统的重要媒介。除了细胞因子,免疫细胞还可释放 ACTH、END、GH、SST 及 PRL 等作用于神经内分泌系统,发挥调节作用。免疫细胞合成及分泌的细胞因子、神经肽及激素等需要跨过血脑屏障(BBB)进入脑组织,作用于脑组织及神经内分泌细胞的受体发挥功能。细胞因子、神经肽及激素对神经系统的作用可能通过以下几条途径入脑:

- A. 通过脑的室周器官、延髓后区及终板血管器等缺乏血脑屏障的部位进入脑实质。
- B. 通过传入神经上存在的细胞因子及神经肽的受体,影响外周神经的传入活动,继而调节中枢神经的活动。
- C. 通过结合胶质细胞及血管内皮细胞表面的受体,产生第二信使传递信息,间接影响脑功能。
- D. 作用于支配淋巴器官的内脏感觉神经末梢,调节神经系统及内分泌系统的功能。
- E. 少量的细胞因子(IL- α 、IL-1 β 、IL-1、IL-6)等可通过脑内转运系统越过 BBB,进入脑脊液和脑中,直接作用于神经组织。
- F. 在炎症或创伤引起的病理过程中,BBB 的通透性改变,免疫细胞及其产生的生物活性物质可进入中枢神经系统,调节中枢神经系统的功能。
- G. 近年的研究还发现脑内存在淋巴系统,可与外界进行细胞交换,从而参与免疫系统对神经内分泌的调节。

(4) 神经及内分泌组织的免疫功能

神经系统及内分泌系统的组织及器官除了发挥自身固有的功能外,还可以发挥免疫调节功能。

1) 中枢神经系统的免疫功能:既往的研究认为脑内缺少淋巴系统及捕获潜在抗原的淋巴细胞,脑组织内对于抗原提呈起关键性因素的 MHC-I 类和 II 类分子在 CNS 的表达极低,且血脑屏障的保护限制了细胞成分和大分子物质自由出入,人们认为脑是免疫豁免器官。但是随着研究的深入,发现 CNS 也有着自身免疫系统,该系统一方面在正常的生理调控过程中发挥重要的神经保护作用,另一方面还参与多种 CNS 疾病的病理反应,促进疾病的形成和恶化。研究发现,胶质细胞可视为脑内免疫细胞行使一定的免疫功能。胶质细胞是中枢神经系统主要的辅助细胞,数量约为神经元的 10 倍,其中小胶质细胞与星形胶质细胞是中枢神经系统重要的免疫细胞。小胶质细胞可表达大量与吞噬作用密切相关的效应分子,清除脑内细胞外氧化蛋白,吞噬细胞碎屑和溃变的髓鞘,并在一定条件下引起神经元损伤,同时小胶质细胞可分泌细胞因子及其他活性成分,并发挥抗原提呈功能。而星形胶质细胞也可分泌免疫介质、表达黏附分子、表达 MHC-II 类分子和共刺激信号,促进小胶质细胞的抗原提呈作用,并调节细胞免疫及体液免疫的过程。脑内不但有星形胶质细胞和小胶质细胞等免疫辅助细胞,还存在内源性抗炎机制。因此,中枢神经系统不是完全的免疫豁免部位,即使在感染及损伤后没有出现血脑屏障的破坏,脑中的胶质细胞仍能发挥免疫调节作用,其常受抑制或下行性调节。近年的研究还发现大脑内也存在免疫系统的淋巴管道,能通过脑膜中的淋巴管与外周免疫系统相连。这一新发现颠覆了几十年来教科书中“脑内没有淋巴管”的旧概念,并进一步证明:脑并不是免疫豁免器官。

2) 外周神经系统的免疫功能:施万细胞是周围神经系统中特有的胶质细胞,是周围神经系统显示免疫能力的主要细胞。现有的研究发现,在周围神经的炎症情况下,施万细胞能吞噬异物,向免疫效应细胞提呈抗原,同时可以产生 TNF- α 、IL-1 β 、巨噬细胞炎症蛋白、单核细胞趋化因子等细胞因子及趋化因子,参与固有免疫应答;同时在适应性免疫应答阶段,施万细胞表达 MHC 分子,可以作为辅助细胞参与 T 细胞及 B 细胞的免疫应答的调节。由于施万细胞能被 T 细胞识别,其往往是 T 细胞毒性作用的靶点。

3) 垂体前叶:垂体前叶既是神经内分泌枢纽腺体,也可视为神经免疫内分泌的核心器官。垂体前叶通过释放多种激素、免疫效应分子、神经肽类参与调节免疫机能。垂体前叶通过分泌内分泌激素,如 GH 及 PRL 正性调节免疫效应,通过释放 ACTH 及抑制素对免疫功能起负性调节作用;垂体前叶可通过分