

神经解剖学

主 编 张 培 林



人民卫生出版社

R322.8
=PL
4.2

020253

90456

神经解剖学

主编 张培林

编者（以姓氏笔画为序）

马维义	马鸿昭	王亚威	邝国壁
许鹿希	李之琨	李继硕	沈其卫
陈以慈	陈仲欣	陈锡昌	张 一
张培林	张殿明	杨 进	罗治寰
施际武	徐群渊	崔志谭	韩凤岳
谢竞强	颜文俊	鞠 躬	

人 民 卫 生 出 版 社

内 容 提 要

本书共分 26 章,约 70 万字,有 400 多幅插图。前八章主要涉及神经解剖学的基础知识,概述学科的发展史;介绍有关的研究手段;详述神经系发生、神经元、神经胶质和感受器等;并介绍了周围神经支配的一般规律和神经元的演变与再生等问题。在第九至二十四章,按部位依次介绍脊髓、延髓、脑桥、中脑、网状结构、小脑、间脑、下丘脑、基底核、大脑皮质,额、顶、岛、枕、颞叶,嗅脑及边缘系统等脑部横向结构的局部位置关系及其纵向机能体系。最后两章描述脑脊髓的被膜和血管等。全书既照顾了必须的基础知识与系统性,又注意突出重点和对难点的详述;既强调了横向形态结构的描写,又照顾了必要的机能体系;取材也力求先进和成熟。可供中、高级神经科学工作者阅读参考。

责任编辑 张之生

神 经 解 剖 学

主编 张培林

人民卫生出版社出版
(北京市崇文区天坛西里 10 号)

中国科学院印刷厂印刷

新华书店北京发行所发行

787×1092毫米16开本 34 1/2 印张 20 插页 774 千字

1987 年 9 月第 1 版 1987 年 9 月第 1 版第 1 次印刷

印数: 00,001—4,620

统一书号: 14048·5439 定价: 11.40 元

[科技新书目 142—80]

前 言

当本书即将献给读者之际，我们首先将此书的编写原委和使用对象等作一扼要的说明。

1979年，本书的部分编者鉴于当时的实际需要，觉得应该编写一本适合医学院校学生应用的神经解剖学，其内容和深度似应超过一般教科书。以后本书的大部分编者在北京会晤，拟定编写目的、使用对象、内容范围和统一名词等问题。

本书编写的内容范围和深度，主要供医学院校解剖学专业研究生参考应用。估计这样的水平，也可作为其它医学专业的研究生、临床医师以及有关的生物科学工作者选择参考。对神经解剖学感兴趣的一般医学生，若能参阅其中部分章节，对他们的知识扩展也会有所裨益。由于神经解剖学与相邻的有关学科如神经生理学、神经化学、神经药理学以及神经内、外科学关系密切，若本书过多地涉及其他学科，必然造成内容庞杂和主次不分。因此，编者以神经解剖学的内容为主，仅适当联系其他学科，以使读者能获得较坚实的形态学基础。

作者着手编纂前，参阅了国内外最近出版的较知名的同类书籍，以确定本书章节的编排和内容取舍。本书虽属参考书，但考虑到它的使用对象，力求章节题目清晰，各章内容多寡相对均衡，每章附有主要参考文献。读者若对某些问题感兴趣，可查阅有关专著。

本书各章节的内容有以下特点：

首先简要介绍神经解剖学的研究方法，以使读者了解本学科的主要研究手段和神经解剖学的进展概况。

详细阐述神经解剖学的基础知识。如神经系统的发生、神经元、神经胶质和感受器等。其中神经元的内容很多，故将神经元的溃变与再生另立一章。

介绍主要内容的同时兼顾其它。如在概述周围神经支配方式的基础上，说明周围神经损伤的症状及临床意义；脑干各章兼顾结构的局部位置关系及其纵向纤维联系。

从不同侧面突出各章重点。如下橄榄核在延髓下段、前庭与蜗神经核在脑桥下段，依它们所处的位置，加以重点阐述；网状结构、中缝核群，集中在脑干网状结构章叙述；大脑皮质各章，除介绍各叶的皮质构筑和纤维联系外，也概述了机能意义和临床意义，枕叶介绍视觉传导通路上的感受野及其形态基础的假说；最后描述脑、脊髓的被膜和血管。

因本书着手编著的时期较早，故近期出版的文献内容有些未能收纳进来。特别是有关含不同神经递质和神经肽的神经元及其纤维的分布等，除脑干网状结构与下丘脑章内介绍一些之外，未立章节专门阐述。读者可参阅Björklund A. 和 Hökfelt T. 主编的《化学神经解剖学手册》和Emson PC主编的《化学的神经解剖学》。

本书所用的名词，主要依据中国解剖学会编的《中国人体解剖学名词》，其中无有的少数名词按常用的译法。

本书执笔者较多，每位编者除负责撰写自己的章节外，对其它章节也部分地进行了

审阅。最后由主编通读全稿，对各章的内容进行审改、删减或增补，以求全书较为连贯一致。索引和文献的整理等，是韩凤岳同志完成的。

目前神经解剖学的发展非常迅速，由于我们知识水平的限制，书中不妥或错误之处在所难免，还望读者不吝赐教。

张培林

1985年6月26日

0191275/882/4/11.402

目 录

第一章 神经解剖学的发展与方法学	1
第一节 现代神经解剖学的形成及其早期的发展.....	1
第二节 50年代以后.....	3
第三节 标记法的应用及其进展.....	5
第二章 中枢神经系统的大体解剖	9
第一节 脊髓.....	9
第二节 脑.....	11
第三章 神经系统的发生	32
第一节 中枢神经系进化的概述.....	32
第二节 神经管的形成和组织发生.....	36
第三节 脊髓.....	40
第四节 脑.....	42
第五节 中枢神经系的先天畸形.....	52
第四章 神经元	55
第一节 神经细胞体或核周体.....	59
第二节 树突的构造.....	64
第三节 轴突的构造和功能.....	65
第四节 神经纤维.....	67
第五节 突触.....	74
第五章 神经胶质、室管膜和脉络丛	85
第一节 神经胶质.....	85
第二节 室管膜.....	92
第三节 脉络丛.....	96
第六章 感受器和效应器	100
第一节 感受器.....	100
第二节 效应器.....	112
第七章 周围神经系	116
第一节 概述.....	116
第二节 脊神经.....	118
第三节 脑神经.....	138
第四节 自主神经系.....	143
第八章 神经组织的变性和再生	165
第一节 神经的变性及其组织学变化.....	165
第二节 神经元的再生与功能恢复.....	171

第九章 脊髓内部结构	183
第一节 脊髓内部结构的一般形式.....	183
第二节 脊髓的核团与细胞柱.....	184
第三节 脊髓细胞构筑分层.....	192
第四节 后根纤维的进程和在脊髓内的分布.....	194
第五节 脊髓的功能.....	195
第十章 脊髓的传导束	197
第一节 上行传导束(感觉传导束).....	197
第二节 下行传导束(运动传导束).....	202
第三节 固有束.....	206
第四节 上运动神经元和下运动神经元.....	207
第五节 脊髓的病变.....	207
第十一章 延髓	211
第一节 锥体交叉和内侧丘系交叉.....	211
第二节 三叉神经脊束与核及最后区.....	214
第三节 下橄榄核及小脑下脚.....	215
第四节 延髓的脑神经核.....	217
第五节 延髓的网状结构及中缝核.....	223
第六节 通过延髓的一些纤维束.....	224
第十二章 脑桥	228
第一节 脑桥基底部.....	228
第二节 脑桥被盖部.....	229
第三节 前庭蜗神经的核团及中枢联系.....	230
第四节 面神经和展神经的核团.....	248
第五节 三叉神经及其核团.....	251
第六节 菱脑峡、蓝斑、中缝核及网状结构.....	257
第十三章 中脑	264
第一节 顶盖和中央灰质.....	264
第二节 顶盖前区及邻近结构.....	269
第三节 大脑脚.....	273
第十四章 脑干网状结构	284
第一节 脑干网状结构的解剖学.....	285
第二节 网状结构的功能概要.....	295
第十五章 小脑	300
第一节 小脑的外形及分部.....	300
第二节 小脑的结构.....	307
第三节 小脑的纤维联系.....	314
第四节 小脑的功能及损毁症状.....	330
第十六章 间脑	335

第一节	上丘脑·····	338
第二节	背侧丘脑·····	340
第三节	后丘脑·····	351
第四节	丘脑的功能·····	352
第五节	丘脑辐射·····	354
第十七章	下丘脑 ·····	356
第一节	下丘脑的核团·····	356
第二节	下丘脑的神经分泌细胞·····	362
第三节	下丘脑的纤维联系·····	365
第十八章	基底核 ·····	371
第一节	基底核的解剖·····	371
第二节	基底核的实验生理·····	377
第三节	基底核的临床·····	378
第四节	基底核与“锥体外系”·····	379
第十九章	大脑皮质 ·····	384
第一节	大脑皮质的结构·····	385
第二节	大脑皮质的分区和分型·····	393
第三节	大脑皮质的一般功能特性·····	398
第二十章	额叶 ·····	401
第一节	额叶的范围、分区和细胞构筑·····	401
第二节	额叶的纤维联系·····	404
第三节	额叶的功能与临床·····	414
第二十一章	顶叶和岛叶 ·····	425
第一节	顶叶的范围、分区和细胞构筑·····	425
第二节	顶叶的纤维联系·····	428
第三节	顶叶的功能与临床·····	431
第四节	岛叶·····	437
第二十二章	枕叶 ·····	440
第一节	枕叶的沟回·····	440
第二节	枕叶皮质的细胞构筑·····	440
第三节	枕叶的纤维联系·····	444
第四节	枕叶的功能与临床·····	453
第二十三章	颞叶 ·····	465
第一节	颞叶的脑回和分区·····	465
第二节	颞叶皮质的细胞构筑特点·····	466
第三节	颞叶皮质的纤维联系·····	468
第四节	颞叶的功能·····	472
第二十四章	嗅脑、海马、杏仁核簇及边缘系统 ·····	477
第一节	嗅觉传导径路及其结构·····	477

第二节	隔核·····	481
第三节	海马结构·····	482
第四节	杏仁核簇·····	487
第五节	扣带回·····	490
第六节	边缘系统·····	490
第二十五章	被膜、脑脊液和脑屏障·····	493
第一节	脑和脊髓的被膜·····	493
第二节	脑脊液及其循环·····	503
第三节	脑屏障·····	505
第二十六章	中枢神经系的血液供应·····	510
第一节	脊髓的血液供应·····	510
第二节	脑的血液供应·····	512
索引 ·····		527

第一章 神经解剖学的发展与方法学

自然科学的发展史给人们的启示是：对自然科学的发展，除了社会制度和文化思潮的影响外，技术方法的创新是个十分重要的因素。一百多年来神经解剖学的进展也说明了这一点。每当先进技术被引入神经解剖学的研究领域，人们对脑结构的认识也就随之深入一步。虽然到今天为止，对脑的奥秘尚未彻底揭开，但是做为生物科学范畴的神经解剖学，随着方法学的不断创新，其内容已突破了仅以研究脑结构、形态为中心的范围，并且和邻近的科学，诸如神经生理学、神经化学、神经药理学等互相联系、互相渗透，以至在某些方面达到了彼此无法截然划分界限的程度。于是产生了一门综合科学——神经生物学。在这种情况下，神经解剖学也就越来越难以确切定义了。由于方法学在神经解剖学的发展中起着十分重要的作用，本章特介绍一些方法学的沿革以及每一发展阶段有代表性的技术方法。

一百年来神经解剖学的发展，从方法学的演变来看，可按下列三个阶段叙述。

第一节 现代神经解剖学的形成及其早期的发展

19 世纪中期，神经解剖学已逐渐趋向形成一门独立的科学。当时正处于化学工业兴起的时代，早期的解剖学家把当时的化学染料技术引入神经组织的染色中来，以显示神经组织的不同成分，使人们对脑的复杂结构的认识得到空前发展。从那时以来陆续出现了许多优秀和杰出的神经解剖学家。例如：发现无髓神经纤维的 Remak (1815~1865)；详细观察神经纤维被切断后其远侧部变性变化的 Waller (1816~1870)；和 Forel 共同完成切片机并发现 Gudden 氏连合等脑内重要结构的 Von Gudden (1824~1886)；发现大脑皮质语言区 (Broca 氏回) 的 Broca (1824~1880)；证实底丘脑核的 Luys (1828~1897)；在脊髓发现胸核的 Clarke (1817~1880) 等，都是这一时期的代表人物。到 19 世纪末叶，更出现了几位杰出人物，创建了新的神经组织染色方法。这些方法迄今在神经解剖学中仍占有重要地位，他们给现代神经解剖学奠定了全面的基础。

(一) Golgi 氏法

Camello Golgi (1843~1926)，意大利人，1873 年创建了 Golgi 法，即用硝酸银镀染整个神经元的方法，当时他称之为“黑的染色”(reazione nera)。Golgi 器，Golgi 氏 I、II 型细胞，Golgi 小体等都是他发现的，并以他命名。

在今天，Golgi 法仍广泛应用着。这个方法的特点是，在一张切片中只有百分之几的神经元被染出（如全部神经元都被染色，则成为漆黑一片而失去其价值），可以看出完整的神经元轮廓及其突起的行向。在显示核团的内在组合 (intrinsic organization) 或研究轴突和侧支的行向等方面，迄今还没有比它更优越的方法。在标记法盛行的今天，Golgi 法仍未失掉其在神经元形态和联系研究中的重要地位。如 50 年代以来著名的 Scheibel 夫妇对网状结构神经元的研究等，都是用 Golgi 氏法完成的。所以，有人将 50 年代称为 Golgi 法复活时期。近年来单细胞内注入 HRP 溶液或色素 (pro-

cion yellow, lucifer yellow), 以显示整个神经元形态, 有人称之为新 Golgi 法。但是此法只能显示单个神经元的形态, 不能同时显示出多数神经元以及它们之间的关系, 且向小型细胞内注射亦较困难。Golgi 法的缺点是极不稳定, 不易掌握, 染色机制也还不清楚。是否所有类型的神经元都可用此法染出, 尚不清楚。

Golgi 以坚韧不拔的精神, 在 1870~1900 年间为神经解剖学的发展做出了不可磨灭的贡献。1906 年他和 Cajal 共同获得了第六届诺贝尔奖金的医学奖。1973 年为了纪念 Golgi 法问世 100 周年, 来自世界 20 多个国家的 500 多位学者云集意大利北部 Golgi 曾经学习和工作过的巴比亚大学举行了纪念会。会上匈牙利的 Szentagothai 教授从形态学方面、美国哥伦比亚大学的 Grundfest 教授从生理学方面做了专题报告。

(二) Cajal 氏法

Ramón Y. Cajal (1852~1934), 西班牙人, 他既是神经组织学家又是优秀的摄影家, 并擅长绘画。1887 年当他在朋友处看到从巴黎带来的 Golgi 法和 Weigert-Pal 法标本后, 深受感染。从此开始热衷于神经解剖学的研究。

Cajal 将照相技术引入到神经组织的染色中, 1903 年创立了 Cajal 法。Cajal 法可以镀染神经元内的神经原纤维, 从而可以显示轴突末梢和其它胞体间的联系情况。

Cajal 为神经解剖学留下了丰富的遗产。他的巨著《人和脊椎动物的神经系统组织学》以及《神经系统的变性和再生》, 今天仍然是神经解剖学的经典著作。

19 世纪末到 20 世纪初, 围绕神经系统的构成方式问题展开过一场激烈的论战。这场论战是以 Golgi 倡导的网状学说和以 Cajal 为代表所倡导的神经元学说为对立的双方而进行的。Golgi 派认为神经细胞通过纤维束的联络形成整体的网, 借此对周围组织起着“积累”的作用。Cajal 派, 则是根据用 Golgi 法所做的大量胎儿及动物脑的标本, 发现神经纤维反复分枝, 最后都行向神经细胞体和树突周围形成密集的篮状构造或丛, 从而认为神经元之间的联络不是连续的, 而是接触的。Cajal 认为在神经元之间的接触面上有颗粒状的粘合物质乃至特殊的传递物质。这场论战一直持续了许多年, 直到电子显微镜应用到神经学研究从形态上证实了突触的结构之后, 才告正式结束。虽然由于时代的限制两人的学说都有局限性和不确切之点, 但是 Cajal 的论点是更符合实际的。

(三) Nissl 法

Franz Nissl (1860~1919), 德国病理组织学家, 1892 年创立了 Nissl 染色法, 并以发现 Nissl 体和 Nissl 变性等而闻名。Nissl 法给中枢神经的研究开辟了细胞构筑学的途径。Campbell、Brodmann、Vogt 夫妇等对大脑皮质的分区, Rexed 对脊髓灰质的分层, 都是以 Nissl 法研究细胞构筑学为基础的。

半个多世纪来一直被沿用着的染质溶解 (chromatolysis) 方法是 Nissl 的一大贡献。这个现象是 Nissl 于 1892 年发现的。他切断家兔面神经, 几天后发现面神经核的胞体膨大, Nissl 物质溶解, 细胞核也稍膨大且向轴丘对侧的胞体边缘部移动, 细胞中央部呈“牛奶”样。他把这样的变化叫做原发反应。

用 Nissl 法逆行追踪细胞变性或用镀银法和 Marchi 法顺行追踪纤维或髓鞘变性, 是多年来追踪神经元联系的主要手段。但染质溶解方法也有其弱点。如对于侧支较

多的神经元，只离断其轴突主干往往胞体变化不明显；在镜下辨认变性细胞需有相当的经验，特别是小型细胞更难辨认；在细胞已消失的部位虽可根据局部的胶质变化加以判断，但不和健侧对比则无法断定消失细胞的数量或形态等。

(四) Weigert 氏法和 Marchi 氏法

Karl Weigert (1843~1904)，德国病理学家，1884 年发表了髓鞘染色法。用金属化合物先将神经组织（特别是髓鞘）进行媒染，再以苏木素染色。Weigert 氏法是显示神经髓鞘的优秀方法。以后，又出现了不少此法的改良方法，其中 Pal (1886) 的和 Kultschitzky 的改良法应用最为普遍。

Vittorio Marchi (1851~1908)，意大利人，1890 年发表了专门显示变性髓鞘的方法，过去多年曾广泛用于变性有髓纤维束的追踪。由于 Marchi 氏法可选择地镀染变性髓鞘，它对束路学研究的贡献颇大。

到 20 世纪初，上述的经典方法已经定型，在光学显微镜下全面地研究脑内结构的工作得到空前发展，神经解剖学已发展成为一门实验科学。

为了探索脑内结构的复杂联系，在神经解剖学的研究工作中广泛采用实验破坏的方法，即有目的地破坏中枢内某一核团或束路，用逆行追踪细胞变性或顺行追踪纤维或髓鞘变性的手段，探讨核团间的联系。这种方法对搞清脑内某一机能系统有重要作用。

作为实验破坏的手段可以用吸除、电解、放射线照射、超声波以及药物等。为了精确地找到破坏目标，需用脑定位仪(stereotaxic instrument)和脑定位图谱。脑定位仪是 20 世纪初 Horsley 和 Clarke 创制的，它既适用于电生理学，也适用于形态学研究。由于实验用动物种属不同，陆续出版了各种动物的脑定位图谱。本章参考文献里列出的常用图谱，可供参考。

第二节 50 年代以后

本世纪 50 年代以后神经解剖学进入了一个新的历史发展时期。传统的技术方法虽然不断被改良，而电子显微镜以及其它新技术的使用，大大扩充了神经学研究方法的范围。

(一) 镀银法的革新

Marchi 法问世后，几十年中用此法做了大量的束路追踪工作，发展了束路学的研究。但是 Marchi 法只适用于有髓纤维，对无髓纤维以至于细小的有髓纤维或髓鞘很薄的部分并不适用，且易出假象。由于这种方法对神经元联系的最重要部分——轴突终末的位置不能确定，因而在相当长的时间里人们企图改善镀银法使之能够追踪出无髓纤维或神经终末的愿望与日俱增。1946 年 Glees 在 Bielschowsky 氏法的基础上做了改进，取得了较稳定的成绩，特别是它可以比较可靠地染出变性的神经终末。但此法仍是将正常纤维和变性纤维同时染出，观察终末溃变时常常发生差误。1954 年 Nauta 法问世，Nauta 及其同事做了许多尝试以改进镀银法，于 1954 年发表了用高锰酸钾进行前处理以降低组织还原力并抑制正常纤维嗜银性的方法。这样，可以追踪到终末前(preterminal)变性，从而可显示变性纤维靠近终末部分的变性象。一直到 70 年代初期以前，作为顺行追踪手段，此法对束路学的发展起了很大的作用。但 Nauta 法在稳定性方面仍有缺欠，Nauta 本人和许多学者继续探索了对此法的进一步改进。Nauta 法的改良法甚多，其中应用最广泛的是 Fink-Heimer 使用硝酸铀的改良法，

它可追踪出更靠近终末的部位或终末的变性象。

(二) 电子显微镜对神经解剖学发展的推动

光学显微镜的分辨率只能达到 0.2 微米。对于细胞内超过此限度的微细结构在应用电子显微镜后才逐步得到认识。其中最重要的是对突触的认识，在神经学中开辟了突触学 (synaptology) 的新领域。早在 1906 年 Sherrington 就提出了突触的概念，他认为突触是神经元之间或神经元和效应器之间的信息传递部位。只是应用了电子显微镜之后，才真正对突触的形态、构造有了全面的认识。

50 年代以来突触的研究日新月异。不仅了解了突触的构造、种类及性质等一般状况，而且进一步认识了光镜研究中未能解决的问题。如：在电镜下认识了树突小棘是一种存在范围很广的一般构造；对于突触前成分的神经终末的变性变化，在电镜下认识得更为清楚，这有利于判断变性束路的性质以及探讨突触的重新建立问题。应用扫描电镜及冰冻蚀刻方法，对突触处的膜的研究也有了一定发展。

电镜可以观察到突触的微细构造，但不利于对纤维行径的追踪。只根据突触部位的所见并不能窥得脑内某一机能系统的全貌。而前述的镀银方法能追踪纤维行径，但不能确定神经纤维终末部分和另外神经元之间的联络状态。因此在解决某一问题时，常常出现电子显微镜与传统的镀银法或新兴的 HRP 标记法、组织化学方法、免疫组织化学方法并用的局面。

(三) 神经递质的形态学显示方法

突触部位的神经信息传递是以某种化学物质为媒介而实现的。这种化学物质一般称为神经递质 (neurotransmitter)，它从突触前成分被释放于突触间隙内，和突触后膜的特殊受体结合，并使膜的离子通透性改变而引起去极化或超极化，借此，突触后神经元发生兴奋或抑制性反应。

几十年来，发现的神经递质种类越来越多。到 50 年代，大体上已肯定了周围的神经肌接头部、多数自主神经节以及支配各器官的自主神经末梢部等处的化学传递物质不外是乙酰胆碱和去甲肾上腺素。脑和脊髓中所含的递质则复杂得多，除乙酰胆碱外，还有属于单胺类的去甲肾上腺素、多巴胺、肾上腺素和 5-羟色胺；属于氨基酸的 γ -氨基丁酸、甘氨酸、谷氨酸和门冬氨酸；其它还有组织胺和属于肽类的 P 物质等。由于组织化学方法的进展，借助显示脑内各个投射系统的神经递质的分布，可以制成各种神经递质神经元在脑内分布的图形（有人称之为化学构筑学, chemoarchitecture）。这种方法不仅可以追踪出某一系统在脑内的分布范围，还可以了解该系统的机能性质等，从而将脑的构造、代谢和机能的研究结合起来。

乙酰胆碱是广泛存在于神经系统内的神经递质，当它在突触被释放后，被胆碱酯酶水解而失去其作用。乙酰胆碱酯酶 (AChE) 是最早用组织化学方法显示的酶之一。此酶的分布可用 Koelle 法显示，凡是胆碱能神经元都用此法显示。1962 年 Falck 等介绍了甲醛诱发荧光的组织化学法（即 Falck-Hillarp 法）。这个方法可显示单胺类物质，其基本原理是使神经元内的微量单胺类物质与醛聚合成新的环形化合物，在荧光显微镜下，发射出波长不同的荧光。儿茶酚胺类神经元呈绿色，5-羟色胺神经元呈黄色。1963 年以来，Dahlström 和 Fuxe 等用此法观察了大鼠脑内单胺类神经元的分布，将含儿茶酚胺神经元组成的核群称 A 群，含 5-羟色胺神经元的核群称 B 群。

从以上所述可以了解,本世纪 50~60 年代是神经解剖学在方法学上突破传统范围向新的方向发展的时期。由于方法学的突破,所研究内容无论在广度和深度上也有很大的跃进。

第三节 标记法的应用及其进展

70 年代初在追踪神经元联系方面开始采用了标记法。标记法是以轴浆流的原理为基础发展起来的。在神经元的正常活动状态下应用标记物质借轴浆流本身将神经元的胞体、轴突标记出来。

根据神经元学说以及 Waller 变性,人们很早即已认识到一个神经元的胞体是突起的营养中心,并推想由胞体经轴突向末梢有物质流动。1948 年 Weiss 和 Hiscoe 研究神经元轴突的生长和再生中证明了这种设想。基于这个理论,放射性同位素示踪的方法被广泛地应用于神经元联系的追踪研究中,开创了同位素放射自显影方法。

(一) 放射自显影法 (autoradiography, ARG 法)

1965 年 Taylor 等向小鼠眼球玻璃体内注入 ^3H -亮氨酸,在视神经内发现顺向传递的放射性物质。以后有人用此法观察了后根节神经元中枢突在脊髓内的终止状况。1972 年 Cowan 发表了较为系统的材料,后来在神经学研究中即广泛应用放射自显影方法。 ^3H 和 ^{14}C 是最常用的同位素,而最常用的标记物质为 ^3H 标记的氨基酸(亮氨酸、脯氨酸和赖氨酸等)。将标记的氨基酸注入核团内,可被胞体摄入,并合成为蛋白质向末梢方向输运。随后将制成的切片涂原子核乳剂,使之感光成像。借此可以追踪被标记的轴突的行径和终末。此法的主要优点有:①和变性法不同,它是在神经细胞生活过程中进行传递;②在注射过程中不象变性法那样由于手术而过多地破坏过路纤维;③这种材料还可用闪烁计数器测量放射能,以达到计量的目的。此法的缺点是:①由于放出的是低能量的 β 射线,在切片上只有表面 2~3 微米范围内的乳剂溴化银可被感光,因而只能观察到切片的最浅层像,从这一点来看它不如 Nauta 法;②有些纤维系统其末梢分支分布弥散,如在单位面积内出现的末梢数量很少时,不易和背景上的假象区别;③注入的氨基酸在神经毡内扩散,不易严格控制注入范围。

(二) 辣根过氧化物酶 (horseradish peroxidase, HRP) 轴突逆行传递法 (retrograde axonal transport)

自 Weiss 和 Hiscoe 发现顺向性轴浆输送的现象以来,在轴浆内输送的物质归宿如何,有没有从末梢再被逆向输送回胞体的可能等问题,引起了人们的重视。实际上白蛋白、带状疱疹病毒、破伤风毒素以至于神经生长因子 (nerve growth factor, NGF) 等都可由神经末梢吸收而向胞体传送。1965 年 Dahlström 利用 Weiss 和 Hiscoe 的方法结扎周围的交感神经轴突,发现结扎部的远侧也出现物质的滞留现象。70 年代初瑞典的 Kristensson 等将 HRP 法用于神经系统,他们向幼鼠的腓肠肌及舌肌内注入 HRP 溶液,结果在相应的运动神经元胞体内发现 HRP 的反应物。正式将 HRP 轴突逆行追踪法用于中枢神经研究的是 LaVail 等。不久此法即被广泛地传播开来。

HRP 的呈色反应是一种组织化学的方法。HRP 可通过胞饮现象被摄入细胞内,神经末梢、胞体和树突均可摄入。有人认为无髓的轴突亦可摄入,有髓的轴突只在

Ranvier 结处 HRP 可以到达轴突膜的表面。轴突的损伤部位也可摄入。从末梢摄入被传送到胞体内的 HRP 分子,在溶酶体内作为对联苯胺呈阳性反应的物质而出现,它的活性约可持续 4~5 天。从末梢摄入蓄存在细胞体内者,大约 6~11 天后可能被溶酶体分解而消失。

HRP 法较以往的方法显然有较大的优越性。它首先被应用于神经元的逆行追踪,可以清楚地标记出胞体和树突,这是用染质溶解的方法所无法比拟的。后来发现此法也可用于神经元联系的顺向追踪 (Hansson, 1973)。近年来还证明顺向追踪不仅在短距离内是可行的,也可能做长距离的追踪。当我们将 HRP 注入家兔胫神经干内通过跨神经节细胞的输送可以在延髓薄束核内看到有一定定位关系的密集标记终末。HRP 法观察到的标记神经终末的分布,较放射自显影法的操作过程短得多,并且适于在电镜下进行突触水平的研究。HRP 法的另一优点是在同一材料上既可看到逆行追踪的标记胞体,也可看到顺行追踪的标记终末,借此可以了解一个核团的传入和传出的联系。此外,HRP 法不仅可用于中枢内核团间联系的追踪,也适用于对周围神经的传出、传入的追踪。将 HRP 溶液注入脏器壁内或脏器实质以至自主神经节内,可以标记出节前神经元的胞体和内脏一级传入神经元的所在位置及节段范围。

10 年来 HRP 法本身也在不断改良,在这方面 Mesulam 做出了很多的成绩,他用非致癌物质的四甲基联苯胺 (TMB) 做反应底物 (蓝色反应),大大提高了呈色反应的灵敏程度。近年来,有人将 HRP 和某种植物凝集素 (如麦芽凝集素) 或和霍乱毒素结合,在提高标记物的出现率方面都取得了良好的结果。

HRP 法也有局限性,其最大的弱点是,向中枢神经内注入的 HRP 分子在神经毡中的扩散。尽管使用微量注射或微电泳导入技术,也很难严格控制摄取的范围。注入区的中心部呈色反应较浓,向周围渐淡,究竟可被末梢摄取的有效范围有多大,还没有准确的判断标准。

(三) 荧光色素标记法

1977 年 Kuypers 等利用轴浆流逆向输送的特点,将荧光色素 (或荧光示踪剂) 做为标记物质,成功地标记了神经元的胞体。此法的特点是可以将两种 (或两种以上) 不同的荧光色素分别注入两个部位,如果一个神经元的轴突干及其侧支分别分布于这两个部位,则它们所摄取的不同种类的荧光色素,可被输送到同一胞体中,即此神经元的胞体可被两种荧光色素同时标记,在不同波长的激发光照射下,此胞体可分别显示为两种不同颜色的荧光。因而将此方法称为荧光色素逆行双重标记法 (fluorescent retrograde double labelling technique)。几年来已被应用的荧光色素主要有以下几种。

Evans blue (EB)	550 纳米 (激发光的波长,下同),发红色荧光
primuline (Pr)	360 纳米,金黄色荧光
propidium iodide (PI)	550 纳米,橙红色荧光
nuclear yellow (Ny)	360 纳米,金黄色荧光
bisbenzimidazole (Bb)	360 纳米,蓝绿色荧光
4',6-diamidino-2-phenylindole-2HCl (DAPI)	360 纳米,蓝色荧光
Fast blue (FB)	360 纳米,蓝色荧光

此外,还有 true blue (TB), granular blue (GB) 等发蓝色荧光的色素。

在进行双重标记时应选择两种荧光色素配成一组。如 Kuypers 等 (1980) 采用 Ny 同 Fb (或同 GB、TB) 搭配, Ny 标记细胞胞核, 另外的标记胞浆, 在不同波长激发光照射时, 细胞的胞浆或胞核分别显示出两种不同颜色的荧光。由于各种荧光色素所需的存活时间不同, 一般需要将两种荧光色素分别在不同时间注入。

最近 Schmued 等 (1982) 提出用 4-乙酰 4'-异硫氰酸苈-2,2' 双磺酸 (4'-acetamido, 4'-isothiocyanostilbene-2,2' disulfonic acid, SITS) 作为逆行追踪标记物质, 它的优点是荧光物质严格局限于标记细胞内, 不扩散且不被过路纤维摄取。它呈浅蓝色荧光, 可与 Ny 或 Bb 搭配用于双重标记。

(四) 脱氧葡萄糖和免疫组织化学方法

上述的所有标记法都只能在一个神经元的范围内逆行或顺行标记出胞体或终末。1977 年 Wisel 在巴黎国际生理科学会议上, 做了关于用脱氧葡萄糖 (deoxyglucose) 显示皮质视区的定向柱 (orientation column) 的报告。用脱氧葡萄糖或同位素标记的脱氧葡萄糖, 可以显示出处于兴奋状态的某一机能系统的神经元链锁。Sokoloff 等 1977 年提出 [^{14}C]-2-脱氧葡萄糖法。脑细胞活动增加时, 对葡萄糖摄取量也相应地增加。但 2-脱氧葡萄糖是葡萄糖第二个碳原子上的 -OH 基为 -H 基所代替, 被摄取后不能转化为果糖从而不能分解为 CO_2 和水, 因此蓄积于细胞内, 可借放射自显影法显示出来。此法可标记出某一个机能系统兴奋时的全过程。但应用此法需屏除加于动物体的其它刺激, 只使动物的一个机能系统兴奋。

标记法目前方兴未艾, 不仅可在光镜下观察标记的胞体或终末, 也可在电镜下观察标记终末的突触类型。它在若干方面较过去的变性镀银法有明显优越性。有些过去未知的联系被发现了; 一些过去由于方法学的限制而造成的误解, 也通过标记法的重复实验得到了修正。但是, 任何一种技术方法都有它局限的一方面, 善于根据研究目的而选择技术方法仍是一个很重要的问题。

自本世纪 70 年代以来, 免疫组织化学方法开始用于神经解剖学研究, 开辟了免疫神经组织化学或化学的神经解剖学, 它是一门新兴的边缘学科, 作为生物化学与神经解剖学之间的桥梁, 可有效地显示各种神经递质、合成递质的酶以及与递质结合的受体在细胞水平的定位。它的基本概念是: 以抗原 (经过提纯), 注入动物体内, 产生免疫反应, 血清内即有此物质的抗体。用此血清作试剂, 加在脑切片上孵育, 神经组织内的这种抗原即与抗体结合, 再结合荧光素或过氧化物酶以显色。此法的特异性强, 如无交叉反应, 凡被染色的神经细胞或纤维都含有同一种化学物质, 例如已知的某种神经递质。因此, 用免疫组织化学方法可把一个核团内含不同化学成分的亚群区别出来, 也可追踪含某一种物质的神经元及其纤维走向, 甚至从下丘脑追踪到脊髓。

在抗原与抗体 (第一抗体) 结合后, 为了鉴别它在神经组织中的位置, 可使用多种方法。①直接法, 在第一抗体上挂有放射性同位素 (^3H 或 ^{125}I) 或荧光素 (如异硫氰酸盐荧光素), 亦可挂上铁蛋白 (ferritin), 以便在电镜下观察。②间接法, 灵敏度最高, 是最常用的方法。其要点为使用羊抗兔 IgG 作为第二抗体, 孵育切片后, 与第一抗体上的抗原决定簇结合。再以荧光素与第二抗体结合, 即可在光镜下观察。也可用灵敏度很高的过氧化物酶抗过氧化物酶 (PAP), 或卵白素生物素过氧化物酶复合体 (ABC) 结合于第二抗体的方法, 显示抗原抗体结合物在神经系统的定位。

此外,为了显示不同的神经递质共存于一个神经元内,可用洗脱法。即:脑切片先用第一抗体A染色,拍照。然后用酸性还原溶液洗脱已结合的第一抗体A,脑切片再次染第一抗体B并拍照。如果同一细胞内见到A、B两种抗体,即说明有不同的神经递质共存。

第四军医大学 李继硕

参 考 文 献

1. Montemurro DC and Dukelow RH; A Stereotaxic Atlas of the Diencephalon and Related Structure of the Mouse. Futura Publishing Co., New York, 1972
2. König JFR and Klippel RA; The Rat Brain. A Stereotaxic Atlas of the Forebrain and Lower Parts of the Brain Stem. Williams and Wilkins Co., Baltimore, 1963
3. Krieg WJ S; Accurate placement of minute lesions in the brain of the Albino rat. Quart. Bull. Northw. Univ. Med. School, Chicago, 20:2, 1976
4. de Groot J; The Rat Forebrain in Stereotaxic Coordinates. North-Holland, Uitgevers, Amsterdam, 1959
5. Pellegrino LJ et al; A Stereotaxic Atlas of the Rat Brain. Plenum Press, New York, 1979
6. Sawyer CH et al; The rabbit diencephalon in stereotaxic coordinates. J Comp Neurol, 101:801-824, 1954
7. Snider RS and Niemer WT; A Stereotaxic Atlas of the Cat Brain. Univ Chicago Press, Chicago, 1961
8. Castellanos JJ; Thalamus of the cat in Horsley-Clarke coordinates. J Comp Neurol 91:307-339, 1949
9. Bleier R; The Hypothalamus of the Cat. A Cytoarchitectonic Atlas in the Horsley-Clarke coordinate system. Johns Hopkins, Baltimore, 1961
10. Jasper JJ and Ajimone-Marsan C; A Stereotaxic Atlas of the Oiencephalon of the Cat. National Res. Council of Canada, Ottawa, 1954
11. Berman AL; The Brain Stem of the Cat. A cytoarchitectonic atlas with stereotaxic coordinates. The University of Wisconsin Press, London, 1968
12. Berman AL and Jones EG; The Thalamus and Basal Telencephalon of the cat. A cytoarchitectonic atlas with stereotaxic coordinates. The University of Wisconsin Press, 1982
13. Lim RKS et al; A Stereotaxic Atlas of the Dog's brain. Charles C Thomas, Springfield, 1960
14. Snider RS and Lee JC; A Stereotaxic Atlas of the Monkey Brain (*Macaca mulatta*). Univ Chicago press, Chicago, 1961
15. Shantha TR et al; A Stereotaxic Atlas of the Java Monkey Brain (*Macaca irus*). Karger, New York, 1968