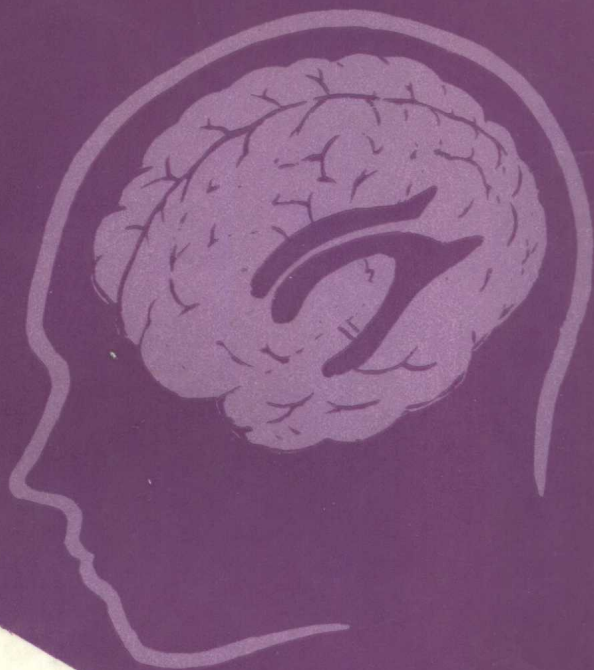


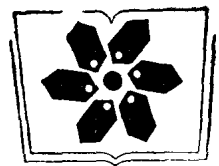
〔美〕国家精神卫生顾问委员会 编著



走向二十一世纪

NIMH 发展神经科学研究的机遇

科学出版社



中国科学院科学出版基金资助项目

走向二十一世纪

NIMH 发展神经科学研究的机遇

〔美〕国家精神卫生顾问委员会 编著

吴奇久 等 译

郭爱克 校

科学出版社

1992

(京)新登字 092 号

内 容 简 介

本书是美国国家精神卫生顾问委员会向国会递交的关于精神病临床和基础神经科学研究进展机会的报告。它取材于国际神经科学界的重要研究成果,概括了当代神经科学(基础和临床神经科学)发展的历史、今日图景和未来的发展趋势。书内列举了90年代神经科学要回答的50个重要问题(涉及分子、细胞和超细胞神经科学),并预测将取得的突破和21世纪将会在临床应用上获得成功。书中对神经科学发展战略提出的建议具有重要的指导意义和指南性质。

本书可供基础与临床神经科学工作者、大学高年级学生和研究生阅读,也可供科研、教育和管理部门的领导和工作人员参考。

The National Advisory Mental Health Council
APPROACHING THE 21ST CENTURY
Opportunities for NIMH Neuroscience Research
U. S. DHHS Publication 1989

走向二十一世纪

NIMH 发展神经科学研究的机遇

[美] 国家精神卫生顾问委员会 编著

吴奇久 等译

郭爱克 校

责任编辑 王爱琳

科学出版社出版

北京东黄城根北街16号

邮政编码:100707

中国科学院印刷厂印刷

新华书店北京发行所发行 各地新华书店经售

*

1992年5月第一版 开本:850×1168 1/32

1992年5月第一次印刷 印张:4

印数:1—1600 字数:101000

ISBN 7-03-002810-4/Q·373

定价:3.50元

本卷发表的全部资料不保留版权。在未征得本研究所同意的情况下可以翻印。对所引用的资料表示感谢。

本报告经国家精神卫生顾问委员会审议，并且提出了一些措施，帮助国家指导改善精神卫生问题的策略。这些介绍反映了国家精神卫生顾问委员会在业务上的评价，而不反映政府的政策。

目 录

概要	1
对神经科学的挑战 未来 10 年要回答的 50 个重要问题.....	5
导言 神经科学和精神卫生.....	8
神经科学：一门成长的学科.....	9
机会和需要.....	13
重症精神病对社会的影响 问题的范围.....	16
重症精神病.....	17
精神病的费用.....	20
临床神经科学展望 缓解精神病的潜力.....	23
精神卫生问题溯源.....	23
重症精神病的治疗.....	37
在动物身上建立人类疾病模型.....	47
精神战胜疾病.....	51
基础神经科学展望 对脑认识的飞跃.....	56
神经系统的形成.....	56
神经系统的改变.....	59
神经元之间的通讯.....	62
情感发生在何处.....	67
对外部世界的反应.....	73
脑和身体的联系.....	76
神经毒素.....	80
神经系统的建模.....	84
脑和免疫.....	88
基因和行为.....	91
时间神经生物学.....	94

NIMH 关于神经科学的建议	102
导言	102
院外研究计划	103
分子神经生物学计划	103
神经科学计划中的计算机应用 (CANS)	103
国家神经回路数据库	105
精神卫生方面的神经科学研究组	106
精神病方面的神经科学中心	107
自然药物筛选计划	108
脑库计划	109
脑组织库计划	110
仪器资源	111
人才资源	112
其他事项	114
院内研究计划	114
发育神经生物学	114
分子生物学、分子遗传学和基因定位	116
神经科学-灵长类动物研究实验室	117
神经病毒学-神经免疫学建议	118
学习和记忆的神​​经生物学	119

概 要

应议院拨款委员会在为健康和人类服务研究所做的 1988 年预算中的要求,国家精神卫生顾问委员会 (NAMHC) 很高兴向国会递交这份关于精神病临床和基础神经科学研究进展机会的报告。

当我们向 21 世纪迈进时,我们已处于发现多种重症精神生物学基础以及环境对精神病过程影响的边沿。我们将发现一较好的药物对精神病患者进行治疗,并且最终能预防像精神分裂症、抑郁症、焦虑症和躁狂抑郁性精神病等一些重症精神病。我们预期在不久的将来,通过神经科学研究我们会充分了解人类的脑,了解脑是如何工作的,为什么会发生功能障碍。但是,我们还有很长一段路要走,并且,正在发展的一些先进有效的研究方法费用昂贵,因此,将解决的问题与花费比较似乎有些得不偿失。

国会深知我国在精神病和行为紊乱疾病上花费惊人。要照顾那些受慢性精神病威胁的患者是许多社团力所不及的。目前,阿尔兹海默氏病 (Alzheimer 氏病) 及由艾滋病 (AIDS) 引起的痴呆其负担正在增加。用于急性精神病患者的费用也正急剧上升,任何人都无法估计社会在青年学习无能、进食及睡眠障碍,以及其他行为机能障碍上的开销。

没有经历过精神病痛苦的人是无法描述精神病受害者及其家庭所付出的代价的。精神病每年袭击着 15—20% 的美国人,不管其年龄、社会地位、种族和宗教信仰如何。虽然这些疾病能引起自杀或意外死亡,但是,大多数情况下并不致命,而是导致终生不能自理的痛苦,给患者及其家庭造成极大不幸。

对国会来说,现在是坚决集中力量来进行精神病的神经科学研究的时候了。我们可以从生物医学研究联邦基金的历史中吸取

经验。在 70 年代初对生物医学研究的巨大支持致使现在在治疗和预防诸如心血管系统疾病、癌症、内分泌失调和节食引起的疾病以及先天性代谢疾病方面取得了较大进展。其教训是，在基础科学知识直接施益于美国人民以前，时光已流逝 10—15 年。

我们相信，90 年代在神经科学中取得的突破，21 世纪时将会在临床应用上获得成功。这个研究项目的进度最终取决于足够的基金。国家在这方面投资将对包括几百万精神病患者的劳动大军和全社会有直接的好处。如果每年获得几十亿美元的资助，对这些患者及其家庭带来的好处是将改善他们的整个人生。

过去 20 年，我们在治疗精神病方面已取得了一些成绩，并且发明了一些改善躁狂抑郁性精神病、精神分裂症、焦虑症的某些症状的药物。不过我们没有找到治愈的方法，因为我们还不知道这些疾病的病因。但是，在过去 10 年中，神经科学家在阐明正常与异常脑功能方面取得了重大的突破。事实上我们了解的脑功能中，95% 是在这一时期内发现的。

本报告强调使用分子遗传学方法和脑成像方法（正电子发射断层摄影术、磁共振成像和分光镜检、神经磁成像和脑电活动图）进行临床神经科学研究，以增强我们的知识基础。广泛研究精神药物对脑活动的作用机制和计算机协助设计的新药物的分子模型将会改善治疗。神经移植研究和改进反映人类疾病主要症状的动物模型是具有重大意义的辅助研究方法。

临床神经科学方面的进展与基础神经科学研究获得的知识积累是密切相关的。本报告详细叙述了目前通过加强下列研究可能取得飞速的进展：

- 脑发育和正常脑功能所必需的多种营养因子。
- 学习和记忆过程中的神经化学变化和结构的变化。
- 在协同完成正常人类行为的脑活动中，各类神经元的分子机制。
- 正常和异常情况下，在产生情绪、认知、注意和其他单个行为中只起初级作用的分散的神经元核团之间的解剖学联系。

● 神经内分泌系统和其他激素系统对脑功能的调节,以及脑对这些内分泌系统的调节。

● 脑功能失调中神经毒素可能的作用,以及神经毒素在脑功能研究中的应用。

● 脑回路的计算机建模及脑机制非线性动力学理论的试验。

● 脑和免疫系统的相互作用及其与行为的关系。

● 脑功能的基因控制及行为的遗传学基础。

● 生理节律的神经生物学。

研究者们正在使用最新技术,在无脊椎动物直至人类身上对上述所有领域的问题进行研究。

目前,我们面临着艾滋病流行,伴随而来的是抑郁症和痴呆。国立精神卫生研究所正在积极配合旨在消灭艾滋病毒的国家重点研究项目,来了解艾滋病毒对中枢神经系统的作用以及如何减轻这种作用,并且开展较好的引导和教育,来预防艾滋病毒在普通人群中蔓延。

国立精神卫生研究所也正在开创一项研究精神分裂症的国家计划,来对付这种危害极大和神秘莫测的疾病。这项计划已经开展了一年多,并且不久将递交给国会。国立精神卫生研究所中神经科学研究成果的增加,将大大地扩展精神分裂症的国家研究计划,并将阐明许多其他致残的精神病。

趁着现在这个难得的机会,国家精神卫生顾问委员会建议,增加 1989 年和 1990 年国立精神卫生研究所神经科学研究的预算来开始脑的 10 年,其数目于下:新研究人员开题基金的总额将增至 5 400 万美元,每年给新研究中心拨款约 3 000 万美元较合适。购置新仪器设备、实验室更新和足够的动物养殖设备每年需要 3 200 万美元,研究人员奖励和新研究人员培训的款项每年 1 000 万美元。此外,国立精神卫生研究所对与神经科学研究有关的合同支出估计每年需要 700 万美元。所内研究预算需要 360 万美元来开展一些新项目,为建立一个神经科学研究中心约要 9 000 万美元。为了保证本报告的目的能够实现,需要增加业务上的预算,将研究

所神经科学研究队伍扩大到所内人员 20 名,所外人员 35 名,并能给予他们足够的经费支持。

至目前为止,神经科学的成就已经把我们引入充分了解最复杂和最重要的器官——人脑的大门。国会的这项资助,将使朝气蓬勃的年轻人在其科学生涯中充满兴趣和活力,与有才干的精力充沛的科学家一道来解决深思了几个世纪的问题。现在,在我们一生中,已经有了一个能被我们抓住的撩拨人心的难得的良机。

对神经科学的挑战

未来 10 年要回答的 50 个重要问题

1. 控制内源性神经活性分子合成、释放、贮存和失活的根本机制是什么？

2. 环境因子（例如应激或经验）是怎样改变脑的结构和功能的？

3. 何种神经化学改变对精神病的病因和病理生理起作用？

4. 膜结合分子（例如蛋白质、脂蛋白和糖脂）是怎样影响神经功能的？

5. 精神治疗药物是怎样发挥作用的？

6. 记忆是怎样编码、贮存和恢复的？

7. 神经活动怎样影响神经细胞的基因表达？

8. 神经受体和离子通道是如何构成和调节的？

9. 我们怎样才能创造人工微型电路和神经系统之间的功能联系？

10. 病毒如何影响神经功能？

11. 在精神病中病毒起什么作用？

12. 突触活动怎样改变受体的兴奋性，而使它们对刺激既有强反应又有弱反应？

13. 内源性或外源性神经毒素对精神病的病因起作用吗？

14. 生理节律的分子和细胞机制是什么？

15. 什么原因引起未分化的细胞形成神经元？

16. 脑的正确线路是怎样完成的？

17. 神经元之间的联系一旦形成，保持或改变这种联系所必需的特殊营养因子是什么？

18. 不适当的神经联系或结构会引起精神病吗?
19. 在脑发育时,正常神经细胞死亡有何意义? 其控制因素是什么?
20. 正常人、阿尔兹海默氏病和其他痴呆患者神经细胞死亡的决定因素是什么?
21. 营养因子能促使脑神经细胞再生或防止它们退化吗?
22. 精神分裂症患者额叶皮层及皮层下结构中,结构和功能有什么明显改变?
23. 受体后细胞内信号的基质和动力学是什么?
24. 调控基本驱动和经验(例如疼痛、愉快、注意和情绪)的详细神经元系统是什么?
25. 我们能够发展以有用的数据为基础的脑计算模型吗?
26. 能建立精神病的基因转移动物模型吗?
27. 人类大脑皮层高度认知特性的神经底物是什么?
28. 脑的哪种基本特性能使意识清醒?
29. 神经系统的分子和细胞作用怎样产生行为的个体差异?
30. 睡眠的功能是什么? 它是如何受脑调节的?
31. 同卵双生子之一患重症精神病时另一个并不一定会患同种精神病,其原因是什么?
32. 为什么正常人思维如此容易,而精神分裂症患者思维却如此反常?
33. 内分泌系统如何影响脑和行为?
34. 节律系统功能障碍如何引起行为或生理紊乱?
35. 对非季节性抑郁、月经前综合征、睡眠障碍及老年期情绪障碍的治疗,前途是光明的吗?
36. 决定精神病发病率和疗效的性别差异的神经生物学因素是什么?
37. 用什么方法能恢复神经变性患者丧失的神经元?
38. 什么因素决定一个特定神经元是否使用一种以上的神经递质?

39. 协同传递的机能结果是什么？

40. 应用非线性动力学理论，对脑功能和人的行为能得出什么新的见解？

41. 在诊断精神病亚型时，可以用什么生物学指标来指导成功的治疗，或在临床症状出现之前预测疾病？

42. 躯体疾病如何引起精神疾患？在躯体疾病的发生中脑起什么作用？

43. 脑和免疫系统之间的功能相互作用是如何进行的？

44. 能建立心理神经免疫方法作为治疗方法吗？

45. 能建立一些治疗方法来预防老年人精神机能恶化吗？

46. 在数学、物理学和计算机科学中，何种进展能用来加强无损伤脑成像技术？

47. 什么神经生物学因子使心理治疗药物无效？

48. 什么遗传缺陷会导致精神病？

49. 怎样才能控制脑的遗传机器来减轻精神病？

50. 人脑与其他动物脑有一定同源性，是什么因素使人脑如此无可匹敌？

导 言

神经科学和精神卫生

本报告阐述了神经科学研究的领域及其对完成国立精神卫生研究所研究任务的潜在贡献。自从 1975 年国立精神卫生研究所 5 年研究任务小组成立、1978 年所务委员会关于精神卫生问题报告和 1984 年 3 月技术顾问办公室的报告“神经科学的冲击”发表以来,随着重点和精确性的加强,神经科学研究在预测的道路上跨进了新的一步。最近,在一项全面规划和估价的文件“精神卫生的神经科学”中,表明国立精神卫生研究所的积极性达到高峰。这些报告详细地规定了要攻克的新方法、新资料、新概念和把正常脑与病脑联系起来加以探索的新领域,阐明众多的国家重大项目(从教育问题直至通过识别、诊断和预防精神病的心理社会相互作用问题)新发现的含义。

今天,我们处于发现许多问题的边沿,对知识的需要从来没有如此迫切。宣传材料上充满了十几岁少年自杀、广泛流传的进食机能紊乱、药物和酒精中毒、学习无能、阿尔兹海默氏病的悲伤、艾滋病的恐慌等报道。到处可见无家可归的人,他们当中许多人是精神病患者。在老年人越来越多的今天,抑郁症被认为是存在的重要问题之一,而且是可能发生于任何年龄的最普遍的精神失调。

1988 年,直接用于 4 000 万受精神病折磨的美国人的临床治疗费用估计超过 400 亿美元。据精确统计,精神病人中只有 20 % 得到治疗。对慢性精神病的维持给各社会团体、各州、刑事司法系统和联邦社会保安系统增加了沉重的负担。许多人相信,长期以来精神病被医学和政治机构所忽视,而它本应该是一个高度优先

进行研究的项目。

本报告描述了由神经科学家做出的关于精神病病因、有效的治疗和处理方面的新进展。同时也指出，如果研究工作以最有效的速度进行，可以预期在下一个 5—10 年将获得成就。

神经科学：一门成长的学科

神经科学是多种学科——生物物理学、生物化学、生理学、解剖学、药理学和心理学的汇合，各学科的重点都在于揭示脑和行为的的关系。神经科学作为一个独立研究学科还相当年轻，在 70 年代才起步。神经科学学会会员的发展反映了对这门学科的兴趣显著增加，会员人数由 1971 年的 250 人增加至目前的 11 000 人。

数量日增的严肃地从事神经科学研究的科学家们，已经形成了一个使脑的感性认识和理性认识都得到迅速发展的主体。据粗略调查，在国家医学图书馆可以发现这方面的资料猛增，该馆藏书目录中，标题有“脑”字的文章近 100 000 篇，这个数目是 5 年前的两倍多。这种广泛的知识基础对其他研究领域正在进行的工作也有重要的影响和相似性。

这些新的观察甚至是很激动人心和有启发性的，因为它们是从发展了种种新的研究方法获得的进展中得出来的。改进分析能力，也就是说提出问题和获得严密资料来提出和验证假设的能力，不仅进一步刺激获得信息的速度，而且正好能提高此领域所得结果的价值。这样做的结果是使这一具有广泛基础的学科迅速前进，并且不断地对脑功能的性质有新的发现。更重要的是，对了解得很少的脑和行为失调的性质和原因有新发现。为了充分评价上面提到的第二个问题，重温一下神经科学研究的特点及其与精神病的关系可能是很有价值的。

神经科学研究的水平

神经科学家在各级水平上进行研究，从分子水平的研究到社

会相互作用的分析。在几个主要水平的研究中，一大串要回答的战略性问题齐头并进，以便弄清脑中的各重要成分以及各成分之间的相互作用和调节机制。超出一种水平的研究是纵向研究方法，它用特殊分子或行为作为一条线，通过细胞相互作用中的特殊细胞及需要解释和了解的一套脑的特殊成分把整个研究联系起来，从而预测正常脑和病脑的活动。

分子神经科学研究

科学家们试图在分子水平识别脑活动中的所有重要分子。在过去 10 年内，特别着重研究对神经元之间通讯起关键作用的分子，例如神经递质及其受体，与递质合成、贮藏、释放和反应有关的各种分子的排列。

神经科学家正试图弄清脑中有多少种和多少型神经递质。目前已知的有几种不同化学类型的神经递质，从简单的小分子（例如氨基酸和单胺）到比较复杂的分子（如神经肽、类固醇和细胞间的脂质信使）。就神经肽而言，已发现了 100 多种作为化学递质的神经肽，而且这个数目还在继续增加。

神经科学发展的另一重要例子是，目前已能阐明多种神经递质受体蛋白质的实际氨基酸序列。因此，能辨别各种不同的受体，把直接调节离子通道的受体与那些使用信号转递的机制较复杂的受体区别开，并且能弄清楚作用于受体的内源性配体的序位，从而为设计合理的药物提供了自然的模板。

此外，新的分子遗传研究可能为阐明基因表达与特殊分子的联系提供基础。可以预期发现两个特殊的分子领域：①进一步识别使成年神经系统获得、保持和调节其功能联系的细胞内结构蛋白质；②进一步识别在正常情况下既可启动又可终止修复或可塑性的“生长因子”。

主要进展与产生这些概念的研究成果合在一起，反过来又引导出比较普遍的也许还是我们不知道的脑的极有意义的指标：脑形成了多少基因和基因产物？近来的研究认为这个数目大大超过

基因组中的一半，也许多至30 000—50 000个基因，在这众多的基因中，目前能搞清楚的不超过1%。

特殊精神病状态的第一个分子遗传联系的发现即将到来。发现一个与诊断某种精神病有关的DNA分子序列，就是对此种疾病的诊断、治疗和预防进行探索的开端。证明情感障碍和精神分裂症的分子性质的实验，同样激励着科学工作者和非科学工作者，因为他们都支持长期保持的这样一种认识：这类疾病肯定有其生物学基础。但是，认识到遗传与精神病的联系与获得这些疾病的生物学证据还有很长一段距离。实际上的联系最终还得依靠表达正常或异常基因的细胞，也就是说，特殊基因产物参与了脑细胞功能，变化了的基因以这种方式引起特殊功能的改变，因而出现病理症状和体征。

细胞神经科学研究

细胞水平知识的增长，大都来自小实验动物的脑，它可能被看作发现神经科学信息的前沿。这些研究有很大把握了解正常人和病人的脑。

科学家在细胞水平研究了脑中各种细胞的特征，也就是它们共同的或独特的性质，并且研究了在两个或更多神经元的回路中这些细胞是如何相互作用来完成信息加工功能的。人脑包含约1 000亿个神经元，还没有一个人愿意猜测这么多神经元究竟分成多少类。科学家们传统地根据神经元的形状（如锥状、冠状、星形神经元等）、大小（如大细胞、小细胞等）、在脑中的位置（如皮层、脊髓、丘脑神经元等）、其特殊功能（如运动、感觉神经元等），或根据其递质类型（如GABA能、肾上腺素能、胆碱能神经元等）已经把脑神经元分成了若干类。显然，这些本身的特征没有一项是最合适的指标，因为任何脑细胞都具有上述各项标准。基于特殊遗传信息具有新的变异，进一步的细胞分类将很少根据其性质和形态指标，更多的是根据它们的特殊基因作为指标进行分类。这种分类法可以帮助阐明为什么某些神经细胞对某些退变或其他神经元