

外周神经系统电生理学

神经生理学手册(1)

范世藩 孙以安 魏乃森 陈国治 杨雄里 译

S. W. Kuffler 等著

SCIENCE SERIES

外周神经系统电生理学

神经生理学手册(1)

S. W. Kuffler 等著

范世藩 孙以安 魏乃森 陈国治 杨雄里 译

上海科学技术出版社

外周神经系统电生理学

神经生理学手册(1)

S. W. Kuffler 等著

范世藩 孙以安 魏乃森 陈国治 杨雄里译

上海科学技术出版社出版

(上海瑞金二路 450 号)

新华书店上海发行所发行 上海新华印刷厂印刷

开本 787×1092 1/16 印张 28.5 字数 704,000

1984 年 10 月第 1 版 1984 年 10 月第 1 次印刷

印数 1—6,100

统一书号: 14119·1658 定价: 4.35 元

内 容 提 要

本书系统地介绍了神经元及其相互联系的细胞生物学和分子生物学原理,较全面地总结了近代神经科学基础研究的生长点及尖端领域的研究成果,汇集了近二十年来神经生理学、神经生物物理学、神经生物化学、神经分子药理学、及神经分子病理学的进展的精华。本书现分外周神经系统电生理学、神经递质生理生化学、神经元的形态和功能、中枢神经系统电生理学四个分册出版。本书可作为神经生理学的教材和必读的参考书。主要读者对象为大专院校生理学、生物物理、生物化学、生物学及医疗、药理专业的高年级大学生、研究生、教学和科研人员。对有一定基础的临床医师及从事生物学各学科的专门研究人员也有一定参考价值。

2000/4

译者前言

本书是研究神经元及其相互联系的细胞生物学和分子生物学的著作。它较全面地总结了近代神经科学基础研究的生长点和尖端领域的研究成果，其中包括神经生理学、神经生物物理、神经生物化学、神经分子药理学、神经分子病理学等。正如编者在序言中所说的，本书取材的宗旨是：“强调现代细胞神经生物学的范围、方向，以及令人振奋的进展”，“每章都总结了构成某一重要的、活跃研究领域的原理。”

本书原著为1977年新版《生理学手册》第一部分“神经系统”的第一卷“神经元的细胞生物学”。该书系由美国生理学会组织出版，由学会出面邀请著名专家执笔，每人所写的都是他们自己所从事的研究领域，因此，每章都有很高的学术水平，引用最新的文献资料。正如英国“自然”杂志书评中所述的“该书系一部辉煌的学术名著”[Nature (1978), Vol 272, No.5654, P.654]。本书是一本好的神经科学入门书，又是有一定基础的生理学教学和科研人员进一步提高的必读书，由于它提供了这门学科的丰富资料和大量文献，所以也是从事神经科学研究的学者和专家们一本有价值的参考书。

近年来，中国科技大学、北京大学、复旦大学、南京大学、华东师范大学等全国重点高等学校都相继为高年级学生和研究生开设神经生理学课程，还有一批高等医学院校和师范院校的医学专业和生物专业也正准备开设这门课程。我们深感在教学、以及青年教师和科研人员进修上缺乏一本有一定水平的参考书，因此集体翻译了本书向国内介绍，它可作为神经生理学基础和系统的教学参考书。本书由中国科学院上海生理研究所和上海脑研究所的范世藩、孙以安、陈国治、魏乃森、杨雄里、黄世楷、毋望远、王泰安、谭德培、陈德茂、沈克飞、吴建屏、张德星等同志翻译。

本书篇幅较大，全书共有二十九章，约一百五十万字，为便于出版和读者选读，现将全书按内容分成四个分册出版。各章参考文献附于书后。

第一分册 外周神经系统电生理学，共十章。

第二分册 神经递质生理生化学，共七章。

第三分册 神经元的形态和功能，共六章。

第四分册 中枢神经系统电生理学，共六章。

由于本书内容新颖，有些专业术语国内尚无统一译名，而书内各章又都是各人分头译出，因此很难做到全书的译名统一，又限于时间和水平，一定有许多译得不妥，甚至错误之处，谨请批评指正。

译者谨识

原 序

《神经元细胞生物学》是一部系统介绍神经细胞功能的书。它是为了有助于广泛范围的读者而写的，从大学毕业刚开始读神经科学的学生直到从事其他领域研究但想学习神经元功能某一方面的科学家。每一章总结了构成某一重要的活跃的研究领域的原理。本卷的内容在于强调现代细胞神经生物学的范围、方向，以及令人振奋的进展。

本卷是科学著作的连续性和不断更新的一个重要典范。它的根源可追溯至 1959 年，当时美国生理学会开始出版《生理学手册》，论及神经系统有三卷，书名为《神经生理学》。美国生理学会目前修改再版这套丛书，并扩大其范围，新的书名《神经系统》，就证明了它的范围的扩大。《神经元细胞生物学》是这套新丛书中的第一卷。接着将出版论及感觉系统、运动系统及高级神经系统功能的其他各卷。

回顾前一版至本卷出版的二十年间，了解神经系统研究如何进展是很有兴趣的。不仅是近年来，就在 1959 年神经生理学已成为细胞研究的一个独特的分支。给人深刻印象的是它已经积累了大量知识，并由于 Hodgkin, Huxley 及 Katz 所提出的离子假说而形成了条理体系。离子假说可以解释静息电位、动作电位；由于 Katz, Fatt, Eccles 和 Kuffler 工作的发展，它亦可解释化学突触传递。把离子假说作为细胞膜电性质的普通理论的实际应用在于它大大地消除了神经生理学在细胞生理学中较为孤立的地位。电信号是可兴奋细胞所特有的，而膜的离子通透性的控制却是所有细胞所共有的。

离子假说对其他学科的影响促进了神经生物学和其他有关生物科学之间的相互影响。这种相互影响的增加，其他学科向神经生物学引进了许多方法学，从而丰富和扩展了神经细胞的研究。因此，要说 1959 年卷本标志着可兴奋膜生物物理研究时期的结束，而现在这一卷则标志着研究个别神经元及相互连接的神经细胞群的细胞生物学和分子生物学的开始。本卷各章中所叙述的这一时期的前途，也许能最好总结为了达到新的了解的一系列大胆革新的尝试。

一方面是深入到兴奋和突触传递机制的探索，如闸门电流(gating current)、噪声分析、受体分离等，试图分析研究离子通道(channel)，它控制了电可兴奋膜及突触膜离子通透性，并将其性质和分子组成成分联系起来。

另一方面是试图分析神经元回路。这个方面的目标是描述各种不同神经结构的形态学、生物化学和生理学的详细的线路图，并在其所达到的范围内把这些线路图跟行为联系起来。这些研究的目的是不仅是了解神经结构是如何运转活动的，而且也要了解它们是如何发育的，以及由于经验、学习或疾病的原因它们又如何发生改变的。这些领域中的某些部门，特别是研究神经系统发育和行为遗传学部门，由于有分子遗传学新思想的同事们参加研究而得到了很大的裨益。

神经元细胞生物学当前工作的广泛的多学科边缘性有许多根源。S. Kuffler 关于龙虾

(lobster)和螯虾(crayfish)离体感觉神经元的早期工作是有重要影响的。这个标本可以用光学显微镜直接看到神经元的各个区域,因此,可以用电生理和递质生化学结合起来研究细胞范围的问题。Kuffler的“总论”作为本卷的引言是很合适的。

神经科学面貌的最显著变化之一是研究神经元的精细结构。先前的神经生理学手册没有考虑到神经元的超微结构,因为1959年时可以采用的神经元精细结构的资料还很少。现在神经元活动的结构成分的观察集中于了解细胞功能,特别是突触水平的传递。再者,将组织暴露于标记的递质(或其前体)后使用电镜放射自显影术,在情况良好时,可以做到特异的递质对特定种类的神经元的定位,并可追踪它们在神经元内的结局。Palay和Chan-Palay叙述了神经元活动的形态学研究方面的最近进展。

在了解神经和肌肉细胞的兴奋和传导方面也有了进一步的进展,这集中在以下的章节。从解剖学上简单的外周轴突的研究中最初描述的膜的主动和被动性质的根本区别已经扩展到了更为复杂的胞体和树突区域。已经表明,主动和被动性质在这里还用来说明神经元产生信号的两种本质上不同的方式:近程信号和远程信号。研究的结果已获得了新的理解,被动性质在神经元内信号整合上起重要作用。

在活动的膜产生动作电位的分析上也已作出了新的开端。利用选择性的药物阻断剂已揭示了 Na^+ 和 K^+ 离子通道的独立性。分析这二种离子通道结构也已开始。近来发现的“闸门电流”第一次提供了动作电位期间打开 Na^+ 通道门的分子机制的线索。光散射和双折射的研究所得到的与动作电位和突触电位相伴随的分子重新排列也有了进一步的洞察。

对负责建立和维持 Na^+ 、 K^+ 离子梯度的主动运输机制已有了进一步的研究。例如,利用标记的乌盆碱(ouabain)(一种选择性抑制 Na^+ - K^+ 运输机制的抑制剂)对膜内运送分子的密度和分布进行了分析。特别重要的是在许多系统中发现了 Na^+ - K^+ 运输是产电的并参与产生信号。在某些细胞中, Na^+ - K^+ 运输产生了静息电位的一个成分(达到30%),在另一些细胞中,它产生后电位强直后超极化。

对可兴奋膜的分子水平了解的最终成就是由组成膜的分子部件将膜重组。发现用一些化学作用剂处理人工脂膜,使其具有专一的离子载体性,人工膜就表现出了可兴奋膜的特征,因此可理解为令人鼓舞的事。有关可兴奋膜生物学研究的进展在Rall, Hille, Cohen, De Weer, Finkelstein和Mauro诸位所写的各章中加以讨论。

进展并不限于神经的研究。Costantin综述了形态学、生物化学和电生物学结合在一起对肌肉的研究,已为我们提供了有关肌肉功能的详尽的模型——“滑动细线假说”(sliding filament hypothesis)。他也叙述了肌浆网系及横管系统在兴奋与收缩耦合过程中传递信号的作用。

突触传递是最富于创造性研究领域之一。根据形态和功能的不同,可以清楚地区分出二种不同的突触:化学传递和电传递突触。许多物质:所有的氨基酸或与其密切有关的一些小分子物质,具有化学突触递质的功能。这些物质包括:乙酰胆碱、去甲肾上腺素、5-羟色胺、多巴胺、 γ -氨基丁酸、谷氨酸盐及甘氨酸。认为它们被装在小泡中,以全或无的方式(量子式的)从小泡中释放,此时其全部内涵物发光。

结合电生理、形态和生化方法,正在对量子传递的小泡假说进行检验,正在研究突触小泡的“生活史”及其内涵物。第四节综述了突触传递的这些新的研究。Heuser和Reese分析了有利于递质胞吐作用(exocytosis)后小泡与末梢膜相融合及小泡膜再循环的证据。Takeuchi

和 Martin 综述了用电生理研究受体(包括用微电极以微米尺度分辨受体分布的研究)和递质释放的新的途径,并使这些过程的研究定量化。Bennett 描述了电突触的生理和形态特点,它与化学突触完全不同。Holman 和 Hirst 叙述了植物性神经系统神经元之间形成的突触的普遍的和独特的特点。Collier, Geffen 和 Jarrott, Gershon 及 Obata 等所写的各章叙述了经过详细研究对递质化合物(乙酰胆碱、去甲肾上腺素、5-羟色胺、 γ -氨基丁酸、谷氨酸盐)生物化学了解的新进展。Maelicke, Fulpius, Reich 综述了乙酰胆碱受体的分离及其部分性质的鉴定。Mason 和 Bern 认为神经分泌的机制,即神经细胞将激素分泌到体循环中去的过程。Grafstein 讨论了递质及其它大、小分子物质的运输,它们都是从胞体沿着轴突运输到突触末梢的。

关于神经元功能研究中最引人兴趣的新发展有如下的问题:神经元的分化分几个阶段?神经元如何能彼此找到和它们如何能形成特定的突触联系以适应于行为功能?这种相互联系是如何维持的?提出和考虑这些问题的内容诸章收于题为“细胞相互作用”中。Fischbach 和 Nelson 叙述了组织培养中神经元的分化和突触形成。Rosenthal 分析了神经细胞间或神经与肌肉间相互作用怎样导致相互作用成分产生功能的和生物化学改变的。Grinnell 研究了决定神经元之间相互联系的专一性的诸因素。Orkand 综述了胶质细胞的性质及其在神经元相互作用中的功能。

对个别神经细胞和外周突触研究的成功鼓舞了一些研究人员用细胞生物学的技术去研究中枢神经系统中的神经元系统。这种研究的目的是要搞清楚神经细胞及其突触相互作用方式之间在形态、生化和功能上相互联系的详细的和精确的型式。在题为“神经元系统”一节中, Burke, Rudomin, Shepherd 及 Spencer 叙述了在这方面研究已有成就的几个焦点领域:脊髓、嗅球、大脑和小脑皮层。这些领域的研究已显示了对神经元功能的许多重大了解,包括不产生动作电位的神经元,具有多重触发带的神经元,以及各种类型的局部的树突-树突的相互作用。

神经元细胞生物学最终目的是了解感觉和运动系统是如何组织的?学习过程如何改变行为的神经元回路? Kennedy 和 Davis, Wiersma 和 Roach, 以及 Kandel 用无脊椎动物神经系统研究的例子来说明这些问题。这些研究说明了细胞学技术对有关行为研究和对心理学的影响,现已出现了一些新的见解。

本卷的学术水平归于诸位作者所写的杰出的综述文章,为此我向诸位表示感谢,特别是 Leroy Costantin 的一章。他于 1974 年 11 月 7 日逝世, 时年 39 岁。这对所有认识他和了解他工作的人来说都会感到莫大的损失。他所写的一章是优秀著作的范例,体现了广阔前景、充满生气和批判精神,显示了我们领域中年青一代的最优秀的人物。

在本卷编辑过程中,在每个方面都得到了 J. M. Brookhart 和 V. B. Mountcastle 对我的极大帮助,他们两位是“神经系统”各卷的册编辑,我高兴地向他们致谢。我也对本卷的复制编辑 Kathleen K. Lamer,对在 C. B. Carlston 协助下, E. M. Root 和 B. B. Rauner 两位读校样和完成本书的出版致以谢意,同时对我的秘书 Sally Muir 表示感谢,她帮助我做完了全部收尾工作。

卷编辑: Eric R. Kandle

(陈国治译 孙以安校)

目 录

译者前言

原序

第一章	总论	1
第二章	中心导体理论和神经元的电缆性质	5
第三章	静息电位与动作电位的离子基础	74
第四章	与动作电位传播直接有关的结构及代谢过程	115
第五章	电兴奋性的物理原理和形式论	137
第六章	横纹肌的激活	199
第七章	接头传递：I. 突触后机制	242
第八章	接头传递：II. 突触前机制	276
第九章	电传递：机能分析及与化学传递的比较	305
第十章	平滑肌和自主神经系统中的接头传递	365
	参考文献	409

1430323 / 85-10-29 / 4.35元

第一章 总 论

S. W. Kuffler

本章内容

神经细胞的化学性特化.....2	高级功能的细胞基础.....3
神经细胞膜.....2	神经系统的遗传学分析.....4
“营养性”相互作用.....3	展望.....4
记忆与学习.....3	

现在出版一本专著对个别神经元——我们神经系统的“建筑块料”作生理学上的考察，似乎是十分自然的，但在三十年前，这却不是那么显然。只是在第二次世界大战后，以及随着越来越多的合适的仪器设备的发展，对神经细胞的生理学特性才得以进行透彻的分析。本世纪三十年代若干较早的先驱性研究，如 Adrian 及其同事们的研究工作^[1]大大促成了这一变化。稍晚，继之而起的 Hodgkin 对神经冲动传导的电学机制的论证^[11]提供了一个佳例。尽管在这之前已有不少虽不主要，但却清晰的证据提示，电流的流动在神经冲动的长距离传导中起着重要的作用，但 Hodgkin 的实验证明了这一点，并使之成为书籍中（如本书）进行讲授的内容。对单细胞研究的另一结果是，它提高了神经生理学的研究水平，这也许比长期悬而未决的问题的解决具有更重大的意义。一旦认识到较简单和直接的实验往往给出确切而又清晰的结果，那么曾予以承认的证据就会变得更严谨了。

对冲动过程的了解所取得的进展是以 Hodgkin, Katz, Cole, Huxley 等人的工作为先导的^[4,12,14]。紧随之后，在细胞间信息传递的领域中也取得了类似的进展。Eccles, Katz, Fatt, Del Castillo 及他们的同事们^[6~8]揭示了在细胞的突触部位和非突触部位支配其离子机制的规律。这些规律已表明具有相当的普遍性，仅稍有变异，不过这些变异却是至关重要的。诸如突触传递是化学性的，还是电性的那样炽烈的争论，如果现在还有所记忆的话，不过是作为足资教训的实例被留在记忆之中。Otto Loewi^[17] 和 Henry Dale^[9] 的在科学上的后继人、化学界的追随者们取得了这场争论的决定性胜利。这场争论的一个有趣特色是：虽然那引人入胜的突触传递的电学假说为人们普遍接受已近一百年，但人们是在一种仿若有理，但却并不充分的证据的基础上接受这种假说的。可是正当突触的电学传递在富有说服力的证据影响下被普遍摒弃时，电学假说的原理却被表明毕竟还是有其根据的。Furshpan 和 Potter^[9] 在螯虾巨大运动突触上清楚地证明了电传递的存在。现在，在不同

的动物,包括脊椎动物,也已有许多其它的实例。然而,电突触传递在目前关于脊椎动物高级中枢神经功能的粗略的概图中尚未得到其应有的地位。

本书论述具有普遍意义的较新的进展。也就是说,我们将看到,由于化学的、结构的和功能的研究相结合来寻求同一问题的解决,在各自独立、长期因循的学科间的障壁是怎样逐渐被打碎的。在这种结合的幕后,往往是不同研究者之间的密切协作,或同一个研究者对多学科手段的运用。

神经细胞的化学性特化

神经系统的显著特点是形式繁多、千变万化,但其神经元之间的联系遵循一种相当特化的模式。如同运用生理学方法所揭示的,这种模式通常是以刻板的神经元之间的接线图来表示,这些神经元或是兴奋性的,或是抑制性的。仅通过这样一些生理学的手段,我们就能对信息处理方式获得一幅概略的图景。但是,为了更充分了解信息处理的机制,我们也应该知道神经细胞的化学特性,这些特性看来决定着它们之间的联系的形成和维持,及其固有的功能。这就赋予神经化学家们以重大的责任,即他们还须发展合适的微量技术,来研究单个神经细胞的特性。不同神经元中化学传递物质的鉴定已为这个方向迈出了重要的一步。例如,以乙酰胆碱为递质的神经元或含有儿茶酚胺的神经元,通过 Falck 和 Hillarp 及其同事们所发展的方法就可以了解这些神经元在外周和中枢的通路^[7a]。确立那些在功能上相关的神经元之间的化学接线图是一个长远的目标。在脊椎动物的脑,这一目标的达到,对于我们进一步探讨、分析神经系统,对于了解它们的行为是如何被控制和调节的,都会具有深远的影响。

然而,从某些领域,如中枢突触递质化学的进展来判断,我们前面的道路还是漫长而艰巨的。在那些领域中,我们对一系列物质,如儿茶酚胺、乙酰胆碱、某些氨基酸(这里仅举几种)所起的递质作用已有相当把握,尽管肯定程度有所不同。但在许多特异部位,包括已充分研究过的脊髓运动神经元的兴奋性突触在内,其递质仍不清楚。因此,在中枢的神经突触化学和生理学方面仍存在着许多空白领域,它向我们所有人提出鲜明的挑战。

神经细胞膜

许多迹象表明,对神经细胞膜的进一步研究将有希望直接导致在分子水平对细胞膜功能的了解。受体(控制细胞膜对特定离子的通透性的蛋白质分子)的研究,主要与不断进展的生理学研究联系起来。神经肌肉接头又一次为生理学家提供了良好的实验材料,特别是在 Katz 和 Miledi^[16]的实验室里。通过对递质分子(似乎是单个或少数分子)与突触后膜上的受体结合所产生的单个离子通道的电导变化的分析,他们把工作推进到了分子水平。迄今,对化学家来说,最佳的受体源是突触后肌膜及鱼类的电器官。对不同受体分子的化学特性的充分阐明已取得了许多令人兴奋的结果,并具有良好的前景。

神经冲动的机制是由通透性的变化所控制的,对密切参与通透性变化的分子机制也已开始着手探索。生理学家已经在膜上研究了不同的功能。长期以来,虽然他们一直想以这些不同的功能来反映不同结构单位的行为,但只是在晚近才有机会进行详细的研究。例如,化学家正着手分离河豚毒素的结合部位,这些部位可能控制神经元的钠通道。转而,生理学家又正在对膜的各种功能成分运转机制结构上的特点作出推论。

“营养性”相互作用

另一个接近于分子机制研究的领域是营养性作用(由于缺乏合适的术语,暂谓之“营养性”)。这一领域从事细胞间相互影响维持的研究。例如,人们正致力于发现神经细胞如何影响它们的靶器官,靶器官又如何转过来影响其突触前神经,以及细胞间的通讯除了突触传递机制外,还有什么别的机制。对于细胞间的相互影响这一悬而未决的问题,从另一个角度也正获得更多的关注和努力。晚近,运用组织培养方法已经着手探索下列问题:神经元如何生长,如何相互识别,在发育过程中它们如何与其靶细胞相接触,在再生过程中它们如何找到自己的特定位置等。现在,已能成功地使原来未成熟的神经元在培养情况下形成突触。然而在细胞对相应的培养液成分的要求上,问题依然是突出的。这些成分包括促生长因子,如 Levi-Montalcini 及其同事的奠基性工作所发现的关于交感神经元的神经生长因子^[16]。因此,本世纪初叶 Harrison 所引进的组织培养技术仍是处于早期的、引人入胜的开创性阶段的一种技艺。近几年中已使用的成神经细胞瘤培养技术的开拓也存在同样的方法学上的困难。

记忆与学习

人们怀着极大的热情广泛地试图在分子生物学最新进展的基础上对记忆和学习作实验研究。但最近已有颇多细胞水平的研究开始倾向于研究这些问题的稍为合理,而又基础的方面:由活动或废用所产生的变化,特别是在神经系统很可能具有可塑性的突触区域。现代电镜及冰冻断裂技术能分辨突触前膜及突触后膜的关键部分,并且能鉴别激活的和未被刺激的神神经末梢,这对这些问题的研究将提供很大的帮助。

高级功能的细胞基础

可以理解,在本书中并不详细论及高级中枢。我之所以谈及它们,是因为了解它们的功能是神经生物学的一个必然目标,也因为与普遍期望的相反,单个神经元活动的分析对这个领域已产生了巨大影响。Eccles 和他的同事们^[7]把细胞内记录的方法引入哺乳动物中枢神经系统的研究后,早先在较简单细胞系统上取得的结果可以现成地加以应用,而且发现大多数已知的机制几乎都是相同的。但是,细胞水平的分析是否能大大有助于我们对导致知觉的信息处理过程的了解仍有疑问;对于哺乳动物脑被组织的方式,单细胞似乎也不可能向我们提供许多信息。毕竟,脑的神经元数目是如此巨大,以致一个最简单的动作就有成千上万个神经元参与。这一点与见于甲壳类、蜗牛或水蛭的神经节中的较小的中枢神经集团形成了对照,后者看来更易进行研究。在那些神经节中,神经元数目为数百或数千个。

因此,人们发现,对个别神经元活动的观察所给予如此丰厚的褒奖,如 Mountcastle^[18]对躯体感觉的研究或 Hubel 和 Wiesel^[19]对视觉系统所进行的研究中取得的,是令人心悦和完全未能预期的。后两位学者发现了对光刺激的构型高度特异化的个别神经元。正如 Hartline 的经典研究^[10]所曾预示的那样,信息处理开始于视网膜,并逐步进展,直至更高级中枢。虽然在高级视中枢神经元的基本特性似乎大致相似,但其信号的意义却变得更复杂、更精细了,这显然和轮廓及形状的知觉有关。就这样,视网膜神经节细胞特化对一个小点有最佳反应;某些大脑皮层细胞对呈一定角度的、特殊宽度的线条优先作出反应;而另一

些细胞则具有最佳方位;还有另一些皮层细胞对构成一个拐角的两条线呈最佳反应。正是通过对大脑皮层信息处理最初阶段的探索,揭示了这些特征,以及神经元的其他复杂的特异化。

大脑皮层中的个别的细胞之所以能传递如此大量的信息,是因为它们接受来自前一级细胞的输入信号;而在前一级神经元中已经进行了较简单的综合。为了产生这样一个神经元的行为,必须有高度的组织化和高度精确的联系。可以指望,借助于加以简化的一些特点,诸如某些刻板地重复的神经联系模式,我们将对高级中枢的功能组织化的概貌得到更深刻的了解。在这方面,哺乳类的视网膜是一个佳例。视网膜由上亿个细胞组成,但仅有五种主要的类型,它们以一种明显有序的方式排列,犹如具有相似联系的重复性的单位。与此相应,视网膜中的反应类型较少,且一成不变,这也许是不足为奇的。

神经系统的遗传学分析

为实现上述目标,遗传学手段可能具有重要意义。基因如何引导联系的形成?由于神经联系重新排列后行为表现异常,所以审慎地运用突变体将为分析特定的细胞群的行为提供一种有力的工具。Benzer^[2]在遗传学的经典材料——果蝇上进行了结构、化学、生理学和行为的分析^[2]; Brenner 在蠕虫上也以相似的方式进行了工作^[8],这些工作已进入更现代的遗传学研究;而 Sidman 研究小组^[19]则专注于那些中枢神经系统接线异常的各株小白鼠的研究。

展 望

细胞神经生物学的生长点层出不穷,我所提到的仅是几个例子。这个领域是不会处于一种稳固不变的、确定的模板状态的。尽管我们会因对众多的领域概然无知而感到遗憾,但研究工作的现状本身几乎保证这一领域将不断出现令人振奋的事件和进展。

(杨雄里译 陈国治校)

第二章 中心导体理论和神经元的电缆性质

Wilfrid Rall

本章内容

序言	6	通常的电缆方程	28
中心导体概念	6	稳态电缆方程	29
展望	6	扩大了电缆方程	29
评注	7	评注: 电缆方程与波方程	29
综述与专著	7	适用于锥形中心导体的	
简短的历史评注	8	电缆方程	30
早期的电生理学	8	稳态电缆方程的通解	30
电紧张	8	电缆方程的基本瞬时解	31
被动膜电紧张	8	用分离变数求解	31
被动与主动膜	8	瞬时点电荷的基本解	32
电缆理论	8	符号表	33
中心导体概念	9	电缆理论的假设和推导	35
中心导体理论	9	在空间中的一维	36
膜电容的估计	10	细胞内中心电阻	36
静息膜电阻率	10	中心电流的欧姆定律	36
无脊椎动物轴突的被动电缆参数	11	电流守恒	37
单根轴突标本的重要性	11	膜电流和 V_i 的关系	37
有髓鞘轴突的参数估计	11	假设细胞外等电位性的效应	37
空间和电压钳制	12	被动膜模型	38
神经元的树突方面	13	适用于简单情况的电缆方程	38
轴突-树突对比	13	电缆方程各项的物理意义	39
微电极在运动神经元中	14	τ 的物理意义	39
神经元理论模型和参数	15	λ 的物理意义	39
相当于圆柱体的树的类型	16	电紧张距离、长度和衰减	40
运动神经元膜电阻率和树突优势	17	将轴突浸在油中的效应	41
树突的电紧张长度	18	外加电流的作用	41
膜电位瞬时值和时间常数	19	关于正负号约定的评注	42
树突突触的时空效应	20	突触膜电导的作用	43
兴奋性突触后电位的形状	22	主动膜性质的效应	45
细胞外电位的评注	23	输入电阻及其随距离的	
附加的评注和文献	27	稳定减小	45
电缆方程的约定	28	和实验相对应的注	45

半无限长电缆	46	输入到树突神经元模型的一个分支的情况	56
关于 R_{∞} 、 G_{∞} 、中心电流和输入电流的 评注	47	被动的膜电位瞬时值和时间常数	53
双无限长度	48	被动衰减瞬时值	53
电压在 X_1 和 X_2 处钳制的情况	48	时间常数比例和电紧张长度	59
轴突参数间的关系	49	大 L 和无限长 L 的效应	61
有限长度: 在 $X = X_1$ 处的边界条件的 作用	50	有限长度对外加阶跃状电流的瞬时反应	61
在 $X = X_1$ 处封闭: $B_1 = 0$ 的例子	51	L 值大或无限时外加阶跃状电流	63
在 $X = X_1$ 处电压钳制 ($V_1 = 0$): $B_1 = \infty$ 的 例子	52	在 $X = 0$ 处电压钳制, 无限长 L	66
在 $X = X_1$ 处的半无限延伸: $B_1 = 1$ 的例子	53	有限长度下的电压钳制	67
有限长度的输入电导 通例	53	电流注入模型的一个分支的瞬时反应	63
在 $X = X_1$ 处有分支	53	神经元模型参数间的关系	70
分支相当于一个圆柱体的评注	54	输入电阻和膜电阻率	70
膜在 $X = X_1$ 处受损伤的评注	54	树突树输入电阻和膜电阻率	71
在 $X = X_1$ 处稳态突触输入的评注	56	相当于圆柱体的树的结果	72
		相当于圆柱体的神经元的结果	73
		运动神经元参数的估计	73

序 言

中心导体概念

一个简单的中心导体可描写为一根由膜组成的细管,中心灌满导电介质(例如轴浆),外面浸泡在另一种导电介质(如细胞外液体)中。这个由膜组成的细管,典型的形状是圆柱形,其长度比直径大得多。对于神经轴突和树突,电流跨过膜的电阻远大于沿圆柱体长度短的一段的中心电阻(长度短即和长度常数 λ 相比是小的)。由于这些电阻值的大小,在中心导体中流动的电流,在有较大数量漏出膜以前,将在和圆柱轴平行的方向流动相当距离。这个简单的物理概念是用电缆理论处理在神经元中心导体中电流和电位稳态分布的基础;对于瞬时电缆性质,还必须将膜电容考虑在内。在本章稍后部分有从这些物理概念得到电缆理论的、清楚的数学推导(参看“电缆理论的假设和推导”一节)。

展 望

中心导体的概念和数学理论两者在神经科学中起重要作用已经一百多年了。它们为用所涉及的解剖学结构来解释电生理观察提供了基础。早期的数学理论是一个引人注目的成就,它是为解释早期在整个神经干进行的实验而开始的(约在 1870 年)(参看“简短的历史评注”一节的文献)。直到引入单根轴突标本和电子学仪器(约在 1930 年)后,才有可能对理论预测进行详细的定量检查。

在第二次世界大战前后(1930~1950),理论和实验两者互相促进。电缆理论的推测用数学详加阐述,进行数值计算,用图解表示,从而为改进实验设计提供基础。结果导致在确定轴突膜性质和电缆性质方面取得惊人成就。值得提请人们注意的是对主动(即非线性)膜性质最尖端的研究是在设计消除电缆性质的实验条件(空间钳制和电压钳制)下进行的。虽

然用分离的大轴突进行的工作极为成功,但这种空间钳制法对具有树突树的细胞不适用。

细胞内微电极的应用(约从1950年左右开始)使我们从神经肌肉接头和运动神经元细胞体得到了大量新的电生理数据。对在实验条件下可能具有的电缆性质的仔细考虑决定我们能否对数据作出正确的解释。在神经-肌肉标本中,肌纤维的电缆性质,至少作为一级近似,相应于长度在实质上是无限的中心导体,即长度比空间常数(λ)大很多倍,和在轴突中的情况一样。然而在运动神经元,由于树突的分布不清楚和细胞内记录部位通常局限于细胞体而使情况变得复杂了。有必要将电缆理论用于分支广泛的树突树,并象下面那样来考虑问题:树突电缆性质对从细胞体记录到的观察资料起多大作用?在估计运动神经元膜的性质时,对树突怎样考虑?树突突触对于神经元整合表现的重要性有多大?还有,在多大程度上可用一个相应的圆柱体来代表树突树?根据其长度常数(λ)值来考虑,个别的树突分支有多长?以及树突树或其最近似的等效圆柱体的有效长度是多少?

过去十五年中在理论上和实验中的努力,为猫脊髓运动神经元提供了一些答案,也提出了一些对其它类型神经元一定会有用的,有普遍意义的结果和概念性的模型。

评 注

考虑到空间、时间以及不同的读者有不同的要求,本章的不同部分写的水平是不一样的。历史的评注部分粗略地回顾了许多人的努力。电缆方程的数学推导相当详细(也许对某些读者来说是太学究气了);可是它反映了想满足很多同事对我提出的要求的努力。与此不同,不同的特定的边界条件和初始条件的数学解就没有解释得那样多,不过从新近的文献中,可以找到进一步的细节。还有许多有兴趣的主题和例子只是简单地提了一下或者根本没有触及。

综述与专著

Taylor^[182]曾对电缆理论的许多方面作过综述,并提供了本世纪二十和三十年代较老的综述。Brazier^[12], Harmon 和 Lewis^[64a], Hodgkin^[71-76], Katz^[97,99], Lewis^[107], Lorente de Nó^[118], Scott^[109a], Stämpfli^[176]和 Tasaki^[179,181]写的关于电缆理论的历史方面的书目和评注是有用的。Cole^[24]的有价值的专著提供了膜的生物物理学和电缆理论的独特见解、知识和综述。

Barrett 和 Crill^[6,7], Jack 和 Reolman^[92,93]以及 Rall^[142,143,147,148]提供了树突神经元模型的一些综述。Hubbard, Llinás 和 Quastel^[82]的专著包括了一些电缆理论和树突神经元模型的某些方面。Jack, Noble 和 Tsien^[91]的书是电缆理论、神经元模型和膜的生物物理学方面有价值的专著。

谈到树突突触功能和轴突功能的对比, Bishop^[101], Bullock^[15], Eccles^[87,88], Fadiga 和 Brookhart^[44], Fatt^[46,46a,46b], Frank 和 Fuortes^[54], Grundfest^[64], Lorente de Nó 和 Condouris^[116]和 Rall^[138-142]讨论了五十年代后期的意见。五篇互相有关系的文章^[17,129,144,149,174]记录并评述了六十年代中期人们关于树突对运动神经元突触电位的贡献愈来愈多的了解。他们阐明了树突电缆性质在产生皮层电位场所起作用,并用于嗅球^[147,151,152,170]和小脑^[110,190]。新近 Shepherd^[171]的专著评述了各种新近发现的突触排置的实验证据和含意,其中有些将树突突触包括在内,它们既有突触前的,又有突触后

的。

本章所用名词在符号清单中加以定义。

简短的历史评注

早期的电生理学

引人注意的不仅是电生理学，甚至电化学和大部分的电物理学都可以追溯到同一个起源(约在 1790 年)，即 Galvani (Bologna 的解剖学教授)和 Volta (Pavia 的物理学教授)两人引起争论的观察和辩论。十九世纪四十年代时 Matteucci (Pisa 的物理学教授)和 du Bois-Reymond (在柏林 Johannes Müller 的生理学实验室中)开始对神经和肌肉产生的电流进行系统的物理学测量。在 Brazier^[13]写的有关历史的一章中可以找到许多早期的文献和评注。

电紧张

多年来,电紧张曾有过各种含义,有时是描述性的,有时是理论性的。du Bois-Reymond^[66]在 1848~1849 的一部两卷集中,详述了他对神经组织电紧张状态的观察和理论。对他说起来,这意味在稳定地施加电流时组织中改变了的电动势的状态。他的理论涉及可以极化的“*Molekeln*(分子)”,假定它们在外加纵向电流作用下,按纵行方向排列起来(和铁被磁场所磁化类似)。在和中心导体和电缆理论竞争中,这个理论失败了。可以提到,1859 年 Pflüger^[138]也写了一本早期的电紧张的生理学书。

被动膜电紧张

随着这些年来中心导体理论的进展和实验技术的改进,人们逐渐认识到所观察现象的线性方面(那些可以用有被动膜的中心导体来解释的)一定要和非线性方面区分开来。一个经典的例子是当外加电流刚好在能引起可扩布的脉冲的阈值以下,在阳极下面和阴极下面的变化是不对称的。Hodgkin, Katz 和 Rushton^[72,80,86,103]将这样的局部非线性称为“局部反应”,有时将它描绘为主动膜性质。

被动与主动膜

被动膜可以定义为一个跨膜阻抗和电动势都是常数(和跨膜电位和时间无关)的膜。主动膜显示可变的阻抗和(或)电动势,且和跨膜电位再生性地耦合。由 Hodgkin 和 Katz^[74]定义的主动膜状态和静息状态的不同在于对钠离子的渗透性大大增加;由于在 Goldman 方程^[59,79]中并联的钠电动势和钾电动势的相对权重的改变,膜电动势就改变了。这样区分被动和主动膜性质后,在经验的电紧张不同方面之间早期的混乱情况就可以理解了。绝大多数生理学家现在都将形容词“电紧张的”限于被动膜中心导体性质。这也适用于目前的术语诸如电紧张距离和电紧张长度。

电缆理论

电缆理论可以追溯到 1855 年,当时 William Thomson 教授(以后成为 Kelvin 爵士),