

实用临床医学系列丛书

董为伟 主编

实用临床神经病学



中国医药科技出版社

实用临床神经病学

董为伟 主编

中国医药科技出版社

登记证号：(京) 075 号

内 容 提 要

本书简要介绍临床神经科学基础知识；详尽地说明了十八种常见神经系统症状、体征或症候群；同时以病因为纲，重点介绍了主要的、常见的神经系统疾病，包括神经系统感染性疾病、脑血管病、肿瘤、损伤、脱髓鞘病、中毒及代谢营养缺乏疾病、系统性疾病的神经系统表现、运动疾病、脊髓疾病、周围神经及肌肉疾病等的临床特点、诊断，讨论了近代有关的发病机制及治疗。本书内容丰富，条理清晰，可供临床神经内、外科及其他各科各级医务人员阅读。

图书在版编目 (CIP) 数据

实用临床神经病学/董为伟主编. —北京：中国医药科技出版社，2001.7

(实用临床医学系列丛书)

ISBN 7-5067-2044-2

I. 实… II. 董… III. 神经病学 IV. R741

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2001) 第 039131 号

*

中国医药科技出版社 出版
(北京市海淀区文慧园北路甲 22 号)

(邮政编码 100088)

北京昌平精工印刷厂 印刷
全国各地新华书店 经销

*

开本 787×1092mm $\frac{1}{16}$ 印张 54 $\frac{1}{2}$

字数 1279 千字 印数 1—3000

2001 年 9 月第 1 版 2001 年 9 月第 1 次印刷

定价：110.00 元

本社图书如存在印装质量问题，请与本社联系调换 (电话 62244206)

NAV 44/01

编者 (以编写章节为序)

朱晓峰	佳木斯大学第二附属医院 (154002)
罗 勇	重庆医科大学临床学院 (400016)
帅 杰	第三军医大学新桥医院 (400037)
刘 雁	第三军医大学新桥医院 (400037)
黄祖春	重庆医科大学临床学院 (400016)
李光勤	重庆医科大学临床学院 (400016)
王永红	重庆医科大学临床学院 (400016)
谢 鹏	重庆医科大学临床学院 (400016)
谭兴林	中南大学湘雅医院 (410008)
李敬诚	第三军医大学大坪医院 (400042)
陈康宁	第三军医大学西南医院 (400038)
李长清	重庆医科大学第二附属医院 (400010)
曾锦旗	香港大学医学院
霍 钢	重庆医科大学临床学院 (400016)
吴 珊	贵阳医学院附属医院 (550004)
周红雨	四川大学华西医学中心第一附属医院 (610041)
张拥波	重庆医科大学临床医院 (400016)
夏一鲁	重庆医科大学临床医院 (400016)
周冀英	重庆医科大学临床医院 (400016)
董 强	复旦大学华山医院 (200020)
谢延风	重庆医科大学临床学院 (400016)
蒋晓江	第三军医大学大坪医院 (400042)
郑 健	第三军医大学新桥医院 (400037)
孙晓川	重庆医科大学临床学院 (400016)
秦新月	重庆医科大学临床学院 (400016)
杨立川	重庆医科大学临床学院 (400016)
毛思中	重庆医科大学第二附属医院 (400016)
邓志宽	第三军医大学新桥医院 (400010)
彭国光	重庆医科大学临床学院 (400016)

前 言

20 世纪最后 10 年是“脑的十年”(the decade of the brain)。其间,基础与临床神经科学(neuroscience)有许多令人瞩目的进展。与神经科学包含的其他学科一样,神经病学近年来有了长足的发展。临床神经科医生对神经系统疾病的认识愈加深入,在诊断与治疗方面也有所进步。因此,及时反映这些方面的新成果新进展是十分必要的。中国医药科技出版社约请我组织编写一部临床神经病学方面的专著。我们在一线从事神经病学教学、科研、临床工作的神经病学博士、副教授、教授经过一年多的辛勤笔耕,数易其稿,完成了此书稿。

本书分为三大部分,第一部分精简地为基层临床神经科医师介绍一些临床神经科学的基本知识。第二部分重点介绍神经科常见症状的诊治,以期提高初学者的临床诊断与鉴别诊断方面的基本理论与实践方法。第三部分我们选择介绍常见和一些虽不常见,但临床上已开始认识的疾病。该书反映了临床神经病学方面的一些重要诊疗进展,注重对神经系统疾病的临床表现及诊断标准的阐述,着重剖析神经系统疾病的发病机制及新的治疗方法。希望本书能对第一线临床医生、研究生、进修生等提供有益的参考。限于作者的认识水平及时间原因,本书成文仍显匆忙,书中疏漏之处在所难免,尚祈各位读者不吝指正为盼,以便在再版时加以改进。

董为伟

2000 年春

目 录

第一篇 临床神经科学基础

第一章 神经系统的正常与异常发育.....	(3)
第一节 神经系统发生与分化.....	(3)
第二节 神经系统异常发育与神经系统疾病.....	(9)
第二章 神经系统疾病的病理生理机制概况及其神经保护.....	(12)
第一节 神经系统疾病的病理生理机制概况.....	(12)
第二节 神经系统疾病的神经保护.....	(16)
第三章 神经免疫.....	(19)

第二篇 神经系统症状

第四章 昏迷.....	(27)
第五章 头痛.....	(42)
第六章 慢性口面痛.....	(59)
第一节 颞颌痛及功能障碍综合征.....	(59)
第二节 口面幻象痛.....	(60)
第三节 舌痛.....	(61)
第四节 三叉神经痛.....	(62)
第七章 步态异常.....	(65)
第八章 眩晕.....	(75)
第九章 癫痫.....	(86)
第十章 癫痫持续状态.....	(110)
第十一章 震颤.....	(117)
第十二章 晕厥.....	(125)
第十三章 认知障碍.....	(139)
第一节 失认症.....	(139)
第二节 失用症.....	(141)
第三节 忽略症.....	(143)
第四节 记忆障碍.....	(144)
第十四章 语言和言语障碍.....	(148)
第十五章 睡眠及睡眠障碍.....	(161)
第十六章 颅内压增高.....	(169)
第十七章 神经源性膀胱功能障碍.....	(177)

第十八章 神经源性吞咽障碍·····	(187)
第十九章 神经源性呼吸障碍·····	(191)
第二十章 神经源性心脏损害·····	(197)

第三篇 神经系统疾病

第二十一章 感染性疾病·····	(205)
第一节 脑膜炎·····	(205)
第二节 脑脓肿·····	(218)
第三节 中枢神经系统结核病·····	(222)
第四节 中枢神经系统螺旋体感染·····	(223)
第五节 单纯疱疹病毒性脑炎·····	(244)
第六节 脑囊虫病·····	(253)
第七节 HIV 感染相关的中枢神经系统疾病·····	(260)
第八节 中枢神经系统的真菌感染·····	(268)
第九节 亚急性海绵状脑病·····	(274)
第十节 与中枢神经系统感染类似的疾病·····	(281)
第二十二章 脑血管疾病·····	(292)
第一节 短暂性脑缺血发作·····	(292)
第二节 颈动脉粥样硬化·····	(297)
第三节 年轻人缺血性卒中·····	(301)
第四节 动脉粥样硬化性血栓形成性脑梗死·····	(312)
第五节 脑栓塞·····	(325)
第六节 原发性脑出血·····	(330)
第七节 颅内动脉瘤·····	(344)
第八节 脑血管畸形·····	(349)
第九节 蛛网膜下腔出血·····	(353)
第十节 高血压脑病·····	(368)
第十一节 脑淀粉样血管病·····	(372)
第十二节 炎性脑血管病·····	(378)
第十三节 脑微循环障碍·····	(386)
第十四节 颅内静脉和静脉窦血栓形成·····	(389)
第十五节 血管性痴呆·····	(394)
第二十三章 中枢神经系统肿瘤·····	(406)
第一节 低级别星形细胞瘤·····	(406)
第二节 脑胶质细胞增生症·····	(410)
第三节 脑转移瘤·····	(412)
第四节 脊髓肿瘤·····	(418)
第二十四章 损伤·····	(423)

第一节 闭合性脑损伤·····	(423)
第二节 脊髓损伤·····	(440)
第三节 周围神经损伤·····	(445)
第四节 脑损伤后认知功能障碍·····	(449)
第五节 脑损伤后综合征·····	(453)
第六节 外伤性脑积水·····	(456)
第二十五章 脱髓鞘病·····	(458)
第一节 多发性硬化·····	(458)
第二节 视神经脊髓炎·····	(469)
第三节 脑桥中央髓鞘溶解症·····	(470)
第四节 白质疏松症·····	(474)
第二十六章 神经变性疾病·····	(478)
第一节 阿尔茨海默 (Alzheimer) 病 ·····	(478)
第二节 局灶性皮质变性疾病·····	(497)
第三节 运动神经元病·····	(504)
第四节 多系统萎缩·····	(520)
第二十七章 中毒及代谢、营养缺乏疾病·····	(526)
第一节 酒精中毒与神经系统·····	(526)
第二节 阿片类药物滥用及中毒·····	(541)
第三节 神经系统铅中毒·····	(545)
第四节 神经阻滞剂恶性综合征·····	(548)
第五节 亚急性脊髓联合变性·····	(549)
第二十八章 系统性疾病的中枢神经系统表现·····	(554)
第一节 神经系统副肿瘤性疾病·····	(554)
第二节 心脏疾病的神经系统表现·····	(560)
第三节 呼吸系统疾病的神经系统表现·····	(564)
第四节 消化系统疾病的神经系统表现·····	(574)
第五节 肝脏疾病的神经系统表现·····	(582)
第六节 电解质紊乱的神经系统表现·····	(589)
第七节 胶原血管疾病的神经系统表现·····	(596)
第八节 类肉瘤病的神经系统表现·····	(604)
第九节 骨骼关节系统疾病的神经系统表现·····	(609)
第十节 血液疾病的神经系统表现·····	(619)
第十一节 内分泌疾病的神经系统表现·····	(627)
第十二节 糖尿病与神经系统·····	(634)
第十三节 肾脏疾病的神经系统表现·····	(646)
第十四节 妊娠与神经系统·····	(656)
第十五节 神经皮肤疾病·····	(661)

第十六节 诊断及外科治疗的神经系统并发症·····	(669)
第十七节 放射性神经损伤·····	(673)
第十八节 化疗的神经系统并发症·····	(678)
第二十九章 运动疾病 ·····	(683)
第一节 震颤麻痹·····	(683)
第二节 遗传性共济失调·····	(699)
第三节 肌张力障碍·····	(710)
第四节 肝豆状核变性·····	(718)
第五节 注意缺失运动过多紊乱·····	(727)
第三十章 脊髓疾病 ·····	(732)
第一节 脊髓炎与脊髓病·····	(732)
第二节 脊髓缺血·····	(745)
第三节 脊髓血管畸形·····	(750)
第四节 脊髓压迫症·····	(752)
第三十一章 周围神经疾病 ·····	(761)
第一节 格林-巴利综合征·····	(761)
第二节 慢性炎症性脱髓鞘性多神经病·····	(766)
第三节 多灶性运动神经病·····	(769)
第四节 自主神经疾患·····	(772)
第五节 臂丛神经病·····	(782)
第六节 脑神经炎·····	(784)
第七节 胸出口综合征·····	(786)
第三十二章 神经肌肉接头及肌病 ·····	(792)
第一节 重症肌无力·····	(792)
第二节 兰伯特-伊顿(Lambert-Eaton)肌无力综合征·····	(796)
第三节 艾萨克(Issac)综合征与僵人综合征·····	(798)
第四节 肌营养不良·····	(803)
第五节 多发性肌炎·····	(808)
第六节 代谢性肌病·····	(811)
第七节 遗传性肌强直及周期性瘫痪(通道病)·····	(815)
第八节 肉毒中毒·····	(819)
第九节 线粒体肌病·····	(820)
第十节 慢性疲劳综合征·····	(826)
第三十三章 神经疾病的精神问题 ·····	(829)
第一节 卒中后抑郁·····	(829)
第二节 躯体化障碍·····	(831)
附篇 神经疾病临床科研方法 ·····	(837)
词汇索引 ·····	(846)

第一篇

临床神经科学基础

第一章 神经系统的正常与异常发育

神经系统在结构和功能上是一个高度复杂的系统。神经细胞之间以错综复杂的联系形成神经网络，在突触处又有多种化学活性物质参与神经信息的传递。神经系统调节人体所有的生理功能以及学习、记忆和思维等高级神经活动。脑的正常发育对以后神经系统结构形成和功能发挥是至关重要的，脑的结构和功能受胚胎早期生长发育过程的影响，脑的基因表达是编码在基因上的信息与外界因素相互作用的结果。

与其他系统相比，神经系统有显著特征：①神经系统结构高度特化，功能复杂。神经系统的细胞种类比机体所有组织的细胞种类之和还要多，相互间连接准确而多样，不同类型细胞功能各异，神经元是终末分化细胞，不具备分裂能力。②神经系统高度网络化。神经细胞间精细连接形成网络，是高级智能系统，具有学习、记忆、分析和综合功能，信息储存量巨大。③长程传递。神经系统是人体的指挥系统，它发出的指令可通过信号系统传递到远隔部位。

第一节 神经系统发生与分化

人类神经系统起源于早期胚背侧中轴的外胚层，周围神经在发育过程中与其他组织器官建立联系，而中枢神经系统又与周围神经系统有序联系起来，这便使来自周围组织器官的信息传入中枢神经系统，经过中枢神经系统内逐渐发育起来的相互联系网络的综合分析，再将神经冲动传出，使周围组织器官发生适宜的功能活动。在此种相互联系的过程中，中枢神经系统与周围组织器官相互影响，从而使两者得到更充分的发育。

神经系统从较简单的结构发育成极为复杂的结构网络，是以高度有序的时间与空间顺序贯穿于胚胎发育全过程的。神经发生（neurogenesis）就是指神经组织形成与分化的整个过程。迄今对脑发育的主要研究结果显示，神经系统的主要结构联系是在遗传控制下建立起来的。这种联系的最初建立是在无环境条件影响下发生的，但在以后对这些建立起来的结构联系的保持和细微调整中，环境条件影响则起重要作用。

一、神经管和神经嵴的发生和早期分化

人胚胎第3周初，在脊索的诱导下，出现了由神经外胚层构成的神经板。随着脊索的延长，神经板也逐渐长大并形成神经沟。神经沟首先愈合成管，愈合过程向头、尾两端延伸，最后在头尾两端各有一个开口，分别称前神经孔（anterior neuropore）和后神经孔（posterior neuropore）。胚胎25d左右，前神经孔闭合，27d左右，后神经孔闭合，完整的神经管形成。神经管的前段膨大，演化为脑；后段较细，演化为脊髓。

在神经沟愈合为神经管的过程中，神经沟边缘与外胚层相延续的一部分神经外胚层细胞游离出来，形成左右两条与神经管平行的细胞索，称神经嵴（neural crest）。神经嵴分

化为周围神经系统的神经节和神经胶质细胞、肾上腺髓质的嗜铬细胞、黑色素细胞、滤泡旁细胞、颈动脉体 I 型细胞等。神经板由单层柱状上皮构成,称神经上皮(neuroepithelium),当神经管形成后,管壁变为假复层柱状上皮。神经上皮细胞不断分裂增殖,部分细胞迁至神经上皮的外周,成为成神经细胞(neuroblast)。之后,神经上皮细胞又分化出成神经胶质细胞(glioblast),也迁至神经上皮的外周。于是,在神经上皮的外周由成神经细胞和成神经胶质细胞构成一层新细胞层,称套层(mantle)。原来的神经上皮停止分化,变成一层立方或矮柱状细胞,称室管膜层(ependymal layer)。套层的成神经细胞起初为圆球形,很快长出突起,突起逐渐增长并伸至套层外周,形成一层新的结构,称边缘层(marginal layer)。

成神经细胞属分裂后细胞,起初为圆形,称无极成神经细胞(apolar neuroblast),以后发生两个突起,成为双极成神经细胞(bipolar neuroblast)。双极成神经细胞朝向神经管腔一侧的突起退化消失,成为单极成神经细胞(unipolar neuroblast),伸向边缘层的突起迅速增长,形成原始轴突。单极成神经细胞内侧端又形成若干短突起,成为原始树突,于是成为多极成神经细胞(multipolar neuroblast)。

在神经细胞的发生过程中,最初生成的神经细胞的数目远比以后存留的数目多,那些未能与靶细胞或靶组织建立连接的神经细胞都在一定时间内死亡。这说明神经细胞的存活与其靶细胞或靶组织密切相关。神经细胞的存活及其突起的发生主要受靶细胞和靶组织产生的神经营养因子的调控。大量神经元的生理性死亡,与这些细胞不能获得靶细胞或靶组织释放的这类神经营养因子密切相关。

胶质细胞的发生晚于神经细胞。成胶质细胞首先分化为各类胶质细胞的前体细胞,在体外培养的研究中发现,两种星形胶质细胞分别由两种不同的前体细胞分化而来,神经胶质细胞始终保持分裂增殖能力。

二、神经系统发育的基本过程

神经系统发育的基本过程可归纳为:诱导,细胞增殖,细胞分化,神经细胞突触连接的建立与神经元回路的形成,以及神经细胞的死亡。

(一) 诱导、增殖和迁移

1. 诱导(induction)

外胚层在脊索中胚层的诱导下分化为神经外胚层后的最明显变化之一,是细胞粘合分子分布的变化,早期外胚层同时含有神经细胞粘合分子(N-CAM, nerve-cell adhesion molecule)和肝细胞粘合分子(L-CAM, liver-cell adhesion molecule),神经外胚层形成时,其细胞只表达N-CAM,不再表达L-CAM。胚胎期合成的N-CAM不同于成年期,前者含有较多的唾液酸,高达后者的3倍。唾液酸多意味着负电荷多,使N-CAM分子间相互引力减弱,这可能与胚胎时期细胞连接不紧密、易于移动的特点有关。每个神经细胞平均约有 10^5 个N-CAM分子,所以神经细胞之间有很多结合的机会。不同的神经细胞在不同脑区和不同发育时间可表现出不同的细胞粘着性。这些差异性很可能是由遗传及环境因素所决定的。

实质上,诱导是在细胞内抑制那些促使非神经组织分化的基因表达,而使促进神经元

分化的基因表达出来。

2. 增殖 (proliferation)

人类胚胎发育的第2~5个月是神经元增殖的主要时期,此后至出生1年,小脑外颗粒层细胞仍在继续增殖。早期神经管壁的神经上皮细胞具有高度的有丝分裂能力,故又称为生发细胞 (germinal cell),其有丝分裂周期随着胎龄的增长而延长,由于细胞不断地分裂,细胞形状不断地改变,胞核处于升降运动中,因而形成了典型的假复层柱状上皮。

3. 迁移 (migration)

神经细胞是怎样迁移的呢?早期的学者观察到神经末端膨大,称之为“生长锥”(growth cone),并设想以阿米巴样运动而达到预定位置。近来的研究表明:生长锥的运动系利用一些微细的突起与周围的结构接触并拉动生长锥前进。生长锥及其突起内含有微丝网,其中含有肌动蛋白,具有收缩性,使得生长锥和细胞的其余部分产生运动,沿着放射状胶质细胞 (radial glia) 的突起迁移到其预定的位置。神经突起延伸的动力在末梢的尖端。在这个意义上可以把生长锥看作是神经纤维生长中的“动力器官”。

(二) 分化 (differentiation)

先驱细胞 (pioneer cell) 首先发出轴突到达邻近的神经节,随后其他神经细胞发出轴突沿着这条先驱开辟的道路进行联系。这可以解释神经纤维为什么多呈束状。在组织培养中,神经纤维可沿多聚赖氨酸的痕迹生长,可能是由于多聚赖氨酸侧链上的阳离子与神经突起膜上的阴离子相互作用。为什么生长锥到达靶区就停止继续延长?推测这可能与靶细胞膜上某种化学物质的作用以及生长锥内细胞骨架的解聚有关。

神经细胞形态分化的同时,其生理学特性也在进行分化,钙离子对正在发育中的神经元的神经分泌活动、神经介质受体蛋白植入细胞膜以及轴突传递过程均有重要影响。神经嵴细胞具有双重功能,能同时合成并分泌两种类型的神经递质,至于最后成为什么样的细胞,则决定于周围环境中的化学因子。缝隙连接 (gap junction) 对神经细胞的生长分化具有重要作用。缝隙连接有离子偶联 (ionic coupling) 和代谢偶联 (metabolic coupling) 两种通讯方式,因为离子带有电荷,离子流动伴有电位变化,所以离子偶联又名电偶联 (electrical coupling)。胚胎细胞的分化常伴有缝隙连接介导的细胞通讯变化。胚胎各个部分的发育命运与通讯方式的分布模式之间存在着密切关系。

(三) 髓鞘的形成

脊髓中髓鞘的形成在胎儿中期开始,一直延续到出生后的第1年。神经纤维束的髓鞘形成大约要到神经束的功能完善时才结束。出生时,脑内的神经纤维大部分是无髓的,其髓鞘形成过程一直持续到青春期。

在周围神经系统,髓鞘是由施万 (Schwann) 细胞的细胞膜缠绕轴突形成的,施万 (Schwann) 细胞来自神经嵴细胞,它向周围移动;当躯体运动神经元的轴突和节前植物性运动神经元的轴突穿出中枢神经系统时,施万细胞还围绕在躯体和内脏感觉神经元的中央突和周围突,以及节后植物性运动神经元轴突的周围。在中枢神经系统,轴突周围的髓鞘是由少突神经胶质细胞形成的,其形成方式和上述施万细胞形成髓鞘的方式大致相似。

(四) 突触连接的建立与神经元回路的形成

1. 突触连接的建立

神经系统构筑的基础是正常突触的建立和正常神经元回路的形成。脑是在遗传编码的控制下,通过复杂的化学编码,自我装配,自我构筑而形成复杂的神经元回路的。神经元在发育早期即已获得个性标志,据此可以互相识别。神经纤维在发育过程中伸出一种探针式的化学触觉系统,当神经纤维面临岔道时,化学触觉系统通过分子的选择性趋向,使神经纤维沿着它应该走行的路径生长。化学编码是受遗传因子控制的。此外,后天因素对于突触联系模式的形成也有很大的影响。

2. 神经元相互联系的建立与控制

高等动物神经系统具有非常复杂而精确的内部结构与相互联系,并与其他结构形成密切接触,从而保证了个体在内外环境变化时能做出正确判断和应答,即产生适宜的反应。因此,适宜的反应有赖于神经元分化的最后阶段,即神经元之间和神经元与其他组织之间形成正确的联系。成年的神经系统是由多达 10 亿个神经元形成的庞大而复杂的网络,细胞之间的突触联系是按它们的功能联系建立起来的,这些功能从最简单的脊髓反射到肌肉活动的协调,直到极其复杂的感情、思维与学习活动,范围极广泛。这些复杂的神经元网络的建立在发育的早期虽然主要由遗传因素决定,诸如神经细胞的分化、神经元的增殖与迁移、胞突的长出与延长等,然而,神经元的分化又明显受其周围环境和神经元之间作用的影响。大量实验研究表明,当神经元与其支配区的周围组织建立联系后,两者间就产生了深刻的相互影响。

(1) 运动神经元与其靶器官的相互作用 早在 20 世纪 30 年代,实验胚胎学家用肢芽切除、添加和移植等来改变运动神经元靶区的状况,以造成相应脊髓节段和感觉节段的肥大或萎缩。人类的无臂畸形(abrachia)和其他先天性肢体异常总伴有相应的中枢神经发育不良。这主要是由于支配该区的运动神经元的生理性死亡减少或增加所造成。实验性扩大靶区可造成正常时预定要死亡的神经元存活下来,而且形成突触的数量也增加。

靶区对发育中的神经元的存活有深刻影响,神经元也影响发育中的肌肉。胚胎的运动神经争相与肌纤维建立永久性联系。一旦接受神经支配后,肌细胞膜就被“饱和”而不再接受另外的神经终末。胚胎肌肉由于受体分布广泛而对乙酰胆碱有广泛的易感性,但轴突终末一旦与肌膜形成突触(运动终板),乙酰胆碱受体就只集中存在于终板内。这种化学易感性的局限是阻止另外的轴突在肌膜上再建突触的机制之一。

(2) 感觉神经元与感受器的相互作用 在发育过程中,感觉神经节长出的纤维总是在其感受器发育之前就长入该区。这表明,感受器的分化有赖于感觉纤维带来的某些刺激。胚胎后期的某些实验显示,感觉纤维对感受器的这种营养作用(trophic effect)在脱神经的味蕾发生萎缩与消失的实验中得到证实。当再恢复舌咽神经的供给后,味蕾可以再生。如果另外的脑神经(如纯运动性的舌下神经)与其恢复联系,味蕾便不能再生。这说明,只有含有味觉纤维的神经才能维持味蕾的营养性刺激。进而,将支配舌前区味觉(咸与甜)的面神经与支配舌后区(苦味)的舌咽神经互换,则神经的味觉电生理反应转变成新连靶区的味觉形成。这说明,感受不同味觉的机制存在于局部的味觉上皮,而不是支配它们的神经。神经只起到一种非特异性的形态发生作用。

(五) 死亡

在神经系统发育过程中,有大批的神经元死亡,不同类型的神经元,包括运动神经元、感觉神经元、中间神经元、都有死亡的发生。在神经系统发生的各个阶段,如神经管形成阶段、中枢神经系统发育阶段、胚胎发育阶段,都可见神经元死亡现象的发生,出生后短期内仍有神经元丧失。细胞死亡常发生在细胞支配其靶区的阶段。有学者认为这是一种神经元支配靶区的竞争,失败者以溃变而退出竞争,同时也提示神经支配成功者从其靶细胞接受某种信息或营养因子。近年来还有学者认为神经细胞的自然死亡是自身合成一种称为 tau 蛋白的杀手蛋白引起的,tau 蛋白基因突变导致细胞死亡的机制可能是阻止 tau 蛋白与微管的连接,引起微管崩溃和靶神经元死亡。大部分死亡的神经元出现在它们已迁移到适当位置并长出树突与轴突之后,而且还在接受了某些传入突触联系和发出轴突进入靶结构之后。不过,在活跃分裂的成神经细胞层内也常见退变的细胞。有人发现,迁移到异常部位的神经元易于死亡,且死亡的神经元常是那些轴突生长受阻、不能正常到达其靶结构的细胞。传入性轴突与树突的不正常联系是否和细胞死亡有关,尚有不同看法。电镜研究表明,在自然变性的神经元表面仍可存在正常的突触,并具有功能作用。因此,某一神经元的传入联系与该细胞的存活之间似无必然关系。但是,实验性去除某些神经元群体的靶结构,或切除其传入纤维后,会增加该群神经细胞死亡的数量,或造成神经细胞变性类型的改变。而实验性扩大靶区(通过同种移植)又会减少神经细胞死亡的比例。因此,靶结构的存在和充分的传入冲动是神经细胞存活和成熟的关键因素。

神经发育生物学家曾提出过一种设想:神经细胞和靶组织的接触之所以能使细胞免于死亡,可能存在着某种维持神经细胞存活的因子。如果神经细胞获得了足够的这种物质,则能存活下来。Levi-Montalcini 等于 1951 年发现了神经生长因子(nerve growth factor, NGF),从而证实了这一设想。NGF 不仅能增进交感神经节与感觉神经节细胞胞突的生长,也可增加节细胞的数量,使神经节肥大,这是 NGF 防止或减少神经细胞死亡的结果。由周围组织产生的 NGF 可通过其神经末梢吸收,然后借逆行轴浆运输到达神经元胞体发挥其滋养作用。血浆内也含有微量 NGF,可以通过血液到达神经元表面的 NGF 受体。

近年的研究证实,除 NGF 外,还有些蛋白质也具有神经生长因子的作用,如表皮生长因子(EGF)、成纤维细胞生长因子(FGF)、胰岛素以及由星形胶质细胞产生的一种可溶性蛋白质 S-100B 等,后一种蛋白质是 5-羟色胺能神经元的生长因子(serotonergic growth factor, SGF)。还有人在顶盖中提取出 30KD 的视网膜节细胞诱向因子(retinal ganglion neurotrophic factor, RGNTF),有诱导节细胞胞突生长的作用。

研究表明,发生在神经系统发育阶段的细胞死亡是凋亡而不是坏死。早在 19 世纪,胚胎学家已认识到细胞死亡是性别分化和复杂器官形成的基础。1952 年,Glucksmann 曾根据进化标志将脊椎动物的死亡现象分类。1972 年 Kerr 等发现,在生理条件下的细胞死亡有特征性的形态表现,与坏死(necrosis)明显不同,于是援用希腊名词命名为凋亡(apoptosis),示意这种死亡犹如花瓣、树叶的凋谢。10 年后这一现象才逐渐引起注意,发现它广泛发生于无脊椎动物和脊椎动物的淋巴、造血、神经等系统。由于这种死亡是发育过程中的必然现象,死亡与存活的姊妹细胞同质,死亡的细胞数、死亡的时空分布均受一定规律支配,因而 Wyllie 等又将凋亡称为编程死亡(programmed cell death, PCD)。实际

这两个词并非同义词。早期所谓的凋亡主要是形态学概念，后来的编程死亡涉及发育的功能和产生的机制。

在发育的神经系统中，将要发生死亡的神经元出现两种类型形态变化。一种称为核变性，即核的染色质发生异常的凝集，最后出现核膜碎裂；第二种称胞质型变性，即开始的变化不表现为核的异常，而是出现高尔基（Golgi）器和粗面内质网的扩张，胞质电子密度增大并皱缩，最后才发生核染色质的致密化，胞质裂解。这两类变性虽然在不同部位有所不同，但常和细胞死亡发生的时间有关，即与细胞的成熟程度有关。靶结构的存在对神经元的存活及其结构和生物化学的成熟都是必不可少的。如果切断神经元与靶的联系，标志细胞成熟的蛋白质合成结构就不再发育，从而神经元以较不成熟的状态死亡，即核变性。如果神经元与靶结构形成了足够的接触，且已发育出合成特征性蛋白质的结构（即粗面内质网），这些细胞死亡时已达到较成熟状态，便出现胞质型变性。不过，并非全部神经系统均按此规律发生不同类型的细胞死亡。有些神经元在低分化状态下自然死亡，一些神经元在剥夺其靶结构后仍能发育成熟，传入纤维能像靶结构一样对神经元的成熟起控制作用。

发生在发育早期的神经元死亡，可以是为了建立起某种早期模式和清除某些细胞系。机体过量生成神经元可能使形成复杂的神经网络过程中有更大的可塑性。胚胎时期超量神经细胞的产生有利于它们以后竞相与其他细胞接触，有些在竞争中未能获得接触的细胞则趋向死亡。这种竞争保证存活下来的神经元能获得足够数量的靶接触和传入纤维，从而获得足够量的营养因子。因此，在细胞过量产生后又发生大量细胞死亡，是消除不能接受适宜传入信息的那些神经环路的主要方式，使那些不能建立传入与传出平衡联系的细胞被淘汰，从而保证了神经系统的正常功能。由此可见，神经元死亡可归纳为以下原因：①进化选择；②发育过程中一时性功能完成后的退化；③特异表型分化的需要；④淘汰弱者。

（六）神经胶质细胞的发育

神经胶质细胞广泛分布于神经元胞体和纤维束之间，数目是神经元的 10~50 倍。在中枢神经系统中，星形胶质细胞由早期的放射状胶质细胞衍生而来。小胶质细胞在发育成熟的脑内仍可移行，在脑受伤时有增生和吞噬的作用。少突（寡突）胶质细胞形成中枢神经纤维的髓鞘，起到绝缘作用。

脑内的神经胶质细胞形成网络，被覆神经细胞体及突起周围（突触处除外），支持神经元，并对神经元的功能活动和代谢起着重要作用。神经胶质细胞还可能参与神经递质的生理性失活，也可主动从突触区域摄取神经递质以终止其活动。神经元活动时释放出大量的钾离子，胶质细胞可以防止其弥散，从而保护了神经元的微环境。胶质细胞并因此而发生一个缓慢的去极化过程，因而检测胶质细胞膜电位的变化可以了解邻近神经元的活动。

三、神经系统发育的分子调控

在神经系统发育中，控制细胞命运决定性的分子，通过在细胞表面与细胞核之间往返和从一个细胞到另一个细胞的级联方式发挥作用。这些分子包括：①位于细胞表面的受体——酪氨酸激酶和含有 EGF 重复的分子，它们具有细胞间信号受体和介导侧抑制的功能；②肽类生长因子大家族，它们是细胞增殖和分化的细胞外信号；③位于细胞核内，来自各