

(第二版)

Neurobiology 神经生物学

丁斐◎主编



科学出版社

神经生物学

(第二版)

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结构与功能、神经解剖学基础、神经生理学基础、神经化学与神经药理学基础、神经系统发育、神经内分泌免疫调节、神经系统的高级功能、常见神经系统疾病相关功能障碍、周围神经损伤与再生及中枢神经系统损伤与修复,并对疼痛、脱髓鞘性疾病、癫痫、药物依赖、阿尔茨海默病及帕金森病等神经系统常见病症的研究进行了介绍。另外,本书附录的中英文名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.--第二版.--北京:科学出版社,2012.4
ISBN 978-7-03-033410-7

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(2012)第 013220 号

责任编辑:朱 灵 潘志坚 / 责任校对:刘珊珊
责任印制:刘 学 / 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>

江苏省句容市排印厂印刷

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

2012 年 4 月第 二 版 印张:23 1/4 插页:1

2012 年 4 月第三次印刷 字数:825 000

定价:58.00 元

《神经生物学》(第二版)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	沈洪妹
张 琦	陈 霞	胡 文	柯开富	施建华	姚登兵
袁 颖	高永静	蒋茂荣	程 琼		

第二版前言

《神经生物学》(第一版)出版于 2007 年,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。

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兴学科。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。由此带来的一个显著特征就是神经生物学研究进展很快,新的发现层出不穷,新的理论不断建立。为了引进最新内容,结合读者对第一版的反馈意见,以及作为教材使用时教师的授课体会、学生的学习效果等因素考虑,我们决定对第一版加以修订,出版《神经生物学》第二版。

《神经生物学》第二版修订的指导思想与第一版大致相同,力求反映神经生物学领域的最新研究进展,同时尽量涵盖神经生物学基础理论知识,可作为高等学校医学、药学、生物学等专业本科生和研究生的教科书,亦可为广大读者深入浅出地揭示神经生物学的基本概念、原理和研究前景。与第一版相比,第二版除了对各章节内容都进行了详实的修订并适当添加了一些最新研究成果之外,还包括以下几个改动:第一版第 5 章第 2 节“神经系统信号转导”中关于“受体”的内容在第二版中于“神经系统信号传导方式”之前介绍;第一版中第 11 章“神经系统常见病征的研究”放入第二版中第 8 章“神经系统的高级功能”的下一章即第 9 章,章名更改为“常见神经系统疾病相关功能障碍”,并增加了“睡眠障碍”和“精神障碍”两节内容;考虑到第一版的第 12 章“神经生物学常用的研究方法”中的内容在多本工具书中已有详细介绍,为节约篇幅,第二版中删除了此章。

第二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,特别是顾晓松教授的精心指点,王晓冬、刘飞、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

2011 年 9 月 20 日

目 录

第二版前言

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	2
1.2.1 神经生物学的历史回顾	2
1.2.2 神经生物学的展望	5
第 2 章 神经元与胶质细胞	7
2.1 神经元	7
2.1.1 神经元胞体结构和功能	7
2.1.2 神经元胞核	11
2.1.3 神经元突起	12
2.1.4 神经元分类	13
2.1.5 神经元间的联系	15
2.1.6 神经元特有蛋白质和代谢特点	16
2.2 胶质细胞	17
2.2.1 胶质细胞的功能和分类	17
2.2.2 星形胶质细胞	19
2.2.3 成髓鞘细胞	24
2.2.4 小胶质细胞	27
2.2.5 其他类型胶质细胞	29
主要参考文献	31
第 3 章 神经解剖学基础	32
3.1 神经系统概述	32
3.1.1 神经系统组成	32
3.1.2 神经系统常用术语	32
3.2 中枢神经系统结构	33
3.2.1 脊髓外形与内部结构	33
3.2.2 脊髓反射和损伤表现	36
3.2.3 脑干外形与内部结构	37
3.2.4 小脑分部与功能	42
3.2.5 间脑组成部分及其结构	44
3.2.6 端脑结构和功能	45
3.2.7 边缘系统	49
3.3 周围神经系统结构	49
3.3.1 脊神经组成与支配	49
3.3.2 脑神经组成与支配	54
3.3.3 内脏神经组成与支配	57

3.4 神经传导通路	60
3.4.1 感觉传导通路	60
3.4.2 运动传导通路	64
主要参考文献	66
第4章 神经生理学基础	67
4.1 生物电研究简史	67
4.2 静息电位	68
4.2.1 概述	69
4.2.2 形成机制	69
4.3 动作电位	73
4.3.1 概述	73
4.3.2 形成机制	74
4.3.3 动作电位的特征	75
4.3.4 兴奋的产生	77
4.3.5 兴奋的传导	78
4.4 离子通道与门控电流	79
4.4.1 离子通道	79
4.4.2 膜片钳	80
4.4.3 门控电流	82
4.4.4 常见电压门控离子通道	84
主要参考文献	87
第5章 神经化学与神经药理学基础	88
5.1 突触结构与传递	88
5.1.1 概述	88
5.1.2 电突触	90
5.1.3 化学突触	91
5.1.4 突触传递	92
5.1.5 突触整合	95
5.1.6 突触可塑性	96
5.2 神经系统信号转导	97
5.2.1 受体	97
5.2.2 神经系统信号转导方式	100
5.2.3 G蛋白与跨膜信号转导	102
5.2.4 第二信使介导的信号转导途径	104
5.2.5 胞内其他信号转导途径	108
5.2.6 信息传导通路中的蛋白质磷酸化	109
5.2.7 细胞外信号对基因转录的调控	112
5.3 神经递质与调质概论	114
5.3.1 神经递质概念与分类	114
5.3.2 神经递质合成与储存	115
5.3.3 神经递质释放与清除	115
5.3.4 神经调质概念和特征	115
5.3.5 神经递质与调质共存	116
5.4 神经递质与调质各论	116
5.4.1 乙酰胆碱	116

5.4.2	儿茶酚胺类	118
5.4.3	兴奋性氨基酸	121
5.4.4	抑制性氨基酸	122
5.4.5	5-羟色胺和组胺	122
5.4.6	神经肽	124
5.4.7	嘌呤类递质	126
5.5	神经营养因子	127
5.5.1	分类	127
5.5.2	代谢和作用方式	128
5.5.3	神经营养素家族	128
5.5.4	胶质细胞源性神经营养因子家族	130
5.5.5	睫状神经营养因子家族	130
5.5.6	中枢免疫反应性细胞因子	131
5.5.7	趋化因子	131
5.5.8	神经营养因子治疗前景	131
5.6	神经系统药物作用	132
5.6.1	神经系统药物作用特点	132
5.6.2	传出神经系统受体和药物靶点	133
5.6.3	中枢神经受体与药物靶点	135
5.6.4	神经系统药物与非受体蛋白	145
	主要参考文献	146
第6章	神经系统发育	147
6.1	神经管发育	147
6.1.1	初级神经胚	147
6.1.2	脑室界沟	148
6.1.3	初级脑泡	148
6.1.4	次级脑泡	149
6.1.5	腔室系统	149
6.2	脑和脊髓发育	150
6.2.1	端脑和间脑	150
6.2.2	中脑	150
6.2.3	脑桥、延髓和小脑	151
6.2.4	脊髓	151
6.3	神经诱导作用	152
6.3.1	神经胚形成动力	152
6.3.2	中胚层信号作用	153
6.3.3	骨发生形态蛋白作用	153
6.4	神经元分化与迁移	155
6.4.1	神经管发生模式	155
6.4.2	神经元增殖与分化	156
6.4.3	神经元和神经胶质细胞的迁移	158
6.4.4	神经嵴细胞发生	159
6.4.5	神经嵴细胞多能性因素	159
6.5	突起形成	160
6.5.1	轴突延伸	160

6.5.2	轴突引导相关分子	161
6.5.3	轴突引导机制	164
6.5.4	突触形成与突触重排	164
6.6	发育中细胞死亡	166
6.6.1	发育过程中神经元死亡	166
6.6.2	神经元发育与神经营养因子	167
6.6.3	神经元死亡与神经营养因子	168
6.7	脑老化及其分子机制	168
6.7.1	端粒学说	169
6.7.2	自由基学说	169
6.7.3	免疫学说	170
6.7.4	早老素作用	170
6.7.5	老化共同机制	170
6.8	中枢神经系统畸形	171
6.8.1	概述	171
6.8.2	神经管闭合不全所致脑畸形	172
6.8.3	神经管闭合完全所致发育异常	172
6.8.4	神经系统发育异常的预防	173
	主要参考文献	173
第7章	神经-内分泌-免疫调节	174
7.1	神经-内分泌-免疫系统间的关系	174
7.1.1	神经-内分泌-免疫系统间的共性	174
7.1.2	神经-内分泌-免疫系统间的关系	177
7.2	神经和内分泌系统对免疫功能的影响	177
7.2.1	神经系统对免疫功能调控的生物学基础	177
7.2.2	内分泌系统对免疫功能调控的生物学基础	179
7.2.3	神经递质和内分泌激素的免疫调节作用	180
7.2.4	应激对免疫功能的调节	185
7.2.5	神经内分泌系统对 Th1/Th2 平衡的调节	186
7.2.6	神经和内分泌系统调节免疫功能的机制	187
7.3	免疫系统对神经内分泌系统的调控	188
7.3.1	免疫应答对神经内分泌系统的影响	188
7.3.2	细胞因子对神经内分泌系统的影响	189
7.3.3	胸腺肽对神经内分泌功能的影响	192
7.3.4	免疫功能在神经及内分泌组织中的体现	192
	主要参考文献	194
第8章	神经系统的高级功能	195
8.1	学习与记忆	195
8.1.1	学习和记忆的分类	195
8.1.2	学习和记忆与突触可塑性	197
8.1.3	学习和记忆的细胞和分子机制	204
8.1.4	记忆相关脑区和记忆障碍	206
8.2	语言与思维	208
8.2.1	语言与思维脑功能一侧化	209
8.2.2	右脑和语言思维活动	212

8.2.3	思维活动的脑机制	213
8.2.4	第二语言获得	213
8.3	睡眠与觉醒	214
8.3.1	睡眠时相与睡眠阶段划分	214
8.3.2	睡眠与觉醒产生机制	216
8.3.3	睡眠的生理意义	221
8.4	情绪	222
8.4.1	情绪的定义	222
8.4.2	情绪的表现	224
8.4.3	情绪的产生	224
8.4.4	情绪的脑机制	225
8.4.5	动机与情绪	231
	主要参考文献	232
第9章	常见神经系统疾病相关功能障碍	233
9.1	疼痛	233
9.1.1	概述	233
9.1.2	痛觉传递	234
9.1.3	痛觉调制	242
9.1.4	疼痛治疗	248
9.2	脱髓鞘性疾病	249
9.2.1	概述	249
9.2.2	多发性硬化	250
9.2.3	吉兰-巴雷综合征	254
9.3	癫痫	256
9.3.1	癫痫分类	256
9.3.2	癫痫的临床表现	256
9.3.3	癫痫发作的诱因	257
9.3.4	癫痫发病机制	258
9.4	药物依赖	263
9.4.1	概述	264
9.4.2	麻醉药品	264
9.4.3	精神药品	265
9.4.4	酒精	266
9.4.5	吸烟	267
9.4.6	毒品危害及成瘾机制	268
9.4.7	药物依赖的治疗	272
9.5	阿尔茨海默病	274
9.5.1	病理特征	274
9.5.2	临床表现	275
9.5.3	分子机制	275
9.5.4	药物治疗进展	281
9.6	帕金森病	283
9.6.1	病理特征	283
9.6.2	临床表现	283
9.6.3	分子机制	284
9.6.4	治疗进展	287

9.7 睡眠障碍	287
9.7.1 睡眠障碍的分类	288
9.7.2 睡眠障碍的流行病学	288
9.7.3 睡眠障碍评估方法	289
9.7.4 失眠症	289
9.8 精神障碍	296
9.8.1 精神障碍的分类与诊断标准	296
9.8.2 精神障碍相关的检查与评估	297
9.8.3 神经症	297
9.8.4 心境障碍	300
9.8.5 精神分裂症	301
9.8.6 精神障碍的治疗原则	303
主要参考文献	303
第10章 周围神经损伤与再生	306
10.1 周围神经的结构与功能	306
10.1.1 周围神经结构	306
10.1.2 神经纤维	307
10.1.3 周围神经功能	310
10.2 周围神经损伤	311
10.2.1 损伤原因	311
10.2.2 损伤类型	311
10.2.3 损伤后病理及病理生理变化	313
10.3 周围神经再生	317
10.3.1 周围神经再生基本过程	317
10.3.2 周围神经再生影响因素	319
主要参考文献	321
第11章 中枢神经系统损伤与修复	323
11.1 创伤性中枢神经系统损伤	323
11.1.1 损伤原因及机制	323
11.1.2 病理变化	326
11.2 急性非创伤性脑损伤	328
11.2.1 常见急性非创伤性脑损伤概况	328
11.2.2 急性非创伤性脑损伤发生机制	329
11.3 中枢神经系统可塑性及再生影响因素	331
11.3.1 中枢神经系统可塑性	331
11.3.2 抑制再生的因素	332
11.3.3 胶质细胞对再生的促进作用	337
11.4 中枢神经系统损伤保护与修复	338
11.4.1 神经保护	338
11.4.2 脊髓损伤修复研究	341
11.4.3 神经干细胞与中枢神经系统损伤修复	344
主要参考文献	345
索引	347
彩色插页	

第1章 绪 论

神经科学(neuroscience)是为了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是神经生物学。

1.1 神经生物学的概念与任务

神经生物学(neurobiology)是20世纪70年代新兴的一门重要学科,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、多元的新兴学科,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。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。神经生物学虽然包罗了基础神经科学的诸多学科,但是它并不是若干传统学科简单和机械地组合。神经生物学是在科学发展的进程中,由传统神经科学的基础之上成长和发展起来的一门新兴的综合性的边缘学科。

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。它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、老年性痴呆等外,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物学家 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,突触前和后有两个分开的膜,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中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,而同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,成为了一个全球性行动。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,在今天已经成为了现实。

1.2.2 神经生物学的展望

神经生物学近几十年来的发展,在细胞和分子水平取得了许多重大的研究成果,给人们留下了深刻的印象。对脑的不少重要部位神经回路信号传递及其化学基础已形成相当清楚的图景。组织培养、细胞培养及组织薄片方法,使人们能把复杂的神经回路还原成简单的单元进行分析。膜片钳技术和重组DNA技术等,使人们对神经信号发生、传递的基本单元——离子通道的结构、功能特性及运转方式的认知完全改观。对突触部位发生的细胞和分子事件,如神经递质的合成、维持、释放,以及与相应受体相互作用的研究进展令人瞩目。对神经元及神经系统发育的细胞和分子机制的认知已大大拓展。在脑的高级功能方面,已经可以开始对记忆的分子基础展开研究。对困扰人们已久的若干神经系统疾病的基因定位已经成功在分子水平对致病原因进行了细致的分析。

对神经活动的细胞和分子机制的研究,在本质上是一种还原论的分析,其基础是神经活动可最终归结为细胞和分子水平所发生的事件。这样的分析是完全必需的,并且已经取得了巨大的成功。但是,必须清醒地认识到,单纯用还原论分析去解释脑和神经系统这样一种高度复杂的系统无疑是不全面的。这是因为,当把复杂的系统“还原”成基本的单元后,不可避免会失去许多信息,而当把基本的单元和过程组织成复杂的系统时,又必然会产生全新的工作特点。试图从基本组分(如基因、离子通道、神经元和突触)的性质来外推脑和神经系统的活动,具有本质上的局限性。

鉴于上述原因,近年来人们开始强调整合的观点来研究脑,并形成了神经生物学另一个重要的发展趋势。整合的涵义是多方面的。首先,神经活动的多侧面性,要求多学科的研究途径。整合观点的另一层更重要的涵义是,对神经系统活动的研究必须是多层次的。无论是感觉、运动还是脑的高级功能,都既有整体上的表现,又涉及机制分析的各种层次。在低层次(细胞、分子水平)上的工作为较高层次的研究提供分析的基础,而较高层次的研究又有助于引导低层次工作的推进并体现后者的功能意义。重要的是,要把这些层次的信息“整合”起来,形成完整的认识。较高层次上的研究,包括对大群神经元组合成神经网络的工作原理,以及不同脑区神经元活动如何协调以实现复杂的功能的探索。无创脑成像技术的开发,多导联脑电图技术的发展,以及行为与神经元活动相关研究的深入,是科学家在此方面研究的结果。

神经生物学的这些发展趋势,促成了目前这一领域的繁荣局面,并将在今后相当长时期内主导其发展进程。

在细胞和分子水平的研究将不断拓展和推进,对神经活动的基本过程的研究将进一步深入,并逐渐形成更完整的认识。随着更多的新离子通道(或亚型)的发现及其氨基酸序列的确定,有可能形成更准确的通道分类模式,揭示不同通道的家族关系。神经递质的存储、释放和调节这一系列精细过程将得以清楚地阐明。对神经递质与受体结合后的信号转导及其功能作用,将无疑会有更深入的了解,同时将会发现许多新的神经调节方式。在神经系统的发育方面,对神经元整合各种分子信号形成突触和组织特定的神经回路的研究,将取得重大进展;将有更多的神经营养因子及相应受体被发现,它们在发育和成熟的神经系统中的作用将被阐明。这些研究将使人们了解在发育过程中遗传突变如何引起神经系统的缺损。鉴于目前的进展主要是在低等动物简单的神经系统上取得的,人们必须去开发新的技术和方法,从分子水平上探索高等动物复杂神经系统的发生和发育规律。

在感觉研究方面,研究层次的跨度更大。感觉功能发生在细胞和分子水平,其过程的阐明将揭示感觉极高敏感度的奥秘(一个光量子可使感受器兴奋,毛细胞纤毛运动0.3 nm即可达到听阈)。在感觉信息加工研究领域,既有细胞和分子层次上的研究(如信号的化学传递机制),也包括信号的串行、平行处理最终形成感知的更高层次的探索。而对运动的研究,同样具有跨层次的特点,人们将最终了解运动程序如何编制,行为如何实现。

遗传性神经系统疾患的研究无疑将有长足的进展。从目前的研究步伐来看,在未来几十年内,将能预测大部分疾病在个体的未来表达或定位的缺损基因,并对这些基因致病的分子机制有深入的了解。

在脑的高级功能研究方面,也将取得新的进展,如对于学习和记忆分子机制将会有更深入的了解;利用脑成像技术对神经元活动和精神现象间的关联的认识将不断有所进展等。但是,必须清醒地意识到,真正意义上对脑的高级功能,特别是复杂的高级功能(语言、智力、思维和意识等)的认识还刚刚开始,还存在着巨大的知识层面的不足。其原因就在于对于精神现象变幻莫测的多样性,还缺乏有效的研究工具。精神现象固然有其物质基础,但物质的东西一旦升华为精神,就会产生许多不同的性质和特点。这就是说,人们必须创立一系列新方法,包括若干新原理,跨越不同的结构层次,把神经活动的基本过程与脑的高级功能关联起来。如果说,在新世纪中神经生物学要出现重大的突破,则很可能是在脑的高级功能的研究方面,这是一个亟待开拓的新领域。

综上所述,神经生物学是一门研究神经系统的结构和功能的科学。其范畴广阔,交叉性甚强,是对生命本质在更高层次上进行认识的领域。它不仅需要从不同的水平上弄清神经调控和信息处理的特点,而且需要从分子的角度去揭示神经活动深层次的基础;不仅需要从宏观上研究神经结构、功能活动和行为特点,而且需要从微观上去分析神经功能机制的奥秘。众所周知,高等动物和人类的神经系统是自然界最复杂、最精密的系统。人类之所以成为“万物之灵”,不是因为人类有发达的筋骨,而是因为人类有思想和智慧、语言和文字,而这又是人类特有的极为发达的脑所产生的。人类社会发展的历史表明,人有巨大的创造力,创造了高度的物质和精神文明;人类要健全社会和驾驭自然,根本上就是要加深对自身了解,这在科学意义上就是要更多地了解人脑。

大脑的结构和功能是自然科学研究中最具有挑战性的课题,也是神经生物学的根本任务和目标。研究高级神经活动即揭开人脑的奥秘是一项异常艰巨而困难的工作,虽然现代神经科学的进步使得人们正在逐渐向这一目标接近,但要攻克这一科学堡垒,需要神经科学及相关领域开展多学科和多层次的综合研究,长期积累和不断进步,这正是神经生物学任重道远的使命所在。近代自然科学发展的趋势表明,生命科学将成为 21 世纪自然科学的研究重心,而神经生物学和分子生物学则是 21 世纪生命科学研究中的两个最重要的领域,必将迅速地进步与发展。分子生物学的奠基人之一、诺贝尔奖获得者 Watson 断言:“20 世纪是基因的世纪,21 世纪是脑的世纪。”可以预见,神经生物学的发展前景将是辉煌的。