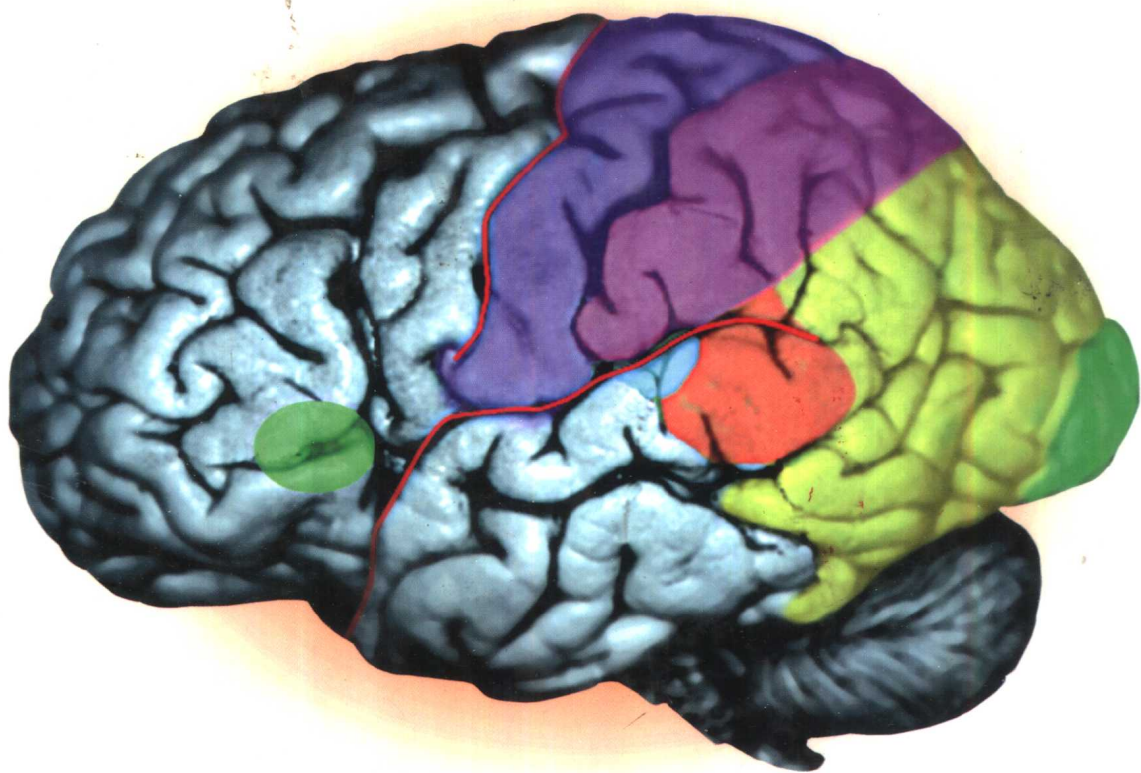


# 神经科学进展

(一)

徐天乐 王晓民 周专 曹河圻 主编



科学出版社

[www.sciencep.com](http://www.sciencep.com)

# 神经科学进展

## (一)

徐天乐 王晓民 周 专 曹河圻 主编

科学出版社

## 内 容 简 介

本书汇集了 60 余位在神经科学研究及教学第一线的专家学者的综述论文, 全面展示了近几年神经科学各个领域的新进展、新成果, 同时对神经科学未来的发展方向也作了展望。全书分为以下专题: 神经发育、衰老与再生, 离子通道与突触传递, 神经系统疾病, 感觉系统, 神经递质、调质、转运体和受体, 神经免疫与神经内分泌, 神经科学研究的新技术, 学习与记忆, 运动系统等。

本书可供神经科学及相关专业的研究生、教学及科研人员参考。

### 图书在版编目 (CIP) 数据

神经科学进展 (一) /徐天乐等主编. —北京: 科学出版社, 2002.2

ISBN 7-03-009456-5

I. 神… II. 徐… III. 神经科学-研究-进展-文集-2000

IV. R74-11

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2001) 第 043247 号

**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>

**新 蕾 印 刷 厂 印 刷**

科学出版社发行 各地新华书店经销

\*

2002年2月第 一 版 开本:787×1092 1/16

2002年2月第一次印刷 印张:35 1/4

印数:1—1 300 字数:815 000

**定价:120.00 元**

(如有印装质量问题, 我社负责调换<新欣>)

## 参编人员

主 编： 徐天乐 王晓民 周 专 曹河圻

编委会： 王晓民 吉永华 杜生明 汪萌芽

周 专 周江宁 范 明 赵志奇

徐天乐 徐晓明 路长林 曹河圻

## 序 I

由中国生理学会、中国神经科学学会主办的“2000 海内外中青年学者神经科学研讨会”，是海内外中青年神经科学家的一次盛会。参加会议的百余名学者，在三天紧张的日程中，进行了充分的学术交流，并就神经科学的若干重要问题畅所欲言，展开了热烈的讨论，展示了我国中青年神经科学家的奕奕风采。组委会将这次研讨会的交流成果结集出版，可喜可贺。

这次研讨会荟萃了众多神经科学界的年轻才俊。不论是来自海外的学人，还是长期在祖国土地上耕耘的学者，都是在研究第一线工作的佼佼者，他们在国际一流学术杂志上所发表的大量优秀论文是其水平良好的佐证。与会者怀着拳拳报国之心，本着殷殷求真之情，在推进中国神经科学发展的总旗帜下，认真切磋，热情交流，研讨会洋溢着浓郁的学术气氛和勃勃生机。我虽因故未能躬逢其盛，但纵览书稿，其情其声，跃然纸上，如同身受。作为中国生理学会的现任理事长，我谨向晓民、周专、天乐以及组委会的其他同事表示衷心的祝贺和诚挚的谢意。

特别令人高兴的是，与会者在学术交流时努力排除门户之见，地域之见，营造了一种融洽的气氛。由于基础、条件、领域的不同，研究水平或有参差。我们要为高水平的研究成果喝采，也无疑应该对在艰苦条件下辛勤的劳作者给予热情的鼓励，他们目前的成果也许尚不显目，但他们的精神孕育着后来居上的希望。在科学上并无胜负，在友好的竞赛中，前后次序也只有暂时的意义。这次研讨会中充溢的良好气氛，为中国神经科学发展建立了适宜的气候，从而预示着这一领域的百花园将异彩纷呈。

这次研讨会涵盖神经科学的许多重要方面，既包括对神经活动基本过程的研究（如“神经发育、衰老与再生”“离子通道与突触传递”“神经递质、调质、受体、转运蛋白、神经免疫与神经内分泌”等），也有关于感觉、运动功能以及脑高级功能的工作，还有一部分则涉及神经系统疾病和新技术的应用。这些工作所达到的水平反映了参加者们已经在学科的发展上迈出了十分可喜的一步，开始走向世界的前列。

中国神经科学，从神经解剖和神经生理这两大传统的分支的发端算起，已经走过了漫长而艰难的历程。在此世纪之交，中国神经科学进一步发展的重任已历史地落到了中青年一代的肩上。在科学发展的漫长历程中，每个人的科学生涯纵然辉煌却也只是短暂的一瞬，而科学之树的常青是通过世代交替实现的。适时地让年轻的同事担负起研究的重任，努力创造条件让他们走向国际前沿，当是资深科学家不速多让的历史使命。继承历史的传统，清除历史的积淀；通过中青年科学家殚精竭虑的工作，中国神经科学向国际前沿的推进当可计日程功。

中国生理学会理事长

中国科学院院士 杨雄里

2000年10月31日

于中国科学院上海生理研究所

## 序 II

由中国生理学会和中国神经科学学会主办、中国科技大学生命科学学院承办的“2000 海内外中青年学者神经科学研讨会”开得非常成功。参加这次盛会的有 100 余位学者，在会上作了 63 个专题报告，涉及神经发育等 9 个领域，有数十位在海外进行神经科学研究取得很好成绩的中青年学者给我们带来了他们的新研究成果。通过交流，与会者都感到收获很大。我们应该感谢中国科技大学生命科学学院的支持和王晓民、周专、徐天乐教授为组织会议所作的不懈努力。

就总体而言，中国的神经科学研究与国际先进水平差距不小。要迎头赶上，除需采取增加投入等措施以外，加强与国外高水平同行的学术交流必不可少。中国有相当一批卓有成就的神经科学家在海外工作，是我们进行国际学术交流的重要桥梁。因此，邀请国内外中青年学者共聚一堂进行研讨，是一种发展学术交流的很好的形式，也是促进国内外老中青神经科学学者团结合作的好形式，会对中国神经科学的发展起良好作用，希望今后能继续举办。

我相信这本会议论文集的出版会受到中国生理学会和中国神经科学学会会员的欢迎。

中国神经科学学会理事长  
中国科学院院士 吴建屏  
2000 年 10 月 28 日

## 前 言

在迈入 21 世纪的今天，我们正处在世界性的神经科学时代，即无数科学家向揭开脑的奥秘进军。揭示人脑的奥秘是当代和未来自然科学所面临的巨大挑战，没有哪一门科学研究对人类的重要性能超过对人脑的研究。

脑研究的最终目的是阐明神经系统如何控制机体的各种行为。脑研究的目标包括“了解脑，保护脑和开发脑”三个层次。脑研究对提高人口素质，增进人类健康，控制脑疾患都非常重要。脑研究的成果将成为新一轮新技术革命的源泉和动力，揭示脑的工作原理将可能对新一代的计算技术、仿生学等带来不可估量的影响。为此，各国政府都十分重视神经科学研究。美国国会和总统则把 20 世纪最后十年命名为“脑的十年”。在这十年间，就有两次诺贝尔奖授予了共计 5 位神经科学家。我国神经科学与西方发达国家相比，在研究的深度和广度上仍有很大的差距。如何发展我国的神经科学是摆在我国神经科学界的重大课题。

在老一辈科学家的大力倡导下，在中国科学院、国家自然科学基金委员会和科学技术部等部门的大力支持下，由中国生理学会和中国神经科学学会主办，由中国科技大学生命科学学院承办的“2000 海内外中青年学者神经科学研讨会”于 6 月 11~15 日在安徽省合肥市胜利召开。本次会议采取美国 Gordon 科学研讨会的模式，大部分参加者由组委会邀请，少部分名额从自由申请者中择优选出。来自海内外 100 多位优秀的华人中青年神经科学工作者相聚一堂，共同回顾世界神经科学研究的最新进展，交流切磋神经科学领域的最新技术，探讨 21 世纪神经科学发展的趋势以及华人中青年学者的历史使命。

本次会议提交的综述论文总共 63 篇，内容包括：神经发育、衰老与再生；离子通道与突触传递；神经系统疾病；感觉系统；神经递质、调质、转运体和受体；神经免疫与神经内分泌；运动系统；学习与记忆；神经科学研究的新技术共 9 个方面。这些文章既对作者本人近期的研究工作进行了总结，又对相关领域的进展进行了述评。如美国依阿华大学吴春放教授报告了果蝇神经元中的信号转导，离子通道和行为的可塑性；中国科学院神经科学研究所所长、美国加州大学圣地亚哥分校蒲慕明教授报告了突触传递效率的调制及神经网络内 LTP 的扩散；中国科学院院士、香港大学医学院苏国辉教授报告了利用周围神经促进成年哺乳动物视网膜节细胞损伤后的存活与轴突再生；美国明尼苏达大学胡小平教授则综述了功能性核磁共振技术（fMRI）在神经科学中的应用；美国 Rochester 大学许世兴教授阐述了关于线粒体在神经元兴奋性毒性中的作用；美国冷泉港实验室钟毅教授着重介绍了 *neurofibromatosis 1* 基因在果蝇学习记忆中的作用……。这些高水平的报告都引起了与会代表的极大兴趣，同时也使人们认识到华人神经科学家在世界神经科学界的重要地位和作用。为了进一步促进海内外神经科学界的交流与合作，加速我国神经科学研究的发展，我们将本次研讨会提交的论文汇编成册，希望对有关专业的科研人员和研究生有所帮助。

让我们华裔神经科学工作者携手并肩，脚踏实地，努力奋斗，共同开创中国神经科学的新时代！

衷心感谢杨雄里、吴建屏两位理事长对本会的大力支持和为本论文集作序。衷心感谢自然科学基金委员会为本论文集出版提供资助经费。

编 者



# 目 录

## 第一部分 神经发育、衰老与再生 (Neural Development, Aging and Regeneration)

1. 成年哺乳动物视网膜节细胞的轴突再生 ..... 苏国辉等(3)
2. Correlated activity and long-term synaptic modifications - hebb's postulate revisited ..... 蒲慕明(11)
3. 脊髓损伤的修复——研究进展和展望 ..... 徐晓明等(15)
4. Immunobiology of neural transplantation ..... 段维明(23)
5. 寻找新的多巴胺能神经元营养因子 ..... 周嘉伟(41)
6. Growth and differentiation of Schwannoma in neurofibromatosis type two ... 洪 真(51)
7. “视网膜营养”因子: 神经营养因子对哺乳类视网膜节细胞的作用 叶嘉勋等(65)
8. Expression of nitric oxide synthase (NOS) in axonal injured neurons ..... 吴武田(73)
9. Neural stem cells hold promising therapeutic potential ..... 王伟业(87)
10. 视觉系统中神经营养素及受体的分布和功能 ..... 胡 兵等(97)
11. Neurotrophic regulation of synapse development and plasticity ..... 鲁 白(109)
12. Neuregulin signaling in synaptogenesis and synaptic plasticity ..... 梅 林(115)
13. 神经细胞迁移的分子生物学研究 ..... 饶 毅等(125)
14. Aberrant splicing of tau pre-mRNA caused by intronic mutations associated with the inherited dementia FTDP-17" ..... 吴 瑛等(137)
15. Intrinsic determination for optic nerve regeneration.....陈东风(139)
16. Notch 信号途径及在神经发育中的作用 ..... 韩 骅等(147)
17. 同源盒基因 LIM 家族在成年神经系统中的分布及可能作用 ..... 范 明(153)
18. 嗅鞘细胞及其在脊髓损伤修复中的应用 ..... 游思维(157)

## 第二部分 离子通道与突触传递 (Ion Channels and Synaptic Transmission)

19. Signaling transduction, ion channels, and behavioral plasticity in *Drosophila* ... 吴春放(165)
20. Mitochondrial modulation of neuronal excitotoxicity ..... 许世兴等(181)
21. Probing the dynamics and molecular basis of exocytosis ..... 徐 涛(193)

- 22. Voltage-gated KCNQ potassium channels: an emerging sub-family with therapeutic implications ..... 王克威(203)
- 23. The M-Channel: from function to genes ..... 王宏声(215)
- 24. 简述小分子离子通道蛋白立体结构研究现状 ..... 丘小庆(219)
- 25. G 蛋白  $\beta\gamma$  亚基介导的胞内信号转导 ..... 何成(229)
- 26. Biophysics and molecular biology of hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated (HCN) channels ..... 俞汉钢(235)
- 27. 星形胶质细胞-神经元相互作用 ..... 段树民(243)
- 28. 短时程突触可塑性及其形成机制的研究进展 ..... 周逸峰等(245)
- 29. 神经细胞内钙稳态的调控机理及病理生理意义 ..... 徐天乐等(251)
- 30. Silent glutamatergic synapses and central plasticity ..... 卓敏(263)
- 31. 挖掘并利用国产资源生物神经毒物推动我国的神经生物学发展进程 ... 吉永华(277)

**第三部分**  
**神经系统疾病**  
**(Neural Diseases)**

- 32. The cellular and molecular pathology of Huntington's disease, a polyglutamine expansion disorder ..... 李晓江(287)
- 33. Neuroinflammation and Alzheimer's disease: critical roles for cytokine/ $\text{A}\beta$ -induced glial activation, NF- $\kappa$ B and apolipoprotein E ..... 杜燕生(299)
- 34. 帕金森病研究回顾与展望 ..... 王晓民等(307)
- 35. 雌激素与 Alzheimer Disease ..... 周江宁(315)
- 36. Brain iron transport proteins: physiology and pathophysiology ..... 钱忠明(319)
- 37. 星形胶质细胞缺氧损伤的分子机制 ..... 于常海等(331)
- 38. 缺血性脑损伤机制的研究进展 ..... 高天明(339)
- 39. 人参皂甙抗缺血缺氧性脑损伤及其作用机制 ..... 姜正林等(347)
- 40. 培养神经元的多因素损伤及 EGb761 的防护作用 ..... 朱俐等(353)
- 41. 雌激素和铁与帕金森病关系的研究进展 ..... 谢俊霞等(362)
- 42. 药物基因组学与精神药物相关基因研究 ..... 贺林等(367)

**第四部分**  
**感觉系统**  
**(Sensory System)**

- 43. Imaging the anatomy and function of the human visual system ..... 何生(379)
- 44. 5-羟色胺抑制脊髓背角浅层神经元活动的机能学和形态学研究 ..... 李云庆(387)

45. 慢性痛的分子和细胞生物学机制研究进展…………… 张 旭(393)
46. 脊髓背角在病理性痛发生中的作用机制…………… 陈 军(401)
47. ATP- and proton-gated channels are co-expressed in spiral ganglion neurons 林 曦等(411)
48. 视网膜水平细胞上光感受器信号相互作用的回路及突触机制…………… 梁培基等(413)
49. Searching for mechanisms of retinal direction selectivity …………… 何士刚(417)

### 第五部分

#### 神经递质、调质、转运体和受体

#### (Neurotransmitters, Modulators, Transporters and Receptors)

50. Neuropeptides: focus on interaction with classic neurotransmitters …………… 徐志卿(425)
51. 乙醇在脊髓麻醉作用的受体机制 …………… 汪萌芽(435)
52. Bradykinin B<sub>2</sub> receptor in myenteric plexus of guinea pig small intestine …… 胡宏镇等(441)
53. 下丘脑生长抑素与谷氨酸、 $\gamma$ -氨基丁酸的相互作用 …………… 阮怀珍等(455)

### 第六部分

#### 神经免疫与神经内分泌

#### (Neuroimmunology and Neuroendocrine)

54. Diverse intracellular signalling systems employed by growth hormone releasing or inhibitory hormones in regulating membrane ion channels in pituitary somatotropes…………… 陈 晨(465)
55. 神经免疫调节的分子机制 …………… 蒋春雷等(479)
56. 细胞因子对外周神经系统的调节作用 …………… 王 宪等(485)

### 第七部分

#### 神经科学研究的新技术

#### (New Techniques)

57. An overview of functional magnetic resonance imaging …………… 胡小平(495)
58. 应用组织工程学方法修复神经系统损伤的研究…………… 李晓光等(510)

### 第八部分

#### 学习与记忆

#### (Learning and Memory)

59. 刺激-反应联合学习的神经基础 …………… 李葆明(513)

- 
60. 鸣禽发声学习记忆的神经机制 ..... 李东风( 519 )

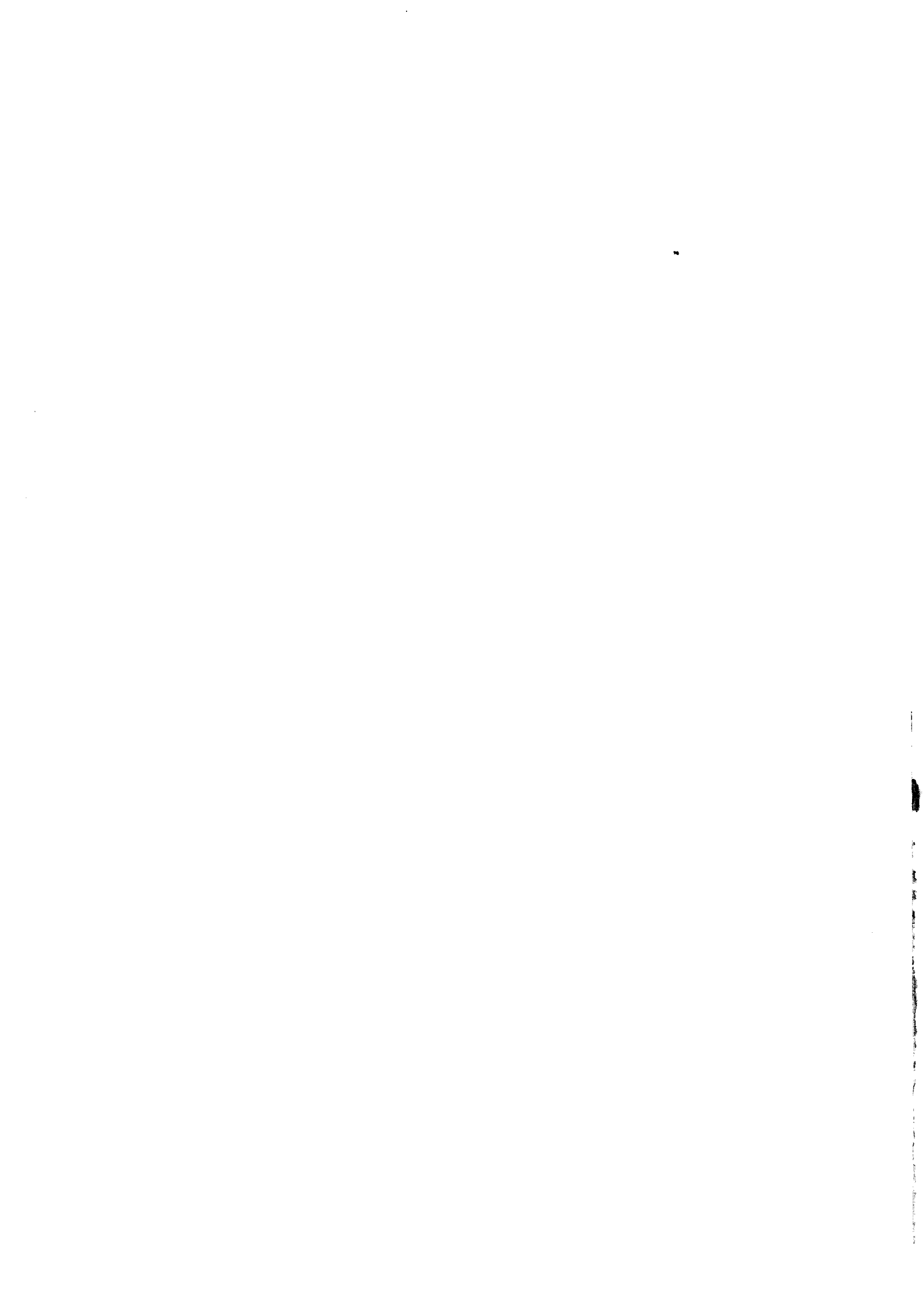
第九部分  
运动系统  
(Motor System)

61. Inter-limb interaction and muscular strength ..... 周 石( 529 )
62. 小脑-下丘脑神经环路与躯体-内脏反应整合 ..... 王建军( 545 )

第一部分

神经发育、衰老与再生

(Neural Development, Aging and Regeneration)



# 成年哺乳动物视网膜节细胞的轴突再生

苏国辉\*<sup>CA</sup> 叶嘉勋\* 游思维<sup>△</sup>

\*香港大学医学院解剖学系   <sup>△</sup>第四军医大学全军神经科学研究所



**【作者简介】** 苏国辉，中国科学院院士，香港大学医学院教授及香港大学神经科学研究中心主任，香港神经科学会成立委员会秘书长和前任主席，香港科学协会委员，香港学者协会前任主席及现任副主席，北京大学基础医学院、第四军医大学、中山医科大学、汕头大学医学院客座教授。1973、1977 年分获美国东北大学学士、麻省理工学院博士学位。主要研究哺乳动物视觉系统的发育、可塑性和再生。曾获 1986 年广东高等教育部科学技术奖和 1995 年国家自然科学奖。已发表论文和综述 100 篇，摘要 130 篇。

<sup>CA</sup> 香港沙宣道 5 号香港大学医学院解剖学系  
E-mail: hrmaskf@hkucc.hku.hk

## 一、利用周围神经促进节细胞损伤后的存活与轴突再生

用于移植研究的周围神经，一般为取自动物后肢坐骨神经分支的胫神经或腓神经，也有采用整条坐骨神经者。在啮齿动物，取下供移植的腓神经长度可达 3cm<sup>[28]</sup>。通常将周围神经移植于视网膜内<sup>[28]</sup>或被切断的视神经眶侧断端上<sup>[35]</sup>，为节细胞轴突再生提供适宜的环境。周围神经是中枢神经再生的极好桥梁，因为：（1）溃变的髓鞘和存在于周围神经髓鞘内的抑制因子（如髓鞘相关糖蛋白）被同时清除<sup>[21]</sup>；（2）周围神经内不存在中枢神经髓鞘内的抑制因子；（3）神经损伤后施万细胞大量分裂，在基底层 Bungner 带内形成条索状细胞管道。施万细胞和成纤维细胞还可分泌不同类型的神经营养因子，其中有些可能具有促进节细胞存活和轴突再生的重要作用；（4）施万细胞管的基底膜含有多种细胞黏连分子，如 L1、J1、intergins 及 laminin，这些物质均有促进轴突生长的作用<sup>[11,14,20,22,13]</sup>。将小段周围神经（常采用长约 2mm 的腓神经远侧段）植入玻璃体，也可提高节细胞的再生潜力<sup>[8]</sup>。

### 1. 节细胞损伤后存活研究

#### 视神经的周围神经移植

将周围神经移植到视神经可提高受损节细胞的存活率，防止视网膜内的节细胞轴突在视神经损伤后 6~9 月的溃变<sup>[36]</sup>。与正常周围神经相比，预先夹伤（条件性损伤）的周围神经可进一步促进节细胞的存活<sup>[1]</sup>。由于周围神经损伤远侧段内施万细胞大量分裂，预先夹伤周围神经的促进作用可能与施万细胞的数量增加有关。增多的施万细胞分泌更多的神经营养因子，进而影响节细胞的存活。

#### 玻璃体内的周围神经移植

植入视网膜的周围神经可延缓轴突损伤节细胞的死亡<sup>[34]</sup>。但我们近期采用视神经内荧光金逆行标记技术发现，玻璃体内植入一段长约 2mm 的周围神经却不具备类似的作用<sup>[9]</sup>，只能诱发损伤节细胞的发芽<sup>[8,17]</sup>。有趣的是，将一小段视神经植入玻璃体却能延缓节细胞在损伤后 1 周内的死亡<sup>[9]</sup>。

### 2. 节细胞轴突再生研究

#### 视神经的周围神经移植

Richardson 在发现成年大鼠中枢神经元轴突再生长入周围神经移植后<sup>[24]</sup>，却未能显示节细胞在视神经颅内段移植周围神经后具有同样的能力<sup>[25]</sup>，这在当时相当令人迷惑。现在，我们已有足够理由认为这是因为周围神经移植部位距离视盘过远之故。虽然原因尚未完全明了，但视神经的移植距离的确是决定轴突再生进入移植物的的重要因素（详见下文）。



首次令人信服地证实成年大鼠节细胞损伤轴突能够再生进入周围神经移植物的研究,是由苏国辉和 Aguayo 在 1985 年完成的<sup>[28]</sup>。Aguayo 等人发现,其轴突再生长入周围神经移植物中的绝大多数神经元均分布于移植部位周围<sup>[12]</sup>。受此启发,苏国辉将周围神经一端的鞘膜去除后直接植入视网膜,以使周围神经接触到节细胞的损伤轴突。移植物远端旷置于颅骨表面,1 月后置于移植物远端的辣根过氧化物酶标记出不同大小的节细胞。这些标记节细胞分布于移植部位周边的饼状区域内,移植部位越接近视盘则细胞数量越多<sup>[28]</sup>。由于我们没有发现轴突完整保留于视神经内的节细胞轴突再生,因此轴突损伤是诱发节细胞轴突再生进入移植物的一个重要信号<sup>[28,29]</sup>。植入视网膜内的移植物似乎能够主动吸引受损轴突长入移植物。我们距视网膜周围神经移植部位 1.5 或 3mm 切断视神经,若损伤位于 1.5mm 处,则移植物和视盘之间的节细胞的轴突也可长入移植物,但 3mm 处的损伤则无此作用<sup>[29]</sup>。这种依赖于距离的现象,可能是因为周围神经移植物中施万细胞和成纤维细胞分泌的可扩散因子吸引了受损轴突。这种解释得到我们另一研究的支持,即将成年金黄地鼠周围神经和视网膜共培养,来自节细胞的再生轴突的生长方向受到周围神经摆放位置的影响,说明周围神经对轴突再生的营养作用<sup>[18]</sup>。如果周围神经移植于视神经眶内段,则再生节细胞的数量大大增加,因为更多的受损轴突可以接触到周围神经移植物,这种现象同时存在于大鼠、金黄地鼠和猫。再生节细胞的比例一般不超过节细胞总数的 10%,且数量随时间而减少。

不同类型节细胞的轴突均可再生长入周围神经移植物<sup>[28,37]</sup>。以周围神经连接视神经和不同区域(顶盖前区或上丘)的靶细胞,各类节细胞表现出不同的优先存活现象。同顶盖前区连接,出现选择性大细胞存活;而与上丘连接,则优先存活者为许多小细胞。节细胞轴突约在移植术后 4d 进入周围神经移植物,并以 1~2mm/d 的最大速度和紧密连接的方式沿移植物施万细胞基底膜生长<sup>[7]</sup>。基底膜完整但缺乏成活施万细胞的周围神经移植物并不支持轴突再生。电镜观察视神经与不含成活施万细胞周围神经移植物的接触面,可见视神经断端长出的轴突为星形胶质细胞所包裹。只有当周围神经移植物含有成活施万细胞情况下,施万细胞才出现于接触区并有可能发挥引导轴突进入移植物的积极作用。我们采用电镜形态测定技术,发现节细胞再生轴突与为视神经提供新的生长环境的施万细胞之间存在着积极的相互作用<sup>[4]</sup>。因此,节细胞再生轴突有髓纤维的平均直径显著大于视神经纤维的相应指数。另外,节细胞再生轴突可影响施万细胞的髓鞘形成。

在金黄地鼠正常发育过程中,节细胞树突上出现小棘,至成年期小棘回缩<sup>[16]</sup>。部分轴突再生的节细胞可出现类似现象,树突随时间推移而回缩<sup>[15,16]</sup>。巨噬细胞抑制因子(MIF)可部分预防回缩,使小细胞(RII 样节细胞)的树突彼此均匀重叠并完全覆盖于视网膜表面。MIF 似乎能在视神经损伤后减轻视网膜内小胶质细胞反应,并增加轴突再生长入移植物中的节细胞数量。低水平激光眼照射可延缓节细胞死亡并促进节细胞的轴突再生,此激光效应可能也与小胶质细胞反应水平的降低有关。

Aguayo 等人将周围神经桥接视神经和上丘后,上丘内出现可长期存留、正常形态的突触结构。尽管终末区缩小,但每一轴突的突触联系数目似乎不变。将周围神经插入上丘后,可在上丘神经元内记录到具有正常视野的突触后电位。类似的猫实验进一步显示,再生的 ON-center 细胞的数量超过 OFF-center 细胞<sup>[38]</sup>。将周围神经桥接于视神经与