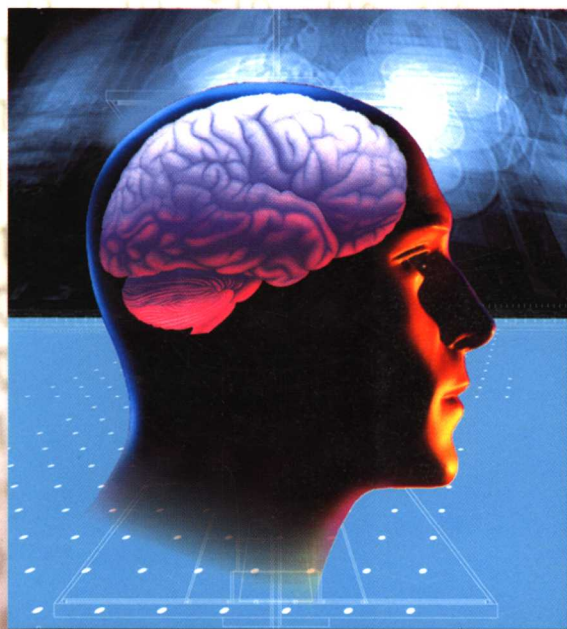


脑科学导论

孙久荣 编著



北京大学出版社

脑科学导论

孙久荣 编著

北京大学出版社
北 京

图书在版编目(CIP)数据

脑科学导论/孙久荣编著. - 北京:北京大学出版社, 2001.12
ISBN 7-301-05375-4

I. 脑… II. 孙… III. 脑科学-研究 IV. R338.2

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2001)第 085844 号

书 名: 脑科学导论

著作责任者: 孙久荣

责任编辑: 谢刚英 李宝屏

标准书号: ISBN 7-301-05375-4/Q·0087

出 版 者: 北京大学出版社

地 址: 北京市海淀区中关村北京大学校内 100871

网 址: <http://cbs.pku.edu.cn>

电 话: 出版部 62752015 发行部 62754140 编辑部 62752021

电子信箱: zpup@pup.pku.edu.cn

排 版 者: 兴盛达打字服务社 62549189

印 刷 者: 北京大学印刷厂

发 行 者: 北京大学出版社

经 销 者: 新华书店

787 毫米×1092 毫米 16 开本 22.625 印张 580 千字

2001 年 12 月第 1 版 2001 年 12 月第 1 次印刷

定 价: 31.50 元

内 容 简 介

脑是生物亿万年进化到一定阶段才出现的产物,是宇宙中已知的最复杂的体系。脑科学和基因工程是 21 世纪生命科学研究的两个最重要的领域。本书是为大学本科生编写的素质教育课教材,主要阐述了脑的进化和发育、脑的细胞和化学筑构、脑的功能和病变、脑科学研究的方法,编写中尽量选取和构思理想的图解,引用了众多学者的专著和研究结果,许多资料具前沿性,为学生打下一个学习脑科学的基础,提高学生学习和研究脑科学的兴趣和能力。本书也可作为非生命科学系研究生和医学院校学生的参考书。

前 言

脑是生物亿万年进化到一定阶段才出现的产物,是宇宙中已知的最复杂、最精细的体系。脑的发达程度是区别动物进化程度的主要标志。人类正因为有了无与伦比发达的大脑,才成为主宰世界的万物之灵。大脑的结构和功能始终是自然科学研究中最具挑战的课题。近代自然科学发展的趋势预示 21 世纪的自然科学重心将在生命科学。脑科学和基因工程将是 21 世纪生命科学研究两个最重要领域,也是两个飞速发展的前沿科学。分子生物学的奠基人之一,诺贝尔奖获得者沃森宣称“20 世纪是基因的世纪,21 世纪是脑的世纪”。国际脑研究组织(International Brain Research Organization, IBRO)把 21 世纪作为“脑的世纪”。诺贝尔奖获得者 J. C. Eccles 曾经预言,世界上将会有越来越多的伟大的科学家来研究脑。Barul Benacerraf (美国免疫学家,1980 年诺贝尔奖获得者)在“致 21 世纪的中国青少年”的文章中深情地说:“如果我有机会获得另一次生命,作为 21 世纪的科学家,我一定研究大脑,探索意识、推理、逻辑和记忆的机理,并且力图掌握这个经过进化的奇妙‘机器’是怎样研究自己、怎样理解世界与现实的。这是最后的挑战,就看你们敢不敢为之投入自己的生命,为人类的光荣和利益解决这些问题。”(《厚望与期待》,科普出版社,2001 年)新千年的第一个诺贝尔生理学或医学奖授给了在脑研究方面作出贡献的科学家,这为 21 世纪——“脑的世纪”的到来开辟了非常好的开端。面对即将深入发展的脑科学,我们信心倍增,但又感到任重道远。教育为本,科技兴国就是脑力兴国。为了富国强民,必须加强对脑的研究,更好的了解脑、保护脑和开发脑。

本书主要内容是笔者从自己多年从教的“神经解剖学”、“神经生理学”、“神经生物学”、“实验生理学”和“脑的化学建构”等课程中提炼来的,主要阐述脑的结构和功能及其研究的方法和状况,较系统地介绍脑的进化和发育,脑的细胞、纤维及化学的建构,脑的功能和病变,脑的移植和可塑性。内容由基础到专业,力图做到图文并茂。本书的许多资料具前沿性,引用了国内外许多学者的专著和脑科学家研究的第一手材料,希望既能为学生(读者)打下一个学习脑科学的基础,又使学生(读者)了解脑科学研究某些方面的进展,提高学习和研究脑科学的兴趣和能力。

脑科学是一门实验性科学,有关脑的结构和功能、发育和可塑性等的内容和结论都是来自于实体的观测和实验研究。脑科学的发展依赖于研究方法学的进步和创新性的思维。美国生物化学家 Paul Berg (1980 年诺贝尔奖获得者)在“致 21 世纪的中国青少年”的文章中介绍自己成为一个科学家的体会:“进入高等学府后,老师鼓励我们提出我们和他们知识和经验之外的问题,思考那些我们找不到答案的事情。后来,我成为课外科学俱乐部的成员,这里要求我通过实验解决某些与自然界有关的问题。开始是重复已经做过的实验,随后就要求我设计新的实验方法解决我自己提出的难题。这是极富挑战性的。在任何时候,创新性的思维都是最宝贵的。也许正是这些早期的经历,激发了我探索未知世界并找出答案的欲望。”如果没有 Golgi 染色法,Cajal 就不可能建立“神经元学说”;没有微电极技术,就不能认识脑细胞的电生理学特性;没有膜片钳技术,就开拓不了离子通道的研究;没有无创伤的脑成像技术,对人脑认知机能的研究就无法进行。随着方法学的建立和革新,人们对脑科学的认识一步步提高,不断

地从模糊走向清楚,从错误走向正确。请读者在学习本书时不但要掌握基本的结论和规律,更重要的是要注意这些问题和规律的提出和产生过程,特别是实验方法的建立和研究思想的发展以及它们可能存在的局限性。

虽然脑科学的研究和知识已积累了数百年,如果从 Cajal 建立“神经元学说”算起,现代脑科学的研究已有 100 年了,但我们对脑的结构和功能认识尚很不完全,很不清楚。可以说,对脑的高级功能的认识现在才刚刚开始。所以,本书在一些领域有许多空白、不明之处,仅介绍了许多争论和假说。不能画上一个完整句号的故事是令人遗憾的,但这也正是脑科学的迷人之处。脑科学发展到今天,尽管仍然需要,并且一定会有一些杰出的科学家起带头作用,但是,推动脑科学进步的已经不可能仅仅是几个学者和研究室了。它需要整个科技界的合作,需要神经科学家群体的努力。所以,希望读者和学生接受它的挑战,加入研究脑科学的队伍中来,并有所作为。

本书是为大学本科生和非生命科学系研究生编写的,编写中尽量选取和构思理想的图解,帮助学生学习。在对基本结构和功能概括的基础上,内容突出了脑科学新的进展、历史的启迪及许多理论联系实际的内容。但是,脑的化学建构一章是个例外,篇幅多了些,笔者考虑到这部分内容是 90 年代后期从化学的角度观测脑结构和功能的知识,许多内容在类似的教材中介绍得不系统,所以稍加以详写。这一领域的发现日新月异,空白不断被填补,错误不断得到改正,从中更可以得到有意义的启迪。

编者在正文后增加了附录和讨论的内容。在附录中编者给出 1—2 个小专题或综述,就一些与本章内容关系密切的问题做一定深度和广度的介绍。讨论的内容、观点不一定全面,笔者在此处“抛砖引玉”,力求进行启发式教学,目的是就本章节的一些内容引起讨论,甚至争论,做到教学相长,共同提高。文前的思考题向学习者提示了本章节内容的要点。

由于时间和学识有限,本教材中有不妥和错误之处,恳请读者和专家们批评指正,谢谢。

孙久荣
2001 年元旦



作者简介

孙久荣,男,57岁,1970年毕业于北京大学生物物理专业,教授,博士生导师,生理及生物物理系副系主任,北京神经科学学会理事,目前主讲神经解剖学、神经生理学、专业大实验、脑的化学构筑学、实验生理学和脑科学导论等课程,从事冬眠及低体温、中枢神经系统可塑性和土壤动物减粘脱附仿生学研究,发表学术论文40余篇,获1999年科学进步二等奖(国家机械工业部)。

目 录

第 1 章	脑科学研究的方法学	(1)
第 2 章	脑的外部形态	(17)
第 3 章	脑细胞	(29)
第 4 章	神经信息的传递	(43)
第 5 章	脑的进化	(54)
第 6 章	脑的发育	(63)
第 7 章	脊髓的结构和功能	(82)
第 8 章	脑干是机体的活命中枢	(91)
第 9 章	包罗万象的网状结构	(104)
第 10 章	下丘脑——高级内脏脑	(109)
第 11 章	脑的感觉功能——皮肤感觉	(123)
第 12 章	脑的感觉功能——视觉	(137)
第 13 章	脑的感觉功能——听觉	(154)
第 14 章	脑的感知——嗅觉觉	(163)
第 15 章	脑的运动功能	(172)
第 16 章	小脑对运动的调制	(186)
第 17 章	基底神经节对运动的调节	(198)
第 18 章	行为和意识的主宰——脑的高级机能	(210)
第 19 章	脑的衰老	(238)
第 20 章	脑的不对称性	(246)
第 21 章	脑的化学筑构	(256)
第 22 章	学习和记忆	(302)
第 23 章	脑的可塑性——脑损伤后机能代偿机制的研究	(318)
第 24 章	神经元的凋亡和增殖	(330)
第 25 章	脑的血氧供应和血脑屏障	(344)
主要参考书目		(353)

第 1 章 脑科学研究的方法学

“自然科学研究大自然界事物之间的相互关系以及相互之间的规律,而中心问题是如何进行研究的方法学问题。”——赫克尔

问题: 1 辩论题:正方:人的脑子可以认识自己的脑子。

反方:人的脑子不能认识自己的脑子。

2 人类是如何认识脑的?

- 1 脑科学是当今生命科学研究两个前沿领域之一
- 2 脑科学的研究范围
- 3 人的脑子能否认识人类自己的脑子?
- 4 人类认识脑的历史
- 5 人类是如何认识脑的?
 - (1) 大体解剖学
 - (2) 把要看的细胞染出来
 - (3) 利用轴浆运输追踪细胞的胞体
 - (4) 用放射自显影方法 (autoradiography) 显示细胞代谢的变化
 - (5) 利用抗原-抗体反应标出特异反应的神经细胞
 - (6) 把特殊能量的神经细胞标定出来
 - (7) 电子显微镜展示了神经细胞的超微结构
 - (8) 追踪神经网络的走向、定位传导束
 - (9) 脑的比较解剖学研究
 - (10) 探索脑的生理机能
 - (11) 基因敲除 (gene knockout)
 - (12) 脑疾病给与的启示
 - (13) “知人知面又知心”——现代脑成像技术

附录 1: P-物质的发现史和研究进程展示了方法学的重要性

附录 2: 现代脑成像技术的发展

讨论: 新技术产生新概念

1 脑科学是当今生命科学研究两个前沿领域之一

脑是生物亿万年进化到一定阶段才出现的产物,可能是宇宙间最复杂的体系。就是这个占身体很小体积的组织主宰着动物和人的意识和行为。那么脑是如何产生感觉、意识、动机和情绪的?如何学习和记忆的?如何控制行为的?如何自我修复和功能代偿的?这些问题一直是科学家面对的挑战性问题。近一个世纪以来,人类开始涉足研究自身的脑。自美国国会 1989 年通过 101-58 公共法,把 1990—2000 定义为脑十年(the decade of the brain),并规划出 58 个大的研究课题后,各国都相继加强了对脑的研究力度。欧洲 1991 年出台“欧洲脑十年”。日本推出强脑科学计划,确认脑和染色体是 21 世纪生命科学研究最前沿的两个领域,并在

1996年制定20年的“脑科学时代”(the age of brain sciences),要让日本的脑科学研究达到并超过世界水平。10年的研究使阿尔维德·卡尔松(瑞典)、保罗·格林加德(美国)、埃里克·坎德尔(美国)在“人类脑神经细胞间信号的相互传递”方面获得了突破性发现,对治疗人类的帕金森症具有非常重要的意义,三人共同获得本世纪末(2000年)的生理学或医学诺贝尔奖。这可能是21世纪的脑科学将要取得突飞猛进发展的先兆。

教育为本,科技兴国就是脑力兴国。脑力兴国,中国人能否取胜?加强脑科学研究是事关时代、国家和民族兴旺发达的大事。我国的脑科学家张香桐先生早就呼吁“开展大脑研究,提高民族智力”。中国成立了脑健康专业委员会,向社会提出“脑健康”的观念,并将每年的9月16日定为脑健康日。在这个知识经济的时代,人智商的高低、创新能力的强弱直接关系到能否应对知识经济的挑战。要使“全民健脑”向纵深发展,真正提高中华民族整体素质。

2 脑科学的研究范围

当今,国际上研究大脑的趋势是“了解脑(understanding the brain),保护脑(protecting the brain),开发脑(creating the brain)”。了解脑,就是认识脑的结构和功能,例如脑是如何控制运动和情感的?如何感受和产生感觉意识的?如何学习和记忆的?保护脑,就是研究如何使大脑得到良好的发育,如何防治脑的疾病,如何保护脑不被环境污染所伤害,如何延缓脑的衰老。现在脑的疾病越来越多发、常见,其中许多神经细胞退行性坏死的脑病,已经给人类社会造成巨大的创伤和压力。开发脑,关系到如何教育下一代,如何利用和仿生脑的结构和功能。后两个目标是建立在“了解脑”的基础上的。了解脑的结构,保护脑的健康发育,有效地增进脑的正常功能,防护脑的病变,已成为当今亟待解决的问题。

脑科学的研究范围很广泛,可以涉及从生命科学各个领域,到数学、物理学、化学、信息等当今任何一个学科,甚至人文科学。狭义上讲,脑科学是研究脑的形态结构、细胞和化学的建构、脑的感觉、运动和各种高级机能及其整合机制、脑的进化和发育过程、脑病的防治和预防、智能的开发、脑仿生学等学科。

3 人的脑子能否认识人类自己的脑子?

脑是自然界中最复杂、最精妙的一种开放的复杂超巨体系。脑的复杂性表现在什么地方?除了脑内有巨量的神经元($10^{11}-10^{12}$ 个)和突触连接($10^{14}-10^{15}$ 个)外,还表现在大脑存在大量的动态的对称破缺以及进化导致的复杂性。脑的形成起码受到三大因素的制约和影响。它们是生物进化、先天基因和后天刺激。在亿万年生物进化的历史长河中,脑细胞在多层次上不断增殖、凋亡、修补、构建和演化。脑的发育依赖于先天遗传基因调控的程序和模式,也具有复杂的自适应行为。脑的发育中存在着巨大的可塑性,后天的环境因素与学习对脑的发育有着极大的影响。脑复杂到有的学者在问:人的脑子可否破译人类自己的脑子?我能认识“我”吗?思维与脑的关系是一个脑研究的核心问题。意识产生于大脑,这一点是早已被公认的。但长期以来,研究大脑和精神的科学家一直回避和无法对意识进行研究。脑科学界一时盛行的观点认为,依靠客观现实的科学是无法接纳和研究意识这样属于主观的东西的。意识成为脑研究的禁区。美国圣迭戈的索尔克生物研究所的神经生物学家弗朗西斯·克里克和加利福尼亚理工学院的克里托弗·科克认为,意识可能产生于大脑皮层的某些振荡。神经元的放电频率达到40Hz就可以产生同步振荡。他们认为,不同来源的信息在特定脑区的神经元上交汇,体现

为神经元同步放电激发时就会结合在一起,而产生某种“意识”。即使研究和思想如此前卫的科学家,面对意识可否被科学研究解答,也认为是“不可知”(《科学美国人》中文版,1999)。意识不是一个东西,而是一个过程(William James, 美国)。然而,至今仍然没有揭示这一过程的奥秘。丹尼尔在《心灵种种》一书中说,“心灵确实是终极不可知之域(terra incognita),也超出全部科学所能达到的范围,……我们必须习惯这一事实,即存在探索极限所不及的事物”。丹尼尔认为:“人类的意识大概是最后的未解之谜。之所以,是因为人们要解开它却又无从下手”。

恩格斯在《自然辩证法》中有一句话:“终有一天我们可以用实验的方法把‘思维’归结为脑子的分子和化学运动;但是难道这样一来就把思维的本质包括无遗了吗?”。阿尔维德·卡尔松(瑞典)、保罗·格林加德(美国)、埃里克·坎德尔(美国)在“人类脑神经细胞间信号的相互传递”方面获得突破性发现,三人共同获得2000年生理学或医学诺贝尔奖。这个事实显示了脑科学研究的重要突破,但对于了解大脑的功能仍然是个开始。我国脑科学家杨雄里认为,脑功能的实施依赖于神经细胞间信息正常的传递,信息从一个神经细胞传递到另一个神经细胞,同时,发出和接受信息的神经细胞都会发生变化。三位获奖的研究者从一个侧面了解了这种变化是怎样发生的,但不能说已经完全了解了大脑的功能。

科学研究永无止境,人不是全能的,但科学是全能的。脑的复杂性可能正是脑的原理。思维是脑的整体行为,可能要从物质、能量和信息三者的整合来研究。脑子中任何的识别过程都是混沌与有序的不断变化。识别的建立必须是进入有序状态。实际上,人类利用整个人类集体的智慧,即“社会的脑子”,并经过多少代的努力,即“历史的脑子”来研究脑,使对其的认识逐渐完善、清楚。在internet发展的今天,网络可以更快、更好地集中和使用全球的信息,这个“全球的大脑”一定会逐渐地揭示脑的奥秘。

4 人类认识脑的历史

二千多年前,黄帝内经中就有记载“心为君之官”,明确了神经系统在机体的统帅地位。

公元前300—250年,Aristotle认为,心是人体中心,是感官之长。他认为血液的温热才意味着活力和精神;而脑的作用仅仅是冷却血液的。

公元前199—129年,希腊医生Galen(131—201, A.D.)作了有记载的第一次解剖人和动物的脑。他认为脑内主要不是实质结构,而是充满了液体,从而创立了“脑室说”。他认为人体内具有4种体液:红色的血液、黑色的胆汁、黄色的胆汁和白色的黏液。人的健康和疾病取决于4种体液的分布和变化。他认为红色的血液携带动物的生命灵气(animal spirits),心和肝是精神的制造厂。这一观点被宗教奉为权威,统治了1500年。

16世纪,文艺复兴时期,达·芬奇(1452—1519)首先用蛙做实验,研究脊髓的作用。他发现,无头蛙仍然有机能存在,但一旦破坏脊髓,蛙就死亡了。可惜他没有观测脑的作用。Vesalius(1543)著《人体构造七书》,首次从科学的角度描述了脑的形态结构。

17世纪,笛卡尔(Rene Descartes, 1596—1650)认为人和动物的有机体是一种机械(mechanistic)。脑是由自动对外界刺激发生反应的反射机构部件组成的。神经是管样结构。当感觉器官受到刺激时,管样结构中有髓纤维的运动打开脑的阀门,把神经液送入肌肉,从而发动运动。脑仅仅是一个“喷液器或阀门控制器”,控制着“灵液”的开和放。笛卡尔认为,人的“灵魂存在于脑内单一的,位于正中的松果体内”,眼睛所看到的景象直接通过管道到达松果体。笛卡尔把意识说成是通过松果体来表达的体外实体。这种说法固然是错误的,但是,由他开始

的非物质的意识是如何从脑中产生的,以及二者如何相互影响的争论一直持续到今天。

Hook (1665) 发明的显微镜极大地开阔了人的眼界。显微解剖学的奠基人是 Malpighi (1628—1694), 他在大脑皮层中看见了锥体细胞, 认为锥体细胞有分泌物质入脑室, 构成所谓的“灵液”。但他仍然没有看重脑的作用, 只认为脑在机体执行功能中处在一个“中间环节”的地位。

Thomas Willis (1621—1675, 牛津大学) 做了许多摘除动物脑的实验研究。他创立了“神经病学”(neurology)的术语, 认为脑对于生命是极其重要的, 精神病是脑的疾病。他把脑分成不同功能区域, 如: 本能定位在中脑, 记忆在大脑。他还描述了以其名命名的围绕脑底的动脉“Willis 环”(circle of Willis)。Swedenboger 1740 年认为大脑皮层和基底神经核是灵魂之所在, 决定人的行为和感觉。至此, 人们完全把思维器官从心转到脑。

18 世纪, F. J. Gall 开拓了新的精神功能研究领域。他认为感觉和运动的控制部位在脑内, 并试图把精神功能与脑区联系起来。他的学生 J. Spurzheim 支持老师的观点, 并带有主观臆想地根据头颅的隆起来鉴定和定义脑的许多功能区, 创立了所谓的“颅相学”(phrenology) (图 1.1)。“颅相学”的出现使人们有一个时期特别关注人颅骨表面的构型和隆起。虽然“颅相学”最后被否认, 但它促进了脑功能定位学派的建立和发展。

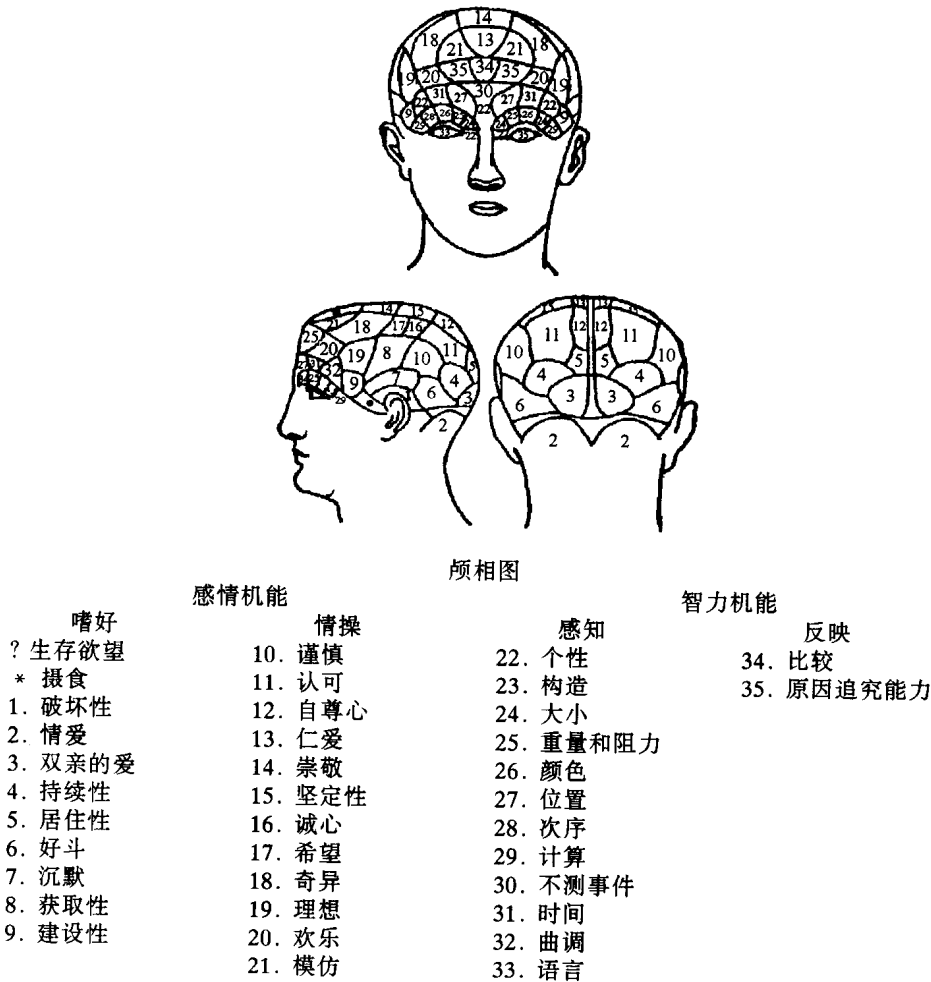


图 1.1 “颅相学”从头颅把脑分成许多功能区

尽管有了显微镜,神经组织和脑的细胞构筑是怎样的?当时还是一片模糊。神经组织和细胞学的研究得力于意大利神经解剖学家 C. Golgi 和西班牙神经解剖学家 Cajal(1852—1934)的贡献和争论(图 1.2)。Golgi 贡献了以其名字命名的 Golgi 硝酸银镀银染色法。Cajal 将照相技术引入神经组织染色中,1903 年建立 Cajal 染神经原纤维法,并利用 Golgi 方法研究神经细胞,创立了“神经元学说”(neuronism)。认为神经组织由各个神经元组成;神经元通过特殊的接点连接;各种神经元的形态与其机能相关。“神经元(neuron)”一词首先由 Waldeyer 提出,得到 Cajal 等人的支持。Golgi 创立“神经网络学说”(reticularism),认为神经组织由各个神经元组成;神经元彼此通过神经丝连接在一起形成神经网络。Weigert、Held、Hissl 等人支持网络学说,并认为,Cajal 没有对神经元内神经原纤维的连续性进行研究。Cajal 迎接挑战,改进了他的还原银法,确认细胞间神经原纤维是不连续的。两派争论了许多年。由于 Golgi 和 Cajal 在神经解剖学上的贡献,他们共同荣获了 1906 年诺贝尔奖。50 年代电子显微镜看到了神经元间的突触结构以及各种各样的突触连接形式,证实神经元是通过突触连接的。回顾 neuronism 和 reticularism 的多年争论,其教训之一是,一定要注意技术和方法学的局限性。

细胞间神经原纤维是不连续的,那么神经细胞间是如何传递信息的? O. Loewi (1873—1961)首次证实神经的体液传递,发现迷走神经在心脏里释放了一种“迷走物质”。后来, H. H. Dale (1875—1968) 证明此物质是乙酰胆碱,并开始了神经递质的研究,二人共同获得 1936 年诺贝尔奖。我国神经科学家张锡钧在 Dale 的指导下,建立了用蛙的腹直肌测定乙酰胆碱的生物学方法,此方法至今仍然可用。U. von Euler, J. Alkelrod 和 B. Katz 在交感神经节后发现了“交感素”,后来证明为是去甲肾上腺素,为此,三人同享 1946 年诺贝尔奖。他们推动了自主神经系统的研究和临床应用,并开了脑化学建构研究的先河。至此,神经元学说被画上一个圆满的句号。



图 1.2 圣地亚哥·拉蒙·卡哈尔
(西班牙,1852—1934)

(创立“神经元学说”,认为神经系统是由许多独立的神经细胞组成的)

Oskar 在 1902 年提出“神经生理学”概念,研究大脑皮层的细胞构筑。脑的功能表现为对传入和输出信息的分析和整合。Cajal 的“神经元学说”提示神经元之间的信号传递是通过接点进行的,这成为 Sherrington 建立“突触”概念的起因。Sherrington 被誉为现代生理学的奠基人,他完成了关于“神经系统的整合作用”的一系列工作。他与用弦线电流计首次记录了单根神经纤维的电活动,与开创电生理学的研究新领域的 Adrian 共同荣获 1932 年诺贝尔奖。

生物电的发现是偶然的。L. Galvani 在 1786 年 11 月的一天偶然把一些蛙腿挂在栅栏上,风吹动蛙腿碰到金属的栅栏引起蛙腿肌肉的搐动。Galvani 错误地把它解释为蛙腿自身具有的生物电通过金属栅栏的传导造成肌肉的搐动(另有 2 个说法:①Galvani 在研究莱顿瓶放电时,他的学生在解剖青蛙,每当莱顿瓶放电青蛙腿就收缩;②蛙腿挂在栅栏上,天空闪电时蛙腿搐动)。A. Volta 正确地解释了这一现象:由铜和铁制造的金属的栅栏本身构成了一个“Galvani 电池”,它对肌肉的电刺激使其收缩。二人争论了十年,双方均以有增无减的力量投入挑战。这是一场并不势均力敌的论战。Volta 是当时物理学界的权威,快人快语,使得性格有点

内向的 Galvani 难以招架。Galvani 在去世前终于用实验证实,在没有金属的情况下,神经肌肉标本也会使肌肉收缩,证实了生物电的存在。十年争论,促使两个人不断地努力研究,于是分别有了重要结果:生物电的发现和伏打电池的发明。Galvani 预言,脑的功能可以用电力来解释。最早报告脑电图(EEG, electroencephalogram)的是 R. Caton (英国, 1842—1926), 1875 年他记录了动物的自发脑电。最早报告人的脑电图(EEG, electroencephalogram)的是 Johannes “Hans” Berger (德国, 1842—1926), 1924 年他在自己儿子头上记录到一种有节律的, 每秒 10 次的慢电位, 并在 1927 年第一次提出脑电图概念。

生物电的发现极大地推动了神经生理学的发展。Adrian(1925) 用弦线电流计研究单根神经纤维的电活动, 开创了电生理学的研究新领域。J. Erlanger(1874—1965) 和 H. S. Gasser(1888—1963) 1921 年用热离子电子管(thermionic valves)做放大器, 用没有惰性的阴极射线示波器记录了神经干的动作电位。二人出色的神经电生理学工作使他们荣获 1944 年诺贝尔奖。在此基础上, Hodgkin, Huxley, Eccles 建立了动作电位的离子学说而荣获 1963 年诺贝尔奖。

为研究脑的各个区域和皮层下结构, Horsley 和 Clark (1908) 创造了脑立体定位仪, 建立脑功能定位图谱, 给脑科学的研究和脑系科的临床实践打下基础。60 年代电子显微镜和微电极技术使脑科学的研究深入到细胞内和突触水平。Hubel、Wiesel 和 Sperry 在视觉皮层和裂脑人的研究中取得突破性成果, 共同获得 1981 年诺贝尔奖。

70 年代, 放射免疫、放射自显影方法及轴浆示踪技术使神经解剖学得到复兴。Harris 提出下丘脑产生激素和促释放因子。Guillemin 和 Schally 历经 20 多年的被称为“诺贝尔决斗”的激烈竞赛, 先后分离出促甲状腺激素释放激素、肾上腺皮质激素释放因子等下丘脑激素和促释放因子。他们分别获得 1970 和 1977 年诺贝尔奖。Levi-Montalcini 和 Korn 因发现神经生长因子(NGF)和上皮生长因子(EGF)获得 1986 年诺贝尔奖。

70—90 年代, 电生理学、生物化学等学科技术的发展推动对神经元膜结构、功能及脑化学构筑的认识。Nehr 和 Sakmann 首创膜片钳技术, 记录了单个离子通道蛋白质的“开—关”活动, 在电生理学和分子生物学之间架起一座桥梁。二人获得 1991 年诺贝尔奖。随着分子生物学对受体、离子通道、转运体、G 蛋白、第二信使等研究的深入, 促进了脑科学的发展, 各国科技界也先后把脑科学作为重要研究领域, 放在突出的地位。这时关于脑和神经系统的概念也发生了改变。例如, Luria(1987) 创立基本机能联合概念, 根据机能系统把大脑皮层划分成三级: 一级皮层是感觉和运动的初级皮层; 二级皮层是感觉和运动的联络皮层(association cortex); 三级皮层是高级机能整和的联络皮层。又如, 作为 1992 年“SCEINCE”重大研究成果之首的 NO 的发现, 改变了人们关于神经递质、突触和神经信息传递的传统概念。NO 是非经典性递质。它弥散性释放, 并且作用于突触前膜, 做逆行信息传递。脑成像的技术、基因敲除技术等分子神经生物学的发展, 使人们可以从更高、更深、更广的层次观测和理解大脑的结构和功能, 出现了“全脑神经网络理论”。

阿尔维德·卡尔松(瑞典)、保罗·格林加德(美国)、埃里克·坎德尔(美国)三人关于脑的研究工作荣获 2000 年生理学或医学诺贝尔奖。他们在“人类脑神经细胞间信号的相互传递”方面获得突破性发现, 对治疗人类的帕金森症具有非常重要的意义。这可能是脑科学要在 21 世纪中大有作为的先兆。人脑的奥秘将会逐步展现出来。

5 人类是如何认识脑的?

可以从不同水平进行脑的研究,例如:观测大脑对整体行为的调控、认识某些脑区或核团的结构与机能的关系、剖析特定的神经网络或神经局部回路、研究神经细胞的发育和衰老、测量突触间的细胞通讯以及用分子生物学手段研究脑细胞功能的基因调控。研究的趋势是如何把对基本神经活动的认识推向细胞和分子水平,并特别强调从整合观点来研究神经系统的功能,充分利用现代技术、发育神经生物学和分子神经生物学的方法推动和指导脑疾病和脑损伤等问题的解决。上面概括了人类研究和认识脑的历史。下面从方法学上展示人类是如何认识脑的。

(1) 大体解剖学

许多脑区、核团和传导束的结构在外部有相应的形态显示。通过外部形态的不同把中枢神经系统从下到上分成脊髓、延脑、中脑、桥脑、间脑、大脑和小脑。间脑又可以进一步分为上丘脑、丘脑、下丘脑、底丘脑和后丘脑。利用大脑表面的沟、裂和脑回,人为地把大脑皮层分为额叶、顶叶、颞叶、枕叶和岛叶。这种分法实际上也反映和界定了不同脑区的结构和功能的相对特异性。直到今天,大体解剖学不仅是神经解剖学和神经生理学的基础,也是神经科学研究中最基本的知识和手段。例如:为了观测海马在学习和记忆中的作用,最常,也是最早采用的方法是损伤海马,而后观测其学习和记忆机能的影响。这就要求确认海马的位置、大小、形状等最基本的大体解剖学知识。

(2) 把要看的细胞染出来

为了在显微镜下看清楚细胞的形态,利用各种各样的神经组织学方法把细胞染出来。染神经细胞的方法很多,但其中 Nissl、Golgi 和 Cajal 等人发明的方法最为同行们所推崇。

Nissl (1860—1919) 用美蓝、甲苯胺、克紫等碱性染料来染神经元胞内内质网的核糖体(蛋白质合成场所)(图1.3)。核糖体富含 RNA 的碱性结构,即尼氏体(Nissl body)。不同的神经元中尼氏体的大小和形态不同。用这种方法还可以区分神经元和神经胶质细胞。前者胞体内有许多尼氏体存在,而在细胞核内着色很浅;后者尼氏体分布正相反,核内多而胞质中少。

Camillo Golgi 不用染料染,而是用硝酸银来镀神经细胞(图 1.4)。Golgi 著名的镀银法可以把切片中神经元从胞体到轴突和树突都镀成黑色,再加上计算机三维重组技术的应用可以显示整个神经元的立体形态。这一方法历经一百多年而不衰,但至今尚不了解其机制,而且在使用中常常发生“全或无”现象,即有时可能什么也镀不出来,一旦成功则可以把细胞的微型树突也镀得很清楚。正是利用 Golgi 著名的镀银法,Cajal 创立了“神经元学说”。

Cajal (1903) 等建立了还原银染法:先用还原剂将神经细胞还原,然后将银盐成分与神经原纤维发生沉淀反应,显示神经原纤维,从而也显示了细胞体。同 Golgi 镀银法一样至今也不了解还原银染法的作用机理。

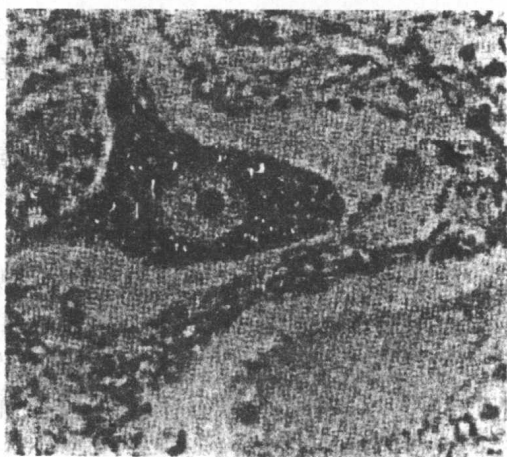


图 1.3 Nissl 法染的脊髓前角运动神经元
(注意右下方的神经元发生溃变,尼氏体消失)

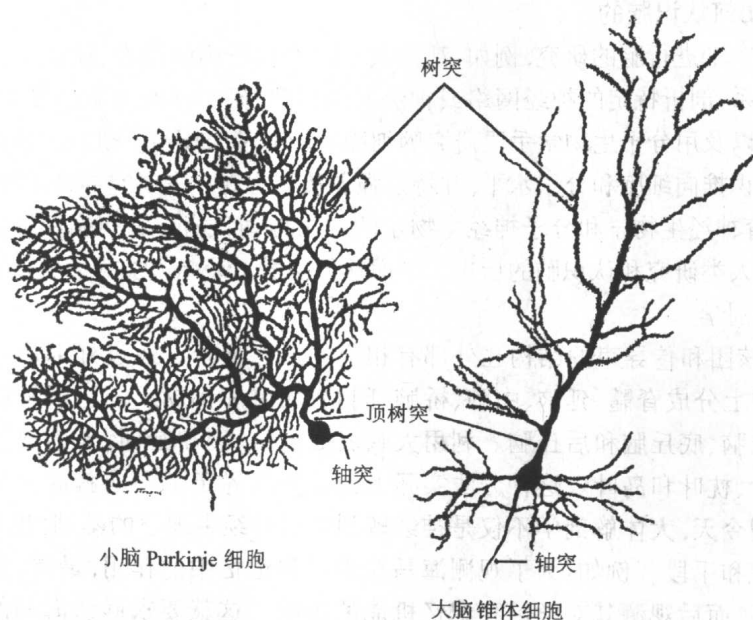


图 1.4 Golgi 镀银法镀染的小脑的 Purkinje 细胞和大脑的锥体细胞

(3) 利用轴浆运输追踪细胞的胞体

轴浆运输是神经元的基本活动。细胞内合成的物质可以顺向从胞体运输到末梢,也可以逆行把末梢吸收的物质运输到胞体。利用轴浆运输可以追踪和标定细胞的胞体。

- 辣根过氧化酶(horseradish peroxidase, HRP)法: HRP 法最大的优点是,被末梢吸收的 HRP 可以经轴突反向运输到细胞体内,用神经纤维的长度/350 mm + 1 来计算动物(大鼠等哺乳动物)自外周给 HRP 后的存活天数(若越过神经节则要增加天数),然后取材,用组织化学方法显示之。着色反应后的辣根过氧化酶颗粒呈深蓝棕色。HRP 是目前了解纤维走向、胞体定位的最常用的标记物。我们(1982)采用 HRP 标记法成功地标记出控制刺猬卷曲反射的胸前皮神经的细胞胞体在脊髓中的分布和排列。

- 荧光物标记法:神经纤维的末梢可以吸收很多荧光化合物或荧光染料,经轴突逆向运输到细胞体内,从而建立逆行荧光标记法。例如:Kuypers 等(1977)用这种方法在荧光显微镜下根据所用荧光物标记物特有的波长显示吸收荧光物的神经细胞。目前用于神经元标定的荧光物质有十多种。可以根据实验的要求进行单荧光物、双标定和三标定。后者可以用来做神经元轴突侧枝投射的追踪。

(4) 用放射自显影方法(autoradiography)显示细胞代谢的变化

神经细胞代谢活动旺盛,而且物质代谢活动与其功能活动正相关。显示代谢水平的变化可以展示神经细胞在特定信息传递活动中的作用。放射自显影方法可用于此方面的研究。经注入示踪剂→切片→暗室涂胶→曝光→显影→定影→显微镜观察或光密度测量等一系列程序,定位被示踪剂标记的细胞。例如:用 H^3 标记的氨基酸来观测氨基酸神经递质的释放和蛋白质的合成。实验中,将 H^3 标记的组氨酸注入金鱼眼睛的玻璃体内,它可被视网膜的神经节细胞摄取,并在轴突内运输到视顶盖,显示出金鱼的视通路。也可以分别用 H^3 标记的亮氨酸和脯氨酸作为轴突末梢和跨突触传递过程的标记物。用 H^3 标记的核苷酸观测细胞内的 DNA

和 RNA 的合成。用 C^{14} 标记葡萄糖来观测葡萄糖的吸收和糖代谢。动物冬眠时中枢神经系统的活动被抑制,但动物如何在冬眠中启动自身内部的产热机制从深度低体温中醒过来,有哪些脑区或核团参与这个调控过程?在动物入眠时向脑内注入 C^{14} 标记葡萄糖,待动物从冬眠中刚一醒过来就取脑,用放射自显影方法测定脑内不同区域的 C^{14} 标记葡萄糖含量,可以显示有那些脑区在出眠过程中代谢和耗能水平高,参与这一过程。此方法不仅灵敏,而且没有过路纤维造成假象的问题(过路纤维造假问题是 HRP 和溃变法中难免的问题)。

(5) 利用抗原-抗体反应标出特异反应的神经细胞

免疫细胞化学法可以在分子水平上特异地显示神经元中酶、递质、神经肽、受体等多方面的构成和变化,其基本原理和程序是:纯化神经元中某一物质作为抗原,使之在动物体内产生抗体,提取抗体并标记之,将抗体与待测的脑组织切片中特异的抗原结合,识别被预先标记的抗体,从而利用特异抗原-抗体反应的专一性,标定出存在这种特异抗原的神经细胞。

(6) 把特殊能量的神经细胞标定出来

荧光组织化学法可以显示神经系统中单胺能神经元。单胺能神经元包括去甲肾上腺素能、肾上腺素能、多巴胺能和 5-HT 能神经元。利用这种方法可以界定含单胺类神经递质神经元的核团,显示这些递质在神经元内合成、存储、转运、释放和摄取等过程。荧光组织化学法主要有甲醛诱发荧光法和乙醛酸法。二者依据单胺类神经递质可以与甲醛和乙醛酸发生缩合反应诱发强荧光化合物的原理。不同的单胺类神经递质其荧光频谱可不同。

利用不同的工具药可以分别地把含各种神经递质的神经元定位,研究脑的化学建构。

(7) 电子显微镜展示了神经细胞的超微结构

可以利用电子显微镜的高分辨率观测神经细胞的超微结构,例如:细胞膜、细胞器、细胞内涵物和细胞间的突触结构(图 1.5)。

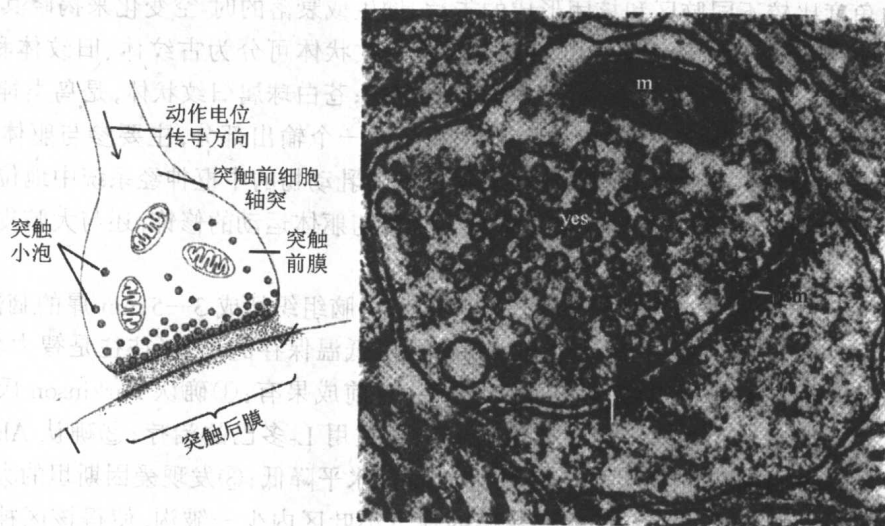


图 1.5 电子显微镜显示突触结构

(右图中箭头指向突触区)

(8) 追踪神经网络的走向、定位传导束

- 直接把神经纤维染出来: 传导束是由神经元的轴突构成,轴突的外围包裹着施旺士细