



基础医学本科核心课程系列教材

总主编：汤其群

医学 神经生物学

Medical Neurobiology

主编 孙凤艳

 复旦大学出版社



基础医学本科核心课程系列教材

总主编：汤其群

医学神经生物学

Medical Neurobiology

主 编 孙凤艳

副主编 朱粹青 黄 芳

编 委（按姓氏笔画排序）

朱粹青 许玉霞 孙凤艳 来 滨

邱梅红 余 梅 张雯婷 陈献华

郭景春 黄 芳

图书在版编目(CIP)数据

医学神经生物学/孙凤艳主编. —上海:复旦大学出版社,2016.2
(复旦博学·基础医学本科核心课程系列教材)
ISBN 978-7-309-12095-0

I. 医… II. 孙… III. 医学-神经生物学-医学院校-教材 IV. R338

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2016)第 020303 号

医学神经生物学

孙凤艳 主编

责任编辑/宫建平

复旦大学出版社有限公司出版发行

上海市国权路 579 号 邮编:200433

网址:fupnet@fudanpress.com <http://www.fudanpress.com>

门市零售:86-21-65642857 团体订购:86-21-65118853

外埠邮购:86-21-65109143

常熟市华顺印刷有限公司

开本 787×1092 1/16 印张 20.5 字数 437 千

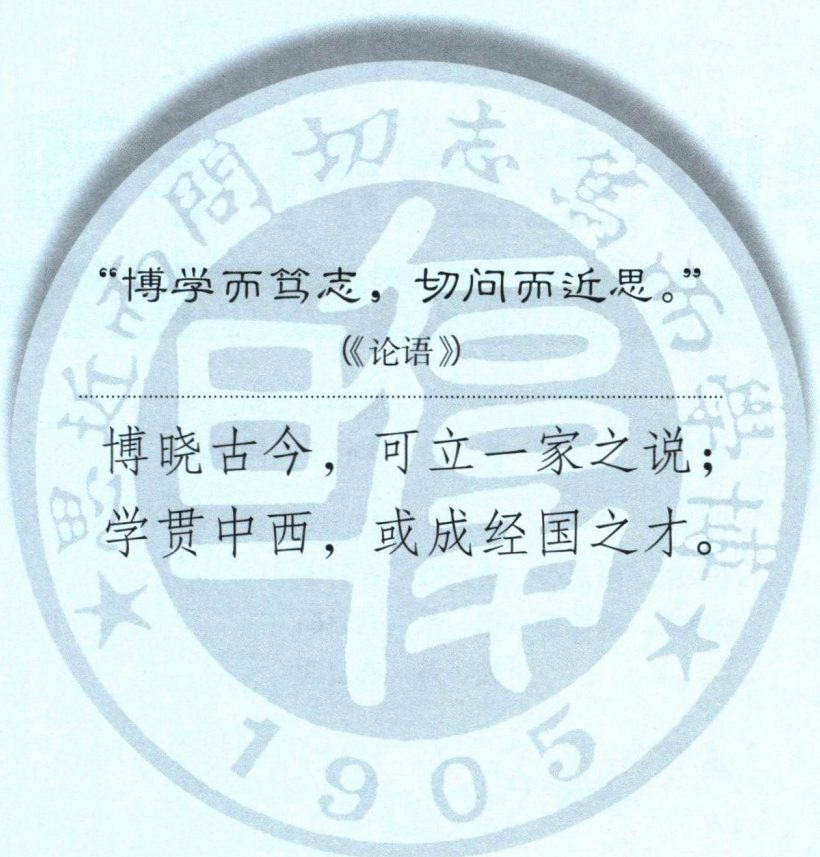
2016 年 2 月第 1 版第 1 次印刷

ISBN 978-7-309-12095-0/R·1544

定价:86.00 元

如有印装质量问题,请向复旦大学出版社有限公司发行部调换。

版权所有 侵权必究

A large, faint, circular watermark of the Fudan University seal is centered on the page. The seal contains the university's name in Chinese and English, the founding year 1905, and the motto "博学而笃志，切问而近思" (Broadly study and firmly hold to your purpose, ask questions earnestly and think closely).

“博学而笃志，切问而近思。”

《论语》

博晓古今，可立一家之说；
学贯中西，或成经国之才。

复旦博学 · 复旦博学 · 复旦博学 · 复旦博学 · 复旦博学 · 复旦博学

基础医学本科核心课程系列教材

编写委员会名单

总主编 汤其群

顾问 郭慕依 查锡良 鲁映青 左 伋 钱睿哲

编委 (按姓氏笔画排序)

王 锦 左 伋 孙凤艳 朱虹光 汤其群 张红旗

张志刚 李文生 沈忆文 陆利民 陈 红 陈思锋

周国民 袁正宏 钱睿哲 黄志力 储以微 程训佳

秘书 曾文姣

序 言

医学是人类繁衍与社会发展的曙光，在社会发展的各个阶段具有重要的意义，尤其是在科学鼎新、重视公民生活质量和生存价值的今天，更能体现她的尊严与崇高。

医学的世界博大而精深，学科广泛，学理严谨；技术精致，关系密切。大凡医学院校必有基础医学的传承而显现特色。复旦大学基础医学院的前身分别为上海第一医学院基础医学部和上海医科大学基础医学院，诞生至今已整 60 年。沐浴历史沧桑，无论校名更迭，复旦大学基础医学素以“师资雄厚，基础扎实”的风范在国内外医学界树有声望，尤其是基础医学各二级学科自编重视基础理论和实验操作、密切联系临床医学的本科生教材，一直是基础医学院的特色传统。每当校友返校或相聚之时，回忆起在基础医学院所使用的教材及教师严谨、认真授课的情景，都印象深刻。这一传统为培养一批又一批视野开阔、基础理论扎实和实验技能过硬的医学本科生起到关键作用。

21 世纪是一个知识爆炸、高度信息化的时代，互联网技术日益丰富，如何改革和精简课程，以适应新时代知识传授的特点和当代大学生学习模式的转变，日益成为当代医学教育关注的核心问题之一。复旦大学基础医学院自 2014 年起在全院范围内，通过聘请具有丰富教学经验和教材编写经验的全国知名教授为顾问、以各学科带头人和骨干教师为主编和编写人员，在全面审视和分析当代医学本科学生基础阶段必备的知识点、知识面的基础上，实施基础医学“主干课程建设”项目，其目的是传承和发扬基础医学院的特色传统，进一步提高基础医学教学的质量。

在保持传统特色、协调好基础医学各二级学科和部分临床学科的基础上，在全院范围内组织编写涵盖临床医学、基础医学、公共卫生、药学、护理学等专业学习的医学基础知识的教材，这在基础医学院历史上还是首次。我们对教材编写提出统一要求，即做到内容新颖、语言简练、结合临床；编写格式规范化，图表力求创新；去除陈旧的知识 and 概念，凡涉及临床学科的教材，如《系统解剖学》《病理学》《生理学》《病理生理学》《药理学》《法

医学》等，须聘请相关临床专家进行审阅等。

由于编写时间匆促，这套系列教材一定会存在一些不足和遗憾，希望同道们不吝指教和批评，在使用过程中多提宝贵意见，以便再版时完善提高。



2015 年 8 月

前言

神经生物学是近半个世纪以来生命科学领域中发展快和成果显著的一个新兴学科。神经科学是一门研究神经系统结构和功能的科学，研究内容涵盖生物学与医学。现代科学技术的发展大大促进了神经科学的发展，催生了一批神经科学的分支学科，医学相关的神经科学就分为神经生物学和临床神经科学。根据研究的内容又细分为人体神经解剖或形态学、医学神经生物学、计算神经科学、神经生理学、神经生物化学、神经精神药理学、神经病学和精神病学等。

医学是一门研究人类健康的科学。神经系统是维持人类思维和精神活动的唯一器官，也是调节人体多个脏器正常功能的重要器官。神经系统发生任何结构或功能上的改变，均可引起相应功能的变化，严重时导致人体疾病的发生。医学神经生物学是一门研究与人类健康相关的神经生物学基础的科学。我国已有多家重点大学的医学院将神经生物学作为医学生的必修课程，这是医学教育发展过程中的重要进步和必然事件。我所在的原上海医科大学基础医学院是国内高校率先成立神经生物学教研室和为本科生开设神经生物学课程的单位。我有幸成为该室神经生物学课程的首批学员和教学践行者，无疑是学科发展中的最大受益者。

1982年以来，原上海医科大学神经生物学教研室先后编写了《神经生物学讲义》、出版了许绍芬教授主编的第一版和第二版《神经生物学》著作。2008年由我主编，由科学技术出版社正式出版了《医学神经生物学》一书。今年正逢原上海医科大学基础医学院建院60周年，《医学神经生物学》一书荣幸地纳入《基础医学本科核心课程系列教材》。在书稿的撰写中，我们组织了活跃在教学第一线的老师，结合多年的教学经验和学科的发展，在上一版的基础上进行了内容调整和更新。由于受教学时数的限制和本系列书字数要求，我们无法将神经科学的内容均编入书中。本书内容力求做到系统性、科学性、时效性和前瞻性，避免与前期教科书相关内容的重复，体现医学教育的特色和需求。例如，神经

系统解剖及神经系统生理功能（如感觉、运动和内分泌）等内容，学生在人体解剖学和生理学的课程中已经学习，本书不再赘述。考虑到学习内容衔接的需要，在介绍每一种脑疾病的神经生物学知识时，先简要总结相关正常生理功能的知识，然后介绍疾病发生发展的神经生物学机制，并提出临床诊治的基础与策略。这样的表达方式有利于学生系统掌握知识和培养学生的逻辑思维能力，为后期的临床神经病学和精神病学的学习打下扎实的基础。另外，在基础知识撰写时尽量结合临床疾病诊治需求进行介绍。例如，在单胺类神经递质章节中，增加了单胺类神经递质和精神疾病的内容，改变了以往分别介绍递质和精神疾病的情况，更加符合教学的需求。这样的内容安排也展示了基础知识为临床服务的重要性。

本书内容分为3篇：第一篇为神经细胞生物学，内容包括神经元和神经胶质细胞、神经元的电活动、神经突触信息传递、神经细胞内的信号转导、神经系统发育。第二篇为神经递质与调质，内容包括氨基酸类神经递质、单胺类神经递质、乙酰胆碱、神经肽总论、神经肽各论、其他神经递质等。第三篇为脑功能障碍的神经生物学基础，内容包括脑卒中引起的脑损伤和脑修复机制、基底神经节疾病的分子机制、老龄化相关记忆障碍、睡眠与睡眠障碍、应急致病的中枢机制、神经免疫等内容。

在此，我衷心感谢神经生物学系全体参编者的辛勤工作和通力合作。本书的编写方式能否真正适合教学的需求和达到预期效果，还有待以后教学实践和同仁们的无私建议。同时，恳请专家、同行和广大读者对本书中出现的缺点和错误加以批评指正。

孙凤艳

2015年12月于复旦大学

目 录

绪论	1
----------	---

◆第一篇 神经细胞生物学◆

第一章 神经元与神经胶质细胞	10
第一节 神经元	10
第二节 神经胶质细胞	18
第二章 神经元电活动	25
第一节 胞体电活动及其机制	25
第二节 突触电活动	34
第三节 突触电活动的调控	39
第三章 神经突触信息传递	43
第一节 化学性突触的类型和基本结构	43
第二节 神经递质传递原理	45
第三节 神经递质释放的生化机制	50
第四节 突触的整合	54
第四章 神经细胞内的信号转导	55
第一节 信息转导与受体	55
第二节 跨膜信号转导	56
第三节 第二信使	62
第四节 蛋白磷酸化	66

第五节 核内信号转导	69
第五章 神经系统发育	75
第一节 神经系统发育中组织结构的演化	75
第二节 神经系统发育中的前后模式化	76
第三节 神经管背腹轴的模式化	80
第四节 神经干细胞	82
第五节 细胞分化归宿与神经元的发生	86
第六节 神经元迁移	88
第七节 轴突生长机制	90
第八节 神经环路整合	94
第九节 发育神经细胞的死亡	96
 ◆第二篇 神经递质与调质◆	
第六章 兴奋性氨基酸类递质	100
第一节 谷氨酸能神经元的分布及纤维联系	100
第二节 谷氨酸的生物转换	101
第三节 谷氨酸受体	104
第四节 谷氨酸的中枢神经功能	110
第七章 抑制性氨基酸类递质	113
第一节 γ -氨基丁酸	113
第二节 甘氨酸	122
第八章 单胺类神经递质	124
第一节 单胺类神经元在脑内的分布及神经纤维 投射通路	124
第二节 中枢单胺类神经递质的生物转换	126
第三节 中枢单胺类神经递质的受体及介导的 信号通路	138
第四节 单胺类神经递质在中枢的生理功能	150
第五节 单胺类神经递质与精神疾病	152

第九章 乙酰胆碱	157
第一节 中枢胆碱能神经元的分布及纤维联系	157
第二节 乙酰胆碱的生物合成、储存及代谢	158
第三节 胆碱受体	160
第四节 乙酰胆碱的生理功能	162
第十章 神经肽总论	163
第一节 概述	163
第二节 神经递质共存	166
第三节 神经肽的作用方式	168
第四节 神经肽受体和信号转导	168
第十一章 神经肽各论	170
第一节 内阿片肽	170
第二节 速激肽	182
第三节 胆囊收缩素	185
第四节 内膜素	188
第五节 食欲素	190
第十二章 其他神经递质和调质	193
第一节 组胺	193
第二节 一氧化氮	195
第三节 嘌呤类神经递质	198
第四节 神经甾体	202

◆第三篇 脑功能障碍的神经生物学基础◆

第十三章 脑卒中引起的脑损伤和脑修复机制	208
第一节 缺血性细胞死亡机制	208
第二节 神经细胞的内源性保护反应	223
第三节 外源性神经保护药物的研究与展望	228
第十四章 基底神经节疾病的分子机制	229
第一节 基底神经节	229

第二节 帕金森病	232
第三节 亨廷顿病	239
第十五章 老龄化相关的记忆障碍	242
第一节 学习和记忆	242
第二节 阿尔茨海默病的病理变化	247
第三节 阿尔茨海默病的分子病理基础	248
第四节 常用的实验动物模型	256
第五节 阿尔茨海默病治疗的研究基础与策略	257
第十六章 睡眠与睡眠障碍	260
第一节 睡眠	260
第二节 睡眠障碍	275
第十七章 应激致病的中枢机制	278
第一节 应激概述	278
第二节 应激动物模型和神经解剖学基础	279
第三节 应激反应与应激调节因子	282
第四节 应激与脑功能改变和应激性疾病	285
第五节 应激和应激性疾病的防治途径	289
第十八章 神经免疫	290
第一节 神经免疫学概论	290
第二节 神经细胞的免疫反应	292
第三节 神经系统免疫性疾病与神经免疫 相关性疾病	297
参考文献	305

绪 论

神经生物学 (neurobiology) 是研究神经系统结构和功能的分子细胞生物学基础科学。医学神经生物学 (medical neurobiology) 是研究人类神经精神活动及其疾病的神经生物学基础科学。因此, 医学神经生物学是一门涵盖医学和生物学为主的交叉学科, 也是一门密切关系到人类生命健康和生活质量的科学。

人类之所以能成为主宰自然界的“万物之灵”, 是因为具有能思维和创造智慧的大脑。脑还具有控制感觉、运动、内脏活动、认知和情绪等重要生理功能。因此, 拥有一个健全的脑是保证人类健康和幸福生活必需的, 也是保证人类能有效建设和创造世界必需的。那么, 脑是如何工作的呢? 欲回答这个问题, 我们需了解脑是如何构成的, 构成脑的结构和物质基础是什么, 脑的基本结构单位是什么, 这些基本单位间通过何种方式相互联系, 联系的物质是什么, 联系的生物学效应又是什么, 这些基本单位的活动效应又是通过何种途径或方式来达到行使脑功能的等。

在过去的一个多世纪里, 科学家对神经系统进行了大量的研究, 但是, 我们对脑的认识还很粗浅。尽管如此, 神经科学家还是系统地总结了人类神经系统的结构和功能的知识, 并将有些知识已用于诊断和治疗人类的疾病, 为人类的健康作出了重要贡献。纵观神经科学的发展史, 以神经形态学的研究发展过程为例, 充分说明科学的认识是一个时代的思维方式及技术发展的产物。科学思维促进科学技术的发展和革新, 而技术发明和创造又可以推动学科发展和促进新概念的形成。

一、神经系统的基本功能单位——神经细胞

1839 年, 德国科学家 Theodor Schwann 提出了所有组织均由细胞作为单位构成的细胞理论 (cell theory)。根据该理论, 每个器官与组织均由细胞组成, 而细胞的特殊性决定各器官的特异功能。脑作为生物机体的一个器官也不例外, 也由其基本单位——神经细胞构成, 即由神经元和神经胶质细胞组成。

1892 年, 德国科学家 Franz Nissl 发明了尼氏染色法 (Nissl stain), 并特异地将神经细胞的胞核和胞核周质染色, 借助显微镜可观察到神经元和神经胶质细胞。1873 年, 意大利组织学家 Camillo Golgi 发明了高尔基染色法 (Golgi stain)。运用该染色能很好地显示神经突起, 由此提出神经元是由胞体和突起组成。1888 年, 西班牙科学家 Santiago Ramon Cajal 利用高尔基染色法研究了不同脑区神经细胞的构筑, 提出神经元单个细胞的观点, 他认为神经元突起之间可能通过某种接触来传递信息。然而, Golgi 认为是神经元

之间的信息交流类似循环系统的动静脉连接方式。

1897 年,英国的生理学家 Charles Sherrington 采用电生理学的技术研究提出一个神经元的信息传递到另一个神经元,这仅发生在细胞的某些特殊接触点上,他将这一位点命名为突触(synapse)。以后大量研究发现,突触联系有轴突-树突、轴突-轴突、树突-树突和轴突-胞体的不同形式。

现在了解到,神经元突触间隙的距离仅约 20 nm 宽,这远远超出光学显微镜能检测的灵敏度。这导致 Golgi 和 Cajal 两位科学家的不同观点争论长达约半个世纪。直至 20 世纪 50 年代,电子显微镜(electron microscopy)技术的发明才解答这个争议问题。电子显微镜的分辨率高达 0.1 nm。这样从形态学上证实神经元之间的突触存在间隙,即突触间隙。由此真正确立脑内单个细胞学术——神经元学说(neuron doctrine)。根据突触膜增厚的情况,又可以将突触分为对称性(symmetric synapse)和不对称性(asymmetric synapse)两种突触。在突触处发生的信息传递过程被称为突触传递(synaptic transmission)。Golgi 和 Cajal 两位科学家在神经形态学的研究成果为以后脑功能的研究奠定了结构基础,他们的杰出贡献获得了 1906 年诺贝尔奖的殊荣。

20 世纪 90 年代前后,激光共聚焦扫描显微镜(confocal scanning microscope, CSM)的发明促进神经科学的快速发展。科学家利用各种分子的荧光标记物,在 CSM 下能动态地观察活体脑或细胞的分子活动。科学家利用这些技术开展研究发现成年脑内有些脑区存在神经干细胞,终身存在增殖分化,形成新的神经元。由此推翻了成年脑内神经元不能再生的定论,建立了成年脑内神经元新生的新概念。这一重要发现为了解脑的衰老、脑修复和脑功能重塑机制开辟了新的研究领域。

21 世纪初,中国科学家率先采用计算机和数字图像技术结合高尔基染色法的古老技术,对啮齿类动物脑内细胞构筑与细胞间联系进行三维分析。同时,脑功能影像学和光遗传学(optogenetics)等新技术的发展,开创了脑连接组学(connectomics, brain connectome)的新纪元,这将为推动人类进一步认识脑功能的研究注入新的燃动力。

二、神经突触传递物——神经递质

如前所述,每个神经元是构成神经网络的基本单元,神经元之间通过突触连接传递神经信息。那么,传递信息究竟是通过何种方式呢?突触传递的物质基础是什么?针对这些问题科学家提出了不同的看法,争论持续近一个世纪。争论的焦点是神经突触传递是电传递还是化学传递。

电生理学家根据突触传递的速度提出,从神经元之间是以电流传导的方式传递信息。美国科学家 Edwin Furshpan 和 David Potter (1959)证实电传递的存在,并提出这种以电传递方式传递信息的突触称为电突触(electrical synapse)的概念。已知哺乳动物脑内通过电突触方式传递信息的比例十分有限。

19 世纪初,奥地利药理学家 Otto Leowii 提出化学传递的概念。他用蛙心脏实验观察

到，刺激支配蛙心脏的迷走神经可引起心脏搏动减慢。收集该心脏的灌流液，将其灌流于另一个没有给电刺激的心脏，同样可以减慢心脏的搏动。该研究结果为化学突触信息传递的观点提供了有力的证据。这种以化学传递方式进行信息传递的突触称为化学突触（chemical synapse）。以后英国学者 Bernard Katz 证实了运动神经元的突起与骨骼肌间的信息传递也是由化学物质所介导。20 世纪 50 年代，澳大利亚科学家 John Eccles 利用玻璃微电极技术研究证明了中枢神经系统（central nervous system, CNS）神经元间的突触信息传递也存在化学突触传递。现在了解到，化学突触是神经细胞间信息传递的主要方式。参与这种化学突触传递的物质被称为神经递质（neurotransmitter）。

从提出化学突触传递以后，科学家对神经递质的生物化学特性进行了深入研究，提出了作为神经递质的基本条件：①神经元具有合成该神经递质的合成酶系；②合成的神经递质能被突触囊泡所储存；③储存的神经递质以胞裂外排的方式释放，电刺激神经具有拟递质释放的作用；④释放的神经递质迅速作用于突触后膜产生生物学的效应；⑤突触间隙的神经递质被快速失活。符合上述基本条件的神经递质见绪论表 1。每一种神经递质都有其特异的合成酶系和代谢方式，如乙酰胆碱（acetylcholine, ACh）和去甲肾上腺素（norepinephrine, NE）均通过自身的合成酶，并通过不同的代谢方式，如 ACh 和 NE 分别通过酶解和重摄取为主的方式失活。每一种神经递质具有不同的生理功能（详见第六章和第七章）。

绪论表 1 神经递质分类举例

化学分类	神经递质名称
胆碱酯	乙酰胆碱（acetylcholine）
单胺类	
儿茶酚	多巴胺（dopamine）、去甲肾上腺素（noradrenaline；noradrenaline）
吲哚	5-羟色胺（5-hydroxytryptamine, 5-HT；serotonin）
咪唑	组胺（histamine）
氨基酸类	
兴奋性	谷氨酸（glutamate）
抑制性	γ-氨基丁酸（γ-aminobutyric acid）、甘氨酸（glycine）
肽类	脑啡肽（encephalins）、内啡肽（endorphins）、胆囊收缩素（cholecystokinin）、P 物质（substance P）及其他
嘌呤类	三磷酸腺苷（ATP）、腺苷（adenosine）
甾体类	孕烯醇酮（pregnenalone）、脱氢表雄（甾）酮（dehydroepiandrosterone）
气体	一氧化氮（nitric oxide）

三、神经递质的功能

已经确定突触传递物是神经递质。那么，神经元释放的神经递质是如何作用于下一级神经元发生生物学效应的，其生物学效应又如何表现。

（一）神经传递的基本环路

经典的神经传递通路认为，神经元 A 在兴奋下一级神经元 B 的同时必须抑制神经元 C，以确保神经元 B 的兴奋性。以后电生理学和形态学的研究分别证明，上一级神经元对下一级神经元的树突起兴奋性调节效应，而对胞体则起抑制效应。20 世纪 70 年代，瑞典神经形态学家 Höfelt 提出神经元神经递质共存 (colocalization) 的概念，共存的递质共同释放。若神经元 A 同时释放两种神经递质，则两种递质可以作用于同一神经细胞，也可分别作用于两个不同的神经细胞。这种差异的存在，也就不难理解同一神经元兴奋可以引发不同功能的现象。科学家提出还有另一种方式，即神经元 A 释放一种神经递质可以同时兴奋下一级的两个神经元，分别为神经元 B 和神经元 I。由于神经元 I 是抑制性神经元，当神经元 I 兴奋时，对下一级神经元 C 起到抑制效应。由此可见，神经传递过程中存在不同的方式，而这种不同的传递方式决定了神经功能的多样化调节效应。

在外周，神经与骨骼肌的连接比较简单，单根肌纤维只接受一个神经末梢的支配和一种神经递质的调节。正是这种一对一的连接保证了运动的敏捷和精细的反应。然而，神经与平滑肌的连接就不一样了，一根交感神经纤维所释放的 NE 同时作用于许多平滑肌纤维。与骨骼肌相比，平滑肌的反应相对较慢，作用维持时间较长。

在 CNS，神经元的联系方式十分复杂。单个神经元可以接受多个输入信号和多种神经递质的调节。神经元之间通过递质相互调节，包括正反馈和负反馈调节。突触前调节神经动作电位的发放频率，改变突触前神经的兴奋性和神经末梢递质的释放量。在 CNS 内，不同脑区或同一脑区内的神经元之间通过它们的突起发生相互联系。神经元发出的突起长短不一，一类神经元发出长轴突投射形成长轴突通路 (long-axon pathway)，这类神经元投射较集中。由皮质神经元发出纤维直接投射到脊髓，形成皮质-脊髓束。脊髓神经元发出的纤维直接投射到皮质，形成脊髓-皮质束。这类投射还包括皮质-丘脑束和皮质-纹状体束等。长轴突通路兴奋后，产生兴奋性突触后电位 (EPSP)，引起下一级神经元兴奋反应。另一类为较小的中间神经元，这类神经元的胞体和发出的纤维投射均在同一个脑区内。这类神经元兴奋后，其功能表现为兴奋性和抑制性两种。在突触后， γ -氨基丁酸 (GABA) 和甘氨酸产生抑制性突触后电位 (IPSP)，ACh 和谷氨酸产生 EPSP。在突触前，GABA 和脑啡肽可以抑制递质释放。还有一类神经元集中分布于某一神经核团内，发出的纤维投射相对长，但是投射分散。最常见的神经递质包括 NE、DA 和 5-HT。如 DA 能神经元主要分布在中脑背盖腹侧黑质区，其发出的纤维投射可分布到不同脑区，如纹状体、皮质等脑区。

（二）神经递质的突触后效应

如前所述，神经元释放的递质对下一级细胞的生物学效应包括兴奋性和抑制性。神经递质通过兴奋相应的递质受体发挥作用。主要根据药理学特性提出递质与受体结合的特点：①高效性；②可逆性；③立体专一性；④有内源性配体（激动剂）和拮抗剂。科学家利用这些标准，确定了脑内是否存在某种受体。脑内阿片受体的发现就是一个典型的例