

# 脑发育 异常及发育中 的脑损伤

吴希如 著



脑 科 学 丛 书

*Develop-  
mental  
Abnormali-  
ties and In-  
jury of the  
Brain*



上海科技教育出版社



脑 科 学 丛 书

# 脑发育异常及 发育中的脑损伤

吴希如 著

(北京医科大学第一医院)

*Developmental  
Abnormalities  
and Injury of  
the Brain*

上海科技教育出版社

## 内 容 提 要

本书共有 10 章,内容力求基础理论与临床结合。包括神经系统发育的基本过程,影响正常脑发育的遗传与后天疾病的临床特点与防治原则;概述了神经系统发育及其相关问题的分子机制;对发育中脑的易损性及各种先天性及后天性因素造成脑损伤的机制也作了简单介绍。对于近年有关发育中脑疾病的临床防治及研究途径方面的新进展,如叶酸与神经管畸形等问题也作了简要叙述。本书可供高等医学院校本科生、研究生,内、儿、妇产、神经科医师,妇幼保健医师,神经科学研究人员及关注发育中脑损伤问题的年轻父母们参考。

责任编辑:濮紫兰 王福康

封面设计:桑吉芳

脑科学丛书

脑发育异常及发育中的脑损伤

吴希如 著

上海科技教育出版社出版发行

(上海冠生园路 393 号 邮政编码 200233)

各地新华书店经销 上海市印刷六厂印刷

开本 850×1168 1/32 印张 6.25 字数 168000

1998 年 12 月第 1 版 1998 年 12 月第 1 次印刷

印数 1-1500

ISBN 7-5428-1760-4/R·108

定价: 17.70 元

## 脑科学丛书编委会

顾 问：张香桐

主 编：杨雄里

副主编：吴智仁 吴建屏

编 委：(按姓氏笔画为序)

刁云程

万选才

王福康

甘思德

印其章

池志强

吕国蔚

朱培阁

乔健天

孙复川

寿天德

杜雨苍

李继硕

吴希如

吴建屏

何瑞荣

余启祥

陈宜张

杨雄里

金国章

周长福

周绍慈

赵志奇

胡国渊

郭爱克

曹小定

徐 科

梁之安

梅镇彤

韩济生

舒斯云

鞠 躬

濮紫兰

## 序

人类被誉为“万物之灵”，这是因为人类具有高度发达的大脑。我们为什么能看到千姿百态、色彩缤纷的世界？为什么能听到悦耳动听的鸟的啼啭和动人心弦的音乐旋律？为什么有智力、能思维？为什么有喜怒哀乐？这些既是普通人十分关心的自然之谜，又是科学家们殚思极虑研究着的重大问题。探索和揭示脑的奥秘是当代自然科学面临的最重大的挑战之一。

人类对脑的探索已经有了漫长的历史，而在近三十年来取得了突飞猛进的进步。新发现、新成果接踵出现，使人目不暇接。脑科学在人类社会进步中正在起着越来越重要的作用，受到越来越广泛的支持。自本世纪 90 年代被命名为“脑的十年”以来，脑科学的面貌更是日新月异，已经成为一门自分子水平扩展至行为水平的统一的学科。而在脑科学发展的巨大洪流中，中国科学家们也作出了重要的贡献，在若干领域已经取得了具有国际先进水平的研究成果。

与脑科学这种飞速发展的情况相应，在国际上已有大量的论著问世。在我国，近年来脑科学研究已从各方面得到了有力的支持，1992 年“脑功能及其细胞和分子

基础”项目列入国家科委组织的“攀登计划”是一个重要标志。但是,反映国内脑科学研究成果的学术专著却寥若晨星。本世纪 80 年代中期,中国的脑科学家曾有组织出版脑研究专著的设想,但最终因经济原因而中途夭折。上海科技教育出版社怀着支持、推进我国脑科学研究的满腔热情,在 1995 年卓有远见地主动提出在“九五”期间出版一套“脑科学丛书”,从而实现了大家的夙愿。

我衔命担任了这套丛书的主编,深感责任重大。我国著名脑科学家、中国科学院院士张香桐教授不顾耄耋之年高兴地应邀担任了“脑科学丛书”的顾问,对“脑科学丛书”的编纂提出了许多指导性意见。1995 年 10 月在上海召开了第一次由我国许多脑科学专家参加的编委会会议,对“脑科学丛书”的出版宗旨、选题、读者对象等问题进行了深入的讨论,取得了共识。

“脑科学丛书”出版的主要目的是充分反映中国脑科学各个领域的研究成果,推进我国脑科学研究;其读者对象是生命科学领域的学生、教师、科研人员,以及临床医生。按照这一宗旨,我们已经请“脑科学丛书”的作者们对其所论述的主题提供必需的背景知识,在概述该领域的总体及最新进展的前提下,自然地把自己所领导的研究集体的研究成果融入其中,而避免过细地、繁琐地描述某人的研究工作。我们的意图是向读者展示脑科学的若干领域的“一片森林”,以及林中由我们自己培植的奇葩异草。

在“脑科学丛书”的选题上,我们既考虑到在脑科学中的重要性,也注意到该领域在中国的总体水平,内容涉及脑科学的许多重要领域,包括脑科学的总体进展,视觉、听觉、痛觉的神经机制,神经递质与脑功能的关系,针

刺镇痛原理,脑功能的形态学基础,学习记忆的神经基础,脑发育异常和损伤以及计算神经科学等。对于某些重要领域,由于某些专家工作过于繁忙,不克在近期内为“脑科学丛书”撰稿,不免有遗珠之憾。

“脑科学丛书”将在近期陆续出版,撰稿者均是相应领域的专家,他们中既有在脑科学领域中耕耘多年的资深专家,也有在国际上已崭露头角的青年学者。他们精心撰写,在繁忙的工作日程中如期完稿,上海科技教育出版社的王福康先生及有关编辑高质量地进行编辑加工,使书稿在短时间内及时付梓。他们的工作热情和效率令人感奋。此外,李葆明教授、陆丽芳小姐、林新小姐先后协助编委会在处理书稿方面做了大量卓有成效的工作,在此一并致谢。

现在,我们把这一集体劳动的结晶奉献给社会和读者,并热切期待着来自各方面的指正和评论。

杨雄里

于中国科学院上海生理研究所

1997年国庆

## 自 序

人类神经系统被公认为自然界最复杂的系统,该系统的生理功能及病理机制方面也还存在着大量没有解决的问题,因此神经科学在当前已成为人类医学与生命科学的前沿。

神经系统的正常发育,是人类神经精神心理健康成长的基础。自胚胎形成开始,脑即处在不断发育之中,出生时脑重约 370 克(成年脑重 1 500 克)、6 个月脑重 600 ~ 700 克、2 岁脑重达 900 ~ 1 000 克、7 岁时接近成年人脑重。3 ~ 4 岁前脑神经细胞分化、髓鞘形成及突触回路建立等发育过程虽已接近完成,但其思维、语言、学习、记忆等多方面的功能仍处在不断成熟与完善之中。在以上持续性发育过程中,从胎儿至出生后 1 个月、出生后 1 个月至 2 岁等阶段,都是脑的快速发育时期;任何母体内、遗传及环境等方面的不利因素,都可以导致脑的发育异常或发育中的脑损伤。受损脑的再生能力十分有限,所以研究发育中脑的疾病问题,重点应该放在认识机制、预防、保护与康复。有关这方面的研究,已经日益受到国际神经科学、小儿神经、遗传学等领域的专家关注。

在诸多小儿神经疾病中,发育性神经系统疾病(包括脑本身已有早期发育中的结构功能异常,以及脑本身虽未发现早期发育中的异常,但却存在已知或未知的先天后天原因导致的脑功能异常)及神经遗传病是当前研究的重点。这两大类疾病均可严重影响脑的正常发育,存活的病儿多有智力运动发育落后。对这些问题的深入研究与探索,必须有临床与基础学科的结合,才能获得成功。



本书是在杨雄里教授的鼓励下匆匆写成的,内容力求基础与临床相结合。尽力介绍一些有关脑发育及发育中脑疾病的形成机制;脑发育异常及发育中脑疾病的病因、临床表现、防治原则及发病机制等方面的进展。由于本人是临床医师,水平很有限,肯定存在许多不足之处,书写过程对我也是一个很好的学习过程,衷心希望得到大家的指正,更愿这本书能对大家有些帮助。最后,衷心感谢我的国内国外老师及多位年轻的同事们、研究生们多年来对我工作上的支持,知识更新上的促进,以及热情的鼓励。

吴希如

1998年10月于北京

## 脑科学丛书书目

- |                         |         |
|-------------------------|---------|
| 1. 脑科学的现代进展             | 杨雄里(已出) |
| 2. 突触的形成及其机制            | 梅 林(待出) |
| 3. 初级传入中枢联系的形态学基础       | 李继硕(已出) |
| 4. 神经肽与脑功能              | 杜雨苍(已出) |
| 5. 脑内多巴胺的生物医学           | 金国章(已出) |
| 6. 视觉信息处理的脑机制           | 寿天德(已出) |
| 7. 听觉感受和辨别的神经机制         | 梁之安(待出) |
| 8. 疼痛及其脊髓机制             | 赵志奇(待出) |
| 9. 针刺镇痛的原理              | 韩济生(待出) |
| 10. 垂体前叶的调节             | 鞠 躬(待出) |
| 11. 学习和记忆的神经生物学         | 梅镇彤(已出) |
| 12. 计算神经科学——从神经动力学到神经计算 | 郭爱克(待出) |
| 13. 脑发育异常及发育中的脑损伤       | 吴希如(已出) |

# 目 录

<b>第 1 章 神经系统的发育</b> .....	1
§ 1.1 神经系统胚胎发育的基本过程及相关因素 .....	3
§ 1.2 神经系统发育机制的现代观点 .....	19
§ 1.3 神经系统的细胞谱系 .....	30
§ 1.4 神经系统发育异常的机制 .....	35
<b>第 2 章 神经系统胚胎发育和相关疾病</b> .....	37
§ 2.1 人脑发育的主要程序 .....	37
§ 2.2 神经管形成及前脑发育中的异常 .....	38
§ 2.3 神经元增殖、移行、组织及成髓鞘中的异常 .....	40
§ 2.4 神经管畸形(NTD)与叶酸 .....	53
<b>第 3 章 发育中脑的易损性</b> .....	59
§ 3.1 发育中的变化导致特殊类型的脑易损性 .....	60
§ 3.2 出生后突触发育的改变 .....	61
§ 3.3 未成熟的突触结构使脑对“兴奋毒”具易损性 .....	61
§ 3.4 “兴奋毒”可由缺氧缺血及其他损害所触发 .....	63
§ 3.5 未成熟的兴奋性氨基酸受体活性比成人型受体强 .....	66
§ 3.6 分子生物学研究证实兴奋性氨基酸受体有改变 .....	67

§ 3.7	受体-通道特性改变与神经元的易损性变化	68
<b>第 4 章</b>	<b>婴儿及儿童缺氧缺血性 CNS 疾病</b>	<b>71</b>
§ 4.1	神经毒性连锁反应	72
§ 4.2	毒性自由基的产生	74
§ 4.3	决定缺氧缺血性脑损伤严重性的因素	77
§ 4.4	临床小儿缺氧缺血综合征	81
§ 4.5	结论	94
<b>第 5 章</b>	<b>惊厥性脑损伤</b>	<b>95</b>
§ 5.1	一般介绍	95
§ 5.2	与惊厥、癫痫发病相关的因素	98
§ 5.3	惊厥发生造成的代谢性后果	101
§ 5.4	继发于惊厥发作或与癫痫发生相关的 脑病理改变及脑损伤机制	103
§ 5.5	惊厥性脑损伤的干预措施	111
<b>第 6 章</b>	<b>胆红素与脑损伤</b>	<b>113</b>
§ 6.1	正常胆红素的结构与代谢	113
§ 6.2	病理、生理基础	114
§ 6.3	胆红素神经毒性的机制	118
§ 6.4	急性胆红素脑病的神经病理	119
§ 6.5	急性及慢性胆红素脑病的临床特点	122
§ 6.6	诊断与防治	123
<b>第 7 章</b>	<b>低血糖与脑损伤</b>	<b>125</b>
§ 7.1	低血糖定义	125
§ 7.2	脑内葡萄糖代谢及脑代谢的燃料	126
§ 7.3	低血糖对脑代谢的初始生化效应	128
§ 7.4	低血糖对脑代谢的主要迟发性生化效应	129
§ 7.5	低血糖与低氧血症或窒息	131
§ 7.6	低血糖与缺血	131

§ 7.7	低血糖与惊厥 .....	132
§ 7.8	实验室观察 .....	132
§ 7.9	人类观察 .....	133
§ 7.10	新生儿低血糖的干预与治疗 .....	134
<b>第 8 章</b>	<b>神经系统遗传代谢性疾病 .....</b>	<b>137</b>
§ 8.1	神经遗传代谢性疾病的病因学概述 .....	138
§ 8.2	临床 .....	141
§ 8.3	预防与治疗 .....	153
<b>第 9 章</b>	<b>神经系统发育性疾病 .....</b>	<b>157</b>
§ 9.1	智力缺陷 .....	158
§ 9.2	脑性瘫痪 .....	164
§ 9.3	小儿孤独症 .....	167
<b>第 10 章</b>	<b>妊娠期药物致畸作用及药物成瘾 .....</b>	<b>169</b>
§ 10.1	产生脑致畸作用及成瘾的主要药物 .....	169
§ 10.2	药物可产生致畸作用 .....	170
§ 10.3	药物导致成瘾 .....	175
<b>参考文献</b>	.....	<b>177</b>
<b>主题索引</b>	.....	<b>183</b>

## 第 1 章 神经系统的发育

神经系统在结构和功能上都是一个高度复杂的系统。据估计,人脑至少由  $10^{11}$  个神经元、 $10^{14}$  个突触以及神经胶质细胞组成。神经元之间以错综复杂的树状突及突触相联系形成神经网络,在突触处又有多种化学活性物质参与神经信息的传递。在功能上,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的结构和功能是至关重要的,多年来神经生物学家们的研究表明,脑的结构和功能很大程度地受到胚胎早期发育生长过程的影响,脑的基因表达是编码在基因上的信息与外界因素(包括母体内化学环境、环境化学物质、微生物以及药理因素等)相互作用的结果。

神经系统如何发育并行使功能?有两个基本条件十分重要,其一是基因与环境;其二是神经元与神经胶质细胞间相互依存的动态关系。这两种重要的联系促使遗传信息—环境影响—神经细胞本身的功能程序三者密切相关,共同作用,最终产生高度整合又可自我调节的、具有多种表型的中枢神经系统(CNS)。

随着分子生物学的进展,越来越多的细胞外因子及其家族、受体和信息传递功能,转录因子的复杂网络及作用方式等已被阐明(图 1-1,图 1-2)。这些负责不同基因表达的转录因子的活动方式可在多层次上受到调控。CNS 神经细胞表型的高度异质性可能是

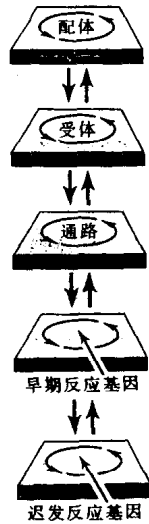


图 1-1 神经表型异质性是基于多层次组织水平的信息加工过程

由细胞内程序与环境信号间连锁的高度整合网络所造成的。

生物学中的相互依存特点对神经发育也极为重要,表现在神经元与神经胶质细胞间的密切偶联,这可能是一个重要的先天与后天因素相互作用的焦点之一,最终决定 CNS 的功能、形态、化学及电活动的发育。长期以来,传统的看法总认为神经元代表神经系统主要结构单位,而胶质细胞的作用被降低至从属地位。近年的大量研究证实,胶质细胞可对神经元发育与功能起到多方面的调控作用。所以应该说,神经系统的基础功能单位是神经元与胶质细胞的相互作用的动态偶联。

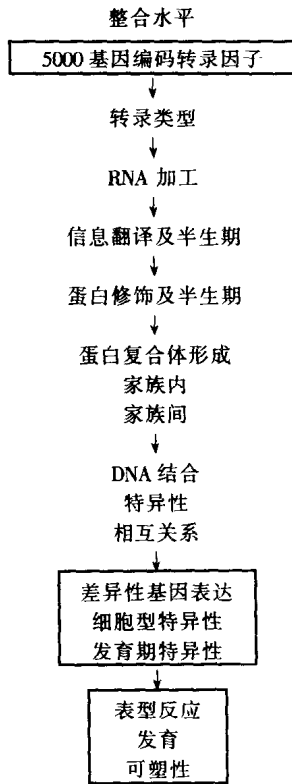


图 1-2 转录因子网络中的整合水平

## § 1.1 神经系统胚胎发育的基本过程 及相关因素

在发育中,遗传与环境因素共同作用而产生神经细胞存活与死亡的平衡,控制其过度增殖,从而保证各型神经细胞应有的数量。在无脊椎动物中,其 CNS 相对简单,生命周期较短,因此发育主要受遗传因素所指导。脊椎动物 CNS 发育则反映了遗传/环境



作用的连续性,例如妊娠期的延长等情况,均可使环境直接对发育产生影响。

发育中,神经细胞存活的数量及功能还与靶组织的情况有密切关系,几乎每种神经细胞均显示特异性靶依赖性细胞死亡。例如若除去胚胎一个肢芽或移植一额外肢芽均可导致支配该相应肢芽的感觉、运动神经元的增加或减少。由此可见,神经细胞体的微环境以及神经突起生长所进入的环境十分重要,靶组织可通过释放可溶性因子而调控神经细胞的存活。至少在 CNS 发育的特定早期阶段,这些因子是十分重要的。

神经细胞迁移至最终靶环境的特殊途径是由一些可扩散的、可与基质结合的神经化学信号梯度所控制。CNS 主要的细胞移位机制是,先有突起延伸,并与基质接触,然后牵拉整个细胞向接触点移动。移动的方向控制有两种,即:①沿其他引导细胞移动(见后文叙述)。②神经嵴细胞移动是不沿其他细胞引导,而依赖细胞外基质的性质而移动。这就说明细胞外基质中主要成分如胶元、纤连蛋白、层粘连蛋白、蛋白聚糖、透明质酸等均可对之进行调控。这些基质及细胞接触因子可调节粘附特点,从而不仅影响细胞移动,还可影响其形态、分化与定位等过程,如细胞粘连分子 CAM (cell adhesion molecule, CAM)、细胞间粘连分子(I-CAM)、整合蛋白及钙粘连分子(A-CAM)。

神经系统发育的主要过程可归纳为:诱导、细胞增殖、细胞迁移、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。

### 1.1.1 诱导(induction)

胚胎发育的第3周,外胚层在脊索中,由胚层的诱导分化为神经外胚层。此时最明显的变化之一,是细胞粘连分子分布的变化。在鸡胚上观察到,早期外胚层同时含有神经细胞粘连分子(N-