

* 廿一世纪展望专栏 *

世纪之交的脑科学

杨雄里

(中国科学院上海生理研究所, 上海 200031)

如果以 Cajal 的神经元学说作为现代脑研究的里程碑, 脑科学正好走过了一个世纪的历程, 脑科学走过的道路印迹十分鲜明. 起初是对脑的总体功能的描述, 以后转入对其形态和生理基础的分析, 并逐渐有更多学科的科学家从不同侧面参与其研究. 60 年代后期“神经科学”概念的出现是人类认识脑的历程中的又一个里程碑. 之后, 细胞与分子水平的研究异军突起, 形成迄今方兴未艾的巨大洪流. 90 年代开始, 人们开始呼吁脑科学研究中整合性观点的重要性. 这条道路清晰地反映了这一领域科学家是如何努力驾驭着脑研究的前进方向. 在这世纪的转折点, 作者作为一名中国神经科学家, 试图在本文中论述现代脑科学发展的特点、趋势及其前景.

1 现代脑科学发展的特点

首先, 作为一门实验科学, 对脑的研究在很大程度上有赖于研究手段的发展和完善. 19 世纪末叶, Golgi 染色法的发明在技术上为 Cajal 的神经元学说准备了前提条件. 40 年代末期微电极的发明, 开创了神经生理研究的新时代, 对神经活动的认识因此出现了重大的飞跃. 对单个离子通道的研究只有当膜片钳位技术在 70 年代末发展起来后才有可能, 并且终于改变了对神经活动基本过程的认识. 分子遗传学方法的发展才使近年来对许多遗传性神经、精神性疾病患的缺损基因定位得以成功. 无创伤大脑成象技术的建立为人们认识活体脑的活动及分析其机制提供了前所未有的有效工具.

其次, 脑科学的发展也在相当程度上依赖于能否找到合适的实验材料来对某个特定的问题进行研究. 关于神经元兴奋和动作电位传导的研究, 乌鲷大神经是一个极好的标本; 而对突触传递过程的了解没有任何其它已有标本能够提供比神经肌肉接头更多的信息. 分子神经生物学研究则大大得益于从线虫、果蝇所获得的资料.

第三, 现代脑科学的发展更多地体现了研究群体的智慧. 上世纪末、本世纪初时, 几个人或几个实验室的工作会成为推进整个脑研究的原动力, 主导其研究方向. Cajal 关于神经元的理论, Sherrington 的反射理论, 以及巴甫洛夫的条件反射理论都曾起过这样的作用. 但是在 50 年代以后, 这种情况愈益减少, 人们很难再提出少数几项可以说是影响全局的研究工作. 这不仅是因为对脑的研究越来越广泛, 更重要的是, 认识的深化已经到了这样一个阶段, 任何局部或单一层次上的工作都不足以显著地左右脑科学的发展. 尽管脑科学的每一个进步都可以清

1999-05-05 收稿

晰地听到一些杰出代表人物的声音,但是推动当代研究潮流的不再是几个人或几个实验室了,而是整个神经科学家群体。

现代脑科学发展的最后一个令人印象深刻的特点是,知识更新的速率越来越快,所涉及的面越来越广。按极粗略的估计,最近30年关于神经系统的知识至少有70%~80%已得到更新,而新的分支不断派生,新的结果层出不穷,使人目不暇接。作为神经科学这个时期的目击者,作者强烈地感受到了这门学科所发生的深刻的变化。

2 脑科学的发展趋势

2.1 在细胞和分子水平对脑的研究广泛展开

对神经系统的研究是在不同层次上进行的。在第二次世界大战之前主要是整体和系统水平上的工作,在战后很长一段时间以微电极技术为代表的电生理研究曾在脑研究中起着重要作用,这种技术和形态学方法的结合使得在70年代之前通路和回路水平的研究一直占有主导地位。但是,随着细胞生物学和分子生物学的崛起,神经科学家们正努力把对神经活动机制的研究迅速推向细胞和分子水平,从而促使神经科学发生了一场革命性的变化。微电极细胞内记录和染色技术在单个神经元上把功能和结构紧密联系起来,同时也大大地推动了对神经元之间联系模式的了解。由于免疫组织化学方法的应用,又有可能把神经元的功能与其神经递质的分析融为一体。组织培养、细胞培养,以及组织薄片方法,使人们能把复杂的神经元回路还原成简单的单元进行分析。新的电生理技术(膜片钳位技术)和分子生物学方法(重组DNA技术等)使我们神经信号发生、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。对突触部位所发生的细胞和分子事件,如神经递质的合成、维持、释放及与受体的相互作用的研究都取得了令人瞩目的进展。对神经元和神经系统发育的分子机制的研究也有长足的进展。在脑的高级功能方面,研究也已深入到细胞和分子水平。在基因水平上的新技术的发展(如基因转移,剔除技术)大大扩展了研究手段,拓展了研究思路,已经渗透到脑科学的许多领域。对困扰人们已久的神经系统疾病的基因定位已经成功,在分子水平对某些疾病的致病原因的认识已大大深化。

这一趋势当然是脑科学在发展历程中与其他学科相互渗透的生动体现,是其发展的必然导向。神经科学家们在整体水平、系统水平、回路水平上耕耘了多年,他们再也不能满足于局限在这些层次上的认识。当细胞生物学、分子生物学向人们展示生命现象的一幅崭新图景时,科学家努力把神经活动“还原”为细胞和分子水平的事件,从一个全新的角度来丰富自己的认识。在这一探索中所揭示的层出不穷的新现象和所阐明的意义深远的新规律,又进一步成了这场探索的原动力。如此循环不已,不断前进。

2.2 从整合的观点研究脑

与上述趋势相呼应,从另一侧面人们又日益深刻地认识到脑活动的整合性。近年来,一些有远见的神经科学家特别强调要用整合的观点来研究脑。整合观点的涵义是多方面的。首先,神经活动是多侧面的,要认识这些不同的侧面,就需要多学科的研究途径。脑科学与其他生命科学一样,在50年代前,神经科学家通常以单一技术研究问题。在神经生理方面,很长时期内,电生理(特别是微电极技术)曾经独领风骚。这种情况是由学科发展的阶段性所决定的。但现在,许多实验室都装备有多种技术,不少科学家一身数任,熟悉多种方法,因而几个不同侧

面的工作同时在一个实验室里进行,甚至由同一个人完成.神经科学家们已经清楚地认识到,任何单一方面的研究所能提供的资料在广度和深度上都有明显的局限性,只有多方面研究的配合,才能在更深的层次上揭示神经活动的本质.

整合观点的另一层涵义是,对脑的活动的研究必须是多层次的.神经系统活动,不论是感觉、运动,还是脑的高级功能(如学习、记忆、情绪等)都有整体上的表现,而对这种表现的神经基础和机理的分析不可避免地会涉及各种层次.这些不同层次的研究互相启示,互相推动.在低层次(细胞、分子水平)上的工作为较高层次的观察提供分析的基础,而较高层次的观察又有助于引导低层次工作的方向和体现其功能意义.

脑科学这些发展趋势反映了人们在揭示脑的奥秘的进展中对这门学科的一个基本认识:对神经活动本质的了解需要还原到最基础的细胞和分子事件;与此同时,在研究中必须强调整合观点,这是由神经活动的内涵所决定的.这就是说,在脑研究中,必须把还原论的分析和综合性分析紧密地结合起来,才有可能使我们逐渐形成更深入、更全面的认识.

3 脑科学的前景

3.1 神经活动的基本过程

在神经系统的活动中存在着一些具有普遍意义的基本过程,包括神经信号的发生、转导、传导、突触传递等.在离子通道方面,将会发现更多的新通道或通道的亚型,确定更多通道的氨基酸顺序以及内含子-外显子的界线,从而推出通道类型间的自然进化关系,形成通道的分类模式,并揭示通道类型间的家族关系.对于神经递质存贮、保持、释放、调节过程目前已经有了—幅概图,其中的一些精细过程将得以清楚地阐明.由于在脑中所有的信息处理均涉及突触,神经递质受体的分子特性、递质和受体的相互作用无疑将继续在脑科学中占有关键的地位,对由 G-蛋白偶合的第二信使级联反应所介导的信号转导方式及其在脑功能中的作用的研究,会有重要的拓展.人们将不断揭示新的神经调制方式,对神经系统控制其自身特性方式的多样性形成更完整的认识.

这些研究所具有的潜在的应用价值将会更充分、更明显地表现出来.例如,神经递质之间的关系,以及它们如何取得平衡,显然是一个重要的理论问题,而这种平衡正是保障脑和机体正常功能的基础.一旦我们对这一问题有更深刻的了解,并且对失衡所造成的影响有更细致的分析,人们就有可能采用新的方式来补充缺少的递质或者减少、阻遏多余的递质所产生的效应,从而恢复脑和机体中固有的平衡.重建这种平衡可能为癫痫、帕金森病、舞蹈病、老年性痴呆、精神发育迟缓、精神分裂症提供新的有效的治疗手段.随着对神经递质受体的认识不断深入,以及新的分子生物学方法的发展,人们已能克隆受体基因并决定其分子结构,这就从原理上为设计良好的药物提供了可能性.通过对药物与受体位点结合效力的测试,从而确定如何改变药物的结构来增强对该特定受体的作用,就有可能开发出—大批副作用较小的新一代高效药物.

3.2 神经系统的发育

神经系统发育的关键问题之一,是细胞运动和诱导信号的相互作用.应用低等动物简单神经系统对这种相互作用的细致分析,以及作为其基础的细胞间信号传导、转录调节、基因表达的研究将继续成为研究的重点.对在发育过程中神经元整合各种分子信号形成突触和组成

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被鉴定，相应的受体被发现，它们在发育中和成年脑中的作用将逐渐被阐明。这些研究的进展将使人们更清楚地认识到，在发育过程中遗传突变的表达如何引起神经系统的缺损。

对于高等动物神经系统的发生、发育规律的认识还有漫长的路要走，这条道路将是艰难而崎岖的。我们还没有一种现成的方法，可以在分子水平来处理复杂神经系统的发生和发育，因此必须发展新的技术和方法。

神经系统的发育和再生是同一问题的两个侧面。中枢神经系统的再生，将继续成为研究的热点。对于成熟的中枢神经系统为何不能再生目前还只有初浅的了解，因此还只能局限于进行实验性尝试，去克服妨碍其再生的因子。人们可以期望在不久的将来，对这一问题的认识将会大大加深，这将为利用脑内移植或其他方法成功地促进中枢神经的再生奠定基础。许多退行性中枢神经系统的疾病可望得以缓解或治愈。

3.3 神经系统疾患

在应用分子遗传学的方法对遗传性神经系统疾患的研究方面，已经有了良好的开端，若干影响脑正常发育或产生进行性脑变性的缺损基因已经被定位或鉴定。迄今为止，所考察过的基因还不过是组成人类基因组（约为 30 万个基因）中的百分之几，随着基因组研究的进展，这方面进展的步伐将会大大加快。同时，运用基因定位技术，有可能追踪 DNA 的某种标志，以确定是否存在某种特定的基因，并利用这种标志在症状出现之前就发现遗传性疾病。一个合理的估计是，在未来几十年内，人们将能预测大部分的遗传疾病的未来表达或确定缺损基因的定位；产前诊断和遗传筛选程序将大大降低某些疾病的发病率。

鉴定缺损基因之后，将对这些基因如何引起病症的机制进行探索。只有当对致病机制有深入了解之后，才可能有针对性地发展某种药物或治疗方法，防止或阻遏病理性变化。可以预期，这将是未来研究的一个热点，并将取得迅速的发展。

对于神经性和通讯性（言语和听觉性）疾患所发生的神经系统变性，将能更早地作出精确的诊断。新的外科技术和神经性修复术（助听器、助视器、人工肢体等）的发展将进一步减轻神经系统疾患的严重后果。对于病毒（包括艾滋病毒）引起的神经系统损伤将发展出更有效的治疗手段。神经营养因子将为神经退行性疾病的治疗提供广阔的前景。对这些因子的研究，加上遗传工程的方法，并与脑移植结合起来，最终导致产生新的治疗方法，修复因事故、中风、各种神经系统疾患所致的脑损伤。目前迅速发展的基因疗法可能使某些神经性疾患完全被治愈。

3.4 脑的高级功能

对于脑的高级功能，诸如感知、运动控制、学习记忆、情绪、语言、意识等的认识，可能会取得突破性的进展。几十年来，对于以细胞、分子事件为基础的局部神经网络如何组装起来构成庞大的复杂的脑来实现高级功能，既缺少有成效的研究手段，在理论上也只有很模糊的想法。感觉信息如何整合起来用以认知外部世界？意识如何被控制？意识的整体性怎样被保持？突触可塑性学习与记忆形成、记忆检索是怎样的关系？语言的中枢表象是什么？对于这些问题，我们的了解还刚刚开始。

人们将创立一系列新方法，包括若干原理上全新的方法，把离子通道、突触、神经元的兴奋和抑制等概念与脑的高级功能沟通起来。现有的脑成像技术的时间、空间分辨能力将大幅度

提高,新的无创伤检测脑活动的技术将进一步发展起来. 在清醒动物上,多电极同时记录不同脑区神经元的活动将出现突破,从而更紧密地把神经元群体的活动和高级功能研究结合起来. 计算神经科学的发展将进一步揭示脑执行各种高级功能的算法. 基于神经生物学的实验资料及基于数学和物理上的分析的脑高级功能的模型,有可能在脑科学中产生重大突破.

脑科学的进展,既取决于科学家的睿智、努力以及所得到的支持,也会受限于在推进过程中所遭遇的困难. 特别需要指出的是,在探索的进程中突然出现的新发现,会大大改变其进程本身. 在脑科学中可能不会出现像达尔文的发现或 DNA 双螺旋结构的发现所产生的改变生命科学全貌的情况,但是,在脑的高级功能的研究中,我们也许能期待新的发现和理论出现,导致对脑的认识的革命性变化.

主 要 参 考 文 献

- 1 杨雄里. 脑科学的现代进展. 上海:上海科技教育出版社,1998
- 2 Bear M F, Connors B W, Paradiso M A, et al. Neuroscience: Exploring the Brain. Baltimore: Williams & Wilkins, 1996
- 3 Barondes S H. Molecules and Mental Illness. New York: Scientific American Library, 1993
- 4 Calvin W H. How Brains Think. New York: John Brockman Associates, 1996 (中译本“大脑如何思维”. 杨雄里、梁培基译,上海:上海科技出版社,1997)
- 5 Churchland P S, Sejnowski T J. The Computational Brain. Cambridge, MA: The MIT Press, 1992
- 6 Greenfield S. The Human Brain. New York: John Brockman Associates, 1997 (中译本“人脑之谜”. 杨雄里等译. 上海:上海科技出版社,1998)
- 7 Gregory R L. Eye and Brain. 5th ed. Oxford: Oxford University Press, 1997
- 8 Julesz B. Dialogues on Perception. Cambridge, MA: MIT Press, 1995
- 9 Kandel E R, Schwartz J H, Jessell T H, et al (eds) Essentials of Neural Science and Behavior. Norwalk: Appleton & Lange, 1995
- 10 Koslyn S M. Image and Brain. Cambridge, MA: The MIT Press, 1994
- 11 Marshall L H, Magoun H W. Discoveries in the Human Brain. New Jersey: Humana Press, 1997
- 12 Nicholls D G. Proteins, Transmitters and Synapses. Oxford: Blackwell Scientific Publication, 1994
- 13 Nicholls J, Martin A, Wallace R. From Neuron to Brain. 3rd ed. Sunderland MA: Sinauer Associates, 1993
- 14 National Research Council (ed). Opportunities in Biology. National Academy Press, 1989
- 15 Posner M I, Raichle M E. Images of Mind. New York: Scientific American Library, 1997
- 16 Purves D, Fitzpatrick D, Ratz L C, et al (eds.) Neuroscience. Sunderland, MA: Sinauer Associates, 1997
- 17 Scientific American Special Issue: Mind and Brain, New York: Scientific American Inc, 1992, 267(3): 48 ~ 159
- 18 Scientific American Special Issue: Mysteries of the Mind. New York: Scientific American Inc, 1997. 8 ~ 110