

·学科进展与展望·

我国神经科学的发展前景

韩济生^{*†} 童道玉[‡] 王书荣[※] 顾锦坤[‡]

(†北京大学神经科学研究所,北京100083;‡国家自然科学基金委员会,北京100085;

※中国科学院生物物理研究所,北京100101)

[摘要] 本文首先回顾了国际脑研究的现状,10年来取得的主要进展,今后10年的发展趋势,以及国内神经科学的研究现状与已有基础,包括国家自然科学基金委员会和国家其他科技领域的经费资助,结合国内对神经科学的急迫需求,提出一些关键的科学问题及优先发展方向的建议。这些建议包括对下列问题的研究:(1)神经信息的传递、加工、整合和调控,(2)神经系统的发育、退变、再生和修复,(3)脑的复杂性及学习记忆、意识、认知机制,(4)包括药物成瘾在内的精神疾患的发生机制及新的干预机制,(5)神经-内分泌-免疫网络及其病理生理意义,(6)一些与神经科学有关的新技术的基础研究。

[关键词] 神经科学,脑研究,中国

1 神经科学的重要意义和发展目标

从学科发展方面来看,神经科学是生命科学中蓬勃发展的重要前沿领域之一。脑和神经系统是人体结构、功能中最复杂的系统,研究难度极大,近10—20年来,由于分子生物学和细胞生物学的迅速发展,使得大规模开展脑研究成为可能。这一研究的特点是各学科技术的高度集成,例如了解了中枢神经系统中神经元发生、锚定等的调控机制,可以为最终推翻“中枢神经细胞损伤后不能修复和再生”的论断提供理论依据;胚胎干细胞定向诱导、调控机制的发现,为神经再生和脑组织的再造提供了前所未有的机遇;正电子发射断层扫描术(PET)和功能磁共振(fMRI)等无创性脑功能检测技术的应用,为在整体上研究脑的复杂功能提供了强有力的工具。在这些蓬勃发展的领域我们不能不奋起直追。

从国家需求来看,神经科学与保护人民健康提高人口素质密切相关,我国建筑业和高速交通的迅速发展,增加了脑脊髓损伤的发病率;国民预期寿命的急速提高,使脑的退行性疾病的发病率大增;高节奏的现代生活,增加了脑的应激,使精神病的发病率

成倍增加;吸毒人群每年以超过20%的速度增长,成为破坏社会安定的毒瘤;这些负面因素急需克服。从正面来看,提高教育质量,增强学习、记忆和创新能力,也需要神经科学工作者的积极参与。

20世纪最后10年被定为“脑的十年”,世界各国对脑(神经)科学研究加大了支持力度,所取得的成就为21世纪神经科学大发展打下了基础,结合中国的国家需求,“十五”期间应在以下6个方面加以支持,使之得到新的发展。

(1)神经信息的传递、加工、整合、调控及不同信号转导系统之间的对话;

(2)脑和神经系统的发育、退变、再生和损伤的修复;

(3)脑的复杂性及学习、记忆、意识、认知与人工智能的整合研究;

(4)包括药物成瘾在内的精神疾患的发生机制及新的干预途径;

(5)神经-内分泌-免疫网络的确认,并阐明其在某些疾病发生中的作用;

(6)新技术的开发与应用(如神经干细胞分化调控的研究,无创性脑影像技术的发展,神经系统新基

* 中国科学院院士。

本文于2002年8月8日收到。

因的克隆和功能研究,多头脑内电极同时记录脑细胞活动技术的发展等)。

通过努力,我们今后5年应该争取达到的预期目标是:

在神经信息的传递、加工等方面取得首创性成果,将在美国《科学》杂志、英国《自然》杂志上发表若干篇论文。

在解决急迫的国家需求(包括防治脑损伤、老年性脑病、吸毒、精神病等)方面作出具有实际意义和明显社会效益的贡献。

2 国际研究现状与发展趋势

2.1 研究现状

美国国会于1990年提出“脑的十年”计划,大力推动了脑研究,2000年4月12—13日,美国一些主要的神经科学家在华盛顿集会,讨论“脑十年”取得的主要成就,成为当前国际神经科学研究现状的代表性总结,提出了以下10项成果。

(1)脑的功能由多因素决定,除遗传和营养外,还包括各种环境因素;

(2)脑成像技术(PET, MRI等)揭示了高级神经活动的脑内通路和定位;

(3)发现了许多诱导神经系统发育的分子和可形成神经元的神经干细胞;

(4)神经系统具有高度可塑性,基因组的决定因素受个人经历的巨大影响;

(5)已识别出几种退行性疾病(如阿尔采默病、帕金森病、亨廷顿病、肌萎缩性脊髓侧索硬化)的关键致病基因;

(6)对神经元死亡机制的研究取得进展,强调过量谷氨酸的神经毒作用,可引起神经元和少突胶质细胞死亡。在中风(3小时内)和脊髓损伤(8小时内)的急救治疗取得确切进展;

(7)传统心理学在PET, MRI等新技术的帮助下取得长足进步;

(8)药物成瘾研究取得明显进展,成瘾药物急性期兴奋奖赏通路,长期服用则损害这一系统,并激活脑的应激系统,导致脑功能紊乱;

(9)阿尔采默病的研究取得突出进展,用淀粉样蛋白作主动免疫,可防止老年斑块的形成,或使已形成的斑块消失;

(10)应激与许多神经心理疾病有关,长期应激使糖素增多,损害海马记忆系统,促进神经元凋亡,导致认知能力下降。

2.2 发展趋势

(1)神经基本活动过程的研究可发现更多的神经递质、离子通道、受体、第二信使、跨膜信号转导系统等,并阐明各信号系统之间的相互关系。递质系统之间平衡失调,是引起疾病的重要原因,重建或恢复这些平衡是关键的治疗原则。明确了受体、离子通道等的分子结构,可为研制新药打下基础。

(2)发育神经生物学的研究已初步了解神经元形成突触和构成回路的原理,如能阐明成熟神经元不能再生的原因,将为修复神经元缺损和促进再生奠定基础。

(3)神经系统疾病的治疗:遗传性脑病缺损基因的定位为产前诊断和遗传筛选打下基础;神经营养因子和胚胎干细胞的研究,以及组织工程和基因治疗的深入研究将为治疗脑疾病开创新的前景;中医中药针灸技术与现代神经科学进展相结合,有可能为精神病、药物成瘾等难治疾病开辟新的思路。

(4)脑的高级功能研究:脑成像技术时间、空间分辨水平的提高,多电极同时记录不同脑区神经元的技术与电脑高度分析能力的结合,将使脑高级功能研究有一个新的突破。

3 国内研究现状与已有基础

3.1 国家自然科学基金近几年来资助及其研究进展状况

“八五”和“九五”期间国家自然科学基金委员会分别安排了13项和14项重点项目。“九五”期间的研究内容包括:视觉信息加工、慢性疼痛、无创认知成像研究,感觉信息的时空编码、跨膜信息传递体系、阿片受体与NMDA受体信号转导的相互作用、阿片受体与配体作用机理、甾体激素的作用机制、调控昆虫生长发育的脑肽、神经系统再生与发育的研究,缺血性神经元死亡、针刺治疗脑血管病的基础研究、记忆的递质调控、神经-免疫系统的相互作用等。

3.2 国家其他科技计划在该领域的安排及其进展情况

“八五”期间国家科技部安排的国家攀登计划中有“脑功能的细胞和分子基础”研究项目,“九五”期间的国家重点基础研究发展规划中有两项属于神经科学范畴,一项是由杨雄里院士任首席科学家的“脑功能和重大脑疾病的基础研究”项目(1999—2004年),研究内容分两个方面,一是脑功能的多层次基础研究,包括离子通道、突触传递,信息编码、神经元

生长、学习记忆和汉语信息加工等研究,二是脑重大疾病的基础研究,包括阿尔采默病、帕金森病和脊髓损伤的致病和修复机制。主要优势单位包括中国科学院所属研究所、卫生部和教育部系统有关研究集体、解放军总后勤部所属军医大学及军事医学科学院和有关医疗机构。总经费预算3 000万元。另一项由中国科学院(上海)神经科学研究所郭爱克教授任首席科学家的“脑发育和可塑性的基础研究”(2000—2005年),主要由该所科学工作者承担,总经费预算2 000万元。

此外,在“心脑血管疾病和防治的基础研究”及“衰老机理与老年疾病防治的基础研究”两个项目中也有部分神经科学研究内容。

3.3 国内研究队伍和研究设施的基本情况

在中国的生物学和基础医学研究领域,神经科学是比较发达的一个分支学科,在《生理学报》发表的论文中,有关神经科学的论文约占50%。在“文化大革命”期间,所有科研项目几乎全部停顿,惟有针刺麻醉(镇痛)项目在1972年即告恢复,这一特定条件使疼痛研究得到较好的发展,同时也带动了电生理和神经递质研究的发展。在中国科学院系统中,生理研究所和生物物理研究所在视觉研究方面处于国际先进水平。目前上海脑研究所和生物研究所均已停止活动,代之而起的是上海神经科学研究所,该所以年轻科学家为主,有较强的国际竞争力。

在教育部所属大学系统和解放军所属军医大学方面,北京大学医学部、复旦大学上海医学院、第二军医大学和第四军医大学都有神经科学研究所或神经生物学系。北京大学关于针刺镇痛的研究,复旦大学关于脑缺血损伤的研究,第二军医大学关于甾体激素受体的研究,第四军医大学关于痛觉和躯体内脏信号相互作用的研究,所发表论文在国际上均有一定影响。

4 关键科学问题及优先发展方向

4.1 神经信息的传递、加工、整合、调控及不同信号转导系统之间的对话是一切神经活动的基础

这项研究相当于工业体系建设中的重工业,缺了这一部分,其他研究的水平也不可能提高。与世界各国相比,我们在这一领域差距较大。例如,用分子生物学方法克隆出神经系统中全新的递质、受体或离子通道,或发现新的信号转导系统和转导分子,都少见报道。但对国际上新报道的某些分子或系统进行较深入的功能研究或相互关系研究,则可发挥

优势。这也反映了我国尚缺乏独立自主的首创性的基础研究。

在信号转导研究方面有一个根本的难题,即环境信号的来源是无限的,而神经信息的处理和储存系统为数是有限的,例如吗啡与儿茶酚胺所触发的信号转导系统有很多相似之处,但肯定另有机制对两者加以区别。相信数理科学家的参与,将有助于这一难题的解决。

4.2 脑和神经系统的发育、退变、再生和损伤的修复

神经系统发育研究的重大发现之一,是发现神经细胞的运动和迁移是由诱导(吸引性的和排斥性的)信号来控制的,正是一系列分子信号的整合,使多种神经元能在适当的时间和部位形成突触和回路,多余的神经元则自行凋亡。神经细胞在胚胎期有分裂能力,个体成熟后即不能分裂和再生,目前已发现脑内不仅有神经营养因子诱导神经元生长,还有多种抑制因子抑制其再生能力。这些基本问题的阐明将使人们认识到,发育过程中的遗传突变如何引起神经系统的缺损,而后天的缺损是否有可能通过启动胚胎期的神经再生能力加以修复。在这方面,神经干细胞的诱导分化和调控,是一个重要的研究方向。

4.3 脑的复杂性及学习记忆、认知与人工智能的整合研究

2000年诺贝尔奖获得者、美国哥伦比亚大学Kendal教授在低等动物海兔上进行关于学习记忆的一系列研究成果,已在哺乳动物(小鼠)得到验证;美国普林斯顿大学钱卓博士关于NMDA受体转基因小鼠提高学习记忆能力(聪明的小鼠)的研究也引起广泛兴趣,形成了一个从科学界到公众的关注热点。可以预期:从分子水平,有可能找出学习记忆相关的新基因;从整体水平,无创性影像技术的发展为学习记忆甚至更高级的意识和认知活动的神经基础开辟了有效的研究途径;从中医中药中探索增强学习记忆的方法,具有我国的研究特色;计算神经科学及人工智能研究我国尚在起步阶段,有待培养与支持。

4.4 包括药物成瘾在内的精神疾病的发生机制及新的干预途径研究

吸食鸦片曾将旧中国推向国家覆灭、民族沉沦的边缘,解放后人民政府一举消灭吸毒问题,取得举世瞩目的伟大成就。但20世纪90年代以来海洛因开始进入我国,吸毒人数以每年20%以上的速度递增,到2001年全国被公安系统查获并记录在案的吸

毒者已超过90万,而实际(未被发现)的吸毒者估计数倍于此。吸毒对本人、家庭和社会治安造成的恶劣影响难以金钱计算。吸毒是一种慢性复发性脑病,一旦成瘾极难彻底戒除。西方盛行的由政府免费供应美沙酮(另一种成瘾药物)的替代和维持疗法是否适用于中国尚有争议,因此从中草药或非药物(如针灸)疗法中寻求解决方法,特别是要研究复吸的机制和寻求防复吸的有效办法是当务之急。

由于现代社会生活的节奏加快,精神压力增加,精神病作为一种与现代化有关的疾病其发病率有急剧上升趋势,我国精神病(不包括轻微神经症)的发病率已从20世纪50年代的0.27%上升到90年代的1.35%,按我国13亿人口计算,患者达1700多万人。世界卫生组织(WHO)预期到2020年全球精神病发病率将居十大疾病的第二位。精神病与基因异常的关系尚不清楚,疾病基因组学研究大有发挥作用的余地。由于动物模型的制作尚有困难,许多研究需要在人体进行,因此脑成像技术的应用尤显重要。精神心理应激作用机制的研究及相应的精神药理学的干预,必须与社会和教育因素相结合,才能取得积极成果。

4.5 神经-内分泌-免疫网络的确认,及其在疾病发生中的作用研究

神经、内分泌、免疫是机体功能活动的三大调节系统,以往认为这三大系统各自独立行使其功能,但越来越多的资料显示其间具有紧密的联系。例如神经递质从神经末梢的释放与激素从内分泌细胞的释

放,其机制有许多共同之处,递质或激素作用于靶细胞的受体机制更有许多共同点。不仅神经可控制某些内分泌腺的分泌,激素(如甾体激素)也可反作用于神经元。同样,免疫细胞可释放许多生物活性物质,如白介素、TNF、内啡肽等,作用于神经末梢、内分泌细胞和其靶细胞,因此有人将免疫细胞称为“游动脑”。在这三者的相互作用中,神经系统起着内、外环境之间的联络和信息转递作用。有证据证明,应激可抑制免疫功能,在许多疾病的发病机制中起着首要或辅助作用,其中下丘脑的促肾上腺皮质激素释放因子(CRF)尤其起着关键作用,有人发现阻断CRF受体可能防止应激导致的对健康不利影响,包括应激对免疫的抑制性影响。如这一发现被证实,将有实际应用价值。总之,神经-内分泌-免疫网络是一块未开发或未充分开发的处女地,值得投入力量加以研究,阐明这三大系统之间信息交流的共性和个性,将会发现许多新的信息分子和新的作用方式。这也是适合于多学科合作的一个项目。

4.6 为保证以上内容研究的进行,需要对某些新技术进行基础性研究

例如研究神经干细胞分化的调控,将有巨大应用前景。无创性脑影像技术的合理应用,需要机电、计算机人员与神经科学研究工作者密切配合,才能做出高水平工作。目前许多单位都在从事基因芯片的研究,但如何设计芯片才能符合从神经系统中寻找新基因的需要,这些问题都需要多学科配合加以深入钻研。

PROSPECTS OF THE NEUROSCIENCE DEVELOPMENT IN CHINA

Han Jisheng[†] Tong Daoyu[‡] Wang Shurong^{**} Gu Jinkun[‡]

([†]Neuroscience Research Institute, Peking University, Beijing 100083; [‡]National Natural Science Foundation of China, Beijing 100085;

^{**}Institute of Biophysics, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101)

Abstract This article reviewed the international status of global progress of neuroscience in the past decade and the trends of development in the coming decade, followed by an evaluation of the present status and scientific basis of neuroscience research in China, including the funding for neuroscience research provided by the national natural science foundation of China and other national funding systems. The urgent needs of China in relation with neuroscience were also considered. Based on these studies, 6 priority research directions are proposed, including (1) basic research on neural messengers and their transmission, integration and modulation; (2) developmental neuroscience, including neuro-degeneration, regeneration and repairing; (3) mechanisms of learning, memory and cognitive neuroscience; (4) mechanisms of mental disorders, including drug abuse and their intervention; (5) neuro-endocrine-immune network and its pathophysiological implication; and (6) basic research on some novel technology related with neuroscience.

Key words neuroscience, brain research, China