

脑研究进展与展望

◎陈宜张

脑研究发展到今天将会往何处去?这是值得关注的问题。通过讨论脑科学研究中的基本问题并概观研究进展,文章引出对传统脑理论的反思和对未来研究方向的展望。

当前,脑科学正面临重大挑战。一方面,社会对脑科学需求日益迫切;另一方面,脑科学发展到今天,将会往何处去的问题引人注目。

脑科学研究中几个基本问题

要讨论脑科学往何处去,应首先考虑脑科学的几个基本问题。

一是脑的两种功能,即调节性(regulatory)功能和认知(cognition)功能。调节性功能指对全身各种功能进行调节,也就是机体对内外环境变化做出调节性反应,如低级及高级的反射活动,还有各种行为等。认知功能即主观察觉(subjective awareness)功能,指通过脑反映客观世界,例如知觉、意识等。脑具有对客观世界的认知和察觉功能是脑神智活动(mental activity)之重要特征,它一定牵涉主体的主观评价。

二是脑的组构原理。脑由神经细胞(神经元、神经胶质细胞)组成,神经细胞构成神经回路。神经回路可以是局部的,即局部系统,也可以是跨脑区的,即脑的分布系统。除最简单反射活动外,脑的两大功能都要通过脑的分布系统和局部系统两者共同活动来实现。脑的分布系统中往往有多个节点(node),节点是对某种脑功能具有特殊重要性的点。

三是脑研究的任务。研究脑是为解释脑功能,这自不待言。研究脑也是为了解释脑疾病的表现和提出治疗脑疾病的原理。脑疾病是脑功能不正常的表现,可以是整体性的表现,也可以是从属于神经回路活动的某

些行为表现,或者是人主观感受方面的诉述。

四是脑研究中的整体论与还原论。脑研究往往基于两种认识论和方法学,即整体论和还原论。简单说来,整体论就是宏观地讨论整体对象,即脑;还原论就是把对象分解为组成部分进行研究,例如神经元、突触、神经递质等。脑的调节功能与认知功能都可用上述两种方法之一加以研究。

还原论研究和脑功能整体研究都不应当止步。脑研究在分子生物学和细胞生物学层面已取得辉煌成就,但不论分子活动还是细胞器活动都仍有许多问题需深入研究。目前看来更显迫切而有待解决的问题可能是,神经细胞的各种生物大分子是如何分布的,定位是如何实现的,局域浓度有多高,也即“大分子的定位、定量”问题或者“精确细胞生物学”问题。以脑功能成像为代表的整体研究应当不断深入,还要把光遗传学、新动物模型等新手段充分运用和发展好。

还原论与整体论应在研究当中结合起来。脑的神智功能是脑活动的大体(整体性)表现;神经传导-传递是细胞-分子水平(还原论)的表现;药物治疗希望从还原论的方法入手而得到整体表现上的改善。不同研究层面往往存在着矛盾与脱节,脑科学发展的重要困难之根源可能即在于此。如能在了解脑活动微观基础的同时,了解整体水平的表现,会有极大意义。

脑内信息传送

脑内信息传送包括神经传导和突触传递两种形式。神经传导是神经兴奋在一个细胞范围内的扩布,突触传递是一个神经细胞与下一个神经细胞之间的信息传递。脑的基本活动是靠电活动方式进行的。从20世纪初尤其1950年代以来,对神经传导与突触传递的研究相当深入,可以说是脑科学研究领域中非常出色和

陈宜张,教授,第二军医大学神经科学研究所,上海 200433;中国科学院院士。chenyizhang1927@163.com

Chen Yizhang: Professor, Institute of Neuroscience, Second Military Medical University, Shanghai 200433; Member of Chinese Academy of Sciences.

深入的一部分。

神经传导以动作电位即锋电位形式向远处传播,以轴突传导为代表。由此深入下去,知道了动作电位是怎么形成的。最近的研究阐明了动作电位赖以产生的离子通道的分子结构是什么,通道分子有何特点,它们可分成哪些超家族。研究还揭示了离子通道可能具有三种功能状态——开放、关闭、失活;钾离子通道有五个孔,仅中心的孔是它的特征(signature);还揭示了离子通道的生物合成、组装、运输等。由于缺少药理学干预手段,关于如何把离子通道研究与脑疾病治疗结合起来,尚待加强研究。

轴突上的神经传导是最经典的研究对象。最近的研究表明,轴突除了在神经回路中传送信息外,可能还有更复杂的操作能力,其活动对神经冲动到达的时间因素和突触效力均有影响。另外,经多年研究已弄清,哺乳动物脑内神经元有十多种电压门控离子通道,每种离子通道还有大量的不同亚单位。因此,哺乳动物脑内神经元的动作电位远比最初研究的乌贼巨轴突动作电位来得丰富多彩。

神经信息以突触电位的形式在局部加工,然后整合成突触后神经元的兴奋即动作电位作为输出。哺乳动物脑内多数突触为化学突触。研究深入下去,知道突触前区隔存在含递质的突触小泡,在突触前分子机器带动下,小泡把内含物即神经递质向突触后排出;在突触后区隔,突触后受体接受递质而产生突触后电位;突触区和突触外区的组构方式是不同的。对于这许多细致而又复杂问题的了解,丰富了突触传递的内容。

最近的研究使人对突触前蛋白质分子机器(包括SNARE、SM、RIM等蛋白质复合体)以及与蛋白质复合体密切靠近的钙离子通道之间的关系有了非常清楚的认识,从而可以更好地解释,何以突触前动作电位到来后只需几毫秒的时间,突触小泡就能快速释放所含递质。此外,对突触小泡外排与内吞之间的关系也正从机制的深度进行分析,例如SNARE蛋白质分子复合体也是内吞所需要的。

神经肌肉接头上的乙酰胆碱受体为离子通道型受体,其结构和功能最早得到研究,也研究得最为深入。烟碱型乙酰胆碱受体是首个被化学鉴定的受体,其鉴定成功是多种技术和理论联合应用的一个好范例。脑内兴奋性突触的传递主要由谷氨酸完成,谷氨酸受体有NMDA受体、AMPA受体等;抑制性突触的传递主要由 γ -氨基丁酸(GABA)和甘氨酸完成。以上受体的结构与功能都已被研究得相当深入。突触可塑性是突触功能的重点研究内容。现已比较清楚,一种谷氨酸受体即AMPA受体,它的功能调制以及它在突触外区与

突触区之间的膜运输,是实现多种类型突触可塑性之主要基础。此外,AMPA受体在突触后致密(PSD)中的分布、单分子AMPA受体的显示等也都得到了实现,从而加深了对中枢兴奋性突触传递的了解。

突触传递是点对点的准确传递,即线路传递。但在不少情况下,突触前分泌的递质要弥散一段距离才能到达突触后受体的部位,这种传递称容积传递。容积传递已经提出了好多年,却未能引起足够重视。

神经活性物质

神经活性物质包括神经递质、神经调质和神经肽。

神经递质的定义随科学事实积累而有所变动,目前的看法是,一个化学物质要能够被承认为神经递质,应满足四个条件:①它由突触前神经元产生;②它存在于突触前末梢,而且末梢所释放的量足以对突触后神经元或者效应器产生一个确定的作用;③当外源给予一定浓度的该物质时,能模拟内源性递质的作用;④通常有一个特异机制会把它从突触间隙移走。

神经调质这一名词是由“神经递质”引发出来的。递质介导明确的传递过程,而调质本身不介导传递功能。同一神经递质因所结合的突触后受体性质不同,会出现不同的效应。以乙酰胆碱为例,如果突触后膜上的乙酰胆碱受体属于烟碱型,则其本身就是门控离子通道,乙酰胆碱与之结合后引起突触后电位,所以烟碱型乙酰胆碱受体又称离子型乙酰胆碱受体。对于同样的乙酰胆碱,如果突触后膜上的受体属于毒蕈型,则乙酰胆碱与受体的结合通过G蛋白影响离子通道活动,在这里起作用的乙酰胆碱并不直接引起快速的突触后电位,而是引起比较缓慢的突触后电位。基于此,毒蕈型乙酰胆碱受体又称为代谢型乙酰胆碱受体。这种情况在神经系统中并不少见,其决定因素是受体属于离子型抑或代谢型的性质。这种通过代谢型受体而引起的突触后细胞变化,被冠以“调制作用”的名义,相应的活性物质称“调质”。

神经肽更多地应视作神经调质。把神经肽看作递质,明显的不足是没有专门的酶或转运蛋白可将其从突触间隙移走。催产素和加压素是两个比较特殊的神经肽(九肽)。由下丘脑大细胞神经元合成的催产素和加压素从垂体后叶分泌释放,经全身血液循环作用于体内靶器官,靶器官上有催产素或加压素受体,催产素或加压素可以在那里起作用。这种作用其实就是激素作用,当然不能称为突触传递;但当血液中运行的九肽到达神经元时,如果神经元上有相应受体,神经元也会起反应。在此情况下,肽是否能引起神经细胞局部一小片膜的电位波动?这还是一个不太受人注意的问题。另

外,下丘脑小细胞神经元合成的催产素或加压素可以在轴突末梢分泌,对受其支配的靶神经元起神经传递或调制的作用。

节律性脑电

脑电活动之所以受重视有两方面原因。一是有些脑电活动变化常与人的神智活动相关联;二是脑电活动的产生反映了一群神经细胞的同步化活动,而任何神智活动一定是多细胞活动之产物。脑电活动记录有脑电波(EEG)、皮层脑电图(ECoG)或颅内脑电波(iEEG)及局部场电位(LFP)等,它们记录各种不同脑电节律,神智活动似乎更多地与这些脑电活动有关。

关于脑电产生机制可有几方面考虑。一是电位来源。不论用哪种方法记录的电位都是记录电极所在脑部位与另一参考部位间的电位差。问题是这个电位差是怎么发生的。动作电位和突触电位当然是脑电变化的组成来源,还有离子通道的固有振荡特性。二是节律性成因。脑电变化为何是节律性的,而且是这样一种特定节律?这里有单个神经元电学特性的基础,例如神经元的位相反应特点,神经元的共振特征,阈下及混合模式的膜振荡,节律性爆发等。三是神经回路活动特性的因素。对一个由兴奋性主神经元和抑制性中间神经元组成的回路而言,至少可有三种活动形式:主神经元间的返回兴奋,中间神经元间的相互抑制,兴奋-抑制回路的反馈抑制。当然还有神经回路活动构筑特性的因素。

上述脑电节律均属慢电位变化,且都是多个神经细胞同时活动产生的,即同步化活动;是一群神经细胞活动所产生电场的记录。同步化是如何产生的?从细胞水平看可考虑的因素有缝隙连接、假突触传递(ephapic transmission)以及神经胶质细胞的回缩。缝隙连接在脑节律的产生中可能起重要作用。据现有资料,大脑皮层的缝隙连接仅存在于快速放电神经元之间,而快速放电神经元是GABA能抑制性中间神经元。这样看来,抑制性中间神经元参与神经元活动的同步化是很有必要考虑的。假突触传递可能仅在病理情况下发生。下丘脑视上核分泌催产素的大细胞神经元之间的神经胶质细胞的回缩,可以导致大细胞神经元发生同步活动,然而这可能只是一种特殊情况,在其他脑区未见报道。

脑研究的新技术

世纪之交出现的脑功能成像与光遗传学两项技术对人类脑功能研究有十分重要的意义。在外科手术允许条件下刺激清醒人脑并听取病人对电刺激脑的口头报告,是人类脑功能研究中获得主观察觉之重要手段。

脑功能成像 基于伦理考虑,损伤性实验不能用于人类。以前,在生物学基础上研究认知功能往往局限于实验动物以及临床上认知功能障碍的病人。1970—1980年代发展了脑功能成像技术,如正电子断层扫描(PET)、功能性磁共振成像(fMRI),从而有可能以正常人为研究对象,获得有关完整脑功能活动的种种详细而有意义的材料。脑功能成像方法的原理是对脑代谢或脑血流量(BOLD)进行测量。现在,应用功能成像技术已可测定多种脑功能活动条件下的代谢变化,如有意识或无意识状态下的知觉和记忆、注意、情绪变化等。

脑功能成像研究之目的不外乎追求确定神智功能的脑“部位”(where)与“如何”(how)。早期研究针对前一个问题较多,近来的研究渐渐扩展到回答“如何”的问题。

清醒人脑的电刺激 刺激清醒人脑并获得受试者口头诉述,在历史上早有报告,但系统运用这一方法的是加拿大神经外科医生彭菲尔德(W. G. Penfield)。他及合作者的许多论文和专著成为这一领域的经典文献。电刺激存在固有的技术弱点,如它所激活的靶是非特异的,不能区分感觉传入与运动传出;由于神经元各部位兴奋性的高低有差别,刺激所引起的反应可能来自路过刺激区的那些轴突所支配的突触后神经元等。近来发展的光遗传学技术克服了这方面缺点,可以有选择性地激活特定神经元。

光遗传学技术 最近5到10年来出现的光遗传学技术,使研究者有可能在神经回路研究的框架下,把还原论研究与整体论研究结合起来。从神经回路出发,向上(向整体方向)可以联系到整体活动;向下(向细胞、亚细胞、分子方向)可以联系到分子活动,进一步追查分子、基因的基础。这几年来,光遗传学研究发展非常迅猛。由于光遗传学技术所用的外源性蛋白质必须通过病毒转染才能把通道视紫红质转入受试对象,因此目前只能应用于动物。

意识与知觉

人的经验或经历都牵涉脑(主体存在)与客观世界(主体以外的存在)的关系,意识和知觉是主体对客观世界的主观反映。

意识的神经相关 由于意识研究牵涉主体与客观世界的关系,多数科学家持谨慎态度,他们认为研究意识就是研究意识的神经相关(neural correlate of consciousness, NCC)。有人把意识分为三个阶段,第一阶段是觉醒状态,即从睡眠中醒来的那种状态;第二阶段是注意状态;第三阶段是知觉的察觉阶段,即有了知

觉的归属(authorship),可以做口头诉述的意识。意识问题还牵涉意识与无意识的相互作用。

知觉的内部代表 知觉研究也牵涉主体与客观世界的关系。所以,脑研究中的知觉研究就是研究知觉在脑的内部代表(internal representation)。关于知觉,研究得最多的是视觉。视知觉的内部代表最先是以最简单的光线线条形式被了解的,当时命名了简单细胞(simple cell)和复杂细胞(complex cell)。以后发现了脸孔细胞(face cell)和祖母细胞(grandmother cell)。关于位置细胞(place cell),令人感兴趣的是主体在环境中的位置。更后,有网格细胞(grid cell)特征的描述,这是一种位置选择细胞,当动物处于多个分开的、按照六边形几何图案规则排列的位置时,内嗅皮层出现规律的放电变化。这更多地反映了海马-内嗅皮层神经元回路的活动加工特点,而不是简单客观物体的光学特征了。

捆绑问题 一个完整知觉的产生往往是与客体相关联的多个特征的代表的整合,于是有学者提出所谓“捆绑”(binding)问题,开始时多是根据视知觉现象讨论“捆绑”。后来捆绑问题被应用到神智功能活动的许多方面,如视觉与运动的协调。看来,捆绑是脑功能活动中比较具有普遍性的机制。

脑与社会性行为

近年来,社会性行为的脑机制受到很大关注。

镜像神经元系统 这仅在灵长动物及人类中才有,定位于人脑的运动前区、顶叶,被认为与人的模仿、移情(empathy)等功能有关。

神智理论(theory of mind, ToM) 是指人类脑功能的一种能力,使个体能了解别人的神智状态,包括信念、欲望、意图等,并且评价别人与本人的区别。神智理论代表着揣度其他人神智的一种脑功能现象。执行神智理论需要较广泛脑区的参与,有意思的是杏仁核在其中也起很重要的作用。

催产素的社会行为效应 近十年来发现,催产素有新的行为效应。向人的鼻腔内喷催产素可影响其社会行为,使正在进行经济博弈的人的行为更富有人际信任感,但迄今为止对其作用的神经机制还不十分清楚。大草原田鼠实施单配(一夫一妻的)行为,而草地田鼠实施性随便行为,这是由于两种田鼠催产素受体和加压素受体的不同造成的。看来,肽类物质如何影响脑活动的机制是值得深入探讨的。

情绪、内部状态和微感

人有七情六欲,包括眼、耳、鼻、舌、身;喜、怒、哀、乐;饮、食、男女(性)等。其中属于眼、耳、鼻、舌、身的知

觉可称为外感,脑科学对此已有相当深入的分析;但是对于人身体内部状态的主观感觉知道得还很少。情绪和欲望都有其主观察觉成分,往往表现为微感(feeling)。笔者将 feeling 译为“微感”或“内感”。“微”与“fe”有谐音,“微感”可以与感觉、知觉相区别,也与此种经验往往含糊、混沌的特点相吻合。近来的研究发现,微感的发生与外周神经中的无髓鞘纤维有较大关系。强的“微感”可上升为知觉。情绪和欲望也有客观表达,这些属于输出端或行为,属于脑的调节功能。

恐惧情绪 情绪有主观成分,如人自己察觉到发怒;也有外在表现,如怒发冲冠、心跳变快,这些都是调节功能的表现。情绪研究有悠久历史,达尔文已对情绪有所讨论,后来的科学家提出过不少情绪理论。

近年来由于找到了合适的动物模型,对恐惧情绪的研究获快速进展。该模型把对动物的听觉刺激与电刺激相结合,让动物形成逃避性条件反射,称“恐惧条件反射”。实验发现,杏仁核在恐惧情绪的表达方面起至关重要的作用。实际上,这也就是对实现恐惧条件反射的神经分布系统的一个分析。有意思的是,由非听觉途径引起人的恐惧,也可在人杏仁核的脑功能成像上有所反映。

摄食调节 摄食调节其实就是食欲的表达成分,即行为部分。最近的分析是从内感受性的刺鼠肽基因相关蛋白(AGRP)神经元开始的。AGRP 神经元接受血液中的生长素释放肽(ghrelin)、葡萄糖、瘦素(leptin)等进行反应,这些物质都与动物的能量供应有关。注射 AGRP 入脑能增加动物摄食量。最近的研究用光遗传学手段激活下丘脑 AGRP 神经元,分析摄食行为神经回路中各个成分的变化,这也就是对其分布系统的分析。

展望

在这里想谈谈对传统脑理论的若干反思。

脑的电活动是否脑功能活动之唯一形式

传统脑功能理论似乎认为,脑的活动形式就是电活动(神经动作电位、突触电位以及参与脑电节律形成的其他已知电活动)。脑的神智活动和调节功能想来应该是由电变化表现的,因为许多事实表明,当脑电活动全部停止,脑就死亡了。但如果要问:脑的电活动与脑的代谢活动是否同义语?要证明或者否定都很困难。采用现代脑功能成像的两种方法——PET 和 fMRI,所检测到的都不是电活动,而是脑的局部代谢活动。想要把脑代谢所消耗的 ATP 量与产生所有已知脑电活动消耗的能量加以比较,并说明两者是相等还是不相等,这个问题在实验上没有完全解决。

另一个问题是,有没有参与脑的调节功能及神智功能的非电形式的脑活动?例如,机械活动是否参与脑功能?有报道称,视上核胶质细胞在催产素作用下可以回缩,神经轴突传导时伴有机械变化;更有人提出了“机械生物学”(mechanobiology)概念。这些都值得认真考虑。

问题是:活动着的脑与通讯着的脑是否同义语?换言之,已知的脑电活动是否已包括了脑的全部活动——调节活动和神智活动?

传导-传递模式是否脑电活动之唯一形式

神经传导和突触传递(传导-传递)都是电活动的形式,但是对神经细胞活动时产生的电压波动即电压噪声的影响,需要认真加以分析。这里所谓认真分析,一是指对电压噪声的分子基础做深入分析,一直到分子本身的内源性振荡;二是指要着眼于电压噪声是否影响了脑的活动,是否同时影响了传导-传递活动。所以,要引入“非传、非递膜电位噪声”(non-conduction, non-transmission potential noise)的概念。这种噪声有两种可能的作用:①影响锋电位及突触电位,因此参与脑功能;②本身直接参与脑功能。如果神经细胞确实产生一种噪声,它确实不影响传导-传递活动,但确实影响了脑功能,那就表明,传导-传递模式不是脑活动的唯一形式。

必须考虑突触外区在电噪声发生中的作用,在那里的受体将会接受来自血液和细胞外液中化学活性物质的冲击。这个可能性是存在的,因为已有报道,GABA可引起两种抑制,一种是位相性(phasic)抑制,即突触传递所引起的超极化;另一种是张力性(tonic)抑制,指经由突触外区GABA_A受体激动所引起的超极化。突触外区GABA_A受体的亚单位组成跟突触区的不同,其作用显得更为特殊。可以设想,当人们服用巴比妥类安眠药而入眠时,其作用位点应该就在神经元突触外区的GABA_A受体上。此外,也有张力性去极化(tonic depolarization)的报道,这牵涉谷氨酸的作用。所以在神经递质方面,不论GABA还是谷氨酸,都要考虑突触外区的贡献。

必须考虑神经调质如单氨类、神经肽的作用。它们不一定来自突触,可以来自邻近细胞的分泌;它们不一定作用于突触部位,可以作用于神经元细胞膜的广大突触外区,引起相应的非常局部的膜极化程度变化;还应考虑激素的作用,包括甾体激素,这些激素虽然来自血液,但只要神经元细胞膜的广大突触外区存在激素受体,激素也同样可以引起神经元细胞膜广大突触外区的电位波动。笔者实验室在1980年代曾经报道,糖皮质激素可与神经元突触外区的“膜受体”结合;而我们的另一实验证明,糖皮质激素可引起神经元的超极化。

电压噪声的讨论将会引出一些新的思考。如果这种电压噪声由于影响突触后电位或动作电位而最终影响脑活动,那么这种作用属于一般的神经调制作用;相反,如果它没有影响突触后电位或动作电位,而最终影响了脑活动,那么这种新的调制作用或可称为“泛神经调制”(pan-neuromodulation)。

觉察的神经底物问题

觉察是神智(mind)的基本特征。在外感方面,关于人为什么能够觉察到外部世界,我们已经知道了一点,但多数是视觉系统的,对其他系统则知之甚少。至于内部状态(internal state)和微感的神经底物是什么,恐惧条件反射仅是情绪的一种,而对其他形式情绪的神经底物是什么,我们知道得很少。对这些问题的解决将可能有助于解答许多问题,其中包括模糊混沌的“微感”(内感)从何而来。

种种事实表明,人的有些脑活动不是那么锐利和清晰,相反是模糊而混沌的,包括微感在内。人的微感内容很丰富,例如人患病过程中感到的不舒服及其缓解、人吸烟以后的欣快感(euphoria)、情绪或欲望当中的微感等。这些不锐利、不清晰脑活动的细胞活动基础是什么?它们是否仅为已知脑电活动的表现?这些还需实验验证。但也有可能,神经递质、神经调质、神经肽甚至激素引起了突触外区细胞膜的电噪声,而电噪声是那些不锐利、不清晰脑活动之基础。当然这样一个大胆设想还有待于研究事实的检验。

- [1] Kandel E. The new science of mind and the future of knowledge. *Neuron*, 2013, 80:546.
- [2] Isacoff E Y, Jan L Y, Minor Jr D L. Conduits of life's spark: a perspective on ion channel research since the birth of neuron. *Neuron*, 2013, 80:658.
- [3] Sudhof T C. Neurotransmitter release: the last millisecond in the life of a synaptic vesicle. *Neuron*, 2013, 80:675.
- [4] 陈宜张. 突触. 上海: 上海科学技术出版社, 2014.
- [5] Wu L-G, Hamid E, Shin W, et al. Exocytosis and endocytosis: modes, functions and coupling mechanisms. *Annu Rev Physiol*, 2014, 76:301.
- [6] Kupfermann I. Modulatory actions of neurotransmitters. *AR Neurosci*, 1979, 2:447.
- [7] Ross H E, Young L J. Oxytocin and the neural mechanisms regulating social cognition and affiliative behavior. *Front Neuroendocrinol*, 2009, 30:534.
- [8] 陈宜张. 神经科学的历史发展和思考. 上海: 上海科学技术出版社, 2008.
- [9] 陈宜张. 光遗传学研究. *科学*, 2014, 66(4):21.
- [10] Franks N P. General anaesthesia: from molecular targets to neuronal pathways of sleep and arousal. *NR Neurosci*, 2008, 9:370.
- [11] Churchland P S, Churchland P M. Neural worlds and real worlds. *NR Neurosci*, 2002, 3:903.
- [12] Damasio A, Carvalho G B. The nature of feelings: evolutionary and neurobiological origins. *NR Neurosci*, 2013, 14:143.

关键词: 脑研究 脑内信息传送 微感 社会性行为