

神經科學：腦研究的綜合學科

• 饒毅

神經科學前沿簡介

對於腦的好奇心，人們長久已有。對於人腦的好奇更是與對於人本身的好奇緊密相關。對神經系統的科學研究，大部分是在本世紀進行的。神經科學這門綜合學科在過去二十多年中有顯著的進展，加深了我們對神經系統的奧妙的了解，改善了對神經系統疾病的預防、診斷和治療，促進了相關學科的發展。這裏，我簡單介紹神經科學的進展，使讀者了解神經科學為甚麼是令人興奮的一個前沿學科。

甲 腦的高級功能

在生命科學乃至所有科學中，有關腦的高級功能是最令人感興趣的。

自巴甫洛夫 (Ivan P. Pavlov) 的工作以後，學習記憶這個領域的研究發展緩慢，但在最近二十年中有較多進展。先在低等動物中，後在高等動物中，神經生物學家們對學習記憶的細胞和分子生物學原理終於有了一定了解。在70年代和80年代，以美國哥倫比亞大學的肯德爾 (E. Kandel) 為代表的科學家們，用低等動物海兔研究了一些簡單行為的學習記憶過程。他們找到了這些行為所需要的神經環路，揭示了其學習記憶所依賴的細胞和亞細胞結構 (特定的突觸)，發現了神經信息的變化，並證明了第二信使cAMP的重要性。70年代，英國的布里斯 (T. Bliss) 和挪威的洛默 (Lomo) 在高等動物中發現長期性增強作用 (LTP)，被認為是神經可塑性的細胞機理。其後二十多年內，LTP已在腦內多個部位被觀察到，並有證據顯示與一些學習記憶的行為有聯繫。80、90年代，以舊金山加州大學的尼科 (R. Nicoll) 和斯坦福大學的華裔科學家錢永佑為代表的電生理學家們推進了人們對LTP的神經生理的了解。90年代，以麻省理工學院的日裔科學家利

根川和哥倫比亞大學的肯德爾為主的科學家們，結合分子生物學與神經生物學研究高等動物學習記憶的分子機理，發現了影響學習記憶的基因，也再次發現cAMP的重要性，提示低等動物和高等動物的學習記憶原理有部分相似。肯德爾對低等動物和高等動物學習記憶的研究成果，使他成為諾貝爾獎的熱門候選者。近年，一些以前人們認為在發育中起營養性作用的分子被發現會影響LTP的出現，研究者從而提出它們可能參與腦的可塑性過程。從分子、細胞水平到整體、行為水平，學習記憶整個領域呈現一片活躍。應該指出的是，已故中國神經生物學家、美國科學院院士、中國科學院上海生理研究所的馮德培，曾在神經可塑性領域作出重要貢獻。30年代，馮德培在當時的中國生命科學研究中心——北平協和醫學院工作時，發現強直後增強作用(PTP)，這一工作實質上是第一個細胞水平的神經可塑性發現。近六十年後，馮德培到肯德爾處訪問時，肯德爾讓大家「向神經可塑性的先驅致敬」。90年代，馮德培實驗室又在LTP方面作出成績。目前，中國神經科學界，包括上海腦研究所，還在繼續進行學習記憶的研究。

無創性成像技術成功應用在神經科學的領域中，使人們對腦的高級功能研究進入了前所未有的境界。生命科學上有這樣一個事實：很多「生物」學的知識是從「死物」身上、或者從活的部件上得到的。在「有投槍就用投槍」的情況下，這樣的研究方式也告訴了我們很多結果。可是我們都知道，腦功能的奧妙之一在於其整體和活體起的作用是與局部和死的系統有質的不同，所以神經科學家特別期待觀察活體腦的機會。現代無創性成像技術終於使這個幻想成為現實。正電子發射斷層掃描(PET)通過監測發射正電子的分子在腦內的分布，來了解腦內功能活動。這些發射正電子的分子是由人為導入的，根據需要可以觀察血流，也可以觀察腦內神經遞質等分子。以美國華盛頓大學雷克爾(M. Raichle)為代表的科學家們，將PET應用於腦功能的多方面研究，使人們真的可以窺視活體腦的工作。比如，有報導說：音樂家和一般人在聽音樂時所使用的腦區是不一樣的；也有發現，同一詞彙，人把它作為動詞想時和作為名詞想時所用的腦區亦不一樣。在以前，神經科學的內行與外行一樣，對這類無從着手研究的「理論性」題目都只能進行「思辨」，無創性成像技術才第一次把它們置於真正的科學基礎上。功能性核磁共振(fNMR)是另一已成功應用的無創性成像技術。在腦內，f功能性核磁共振主要檢測有氧與無氧血紅蛋白的比例，從而觀察腦內局部區域血流量，而腦血流量能顯示腦局部區域活動情況。它的用處與PET的重疊，但它無需使用人工的同位素，這樣更是安全，雖然它能檢測的分子也受限制。這些無創性成像技術為科學家和臨牀醫生提供診斷疾病的強有力手段。

乙 腦和神經系統的疾病

現代社會中，腦和神經系統的疾病越來越多，在中國這種不斷老化的人口

診斷和治療提供了可能和希望。不僅如此，對神經系統疾患的研究還為其他疾病(如各種癌症)提供了一些有普遍意義的結果和教益。

以前，老年性癡呆在中國是不被重視的問題。也許就是因為其常見，很多人以為老年的腦功能病理衰退是正常的「老化」現象。現代神經科學告訴我們，老年癡呆是異常的病變。在過去科學不發達的漫長歲月裏，人的壽命不長，這樣在進化過程中就沒有把造成老年性癡呆的疾病基因篩選、淘汰。現在人的壽命延長後，老年性疾病也就增加得很快。90年代的神經遺傳學和分子神經生物學研究開始揭示了老年性癡呆的分子基礎。90年代初，以美國華盛頓大學的戈梯(A. Goate)和現在佛羅里達大學的哈狄(J. Hardy)的開創性研究開始，迄今已經有四個基因被證明是與老年性癡呆的發病有關，其中三個的任何一個壞了都不光造成發病，而且還會提早發病年齡。這三個基因是多個遺傳因素的一部分，如果中國研究出現在已知的這幾個基因和將來會知道的其他有關基因在中國人群的致病性突變位點，在理論上就可以進行產前診斷，以避免老年性癡呆的發病率在老化人群中不斷增高。利用分子遺傳學，神經科學家們也建立了用於藥物篩選的老年性癡呆的動物模型。

因為美國國立健康研究院科學家的工作，終於在1997年發現了第一個造成帕金森病的基因，現在世界神經科學界正在探索這個基因的重要性，並希望找到更多的致病基因。在過去幾年，精神病的研究工作也有進展，已經有幾個研究小組開始逼近精神分裂症的基因了。中風是常見的腦疾患，它的分子和細胞生物學機理在過去十幾年被仔細研究。以華盛頓大學的韓／華裔美國科學家崔為代表的神經科學家們，發現了鈣離子和谷胺酸受體在中風導致的腦細胞死亡中的作用。中風的細胞和整體動物模型的建立，為篩選治療藥物提供了紮實的基礎。

去年的諾貝爾獎得主、加州大學的神經病學家普魯辛勒(S. Prusiner)研究的是一種神經退行性病變，他提出這種病是由蛋白質造成的傳染病，病原蛋白質可以通過改變蛋白質結構使正常蛋白質轉化成致病蛋白質。他的假說在80年代不為人們接受，因為一方面大家公認傳染病都需要含核酸的病原體，另一方面，人們難以理解蛋白質結構改變如何參與致病。可是過去十年中，越來越多的研究支持普魯辛勒的假說，雖然這個假說至今仍未完全證明。如果他是對的話，無疑會為分子生物學和生物化學帶來突破。

丙 腦發育的分子原理

腦的奧妙不僅在於它的功能，還在於這個如此複雜的器官到底是如何形成和發育的。

高等動物腦形成的第一步是神經誘導，這是諾貝爾獎得主、德國發育生物學家斯伯曼(H. Spemann)和學生早在1924年發現的。過去七十年中，很多發育和神經生物學家希望找到神經誘導的分子，其中包括英國生化胚胎學家李約瑟

(Joseph Needham)，但大家的努力都沒成功。在過去四五年中，終於有幾個美國實驗室發現了神經誘導的基因，這些基因的產物分子可以誘導蛙的胚胎組織走上形成神經系統的道路。雖然這些結果仍有待在多種動物中進一步證明，但人們普遍認為神經誘導的分子機理已開始被解決。有一些基因的產物可以造成多個頭部的形成，雖然它們不是直接控制神經發育的基因，但也被認為是參與確定頭與身體其他部位的關係的分子。

神經發育過程有營養性因子參與。第一個神經營養性因子叫作「神經生長因子」，是50、60年代在美國華盛頓大學的意大利裔女神經生物學家、諾貝爾獎得主萊薇—蒙太琪妮 (R. Levi-Montacini) 發現的。她最初與華盛頓大學的德裔猶太生物學家、有神經胚胎學之父之稱的漢伯格 (V. Hamburger) 合作，以後與當時華盛頓大學的生化學家、諾貝爾獎得獎者科恩 (S. Cohen) 合作，經過較長時間才分離純化到神經生長因子。長期以來，神經生長因子是唯一的神經營養性因子，但它只影響部分神經細胞。人們一直想找到更多的神經營養性因子。80、90年代中，包括在生物技術公司和學術界工作的神經生物學家們多方努力，通過分子生物學方法，發現了多個神經營養性因子，它們對神經系統多個不同細胞有營養性作用。近年，有一些神經營養性因子被用於臨牀實驗。在當前，它們被認為是治療神經退行性病變、神經損傷和中風等多種以前束手無策的腦疾患的最佳希望。

中國神經科學歷史簡介

中國科技與世界科技前沿的關係，在不同學科是頗不一樣的：有些很接近，有些時近時遠，有些較遠。總體而言，物理學也許是中國科學中與世界前沿接壤最好的一門學科了。在生命科學方面，神經科學這門對腦和神經系統探索的交叉學科，是中國與世界有長期的、良好的接面的學科。這一方面因為中國一直有一些優秀的科學家取得了世界科學界公認的成果，一方面因為中國科學家在這個領域保持了與國際科學界的緊密交流。

甲 中國生理學鼻祖林可勝

神經科學作為一門獨立學科出現是近三十年的事，但它依附於神經生理、神經解剖、神經生物化學、神經藥理學卻有很長的歷史。中國的神經科學鼻祖、也是中國生理學鼻祖林可勝，英文名字是 Robert K. S. Lim。之所以提到他的英文名字，是因為其特殊的經歷。他的父親林文慶是華僑，做過孫中山的醫生，後來是廈門大學的創校校長。林可勝長期在海外成長和受教育，他的夫人是英國人，他的中文不好。1924年，林可勝到北平協和醫學院任生理系主任，

成為該校第一位華人系主任。他從事過神經生理研究，並以高標準和高要求造就了一批人才。他創立了英文的《中國生理學雜誌》和中國生理學會。神經生理在這個雜誌和學會裏都佔相當主要的位置。因為林可勝的研究工作和科學活動的影響，神經生理在中國有很好的開端。《中國生理學雜誌》質量之高，曾令諾貝爾得獎者、神經生理學家埃科斯 (J. C. Eccles) 也為之翹首以盼，這在中文的科學刊物歷史上仍然是一個足以自豪的紀錄。抗戰時，林可勝任職於政府和軍隊，包括創立全軍救護系統，並曾親上前線救護，以後又創辦國防醫學院（現在上海的第二軍醫大學和台灣的國防醫學院）。因為這類非科學原因，1949年他離開了中國大陸，而他當時告訴自己的後繼者應該留在中國大陸繼續發展中國科學。從他到美國後至1969年去世前，林可勝一直關心中國的科學、特別是與神經有關的學科的發展。那個年代，他可能是少有的在英文刊物上被引用的中國科學家。林可勝到美國後，先在普林斯頓的高等研究院從事研究，後任邁爾斯藥物公司的研究部主任，從事神經生理的研究。他是很早為世界科學界認同的華裔科學家之一，在生命科學家中更是特別早的。他是中央研究院創始院士，也是生命科學界第一位華裔的美國科學院院士。因為個人和歷史的原因，中國科學界和大眾對林可勝對中國科學的貢獻和他在神經生理的成就所知不多。與林可勝無親戚關係的林語堂在《八十自述》中提到，他早年因學潮的緣故曾在林可勝家裏避風頭。70年代，有一些中醫藥人士抱怨1949年以前的中醫藥政策是由「斗大的中國字認不得一籬」的林可勝參與制訂的。然而，當我們追溯中國神經科學的起源時，我們可以發現林可勝是一位在科學、品味、人格等多方面均令人引以為榮的、愛國的、先驅的科學領袖。

與林可勝相近時代的另一位科學家蔡翹，也從事過神經生理的研究。他早年在復旦大學任教，以後領導軍事醫學科學院。中國早期神經藥理學家陳克恢，20、30年代在協和工作期間從中藥麻黃中提取了麻黃素，發現了它作用於神經系統。這是中藥現代研究的里程碑。麻黃素迄今仍在中外廣為應用（如美國常用的感冒複方中就有麻黃素或類似物偽麻黃素），中藥來源的化學分子這樣為西藥常用，是以後中藥研究仍未超過的紀錄。陳克恢以後長期在美國里萊藥廠工作，曾任美國藥理毒理學會理事長。

乙 中國神經科學奠基人

繼林、蔡、陳以後，兩位長期於中國科學院工作的科學家馮德培和張香桐，無疑是中國神經科學的奠基人。

馮德培於復旦畢業後到協和醫學院林可勝處，由林先送至美國，後轉赴當時的神經生理中心英國讀研究生。馮師從諾貝爾獎獲得者希爾 (A. V. Hill)，於1933年取得博士學位。在與另兩位神經生理的諾貝爾得獎者一同從事短期工作後，他於1934年回到協和醫學院，在一間地下室開始了獨立的研究生涯。直到

1995年去世前，馮德培的科學工作幾乎全在中國進行。1936-41年在協和期間，他的實驗室發表了26篇論文，敘述他們對神經—肌肉接頭處信息傳遞的神經生理研究的結果。他們的一部分工作支持了當時正在形成的化學傳遞學說，另一部分則發現了鈣離子對信號傳遞的作用，這後一部分與英國神經生理學家克茨(B. Katz)的工作接近，以致於克茨後來說：要不是馮的工作因日本侵華戰爭中斷，他的諾貝爾獎也許要由馮得了。諾貝爾獎得獎者埃科斯當時急着要看《中國生理學雜誌》，就是要讀馮德培的文章。馮德培在這一時期的另一發現是強直刺激後增強效應，這是亞細胞水平神經可塑性的一個先驅性電生理發現。40年代中，他到上海醫學院任教，再到中央研究院醫學研究所籌備處和美國洛克菲勒研究所短期工作；以後，他長期領導中國科學院的生理生化研究所和分開後的生理研究所。馮德培本人一直在有機會時不斷繼續神經科學研究。60年代，他的實驗室研究了神經—肌肉間的營養性相互作用，也是先驅性的工作。80-90年代，他們重新進入神經可塑性研究領域，這次是看腦內可塑性的分子和細胞機理。他們的文章發表在1994年的《美國科學院院刊》上。馮德培是唯一一位在中國國內因科學研究成就而當選為美國科學院院士的中國生命科學家。一個有趣的巧合是，與他的老師林可勝一樣，馮德培的最後一篇研究論文也是刊於《美國科學院院刊》。

張香桐在早期家庭境況艱難的情況下，靠才智和毅力最後成為卓越的科學家。他曾就讀北大心理系，在協和醫學院做過特別生，然後在中央研究院心理研究所工作了一段時間。那時他就開始神經解剖研究，顯出科學才能：他關於大腦皮層的解剖研究結果，發表在當時美國最好的神經解剖雜誌《比較神經學雜誌》(*Journal of Comparative Neurology*)。40年代初，張香桐赴美留學，師從耶魯大學神經生理學家弗爾頓(Fulton)，獲博士學位。他對大腦皮層研究有重要貢獻。神經細胞的纖維有軸突和樹突兩種，軸突的傳導神經衝動的功能廣為人知，而樹突的功能在50年代初仍被了解得很少。張香桐是研究大腦皮層中樹突功能的先驅者，他用當時的先進技術記錄大腦皮層表面電位，開始研究樹突的功能。美國冷泉港每年一次的重大國際學術討論會，每六七年，主題便輪到神經科學。1952年的冷泉港會議上，張香桐應邀發言，闡述了他對樹突功能的看法。1992年國際神經網絡學會授予張香桐終身成就獎時，這樣評價他的工作：「他自1950年開始作的多種關於大腦皮層神經元樹突電位的研究報告，形成了一種劃時代的重要標誌。它為樹突電流在神經整合作用中起重要作用這一概念，提供了直接證據……這一卓越成就，為我們將來發展使用微分方程和連續時間變數的神經網絡，而不再使用數字脈衝邏輯的電子計算機奠定了基礎。」張香桐在美國一直做到了霍普金斯大學的副教授。當我們環顧今天華人在美國主要大學和科研機構任教的比例仍然偏低的情況，就可以想像當年華人學者在名校任教的情形更是稀有。張香桐在50年代中期回國，即使在當時有較多留學生回國背景下，像張香桐這樣已經在海外有學術領導地位的科學家回國是不多的，

在生命科學界更是少有。張香桐回國後先後在生理研究所和上海腦研究所工作，除了從事皮層研究外，張香桐以後還研究了針刺鎮痛的神經生理原理，為這個領域帶來了嚴格的科學標準，取得了重要發現。

林可勝、馮德培、張香桐在中國和世界科學界中往來自如。林可勝離開中國後在美國也是到很好的機構領導科學研究。馮德培在80年代再被邀請訪美時，在加州大學和哥倫比亞大學都是作講席教授。張香桐以前在美任教，80年代再被美國國立健康研究院邀請時，又獲得特別榮譽研究席位。林可勝、馮德培師徒相隔數十年後都成為了美國科學院院士。1989年美國出版的《神經科學百科全書》(*Encyclopedia of Neuroscience*)，將張香桐列為「公元前300年至公元1950年間對神經科學進展有貢獻的人物」。他們與國際優秀的科學家建立了良好的友誼和交往，他們促使很多優秀的神經科學家到中國交流，也將中國神經科學的後繼人送到國際上頂尖的實驗室訓練。他們也都將自己與國際交往的關係傳給一代代科學的後繼人，使中國神經科學界與世界一直保持密切交往。

丙 中國神經科學的後繼發展

像林可勝、馮德培、張香桐這樣有傑出成就的科學家，在中國其他學科中不是沒有，但很少。師徒雙雙成為美國科學院院士的，更只有林、馮一對。林可勝、馮德培、張香桐這些神經學家在中國生命科學界傲視同儕。在中國的科技、教育界和公眾中，知名度比他們大的科學工作者並不少，但論科學上的成就，中國生命科學界的同輩中，沒有任何人能超過他們三人。這正表明中國神經科學界是一個「雷聲小、雨點大」、有紮實科學成就而不善公眾聯絡的群體。在前輩中國科學家的科學傳統和直接、間接教育下，中國形成了一支小而精的神經科學研究隊伍。

神經生理也就是馮德培創立的中國科學院上海生理研究所的一個主攻方向。生理所培養了一批神經生物學家，包括視覺生理學家楊雄里(現任所長)等。

在60、70年代的特定歷史條件下，張香桐帶動針刺鎮痛的科學研究，為中國神經科學隊伍的培訓、發展、保存起了很大作用。當各種對針刺麻醉不嚴格的「研究」化為歷史灰燼後，一支參與過針刺鎮痛的科學研究的神經科學梯隊卻因為有嚴格的訓練而保存下來了，成為中國神經科學發展的重要基礎。在張香桐推動下，1980年中國建立了第一個神經科學的專門機構：中國科學院上海腦研究所。它的設立，要略早於國際上後來風行的專門神經科學研究機構和系科的大量設立。這個科學史上少有的中國超前國際的紀錄，也從一方面說明了中國神經科學界的眼光。張香桐在培養神經科學人才上，為中國作出了很大的貢獻。在60年代那麼特殊的、不是最適宜於基礎科學發展的環境下，他竟然促成

當時的學生(現任腦所所長)吳建屏留學英國。張香桐自任美國《腦研究》雜誌的編委多年,以後也交給吳建屏。在張香桐的培養下,腦研究所出了一批神經科學家,他們的工作和與世界的交往,使上海腦研究所這樣一個迄今規模仍然較小的研究機構能在國際神經科學界令人注目。張香桐與上海第一醫學院的神經藥理學家張昌紹還培養了中國科學院上海藥物所的鄒岡。鄒岡在50年代末、60年代初發現了嗎啡鎮痛的腦內作用部位,是當時中國科學少有的領先於世界的一個工作。張香桐和馮德培在50年代末主辦的神經生理講學班,培訓了全國一批神經生物學家。

除了以上提到的機構外,神經科學研究還於上海醫科大學、中國醫學科學院、北京醫科大學、上海第二軍醫大學、第四軍醫大學、軍事醫學科學院等多個醫學院所進行,而中國科技大學、復旦大學、北京大學等綜合大學,中國科學院的生物物理所、藥物所、生化所、細胞所、心理所、自動化所都有與神經科學有關的研究。一些非生命科學家,如核物理學家唐孝威,也加入了神經科學的研究領域,推動無創性影像技術在神經科學的應用。由不同學科背景的科學工作者組成的中國神經科學會於1995年成立。這些也許都預示着中國的神經科學,會像國際發展趨勢一樣,有不斷增加的學科交叉和綜合。

結 語

神經科學是一個包含較廣、綜合性強的學科,它的進展也是多方面的,不可能在此一一介紹。但是,我們可以從以上簡介看到,神經科學在分子、細胞到整體各個層次都有全面的推進;這種推進對基礎科學和臨牀應用都帶來了實質的利益。從上面這些前沿介紹,大家也可以看到,神經科學還不能回答一般大眾提出的對腦功能的好些問題,也還有好些腦疾患不能有效治療。這些不足,正好說明神經科學是一個有廣闊前景的學科。

從神經系統的重要性、學科在當代已有的迅速發展勢頭和學科未來深遠的前景這三方面,都顯示同樣一個信息:神經科學是科學前沿有前途的學科。在這樣的背景下,便不難理解神經科學為甚麼會引起國際興奮、得到國際科技界的重視和一般人群的支持,也容易令人想到中國神經科學研究發展規模需要跟上世界的發展趨勢。

饒 毅 加州大學生理系神經科學博士,哈佛大學生物化學和分子生物學系博士後。現任教於華盛頓大學,並兼中國科學院上海生命科學研究中心研究員,研究論文載於 *Cell*、*Nature*、*Science*、*Development* 等雜誌。