

视觉通路神经递质的研究*

方 雪 刁 云 程

(中国科学院生物物理研究所, 北京)

提 要

本文介绍了近年视觉系统神经递质研究的进展。以 γ -氨基丁酸、甘氨酸、谷氨酸、乙酰胆碱、5-羟色胺及去甲肾上腺素为例, 从组织形态和生理功能方面详述了这些物质作为神经递质的特性及其根据, 并涉及了研究方法上的某些进展。

六十年代中, Hubel 和 Wiesel 通过记录单个神经细胞的电活动, 研究了各级细胞感受野的结构, 提出皮层功能柱的概念, 对视觉系统功能结构的认识有了飞跃。为了阐明各类神经元在传递视觉信息过程中的作用以及它们之间的相互关系, 除了研究神经元对光刺激的电反应及其感受野特性之外, 还要了解影响传递的突触机制。七十年代以来, 关于视觉系统神经递质的研究有所发展, 近来则渐趋活跃。本文将就视觉通路中递质研究的现状作一些介绍。由于对视网膜内递质已有综述^[20], 本文将侧重于中枢方面的工作。

一般来说, 特异的递质总是与功能的特异性有关, 因此, 递质研究常常可以与生理功能的研究相互补充。

一、 γ -氨基丁酸 (GABA)

GABA 作为视觉系统神经元的递质已受到公认。Kirby 等 (1979)^[1] 提到, 通过动脉注射和离子电泳方法, 对视网膜神经节细胞施用 GABA, 结果表明, 绝大多数神经元对光刺激的反应减弱。Kirby 等^[1]还提到, 已在许多种属动物的视网膜上找到了 GABA 吸收系统。这些 GABA 吸收系统非常活跃, 其效能依赖 Na^+ 的浓度, 具有高亲和性。Kojima 等^[2]在狗与母牛视网膜内检测到了 GABA, 同时用放射自显

影技术证实外源 GABA 能被吸收和交换。在此基础上, 下述工作使用 GABA 拮抗剂作用于神经元, 研究视觉通路的细胞构筑和生理功能。Kirby (1976)^[3] 静脉注射荷包牡丹碱 (bicuculline) 和木防己毒素 (picrotoxin), 观察猫视网膜 X, Y 型神经节细胞在药物作用下电活动的变化, 目的在于考察 X, Y 型细胞功能差异的可能基础。他们发现 X 型细胞的电活动不受这两种药物的影响, 而 Y 型细胞的发放减少, 且药物对感受野边缘机制的影响比对中心机制为大。哺乳类视网膜中只有无足细胞 (amacrine cell) 利用 GABA, 而水平细胞中却未见到过。因此, 上述结果说明 GABA 能的纤维参与构成 Y 型感受野, 尤其是其边缘机制。同时还提示 X 型与 Y 型细胞在功能上差异的可能原因——X 型细胞接受网膜水平细胞的传入, 而 Y 型细胞则接受无足细胞的末梢。

Burges 等 (1985)^[18] 的工作表明, 猫外膝体背核 A 层的所有细胞, 特别是 Y 型细胞, 都接受双眼兴奋性输入, 但通常非优势眼提供的兴奋性输入被 GABA 能抑制过程所掩盖。因此, 使得外膝体细胞表现出眼优势的性质。Tanaka (1983)^[4] 使用荷包牡丹碱解除 GABA 能侧抑制后, 发现皮层简单细胞对刺激的反应也能表

* 本工作得到国家基金支持。

现出 X、Y 两种形式。简单细胞集中在第 VI、IV 层,直接接受外膝体神经元的传入。Tanaka^[4]把表现为 X、Y 反应的两组简单细胞与 X、Y 型的外膝体细胞分别对应起来,认为 X、Y 型的外膝体神经元分别终止于不同的简单细胞,两类通路彼此分立。

GABA 能纤维与皮层内抑制的关系一直是研究较多的问题。Ribak(1978)^[5]用免疫化学的方法确定了鼠皮层某些非锥体细胞中存在 GAD(谷氨酸脱羧酶),GAD 是形成 GABA 必须的酶。这些非锥体细胞是少棘或无棘的星状细胞,分布于皮层各层,一般都作为小范围环路的中间神经元。Ribak^[5]认为这些细胞就是在皮层起抑制作用的 GABA 类神经元。Cowey 等(1981)^[6]在鼠及猴皮层的不同深度分别注射放射性标记的 GABA($[^3\text{H}]\text{-GABA}$)。若在浅层(I-IV)注射,被标记的神经元只分布在注射点附近,但若在深层(V, VI)注射,除注射点附近外,其上各层也有大量神经元被标记,说明在皮层内存在对 GABA 的自深至浅的运输,这种运输的意义尚不清楚。被标记的神经元为非锥体细胞,具平滑或少棘的树突和短的轴突,这与前述 Ribak 关于皮层 GAD 酶工作的结论一致。

Sillito^[7-10]做了一系列工作研究皮层 GABA 类抑制机制对各类细胞感受野的影响。他用离子电泳荷包牡丹碱的方法,观察了猫各类视皮层神经细胞方向选择性的变化情况。发现简单细胞的方向选择性明显减弱乃至消失,说明简单细胞接受没有方向特异性的兴奋性传入,之后,被 GABA 类抑制性纤维进一步加工,才表现出细胞的方向选择性。复杂型细胞按其受荷包牡丹碱的影响不同分为三类。第一类分布于皮层第 IV 层以上,它们的方向选择性在药物作用下全部消失,这类细胞接受传入情况可能与简单细胞相似。第二类复杂型细胞在药物作用下反应有所增大,但方向选择性不受影响,该类细胞分布在皮层表层至第 V 层,尤以第 V 层为多。第三类主要见于第 V 层,其方向选择性不受 GABA 拮抗剂的影响,当刺激在非适宜方

向运动时,细胞的自发放电受到明显压抑。因此他认为,后一类复杂型细胞的方向选择性至少部分地由非 GABA 类的抑制性机制决定。位于皮层第 II、III 层的超复杂型细胞(hypercomplex cell),方向选择性不受 GABA 拮抗剂的影响,在非适宜方向上运动的刺激也不改变背景自发活动。这类细胞的方向选择性可能是由有方向特异性的兴奋性传入决定的。

Sillito^[8]的另一工作研究了 GABA 类抑制性输入对纹皮层超复杂型细胞长度选择机制的作用。对该类细胞离子电泳荷包牡丹碱,当刺激光条延展到一侧抑制区或部分地延展到两侧抑制区时,可见到长度选择性的下降;如果刺激完全覆盖两侧抑制区,则长度选择性不因药物作用而减弱。同时还发现,超复杂细胞的取向(orientation)选择性减弱,方向(direction)选择性不受影响。由此认为, GABA 类抑制性输入决定了细胞的取向选择性,但只部分地决定了长度选择性。而兴奋性输入则决定了方向选择性和一部分取向选择性。同时,兴奋性输入对超复杂细胞的长度选择性也有贡献。

按照 GABA 拮抗剂对取向选择性作用的不同, Sillito^[9]把复杂型细胞分为两类。一类在药物作用下,对刺激的取向完全没有选择,所以这类细胞接受的兴奋性输入没有取向选择性。另一类在药物作用下,取向选择性有所减弱,但却保留了一定范围的适宜取向,即以原来最适取向为中心的取向选择变宽。他认为这类细胞的兴奋性传入具备一个较宽的,粗略的取向选择性,皮层的抑制性机制使这种选择性得到加强。并认为这是由于取向相近的皮层功能柱相互间的侧抑制使皮层某一区域与其周围区域的取向对比度增大的结果。Sillito^[10]还提到眼优势特性也受到 GABA 类抑制纤维的影响。在施与荷包牡丹碱后,被测细胞中大约有 50% 眼优势特性发生了改变,一些原来是单眼优势的细胞,变成受两眼同等驱动。另一些细胞的非优势眼的反应也有不同程度的增强。

由以上叙述可见, GABA 类纤维在网膜、外膝体和视皮层参与了视觉信息的加工。

二、其它氨基酸类

Kirby(1979)^[1] 提出了甘氨酸 (Gly) 作为视网膜神经递质的根据。甘氨酸能改变兔离体视网膜细胞的电活动,抑制兔在体视网膜电图 (ERG)。运用放射自显影技术检测多种动物 (兔、鸽、蛙、鼠、猫、猴以及人) 对外源 Gly 的交换与净吸收,都能得到肯定的结果。他还提到存在一个依赖 Na^+ 浓度的高亲和的且对温度变化敏感的 Gly 的吸收动力学系统。在兔和猫的视网膜中,亮适应时流出的放射标记的 Gly 比暗适应时有所增加,进一步证实了 Gly 作为递质的说法。另外还观察到土的宁能影响猫和兔视网膜神经节细胞的发放 (土的宁可能是 Gly 的拮抗剂)。Kirby^[1] 发现在静脉注射土的宁后, X 型神经节细胞反应受到较大影响,而 Y 型细胞则基本不受影响,这与荷包牡丹碱的作用正好相反,而影响方式却与之类似——中心及边缘机制反应都减弱,边缘减弱尤甚。Kirby^[1] 提到 Gly 也存在于一些无足细胞亚群中,与 GABA 类纤维的作用相比较,可见视网膜 Y 型系统利用 GABA 而 X 型系统利用 Gly。虽然还未发现 GABA 类的 Y 型神经元与同类型外膝体神经元的直接联系,但确知外膝体有以 GABA 作为递质的抑制性纤维,同样的纤维也存在于皮层。Gly 对形成 X 型视网膜神经节细胞有很大作用,这两个系统可能是平行分立的,但这种平行关系可能到达皮层后就结束了,因为 Gly 对皮层神经元的电活动没有影响。

Hess 等 (1974)^[11] 发现谷氨酸能使视皮层多数神经元兴奋增强,虽然也使少数细胞的兴奋性减弱,但他认为这是由于谷氨酸使这些细胞邻近的抑制性神经元兴奋的缘故。Hicks (1985)^[12] 电刺激 17 区和 18 区边界处,观察到外侧上雪氏区的谷氨酸和天冬氨酸释放量有不同程度的增加。他提出谷氨酸和天冬氨酸有可能作为视皮层内平行通路 (parallel visual pathways) 的递质。最近, Ariel 等 (1984)^[13] 研究了谷氨酸和天冬氨酸对视网膜的作用。他们提到,在此之前就已有有人观察到该两种氨基酸

能使视网膜水平细胞去极化,但是由于需要较高的浓度,因此它们作为视网膜光感受器递质的可能曾受到怀疑。Ariel^[13] 等发现以往这类实验中所用的视网膜样品对兴奋性氨基酸有强烈的吸收作用,可能显著减少到达突触后的氨基酸浓度。他们检验了离体网膜单个水平细胞对谷氨酸和天冬氨酸及其竞争剂的敏感性 (即测量能使单个水平细胞出现去极化所需药量的阈值的倒数),同时也检测在体视网膜对这两种氨基酸及其竞争物的敏感性,发现某些竞争物如使君子酸 (quisquate),红藻氨酸 (kainate) 和 N-甲基-D, L-天冬氨酸被网膜组织吸收很少,因而无论在体或离体的网膜组织对这几类氨基酸的敏感性均较高 (即测得的药量阈值较低)。L-Glu 虽然需要较大的量才能使在体网膜细胞去极化,但离体网膜细胞对其敏感性却较高,这一事实证明视网膜组织中确有吸收机制存在,同时, L-Glu 能使视网膜水平细胞去极化的作用亦更明确。看来, L-Glu 很可能作为光感受器的递质参与视觉信息传递过程。

三、Ach 类

早已确认,在皮层浅层分布着胆碱能纤维 (Kemp 等^[14])。在视皮层,胆碱能末梢多作为与醒觉有关的非特异网状系统的传入,而它对视皮层功能特性的影响鲜见报道。Kemp^[14] 报告了一个初步的观察。他用离子电泳 Ach 方法,观察到在被记录的视皮层细胞中, 94% 的细胞对光信号的反应受 Ach 的影响,其中 53% 表现为易化,而 41% 表现为抑制。部分呈易化反应的细胞对适宜刺激的反应明显增强,但其自发反应和对刺激的各种选择性并无改变。这与荷包牡丹碱的作用明显不同, GABA 拮抗剂使诸如方向选择性、取向选择性等感受野特性改变,且自发反应也有所增加。Sillito^[15] 认为 Ach 的易化效应不是去除抑制的结果,因为与 GABA 拮抗剂的作用有区别。它可能与 K^+ 通道电容或者其它与膜电位相关的离子通道电容有关。他还发现产生易化或抑制与细胞的类型

(如简单型、复杂型)无关,但与皮层分层结构有一定关系。各层均有产生易化效应的细胞,但产生抑制效应的细胞只限于第 III, IV 层。

形态学研究支持 Ach 能纤维系统对视皮层活动起调制性作用的见解。De Lima 和 Singer (1985)^[19] 用免疫化学方法表明,视皮层内的 Ach 能纤维通常很细,除在皮质表层以外,在其它各层随机取向,参与树突枝干形成圆形突触。

四、单胺类

单胺类物质作为大脑基底神经节的递质研究较多,其在视觉系统的存在和作用鲜见报道。最近, Morrison 等 (1986)^[16] 使用免疫化学方法,在猴皮层各视区检测到 5-羟色胺 (5-HT) 和去甲肾上腺素 (NA) 能的末梢。在 17、18 区以及顶叶和颞叶的视区,含该两类物质的末梢有区域性特异分布。NA 纤维在 17 区总的分布密度比其它区域都低,在 17 区第 IV 层缺乏 NA 类纤维末梢。由于 18 区第 IV 层含 NA 纤维量较 17 区有明显增加,故在 17 区和 18 区边界处形成了一个细胞组织结构的明显分界。整个 18 区 NA 类纤维的分布密度比 17 区要大,但仍比其它皮层区域(如体觉区)要低。5-HT 类纤维在 17 区和 18 区之间也可观察到细胞构筑的分界。18 区的 5-HT 类纤维分布较均匀,但总的密度却比 17 区有所下降。在下颞叶视区,NA 能纤维的投射很少,5-HT 能纤维却很多。顶叶第 7 区则完全相反,含较多的 NA 类纤维,较少的 5-HT 类纤维。丘脑与视觉有关的核团表现出更强的 NA 类纤维投射的分域性。在外膝体鲜有 NA 类纤维末梢,而在枕核后外侧部却含有大量 NA 类纤维投射。5-HT 类纤维在整个丘脑视觉核团内分域特性不明显。在中脑上丘表层发现丰富的 NA 类纤维投射,而 5-HT 类纤维末梢则多见于内层。

总体来说,顶盖—丘脑枕核—近纹皮层 (tectopulvinarjuxtastriate) 系统比外膝体—纹皮层和颞下皮层系统更多地接受 NA 类纤维的投射,这种关系提示,在视觉系统中,管理空

间分析 (spatial analysis) 和视动反应 (visuomotor response) 的区域和管理图形提取 (feature extraction) 与图象分析 (pattern analysis) 的区域相比,前者更多接受 NA 类纤维的投射,这也提示了 NA 类纤维的可能的生理作用。虽然在某些视区观察到 5-HT 类纤维与 NA 类纤维有互补的分布,但前者在中脑、间脑及端脑各水平均具有较高密度的投射,分布的特异性比 NA 类纤维要差。

迄今为止,对于视觉系统神经递质的研究还只是初步的。尽管应用于研究的药物种类已经不少,但被认为递质的却不多。即使如 GABA, 甘氨酸和谷氨酸等已基本确认的递质,对它们在视觉信息传递加工过程中的作用也知道得很少。近来在实验方法上又有了一些新发展。Slaughter 等 (1981)^[17] 介绍了一种可逆的特异性阻断兴奋性通路的药物 APB (α -氨基-4-磷酸基-丁酸),为独立地研究抑制性通路提供了方便。同时,免疫化学方法用于视觉系统,使得对特异递质的纤维定位变得较易做到了。今后进一步的工作,除了发现和确认更多的起递质作用的物质之外,广泛使用免疫组织化学方法可进一步确立各类递质在中枢内的分布及其神经元的形态特性,配合单细胞电生理学方法,了解这些神经元的生理功能,这将是我们将认识视觉过程的另一条可循途径。

参 考 文 献

- [1] Kirby, A. W.: *J. Gen. Physiol.*, 74, 71—84, 1979.
- [2] Kirby, A. W. et al.: *J. Gen. Physiol.*, 68, 465—484, 1976.
- [3] Kojima, K.: *Nature (Lond)*, 18, 1200—1201, 1958.
- [4] Tanaka, K.: *Brain Res.*, 265, 143—147, 1983.
- [5] Ribak, C. E.: *J. Neurocytol.*, 7, 461, 1978.
- [6] Cowey, A. et al.: *J. Physiol. (Lond)*, 320, 15—16p, 1981.
- [7] Sillito, A. M.: *J. Physiol. (Lond)*, 271, 699—720, 1977.
- [8] Sillito, A. M. et al.: *J. Physiol. (Lond)*, 273, 775—790, 1977.
- [9] Sillito, A. M.: *J. Physiol.*, 289, 35—53, 1979.
- [10] Sillito, A. M. et al.: *Exp. Brain Res.*, 41, 1—10, 1980.
- [11] Hess, R. et al.: *Exp. Brain Res.*, 21, 285—297, 1974.
- [12] Hicks, J. P. et al.: *Exp. Brain Res.*, 58, 421—425.

神经系统(脑)信息处理的研究概况*

汪 云 九

(中国科学院生物物理研究所, 北京)

提 要

本文概述了神经系统(包括脑)的信息处理研究的国外动向,同时介绍了国内情况,特别是 86 年 7 月在北京召开的“脑的工作原理”学术讨论会上的一些主要发言内容。

人所共知,生物物理学是一门边缘学科。边缘学科是一个发展的概念,它随着科学技术的进步,整个社会的发展,应当不断开拓新的研究领域。

贝时璋先生在中国生物物理学会成立大会上的报告中开宗明义地指出:“什么是生命活动?根据生物物理学的观点,无非是自然界三个量综合运动的表现,即物质、能量和信息在生命系统中无时无刻地不在变化。这三个量有组织、有秩序的活动是生命的基础。”现代科学技术的发展,使得我们对于物质的结构和能量的转化规律,有了较多的研究和了解,但是,对于信息这个量,直到 1948 年才有明确定义和初步的了解。至于高层次的信息过程,诸如智能、记忆、意识等等信息科学最终研究目标,现在刚刚开始着手研究。因此,在现阶段,以及今后一个时期,人们对于生物系统,特别是神经网络中进行的信息过程,会有强烈的兴趣。所以,这将成为生物物理学今后发展的一个重要方向。这一点对照历次国际生物物理学大会的议题,就可明瞭。例如,1984 年在英国召开的第八届国际生物物理学大会,包括有“视觉信息加工和控制”、“医学图象”和“图象重建”等等与信息科学、计算机科学有关的议题。1987 年将在以色列举行的第九届大会,又加上“人工智能”的议题。而这些内容在廿年或十年前列入生物物理学研究领域是不可设想的。

对于神经网络,特别是对脑的信息处理过程的兴趣,大概来自二个方面:一是大脑是生物进化的最高产物,是智能、思维、情绪等等高级精神活动的物质基础,也是人类认识最少的一个领域,所以说,是科学研究中的最后堡垒之一。而当前已经初步具备了一些实验条件和分

对于神经网络,特别是对脑的信息处理过程的兴趣,大概来自二个方面:一是大脑是生物进化的最高产物,是智能、思维、情绪等等高级精神活动的物质基础,也是人类认识最少的一个领域,所以说,是科学研究中的最后堡垒之一。而当前已经初步具备了一些实验条件和分

* 本文根据 1986 年中国生物物理学会第五届学术讨论会上大会综述报告整理修改而成。

- 1985.
- [13] Ariel, M. et al.: *Brain Res.*, 295, 179—183, 1984.
 - [14] Kemp, J. A. et al.: *J. Physiol. (Lond.)*, 320, 16—17 p., 1981.
 - [15] Sillito, A. M. et al.: *Brain Res.*, 289, 145—155, 1983.
 - [16] Morrison, J. H. et al.: *J. Comp. Neurol.*, 243, 117—138, 1986.
 - [17] Slaughter, M. M. et al.: *Science*, 211, 182—185,

- 1981.
- [18] Burges, J. et al.: *Neurosci. Lett., Suppl.* 22, s311, 1985.
- [19] De Lima, A. D. et al.: *Neurosci. Lett., Suppl.* 22, s440, 1985.
- [20] 杨雄里:《生物化学与生物物理学进展》, 65, 17, 1985.

[本文于 1986 年 11 月 10 日收到]