

## 21 世纪的生物学

# 关于世纪之交神经生物学发展的思考

## ——中国科学院院士杨雄里教授访谈录

问：神经生物学在 20 世纪中呈现出爆炸性的发展，已成为生命科学中极重要的分支。能否请您介绍一下这门学科在过去一世纪中的发展背景和特点？

杨：神经生物学研究的主题是脑和神经系统。就神经系统的研究而言，神经生物学并非是一门新学科。在我 30 余年前刚开始科学生涯时，研究者们就经常提出以下的问题：神经系统某一部分实施何种功能？某种功能系由何种神经结构所实现？这种以结构和功能为主体的研究，实际上构成了神经系统研究的两个传统分支——神经解剖学和神经生理学的内涵。但是，当科学家们主要仍然局限在自己的领域中工作时，很难说对神经系统的研究已经形成了一门统一的综合性学科。20 世纪中叶，研究的飞速进展，逐渐粉碎了神经解剖学和神经生理学之间传统的壁垒，而许多其他学科（化学、物理学、药理学、细胞生物学、分子生物学、遗传学、计算科学等等）又迅速渗透至神经系统的研究之中。这种不同学科间的协同和交叉，在认识脑和神经系统的总框架中，促成了一系列连锁反应，这就是神经生物学在 60 年代初崛起的背景。

回顾神经生物学在上一世纪发展的轨迹及取得的重大进展，可以注意到几个十分明显的特点。

首先，神经生物学具有清晰的发展脉络。起初是对脑和神经系统的形态和总体功能的描述和分析；之后有更多的学科从不同侧面介入其中，日益迅速地把研究推向了细胞和分子水平。人们已经不再停留在现象的描述，而是更着眼于在不同层次上的机制的分析。从现象深入到机制是现代自然科学发展的共同特点，神经生物学可谓是其缩影。

其次，作为一门实验科学，神经生物学研究的进展在很大程度上有赖于研究技术和手段的发展和完善。在 20 世纪初，Cajal 对神经元形态的清晰描述，几乎完全仰仗于 Golgi 银染法的应用。40 年代末，微电极记录和染色技术的发展使人们对神经活动的认识出现了革命性的变化。免疫组织化学方法

的应用，使对神经递质的研究与形态学研究有机地结合起来。膜片钳位技术（patch clamping）在 20 世纪 70 年代末的发明和发展，大大促进了对离子通道的研究，从而使人们对神经活动基本过程——信号发生、信号转导、突触传递等的了解奠定在更坚实的基础上。分子遗传学方法的不断更新，不仅使不少遗传性神经、精神疾患的缺损基因的定位得以成功，对了解特定基因在神经系统中的功能也起了重要的推动作用。无创伤脑成像技术的建立和完善，为认识活体脑的活动及分析其机制，提供了前所未有的有力工具。

第三，从神经生物学的发展史中可以清楚地看到合适的实验标本的重要性。早期对神经兴奋和动作电位传导规律的阐明，枪乌贼大神经标本功不可没；而对突触传递过程的了解，神经-肌肉接头（NMJ）标本所提供的信息，则甚于其他任何标本。近年来，对脑的高级功能——学习和记忆的基本机制的了解，在许多方面，依赖对一种低等的无脊椎动物——海兔（*Aplysia*）的简单的神经系统的研究。而要是没有富含乙酰胆碱（ACh）受体的电鳗电器官，ACh 受体的分离、纯化和基因克隆会推迟多年。

现代神经生物学发展的最突出的特点，在我看来，是不同学科间的日益紧密的交叉和协同。在 20 世纪 50 年代前，神经科学家通常以较单一的技术研究问题，一个突出的例子是，在神经生理方面，电生理曾在相当长时间内独领风骚。但现在，应用单一技术进行的研究显然已经落伍，人们总是把多种学科技术结合起来，从不同侧面对所研究的问题努力形成更完整、更深入的认识。例如，曾独步学界的电生理技术，现在多半和药理学、生物化学、细胞分子生物学、计算科学等多种技术相结合，这样的研究所达到的深度和广度显然是以往的研究所不能企及的。神经生物学家已经清楚地认识到，对于神经活动这样复杂的过程，只有多学科的各种技术协同攻坚，在能在更深的层次上揭示其本质。

问: 神经生物学是生命科学中最富有生命力的领域之一, 这是科学界的共识. 能否请您谈一谈目前神经生物学发展的主要趋势?

杨: 依我管见, 把对脑和神经系统的研究深入到细胞、分子水平应该说是神经生物学发展的主要趋势. 由于技术和认识上的制约, 对神经系统的研究多年来限于整体、系统和神经回路的层次. 20 世纪 60 年代以后, 细胞、分子生物学异军突起, 迅速渗入对神经系统的研究, 探索神经活动的细胞和分子机制便逐渐形成一股汹涌澎湃的浪潮. 神经生物学, 作为自然科学的一个新分支, 其演进的轨迹反映了自然科学的一个普遍规律: 人们认识自然界, 最初总是从现象起步, 并逐渐推进至对其机理的分析, 一步一步前进, 一步一步深入. 这并不是说, 在细胞和分子层次之外便不可言“机制”, 但对于脑和神经系统的功能, 如果我们能在系统最基本的层次——细胞和分子水平上分析其机制, 不能不说是从一个全新的角度, 更深刻地揭示了神经活动的本质. 实际上, 近几十年来, 这种探索所揭示的层出不穷的新发现, 已经向人们展示了一幅神经活动及其机制的崭新的画面. 人们的感受就好像是进入了一座宝山, 推开一扇紧闭的、沉重的大门, 发现到处是奇珍异宝. 于是, 科学家固有的好奇心和丰收的喜悦驱使他们再推开另一扇紧锁的大门.

作为神经生物学近几十年发展的目击者, 在细胞和分子水平的许多重大的研究成果给我留下的印象是深刻的. 对脑的不少重要的部位神经回路信号传递及其化学基础已形成相当清楚的图景. 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回路还原成简单的单元进行分析. 膜片钳位技术和重组 DNA 技术等, 使我们对神经信号发生、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. 对突触部位发生的细胞和分子事件, 如神经递质的合成、维持、释放, 以及与相应受体的相互作用的研究进展令人瞩目. 对神经元、神经系统发展的细胞、分子机制的认知已大大拓展. 在脑的高级功能方面, 我们可以开始谈论记忆的分子基础. 对困扰人们已久的若干神经系统疾病的基因定位已经成功, 在分子水平对致病原因已进行了细致的分析. 如此等等, 不胜枚举.

对神经活动的细胞、分子机制的研究, 在本质上, 是一种还原论 (reductionism) 的分析, 其合理性的基础是: 神经活动可最终归结为细胞和分子

水平所发生的事件. 这样的分析是完全必需的, 并且已经取得了巨大的成功. 但是, 必须清醒地认识到, 囿于纯粹的还原论分析, 对于认识脑和神经系统这样一种高度复杂的系统无疑是跛足的. 这是因为, 当把复杂的系统“还原”成基本的单元后, 不可避免会失去许多信息, 而当把基本的单元和过程组织成复杂的系统时, 又必然会产生全新的工作特点. 试图从基本组分 (如基因、离子通道、神经元、突触) 的性质来外推脑和神经系统的活动, 有其本质上的局限性; 进行这种跨越组构层次的推论, 必须慎之又慎, 并必然有许多保留.

正是考虑到上述这些问题, 近年来, 人们开始强调用整合的观点来研究脑, 并形成了神经生物学另一个重要的发展趋势. 在我看来, 整合的涵义是多方面的. 首先, 神经活动的多侧面性, 要求多学科的研究途径, 关于这一点, 我已在前面谈到了. 整合观点的另一层更重要的涵义是, 对神经系统活动的研究必须是多层次的, 这是由这门学科的研究内涵所决定的. 不论是感觉、运动, 还是脑的高级功能, 都既有整体上的表现, 而其机制的分析则又肯定涉及各种层次. 在低层次 (细胞、分子水平) 上的工作为较高的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推进方向及体现后者的功能意义. 重要的是, 把这多层次的信息“整合”起来, 形成完整的认识.

在较高层次上的研究, 包括对大群神经元组合成神经网络的工作原理, 以及对不同脑区神经元活动如何协同以实现复杂的功能的探索. 新的无创脑成像技术 (PET, fMRI 等) 的开发, 多导程脑电图技术的发展, 以及行为与神经元活动相关研究的推进, 反映了科学家在这方面作出的努力.

神经生物学的这些发展趋势, 促成了目前这一领域的繁荣局面, 并将在今后相当长时期内主导其发展进程.

问: 当对 20 世纪神经生物学发展的特点和趋势有所了解后, 希望听听您对这门学科在新世纪中的展望.

杨: 要对这门内涵如此广泛的学科的前景作全面的预测; 实非本人之能力所及. 我曾在“脑科学的现代进展”一书中 (上海科技教育出版社, 1998 年) 选择几个分支, 勾划了其发展的可能轮廓, 有兴趣的读者, 可请参阅. 这里, 我想从略为不同的角度来谈一下这个问题.

首先, 在细胞和分子水平的研究将不断拓展和推进. 对神经活动的基本过程的研究将进一步深入, 并逐渐形成更完整的认识. 随着更多的新离子通道 (或亚型) 的发现及其氨基酸序列的确定, 有可能形成更准确的通道分类模式, 揭示不同通道的家族关系. 对神经递质的存贮、释放、调节的一系列精细过程将得以清楚的阐明. 对神经递质与受体结合后的信号转导及其功能作用, 将无疑会有更深入的了解, 同时将会发现许多新的神经调制方式. 在神经系统的发育方面, 对神经元整合各种分子信号形成突触和组织成特定的神经回路的研究, 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, 它们在发育和成熟的神经系统中的作用将被阐明. 这些研究将使人们了解在发育过程中遗传突变的表达如何引起神经系统的缺损. 鉴于目前的进展主要是在低等动物的简单神经系统上取得的, 人们必须去发展新的技术和方法, 在分子水平上去探索高等动物复杂神经系统的发生、发育规律.

在感觉研究方面, 研究层次的跨度更大. 感觉换能能发生在细胞和分子水平上, 其过程的阐明将揭示感觉极高敏感度 (一个光量子可使光感受器兴奋, 毛细胞纤毛运动 0.3 nm 即可达到听阈) 的奥秘. 在感觉信息加工领域中, 既有细胞和分子层次上的研究 (如信号的化学传递机制), 也包括信号的串行、平行处理最终形成感知觉的更高层次的探索. 而对运动的研究, 同样具有跨层次的特点, 人们将最终了解运动程序如何编制, 行为如何实现.

遗传性神经系统疾患的研究无疑将有长足的进展. 从目前的研究步伐来看, 在未来几十年内, 将能预测大部分疾病在个体的未来表达或定位其缺损基因, 并对这些基因致病的分子机制有深入的了解.

以上所谈的大致可以从目前的发展态势加以预测. 在脑的高级功能方面, 我们从眼下的研究进展, 当然也可以作一点预测. 例如, 对于学习、记忆分子机制将会有更深入的了解; 利用脑成像技术对神经元活动和精神现象间的关联的认识将不断有所进展等等. 但是, 我们必须清醒地意识到, 在真正意义上对脑的高级功能, 特别是复杂高级功能 (语言、智力、思维、意识等) 的认识还刚刚开始, 还存在着巨大的知识上的鸿沟. 这种鸿沟产生的根本原因, 在于对精神现象变幻莫测的多样性, 还缺乏有力的研究工具. 精神现象固然有其物质基础,

但物质的东西一旦升华为精神, 就会产生许多不同的性质和特点. 这就是说, 人们必须创立一系列新方法, 包括若干全新原理的方法, 跨越不同的组构层次, 把神经活动的基本过程与脑高级功能关联起来. 如果说, 在新世纪中神经生物学要出现重大的突破, 在我看来, 可能是在脑的高级功能的研究上, 这是一个亟待开拓的新领域.

问: 您刚才谈到了学科交叉对神经生物学的推动作用, 那么, 神经生物学的发展对生命科学的其他领域乃至其他学科将会产生何种影响呢?

杨: 学科交叉在神经生物学中表现得如此之强烈, 以致在不少情况下, 很难将某项研究作确切的分类——是神经生物学研究? 药理学研究? 还是细胞、分子生物学研究? 随着科学的发展, 学科之间的界线将逐渐变得不是那么壁垒分明. 其实, 学科间的有些界线的划定, 与其说是按领域的内涵, 毋宁说是因为知识的不足. 这种学科的交叉同样反映在神经生物学对其他学科所施加的影响上.

首先, 神经生物学还原论分析和综合性分析的紧密结合, 对于了解复杂系统的运作过程树立了一个范例: 一方面把复杂事物还原成基本的过程, 另一方面又力图把基本过程与复杂事物关联起来. 甚至对于复杂的精神现象, 近 10 年的细胞和分子生物学研究已深入至其中的一些本质方面. 这些生物学的分析并没有因为应用了还原论的方法, 便使得对思维过程本身的了解变得无足轻重. 相反, 正是这些细胞和分子水平的研究, 大大扩展了我们的视界, 使我们能洞察生物学现象和心理现象的关联, 从而把对精神过程的了解奠定在更稳固的基础上. 这在整个自然科学研究中具有典型意义.

其次, 神经生物学对医学已经产生了重大的影响, 可以预期, 随着研究的进展, 这种影响将变得更加明显. 从近年的情况来看, 在疾病防治对策上的任何重大进展, 几乎都可以归因于基础研究的成果, 帕金森病的基因疗法, 中枢神经系统损伤修复的研究进展, 都是佳例. 不以基础研究为后盾, 只依靠偶然的发现为契机推进医学研究, 虽然不能说完全不可能, 但就整体而言, 这样的时代已经过去. 基础研究越坚实、越深入, 对医疗实践就会有越强的指导意义. 例如, 已经知道, 不同神经递质之间的相互作用和平衡是保障脑和机体正常功能的基础, 于是, 人们就有可能通过补充缺少的递质或减少、阻遏多余的递质所产生的效应, 以重建固有

的平衡. 这无疑将能更有针对性地为癫痫、帕金森病、舞蹈病、老年性痴呆、精神分裂症等提供新的有效的治疗手段. 此外, 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开发, 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, 以决定如何改变药物的结构, 来增强对该特定受体的作用, 就有可能开发出一大批高效而副作用更小的新一代药物. 脊髓损伤的修复是困扰人们已久的重大问题. 随着对中枢神经系统再生研究的进展, 应用移植特殊细胞(嗅神经鞘细胞、神经干细胞等)的方法, 使这一问题的解决出现了颇有希望的前景.

第三, 神经系统的信息处理特点将对信息科学、计算科学的发展产生重大的影响. 例如, 神经系统固然有信息串行性处理方式, 但是相当大程度上是信息平行处理系统, 其信号同时在几百万条通路中进行处理. 这对于生物的生态和与环境的适应显示其重要的优点: 它比传统的串行计算系统有极大的速度优势, 而且有较高的容错性, 功能持久性强. 同时, 平行系统以分布的形式存贮信息, 各部分的检索、存取都可在极短的时间内完成, 这对于生物通常面临的计算(如认知和识别, 适应不断变化的复杂的自然和社会环境)十分有效. 这种特点显然将为新型计算系统的设计提供重要启示.

最后一点必须要提及的, 那就是神经生物学研究所具有的深刻的哲学涵义对整个社会发展的影响. 哲学所论述的是有关客观世界和主观表象之间的关系, 这不可避免与以脑和神经系统为研究对象的神经生物学的进展息息相关. 我们对大脑的活动和工作原理了解得越清楚, 就越能把握主观和客观的关系. 实际上, 神经生物学的新发现正不断地粉碎陈旧的思维定势所设置的藩篱. 例如, 对语言的研究表明, 作为思维基础之一的语言的表象, 在相

当大程度上是先天的, 独立于外部世界. 近年的视觉研究则表明, 我们对外部世界的认知并不仅仅是分析视网膜的映象, 而必须通过特殊的脑神经机制构建一个主动的视觉世界, 也就是说, 视觉过程和认知过程不可能相分离. 随着神经生物学研究的进展, 对“认识主体”——脑的观念必然会不断变化, 这当然不可能不改变我们对客观世界的看法, 即我们的总体哲学观念. 我想, 您会同意, 这对人类社会所产生的影响是全局性的, 其意义不可估量.

### 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 杨雄里, 梁培基译. 大脑如何思维. 上海: 上海科技出版社, 1997  
Calvin W H. How Brains Think. New York: John Brockman Associates, 1996
- 4 Damasio A R. How the Brain creates the mind. Scientific American, 1999, 281 (6): 74~ 79
- 5 杨雄里译. 人脑之谜. 上海: 上海科技出版社, 1998  
Greenfield S. The Human Brain. New York: John Brockman Associates, 1997
- 6 Kandel E R, Schwartz J H, Jessell T H, *et al.* Essentials of Neural Science and Behavior. Norwalk: Appleton & Lange, 1995
- 7 Marshall L H, Magoun H W. Discoveries in the Human Brain. New Jersey: Human Press, 1997
- 8 Posner M I, Raichle M E. Images of Mind. New York: Scientific American Library, 1997
- 9 Purves D, Fitzpatrick D, Ratz L C, *et al.* Neuroscience. Sunderland, MA: Sinauer Associates, 1997
- 10 Scientific American Special Issue: Mysteries of the Mind. New York: Scientific American Inc, 1997. 8~ 110
- 11 Zigmond M J, Bloom F E, Landis S C, *et al.* Functional Neuroscience, New York: Academic Press, 1999