

前言

神经生物学作为 21 世纪生命科学的核心支柱，是一门从分子、细胞、神经回路到整体行为的多维度交叉学科，致力于揭示神经系统结构与功能的奥秘。其研究范畴横跨分子信号调控、突触可塑性、神经发育、神经信息处理、疾病机制等核心领域，既是理解人类高级脑功能与行为的理论基石，也是推动医学革命、人工智能与类脑科技发展的关键引擎。自 19 世纪末卡哈尔确立神经元学说以来，学科发展历经多次范式跃迁，从早期电生理学对单一神经元活动的描记，到霍奇金-赫胥黎离子通道理论的建立，再到光遗传学实现神经环路的精准操控。这些突破使学科研究从描述宏观表型步入解析微观机制的新时代，当前正以前所未有的速度重塑生命科学版图，突破单一学科边界，成为驱动生命科学革命的核心力量。

神经生物学作为整合分子机制与系统功能的生命科学前沿学科，其教材编写需兼顾知识基础性、认知逻辑性与学科交叉性。《神经生物学》（第三版）诞生于神经科学发展的关键节点，距第二版出版已逾五载，在此期间神经解码、类脑计算和脑机接口等突破性进展重塑学科版图，临床神经调控、基因编辑治疗等转化成果亟待系统整合。本教材在延续“基础-机制-应用”经典框架基础上，深度融合近五年来的领域突破。通过三篇 20 章内容的系统性重组，形成“细胞分子基础—功能整合机制—疾病转化应用”的递进式知识图谱。基于编委们多年教学沉淀，构建了符合医学教育规律的三层级知识体系：① 基础维度（第一篇），系统阐释神经系统细胞活动基本机制，以神经递质、离子通道、突触传递为核心，精炼经典理论；② 功能维度（第二篇），整合外周和中枢的知识和概念，系统阐述视觉/听觉信息处理机制、神经信息处理与应用等，凸显学科本质；③ 临床维度（第三篇），聚焦阿尔茨海默病等疾病的神经机制，强化基础-临床贯通思维。教材纳入了膜片钳技术、神经信息解码等神经生物学方法理论，以“技术驱动认知升级”为主线，在绪论及关键章节剖析方法论革新，培养科研思维，突破传统学科界限，将分子机制、环路解析与疾病机制有机串联，体现“还原-整合”双轨并重的当代神经科学研究范式。本教材在编写过程中力求语言表述严谨简洁，图表体系完备，既减少与医学院校传统学科如解剖学、生理学等内容的重复，又以“神经免疫内分泌调节”“神经信息处理与应用”等跨学科整合章节体现神经科学综合视角。

第三版教材延续第二版的风格,主要服务于国内相关院校神经生物学学科的教学需求。编委在总结过往数年教学经验及学生反馈的基础上,对已历经实践检验、被证明行之有效且符合医学院校教学规律的传统教学体系进行了进一步优化提升。考虑到神经生物学脱胎于神经解剖学、神经生理学等传统学科,知识覆盖面广、内容庞杂,现有教材普遍涵盖从外周到中枢神经系统的解剖、生理等复杂内容,因此各院校可根据实际教学时数与专业需求灵活选取教学内容。以陆军军医大学为例,八年制临床医学和基础医学专业的神经生物学课程设置为30学时理论教学(共10次课),具体安排为:绪论、神经营养因子、中枢神经系统的发育、视觉信息处理的神经机制、听觉信息处理的神经机制、学习与记忆、神经免疫内分泌调节、神经信息处理与应用、神经系统的损伤与再生、阿尔茨海默病和帕金森病。我们认为,这样的课程内容设计既避免了与传统学科的内容重复,又充分凸显了神经生物学作为前沿交叉学科的独特属性。

此外需要说明的是,本教材封面图示细胞为小鼠纹状体的 γ -氨基丁酸能神经元,由编委王赵群老师提供。

本教材可供临床医学、基础医学、预防医学、生物学及其他相关专业本科生、研究生使用,亦适用于教师与科研工作者参考。限于时间紧迫,书中如有不足之处恳请读者批评指正。

主编

2026年1月

目 录

绪论	1
第一篇 神经系统的细胞和分子基础	
第一章 中枢神经系统的细胞和组织构筑	12
第一节 神经元的形态结构与分类	12
第二节 突触	16
第三节 神经胶质细胞	21
第四节 大脑皮层与海马的组织学构筑	31
第五节 小脑皮层的结构	35
第二章 神经递质	39
第一节 概述	39
第二节 重要的神经递质	45
第三章 神经营养因子	62
第一节 概述	62
第二节 神经营养素	67
第三节 其他神经营养因子	74
第四章 离子通道和神经电信号的产生与传递	80
第一节 神经电信号产生的离子基础	80
第二节 神经电信号的产生和传递	89

第五章 神经元化学信号转导 94

- 第一节 细胞膜受体与信号转导 94
- 第二节 细胞质内受体与信号转导 101
- 第三节 细胞核内受体与信号转导 101

第六章 神经干细胞 104

- 第一节 概述 104
- 第二节 神经干细胞的生物学特性与鉴定 109
- 第三节 神经干细胞临床应用与挑战 115

第七章 中枢神经系统的发育 118

- 第一节 神经管的发生 118
- 第二节 神经管在解剖水平上的分化 119
- 第三节 神经管在组织细胞水平上的分化 122
- 第四节 中枢神经系统发育的特点 128
- 第五节 中枢神经系统发育的关键期与发育异常 132

第二篇 神经功能的处理及机制

第八章 视觉信息处理的神经机制 136

- 第一节 视网膜对视觉信息的初步处理 136
- 第二节 外膝核对视觉信息的中继处理 142
- 第三节 视皮层对视觉信息的整合 144
- 第四节 视觉信息的中枢传导 148
- 第五节 视觉假体的应用及挑战 152

第九章 听觉信息处理的神经机制 156

- 第一节 声音的物理属性与心理感知 156
- 第二节 耳的结构与功能 157
- 第三节 中枢听觉通路与信息处理 161
- 第四节 耳聋的病理生理与临床干预新进展 166

第十章 痛觉与痒觉 170

- 第一节 概述 170

第二节	痛觉的上行传导和调制	171
第三节	疼痛控制的策略	177
第四节	痛觉的实验动物模型	179
第五节	痒觉	180
第六节	痛觉与痒觉的分离表征	185

第十一章 运动的中枢机制 187

第一节	概述	187
第二节	脊髓对躯体运动的调节	188
第三节	脑干对躯体运动的控制	192
第四节	大脑皮层对随意运动的控制	193
第五节	小脑和基底神经节对运动的调节	196

第十二章 睡眠 199

第一节	概述	199
第二节	睡眠发生和维持的神经机制	201
第三节	促进睡眠的物质和睡眠障碍	205

第十三章 学习与记忆 208

第一节	概述	208
第二节	习惯化和敏感化	210
第三节	突触可塑性与记忆	211
第四节	记忆的机制	216
第五节	执行特殊记忆功能的细胞	217

第十四章 神经免疫内分泌调节 222

第一节	神经系统调节内分泌和免疫系统的结构基础	222
第二节	神经系统对内分泌系统的调节	226
第三节	神经系统对免疫系统的调节	228
第四节	内分泌系统和免疫系统对神经系统的调节	232

第十五章 神经信息处理与应用 240

第一节	神经信息处理概述	240
第二节	脑信号采集技术	242
第三节	脑功能调控技术	249
第四节	脑机接口技术	251

第三篇 主要疾病的神经生物学基础

第十六章	神经系统的损伤与再生	256
第一节	概述	256
第二节	周围神经损伤	259
第三节	中枢神经损伤	263
第四节	促进中枢神经损伤后再生的策略	268
第十七章	阿尔茨海默病	273
第一节	概述	273
第二节	阿尔茨海默病的病理和发病机制	274
第三节	阿尔茨海默病的动物模型	282
第四节	阿尔茨海默病的治疗策略与面临的挑战	284
第十八章	帕金森病	286
第一节	帕金森病的病理特征	286
第二节	帕金森病的发病机制	287
第三节	帕金森病的治疗策略	291
第十九章	癫痫	296
第一节	概述	296
第二节	癫痫的病因及分类	297
第三节	癫痫的病理生理改变	300
第四节	癫痫发病机制的神经生物学基础	301
第五节	癫痫的临床治疗与研究进展	307
第二十章	成瘾	310
第一节	概述	310
第二节	成瘾的神经生物学基础	312
第三节	成瘾的影响与治疗策略	316
主要参考文献		320

绪 论

神经生物学是当今生命科学最重要及发展最快的前沿学科之一，是一门覆盖面广，从分子、细胞、神经回路及整体水平上研究神经系统的结构、功能和相互关系的综合学科。自美国 20 世纪 90 年代实施“脑的十年”研究计划以来，神经科学的发展已引起全世界相关组织和科学家的极大重视，尤其是最近几年，美国、日本、欧洲的一些国家相继开展了脑科学研究计划，宣告脑科学研究已经进入一个前所未有的、激动人心的时代。中国脑计划尽管起步稍晚，但相关的布局、规划和细节已在逐步实施。可以说，包括中国在内的全世界各国的从事神经科学研究的科学家们正在全力投入揭开大脑奥秘和开发大脑功能这一伟大的科学工程中。

在本书的绪论部分，将对神经生物学的概念和研究内容、神经生物学的发展历程、中国神经生物学的发展和现状、经典和前沿的神经生物学研究技术等进行简要的介绍。

一、神经生物学的概念和研究内容

神经生物学 (neurobiology) 是从分子、细胞、神经回路及整体水平研究神经系统的结构、功能及相互关系等问题的综合性学科。如同免疫学脱胎于微生物学一样，神经生物学也是从传统的神经解剖学、神经生理学、神经药理学等学科分离出来的一门新兴学科。

提到神经生物学，还有几个绕不开的名词，如神经科学 (neuroscience)、脑科学 (brain science) 等。神经科学涵盖的范围更大，一般来说包括基础神经科学和临床神经科学两部分，前者侧重神经基础理论和技术，后者以研究神经系统相关疾病的机制为主。基础神经科学大体上包括神经生物学和计算神经科学两个方面。神经系统分为中枢和外周两个部分，前者包括脑和脊髓，脑的功能是神经科学关注的重点，因此，神经科学也被称为脑科学。

在机体所有器官中，脑的功能是人类了解最少的，揭示脑的奥秘是人们面临的巨大挑战。神经生物学主要研究脑的基本结构、功能，因此是神经科学的核心分支，也是神经科学的研究重点。只有把神经系统的结构和功能弄清楚了，才能为临床上难治性神经系统疾病的治疗及人工智能的发展提供坚实基础。

神经生物学的研究内容大体上可分为以下几个方面。

1. 分子神经生物学 (molecular neurobiology) 是指在分子水平研究与神经细胞或神经活动有关的化学物质，着重研究神经系统内各种分子的结构、功能、种类、多样性和来源。

2. 细胞神经生物学 (cellular neurobiology) 是在细胞或亚细胞水平上研究神经系统及其组成成分，如神经细胞骨架成分、线粒体的结构和功能、细胞水平的各种信号调控、细胞内信号途径、神经递质及各种细胞因子在神经系统的分布和作用机制、神经细胞凋亡的机制等。

3. 系统神经生物学 (system neurobiology) 人体内以功能为中心的各种系统如感觉系统、运动系统、内分泌系统、心血管系统等，以它们为研究对象，阐明相关的神经调控机制，属于系统神经生物学的范围。

4. 发育神经生物学 (developmental neurobiology) 主要研究神经细胞的发育过程，包括神经元的发生、诱导、迁移、分化，轴突和树突的发育，突触的发生和神经网络的形成及神经系统的发育、成熟和退变等。

5. 比较神经生物学 (comparative neurobiology) 是从种系发生上研究神经系统从低级到高级的进化

进程及进化规律。通过研究低等动物的神经系统,帮助人们更深刻、更全面地了解高等动物和人类神经系统的功能和活动机制。某些低等动物如线虫、海兔等,其神经元数量很少、神经系统组成简单,是研究神经元迁移、突触形成、学习记忆等的良好实验动物。

6. 认知神经生物学(cognitive neurobiology) 脑的认知功能包括学习记忆、知觉、注意、语言与思维、自我意识等,认知神经生物学就是研究这些脑高级功能的神经机制。

上述这些分类只是从研究层面的角度来大致划分的,实际上各分类学科之间常有交叉和重叠。例如,神经系统发育的基因调控是包括发育神经生物学和分子神经生物学的多层次的研究,不能截然区分开。

二、神经生物学的发展历程

上古时代,人们认为“心之官则思”,即以为心是思维器官。古希腊时期,被称为西方医学之父的希波克拉底(Hippocrates)相信脑是产生智慧的地方,但这种观点并未被普遍接受。罗马帝国时代名医克劳迪亚斯·盖伦(Claudius Galenus)拥护希波克拉底的观点,但其认为脑功能依靠脑室液体流动。16世纪文艺复兴时期的解剖学家安德烈亚斯·维萨里(Andreas Vesalius)精确描述了人体神经系统的大体结构。到18世纪,人们对神经系统已经有了细致的描述,将其分为由脑和脊髓组成的中枢部和由遍及全身的神经组成的周围部,并且对脑沟和脑回有了深刻的认识。18世纪末,意大利解剖学家路易吉·伽伐尼(Luigi Galvani)在青蛙腿肌肉上观察到生物电现象,发现了神经活动的电学性质。到了19世纪,继自然科学三大发现(细胞学说、能量守恒定律、生物进化论)之后,人们开始从神经解剖学、神经生理学、神经化学、神经药理学及实验心理学等不同侧面探讨脑的奥秘,迅速奠定了神经生物学的发展基础,开始了神经生物学发展的光辉历程。迄今,已有20多位神经科学家获得诺贝尔生理学或医学奖。

19世纪末,意大利解剖学家卡米洛·高尔基(Camillo Golgi)发明了选择性显示神经细胞的银染法,用当时的显微镜首次看到神经细胞的完整形态,其包括胞体和突起。西班牙的神经组织学家圣地亚哥·拉蒙·卡哈尔(Santiago Ramón y Cajal)利用该方法对神经组织进行了大量的观察,于1891年确认神经系统是由独立的、边界清晰的细胞组成,这些细胞有不同类型并相互联系,但非胞质借突起相互连通形成一个大合体细胞,卡哈尔的工作极大地推进了人们对大脑的认识,初步确定了神经系统结构的神经元学说。神经元理论的建立取代了过去不是建立在细胞基础上的网络理论,为研究神经传导奠定了解剖基础。两位科学家共同获得1906年诺贝尔生理学或医学奖。

英国生理学家查尔斯·斯科特·谢灵顿(Charles Scott Sherrington)在1897年出版的教科书中首次把神经细胞之间的连接点命名为“突触”,这是继神经元学说之后,神经科学研究中又一个重要的里程碑,是研究神经传递的一个重要概念。1910年谢灵顿提出,由于有突触存在,神经脉冲不是随机地在神经细胞间传入、传出,而是通过突触单向传导的。谢灵顿因对神经元功能的发现于1932年获得诺贝尔生理学或医学奖。

1791年意大利解剖学家路奇·阿洛伊西奥·伽伐尼(Luigi Aloisio Galvani)发现生物电现象。20世纪30年代英国生理学家托马斯·杨(Thomas Young)以枪乌贼大神经纤维为研究材料,对神经电传导的电阻、电位及其刺激前后的变化进行了测量。华裔科学家凌宁(Gilbert Ning Ling)在芝加哥大学于1948年开发出尖端仅 $0.5\mu\text{m}$ 的毛细玻璃管电极,首次实现单个神经元动作电位的稳定记录,为其他科学家研究动作电位的机制奠定基础。20世纪40年代开始,英国生理学家艾伦·劳埃德·霍奇金(Alan Lloyd Hodgkin)、安德鲁·赫胥黎(Andrew Fielding Huxley)和伯纳德·卡茨(Bernard Katz)研究了 Na^+ 、 K^+ 与神经传导的关系,提出了可兴奋膜理论的离子学说。他们发现,神经纤维膜在静息状态时为“钾膜”, K^+ 可以通透,趋于钾平衡电位;在活动时则为“钠膜”,对 Na^+ 有极大的通透性,趋于钠平衡电位。因此动作电位的产生,本质上是“钾膜”转变为“钠膜”,而且这种转变是可逆的。这些理论奠定了近代电生理学的基础。20世纪50年代开始,澳大利亚生理学家约翰·卡鲁·埃克尔斯(John Carew Eccles)与上述英国生理学家一起通过微电极技术对中枢神经元和突触传递机制进行了深入研究。基于他们对神经元兴奋和抑制离子机制的发现,霍奇金、赫胥黎和埃克尔斯3位科学家于1963年获得诺贝尔生理学或医学奖。

美国神经生理学家大卫·休伯尔(David H Hubel)和托斯坦·威泽尔(Torsten N Wiesel)于1958年

记录了猫视皮层单个神经元的电活动，他们给猫展示特定图案，观察到初级视皮层神经元对边缘的方向敏感，但对边缘的位置不敏感，发现了“方向选择性细胞”。并确定视皮层中有简单、复杂和超复杂3种类型的神经元。此项工作为视觉神经研究奠定了重要的基础，两人在1981年被授予诺贝尔生理学或医学奖，以表彰他们在视觉系统信息加工方面的重要贡献。

神经营养因子是一类由神经支配的组织和星形胶质细胞产生的且为神经元生长与存活所必需的蛋白质分子。人类发现的第一个神经营养因子——神经生长因子由意大利神经科学家丽塔·列维-蒙塔西尼（Rita Levi-Montalcini）和美国生物化学家斯坦利·科恩（Stanley Cohen）于1956年分离成功，两人于1986年共同获得了诺贝尔生理学或医学奖。神经营养因子通常以受体介导入胞的方式进入神经末梢，再经逆向轴浆运输抵达胞体，促进胞体合成蛋白质，从而发挥促进神经元生长、发育和功能完整性的作用。后续的神经营养因子的其他成员，如脑源性神经营养因子（BDNF）、神经营养素-3（neurotrophin-3, NT-3）、神经营养素-4（neurotrophin-4, NT-4）等是治疗神经损伤的潜在药物靶标。

1976年，德国马普生物物理研究所的伯特·萨克曼（Bert Sakmann）和欧文·内尔（Erwin Neher）首次在青蛙肌细胞上记录到由乙酰胆碱激活的单通道离子电流，从而产生了膜片钳技术。随后，内尔实验室对膜片钳技术继续改进，通过在电极内施加负压得到细胞膜与微电极之间高达10~100 G Ω 的高阻封接，大大降低了记录时的噪声水平，使小于1 pA的微小单通道电流得以记录。1983年由萨克曼和内尔编写的《单通道记录》（*Single-Channel Recording*）一书问世，这是膜片钳技术发展的里程碑事件。迄今，膜片钳记录技术也是大多研究神经元功能的最常用和最重要的电生理技术。内尔和萨克曼于1991年获诺贝尔生理学或医学奖。

20世纪60年代以后，神经科学研究中出现了大量的新技术和方法。例如，辣根过氧化物酶法、束路追踪、免疫组织化学、免疫电镜、放射免疫测定、神经细胞培养等。20世纪70年代，又出现了原位杂交法、DNA重组技术、神经受体定位、膜片钳记录等，尤其是分子神经生物学的发展使神经系统的结构和功能的研究进入分子水平。

20世纪90年代，神经生物学有了飞跃式的发展，许多传统的观念被更新。尤其是基因转移、基因敲除等技术的出现，使研究神经系统的发育、基因与行为、脑高级功能等领域进入分子时代，并且开始尝试神经系统疾病的基因治疗。1989年7月，美国宣布20世纪90年代为“脑的十年”，这大大推动了全世界神经科学的研究。当时，神经科学经过过往几十年的发展，已经出现蓬勃向上的苗头，有人把当时的神经科学比作20世纪初期的物理学和20世纪50年代的分子生物学。美国“脑的十年”研究计划包括从神经遗传学、神经功能的恢复、行为神经学、神经免疫学等多方面研究各种神经系统的常见病和难治性疾病的机制和治疗。随后，西方各国也相继跟进建立各种神经科学研究机构。

进入21世纪，神经科学进入了引人瞩目的发展时期，全世界从事神经科学研究的科学家、研究机构大量增多，西方几乎所有著名大学与医学院所均设有神经生物学系，给本科生开设神经生物学课程，全美神经科学年会已成为美国最大的科学年会，每年与会代表超过3万人。神经科学与分子生物学被认为是21世纪生命科学研究中的两个最重要的支柱。分子生物学的奠基人和诺贝尔生理学或医学奖获得者詹姆斯·沃森（James Dewey Watson）认为，“20世纪是基因的世纪，21世纪是脑的世纪”，这表明在新的时代，神经生物学在生物医学中的重要地位和引领作用。进入21世纪初期，全世界各国展开了各种脑计划，美国2013年通过的“脑计划”宣称可与人类基因组计划相媲美，计划每年投入3亿美金，共10年，目标是对大规模的神经元集成活动进行观察，并产生新技术，用于追踪人类大脑的功能连接活动，最终达到测量每一个神经元活动的水平。在神经回路水平推进对人类大脑近千亿神经细胞的理解，加深对感知、记忆、行为及意识的研究。欧盟的人脑工程于2013年入选了欧盟未来新兴技术人类大脑旗舰项目，获得了10亿欧元的资金支持，旨在用巨型计算机模拟整个人类大脑。遗憾的是，欧盟于2019年宣布相关计划以失败告终。日本的“脑科学计划”规模较小，投入30亿~40亿日元/年，核心任务是制造转基因猕猴，以猕猴模型研究阿尔茨海默病、精神分裂症等神经系统疾病和人类认知功能相关机制。此外，神经科学与其他学科的交叉发展，极大地推动了神经科学在相关疾病诊断和治疗中的应用，其中尤以脑机接口的快速发展引人注目。国际和国内有相当多的研究机构和企业投入大量的人力和物力，使脑机接口的应用从动物实验向临

床患者广泛推进,目前的临床试验结果令人受到鼓舞,有望给瘫痪患者的功能恢复提供极大的帮助。

三、中国神经生物学的发展和现状

近代中国神经科学研究的源头可追溯至 20 世纪上半叶,经历了从引进西方知识到自主创新的发展历程,在多个领域取得了具有国际影响力的重要发现。在神经生理学领域,张香桐在多个方面进行了开创性研究。张香桐在美国耶鲁大学攻读博士学位期间绘制出首份猴运动皮层肌肉表征图谱,首次揭示了大脑皮层运动区对肌肉的精细控制机制,提出锥体束逆向激活理论,更新了学界对锥体束起源部位的传统认知。1956 年回国后,张香桐发现视觉皮层诱发电位的“光强化效应”(张氏效应),证实背景光通过增强中枢兴奋性调控脑电节律,系统阐明树突电位在突触可塑性中的作用,首次区分轴突-树突型与轴突-胞体型突触,颠覆了传统神经元功能模型,主导针刺镇痛机制研究,发现丘脑束旁核-中央中核神经回路对痛觉的调控作用,提出“两种感觉相互作用”假说,推动中国成为针刺麻醉研究的国际中心。冯德培在 1936~1941 年间在国内开创性研究神经肌肉接头信号传递机制,发现钙离子调控神经递质释放的关键作用,首次通过实验证明乙酰胆碱介导突触传递,揭示强直刺激后增强效应,成为突触可塑性研究的里程碑。1961 年起冯德培系统研究神经与肌肉间的营养性相互作用,发现去神经后慢肌纤维肥大现象,提出神经通过分泌神经营养因子调控肌肉代谢的“双向调控假说”,发现蛋白激酶 C 在突触可塑性中的核心作用,推动学习记忆机制研究。张香桐和冯德培分别建立了中国科学院的脑研究所和生理学研究所,培养了大批人才,两位先驱对于中国神经科学的发展作出了不可磨灭的贡献。

中华人民共和国成立以后,神经科学作为生理学领域极具活力的分支学科,也吸引了不少科学家的积极投入,在不同的研究方向取得了很好的进展。例如,在针刺镇痛的神经化学机制尤其针对中枢神经系统镇痛与抗镇痛物质释放的研究处于国际前沿,针刺治疗疗效优劣主要取决于中枢神经系统内镇痛与抗镇痛物质的数量及动态平衡,科学家根据这一机制研发的神经刺激仪,不仅具备镇痛、解痉功能,还可应用于海洛因成瘾的临床治疗。研究者还通过在运动皮层、丘脑等脑区施加电刺激或记录神经元活动的方式,系统揭示了大脑皮层的电生理特性,在大脑皮层电生理研究领域取得重要成果。此外,中国学者在国际学术界首次提出“糖皮质激素作用于神经元膜受体”假说,通过一系列实验研究系统阐明了激素调控神经细胞兴奋性的作用机制,并揭示了细胞内信号转导的具体过程。20 世纪 80 年代后,神经科学迎来转型机遇。1986 年以后相继在上海、北京等地成立神经科学学会,形成区域研究网络。1995 年在国内多位神经科学家的倡导和组织下正式成立中国神经科学学会,涵盖基础神经生物学、临床神经病学和计算神经科学三大领域。这一时期,国家“攀登计划”和“973 计划”的启动,推动中国神经科学进入系统化研究阶段。

中国神经科学进入 21 世纪也得到了长足的发展,中国神经科学年会参会人数发展到近年的 4 000 人左右。1999 年,成立中国科学院神经科学研究所,引入国际通行的“独立研究员”(PI)制度,建立“PI 负责制+团队协作”的混合管理模式。这一改革打破传统课题组壁垒,形成基础研究、技术方法和临床转化相结合的研究集群。2018 年北京脑科学与类脑研究中心正式成立,配备国际一流的实验设备和条件。此外,很多大学成立了神经科学研究机构、脑研究院,尤其是引进了不少国外从事神经科学研究的年轻优秀人才。近年来很多中国本土的研究成果发布在国际顶尖的杂志上。中国正在逐步缩小与西方发达国家神经科学领域的差距。中国脑计划的战略方针按照“一体两翼”的模式推进,在加强神经科学基础研究的基础上,一方面推进人工智能的工作,另一方面加强神经系统疾病的研究。2021 年中国“脑计划”启动,形成“一体两翼”战略布局。中国脑计划以脑认知原理为研究主体,以脑重大疾病诊治和类脑智能研发为两翼。脑认知原理的研究可能产生有重大国际影响的基础科学成果;脑重大疾病的研究可望建立早期诊断与早期干预的技术体系,大幅度降低脑疾病的经济与社会负担;类脑研究和脑机智能技术是未来高科技领域的关键,将推动我国信息产业并带动工业、农业、金融及国防等领域的跨越式发展。可以预见的是,中国神经科学将越来越多地与相关学科交叉,与国际研究机构接轨。作为生命科学最具活力的前沿领域之一,其在揭示脑工作本质的同时,必将对人类健康、信息技术乃至文明发展产生革命性影响,书写人类探索自身与智能本质的新篇章。

四、神经生物学基础研究对临床实践的重要性

在人类探索生命奥秘的历程中，大脑始终是最神秘的疆域。这个由 1000 亿神经元编织的“三磅宇宙”，不仅掌控着感知、思维与情感，更是帕金森病震颤的源头、阿尔茨海默病记忆消逝的“深渊”，以及抑郁症情绪“黑洞”的所在。神经生物学基础研究，正是穿透这片迷雾的探照灯，它既可能揭示意识诞生的生物学密码，又在临床医学的“荒原”上开辟出救治之路。

从 19 世纪末卡哈尔绘制首张神经元图谱，到 21 世纪光遗传和单细胞测序解析复杂神经环路，基础研究的每一次突破都带来临床实践的范式变革。2013 年诺贝尔生理学或医学奖授予细胞运输机制的发现者，其成果直接推动靶向药物递送系统的研发。2021 年类脑芯片“天机芯”的问世，源自对果蝇嗅觉神经回路的数十年解析。这些案例说明，没有神经递质受体的分子克隆，就没有抗焦虑药物的精准靶向；缺乏神经编码和可塑性的机制探索，脑机接口技术便无从谈起。在疾病谱系剧变的今天，基础研究的战略价值愈发凸显。全球每 3 秒新增 1 例阿尔茨海默病患者，每 10 万人中就有 1.5 人罹患渐冻症，这些数字背后是基础研究亟待突破的领域。中国脑计划“一体两翼”战略的推进，正是基于对神经退行性疾病机制的深刻认知：从星形胶质细胞在帕金森病中的毒性作用，到小胶质细胞过度激活引发的神经炎症，基础研究不断重塑着临床干预策略。基础研究更是医工交叉创新的源泉。当国内团队研发出能效比传统 GPU 高 20 倍的类脑芯片时，其底层逻辑源于对脉冲神经网络动态特性的数理建模；有研究机构实现 92% 准确率的运动皮层解码系统，离不开对运动相关神经环路的时空编码机制解析。这种“从分子到系统”的贯通式研究，正在催生新一代诊疗技术：从闭环式神经调控系统实时抑制癫痫发作，到修复脊髓损伤的神经再生，基础研究构建的技术树已枝繁叶茂。

站在脑科学革命的历史节点，能够比任何时候都更清晰地认识到：神经生物学基础研究不是象牙塔中的智力游戏，而是守护人类心智健康的战略工程。它既为临床医学提供疾病诊断的分子标尺、治疗靶点的导航地图，更在人工智能、脑机融合等前沿领域开辟全新可能。

（一）脑机接口技术通过基础研究破解临床难题

在神经科学领域，脑机接口（brain-computer interface, BCI）技术的发展历程堪称基础研究与临床转化完美融合的典范。这项技术通过解析大脑神经信号，构建起生物脑与外部设备的直接交互通道，不仅为瘫痪、失明、失聪等神经功能损伤患者带来新生，而且深刻揭示了人类认知与行为的神经编码规律。从 20 世纪 60 年代科学家首次记录到运动皮层神经放电，到 2025 年实现意念操控人形机器人，脑机接口的每一次跨越都始于对神经生物学原理的深度探索。

1. 神经信号解码驱动功能重建 脑机接口的核心突破在于破解了大脑神经信号的编码规则。以人工耳蜗为例，其成功源于科学家对听觉通路长达半个世纪的解析：20 世纪 60 年代发现耳蜗基底膜对不同频率声音的机械振动特性，催生了多通道电极设计；20 世纪 90 年代揭示听觉神经元对声学特征的时空编码规律，推动了脉冲编码策略的革新。正是这些基础研究积累，使得第三代人工耳蜗能在噪声环境下实现 92% 的语音识别率，全球植入量突破百万例。类似地，2025 年北京脑科学与类脑研究所开发的系统，通过解析运动皮层神经元的放电模式，帮助渐冻症患者实现单字解码时延小于 100 毫秒的实时交流，其背后是十年间对运动神经编码机制的持续探索。

2. 临床转化依赖神经环路机制解析 基础研究的突破直接催生了革命性医疗设备。在运动功能重建领域，科学家通过 64 根微电极阵列实时捕捉运动皮层信号，使脊髓损伤患者不仅能操控虚拟机械手玩电动游戏，还能通过意念控制人形机器人完成抓取瓶盖等精细动作。这项技术的实现，依赖于对初级运动皮层神经元集群放电模式的解码算法，以及无线充电、生物相容性材料等工程技术的突破。在中国，2025 年 3 月完成首例侵入式脑机接口临床试验的受试者，仅用 3 周训练便实现下象棋、玩赛车游戏等复杂操作。相关团队研制及生产的神经电极是目前全球最小尺寸、柔性最强的神经电极，让脑细胞几乎“意识”不到旁边有异物，最大限度降低了对脑组织的损伤。实时在线解码是脑机接口技术的关键环节。该研究团队通过自主研发的在线学习框架，创造性实现了神经解码器的动态优化，结合柔性电极信号采集稳定性优势和高精度神经发放估计策略，实现了低延迟、高可靠、跨天稳定的实时在线运动解码。

3. 技术迭代依托神经可塑性理论 脑机接口的进化轨迹清晰展现了基础研究驱动的技术融合。早期非侵入式设备受限于信号质量,仅能实现简单指令控制。随着微电极阵列技术的突破,侵入式系统开始支持高精度运动解码。其技术路线将沿着“信号采集-解码算法-应用场景”的链条持续升级,预计可实现将人类大脑与人工智能全面集成,实现意识层面的互联。这种迭代背后,是神经科学家对视觉信息编码、记忆存储机制、神经可塑性规律的持续探索。上海华山医院完成的全球首例语言运动双解码手术,正是基于对语言中枢与运动皮层神经联动的机制解析,使患者能通过意念合成汉语并驱动数字人,标志着脑机接口从单一功能向系统级交互的跨越。

4. 未来远景 当前脑机接口正从治疗性应用向认知增强领域延伸。通过百万级电极通道实现生物脑与机器的高带宽连接,其可行性建立在神经科学家对大脑功能分区的深刻认知之上。中国团队研发的“片上脑机接口”系统,在体外培养类脑组织并连接电极芯片,已实现自主控制机器人避障、抓握等任务,为探索混合智能开辟了新路径。这些突破不仅依赖于微纳加工、生物材料等工程技术的进步,更根植于对神经发育、突触可塑性等基础生物学问题的解答。脑机接口的终极目标不是替代人体机能,而是通过基础研究揭示大脑的运作原理,进而创造人机共生的新型认知范式。

从解码运动指令到重建语言功能,从修复感觉缺失到增强认知能力,脑机接口的发展历程印证了一个真理:最前沿的医疗技术,必然建立在最深刻的基础研究之上。当科学家在实验室解析单个神经元的放电规律时,他们或许未曾想到,这些微观世界的发现终将转化为改变人类命运的临床工具。这种基础与临床的互动,正是神经科学最具魅力的地方——它既需要仰望星空的勇气,也离不开脚踏实地的深耕,而每一次神经信号的破译,都在为人类突破生理局限书写新的可能。

(二) 神经退行性疾病研究从病理机制探索干预路径

阿尔茨海默病(AD)的临床困境,集中体现了基础研究对疾病治疗的关键作用。这种最常见的神经退行性疾病,以 β -淀粉样蛋白($A\beta$)斑块和神经原纤维缠结为典型病理特征,却始终没有有效的治疗手段。问题的核心在于:人们对“正常记忆如何形成与存储”的基础机制仍知之甚少。直到近十年,随着神经科学研究的深入,科学家才逐渐拼凑出记忆的神经环路图谱——海马体负责短期记忆的编码,前额叶皮层参与长期记忆的巩固,而突触可塑性则是记忆形成的分子基础。这些发现让研究者意识到,AD的治疗不能仅针对 $A\beta$ 斑块的清除,更需要修复突触可塑性的损伤。

与AD形成对比的是帕金森病(PD)的治疗进展。PD的核心症状是黑质多巴胺能神经元退行性死亡导致的运动功能障碍,其病理机制相对明确, α -突触核蛋白异常聚集形成路易小体,破坏了基底神经节的运动调控环路。基于这一基础研究,脑深部电刺激(DBS)技术应运而生。20世纪90年代,神经科学家通过动物实验发现,刺激丘脑底核(STN)可以显著改善帕金森病的运动症状,这一发现直接推动了DBS从实验室到手术室的转化。如今,DBS已成为中晚期PD患者的标准治疗手段,其疗效的进一步提升则依赖于对神经环路更精细的解析:通过记录STN神经元的异常放电模式,新型DBS设备能实时调整刺激参数,在缓解震颤的同时减少对认知功能的干扰。更令人振奋的是光遗传学技术的应用,即通过病毒载体将光敏蛋白ChR2导入PD模型猴的STN神经元,用特定波长的光激活这些细胞,能在几分钟内逆转运动迟缓症状。这些成果不仅为PD患者带来了新希望,更揭示了一个真理:对疾病病理机制的精准把握,是开发有效疗法的前提。

然而,并非所有神经系统疾病患者都如此幸运。卒中、脊髓损伤、渐冻症等疾病的患者,至今仍面临治疗困境,其中最根本的障碍是成人中枢神经系统的再生能力极其有限。神经科学家发现,成年哺乳动物的中枢神经轴突一旦损伤,会被抑制再生的分子(如Nogo-A蛋白)和胶质瘢痕所阻断,这使得神经信号的传递彻底中断。尽管近年来干细胞移植、生物材料支架等技术为神经再生提供了新的可能,但这些技术的临床转化仍面临诸多挑战,例如,如何确保移植细胞的存活与整合?如何避免免疫排斥反应?如何精确引导轴突生长至目标区域?这些问题背后,是对神经再生调控机制的基础研究尚未完全突破。每一个临床难题的背后,都藏着无数等待被解答的基础科学问题。

从脑机接口的功能重建,到AD、PD的治疗突破,再到中枢神经损伤的再生探索,神经生物学基础研究始终是临床实践的“源头活水”。它不仅揭示疾病的本质,更提供解决问题的思路与工具;它不仅解释

“为什么”，更指引“怎么做”。当人们站在神经科学的前沿回望，会发现每一次临床转化的飞跃，都始于基础研究的微小突破，或许是一个基因的发现，或许是一条环路的解析，或许是一种技术的发明。这些看似微小的进步，最终汇聚成改变人类健康的磅礴力量。基础研究是临床医学的灯塔，照亮人们前行的方向。唯有持续深耕基础研究，才能让更多的“不可能”变为“可能”。

五、经典和前沿的神经生物学研究技术

美国 2013 年通过的“脑计划”的一个主要目的是通过新的实验技术和手段来推动对脑的认知和促进神经生物学的更快发展。与其他生物学和基础医学学科类似，神经生物学也是一门实验科学，其学科发展历程中的很多重要进展都是与各种实验技术方法的发明和创新有密切关系。这些实验技术的创新和发展使人们对神经系统尤其是脑的结构和功能有更加深入和细致的认识，对于进一步探索脑的奥秘、增强脑认知能力和治疗脑功能障碍疾病有重要意义。

神经生物学作为在神经解剖、神经生理、神经化学、神经药理等学科基础上发展起来的一门综合性实验科学，多层次和多学科的交叉研究是其显著特点，神经生物学的实验技术和手段就几乎涵盖了现代生物学和医学的各种方法。从传统的神经解剖学、电生理、行为学、免疫组化等技术，到激光共聚焦扫描显微镜、多光子激光显微镜观察，以及无创检测的脑功能成像技术如脑功能磁共振成像、正电子发射断层成像等，神经生物学的研究越来越精细、越来越深入。脑活动的神经回路机制是近期神经科学发展最快的领域之一，嗜神经病毒示踪技术、光遗传学技术、化学遗传学技术等现代神经科学新的方法是解析各种行为活动神经回路机制的有力工具。

本部分将简要介绍对神经生物学的发展起重要作用的经典和前沿研究技术。

（一）形态学技术

1. 免疫组织化学技术 简称免疫组化（IHC），也称免疫细胞化学技术，是形态学研究领域最重要的技术手段之一。其原理基于免疫学最基本的抗原-抗体特异性结合反应，通过化学反应使标记抗体（酶、荧光素、金属离子、放射性核素等显色剂）显色，从而确定组织细胞内抗原（多肽和蛋白质）的位置，并对其进行定位、定性及定量分析。该方法的优点是特异性强、敏感性高且定位准确，可实现形态与功能研究的结合。若在免疫组化显色后进一步通过电子显微镜观察记录，则称为免疫电镜技术。

冷冻切片（包括贴片和漂片）与石蜡切片均可用于免疫组化染色，两者实验步骤基本一致，主要差异在于：石蜡切片在处理过程中易发生抗原交联，可能影响染色结果，因此通常需进行抗原修复以增强显色（包括采用抗原修复液热处理的热修复法和利用酶处理的酶修复法）；而冷冻切片免疫组化无须抗原修复，但其在形态结构保存方面不及石蜡切片。

（1）酶标记免疫组化技术：基于免疫组化三步法技术。该技术通过酶免疫动物制备高效价、特异性强的抗酶抗体，随后以第二抗体为桥梁，将抗酶抗体与结合于组织抗原的特异性第一抗体连接，再将酶标记于抗酶抗体上，经酶催化底物显色反应后，即可显示抗原所在部位及含量。其主要包括传统的过氧化物酶-抗过氧化物酶法（PAP 法）、碱性磷酸酶-抗碱性磷酸酶法（APAAP 法）、卵白素-生物素复合物法（ABC 法）、链霉卵白素法（SP 法，又称 LSAB 法）等。SP 法是目前最常用的免疫组化技术之一，具有敏感性高、背景染色低的优势。适当浓度的金属离子（如镍、铜离子等）可显著增强免疫组化染色效果。

免疫组化双重染色技术与单一标记免疫组化技术的原理基本类似，但其用于在同一张组织切片上进行两种或多种抗原染色。通常通过不同荧光染料标记（便于荧光显微镜或激光共聚焦显微镜观察）或过氧化物酶交联抗体结合不同显色底物（如 DAB 显色系统呈棕黄色、AEC 显色系统呈红色、DAB 硫酸镍铵显色系统呈蓝黑色）实现区分。

（2）荧光标记免疫组化技术：即免疫荧光法，是最早建立的免疫组化技术。其基本原理与酶标记免疫组化技术一致，均基于抗原-抗体特异性结合特性，但标记物非酶而是荧光物质。当荧光物质与对应抗原或抗体结合时，形成的复合物携带荧光信号，通过荧光显微镜即可观察到荧光位点，从而确定组织中抗原的定位，也可进行定量分析。传统荧光染料主要包括异硫氰酸荧光素（黄绿色荧光）、四乙基罗丹明（明亮橙红色荧光）及四甲基异硫氰酸罗丹明（TRITC，橙红色荧光）等。

2. 透明脑技术 大脑具有复杂的结构连接与细胞类型, 针对细胞分布、连接模式及活动模式的研究通常需要全脑成像。常规方法需对标记脑组织进行连续超薄切片, 再通过计算机三维重建实现深度成像, 但该过程耗时较长; 此外, 切片可能破坏组织表面及边缘的完整性, 导致重建图谱效率较低。更优的策略是实现组织透明化后再进行整体成像。细胞及细胞器膜、包裹轴突的髓鞘主要由脂质构成, 当光线穿过水溶液与脂质界面时, 折射率差异会导致光线弯曲和散射, 因此光学显微镜和荧光显微镜难以清晰观察较厚的全脑组织。大脑组织透明化的核心在于清除脂质分子(保留其他蛋白质等分子), 从而使光线能够完全穿透, 克服光学显微镜的穿透能力限制, 提升成像清晰度与分辨率。透明化的全脑组织可通过双光子显微镜、光片显微镜等进行深度成像。本章主要介绍几种常用且易于操作的脑组织透明技术方法。

透明脑 3D 成像技术于 2013 年由斯坦福大学神经科学家卡尔·戴塞罗思(Karl Deisseroth)团队报道, 可将细胞膜上的脂质分子完全洗脱, 使得整个动物脑组织在结构及形态完全不变的情况下变得几乎完全透明, 然后可在全脑水平进行多次反复的免疫荧光标记, 从而极大地提高了免疫组化及免疫荧光的实验效率。其原理是利用水凝胶固定小鼠大脑组织, 随后通过清洁剂溶解细胞膜上的脂质分子, 并结合电泳法将脂质分子从细胞骨架剥离, 最终实现全脑组织透明化。后续改进的技术采用清洁溶液经心脏体循环全身灌注, 操作更简便, 且能达到与电场清洗全脑脂质相同的效果。

此外, 还有 CUBIC 脑组织透明技术、脑深部可视化技术(SeeDB)等其他透明脑技术, 具体可参考本教材的配套实验教材——《神经生物学实验技术与方法》。

(二) 膜片钳技术

20 世纪 70 年代膜片钳(patch clamp)技术问世前, 神经生物学研究主要依赖传统电生理技术(如细胞外记录、细胞内记录等)。细胞外记录技术适用于记录单个或神经元群体的放电活动, 可用于脑组织切片、离体组织及活体动物研究。在活体动物实验中, 尽管多为有创记录, 但其优势在于能获取更高质量的信号及更优的时间、空间分辨率。通过对记录数据的分析, 可获得特定区域数至数百个神经元在同一时刻的放电信息。高质量细胞外记录信号稳定, 动物可处于麻醉、清醒甚至自由活动状态, 记录时长可达数小时甚至数月, 因此在长期监测神经元反应、药理干预及病理过程的神经元活动中具有不可替代的作用。

借助细胞内记录技术, 研究者能够探究单一神经元的功能活动、膜电位的主动/被动特性, 以及特定神经元在神经回路中的位置与功能作用。在膜片钳技术诞生前, 通过尖电极开展细胞内记录是获取此类信息的唯一途径。通过对体记录神经元受刺激时的细胞内反应, 能够深入解析神经元膜的被动特性与主动响应; 通过记录特定神经元在神经网络活动中的突触反应, 可精准分析其在回路中的功能作用。此外, 在细胞内记录基础上注入示踪剂或荧光染料, 不仅能清晰观察神经元的细微结构, 还可将结构与功能关联分析。

膜片钳技术是传统电生理技术的重大突破, 包含 4 种基本记录模式(其他模式均由其衍生发展而来), 分别为细胞贴附记录(cell-attached recording)、内面向外记录、外面向外记录和全细胞记录。当玻璃微电极尖端与细胞膜接触时, 通过施加轻微负压形成紧密封接, 即细胞贴附记录, 主要用于验证信使分子对离子通道的调控作用; 若在此基础上轻拉电极, 使电极下方的小片膜与细胞主体分离且内侧朝向浴槽溶液, 则形成膜内面向外记录。当贴附式高阻抗封接建立后, 对微吸管施加短暂负压抽吸, 使覆盖的细胞膜破裂, 电极内液与胞内液连通(但与浴液绝缘), 即形成全细胞记录——其反映的是整个细胞的离子电流(而非小片膜电流), 支持电压钳制与电流钳制两种模式。全细胞记录的关键条件是电极与细胞间封接电阻极高($>10\text{ G}\Omega$)。全细胞记录形成后, 轻提电极可使小片膜脱离细胞, 在电极尖端形成闭合囊泡, 此时膜外表面接触浴液, 内表面接触电极内液, 即膜外面向外记录。除全细胞记录外, 其余 3 种均为单通道记录模式。在神经科学研究中, 全细胞记录与细胞贴附记录是最常用的两种模式。此外, 膜片钳技术可根据实验需求, 记录单个细胞、组织片或活体动物神经元单通道或全细胞的电活动。

(三) 在体钙荧光记录和神经递质探针技术

电生理记录通常难以在记录过程中直接区分细胞类型。近年来, 随着荧光探针技术(尤其是基因编码钙敏感荧光蛋白, 如 GCaMP)的发展, 研究者可借助光成像方法在回路及细胞水平实时观察特定类型神经元的活动。 Ca^{2+} 是动作电位发放过程中突触终末释放神经递质的关键离子, 且在静息状态下胞内浓度较

低,因此通过记录 Ca^{2+} 浓度变化可有效反映神经元动作电位活动。常见的在体钙荧光信号记录方法包括双光子成像、光纤记录及微内镜成像等。双光子成像可对 $1000\ \mu\text{m}$ 范围内任意深度的神经组织进行高质量的单细胞乃至树突棘水平的钙信号记录,但其设备昂贵,限制了推广与应用。光纤记录与微内镜成像操作简便、设备成本较低且实验效果良好,目前在多个实验室中得到广泛应用。

光纤记录是指将光纤植入表达 Ca^{2+} 指示剂的目标脑区附近,通过光纤采集该位点钙荧光信号的技术。激发光沿光纤传输至动物脑内后,神经元活动会引发钙敏感荧光探针的荧光信号强度变化;钙荧光信号经高度敏感的光电转换器件处理后,可转化为直接测量的电压信号。 Ca^{2+} 指示剂是一类将胞内 Ca^{2+} 浓度变化转换为荧光信号强度变化的荧光试剂,根据发光原理可分为化学染料与荧光蛋白(如 GCaMP)两大类。钙指示蛋白与 Ca^{2+} 结合后构象改变,可被激发光激活产生荧光。针对神经活动高度同步的深部脑区研究,在体光纤记录是一种具有优势的技术手段,尤其适用于自由活动小鼠(尤其是脑深部核团神经元群体) Ca^{2+} 信号的稳定且长时间观测。

MiniScope 是一款可固定于小鼠头部的微型荧光显微镜系统,能够在清醒、自由活动的小鼠脑内 $0.5\ \text{mm}^2$ 以上区域实现高速细胞成像。该系统克服了双光子成像需限制小鼠活动的局限,可在动物活动状态下对神经元、突触、回路及多脑区、多尺度、多层次的动态信息处理进行长时程观察。这一技术不仅能直观呈现大脑学习、记忆、决策、思维过程中神经元活动的动态变化,还为可视化研究孤独症、阿尔茨海默病等神经系统重大疾病的神经机制提供了有力工具。国内已有相关的研究结构和公司开发了类似的设备。

目前,基于可控性荧光蛋白构建的神经递质探针主要分为两类:一类是基于荧光共振能量转移(fluorescence resonance energy transfer, FRET)技术的双荧光蛋白探针(简称 FRET 探针),另一类是基于环排列绿色荧光蛋白(circularly permuted green fluorescent protein, cpGFP)的单荧光蛋白探针(简称 cpGFP 探针)。FRET 探针通过蛋白构象改变诱导两个荧光基团产生荧光共振现象,不仅能检测神经递质是否释放,还可实现神经递质在组织中动态时空分布的实时可视化。构象敏感的 cpGFP 同样是构建可视化神经递质探针的理想工具——探针蛋白与目标神经递质结合后,其构象改变会引发 cpGFP 荧光强度变化。相较于 FRET 探针,cpGFP 探针结构更简单、单荧光记录模式适用范围更广,尤其适用于组织切片及在体可视化检测神经递质释放的时空规律。

(四) 嗜神经病毒示踪技术

传统神经示踪方法主要包括辣根过氧化物酶示踪、荧光素示踪、化合物示踪及放射性核素示踪等。嗜神经病毒是一类可感染神经细胞,并能沿神经回路传播增殖的病毒。近年来,嗜神经病毒示踪技术取得了快速发展。病毒通过突触传递实现自行增殖,在神经元间传播时信号无明显衰减,能够实现对特定区域、特定类型神经元的标记,并支持顺行、逆行或跨突触示踪。作为一类灵活高效的回路示踪工具,嗜神经病毒示踪技术已成为当前神经示踪技术的主流手段,应用日益广泛。

根据示踪目的的不同,嗜神经病毒示踪技术可分为顺行示踪技术、逆行示踪技术及跨突触示踪技术。其中,顺行示踪技术主要用于追踪注射位点神经元胞体至轴突的投射连接;逆行示踪技术则用于追踪注射位点神经元,以及向该区域投射的神经元轴突与胞体。跨突触示踪技术可进一步细分为跨单突触示踪与跨多突触示踪,分别用于追踪单级或多级神经元连接。

根据病毒载体的差异,嗜神经病毒示踪技术可分为腺相关病毒、慢病毒、疱疹病毒、狂犬病毒、伪狂犬病毒等示踪技术。其中,腺相关病毒因具备毒性低、示踪效果好、操作安全简便等优势,目前应用最为广泛;伪狂犬病毒虽具备跨多突触示踪、信号强等优势,但通常需在生物安全 II 级及以上实验室中操作。

(五) 光遗传学技术和化学遗传学技术

光遗传学技术是结合光学技术与遗传学手段的新兴研究方法,可在活体动物脑内通过光刺激精准、特异性地调控神经元活动。2010 年,光遗传学技术被《科学》杂志评为“年度最佳实验方法”,同年亦被列为近 10 年来生命科学的重大技术突破之一。其核心优势在于对特定细胞活动的时间与空间控制精度:时间分辨率相较于传统药物调控可达 0.01 秒级,空间控制精度则通过靶向单一细胞超越了传统电刺激技术。

光遗传学技术的原理可概括为:首先通过转基因或病毒感染的遗传学手段,使实验动物特定神经元高

表达对特定波长光敏感的离子通道蛋白(如 Na^+ 、 Cl^+ 或 H^+ 通道);随后施加特定波长的光刺激,诱导电荷通道开放,引发细胞内外离子流动,导致神经元去极化或超极化,从而调控其活动状态。若进一步将光敏感物质与报告基因(如荧光蛋白)融合表达,或通过不同启动子驱动光敏感蛋白的特异性表达,还可实现大脑内组织学结构层面的精准光调控。此外,结合荧光蛋白等报告基因,研究者可在光照调控神经元活动的同时,实时可视化记录目标细胞亚群的反应,并分析其对行为的功能性影响。

化学遗传学(chemogenetics)技术,也称药物遗传学技术,通过遗传改造生物大分子,使其能够识别并结合原本无法识别的特异性小分子,进而通过小分子结合调控细胞活动。该技术因具有可控性、可逆性等优势,在多个领域得到广泛应用。在神经科学领域,特定药物激活的受体(designer receptor exclusively activated by designer drug, DREADD)技术是最常用的化学遗传学方法。其核心流程为:通过腺相关病毒(AAV)载体向小鼠体内递送改造的G蛋白偶联受体(GPCR),随后注射相应化学分子(如氯氮平 N -氧化物, clozapine- N -oxide, CNO),即可实现对特定细胞功能的精准调控。

神经生物学作为一门综合性的实验科学,涉及的技术方法极为丰富,除上述光遗传学、化学遗传学外,还包括电镜技术、激光共聚焦扫描、行为学测量、脑功能磁共振成像及正电子发射断层成像等。受篇幅限制,此处不一一展开详述。感兴趣的读者可以参考本教材的配套实验教材——《神经生物学实验技术与方法》。

六、总结

神经生物学作为21世纪生命科学的核心支柱,正以前所未有的深度和广度重塑人类对自身神经系统的认知边界。从19世纪末高尔基与卡哈尔奠定神经元学说基石,到21世纪“脑的世纪”开启全脑尺度研究革命,这一学科始终承载着解码生命智能本质的终极使命。历经三个世纪的知识积淀,神经生物学已构建起横跨分子、细胞、回路到整体行为的“金字塔式”研究体系,其发展历程既是技术突破与理论创新的交响乐章,更是人类破解意识起源、认知障碍与智能演化密码的壮丽史诗。

回溯学科演进史,标志性技术突破往往成为理论革新的催化剂。1873年高尔基镀银染色法首次揭示神经元的形态之美,1952年霍奇金-赫胥黎离子学说解密动作电位的物理本质,1991年膜片钳技术将研究视野推进至单通道水平,2005年起光遗传学技术更是掀起神经环路解析的革命浪潮。这些里程碑式的成就不仅镌刻在诺贝尔奖的丰碑上,更重塑了神经科学的研究范式,从宏观脑区定位到微观突触可塑性,从行为表型关联到分子机制溯源,神经生物学正实现着从“观测科学”向“调控科学”的跨越式转变。就中国神经科学而言,从张香桐先生开创针刺镇痛机制研究,到冯德培院士奠定神经肌肉接头学说,以及众多神经科学家领衔建设国际一流脑科学中心,几代科学家构建起连接基础研究与临床转化的坚实桥梁。当前“一体两翼”脑计划战略布局,既追求解析意识本质的基础科学突破,又致力于攻克阿尔茨海默病、帕金森病等重大疾病防治难题,更展现出构建人机共生智能体系的远见卓识。值得关注的是,神经生物学已突破传统学科藩篱,成为驱动多领域变革的枢纽工程。在临床医学领域,脑机接口技术使瘫痪患者重获运动能力,神经调控装置为意识障碍及精神疾病治疗开辟新径;在人工智能领域,类脑芯片突破传统计算架构瓶颈;在哲学社会科学领域,神经伦理学、神经教育学等交叉学科重构着人类对自我意识的认知维度。

展望未来,神经生物学正站在历史性的交汇点上。随着单细胞多组学、空间代谢成像、原位测序等技术的突破,人类首次具备在全脑尺度解析神经联结图谱的能力;通过整合计算神经科学与机器学习,类脑智能有望突破冯·诺依曼架构的物理极限。然而,意识本质的哲学追问、自由意志的生物学根基、人工意识伦理边界等深层问题,依然在召唤着更具颠覆性的理论与技术创新。这场正在进行的脑科学革命,不仅关乎人类对自身本质的终极认知,更将决定未来社会文明形态的演进方向,当人们可以精确调控记忆、情感与思维时,“何以为人”的定义或将重新书写。在这个充满无限可能的科学疆域里,全球神经科学家正以跨领域的创新协作参与绘制人类心智地图,为构建“脑智融合”的未来文明贡献关键智慧。

(熊鹰)