

神经精神疾病研究的现状和策略

罗建红, 钟伟霞

(浙江大学医学院 神经科学研究所, 浙江 杭州 310058)

[摘要] 近年来,神经、精神疾病的发病机制和临床诊治的研究进展迅速,究其原因主要得益于2个方面。其一,基础神经科学研究的蓬勃发展,尤其是以分子和细胞生物学为代表的微观研究方法及其与各种模式生物的整合研究,使得我们在微观层面上认识和理解了神经系统的发育、组构及其功能。由此产生的新概念、新技术和新方法自然迅速地被应用于神经、精神疾病的发病机制研究。其二,基于患者的研究直接获得了神经、精神疾病的临床数据,与动物疾病模型研究获得的数据形成了不可缺少的互补;神经、精神疾病遗传家系样本包括患者样本和人脑库的建立已成为重要的研究资源;而以功能脑成像为代表的非侵入性检查手段则大大推进了神经、精神疾病及高级脑功能的研究。

[关键词] 精神病/遗传学; 神经系统; 神经系统疾病/病理学

[中图分类号] R 74 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008-9292(2008)05-0432-05

神经疾病可出现精神障碍或症状,而精神疾病亦可出现脑部异常性改变并且伴发神经症状或障碍,两者之间有千丝万缕的联系^[1]。神经、精神疾病(neurological and mental disorders)的研究是21世纪神经科学的重要前沿,基础和临床神经科学的发展为神经、精神疾病的病因、发病机制、临床表现、诊断和鉴别诊断、治疗与预防等问题的深入研究奠定了坚实基础。当前主要是在分子、细胞、组织和整体水平运用多学科的技术对神经、精神疾病进行基础与临床相结合的综合研究。了解其系统研究的现状和主要策略,将对神经、精神疾病的发病机制、病理以及诊断和治疗等方面问题的基础和临床研究提供理论依据。

1 神经科学发展对神经精神疾病研究的影响

1.1 基础神经生物学技术在神经精神疾病研究中的应用现状 现代神经科学(neuroscience)研究综合了分子细胞生物学、生物化学、生物物理学、遗传学、影像学、心理学等多门学科的技术、学术思想和概念。在对神经系统的发育、组构及其功能进行基础研究的过程中,首先应找到感

兴趣的基因及其产物分子,并在果蝇、海兔和啮齿类等模式动物上,结合免疫学技术和解剖学方法来明确其在神经系统的定位,以生物物理学手段分析其对神经细胞电活动的影响,用分子细胞生物学和生物化学技术研究它在信息传递中的作用。其次,用转基因技术或基因剔除技术来改变这些基因的表达量,观察其在神经系统的调控方式及神经活动的基本过程(如神经发育、衰老和再生、离子通道和突触传递、蛋白转运、神经免疫和神经内分泌等)是否被影响,以及脑的高级功能的变化,如通过行为分析看学习记忆是否受影响,或通过行为、病理等分析看是否导致了疾病的发生。总之,在整个研究过程中的各种发现对神经、精神疾病研究具有潜在的应用价值。

1.2 实验动物在神经精神疾病研究中的用途 神经科学以多学科交叉的发展模式已为神

收稿日期: 2008-07-24 修回日期: 2008-08-07

基金项目: 国家自然科学基金(30530250、30700211)。

作者简介: 罗建红(1958-),男,博士,教授,博导,主要从事神经信号传导、突触传递及其分子机制的研究;E-mail: luojianhong@zju.edu.cn.

经、精神疾病的研究提供了基本的技术前提,但是人类的神经、精神疾病的发生和发展是十分复杂的,如癫痫、帕金森病、舞蹈病、老年性痴呆、精神发育迟缓、精神分裂症等疾病均是多基因和环境共同作用的产物,要深入探讨这些疾病的发生及防治机制由于伦理学问题不可能也不应该在患者身上进行,因此实验动物为人类疾病研究提供了一个替代的平台。然而,科学家一直在探索如何在实验室里最完整地模拟一种神经、精神疾病的动物模型,通过对其表征、病理、生化和行为学改变的检测,从而揭示疾病的发病和治疗机制。目前,实验动物在研究中的应用主要包括:①动物疾病模型;②基因敲除动物;③转基因动物。其中,应用较多的是第一类,如电点燃杏仁核建立颞叶癫痫动物模型^[2],探讨癫痫研究中“神经元高度兴奋”等核心问题。由于这类动物模型经济、易操作,行为学改变易观察,已成为广泛应用的实验研究模型。随着现代分子生物学技术的发展,科学家利用基因敲除或转基因技术在动物体上进行基因改造,以期建立在发病机制、生化改变以及病理上接近人类的神经、精神疾病的动物模型。Witta等发现孤儿核受体(Nurr1)是中脑多巴胺能神经元最终分化和存活的重要转录因子,Nurr1基因敲除小鼠是帕金森病(Parkinson's disease, PD)理想的动物模型^[3]。基因敲除技术除在建立疾病动物模型上的应用外,给神经、精神疾病的治疗也带来了提示。Heurteaux等用衡量动物“抑郁”的标准行为学、电生理学和生物化学指标对TREK-1基因(血清素在大脑中的传播与TREK-1基因有关)缺陷小鼠进行测量,发现至少3周内,这些小鼠的行为如同被接受过“抗抑郁”药物治疗,提示抑郁症可以通过遗传学手段消除^[4]。近些年来,迅速发展的转基因(动物)技术逐渐应用于神经科学的研究。如通过导入人Huntington舞蹈病基因到小鼠产生舞蹈病^[5]。TAPP转基因小鼠模型是最接近于阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)病理特征的动物模型,是能同时展示AD病理两大主要特征(淀粉样斑块和神经纤维缠结现象)的第一个小鼠模型^[6]。目前已经有多种PD转基因动物模型,如Scherzer^[7]等通过制作表达人

α -synuclein的果蝇PD模型,模拟多巴胺能神经元的丧失以及局部运动功能改变;Kirik^[8]等利用腺病毒相关病毒载体介导 α -synuclein基因转染,建立灵长类PD模型,模拟原发性PD。毋庸置疑,基因改造的实验动物在神经系统疾病研究的应用前景是广阔的,然而一种神经、精神疾病,往往是多种错综复杂的因素共同作用的结果,动物模型并不能重复出完整的内在和外在的病理和行为学改变。如何有机地结合有关的各种致病因素,制作多因素的动物模型使之成为具有与人类疾病可比拟的动物模型,这是有待进一步探讨的难点。

2 基于神经精神疾病临床患者的研究

在神经、精神疾病研究中,另一可喜的进步是基于临床研究直接获得的神经、精神疾病患者的数据,与基于动物疾病模型的研究形成了不可缺少的互补;神经、精神疾病患者遗传家系样本和脑库已成为重要的研究资源,而以功能脑成像为代表的非侵入性检查手段则大大推进了神经、精神疾病及高级脑功能的研究。

2.1 神经精神疾病遗传学分析和研究现状

对家系、双生子及寄养子的流行病学调查结果证明,许多神经、精神疾病的发生有遗传基础,而且有微效多基因的参与、基因-基因相互作用、基因-环境相互作用、临床与遗传异质性,以及遗传模式的不确定性等。目前对神经、精神疾病的遗传研究采用的策略有以下几种:将临床表型细分为亚表型,再对家系中的某种亚表型进行分析,在分析中扩大或模糊诊断的界限,将复杂表型量化,对能够客观衡量的表型进行确定;采用大的家系或隔离的群体(包括地理、语言和文化、宗教上的隔离)以减少遗传背景的复杂性。对基于家系基础上的研究,目前较为可行的方法是结合连锁与关联分析的“两步法”。即在基因组水平的连锁分析得到阳性的连锁结果后,再在同样的群体中使用关联分析对大量候选基因进行遗传分析。如对精神分裂症的研究提示:6号、8号和22号染色区域可能蕴藏易感基因位点,而5-HT2a、DRD3、NOTCH4、COMT、DISC I、DISC II等基因被认为是热点候选基因;对迟发性AD的研究提示:1号、19

号、10号和19染色体可能蕴藏易感基因位点,而A2M、ACE和APOE基因被认为是热点候选基因。并且发现有一些精神疾病之间在遗传上都有重叠现象,如DAOA(G72)、DTNBP1、COMT、BDNF、DISC1、NRG1和MLC1等基因被报告,既与精神分裂症又与心境障碍存在关联^[9]。随着分子生物学技术的持续发展和人类基因组-环境基因组计划的完成,这些研究无疑对最终阐明神经、精神疾病的致病机理打下基础。另一方面,在进行人类神经、精神疾病基因制图研究的同时,深入进行发病机制及遗传的实验性细胞分子水平研究也是十分必要的。

2.2 人脑库(brain bank)在神经精神疾病研究中的意义 建立各类神经、精神疾病的患者脑库可用于各种神经、精神疾病的生化学、组织学及解剖学研究,结合基因组、蛋白组技术、脑显影及临床数据,对神经、精神疾病有关的基因型如何呈现在脑细胞及组织层面,并最终表现为精神症状,有突破性的理解。Sweet等^[10]利用AD患者的脑标本检测了其纹状体多巴胺受体的密度,并推测可能与不同的临床表征相关;Young等^[11]在抑郁症患者的脑样本上检测,发现边缘丘脑的神经元数目增加;Rajkowska等^[12]发现有家族史的单相抑郁和躁郁症患者的前额叶皮质颗粒下区出现体积减小,神经胶质细胞数量减少。可见人脑库在对人类大脑高级功能方面的研究是不可缺少的。

目前,全世界有20多家人脑库,主要集中在美国、日本、加拿大、荷兰等国。例如,著名的斯德哥尔摩老年研究中心于1988年建立了脑库。该脑库脑标本的收集范围来自该研究中心负责医疗保健的50万居民和周围医院共3340张床位的死亡患者,从而建立了完整的、有临床资料和病理标本的数据库,为神经病理医生和神经科医生的临床及基础科研提供了标本和资料。荷兰脑库建于1985年,目前仅老年痴呆症的脑组织就有1000多份。中国科学技术大学周江宁教授与荷兰的科学家合作,利用荷兰人脑库提供的人脑组织标本,首次应用激光显微切割技术研究了抑郁症患者脑中负责应激反应和情绪调节的一个中枢——下丘脑,他们分离室旁核区域并结合荧光定量分析技术,对抑郁症

和正常人室旁核中16个参与调节CRF(促肾上腺皮质激素释放激素)活性的相关基因表达进行了分析,发现有5个基因的上调或下调与抑郁症发病相关^[13]。然而,中国人脑与欧洲、美洲人脑存在差异,尤其是我国人口众多、人口老年化严重,越来越多人受到神经、精神疾病的折磨,因此,建立完善的中国人脑库显得尤为紧迫。尽管中国首家人脑库已经建成,但脑库的开展,除技术层面外,还面临着很多困难,尤其是社会和伦理问题。

2.3 脑成像技术在神经精神疾病研究中的应用 回顾20世纪80年代后期,功能脑成像(functional brain imaging)在神经科学领域有了初步的发展,并逐渐成为一个新的研究热点。一系列无创伤、无侵入的现代先进检测技术开始用于正常脑功能和神经、精神疾病的研究。脑成像技术对活体脑部的研究将弥补在神经、精神疾病患者尸体脑组织上的研究不足,这对克服许多实验不稳定因素于研究结果的影响是一个很大的进步。

以往的影像学诊断方法一般只提供单一的解剖学资料,没有组织特征和功能信息可利用,而磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)的出现填补了上述两项空白,它能深入到分子生物学和组织学的水平。例如,用MRI研究脑铁含量是否存在性别差异^[14];哈佛医学院的Keith A. Johnson和J. Alex Becker建立的MRI全脑图谱(<http://www.med.harvard.edu/AANLIB/home.html>),包括有正常和病理情况下(如脑血管病、脑肿瘤、神经退行性疾病等)的脑图谱。科学家从MRI发现并推测,胚胎发育时期大脑神经回路出现的“错误连接”,是精神分裂症、抽动-秽语综合征以及阅读困难等精神疾病的根源;单相抑郁和躁郁症患者谷氨酸能环路出现异常,主要表现为皮质、边缘叶、纹状体和小脑结构的体积减小,并出现区域性的代谢活性改变^[15]。更进一步的功能核磁共振成像(fMRI)还可以根据脑中含氧血红蛋白多少判定大脑活动状况,能对认知等瞬间事件进行成像研究,对理解个体脑功能非常重要^[16]。它可以发现脑功能兴奋性及双半球的对称性,可研究精神分裂症患者的词语记忆缺陷

问题。Longworth^[17]等用fMRI发现,患者前额前部和背侧面功能缺乏、颞叶中枢兴奋性增高。Chamberlain等^[18]对14名强迫症患者及其12名直系亲属进行fMRI研究,发现强迫症患者及其直系亲属的“眶额叶皮质”外侧区域都不活跃,而这个大脑区负责终止各种习惯性行为,这一结果首次把大脑中的功能性变化与强迫症的典型症状“对上了号”,并证实了强迫症具有家族性发病的特点。汪启东等^[19]报道的磁共振弥散张量成像(DTI)是近两年应用于临床的一种fMRI的新技术,可以定量分析大脑的微细结构,从而为疾病的诊断和鉴别诊断提供更多的信息。近年,单光子发射计算机体层扫描(SPECT)和正电子发射计算机体层摄影(PET)技术发展迅速,功能成像也从靶器官显像进入组织、细胞水平甚至基因显像,实现了人类活体内分子水平的研究,如用于测定脑葡萄糖代谢量、脑蛋白代谢量、脑氧耗量、脑神经受体等,开拓了神经、精神疾病的病因及病理机制、早期诊断的研究。近来在纹状体处多巴胺释放的PET研究表明,精神分裂症患者这些区域的细胞外的多巴胺浓度较正常人群为高;在神经受体显像方面,多巴胺受体异常的疾病有精神分裂症、帕金森病、亨廷顿舞蹈病,乙酰胆碱受体异常的如AD,5-羟色胺受体异常的如抑郁症^[20]。AD的病理特征之一是在脑中有异常 β -淀粉样蛋白(A β)沉积,用PET技术可对早期AD患者脑中A β 斑块进行显像。可见,功能脑成像技术在解剖学、影像学、脑生化学、脑代谢学、血流学及神经受体递质学的协助下,促进了神经、精神疾病的病因和早期诊断研究,有助于帮助人们理解脑功能的物质基础。

3 结 语

综上,无论是分子、细胞、组织层面和神经环路的研究,还是功能脑成像研究都很难独立地解决脑高级功能形成和调控问题,因此建立新的跨学科研究体系显得十分重要。身处在技术发展如此飞速的时代,加强神经、精神疾患致病机理研究的紧迫性已时不我待。广义的神经科学所涵盖的多学科的技术交叉,为神经、精神疾病的研究开辟了广阔前景,各学科新理论的

结合,将会孕育出新的理论蓝图,同时必将丰富人们对脑功能的认识。

References:

- [1] BERRIOS G E, MARKOVA I S. The concept of neuropsychiatry: a historical overview [J]. *J Psychosom Res*, 2002, 53(2): 629-638.
- [2] ZHU-GE Zheng-bing, FANG Qi, JIN Chun-lei, et al (诸葛正兵, 方 琦, 金春雷, 等). Effects of amygdala kindled seizures on memory retention of passive-avoidance test in rats [J]. *Journal of Zhejiang University: Medical Science* (浙江大学学报: 医学版), 2008, 37(5): 463-467. (in Chinese)
- [3] WITTA J, BAFFI JS, PALKOVITS M, MEZEY E, et al. Nigrostriatal innervation is preserved in *Nurr1*-null mice, although dopaminergic neuron precursors are arrested from terminal differentiation [J]. *Brain Res Mol Brain Res*, 2000, 84(1-2): 67-78.
- [4] HEURTEAUX C, LUCAS G, GUY N, et al. Deletion of the background potassium channel TREK-1 results in a depression-resistant phenotype [J]. *Nat Neurosci*, 2006, 9(9): 1134-1141.
- [5] VON HORSTEN S, SCHMITT I, NGUYEN HP, et al. Transgenic rat model of Huntington's disease [J]. *Hum Mol Genet*, 2003, 12(6): 617-624.
- [6] LEWIS J, DICKSON D W, LIN W L, et al. Enhanced neurofibrillary degeneration in transgenic mice expressing mutant tau and APP [J]. *Science*, 2001, 293(5534): 1487-1491.
- [7] SCHERZER C R, JENSEN R V, GULLANS S R, et al. Gene expression changes presage neurodegeneration in a *Drosophila* model of Parkinson's disease [J]. *Hum Mol Genet*, 2003, 12(19): 2457-2466.
- [8] KIRIK D, ANNETT L E, BURGER C, et al. Nigrostriatal alpha-synucleinopathy induced by viral vector-mediated overexpression of human alpha-synuclein: a new primate model of Parkinson's disease [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2003, 100(5): 2884-2889.
- [9] KATO T. Molecular genetics of bipolar disorder and depression [J]. *Psychiatry Clin Neurosci*.

- 2007,61(1):3.
- [10] SWEET R A, HAMILTON R L, HEALY M T, et al. Alterations of striatal dopamine receptor binding in Alzheimer disease are associated with Lewy body pathology and antemortem psychosis [J]. *Arch Neurol*, 2001, 58(3):466-472.
- [11] YOUNG K A, HOLCOMB L A, YAZDANI U, et al. Elevated neuron number in the limbic thalamus in major depression [J]. *Am J Psychiatry*, 2004, 161(7):1270-1277.
- [12] RAJKOWSKA G, MIGUEL-HIDALGO J J, WEI J, et al. Morphometric evidence for neuronal and glial prefrontal cell pathology in major depression [J]. *Biol Psychiat*, 1999, 45: 1085-1098.
- [13] WANG S S, KAMPHUIS W, HUITINGA I, et al. Gene expression analysis in the human hypothalamus in depression by laser microdissection and real-time PCR: the presence of multiple receptor imbalances [J]. *Mol Psychiatry*, 2008. (in printing)
- [14] XU Xiao-jun, WANG Qi-dong, ZHANG Min-ming (徐晓俊, 汪启东, 张敏鸣). Are there gender difference in iron concents of adult brain; an *in vivo* susceptibility weighted imaging study [J]. *Journal of Zhejiang University: Medical Science* (浙江大学学报: 医学版), 2008, 37(5):477-482. (in Chinese)
- [15] STEFFENS D C, BYRUM C E, MAQUOID D R et al. Hippocampal volume in geriatric depression [J]. *Biol Psychiat*, 2000, 48: 301-309.
- [16] BRODERICK D F. Neuroimaging in neuropsychiatry [J]. *Psychiatr Clin North Am*, 2005, 28(3):549-566.
- [17] LONGORTH C, HONEY G, SHARMA T. Science, medicine, and the future: functional magnetic resonance imaging in neuropsychiatry [J]. *BMJ*, 1999, 319(7224):1551-1554.
- [18] CHAMBERLAIN S R, MENZIES L, HAMPSHIRE A, et al. Orbitofrontal dysfunction in patients with obsessive-compulsive disorder and their unaffected relatives [J]. *Science*, 2008, 321 (5887): 421-422.
- [19] WANG Qi-dong, XU Xiao-jun, ZHANG Min-ming (汪启东, 徐晓俊, 张敏鸣). Asymmetry in internal capsule detected with magnetic diffusion tensor imaging [J]. *Journal of Zhejiang University: Medical Science* (浙江大学学报: 医学版), 2008, 37 (5): 472-476. (in Chinese)
- [20] SMITH G S, KOPPEL J, GOLDBERG S. Applications of neuroreceptor imaging to psychiatry research [J]. *Psychopharmacol Bull*, 2003, 37(4):26-65.

[责任编辑 黄晓花]