

昆明动物研究所灵长类神经生物学研究 30 年发展简介

马原野, 蔡景霞

(中国科学院昆明动物研究所, 云南 昆明 650223)

中国科学院昆明动物研究所于 1959 年建所, 三年之后就建立了灵长类神经生理学组, 开始对灵长类脑与行为的关系开展了研究。研究组成员有李朝达和蔡景霞。这个研究在当时得到了中国科学院心理研究所生理心理研究室和刘世熠研究员的帮助, 联合开展了相关研究。此后短短几年, 就共同发表了在当时具有国际水平的研究论文数篇。但遗憾的是, 随着文化大革命的开始, 这个研究不得不中断了。原有的科研人员被抽调去搞核防护的国防科学研究。直到 1980 年, 神经生理学研究才有所恢复, 在中科院的统一部署下, 1981 年, 动物所成立了灵长类生物研究室, 在该研究室中设立了灵长类神经生物学研究组。学术带头人为蔡景霞。1983 年至 1985 年这个时期的研究得到了中科院心理所匡培梓教授、管林初教授和贵阳医学院孙公铎教授的大力支持, 三方进行了密切的科研协作, 对树鼩的神经生物学, 尤其是学习记忆的脑机制开展了行为电生理的研究, 发表了研究论文 10 余篇。1984 年开始招收硕士研究生。现任复旦大学神经生物学研究中心副主任的李保明教授, 就是我所招收, 请上海生理研究所代培的第一个研究生。同时, 所里先后派送蔡景霞和马原野到耶鲁大学神经生物学系, 著名神经科学家、美国科学院院士 Goldman-Rakic 教授实验室工作和进修。使得他们增长了知识, 开拓了思路, 结识了国际上的同行, 并且始终和国际上知名的实验室保持着密切的合作关系, 使得该研究组的发展始终和国际上的研究同步。昆明动物研究所此时的灵长类神经生理学研究也得到了上海生理所张香桐院士的关注, 1986 年, 张先生等主编《神经科学前沿》一书, 特别邀请他们写了一章, 介绍了他们对树鼩、懒猴神经生物学研究的进展。1987 年蔡景霞从耶鲁大学回所主持昆明动物研究所的灵长类脑科学研究和培养人材组建研究队伍, 直至 2005 年退休。徐林和胡新天分别于 1990 年和 1991 年获得硕士学位后, 于

1994 年出国攻读博士学位。1995 年马原野再次出国工作。1999 年后该组出国人员陆续回所, 组建了 3 个新的脑科学研究组, 使昆明动物研究所的脑科学研究得以大步发展, 到 2005 昆明动物研究所的脑科学研究已有 4 个学术带头人分别主持 4 个独立的课题组开展相关研究。

蔡景霞主持的脑与行为学科组主要开展了以下研究: (1) 灵长类大脑前额叶在认知过程中的作用及其机制和老年工作记忆下降的机制: 在国家自然科学基金, 中国科学院前沿研究项目和国家科技部“973”研究项目的支持下, 开展了前额叶工作记忆儿茶酚胺机制研究, 证明了去甲肾上腺素通过兴奋 α -2 突触后受体提高工作记忆功能, 而视觉分辨记忆不受 α -2 受体调控; 并发现老年猴工作记忆下降与其前额叶内儿茶酚胺类递质水平和 α -2、D1、D2 受体密度下降有关, 去甲肾上腺素 α -2 受体激动剂、D1 和 D2 受体激动剂可提高老年猴的工作记忆; 证实前额叶-海马回路在工作记忆中有重要作用; 发现动物幼年期的生活环境对其成年后前额叶的突触可塑性和工作记忆有明显影响。有关研究结果发表后, 引用持续居高。该系统研究成果已获云南省科技奖自然科学类一等奖。

(2) 神经精神药物药理学研究: 在云南省重点项目, 中国科学院重大项目, 知识创新工程和国家科技部“1035”和“863”, “973”项目的资助下, 于 1991 年开始建立神经精神药物筛选模型并筛选治疗老年性痴呆症的新化合物。在当年研究经费和研究人員十分有限的情况下, 用了不到两年的时间, 建立了多种体外活性物质筛选模型和体内记忆障碍筛选模型, 其中利血平猴和老年猴模型最具特色, 完成了“八五”和“九五”期间承担的治疗老年性痴呆新药的筛选和药理研究任务。蔡景霞学科组从几百种化合物中经几千次筛选发现昆明植物研究所郝小江研究组合成的取代吡咯烷酮类化合物 (代号 KMBZ-009, 现名芬克罗酮) 选择性作用于神经元

并具胞内钙调节活性；经多种记忆障碍动物模型实验证实芬克罗酮具有显著改善记忆获得，保持和提取的作用，可显著提高老年猴的工作记忆；其作用显著高于国外同类药。证实其为部份钙拮抗剂，发现了该类化合物改善脑功能的新机制。其通过钙拮抗作用，对脑缺血动物大脑神经元有保护作用，起神经元保护剂的作用，而对正常神经元则能促进其释放神经递质，提高学习记忆功能。目前芬克罗酮作为治疗老年痴呆症和抑郁症的 I 类新药，已完成 I 期临床试验，进入 II 期临床试验。该研究已获发明专利 5 项。

在另外一个国家基金的支持下，马原野于 1988 年回国后开展了灵长类大脑前额叶和社会行为的关系，第一次用实验的方法定量探讨了前额叶和动物等级行为的关系。同时在灵长类生物学研究室彭燕章研究员的主持下，对灵长类神经系统的演化从功能到形态进行了系统研究，形成了两本专著。1995 年，受英国皇家学会的资助，马原野到英国牛津大学实验心理学系 D. Gaffen 教授实验室进行大脑前额叶和海马认知功能的研究，一年后转到美国亚利桑那大学继续进行这个方面的研究，在这期间，在美国 NIH 2 个 RO1 基金的支持下，在世界上首次建立了在自由活动猕猴脑上进行神经元单位放电的记录的方法并利用这个方法探讨了猕猴海马的认知地图功能。在此基础上，1999 年回国后，在国家基金和中科院重大项目的支持下，对此技术又进行了发展，建立了在野外，室外自由活动的猕猴脑上记录神经元单位放电的技术，在国际上，至今该实验室还是唯一拥有这技术的实验室。在这些技术的支持下，他们发现猕猴背侧大脑前额叶并不像原来想象的那样，对所有的空间坐标系负责，而是对自我为中心的空间坐标系负责。马原野的知识创新团队从 2000 年成立后，在脑与认知、认知障碍机制等研究方面得到了中国科学院、国家基金委和科技部支持，先后承担了国家基金委重点项目、国家基金委国际合作重大项目、973 项目课题、国家重大支撑项目课题、中国科学院重大项目、重点项目的支持。并且和国际上保持着密切的合作关系。目前该课题组属于国家脑与认知重点实验室的一部分。

徐林 1994 年出国，1998 年在爱尔兰三一学院获博士学位，1999 年回国入选中国科学院“百人计划”并获得国家基金委杰出青年基金，组建了学习

记忆学科组。徐林围绕神经系统活动的信息加工编码及其与神经、精神疾病间的关系开展理论和应用基础研究。采用离体脑片、麻醉动物和清醒动物电生理技术，结合行为学、神经药理学、分子生物学、生物信息学等多种手段，在学习记忆、药物依赖和精神疾病等方面取得了创新性的研究成果。并充分利用云南省丰富多样的生物资源优势，进行抗精神疾病新药筛选和药理药效学研究，逐渐形成具有国际竞争力的学科团队。他的研究主要在大鼠上进行。1997 年他首次发现应激易化海马突触效能长时程降低(LTD)(*Nature*, 1997)，其效应依赖于糖皮质激素受体介导的翻译和转录(PNAS, 1998)。发现新颖探索学习逆转海马突触效能长时程增强(LTP)(*Nature*, 1998)，该论文被 Thomas Donaldson (1998)列入了近代记忆研究目录 28 篇论文之一。发现应激易化海马 LTD 与应激损伤记忆没有直接联系，而与应激事件记忆有关(*Neurosci Res*, 2003)。应激增强幼年，但损伤成年、中年、老年动物的记忆能力(*J Endocrinol*, 2003)，却总是易化 LTD、损伤 LTP，是应激事件记忆的基础(*Brain Res*, 2004)。应激导致神经细胞信息输出的长时可塑性，应激易化的 LTD 导致信息输出降低，但 LTP 对信息输出没有影响(*Neurosci Res*, 2004)。单独吗啡注射导致 LTP，但吗啡注射和应激共同作用导致 LTD；同时吗啡和应激共同作用导致强烈的、不消退的毒品寻求行为(*J Neurosci*, 2004)。光-电刺激恐惧记忆的建立和提取，可级量化地反映在海马 LTP/LTD 上(*Hippocampus*, 2005)。应激破坏了海马信息输入和皮层信息输入的整合自稳态(*Neuroreport*, 2006)。抗抑郁症药物影响海马突触可塑性，降低应激诱导的超声波功率(*Eur J Pharmacol*, 1997)，逆转了应激对海马-前额叶通路 LTP 的易化效应(*Neuroreport*, 2006)。5-HT 缺失可导致应激对海马突触可塑性的影响的消失，同时伴随着恐惧记忆和毒品成瘾记忆的持续不消退(PNAS, 2008)。海马神经细胞辣椒素受体具有很好的抗应激效果，可能是一个很好的抗应激、治疗焦虑和抑郁症的新药物靶点(*Biol Psychiat*, 2008)。在动物模型和新技术的建立方面，他也取得了创新性成果：(1) 发展和完善了多种应激相关的焦虑和抑郁症动物模型；(2) 建立了吗啡 Morris 水迷宫的延缓逃避任务，强迫性毒品寻求行为；(3) 建立了全新的、能同时记录神经信息输入输出的电生理学技术。

胡新天课题组是 2005 年新成立的灵长类神经生物学实验室，胡新天原是蔡景霞的硕士研究生，获得硕士学位后，1994 年到普林斯顿大学念博士学位，师从著名神经科学家，美国科学院院士 C.Gross。获得博士学位后在贝勒医学院做博士后。2005 年入选中国科学院百人计划，回国组建自己的研究团队。他的研究涉及到神经系统编码的问题。在灵长类动物上的研究表明，动物的每一个动作都是脑内成千上万运动相关神经元活动的结果。这成千上万的神经元活动的总和就是这个运动系统发出的运动命令。那么，大脑产生的每一条运动命令在运动通路的单个神经元上是以什么方式怎样表现出来的呢？这是运动控制研究中绕不过去的一个重要基本问题。他们以眼动系统为模型，在建立了一种全新的分析方法的基础上，对这个问题进行了定量的研究，发现在单个运动前神经元上，相似的运动命令的对应的神经电活动是高度相似的。这一结果

表明，每个运动命令在单个神经元上得到了高度精确的表达。这是在上世界上首次对这一基本问题进行探讨。其结果清晰明确，不但加深了我们对大脑运动控制机理的认识，而且对机器人的运动控制的设计也有启迪。该研究结果已经发表在 PNAS 上。另外，他的课题组还承担了国家“863”、“973”课题，用灵长类动物建立巴金森氏症，抑郁症和老年性痴呆的动物模型，并且探讨神经干细胞在神经退行性疾病中的治疗作用。目前该课题组属于国家脑与认知重点实验室的一部分。

经过近 30 年的努力，目前昆明动物研究所灵长类神经生物学研究已成为有 3 个独立课题组的大学科组，其研究成果已产生较大影响，在国内外享有较高知名度。2000 年以来，已经有 20 多名研究生获得博士学位。*Nature*, *Nature medicine* 和 *Science* 等杂志和 CCTV 曾多次报道了他们的灵长类研究成果。

~~~~~  
(上接第 109 页)

### 《动物学研究》诚谢 2009 年度审稿人

|     |              |     |                     |
|-----|--------------|-----|---------------------|
| 赵俊  | 华南师范大学       | 周伟  | 西南林学院保护生物学学院        |
| 赵文阁 | 哈尔滨师范大学      | 周莉  | 中国科学院水生生物所          |
| 赵欣如 | 北京师范大学生命科学学院 | 周显青 | 首都医科大学动物科学部         |
| 赵亚辉 | 中国科学院动物研究所   | 朱冬发 | 宁波大学生命科学与生物工程<br>学院 |
| 周放  | 广西大学动物科技学院   | 邹发生 | 华南濒危动物研究所           |
| 周立志 | 安徽大学生命科学学院   |     |                     |
| 周荣家 | 武汉大学生命科学学院   |     |                     |

中国科学院昆明动物研究所的蔡景霞、曹毅、车静、佴文惠、李文辉、马原野、毛炳宇、饶定齐、宿兵、王建红、王瑞武、王应祥、文建凡、伍和启、杨晓君、姚永刚、张云、郑萍、郑永唐先生。

衷心感谢上述提及到的和没有提及到的为本刊做出贡献的所有审稿专家！  
值此虎年来临之际，谨祝各位审稿专家新年快乐！身体健康！万事如意！

《动物学研究》编委会、编辑部

2010 年 1 月 25 日