

# 关于脑发育过程中的生长 突发期和生长阶段性的研究

李 德 明

中国科学院心理研究所

〔提要〕 近期关于“脑生长突发期”的概念是指脑生长特别快的时期。这个时期是脑发育过程中的一个关键期，也是易受影响的时期。激素、营养和药物等因素均对脑细胞的增殖产生明显影响。

早已知道人的脑重毕生变化的大致规律。近期研究初步表明人和某些动物在出生后脑的生长呈现阶段性。

本文介绍了上述两个方面的某些研究进展，以期对于探讨脑的发育及其与行为和智能发展的关系有所参考和启发。

近二十年来，神经科学发展很快。关于脑在发育过程中的细胞增殖、细胞迁移、过剩细胞的死亡和神经纤维的髓鞘作用，以及在出生后脑的生长呈现明显阶段性等方面的研究，均取得显著进展。本文拟介绍有关脑在早期发育期间的生长突发期和出生后生长阶段性两个方面的研究情况。该两方面研究进展的意义，绝不仅仅局限于生物学的范围，而是与医学、特别是与心理学关于婴幼儿和儿童的智能与行为发展的研究有着极其密切的关系。

## 一、脑毕生发展的样式和脑发育阶段的划分

为了便于本文主题的讨论，首先有必要对脑毕生发展的样式和脑发育的四个阶段作粗略的介绍。

在不同种的动物、以及与人类之间，脑的生长发育和毕生变化的规律差异很大。但是，与其它器官或组织的生长过程相比较，脑的生长又呈现出自身的规律性。这即是已由早期工作所证明的，神经系统在胚胎发育过程中具有最先形成器官的特征，同时，在生命早期脑生长的速度很快，随后变得非常缓慢。图1表示人体内的器官或组织生长速度曲线的四种主要类型。由图1可以看出，脑与其它器官或组织的生长样式截然不同。脑的生长速度曲线是先快后慢的负加速度形式，而一般类型为开始和末尾生长快的S形式，生殖器官为先慢后快的正加速度形式，淋巴群为开始增长快、然后下降的反向生长形式。

人在一生中脑重变化曲线表示于图2。由图2可以看出，出生前至青少年期脑重增加，成年期脑重稳定，到老年期脑重有所减少。出生时的脑重约350克，相当于成年值的30%。男性和女性脑的毕生发展存在某些差异。根据大量样品研究的推测，男人在25—30岁期间脑重达到最大值（约1400克），而女人却在18—20岁期间达到（约1300克）；此外，男人到

了70—80岁脑重才开始减少，而女人在60—70岁脑重便开始减少了。所有哺乳动物像人类一样，成年期脑的大小相对于出生时都明显增加。例如，成体鼠脑重较新生鼠增加5—10倍，成体猫和兔的脑重较出生时增加4倍。

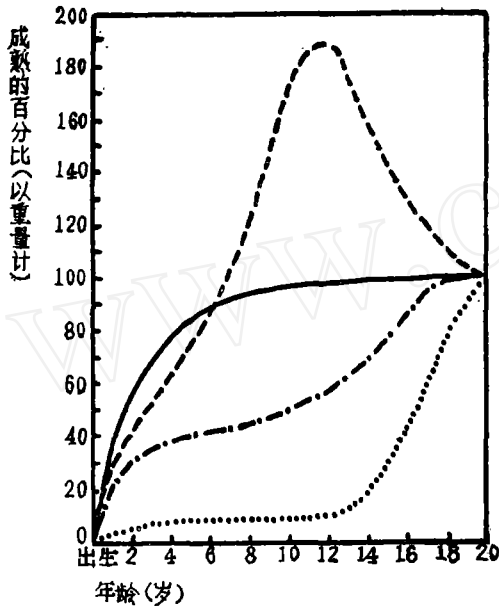


图1 表现人体内的器官或组织的四种主要类型的生长速度曲线

-----淋巴腺型、胸腺、淋巴结、内脏淋巴块。  
 ——神经系统型、脑和它的各部份、脊髓等。  
 - · - · - 一般型 呼吸和消化器官、肾、肌肉、骨骼。  
 .....生殖器官型 睾丸、卵巢、子宫、前列腺、精囊。  
 (Scammon, R.E, 1930)

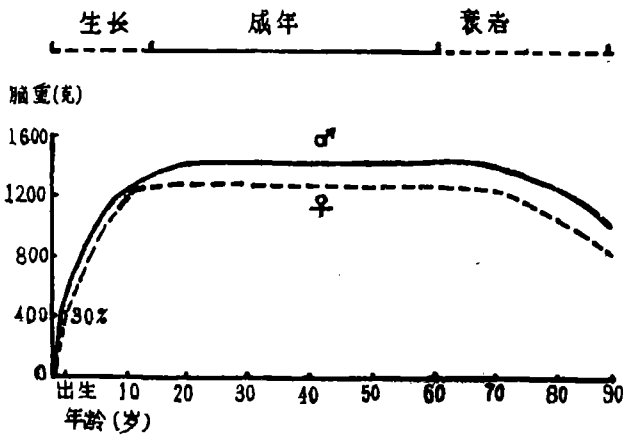


图2 人一生中的脑重变化曲线 (Ordy, J.M, 1975)

从受精卵开始，经历囊胚、原肠胚，至发育成高度分化的胎儿，最终发育成功能完善的成熟机体。在此漫长的生长发育过程中，根据形态、功能及化学组成等方面的变化，可以将脑的生长发育过程划分为四个阶段。在不同种的动物、以及与人类之间，脑生长发育的样式和速度虽是差异很大，但脑生长发育的四个阶段基本上是一致的。

脑生长发育的四个阶段大致是：

(1) 神经细胞的增殖阶段

这个阶段结束时脑内神经细胞的数量将接近成年值，在功能上脑内尚不能传递神经冲

动。在人类此阶段的结束约到妊娠期的四分之三,而在大鼠此阶段一直延长到出生时为止。

### (2) 神经细胞的生长、分化和胶质细胞的增殖阶段

在这个阶段脑内神经细胞的体积增大,轴突向外生长;胶质细胞大量增殖。在人类此阶段延至出生后两岁或更晚,而在大鼠此阶段延至出生后15天。

### (3) 髓鞘迅速形成阶段

在这个阶段脑生长的速度减慢,但神经纤维迅速形成髓鞘。在人类这个阶段是从出生到4月龄,但髓鞘化过程可持续到3—4岁。而在大鼠这个阶段是从出生后第12日龄到25日龄。

### (4) 成熟阶段

在这个阶段脑达到形态和功能上的成熟。在人类这个阶段延至成年,在大鼠是到出生后100日龄。

上述四个阶段仅是对脑生长发育过程的基本概括。事实上,神经系统的发育过程非常复杂,不同脑区域发育速度的差异很大。近期研究表明,成年神经细胞群建立的过程,其轴突的生长、突触联系的增加、胶质细胞的发育、以及髓鞘形成等过程是重叠进行的。关于成年神经细胞群建立过程的研究方面,特别值得注意的是有关“脑生长突发期”的研究。

## 二、脑的生长突发期

“脑生长突发期”(“Brain Growth Spurt”)是指脑生长速度特别快的时期,犹如赛跑终点前的冲刺。这个时期不仅是脑发育过程中的一个关键期,而且,应看作是脑发育过程中的一个“脆弱的”或“易受影响的”(“Vulnerable”)时期。在这个期间,仅仅因为基质供应受到轻微限制,激素或营养摄取的不平衡都将导致脑正常发育模式永久性的变形。因此,已有人提出脑的“易受影响期的假说”(“Vulnerable Period Hypothesis”)。

对于人类和不同种的动物来说,脑生长突发期的时机是各不相同的。就人类而言,脑的生长突发期是从妊娠中期开始,将近到出生后两周岁左右结束。用脑的湿重来评价脑的生长时,发现大鼠脑重增加的样式与人类很不相同,其最高速度约在出生后10天,即是说明新生鼠脑的发育程度远不如人类的新生儿。人类新生儿脑的发育界于新生豚鼠与新生大鼠之间,豚鼠脑的生长发育主要在出生之前完成。在作种间推测,特别是涉及到出生时尤其需要注意不同种动物脑生长发育时机的差异。例如,新生大鼠或新生兔脑发育的程度大致相当于人类妊娠中期的胎儿,而新生豚鼠脑发育的程度却相当于2—3周岁的幼儿。人和三种动物脑生长曲线见图3,由图3可以清楚看出人、大鼠、犬和猪脑生长突发期的时机。

细胞的增殖是脑突发性生长的基础。计算脑内细胞数量最常用的方法是测定脑内脱氧核糖核酸(DNA)的含量。因为,对于一种动物来说,每个双倍体细胞内的DNA含量是恒定的(所有的体细胞都是双倍体细胞),脑内除了某些特化的多倍体细胞(如小脑内的浦金野氏细胞、运动皮层的Betz细胞和海马的大锥体细胞等)外,其余绝大多数的神经细胞和胶质细胞都是双倍体细胞。所以,通过测定脑内的DNA含量便可以计算出脑内细胞的大致数量。在脑生长期间,脑内DNA量的增加就成为脑细胞增殖的一项重要指标。由

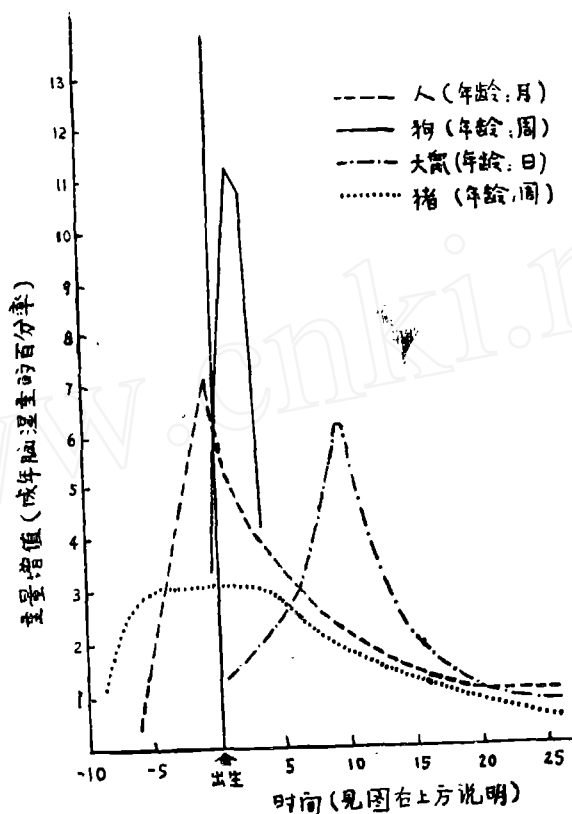


图3 人和三种动物脑生长突发期的时机与机体生长的关系 (Davison, A, N, and Dobbing, J, 1965)

于脑组织区域的异源性、细胞类型的多样性、及细胞过程的不同等因素,为分析脑内DNA含量带来相当困难,但是,尽管如此,近期关于生长中的脑其DNA含量变化的研究已取得一定结果。

研究发现在人脑突发性生长期,全脑DNA量增加的速度曲线呈S形的双峰形式。图4表示从200个正常人脑分析所得到的数据。进一步的研究证明,图中前一个峰反映了神经细胞的增殖,而后一个峰反映了胶质细胞增殖。由此可见,对于人类而言,神经元的增殖基本上在出生前完成,而胶质细胞的增殖大部分是在出生后完成。早期认为人类和哺乳动物在出生后,神经细胞就不再增殖,但近期的研究已经证明脑内某些区域的小神经元的增殖在出生后还将持续很长一段时间。例如,某些短轴突的神经元、海马区域的某些神经元等。在发育过程中,当脑内神经元的增殖基本结束时,脑内神经元的数量将接近成年时的水平,对于不同种的动物、以及人类,脑内神经元增殖基本结束的时机是很不相同的。例如,大鼠和兔,脑内神经元增殖正巧在出生时基本结束,这对于脑发育的实验研究工作十分有利;而在人类,脑内神经元增殖基本休止的时间是在妊娠四分之三的时候,这对于研究工作却十分不便。人类脑生长发育研究的材料来源只可能是流产或其它原因引起死亡的胎、婴儿,因此,数据的积累是极为困难的,因此,关于脑生长发育的大量研究是在动物身上完成的。

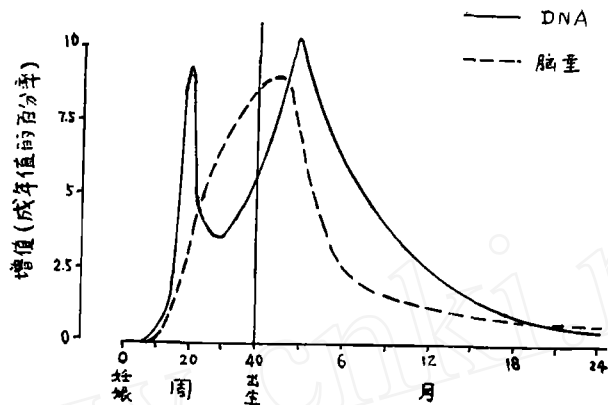


图4 人脑湿重和DNA增加速度曲线

### 三、激素、营养和药物对脑细胞增殖的影响

脑在突发性生长期对于有害的代谢因素特别敏感，此期间脑的生长最易受到影响，脑细胞增殖的受损常常带来一种功能性的长时效果。这里拟介绍某些研究结果，以说明激素、营养和药物对脑细胞增殖的重要影响。

#### 1、甲状腺素对于脑细胞增殖的重要作用

我们知道，甲状腺素对于保证高等动物机体的正常生长发育和维持正常的新陈代谢是必需的。而对于神经系统发育过程中神经细胞的形成和维持来说，甲状腺素同样至关重要。甲状腺素的不足或过剩都将对脑细胞的增殖带来严重的影响。

在新生大鼠甲状腺机能减退时，由于甲状腺素的缺乏，明显影响脑内细胞的增殖。但脑的不同部位所受到的影响也不同，其中以小脑和嗅球受到的影响最为明显。甲状腺素的缺乏将影响小脑和嗅球脑细胞增殖的暂时停滞和细胞获得时间的延长。这与大鼠小脑和嗅球内神经元的增殖主要发生在出生后有关系。在小脑内，内颗粒层细胞增殖受损的程度较外颗粒层更大。研究发现，浦金野氏细胞的树突形成部分停滞，其结果减少了颗粒细胞轴突的突触位置的利用程度，因而造成部分颗粒细胞的死亡。在正常情况下，发育中的小脑细胞也有死亡现象，这种过剩细胞的死亡是正常的，但甲状腺素的缺乏使其细胞死亡明显增加。这可能对小脑的结构和功能带来长期的影响。

必须强调指出，在甲状腺素缺乏时，虽然小脑的细胞数量最终能达到正常。但是，小脑皮层的细胞成分与正常情形相差很远。篮状细胞大量缺乏，而胶质细胞量增加。将上述突触联系的变化与小脑皮层细胞成分的变化联系起来，可能对于了解呆小症动物运动协调的受损有重要意义。

新生大鼠用高剂量甲状腺素处理，造成甲状腺素过剩时，对小脑带来的主要影响是细胞增殖过早地结束。在5—6日龄实验大鼠的脑内观察到小脑外颗粒层较对照动物明显加厚、细胞特别密集，并呈叶状发育，这暗示细胞增殖可能加速；同时，还发现小脑内胸苷激酶 (thymidine kinase) 的活性增高和DNA量的增加也加速。而在随后的观察中发现新细胞增加的速度明显降低。该实验结果表明，甲状腺素过多对于脑的正常发育也是不利的。

此外,生长激素和催乳素对于早期发育期间脑细胞的增殖可能也有重要作用,但影响极为复杂,这方面的研究正在进行。

## 2、营养不足对脑细胞增殖的抑制

在早期发育期间,营养不足(主要指蛋白质供应不足)将引起脑细胞增殖的不可逆抑制。在哺乳期间,营养不足可以影响整个脑DNA合成速度显著降低,小脑和前脑DNA合成速度的最低值可能降低到相应对照值的30%和20%。这足以表明营养不足对于脑细胞增殖的严重抑制。细胞分裂周期动力学的分析,有力地支持上述观察。研究发现,营养不足引起幼鼠小脑外颗粒层细胞复制过程的G<sub>1</sub>期明显缩短,S期明显延长(约延长0.3—1.0倍)。S期是DNA、RNA(核糖核酸)和蛋白质迅速合成的时期,因此,营养不足选择性地延长S期,即是首先影响了DNA的迅速合成,随之而影响了RNA和蛋白质的迅速合成,从而影响新的细胞的获得。由此可见,营养不足选择性的延长细胞分裂周期的S期是抑制脑细胞增殖的主要环节。

参予DNA合成的多种酶,诸如胸苷激酶、胸苷酸合成酶(thymidylate synthetase)、核苷酸还原酶(ribonucleotide reductase)和DNA聚合酶(DNA Polymerase)等,是研究细胞增殖潜能的敏感指标,其活性大小密切反映细胞是否处在复制阶段。现已有实验报告营养不足的幼鼠脑内胸苷激酶活性明显抑制的数据,这表明脑组织内细胞增殖机构受到抑制。

在对先供给无蛋白质饮食、尔后再供给高蛋白质饮食的动物肝内细胞增殖的研究发现,肝内细胞明显增殖的关键因素涉及到甲状腺素和饮食中的三种氨基酸,即异氨酸、苏氨酸和色氨酸。推测营养不足影响脑细胞增殖的全面机制,除了必需的氨基酸以外,很可能与影响激素的调节有密切关系。

## 3、利血平对脑细胞增殖的影响

利血平(Reserpine)是一种常用的抗肾上腺素能的降血压药物,具有镇静作用,又是一种DNA合成的强抑制剂。早已发现利血平对肿瘤细胞的生长和再生,肝细胞的增殖有一定抑制作用,近期研究发现利血平对发育中的脑细胞的增殖也有明显的抑制作用。

图5是利血平明显抑制幼鼠前脑DNA合成的实验结果。结果表明,在注射利血平后2小时便可检测出前脑DNA合成速度降低,在4—30小时期间,前脑DNA合成速度仅有对照值的25%。生化测定结果证明,此期间前脑内的胸苷激酶活性不受影响,这表明利血平可能并不干扰与DNA复制有关的遗传表现过程,而很可能影响其调节过程。利血平也有可能是通过耗竭单胺的储存,依次再引起这类神经通路的反馈刺激,从而侵害单胺能神经元。在成体动物中,已知利血平会引起血液中的皮质类固醇(Corticosteroid)水平升高,同时,也已知在脑和某些组织中高浓度的皮质类固醇可使其细胞增殖明显停滞,因此,也不排除利血平是通过皮质类固醇而起作用的可能性。用利血平处理哺乳期动物时,由于动物被镇静而不能自己吸乳,同时体温过低,因此,实验期间需人工喂食和环境恒温;而且,药物的这些影响对实验结果的解释也带来困难。

在这里顺便谈一下,关于环化核苷酸(如cAMP和cGMP)参予细胞分化的调节和细胞增殖的控制的研究工作也十分活跃。环化核苷酸是多种激素和药物作用的中介物,被称作第二信使,是蛋白质合成过程中蛋白质激酶被激活的必需因素。目前大量工作集中在离体的胚胎细胞、肝细胞、及胸腺细胞等方面,关于环化核苷酸影响脑细胞增殖的研究工

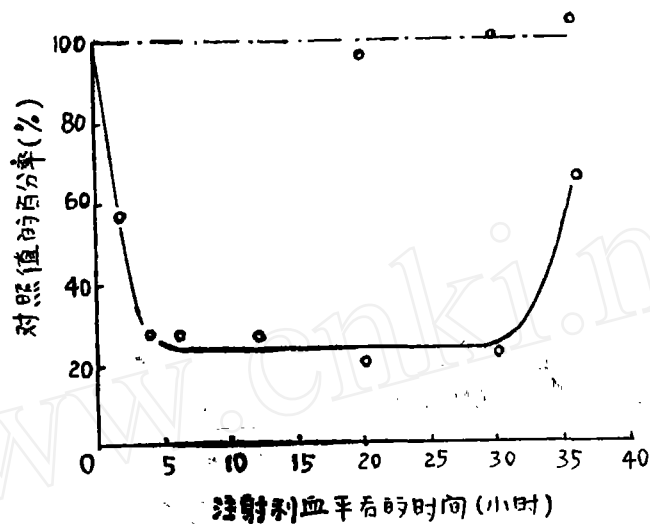


图5 利血平对幼鼠前脑DNA合成的影响

11日龄的大鼠被分为实验组和对照组,前者一次皮下注射利血平(2.5mg/kg)后者注射溶剂。两组动物均从母鼠处移出,恒温(31—32℃)和人工胃管喂食,两组动物喂食时间和营养物质完全相同。在注射利血平后的指定时间对动物皮下注射 $H^3$ -胸苷,30分钟后处死,测定 $H^3$ -DNA量。图中每个点为6只动物测定结果的平均值。

作,已初步阐明脑内细胞对于外源性环化核苷酸是敏感的。环化核苷酸可能参予脑细胞内儿茶酚胺合成过程中的一种关键酶——酪氨酸羟化酶的诱导作用。

#### 四、出生后脑生长的阶段性

早期关于出生后脑重增长的数据揭示出人在不同年龄脑重/体重的比例发生明显的变化。近期关于出生后脑重增长的数据表明人脑的生长呈现明显的阶段性,这些阶段分别为3—10个月,2—4、6—8、10—12<sup>+</sup>和14—16<sup>+</sup>岁。同时,证明人脑重量与头围(head circumference)长度成比例的工作,又为脑生长的阶段性规律提供了证据,这种比例关系在脑重15—1500克范围内均有效。

出生后从幼儿至青年发育期间横头围(即纬度头围)增长形式表示于图6。该图所给的数据从2岁左右开始,此时,出生后继续进行的脑的突发性生长高潮已下降,横头围的增长速度也随之降低;但其增长速度不是呈直线形式下降,而是还呈现出几个明显的生长峰,这些生长峰可能在3—4、6—7、11—12和15—16岁,表明头围的增长有明显的阶段性,其每个阶段约持续两年,并与过去研究给出的脑重增长的生长峰相似。

出生后发育过程中纵头围(即经度头围)的增长形式表示于图7。该图表示出纵头围随年龄变化的波峰和波谷与图6相似,同样呈现出头围增长的生长峰持续期约为两年的规律。研究者发现,在所有被测定头围的35个男孩和女孩中,在8—9岁头围几乎都不增长,这表明一种惊人程度的同步作用;同时还发现在11和15岁表现出性别的实质性差异。

除了头围增长的研究工作而外,关于大脑皮层自发电活动(EEG)的研究提供了人脑阶段性生长的另一证据。早已证明,婴儿期EEG常见 $\delta$ 慢波节律,儿童期EEG以 $\theta$ 波

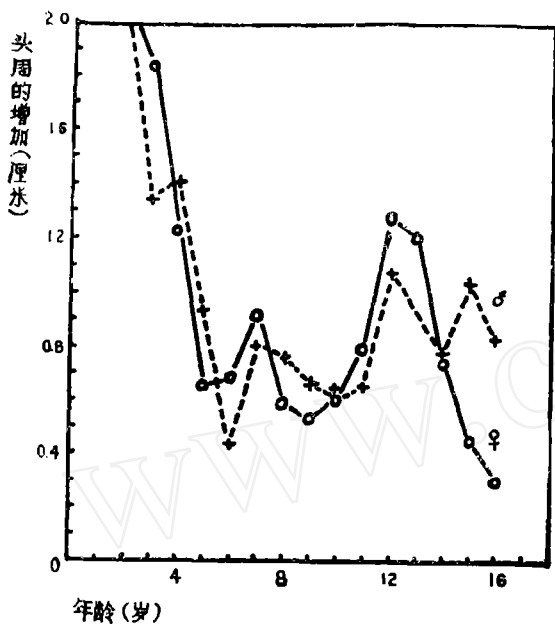


图6 人发育期间横头围增加速度的变化  
(Nelhans, G, 1975)

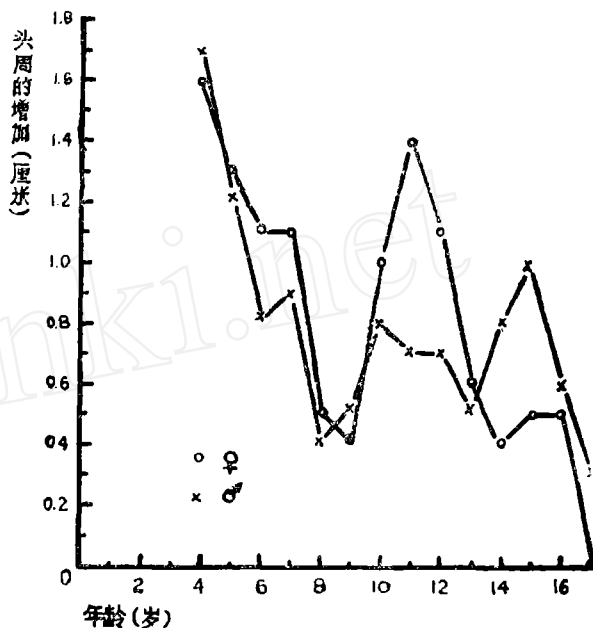


图7 人发育期间纵头围增加速度的变化  
(Eichorn, D, and Bayley, N, 1962)

节律为主，随着年龄的增长， $\alpha$ 波节律所占比例逐渐增加，至成年为 EEG 的主要成分。有人研究了从出生到 20 岁人脑 EEG 的发展，发现在 1 岁中期 EEG 出现高频成分的突发性增加，与出生后脑的第一个生长阶段（3—10 月龄）相一致；随着年龄的增长，随后的几个脑生长阶段都出现 EEG 的明显标志，如将 EEG 数据转换为能量的形式，分析  $\alpha$  频率范围的脑电活动占 EEG 总能量的百分率的变化，结果表明 1 岁幼儿  $\alpha$  频率约占 EEG 总能量 8%，到成年时增加至约 70%，其变化过程呈现明显的阶段性。图 8 表示从 1 岁半至 17 岁期间， $\alpha$  频率能量百分率的发展包括四个阶段，而每个阶段约持续两年左右，与由头围变化所反映的脑生长规律基本相符。

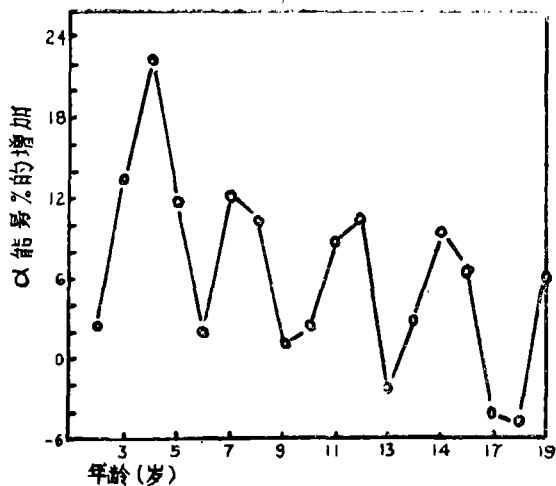


图8 人发育期间 EEG  $\alpha$  能量% 增加的变化



概括上述研究资料, 出生后人脑的生长呈现明显的阶段性, 其生长阶段约在 3—10 个月、2—4、6—8、10—12 和 14—16<sup>+</sup> 岁。在 1 岁半以后, 脑在每两年的持续生长期间, 每一年脑重约增加 5%, 因此, 从 1 岁半以后到成年这段时间里, 脑重总共约增加 30%。在 1 岁半以后, 脑内细胞的大量增殖已基本结束, 因此, 随后发育期间所呈现的脑生长的四个阶段, 主要表现为脑细胞体积的增长、轴突与树突的延长和分枝、轴突的髓鞘作用等, 此期间, 神经元网路的复杂性增加, 使其脑的发育达到完善的程度。

在动物身上的研究结果同样证明脑生长的阶段性。已证明大鼠和小鼠出生后脑的生长包括三个阶段, 分别为 0—6、8—12 和 17—23 日龄; 罗猴出生后脑重量增加主要在两个阶段, 分别为 0—120 和 270—400 日龄; 猫在出生后脑的生长阶段为 1—10、20—30<sup>+</sup>、及 90 日龄之后。现已有证据认为, 啮齿类动物 8—12 日龄的脑生长阶段与人类 3—10 月龄相当, 啮齿类动物 17—23 日龄的脑发育事件与人类 2—4 岁相当。这便为脑生长发育过程种间推测的工作提供了进一步的参考。

## 结 束 语

由于脑的生长发育过程非常复杂, 又加之种间的差异很大, 因此迄今对于人类脑的生长发育过程的了解还很不深入, 今后的任务还十分艰巨。然而, 尽管如此, 上述关于脑的生长突发性期和脑生长阶段性的研究资料, 无疑对于婴幼儿的营养保健、早期智力开发、及儿童的智力和行为发展的研究, 有重要的参考价值。近期已有作者将脑的生长阶段与皮亚杰所划分的儿童心理发展(或儿童认知发展)的阶段联系起来, 探讨它们之间的关系。也已有作者在动物身上将脑的发育与行为的发展联系起来, 如已证明犬类知觉的进展, 中枢神经系统的快速分化以及学习能力的大幅度增长都比社会化时期稍早一些。将脑的生长发育与机体智能和行为的发展相结合起来的研究, 尤其是关于人类情形的研究, 探测脑与行为的相互作用, 是我们面临的一项重要任务。

## 参 考 文 献

- [1] 克雷奇等著, 周先庚等译: 心理学纲要(上册), 1981, 第 59 页。
- [2] Ordry, J. M., et al., Life-Span neurochemical changes in the human and nonhuman primate brain, in Brody, H., et al., (Eds.), Aging, Vol. 1, 1975, PP. 133-189.
- [3] Lajtha, A., (Ed), Handbook of neurochemistry, Vol. 5, part B, 1971, PP. 439-479.
- [4] Davison, A. N., (Ed.), Biochemical correlates of brain structure and function, 1977, PP. 43-83.
- [5] Lajtha, A., (Ed.), Handbook of neurochemistry, Vol. 6, 1971, PP. 255.
- [6] Epstein, H. T., Correlated brain and intelligence development in humans, in Hahn, M. E., et al., (Eds.), Development and evolution of brain size, 1979, PP. 111-131.