·综述和编译·

哺乳类动物大脑视觉皮质的发育及分层

隋 南 匡培梓

中国科学院心理研究所（北京，100012）

关键词：神经系统 视觉皮质 发育 分层 定向作用

〔**提要**〕 本文简要地介绍了哺乳类动物大脑视觉皮质发育的基本过程及主要的影响因素。着重讨论了神经元遗传表型的定向过程与细胞微环境的相互作用、哺乳类动物较典型的视觉皮质分层以及视觉皮质层次间解剖和生理功能上的相互联系，从而对我们更深刻地理解神经系统发育与行为演化之间的关系是有益的。

1 引言

在胚胎的生长过程中，早期神经管腔中大量表面极相似的细胞不断增生，并引起了中枢神经系统不同种类细胞不可抑制的巨变。与此同时，神经管腔细胞面临着许多抉择，基于何种条件，某种细胞变成神经元而不会成为神经胶质细胞？神经元形成之后是否还能继续增殖？每种细胞沿着增生带开始它的漫长移行过程，是否已被注定到达某一特定终点？在何种特定的阶段神经元之间形成解剖上的联系或运用某种递质？视觉皮质神经元在分化成熟并到达最终位置之前是否经历了同样漫长而复杂的迁徙过程？这些问题探索了神经元遗传表型的“定向”作用（commitment）的过程。换言之，探索了神经系统（包括视觉皮质）发育过程潜在的制约作用。如果能鉴别出某个特定阶段，在此阶段神经细胞被定向呈现某种特定的表型，人们便能逐步精确的了解与神经发育有关的诸因素。然而，对于哺乳类动物中枢神经系统发育的研究，无论是延长定向作用过程的时间或周期，收效都不明显。这是由于脑结构的错综复杂，而且活体发育胚胎难以观察。尽管如此，上面提到的有关大脑皮质及视觉皮质发育的一些问题已取得了一些有意义的进展。

在外周神经系统中，无论是神经嵴细胞的移行方式或递质的选择，显然在很大程度上受其在胚胎中所处的位置影响。例如，交感神经元和肾上腺素能细胞来自胚胎主干部分的神经嵴细胞，而肠神经节副交感神经元则是由头部或尾部神经嵴细胞产生的。但是，神经嵴细胞的移行轨迹及终极归向并不是它们在神经嵴的最初位置决定的，而是由它们在胚胎中的寄宿位置决定的。因此，一般情况下将肾上腺素能交感神经母细胞和交感髓质细胞的主干水平神经嵴组织移植于肠神经节内，同样能分化成胆碱能神经元，反之亦然。将未成熟的交感神经元置于一种心肌释放的可溶性因子存在的微环境培养基中，此神经元可经历肾上腺素能→双重功能→胆碱能神经元的转变过程。到目前为止，来自离体和活体的证据都揭示了这样一个事实：神经嵴细胞的终极归向不是在移行之前被决定的，事实上细胞表型是通过漫长的迁徙

© 1994-2012 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

过程中与局部环境相互作用决定的。

视觉皮质神经元象其它大脑皮质神经元一样，在分化成熟并到达最终位置之前同样经历了漫长的迁徙过程，在脑泡中细胞的增生和移行不断发生，这些神经元呈现出不同特征，划分细胞类型是根据大小，形态特点及周围功能细胞包绕的密度。每种神经元将处于某一特定的层次，不同层次细胞有不同的生理特点。最终，这些神经元将释放一种或若干种递质以完成其生理功能，对某些特定层次中神经元某些递质是特有的，而另外一些递质则不具有特异性。幼稚视觉皮质神经元的终极归向是否在它离开增生带之前就被决定了呢？或者象神经嵴细胞那样具有可变性，并且定向作用仍然依赖其周围环境所提供的尚难以确定的信息呢？有证据提示：无论是内因或环境因素，对皮质发育均起着同样重要的作用；细胞环境可能在某些决定因素发生影响的特定阶段起着远比其它阶段更重要的作用。

2　大脑皮质神经元发育的影响因素及一般规则

胚胎早期中枢神经系统由假单层柱状上皮细胞构成。全部成熟的神经元和胶质细胞均由脑室带这种假单层柱状上皮细胞分化而来。His曾认为脑室带由两种典型的细胞组成：一种被称为胶质母细胞，它们可以向软脑膜和脑室伸延并分化成胶质细胞；另一种被称为芽胚细胞，它们在有丝分裂时聚集在脑室表面，成为神经母细胞。然而，来自同位素标记及电镜观察等方面原研究结果与His在光学显微镜下所得出的结论相去甚远。Sidman称脑室带只有一种类型细胞，但可观察到细胞周期的不同阶段。进一步的研究证实；神经管腔脑室细胞是同源柱状上皮细胞，于分裂前细胞核移至脑室细胞边缘并聚成球体，分裂后细胞核继续向外移动。脑室带形成后，一个继发的胚胎带随之产生，被称为“边缘带”。Marin-Padilla用高尔基染色法研究猫脑皮质，证实边缘带中首先到达皮质的纤维有许多分散在传入纤维间的成熟神经元伴随。于是，Marin-Padilla重新命名边缘带为“初始纵状层”（Primordial Plexiformolayer）。许多研究还证实，早期边缘带有一个单独的神经元层，这层神经元是大脑皮质分化的初始神经元。大脑皮质进一步发育是在边缘带和脑室带之间形成中间带，于中间带和边缘带的邻接处，辐射神经元停止向外辐射生长而形成“皮质板层”。新的传入和传出轴突穿梭于中间带，其底部被一些小的、不断增殖的细胞充填，形成“亚脑室带”。脑室带及亚脑室带一般被统称为增生带。

神经元及神经胶质细胞的趋异性分化。究竟在何种特定情况下脑室细胞被定向最终分化成神经元或胶质细胞呢？早期的同位素标记实验似乎表明胶质细胞是在神经元增殖停止后才产生的。根据Fujita的观点，干细胞在早期发育中仅产生神经母细胞，在神经元增殖完毕后，脑室细胞逐渐停止有丝分裂并分化成胶质细胞和室管膜细胞。但这一观点却解释不了为何胶质细胞移出脑室带后仍可继续增殖。Levitt等人将胶质细胞特异性标记——胶质原纤维酸性蛋白（GFA）抗体附着于胎猴大脑皮质内，证明了猴妊娠的最初1/3期胶质细胞成份是存在的。并发现GFA阳性和GFA阴性的细胞在神经生长的高峰期是混淆不清的，各型细胞在有丝分裂期中均可出现。这表明胶质细胞的出现是在有丝分裂结束之前，同时还提示脑室带确实存在独立的两系列细胞。神经元特异性标记——神经纤维（NF）抗体在小鸡脑胚中同样出现阴性和阳性反应细胞，说明神经元和神经胶质细胞在早期就分属不同的分化谱系了。

© 1994-2012 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

尽管细胞免疫学证据提示携带GFA或NF标记的有丝分裂细胞已被定向而归属不同的发育谱系，但是另一些可能性仍应该考虑。其一，某些细胞在正常条件下只是暂时携带特异性标记。一些胶质细胞暂时性携带NF也已被证实。其二，原始细胞在适当的环境中可被诱导改变其细胞表型。如前面提到的神经嵴衍生细胞的变异就是一个典型的例子。神经元相对胶质细胞来说，某种决定因素在有丝分裂之前就已发生作用，但它们仍要接受改变其归向的挑战。

皮质板层由内向外的发育规则。完成最终的有丝分裂后，幼稚神经元细胞移向皮质板层，放射性同位素标记证实，最新的神经元形成板层表面，而最早出现的神经元在皮质的最底层。大鼠、兔、仓鼠、猫、白鼬和猴的皮质板层都是以由内向外的方式形成的。较高级的哺乳动物象猫和猴比啮齿目动物更严格地依照由内向外的发育规则。并且，哺乳动物皮层各层神经元的"出生期"（"birthdays"）有严格的由内向外的顺序和时间。

Marin-Padilla根据高尔基染色法的结果，最先描述了早期神经元；初始纵状层及边缘层水平细胞。并认为皮质板层的形成将增生带划分为上层和下层，上层的细胞成为Cajal Retzius氏水平细胞，而下层细胞形成第6层或胚胎皮质亚层，直接与皮质板底部相连。原始边缘带的神经元在成熟皮质中仅有少量出现。猫胚发育中，皮质亚层有大量携带神经特异性抗原和肽类的细胞，并发出轴突到对侧大脑半球，尽管它们大量分化，但几乎没有亚层细胞持续到成年期。在兔脑中，有一些Cajal-Retzius氏水平细胞能幸存到成年早期，但其形态已经改变，成为典型的第1层中的非锥体神经元。

3 大脑视觉皮质神经元的分层

动物种类的不同，大脑视觉皮质的层次是有差异的。哺乳类动物中，肉食类动物视觉皮质分层较为典型，特别是猫的视觉皮质分层最具代表性。

原始视觉皮质（17区）的主要冲动来自外侧膝状体（LGN）。膝状体细胞轴突最终止于由高密度小颗粒细胞集聚的第4层。这些颗粒细胞发出大量的投射纤维到第2层和第3层。第2、3层基本上是小锥体和中锥体细胞组成，成为胼胝体和丘脑的终止投射区。第2、3层细胞一般投射区域包括18、19区、睐肌视觉区、旁大脑外侧视觉区；17区内第2、3层细胞侧突分枝相互渗入，其中还有一些进入第5层。第5层由大、中锥细胞组成，主要传出冲动到达四叠体上丘、桥脑、旁侧后丘结节，大量侧突进入第6层，少量侧突进入第2、3层。第6层被称做"多形细胞层"，由锥体和棱形细胞形成，直接接受膝状体的传入冲动，并将传出冲动返送到旁侧膝状体、带状核、上方的第4层。

视觉皮质不同层次细胞之间存在的生理差异已经引起注意。第4、6层中简单细胞较多，复杂细胞在各层次都可见到。有一种复杂细胞的特殊亚型，一般第5层多见。层次间细胞种类不同，使其功能表现出差异性。例如，第6层细胞呈现视觉的时间总和效应，而第5层细胞则倾向于最大程度的双目视觉总和效应。

通过递质的差异来研究神经元分布，可知并不是全部类型细胞都被限制在特定层次中。星形细胞具有谷氨酸脱羧酶免疫反应活性，并有调节r-氨基丁酸抑制性作用的功能，在猫和兔的视觉皮质中都有发现；不同的含肽非锥体神经元在视觉皮质各层中也散在存在。神经肽（NPY）和生长激素抑制素（SRIF）免疫反应活性细胞在第2、3、6层最多，皮质下白质

© 1994-2012 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

区亦有少量存在。胆囊收缩素（CCK）集中在第2、3层。鸦片样物质免疫反应活性细胞在第2、3层和第5、6层呈双峰分布。含胆碱乙酰基转移酶的神经元在各层都有，但在猫皮质第2、3层内最多。各层的锥体细胞均以谷氨酸或天门冬氨酸作递质，一般被认为是兴奋性的。在兔视觉皮质培养中，几乎全部兴奋性神经元的突触后电位都被谷氨酸颉颃剂阻断，这提示兴奋性氨基酸作为递质在视觉皮质中被广泛运用。

许多到达视觉皮质的传入纤维都投射于不同层次。在兔脑中，从兰斑发出的大量的去甲肾上腺素（NE）纤维伸延到皮质各层。同样，兔的大脑新皮质中5-羟色胺（5-HT）能纤维支配也弥散在大脑皮质各层。在猴的视觉皮层NE和5-HT能纤维以互补的方式分布，NE能纤维密集投射在第5、6层，而5-HT能投射在第4层，皮质高层次则接受从两个系统传入的中等密度的纤维。

视觉皮层的层状机能组合是其显著的结构特征之一。第二个显著特征是其柱状的机能组合，即某些生理特征相似的神经元在皮质中呈垂直排列。皮质柱状体神经元在发育中的关系仍不清楚。但是，由于单个柱状体包含了皮质各层次，很显然在发育过程中柱状体产生于不同阶段。有人提出，柱状体内的细胞可能存在谱系关系，就是说脑室带单个干细胞相继产生各种神经元，这些神经元在皮质板层里呈辐射性叠加，最后形成了一个实际上的功能单位。根据这一思路Rakic推测，辐射胶质细胞的功能是保护并维持脑室与发育大脑软脑膜相互间点对点的联系。他还进一步假设，有谱系关系的神经元经过几代后仍沿着单个胶质纤维移行，为成熟的皮质柱状机能组合奠定了基础。Price等人证实在兔视网膜中辐射胶质细胞周围存在有谱系关系的视杆细胞。

4　结语

了解动物在发育过程中怎样形成精细而又成熟的神经系统是神经生物学的基本任务之一。目前对哺乳动物皮质发育的研究已经取得一些有意义的进展。引人注意的焦点仍集中在皮质神经元发育过程中的决定因素上。实验资料多来自以下几个方面：①微环境因素的修饰作用；②神经细胞出生期（Nerve Cell birthdays）的潜在作用；③基因突变动物的研究；④发育皮质的实验控制；⑤定向的神经元移植；⑥追踪神经元谱系等。通过这些研究使我们正逐渐了解新生的神经元在发育过程中何时移行、何时终止、何处发出轴突、树突分化成何种类型以及何时运用何种递质，从而有助于理解神经元、递质、大脑皮质层次的起源、联系和功能以及它们与动物行为间的相互关系。

5　参考文献

〔1〕Rakic,P. Contact regulation of neuronal migration, Neurosienes Research Foundation, Cambridge,67-91,1985

〔2〕Sidman,R.L.,et al.,Neuronal migration,with special reference to developing human brain:a review, Brain Research,1-35,1973(62)

〔3〕Price,J.,et al.,Lineage analysis in the vertebrate nervous system by retrovirus-mediated gene transfer, Nature,721-724,1985(316)

© 1994-2012 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

〔4〕Marin-Padilla,M.,Dual origin of mammalian neocortex and evolution of the cortical Plate, Anat.Embryol, 109-126.1978(152)

〔5〕Calof, A.L., et al., Use of a retroviral vector to transfer and neural ectoderm, Soc, Neurosci, Abstr, 183, 1986(12).

〔6〕Chun,J.J.M.,et al.,Transient cells of developing mammalian telencephalon are peptide-immunoreactive neurons,Nature,617-629,1987(325)

〔7〕Susan,K.M.,et al.,Development and decision-making in the mammalian cerebral cortex,Brain Research Reviews,1-23,1988(13)

〔8〕Sharkey,M.A.et al.,Maintenance of transient occipitospinal axons in the rat,Development Brain Research,257-261,1986(30)

〔9〕O'Leary,D.D.M.,et al.,A transient pyramidal tract projection from th evisual cortex in the hamster and its removal by selective collateral elimination,Development Brain Research,87-99,1986(27).

〔10〕Shatz,C.J.,Anatomy of interhemispheric connections in the visual system of Boston Siamese and ordinary cats,J,Comp.Neurol.,497-518, 1977(173).

〔11〕Shatz,C.J,et al.,The relationship between the geniculocortical afferents and their cortical target cells during the development of cat's Primary visual cortex,J.Neurosci.,3655-3668,1986(6).

〔12〕Symonds,L.L.,et al.,Laminar origins of visual corticocortical connection in cat,J.Comp,Neurol 39-47,1990(291)

（上接第24页）

ment,Vol.8,pp.187-241,Hillsdale,NJ:Erlbaum,1990

〔4〕Kohnstamm,G.A.Bates,J.E.& Rothbart M.K.(Eds.) Temperament in Childhood P35-48, 1989

〔5〕Strelau,J.& Angleitner,A.(Eds.),Explorations in temperament: International perspectives on theory and measurement, New York: Plenum Press,1991

〔6〕Ruch,W.,Angleitner,A.,& Strelau J, European Journal of Personality, 5,287-308,1991

〔7〕Strelau,J.,European Journal of Personality.1,107-117, 1987

〔8〕Frigon,J.Y.,British Journal of Psychology 67,467-474,1976

〔9〕Gupta,S.& Nichoson,J.,Personality and Individual Differences,6. 461-469,1985

〔10〕Goldman,D.& Kohn,P.,Journal of Personality and Social Psychology, 45,405-411,1983

© 1994-2012 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net