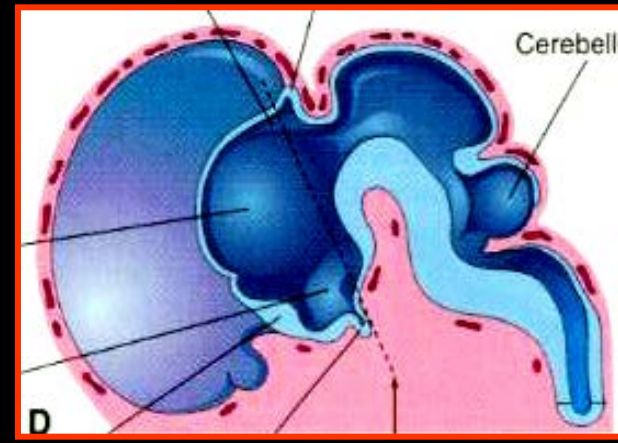


中枢神经的发生发育(二)

李金莲

人体解剖与组织胚胎学教研室



中枢神经在个体发生过程中的早期发生及演化，尤其是在形态学上的演化。

明确了来源于神经外胚层的神经管是中枢神经的原基，经历了二弯曲（头曲、颈曲）、三脑泡（菱脑泡、中脑泡和前脑泡）和三弯曲（头曲、桥曲、颈曲）、五脑泡（末脑泡、后脑泡、中脑泡、间脑泡和端脑泡）的发育过程。

这个过程充分体现了动物脑在进化过程中由低级向高级的逐渐发展历程。最后出现的是端脑，而端脑表面的大脑皮质是最新出现的脑的最高级部分。

端脑的大脑皮层是怎样演化的？

中枢神经在发育中会出现哪些畸形？

为了保证个体的正常发育，在胚胎器官的演化和重建时期胚胎细胞所出现的自然死亡现象有哪些形态学表现？

脑的老化和老年性痴呆的表现和机制是什么？

大脑皮质的发生

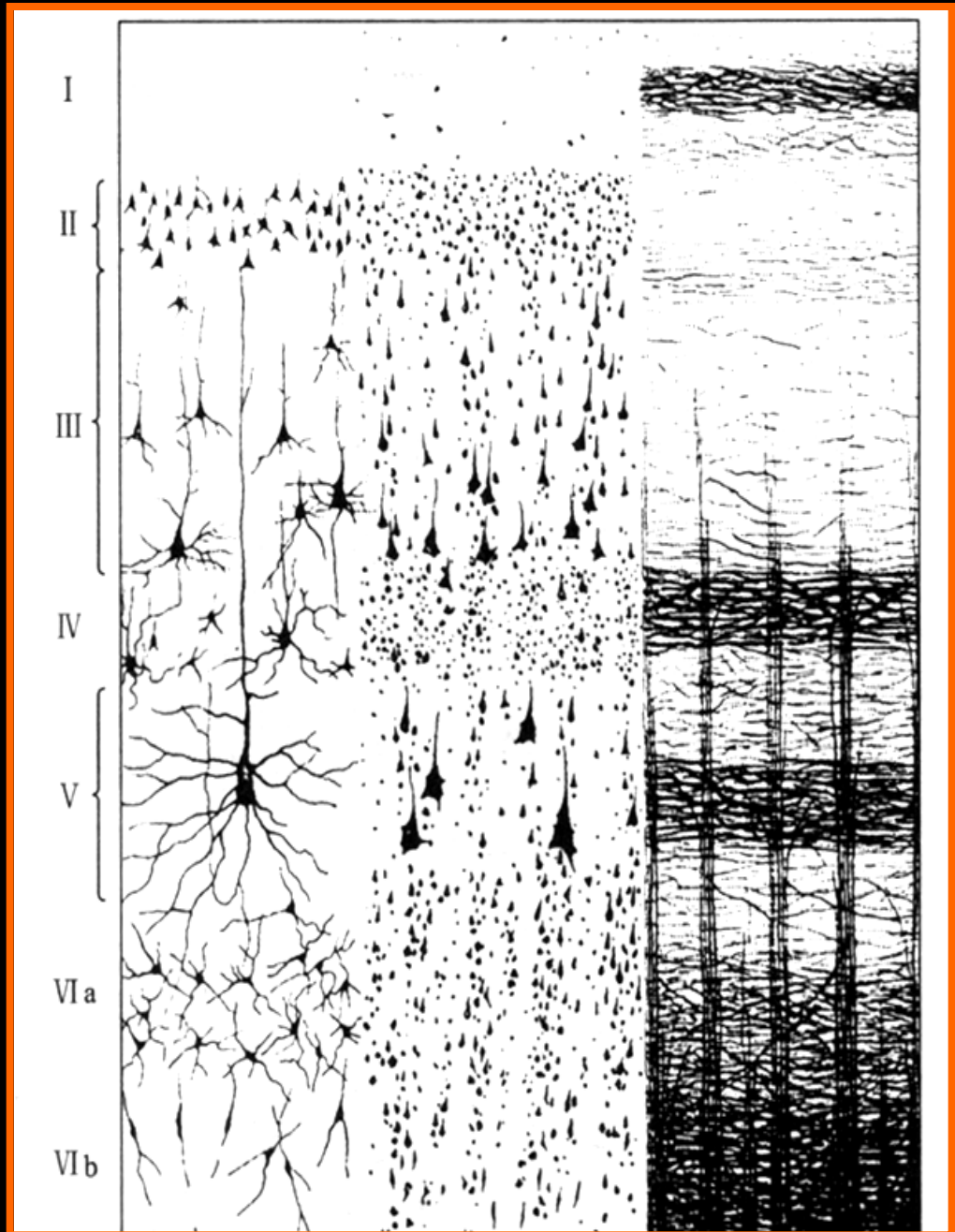
起源于端脑泡的纹状体上部和外侧区。

纹状体上部—大脑的新皮质和海马的古皮质

外侧区—大脑的旧皮质(嗅脑)

胚胎第6周起，上述两区内的套层细胞开始不断分裂增生并向表面的边缘带迁移，在套层与边缘层之间形成一层薄的细胞板—皮质板。

当皮质板不断增生和分化后形成明显的分层结构。脑泡壁的边缘层—分子层，皮质板分化为II-V层，第VI层由套层的外侧面分化而成。套层此时演化为很厚的白质，联系大脑皮质与皮质下结构的很多纤维通过此处。



皮质各层神经元的发生、发育和成熟的规律：

最早迁移并成熟的神经元构成VI-V层，后来迁移成熟的细胞形成IV-II层，第II层最晚。

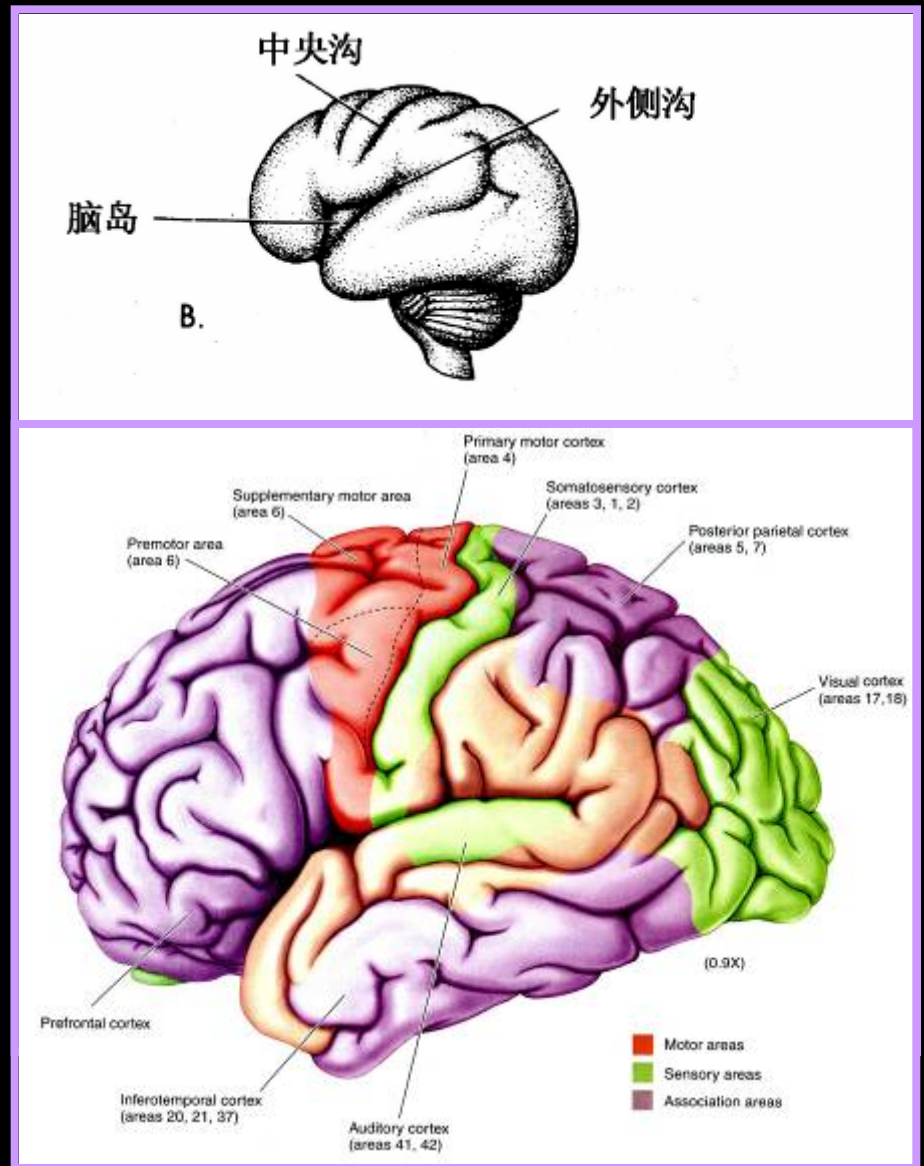
同型皮质 — 按照上述发生程序分化的大脑皮质，具有典型的6层结构，占皮质总面积的94%。

异型皮质 — 发生过程和构造都与同型皮质不同，有的分层不明显，有的分成三层，只占6%。
异型皮质主要位于古皮质和旧皮质。

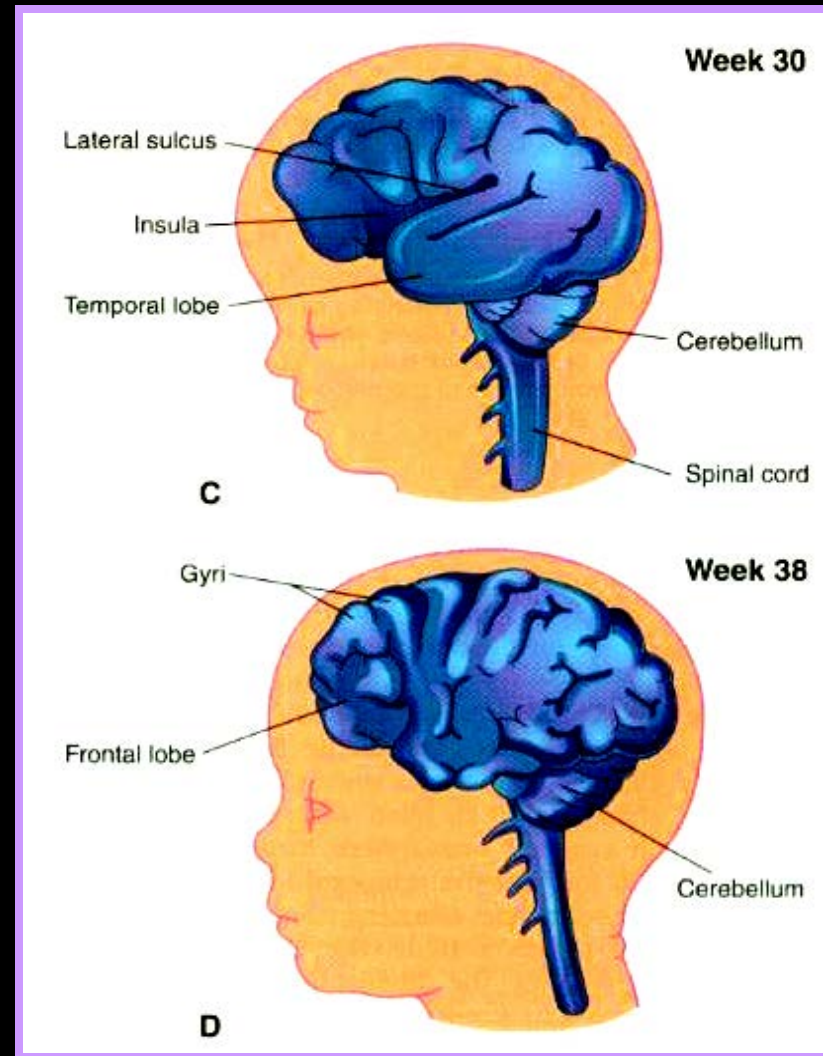
脑回和脑沟的发育：

皮质高度分化、半球迅速发育，而白质发育较慢，又受颅骨的限制，半球表面发生了许多皱褶。

突起的部分—脑回
凹陷的部分—脑沟
最早的脑沟是海马沟
→顶枕沟→距状沟和嗅球沟→外侧裂和中央沟。



随着胚胎的进一步发育，脑回逐渐增多，脑沟逐渐加深并出现二级脑沟。第7个月末，脑回的基本形态已与成人者相似。



中枢神经系统的常见畸形

1. **无脑畸形**: 由于前神经孔不闭合, 使前脑原基发育异常, 颅顶骨不发育, 胎儿脑大部分露在颅外。这种畸形占神经管缺陷的1/2, 并常伴有无颅和广泛脊柱裂。





2. **脑积水**:指颅内脑脊液异常增多。此畸形多由脑室系统发育不全,脑脊液生成和吸收失去平衡所致

临床特征: 颅缝变宽, 颅骨变薄, 颅脑体积增大, 伴有头皮静脉扩张, 眼球朝下和脑神经麻痹。



3. 脑膜膨出

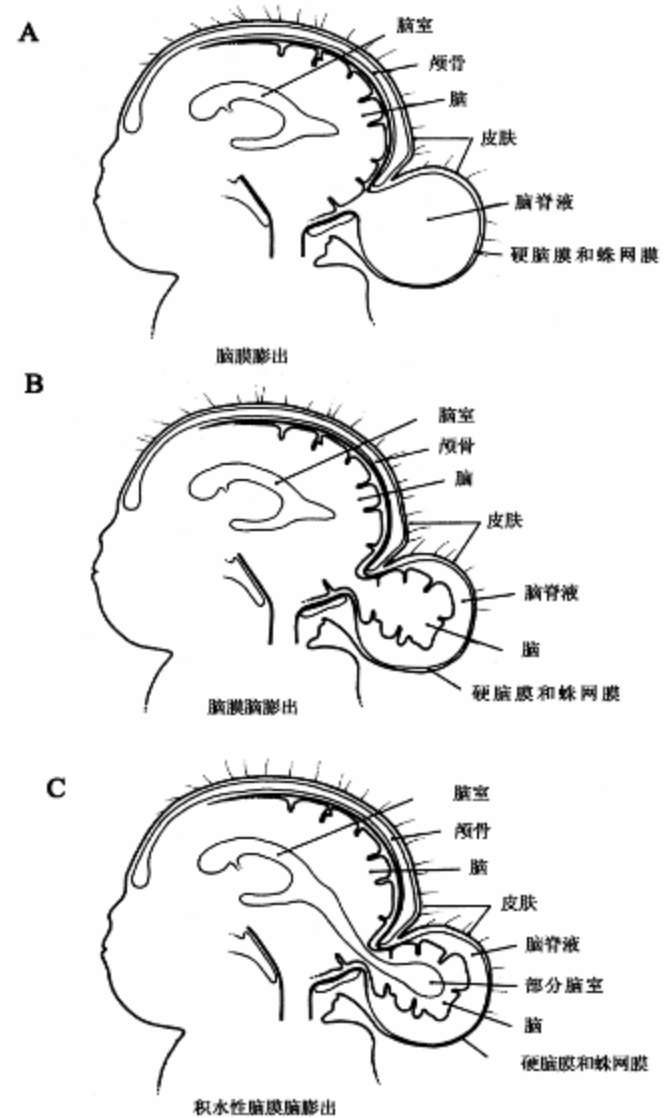
脑膜脑膨出

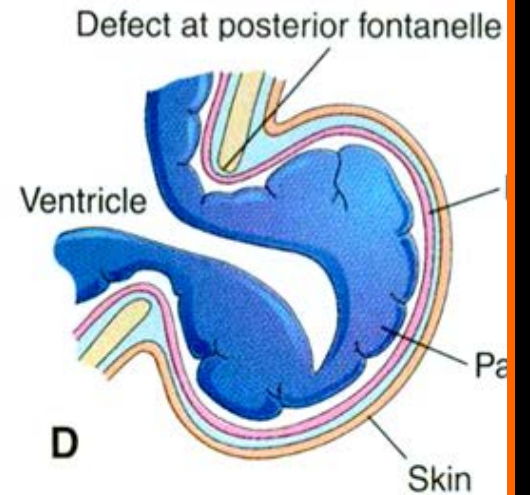
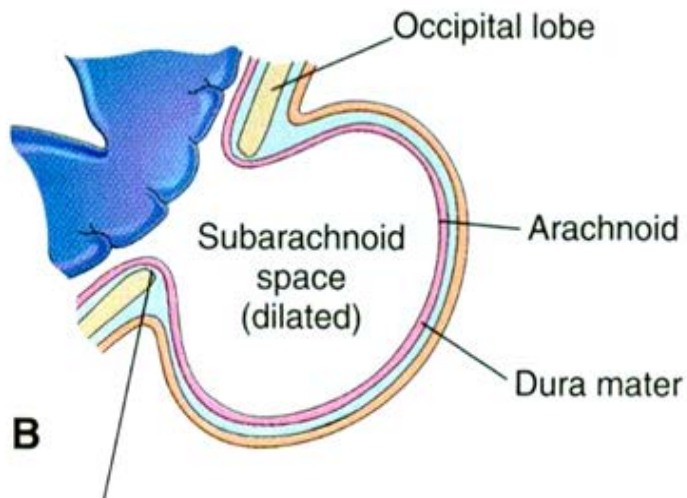
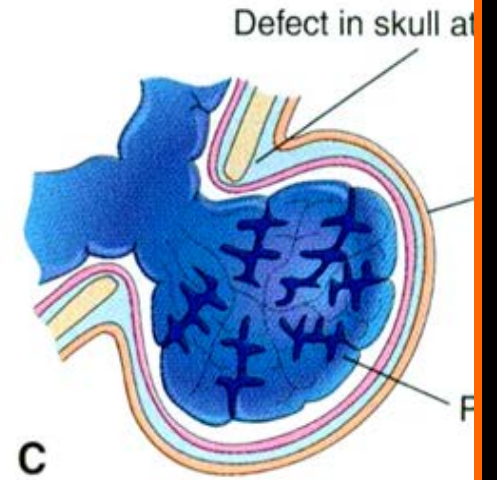
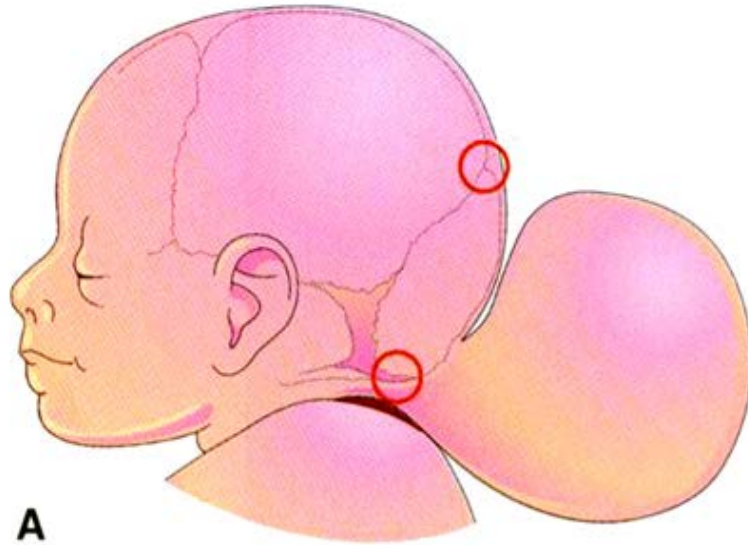
积水性脑膜脑膨出

原因：

颅骨内的骨化缺陷。

最常见的是枕骨鳞部的部分或完全缺如。这样形成的孔常与枕骨大孔汇合在一起。







4. 先天性痴呆:

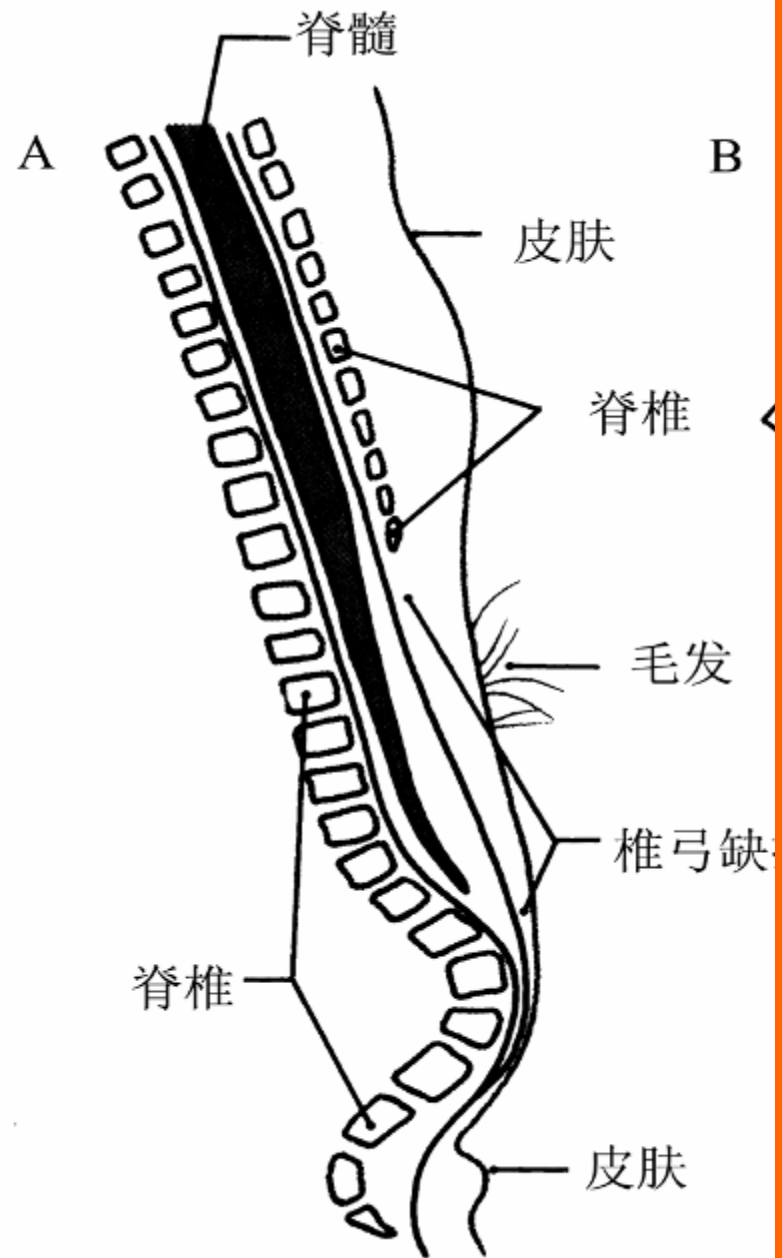
大脑发育不全（额叶明显），脑沟过浅，皮质较薄，神经细胞较少。

临床特征:智力低下、面部表情痴呆、睑裂小、两眼距离远、鼻扁而宽、口常张开、舌伸出口外、并伴有房间隔缺损、全身肌张力低下等。



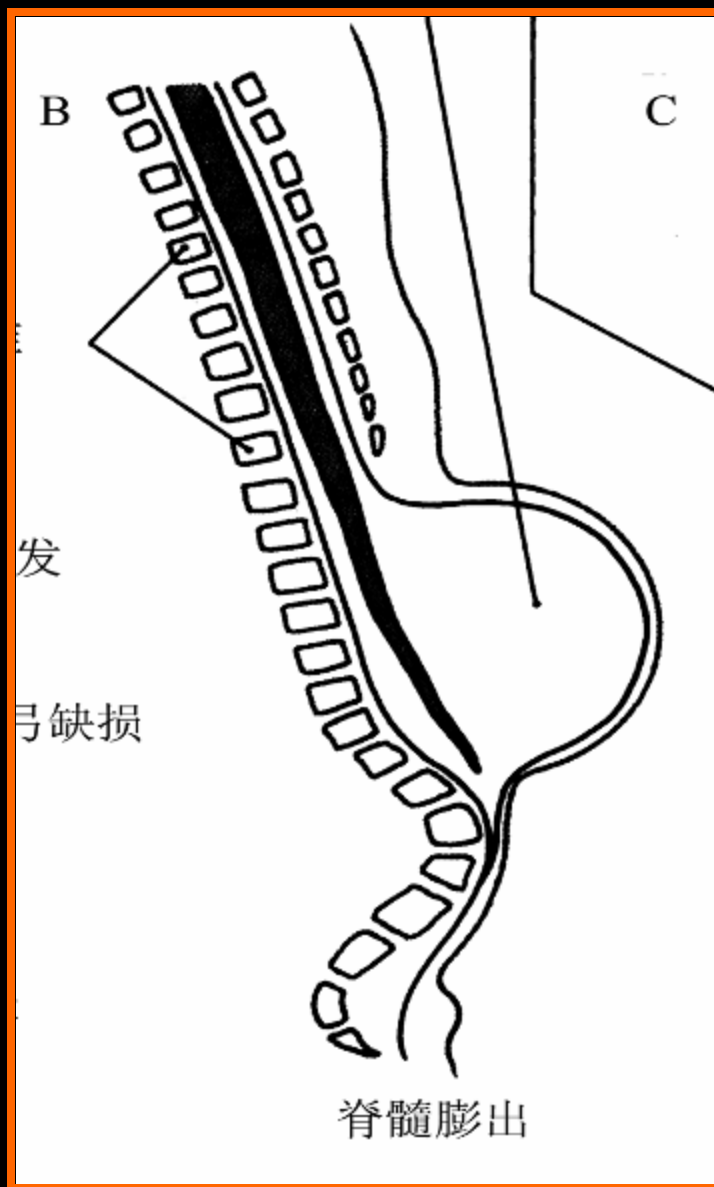
5. 脊柱裂:

指脊椎的背侧缺损致使椎管敞开。
多见于下胸椎和腰骶椎。



6. 囊性脊柱裂

如脊柱缺损累及多个椎骨，脊膜通过缺损处突出于皮下——囊性脊柱裂。



第四节 神经元的凋亡

- 细胞程序性死亡(programmed cell death, PCD)

在胚胎发育过程中，为了保证个体的正常发育，胚胎细胞在胚胎器官的演变和重建时期都会发生自然死亡现象，这种现象被称为PCD。

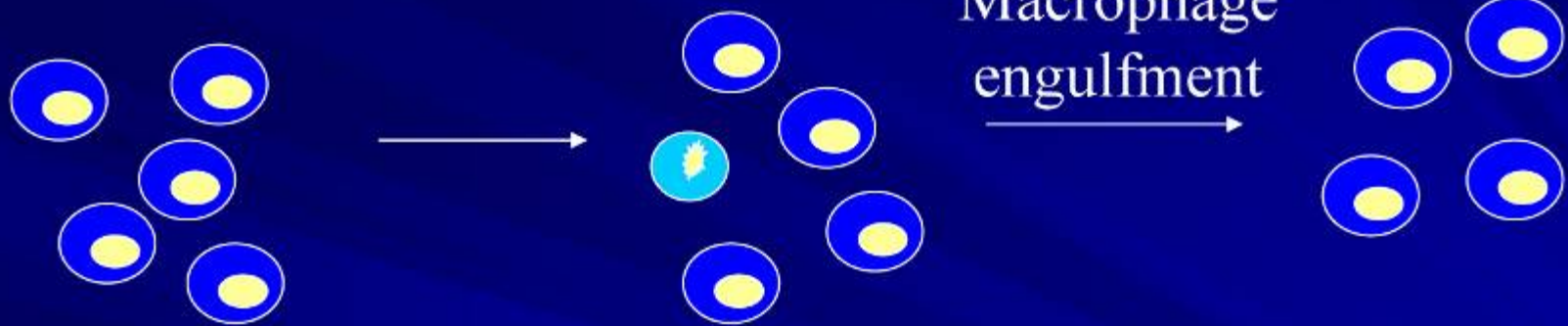
这一概念是1964年Lockshin 和William在研究昆虫变态时观察到一些细胞按明显的规律性预定程序死亡而提出的。

- **细胞凋亡(apoptosis)**

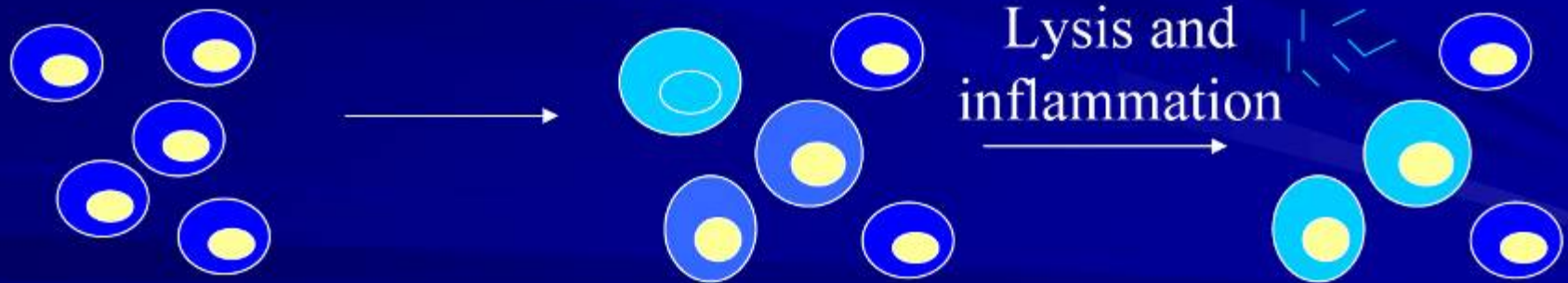
源于古希腊语，是秋天树叶凋落的意思。
1972年英国Aberdeen大学教授Kerr，根据死亡细胞的形态学变化首先提出了细胞凋亡。以此来命名细胞的这种死亡方式，形象生动地说明了它在生物个体发生、发育过程中的形态学特征。

How Do Cells Die?

Apoptosis



Necrosis



PCD和apoptosis的区别:

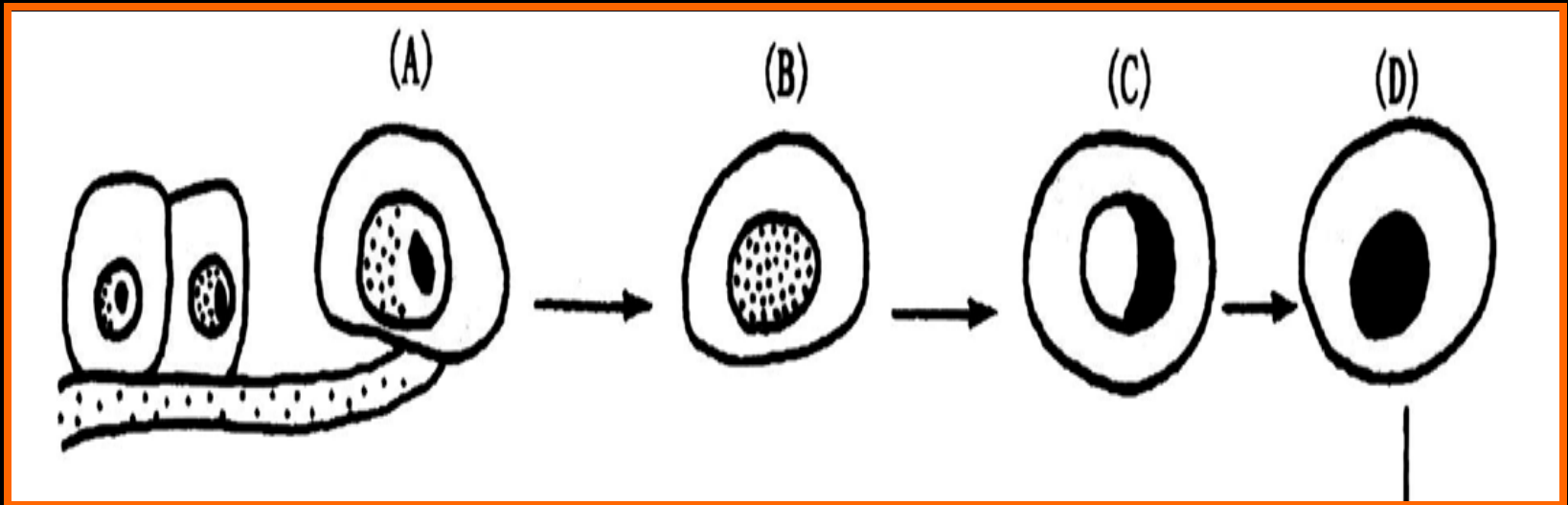
- PCD是一个功能性概念，意味着某些细胞的死亡是发育中自然出现的或生理性的细胞死亡，是个体发育中一个预定的、并受到严格程序控制的正常组成部分；
- apoptosis是一个形态学概念，形容细胞一系列形态学的改变，如细胞的核固缩、崩解，染色体裂解等。

PCD代表的不是细胞对外来损伤的效应，而是对内在环境改变的反应。PCD仅存在于发育细胞，而apoptosis既可存在于发育细胞，也可存在于成体细胞，如脑缺血、肿瘤、脑损伤与神经退行性疾病等情况下的神经细胞的死亡。

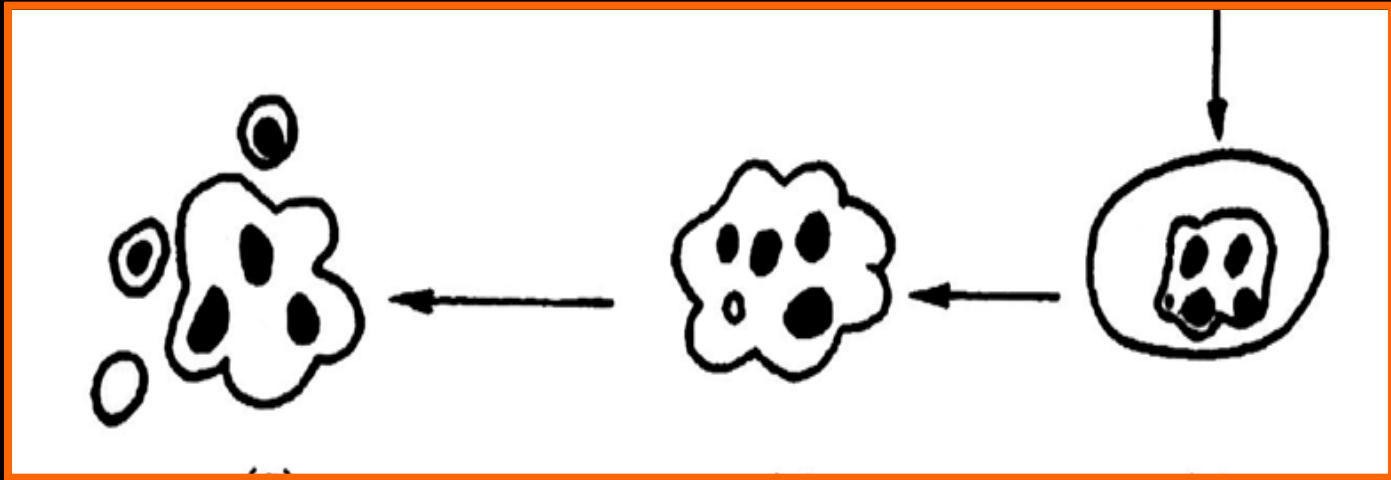
细胞凋亡过程的形态学变化

分3个时期：

- **第一期：核的变化** —— 核仁崩解形成若干染色较深的斑块；染色质固缩并凝结成块；聚集于核膜周边呈新月状或环状小体；细胞质开始浓缩，细胞体积缩小，但各种细胞器如线粒体、内质网等均正常。

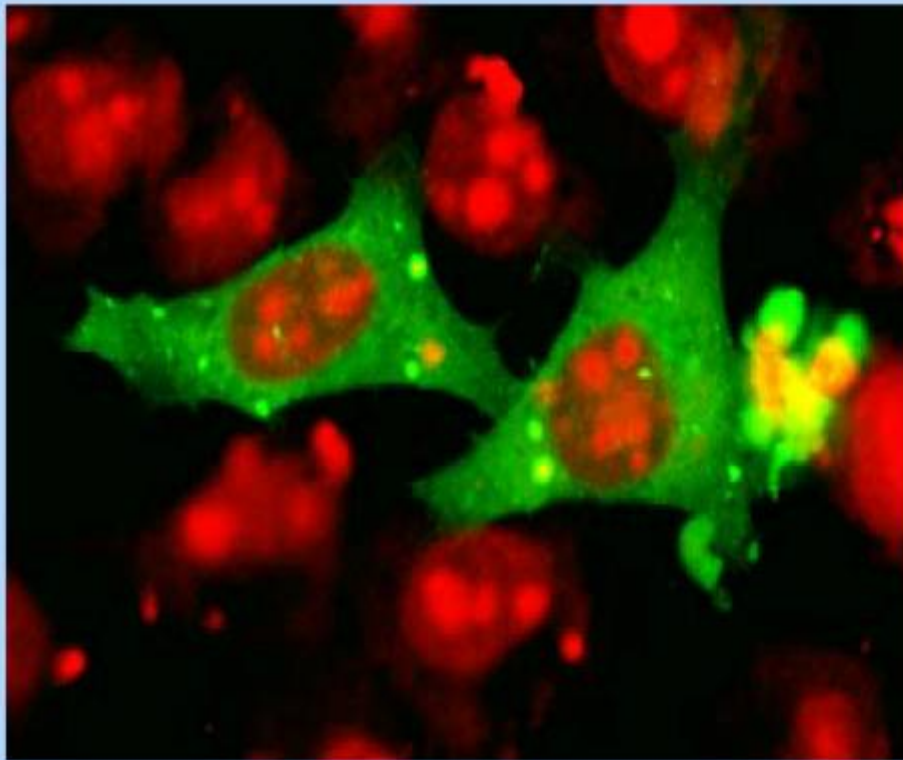


- **第二期：** 核膜内陷并包被固缩、裂解的染色质团块，形成形态规则的**染色质小球**；细胞膜不断通过“出芽”、脱落，离散为**凋亡小体**。每个小体中均含有部分细胞质、残存细胞器和一定量的核碎片。

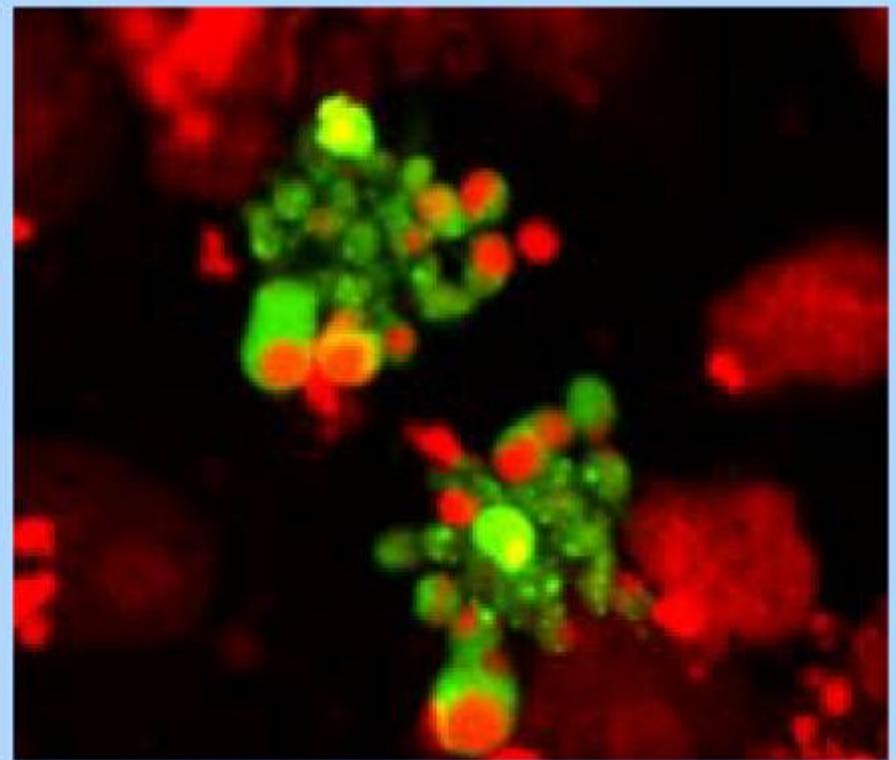


- **第三期：**死亡细胞的绝大部分形成凋亡小体，被周围的巨噬细胞或上皮细胞吞噬、降解。在凋亡发生的全过程中，细胞膜一直保持完整，内容物不会漏到细胞间隙中，不引起周围的炎症反应。这是区别于坏死的主要形态学特征。

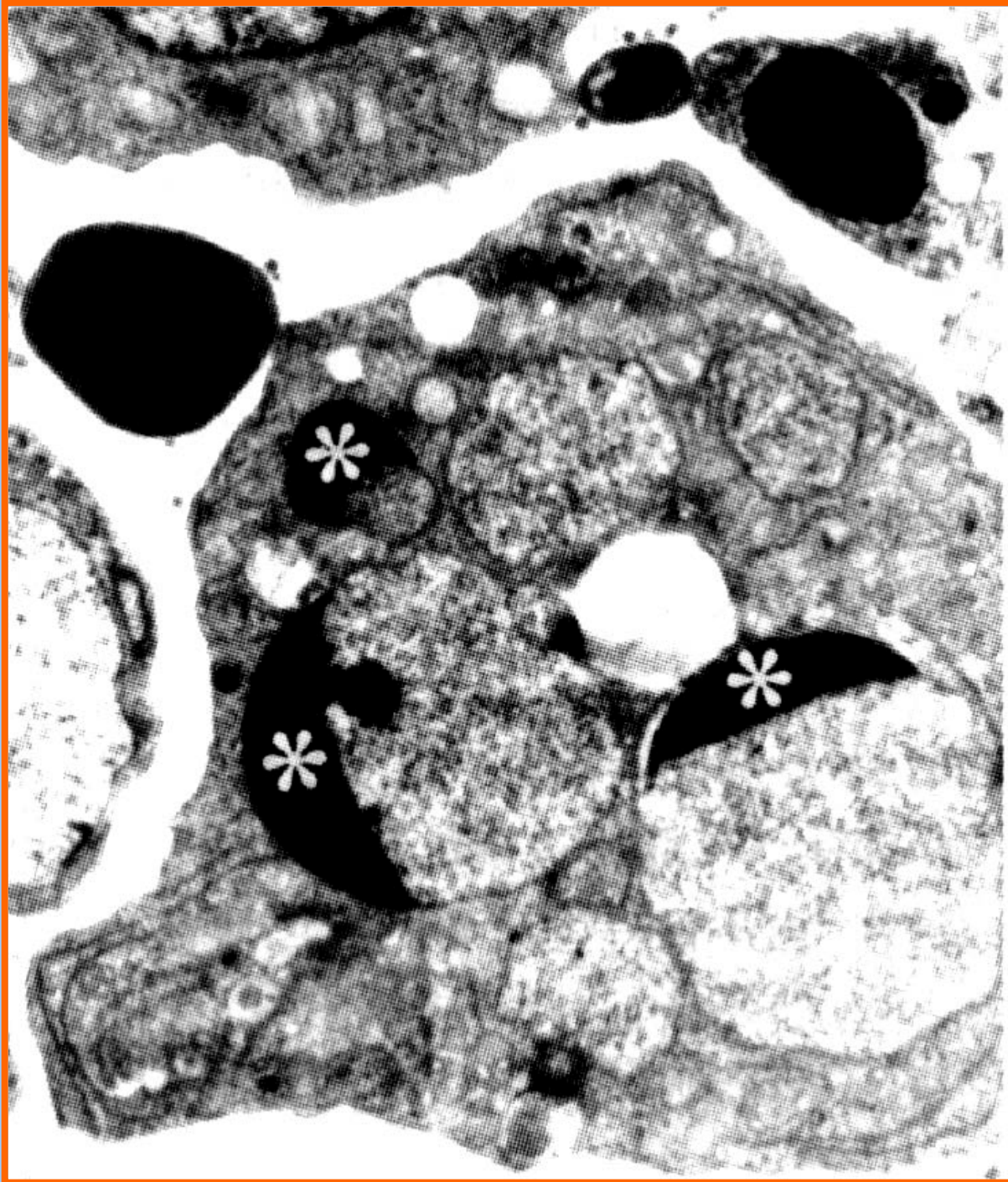
Apoptosis of HeLa cervical carcinoma cells expressing full-length human caspase-1 fused to GFP



Control



**+ apoptotic stimuli
(apoptotic bodies)**



1. 凋亡是保证个体发育成熟所必需的

在人胚胎的发生发育过程中，凋亡可发生在：

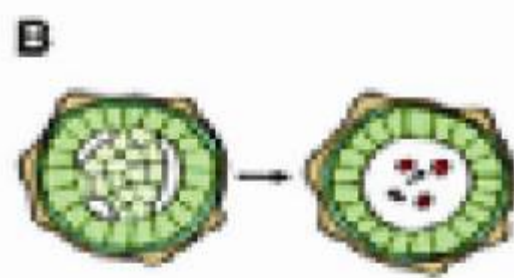
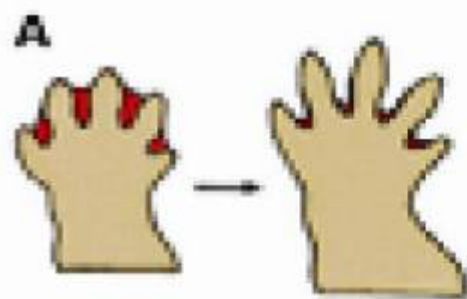
管腔结构的形成

鳃器官的演化

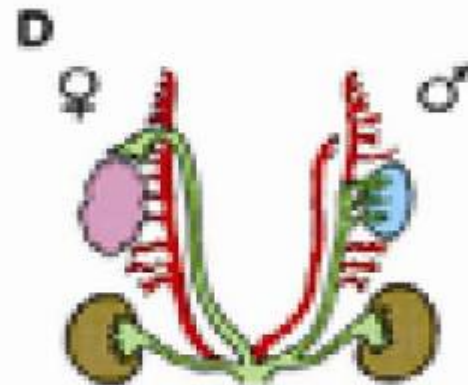
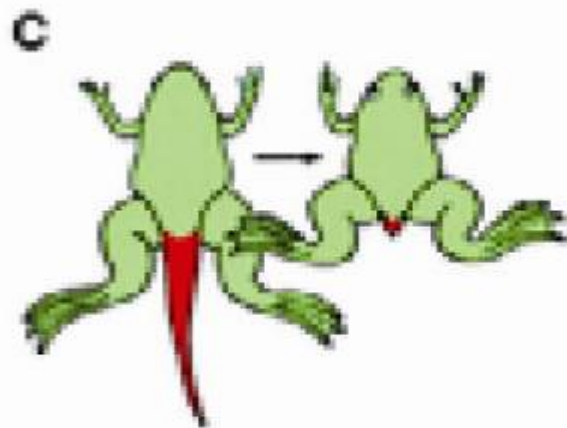
指、趾间蹼细胞的丢失

女性中肾管、男性中肾旁管的退化消失

多余的卵细胞、卵泡细胞的消失等

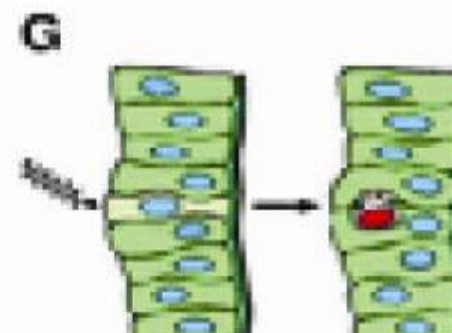
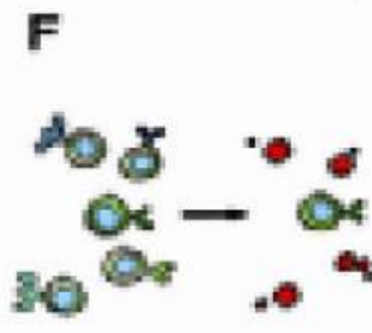
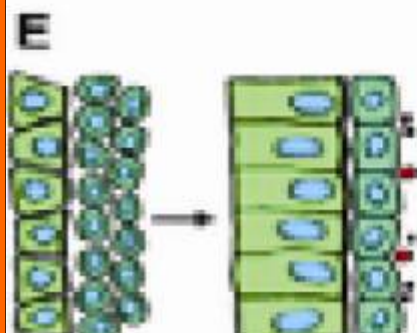


Deleting Structures



Adjusting Cell Numbers

Eliminating Dangerous or Injured Cells



意义:

1. 通过凋亡清除对机体无用的细胞
2. 清除多余的、发育不正常的细胞
3. 清除对机体有害的细胞

2. 凋亡也是人类维持个体正常生理过程所必不可少的

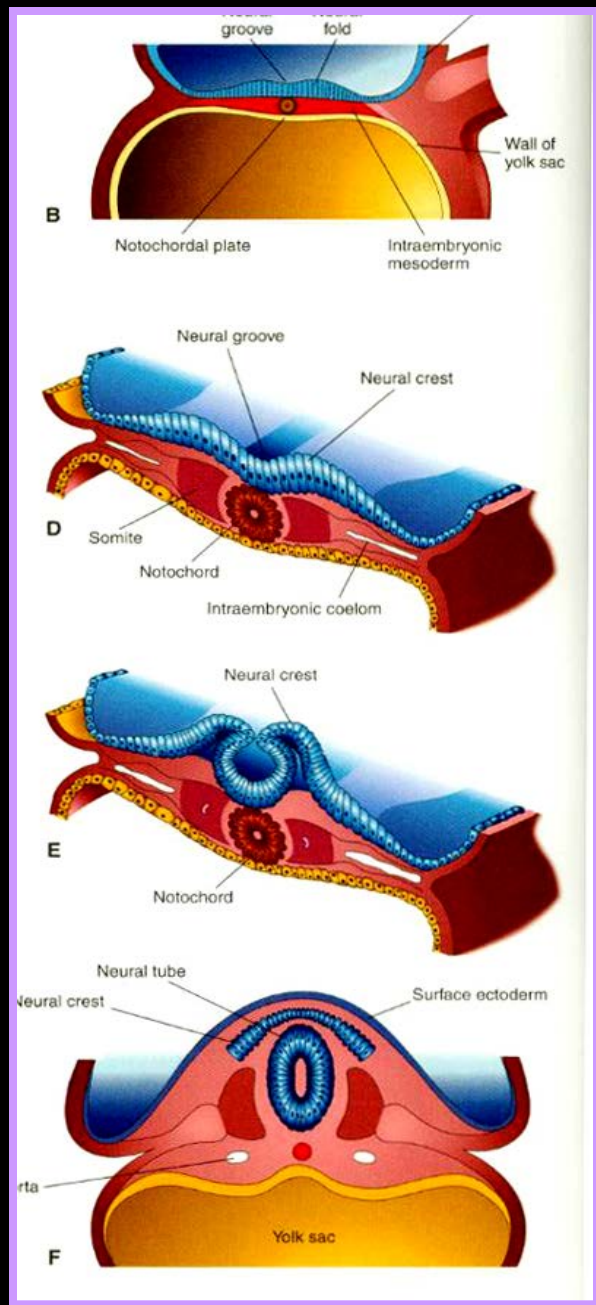
- 通过凋亡消除衰老的细胞并代以新生的细胞，从而维持组织器官中细胞数量的稳定；
- 清除体内受损伤的或有癌前病变的细胞，以防止癌变；

- 当机体受到病毒感染时，通过诱导感染细胞的凋亡来清除入侵的病毒。

总之，用微小的付出换来一个健康的个体，有利于进化选择规律。但当组织细胞凋亡异常时，则会导致各种疾病的发生。

3. 神经系统发育过程中也有凋亡的发生

如：胚胎时期从简单的神经板—神经管—中枢神经系统，都有神经细胞的过度增殖和大量神经细胞的死亡，其死亡数占最初神经元数的15%~85%。



神经系统发生凋亡的意义

- 调控神经元的数目：

凋亡使发育过程中错位的、迷路或匹配不良的那些无法与靶细胞联系并从中获得必需的营养因子的神经细胞死亡，从而保持适当的神经元数量，使相关的神经元之间的联系精确适配。

- **与神经通路纤维束的形成密切相关**

建立引导轴突投射的小管、小孔和间隙等，最终使神经系统的发育在结构上精雕细琢、日趋完善。

没有凋亡就没有个体发生和种系发生，也没有物种的进化。

凋亡的发生机制

1. **生物体内外多种因素**：如射线、糖皮质激素、谷氨酸、肿瘤坏死因子等均可诱发细胞凋亡的发生和发展。

2. **基因的调控**：促凋亡基因和抑凋亡基因

如*Bcl-2*家族基因和*ced*家族基因。它们包括两个功能相反的类别，两者的一定配合才能启动凋亡。也有人认为：决定细胞命运的关键因素是促进与抑制两者间的比率。如*Bcl-2*与*Bax*相互作用，*Bcl-2*水平较高时促进细胞存活，而*Bax*水平较高时则促进细胞死亡。

第五节 脑的老化与老年性痴呆

脑的老化

- 传统观点认为：大脑的神经细胞在出生时就是已分化的细胞，不能再进行分裂繁殖。生后其神经细胞的数量是只减无增。人的大脑的神经细胞与人的寿命同时起步，也同时终止。

在20世纪最后十几年来，神经科学的最重要进展之一：发现在成年脑组织内确实存在具有多种潜能的干细胞——**室管膜细胞**。

所以神经细胞容易受到内、外环境各种有害因素，如自由基、有害代谢产物及兴奋性氨基酸的不断积累而造成的损坏作用。

◆ 脑在结构和功能上比其他任何一个脏器复杂，因而大脑诸结构之间所接受或传递信息的环节也非常复杂。

随着年龄的增长难免在细胞间和细胞内各种信息的传递和交流中发生差错，导致信息传递与理解的失误。

◆老化过程中，脑血流、氧化和能量代谢降低，突触传递的信息量会相应减少，出现活动能力低下，从而导致神经细胞退变和功能障碍。

老化的形态学表现

脑沟增宽（脑灰质萎缩）

脑室扩大（脑白质萎缩）



老化的发生机制

(1) 与细胞间信号交流功能的改变密切相关：

- 钙离子
- 氧化与能量代谢的有害产物—自由基及过氧化氢

(2) 与先老化类蛋白有关：

1995年神经科学家发现了两种先老化样蛋白，分别被命名为presenilin I (PS I) 和presenilin II (PS II)。它受两个PS I 基因和PS II 基因控制。假如这两个基因发生突变，则会引起淀粉样蛋白的产生，淀粉样蛋白与老年斑的形成密切相关。

(3) 与神经递质的改变有关:

- 纹状体内多巴胺D2受体的基因表达随年龄增长而明显减少，伴有相应的纹状体神经元数目的减少
- 谷氨酸的数量与摄入均有减少，两种氨基酸受体-NMDA受体和AMPA受体的数量也减少了20%~50%
- 与胆碱能神经元数目的减少有关

(4) 与神经肽的改变有关:

- 主要有生长抑素 (SOM)
- P物质 (SP)
- 脑啡肽 (ENK)
- 5-羟色胺 (5-HT)

(5) 与即刻反应蛋白有关:

如Fos、Jun等

(6) 与炎症反应有关：

目前认为激活的小胶质细胞及炎症反应与老年痴呆症的发病密切相关。AD 在发病过程中常伴有炎症反应，并在 β -淀粉样沉淀中发现了被激活的小胶质细胞和炎症分子；同时抗炎症药物能够减缓AD发病的过程。

目前已在AD病的老年斑病变中观察到几十种与炎症有关的蛋白质—炎症细胞因子、激活的补体蛋白、补体抑制剂、脂蛋白及其受体、生长因子和蛋白多糖等。这些蛋白质都是在脑内产生的，其来源可能是激活的小胶质细胞和反应性的星形胶质细胞。

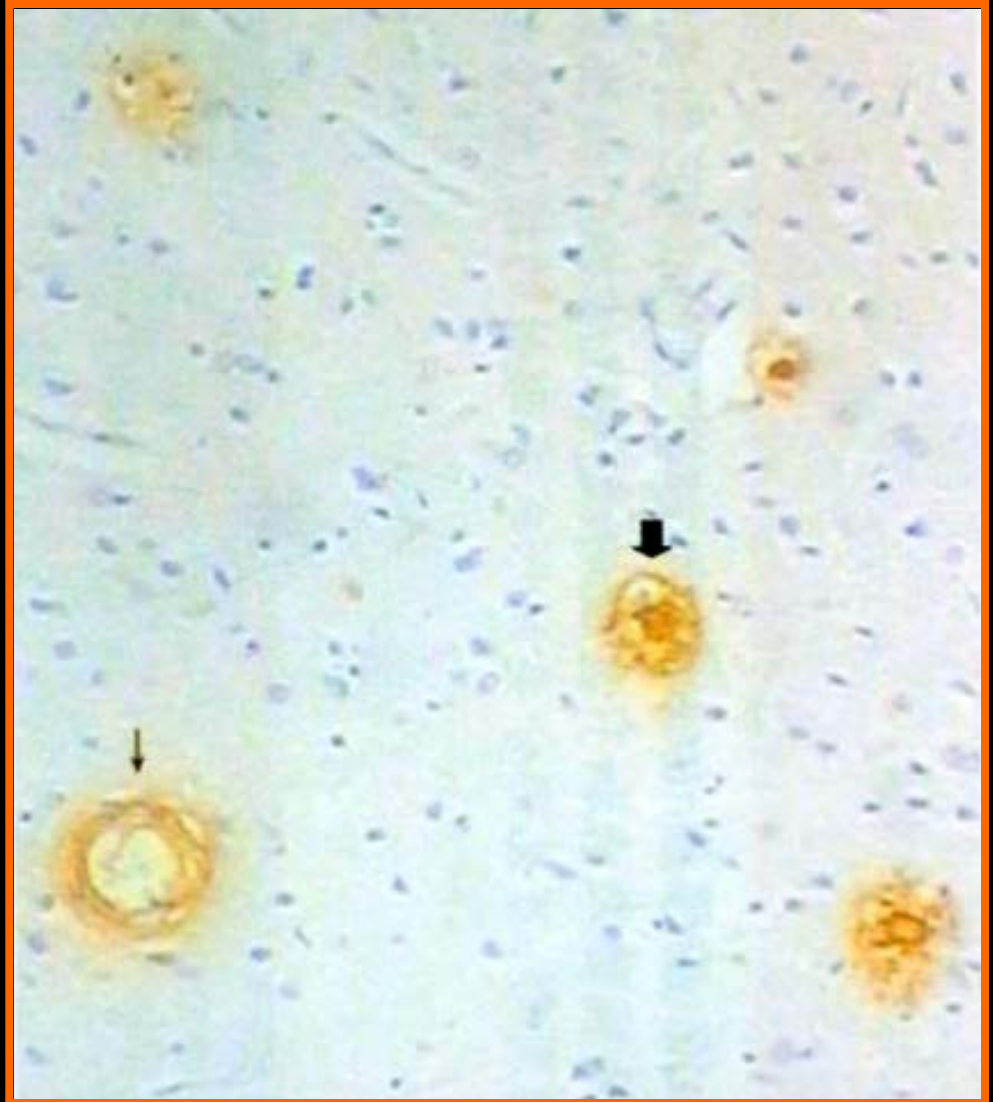
老年性痴呆 (Alzheimer's disease)



● 组织学变化:

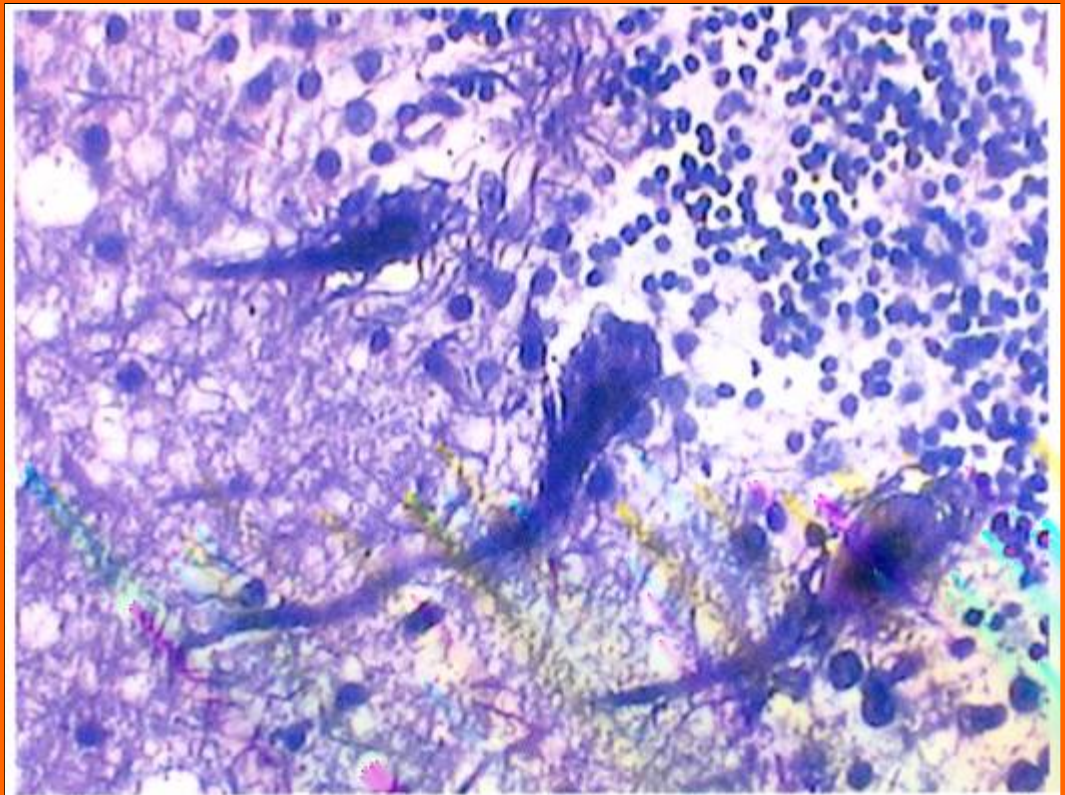
1. 老年斑:

是以 β -淀粉样蛋白沉积为特征的细胞外结构。在淀粉样细丝形成的中心周围，有神经元的轴索和树突变性现象。



2. 神经原纤维缠结

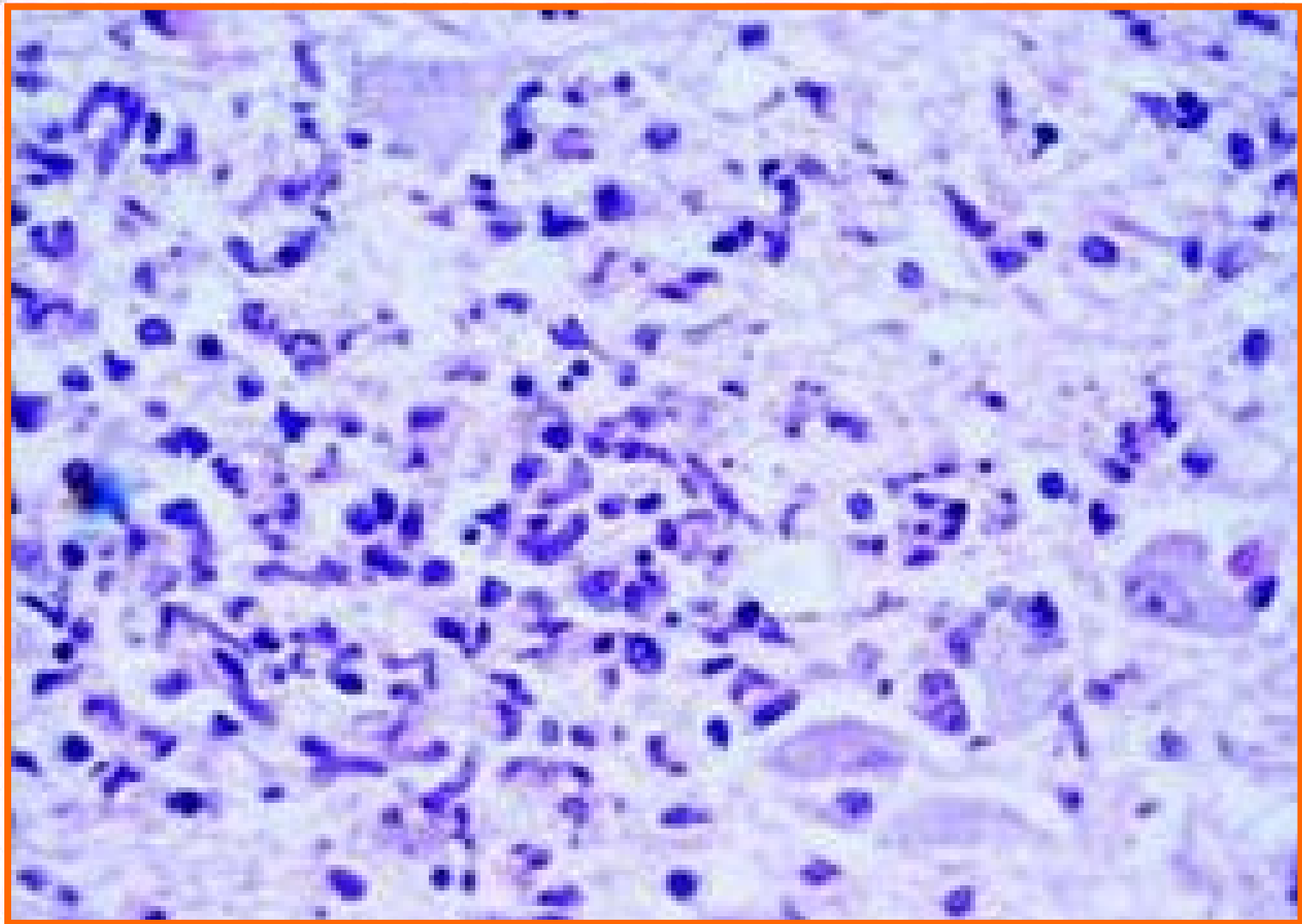
神经细胞内的神经原纤维增粗、扭曲而形成缠结。常见于海马、杏仁核颞叶内侧及额叶皮质的大神经元。这一变化是神经元趋向死亡的标志。



17.23 Alzheimer 病 (Alzheimer disease, AD) 神经细胞变性, 出现神经原纤维缠结的改变 (Ag 染色)。

3. 颗粒空泡变性

胞浆内出现小空泡，而空泡中心又含深染颗粒，这种变化以HE染色即可显示。颗粒空泡变性多见于海马和颞叶内侧皮质。



互动内容

- 如何用唯物辩证法的观点认识胚胎时期和成体体内组织和细胞凋亡的现象。

思考题

1. 如何理解中枢神经在进化过程中“头端化”的特点？
2. 简述脊髓的形态发生和组织发生。
3. 简述五脑泡的发生和发育过程。
4. 简述细胞凋亡和细胞程序性死亡的概念和区别。
5. 细胞凋亡的过程及意义是什么？