

# 第 63 章 神经系统神经退行性疾病的遗传机制

神经系统的主要退行性疾病包括阿尔茨海默病、帕金森病以及三核苷酸重复疾病（亨廷顿病和脊髓小脑性共济失调）。这些疾病在美国影响超过 600 万人，在全球影响超过 2 千 5 百万人。尽管患者数量相对较少，但这些疾病给受影响者及其家人和朋友带来了不成比例的痛苦和经济困难。

大多数这些疾病会在中年或更晚的时候发作。衰老本身可能会导致易感性。最先出现的症状通常涉及精细运动控制的丧失。亨廷顿病首先会表现为认知缺陷，阿尔茨海默病情况也是如此。然而，最终结果是一样的：一段缓慢恶化的时期（通常为 10 到 20 年）剥夺了受折磨的患者的能力，并最终剥夺了他们的生命。

迟发性神经退行性疾病可分为两类：遗传性和散发性（即病因不明）。阿尔茨海默病和帕金森病主要是散发性的；尽管如此，仅影响少数患者的遗传形式为这些疾病的病理生理学提供了一些见解。亨廷顿舞蹈病、脊髓小脑性共济失调、红梅突齿肌萎缩症和脊髓延髓肌萎缩症是遗传性的，是多聚谷氨酰胺或胞嘧啶-腺嘌呤-鸟嘌呤的三核苷酸重复疾病结果。

三核苷酸重复疾病因由“动态”突变引起而引人注目：疾病蛋白质包含编码谷氨酰胺的胞嘧啶-腺嘌呤-鸟嘌呤重复序列，并且可以在脱氧核糖核酸复制过程中进行扩展。不幸的是，胞嘧啶-腺嘌呤-鸟嘌呤束越长，它越有可能进一步扩张，这就解释了预期的显著现象：一个家庭中的年轻一代比他们的父母具有更长的重复序列，并且比他们的父母更早地出现更严重的症状。鉴定这些疾病的分子基础识别有助于诊断并为最终治疗提供希望。

## 63.1 亨廷顿病涉及纹状体的退化

亨廷顿病通常在成年早期或中期发作，每 10 万人中有 5 到 10 人受到影响。症状包括运动控制丧失、认知障碍和情感障碍。运动问题最初最长表现为舞蹈症（不自主的、不规则的运动，起初涉及小关节，但随后逐渐影响腿部和躯干，使行走困难）。快速、流畅的运动被僵硬和运动迟缓（异常缓慢的运动）所取代。

认知障碍（尤其是难以规划和执行复杂的功能）甚至可以在运动功能障碍之前通过正式的神经心理学测试来检测。受影响的个体也可能有睡眠障碍和情感障碍，如抑郁、易怒和社交退缩。大约 10% 的患者会出现轻躁狂（精力增加），而一小部分患者会出现明显的精神病。

在成年患者中，疾病在发病后约 17 至 20 年不可避免地发展至死亡。青少年发病的患者疾病过程更快，通常仅在几年内就会出现运动迟缓、肌张力障碍（颈部、肩部和躯干痉挛）、僵硬（对肢体被动运动的抵抗）、癫痫发作和严重痴呆。

亨廷顿病的病理学标志是纹状体退化，它可以在症状出现前 10 年在神经影像学中表现出来。尾状核比壳核受影响更大。中棘神经元（纹状体中的一类抑制性中间神经元）的缺失会减少外部苍白球中神经元的抑制（第 38 章）。由此产生的苍白球神经元过度活动抑制了丘脑底核，这可能是舞蹈样运动的原因。随着疾病的进行和投射到内部苍白球的纹状体神经元退化，僵硬取代了舞蹈病。皮层纹状体投射的破坏导致皮层变薄。除了这种中枢神经系统病变外，患者还可能患有免疫系统和代谢紊乱、睾丸萎缩、心力衰竭、骨质疏松症和骨骼肌萎缩。青少年亨廷顿病病例更严重，病理进展更迅速、范围更广；例如，可能发生小脑浦肯野细胞退化。

亨廷顿病是一种常染色体显性遗传病，也是最早使用多态脱氧核糖核酸标记绘制基因图谱的人类疾病之一。它是由翻译的胞嘧啶-腺嘌呤-鸟嘌呤重复序列的扩展引起的，该重复序列编码亨廷顿蛋白中的谷氨酰胺束。正常或野生型等位基因有 6 到 34 个重复，而致病等位基因通常有 36 个或更多重复，当从一代传递到下一代时，尤其是通过父系生殖细胞传递时，这些等位基因非常不稳定。疾病严重程度、发病年龄和进展速度与重复长度相关；重复次数为 36 至 39 次的个体发病较晚且病情较轻，而重复次数超过 40 次的个体发病较早且疾病过程较重。那些携带超过 75 个重复的人将在幼年时患上这种疾病。

扩大的谷氨酰胺束导致亨廷顿蛋白的功能增加，这是一种在自然界中从无脊椎动物到哺乳动物都保存得很好的 348-kDa 蛋白。它以可溶性细胞质蛋白的形式在整个大脑中表达，一小部分存在于细胞核中。它在树突区域和轴突中特别丰富，并且已被发现与微管相关。尽管其确切功能尚不清楚，但亨廷顿蛋白对于正常的胚胎发育是必不可少的。基于在新陈代谢、蛋白质周转、货物运输和基因表达中起作用的多种蛋白质相互作用

物，假设亨廷顿蛋白起分子支架的作用。它的大尺寸、稳定性和在多种构象之间的转换能力表明它可以将多种蛋白质聚集在一起形成大分子复合物。

亨廷顿有多个蛋白质结构域，其中研究得最好的是 N 末端区域，它包含聚谷氨酰胺扩展和核定位信号。N 末端区域由一个两亲性  $\alpha$  螺旋组成，它创造了一个对蛋白质在内质网中的保留至关重要的结构。N 末端通过乙酰化、泛素化、磷酸化和苏木化进行广泛的翻译后修饰，所有这些都会影响亨廷顿清除和亚细胞定位。有趣的是，外显子 1 中的多聚谷氨酰胺重复序列后面是一个富含脯氨酸的结构域，与其他外显子不同，该结构域在进化过程中保守性很差。

N 末端外的其余 66 个外显子（约占蛋白质的 98%）的表达远没有那么好。几个 HEAT 重复序列对于蛋白质-蛋白质相互作用很重要。这些相互作用允许亨廷顿蛋白采用大量三维构象（体外多达 100 个）。此外，HTT 基因产生 2 种不同的信使核糖核酸转录物，一种是短的，一种是长的。长形式包含一个额外的 3' 非翻译区域，并在大脑中丰富。罕见的可变剪接产生跳过外显子 10、12、29 和 46 或包括外显子 41b 或内含子 28 片段的亚型，但它们的重要性尚未确定。这些亚型的多样性在发育过程中可能很重要，并且可以扩大亨廷顿蛋白可用的蛋白质相互作用的多样性。

## 63.2 脊髓延髓肌萎缩由雄激素受体功能障碍引起

脊髓延髓肌萎缩症是本章讨论的神经退行性疾病中唯一的 X 连锁疾病。它是由雄激素受体蛋白中翻译的胞嘧啶-腺嘌呤-鸟嘌呤重复序列的扩展引起的，雄激素受体蛋白是类固醇激素受体家族的一员。只有雄性表现出症状：突变的雄激素受体只有定位于细胞核时才具有毒性，并且这种定位依赖于激素雄激素。

近端肌肉无力通常主要是主要症状；最终，远端和面部肌肉也会变弱。肌肉萎缩很明显，继发于运动神经元的退化。雄激素功能的丧失通常会导致男性乳房发育症（男性乳房组织的生长）、晚期性腺机能减退和不育。由于因其他原因失去雄激素受体功能的个体不会发生运动神经元退化，因此脊髓延髓肌萎缩症中的谷氨酰胺扩张会导致导致第二性征的部分功能丧失，又会导致损害神经元并产生神经功能障碍的功能部分获得。

## 63.3 遗传性脊髓小脑性共济失调症状相似，但病因不同

脊髓小脑共济失调和齿状核红核苍白球路易体萎缩症的特征是小脑、脊髓束和各种脑干核团的功能障碍。基底神经节、大脑皮层和周围神经系统也会受到影响（表 63.1）。

所有脊髓小脑共济失调共有的 2 个临床特征，共济失调和构音障碍，是小脑功能障碍的迹象。这些通常出现在成年中期并逐渐恶化，最终导致无法行走和无法理解语言。晚期疾病的脑干功能障碍导致难以保持气道畅通；患者常死于吸入性肺炎。一些脊髓小脑共济失调与其他症状相关（例如舞蹈病、视网膜病变或痴呆），但这些症状变化太大而无法支持鉴别诊断。即使是同一家庭中的个体也可能呈现出截然不同的临床表现。因此，虽然脊髓小脑共济失调是单基因孟德尔疾病，但个体基因构成和环境影响会影响临床病理图。

例如，马查多-约瑟夫病和脊髓小脑共济失调 3 型在发现它们是由同一基因突变引起之前，在临幊上一直被视为不同的疾病。临幊上的混乱是由历史事故引起的。最先研究的亚速尔群岛后裔家庭最显著的特征是眼睛凸出、面部语言肌束震颤、帕金森症和肌张力障碍；这种综合症被命名为马查多-约瑟夫病。随后，一组欧洲遗传学家研究了具有更容易让人联想到脊髓小脑共济失调 1 型症状的患者，除了典型的共济失调和构音障碍之外，还有超快的眼跳和活跃的反射。因此，这一症状群被称为脊髓小脑共济失调 3 型。这 2 种疾病的遗传位点相同花了几几年时间才变得清晰，但仍然使用 2 个名称（马查多-约瑟夫病和脊髓小脑共济失调 3 型）。我们现在知道，在最初的 2 组患者中观察到的差异至少部分归因于胞嘧啶-腺嘌呤-鸟嘌呤重复长度的差异。尽管如此，由遗传变异引起的其他蛋白质活性的差异也可能在起作用。

如图 63.3.1 所示，每种共济失调的发病年龄取决于基因中胞嘧啶-腺嘌呤-鸟嘌呤重复的数量，尽管不同重复长度的毒性取决于蛋白质背景。例如，脊髓小脑共济失调 6 型中的胞嘧啶-腺嘌呤-鸟嘌呤扩展是所有脊髓小脑共济失调中最短的：正常等位基因的重复少于 18 个，病理重复只有 21 到 33 个。然而，在其他脊髓小脑共济失调

**表 63.1:** 不稳定胞嘧啶-腺嘌呤-鸟嘌呤三核苷酸重复序列引起神经退行性疾病的遗传模式及主要临床特征

疾病	遗传	典型表现特征	受影响的主要区域
脊髓延髓肌萎缩症	X 连锁隐性	肌肉痉挛、虚弱、女性 乳房发育不良	下运动神经元和前角细胞
亨廷顿病	常染色体显性	认知障碍、舞蹈病、抑郁 、易怒	纹状体、皮层
类亨廷顿病 2 型	常染色体显性	认知障碍、舞蹈病、抑郁 、易怒	纹状体、皮层
脊髓小脑共济失调 1 型	常染色体显性	眼跳、共济失调、构音 障碍、平衡、眼球震颤	浦肯野细胞、脑干
脊髓小脑共济失调 2 型	常染色体显性	共济失调、反射减退 、缓慢眼跳	浦肯野细胞、颗粒细胞、 下橄榄
脊髓小脑共济失调 3 型	常染色体显性	共济失调、凝视引起 的眼球震颤、眼睛肿胀、 肌张力障碍、痉挛	脑桥神经元、黑质、 前角细胞
脊髓小脑共济失调 6 型	常染色体显性	共济失调，迟发 (大于 50 岁)	浦肯野细胞、颗粒细胞
脊髓小脑共济失调 7 型	常染色体显性	共济失调、视网膜变性引 起的视觉损失、听力损失	浦肯野细胞，视网膜 (视锥杆变性)
脊髓小脑共济失调 8 型	常染色体显性	扫描性构音障碍、共济失调	浦肯野细胞
脊髓小脑共济失调 10 型	常染色体显性	共济失调和癫痫发作	浦肯野细胞
脊髓小脑共济失调 12 型	常染色体显性	早期手臂震颤、反射亢进 、共济失调	浦肯野细胞、皮层 和小脑萎缩
齿状核红核苍白球路易体萎缩症	常染色体显性	痴呆、共济失调、舞蹈病	齿状核、红核、苍白球、 丘脑底核、小脑皮层、皮层

中，长度完全相同的束是完全非致病性的。事实上，负责脊髓小脑共济失调 7 型的基因通常可以容忍几十个胞嘧啶-腺嘌呤-鸟嘌呤重复，并且在疾病状态下，可以扩展到数百个胞嘧啶-腺嘌呤-鸟嘌呤，这是任何脊髓小脑共济失调中所见的最大扩展。

除了容忍不同的胞嘧啶-腺嘌呤-鸟嘌呤重复长度外，多聚谷氨酰胺疾病中突变基因的基因产物在功能上也有很大差异：

- 脊髓小脑共济失调 1 型中的基因产物共济失调蛋白-1 主要是一种核蛋白，它与 *Capicua* 转录阻抑蛋白形成复合物。扩大的谷氨酰胺束改变了 ATXN1 与小脑中 *Capicua* 转录阻抑蛋白的相互作用，这有助于解释该区域易受脊髓小脑共济失调 1 型病理生理学影响的原因。
- 脊髓小脑共济失调 2 型是由 ATXN2 中的胞嘧啶-腺嘌呤-鸟嘌呤三核苷酸扩增引起的。Atxn2 的遗传消融增加了全局转录本丰度，表明它可能作为核糖核酸结合蛋白起作用。最近的研究表明，它与 TDP43 相互作用，TDP43 是一种参与肌萎缩侧索硬化 (ALS10) 的蛋白质，ATXN2 的突变可能导致肌萎缩侧索硬化。
- 蛋白质清除受损是脊髓小脑共济失调的一个主题，因为致病蛋白质水平升高似乎推动了发病机制。在脊髓小脑共济失调 3 型的情况下，这种关系更为直接，因为共济失调蛋白-3 是一种去泛素化酶，而扩展版本不能从准备清除的蛋白质中去除泛素。最近，ATXN3 与脱氧核糖核酸损伤修复有关。
- 脊髓小脑共济失调 6 型中受影响的基因产物 CACNA1A 是电压门控  $\text{Ca}^{2+}$  通道的  $\alpha 1\text{A}$  亚基；有趣的是，在患有发作性共济失调和家族性偏瘫性偏头痛的患者中，已经报道了该基因的功能丧失突变（不是由胞嘧啶-腺嘌呤-鸟嘌呤重复引起的功能获得）。
- 在脊髓小脑共济失调 17 型中，受影响的基因产物是 TATA 盒结合蛋白，一种必需的转录因子。
- Atrophin-1，齿状核红核苍白球路易体萎缩症中的致病蛋白，根据其在果蝇中可能的直系同源物的功能研究，被认为是一种辅阻遏物。

尽管存在这些差异，一些致病机制可能与多聚谷氨酰胺疾病相同，本章后文将讨论这一点。

编码区中的胞嘧啶-腺嘌呤-鸟嘌呤重复并不是脊髓小脑共济失调中发生的唯一动态突变（表 63.3.2）。脊髓小脑共济失调 8 型涉及在没有开放阅读框的转录核糖核酸的 3' 非翻译区的相反链上扩展胞嘧啶-腺嘌呤-鸟嘌呤



**图 63.3.1:** 胞嘧啶-腺嘌呤-鸟嘌呤重复序列的长度与脊髓小脑共济失调的发病年龄呈负相关。胞嘧啶-腺嘌呤-鸟嘌呤束越长，特定疾病的发作越早。然而，特定的重复长度会因宿主蛋白的不同而产生不同的结果。例如，胞嘧啶-腺嘌呤-鸟嘌呤的 52 次重复导致脊髓小脑共济失调 2 型的青少年发病，脊髓小脑共济失调 1 型的成人发病，以及脊髓小脑共济失调 3 型的无疾病。

束及其互补 CTG 重复序列。导致脊髓小脑共济失调 12 型的突变是胞嘧啶-腺嘌呤-鸟嘌呤重复序列，但它发生在蛋白磷酸酶 2A 的脑特异性调节亚基上游 5' 的非编码区。脊髓小脑共济失调 10 型由新基因内含子中五核苷酸 (ATTCT) 重复序列的大量扩增引起。

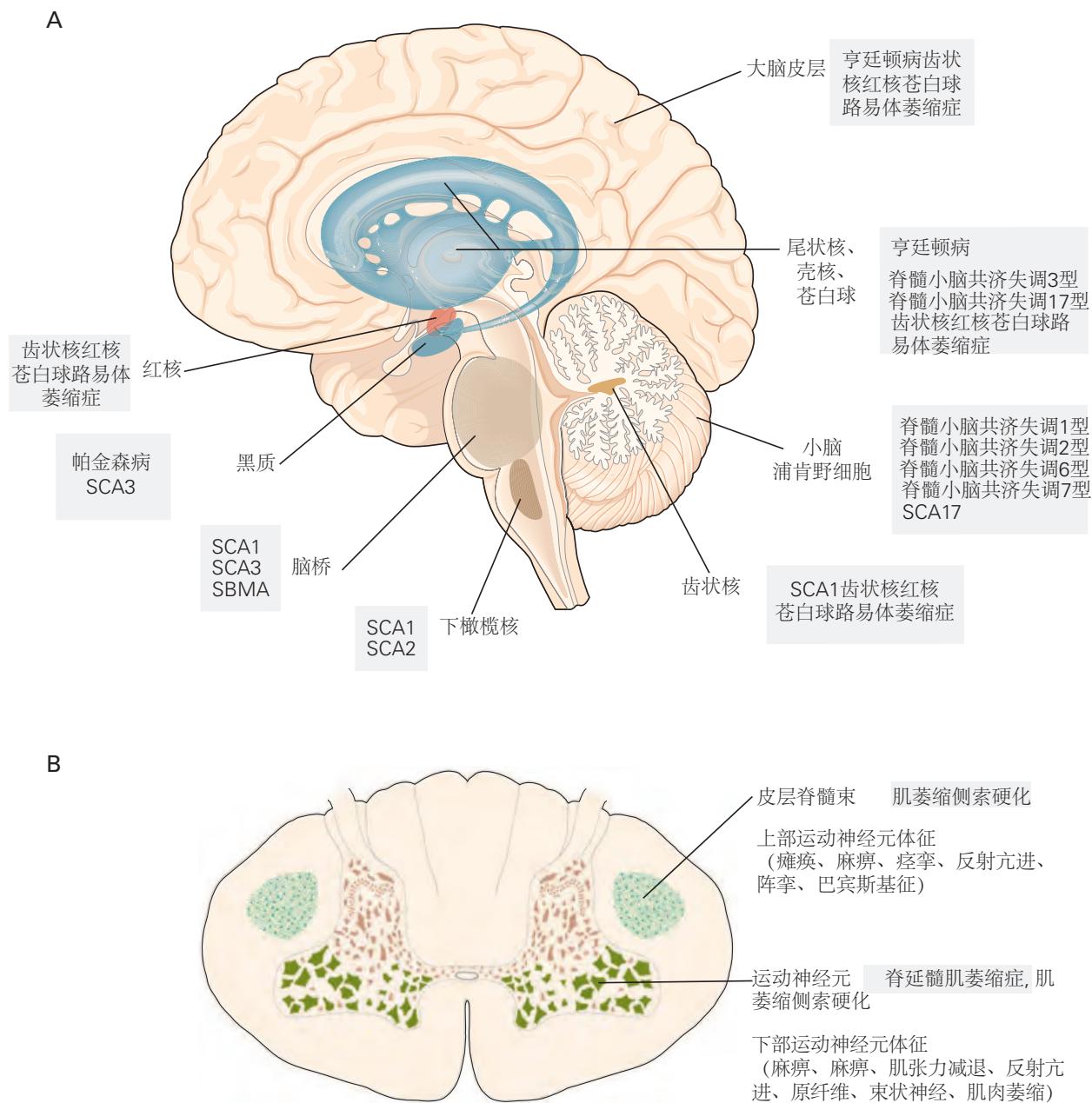
到目前为止，总共确定了 33 种脊髓小脑共济失调。对于其潜在发病机制得到更好理解的脊髓小脑共济失调，最有希望的治疗方法似乎是降低疾病驱动蛋白的水平。在脊髓小脑共济失调 7 型小鼠模型中，通过核糖核酸干扰减少突变型和野生型 ATXN7 的数量极大地改善了疾病的行为和病理体征。同样，在脊髓小脑共济失调 1 型的果蝇和小鼠模型中，RAS-有丝分裂原活化蛋白激酶-MSK1 通路的几个组分的遗传或药理学下调会降低 ATXN1 水平并抑制神经变性。

## 63.4 帕金森病是老年人常见的退行性疾病

帕金森病是一种更常见的神经退行性疾病，影响了大约 3% 的 65 岁以上人口。帕金森病患者遭受静息性震颤、运动迟缓、僵硬以及发起运动和维持运动的能力受损。受影响的人以一种独特的蹒跚步态行走，他们的平衡往往不稳定。自发的面部运动大大减少，形成一种无表情的、面具般的外观。帕金森病的病理特征是多巴胺能神经元的逐渐丧失，主要在黑质致密部（第 38 章），以及称为路易体和路易神经突的蛋白质聚集体在整个大脑中的积累。

虽然大多数帕金森病病例是散发性的，但对罕见的家族性病例（可以是常染色体显性遗传或隐性遗传）的研究提供了对这种疾病的病理生理学的深入了解，并揭示了疾病的新危险因素。迄今为止，已经绘制了几个基因位点（指定为 PARK1-PARK22），并且除了 4 个这些位点（PARK3、PARK10、PARK12 和 PARK16）之外的所有基因都已被识别（表 63.2）。在这些映射的基因座中，研究最多和表征最多的是 PARK1/4、PARK2、PARK6 和 PARK7。在这里，我们关注某些形式的帕金森病的遗传基础如何为散发性帕金森病的提供见解。

帕金森病 1/4 型（4q2-22）是由编码  $\alpha$ -突触核蛋白的 SNCA 基因突变引起的显性遗传性帕金森病的基因座（与马查多-约瑟夫病和脊髓小脑共济失调 3 型一样，Park1 和 Park4 最初被认为是 2 个不同的变体）。SNCA 基因座中的变体与散发性帕金森病的风险增加有关，并且 SNCA 中的几个突变改变了膜的构象  $\alpha$ -突触核蛋白的结合部分并使其聚集。SNCA 的重复和 3 次重复也已被确定为常染色体显性帕金森病的原因，表明即使是野生型  $\alpha$ -突触核蛋白水平升高也可能导致疾病。SNCA 重复患者的疾病过程类似于散发病例，但 3 次重复患者表现为



**图 63.3.2:** 三核苷酸重复疾病和帕金森病中神经元变性的主要部位说明了神经元选择性。A. 最常受成人发病影响的大脑区域（见表 63.1）。B. 肌萎缩侧索硬化和脊髓延髓肌萎缩症的神经病理学比较。

表 63.2: 遗传性帕金森病的遗传学及主要临床特征

疾病	发生地	遗传方式	基因	主要特征
PARK1/4	4q21	常染色体显性	SNCA	早发、僵硬和认知障碍
PARK2	6q26	常染色体隐性	PARKIN	青少年发病和肌张力障碍
PARK3	2p13	常染色体显性	未知	成人发病，痴呆
PARK5	4p13	常染色体显性	UCHL1	成人发病
			蛋白酪氨酸磷酸酶基因	
PARK6	1p36.12	常染色体隐性	诱导假定激酶 1	早发性、肌张力障碍
PARK7	1p36.21	常染色体隐性	DJ1	早发、行为障碍、肌张力障碍
PARK8	12q12	常染色体显性	LRRK2	经典帕金森病
PARK9	1p36.13	常染色体隐性	ATP13A2	青少年或早发，认知障碍
PARK10	1p32	常染色体显性	未知	经典帕金森病
PARK11	2q37.1	常染色体显性	GIGYF2	成人发病，认知障碍
PARK12	Xq21-25	X 连锁	未知	未知
PARK13	2p13.1	常染色体显性	Omi/HtrA2	经典帕金森病
PARK14	22q13.1	常染色体隐性	PLA2G6	早发、认知障碍、肌张力障碍。
PARK15	22q12.3	常染色体隐性	FBXO7	青少年发病或早发
PARK16	1q32	未知	未知	未知
PARK17	16q11.2	未知	VPS35	成人发病、认知障碍、肌张力障碍
PARK18	6p21.3	未知	EIF4G1	经典帕金森病
PARK19a/b	1p31.3	常染色体隐性	DNAJC6	青少年或早发，认知障碍
PARK20	21q22.11	常染色体隐性	SYNJ1	早发，癫痫发作
PARK21	3q22	常染色体显性	DNAJC13	经典帕金森病
PARK22	7p11.2	常染色体显性	CHCHD2	经典帕金森病

发病较早、进展较快的疾病，具有痴呆和幻觉等非典型特征。

SNCA 突变患者与散发性帕金森病患者不同，发病年龄较早（平均 45 岁），表现为震颤较少、强直、认知能力下降、肌阵挛、中枢性通气不足、体位性低血压和尿失禁。

常染色体隐性青少年帕金森病的特征是早发性肌张力障碍、活跃的深腱反射和小脑体征以及帕金森病的典型体征，所有这些都早在 3 岁时就出现了。PARK2、PARK6 和 PARK7 中的突变分别编码帕金蛋白、蛋白酪氨酸磷酸酶基因诱导假定激酶 1 和蛋白去糖酶 DJ-1，已被证实是这种疾病的原因。PARK2 中的突变比 PARK6 和 PARK7 中的突变更频繁，并且已经确定了 60 多种不同的失活突变；因此，常染色体隐性青少年帕金森病是由基因产物功能丧失而不是功能获得引起的。病理学的特征还在于多巴胺能神经元的丢失，但路易体不像散发性或 PARK1/4 病例那样常见。Parkin 是 RING 指家族的 E3 泛素连接酶，可将活化的泛素转移到蛋白质中的赖氨酸残基，这些残基将被蛋白酶体降解。对黑腹果蝇的研究表明，parkin 和蛋白酪氨酸磷酸酶基因诱导假定激酶 1 共同促进健康的线粒体。有趣的是，常染色体隐性青少年帕金森病的第三个原因 DJ-1 也参与线粒体功能，充当氧化应激传感器。

并非所有帕金森病的遗传原因都表现出完全外显率。编码富含亮氨酸的重复激酶 2 (LRRK2、PARK8) 的基因突变就是这种情况。有趣的是，LRRK2 突变是散发性帕金森病的危险因素。帕金森病的另一个遗传风险因素是编码葡萄糖脑甘酯酶-1 的基因：葡萄糖脑甘酯酶-1 突变的杂合子携带者在以后的生活中患帕金森病的风险增加，而纯合子携带者会患上一种称为戈谢病的隐性疾病。毫无疑问，帕金森病还有其他遗传风险因素，并且我们正在努力识别它们。

## 63.5 普遍表达的基因受损后发生选择性神经元丢失

这些神经退行性疾病的一个令人费解的方面是，改变的基因产物不仅在神经系统广泛而大量地表达，而且在其他组织中也是如此，但表现型主要是神经学的。此外，如图 63.3.2 所示，表现型通常仅反映特定神经元组的功能障碍，这种现象称为神经元选择性。

为什么纹状体神经元在亨廷顿病中最脆弱，而浦肯野细胞是脊髓小脑共济失调的目标？为什么黑质致密部的多巴胺能神经元主要受帕金森病影响，尽管  $\alpha$ -突触核蛋白、parkin、DJ-1、蛋白酪氨酸磷酸酶基因诱导假定激酶 1 和 LRRK2 在许多其他神经元（甚至非神经元）组中都很丰富？虽然还没有确定的答案，但已经提出了一些假设。帕金森病中易受伤害的多巴胺能神经元表现出一种不寻常的生理特征，这一发现表明了一种可能性：它们依赖于  $\text{Ca}^{2+}$  通道以有节奏的模式放电。这种对神经元中  $\text{Ca}^{2+}$  流入的依赖被认为会导致线粒体基准应激，这可以解释为什么这些神经元如此容易受到线粒体循环的直接伤害，例如由 parkin、DJ-1 和蛋白酪氨酸磷酸酶基因诱导假定激酶 1 功能障碍以及其他 LRRK2 功能障碍和  $\alpha$ -突触核蛋白积累引起的应激。

在多聚谷氨酰胺疾病中，细胞病理学的选择性随着谷氨酰胺束长度的增加而降低：突变越严重，受影响的神经元群的数量就越多。这在以极长重复序列为特征的早发形式中尤为明显。例如，幼年型脊髓小脑共济失调 1 型可能涉及动眼神经异常，或引起肌张力障碍、僵硬和认知障碍，这些特征与亨廷顿病和齿状核红核苍白球路易体萎缩症重叠；死亡通常发生在症状出现后的 4 至 8 年内。青少年脊髓小脑共济失调 1 型患者会出现癫痫发作、妄想和幻听，婴儿疾病还会产生身材矮小和充血性心力衰竭等躯体特征。婴儿脊髓小脑共济失调 7 型通过破坏视杆细胞和视锥细胞导致渐进性失明；有趣的是，患有脊髓小脑共济失调 2 型的婴儿也会出现视网膜退化。这些观察表明，不同的细胞类型对具有扩展的谷氨酰胺束的有毒蛋白质脆弱性阈值不同。例如，视网膜细胞似乎比小脑神经元更能抵抗聚谷氨酰胺的毒性，但比心肌细胞更脆弱。一旦肠道中谷氨酰胺的数量超过一定长度（从一种蛋白质到另一种蛋白质的长度各不相同）没有细胞是安全的。

使用小鼠模型进行的研究表明，蛋白质错误折叠是导致聚谷氨酰胺疾病的原因。谷氨酰胺通道越长，错误折叠越严重，清除阻力越大；因此，高于正常水平的蛋白质水平缓慢积累是神经退行性疾病的一个共同特征。随着束变得很长，即使是具有较低浓度无序基因产物的细胞也变得脆弱。事实上，对动物模型的研究表明，即使浓度加倍也可能是表现型表现与表观正常之间的差异。因此可以想象，与不太脆弱的神经元相比，在每种疾病中受影响的神经元具有更多的功能失调蛋白质。尽管无法通过当前的免疫标记技术检测到，但如果神经元在数十年内暴露于有毒蛋白质，这种逐渐增加的变化仍然足以干扰细胞功能。

选择性脆弱性的其他主要贡献者可能是与突变蛋白相互作用或帮助处理突变蛋白的蛋白质水平的变化。编码此类蛋白质的基因的变异可能导致共济失调家族中非常突出的临床变异性。

为什么神经元先于其他细胞受到影响？随着机体的老化，微小的损伤可能对蛋白质折叠机制产生轻微的不利影响，这些损伤可能因有毒蛋白而加剧。因为神经元处于有丝分裂后，它们可能对细胞内因子平衡的扰动特别敏感。如果有机体能够在神经系统攻击中存活足够长的时间，其他组织也可能最终显示出痛苦的迹象。

## 63.6 动物模型是研究神经退行性疾病的有效工具

动物模型已被证明对于探索各种神经退行性疾病的发病机制和研究疗法非常有价值。老鼠一直是模拟神经系统疾病的偏好动物，但果蝇和线虫也被证明可用于描绘遗传途径。

### 63.6.1 小鼠模型重现神经退行性疾病的许多特征

除了帕金森病的常染色体隐性幼年形式外，此处讨论的神经退行性疾病主要反映了功能获得性突变。因此，大多数模拟这些疾病的基因工程小鼠都是使用 2 种技术之一创建的。在转基因方法中，含有突变基因的等位基因被过表达，而在敲入方法中，将人类突变（例如扩展的胞嘧啶-腺嘌呤-鸟嘌呤道）插入内源性小鼠基因座以促进基因产物在发育的正确时间和在正确的细胞中表达。

如图 63.6.1 所示，在一些转基因模型中，例如为脊髓小脑共济失调 1 型、2 型、3 型和 7 型以及齿状核红核苍白球路易体萎缩症生成的模型，具有野生型或扩展等位基因的全长互补脱氧核糖核酸在特定类别的神经元或更大的细胞群中过度表达。在脊髓小脑共济失调 3 型的其他转基因模型和脊髓延髓肌萎缩症模型中，表达了编码区的截短版本。全长和截短的亨廷顿蛋白都已用于转基因模型。

已经为亨廷顿病、脊髓延髓肌萎缩症和 1 型和 7 型脊髓小脑共济失调生成了基因敲入小鼠。这些模型证实，除了扩展的谷氨酰胺链之外，其他序列也能产生有毒蛋白质。此外，2 种不同宿主蛋白的相同扩增会对细胞产生



**图 63.6.1:** 脊髓小脑性共济失调 1 型转基因小鼠的进行性浦肯野细胞病理学。来自野生型小鼠和 12 周龄和 22 周龄在浦肯野细胞中表达 1 型脊髓小脑性共济失调（脊髓小脑共济失调 1 型）转基因和 82 种谷氨酰胺的小鼠的小脑切片。钙结合蛋白免疫荧光染色标记浦肯野细胞及其广泛的树突状分枝。在脊髓小脑共济失调 1 型中，树突逐渐消失，分子层变薄，浦肯野细胞移位（箭头）。

不同的影响。例如，如图 63.3.1 和表 63.3 所示，在人类中，33 次重复导致脊髓小脑共济失调 2 型，而 44 到 52 次胞嘧啶-腺嘌呤-鸟嘌呤重复可能会或可能不会发展为脊髓小脑共济失调 3 型。然而，在小鼠模型中，通道长度与蛋白质其余部分的关系是毒性的一个很好的预测指标：严重、广泛、非选择性的神经元功能障碍发生在携带截短蛋白质和相对较大谷氨酰胺通道的转基因小鼠中。相比之下，表达包含相同胞嘧啶-腺嘌呤-鸟嘌呤重复长度的全长蛋白质的小鼠会发展出更温和、进展更慢的神经系统综合症。弱表达的启动子也倾向于产生更具选择性的神经元功能障碍。在某些情况下，全长蛋白的表达即使有适度的大扩展，也不会引起神经功能障碍，但具有相似重复大小的截断版本确实会产生疾病表现型。总之，当谷氨酰胺链在隔离状态下表达或由短肽序列包围时，即当它占据蛋白质的较大比例时，一定长度的谷氨酰胺链更具毒性。

**表 63.3:** 不稳定胞嘧啶-腺嘌呤-鸟嘌呤三核苷酸重复序列扩增引起的遗传性共济失调

疾病	基因	基因座	蛋白质	基因突变	正常	疾病
脊髓小脑共济失调 1 型	脊髓小脑共济失调 1 型	6p23	共济失调蛋白-1	编码区胞嘧啶-腺嘌呤-鸟嘌呤重复	6–44	39–121

在具有 78 个谷氨酰胺重复序列的脊髓小脑共济失调 1 型敲入小鼠中，几乎检测不到神经功能障碍；只有当重复长度扩展到大约 154 个谷氨酰胺时，神经表现型才会变得明显。在小鼠短暂的生命周期内观察表现型需要更长的重复，因为聚谷氨酰胺毒性需要时间才能发挥其作用。然而，在转基因小鼠中，大量过度产生突变蛋白可以弥补适度的重复长度和暴露时间的短暂。事实上，在小鼠中，即使是野生型共济失调蛋白-1 的过量产生也会导致轻度神经功能障碍，而野生型人  $\alpha$ -突触核蛋白的过度表达足以引起帕金森病症状。

如图 63.6.2 所示，对人类和各种实验小鼠脑组织的分析表明，错误折叠的蛋白质倾向于在各种神经元中积累，通常形成可见的聚集体。路易体和  $\alpha$ -突触核蛋白的异常积累在帕金森病小鼠模型中发展，就像在人类中一样。尽管蛋白质积累在所有这些神经退行性疾病中都很常见，但积累的蛋白质在细胞中的位置各不相同，而细胞内的位置是蛋白质致病性的一个因素。例如，在细胞质而不是细胞核中积累的突变体共济失调蛋白-1（因为其核定位信号被禁用）不会发挥可检测的毒性作用。

事实上，突变蛋白在不大量产生蛋白质的小鼠模型中积累，以及携带单个突变等位基因的人类患者中积累，



**图 63.6.2:** 选定的神经退行性疾病的神经病理学特征。A. 来自尾状核的正常多棘神经元与受亨廷顿病影响的多棘神经元的比较。注意患病神经元中末端树突分支的明显弯曲。B. 黑质中具有经典细胞质内含物（路易体）的色素多巴胺能神经元。圆形细胞质内含物被清晰的光晕包围。最近的电子显微镜和生物化学证据表明，路易体的主要成分是突触核蛋白、泛素和异常磷酸化的神经丝，它们在细胞体中形成非膜结合的致密绞链。细胞外路易体发生在神经元细胞死亡和崩解之后。C. 一个具有典型核包涵体的神经元，几乎与核仁一样大，另一个浦肯野细胞具有相当大的液泡和称为鱼雷的轴突肿胀。D. 因为 6 型脊髓小脑性共济失调是由编码  $\text{Ca}^{2+}$  通道的 CACNA1A 的重复扩增引起的，所以 CACNA1A 标记在整个细胞质而不是细胞核中扩散。

这表明神经元在清除蛋白质方面存在困难。这一假设得到以下发现的支持，即泛素和蛋白酶体成分（蛋白质降解机制）在人类和小鼠组织中与蛋白质聚集体一起被发现。

### 63.6.2 无脊椎动物模型表现出进行性神经变性

几种无脊椎动物模型已用于研究聚谷氨酰胺蛋白、 $\alpha$ -突触核蛋白、parkin 和蛋白酪氨酸磷酸酶基因诱导假定激酶 I。这些蛋白质在不同物种间的致病作用的相似性非常显著。

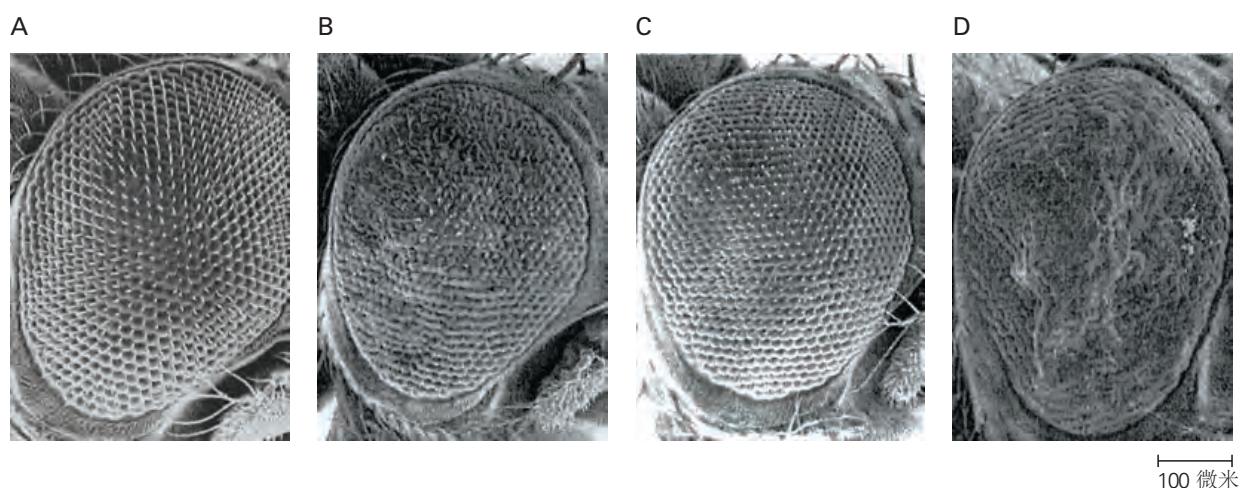
携带高水平人  $\alpha$ -突触核蛋白的果蝇会发生多巴胺能神经元的进行性退化，并具有  $\alpha$ -突触核蛋白免疫响应性细胞质聚集体，让人联想到路易体。与小鼠模型一样，携带野生型或突变等位基因的果蝇中高水平的  $\alpha$ -突触核蛋白诱导了这种表现型。此外，带有蛋白酪氨酸磷酸酶基因诱导假定激酶 I 或 parkin 突变的果蝇具有多巴胺能神经元缺陷和运动异常。果蝇中野生型或突变型共济失调蛋白-I 的过度表达会诱导与蛋白质水平相关的进行性神经元变性，但对于具有突变蛋白的果蝇来说当然更严重。

通过表达含有不同长度谷氨酰胺束的亨廷顿蛋白的氨基末端片段，已知线虫中也评估了聚谷氨酰胺毒性。神经元功能障碍和细胞死亡发生在表达嵌入截短蛋白质内的扩张束的蠕虫中。

## 63.7 神经退行性疾病的发病机制遵循多种通路

### 63.7.1 蛋白质错误折叠和降解导致帕金森病

神经退行性疾病蛋白以及泛素-蛋白酶体降解途径的伴侣蛋白和成分的逐渐积累表明，谷氨酰胺束的扩展改变了天然蛋白的折叠状态，这反过来又会激发蛋白折叠和降解机制的活性。当该机器无法处理蛋白质分子时，它们就会积累，最终形成聚集体。支持这一想法的证据首先来自细胞培养中的观察结果，即伴侣蛋白的过量产生会减少蛋白质聚集并减轻蛋白质中扩展的谷氨酰胺束的毒性。相反，阻断蛋白酶体会抑制蛋白质降解，从而增强聚集和毒性。果蝇和小鼠的基因研究提供了更有说服力的证据。至少一种伴侣蛋白（如 Hsp70、Hsp40 或四肽蛋白 2）的过量产生可抑制果蝇中的聚谷氨酰胺毒性，并减少帕金森病和几种共济失调小鼠模型的退化。相反，如图 63.7.1 所示，伴侣功能的丧失会使神经退行性表现型恶化。



**图 63.7.1：**聚谷氨酰胺诱导的果蝇眼变性和修饰剂的作用。A. 扫描电子显微照片描绘了具有正常小眼的苍蝇的眼睛。B. 携带具有扩展谷氨酰胺重复序列的蛋白质的转基因苍蝇的小眼。C. 由于过度产生热休克蛋白对聚谷氨酰胺诱导表现型的缓解作用，小眼看起来几乎正常。D. 另一种热休克蛋白的缺乏加剧了聚谷氨酰胺诱导的表现型。

动物模型中的基因改造进一步支持了脊髓小脑共济失调中泛素-蛋白酶体途径和蛋白质降解的重要性。在脊髓小脑共济失调 I 型的果蝇模型中，泛素、泛素载体酶或泛素羧基末端水解酶的单倍体不足会加剧神经变性。似乎内含物是细胞试图隔离突变蛋白并从而限制其毒性作用的一部分。无法形成聚集体的细胞遭受聚谷氨酰胺毒

性最严重的损害。事实上，脊髓小脑共济失调 1 型和 7 型的敲入小鼠模型最终表明，形成聚集体的细胞存活时间更长；小脑浦肯野细胞是这种疾病的主要目标，是最后形成核聚集体的细胞。

在亨廷顿病中，扩展的亨廷顿蛋白很容易被蛋白酶切割，但这些片段对细胞有毒，会干扰转录并调节 dynamin-1 的活性。扩展的亨廷顿蛋白通过抑制哺乳动物雷帕霉素靶蛋白激酶激活自噬途径，但由此产生的自噬体有缺陷，不能帮助神经元降解聚集的蛋白质。最后，扩展的亨廷顿蛋白形成聚集体。一些研究表明这些聚集体对细胞有害，而其他研究表明它们具有保护作用，因为它们降低了可溶性有毒蛋白质的循环水平。它们在病理学中的作用可能取决于疾病阶段以及哪些相互作用的蛋白质在聚集体中共同积累。

帕金森病的研究进一步强调了泛素-蛋白酶体通路的重要性，并揭示了与多聚谷氨酰胺疾病的其他相似之处。首先，针对  $\alpha$ -突触核蛋白的研究表明，泛素化形式的蛋白质在路易体中积累，并且泛素化调节  $\alpha$ -突触核蛋白的稳定性。其次，最近的研究已经确定 NEDD4 是一种以  $\alpha$ -突触核蛋白为靶标的 E3 泛素连接酶，而 USP9X 是一种去除修饰的去泛素化酶。其他研究已将 parkin 鉴定为一种 E3 泛素连接酶，它靶向许多不同的线粒体蛋白，对线粒体质量控制很重要。

错误折叠的  $\alpha$ -突触核蛋白或扩张的谷氨酰胺束如何破坏神经元功能？一种抗降解的蛋白质可能在细胞中逗留的时间太长，执行其正常功能的时间比它应有的时间长；改变的构象也可能导致它偏爱某些蛋白质相互作用而不是其他蛋白质。这就是谷氨酰胺扩展的共济失调蛋白-1 所发生的情况：毒性功能的获得部分涉及与 Capicua 的长期结合以及随后其转录活性的改变。

### 63.7.2 蛋白质错误折叠触发基因表达的病理改变

谷氨酰胺束扩张导致的错误折叠的主要后果之一是基因表达的改变。当人们意识到大多数突变蛋白在细胞核中积累并且它们与关键转录调节因子相互作用或影响关键转录调节因子的功能时，人们首先怀疑这一点。例如，亨廷顿蛋白与转录因子环磷酸腺苷应答元件结合蛋白结合蛋白、NeuroD、特异性蛋白-1、核因子- $\kappa$ B 和肿瘤抑制蛋白 53 等相互作用。继发于聚谷氨酰胺扩张的这些相互作用的破坏导致在疾病状态中观察到的无数转录变化。

基因表达的改变是发病机制中最早的事件之一，发生在脊髓小脑共济失调 1 型和亨廷顿病小鼠模型中突变转基因表达后的几天内。许多表达改变的基因参与  $\text{Ca}^{2+}$  内稳态、细胞凋亡、细胞周期控制、脱氧核糖核酸修复、突触传递以及将感觉事件转导为神经信号。在脊髓小脑共济失调 1 型的果蝇模型中，神经退行性表现型的几种修饰符是转录辅助因子。聚谷氨酰胺蛋白的过量产生也可以降低细胞中组蛋白乙酰化的水平，这种作用可以通过环磷酸腺苷应答元件结合蛋白的过量产生来逆转。最后，共济失调蛋白-1 与转录抑制因子 Capicua 形成天然复合物；因此，一些功能获得效应涉及获得增强的 Capicua 介导的抑制。

### 63.7.3 线粒体功能障碍加剧神经退行性疾病

形态学和功能研究都提供了多聚谷氨酰胺疾病和帕金森病中线粒体功能障碍的证据。与对照线粒体相比，亨廷顿病患者的淋巴母细胞线粒体以及亨廷顿病转基因小鼠模型的脑线粒体具有较低的膜电位和较低的  $\text{Ca}^{2+}$  负载去极化。

与帕金森病有关的几种蛋白质会影响线粒体功能和完整性。例如，对果蝇的研究表明，蛋白酪氨酸磷酸酶基因诱导假定激酶 1 的缺失会导致线粒体功能障碍、多巴胺能神经元损伤和运动异常，而这些都可以通过帕金森蛋白来挽救。这些研究导致发现蛋白酪氨酸磷酸酶基因诱导假定激酶 1 和 parkin 在称为线粒体自噬的过程中调节细胞中的线粒体更新。因此，鉴于这些蛋白质的功能和相互作用，线粒体功能障碍可能是帕金森病表现型的关键因素。

### 63.7.4 细胞凋亡和半胱天冬酶改变神经变性的严重程度

尽管对大多数神经退行性疾病的研究表明，症状在可检测到的细胞死亡之前很久就出现了，但神经元丢失是所有这些疾病末期的标志。神经元死亡涉及 2 个主要因素： $\text{Ca}^{2+}$  稳态改变和神经元存活因子（例如亨廷顿病

中的脑源性神经营养因子)的诱导减少。然而,有具体证据表明对细胞凋亡至关重要的半胱天冬酶活性是神经退行性疾病的一个促成因素。一些聚谷氨酰胺蛋白,如亨廷顿蛋白、雄激素受体、共济失调蛋白-3和atrophin-1,是体外半胱天冬酶的底物。这增加了半胱天冬酶释放这些具有扩展谷氨酰胺束的蛋白质片段的可能性。如上所述,此类片段比全长蛋白质更具破坏性。

核内亨廷顿蛋白增加细胞中 caspase-1 的产生;这可能导致细胞凋亡和 caspase-3 激活。Hip-1 是一种与亨廷顿蛋白相互作用的蛋白质,可形成一种复合物,激活 caspase-8。这个过程可能会因亨廷顿蛋白中谷氨酰胺的扩展而增强,因为 Hip-1 与突变体亨廷顿蛋白的结合不如与野生型蛋白质的结合强烈。在果蝇中,抗凋亡蛋白 p35 的产生可部分挽救由突变体共济失调蛋白-3 诱导的色素损失。

总之,多聚谷氨酰胺束的扩张以及与神经退行性疾病有关的蛋白质中的几种错义突变会改变宿主蛋白质,导致其积累或异常相互作用。如图 63.7.2 所示,神经元功能障碍是由这种异常相互作用的下游效应引起的。

## 63.8 了解神经退行性疾病的分子动力学表明治疗干预的方法

各种神经退行性疾病的遗传基础和致病机制的发现,为我们带来了治疗这些疾病的疗法即将出现的希望。迄今为止,多巴胺替代疗法是帕金森病唯一的药理学选择,但并不理想。患者往往会产生耐受性并需要越来越大的药物剂量,这反过来会导致称为左旋多巴诱发的运动障碍的副作用。异动症无法控制的运动很快就会像最初治疗的运动症状一样具有破坏性。深部脑刺激的进步是有希望的,但该过程是侵入性的,因此仅用于药物难治性帕金森病。

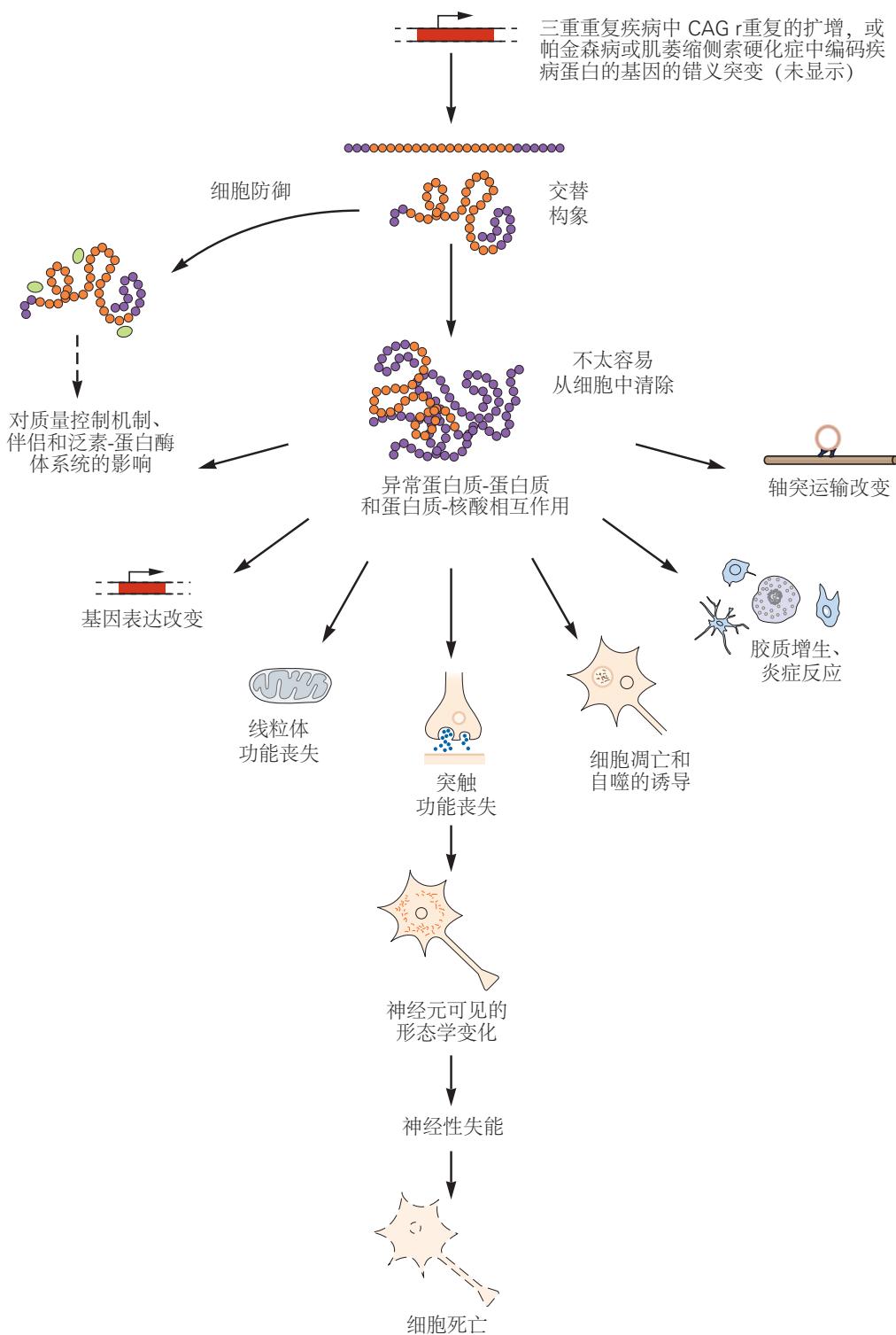
患有亨廷顿病和脊髓小脑共济失调的患者情况更糟。目前还没有减缓运动协调性进行性丧失的治疗方法。然而,正在研究几种显示出巨大前景的令人兴奋的治疗方法。最令人兴奋的治疗进展是那些与致病产物的基因沉默相关的进展,包括编辑基因组、降低转录或减少蛋白质的表达。这些治疗亨廷顿病的方法中最有前途的是使用反义寡核苷酸。反义寡核苷酸是一种小的单链分子,旨在与想要下调的信使核糖核酸产物中发现的互补序列结合。当反义寡核苷酸与其信使核糖核酸靶标结合时,它会通过核糖核酸酶 H 活性触发信使核糖核酸的降解,同时保留反义寡核苷酸本身,从而使其能够与另一个信使核糖核酸分子结合。在亨廷顿病中,几种反义寡核苷酸已成功用于降低亨廷顿蛋白水平。事实上,这种方法目前正在临床试验中使用,并有望用于其他疾病,如帕金森病。

理想情况下,治疗应针对某些最早的致病阶段,此时干预在理论上可以阻止疾病甚至恢复功能。事实上,亨廷顿病和脊髓小脑共济失调 1 型小鼠模型的研究表明,可以关闭突变基因的表达,神经元功能障碍是可逆的。当转基因的表达被关闭时,神经元有机会清除突变的聚谷氨酰胺蛋白并恢复正常活动。

由于大多数神经退行性疾病会在几十年的时间里发展,即使是轻微调节上述一种或多种途径的药物干预也可以延缓疾病进展或改善功能,这将大大提高患有这些破坏性疾病患者的生活质量。

## 63.9 要点

1. 迟发性神经退行性疾病折磨着全世界超过 2 千 5 百万人,随着预期寿命的延长,预计阿尔茨海默病和帕金森病的患病率将上升。
2. 鉴定导致多种形式的帕金森病和各种多聚谷氨酰胺神经退行性疾病的基因使得能够对这些临床异质性疾病进行准确诊断和分类。
3. 尽管驱动疾病的基因产物在大脑中广泛表达,但在所有成人发病的神经退行性疾病中都存在选择性神经元脆弱性。也许疾病驱动蛋白和/或其相互作用因子的丰度略有增加可以解释这种选择性脆弱性。
4. 线粒体功能障碍常见于帕金森病;帕金森病中的一些突变基因调节线粒体更新。
5. 细胞培养和模式生物研究揭示了成人发病的神经退行性疾病的共同致病机制:蛋白质错误折叠。由于蛋白质相互作用异常或细胞内蛋白质积累和活性改变,导致相应蛋白质采用改变构象的突变逐渐诱导神经元功能障碍。



**图 63.7.2:** 蛋白质病发病机制的当前模型。致病蛋白质采用另一种构象，改变其与其他蛋白质、脱氧核糖核酸或核糖核酸的相互作用，从而改变基因表达并可能产生炎症响应。这些发病机制中的早期事件发生在症状出现之前数年。由于这种替代构象对细胞来说更难重新折叠或降解，因此突变蛋白的稳态水平在几十年内缓慢上升。随着突变蛋白水平的升高，神经元试图隔离突变蛋白并形成聚集体。随着疾病的进展，这些蛋白质沉积物本身可能会影响蛋白质相互作用或损害蛋白质质量控制系统。

6. 聚谷氨酰胺扩展蛋白的积累导致细胞发生多种分子变化，包括基因表达的改变、 $\text{Ca}^{2+}$  稳态的改变、线粒体功能障碍和半胱天冬酶的激活。
7. 许多成人神经退行性疾病在小鼠模型中是可逆的这一发现给了希望，如果在细胞死亡发生之前的疾病过程中足够早地实施治疗，那么一些神经元功能障碍可以得到挽救。
8. 确定介导某些致病作用的途径可能会导致首先在动物身上进行测试，然后将其应用于人类的药物研发。
9. 降低致病蛋白的水平可以减轻它们的毒性作用。这为使用靶向有毒核糖核酸的反义寡核苷酸或使用小分子靶向有毒蛋白质调节剂的治疗策略开辟了道路。

## 第 64 章 大脑老化

如图 64.0.1 所示，在 1900 年，美国的平均寿命约为 50 岁。到 2015 年，男性约为 77 岁，女性约为 82 岁。其他 30 个国家的平均水平更高。这些增加主要是由于婴儿死亡率的降低、疫苗和抗生素的开发、更好的营养、改进的公共卫生措施以及心脏病和中风的治疗和预防方面的进步。由于预期寿命的延长，以及二战后不久出生的大批“婴儿潮一代”，老年人成为美国人口中增长最快的部分。

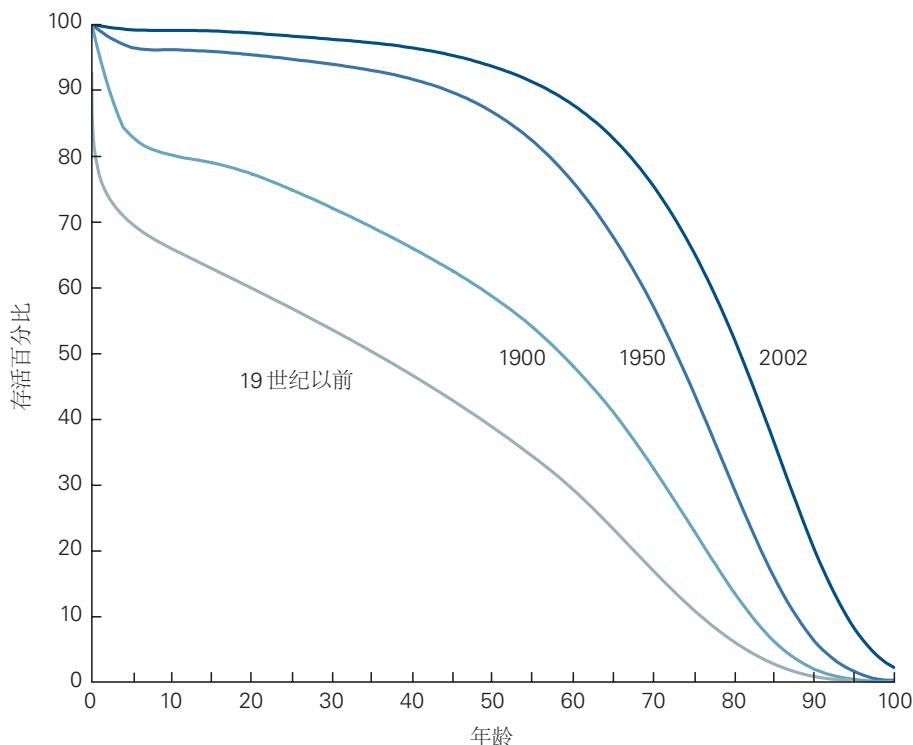


图 64.0.1：人类的寿命正在增加。在过去的 100 年里，美国人的平均寿命增长迅速<sup>[580-581]</sup>。

寿命延长是一把双刃剑，因为与年龄相关的认知改变越来越普遍。变化的程度因人而异。对于许多人来说，这些改变是温和的，对生活质量的影响相对较小，我们戏称这些短暂的失误称为“老年时刻”。其他认知障碍虽然不会使人虚弱，但足以阻碍我们独立管理生活的能力。然而，痴呆症会侵蚀记忆和推理并改变人格。其中，阿尔茨海默病最为普遍。

随着人口老龄化，神经科学家、神经学家和心理学家开始投入更多精力来了解大脑中与年龄相关的变化。主要动机是寻找阿尔茨海默病和其他痴呆症的治疗方法，但了解认知能力随年龄下降的正常过程也很重要。毕竟，年龄是各种神经退行性疾病的最大危险因素。了解随着年龄的增长我们的大脑会发生什么，不仅可以改善普通人群的生活质量，还可以提供最终帮助我们克服看似无关的病理变化线索。

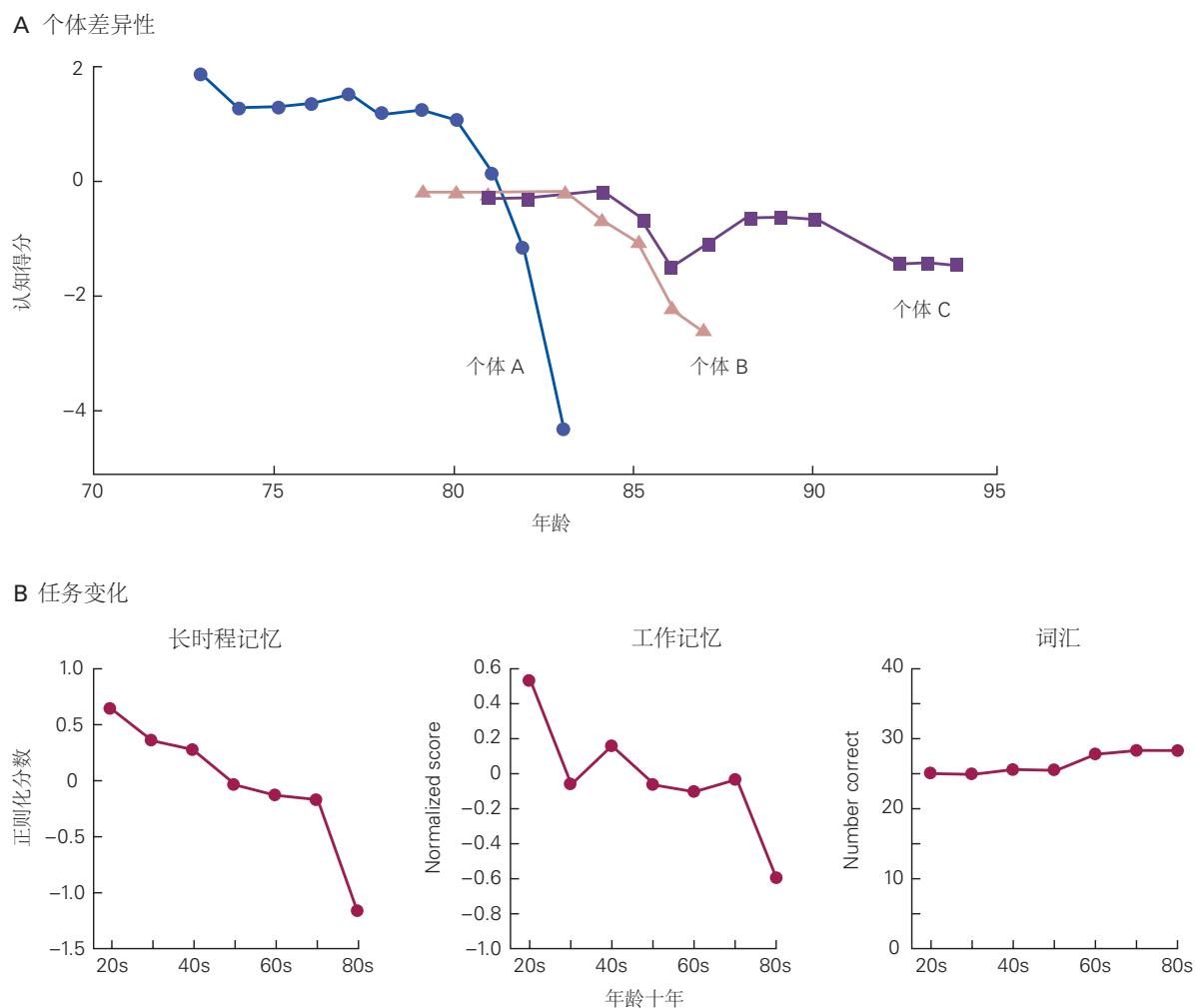
考虑到这一点，我们在本章开始考虑大脑的正常老化。然后我们转向广泛的认知病理变化，最后关注阿尔茨海默病。

### 64.1 大脑的结构和功能随年龄变化

随着年龄的增长，我们的身体会发生变化：头发变薄，皮肤起皱，关节吱吱作响。因此，我们的大脑也会发生变化也就不足为奇了。事实上，随着年龄的增长而发生的广泛行为改变是神经系统潜在改变的迹象。例如，随着运动技能的下降，姿势变得不那么直立，步态变慢，步幅变短，姿势反射常常变得迟钝。尽管肌肉变弱并且

骨骼变得更脆，但这些运动异常在很大程度上由涉及周围神经系统和中枢神经系统的微妙过程引起。睡眠模式也会随着年龄的增长而改变；老年人睡得更少，醒得更频繁。归因于前脑的心理功能（例如记忆力和解决问题的能力）也会下降。

如图 64.1.1A 所示，与年龄相关的心智能力下降在速度和严重程度上变化很大。虽然大多数人的思维敏捷度会逐渐下降，但对某些人来说，下降速度很快，而其他人则终生保持认知能力，朱塞佩·威尔第、埃莉诺·罗斯福和巴勃罗·毕加索就是后一类的著名例子。提香在他 80 多岁时继续创作杰作，据说索福克勒斯在他 92 岁时创作了《俄狄浦斯在科罗诺斯》。心理功能完好保存的老年人很少见，这表明这些人的生活经历或基因可能具有特殊性质。因此，人们对研究在 10 岁甚至 11 岁时几乎保持完好认知的个体产生了极大的兴趣。这些百岁老人可能会深入了解环境或遗传因素，这些因素可以防止正常的与年龄相关的认知衰退或更具破坏性的痴呆病理下降。下面讨论的一种保护性基因变体是载脂蛋白 E 基因的 epsilon 2 等位基因。



**图 64.1.1：**与年龄相关的认知衰退存在差异。A. 几十年来每年接受一系列认知测试的 3 个人的分数。人 A 迅速下降。人 B 和 C 在 80 多岁时表现出相似的认知表现，但随后出现分歧<sup>[582]</sup>。B. 对大量人进行的多项认知测试的平均分数。长期陈述性记忆和工作记忆在整个生命过程中都会下降，而且在高龄时更是如此。相反，词汇知识得以保留<sup>[583]</sup>。

如图 64.1.1B 所示，从对许多人的研究中得出的一个有趣发现：一些认知能力会随着年龄的增长而显著下降，而其他人则基本保持不变。例如，工作记忆和长期记忆、视觉空间能力（通过将积木排列到设计中或绘制三维图形来衡量）和语言流畅性（通过快速命名对象或尽可能多地命名以特定字母开头的单词来衡量）通常随着年龄的增长而下降。另一方面，词汇量、信息和理解力的衡量标准通常显示正常人在进入 80 年代后出现的轻微下降。

记忆力、运动活动、情绪、睡眠模式、食欲和神经内分泌功能的年龄相关变化是由大脑结构和功能的改变引起的。即使是最健康的 80 岁大脑看起来也不像 20 岁时那样。如图 64.1.2A 所示，老年人表现出大脑体积轻度萎缩和脑重量减轻，以及脑室扩大。从大学时代开始，大脑重量平均每年减少 0.2%，70 岁每年约减少 0.5%。

这些变化可能是由神经元死亡引起的。事实上，一些神经元会随着年龄的增长而丢失。例如，25% 或更多支配骨骼肌的运动神经元在一般健康的老年人中死亡。如图 64.1.2B 所示，正如我们将看到的，阿尔茨海默病等神经退行性疾病会显著加速神经元的死亡。然而，在健康大脑的大部分区域，仅仅因为年龄的原因，神经元损失很少甚至没有，所以大脑萎缩一定是由其他因素引起。

事实上，对人类和实验动物大脑的分析揭示了神经元和胶质细胞的结构改变。髓磷脂破碎和丢失，损害了白质的完整性。同时，皮层和其他神经元的树突状分枝密度降低，导致神经细胞收缩。合成某些神经递质（如多巴胺、去甲肾上腺素和乙酰胆碱）的酶水平会随着年龄的增长而下降，这种下降可能会导致使用这些递质的突触出现功能缺陷。如图 64.1.3 所示，突触结构也发生了改变，至少在神经肌肉接头处是这样，增加了结构变化也导致中枢突触功能缺陷的可能性。最后，如图 64.1.4 所示，新皮层和大脑许多其他区域的突触数量下降。

这些细胞变化会干扰调节我们心理活动的神经营路的完整性。与年龄相关的突触丧失以及剩余突触功能受损被认为是导致认知能力下降的重要因素。白质的变化很普遍，但在前额叶皮层和颞叶皮层尤为显著。它们可能是执行功能和集中注意力以及编码和存储记忆的能力改变的基础，这些功能位于额叶-纹状体系统和颞叶中。白质的损失也可能有助于解释最近的发现，即老年人的大脑不太能够支持通常协同工作以进行复杂心理活动的广泛分离区域的活动同步。这些大规模网络的中断可能是认知能力下降的重要原因。

长期以来，人们一直认为衰老是由于累积的遗传损伤或有毒废物导致细胞和组织逐渐退化的结果。支持这一想法的发现是，从动物身上取出并置于组织培养皿中的有丝分裂细胞在衰老和死亡之前仅分裂有限次数。如图 64.1.5 所示，这种“注定”衰老的观点在过去 10 到 20 年里发生了根本性的变化，这主要是由于在模式生物中发现了显著延长寿命的突变。

这些戏剧性的发现表明：衰老过程是在活跃的基因控制下进行的。一种已被表征的调节通路包括胰岛素和胰岛素样生长因子、它们的受体以及它们激活的信号传导程序。这些基因的破坏实际上增加了细胞对致命氧化损伤的抵抗力。人们认为，这些基因的正常形式是通过进化选择的，因为它们在生殖期对生物体有益。它们对寿命的不利影响，一旦动物过了繁殖年龄，可能是一个不幸的副作用，进化对此并不太关心。

这些发现对于理解衰老如何影响神经系统有 2 个主要意义。首先，导致或保护我们免受衰老破坏的生化机制可能是导致神经元变化的因素，这些变化又导致了与年龄相关的认知衰退。目前，正在模型生物中开展研究来探索细胞变化和认知功能之间的联系。其次，也许更令人兴奋的是，对基因研究发现途径的研究可以确定延长寿命或健康寿命（一个人保持总体健康的时期）的药理学或环境策略。

迄今为止，延长寿命（从酵母到蠕虫再到灵长类动物）的最佳验证环境策略是限制热量摄入。热量限制似乎是通过上述胰岛素通路中的基因起作用的，并且可能涉及一组称为乙酰化酶的酶。乙酰化酶被最初从红酒中分离出来的化合物白藜芦醇激活。当给小鼠服用时，白藜芦醇反过来会延缓衰老的某些方面，包括认知能力下降。虽然白藜芦醇不太可能成为人类的青春之泉，但它仍然是目前正在考虑的新化学物质的例证。这些化学策略不仅使用模式生物探索导致衰老的积极因素，而且探索阻止模式生物（可能还有人类）在其整个生命周期中保持总体健康的约束条件。

## 64.2 相当一部分老年人的认知能力下降是显著的并且使人虚弱

对于大多数人来说，与年龄相关的认知变化不会严重影响生活质量。然而，在一些老年人中，认知能力下降达到了可以被视为病态的程度。在异常范围的低端是一系列称为轻度认知损伤的变化。这种综合症的特征是记忆力减退，伴有其他认知障碍，这些障碍超出了正常衰老的范围。患有轻度认知损伤的人可能能够进行大多数日常生活活动，尽管其他人会注意到这些损伤，并且通常会影响人进行某些对他们来说重要或愉快的活动的能力，例如管理财务或玩文字游戏。

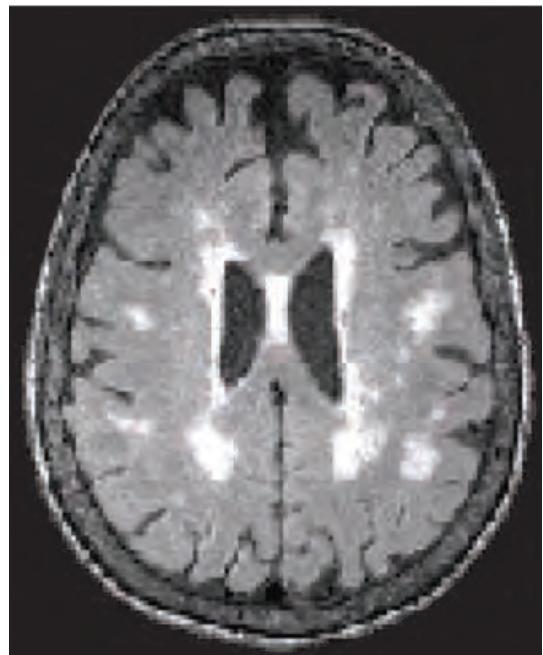
重要的是，轻度认知损伤是一种综合症，而不是一种诊断。许多潜在的问题，如抑郁症、过度用药、中风和神经退行性疾病都可能导致轻度认知损伤。如图 64.2.1 所示，大约一半的轻度认知损伤患者患有潜在的阿尔茨

A 年龄相关变化

正常 22 岁

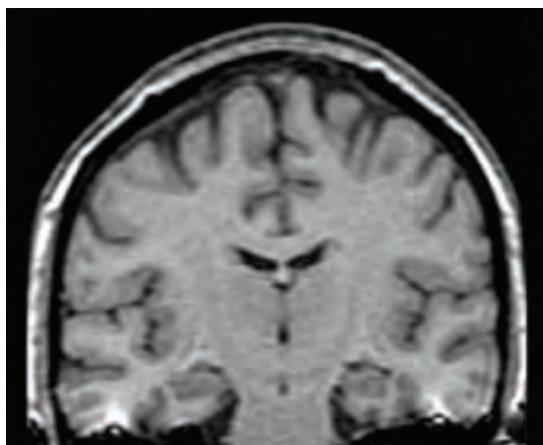


正常 89 岁

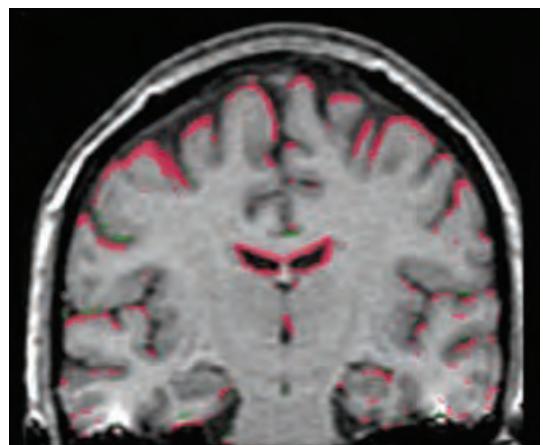


B 阿尔茨海默病的变化

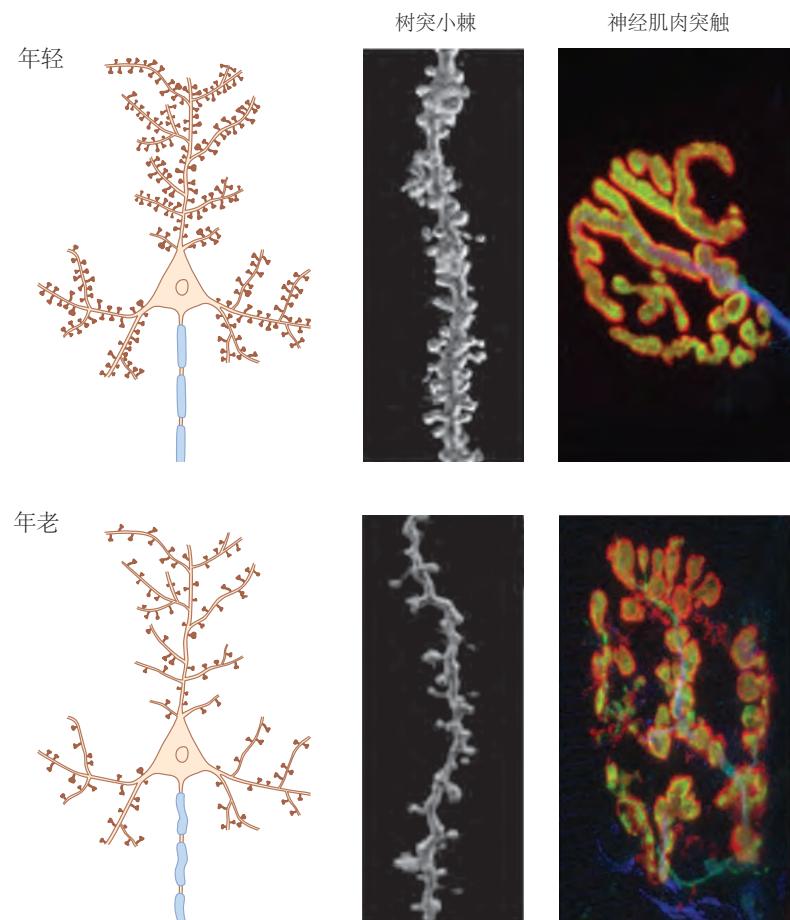
无症状 45 岁



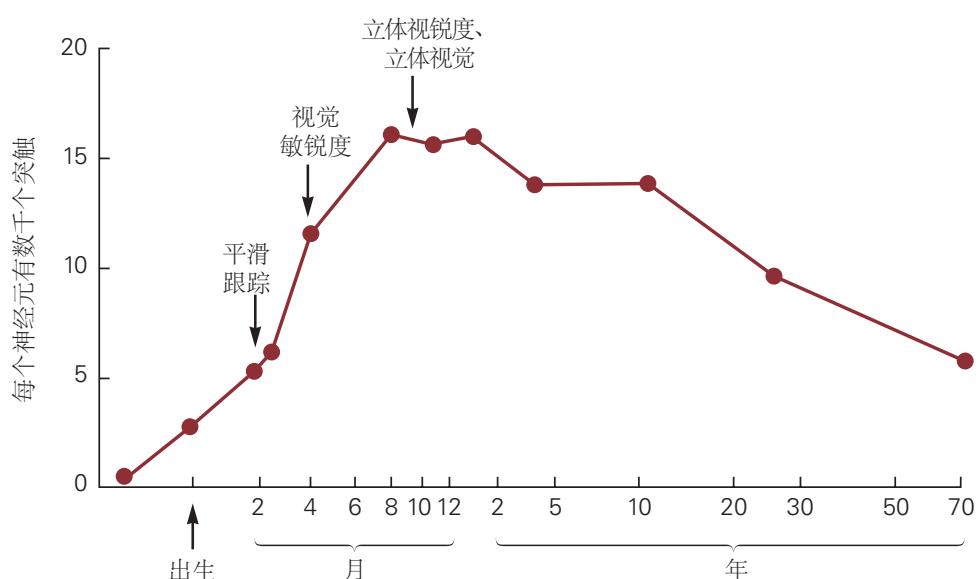
4 年后出现行为症状



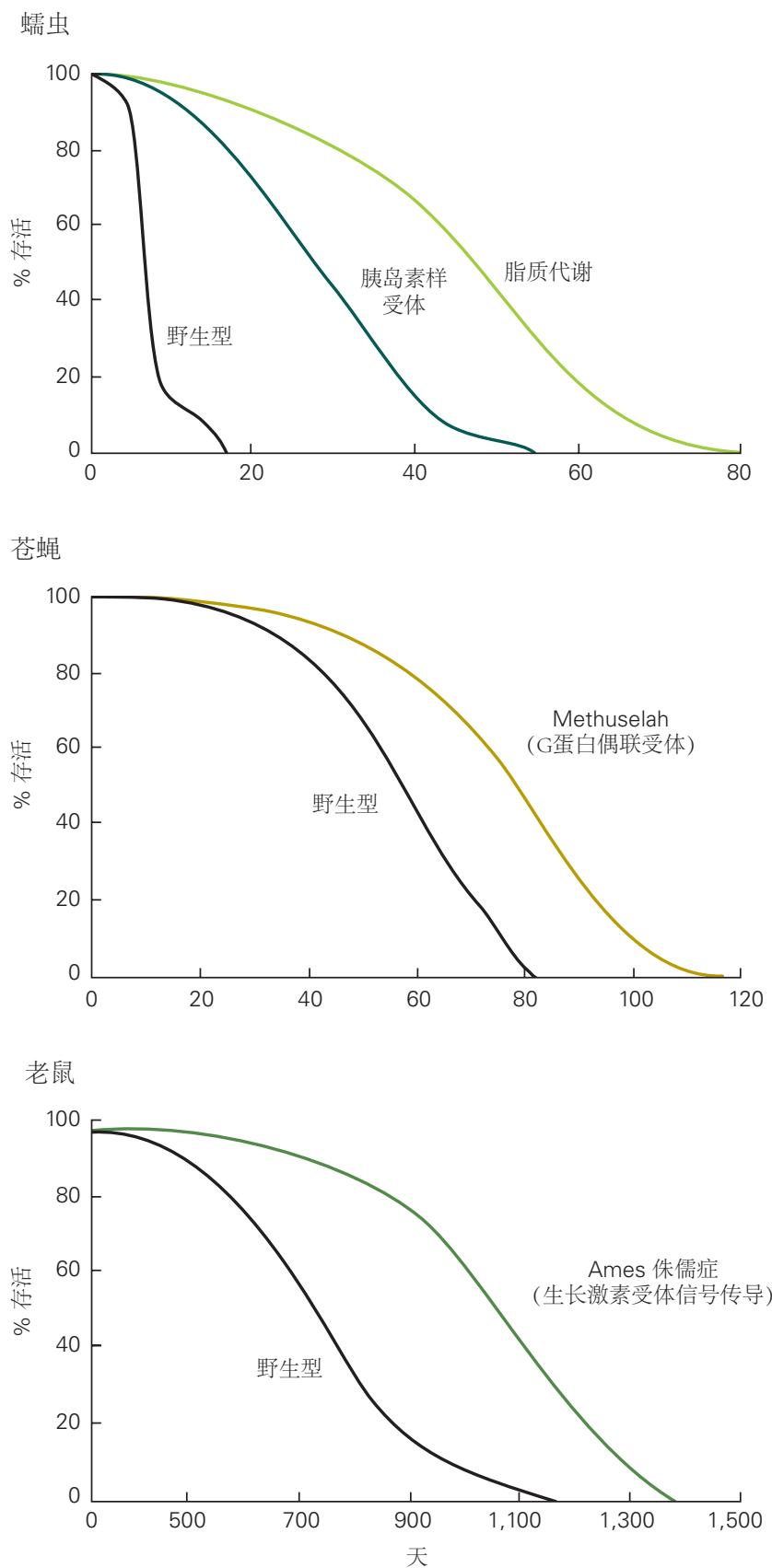
**图 64.1.2:** 随着年龄的增长和阿尔茨海默病的发作，大脑结构发生变化（另请参阅图 64.4.1）。A. 正常 22 岁和 89 岁大脑的图像揭示了活体大脑结构的变化。B. 同一个人在 4 年期间的图像显示皮层结构的逐渐收缩和心室扩大的开始（红色）。这些结构变化在行为症状出现之前就很明显。



**图 64.1.3:** 树突和突触结构与年龄相关的变化。啮齿动物的皮层锥体神经元随着年龄的增长而失去树突棘。啮齿动物的神经肌肉突触也表现出与年龄相关的结构变化。

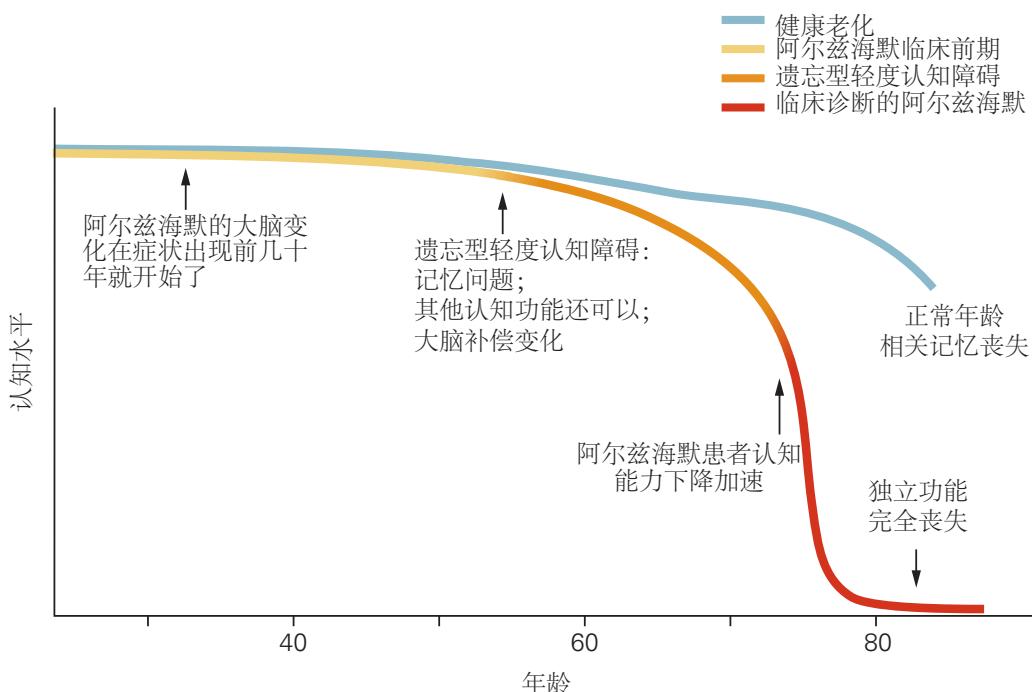


**图 64.1.4:** 突触密度与年龄相关的变化。早期认知发展伴随着人类大脑皮层不同区域突触密度的显著增加。显示了 10 个月大的发育标志。皮层突触的密度随着年龄的增长而下降<sup>[584]</sup>。



**图 64.1.5:** 寿命可以通过基因突变来增加。特定受体和信号蛋白的基因突变显著延长了蠕虫、苍蝇和小鼠突变株的寿命，表明遗传调节机制影响衰老和寿命<sup>[585-587]</sup>。

海默病，并且该组中超过 90% 的人将在轻度认知损伤诊断后的 5 年内发展为完全痴呆。如下所述，现在有生物标志物可以提示潜在的阿尔茨海默病病理学的存在。然而，到目前为止，还没有很好的生物标志物来预测由阿尔茨海默病以外的疾病引起的轻度认知损伤患者发展为痴呆症。



**图 64.2.1:** 认知能力随年龄变化很大。该图表显示了当前对阿尔茨海默病病因的思考。这个渐进的过程是由生物、遗传、环境和生活方式因素共同作用的结果，最终使一些人走上轻度认知损伤的道路，然后是痴呆症。而其他具有不同遗传构成或一生中不同因素组合的人则继续保持健康认知老化过程（来自国家老龄化研究所）。

与轻度认知损伤一样，痴呆症也是一种涉及记忆力以及其他认知能力（如语言、问题解决、判断、计算或注意力）进行性损害的综合症。它与多种疾病有关。最常见的是阿尔茨海默病，如下所述。老年人中第二个最常见的原因是脑血管疾病，特别是导致局灶性缺血和随之而来的脑梗塞的中风。

皮层中的大损伤通常与语言障碍（失语症）、偏瘫或忽视综合症有关，具体取决于大脑的哪些部分受到损害。高血压和糖尿病也会导致白质或大脑深层结构中出现小梗塞，称为腔隙性梗塞。在少数情况下，这些梗塞可能没有症状，或者它们可能导致看似正常的与年龄相关的认知能力下降或某些轻度认知损伤病例。然而，随着血管病变数量和大小的增加，它们的影响会累积，最终会导致痴呆。

许多其他情况可导致痴呆，包括帕金森病、路易体痴呆、额颞痴呆、酒精中毒、药物中毒、艾滋病毒和梅毒等感染、脑肿瘤、硬膜下血肿、反复脑外伤、维生素缺乏症（尤其是缺乏维生素 B12）、甲状腺疾病和其他代谢紊乱。反复的脑外伤会导致所谓的慢性创伤性脑病。最近报道了许多美国职业运动员的慢性创伤性脑病病例。在一些患者中，精神分裂症或抑郁症可能类似于痴呆症。埃米尔·克雷佩林选择术语“早发性痴呆”来描述我们现在称为精神分裂症的认知疾病）。因为一些痴呆症是可以治疗的，所以医生根据临床病史、体检和实验室研究来探索痴呆症的鉴别诊断是很重要的。

## 64.3 阿尔茨海默病是痴呆症最常见的原因

1901 年，阿尔茨海默检查了一名中年妇女，她出现了认知能力逐渐丧失的情况。她的记忆力越来越差。她甚至在自己的家中也无法辨别方向，她也把东西藏在了自己的公寓里。有时，她认为人们打算谋杀她。

她被送进了一家精神病院，并在阿尔茨海默博士第一次见到她大约 5 年后去世。死后，阿尔茨海默进行了

尸检，发现了大脑皮层的特定改变，如下所述。一系列行为症状和身体改变随后被命名为阿尔茨海默病。

这个病例引起了阿尔茨海默的注意，因为它发生在中年；阿尔茨海默病的最初临床表现（通常是记忆力减退和执行功能下降）最常出现在 65 岁以后。70 岁时阿尔茨海默病的患病率约为 2%，而 80 岁后则超过 20%。65 岁之前的早发病例通常是家族性的（常染色体显性遗传性阿尔茨海默病），并且已经在其中许多患者中发现了基因突变，我们将在下面讨论。事实上，最近对第一例阿尔茨海默病患者保存的大脑样本进行的新基因测试表明，她的疾病是由一种叫做早老素-1 的基因突变引起的，这是家族性或显性遗传性阿尔茨海默病的最常见原因。迟发性阿尔茨海默病（65 岁或以上发病）通常是散发性的，这意味着不存在显性遗传性阿尔茨海默病中出现的单一致病基因。尽管如此，很明显，遗传学甚至更可能通过影响易感性的变异，以及刚刚被发现的环境和其他促成因素，对晚发性阿尔茨海默病的风险做出巨大贡献。

阿尔茨海默病的早发型和晚发型类型通常都表现出情景记忆和执行功能的选择性缺陷。起初，语言、力量、响应、感觉能力和运动技能几乎正常。然而，记忆和注意力会逐渐丧失，连同解决问题、语言、计算和视觉空间感知等认知能力也会丧失。不出所料，这些认知丧失会导致行为改变，一些患者会出现幻觉和妄想等精神病症状。所有患者均出现精神功能和日常生活活动进行性损害；在晚期阶段，他们变得哑巴、大小便失禁和卧床不起。

阿尔茨海默病影响大约 1/8 的 65 岁以上老年人。现在美国有超过 500 万人因阿尔茨海默病而患上痴呆症。由于老年人口快速增加，阿尔茨海默病风险人群也在快速增长。在接下来的 25 年里，美国患有阿尔茨海默病的人数预计将增加 2 倍，照顾无法自理的患者的费用也将增加 3 倍。因此，阿尔茨海默病是社会的一个主要公共健康问题。

## 64.4 阿尔茨海默病患者的大脑因萎缩、淀粉样斑块和神经原纤维缠结而改变

在阿尔茨海默病中发现了 3 类大脑异常。首先，如图 64.4.1 所示，由于神经元和突触丢失，大脑萎缩，脑回变窄，脑沟变宽，脑重量减轻，脑室扩大。这些变化也以较轻微的形式出现在因其他原因死亡的认知完好老年人身上。因此，阿尔茨海默病是一种神经退行性疾病。

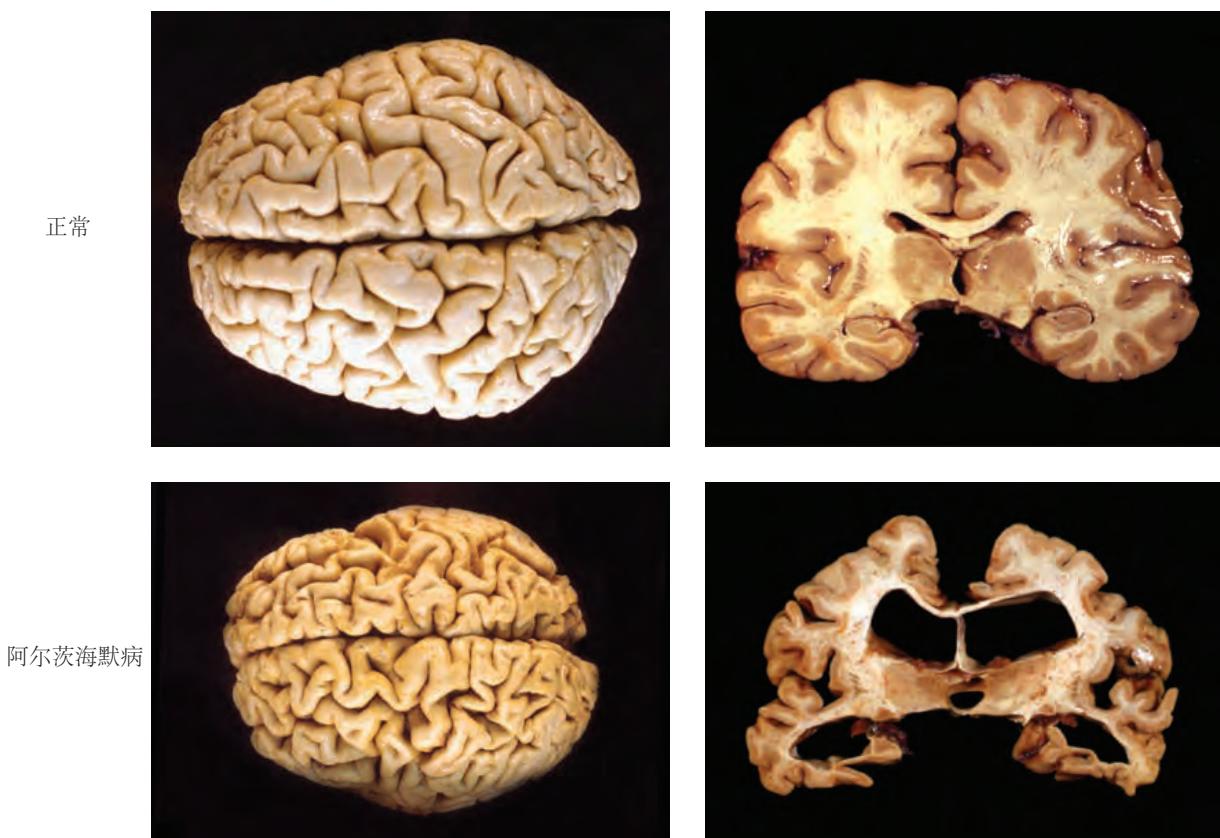
其次，阿尔茨海默病患者的大脑含有主要由聚集形式的称为淀粉样蛋白- $\beta$  或 A $\beta$  的肽组成的细胞外斑块，它是从正常产生的蛋白质中切割下来的。如图 64.4.2 所示，A $\beta$  的聚集体称为淀粉样斑块。斑块中的大部分 A $\beta$  是纤维状的；A $\beta$  的聚集体与其他与 A $\beta$  共聚集的蛋白质一起出现在  $\beta$  折叠片构象中。当用刚果红等染料染色时，淀粉样蛋白可以被检测到，当在偏振光下观察时，或者当用硫黄素 S 染色并用荧光光学器件观察时，淀粉样蛋白是折射的。淀粉样蛋白的细胞外沉积物被肿胀的轴突和树突包围（神经炎性营养不良）。这些神经元过程又被激活的星形胶质细胞和小胶质细胞（炎症细胞）的细胞过程所包围。A $\beta$  还可以在大脑小动脉壁形成淀粉样沉积物，产生所谓的脑淀粉样血管病。这在高达 90% 的阿尔茨海默病患者中不同程度地发生，但它也可以独立于阿尔茨海默病发生。脑淀粉样血管病可导致缺血性中风，是老年人出血性中风的常见原因。

第三，如图 64.4.2 所示，许多受到阿尔茨海默病病理学影响但仍然存活的神经元具有细胞骨架异常，其中最显著的是神经原纤维缠结和神经纤维丝的积累。缠结是细胞体和树突中的丝状内含物，包含成对的螺旋丝和 15 纳米直丝。这些细丝由正常微管相关蛋白 tau 的聚集形式组成。

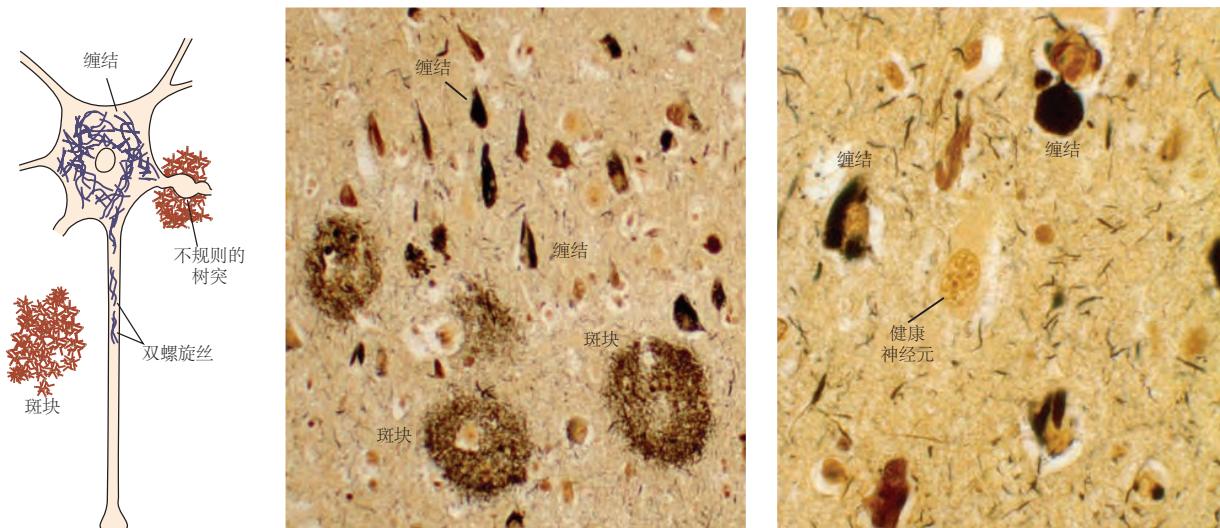
在阿尔茨海默病中，缠结不是均匀分布于整个大脑，而是会影响特定区域。如图 64.4.3 所示，内嗅皮层、海马体、部分新皮层和基底核特别脆弱。内嗅皮层和海马体的改变可能是情景记忆问题的基础，而情景记忆是阿尔茨海默病的首发症状之一。基底前脑胆碱能系统的异常可能导致认知困难和注意力缺陷。这些胆碱能异常与额纹状体回路中的异常形成对比，后者与正常受试者的年龄相关认知能力下降相关。解剖差异、病理变化、广泛的神经元死亡和基因突变（见下文）的结合反对曾经流行的观点，即阿尔茨海默病是正常衰老过程的异常形式。

### 64.4.1 淀粉样斑块含有有助于阿尔茨海默病病理学的有毒肽

淀粉样斑块的主要成分，即 A $\beta$  肽的聚集体，基于其低溶解度，于 1980 年代初首次通过离心分离。主要肽的长度为 40 和 42 个氨基酸（40 个残基加上羧基末端的 2 个额外氨基酸）。生化研究表明，A $\beta$ 42 肽比 A $\beta$ 40 更



**图 64.4.1:** 阿尔茨海默病患者大脑的明显病理变化。与年龄匹配的正常大脑相比，阿尔茨海默病患者的大脑显示出明显的萎缩和脑室扩大（另请参见图 64.1.2）。



**图 64.4.2:** 阿尔茨海默病大脑中的斑块和缠结。患有严重阿尔茨海默病的人的大脑皮层部分显示出特征性斑块和神经原纤维缠结。左图：该图显示了 1 个神经元，其细胞体和轴突中含有神经原纤维缠结。淀粉样斑块显示在神经细胞中；其中一个围绕着一个树突，树突显示出一种改变的、肿胀的形状。缠结由成对的螺旋丝束组成，由过度磷酸化的 tau 蛋白的异常聚合物组成，而淀粉样斑块是淀粉样蛋白- $\beta$  (A4) 肽聚合物的细胞外沉积物。中图：阿尔茨海默病患者的新皮层部分经银染处理后显示含有神经原纤维缠结的神经元细胞体和含有淀粉样蛋白斑块的神经细胞。右：皮层的更高放大倍数显示神经元细胞体中的神经原纤维缠结和没有缠结的健康神经元。在神经胶质细胞中可以看到许多薄的银阳性细胞突起。

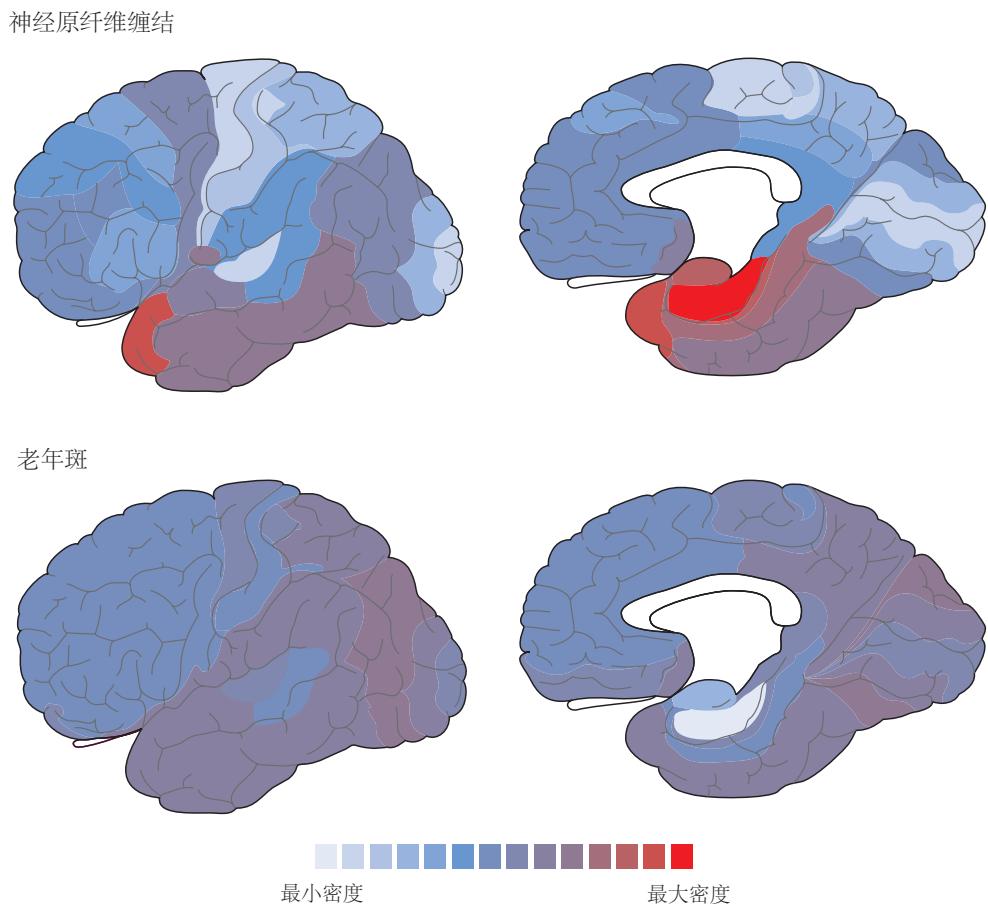


图 64.4.3: 神经原纤维缠结和老年斑集中在阿尔茨海默病大脑的不同区域<sup>[588]</sup>。

快地成核成淀粉样原纤维。

相当多的实验证据表明,  $\text{A}\beta_{42}$  驱动初始聚集, 尽管  $\text{A}\beta_{40}$  也在显著程度上积累, 尤其是在脑淀粉样血管病中。对于培养的神经元, 比单体大的  $\text{A}\beta_{42}$  肽形式通常比  $\text{A}\beta_{40}$  的聚集形式毒性更大。这些结果暗示  $\text{A}\beta_{42}$  是淀粉样蛋白形成和  $\text{A}\beta$  毒性的关键驱动因素。

一旦发现长度为 38 至 43 个氨基酸的  $\text{A}\beta$  肽是由前体蛋白的裂解形成的, 研究人员便着手分离前体。该前体于 20 世纪 80 年代中期被发现, 经过分子克隆, 并命名为淀粉样前体蛋白。它是一种大型跨膜糖蛋白, 存在于所有类型的细胞中, 但在神经元中表达水平最高。淀粉样前体蛋白在大脑中的正常功能尚不清楚。

淀粉样前体蛋白是如何加工形成  $\text{A}\beta$  肽的? 结果证明答案很复杂。 $\alpha$ -、 $\beta$ -和  $\gamma$ -分泌酶这 3 种酶将淀粉样前体蛋白切成碎片。 $\beta$ - 和  $\gamma$ - 分泌酶裂解淀粉样前体蛋白产生可溶性细胞外片段, 释放到间质液中。如图 64.4.4 所示, 这些是  $\text{A}\beta$  肽, 包括淀粉样前体蛋白的跨膜部分。 $\gamma$ -分泌酶的切割是不寻常的, 因为它发生在淀粉样前体蛋白的跨膜部分, 该区域长期以来被认为不受水解影响, 因为它被脂质而不是水包围。在  $\text{A}\beta$  序列中间被  $\alpha$ -分泌酶切割可防止  $\text{A}\beta$  肽的形式。

已经分离和表征了负责  $\alpha$ -、 $\beta$ - 和  $\gamma$ - 分泌酶的酶。 $\alpha$ -分泌酶是称为一种去整合蛋白和金属蛋白酶的细胞外蛋白酶大家族的成员, 负责降解细胞外基质的许多成分。 $\beta$ -分泌酶, 称为 BACE1 ( $\beta$ -位点淀粉样前体蛋白裂解酶 1), 是中枢神经元中的一种跨膜蛋白, 集中在突触中。来自缺乏 BACE1 的突变小鼠的脑细胞不产生  $\text{A}\beta$  肽, 证明 BACE1 确实是神经元  $\beta$ -分泌酶。 $\gamma$ -分泌酶是三者中最复杂的, 实际上是一种多蛋白复合物, 可以切割几种不同的跨膜蛋白。正如预期的那样, 鉴于其在膜内发挥作用的特殊能力,  $\gamma$ -分泌酶本身包括几种跨膜蛋白。其中 2 个称为早老素 1 和早老素 2, 反映了它们与 阿尔茨海默病的关联。该复合物的其他成分包括跨膜蛋白 nicastrin、Aph-1 和 Pen-2。

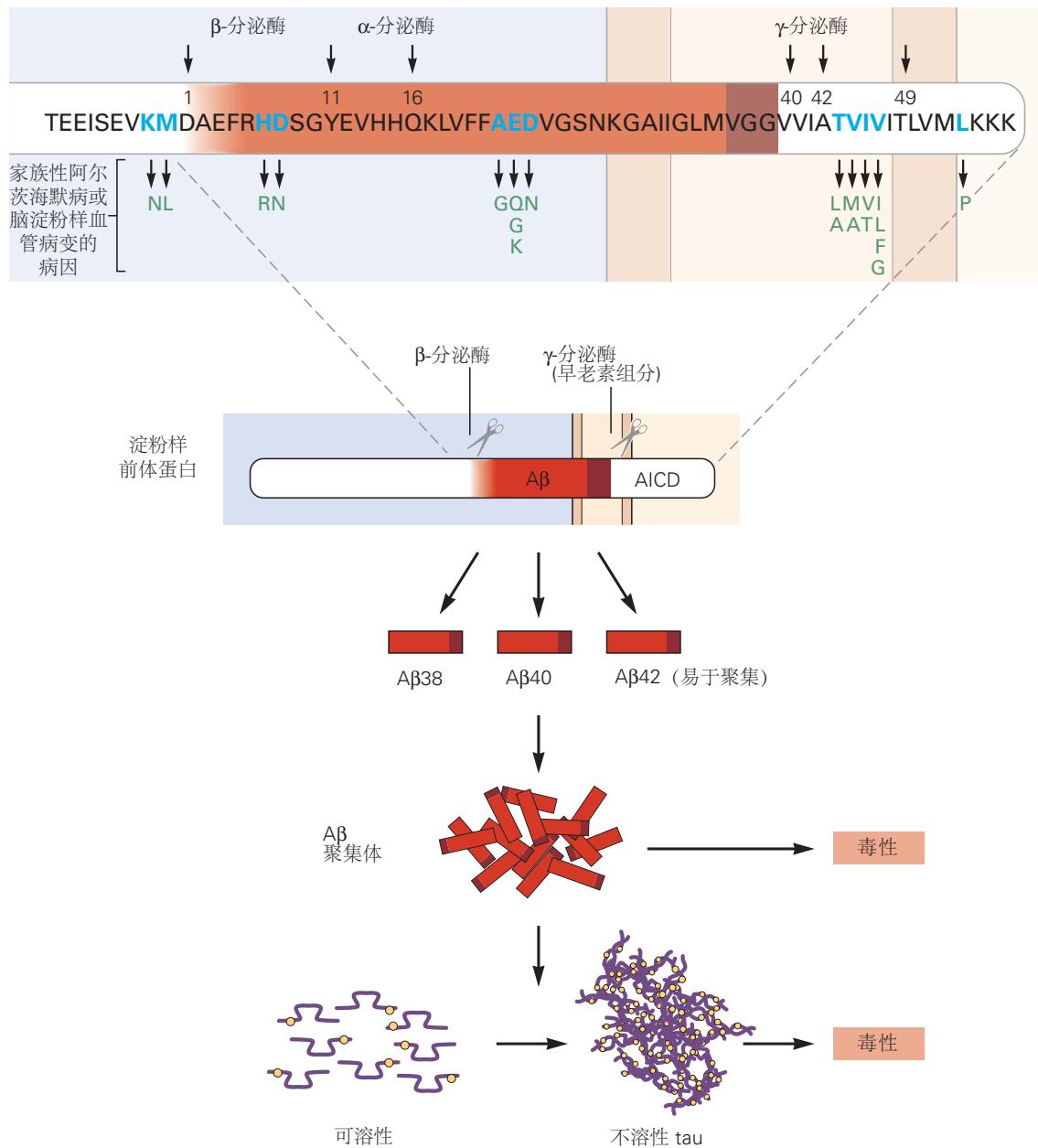
尽管  $\text{A}\beta$  和淀粉样前体蛋白的生化特性很有趣, 但关键问题是它们是否参与了阿尔茨海默病的衰弱症状。该疾病可能是由  $\text{A}\beta$  积累引起的, 但  $\text{A}\beta$  本身可能是另一种病理过程的结果, 甚至是无害的相关因素。人类和实验动物的遗传证据对于证明淀粉样前体蛋白, 特别是  $\text{A}\beta$  在阿尔茨海默病中发挥核心作用至关重要。

第一条线索来自对淀粉样前体蛋白基因位于 21 号染色体上的观察, 唐氏综合症患者 (也称为 21 三体综合症) 中存在 3 个拷贝, 而不是正常的 2 个拷贝。所有活到中年的唐氏综合症患者都会在 50 岁左右出现阿尔茨海默病病理和痴呆症。这种关联与淀粉样前体蛋白通过在整个生命过程中过量产生淀粉样前体蛋白和  $\text{A}\beta$  50% 来诱发阿尔茨海默病的观点是一致的。然而, 许多基因的拷贝在 21 三体个体中以 3 个拷贝存在, 最初, 尚不清楚唐氏综合症中淀粉样前体蛋白的 3 倍体是导致该人群阿尔茨海默病的原因。随后, 由于人类 21 号染色体上淀粉样前体蛋白基因座的重复, 发现了在没有唐氏综合症的情况下同时发生阿尔茨海默病和脑淀粉样血管病的罕见家族。这是强有力的数据表明, 仅淀粉样前体蛋白的过度表达就足以导致阿尔茨海默病和脑淀粉样血管病。

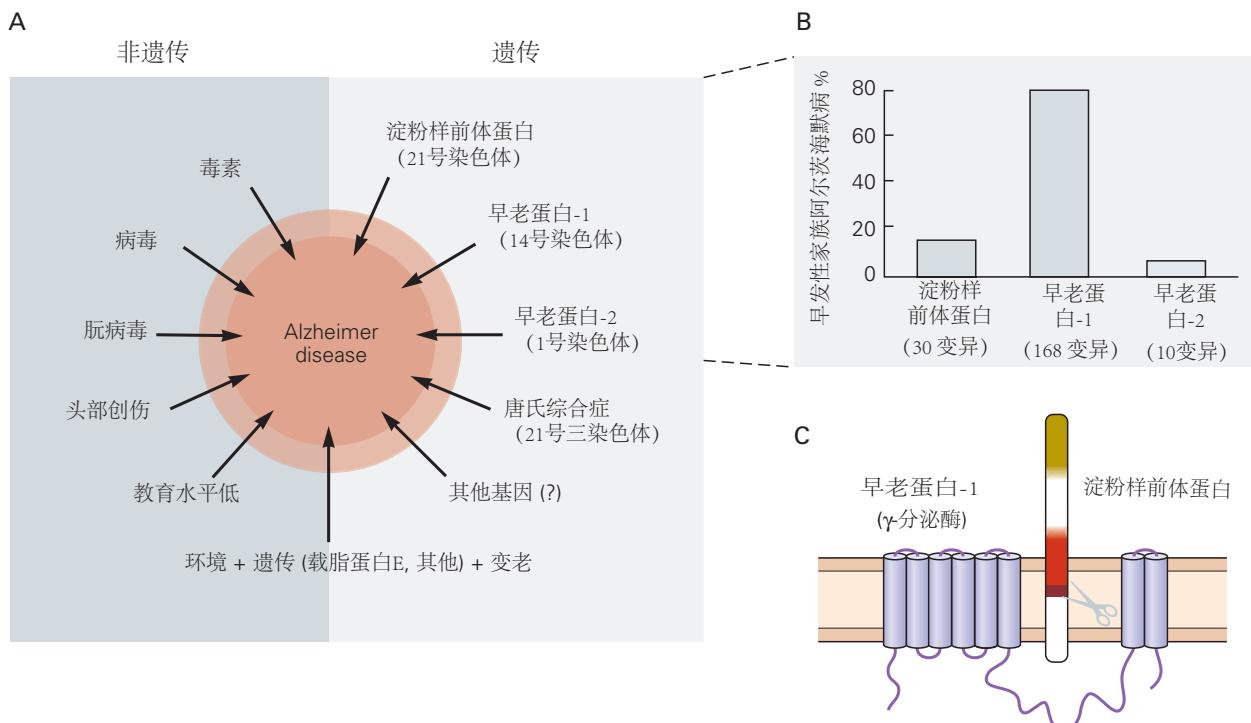
更直接的遗传证据来自对罕见的显性遗传性阿尔茨海默病患者的分析, 这些患者的症状发作通常在 30 至 50 岁之间。在 20 世纪 80 年代后期, 几个研究小组开始使用分子克隆方法来鉴定在显性遗传阿尔茨海默病中发生突变的基因。值得注意的是, 如图 64.4.5 所示, 识别出的前 3 个基因是编码蛋白质淀粉样前体蛋白、presenilin-1 和 presenilin-2 的基因。在这 3 个基因中发现了许多不同的突变, 大多数影响淀粉样前体蛋白的切割, 增加  $\text{A}\beta$  肽的产生, 或者特别是更容易聚集的  $\text{A}\beta_{42}$  物种的比例。有趣的是, 一些淀粉样前体蛋白突变发生在  $\text{A}\beta$  序列本身内, 不会影响  $\text{A}\beta$  的产生, 但会影响  $\text{A}\beta$  的聚集和从大脑中清除。

一些淀粉样前体蛋白突变是  $\text{A}\beta$  区域两侧的氨基酸置换。在  $\beta$ -分泌酶切割位点表达双重突变的细胞 (所谓的瑞典突变) 是  $\text{A}\beta$  形成所必需的, 其分泌的  $\text{A}\beta$  肽比表达野生型淀粉样前体蛋白的细胞多几倍。有趣的是, 最近发现了与  $\beta$ -分泌酶位点相邻的淀粉样前体蛋白中的另一个突变。这种突变似乎通过减少  $\text{A}\beta$  的产生来预防阿尔茨海默病。另一个淀粉样前体蛋白突变导致  $\gamma$ -分泌酶产生更大比例的较长  $\text{A}\beta$  种类 (例如  $\text{A}\beta_{42}$ ) 相对于较短的种类 (例如  $\text{A}\beta_{40}$ )。同样, 在大多数早老素突变体中, 突变体  $\gamma$ -分泌酶的活性高于正常水平或产生  $\text{A}\beta_{42}$  与  $\text{A}\beta_{40}$  比例增加的肽。

这些人类遗传学研究提供了令人信服的证据, 证明 (1) 淀粉样前体蛋白裂解产生  $\text{A}\beta$  和  $\text{A}\beta$  聚集的倾向在某些显性遗传的早发性阿尔茨海默病病例中起着关键的促进作用, 以及 (2) 较少的  $\text{A}\beta$  产生降低了晚发的风险。小鼠遗传学研究也加强了淀粉样前体蛋白切割, 特别是  $\text{A}\beta$  聚集导致阿尔茨海默病的情况。转基因表达或敲入与常染色体显性遗传阿尔茨海默病中发现的相同的突变淀粉样前体蛋白形式导致海马和皮层中出现淀粉样蛋白斑



**图 64.4.4:** 淀粉样蛋白前体蛋白的加工、 $\text{A}\beta$  肽的产生以及对 tau 聚集的下游影响。 $\text{A}\beta$  肽是由淀粉样前体蛋白（一种跨膜蛋白）通过 2 种酶 ( $\beta$ -分泌酶和  $\gamma$ -分泌酶) 裂解产生的 ( $\alpha$ -分泌酶的切割可防止  $\text{A}\beta$  的产生)。早老素是  $\gamma$ -分泌酶复合物的活性酶促成分，可在膜内的多个位点切割淀粉样前体蛋白以产生不同长度的  $\text{A}\beta$  肽，例如  $\text{A}\beta$ 38、 $\text{A}\beta$ 40 和  $\text{A}\beta$ 42。淀粉样前体蛋白中位于  $\text{A}\beta$  区域之外或  $\text{A}\beta$  编码序列内的几种突变会导致常染色体显性阿尔茨海默病的形式。淀粉样前体蛋白/ $\text{A}\beta$  氨基酸序列中的氨基酸（蓝色）代表淀粉样前体蛋白中的正常氨基酸；绿色氨基酸（低于正常序列）是导致家族性阿尔茨海默病或脑淀粉样血管病变的氨基酸。 $\text{A}\beta$  主要由核内体内的淀粉样前体蛋白产生。多种分子和突触活动调节  $\text{A}\beta$  水平。有证据表明  $\text{A}\beta$  聚集受  $\text{A}\beta$  结合分子 ApoE 和凝聚素的影响，它们可能在大脑的细胞外空间相互作用。多种分子和过程影响  $\text{A}\beta$  从存在于大脑细胞外空间的间质液中清除，包括脑啡肽酶和胰岛素降解酶，以及脑脊髓液和间质液体积流量。LRP1 和晚期糖基化终产物受体似乎影响  $\text{A}\beta$  穿过血脑屏障的转运。 $\text{A}\beta$  的浓度和类型会影响聚集 ( $\text{A}\beta$ 42 更易形成纤维)。一旦它聚集成低聚物和原纤维，它就会对细胞产生直接毒性，诱发炎症，并通过尚不清楚的机制加剧可溶性 tau 向聚集 tau 的转化。除  $\text{A}\beta$  外，还有多种因素影响 tau 聚集和毒性，包括 tau 水平、序列和磷酸化状态。



**图 64.4.5:** 环境和遗传因素在阿尔茨海默病中发挥作用。A. 环境因素和遗传因素。B. 早发性阿尔茨海默病中涉及的特定基因。C. 早老蛋白-1 ( $\gamma$  分泌酶复合物的一种成分) 与质膜内的淀粉样前体蛋白相关。

块、 $\text{A}\beta$  沉积物附近的营养不良神经突、淀粉样蛋白斑块周围突触末梢密度降低和损伤，以及突触传递受损。一些小鼠模型出现比如空间记忆和情景记忆缺陷的功能异常。在表达改变形式的淀粉样前体蛋白和早老蛋白-1 的转基因小鼠中，改变更为严重。重要的是要注意，尽管这些小鼠不会出现 tau 聚集或神经原纤维缠结，这些病变被认为在阿尔茨海默病中的认知能力下降中很重要，但它们仍然是解决  $\text{A}\beta$  的机制作用和阿尔茨海默病发病机制中相关病理学的宝贵模型，尤其是  $\text{A}\beta$  的作用，以及用于测试潜在疗法。

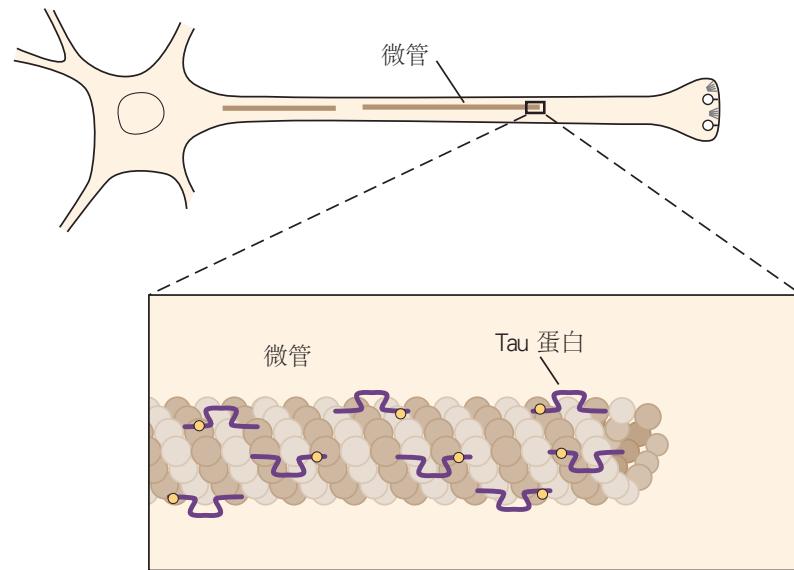
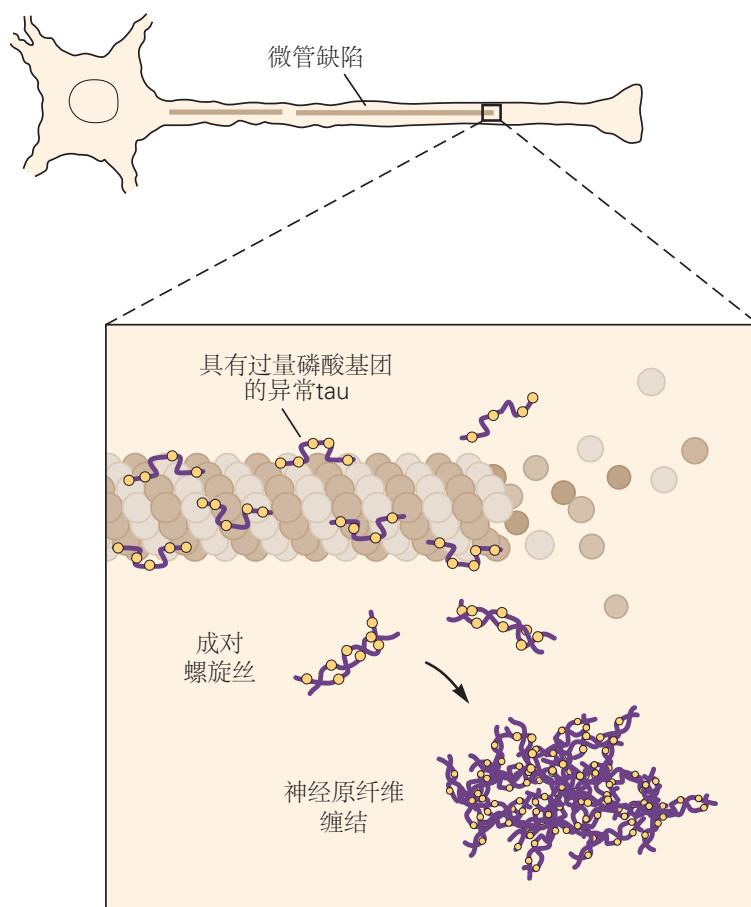
鉴于淀粉样前体蛋白裂解参与阿尔茨海默病发病机制的有力证据，下一个问题是：裂解产物的积累如何导致症状并最终导致痴呆？存在 3 组切割产物：分泌的细胞外区域（胞外域）、 $\text{A}\beta$  肽和细胞质片段。尽管所有这 3 个片段都可能对实验动物的神经元产生有害影响，但  $\text{A}\beta$  肽受到的关注最多，而且其参与的证据也是最有力的。有证据表明， $\text{A}\beta$  的不同聚集形式（例如低聚物、原纤维和纤维丝）可导致突触和神经元损伤，从而可能导致阿尔茨海默病。

## 64.4.2 神经原纤维缠结含有微管相关蛋白

如图 64.4.2 所示，直到 2005 年左右，大多数关于阿尔茨海默病分子和细胞基础的研究都集中在  $\text{A}\beta$  肽和淀粉样斑块上，但神经原纤维缠结中的 tau 聚集似乎在阿尔茨海默病的进展中起着关键作用。如图 64.4.6 所示，分子分析表明，细胞体和近端树突中的这些异常内含物含有过度磷酸化的 tau 异构体的聚集体，tau 是一种通常可溶的微管结合蛋白。tau 蛋白通过结合并稳定微管，在细胞内运输中发挥关键作用，尤其是在轴突中。轴突运输受损会损害突触稳定性和营养支持。虽然 tau 蛋白的聚集和过度磷酸化导致毒性的机制尚不清楚，但 tau 蛋白的积累显然与神经元变性有关。

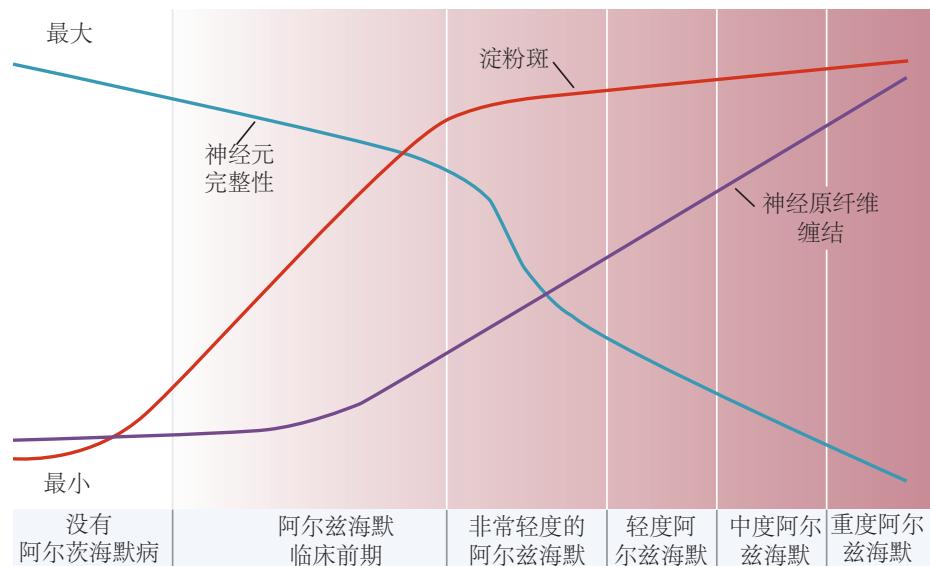
尽管缠结是阿尔茨海默病的一个决定性特征，但最初并不清楚缠结和过度磷酸化形式的 tau 在疾病的发病机制中扮演什么角色。虽然淀粉样前体蛋白和早老素基因的突变可导致阿尔茨海默病，但在家族性阿尔茨海默病中未发现 tau 基因的突变。然而，现在有大量证据表明 tau 聚集是阿尔茨海默病中发生的神经变性的关键因素。

首先，在多种神经退行性疾病中都可以看到过度磷酸化 tau 的丝状沉积物，包括阿尔茨海默病、各种形式的额颞痴呆、进行性核上性麻痹、皮层基底节变性和慢性创伤性脑病。其次，已发现 tau 基因突变是另一种常染色

**A 健康神经元****B 阿尔茨海默病神经元**

**图 64.4.6:** 神经原纤维缠结的形成。A. 在健康的神经元中，tau 蛋白与正常的微管结合但不是成对的螺旋丝，并有助于神经元的结构完整性。B. 在患病的神经元中，tau 蛋白变得过度磷酸化并失去与开始分解的正常微管的联系。然后它形成成对的螺旋丝，被隔离在神经原纤维缠结中。

体显性神经退行性疾病形式的基础：额颞叶痴呆伴帕金森病 17 型。在没有 A<sub>β</sub> 沉积的情况下，这些患者在特定脑区发生 tau 聚集和脑萎缩。第三，阿尔茨海默病的进行性症状与缠结的数量和分布的相关性要好于与尸检中观察到的淀粉样蛋白斑块的相关性。例如，如图 64.4.7 所示，在该区域出现斑块之前，缠结通常首先在内嗅皮层和海马体（早期记忆障碍的可能部位）的神经元中出现。



**图 64.4.7：**生物标志物变化与阿尔茨海默病认知和临床变化的关系。在将要发展为阿尔茨海默病痴呆症的认知正常人群中，最初的体征之一是 A<sub>β</sub> 以淀粉样蛋白斑块的形式在大脑中开始聚集。虽然人们的认知能力仍然正常，但淀粉样斑块会继续积累。在某个时候，大约在任何明显的认知衰退发生前 5 年，tau 蛋白在新皮层中的积累开始增加，炎症和氧化应激增加，大脑网络连接和新陈代谢开始下降。神经元和突触丢失以及脑萎缩也开始了。这个时期（当患者保持认知正常但阿尔茨海默病型病理正在形成时）被称为临床前阿尔茨海默病。一旦有足够的神经元和突触功能障碍以及细胞丢失，就会出现非常轻度的痴呆和轻度认知障碍。那时，淀粉样蛋白沉积几乎达到顶峰。随着痴呆症恶化到轻度、中度和重度阶段，神经原纤维缠结形成，神经元和突触功能障碍、炎症、细胞死亡和脑萎缩恶化<sup>[589]</sup>。

多年来，那些认为 A<sub>β</sub> 是阿尔茨海默病的主要致病因子的人和那些认为富含 tau 蛋白的缠结起主要作用的人之间一直存在争议。这些坚定的支持者分别被称为浸礼宗和 Tau 信徒。浸礼宗指出，在症状出现前约 15 年开始的阿尔茨海默病病理学发展过程中，新皮层 A<sub>β</sub> 的积累先于新皮层 tau 病理学的发展。然而，最近的证据表明，A<sub>β</sub> 的积累似乎以某种方式驱动 tau 蛋白在大脑中聚集和扩散。因此，A<sub>β</sub> 聚集可能会引发疾病，而 tau 聚集和扩散可能是导致神经变性的主要方式。例如，同时表达突变淀粉样前体蛋白和突变 tau 的转基因小鼠会出现更严重的 tau 病理学。

斑块和缠结之间似乎存在相互作用。将 A<sub>β</sub>42 注射到表达突变 tau 蛋白的转基因小鼠的特定脑区会增加附近神经元的缠结数量。此外，减少斑块数量和大小的操作会导致过度磷酸化 tau 水平降低。重要的是，最近的实验表明，A<sub>β</sub> 沉积以某种方式促进 tau 聚集体从一个大脑区域扩散到另一个大脑区域，可能以类似朊病毒的方式跨突触扩散。这一过程的细节仍有待制定，并且可能极其重要。

现在有大量来自细胞培养和动物模型研究的证据表明，在神经退行性疾病中聚集的几种蛋白质，包括 tau 和突触核蛋白，可以以类似朊病毒的方式在细胞之间传播。这作为一种潜在的疾病机制尤为重要。例如，如果错误折叠蛋白质的细胞间传播发生在细胞外空间，则该过程可能会被针对适当的疾病相关蛋白质的抗体打断。事实上，这现在已成为多项针对 tau 和突触核蛋白的人体临床试验的基础。

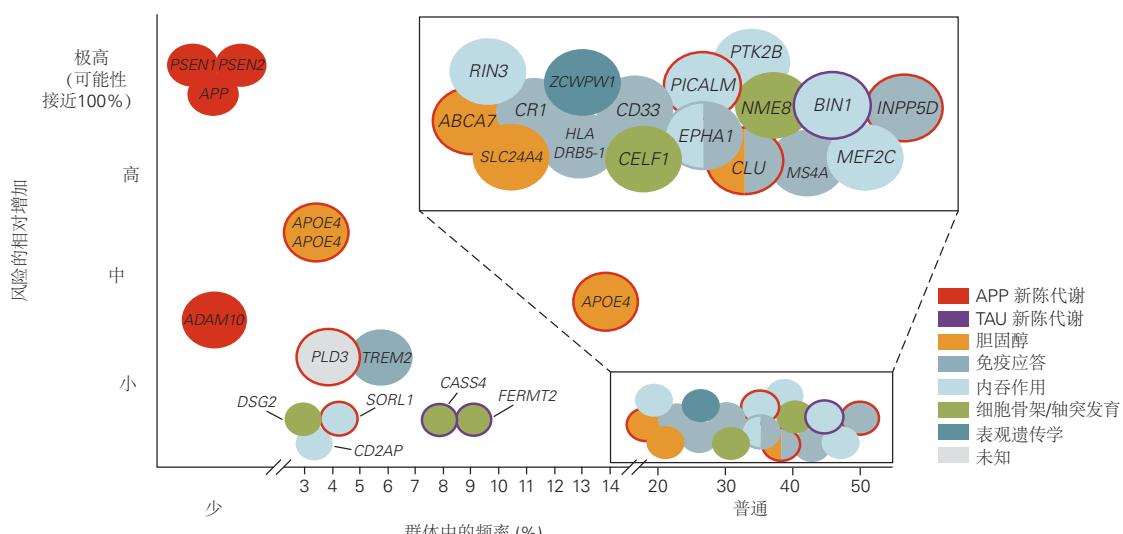
### 64.4.3 已经确定了阿尔茨海默病的危险因素

极少数个体因携带淀粉样前体蛋白或早老素基因的常染色体显性突变等位基因而患上阿尔茨海默病，并且这些通常属于早发型。几乎所有迟发性阿尔茨海默病病例都是由淀粉样前体蛋白或早老素基因突变引起的。那

么，我们可以预测这些人的阿尔茨海默病吗？

主要的风险因素是年龄。这种疾病存在于 60 岁以下的极少数人群中（其中许多是常染色体显性遗传病例），60 至 70 岁人群中的 1% 至 3%，70 至 80 岁人群中的 3% 至 12%，以及 25% 到 40% 的 85 岁以上的老年人。然而，知道老年人是阿尔茨海默病的主要候选人几乎没有治疗作用，因为现代医学无法减缓时间的流逝。因此，人们对影响阿尔茨海默病发病率的其他因素产生了浓厚的兴趣。

迄今为止，发现的迟发性阿尔茨海默病最重要的遗传风险因素是载脂蛋白 E 基因的等位基因。ApoE 蛋白是一种载脂蛋白。在血液中，它在血浆胆固醇代谢中起重要作用。它也在大脑中以高水平表达，最突出的是星形胶质细胞，在一定程度上是小胶质细胞。在大脑中，其正常功能尚未阐明，它被分泌为高密度样脂蛋白的成分。在人类中，载脂蛋白 E 基因有 3 个等位基因，载脂蛋白 E2、载脂蛋白 E3 和载脂蛋白 E4，它们之间至多相差 2 个氨基酸。携带载脂蛋白 E4 等位基因的人有患阿尔茨海默病的风险，而携带载脂蛋白 E2 等位基因的人相对于具有最常见载脂蛋白 E3/载脂蛋白 E3 基因型的人而言可免受阿尔茨海默病的侵害。载脂蛋白 E4 等位基因存在于大约 25% 的普通人群中，但存在于多达 60% 的阿尔茨海默病患者中。如图 64.4.8 所示，相对于载脂蛋白 E3/E3 的人，一个载脂蛋白 E4 等位基因拷贝增加阿尔茨海默病风险约 3.7 倍，2 个拷贝增加约 12 倍。相对于 APOE3/APOE3，一个载脂蛋白 E2 等位基因拷贝可将阿尔茨海默病风险降低约 40%。



**图 64.4.8：**罕见和常见的基因变异导致阿尔茨海默病的风险。数据来自全基因组关联研究。导致早发性家族性阿尔茨海默病 (PSEN1、PSEN2 和淀粉样前体蛋白) 的 3 个基因突变很少见，但如果他们活到中年，几乎 100% 的携带这些突变的人都会患上阿尔茨海默病。在人群中相对频繁出现的基因（例如 ABCA7、CLU、BIN1）周围区域或基因中发现了许多常见的遗传变化，这些变化影响阿尔茨海默病的风险，但影响程度非常小。载脂蛋白 E4 是阿尔茨海默病的一种常见且强烈的遗传风险因素，存在于大约 20% 至 25% 的人口中（等位基因频率约为 15%）。相对于载脂蛋白 E3 纯合子，一个载脂蛋白 E4 拷贝将风险增加约 3.7 倍，2 个拷贝将风险增加约 12 倍<sup>[590]</sup>。

载脂蛋白 E4 易患阿尔茨海默病而载脂蛋白 E2 预防阿尔茨海默病的机制尚不确定，但载脂蛋白 E4 通过减少 A $\beta$  清除和促进原纤维化（载脂蛋白 E4 > 载脂蛋白 E3 > 载脂蛋白 E2）明显促进 A $\beta$  聚集。它还可能通过其他机制发挥作用，例如影响 tau、先天免疫系统、胆固醇代谢或突触可塑性，尽管这些通路仍有待研究。

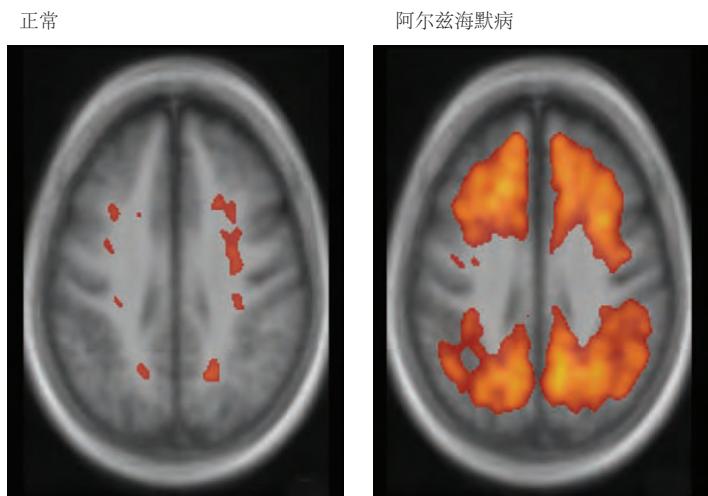
许多其他基因和基因位点影响迟发性阿尔茨海默病的风险。如图 64.4.8 所示，有些是仅轻微改变风险的常见变体，而其他较罕见的变体会更大程度地增加风险。例如，TREM2 基因中相对罕见的突变使阿尔茨海默病的风险增加 1 倍或 3 倍，类似于具有一个载脂蛋白 E4 等位基因拷贝。这很有趣，因为 TREM2 以及另一个与阿尔茨海默病风险相关的基因 CD33 仅在小胶质细胞中表达。与其他新出现的细胞和动物模型数据一起，这一发现表明先天免疫系统参与了阿尔茨海默病发病机制。正在研究其他一些在不同程度上增加风险的罕见变异。这些发展似乎最终会导致更加个性化的临床方法来确定阿尔茨海默病的风险，特别是随着疾病治疗的出现。

## 64.5 现在可以很好地诊断阿尔茨海默病，但可用的治疗方法并不令人满意

在缺乏生物标志物的情况下早期诊断阿尔茨海默病可能具有挑战性，因为它的初始症状可能与正常的年龄相关认知衰退或其他相关疾病的症状相似。然而，阿尔茨海默病引起的轻度至中度痴呆的诊断通常相当准确。事实上，在过去的几十年里，准确诊断疾病的能力有所提高，主要是因为3个因素。

首先，身体、神经和神经心理检查的规程变得更加复杂和标准化。其次，增加对核磁共振成像揭示的结构变化的了解有助于早期诊断阿尔茨海默病。例如，现在可以根据核磁共振成像可见的皮层变薄和心室扩大来预测哪些轻度认知损伤患者会发展为阿尔茨海默病，准确率约为80%。这些成像和诊断方法还有助于区分痴呆综合症，并将结构缺陷与功能缺陷联系起来。例如，患有被称为额颞痴呆行为变异的疾病的患者会在早期经历人格改变，并且该阶段的核磁共振成像显示额叶和/或颞叶萎缩。同样，阿尔茨海默病最初的困难通常集中在记忆力和注意力上，而核磁共振成像揭示了内侧颞叶皮层和海马体的初始改变。

第三，也许是最有前途的，淀粉样斑块和神经原纤维缠结可以通过正电子发射断层成像使用强烈结合纤维状A $\beta$ 或聚集形式的tau的化合物进行可视化。如图64.5.1所示，其中第一个，匹兹堡化合物B，以高亲和力结合纤维状A $\beta$ ；它的放射性形式，用短寿命的碳或氟同位素标记，很容易被正电子发射断层成像检测到。美国食品和药物管理局已批准3种淀粉样蛋白显像剂：洛贝平（Amyvid）、富特米他（Vizamyly）和氟比他班（Neuraceq）。



**图 64.5.1：**正电子发射断层扫描可以显示活体大脑中的淀粉样斑块。A $\beta$ 斑块的密度由这些图像中的红色区域表示，这些图像是在施用匹兹堡化合物B后制作的，这是一种硫黄素T的荧光类似物。

阿尔茨海默病安全分子标记的可用性允许在出现临床症状之前识别疾病的早期阶段。同样重要的是，它可以改进临床试验患者的选择，以及更敏锐地选择受试者以进行正常衰老的详细分析。重要的是要注意，这些变化也可以在脑脊液中检测到，当存在淀粉样蛋白沉积时，A $\beta$ 42的水平会下降，总tau和磷酸化形式的tau会随着神经变性和tau聚集而增加。

当然，如果有可以在早期阶段阻止或减缓其进展的可用治疗方法，改进阿尔茨海默病的诊断将是最有价值的。虽然我们仍然没有延迟阿尔茨海默病发作或减缓阿尔茨海默病进展的治疗方法，但希望我们离能够减轻症状不会太远。虽然没有明确的证据，但有充分的证据表明各种生活方式因素可以降低患阿尔茨海默病的风险。这些包括高水平的教育、认知刺激、保持社交参与、定期锻炼、不超重以及获得适量的睡眠。目前的疗法侧重于治疗相关症状，例如抑郁、情绪激动、睡眠障碍、幻觉和妄想。

迄今为止，治疗的一个主要目标是针对基底前脑中的胆碱能系统，这是一个在阿尔茨海默病中受损并有助于注意力的大脑区域。乙酰胆碱酯酶抑制剂通过抑制乙酰胆碱的分解来提高乙酰胆碱的水平，是美国食品和药物管理局批准用于治疗阿尔茨海默病的少数几种药物之一。另一种药物N-甲基-D-天冬氨酸受体拮抗剂美金刚也可改善因阿尔茨海默病导致的轻度至中度痴呆患者的症状。美金刚被认为能够调节谷氨酸介导的神经传递。然而，这些药物对改善认知功能和日常生活活动的影响并不大。

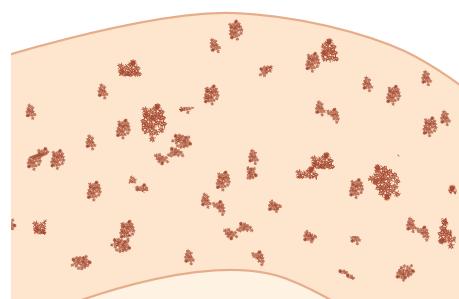
我们对阿尔茨海默病细胞生物学基础理解的最新进展产生了几个有希望的新治疗靶点，所有这些靶点都在深入探索中。一种方法是开发降低或调节  $\beta$ - 和  $\gamma$ - 分泌酶活性的药物，这些酶切割淀粉样前体蛋白以产生 A $\beta$  肽和相关的可溶性细胞外片段和细胞内片段。事实上，降低过表达突变淀粉样前体蛋白的转基因小鼠中的  $\beta$ - 或  $\gamma$ - 分泌酶水平会减少 A $\beta$  沉积，并且在某些情况下会减少功能异常。

因此，制药公司开发了降低或调节人体  $\beta$ - 和  $\gamma$ - 分泌酶水平的药物。这种方法的一个障碍是分泌酶还作用于淀粉样前体蛋白以外的底物，因此降低它们的水平可能会产生有害的副作用。对于  $\gamma$ - 分泌酶尤其如此，其抑制作用已导致阿尔茨海默病人体试验中的毒性。如图 64.4.7 所示，现在有几种  $\beta$ - 分泌酶抑制剂在阿尔茨海默病的临床试验中，这些药物很可能也会进入所谓的临床前阿尔茨海默病试验，此时阿尔茨海默病病理正在积累但还没有认知衰退的迹象。这种疗法的目标是延缓或预防认知能力下降和痴呆症的发生。

另一种方法是通过免疫学手段降低 A $\beta$  水平。导致产生 A $\beta$  抗体的 A $\beta$  免疫和 A $\beta$  抗体的被动转移都已在阿尔茨海默病的转基因小鼠模型中进行了测试。如图 64.5.2 所示，2 种治疗均已显示可降低 A $\beta$  水平、A $\beta$  毒性和斑块。增强 A $\beta$  清除的机制尚不清楚。血清抗体可能起到“接收器”的作用，导致低分子量的 A $\beta$  肽从大脑中更广泛地清除到循环中，从而改变不同隔室中 A $\beta$  的平衡并促进 A $\beta$  从大脑中去除。

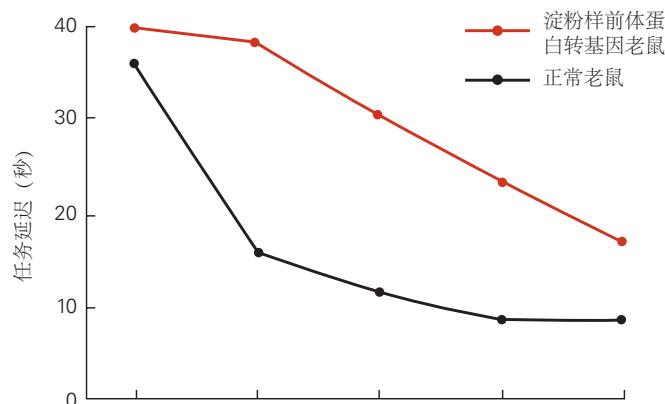
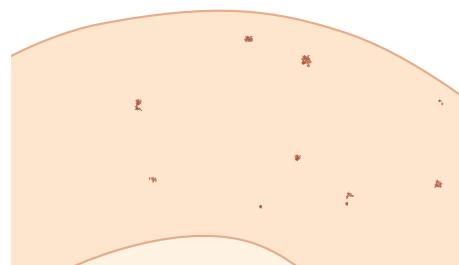
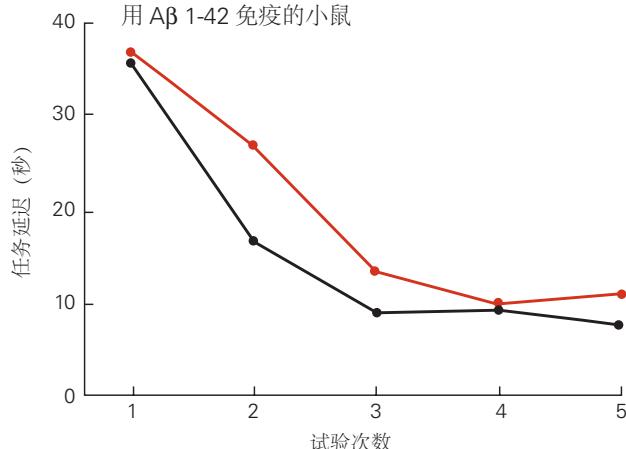
A 淀粉样斑块沉积

淀粉样前体蛋白转基因小鼠的皮层



B 记忆任务

用无关蛋白免疫小鼠

突变淀粉样前体蛋白转基因小鼠 A $\beta$  1-42 免疫后的皮层用 A $\beta$  1-42 免疫的小鼠

**图 64.5.2:** 用 A $\beta$  肽抗体进行免疫可清除淀粉样斑块并保持表达该肽的小鼠认知能力。用 A $\beta$  肽免疫以淀粉样斑块形式形成 A $\beta$  沉积的小鼠。这导致了针对 A $\beta$  的抗体的产生。A. 过表达突变淀粉样前体蛋白转基因小鼠的大脑皮层淀粉样斑块沉积的比较，该小鼠会形成淀粉样斑块。用 A $\beta$  肽免疫的小鼠淀粉样斑块沉积显著减少<sup>[591]</sup>。B. 2 组淀粉样前体蛋白转基因小鼠的认知表现（记忆测试）。一组用无关蛋白免疫，另一组用 A $\beta$  肽免疫。接种 A $\beta$  的小鼠的表现水平接近正常动物，而接种无关蛋白的小鼠则表现出严重的记忆障碍<sup>[592]</sup>。

同样清楚的是，在大脑中，几种抗 A $\beta$  抗体结合可溶性或纤维状 A $\beta$ ，或两者结合。那些与聚集形式的 A $\beta$

结合的物质可以刺激小胶质细胞介导的吞噬作用以去除 A<sub>β</sub>，尽管也有不依赖于小胶质细胞介导的吞噬作用的斑块去除。进入大脑的可溶性 A<sub>β</sub> 抗体可能会降低可溶性 A<sub>β</sub> 的毒性。这些发现表明，免疫治疗策略可能在阿尔茨海默病患者中取得成功，特别是在疾病过程中、在出现严重神经元损伤和丢失之前尽早进行治疗。在临床前和轻度阿尔茨海默病中，正在进行多项针对 A<sub>β</sub> 的主动和被动免疫疗法的人体试验。

除了针对 A<sub>β</sub>，临床试验也开始针对 tau。这是通过针对 tau 的主动和被动免疫以及在细胞培养和动物模型中可以减少 tau 聚集的小分子来完成的。许多动物模型研究表明，某些抗 tau 抗体可以减少中枢神经系统中聚集的、过度磷酸化的 tau 蛋白的数量，并在某些情况下改善功能。虽然 tau 主要是一种细胞质蛋白，但抗 tau 抗体可能起作用的原因之一是，如上所述，tau 聚集体可能以类似朊病毒的方式在细胞外空间中从一个细胞扩散到另一个细胞。正是在这个空间中，抗体可能能够与 tau 相互作用并阻断这个过程。

## 64.6 要点

1. 只是在过去的 50 年里，许多人能够活到活到 80 岁甚至更久。随着寿命的增加，神经科学家有机会深入研究正常衰老过程中的变化以及患有与年龄相关的脑部疾病的个体的大脑变化。
2. 随着年龄的增长，人脑的多种功能会发生微妙的变化，包括处理速度和记忆存储的下降以及睡眠的变化。这些变化的根本原因可能是脑萎缩和白质完整性丧失。然而，总的来说，神经元数量并没有显著减少，这有助于我们理解在正常衰老过程中大脑功能变化的原因。
3. 正常衰老过程中发生的认知变化不会致残。当记忆力和认知功能的其他区域随着年龄的增长而下降超出正常老化的预期，以至于其他人会注意到并轻度影响一个人的日常生活时，这种综合症称为轻度认知损伤。
4. 轻度认知损伤不是一种疾病，它是一种综合症。大约 50% 的轻度认知损伤患者将阿尔茨海默病作为轻度认知损伤的根本原因。其他可能导致轻度认知损伤的情况包括抑郁症、脑血管疾病、路易体病、代谢紊乱，以及针对其他疾病开出的会引起中枢神经系统副作用的药物。
5. 阿尔茨海默病是痴呆症最常见的原因，表现为记忆力和其他足以损害社会和职业功能的认知能力丧失。在美国，阿尔茨海默病约占痴呆病例的 70%，其余主要由脑血管疾病、帕金森和路易体痴呆以及额颞痴呆引起。
6. 阿尔茨海默病的病理学特征是 2 种蛋白质 A<sub>β</sub> 肽和 tau 的聚集形式在大脑中的积累。A<sub>β</sub> 以纤维状形式积聚在脑实质和小动脉壁（称为脑淀粉样血管病）中的称为淀粉样斑块的细胞外结构中。Tau 在细胞体和树突中的神经原纤维缠结中积累。
7. 在阿尔茨海默病中，除了大脑内蛋白质聚集体的累积外，随着疾病的进展，还会出现明显的脑萎缩以及突触和神经元丢失。还有强烈的神经炎症响应，特别是在小胶质细胞和星形胶质细胞的淀粉样斑块周围表现明显。
8. 阿尔茨海默病的病理学在认知衰退或疾病的轻度认知损伤阶段之前约 15 年就开始了。新皮层中的 A<sub>β</sub> 积聚似乎以明显异常的水平引发疾病，随后 tau 聚集体从内侧颞叶扩散到新皮层的其他区域。症状出现之前的阿尔茨海默病病理学阶段称为临床前阿尔茨海默病。
9. 重要数据表明，A<sub>β</sub> 肽的某些聚集形式会导致阿尔茨海默病大脑中的突触和神经元损伤，但与认知能力下降更好相关的是 tau 蛋白聚集形式的存在和积累。
10. 阿尔茨海默病有 2 种主要形式。第一种是显性遗传性阿尔茨海默病（占阿尔茨海默病患者的比例不到 1%）是由编码蛋白质淀粉样前体蛋白、PS1 和 PS2 的 3 个基因之一的突变引起的；这种形式导致临床疾病在 30 到 50 岁之间发作。遗传、生物化学和其他研究表明，导致常染色体显性阿尔茨海默病的基因通过 A<sub>β</sub> 肽在大脑中的早期积累来实现。第二种形式，迟发性阿尔茨海默病，发病年龄为 65 岁或更晚，占病例的 99% 以上。虽然年龄是迟发性阿尔茨海默病的最大危险因素，但遗传因素也有影响。载脂蛋白 E 基因是迄今为止阿尔茨海默病的最大遗传因素，载脂蛋白 E4 变体增加风险，载脂蛋白 E2 变体降低风险。影响风险的其他基因中还有许多其他常见的遗传变异。其他基因（如 TREM2）中也存在罕见变异，这些变异将风险增加到与载脂蛋白 E4 一个拷贝相关的水平。尽管如此，普遍认为散发性和家族性阿尔茨海默病发病机制的主要特征相似。
11. 除了阿尔茨海默病的临床症状和体征外，淀粉样蛋白和 tau 成像以及脑脊液标记物可以确定活人是否存在认知衰退的阿尔茨海默病症。

12. 目前，对于阿尔茨海默病，我们仅有的治疗方案主要是对症治疗，其效果只能带来适度的益处。许多影响 A $\beta$  或 tau 的产生、清除和聚集的潜在疾病缓解疗法正在人体中进行测试。尽管这些疗法尚未获得批准，但希望在未来几年内，其中一种或多种疗法能够证明具有显著的治疗效果。

### 专用名词中英对照表

英文 (缩略词)	中文
11-cis retinal	11-顺式视黄醇
1-Methyl-4-phenyl-1,2,3, 6-tetrahydropyridine (MPTP)	焦磷酸甲基酯
2-amino-5-phosphonovaleric acid (APV)	2-氨基-5-膦酰基缬草酸
2-arachidonoylglycerol (2-AG)	2-花生酰基甘油
3,4-methylenedioxy-N-methylamphetamine (MDMA, ecstasy)	二亚甲基双氧安非他明, 摆头丸
5 $\alpha$ -Reductase II deficiency	5 $\alpha$ -还原酶 2 缺乏症
5-hydroxyindoleacetic acid (5-HIAA)	5-羟基吲哚乙酸
5-hydroxytryptophan (5-hydroxytryptamine, 5-HT)	5-羟色氨
5 $\alpha$ -Dihydrotestosterone (DHT)	5 $\alpha$ -二氢睾酮
6-cyano-7-nitroquinoxaline- 2,3-dione (CNQX)	6-氰基-7-硝基喹喔啉 -2,3-二酮
6-n-propyl-2-thiouracil (PROP)	6-丙基-2-硫代尿嘧啶
7q11.23	第 7 号染色体 1 区 1 带 2 亚带 3 次亚带
8-hydroxy-diprolamino-tetraline (8-OHDPAT)	8-羟基-二丙醇氨基-四氢萘
$\alpha$ -amino-3-hydroxy-5- methyl-4-isoxazolepropionic acid (AMPA)	$\alpha$ -氨基-3-羟基-5- 甲基-4-异恶唑丙酸
$\alpha$ -melanocyte-stimulating hormone ( $\alpha$ -MSH)	$\alpha$ -黑素细胞刺激素
$\gamma$ -aminobutyric acid (GABA)	$\gamma$ -氨基丁酸
GABAB	$\gamma$ -氨基丁酸 B 型
a disintegrin and metalloproteinase (ADAM)	一种去整合蛋白和金属蛋白酶
A kinase attachment proteins	A 型激酶锚定蛋白
Arvid Carlsson	阿尔维德·卡尔松
ABC1 transporter	ABC 转运蛋白
Aaron Beck	亚伦·贝克
ATP-binding cassette transporter (ABC transporter)	ATP 结合盒式转运蛋白
abdominals muscles (ABD)	腹肌

abducens nerve (abducens)	外旋神经
abducens nucleus	外旋神经核
abducens motor neurons	外旋运动神经元
abduction	外转（角膜向外的眼球运动）
abductor pollicis brevis (APB)	拇指展肌
Abraham Lincoln	亚伯拉罕·林肯
absence epilepsy (absence seizure)	失神性癫痫
absolute refractory period	绝对不应期
accessory nerve	副神经
accessory olfactory bulb (AOB)	副嗅球
accessory optic nuclei	视副核
accessory optic system	辅助光学系统
accommodation	眼调焦
acetylcholine (ACh)	乙酰胆碱
acetylcholinesterase (AChE)	乙酰胆碱酯酶
Acetylcholine receptor (AChR)	乙酰胆碱受体
acidosis	酸中毒
act	行为
Actin, Actinin	肌动蛋白
action potential (AP)	动作电位
active sensing	主动感知
active transport	主动运输
active zone	活性带
activity-regulated cytoskeleton (ARC)	活性调节的细胞骨架
actor-critic (AC)	参与者-评论家
actuator	执行器
Adams	亚当斯
Adaptor protein	衔接蛋白
Adenine (A)	腺嘌呤
adenosine triphosphate (ADP)	二磷酸腺苷
adenosine triphosphatase	腺苷三磷酸酶
adenosine triphosphatases (ATPase)	三磷酸腺苷酶
adenosine triphosphate (ATP)	三磷酸腺苷

adeno-associated virus (AAV)	腺相关病毒
adenylyl cyclase	腺苷酸环化酶
adduction	内转
adrenal cortex	肾上腺皮质
adrenal medulla	肾上腺髓质
adrenaline, epinephrine	肾上腺素
adrenocorticotropic hormone (ACTH)	促肾上腺皮质激素
Adrian Garcia-Sierra	阿德里安·加西亚-塞拉
affective aggression	情感性攻击
affective disorder	情感障碍
affective neuroscience	情感神经科学
afferent neuron	传入神经元
affordance	功能可供性
after-hyperpolarization	后超极化
aggregate field theory	整合场理论
agnosia	失认症
agonist–antagonist	兴奋-拮抗
agoraphobia	广场恐怖症
agoutirelated peptide (AgRP)	促食欲相关肽
agrin	聚集蛋白
Alan Hodgkin	艾伦·霍奇金
Alanine	丙氨酸
Albany	奥尔巴尼
Alar plate	翼板
Albert Aguayo	阿尔伯特·阿瓜约
Albert Ellis	阿尔伯特·埃利斯
Alden Spencer	奥尔登·斯宾塞
Alexander Chesler	亚历山大·切斯勒
Alexander Luria	亚历山大·卢力亚
Alfred Kohn	阿尔弗雷德·科恩
Alison Adcock	艾丽森·阿德科克
Allan Rechtschaffen	艾伦·雷克尚芬
alleles	等位基因

all-or-none	全有或全无
all-trans retinal	全反式视黄醛
alien hand syndrome (AHS)	异己手综合症
Alois Alzheimer	阿尔茨海默
alpha motor neuro	$\alpha$ 运动神经元
Altman	奥特曼
Alzheimer disease (AD)	阿尔茨海默病
Å	埃米
Åke Vallbo	亚克·威尔波
amacrine cell	无长突细胞
Ameslan (ASL)	美国手语
amino acid	氨基酸
amino terminus ( $H_2N$ )	氨基末端
Amiram Grinvald	阿米拉姆·格林弗德
Ammon's horn	阿蒙角
amnesia	遗忘症
amnesiac gene	遗忘基因
amnesic patients (AMN)	失忆症患者
ampulla	壶腹
amygdala; amygdaloid (Am)	杏仁核
Amyloid neuropathy	淀粉样神经病变
amyloid plaque	淀粉状蛋白斑
amyloid precursor protein (APP)	淀粉样前体蛋白
amyotrophic lateral sclerosis (ALS), Lou Gehrig disease	肌萎缩侧索硬化
anabolism	合成代谢
anaclitic depression	依附性抑郁症
anaerobic metabolism	无氧代谢
analgesia	镇痛、痛觉缺失
anandamide	大麻素
Anatjari Tjampitjinpa	安纳塔里·詹皮金帕
Anders Lundberg	安德斯·伦德伯格
Andrew Huxley	安德鲁·赫胥黎
Andrew Pruszynski	安德鲁·普鲁斯钦斯基

Andrew Schally	安德鲁·沙利
androgens	雄激素
androstadienone (AND)	雄二烯酮
Andy Young	安迪·杨
anesthesia dolorosa	痛性感觉缺失
Angela Friederici	安吉拉·弗里德里希
Angelman Syndrome	天使综合症
angiogenin	血管生成素
angiotensin (ANG)	血管紧张素
angle of the foot in space	脚在空间中的角度
anisomycin	茴香霉素
ankle jerk	足踝反射
ankle strategy	脚踝策略
ankyrin G (ankG)	锚定蛋白 G
annulus of Zinn	总腱环
Anopheles gambiae	冈比亚疟蚊
antennal lobe	嗅叶
anterior cingulate cortex (ACC)	前扣带皮层
anterior commissure (AC)	前连合
anterior insula (AI)	前脑岛
anterior intraparietal area (AIP)	前顶叶
anterior lateral (AL)	前外侧
anterior thalamus (antTHAL)	前丘脑
antisense oligonucleotides (ASO, ASOs)	反义寡核苷酸
anterior burster (AB)	前部滑囊器
Anterior commissure	前连合
anterior cranial fossa	前颅窝
anterior group	前侧核群
anterior medial	前内侧
anterior tibial muscle	胫骨前肌
anterograde amnesia	顺行遗忘
anterolateral system	前外侧系统
Anthony Movshon	安东尼·莫夫松

anticipatory control	超前控制
antigravity muscles	抗引力肌
Anxiety Sensitivity Index	焦虑度
aortic arch	主动脉弓
Aplysia	海兔
Apperceptive agnosia	统觉性失认症
apolipoprotein E (ApoE, APOE)	载脂蛋白 E
apoptosis activating factor-1 (Apaf-1)	凋亡蛋白酶激活因子 1
arachidonic acid	花生四烯酸
archaerhodopsin	古细菌视紫红质
Area Under Curve (AUC)	曲线下面积
arcuate fasciculus	弓状束
arcuate nucleus (ARC)	弓状核
arcuate sulcus (AS)	弓形沟
Ardem Patapoutian	雅顿·帕塔普蒂安
area postrema	延髓最后区
Arginine (Arg)	精氨酸
aristaless related homeobox (ARX)	Aristaless 相关同源异型盒基因
Aristotle	亚里士多德
arousal	觉醒
arrestin	抑制蛋白
Arthur Conan Doyle	亚瑟·柯南·道尔
Arthur Ewins	亚瑟·埃文斯
Arthur Karlin	亚瑟·卡林
Arvid Carlsson	阿尔维德·卡尔松
AsbØrn FØlling	阿斯比约恩·佛林
Ascending tract of Deiters	戴特氏上行束
aspartic acid (Asp)	天冬氨酸
Asperger syndrome	阿斯伯格综合症
associative learning	联想学习
Ataxin-1 (ATXN1)	共济失调蛋白-1
Ativan	劳拉西洋
Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD)	注意缺陷多动障碍

attractant response	引诱响应
Augustus Waller	奥古斯都·沃勒
autism spectrum disorder (ASD)	孤独症谱系障碍
autistic savant	孤独症学者
autobiographical memory	自传式记忆
autonomic nervous system	自主神经系统
autonomic regulation	自动管控
autonomous control	自动控制
autophagy	自体吞噬泡
autosomal dominant (AD)	常染色体显性
autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy (ADNFLE)	常染色体显性遗传 夜间额叶癫痫
autosomal recessive (AR)	常染色体隐性
axolemma (Al)	轴突膜
Axonal transport	轴突运输
axoplasmic flow	轴浆流
axo-axonic synapse	轴-轴突触
Babinski sign	巴彬斯基症
backward masking	逆向掩蔽
Balint syndrome	巴林特综合症
banded krait (Bungarus)	金环蛇
barn owl	仓鸮
Barnes maze	巴恩斯迷宫
Barrel cortex	桶状皮层
Barrington's nucleus	丘脑前核群
Barto	巴托
Baptists	浸礼宗
basal ganglia	基底神经节
basal ganglia nuclei	基底核
basal nucleus of Meynert (BM)	迈纳特基底核
basal plate	基板
Basal temporal	基底颞叶
base of support	脚间距离
Base Pair (bp)	碱基对

basic helix-loop-helix (bHLH)	碱性螺旋环螺旋
basilar artery	基底动脉
Basis pedunculi	基脚
basket cell	篮状细胞
Bayesian inference	贝叶斯推理
Bayes Rule	贝叶斯公式
Beck Anxiety Inventory	贝克焦虑问卷
Becker muscular dystrophy	贝克肌营养不良
bed nucleus of the stria terminalis (BNST)	终纹床核
behavior development	行为发育
Bell palsy	贝尔面瘫
Bell phenomenon	贝尔现象
Ben Barres	本·巴瑞斯
Bengt Falck	本特·法尔克
Benjamin Brodie	本杰明·布罗迪
Benjamin Libet	本杰明·李贝特
Benoni Edin	贝诺尼·爱丁
benzodiazepines	苯二氮卓类
Bernard Katz	伯纳德·卡茨
Bert Sakmann	伯特·萨克曼
Bertil Hille	贝蒂尔·希勒
Best Frequency (BF)	最佳频率
Bethlem myopathy	贝斯勒姆肌病
biceps brachii	肱二头肌
bimodal neuron	双模态神经元
biochemical cascade	生化级联响应
Bithorax complex	双胸复合体
blastopore	胚孔
blastopore lip	胚孔唇
blastula	囊胚
BMAL1	脑和肌肉芳烃受体核转位蛋白 1
blood gases	血气
body angle relative to the foot (BF)	身体相对于脚的角度

body tilt with respect to earth vertical or body-in-space (BS)	身体相对于地球 垂直倾斜或身体 在空间中倾斜
bone morphogenetic protein (BMP)	骨形态发生蛋白
bone morphogenetic protein receptors (BMPR)	骨形态发生蛋白受体
bone remodeling	骨重建
Blood Oxygen-Level Dependent (BOLD)	血氧水平依赖
border cell	边界细胞
brachioradialis (BR)	肱桡肌
brachium pontis (BP)	脑桥臂
bradykinin (BK)	缓激肽
Brahms	勃拉姆斯
brain derived neurotrophic factor (BDNF)	脑源性神经营养因子
BRAIN Initiative	脑计划
brain stem (BS)	脑干
branchial arch	鳃弓
Brenda Milner	布伦达·米尔纳
British Sign Language (BSL)	英国手语
Broca's aphasia	布洛卡失语症
Brodmann area (Cg25)	布罗德曼 25 区
Brody myopathy	布罗迪肌病
Bror Alstermark	布鲁尔·阿尔斯特马克
brown adipose tissue	棕色脂肪组织
Bruckner	布鲁克纳
Bruner	布鲁纳
Bruniger	布伦杰
Bulbocavernosus muscle	球海绵体肌
bulk concentration	本体浓度
Bungarus multicinctus	银环蛇
Burke	伯克
burst cell	爆发细胞
bushy cell	多毛细胞
B-cell lymphoma-2 (Bcl-2)	B 细胞淋巴瘤-2 基因

B. F. Skinner	斯金纳
Caenorhabditis elegans (C. elegans)	秀丽隐杆线虫
Cajal-Retzius cells	卡-雷氏细胞
calcitonin gene-related peptide (CGRP)	降钙素基因相关肽
Calcium-calmodulin (CaM)-dependent protein kinase II (CaMKII)	钙/钙调蛋白 依赖性蛋白激酶 2
calmodulin (CaM)	钙调蛋白
calyceal ending	花萼末梢
Calyx of Held	花萼突触
Camillo Golgi	卡米洛·高尔基
cAMP response element (CRE)	环磷酸腺苷应答元件
cAMP response element binding protein (CREB)	环磷酸腺苷应答元件 结合蛋白
canal signals	半规管信号
candy stripe	肯特直条纹
Cannon-Bard	坎农-巴德
Canonical babbling	咿呀学语
canonical splice site mutation	经典剪切位点突变
Capgras Syndrome	替身综合症
Capicua (CIC)	Capicua 转录阻抑蛋白
Carandini	卡兰迪尼
carboxy terminus (COOH)	羧基末端
Carl Olson	卡尔·奥尔森
Carl Wernicke	卡尔·韦尼克
carotid sinus	颈动脉窦
cartwheel cell	车轮细胞
casein-1 kinase epsilon or delta	酪蛋白-1 激酶 $\epsilon$ 或 $\delta$
Caspase	半胱天冬酶
catalytic subunit (C)	催化亚基
catechol-O-methyltransferase (COMT)	儿茶酚氧位甲基转移酶
categorical perception	分类知觉
catenin	连环蛋白
caudate (CD)	尾核
Caveolin	凹陷蛋白

Cavernous sinus	海绵窦
CB1 cannabinoid receptors	大麻素受体
Ced-9	抗凋亡基因
Ced-9 protein	抗凋亡蛋白
cell assembly	细胞集合
cell death (ced)	细胞死亡
cell line	细胞系
center of mass (CoM)	质心
center of pressure (CoP)	压力中心
central autonomic network	中枢自主神经网络
central brain	中央脑
central chemoreceptor	中枢化学感受器
central core disease	中央轴空病
central gray region (CG)	中央灰质区
central nervous system (CNS)	中枢神经系统
central neuron	中枢神经元
central nucleus	中央核
central pattern generators (CPGs)	中枢模式发生器
central visual pathway	中枢视觉通路
centromere	着丝粒
Cephalic flexure	头曲
cerebellar folia	小脑小叶
cerebellar flocculus	小脑小叶
cerebellar glomerulus	小脑小球
cerebellar lobule	小脑小叶
cerebellar nuclei	小脑核
cerebellar peduncle	小脑脚
cerebellar tract	小脑束
cerebellopontine angle (CPA)	桥小脑角区
cerebral amyloid angiopathy (CAA)	脑淀粉样血管病变
cerebral peduncle (CP)	大脑脚
cerebrospinal fluid (CSF)	脑脊液
cerebrum	大脑

Cervical flexure	颈曲
Cervical ventral roots	颈腹根
cGMP-dependent protein kinase (PKG)	环磷酸腺苷依赖蛋白激酶
Ch group	胆碱能组
chance level	机会水平
chandelier cell	吊灯细胞
change blindness	变化盲
channelopathies	离子通道病
channelrhodopsin-2	光敏感通道蛋白
chaperone	伴侣蛋白
Chaperone proteins	伴侣蛋白
Characteristic Deficit	典型缺陷
Charcot-Leyden crystal (CLC) protein	夏科雷登氏结晶蛋白
Charcot-Marie-Tooth disease (CMT)	腓骨肌萎缩症
Charles Bell	查尔斯·贝尔
Charles Bonnet	查尔斯·庞奈
Charles Darwin	查尔斯·达尔文
Charles F. Stevens	查尔斯·史蒂芬斯
Charles Gilbert	查尔斯·吉尔伯特
Charles Gross	查尔斯·格罗斯
Charles Sherrington	查尔斯·谢林顿
Chemoattractant	化学引诱物
Chemorepellent	化学排斥物
Cheyne-Stokes respiration	潮式呼吸
Chiara Cirelli	基娅拉·奇雷利
chinchillas	毛丝鼠
Chippendale side chair	奇彭代尔式侧椅
Cholecystokinin (CCK)	胆囊收缩素
choline (Ch)	胆碱
choline acetyltransferase (ChAT)	胆碱乙酰转移酶
choline transporter (CHT)	胆碱转运蛋白
chondriosome hexokinase (MthK)	线粒体己糖激酶
Chondroitin sulphate proteoglycans (CSPG)	硫酸软骨素蛋白多糖

Chorda tympani nerve	鼓索神经
chordin	脊索发生素
Chorea-acanthocytosis	舞蹈病
choroid plexus (CP)	脉络丛
Christopher Koch	克里斯托弗·科赫
Christopher Koch	克里斯托弗·米勒
chromaffin cell	嗜铬细胞
chromosomal sex	染色体性别
chronic traumatic encephalopathy (CTE)	慢性创伤性脑病
cigar-shaped	雪茄形
ciliary neurotrophic factor (CNTF)	睫状神经营养因子
cingulate motor areas (CMA, CMar)	扣带运动区
cisterns	脑池
Claude Bernard	克劳德·伯纳德
Clark Hull	克拉克·赫尔
Clay Armstrong	克莱·阿姆斯特朗
Climbing fiber (CF)	攀缘纤维
Clinton Woolsey	克林顿·伍尔西
Clive Waring	克里夫·韦林
clock gene	时钟基因
CLOCK protein (CLOCK)	时钟蛋白
Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats (CRISPR)	规律成簇的间隔短回文重复
cm Hg	厘米汞柱
coat protein I	衣被蛋白 I
Coated pit	包被小窝
Cocaine- and amphetamineregulated transcript (CART)	可卡因和苯丙胺调节转录物
cochlear duct	耳蜗管
Cochlear Nucleus(cochlear nuclei, CN)	耳蜗核
codeine	可待因
cognitive map	认知地图
Commissural fibers	连合纤维
commissural interneurons (CIN)	连合中间神经元

commissural neuron	连合神经元
compartments	区室
compensatory response	补偿响应
Complement factor 3b (C3b)	补体因子 3b
Complement factor 4 (C4)	补体因子 4
complementary DNA (cDNA)	互补脱氧核糖核酸
Complete androgen insensitivity syndrome (CAIS)	完全型雄激素不敏感综合症
complete serial compound (CSC)	全串行复合
compound muscle action potential (CMAP)	复合肌肉动作电位
computed tomographic (CT)	计算机断层扫描
conditioned response (CR)	条件反射
conditioned stimulus (CS)	条件刺激
conduction aphasia	传导性失语症
Congenital myopathy	先天性肌病
connectional specificity	连接特异性
Constantin von Economo	康斯坦丁·冯·艾克诺
Constant-Frequency (CF)	恒频
cone cell	视锥细胞
Congenital adrenal hyperplasia (CAH)	先天性肾上腺皮质增生症
Congenital muscular dystrophy	先天性肌营养不良
coincidence detector	同时发生探测器
congenital sensory neuropathy	先天性感觉性神经病变
conjugate eye movement	双眼同向运动
conjunctive cell	联合细胞
connectome	连接组
connexin-32 (Cx32)	连接蛋白 32
conscious awareness	意识觉知
Contactin	接触蛋白
contactin-associated protein-like 2 (Caspr2)	接触蛋白相关蛋白 2
context	背景
continuous positive airway pressure (CPAP)	持续气道正压
contralateral neglect	对侧空间忽视症

copy number variation (CNV)	拷贝数变异
convergence	汇聚
Cornelis Cornelisz van Haarlem	科内利斯·科内利兹·凡·哈勒姆
cornu Ammonis (CA)	阿蒙角
corollary discharge	伴随发送
coronal plane	冠状面
corona radiata	辐射冠
corpus callosum	胼胝体
correct rejection	正确否定
Corso Cotugno	科索·科图加诺
cortical; cortex	皮层
cortical plate (CP)	皮层板
corticomedullary (CM)	皮层运动神经
corticospinal tract (CST)	皮层脊髓束
corticotropin-like intermediate-lobe peptide (CLIP)	促皮质激素样中间肽
Corticotropin-releasing factor (CRF)	促皮质素释放因子
Corti's organ	柯蒂氏器
corticotropin-releasing hormone (CRH)	促肾上腺皮质激素释放激素
cotransmitter	辅助递质
cotranslational transfer	翻译转运同步机制
CO <sub>2</sub> partial pressure (PCO <sub>2</sub> )	二氧化碳分压
CREB binding protein (CBP)	环磷酸腺苷应答元件结合蛋白
Craig Barclay	克雷格·巴克莱
cranial nerve	颅神经
creatine phosphokinase (CPK)	肌酸磷酸激酶
Creutzfeldt-Jakob disease	克雅病
crocodile tears	鳄鱼的眼泪
cryptochrome gene (cry)	隐花色素基因
Crystallin	晶体蛋白
Cribiform plate	筛板
cross bridge	交叉桥
cue's location (PD)	提示方向
cuneiform nucleus (CNF)	楔形核

cupula	壶腹帽
current receptive field (CRF)	当前感受野
current sink	电流阱
Cuticular plate	膜状板
Cu-Zn superoxide dismutase	铜-锌超氧化物歧化酶
cyclic adenosine monophosphate (cAMP)	环磷酸腺苷
cyclic amino acids tyrosine	环状氨基酸酪氨酸
cyclic guanosine 3 ,5 -monophosphate (cGMP)	环鸟苷-3,5-单磷酸盐
cyclic nucleotide-gated channel	环核苷酸门控离子通道
cycloheximide (CYX)	环己酰亚胺
cyclooxygenase (COX)	环氧化酶
cys-loop receptor	半胱氨酸-环受体
Cys-S-S-Cys	二硫键
cytochrome P450 complex	细胞色素 P450
cytomegalovirus	巨细胞病毒
cytoplasmic polyadenylation element (CPE)	胞质聚腺苷酸化元件
cytoplasmic polyadenylation element binding protein (CPEB)	胞质聚腺苷酸化元件结合蛋白
cytosine (C)	胞嘧啶
cytosine-adenine-guanine (CAG)	胞嘧啶-腺嘌呤-鸟嘌呤
C. Miller Fisher	米勒·费雪
c-Jun N-terminal kinase (JNK)	c-Jun 氨基末端激酶
Dab1	磷脂蛋白受体 Dab1
Dahlstrom	达尔斯特伦
Dalton (Da)	道尔顿
Daniel L. Yamins	丹尼尔·亚明斯
Daniel Wolpert	丹尼尔·沃普特
Daniela Perani	丹妮拉·佩拉尼
Danielle Bassett	丹妮尔·巴西特
dart and dome	圆顶尖角
David Freedman	大卫·弗雷德曼
David Ferrier	大卫·费里尔

David Hubel	大卫·休伯尔
David Hume	大卫·休谟
David Ginty	大卫·金蒂
David Julius	大卫·朱利斯
David Lloyd	大卫·劳埃德
David Marr	大卫·马尔
David McCormick	大卫·麦考密克
David Milner	大卫·米尔纳
David Poeppel	大卫·波佩尔
David Potter	大卫·波特
David Prince	大卫·王子
David Rosenthal	大卫·罗森萨尔
DaVinci stereopsis	达芬奇立体视觉
de novo mutation	新生突变
Deborah Mills	黛博拉·米尔斯
decerebrate animal	去脑动物
decerebration	大脑切除术
decision	决策
deep brain stimulation (DBS)	深部脑刺激
deep cerebellar nucleus (DCN)	小脑深部核团
Deep pressure	深压
Degenerine (DEG)	退化蛋白
Deiters's cell	戴特氏细胞
Deiters' nucleus	戴特氏核
Dejerine-Roussy syndrome	丘脑综合征；德热里纳-鲁西综合症
Dejerine-Sottas infantile neuropathy (Dejerine-Sottas Syndrome)	肥大性神经炎， 德热里纳-索塔斯婴儿神经病
Del Castillo	德尔·卡斯蒂略
delay eyeblink conditioning	延迟性眨眼条件反射
delayed-match-to-sample (DMS)	延迟样本匹配
deleted in colon cancer (DCC)	结直肠癌缺失
delirium	神志失常
denatonium (DEN)	苯甲地那铵
dentate gyrus (DG)	齿状回

dentate nucleus	齿状核
dentate region	齿状区
dentatorubro-pallidolusian atrophy (DRPLA)	齿状核红核苍白球路易体萎缩症
DeoxyriboNucleic Acid (DNA)	脱氧核糖核酸
Depakote	丙戊酸钠
depression, infraduction	下转 (角膜向下的眼球运动)
derealization	现实感丧失
descending vestibular nucleus	前庭神经下核
designer receptors exclusively activated by designer drugs (DREADDs)	设计药物激活的设计受体
desmin	肌间线蛋白
Desmin storage myopathy	肌间线蛋白储存性肌病
desmosomal junction	桥粒样连接
dexamethasone	地塞米松
de-repressor	去阻遏物
diacylglycerol (DAG)	甘油二酯
diacylglycerol lipase (DAGL)	二酰基甘油脂酶
Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders	《精神疾病诊断和统计手册》
Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5)	《精神疾病诊断和统计手册(第五版)》
diagonal band	斜角带
Diana Bautista	戴安娜·保蒂斯塔
diffuse bipolar cell (DB)	弥散双极细胞
diffusion tensor imaging (DTI)	弥散张量成像
digastric muscle	二腹肌
DiGeorge syndrome	迪格奥尔格综合症
Dilantin	苯妥英钠
Distal myofibrillar myopathy	远端肌纤维性肌病
distortion-product otoacoustic emissions	畸变产物耳声发射
DMD	进行性肌营养不良症
Dominic ffytche	多米尼克·费切
sexually dimorphic behavior	性二态行为

Donald Hebb	唐纳德·赫布
Donald Humphrey	唐纳德·汉弗莱
Donald Rudin	唐纳德·鲁丁
dopamine transporter (DAT)	多巴胺转运蛋白
Doppler-shifted constant-frequency (DSCF)	多普勒频移恒频
Doris Tsao	曹颖
dorsal anterior cingulate cortex (dACC)	背前扣带皮层
dorsal caudate nucleus (dCN)	背侧尾核
dorsal cochlear nucleus	耳蜗背核
dorsal column nuclei	脊髓背根核
dorsal lip	背唇
dorsal premotor cortex (PMd)	背侧前运动皮层
dorsal raphe (DR)	中缝背核
dorsal root ganglion (DRG)	背根神经节
dorsal spinocerebellar tract (DSCT)	脊髓小脑背侧束
dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC, F9)	背外侧前额叶皮层
dorsolateral striatum (DLS)	背外侧纹状体
dorsomedial prefrontal cortex (DMPFC)	背内侧前额叶皮层
dorsomedial nucleus of the hypothalamus (DMH)	下丘脑背内侧核
dorsomedial striatum (DMS)	背内侧纹状体
dorsomedial thalamus (dmTHAL)	背内侧丘脑
double dissociation	双分离
doublecortin	双皮质素
dorsiflex	背屈
Dorsum sellae	鞍背
Douglas Coleman	道格拉斯·科尔曼
Down syndrome	唐氏综合症
Doxycycline	多西环素
Dravet syndrome	婴儿严重肌阵挛性癫痫
Drosophila melanogaster	黑腹果蝇
ductus reuniens	黑腹果蝇
dumb gene	哑巴基因
dunce gene	低能学生基因

dynactin	动力肌动蛋白
Dynactin subunit 1	动力肌动蛋白亚单位 1
dynein	动力蛋白
Dynorphin	强啡肽
dysarthria	构音障碍
dysdiadochokinesia	轮替运动障碍
dysphagia	吞咽困难
dystonia	肌张力障碍
Duchenne	杜氏营养不良症
Dura	硬脑膜
dystroglycan	肌营养不良蛋白聚糖
Earl Miller	厄尔·米勒
echo planar imaging (EPI)	平面回波成像
electrotonic transmission	电紧张传输
Ed Evarts	埃德·埃瓦茨
Edgar Adrian	埃德加·阿德里安
Edinger-Westphal nucleus	动眼神经副核
edrophonium	腾喜龙
Eduard Hitzig	爱德华·希茨格
Edward Albert Schaefer	爱德华·艾伯特·谢弗
Edward Evarts	爱德华·埃瓦茨
Edwin Furshpan	爱德华·弗斯潘
Edward Krebs	爱德华·克雷布
Edward Lee Thorndike	爱德华·李·桑代克
Edward Tolman	爱德华·托尔曼
Edwin Landolt	爱德华·兰德
Edvard Moser	爱德华·莫泽
Edward Purcell	爱德华·珀塞尔
efference copy	传出副本
egg-laying hormone (ELH)	产卵激素
elastin (ELN)	弹性蛋白
Eleanor Roosevelt	埃莉诺·罗斯福
electroconvulsive therapy (ECT)	电痉挛疗法

electrocorticography (ECoG)	脑皮层电图
electroencephalogram (EEG)	脑电图
electromyogram (EMG)	肌电图
electromotive force (EMF)	电动势
electroneurogram	神经电图
electroplaques	电板
electrotonic potential	电紧张电位
electro-oculogram (EOG)	眼电图
elevation, supraduction	上转（角膜向上的眼球运动）
Ellen Lumpkin	艾伦·伦普金
Elwood Henneman	埃尔伍德·亨尼曼
emboliform nucleus	栓状核
emergent property	涌现特性
Emetine	吐根碱
embryogenesis	胚胎形成
embryonic stem (ES)	胚胎干细胞
Emerin	伊默菌素
Emery-Dreifuss muscular dystrophy	埃默里-德赖弗斯肌营养不良
Emil du Bois-Reymond	埃尔米尔·杜·博伊斯·雷蒙德
Emil Kraepelin	埃尔米尔·克雷佩林
emotional valence	情绪效价
empty spiracles homeobox 2 ( <b>Emx2</b> )	空通气孔同源物 2
Endel Tulving	安道尔·图威
endocytic traffic	胞吞运输
Endoplasmic reticulum	内质网
Endorphin	内啡肽
end-foot	终足
Engrailed	齿状基因片段
engram	记忆的痕迹
enhanced green fluorescent protein (eGFP)	增强型绿色荧光蛋白
enhancer box (E-box)	增强盒
entopeduncular nucleus	脚内核
entorhinal cortex (Ent)	内嗅皮层

enzyme horseradish peroxidase	辣根过氧化物酶
Ephrin type-B receptor 6 (EphB6)	酪氨酸蛋白激酶受体 B6
Ephrins	轴突导向因子
epicritic system	精细觉系统
epidermal cell	表皮细胞
epidermal growth factor (EGF)	表皮细胞生长因子
Epidermolysis bullosa simplex	单纯性大疱性表皮松解症
Epimerase	差向异构酶
episodic memory	情景记忆
epithelial sodium channels (ENaC)	上皮钠离子通道
equivalent genes	等价基因
Eric Gouaux	埃里克·古奥
Eric Lenneberg	埃里克·勒纳伯格
Ernst Brücke	能斯特·布吕克
Ernst equation	能斯特方程
Ernst equation	能斯特·韦伯
Erwin Neher	厄温·内尔
euchromatin	常染色质
eukaryote	真核生物
Eustachian tube	咽鼓管
Evan Eichler	埃文·艾克勒
estratetraenol (EST)	雌四烯醇
ethyl methanesulfonate (EMS)	甲磺酸乙酯
Eugene Aserinsky	尤金·阿瑟林斯基
excitatory interneurons (EN)	兴奋性中间神经元
Excitatory postsynaptic currents (EPSCs)	兴奋性突触后电流
Excitatory PostSynaptic Potential (EPSP)	兴奋性突触后电位
Excited-Excited neuron (EE neuron)	双耳兴奋神经元
Excited-Inhibited neuron (EI neuron)	兴奋-抑制神经元
executive control processes	执行控制过程
experience sampling	经验采样
explicit memory	外显记忆
Extended Kalman Filter (EKF)	扩展卡尔曼滤波器

extensor digitorum (ED)	伸指肌
external globus pallidus (GPe)	外侧苍白球
external segment	外侧部
extorsion	外旋
extracellular signal-regulated kinase	细胞外信号调节激酶
extrapyramidal motor system	锥体外运动系统
Extrastriate	纹外皮层
extrastriate body area (EBA)	纹外体区域
extrinsic reinforcement	外部强化
eyelid	眼睑
eyelid conditioning	眼睑条件反射
Falk	福尔克
false alarm	误警
false negative (FN)	假负
false negative (FN)	假负
False Positive (FP)	假正
false-positive rate (FPR)	假阳性率
familial advanced sleep-phase syndrome	家族性睡眠时相提前综合症
farnesyl	法尼基
Fas Associating Death Domain Containing Protein (FADD)	含 Fas 关联死亡域蛋白
fast ripples	快涟波
fastigial nucleus (FN)	顶核
Fechner	费希纳
feedback control	反馈控制
Felix Bloch	费利克斯·布洛赫
Fergus Craik	弗格斯·克雷克
Fernando Tello-Muñoz	费尔南多·特略-穆诺兹
fiber tract	纤维束
fibrillation	纤维震颤
fibroblast growth factor (FGF)	成纤维细胞生长因子
fibrous astrocyte	纤维性星形胶质细胞
fictive locomotion	虚拟移动

field excitatory	兴奋性突触后电位场
postsynaptic potential (fEPSP)	
filopodia	线状伪足
fimbria	海马伞
firing field	激活场
firing rate	激活率
fixation point	注视点
flexion	弯曲
flexor carpi ulnaris (FCU)	尺侧腕屈肌
flocculonodular lobe	绒球小结叶
floor plate (FP)	底板
florbetaben	氟比他班
florbetapir	洛贝平
Fluorescent false neurotransmitter (FFN)	荧光假神经递质
flutemetamol	富特米他
flutter-vibration task	震动任务
focal damage	局灶性损伤
Focal onset	局灶性起源
Focal seizure	局灶性癫痫发作
fucose	岩藻糖
follicle-stimulating hormone (FSH)	卵泡刺激素
follistatin	卵泡抑素
forebrain	前脑
form agnosia	形状失认症
formant frequencies	共振峰频率
foraging gene	觅食基因
formyl peptide-related receptors (FPRs)	甲酰化多肽受体
form-cue invariance	形式线索不变性
fornix	穹窿
forward dynamic	前向动力学
forward model	前向模型
foundling home	弃儿养育院
Fourth ventricle	第四脑室
fractalkine	分形趋化因子

fragile X mental retardation protein (FMRP)	脆性 X 智力迟钝蛋白
fragile X syndrome	脆性 X 综合症
frameshift mutation	框移突变
Francis Crick	弗朗西斯·克里克
Francis Galton	弗朗西斯·高尔顿
Francisco Tello	弗朗西斯科·特略
Franz Joseph Gall (Gall)	弗朗兹·约瑟夫·加尔
Franz Kalman	弗兰茨·卡尔曼
Free nerve endings	游离神经末梢
freezing response	响应僵滞
Frederic Bartlett	弗雷德里克·巴特莱特
Frederick Toates	弗雷德里克·托茨
frequency-modulated (FM)	调频
Frey	弗雷
Frontal Eye Field (FEF)	额叶视区
frontal operculum	额岛盖
frontoinsular cortex (FI)	前岛叶皮层
frontopolar cortex (FPC)	额极皮层
frontotemporal dementia	额颞痴呆
frontotemporal dementia with Parkinson disease type 17 (FTPD17)	额颞叶痴呆伴帕金森病 17 型
fruitless (Fru)	无效基因
Fukuyama congenital muscular dystrophy	福山型先天性肌营养不良
functional connectivity	功能连接
functional electrical stimulation (FES)	功能性电刺激
functional magnetic resonance imaging (fMRI)	功能性核磁共振成像
fusiform face area (FFA)	梭状回面孔区
fusiform gyrus (FG)	梭状回
fusimotor system	肌梭运动系统
future receptive field (FRF)	未来感受野
Fuxe	富克塞
Fyodor Dostoyevsky	费奥多尔·陀思妥耶夫斯基

F. A. Gibbs	吉布斯
F. Barbara Hughes	芭芭拉·休斯
F-Actin	纤维状肌动蛋白
G protein-coupled receptors	G-蛋白偶联受体
G protein-gated inward-rectifier K <sup>+</sup> (GIRK)	G蛋白门控的内向整流钾
GABA transporter (GAT)	γ-氨基丁酸转运蛋白
GABAergic	γ-氨基丁酸能
gag reflex	呕吐反射
gain field	增益场
galanin (GAL)	甘丙肽
Galen	盖伦
gap junction	细胞间隙连接
gap-junction channel	间隙连接通道
Garrett Alexander	加勒特·亚历山大
gastrocnemius (GAS)	腓肠肌
gastrointestinal reflexes	肠胃反射
Gaucher disease	戈谢病
gaze-evoked nystagmus	凝视诱发性眼震
gene profile	基因谱
general knowledge	常识
Generalized anxiety disorder (GAD)	广泛性焦虑障碍
generalized epilepsy with febrile seizures plus (GEFS+ syndrome)	全面性癫痫伴热性惊厥附加综合症
genetic markers of calcium transients (GCaMPs)	钙瞬变的遗传标记
genetically encoded voltage indicators (GEVIs)	基因编码的电压指示剂
genioglossus	颏舌肌
Genital ridge	生殖嵴
genome	基因组
genome-wide association studies (GWAS)	全基因组关联研究
genotypephenotype	基因型-表现型
Geoffrey Harris	杰弗里·哈里斯

Georg Wilhelm Friedrich Hegel	格奥尔格·威廉·弗里德里希·黑格尔
Georg von Békésy	盖欧尔格·冯·贝凯希
George Berkeley	乔治·伯克利
George Eisenman	乔治·艾森曼
George Ojemann	乔治·奥杰曼
George Oliver	乔治·奥利弗
George Widener	乔治·怀德纳
gephyrin	桥蛋白
geranyl	香叶基
geranylgeranyl (gg)	香叶基香叶基
Ghrelin	生长激素释放肽
Gigaxonin	巨轴索神经蛋白
Gill-withdrawal reflex	缩鳃反射
Giulio Tononi	朱利奥·托诺尼
Giuseppe Tartini	朱塞佩·塔蒂尼
Giuseppe Verdi	朱塞佩·威尔第
glabrous skin	光滑皮肤
glass electrode	玻璃电极
glial cell (G)	胶质细胞
glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF)	胶质细胞源性神经营养因子
Glial scar	胶质瘢痕
glial-fibrillary acidic protein (GFAP)	胶质纤维酸性蛋白
global aphasia	全面性失语症
globose nucleus	球状核
globus pallidus (GP)	苍白球
glomeruli	嗅小球
Glossopharyngeal nerve	舌咽神经
Glucagonlike peptide-1 (GLP-1)	胰高糖素样肽-1
glucocerebrosidase-1 (GBA1)	葡糖脑苷脂酶-1
glucocorticoid receptor (GR)	糖皮质激素受体
glutamate decarboxylase (GAD)	谷氨酸脱羧酶
glutamate excitotoxicity	谷氨酸兴奋性中毒

Glutamate Receptor Interacting Protein (GRIP)	谷氨酸受体相互作用蛋白
glutamate-sensing fluorescent reporter (GluSnFR)	谷氨酸盐感应荧光受体
glutamatergic neurons	谷氨酸能神经元
glutamine (Gln)	谷氨酰胺
glutamine synthetase (GS)	谷氨酰胺合成酶
glutamate transporter (GLT)	谷氨酸转运体
Glycine (Gly)	甘氨酸
glycine transporter (GLYT2)	甘氨酸转运蛋白
glycican	一种蛋白聚糖
glycogen synthase kinase type 3 $\beta$	糖原合成酶激酶-3 $\beta$
Glycoprotein 130 (GP130)	糖蛋白 130
goat-like	膻味
Goldman equation	戈德曼方程
Golgi apparatus	高尔基体
Golgi cell	高尔基细胞
Golgi cisternae	高尔基间隙
Golgi tendon organ	高尔基腱器
Gonadotropin-releasing hormone (GnRH)	促性腺激素释放激素
Gordon Holmes	戈登·霍姆斯
Gören Westling	格伦·韦斯特林
Gracile fascicle	薄束
granule cell	颗粒细胞
granular layer	颗粒层
Graves disease	格氏眼病
gravitoinertial acceleration (GIA)	重力-惯性加速度
green fluorescent protein (GFP)	绿色荧光蛋白
Gregory Hickok	格雷戈里·希科克
Gregory McCarthy	格雷戈里·麦卡锡
Grendel	格伦德尔
grid cell	网格细胞
grid field	网格场
growth associated protein 43 (GAP-43)	神经生长相关蛋白-43

Growth hormone release-inhibiting hormone (GIH, GHRIH)	生长抑素
growth hormone-releasing hormone (GHRH)	生长激素-释放激素
growth hormone (GH)	生长激素
growth hormone-inhibiting hormone (GIH)	生长激素抑制激素
GTP-binding protein (G protein, GTP, Guanosine triphosphate)	三磷酸鸟苷结合蛋白
Guanine (G)	鸟嘌呤
guanosine diphosphate (GDP)	二磷酸鸟苷
guanylate kinase (GK)	鸟苷酸激酶
guanylate kinase associated protein (GK-associated protein)	鸟苷酸激酶相关蛋白
guanylate cyclase (GC)	鸟苷酸环化酶
Guillain-Barré syndrome	古兰-巴雷综合症
Guntram Kommerell	冈特拉姆·科默尔
Gustatory afferent nerve	味觉传入神经
gustatory receptor	味觉受体
Gustav Fechner	古斯塔夫·费希纳
Gustav Fritsch	古斯塔夫·弗里奇
glutamate/aspartate transporter (GLAST)	谷氨酸/天冬氨酸转运体
gyromagnetic ratio	磁旋比
G-actin	球状肌动蛋白
Hadyn Ellis	海丁·埃利斯
hair bundle	发状纤维束
hair cell	毛细胞
hair follicle	毛囊
hairy skin	毛发皮肤
Håkan Olausson	哈肯·奥劳森
Haldan Keffer Hartline	霍尔登·凯弗·哈特兰
halfway house	重返社会训练所
halorhodopsin	嗜盐菌视紫红质
hamstring (HAM)	腿筋
Hans Asperger	汉斯·阿斯伯格
Hans Berger	汉斯·伯杰
Hans Kuypers	汉斯·凯珀斯

Hans Spemann	汉斯·斯佩曼
Hans-Lukas Teuber	汉斯-卢卡斯·特伯
Haplorhini	灵长目亚目
haplotype	单倍型
Harlows	哈洛斯
Harold Wilson	哈罗德·威尔逊
Harry	哈里
Head direction cell	头部朝向细胞
heart rate variability	心率变异性
Heat shock protein 27	热休克蛋白 27
Hebbian plasticity	赫布可塑性
hedgehog	刺猬蛋白
Heiner Deubel	海纳·多伊贝尔
Heinrich Klüver	海因里希·克鲁瓦
Helen Neville	海伦·内维尔
helicotrema	蜗孔
Henrik Jähnsen	亨里克·扬森
Henry Dale	亨利·戴尔
Henry Head	亨利·海德
Henry Laborit	亨利·拉博里
Henry Molaison (HM, H.M.)	亨利·莫莱森
Hensen's cells	亨森细胞
Herbert Jasper	赫伯特·杰士伯
Hering-Breuer reflex	肺牵张反射 (黑-伯反射, 黑林-伯鲁反射)
Heritability	遗传可能性
Hermann Helmholtz	赫尔曼·亥姆霍兹
Hermann von Helmholtz	赫尔曼·冯·亥姆霍兹
herpes simplex virus (HSV)	单纯疱疹病毒
heterochromatin	异染色质
heterosynaptic plasticity	异突触可塑性
hevin	高内皮静脉蛋白
high vocal center (HVC)	高级发声中枢
highfunctioning autism	高功能孤独症

high-threshold mechanoreceptor (HTMR)	高阈值机械感受器
high-threshold or high-voltage activated (HVA)	高阈值或高压激活
Hilde Mangold	希尔德·曼戈尔德
hip strategy	髋关节策略
hippocampal formation	海马体结构
Hippocrates	希波克拉底
hnRNP (heterogeneous nuclear ribonucleoprotein)	异构核糖核蛋白颗粒
Hoffmann-reflex (H-reflex)	霍夫曼反射 (H 反射)
Home plate	本垒板
homeodomain protein	同源异型结构域蛋白
homeostasis	内稳态
homeostatic plasticity	稳态可塑性
homosynaptic plasticity	同突触可塑性
Homunculi	小矮人
Horace Barlow	霍勒斯·巴洛
horizontal canal	水平耳道
horizontal component of the ground reaction force (GRFh)	地面反作用力的水平分量
horizontal limb of the diagonal band (DBh)	斜角带水平支
horizontal plane	水平面
hormonal action	荷尔蒙作用
Horner syndrome	霍纳综合症
hospitalism	医院病
how pathway	方法通路
Howard Curtis	霍华德·柯蒂斯
Howard Eichenbaum	霍华德·艾肯鲍姆
Hox genes	同源异型基因
Hox protein (HOX protein)	同源异型蛋白
Hubbard	哈伯德
Huda Zoghbi	胡达·佐格比
huntingtin	亨廷顿蛋白
Huntington	亨廷顿病

Huntington-like 2	类亨廷顿病 2 型
hydranencephaly	积水性无脑畸形
hydroperoxyeicosatetraenoic acid (HPETE)	羟过氧化二十碳四烯酸
hypercolumn	皮层柱
hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated channel (HCN)	超极化激活环核苷酸门控阳离子通道
hypocretin	下视丘分泌素
hypoglossal nerve	舌下神经
hypoglossal nucleus	舌下神经核
Hypoglossal nucleus (nXIIts)	舌下神经核
Hypokalemic periodic paralysis (HypoPP)	低钾性周期性麻痹
hypometric saccades	辨距不足的扫视
hypothalamic–pituitary–adrenal (HPA)	下丘脑-垂体-肾上腺
hypothalamus (HT)	下丘脑
hysteria	癔症
hysterical amnesia	癔症性遗忘
H-wave	霍夫曼波
Ilya Repin	伊利亚·列宾
Immanuel Kant	伊曼努尔·康德
immunoglobulin (IgE)	免疫球蛋白
Immunoglobulin superfamily	免疫球蛋白超家族
implicit memory	内隐记忆
impulses per second (ips)	每秒脉冲数
In vitro	体外
Inclusion body myositis	包涵体肌炎
Index finger	食指
induced pluripotent stem (iPS)	诱导的多能性干细胞
inductive factor	诱导因子
indel	插入缺失突变
induced pluripotent stem cells (iPSCs)	诱导性多功能干细胞
inducer	诱导剂
inferior cerebellar peduncle	小脑下脚

inferior colliculus (IC)	下丘
inferior frontal gyrus (IFG)	额下回
inferior oblique	下斜肌
inferior olive	下橄榄核
inferior posterior regions of prefrontal cortex (IPPFC)	后下部前额叶皮层
inferior rectus	下直肌
inferior rectus	下直肌
inferotemporal cortex	下颞皮层
information transfer rate (ITR)	信息传递率
infralimbic cortex	下边缘皮层
inhibitory interneuron	抑制性中间神经元
inhibitory postsynaptic potential (IPSP)	抑制性突触后电位
initial segment	起始段
inner fiber layer (IFL)	内纤维层
inner plexiform layer	内网层
inner subventricular zone (ISVZ)	室下内侧区
inositol 1,4,5-trisphosphate ( $IP_3$ )	肌醇 1,4,5-三磷酸
insertional plaque	附着斑
insula (Ins)	脑岛
insulin-degrading enzyme (IDE)	胰岛素降解酶
insulin-like growth factor-1 (IGF-1)	胰岛素样生长因子 1
integrator circuits	整合器回路
Integrin	整联蛋白
intensity (I)	强度
interleukin-1 (IL-1)	白细胞介素-1
intermediate zone (IZ)	中间区
Internal auditory canal	内耳道
Internal segment	内侧部
Internal segment	内侧部
internuclear ophthalmoplegia	核间性眼肌麻痹
interposed nuclei (IP)	间位核
interpositus nucleus	间位核
interstimulus interval (ISI)	刺激间距

Interstitial fluid (ISF)	间质液
interstitial nucleus of the medial longitudinal fasciculus	内侧纵束间质核
interstitial nucleus of the anterior hypothalamus (INAH)	下丘脑前间质核
internal globus pallidus (GPi, Gpi)	苍白球内侧核
Internal medullary lamina	内髓板
internal segment of the globus pallidus (GPi)	苍白球内侧
interposed nucleus	间位核
intracortical microstimulation (ICMS)	皮层内微刺激
intorsion	内旋
Intracortical electrodes	皮层内电极
Inferior frontal gyrus	额下回
infundibular recess (IFR)	漏斗隐窝
inosine monophosphate (IMP)	肌苷一磷酸
instrumental conditioning	工具性条件反射
interaural time difference (ITD)	双耳时间差
internal mouthparts	口腔内部器官
intracranial electroencephalography (iEEG)	颅内脑电图
intralaminar nuclei	髓板内核团
intralaminar thalamic nuclei (ILT)	丘脑髓板内核
intraparietal sulcus (IPS)	顶内沟
Intelligence Quotient (IQ)	智商
intention tremor	意向性震颤
intercalated nuclei	嵌入核
interstitial nucleus of Cajal (iC)	间位核
Intrinsic Reinforcement	内部强化
inverse model	反向模型
inverse dynamic	反向动力学
Irwin Feinberg	欧文·范伯格
Irving Gottesman	欧文·戈特斯曼
Isidor Rabi	伊西多·拉比
isoamyl acetate	乙酸异戊酯
Isolectin B4 (IB4)	植物凝集素

Isthmic Organizer	组织中心
Ivan Pavlov	伊万·巴甫洛夫
Jack MacMahan	杰克·马克汉
Jackson Grandour	杰克逊·格兰登
Jacksonian march	杰克逊式行军
Jacob Schleiden	雅各布·施莱登
Jacques Duchateau	雅克·杜查托
JamB retinal ganglion cell (J-RGC)	JamB 视网膜神经节细胞
James Albus	詹姆斯·阿尔布斯
James Gibson	詹姆斯·吉布森
James J. DiCarlo	詹姆斯·迪卡罗
James J. Gibson	詹姆斯·吉布森
James Olds	詹姆斯·奥尔兹
James Papez	詹姆斯·帕佩兹
James Rothman	詹姆斯·罗斯曼
Janus kinase-signal transducer and activator of transcription (JAK/STAT)	两面神激酶-信号转导和转录激活因子
Jean Pierre Changeux	让·皮埃尔·尚热
Jeffrey Friedman	杰弗里·弗里德曼
Jeffrey Hall	杰弗里·霍尔
Jeffrey Noebels	杰弗里·诺贝尔斯
Jenny Saffran	珍妮·扎弗兰
Jens Brauer	延斯·布劳尔
Jerzy Konorski	杰泽·科诺尔斯基
Jesse Owens	杰西·欧文斯
jimpy mouse	神经髓鞘形成不全鼠
Joel Richter	约尔·里希特
Johan Wessberg	约翰·威斯伯格
John Cade	约翰·凯德
John Carew Eccles (John C. Eccles)	约翰·卡鲁·埃克尔斯
John Dostrovsky	约翰·多斯特罗夫斯基
John Langley	约翰·兰利
John Locke	约翰·洛克
John O' Keefe	约翰·奥基夫

Jorgensen	约根森
Joseph Takahashi	约瑟夫·高桥
jugular foramen	颈静脉孔
Junctional fold	接头皱褶
Johannes Müller	约翰内斯·米勒
John B. Watson	约翰·布鲁德斯·华生
John Eccles	约翰·埃克尔斯
John gardner	约翰·加德纳
John Heuser	约翰·霍伊泽尔
John Hughlings Jackson	约翰·休林斯·杰克逊
John Lisman	约翰·利斯曼
John Marshall	约翰·马歇尔
John N. Langley	约翰·兰里
John Stuart Mill	约翰·斯图尔特·穆勒
John Swets	约翰·斯维兹
Jonathan Wolpaw	乔纳森·沃尔帕乌
Josef Rauschecker	约瑟夫·罗斯柴可
Joseph Altman	约瑟夫·伯根
Joseph Bogen	约瑟夫·奥特曼
Juhani Hyvärinen	朱汉尼·海瓦里宁
Jules Dejerine	朱尔斯·代热林
Julius Axelrod	朱利叶斯·阿克塞尔罗德
just noticeable difference (JND)	最小可觉差
Juxtaparanode	近结
J.Anthony Movshon	安东尼·穆松
J. N. Langley	兰列
K channel of streptomyces A ( <b>KcsA</b> )	链霉菌 A 的 K <sup>+</sup> 通道
K complex	K-复合波
Kalman filter decoding movement velocity (V-KF)	解码运动速度卡尔曼滤波器
Kainate	红藻氨酸
Karim Nader	卡里姆·奈德
Karl Lashley	卡尔·拉什利
Karl-Erik Hagbarth	卡尔·艾瑞克·哈格巴斯

Kathy Cullen	凯西·库伦
Kausik Si	考斯克·斯伊
KCNJ	钾内向整流通道亚家族 J 成员
Kelsey Martin	凯尔西·马丁
Ken Johnson	肯·约翰逊
Kenneth Cole	肯尼思·科尔
Kenneth Craik	肯尼思·克雷克
Kent Berridge	肯特·贝里奇
Kenyon cell	凯尼恩细胞
kiloDalton (kD)	千道尔顿
Kinesin motor	驱动蛋白
kinocilium	动纤毛
kisspeptin	亲吻肽
kiss-and-run	亲完就跑
Klein	克莱因
Klopff	克洛普夫
Klüver-Bucy syndrome	克鲁瓦·布伊综合症
knee jerk	膝跳
Koniocellular	粒状
Korbinian Brodmann	科比尼安·布罗德曼
Kringle domain	环状结构域
Kurt Goldstein	科特·戈德斯坦
Kurt Koffka	库尔特·考夫卡
Lambert-Eaton syndrome	兰伯特-伊顿综合症（肌无力综合症）
Lambert-Eaton myasthenic syndrome (LEMS)	兰伯特-伊顿肌无力综合症
Lamin	核纤层蛋白
lamina	薄层
Laminin	层连蛋白
lamotrigine	拉莫三嗪
Larmor equation	拉莫尔方程
lamellipodia	板状伪足
Lanterman	兰特曼

large conductance voltage-and calcium-activated K <sup>+</sup> (BK channels)	大电导钙激活钾离子通道
large diameter (Ia)	大直径
Larmor frequency	拉莫尔频率
Larry Squire	拉里·斯奎尔
Larry Weiskrantz	拉里·维斯克兰茨
Larsell	拉塞尔
lateral gastrocnemius (LG)	外侧胫骨后肌
lateral geniculate nucleus (LGN)	外侧膝状体核
lateral hypothalamic area (LHA)	下丘脑外侧区
lateral hypothalamus (LH)	外侧下丘脑
Lateral Inhibition	侧抑制
lateral intraparietal area (LIP)	侧顶叶
lateral intraparietal area, ventral portion (LIPv)	侧顶叶腹侧部
lateral habenula	外侧缰核
lateral hypothalamus (LH)	外侧下丘脑
lateral magnocellular nucleus of the anterior neostriatum (LMAN)	新纹状体前部 大细胞核外侧部
lateral motor columns (LMC)	外侧运动柱
lateral parabrachial nucleus	臂旁外侧核
lateral parietal	顶叶外侧
lateral rectus	外直肌
Lateral sinus	横窦
lateral septum (LS)	外侧隔核
Lateral Superior Olivary(LSO)	外侧上橄榄
lateral vestibular nucleus (LVN)	前庭外侧核
lateral vestibulospinal tracts (LVST)	外前庭脊髓束
lateral view	侧视图
Laterodorsal tegmental nucleus	背外侧被盖核
laterodorsal tegmental nucleus (LDT)	背外侧被盖核
rostromedial tegmentum (RTM)	嘴内侧被盖区
Laura-Anne Pettito	劳拉·安妮·佩蒂托特

Law of Effect	效果律
Lawrence Weiskrantz	劳伦斯·魏斯克朗茨
le milieu interior (internal environment)	内环境
leakage current	泄漏电流
Leborgne	勒博涅
left CPG (lF)	左中枢模式发生器
left flexor motor neurons (lFmn)	左屈肌运动神经元
left forelimb (lFL, LFL)	左前肢
left hemisphere (LH)	左半球
left hindlimb (lHL, LHL)	左后肢
Levi-Montalcini	列维-蒙塔尔奇尼
Leo Kanner	利奥·肯纳
Leslie Ungerleider	莱斯利·安格莱德
Leucine-enkephalin (Leu-enkephalin)	亮氨酸脑啡肽
levator	眼提肌
Lewy body	路易小体
Lewy body dementia	路易体痴呆
lick and groom (LG)	舔舐和梳理
Liddell	里德尔
lidocaine	利多卡因
Ligand gating	配体门控
Ligand-gated channel	配体门控通道
light period (LP)	光照周期
likely gene disrupting (LGD)	可能的基因破坏
likelihood ratio (LR)	似然比
limb-girdle muscular dystrophy (LGMD)	肢带型肌营养不良
Limiting ridge	限制脊
Limulus	鲎鱼
lipoprotein-related protein 4 (LPR4)	脂蛋白相关蛋白 4
Lissauer's tract	背外侧束, 利绍尔束
Lloyd Jeffress	劳埃德·杰夫里斯
local field potential (LFP)	局部场电位

local neuron	局部神经元
locus	基因座
locus ceruleus (LC)	蓝斑
Logothetis	洛戈塞蒂斯
log-likelihood ratio (logLR)	对数似然比
longitudinal study	追踪研究
long noncoding RNA (lncRNA)	长链非编码核糖核酸
long-range projection neuron	长程投射神经元
long-term depression (LTD)	长时程抑制
Long-term facilitation	长时程易化
Long-term memory	长时记忆
long-term potentiation (LTP)	长时程增强
Lorne Mendell	洛恩·孟德尔
Louis Kunkel	路易斯·孔克尔
Louis Ptáček	路易斯·普塔切克
low voltage activated (LVA)	低电压激活
low-density lipoprotein receptor-related protein 4 (LRP4)	低密度脂蛋白受体相关蛋白
low-threshold mechanoreceptors (LTMR)	低阈值机械感受器
low-voltage activated (LVA)	低压激活
Louise Goupil	路易丝·古皮尔
Lynn Nadel	林恩·纳德尔
lysergic acid diethylamide (LSD)	麦角酸二乙酰胺
Lugaro cell	卢加洛细胞
Luigi Galvani	路易吉·加尔瓦尼
luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH)	黄体生成素-释放激素
l-dihydroxyphenylalanine (l-DOPA)	l-多巴
L.L. Thurstone	瑟斯顿
Machado-Joseph disease	马查多-约瑟夫病
MacLean	麦克莱恩
Macrophage infiltration	巨噬细胞浸润
mad cow disease	疯牛病
Magnetoencephalography (MEG)	脑磁图

magnifying glasses	放大镜
magnocellular ganglion cell	大神经节细胞
Mahowald	马霍瓦尔德
malignant hyperthermia	恶性高热
main olfactory bulb (MOB)	主嗅球
main olfactory epithelium (MOE)	主嗅上皮
marginal zone (MZ)	边缘区
major depression (major depressive disorder)	重度抑郁症
major histocompatibility (MHC)	主要组织相容性
mammalian target of rapamycin (mTOR)	哺乳动物雷帕霉素靶蛋白
mammalian target of rapamycin complex 1 (mTORC1)	哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合体 1
mammalian uncoordinated-13 (Munc13)	哺乳动物非协调蛋白 13
mammillothalamic tract (MTT)	乳头丘脑束
mandibular division ( $V_3$ )	下颌分支
mantle shelf	外套膜
manual tracking	手动跟踪
Marathon des Sables	撒哈拉沙漠马拉松赛
Marc Jeannerod	马克·珍妮罗德
Marc Jeannerod	马库斯·赖希勒
Margaret Harlow	玛格丽特·哈洛
Mark Bear	马克·贝尔
Mark Wightman	马克·怀特曼
Marla Sokolowski	玛尔拉·索科洛夫斯基
Mars	马尔斯
Martinotti cell	马氏细胞
Masao Ito	马佐·伊托
masking effect	遮蔽效应
Mast cell	肥大细胞
Mas-related G protein-coupled receptor (Mrgpr)	Mas 相关三磷酸鸟苷结合蛋白偶联受体
Maurice Merleau-Ponty	莫里斯·梅洛-庞蒂
Maurice Smith	莫里斯·史密斯

Maurizio Corbetta	毛里齐奥·科尔贝塔
Mauthner cell	毛特讷氏细胞
Max Wertheimer	马克斯·韦特海默
maxillary division ( $V_2$ )	上颌分支
maximal voluntary contraction (MVC)	最大自主收缩
maximum pulling force (MPF)	最大拉力
May-Britt Moser	梅·布里特·莫泽
McLeod syndrome	麦克劳德综合症
measles-mumps-rubella (MMR)	麻疹-腮腺炎-风疹
mechanical nociceptor	机械性伤害感受器
mechanoelectrical transduction	机电转导
No mechanoreceptor potential C (NOMPC)	无机械感受器电位 C
MECP2 duplication syndrome (MDS)	甲基-CpG 结合蛋白重复综合症
medial amygdala (MeA)	内侧杏仁核
medial division of the posteromedial bed nucleus of the stria terminalis (BNSTmpm)	终纹床核后侧的内侧分裂
Medial Geniculate Body (MGB)	内侧膝状体
medial frontal cortex (mF10)	内侧前额叶皮层
medial ganglionic eminence	内侧神经节隆起
medial geniculate nucleus (MGN)	内侧膝状体核
medial group	内侧核群
medial intraparietal area (MIP)	内顶叶内区
medial lateral (ML)	中外侧
medial longitudinal fasciculus	内侧纵束
medial nucleus of the dorsolateral thalamus (DLM)	丘脑背外侧内侧核
Medial Nucleus of the Trapezoid Body (MNTB)	斜方体内侧核
medial prefrontal cortex	内侧前额叶皮层
medial preoptic nucleus	视前内侧核
medial rectus	内直肌
medial reticular formation (MRF)	内侧网状结构
Medial Superior Olive(MSO)	内侧上橄榄

medial superior temporal area (MST)	上颞内侧区
median nerve	正中神经
median eminence	正中隆起
medial septum (MS)	内侧隔核
medial superior temporal (MST)	内侧颞叶上部
medial temporal (MT)	内侧颞叶
medial vestibulospinal tracts (MVST)	内前庭脊髓束
median preoptic nucleus (MNPO, MnPO)	正中视前核
mediodorsal nucleus (MD)	背内侧核
medium spiny neuron	中型多棘神经元
medulla nuclei	延髓网状结构
medullary pyramid	延髓锥体
medullary reticular formation	延髓网状结构
Meissner	梅斯诺小体
Mel Goodale	梅尔·古德尔
melaninconcentrating hormone (MCH)	黑色素浓缩素
melanocortin-4 receptors (MC4R)	黑素皮质素受体 4
melanopsin	黑视蛋白
memantine	美金刚
memory replay	记忆回放
mental disorder	精神障碍
Merck Index	默克索引
Merkel cell	梅克尔细胞
Merzenich	梅策尼希
mesencephalic locomotor region (MLR)	中脑移动区
mesencephalic reticular formation	中脑网状结构
mesenchymal cell	间充质细胞
mesopontine groups	中脑脑桥组
messenger Ribonucleic Acid (mRNA)	信使核糖核酸
Met	尿蛋氨酸
meta-analyses	荟萃分析
metabotropic glutamate receptor (mGluR)	代谢型谷氨酸受体
Metazoan	后生动物

Methionine-enkephalin (Met-enkephalin)	甲硫氨酸脑啡肽
methyl-CpG-binding protein-2 (MECP2)	甲基-CpG 结合蛋白
Meyer's loop	梅耶环束
Michael Gazzaniga	迈克尔·加扎尼加
Michael Mauk	迈克尔·莫克
Michael Meaney	迈克尔·米尼
Michael Rosbash	迈克尔·罗斯巴什
Michael Shadlen	迈克尔·沙德兰
Michael Young	迈克尔·杨
microRNA (miRNA)	微小核糖核酸
midbrain-hindbrain boundary (MHB)	中脑和后脑边界
middle cerebellar peduncle (MCP)	小脑中脚
microtubule-associated proteins (MAPs)	微管相关蛋白
midsagittal section	正中矢状断面
membrane time constant	膜时间常数
Michaelis-Menten equation	米氏方程
microtubule-associated protein tau	微管相关蛋白, tau 蛋白
Microvilli	微绒毛
middle cingulate cortex (MCC)	中扣带皮层
Middle cranial fossa	中颅窝
Midline nuclei	中线核
mid-subcallosal cingulate (Mid-SCC)	中下胼胝体扣带皮层
mild cognitive impairment (MCI)	轻度认知损伤
mind bindness	心智失明
miniature Excitatory PostSynaptic Potential (mEPSP)	微兴奋性突触后电位
miniaturizing glasses	缩小镜
Minsky	明斯基
missense mutation	错义突变
mitogen-activated protein kinase (MAP kinase, MAPK)	有丝分裂原活化蛋白激酶
mitogen-activated/ERK kinase (MEK)	有丝分裂原活化/ 细胞外信号调节激酶
Mitral cell	僧帽细胞

Mitral cell	僧帽细胞
Miyoshi myopathy	三好氏肌肉病变
MK801	佐环平/地卓西平
mm Hg	毫米汞柱
Molecular Genetics	分子遗传学
monoamine oxidase (MAO)	单胺氧化酶
Montague	蒙太古
Montreal Neurological Institute space (MNI)	蒙特利尔神经研究所空间
morpheme	词素
Morris	莫里斯
Mortimer Mishkin	莫蒂默·米什金
mOsm	毫渗透摩尔
Mossy fiber	苔藓纤维
motor molecule	马达分子
motor neurons (MN)	运动神经元
motor primitives	运动基元
motor protein	马达蛋白
motor unit potentials (MUP)	运动单元电位波
movement field	运动场
movement-related neuron	运动相关神经元
Mozart	莫扎特
Muiishkin	梅希金
Müllerian duct	副中肾管
multiform layer	多形细胞层
Multiple sclerosis	多发性硬化
multivariate pattern analysis (MVPA)	多元模式分析
muscle tone	肌张力
muscle-specific trk-related receptor with a kringle domain(MuSK)	跨膜受体蛋白酪氨酸激酶
Mushroom body	蕈体
Müllerian inhibiting substance (MIS)	副中肾管抑制物
Müller glia	米勒胶质细胞
Müller's muscle	米勒肌
mustached bat	胡须蝙蝠

myasthenia gravis (MG)	重症肌无力
myelin basic protein (MBP)	髓磷脂碱性蛋白
myelinated axon	有髓轴突
myelin protein zero (MPZ, P <sub>0</sub> )	髓磷脂零蛋白
myelin-associated glycoprotein (MAG)	髓磷脂相关糖蛋白
mygdala	杏仁核
mylohyoid muscle	下颌舌骨肌
Myosin heavy chain (MHC)	肌球蛋白重链
Myotonic dystrophy	强直性肌营养不良
Myotonin kinase	肌 <del>肉</del> 质蛋白激酶
Myotubular myopathy	肌管性肌病
Myotubularin	肌微管素
M-wave	运动波
Nairan Ramirez-Esparza	奈兰·拉米雷斯-埃斯帕扎
Naja Ferjan Ramirez	纳亚·费金·拉米雷斯
Nancy Kanwisher	南希·坎韦施
nystagmus	眼球震颤
Nathaniel Kleitman	纳撒尼尔·克莱特曼
nativist	先天论者
Neal Cohen	尼尔·科恩
Nebulin	伴肌动蛋白
Necker cube	内克尔立方体
Nemaline rod myopathy	杆状体肌病
nebulin	伴肌动蛋白
Needle electrode	针状电极
nematode worm	已知线虫
Neoendorphin	新内啡肽
Nernst Equation	能斯特方程
nerve growth factor (NGF)	神经生长因子
Netrin	轴突导向因子
neural apparatus	神经组织
neural correlate	神经相关物
neurexins	神经外素

neurofascin 186 (NF186)	神经束蛋白 186
neurofilament heavy polypeptide (NFH)	神经丝重多肽
neurogenesis	神经形成
neurokinin-1 (NK1) receptor	神经激肽受体-1
neuroligin 4X (NLGN4X)	神经连接蛋白 4X
Neuroligins (NLs)	神经连接蛋白
neurotransmitter sodium symporter (NSS)	神经递质钠转运体
Neurotrophic Factors	神经素营养因子
neurotrophins (NT)	神经营养物质
neurulation	神经胚形成
neutralizing antibodies	中和抗体
New World monkey	新大陆猴
neural cell adhesion molecule (NCAM)	神经细胞粘附分子
neural character	神经特性
neural crest	神经脊
neural decoding	神经解码
neural groove	神经沟
neural induction	神经诱导
neural substrate	神经底物
Neuroendocrine cell	神经内分泌细胞
Neurofilament light subunit	神经纤丝轻链亚基
Neurogenin	神经元素
neuromodulators	神经调质
Neuronal cell adhesion molecule (NrCAM)	神经元细胞粘附分子
neuropathies	神经病变
Neuropathic pain	神经病理性疼痛
neuropeptide receptor (npr)	神经肽受体
neuropeptide Y (NPY)	神经肽 Y
neuropil	神经胶质细胞
neuropilins	神经轴突指导分子
nicotinamide adenine dinucleotide (NADH)	烟酰胺腺嘌呤二核苷酸
nicotinamide mononucleotide	烟酰胺单核苷酸
adenyltransferase 1 (NMNAT1)	腺嘌呤转移酶 1
nicotinic receptor (nic)	烟碱受体

Nigel Unwin	奈杰尔·昂温
Nils Hillarp	尼尔斯·希勒
Nima Ghitani	尼姆·基塔尼
Nissl substance	尼氏体
nitric oxide (NO)	一氧化氮
Noam Chomsky	诺姆·乔姆斯基
Node of Ranvier	郎飞结
noggin	头蛋白
Nogo	勿动蛋白
Nonassociative learning	非联想学习
nonsense mutation	无义突变
Nonspindle endings	非梭形末梢
nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)	非甾体抗炎药
Non-coding RNA (ncRNA)	非编码核糖核酸
non-voltage-activated sodium leak nonselective (NALCN)	非电压激活钠泄漏非选择性
noradrenaline	去甲肾上腺素
noradrenergic (NA)	去甲肾上腺素能
noradrenergic neurons (A1)	去甲肾上腺素能神经元
norepinephrine (NE)	去甲肾上腺素
norepinephrine transporter (NET)	去甲肾上腺素转运蛋白
Normetanephrine (NM)	去甲肾上腺素
Neuropeptide Y Receptor Type 2 (Npy2r)	神经肽Y受体2
Nuclear envelope	核被膜
nuclear import receptors	核输入受体
Nucleus accumbens (NAcc)	伏隔核
nucleus ambiguus	疑核
nucleus of Darkshevich	达克谢维奇核
nucleus of the solitary tract (NST, NTS)	孤束核
nucleus prepositus hypoglossi	舌下前置核
nucleus raphe magnus	大中缝核
nucleus reticularis magnocellularis (NRMc)	大细胞网状核
nucleus reticularis gigantocellularis (NRGc)	巨细胞网状核

nucleus reticularis pontis oralis (NRPo)	网状脑桥嘴核
nucleus subceruleus	蓝斑下核
N-arachidonylphosphatidylethanolamine (N-arachidonyl PE)	N-花生四烯酸磷脂酰乙醇胺
N-ethylmaleimide-sensitive fusion protein (NSF)	N-乙基顺丁烯二酰亚胺敏感性的融合蛋白
N-methyl-4-phenylpyridinium (MPP <sup>+</sup> )	N-甲基-4-苯基吡啶
N-Methyl-D-Aspartate (NMDA)	N-甲基-D-天冬氨酸
N-terminal domain	N-末端结构域
object-vector cell	目标向量细胞
obsessive-compulsive disorder	强迫症
occipitotemporal cortex	枕颞皮层
ocular motor nerve	动眼神经
oculocutaneous albinism II (OCA2)	2型眼皮肤白化病
Oculomotor nerve (oculomotor)	动眼神经
oculomotor vermis (OMV)	动眼神经小脑蚓体
Oculopharyngeal dystrophy	眼咽型肌营养不良
Odorant	气味剂
Oedipus at Colonus	俄狄浦斯在科罗诺斯
OFF Cell	撤光细胞
FMB midget bipolar (IMB)	撤光侏儒双极细胞
Old World monkeys	旧大陆猴
olfactory bulb (OB)	嗅球
olfactory cortex	嗅觉皮层
olfactory epithelium	嗅上皮
olfactory marker protein	嗅觉标记蛋白
olfactory sensory neurons	嗅觉感受神经元
olfactory tract	嗅束
olfactory tubercle	嗅结节
oligodendrocyte	少突胶质细胞
Oliver Selfridge	奥利弗·塞尔弗里奇
olivary pretectal nucleus	橄榄顶盖前核
oligodendrocyte-myelin glycoprotein (OMgp)	髓鞘少突胶质细胞糖蛋白
omnipause neurons	全面停止神经元

ON Cell	给光细胞
ON midget bipolar (IMB)	给光侏儒双极细胞
Onuf' s nucleus (Onufrowicz nucleus)	奥奴弗罗维奇核
oocyte	卵母细胞
operant conditioning	操作性条件反射
open reading frame (ORF)	开放阅读框
ophthalmic division ( $V_1$ )	视分支
opposite direction (OD)	反向
optic chiasm (OC)	视交叉
Optic foramen	视神经孔
optic nerve	视神经
optimal linear estimator (OLE)	最佳线性估计器
optokinetic response	眼动响应
orbital frontal cortex (OFC, OF11)	眶额皮层
orexin	食欲素
Orexinergic Neurons	促食欲素能神经元
organism biology	有机体生物学
organizer	组织者细胞
organizer region	组织区
Orphan receptor	孤儿受体
Orphanin FQ	孤啡肽
Ortrud Steinlein	奥特鲁·施泰因莱因
ossicles	听小骨
Oswald Steward	奥斯卡·斯图尔德
otoacoustic emissions	耳声发射
otoferlin	耳畸蛋白
Otto Loewi	奥托·勒维
ouabain	哇巴因
outer fiberlayer (OFL)	外纤维层
outer subventricular zone (OSVZ)	室下外侧区
outsider artist	世外艺术家
oval window	卵圆窗
overcorrection	过度矫正

owl monkey	夜猴
oxygen debt	氧债
oxygen saturation ( $SaO_2$ )	血氧饱和度
oxytocin (OXY)	催产素
O'Keefe	奥吉弗
P element	P 元件
Pablo Picasso	巴勃罗·毕加索
pacemaker potential	起搏电位
Pacinian corpuscle	环层小体, 帕西尼安小球
Paired helical filaments	双螺旋丝
paired-association task	配对偶联任务
Papio papio	几内亚狒狒
papillary ridge	乳头脊
parabrachial nucleus (parabrachial nuclei, PB)	臂旁核
parafacial zone (PFZ)	面神经旁核
parafascicular thalamic nucleus	丘脑束旁核
parahippocampal cortex (PHC)	海马旁回
parahippocampal place area (PPA)	海马旁回
parahippocampal gyrus (Ph)	海马旁回
Parallel fiber (PF)	平行纤维
paramedian pontine reticular formation (PPRF)	脑桥旁正中网状结构
Paranodal loop (PNL)	帕拉节环
parasomnias	异态睡眠
paraspinals (PSP)	椎旁肌
parasubiculum	旁下托
paraventricular hypothalamus	下丘脑室旁
paraventricular nucleus	旁室核
paraventricular nucleus of the hypothalamus (PVH)	下丘脑室旁核
Paraxial mesoderm	轴旁中胚层
parentese	父母语
parental behavior	养育行为
parent-child trios	亲子三人组
Paired box gene 6 (Pax6)	配对盒基因 6

parietal areas (PE)	顶叶
Parietal reach region (PRR)	顶叶到达区
parietal rostroventral cortex (PR)	顶叶头腹侧皮层
parietal ventral cortex (PV)	顶叶腹侧皮层
parieto-insular vestibular cortex (PIVC)	顶-岛前庭皮层
parieto-occipital sulcus area 2 (POS2)	顶枕沟 2 区
Parkinson disease (PD)	帕金森病
paroxysmal depolarizing shift (PDS)	阵发性去极化漂移
partial pressure of oxygen ( $\text{PO}_2$ )	血氧分压
partisans	坚定的支持者
parvalbumin (PV)	小清蛋白
patch	斑块
patchclamp amplifier	膜片钳放大器
passive force	被动力
patellar tendon	髌腱
Patrick Haggard	帕特里克·哈格德
Patrick Wall	帕特里克·沃尔
pattern completion	模式完成
Paul Bucy	保罗·布西
Paul Ehrlich	保罗·埃尔利希
Paul Fatt	保罗·法特
Paul Gaugin	保罗·高更
Paul Greengard	保罗·格林加德
Paul Hoffmann	保罗·霍夫曼
Paul Iverson	保罗·艾弗森
Paul Lauterbur	保罗·劳特布尔
Paul MacLean	保罗·麦克莱恩
Paul Mueller	保罗·穆勒
Paul Pierre Broca	皮埃尔·保尔·布洛卡
Paul Weiss	保罗·韦斯
Paul Wender	保罗·文德
Pavlovian conditioning	巴甫洛夫条件反射
PE intraparietal area (PEip)	顶内区

pectoralis (Pec)	胸肌
pedunculopontine nucleus (PPN)	脑桥脚核
pedunculopontine tegmental nucleus (PPT)	脚桥被盖核
Pelizaeus-Merzbacher disease	佩梅病
Peltier	帕尔贴
penetrating intracortical electrode	穿透性皮层内电极
pentameric ligand-gated ion channels (pLGIC)	五聚体配体门控离子通道
peptide YY (PYY)	多肽 YY
PER protein	周期蛋白
per gene (per)	节律基因
percentage of maximum score possible (POMP)	可能的最大分数百分比
perceptual constancy	知觉恒常性
perceptual null point	感知零点
perforant pathway	穿质通路
periaqueductal gray matter (PAG)	中脑导水管周围灰质
Periaxin	轴周蛋白
Periglomerular cell	球周细胞
Perineurial sheath	神经鞘
perinodal astroglial processes (PNP)	神经结节周围的星状胶质细胞突起
Period genes (Per)	周期基因
peripheral myelin protein 22 (PMP22)	外周鞘磷脂蛋白 22
peripheral nervous system	周围神经系统
peristimulus time histogram	刺激时间直方图
perisylvian language area (PSL)	外侧裂周语言区
peroneal myopathy (Charcot-Marie-Tooth, CMT)	遗传性神经性肌萎缩
Peter Agre	彼得·阿格雷
Peter Eimas	彼得·艾马斯
Peter Halligan	彼得·哈里根
Peter Mansfield	彼得·曼斯菲尔德
Peter Strick	彼得·斯特里克
petit mal	癫痫小发作

Petrides	佩特里迪斯
petrosal ganglion	岩神经节
petrous temporal bone	颞骨岩
Peuetian women	佩塞特妇女
phasic dopamine	相位性多巴胺
phencyclidine (angel dust, PCP)	苯环利定, 天使尘
Phenoxybenzamine	酚苄明
Phenylalanine (Phe)	苯丙氨酸
Phenylketonuria (PKU)	苯丙酮尿 (苯丙酮尿症)
pheromone	信息素
Philip Bard	菲利普·巴德
Phineas Gage	菲尼斯·盖奇
Phonetic unit	语音单位
Phosphatase and tensin homolog (PTEN)	蛋白酪氨酸磷酸酶基因
phosphate-activated glutaminase (PAG)	磷酸激活的谷氨酰胺酶
phosphatidylinositol (PI)	磷脂酰肌醇
phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate ( $PIP_2$ )	磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸
phosphatidylinositol-3 kinase (PI3-K)	磷酸肌醇 3-激酶
phosphoinositide3-kinase (PI3K)	磷酸肌醇 3-激酶
phospholipase A <sub>2</sub> (PLA <sub>2</sub> )	磷脂酶 A <sub>2</sub>
phospholipase C (PLC)	磷脂酶C
phospholipase D (PLD)	磷脂酶D
phosphoprotein phosphatase 1 (PP1)	磷蛋白磷酸酶 1
photoreceptors	光感受器
physiognomy	相面术
Pial surface	软脑膜表面
Pierre Broca	皮埃尔·布洛卡
Pierre Flourens	皮埃尔·弗卢龙
Pierre Fournier	皮埃尔·富尔纳雷
piezo type mechanosensitive ion channel component 1, Piezol	压电型机械敏感离子通道组件 1
piloerection	寒毛直立
Ping Mamiya	平·玛米亚

Pioneer neuron	先驱神经元
Piriform cortex	梨状皮层
Pittsburgh compound B	匹兹堡化合物 B
Pituitary gland	垂体腺
PIWI-interacting RNA (piRNA)	与 Piwi 蛋白相作用 的核糖核酸
pku	苯丙酮尿症基因
place cell	位置细胞
place field	位置场
plasma membrane	细胞质膜
Plato	柏拉图
Plectin	网蛋白
Plexin	丛蛋白
phosphodiesterase (PDE)	磷酸二酯酶
phyla	门
polymorphic layer	多形层
poly(A) tail	多 A 尾
positive allosteric modulator	正变构调节剂
posterior belly	后腹
posterior canal	后半规管
posterior column	脊髓后柱
posterior parietal cortex (PP)	后顶叶皮层
prednisolone	泼尼松龙
preferred direction	偏好方向
premotor area	前运动区
premotor cortex	前运动皮层
preplate	前皮层板
presubiculum	(海马) 前下托
pre-Bötzinger complex	前包钦格复合体
primary somatosensory cortex	初级体感皮层
priority map	优先级映射
prognosis	预断
progressive supranuclear palsy	进行性核上性麻痹
prostigmine	普洛斯的明

protofibrils	原纤维
protooncogene src	原癌肉瘤基因
PTEN-induced putative kinase 1 (PINK1)	蛋白酪氨酸磷酸酶基因 诱导假定激酶 1
point mutation	点突变
Poly A binding protein	多聚腺苷酸结合蛋白
polygenic risk scores (PRS)	多基因风险评分
polymerase (Pol)	聚合酶
Polymodal	多觉型
polymodal nociceptor	多觉型伤害性感受器
polymorphism	多态性
polysomnogram	多导睡眠图
pontine flexure	桥曲
pontine micturition center (PMC)	脑桥排尿中枢
positron emission tomography (PET)	正电子发射断层成像
posterior commissure	后连合
Posterior cranial fossa	后颅窝
posterior group	后侧核群
Posterior Parietal Cortex (PPC)	后顶叶皮层
postsynaptic density (PSD)	突触后致密物
postsynaptic density 95 (PSD-95)	突触后密度蛋白 95
postural tone	姿势性张力
pontine nuclei (PN)	脑桥核
pontomedullary reticular formation (PMRF)	桥髓网状结构
population vector algorithm (PVA)	群体向量法
Positive and Negative Affect Schedule (PANAS)	正性负性情绪量表
posterior superior temporal gyri	上颞回后部
postrolateral fissure	后外侧裂
Postganglionic neurons	节后神经元
posttraumatic stress disorder (PTSD)	创伤后应激障碍
potassium-aggravated myotonia	钾加重性肌强直
potential postsynaptic	突触后电位
Prader-Willi syndromes	小胖威利症

Prechordal plate	脊索前板
predorsal premotor cortex (pre-PMd)	背前前运动皮层
prefrontal cortex (F46)	前额叶皮层
Preganglionic neurons	节前神经元
Preganglionic autonomic motor neurons (PGC)	节前自主运动神经元
prelimbic cortex	前边缘皮层
Premature stop codon	提前终止密码子
preoptic area (POA)	视前区
Presenilin-1 (PS1)	早老蛋白-1
prestin	快蛋白
presupplementary motor area (pre-SMA)	前辅助运动区
Presynaptic terminal	突触前末梢
Pretectum	前顶盖
pre-supplementary motor area (Pre-SMA)	前辅助运动区
Primary active transport	初级主动运输
primary fissure (PF)	原裂
primary motor cortex (M1)	初级运动皮层
primary somatosensory cortex (S-I, S1)	初级躯体感觉皮层
Primary spindle ending	初级梭形末梢
Priming	启动
principal sulcus (PS)	主沟
principle of dynamic polarization	动态极化原理
Principles of Psychology	《心理学原理》
principal sensory trigeminal nucleus	三叉神经感觉主核
prokaryote	原核生物
Prolactin release-inhibiting hormone (PIH)	催乳素分泌抑制因子
prodynorphin (PDYN)	前强啡肽
proenkephalin (PENK)	前脑啡肽
profilin	抑制蛋白
progenitor cell (P)	祖细胞
Projection interneuron	投射中间神经元
proneurotrophins	神经营养素
proopiomelanocortin (POMC)	前阿黑皮素

proposition	主张
proprioceptors	本体感受器
Prostaglandin	前列腺素
Prostigmin	新斯的明
prosopagnosia	面孔失认症
protein kinase A (PKA)	蛋白激酶 A
protein kinase B (PKA, Akt)	蛋白激酶 B
protein kinase C (PKC)	蛋白激酶 C
protein kinase M $\zeta$ (PKM $\zeta$ )	蛋白激酶 M $\zeta$
protein-O-mannosyl transferase 1 (POMT1)	蛋白 O-甘露糖基转移酶 1
protein-Omannosyl $\alpha$ -, 2-N-acetylglucosaminyl transferase (POMGnT1)	N-乙酰氨基葡萄糖-甘露糖转移酶 1
proteoglycan	蛋白聚糖
proteolipid protein (PLP)	蛋白脂蛋白
proteome	蛋白质组
protocadherin (Pcdh)	原钙粘蛋白
protopathic system	粗感觉系统
proximal myotonic dystrophy	近端肌强直性肌病
proximal phalanges	近端指骨
proximity	邻近性
pruritogens	致痒素
Posttetanic potentiation	强直刺激后增强
primary auditory cortex (A1)	初级听觉皮层
prolactin (PRL)	催乳素
pro-opiomelanocortin (POMC)	前阿黑皮素
pS	皮西门子
psychometric function	心理测量函数
pteridine (Pt)	蝶啶
Ptf1a	胰腺特异转录因子 1A
pulses per second (pps)	每秒脉冲数
Pulvinar	丘脑枕
pulvinar nucleus (PL)	枕核

pupillary light reflexes	瞳孔光反射
pure tone	纯音
Purkinje cell (PC)	浦肯野细胞
Purinergic Receptor P2Y1 (P2ry1)	嘌呤能受体 P2Y1
putamen (Put, PUT)	壳核
pyloric (PY)	幽门
pyloric dilator (PD)	幽门扩张器
pyramidal cell	锥体细胞
pyramidal decussation	锥体交叉
pyramidal motor system	锥体运动系统
pyramidal neurons	锥体神经元
pyramidal tracts	锥体束
pyriform cortex	梨状皮层
quadriceps (QUAD)	股四头肌
quantitative magnetic resonance imaging (qMRI)	定量磁共振成像
rab-interacting molecules (RIMs)	Rab 相互作用分子
rab-interacting molecules binding protein (RIM-BP)	Rab 相互作用分子结合蛋白
radiofrequency (RF)	射频
Ragnar Granit	拉格纳·格拉尼特
Ramus communicantes	连通分支
Ranulfo Romo	拉努尔福·罗莫
Randy Flanagan	兰迪·弗拉纳根
raphe nuclei	中缝核
raphe obscurus nuclei	不定中缝核
raphe pallidus nuclei	苍白中缝核
rapid eye movement (REM)	快速眼动
rapidly adapting (RA)	快适应
rapidly adapting low-threshold mechanoreceptors (RALTMRs)	快适应低阈值机械感受器
rapsyn	受体相连突触蛋白
Rare Mutation	罕见突变
rat sarcoma (Ras)	大鼠肉瘤
rate-limiting factor	限速因子

rectifying synapses	矫正突触
Raymond Dodge	雷蒙德·道奇
reaction time	响应时间
rearranged during transfection (Ret, RET)	转染重排
recalibrated feedback intention-trained	重新校准反馈意图
Kalman filter (RF)	训练卡尔曼滤波器
receiver operating characteristic (ROC)	受试者工作特征
receptive element	受体元件
Receptive Field (RF)	感受野
receptor for advanced glycation end products (RAGE)	晚期糖基化终产物受体
Receptor potential	受体电位
Receptor tyrosine kinase	受体酪氨酸激酶
recombination	基因重组
reconsolidation	再巩固
recruitment	募集
rectus muscle	直肌
Reelin	络丝蛋白
reelin protein	络丝蛋白
reentrant loop	可重入回路
regional cerebral metabolic rate for glucose (rCMR <sub>glc</sub> )	区域大脑葡萄糖代谢率
regions of interest (ROI)	感兴趣区域
regulatory subunit (R)	调节亚基
Reissner's membrane	前庭膜
relay line	中继线
relay neuron	中继神经元
Rene Descartes (René Descartes)	勒内·笛卡尔
Renshaw cell	闰绍细胞
Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation	重复经颅磁刺激
representational similarity analysis (RSA)	表征相似性分析
Rescorla Wagner model	雷斯科拉-瓦格纳模型
Reserpine	利血平
response field (RF)	响应场

responsive neurostimulation system (RNS)	响应神经刺激系统
restiform body	绳状体
REST/NRSF	神经元限制性沉默因子
restriction endonuclease	限制性核酸内切酶
reticular nucleus of the thalamus (RT)	丘脑网状核
reticulospinal tracts (RST)	网状脊髓束
Retinal ganglion cells (RGC)	视网膜神经节细胞
retinotopic map	视网膜映射
retrograde amnesia	逆行遗忘
retrosplenial complex (RSC)	压后皮层复合体
retrosplenial cortex	压后皮层
retrotrapezoid neuron	斜方体后神经元
Rett syndrome	雷特综合症
reversal learning	反转学习
reward prediction error (RPE)	奖励预测误差
rhodopsin (R)	视紫红质
rhombomere	菱脑节
Rhythm-generating extensor (eR)	产生节律的伸肌
Rhythm-generating flexor (fR)	产生节律的屈肌
Ribonucleic Acid	核糖核酸
Ribonucleic Acid interference (RNAi)	核糖核酸干扰
ribonuclease	核糖核酸酶
Ribosomal RNA (rRNA)	核糖体核糖核酸
Richard Andersen	理查德·安德森
Richard Bagnall	理查德·巴格诺尔
Richard Ivry	理查德·伊夫里
Richard L. Gregory	理查德·格里高利
Richard Morris	理查德·莫里斯
Richard Thompson	理查德·汤普森
Richard Semon	理查德·西蒙
Richard Wagner	理查德·瓦格纳
right CPG (rF)	右中枢模式发生器
right flexor (rF)	右屈肌

right flexor motor neurons (rFmn)	右屈肌运动神经元
right forelimb (RFL)	右前肢
right hemisphere (RH)	右半球
right hindlimb (RHL)	右后肢
Rigid spine syndrome	脊柱强直综合症
Rinné test	林纳试验
Rio Hortega	瑞鸥·霍特加
rippling muscle disease	波纹肌病
Rita Levi-Montalcini	丽塔·列维-蒙塔尔奇尼
RNAse H	核糖核酸酶 H
RNA-binding protein	核糖核酸结合蛋白
Roberta Klatzky	罗伯塔·克莱兹基
Robert Burton	罗伯特·波顿
Robert Edwards	罗伯特·爱德华
Robert Lockhart	罗伯特·洛哈特
Roberto Malinow	罗伯托·马利诺
Robert Shprintzen	罗伯托·什普林茨恩
Robert Stickgold	罗伯特·史蒂克戈德
Rod MacKinnon	罗德·麦金农
Rodolfo Llinás	鲁道夫·利纳斯
robust nucleus of the archistriatum (RA)	古纹状体强健核
Rodolfo Llinas	鲁道夫·伊利纳斯
rod bipolar (RB)	杆状双极细胞
rod cell	视杆细胞
Roger Albin	罗杰·阿尔宾
Roland Johansson	罗兰·约翰逊
Ron Harris-Warrick	罗恩·哈里斯-瓦里克
Ron Rensink	罗恩·伦辛克
René Spitz	雷诺·史必兹
Roger Guillemin	罗杰·吉莱明
Roger Sperry	罗杰·斯佩里
Ronald Melzack	罗纳德·梅尔扎克
roof plate cell	顶板细胞

Rootlet	小根
Ross Harrison	罗斯·哈里逊
Rossetti	罗塞蒂
Rostral auditory cortex (R)	嘴侧听觉皮层
rostral migratory stream	嘴侧迁移流
Rostrot temporal auditory cortex (R)	前颞听觉皮层
rough endoplasmic reticulum (RER)	糙面内质网
round window	圆窗
Rubin figure	花瓶与人脸交变图
Rubinstein-Taybi syndrome	阔拇指综合症, 鲁宾斯坦-泰比综合症
Rubrospinal tract	红核脊髓束
Rudolph Leibel	鲁道夫·利贝尔
Ruffini ending	鲁菲尼终末器
rutabaga gene	大头菜基因
Ruvo di Puglia	鲁沃迪普利亚
ryanodine receptor	雷诺丁受体
saccadic	眼跳
saccharin preference (Sac)	糖精偏好
saccule	球囊
sagittal plane	矢状面
salience map	显著性映射
Sally-Anne test	萨莉-安妮测试
saltatory conduction	跳跃式传导
Sanford Palay	桑福德·帕莱
Sanger Brown	桑各·布朗
Santiago Ramony Cajal	圣地亚哥·拉蒙·卡哈尔
Sarah Wilson	莎拉·威尔逊
sarcomere length	肌节长度
Sarcoplasmic reticulum	肌质网
sartorius	缝匠肌
savant syndrome	学者综合症
scala media	中阶
Scala tympani	鼓阶

Scala vestibuli	前庭阶
Scarpa's ganglia	斯卡帕神经节
Schenker	辛克
Schmahmann	施马曼
Schmidt	施密特
Secondary active transport	次级主动运输
secondary antibodies	二抗
secondary somatosensory cortex (S-II, S2)	次级躯体感觉皮层
Secondary spindle ending	次级梭形末梢
selective serotonin	选择性 5-羟色胺
reuptake inhibitors (SSRI)	再吸收抑制剂
semaphorin	信号素
semicircular canal	半规管
sensor molecule	受体分子
sensorineural hearing loss	感音神经性聋
sensory threshold	受体分子
sequestosome 1	选择性自噬接头蛋白 1
Serous gland	浆液腺
settle	安置
Schaffer collateral pathway	谢弗侧支
Schenck	申克
schizophrenia	精神分裂症
Schwann cell	施旺细胞
Scott Sternson	斯科特·斯特内森
William Scoville	威廉·斯科维尔
Secondary generalization	次级泛化
Seizure focus	致痫灶
Selenoprotein	硒蛋白
self-excitation	自我激励
sensitization	致敏作用
sensorimotor transformation	感觉-运动转换
sensory modality	感觉模态
sensory prediction error	感觉运动误差
serine (Ser)	丝氨酸

serotonergic neuron	5-羟色胺能神经元
serotonin reuptake transporter	5-羟色胺再摄取转运蛋白
serotonin transporter	5-羟色胺转运蛋白
set domain containing 1A (SETDIA)	组蛋白 H3 赖氨酸 4 特异性甲基转移酶
settling point model	稳定点模型
sex-determining region on Y (SRY)	Y 染色体性别决定区
sex-linked inheritance	伴性遗传
Sexual dimorphism	两性异形
sexually dimorphic nucleus of the preoptic area (SDN-POA)	视前区性二态核团
Seymour Benzer	西摩·本泽
Seymour Kety	西摩·凯帝
sharp-wave ripples (SWRs)	尖波涟漪
shell shock	战斗疲劳症
Shereshevski	舍雷舍夫斯
Sherlock Holmes	夏洛克·福尔摩斯
shiverer	颤抖
Short-term facilitation	短时程易化
Shosaku Numa	沼正作
sickle cell anemia	镰状细胞贫血
Sid Kouider	西德·欧伊德
Sidney Ochs	西德尼·奥克斯
Short-term facilitation	短时程易化
sigmoid bone	S型骨
Sigmund Freud	西格蒙德·弗洛伊德
signaling units	信号单元
silent mutation	沉默突变
silent nociceptor	寂静性伤害性感受器
Silent synapse	静寂突触
single nucleotide polymorphism	单核苷酸多态性
single-photon emission computed tomography (SPECT)	单光子发射计算机断层扫描
sirtuins	乙酰化酶

sitter larvae	保姆幼虫
size constancy	大小恒常性
size-weight illusion	大小-重量错觉
skelemins	骨架蛋白
sleep apnea, cessation of breathing	睡眠呼吸暂停
sleep-promoting neuron	睡眠促进神经元
Sliman Bensmaia	斯利曼·本斯曼
Slowly adapting (SA)	慢适应
slow-wave sleep (SWS)	慢波睡眠
slug	鼻涕虫分子
SM protein	血清粘蛋白
small conductance calcium-activated potassium channel (SK channel)	小电导钙激活K <sup>+</sup> 通道
small noncoding RNA	小非编码核糖核酸
small nuclear RNA (snRNA)	小核核糖核酸
Snail	蜗牛分子
Social anxiety disorder	社交焦虑症
Social Avoidance and Distress Scale	社交回避及苦恼量表
social memory	社交记忆
soleus muscle	比目鱼肌
solitary nucleus	孤束核
soluble N-ethylmaleimide-sensitive factor attachment receptors (SNAREs)	可溶性N-乙基马来酰亚胺敏感因子附着受体
Somatosensory cortex	体感皮层
somatostatin (SS)	生长抑素
sonic hedgehog	音猬因子
Sonic Hedgehog Protein (Shh)	音猬蛋白
sound-pressure level (SPL)	声压级
spatial summation	空间累积
spectral information	频谱信息
spectrin-fodrin	血影蛋白-胞影蛋白
Speech Interpretation & Recognition Interface (Siri)	语音识别接口

spike discriminator	脉冲鉴别器
spike timing-dependent plasticity (STDP)	脉冲时序的可塑性
spinal nerves	脊神经
spinal nucleus of the bulbocavernosus (SNB)	球海绵体肌脊髓核
spinal preparation	脊髓样品
Spinal proprioceptor	脊髓本体感受器
Spinal trigeminal nucleus (STN)	三叉神经脊髓核
spinalization	脊髓横切术
spine head	棘头
spinobulbar muscular atrophy (SBMA)	脊髓延髓肌萎缩症
spinocerebellar ataxias (SCAs)	脊髓小脑共济失调
splicing	剪接
sporadic AD	散发性阿尔茨海默病
Src homology 3 domain (SH3 domain)	SH3 域
stage N3	非快速眼动阶段 3
Stanley Cohen	斯坦利·科恩
Stanley Prusiner	史坦利·布鲁希纳
Stanley S. Stevens	史坦利·史蒂文斯
stapedial reflex	镫骨肌反射
stapedius muscle	镫骨肌
starburst amacrine cell	星形无长突细胞
superior temporal gyrus	颞上回
Staufen	双链核糖核酸结合蛋白
system A transporter (SAT)	系统 A 转运蛋白
Tauists	Tau 信徒
steep function	阶梯函数
step cycle	步进周期
stellate cell	星形细胞
Sten Grillner	斯滕·格瑞那
Stephen Kuffler	斯蒂芬·库夫勒
Stephen Liberles	斯蒂芬·利伯莱斯
stereotypic	模式化的
sternocleidomastoid muscle (SCM)	胸锁乳突肌

Steven Keele	史蒂文·基尔
Steven Kuffler	史蒂文·库夫勒
Steven McCarroll	史蒂文·麦卡罗
Steven Waxman	史蒂文·韦克斯曼
Steven Wise	史蒂文·怀斯
stimulus (S)	刺激
stimulus-response (S-R)	刺激响应
stomatogastric ganglion (STG)	口胃神经节
Stria terminalis	终纹
Strauss	施特劳斯
striatonigral	黑质-纹状体
Striatum (STR)	纹状体
Striola	弧形微纹
STS-temporalparietal junction	颞上沟-颞顶联合区
stylohyoid	茎突舌骨肌
subceruleus neuron	蓝斑下核
Subfornical organ	穹窿下器
sublenticular extended amygdala (SLEA)	近管状延伸杏仁核
subiculum	海马下托
subject	受试者
Submodality	亚模态
subplate (SP)	底板
substance P	P 物质 (肽物质)
substantia gelatinosa	胶状质
substantia nigra and ventral tegmental area of the midbrain (SN/VTA)	黑质/中脑腹侧被盖区
substantia nigra pars compacta (SNc, SNpc)	黑质致密部
substantia nigra pars reticulata (SNr)	黑质网状部
substrate protein	底物蛋白
subthalamic nucleus (STN)	丘脑底核
subthalamonigral	丘脑黑质
subtractive inhibition	减法抑制
subventricular zone (SVZ)	室下区

sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP)	癫痫突发意外死亡
sudden infant death syndrome (SIDS)	婴儿猝死综合症
Sulcus limitans	界沟
Samuel Detwiler	塞缪尔·戴特威勒
Sylvian fissure	外侧裂
subfornical organ (SFO)	穹窿下器
superior cerebellar peduncle (SCP)	小脑上脚
Superior cervical ganglion	颈上神经节
superior colliculus (SC)	上丘
superior frontal language area (SFL)	额上回语言区
superior longitudinal fasciculus	上纵束
superior oblique	上斜肌
Superior orbital fissure	眶上裂
superior rectus	上直肌
superior temporal polysensory area (STP)	上颞多感觉区
superior temporal sulcus (STS)	颞上沟
superior view	俯视图
superficial radial nerves	浅桡神经
superior salivatory nucleus	上涎核
supplementary eye field (SEF)	辅助视区
supplementary motor area (SMA)	辅助运动区
supplementary motor cortex (SMC)	辅助运动皮层
Suppressor of cytokine signaling 3 (SOCS3)	细胞因子信号通路 抑制因子3
supraoptic nucleus (SON)	视上核
survival motor neuron (SMN)	运动神经元生存
Susan Lederman	苏珊·莱德曼
susceptibility factor	敏感因子
Susumu Tonegawa	利根川进
Sylvian aqueduct	中脑水管
sympathetic nervous system (SNS)	交感神经系统
synapsin	突触素
synaptic boutons	突触扣结

synaptic cleft	突触间隙
synaptic terminal	突触末稍
Synaptobrevin (synaptic vesicle-associated membrane protein, VAMP)	小突触囊泡蛋白 (突触小泡结合性膜蛋白)
synaptogenesis	突触形成
synaptotagmin	突触结合蛋白
synaptotagmin-1 (syt1)	突触结合蛋白 1
syncytium	合胞体
tabes dorsalis	脊髓痨
tabula rasa	白板
Tadashi Isa	伊佐正
Takao Hensch	高雄·亨施
Talairach space	塔莱拉什空间
Talin	踝蛋白
tamping iron	铁夯
Tangier disease	丹吉尔病
target error	目标误差
targetmembrane SNAREs (t-SNAREs)	靶膜可溶性 N-乙基 马来酰亚胺敏感因子附着受体
Taste bud	味蕾
Taste pore	味孔
tdTomato	红色荧光蛋白
Tegretol	卡马西平
tetracycline transactivator (tTA)	四环素激活因子
tetracycline-responsive element (Teto, TRE)	四环素响应元件
tetraethylammonium (TEA)	四乙胺
Telethonin	视松蛋白
television camera (TV Camera)	电视摄像头
Temporal operculum	颞叶岛盖
Temporo-parieto-occipital (TPO)	颞顶枕区
template matching	模板匹配
temporal pole	颞极
tensor tympani	鼓室张肌
tensor veli palatini	腭帆张肌

Terje Lømo	泰耶·洛莫
terminal arbor	末梢分枝
Terminal cisterna	终池
tetanus	强直刺激
tetrabenazine	丁苯那嗪
tetrahydrocannabinol (THC)	四氢大麻酚
tetramethylammonium (TMA)	四甲胺
tetraspan membrane protein in hair-cell stereocilia (TMHS, LHFPL5)	毛细胞静纤毛中的四跨膜蛋白
tetrodotoxin (TTX)	河豚毒素
the biology of the mind	心理生物学
the law of dynamic polarization	动态极化理论
The Mind of a Mnemonist	记忆大师的心灵
The processes of neuron	神经元突起
Theodor Schwann	西奥多·施旺
theory of mass action	整体活动理论
theory of mind	心智理论
Thermal nociceptor	温度性伤害感受器
thioacetylation	硫代酰化
Thomas Albright	托马斯·奥尔布赖特
Thomas Bourgeron	托马斯·波热龙
Thomas Elliott	托马斯·艾略特
Thomas Graham Brown	托马斯·格拉汉姆·布朗
Thomas Hunt Morgan	托马斯·亨特·摩尔根
Thomas Reese	托马斯·里斯
threat conditioning	威胁条件反射
threonine (Thr)	苏氨酸
threonine-286 (Thr286)	苏氨酸-286
three-line bisection task	三线平分任务
Thunberg	桑伯格
Thymine (T)	胸腺嘧啶
Thyrotropin (TSH)	促甲状腺激素
Thyrotropin-releasing hormone (TRH)	促甲状腺素释放激素

tibialis anterior (TIB)	胫前肌
Tidal volume	潮气量
Tim Bliss	帝姆·布利斯
tim gene	无节律基因
TIM	无节律蛋白
Timothy syndrome	蒂莫西综合症
Timothy Bliss	蒂莫西·布利斯
tinnitus	耳鸣
Tip link	顶连
Titian	提香
Thomas Elbert	托马斯·艾尔伯特
tobramycin	妥布霉素
Todd paralysisc	托德瘫痪
Todd Sacktor	托德·萨克特
Tonegawa Susumu (Tonegawa)	利根川进
tonic activity	血管紧张性活动
tonotopic map	音调拓扑映射
topographic map	拓扑映射
Torpedo marmorata	石纹电鳐
Torsten Wiesel	托斯坦·威泽尔
Tourette syndrome	图雷特综合症
toxins	毒素
trace amine-associated receptors (TAAR)	微量胺相关受体
tractography	纤维束成像
tripitan	曲普坦类
transcortical aphasias	经皮层失语症
transcortical motor aphasia	经皮层运动型失语症
Transcranial magnetic stimulation (TMS)	经颅磁刺激
transcriptional oscillator	转录振荡
transcription factors	转录因子
transcriptome	转录组
transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS)	经皮神经电刺激
transducin (T)	转导蛋白

transfection	转染
transfer RNA (tRNA)	转运核糖核酸
transforming growth factor (TGF $\beta$ )	转化生长因子 $\beta$
transient receptor potential (TRP)	瞬时受体电位
transient receptor potential ankyrin (TRPA)	瞬时受体电位锚定蛋白
transient receptor potential melastatin (TRPM)	瞬时受体电位 M 型
transient receptor potential vanilloid (TRPV)	瞬时受体电位香草醛受体
transit amplifying cell	过渡放大细胞
transitional probability	转移概率
translational science	转化科学
transmembrane AMPA receptor regulatory proteins (TARP)	跨膜 AMPA 受体调控蛋白
transmembrane channel-like proteins 1 and 2 (TMC1/2)	跨膜离子通道样蛋白 1/2
transmembrane inner-ear-expressed gene (TMIE)	跨膜内耳表达基因
transmitter	递质
Transneuronal degeneration	跨神经元变性
transthyretin	甲状腺素视黄质运载蛋白
transverse temporal gyri (Heschl's gyrus)	颞横回
transverse tubules	横小管
trans-(1S,3R)-1-amino-1,3-cyclopentanedicarboxylic acid (ACPD)	反-(1S,3R)-1-氨基-1,3-环戊烷二羧酸
trapezoid body	斜方体
trapezoid nuclei	斜方体核
trigeminal motor nucleus	三叉神经运动核
trigeminal nerve	三叉神经
Trigger zone	触发区
triplet repeat diseases	三核苷酸重复疾病
tyrosine kinase (Trk)	酪氨酸激酶
trisynaptic pathway	三突触通路

trochlear nucleus	滑车神经核
trochlear nerve (trochlear)	滑车神经
Troponin	肌钙蛋白
true negative (TN)	真负
True positive (TP)	真正
true-positive rate (TPR)	真阳性率
tryptophan (Trp)	色氨酸
tuberomammillary nucleus (TMN)	结节乳头核
tuberous sclerosis complex (TSC)	结节性硬化症
tubulin	微管蛋白
Tufted cell	簇状细胞
tumor necrosis factor (TNF)	肿瘤坏死因子
tuning curve	调谐曲线
Turk-Browne	图尔克·布朗
turret region	炮塔区域
TWIK—Related K <sup>+</sup> Channel 1 (TREK-1)	弱内向整流相关的钾离子通道 1
Two-pore-domain potassium channel (K2P)	双孔 K <sup>+</sup> 通道
type 5 metabotropic glutamate receptor (mGluR5)	代谢 5 型谷氨酸受体
tyrosine (Tyr)	酪氨酸
tyrosine kinases (trk)	酪氨酸激酶
ubiquitin	泛素
Ubiquitin hydrolase	泛蛋白水解酶
ubiquitin ligase	泛素连接酶
ulnar nerves	尺神经
ulnar-radial	尺侧-桡侧
uncinate fasciculus	钩状束
unconditioned response (UR)	非条件反射
unconditioned stimulus (US)	非条件刺激
uncoupling protein-1 (UCP1)	解偶联蛋白 1
unilateral neglect	单侧忽视
unipolar brush cell	单极刷状细胞
Uridine (U)	尿苷
US Food and Drug Administration (FDA)	美国食品和药物管理局

Usher syndrome	遗传性耳聋-色素性视网膜炎综合症
utilization behavior	使用性行为
utricle	椭圆囊
Uwe Frey	尤韦·弗雷
V1	初级视觉皮层
V2	二级视觉皮层
V3	三级视觉皮层
V4	四级视觉皮层
vacuolar-type H <sup>+</sup> -ATPase (V-ATPase)	空泡型氢离子三磷酸腺苷转运酶
vagus nerves	迷走神经
Valium	地西泮
valproic acid	丙戊酸
vascular organ of the lamina terminalis (OVLT)	终板血管器官
vasoactive intestinal peptide (VIP)	血管活性肠肽
vasopressin (VAS)	加压素
Vasopressin receptor 2 (V2R)	血管加压素受体 2
vasopressin receptors (V1a)	血管加压素受体
velocardiofacial syndrome (VCFS)	腭心面综合症
ventral caudate (vCD)	腹侧尾核
ventral lateral aspect of the ventromedial hypothalamic nucleus (vlVMH)	下丘脑腹内侧核的腹侧侧面
ventral intraparietal area (VIP)	顶内沟腹侧区
Ventral Nucleus of the Trapezoid Body(MNTB)	斜方体腹侧核
ventral pallidum (VP)	腹侧苍白球
ventral posterior lateral (VPL)	腹后外侧
ventral posterior lateral nucleus	腹后外侧核
ventral posterior medial (VPM)	腹后内侧
Ventral posterior medial nucleus of thalamus	丘脑腹后核
ventral posterior superior (VPS)	腹后上
ventral premammillary nucleus (PMV)	腹侧乳头体核
ventral premotor cortex (PMv)	腹侧前运动皮层
ventral spinocerebellar tract (VSCT)	腹侧脊髓小脑束神经元

ventral subparaventricular zone (vSPZ)	腹侧脑室下区
ventral tegmental area (VTA)	腹侧被盖区
ventricular zone (VZ)	脑室区
ventrolateral component of the ventromedial hypothalamus (VMHvl)	下丘脑腹内侧的腹外侧部分
ventrolateral funiculus (VLF)	腹外侧索
ventrolateral group	腹外侧核群
ventrolateral prefrontal cortex (VLPFC, F47)	腹外侧前额叶皮层
ventrolateral preoptic neuron	腹外侧视前神经元
ventrolateral preoptic nuclei (VLPO, VLPFC, F47)	腹外侧视前核
Ventrolateral thalamus	丘脑腹外侧核
ventromedial hypothalamus (VMH)	腹内侧下丘脑
Verbal Behavior	《语言行为》
vergence movement	聚散运动
Vernier task	装游标的任务
Vernon Mountcastle	弗农·芒卡斯尔
version movement	同向运动
vertical limb of the diagonal band (DBv)	斜角带垂直支
vertical meridian	垂直经线
vesicular ACh transporter (VACHT)	囊泡乙酰胆碱转运蛋白
Vesicular GABA Transporter (VGAT)	囊泡 $\gamma$ -氨基丁酸转运体
vesicular glutamate transporter (V-GluT, VGlut)	囊泡谷氨酸转运蛋白
vesicular glutamate transporter 2 (VGLUT2)	囊泡谷氨酸转运蛋白 2 型
vesicular monoamine transporter (VMAT2)	囊泡单胺转运蛋白
vesicular soluble N-ethylmaleimide-sensitive factor attachment protein receptors (v-SNAREs)	囊泡可溶性 N-乙基马来酰亚胺敏感因子附着受体
vestibular caloric test	前庭冷热试验
vestibular nuclei	前庭核
vestibulospinal tracts (VST)	前庭脊髓束
vestibulo-ocular reflexes (VOR)	前庭-眼动反射
Victor Horsley	维克多·霍斯利

Victoria Abraira	维多利亚·阿布雷拉
viewpoint invariance	视角不变性
Viktor Gurfinkel	维克多·古芬克尔
Viktor Hamburger	维克多·汉堡
Vinculin	纽带蛋白
virilization	男性化
visual cue	视觉提示
visual discrimination	视觉辨别
visual experience	视觉经验
visual primitives	视觉元素
visual posterior sylvian area (VPS)	视后外侧裂
visual receptive field (vRF)	视觉感受野
visuomovement neuron	视觉运动神经元
visuotopic map	视觉拓扑映射
volitional movement	意向性运动
Voltage-clamp	电压钳
voltage-gated Ca <sup>2+</sup> channels (VGCCs, Cav)	电压门控 Ca <sup>2+</sup> 通道
voltage-gated potassium channels (Kv)	电压门控 K <sup>+</sup> 通道
volume transmission	容积传递
voluntary movement	自主运动
Vomeronasal organ (VNO)	犁鼻器
vomiting	呕吐
von Economo	冯·伊克诺莫
Wade Marshall	韦德·马歇尔
wake-promoting neuron	觉醒促进神经元
Walker	沃克
Wallerian degeneration	华勒氏变性
Wallerian degeneration slow (Wlds)	华勒氏慢变性
Walter B. Cannon	沃尔特·坎农
Walter Cannon	沃尔特·坎农
Walter Gaskell	沃尔特·盖斯凯尔
Walter Hess	沃尔特·赫斯
Walter Nernst	沃尔特·能斯特

Weber	韦伯
Weigert stain	威格特染色
Wernicke-Geschwind model	韦尼克·格施温德模型
Wernicke's aphasia	韦尼克失语症
what/Who pathway/stream	内容通路
where pathway	空间通路
where/how pathway/stream	空间通路
Wilder Penfield	怀尔德·潘菲尔德
wild-type	野生型
Wilhelm Erb	威廉·尔勃
Wilhelm Sommer	威廉·索默
Wilhelm Wundt	威廉·冯特
William Bayliss	威廉·贝利斯
William Cramer	威廉·克莱姆
William de Kooning	威廉·德·库宁
William James	威廉·詹姆斯
William Newsome	威廉·纽瑟姆
Williams syndrome	威廉综合症
William Willis	威廉·威利斯
Wilson Tanner	威尔逊·泰纳
Windsor side chair	温莎侧椅
Winrich Freiwald	温里奇·弗赖瓦尔德
wiring diagram	连线图
Wisconsin general test apparatus (WGTA)	威斯康辛通用测验仪
wingless-type MMTV integration site family (Wnt)	无翅型乳腺瘤病毒整合位点家族
wingless-type MMTV integration site family, member 1 (Wnt1)	无翅型乳腺瘤病毒整合位点家族成员 1
withdrawal reflex	缩回反射
Wolffian duct	中肾管
Wolfgang Köhler	沃尔夫冈·苛勒
Wolfram Schultz	沃尔夫勒姆·舒尔茨
Woolsey	伍尔西
Wylie Vale	怀利·瓦莱
Xenopus	非洲爪蛙

Xenopus frog	爪蟾
X-linked recessive	X 连锁隐性
Yasushi Miyashita	宫下靖
Ying-hui Fu	傅颖慧
Yngve Zotterman	左特曼
Zarontin	乙琥胺
Zinc finger 9	锌指 9
zinc finger protein	锌指蛋白
zona limitans intrathalamica (ZLI)	限制性间脑区
$\beta$ -actin	肌动蛋白
$\beta$ -endorphin ( $\beta$ -END)	$\beta$ -内啡肽
$\beta$ -lipotropin ( $\beta$ -LPH)	$\beta$ -促脂素
$\gamma$ -secretase	$\gamma$ 分泌酶

## 参考文献

- [1] MARTIN J H. Neuroanatomy text and atlas[M]. McGraw-Hill, 2012.
- [2] NIEUWENHUYSEN R, VOOGD J, VAN HUIZEN C. The human central nervous system: a synopsis and atlas[M]. Springer Science & Business Media, 2007.
- [3] GESCHWIND N. Specializations of the human brain[J]. *Scientific American*, 1979, 241(3): 180-201.
- [4] MACSWEENEY M, WOLL B, CAMPBELL R, et al. Neural systems underlying British Sign Language and audio-visual English processing in native users[J]. *Brain*, 2002, 125(7): 1583-1593.
- [5] MCGUE M, BOUCHARD JR T J. Genetic and environmental influences on human behavioral differences[J]. *Annual review of neuroscience*, 1998, 21(1): 1-24.
- [6] GOTTESMAN I I. Schizophrenia genesis: The origins of madness.[M]. WH Freeman/Times Books/Henry Holt & Co, 1991.
- [7] ALBERTS B. Molecular biology of the cell[M]. Garland science, 2017.
- [8] WATSON J. Recombinant DNA, a short course[J]. A Scientific American Book, 1983.
- [9] ROWEN L Q S, Madan A. Initial sequencing and analysis of the human genome[J]. *nature*, 2001, 409(6822): 860-921.
- [10] VENTER J C, ADAMS M D, MYERS E W, et al. The sequence of the human genome[J]. *science*, 2001, 291(5507): 1304-1351.
- [11] TSIEN J Z, HUERTA P T, TONEGAWA S. The essential role of hippocampal CA1 NMDA receptor-dependent synaptic plasticity in spatial memory[J]. *Cell*, 1996, 87(7): 1327-1338.
- [12] MAYFORD M, BACH M E, HUANG Y Y, et al. Control of memory formation through regulated expression of a CaMKII transgene[J]. *Science*, 1996, 274(5293): 1678-1683.
- [13] KONOPKA R J, BENZER S. Clock mutants of *Drosophila melanogaster*[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 1971, 68(9): 2112-2116.
- [14] TAKAHASHI J S, PINTO L H, VITATERNA M H. Forward and reverse genetic approaches to behavior in the mouse[J]. *Science*, 1994, 264(5166): 1724-1733.
- [15] SOKOLOWSKI M B. *Drosophila*: genetics meets behaviour[J]. *Nature Reviews Genetics*, 2001, 2(11): 879-890.
- [16] DE BONO M, BARGMANN C I. Natural variation in a neuropeptide Y receptor homolog modifies social behavior and food response in *C. elegans*[J]. *Cell*, 1998, 94(5): 679-689.
- [17] YOUNG L J, LIM M M, GINGRICH B, et al. Cellular mechanisms of social attachment[J]. *Hormones and behavior*, 2001, 40(2): 133-138.
- [18] HODGKIN A L, HUXLEY A F. Action potentials recorded from inside a nerve fibre[J]. *Nature*, 1939, 144(3651): 710-711.
- [19] ROSS M H, PAWLINA W. Histology[M]. Lippincott Williams & Wilkins, 2006.
- [20] DACEY D M, PETERSON B B, ROBINSON F R, et al. Fireworks in the primate retina: in vitro photodynamics reveals diverse LGN-projecting ganglion cell types[J]. *Neuron*, 2003, 37(1): 15-27.
- [21] HEIMER L. The human brain and spinal cord: functional neuroanatomy and dissection guide[M]. Springer Science & Business Media, 2012.

- [22] JONES E G. Connectivity of the primate sensory-motor cortex[G]//Sensory-motor areas and aspects of cortical connectivity. Springer, 1986: 113-183.
- [23] FELLEMAN D J, VAN ESSEN D C. Distributed hierarchical processing in the primate cerebral cortex.[J]. *Cerebral cortex* (New York, NY: 1991), 1991, 1(1): 1-47.
- [24] BUZSÁKI G. Hippocampal sharp wave-ripple: A cognitive biomarker for episodic memory and planning[J]. *Hippocampus*, 2015, 25(10): 1073-1188.
- [25] BUZSÁKI G, HORVATH Z, URIOSTE R, et al. High-frequency network oscillation in the hippocampus[J]. *Science*, 1992, 256(5059): 1025-1027.
- [26] DIBA K, BUZSÁKI G. Forward and reverse hippocampal place-cell sequences during ripples[J]. *Nature neuroscience*, 2007, 10(10): 1241-1242.
- [27] SCHRIMPFF M, KUBILIUS J, HONG H, et al. Brain-score: Which artificial neural network for object recognition is most brain-like?[J]. *BioRxiv*, 2018: 407007.
- [28] WILLIAMS P, WARWICK R, DYSON M, BANNISTER LH[J]. *Gray's Anatomy*, 1989, 37: 756-8.
- [29] PETERS A, PALAY S, WEBSTER H D F. The neuropil[J]. *The Fine Structure of the Nervous System. Neurons and their Supporting Cells*. Oxford University Press, Oxford, 1991: 356-383.
- [30] DE CAMILLI P, MORETTI M, DONINI S D, et al. Heterogeneous distribution of the cAMP receptor protein RII in the nervous system: evidence for its intracellular accumulation on microtubules, microtubule-organizing centers, and in the area of the Golgi complex.[J]. *The Journal of cell biology*, 1986, 103(1): 189-203.
- [31] COONEY J R, HURLBURT J L, SELIG D K, et al. Endosomal compartments serve multiple hippocampal dendritic spines from a widespread rather than a local store of recycling membrane[J]. *Journal of Neuroscience*, 2002, 22(6): 2215-2224.
- [32] HARRIS K M, STEVENS J K. Dendritic spines of CA 1 pyramidal cells in the rat hippocampus: serial electron microscopy with reference to their biophysical characteristics[J]. *Journal of Neuroscience*, 1989, 9(8): 2982-2997.
- [33] SORRA K, HARRIS K M. Occurrence and three-dimensional structure of multiple synapses between individual radiatum axons and their target pyramidal cells in hippocampal area CA1[J]. *Journal of Neuroscience*, 1993, 13(9): 3736-3748.
- [34] BERSHADSKY A D, VASILIEV J M. Cytoskeleton[J]. 2012.
- [35] OCHS S. Fast Transport of Materials in Mammalian Nerve Fibers: A fast transport mechanism for materials exists in nerve fibers, which depends on oxidative metabolism.[J]. *Science*, 1972, 176(4032): 252-260.
- [36] SCHNAPP B J, REESE T. Cytoplasmic structure in rapid-frozen axons.[J]. *The Journal of cell biology*, 1982, 94(3): 667-669.
- [37] RAINES C S. Morphology of myelin and myelination[G]//Myelin. Springer, 1984: 1-50.
- [38] THOMAS P. Clinical features and differential diagnosis of peripheral neuropathy. Dyck PJ, Thomas PK, Lambert EH, Bunge R, editors. *Peripheral neuropathy*, vol. 2[Z]. 1984.
- [39] PELES E, SALZER J L. Molecular domains of myelinated axons[J]. *Current opinion in neurobiology*, 2000, 10(5): 558-565.
- [40] READHEAD C, POPKO B, TAKAHASHI N, et al. Expression of a myelin basic protein gene in transgenic shiverer mice: correction of the dysmyelinating phenotype[J]. *Cell*, 1987, 48(4): 703-712.
- [41] BUSHONG E A, MARTONE M E, JONES Y Z, et al. Protoplasmic astrocytes in CA1 stratum radiatum occupy separate anatomical domains[J]. *Journal of Neuroscience*, 2002, 22(1): 183-192.

- [42] HAMA K, ARII T, KOSAKA T. Three-dimensional organization of neuronal and glial processes: High voltage electron microscopy[J]. *Microscopy research and technique*, 1994, 29(5): 357-367.
- [43] VENTURA R, HARRIS K M. Three-dimensional relationships between hippocampal synapses and astrocytes[J]. *Journal of Neuroscience*, 1999, 19(16): 6897-6906.
- [44] GALLO V, CHITTAJALLU R. Unwrapping glial cells from the synapse: what lies inside?[J]. *Science*, 2001, 292(5518): 872-873.
- [45] SCHOFIELD P R, DARLISON M G, FUJITA N, et al. Sequence and functional expression of the GABA<sub>A</sub> receptor shows a ligand-gated receptor super-family[J]. *Nature*, 1987, 328(6127): 221-227.
- [46] DOYLE D A, CABRAL J M, PFUETZNER R A, et al. The structure of the potassium channel: molecular basis of K<sup>+</sup> conduction and selectivity[J]. *science*, 1998, 280(5360): 69-77.
- [47] MORAIS-CABRAL J H, ZHOU Y, MACKINNON R. Energetic optimization of ion conduction rate by the K<sup>+</sup> selectivity filter[J]. *Nature*, 2001, 414(6859): 37-42.
- [48] MILLER C. See potassium run[J]. *Nature*, 2001, 414(6859): 23-24.
- [49] LONG S B, TAO X, CAMPBELL E B, et al. Atomic structure of a voltage-dependent K<sup>+</sup> channel in a lipid membrane-like environment[J]. *Nature*, 2007, 450(7168): 376-382.
- [50] GADSBY D C. Spot the difference[J]. *Nature*, 2004, 427(6977): 795-797.
- [51] HILLE B. Ionic channels in excitable membranes. Current problems and biophysical approaches[J]. *Biophysical journal*, 1978, 22(2): 283-294.
- [52] SIGWORTH F J, NEHER E. Single Na<sup>+</sup> channel currents observed in cultured rat muscle cells[J]. *Nature*, 1980, 287(5781): 447-449.
- [53] ARMSTRONG C M, GILLY W F. Fast and slow steps in the activation of sodium channels.[J]. *The Journal of general physiology*, 1979, 74(6): 691-711.
- [54] AHERN C A, PAYANDEH J, BOSMANS F, et al. The hitchhiker' s guide to the voltage-gated sodium channel galaxy[J]. *Journal of General Physiology*, 2016, 147(1): 1-24.
- [55] DEKIN M S, GETTING P A. In vitro characterization of neurons in the ventral part of the nucleus tractus solitarius. II. Ionic basis for repetitive firing patterns[J]. *Journal of Neurophysiology*, 1987, 58(1): 215-229.
- [56] LLINÁS R, JAHNSEN H. Electrophysiology of mammalian thalamic neurones in vitro[J]. *Nature*, 1982, 297(5865): 406-408.
- [57] MCCORMICK D A, HUGUENARD J R. A model of the electrophysiological properties of thalamocortical relay neurons[J]. *Journal of neurophysiology*, 1992, 68(4): 1384-1400.
- [58] JACKSON A C, YAO G L, BEAN B P. Mechanism of spontaneous firing in dorsomedial suprachiasmatic nucleus neurons[J]. *Journal of Neuroscience*, 2004, 24(37): 7985-7998.
- [59] JOHNSTON J, FORSYTHE I D, KOPP-SCHEINPFLUG C. SYMPOSIUM REVIEW: Going native: voltage-gated potassium channels controlling neuronal excitability[J]. *The Journal of physiology*, 2010, 588(17): 3187-3200.
- [60] NOWAK L G, AZOUZ R, SANCHEZ-VIVES M V, et al. Electrophysiological classes of cat primary visual cortical neurons in vivo as revealed by quantitative analyses[J]. *Journal of neurophysiology*, 2003, 89(3): 1541-1566.
- [61] FURSHPAN E, POTTER D. Transmission at the giant motor synapses of the crayfish[J]. *The Journal of physiology*, 1959, 145(2): 289.
- [62] FURSHPAN E, POTTER D. Mechanism of nerve-impulse transmission at a crayfish synapse[J]. *Nature*, 1957, 180(4581): 342-343.

- [63] MAKOWSKI L, CASPAR D, PHILLIPS W, et al. Gap junction structures: Analysis of the x-ray diffraction data [J]. The Journal of cell biology, 1977, 74(2): 629-645.
- [64] UNWIN P, ZAMPIGHI G. Structure of the junction between communicating cells[J]. Nature, 1980, 283(5747): 545-549.
- [65] CAREW T J, KANDEL E R. Two functional effects of decreased conductance EPSP's: synaptic augmentation and increased electrotonic coupling[J]. Science, 1976, 192(4235): 150-153.
- [66] MCMAHAN U, KUFFLER S W, KATZ B. Visual identification of synaptic boutons on living ganglion cells and of varicosities in postganglionic axons in the heart of the frog[J]. Proceedings of the Royal Society of London. Series B. Biological Sciences, 1971, 177(1049): 485-508.
- [67] WALSH J, FRANKLIN B. XXXIX. Of the electric property of the torpedo. In a letter from John Walsh, Esq; F. R. S. to Benjamin Franklin, Esq; LL. D., F. R. S., Ac. R. Par. Soc. Ext., &c.[J]. Philosophical Transactions of the Royal Society of London, 1773, 63: 461-480.
- [68] MORALES-PEREZ C L, NOVIELLO C M, HIBBS R E. X-ray structure of the human  $\alpha 4\beta 2$  nicotinic receptor [J]. Nature, 2016, 538(7625): 411-415.
- [69] COLQUHOUN D. How fast do drugs work?[J]. Trends in Pharmacological Sciences, 1981, 2: 212-217.
- [70] ARMSTRONG N, SUN Y, CHEN G Q, et al. Structure of a glutamate-receptor ligand-binding core in complex with kainate[J]. Nature, 1998, 395(6705): 913-917.
- [71] SOBOLEVSKY A I, ROSCONI M P, GOUAUX E. X-ray structure, symmetry and mechanism of an AMPA-subtype glutamate receptor[J]. Nature, 2009, 462(7274): 745-756.
- [72] MAYER M L. Structural biology of glutamate receptor ion channel complexes[J]. Current opinion in structural biology, 2016, 41: 119-127.
- [73] SAKMANN B. Nobel Lecture. Elementary steps in synaptic transmission revealed by currents through single ion channels.[J]. The EMBO Journal, 1992, 11(6): 2002-2016.
- [74] SHENG M, HOOGENRAAD C C. The postsynaptic architecture of excitatory synapses: a more quantitative view [J]. Annu. Rev. Biochem., 2007, 76: 823-847.
- [75] HESTRIN S, NICOLL R, PERKEL D, et al. Analysis of excitatory synaptic action in pyramidal cells using whole-cell recording from rat hippocampal slices.[J]. The Journal of Physiology, 1990, 422(1): 203-225.
- [76] MORGAN S, TEYLER T. Electrical stimuli patterned after the theta-rhythm induce multiple forms of LTP[J]. Journal of neurophysiology, 2001, 86(3): 1289-1296.
- [77] ECKERT R. Propagation and transmission of signals[J]. Animal Physiology: Mechanisms and Adaptations, 1988: 134-176.
- [78] STUART G, SPRUSTON N, HÄUSSER M. Dendrites[M]. Oxford University Press, 2016.
- [79] LARKUM M E, ZHU J J, SAKMANN B. A new cellular mechanism for coupling inputs arriving at different cortical layers[J]. Nature, 1999, 398(6725): 338-341.
- [80] LANG C, BARCO A, ZABLOW L, et al. Transient expansion of synaptically connected dendritic spines upon induction of hippocampal long-term potentiation[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2004, 101(47): 16665-16670.
- [81] YUSTE R, DENK W. Dendritic spines as basic functional units of neuronal integration[J]. Nature, 1995, 375(6533): 682-684.
- [82] FRIELLE T, KOBILKA B, DOHLMAN H, et al. The  $\beta$ -adrenergic receptor and other receptors coupled to guanine nucleotide regulatory proteins[J]. Molecular Biology in Physiology, 1989: 79-91.

- [83] KOBILKA B. The structural basis of G-protein-coupled receptor signaling (Nobel Lecture)[J]. *Angewandte Chemie (International ed. in English)*, 2013, 52(25): 6380.
- [84] ADAMS P, JONES S, PENNEFATHER P, et al. Slow synaptic transmission in frog sympathetic ganglia[J]. *Journal of experimental biology*, 1986, 124(1): 259-285.
- [85] WHORTON M R, MACKINNON R. X-ray structure of the mammalian GIRK2- $\beta\gamma$  G-protein complex[J]. *Nature*, 2013, 498(7453): 190-197.
- [86] TODA N, WEST T C. Interactions of K, Na, and vagal stimulation in the SA node of the rabbit[J]. *American Journal of Physiology-Legacy Content*, 1967, 212(2): 416-423.
- [87] SOEJIMA M, NOMA A. Mode of regulation of the ACh-sensitive K-channel by the muscarinic receptor in rabbit atrial cells[J]. *Pflügers Archiv*, 1984, 400: 424-431.
- [88] SIEGELBAUM S A, CAMARDO J S, KANDEL E R. Serotonin and cyclic AMP close single K<sup>+</sup> channels in Aplysia sensory neurones[J]. *Nature*, 1982, 299(5882): 413-417.
- [89] SHUSTER M, CAMARDO J, SIEGELBAUM S, et al. Cyclic AMP-dependent protein kinase closes the serotonin-sensitive K<sup>+</sup> channels of Aplysia sensory neurones in cell-free membrane patches[J]. *Nature*, 1985, 313(6001): 392-395.
- [90] EISEN J S, MARDER E. A mechanism for production of phase shifts in a pattern generator[J]. *Journal of neurophysiology*, 1984, 51(6): 1375-1393.
- [91] MARDER E, BUCHER D. Understanding circuit dynamics using the stomatogastric nervous system of lobsters and crabs[J]. *Annu. Rev. Physiol.*, 2007, 69: 291-316.
- [92] HARRIS-WARRICK R M. Neuromodulation and flexibility in central pattern generator networks[J]. *Current opinion in neurobiology*, 2011, 21(5): 685-692.
- [93] KATZ B, MILEDI R. A study of synaptic transmission in the absence of nerve impulses[J]. *The Journal of physiology*, 1967, 192(2): 407.
- [94] LLINÁS R R. Depolarization-release coupling systems in neurons.[J]. *Neurosciences Research Program Bulletin*, 1977, 15(4): 555-687.
- [95] ROBITAILLE R, ADLER E, CHARLTON M P. Strategic location of calcium channels at transmitter release sites of frog neuromuscular synapses[J]. *Neuron*, 1990, 5(6): 773-779.
- [96] WACHMAN E S, POAGE R E, STILES J R, et al. Spatial distribution of calcium entry evoked by single action potentials within the presynaptic active zone[J]. *Journal of Neuroscience*, 2004, 24(12): 2877-2885.
- [97] MEINRENKEN C J, BORST J G G, SAKMANN B. The Hodgkin-Huxley-Katz Prize Lecture: Local routes revisited: the space and time dependence of the Ca<sup>2+</sup> signal for phasic transmitter release at the rat calyx of Held [J]. *The Journal of physiology*, 2003, 547(3): 665-689.
- [98] SUN J, PANG Z P, QIN D, et al. A dual-Ca<sup>2+</sup>-sensor model for neurotransmitter release in a central synapse[J]. *Nature*, 2007, 450(7170): 676-682.
- [99] LILEY A. The quantal components of the mammalian end-plate potential[J]. *The Journal of physiology*, 1956, 133(3): 571.
- [100] BOYD I, MARTIN A. The end-plate potential in mammalian muscle[J]. *The Journal of physiology*, 1956, 132(1): 74.
- [101] WHITTAKER V. Thirty years of synaptosome research[J]. *Journal of neurocytology*, 1993, 22(9): 735-742.
- [102] DITTMAN J S, KREITZER A C, REGEHR W G. Interplay between facilitation, depression, and residual calcium at three presynaptic terminals[J]. *Journal of Neuroscience*, 2000, 20(4): 1374-1385.

- [103] FERNÁNDEZ-CHACÓN R, KÖNIGSTORFER A, GERBER S H, et al. Synaptotagmin I functions as a calcium regulator of release probability[J]. *Nature*, 2001, 410(6824): 41-49.
- [104] GEIGER J R, JONAS P. Dynamic control of presynaptic Ca<sup>2+</sup> inflow by fast-inactivating K<sup>+</sup> channels in hippocampal mossy fiber boutons[J]. *Neuron*, 2000, 28(3): 927-939.
- [105] CHUNG S, LI X, NELSON S B. Short-term depression at thalamocortical synapses contributes to rapid adaptation of cortical sensory responses in vivo[J]. *Neuron*, 2002, 34(3): 437-446.
- [106] HEUSER J, REESE T. Structural changes after transmitter release at the frog neuromuscular junction.[J]. *The Journal of cell biology*, 1981, 88(3): 564-580.
- [107] FERNANDEZ J, NEHER E, GOMPERTS B. Capacitance measurements reveal stepwise fusion events in degranulating mast cells[J]. *Nature*, 1984, 312(5993): 453-455.
- [108] ZENISEK D, HORST N K, MERRIFIELD C, et al. Visualizing synaptic ribbons in the living cell[J]. *Journal of Neuroscience*, 2004, 24(44): 9752-9759.
- [109] MONCK J R, FERNANDEZ J M. The exocytotic fusion pore.[J]. *The Journal of cell biology*, 1992, 119(6): 1395-1404.
- [110] SPRUCE A, BRECKENRIDGE L, LEE A, et al. Properties of the fusion pore that forms during exocytosis of a mast cell secretory vesicle[J]. *Neuron*, 1990, 4(5): 643-654.
- [111] SCHWEIZER F E, BETZ H, AUGUSTINE G J. From vesicle docking to endocytosis: intermediate reactions of exocytosis[J]. *Neuron*, 1995, 14(4): 689-696.
- [112] TAKAMORI S, HOLT M, STENIUS K, et al. Molecular anatomy of a trafficking organelle[J]. *Cell*, 2006, 127(4): 831-846.
- [113] SÜDHOF T C. Neurotransmitter release: the last millisecond in the life of a synaptic vesicle[J]. *Neuron*, 2013, 80(3): 675-690.
- [114] RIZO J, SÜDHOF T C. Snare and Munc18 in synaptic vesicle fusion[J]. *Nature Reviews Neuroscience*, 2002, 3(8): 641-653.
- [115] GEPPERT M, GODA Y, HAMMER R E, et al. Synaptotagmin I: a major Ca<sup>2+</sup> sensor for transmitter release at a central synapse[J]. *Cell*, 1994, 79(4): 717-727.
- [116] FERNANDEZ I, ARAÇ D, UBACH J, et al. Three-dimensional structure of the synaptotagmin 1 C2B-domain: synaptotagmin 1 as a phospholipid binding machine[J]. *Neuron*, 2001, 32(6): 1057-1069.
- [117] ZHOU Q, ZHOU P, WANG A L, et al. The primed SNARE-complexin-synaptotagmin complex for neuronal exocytosis[J]. *Nature*, 2017, 548(7668): 420-425.
- [118] HARLOW M L, RESS D, STOSCHEK A, et al. The architecture of active zone material at the frog's neuromuscular junction[J]. *Nature*, 2001, 409(6819): 479-484.
- [119] CHAUDHRY F A, BOULLAND J L, JENSTAD M, et al. Pharmacology of neurotransmitter transport into secretory vesicles[J]. *Pharmacology of Neurotransmitter Release*, 2008: 77-106.
- [120] GARDNER J C. *Grendel*[M]. Hachette UK, 2015.
- [121] SWETS J A. The Relative Operating Characteristic in Psychology: A technique for isolating effects of response bias finds wide use in the study of perception and cognition.[J]. *Science*, 1973, 182(4116): 990-1000.
- [122] BRITTEN K H, SHADLEN M N, NEWSOME W T, et al. The analysis of visual motion: a comparison of neuronal and psychophysical performance[J]. *Journal of Neuroscience*, 1992, 12(12): 4745-4765.

- [123] MOUNTCASTLE V B, TALBOT W H, KORNHUBER H H. The neural transformation of mechanical stimuli delivered to the monkey's hand[C]//Ciba Foundation Symposium-Hormonal Factors in Carbohydrate Metabolism (Colloquia on Endocrinology). 1966: 325-351.
- [124] SCHILLER Y. Neurobiology: 3rd Edn.—GM Shepherd (Oxford University Press, New York, 1994, 784 p., Price US 34.00(paper), US\$55.30 (cloth))[Z]. 1995.
- [125] ALBE-FESSARD D, ANDRES K, BATES J, et al. Morphology of cutaneous receptors[J]. Somatosensory system, 1973: 3-28.
- [126] DOWLING J E. The retina: an approachable part of the brain[M]. Harvard University Press, 1987.
- [127] TALBOT W H, DARIAN-SMITH I, KORNHUBER H H, et al. The sense of flutter-vibration: comparison of the human capacity with response patterns of mechanoreceptive afferents from the monkey hand.[J]. Journal of neurophysiology, 1968, 31(2): 301-334.
- [128] GLASSER M F, COALSON T S, ROBINSON E C, et al. A multi-modal parcellation of human cerebral cortex[J]. Nature, 2016, 536(7615): 171-178.
- [129] BIEDERMAN-THORSON M A, SCHMIDT R F, THEWS G. Human Physiology[M]. Springer Science & Business Media, 2013.
- [130] GANDHI S P, HEEGER D J, BOYNTON G M. Spatial attention affects brain activity in human primary visual cortex[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences, 1999, 96(6): 3314-3319.
- [131] GOODALE M A, MILNER A D. Two cortical visual systems[J]. Human Cognitive Neuropsychology: A Textbook With Readings, 2013: 395.
- [132] ALBRIGHT T D, STONER G R. Contextual influences on visual processing[J]. Annual review of neuroscience, 2002, 25(1): 339-379.
- [133] STEVENS C F. Conserved features of the primate face code[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2018, 115(3): 584-588.
- [134] STEVENS C F. What the fly's nose tells the fly's brain[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2015, 112(30): 9460-9465.
- [135] STRINGER C, PACHITARIU M, STEINMETZ N, et al. High-dimensional geometry of population responses in visual cortex[J]. Nature, 2019, 571(7765): 361-365.
- [136] YAMINS D L, DICARLO J J. Using goal-driven deep learning models to understand sensory cortex[J]. Nature neuroscience, 2016, 19(3): 356-365.
- [137] LI L, RUTLIN M, ABRAIRA V E, et al. The functional organization of cutaneous low-threshold mechanosensory neurons[J]. Cell, 2011, 147(7): 1615-1627.
- [138] ERLANGER J, GASSER H S. Electrical signs of nervous activity[M]. University of Pennsylvania Press, 2016.
- [139] SACHS F. Stretch-sensitive ion channels: an update[J]. Soc. Gen. Physiol. Ser, 1992, 47: 241-260.
- [140] CONE R A, CURRY G M, FEINLEIB M E, et al. Transducer properties and integrative mechanisms in the frog's muscle spindle[J]. Principles of receptor physiology, 1971: 442-499.
- [141] GUHARAY F, SACHS F. Stretch-activated single ion channel currents in tissue-cultured embryonic chick skeletal muscle.[J]. The Journal of physiology, 1984, 352(1): 685-701.
- [142] LIN S Y, COREY D P. TRP channels in mechanosensation[J]. Current opinion in neurobiology, 2005, 15(3): 350-357.

- [143] MURTHY S E, DUBIN A E, PATAPOUTIAN A. Piezos thrive under pressure: mechanically activated ion channels in health and disease[J]. *Nature reviews Molecular cell biology*, 2017, 18(12): 771-783.
- [144] SAOTOME K, MURTHY S E, KEFAUVER J M, et al. Structure of the mechanically activated ion channel Piezo1 [J]. *Nature*, 2018, 554(7693): 481-486.
- [145] MAKSIMOVIC S, NAKATANI M, BABA Y, et al. Epidermal Merkel cells are mechanosensory cells that tune mammalian touch receptors[J]. *Nature*, 2014, 509(7502): 617-621.
- [146] ZIMMERMAN A, BAI L, GINTY D D. The gentle touch receptors of mammalian skin[J]. *Science*, 2014, 346(6212): 950-954.
- [147] BAI L, LEHNERT B P, LIU J, et al. Genetic identification of an expansive mechanoreceptor sensitive to skin stroking[J]. *Cell*, 2015, 163(7): 1783-1795.
- [148] JORDT S E, MCKEMY D D, JULIUS D. Lessons from peppers and peppermint: the molecular logic of thermosensation[J]. *Current opinion in neurobiology*, 2003, 13(4): 487-492.
- [149] PERL E. Myelinated afferent fibres innervating the primate skin and their response to noxious stimuli[J]. *The Journal of physiology*, 1968, 197(3): 593-615.
- [150] GHITANI N, BARIK A, SZCZOT M, et al. Specialized Mechanosensory Nociceptors Mediating Rapid Responses to Hair Pull.[J]. *Neuron*, 2017, 95(4): 944.
- [151] GHITANI N, BARIK A, SZCZOT M, et al. Specialized mechanosensory nociceptors mediating rapid responses to hair pull[J]. *Neuron*, 2017, 95(4): 944-954.
- [152] ABRAIRA V E, GINTY D D. The sensory neurons of touch[J]. *neuron*, 2013, 79(4): 618-639.
- [153] JOHANSSON R S, VALLBO Å B. Tactile sensory coding in the glabrous skin of the human hand[J]. *Trends in neurosciences*, 1983, 6: 27-32.
- [154] BOLANOWSKI S J, PAWSON L. Organization of Meissner corpuscles in the glabrous skin of monkey and cat[J]. *Somatosensory & motor research*, 2003, 20(3-4): 223-231.
- [155] WEINSTEIN S. Intensive and extensive aspects of tactile sensitivity as a function of body part, sex and laterality [C]//the First Int'l symp. on the Skin Senses, 1968. 1968.
- [156] JOHNSON K O, PHILLIPS J R. Tactile spatial resolution. I. Two-point discrimination, gap detection, grating resolution, and letter recognition[J]. *Journal of neurophysiology*, 1981, 46(6): 1177-1192.
- [157] PHILLIPS J, JOHANSSON R, JOHNSON K. Representation of braille characters in human nerve fibres[J]. *Experimental Brain Research*, 1990, 81: 589-592.
- [158] BRISBEN A, HSIAO S, JOHNSON K. Detection of vibration transmitted through an object grasped in the hand [J]. *Journal of neurophysiology*, 1999, 81(4): 1548-1558.
- [159] MOUNTCASTLE V B, LAMOTTE R H, CARLI G. Detection thresholds for stimuli in humans and monkeys: comparison with threshold events in mechanoreceptive afferent nerve fibers innervating the monkey hand.[J]. *Journal of neurophysiology*, 1972, 35(1): 122-136.
- [160] JOHANSSON R S, LANDSTRO U, LUNDSTRO R, et al. Responses of mechanoreceptive afferent units in the glabrous skin of the human hand to sinusoidal skin displacements[J]. *Brain research*, 1982, 244(1): 17-25.
- [161] MUNIAK M A, RAY S, HSIAO S S, et al. The neural coding of stimulus intensity: linking the population response of mechanoreceptive afferents with psychophysical behavior[J]. *Journal of Neuroscience*, 2007, 27(43): 11687-11699.
- [162] SALINAS E, HERNANDEZ A, ZAINOS A, et al. Periodicity and firing rate as candidate neural codes for the frequency of vibrotactile stimuli[J]. *Journal of neuroscience*, 2000, 20(14): 5503-5515.

- [163] JOHANSSON R S. Sensory control of dexterous manipulation in humans[G]//Hand and brain. Elsevier, 1996: 381-414.
- [164] OBERLAENDER M, de KOCK C P, BRUNO R M, et al. Cell type-specific three-dimensional structure of thalamocortical circuits in a column of rat vibrissal cortex[J]. *Cerebral cortex*, 2012, 22(10): 2375-2391.
- [165] GARDNER E P. Somatosensory cortical mechanisms of feature detection in tactile and kinesthetic discrimination [J]. *Canadian journal of physiology and pharmacology*, 1988, 66(4): 439-454.
- [166] IWAMURA Y, TANAKA M, SAKAMOTO M, et al. Rostrocaudal gradients in the neuronal receptive field complexity in the finger region of the alert monkey's postcentral gyrus[J]. *Experimental Brain Research*, 1993, 92: 360-368.
- [167] IWAMURA Y, IRIKI A, TANAKA M. Bilateral hand representation in the postcentral somatosensory cortex[J]. *Nature*, 1994, 369(6481): 554-556.
- [168] NELSON R, SUR M, FELLEMAN D, et al. Representations of the body surface in postcentral parietal cortex of *Macaca fascicularis*[J]. *Journal of Comparative Neurology*, 1980, 192(4): 611-643.
- [169] DICARLO J J, JOHNSON K O, HSIAO S S. Structure of receptive fields in area 3b of primary somatosensory cortex in the alert monkey[J]. *Journal of neuroscience*, 1998, 18(7): 2626-2645.
- [170] SRIPATI A P, YOSHIOKA T, DENCHEV P, et al. Spatiotemporal receptive fields of peripheral afferents and cortical area 3b and 1 neurons in the primate somatosensory system[J]. *Journal of Neuroscience*, 2006, 26(7): 2101-2114.
- [171] WARREN S, HAMALAINEN H A, GARDNER E P. Objective classification of motion-and direction-sensitive neurons in primary somatosensory cortex of awake monkeys[J]. *Journal of Neurophysiology*, 1986, 56(3): 598-622.
- [172] HINKLEY L B, KRUBITZER L A, NAGARAJAN S S, et al. Sensorimotor integration in S2, PV, and parietal rostroventral areas of the human sylvian fissure[J]. *Journal of neurophysiology*, 2007, 97(2): 1288-1297.
- [173] ROMO R, HERNÁNDEZ A, ZAINOS A, et al. Neuronal correlates of decision-making in secondary somatosensory cortex[J]. *Nature neuroscience*, 2002, 5(11): 1217-1225.
- [174] PAUSE M, KUNESCH E, BINKOFSKI F, et al. Sensorimotor disturbances in patients with lesions of the parietal cortex[J]. *Brain*, 1989, 112(6): 1599-1625.
- [175] HIKOSAKA O, TANAKA M, SAKAMOTO M, et al. Deficits in manipulative behaviors induced by local injections of muscimol in the first somatosensory cortex of the conscious monkey[J]. *Brain research*, 1985, 325(1-2): 375-380.
- [176] PERL E R. Ideas about pain, a historical view[J]. *Nature Reviews Neuroscience*, 2007, 8(1): 71-80.
- [177] FIELDS H. Painful dysfunction of the nervous system[J]. *Pain*, 1987: 133-167.
- [178] TOMINAGA M, CATERINA M J. Thermosensation and pain[J]. *Journal of neurobiology*, 2004, 61(1): 3-12.
- [179] BAUTISTA D M, JORDT S E, NIKAI T, et al. TRPA1 mediates the inflammatory actions of environmental irritants and proalgesic agents[J]. *Cell*, 2006, 124(6): 1269-1282.
- [180] RAJA S N, CAMPBELL J N, MEYER R A. Evidence for different mechanisms of primary and secondary hyperalgesia following heat injury to the glabrous skin[J]. *Brain*, 1984, 107(4): 1179-1188.
- [181] FLOR H, NIKOLAJSEN L, STAHELIN JENSEN T. Phantom limb pain: a case of maladaptive CNS plasticity? [J]. *Nature reviews neuroscience*, 2006, 7(11): 873-881.
- [182] DE BIASI S, RUSTIONI A. Ultrastructural immunocytochemical localization of excitatory amino acids in the somatosensory system.[J]. *Journal of Histochemistry & Cytochemistry*, 1990, 38(12): 1745-1754.

- [183] CRAIG A, BUSHNELL M. The thermal grill illusion: unmasking the burn of cold pain[J]. *Science*, 1994, 265(5169): 252-255.
- [184] MELZACK R, WALL P D. Pain Mechanisms: A New Theory: A gate control system modulates sensory input from the skin before it evokes pain perception and response.[J]. *Science*, 1965, 150(3699): 971-979.
- [185] FIELD D J, HAYES A, HESS R F. Contour integration by the human visual system: evidence for a local “association field” [J]. *Vision research*, 1993, 33(2): 173-193.
- [186] HÜBENER M, SHOHAM D, GRINVALD A, et al. Spatial relationships among three columnar systems in cat area 17[J]. *Journal of Neuroscience*, 1997, 17(23): 9270-9284.
- [187] HUBEL D H. Eye, brain, and vision.[M]. Scientific American Library/Scientific American Books, 1995.
- [188] BLASDEL G G, LUND J S. Termination of afferent axons in macaque striate cortex[J]. *Journal of Neuroscience*, 1983, 3(7): 1389-1413.
- [189] KAPADIA M K, WESTHEIMER G, GILBERT C D. Spatial distribution of contextual interactions in primary visual cortex and in visual perception[J]. *Journal of neurophysiology*, 2000, 84(4): 2048-2062.
- [190] CURCIO C A, HENDRICKSON A E. Organization and development of the primate photoreceptor mosaic[J]. *Progress in retinal research*, 1991, 10: 89-120.
- [191] BOYCOTT B B, DOWLING J E. Organization of the primate retina: light microscopy, with an appendix: a second type of midget bipolar cell in the primate retina[J]. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*, 1969, 255(799): 109-184.
- [192] POLYAK S L. The retina.[J]. 1941.
- [193] HURVICH L M. Color vision[J]. 1981.
- [194] O'BRIEN D F. The chemistry of vision[J]. *Science*, 1982, 218(4576): 961-966.
- [195] YOUNG R W. Visual cells[J]. *Scientific American*, 1970, 223(4): 80-91.
- [196] SCHNEEWEIS D M, SCHNAPF J L. Photovoltage of rods and cones in the macaque retina[J]. *Science*, 1995, 268(5213): 1053-1056.
- [197] NATHANS J, HOGNESS D S. Isolation and nucleotide sequence of the gene encoding human rhodopsin.[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 1984, 81(15): 4851-4855.
- [198] NATHANS J, THOMAS D, HOGNESS D S. Molecular genetics of human color vision: the genes encoding blue, green, and red pigments[J]. *Science*, 1986, 232(4747): 193-202.
- [199] SAKMANN B, CREUTZFELDT O D. Scotopic and mesopic light adaptation in the cat's retina[J]. *Pflügers Archiv*, 1969, 313: 168-185.
- [200] WYSZECKI G, STILES W S. Color science: concepts and methods, quantitative data and formulae: vol. 40[M]. John wiley & sons, 2000.
- [201] SCHNEEWEIS D, SCHNAPF J. Noise and light adaptation in rods of the macaque monkey[J]. *Visual neuroscience*, 2000, 17(5): 659-666.
- [202] DE VALOIS R L, MORGAN H, SNODDERLY D M. Psychophysical studies of monkey vision-III. Spatial luminance contrast sensitivity tests of macaque and human observers[J]. *Vision research*, 1974, 14(1): 75-81.
- [203] DERRINGTON A, LENNIE P. Spatial and temporal contrast sensitivities of neurones in lateral geniculate nucleus of macaque.[J]. *The Journal of physiology*, 1984, 357(1): 219-240.
- [204] ENROTH-CUGELL C, ROBSON J G. Functional characteristics and diversity of cat retinal ganglion cells. Basic characteristics and quantitative description.[J]. *Investigative ophthalmology & visual science*, 1984, 25(3): 250-267.

- [205] HUBEL D H, WIESEL T N. Receptive fields and functional architecture of monkey striate cortex[J]. *The Journal of physiology*, 1968, 195(1): 215-243.
- [206] LI W, GILBERT C D. Global contour saliency and local colinear interactions[J]. *Journal of neurophysiology*, 2002, 88(5): 2846-2856.
- [207] POGGIO G F. Mechanisms of stereopsis in monkey visual cortex[J]. *Cerebral Cortex*, 1995, 5(3): 193-204.
- [208] BAKIN J S, NAKAYAMA K, GILBERT C D. Visual responses in monkey areas V1 and V2 to three-dimensional surface configurations[J]. *Journal of Neuroscience*, 2000, 20(21): 8188-8198.
- [209] ZHOU H, FRIEDMAN H S, VON DER HEYDT R. Coding of border ownership in monkey visual cortex[J]. *Journal of Neuroscience*, 2000, 20(17): 6594-6611.
- [210] PRIEBE N J, FERSTER D. Inhibition, spike threshold, and stimulus selectivity in primary visual cortex[J]. *Neuron*, 2008, 57(4): 482-497.
- [211] ADELSON E H. Perceptual organization and the judgment of brightness[J]. *Science*, 1993, 262(5142): 2042-2044.
- [212] CRIST R E, LI W, GILBERT C D. Learning to see: experience and attention in primary visual cortex[J]. *Nature neuroscience*, 2001, 4(5): 519-525.
- [213] LI W, PIËCH V, GILBERT C D. Learning to link visual contours[J]. *Neuron*, 2008, 57(3): 442-451.
- [214] WANG Q, CAVANAGH P, GREEN M. Familiarity and pop-out in visual search[J]. *Perception & psychophysics*, 1994, 56: 495-500.
- [215] GROSS C G. Brain, vision, memory: Tales in the history of neuroscience[M]. MIT Press, 1999.
- [216] GROSS C G, BENDER D B, ROCHA-MIRANDA C D. Visual receptive fields of neurons in inferotemporal cortex of the monkey[J]. *Science*, 1969, 166(3910): 1303-1306.
- [217] KANWISHER N, MCDERMOTT J, CHUN M M. The fusiform face area: a module in human extrastriate cortex specialized for face perception[J]. *Journal of neuroscience*, 1997, 17(11): 4302-4311.
- [218] MCCARTHY G, PUCE A, GORE J C, et al. Face-specific processing in the human fusiform gyrus[J]. *Journal of cognitive neuroscience*, 1997, 9(5): 605-610.
- [219] ROLLENHAGEN J, OLSON C. Mirror-image confusion in single neurons of the macaque inferotemporal cortex [J]. *Science*, 2000, 287(5457): 1506-1508.
- [220] FREEDMAN D J, MILLER E K. Neural mechanisms of visual categorization: insights from neurophysiology[J]. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 2008, 32(2): 311-329.
- [221] MILLER E K, LIL DESIMONE R. A neural mechanism for working and recognition memory in inferior temporal cortex[J]. *Science*, 1991, 254(5036): 1377-1379.
- [222] LOGOTHETIS N K, PAULS J. Psychophysical and physiological evidence for viewer-centered object representations in the primate[J]. *Cerebral cortex*, 1995, 5(3): 270-288.
- [223] MIYASHITA Y, et al. Inferior temporal cortex: where visual perception meets memory[J]. *Annual review of neuroscience*, 1993, 16(1): 245-263.
- [224] DUHAMEL J R, COLBY C L, GOLDBERG M E. The updating of the representation of visual space in parietal cortex by intended eye movements[J]. *Science*, 1992, 255(5040): 90-92.
- [225] SOMMER M A, WURTZ R H. Brain circuits for the internal monitoring of movements[J]. *Annu. Rev. Neurosci.*, 2008, 31: 317-338.
- [226] CAVANAUGH J, BERMAN R A, JOINER W M, et al. Saccadic corollary discharge underlies stable visual perception[J]. *Journal of Neuroscience*, 2016, 36(1): 31-42.

- [227] ANDERSEN R A, ESSICK G K, SIEGEL R M. Encoding of spatial location by posterior parietal neurons[J]. *Science*, 1985, 230(4724): 456-458.
- [228] VON BÉKÉSY G. Experiments in hearing.[J]. 1960.
- [229] ASSAD J A, SHEPHERD G M, COREY D P. Tip-link integrity and mechanical transduction in vertebrate hair cells[J]. *Neuron*, 1991, 7(6): 985-994.
- [230] HUDSPETH A, GILLESPIE P G. Pulling springs to tune transduction: adaptation by hair cells[J]. *Neuron*, 1994, 12(1): 1-9.
- [231] HOWARD J, HUDSPETH A. Compliance of the hair bundle associated with gating of mechanoelectrical transduction channels in the bullfrog's saccular hair cell[J]. *Neuron*, 1988, 1(3): 189-199.
- [232] HUDSPETH A J. How the ear's works work[J]. *Nature*, 1989, 341(6241): 397-404.
- [233] WU Z, MÜLLER U. Molecular identity of the mechanotransduction channel in hair cells: not quiet there yet[J]. *Journal of Neuroscience*, 2016, 36(43): 10927-10934.
- [234] PAN B, AKYUZ N, LIU X P, et al. TMC1 forms the pore of mechanosensory transduction channels in vertebrate inner ear hair cells[J]. *Neuron*, 2018, 99(4): 736-753.
- [235] WILSON J. Evidence for a cochlear origin for acoustic re-emissions, threshold fine-structure and tonal tinnitus[J]. *Hearing research*, 1980, 2(3-4): 233-252.
- [236] MURPHY W, TALMADGE C, TUBIS A, et al. Relaxation dynamics of spontaneous otoacoustic emissions perturbed by external tones. I. Response to pulsed single-tone suppressors[J]. *The Journal of the Acoustical Society of America*, 1995, 97(6): 3702-3710.
- [237] SPOENDLIN H. Neuroanatomy of the cochlea[C]//*Facts and Models in Hearing: Proceedings of the Symposium on Psychophysical Models and Physiological Facts in Hearing*, held at Tutzing, Oberbayern, Federal Republic of Germany, April 22–26, 1974. 1974: 18-32.
- [238] KIANG N Y S, WATANABE T, THOMAS E C, et al. Discharge patterns of single fibers in the cat's auditory nerve: vol. 35[M]. MIT press Cambridge, MA, 1965.
- [239] IURATO S. Submicroscopic structure of the inner ear[M]. Elsevier, 2013.
- [240] FLOCK Å. Transducing mechanisms in the lateral line canal organ receptors[C]//*Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology*: vol. 30. 1965: 133-145.
- [241] SPOENDLIN H. The ultrastructure of the vestibular sense organ[J]. *The vestibular system and its diseases*, 2016, 1968: 39-68.
- [242] GACEK R, LYON M. The localization of vestibular efferent neurons in the kitten with horseradish peroxidase[J]. *Acta oto-laryngologica*, 1974, 77(1-6): 92-101.
- [243] EINSTEIN A. Über das Relativitätsprinzip und die aus demselben gezogenen Folgerungen[M]. S. Hirzel Leipzig, Germany, 1908.
- [244] SUGIUCHI Y, IZAWA Y, EBATA S, et al. Vestibular cortical area in the periarcuate cortex: its afferent and efferent projections[J]. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2005, 1039(1): 111-123.
- [245] MILES F, EIGHMY B. Long-term adaptive changes in primate vestibuloocular reflex. I. Behavioral observations. [J]. *Journal of Neurophysiology*, 1980, 43(5): 1406-1425.
- [246] GEISLER C D. From sound to synapse: physiology of the mammalian ear[M]. Oxford University Press, USA, 1998.
- [247] Y Cajal. Histologie du système nerveux de l' homme et des vertébrés II[J]. (No Title), 1909.

- [248] JEFFRESS L A. A place theory of sound localization.[J]. Journal of comparative and physiological psychology, 1948, 41(1): 35.
- [249] YIN T C. Neural mechanisms of encoding binaural localization cues in the auditory brainstem[J]. Integrative functions in the mammalian auditory pathway, 2002: 99-159.
- [250] DARROW K N, MAISON S F, LIBERMAN M C. Cochlear efferent feedback balances interaural sensitivity[J]. Nature neuroscience, 2006, 9(12): 1474-1476.
- [251] KING A J. Sensory experience and the formation of a computational map of auditory space in the brain[J]. Bioessays, 1999, 21(11): 900-911.
- [252] COHEN Y E, KNUDSEN E I. Maps versus clusters: different representations of auditory space in the midbrain and forebrain[J]. Trends in neurosciences, 1999, 22(3): 128-135.
- [253] WANG X. Cortical coding of auditory features[J]. Annual review of neuroscience, 2018, 41: 527-552.
- [254] WANG X, LU T, SNIDER R K, et al. Sustained firing in auditory cortex evoked by preferred stimuli[J]. Nature, 2005, 435(7040): 341-346.
- [255] MIDDLEBROOKS J C. Auditory cortex cheers the overture and listens through the finale[J]. Nature neuroscience, 2005, 8(7): 851-852.
- [256] ZHANG L I, BAO S, MERZENICH M M. Persistent and specific influences of early acoustic environments on primary auditory cortex[J]. Nature neuroscience, 2001, 4(11): 1123-1130.
- [257] MERZENICH M M, KNIGHT P L, ROTH G L. Representation of cochlea within primary auditory cortex in the cat[J]. Journal of neurophysiology, 1975, 38(2): 231-249.
- [258] RAUSCHECKER J P, TIAN B. Mechanisms and streams for processing of “what” and “where” in auditory cortex[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2000, 97(22): 11800-11806.
- [259] LU T, LIANG L, WANG X. Temporal and rate representations of time-varying signals in the auditory cortex of awake primates[J]. Nature neuroscience, 2001, 4(11): 1131-1138.
- [260] BARTLETT E L, WANG X. Neural representations of temporally modulated signals in the auditory thalamus of awake primates[J]. Journal of neurophysiology, 2007, 97(2): 1005-1017.
- [261] BENDOR D, WANG X. The neuronal representation of pitch in primate auditory cortex[J]. Nature, 2005, 436(7054): 1161-1165.
- [262] SUGA N, O’NEILL W E, KUJIRAI K, et al. Specificity of combination-sensitive neurons for processing of complex biosonar signals in auditory cortex of the mustached bat[J]. Journal of Neurophysiology, 1983, 49(6): 1573-1626.
- [263] SUGA N. Neural mechanisms of complex-sound processing for echolocation[J]. Trends in Neurosciences, 1984, 7(1): 20-27.
- [264] HOUDE J F, CHANG E F. The cortical computations underlying feedback control in vocal production[J]. Current opinion in neurobiology, 2015, 33: 174-181.
- [265] ELIADES S J, WANG X. Sensory-motor interaction in the primate auditory cortex during self-initiated vocalizations[J]. Journal of neurophysiology, 2003, 89(4): 2194-2207.
- [266] ELIADES S J, WANG X. Neural substrates of vocalization feedback monitoring in primate auditory cortex[J]. Nature, 2008, 453(7198): 1102-1106.
- [267] MALNIC B, HIRONO J, SATO T, et al. Combinatorial receptor codes for odors[J]. Cell, 1999, 96(5): 713-723.

- [268] RESSLER K J, SULLIVAN S L, BUCK L B. A zonal organization of odorant receptor gene expression in the olfactory epithelium[J]. *Cell*, 1993, 73(3): 597-609.
- [269] HABERLY L B, SHEPHERD G M. The synaptic organization of the brain[J]. *Olfactory cortex*, 1998: 377-416.
- [270] RESSLER K J, SULLIVAN S L, BUCK L B. Information coding in the olfactory system: evidence for a stereotyped and highly organized epitope map in the olfactory bulb[J]. *Cell*, 1994, 79(7): 1245-1255.
- [271] JOHNSON B A, FARAHBOD H, LEON M. Interactions between odorant functional group and hydrocarbon structure influence activity in glomerular response modules in the rat olfactory bulb[J]. *Journal of Comparative Neurology*, 2005, 483(2): 205-216.
- [272] BLAKEMORE S J, GOODBODY S J, WOLPERT D M. Predicting the consequences of our own actions: the role of sensorimotor context estimation[J]. *Journal of Neuroscience*, 1998, 18(18): 7511-7518.
- [273] FLANAGAN J R, BELTZNER M A. Independence of perceptual and sensorimotor predictions in the size-weight illusion[J]. *Nature neuroscience*, 2000, 3(7): 737-741.
- [274] MORASSO P. Spatial control of arm movements[J]. *Experimental brain research*, 1981, 42(2): 223-227.
- [275] SCHMIDT R A, ZELAZNIK H, HAWKINS B, et al. Motor-output variability: a theory for the accuracy of rapid motor acts.[J]. *Psychological review*, 1979, 86(5): 415.
- [276] BRASHERS-KRUG T, SHADMEHR R, BIZZI E. Consolidation in human motor memory[J]. *Nature*, 1996, 382(6588): 252-255.
- [277] ROEMMICH R T, LONG A W, BASTIAN A J. Seeing the errors you feel enhances locomotor performance but not learning[J]. *Current biology*, 2016, 26(20): 2707-2716.
- [278] BOTTERMAN B, IWAMOTO G, GONYEA W. Gradation of isometric tension by different activation rates in motor units of cat flexor carpi radialis muscle[J]. *Journal of neurophysiology*, 1986, 56(2): 494-506.
- [279] FUGLEVAND A J, MACEFIELD V G, BIGLAND-RITCHIE B. Force-frequency and fatigue properties of motor units in muscles that control digits of the human hand[J]. *Journal of neurophysiology*, 1999, 81(4): 1718-1729.
- [280] MACEFIELD V G, FUGLEVAND A J, BIGLAND-RITCHIE B. Contractile properties of single motor units in human toe extensors assessed by intraneuronal motor axon stimulation[J]. *Journal of neurophysiology*, 1996, 75(6): 2509-2519.
- [281] CUTSEM M V, FEIEREISEN P, DUCHATEAU J, et al. Mechanical properties and behaviour of motor units in the tibialis anterior during voluntary contractions[J]. *Canadian journal of applied physiology*, 1997, 22(6): 585-597.
- [282] BOTTINELLI R, CANEPARI M, PELLEGRINO M, et al. Force-velocity properties of human skeletal muscle fibres: myosin heavy chain isoform and temperature dependence.[J]. *The Journal of physiology*, 1996, 495(2): 573-586.
- [283] DESMEDT J E, GODAUX E. Ballistic contractions in man: characteristic recruitment pattern of single motor units of the tibialis anterior muscle.[J]. *The Journal of physiology*, 1977, 264(3): 673-693.
- [284] MILNER-BROWN H, STEIN R, YEMM R. The orderly recruitment of human motor units during voluntary isometric contractions[J]. *The Journal of physiology*, 1973, 230(2): 359.
- [285] MORITZ C T, BARRY B K, PASCOE M A, et al. Discharge rate variability influences the variation in force fluctuations across the working range of a hand muscle[J]. *Journal of neurophysiology*, 2005, 93(5): 2449-2459.
- [286] HECKMAN C, MOTTRAM C, QUINLAN K, et al. Motoneuron excitability: the importance of neuromodulatory inputs[J]. *Clinical Neurophysiology*, 2009, 120(12): 2040-2054.
- [287] ERIM Z, DE LUCA C J, MINEO K, et al. Rank-ordered regulation of motor units[J]. *Muscle & Nerve: Official Journal of the American Association of Electrodiagnostic Medicine*, 1996, 19(5): 563-573.

- [288] BLOOM W, MAXIMOW A. A textbook of histology[M]. WB Saunders, 1952.
- [289] GORDON A, REGNIER M, HOMSHER E. Skeletal and cardiac muscle contractile activation: tropomyosin “rocks and rolls” [J]. Physiology, 2001, 16(2): 49-55.
- [290] WINTERS J M, WOO S L, DELP I. Multiple muscle systems: biomechanics and movement organization[M]. Springer Science & Business Media, 2012.
- [291] LIEBER R L, FRIDÉN J. Functional and clinical significance of skeletal muscle architecture[J]. Muscle & Nerve: Official Journal of the American Association of Electrodiagnostic Medicine, 2000, 23(11): 1647-1666.
- [292] FINNI T, KOMI P V, LEPOLA V. In vivo human triceps surae and quadriceps femoris muscle function in a squat jump and counter movement jump[J]. European journal of applied physiology, 2000, 83: 416-426.
- [293] GREGOR R, ROY R, WHITING W, et al. Mechanical output of the cat soleus during treadmill locomotion: in vivo vs in situ characteristics[J]. journal of Biomechanics, 1988, 21(9): 721-732.
- [294] LIDDELL E G T, SHERRINGTON C S. Reflexes in response to stretch (myotatic reflexes)[J]. Proceedings of the Royal Society of London. Series B, Containing Papers of a Biological Character, 1924, 96(675): 212-242.
- [295] SCHMIDT R F, WIESENDANGER M. Motor systems[G]//Human physiology. Springer, 1989: 82-123.
- [296] HUNT C C, KUFFLER S W. Stretch receptor discharges during muscle contraction[J]. The Journal of physiology, 1951, 113(2-3): 298.
- [297] HULLIGER M. The mammalian muscle spindle and its central control[J]. Reviews of Physiology, Biochemistry and Pharmacology, Volume 101: Volume: 101, 1984: 1-110.
- [298] BOYD I. The isolated mammalian muscle spindle[J]. Trends in neurosciences, 1980, 3(11): 258-265.
- [299] BROWN M, MATTHEWS P. On the subdivision of the efferent fibres to muscle spindles into static and dynamic fusimotor fibres[J]. Control and innervation of skeletal muscle, 1966: 18-31.
- [300] CRAGO P E, HOUK J C, RYMER W Z. Sampling of total muscle force by tendon organs.[J]. Journal of neurophysiology, 1982, 47(6): 1069-1083.
- [301] VALLBO Å. Basic patterns of muscle spindle discharge in man[C]//Muscle Receptors and Movement: Proceedings of a Symposium held at the Sherrington School of Physiology, St Thomas’s Hospital Medical School, London, on July 8th and 9th, 1980. 1981: 263-275.
- [302] ENGBERG I, LUNDBERG A. An electromyographic analysis of muscular activity in the hindlimb of the cat during unrestrained locomotion[J]. Acta Physiologica Scandinavica, 1969, 75(4): 614-630.
- [303] GRILLNER S, ZANGGER P. The effect of dorsal root transection on the efferent motor pattern in the cat’s hindlimb during locomotion[J]. Acta Physiologica Scandinavica, 1984, 120(3): 393-405.
- [304] GRILLNER S, ZANGGER P. On the central generation of locomotion in the low spinal cat[J]. Experimental brain research, 1979, 34: 241-261.
- [305] PEARSON K, ROSSIGNOL S. Fictive motor patterns in chronic spinal cats[J]. Journal of neurophysiology, 1991, 66(6): 1874-1887.
- [306] RYBAK I A, STECINA K, SHEVTSOVA N A, et al. Modelling spinal circuitry involved in locomotor pattern generation: insights from the effects of afferent stimulation[J]. The Journal of physiology, 2006, 577(2): 641-658.
- [307] GRILLNER S. Biological pattern generation: the cellular and computational logic of networks in motion[J]. Neuron, 2006, 52(5): 751-766.
- [308] KIEHN O. Decoding the organization of spinal circuits that control locomotion[J]. Nature Reviews Neuroscience, 2016, 17(4): 224-238.

- [309] KRIELLAARS D, BROWNSTONE R, NOGA B, et al. Mechanical entrainment of fictive locomotion in the decerebrate cat[J]. *Journal of neurophysiology*, 1994, 71(6): 2074-2086.
- [310] HIEBERT G W, WHELAN P J, PROCHAZKA A, et al. Contribution of hind limb flexor muscle afferents to the timing of phase transitions in the cat step cycle[J]. *Journal of neurophysiology*, 1996, 75(3): 1126-1137.
- [311] WHELAN P, HIEBERT G, PEARSON K. Stimulation of the group I extensor afferents prolongs the stance phase in walking cats[J]. *Experimental Brain Research*, 1995, 103: 20-30.
- [312] CAGGIANO V, LEIRAS R, GOÑI-ERRO H, et al. Midbrain circuits that set locomotor speed and gait selection [J]. *Nature*, 2018, 553(7689): 455-460.
- [313] DREW T. Motor cortical cell discharge during voluntary gait modification[J]. *Brain research*, 1988, 457(1): 181-187.
- [314] DREW T, MARIGOLD D S. Taking the next step: cortical contributions to the control of locomotion[J]. *Current opinion in neurobiology*, 2015, 33: 25-33.
- [315] MCVEA D A, PEARSON K G. Object avoidance during locomotion[J]. *Progress in Motor Control: A Multidisciplinary Perspective*, 2009: 293-315.
- [316] LAJOIE K, ANDUJAR J E, PEARSON K, et al. Neurons in area 5 of the posterior parietal cortex in the cat contribute to interlimb coordination during visually guided locomotion: a role in working memory[J]. *Journal of neurophysiology*, 2010, 103(4): 2234-2254.
- [317] WERNIG A, MÜLLER S, NANASSY A, et al. Laufband therapy based on ‘rules of spinal locomotion’ is effective in spinal cord injured persons[J]. *European Journal of Neuroscience*, 1995, 7(4): 823-829.
- [318] CRAMMOND D J, KALASKA J F. Prior information in motor and premotor cortex: activity during the delay period and effect on pre-movement activity[J]. *Journal of neurophysiology*, 2000, 84(2): 986-1005.
- [319] MARAVITA A, IRIKI A. Tools for the body (schema)[J]. *Trends in cognitive sciences*, 2004, 8(2): 79-86.
- [320] TANJI J. Sequential organization of multiple movements: involvement of cortical motor areas[J]. *Annual review of neuroscience*, 2001, 24(1): 631-651.
- [321] CISEK P, KALASKA J F. Neural mechanisms for interacting with a world full of action choices[J]. *Annual review of neuroscience*, 2010, 33: 269-298.
- [322] KLAES C, WESTENDORFF S, CHAKRABARTI S, et al. Choosing goals, not rules: deciding among rule-based action plans[J]. *Neuron*, 2011, 70(3): 536-548.
- [323] WALLIS J D, MILLER E K. From rule to response: neuronal processes in the premotor and prefrontal cortex[J]. *Journal of neurophysiology*, 2003, 90(3): 1790-1806.
- [324] ROMO R, HERNÁNDEZ A, ZAINOS A. Neuronal correlates of a perceptual decision in ventral premotor cortex [J]. *Neuron*, 2004, 41(1): 165-173.
- [325] RIZZOLATTI G, FADIGA L, GALLESE V, et al. Premotor cortex and the recognition of motor actions[J]. *Cognitive brain research*, 1996, 3(2): 131-141.
- [326] SCHAFFELHOFER S, SCHERBERGER H. Object vision to hand action in macaque parietal, premotor, and motor cortices[J]. *elife*, 2016, 5: e15278.
- [327] PARK M C, BELHAJ-SAIF A, GORDON M, et al. Consistent features in the forelimb representation of primary motor cortex in rhesus macaques[J]. *Journal of Neuroscience*, 2001, 21(8): 2784-2792.
- [328] RATHELOT J A, STRICK P L. Muscle representation in the macaque motor cortex: an anatomical perspective [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2006, 103(21): 8257-8262.

- [329] SHINODA Y, YOKOTA J I, FUTAMI T. Divergent projection of individual corticospinal axons to motoneurons of multiple muscles in the monkey[J]. *Neuroscience letters*, 1981, 23(1): 7-12.
- [330] CHENEY P D, FETZ E E, PALMER S S. Patterns of facilitation and suppression of antagonist forelimb muscles from motor cortex sites in the awake monkey[J]. *Journal of neurophysiology*, 1985, 53(3): 805-820.
- [331] EVARTS E V. Relation of pyramidal tract activity to force exerted during voluntary movement.[J]. *Journal of neurophysiology*, 1968, 31(1): 14-27.
- [332] FETZ E E, CHENEY P D. Postspike facilitation of forelimb muscle activity by primate corticomotoneuronal cells [J]. *Journal of neurophysiology*, 1980, 44(4): 751-772.
- [333] SERGIO L E, KALASKA J F. Systematic changes in motor cortex cell activity with arm posture during directional isometric force generation[J]. *Journal of neurophysiology*, 2003, 89(1): 212-228.
- [334] GEORGOPoulos A P, KALASKA J F, CAMINITI R, et al. On the relations between the direction of two-dimensional arm movements and cell discharge in primate motor cortex[J]. *Journal of Neuroscience*, 1982, 2(11): 1527-1537.
- [335] SCOTT S H, GRIBBLE P L, GRAHAM K M, et al. Dissociation between hand motion and population vectors from neural activity in motor cortex[J]. *Nature*, 2001, 413(6852): 161-165.
- [336] GRIFFIN D M, HUDSON H M, BELHAJ-SAIF A, et al. Do corticomotoneuronal cells predict target muscle EMG activity?[J]. *Journal of neurophysiology*, 2008, 99(3): 1169-1186.
- [337] GEORGOPoulos A P, CAMINITI R, KALASKA J F, et al. Spatial coding of movement: a hypothesis concerning the coding of movement direction by motor cortical populations[J]. *Experimental Brain Research*, 1983, 49(Suppl. 7): 327-336.
- [338] NUDO R J, MILLIKEN G W, JENKINS W M, et al. Use-dependent alterations of movement representations in primary motor cortex of adult squirrel monkeys[J]. *The Journal of neuroscience*, 1996, 16(2): 785.
- [339] INOUE M, UCHIMURA M, KITAZAWA S. Error signals in motor cortices drive adaptation in reaching[J]. *Neuron*, 2016, 90(5): 1114-1126.
- [340] HENN V, HEPP K, BÜTTNER-ENNEVER J. The primate oculomotor system. II. Premotor system. A synthesis of anatomical, physiological, and clinical data.[J]. *Human Neurobiology*, 1982, 1(2): 87-95.
- [341] YARBUS A L. Eye movements and vision[M]. Springer, 2013.
- [342] FUCHS A, LUSCHEI E. Firing patterns of abducens neurons of alert monkeys in relationship to horizontal eye movement.[J]. *Journal of neurophysiology*, 1970, 33(3): 382-392.
- [343] CURTIS C E, CONNOLLY J D. Saccade preparation signals in the human frontal and parietal cortices[J]. *Journal of Neurophysiology*, 2008, 99(1): 133-145.
- [344] AIZAWA H, WURTZ R H. Reversible inactivation of monkey superior colliculus. I. Curvature of saccadic trajectory[J]. *Journal of neurophysiology*, 1998, 79(4): 2082-2096.
- [345] HIKOSAKA O, SAKAMOTO M, USUI S. Functional properties of monkey caudate neurons. I. Activities related to saccadic eye movements[J]. *Journal of neurophysiology*, 1989, 61(4): 780-798.
- [346] POWELL K D, GOLDBERG M E. Response of neurons in the lateral intraparietal area to a distractor flashed during the delay period of a memory-guided saccade[J]. *Journal of Neurophysiology*, 2000, 84(1): 301-310.
- [347] BRUCE C J, GOLDBERG M E. Primate frontal eye fields. I. Single neurons discharging before saccades[J]. *Journal of neurophysiology*, 1985, 53(3): 603-635.
- [348] ZEE D S. Disorders of eye-head coordination[C]//Eye movements: ARVO symposium 1976. 1977: 9-39.

- [349] LAURUTIS V, ROBINSON D. The vestibulo-ocular reflex during human saccadic eye movements[J]. *The Journal of Physiology*, 1986, 373(1): 209-233.
- [350] OTTEN E. Balancing on a narrow ridge: biomechanics and control[J]. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences*, 1999, 354(1385): 869-875.
- [351] MACPHERSON J M. Strategies that simplify the control of quadrupedal stance. II. Electromyographic activity[J]. *Journal of neurophysiology*, 1988, 60(1): 218-231.
- [352] DUNBAR D C, HORAK F B, MACPHERSON J M, et al. Neural control of quadrupedal and bipedal stance: implications for the evolution of erect posture[J]. *American journal of physical anthropology*, 1986, 69(1): 93-105.
- [353] HORAK F B, NASHNER L M. Central programming of postural movements: adaptation to altered support-surface configurations[J]. *Journal of neurophysiology*, 1986, 55(6): 1369-1381.
- [354] GERA G, FLING B W, VAN OOTEGHEM K, et al. Postural motor learning deficits in people with MS in spatial but not temporal control of center of mass[J]. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 2016, 30(8): 722-730.
- [355] LEE W, MICHAELS C, PAI Y. The organization of torque and EMG activity during bilateral handle pulls by standing humans[J]. *Experimental Brain Research*, 1990, 82: 304-314.
- [356] CORDO P J, NASHNER L M. Properties of postural adjustments associated with rapid arm movements[J]. *Journal of neurophysiology*, 1982, 47(2): 287-302.
- [357] MACKINNON C D, WINTER D A. Control of whole body balance in the frontal plane during human walking[J]. *Journal of biomechanics*, 1993, 26(6): 633-644.
- [358] PETERKA R J. Sensorimotor integration in human postural control[J]. *Journal of neurophysiology*, 2002, 88(3): 1097-1118.
- [359] HORAK F, DIENER H. Cerebellar control of postural scaling and central set in stance[J]. *Journal of neurophysiology*, 1994, 72(2): 479-493.
- [360] HORAK F, NUTT J, NASHNER L. Postural inflexibility in parkinsonian subjects[J]. *Journal of the neurological sciences*, 1992, 111(1): 46-58.
- [361] BASTIAN A, ZACKOWSKI K, THACH W. Cerebellar ataxia: torque deficiency or torque mismatch between joints?[J]. *Journal of neurophysiology*, 2000, 83(5): 3019-3030.
- [362] LARSELL O, JANSEN J. The comparative anatomy and histology of the cerebellum: the human cerebellum, cerebellar connections, and cerebellar cortex[J]. (No Title), 1972.
- [363] BOSTAN A C, DUM R P, STRICK P L. Cerebellar networks with the cerebral cortex and basal ganglia[J]. *Trends in cognitive sciences*, 2013, 17(5): 241-254.
- [364] BROOKS V, THACH W. Handbook of physiology, The Nervous System[J]. *Motor control*, 1981: 877-946.
- [365] MARTINEZ F, CRILL W, KENNEDY T. Electrogenesis of cerebellar Purkinje cell responses in cats.[J]. *Journal of neurophysiology*, 1971, 34(3): 348-356.
- [366] RAYMOND J L, LISBERGER S G, MAUK M D. The cerebellum: a neuronal learning machine?[J]. *Science*, 1996, 272(5265): 1126-1131.
- [367] ITO M, SAKURAI M, TONGROACH P. Climbing fibre induced depression of both mossy fibre responsiveness and glutamate sensitivity of cerebellar Purkinje cells[J]. *The Journal of physiology*, 1982, 324(1): 113-134.
- [368] GILBERT P, THACH W. Purkinje cell activity during motor learning[J]. *Brain research*, 1977, 128(2): 309-328.
- [369] MARTIN T, KEATING J, GOODKIN H, et al. Throwing while looking through prisms: I. Focal olivocerebellar lesions impair adaptation[J]. *Brain*, 1996, 119(4): 1183-1198.

- [370] LISBERGER S. The neural basis for motor learning in the vestibulo-ocular reflex in monkeys[J]. Trends in Neurosciences, 1988, 11(4): 147-152.
- [371] CAREY M R, LISBERGER S G. Embarrassed, but not depressed: eye opening lessons for cerebellar learning[J]. Neuron, 2002, 35(2): 223-226.
- [372] DRAGANSKI B, KHERIF F, KLÖPPEL S, et al. Evidence for segregated and integrative connectivity patterns in the human basal ganglia[J]. Journal of Neuroscience, 2008, 28(28): 7143-7152.
- [373] BLABE C H, GILJA V, CHESTEK C A, et al. Assessment of brain-machine interfaces from the perspective of people with paralysis[J]. Journal of neural engineering, 2015, 12(4): 043002.
- [374] SANTHANAM G, RYU S I, YU B M, et al. A high-performance brain-computer interface[J]. nature, 2006, 442(7099): 195-198.
- [375] GILJA V, NYUJUKIAN P, CHESTEK C A, et al. A high-performance neural prosthesis enabled by control algorithm design[J]. Nature neuroscience, 2012, 15(12): 1752-1757.
- [376] PANDARINATH C, NYUJUKIAN P, BLABE C H, et al. High performance communication by people with paralysis using an intracortical brain-computer interface[J]. Elife, 2017, 6: e18554.
- [377] HOCHBERG L R, BACHER D, JAROSIEWICZ B, et al. Reach and grasp by people with tetraplegia using a neurally controlled robotic arm[J]. Nature, 2012, 485(7398): 372-375.
- [378] WODLINGER B, DOWNEY J, TYLER-KABARA E, et al. Ten-dimensional anthropomorphic arm control in a human brain-machine interface: difficulties, solutions, and limitations[J]. Journal of neural engineering, 2014, 12(1): 016011.
- [379] AJIBOYE A B, WILLETT F R, YOUNG D R, et al. Restoration of reaching and grasping movements through brain-controlled muscle stimulation in a person with tetraplegia: a proof-of-concept demonstration[J]. The Lancet, 2017, 389(10081): 1821-1830.
- [380] RICHERSON G B, GETTING P A. Maintenance of complex neural function during perfusion of the mammalian brain[J]. Brain research, 1987, 409(1): 128-132.
- [381] SMITH J C, ELLENBERGER H H, BALLANYI K, et al. Pre-Bötzinger complex: a brainstem region that may generate respiratory rhythm in mammals[J]. Science, 1991, 254(5032): 726-729.
- [382] WANG W, BRADLEY S R, RICHERSON G B. Quantification of the response of rat medullary raphe neurones to independent changes in pH and PCO<sub>2</sub>[J]. The Journal of Physiology, 2002, 540(3): 951-970.
- [383] BRADLEY S R, PIERIBONE V A, WANG W, et al. Chemosensitive serotonergic neurons are closely associated with large medullary arteries[J]. Nature neuroscience, 2002, 5(5): 401-402.
- [384] GRUNSTEIN R, SULLIVAN C. Neural control of respiration during sleep[J]. Handbook of sleep disorders, 1990: 76-102.
- [385] LAHIRI S, MARET K H, SHERPA M G, et al. Sleep and periodic breathing at high altitude: Sherpa natives versus sojourners[J]. High altitude and man, 1984: 73-90.
- [386] ASTON-JONES G, BLOOM F. Activity of norepinephrine-containing locus coeruleus neurons in behaving rats anticipates fluctuations in the sleep-waking cycle[J]. Journal of Neuroscience, 1981, 1(8): 876-886.
- [387] RICHERSON G B. Serotonergic neurons as carbon dioxide sensors that maintain pH homeostasis[J]. Nature Reviews Neuroscience, 2004, 5(6): 449-461.
- [388] FILIANO J J, KINNEY H C. A perspective on neuropathologic findings in victims of the sudden infant death syndrome: the triple-risk model[J]. Neonatology, 1994, 65(3-4): 194-197.

- [389] ASTON-JONES G, RAJKOWSKI J, COHEN J. Role of locus coeruleus in attention and behavioral flexibility[J]. *Biological psychiatry*, 1999, 46(9): 1309-1320.
- [390] SPEAKMAN J R, LEVITSKY D A, ALLISON D B, et al. Set points, settling points and some alternative models: theoretical options to understand how genes and environments combine to regulate body adiposity[J]. *Disease models & mechanisms*, 2011, 4(6): 733-745.
- [391] FURNESS J, COSTA M. Types of nerves in the enteric nervous system[J]. *Commentaries in the Neurosciences*, 1980: 235-252.
- [392] De GROAT W C. Neurophysiology of micturition and its modification in animal models of human disease[J]. In *The Autonomic Nervous System*, 1993, 3: 227-290.
- [393] SWANSON L W. Cerebral hemisphere regulation of motivated behavior[J]. *Brain research*, 2000, 886(1-2): 113-164.
- [394] LEDOUX J, BEMPORAD J R. The emotional brain[J]. *Journal of the American Academy of Psychoanalysis*, 1997, 25(3): 525-528.
- [395] MEDINA J F, CHRISTOPHER REPA J, MAUK M D, et al. Parallels between cerebellum-and amygdala-dependent conditioning[J]. *Nature Reviews Neuroscience*, 2002, 3(2): 122-131.
- [396] FEINSTEIN J S, ADOLPHS R, DAMASIO A, et al. The human amygdala and the induction and experience of fear[J]. *Current biology*, 2011, 21(1): 34-38.
- [397] SCHULTZ W, DAYAN P, MONTAGUE P R. A neural substrate of prediction and reward[J]. *Science*, 1997, 275(5306): 1593-1599.
- [398] RUSSO S J, NESTLER E J. The brain reward circuitry in mood disorders[J]. *Nature reviews neuroscience*, 2013, 14(9): 609-625.
- [399] GRANT S, LONDON E D, NEWLIN D B, et al. Activation of memory circuits during cue-elicited cocaine craving. [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 1996, 93(21): 12040-12045.
- [400] TRIMBLE M. Molecular neuropharmacology, a foundation for clinical neuroscience: Edited by Eric J Nestler, Steven E Hyman, and Robert C Malenka (Pp 503, £ 36.99). Published by McGraw-Hill, New York, 2001. ISBN 0-8385-6379-1[Z]. 2002.
- [401] BAL T, von KROSIGK M, MCCORMICK D A. Synaptic and membrane mechanisms underlying synchronized oscillations in the ferret lateral geniculate nucleus in vitro.[J]. *The Journal of physiology*, 1995, 483(3): 641-663.
- [402] CROCKER A, ESPAÑA R A, PAPADOPOULOU M, et al. Concomitant loss of dynorphin, NARP, and orexin in narcolepsy[J]. *Neurology*, 2005, 65(8): 1184-1188.
- [403] WURST W, BALLY-CUIF L. Neural plate patterning: upstream and downstream of the isthmic organizer[J]. *Nature Reviews Neuroscience*, 2001, 2(2): 99-108.
- [404] ADDISON M, WILKINSON D G. Segment identity and cell segregation in the vertebrate hindbrain[J]. *Current topics in developmental biology*, 2016, 117: 581-596.
- [405] GOULDING M, LANUZA G, SAPIR T, et al. The formation of sensorimotor circuits[J]. *Current opinion in neurobiology*, 2002, 12(5): 508-515.
- [406] KIECKER C, LUMSDEN A. Compartments and their boundaries in vertebrate brain development[J]. *Nature Reviews Neuroscience*, 2005, 6(7): 553-564.
- [407] WOLPERT L, TICKLE C, ARIAS A M. Principles of development[M]. Oxford University Press, USA, 2015.
- [408] STUDER M, LUMSDEN A, ARIZA-MCNAUGHTON L, et al. Altered segmental identity and abnormal migration of motor neurons in mice lacking Hoxb-1[J]. *Nature*, 1996, 384(6610): 630-634.

- [409] DASEN J S, TICE B C, BRENNER-MORTON S, et al. A Hox regulatory network establishes motor neuron pool identity and target-muscle connectivity[J]. *Cell*, 2005, 123(3): 477-491.
- [410] HAMASAKI T, LEINGÄRTNER A, RINGSTEDT T, et al. EMX2 regulates sizes and positioning of the primary sensory and motor areas in neocortex by direct specification of cortical progenitors[J]. *Neuron*, 2004, 43(3): 359-372.
- [411] SCHLAGGAR B L, O'LEARY D D. Potential of visual cortex to develop an array of functional units unique to somatosensory cortex[J]. *Science*, 1991, 252(5012): 1556-1560.
- [412] SHARMA J, ANGELUCCI A, SUR M. Induction of visual orientation modules in auditory cortex[J]. *Nature*, 2000, 404(6780): 841-847.
- [413] QIAN X, GODERIE S K, SHEN Q, et al. Intrinsic programs of patterned cell lineages in isolated vertebrate CNS ventricular zone cells[J]. *Development*, 1998, 125(16): 3143-3152.
- [414] OLSON E C, WALSH C A. Smooth, rough and upside-down neocortical development[J]. *Current opinion in genetics & development*, 2002, 12(3): 320-327.
- [415] GLEESON J G, WALSH C A. Neuronal migration disorders: from genetic diseases to developmental mechanisms [J]. *Trends in neurosciences*, 2000, 23(8): 352-359.
- [416] BANDLER R C, MAYER C, FISHELL G. Cortical interneuron specification: the juncture of genes, time and geometry[J]. *Current opinion in neurobiology*, 2017, 42: 17-24.
- [417] GIANDOMENICO S L, LANCASTER M A. Probing human brain evolution and development in organoids[J]. *Current opinion in cell biology*, 2017, 44: 36-43.
- [418] PURVES D, LICHTMAN J W. Principles of neural development[J]. (No Title), 1985.
- [419] REICHARDT L F, FARINAS I. Neurotrophic factors and their receptors: roles in neuronal development and function[J]. *Molecular and cellular approaches to neural development*, 1997: 220-263.
- [420] JESENBERGER V, JENTSCH S. Deadly encounter: ubiquitin meets apoptosis[J]. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2002, 3(2): 112-121.
- [421] KAECH S, BANKER G. Culturing hippocampal neurons[J]. *Nature protocols*, 2006, 1(5): 2406-2415.
- [422] KISHI M, PAN Y A, CRUMP J G, et al. Mammalian SAD kinases are required for neuronal polarization[J]. *Science*, 2005, 307(5711): 929-932.
- [423] HEIDEMANN S R. Cytoplasmic mechanisms of axonal and dendritic growth in neurons[J]. *International review of cytology*, 1996, 165: 235-296.
- [424] MING G L, SONG H J, BERNINGER B, et al. cAMP-dependent growth cone guidance by netrin-1[J]. *Neuron*, 1997, 19(6): 1225-1235.
- [425] LEUNG K M, van HORCK F P, LIN A C, et al. Asymmetrical  $\beta$ -actin mRNA translation in growth cones mediates attractive turning to netrin-1[J]. *Nature neuroscience*, 2006, 9(10): 1247-1256.
- [426] WALTER J, HENKE-FAHLE S, BONHOEFFER F. Avoidance of posterior tectal membranes by temporal retinal axons[J]. *Development*, 1987, 101(4): 909-913.
- [427] NJÅ A, PURVES D. Specific innervation of guinea-pig superior cervical ganglion cells by preganglionic fibres arising from different levels of the spinal cord.[J]. *The Journal of physiology*, 1977, 264(2): 565-583.
- [428] SANES J R, YAMAGATA M. Many paths to synaptic specificity[J]. *Annual Review of Cell and Developmental*, 2009, 25: 161-195.

- [429] HUANG Z J. Subcellular organization of GABAergic synapses: role of ankyrins and L1 cell adhesion molecules [J]. *Nature neuroscience*, 2006, 9(2): 163-166.
- [430] SALMONS S, SRETER F. Significance of impulse activity in the transformation of skeletal muscle type[J]. *Nature*, 1976, 263(5572): 30-34.
- [431] HALL Z W, SANES J R. Synaptic structure and development: the neuromuscular junction[J]. *Cell*, 1993, 72: 99-121.
- [432] ANDERSON M, COHEN M. Nerve-induced and spontaneous redistribution of acetylcholine receptors on cultured muscle cells.[J]. *The Journal of Physiology*, 1977, 268(3): 757-773.
- [433] LUPA M, GORDON H, HALL Z. A specific effect of muscle cells on the distribution of presynaptic proteins in neurites and its absence in a C2 muscle cell variant[J]. *Developmental biology*, 1990, 142(1): 31-43.
- [434] GLICKSMAN M A, SANES J R. Differentiation of motor nerve terminals formed in the absence of muscle fibres [J]. *Journal of neurocytology*, 1983, 12(4): 661-671.
- [435] BURDEN S J, SARGENT P B, MCMAHAN U. Acetylcholine receptors in regenerating muscle accumulate at original synaptic sites in the absence of the nerve.[J]. *The Journal of cell biology*, 1979, 82(2): 412-425.
- [436] NOAKES P G, GAUTAM M, MUDD J, et al. Aberrant differentiation of neuromuscular junctions in mice lacking s-laminin/laminin  $\beta$ 2[J]. *Nature*, 1995, 374(6519): 258-262.
- [437] DECHIARA T M, BOWEN D C, VALENZUELA D M, et al. The receptor tyrosine kinase MuSK is required for neuromuscular junction formation in vivo[J]. *Cell*, 1996, 85(4): 501-512.
- [438] MISGELD T, KUMMER T T, LICHTMAN J W, et al. Agrin promotes synaptic differentiation by counteracting an inhibitory effect of neurotransmitter[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2005, 102(31): 11088-11093.
- [439] GAUTAM M, NOAKES P G, MOSCOSO L, et al. Defective neuromuscular synaptogenesis in agrin-deficient mutant mice[J]. *Cell*, 1996, 85(4): 525-535.
- [440] SANES J R, LICHTMAN J W. Induction, assembly, maturation and maintenance of a postsynaptic apparatus[J]. *Nature Reviews Neuroscience*, 2001, 2(11): 791-805.
- [441] FENG G, TINTRUP H, KIRSCH J, et al. Dual requirement for gephyrin in glycine receptor clustering and molybdoenzyme activity[J]. *Science*, 1998, 282(5392): 1321-1324.
- [442] ALLEN N J. Astrocyte regulation of synaptic behavior[J]. *Annual review of cell and developmental biology*, 2014, 30: 439-463.
- [443] BEHEN M E, HELDER E, ROTHERMEL R, et al. Incidence of specific absolute neurocognitive impairment in globally intact children with histories of early severe deprivation[J]. *Child Neuropsychology*, 2008, 14(5): 453-469.
- [444] ELUVATHINGAL T J, CHUGANI H T, BEHEN M E, et al. Abnormal brain connectivity in children after early severe socioemotional deprivation: a diffusion tensor imaging study[J]. *Pediatrics*, 2006, 117(6): 2093-2100.
- [445] HUBEL D H, WIESEL T N. Ferrier lecture-Functional architecture of macaque monkey visual cortex[J]. *Proceedings of the Royal Society of London. Series B. Biological Sciences*, 1977, 198(1130): 1-59.
- [446] CONSTANTINE-PATON M, LAW M I. Eye-specific termination bands in tecta of three-eyed frogs[J]. *Science*, 1978, 202(4368): 639-641.
- [447] HENSCH T K. Critical period plasticity in local cortical circuits[J]. *Nature Reviews Neuroscience*, 2005, 6(11): 877-888.
- [448] DAW N W. Critical periods and amblyopia[J]. *Archives of ophthalmology*, 1998, 116(4): 502-505.

- [449] ORAY S, MAJEWSKA A, SUR M. Dendritic spine dynamics are regulated by monocular deprivation and extracellular matrix degradation[J]. *Neuron*, 2004, 44(6): 1021-1030.
- [450] ANTONINI A, STRYKER M P. Rapid remodeling of axonal arbors in the visual cortex[J]. *Science*, 1993, 260(5115): 1819-1821.
- [451] MCGEE A W, YANG Y, FISCHER Q S, et al. Experience-driven plasticity of visual cortex limited by myelin and Nogo receptor[J]. *Science*, 2005, 309(5744): 2222-2226.
- [452] SANES J R, YAMAGATA M. Formation of lamina-specific synaptic connections[J]. *Current opinion in neurobiology*, 1999, 9(1): 79-87.
- [453] KNUDSEN E I. Instructed learning in the auditory localization pathway of the barn owl[J]. *Nature*, 2002, 417(6886): 322-328.
- [454] MERZENICH M M, NELSON R J, STRYKER M P, et al. Somatosensory cortical map changes following digit amputation in adult monkeys[J]. *Journal of comparative Neurology*, 1984, 224(4): 591-605.
- [455] BEIROWSKI B, BEREK L, ADALBERT R, et al. Quantitative and qualitative analysis of Wallerian degeneration using restricted axonal labelling in YFP-H mice[J]. *Journal of neuroscience methods*, 2004, 134(1): 23-35.
- [456] DAVID S, AGUAYO A J. Axonal elongation into peripheral nervous system "bridges" after central nervous system injury in adult rats[J]. *Science*, 1981, 214(4523): 931-933.
- [457] SCHWEGLER G, SCHWAB M E, KAPFHAMMER J P. Increased collateral sprouting of primary afferents in the myelin-free spinal cord[J]. *Journal of Neuroscience*, 1995, 15(4): 2756-2767.
- [458] YIU G, HE Z. Glial inhibition of CNS axon regeneration[J]. *Nature Reviews Neuroscience*, 2006, 7(8): 617-627.
- [459] SMITH P D, SUN F, PARK K K, et al. SOCS3 deletion promotes optic nerve regeneration in vivo[J]. *Neuron*, 2009, 64(5): 617-623.
- [460] BAREYRE F M, KERSCHENSTEINER M, RAINETEAU O, et al. The injured spinal cord spontaneously forms a new intraspinal circuit in adult rats[J]. *Nature neuroscience*, 2004, 7(3): 269-277.
- [461] TAVAZOIE M, VAN DER VEKEN L, SILVA-VARGAS V, et al. A specialized vascular niche for adult neural stem cells[J]. *Cell stem cell*, 2008, 3(3): 279-288.
- [462] KORDOWER J H, SORTWELL C E. Neuropathology of fetal nigra transplants for Parkinson's disease[J]. *Progress in brain research*, 2000, 127: 333-344.
- [463] WEN Z, CHRISTIAN K M, SONG H, et al. Modeling psychiatric disorders with patient-derived iPSCs[J]. *Current opinion in neurobiology*, 2016, 36: 118-127.
- [464] FRANKLIN R J, FFRENCH-CONSTANT C. Remyelination in the CNS: from biology to therapy[J]. *Nature Reviews Neuroscience*, 2008, 9(11): 839-855.
- [465] KEIRSTEAD S A, RASMINSKY M, FUKUDA Y, et al. Electrophysiologic responses in hamster superior colliculus evoked by regenerating retinal axons[J]. *Science*, 1989, 246(4927): 255-257.
- [466] WILHELM D, PALMER S, KOOPMAN P. Sex determination and gonadal development in mammals[J]. *Physiological reviews*, 2007.
- [467] WU M V, MANOLI D S, FRASER E J, et al. Estrogen masculinizes neural pathways and sex-specific behaviors [J]. *Cell*, 2009, 139(1): 61-72.
- [468] WIERNAN M E. Sex steroid effects at target tissues: mechanisms of action[J]. *Advances in physiology education*, 2007, 31(1): 26-33.
- [469] GREENSPAN R J, FERVEUR J F. Courtship in drosophila[J]. *Annual review of genetics*, 2000, 34(1): 205-232.

- [470] KIMURA K I, OTE M, TAZAWA T, et al. Fruitless specifies sexually dimorphic neural circuitry in the Drosophila brain[J]. *Nature*, 2005, 438(7065): 229-233.
- [471] MORRIS J A, JORDAN C L, BREEDLOVE S M. Sexual differentiation of the vertebrate nervous system[J]. *Nature neuroscience*, 2004, 7(10): 1034-1039.
- [472] COOKE B M, WOOLLEY C S. Gonadal hormone modulation of dendrites in the mammalian CNS[J]. *Journal of neurobiology*, 2005, 64(1): 34-46.
- [473] BRAINARD M S, DOUPE A J. What songbirds teach us about learning[J]. *Nature*, 2002, 417(6886): 351-358.
- [474] KONISHI M, AKUTAGAWA E. Neuronal growth, atrophy and death in a sexually dimorphic song nucleus in the zebra finch brain[J]. *Nature*, 1985, 315: 145-147.
- [475] DULAC C, WAGNER S. Genetic analysis of brain circuits underlying pheromone signaling[J]. *Annu. Rev. Genet.*, 2006, 40: 449-467.
- [476] KIMCHI T, XU J, DULAC C. A functional circuit underlying male sexual behaviour in the female mouse brain [J]. *Nature*, 2007, 448(7157): 1009-1014.
- [477] EDWARDS D A, BURGE K G. Early androgen treatment and male and female sexual behavior in mice[J]. *Hormones and Behavior*, 1971, 2(1): 49-58.
- [478] SAPOLSKY R M. Mothering style and methylation[J]. *Nature neuroscience*, 2004, 7(8): 791-792.
- [479] XU X, COATS J K, YANG C F, et al. Modular genetic control of sexually dimorphic behaviors[J]. *Cell*, 2012, 148(3): 596-607.
- [480] GORSKI R. Hormone-induced sex differences in hypothalamic structure[J]. *Bull. TMIN*, 1988, 16(Suppl. 3): 67-90.
- [481] CAHILL L. Why sex matters for neuroscience[J]. *Nature reviews neuroscience*, 2006, 7(6): 477-484.
- [482] BERGLUND H, LINDSTRÖM P, SAVIC I. Brain response to putative pheromones in lesbian women[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2006, 103(21): 8269-8274.
- [483] SAVIC I, LINDSTRÖM P. PET and MRI show differences in cerebral asymmetry and functional connectivity between homo-and heterosexual subjects[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2008, 105(27): 9403-9408.
- [484] KRUIJVER F P, ZHOU J N, POOL C W, et al. Male-to-female transsexuals have female neuron numbers in a limbic nucleus[J]. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2000, 85(5): 2034-2041.
- [485] RAINER G, ASAAD W F, MILLER E K. Memory fields of neurons in the primate prefrontal cortex[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 1998, 95(25): 15008-15013.
- [486] CORKIN S, AMARAL D G, GONZÁLEZ R G, et al. HM's medial temporal lobe lesion: findings from magnetic resonance imaging[J]. *Journal of Neuroscience*, 1997, 17(10): 3964-3979.
- [487] BLAKEMORE C. Mechanics of the Mind[J]. 1977.
- [488] SQUIRE L R. Memory and brain.[M]. Oxford University Press, 1987.
- [489] WAGNER A D, SCHACTER D L, ROTTE M, et al. Building memories: remembering and forgetting of verbal experiences as predicted by brain activity[J]. *Science*, 1998, 281(5380): 1188-1191.
- [490] SCHACTER D L, BENOIT R G, SZPUNAR K K. Episodic future thinking: Mechanisms and functions[J]. *Current opinion in behavioral sciences*, 2017, 17: 41-50.
- [491] BROWN T I, CARR V A, LAROCQUE K F, et al. Prospective representation of navigational goals in the human hippocampus[J]. *Science*, 2016, 352(6291): 1323-1326.

- [492] EICHENBAUM H, COHEN N J. Can we reconcile the declarative memory and spatial navigation views on hippocampal function?[J]. *Neuron*, 2014, 83(4): 764-770.
- [493] VAIDYA C J, GABRIELI J D, VERFAELLIE M, et al. Font-specific priming following global amnesia and occipital lobe damage.[J]. *Neuropsychology*, 1998, 12(2): 183.
- [494] DUNCAN K, DOLL B B, DAW N D, et al. More than the sum of its parts: a role for the hippocampus in configural reinforcement learning[J]. *Neuron*, 2018, 98(3): 645-657.
- [495] RESCORLA R A. Probability of shock in the presence and absence of CS in fear conditioning.[J]. *Journal of comparative and physiological psychology*, 1968, 66(1): 1.
- [496] PINSKER H, KUPFERMANN I, CASTELLUCCI V, et al. Habituation and dishabituation of the gill-withdrawal reflex in Aplysia[J]. *Science*, 1970, 167(3926): 1740-1742.
- [497] CASTELLUCCI V, CAREW T, KANDEL E. Cellular analysis of long-term habituation of the gill-withdrawal reflex of Aplysia californica[J]. *Science*, 1978, 202(4374): 1306-1308.
- [498] KLEIN M, KANDEL E R. Mechanism of calcium current modulation underlying presynaptic facilitation and behavioral sensitization in Aplysia.[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 1980, 77(11): 6912-6916.
- [499] HAWKINS R D, ABRAMS T W, CAREW T J, et al. A cellular mechanism of classical conditioning in Aplysia: activity-dependent amplification of presynaptic facilitation[J]. *Science*, 1983, 219(4583): 400-405.
- [500] BAILEY C H, CHEN M. Morphological basis of long-term habituation and sensitization in Aplysia[J]. *Science*, 1983, 220(4592): 91-93.
- [501] GLANZMAN D L, KANDEL E R, SCHACHER S. Target-dependent structural changes accompanying long-term synaptic facilitation in Aplysia neurons[J]. *Science*, 1990, 249(4970): 799-802.
- [502] MARTIN K C, CASADIO A, ZHU H, et al. Synapse-specific, long-term facilitation of aplysia sensory to motor synapses: a function for local protein synthesis in memory storage[J]. *Cell*, 1997, 91(7): 927-938.
- [503] CASADIO A, MARTIN K C, GIUSTETTO M, et al. A transient, neuron-wide form of CREB-mediated long-term facilitation can be stabilized at specific synapses by local protein synthesis[J]. *Cell*, 1999, 99(2): 221-237.
- [504] BAILEY C H, KANDEL E R, SI K. The persistence of long-term memory: a molecular approach to self-sustaining changes in learning-induced synaptic growth[J]. *Neuron*, 2004, 44(1): 49-57.
- [505] KANDEL E R. In search of memory: The emergence of a new science of mind[M]. WW Norton & Company, 2007.
- [506] ROGAN M T, LEON K S, PEREZ D L, et al. Distinct neural signatures for safety and danger in the amygdala and striatum of the mouse[J]. *Neuron*, 2005, 46(2): 309-320.
- [507] MAREN S. Long-term potentiation in the amygdala: a mechanism for emotional learning and memory[J]. *Trends in neurosciences*, 1999, 22(12): 561-567.
- [508] HUANG Y Y, KANDEL E R. Postsynaptic induction and PKA-dependent expression of LTP in the lateral amygdala[J]. *Neuron*, 1998, 21(1): 169-178.
- [509] HUANG Y Y, MARTIN K C, KANDEL E R. Both protein kinase A and mitogen-activated protein kinase are required in the amygdala for the macromolecular synthesis-dependent late phase of long-term potentiation[J]. *Journal of Neuroscience*, 2000, 20(17): 6317-6325.
- [510] JENKINS W M, MERZENICH M M, OCHS M T, et al. Functional reorganization of primary somatosensory cortex in adult owl monkeys after behaviorally controlled tactile stimulation[J]. *Journal of neurophysiology*, 1990, 63(1): 82-104.

- [511] ELBERT T, PANTEV C, WIENBRUCH C, et al. Increased cortical representation of the fingers of the left hand in string players[J]. *Science*, 1995, 270(5234): 305-307.
- [512] ZALUTSKY R A, NICOLL R A. Comparison of two forms of long-term potentiation in single hippocampal neurons[J]. *Science*, 1990, 248(4963): 1619-1624.
- [513] MONTGOMERY J M, PAVLIDIS P, MADISON D V. Pair recordings reveal all-silent synaptic connections and the postsynaptic expression of long-term potentiation[J]. *Neuron*, 2001, 29(3): 691-701.
- [514] HUANG Y Y, KANDEL E R. Recruitment of long-lasting and protein kinase A-dependent long-term potentiation in the CA1 region of hippocampus requires repeated tetanization.[J]. *Learning & memory*, 1994, 1(1): 74-82.
- [515] DUDEK S M, BEAR M F. Homosynaptic long-term depression in area CA1 of hippocampus and effects of N-methyl-D-aspartate receptor blockade.[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 1992, 89(10): 4363-4367.
- [516] NICHOLLS R E, ALARCON J M, MALLERET G, et al. Transgenic mice lacking NMDAR-dependent LTD exhibit deficits in behavioral flexibility[J]. *Neuron*, 2008, 58(1): 104-117.
- [517] LIU X, RAMIREZ S, PANG P T, et al. Optogenetic stimulation of a hippocampal engram activates fear memory recall[J]. *Nature*, 2012, 484(7394): 381-385.
- [518] MARR D, WILLSHAW D, MCNAUGHTON B. Simple memory: a theory for archicortex[M]. Springer, 1991.
- [519] O'KEEFE J, DOSTROVSKY J. The hippocampus as a spatial map: preliminary evidence from unit activity in the freely-moving rat.[J]. *Brain research*, 1971.
- [520] MULLER R U, KUBIE J L, RANCK J B. Spatial firing patterns of hippocampal complex-spike cells in a fixed environment[J]. *Journal of Neuroscience*, 1987, 7(7): 1935-1950.
- [521] STENSOLA H, STENSOLA T, SOLSTAD T, et al. The entorhinal grid map is discretized[J]. *Nature*, 2012, 492(7427): 72-78.
- [522] HAFTING T, FYHN M, MOLDEN S, et al. Microstructure of a spatial map in the entorhinal cortex[J]. *Nature*, 2005, 436(7052): 801-806.
- [523] KJELSTRUP K B, SOLSTAD T, BRUN V H, et al. Finite scale of spatial representation in the hippocampus[J]. *Science*, 2008, 321(5885): 140-143.
- [524] SARGOLINI F, FYHN M, HAFTING T, et al. Conjunctive representation of position, direction, and velocity in entorhinal cortex[J]. *Science*, 2006, 312(5774): 758-762.
- [525] SOLSTAD T, BOCCARA C N, KROPFF E, et al. Representation of geometric borders in the entorhinal cortex[J]. *Science*, 2008, 322(5909): 1865-1868.
- [526] KROPFF E, CARMICHAEL J E, MOSER M B, et al. Speed cells in the medial entorhinal cortex[J]. *Nature*, 2015, 523(7561): 419-424.
- [527] ALME C B, MIAO C, JEZEK K, et al. Place cells in the hippocampus: eleven maps for eleven rooms[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2014, 111(52): 18428-18435.
- [528] ROTENBERG A, MAYFORD M, HAWKINS R D, et al. Mice expressing activated CaMKII lack low frequency LTP and do not form stable place cells in the CA1 region of the hippocampus[J]. *Cell*, 1996, 87(7): 1351-1361.
- [529] DOUPE A J, KUHL P K. Birdsong and human speech: common themes and mechanisms[J]. *Annual review of neuroscience*, 1999, 22(1): 567-631.
- [530] KUHL P K, TSAO F M, LIU H M. Foreign-language experience in infancy: Effects of short-term exposure and social interaction on phonetic learning[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2003, 100(15): 9096-9101.

- [531] BROCA P. Remarques sur le siège de la faculté du langage articulé, suivies d'une observation d'aphémie (perle de la parole)[J]. Bulletin et Mémoires de la Société anatomique de Paris, 1861, 6: 330-357.
- [532] WERNICKE C, WERNICKE C. Der Aphatische Symptomenkomplex: eine psychologische Studie auf anatomischer Basis[J]. Der aphasische Symptomencomplex: Eine psychologische Studie auf anatomischer Basis, 1974: 1-70.
- [533] LICHTHEIM L. On aphasia[J]. Brain, 1885, 7: 433-484.
- [534] GESCHWIND N. The Organization of Language and the Brain: Language disorders after brain damage help in elucidating the neural basis of verbal behavior.[J]. Science, 1970, 170(3961): 940-944.
- [535] HICKOK G, POEPPEL D. The cortical organization of speech processing[J]. Nature reviews neuroscience, 2007, 8(5): 393-402.
- [536] SKEIDE M A, FRIEDERICI A D. The ontogeny of the cortical language network[J]. Nature reviews neuroscience, 2016, 17(5): 323-332.
- [537] XU Y, GANDOUR J, TALAVAGE T, et al. Activation of the left planum temporale in pitch processing is shaped by language experience[J]. Human brain mapping, 2006, 27(2): 173-183.
- [538] ROMO R, SALINAS E. Touch and go: decision-making mechanisms in somatosensation[J]. Annual review of neuroscience, 2001, 24(1): 107-137.
- [539] MAZUREK M E, ROITMAN J D, DITTERICH J, et al. A role for neural integrators in perceptual decision making [J]. Cerebral cortex, 2003, 13(11): 1257-1269.
- [540] DITTERICH J, MAZUREK M E, SHADLEN M N. Microstimulation of visual cortex affects the speed of perceptual decisions[J]. Nature neuroscience, 2003, 6(8): 891-898.
- [541] GOLD J I, SHADLEN M N. The neural basis of decision making[J]. Annu. Rev. Neurosci., 2007, 30: 535-574.
- [542] ROITMAN J D, SHADLEN M N. Response of neurons in the lateral intraparietal area during a combined visual discrimination reaction time task[J]. Journal of neuroscience, 2002, 22(21): 9475-9489.
- [543] YANG T, SHADLEN M N. Probabilistic reasoning by neurons[J]. Nature, 2007, 447(7148): 1075-1080.
- [544] BROMBERG M. Acute and chronic dysimmune polyneuropathies diagnostic algorithms[J]. Neuromuscular function and disease. Brown, Bolton, Aminoff, 2002, 2: 1041-60.
- [545] TAYLOR J P, BROWN JR R H, CLEVELAND D W. Decoding ALS: from genes to mechanism[J]. Nature, 2016, 539(7628): 197-206.
- [546] LUPSKI J. Molecular genetics of peripheral neuropathies[J]. Scientific American molecular neurology, 1998: 239-256.
- [547] BROWN R, AMATO A. Inherited peripheral neuropathies. Classification, clinical features, and review of molecular pathophysiology[J]. Neuromuscular function and disease. 1st ed. Philadelphia: Saunders, 2002: 619-635.
- [548] HOFFMAN E P, BROWN JR R H, KUNKEL L M. Dystrophin: the protein product of the Duchenne muscular dystrophy locus[J]. Cell, 1987, 51(6): 919-928.
- [549] BROWN JR R, MENDELL J. Harrison's Principles of Internal Medicine: 2527[J]. 2005.
- [550] CANNON S C. Sodium channelopathies of skeletal muscle[J]. Voltage-gated sodium channels: structure, function and channelopathies, 2018: 309-330.
- [551] LOTHMAN E, COLLINS R. Seizures and epilepsy[J]. Neurobiology of disease, 1990: 276-298.
- [552] LOTHMAN E W. The neurobiology of epileptiform discharges[J]. American Journal of EEG Technology, 1993, 33(2): 93-112.

- [553] STACEY W C, LITT B. Technology insight: neuroengineering and epilepsy—designing devices for seizure control [J]. *Nature clinical practice Neurology*, 2008, 4(4): 190-201.
- [554] HECK C N, KING-STEVENS D, MASSEY A D, et al. Two-year seizure reduction in adults with medically intractable partial onset epilepsy treated with responsive neurostimulation: final results of the RNS System Pivotal trial[J]. *Epilepsia*, 2014, 55(3): 432-441.
- [555] LOTHMAN E. Pathophysiology of seizures and epilepsy in the mature and immature brain: cells, synapses, and circuits.[J]. *Pediatric epilepsy.*, 1993: 1-15.
- [556] SUTULA T, CASCINO G, CAVAZOS J, et al. Mossy fiber synaptic reorganization in the epileptic human temporal lobe[J]. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*, 1989, 26(3): 321-330.
- [557] MARSHALL J C, HALLIGAN P W. Blindsight and insight in visuo-spatial neglect[J]. *Nature*, 1988, 336(6201): 766-767.
- [558] TONG F, NAKAYAMA K, VAUGHAN J T, et al. Binocular rivalry and visual awareness in human extrastriate cortex[J]. *Neuron*, 1998, 21(4): 753-759.
- [559] HOWARD R, BRAMMER M, DAVID A, et al. The anatomy of conscious vision: an fMRI study of visual hallucinations[J]. *Nature neuroscience*, 1998, 1(8): 738-742.
- [560] BECK D M, REES G, FRITH C D, et al. Neural correlates of change detection and change blindness[J]. *Nature neuroscience*, 2001, 4(6): 645-650.
- [561] MILNER D, GOODALE M. The visual brain in action: vol. 27[M]. OUP Oxford, 2006.
- [562] HAGGARD P, CLARK S, KALOGERAS J. Voluntary action and conscious awareness[J]. *Nature neuroscience*, 2002, 5(4): 382-385.
- [563] FOURNERET P, JEANNEROD M. Limited conscious monitoring of motor performance in normal subjects[J]. *Neuropsychologia*, 1998, 36(11): 1133-1140.
- [564] RUGG M D, MARK R E, WALLA P, et al. Dissociation of the neural correlates of implicit and explicit memory [J]. *Nature*, 1998, 392(6676): 595-598.
- [565] O'CRAVEN K M, KANWISHER N. Mental imagery of faces and places activates corresponding stimulus-specific brain regions[J]. *Journal of cognitive neuroscience*, 2000, 12(6): 1013-1023.
- [566] CANNON T D, THOMPSON P M, van ERP T G, et al. Cortex mapping reveals regionally specific patterns of genetic and disease-specific gray-matter deficits in twins discordant for schizophrenia[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2002, 99(5): 3228-3233.
- [567] BARCH D M, CARTER C S, BRAVER T S, et al. Selective deficits in prefrontal cortex function in medication-naïve patients with schizophrenia[J]. *Archives of general psychiatry*, 2001, 58(3): 280-288.
- [568] LYNALL M E, BASSETT D S, KERWIN R, et al. Functional connectivity and brain networks in schizophrenia [J]. *Journal of Neuroscience*, 2010, 30(28): 9477-9487.
- [569] GAREY L, ONG W, PATEL T, et al. Reduced dendritic spine density on cerebral cortical pyramidal neurons in schizophrenia[J]. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 1998, 65(4): 446-453.
- [570] SEEMAN P, LEE T, CHAU-WONG M, et al. Antipsychotic drug doses and neuroleptic/dopamine receptors[J]. *Nature*, 1976, 261(5562): 717-719.
- [571] VAHIA V N. Diagnostic and statistical manual of mental disorders 5: A quick glance[J]. *Indian journal of psychiatry*, 2013, 55(3): 220.

- [572] NESTLER E J, KENNY P J, RUSSO S J, et al. Nestler, Hyman & Malenka's molecular neuropharmacology: a foundation for clinical neuroscience[J]. (No Title), 2020.
- [573] SEELEY W W, MENON V, SCHATZBERG A F, et al. Dissociable intrinsic connectivity networks for salience processing and executive control[J]. Journal of Neuroscience, 2007, 27(9): 2349-2356.
- [574] ETKIN A, KLEMENHAGEN K C, DUDMAN J T, et al. Individual differences in trait anxiety predict the response of the basolateral amygdala to unconsciously processed fearful faces[J]. Neuron, 2004, 44(6): 1043-1055.
- [575] MAYBERG H S, BRANNAN S K, MAHURIN R K, et al. Cingulate function in depression: a potential predictor of treatment response[J]. Neuroreport, 1997, 8(4): 1057-1061.
- [576] CADE J F. Lithium salts in the treatment of psychotic excitement.[J]. Medical Journal of Australia, 1949.
- [577] GALLAGHER H L, HAPPÉ F, BRUNSWICK N, et al. Reading the mind in cartoons and stories: an fMRI study of 'theory of mind' in verbal and nonverbal tasks[J]. Neuropsychologia, 2000, 38(1): 11-21.
- [578] CASTELLI F, FRITH C, HAPPÉ F, et al. Autism, Asperger syndrome and brain mechanisms for the attribution of mental states to animated shapes[J]. Brain, 2002, 125(8): 1839-1849.
- [579] KLIN A, JONES W, SCHULTZ R, et al. Defining and quantifying the social phenotype in autism[J]. American Journal of Psychiatry, 2002, 159(6): 895-908.
- [580] STREHLER B L. Implications of aging research for society[G]//Biology of Aging and Development. Springer, 1975: 3-9.
- [581] ARIAS E. United States life tables, 2004[J]. 2007.
- [582] RUBIN E H, STORANDT M, MILLER J P, et al. A prospective study of cognitive function and onset of dementia in cognitively healthy elders[J]. Archives of neurology, 1998, 55(3): 395-401.
- [583] PARK D C, SMITH A D, LAUTENSCHLAGER G, et al. Mediators of long-term memory performance across the life span.[J]. Psychology and aging, 1996, 11(4): 621.
- [584] HUTTENLOCHER P R. Neural plasticity: The effects of environment on the development of the cerebral cortex [M]. Harvard University Press, 2009.
- [585] HEKIMI S, GUARENTE L. Genetics and the specificity of the aging process[J]. Science, 2003, 299(5611): 1351-1354.
- [586] LIN Y J, SEROUDE L, BENZER S. Extended life-span and stress resistance in the *Drosophila* mutant methuselah [J]. Science, 1998, 282(5390): 943-946.
- [587] BROWN-BORG H M, BORG K E, MELISKA C J, et al. Dwarf mice and the ageing process[J]. Nature, 1996, 384(6604): 33-33.
- [588] ARNOLD S E, HYMAN B T, FLORY J, et al. The topographical and neuroanatomical distribution of neurofibrillary tangles and neuritic plaques in the cerebral cortex of patients with Alzheimer's disease[J]. Cerebral cortex, 1991, 1(1): 103-116.
- [589] PERRIN R J, FAGAN A M, HOLTZMAN D M. Multimodal techniques for diagnosis and prognosis of Alzheimer's disease[J]. Nature, 2009, 461(7266): 916-922.
- [590] KARCH C M, GOATE A M. Alzheimer's disease risk genes and mechanisms of disease pathogenesis[J]. Biological psychiatry, 2015, 77(1): 43-51.
- [591] BRODY D L, HOLTZMAN D M. Active and passive immunotherapy for neurodegenerative disorders[J]. Annu. Rev. Neurosci., 2008, 31: 175-193.

- 
- [592] JANUS C, PEARSON J, MCLAURIN J, et al. A $\beta$  peptide immunization reduces behavioural impairment and plaques in a model of Alzheimer's disease[J]. Nature, 2000, 408(6815): 979-982.
  - [593] MORRISON E E, COSTANZO R M. Morphology of the human olfactory epithelium[J]. Journal of Comparative Neurology, 1990, 297(1): 1-13.