

9 电传导

人脑为已知世界之最奇妙。

有大脑才有人类最核心的特征，才有艺术、人文、政治、经济、社会科学、自然科学…。可能其他科学都消失了，其后还会有人思考大脑。我们现在知道，无论是遥不可及的“灵魂”、虚无缥缈的“心灵”、还是引人入胜的“思维”，都是基于物理和化学原理的生物学过程。

研究脑和神经系统的学科为神经科学，它含有从基础的神经生物学、神经生理学到神经内科、精神病多个分支，也是心理和认知科学的基础，而它本身也是从物理学、化学、到遗传学和分子生物学等多学科交叉研究的对象。物理学的概念是神经科学的基础之一，物理学的技术（电、光、磁）对神经科学研究有很大的推动。



图 9-1 人脑核磁共振成像

9.1 脑的重要性

所有伟大的人都思考过现在称为大脑的器官，反之亦然。

在没有科学之前人类就思考过什么是灵魂，当然那时不一定知道这是脑的产物，也不知道大脑是产生思维的器官。

金字塔内的图显示，古埃及人曾认为心脏重要。

古希腊的Democritus of Abdera（公元前460-370）认为不同组织和器官中流动着活的、有灵性的原子。Plato（公元前428/423-348/347）认为智力在脑（intellectual soul）、感觉在心（sensitive soul）（Del Maestro, 1998; Bennett, 1999），而Aristotle（公元前384-322）认为灵魂在心脏（Del Maestro, 1998; Bennett, 1999; López-Muñoz F and Alamo C, 2009）。

托勒密时代的埃及，亚历山大的Herophilos（公元前约325-280）和Erasistratus（公元前约304-250）认为“灵气”（pneuma，拉丁的spiritus）承载动物的灵魂，由动物吸入空气（air，cosmic pneuma）后，从肺入心，在心脏转化为活力灵气（pneuma zootikon，拉丁的spiritus vitalis），通过血液到脑，在脑室内转化为动物灵气（pneuma psychikon，拉丁的spiritus animalis）（López-Muñoz F and Alamo C, 2009）。亚历山大学派提出脑为智力之源，做过解剖的他们提出神经分为感觉和运动两部分（Bennett, 1999; López-Muñoz F and Alamo C, 2009）。

希腊的Galen（129-216）认为脑重要（Bennett, 1999），他改进了元气理论，认为心脏压缩的气送到脑的血管丛，在侧脑室中变成“动物灵气”（psychic penuma，spiritus animalis），灵气进入脊髓和神经，作为“动灵”（dynamis psychiké），引起肌肉运动（López-Muñoz F and Alamo C, 2009）。

文艺复兴时代，达芬奇（1452-1519）对脑有兴趣（Del Maestro, 1998）。他不仅画了很多脑的图，而且为了寻找灵魂（senso comune），他于1487年用蛙做实验。他用手术刀捣毁延

髓后，蛙即刻死亡，他认为这是运动和生命的基础（Del Maestro，1998）。这一实验到1739年由英国生理学家Alexander Stuart（1673-1742）所重复，有时为中生物学的实验之一。当时流行脑室的作用，达芬奇认为侧脑室管感觉（他标记为imprensiva），第三脑室为灵魂(senso comune)所在，第四脑室管记忆（memoria）（Del Maestro，1998）。



图 9-2 达芬奇对人脑的描绘和思考

有可能米开朗琪罗（1475-1564）把脑画到西斯廷教堂的顶上了（Meshberger，1990；Suk and Tamargo，2010）。

解剖学家Vesalius（1514-1564）清晰地描述了脑和神经系统的解剖。

一般认为笛卡尔（Rene Descartes，1596-1650）是数学家、哲学家。1649年，他提出灵魂位于脑内的松果体，理由是外在的感觉器官成双成对，而脑内所含也皆对称，只有松果体是单一并位于中央。他去世后1662年出版的《论人》一书中，他认为神经以水力传导。这两个提议的细节都错了，但他把灵魂落实到脑的具体结构，加上他正确理解信息在视神经的传导途径，可以称为神经生物学先驱。



图 9-3 笛卡尔，对痛觉传导的理解，对视觉传导的理解

9.2 神经与生物电

神经是什么？

意大利科学家Giovanni Borelli（1608-1679）认为神经纤维充满液体，脑内刺激引起外周释放液滴，引起肌肉收缩（Borelli，1670；Bennet，1999）。荷兰的Antonie van Leeuwenhoek（1632-1723）在显微镜下观察神经纤维，由细的神经纤维组成更粗的神经（van Leeuwenhoek，1695，

1717; Bennet, 1999)。意大利的Felice Fontana (1730-1805) 提出神经纤维内含疏水的透明胶质 (Fontana, 1760, 1781; Bennet, 1999)。

神经是如何与其靶组织连接的? 1735年, 荷兰的Herman Boerhaave (1668-1738) 描绘了神经与肌肉的连接, 也就是后来称为“神经肌接头”的结构 (Boerhaave, 1735; Bennet, 1999)。

1858年, 法国的Claude Bernard (1813-1878) 提出神经细胞是神经纤维的来源 (Bernard, 1858; Barbara, 2006)。

神经如何发挥作用?

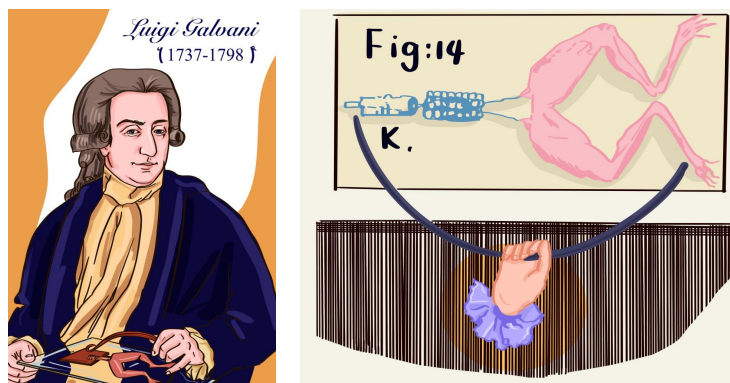


图 9-4 Galvani 及其实验之一

意大利的Luigi Galvani (1737-1798) 对理解神经起了很大的推动。1781年1月26日, Galvani发现: 如果远处电机飞出火花时, 人用导体 (例如金属或手指) 碰到蛙, 引起蛙腿收缩 (Galvani, 1791; Piccolino, 2006)。1786年, Galvani观察到: 蛙腿-脊髓制备物挂在铁栏杆上, 如果插入脊髓的金属钩向铁栏杆移动, 蛙腿收缩。这一结果在室内也能被重复。只要肌肉和脊髓与金属 (如图9-4) 碰到, 就可出现蛙腿收缩, 但非导体不引起收缩 (Galvani, 1791; Piccolino, 2006)。引起收缩的效率与导电性正相关。因为这类实验没引入外来电流, 所以应该是生物内部有电--生物电。1794年, Galvani将支配一条腿的神经切断, 然后将其置于完整支配另外一腿的神经上, 引起第二条腿的收缩, 说明神经本身就有电 (Essai, 1804)。

Galvani提出“动物精神之电本质”, 电藏在神经里面 (“electricity concealed in nerves”)

意大利的伏特 (Alessandro Volta, 1745-1827) 对同一现象有不同的看法。他认为在电解质两端分别有一金属电极, 如果两电极的金属不同可以形成电流。伏特由此发明了电池。所以, 蛙腿实验既是电生理的起源, 也是电化学的先驱工作、人造能源的起源。

9.3 神经纤维及其电传导

意大利的Carlo Matteucci (1811-1868) 用Leopoldo Nobili发明的敏感的检流表 (galvanometer) 检测到切断的兴奋性组织 (神经和肌肉) 中有电流 (Matteucci, 1838; Bennet, 1999)。他还证明, 收缩的肌肉产生的电, 足以刺激神经, 引起后者支配的肌肉出现收缩。他检测到切断的肌肉与完整肌肉之间的电流, 认为这些电流是肌肉产生的。

德国的Emil du Bois-Reymond (1818-1896) 验证了Matteucci的结果, 称之为“肌肉电流”, 并发现肌肉电流的负变化。其后, 他改进得到更精密的检测仪, 由此发现了神经电流和神经电流的负变化 (negative variation), 先称之为“动作电流”, 后常用“动作电位” (du Bois-Reymond, 1841, 1842)。



图 9-5 Volta

神经冲动传导有多快?德国柏林洪堡大学的Johannes Müller (1801-1858) 曾认为速度太快、不可能测量到 (Müller, 1840; Bennet, 1999)。1849年12月29日, 德国物理学家、生理学家、医生Herman von Helmholtz (1821-1894) 检测到特定神经的传导速度为每秒30.8米 (Helmholtz, 1850; Bennet, 1999)。

9.4 神经细胞膜电位的离子基础

德国犹太生理学家Julius Bernstein (1839-1917) 是du Bois-Reymond的研究生, 也曾任von Helmholtz的助手 (Seyfarth, 2006)。他改进仪器后检测动作电位形成的过程 (Bernstein, 1868; Seyfarth, 2006)。1902年, Bernstein提出电势的膜理论: 他认为神经和肌肉细胞膜符合Walter Nernst (1864-1941) 提出的方程式 (Nernst, 1889), 而且细胞膜也与Wilhelm Ostwald (1853-1932) 提出的半透膜一样, 对离子选择性通透。静息时细胞膜对某些离子不通透, 形成细胞膜外相对正、细胞膜内相对负的极性。受到刺激而兴奋时, 细胞膜对原先不可通透的离子 (如阴离子) 的通透性增加, 导致膜极化状态的崩溃, 电位趋向于零电位 (Bernstein, 1902; Seyfarth, 2006)。

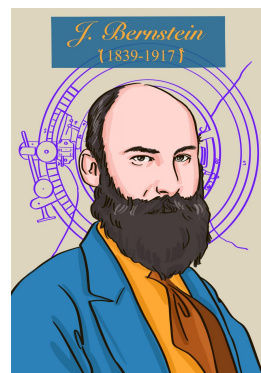


图 9-6 Bernstein

在Bernstein文章同一期杂志上, 德国生理学家Ernest (1865-1933) 报道: 细胞外如果缺乏钠离子, 肌肉不能被刺激所兴奋, 而且钠离子的作用不能被钾离子所替代 (Overton, 1902; Kleinzeller, 1997)。其后, 他也证明细胞外的钠离子对神经的兴奋性很重要 (Overton, 1903, 1904)。提高细胞外钾离子浓度可以抑制肌肉的兴奋性 (Overton, 1904)。那时已知细胞内钾离子浓度高于细胞外, 而细胞外钠离子浓度高于细胞内, Overton从而提出肌肉和神经的兴奋就是其细胞外的钠离子与细胞内的钾离子进行交换 (Overton, 1904; Kleinzeller, 1997)。

9.5 神经电传导的“全或无”规律

1871年, 美国生理学家Henry Bowditch (1840-1911) 在德国访学期间提出心脏收缩的“全或无”规律: “一个刺激要就是能够引起收缩, 要么不能, 如果能, 收缩的强度总是最大” (Bowditch, 1871)。

1902年, 牛津大学的Francis Gotch (1853-1913) 发现刺激一旦达到一定强度可以兴奋骨骼肌或神经, 则骨骼肌和神经的兴奋性 (包括神经的传导速度) 都一样, 继续增加刺激强度不会导致更大的兴奋性 (Gotch, 1902)。

1905年, 剑桥大学的Keith Lucas (1879-1916) 证明骨骼肌纤维兴奋性的“全或无”规律, 刺激一旦强到可以引起骨骼肌纤维收缩, 则收缩程度一样, 也就是在超过阈值后, 兴奋不再与刺激强度有关, 而只与肌肉有关 (Lucas, 1905)。

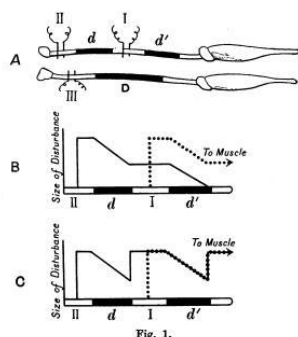


图 9-7 Adrian (1912) 证明神经纤维全或无传导的实验。给黑色的 d、d' 和 D 段通麻醉剂。检测从通麻醉剂的时刻到能够抑制电刺激引起肌肉收缩的时间。结果发现对 d' 通麻醉剂抑制 I 引起肌肉收缩的时间, 等于对 d 和 d' 都通麻醉剂抑制 II 引起肌肉收缩的时间。而都长于对 D 通麻醉剂抑制刺激 III 引起肌肉收缩的时间。所以, 动作电位在 d 和 d' 之间得到了恢复, 传导是全或无。

Lucas的学生Edgar Adrian (1889-1977) 证明, 神经纤维也遵循“全或无”规律 (Adrian, 1912, 1914; Lucas and Adrian, 1917) 。

9.6 神经纤维的电导变化

1922年, 美国生理学家Joseph Erlanger (1874-1965) 和Herbert Gasser (1888-1963) 在圣路易斯的华盛顿大学改进了阴极射线示波器, 可高精度地检测动作电位及其在神经纤维的产生和传导 (Gasser and Erlanger, 1922) 。



图 9-8 Erlanger 和 Gasser

电生理长期依赖于细胞外记录, 而理论预计应该有跨细胞膜的电压差。一般神经纤维太细, 当时的技术无法检测跨膜电位。1936年, 英国的John Young (1907-1997) 报道用枪乌贼 (*Loligo forbesi*) 的巨神经纤维进行电生理记录, 它是枪乌贼用于快速逃跑的神经, 其直径约0.5-0.7毫米 (Young, 1936)。美国哥伦比亚大学医学院物理学家Kenneth Cole (1900-1984) 曾用阴极射线示波器检测过多种生物(包括*Nitella*, 丽藻)和神经的膜电位。他在美国马萨诸塞州的Woods Hole海洋生物学实验室暑期实验期间, 和他的学生Howard Curtis (1906-1972) 研究了巨神经的电生理 (Curtis and Cole, 1938)。他们观察到: 动作电位发生时, 局部膜电阻减少、电导增加 (Cole and Curtis, 1939) 。

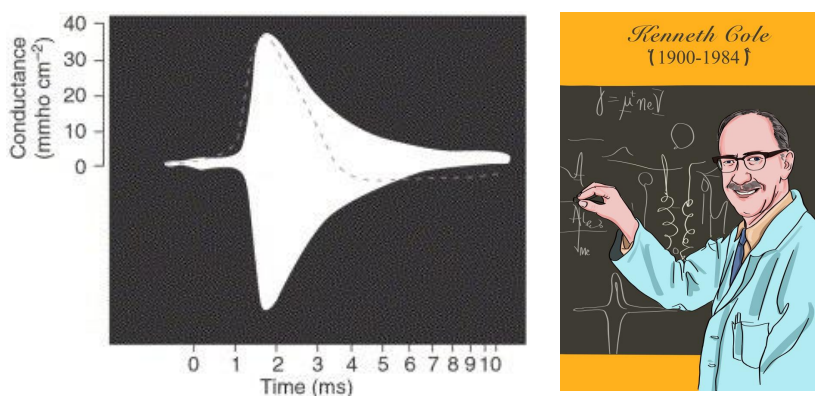


图 9-9 左: 动作电位期间膜电阻减少、电导增加 (来自 Hodgkin & Huxley, 1952d, 主图自 Cole & Curtis (1939), 虚线由 Hodgkin & Huxley (1952d)。右: Cole

Cole 于 1936 年访问英国时见过剑桥大学的神经生理学家 Alan Hodgkin (1914-1998)。Hodgkin 于 1937 年至 1938 年在洛克菲勒医学研究所待一年，初衷是到 Herbert Gasser 的实验室工作，但他到哥伦比亚大学看到 Cole 和 Curtis 用丽藻做的研究，并知道他们计划暑期去 Woods Hole 海洋实验室做枪乌贼巨神经的研究后，决定暑期与 Cole 一道去 Woods Hole，他们合作研究乌贼巨大神经，内容是继续 Cole 和 Curtis (1939)，研究结果也在同一期杂志发表 (Cole and Hodgkin, 1939)。

9.7 电位的逆转

Hodgkin 回英国后，1939 年暑期带着刚从剑桥大学本科毕业的另一位科学世家子弟 Andrew Huxley (1917-2012) 到普利茅斯海洋做暑期研究 (Huxley, 2002)。Cole 也带 Curtis 在 Woods Hole 做同样实验。他们都用枪乌贼巨神经纤维，Hodgkin 和 Huxley 记录到静息的跨膜电位 (50 毫伏) 和兴奋时跨膜电位 (90 毫伏)，动作电位时细胞内相对于细胞外为正 40 毫伏 (Hodgkin and Huxley, 1939)。Hodgkin 和 Huxley 先用英国的 *Nature* 发表其内容简报，三周后希特勒入侵波兰，他们研究暂停。

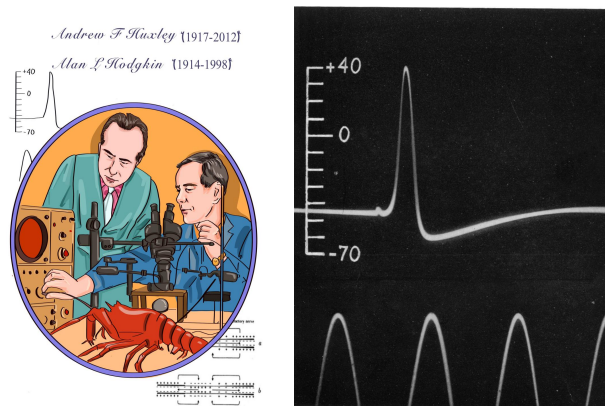


图 9-10 Hodgkin & Huxley 及其发现的膜电位逆转

1939 年夏天 Curtis 和 Cole 获得类似 Hodgkin 和 Huxley 的结果，第二年发表 (Curtis and Cole, 1940)。动作电位的逆转说明不是 Bernstein 最早提出的对膜电位崩塌，不是对所有离子的通透性增加，而是选择性地对某些离子的通透性增加。

两位美国科学家继续研究，发现当细胞外钾离子浓度提高时，静息膜电位减小，当细胞外钾离子浓度等于细胞内钾离子浓度时，静息电位为 0，继续提高细胞外钾离子浓度会逆转的静息电位 (Curtis and Cole, 1942)。因此，细胞膜对钾离子通透而产生静息电位。

二战后，Hodgkin 和 Huxley 重返神经生理学研究，他们于 1945 年全文发表了自己 1939 年的工作，并回顾了 Cole 实验室的工作。他们总结，因为动作电位时膜电位不等于 0，需要修改动作电位的传导模式 (Hodgkin and Huxley, 1945)：

Hodgkin 和 Huxley (1945) 探讨了动作电位形成的四种可能机制，都是错的。Hodgkin 事后认为不能排除受 Curtis 和 Cole (1942) 文章中错误数据的影响。Curtis 和 Cole (1942) 报道动作电位与静息电位差别可以大到 110 毫伏，这样就难以钠平衡电位来解释 (Hodgkin, 1976)。

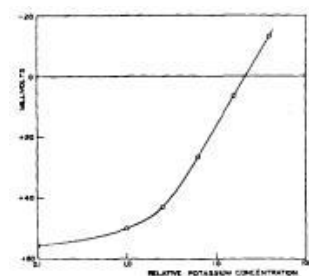


图 9-11 胞外钾浓度与膜电位

Curtis 和 Cole (1942) 还提到, 去除所有离子对电位的影响等同于去除钾离子的影响, 所以看起来没有其他离子参与 (Curtis and Cole, 1942; Hodgkin, 1976)。后来才知道是神经旁边有一层结缔组织的膜 (perineurium) 没有清除干净, 去除离子的实验不干净 (Hodgkin, 1976)。

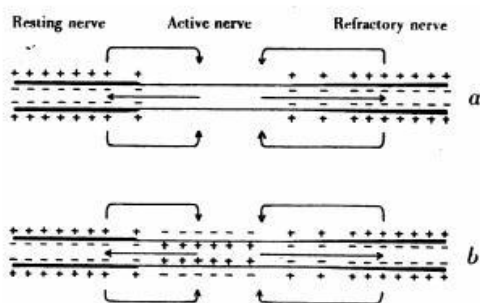


图 9-12 Hodgkin & Huxley 纠正动作电位的传导模式 (a 旧, b 新)

9.8 电压钳制技术

1946 年, 已就职芝加哥大学的 Cole 与 George Marmont 在 Woods Hole 做暑期研究期间, 在 Jimmie Savage 建议下发明了后来被人们称为“电压钳制”的方法, 得到 Will Rall 的帮助后, 1947 年他们首次成功地进行了电压钳制实验, 文章由 Marmont 单独发表 (Marmont, 1949; Cole, 1979)。

Cole 于 1947 年写信告诉了 Hodgkin, Hodgkin 当年秋天访问芝加哥时, 看了 Cole 的实验。Hodgkin 告诉 Cole 并在芝加哥大学学术报告讲述自己和 Bernard Katz 的实验提示钠离子顺浓度梯度进入细胞的内向电流是动作电位的基础 (Hodgkin and Katz, 1949; Cole, 1979; Huxley, 1992)。Marmont 不热心做电压钳制实验, Cole 自己做了, 并在 1949 年巴黎会议上介绍了结果 (Cole, 1949)。Cole 做了电压钳制实验, 但他忙于其他事务, 包括从芝加哥搬到华盛顿, 先后在海军医学研究所、国立健康研究院 (NIH), 直到 1960 和 1961 才发表电压钳制实验 (e.g., Moore and Cole, 1960; Cole and Moore, 1960; Cole, 1961, 1968)。

电压钳制方法是给神经纤维插入两对电极, 一对检测细胞内外电位差, 一对用于注射电流以对抗电压的改变, 将电压维持在研究者设定 (钳制) 的水平。在膜电位出现生理变化时, 为了将它钳制在设定值, 需要注射与之大小相等、方向相反的电流, 从而能够检测膜电流大小。

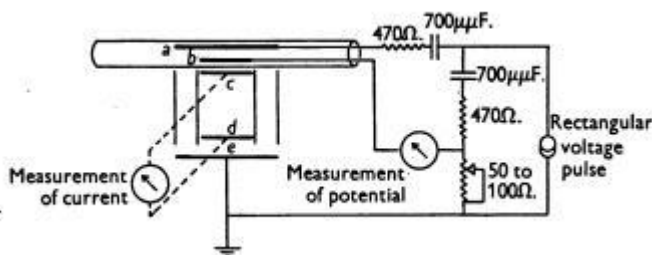


图 9-13 电压钳制技术 (图来自 Hodgkin, Huxley and Katz, 1952)

9.9 动作电位的离子基础

Hodgkin 和 Huxley 以及德国移民英国的犹太科学家 Bernard Katz (1911-2003) 用电压钳制方法研究了枪乌贼巨神经纤维。他们的研究自 1946 年开始, 至 1952 年达高峰。

神经纤维是神经的轴突, 其内含细胞浆为轴浆。1902 年, Bernstein 就提出钾离子是静息电位的基础, Overton 提出了细胞外钠离子的重要性。1942 年, Curtis and Cole 实验证明了细胞外钾浓度影响静息电位。1945 年 Hodgkin 和 Huxley 的文章提出动作电位形成的四种可能之一是轴浆内阴离子外流, 但没探讨钠离子内流。1946 年, Hodgkin 和 Huxley 探讨静息电位和动作电位的离子基础。在当年 12 月投稿的文章中, 他们指出: 目前的共识是神经或肌肉纤维内钾离子浓度高于其血中浓度, 而钠离子浓度和氯离子浓度低于血浆浓度 (细胞外浓度约等于血液中的浓度); 钾离子的轴浆浓度二十倍于其血浆浓度, 钠离子和氯离子的轴浆浓度为血浆浓度的十分之一 (Hodgkin and Huxley, 1947)。1947 年, Hodgkin and Huxley 发表的实验显示动作电位之后的钾离子外流可以恢复静息电位, 也就是说动作电位的下降是因为钾离子外流 (Hodgkin and Huxley, 1947)。

在与 Huxley 讨论的基础上, Hodgkin 和 Katz (1949) 检验了钠离子的功能。因为钠离子在细胞外的浓度高于细胞内, 动作电位如果用钠离子, 就应该是钠离子从细胞外流向细胞内。如果降低细胞外的钠离子浓度, 就会降低动作电位; 如果细胞外和细胞内钠离子相同, 就不会出现动作电位。他们实验确实得到这样的结果。他们用不含钠离子的等渗透压的右旋糖代替海水, 在两分钟之内, 动作电位消失, 而加含钠离子的海水后, 在一分半钟左右恢复原有的动作电位。细胞外钠离子浓度如果增加, 也可以加快动作电位的上升速度、加大动作电位的幅度。因此, 他们证明了钠离子内流是动作电位的基础 (Hodgkin and Katz, 1949)。钾和钠离子的作用不限于枪乌贼巨神经, 而同样在其他神经如蛙的有髓神经起作用 (Huxley and Stämpfly, 1951)。剑桥大学和哥伦比亚大学的科学家分别用同位素 (K^{42} 、 Na^{24}) 验证了钾和钠离子的分布, 并证明动作电位时钠离子内流 (Keynes and Lewis, 1951a, b; Rothenberg, 1950)。

1952 年, Hodgkin 和 Huxley 在《生理学杂志》发表五篇文章 (Hodgkin, Huxley and Katz, 1952; Hodgkin and Huxley, 1952a,b,c,d), 第一篇与 Katz 合作, 前四篇于 1951 年 10 月 24 日投稿、1952 年 4 月 28 日发表。第五篇 1952 年 3 月投稿、8 月 28 日发表。第一篇叙述了他们改进的电压钳制方法, 具体细节与 Cole (1949) 和 Marmont (1949) 有所不同, 特别是他们是将两根电极插入纤维内, 类似以后教科书的图示。小于 10 毫伏的刺激枪乌贼巨神经, 不能引起动作电位, 15 毫伏以上可以引起全或无的反应, 电压改变约 100 毫伏 (Hodgkin, Huxley and Katz, 1952)。第二篇文章, 首次用“电压钳制”一词 (Hodgkin and Huxley, 1952a)。他们分别改变纤维外和纤维内的钠离子浓度, 得到较精确的定量数据, 证明动作电位符合钠离子的 Nernst 方程。他们可以区分钠离子和钾离子通透性的变化, 有足够资料可以估算钠电流 (I_{Na})、钠电导 (g_{Na})、钾电流 (I_K) 和钾电导 (g_K), 证明动作电位初期是细胞膜对钠离子通透性增加, 钠离子按其浓度梯度由细胞膜外向内流, 上升到顶点后钠离子内流减少导致动作电位开始下降, 而细胞膜对钾离子的通透性增加慢, 同样因按其浓度梯度而由内向外流, 导致动作电位进一步下降。钠钾离子的内流、外流并非主动, 而是细胞膜通透性变化后被动按浓度梯度流动, 可通过改变钠、钾离子浓度而得到证明。钠离子和钾离子的流动相互独立。第三篇文章 (Hodgkin and Huxley, 1952b) 证明复极化时, 钠离子内流呈指数型衰减。复极化时膜电位越高, 钠电导衰减速度越快。钾电导在去极化时增加, 复极化时降低。第四篇文章 (Hodgkin and Huxley, 1952c) 报道去极化逐渐灭活钠电导。第五篇文章 (Hodgkin and Huxley, 1952d) 推出膜电位的数学模型, 并验证其与实验数据的吻合性, 总体结论是电刺激引起神经纤维的反应是由于膜电位变化导致钠离子和钾离子通透性的可逆变化。他们模型的预计与自己的实验结果吻合, 而且与同位素检测的结果吻合 (Rothenberg, 1950; Keynes and Lewis, 1951a,b)。1952 年 10 月他们在《皇家学会会刊 B》

进一步讨论这一系列工作 (Hodgkin and Huxley, 1952e)。

9.10 离子通道蛋白质

因为 Hodgkin 和 Huxley 发现钠离子和钾离子通透性相互独立, 从而推测有特异的钠离子和钾离子通道。

更多的研究表明它们是跨膜的蛋白质。德国神经生理学家 Bert Sakmann (1942-) 和 Erwin Neher (1944-) 发明膜片钳, 得以推进到单分子水平研究离子通道的电生理特征 (Neher and Sakmann, 1976)。日本生物化学家沼正作 (Shosaku Numa, 1929-1992) 在 1979 年从脂肪代谢的酶转而学习分子生物学的基因克隆技术, 开始克隆神经系统相关的基因 (离子通道、神经肽、神经递质受体等), 包括钠离子通道的基因 (Noda *et al.*, 1984), 旧金山加州大学叶公杼和詹裕农克隆了钾离子通道的基因 (Papazian *et al.*, 1987; Tempel *et al.*, 1987), 推进了离子通道的研究。

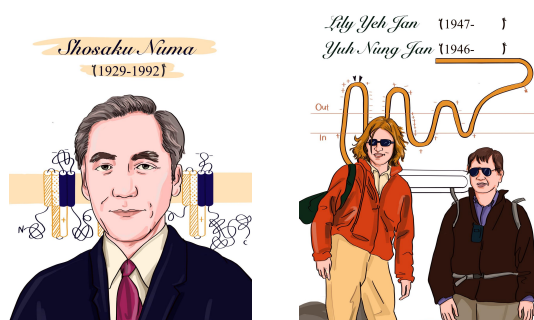


图 9-14 克隆钠通道蛋白基因的沼正作, 克隆钾离子通道基因的叶公杼和詹裕农

美国神经生物学家 Roderick MacKinnon (1956-) 自 1998 年解析离子通道的蛋白质结构, 理解选择性的离子通透 (Doyle *et al.*, 1998)。



图 9-15 MacKinnon 及其解析的钾离子通道结构

9.11 结语

静息状态, 神经纤维主要由于膜对钾离子通透性相对较高以及细胞内钾离子浓度高于细胞外钾离子浓度而维持外正内负的电位差。受兴奋后, 电压依赖的钠离子通道开放, 细胞外浓度高于细胞内浓度的钠离子顺浓度梯度内流, 神经纤维去极化。此后, 钠离子通道失活, 钾离子通道开放, 细胞内浓度高的钾离子顺浓度梯度外流, 恢复外正内负的极化状态。钠离子/钾离子泵维持细胞内外钠和钾离子的浓度梯度。

特异的通道蛋白质在特定条件下开放，选择性允许钠或钾离子顺浓度梯度流动，不需要能量。流出细胞的钾离子、流入细胞的钠离子，以后依赖钠钾 ATP 酶、消耗能量重新转运回细胞内和细胞外。

神经纤维和神经细胞电活动，是记录脑电图 (electroencephalography, EEG) 和脑磁图 (magnetoencephalography, MEG) 的基础。而通过脑外线圈产生跨颅磁刺激 (transcranial magnetic stimulation, TMS) 也是按同样原理产生的现代技术。

注1：生物电被发现后，曾成为时髦。Galvani的侄子Giovanni Aldini (1762-1834) 周游列国表演用电引起死人腿收缩。诗人雪莱 (Percy Shelley, 1792-1822) 的夫人 (Mary Shelley, 1797-1851) 有感而发：“可能尸体都会被电复活啊”。她于1818年出版了Frankenstein or Modern Prometheus一书，描述了白天是天使、晚上是魔鬼的科学家。

注2：有些离子通道不是分布于所有神经，而特异性分布于部分神经。例如哺乳类传输痛觉的神经纤维都用一种特异的钠离子通道 $\text{Na}_v(1.7)$ (Yang *et al.*, 2004)。

参考文献

- Adrian ED (1912) On the conduction of subnormal disturbances in normal nerve. *Journal of Physiology* 45:389-412.
- Adrian ED (1914) The all-or-none principle in nerve. *Journal of Physiology* 47:460-74.
- Barbara J-G (2006) The physiological construction of the neurone concept (1891-1956). *Comptes Rendus Biologies* 329:437-449.
- Bernstein J (1868) Über den zeitlichen Verlauf der negativen Schwankung des Nervenstroms. *Pflügers Archiv für die Physiologie* 1:173-207.
- Bernstein J (1902) Untersuchungen zur Thermodynamik der bioelektrischen Ströme. *Pflügers Archiv für die Physiologie des Menschen und der Tiere* 92:521-562 (English translation in: Boylan JW (ed) (1971) Founders of experimental physiology. JF Lehmanns Verlag, München pp 258-299).
- Blaschko H (1957) Metabolism and storage of biogenic amines. *Experientia* 13:9-12.
- Boerhaave H (1735) Institutiones medicae. In: Usus Annuae Exertationis Domesticos Digestae ab Hermanno Boerhaave. Leyden.
- Borelli GA (1670) De Motionibus Naturalibus a Gravitate Pendentibus Reggiodi Calabria. Bologna.
- Bowditch HP (1871) Über die Eigenthümlichkeiten der Reizbarkeit, welche die Muskelfasern des Herzens zeigen. *Arbeiten aus der physiologischen Anstalt zu Leipzig*. 139-176.
- Brock LG, Coombs JS and Eccles JC (1952) The recording of potentials from moto-neurons with an intracellular electrode. *Journal of Physiology* 117:431-460.
- Cole KS (1949) Dynamic electrical characteristics of the squid giant axon membrane. *Archives de sciences Physiologiques* 3:253-258.
- Cole KS (1961) An analysis of the membrane potential along a clamped squid axon. *Biophysical Journal* 1:401-418.
- Cole KS (1968) Membranes, Ions and Impulses: a Chapter of Classic Biophysics. University of California Press, Berkeley.
- Cole KS (1979) Mostly membranes. *Annual Review of Physiology* 41:1-23.

- Cole KS and Curtis HJ (1939) Electric impedance of squid giant axon during activity. *Journal of General Physiology* 22:649-670.
- Cole KS and Hodgkin AL (1939) Membrane and protoplasm resistance in the squid giant axon. *Journal of General Physiology* 22:671-687.
- Cole KS and Moore JW (1960) Ionic current measurements in the squid giant axon membrane. *Journal of General Physiology* 44:123-167.
- Croone BW (1665) *De Ratione Motus Musculorum*. (Published anonymously, bound with Thomas Willis' *Cerebri Anatome*). London: Hayes.
- Curtis HJ and Cole KS (1938) Transverse electric impedance of the squid giant axon. *Journal of General Physiology* 21:757-765.
- Curtis HJ and Cole KS (1940) Membrane action potentials from the squid giant axon. *Journal of Cellular and Comparative Physiology* 15:147-157.
- Curtis HJ and Cole KS (1942) Membrane resting and action potentials from the squid giant axon. *Journal of Cellular and Comparative Physiology* 19:135-144.
- Del Maestro RF (1998) Leonardo da Vinci: the search for the soul. *Journal of Neurosurgery* 89:874–887.
- Descartes R (1649) *The Passions of the Soul*. Indianapolis, Hackett, 1989.
- Descartes R (1662) *De Homine Figuris, et Latinitate* Donatus Forentino Schuyt. Leyden: Moyardum and Leffen.
- Doyle DA, Morais Cabral JH, Pfuetzner RA, Kuo A, Gulbis JM, Cohen SL, Chait BT, and MacKinnon R (1998) The structure of the potassium channel: molecular basis of K⁺ conduction and selectivity. *Science* 280:69–77.
- du Bois-Reymond E (1841) *Untersuchungen über tierische Electricitat*, vol. 1. Berlin: Reimer.
- du Bois-Reymond E (1842) *Untersuchungen über tierische Electricitat*, vol. 2, pt. 1. Berlin: Reimer.
- du Bois-Reymond E (1877) *Gesammelte Abhandlungen zur allgemeinen Muskel-und Nervenphysik*. Veit and Co., Leipzig.
- Ehrlich P (1913) Chemotherapie. *Proceedings of the 17th Congress of Medicine* 505-518.
- Elliot TR (1904) On the action of adrenalin. *Journal of Physiology* 31(Supplement):xx-xxi.
- Essai AG (1804) *Theorique et Experimental sur le Galvanisme*, vol. 1. Paris: Fournier.
- Fontana F (1760) Dissertation épistolaire adressée au R. P. Urbain Tosetti. In: Haller, A., ed. *Mémoires sur les parties sensibles et irritables du corps animal*, vol. 3. Lausanne: S. D'Arnay; 157–243.
- Galvani L (1791). *De viribus electricitatus in motu musculari commentarius*, , De Bononiensi Scientiarum et Artium Instituto atque Academia commentarii 7:363–418, English translation (Commentary on the effects of electricity on muscular motion) by Margaret Glover Foley. Burndy Library: Norwalk, 1953.
- Gasser HS and Erlanger J (1922) A study of the action currents of nerve with the cathode ray oscillograph. *American Journal of Physiology* 62:496-524.
- Gotch F (1902) The submaximal electrical response of nerve to a single stimulus. *Journal of Physiology* 28:395-416.
- Helmholtz H (1850) Messungen über den zeitlichen Verlauf der Zuckung animalischer Muskeln und die Fortpflanzungsgeschwindigkeit der Reizung in den Nerven. *Archiv für Anatomie, Physiologie und wissenschaftliche Medizin* 276–364.

- Hodgkin AL (1976) Chance and design in electrophysiology: an informal account of certain experiments on nerve carried out between 1934 and 1952. *Journal of Physiology* 263:1-21.
- Hodgkin AL and Huxley AF (1939) Action potentials recorded from inside a nerve fiber. *Nature* 144:710-711.
- Hodgkin AL and Huxley AF (1945) Resting and action potentials in single nerve fibres. *Journal of Physiology* 104:176-195.
- Hodgkin AL and Huxley AF (1947) Potassium leakage from an active nerve fibre. *Journal of Physiology* 106:341-367.
- Hodgkin AL and Katz B (1949) The effect of sodium ions on the electrical activity of the giant axon of the squid. *Journal of Physiology* 108:37-77.
- Hodgkin AL, Huxley AF and Katz B (1952) Measurement of current-voltage relations in the membrane of the giant axon of Loligo. *Journal of Physiology* 116:424-448.
- Hodgkin AL and Huxley AF (1952a) Currents carried by sodium and potassium ions through the membrane of the giant axon of Loligo. *Journal of Physiology* 116:449-472.
- Hodgkin AL and Huxley AF (1952b) The components of membrane conductance in the giant axon of Loligo. *Journal of Physiology* 116:473-496.
- Hodgkin AL and Huxley AF (1952c) The dual effect of membrane potential on sodium conductance in the giant axon of Loligo. *Journal of Physiology* 116:497-506.
- Hodgkin AL and Huxley AF (1952d) A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *Journal of Physiology* 117:500-544.
- Hodgkin AL and Huxley AF (1952e) Propagation of electrical signals along giant nerve fibres. *Proceedings of the Royal Society (London) B Biological Sciences* 140:177-183.
- Huxley AF (1992) Kenneth Stewart Cole 1900-1984 A biographical memoir. *Biographical Memoirs of Fellows of the Royal Society* 38:98-110.
- Huxley AF (2002) From overshoot to voltage clamp. *Trends in Neuroscience* 25:553-558.
- Huxley AF and Stämpfli R (1951) Effect of potassium and sodium on resting and action potentials of single myelinated nerve fibres. *Journal of Physiology* 112:496-508.
- Keynes RD and Lewis PR (1951a) The resting exchange of radioactive potassium in crab nerve. *Journal of Physiology* 113:73-98.
- Keynes RD and Lewis PR (1951b) The sodium and potassium content of cephalopod nerve fibres. *Journal of Physiology* 114:151-182.
- Kleinzeller A (1997) Ernest Overton's contribution to the cell membrane concept: a centennial appreciation. *News in Physiological Sciences* 12:49-53.
- Ling G and Gerard RW (1949) The normal membrane potential of frog Sartorius fibers. *Journal of Cell and Comparative Physiology* 34:383-396.
- Lucas K (1905) On the gradation of activity in a skeletal muscle-fibre. *Journal of Physiology* 33:125-137.
- Lucas K and Adrian ED (1917) The conduction of the nervous impulse. Longmans, Green and Co., London.
- Marmont G (1949) Studies on the axon membrane, I. a new method. *Journal of Cellular and Comparative Physiology* 34:351-382.
- Meshberger FL (1990) An interpretation of Michelangelo's Creation of Adam based on neuroanatomy. *Journal of American Medical Association* 264:1837-1841.

- Moore JW and Cole KS (1960) Resting and action potentials of the squid giant axon *in vivo*. *Journal of General Physiology* 43:961-970.
- Müller J (1840) Handbuch der Physiologie des Menschen für Vorlesungen, 4th ed., vol. 1. Koblenz: J. Holscher; 583.
- Neher E and Sakmann B (1976): Single-channel currents recorded from membrane of denervated frog muscle fibres. *Nature* 260:779-802.
- Nernst W (1889) Die elektromotorische Wirksamkeit der Ionen. *Zeitschrift für Physikalische Chemie* 4:129-181.
- Noda M, Shimizu S, Tanabe T, Takai T, Kayano T, Ikeda T, Takahashi H, Nakayama H, Kanaoka Y, Minamino N, Kangawa K, Matsuo H, Raftery MA, Hirose T, Inayama S, Hayashida H, Miyata T and Numa S (1984) Primary structure of *Electrophorus electricus* sodium channel deduced from cDNA sequence. *Nature* 312:121-127.
- Overton E (1902) Beiträge zur allgemein Muskel- und Nervenphysiologie. II. Mitt. Über die Unentbehrlichkeit von Natrium- (oder Lithium-) Ionen für den Contractionsact des Muskels. *Pflüger's Archiv für die gesamte Physiologie* 92:346-386.
- Overton E (1903) Über die Unentbehrlichkeit der Natriumionen für die Tätigkeit des zentralen und peripheren Nervensystems. *Verh Ges Dtsch Naturforsch Aerzte* 75:416-419.
- Overton E (1904) Beiträge zur allgemein Muskel- und Nervenphysiologie. III. Mitt. Studien über die Wirkung der Alkali- und Erdalkalisalze auf Skelettmuskeln und Nerven. *Pflüger's Archiv für die gesamte Physiologie* 105:176-290.
- Papazian DM, Schwarz TL, Tempel BL, Jan YN and Jan LY (1987) Cloning of genomic and complementary DNA from Shaker, a putative potassium channel gene from *Drosophila*. *Science* 237:749-753.
- Pauly H (1904) Zur Kenntniss des Adrenalins. II *Berichte der Deutschen Chemischen Gessllschaft* 37:1388-1401.
- Piccolino M (2006) Luigi Galvani's path to animal electricity. *Comptes Rendus Biologies* 329:303-318.
- Rothenberg MA (1950) Studies on permeability in relation to nerve function. II. Ionic movements across axonal membranes. *Biochimica et Biophysica Acta* 4:96-114.
- Seyfarth E-A (2006) Julius Bernstein (1839-1917): pioneer neurobiologist and biophysicist. *Biological Cybernetics* 94:2-8.
- Singer SJ and Nicolson GL (1972) The fluid mosaic model of the structure of cell membranes. *Science* 175:720-731.
- Suk I, and Tamargo RD (2010) Concealed neuroanatomy in Michelangelo's separation of light from darkness in the Sistine chapel. *Neurosurgery* 66:851-861.
- Tempel, B. L., Papazian, D. M., Schwarz, T. L., Jan, Y. N., and Jan, L. Y. (1987). Sequence of a probable potassium channel component encoded at Shaker locus of *Drosophila*. *Science* 237, 770-775.
- Valenstein ES (2005) The wars of the soups and the sparks: the discovery of neurotransmitters and the dispute over how nerves communicate, New York: Columbia University Press.
- van Leeuwenhoek A (1695) An extract of a letter from Mr. Anthony van Leeuwenhoek, Fellow of the Royal Society, concerning the parts of the brain of several animals. *Philosophical Transaction of the Royal Society of London* 15:883– 895.
- van Leeuwenhoek A (1717) Epistolae physiologicae super compluribus naturae arcanis. (Letter No. 32 in Latin addressed to Domino Abrahamo van Bleiswyk, March 2, 1717). Delft: Beman.

Young JZ (1936) The structure of nerve fibres in Cephalopods and Crustacea. *Proceedings of the Royal Society Series B* 121:319.

阅读

Curtis HJ and Cole KS (1940) Membrane action potentials from the squid giant axon. *Journal of Cellular and Comparative Physiology* 15:147-157.

Hodgkin AL and Huxley AF (1952) Currents carried by sodium and potassium ions through the membrane of the giant axon of *Loligo*. *Journal of Physiology* 116:449–472.