



# 人类心理活动的生物学基础

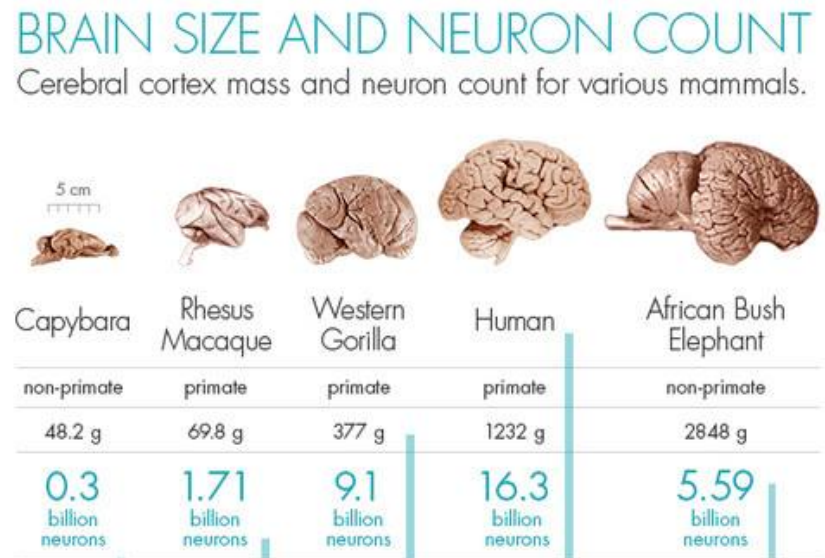
公晓红

复旦大学  
生命科学学院

# 大脑是心理活动的载体

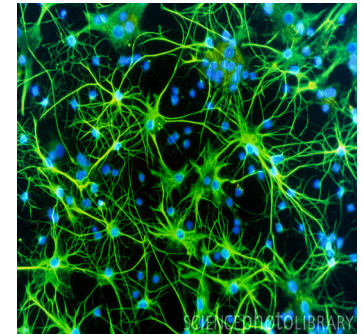
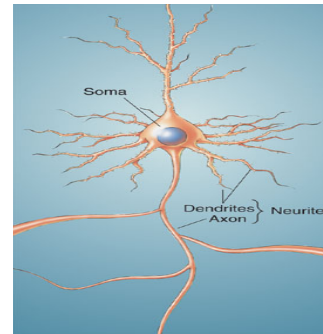
- 正常成人的脑重量约为1-1.5KG，约占人体重的2%。**脑化指数**是指一种动物的实际脑容量与预期脑容量之比，反映动物的奔跑速度、灵活性等复杂行为程度。

- 人的脑化指数在7.5，海豚为4.0，黑猩猩2.3，猴子2.1，大象1.8，狗1.2，猫1.0，鼠0.5。

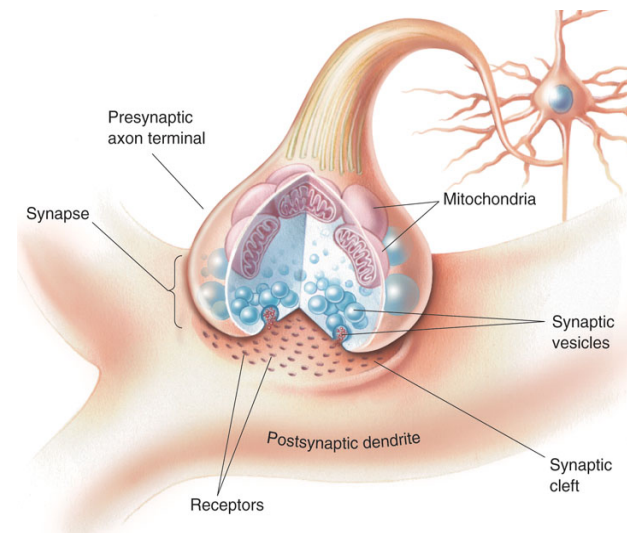


# 神经元及突触

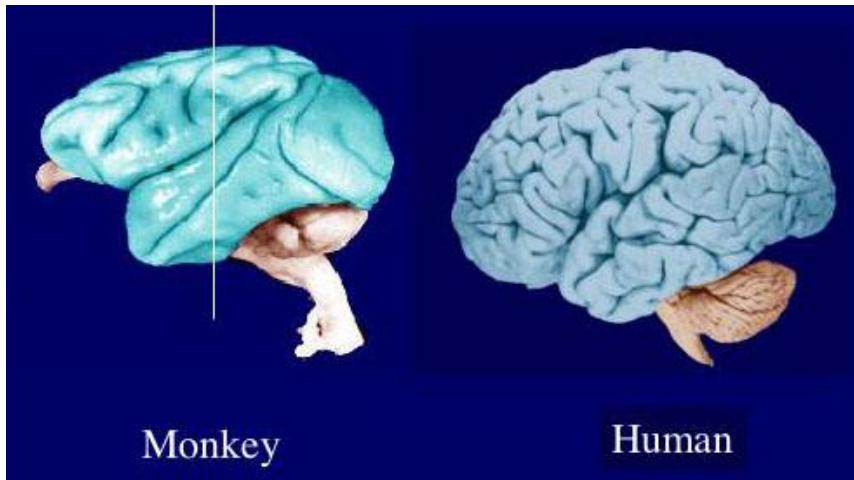
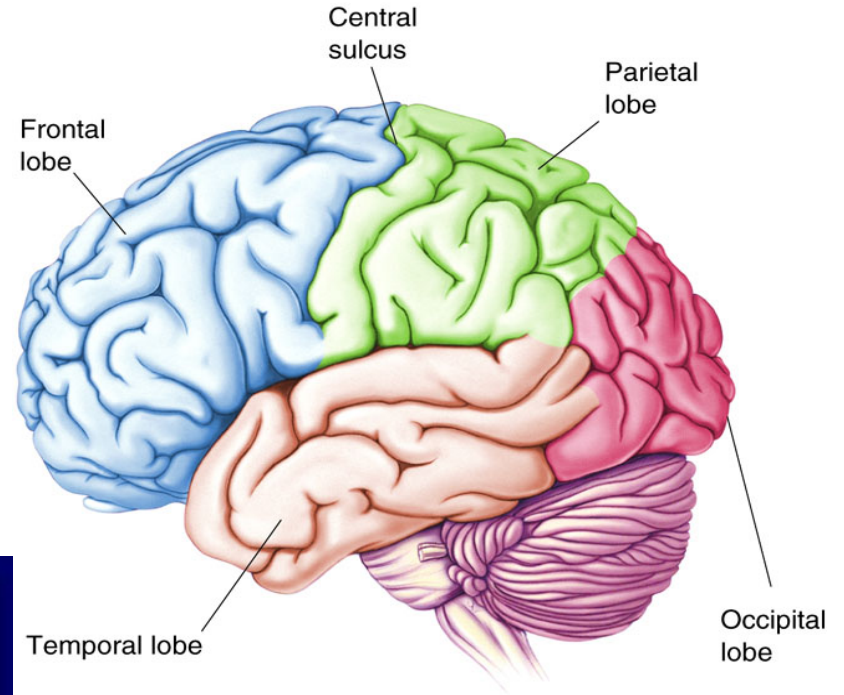
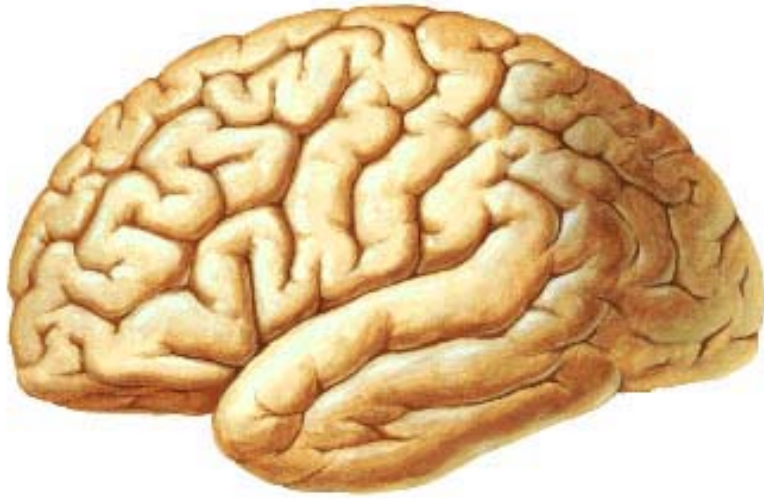
神经元是神经系统的基本单位，由胞体、树突和轴突组成。



突触是神经元之间信息传递的关键部位，由突触前膜、突触间隙和突触后膜三部分构成。

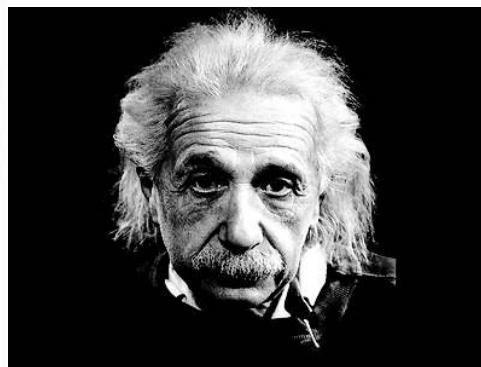
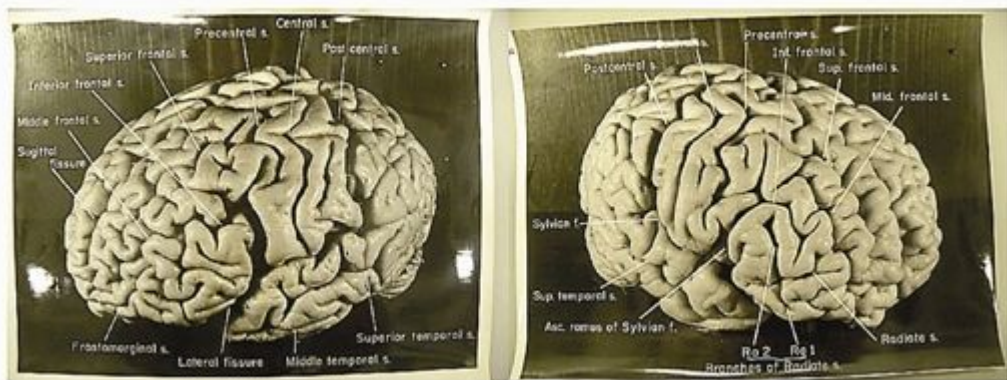


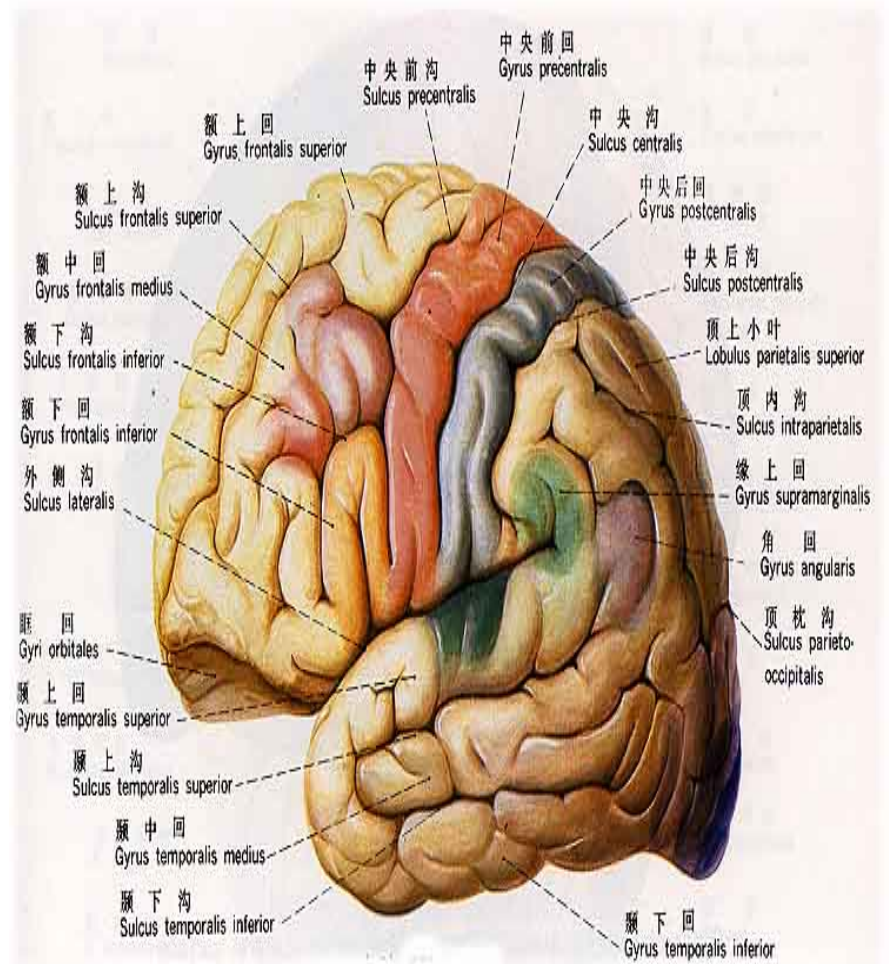
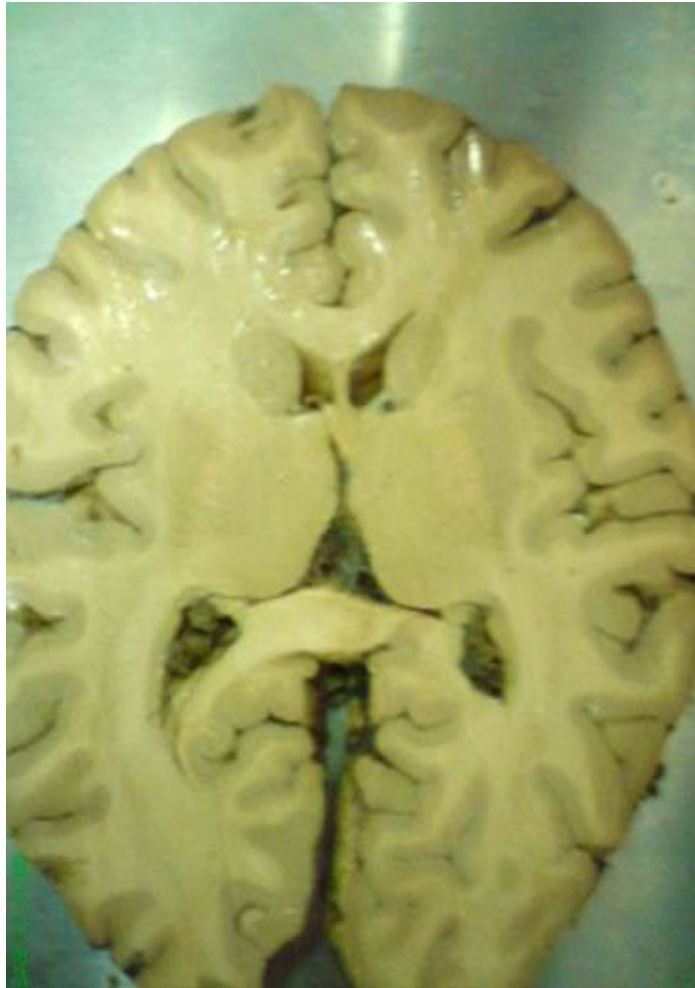
# 大脑的外侧观



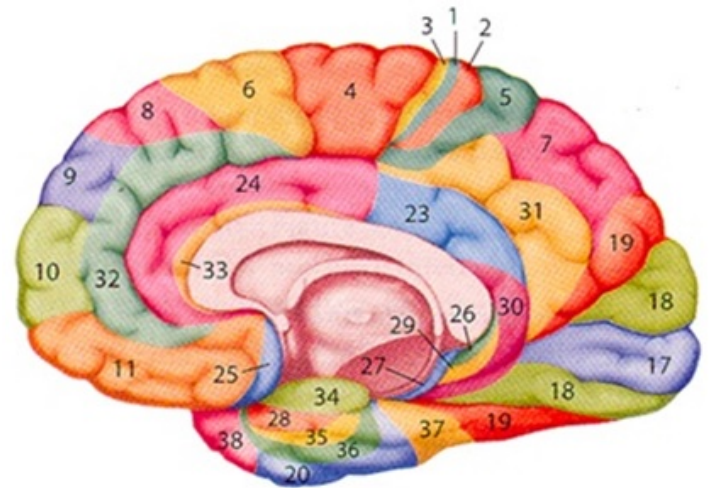
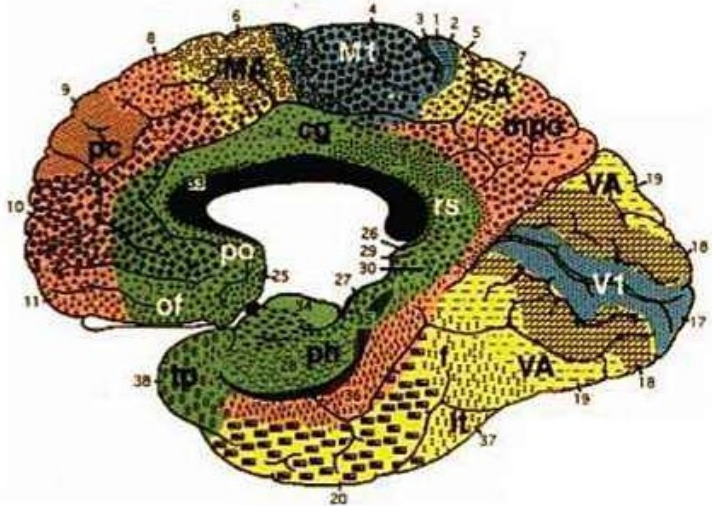
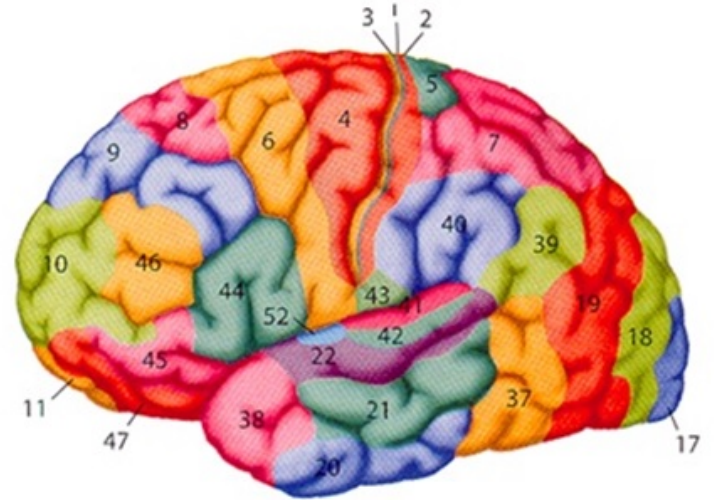
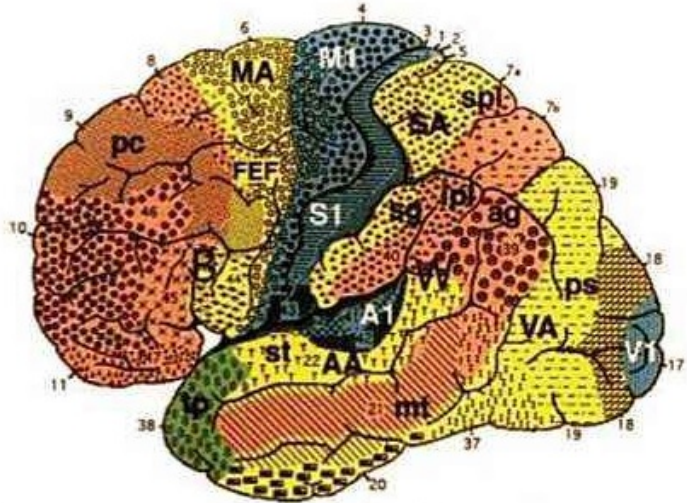
# 大脑皮层

- 位于大脑半球表层, 表面有许多沟回, 可增加大脑皮层表面积和神经元数量。是调节人体生理活动的最高级中枢。

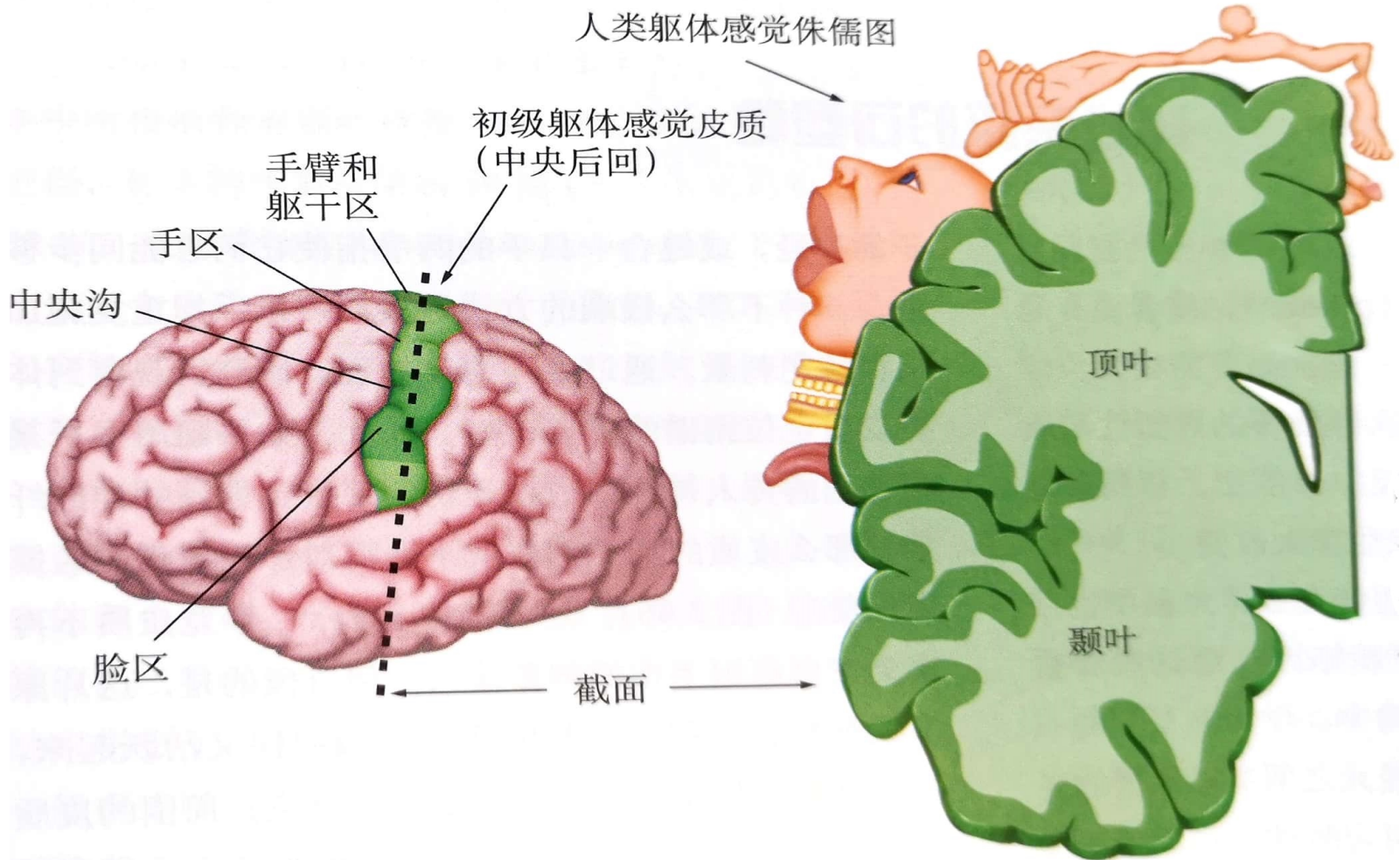




# Brodmann分区



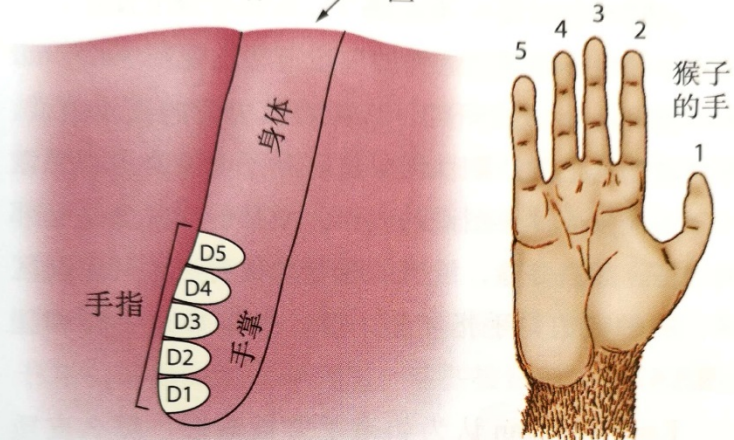
# 初级躯体感觉



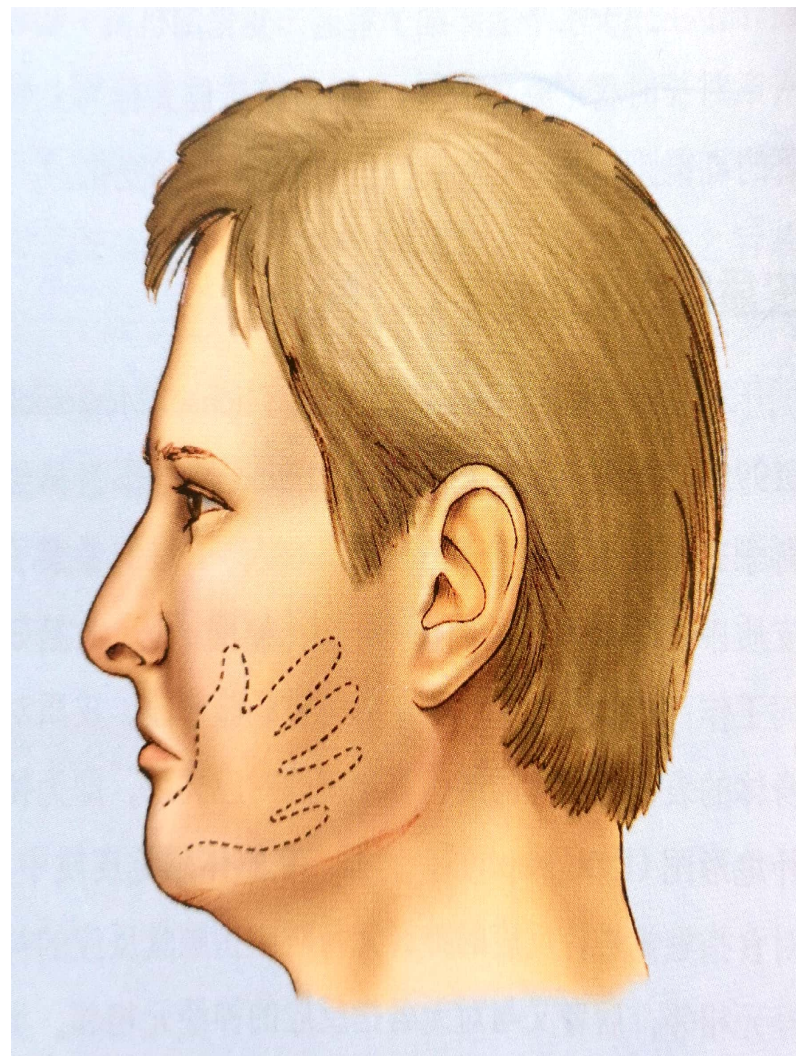
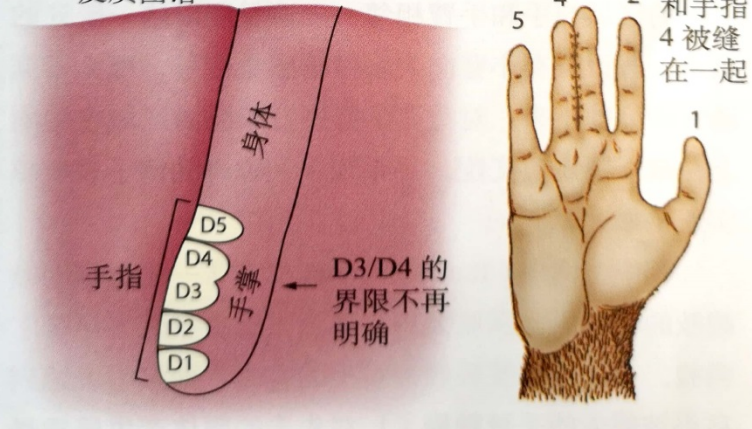


# 感觉图谱重构-幻肢感觉

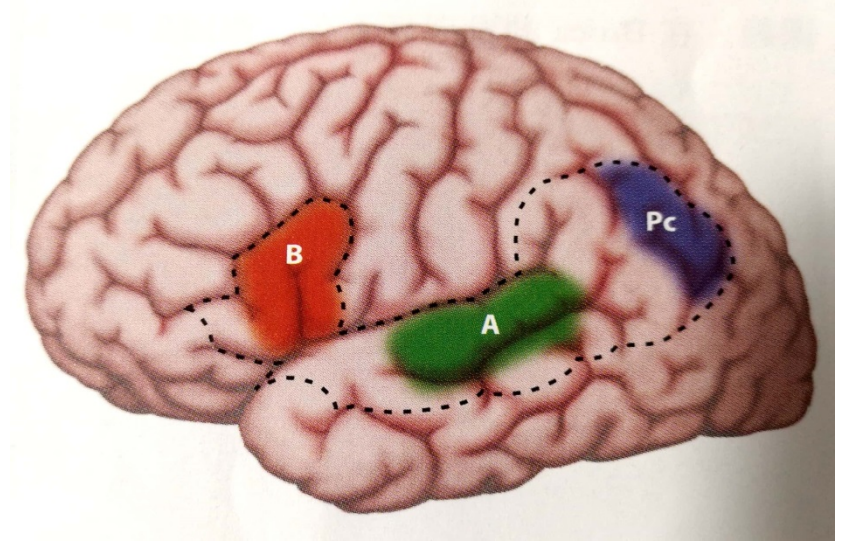
(a) 正常皮质图谱



(b) 几个月后的皮质图谱



# Mr. Tan – Broca失语

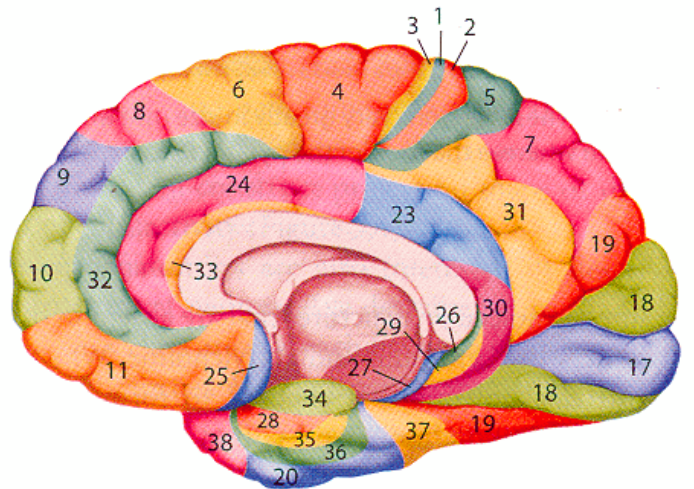
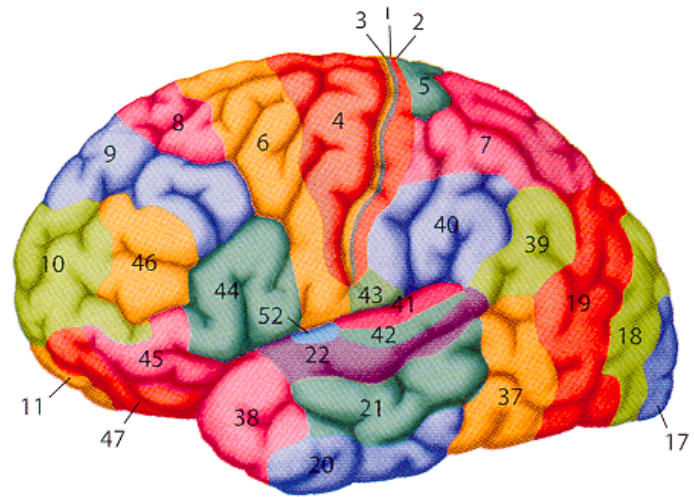


- **运动性语言中枢：**额下回后部（44、45区）

**运动性失语症：**能看懂文字和听懂别人的谈话，不能讲话。

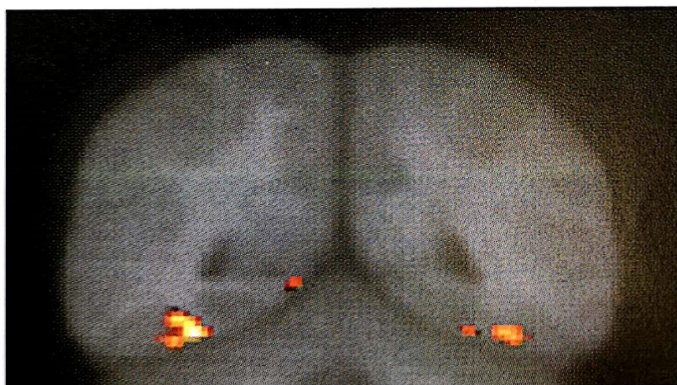
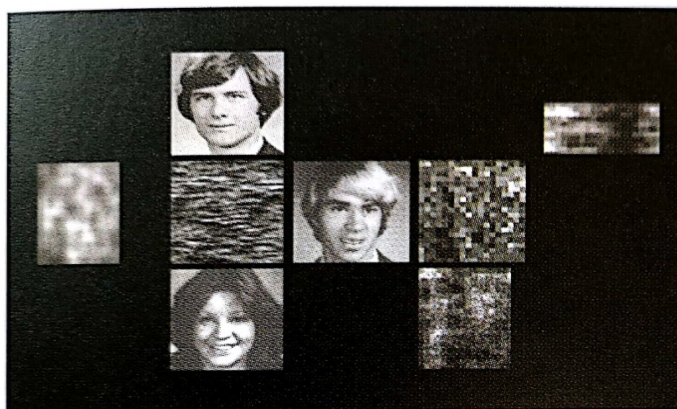
- **听觉性语言中枢：**颞上回后部（22区）

**感觉性失语症：**会讲话书写，能看懂文字，但听不懂别人的谈话。



# 面孔知觉

(a)

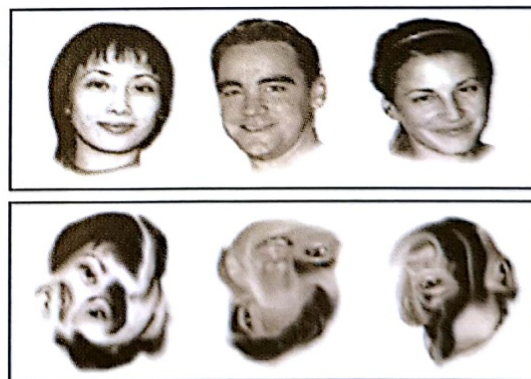


(b)

面孔 > 物体



完整面孔 > 打乱的面孔



# 基本情绪



# 恐惧



快乐



悲伤



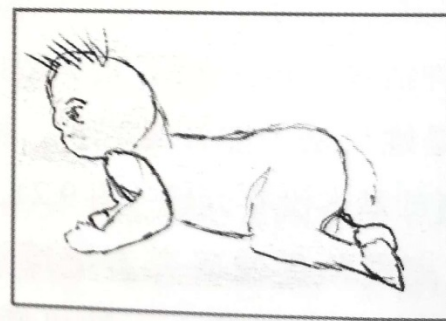
愤怒



惊奇

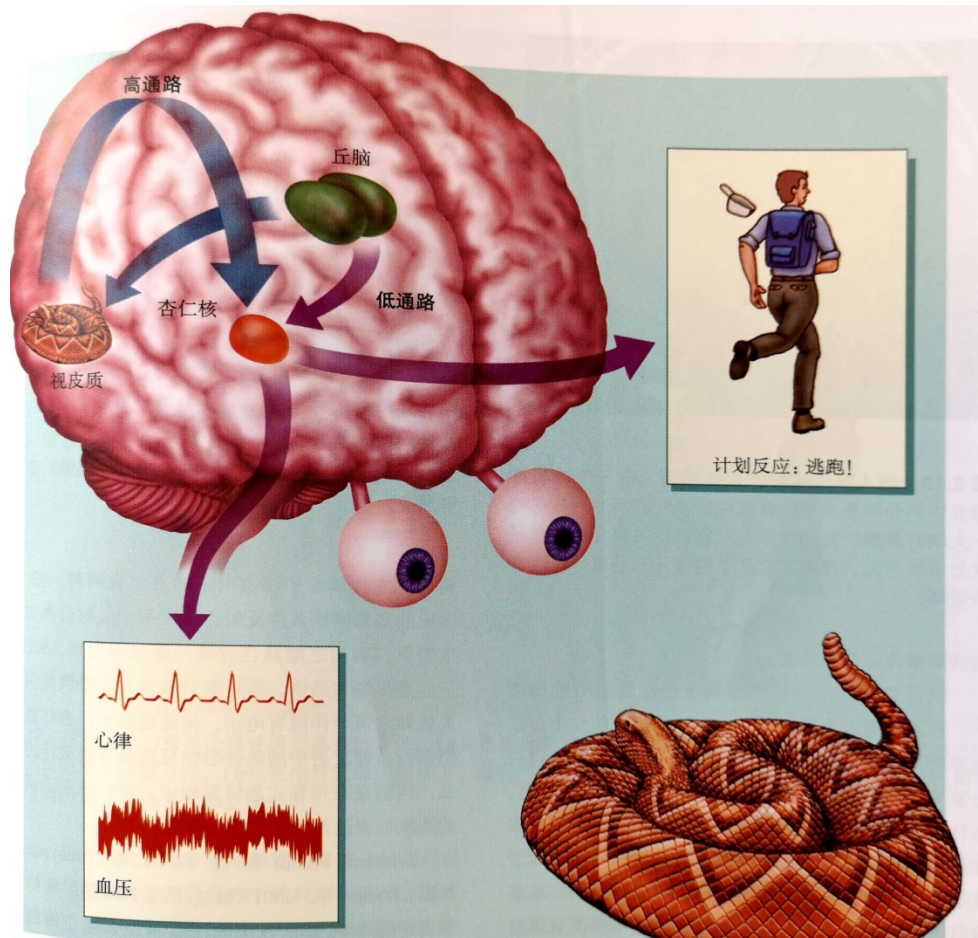


厌恶



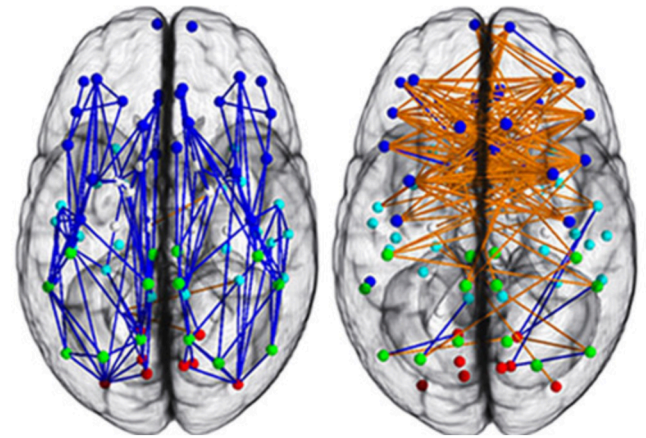
恐惧

# 杏仁核



# 大脑半球的功能差异

- 功能差异：左半球的发育程度与语言密切相关，负责对语言的处理和语法表达，“理性脑”；而右半球与空间定位、音乐欣赏及歌唱等相关，是“感性脑”。
- 性别差异：男性女性的大脑联系方式不同。





# 人格

- 三维人格问卷：人格存在三个维度，即猎奇性 (Novelty-Seeking)，躲避伤害性 (Harm-Avoidance)，奖赏依赖性 (Reward-Dependence)。分别与多巴胺、5-经色胺和去甲肾上腺素神经递质有关。
- **猎奇性 (NS)** 得分高者的特征是冲动、探索、易变、兴奋、脾气急躁、外向和不守陈规。他们很容易形成新的兴趣和行为，往往又很快厌倦。猎奇性得分低者的特征是缓慢地形成新的兴趣，常常过多关注细节，在做决定之前需要反复的考虑。他们常常善于思考、默守陈规、忠诚、安静、没有脾气、节俭、整洁、有恒心。

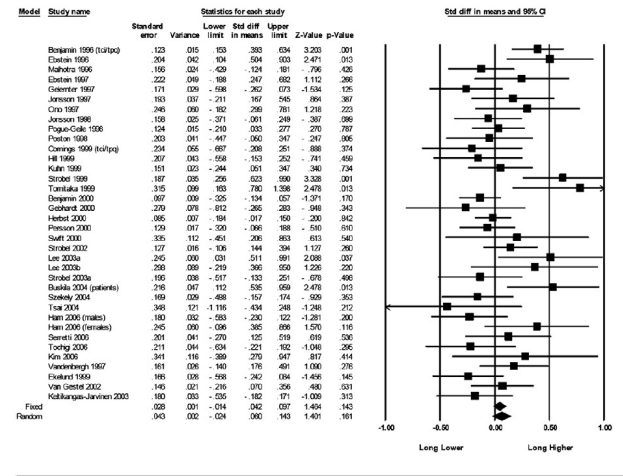
# DRD4-猎奇性

性格相对外向、具有冒险精神的人与性格相对内向、沉默的人相比，DRD4基因VNTR位点要明显长（7R）。其他基因位点也起作用。

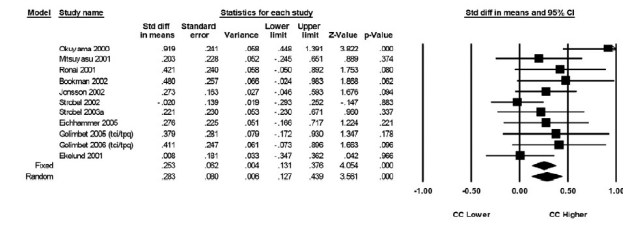
---- Benjamin et al. Nature Genet. 1996

--- Ebstein et al. Nature Genet. 1996.

A

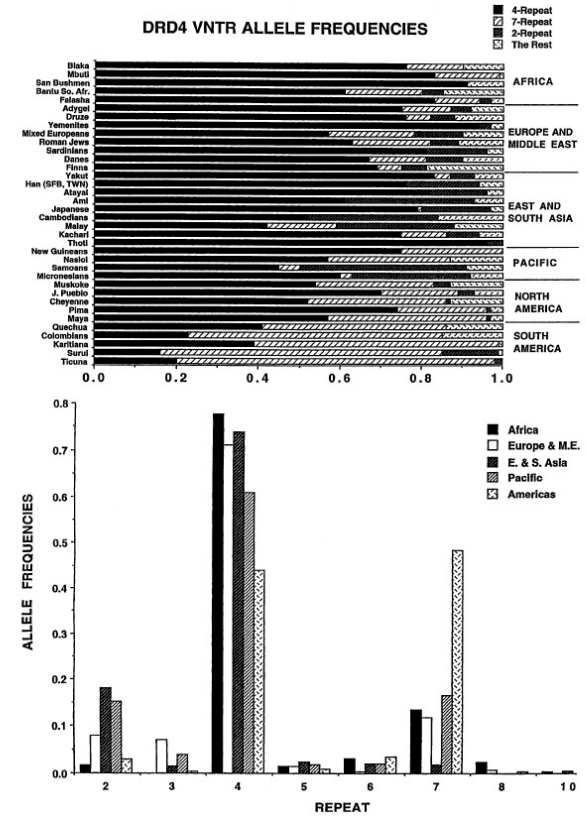
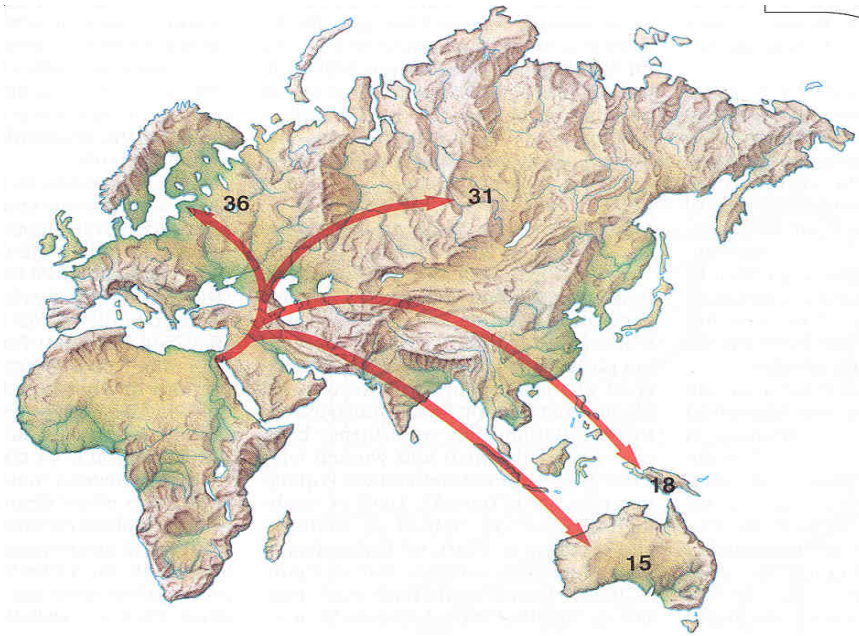


B



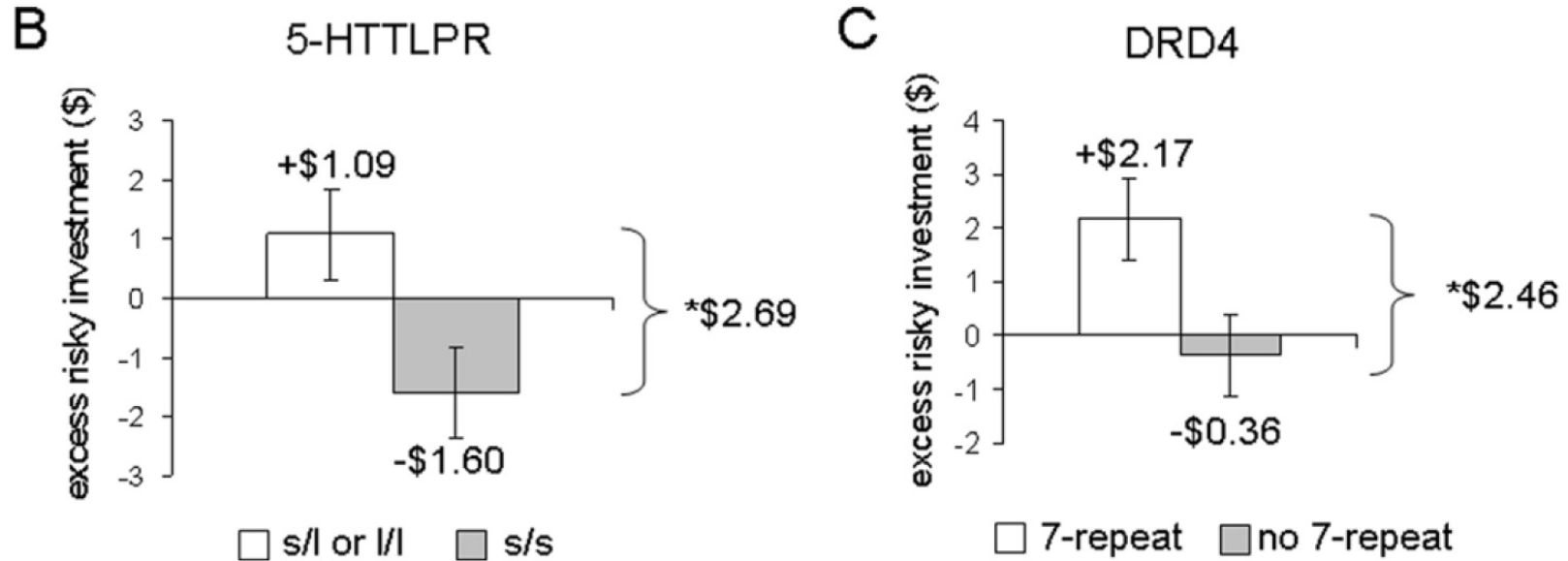
---Bio Psychiatry 2008

# 多巴胺D4受体基因-DRD4



---Human genetics, 1996

# DRD4-金融风险 (Financial Risk Taking)



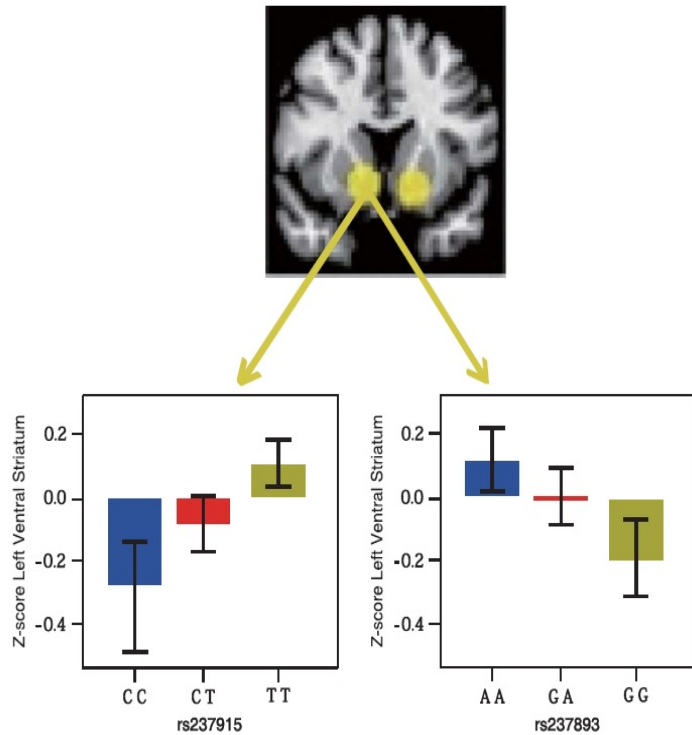
**Figure 1.** (A) Trial structure of the investment task. For 6 seconds subjects observe the two possible and equally-likely values of the return of the risky asset, the return of the safe asset and the amount they have to invest that trial. When the word “Choice” appears on the screen, subjects have 6 seconds to enter the amount they wish to invest in the risky asset. Their remaining funds are automatically invested in the safe asset. A 2-second fixation screen precedes a new trial. (B) 5-HTTLPR and risk taking propensity. Individuals carrying one or two copies of the l allele demonstrated significantly greater risk taking relative to individuals carrying two copies of the s allele ( $p < 0.02$ ). Error bars indicate standard errors. (C) DRD4 and risk taking propensity. Individuals carrying the 7-repeat allele demonstrated significantly greater risk taking relative to individuals without the 7-repeat

# OXTTR基因-社会情感行为

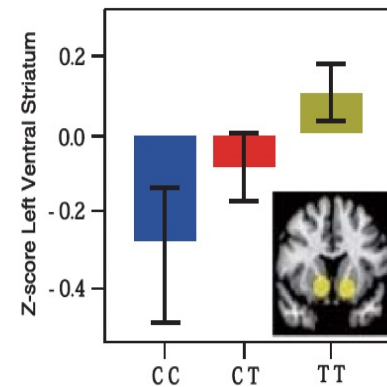
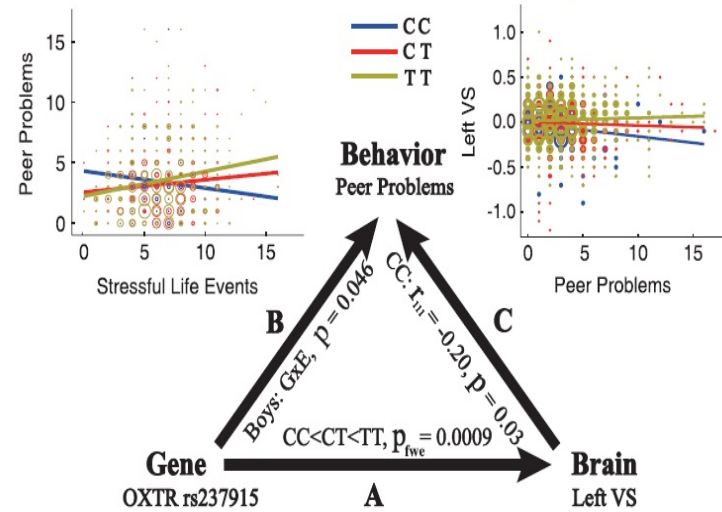
- 催产素（Oxytocin）由大脑下丘脑分泌，调控社会和情感行为。
- 主要的生理功能：促进乳汁排出，妊娠子宫收缩，减少社交羞涩，纾解压力。



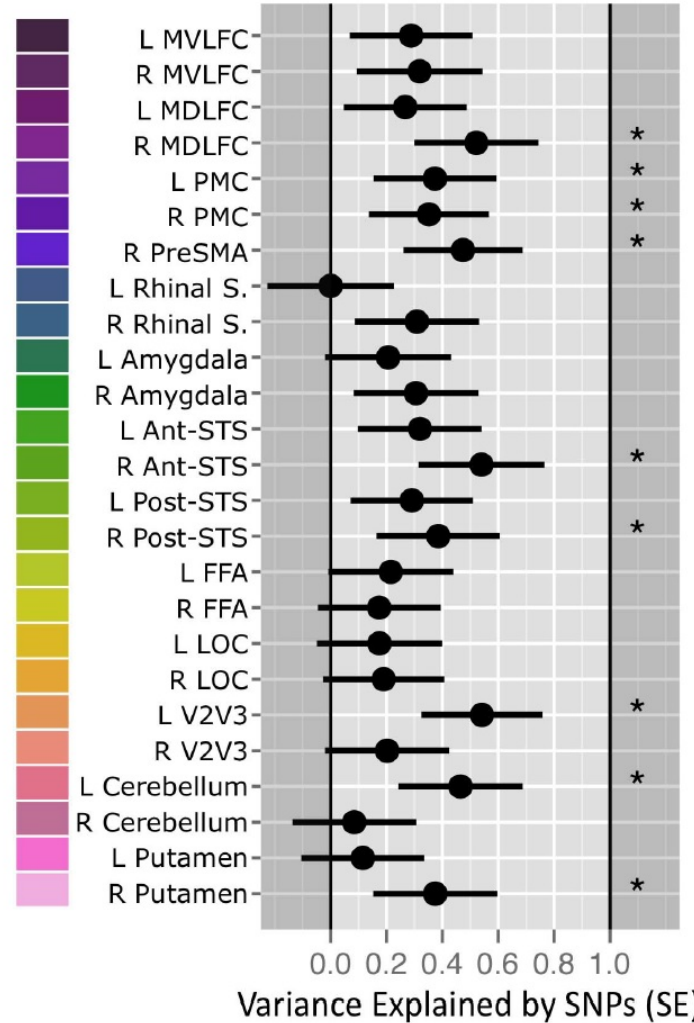
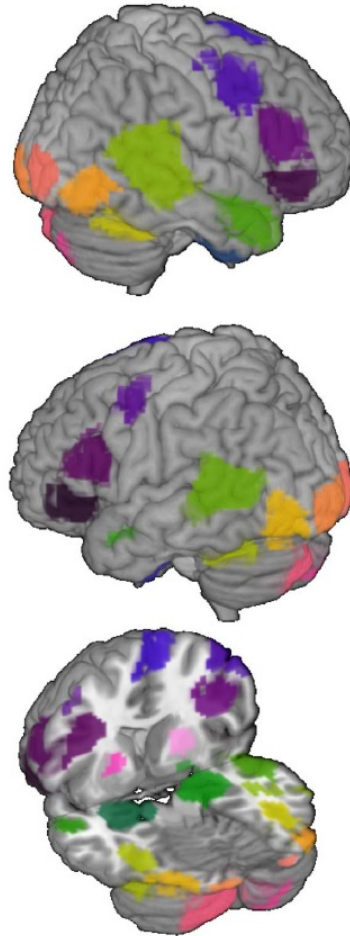
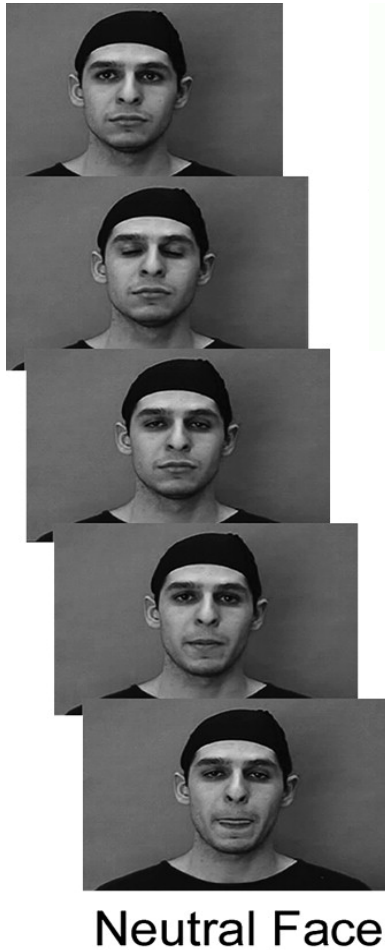
# OXTR基因影响社会情感行为



**Figure 1.** Effect of *OXTR*-single nucleotide polymorphisms rs237915 and rs237893 on left ventral striatal (VS) activity (Z scores were used to account for the effect of study-site). Error bars: 95% confidence interval.



# 基因控制社会情感反应



*Dickie et al. PLoS Genetics 2014*

# 智商

智商（IQ）是指个体通过某种智力量表所测得的智龄与实际年龄的比：即  $IQ = (\text{智龄} / \text{实际年龄}) \times 100$ 。在  $100 \pm 20$  为正常。与皮层厚度密切相关。

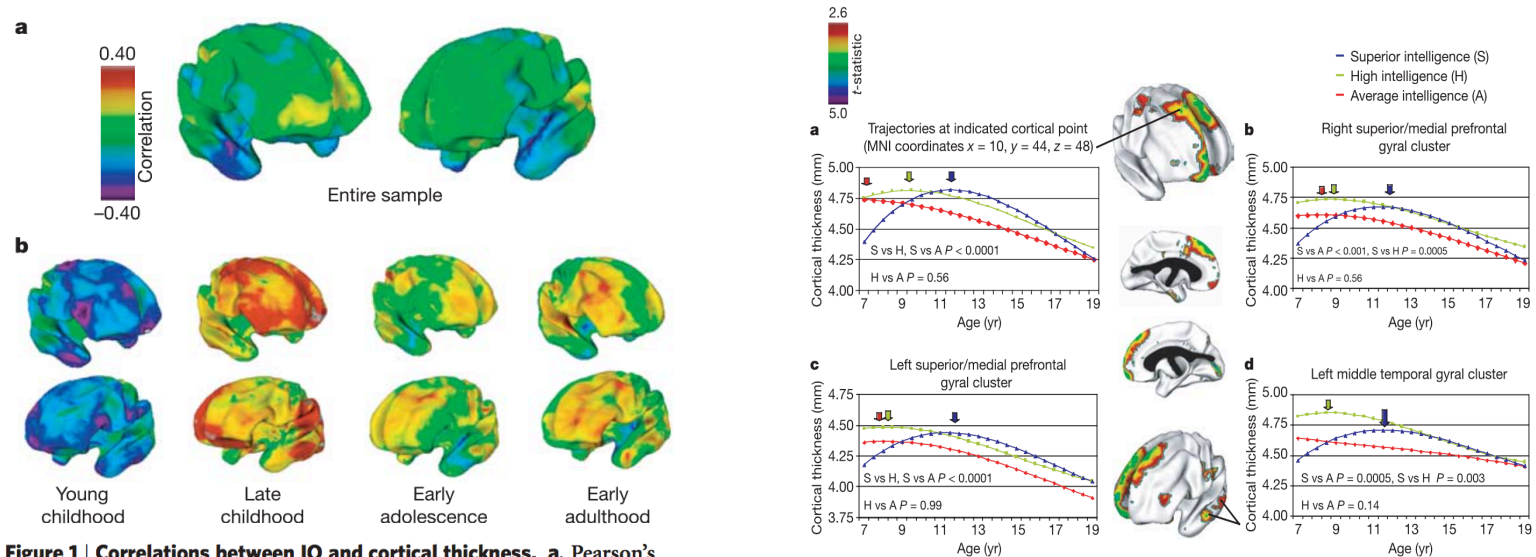
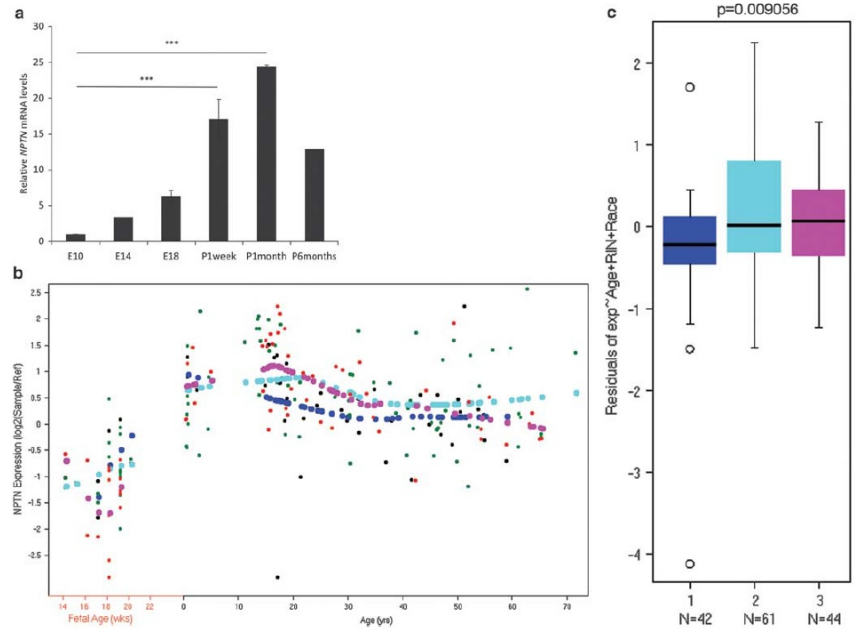
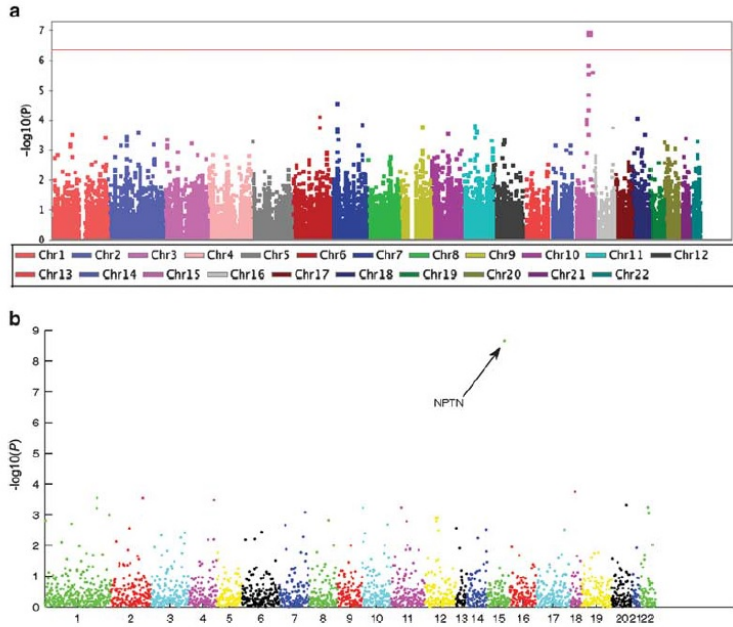


Figure 1 | Correlations between IQ and cortical thickness. a, Pearson's

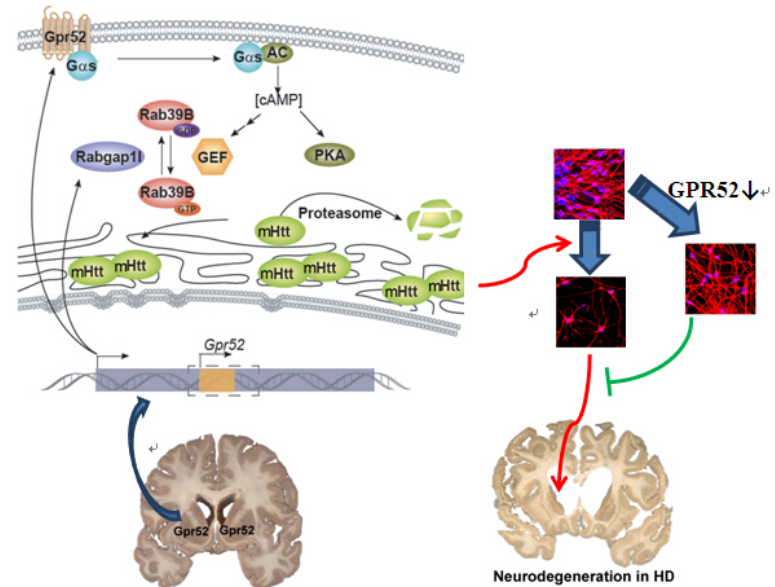


# 智商



# HTT基因

- 致病基因：位于第4号染色体的Huntington基因（HTT），第一外显子的(CAG) $n$ 三核苷酸重复突变导致发病。正常人重复数 $<26$ ，灰区27-35，HD患者 $>37$ 。异常亨廷顿蛋白有许多重复的谷氨酰胺，异常亨廷顿蛋白容易粘连、聚集，最终导致神经细胞的死亡。



# 亨廷顿悖论

- 编码亨廷顿蛋白在中枢神经系统广泛表达，与神经系统发育、细胞内吞和分泌及抑制细胞凋亡有关。这个基因在多数动物体内都有，对神经系统的演化有重要作用。越是高等动物，神经系统越复杂，亨廷顿基因里的CAG序列也越多。换句话说，就是CAG的数量越多，就会变得“越聪明”，但一旦超过界限了，就会致病。



7



10



15



18

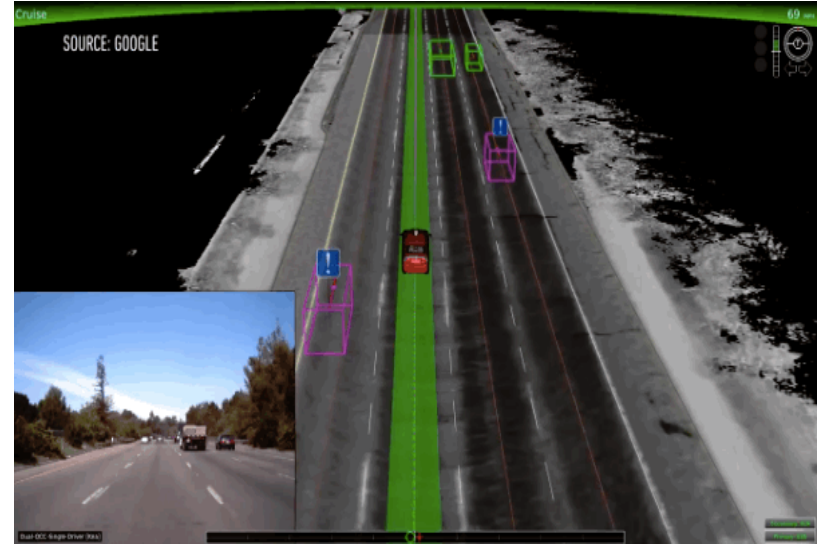


8-35

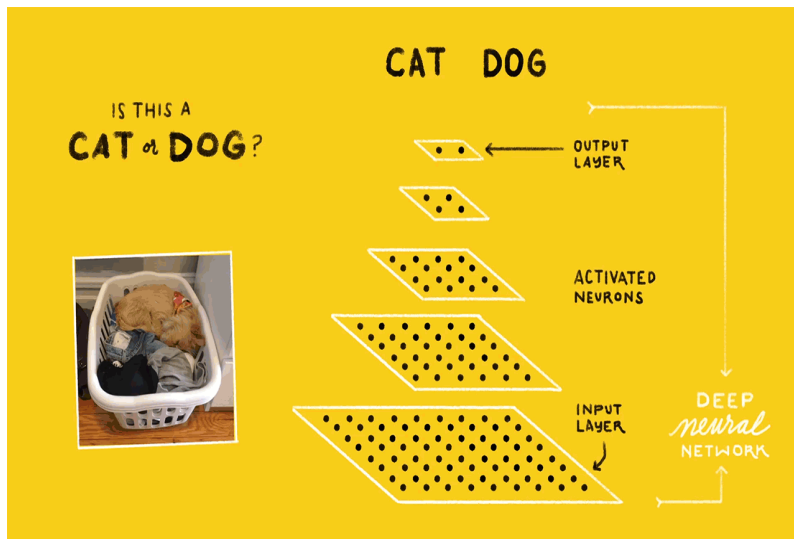
# 人工智能 (AI)



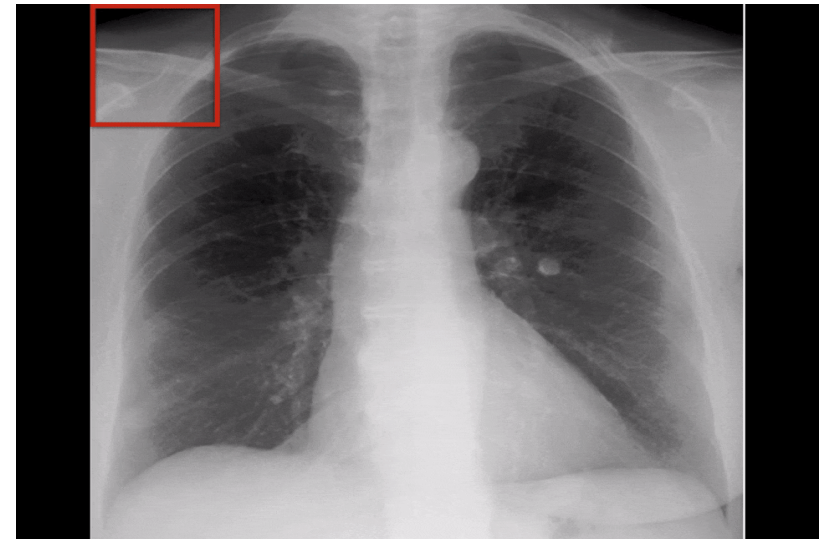
**AlphaGo**



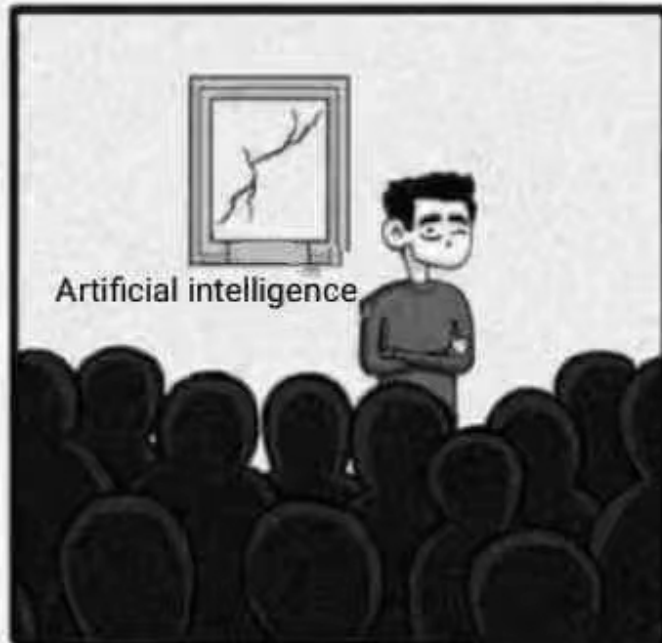
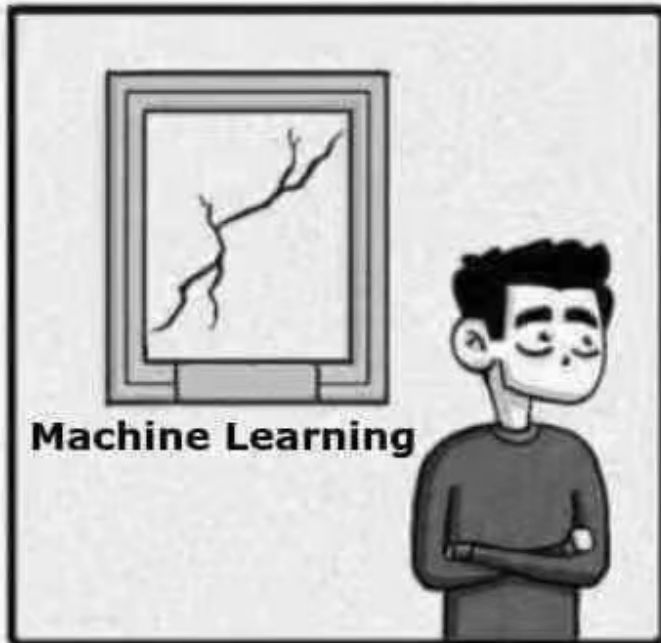
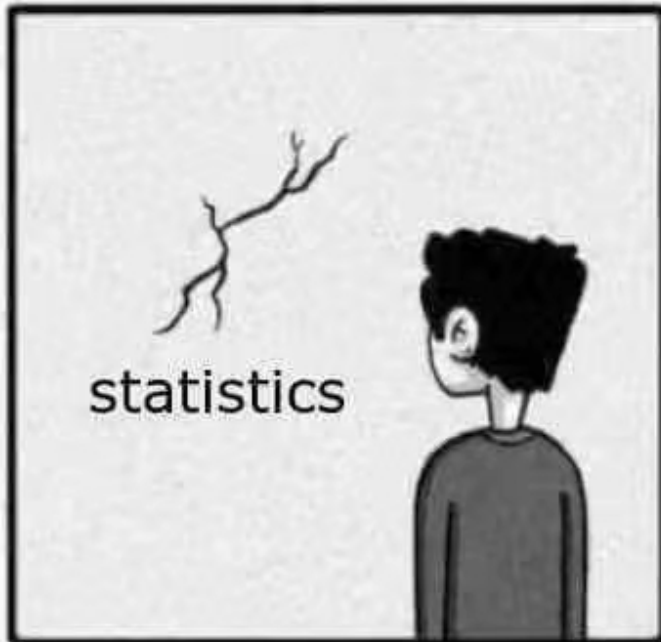
**Automatic Drive** (google)



**Image Recognition**

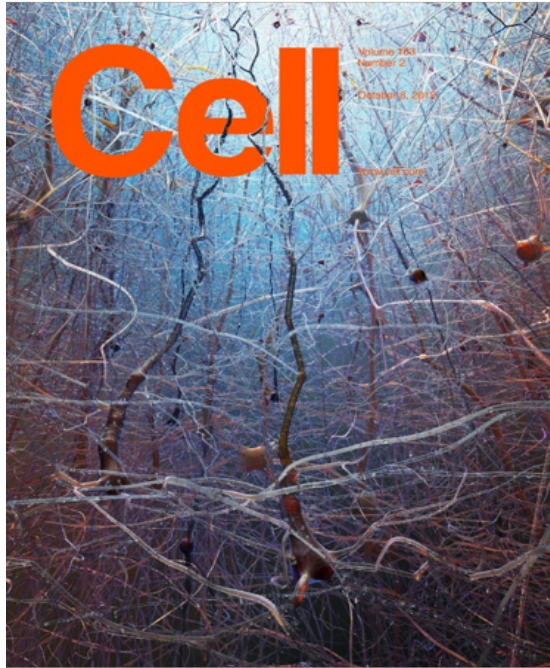


**Automatic Diagnosis**



# 人类脑计划(HBP)

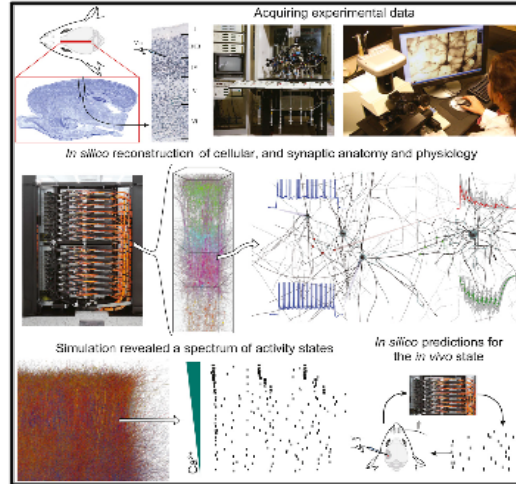
Resource



Cell

## Reconstruction and Simulation of Neocortical Microcircuitry

Graphical Abstract



Authors

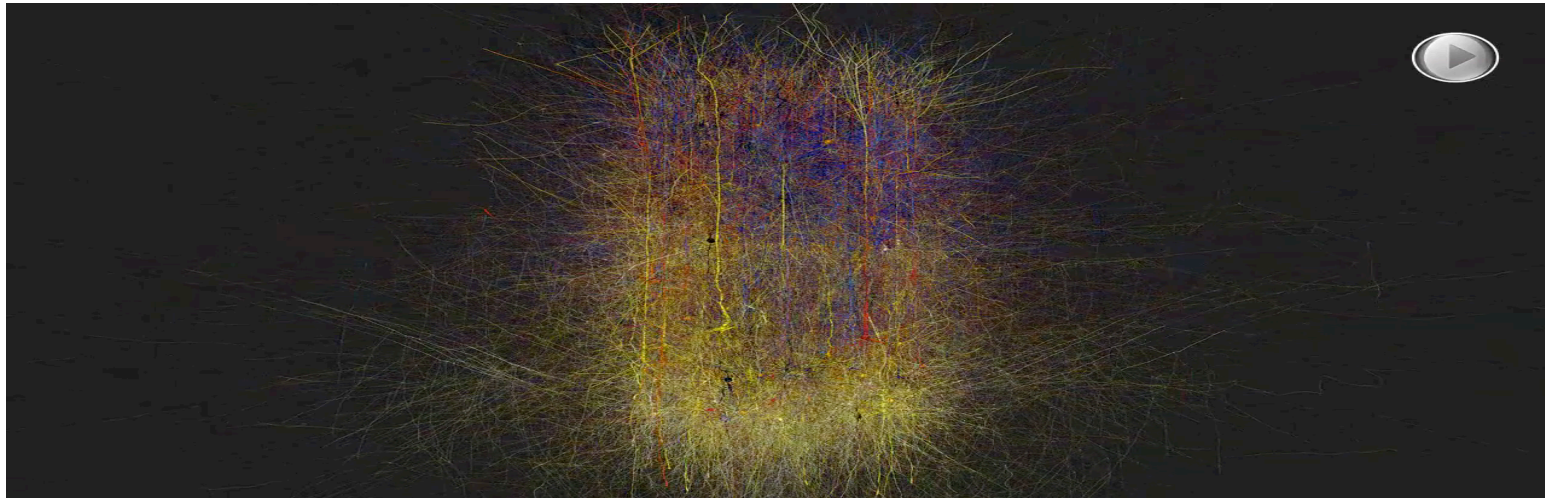
Henry Markram, Eilif Muller, Srikanth Ramaswamy, Michael W. Reimann, ..., Javier DeFelipe, Sean L. Hill, Idan Segev, Felix Schürmann

Correspondence

henry.markram@epfl.ch

In Brief

A digital reconstruction and simulation of the anatomy and physiology of neocortical microcircuitry reproduces an array of in vitro and in vivo experiments without parameter tuning and suggests that cellular and synaptic mechanisms can dynamically reconfigure the state of the network to support diverse information processing strategies.



---from Feng

# 10-10 世界精神卫生日

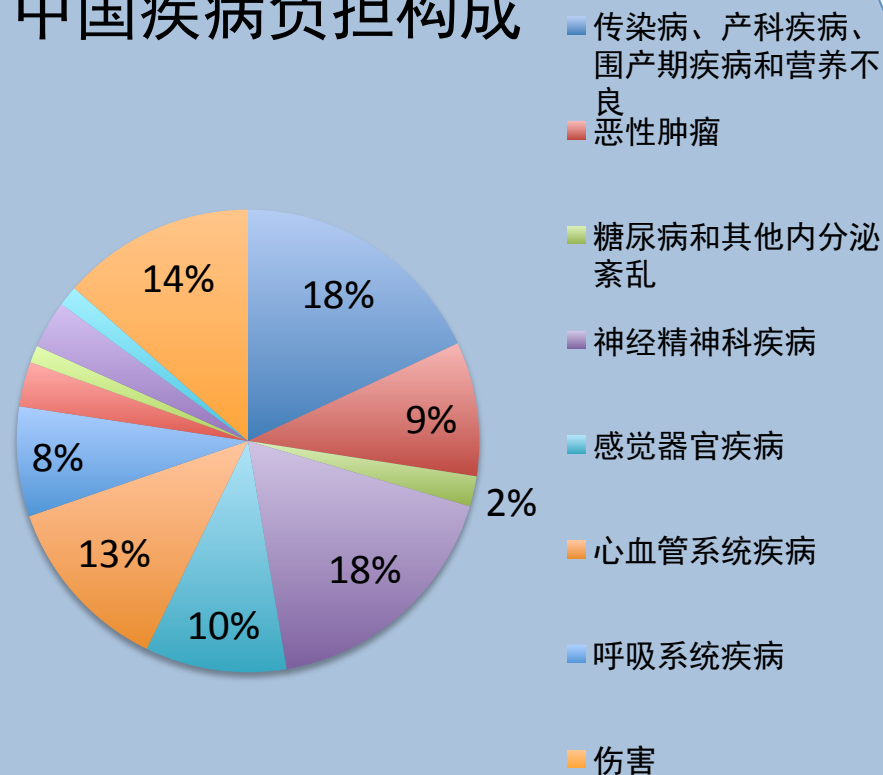
## 沉重社会负担

中国各类精神疾病患病率17.5%  
，美国高达26.4%

## 突发恶性事件

罪魁祸首：精神分裂症，双相障碍，重性抑郁症等

## 中国疾病负担构成



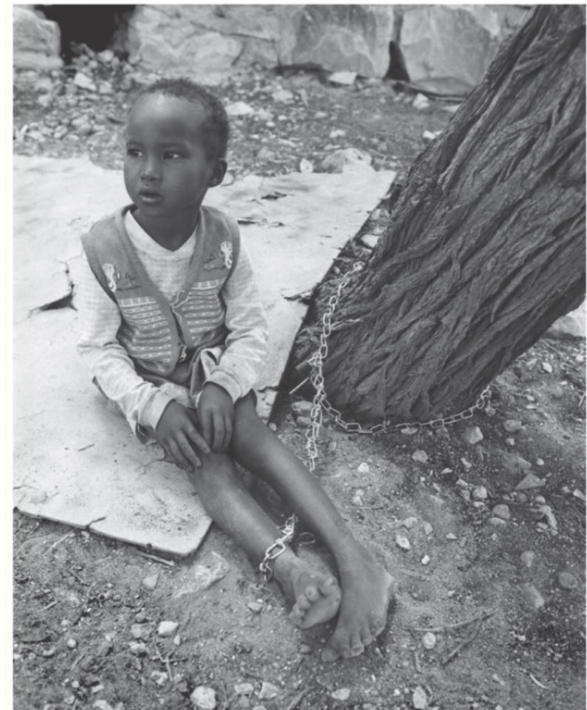
# 精神障碍面临的挑战

- 2010、2011年，Science, Nature分别提出了未来10年精神疾病最具挑战性的科学前沿问题：

疾病发生发展的病理机制

客观可信的诊断标记

有效根治的治疗方法



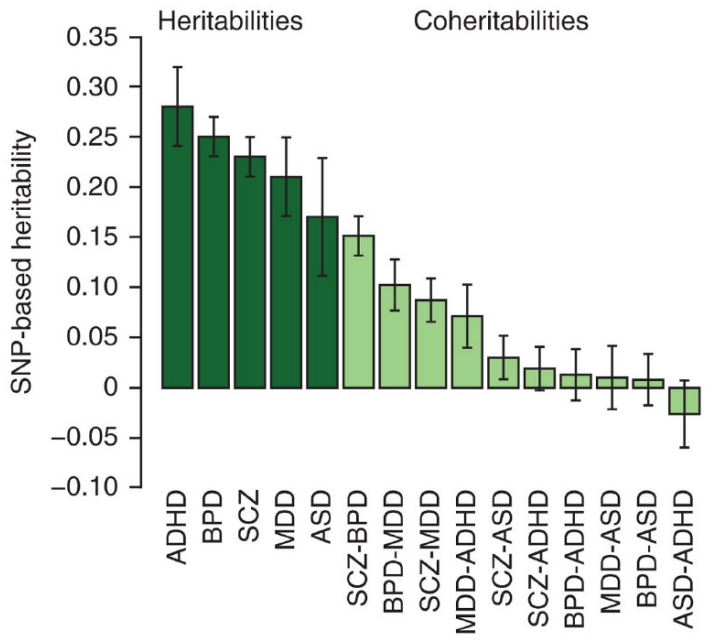
2011, Nature



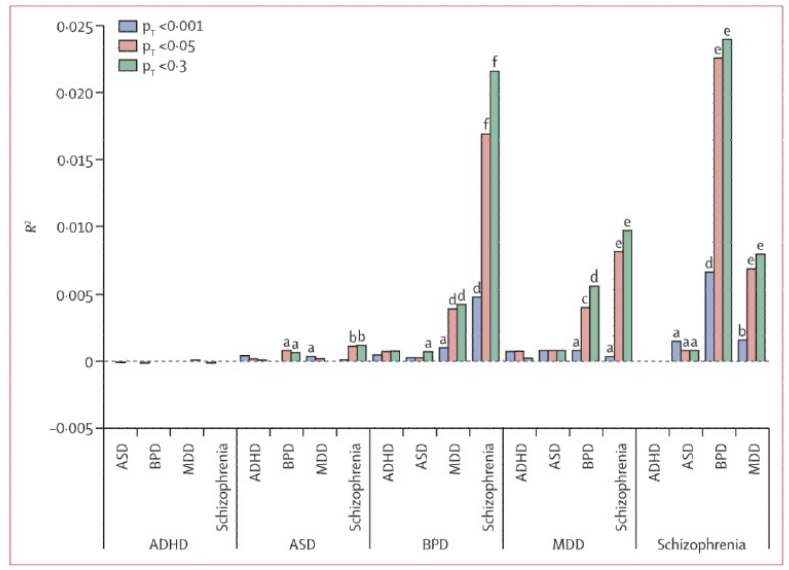
# 精神障碍的遗传风险

- 家系、双生子、寄养子研究证实精神障碍具有**很高的遗传倾向**，孤独症的遗传度高达90%，精神分裂症与双相情感障碍的遗传度也高达80%，酒精滥用/依赖的遗传度为60%，重性抑郁与惊恐障碍遗传度相对较低为40%。
- 精神障碍的遗传模式属于复杂的多基因遗传。

# 三种成年期精神病共享遗传风险

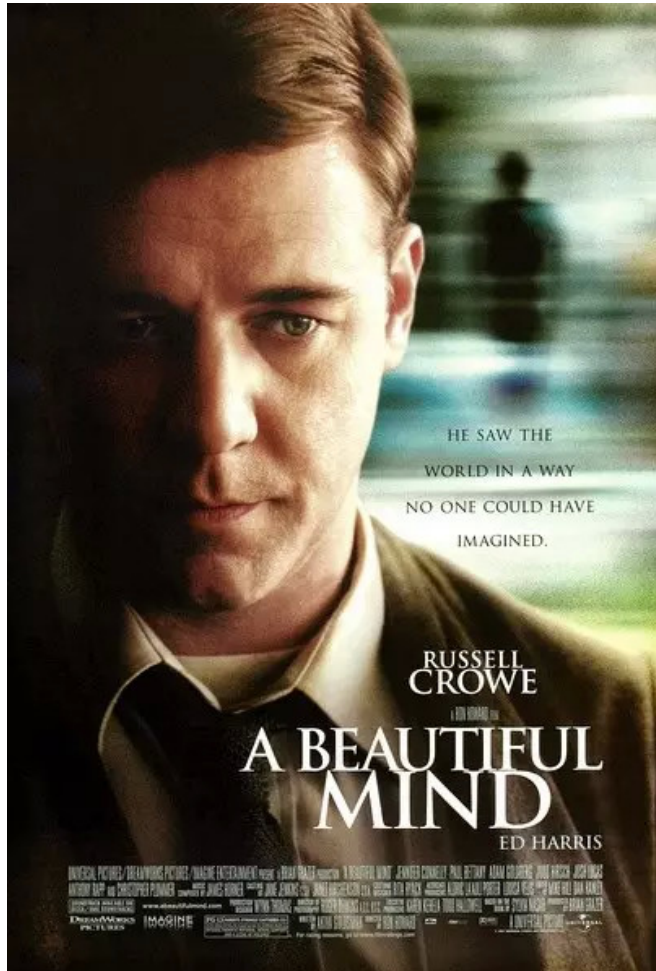


2013, Nat Genet



2013, Lancet

# 精神分裂症

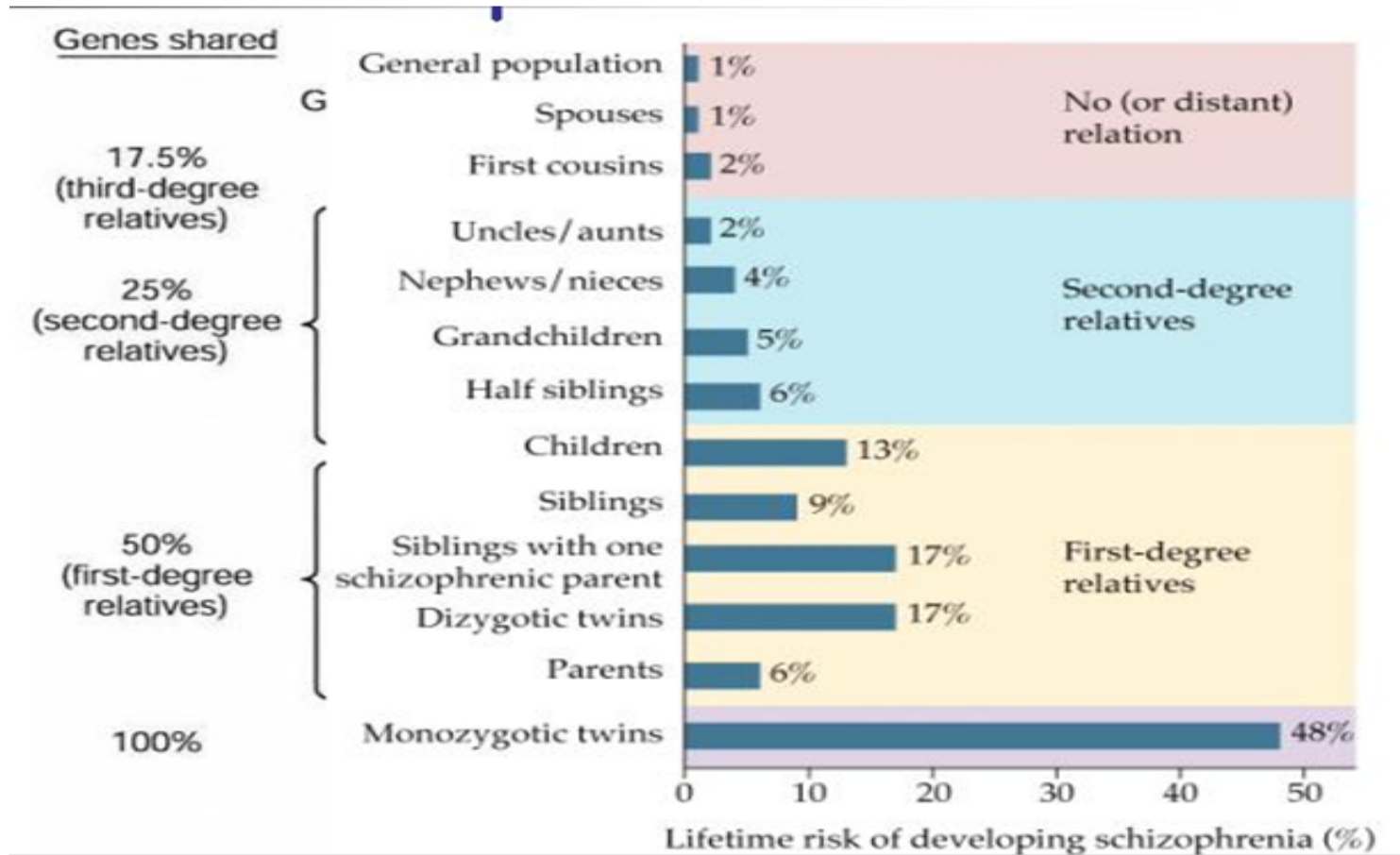


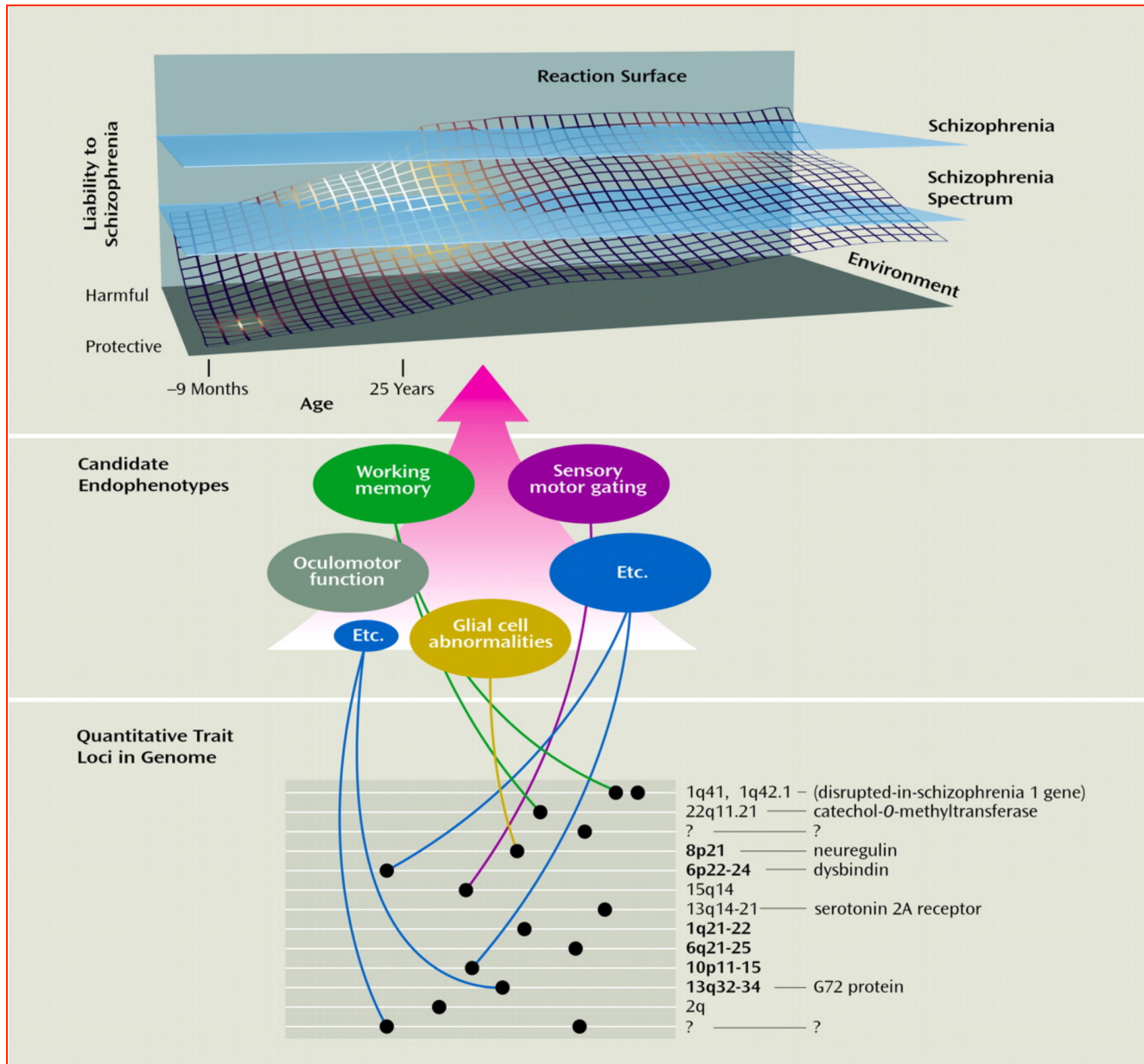
- 是成年人最常见的重性精神疾病，全世界成年人口中的终身患病率为1%左右。
- 多在青壮年起病，预后不良，仅有20%的患者可在一次发病后完全恢复，多数终身不愈。50%曾自杀未遂，10%死于自杀。

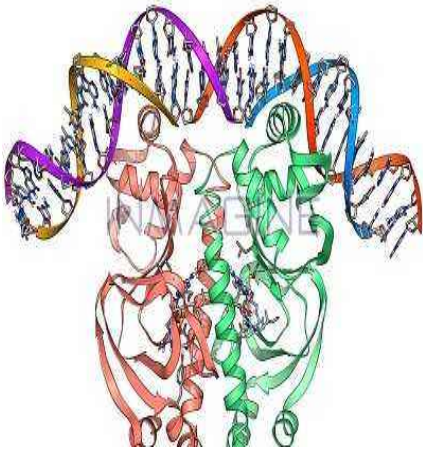


baai.com

# 精神分裂症遗传度为70%-90%，为多基因复杂疾病





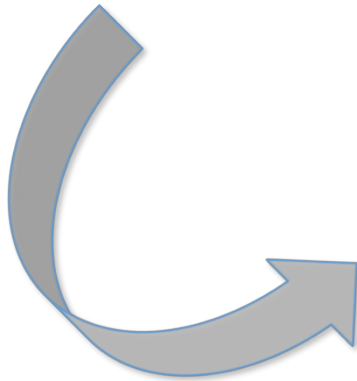
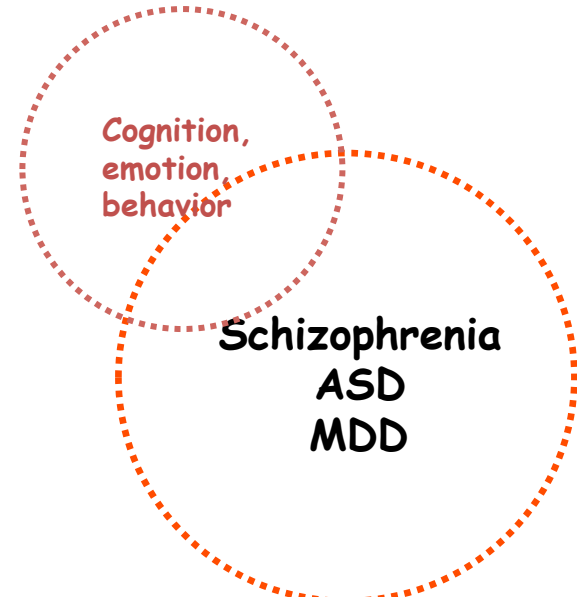


**Genes:**

*multiple  
susceptibility  
genes  
each with small  
effect*

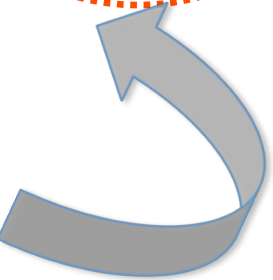
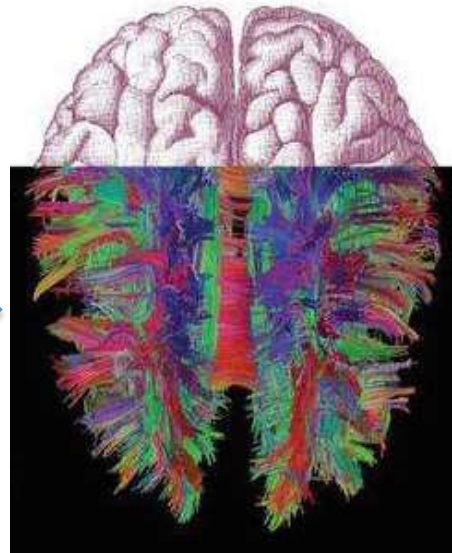
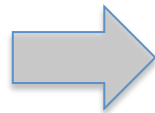
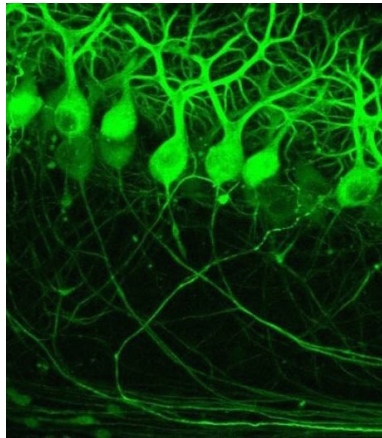
**Behavior:**

*complex functional  
interactions and  
emergent  
phenomena*



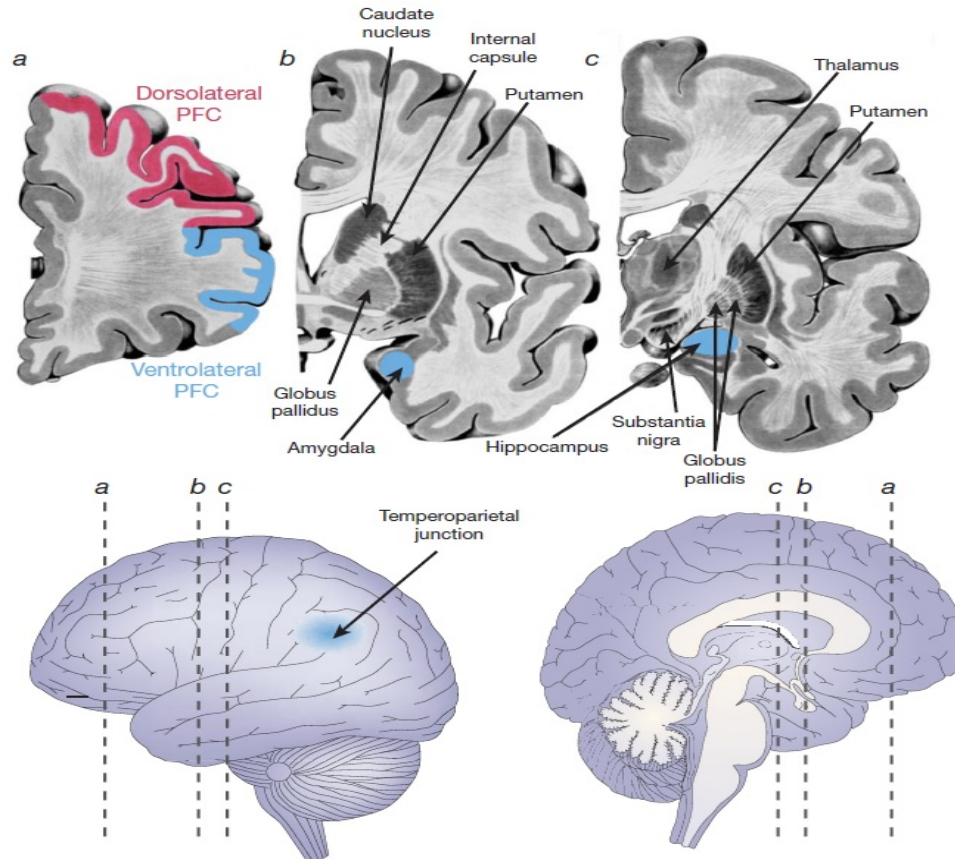
**Cells:**

*subtle  
molecular  
abnormalities*



**Systems:**

*Abnormal  
brain structure  
and function*

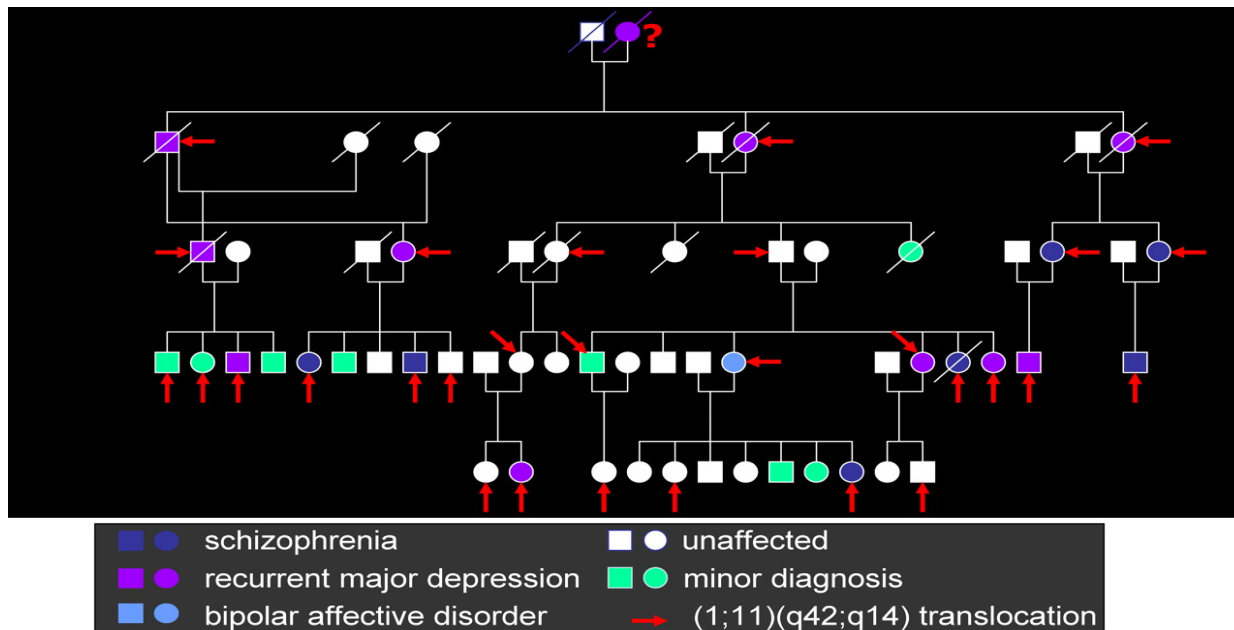


**Figure 2 | Brain regions functionally and/or structurally affected in schizophrenia.** Modified, with permission, from ref. 6. PFC, prefrontal cortex.



# DISC1的故事

**连锁研究：** 在一个苏格兰精神病大家系中发现一个平衡易位与临床症状共分离，断端位于DISC1基因上



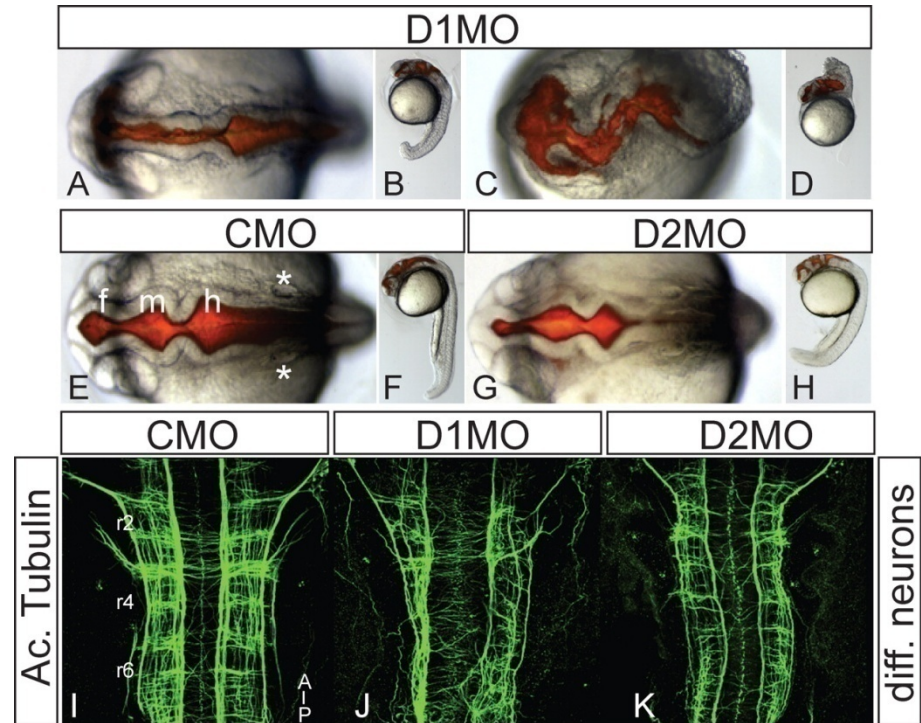
# DISC1的故事

**关联研究：** 采用全基因组关联研究或者候选基因策略，在不同样本中验证了DISC1基因多态与精神分裂症、双相障碍等疾病相关

SNP	Position	MA	Controls	All ( <i>n</i> = 254)			
				Cases	<i>P</i> -value	OR	<i>P</i> <sub>p</sub>
rs9432024	230073842	G	0.397	0.313	<b>0.0008</b>	0.69	0.12
<b>rs1015101</b>	230074317	G	0.363	0.458	<b>0.0002</b>	1.48	<b>0.02</b>
<b>rs999710</b>	230077566	T	0.363	0.458	<b>0.0002</b>	1.48	<b>0.02</b>
rs7549204	230077793	A	0.228	0.186	<b>0.0473</b>	0.77	0.99
rs999708	230078214	G	0.514	0.436	<b>0.0031</b>	0.73	0.36
rs1009587	230078572	A	0.364	0.457	<b>0.0003</b>	1.47	0.05

# DISC1的故事

**生物学功能：**斑马鱼中DISC-1 蛋白质的敲减导致异常的脑发育和轴突形成



# DISC1的故事

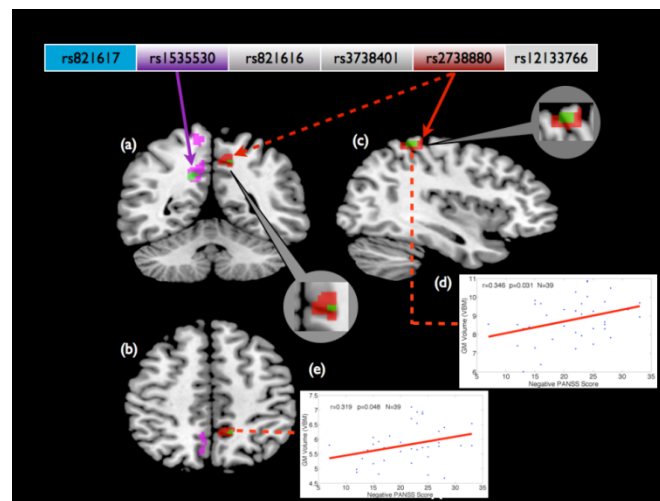
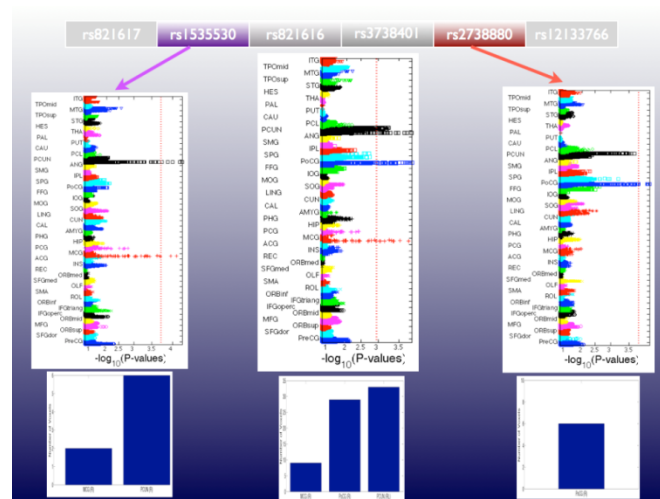
## ◆ 脑结构和功能改变:

楔前叶灰质体积与DISC1基因多态相关

楔前叶与额下回之间的功能连接,

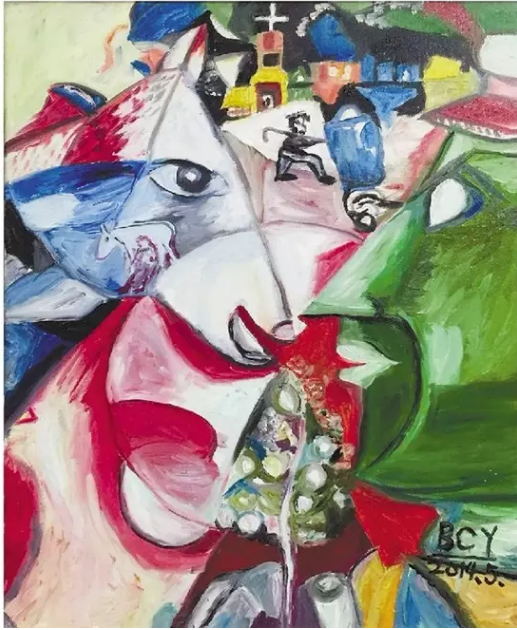
与DISC1基因多态相关。

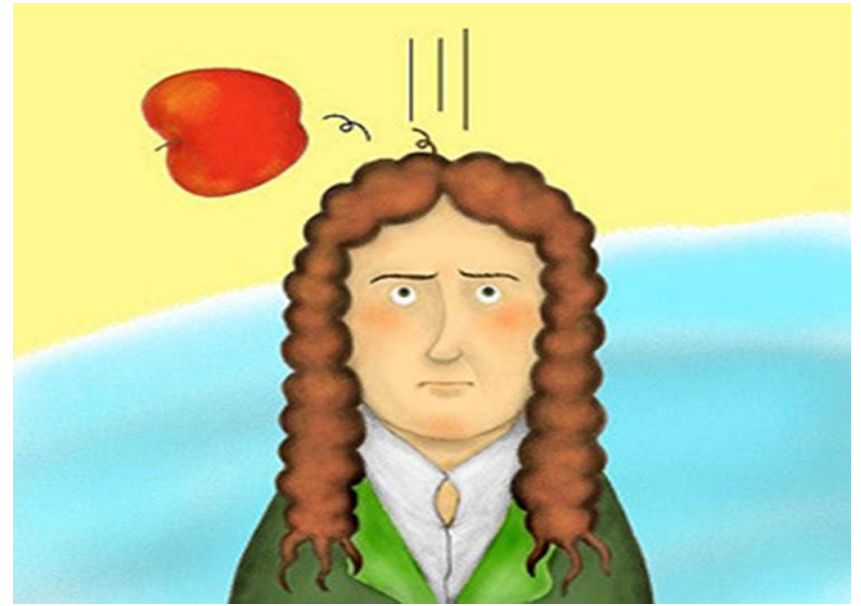
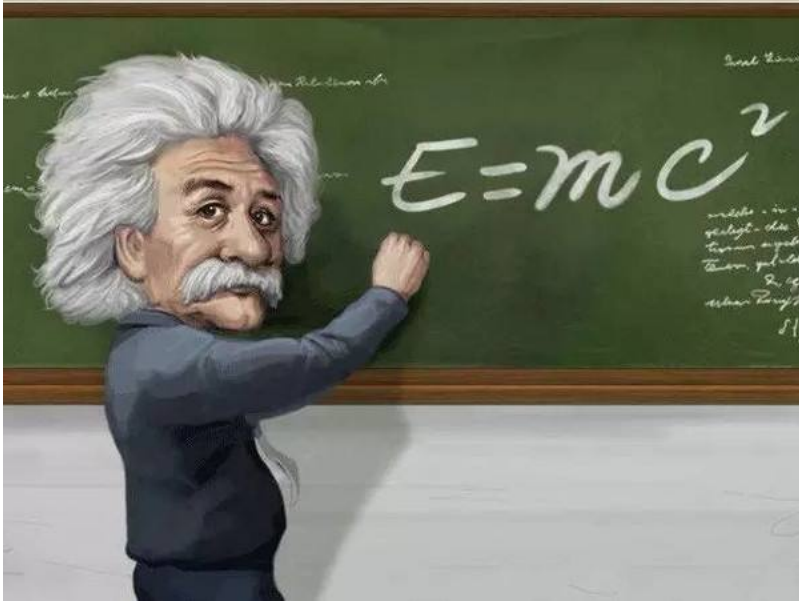
楔前叶灰质体积与PANSS阴性症状严重程度正相关



# 孤独症 (ASD)







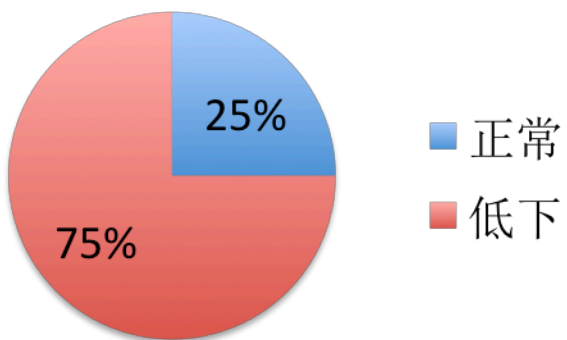
## 患病率



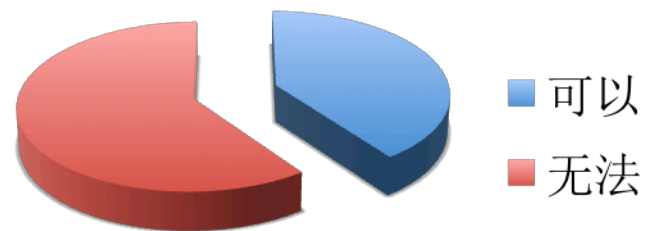
## 男女比



## 患儿智商



## 生活自理能力





4.5/万

1/千

1/150

1/100



1943年



1982年



2007年 4月2日

1966年

2001年

2007年

# “冰箱妈妈”，一个荒唐的自闭症假说

2016-05-06 德华11111 来源 阅 2464 转 14

分享:  微信  转载到我的图书馆

顶尖名校博士，讲解靠谱健康知识

健康君说

相信这几天不少人看到了《一个自闭症孩子在训练机构的死亡》这篇文章。事实上，有关自闭症的研究道路一直非常曲折，各路“假说”“理论”充斥期间，很多家庭为此付出了惨痛的代价。

今天我们邀请《小丫丫自闭症项目》发起人为大家介绍自闭症发展史上非常著名的荒唐假说——“冰箱妈妈”。

“冰箱妈妈”理论认为，自闭症是由于妈妈的冷漠造成的。这个理论曾经在很长的历史时间影响着公众对自闭症的认识，造成对儿童干预方法上的认识偏差。

虽然这个理论已经被摒弃了40多年，今天却依然因为这样那样的原因被反复提及。我们在此揭示这个理论的提出、推广和被颠覆的历史过程，就是希望能够澄清公众的认识，还妈妈们一个公道，避免错误的干预方法。

科学 SCIENCE

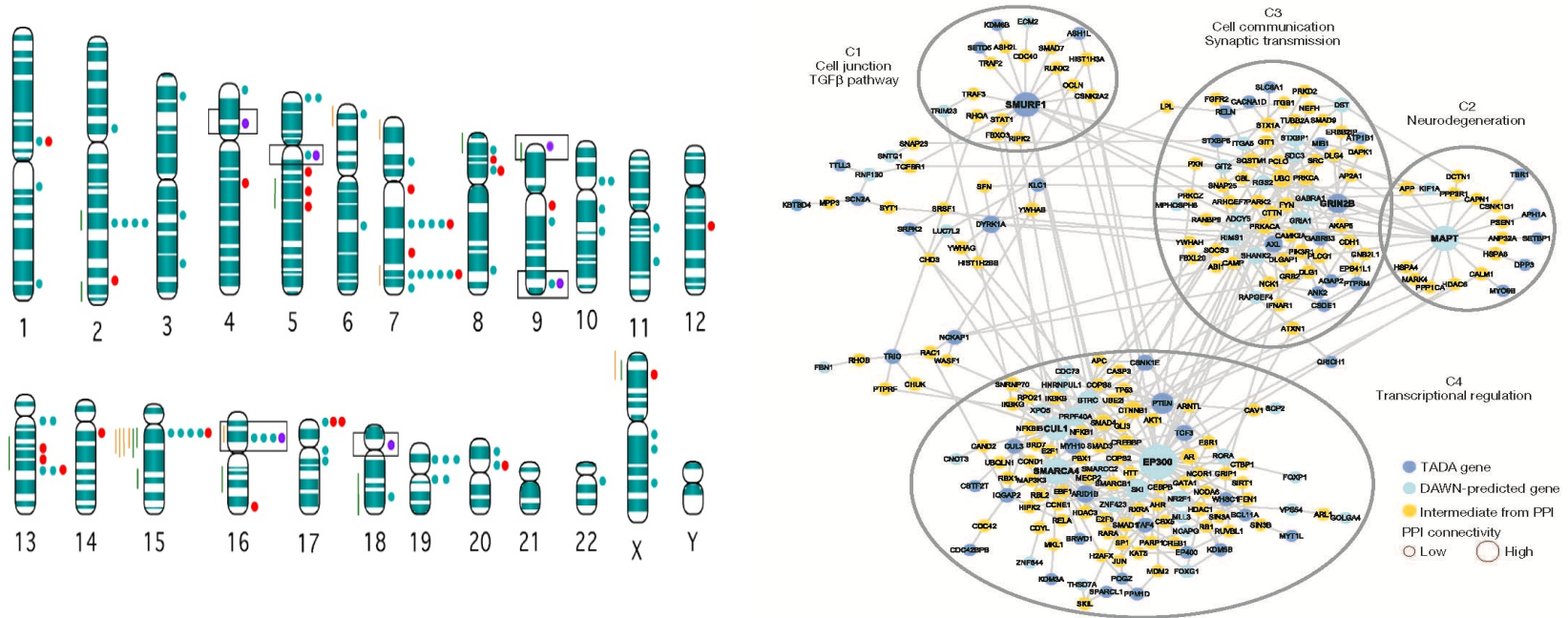
## 疫苗争论启示录

本刊记者/钱炜 安然

有关“MMR疫苗和孤独症关系”的论文不是“出错”而是“故意造假”。受此影响，当越来越多的儿童拒绝接种疫苗时，那些本可以被预防的疾病将有再次爆发的危险。

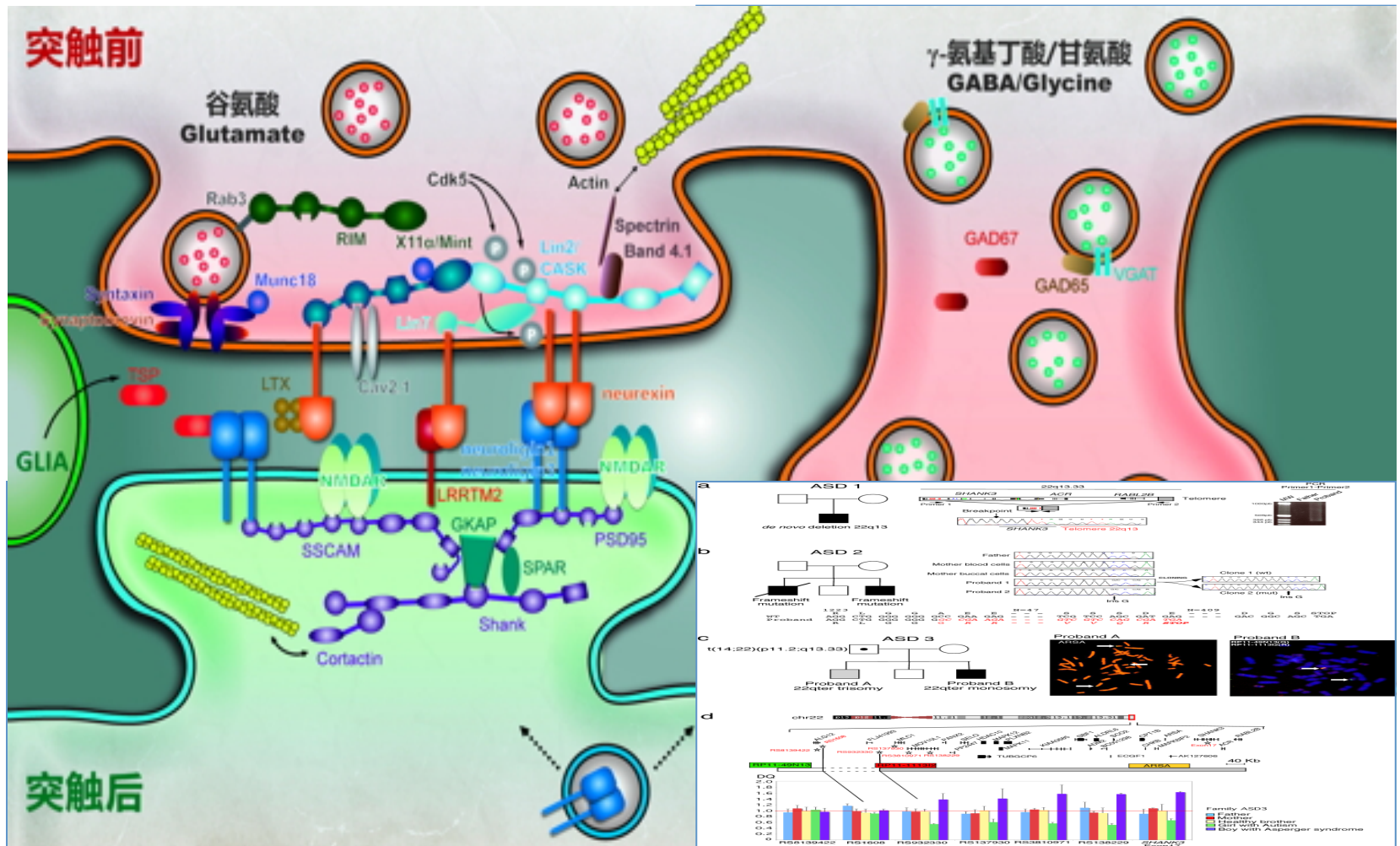


# 遗传起主要作用

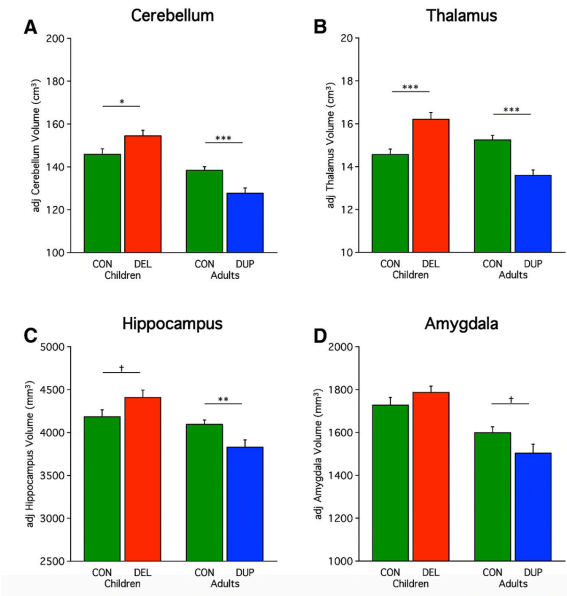
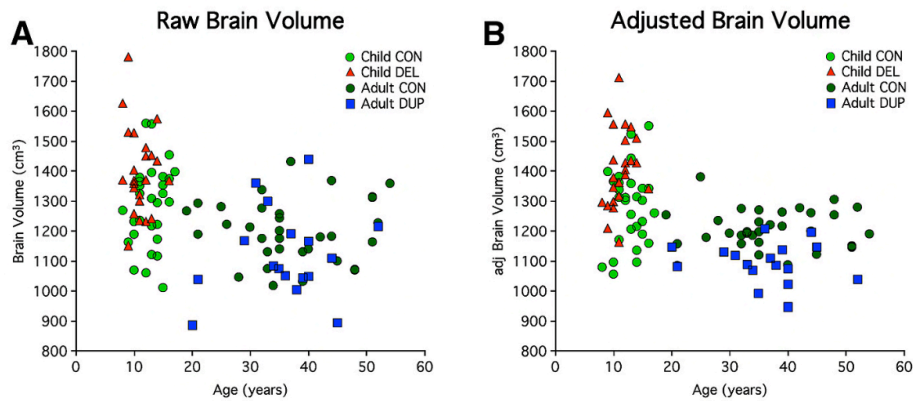
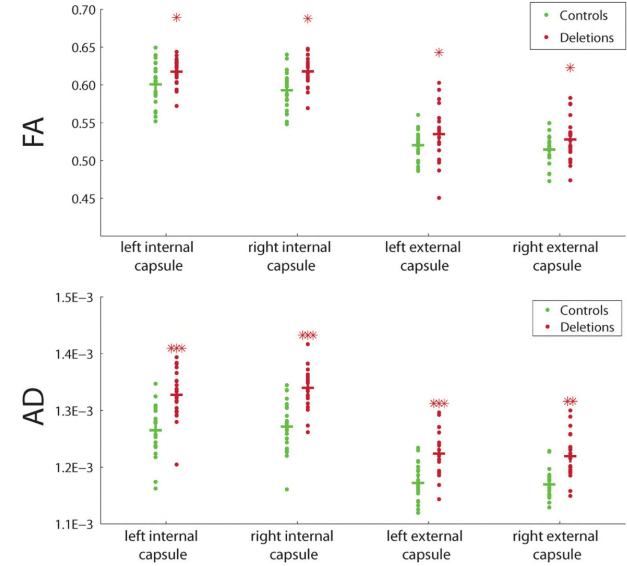
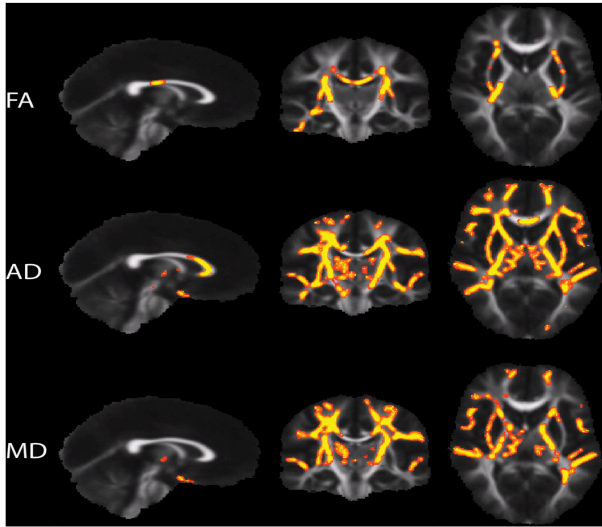


孤独症遗传度高达0.7-0.9，是遗传倾向最明显的精神疾病之一。

# Neurexin-Neuroligin-Shank通路 与 孤独症

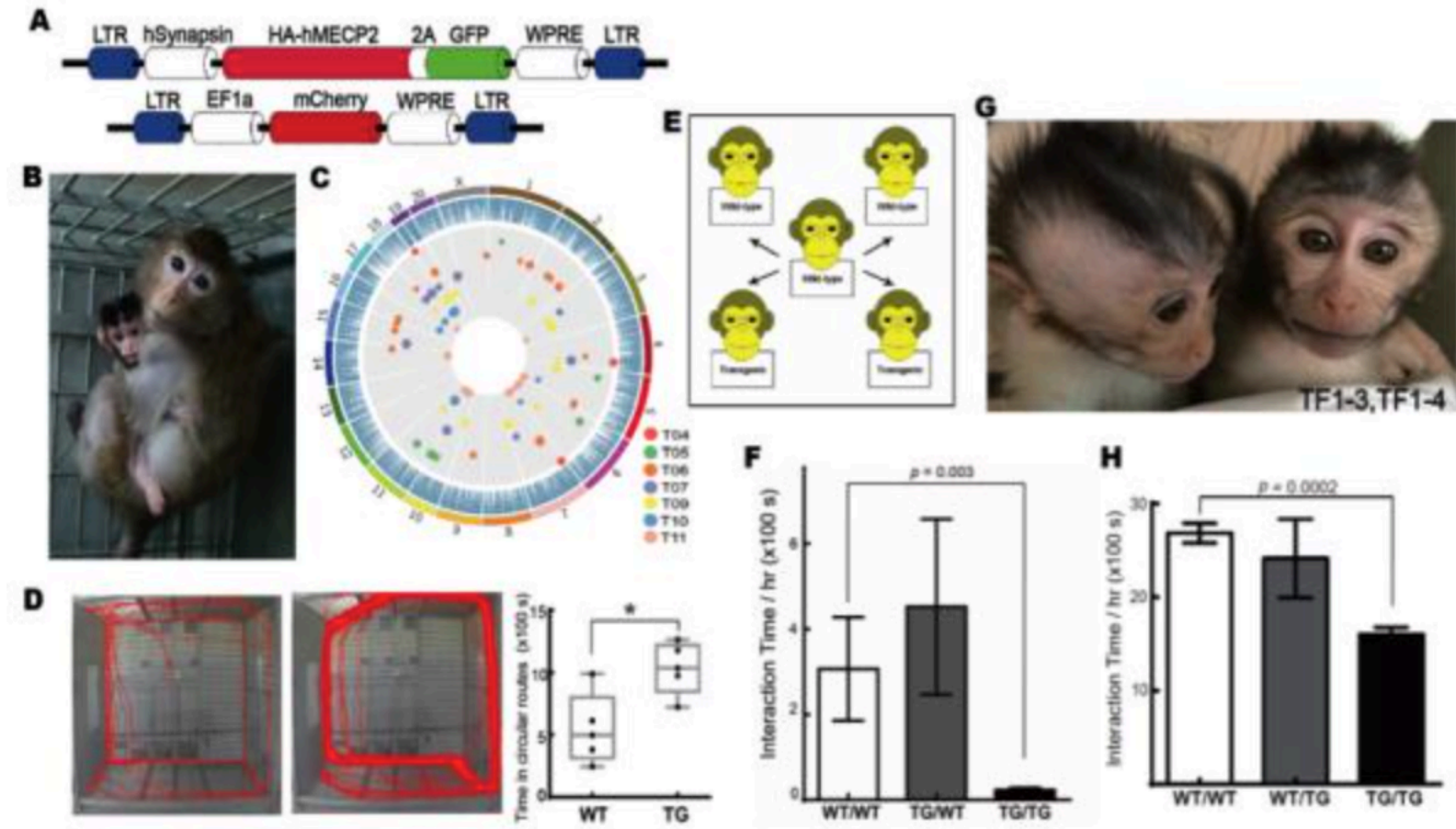


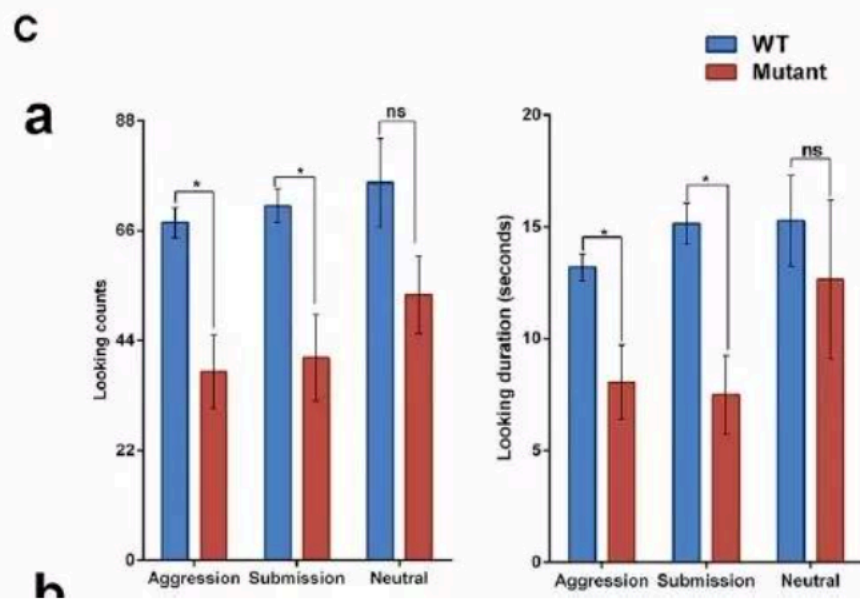
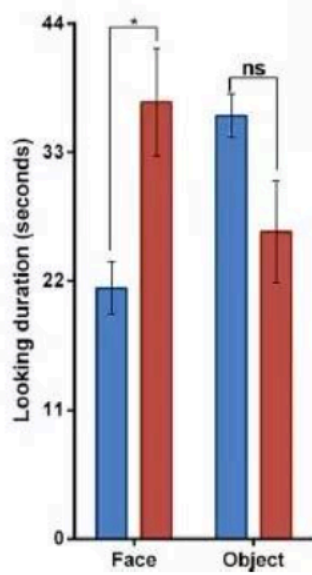
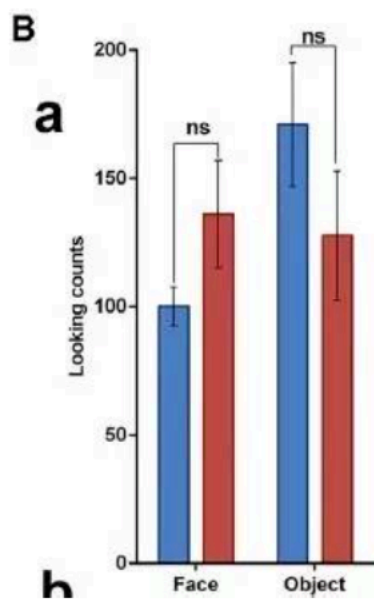
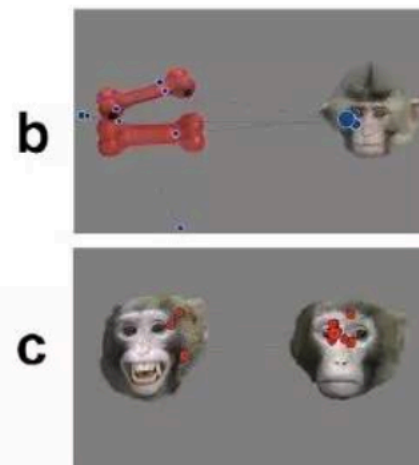
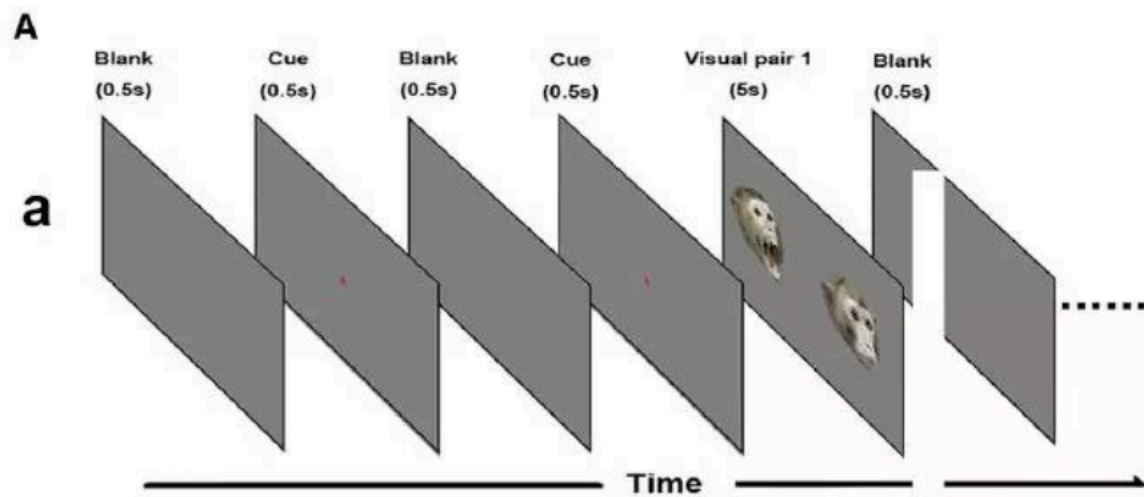
# 16p11.2拷贝数变异与脑结构异常



*Journal of Neuroscience, 2014*

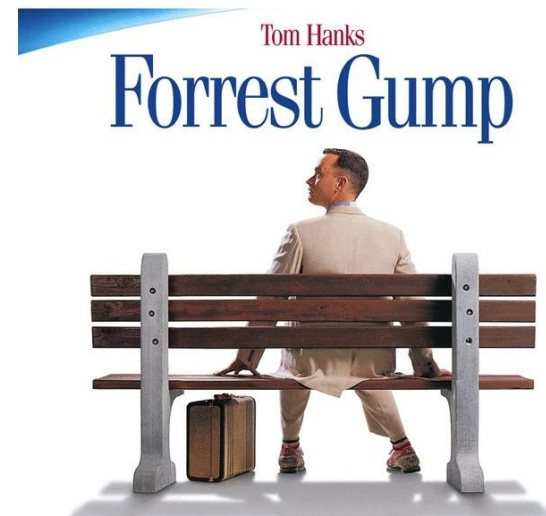
# MECP2转基因猴——自闭症





# 精神发育迟滞

- 一组起病于中枢神经系统发育成熟（18岁）以前，由于遗传因素、环境因素或社会心理因素等各种原因所引起智力发育低下和社会适应困难。





# 病因学

## ▶ 产前因素：

常染色体畸变：**21染色体三体**，18染色体三体，13染色体三体，5p缺失综合征(猫叫综合征)

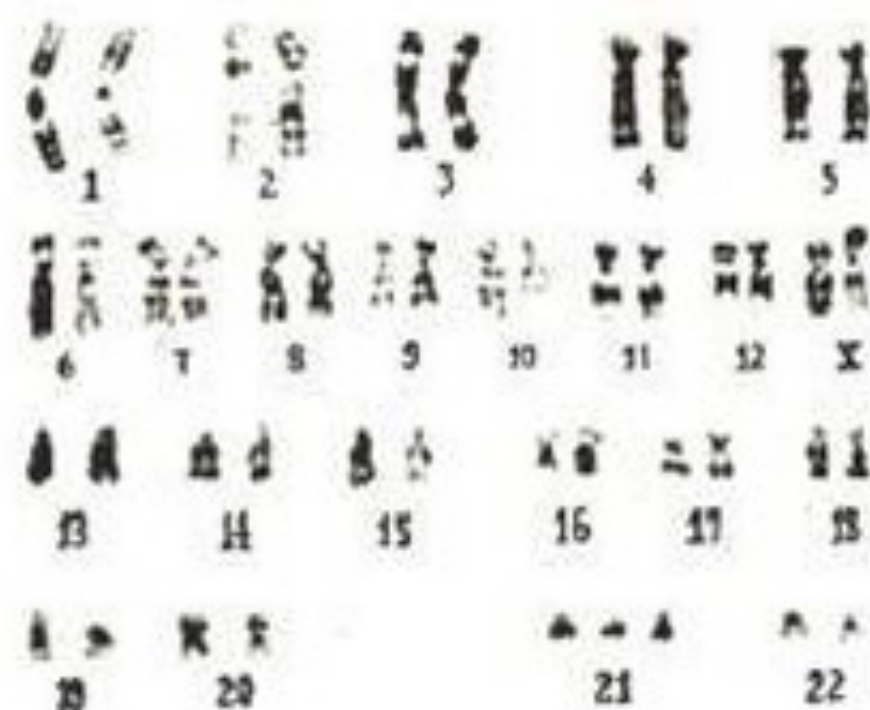
性染色体畸变：Klinefelter综合征(先天性睾丸发育不全综合征)，Turner综合症(先天性卵巢发育不全)，**脆性X综合征**

遗传代谢性疾病：**苯丙酮尿症**，半乳糖血症，结节性硬化，先天性甲低等

# Down's 综合症

- 21-三体综合征，是最常见的智障原因，占活婴1/600-1/800
- 临床表现：特殊体貌（身材矮小，头部长度较常人短，眼裂





单纯21三体 (47, XX, +21)



21/21易位

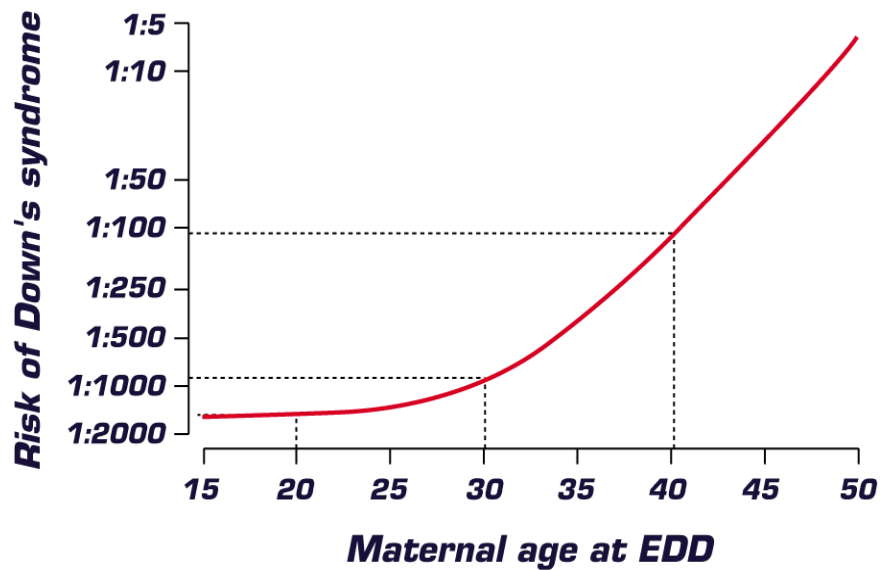
先天愚型患者核型

# 遗传病理

- 减数分裂错误: 在配子减数分裂时发生染色体不分离, 约占95%, 为标准型
- 有丝分裂错误: 胚胎部分细胞有丝分裂时染色体分离异常, 约占1%, 为嵌合体
- 染色体易位, 约占4%

# 发病原因

- 与孕妇年龄关系密切
- 与环境毒物接触可能有关



# 脆性X综合症

- 是最常见的X连锁智力低下疾病，患病率大约为0.1%–0.2%，仅次于唐氏综合征。
- 临床表现：多见于男性，智力发育障碍，语言及行为障碍（孤独、多动、羞怯或倔强），特殊面容（头大、长脸、前额及下颏突出，腭弓高、耳大、手大、足大、睾丸巨大）



头大，方额，长脸，下额大而突起。大耳朵。

脆性X染色体综合征

# 遗传病理

- X染色体上的FMR1基因编码一种RNA结合蛋白，与特定mRNA结合，将之从细胞核内带到细胞浆，调控神经发育期间特定基因的表达，是神经正常发育必不可少的。
- FMR1基因5' 非翻译区有一段含(CGG) $n$ 的三核苷酸重复序列，中间有2-3个AGG中断。CGG重复数增多或者AGG中断数减少导致蛋白质无法正常表达，导致发病。



# 遗传病理

- 根据CGG重复序列的长度，分为四种类型：
  - 1) 正常：CGG重复在5-45之间
  - 2) 前突变：CGG重复在55-200之间，通常无CpG岛超甲基化。FMR1基因转录活跃，产生更多mRNA，但蛋白质翻译效率低，蛋白质产量比正常低。可能致病。
  - 3) 全突变：CGG重复超过200个以上，CpG岛超甲基化。FMR1蛋白质无法正常表达。
  - 4) 灰色区域型：CGG重复在45-55之间，或者连续35-45个CGG重复。不稳定倾向。

# 苯丙酮尿症 (PKU)

- 常染色体隐性病
- 金发碧眼、虹膜淡黄、皮肤白皙、口唇鲜红、震颤、步态不稳、肌张力异常、尿有发霉臭味，鼠臭味
- 智力明显低下
- 血苯丙氨酸含量 $>20\text{mg/dl}$

# 治疗前



# 遗传病理

- 典型PKU（99%）是由于患儿肝细胞缺乏苯丙氨酸羟化酶PAH，不能将苯丙氨酸变为酪氨酸，因此苯丙氨酸在体内蓄积，竞争性的抑制脑细胞代谢所必须的色氨酸等进入细胞质，导致神经递质合成受阻；旁路代谢增强，产生大量的苯丙酮酸、苯乙酸、苯乳酸和对羟基苯乙酸，并从尿中排出。

# 实验室诊断

- 新生儿筛查和诊断：测定出生后72小时新生儿干血纸片苯丙氨酸（Phe）浓度，血Phe $>2\text{mg/dl}$ 作为筛查阳性。阳性结果的小儿必须召回作确诊检查。血浆苯丙氨酸浓度增高为确诊指标。
- 四氢生物蝶呤负荷试验：经典PKU患者服用四氢生物蝶呤前后血苯丙氨酸浓度无改变，而非经典PKU患者服用四氢生物蝶呤后血苯丙氨酸浓度明显下降。

# 治疗后





谢 谢