

# 双脑中心

春夏刊2023



**Page 1**

揭示社会地位下降导致抑郁的神经机制

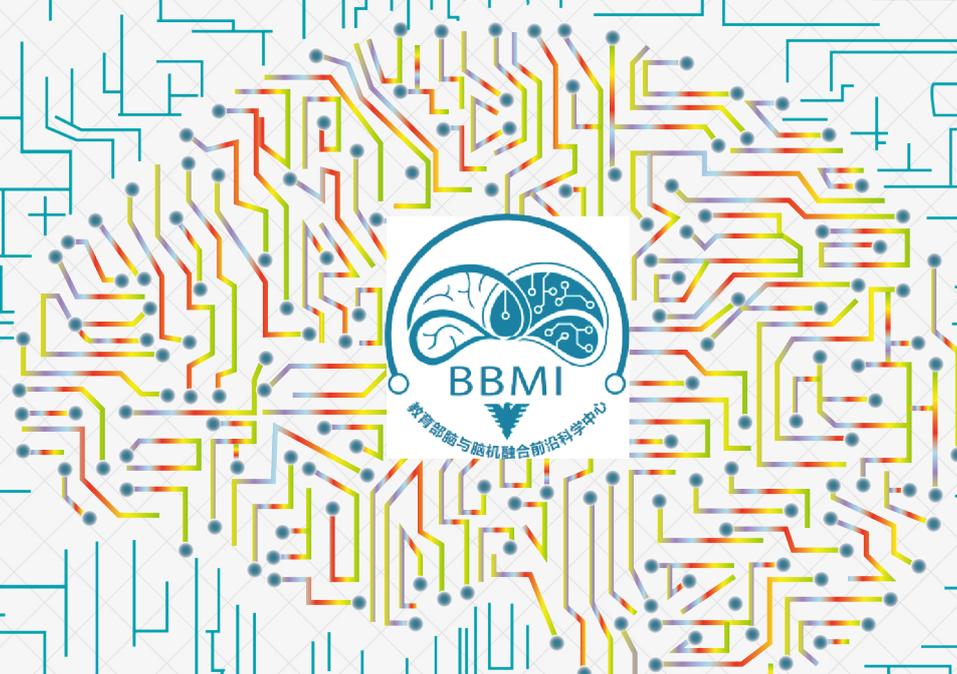
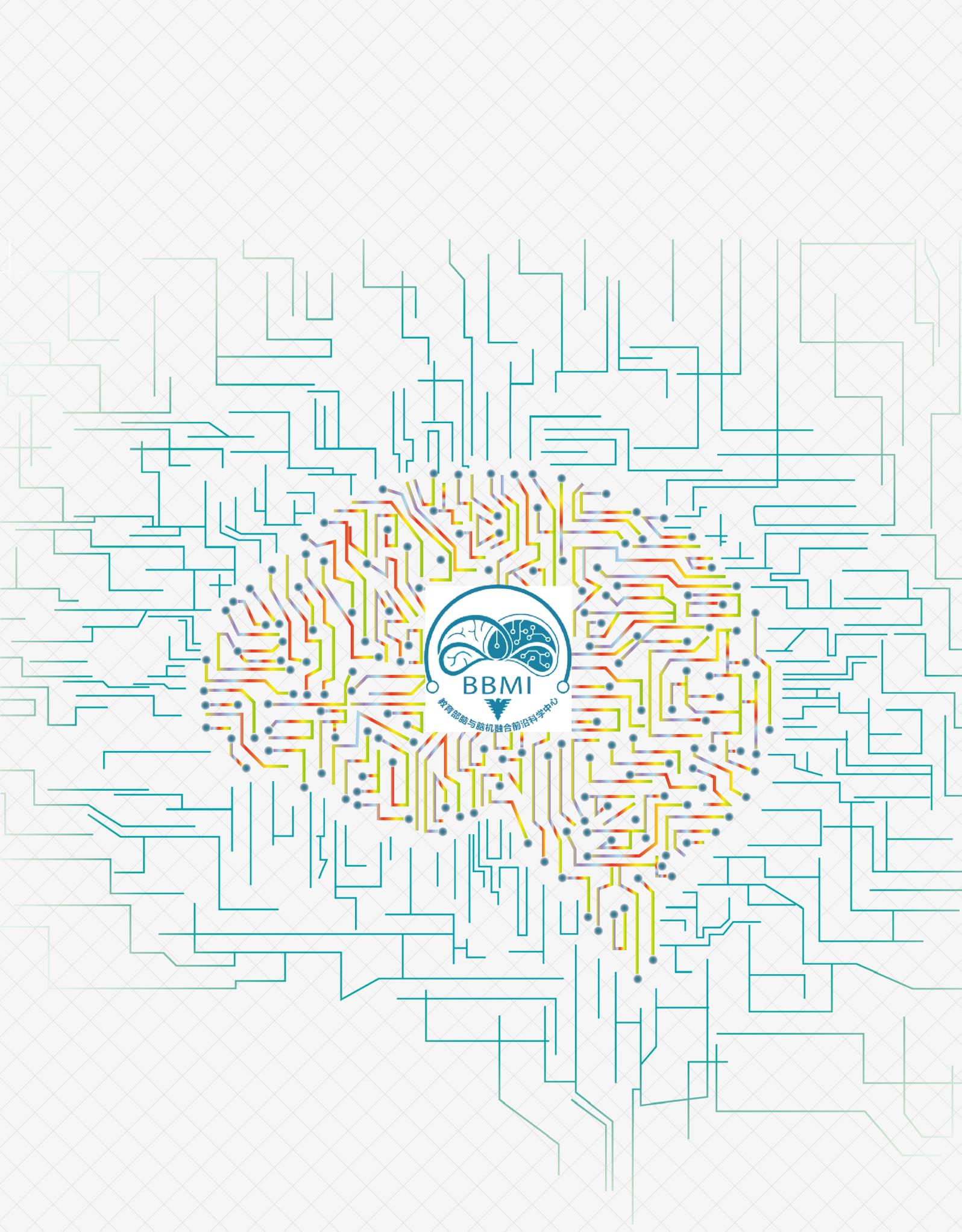
**Page 3**

无膜细胞器异常是导致周围神经病的关键机制

**Page 14**

神经退行性疾病领域前沿发展





## 研究发现

- 01 揭示社会地位下降导致抑郁的神经机制  
胡海岚课题组
- 03 无膜细胞器异常是导致周围神经病的关键机制  
白戈课题组
- 05 解析强迫症的大脑地图  
赖欣怡、李涛、唐文新课题组
- 06 基于弥散磁共振成像的肿瘤“无创病理”  
——儿童胶质瘤病理分级与分子分型  
吴丹、张洪锡课题组
- 08 探寻人类情感之“源”——揭示杏仁核跨物种进化特征  
季晓明课题组
- 09 药物治疗激活残留神经回路助力脊髓损伤功能恢复  
王绪化课题组
- 10 前额叶皮层参与恐惧消退记忆存储与提取的神经机制  
邱爽、崔一卉课题组

## 双脑动态

- 11 双脑中心学术交流

## 神经退行性疾病领域前沿发展

- 14 解析罹患阿尔茨海默病风险的性别差异机制  
包爱民课题组
- 15 解析阿尔茨海默病小鼠 CA1 锥体神经元过度兴奋的环路机制  
孙秉贵课题组
- 16 活体动态成像皮层微血管栓塞病变  
奚望、Anna Wang Roe 课题组
- 17 更早、更精准诊断神经退行性疾病的新曙光  
——章京教授专访
- 18 “最后一颗子弹”
- 20 人脑疾病机制的“细节捕手”  
——包爱民教授专访
- 22 青研对谈  
周煜东 孙秉贵 刘晓燕 姚林 师扬

总编辑：段树民 胡海岚  
副总编辑：蒋笑莉 斯科 王跃明 高志华  
责任编辑：王银儿 刘源 傅洁莹  
编辑部：刘晖 罗宇翔 谭日升 黄佳睿 吕文瑾  
张莹莹 张雅楠  
美术编辑：格索普生物团队  
特别感谢：Brainnews 团队 Chris Wood

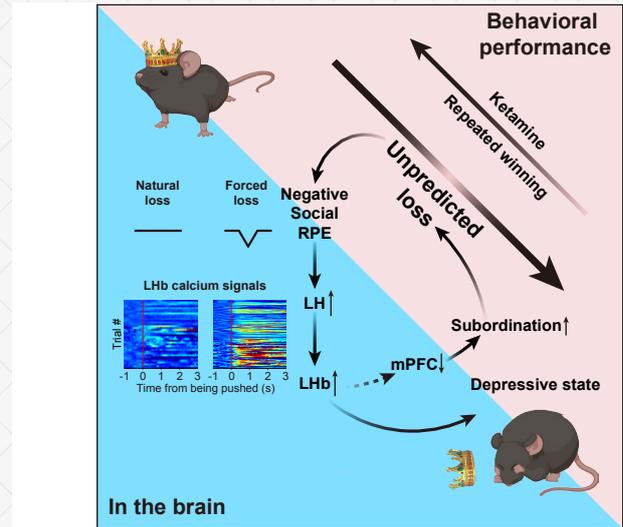
# 解析社会地位下降导致抑郁的神经机制

**优势地位的降低是导致抑郁症的一个尤为突出的风险因素。**在社会地位降低的移民人群中，抑郁症的发病率增加到3倍以上。在动物中，等级或领地的丧失也能导致类抑郁状态。因此，这种社会心理现象在人类与动物之间存在着进化保守性，阐明其背后的神经机制是预防和治疗此类抑郁症的关键所在。

2023年1月，浙江大学双脑中心、浙江大学脑科学与脑医学学院胡海岚课题组在国际知名期刊*Cell*发表题为“*Neural Mechanism Underlying Depressive-Like State Associated with Social Status Loss*”的研究论文。

此前，研究团队首先采用了钻管测试来衡量小鼠的优势等级地位。在此次研究中，团队成员通过堵住低等级小鼠一侧的出口，迫使高等级小鼠输给低等级对手。多次的被迫失败使原本优势小鼠的等级稳定下降，且彻底改变它在钻管测试中的行为策略。在之后进行的强迫游泳和糖水偏好实验中，被迫丧失高等级的小鼠表现出了明显的抑郁样行为。由此，研究人员建立了基于心理挫败的动物抑郁模型。相比于传统的social defeat抑郁造模范式，新模型避免了打斗造成的躯体伤害，一定程度地模拟了地位跌落导致的抑郁症，更好地还原了现实生活中的社会竞争压力。

有趣的是，与以上高等级小鼠被迫挫败不同，小鼠反复输给原先就比自己更强的对手，即“自然失败”，则不会表现抑郁样行为。那么，会不会是对胜负预期和现实输赢的心理落差导致了小鼠的抑郁样表型呢？1997年，Wolfram Schultz等人曾提出奖赏预测误差(reward prediction error, RPE)理论，指出：低于预期的奖励或者超出预期的惩罚，即负性奖赏预测误差，会在脑内LHb产生负面信号，而输给原先的手下败将正是一种负性的奖赏预测误差。在体光纤记录结果显示，在意外挫败过程中，高等级个体被同笼低等级对手推挤时，

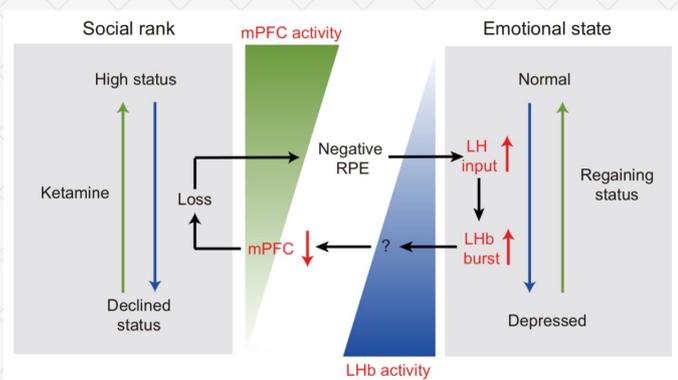


LHb及其上游的下丘脑外侧区(lateral hypothalamus, LH)会被显著激活，但在自然失败和单纯钻管时没有明显激活。在体电生理记录也显示，反复的被迫失败会引发LHb的簇状放电增加。而课题组在2018年发现，LHb的簇状放电增加是引发小鼠抑郁表型的充分条件。进一步运用光遗传学技术，在被迫失败过程中抑制LHb本身或抑制LH-LHb这一环路，阻断了小鼠抑郁样行为的发生，证明了LHb的激活在等级下降诱导抑郁表型的过程中起关键作用。

另一方面，研究人员在实验层面验证了抑郁症的社会竞争假说，并揭示了其中的神经机制。利用光遗传学和体电生理记录等技术，研究团队发现激活LHb可使小鼠在钻管对抗中放弃竞争进而失败。且LHb激活时会抑制调控竞争行为的关键脑区前额叶皮层神经元的兴奋性，正反馈促进了对抗中的放弃及后退行为，从而在机制上为抑郁导致的竞争力下降提供了原因。具有启发意义的是，这一正反馈环能从两端被打破：一方面，抗抑郁药物氯胺酮可以通过缓解抑郁样行为，恢复小鼠的竞争能力和等级地位；另一方面，通过激活前额叶皮层激发小鼠的竞争能力使其“重回巅峰”，能缓解其抑郁样行为。

该研究构建了基于心理应激的社会地位下调导致抑郁的动物模型，阐释了社会竞争挫败和等级地位下降导致抑郁症的神经机制，揭示了控制社会竞争行为与情绪状态环路之间的相互作用，有助于发现由社会竞争压力所导致的心理和生理健康问题的来源，为社会竞争压力导致的抑郁症提供了预防和治疗的新见解。

Fan, Z. et al. (2023) 'Neural mechanism underlying depressive-like state associated with social status loss', *Cell*, 186(3). doi:10.1016/j.cell.2022.12.033.



社会阶层流动与情绪状态的相互作用及其神经机制

**社会地位降低造成的抑郁样行为和其他方式（如束缚、社交挫败等模型）造成的抑郁有何不同？通过其他方式造成的抑郁样表型对小鼠的社会地位会产生影响吗？**

**范郑晓（本文第一作者）：**社会地位降低模型和其他模型最主要的差别在于其模拟的导致抑郁症的因素不同。社会地位降低模型一定程度地模拟了社会竞争压力导致的抑郁症。这种基于单纯心理应激的抑郁模型与其他基于躯体伤害的经典抑郁模型在表型上均能模拟人类抑郁症的主要症状，即行为绝望和快感缺失。然而，其他模式引起的压力是否会降低社会地位我们仍未探索。

**如果人为地帮助社会地位降低的小鼠在钻管实验中重新获胜，这些小鼠能够重新获取高社会地位吗？它们的抑郁样表型能够被逆转吗？**

**范郑晓：**我们利用光遗传学手段激活前额叶皮层来激发小鼠的竞争能力，使小鼠在钻管测试过程中反复获胜，成功使其“重回巅峰”，有效地缓解了小鼠的抑郁样行为。

**社交地位尚未形成的小鼠是否有外侧缰核的差异？**

**范郑晓：**社会地位形成之前，不同个体的抑郁样状态和外侧缰核神经元活动可能由以往经历和个体本身对应激的易感性共同决定。但目前的研究还不是很。这会是一个值得探索的方向。

**对于处于高等级地位的小鼠，通过刺激 Lhb 或使用行为造模诱导抑郁状态是否能够导致降低其社会等级降低？**

**范郑晓：**我们利用光遗传学激活Lhb或激活Lhb的上游下丘脑外侧区，均可以实时诱发小鼠在钻管对抗中放弃竞争进而导致竞争失败。关于行为造模诱导抑郁状态能否降低其社会等级的问题，是我们未来的研究重点，也一直在努力尝试。此前的相关尝试表明：经历了慢性束缚应激的小鼠在管子中始终静止不动，表现出了异常的行为状态，可能是因为restraint stress和tube test的环境类似，同样是在狭窄的管道中。

**同一群体内不同等级的小鼠对于抑郁的易感性是否不同？**

**范郑晓：**对于具有丰富获胜经验的高等级个体来说，在社会竞争中获胜成为它的默认期望。因此，在高等级鼠中更容易诱发负性社会预期误差，一定程度上意味着高等级小鼠对于被迫失败应激的易感程度更高。实际上已有文章报道了：处于统治地位的个体比处于从属地位的个体对慢性social defeat应激更易感(Larrieu et al., 2017)。

**对于原本处于抑郁状态的低等级小鼠，能否通过强迫胜利或刺激 mPFC 提升社会等级？**

**范郑晓：**实验室先前的*Science*文章报道了，激活dmPFC能以较高的成功率（高达90%）提升普通非抑郁状态的小鼠的钻管测试等级，使小鼠从消极的竞争策略转变为积极的竞争策略。我们推测，在原本就处于抑郁状态且低等级的小鼠中，仍有望通过强迫胜利或刺激mPFC诱导反复获胜的方式来提升其社会等级。



## 胡海岚课题组

作为社会动物，我们的情绪和健康受到多种社会行为的调节。胡海岚课题组致力于研究情感与社会行为的神经基础和可塑性机制，我们利用最前沿的电生理、光遗传学、细胞和分子生物学等多层面研究手段，对情感相关的神经环路进行细胞和环路水平的深刻剖析。相关工作发表在 *Nature*, *Science*, *Cell* 等国际知名期刊上。

# 无膜细胞器异常是导致周围神经病的关键机制

单病种发病率低，患者数量少，市场需求小，这些因素导致治疗罕见病的孤儿药稀缺又昂贵。“有病无药”是困扰罕见病患者与家庭的常见问题。如果能够找到不同罕见病之间致病机制的共同点，将会极大地推动多病种广谱治疗手段的开发。

——吴志英（浙江大学医学院附属第二医院遗传医学科主任）。

腓骨肌萎缩症(Charcot-Marie-Tooth neuropathies, CMT)是一组临床上常见的周围神经遗传病，发病率约为1/2500。根据致病基因的不同，CMT可分为几十种不同的亚型。就CMT患者总数而言，在全国范围内是一个非常庞大的数字，然而具体到某些亚型的患者数量却非常稀少，因此CMT被收录到国家《第一批罕见病名录》。长久以来令人困惑的是，这几十种CMT致病蛋白在细胞中的定位和生理功能各异，似乎没有任何明显的共性，然而这些突变蛋白却会导致CMT患者表现出非常相似的临床症状。这个被称之为“疾病遗传异质性”的谜团长期以来一直困扰着广大神经科学家和临床工作者。有没有可能不同的致病蛋白最后通过一个“殊途同归”的共同机制引发相似症状？

2023年2月3日，浙江大学双脑中心、浙江大学脑科学与脑医学学院白戈课题组联合中国科学院分子细胞科学卓越创新中心李劲松院士课题组在*Cell*杂志以封面文章形式在线发表了题为“Diverse CMT2 Neuropathies are Linked to Aberrant G3BP Interactions in Stress Granules”的研究论文，该工作揭示了应激颗粒异常是介导不同亚型CMT的共同致病机制。

在过去几十年的研究中，领域内逐渐形成了一个共识：大多数神经系统疾病的发生都是遗传因子和环境应激因子共同作用的结果。当细胞面临各种不良环境刺激时(如营养缺乏、高温、辐射等)，细胞内一个重要的应激机制就是形成应激颗粒(Stress granule, SG)。SG是细胞内由RNA、蛋白翻译复合物和各种信号分子通过液-液相分离(liquid-liquid phase separation)组装形成的一种无膜细胞器。SG的形成可以避免蛋白的错误翻译，有效地组织利用细胞中各种信号分子和能量资源，使细胞更好地应对环境中的不良刺激，提高细胞存活率。当环境压力解除后，细胞内的SG发生解聚，翻译复合物和各种信号分子迅速恢复功能，帮助细胞恢复正常运转。

首先，研究人员以导致CMT2D亚型的甘氨酸tRNA合成酶(Glycyl-tRNA synthetase, GlyRS)突变蛋白为切入点展开研

究。当运动神经元面临不良环境刺激时，原本定位在细胞质中的GlyRS突变蛋白会进入新形成的SG中，并与SG中的核心蛋白G3BP发生异常相互作用。研究人员通过活细胞荧光成像、邻近标记、定量蛋白质组、STORM超分辨成像等技术发现，

GlyRS突变蛋白与G3BP的异常相互作用不会影响到SG组装-解聚的动态变化，却会显著干扰以G3BP为核心的SG蛋白网络，导致大量非SG组分异常滞留在SG中，从而扰乱了细胞正常的应激反应，导致运动神经元抵御外界不良环境刺激的能力明显下降，更易发生轴突退变。此外，研究人员还进一步鉴定出了GlyRS突变蛋白与G3BP的结合位点位于其“内在无序区”(Intrinsically disordered region, IDR)，通过破坏二者的异常结合，能够消除GlyRS突变蛋白对SG的干扰，改善运动神经元抵抗不良环境刺激的能力，有效缓解CMT2D小鼠模型的疾病症状。

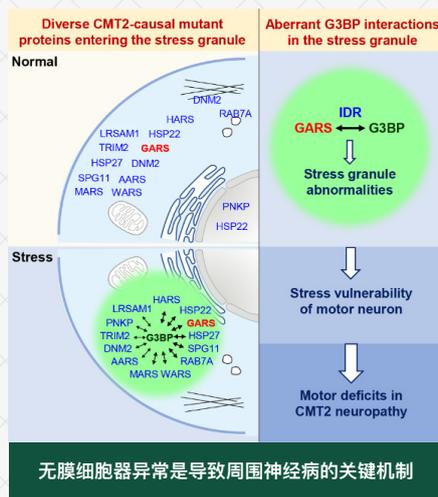
最后，研究人员还发现这个机制可以进一步扩展到其他CMT2亚型。通过对20几种不同类型CMT2致病蛋白进行测试，研究人员发现这些原本定位在细胞内不同部位的蛋白质，在应激条件下大部分都可以进入SG并且与G3BP发生异常相互作用，引起SG异常，导致运动神经元应对环境不良刺激的能力下降。这些发现表明应激颗粒异常很可能是介导不同亚型CMT的共性致病机制。

综上所述，研究团队发现虽然在正常生理状态下不同CMT致病蛋白在细胞中的定位各异，但在应激状态下这些CMT致病蛋白会表现出相同的细胞定位，进入应激颗粒中并与其核心蛋白G3BP发生异常互作，引起应激颗粒异常，使得周围神经应对环境不良刺激的能力下降，从而导致周围神经病的发生。该工作揭示了应激颗粒异常是介导不同亚型CMT的共同致病机制，为针对多亚型CMT的广谱治疗药物的开发提供了重要理论基础，也为其他疾病遗传异质性的机制研究提供了新的思路。

Cui, Q. et al. (2023) 'Diverse CMT2 neuropathies are linked to aberrant G3BP interactions in stress granules', *Cell*, 186(4). doi:10.1016/j.cell.2022.12.046.

## 白戈课题组

长期研究目标：(1) 揭示调控运动神经环路构建的分子机制；(2) 阐明运动神经退行性疾病发生的致病机理；(3) 探索维持和修复运动神经环路的治疗策略。主要以运动神经环路中的运动神经元为切入点，以 RNA granule 等处于液-液相分离状态的无膜细胞器为主要研究对象，开展相关研究。



# Cell

Volume 186  
Number 4  
February 16, 2023



CellPress

## 詹北沙 教授 中南大学湘雅医院神经内科

腓骨肌萎缩症(CMT)又称为遗传性运动感觉神经病(HMSN),是临床上最常见的遗传性周围神经病之一,临床表现主要为四肢远端进行性肌无力和肌萎缩并伴有感觉障碍。根据神经病理特征的不同,CMT大致可以分为两型,CMT1(脱髓鞘型)和CMT2(轴突型)。目前为止,临床上尚无逆转CMT病程的治疗方法,主要是对症支持治疗,包括康复治疗、外科矫形手术等。

CMT疾病具有高度的“遗传异质性”,仅CMT2目前就有30个以上不同的致病基因。由于这些致病蛋白在细胞内的定位和功能各异,因此长期以来不同亚型CMT之间的机制联系一直不清楚。白戈/李劲松团队的研究发现,这些CMT2致病蛋白虽然在正常生理条件下看似无关,但在环境应激条件下却表现出明显的共性,即进入应激颗粒,并通过与G3BP异常互作导致应激颗粒异常。因此,该研究提出应激颗粒异常很可能是不同CMT2亚型的共性致病机制。该研究很具有创新性和启发性,加深了领域内对疾病“遗传异质性”这一难题的认识,并为针对CMT等神经系统罕见病的广谱治疗药物开发指明了新的方向。

## Cell 封面故事

当村寨(运动神经元, MN)面临猛兽来袭时(环境应激),村民(各种蛋白、RNA分子等)从四面八方赶来,唯村长(G3BP蛋白)马首是瞻,迅速集结成队伍(应激颗粒)以应对危机。此时,有一黑衣人(CMT致病蛋白)也混入人群,趁乱袭击了村长,破坏了村寨的防御体系,导致危机加剧。封面设计灵感来源于宋代名画《清明上河图》,装裱部分取材于“现代神经科学之父”圣地亚哥·拉蒙·卡哈尔(Santiago Ramón y Cajal)所绘制的脊髓图谱中运动神经元所在区域。

## 鲁伯勋 教授 复旦大学生命科学学院

细胞器是细胞基本的功能和结构单元,其形态、组分、数量等特性与细胞生理功能关系密切。RNA颗粒(RNA granule)是一类以RNA和RNA结合蛋白为主要成分的无膜细胞器(membraneless organelle),在细胞中呈液-液相分离状态。与线粒体、溶酶体等经典的有膜细胞器相比,目前人类对于这类无膜细胞器的认识尚处于起步阶段,但因其参与蛋白翻译、应激反应等重要细胞活动,并且与癌症、神经退行性疾病等重大疾病关系密切,近年来已成为国际生物学领域的一个热点问题。

细胞中的RNA颗粒可分为不同种类,应激颗粒(SG)是其中的一种主要类型。SG是细胞在应激状态下形成的一种存在于



细胞质中的颗粒样结构。当细胞面临外界刺激时，核糖体上正在进行的蛋白翻译暂时中止，其上的mRNA、RNA结合蛋白、翻译复合物等组分脱离核糖体，与G3BP1/2、TIA1、CAPRIN等SG核心蛋白结合，通过液-液相分离形成尺寸在0.1~2微米左右的颗粒。当环境压力解除后，细胞内的SG发生解聚，mRNA及翻译复合物的各种组分被转运回核糖体，蛋白翻译重新开始。SG的这种组装-解聚的动态变化可以有效地避免应激状态下蛋白的错误翻译，使细胞更好地应对环境中的不良刺激。

近年来越来越多的证据表明，SG在多种神经退行性疾病中扮演了非常关键的角色。例如，肌萎缩侧索硬化(Amyotrophic Lateral Sclerosis, ALS)是临床上最主要的一种运动神经元病。不良环境刺激、遗传突变等因素会导致定位在SG中的TDP43、FUS等疾病蛋白在液-液相分离的特殊微环境中发生异常聚集并产生蛋白沉淀，从而导致运动神经发生退行性

病变。然而包括CMT在内的一部分神经系统疾病并不产生明显的蛋白沉淀，SG在这类疾病中的作用一直不清楚。

白戈和李劲松课题组的研究发现，与ALS等神经退行性疾病不同，CMT2致病蛋白不影响SG的组装-解聚等动态变化，也不产生病理性的蛋白沉淀，但能够通过干扰SG核心蛋白G3BP发生异常互作扰乱SG核心蛋白网络，破坏SG的应激功能。由于相较于ALS等神经退行性疾病，CMT具有发病早，进展慢的特点，因此一个可能的猜测是，SG核心蛋白网络和功能异常也存在于ALS等其他神经退行性疾病中，是蛋白沉淀形成之前一个被人忽视的早期病理事件，而随后产生的蛋白沉淀可能会进一步促进ALS等疾病的快速发展和广泛蔓延；由于CMT致病蛋白一般不形成蛋白沉淀，因此疾病进程相对缓慢。该项研究提出了SG参与周围神经疾病的一种新机制，拓展了人们对无膜细胞器在神经退行性疾病中作用的认识，也为相关疾病的药物开发提供了新思路。

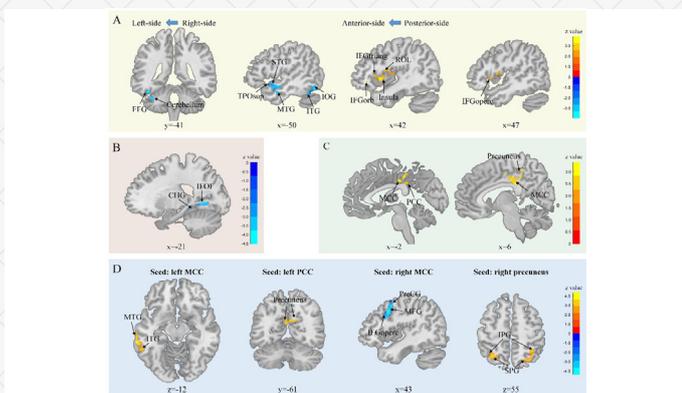
## 解析强迫症的大脑地图

### 学科交叉

学科交叉融合是推动科学创新发展的重要驱动力，本研究通过医工交叉团队跨学科深度合作，以临床医学实际需求为牵引，探索多模态超高场磁共振脑成像技术在精神疾病诊断中的应用，为临床科研提质增效，为人民健康福祉赋能。

强迫症，又称强迫性障碍(Obsessive-Compulsive Disorder, OCD)，是一种常见的慢性精神障碍，以其特征性的强迫思维和强迫行为而著称。它具有难以治愈、高度共病性和严重致残性等特征。强迫症的终生患病率约为2%-3%，被世界卫生组织(WHO)列为全球第四大高发的精神障碍。该

疾病的主要症状表现为反复出现的、难以摆脱的强迫思维和强迫行为。患者明知这些思维和行为不合理或过度，但却难以控制，通常需要通过反复或重复确认来减轻痛苦。强迫症不仅影响患者的生活质量，甚至可能危及生命健康，同时也对其家庭和社会造成沉重的负担。然而，强迫症的病因和病理机制非常复杂，至今尚未完全阐明。



强迫症患者大脑结构连接与功能网络的异常。

A. 灰质体积 (GMV)、B. 白质各向异性分数 (FA)、C. 静息态低频振幅 (ALFF)、D. 静息态功能连接 (FC)

磁共振成像技术是目前用于强迫症影像学研究的主要工具。早期研究表明，强迫症主要涉及皮质-纹状体-丘脑-皮质(CSTC)环路异常活化，导致眶额皮层-皮下核团通路的过度激活。这会使患者过分关注潜在的危险因素和卫生条件等细节，从而触发强迫思维。为了暂时缓解这种痛苦，患者会采取反复行为，这种缓解机制成为了他们的本能反应，并不断强化，导致强迫思维和强迫性重复行为不断加剧。此外，一些研究还表明，除了CSTC环路，强迫症还涉及与杏仁核-海马通路、额-顶连接、小脑-默认模式网络等相关的大脑连接。然而，目前的研究结果尚存在一定不一致性，因此尚需寻找可靠、精确、可复制的强迫症影像生物标志物。

在2022年12月,浙江大学双脑中心、浙江大学系统神经与认知研究所赖欣怡课题组与杭州第七人民医院的李涛院长以及唐文新教授团队,共同在国际知名期刊*Asian Journal of Psychiatry*在线发表了一项重要研究成果。他们首次应用了7T多模态磁共振成像技术,研究了未服药的强迫症患者的的大脑灰质体积、白质微结构和功能连接。这项研究较为全面地揭示了环路、边缘系统、默认网络、视觉、语言和感觉运动网络在强迫症发病中的角色和作用。

研究结果显示,强迫症患者的前额叶灰质体积增加,其中眶额皮质的体积变化最为显著。同时,颞叶、枕叶和小脑的某些脑区的灰质体积减少,并且这种异常变化表现出左右大脑半球的不对称性。此外,扣带束和额枕下束的白质完整性也受到损害。功能影像显示,边缘系统的一些脑区(包括扣带回和楔前叶)的功能连接增强,左侧中扣带回-左侧颞叶、左侧后扣带回-双侧楔前叶的功能连接增加,而右侧中扣带回-右侧额叶的功能连接减弱。团队将三种不同模态的磁共振数据与临床特征相结合,证实了强迫症患者的大脑结构和功能异常与强迫思维、强迫行为之间的关联。

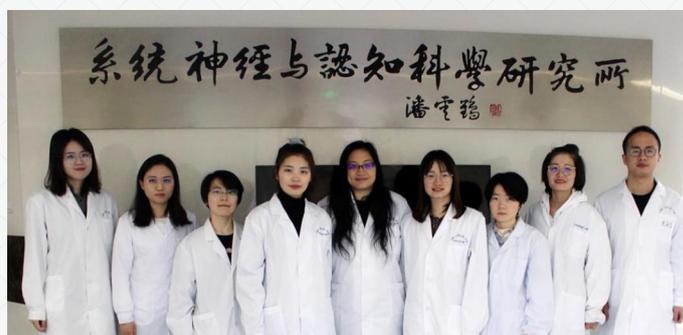
这项研究较为全面地揭示了强迫症患者大脑结构和功能的变化,明确了强迫思维和强迫行为在脑区上的特定调节作用。未来的研究将针对不同类型和维度的强迫症,结合类脑计算和人工智能等技术,以发现更具特异性和敏感性的强

迫症影像标志物。这将有助于更深入地理解强迫症的发病机制,为制定个性化的干预策略和临床疗效评估标准提供支持。

Tang, W. et al. (2023) 'Exploring structural and functional alterations in drug-naïve obsessive-compulsive disorder patients: An ultrahigh field multimodal MRI study', *Asian Journal of Psychiatry*, 81, p. 103431. doi:10.1016/j.ajp.2022.103431.

### 赖欣怡课题组

致力于发展前沿的脑机智能融合技术,开发光、电、磁、声多模态读脑与控脑融合技术,同时开展脑神经影像与脑信息的基础研究,围绕“读得更清晰、算得更优化、控得更精准、懂得够全面”展开,在脑成像技术、脑信息算法、脑读写核心器件上取得了创新成果,为脑科学与脑疾病研究提供重要支撑。



## 基于弥散磁共振成像的肿瘤“无创病理” ——儿童胶质瘤病理分级与分子分型

### 学科交叉

这项研究的成功得益于生物医学工程、放射科学和儿科肿瘤学专家之间的富有成果的跨学科合作。通过结合各方多元的观点、创新的方法和互补的专业知识,我们能够在中枢神经系统肿瘤研究领域开辟新的途径。这种跨学科的协同作用使我们能够开发出新的方法,并获得关于儿童胶质瘤细胞微结构特征的宝贵见解。先进成像技术(如 $t_2$ -dMRI)与组织学和分子学分析的整合在解析这些肿瘤的复杂性方面起到了关键作用。这种合作努力不仅加深了我们对中枢神经系统肿瘤的理解,还强调了跨学科合作在应对复杂医学挑战中的重要性。

**中枢神经系统(CNS)肿瘤是儿童肿瘤患者最常发生的实体肿瘤之一,具有较高的致残率和致死率。**胶质瘤是儿童CNS肿瘤中最常见的类型,通常分为低级别(LGG)和高级别(HGG),前者预后良好,后者长期生存率极低。弥漫性中线胶质瘤(DMG)是一种可怕的儿童胶质瘤,常发生于丘脑、脑干或脊髓等特殊位置,通常无法手术治疗,患者存活期仅为9-11个月。在各种组织学特征的儿童DMG病例中,H3K27改

变的患者总生存期都显著较低。因此H3K27改变是2021年世界卫生组织(WHO)CNS肿瘤分类中DMG的重要分子标志物。准确的组织学和分子学分级对于预后决策和治疗策略至关重要。

2023年1月7日,浙江大学交叉团队PI、浙江大学生物医学工程与仪器科学学院的吴丹课题组和浙江大学附属儿童医院放射科的张洪锡主任团队在*Neuro-Oncology*杂志

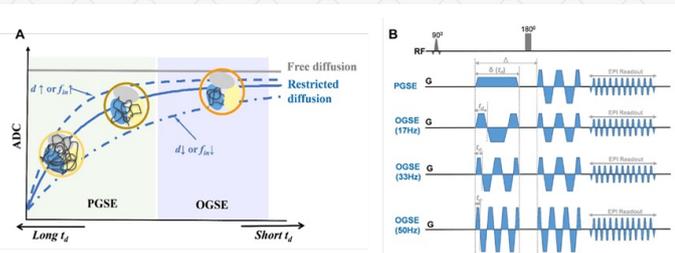


图 1: (A) 时间依赖性扩散磁共振成像技术原理。  
(B) 实验中使用的 PGSE 与 OGSE 序列示意图。

振荡梯度(OGSE)和脉冲梯度自旋回波序列(PGSE)采集了胶质瘤的 $t_d$ -dMRI图像, 并使用IMPULSED模型对数据进行拟合, 与病理切片进行对比。

研究团队发现, 高级别胶质瘤(HGG)细胞密度和细胞内分量显著高于低级别胶质瘤(LGG), 而细胞直径、扩散系数和T1、T2值显著低于LGG, 其中细胞密度的分类效果最好。在分子分型方面, H3K27改变的肿瘤与野生型DMG相比, T1、T2、表观扩散系数、细胞外扩散系数和细胞直径明显降低, 而细胞内分量和细胞密度升高, 其中细胞直径的分类性能最好。将细胞直径和细胞外扩散系数结合起来可以进一步提高分类性能。最后, 研究团队结合病理活检图像对组织学进行验证, 发现模型参数与病理图像显示良好的相关性。

正如2021年WHO指南所指出的, 获得组织学和分子学相结合的诊断依据对于准确的预后评估和最佳治疗方案选择至关重要。研究团队设计了一项前瞻性研究, 旨在探究基于 $t_d$ -dMRI理论的新型细胞微观结构标记物在儿童胶质瘤的组织学和分子鉴定中的临床应用。初步结果表明, 细胞体积指数在组织学分级方面具有较好的性能, 而细胞直径指数在区分H3K27改变型和野生型DMG方面具有较高的鉴别力, 表明这些非侵入性微结构特征在儿童胶质瘤的诊断中极其重要。特别是, 不同的组织学和分子学亚型展示出独特的微观结构特征, 这表明使用能够特异性反映细胞微结构的病理指标, 而不仅仅是简单的表观弥散系数ADC测量是非常重要的, 而 $t_d$ -dMRI技术可以准确提供这些信息。

Zhang, H. et al. (2023) 'Histological and molecular classifications of pediatric glioma with time-dependent diffusion MRI-based microstructural mapping', *Neuro-Oncology*, 25(6), pp. 1146–1156. doi:10.1093/neuonc/noad003.

## 吴丹课题组

高等磁共振成像技术 (Advanced Magnetic Resonance Imaging and Technology, AMRIT) 实验室致力于脑科学研究和影像技术创新, 以新一代磁共振成像技术和医学影像处理为主要研究方向。团队围绕高分辨率快速成像、基于弥散磁共振的微结构成像、胎儿与婴幼儿成像等新型技术开展了一系列原创性研究。相关研究成果已在 *PNAS*, *Radiology*, *NeuroImage* 等领域内顶级期刊发表。

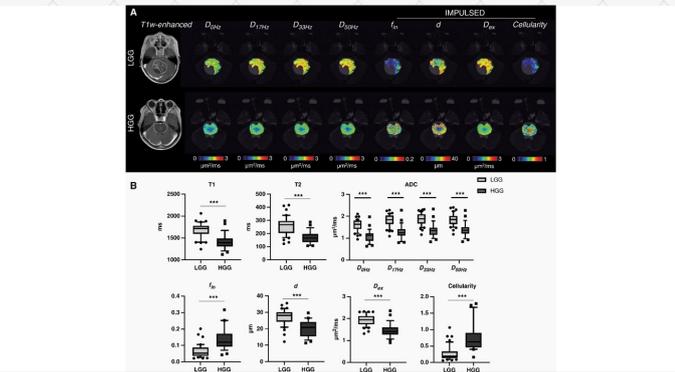


图 2: (A) 组织学分组中代表性患者基于  $t_d$ -dMRI 技术获得的微结构参数图。  
(B) 各项 MRI 指标在 LGG 与 HGG 的组间差异。

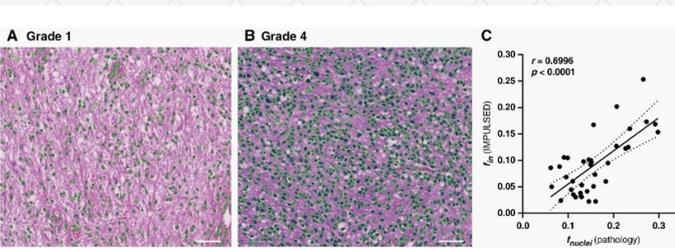


图 3: 病理学结果与 IMPULSED 模型参数的相关性分析。

(A)(B) 为深度学习分割的 H&E 染色病理活检图像。

(C) 为 IMPULSED 模型中的细胞内分量与基于病理图像的细胞核分量的相关性分析。

上发表了题为“*Histological and Molecular Classifications of Pediatric Glioma with Time-dependent Diffusion MRI based Microstructural Mapping*”的研究论文。团队提出了一种基于时间依赖性扩散MRI( $t_d$ -dMRI)理论的无创微结构定位技术, 用于量化肿瘤细胞的特性, 并初步应用于儿童胶质瘤的组织学分级和H3K27分子分型的识别中。

基于 $t_d$ -dMRI在映射细胞微结构方面具有独特优势, 通过特殊的扩散编码方案, 在多个扩散时间下捕获受限扩散。时间依赖的扩散运动可用于建立生物物理模型, 量化微结构特性。基于 $t_d$ -dMRI的微结构成像是实现“虚拟病理学”的一项进展。

研究团队招募了75名儿科患者, 使用实验室自主研发的



# 药物治疗激活残留神经回路 助力脊髓损伤功能恢复

脊髓损伤,会导致不可逆的中枢神经系统组织丧失,进而导致损伤平面以下感觉和运动功能部分受损或完全丧失。如何治疗脊髓损伤一直是神经科学与再生领域的重大科学难题。早期准确、合理、规范的康复治疗可以有效提高治愈率、

降低致残率、恢复肢体功能、改善患者生存质量。实际上,绝大多数脊髓损伤患者仍然有一些连接完好的神经回路残留。但至少有两个主要的病理过程阻止了这些残留神经回路发挥功能。首先,创伤性损伤导致的细胞死亡和血管破裂会引发炎症和细胞毒性因子(例如活性氧)的产生,这一过程也被称为继发性损伤,这会进一步破坏原发损伤中未受损的脊髓连接,加剧其功能缺陷。其次,脊髓损伤会引发神经元兴奋性的巨大改变,破坏受损脊髓神经回路的整体平衡。近年来,脑-脊髓接口设备在康复治疗上取得了一定的成功。但这类脑-脊髓接口设备在实际临床转化过程中仍面临这几大难题:(1)该设备价格昂贵,难以实现大规模应用;(2)不能应用于急性期脊髓损伤的治疗;(3)无法在损伤急性期提供神经保护作用,从而帮助更多的神经环路存活。

早在2018年,哈佛医学院何志刚院士和南通大学顾晓松院士团队合作在*Cell*期刊发表论文,该研究显示,钾氯共转运体KCC2的表达能够降低抑制性中间神经元的兴奋性,激活休眠的脊髓损伤过程中残留组织功能,使用KCC2激动剂CLP257治疗,能够促进脊髓损伤后功能恢复。但该方法也存在一些不足之处:(1)无法靶向特定神经环路;(2)药物的生物利用度低;(3)不能提供神经保护作用等。

面对巨大且未满足的脊髓损伤的医疗需求,如何通过药物治疗激活损伤后残留的神经回路,从而修复脊髓功能、恢复患者运动能力,仍然充满挑战。2023年06月12日,浙江大学双脑中心、浙江大学脑科学与脑医学学院王绪化课题组在*Nature Nanotechnology*期刊发表了题为“Controlled delivery of a neurotransmitter-agonist conjugate for functional recovery after severe spinal cord injury”的研究论文。该研究开发了一种可通过静脉注射的双功能智能纳米药物,能够高效且特异性靶向特定神经元,发挥神经保护和神经调控的双重作用,促进脊髓损伤后残留神经环路的完整性和功能恢复。

对于如何实现靶向递送,王绪化团队借助生物自身特性,通过将药物伪装成神经递质,成功实现了靶向递送功能。为

了促进药物可溶性和组织富集,研究团队设计了活性氧(ROS)响应性释放纳米,用于包封疏水的偶联神经递质的CLP-257,从而构建了一种智能纳米药物。该纳米药物可以通过微创的静脉注射,在脊髓损伤部位响应ROS并释放药物。在靶向治疗后,GABA Nano能够高效靶向GABA能神经元,并在受损脊髓中表现出双重作用——清除受损组织中积累的活性氧,从而保护残留神经回路;通过靶向调节抑制性中间神经元,促进残留神经回路融入宿主脊髓。在尽可能保护残留神经元的基础上,成功调控神经元兴奋性,最终极大地帮助了脊髓损伤大鼠的后肢功能恢复。

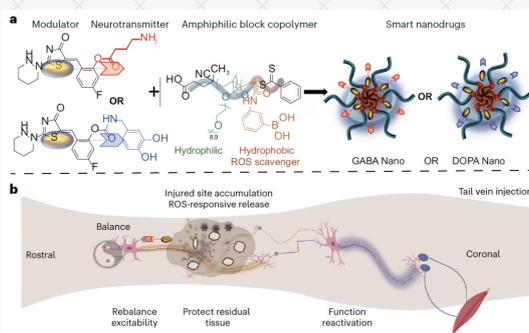
研究结果指出了一种脊髓损伤治疗药物开发的新思路,就是通过提高神经调控靶向性并辅以神经保护功能,促进脊髓功能的恢复。这或许是开发价格更适宜、普适性更强的高效脊髓损伤治疗药物的一个正确思路。

Zuo, Y. et al. (2023) ‘Controlled delivery of a neurotransmitter-agonist conjugate for functional recovery after severe spinal cord injury’, *Nature Nanotechnology* [Preprint]. doi:10.1038/s41565-023-01416-0.

## 王绪化课题组

王绪化,浙江大学医学院脑科学与脑医学学院研究员,其实验室主要研究治疗中枢神经系统疾病的药物及药物递送系统。主要研究兴趣包括:大语言模型、基于人工智能技术的药物设计和AAV基因递送载体的设计开发,脑机接口及组织工程技术。

王绪化团队开发了基于机器学习的FeatNN药物筛选平台(发表于*Briefings in Bioinformatics*期刊)。目前,目前团队已经通过FeatNN得到了更高效的KCC2激动剂。这一新型激动剂有望进一步提高GABA Nano的治疗效果。此外,在再生药物和方法的探索,团队还开发了一类UbvE4B蛋白药物(iScience),同样有望帮助脊髓损伤修复。



### 智能纳米药物的设计及机制

a. 智能纳米药物合成示意图。b. SCI后智能纳米药物的机制示意图。纳米药物的作用包括保护备用组织/轴突,重新平衡特定神经元的兴奋性,并最终在SCI后重新激活腰骶中央模式发生器(CPG)。

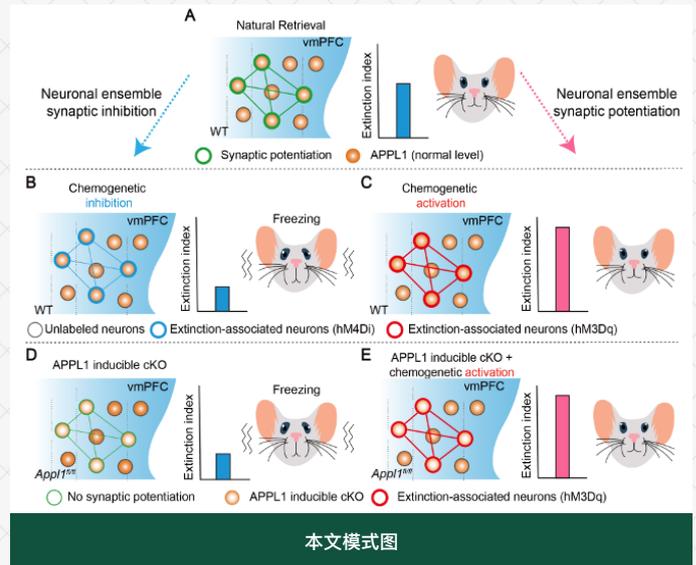
# 前额叶皮层参与恐惧消退记忆存储与提取的神经机制

为了更好地适应不断变化的外界环境,动物必须学会在面对危险信号时能快速调动相应的防御反应;而当这些信号不再提示危险时,动物也必须学会逐渐解除这种信号与防御反应之间的偶联。这种解除偶联的现象被称为记忆的消退(Extinction)。不同于自然的遗忘,记忆的消退是一种学习的过程。这种学习过程的异常与许多神经精神疾病有密切关系,如焦虑障碍、创伤后应激综合征等。以往的研究发现,内侧前额叶(mPFC)是存储恐惧消退记忆的关键脑区,但究竟是哪群神经元介导了恐惧记忆的消退?在消退期间这群神经元又发生了怎样的动态变化?该变化由何种分子介导?解决这几个至关重要的科学问题,将有助于我们找到恐惧记忆消退的神经机制,从而探索更有效的克服恐惧、治疗创伤应激反应等精神类疾病的药物靶点和神经调控治疗手段。

2023年2月24日,浙江大学双脑中心、浙江大学脑科学与脑医学学院邱爽课题组联合崔一卉课题组在*Biological Psychiatry*期刊在线发表了题为“NMDAR-dependent synaptic potentiation via APPL1 signaling is required for the accessibility of a prefrontal neuronal assembly in retrieving fear extinction”的工作,该研究揭示了前额叶皮层存储、提取恐惧消退记忆分子及细胞机制。

在这项研究中研究人员利用神经元活性依赖标记技术,标记出mPFC脑区中存储恐惧消退记忆的“痕迹细胞”(engram cell),并发现这群神经元在消退记忆提取时产生了突触可塑性的增强。那么,这种突触可塑性增强是提取恐惧消退记忆必须的吗?究竟是什么分子在介导这种可塑性的变化呢?以前的研究发现,核质穿梭蛋白APPL1是NMDA受体偶联下游信号通路、调控基因转录的核心分子,并进而决定了NMDA受体依赖的长时程突触可塑性的维持。结合转基因小鼠、生化、电生理及光纤记录等技术手段,研究人员发现敲除mPFC神经元内的APPL1会特异性破坏恐惧消退记忆的提取,同时检测到NMDA受体表达的下降低以及NMDA受体依赖的突触可塑性异常。研究人员通过进一步分析发现,小鼠在学习解除线索与恐惧关联之后,前额叶神经元内的APPL1穿梭进入核内,如果用多肽特异性干扰APPL1入核,会降低神经元内NMDA受体的水平,并影响恐惧消退记忆的提取。当我们在mPFC的“消退记忆痕迹细胞”中敲除APPL1,小鼠表现出明显的NMDA受体依赖的突触可塑性异常和恐惧消除记忆提取受损。值得一提的是,如果在此基础上利用化学遗传方式激活这群缺失了APPL1的痕迹细胞,则能够挽救受损的消退记忆提取。

综上所述,本研究表明mPFC中存在一个神经元集群



(neuronal ensemble) 负责存储恐惧消退记忆,同时这群神经元的突触可塑性变化决定记忆信息的提取。此外,该神经元集群内的APPL1通过核质穿梭,维持NMDA受体的表达水平,保证神经元可塑性变化的能力,在消退记忆的提取过程中发挥了重要作用。这项研究为探索更有效的克服恐惧,治疗创伤应激反应等精神类疾病的药物靶点和神经调控治疗手段提供了强有力的科学依据和启发。

Hua, S.-S. et al. (2023) 'NMDA receptor-dependent synaptic potentiation via APPL1 signaling is required for the accessibility of a prefrontal neuronal assembly in retrieving fear extinction', *Biological Psychiatry*, 94(3), pp. 262-277. doi:10.1016/j.biopsych.2023.02.013.

## 邱爽课题组

致力于从多个层面详细解读大脑学习和记忆的工作原理,寻找靶点来增强大脑的学习、记忆功能,并调控与之相关的神经精神疾病,如创伤后应激综合征,焦虑障碍等。近5年结果已经发表在*Biological Psychiatry* (2023), *Nature Communications* (2018, 2020), *Journal of Molecular Cell Biology* (2021), *Molecular brain* (2018, 2021) 等杂志。



# 双脑中心学术交流

2023 上半年



## 李波

冷泉港实验室讲席教授

2023年2月20日 良渚论坛

### 动机行为的神经环路解析

在学习中,我们渴望奖赏、逃避惩罚。大脑在奖赏和惩罚刺激驱动的学习过程中如何发挥作用?基底神经节和杏仁核是脑内处理奖赏和惩罚刺激的重要核团,内含错综复杂的神经环路。面对外界环境中各式各样、形形色色的刺激,基底神经节和杏仁核中的神经元如何在环路内精确协调、互助合作,最终调控动物的行为,发挥殊途同归之效?本期论坛李波教授介绍了如何应用脑科学领域的前沿技术,探索在编码、应对不同刺激时,脑内不同神经环路和神经元的灵活性,并了解它们在不同奖赏、惩罚刺激驱动学习中的作用。



## 韩明虎

深圳理工大学(筹)生命健康学院精神健康与公共卫生系执行系主任

2023年2月28日 双脑中心大讲堂

### 应激韧性的建立及其神经机制

重度抑郁症是一种影响广泛的精神疾病,患者会遭遇长时间情绪低落、兴趣消失、运动迟滞,乃至出现自杀意念等严重症状。累积压力是发展重度抑郁症的重要风险因素,但在长期应激环境下,只有少数个体会表现出易感性(罹患抑郁),而大部分个体则拥有应激韧性(保持身心健康)。韩明虎教授长期关注抑郁的易感与韧性机制,并建立了领域内经典的动物模型。利用慢性社交挫败压力的小鼠抑郁症模型,韩教授团队发现了易感与应激韧性行为表型分离的关键时期,确认社交互动作为区分性的行为指标,并定位了对建立应激韧性起着关键作用的脑区与神经元类群。



## 高天明

粤港澳大湾区脑科学与类脑研究中心主任、心理健康研究教育部重点实验室主任

2023年4月3日 双脑中心大讲堂

### 抗抑郁新药靶的研究进展

抑郁症是一种常见且严重的精神疾病，典型表现为长期的情绪低落和兴趣缺失，甚至出现自杀倾向。目前抑郁症的发病机理不清，临床上药物治疗存在诸多问题。高天明院士长期关注脑胶质细胞及神经环路在抑郁症发病过程中的作用，发现星形胶质细胞和小胶质细胞共同控制细胞外 ATP 水平，并通过内侧前额叶皮层的下行神经环路调控抑郁行为，这些发现可能为抑郁症治疗提供新药靶点。此外，高天明院士应用脑科学领域的前沿技术，探索在编码、应对不同刺激时，脑内不同神经环路和神经元的灵活性，并了解它们在不同奖赏、惩罚刺激驱动学习中的作用。



## 王以政

复旦大学附属华山医院国家老年疾病临床医学研究中心主任、国家神经疾病医学中心首席科学家

2023年4月4日 双脑中心大讲堂

### 脑损伤与类脑感知析

创伤后应激障碍 (PTSD) 是一种由创伤性事件所引发的慢性致残性精神障碍，表现为反复闯入的创伤性体验、回避创伤相关的刺激、负面的认知和情绪、高警觉高唤醒等四大典型症状群。PTSD 与抑郁障碍、焦虑障碍等其他精神障碍共病率高，临床抗抑郁症药物和心理治疗手段疗效均不尽如意。目前，国际上已有多例 DBS 有效改善难治型 PTSD 患者的报道。

本期大讲堂王以政院士与大家一同深入探讨了 DBS 改善 PTSD 等精神疾病的分子和环路机制，以及在类脑计算方面取得的最新进展与其在不同领域的应用价值。



## 叶克强

深圳理工大学生命健康学院系主任（前美国埃默里大学终身教授）

2023年4月27日 双脑中心大讲堂

### 阿尔茨海默病发病的新机制及药物研发过程

阿尔茨海默病是引起老年人痴呆最常见的原因，预计到 2050 年我国 AD 患者将超 3000 万。由于 AD 的发病机制尚不明确，导致药物研发进展极为缓慢，全球绝大多数 AD 药物在临床试验阶段均遭遇失败。叶克强教授多年来一直致力于神经退行性疾病发病机制的探索、早期诊断与小分子化合物新药的开发及研究，提出了原创性理论：CEBPβ/AEP 通路的激活，是导致 AD 的核心推动因素。叶克强教授通过筛选、化学合成、改造及药物设计开发了一系列靶向 CEBPβ/AEP 通路的小分子化合物，前期研究发现对于包括 AD 在内的各类神经退行性疾病均有显著治疗作用。



## 杨竞

北京大学生命科学学院研究员

2023年5月9日 杏林学者论坛

### Neuroimmune Regulation in Physiology and Disease

杨竞教授团队通过整合三维成像、多组学分析、化学遗传学、动物疾病模型、人类临床样本等跨学科手段，专注于系统生理学的前沿交叉方向，探索不同疾病条件下神经系统、免疫系统、代谢系统、循环系统等互作调控，在分子、细胞、器官、机体的多尺度层面开拓神经免疫 (neuroimmunology)、神经代谢 (neurometabolism)、免疫代谢 (immunometabolism) 等的创新概念和视角。目前在神经退行性病变的免疫调控功能、免疫器官或屏障组织的神经调节机制等方向已取得多项创新成果，为治疗各类相关疾病提供了关键切入点。



## 朱心红

华南理工大学生物科学与工程学院教授

2023年5月10日 双脑中心大讲堂

### 情绪 – 认知界面

感觉信息自下而上，认知调控自上而下，共同协调感知过程。感知障碍是精神疾病核心症状之一，非匹配负波异常是精神分裂症的一个生物标记。我们发现，初级听皮层 – 内嗅皮层 – 海马环路介导非匹配负波的产生并参与认知功能调节。面对应激时，抑郁非易感小鼠内侧膝状体谷氨酸能神经元超极化，引起初级听皮层的 PV 神经元启动内源性稳态机制，并促进相邻的兴奋性神经释放脑源性神经营养因子，增强丘脑 – 皮层环路功能对抗应激。然而，抑郁易感小鼠缺乏类似的“韧性”机制。该系列研究为感知障碍的机制解析提供了新思路。



## John Pham

Editor-in-Chief, Cell

2023年5月12日 双脑中心大讲堂

### Scientific publishing in service to science

Dr. Pham received his PhD from Northwestern University, where he studied the mechanisms of RNA splicing and RNA interference with Dr. Erik Sontheimer, and conducted postdoctoral work at Harvard Medical School and Brigham and Women's Hospital.

Dr. Pham joined Cell Press in 2008 as a member of the Molecular Cell editorial team and became the journal's Editor-in-Chief in 2012. In this role, he has expanded his scientific expertise across the broad range of areas that Molecular Cell covers and has led initiatives on transparency and integrity, piloted new policies on data archiving, and tested different approaches to peer review.



## 薛天

中国科学技术大学

2023年5月15日 双脑中心大讲堂

### Light and Life: 光感受与生命过程调控

光是生命之源，地球生命体在太阳辐照之下孕育和经历数十亿年的进化，演化出复杂的光感知系统。其不仅为机体提供成像视觉能力，还调控系列重要的生理功能，而其损伤又会造成严重的视觉疾病。因此，理解生命体如何感光、光信号如何调控生命体机能，进而修复光感受能力损伤造成的视觉疾病，就有着其重要的基础科学意义与现实应用价值。

近年来，围绕着视网膜感光的分子细胞和发育衰老机制、“眼—脑—躯体”神经环路调控生命过程，薛天教授团队利用再生医学、基因编辑、新材料等手段实现视觉修复与增强，从分子、细胞、环路和整体等多层次解析视觉神经系统的基础工作机理，探索面向眼科疾病的生物治疗技术。



## 张毅

Fred Rosen Professor, Harvard Medical School and, Boston Children's Hospital

2023年7月18日 良渚大师讲堂、双脑中心大讲堂

### Understanding the cellular, molecular, and circuit bases of brain reward and its dysfunction in neuropsychiatric diseases

Drug addiction is a complex disorder believed to involve molecular changes in multiple neural circuits associated with the brain reward system. Decoding these adaptive changes across diverse circuits, composed of numerous molecularly heterogeneous neuron subtypes, is the central challenge in understanding drug addiction. Over the past few years, Zhang lab has taken a comprehensive approach to systematically decode the molecular profile and spatial organization of the heterogeneous cell types in the nucleus accumbens (NAc) and the prefrontal cortex (PFC), the two major regions regulating brain reward and drug addiction.

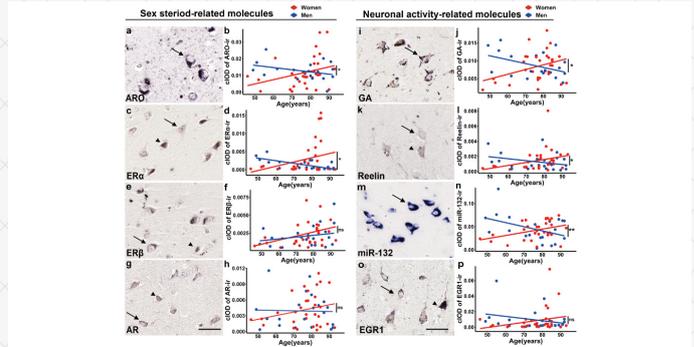
# 解析罹患阿尔茨海默病风险的性别差异机制

阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是人类老年期最常见的痴呆症, 伴随着记忆障碍、失语、失认和大小便失禁等痴呆症状, 严重危害着个体健康, 给家庭和社会带来沉重的负担。从平凡百姓到那些曾经叱咤风云和引领世界潮流的社会精英, 例如美国前总统里根、英国前首相撒切尔夫人等, 在老年一旦罹患了AD, 则丧失了大脑的基本学习记忆功能, 也丧失了其它基本生存能力。AD如同如杀手一般, 带走了人们曾经拥有的记忆和骄傲、幸福与尊严。因此, 科学家们前赴后继, 力图揭示AD的发病机制, 寻找有效的AD防治策略。据世界阿尔茨海默病协会2022年公布的数据, 到2030年, 全球罹患痴呆症的人口将达到1.39亿。除此之外AD具有明显的性别差异, 女性患病率高于男性, 且女性AD患者的认知功能减退速率也快于男性患者。研究人员虽然认识到这种性别差异与AD发病机制密切相关, 但其发生和发展的原因尚未被阐明。

浙江大学双脑中心、浙江大学脑科学与脑医学学院包爱民课题组长期关注阿尔茨海默病的发病机制, 主要针对尸解后人脑样本进行研究。2021年11月, 课题组在*Neuropathol Appl Neurobiol* 发表文章, 揭示了嗅皮层(entorhinal cortex, EC)是对AD最为易感的脑区之一。课题组检测了在认知功能完好的中老年人内嗅皮层中的AD病理标志物——过度磷酸化Tau蛋白(hyperphosphorylated Tau, pTau)的表达水平, 发现这种蛋白在女性内嗅皮层中表达量显著高于男性。

根据上述成果, 课题组进一步探究增龄过程中女性罹患AD的风险增加的机制, 并于2023年3月24日在*Alzheimer's & Dementia*杂志发表最新研究发现: 在衰老的进程中, 为了维持完好的认知功能, 两性大脑的内嗅皮层或采用了不同的分子变化的策略, 正是这一特征导致了女性罹患阿尔茨海默病的风险增加。

实验人员使用定量免疫组织化学、原位杂交等方法于人脑组织样本(注: 样本源自荷兰人脑库)测定了认知功能完好的中老年人(46-93岁)内嗅皮层中12种特征性分子的年龄相关变化及其性别差异。其中包括: 局部性甾体活性分子(由于无法直接测量石蜡切片样本中的激素水平, 采用激素受体水平来推测局部激素水平变化)、与学习记忆功能密切相关的胆碱能活性分子(胆碱合成酶ChAT、乙酰胆碱酯酶AChE)、兴奋性和抑制性神经递质活性标志物(谷氨酸、GABA)、内嗅皮层代谢活性标志物(高尔基体、糖蛋白Reelin、早期生长反应因子EGR1和小RNA132)。令人惊奇的是, 认知功能完好的女性内嗅皮层呈现了与增龄相关的雌激素活性和神经元活性的增加, 并伴随更多更快的pTau累积; 而认知功能完好的男性



认知功能完好的中老年人内嗅皮层中(entorhinal cortex, EC)中性甾体相关分子、神经元活性标志分子的年龄相关性变化的性别差异。

内嗅皮层内雌激素、雄激素和神经元活性则呈现出与增龄相关的稳定表达。这些发现提示, 增龄过程中女性内嗅皮层的激活状态可能不仅对脑功能的改变起到代偿作用, 同时也刺激了神经退行性改变的发生, 可能是女性对AD易感性的关键机制之一。

这项基于尸解人脑组织样本的研究发现进一步揭示了AD发生的性别差异机制, 为全面阐明AD发病机制及开发防治策略提供了关键的证据和线索。

Hu, Y. et al. (2021) 'Sex differences in the neuropathological hallmarks of Alzheimer's disease: Focus on cognitively intact elderly individuals', *Neuropathology and Applied Neurobiology*, 47(7), pp. 958–966. doi:10.1111/nan.12729.

Chen, X. et al. (2023) 'Sexually dimorphic age-related molecular differences in the entorhinal cortex of cognitively intact elderly: Relation to early Alzheimer's changes', *Alzheimer's & Dementia* [Preprint]. doi:10.1002/alz.13037.

## 包爱民课题组

课题组聚焦于尸解后人脑组织样本, 长期致力于包括心境障碍、神经退行性疾病等人脑疾病的神经生物学发病机制研究, 同时致力于促进中国人脑组织库的建设。课题组已在领域著名期刊如 *Alzheimer's and dementia*, *Brain*, *Mol Psychiatry*, *Trends Neurosci* 等发表SCI论文60余篇。



# 解析阿尔茨海默病小鼠 CA1 锥体神经元过度兴奋的环路机制

阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 俗称老年痴呆, 是最常见的神经退行性疾病。AD 主要的临床表现为以学习和记忆为主的认知功能损伤, 其特征性病理变化包括细胞外的淀粉样蛋白 (amyloid  $\beta$ , A $\beta$ ) 沉积和细胞内的神经纤维缠结 (主要由 Tau 蛋白, 尤其是高度磷酸化的 Tau 蛋白组成)。自 1906 年由德国精神科医生 Alois Alzheimer 首次描述以来, 针对 AD 的研究已有近 120 年的历史。然而, AD 的具体发病机制仍不清楚, 因此 AD 相关药物的研发也受到阻碍。

近年来, 越来越多的研究提示, A $\beta$  和 Tau 蛋白的异常聚集可导致突触传递及神经元活性异常, 进而影响相关神经环路的结构和功能, 最终在 AD 患者中引起学习和记忆等认知功能的障碍。然而, AD 患者脑中突触传递及神经元活性异常的调控机制仍待进一步阐明。

浙江大学双脑中心、浙江大学脑科学与脑医学学院孙秉贵课题组发现, 中缝内核 (median raphe nucleus, MRN) 至海马的五羟色胺 (5-HT) 通路异常是导致 AD 小鼠 CA1 锥体神经元兴奋性异常的重要原因。该研究以“Aberrant serotonergic signaling contributes to the hyperexcitability of CA1 pyramidal neurons in a mouse model of Alzheimer's disease”为题, 发表在 *Cell Reports* 杂志。

研究团队以在海马中过度表达 A $\beta$  的 J20 系人类淀粉样前体蛋白 (hAPP-J20) 小鼠作为 AD 模型, 通过在体光纤记录发现, hAPP-J20 小鼠海马中 CA1 锥体神经元的活性明显升高。电生理检测发现, 与野生型 (WT) 小鼠相比, hAPP-J20 小鼠 CA1 锥体神经元的输入电阻显著升高, 而基电流显著下降, 提示其兴奋性显著增强; 但 CA1 锥体神经元中自发抑制性突触后电流 (sIPSC) 和自发性兴奋性突触后电流 (sEPSC) 的频率及幅度在 WT 与 hAPP-J20 小鼠之间没有显著差异。这些结果提示, hAPP-J20 小鼠 CA1 锥体神经元的过度活跃主要是由于其膜的内在特性异常而引起的。

研究人员利用顺向和逆向追踪、微透析结合高效液相色谱法 (High Performance Liquid Chromatography, HPLC)、新一代的 RNA 原位杂交技术 RNAscope 及蛋白质印迹法 (Western blot, WB) 等方法发现, MRN 至海马的 5-HT 通路在 hAPP-J20 小鼠受到抑制。化学遗传学调控结合光纤记录及

电生理的实验发现, 激活 MRN 中的 5-HT 神经元可通过影响 CA1 锥体神经元膜的内在特性及抑制性突触传递而减缓 hAPP-J20 小鼠 CA1 锥体神经元的过度兴奋, 提示 MRN 至海马的 5-HT 通路异常可能是导致 hAPP-J20 小鼠 CA1 锥体神经元过度活跃的原因之一。通过药理学方法拮抗 5-HT<sub>1aR</sub> 与 5-HT<sub>3aR</sub> 后, 激活 MRN 中 5-HT 神经元影响 CA1 神经元活性的效果显著减弱, 提示 5-HT<sub>1aR</sub> 和 5-HT<sub>3aR</sub> 在此过程中发挥重要作用。

随后, 研究人员通过化学遗传学技术特异性激活 MRN 中的 5-HT 神经元后, hAPP-J20 小鼠的记忆能力得到了显著的改善, 而抑制 5-HT<sub>1aR</sub> 和 5-HT<sub>3aR</sub> 后该效果显著减弱。更有意思的是, 用 5-HT<sub>1aR</sub> 和 5-HT<sub>3aR</sub> 的激动剂处理小鼠, 可减缓 CA1 神经元的过度兴奋并显著增强 hAPP-J20 小鼠的记忆能力。

综上, 该项工作的研究结果提示, MRN 至海马的 5-HT 通路异常可导致 hAPP-J20 小鼠 CA1 锥体神经元过度兴奋, 进而损伤其认知功能。该工作为深入理解 AD 的发病机制提供了新的认识, 并可能为干预 AD 提供新的靶点。

Wang, J. et al. (2023) 'Aberrant serotonergic signaling contributes to the hyperexcitability of CA1 pyramidal neurons in a mouse model of alzheimer's disease', *Cell Reports*, 42(3), p. 112152. doi:10.1016/j.celrep.2023.112152.

## 孙秉贵课题组

致力于阿尔茨海默病发病机制的研究, 目前的研究重点集中在 AD 小鼠海马神经元活性异常的机制及其调控。研究结果在 *Cell Reports* 和 *Stem Cell Reports* 等杂志发表。



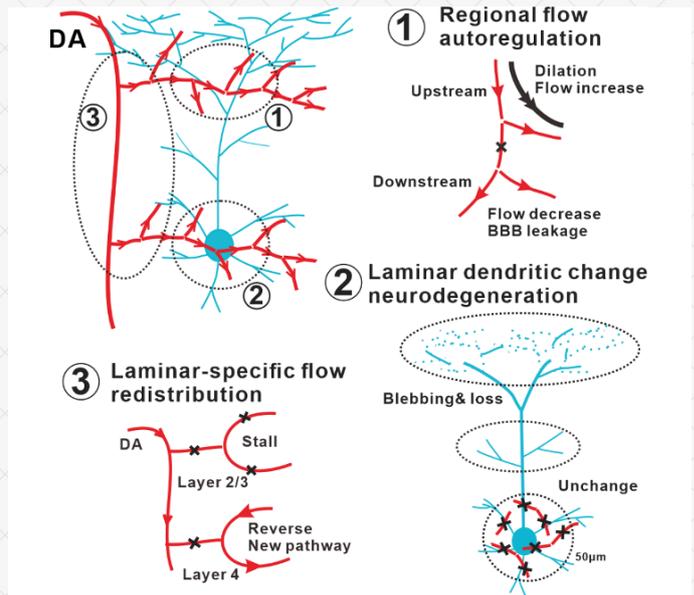
# 活体动态成像皮层微血管栓塞病变

大脑的正常功能与稳态维持依赖于复杂且高度互连的脑血管网络内血流的持续和正确输送，而血流的非正常扰动会影响大脑功能的维持，可导致神经元应激级联反应、炎症和细胞损伤等症状，且与微梗死和神经退行性疾病等紧密相关。尽管已进行大量相关研究，但目前对微血管层面的微小病变及其对邻近组织的血液动力学和神经活动的影响还知之甚少。浙江大学双脑中心、浙江大学系统神经与认知研究所奚望 /Anna Wang Roe课题组聚焦于大脑血管的功能作用及神经血管耦合机制，探索正常的大脑生理学和各种脑部疾病中微血管功能和神经病变之间的联系，以及脑血管功能不全对脑功能的影响，希望为相关疾病治疗和预防提供新的策略。

基于团队前期工作，研究人员建立了结合1070 nm激光与螺旋式扫描方法为核心的精准光血栓方法(precision ultrafast laser-induced photothrombosis, PLP)，激发形成了高效，安全且具有高度空间精准度的玫瑰红光活化诱导的光血栓技术(*Small Methods*, 2023)。本研究利用PLP方法构建了不同程度的局部微缺血模型，进一步研究微血管缺血是如何影响皮层血流以及神经元功能变化，揭示血管功能障碍下的血流重塑和功能变化机制，于2023年5月发表于*Cell Reports*杂志。

结合单根毛细血管血栓的构建，研究人员首先量化研究了局部血管网络内上下游微血管分支结构和血流动力学的显著性变化，展示了快速的区域性血流分配机制以及部分下游分支的血脑屏障渗漏的病理学演变。然后通过对目标神经元周围毛细血管进行光血栓来诱发局灶性缺血，进一步探究这种微血管血栓缺血对神经元的影响。结果表明缺血导致了神经元树突形态急剧的层级特异性变化，揭示了局灶性缺血如何诱发层级差异的神经退行性改变病理学机制，提示了微血管缺血与神经退行性疾病的联系。此外，本文还展示了同一血管树内同步进行2/3层和4层两种不同深度的第一级小动脉微血栓后对2/3层和4层的血流分布产生了不同的影响。2/3层的血流再分配显著弱于4层，这表明作为主要的脑皮层输出层的2/3层可能更容易受到微血栓的损伤影响。这些结果凸显了微血管网络层级血流调控的相关性，对理解大脑区域之间的功能和连接具有重要意义。

本研究通过微缺血模型的构建，揭示了微血管网络的新的血流特征以及血管和神经元的精密联系。结合课题组过去专注于大面积缺血性和出血性破坏的研究，此项工作进一步补齐脑血流系统的功能机制版图。了解潜在的生理或病理的脑血流灌注系统及其机制，特别是微小血管病变的急性生长演化过程，对于解析健康状态和疾病模式中的大脑功能及神



微血管血栓诱发局部血流调控变化以及和相关联的神经退行性改变。

① 单根毛细血管血栓导致快速的局部血流自动调节及 BBB 变化；② 局灶性毛细血管血栓引起神经退行性改变；③ 微血管血栓产生层级特异性的血流动力学改变。

经血管耦合机制、神经可塑性改变的潜在机制至关重要，也为开发缺血性中风及其关联的神经退行性疾病后出现的血流控制缺陷的治疗提供重要的理论基础。

Zhu, L. et al. (2023) 'Single-microvessel occlusion produces lamina-specific microvascular flow vasodynamics and signs of Neurodegenerative Change', *Cell Reports*, 42(5), p. 112469. doi:10.1016/j.celrep.2023.112469.

## 奚望 /Anna Wang Roe 课题组

(1) 结合多学科交叉优势，在 2P/3P 平台上开发新的成像工具，以揭示体内微血管系统的结构和功能；开发新的活体血管系统调控方法，如超快激光诱导精准血栓法 (PLP)。

(2) 从小鼠到灵长类动物的神经血管耦合机制。利用小鼠模型理解脑小血管疾病以及神经退行性疾病之间的关联；以及灵长类动物模型中联合 fMRI 检测 BOLD 信号的神经血管耦合机制等。



# 更早、更精准诊断神经退行性疾病的新曙光 ——外泌体纳米流式检测技术

## 章京教授专访

● 章京，国家海外特聘专家，国家二级教授，博士生导师。现任浙江大学“国家健康和疾病人脑组织资源库”主任、浙江大学医学院附属第一医院余杭院区副教授、浙江大学病理中心及浙江大学医学院附属第一医院病理科主任。

章京教授多年来致力于帕金森病、老年痴呆症等神经退行性疾病的早期诊断、追踪等转化医学研究。在国际上首创了从质谱分析筛选到独立平台验证的研究流程，首次确认了脑脊液  $\alpha$ -syn、磷酸化  $\alpha$ -syn、A $\beta$ 、Tau 等在帕金森病以及阿尔茨海默病早期诊断及鉴别诊断中的临床应用价值，同时参与制定了由美国国立卫生研究院 (NIH) 及 MJFF 基金会帕金森病生物标志物联盟组织的体液生物标志物测定及实验室室内质控国际标准。章京教授在美国期间，获得多项 NIH 基金以及部分制药公司的资助，每年 200-400 万美元经费直接用于实验室的科学研究。在中国期间，已作为首席科学家主持了科技部重大专项、北京市科委 (脑计划)、国家自然科学基金及浙江省创新创业团队等数十项国家级和国际合作课题。自 1984 年起，章京教授已在 *Acta Neuropathologica*, *Alzheimer's & Dementia*, *Annals of Neurology*, *Brain* 等期刊发表论文 250 余篇。



**您和您的团队近些年大力发展了基于外泌体纳米流式检测技术，这一技术的主要原理和机制是什么？**

**章京：**近些年外泌体的研究非常热门，除了神经生物学，肿瘤甚至是医美领域都有很多工作关注了外泌体。但是如果在临床上想利用这些技术，有一个很大的挑战，就是重复性较差。例如外泌体研究中常用的免疫沉淀实验，每一次沉淀下来的蛋白质的量都不一样，这对研究工作的发表没有影响，但是如果把它应用于临床检测，就会有很大的问题。因此，我们希望攻克这个难题。2021 年时，我们提出了一个方案，首先是富集外泌体，再用多聚甲醛固定使细胞膜上产生孔洞，便于抗体进入结合，最后利用纳米流式进行检测，和传统的免疫沉淀方法相比，我们的方法简单、重复性好。

**基于外泌体纳米流式检测技术相比其他的神经退行性疾病活检技术有哪些优势？**

**章京：**我们用阿尔兹海默病举例，我们知道，如果想通过检测血液中阿尔兹海默病的两个标志物 A $\beta$  和 Tau 蛋白辅助诊

断，面临两个问题，其一，这些蛋白不都能进入血液，血液中的含量很低，部分患者不接受脑脊液检测，故无法直接进行标记物检测；其二，人体其他器官也可能产生这两种蛋白，即使指标出现异常，也不能确定是否是大脑出现了病变。相比而言，外泌体包含了更多的信息，就像每个人的指纹都是不一样的，通过外泌体检测，医疗人员就能够精准地知道相应蛋白的组织来源，甚至能够区分不同脑区、不同细胞来源的外泌体。这意味着我们能够通过外泌体更精确地掌握脑内发生的变化。

**您将这项技术运用于了阿尔兹海默病的临床诊断，这项技术大约能提前多长时间发现阿尔兹海默病？**

**章京：**大约能够提前 5-10 年，因为患者在出现明显症状前，其实脑内就已经出现病变，只是由于人体强大的代偿作用，才没有出现明显的临床症状，直到病情继续深入，代偿机制失效，临床症状才得以表现。但是，分子标志物在疾病早期就能够发生累积，如果在这个时期进行检测，就能早发现疾病，从而进行早期干预。

**这项技术目前推广临床的进度如何？**

**章京：**我们非常希望把这项技术推广到临床，但是这个技术还比较新，受限于法律法规等因素，暂时无法进行大规模的推广。目前，我们已经在院内开展了小规模免费检测，对于有需求的人群，可以自愿接受检查，我们正在努力推广这个项目，目前已经完成几百例样本的收集和检测，我们希望未来能有更多人接受早诊断的概念。此外，我们也利用脑库的临床队列数据，采集他们的血液样本进行检测。整个领域都还在起步阶段，我们处在一个比较领先的位置，但是还有许多问题亟待解决。

**您认为在神经退行性疾病早期诊断领域，还有哪些值得关注的技术和发展方向？**

**章京：**目前神经退行性疾病诊断面临两个问题：一是发现晚，刚才提到大脑的病变很早就开始了，但是到临床确诊，往往又间隔了数年，这对疾病的治疗是非常不利的；二是共病问题，老年人本身就容易出现基础疾病，阿尔兹海默病也往往和其他疾病共病，这给临床的诊断

和治疗都带来了很大困难。要解决这两个问题，最关键的是精准医疗的发展，这个问题在恶性肿瘤领域已经有了进展，我们已经可以根据影像学、基因测序等方式将肿瘤进行比较细致的分型，针对不同亚型选择治疗方案。反观神经退行性疾病，当下的检测手段太过单一可能忽略了很多在神经退行性疾病发生发展过程中一些较为重要的因素，进而导致治疗手段的失效。很多人认为阿尔兹海默病无法治疗，我认为这个认识是不全面的，目前的问题是没有进行精准诊断和干预。因此，想要在神经退行性疾病的诊疗上取得突破，精准医疗的发展是必须的。随着多组学技术的发展，我们可以利用大数据，借助人工智能等分析手段进行标志物的筛选与组合，进行疾病的细分。而我们的外泌体研究也能够提供丰富的信息用于诊断，这些也都是团队现阶段研究的重点。

**您近几年也致力于浙江大学脑库的建设，包括您自己的研究，也特别注重在人样本上进行研究，您认为我们国家现在对于人脑样本的研究，包括脑库的建设方面，取得哪些进展？**

**章京：**我们的脑库建设在段树民院士的领导下一直走在全国前列，浙江大学脑库最大的优势是有一批病理学专家能够对样本进行精准的分析与诊断，我也提到神经疾病往往共病率较高，更需要通过专业人员的病理分析对这些样本进行深入细致地分类，将更准确的信息提供给科研团队。此外，我们也在推广人类大脑样本收集、使用、诊断的标准化流程，希望更多的单位能够按标准的流程进行脑库的建设，同时，重视对大脑样本的病理分析，让大脑样本最大程度地得到利用。浙江大学脑库的宗旨就是更好地服务科学研究，为我国科学事业的发展提供支撑。

**您认为在我国开展临床有何优势？目前又面临哪些挑战？**

**章京：**国内最大的优势就是患者数量多，但是这些患者往往无法很好地转化为研究对象，这是因为我们的科研体系还不够成熟，尤其是临床队列的建设还有很大的发展空间。换言之，我们的临床研究具有很大潜力，但是目前还没有充分挖掘。我认为，这还是需要建立临床

和基础研究的合作机制，需要专职的科研人员辅助临床研究的设计与开展。

**您对双脑中心模式下的临床-基础研究合作有何期待和建议？**

**章京：**我认为临床和基础应当有更多的交流和联系，因为临床医生在回答临床上的科研问题时有困难，而科学家往往不了解临床上的具体需求。在我的课题组内，临床和基础有着非常深度的合作，我自己对两个领域也比较了解。但是我希望把这种模式推广，形成一种文化，例如，定期举办一些沙龙，为临床医生和科学家的交流提供一个平台。我认为，科学研究应当来源于临床(发现问题)，高于临床(凝练与升华)，最后回到临床(成果转化)，要完成这“三部曲”的闭环，才能促进科研成果的落地和转化，推动神经科学和神经疾病领域的发展。近些年双脑中心的发展很快，取得了一系列令人瞩目的成果，我认为应当借着这股东风，更多地关注临床问题，更多地临床转化研究。

“最后一颗子弹”



国家健康和疾病人脑组织资源库  
NATIONAL HEALTH AND DISEASE HUMAN BRAIN TISSUE RESOURCE CENTER

(原浙江大学医学院中国人脑库)

## 国家健康和疾病人脑组织资源库公众号节选

国家健康和疾病人脑组织资源库(简称国家脑库)是中国国家科技资源共享服务平台之一。国家脑库遵循国际规则收集与储存志愿捐献者的全脑及相关组织样本，完成神经病理学诊断，并向脑科学研究者发送脑研究样本。携手全社会为攻克神经系统疾病作出贡献，用希望点亮未来。



中国ALS患者，蔡磊先生于2022年初宣布，将以1000人为目标，组织中国ALS病友捐献脑与脊髓组织。在生命的尽头，把脑组织作为“最后一颗子弹”打出去，支持科研，继续向疾病宣战。

### 选自《ALS— 针对运动神经元的谋杀案》

肌萎缩性侧索硬化症(Amyotrophic Lateral Sclerosis, ALS)又名渐冻症，是一种致死性神经退行性疾病，患者在确诊后的平均生存期为3-5年，少数患者生存期超过5年。中国患者习惯称ALS为运动神经元病。顾名思义，这是一个由于运动神经元死亡而导致的疾病。疾病是对人性的考验。对于患者而言，考验的是重大挫折面前的心理防御能力；对于家属而言，考验的是同情与牺牲的限度。同情疲劳，是很多照料久病患者家属的挣扎。

### 选自《ALS— 针对运动神经元的谋杀案》

还未被大众所熟知，渐冻症在诊断和治疗上都面临着重重困难。向利平女士，笔名虫妈，在2019年6月发现自己说话时舌根偶尔会有些不利索，辗转几家医院也没有查出问题；直到2020年4月有医生提出她可能患有渐冻症。此后，向女士经历了病情的加重、家人的不理解、医生的误诊，最终被确诊。由于渐冻症在人群中罕发，许多人不了解相关病征，这让向女士遇到一些好心办坏事的情况，如亲属劝其锻炼身体改善身体运动能力，而渐冻症患者的肌肉萎缩情况不能使用常规锻炼方法，这样的“复健”可能会导致严重的不良后果。面对困境，虫妈并没有选择放弃，而是努力学习并了解病程进展和能够采取的对应措施。如今，在侄女的帮助下，她开通了一个微信公众号，把自己觉得有用的经历或者想法写下来，希望可以帮到病友们。

### 选自《我这三年半》

中国渐愈互助之家主办的《向死而生，决战渐冻》媒体发布会于2022年9月5日在线召开。蔡磊先生代表近千名渐冻症患者提出向科学研究捐献脑组织的心愿：愿身后将自己的脑组织作为“最后一颗子弹”，向渐冻症发起挑战，以造福下一代患者。壮举与情怀撼天动地，直击人心。

蔡先生用伟大来形容自己的病友，在生命的终点，他们交出自己，给别人留下“希望”。当疾病带走了他们曾经的未来的时候，他们创造了新的未来。

他们的未来汇入了人类对于生命的研究历史。于疾病而言，他们是子弹；于人类历史而言，他们是种子。这粒种子选择了献出自己，与大地相融，经年后硕果累累，在阳光下对着世界微笑。种子消失后，生命永恒。

### 选自《种子的光环》

而在国家健康和疾病人脑组织资源库上海分库，“最后一颗子弹”的故事也在发生。被渐冻症缠身50个月之后，潘先生在上海家中去世。他一直有个心愿，将身后的脑与脊髓捐献给医学研究。因此在确认死亡后的第一时间，他的妻子为他联络了国家健康和疾病人脑组织资源库上海分库的工作人员，潘先生成了上海地区首位渐冻症脑与脊髓捐献者。在经历死亡之后，他把自己变做了一份充满希望的礼物，为人类破解绝症种下祝福。工作人员辗转联系到了潘先生的妻子——曹姐，在曹姐的娓娓道来中，潘先生的故事像那天下午的暖阳，明朗坦然，深情却并无遗憾。

### 选自《曹姐与潘先生的生死两相安，访上海渐冻症脑组织捐献者家庭》

# 人脑疾病机制的“细节捕手”

## 包爱民教授专访

● 包爱民, 浙江大学教授、博士生导师。国家健康和疾病人脑组织资源库常务副主任、国际神经内分泌联合会 (International Neuroendocrine Federation) 秘书长、中国解剖学会人脑库研究会副主任委员、浙江省神经科学学会科普工作委员会委员、奥地利布雷根兹国际衰老神经生物学与神经内分泌学研讨会常任程序委员会委员。包爱民领导的研究组长期从事抑郁症和神经退行性疾病的神经生物学发病机制研究, 聚焦于针对尸解人脑组织样本的研究, 在抑郁症发病机制的“应激假说”和抑郁症发病的性别差异机制研究方面做出重要贡献。以第一和 / 或通讯作者在行业著名期刊如 *Brain*, *Mol Psychiatry*, *Alzheimers Dement.*, *Trends Neurosci.* 等发表 SCI 论文 60 余篇。获得中华人民共和国教育部“自然科学奖二等奖”。2015 年与同事们一起建立浙江大学中国人脑库, 2019 年脑库入选国家科技资源共享服务平台, 将为中国脑科学研究提供关键支撑。积极关注现代神经科学对于社会发展的影响, 在包括凤凰卫视《世纪大讲堂》、SELF 格致论道等电视和网络平台做脑科学科普演讲, 为在民众中对脑疾病去污名化和争取民众对于脑科学研究的支持做出贡献。



### 您的许多工作中都使用了人类大脑样本进行研究, 研究人类大脑有何重要意义?

**包爱民:** 的确, 我本人非常痴迷于人类大脑。人脑是生命历经亿万年进化过程的巅峰产物; 人脑疾病, 例如抑郁症、精神分裂症、阿尔茨海默病(AD)等又给个体和社会带来了巨大的痛苦和沉重的负担。我们目前对这些人脑疾病还几乎束手无策。这不是因为我们缺乏能够研究这些疾病的科学家或技术手段, 而是因为我们严重缺乏至关重要的研究样本: 人脑本身。事实上, 科学家们早已认识到了这点。例如100多年前, 德国的阿尔茨海默医生首次发现了第一例老年痴呆症患者, 后来这种病症也以他的名字命名。阿尔茨海默医生当时与患者家属达成了协议: 将来患者去世后, 将大脑留下, 捐赠给他去进行研究。如今, 我们在建设人脑组织库的过程中, 也尤其强调大脑捐赠的重要性。我们希望向全体民众, 包括患者和没有罹患脑部疾病的健康人群传达一个观念: 向脑库捐赠去世后的大脑用于科学研究是具有非凡意义的大爱行为, 是我们赠与未来的礼物, 这些珍贵样本是我们的子孙后代或许能够免遭人脑疾病困

扰的唯一希望。目前, 很多民众还没有意识到这一点, 因此我们还有很多工作要做, 包括建立医患之间的充分信任关系, 以及请医生们在日常工作中传递脑库建设、大脑捐赠的科普信息。我对此充满希望: 我们脑库的第一例样本就是由浙江大学医学院第二附属医院神经内科的张宝荣主任协调完成捐献的, 那是一位来自亨廷顿舞蹈症患者的大脑。张宝荣主任是针对该疾病研究的专家, 他在患者生前与患者及其家属建立了良好互信的医患关系, 双方都充分理解到目前亨廷顿舞蹈症很难得到有效医治正是因为目前人类对它的认识还十分有限。患者希望在去世后把大脑留下, 交由科学家们进行研究, 希望终有一天人类能攻克这一疾病。

我们在这次实验中使用了荷兰人脑库的人脑样本。荷兰人脑库始建于1985年, 是目前世界上收集人脑疾病种类最多, 针对样本处置和发送科研等流程最规范的人脑组织资源库。荷兰人脑库的人脑样本存储量很大, 大约已有5000-6000例样本。脑库并不像狭义上的仓库, 它的运作模式更接近于银行: 人们将自己最宝贵的财产/财富储存在脑银行, 脑银行则不断地接收科学家的样本

申请(类似于贷款申请), 向其发出所需的科研样本进行科研, 最终产生的收益或利息是发现人脑疾病的发生机制, 从而制定或制作治疗策略、药物或技术。这些流程始终处在动态发展中。我们在建设中的中国人脑库, 十年过去了, 最近人脑样本总数才刚刚突破500例, 然而细分到不同的疾病, 样本数量仍然十分有限。因此我们组目前还是在使用从荷兰人脑库申请到的人脑组织样本进行研究。但是, 从长期来看, 我们还是希望能用我们自己的中国人样本。我认为按照我国的人口基数, 一旦民众有了对捐献去世后大脑用于科学研究的意识, 我们脑库的样本量就会有大的提升。

### 人类的大脑从取出到进行研究大致经历了一个怎样的过程?

**包爱民:** 去世后的大脑捐献仅仅用于科研的目的, 脑库对于收集到的大脑样本的处理是按照一套正规的、科研级别的标准化操作流程(SOP)进行的。首先, 脑库会对收集到的大脑按照脑区进行解剖, 一半的大脑在福尔马林中固定, 另一半的大脑将于零下80度冰冻保存。对于被福尔马林充分固定后的脑组织, 脑库将制作病理诊断染色切片, 通过HE染色、特殊染色、免疫组化染色等SOP,

最后结合捐赠者生前的基本病史等做出对该大脑疾病或健康状态的最终神经病理学诊断。往后，根据科学家的样本申请要求，脑库将按照最终诊断发送相关样本。通常一位科学家不会申请整个大脑进行研究，因此一个大脑可以支持众多不同的研究项目。脑库每天的工作就是接收去世后的大脑捐赠、处理脑组织样本和发送脑组织样本进行科研，这些是脑库的主要职能。

### 您近期的工作在尝试去揭示阿尔兹海默病发病的性别差异的机制，您是如何想到从性激素 / 性甾体变化入手探讨 AD 发病的男女差异的？

**包爱民：**早在100多年前，阿尔兹海默医生就在第一位AD患者的大脑样本中发现了两种病理改变，就是我们今天仍然在说的淀粉样蛋白沉积斑块和神经原纤维缠结，前者的主要成分是 $\beta$ -淀粉样蛋白(A $\beta$ )，后者主要是过度磷酸化的微管Tau蛋白(pTau)。直至今日，很多学者都认为这两种病理蛋白是导致AD发病的主要原因。但是，多年以来人们开发的尝试清除这两种病理蛋白药物都以失败告终。令人印象深刻的一点是，我们在去世后的人脑样本里看到许多个体脑内出现了A $\beta$ ，或者仅仅pTau，但这些个体去世前并没有出现明显的认知障碍。所以，我猜想：这些病理蛋白会不会是疾病的结果而非原因？如果把细胞比作一间屋子，当主人的能量、动力不够他起身打扫时，屋子里会产生并积攒很多垃圾，A $\beta$ 和pTau或许只是大脑在AD的进程中产生的两种“垃圾”。清扫垃圾的工作当然是有意义的，但是如果如果没有解决产生“垃圾”的原因，则清扫工作本身的意义不大。我们一直希望找到AD发病的真正原因。

人脑疾病的性别差异是一个很重要的课题，大部分脑疾病的发病率或进展过程都存在着性别差异，这意味着它们的发病机制存在性别差异。顺便说一句，针对动物脑的研究也应该意识到这点，

某些转化研究的失败可能就和疾病的性别差异机制有关。对于AD来说，女性的发病率、AD进展的严重程度等显著高于男性，哪怕校正了女性寿命更长这个混淆因素后仍是如此。

我同意AD是一种加速了的衰老过程的观点。如果人们在衰老过程中没有被其他疾病，例如癌症、心血管病等夺去生命，那么最终衰老的结局将会是和AD类似的认知功能减退。而在生活中我们见到的AD患者身上，这一过程似乎被加速了。如果思考衰老过程本身，这其中最大的性别差异就是女性有一个明显的更年期，而男性的更年期过程并不明显。女性在更年期时外周性激素水平会发生急剧下降，而男性的外周性激素水平通常来说是缓慢下降。早年有针对AD患者补充性激素进行治疗的相关临床研究，但效果不一：有些非常有效，有些则无效，有些甚至还加快了患者的疾病进程。在这方面，人们已经意识到可能这种疗法存在着一个窗口期，也即最佳的激素替代治疗时间。而我们组针对实验大鼠的研究则显示，在特定生理状态下，例如在雌鼠的动情周期里，尽管外周雌激素的水平呈现了显著变化，其脑内，至少前额叶、下丘脑和海马这三个脑区的局部性激素的水平却相当稳定，也即脑中似乎存在着维持性激素稳定的调控机制。这说明外周和脑内的性激素水平存在关联，但不是一个简单的正相关，研究脑内事件必须要同时关注脑内局部性激素或称性甾体系统改变。

### 你们这次发现了衰老过程中大脑改变的性别差异，这些差异参与了阿尔兹海默病发病机制吗？

**包爱民：**我们近期的研究发现，在认知功能正常的老年人群，随着年龄的升高，女性内嗅皮层的性激素系统越来越活跃，具体表现为芳香化酶表达增加，雌激素、雄激素受体水平增高，伴随着体现其代谢活性的分子表达升高。

相反，男性内嗅皮层的性激素受体、芳香化酶水平等则呈现伴随年龄而相对平稳的状态。所以，衰老过程中男性似乎采取了“维稳”，而女性采取了“激活”的策略去维持正常的认知功能，或者说大脑的稳态。与此同时，女性内嗅皮层中pTau显著高于男性，也即女性大脑的激活态可能也同时启动了AD的进程。此外，我们可以进一步猜测：如果女性内嗅皮层中性甾体活性不再能够维持，或者男性的稳态难以维持，他们的认知功能衰退是否就会发生，也即进入AD认知功能减退阶段？这就是我们接下来要去验证的。

### 您是如何从大脑的样本中还原出他们生前的情况，从而找到疾病产生的原因的？

**包爱民：**我们目前只能说“推测出了某些可能的原因”。研究者面对捐献的大脑进行研究，非常像一位侦探走进了死亡现场，去勘察那些痕迹，去推理谁是凶手。当然，脑科学研究工作要比探案更加复杂，因为每一个大脑之间的差异太大了，很多你以为的“差异”，可能仅仅是那位个体的正常特征。所以我们需要更大的样本量，更多次的研究确认。当我参加一些学术会议交流讨论时，最开心的时刻是看到科学家们对各自的发现进行介绍，很多时刻在我眼里，我们就像是在做拼图游戏的一群孩子——很多时刻我发现大家的结果能够相互印证，就像拼图拼在一起时。其他许多组也和我们一样，看到脑内代谢紊乱、能供降低是AD发生、发展的重要原因，这和我们的主张：大脑“用进废退”密切相关。如果这被证实是事实，那么改善衰老过程中的代谢紊乱就会是很好的抗衰老康AD的措施。具体来说，一方面需要补充有效能量，另一方面则需要激活脑内能量代谢功能，例如白天多去活动、思考、户外锻炼、接受光照，而夜晚保证充足睡眠，包括服用松果体素这类相对没有副作用的药物来帮助维持昼夜节律定时系统活性。

## 青 研 对 谈

## —— 聚焦神经退行性疾病科研攻关

**周煜东:** 今天很高兴邀请到神经退行性疾病领域的几位专家, 一起探讨一些神经退行性疾病领域中亟待解决的问题。其中有进行临床研究的刘晓燕老师, 从事脑机方向的姚林老师, 也有基础研究方向的孙秉贵老师和师扬老师。首先, 请各位老师对各自的研究方向做简要介绍。

**孙秉贵:** 我们实验室主要利用转基因AD(阿尔兹海默症)模型小鼠进行研究, 关注海马内神经元活性的异常。之前有研究发现, AD病人大脑中某些区域的神经元过度活跃, 这看似与病理蛋白沉积导致突触传递等的功能受损相悖。原来, 我们只会关注到内嗅皮层和海马, 现在我们也注意到下丘脑投射到海马后对海马神经元活性异常调控的作用。我们使用的技术是化学遗传、光遗传、电生理、免疫染色等。但是, 现有的AD模型小鼠与人类所患疾病差别较大, 不利于推动现有研究。我也希望向师扬老师请教如何获得人脑中的A $\beta$ 和Tau蛋白, 将这些来自病人的样本与动物实验相结合, 更好地解析AD的发病机制。未来不仅需要动物模型和临床标本相联结, 而且要把姚老师做的前沿技

术与基础研究结合, 以寻找更好的突破点。

**刘晓燕:** 我们团队主要开展认知障碍疾病和帕金森病相关的临床研究和部分基础研究。近几年, 伴随着医学理念的进步和医疗设备的更新, 神经退行性疾病逐渐进入精准化诊断的阶段。比如阿尔茨海默病可基于ATM框架予以诊断, 病人配合且条件许可的情况下采用脑脊液或PET来检测A $\beta$ 和Tau蛋白水平。诊断帕金森综合征, 可结合临床诊断和诸如DAT-PET类的辅助检查。目前神经退行性疾病的治疗手段尚属有限, 亦有光明: 阿尔茨海默病的治疗, 除却普通药物, 各项临床药物试验积极开展, 未来或结合TMS等技术进行辅助治疗。帕金森病除了常规治疗方法之外, 也开始了神经内、外科以及康复科等多学科联合治疗手段。

**姚林:** 我的主要研究方向是非侵入式的脑机接口, 通过算法解读脑电信息, 我们团队也探索脑机接口的临床应用, 例如非侵入式脑机接口用于多动症或自闭症的诊断治疗以及数字药物的研发等。

**师扬:** 我的主要研究对象是神经退行

性疾病中异常折叠的蛋白, 如AD中的Tau和A $\beta$ 蛋白。前期发现在不同的神经病理环境中, 相同蛋白形成的纤维结构是不同的。未来我们将针对异常聚集的蛋白优化设计PET探针。但PET探针与病理蛋白的结合机制尚不明确, 我们会结合结构生物学进行探索。此外, 应用小分子清除蛋白聚集, 或建立PROTAC及类似的技术, 如通过连接磷酸酶做到对Tau特异性地去磷酸化, 也是团队关注的方向。

**周煜东:** 我们实验室主要研究免疫激活对神经发育的影响。近年来, 神经免疫在神经退行性疾病研究中的重要性逐渐凸显, AD的一个关键风险因子APOE4主要在星形胶质细胞中存在。目前我们主要利用小鼠模型开展实验, 因此也存在刚刚孙老师说的问題: 这些基因过表达模型与人本身发生的AD差别很大, 存在一定局限性, 无法很好地来体现病人身上真实的情况。所以我认为基础研究一定要和临床相互结合。AD的研究历程已经非常长了, 然而发病机制还不是完全清楚。药物的研究例如靶向A $\beta$ 单抗也遇到了很多困境, 这些问题都亟待解决。

### ● 目前针对神经退行性疾病的临床和基础研究主要面临哪些困难, 应当往哪些方向努力应对挑战?

**刘晓燕:** 阿尔茨海默病是一个进展性的连续疾病谱, 若能早期识别和干预病人获益更大。然而, 我们如何实现在早期如MCI(轻度认知障碍)阶段进行有效识别和诊断, 是很困难的。病人症状较轻的时候, 常常不易主动就诊, 就诊后也不大愿意“大动干戈”地检查。如果能够找到微创手段, 例如有价值的血浆标

志物, 或其他有效的无创指标, 能够在早期进行精准诊断, 是我们最为关注的问题之一。

**周煜东:** 姚老师, 我们有没有可能将病人的各类样本利用AI的方法做一个检测判断, 例如将影像学、生物化学的指标做一个分类体系, 作为筛查或者诊断的依据?

**姚林:** 可以的, 现在我们有根据脑活动来进行这种收集。

**孙秉贵:** 基础研究方面, 一个很大的问题是缺乏理想的AD模型, 包括动物模型和细胞模型。目前的动物模型多为过表达A $\beta$ 或Tau的小鼠或大鼠, 或者是基因敲入的小鼠或大鼠, 而且现有的模型一般只表达A $\beta$ 或只表达Tau, 这与真正

的AD有很大差异,因为AD患者脑中同时表现有A $\beta$ 以及Tau的异常。另外,绝大部分的AD患者不表现家族性遗传的特征,我们称之为散发型AD,但针对散发型AD的动物模型非常缺乏。利用类脑器官进行研究,有可能为揭示AD的发病机制提供重要认识,但类脑器官技术尚有较大的改进空间。临床研究方面,AD的早期诊断还面临很多挑战,尤其是利用外周血中的生物标志物进行早期诊断,需要进一步的探究。另外,如何收集到高质量的临床样本也是一个重要的问题,一方面,样本相关的资料

要尽量全面,包括影像学数据(A $\beta$ 和Tau的沉积、脑血管病变、脑组织萎缩、代谢异常等)、脑脊液和外周血、外周组织如肠等。另一方面,除了横断面研究,长期的纵向研究可能更重要。这些工作都耗时费力,目前短平快的科研评价体系在很大程度上阻碍了这方面的研究。基础研究人员和临床研究人员的紧密合作有助于推进AD的研究进程,但如何使二者开展高效有机的合作,尚需进一步的摸索。

**师扬:**关于动物模型,我有一点补充。

从结构生物学角度,我们已经发现了人脑和重组表达以及动物模型中的病理蛋白结构是不一样的,这些三维结构可以作为我们评判模型优良的标准之一。另外,我们发现纤维结构里包含一些目前没办法鉴定的辅因子。因为结合在纤维上的量很大,我们猜测这些因子可能影响到细胞环境而造成毒性。因此我们未来希望在造模的时候把辅因子也考虑进去。通过结构学发现的“新证据”不断优化模型,实现在细胞、动物中以纤维结构作为导向,模拟人脑的情况做出非常真实的优质模型动物。

## ● 浙江大学牵头建设了国家健康和疾病人脑组织资源库,如何更好地利用人类大脑样本进行神经退行性疾病研究?

**孙秉贵:**我们团队的课题受益于脑库资源。相对于动物模型来说,脑库的建立以及针对人脑组织样本的研究是更具有临床意义的。怎样充分利用也是一个值得我们思考的问题。一个建议是进一步加强脑库的技术力量,争取做到样本收集和保存的标准化及技术服务的多样化,以使脑库样本得到充分和有效的利用。

**周煜东:**我曾向荷兰人脑库申请过人脑组织样本,他们对于申请者提供的材料,例如研究计划以及发表的文章得到的反馈都有一套非常严格的标准,这套标准是更有利于充分利用人脑组织资源的。在动物模型上的实验发现能够在人脑

上得到验证才更有意义。另外我认为在病理诊断非常完备的情况下,人脑组织样本对于我们刚刚提到的临床分类标准大有裨益。将死后的人脑与生前的诊断例如Tau-PET的结果进行匹配,或许可以为临床的诊断提供帮助。

**师扬:**有文献报道AD病人在去世前的Tau-PET结果与去世后在脑中检测到的Tau沉积的对应关系是比较好的;现在也有Tau-PET与脑脊液中的生物标志物相结合的一些随访研究,或许可以为揭示Tau的传播以及AD的进展与体液生物标志物变化的关系做出贡献。

**姚林:**机器学习需要大量的样本量,我认为也可以通过迁移学习将脑库中AD

患者脑的部分特征迁移到正常大脑中,以扩大样本量。

**孙秉贵:**人脑组织我认为最大的问题是它们的异质性太强,组内差别很大,离散性强的这一问题或许也需要通过机器学习来进一步优化。

**周煜东:**样本量也是我们非常关注的问题。人脑组织样本是非常宝贵的资源,特别是建立在精准匹配年龄、性别等等因素以及精确的病理诊断的前提下,得到一组对于研究来说非常理想的样本是很困难的。所以我们在此也希望呼吁广大公民,在知情同意的前提下可以在去世后捐献大脑。

## ● 人工智能技术近年来的发展为神经退行性疾病临床和基础研究带来了哪些改变,脑机智能或脑机接口技术能够为神经退行性疾病的患者提供怎样的帮助?

**姚林:**我们已经开始了相关尝试,目前主要通过电刺激来改善患者注意力和记忆力。我们还研发了一些数字药物。例如,我们针对多动症儿童设计了一款游戏,在儿童玩游戏的过程中,会逐渐

引入其他任务进行干扰,以此训练儿童的专注力。这个游戏是自适应的,如果有些儿童觉得难度比较大,会自动降低难度。目前我们完成了约100例实验,发现对改善多动症儿童的注意力有一定

帮助。但是我们也遇到了一些问题:我们希望在测试时同时采集脑电等数据进行分析,但是对于儿童来说还是比较难实现的。

**刘晓燕:** 这种类似的游戏训练在认知障碍疾病的治疗中也有应用, 认知训练是目前推崇的一种认知障碍疾病干预手段。期待新型认知训练项目: 一些计算机辅助认知训练方案的开发和使用。

**姚林:** 除了数字药物, 神经调控也有很大的发展前景。例如近几年发展出的经颅交流电刺激技术, 这种技术可以根据个体的脑电数据等改变刺激参数, 对闭环神经调控有重要意义。目前大部分神

经调控技术还是开环的, 刺激参数无法根据大脑状态进行调整, 这就需要我们脑机技术的帮助。

**刘晓燕:** 临床上, 我们将经颅磁刺激手段应用于一些神经退行性疾病, 但多采用固定参数和靶点。如有可应用的闭环神经调控技术, 确实值得临床实践。

**周煜东:** 闭环刺激技术的开发确实对神经退行性疾病诊断意义重大, 因为对于

不同脑区的不同神经细胞来说, 不同的刺激频率可能对神经元产生不同的影响。因此, 开发一个自适应、个体化的神经调控技术十分重要。

**姚林:** VR技术对神经疾病的治疗也有帮助。尤其是对自闭症儿童和对于患有认知障碍的老年人来说, 可以通过VR创造一些场景, 辅助治疗; 对于那些有运动功能障碍的患者, VR技术也可以为他们的康复训练提供帮助。

## ● 在神经退行性疾病领域, 临床研究和基础研究应当采取什么样的合作模式? 对双脑中心框架下的合作有何期待和展望?

**姚林:** 对脑机研究来说, 我们希望和不同方向的科学家合作, 整合各方面的数据以神经退行性疾病的早期诊断来说, 既包含了一些标志蛋白分子的检测, 又包含了脑电这类较为宏观的数据, 我们希望整合这些多模态的数据, 以提高诊断的精确度。

**刘晓燕:** 期待以问题为导向, 发挥不同学科的优势来展开合作研究。对于临床研究者来说, 我们可以观察到第一手的

临床现象, 却难以透彻地解释临床现象的潜在机制。例如我们开展的脑刺激试验, 可在临床检测到患者的症状有无改善, 背后的原因却知之甚少。如果能和脑机或基础研究的科研人员合作, 我们可以更深入地了解到患者接受治疗后大脑发生了哪些改变, 机制如何, 从而调整诊疗方案获得更好的治疗效果。

**孙秉贵:** 希望促进不同学科研究人员之间的交流、增进了解, 这是展开跨学科

研究的基础。

**周煜东:** 通过今天的交流, 我也了解到了目前不同学科在解决神经退行性疾病问题上所取得的进展以及面临的挑战。我长期从事基础科研, 但是我一直以来期望的就是能够切实地为临床解决问题。非常感谢今天参加此次讨论的科学家, 希望以后能够进行更深入的交流。



周煜东

浙江大学医学院脑科学与脑医学系教授, 致力于神经发育疾病和代谢疾病的机理研究, 尤其关注环境因素、特别是免疫激活造成的神经元和突触的发育及功能障碍。近年来关注免疫机制在神经退行性疾病中的作用。



孙秉贵

浙江大学医学院脑科学与脑医学系教授, 主要研究神经退行性疾病, 尤其是阿尔茨海默症的发病机理、调控、预防以及早期诊断; 亦关注成年哺乳动物脑中神经干细胞的发育、功能调控及其与神经系统疾病的关系。



刘晓燕

浙江大学医学院附属第一医院神经内科副主任医师, 长期从事神经内科专业临床工作, 熟练掌握神经内科常见病和多发病的诊治, 在阿尔茨海默病、帕金森综合征等神经变性病的临床诊疗方面具有丰富的临床经验。



姚林

浙江大学脑与脑机融合前沿科学中心研究员, 浙江大学脑机智能全国重点实验室研究员, 国家高层次青年人才引才计划入选者, 主要研究脑机接口、脑机数字药物、自适应神经调控、人工智能、生机电一体化等。



师扬

浙江大学脑与脑机融合前沿科学中心研究员, 国家高层次青年人才引才计划入选者, 主要以神经退行性疾病患者的脑组织为样本, 利用冷冻电镜技术, 关注患者体内的淀粉样纤维的结构以及纤维聚集机制、淀粉样纤维与小分子探针互作机制。

## Our Vision

The BBMI center is one of the first six national frontier science centers launched by the Ministry of Education (MOE). The BBMI center capitalizes on the interdisciplinary scientific, medical, and engineering strength of Zhejiang University, and holds the mission to synergize brain science discoveries with brain-inspired intelligence advancement. Ultimately, this synergy shall be reinforced to pioneer new frontiers of fundamental neuroscience investigation, promote the development of novel therapeutics, and implement brain-inspired artificial intelligence.

## “Innovate 2030” Plan

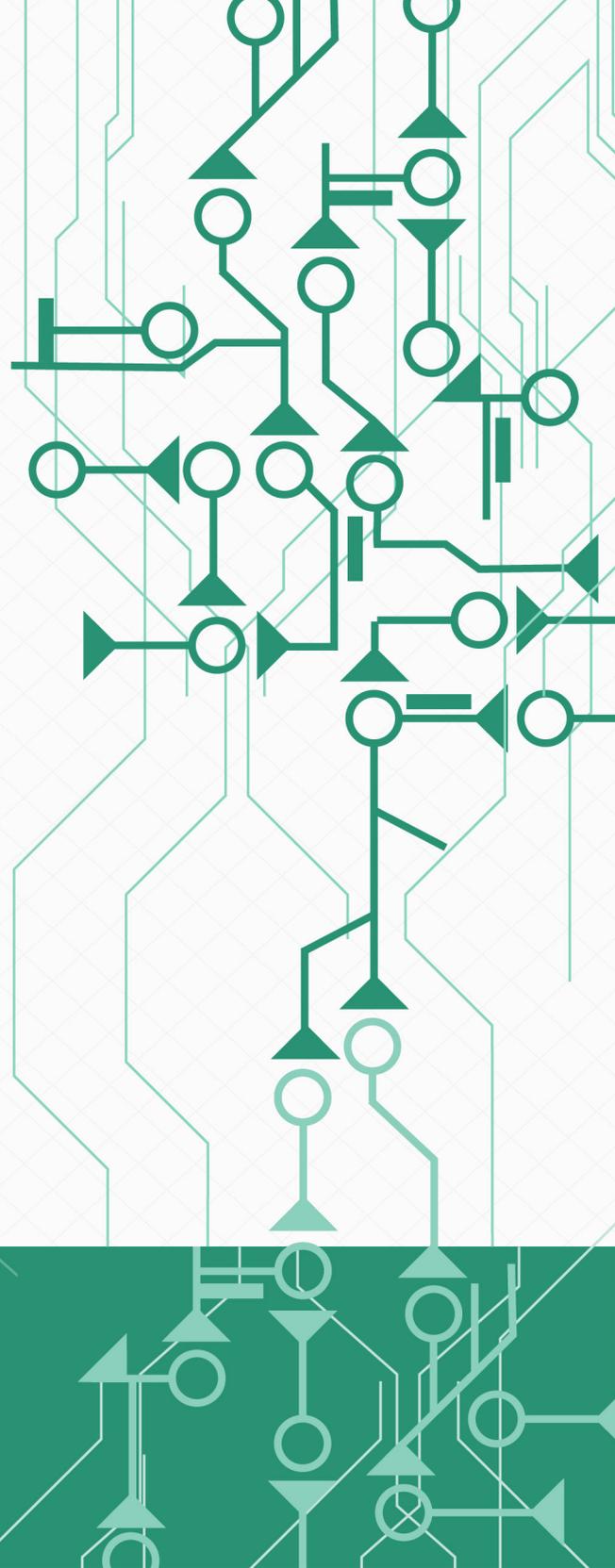
Launched by Zhejiang University, this plan aims to make full use of the comprehensive advantages of the various related disciplines to create a new high-water mark in cross-research innovation, promote the convergence of disciplines and cross-field fusion innovation, and foster a batch of world-leading research results and superior disciplines for the future.

## How to submit & subscribe

Subscriptions to BBMI Quarterly are available at no charge in print or PDF form. To subscribe or submit story ideas and comments, send your e-mail to [jjeyingfu@zju.edu.cn](mailto:jjeyingfu@zju.edu.cn).

## BBMI Quarterly Academic Advisory Committee

Ge Bai, Lixia Gao, Zihua Gao, Wei Gong, Xiangyao Li, Huan Ma, Jian Xu, Yueming Wang



**The MOE Frontier Science Center for Brain Science and  
Brain-machine Integration of Zhejiang University**

0571-87071107

<http://www.bbmi.zju.edu.cn/zxjj>

