

2023年第2期 总第6期

双脑中心

秋冬刊2023

Page 1

氯胺酮长效
抗抑郁的神经机制

Page 3

破译大麻素受体
选择性信号转导机制

Page 18

双脑中心2023



18 双脑中心 2023

29 大脑的奥秘

31 精选成果速览

研究发现

01 氯胺酮长效抗抑郁的神经机制

胡海岚课题组

03 破译大麻素受体选择性信号转导机制

李晓明课题组

05 一种基于间充质干细胞的多孔微针贴片

王绪化课题组

06 新型电化学人工突触器件助力类脑芯片实现高效片上学习

脑机智能全国重点实验室 脑机与类脑智能团队

07 解脱快感—天然抗抑郁的韧性机制

胡海岚课题组

08 脑干被盖区抑制性神经元对多巴胺释放和负性价价的门控机制

杨鸿斌课题组

09 单细胞转录组学测序联合空间转录组学测序

揭示蛛网膜下腔出血后脑膜淋巴管功能障碍机制

张建民课题组

10 肥胖的新机制——“抑食”神经元罢工

汪浩课题组

11 眼球经济：交易的认知计算机制

盛峰课题组

12 中央杏仁核到终纹床核环路在不同恐惧中的作用与机制

李晓明课题组

13 三种重症精神疾病的跨诊断神经变异性异常

李涛课题组

14 脑机融合的生物脑—计算脑联合学习计算模型

脑机智能全国重点实验室 脑机与类脑智能团队

15 帕金森病起源之谜：红细胞 α -突触核蛋白

驱动肠脑轴及帕金森病的发生发展

章京课题组

17 多巴胺能神经元易感性的“守门员”——TRPM2 离子通道

杨巍课题组

异常情绪的缓解与预防

21 成瘾的临床治疗与研究

— 郭万军主任谈慢性复发性脑病、治疗挑战与新疗法

23 深入大脑学习与记忆

— 邱爽教授解析高级认知功能、痕迹细胞与精神疾病治疗

25 青研对谈

总编辑：段树民 胡海岚

副总编辑：蒋笑莉 斯科 王跃明 高志华 白戈

责任编辑：王银儿 刘源 傅洁莹 支琢

编辑部：刘晖 罗宇翔 谭日升 吕文瑾 张莹莹

林奕杰 吴越 靳凯哲 黄佳睿 张雅楠

美术编辑：格索普生物团队

特别感谢：Brainnews 团队 Chris Wood



首席科学家致辞

段树民 首席科学家

教育部脑与脑机融合前沿科学中心

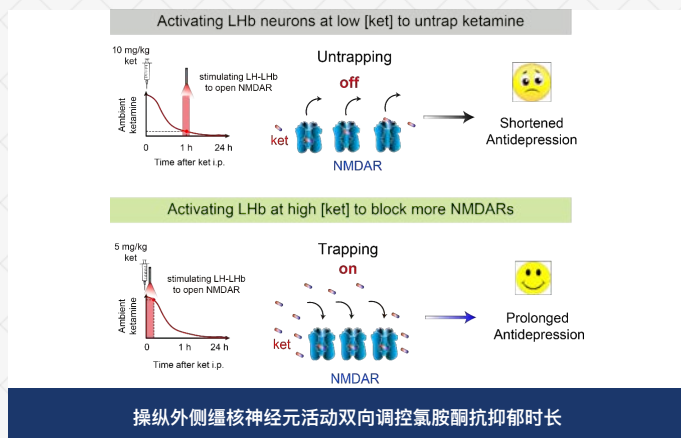
认识脑、保护脑、创造脑是人类科学发展的长期目标。脑科学研究靶向最前沿的科学问题，对人类更进一步了解自身具有重大的科学意义，为有效诊断及治疗神经系统疾病和脑疾病提供重要理论依据，也为发展更具潜力的类脑计算系统和新一代人工智能创造无限可能。浙江大学脑与脑机融合前沿科学中心（下称“双脑中心”）作为教育部首批立项建设的六个国家级前沿科学中心之一，充分发挥浙江大学相关学科的传统优势，进一步集聚神经科学及相关学科的精锐力量，探索和建立推动多学科快速发展的新的运行机制，力争在基础理论、前沿技术、成果转化等三个方面取得重大突破。

今年下半年，双脑中心在脑科学、脑医学、脑机接口等多赛道踔厉前行，持续产出振奋人心的优质成果。我们揭示了解脱快感是对抗抑郁症的一种天然韧性机制，也进一步回答了氨基酸能长时程缓解抑郁的深层原理；我们发现了特定区域神经元对负面情绪的门控调控、特定环路对不同恐惧记忆的介导机制，同时也解析了大麻素受体信号转导复合物的精细三维结构，以及对肥胖有重要影响的特殊“抑食”神经元与基因。面对复杂的神经疾病，我们阐明了蛛网膜下腔出血后脑膜淋巴功能障碍的机理，挖掘出帕金森病发展的关键分子 α -突触核蛋白，也开创性地开发了用于修复急性脊髓损伤的多孔微针贴片，为还在被这些疾病困扰的患者带去生命的希望。除此之外，我们设计了更加适合神经网络学习任务的电化学人工突触器件和新颖的人机联合学习框架，为神经拟态类脑系统的升级与脑机接口的迭代提供更新更优的思路。

双脑中心的蓬勃发展离不开人才的充分交流与沟通。我们邀请了海内外10余位专家做客双脑中心大师讲堂，承办了良渚大师论坛、杏林学者论坛及医药学部高峰论坛等高水平会议；每周一次常态化举办“心驰神往”午餐会，搭建校内脑科学的学术交流的平台；不定期举办“一作论坛”，邀请产出重大学术成果的博士后与博士生主讲科研进展、分享研究经验，与青年学者和广大师生共同探讨科学问题与科研思维。白戈、祁玉、杨艳、杨鸿斌、龚薇等荣获国家及省市级荣誉，刘冲、崔一卉研究员的工作成果分别入选浙江大学年度十大学术进展及十大青年学术进展，人才的进步也激励着我们不断迈向新的高度。

我们将持续保持对科学的热情和对真理的追求，并努力在神经科学领域取得更加有趣和重要的发现。双脑中心将继续心怀“国之大者”，顺应全球科技发展趋势和国家战略需求，通过有组织科研攻关，构筑脑科学多学科交叉研究平台，为加快实现高水平科技自立自强、建设科技强国、服务健康中国战略贡献更大的力量。

氯胺酮长效抗抑郁的神经机制



抑郁症是一种重要精神疾病，严重影响着人类健康，给社会和家庭带来了巨大的经济和精神负担。2000年临床上意外发现：麻醉剂氯胺酮在低剂量下具有快速且长效的抗抑郁作用，被认为是“近半个世纪以来，在临床精神病学领域最重要的发现”。因此理解氯胺酮抗抑郁的机理将提示抑郁症发生的核心脑机制，并为发现抗抑郁药物新靶点及研发高效、无毒的新型抗抑郁药物提供科学依据。

继2018年两篇背靠背**Nature**长文揭示氯胺酮快速抗抑郁机制后，2023年10月18日，浙江大学双脑中心、浙江大学脑科学与脑医学学院**胡海岚**课题组再次在国际知名杂志**Nature**上发表题为“*Sustained antidepressant effect of ketamine through NMDAR trapping in the LHB*”的研究论文。该研究工作在前期的氯胺酮快速抗抑郁作用机制的基础之上，进一步回答了氯胺酮长时程抗抑郁的作用机制。这一研究成果完善了团队先前提出的以外侧缰核为核心的氯胺酮抗抑郁作用脑机制，形成了更为全面完整的理论体系，为优化氯胺酮的临床用药策略，开发新型用药方案提供了理论指导。

药物半衰期与抗抑郁时长的巨大鸿沟

近年来，由于新冠疫情的影响，抑郁症患病人数呈现明显上升趋势。传统的抗抑郁药物存在用药周期长、起效慢、仅部分患者获益等问题，提示了这些药物可能只是在间接发挥作用，并未触及抑郁症真正的“核心机制”。氯胺酮可以在1小时之内快速改善情绪，包括消除极端的自杀倾向，并且在70%以上难治性抑郁症患者中发挥作用。这种快速起效的特点为探究抑郁症发病的核心机制提供了一把宝贵的“钥匙”。

胡海岚团队前期的研究发现：大脑中响应负性情绪刺激，如失望、恐惧、压力应激等情绪的“反奖赏中心”——外侧缰核，在抑郁情况下会切换到一种特殊的放电模式——簇状放电。这种簇状放电模式依赖于氯胺酮的靶点分子谷氨酸受

体NMDAR，因此氯胺酮给药后可以迅速阻断簇状放电，从而释放外侧缰核对多巴胺“奖赏中心”的抑制，产生快速抗抑郁作用。然而，氯胺酮半衰期与药效持续时间之间存在巨大差异，其长效抗抑郁的神经机制并不清楚。

氯胺酮在小鼠中的半衰期是13分钟，在人体中的半衰期是3小时。与如此短暂的代谢半衰期相悖的是其抗抑郁效果，在小鼠中持续至少24小时，在抑郁症患者中维持一周左右。这种药物半衰期与药效持续时间之间的巨大差异，不仅在生物学上是有趣的问题，并且有重要的临床意义。

氯胺酮长时程抗抑郁的分子机制——Trapping blockade

研究人员首先发现，在单次注射氯胺酮1小时后外侧缰核中约有80%的NMDAR电流被抑制；但意外的是在24小时，在脑内已检测不到药物的时间点，仍然有约50%的NMDAR电流被抑制。团队推测这可能是由于氯胺酮与NMDAR之间特殊的相互作用方式所导致的。氯胺酮是一类特殊的use-dependent trapping blocker（活动依赖的陷入式阻断剂）。它只会进入开放状态的NMDAR进行阻断，之后会滞留在NMDAR通道内以一定的速度解离。团队猜测，是否在体内条件下解离速度很慢，滞留的药物免于代谢酶的作用，从而长时程阻断通道，持续发挥抑制作用。

为了验证这一猜想，团队在外侧缰核脑片的电生理实验中，在洗脱氯胺酮后再次激活外侧缰核神经元使NMDAR开放，使得原本结合在NMDAR上的氯胺酮分子被解离，继而发现氯胺酮对NMDAR电流的持续抑制基本消失。

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。



基于氯胺酮 Tapping 机制的用药新策略

从以上体外实验中得到启发, 研究团队接下来尝试了利用氯胺酮与NMDAR之间特殊的trapping作用模式, 在体内去调控氯胺酮的有效时长。

在抑郁状态下, 外侧缰核神经元持续激活, 神经元上的谷氨酸受体会处于持续打开的状态。在这个状态下, 根据物化动态平衡方程, 当环境中氯胺酮的浓度远高于两者的解离常数 K_d 时, 它们倾向于结合; 而当环境中氯胺酮浓度远低于解离常数 K_d 时, 两者倾向于解离。由此, 研究人员通过操纵外侧缰核神经元活动撬动了调控氯胺酮抗抑郁时长的“杠杆”。他们在注射氯胺酮1小时之后(脑内氯胺酮浓度较低时), 通过光遗传激活外侧缰核神经元, 打开NMDAR促进氯胺酮的解离, 发现24小时后氯胺酮对NMDAR的持续抑制作用消失。而反过来, 当他们把激活外侧缰核的时间调整到刚刚注射完氯胺酮之后(脑内氯胺酮浓度仍然很高时), 发现抗抑郁时间得到了有效的延长。

研究过程中, 团队还比较了另一种谷氨酸受体阻断剂——美金刚(Memantine)的疗效, 发现虽然美金刚有类似于氯胺酮的阻断机制和亲和力, 但由于它的解离速度(off rate)更快, 只有短暂的抗抑郁效果。这一结果也从某种程度上解释了长期困扰当前领域的一个难题: 为什么很多其他的NMDAR抑制剂在临床上没有类似于氯胺酮的抗抑郁疗效。

这项基于药代动力学和药效学的研究揭示了氯胺酮独特的药化特征, 不但为临床上实现更低剂量用药、更持久疗效提供了理论指导, 也将对新型抗抑郁药物的改造提供方向和依据。

Ma S[#], Chen M[#], Jiang Y, Xiang X, Wang S, Wu Z, Li S, Cui Y, Wang J, Zhu Y, Zhang Y, Ma H, Duan S, Li H, Yang Y, Ling C, Hu H^{*}. Sustained antidepressant effect of ketamine through NMDAR trapping in the LHB. *Nature*. 2023 Oct;622(7984):802-809.

目前青少年抑郁症患者群体逐年增加, 社会在关注青少年成长的同时, 也担心治疗药物的副作用, 请问贵组研究成果能否应用到青少年抑郁症的治疗中?

马爽爽(本文共同第一作者): 我们目前的这个研究中没有关注氯胺酮对青少年抑郁的影响。药物的副作用确实也是临床抑郁症治疗中大家比较关注的一个问题。更低的药物剂量有助于降低药物的副作用。基于氯胺酮与NMDA受体特殊作用模式和动态平衡过程的研究, 我们发现在刚刚给予动物氯胺酮注射(此时氯胺酮的脑内浓度高于 K_d 值), 同时激活外侧缰核, 延长了更低剂量氯胺酮的抗抑郁时程。此外, 我们的研究中发现, 将氯胺酮以更高浓度局部注射在外侧缰核时, 产生了持续的抗抑郁效果。这一策略如果能在本来就需要脑部手术的病人中, 实现将氯胺酮以更高浓度直接局部导入到外侧缰核, 这不但能够促进氯胺酮与NMDA受体的结合, 同时能降低其在外周器官或其他脑区引起的副作用, 而且也有可能获得更为持久的抗抑郁效果。

重度抑郁症患者中女性患者自杀率显著高于男性, 请问在抗抑郁药机制探索和新药开发临床测试中是否有针对性别差异的研究?

马爽爽: 以氯胺酮为例, 目前的基础研究中发现氯胺酮在雌雄小鼠中的代谢存在显著差异(Gould, *Nature*, 2016)。科研人员发现, 相较于雄鼠而言, 更低剂量的氯胺酮在雌鼠中也能产生抗抑郁效果。然而, 关于氯胺酮在性别差异中的机制, 有待更深入的研究。

对于氯胺酮实现长效抗抑郁的靶点 NMDAR, 是否有其他拮抗剂药物已经被应用于临床治疗? 其效果如何?

马爽爽: 2021年FDA批准了名为AXS-05在临床上用于重症抑郁症的治疗。AXS-05是由与氯胺酮作用类似的另一NMDAR的开放通道阻断剂——右美沙芬(dextromethorphan), 和降低右美沙芬代谢的安非他酮(bupropion)组成。在III期临床实验中, AXS-05能够有效的缓解抑郁症患者的症状。

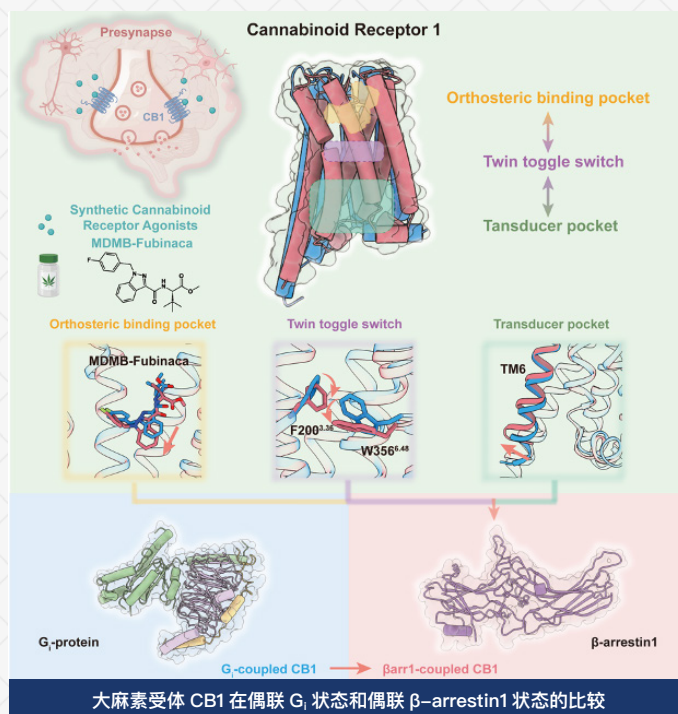
破译大麻素受体选择性信号转导机制

大麻, 早在传统医学的经典著作《黄帝内经》中就被记载了是拥有治疗价值的药物, 其中的活性成分作用于人体内的大麻素受体, 可以有效治疗焦虑、抑郁、疼痛和癫痫等疾病。然而, 严重的副作用极大地限制了大麻类药物的临床应用。于是, 如何让大麻在发挥治疗作用的同时减弱或规避其副作用, 成为了亟待解决的科学难题。

近日, 浙江大学双脑中心、浙江大学脑科学与脑医学学院李晓明教授团队、浙江大学基础医学院张岩教授团队合作在*Cell*上发表了题为“Snapshot of the cannabinoid receptor 1-*arrestin* complex unravels the biased signaling mechanism”的研究论文。该项研究成功从原子分辨率水平解析了大麻素1型受体(Cannabinoid receptor 1, CB1)的 β -*arrestin*1信号转导复合物的精细三维结构, 结合细胞水平功能分析阐明了大麻素受体CB1介导 β -*arrestin*信号的关键结构决定因素以及下游G蛋白和 β -*arrestin*选择性信号转导机制, 为推动开发精细调控CB1功能信号的合成大麻素奠定基础, 从而在保留大麻治疗效果的同时规避其副作用。

大麻类药物通过作用于人体内G蛋白偶联受体(G-protein coupled receptor, GPCR)家族中的CB1发挥情绪调节、神经保护等生理功能。然而, 靶向CB1的小分子药物开发面临着巨大的挑战, 其中包括药物滥用的风险以及难以控制的副作用。目前研究认为, 在以GPCR为靶点的药物开发中, 可以通过操控受体选择激活下游G蛋白信号通路或*arrestin*信号通路, 将大麻的治疗作用与副作用分离, 从而开发更安全且副作用更小的药物。但CB1与 β -*arrestin*信号复合物结构的不明确, 大大阻碍了安全的CB1药物发现。

因此, 李晓明教授团队和张岩教授团队合作, 获得了3.1 Å的CB1和下游信号分子 β -*arrestin*1的冷冻电镜复合物结构。这是目前已报道的GPCR-*arrestin*冷冻电镜复合物结构中分辨率最高的, 有助于阐明受体选择激活下游不同信号通路的机制, 而这是在以往研究中受限于低分辨率始终未能解决的问题。研究发现, 相比于G_i蛋白结合状态, β -*arrestin*1结合状态的CB1存在两处巨大的差异, 一处是正构口袋的配体, 配体存在额外的向下位移; 另一处则是结合下游信号蛋白的胞内口袋, TM6产生了额外的位移。这些巨大的差异在GPCR中首次被发现, 表明CB1是研究GPCR选择性信号转导机制的合适蓝本。研究团队通过分子突变筛选发现了决定CB1选择激活下游G蛋白通路还是 β -*arrestin*通路的关键在于“双拨动开关”。进一步, 研究团队阐明了CB1的配体口袋与下游不同信号分子口袋的选择性信号的转导路径。



本项研究揭示了大麻素受体CB1选择性信号转导的机制, 有助于准确并高效地设计偏向性CB1小分子, 为未来临床开发以高效、安全为特征的治疗抑郁症、焦虑症和疼痛的新药奠定基础。

Liao YY^a, Zhang H^a, Shen Q^a, Cai C^a, Ding Y, Shen DD, Guo J, Qin J, Dong Y, Zhang Y^a, Li XM^a. Snapshot of the cannabinoid receptor 1-*arrestin* complex unravels the biased signaling mechanism. *Cell*. 2023 Dec 12;S0092-8674(23)01267-9. doi: 10.1016/j.cell.2023.11.017.

李晓明课题组

长期致力于不同神经突触和神经环路的研究, 旨在寻求治疗神经精神疾病如焦虑、抑郁、精神分裂症等的靶分子, 并提供相应的治疗策略。主要研究内容: (1) 情感和情绪障碍的神经环路; (2) 焦虑、抑郁、精神分裂症等神经精神疾病的发病机制。



“双拨动开关”的机制是什么？ 文章提到，大麻素受体CB1通过“双拨动开关”来处理信息，以确定信号通路的选择。这个“开关”是如何被激活的？有可能调节这个机制以实现更精确的信号传导吗？

廖宇莹(本文第一作者): “拨动开关”是一个在GPCR中十分保守的基序，目前仅报道它在激活G蛋白通路十分重要。在 G_i 解离后， β_{arr1} 取代 G_i 结合后，使胞内TM6产生额外的向外移动，并重新排列了 $T^{3.46}Y^{5.58}Y^{7.53}$ 极性网络。极性网络的形成对于稳定 β -arrestin至关重要。同时，“双拨动开关”产生额外向下的偏转，使激动剂能够更深地插入到配体口袋的底部。结合细胞功能实验，我们发现“双拨动开关”决定着受体的命运——激活G蛋白还是 β -arrestin。基于结构和构效关系，我们设计了一系列促进或阻碍与“双拨动开关”作用的小分子，发现他们都具有偏向性的信号特征，以此来实现精确的信号转导。

解析CB1- β -arrestin复合物结构的过程中，团队是否遇到了困难？是什么具体问题让结构解析变得复杂？

廖宇莹: 是的，确实存在困难。GPCR-arrestin复合物的结构非常不稳定，难以获得。因此，我们从三方面入手：一是使用了具有很强激活能力的配体FUB来稳定复合物，二是将CB1的C-tail替换为V2R的C-tail来提高 β -arrestin的招募能力，三是优化电镜数据处理和算法来获得高分辨率复合物结构。

这是研究小组内跨学科合作的一个非常典型和成功的案例。在合作过程中是否遇到了困难，有什么值得分享的经验？

廖宇莹: 我们的经验就是让专业人士来做专业的事。合作需要取长补短。面对问题，我们需要运用跨学科思维来解决问题，而不是只停留在自己的舒适圈。

在这个项目之后，您取得了什么进展，您关注的问题是什么，您期望取得什么样的结果？

廖宇莹: 我们已经基于结构和构效关系开发了具有不同信号特征的偏向性CB1小分子，并将在动物实验中检测它们的功能。我们将主要关注与大麻素受体相关的疾病，比如焦虑、抑郁和疼痛等。我们希望为这些疾病的治疗提供新药物，为广大患者带来希望。

你们成药策略的具体机制是什么？市场上有相关研究吗？

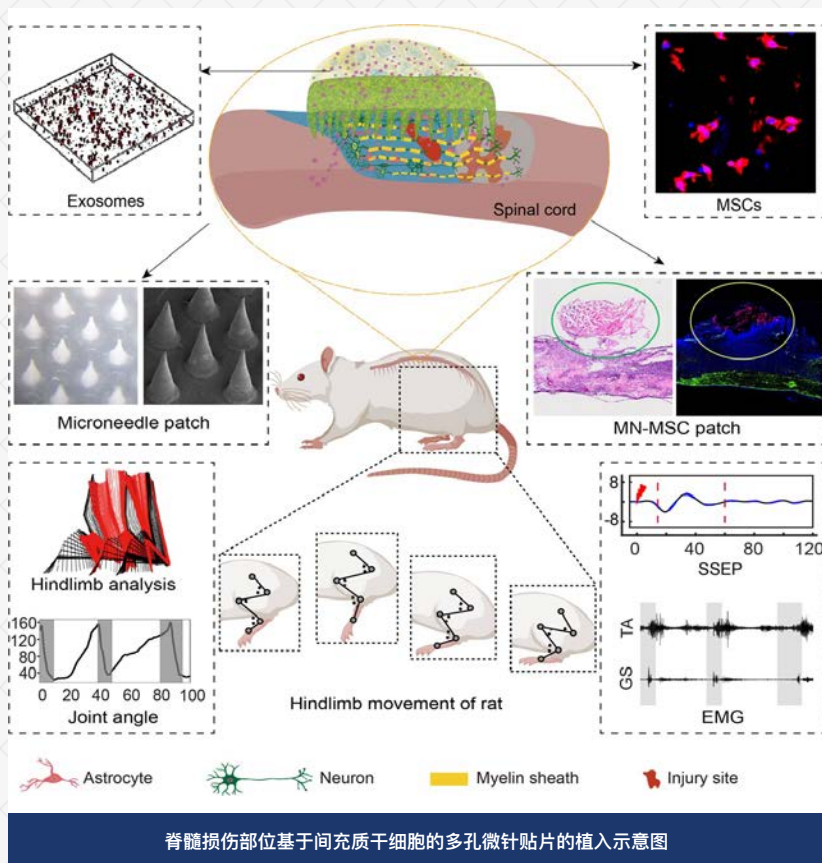
廖宇莹: 目前研究认为可以通过偏向性的配体精确调控GPCR下游的G蛋白或 β -arrestin信号，从而开发出具有更少副作用、更安全的药物，达到精准干预、治疗疾病的目的。例如，通过血清素5-HT_{2A}受体增强 β -arrestin信号可以实现抗抑郁，而不会产生致幻副作用。无独有偶，前段时间被FDA批准上市的靶向 μ -阿片受体的药物Oliceridine，阻碍了 β -arrestin的招募，发现能增强镇痛效果，同时减少了不良反应。

在传统理解中，人们会认为大麻是一种毒品。是什么促使你们研究大麻素受体的功能并开发其药用价值？

廖宇莹: CB1参与了重要的生理病理过程，如焦虑、抑郁、疼痛以及其他神经和精神疾病。我们课题组前期研究发现了CB1在杏仁核胆囊收缩素神经元介导的神经环路中调控抑郁，给予外源性的大麻可以通过CB1对抗抑郁；基于此，我们团队在成年绒猴中敲低了杏仁核中的CB1，发现绒猴出现了焦虑样表型；此外，我们团队还发现了CB1调控疼痛阈值的神经环路，阐明了大麻镇痛的新机制。这些研究不仅阐明了大麻治疗神经精神疾病的神经机制，还为相关疾病的诊断和治疗提供了新的靶点。然而，尽管发现靶向CB1的小分子具有良好的治疗潜力，但由于它们存在的药物耐受、药物滥用和代谢紊乱等不良反应，严重阻碍了CB1的药物开发。因此，我们希望开发一种新型、安全的CB1小分子，使得其在保留大麻治疗价值的同时规避其副作用。



一种基于间充质干细胞的多孔微针贴片



脊髓损伤部位基于间充质干细胞的多孔微针贴片的植入示意图

脊髓损伤是由外伤引起的中枢神经系统损伤，其发病率在每百万人中可达15~40例，每年导致的全球经济损失高达400亿美元。2023年7月7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研究员课题组在*Nature Communications*上发表了题为“Porous microneedle patch with sustained extracellular vesicles delivery mitigates severe spinal cord injury”的研究。

该团队发明了一种通过持续递送细胞外囊泡来治疗脊髓损伤的贴片，并评估了基于间充质干细胞的多孔微针贴片在脊髓损伤大鼠模型中的疗效，最终发现它可以改善组织损伤区域的微环境，促进血管生成，以及对残留的神经组织起到保护作用。重要的是，连续7天以及更久的持续递送细胞外囊泡可引起显著的脊髓功能恢复。这种基于间充质干细胞的多孔微针贴片为脊髓损伤患者的康复治疗带来了希望。

如图所示，研究开发的基于间充质干细胞的多孔微针贴片具有良好的纳米尺寸(约100nm)，良好的生物相容性和力学性能，并且在体内具有高效、持续递送细胞外囊泡的能力。在无需直接将间充质干细胞引入脊髓的情况下，该微针贴片能够在体内持续递送细胞外囊泡，使得间充质干细胞可以在

损伤部位存活足够长的时间，在植入的第7天，细胞仍然存活良好。同时，贴片释放的细胞外囊泡能够成功递送至脊髓的损伤区域，实现对脊髓损伤的持续治疗，达到脊髓损伤的最佳治疗时间，从而提高了治疗效果。

在验证了基于间充质干细胞的多孔微针贴片的修复功能后，该团队对贴片的实际疗效进行了更系统的评价。通过基因表达和组织形态的对比分析，团队在治疗组中发现，虽然MN-EV (间充质干细胞-细胞外囊泡)和Gel-MSC (GelMA水凝胶-多孔微针贴片)均具有一定的治疗效果，但是MN-MSC (间充质干细胞-多孔微针贴片)组的大鼠的被改善效果更显著，功能恢复也更接近于正常大鼠。这些结果表明，基于间充质干细胞的多孔微针贴片能够发挥神经保护效果，帮助脊髓损伤大鼠最终恢复运动功能。

综上所述，该研究开发了一种高效、持续递送细胞外囊泡的微针贴片，促进了脊髓损伤后的功能恢复，为细胞外囊泡在脊髓损伤治疗中提供了新的思路和方法。未来，他们将继续优化个性化MSC多孔微针贴片的设计和制造，力争在数年内成功将这种安全高效的脊髓损伤治疗微针贴片推向临床转化，造福更多脊髓损伤患者。

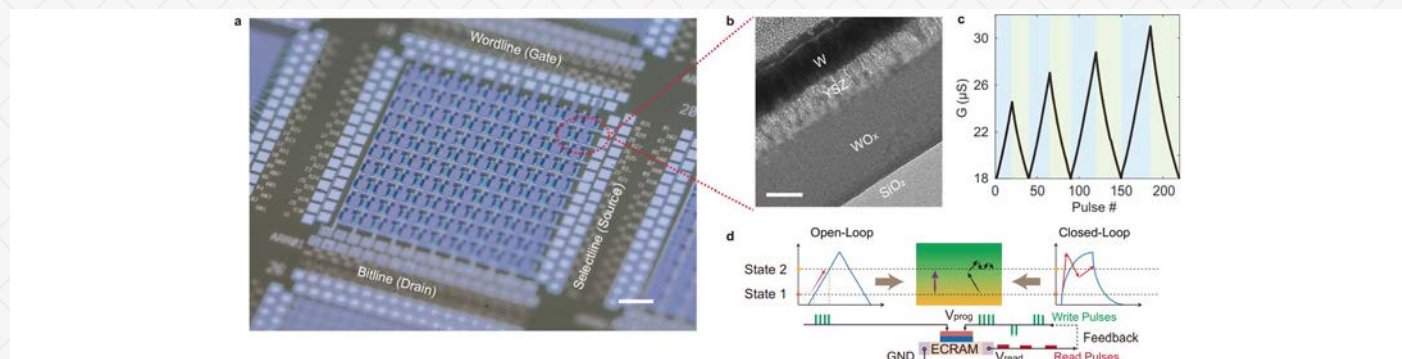
Fang A*, Wang Y*, Guan N*, Zuo Y*, Lin L, Guo B, Mo A, Wu Y, Lin X, Cai W, Chen X, Ye J, Abdelrahman Z, Li X, Zheng H, Wu Z, Jin S, Xu K, Huang Y, Gu X, Yu B, Wang X*. Porous microneedle patch with sustained delivery of extracellular vesicles mitigates severe spinal cord injury. *Nature Communications*. 2023 Jul 7;14(1):4011.

王绪化课题组

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。



新型电化学人工突触器件 助力类脑芯片实现高效片上学习



电化学存储阵列示意图及器件的脉冲响应。可以看到器件电导关于脉冲激励具有线性、对称的变化曲线，相较于非线性变化器件，可以实现较高精度的单次开环信息写入，从而避免多次闭环 Write-and-verify。

借鉴人类大脑的信息处理机制发展专用计算芯片及器件系统，是当前计算机技术与人工智能发展的新趋势。大脑所具有存算一体的信息处理特性，为解决冯·诺依曼架构计算机中处理器与内存间的大量数据搬运问题提供了一种有效的解决思路。

目前利用忆阻器等新型器件所构建的存算一体系统，初步实现了超过100 TOPS/W的超高计算效率。然而因存储器件的读写精度有限，已有的忆阻器主要在神经网络推理任务中得到应用，而在学习任务中仍面临重大挑战。2023年10月4日，浙江大学双脑中心、计算机学院、脑机智能全国重点实验室的**潘纲、林芃**课题组在*Nature Communications*期刊上在线发表题为“*Open-loop analog programmable electrochemical memory array*”的研究论文。该研究工作针对以往存算一体神经拟态器件无法直接实现高精度权重更新的难题，设计并实现了一种更加适合神经网络学习任务的电化学人工突触器件，为面向在线学习任务的存算一体芯片与神经拟态类脑系统提供了一种新的器件方案。

在实现存算一体系统的片上在线学习功能时，高精度权重读写一直是一把双刃剑。一方面，与当前计算机中SRAM和DRAM每个单元只能存储1比特信息相比，新型存算一体硬件的一大优势是单器件可存储超过5-10比特的权重信息，并能实现模拟域中的多比特乘加与矩阵运算，因而可以在较低的能耗下提供更高的系统算力。然而，由于现有器件的写入过程通常伴随着大量的物理随机性，因此高精度信息的快速写入仍需依赖Write-and-verify的闭环形式完成权重写入，并通过多次重复的读写周期达到所需的权重精度。这极大地限制了该类系统在训练任务中的速度与效率。

潘纲、林芃课题组受电池充放电过程的启发，提出了一种过程高度可控的新型电化学人工突触器件(ECRAM)，利用

氧离子在空间可逆运动实现了权重的线性更新，并且单次开环形式的写入过程就能实现较高的权值精度，从而解决了单器件要同时满足高精度权重存储与快速写入的两难问题，可以满足神经网络训练过程中频繁的权重更新需求。

为了验证该技术在各类在线学习任务中的有效性，团队在原型阵列芯片上进行了应用功能展示，在小规模分类任务中实现了与软件相当的分类准确率，并进一步通过模拟仿真评估了其在大型任务下的学习能力。后续，团队还将开展更加深入的研究，通过异构集成技术实现阵列集成规模的大幅拓展，并探索应用至脑机接口等新兴领域，助力人工智能与脑科学的交叉融合。

Chen P, Liu F, Lin P*, Li P, Xiao Y, Zhang B and Pan G*. Open-loop analog programmable electrochemical memory array. *Nature Communications*. 2023 Oct; 14(1): 6184-6193.

脑机智能全国重点实验室 脑机与类脑智能团队

团队主要聚焦脑机接口的神经原理、器件芯片、神经建模、解码方法、临床应用等，以及类脑计算的芯片设计、体系结构、基础软件、模型算法等方面的研究，诚招相关方向的研究员、优秀工程师、博士后等（欢迎有意者发个人简历至：gpan@zju.edu.cn）。

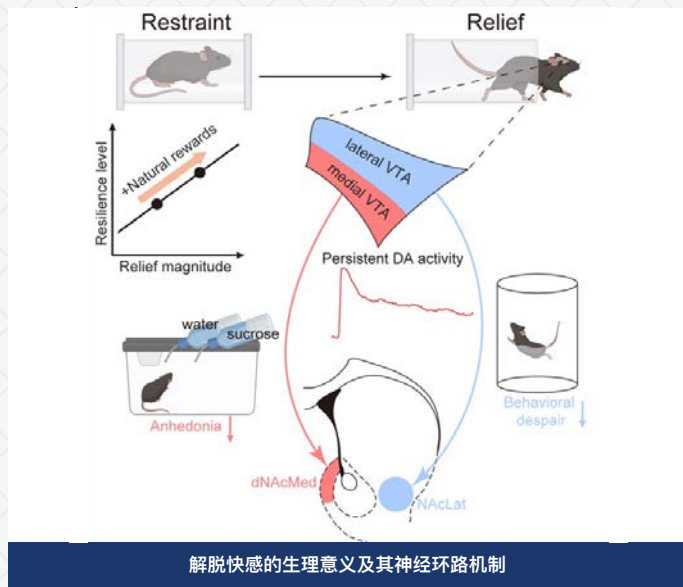


解脱快感——天然抗抑郁的韧性机制

人类的情绪有一种神奇的特性：一种强烈情绪的结束后会自然伴生另一种截然相反的情绪。心理学家Solomon将这一特性归纳为“动机的对立过程理论”(opponent-process theory of motivation)。例如，成瘾者在毒品的强烈快感消退后，会陷入十分痛苦的戒断状态。针对这种“快乐之后的痛苦”现象，科学界已经在神经环路和分子机制方面取得了大量进展。然而，对于另一种相反的现象——“痛苦之后的快乐”，即压力、疼痛、恐惧等负性刺激结束后的解脱快感，其对生物个体而言的生理意义及其背后的神经机制却知之甚少。

2023年9月29日，浙江大学双脑中心、脑科学与脑医学学院胡海岚教授团队在国际知名期刊*Neuron*在线发表题为“Stress Relief as a Natural Resilience Mechanism against Depression-like Behaviors”的研究论文。该论文发现个体解脱快感的强度与对抑郁的抗性呈正相关，并且双向验证了“解脱快感”和“心理韧性”之间的因果关系，揭示了解脱快感可能是生物体对抗抑郁症的一种天然韧性机制。该论文进一步阐明了编码解脱快感的神经环路机制，发现腹侧背盖区(ventral tegmental area, VTA)投射至伏隔核背内侧壳(dorsomedial shell of nucleus accumbens, dNAcMed)和伏隔核外侧壳(lateral shell of nucleus accumbens, NAcLat)的两群多巴胺(dopamine, DA)神经元亚群共同编码了解脱快感。最后，该论文还提出了一种无创、不依赖于药物的行为干预策略，即通过增强解脱快感促进个体产生抵抗抑郁的韧性，为现实世界中预防和早期干预抑郁症提供了可行的思路。

研究人员通过阻断多巴胺受体D1R的行为学结果确认了多巴胺系统对于解脱快感的必要性后，通过光纤记录钙成像技术发现VTA^{DA}神经元在解脱快感期间能够被持续激活长达5分钟，远远超过以往研究中VTA-DA神经元在奖赏学习过程中的秒级激活。由于光纤记录技术测量的是群体性的钙活动总和，无法反映单个VTA-DA神经元的激活情况。



于是研究人员进一步运用光标记(opto-tagging)进行在体电生理记录，证实解脱快感能够持续激活单个VTA-DA神经元长达数分钟。研究人员也发现一部分VTA-DA神经元在解脱期间的激活仅维持数秒，说明了VTA-DA神经元的功能异质性。研究人员根据不同的下游投射脑区来区分不同的VTA-DA神经元亚群，他们发现从VTA投射至伏隔核背内侧壳(dorsomedial shell of nucleus accumbens, dNAcMed)和伏隔核外侧壳(lateral shell of nucleus accumbens, NAcLat)的两群多巴胺(dopamine, DA)神经元亚群共同编码了解脱快感。其中，VTA-dNAcMed DA神经元被解脱快感持续激活长达9分钟，为特异性预防快感缺失的表型；VTA-NAcLat DA神经元则被解脱快感短暂激活6秒，为特异性预防行为绝望的表型。这些发现精准描绘了编码解脱快感的DA亚群神经环路机制。

Dong Y, Li Y, Xiang X, Xiao ZC, Hu J, Li Y, Li H, Hu H. Stress relief as a natural resilience mechanism against depression-like behaviors. *Neuron*. 2023 Sep 29; S0896-6273(23)00668-2. Advance online publication.

胡海岚课题组

专注于对社会竞争和抑郁症的神经机制研究。近年来在社会竞争 (Science 2017; Neuron 2022; Cell 2023)、抑郁症和快速抗抑郁机制 (Nature 2018a; Nature 2018b; Nature 2023) 的研究中取得了一系列优秀的成果。

脑干被盖区抑制性神经元对多巴胺释放和负性效价的门控机制

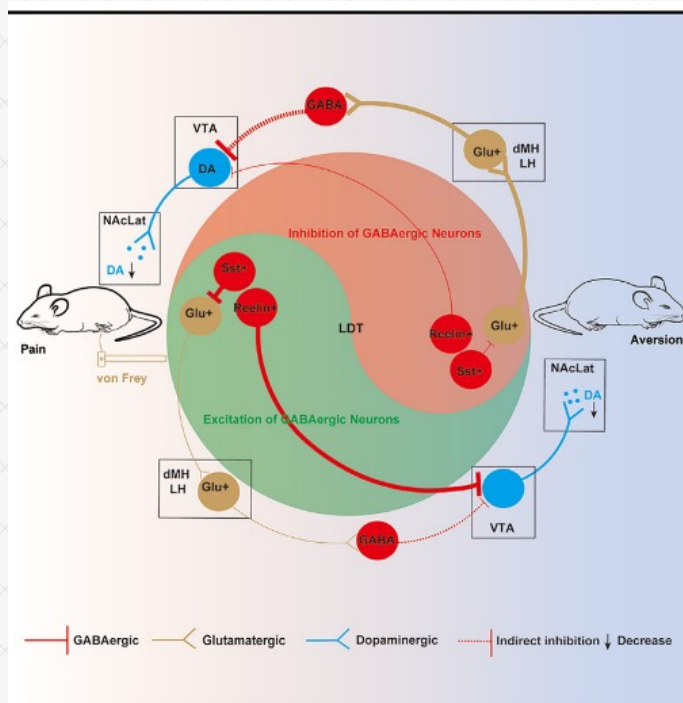
令人愉悦的事物往往能促使大脑分泌多巴胺(dopamine, DA), 引发满足感、快感, 帮助我们保持动力; 相反地, 人们会下意识地规避恶心、疼痛等令人厌恶的刺激, 这些行为能够帮助我们及时规避风险从而降低受到伤害的可能性。这种“趋利避害”的动机行为对动物的生存至关重要。中脑边缘多巴胺系统(Mesolimbic DA system)在调控动机行为中扮演了重要角色。动机行为除了受内在驱动力驱动外, 也受到外界环境刺激所影响(外在驱动力), 但大脑如何将外界刺激的奖赏与负性信息传递给中脑DA系统并影响动机行为, 一直是神经科学领域的重要科学问题。

浙江大学脑与脑机融合前沿科学中心、浙江大学医学院附属精神卫生中心和良渚实验室杨鸿斌研究员从与VTA^{DA}神经元有直接投射的相关脑区入手, 陆续解答了“奖赏信息”是如何在伏隔核和VTA多巴胺神经元之间被精确传递(Neuron, 2018); 疼痛是如何通过臂旁核-黑质环路抑制VTA多巴胺神经亚群编码负性情绪行为(Nature neuroscience, 2021)等重要科学问题。2023年7月26日, 该团队在神经科学期刊Neuron上在线发表题为“Dopamine Release and Negative Valence Gated by Inhibitory Neurons in the Laterodorsal Tegmental Nucleus”的研究论文, 发现LDT脑区两群具有特异性标记的GABA能神经元通过不同的神经环路处理和传递感觉刺激信息给多巴胺系统, 进而调控中脑边缘系统多巴胺的释放。

研究者首先通过多种行为学范式结合光纤记录钙成像、光遗传学与化学遗传学等手段证明, 激活或抑制LDT^{GABA}神经元, 都能诱导出小鼠负面情绪反应, 促进厌恶行为反应, 并减少外侧伏隔核中DA神经递质。这种矛盾的实验结果, 激发研究者猜测LDT^{GABA}神经元包含多个神经亚群, 其可能通过不同的平行环路参与调节中脑DA活动; 当利用光遗传学或药理遗传学非选择性地直接兴奋或抑制LDT^{GABA}神经元胞体, 就有可能出现兴奋和抑制神经元都表现出类似结果的情况。

通过逆行示踪标记和免疫组化染色技术, 研究者发现了两种分子层面上截然不同的LDT^{GABA}神经亚群, 第一种是生长素抑制素(Somatostatin, SST)阳性的GABA能神经元, 会通过去抑制机制, 影响下丘脑兴奋性神经元, 间接地调控中脑DA系统和相应动机行为。另一种是Reelin阳性的GABA能神经元, 其会直接投射到VTA抑制多巴胺神经元, 并提高厌恶行为。

综上所述, 本研究发现LDT^{GABA}神经元响应多种厌恶刺激, 并通过两条不同的神经环路直接或间接地将信息传递到



LDT 两群 GABA 能神经元通过不同环路连接调控不同的动机行为

中脑DA系统, 并影响伏隔核的DA释放, 进一步增加了我们对哺乳动物大脑中如何处理负性效价信息从而调控不同动机行为的神经环路机制的理解。

Du Y, Zhou S, Ma C, Chen H, Du A, Deng G, Liu Y, Tose A, Sun L, Liu Y, Wu H, Lou H, Yu Y, Zhao T, Lammel S, Duan S, Yang H. Dopamine release and negative valence gated by inhibitory neurons in the laterodorsal tegmental nucleus. *Neuron*. 2023 Jul 18;S0896-6273(23)00480-4.

杨鸿斌课题组

实验室主要利用多种前沿技术解码多巴胺环路对感觉信息的处理及多巴胺环路如何将感觉信息输入、觉醒状态和运动系统整合在一起形成不同的动机行为。在 *Neuron*, *Nat Neurosci*. 等期刊发表了多篇原创性论文。



单细胞转录组学测序联合空间转录组学测序 揭示蛛网膜下腔出血后脑膜淋巴管功能障碍机制

蛛网膜下腔出血 (Subarachnoid hemorrhage, SAH) 是一种极具破坏性的中风亚型,主要由颅内动脉瘤破裂引起,其特征是高致残率和死亡率。早期脑损伤和迟发性脑缺血是SAH发生后的两个主要病理过程。遗憾的是,目前临床上同时针对早期脑损伤和迟发性脑缺血的疗法效果有限。因此,开发新的治疗策略来促进SAH患者的神经功能恢复的需求十分迫切。有证据表明,脑脊液中红细胞外渗对SAH进程至关重要,它严重扰乱了SAH发生后急性期和晚期的脑脊液循环。脑脊液循环功能障碍会造成颅内压增加和脑血流灌注降低,直接导致脑水肿形成和脑积水。基于上述SAH的病理学特征,加速蛛网膜下腔的外渗血液清除可能是一种有效的治疗方法。

淋巴引流在调节组织稳态、过量液体清除、大分子物质和免疫细胞迁移中起着重要作用。硬脑膜内的脑膜淋巴系统将大分子物质从脑实质中输送出去,并将脑脊液输送到颈部淋巴结。这种中枢神经系统引流系统的功能减弱将导致病理物质清除受损,并与神经退行性以及年龄相关的神经系统疾病相关。研究表明,脑膜淋巴管(mLVs)负责清除 β -淀粉样蛋白和 α -突触核蛋白,而 β -淀粉样蛋白和 α -突触核蛋白沉积也是阿尔茨海默病和帕金森病中神经功能障碍的主要原因。据报道,mLVs在SAH发生后将脑脊液外渗的红细胞引流到颈深部淋巴结(dCLNs)。上述发现进一步证明mLVs在清除颅内废物中起着关键作用。然而,人们对mLVs的细胞结构和潜在的基因调控特征知之甚少,尤其是在SAH发生后mLVs的改变如何尚不可知。

2023年5月21日,浙江大学双脑中心、浙江大学医学院附属第二医院**张建民**教授课题

组在**Advanced Science** 杂志以封面文章发表了一项重要成果。研究团队创新性地应用单细胞转录组学测序及空间转录组学测序揭示SAH后mLVs的细胞、分子和空间的变化模式,并揭示了mLVs功能障碍的可能机制。

研究团队首先发现SAH后mLVs功能发生

明显障碍,损伤后24小时引流功能受损最明显。为了在进一步了解SAH后mLVs的细胞类型、基因表达模式及空间模式的变化,研究团队分别取sham组、SAH造模后24小时、72小时小鼠脑膜进行单细胞转录组学测序及空间转录组学测序。研究结果提示分泌蛋白THBS1与脑膜淋巴管内皮细胞(meningeal lymphatic endothelial cells, mLECs)表面受体CD47结合是SAH后mLVs损伤的重要机制。通过腺病毒过表达THBS1 3周后行SAH造模发现与野生型小鼠相比,过表达组mLECs凋亡明显增多,mLVs损伤明显加重。相反,使用THBS1及CD47单克隆抗体治疗

或THBS1基因敲除小鼠造模使mLVs引流功能明显恢复,小鼠行为学也得到明显改善。体外共培养系统进一步确定单核细胞分泌的THBS1在SAH后的mLECs损伤中发挥重要作用。最后,研究人员利用生物信息手段挖掘出S100A6可能是SAH后mLVs的一个重要损伤标志物。此外,SAH患者脑脊液中THBS1及S100A6表达均明显升高,两者呈现良好相关性,且与不良预后(mRS > 2)相关。

总而言之,该研究利用单细胞转录组学结合空间转录组学方法鉴定了小鼠mLVs的细胞类型,构建了SAH后mLVs的单细胞转录组学变化图谱,揭示了SAH后mLVs损伤的可能机制,为SAH后基于mLVs保护提供了潜在的治疗策略。

Wang X, Zhang A, Yu Q, Wang Z, Wang J, Xu P, Liu Y, Lu J, Zheng J, Li H, Qi Y, Zhang J, Fang Y, Xu S, Zhou J, Wang K, Chen S, Zhang J. Single-Cell RNA Sequencing and Spatial Transcriptomics Reveal Pathogenesis of Meningeal Lymphatic Dysfunction after Experimental Subarachnoid Hemorrhage. *Advanced Science*. 2023 May 21;e2301428.

张建民课题组

长期致力于脑血管疾病、神经肿瘤等疾病的临床和基础研究,以及脑机接口临床转化应用研究。近3年研究成果先后在 *Immunity*, *Nano Today*, *ACS Nano*, *Advanced Science*, *JCI*, 以及 *PNAS* 等高影响力杂志发表。



肥胖的新机制——“抑食”神经元罢工

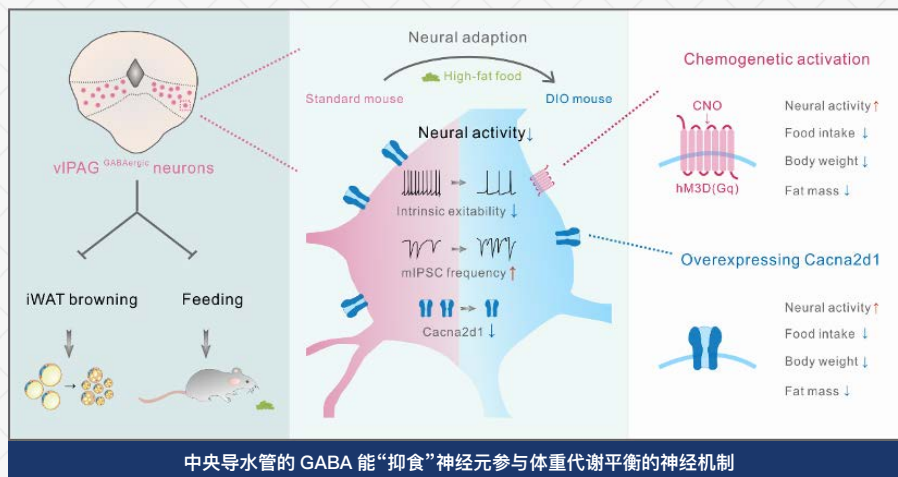
物质生活水平的提高使得人们比以往更容易摄入高热量食物,加之久坐不动的工作方式、缺乏锻炼的生活习惯,导致肥胖症的发病率逐年升高,并有年轻化的趋势。过度摄入的能量因无法及时消耗,不仅打破了机体能量代谢的平衡,还显著增加了高血压、高血脂、糖尿病等疾病的患病风险,给社会和家庭带来了严重的负担。目前,肥胖已成为备受全球关注的公众健康问题。

以往的研究报道了饮食结构和生活习惯的改变可以控制体重,但受试者往往会在5年内发生体重反弹。这表明高热量食物可能不仅影响体重与代谢,也会对中枢神经系统造成难以逆转的改变。因此,探究这种改变并揭示其背后的机制是寻找有效且持久的肥胖治疗策略的关键。浙江大学双脑中心、浙江大学脑科学与脑医学学院汪浩教授长期聚焦于探索中枢神经系统调控能量代谢平衡的神经环路机制,发现了中央导水管灰质腹外侧区(ventrolateral periaqueductal gray, vIPAG)的GABA能神经元具有“抑食”作用(*Cell Reports*, 2019)。近日,该团队在*Science Advances*杂志上发表了题为“*Neural adaption in midbrain GABAergic cells contributes to high-fat-diet induced obesity*”的研究论文,发现vIPAG^{GABA}神经元参与调控机体能量平衡并帮助维持体重稳态,为肥胖症的治疗提供了一种新思路。

首先,研究人员发现,通过药理遗传学手段长期激活vIPAG^{GABA}神经元可以降低小鼠24小时摄食量,提高能量代谢水平并促进脂肪组织消耗,进而逆转高脂喂养带来的肥胖表型。

接下来,通过在体光纤钙成像记录,研究人员发现vIPAG^{GABA}神经元的钙活动在摄食过程中会被抑制,而在高脂摄食诱导的肥胖小鼠中,这群神经元的抑制性进一步增强。而电生理记录实验揭示了肥胖小鼠中这群“抑食”神经元的活动下降是由于突触前抑制性输入增加和神经元的内在兴奋性降低导致的。即长期摄入高脂食物会对“抑食”神经元产生长期的抑制,进而促使动物摄入更多的食物并导致肥胖。

此外,研究团队利用单细胞核转录组测序技术对比分析了肥胖小鼠与对照组小鼠中vIPAG^{GABA}神经元的基因表达变化,鉴定出一个在肥胖小鼠中表达水平显著降低的关键基因——*CACNA2D1*。随后,研究人员通过在肥胖小鼠的



vIPAG中过表达*CACNA2D1*基因,发现小鼠降低了摄食量,增加了脂肪消耗、恢复了“抑食”神经元的内在兴奋性水平,这提示了*CACNA2D1*在肥胖治疗中的潜力。

综上所述,研究团队发现中央导水管灰质区的“抑食”神经元参与调节机体能量平衡以及体重稳态,而在肥胖状态下这群神经元活动会异常降低。该工作揭示了高脂饮食诱导肥胖的新神经机制,即“抑食”神经元的罢工,并鉴定了*CACNA2D1*基因可能作为肥胖治疗的新靶点,为我们理解肥胖的发生过程以及寻找持久有效的肥胖干预和治疗策略提供了新思路。

Wang X, Wu X, Wu H, Xiao H, Hao S, Wang B, Li C, Bleymehl K, Kauschke SG, Mack V, Ferger B, Klein H, Zheng R, Duan S, Wang H. Neural adaption in midbrain GABAergic cells contributes to high-fat diet-induced obesity. *Science Advances*. 2023 Nov 3;9(44):eadh2884.

汪浩课题组

利用最前沿的光遗传学、在体钙成像、电生理记录、单细胞测序等技术手段系统揭示动物本能行为如摄食、社交及恐惧的神经环路机制,有助于理解大脑的工作机理并加深对多种相关脑疾病的发病机制的认知。



眼球经济：交易的认知计算机制

信息过载的数字时代，注意力的稀缺性日益凸显，广受争议的“眼球经济”由此催生。但迄今为止，仍缺少一个科学的模型来刻画注意力在交易中的作用机制。针对这一问题，浙江大学双脑中心、管理学院盛峰课题组于2023年8月23日在权威综合性期刊*Science Advances*在线发表研究论文“*The art of the deal: Deciphering the endowment effect from traders’ eyes*”，从认知计算科学的角度出发，提出了基于注意力的交易理论；并结合计算建模、行为实验和眼动追踪技术，对这一理论进行了检验，由此诠释了交易中的一个著名悖论——禀赋效应。

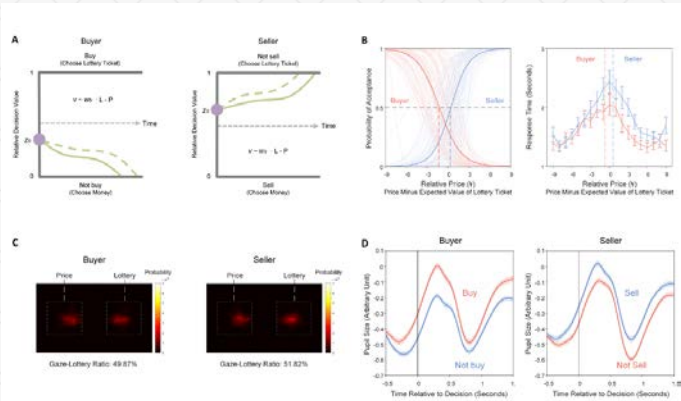
禀赋效应指的是，卖家卖出一件商品时想要索取的价格，往往要高于买家购买该商品时愿意支付的价格。禀赋效应自1980年被提出以来，引发了大量的后续研究，很大程度上推动了经济学的变革。这一效应的提出者理查德·泰勒(Richard Thaler)独享了2017年的诺贝尔经济学奖。不过，时至今日，关于禀赋效应背后的机制仍存在争议。

盛峰团队系统梳理了禀赋效应的相关文献，最终提炼出了导致交易失败的两个机制。一是“贪”，即买家和卖家都不想在交易中吃亏。这导致在交易过程中，买家会低估商品的价值，而卖家则会高估商品的价值。二是“懒”，即买家和卖家都有着不想交易的惰性。而要克服这一惰性去发生交易，买家和卖家都需要额外的激励，在议价过程中表现为买家需要一个折价，而卖家需要一个溢价，由此产生禀赋效应。

接下来，盛峰团队结合认知计算建模与眼动追踪技术，揭示了买家与卖家眼睛的活动与交易中的“贪”和“懒”之间的关系，并发现了一个有趣的双分离结果。

首先，他们发现，“贪”会表现在交易过程中买家和卖家的注意力分配中。在交易决策过程中，买家和卖家都会用眼睛反复地检索价格和商品。通过建立一个整合了注意力分配的决策模型，团队发现，买卖双方注意力主要分配给商品而不是价格的时候，对商品的估值更高。但相比于买家，卖家会给予商品更多的注意力。而两者对商品关注程度的差异，正好与他们对商品的主观估值上的差别相对应。

此外，盛峰团队还发现，买家和卖家交易过程中瞳孔大小的变化与“懒”有关。决策过程中瞳孔的放大程度反映了费力程度。做一个决定越费力，瞳孔就会放得越大。团队发现，相比于选择不买的时候，买家最终决策为买时的瞳孔放大程度更大；而相比于不卖时，卖家最终决策为卖出时的瞳孔放大程度也更大。同时买家与卖家选择达成交易时瞳孔放大的程度与他们不交易的惰性有关，即个体惰性越大，克服惰性



交易的认知计算模型
(A) 买家与卖家的交易决策计算模型；(B) 买家和卖家的交易决策和决策时间；(C) 买家和卖家交易决策中的注视分配；(D) 买家和卖家交易决策中的瞳孔大小变化。

而选择交易时瞳孔就会放得更大。

盛峰团队的这一研究对于交易的理论与实践有着重要的启示：首先，为交易中禀赋效应的成因提供了一个整合性的理论框架；第二，为注意力分配在交易中的作用机制提供了一个规范解释；第三，首次揭示了瞳孔大小变化与交易成功与否之间的关系；第四，为优化营商环境提供了理论指导。依据这一研究的发现，当交易双方都关注自己在交易中的所得而非所失，从而克服交易的惰性，也就是交易双方的瞳孔同时放大的时候，交易差不多就该达成了。这或许就是交易的艺术。

Sheng F*, Wang R, Liang Z, Wang X, Michael P. The art of the deal: Deciphering the endowment effect from traders’ eyes. *Science Advances*. 2023 Aug 9; 34: eadf211.

盛峰课题组

致力于将脑科学引入经济管理的研究和实践之中，理解损失厌恶和禀赋效应等决策偏差的认知计算神经机制，赋能人的管理决策。相关研究成果发表在 *PNAS*, *Science Advances*, *Cerebral Cortex*, *NeuroImage*, 《心理学报》和《营销科学学报》等权威期刊，得到了 Forbes 等知名媒体的报道。



中央杏仁核到终纹床核环路 在不同恐惧中的作用与机制

恐惧作为人类最原始的基本情绪之一，在人类的生存与繁衍中起到了至关重要的作用，而不同来源的恐惧会引起不同的反应：对核污染的恐惧引发民众抢购食盐的行为，对社交的恐惧引发回避行为，对蜘蛛/蛇等天敌的恐惧引发生物本能的逃跑行为。面对不同的外界信号时，我们的大脑发生了什么变化呢？

近日，浙江大学双脑中心、浙江大学脑科学与脑医学学院李晓明教授团队研究发现：不同的恐惧信号会通过不同的神经环路形成特定的恐惧记忆，相关研究成果以“*Distinct Circuits from Central Lateral Amygdala to Ventral Part of Bed Nucleus of Stria Terminalis Regulate Different Fear Memory*”为题，发表在 *Biological Psychiatry* 上。

李晓明教授团队长期聚焦杏仁核，研究恐惧相关的神经机制。杏仁核位于前颞叶背内侧部，是大脑边缘系统的关键脑区之一，因形似杏仁而得名。作为一个高度异质性的核团，杏仁核由基底外侧杏仁核(basal lateral amygdala)，中央杏仁核(central amygdala)，内侧杏仁核(medial amygdala)等亚核团组成。杏仁核对情绪调控发挥重要作用，在经典的习得性恐惧记忆模型中，外侧杏仁核接受来自丘脑与皮层的信息输入，经由基底杏仁核整合，于中央杏仁核外侧部形成恐惧记忆，进一步通过局部抑制，调控中央杏仁核内侧部，产生恐惧相关逃避或僵直行为。

那么，不同的信号引起的恐惧是否由不同的杏仁核神经元集群或者通路编码呢？

结合转基因小鼠与神经环路追踪，研究团队发现中央杏仁核外侧部两群表达不同标志物的神经元集群(PKC δ 阳性神经元与SST阳性神经元)都能对终纹床核腹侧部神经元发出投射。随后，研究团队发现在恐惧习得时长时程操纵PKC δ 阳性神经元的投射能够特异性调控场景恐惧记忆，长时程操纵SST阳性神经元的投射能够更多地调控线索恐惧记忆。进一步利用顺向跨单腺相关病毒分别标记出特异性接受PKC δ 阳性神经元与SST阳性神经元支配的终纹床核神经元，也有一致的行为学结果。中央杏仁核的神经元都是抑制性的，因此兴奋终纹床核神经元的行为学结果与抑制中央杏仁核投射的结果应当是一致的，结果的确如此，两种操纵都能降低恐惧记忆的表达；然而，抑制终纹床核神经元提高了恐惧记忆，兴奋中央杏仁核投射却降低了恐惧记忆，行为学结果是相反的。行为学结果表明，对于中央杏仁核环路的双向调控都降低恐惧表达，提示这可能是一种韧性机制，能够控制恐惧的过度表达。

研究团队进一步发现 δ 型阿片受体与 κ 型阿片受体存在于中央杏仁核到终纹床核投射的神经末梢。长时程光刺激后，投射强度的降低，而利用阿片受体拮抗剂可以阻断此现象。综上，阿片受体拮抗剂能够阻断长时程激活中央杏仁核外侧部到终纹床核腹侧投射所导致的恐惧记忆降低表型。

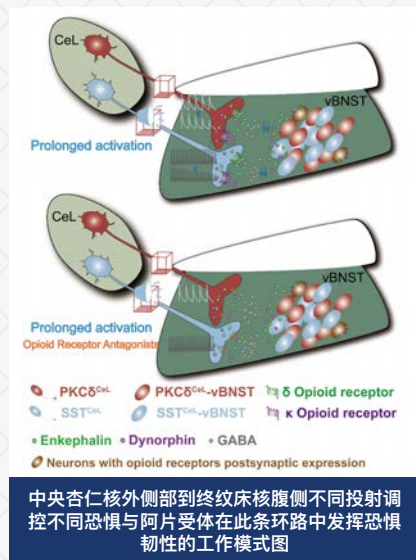
以上结果提示，阿片受体在中央杏仁核外侧部到终纹床核腹侧投射过度激活情况下发挥了“刹车”作用，介导了恐惧韧性。

研究人员首次通过解析杏仁核投射的异质性，阐明了中央杏仁核对于不同外部刺激特异性响应特征的神经环路基础，揭示了不同恐惧情绪背后的特异神经环路机制，完善了恐惧情绪的产生及恐惧记忆的形成的神经环路模型。进一步揭示了阿片系统在恐惧、焦虑情绪中的韧性调节机制，为恐惧相关精神疾病的治疗提供了新的靶点。

Zhu Y^{*}, Xie S^{*}, Peng A^{*}, Yu X, Li C, Fu J, Shen C, Cao S, Zhang Y, Chen J, Li X^{*}. Distinct circuits from central lateral amygdala to ventral part of bed nucleus of stria terminalis regulate different fear memory. *Biological Psychiatry*. 2023 Sep 5:S0006-3223(23)01553-6.

李晓明课题组

长期致力于不同神经突触和神经环路的研究，旨在寻求治疗神经精神疾病如焦虑、抑郁、精神分裂症等的靶分子，并提供相应的治疗策略。主要研究内容：(1) 情感和情绪障碍的神经环路；(2) 焦虑、抑郁、精神分裂症等神经精神疾病的发病机制。



三种重性精神疾病的跨诊断神经变异性异常

ICD-11和DSM-5根据基于症状的标准将精神分裂症 (Schizophrenia, SCZ)、重度抑郁症 (Major Depressive Disorder, MDD) 和双相情感障碍 (Bipolar Disorder, BD) 三种重性精神障碍 (Major Psychiatric Disorders, MPDs) 定义为不同的疾病,但这些疾病存在相似的症状表现,如精神病性症状、快感缺失和思维形式障碍。遗传学研究发现, SCZ、MDD和BD存在大量风险基因重叠,而认知、脑结构和功能连接异常在这三种MPDs中也有明显的重叠。因此,现有的证据表明SCZ、MDD和BD具有跨诊断的遗传和神经生物学基础。这就引出了一个问题,即MPDs的跨诊断脑功能异常模式是否可以追溯到特定的基因表达和神经递质。

在功能磁共振成像中,通过血氧水平依赖(Blood-Oxygen Level-Dependent, BOLD) 信号标准差 (Standard Deviation of BOLD, SD_{BOLD}) 可以对神经变异性进行测量。在早期功能磁共振研究中, SD_{BOLD} 被认为是一种测量噪声。然而,现有研究已经确定神经变异性具有生理意义,可以对传统的基于均值的测量进行补充。在正常人中,神经变异性能够支持神经系在灵活性与稳定性间保持动态平衡。神经变异性赋予了大脑对外部和内部刺激做出适当反应的能力。在大脑中,这种最佳范围表现出任务依赖性,并在不同的大脑网络中有所不同。例如,较高的 SD_{BOLD} 与更好的认知控制和处理速度有关,但预示了较差的记忆表现。而静息态下的 SD_{BOLD} 与神经发育、衰老和认知功能相关,提示其在具有显著认知损伤的MPDs中存在异常。

2023年7月,浙江大学双脑中心、浙江大学医学院附属精神卫生中心、杭州市第七人民医院李涛教授以及魏巍副研究员团队在精神病学领域权威期刊*Molecular Psychiatry* 在线发表题为“*Neural variability in three major psychiatric disorders*”的研究论文。该研究发现可以通过测量静息态下神经变异性来追踪MPDs的跨诊断神经病理改变,异常神经变异性的不同空间模式产生不同的临床和认知损伤特征。

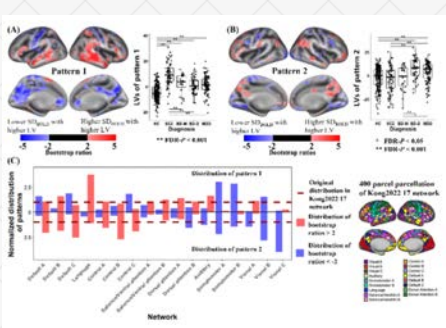


图 1: (A)(B) 模式 1 和模式 2 中 SD_{BOLD} 异常分布以及严重程度组间比较。具有较高 SD_{BOLD} 相关潜变量 (Latent Variable, LV) 的被试在红色大脑区域有较高的 SD_{BOLD} , 反之亦然。(C) 模式 1 和模式 2 在 17 个网络系统中的分布情况。

神经变异性来追踪MPDs的跨诊断神经病理改变,异常神经变异性的不同空间模式产生不同的临床和认知损伤特征。

研究团队发现了两种 SD_{BOLD} 异常模式,模式 1 以语言、背侧注意和听觉网络的高

SD_{BOLD} 及默认模式网络的低 SD_{BOLD} 为特征,在所有MPDs中均存在,且SCZ中异常程度最高;模式2以视觉、躯体感觉、听觉及背侧注意网络低 SD_{BOLD} ,默认模式及控制网络中高 SD_{BOLD} 未特征,尽在抑郁(包括MDD与BD抑郁状态)中出现。通过与正电子发射断层扫描所得的神经受体密度

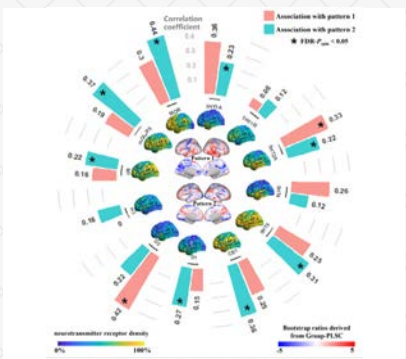


图 2. SD_{BOLD} 异常模式的空间分布与神经递质受体密度之间的关系。相关系数通过皮尔逊相关检验来计算,统计学意义通过自旋置换检验进行。

度图进行相关分析,研究人员进一步发现模式1仅与5-羟色胺2A与多巴胺2型受体相关,而模式2与多种受体存在关联。影像转录组学方法也发现了两种模式与不同的基因表达相关。

本研究确定了MPDs中神经变异性的两种跨诊断异常模式,它们可能是由特定的遗传和神经递质谱驱动的。重要的是,这些损伤锚定在特定的症状维度或认知功能上。综上,关键神经系统的跨诊断异常及其多巴胺能和5-羟色胺能基础解释了我们在MPDs的连续诊断谱中发现的症状和认知缺陷的连续变化。

Wei W, Deng L, Qiao C, Yin Y, Zhang Y, Li X, Yu H, Jian L, Li M, Guo W, Wang Q, Deng W, Ma X, Zhao L, Sham PC, Palaniyappan L, Li T. Neural variability in three major psychiatric disorders. *Mol Psychiatry*. 2023 Jul 13. doi: 10.1038/s41380-023-02164-2. Online ahead of print.

李涛课题组

致力于以精神分裂症、双相情感障碍、抑郁症为代表的精神疾病遗传生物表型研究及转化。从大脑结构、功能和生化代谢等角度全面探讨高级认知活动的神经生物学基础及其与精神障碍之间的关系,系统分析基因与生物遗传标记的关系。课题组在 *Nature Genetics*, *JAMA Psychiatry*, *Molecular Psychiatry* 等刊物发表论文 370 余篇 (近五年发表 110 余篇)。



脑机融合的生物脑 – 计算脑联合学习计算模型

脑机接口(BCI)是生物脑与计算脑之间的信息通路,它的高效传输依赖于生物脑(被试者)和计算脑(解码器)之间的密切协作,被试者生成有效的脑信号作为控制输入,经解码器识别为不同的脑信号模式后,被可靠地解释/映射为控制命令,用以指导下游输出。然而,由于生物脑和机器脑的信息表征和计算模式等方面的差异,被试者在训练时面临学习难、适应难等问题,使得当前脑机接口系统的适用性较差。2023年8月30日,浙江大学双脑中心、脑机智能全国重点实验室的脑机与类脑智能团队在*IEEE Transactions on Neural Networks and Learning Systems*期刊上在线发表题为“A Human-Machine Joint Learning Framework to Boost Endogenous BCI Training.”的研究,提出了一种联合优化的新框架。该工作由**祁玉**、**潘纲**指导,**王翰文**博士生为第一作者。

以运动想象的脑机接口系统为例多数用户往往需要数周的训练来学习高效的运动想象,而且至少有15%~30%的人最终无法通过训练。因此,如何提升脑机接口中脑与机联合学习的效率和效果是亟需解决的问题。

对此,课题组提出了一个新的脑机联合学习框架。该研究首先对脑机联合学习过程进行计算建模,提出了全新的人机联合损失函数 $L_{(H-M)}$,该函数在诱导大脑端生成更具区分性的脑信号的同时在计算端最大化区分不同的脑信号模式。

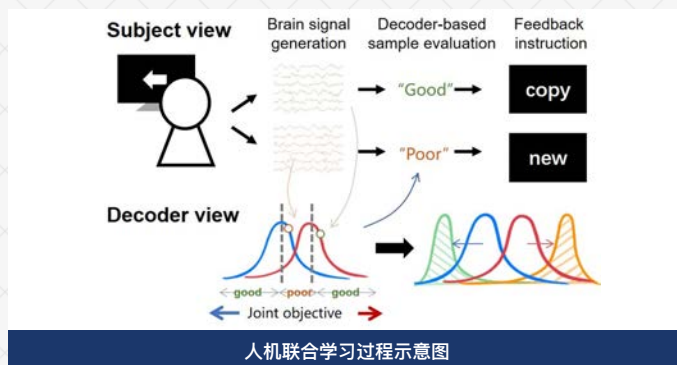
$$\arg \min_{\theta_H, \theta_M} L_{H-M} = \arg \min_{\theta_H, \theta_M} \|h(\theta_M, g(\theta_H, y)) - y\|,$$

其中 $h(\theta_M, g(\theta_H, y))$ 指代的是给定标签 y 时被试生成的脑信号样本。 $g(\cdot)$ 和 θ_H 为被试的信号生成函数与参数, $h(\cdot)$ 和 θ_M 为解码器函数与参数。

上述模型将大脑学习行为视为试错学习,并通过马尔可夫过程描述。模型中脑信号依据其可分性可划分为“好”和“差”两类,分别用 x_G 和 x_B 表示。因此,试错学习的目标是增加生成 x_G 的概率,同时减少生成 x_B 的概率,即

$$\arg \max_{\theta_H} \frac{P(x_G)}{P(x_B)} = \arg \max_{\theta_H} \frac{1 - P_{BB}}{1 - P_{GG}}.$$

其中 P_{ab} 为状态转移概率。研究者提出了一个新的指令范式来引导被试产生更高的 P_{GG} 和更低的 P_{BB} 。具体而言,如果被试生成了一个“好”的信号,系统通过“copy”指令鼓励受试者“复制”该状态;而如果生成了“差”的信号,系统则会给出“new”的指令让被试改变生成策略。



同时,研究者也提出了一种新的自适应学习算法,可以动态学习最佳信号分布。具体而言,解码器会给样本重新加权,以更多地关注“好”的样本,以适应被试的学习过程,通过自步学习算法将损失与权重联系起来,具体损失函数如下:

$$\min_{w, v} E(w, v; \lambda) = \sum_{i=1}^n v_i L(x_i, y_i, w) + (1 - \lambda) v_i - \frac{(1 - \lambda) v_i}{\log(1 - \lambda)},$$

其中是传统的带权重 v 的损失函数,等号右端其它部分 $f(v; \lambda)$ 则可 $\sum_{i=1}^n v_i L(x_i, y_i, w)$ 以控制自步学习的步长和速度。

该实验共招募18名健康被试者参与。实验表明联合学习框架能够有效地引导被试者产生更具有区分性的信号。此外,与传统的互适应方法相比,该方法显著提高了平均控制准确率(69.1%→74.5%),15人在联合学习方法的实验中达到的准确率优于传统互适应实验。在联合学习的过程中,成功试次比例和单试次准确率的增加都更为迅速。

本文提出的脑机融合的生物脑-计算脑联合学习计算模型,在脑机接口在线实验中有效促进脑机融合学习效率和效果,所提出的框架对于多种脑机融合任务具有良好的泛化能力,有望拓宽脑机接口系统的应用潜力。

Wang H, Qi Y*, Yao L, et al. A Human-Machine Joint Learning Framework to Boost Endogenous BCI Training[J]. *IEEE Transactions on Neural Networks and Learning Systems*. 2023 Aug 30;PP. doi: 10.1109/TNNLS.2023.3305621. Online ahead of print.

脑机智能全国重点实验室 脑机与类脑智能团队

团队主要聚焦脑机接口的神经原理、器件芯片、神经建模、解码方法、临床应用等,以及类脑计算的芯片设计、体系结构、基础软件、模型算法等方面的研究,诚招相关方向的研究员、优秀工程师、博士后等(欢迎有意者发个人简历至: gpan@zju.edu.cn)。

帕金森病起源之谜：红细胞 α -突触核蛋白驱动肠脑轴及帕金森病的发生发展

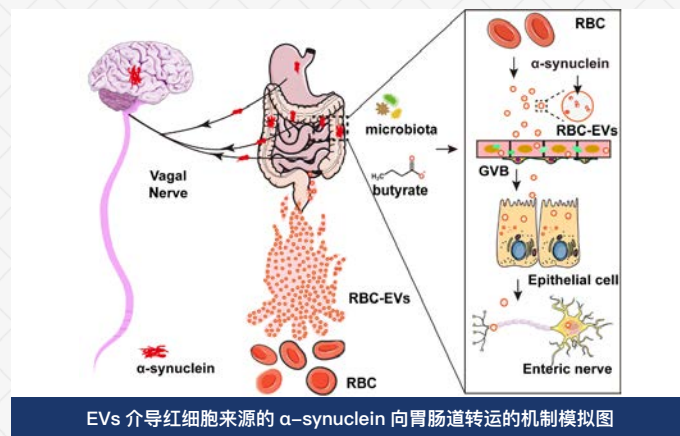
帕金森病 (Parkinson's disease, PD) 是全球第二大神经退行性疾病, 它的起源之谜一直困扰着医学界。PD 病人受困于运动迟缓、静止震颤等运动功能障碍。研究发现导致运动功能障碍的原因主要是大脑黑质区多巴胺能神经元的丢失。近期研究表明, PD的影响可能远超大脑, 甚至波及全身多个系统。除了运动功能障碍之外, 病人还有其他功能也在疾病早期出现衰退, 如胃肠道功能障碍。

路易小体由错误折叠并多聚化的 α -突触核蛋白(α -synuclein)组成, 是PD的特征病理改变之一。临床上, PD患者大脑受损神经元内会出现路易小体。近年来人们在胃肠道中也发现了 α -synuclein的病理性聚集, α -synuclein参与肠脑轴的转运机制逐渐成为PD研究的重要关注点之一。胃肠道中的 α -synuclein的又是从何而来呢?

2023年10月5日, 浙江大学双脑中心、浙江大学医学院附属第一医院章京教授团队在*Movement Disorders*上发表了题为“*Erythrocytic α -Synuclein and the Gut Microbiome: Kindling of the Gut-Brain Axis in Parkinson's Disease*”的文章, 这项研究为PD病因的探索点亮一束光——或许, PD病变是从血液中的红细胞开始的。

血浆和红细胞中都含有丰富的 α -synuclein。该研究首先探索并发现血浆中游离的 α -synuclein不易从血液转运到胃肠道中。该研究进一步使用 ^{125}I 和脂质结合染料DiI或DiI对红细胞细胞外囊泡(RBC-EVs)进行标记, 并通过尾静脉注射到野生型小鼠血液中。结果显示RBC-EVs在注射2小时后即可从血液转运到胃肠道中, 并在24小时内缓慢下降。对敲除SNCA(编码 α -synuclein的基因)的小鼠尾静脉注射PD模型A53T小鼠或PD患者的RBC-EVs后, SNCA敲除小鼠的结肠上皮中可检测到人源 α -synuclein的存在, 证明 α -synuclein可以通过RBC-EVs被转运到肠道。

尾静脉注射DiI-RBC-EV 48小时后, 该研究在野生型小鼠的迷走神经节中观察到DiI-RBC-EV。将放射性标记的 ^{125}I -RBC-EV注射到小鼠回肠和结肠的肠壁2小时后, 在迷走神经节中也检测到放射性。此外, 尾静脉注射A53T小鼠RBC-EVs的SNCA敲除小鼠的迷走神经节中亦可检测到人源



α -synuclein的存在, 表明RBC-EVs携带的 α -synuclein可以通过迷走神经转运到大脑。

此外, 该研究注意到胃肠道中不同区域检测到的RBC-EVs的数量存在差异, 进而推测这可能与血肠屏障通透性相关。给小鼠腹腔注射LPS破坏血肠屏障后, 小鼠血肠屏障通透性增加, 胃肠道各个区域检测到DiI标记的RBC-EVs也显著增加。早期研究表明, 肠道菌群可通过短链脂肪酸影响血肠屏障通透性。该研究应用16S rRNA测序技术发现A53T小鼠肠道菌群的组成发生改变, 其中可产生butyrate(一种短链脂肪酸)的细菌呈下降趋势。该研究进一步探索发现butyrate处理小鼠后, 野生型鼠、SNCA敲除鼠和A53T小鼠血肠屏障通透性降低, 野生型小鼠和A53T小鼠肠道中RBC-EVs数量减少。这一现象表明在PD中观察到的肠道菌群变化可能会通过短链脂肪酸影响血液中 α -synuclein向肠道的转运。

综上所述, 该研究结果表明, RBC-EVs携带的 α -synuclein可以从血液转运到胃肠道及中枢; 血肠屏障通透性影响RBC-EVs在胃肠道的聚集; PD模型鼠肠道菌群改变, 可产生butyrate的细菌丰度减少; 肠道菌群及butyrate影响RBC-EVs在肠道聚集。这项研究提示红细胞 α -synuclein作为外周病理性 α -synuclein库在PD的疾病进展中可能存在关键调控功能。

Yang Y, Stewart T, Zhang C, Wang P, Xu Z, Jin J, Huang Y, Liu Z, Lan G, Liang X, Sheng L, Shi M, Cai Z, Zhang J. Erythrocytic α -Synuclein and the Gut Microbiome: Kindling of the Gut-Brain Axis in Parkinson's Disease. *Movement Disorders*. 2023 Oct 5.

章京课题组

长期致力于神经退行性疾病发病机制及早期诊断生物标志物研究。团队首创了从体液中捕获脑源性外泌体的技术, 并在国际上首次报告了血浆外泌体中的 α -syn 和 tau 等生物标志物的潜在应用价值并获得国际专利。此外, 基于周边体液外泌体转运的理论, 该团队提出了“红细胞中 α -syn 在帕金森病发病及进展中具有关键作用”的假说, 为神经退行性疾病的机制研究提供了新的视角。目前, 章京教授在 SCI 期刊上发表了超过 250 篇相关文章, 总引用次数高达 22515 次, h- 指数为 82, i10- 指数为 203。

检测血液中标记物便捷简单。如果未来普及到临床诊断将造福千万患者。这一令人振奋的研究背后有怎样的故事呢？

杨迎(本文第一作者):近年来,液体活检技术逐渐发展并应用于帕金森病的诊断标志物开发。这种技术具有组织器官特异性强,疾病辨识度高,临床检测灵敏度高,取样微量微创等优势。其中,血液中细胞外囊泡(EVs)来源的诊断标志物检测是近年来发展最迅速的技术之一。EVs可以携带特定的分子信息,包括核酸、脂质、蛋白等,这些物质受到分泌的母细胞类型及细胞状态等多种因素的影响,能够反映机体特定的病理生理状态。本课题组基于神经细胞、星形胶质细胞、少突胶质细胞来源的EVs开发的帕金森病早期和鉴别诊断标记物,不仅具有较高的诊断效率,也对帕金森病的发病机制有一定的启示。

目前帕金森病等神经退行性疾病已经发现多种不同致病机制。是否提示帕金森病等神经退行性疾病可能是大脑自然衰老的征兆？

杨迎:帕金森病等神经退行性疾病确实与大脑的自然衰老有关,但它们并不仅仅是由于大脑自然衰老引起的。神经退行性疾病,如帕金森病,通常涉及到复杂的生物学过程,包括特定蛋白的异常聚集、神经元的丧失、炎症反应等。这些疾病的发生可能是多种遗传和环境因素相互作用的结果。相比之下,大脑自然衰老是一个正常的生理过程,受到时间和基因因素的影响。它通常表现为脑结构和功能的逐渐变化,但不会导致像神经退行性疾病那样的特定的、复杂的病理变化。因此,尽管在老龄化过程中神经系统也会发生一些变化,帕金森病等神经退行性疾病在老年人中较为常见,但它们并不是自然衰老的必然结果。深入了解这些疾病的独特机制对于制定更有效的预防和治疗方法至关重要。

临床上发现炎性肠病患者更易患帕金森病。如果患者患炎性肠病是否会成为患帕金森病的诱因？炎性肠病患者是否需要进行帕金森病早期预防或筛查？

杨迎:炎性肠病(Inflammatory bowel disease, IBD)是引起胃肠道炎症的慢性特发性疾病。尽管IBD病因尚不明确,但微生物群、肠上皮细胞和免疫细胞参与引起肠道免疫失衡是公认的发病原因。多项研究报道,IBD患者的帕金森病发病率高于非IBD人群。肠道炎症可能以多种方式引起帕金森氏症:一种可能性是慢性发炎的肠道可能会局部升高 α -突触核蛋白的水平,此外炎性肠病可能会引起全身炎症,这本身可能会增加肠道的通透性和血脑屏障,同时炎性肠病也可能会增加循环细胞因子,从而促进炎症。此外,微生物组的变化也可能会影响肠道炎症以及帕金森病。研究表明,确实存在IBD与帕金森病之间的关联。然而,这种关联的具体机制仍然需要更深入的研究来加以确认。目前尚无明确的研究表明所有炎性肠病患者都需要进行帕金森病的早期预防或筛查,但是如果IBD患者担心帕金森病的风险,也可以咨询专业医生进行个性化的建议和监测。

随着我国人口老龄化的问题逐年加剧,切实落实早诊断,早预防,有效延缓帕金森病发作还有多远的路程？

杨迎:随着基础科学研究的深入,我们对帕金森病的发病机制有了更多了解。这一机制涉及遗传、环境因素、神经保护机制等多个方面。这些研究为开发新的治疗和预防策略提供了更多目标。同时,早期生物标志物研究的深入,使得我们可以通过临床症状和神经学检查结合早期生物标志物,更早地识别出患者。然而,要真正实现早诊断、预防和有效延缓帕金森病发作,仍需社会各界的共同努力。我们需要加强公众教育和宣传,提高医生的诊断能力和经验水平,开展早期筛查和预防工作,并加强科研力度。只有这样,我们才能更好地应对老龄化带来的健康挑战,有效延缓帕金森病的进程。



多巴胺能神经元易感性的“守门员” ——TRPM2 离子通道

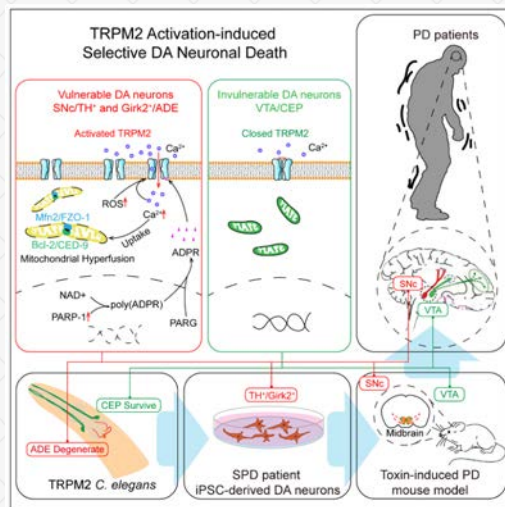
哺乳动物多巴胺能 (DA) 神经元在中枢神经系统中发挥着多种重要作用, 包括对情绪的调节, 奖赏感知以及运动控制等。已知DA神经元并不是均一的群体, 其包括黑质(SNc)多巴胺能神经元和中脑腹侧被盖区(VTA)多巴胺能神经元两大类群体在内的多个细胞亚群。不同DA能神经元亚群在面临遗传、环境、衰老等各种内外因素的刺激时表现出不同的敏感性, 造成DA神经元差异性损伤, 其中以临床上帕金森病 (Parkinson's disease, PD) 为典型代表。

大量研究表明, PD的一个典型特征是SNc多巴能神经元的大量选择性死亡, 而VTA多巴胺能神经元则表现出明显的耐受性, 但目前关于引发这种不同亚群的易感性差异的作用机制还很不清楚。此外, 这种DA神经元易感性差异现象不仅发生在帕金森病人中, 在啮齿类动物以及果蝇、斑马鱼等模式动物的帕金森病模型也都存在, 表明该机制具有物种保守性。因此, 跨物种探究DA神经元亚群对应激刺激的差异性机制, 对更深入地了解与多巴胺相关的神经功能和疾病机制具有重大意义。

近期, 浙江大学双脑中心、基础医学院和附属第四医院杨巍教授, 浙江大学双脑中心、脑科学与脑医学学院康利军教授联合澳门大学中华医药研究院苏焕兴教授团队在国际知名期刊*Progress in Neurobiology*发表重要研究成果。通过对单细胞转录组测序数据及PD病人数据库的整合的分析, 研究发现瞬时受体电位M2型离子通道(TRPM2)在易感多巴胺能神经元亚群中呈现明显的偏好性富集, 且其表达水平与PD病人年龄呈现明显的正相关, 该结果在小鼠模型中也得到了进一步的验证, 提示TRPM2离子通道可能多巴胺能神经元的易感性密切相关。

为探究这个问题, 研究人员创新性的将人源TRPM2通道表达到了秀丽隐杆线虫的DA能神经元中。这种本不表达TRPM2同源蛋白的模式动物的ADE多巴胺能神经元表现出了明显的易感性, 随着线虫的衰老, ADE胞体/突触逐渐退化, 而另一种CEP多巴胺能神经元则呈现不易感性。进一步的研究表明, ADE而不是CEP神经元中的TRPM2, 能被PARP-1/PARG-1介导生成的ADPR配体选择性激活, 引起钙稳态失衡和氧化应激损伤。此外, 这种胞内应激进一步导致依赖于FZO-1/CED-9复合物相互作用的线粒体的过度融合, 使得线

粒体通透性开放, 介导细胞死亡, 而抑制FZO-1/CED-9复合物的相互作用则能明显抑制ADE神经元的死亡。



TRPM2 通道通过活性氧感知和钙稳态保守地调控多巴胺能神经元易感性

为探究种低等动物中TRPM2介导DA能神经元死亡的分子机制的保守性, 研究人员又在小鼠PD模型及PD病人来源的诱导多能干细胞分化的DA能神经元进行了检测结果表明, Mfn2/Bcl-2(FZO-1/CED-9的同源基因)的互作在PD造模小鼠的SNc神经元中明显增强, 且TRPM2敲除能够显著抑制小鼠SNc多巴胺能神经元的死亡。此外, PD病人来源的分化多巴胺能神经元的结果也提示, 抑制TRPM2及PARP1/PARG的活性, Mfn2/Bcl-2的互作也都能明显改善线粒体过融合形态, 钙稳态失衡以及神经元的存活水平。

这项研究首次揭示TRPM2离子通道跨物种保守地介导了多巴胺能神经元易感性形成。提示以抑制TRPM2离子通道, PARP1/PARG活性及Mfn2/Bcl-2互作为PD的药物靶点可能具有极为广阔的应用前景, 为从根本上抑制PD中多巴胺能神经元死亡提供了新的思路。

Ye P, Fang Q, Hu X, Zou W, Huang M, Ke M, Li Y, Liu M, Cai X, Zhang C, Hua N, Al-Sheikh U, Liu X, Yu P, Jiang P, Pan PY, Luo J, Jiang LH, Xu S, Fang EF, Su H^{*}, Kang L^{*}, Yang W^{*}. TRPM2 as a conserved gatekeeper determines the vulnerability of DA neurons by mediating ROS sensing and calcium dyshomeostasis. *Progress in Neurobiology*. 2023 Dec;231:102530.

杨巍课题组

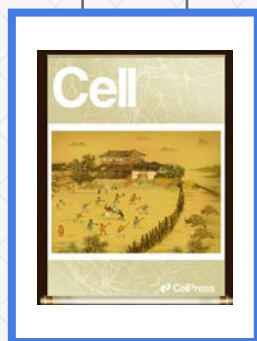
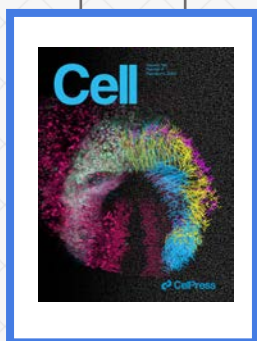
长期从事 TRP 通道的门控调节及其在神经系统中的生理病理功能研究, 并致力于针对 TRPM2 通道等靶标开发特异性抑制剂, 以期发现神经系统疾病治疗新策略。



为促进脑科学领域的发展，推动领域内科学家的交流与合作，8月25日至8月26日，神经科学前沿论坛在浙江大学医学院附属第一医院总部会议中心召开，来自美国、日本、我国各地的神经科学资深专家学者齐聚一堂。本次论坛特别邀请了东京大学教授 Haruhiko Bito，中国科学技术大学教授毕国强，中国科学院深圳先进技术研究院教授孙坚原，中国科学院脑科学与智能技术卓越创新中心高级研究员蔡时青，中国科学院生物与化学交叉中心、上海有机化学研究所教授陈椰林，中国科学院深圳先进技术研究院教授叶克强，加拿大健康科学院院士、瓯江实验室教授刘芳，加利福尼亚大学教授段昕，加拿大皇家科学院院士、中国科学院深圳先进技术研究院教授王玉田，北京大学教授于翔，浙江大学副校长、医学院常务副院长李晓明，浙江大学双脑中心主任助理教授高志华，双脑中心教授李浩洪做学术报告。

神经科学 年会

本次论坛一系列报告代表了脑科学基础研究和技术应用最前沿的水平，为年轻的科研人员提供了一个学习与交流的平台，激发大家对脑科学更多的兴趣，激励着大家在这一领域不断探索前行。今后，浙江大学双脑中心将继续心怀“国之大事”，勇担战略使命，为加快建设科技强国，为服务健康中国战略贡献更大的力量。



BBMI
2023

科研进展

获批科研项目 41 项

新基石研究员项目 1 项

国家自然科学基金杰出青年基金项目 1 项

中华医学科技奖一等奖 1 项

发表学术论文 100 余篇

高水平论文 50 余篇 *Cell* - 3 篇 *Nature* - 1 篇 *Science* - 1 篇

BBMI
2023

人才培养



段树民院士

入选 Elsevier 2022 年度中国高被引学者榜单

1 位入选
国家级人才项目

2 位入选
国家级青年人才项目

BBMI
2023

获得捐赠

我们特别感谢以下赞助，为双脑中心创造更加纯粹、专注于探索“真”问题的研究氛围，进一步鼓励师生深入开展脑科学相关研究。

20,000 RMB

深圳市瑞沃德
生命科技有限公司

500,000 RMB

萧国强
66 届校友

3,831 RMB

爱心人士

这些捐赠将用于激励和表彰浙江大学在脑科学领域的科学研究、临床工作、转化创新、社会工作等方面有突出贡献的师生，部分金额将用于脑科学方向的研讨、宣传和推广等。

捐赠联系方式 : brains@zju.edu.cn

双脑中心学术交流

2023 下半年



纪如荣教授

杜克大学

2023年10月11日

Regulation of pain, anesthesia, and cognition by immune checkpoint pathway

骆利群教授

斯坦福大学

2023年9月7日

Wiring specificity of neural circuits



王立平教授

中国科学院深圳先进技术研究院
脑认知与脑疾病研究所

2023年10月17日

Digitizing the study of neural circuits and naturalistic mouse behavior



许执恒教授

中国科学院遗传与发育生物学研究所

2023年11月9日

孤独症发病机制解析

胡志安教授

陆军军医大学脑与智能研究院

2023年11月15日

大脑觉醒睡眠：发生机制与功能



孙衍刚教授

中国科学院脑科学与智能技术卓越创新中心

2023年12月15日

Functional and structural wiring diagram for pain and itch

成瘾的临床治疗与研究

郭万军主任谈慢性复发性脑病、治疗挑战与新疗法

您长期从事成瘾的临床治疗和研究工作，成瘾是一种什么样的精神疾病，有哪些特征？

郭万军：成瘾是一种慢性复发性的脑病。主要表现为反复地使用一些物质或者反复进行一些行为，以达到心理或精神层面的效应。值得注意的是，成瘾患者和普通人使用物质有显著不同，一是成瘾患者的耐受性增加，例如在酒精成瘾的过程中，患者需要越来越多的饮酒来达到和之前类似的效果；二是患者对物质的反复使用已经超出了正常量，甚至危害健康。

在对物质耐受性增加的过程中，患者会逐渐发展出对物质的心理和躯体两方面的依赖。心理依赖主要是在反复使用物质和/或行为后，会在得不到该物质或实施不了该行为时产生一种渴求，对相关的线索变得特别敏感，难以自控地去追求满足渴求。在临床上，一些药物成瘾的患者对相关线索没感到能够辨别出其成瘾药物包装盒的声响。在追求渴望的过程中，患者可能会不择手段，甚至做出一些违法的行为，因而对自身和社会产生危害。而躯体依赖主要表现为戒断反应，这主要和使用的物质有关，例如安眠药的躯体反应可能表现为癫痫，海洛因的阶段反应则可能出现疼痛等。当然戒断反应也有心理层面的，兴奋性药物成瘾的患者在停药后可能出现一段时间的抑郁、兴趣减退等。

那么临床上如何鉴别对物质的使用已经达到了成瘾呢？

郭万军：除了前面提到的耐受性增加、心理渴求和躯体戒断反应，诊断成瘾还



郭万军，精神医学博士，精神科主任医师，博士生导师，浙江省卫生创新人才，浙江大学医学院附属精神卫生中心（杭州市第七人民医院）副院长，主要研究方向为成瘾、情绪障碍及其共病的多组学机制及多模式服务研究。

需要特别关注成瘾物质或行为对患者造成的危害，即使用的物质或对成瘾性行为(如赌博、游戏)的追求已经达到了明显有害健康的程度，这包括了对脑等器官的损害以及对患者心理健康的损害。对社会功能的危害是一个重要的诊断依据，成瘾已经严重影响了患者的日常生活，无法进行日常的学习和工作。对成瘾患者来说，他们在某一方面的表现一定是非常突出的。

成瘾的患者是否常伴随其他精神疾病，成瘾和情绪有何关联？

郭万军：我们的大样本研究也揭示了成瘾和其他精神疾病的相关，我们发现网络成瘾人群和其它精神疾病的有非常高的相关性，其中最突出的是抑郁。我们进一步通过随访了解这二者的因果关系，结果发现原来有抑郁的患者，发展出网络成瘾的机会也会更高，原来有网络成瘾的人罹患抑郁的机会也会更高，这二者是可以互相交叉预测的。不能简单地说是这两者是谁导致了谁，这

二者之间可能就存在着共同的生理病理机制。例如，很多研究发现，童年创伤或一些遗传因素，是成瘾和抑郁的共同危险因素。

成瘾和其他负性情绪的关联还发生在戒断治疗的过程中，一些患者在戒断的过程中出现焦虑、抑郁情绪，这与两方面的因素有关。对于那些本来就存在精神或情绪方面障碍的患者来说，成瘾类物质(含酒精饮料、药物及毒品等)的使用可能是他们自我治疗的一种方式，因为成瘾类物质的特征之一就是会给人带来快速强烈的愉悦感受和/或快速显著地缓解痛苦。当然，通过成瘾类药物进行治疗是不恰当的。而对于那些在成瘾时情绪障碍不明显的患者来说，在成瘾过程中也可能表现出对除成瘾相关物质和行为以外的其他日常活动的兴趣降低等社会功能障碍，这些问题也会进一步催生情绪障碍的问题。

在日常工作中，我们也会留意成瘾和其他精神疾病的共病，对一些因成瘾就诊

的青少年，我们常常会发现背后的精神障碍问题，如焦虑、注意力缺陷等，这些社会适应性上的问题伴随成瘾，会造成比较严重的问题。因此，我最近的研究就特别关注成瘾和精神疾病的共病，包括情绪障碍的共病，尤其是抑郁障碍的共病。对于物质成瘾的患者，双相情感障碍的共病率也比较高，需要注意识别。

目前针对成瘾的治疗主要有哪些干预手段，如何避免治疗后复发？

郭万军：成瘾的治疗不是简单地让患者无法获得成瘾物质或者进行成瘾行为，简单地隔离无法解决复发的的问题，尤其是网络手机等与成瘾性行为相关的的介媒也是当前人们日常生活所必须的，不可能做到完全隔离。因此，我们需要更多地采取一种综合方案。对于急性戒断反应的治疗效果比较肯定的是替代治疗，使用一些成瘾性低，对身体危害较小的药物进行代替。例如用美沙酮等代替海洛因。我们也会用更长效的药物去替代较为短效的成瘾类物质，以减小戒断反应。对于复发的预防和治疗也有一些方案。例如对阿片类药物成瘾的患者，我们会给予阿片类受体的阻断剂，这样当患者再使用阿片类药物时，他们就感觉不到快感；对于复发难以预防的物质及个体，当前也有采用替代治疗减小危害的策略，比如用美沙酮或丁丙诺芬维持治疗减少海洛因成瘾对患者的危害。

但是，仅仅依靠药物治疗远远不够，我们也提倡心理治疗和社会康复及管理的层面进行干预，这种干预的效果是显著的。我国实施戒毒人员社区管理，定期毛发检测后，戒毒的成功率有明显提高。在心理治疗上，也出现了一些较可行的策略：主要目的是把成瘾患者治疗的动机调动起来，称之为动机干预，通过正念等方法能够达到一定的治疗效果。当然现在还有一些物理治疗方法，如神经调控等，这也会是一个很有前景的方向。

杭州第七人民医院设立了浙江大学脑

机接口临床转化研究中心精神疾病分中心，脑机接口研究对成瘾的诊疗有哪些帮助？

郭万军：我们正在开发一些基于游戏或VR的数字疗法，主要原理是评价性条件反射理论，在游戏过程中将成瘾和负面的信息进行匹配，把自我形象和正面的信息进行匹配，通过对匹配难度的调整（如需要更多注意力和记忆力投入的匹配设置），可以同时训练患者的记忆力、注意力等认知功能。干预过程中，患者对成瘾物质及行为渴求反复被唤起，但得不到满足，且受到所匹配负面信息的抑制，渴求欲望逐渐降低，甚至形成厌恶性条件反射，从而激发患者的戒断动机和维持戒断操守。当然，对于这类数字疗法，提高其趣味性和吸引力，能够使患者更愿意接受这类疗法、依从性更好。

基于上述数字疗法和脑机接口技术的结合，我们目前也在研发针对成瘾及其它精神障碍的任务态实时闭环无创神经调控技术体系，可以在患者执行某种数字疗法任务时，采集其脑电等脑功能信号，根据信号与疾病状态及任务状态的关联度差异调整神经调控的刺激参数，以求实现更佳的干预效果。例如，我们目前正在开发VR-多模态脑功能信号采集-经颅电刺激一体机，可以在患者执行VR心理及认知干预任务的同时采集脑功能信号，并同时根据脑功能信号的变化调整经颅电刺激的参数，进行闭环干预。

您认为目前成瘾的诊疗面临哪些问题与挑战？

郭万军：我认为最大的挑战是我们目前没有很好的手段预防成瘾，因为成瘾的物质很多都是我们日常生活中需要的，我们使用的本心也是通过这些物质获得快乐、解决一些痛苦，但我们很难预防少部分人对这些物质成瘾。另一方面，成瘾复发的的问题也是一大挑战。短期内的戒断成功比较容易，但是目前成瘾的

复发率还是较高，如何去维持戒断操守是一个很大的问题。

当然随着我们对成瘾机制研究的深入，我们也能够发展出一些新的策略。例如随着对脑网络理解的深入，我们可以更有针对性地对某些关键脑区进行神经调控；甚至开发出一些策略能够改变成瘾患者的神经可塑性，以此实现对成瘾物质或行为的长期戒断。

成瘾也是神经科学研究的热点问题，您期待成瘾的基础研究在哪些方面取得突破，基础研究发现的新环路新机制如何更好地服务于成瘾治疗？

郭万军：我觉得基础研究为临床的神经调控物理干预等能够提供很好的靶点。以往的研究认为伏隔核是成瘾重要的调控核团，现在就有一些深部的经颅磁刺激设备可以对这些脑区进行调控。在诊断方面，一些生物标记的开发可能对成瘾及复发的预测有帮助。我们有一系列的工作利用了早期脑影像来预测酒精依赖的复发，我们的预测准确性还是比较高。当然，这项技术距离临床应用还有一些距离，需要进一步研究。

在双脑中心的框架下，您希望以何种形式与来自脑机、基础、类脑、心理等不同领域的合作者开展合作研究？

郭万军：我认为关键还是加强交流，如不同领域的学术讲座等，目前很多交流活动都对跨领域的合作起到了作用。在合作模式上，我认为以具体的科学或技术问题驱动不同领域的研究人员共同参与解决可能是一种更高效的方式。当然，前提是大家能够互相了解彼此的研究领域与擅长方向。另一方面我也希望把基础和临床研究的团队进行结合，目前我们医院有丰富的临床资源，年门诊量超过50万、出院患者近2万5千人次，一些新药、新疗法的临床验证都可以在我们医院进行，我们希望能够和基础研究的同道有效合作，共同推动基础研究成果的临床转化。

深入大脑学习与记忆

邱爽教授解析高级认知功能、痕迹细胞与精神疾病治疗

您和您的团队致力于大脑学习和记忆的工作原理, 这些常常被认为是“高级”的功能, 动物模型能够很好地模拟这些功能和行为吗? 从动物行为中解读这些高级功能有哪些需要注意的?

邱爽: 学习和记忆属于认知的范畴, 而认知通常被认为是一种高级功能。不过, 学习和记忆属于高级功能中非常保守的一个功能。能够学习和记忆才能够了解周围变化的环境, 动物的生存离不开这种能力。研究学习记忆可以用的模式动物有很多。例如, 记忆的可塑性最早在海兔这种模式动物中发现, 果蝇也可以用于研究学习记忆以及遗忘。这些模式动物在学习和记忆领域都是公认的。

不过, 需要指出的是, 这不意味着我们可以用啮齿类或其他低等模式动物来研究所有关于学习和记忆的所有科学问题。举个例子, 学习和记忆这个领域理论体系是相对成熟的, 人们意识到记忆有很多种, 如外显记忆和内隐记忆等, 外显记忆的关键在于可描述性, 这一类记忆在动物中基本是无法研究的。我们目前能够在动物上研究的主要是内隐记忆, 尤其是其中的关联记忆、工作记忆等, 这些记忆的行为范式是比较经典的。

您近期的研究关注了前额叶对于消退记忆的提取, 消退记忆和记忆的遗忘有哪些区别和联系呢?

邱爽: 遗忘 (forgetting) 的核心词是 loss, 丢失。它描述通过学习获得新的记忆之后长时间没有再经历相似的刺激, 逐渐丢失这个记忆的过程。消退记忆



邱爽, 教授, 浙江省杰出青年, 求是青年学者。主要研究记忆和负性情绪的分子、细胞及环路机制, 近 5 年以通讯作者在 *Nature Communications*, *Biological Psychiatry*, *JMCB* 等学术期刊上发表研究论文。

(extinction)描述的是通过学习获得了伤害性的刺激与信号关联起来的记忆之后, 继续反复地给信号而不给予伤害性刺激, 从而主动地将伤害性刺激与信号解除关联, 不再对信号做出反应的过程。这是两个不同的过程, 涉及不同的机制。清华大学生命科学学院的钟毅教授提出主动遗忘(active forgetting)的观点, 我觉得更多是强调了遗忘的功能重要性。针对记忆的消退目前有主流观点还是认为它是一个主动学习的过程, 也存在记忆的形成、存储和提取的过程。我们刚刚发表的工作就是在mPFC鉴定出一群存储恐惧消退记忆的痕迹细胞, 从而也直接证明了恐惧消退过程是一个形成新的记忆的过程。

您如何看待全脑中分布于不同脑区中的痕迹细胞 (engram cell), 它们的编码和检索是否有共同的机制?

邱爽: 现在很多脑区都已经鉴定出了痕迹细胞, 我们可以标记学习活动激活的痕迹细胞, 接着使用光遗传和药物遗传的手段去操纵它们, 或在环路层面追踪其上下游投射, 观察它们对学习记忆的影响。

对于征募机制, 目前一种解释是, 在学习活动发生时, 保持较高的活性的细胞更可能被征募成为痕迹细胞。也有研究者从环路的角度出发, 认为这些神经元接受了某些环路的信息输入, 从而倾向于成为痕迹细胞。还有一些研究发现去甲肾上腺素能神经元支配的靶标脑区神经元在应激或者需要注意力的情况下会被激活并被征募到痕迹细胞中。

但是对于这些痕迹细胞是如何编码、存储信息的? 这些痕迹细胞有什么样的分子群体特征? 这都是该领域关心的问题。我们更希望从群体角度去理

解痕迹细胞的工作原理,比如,它们是否通过特定的神经振荡(oscillation)来编码信息?

痕迹细胞与突触可塑性的关系是什么?

邱爽: 这是很重要的一个问题。1904年,德国科学家Richard Semon就提出了engram(记忆痕迹)的概念,用来描述记忆储存和提取的物质基础,也是这一百多年来对学习和记忆机制感兴趣的科学家苦苦寻找的东西。我认为,突触可塑性和痕迹细胞都属于记忆痕迹,具有互补或者协同的功能。

在痕迹细胞被提出来之前,研究者大多使用突触可塑性解释学习和记忆,但是这个理论很难解释长达以月以年来计算的长期记忆。持续性的长时程激活(LTP)或者抑制(LTD)本身也会对细胞造成损伤。当提出记忆储存在成熟的痕迹细胞中,记忆时长的问题就被解决了。此外,韩国首尔国立大学神经科学家Bong-Kiun Kaang提出“engram synapse”的概念,记忆并非储存在痕迹细胞中,而是存储在这些细胞之间的突触上,很好地将痕迹细胞与突触可塑性联系了起来。Susumu Tonegawa的工作也表明,痕迹细胞虽然负责记忆存储,但是如果没有任何正常的突触可塑性,记忆将无法提取。

因此,有可能痕迹细胞侧重于解释记忆的存储,而突触可塑性则侧重于记忆的提取。两者对于记忆功能的正常执行是缺一不可的。

是否有一些因素导致了创伤后应激障碍(PTSD)这类与记忆强相关的症状难以自行缓解?

邱爽: 我非常认同这些症状与记忆强相关的观点。事实上,包括我们在研究的焦虑在内的情感障碍也与记忆强相关。我们的工作中使用到的范式实际上研究的是分辨(discrimination)和泛化(generalization)的能力。测试分辨能力需要观察被试动物是否能准确关联伤害刺激相关的非条件刺激,测试泛化能力需要呈现一系列与原条件刺激相似的泛化刺激,观察动物是否会对泛化刺激产生负面反应。如果分辨的能力受损,动物很可能导致对无关刺激产生焦虑,就像我们现在很多对不相关的一些事件也会产生负面反应。而泛化能力过强的则可能表现出PTSD,美国患有PTSD的退伍军人,会对与枪声类似的关门声也产生强烈的恐惧。

临床上对于PTSD的治疗没有特效的药物,较好的是认知治疗,也使用了恐惧消退的原理。反复地给病人与原来创伤性类似但不关联伤害后果的刺激,让病人认识到这些无关刺激不伴随伤害之后逐渐不再害怕,就是帮他学习建立这种新的关联。

在治疗学习记忆相关的精神疾病方面,例如创伤后应激综合征、焦虑障碍等,您期待基础研究的科学家和注重转化的科学家、医生之间如何对接好以达到对病人切实的帮助?

邱爽: 我们现在觉得寻找痕迹细胞的分子标记物、分子靶点来研发药物阻断或者干预是非常难实现的。我们的工作发现痕迹细胞中既有兴奋性神经元,又有抑制性神经元,这使得寻找特定的分子标记十分困难。并且很难通过药物干预皮层的部分异常功能而不对正常的功能产生影响。

我们更倾向于将痕迹细胞的活动当作网络来对待,我们希望找到网络的一些特征,研究网络异常状态下的共同特质是什么,如何在特定的时间里去增强或抑制网络活动。从而解释一些已经发现有效的物理的非侵入性的手段(例如经颅磁刺激、电刺激)的机制,并且通过研究去指导这些手段的临床应用,例如选用什么样的频率,在什么样的中状态下去刺激。

SHUANG QIU

青研对谈



童璐莎: 欢迎各位参加本期的“青研对谈”栏目, 我们致力于为不同背景的研究者提供相互对话与交叉学科合作的机会。本期对谈主题是“异常情绪的缓解与预防”。下面, 请各位老师对各自研究方向作简要介绍。

马爽爽: 各位老师好, 我是胡海岚老师课题组的博士后。博士期间, 我在胡老师的指导下主要参与氯胺酮(Ketamine)长效抗抑郁机制的研究工作。我们实验室在2018年提出了以外侧缰核神经元簇状放电为核心的抑郁症理论框架, 并希望基于此进一步解释氯胺酮临床治疗中持续抗抑郁的特点, 有助于抑郁症的治疗。氯胺酮是一类特殊的 use-dependent trapping NMDAR blocker (“活动依赖的陷入式NMDAR阻断剂”)。氯胺酮通过嵌入(Trapping)在开放的NMDA受体中以发挥持续抗抑郁的作用。这项发现或许能为氯胺酮的临床抗抑郁的治疗提示新的策略。



童璐莎: 氯胺酮能够更好的结合开放状态下的NMDA受体, 这是否意味着对正处于症状发作期的抑郁病人用药会更加有效?

马爽爽: 是的。通过对氯胺酮和NMDA受体间相互作用的研究及对两者动态平衡的理解, 我们发现在抑郁状态下, 外侧缰核神经元持续激活, 神经元上的NMDA受体也会处于持续打开的状态, 在这个打开的状态下, 如果脑内氯胺酮的浓度高于两者的解离常数 K_d , 它们倾向于结合; 反之, 两者解离。处于抑郁症状的发作期时用药, 在负面情绪状态下外侧缰核的活动性更高导致更多的NMDAR打开并“捕获”氯胺酮, 也许会获得更为持久的疗效。此外, 我们还提出了一个尚待临床验证的猜想, 如果病人在使用氯胺酮治疗的当下, 同时接受一些负性刺激使外侧缰核维持较高活性, 使氯胺酮更有效地与NMDA受体结合, 也许可能有更持久的疗效。



童璐莎: 提到抑郁症, 马老师是基于神经药理学, 同时也涉及到对特定脑区的神经元进行电信号的解码。那这种解码是不是可以通过人工智能的方法得到优化呢? 杨老师的研究正是专注于用脑机接口对包含抑郁在内的人类情绪进行解码与调控。

杨雨潇: 我的研究方向是面向重大脑疾病治疗的脑机接口, 尤其是针对异常情绪与各种精神疾病, 尝试利用脑机接口以颅内电刺激的方式进行调控。主要研究方向有三个: 从多脑区电信号中解码情绪、探索电刺激对情绪相关脑信号产生的效应、以及基于实时情绪解码调整优化电刺激方案以达到最佳疗效。刚刚马老师提到, 病人的实时状态可能影响药物效果, 类似的状态依赖(state dependent)现象在颅内电刺激治疗中也存在。2015年来的几项随机双盲临床试验结果表明, 以固定参数对病人进行刺激只对部分患者产生效果, 但在群体层面的效果多变、不一致。我们目前的研究也发现, 对于一些病人, 只有在情绪处于特定状态时进行刺激, 才会产生情绪好转的效果。状态依赖现象要求更加精巧的基于状态的闭环电刺激, 依据不同的情绪状态进行不同的刺激。



童璐莎: 马老师刚才提到, 外侧缰核的簇状放电是一种抑郁状态下的特征性电信号, 但是这是在动物模型上。如果杨老师的脑机接口技术可以获取患者的深部脑电信号, 比如通过现在已经在临床应用的DBS (Deep Brain Stimulation), 我很好奇是否可以捕获和产生类似的电信号呢?

杨雨潇: 是的, 神经科学的基础研究为脑机接口的闭环调控提供了许多借鉴。外侧缰核的研究对电极植入的脑区起到提示。我们脑机接口团队联合浙医二院神经外科和浙大一院精神卫生科, 在2021年在一个重度抑郁病人的外侧缰核植入了DBS电极, 经过一年的DBS, 这个病人已经从原本严重抑郁的状态转变为临床康复状态, 这证明刺激外侧缰核是有用的。但是, 由于植入的DBS电极特性限制, 我们只采集了外侧缰核神经元集群的局部场电位信号, 还未能长期采集单个神经元尺度的锋电位信号。未来我们希望采用更加精细的电极, 探索电刺激过程中外侧缰核神经元锋电位信号的变化, 并和动物模型中发现的现象进行对比和分析。



童璐莎: 在杨老师提到的这个案例里, 植入病人外侧缰核的电极是否探测到了其抑郁发作时的标记性电活动呢?

杨雨潇: 病人在一年的长期刺激过程中症状逐渐减轻, 我们希望能从记录到的神经电信号中推导出症状的变化。我们发现, 对于这个病人, 外侧缰核局部场电位信号的多种时域与频域特征与其抑郁状态的变化显著相关。我们进而通过机器学习方法找到了可以追踪其抑郁状态的神经标记物。另一方面, 我们目前也在临床癫痫伴抑郁病人患者上采集和分析多脑区的立体定向脑电信号(SEEG), 并初步观察到了一些有启示性的现象: 一方面, 对于情绪解码的信号而言, 最重要的来源脑区具有个体化的特征; 另一方面, 杏仁核、岛叶、海马体等比较典型的情感相关脑区在个体间也常常一致出现。因此我们推测情绪状态网络是一个既有共性, 又有特异性的联合作用的复杂网络, 其连接机制尚待基础层面的研究揭秘。



马爽爽: 杨老师, 请问你们如何对病人进行特定的调控, 例如选择刺激频率的高低呢?

杨雨潇: 最直接的方法是人工调整参数, 利用试错法, 尝试多种参数的组合后筛选出效应最好的, 但这种人工试错法需要的时间较长。因此我们也在建立一个以较少的参数预测刺激效应的计算模型, 目前正处于临床验证阶段。我们目前主要关注刺激后短期内的变化, 例如数分钟或者数小时内的情绪反应。当然, 为了弥补长期有效性这方面的空白, 我们计划在更长的时间段内通过DBS进行验证。



童璐莎: 明白了, 其实我们临床中还需要通过无创影像的手段对患者进行评估, 而高场强MRI就是其中具备巨大前景的一种手段。接下来就请贾珂老师介绍一下他们的研究。

贾珂: 我们课题组主要采用超高场磁共振技术研究人类学习和记忆的认知神经机制。目前, 我们也开展了一些奖赏和惩罚相关的研究, 与异常情绪(如抑郁)有关。传统的3T磁共振扫描的空间精度大约为27立方毫米, 而7T超高场磁共振的扫描精度可以达到0.5立方毫米, 这使得我们可以研究更精细脑区的功能(如缰核, 体积约18立方毫米)。磁共振技术的空间分辨率虽然不如单电极记录, 但是它能够无创地记录整个大脑的神经活动, 被试接受度也更高。



马爽爽: 请问贾老师, 您提到的扫描一次大概耗时多久? 假如我们想观察抑郁症患者在氯胺酮给药后最快速响应的脑区是哪些, 能否实现呢?



贾珂: 磁共振技术的时间分辨率大约在两秒左右, 所以我们每两秒可以获得一次全脑的激活水平。但由于每次扫描信噪比较低, 所以我们往往需要扫描更长的时间以提高信噪比。如果想观察给药前后不同的脑区的反应变化, 应该还是可以实现。当然, 具体的实验设计还需要考虑药物在人身上的作用时长。



马爽爽: 虽然氯胺酮在血液内的浓度可能在短时间内就下降至无法检测的水平,但其效果可能长达一周。我们想了解其对不同核团的作用,不知道核磁共振是否对于兴奋和抑制的脑活动都可以记录?



贾珂: fMRI信号可以表现为不同脑区激活水平的提高或下降,但不一定对应于兴奋性和抑制性的神经活动。我们课题组最近也在使用磁共振波谱成像,试图通过测量不同脑区的GABA和Glu的含量,来反映某脑区的兴奋性和抑制性神经活动。



童璐莎: 刚才我们了解到了各位老师从药理、电生理、影像学等方向对异常情绪的深入探索,我们今天也请在临床一线工作的浙大一院精神科的来建波老师,请来老师跟我们分享一些异常情绪防治的视角与经验。



来建波: 临床与实验室面对的情景其实不太一样。刚刚提到的氯胺酮,理论上近期就要在国内上市,但是具体上市时间仍未确定。作为一款具有成瘾性的药物,氯胺酮的管理与使用条件十分严格,国内医生对这款药物也缺乏相关的用药经验。此外,就诊者的临床表现与用药动机往往十分复杂,从安全性角度考虑,氯胺酮目前可能只适用于急诊有明确自杀行为,或经过证实的伴有自杀意念的难治型抑郁病人群体。



另外,以抑郁症为例,临床患者的病因和发病特征较动物模型复杂许多,存在不同的临床亚型,可能是单纯忧郁型,也可以伴随焦虑特征,还有许多双相障碍但被误诊为抑郁症的患者。利用刚刚各位老师提到的复杂技术手段进行分型需要较高的人力与时间成本,而现实条件并不允许,临床患者的数量过于庞大。

杨雨潇: 来老师刚刚提到,临床上的抑郁症存在着多种亚型,那么现在是否存在改变现有的诊断标准去回应科研上新发现的可能?



来建波: 也许存在着新的技术和思路,但是当前的用药选择有限,现行的DSM-V、ICD-11诊断标准以及基于这些标准制定的用药指南是较为稳定的体系,推出新的标准可能意味着许多体系都要推倒重来,还需要考虑诊疗费用的分担。我们也许可以基于影像学将某种脑网络连接模式的病人归于某种亚型,但当前一个医生需要服务许多病人,缺乏条件去尝试陌生的复杂方法。目前医生常常还是从个人经验出发,以针对具体症状的方式进行治疗,争取让病人能够回归到正常的工作与生活中。



贾珂: 目前基于影像学进行分型虽然可行,但是如果想要反过来,根据影像学实现个体的精准治疗,可能还有一段路要走。主要原因在于,个体间变异性太大,可能需要上千名被试才能提取出稳定的群体差异。



来建波: 华西医院的龚启勇教授主要做精神疾病的影像分析,他的文章里有提到双相障碍、纯抑郁症或精神分裂在影像结构和功能层面的差异。有人询问过他这些发现是否能够指导临床,他的答复是干预局部结构有差异的区域并不一定会有效果,因为这些差异未必是真正引起疾病的根源。不过,可以通过某种诱导的方式使不同的亚型向一个方向靠拢,从而对某种干预都敏感,类似于刚提到的先给予一些负性刺激促使离子通道打开再给药氯胺酮的猜想,这可能是一个新思路。





童璐莎: 来老师, 为什么一些抗抑郁药物的说明上会标注“可能增加自杀风险”?

来建波: 我能想到两种情况。一是患者原本的抑郁程度重, 患者缺乏实施消极行为的意志, 药物带来的缓解反而给予了他们去实施行动的意志力。第二种情况是躁郁症被误诊为抑郁症, 当患者处于混合发作的状态下, 抗抑郁药带来的可能是剧烈的情绪波动, 导致冲动性的自杀行为。



童璐莎: 当一般人遭遇了重大心理挫折, 到精神科就诊或者进行心理治疗是否适用呢?

来建波: 一部分求诊者的异常情绪有着比较明显的诱因, 当这些诱因消除时, 他们的症状会有所好转。当诱因无法解除时, 治疗干预以保证和恢复个人的社会功能为主。很多时候我们不一定针对情绪治疗, 而是从例如药物辅助改善睡眠质量, 或者鼓励求诊者改变生活习惯, 增加运动的方式开始。这一方面是在当今社会, 抑郁症一类的精神疾病仍有遭到污名化、标签化的情况, 医生不会轻易作决定性的诊断。另一方面, 消极的异常情绪在一般人的生活中往往并不鲜见, 许多患者在不服药, 或者短期服药后能够自行调整。



童璐莎: 曾经经历过抑郁症或者其他重大精神创伤是否可能是老年后出现其他问题的风险因素呢?

来建波: 抑郁症其实是老年痴呆的高危因素, 但这其中或许有很复杂的原因: 一些典型的具有慢性病史或反复复发的患者, 他们本身的生活方式与饮食可能就是不合理的, 进而整体性地影响了大脑。当患者能够保持规律的生活节律与饮食, 复发的风险就会低很多, 疏于管理则可能提升风险。抛开最精尖的技术与诊疗手段, 最基本的预防与缓解方法还是保持良好的生活习惯, 这是最有效的, 也避免了药物的副作用。



童璐莎: 感谢各位老师的宝贵分享! 通过这次对谈, 我们了解了从治疗异常情绪的新药物、脑机接口与高精度脑影像技术, 到这些前沿发现在临床诊疗中的前景与还尚待跨越的距离。期待未来的交流能够进一步促进基础与临床的合作!



贾珂, 浙江大学脑与脑机融合前沿科学中心, 浙江大学医学院附属精神卫生中心研究员。主要研究人类视觉学习和工作记忆的认知神经机制。



童璐莎, 浙江大学医学院附属第二医院神经内科主任医师, 心脑血管区神经内科负责人。研究方向: 脑血管病的神经急性损伤机制以及神经修复机制。



来建波, 浙江大学医学院附属第一医院精神卫生中心主治医师, 特聘研究员。爱思唯尔 2022 中国高被引学者 (临床医学)。研究方向: 情感障碍的神经免疫和脑 - 肠轴机制; 精神康复。



杨雨潇, 浙江大学脑与脑机融合前沿科学中心、脑机智能全国重点实验室、浙江大学医学院附属第二医院研究员, 入选国家高层次青年人才引才计划。研究方向: 脑机接口、脑疾病诊疗、神经信息编解码和自适应神经调控。



马爽爽, 浙江大学医学院附属第四医院博士后。师从胡海岚教授参与氯胺酮抗抑郁脑机制研究工作, 以期解析抑郁症成因。

罗宾·威廉姆斯：那在我脑中的恐怖分子

国家健康和疾病人脑组织资源库 林叶知

在对本文做最后修改时，传来马修·派瑞(《老友记》钱德勒)去世的消息。好的演员借好的角色陪伴与滋养观众，当他们离去时，总让人感觉是丢失了一位老朋友。本文的主角罗宾·威廉姆斯(Robin Williams)，也是很多影迷的“老朋友”。他当年的告别更加令人错愕——人们无法接受一个温暖宽厚的荧幕形象，选择自杀身亡。

更意外的是，他的故事在他去世后仍旧一波三折，远比编剧更为戏剧：一开始人们将他的死归因为重度抑郁。那时，大家不知道，他的病情远比抑郁要复杂，在去世前三个月，他被诊断为帕金森病。其实，连他自己也不知道，他得的并不是帕金森病。在他去世三个月后，他的大脑的病理分析结果出炉，路易体在他大脑各处恣意肆虐——他是一位**路易体痴呆患者**。

罗宾的“误诊”不是孤例，由于脑疾病的复杂性，临床上根据症状的诊断，常被大脑尸检根据病理的诊断推翻。而脑科学也在这一次次的推翻中重建，并在重建后返哺后来的患者。所谓前人栽树，后人乘凉。

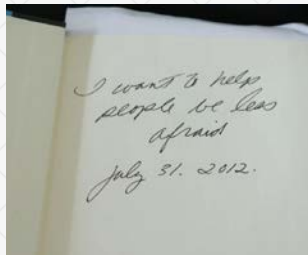
这是一轴属于脑科学发展的历史长卷，我们今天从里面摘出罗宾的故事来讲。

1 “我可以帮助人们别那么害怕”——罗宾

在电影里，罗宾特别擅长扮演善解人意的心灵导师：《死亡诗社》中带领学生冲破教条束缚的文学老师，《心灵捕手》中安抚天才伤痛的心理学家教授，《心灵点滴》中用快乐鼓励病人的实习医生。在这个对内心盈缺、个人伤痛鲜少关注的世界中，罗宾独有一个能够触碰灵魂的温度。



电影《死亡诗社》剧照(图片来自网络)。罗宾是一个创作型演员，参与剧本创作，甚至确定导演人选，所以他的作品中有属于他自己非常鲜明的个人表达。



2012年，罗宾在一页纸上写下自己的愿望：I want to help people be less afraid. (图片来自网络)

舞台下的罗宾，延续着相同的温暖。他早年曾受抑郁症的困扰，也曾酗酒、吸毒。在公众面前，他从不隐瞒这些经历，面对处于低谷的人，他常主动分享，敞开内心，坦言自己的恐惧，因为他相信这样可以帮到别人。在他去世之后，奥巴马曾如此悼念：“罗宾·威廉姆斯绝无仅有，终其一生感动无数心灵”。

2 “我得的是阿尔茨海默病吗？是痴呆吗？我是精神分裂了吗？”——罗宾

没人知道疾病是什么时候开始的。根据大脑尸检的结果推测，路易体痴呆入侵的时间应该至少有两年了，如此推算，大概就是在写下那句心愿的时候，病已悄然萌芽。只是没

人察觉，直到2013年10月份。多种看似毫无关联的问题开始困扰罗宾：便秘、排尿困难、失眠、嗅觉失灵；他的左手时有时无的轻微颤抖，医生当时的判断是早年肩部受伤的后遗症。

这些问题给罗宾带来了极大的焦虑与恐惧。由于早年的抑郁症病史，大家都认为他是抑郁发作了，他的妻子甚至怀疑他患了“疑病症”。

2013年冬天，罗宾出现了更为严重的精神症状：偏执、妄想、强迫性重复、严重失眠与记忆力衰退。罗宾开始了常规的精神药物治疗，但症状并没有好转。2014年初，罗宾拍摄《博物馆奇妙夜3》。开拍一个月后，剧组所有人都能感受到他的异常。他不再是那个充满能量与自信的喜剧大师，常常连一句台词都记不住，会在半夜2、3点钟打电话给导演，诉说他深刻的自我怀疑：“我的片段有用吗？我是不是表现的很差劲？”尽管演技得到导演完全的肯定，他仍然觉得自己差的不可原谅。2014年5月，结束拍摄的罗宾回到家中，病情快速恶化。被困于充满混乱的大脑中，他多次无助地告诉妻子“我想重启我的大脑”。5月28日，他被诊断为帕金森病。当妻子觉得水落石出终于可以松口气的时候，罗宾对这个诊断并不买账，他去问医生：“我得的是阿尔茨海默病吗？是痴呆吗？我是精神分裂了吗？”

3 “那在我丈夫脑中的恐怖分子”——罗宾遗孀

罗宾的感觉是非常准确的，他的病远比帕金森病要诡异与莫测。因为同时出现运动、认知、抑郁和幻觉等复杂症状，路易体痴呆的误诊率非常高，最常见的误诊是：**帕金森病、阿尔茨海默病、抑郁症或精神分裂症**——与罗宾的自我怀疑高度重合。

4 “别让罗宾白白的死”——罗宾遗孀

2014年8月一个寻常的周末，罗宾在家中自缢身亡。他的路易体痴呆已经到了终末期，并且快速恶化。在最后的日子里，罗宾悲伤迷茫，但尽力保持宽厚温和。在去世前一天，他还去邻居家小坐，微笑着跟妻子道晚安，面对路易体痴呆的入侵，他以极大的勇气和韧性对抗了很久。用仅存的意志，结束这场必败的战斗，或许是他留给自己最后的温存。

罗宾的遗孀，苏珊·施耐德·威廉姆斯 (Susan Schneider Williams)，如今成为了美国大脑基金会(American Brain Foundation)的董事会成员，致力于让更多人认识和研究脑疾病。她以《我丈夫脑中的恐怖分子》为题，在《神经病学》(Neurology)杂志上发表长文，分享的罗宾的故事，并呼吁更多人参与脑疾病的研究，“别让罗宾的战斗徒劳，别让他白白的死”。



罗宾与妻子苏珊(图片来自网络)

路易体痴呆仍旧肆虐在人间，夺去人最宝贵的心智，患者在确诊后5-10年将由于大脑功能衰退走向终点。由于对它所知仍旧甚少，人类没有药物可以延缓它的进展。但是，在不断的针对人脑样本的研究与生前病史的回溯中，脑科学迂回着前进，对这个疾病的理解不断加深。2017年国际路易体痴呆联盟再次更新了路易体痴呆的诊断标准，与2005年的首版相比，新的诊断标准进一步明确了临床特征和生物学标志物，让更多病人能够得正确的诊断与治疗，面对恶疾的攻击，能有一个正确的心理预备。

更重要的是，根据人脑样本揭示的“恐怖分子”的“犯罪现场”，科学在蛛丝马迹中寻找病因，为寻找“拯救”日夜兼程。

论及个体，这些大脑的捐赠者，已经去世，无法从研究中获益。但论及人类，他们的大脑是脑科学与脑医学发展别无他择的必经之路，无数后人将因此得福。

或许他们与罗宾有着一样的愿望：“I want to help people be less afraid.”

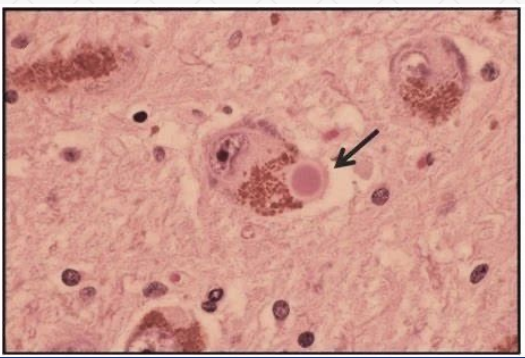
1. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Fourth consensus report of the DLB Consortium, *Neurology*, 2017 Jul 4;89(1):88-100. doi: 10.1212/WNL.0000000000004058. Epub 2017 Jun 7.

2. The terrorist inside my husband's brain. *Neurology*. 2016 Sep 27;87(13):1308-11. doi: 10.1212/WNL.0000000000003162.

3. Depression in dementia with Lewy bodies: a critical update. *J Neural Transm (Vienna)*. 2023 Oct;130(10):1207-1218. doi: 10.1007/s00702-023-02669-8.

4. 罗宾的愿望 (Robin's Wish), *纪录*, 2020.

路易体是大脑中一种异常的蛋白，1912年在去世后的帕金森病患者的大脑中首次被发现，很长一段时间中，被认为是帕金森病特有的病理特征。1970年代，日本医生Kosaka先后接诊了3位病人，都出现了与罗宾类似的痴呆、幻觉和运动障碍等症状。他们去世后，Kosaka医生在他们的大脑中发现了广泛分布的路易体。与众不同的神经病理与临床症状，让Kosaka医生很难将他们归类于任何一种已有的疾病类型，**他敏感地意识到这是一种新的疾病**。1990年代，神经病学界启用“路易体痴呆”来命名这个疾病，根据修订后的诊断标准，路易体痴呆占总痴呆发病率的15-20%，是仅次于阿尔茨海默病的第二大常见痴呆。



大脑中的路易体 (图片来自网络)，最早在帕金森病患者大脑尸检中发现。与帕金森病相比，路易体痴呆患者脑中的路易体分布区域不同并且更为广泛。在罗宾脑中，大量路易体出现在杏仁核区域，这有可能是造成罗宾焦虑情绪的原因 (杏仁核是大脑的恐惧焦虑中心)。

在生命的最后几个月，罗宾与妻子一起学习脑科学。对于大脑中这位残酷的“恐怖分子”，他们要找到自己认为合理的解释。但真相还是迟到了，在他去世三个月后，大脑的病理学分析终于揭示了“恐怖分子”的真容——是路易体，遍布在罗宾大脑的每一个角落，大量神经元死亡。神经病理打出的最后确诊是严重的弥漫性路易体痴呆。面对这个结果，医生问罗宾的妻子是否感到吃惊，她的回答是“完全不”，“我觉得非常合理”，“如果他(在生前)能够知道这个诊断，他应该会感到平静一些”。因为大脑不能进行活检，路易体又无法通过脑影像与血检进行检测。**因此，面对活着的病人，医生只能通过症状进行判断，或者说“猜测”。**

猜错的比例相当高，脑疾病皆为如此。尤其在疾病早期阶段，当最主要的症状还未清晰，医生的判断很容易被其它并发症干扰，比如：帕金森病患者常在出现运动障碍之前，出现明显的抑郁症状；阿尔茨海默病患者在疾病全程伴有焦虑、抑郁甚至幻觉等精神病性症状。因此不难理解，对比**大脑尸检的神经病理分析作出的“最终确诊”，有相当大比例的阿尔茨海默病、帕金森病、路易体痴呆的患者在生前是被“误诊”的**，也当然是被误治的。例如罗宾曾服用的抗抑郁药物，可以治疗普通的抑郁症，但对路易体痴呆伴发的抑郁无效，甚至会加重痴呆。



张岩 课题组

Mao C[#], Xiao P[#], Tao XN[#], Qin J[#], He QT[#], Zhang C[#], Guo SC, Du YQ, Chen LN, Shen DD, Yang ZS, Zhang HQ, Huang SM, He YH, Cheng J, Zhong YN, Shang P, Chen J, Zhang DL, Wang QL, Liu MX, Li GY, Guo Y, Xu HE, Wang C, Zhang C, Feng S^{*}, Yu X, Zhang Y^{*}, Sun JP^{*}. Unsaturated bond recognition leads to biased signal in a fatty acid receptor. *Science*. 2023 Apr 7;380(6640):eadd6220.

Omega-3鱼油受体(GPR120, FFAR4)属于人体中最庞大的膜蛋白家族G蛋白偶联受体(GPCR)家族,具有促进胰岛素敏化、刺激GLP-1分泌和控制脂肪生成等多种作用。本研究利用冷冻电镜技术对GPR120和不饱和脂肪酸结合结构进行了解析,详细阐述了Omega-3鱼油受体识别不同双键修饰的不饱和脂肪酸的模式,以及GPR120对Omega-3脂肪酸双键识别的关键机制。利用GPR120特异性识别双键的特性,可能将改变心血管、代谢、肿瘤、大脑发育及认知领域的疾病治疗模式。



徐贞仲 课题组

Zhang H[#], Lin J[#], Xie Y, Song X, Sun J, Zhang B, Qi Y^{*}, Xu Z^{*}, Yang F^{*}. Structure-guided peptide engineering of a positive allosteric modulator targeting the outer pore of TRPV1 for long-lasting analgesia. *Nature Communications*. 2023 Jan 3;14(1):4.

本研究与杨帆团队合作;研究团队理性设计了多肽类TRPV1正向变构调节剂s-RhTx,该多肽可选择性靶向TRPV1通道的孔区外侧而不影响其温度激活阈值。通过联用低剂量辣椒素和s-RhTx可诱导TRPV1阳性的表皮内神经纤维的可逆性退化来发挥长效镇痛作用,同时不影响动物体温。本研究验证了发展TRPV1通道的正向变构调节剂是有潜力的镇痛策略,为后续开发靶向TRPV1的新型镇痛药物奠定了基础。



郭江涛 课题组

Ma D[#], Zheng Y[#], Li X[#], Zhou X[#], Yang Z, Zhang Y, Wang L, Zhang W, Fang J, Zhao G, Hou P, Nan F, Yang W, Su N, Gao Z^{*}, Guo J^{*}. Ligand activation mechanisms of human KCNQ2 channel. *Nature Communications*. 2023 Oct 19;14(1):6632.

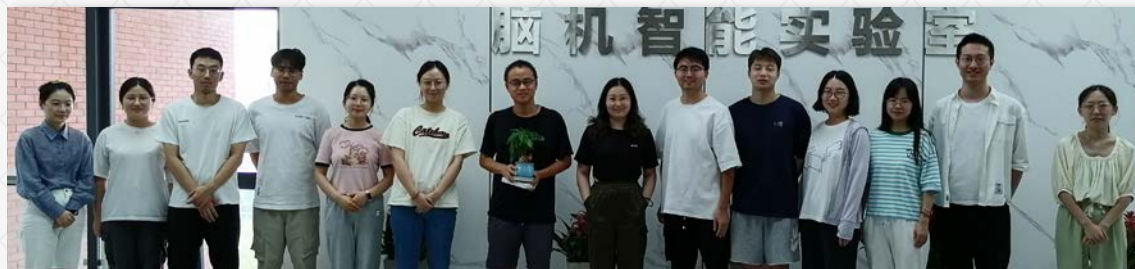
该研究采用单颗粒冷冻电镜和电生理技术，系统研究了钾通道KCNQ2的配体激活机理。研究人员解析了KCNQ2与抗癫痫药大麻二酚(CBD)、派恩加滨HN37和磷脂酰肌醇4, 5二磷酸(PIP2)复合物的结构，揭示了每个KCNQ2亚基中两个CBD、一个PIP2和两个HN37分子的结合模式，通过比较关闭态和开放态的KCNQ2的结构，阐明了KCNQ2的配体激活机制。该项研究为靶向KCNQ2的抗癫痫药物的开发提供精确的结构模型和坚实的理论基础。



林宏焘 课题组

Zhong C[#], Liao K[#], Dai T, Wei M, Ma H, Wu J, Zhang Z, Ye Y, Luo Y, Chen Z, Jian J, Sun C, Tang B, Zhang P, Liu R, Li J, Yang J, Li L, Liu K, Hu X, Lin H^{*}. Graphene/silicon heterojunction for reconfigurable phase-relevant activation function in coherent optical neural networks. *Nature Communications*, 2023, 14(1): 6939.

本研究为基于硅光子器件的光子神经网络提供一种新的激活函数器件形式，使用了集成石墨烯/硅异质结的具备调制探测双功能的微环谐振器，实现了复数非线性光子激活函数功能器件，并展示其在手写数字识别，彩色图像识别方面的信息分类能力。该器件方案未来有望应用于智能光网络和光信息处理等领域。



马欢 课题组

Ma H^{*}, Khaled H, Wang X, Mandelberg N, Cohen S, He X, Tsien R^{*}. Excitation-transcription coupling, neuronal gene expression and synaptic plasticity. *Nature Reviews Neuroscience*. 2023 Nov;24(11):672-692.

兴奋-转录偶联(E-TC)将突触和细胞活动与核内基因转录联系起来。E-TC始于NMDA受体和电压门控L型Ca²⁺通道的激活,最终导致细胞核中转录因子的激活。这些受体和离子通道通过从突触到细胞核的长程信号传导和树突棘内的局部相互作用等机制来介导E-TC。越来越多的证据将这些E-TC机制与后期长时程增强和学习记忆联系起来。本文对E-TC分子机制的研究进行回顾,展望未来可以重点了解其尺度功能以及其如何在生理和病理条件下调节神经网络活动和行为。



王平 课题组

Duan Y, Wang S, Yuan Q, Shi Y, Jiang N, Jiang D, Song J^{*}, Wang P^{*}, Zhuang L^{*}. Long-term Flexible Neural Interface for Synchronous Recording of Cross-Regional Sensory Processing along the Olfactory Pathway. *Small*. 2023 Jul;19(29):e2205768.

本研究将活体哺乳动物与可植入的柔性神经电极结合,构建了一种生物杂交嗅觉系统。在神经活动中编码的嗅觉信息通过柔性神经电极同时在嗅上皮和嗅球进行记录。本研究首次证明了柔性电极能够在体内对周围和中枢嗅觉系统进行长期稳定的电生理记录,为嗅觉生物传感和认知处理提供了一种新的神经接口。



李涛 课题组

Xie M[#], Cai J[#], Liu Y, Wei W, Zhao Z, Dai M, Wu Y, Huang Y, Tang Y, Xiao L, Zhang G, Li C, Guo W, Ma X, Deng W, Du X, Wang Q^{*}, Li T^{*}. Association between childhood trauma and white matter deficits in first-episode schizophrenia. *Psychiatry Research*. 2023 May;323:115111.

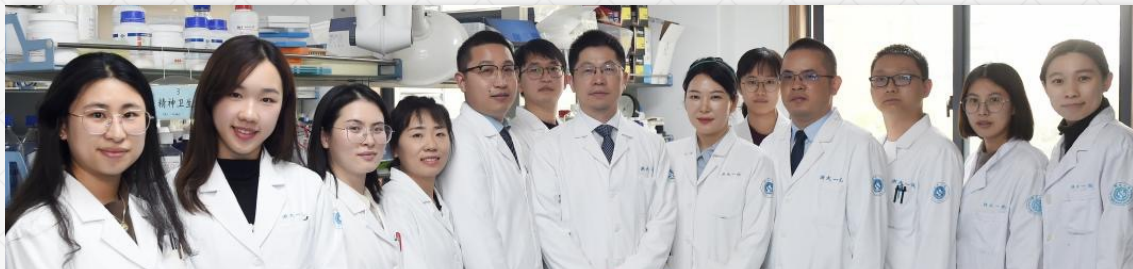
本研究发现与健康对照相比, 首发精神分裂症(SZ)患者左侧丘脑前辐射、左侧额枕下叶、左侧扣带、胼胝体辐射前部和枕部的各向异性分数(FA)较低。此外, 儿童期创伤总分与差异白质纤维束FA呈负相关。结果为SZ的神经基础和潜在生物标志物提供了线索。



高利霞 & 李新建 课题组

Jia G, Bai S, Lin Y, Wang X, Zhu L, Lyu C, Sun G, An K, Anna Wang Roe, Li X^{*}, Gao L^{*}. Representation of conspecific vocalizations in amygdala of awake marmosets, *National Science Review*, Volume 10, Issue 11, November 2023, nwad194, <https://doi.org/10.1093/nsr/nwad194>

人类语言和动物叫声是同类之间社交和信息通讯的重要方式。大脑如何表征这些声音所携带的语义、个体身份及情绪效价等信息目前还知之甚少。本研究结果提示: 作为边缘系统的重要部分, 杏仁核不仅是情感信息处理的重要中枢, 也可能是与社交相关的同类语言/叫声感知的重要区域。



胡少华 课题组

Li S[#], Huang S[#], Hu S^{*}, Lai J^{*}. Psychological consequences among veterans during the COVID-19 pandemic: A scoping review. *Psychiatry Res.* 2023 Jun;324:115229.

本研究回顾有关COVID-19对退伍军人心理影响的现有文献,发现退伍军人比平民面临更多的心理健康问题。在大流行期间,酗酒、焦虑、抑郁、创伤后应激障碍、压力、孤独和自杀意念的流行率显著上升,造成负面影响的主要风险因素包括与流病有关的压力、不良的家庭关系、缺乏社会支持、经济问题和原有的精神障碍。较高的家庭收入和更多的社区互动与支持似乎是保护因素。



张祎 课题组

Wang K[#], Wen Q[#], Wu D, Hsu Y, Heo H, Wang W, Sun Y, Ma Y, Wu D, Zhang Y^{*}. Lateralization of Temporal Lobe Epileptic Foci with Automated Chemical Exchange Saturation Transfer Measurements at 3 Tesla. *eBioMedicine.* 2023 Mar;89:104460.

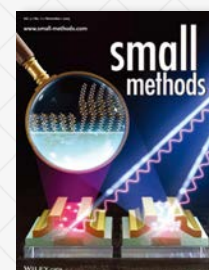
磁共振成像(MRI)是临床诊断颞叶癫痫(TLE)不可或缺的工具。然而,约30%的TLE患者在结构MRI上未显示病变(即sMRI阴性),这对TLE患者的术前评估产生了严重困扰。本研究旨在研究新型磁共振化学交换饱和转移成像技术(CEST MRI)是否可以实现对TLE患者癫痫病灶的自动定侧,并探索CEST信号的分子代谢机制。



高志华 课题组

Cao K[#], Qiu L[#], Lu X, Wu W, Hu Y, Cui Z, Jiang C, Luo Y, Shao Y, Xi W, Zeng L, Xu H, Ma H, Zhang Z, Peng J, Duan S^{*}, Gao Z^{*}. Microglia modulate general anesthesia through P2Y12 receptor. *Current Biology*. 2023 Jun 5;33(11):2187-2200.e6.

本研究发现清除小胶质细胞通过阻断P2Y12R介导的信号通路促进小鼠从全身麻醉中提前苏醒。研究首次发现小胶质细胞是全身麻醉的重要参与者,丰富了小胶质细胞在非病理条件下的新功能,从不同角度揭示了全身麻醉新的神经调控机制,并鉴定了参与全身麻醉的重要新型分子靶点,具有重要的临床意义。



杨巍 课题组

Zhuang S[#], He M[#], Feng J[#], Peng S^{*}, Jiang H, Li Y, Hua N, Zheng Y, Ye Q, Hu M, Nie Y, Yu P, Yue X^{*}, Qian J^{*}, Yang W^{*}. Near-infrared Photothermal Manipulates Cellular Excitability and Animal Behavior in *Caenorhabditis elegans*. *Small Methods*. 2023; e2300848.

本研究开发了一种基于近红外光热原理无创调控活体动物细胞兴奋性和相应行为的技术。ICG在NIR照射下产生光热效应,激活在目标细胞如神经元和肌肉细胞中特异性表达的温度敏感离子通道TRPV1,引发细胞钙内流,导致细胞兴奋,进而调控动物相应行为。该研究后续应用于哺乳动物神经元兴奋调控和临床治疗。



潘纲 & 郑强 课题组

Hu Y[#], Zheng Q[#], Jiang X, Pan G^{*}. Fast-SNN: Fast Spiking Neural Network by Converting Quantized ANN. *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence*. vol. 45, no. 12, pp. 14546-14562, Dec. 2023, doi: 10.1109/TPAMI.2023.3275769.

针对现有的ANN-SNN转化需要大量时间步长达到高性能的问题, 本研究展示了ANN空间量化与SNN时序量化之间的可映射性。通过量化ANN、符号累积发放神经元模型和逐层微调的策略实现了ANN到SNN转化的快速算法。首次在分类数据集上实现低时间步、接近无损的转化, 首次在分割和检测任务上实现与ANN相当的效果。



王绪化 课题组

Guo B, Zheng H, Jiang H, Li X, Guan N, Zuo Y, Zhang Y, Yang H, Wang X^{*}. Enhanced compound-protein binding affinity prediction by representing protein multimodal information via a coevolutionary strategy. *Briefings in Bioinformatics*. 2023 Mar 19;24(2):bbac628.

论文开发了一个共同进化策略来联合表示蛋白质的结构和序列特征, 并最终优化用于预测CPA的数学模型。此外, 从数据驱动的角度, 提出了一种合理的方法, 可以利用高质量和低质量的数据库来优化FeatNN在CPA预测任务中的准确性和泛化能力。值得注意的是, 在合理设计的体系结构中, 我们直观地解释了序列和结构之间的特征交互过程。因此, FeatNN在虚拟药物评价任务中大大优于最先进的(SOTA)基线, 表明该方法在实际应用中的可行性。FeatNN通过协同进化策略有效地表示蛋白质的多模态信息, 为提高CPA预测精度和泛化能力提供了一种优秀的方法。



陈伟 课题组

Yan YJ, Zhou P, Ding LR, Hu W^{*}, Chen W^{*}, Su B^{*}. T Cell Antigen Recognition and Discrimination by Electrochemiluminescence Imaging. *Angew Chem Int Ed Engl.* 2023 Dec 11;62(50):e202314588.

该论文开发了免标记电化学发光(ECL)成像技术用于T细胞肿瘤抗原识别所触发免疫突触的成像,并将其用于肿瘤特异性抗原多肽及TCR克隆的鉴定;该技术有望用于肿瘤特异性抗原及TCR克隆的筛选,对T细胞表位抗原疫苗与TCR-T细胞疗法的发展至关重要。



胡海岚 教授，博士生导师

新基石研究员项目

▼ 社会行为与情绪障碍的神经机制研究

大脑是人类认识自然的终极疆域之一。近十年来探索的前沿转入内在精神层面，开始拷问情绪和社会行为在大脑中如何被编码。情绪的分子、细胞及环路基础是脑机制中神秘而迷人的科学问题，也是驱动人类日常行为的内在程序。在这些编码机制中出现的环路结构与功能异常，是情绪及行为障碍的物质基础，也是精神类疾病的病因。我们的前期工作：(1)在单细胞分辨率下绘制了神经细胞负载正负两极情绪的大脑地图；(2)确立了前额叶皮层对性格特质及社会优势等级形成的决定作用，并破解了胜利者效应；(3)将抑郁症的异常脑区定位到缰核，提出了以缰核为中心，通过神经元-胶质细胞异常作用，产生簇状放电，抑制大脑奖赏中心的抑郁成因新理论，并揭示了抗抑郁新药氯胺酮的快速作用机制。今后五年的研究是向下一个复杂层次的飞跃。我们将：(1)解码承载正负情绪的神经集群相互作用，探讨情绪稳态及心理韧性形成的机制；(2)阐释社会竞争的神经生物学基础，解析社会竞争挫败导致情绪障碍的神经机制；(3)厘清氯胺酮的长效作用机制，在机制引导下进行快速抗抑郁药物的靶点选择、药物筛选及临床试验。这些研究将拓展脑科学和脑医学与心理学及社会学在分子细胞及环路层次的深层因果联系。



赵博 教授，博士生导师

国家重点研发计划项目

▼ 基于生物启发的感算一体神经类器官芯片及系统

随着群体的长寿和老龄化，神经功能障碍造成严重的经济和社会负担。传统的修复方式如干细胞类器官、电刺激、药物治疗等都存在一定的副作用和局限性，无法适用于多样化复杂神经疾病。因此，本项目提出一种由电子芯片和干细胞类器官相融合的神经类器官芯片新概念，有望对多种神经系统功能障碍进行修复或治疗。



龚哲峰 教授，博士生导师

国家自然科学基金重大项目

▼ 果蝇幼虫的运动控制机制与仿生智能机器人

自然世界的物竞天择，造就了软体动物卓越的运动智能特性。无脊椎软体动物运动具有天然的优越性，通过远比脊椎动物简单的神经与肌肉系统，能够实现多样化的行为动作模式，并能平稳柔顺切换不同运动。此外，无脊椎的全软体动物运动的自由度在理论上几乎是无穷的，因此其运动控制难度较大，需要其神经与肌肉系统高度协同，即神经控制信号与肌肉力学响应存在耦合效应与结构关联。这种力学与控制上协同机制广泛存在于生命体，使其可以通过较低的控制与结构成本实现复杂行为，综合运动能力远超当前人造机械结构。软体机器人的研究领域自诞生以来，一直受到生命科学的启迪与牵引，通过多学科交叉研究，发现和认知生命体运动的产生机理，形成类生命体的驱动、控制、感知、运动功能一体化的设计制造理论，实现生命体与工程系统的集成和融合。



胡少华 教授，博士生导师

重点研发计划“常见多发病防治研究”重点专项

▼ 精神心理问题与躯体疾病共病机制和干预策略研究

抑郁症具有高患病、高自杀、高致残的临床特征，全球疾病负担日益加重。抑郁症往往共病各类躯体疾病，心理与躯体症状互为因果，相互影响。临床上，抑郁症共病患者往往疗效不佳，预后不良。研究显示：免疫紊乱在抑郁症发病机制中具有重要作用，存在大脑小胶质细胞激活和外周促炎性细胞因子水平升高，免疫相关指标水平与抑郁程度显著相关。同时，有研究也显示，免疫炎症因子参与了多种躯体疾病的发病，包括阿尔茨海默病、疼痛、炎症性肠病及代谢相关疾病等。由此可见，免疫功能紊乱可能是抑郁症共病躯体疾病的共同病理机制。因此，研究抑郁症共病的免疫通路和关键分子，建立科学、有效、新型的干预技术，对降低疾病负担和探明潜在疾病机理具有重要的临床价值和科学意义。



祁玉 研究员，博士生导师

浙江省科技厅“尖兵”项目

▼ 基于类脑计算的侵入式手部精细运动脑机接口研究

大脑如何编码手部高自由度精细运动。人手是人体最为复杂的器官之一，有27个自由度，大脑如何实现对手部高自由度复杂精细运动编码与控制，是本项目拟解决的关键科学问题。针对上述关键科学技术问题，围绕侵入式手部精细运动脑机接口技术和系统的研究目标，从基础原理、关键技术、应用示范三个层面展开。本项目拟招募因外伤、中风、渐冻症等导致高位截瘫的患者，实施临床手术，在运动区植入电极，获取皮层脑电信号。在此基础上，研究手部精细运动的神经编码机制、研究高自由度手部运动建模方法、研究手部精细运动的类脑计算神经解码技术、研制可穿戴式灵巧运动手套，并最终整合上述技术，构建基于侵入式脑机接口的精细手部运动控制原型系统和临床应用示范。



张岩 教授，博士生导师

国家自然科学基金重大研究计划集成项目

▼ G 蛋白偶联受体的精准动态修饰调控机制和化学干预研究

GPCR的动态化学修饰可以精准调控下游信号通路的激活，参与许多重要的生理和病理过程。研究特定化学修饰对GPCR信号转导的分子机制，开发功能选择性调节药物具有明显优势和紧迫需求。因此，我们计划运用超高分辨率GPCR信号转导中间体冷冻电镜结构解析等可视化技术，揭示包括糖基化、酯基化、磷酸化、脂肪酸化等化学修饰与信号转导中间体的相互作用机制。同时，整合生物物理学、化学生物学等多学科方法，开发针对GPCR动态修饰的定点荧光标记等新技术，深入探讨GPCR动态化学修饰的分子机制。通过多学科交叉整合DNA编码分子库、3D小分子芯片、人工智能辅助分子设计等多学科技术，我们希望发现GPCR动态化学修饰相关的精准靶向干预策略和功能选择性先导化合物，为创新药物研发提供新思路和新方法。



赵立 研究员，博士生导师

科技部基础科研条件与重大科学仪器设备研发

▼ 磁共振神经电活动探测与成像（课题一）

在体无创直接获取脑神经活动的信息是目前脑神经活动信息获取、脑科学研究脑疾病诊断与脑疾病药物研发等领域的重大科学问题。磁共振成像在脑认知和神经研究方面具有无可替代作用，可以在体无创获得全脑的结构信息。同时依靠功能磁共振技术，可以对神经电活动引起的血氧水平变化进行成像。然而直接采集神经元放电信号目前主要依赖电极，如脑电图和大脑皮层电信号记录等，尚无法实现在体无创精准定位的获取神经元放电信息。针对神经功能成像中时间分辨率高、空间分辨率高的挑战，本课题将从磁共振物理信号的采集方法和图像处理的角度提供探测神经电活动与功能的成像方法。本课题将具体采用线扫描的序列设计，通过数据整理回溯重排，完成图像采集的空间和时间分离，实现25毫秒和1毫米时空分辨率，减少图像采集总体时间并减少神经刺激饱和效应，进而基于上述成像方法建立和验证神经功能成像模型。



白戈 教授，博士生导师

国家自然科学基金杰出青年科学基金

▼ 周围神经发育与疾病

周围神经系统是承载人体与环境交互的重要界面。以感觉-运动神经环路为例，其介导了痛觉、触觉、本体感觉等主要感觉信息的传入来帮助人体感知自身及周围环境；与此同时，又通过介导运动指令的输出，支配躯体肌肉运动，调节内脏器官等来帮助人体根据自身和周围的环境做出相应的调整。周围神经系统疾病是临床上的常见病，但其中大多数缺乏有效的治疗方案，因此一直是国际上相关领域的研究热点，也是难点。在过去的几十年间，我国在脑环路、脑疾病等中枢神经系统研究方面取得了一大批重要科研成果，然而针对周围神经系统的研究力量目前还相对比较薄弱，亟待加强。本项目研究目标是阐明周围神经系统，尤其是运动-感觉神经环路发育和维持的分子机制，并在此基础上解析周围神经系统疾病的致病机理并探索相关治疗策略。



陈伟 教授，博士生导师

国家自然科学基金重大项目（子课题－重点）

▼ 感染与免疫的跨尺度力学调控——病毒入侵宿主细胞的力学机制

许多病毒持续突变演化，不断突破人体生物防御屏障，严重威胁人类健康。病毒通过其包膜蛋白与宿主细胞受体相互作用，启动入侵过程。近期的研究发现病毒入侵是力学调控的动态过程，由于传统的静态和稳态研究手段缺乏力学动态调控的视角，不足以准确揭示病毒入侵的内在规律。力如何协助启动病毒入侵、病毒突变演化是否和如何通过更好地适应力学微环境以增强入侵等问题尚不清晰。本课题将围绕上述科学问题，聚焦病毒包膜蛋白，结合生物力学、生物物理、生物信息学、病毒学等多学科技术，探究在病毒入侵过程中包膜蛋白受力调控的动态机制，揭示病毒突变演化中包膜蛋白的力学适应性演化规律，并发展基于力学调控规律的抗病毒新策略，为病毒入侵与演化以及抗病毒研究发展新理论和探索新思路。



赵立 研究员，博士生导师

科技部重点国际合作项目

▼ 基于人在回路的脑积水分流术智能评估技术

脑积水是一种常见的脑部疾病，表现为脑脊液在颅内过度积累。脑室腹腔分流术是临床治疗脑积水的主要方法之一，但其主要瓶颈在于术后并发症多，效果评估难，大量患者需要复诊或二次手术。针对此问题，本项目提出通过人在回路的机器学习方法，提取脑形态、脑功能和临床指标等多模态特征，建立具有失效自检测和多中心泛化性的脑积水术后效果评估模型，并基于此完成原型机设计，开展临床示范研究。本项目基于合作双方的合作基础和前期相关成果，结合双方在脑积水研究中目标人群、成像模态、针对疾病、模型算法、以及成果转化等互补性，围绕脑积水智能评估展开合作。



虞燕琴 教授，博士生导师

国家自然科学基金重大项目

▼ 睡眠 – 觉醒系统的电刺激调控与干预效果研究

睡眠是重要的脑功能，睡眠障碍及其伴随的疾病严重危害公众心理与生理健康。目前研究已经发现多个参与睡眠觉醒调控的核团与环路，然而睡眠觉醒的调控机制如睡眠的启动与维持机制，仍是未解之谜。因此，对睡眠障碍的干预，还缺乏有效的非药物干预措施。我们在前期对睡眠觉醒神经环路解析、睡眠的功能调控研究以及对睡眠-觉醒系统网络水平探索的工作基础上，拟采用新型的具有高时空分辨率的微电极阵列，进行多脑区原位实时检测，研究自然睡眠-觉醒以及睡眠障碍的多脑区多细胞的神经网络动态特征，从而揭示睡眠-觉醒的启动与维持机制，以及睡眠障碍的病态的网络特征。并针对性地结合电刺激睡眠-觉醒相关神经元集群，发现并评价睡眠障碍的脑深部自适应闭环调控新方法和有效治疗靶点。本课题对认识睡眠本能行为的科学奥秘、促进人类健康和抢占生命科学研究至高点具有重大意义。



王平 教授，博士生导师

国家自然科学基金原创探索项目

▼ 基于在体神经 – 电子复合体的仿生鼻构建及嗅觉再生与智能调控

嗅觉障碍是临床常见症状，感染、炎症等都能造成不可逆的嗅觉丧失，并影响大脑的认知功能。目前临床上常用的治疗方案包括嗅觉训练、手术和药物治疗，但效果并不理想。为此，本项目创新性地提出了基于神经-电子复合体的仿生鼻实现嗅觉再生方法。利用植入体内的嗅觉类器官-柔性电极复合体检测气味，通过无线传输进行在线信号分析和识别，识别结果经过植入体内的刺激模块反馈给生物体的嗅球区域。通过对嗅觉功能损伤的动物进行训练，进行嗅觉功能修复并实现智能调控。科学与关键技术是仿生鼻制备、嗅觉损伤模型及复合体植入再生、类器官与嗅觉神经环路调控等，该研究将为嗅觉制造和嗅觉再生作出贡献。



唐华锦 教授，博士生导师

国家自然科学基金重点项目

▼ 模拟生物智能的混合架构类脑系统及应用验证

大脑是一个复杂的混合架构智能体，能够通过多模态感知、多脑区协同、混合计算的方式在多任务环境下实现高级认知，但是目前尚没有建立类似在传统计算领域图灵机理论的统一类脑计算理论。本项目深入分析和研究不同生物脑的共性结构和计算机制，继而提出最小化、通用灵活的抽象多脑区结构，建立神经元活动、神经环路调控和感知、决策、行为间映射关系的理论方法，重点研究脉冲信息表达、数模混合计算、多任务学习等关键理论和方法。在算法模型方面，本项目将结合大脑中特定神经环路的动态门控机制，提出面向多任务的多脑区协同调控理论与方法，形成面向复杂应用的多智能模型协同工作机制；在系统架构方面，提出面向模拟生物智能硬件系统的脉冲信号数模混合运算编码方案，设计模拟生物条件的资源受限情况下的类脑计算硬件架构，并应用仿生飞鸟进行验证，实现类脑系统与物理环境的实时交互。有望在建立统一的类脑计算理论和架构方向上取得突破性和引领性成果。



王平 教授，博士生导师

浙江省科技厅重点研发领雁项目

▼ 基于智能微纳传感器的疾病标志物与药物快速筛查仪器与试剂的研发

本项目提出了研制基于智能微纳传感器的疾病标志物与药物快速筛查仪器，设计超灵敏和高特异性的微纳传感器及配套试剂，通过人体的唾液和尿液中的核酸和蛋白标志物快速筛查口腔癌和膀胱癌，通过设计肺癌细胞和类器官芯片快速筛查药物，微纳传感器与更接近人体环境的3D肺癌细胞和类器官相结合，将进一步实现生物样本的微量、快速、实时定量以及细胞功能标志物的检测与分析，具有细胞与类器官的可视化、智能化、小型化或连续监测的优势。同时开发智能分析软件和数据库，与企业合作进行工程化开发、应用示范和产业化推广，实现在生物医药和医学领域的推广应用。



张岩 教授，博士生导师

“尖兵”“领雁”研发攻关计划项目

▼ 基于 GPCR 等膜受体结构解析与结构导向的创新分子发现关键技术研究

本项目旨在针对在重大疾病中发挥关键作用的GPCR等膜受体药物靶标，建立稳定GPCR等膜受体处于非激活态、中间态以及和不同效应蛋白结合状态的制备和纯化技术平台，解析GPCR等膜受体处于信号转导不同阶段和不同状态的冷冻电镜结构连续谱图，揭示功能分子调控GPCR等膜受体选择性信号转导机制，阐明GPCR等膜受体动态信号转导的分子机制，明确相关GPCR等膜受体药物靶标的信号通路与药效或副作用的系统关系，为重大疾病防治提供精准干预的药物靶标和干预策略。利用基于结构的药物发现技术体系，设计获得受体亚型和下游信号通路双特异性的干预分子，开展候选药物的临床前研究。



王跃明 教授，博士生导师

国家自然科学基金重点项目

▼ 侵入式汉语语言脑机接口理论与关键技术研究

语言是人与人沟通最为直接和高效的方式，语言脑机接口通过在大脑植入电极与芯片，直接将大脑意图转化为语音和文字，帮助失语患者等实现与外界的高效交流，具有重要临床应用价值。近年来面向英语的语言脑机接口取得重要进展，而汉语脑机接口研究尚很初步。汉语在音素、声调及文字构成等方面与英语显著不同，汉语脑机接口尚未解决的关键问题包括：大脑对汉语的独特神经表征、生成汉语的编码方法、以及汉语执行(发声或书写)的特异性神经机制。本项目面向汉语脑机接口目标，从全脑、局部、神经元三个尺度，采用脑影像、颅内脑电(iEEG)、锋电位(Spikes)等技术，研究大脑汉语生成与执行的基本原理与语言脑机交互关键技术，重点突破基于精细脑网络组图谱的全脑汉语言网络信息处理机制、面向语言生成的语言区汉语语音特异性编解码方法、面向语言执行的运动区汉语发声与汉字书写特异性编解码方法等，最终实现意念控制发声与书写的脑机接口示范验证。



张祎 研究员，博士生导师

科技部重点研发计划

▼ 人工智能赋能的分子磁共振成像研究

本项目针对分子磁共振成像领域面临的重大挑战，通过探索人工智能与分子磁共振成像物理模型互补融合的新范式，拟开发系列高效、可信的人工智能算法，实现对分子磁共振成像全链条的统筹优化，构建高对比、快速、精准的分子磁共振成像技术，突破分子磁共振成像技术面临的应用和发展瓶颈，并推进该技术的产业转化和临床应用。



张建民 教授，博士生导师

浙江省“尖兵”“领雁”研发攻关计划

▼ 神经精神疾病诊治新技术研究一面向帕金森病治疗的自适应脑深部电刺激新技术研发与应用

本项目将面向临床帕金森病的自适应神经调控，通过神经功能影像与无创神经电生理定量化的评估优化电刺激靶点、对基于脑内神经电生理信息的帕金森生物标志物的预警算法和电刺激模式的优化提高aDBS治疗临床帕金森病的效果，并利用计算仿真模型和动物实验来探索和验证aDBS的治疗效应，构建一套帕金森病aDBS治疗新技术。自主研发aDBS调控原型产品，完成产品的临床前研究并进行初步的产品安全性及有效性临床研究。通过上述研究，最终形成一套具有自主知识产权的aDBS治疗帕金森病的临床诊治新技术和新设备。



徐晗 教授，博士生导师

浙江省自然科学基金重大项目

▼ 焦虑障碍的分子和环路基础及调控机制

焦虑障碍是一种慢性致残性精神疾病，也是发病率最高的精神障碍，患者表现出过度且强烈的忧虑、回避行为，以及自主神经系统过度兴奋，严重危害身体和精神健康。目前，焦虑障碍的治愈率低、治疗体系不够完善，归根结底在于我们对焦虑障碍的神经基础及调控机制的理解仍然十分有限。对于个体而言，焦虑水平由遗传因素和环境因素共同决定。在快节奏发展的当今社会，慢性应激诱导焦虑障碍的发生已成为非常普遍的现象。大脑调控焦虑的神经网络涉及到多个脑区和复杂的神经网络，目前对于慢性应激导致焦虑障碍的具体脑区、神经环路及其分子机制的了解仍然很不清楚。本项目拟通过功能影像学研究全面筛查参与患者焦虑障碍发生与发展的可能脑区，并构建动物模型系统解析目标脑区调控焦虑行为的细胞、分子及神经环路机制，最终回归临床探索靶向该关键脑区与分子靶点调控焦虑障碍的实践策略及转化应用，以期也为临床治疗焦虑障碍及相关神经精神疾病提供理论支持和干预靶点。



崔一卉 研究员，博士生导师

省自然科学基金重大项目 / 青年原创项目

▼ 自噬调控情绪稳态的神经机制探索及其在抑郁症防治中的应用

压力是导致抑郁的头号因素。生物体究竟是借助怎样的神经机制应对压力？慢性压力又如何演变为抑郁情绪？了解压力导致抑郁的动态细胞机制是抑郁症预防领域中亟待解决的前沿问题。

申请人前期成果发现抑郁状态下外侧缰核突触稳态发生改变。自噬参与神经系统受体代谢和稳态的维持，然而目前对自噬在中枢系统中的功能研究非常少。有趣的是，大量医学数据表明，压力和抑郁能改变神经系统自噬水平；抗抑郁治疗能激活自噬，表明自噬系统有潜力成为新型的抗抑郁分子靶标。然而这些研究也仅仅停留在相关性层面，没有系统深入的机制研究。在本课题中，我们将以这几个至关重要的问题为轴心，利用生化分子、免疫组化、转录组测序、转基因动物模型、病毒转染、电生理、套管行为学、电镜、钙成像等手段，探索外侧缰核自噬和情绪调控的因果机制，找到自噬调控稳态和突触可塑性的分子靶点，最终解析慢性压力如何通过影响自噬导致抑郁的动态细胞机制。本课题将开拓自噬调控情绪的神经科学新领域，为压力导致抑郁的新机制和新靶点提供进一步的全新理论基础。



杨雨潇 研究员，博士生导师

浙江省自然科学基金重大项目

▼ 抑郁症脑疾病状态介观-宏观动态编解码原理与方法研究

抑郁症是最常见的精神性重大脑疾病之一，且近30%的患者对现有治疗方法无反应。基于脑深部电刺激(DBS)的脑机接口神经调控系统在大脑中植入电极与芯片，使用实时记录的神经信号引导DBS精准调控抑郁症脑疾病状态，有望为实现抑郁症的有效治疗提供新途径。抑郁症脑疾病状态编解码原理和方法研究是实现脑机调控的核心基础，但有三个核心问题尚未解决：情绪编解码、DBS效应编解码、群体-个体编解码。本项目面向抑郁症脑机调控临床需求，紧扣情绪介观-宏观多尺度编码、DBS效应动态因果性编码、群体共性-个体特异性联合编码的神经生理特点，针对性地采集临床患者情绪任务中和DBS过程中锋电位-局部场电位-颅内脑电图多尺度神经信号，系统地建立动态图卷积元模型以串联上述编码特点，重点突破情绪介观-宏观多尺度编解码计算方法、DBS动态因果性编解码计算方法、可泛化的群体编解码模型和高精度的个性化编解码模型，进而解析编码原理，为实现抑郁症脑机调控提供理论支撑和方法基础。

1. Fan Z, Chang J, Liang Y, Zhu H, Zhang C, Zheng D, Wang J, Xu Y, Li Q, Hu H. Neural mechanism underlying depressive-like state associated with social status loss. *Cell*. 2023 Feb 2;186(3):560-576.e17.
2. Cui Q[#], Bi H[#], Lv Z[#], Wu Q[#], Hua J[#], Gu B[#], Huo C, Tang M, Chen Y, Chen C, Chen S, Zhang X, Wu Z, Lao Z, Sheng N, Shen C, Zhang Y, Wu Z, Jin Z, Yang P, Liu H, Li J, Bai G. Diverse CMT2 neuropathies are linked to aberrant G3BP interactions in stress granules. *Cell*. 2023 Feb 16;186(4):803-820.
3. Mao C[#], Xiao P[#], Tao X[#], Qin J[#], He Q[#], Zhang C[#], Guo S, Du Y, Chen L, Shen D, Yang Z, Zhang H, Huang S, He Y, Cheng J, Zhong Y, Shang P, Chen J, Zhang D, Wang Q, Liu M, Li G, Guo Y, Xu H, Wang C, Zhang C, Feng S[#], Yu X[#], Zhang Y[#], Sun J. Unsaturated bond recognition leads to biased signal in a fatty acid receptor. *Science*. 2023 Apr 7;380(6640):eadd6220.
4. Ma S[#], Chen M[#], Jiang Y, Xiang X, Wang S, Wu Z, Li S, Cui Y, Wang J, Zhu Y, Zhang Y, Ma H, Duan S, Li H, Yang Y, Lingle C, Hu H. Sustained antidepressant effect of ketamine through NMDAR trapping in the LHb. *Nature*. 2023 Oct;622(7984):802-809.
5. Liao Y[#], Zhang H[#], Shen Q[#], Cai C[#], Ding Y, Shen D, Guo J, Qin J, Dong Y, Zhang Y[#], Li X[#]. Snapshot of the cannabinoid receptor 1-arrestin complex unravels the biased signaling mechanism. *Cell*. 2023 Dec 12;S0092-8674(23)01267-9.
6. Du Y, Zhou S, Ma C, Chen H, Du A, Deng G, Liu Y, Tose A, Sun L, Liu Y, Wu H, Lou H, Yu Y, Zhao T, Lammell S, Duan S, Yang H. Dopamine release and negative valence gated by inhibitory neurons in the laterodorsal tegmental nucleus. *Neuron*. 2023 Jul 18;S0896-6273(23)00480-4.
7. Dong Y, Li Y, Xiang X, Xiao ZC, Hu J, Li Y, Li H, Hu H. Stress relief as a natural resilience mechanism against depression-like behaviors. *Neuron*. 2023 Sep 29; S0896-6273(23)00668-2. Advance online publication.
8. Roe A. BMI 2.0: Towards a technological interface with brainwide networks. *Neuron*. 111(11):1687-1688.
9. Zhang H[#], Lin J[#], Xie Y, Song X, Sun J, Zhang B, Qi Y[#], Xu Z, Yang F. Structure-guided peptide engineering of a positive allosteric modulator targeting the outer pore of TRPV1 for long-lasting analgesia. *Nature Communications*. 2023 Jan 3;14(1):4.
10. Duan J[#], Xu P[#], Zhang H[#], Luan X[#], Yang J, He X, Mao C, Shen D, Ji Y, Cheng X, Jiang H, Jiang Y, Zhang S, Zhang Y[#], Xu H. Mechanism of hormone and allosteric agonist mediated activation of follicle stimulating hormone receptor. *Nature Communications*. 2023 Jan 31;14(1):519.
13. Fang A[#], Wang Y[#], Guan N[#], Zuo Y[#], Lin L, Guo B, Mo A, Wu Y, Lin X, Cai W, Chen X, Ye J, Abdelrahman Z, Li X, Zheng H, Wu Z, Jin S, Xu K, Huang Y, Gu X, Yu B, Wang X. Porous microneedle patch with sustained delivery of extracellular vesicles mitigates severe spinal cord injury. *Nature Communications*. 2023 Jul 7;14(1):4011.
12. Zhong C, Liao K, Dai T, Wei M, Ma H, Wu J, Zhang Z, Ye Y, Luo Y, Chen Z, Jian J, Sun C, Tang B, Zhang P, Liu R, Li J, Yang J, Li L, Liu K, Hu X, Lin H. Graphene/silicon heterojunction for reconfigurable phase-relevant activation function in coherent optical neural networks. *Nature Communications*. 2023 Oct 31;14(1):6939.
14. Chen P, Liu F, Lin P[#], Li P, Xiao Y, Zhang B and Pan G. Open-loop analog programmable electrochemical memory array. *Nature Communications*. 2023 Oct; 14(1): 6184-6193.
11. Mao C[#], Gao M[#], Zang S[#], Zhu Y[#], Shen D, Chen L, Yang L, Wang Z, Zhang H, Wang WW, Shen Q, Lu Y[#], Ma X[#], Zhang Y. Orthosteric and allosteric modulation of human HCAR2 signaling complex. *Nature Communications*. 2023 Nov 22;14(1):7620.
15. Wang X[#], Zhang A[#], Yu Q[#], Wang Z, Wang J, Xu P, Liu Y, Lu J, Zheng J, Li H, Qi Y, Zhang J, Fang Y, Xu S, Zhou J, Wang K, Chen S, Zhang J. Single-Cell RNA Sequencing and Spatial Transcriptomics Reveal Pathogenesis of Meningeal Lymphatic Dysfunction after Experimental Subarachnoid Hemorrhage. *Advanced Science*. 2023;10(21):e2301428
16. Wu J, Chen C, Qin C, Li Y, Jiang N, Yuan Q, Duan Y, Liu M, Yu Y, Zhuang L, Wang P. Mimicking the biological sense of taste *in vitro* using a taste organoids-on-a-chip system. *Advanced Science*. 2023 Mar;10(7):e2206101.
17. Xu P[#], Huang S[#], Krumm B[#], Zhuang Y[#], Mao C[#], Zhang Y, Wang Y, Huang X, Liu Y, He X, Li H, Yin W, Jiang Y, Zhang Y[#], Roth B, Xu H. Structural genomics of the human dopamine receptor system. *Cell Research*. 2023 May 23, 33:604–616.
18. Zuo Y[#], Ye J[#], Cai C, Guo B, Chen X, Lin L, Jin S, Zheng H, Fang A, Qian X, Abdelrahman Z, Wang Z, Zhang Z, Chen Z, Yu B, Gu X, Wang X. Controlled delivery of a neurotransmitter-agonist conjugate for functional recovery after severe spinal cord injury. *Nature Nanotechnology*. 2023 Jun 12, 18:1230–1240.
19. Fu P, Cao W, Chen T, Huang X, Le T, Zhu S, Wang D-W, Lee H, Zhang D. Super-resolution imaging of non-fluorescent molecules by photothermal relaxation localization microscopy. *Nature Photonics*. 2023; 17: 330–7.
20. He T, Ma H, Wang Z, Li Q[#], Liu S, Duan S, Xu T, Wang J, Wu H, Zhong F, Ye Y, Wu J, Lin S, Zhang K, Martyniuk P, Rogalski A, Wang P, Li L, Lin H, Hu W. On-chip optoelectronic logic gates operating in the telecom band. *Nature Photonics*. 2023.
21. Yu B, Zhang Q, Lin L, Zhou X, Ma W, Wen S, Li C, Wang W, Wu Q, Wang X[#] & Li X[#]. Molecular and cellular evolution of the amygdala across species analyzed by single-nucleus transcriptome profiling. *Cell Discovery*. 2023 Feb 14;9(1):19.
22. Ma H[#], Khaled H, Wang X, Mandelberg N, Cohen S, He X, Tsien R. Excitation–transcription coupling, neuronal gene expression and synaptic plasticity. *Nature Reviews Neuroscience*. 2023 Sep 29. Epub ahead of print.
23. Hu Y[#], Zheng Q[#], Jiang X, Pan G. Fast-SNN: Fast Spiking Neural Network by Converting Quantized ANN. *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence*. vol. 45, no. 12, pp. 14546-14562, Dec. 2023.
24. Jia G, Bai S, Lin Y, Wang X, Zhu L, Lyu C, Sun G, An K, Roe A, Li X[#], Gao L. Representation of conspecific vocalizations in amygdala of awake marmoset. *National Science Review*. 2023 Jul 13;nwad194.
25. Ma Z[#], Li W[#], Zhuang L[#], Wen T, Wang P[#], Yu H[#], Liu Y[#], Yu Y. TMEM59 ablation leads to loss of olfactory sensory neurons and impairs olfactory functions via interaction with inflammation. *Brain, Behavior, and Immunity*. 2023 July, 111, 151-168.
26. Chen X, Fortes J, Hu Y, Iersel J, He K, Heerikhuizen J, Balesar R, Swaab D, Bao A. Sexually dimorphic age-related molecular differences in the entorhinal cortex of cognitively intact elderly: Relation to early Alzheimer's changes. *Alzheimers Dement*. 2023 Sep;19(9):3848-3857.
27. Yan Y, Zhou P, Ding L, Hu W[#], Chen W[#], Su B. T Cell Antigen Recognition and Discrimination by Electrochemiluminescence Imaging. *Angewandte Chemie*. 2023 Dec 11;62(50):e202314588.

28. Yin Y[#], Song Y[#], Jia Y, Xia J, Bai R, Kong X^{*}. Sodium Dynamics in the Cellular Environment. *J Am Chem Soc.* 2023 May 17;145(19):10522-10532.
29. Duan Y, Wang S, Yuan Q, Shi Y, Jiang N, Jiang D, Song J^{*}, Wang P^{*}, Zhuang L^{*}. Long-term Flexible Neural Interface for Synchronous Recording of Cross-Regional Sensory Processing along the Olfactory Pathway. *Small.* 2023 Jul;19(29):e2205768.
30. Sun X, Zhou S, Zhang Y, Ma C, Hu Y, Tian S, Wang X, Kong L, Huang Z, Liang T, Wan H^{*}, Wang P^{*}. Simultaneous Detection of Citric Acid and Oxalic Acid Based on Dual Spectrum and Biomimetic Peroxidase for Urolithiasis Screening with a Fully Automatic Urine Analyzer. *Small.* 2023, 2304941.
31. Wang X, Wu X, Wu H, Xiao H, Hao S, Wang B, Li C, Bleyemehl K, Kauschke SG, Mack V, Ferger B, Klein H, Zheng R, Duan S, Wang H^{*}. Neural adaption in midbrain GABAergic cells contributes to high-fat diet-induced obesity. *Science Advances.* 2023 Nov 3;9(44):eadh2884.
32. Sheng F^{*}, Wang R, Liang Z, Wang X, Michael P. The art of the deal: Deciphering the endowment effect from traders' eyes. *Science Advances.* 2023 Aug 9; 34: eadf211.
33. Guo B, Zheng H, Jiang H, Li X, Guan N, Zuo Y, Zhang Y, Yang H, Wang X^{*}. Enhanced compound-protein binding affinity prediction by representing protein multimodal information via a coevolutionary strategy. *Briefings in Bioinformatics.* 2023 Mar 19;24(2):bbac628.
34. Hua S, Ding J, Sun T, Guo C, Zhang Y, Yu Z, Cao Y, Zhong L, Wu Y, Guo L, Luo J, Cui Y^{*}, Qiu S^{*}. NMDAR-dependent synaptic potentiation via APPL1 signaling is required for the accessibility of a prefrontal neuronal assembly in retrieving fear extinction. *Biological Psychiatry.* 2023 Aug 1; 94(3):262-277.
35. Fu X[#], Zhuo D[#], Zhang Y[#], Li Y[#], Liu X, Xing Y, Huang Y, Wang Y, Cheng T, Wang D, Chen S, Chen Y, Jiang G, Lu F, Feng Y, Huang X, Ma J, Liu W, Bai G^{*}, Xu P^{*}. A spatiotemporal barrier formed by Follistatin is required for left-right patterning. *The Proceedings of the National Academy of Sciences.* 2023 Jun 13;120(24):e2219649120.
36. Wang X, Sun X, Ma C, Zhang Y, Kong L, Huang Z, Hu Y, Wan H^{*}, Wang P^{*}. Multifunctional AuNPs@HRP@FeMOF immune scaffold with a fully automated saliva analyzer for oral cancer screening. *Biosensors and Bioelectronics.* 222 (2023): 114910.
37. Ma C, Jiang N, Sun X, Kong L, Liang T^{*}, Wei X^{*}, Wang P^{*}. Progress in optical sensors-based uric acid detection. *Biosensors and Bioelectronics.* 2023 Oct 1; 237: 115495.
38. Liu M[#], Jiang N[#], Qin C, Xue Y, Wu J, Qiu Y, Yuan Q, Chen C, Huang L, Zhuang L^{*}, Wang P^{*}. Multimodal spatiotemporal monitoring of basal stem cell-derived organoids reveals progression of olfactory dysfunction in Alzheimer's disease. *Biosensors and Bioelectronics.* 2024 Feb 15, 246: 115832.
39. Yu B[#], Jin L[#], Yao X, Zhang Y, Zhang G, Wang F, Su X, Fang Q, Xiao L, Yang Y, Jiang L, Chen J, Yang W^{*}, Lin W^{*}, Han F^{*}. TRPM2 protects against cisplatin-induced acute kidney injury and mitochondrial dysfunction via modulating autophagy. *Theranostics.* 2023 Jul 31;13(13):4356-4375.
40. Zhuang S[#], He M[#], Feng J[#], Peng S[#], Jiang H, Li Y, Hua N, Zheng Y, Ye Q, Hu M, Nie Y, Yu P, Yue X^{*}, Qian J^{*}, Yang W^{*}. Near-infrared Photothermal Manipulates Cellular Excitability and Animal Behavior in *Caenorhabditis elegans*. *Small Methods.* 2023; e2300848.
41. Zhu Y[#], Xie S[#], Peng A[#], Yu X, Li C, Fu J, Shen C, Cao S, Zhang Y, Chen J, Li X^{*}. Distinct circuits from central lateral amygdala to ventral part of bed nucleus of stria terminalis regulate different fear memory. *Biological Psychiatry.* 2023 Sep 5:S0006-3223(23)01553-6.
42. Xie M, Cai J, Liu Y, Wei W, Zhao Z, Dai M, Wu Y, Huang Y, Tang Y, Xiao L, Zhang G, Li C, Guo W, Ma X, Deng W, Du X, Wang Q, Li T^{*}. Association between childhood trauma and white matter deficits in first-episode schizophrenia. *Psychiatry Research.* 2023 May;323:115111.
43. Li S[#], Huang S[#], Hu S^{*}, Lai J^{*}. Psychological consequences among veterans during the COVID-19 pandemic: A scoping review. *Psychiatry Research.* 2023 Jun;324:115229.
44. Wang K[#], Wen Q[#], Wu D, Hsu Y, Heo H, Wang W, Sun Y, Ma Y, Wu D, Zhang Y^{*}. Lateralization of Temporal Lobe Epileptic Foci with Automated Chemical Exchange Saturation Transfer Measurements at 3 Tesla. *eBioMedicine.* 2023 Mar;89:104460.
45. Wei W, Deng L, Qiao C, Yin Y, Zhang Y, Li X, Yu H, Jian L, Li M, Guo W, Wang Q, Deng W, Ma X, Zhao L, Sham PC, Palaniyappan L, Li T^{*}. Neural variability in three major psychiatric disorders. *Mol Psychiatry.* 2023 Jul 13. Online ahead of print.
46. Zhong C[#], Yang J[#], Zhang Y[#], Fan X, Fan Y, Hua N, Li D, Jin S, Li Y, Chen P, Chen Y, Cai X, Zhang Y, Jiang L, Yang W^{*}, Yu P^{*}, Lin H^{*}. TRPM2 Mediates Hepatic Ischemia-Reperfusion Injury via Ca2+-Induced Mitochondrial Lipid Peroxidation through Increasing ALOX12 Expression. *Research (Wash D C).* 2023, 6: 0159.
47. Chen H[#], Xu X[#], Hu W[#], Wu S, Xiao J, Wu P, Wang X, Han X, Zhang Y, Zhang Y, Jiang N, Liu W, Lou C, Chen W^{*}, Xu C^{*}, Lou J^{*}. Self-programmed dynamics of T cell receptor condensation. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 2023 Jul 11;120(28):e2217301120.
48. Lu J[#], Li H[#], Zhang G[#], Yang F, Zhang X, Ping A, Xu Z, Gu Y, Wang R, Ying D, Liu J, Zhang J^{*}, Shi L^{*}. Age-Related Alterations in Peripheral Immune Landscape with Magnified Impact on Post-Stroke Brain. *Research (Wash D C).* 2023 Dec 11:6:0287.
49. Cao K[#], Qiu L[#], Lu X, Wu W, Hu Y, Cui Z, Jiang C, Luo Y, Shao Y, Xi W, Zeng L, Xu H, Ma H, Zhang Z, Peng J, Duan S^{*}, Gao Z^{*}. Microglia modulate general anesthesia through P2Y12 receptor. *Current Biology.* 2023 Jun 5;33(11):2187-2200.e6.
50. Kong L, Zhang D, Huang S, Lai J^{*}, Lu L^{*}, Zhang J^{*}, Hu S^{*}. Extracellular Vesicles in Mental Disorders: A State-of-art Review. *Int J Biol Sci.* 2023 Feb 5;19(4):1094-1109.
51. Wang H, Qi Y^{*}, Yao L, et al. A Human-Machine Joint Learning Framework to Boost Endogenous BCI Training[J]. *IEEE Transactions on Neural Networks and Learning Systems.* 2023 Aug 30:PP. Online ahead of print.
52. Chen Z, Shi Y, Wei M, Luo Y, Ma H, Tang R, Weng Y, Dai H, Zhong C, Sun C, Wang L, Si K, Gong W, Lin H, Li L^{*}. A Universal Approach to High-Index-Contrast Flexible Integrated Photonics. *Advanced Optical Materials.* 2023 May 04; 11: 2202824.
53. Wang J^{*}, Jin C, Zhou J, Zhou R, Tian M, Lee H^{*}, Zhang H^{*}. PET molecular imaging for pathophysiological visualization in Alzheimer's disease. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging.* 2023; 50: 765-83.

双脑中心使命

脑科学旨在探索脑认知和意识的本质和规律，而人工智能致力于以机器为载体实现人类智能，脑科学和人工智能正在从不同方向上探索人类智慧的终极秘密，两者的发展正呈现交叉汇聚的趋势。双脑中心的成立，致力于促进脑科学和人工智能的快速发展和交叉创新。

创新2030计划

创新越来越呈现全球化、协同化、网络化格局，创新范式向着以生态系统为特征的创新3.0转型。未来以一流大学为中心的创新生态系统，将进一步促进知识大融通下的学科交叉会聚和跨领域创新，形成共生共享、协同联动的创新生态圈。浙江大学顺应全球科技创新趋势和国家创新战略需求，启动实施创新2030计划，将发挥多学科综合优势，按照一流导向、引领未来、会聚融合、体系开放、动态发展的原则，面向2030年构建未来创新蓝图、形成浙大创新方案，前瞻布局和重点发展一批会聚型学科领域及交叉研究方向。

学术顾问

白戈 高利霞 高志华 龚薇 李相尧 马欢 马志国 徐建 王跃明

投稿方式

邮 箱：jiyingfu@zju.edu.cn

座 机：0571-87073950

浙江大学脑与脑机融合前沿科学中心

座 机：0571-87071107

邮 箱：brains@zju.edu.cn

