2024年第1期 总第7期

双脑中心

春夏刊2024

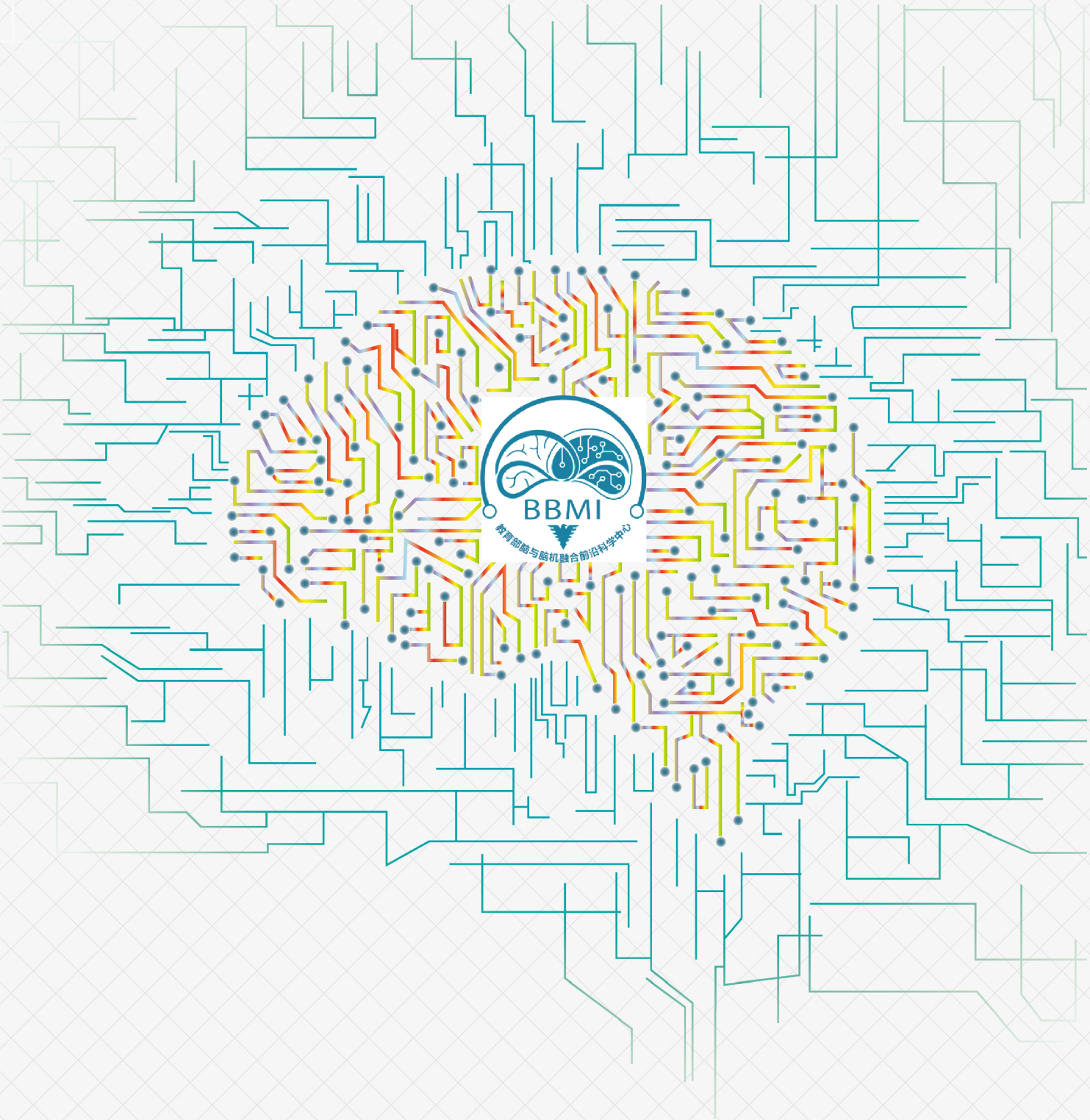
Page 1
果蝇味觉受体感知甜味的分子机制

Page 14
双脑中心2024春夏

Page 17
孤独症的基础、临床与干预研究

BBMI 教育部脑与脑机融合前沿科学中心

浙江大学 ZHEJIANG UNIVERSITY 1897


BBMI
教育部脑与脑机融合前沿科学中心

14 双脑中心 2024 春夏

16 双脑中心学术交流

24 跨界圆桌对话
童璐莎 罗建红 周煜东 尤雨奇 宋超 周鹏 胡俊 柳军

研究发现

01 果蝇味觉受体感知甜味的分子机制
郭江涛课题组

03 高通量深度蛋白质组学助力阿尔茨海默病早期诊断和病程监测
吴志英课题组

04 恐惧和焦虑的新神经机制
李晓明课题组

05 大规模类脑芯片“达尔文 3”：支持专用指令集与在线学习
潘纲课题组

07 解析达克谢维奇氏核抑制性神经元控制防御行为的神经机制
虞燕琴 / 段树民 / 杨鸿斌课题组

08 胶质细胞调控神经元的适应性和衰老退变
康利军课题组

09 季节性睡眠模式背后的神经调节机制
郭方课题组

10 基于介质波导结构的超高场磁共振行波发射系统
张孝通课题组

11 负性社交经历导致社交恐惧的神经机制
徐晗课题组

12 抗精神病药与心境稳定剂对双相障碍患者代谢的影响——基线人口学特征或关乎临床决策
胡少华课题组

13 解析海马 CA2 锥体神经元兴奋性影响社交识别的机制
孙秉贵课题组

孤独症的基础、临床与干预研究

17 解码孤独症的神经机制
— 罗建红教授专访

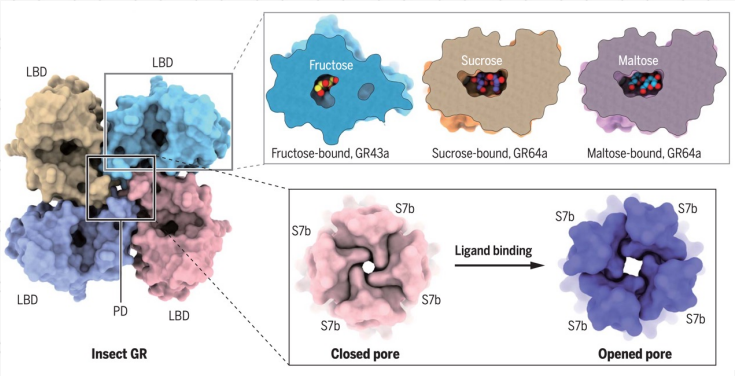
19 孤独症认知僵化的前额叶 – 纹状体机制
罗建红课题组

21 仁心仁术打开孤独症儿童的心扉
— 竺智伟教授专访

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 傅洁莹
编 辑 部：刘晖 罗宇翔 谭日升 吕文瑾 张雅楠 张莹莹 林奕杰 吴越 靳凯哲 黄佳睿
美术编辑：格索普生物团队
特别感谢：Brainnews 团队

果蝇味觉受体**感知甜味**的分子机制

味觉感知对于动物检测食物营养成分和避免摄食有害物质至关重要，是由味觉受体神经元中的特定受体对味觉分子的识别启动的。昆虫利用一类被称为味觉受体(gustatory receptor, GR)的配体门控离子通道来感知甜、苦等味道；其中，甜味感知尤为重要，因为它能检测食物中的糖分并调节碳水化合物的摄入。果蝇的甜味感知由9个味觉受体介导，其中GR43a感知果糖，而GR64a可以感受蔗糖和麦芽糖等多种糖。然而由于缺乏结构信息，GR识别糖分子并产生味觉信号的机制仍有待阐明。



昆虫甜味受体 GRs 感知糖分子的结构基础

2024年2月2日，浙江大学双脑中心、基础医学院、医学院附属第四医院**郭江涛**研究员团队与浙江大学医学院、良渚实验室的徐浩新教授团队、中国科学院分子植物科学卓越创新中心范敏锐研究员团队、浙江大学医学院附属第四医院、浙江大学“一带一路”国际医学院、浙江大学国际健康研究院苏楠楠研究员团队合作在***Science***上以长文形式发表了题为“*Structural basis for sugar perception by Drosophila gustatory receptors*”的研究论文。该研究解析了甜味受体GR43a和GR64a在不同状态下的三维结构，明确了糖分子与甜味受体GR的结合模式，阐明了糖分子激活果蝇甜味受体GR的分子机制，为开发新型害虫引诱剂或驱虫剂提供助力。

研究团队首先利用电生理和钙成像技术证明了甜味受体GR43a和GR64a是糖分子激活的阳离子通道：GR43a可以被单糖果糖特异性激活，而不能被葡萄糖或二糖如蔗糖和麦芽糖激活；相反，GR64a可以被二糖(蔗糖和麦芽糖)特异性激活，但不能被单糖如果糖和葡萄糖激活。随后研究团队利用单颗粒冷冻电镜技术，解析了GR43a和GR64a在未结合糖分子(称为apo态)和结合糖分子状态的三维结构。GR43a和GR64a以同源四聚体形式存在，每个亚基包含7次跨膜螺旋(S1-S7)；S1-S6组成配体结合结构域(LBD)，来自四个亚基的S7b形成离子通透的中央孔道(PD)。在GR通道胞内区域的侧面，相邻两个亚基之间存在一个侧腔，形成潜在的离子通透路径。

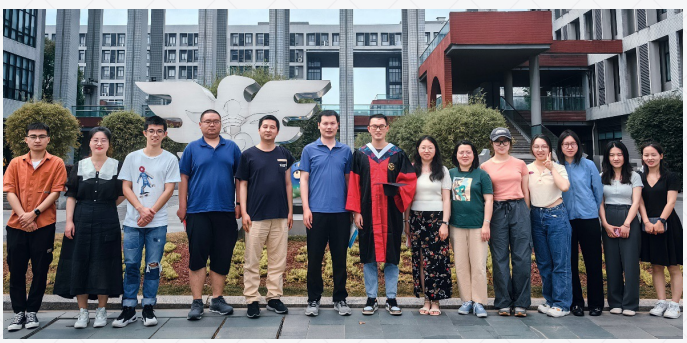
在结合糖的GR结构中，糖分子结合在LBD朝向胞外的配体结合口袋里，与周围氨基酸发生氢键和CH-π相互作用。GR43a通过狭窄的口袋识别果糖；该口袋既不能容纳二糖，也不能稳定容纳葡萄糖。GR64a则用更大更平坦的口袋结合二糖；该口袋具有结构可塑性，可结合蔗糖和麦芽糖，但不能稳定结合单糖。在apo态和结合糖分子的GR结构中，通道的中央孔道是关闭的。为了揭示糖分子结合如何引起GR通道孔道开放，研究人员利用组成型激活突变体GR43a-I418A获得了结合果糖的开放态的GR43a结构。通过比较不同状态的GR43a结构，揭示了果糖激活GR43a的分子机制：果糖分子结合到GR43a的LBD，引起跨膜螺旋S5和S6朝向配体结合口袋中心移动；LBD的这种收缩移动通过S5和S7之间的氢键和疏水相互作用传递到组成中央孔道的S7b，引起了S7b的弯曲；随着S7b弯曲，GR43a的中央孔道打开，细胞外的阳离子进入细胞内，从而产生电信号。

本项工作研究揭示了甜味受体GR感知甜味的分子机制，有助于准确并高效地设计新型配体，用于调控农业害虫的摄食行为，保护作物免受虫害。

Ma D#, Hu M#, Yang X#, Liu Q#, Ye F, Cai W, Wang Y, Xu X, Chang S, Wang R, Yang W, Ye S, Su N*, Fan M*, Xu H*, Guo J*. Structural basis for sugar perception by Drosophila gustatory receptors. ***Science***. 2024 Feb 23;383(6685):eadj2609. doi: 10.1126/science.adj2609. Epub 2024 Feb 23. PMID: 38305684.

郭江涛课题组

采用多种生物物理和生物化学方法研究离子跨膜运输的分子机制，并从事相关离子通道和转运蛋白的调控分子和蛋白工具开发，重点关注与感知觉和细胞兴奋性调节等生命过程密切相关的离子通道、转运蛋白的结构和功能。相关工作发表在 ***Nature***、***Science*** 等国际知名期刊上。



果蝇的甜味受体分布广泛，且能辨别不同糖类，这是否与他们的饮食习惯相关？若基于此研发抗虫药物，未来果蝇等类似昆虫体表是否会重新进化，进而缺乏甜味受体？

果蝇的甜味受体分布广泛，能够辨别不同糖类，这与它们的饮食习惯是密切相关的。果蝇主要以腐烂的水果和其他含糖物质为食，而甜味受体能够检测并区分各种糖类，帮助它们有效地找到这些食物资源，进而优化它们的食物搜寻和摄取行为。

基于甜味受体研发的抗虫药物可能会对昆虫的甜味受体产生一定的选择压力，但这些受体完全消失的可能性较小。因为进化的过程通常需要很长时间，而且受多种因素影响，比如环境压力和基因变异等，抗虫药物对昆虫施加的选择压力，可能会促使昆虫进化出抗药性或其他适应性特征。这种进化应该主要表现在抗药性基因的变化上，而不一定是失去甜味受体，或许会出现一些对抗虫药物敏感度降低的变异，例如，果蝇可能会进化出变异形式的甜味受体，使其对抗虫药物不再敏感。总的来说，甜味受体对于昆虫的生存和觅食至关重要，因此完全消失的可能性比较小，昆虫更有可能通过基因变异、行为适应等其他适应机制来应对抗虫药物的选择压力。

解析甜味受体的过程中遇到过什么样的复杂问题？团队是怎样解决的？

实验过程中遇到的最棘手的问题是难以获得结合糖分子的开放态的甜味受体复合物结构，这会大大限制我们对于糖分子激活甜味受体的分子机制的理解。因此我们进行了大量的筛选工作，主要从四方面入手：一是测试不同的去垢剂以及pH条件；二是将蛋白质重构为稳定的脂质纳米盘；三是在蛋白样品中添加可能的通道辅因子，如$PI(4,5)P_2$和Ca^{2+}等以期帮助通道开放；四是引入门控区域、孔道限制区域以及配体结合区域关键氨基酸突变。最终我们结合电生理分析，利用组成型激活突变体GR43a-I418A获得了结合果糖的开放态的GR43a结构。

甜味摄入对于能量补给、心情愉悦都有重要意义，但过量的甜味摄入也会对身体造成不良的影响，目前有无与甜味受体相关的小分子药物开发？

目前确实有针对甜味受体的小分子药物开发研究：研究人员正在探索通过小分子药物来调控这些甜味受体，从而减少对甜味的感知，帮助控制糖的摄入。虽然目前还没有广泛应用于临床的甜味受体小分子药物，但这一研究领域正在快速发展，未来可能会有更具体的药物面世。

解析离子通道结构功能有助于了解复杂信号的产生、传递及其功能和作用，与之相关的成果多多，您认为距离结合离子通道相关致病机制开发出的新型药物走上临床还有多久，面临的主要困难又有哪些？

离子通道相关药物的开发需要经过多个阶段，包括基础研究、药物筛选、临床前研究和I期、II期、III期多阶段临床试验。这一过程通常需要十多年的时间。如果一切进展顺利，新药才有可能获批上市。从基础研究到新药临床应用目前面临很多挑战。

首先需要解析复杂的生物学机制：离子通道的结构和功能极其复杂，涉及多种分子和信号通路。深入剖析这些机制需要大量的人力、时间和资源。其次药物设计难度极大：离子通道靶点的药物需要高度特异性，以避免影响正常生理功能，这需要在分子水平上精确设计药物。开发出能特异性作用于病变部位且无副作用的药物是一大挑战。再次是临床前风险评估：药物在进入临床试验前需要进行严格的安全性评估，尤其是心脏风险评估，这增加了研发的复杂性和时间。最后是临床试验风险颇大：药物在临床试验中需要经过多阶段的测试，以评估其安全性和有效性。临床试验存在失败的风险，可能会因疗效不足或副作用而终止。

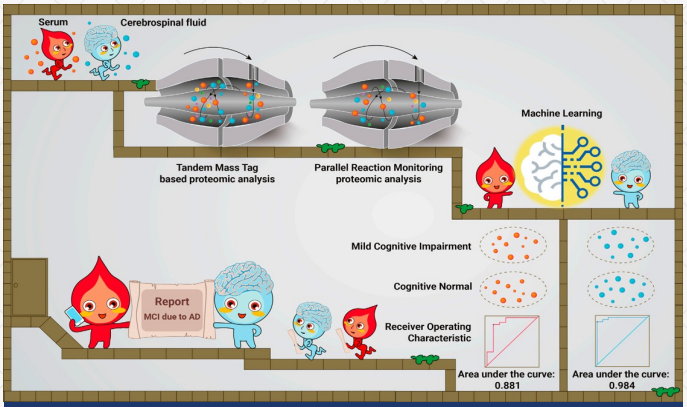
高通量深度蛋白质组学助力阿尔茨海默病**早期诊断**和**病程监测**

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是一种主要发生于老年期的神经退行性疾病，也是导致痴呆的最常见原因。AD严重影响患者日常生活、社会交往和工作能力。随着全球老龄化的不断加剧，AD患病率不断升高，已成为很多国家亟需解决的重要公共卫生问题。目前全球约有5000万痴呆患者，预计到2050年将超过1.52亿，其中约1/4来自中国。AD涵盖了一个连续的疾病谱，可分为AD临床前期、轻度认知功能障碍(MCI)期和痴呆期。目前学界普遍认为在无症状期和早期对AD进行干预可能会取得良好的效果，而晚期AD患者大脑病变不可逆转。**因而，在AD的早期进行精准诊断对于AD的防治至关重要。**

AD的早期精准诊断依赖于生物标志物的开发。AD的经典病理特征为细胞外β-淀粉样(Aβ)斑块和细胞内神经原纤维缠结(NFTs)沉积。自2018年基于Aβ沉积、磷酸化tau(p-tau)和神经退行性(ATN)的AD研究框架诊断指南提出后，Aβ和p-tau的脑脊液(CSF)检测与正电子发射断层扫描(PET)是AD诊断的常用指标。但这些仅反映了AD一部分的病理变化，仍需要进一步探索更全面和深层次的早期病理变化的诊断方法。此外，高成本、侵入性等缺点也阻碍了PET和CSF检测作为早期AD筛查和诊断工具的应用。开发血液检测具有便利性、侵入性小和经济性等优势。

为了系统地确定AD的早期诊断和病程生物标志物，尤其是血液标志物，研究人员利用AD源性轻度认知障碍(MCI due to AD)，轻、中、重度AD患者，老年健康对照被试者和其他疾病患者(亨廷顿病HD、渐冻症/肌萎缩侧索硬化症ALS)的脑脊液、配对的血清样品进行了基于质谱的深度蛋白质组学分析，在脑脊液和血清中分别定量了3238个和1702个蛋白质，并进一步筛选出AD特异性差异蛋白171个(源于脑脊液)和37个(源于血清)。为了验证上述差异蛋白，作者利用多中心样本(由浙江大学医学院附属第二医院牵头，首都医科大学附属宣武医院、浙江大学医学院附属第一医院和厦门大学附属第一医院参与)进行靶向质谱分析验证，发现57个源于脑脊液的和12个源于血清的蛋白在MCI组中确实存在异常表达。

接下来，作者为了实现通过异常表达蛋白区分MCI和正常对照组的目的，基于脑脊液蛋白组学数据构建了一个随机森林机器学习模型，通过模型优化和蛋白挑选，最终，一个由19个蛋白质组成的组合被确定为脑脊液早期诊断生物标志物组合，并**在测试集中展现出了很高的准确性，AUC达到0.984**。同时，作者基于血清蛋白质组数据构建了一个随机森林机器学习模型，确定了一个由8个核心蛋白质组成的模型，用于区分MCI和正常对照组，并**在测试集中展现出了很高的准确性，其AUC为0.881**。此外，作者通过分析在MCI、轻、中、重度不同病程阶段AD患者的脑脊液和配对血清中蛋白质的变化趋势情况，结果发现21个脑脊液蛋白和18个血清蛋白可作为病程监测标志物用来反映AD病程。



基于血清和脑脊液样本的高通量深度蛋白质组学
并结合机器学习筛选 AD 早期诊断和病程生物标志物

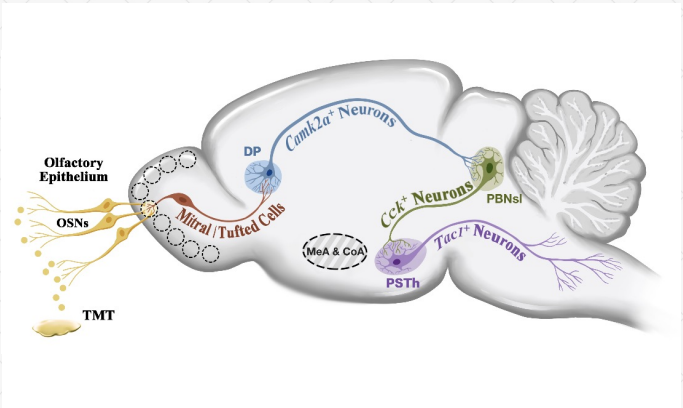
AD的早期诊断尤其是无症状期诊断一直是该领域的重大瓶颈问题。目前临床上AD可以通过脑脊液和PET-CT检查进行诊断。但是，脑脊液采集创伤性大，接受度差，难以常规实施；PET-CT检查价格昂贵，难以在早期患者和无症状期人群中普及。该研究为开发基于外周血的AD早期诊断方法奠定了基础，为AD的早期诊断和提早干预带来了新的希望。

Tao QQ#, Cai X#, Xue YY#, Ge W#, Yue L, Li XY, Lin RR, Peng GP, Jiang W, Li S, Zheng KM, Jiang B, Jia JP*, Guo T*, Wu ZY*. Alzheimer's disease early diagnostic and staging biomarkers revealed by large-scale cerebrospinal fluid and serum proteomic profiling. ***Innovation (Camb)***. 2024 Jan 2;5(1):100544. doi: 10.1016/j.xinn.2023.100544. PMID: 38235188; PMCID: PMC10794110.

吴志英课题组

随着人口老龄化的加剧，以阿尔茨海默病为代表的神经退行性疾病已经成为全球面临的重大公共卫生问题。吴志英课题组长期聚焦神经退行性疾病和罕见病的诊治优化和致病机制研究，立足临床，应用前沿技术在人群队列、动物模型和细胞分子等多层面开展研究，回答和解决临床问题，相关工作发表在***Nature Genetics*** 等国际主流期刊。

介导**恐惧**和**焦虑**的神经新机制



主嗅球→脚背侧皮层→外侧臂旁核→丘脑下旁核通路连接示意图

过度或反复的恐惧刺激是导致焦虑障碍的重要因素，而恐惧的核心脑中枢是杏仁核。临床研究发现双侧杏仁核损毁的患者仍然可以感受到恐惧并且产生恐惧情绪，提示存在杏仁核以外介导恐惧的神经机制，然而与杏仁核协同介导恐惧的神经机制尚不清楚。

2024年2月12日，浙江大学双脑中心、脑科学与脑医学学院**李晓明**教授团队在***Nature Neuroscience***上发表研究论文，发现了脑内主嗅球→脚背侧皮层→外侧臂旁核→丘脑下旁核这一神经通路在恐惧和焦虑中的重要作用。

嗅觉是常见的诱发动物本能恐惧的感知途径，利用狐狸粪便中的成分类似物2,4,5-三甲基-3-噻唑啉(TMT)作为恐惧刺激源，研究人员发现皮层杏仁核和内侧杏仁核神经元凋亡的小鼠表现出对TMT诱导的厌恶及冻结行为明显降低，但并不能完全阻断小鼠的恐惧反应，且对TMT诱发的恐惧逃跑行为无明显影响。那么，哪个脑区可能介导嗅觉本能恐惧逃跑行为?

研究人员对TMT刺激后的小鼠进行全脑Fos免疫组化染色，发现脚背侧皮层(DP)Fos表达显著增加，DP接受主嗅球(MOB)特异性输入，并且MOB-DP神经环路经TMT刺激后活性显著升高。利用凋亡病毒抑制DP神经元功能后，研究人员发现小鼠面对TMT刺激时不会表现出明显的逃跑行为，并且厌恶、冻结行为也显著降低。相反，光遗传学激活DP神经元诱发小鼠产生逃跑行为，并导致瞳孔变大等恐惧样反应。同时，研究人员对杏仁核局部损毁的小鼠联合给予光遗传学抑制DP神经元功能，发现杏仁核局部损毁联合黄光抑制后小鼠对TMT诱发的逃跑行为几乎消失，并且厌恶、冻结行为进一步降低。进一步研究发现，投射至DP与皮层杏仁核的主嗅球僧帽/丝状细胞是两群独立的神经元。这些功能及结构的结果表明，DP能够与杏仁核协同介导嗅觉本能恐惧。

联合病毒示踪等技术，研究人员发现DP可以与前端浅层外侧臂旁核(PBNsl)胆囊收缩素(cholecystokinin，*Cck*)阳性神经元形成兴奋性突触连接，而PBNsl^{Cck+}阳性神经元又可以继续下行支配丘脑下旁核(PSTh)的速激肽1(tachykinin 1，*Tac1*)阳性神经元，绘制出一条具有分子特异性标记的MOB$^{Slc17a7+}$ → DP$^{Camk2a+}$ → anterior PBNsl^{Cck+} → PSTh^{Tac1+}四级神经环路。

该四级神经环路是否介导嗅觉本能恐惧? 研究人员发现该通路在TMT诱发的嗅觉本能恐惧逃跑行为中显著激活；光遗传学抑制该通路显著降低小鼠的逃跑行为，改善嗅觉本能恐惧样行为；在皮层和内侧杏仁核同时损毁的小鼠中，激活这条通路仍然可以诱发小鼠逃跑行为并能够模拟出嗅觉本能恐惧样的自主神经变化。这些研究结果表明，绘制出的这条前脑至后脑的神经环路能够与杏仁核协同介导嗅觉本能恐惧。

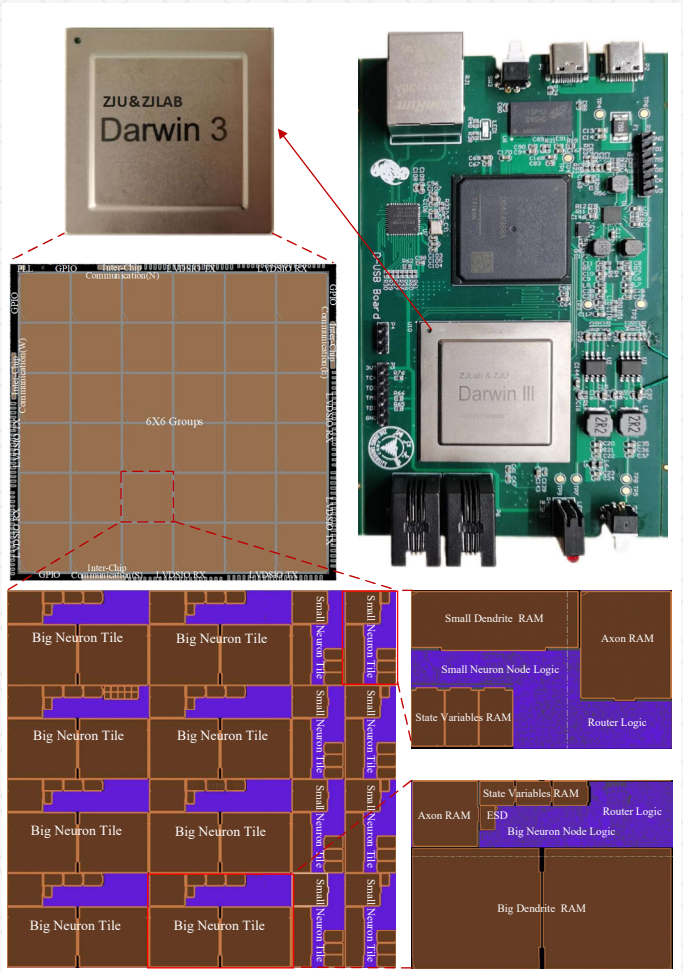
由于反复、过度的恐惧刺激会导致焦虑障碍等精神疾病，研究人员研究了该通路在焦虑中的作用并发现光遗传学连续激活3天，每天1小时，小鼠即表现出非常明显的焦虑样表型。然而，在急性束缚应激导致的焦虑样模型小鼠中，抑制该通路能够显著逆转小鼠的焦虑样行为，表明该通路在调控焦虑上的重要作用。

Wang H#, Wang Q#, Cui L#, Feng X#, Dong P, Tan L, Lin L, Lian H, Cao S, Huang H, Cao P, Li XM*. A molecularly defined amygdala-independent tetra-synaptic forebrain-to-hindbrain pathway for odor-driven innate fear and anxiety. ***Nature Neuroscience***. 2024 Mar;27(3):514-526. doi: 10.1038/s41593-023-01562-7. Epub 2024 Feb 12. PMID: 38347199.

李晓明课题组

面向精神疾病临床诊断和干预的重大需求，课题组聚焦于焦虑障碍、抑郁症等精神疾病的发病机制和临床转化研究，解析介导精神疾病发生的病理机制，筛选客观诊断标记和治疗新靶标，建立早期预防、精确诊断和有效治疗新策略。相关工作发表在 ***Cell, Nature Medicine, Nature Neuroscience*** 等期刊。

大规模类脑芯片“达尔文 3”：支持专用指令集与在线学习



达尔文 3 测试板、芯片及版图照片

脉冲神经网络(SNN)作为一种新一代神经网络，基于离散事件驱动的神经动力学模型，相较于传统的人工神经网络，它更贴近生物大脑的实际运行机制，因此具有更高的生物真实性和智能计算潜力。在当前类脑计算研究领域，SNN凭借其独特的优势，已经成为最受瞩目的神经网络模型之一。

类脑芯片，作为专门为高效执行SNN而设计的智能芯片，借鉴了大脑运行的基本原理，采用非冯诺伊曼架构的新型计算范式设计，有望在后摩尔时代突破存储墙和功耗墙的挑战。类脑芯片的设计不仅是对生物大脑结构的模仿，更是对计算科学的创新和拓展，为解决人工智能领域的瓶颈问题提供了新的思路。

为了充分发挥SNN的优势，类脑芯片在设计时需要综合考虑多种因素：(1) 神经元模型的灵活性：类脑芯片的关键功能之一是模拟不同生物神经元动力学特性。然而，大量研究工作关注单一模型或者采用传统处理器核心来提升灵活性而损失了运行效率。(2) 突触连接的规模与密度：单个神经元的功能有限，只有大量神经元协同工作才能在智能信息处理方面表现出独特优势。大规模脉冲神经网络的高效运行，直接依赖于突触结构对于神经网络拓扑结构的表达能力。(3) 片上学习能力：学习能力是大脑智能的重要特征，类脑芯片需要进一步支持在片上在线学习机制，从而更好实现神经网络在复杂场景下的自适应与自学习能力。

基于以上考虑，浙江大学双脑中心**潘纲**教授课题组在达尔文一代与二代的工作基础上，联合之江实验室，于2023年上半年成功研制了达尔文三代类脑芯片，相关工作发表于**《国家科学评论》**(***National Science Review***)。在达尔文三代类脑芯片的研发过程中，团队深入研究了大量神经元和突触模型，分析了它们的工作原理和数字电路求解方法，提出了一种专用的指令集架构(ISA)，能够高效灵活地描述不同的神经动力学模型和学习规则。这一指令集架构既能高效描述神经动力学模型和学习规则，又能通过高并行计算操作实现多组运行参数的快速加载和状态变量的实时更新，从而巧妙平衡了模型构建的灵活性与运行效率。

同时，团队还设计了一种高效连接表示机制，有效地压缩了描述突触连接所需的信息量。这一机制不仅提高了片上存储的利用效率，还增加了突触的密度和规模。这使得达尔文三代类脑芯片在支持超过200万的神经元的同时可以构造超过1亿的神经突触，为复杂神经网络的模拟提供了强大的计算能力。

多组实验结果显示，与其他类脑芯片相比，达尔文三代在神经元规模、突触存储密度、推理学习任务的执行效率等方面都展现出显著的优势。这一成果为探索新型的人工智能算力硬件基座提供了重要的参考和借鉴。未来，随着类脑计算技术的不断发展，达尔文三代类脑芯片有望在人工智能领域发挥更大的作用，推动人工智能技术的进一步发展和应用。

Ma D, Jin X, Sun S, Li Y, Wu X, Hu Y, Yang F, Tang H, Zhu X, Lin P, Pan G. . Darwin3: A Large-scale Neuromorphic Chip With a Novel ISA and On-Chip Learning. ***National Science Review***, 2024 Mar 18;11(5):nwae102. doi: 10.1093/nsr/nwae102. PMID: 38689713; PMCID: PMC11060491.

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.educn)。

您可以简单为大家介绍一下当前常见的神经网络框架，以及SNN 和类脑芯片之间的联系吗?

CNN(卷积神经网络): 擅长处理图像数据，其特点在于局部连接和权值共享，有效减少了网络参数，提高了计算效率。RNN(循环神经网络): 专为处理序列数据设计，能够捕捉序列中的前后依赖关系，但是在处理长序列时容易遇到梯度消失或梯度爆炸的问题。Transformer作为RNN的替代，在处理自然语言任务上取得了巨大成功，通过自注意力机制(Self-Attention)实现了序列中任意位置间的直接交互，大大提高了处理速度和效果。SNN(脉冲神经网络)则更加仿生，侧重于模拟生物神经系统的动力学特性。其生物合理性主要体现在其模拟了神经元依托离子通道产生膜电位变化的生物过程，并且以类似于动作电位的形式传递信息。这种脉冲编码方式不仅具有更高的信息密度和能效，还能更好地模拟生物神经系统的稀疏性和异步性。SNN通过时间依赖的突触可塑性(如STDP)进行学习，这使得SNN在模拟生物智能方面更具潜力。而类脑芯片是模仿人脑结构和功能设计的硬件，是适合SNN高效运行的天然平台。

您可以介绍一下一个类脑芯片是如何一步步设计出来的吗?

类脑芯片的设计融合了多个学科领域的知识，最核心的设计步骤包括: (1) 基于生物神经系统的理解，明确如模拟的神经元数量、神经元与突触建模能力、连接复杂度、处理速度、能效比等设计目标。(2) 神经元计算单元、突触存储器、路由通信单元、在线学习引擎等模块架构设计与实现。(3) 利用电子设计自动化(EDA)工具和现场可编程门阵列(FPGA)平台对所设计实现的电路进行全面的验证。(4) 将逻辑电路转换成可以流片(tape-out)制作的版图文件，并进行流片制造与测试。

在达尔文3芯片的研发过程中，团队提出了一种专用的指令集架构(ISA)，既能高效描述神经动力学模型和学习规则，又能通过高并行计算操作实现多组运行参数的快速加载和状态变量的实时更新，从而巧妙地平衡了模型构建的灵活性与运行效率。同时，团队还设计了一种高效连接表示机制，有效地压缩了描述突触连接所需的信息量，不仅提高了片上存储的利用效率，还增加了突触的密度和规模。

请问在具体使用过程中，相较于过去的脉冲神经网络仿真平台，达尔文在实现 SNN 的过程中具有怎样的优势?

可使用脉冲神经网络的平台既有软件的(如BRIAN2、NEST、SPAIC等)，也有硬件的，就如达尔文、Loihi2等专用类脑芯片。首先，专用芯片的速度和能效通常比软件模拟高出一个数量级以上。相较于过去的类脑芯片，达尔文3提供了非常灵活且高效的SNN建模能力，特别还提供了片上学习的能力。举个例子，运行达尔文3的无人小车设备不仅能基于预训练网络完成导航、避障等任务，还能根据环境情况自适应调整学习，而这些过程达尔文的能耗仅约2瓦。

您是如何看待类脑智能的发展和人类自身对生物脑的理解过程的?

类脑智能的发展与人类对生物脑的理解过程息息相关。**从模仿到创新:** 类脑智能的发展是一个从模仿生物脑的基本结构和功能，到逐渐实现创新应用的过程。我们团队开发的神经拟态类脑芯片正是这一过程的体现，它借鉴了生物神经系统的信息处理模式，旨在实现更高效、更低功耗的计算。**多学科交叉融合:** 类脑智能的发展离不开神经科学、计算机科学、微电子学等多个学科的交叉融合。随着对生物脑理解的不断深入，这些学科之间的合作将更加紧密，共同推动类脑智能技术的进步。**从理论到实践:** 人类对生物脑的理解过程是一个从理论探索到实践应用的过程。随着神经科学研究的深入，越来越多的理论成果将被转化为实际应用，类脑芯片就是其中的重要代表。**引领设计迭代:** 随着神经科学对生物大脑工作机理的深入探索与理解，将直接指导类脑芯片的设计迭代与优化，有望不断逼近甚至拓展生物智能的界限，实现更高层次的智能表现与学习能力。**赋能神经科学研究:** 新一代类脑芯片将成为神经科学研究领域的辅助工具，特别是为复杂的模拟实验提供高效的运行平台。支持更大规模、复杂动力学特性的神经网络模拟，从而推动神经科学在认知功能、神经疾病机制等方面的研究进展。**智慧医疗:** 神经科学与类脑芯片的紧密结合将在智慧医疗领域展现出巨大潜力。特别是在脑疾病诊断与治疗方面，基于神经科学的生物学原理，并通过类脑芯片模拟大脑的病理状态、分析疾病机制，可以开发出更加精准、个性化的治疗方案。

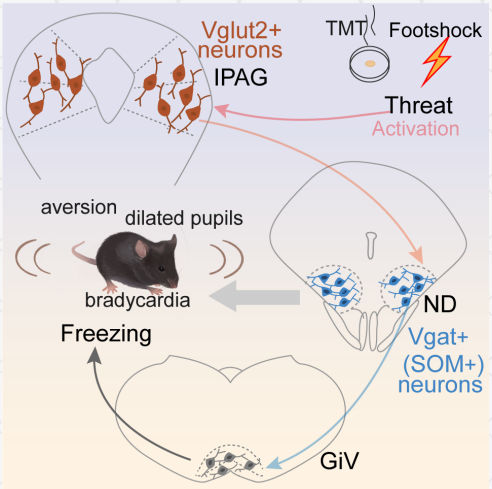
我们可以看到，这是一篇非常精彩的工作，同时我们也想了解一下，在幕后，大家是怎样高效地沟通、交流与合作的?

在过去的几年里，团队在类脑芯片领域深耕细作，已经积累了两代芯片设计的宝贵经验。我们对达尔文3的研发探索并非一帆风顺，新冠疫情的爆发，给我们的工作带来了重大的困难，我们需要通过视频会议保持沟通与协作并远程办公。我们相互鼓励、共克时艰，最终克服了疫情带来的种种不便。此外，全球集成电路产能紧张的局面，更是对我们团队的一次严峻考验。为了确保芯片的顺利流片，我们不得不加强与供应商的沟通与合作，同时优化内部流程，提高效率。虽然过程艰辛，但当我们最终拿到流片成功的那一刻，所有的努力与付出都化为了无尽的喜悦与自豪。

解析达克谢维奇氏核抑制性神经元**控制防御行为**的神经机制

威胁刺激会诱发动物产生恐惧反应并为避免遭受伤害表现出本能的防御性行为(包括冻结、逃跑、躲避或者防御性攻击)，但过度的、持续的恐惧则会导致创伤后应激障碍(PTSD)、焦虑症等疾病，恐惧反应介导防御行为的神经环路机制目前仍然是不够清楚的。

2024年3月5日，浙江大学脑科学与脑医学学院**虞燕琴 / 段树民 / 杨鸿斌**课题组在 ***National Science Review*** 杂志在线发表名为 *"Control of defensive behavior by the nucleus of Darkschewitsch GABAergic neurons"* 的工作。创新地揭示了达克谢维奇氏核 (the nucleus of Darkschewitsch, ND) 的GABA能神经元及其参与的神经环路在恐惧反应介导防御行为中起到的重要作用。



ND的GABA能神经元将恐惧信息
从lPAG传递到GiV从而控制冻结行为

《战国策·楚策四》记录了这样一则趣事：魏国的更羸不用箭也能将一只受伤的大雁射下来，魏王非常吃惊，更羸解释道："这只大雁受过箭伤，此时惊魂未定，又听见弓弦声，便掉了下来。"这则故事中的大雁正是由于过度的内心恐惧而不战自溃。近几十年来，研究发现杏仁核、下丘脑以及中脑导水管灰质特异地参与并调控由不同类型威胁刺激引起的防御反应。大脑能够广泛参与调控多种类型威胁引起的防御反应的通用脑区及其神经环路机制的相关研究仍存在空白。

ND脑区是一个位于中脑的间质核，俄国神经病学科学家L.O.Darkshevich在1889年首次描述了这一核团，并以他的名字命名。但一直以来人们对于ND脑区的关注和研究很少，它的解剖学连接以及功能仍不清楚。

本研究中，作者选用了两种不同类型的威胁刺激：天敌气味TMT(2,4,5-三甲基-3-噻唑啉)和足底电击。分别接受这两种刺激都能够引起小鼠ND脑区GABA能为主的神经元显著增加*c-fos*表达。进一步的在体光纤记录结果表明，在给予威胁刺激期间，ND脑区的GABA能神经元钙信号显著上升。更重要的是，作者利用在体电生理技术在ND脑区记录到了在经历TMT刺激时和发生冻结行为时放电显著增加的神经元，以上证据表明了ND脑区神经元与防御行为尤其是冻结行为的相关性。

为了探究ND脑区的GABA能神经元与防御行为的因果关系，作者运用光遗传学技术激活ND的GABA能神经元，发现能够立即引起小鼠产生冻结行为而不是逃跑或者躲避行为，并能够引起与冻结行为相关的自主神经变化(瞳孔放大、心率下降)和厌恶样情绪。而光遗传抑制ND的GABA能神经元能显著降低先天性恐惧和条件性恐惧中的冻结行为，但不影响运动和躲避行为，表明了ND的GABA能神经元对于冻结行为的必要性。结合逆行和顺行病毒追踪，作者发现ND的GABA能神经元接收外侧中央导水管灰质(lPAG)的谷氨酸能神经元输入并负责将来自lPAG的恐惧信息传到巨细胞网状核的腹侧部分(GiV)的谷氨酸能神经元，最终产生冻结行为。有趣的是，作者发现是表达生长抑素(SOM)而不是表达小白蛋白(PV)的GABA能神经元在控制冻结行为中发挥了重要作用。

本研究发现了ND这一脑区和$lPAG_{glu}$-ND_{GABA}-GiV_{glu}这条新环路对冻结防御反应的特异性调控，补充了PAG调控恐惧的下游机制，丰富了大脑中"恐惧系统"的环路网络图谱，为恐惧介导的防御行为的生物学基础提供了新的见解；此外，ND脑区在啮齿类动物和人类上具有区域保守性，该研究可能为治疗恐惧障碍等精神疾病提供了一个新的靶点。

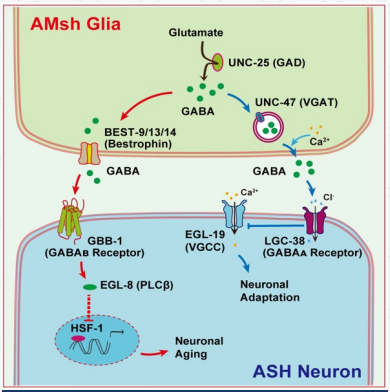
Zhao H#, Liu J#, Shao Y#, Feng X, Zhao B, Sun L, Liu Y, Zeng L, Li XM, Yang H*, Duan S*, Yu YQ*, Control of defensive behavior by the nucleus of Darkschewitsch GABAergic neurons, ***National Science Review***, 2024,11 (4), nwae082. PMID: 38686177; PMCID: PMC11057443.

虞燕琴课题组

长期致力于本能行为如睡眠觉醒、攻击、恐惧等行为的神经环路基础的研究，相关工作发表在 ***Neuron, eLife, Current Biology, National Science Review*** 等国际知名杂志上。

胶质细胞调控神经元的**适应性**和**衰老退变**

神经胶质细胞在神经系统中扮演着重要角色，参与神经元的分化、形态发生、突触生成、环路形成和维持等过程，对神经元的发育、功能和健康至关重要。从秀丽线虫、果蝇、斑马鱼、小鼠到人类，胶质细胞的起源、结构和功能在进化上高度保守。相对于神经元而言，神经胶质细胞的电活动较弱，因而长期被认为在神经系统中发挥着支持、保护和营养等管家功能。



相位/持续型胶质细胞GABA传导
差异性调控嗅觉适应性与神经元衰老

GABA(γ-氨基丁酸)是主要的抑制性神经递质。在成年大脑中，GABA的主要作用被称为相位抑制，即在$GABA_A$受体短暂激活后与突触后膜电位的超极化相关。另一方面，低浓度的GABA持续扩散激活低阈值GABA受体，实现缓慢和持续的抑制，调控睡眠、记忆和认知等生理功能。研究表明，GABA能神经元和胶质细胞都能合成和释放GABA，但是目前对胶质细胞GABA递质传导的机制和功能的了解还十分有限。

2024年3月5日，浙江大学双脑中心、浙江大学脑科学与脑医学学院、浙江大学医学院附属第四医院**康利军**教授团队在权威神经科学期刊***Neuron***上发表了题为*"Phasic/tonic glial GABA differentially transduce for olfactory adaptation and neuronal aging"*的研究论文。他们发现，AMsh胶质细胞可以通过两条不同的GABA信号通路，分别调控嗅觉神经元的实时嗅觉适应性和长时程衰老退变。

相位型胶质细胞GABA传导调控嗅觉适应性

"入芝兰之室，久而不闻其香"，适应性是神经系统最基本的特性之一。康利军教授团队在之前的研究中发现，在秀丽线虫的化学感受器中，鞘状神经胶质细胞(AMsh glia)可以通过GPCR直接感受气味刺激并实时释放GABA，即时抑制嗅觉神经元的活性，从而促进嗅觉适应性的产生。这项工作提出了嗅觉感受的胶质细胞-神经元双受体模型，并揭示了胶质细胞是神经元适应性产生的重要推动力(***Neuron***, 2020)。然而，AMsh胶质细胞如何分泌GABA? 其对神经元的调控作用和机制是否存在时空特异性? 这些问题仍不清楚。在本期***Neuron***发表的论文中，康利军团队发现AMsh胶质细胞在感受气味刺激后，通过胞质钙升高，触发囊泡型GABA分泌(依赖于囊泡型GABA转运体UNC-47/VGAT)，实时作用于ASH感觉神经元上的$GABA_A$受体LGC-38，从而促进嗅觉适应性。

持续型胶质细胞GABA传导调控神经元衰老退变

有意思的是，团队人员发现，AMsh胶质细胞在静息钙水平下还可以通过bestrophin离子通道(Best-9/-13/-14)缓慢渗透性释放GABA，激活ASH感觉神经元上$GABA_B$受体GBB-1，进而通过PLCβ信号通路，调控转录因子HSF-1的活性，延缓ASH神经元的衰老退变。

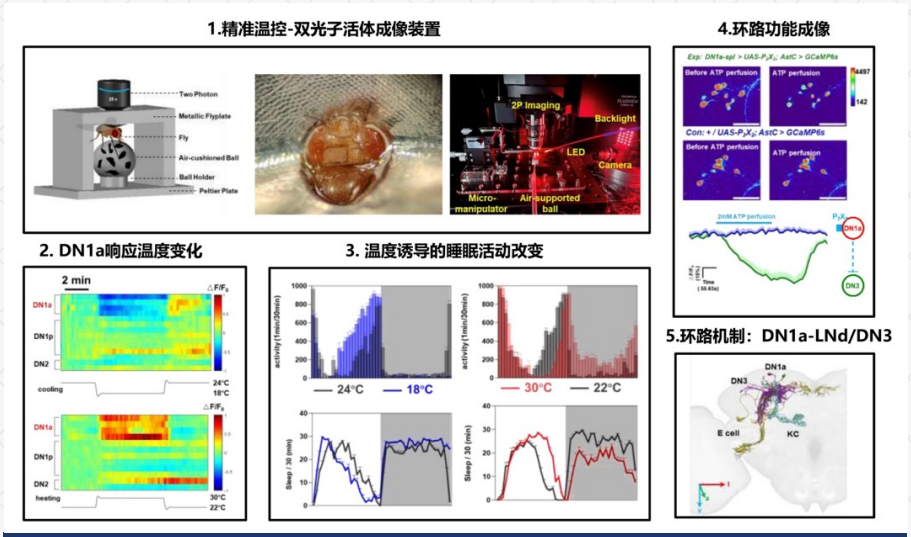
这项工作发现了AMsh胶质细胞-ASH感觉神经元局域环路中具有不同重要生理功能的两条GABA信号通路: (1) UNC-47/VGAT- LGC-38/$GABA_A$快信号通路，其关键基因UNC-47主要定位于AMsh胶质细胞的胞体和胞体近端的突起上，LGC-38则局限表达于ASH神经元的胞体和轴突; (2) Bestrophin-GBB-1/$GABA_B$慢信号通路，其关键基因 Bestrophin 通道和GBB-1分别广泛表达于AMsh胶质细胞和ASH神经元的各个部位。此外，UNC-47/VGAT依赖性GABA释放需要高钙触发，而Bestrophin通道可以在低钙条件下释放GABA。同时，相对于LGC-38/$GABA_A$受体，GBB-1/$GABA_B$受体对GABA的亲和度更高，其激活所需的GABA浓度也更低。这些研究为我们深入理解胶质细胞在感知觉编码和神经元衰老退变中的关键作用提供了新的视角。

Cheng H#, Chen D#, Li X#, Al-Sheikh U, Duan D, Fan Y, Zhu L, Zeng W, Hu Z, Tong X, Zhao G, Zhang Y, Zou W, Duan S, Kang L. Phasic/tonic glial GABA differentially transduce for olfactory adaptation and neuronal aging. ***Neuron***. 2024 May 1;112(9):1473-1486.e6. doi: 10.1016/j.neuron.2024.02.006. Epub 2024 Mar 5. PMID: 38447577.

康利军课题组

专注于研究机体感知觉生成的生理和病理机制，以及针对遗传缺陷、衰老等引起的感知觉障碍的药物调控，相关工作发表于 ***Neuron*** (2024a, 2024b, 2020, 2018), ***Nature Aging*** (2021), ***Nature Communications*** (2018), ***Progress in Neurophysiology*** (2023) 等国际学术期刊。

季节性睡眠模式背后的神经调节机制



节律神经元 DN1a 及下游回路调控温度依赖的睡眠活动变化

俗语常说“春困秋乏”“夏夜难眠”“睡不醒的冬三月”，为什么不同的季节，睡眠状态会有区别呢？目前人们普遍认为这与温度的变化有关。那么，温度影响动物睡眠活动节律的机制是怎样的呢？2024年4月2日，浙江大学双脑中心、脑科学与脑医学学院的**郭方**课题组在***Nature Communications***上在线发表了题为“*Dynamic encoding of temperature in the central circadian circuit coordinates physiological activities*”的研究论文。

在众多模式生物中，果蝇因其独特的生理特性成为了解析昼夜节律机制的理想模式动物。对果蝇生物钟的研究已荣获2017年诺贝尔生理学和医学奖(获奖者Michael Rosbash对本研究亦有指导)。果蝇的大脑中存在着一个由约75对节律神经元组成的神经回路，指导着果蝇在一天的不同时刻有序地进行各种行为，如进食、运动、睡眠和觉醒等。先前的研究表明，果蝇大脑中的DN1a神经元负责对低温的反应(Alpert et al., 2020)，而DN1p神经元与果蝇在温度变化下的生理活动相关(Yadlapalli et al., 2018, Jin et al., 2021)。然而，在中枢节律神经回路中谁才是真正主导温度调控的核心，仍是一个待解之谜。

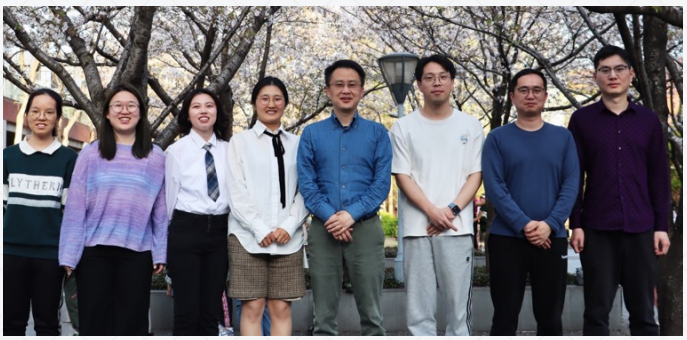
在这项研究中，郭方团队利用自主搭建的精准温控系统耦联在体双光子钙成像技术，发现DN1a神经元不仅能够被低温抑制，被高温兴奋，并且对温度的反应呈现出白天弱夜间强的节律性变化。此外，进一步的分子机制研究表明，DN1a对温度反应的节律性机制受到内在生物钟的调控。值得注意的是，通过RNAi(RNA干扰)筛选，研究团队发现生物钟(节律蛋白)通过内质网上的SERCA钙泵蛋白调控节律神经元自身的钙信号振荡，这为生物钟调控神经元钙水平变化提供了重要依据。此外，研究还发现DN1a神经元在整合环境温度信息后，能够靶向不同的下游节律神经元LNd和DN3，分别调控果蝇在低温下傍晚活动的提前发起(DN1a-LNd)和在高温下夜间活动的增加(DN1a-DN3)。

这项研究为我们深入理解温度如何影响睡眠活动提供了重要启示。在全球气候变暖的背景下，动物的生理活动正在发生变化。例如，在高温环境下，动物出现睡眠障碍和厌食等问题的频率增加(Siegel, 2022, Gutiérrez et al., 2002)，这表明气候变暖对人类和大部分动物的生理活动和疾病发生具有潜在的持续影响。虽然目前我们对温度影响动物生理活动的具体作用机理尚不完全清楚，但果蝇作为一种研究生物节律的经典模式生物，其丰富的遗传学工具将有助于我们进一步揭示不同温度环境下生理活动变化的保守信号通路和神经机制。通过深入研究果蝇等模式生物的昼夜节律机制，我们可以为理解人类和其他动物在应对环境变化时的生理反应提供宝贵的线索和启示。

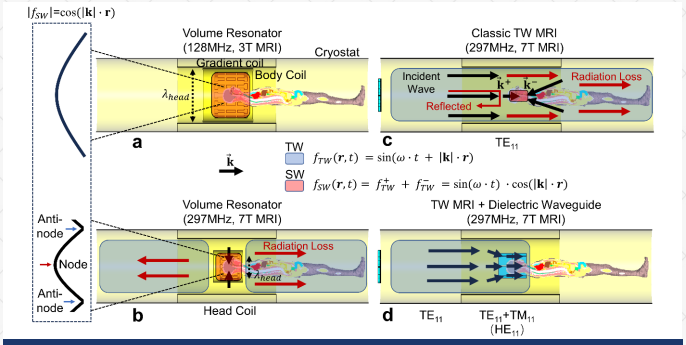
Li H, Li Z, Yuan X, Tian Y, Ye W, Zeng P, Li XM, Guo F. Dynamic encoding of temperature in the central circadian circuit coordinates physiological activities. ***Nat Commun.*** 2024 Apr 2;15(1):2834. doi: 10.1038/s41467-024-47278-5. PMID: 38565846; PMCID: PMC10987497.

郭方课题组

长期致力于解析昼夜节律和睡眠调控等神经调控机制，相关研究成果发表在***Nature***, ***Neuron***(2018, 2022), ***Nature Communications***(2024), ***PNAS*** 和 ***Elife*** 等国际顶尖期刊。目前课题组正在招聘博士后，欢迎神经领域的有志之士和郭方研究员联系 (email: gfang@zju.edu.cn)。



基于介质波导结构的超高场磁共振行波发射系统



3T 与 7T 磁共振电磁发射系统示意图

经典的磁共振成像(MRI)射频电磁系统主要基于准静态假设构建，常见的结构包括圆柱谐振腔，例如鸟笼线圈和横电磁模线圈等(见上图a&b)，这些设计在常规场强(如1.5T和3T)下表现良好。然而，随着成像技术快速发展，特别是在超高场(≥7T)环境下，这种设计在电大尺寸物体(如人体)内部会产生驻波效应，成为亟待解决的问题。驻波效应会导致射频磁场分布不均，进而严重影响成像的信号强度、组织对比度以及空间分辨率，导致图像质量下降。为解决这一问题，已有研究提出将MRI系统的圆柱孔径内嵌金属屏蔽层作为圆波导，以传播行波电磁场，实现磁共振行波成像(见上图c)，但此方法仍存在电磁发射效率不高以及波导不连续所引发的次生驻波问题。这些问题严重限制了行波成像在人体成像中的实际应用和成像质量的进一步提升。因此针对此问题进行更深入的研究与改进，对于推动超高场MRI技术的发展具有重要意义。

浙江大学双脑中心**张孝通**研究员课题组在磁共振行波发射系统中引入了介质波导结构。这一方法旨在有效调控金属波导内的辐射近场区电磁波，以提升波导系统内的能量传输效率，并解决电大尺寸物体内部射频发射磁场不均匀的问题。该研究成果已于2024年3月14日在***Nature Communications***杂志上发表，题为“*Subwavelength Dielectric Waveguide for Efficient Travelling-Wave Magnetic Resonance Imaging*”。

如图d所示，张孝通课题组深入研究了介质波导在模式转换、波阻抗匹配、能量聚焦以及相速度匹配等方面的特性，设计了一种空心介质波导结构。该结构能够紧密包绕电大尺寸的成像物体，同时在成像区域内实现从横电模式到横磁模式的转换。这种独特的模式转换能够最大化磁共振自旋激励所需的横向磁场分量，从而显著提升发射效率。此外，课题组还利用高介电常数材料来降低空心波导内的局部波阻抗，旨在实现波导传输系统内的波阻抗匹配与局部能量聚焦——这一方法不仅进一步增强了射频场的均匀性和发射效率，还有效地解决了电大尺寸物体内部射频发射场不均匀的难题。另外，课题组还充分利用了无损介质边界切向场分量连续性的特性，显著降低了电大尺寸物体周围空间的电磁波传播相速度——这一技术有效缓解了介质与空气交界处的相速度失配问题，为实现更为均匀、稳定的射频场分布提供了重要的技术支撑。

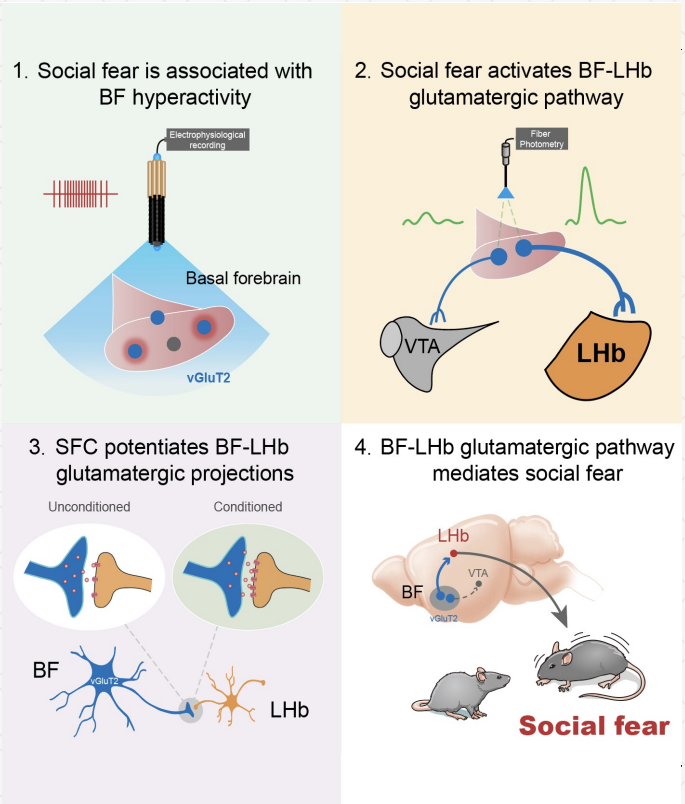
一系列电磁数值仿真计算和人脑7T MRI实验验证证实，将介质波导结构融入超高场磁共振行波发射系统能够显著优化MRI电磁发射系统的性能。实验结果显示，新的方法将人体头部MRI信号强度提高了114%以上，同时其发射效率与经典谐振腔(如鸟笼线圈)方法相当。此外，该方法有效抑制了驻波效应导致的“中心亮”现象，使得MRI信号的均匀度相较于传统商用发射线圈提升了22%以上。这一显著改进不仅大幅提升了超高场MRI的图像质量，还增强了其准确性。此创新成果对推动超高场MRI技术的发展及其在临床、科研等领域的应用具有深远影响。

Gao, Y.*, Liu, T., Hong, T., Fang, Y., Jiang, W. and Zhang, X.* Subwavelength dielectric waveguide for efficient travelling-wave magnetic resonance imaging. ***Nat Commun***. 2024 Mar 14;15(1):2298. doi: 10.1038/s41467-024-46638-5. PMID: 38485742; PMCID: PMC10940709.

张孝通课题组

专注于前沿电工理论与生物电磁技术的研发以及医学影像与脑机智能装置 / 系统的构建。近年来在磁共振射频工程 (***Nature Communications*** 2024)、脑结构与功能电磁检测 (***Nature Neuroscience*** 2024; ***IEEE TMI*** 2022, 2018) 和电磁神经调控 (***Science Advances*** 2019) 的研究中取得了一系列优秀成果。

负性社交经历导致**社交恐惧**的神经机制



本研究从环路层面和细胞亚群水平提出了以基底前脑为中心的社交恐惧表达新机制，揭示了负性社交经历诱导社交恐惧发生的神经基础，为社交恐惧和社交焦虑疾病的治疗提供了新的方向。

社交恐惧是社交焦虑障碍的典型行为症状，其涉及复杂的神经心理因素。其中，负性社交经历导致社交恐惧行为发生极为常见。然而到目前为止，负性社交经历如何影响大脑功能从而导致社交恐惧行为还很不清楚。

2024年5月13日，浙江大学双脑中心、脑科学与脑医学学院**徐晗**教授课题组在***Nature Communications***期刊上在线发表了题为“*The basal forebrain to lateral habenula circuitry mediates social behavioral maladaptation*”的研究工作。揭示了基底前脑(basal forebrain, BF)谷氨酸能神经元到外侧缰核(lateral habenula, LHb)调控社交恐惧行为的神经环路机制。

BF富含多种神经元类型，除了在睡眠觉醒等行为中起调控作用的胆碱能神经元外，还有绝大多数功能未知的GABA能抑制性神经元、谷氨酸能兴奋性神经元。徐晗教授团队在2021年解析了BF中一类表达生长抑素的GABA能神经元参与调控社会交互行为的神经环路机制，提示BF能接受社交相关信息输入并在社交行为调控中发挥重要功能。然而，BF是否参与调控负性社交经历诱导的社交恐惧行为仍并不清楚。

徐晗教授团队首先采用条件性社交恐惧(social fear conditioning, SFC)模型诱导小鼠产生社交恐惧行为。造模过程中，小鼠会在靠近同伴并发生社交行为时经历系统自动给出的一次足底电击刺激，该负性社交事件会引起小鼠对同类表现出强烈的社交回避与恐惧行为。通过在体多通道电生理和光纤钙测量技术，团队发现经历过SFC的小鼠在靠近同类小鼠时BF内有大量表达vGluT2的谷氨酸能神经元被激活，而胆碱能神经元和GABA能神经元活动变化不明显。神经元类型特异性操纵实验结果表明只有抑制vGluT2神经元能够显著减轻社交恐惧行为症状，提示了谷氨酸能神经元在社交恐惧表达中发挥重要作用。

为了进一步了解BF vGluT2神经元怎样通过下游神经环路发挥作用，团队研究人员采用病毒示踪和脑片电生理技术发现BF vGluT2神经元与腹侧被盖区(ventral tegmental area, VTA)和外侧缰核(LHb)均有密切的结构连接和单突触功能联系。有趣的是，社交恐惧行为发生时BF vGluT2 → LHb的投射通路被选择性激活，并且特异性抑制BF vGluT2 → LHb投射通路能够明显降低小鼠的社交恐惧行为，而抑制BF vGluT2 → VTA的投射作用不明显。此外，在未经历SFC的对照小鼠上采用同样的方法抑制BF vGluT2 → LHb投射通路并不改变小鼠社交行为，提示负性社交经历可能改变了该投射通路的连接强度。进一步通过脑片膜片钳技术，团队证实了负性社交经历增强了BF vGluT2→LHb投射通路的突触功能。

Wang J#*, Yang Q#, Liu X#, Li J#, Wen YL, Hu YZ, Xu TL, Duan SM, Xu H*. The basal forebrain to lateral habenula circuitry mediates social behavioral maladaptation. ***Nature Communications***. 2024 May 13;15(1):4013. doi: 10.1038/s41467-024-48378-y. PMID: 38740778; PMCID: PMC11091113.

徐晗课题组

社交功能障碍是众多精神疾病包括焦虑症、抑郁症、自闭症等的共有病征，严重影响患者的日常生活和工作，同时给患者家庭和社会带来沉重的精神和经济负担。徐晗教授课题组长期致力于研究社会交互行为以及社交功能障碍的神经环路机制。

抗精神病药与心境稳定剂对**双相障碍患者代谢**的影响——基线人口学特征或关乎临床决策

双相障碍(bipolar disorder, BD)，是一种归属情感障碍谱系的精神疾病，如不及时干预可导致严重不良后果，如自杀。目前，用于治疗BD的药物以第二代抗精神病药和心境稳定剂为主。然而，在使用此类药物治疗的BD患者常出现代谢异常，比如血糖、血脂升高等，如不经干预可能最终进展为肥胖、II型糖尿病和冠心病，造成不良的长期预后。然而，目前尚未有研究系统评价抗精神病药与心境稳定剂对BD患者代谢的影响。

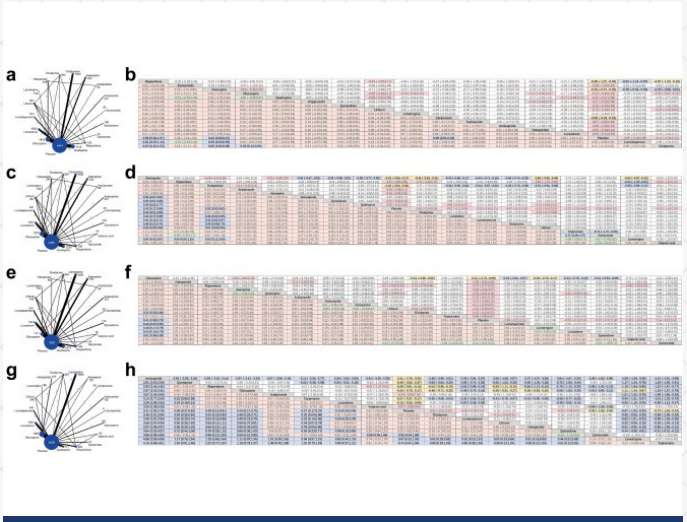
浙江大学双脑中心、附属第一医院**胡少华**教授团队于2024年在Lancet旗下子刊***eClinicalMedicine***杂志在线发表了名为“*Effect of antipsychotics and mood stabilisers on metabolism in bipolar disorder: a network meta-analysis of randomised-controlled trials*”的研究成果，就临床常用的17种抗精神病药和心境稳定剂(锂、丙戊酸、双丙戊酸、拉莫三嗪、托吡酯、唑尼沙胺、喹硫平、鲁拉西酮、阿立哌唑、齐拉西酮、利培酮、奥氮平、氟哌啶醇、阿塞那平、卡利吡嗪、卢美哌隆、氨磺必利)对BD患者的12项代谢相关指标的影响进行排序，并进行了基于年龄、性别、种族、当前发作类型、干预时长和基线用药等基线人口学特征的亚组分析。

本研究共检索了6个文献数据库，初步筛查了5421篇文献，最终纳入41篇已发表的随机对照研究(randomized-controlled trial, RCT)。其中，4项研究可能存在较高发表偏倚。综合分析表明，抗精神病药对代谢的影响普遍强于心境稳定剂，且心境稳定剂的排名基本在安慰剂(placebo)之后。

通过对五个代表性指标(空腹血糖、总胆固醇、总甘油三酯、低密度脂蛋白胆固醇、体重)的曲线下面积和排序数据进行综合排名，发现奥氮平对代谢影响最为显著，而近年批准的新药卢美哌隆则相对温和。排除法敏感分析前后，排名结果基本没有发生有意义的改变。

亚组分析提示，喹硫平更可能影响当前状态为躁狂/轻躁狂或混合状态和存在基线用药的男性BD患者的糖代谢，而超过8周的鲁拉西酮倾向于影响女性BD抑郁患者的糖代谢。相比青少年，鲁拉西酮对成年人糖代谢的影响可能更大。此外，在年龄小于18岁的BD患者中，双丙戊酸倾向于更多地影响糖代谢，而锂对脂代谢的作用更明显。利培酮也显示出了亚组间的差异，主要体现在年龄、干预时间和基线用药方面。

基于上述41篇文献中的数据，本文也进行了疗效(efficacy)和耐受性(tolerability)的二元Meta分析，观测指标为应答率(response rate)、缓解率(remission rate)和退出率(dropout rate)，合并效应量以二分类变量(率)表示。结果显示，大多数抗精神病药物的疗效高于安慰剂，且耐受性与安慰剂相似，但奥氮平的耐受性较安慰剂差；和安慰剂相比，纳入分析的心境稳定剂没有表现出任何率的差异。



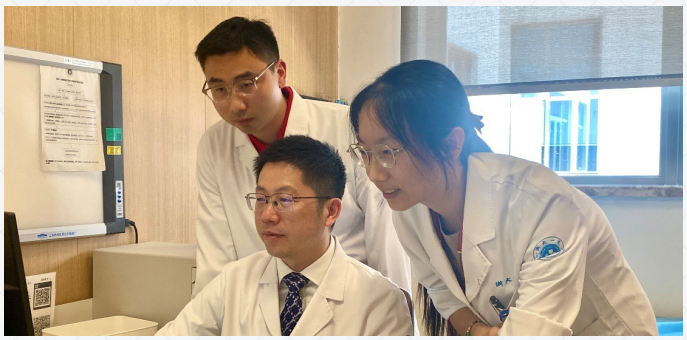
各药物对空腹血糖、血清总甘油三酯、总胆固醇和体重之影响两两比较的网状证据图及排序

尽管存在纳入的研究数目较少，以及部分指标可供分析的数据未能覆盖所有药物等不足，本研究结果仍为个体化药物配伍和BD机制的进一步研究提供了循证信息支持。未来需要更大样本的队列研究和相应的药理机制研究，来弥补相关领域的空白。

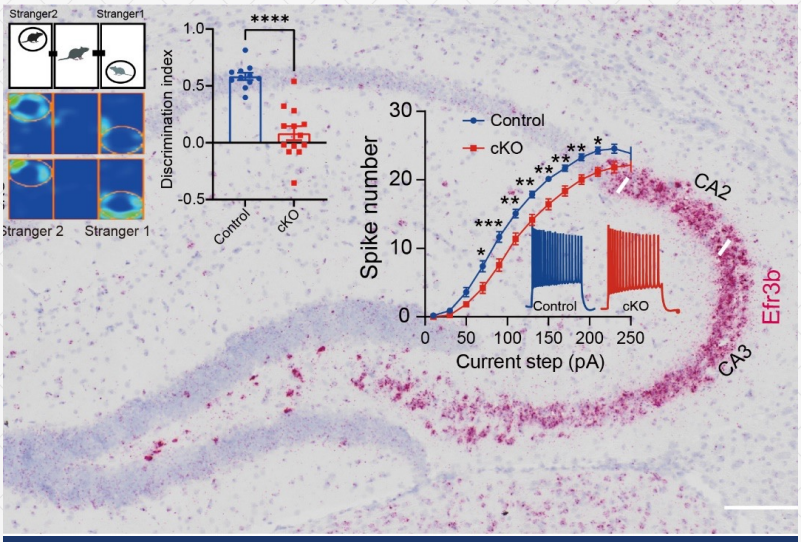
Kong L[#], Wang H[#], Yan N, Xu C, Chen Y, Zeng Y, Guo X, Lu J[*], Hu S[*]. Effect of antipsychotics and mood stabilisers on metabolism in bipolar disorder: a network meta-analysis of randomised-controlled trials. ***EClinicalMedicine***. 2024 Apr 5;71:102581. doi: 10.1016/j.eclinm.2024.102581. PMID: 38618207; PMCID: PMC11015341.

胡少华课题组

专注于生物精神病学和临床精神病学的科学领域，长期致力于研究情感障碍疾病，尤其是双相障碍和抑郁症的发病机制、生物学标记、新型诊疗技术及相关基础研究的临床转化，为精神医学的精准医疗提供创新性的科学证据。



解析海马 CA2 锥体神经元兴奋性影响**社交识别**的机制



Efr3b 在 CA2/CA3 高度富集，Efr3b 缺失导致 CA2 锥体神经元兴奋性下降，进而影响小鼠的社交行为。

社交行为(社交互动、社交识别及社交记忆等)在动物及人类的日常活动中具有至关重要的作用，而社交障碍(社交退缩、社交焦虑及社交隔离等)则与多种精神和神经疾病(如自闭症、精神分裂症、阿尔茨海默病等)密切相关。因此，解析社交行为的细胞、分子及神经环路机制具有重要意义。

既往研究表明，前扣带回(anterior cingulate cortex, ACC)是调控社交行为的重要脑区，近来的研究提示，海马区CA2锥体神经元在调控社交识别记忆方面也具有重要作用，但其机制仍待进一步阐明。

浙江大学双脑中心、脑科学与脑医学学院**孙秉贵**教授课题组近日在***PNAS***发表论文“*Efr3b is essential in social recognition by regulating the excitability of CA2 pyramidal neurons*”，为深入理解CA2锥体神经元介导社交行为的机制提供了新的认识。Efr3 (Eighty-five requiring 3)是果蝇RBO (rolling blackout)在酵母和哺乳动物中的同源物。细胞生物学研究发现，RBO/Efr3在细胞质膜中重要磷脂成分的产生和维持过程中具有重要作用。哺乳动物细胞中，Efr3包括Efr3a和Efr3b两个亚型，二者在脑中均有较高水平的表达，但其在脑中的作用知之甚少。研究团队首先利用RNAscope原位杂交技术对全脑Efr3b的表达进行了检测，发现其mRNA广泛表达于脑中不同区域，且在海马的CA2/CA3区高度富集。为了探究Efr3b在脑中的生理功能，我们将Efr3b$^{f/f}$小鼠与Nestin-cre小鼠杂交，以获取在神经细胞中敲除Efr3b的条件性敲除(cKO)小鼠。行为学检测发现，敲除Efr3b对小鼠的空间学习和记忆、焦虑行为、恐惧记忆、社交互动及嗅觉等能力没有显著影响，但社交新颖性识别(social novelty recognition)能力显著下降。这一表型与文献报道的抑制CA2神经元后小鼠的行为学表现非常相似。由此作者推测，Efr3b缺失可能会影响CA2神经元的特性。电生理检测结果证实，在Efr3b条件性敲除小鼠海马中，其CA2锥体神经元的内在兴奋性显著下降。这些结果提示，Efr3b缺失可能通过影响CA2锥体神经元的内在兴奋性而影响小鼠的社交新颖性识别能力。

为了进一步验证Efr3b的功能，作者在正常对照小鼠的CA2锥体神经元中敲降Efr3b的表达。结果发现，敲降Efr3b后CA2锥体神经元兴奋性显著下降，小鼠的社交新颖性识别能力也受到明显影响。在Efr3b条件性敲除小鼠的CA2神经元中恢复Efr3b的表达，则可增加其CA2锥体神经元的内在兴奋性并改善小鼠的社交新颖性识别能力。通过化学遗传学调控技术激活CA2锥体神经元，也可改善Efr3b条件性敲除小鼠的社交新颖性识别能力。这些结果提示，Efr3b可通过调控CA2锥体神经元的兴奋性而在社交行为中发挥重要作用，Efr3b表达或功能异常可能与部分社交缺陷相关的精神和神经疾病存在关联。

综上，该项工作的研究结果提示，Efr3b在维持海马CA2锥体神经元的兴奋性方面具有重要作用，Efr3b的表达缺失或功能异常可通过影响CA2锥体神经元的兴奋性进而导致社交行为异常。

Wei X[#], Wang J[#], Yang E, Zhang Y, Qian Q, Li X, Huang F, Sun B[*]. Efr3b is essential for social recognition by modulating the excitability of CA2 pyramidal neurons. ***Proceedings of the National Academy of Sciences***. 2024 Jan 16;121(3):e2314557121. doi: 10.1073/pnas.2314557121. Epub 2024 Jan 8. PMID: 38190534; PMCID: PMC10801834.

孙秉贵课题组

长期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***、***Stem Cell Reports*** 及 ***PNAS*** 等杂志发表。

2023 年度浙江大学“双脑计划”学术年会暨西湖学术论坛第 277 次会议暨年度表彰大会

- 大会报告
- 青年博士论坛
- 研究生墙报展
- 表彰大会
- 武胜昔特邀报告

会议形式分为大会报告、青年博士论坛、研究生墙报展、年度表彰大会等环节，并特别邀请空军军医大学武胜昔教授做特邀报告。脑院、双脑中心将继续围绕国家战略需求，聚焦人脑和机器脑研究两大核心，以高能级平台为载体，以重大基础科学问题为导向，以交叉学科研究为特色，持续推进脑科学和人工智能交互探索和融合创新的会聚研究，勇攀科技高峰。

神经科学前沿论坛 Frontiers in Neuroscience

2024 FRONTIERS IN NEUROSCIENCE 神经科学前沿论坛

本次会议聚焦脑科学领域前沿问题，探讨神经科学基础研究、临床治疗和转化应用等最新研究进展。论坛邀请了麻省理工学院冯国平院士，英国伦敦大学学院：生命科学学院Tara Keck教授，脑科学学院Lasana Harris教授，精神健康研究所James Cox教授，神经生理系Alexander Gourine教授、Stefan Trapp教授、Mala Shah教授，影像学系Ian Harrison研究员，神经认知研究所Sarah White研究员、神经生物学系Simon Beggs副教授、实验心理系Jeremy Skipper讲师，神经认知研究所Ceci Qing Cai博士等24位国内外专家学者作学术报告。

本次神经科学前沿论坛是浙江大学脑科学与脑医学学院成立五周年系列活动之一，也是对话全球神经科学前沿领域，推动神经科学领域国际交流与合作的一次学术盛宴。

- **冯国平院士**
  麻省理工学院
- **Tara Keck 教授**
  英国伦敦大学学院 生命科学学院
- **Lasana Harris 教授**
  英国伦敦大学学院 脑科学学院
- **James Cox 教授**
  英国伦敦大学学院 精神健康研究所
- **Alexander Gourine 教授**
  英国伦敦大学学院 神经生理系
- **Stefan Trapp 教授**
  英国伦敦大学学院 神经生理系
- **Mala Shah 教授**
  英国伦敦大学学院 神经生理系
- **Ian Harrison 研究员**
  英国伦敦大学学院 影像学系
- **Sarah White 教授**
  英国伦敦大学学院 神经认知研究所
- **Simon Beggs 副教授**
  英国伦敦大学学院 神经生物学系
- **Jeremy Skipper 讲师**
  英国伦敦大学学院 实验心理系
- **Ceci Qing Cai 博士**
  英国伦敦大学学院 神经认知研究所

获 / 奖 / 荣 / 誉

爱思唯尔 2023 中国高被引学者

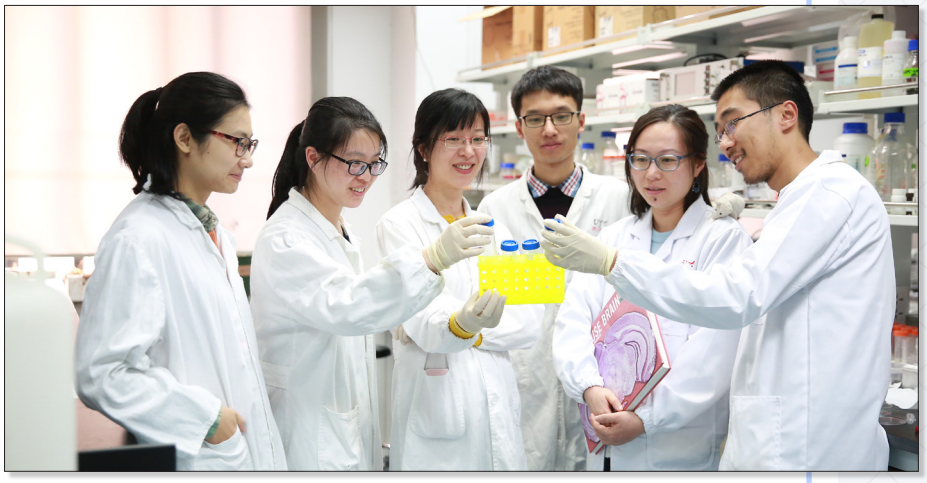
胡海岚 生物学

段树民 基础医学

李涛 临床医学

国家自然科学二等奖

胡海岚教授



胡海岚课题组

“负性情绪和社会竞争导致抑郁症的脑机制研究”项目获国家自然科学二等奖

双脑中心学术交流

2024 春夏

武胜昔教授

空军军医大学
2024年1月22日
Synaptic Homeostasis in the Anterior Cingulate Cortex: A Convergence of Genetic and Environmental Factors in Social Dysfunction

谢鹏教授

国家卫健委功能性脑疾病
诊治重点实验室
2024年4月23日
Exploring the gut-brain Axis: Potential therapeutic impact on Major depressive disorder

Volker Haucke 教授

柏林自由大学
2024年4月30日
Lipid switches in cell physiology: From nutrient signals to disease

岳振宇教授

西奈山伊坎医学院
2024年5月9日
The Landscape of Autophagy in the Brain, Neurological Disorders, and Beyond

Jing Wang 教授

加利福尼亚大学圣迭戈分校
2024年5月13日
The Hierarchical Organization of Needs and The Gut's Influence

解码孤独症的神经机制

——罗建红教授专访

孤独症和遗传高度相关，目前也发现了很多孤独症相关的基因，这些基因的突变是通过什么方式影响疾病表型的，是否存在相似的下游机制？

罗建红：孤独症是一个谱系障碍，临床表现高度异质性，它的诊断基于两个共同的临床特征，即社会交往及交流的障碍和重复刻板行为。孤独症和遗传关联很大，文献报告遗传度在60%-90%之间，比精神分裂症还高。但是，孤独症大多却是散发性的，这说明孤独症是具有多基因背景的疾病，并且伴有新发突变，大规模的测序也证实了这一点。现在约鉴定出上千个风险基因，很多风险基因在小鼠模型中看不出表型，没有足够的外显度。目前仅有三十几个从人群中鉴别出来的风险基因，在遗传修饰小鼠模型上可以看到表型，被认为是单基因致病性基因。我们倾向认为这些基因缺陷可能有某种共同的神经病理机制，最终导致共同的表型。孤独症的风险基因依据功能归类有两大类，一类集中在突触的功能上，另一类集中在基因转录表达调控上。从生化和细胞功能角度讲，这两类基因主要影响到神经元的功能和突触传递。虽然有少数突触相关的受体和离子通道也是风险基因，但大多数风险基因还是和突触传递结构相关的支架蛋白和黏附蛋白等相关。所以它们发生突变时，往往会影响突触受体和突触前囊泡释放的功能，进而改变突触传递功能。目前的研究主要集中于孤独症相关风险基因对突触可塑性和神经元普遍性的损害，我们希望在此基础上更进一步，在一个神经网络的层面上去探究这些风险基因的突变是否影响了特定的神经环路。例如，背侧纹状体和下游的苍白球是控制运动的直接和间接通路，所以和重复刻板行为是直接关联的。我们同时也关注前额叶皮层(PFC)，因为PFC的受损普遍发生在孤独症病人和小鼠模型中，这可能与社交行为的障碍相关。我们前些年的工作采用神经连接素(NL3)突变小鼠，发现NL3对PFC的成熟至关重要。我们近期在***Molecular Psychiatry***发表了一个工作，发现该小鼠模型从前额叶皮层-伏隔核环路及中脑-边缘多巴胺调制功能紊乱，导致了认知灵活性受损。临床上在孤独症、精神分裂症等多种精神障碍都有认知灵活性问题。

因此，我们认为孤独症存在共同的病理机制，且在环路水平可以找到对应的表型，但复杂的是每一个个体的表型。就人来说，每个个体的表型都具有高度异质性。虽然我们把它大致概括成社交障碍和刻板行为这两个方面，但每个病人的具体表现多种多样。而小鼠模型的可观察分析的行为表型很单一，因此，如何从小鼠的行为去理解人的行为，会是一个非常大的挑战。

您是如何看待现有小鼠模型在孤独症研究中的表现的？其他动物模型研究或药物研发又有哪些值得我们关注的？

罗建红：如果单基因致病性的小鼠模型出现了孤独症样的社交障碍，说明它可能损害了一个广泛的神经网络，但是具体的基因可能影响了不同的环路。例如我们最近构建了CHD8突变模型，CHD8是染色质重塑及转录调控的重要分子，对神经元中一系列的蛋白表达都产生影响，因此对神经发育至关重要。CHD8突变的小鼠表现出大头畸形和典型的孤独症表型，我们进一步研究了mPFC微环路，发现其和另一个广泛研究的Shank3突变所影响的环路很不一样。因此，同样是损害社交相关行为，但不同基因突变损害的环路基础却未必相同，到目前为止还找不到两个突变的基因对环路水平的损害方式是完全一致的。反观突触层面，不同基因突变却又存在一定共性，例如NMDA受体对突触可塑性非常重要，同时在孤独症中又容易受到损害。我们发现NL3突变会导致mPFC的NMDA受体表达和功能的下调及突触可塑性受损，进而导致社交缺陷。但是，某些模型中，NMDA的表达反而是上调的。因此，在机制上去研究不同的基因突变对孤独症表型的影响，特别是通过单基因模型去寻找一些共性的机制，仍然是一个巨大的挑战。

我认为目前的较为直接的路径是通过单基因的研究直接找到疾病治疗的靶点，这就凸显出用非人灵长类动物模型的优势了，基于非人灵长类的研究能够有效推动基因治疗的发展。在这方面，我更倾向于从一些发病率高、具有决定性意义的单基因突变入手，例如Shank3和CHD8相关的突变，这两个基因突变约占整个孤独症谱系的8%。我们如何把一个正在进行的研究，最终转化为有治疗意义的临床价值，这对孤独症来说是最重要的。当然其他药物的研发也在推进，但是我认为对于孤独症来说，其药物开发不应该只期望它具有较高的覆盖度，而更应该希望它跟特定的基因突变关联更紧密。因为孤独症谱系障碍是一个高度异质性的群体，这就意味着在进行相关临床实验时需要对潜在的适应孤独症亚群再进行一次筛选。事实上，现有的干预方法，包括物理调节、通过肠道微生态调节，NMDA受体的激动剂等相关的临床实验，效果都不够理想，就是因为没有很好地对孤独症谱系障碍进行分类与样本选择。孤独症谱系药物的开发有别于其他的疾病，应当根据基因背景、临床表型，功能成像结果等进行细分，进一步和基础研究相结合，再针对每一个亚群进行药物研发。

脑机接口等物理疗法目前在孤独症治疗领域是否有一些积极的进展？

罗建红：我觉得现在精神类疾病，特别是目前不具有特效药的的这些疾病，用物理调节疗法还是一个令人期待的方向。目前主要有两种方式，一是基于传统康复训练的新方法，主要结合了一种闭环式的刺激，它能够通过VR等方式针对特定的神经活动来进行训练，同时通过脑电记录等方式监控神经活动评估训练效果，再进一步调整训练模式。二是近年来发展的经颅磁刺激技术，部分的临床实验取得了积极的进展，但也还需要时间积累。这些物理疗法仍需要进一步的探索还是因为孤独症谱系的高异质性，不同患者的大脑损伤区域和程度都存在较大的差异。因而，要实现更精准的个性化治疗，可能还需要与功能磁共振等医学影像手段紧密结合。

社会和政府官方对于孤独症谱系的关注，以及对病人和家属群体的帮扶政策，目前是一个怎么样的发展方向？

罗建红：目前国内残疾人相关事业发展迅速，孤独症患儿一旦被确诊，就可通过残联获得政府支持。这种支持主要是康复层面的，包括进入康复机构和特殊学校等等。总的来说，整个社会对孤独症的关注和帮扶都在稳步提高。浙江省残疾人基金会还成立了孤独症的研究专项，资金也来源于企业家捐赠。虽然有很大一部分社会上的支持，但是患儿对整个家庭的影响和负担还是很大的。因此，其实我们还需要做很多，才能够真正满足这一群孩子与家庭的期望。孤独症并不是罕见病，其患病率达到了1%-2%。这样一个大的群体是需要引起我们高度关注的。

罗建红

浙江大学求是特聘教授，浙江大学原副校长，国家卫健委医学神经生物学重点实验室主任。长期从事神经科学基础研究，主要方向是孤独症神经机制与突触功能的分子调控，揭示了孤独症社交和认知灵活性缺陷的神经环路新机制。主持 973 项目、国家自然科学基金委重点和面上项目 10 多项，在 *Neuron, Mol Psychiatry, Nat Commun, Cell Rep, Cell Res, JNS* 等期刊发表 SCI 论文 130 余篇。

浙江省神经科学学会在您的倡导下设立了孤独症专业委员会，这个专业委员会在孤独症的诊疗及基础研究方面发挥了怎样的作用？

罗建红：我在从事孤独症研究的时间里认识了很多致力于孤独症的诊断以及康复治疗的同行们。同时我也牵头了广东省的一个有关孤独症诊治的重大项目，在工作中我体会到，我们亟需建立一个联系基础研究和临床诊断的平台。目前社会上从事孤独症康复的机构很多，大多是近年发展起来的，但是，这些机构专业水平有待提高。还有一些新兴的科技公司，特别是基于数码技术帮助康复的，设置了很多基于计算机辅助，甚至AI辅助的一些评估手段来协助康复治疗。所以我当时就想，我们需要有这么一个平台。现在平台已初步建成，反响热烈。今年已经是专业委员会成立的第四年了，这个平台从基础研究覆盖到几乎所有跟孤独症有关的社会团体机构，有很多患儿的家长也加入其中。这个平台最大的优势是为关注孤独症的各种力量提供交流与合作的平台。可以从不同群体的研究和工作里面，增加对孤独症的认识，了解其神经机制等研究进展，以及未来的一些康复手段，包括神经调控、药物研发等前沿进展，也让研究者了解更多的孤独症孩子及其家庭的真实状况。

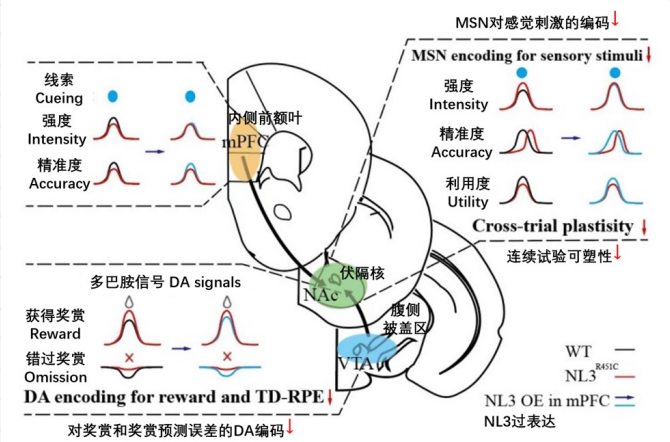
您认为双脑中心在哪些方面可以为孤独症的研究提供帮助？

罗建红：双脑中心在基础研究和脑机调控两方面都有所助力。基础研究这一部分，除了我们实验室，还有关注环境因素与孤独症关系的，如周煜东老师关注感染免疫与孤独症发病机制的关系。胡海岚、徐晗等不少老师在研究社交行为的神经机制，也都会涉及生理和病理方面，都会促进对孤独症神经机制的理解。所以我觉得双脑中心为各种神经精神疾病的神经生物学机制研究提供了一片肥沃的土壤。再者，相关神经调控的技术的研发，也是一个前景深远的方向。其实孤独症也是一个很好的切入点，特别是针对一些脑波振荡的调控，可能应用于社交功能等复杂行为的干预。之前我们组有一项工作就提示可以通过调控前额叶的γ振荡改善社交行为。我认为在双脑中心框架下，推进学科交叉、碰撞和创新，一定都能为孤独症的研究和治疗带来新的曙光。

孤独症**认知僵化**的前额叶-纹状体机制

认知灵活性是执行功能的重要组成部分，使我们能在不断变化的自然和社会环境中做出适当的决策和行为响应。孤独症谱系障碍(ASD)是一种广泛神经发育性障碍，主要临床特征是社交障碍、重复刻板行为及兴趣受限，认知心理学测试则提示ASD个体也存在认知灵活性问题。然而，其底层神经环路病理机制并不清楚。

2024年3月8日，浙江大学双脑中心**罗建红**课题组在在***Molecular Psychiatry***杂志在线发表名为“*Frontostriatal circuit dysfunction leads to cognitive inflexibility in neuroligin-3 R451C knockin mice*”的工作，揭示了导致孤独症小鼠模型NL3R451C认知僵化的前额叶-纹状体环路功能紊乱机制。



孤独症认知僵化的前额叶 - 纹状体机制示意图

神经连接蛋白-3(neuroligin-3, NL3)在突触形成和功能中具有重要作用, 其R451C错义突变与ASD有关, 该位点敲入小鼠模型(KI)具有孤独症样表型。罗建红教授团队采用该小鼠模型, 通过二项选择任务测试显示NL3R451C小鼠的选择正确率低、连续选错行为增加、对刺激反应时间显著延长, 表明该KI小鼠在动态学习任务中出现行为决策和灵活性的缺陷。

伏隔核(NAc)在行为选择中具有重要功能, 并且是中脑多巴胺系统参与强化学习的主要下游。为了研究基于奖赏的学习任务中参与灵活决策过程的神经基础, 团队利用在体单神经元记录技术及多种神经计算方法的创新, 分别精准评估了NAc中等棘状神经元(pMSN)对线索刺激的响应强度、分辨精度以及信息利用效度, 结果显示: 尽管NL3R451C小鼠对线索刺激响应增强, 但编码的精准度和利用度均显著下降。上述三个维度综合分析的结果颠覆了以往仅仅依赖放电强度指标判断神经编码强度(即编码效度)的结果, 拓宽了我们对孤独症刺激响应异常的理解。

预期编码作为决策的基本元素, 参与了强化学习和连续决策过程。研究团队在连续试验(cross trials)中, 探究了预期编码与选择经验、刺激经验和结果经验的关系, 发现过度依赖选择经验会明显损害NAc pMSN对预期编码的灵活性。在KI小鼠中, NAc pMSN活动受前次选择经验的调节程度明显下降, 提示孤独症经验依赖的神经可塑性受损, 进而导致预期编码僵化。

中脑边缘系统的多巴胺(DA)信号在奖赏和奖赏预测误差(RPE)中具有重要的调制作用。团队进一步评估了KI小鼠中脑腹侧被盖区(VTA)和NAc的DA动态信号和RPE的变化及与认知灵活性受损的关系, 结果表明KI小鼠在获得或错过奖赏时DA信号响应与WT小鼠的明显不同, 特别是在错过奖赏时KI小鼠DA信号响应依然显著上升, 没有像WT小鼠表现出错过奖赏时DA信号下降的典型反应。此外, 在二项选择任务学习过程中, WT小鼠的NAc DA信号随着学习进程逐渐与线索刺激关联增强, 而KI小鼠则强化了该信号与选择位置的关联。以上结果提示KI小鼠用于激励和指导目标导向学习的DA信号和RPE被显著破坏, 这在定势转换(Set shifting)任务中会阻碍新策略的获取, 表现出认知灵活性受损。

接着, 研究团队通过光纤钙信号记录发现, KI小鼠的内侧前额叶(mPFC)-NAc环路活动受损导致对线索刺激编码的强度和精准度均下降。为了验证与KI小鼠遗传病因相关的受损脑区, 研究团队在mPFC中重新表达功能正常的NL3, 发现不仅改善了mPFC-NAc的输出信号对线索编码的精准度、NAc脑区的MSN对线索刺激的编码精准度以及DA动态信号对奖赏的编码, 还能有效挽救KI小鼠的认知僵化的行为表型, 该关键结果明确了mPFC在NL3R451C小鼠认知灵活性缺陷中的关键作用。值得一提的是, 在NAc采取同样的遗传操纵方法, 并未改善KI小鼠的认知灵活性缺陷, 提示该脑区功能异常可能是因承接上游脑区mPFC的异常信号, 这提示了支撑认知灵活性的前额叶-纹状体环路和中脑-边缘多巴胺系统底层功能网络的复杂性。

综上所述, 该研究揭示了NL3R451C小鼠前额叶-纹状体环路和中脑-边缘多巴胺系统功能紊乱与认知灵活性受损的关系及其前额叶的病因性作用。为ASD中认知灵活性缺陷的神经机制提供了新的见解和新的干预策略。

Lin S[#*], Fan C[#], Wang H[#], Li X, Zeng J, Lan P, Li H, Zhang B, Hu C, Xu J[*], Luo J[*]. Frontostriatal circuit dysfunction leads to cognitive inflexibility in neuroligin-3 R451C knockin mice. ***Molecular Psychiatry***. 2024 Mar 8. doi: 10.1038/s41380-024-02505-9. Epub ahead of print. Erratum in: Mol Psychiatry. 2024 Jul 23. doi: 10.1038/s41380-024-02658-7. PMID: 38459194.

罗建红课题组

长期聚焦于孤独症神经机制和突触功能的分子调控，采取从分子到神经网络多层次揭示孤独症谱系障碍社交和认知灵活性缺陷等神经病理机制，相关论文发表于 ***Neuron***、***Mol Psychiatry***、***Cell Reports*** 等期刊。

仁心仁术打开孤独症儿童的心扉

——竺智伟教授专访

临床上如何定义孤独症患者的神经发育障碍？孤独症的主要临床特征有哪些，主要病因是什么？

竺智伟：孤独症是一种公认的神经发育障碍疾病，个体的神经系统发育过程中出现的结构、功能的异常，尤其是社会脑功能方面、社交相关的神经环路发育的异常，往往起源于早期的神经发育阶段，而在患者幼年时期症状逐渐显现，不及时加以干预，症状将持续影响患者不同的人生阶段，严重损害患者的学习、工作、生活等社会功能。

典型孤独症的临床特征主要表现为不同程度的社会交往障碍、兴趣狭窄、刻板行为方式，具有“谱系”的特征。但是，大多数患者的认知功能是正常的。根据美国疾病控制与预防中心(CDC)的最新数据，美国的孤独症患病率约为1:36，但是具有认知能力信息的ASD儿童中，只有1/3左右被归类为智力障碍。值得注意的是，大多数患儿至少在出生的时候没有智力障碍，但是在成长过程中会逐渐给人一种认知发展与同龄孩子有差距的感觉，其实归根到底还是患儿没有与外界社交互动，不像普通孩子那样积极地去跟人类学习，而是更多地处在自己的世界中。普通孩子的学习过程是在环境中跟人学习的，环境决定了孩子的学习的效率和他学习的广度、宽度和深度，其中，人又是占主导地位的。成长过程中的与人失联使孤独症患者的智力看起来跟普通同龄人相差越来越大。因此，我们强调尽早就医和早期干预，并且主要聚焦在社交功能上。

此外，孤独症患者群体内部是非常复杂的，可能有不同程度的合并症，比如感知觉、肢体协调性、精细活动的异常、注意力缺陷、学习障碍、癫痫等。患儿在成长过程中不能理解外界，也不能得到外界理解，与社会产生冲突，还可能会在青春期或成年期因为精神障碍(如焦虑、抑郁)来就诊，才追溯出孤独症的诊断。

目前，孤独症确切的病因尚未明确。生物学因素、环境因素等多方面因素共同参与了早期大脑发育，从而影响个体的认知、情感和社交能力。例如，目前鉴定出的几百个孤独症相关基因，健康人同样携带，只是在不利的环境中(包括但不限于母亲孕期的营养状况，生活环境，心理的环境)，诱发了大脑发育的异常，从而产生了孤独症症状。由核心基因突变引起的孤独症，往往合并智力障碍，并且只占非常少的一部分。例如，之前被认为是孤独症亚型的雷特综合征由X染色体上的MECP2基因随机突变或缺失引起，但在美国精神病学会(APA)制定的第五版精神障碍诊断标准(DSM-5)中，雷特综

合征不再属于孤独症谱系范畴。许多临床医生的共识是单纯由基因突变引起的发育障碍有从孤独症谱系中删除的趋势，比如脆性X综合征。

目前有效的临床筛查手段有哪些，医院会依据哪些证据给出孤独症的诊断？

竺智伟：常规的检查主要有脑电图、核磁共振、听力功能。临床上通常只在患儿静息状态下进行结构性磁共振用于排查早期的脑损伤，因为年龄小、情绪等原因，患儿很难配合长时间的功能性磁共振。在基因筛查方面，除非是核心基因如SHANK3、FMR1、CDH8等基因的突变，否则都不能仅仅根据这些技术手段下结论。

孤独症有明确的诊断标准，要求医生有足够的耐心观察患者的核心症状，也即社交沟通的障碍、重复刻板的行为、狭隘的兴趣。需要严格地在每个模块满足一定的诊断标准条目数，并且，不同年龄段的患者有不同的临床表现。3岁以内的婴儿和学龄期的孩子都有不同的临床特征。

比如，3岁以内的患者，使用“5 不”法，即不看、不指、不应、不说、不当，来进行判断。患者不看人，或者看人也不看眼睛、不看脸。患者不在提示下指向事物，例如问“爸爸在哪里”、“妈妈在哪里”，患儿不指向目标。叫患儿的名字，得不到回应。说话少，或者自言自语而不与人沟通。需要观察患儿的刻板行为，例如转圈，来回跑，旋转有序的物体等。

但是也由于孤独症的谱系特征，患儿群体的表现从典型的逐渐过渡到轻微的临界状态，要避免漏诊和误诊，医生需要有足够的经验，见过不同的患者，结合理论与实践进行判断。当孤独症的症状并不典型时，则需要做更多孤独症诊断评估。在一些大龄就诊的病例中，会通过家长了解患者3-5岁，也即孤独症的症状最典型时的表现。

在孤独症谱系障碍中，男性患病比例要远高于女性，临床问诊过程中的患儿男女数量上也是如此吗？可能的原因是什么？

竺智伟：是的，临床上的确观察到患者的男女比例接近4: 1。我曾关注到一个报道称Y染色体与大脑的系统性有关，与女性相比，男性大脑系统性越强，社会性、同理心、情感相关的脑功能网络相对减弱，男性可能因此更加易感孤独症。

目前有哪些药物可以用于治疗孤独症患者？

竺智伟：药物干预主要用于治疗相关或共病症状，而不是核心症状。比如，孤独症患者到了学龄期和青春期，有注意缺陷多动障碍、焦虑障碍，还有睡眠问题，医生可以根据实际情况给患者开药。

但是在一些病例中，改善合并症的同时也能够改善孤独症的核心症状。我们的团队也做过临床研究，对于一些有肠道微生态问题的孤独症患者，饮食结构单一，会很害怕某一些质地的或者某一些气味的，甚至有一些形状和颜色的食物，由此导致营养元素缺乏。我们使用益生菌代谢物质，对这部分儿童非常有效，并且我们的合作者也在动物实验上证明了改善肠道菌群平衡，可改善自闭样行为的缺陷。

临床常用的康复疗法有哪些？

竺智伟：孤独症属于神经发育障碍疾病，目前既没有技术手段能改变人类大脑的神经网络连接，也没有特效的药物可以治愈核心症状。行为干预被认为是孤独症核心症状最有效的治疗方法。通过特殊教育训练和行为干预，提高患儿在日常生活中自理、认知、社会交往及适应社会的能力。

ABA (Applied Behavior Analysis，应用行为分析法)的干预方法在20世纪一度很流行，通过结果正确与否决定患者是否得到奖励来诱导患者的口头表达等技能。以ABA为基础创建的分解任务训练DTT(回合式教学)，由于过度结构化和

依赖强化物，患者可能是为了零食奖赏而配合完成，即使能够完成既定训练题目的配对与表达，这种训练也不能培养患者灵活应对社会生活中千变万化场景的能力，因此具有较大的局限性。此外，患儿在与康复师互动过程中往往体验不到人际关系的美好，反而感受到的是面对任务的恐惧、紧张、被强迫，经常排斥康复训练。但是因为DTT对于康复师的要求不高，在很多基层机构仍被广泛使用。

近一二十年以来，临床上更强调自然环境的干预方法。以生活环境中的跟人互动为切入点，让家庭参与其中，主动地了解孩子的需求，引导孩子表达情感体验，感受到与人互动的乐趣。我们科室对于小年龄患者，采取PLAY (Play and Language for Autistic Youngsters Project, PLAY Project)干预项目。该方法以游戏的形式与孤独症孩子建立有效的互动，改善行为问题，减轻孤独症的症状。例如，让家长带孩子去接触多样的事物，去听、去看、去尝、去摸、去爬、去跑，用全方位的感知觉去体验这个世界。让孩子感知到这个世界是丰富多彩的，与人互动是开心快乐的，与社会环境自然地建立连接，让社会脑的部分朝向更有序的方向去发展。当然，孤独症康复目前其实也是全世界的一个挑战，从行为干预疗法的转型也能看出，我们对于孤独症的了解是不断加深、方法也是不断改进的。

临床上的行为干预一般以一年为周期，期间要规律地复诊、评估、调整方案。一些孤独症孩子得到合适的干预和教育，可以和普通孩子一样考上大学，找到工作，过上独立自主的、幸福的生活。

在国内孤独症人群的干预治疗中，医院、家庭、康复机构承担了怎样的角色？

竺智伟：医院的主要任务是诊断评估，并且指导家庭进行干预。但是干预这部分并不是只有医院和家庭在做，一方面，患者群体是相对庞大的，另一方面，医院的医生、医疗资源是有限的，每个家庭的经济状况、父母和患儿共同学习的能力以及为此倾注的精力都是不同的。

在医院诊断之后，医生需要根据家庭的实际情况来给不同的患者合适的支持方案。我们主要推崇以家庭干预为主，因为家庭环境是最自然，培养出来的孩子也是最灵活的，未来最有可能像普通人一样去生活。

方案制定需要考虑到不同的年龄段，孩子和家庭的条件和诉求，需要医生、家庭一起商量，形成个性化的干预方案，部分医院的康复科也会提供干预项目。但是有些异地就诊的家长做不到长期地来医院定期随访，我们会推荐家长到当地的基层医院或者康复机构进行康复训练。

竺智伟

主任医师，医学博士，浙江大学医学院附属儿童医院发育行为儿科主任，担任浙江省神经科学学会孤独症专业委员会常务委员、中华医学会儿科分会发育行为学组委员、中华预防医学会儿童保健分会委员、中国医师协会儿童健康专业委员会委员、中国医师协会青春医学心理行为发育学组委员、浙江省医学会儿科学分会发育行为学组组长、浙江省医学会精神病学分会儿童精神病学组副组长、浙江省心理卫生协会儿童心理卫生专业委员会副主任委员。擅长儿童发育与行为问题，儿童孤独症谱系障碍，儿童学习障碍，儿童注意缺陷多动障碍，儿童智力障碍，儿童喂养障碍等疾病的诊断和治疗。主持多项科研项目，包括国家自然科学基金、浙江省科技厅、浙江省卫健委等项目，同时主持多项关于脆性 X 综合征和孤独症的临床试验项目，发表学术论文三十余篇。

跨界圆桌对话

Cross Border Round Table Talk

童璐莎（主持人）

浙大二院神经内科
主任医师

我们今天的主题是孤独症的基础、临床与干预研究。我们很荣幸地邀请到了来自不同领域的专家，旨在通过跨学科的交叉对话，探讨目前孤独症诊疗面临的重大问题，探索潜在的研究方向。首先请各位专家对各自的研究领域进行简要介绍。

罗建红

医学院脑科学与脑医学系
求是特聘教授

我们课题组近10年来致力于利用小鼠模型研究社交障碍、认知障碍、情绪障碍的神经机制。社交障碍是孤独症最典型的症状之一，我们围绕社交的核心脑区内侧前额叶皮层，研究了一系列孤独症相关蛋白的神经机制。

尤雨奇

心理与行为科学系
“百人计划”研究员

我们主要利用核磁共振、脑电等手段研究孤独症儿童的感知觉整合障碍。我们的研究证实了孤独症儿童存在明显的感知觉异常，同时也发现这种感知觉异常存在很大的异质性。我们希望通过鉴定不同的感知觉异常模式来对孤独症儿童的症状和发育轨迹进行预测。

柳军

杭州康乃馨拱墅校区
猴噗科技
负责人

我长期在一线康复机构工作，同时与残联合作进行对外培训、同时从事专门面向孤独症儿童群体的教辅具的开发工作。此外，我们还希望能帮助孤独症儿童更好地生活，通过和家长、医生的沟通，提高他们对孤独症儿童的认知水平。

周煜东

医学院脑科学与脑医学系
副院长

我们课题组聚焦于环境因素对孤独症的影响，尤其孕产期的感染，过往的回溯性研究表明妊娠期间严重的感染事件和胎儿的孤独症具有较强的关联性，包括疫苗的使用也可能和神经发育相关。因此，我们猜测在神经发育的关键期出现的免疫反应对神经发育有较大的影响。我们也确实在母体免疫激活模型的子代小鼠中观察到了典型的孤独症表型。

胡俊

杭州师范大学
艺游学研究院
院长

我主要从事艺术本位研究，提出了“三界空间”理论假说。此假说认为：人的认知依赖于空间认知，空间认知包含了内在(情绪)空间、实体空间和虚拟空间(如互联网)，分别命名为“身界、周界、仁界”。这三个空间互相不连贯，而艺术是沟通三个空间的桥梁。“三界空间”假说认为孤独症儿童表现出的社交障碍在某种维度上就是对这三个空间的认知存在偏差，因此，我们尝试用艺术方式创造新的认知方式，从而达到对孤独症干预的目的，例如用马赛克动画缓解社交障碍、利用人工智能光舞提升自我认知水平等，都取得了较好的效果。

周鹏

外国语学院
长聘教授

我们课题组主要关注典型与非典型儿童的语言与认知发展，尤其关注发育行为疾病导致的语言与认知障碍。过去10年我们开展了主要针对学龄前(0-6岁)孤独症儿童的研究，利用眼动追踪，开发了一套客观检测学龄前孤独症儿童语言与认知能力发展的方法。我们的研究结果显示，孤独症儿童核心语言理解能力没有太大的问题，他们的问题主要集中在社交沟通方面；我们也发现孤独症群体内部存在独特的社交模式，因此需要找到一个更好的视角去理解孤独症儿童。在神经多样性框架下，我们倡导把孤独症与典型儿童之间的差异看成一种差别，而非一种障碍。为此，我们和多个团队合作，探究如何创造一个引导、鼓励孤独症儿童表达交流的环境，培养他们交流的自信，提高他们的社交沟通能力。

宋超

医学院附属儿童医院
发育行为儿科
副主任医师

我主要从事临床方向的工作。首先是进行孤独症的诊断和干预，孤独症具有高度异质性，我们希望对这些患者进行精准分类，达成精确干预和合理的干预决策。其次，我们还关注医教结合问题：很多孤独症的孩子在学校生活中会表现出不适应，但在普通学校的就读经历很多时候对孤独症患儿是很有必要的，因此我们倡导一种更多元、平等、包容的校园、社会环境，去帮助这些孤独症孩子更好地融入社会。此外，我们还希望帮助改善孤独症儿童的生活质量，例如饮食、睡眠等。

童璐莎
主持人

现在感觉孤独症儿童似乎出现的越来越多，这与现代社会的特点是否存在某些联系？

柳军

从经验上来说，缺乏社交可能有一定影响。疫情居家两年，加上电子设备互联网普及，很多家长对孩子疏忽照顾，孩子社交环境单调，这都可能导致孤独症儿童表现出更严重的社交障碍。

尤雨奇

电子产品的使用和社交障碍可能存在相关性，但二者的因果关系需要进一步探讨，有一种可能是有孤独症特征的群体会更加喜欢将大量精力投注于电子产品。现代社会孤独症案例增加的另一个可能原因是母亲产龄的提升，晚育是一个风险因素。此外就是DSM(美国精神障碍诊断统计手册)对孤独症定义的扩充，将阿斯伯格等并入谱系。最后就是检出率的上升。

罗建红

孤独症病因主要还是遗传的贡献，相对比较清楚的环境风险因素是围产期有害因素的暴露，如早产、感染及其他有害化学物。出生后养育相关的环境因素可能也参与该过程，是遗传、环境和表观遗传学复杂互相作用的结果。环境因素或教养因素导致孤独症的研究难度很高，需要长期跟踪的大规模队列研究。直觉上认为的社会接触对孤独症产生的作用如何还难以确定，也许是叠加了基因背景的环境诱发，可能需要对环境因素进行量化才能进一步明确其作用。需要注意，孤独症是一个谱系，群体异质性高，人们讨论的往往是某特定条件群体，无法代表整体(例如伴严重智障的孤独症因无法治疗往往不纳入研究)。我认为孤独症患病率的提高主要归结于诊断标准的改变，环境因素的贡献需要进一步讨论。但是，现代城市生活对社交模式的改变确实是一个重大的环境因素。在现代生活中，社交似乎变成了一种压力，这在过去的乡村生活中是没有的。对现代的儿童来说，从家庭环境到学校等陌生环境中，会面临一种巨大的社交压力。事实上，在动物模型中，我们也可以看出社交的双面性：动物有社交的倾向，但同时也会因此感到压力。

现代社会环境对孤独症的影响？

周鹏

我们的研究发现3岁是社交沟通能力发展的重要时间节点。典型群体和孤独症群体在0-3岁时表达情绪的手段较为类似，但是3岁之后，典型群体整合社会信息的能力显著提高，而孤独症群体则展现出截然不同的发展模式。在这个过程中，环境因素不是决定性因素，环境需要和基因互作才能产生作用。我们做过一个实验：让3到5岁的典型儿童和孤独症儿童去拿一个他们够不到的高处的东西，3岁的典型儿童已经会利用旁人的帮助去够高处的东西，但孤独症儿童则是不同的模式，他们不会寻求旁人帮助。

罗建红

这个结果似乎也提示对于孤独症群体来说，社交可能是一种应激源。是否有可能孤独症群体对此的评价趋向负面，导致其不能很好地利用其他人完成任务？

周煜东

我认为这也涉及到不同的群体对于社交存在阈值的差异。在能量代谢领域存在一个“能量应激”概念，指摄入的能量过多可能导致“代谢炎症”，引发肥胖，在孤独症患者中可能也有类似概念。对于孤独症群体来说，他们的社交稳态更容易被打破，这意味着他们面临陌生环境时更容易表现出应激。如果这点成立的话，对孤独症群体所表现出的社交障碍的治疗可能需要慎重考虑，过度的社交暴露对这类群体来说反而是有害的。胡老师的“三界空间”理论提到空间对于感觉认知的重要性很有启发，人在大自然中需要空间表征，对皮肤还有躯体的影响也会投射到皮层上，形成自我的认识，顶叶皮层对于感觉统合有着重要作用。胡老师认为艺术能够沟通不同层次的认知，事实上也对应了孤独症治疗过程中的感统训练。

罗建红

孤独症障碍的脑损害主要是在皮层，尤其是新皮层，它所涉及的结构变化可能非常少，主要表现在突触连接层面。人的亲社会行为是大脑皮层进化和发育的结果。我们最近的一项工作发现，存在认知灵活性缺陷的转基因小鼠模型，只需要把前额叶皮层的关键基因重新表达就能够让它的行为恢复正常，即使皮层下的相关基因依旧存在缺失。这意味着皮层在认知灵活性方面起着关键作用。此外，前额叶皮层也决定了社交、情绪的调节，重复刻板行为也由前额叶皮层调控。从进化角度上说前额叶皮层的发展是现代人类的最大特征，但是对所有哺乳动物来说，前额叶皮层的成熟是最晚的，也是最脆弱的，因此对儿童心理发展研究来说，前额叶皮层至关重要。

童璐莎
主持人

人类进化史中的基因对孤独症的影响?

历史上曾经存在的尼安德特人，脑部较智人更大，体积增大的脑区主要集中在视觉和听觉皮层。有假说认为他们的感觉更加敏锐，但他们的社交和团队协作能力较弱。**而现代人身上据说还有2-3%尼人的基因，是否可能与孤独症一类的现象相关?**

罗建红

从进化看，发达的前额叶皮层的是人类的特征，它支撑了高级认知、社交和情绪的调控等。发育上前额叶最晚熟的，为个体学习和适应社会提供了时窗，也导致其对环境和社会因素的易损。孤独症患者常有前额叶功能损害，这与认知和社交缺陷相关。

周煜东

灵长类动物整体在神经系统发育过程中有三次脑的膨大，最后一次就是前额叶皮层的膨大。有说法认为尼安德特人的基因带来了社交相关障碍，孤独症儿童中存在一些对特定刺激，比如声音等感觉的超敏，可能也和尼安德特人的基因相关。

胡俊

有一个很有趣的联系，艺术也是约7-8万年前才出现的，尼安德特人就没有留下任何壁画。这是否意味着艺术也是前额叶皮层发展的结果? 艺术的诞生可能也是为了弥补前额叶皮层的神经元联结脆弱性。

周鹏

有理论认为20万年前智人和尼安德特人开始分别发展，8-10万年前智人的前额皮层发展，产生了语言和社交，而后进化的结构更脆弱，容易发生基因突变，这也是一种非常有意思的假说。

尤雨奇

有一个著名的强烈世界理论(Intense World Theory)，认为孤独症儿童存在感觉超敏，这种强烈的感觉导致孤独症儿童无法对这些信息进行有效整合，就表现为我们所看到的行为障碍。

童璐莎
主持人

孤独症的临床诊疗与康复实践

根据《2021年儿童发展障碍康复行业蓝皮书》显示，0-6岁孤独症儿童中，超七成的儿童每周接受机构康复的时间不到12小时，远低于理想标准。且孤独症是最难诊断的儿童发展障碍疾病，有经验诊断的医师在国内分布也并不均匀。**那么在临床上孤独症儿童通常有什么表现，现在有什么治疗的方向吗?**

宋超

从临床的角度，我们反对那些给父母、孩子造成过大情绪压力的干预方法。很多孤独症儿童的家长养育压力大，自身心理状况也不好，比如一些孤独症儿童家长有焦虑、抑郁等。还有些家长有将医生边缘化的态度，因为医生没有办法对孤独症用药，他们就不愿意孩子被诊断成“患病”。现在我们有一个观点认为要从“干预”变成“养育”：干预的目的性太强了，也许应该让家长去了解孩子，让他生活在一个适当的舒适圈，在这个基础上给一些小的刺激去尝试推动他们，但不应过度。

柳军

现在在一线教育中，我们可能会采取拆分细化的方式。例如将一个入学前准备进校门的行为拆分成十几个步骤，一步步让患儿去达成，帮助他们适应环境。

宋超

临床上我们注意到，很多孤独症孤独症病例伴有行为上的共病特征，比如身体抽动和眨眼，这可能涉及大脑皮层下的部分脑区。刚才罗教授提到在动物模型上基因修复皮层就能够带来改善，也许对临床有启示作用。

罗建红

有一些孤独症的共病会伴发癫痫的风险基因。孤独症与很多神经系统疾病共病，例如注意缺陷与多动障碍(ADHD)，很多孤独症小鼠模型都在活动上会有过度活跃的表现。

宋超

临床上的经验大概一半多的孤独症患儿伴有多动、注意力不集中。

周鹏

从康复的角度，很多机构在做感统训练和一些行为干预，能够提升一些行为能力，但是对于高阶的功能(例如社交)效果有限。有效的针对性干预可能需要分不同的层面。我们可能首先需要弄清楚孤独症儿童对社交活动或社会信息的评价到底是正面的还是负面的，在这个基础上，再去看他们是否愿意利用这些信息，这两点需要区分开来。此外我们发现孤独症群体内和群体外的交流方式也不同，今后的研究可能需要系统考察发现他们在群体内和群体外的交流模式的异同。

友好包容的社会环境对孤独症患儿的重要性

童璐莎
主持人

尽管公众对自闭症的关注度逐渐提高，但在实际生活中，自闭症儿童及其家庭仍可能面临歧视和排斥。这使得他们在融入社会、接受教育等方面面临巨大困难。目前社会对孤独症群体普遍存在哪些误解？我们该怎样加大孤独症疾病的宣传普及以提高大众对孤独症患者的接受度，有无好的解决办法？

胡俊

我们做过一个艺术疗育项目，需要孤独症孩子在一起合作完成“剪影动画”。国际艺术治疗专家认为，一般孤独症患儿和普通人都没法合作，更别提他们自己相互合作完成，但实际上他们合作创作得非常好。他们有一种自己的合作方式，而且很自然就形成了，所以不能拿我们的标准去评判他们。当时有三个孩子因为刻板的行为特质，参加不了这个项目，却能在另一个“马赛克动画”的项目上做得很好。应用行为分析主要拿典型人群的标准来对孤独症群体进行判断，认为他们有障碍，但实际上这些自发形成团队的孩子有一些任务甚至能比典型儿童做得更好。例如在马赛克动画中，需要将两种颜色的圆点组合，并重复组合，贴成一条直线，对一般人来说这可能很无聊，但一些有刻板行为的患儿反而能乐在其中。

罗建红

如果能在这种实验中结合周鹏老师提到的，对孤独症患儿的群体进行进一步的细分，也许有助于衔接不同针对性的干预方法，对于未来康复实践有重要作用。可以用基础研究神经同步的方式去探索这些不同孤独症群体内部合作时的脑状态，其实这在小鼠实验上已经有先例了，通过将两个电极同时置入两个小鼠的脑中，记录他们交互时的脑活动。

尤雨奇

孤独症患儿对社交信息的态度很多是不在乎，他们未必对社交有负面的体验，但是存在情感缺失。比如他们对于视线交流，面部表情之类的信息完全不敏感，尤其对于厌恶、恐惧、愤怒这些的表情难以辨别。

周鹏

很多孤独症孩子并不是没有功能，而是缺乏兴趣。我们发现结合音乐和绘画能让他们更容易去关注和交流。如何培养他们的兴趣，发现他们的特长，创造适合他们的友好环境应该是干预的一个重点。

胡俊

我讲一个最近发生的例子，有一个小孩到三年级的年纪了还没上学，而且无法与人正常交流。但是我观察到这孩子有跟他人情感接触的动机，便让父母把小孩送到普通学校，从一年级开始上学。那个班上的小孩对孤独症还没有疾病的认知，班主任就跟孩子们说，这是个小天使，让全班帮助他成长，以他的成长为最大的快乐，这形成了非常好的班级氛围。不到半年这孩子语言认知能力提升的非常快，回家会说很多话，也培养了很多的兴趣爱好。家长很激动，感觉他们的生活从地狱转到天堂里。所以对于孤独症孩子，有时候未必要进行治疗，社会环境改变之后他就能自然地发展。社会认知的改变对人的发展有很大的影响，社会环境的改变也能帮助他们更好地生存。

尤雨奇

社会对孤独症的污名化很严重。一个很残酷的现状是很多普通学校的家长会联合起来想把班上的孤独症患儿撵走，因为担心自己的孩子和他们一起会有行为问题，但实际上这是完全没有依据的。反而这种照顾孤独症的经历有助于典型儿童自己的心理成长和发展。

柳军

实践中我们在做融合项目（孤独症与典型儿童融合）时，都会倾向于不优先跟家长宣传。因为一宣传可能就遭遇阻力，不宣传默默融合，等到家长发现也没什么问题后，也不会反对。

宋超

孤独症患儿的社会融合对家长也是一个高要求的挑战，需要学会应对来自学校老师的压力，沟通表达，征求理解，有时需要一些“话术”。有些家长需要面对学校老师整天打来的电话，我就告诉她可以跟老师说“我已经把孩子带到医院去给专家看了，专家给了一些意见，我们会积极处理”。

罗建红

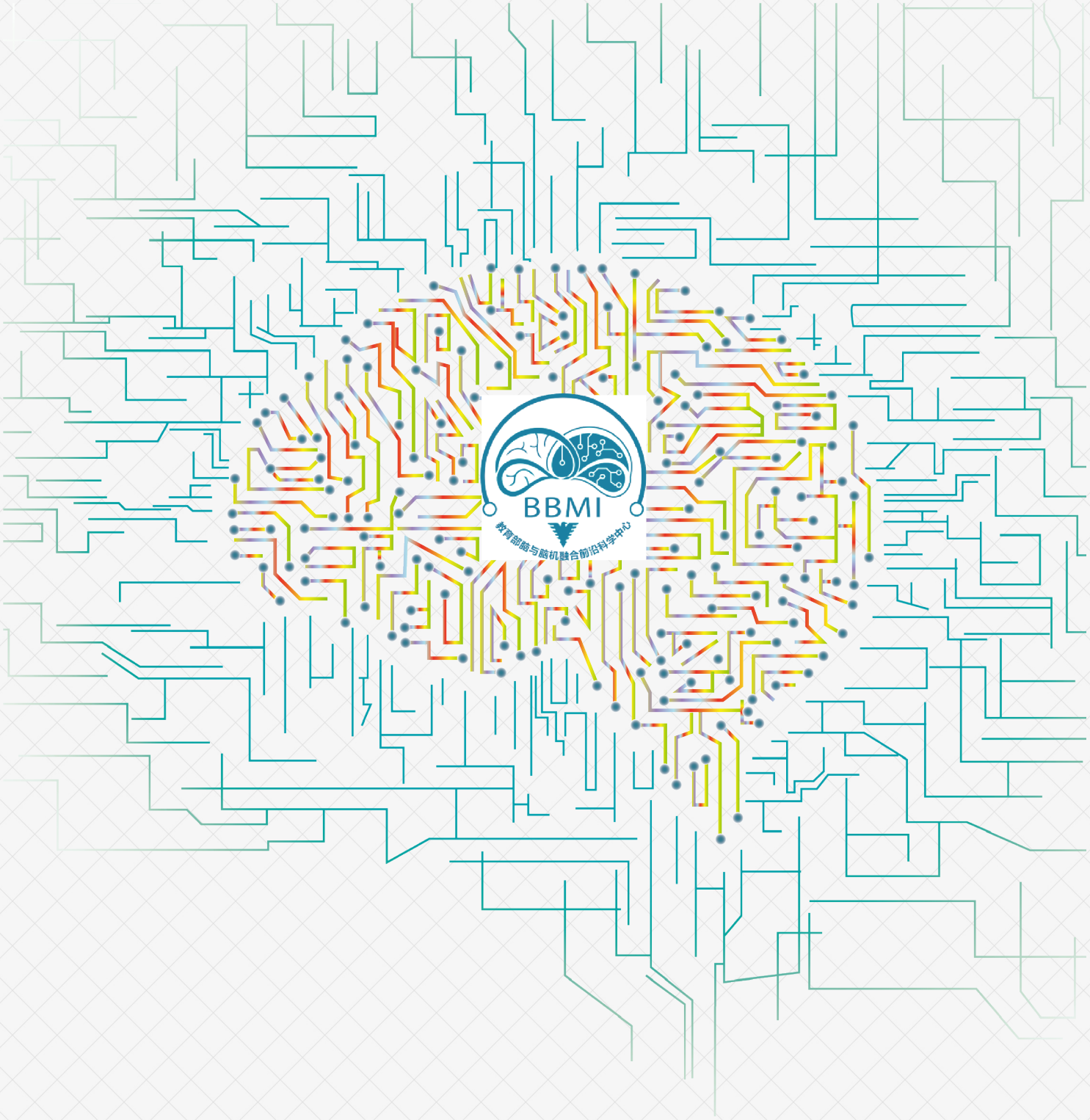
还是应当从认识每个孩子的特质，认识到人与人之间的差别，选择合适的教育方式方面着手。现代工业化社会统一标准所定义出来的“社交障碍”人群，可能在过去并不是问题，反而这种人群还具备独特的天赋和领导力。随着 AI 技术发展，很多传统的需要大量依赖人经验和重复的工作都能被取代（例如医生看皮肤病视觉识别），这也许也是一个重新思考基础教育的机会，有没有方法能够基于个体的独特性去开发他们的潜力，不再依赖一个一概而论的标准，这样也许更有利于人类的整体发展。

周鹏

今天专家们提出来一个很好的思路，我们应该转变角度，与其要求孤独症群体去适应社会，不如帮助社会来更好地接纳和包容他们。也要让学校和家长意识到，孤独症孩子有着自己的特长和独特性。

胡俊

在艺术界，不仅可以为这些特殊孩子打开新的一扇窗，还可以给我们重新认识艺术的角度。只要社会不把他们当成病人，能够为他们留有足够的空间，让他们少承受压力，就能帮助他们形成良好的自我认知，在创造性融合中发展出独特的技能。


BBMI
教育部脑与脑机融合前沿科学中心

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：jieyingfu@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