DOI:10.16016/j.1000-5404.202001185

2019 年中国脑科学研究进展



胡志安,何 超 400038 重庆,陆军军医大学(第三军医大学)基础医学院生理学教研室,脑与智能研究院

[摘要] 脑是人体最为复杂的器官,揭示脑的奥秘被认为是生命科学研究的"终极疆域"。迄今,脑科学研究在微观和宏观层面上已取得了一系列重大进展。中国科学家也为脑科学的发展做出了积极的贡献。在过去 1 年里,中国神经科学家在以下几个方面取得了重要成果:①脑功能原理,如进一步揭示了捕食、防御等本能行为的神经环路机制;②脑疾病的发病机制与诊治,如抑郁症、焦虑症、社交障碍的发病机制,亨廷顿病潜在的新疗法;③新技术、新材料的开发与应用,如新型去甲肾上腺素神经递质探针的开发,应用新型纳米材料使小鼠获得红外光感知能力。本文遴选了其中具有代表性的工作,并对其进行介绍。

[关键词] 本能行为;情感障碍;成瘾记忆;神经递质探针;脑科学;研究进展;中国

[中图法分类号] R322.81 [文献标志码] A

Progress in brain science in China during 2019

HU Zhi'an, HE Chao Department of Physiology, Institute of Brain and Intelligence, College of Basic Medical Sciences, Army Medical University (Third Military Medical University), Chongqing, 400038, China

[**Abstract**] Brain is the most complex organ in human body, and revealing its mystery is considered as the "ultimate territory" in biological science research. Till now, a series of significant progress has been made in the brain science research at the micro and macro levels. Chinese scientists have also made positive contributions to the development of the brain science. In the past year, Chinese scientists have made important achievements in the following aspects: ① the principle of brain functions, such as further revealing the circuitry mechanisms of predatory, defensive and other instinctive behaviors; ② the pathogenesis, diagnosis and treatment of brain diseases, such as the pathogenesis of depression, anxiety, social disorder and the potential new treatment of Huntington's disease; ③ the development and application of new technologies and materials, such as the development of norepinephrine neurotransmitter probe and the application of new nanomaterials that enables mice to obtain infrared light perception. In this article, the representative works are selected and introduced.

[**Key words**] instinctive behaviors; affective disorders; addictive memory; neurotransmitter probe; brain science; research progress; China

Supported by the Fund for Creative Research Groups of National Natural Science Foundation of China (31921003). Corresponding authors: HU Zhi'an, E-mail: zhianhu@aliyun.com; HE Chao, E-mail: hechaochongqing@163.com

[基金项目] 国家自然科学基金创新研究群体项目(31921003)

[作者简介] 胡志安,博士,教授,博士研究生导师。陆军军医大学基础医学院生理学教研室主任,脑与智能研究院执行院长。担任中国睡眠研究会副理事长和中国神经科学会常务理事。为国家自然科学基金创新群体牵头人,主持国家重点基础研究发展计划(973 计划)子课题、军委科技委国防科技创新特区重点项目、陆军军医大学军事医学创新预研基金重点项目等项目 4 项。获得中国人民解放军院校育才奖金奖、原中国人民解放军总后勤部优秀教师及重庆市道德模范标兵等荣誉。以通信作者在 *Science*、*Journal of Neuroscience*、*Cerebral Cortex*(3 篇)、*Progress in Neurobiology* 等 SCI 收录的重要国际期刊上发表论著 50 余篇。主要从事觉醒睡眠方面的研究。E-mail:zhianhu@aliyun.com

何 超,博士,副教授,硕士研究生导师。第三届中国科协青年人才托举工程入选者。主要从事觉醒睡眠与学习记忆方面的研究。E-mail:hechaochongqing@163.com

经过近1个世纪的探索,脑功能原理的研究取得了丰硕的成果。新的理论、新的技术层出不穷。自1960年以来,借助分子与细胞生物学提供的新方法,在微观层面上相当清楚地认识了神经活动,如动作电位、突触传递等基本过程。借助脑成像以及多通道放电监测技术等,在宏观层面上,解析了不同脑区神经元集群的活动规律及其动态变化。微观与宏观两方面的研究,极大地推动了人们对脑与脑疾病的认识。过去几十年,中国科学家也为脑科学的发展做出了重要的贡献。特别是在过去1年里,中国神经科学家在脑的工作原理、脑疾病的病理机制与诊治以及研究脑的技术方面取得了丰硕成果,本文甄选其中具有代表性的工作进行介绍。

1 脑工作原理的新认识

1.1 进食、捕食行为的神经机制

进食与捕食行为是生物重要的本能行为,其神经机制也是研究的热点。北京生命科学研究所曹鹏课题组以小鼠对蟑螂的捕食行为为模型,阐明了小鼠对猎物特征检测的关键神经机制[1]。哺乳动物的感觉中枢上丘与其他脊椎动物的视顶盖是同源结构。研究者发现上丘深层的一群神经元可以检测猎物在运动时发出的视觉和胡须触觉信号,并触发小鼠的捕食行为。这些上丘神经元向下游的未定带脑区投射。失活上丘-未定带神经通路抑制了小鼠的捕食行为,但不影响本能防御行为。这些证据表明,上丘-未定带神经通路是检测运动猎物特征并启动捕食行为的关键神经通路。

上海科技大学沈伟课题组进一步发现未定带脑区不仅对于小鼠提取猎物特征信息很关键,还编码奖赏性动机,促进捕食行为[2]。未定带通过不同的下游环路来调控进食和捕食行为。未定带投射至导水管周围灰质脑区的神经环路负责编码奖赏性动机,促进捕食行为引发奖赏;未定带投射至丘脑室旁核介导进食行为。这些发现有助于理解动物对特征提取和动机编码的关键神经机制,也为理解临床肥胖症和厌食症的发生提供了借鉴。

1.2 防御行为的神经机制

面对危险刺激产生有效的应对是物种生存与延续的关键。当危险刺激源是可以控制或者躲避时,动物会倾向采取主动防御策略,如逃跑行为。当该危险刺激源是无法控制或者躲避时,动物则更倾向采用被动防御策略,如装死的僵直行为。中国科学院深圳先进技术研究院王立平课题组发现从上丘-腹侧被盖区γ氨基丁酸(γ-aminobutyric acid, GABA)能神经元-中央杏仁核的一条神经环路,介导基于视觉的天敌威胁诱发的本能防御反应[3]。采用上视野的阴影刺激来模拟啮齿类动物被空中的天敌,如老鹰捕食的情景。这种范式可以由于环境线索的差异,诱发小鼠产生不同的防御行为,如逃跑、僵直等。该团队发现腹侧被盖区GABA能神经元介导了上视野危险信息的检测,并驱动了小鼠快速"逃回窝"的被动防御反应。腹侧被盖区的特异性通路介导的视觉本能防御反应依赖于上丘的钙调蛋白激酶Ⅱα阳性神经元的输入,并投射到中央杏仁核发挥效应。

此外,浙江大学医学院李晓明教授课题组发现了1条由丘脑网状核介导的从皮层至丘脑的神经环路,参与防御行为[4]。丘脑网状核中边缘亚区中小清蛋白(parvalbumin,PV)阳性GABA能神经元与条件性逃避主动防御行为相关。应用光遗传抑制丘脑网状核中边缘亚区PV神经元时,小鼠的本能逃避行为消失,出现僵直行为。相反,激活该群神经元时,小鼠会产生防御性逃跑等主动防御行为。通过顺行与逆行病毒追踪的方法,丘脑网状核中边缘亚区中PV神经元调节逃避行为依赖于上游前扣带皮层的输入,并抑制下游丘脑中线核团中的中央背内侧核,减少对杏仁核的兴奋性输入发挥效应。躲避天敌并做出适宜的防御反应是动物生存所需的重要的能力。这些发现推动了人们对生存至关重要的防御策略的神经机制的理解。

2 脑疾病发生机制与诊治策略的新探索

2.1 抑郁症的病理及治疗的神经环路机制

抑郁症以显著而持久的情绪低落为主要特征,已经成为世界第4大疾病。迄今,抑郁症发生的病理机制尚不完全清楚。浙江大学李晓明课题组揭示了1条参与抑郁症发生的新的神经通路,即杏仁核胆囊收缩素阳性神经元-伏隔核GABA能神经元通路[5]。光激活杏仁核的胆囊收缩素阳性神经元会诱导抑郁样行为。在社会压力应激导致的抑郁动物模型中,该环路的活动显著增强,光遗传技术抑制该环路的活动可以有效缓解抑郁症状。大麻素受体在这条环路特异性表达,并且在抑郁动物模型中该环路上的大麻素受体表达显著降低。敲除该环路上的大麻素受体也可以引起该环路突触活动增强,使得小鼠出现抑郁样表型。这些发现推动了人们关于抑郁症发病机制的认识,并为抑郁症的临床诊治提供了新的靶点。

慢性疼痛,如病理性神经痛、癌痛等会引起诸多的情绪障碍,如抑郁等。中国科学技术大学张智课题组揭示了疼痛致抑郁症的神经机制[6]。该课题组以中央杏仁核的GABA能神经元为靶点,发现中缝背核中的5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)能神经元通过5-HT_{1A}受体支配了中央杏仁核的生长抑素能神经

元。进一步研究发现,在持续疼痛伴抑郁样行为小鼠中,投射到中央杏仁核的 5-HT 能神经元活动下降,使得中央杏仁核中 5-HT 的含量降低,最终导致了中央杏仁核谷氨酸能神经元去抑制而兴奋。激活 5-HT 神经元到中央杏仁核神经环路可显著改善疼痛及抑郁样行为。该发现对解析慢性疼痛和抑郁症共病的发病机制具有重要的意义。

暨南大学任超然课题组深入阐释了光疗抗抑郁作用的神经环路机制[7]。该课题组发现视网膜神经节细胞可直接投射至丘脑腹侧外膝体和膝状体间小叶,后者 GABA 能神经元可直接投射至外侧缰核,并抑制外侧缰核的活动。在慢性负性打击及社交挫败抑郁样小鼠模型,光遗传学激活该通路时可缓解抑郁样行为。该研究加深了我们对光在调控情绪中的功能及机制的理解,有助于回答光疗为何能够缓解抑郁这一科学问题。

2.2 焦虑症的分子病理机制

焦虑障碍是另一种常见的神经精神疾病。目前普遍认为,焦虑的发生与个体生物学特征和社会心理因素有关,但其具体的神经机制尚不清楚。浙江大学靳津课题组揭示了 $CD4^+$T 细胞嘌呤合成代谢功能紊乱与焦虑行为之间的联系[8]。在慢性应激状态下,小鼠体内白三烯 b4 含量上升,使非炎性 $CD4^+$ T 细胞线粒体分裂。$CD4^+$ T 细胞线粒体分裂可导致转录因子 IRF1 累积,IRF1 促使葡萄糖更多的通过戊糖磷酸途径代谢,进而合成黄嘌呤。慢性应激焦虑模型中,小鼠血清黄嘌呤含量有显著的上升。临床证据也表明焦虑症患者血清黄嘌呤水平升高。$CD4^+$T 细胞产生的过量次黄嘌呤和黄嘌呤通过血液循环进入脑部,与脑左侧杏仁核中少突胶质细胞上的腺苷受体结合,造成少突胶质细胞激活,进而过度活化左侧杏仁核神经元导致焦虑症状。

此外,南京医科大学韩峰课题组发现 TMEM74 蛋白与焦虑密切相关,焦虑行为导致小鼠杏仁核 TMEM74 蛋白显著降低,而过表达 TMEM74 蛋白能够有效改善小鼠的焦虑样表型[9]。利用 CRISPR-Cas9 技术,在杏仁核脑区特异性敲除 *tmem74* 基因也能导致小鼠焦虑行为。敲除 *tmem74* 基因后杏仁核神经元兴奋性增强。这些发现对了解焦虑症的发病机制以及开发治疗焦虑的药物具有重要意义。

2.3 自闭症等社交障碍的发病机制

自闭症是目前备受关注的儿童精神疾病,其核心症状是社交障碍及重复刻板行为,但其发病机制不清。第四军医大学武胜昔课题组采用了 shank3 基因缺失自闭症小鼠模型,证实了在 shank3 缺失自闭症小鼠的前扣带回皮层锥体神经元兴奋性异常与自闭症密切相关[10]。在敲除 shank3 基因后前扣带回皮层脑区中兴奋性神经元之间的突触的结构和功能发生紊乱,表现为锥体神经元树突棘密度降低, AMPA 受体介导微小兴奋性突触后电流减弱。特异性局部敲除前扣带回皮层神经元中 shank3 基因后引起神经元兴奋性与突触传递异常,并在行为上表现出自闭症样行为。利用光遗传学技术激活前扣带回皮层脑区锥体神经元后可缓解 shank3 基因敲除小鼠焦虑样行为,并且可改善 shank3 敲除小鼠的社交行为障碍。化学遗传学方法激活前扣带回皮层脑区锥体神经元也可以产生类似的行为效应[10]。这一发现将有助于我们更好地了解正常社会行为和神经发育障碍导致的社交缺陷的神经机制。

此外,浙江大学徐晗课题组揭示了前额叶皮层的抑制性微环路调控社交恐惧的机制[11]。小鼠经历社交恐惧后前额叶皮层有大量 c-fos 激活,而用药理学方法失活前额叶皮层则降低小鼠的社交恐惧程度。当社交恐惧发生时前额叶皮层表达 PV 的抑制性神经元的动作电位发放活动显著下降,而兴奋性神经元的活动显著升高。药理遗传学实验证实前额叶皮层生长抑素神经元激活抑制了 PV 神经元的活动,使得兴奋性谷氨酸神经元的兴奋性增强,导致了社交恐惧行为的发生。该研究推动了人们对社交恐惧症的神经机制的认识。

2.4 成瘾记忆的神经环路机制

毒品成瘾是危害严重的社会问题,但成瘾的机制尚不完全清楚。浙江大学李晓明课题组发现腹侧被盖区到中缝背核存在两条平行的抑制性通路参与吗啡成瘾[12]。一条是头端腹侧被盖区到中缝背核的抑制性 GABA 能神经元,该通路特异地参与吗啡成瘾,激活它可以显著降低对吗啡成瘾,但不影响吗啡的镇痛效果。另一条是尾端腹侧被盖区到中缝背核的五羟色胺能神经元。该研究进一步揭示了成瘾的机制。

成瘾者脱毒后,仍然有很多因素可导致毒品复吸,其中一个重要因素是当脱毒者进入曾经出现吸毒或戒断的场景中时,可激活成瘾记忆,导致毒品复吸。因此,研究成瘾记忆的神经机制对干预毒品复吸具有重要意义。复旦大学马兰课题组发现腹侧海马 CA1 区到伏隔核存在成瘾记忆的印迹细胞[13]。在特定环境给予可卡因,可使小鼠产生条件位置偏好的记忆,即小鼠表现出对该特定环境的偏爱。该研究团队发现记忆印迹细胞出现在伏隔核和海马 CA1 区。抑制印迹细胞可使条件位置偏好记忆出现障碍。化学遗传慢性激活 CA1 后伏隔核脑区 c-fos 表达增加,表明它们之间存在功能联系。抑制 CA1-伏隔核环路降低小鼠对可卡因依赖的记忆表达。该环路中 CA1 负责编码情景相关的记忆,伏隔核中的多巴胺 1 型受体阳性神经元负责编码药物依赖的奖赏的记忆。这一发现为可卡因

药物成瘾的研究提供新的视角。

此外,复旦大学郑平课题组发现戒断场景可以激活杏仁核投向前额叶皮层的神经环路,抑制这条环路明显抑制戒断场景对成瘾记忆的激活[14]。该通路将信息输送到前额叶皮层,然后由前额叶皮层通过其投射神经元将信息再次发送到杏仁核,激活杏仁核另一亚群神经元,引起成瘾记忆提取。这一发现表明前额叶皮层作为神经环路的枢纽在戒断场景重新激活成瘾记忆中发挥了重要作用,为干预毒品复吸提供了新的思路。

2.5 痒觉信息处理的中脑机制

痒觉是一种能够引起抓挠欲望的不愉快的感觉,大多数皮肤性疾病都伴随着严重的瘙痒症状。痒觉产生后除了引起厌恶的感觉外,抓挠后还会产生很舒服的愉悦感,并形成一种越挠越痒、越痒越想挠的循环。然而目前有关痒觉在大脑如何进行信息处理、编码和加工的机制尚不清楚。上海交通大学徐天乐课题组和上海科技大学胡霁课题组发现中脑腹侧被盖区 GABA 能和多巴胺能神经元在痒觉发生过程中呈现两种不同的激活反应[15]。GABA 能神经元可被急性痒刺激瞬时激活,与抓挠的启动几乎同步,而多巴胺能神经元则只有在抓挠持续一段时间以后才会发生激活。有意思的是,阻止动物抓挠致痒剂注射部位的皮肤,则多巴胺能神经元的激活可被阻断,而 GABA 能神经元的激活反而更加明显。通过光遗传手段操控两种不同类型的神经元,发现 GABA 能神经元介导了致痒剂引起的厌恶感,而多巴胺能神经元则介导了抓挠后的愉悦感。该研究揭示了瘙痒-抓挠-愈痒-愈挠这一循环的神经环路机制,为理解痒觉的高位中枢发生原理提供了理论依据。

2.6 亨廷顿病潜在的新疗法

亨廷顿病是一种神经退行性疾病,临床表现为不自主的舞蹈样动作、认知障碍等症状。由于引起该病的变异亨廷顿蛋白(mutant huntingtin protein, mHTT)无法靶向清除,目前并未有较好的治疗手段。复旦大学鲁伯埙课题组开创性地提出基于自噬小体绑定化合物的药物研发原创概念[16]。自噬过程中关键蛋白 LC3 被脂化后聚合扩增,形成膜结构,并将蛋白等降解底物包裹于其中,与溶酶体融合后,包裹的物质得以降解。该课题组发明一种小分子绑定化合物(或称为小分子胶水),能够牢牢地将 LC3 及 mHTT 黏在一起,进而将 mHTT 包裹进入自噬小体进行降解。同时,小分子胶水并不黏附野生型亨廷顿蛋白。该团队发现小分子化合物在小鼠神经元、亨廷顿病患者细胞以及亨廷顿病果蝇模型中,均可显著降低 mHTT 水平,而对野生型亨廷顿蛋白水平几乎没有影响。在体实验显示,这种化合物可以跨过血脑屏障,并通过低剂量腹腔给药直接降低亨廷顿病小鼠的大脑皮层及纹状体的 mHTT 水平,而不影响脑组织中的野生型亨廷顿蛋白水平,也改善了疾病相关的行为表型[16]。这一系列发现有望为亨廷顿病的临床治疗带来新曙光。

3 新型脑科学技术、材料的开发与应用

3.1 新型去甲肾上腺素神经递质荧光探针技术

去甲肾上腺素作为一种重要的单胺类神经递质,在脑内参与诸多重要的生理过程,如注意力、觉醒维持、学习与记忆等。因此,以高时空分辨率的方式检测去甲肾上腺素的动态变化尤为重要,然而现有的技术无法实现对它在体分布的精确检测。为了解决以上的技术瓶颈,北京大学李毓龙课题组开发并优化了一类基于 G 蛋白偶联受体的去甲肾上腺素荧光探针[17]。通过在人源去甲肾上腺素受体特定位置嵌入对结构变化敏感的荧光蛋白,使去甲肾上腺素这一化学信号转化为荧光信号,结合现有的荧光成像技术,即可实时监测去甲肾上腺素浓度的动态变化。通过对探针全方位的优化,开发出具有低/高亲和力的两种版本的荧光探针,除均具有极高的分子特异性和时空分辨率外,还可分别用于检测定向突触传递和非定向突触传递的去甲肾上腺素释放。该探针将成为研究去甲肾上腺素相关神经环路的重要工具。

3.2 显微光学切片断层成像技术用于前额叶皮层抑制性神经元远距离输入全脑图谱的绘制

脑是一个高度复杂的多层次系统。从最基本神经元间的突触、神经元以及脑区,跨越了多个数量级的空间级别尺度。对于特定尺度上的问题,已有较成熟的研究手段。例如,透射电镜能够以纳米分辨率对突触进行研究,核磁共振技术则是研究脑区活动的重要工具。但是,在特定尺度上获取的信息仍不足以揭示脑的工作原理。迄今,科学家需要能够提供大脑跨层次结构信息的研究技术。华中科技大学骆清铭课题组自主研发了荧光显微光学切片断层成像系统(fluorescence Micro-optical Sectioning Tomography, fMOST),其目的是获取亚微米分辨率的完整脑的结构。利用自主研发的 fMOST 技术,该课题组绘制了小鼠内侧前额叶皮层三类抑制性神经元(PV 阳性、生长激素抑制素阳性和表达血管活性肠肽阳性神经元)长距离输入的全脑图谱[18]。研究人员重建了 119 个输入神经元的三维形态结构,发现前额叶大部分抑制性神经元位于皮层第 2、3 层,抑制性神经元上游输入脑区主要为纹状体、苍白球、杏仁核、丘脑、下丘脑、海马、中脑等脑区。基底前脑的输入神经元可同时调控内侧前额叶及丘脑核团,而后者也可投射到内侧前额叶,形成基底前脑-前额叶皮层-丘脑的神经环路。该研究为理解基底前脑和丘脑如何调控皮层和皮层下的神经活动提供了新

的模型,为研究该脑区相关的疾病提供了很好的解剖学基础。

3.3 新型纳米材料使动物获得红外光感知能力

自然界中电磁波波谱范围很广,能被我们眼睛感受的可见光仅占电磁波谱里很小的一部分。由于超过700 nm的红外光的光子能量较低,迄今,没有发现任何动物感光细胞能够感知超过700 nm的红外光,更无法在大脑中形成红外光图像视觉。中国科学技术大学薛天课题组采用新型纳米材料,使动物获得了红外光感知和红外图像视觉能力[19]。该课题组制造的纳米颗粒,可以紧密地附着于光感受器细胞上。当红外光照射到视网膜时,这些纳米颗粒能够捕获较长波长的红外光,并发射出在可见光范围内的较短波长的光。附近的视杆细胞或视锥细胞吸收这些较短波长的光,并向视皮层传递信息。单细胞电生理记录、在体视网膜电图和视觉诱发电位实验证明了从外周感光细胞到大脑视觉中枢,视网膜下腔注射该类型纳米颗粒的小鼠不仅获得感知红外线的能力,还可以分辨复杂的红外图像。此外,小鼠在获得红外视觉的同时,其可见光的视觉未受到影响。该项技术极大地拓展了动物视觉的波谱范围,突破了视觉感知的物理极限。

4 展望

2019年,中国科学家进一步揭示捕食、防御等本能行为的神经环路机制,并在脑疾病如情感障碍、社交障碍、成瘾、亨廷顿病等方面取得了重要突破。此外,新型神经递质探针以及fMOST技术的开发为脑科学的研究提供了有力的工具。揭示大脑奥秘的重要性是毋庸置疑的。笔者认为,揭示脑的工作原理,首先需要全面了解特定脑功能的结构基础,即解析全脑的网络结构,绘制功能连接图谱。目前,主流的研究策略是"还原"方式,解析网络中局部环路联系及其功能,通过对局部的了解,进而构建脑图谱。令人欣慰的是,脑科学研究一个新的趋势是在介观(微米尺度)层次从全脑"整体"出发绘制脑图谱,如哥伦比亚大学研究人员绘制了秀丽隐杆线虫全部神经元的完整图谱,以及全部神经元之间的7 000个突触连接[20]。哈佛大学研究人员检测了自由活动的斑马鱼幼虫全脑神经元活动,并揭示觅食行为的神经网络机制[21]。随着细胞特异的鉴定、操控以及活动监测等技术的应用,完成脑图谱的绘制指日可待。届时,我们对实现脑功能精细的结构基础将会有全景性的认识。

要完整地理解脑功能原理,除了绘制脑连接图谱外,另一个重要方面是揭示实现特定脑功能的神经网络的工作原理或工作模式。例如:在神经环路或网络模块中,众多细胞的活动通过何种编码、动态地组合、加工的方式实现脑的感知与运动功能呢?神经网络的电活动又如何产生了复杂的心理活动(自知、思维、情感等)呢?神经网络又如何编码、贮存以及提取记忆信息呢?较绘制脑连接图谱的快速推进,目前,对神经网络模块化的结构如何完成特定脑功能原理的解析,无论是理论研究,还是在研究的技术上均进展缓慢,针对神经网络如何实现脑的高级功能等一系列问题上,目前仍然未取得实质性突破。过去1年,我国科学家主要在揭示特定脑功能的神经环路层面上开展卓有成效的工作。毫无疑问,针对神经网络的工作原理或模式,我国科学家亟需构架新的理论,开发新的颠覆性技术,力争在神经网络的工作原理或信息处理的机制上取得突破,才能完整地理解脑功能原理。

脑是高度复杂的多层次系统,直接解析成年脑的网络结构与其工作原理是一个巨大的挑战。但从发育的角度来看,脑内的神经网络模块化结构是少量的细胞通过增殖、分裂构筑而来。发育过程中各个特定神经网络模块是逐步"组装"的,他们具有自己的"发育时间表",如:控制摄食等本能行为神经网络最早成熟,而运动、语言等相关的神经网络成熟较晚。为此,在特定发育阶段,追踪较少的、简单的神经网络结构的动态变化,以及这种变化引起脑功能的改变,可为我们揭示脑功能原理提供更简便的途径。近年,利用先进的scRNA-seq技术,科学家可对不同发育阶段、不同脑区神经元和胶质细胞转录组进行检测,进而绘制以基因表达为基础的细胞图谱。依据细胞图谱,科学家已经对不同发育阶段细胞类型、不同类型细胞之间的联系以及对应的脑功能开展了研究。例如:科学家已经绘制视网膜、下丘脑视前区等脑区的细胞图谱[22-23];我国研究人员也绘制了人脑前额叶胚胎发育过程的单细胞转录组图谱,解析了人类胚胎大脑前额叶发育的细胞类型以及不同细胞类型之间的发育关系[24]。发育过程中研究细胞图谱变化与脑功能成熟的对应关系,将从另一个视角促进我们对脑的工作原理的认识。

脑科学的研究对人类的健康至关重要,脑的疾病如自闭症、智障、抑郁症、成瘾、阿尔茨海默症、帕金森症等,不仅产生巨大的社会经济负担,而且会严重影响人类的高级功能。为此,除了揭示脑功能的原理外,我国研究人员还亟需开展脑的疾病的病理机制与诊治的研究,积极推动新的理论成果向临床应用转化。目前,我国对脑疾病的研究仍主要采用了啮齿类模式动物,并取得了一系列重要进展。推动这些理论向应用转化,还亟需建立起猕猴等非人灵长类动物的疾病模型,探讨其脑疾病的病理机制,测试潜在新的诊疗手段。

参考文献:

[1] SHANG C P, LIU A X, LI D P, *et al*. A subcortical excita-

tory circuit for sensory-triggered predatory hunting in mice [J]. Nat Neurosci, 2019, 22(6): 909-920. DOI: 10.1038/s41593-019-0405-4.

[2] ZHAO Z D, CHEN Z M, XIANG X K, *et al*. Zona incerta GABAergic neurons integrate prey-related sensory signals and induce an appetitive drive to promote hunting[J]. Nat Neurosci, 2019, 22(6): 921-932. DOI: 10.1038/s41593-019-0404-5.

[3] ZHOU Z, LIU X, CHEN S, *et al*. A VTA GABAergic neural circuit mediates visually evoked innate defensive responses [J]. Neuron, 2019, 103(3): 473-488.e6. DOI: 10.1016/j.neuron.2019.05.027.

[4] DONG P, WANG H, SHEN X F, *et al*. A novel cortico-intrathalamic circuit for flight behavior [J]. Nat Neurosci, 2019, 22(6): 941-949. DOI: 10.1038/s41593-019-0391-6.

[5] SHEN C J, ZHENG D, LI K X, *et al*. Cannabinoid CB1 receptors in the amygdalar cholecystokinin glutamatergic afferents to nucleus accumbens modulate depressive-like behavior [J]. Nat Med, 2019, 25(2): 337-349. DOI: 10.1038/s41591-018-0299-9.

[6] ZHOU W, JIN Y, MENG Q, *et al*. A neural circuit for comorbid depressive symptoms in chronic pain [J]. Nat Neurosci, 2019, 22(10): 1649-1658. DOI: 10.1038/s41593-019-0468-2.

[7] HUANG L, XI Y, PENG Y F, *et al*. A visual circuit related to habenula underlies the antidepressive effects of light therapy[J]. Neuron, 2019, 102(1): 128-142.e8. DOI: 10.1016/j.neuron.2019.01.037.

[8] FAN K Q, LI Y Y, WANG H L, *et al*. Stress-induced metabolic disorder in peripheral CD4+ T cells leads to anxiety-like behavior[J]. Cell, 2019, 179(4): 864-879.e19. DOI: 10.1016/j.cell.2019.10.001.

[9] SHAO L X, JIANG Q, LIU X X, *et al*. Functional coupling of Tmem74 and HCN1 channels regulates anxiety-like behavior in BLA neurons[J]. Mol Psychiatry, 2019, 24(10): 1461-1477. DOI: 10.1038/s41380-019-0402-8.

[10] GUO B, CHEN J, CHEN Q, *et al*. Anterior cingulate cortex dysfunction underlies social deficits in Shank3 mutant mice [J]. Nat Neurosci, 2019, 22(8): 1223-1234. DOI: 10.1038/s41593-019-0445-9.

[11] XU H F, LIU L, TIAN Y Y, *et al*. A disinhibitory microcircuit mediates conditioned social fear in the prefrontal cortex [J]. Neuron, 2019, 102(3): 668-682.e5. DOI: 10.1016/j.neuron.2019.02.026.

[12] LI Y, LI C Y, XI W, *et al*. Rostral and caudal ventral tegmental area GABAergic inputs to different dorsal raphe neurons participate in opioid dependence[J]. Neuron, 2019, 101(4): 748-761.e5. DOI: 10.1016/j.neuron.2018.12.012.

[13] ZHOU Y M, ZHU H W, LIU Z Y, *et al*. A ventral CA1 to nucleus accumbens core engram circuit mediates conditioned place preference for cocaine[J]. Nat Neurosci, 2019, 22(12): 1986-1999. DOI: 10.1038/s41593-019-0524-y.

[14] SONG J, SHAO D, GUO X, *et al*. Crucial role of feedback signals from prelimbic cortex to basolateral amygdala in the retrieval of morphine withdrawal memory [J]. Sci Adv, 2019, 5: eaat3210.

[15] SU X Y, CHEN M, YUAN Y, *et al*. Central processing of itch in the midbrain reward center[J]. Neuron, 2019, 102(4): 858-872.e5. DOI: 10.1016/j.neuron.2019.03.030.

[16] LI Z, WANG C, WANG Z, *et al*. Allele-selective lowering of mutant HTT protein by HTT-LC3 linker compounds[J]. Nature, 2019, 575(7781): 203-209. DOI: 10.1038/s41586-019-1722-1.

[17] FENG J, ZHANG C, LISCHINSKY J E, *et al*. A genetically encoded fluorescent sensor for rapid and specific *in vivo* detection of norepinephrine[J]. Neuron, 2019, 102(4): 745-761.e8. DOI: 10.1016/j.neuron.2019.02.037.

[18] SUN Q T, LI X N, REN M, *et al*. A whole-brain map of long-range inputs to GABAergic interneurons in the mouse medial prefrontal cortex[J]. Nat Neurosci, 2019, 22(8): 1357-1370. DOI: 10.1038/s41593-019-0429-9.

[19] MA Y Q, BAO J, ZHANG Y W, *et al*. Mammalian near-infrared image vision through injectable and self-powered retinal nanoantennae[J]. Cell, 2019, 177(2): 243-255.e15. DOI: 10.1016/j.cell.2019.01.038.

[20] COOK S J, JARRELL T A, BRITTIN C A, *et al*. Whole-animal connectomes of both Caenorhabditis elegans sexes[J]. Nature, 2019, 571(7763): 63-71. DOI: 10.1038/s41586-019-1352-7.

[21] MARQUES J C, LI M, SCHAAK D, *et al*. Internal state dynamics shape brainwide activity and foraging behaviour [J]. Nature, 2020, 577(7789): 239-243. DOI: 10.1038/s41586-019-1858-z.

[22] LUKOWSKI S W, LO C Y, SHAROV A A, *et al*. A single-cell transcriptome atlas of the adult human retina [J]. EMBO J, 2019, 38(18): e100811. DOI: 10.15252/embj.2018100811.

[23] MOFFITT J R, BAMBAH-MUKKU D, EICHHORN S W, *et al*. Molecular, spatial, and functional single-cell profiling of the hypothalamic preoptic region[J]. Science, 2018, 362(6416): eaau5324. DOI: 10.1126/science.aau5324.

[24] ZHONG S J, ZHANG S, FAN X Y, *et al*. A single-cell RNA-seq survey of the developmental landscape of the human prefrontal cortex[J]. Nature, 2018, 555(7697): 524-528. DOI: 10.1038/nature25980.

(收稿:2020-01-22;修回:2020-02-05)

(编辑 吴培红)