

双脑中心

上半年刊 2022



Page 1

嗅觉感知调控胶质瘤发生

Page 11

神经外科“创想家”——张建民团队采访



双脑中心主任致辞

胡海岚

双脑动态

- 08 科技创新 2030 —“脑科学与类脑研究”重大项目
- 08 胡海岚获颁“世界杰出女科学家奖”
- 09 学术交流动态

科研进展

- 01 嗅觉感知调控胶质瘤发生
刘冲课题组
- 03 破解慢性压力导致抑郁的时空动态密码
崔一卉课题组
- 04 解析糖尿病性神经痛发生的分子细胞机制
徐贞仲课题组
- 05 解析双相障碍的“微生物-肠-脑”轴机制
胡少华课题组
- 06 捕食行为的序列编码神经机制
李浩洪课题组
- 07 多模态柔性脑机接口
汪浩课题组

神外专访

- 11 神经外科“创想家”
张建民
- 15 脑胶质母细胞瘤的新疗法—化学动力学治疗
潘渊博
- 17 癫痫治疗新突破，推进国产闭环神经调控的临床转化
蒋鸿杰

双脑学者

- 19 简单专注成就人间大爱
吴志英
- 22 走近类脑计算
潘纲、林芃
- 25 创新突破，快乐科研
王晓东
- 26 以“兴趣”为导向，志存高远，放眼未来
李培超
- 27 心理为帆，脑海起航
贾珂

总编辑：段树民 胡海岚

副总编辑：蒋笑莉 斯科 王跃明 高志华

责任编辑：王银儿 刘源 傅洁莹

编辑部：黄佳睿 刘晖 谭日升 张雅楠 罗宇翔

美术编辑：格索普生物团队

特别感谢：Brainnews 团队 Chris Wood

主任 致辞



胡海岚 主任

教育部脑与脑机融合前沿科学中心

精神疾病与神经疾病一直是困扰医学界的两大难题。当我们在为美景感叹、为生活欢呼时，抑郁症患者只能独自一人蜷缩在角落，拼尽全力也跑不出心里的阴影；当我们在远足踏青、亲近自然时，癫痫患者还在艰难地同身体不合时宜的运动做斗争。在神经科学飞速发展的今天，我们不再仅仅局限于探索基础的规律，而更加希望能通过我们的努力为临床医学提供思路，为人类疑难杂症的治疗带去新的曙光。

习近平总书记强调，“要把满足人民对美好生活的向往作为科技创新的落脚点”。今年上半年，双脑中心在神经科学的基础研究与临床转化的交叉领域收获了源源不断的原创成果。刘冲课题组首次将我们常见的感觉嗅觉和令医生患者都“头疼”的脑瘤联系到一起，发现嗅觉能够感知并调控胶质瘤的发生，为脑胶质瘤的治疗开创了新颖的方向；张建民课题组不仅开发了针对脑胶质母细胞瘤的全新疗法“化学动力治疗”，显著延长了脑瘤患者的生存时间，还推动了国产神经调控器的临床转化，使癫痫等运动障碍患者的生活质量有了很大的改善。除此之外，崔一卉课题组与胡少华课题组分别推进了抑郁的慢性压力应激与双相情感障碍的脑肠轴机制的研究进展，有助于优化精神障碍的临床诊疗；徐贞仲课题组与汪浩课题组分别揭示了GPR177调控糖尿病性神经痛的分子细胞原理，发明了新型多模态具核磁兼容性的水凝胶皮层电极，为解决神经疾病这道难题提供了不同的“解题思路”。双脑中心多个课题组主持“脑科学与类脑研究”科技创新2030重大科技项目，全面布局包含脑机交互计算融合研究平台、恐惧情绪的神经环路机制研究、情感障碍新治疗策略的机制研究等方面的中国脑计划研究。

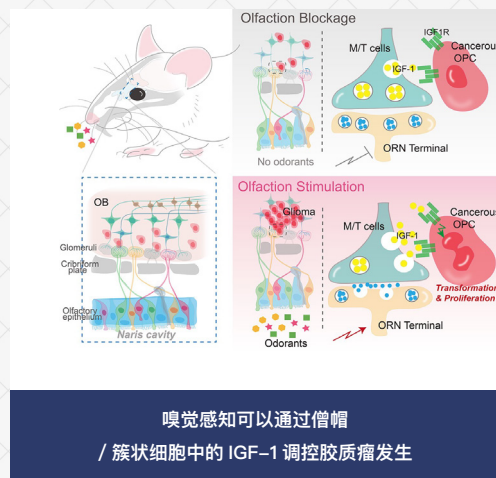
也许，脑科学的转化研究还需要不断的努力与发展，也还有很多“卡脖子”难题等待我们去解析和攻克，但我们相信，在中国脑计划“一体两翼”的大格局下，在双脑中心学术自由、交流丰富的大平台上，来自不同领域的科学家们一定会交织碰撞出思维火花，以新的视角、新的高度，围绕重大科学技术和关键问题来服务于国家重大战略需求。

嗅觉感知 调控胶质瘤发生

动物时刻都会受到来自周围环境的各种感官刺激，如气味、声音、光线及对物体的触碰等，这些感觉信息的输入对于动物寻找食物和躲避捕食者等原始需求至关重要。相较于动物而言，我们人类接触到的感官刺激可能更为丰富；尤其是近百年来科技飞速发展，使得我们能够通过网络上的图片、视频等获得更丰富的感官感受。多样化的感官刺激对正常生理功能的维持具有重要的意义，但同时也影响着包括癌症在内的多种疾病。

胶质瘤是最常见的原发性颅内肿瘤，年发病率约为 3-8 人 / 10 万人，恶性胶质瘤患者的中位生存期仅有 15 个月。虽然作为大脑基本功能单元的神经元与恶性胶质瘤细胞的交流非常密切，但目前仍然不明确神经元活动是否会直接调控恶性胶质瘤的发生。此外，以神经元活动为基础的大脑正常生理功能如外界的感官刺激是否能直接影响恶性胶质瘤的发生与发展也还不清楚。

近日，浙江大学刘冲团队在 *Nature* 杂志上发表重要研究成果，对上述问题进行了回答。首先，研究团队构建了一个合适的小鼠自发胶质瘤模型作为研究对象。在该模型中，肿瘤主要自发产生在嗅球的突触小球层，即嗅觉环路第一级神经元（嗅觉受体神经元）和第二级神经元（僧帽 / 簇状细胞）的信息交流区域，暗示嗅觉环路的神经元活动对肿瘤起到关键性作用。接着，研究团队利用化学遗传学，精确影响嗅神经的活动。结果发现，抑制嗅神经活动后肿瘤体积下降，而激活嗅神经活动后肿瘤体积增加。为了进一步证明外部嗅觉输入可以直接影响胶质瘤发生，研究团队设计了一个精巧的实验：将一个小硅胶塞塞入小鼠一侧鼻腔，直接剥夺其单侧的嗅觉输入。令人惊讶的是，这种简单的物理性嗅觉干预即可显著抑制同侧嗅球中肿瘤的发生与发展。综上，利用化学遗传学及物理方法，研究团队充分证明



了嗅觉感知可以调控胶质瘤的发生。

在此基础上，研究团队对其机制进行了深入探究。研究团队利用单侧堵鼻孔小鼠两侧嗅球的 RNA-seq 数据，筛选出了潜在效应因子胰岛素样生长因子 (Igf1)，而课题组之前的工作已经证明了其受体 IGF1R 对胶质瘤发生发展的重要作用。在确认嗅球中 Igf1 主要是表达在嗅觉环路第二级神经元僧帽 / 簇状细胞中后，研究团队构建了一个新的小鼠模型，以实现互不干扰的肿瘤发生和微环境操纵。实验结果明确了敲除僧帽 / 簇状细胞特异性的 Igf1 可以降低肿瘤体积。最后，团队在 CKO 肿瘤模型的基础上，同时激活嗅神经并阻断 IGF-1 信号通路，发现激活嗅神经导致的促瘤作用被完全消除，证明了嗅觉活动主要是通过 IGF-1 信号通路调控肿瘤发生。

本工作利用了一系列精巧的小鼠遗传学模型，证明了感觉刺激可以通过相应功能环路直接影响胶质瘤发生，揭示了外部环境刺激可能是一种新的胶质瘤诱发因素。同时，该工作提示微环境中神经元来源的 IGF1 可以作为胶质瘤治疗的新靶点，为进一步探索不同感觉刺激如视觉、听觉、触觉及情绪认知等精神活动是否与胶质瘤发生相关提供了理论基础。

刘冲课题组

实验室长期致力于胶质瘤发生与发展的研究，通过开发一系列超高时间 - 空间分辨率基因工程小鼠模型，实现对于胶质瘤起源及整个演进过程的可视化追踪及精准在体生物学分析。同时通过多学科交叉优势，结合发育生物学研究理念，从不同层次和角度解析胶质瘤发生和演进的规律，并探索其临床转化应用。

嗅觉的抑制是否导致其他感觉信号的代偿性增强，从而增加其他脑区的胶质瘤发病率？

刘冲：在分析嗅觉剥夺小鼠肿瘤数据的时候，我们发现了一个非常有意思的现象：利用橡胶塞堵住小鼠左侧鼻孔之后，其初级嗅觉环路（嗅球）中的肿瘤发生率下降了，但是嗅觉环路的高级中枢以及在其他的一些功能核团肿瘤增加，如僵核。这些结果提示当抑制嗅觉之后，相关脑区可能会产生代偿性活动，促进肿瘤发生，但是具体的机制仍然需要进一步的探究。

胶质瘤的嗅球好发性主要归结于嗅觉信号输入的特殊性还是嗅球区域胶质瘤前体细胞的特殊性？

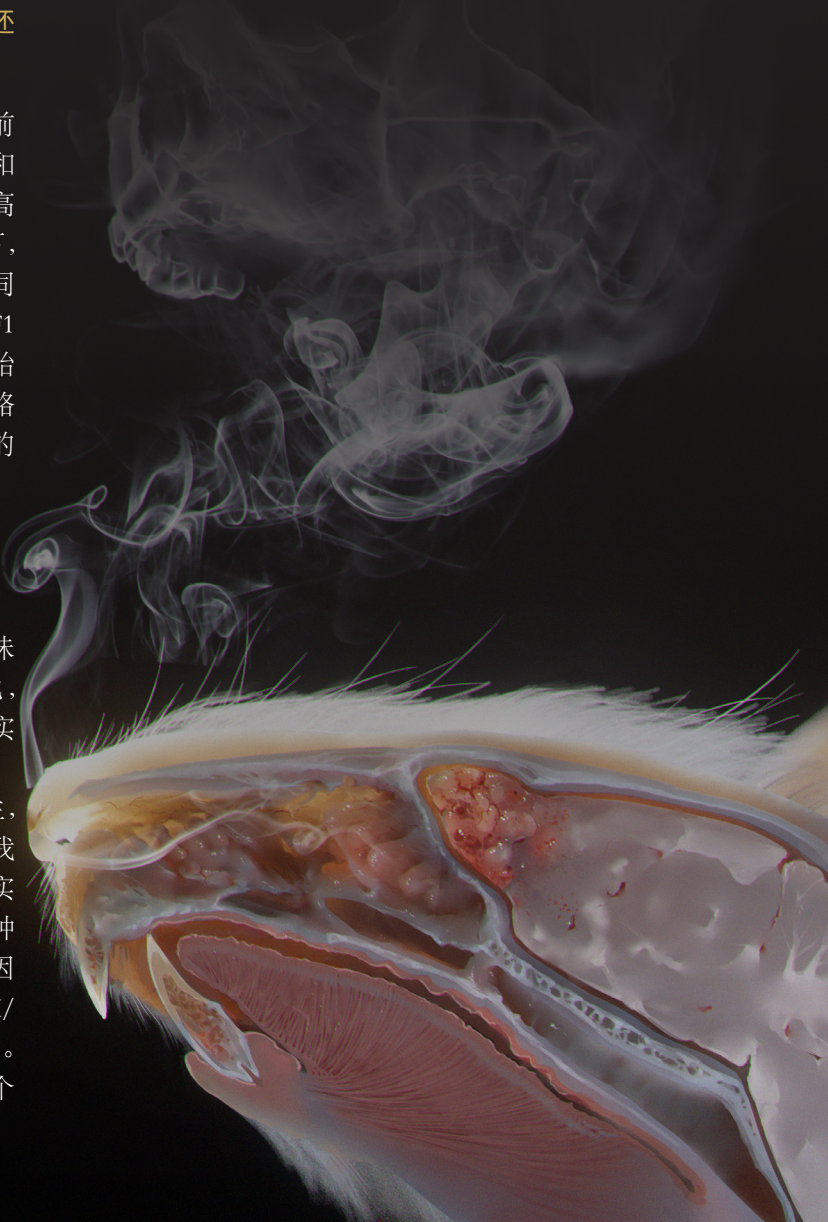
刘冲：我们认为是两者共同作用的结果。我们团队之前发表在 *Advanced Science* 的工作，发现将起始突变 p53 和 NF1 引入前体细胞后，前体细胞内的分子信号网络变得高度依赖于 IGF1R 信号通路。而且，即使在不同的突变背景下，胶质瘤细胞都会对 IGF1R 信号通路高度敏感，排除了不同突变对于结果的影响。结合我们在本工作中的发现，IGF1 分子高度富集于嗅球之中。综上所述，我们认为获得起始突变的前体细胞对 IGF1R 信号通路高度敏感，而嗅觉环路中富集的 IGF1 提供了其所需的养料，使得嗅球成为肿瘤的好发区域。

不同的嗅觉信号输入对胶质瘤的发生是否有差异？

刘冲：我们也对这个问题充满了好奇！究竟是具体某种气味起关键作用呢？还是所有气味都有相近的促瘤作用？为此，我们需要对小鼠生活环境中的气味进行精细地拆分。在实验小鼠的生存环境中，气味来源相对简单，主要包括食物、排泄物、垫料和同类等。但是由于小鼠的排泄物会不断产生，故而在常规饲养环境中排泄物的气味会一直存在，干扰我们的研究。我们正在重新设计独特的笼具和通风系统，实现对各种气味的单独拆分以及精确控制，从而探究其对肿瘤发生的影响。当然了，考虑到我们筛选出的关键效应因子—IGF1 是均匀表达在所有的嗅觉环路第二级神经元（M/T 细胞）中的，因此不同嗅觉信号输入也可能都会参与其中。但是，不管是特定气味，还是所有气味起作用，这都是一个非常值得我们进一步回答的关键问题！

外周器官肿瘤是否也存在类似的神经调控机制，这是否提供了潜在的神经刺激疗法？

刘冲：在周围神经系统中，神经可以通过神经递质或者生长因子直接调控前列腺癌、胃癌、乳腺癌、皮肤癌和胰腺癌等多种肿瘤发生。大量的工作都强调了神经活动对于肿瘤进程的影响，所以在未来调控神经活动治疗肿瘤是完全可行的！当然这其中还有许多问题需要解决，比如，特定区域内不同类型的神经元对于肿瘤可能会有不同甚至是相反的作用，因此被刺激细胞的细胞类型的特异性仍然需要进一步提高。



破解慢性压力导致抑郁的时空动态密码

丘吉尔曾经说过：“心中的抑郁就像只黑狗，一有机会就会咬住我不放。”抑郁症已成为影响现代人类生活最严重的精神疾病之一，对于人类健康和生活质量的影响甚至超过了癌症。

目前，多数研究主要聚焦在抑郁发生后所引起的神经环路和分子水平上的功能障碍，鲜有人关注在抑郁症发生之前的病变过程。崔一卉团队致力于从分子和环路层面探究慢性压力导致抑郁的动态机制，揭秘抑郁发生的核心脑区。他们重点关注和研究外侧缰核 (lateral habenula, LHb)。LHb 作为连接前脑和中脑单胺能信号通路的枢纽，整合价值、感觉和经历相关的信息，介导多种动机行为以及抑郁的发生。前期研究证明，LHb 簇状放电编码抑郁情绪 (Cui et al., 2018, *Nature*)。然而 LHb 是一个皮层下核团，究竟是哪个脑区将压力信息整合给 LHb，最终将外界刺激转化为内在情绪？前期关于 LHb 上游核团的研究表明，光遗传刺激 LHb 的某些兴奋性上游可以诱导出负面情绪。这些研究使用的方法多数忽略了生理状态压力情况下 LHb 上游核团真实活动模式；换言之，在不明确其上游是否参与压力信息整合过程的前提下，使用无具体生理意义的刺激方式激活上游脑区，从而达到激活 LHb 的目的，这会导致 LHb 的“假兴奋”和负面情绪的输出。

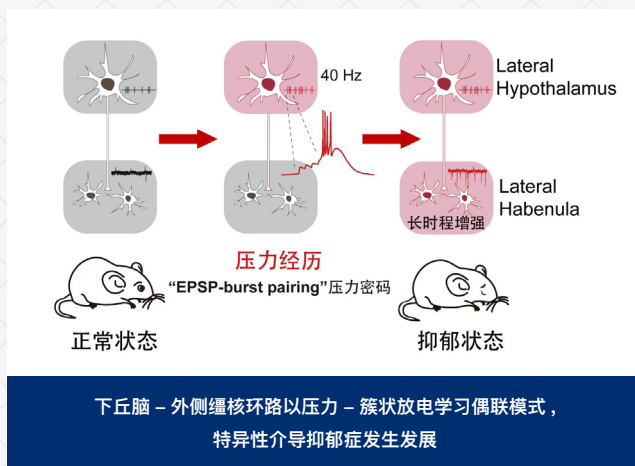
基于上述科学问题，崔一卉团队于 2022 年 2 月在 *Neuron* 上发表重要成果，将 LHb 作为环路核心，探索机体如何通过特异性环路突触可塑性将慢性压力转化翻译为内在情绪的生物学机制。

首先，研究人员结合环路示踪、即早基因 c-fos 蛋白染色、环路特异性的活体钙信号成像、电生理等技术手段，提供了压力状态下以 LHb 为核心的大脑图谱，通过无偏筛选的方式证明了在压力信息处理的过程中，外侧下丘脑 (Lateral hypothalamus, LH) 为 LHb 最主要的功能性输入核团。紧接着，研究人员采用在体和离体电生理记录，发现在压力刺激下，LH 神经元簇状放电频率从本底 20Hz 转换到 40Hz 的高频模式。LH 特殊放电 40Hz 会诱发 LHb 形成突触后累积电势效应，从而引起 LHb 高频簇状放电 (EPSP-burst pairing)，这类放电模式被视为一类“压力密码”。

在慢性压力的过程中，LH-LHb 兴奋性突触上“压力密码”持续重复出现，驱动 LH-LHb 突触形成“赫伯增强 (Hebbian potentiation)”。这种突触增强对于抑郁的发生来说是必要的。研究人员通过光遗传刺激的方式，向未经历过压力的小鼠植入该“压力密码”，成功模拟慢性压力的过程，最终诱导小鼠抑郁发生。

这项研究填补了压力导致抑郁的时空动态机制的研究空白。未来，研究团队将会以此为切入点，找到预防压力的靶向特异环路的神经调控手段。

研究团队表示：“我们通过植入提取的‘压力密码’创造出‘情绪状态’，这一现象非常振奋人心。我们相信它进一步证明了突触可塑性及赫伯法则的生理意义，开拓了其在情绪领域的重要作用，并在很大程度上拓展了学者 Morris 提出的‘记忆假说’。”此外他们还强调：“压力会引起突触功能障碍，这可能是与压力相关情绪障碍疾病的潜在治疗靶标。我们相信，这项研究在阐明慢性压力诱导抑郁发生的神经环路机制方面取得了重大进展，并启示了抑郁症发病前的早期干预策略。”



崔一卉课题组

采用多种动物模型来解析压力相关的神经环路机制。慢性压力是抑郁症发生的重要诱因，课题组主要运用离体和在体电生理技术、光遗传学和化学遗传学操纵、光纤记录、药理行为学以及分子生化等多种技术手段，探索压力的动态编码，阐释抑郁症发生的分子、细胞和环路机制。此外课题组通过与临床及计算团队合作，希望找到新的神经调控手段来预防压力导致抑郁症的发生。



解析糖尿病性神经痛发生的分子细胞机制

有效控制慢性疼痛，营造健康和谐生活，是人类美好的愿望，但面临严峻的科学挑战。糖尿病性神经痛 (diabetic neuropathic pain, DNP) 是由糖尿病性神经病变引发且临床常见的一类神经病理性疼痛，发生在大约 30% 的糖尿病患者中，严重影响患者的生活质量。

DNP 的发病机制尚不明确，缺乏有效治疗手段，急需阐明其发病机制并探索新的治疗靶标。G 蛋白偶联受体 (G protein-coupled receptors, GPCR) 是一类七次跨膜蛋白超家族，在细胞信号转导中起着重要作用，广泛参与包括痛觉在内的生理和病理过程。美国食药监局 FDA 批准的药物中有 1/3 靶向 GPCR 受体，因此 GPCR 是寻找新治疗靶点的潜在候选目标。

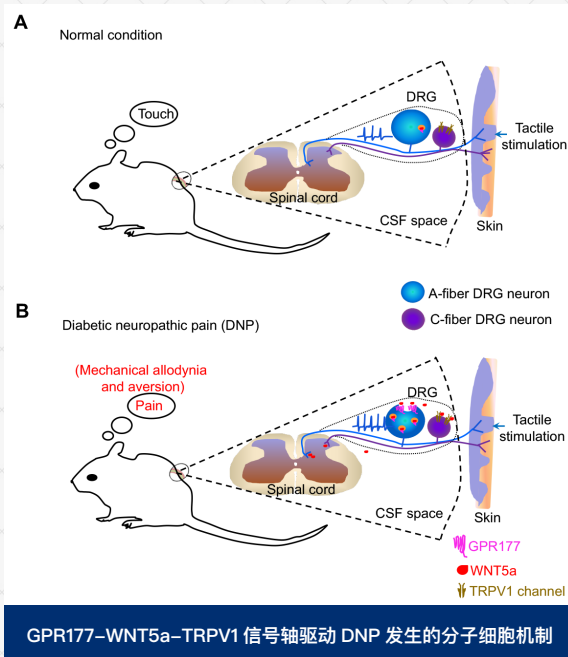
浙江大学双脑中心徐贞仲团队于 2022 年 4 月在国际知名期刊 *Science Translational Medicine* 上发表最新研究成果，揭示了初级感觉神经元中孤儿 G 蛋白偶联受体 GPR177 通过 WNT5a 介导的 TRPV1 离子通道激活来驱动糖尿病性神经痛发生的分子细胞机制。

孤儿 GPCR 是一类功能和内源性配体尚不清楚的 GPCR 受体。该研究发现孤儿受体 GPR177 在背根神经节 (dorsal root ganglion, DRG) 中选择性表达于大直径的 A 类 DRG 初级感觉神经元中，是促进 DNP 发生的关键分子。那么 GPR177 是如何参与调控 DNP 的呢？研究团队发现，GPR177 能够介导 WNT5a 蛋白从 A 类 DRG 神经元分泌至脑脊液中。敲除 DRG 中的 Gpr177 可以阻断 WNT5a 蛋白的分泌，阻止 DNP 的发生；而敲除 DRG 中的 Wnt5a 或者用中和抗体拮抗 WNT5a 分泌蛋白的功能，也可阻止 DNP 的发生。研究团队进一步研究发现，WNT5a 能直接激活异源表达的 TRPV1 离子通道，诱发快速内向电流和单通道活动；而且以 TRPV1 依赖的方式选择性地激活小直径的 C 类 DRG 伤害性感觉神经元，引起神经病理性疼痛样表型。这些结果表明 GPR177-WNT5a-TRPV1 信号轴是驱动糖尿病性神经痛发病的关键机制，并且 WNT5a 是 TRPV1 通道的内源性激动剂。

那么通过干扰 WNT5a 与 TRPV1 的相互作用是否可缓

解 DNP 呢？研究团队通过交叉合作，基于 TRPV1 通道三维结构，利用计算机模拟与蛋白对接实验，发现 WNT5a 与 TRPV1 胞外 S5-S6 环上的氨基酸残基存在多个潜在结合位点。研究团队进一步针对二者的相互作用位点设计了拮抗肽，用于阻断 WNT5a 对 TRPV1 的结合和激活。结果表明，拮抗肽能有效抑制 WNT5a 和糖尿病诱导的病理性疼痛。最后，研究团队还发现 GPR177 和 WNT5A 共同表达在人 DRG 神经元中，并且临床糖尿病性神经痛患者的疼痛程度与其脑脊液中 WNT5A 的分泌水平呈正相关。这些结果提示 GPR177-WNT5a-TRPV1 信号轴可能是临床治疗相关神经痛的新靶标。

研究团队表示，本研究发现的 GPR177-WNT5a-TRPV1 信号轴，不仅是驱动 DNP 发生的关键分子机制，也是 DRG 中 A 类和 C 类初级感觉神经元间进行信息交互的全新机制，能够为慢性疼痛的机制研究提供新思路，并为临床治疗慢性疼痛提供潜在干预策略。

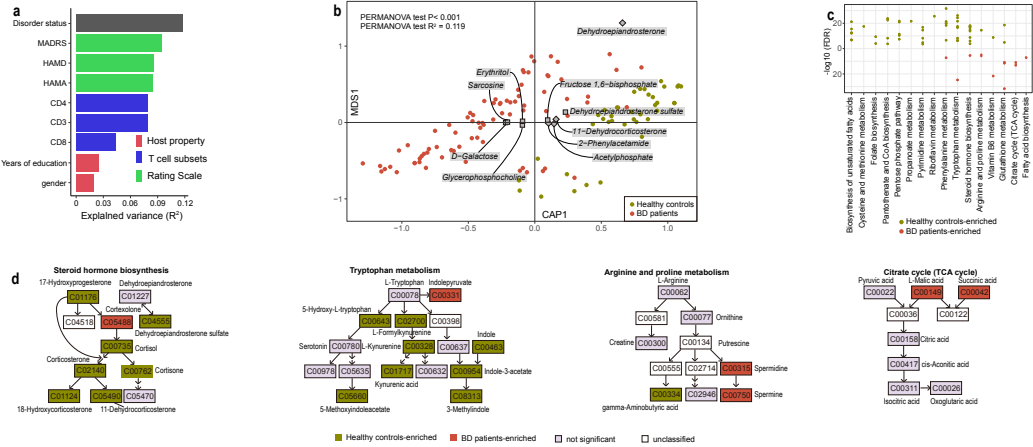


徐贞仲课题组

主要研究疼痛和瘙痒等感觉信号及其可塑性的细胞分子与环路机制，并致力于探索新的药物靶标以及慢性痛的干预策略。主要研究成果发表在 *Science Translational Medicine* (2022), *Nature Medicine* (2015), *Journal of Clinical Investigation* (2018), *Advanced Science* (2021), *Brain* (2021) 等国际知名学术期刊上。



解析双相障碍的“微生物-肠-脑”轴机制



双相障碍 (BD) 抑郁发作患者组和健康对照 (HC) 组之间血清代谢物比较

双相障碍 (bipolar disorder, BD) 是一种常见的重性精神疾病,影响全球约 2-3% 的人口,以抑郁和 / 或 (轻)躁狂症状交替发作为主要临床特点,因病因复杂,临床诊治面临极大挑战。近年来,大脑与肠道微生物之间信息的双向调控机制,即“微生物-肠-脑”轴 (microbiota-gut-brain axis, MGB 轴),已成为神经科学研究的热点领域。越来越多的证据表明, BD 与 MGB 轴功能障碍之间关系密切,但确切的生理机制尚不明确。

浙江大学医学院附属第一医院胡少华团队与郑大一院宋学勤团队、深圳华大基因聂超团队于 2022 年共同在 *Molecular Psychiatry* 杂志在线发表了最新研究成果,揭示了肠道微生物在 BD 抑郁发病过程参与的 MGB 轴机制。

基于血清非靶向代谢组学、粪便宏基因组测序以及静息态脑功能磁共振三种组学技术的联合分析结果,发现 BD 患者组的短链脂肪酸 (short chain fatty acids, SCFAs) 衍生物、犬尿氨酸 (kynurenine, KYN)、 γ -氨基丁酸 (γ -aminobutyric acid, GABA)、核黄素和叶酸等血清代谢物水平下降,而 γ -谷氨酰半胱氨酸、琥珀酸、苹果酸和吡咯丙酮酸等升高,涉及了机体色氨酸代谢、柠檬酸循环、谷胱甘肽代谢以及 SCFAs 代谢等代谢通路,提示 BD 患者血清代谢水平变化明显。同时, BD 患者肠道微生物组成发生显著改变,如 *Streptococcaceae* 和 *Bacteroidaceae* 等丰度水平升高,而 *Akkermansia muciniphila* 和 *Faecalibacterium prausnitzii* 等丰度水平下降,提示 BD 患者存在肠道微生物紊乱。研究进一步发现,肠道微生物与血清代谢物显著相关,如 *Akkermansia muciniphila*, *Faecalibacterium prausnitzii* 等与 B 族维生素 (叶酸、核黄素等) 代谢、神经调质 (SCFAs、KYN、GABA 等) 代谢都密切相关,且 BD 患者血清代谢

物对大脑功能活动的影响大于肠道微生物对大脑功能活动的影响,提示血清代谢物与肠道微生物相互作用共同调节大脑活动,即血清代谢物影响肠道微生物组成,而肠道微生物及其产生的代谢产物则通过循环系统向中枢神经系统传递信号,进而调节大脑的功能活动,参与 BD 抑郁发作过程。

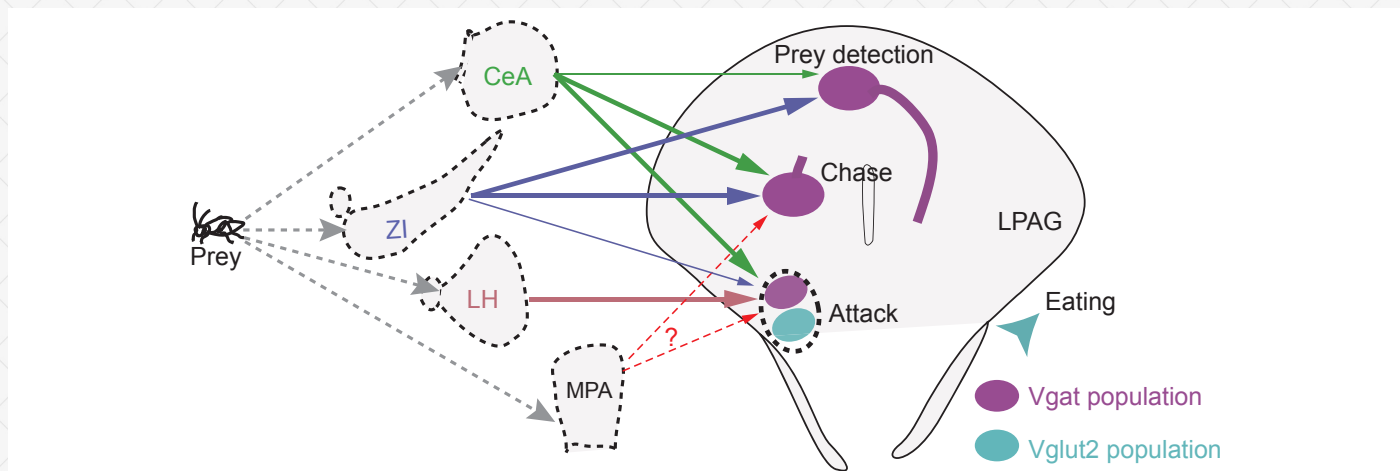
本研究通过对 BD 抑郁发作患者肠道微生物、血清代谢物以及静息态功能磁共振等数据进行多组学联合分析的方法,首次揭示了特定肠道微生物来源的神经活性代谢物与脑功能网络之间的密切关系,加深了 BD 抑郁发作过程中 MGB 轴机制的理解,为进一步探讨 BD 发生发展过程中的病理生理机制,筛选可靠的生物标志物,构建以肠道微生物为治疗新靶点的药物,为实现临床 BD 的精准诊疗,提供了新的线索。

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,即双相障碍和抑郁症的发病机理、生物学标记、新型治疗技术及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。



捕食行为的序列编码神经机制



LPAG 编码捕食行为的运动序列

动物天生具有非凡的本能行为，这有助于它们寻找食物、躲避危险、寻找配偶和养育后代，是其生存和繁衍的基础。本能行为随着演化进程被固化在神经环路中，这些环路确保了动物可以迅速稳定地响应外界特定刺激。另一方面，随着环境复杂性的上升，神经环路的响应模式也需要根据刺激变化进行实时调整，保证行为具有灵活性。

神经元序列编码的方式对行为的产生至关重要。以往的研究发现在学习记忆和决策过程中，大脑海马结构和运动皮层神经元以序列放电的活动模式规划目标路径，形成目标导向动作，但在捕食等本能行为中，是否也采用类似的编码机制，尚待进一步确定。

2021年11月，浙江大学双脑中心李浩洪团队联合上海科技大学沈伟团队的研究成果在 *Nature Communication* 发表，首次阐明了外侧中脑导水管周围灰质 (lateral periaqueductal gray, LPAG) 神经元编码动物捕食行为的基本规律。

该研究发现，在小鼠捕食蟋蟀的过程中，LPAG 神经元形成不同的群集，分别编码捕食过程中寻找、追逐和攻击等动作指令。这些动作指令的神经群集被进一步的序列化，以生成捕食行为的动作序列。这种编码方式的优点在于既确保动作输出的精确性和稳定性，又保证了动物应对外部环境变化的灵活性，提高了动物捕食成功率。

随后，该研究使用环路特异性细胞凋亡结合在体多通道记录技术，分析不同神经输入对 LPAG 序列化神经元集群的作用。该研究发现分别阻断来自中央杏仁核、外侧下丘脑和未定带的抑制性输入，可以影响不同动作指令集群的活性，严重破坏 LPAG 神经元响应序列，从而影响捕食行为。

“我们的研究揭示了 LPAG 神经元集群编码捕食的动作序列的机制，为解码复杂本能行为提供了一个全新的样例。”对于下一步研究计划，研究团队也有深入的构思设想：“受限于对捕食行为的分析精度，我们还无法基于刺激-反应理论，具体地将捕食动作与序列编码理论联系起来。未来我们将结合三维动作捕捉技术与在体电生理技术，在更高的时空分辨率下，研究神经元如何灵活地应对外界环境编码动作指令。”

李浩洪课题组

致力于研究睡眠觉醒调控的神经环路和相关神经网络振荡的神经机制。课题组揭示了丘脑室旁核为睡眠觉醒的重要调节中枢，原理性验证了调制唤醒水平对学习记忆的影响，同时解析了高唤醒刺激诱发的慢波振荡形成的神经机制。相关工作以研究论文发表在 *Nature Neuroscience*、*Neuron*、*Nature Communications*、*Current Biology* 和 *Cell Reports* 等著名期刊上。



多模态柔性脑机接口

由 860 亿个神经元组成的人类大脑可能是这个世界上已发现的最复杂的有机体，又被喻为“三磅重的宇宙”。神经科学家穷其一生想要探索这个“三磅宇宙”中不同神经元的运作规律和相互作用方式。那么什么是专属于神经科学家们的“哈勃望远镜”呢？可以实现多模态信号记录的脑机接口可能是答案之一。不同尺

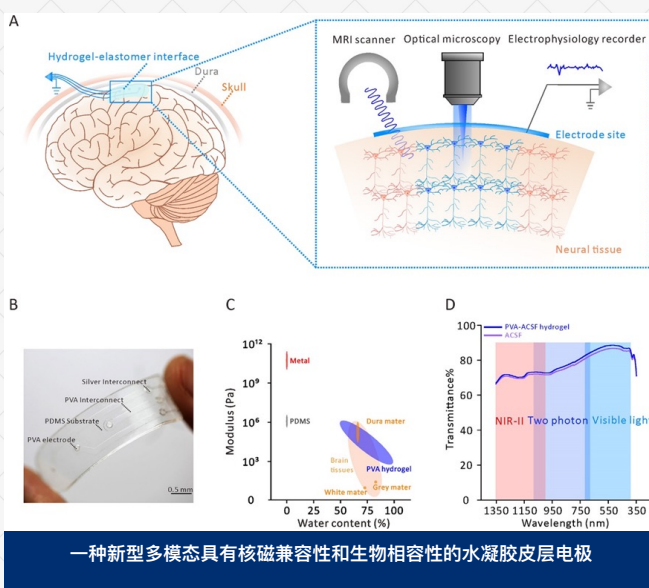
度的各类脑机接口可以将神经元活动的电/光学信号收集传输并最终形成可视化的数据，让科学家们可以看见大脑，读懂大脑。因此运用新型尖端材料不断改善脑机接口可以帮助科学家们不畏浮云遮目，一揽璀璨星空。2017 年以来，汪浩团队便与哈佛大学锁志刚院士团队以及系统神经所奚望团队合作，致力于开发具有良好生物相容性的新型水凝胶电极。第一部分工作已于 2019 年发表于 *Extreme Mechanics Letters* 杂志。2022 年研究团

队在 *Biomaterials* 报道了一种基于 PVA-ACSF 水凝胶为离子导体，聚二甲基硅氧烷 (PDMS) 为绝缘层的新型硬脑膜下皮层电极—hydrogel-elastomer neural interface (HENI)。相较于传统的金属电极，HENI 电极具有高度的生物相容性，核磁兼容性以及与光成像技术联用的多模态性特征。

硬脑膜下皮层电极 (electrocorticography, ECoG) 是埋置在皮层上方的半侵入式电极，可以捕捉到高质量的皮层信号，在临床诊断（如癫痫病灶的定位）与基础研究中都有举足轻重的地位。传统的 ECoG 电极常以金属为导电材料，其坚硬的质地不仅容易损伤脑表面，有较大的安全隐患，还因其较差的生物相容性，导致胶质细胞过度激活增生，形成胶质疤痕，从而无法实现长期高质量记录。而柔软的水凝胶因其含有离子溶液，具有离子导电性，可能是代替金属的理想导电材料。因此在本文中，研究团队研发了一种新型的水凝胶 HENI 电极。电极依靠以人工脑脊液 (Artificial Cerebrospinal Fluid, ACSF) 为溶剂的 PVA 凝胶为导电材料，其力学和化学性质与神经组织高度相似，因此具有卓绝的生物相容性。具体表现为经过长时间埋置后，HENI 电极所引起的血管增生形变以及胶质细胞增生情况要显著少于商业金属电极。同时 HENI 电极可以记录到具有精准时

空分辨率的高质量电信号，其记录到的局部场电位信号可以区分实验动物在不同麻药浓度下皮层活动差异。PVA-ACSF 水凝胶材料对于光学显微镜常用波长的平均透光度高达 86%，因此可以在电极记录位点的上方同步进行光学观察。团队借助双光子显微镜，在记录皮层电信号的同时，同步采集电极点下方神经元的钙信号和血管信号，实现了多手段、多维度观察解析同一区域的神经元以及周围血管的生理状态。这对于研究脑区互作或者神经血管互作的机制提供了新的思路与方法。最后团队评估 HENI 电极的核磁兼容性。核磁图像显示，凝胶电极埋置侧成像清楚，PVA-ACSF 水凝胶电极不影响 MRI 核磁成像。

HENI 电极的导电材料部分—PVA-ACSF 水凝胶其化学构成、导电方式以及弹性模量值均高度类似于神经组织，而绝缘层部分所用的 PDMS 硅胶的弹性模量数值也和硬脑膜类似，因此我们将 HENI 电极称为类生物膜电极，并期望在后续的研究中一方面通过一系列评估实验确认电极临床长期埋置的安全性，从而在将来可以取代现有的金属电极，减轻患者痛苦；另外一方面利用 HENI 电极多模态力学性能优越等特点展开神经血管互作以及记录沟回皮层信号等研究。



一种新型多模态具有核磁兼容性和生物相容性的水凝胶皮层电极

汪浩课题组

利用先进的光遗传学、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，并加深对多种相关脑疾病的发病机制的理解。



围绕重大科学问题和关键技术主持

科技创新 2030—“脑科学与类脑研究”重大项目

01 负责人 潘纲
项目名称 脑机交互计算融合研究平台

02 负责人 李晓明
项目名称 恐惧情绪的神经环路机制研究

03 负责人 胡海岚
项目名称 情感障碍新治疗策略的机制研究

04 负责人 江海腾
项目名称 重性精神障碍数智精准诊疗（青年科学家项目）

05 负责人 白瑞良
项目名称 睡眠中脑类淋巴循环系统的调节机制研究和关键测量技术开发（青年科学家项目）

06 负责人 高利霞
课题名称 模式动物语音发育和语音交流的脑机制研究及内外因调节

07 负责人 康利军
课题名称 内脏觉机械力感知的分子细胞与神经机制

08 负责人 李浩洪
课题名称 新治疗策略潜在成瘾性的消除

09 负责人 高志华
课题名称 恐惧情绪表达的下丘脑神经环路机制研究

10 负责人 虞燕琴
课题名称 睡眠觉醒障碍治疗的新靶点及新方法

11 负责人 王绪化
课题名称 非侵入式脑机融合应用

12 负责人 包爱民
课题名称 东南地区人脑库协作网络平台建设

13 负责人 沈逸
课题名称 脑库标准及质控体系建设

6月23日，2022年度“世界杰出女科学家奖”颁奖典礼在巴黎联合国教科文组织总部举行。浙江大学双脑中心主任、脑科学与脑医学学院院长胡海岚与另外4名女科学家获颁本年度这一奖项。

6月21日中国常驻联合国教科文组织代表团在巴黎举行招待会，祝贺胡海岚教授荣获第24届欧莱雅-联合国教科文组织世界杰出女科学家奖。

中国常驻联合国教科文组织代表杨进致辞，向胡海岚表示热烈祝贺，希望她的成功事例能鼓励更多女性投身到科学事业，并期待她的科研成果带来的药物研发上取得的进步能帮助无数抑郁症患者解除病痛。

胡海岚在致辞中感谢中国常驻联合国教科文组织代表团的招待和安排，感谢欧莱雅和联合国教科文组织在支持女科学家和促进性别平等上所作出的卓越努力。

胡海岚表示，世界杰出女科学家奖体现了教科文组织的宗旨，希望能有更多的年轻女性通过该奖项了解科学、热爱科学，成为女科学家中的一员。她获得世界杰出女科学家奖也是中国女科学家的荣誉。在她之前有6位中国女科学家获得该奖项，其中在生命科学领域就有叶玉如教授、陈化兰教授和张弥曼教授3人获奖。她表示自己能够加入她们成为获奖者，为此感到很荣幸。她相信不久的将来会有更多的中国女科学家获奖。

据中国常驻联合国教科文组织代表团介绍，胡海岚教授致力于研究社会行为和情绪的神经编码和调控机制，特别是在抑郁症的基础及转化研究中做出了创造性、系统性的成果；揭示了后天的经历经验可以通过重塑神经环路来改变先天的弱势；从分子、细胞和系统等多层面对抑郁症这一重大疾病的成因提出了新的阐释，为研发更好、更安全的抗抑郁药物提供了新思路。



胡海岚教授（中）获颁“世界杰出女科学家奖”



胡海岚教授（右四）获颁“世界杰出女科学家奖”



中国常驻联合国教科文组织代表杨进（右四）与胡海岚（右五）等合影

双脑中心大讲堂

2022 上半年



张国捷

浙江大学医学院求是讲席教授
中科院昆明动物所特聘讲座研究员
2022年3月18日

What Does Wild Animal Teach Us About the Genetic Basis of Morphology, Physiology and Behavior

地球生命经过数十亿年的演化历程造就了当今世界千奇百怪的物种，产生了丰富多彩的物种形态、生理和行为特征。这些多姿多彩的生物功能源自物种各自独特的基因组成，通过对不同物种的基因组比较为我们开展基因型和表型的关联分析提供了重要的研究手段。张国捷教授团队利用比较基因组学研究物种的演化动力和人类演化之路，以及通过蚂蚁了解社会性昆虫的分工和行为的演化发育调控机制。



Edward M. Callaway

美国国家科学院院士
2022年5月18日

Cell Type-specific Neural Circuit Tracing with G-deleted Rabies Viruses

大脑就像一个纵横交错的立体网络，由种类不同且数量繁多的神经元连接而成。在这样“致密”的立体网络中研究某群、某类、甚至某个神经元的连接，及其对动物行为的影响，是当今系统神经生物学领域的难点和热点。Edward Callaway 教授实验室率先将狂犬病毒中的糖蛋白基因敲除，将其改造成 G-deleted rabies virus，实现了跨单个突触的逆向示踪，可用于标记与目标神经元有直接突触连接的上游神经元。



李校堃

中国工程院院士
温州医科大学校长

2022年5月24日

生长因子类药物的转化医学研究

生长因子是一类高度进化保守的功能蛋白，在机体器官形成、组织再生和代谢调控等方面扮演至关重要的角色。但是，如何将其转化为具有临床应用前景的药物仍是世界性难题。针对重组蛋白稳定性差、成药性难等问题，通过蛋白构效理论和工程技术创新，李校堃院士团队成功开发三种成纤维细胞生长因子 (FGF) 一类新药，在国际上最早实现 FGFs 药物产业化，构建我国原创细胞生长因子类药物研发新体系，推进我国蛋白药物工程化技术的发展。针对复杂创面及难愈性溃疡等临床重大需求，FGFs 系列新药已应用于 5500 余家医院近 6500 万人次。



Anna Wang Roe

浙江大学医学院教授
系统神经与认知科学研究所所长

2022年6月16日

Intelligent Primate Systems

人类和非人灵长类动物大脑皮层的特点是具有亚毫米级的功能域。然而，人们对这些基于功能域节点构成的网络仍知之甚少。为了探索上述网络，Anna 王菁教授团队开发了一系列新方法，通过刺激猕猴脑皮层和皮层下的单个功能域节点，绘制介观尺度的脑功能联接图谱。研究结果发现脑内网络具有高度的组织性、特定性和稀疏性，且区域内和区域间的微网络能够实现信息汇聚、分散及整合等基础功能，提示了灵长类动物大脑中存在一种基于功能域的连接框架，为构建全脑网络提出了新的理论基础。



谭蔚泓

中国科学院院士
发展中国家科学院院士

2022年6月29日

功能性核酸

现代医学需要在分子水平上理解、诊断、治疗和预防。而疾病标志物的发现验证和分子探针的发展将极大提高临床诊治水平并推动疾病的分子机理的研究；但此类分子工具一直非常匮乏。功能性核酸在重大疾病诊疗领域的应用前景广泛，可特异性地识别蛋白、小分子等。基于此，谭蔚泓院士团队首创了以完整的细胞为筛选靶标的核酸适体细胞筛选新方法 (Cell-SELEX)，该方法简单、快速，并具可重复性。通过这种筛选方法，该团队得到了多种疾病的核酸适体，并将之用于生物学的前沿研究和临床应用中，包括癌症的超灵敏检测、分子成像、药物的靶向运输等，这些崭新的分子工具为分子医学的更深入发展建立了一个革命性的科学和技术平台。

神外专访

电影《奇异博士》中，大家熟知的演员“卷福”所扮演的斯蒂芬·斯特兰从一名患者脑干附近取出了一枚子弹，奇迹般地拯救了他的生命。现实生活中，也有这样一群人——神经外科医生，他们每天都在和人类最重要的“司令部”大脑打交道，将手术刀当做最锋利的武器与各种脑疾病抗争，用自己渊博的知识与精湛的医术为患者带去生存的希望。在我国，神经外科手术主要涵盖脑肿瘤、颅脑外伤、脑血管病、脑功能疾病等领域，随着技术的日新月异与社会对脑科学的愈发关注，神外医生不再仅仅是“在钢丝上跳舞”的“舞者”，更是向交叉领域大步迈进的“创想家”。浙江大学医学院附属第二医院脑科主任张建民教授正是这样一位实力与魅力兼具的神经外科“创想家”。他既能化身《令人心动的 offer》里温柔慈祥的导师，也仍坚持不懈在专业领域里奋力探索，在脑胶质瘤治疗新方法探索和癫痫闭环神经调控治疗等不同领域取得了突破性成果，为治疗脑疾病开拓了崭新的视角。我们有幸线上采访到张教授，一起走近这位备受欢迎和尊敬的神外医生。



张建民，浙江大学医学院附属第二医院脑科主任；浙江大学脑医学研究所所长；浙江省神经系统疾病临床医学研究中心主任。国家重点研发计划项目首席科学家。主要从事脑血管病外科、神经肿瘤、颅脑创伤等救治及脑机接口临床转化应用研究。

神经外科“创想家” 专访浙大二院张建民教授

张教授您好！我们了解到您的主攻方向之一是胶质瘤的治疗，近期也在 *Nano Today* 上发表了相关的原创成果。能否请您简单介绍一下目前胶质母细胞瘤治疗领域主要面临哪些挑战，化学动力学疗法又为其治疗提供了哪些新思路？

张建民：胶质瘤是神经肿瘤中发病率较高的一种，而其中一半以上是胶质母细胞瘤。胶质母细胞瘤恶性程度高，且缺乏有效的治疗手段，病例确诊后经过常规治疗，中位生存期只有 16 个月左右。因此，领域内也纷纷在探索新的治疗方法。虽然随着我们现在手术技术、手术设备、监测技术等改进，切除肿瘤的精确性有所提高，但肿瘤的无边界生长、肿瘤组织的盘根错节使得要彻底全切肿瘤还是不太可能。尽管近年来随着电场治疗的应用，胶质母细胞瘤的中位生存期已经提高到 21 个月左右，但总体来说治疗效果依然不佳。靶向及免疫治疗依然在探索之中。传统的化疗领域想要从新药研发中寻求突破很不容易，因此我们就希望从纳米技术入手，通过纳米技术使化疗药物能够靶向进入肿瘤细胞，再利用光反应改变肿瘤微环境，进而产生对肿瘤细胞生长有害的化学物质进行杀伤，从而提高现有药物的疗效。这种与纳米技术结合的手段为胶质瘤的化疗研究开辟了一个全新的方向。

除了胶质瘤外，您的另一大研究方向是脑机接口技术。作为一名神经外科医生，您是如何想到要开展脑机接口技术的研究？

张建民：我自己的主要专业方向是脑血管病，有大量脑血管病患者经过我们抢救治疗得以生存下来，但往往还有许多患者遗留偏瘫等后遗症，我希望利用脑机接口技术帮助患者通过智能化康复和运动功能重建来提高这些患者的生活质量，这些需求和临床是密切相关的。此外，脑机接口是一种用脑电信号直接控制外部机械的技术，首先需要提取脑电信号进行解码。目前利用头皮采集的脑电信号空间分辨率较低，因此直接将电极植入大脑，能够获得更好的信号提取效果，这就涉及到神经外科的技术。只有我们神经外科能够触摸脑、直视脑，这是上帝赋予我们独有的权限和技术，也就是神经外科开展植入式脑机接口研究得天独厚的优势。利用我们的专业优势，再结合浙江大学脑机接口团队开展这方面的研究，就可以实现强强联合。一方面，我们希望通过智能化的脑机接口技术帮助病人进行康复，提高康复效果；另一方面，对于完全瘫痪的病人，我们希望利用脑机接口技术让患者控制外部机械手或机械装置，甚至控制自己瘫痪的肢体来完成日常生活动作，这会使患者的生活质量有大幅度的提升。

我们之前在媒体上也了解到您与郑筱祥教授、王跃明教授团队合作利用植入式脑机接口帮助高位截瘫患者重建了运动功能，这个项目目前有什么最新进展？

张建民：三年前，我们为志愿者张大伯进行了侵入式脑机接口的电极植入。张大伯是一位高位截瘫患者，他的大脑功能是完好的，但是手脚都无法运动。我们向他的初级大脑皮层植入了共包含 200 个电极点的两个阵列电极，将电极信号导线通过头皮颅骨的固定桩接出，实现了通过中央前回手运动控制区的脑电信号支配机械手活动。这是目前亚洲唯一一例意念控制外部机械手完成复杂三维运动的手术。张大伯通过机械手，可以把水拿到嘴边喝，可以和吴校长握手；但即使是这些普通人看似简单的动作，对于机械控制来说，技术难度仍然非常巨大。现在三年过去了，采集的脑电信号质量还是很好。由于张大伯还是目前国内唯一的大脑植入阵列电极的志愿者，因此我们也在争分夺秒地开展后续研究。如最近我们在研究脑机接口书写汉字，讲中文等的技术。通过脑电信号解码，转化为要写什么字，表达什么意思。国外虽然也有类似的研究，但是对于中文来说只有我们中国人才能更好进行研究。所以如果利用侵入式脑机接口技术使瘫痪患者实现中文“书写”能力，那又将是一个重大突破。

您的团队近期还成功研发了国产闭环神经调控器 (Epilcure)，这个产品的原理是什么，对脑疾病的治疗有何重要意义？

张建民：这其实是我们脑机接口转化研究的第二个方向。我们知道理想的脑机接口是双向的，人脑可以直接控制外部设备，或传递信息给外部设备，外部设备产生信号或通过大脑信号又予以反馈，可以对大脑功能进行一个调整，这就称为闭环调控。虽然癫痫是随时发作的，但其发作之前往往会有一些异常的脑电信号，就如同地震之前会有异常的地震波。当异常的脑电信号被设备捕捉到后，能够自动启动并发出一个电刺激，抵消异常脑电的发放，这就把癫痫的发作给控制住了。我们的神经调控器一方面能够预警，一方面又能给予应答反应性的电刺激来进行治疗，所以它是闭环的，我把它叫做大脑的“反导系统”。目前临床上的深部脑刺激 (DBS)、迷走神经电刺激 (VNS) 是单向的调控，对于癫痫治疗还远远不够。我们在十年前注意到美国 Neuropace 公司正在进行闭环调控设备的临床试验，我们马上跟进开始研发，去年三月完成了首例以及后续的两例难治性癫痫患者的植入手术，目前正在全国多中心临床研究。这是我们到目前为止脑机接口临床转化研究的第一款落地产品，对于高精尖技术的国产化具有很好的推动作用。

现在脑机接口是国际热门研究领域，很多大公司都投入了脑机接口技术的研发当中，我们的产品对比国际同类型产品有何优劣，您对未来脑机接口技术的发展有何期待？

张建民:对比国际上同类型的研究，我们的脑机接口技术还处在跟跑阶段，我们使用的电极还是国外进口的。但是，就前面提到的这款癫痫闭环神经调控产品来说，已经超过了国外同类产品。我可以非常自信的说，无论是我们的算法、大小还是充电方式，比国外的产品都有了很大的改进。我们这一款产品现在主要用于癫痫，但就神经调控来讲，其实有着更广泛的应用前景，如抑郁、躁狂、成瘾等精神疾病。存在意识障碍的患者如脑溢血、脑外伤等导致微小意识的植物人，我们也寄希望通过神经调控的方法来帮助他们意识的好转和恢复。这些其实都是现在我们研究的一些热点，也不断地在各个方面探索。当然，这些研究需要基础研究团队对于发病机制的认识，找到相应的生物标记物及关联的神经环路；也需要和工科团队进行技术协同，和厂家公司进行产业化的落地合作。浙大有非常好的平台，无论是吴朝晖校长领衔的人工智能类脑研究团队，还是我们的神经科学基础医学研究团队、临床研究团队，都有很强的实力，在这样一个强强合作的基础上，相信我们的脑机接口研究和脑科学研究一定会更有所作为。



那您是如何看待正在起步的中国“脑计划”的？

张建民:医学的发展也是不断对我们人本身的认识，其中最难的就是人的大脑。人脑的研究，无论是对疾病与健康，还是由此相关联的众多领域，都有非常重要的作用。但是，我们现在对脑的认识差不多和对宇宙的认识是一个水平，我们对大脑的认识正在不断推进中，它的前景可想而知是不可想象的，是无限大的。正因如此，我相信我们中国脑计划的推出具有非常重大的战略意义。而在这样的大背景下，浙大又成立了双脑中心，成立了脑机调控临床转化研究中心，我觉得是一个与时俱进的非常好的举措。

张教授的介绍让我们受益匪浅。作为一名临床医生，您本身的工作已然非常繁忙，您是如何做到科研与临床兼顾的？

张建民：首先是兴趣。有兴趣就会自觉的投入，就像你打游戏一样，有强烈的兴趣就会乐此不疲地去做这个工作；正因为你有兴趣，当你取得成果的时候，你会觉得所有的付出都是非常值得的。其次是志同道合的团队。临床工作是辛苦的，更是我的本职工作，是立足之本，科研只能见缝插针地去做。每周我们团队会开个组会，总结在这段时间有什么研究结果，有什么需要改进，以及规划接下来我们还要做的工作，这是一种良性的促进。最后还是要坚持。有些科研可能产出较快，突然有了突破，这是很了不起的。但更多的科研成果应该是持续不断的，是需要坚持下来才能够取得的。

作为主要进行基础科学研究的学生，我们应该如何努力？

张建民：基础医学科研和临床是息息相关的。首先，还是应该把自己的本职工作做好，利用好浙大的资源，静下心来研究。正是基础科研上一点一点的积累、一点一点的突破，为我们临床医生如何去干预疾病的诊断和治疗打下了良好的基础。两者分工不同，在各自的领域当中把自己做好，能够在各自领域当中有所收获、有所突破，这就很好了。其实基础和临床像是一条流水线，每一环节只能做一点，每一个流水线上的产品都离不开每一环节大家的贡献。真正的高科技发展，没有枯燥的基础研究是不行的，所以对于基础研究人员，国家也好，社会也好，同行也好，应该给予足够的支持和重视。

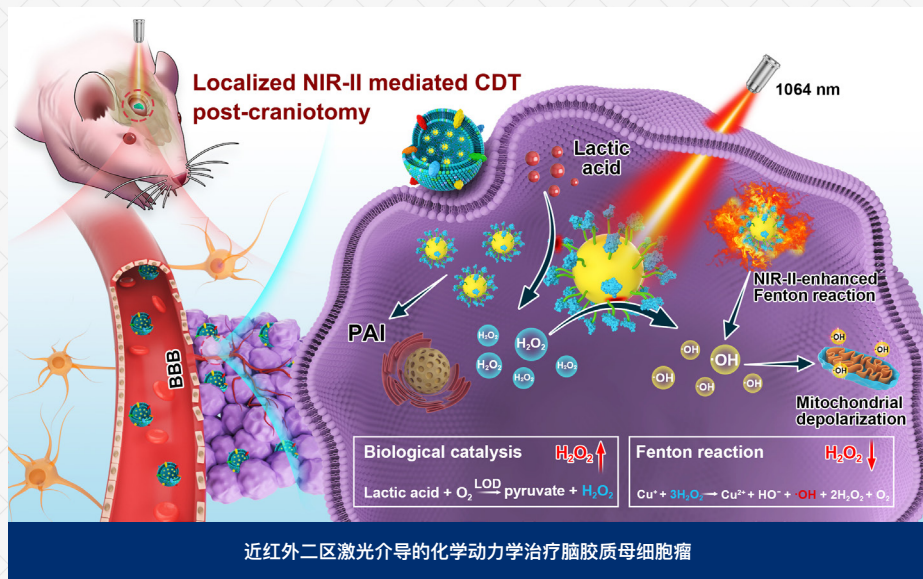
张建民教授深耕于神经外科领域，用自己的“巧手”为一位位饱受疾病折磨的病人带去生存的希望，为他们生活质量的提升奠定了扎实的基础。不仅如此，他还执着于用“巧思”发掘新的治疗手段、新的前沿技术，积极融入中国脑计划“一体两翼”的大格局，为神经外科、脑科学、计算机科学的交叉结合带去无限创想，注入无穷活力。



脑胶质母细胞瘤 (glioblastoma, GBM) 是神经外科领域治疗难度最高的中枢神经系统恶性肿瘤，每十万人中约有 3-5 人发病。 GBM 具有致死率高、难治疗、易复发等特点，GBM 患者即使手术再加上术后放疗，其中位生存期也仅有约 16 个月。这种恶性肿瘤不但给患者及其家庭带来了沉重的负担，也对人类健康带来严重的影响。因此，探索改善 GBM 诊疗现状的新方法、提高 GBM 的治疗效果一直是当今医疗领域的重大挑战和研究热门。

化学动力学治疗 (Chemodynamic therapy, CDT) 是利用芬顿反应或类芬顿反应 (一种基于金属离子的催化反应) 将肿瘤微环境中的过氧化氢 (H_2O_2) 变为毒性更高的羟基自由基 ($\cdot OH$)，诱导产生氧化应激，进而特异性地杀伤肿瘤细胞。与传统的化疗和放疗相比，CDT 具有肿瘤微环境特异性响应、选择性高、不易引起耐受等优点，有望成为一种新型的 GBM 治疗方法。然而，要将 CDT 高效地应用于 GBM 治疗仍面临许多难题，如催化反应速率慢、肿瘤微环境中“原料”(H_2O_2) 的耗竭、血脑屏障阻碍等。

浙江大学医学院附属第二医院脑科中心主任、浙江大学脑机调控临床转化研究中心神经疾病分中心、浙江省神经系统疾病临床医学研究中心主任**张建民**团队于 2022 年在 *Nano Today* 杂志发表了最新成果，提出了一种近红外二区 (NIR-II) 激光介导化学动力学治疗 GBM 的新方法。首先，为了提高 CDT 在肿瘤内的治疗效果，团队选择了具有高催化性能的超小硒化铁亚铜纳米晶体 (CuFeSe₂Nanocrystals, CFS NCs)，CFS NCs 可以利用其一价的亚铜离子催化肿瘤微环境中的 H_2O_2 产生 $\cdot OH$ 进而杀伤肿瘤细胞。为进



脑胶质母细胞瘤的新疗法 化学动力学治疗

一步提高 CDT 的催化治疗效率，CFS NCs 还可以在近红外二区激光照射下发挥光热效应，产生热量使肿瘤区升温，加快催化反应速率，进而增强 CDT 治疗效果。

肿瘤内的 H_2O_2 被大量消耗后 CDT 效率会显著降低。在正常细胞中，葡萄糖可以维持在一个平衡状态：氧含量正常时，葡萄糖会转变为丙酮酸，后者再进行三羧酸循环 (tricarboxylic acid cycle, TCA) 产生能量；在缺氧状态时，细胞会利用糖酵解来产生能量，即葡萄糖转变为丙酮酸后会直接转变为乳酸。而肿瘤细胞的葡萄糖代谢相当不同，其最大的特点就是在氧含量正常的情况下依然利用糖酵解来产生能量，因而产生大量乳酸，这也称为 Warburg 效应。根据该特点，团队将乳酸氧化酶 (lacticoxidase, LOD) 偶联

在 CFS NCs (CFS-LOD) 上，LOD 可以催化肿瘤中大量存在的乳酸产生 H_2O_2 ，为 CDT 提供催化原料。这一变“废”为“宝”的策略，为 GBM 的 CDT 治疗提供了不竭动力。

血脑屏障 (blood brain barrier, BBB)，是脑血管与脑之间存在的一种保护性屏障，可以阻止 98% 以上的小分子药物和几乎 100% 的大分子药物进入脑组织，能够有效保护脑组织，但这也为脑疾病的药物治疗带来了难题。团队将 GBM 细胞膜蛋白修饰的仿生脂质体膜 (Liposome-Cell membrane, Lipo-CM) 包覆 CFS-LOD 制备了仿生的纳米催化剂 (CFS-LOD@Lipo-CM, CLLC)，CLLC 可以跨越 BBB 进入脑组织，并能同源靶向到 GBM 中，实现精准的 CDT。

此外，颅骨的保护使得 NIR-II 激

光无法有效地照射到颅内的 GBM。团队发现，NIR-II 激光在穿透颅骨的过程中消耗了 80% 以上的能量。基于此，团队对小鼠进行颅骨切开术，开放了原位 GBM 上方的颅骨骨窗，显著提高了激光的照射效率，使得 GBM 区域可以产生温和的光热升温效应，从而增强 CDT 疗效。团队进一步发现，通过静脉给药后，NIR-II 激光照射介导 CDT 可以有效地治疗小鼠 GBM，在治疗 20 天后，肿瘤抑制率达到了 84.9%，并且中位生存时间（43 天）也相较于对照组（23 天）明显增长。

目前该新型疗法已在小动物实验中验证了其有效性及安全性。接下来，团队计划在大动物上系统评估该疗法的有效性及安全性，为后续临床研究奠定基础。

潘渊博 交叉对话

您作为第一作者在 *Nano Today* 上发表了神经生物与纳米材料领域交叉的研究成果，请问您是如何接触到这个交叉学科课题的呢？

潘渊博：我博士阶段师从浙大二院的神外科张建民教授，研究方向是脑血管疾病与脑肿瘤的基础和临床。在我的导师张建民教授的指导下，我于 2019 年 12 月前往中科院宁波材料所吴爱国研究员课题组开展课题研究，从而走进了纳米医学领域；在导师的支持下，又于 2021 年 10 月有幸前往新加坡国立大学杨潞龄医学院陈小元教授课题组开展纳米医学研究。

您过去的经历使您在基础医学和临床领域都留下了不少积淀，那么作为初入纳米医学这一交叉领域的医学生，研究体验和过往有何异同？

潘渊博：我在硕士期间主要关注的是偏基础的机制研究，例对弥漫性轴索损伤或视神经损伤引起的神经元轴索损伤再生的机制研究，又如脑胶质瘤发生发展机制研究，往往是从现象出发，进而研究其中发挥作用的通路和分子机制，这样的基础研究意义重大。我过去两年接触的纳米医学研究，则不太相同，纳米医学是将纳米技术应用于医学领域，基于临床上的特定需求，使用纳米级材料，如无机 / 有机 / 仿生纳米粒子、纳米机器人等，用于疾病的防治、诊断、治疗。相较于机制研究，纳米医学研究会更偏临床应用一些。

双脑中心致力于通过促进不同学科之间的合作发展脑科学，作为纳米医学领域这一交叉学科探索的亲身参与者，能否结合您的个人经验谈谈对于打破

学科壁垒，促进交叉学科合作最重要的是什么？

潘渊博：我认为最重要的还是务实的沟通。从我自己的经验来说，纳米医学团队成员都很优秀，在化学、材料、药学、物理领域积累丰厚，能够设计出新颖、高性能的纳米粒子，但由于缺乏临床背景，较难精准地切入临床需求痛点。就以脑胶质瘤的小鼠模型来说，皮下瘤和原位瘤的小鼠在生存时间、治疗方法、肿瘤微环境均不相同；又如不同的脑胶质瘤细胞系在原位注射后产生的占位和侵袭效应也不尽相同；甚至位于不同脑区的原位脑胶质瘤模型产生的预后也不同。因此，这就需要不同背景的研究者务实的交流合作。作为医学背景的研究者，我也可以发挥背景优势，分享交流临床实际存在的问题和痛点，合作拉近基础研究与临床诊疗的距离。



本文作者潘渊博，浙江大学医学院外科学（神外）博士研究生，师从张建民教授，主要研究方向为设计与合成用于脑部疾病（脑肿瘤、脑卒中等）诊疗的新型纳米药物。

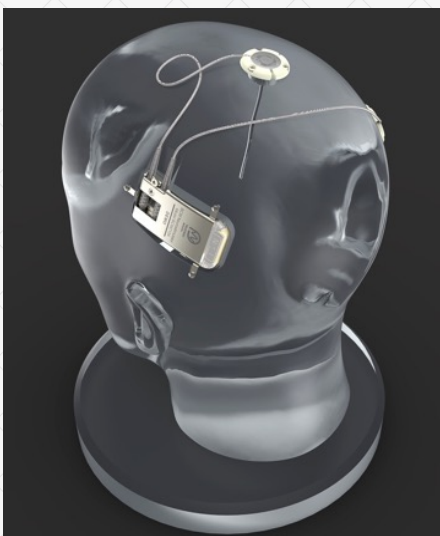
癫痫治疗新突破，推进 国产闭环神经调控的临床转化



国产闭环神经调控系统的部件组成，主要包括皮层/脑深部电极、脉冲发生器、程控仪、无线充电装置等



国产闭环神经调控系统的脉冲发生器及两种电极端



国产闭环神经调控系统安装后的头模示意图

在中国，癫痫患病率约为 4.7-8.5%，每年约有 40 多万新发癫痫患者，其中有 30% 的病例为药物难治性癫痫。虽然切除性手术是药物难治性癫痫的首选治疗，但由于存在较大的神经功能缺失风险或存在多个病灶，故而仍有部分患者不适合切除性手术。对于这部分患者，神经调控是一种优良的治疗方案。既往的神经调控技术多以开环系统（给定治疗参数后，单向地对大脑致痫区域释放刺激电流）为主。近年来，基于闭环系统的反应性神经电刺激系统被逐渐应用于临床，并被证实安全、有效，具有潜在的应用价值。

闭环神经调控的特点就是“精准”与“闭环”。它可以实时监测患者脑神经电活动情况，并自动识别癫痫等疾病的特征性脑电，在疾病发作前即产生“报警”，同时自动激活脉冲发生器给予精准电刺激，从而对癫痫等疾病的异常脑电产生抑制效果。整个预警、治疗过程是由闭环神经调控器一体化完成的，实现“脑-机-脑”的闭环式诊治，这种理念也是脑机接口技术在临床转化应用中的重要体现。

目前，国际上仅有一家公司（美国 Neuropace 公司）的闭环神经调控器（反应性电刺激，Responsive Neurostimulation, RNS）通过 FDA 审批，可用于临床难治性癫痫的治疗。虽有大量发表在包括国际权威专业杂志 *Neurology* 在内等顶尖学术期刊的临床研究报道揭示了闭环神经调控这一新技术在难治性癫痫等疾病诊治方面的优越性，但由于美国对 RNS 系统技术的垄断与封锁，现今我国乃至全亚洲尚未有难治性癫痫患者从中获

益。为了突破壁垒，在“卡脖子”领域掌握核心技术，真正拥有高端医疗产品的自主研发知识产权，由双脑中心交叉团队 PI 张建民教授率领的“脑机接口临床转化”研究团队从 2012 年起努力探索闭环神经调控的完全自主知识产权研发与临床转化。该研究先后获得国家高技术研究发展计划（863 计划）、浙江省重大专项、浙江省重点研发计划等项目支持。团队历时 8 年余，最终实现了从基础到临床、从技术到产品的层层突破，与杭州诺为医疗技术公司合作共同研发了国产闭环神经调控器（Epicure™），并实现了临床转化，在国内率先完成 3 例难治性癫痫患者的临床治疗，术后短期评估癫痫发作率均减少了 50% 以上，治疗反应率达 100%，效果明显。

张建民教授介绍说，闭环神经调控作为一种新型的神经调控治疗技术，与传统癫痫灶切除手术相比具有无需大骨瓣开颅的微创优势，填补了临床遇到的一些诸如双侧海马硬化等无法通过传统手术切除病灶的治疗空白；与迷走神经刺激术、脑深部电刺激术等其他神经调控治疗技术相比，该治疗方法具有按需精准刺激、闭环调控与自动预警等优势。此外，闭环神经刺激这一治疗技术在改善患者术后生活质量方面也意义深远。团队将继续推进该项工作，目前已进入全国多中心、大样本的临床试验（RCT）阶段，用于评估其长期安全性及有效性。期待此项具有我国完全自主知识产权的新技术能够早日应用于国内难治性癫痫等疾病的临床诊治，为广大病患带去更先进、更安全有效的治疗新希望。

交叉对话

蒋鸿杰



作为一名神经外科临床医生和 RNS 闭环神经调控交叉学科项目的重要参与者,能介绍一下您的个人的学习经历吗?

蒋鸿杰:我本科就读于浙大巴德年班,采取“4+4”的本博连读模式。除了后四年学习医学外,前四年可以任选专业。当时我根据自己的兴趣选修了应用数学,也接触了一些工程知识。后来我进入神经外科学习,选择了加入功能性神经外科这一相对更新的亚专科组。我们关注包括难治性癫痫、帕金森等在内的多种功能性神经疾病,并且尝试通过应用脑机接口以及其他的先进技术,在精确医疗与个性化医疗的方向上进行探索。

作为一名从业中的临床外科医生,您是如何参与 RNS 这一涉及工程、基础医学等多方面学科的交叉研究呢?

蒋鸿杰:外科医生进行科研通常不会涉及在实验室中进行具体的实验。我们注重临床转化,更多的是在项目过

程中起牵头作用,根据实际的需要,引入新的理念,并与工程、基础医学等方面的合作者进行交流。我们从临床经验出发,提出具体的技术需求。例如,为了方便患者使用,同时减少手术更换的费用和风险,我们在研发阶段便与工程设计团队确定了向 RNS 加入无线充电功能。在基础研究团队进行动物实验验证的阶段,我们也会提供指导,使其动物手术操作更加贴近实际在病人身上的医疗实践。在最后获得产品后,也是由外科医生亲自操刀手术,在病人身上进行安装。当然,交叉学科合作并非只是简单的各司其职,我们不同领域的团队成员也时常会参与自己熟悉领域之外的环节,以增进互相理解。在寻找病人志愿者时,工程团队的合作者会参与和病人的沟通,我们外科医生也会去旁听基础医学团队关于构建老鼠癫痫模型的组会。正是为病人服务的共同目标,让各个领域的参与者真正互相融入,才造就了最后的成功。

本文作者蒋鸿杰,浙江大学医学院附属第二医院神经外科主治医生,师从张建民教授,主要研究方向为脑机接口及其临床转化研究、功能性神经疾病的神经调控诊疗等。

简单专注成就人间大爱



专访浙大二院吴志英教授

吴志英，浙江大学求是特聘教授，浙江大学医学院附属第二医院神经内科主任医师，医学遗传科 / 罕见病诊治中心主任，国家杰出青年基金获得者，科技部创新人才推进计划重点领域创新团队负责人，中国神经科学学会副理事长，中华医学会神经病学分会神经遗传学组组长。

您是否有听说过被称为“铜娃娃”、“熊猫宝宝”的病患群体？看似美丽的昵称背后是一个个饱受罕见病折磨的孩子和心急如焚的家庭，还有一位为爱四处奔走的医生。罕见病，又称“孤儿病”，根据《中国罕见病定义研究报告 2021》定义，是指新生儿发病率低于万分之一、人群患病率低于万分之一或患病总人数少于 14 万的疾病。2022 年 2 月 28 日，国际罕见病日提出“罕见并不孤单，罕见即强大，因罕见而骄傲”的口号，旨在进一步呼吁大家了解罕见病、关爱罕见病群体。随着基因检测技术的不断发展，加上社会各界的不断努力，罕见病的防治取得了突破性的进展，也越来越受到大众的关注。近期，浙江大学医学院附属第二医院罕见病诊治中心主任吴志英教授再次发现发作性运动诱发性运动障碍 (PKD) 的新致病基因，对指导 PKD 这类罕见病的精准诊治提供了重要思路。我们有幸采访到吴教授，听听她是如何与罕见病结缘，又是如何看待罕见病诊疗现状及未来的。

吴教授您好！能否请您简单介绍一下浙二医学遗传学实验室？

吴志英：2021 年 11 月 1 日，浙大二院首次在国内成立医学遗传科 / 罕见病诊治中心，采取病房、门诊、实验室三位一体的模式，对罕见病患者进行精准诊治。浙二医学遗传学实验室实行严格的分区管理，像样品处理保存、数据分析等都有专人负责，高效严谨。此外，我们有庞大的生物样本库，楼层也经过特殊改造以承载存放众多多样本的冰箱，有助于我们对这些样品进行各种分析。

吴教授，您最新发现 PKD 的这个致病基因 TMEM151A 与您早前报道的 PRRT2 有什么相似之处？

吴志英：我们筛选这两个基因都用到了全外显子测序技术，另外这两个基因均有不完全外显的特点，也就是说有些人虽然携带了这些基因的突变，但并不一定表现出症状。

您在这么长的时间里研究 PKD 这一罕见病的一贯科研思路是什么？工作的重心是什么？

吴志英：在医生眼里，诊治研究最好直接用病人做研究对象，但很多实验一开始是不可能在人身上进行的。所以，我的主要研究思路就是：首先，在病人身上先找到相关的致病基因如 TMEM151A；然后，我们制备这个基因的转基因小鼠模型，看看是否出现了相似的病理改变；在此基础上我们开始研究这个致病基因的致病机制，包括筛选可能的靶点和靶向药物等；最后，根据我们在小鼠模型上的治疗效果，在非人灵长类如猴子上进一步验证，最终将研究结果在病人身上进行临床试验。而作为一名临床医生，我的工作重心侧重于思考整体的策略，通过观察病人，以病人为本提出诊断和治疗建议。基础研究部分如神经环路、分子机制等就需要寻找基础科学家共同合作完成。这样一来，大大提高了效率，我们可以利用有限的资源进行更多的研究。

临床与基础结合像是双剑合璧，为探究罕见病机理提供了强大的助力。吴教授，您认为罕见病和遗传病之间是一种怎样的联系？

吴志英：罕见病和遗传病各有定义，但也有重叠。有遗传家族史或有明确致病基因的疾病均可归属于遗传病，而罕见病的定义则与发病率有关，但 80% 以上的罕见病存在基因缺陷。例如，肌萎缩侧索硬化症 (ALS)，俗称“渐冻症”，是一种典型的罕见病，但仅有 10% 左右的患者是家族性 ALS 患者，携带相关致病基因突变，因此 ALS 不能归类为遗传病。但是研发 ALS 的治疗药物，从涉及这个罕见病的致病基因或致病蛋白入手进行研究会更容易些，寻找基因修饰治疗靶点和治疗药物，才能更好地治疗这个疾病。如果只是以一个普通疾病的视角去研究药物靶点，不仅过程非常艰难，而且最后的治疗手段也只是治标不治本。

您认为未来在面对罕见病时，患者和医生分别应该怎么做？

吴志英：对于病人来说就是要积极就医。而对于医生来说，则需要接受更多的罕见病知识培训，并对群众宣教普及相关常识。此外，各省应该建立起罕见病诊疗专家库，并对外公布，让患者能及时找到合适的专家；各家医院应该建好罕见病的多学科诊疗团队，使病人能得到准确、及时的诊治。我们也将其称为“医生地图”。比如说，一位肝豆状核变性病患者可能出现神经症状，那么他会到神经科就诊，而出现肝脏病变又可能到传染科、消化科和肝胆外科就医，还可能因为出现关节病变到骨科就诊。这些科的医生经过一定培训后拥有相应的知识，遇到这类病人就可以直接转诊给相应的专家，可以大大降低患者就医的曲折。

2021 年，新闻报道了一位年轻的父亲徐伟为了自己患有罕见病的儿子而在家自学自制特效药的故事，引发了社会的广泛关注。似乎现在罕见病依旧是一个小群体的人在面临的一个很大的困难，吴教授您觉得现在罕见病领域有哪些需要解决的问题？

吴志英：由于中国人口基数大，罕见病在中国并不罕见，而你们能够从新闻中看到越来越多的关于罕见病的报道也与国家对罕见病的日益关注密不可分。2018 年，国家出台了《第一批罕见病目录》，将 121 种疾病归到罕见病目录中；2019 年，国家卫健委宣布建立全国罕见病诊疗协作网。之前，医务人员和社会团体，也在做相关的努力，也在尽力帮助病人，但有了国家层面的投入和宣传，就能更好带动全社会的力量。我们国家对罕见病的诊断水平并不会比国外差，因为我们接触到的病人非常多。目前来说，治疗药物依旧是一个亟待解决的难题。现在国内治疗罕见病的药物主要依赖国外进口或仿制，导致罕见病药物在中国市场上依旧非常昂贵。我们非常希望未来能够对罕见病治疗有更多创新性研究，国家能投入更多经费，社会、企业方面也能够给予更多捐助和支持，用来研究罕见病的治疗靶点和治疗药物。如果有足够的经费，我相信中国的科学家们一定可以找到罕见病相关靶点，开发原研药物。

能听得出吴教授对罕见病领域充满无限的热情和希望。我们了解到您当年硕士课题就是研究肝豆状核变性这一罕见病的，您是因为什么做出这样的选择的？

吴志英：主要还是因为兴趣所向。我当时跟着导师门诊接诊过一位肝豆状核变性患者，病人很痛苦，身体在轮椅上扭作一团，身体僵硬，说话不清。但我的导师用手电筒一照，就跟我说这是一个肝豆状核变性患者。我当时非常震撼，但导师很平静地说是因为他眼睛里有明显的一圈褐色环，他告诉我，“当你医生做久了、病人见多了、书读多了，自然而然就知道病人得了什么病”，这也是我进入罕见病领域的初心。为了研究罕见病，从病人的病症出发，找到罕见病患者，采集家系样本是最直接的途径。我为了完成这个硕士课题，找遍了福建许多医院的病案室，将病历中记载的肝豆状核变性患者的家庭住址抄录下来（当时没有电话），然后踩着脚踏车挨家挨户寻访，获得患者和家属同意后抽血采样，最后将样本带到复旦大学遗传所进行基因分析。贸然上门，就怕被别人认为是骗子。每次拜访，人家一开门，我就赶紧把工作证给他看，告诉他我是医院的医生，我们正在做这么一项研究，需要寻访患者并采血。找遍了全省各地，一共也就找到 20 多个肝豆状核变性家系。

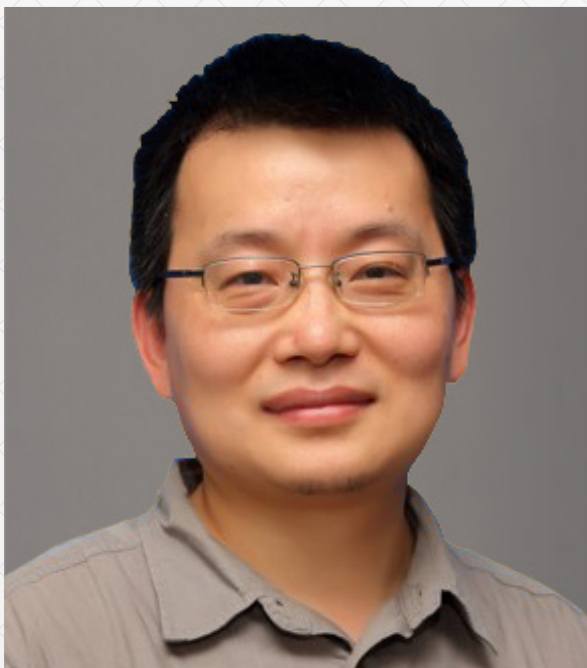
寥寥几句，不难看出吴教授当时搜集病例、采集样品的艰辛，但即便如此您依旧坚持、从未放弃。是什么动力让您一路坚持走来，并且还很好地兼顾了临床和科研呢？

吴志英：兴趣就是最好的驱动力。我从小就喜欢看侦探推理小说，喜欢破案的感觉。寻找罕见病致病机理就像侦探从繁复的线索中抽丝剥茧寻找答案，每次进展都是一次案件的侦破。一旦你想方设法给病人做出精准诊断后，就会获得一种非常大的成就感和满足感，因为你做的事情很有用，帮病人解决问题了，这也推动着我们不断进步。所以我指导研究生除了指导他们做实验，更多地是引导他们知道为什么做研究，让他们对研究产生兴趣，这才是最重要的。应该来说，我大量时间都花在工作上，平时基本医院和家两点一线跑，周末基本呆在实验室，只有这样才有足够的时间同时兼顾临床和科研。除此之外，我在空闲之余也会看些专业书，因为很多知识我也很缺乏。比如读一读《神经生物学原理》，能让我对神经系统疾病的一些机制有进一步的了解，也让我在和基础科学家讨论时能够更好地理解他们所说的内容。

吴志英教授始终不忘初心，坚守在治疗罕见病的一线，像一束温和的光，带领团队尽心尽力诊治病人，为患者带来痊愈的希望。当我们问及吴教授在收治那么多病人中有没有印象比较深刻的时候，吴教授笑着说，“每一位病人都给我留下深刻的印象”。她用简单专注的态度成就了我国罕见病蓬勃发展的人间大爱。

“ 每一位病人都
给我留下
深刻的印象 ”

吴志英教授，浙大二院



潘纲，浙江大学计算机学院教授，国家杰出青年基金获得者，入选国家“万人计划”科技创新领军人才，主要从事人工智能、脑机接口、类脑计算等方向的研究。



林芃，浙江大学百人计划研究员，入选国家高层次青年人才引才计划，主要从事新型类脑计算系统的研究。

走近类脑计算

专访潘纲教授与林芃研究员

2016年，由DeepMind公司开发的围棋人工智能AlphaGO以4:1的成绩战胜了韩国棋手李世石；次年，AlphaGO又3:0完胜了世界排名首位的中国棋手柯洁，宣告计算机再度在一个新的领域战胜了人类。随着智能计算技术在工业生产、安全管理、艺术创作中的广泛应用，一系列计算机科学领域内的概念已为大众所熟知：在日常讨论与文艺幻想中，人工智能似乎正在逐渐成为无所不能的代名词；更有悲观者认为，生物的血肉之躯迟早会在所有领域被纯粹的数学逻辑运行和不断优化的计算机彻底超越。

但是，科学家们却有着不同的观点：计算机智能虽然在数学运算上有其独特优势，但在如意识、决策、识别与记忆等许多功能上的表现与耗能效率仍然不如自然界中早已存在的智能计算结构——生物脑。因此，未来的计算机系统可以通过学习与模仿人脑的结构与设计变得更加智能高效，这便引入了当今计算机科学一大前沿领域：类脑计算。双脑中心编辑部很荣幸邀请到了从事相关研究的潘纲教授与林芃研究员为我们介绍这一计算机与神经生物的奇妙交叉领域。

如今的社会对如深度学习等传统计算概念已经比较熟悉，但对类脑计算尚不了解，如何概括这两者之间的差异？

潘纲：现在深度学习一类传统算法模型研究，主要还是目的导向，从数学优化的角度去推进，而不是从类脑或是仿脑的角度去做的。通过设置参数和目标函数并不断调整，传统计算研究也许能够取得很好的表现，但是最终优化的模型和大脑的连接结构大相径庭；而类脑计算则是先确定方法，依照神经生物学对大脑处理特定任务所涉及区域的了解，预先设定特定的连接结构与运行机制进行运算，即以仿脑为基础展开。举一个网络结构的例子，传统计算处理视觉识别任务，在算法优化后最终可能会形成千层的神经网络，但这与大脑处理视觉信息的实际生理结构关联较小；而类脑计算则可能会参照视觉皮层的分区预先设定不同的分区和功能，再进行运算处理。

现行的类脑计算研究主要在在哪些层次上展开？

林芃：主要在不同的软硬件技术路线上。在软件层面，可以通过算法的设计来模拟大脑宏观上的连接方式，以生物为启发探索更加高效智能的神经网络算法；而在硬件层面，我们可以通过电路设计在芯片上直接构造一个神经网络系统，使类脑计算算法运行的更加快速、更加高效；而通过纳米电子器件独特的物理特性来模拟神经元和突触功能是一个近年来兴起的研究方向，其中一种具有代表性的器件叫忆阻器，它通过离子运动改变状态，相比于传统的 CMOS（互补式金属氧化物半导体）元件，与生物中神经元互相交流的机制更加接近。

目前对类脑计算的研究和传统人工智能的研究是一种什么样的关系，两者之间存在竞争吗？

潘纲：类脑计算和传统计算应是相互促进、相互补充的。这就好比人与计算机之间各有优势：计算机擅长进行大规模的数据运算，这是人难以做到的；但是一些日常识别等的简单问题，人又比计算机厉害许多。我们目前有在部分经典任务如分类问题上比较传统人工智能和类脑计算，类脑计算在一些情况下能够较好地弥补开放式环境下深度学习会遭遇的遗忘问题。传统算法的训练和使用状态往往分离，但是我们都知生物脑并没有这种区分，而是一直在实时地进行调整和训练，可能因此它对学习记忆的保留就更好。未必存在只有脑能做而机器不能做的任务，但是脑能更高效地完成其中一些任务，而我们的研究重点就是通过仿脑发掘这些优势。

类脑计算与传统计算机系统之间会存在兼容性问题吗？

林芃：它们之间并不存在无法解决的兼容性问题，完全可以设计出同时具备类脑计算与传统计算功能的计算机系统。比如，类脑计算机基本可以实现传统计算机的各种任务，但是不一定是更高效的。对于这种计算机的形态，不同开发者可以采取不同的设计思路。我个人设想的一种方式是可以将类脑计算芯片作为一个协处理器，这样与传统处理器之间不需要太多兼容，而是各做各的事儿。例如，传统计算机的 CPU 负责调度，发布命令让类脑计算部分执行一个特定任务，两者之间未必要非常紧密的结合在一起，电路之间也不一定需要直接发生联系。

类脑计算或类脑芯片技术目前实际应用在什么领域呢？

潘纲：目前，类脑比较受业界所重视的是其低功耗的特点。比如说现在很多手机都有语音指令功能，尽管实际使用的时间很短，但传统算法可能会需要一个 24 小时运行的计算模块，对电池的消耗相对较大，因此可以使用低功耗的类脑模块作为这个 24 小时运行的部分，在需要时再唤醒一个更高级的系统。这是一个很实际的用途。除此之外，智慧物联网也会是一个未来的应用方向。

目前类脑计算研究整体处于什么样的阶段？

潘纲：我认为类脑计算应该仍处于突破的过程中。类脑计算研究的历史并不长，但其路径还是很有潜力的，因为人脑的例子已经说明存在能够有高度智能表现的机制，只是我们还要寻找途径用计算机去进行模拟。也许我们现在对脑的了解和模拟还不够多，亦或许是材料还不够合适，但我相信将会在不久的将来迎来突破。

类脑计算领域的发展基于对生物脑的理解，那么具体会参考神经生物学领域的哪些发现呢？

潘纲：主要有两个方面。首先在结构上，我们关注的至少是单个神经元以上的介观尺度：宏观的脑区功能过于抽象；而微观机制虽然重要，但是很可能只是众多组成部分的其中一环。而介于两者间的、涉及多个脑区网络的系统神经科学研究比较有帮助。第二个则是一些在神经系统里较为抽象的机制，例如注意力，对于认知和识别特别重要，目前也被应用于一些深度学习的研究中。这些对于类脑计算的设计都能提供启示。

创新突破，快乐科研

双脑中心 PI 专访 - 王晓东教授



王晓东教授主要研究方向：(1) 突触细胞黏附分子在记忆和早年应激相关精神疾病中的作用机制；(2) 跨模态感觉整合与应激相关精神疾病。

触觉是人类最重要的感觉之一。

正性触觉刺激可以促进认知发育、舒缓压抑情绪，而一些精神疾病患者往往也存在触觉信息加工上的整合障碍。医护人员常常会通过抚触、袋鼠式育儿等方式恢复早产儿认知水平，而在日常生活中，拥抱、触碰等行为也能短暂地降低他人的焦虑。但是，触觉经历是如何调节认知和情绪的生物学机制尚不清楚。目前，通过基础感觉进行治疗的手段主要是光疗，即视觉干预为主。触觉干预仅在孤独症小鼠领域有研究，但其机制和效果依

旧不明确。由此可见，与触觉相关的医学研究仍不系统全面，还有许多问题值得挖掘探讨。在保留实验室对应激与精神疾病研究经验的基础上，王晓东教授创新性地针对触觉对小鼠认知、情绪的调控功能作用提出新的问题，追问病理模型的基础还原性。研究团队设计了增加触觉刺激的触觉丰富模型，并发性触觉丰富对于缓解小鼠焦虑样行为及改善认知有一定的作用，相关工作已发表在 *Nature Communications* 上。

王晓东教授告诉我们，生物学各领域间竞争激烈，开展课题首先要抓住实验室的研究特色，如何找到新颖独到的课题是关键。目前，操控小鼠和非人灵长类动物的神经元活动多采用侵入式手段如光遗传技术、电极植入手术等，缺乏一些更加自然的方式；而利用行为学评估指标也需要更新颖的测试范式，由此便能够想到从触觉入手探索新的课题方向。在科研过程中，想象力可以无限打开，并且在解决问题过程中以问题为导向，不断学习对当前课题有帮助的新技术，这样不仅能够与实验相辅相成，还可以提高学习效率。

虽然本科是临床专业，但王晓东教授在不断学习中发现自己对基础研究产生了更加浓烈的兴趣，因而选择转换方向投身基础科研当中。研究生

阶段，他进入北京大学附属第六医院成为一名临床研究型研究生，从事精神疾病相关的研究。硕士毕业后，王晓东教授赴德国马克思普朗克精神研究所攻读博士学位，开始深入钻研应激与精神疾病。回顾自己漫漫求学路，王晓东教授表示，临床背景有助于开拓科研的视角，提高对临床疾病相关问题的敏感度。他告诉我们，自己读研时国内许多院校对于临床基础的研究都还只处于起步状态，相较于当下成熟的培养体系，那时的科研环境更为困难。加盟浙江大学之后，王晓东教授见证了神经生物学的蜕变和发展：课程更加多样化，不再只限于生物方向专业课，增设了生信、计算机等方向的内容，使同学们能够具有多元化的学科背景；双脑中心成立，更进一步促进了多学科多领域的交叉，使得工程领域的专家能为传统神经科学家在未来的科研合作中带来工程思维。

好的科研成果需要科研人员投入大量时间、精力，王晓东教授认为兴趣爱好是使人高效放松的良药，热爱艺术的他在办公室放有吉他，墙上也悬挂着他自己创作的油画。以兴趣作为研究的助推剂，用爱好缓解工作的疲劳。现在国家顶层设计给基础研究提供了大量的支持，2010年以后祖国的基础研究发展迅猛，王晓东教授相信借着这股东风，更多优秀的人才会被培育出来，我国的基础研究也必定会更上一层楼！

以“兴趣”为导向， 志存高远，放眼未来

李培超



2013年，博士毕业于中国科学院神经科学研究所吕海东实验室。随后，李培超前往美国 The Salk Institute, 在 Edward Callaway 实验室开展博士后研究，以非人灵长类为模式动物研究视觉环路的功能和结构。在解析视觉皮层的功能结构方面取得了丰富的研究成果，以第一或共同合作者发表于 *Science*、*Neuron*、*Journal of Neuroscience* 等国际主流学术期刊。2022年，李培超加入浙江大学脑与脑机融合前沿科学中心任研究员。他一直秉承着不断探索，追求学术真理的科研精神，以自身充实的经历演绎着基础科研工作者的生活色彩。

研究方向：(1) 解析动物（包括非人灵长类和猫等）视觉环路中的细胞类型、连接方式和功能机制；(2) 猫初级视皮层中，方位选择性和方位图形成的视网膜起源。

立志科研，探索大脑奥秘

回顾学生时代，一位来自生物物理所老师的学术讲座把李培超老师引入了神经科学世界。从此，在他内心深处萌生了探索神经网络的“兴趣种子”。由于神经生物学的基础知识不够扎实，李老师开始“泡图书馆”，阅读神经科学领域的教科书。怀揣着探索大脑奥妙的好奇心，李老师放弃保送本校研究生的资格，报考了中科院神经科学研究所，决心投身于神经科学的研究行列。进入神经所后，李老师分别在分子细胞神经生物学、计算神经生物学和系统神经生物学三个领域的实验室进行轮转，最终，选择了适合自己的系统神经生物学作为研究方向。在吕海东教授实验室，他利用内源信号光学成像和电生理技术，研究猕猴视皮层的功能结构。简单来说，即研究视觉信息是怎样在大脑中处理的，以及大脑皮层的功能结构在视觉信息处理中的作用。吕海东教授亲历亲为、精益求精的科研精神塑造了李老师此后的科研风格。

“科研需要兴趣，也需要坚持和努力。”李培超老师认真专注的眼神，诠释着他对于科研工作的热爱与期盼。

幸遇良师，学以致用

说起在美国的留学经历，李培超老师非常感恩他的博士后导师—Edward Callaway 教授。Edward Callaway 教授使用过不同的模式动物（包括小鼠、大鼠、雪貂、猫、猕猴），以及不同的技术（比如，分子细胞、病毒示踪、发育、脑片记录和活体电生理、成像等）研究神经环路的细胞类型和连接方式，拥有丰富的经验。导师的授业解惑，以及在实验室的耳濡目染，大大拓宽了李老师的视野。受益于 Edward Callaway 教授的“Open Door Policy”的管理模式，李老师将在实验室也沿用该模式，鼓励学生积极与导师交流，以及时解决学生在工作学习中的问题，并营造轻松、高效的工作氛围。李老师觉得，把留

学期间学到的知识带回国内，分享给学生或同事，补齐国内同领域的短板，是一件让他感到非常欣慰的事情，也是科研人员的使命。

激发兴趣，以用促学

聊到将来在浙江大学开展的科研工作时，李老师娓娓道来。他的课题组主要以非人灵长类和猫为模式动物，结合使用双光子钙成像、胞外电生理记录、病毒示踪、免疫组化染色等技术，研究视觉环路（视网膜、外侧膝状体、视皮层 V1、V2）的功能和结构。简单来说，我们把大脑当成一台“电脑”，我们想弄清楚这台“电脑”的电路结构（神经环路的结构）和操作系统（神经环路的动态活动规律）。基于浙江大学双脑中心、创新 2030 计划等对脑科学与类脑研究的大力支持，李老师对以后的科研工作抱有极大的热情与抱负，将国外学习的知识与国内的科研平台和体制相融合，创造更多的科研成果。

李老师强调，他希望更加系统、全面、细致地研究视觉环路的结构和功能，同时，也致力于将理论研究转化为实际应用，为神经形态芯片的设计和其他转化应用，提供仿生学上的依据。

谈到学生的培养，李老师首先强调的是学生要有兴趣以及实事求是的精神。兴趣是第一推动力，学生要愿意付出时间和精力去钻研；导师的责任是引领、支持和提供实际的帮助。实事求是则是一个科研工作者探索的根基，要像盲人使用盲杖一样用心探索、小心论证。同时，学生还要虚心学习，具有团队合作精神，愿意向别人学习，愿意分享自己的收获。在实验室内，能相互尊重、鼓励和帮助，一起推动课题前进。李培超老师坚信：**兴趣是最好的老师，实事求是，付出努力终有回报。**

心理为帆，脑海起航

贾珂



心理学总是自带“玄学”色彩。人们渴望更加直观地解读大脑的思维和意识，也期待有朝一日能如弗洛伊德所言，理解梦境的意义。从传统心理学到认知神经科学，贾珂老师始终掌握对心理学的无穷好奇这面帆船，在未知的大脑世界中扬帆远航，一步步揭开大脑认知过程的奥秘。

贾珂，2011年毕业于北京大学心理与认知科学学院（原心理学系），2017年于北京大学心理与认知科学学院李晟教授课题组获基础心理学博士学位。2017年至2021年期间在英国剑桥大学心理系从事博士后研究，师从心理学顶尖学者 Zoe Kourtzi 教授。2022年2月加入浙江大学脑与脑机融合前沿科学中心，**主要采用心理物理学、超高场磁共振成像、神经调控和计算建模等方法，研究人类学习和记忆的认知神经机制。**

从“心”出发

贾珂老师与心理学结缘还是在高中时期。那时候国内心理咨询的发展还处于起步阶段，大家普遍对心理学的知识了解很少。但他当时的生物老师自学了一些心理学知识，常在与学生的交流和考前心理辅导时给大家介绍一些有用的解压方法。从这时起，贾珂老师便逐渐对心理学产生了兴趣，继而在高考中毅然报考了北大心理系。

在北大求学的前两年，贾珂老师师从心理咨询领域著名的学者钱铭怡教授，开始近距离接触临床咨询方向。贾老师坦言，刚开始接触到的心理学研究方法大多以问卷调查为主。然而，在他步入大三开始更深入地学习专业知识之际，恰逢许多认知神经科学领域的专家学者从海外归国，为学生们带来了多样化的神经测量技术，很大程度上推动了基础心理学研究方法的转变。出于对这些神经技术的兴趣和好奇，贾老师便转到当时刚从英国留学归来，计算机科学技术出身的李晟教授实验室进行学习。在李晟教授实验室，贾珂老师逐步深入了解了**心理物理学、功能磁共振 (fMRI)、脑电 (EEG)** 等技术，并利用这些技术针对学习和记忆的机制开展了一系列研究。

以“心”为本

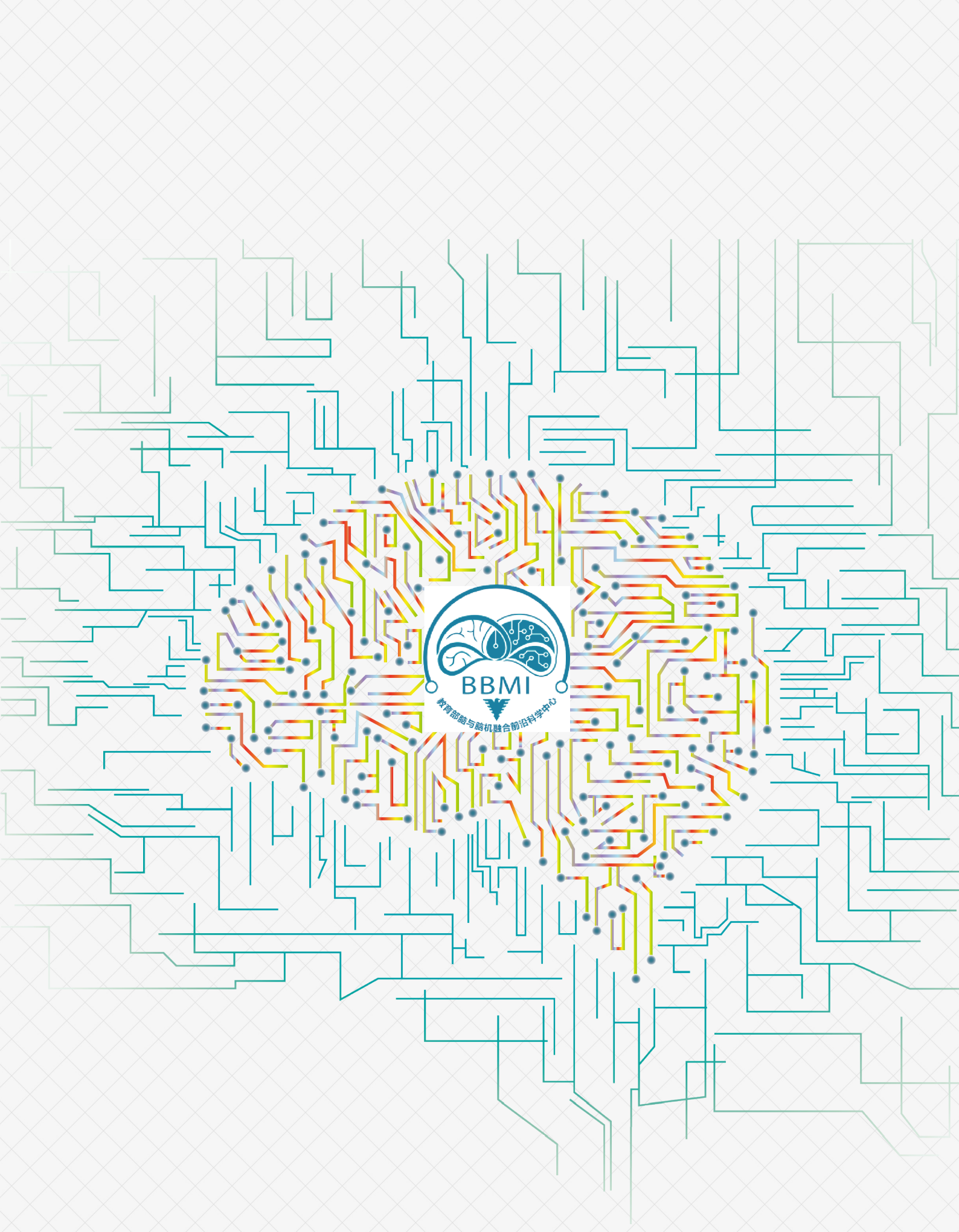
在谈及心理学与神经科学的联系时，贾珂老师表示这两个学科其实非常相似，两者的关系是相辅相成的。其中较为明显的区别在于，心理学的研究对象是人，因而采用的方法以无创技术为主，不可避免的缺点就是精细程度相较于动物实验偏低。心理学是在一个更加宏观的视角去看待问题的。但为了尽可能的提高测量人脑活动工具的精细程度，贾珂老师选择了利用超高场磁共振成像研究人的学习和记忆过程。相比于 3T 磁共振技术，7T 超高场

磁共振大幅提升了信噪比，从而可以换取更高的空间分辨率。贾珂老师告诉我们，人脑新皮层分为六层，分别处理前馈和反馈信息，因此进行分层成像可以帮助我们探索认知过程中人脑内的信息流。另外，感知觉皮层特定属性的神经元往往以功能柱的形态存在，功能柱的宽度大约是 0.2 毫米，因此他希望能通过努力最终实现对 $0.2 \times 0.2 \times 0.2$ 立方毫米的区域扫描，这样就能测量感知觉皮层特定神经元群体的神经活动。**“空间精度的提升并不只是量的变化，如果能记录特定神经元群体的活动，对于我们加深认知过程的计算机具有很大的推动作用。”**他坚信在科学技术高速发展的今天，未来一定会有像微型机器人沿血管游走这样更精尖的手段用于探索认知神经科学的奥秘。

随“心”而行

在谈到科研与生活时，贾珂老师笑着介绍他“被疫情隔离的”出国留学经历。2017年抵达英国后，贾老师在科研之余会和朋友们一起踢踢球、吃吃火锅，周末也会抽空去利物浦看一场精彩的球赛；但这种生活被 2020 年开始蔓延的疫情打断。自此之后，他大部分时间只能待在家里分析数据。“科研是需要花大量时间的，但也不能一味追求结果，在过程中吸取的经验也很重要。”贾珂老师告诉我们，他很认同王国维先生的治学三境界，**“而支持我们达成最高境界的重要因素可能是毅力，人生不如意事十之八九，但一定要坚持努力和付出，并且保持乐观的心态。”**

“一体两翼”的大格局，让贾珂老师对中国脑计划颇有感悟。科学研究不能仅仅局限于理论，应该将基础科研与临床相结合，使研究能够更好地服务社会、服务人民。他也正站在时代的浪潮之上，从心理出发、以人心为本、随心意而行，乘着中国脑科学蓬勃发展的东风，在奥秘无穷的大脑海洋中尽情远航。



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：jiejingfu@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

