

骆清铭：脑空间信息学期盼更多医工融合



骆清铭

中国科学院院士
海南大学校长

脑连接图谱研究是认知脑功能进而探讨意识本质的科学前沿，这方面探索不仅有重要科学意义，而且对脑疾病防治、智能技术发展也具有引导作用。

去年，“科技创新 2030—重大项目”正式启动，其中脑连接图谱是重要部分。

脑空间信息学的提出

脑连接图谱并非今天才出现。早在1991年，DNA双螺旋结构发现人之一、诺贝尔生理学或医学奖获得者弗朗西斯·克里克等人在《自然》杂志上发表的评论中写道：“我无法忍受我们没有绘制出人类大脑的连接图。没有它，很难了解我们的大脑是如何工作的。”

一个多世纪以来，大家对脑和神经有了很多认识，但没有革命性的改变。大脑里神经元的真正面貌我们并不清楚，即便是如何在小鼠全脑范围获取神经元分辨水平的结构与功能图谱，在国际上仍然是未获解决的难题。

研究中，我们发现了不同脑区的神经元在脑中的投射、分布是不一样的，其图像类似交通路线图，相互之间有联系，每一个又都有特定的功能。

有人预测，如果每一个神经元都有连接且完成大脑指令的功能，那么大脑应该就有一个足球场那么大，但实际上并没有那么大。神经元结构非常有序，但这个有序是怎么来的？要解释它，必须把大脑的神经元弄清楚。

我们提出了脑空间信息学，它的定义是集示踪、测量、分析、处理和呈现跨层次多尺度脑空间信息数据于一体的

综合学科，能够获取具有明确空间位置信息的三维脑结构功能数据。有了数据之后，再去研究神经元的种类功能、血管等，但一定要有技术支撑。

不过，现有技术存在一定的局限性，比如光学只能看很薄一层、电镜的工作量太大等。因此，我们开发了全脑定位系统的技术，希望将来把脑中不同功能、不同神经递质对应的神经元都弄清楚，这将对理解脑和预防诊治有重要作用。

科研需求推动技术创新

历经10年，我们团队研发了显微光学切片断层成像技术体系，可对大脑进行三维重建，具有亚微米空间分辨能力，能分辨出单个神经元，具有明确空间尺度和位置信息的全脑结构及功能（包括基因组、转录组、蛋白质组和代谢组等信息）的连接图谱。

对于上述工作，《科学》杂志这样评价：所提供的数据和全新的自动化脑图谱获取技术为未来的研究提供重要基础。

获得这些数据后，可区分动脉、静脉，并绘制大脑血管图谱等。用好这些数据，将解决诸多重要科学问题。比如阿尔茨海默病，明晰到底是血管先出问题，还是神经先出问题，这对于药物研发有重要意义。

显微光学切片断层成像技术是第一代，相当于一台“黑白相机”。后来，神经科学家给我们提了需求：整个图谱的信息太多了，能否只呈现我们所关心的部分。

于是，我们利用转基因的方法，实现了一种在荧光蛋白转基因小鼠的全脑范围内，以1微米体素分辨率的水平系统地获取神经元投射通路的方法。该文章也获得了国际同行的高度关注，美国冷泉港实验室帕维尔·奥斯滕(Pavel Osten)教授和英国伦敦学院大学特洛伊·玛格丽(Troy Margrie)教授于2013年6月在《自然—方法》期刊发表综述时，引用了该工作的原理图，并予以正面评价“这项研究首次展示了鼠脑内单根轴突的长距离追踪”。

不过，神经科学家还“不满意”。他

们说，上述技术好比遥感，你只告诉了“路”，但没有告诉我这条“路”所处的位置。

于是，我们研发了第三代技术——双色荧光成像。既能看到标记的神经元，又能够看到这些神经元所经过的位置。我们称其为“全脑定位系统”(BPS)，这种全自动显微成像方法，可以在单细胞水平解析和定位全脑神经形态，为研究者提供了一种精准分析中观尺度甚至微观尺度神经解剖结构的工具。

同时，我们还结合了逆行跨一级病毒示踪方法，建立了最详尽的小鼠内侧前额叶特定类型神经元的全脑长程输入图谱。该图谱不仅包括内侧前额叶特定类型神经元的上游输入神经元的分布(在哪儿)，还包括了这些输入神经元的递质类型和形态特征(长什么样)以及共投射脑区信息(和谁联系)等。

医工结合创造无限可能

事实上，美国启动“脑计划”时就强调优先回答两个问题，神经元的类型和脑连接的图谱。他们开展了脑计划细胞普查网络(BICCN)，目标是构建全面的人类脑细胞图谱网络，这需要检测大约1000亿神经元以及相应数量的非神经元细胞，也就是对大脑

神经元进行“普查”。他们与我们团队合作，进行反复论证，认为我们的技术是不可替代的。

2021年，我们再次发布了新技术——线照明调制光学层析成像显微技术，在快速高分辨率光学成像时能显著提高背景抑制能力。神经元多而密集，获取图谱后，处理是很大的挑战，于是就突破了密集标记的瓶颈，克服了背景干扰，好比是在月亮旁边看星星，既能够看到月亮，还能看到星星。

为了做脑连接图谱，我们团队用了20多年实践，发展了四代技术，与不同团队合作，也产生了一些重要影响。这些技术应用不仅仅用于大脑，还能拓展到其他器官，我们还与不同领域专家合作，能够在完整器官三维立体的层面上获得单细胞的数据。

总而言之，医学工程学作为医学诊断技术发展的基础，必将在生物医学领域产生诸多创新应用场景。它作为富有全链条特征的学科领域，从原理、基础、应用到产品和服务以及相应的教育研发、临床、产业监管等板块，需要全世界研究人员的共同协作，才能实现医学跨越式发展，更好地服务人类健康。

(3版-6版由本报记者张思玮、韩扬眉采访整理)

观点

骆清铭院士：

▶ 人类缺乏对大脑的观测手段，尚无法“既见树木又见森林”。我们要提供新的观测手段，获得清晰的人脑图谱，看清神经网络是如何连接的，这将帮助我们分析脑疾病的机理，并推动类脑人工智能的发展。

▶ 大脑像豆腐一样软，将脑样本固定并标记其中的神经和血管是很难的。仅是脑样本制备的难题，我们就花了三年时间才攻克。这是真正意义上多学科交叉研究，要有生物、化学背景的人员制备样本，有光学、机械、控制等工程技术人员研制成像仪器，还要有计算机人才处理大数据，并将结果展示出来。我们重视发展新技术新方法，研发出具有自主知识产权的科学仪器，再用它去开展应用研究、解决科学问题。

▶ 我们通过不断创新成像技术采集具有明确时空尺度和位置信息的神经元类型、神经环路和网络、血管网络等三维精细脑结构与功能大数据，并提取跨层次、多尺度的脑连接时空特征，发展建立了以显微光学切片断层成像为核心的全脑网络可视化技术体系。