

# “磁力刺激”有望精准操控脑细胞

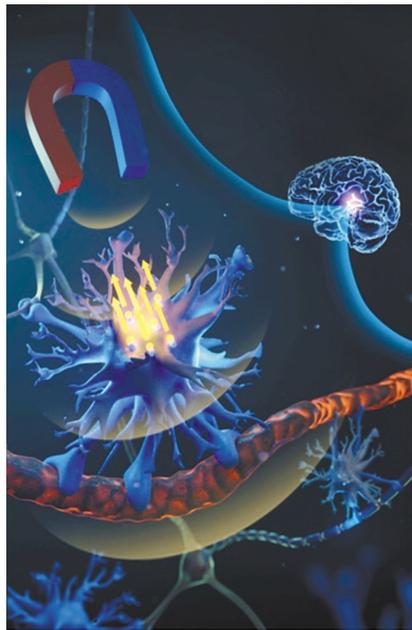
● 实习生 孟凌霄 本报记者 李晨阳

小小的磁力，能用来精准控制脑中的细胞？

这种新技术也许不再是天方夜谭。日前，伦敦大学学院的科学家利用磁场和微观的磁性粒子，远程激活了小鼠脑中的星形胶质细胞。这一成果可能有助于开发一类非侵入性疗法，用于治疗神经系统疾病。

相关研究近日发表于《先进科学》，伦敦大学学院华人学者余逸超为第一作者。

论文通讯作者、伦敦大学学院高级生物医学成像中心主任 Mark Lythgoe 评价称，与现有方法相比，这项“磁力刺激”技术利用了星形胶质细胞对机械力的显著敏感性，既不需要进行基因改造，也不需要植入设备，具有很好的临床前景。



磁力“遥控”脑细胞意象图

图片来源: Advanced Science

## 寻找操控大脑细胞的新技术

传统化学药物通常是全身给药且作用缓慢，不能实现对脑部快速和精确的控制。那么，有没有一种方式能对特定细胞“百发百中，指哪打哪”？

光遗传学似乎能实现这样的效果。余逸超谈起初识光遗传学时十分兴奋，他看到研究人员通过激光控制小鼠运动脑区，“视觉冲击太大了！不打光，小鼠正常随机跑；打光，小鼠绕圈规律跑”。

这项技术融合了光学和遗传学，能精准控制特定细胞在空间与时间上的活动。2010年光遗传学被《自然—方法》选为年度方法，同年还被《科学》评为近10年来的突破之一。

然而，余逸超和许多神经科学研究者认为，光遗传学通常需要将光纤植入大脑，具有高度侵入性。另外，光遗传学和化学遗传学都需要引入外源蛋白，这增加了通过医疗审查机构审批的难度。因此，技术和伦理上的复杂性对这些方法的临床应用造成阻碍。

余逸超心想，如果能研发一种和光遗传学有同样特定效果，但不侵入大脑、不造成基因修饰的新技术就好了。

于是，他把目光投向星形胶质细胞。其中枢神经系统中主要的胶质细胞类型，联接神经系统中的各个部

“磁力刺激”技术利用了星形胶质细胞对机械力的显著敏感性，既不需要进行基因改造，也不需要植入设备，具有很好的临床前景。

分，并在大脑防御疾病和损伤方面发挥关键作用。由于它们广泛参与中枢神经系统功能，因此与许多神经系统疾病有关，包括神经退行性疾病、癫痫、中风和抑郁症等。

同时，这种细胞本身对机械力非常敏感，不需要改变任何基因就能直接控制其活动。而磁力的来源——氧化铁颗粒，已经在临床应用至少20年，具有很好的安全性。

二者的结合，也许未来能碰撞出不用开颅手术和基因修饰，就可直接作用于特定脑区的新技术。不过，这种灵光乍现的好点子，可行性究竟有多大？

## 灵光乍现，可行吗？

为检验上述思路是否可行，余逸超和同事首先在活体外培养星形胶质细胞，之后又研究了星形胶质细胞的磁力反应阈值，发现触发其钙离子和三磷酸腺苷(ATP)信号传导所需的最小应力为0.32帕。

为了让氧化铁颗粒与星形胶质细胞产生一对一的磁力关系，研究人员通过特定化学反应，将一种能识别星形胶质细胞表面特定抗原（特异性膜蛋白谷氨酸-天冬氨酸转运蛋白）的抗体附着在了氧化铁颗粒上，从而导向它们优先绑定于星形胶质细胞的细胞膜。

接下来，氧化铁颗粒的尺寸成为关键问题。

氧化铁颗粒的大小很大程度上决定了磁力大小：颗粒的体积越大，相同磁场所施加的磁力就越大。但在脑组织的活体环境中，氧化铁颗粒的尺寸越大，把它送到目的地并使其有合理分布的难度就越大。

这样一来，就需要在这两者之间找到一种平衡。

余逸超评估了4种类型的氧化铁颗粒，其标称尺寸范围从100纳米到超过10微米，获得每种类型的图像和磁化曲线。当星形胶质细胞受到刺激时，它们会释放ATP信号分子，而且细胞内的钙离子浓度会显著升高。通过测量培养液中ATP的浓度，以及运用对钙离子浓度敏感的荧光色素，研究人员就能有效判断星形胶质细胞是否被激活。

通过改变实验中不同变量（特别是氧化铁颗粒浓度），余逸超发现，一种500纳米的氧化铁颗粒在超过一定浓度时，可以被用来有效地刺激星形胶质细胞。“第一次在设备中观察到这种氧化铁颗粒使ATP浓度和细胞内的钙离子浓度显著上升时我非常兴奋，因为这意味着实验突破的关键节点已经到来。”余逸超回忆说。

在粒子评估和选择之后，余逸超转向体内星形胶质细胞磁力反应的可行性研究。研究人员运用了两种磁性装置对啮齿动物大脑施加磁场——一个特别设计的永磁体装置和一个磁共振成像仪的边缘磁场。

利用磁共振成像和免疫组织学技术，他们首先确认了被注射进小鼠大脑中的氧化铁颗粒已被送达目标脑区，能够有选择性地附着在星形胶质细胞上，并能滞留至少一星期。

接下来，当研究人员将强磁体置于小鼠头部附近时，产生在氧化铁颗粒上的机械力能成功刺激星形胶质细胞，使其释放ATP信号分子，并影响目标脑区神经网络的活动，造成生理指标的变化。

这项“磁力刺激”新技术巧妙避开了外来设备和基因，利用外部磁场和附着在星形胶质细胞上的微型磁性颗粒实现对这类细胞的远程控制。由于星形胶质细胞在不同的脑区发挥着不同的作用，余逸超设想，未来也许能利用这项技术来控制特定的神经系统功能，甚至逆转某些功能障碍。比如，目前已经有动物模型中的实验表明，来源于星形胶质细胞的ATP信号具有非常强烈的抗抑郁作用。

## 研究仍处于初级阶段

对于下一阶段的研究，余逸超介绍，他们将探索如何不开颅就能把氧化铁颗粒送到目标脑区，以最大程度地减少这一技术的侵入性。

他们设想的施行方式有点像输液：首先使用常用的静脉注射方法将氧化铁颗粒送入血液循环，在它们通过心脏进入脑循环后，研究人员运用特定技术暂时性地打开目标脑区的血脑屏障，使得进入该脑区的氧化铁颗粒可以穿过脑血管与星形胶质细胞结合，从而容许“磁力刺激”技术对其进行控制。

尽管具有很好的临床前景，但余逸超认为这项研究目前仍处于初级阶段。氧化铁颗粒被送入特定脑区后，对星形胶质细胞有效作用期是多久？除了抗抑郁外，这种方法还适用于哪些疾病？这些问题都有待进一步研究予以解决。

“在科研设计中，从灵光乍现的构思，到实验的突破，再到最终落地为临床使用的疗法，这是一个非常漫长的过程。”余逸超说，有些实验对时间和精力投入的要求非常高，但其迷人之处就在于未知。科研之路常常是不可预料的，很难说到底能走到哪儿，但对未知的兴趣总能使人产生源源不断的力量和恒心，最终渡过难关。