

进入小鼠的“盗梦空间”

● 本报记者 张双虎

近日,中科院脑科学与智能技术卓越创新中心(神经科学研究所)研究员梁智锋研究组和北京大学未来技术学院特聘副研究员段小洁研究组合作,建立了基于同时电生理记录的小鼠睡眠功能磁共振成像方法,揭示了小鼠觉醒状态切换及特征性神经事件全脑时空动态特征,为睡眠研究提供了全局观测新视角。该研究还公开了相关的大规模小鼠睡眠数据集,为进一步挖掘和整合多尺度睡眠研究提供了支持。相关研究论文发表于《自然-通讯》。

让小鼠“清醒”地睡眠

“我们在小鼠和猴子身上的研究,都基于清醒功能磁共振成像技术对全脑进行的无损成像。”梁智锋告诉记者。

为动物进行清醒功能磁共振成像(俗称“做核磁”)有两大难点,一是动物不会像人一样安静躺着,配合研究人员进行实验;二是动物大多惧怕做核磁时的巨大噪声。因此,大部分动物研究要先对其麻醉,再进行实验,但麻醉会改变大脑功能(而这正是麻醉起效的机理),这就制约了研究范围。

“麻醉极大限制了动物脑功能成像的应用范围,所以我们要想办法解决。”梁智锋补充说,“近五六年,我们通过改造实验装置,同时结合动物行为学训练,让小鼠或猴子在不麻醉的情况下做核磁,进行清醒动物的脑成像。”

为进行“清醒”小鼠的睡眠研究,研究人员为实验小鼠定制了动物固定装置,让小鼠在头部固定的同时尽可能舒服。然后通过行为训练,降低小鼠的应激水平,一步步适应核磁环境。

研究人员发现,做核磁时虽然噪声巨大,但有相对固定的节奏,与火车轮轨碰撞的咣当声相似。规律噪声对睡眠的困扰并非不可克服。行为训练时,研究人员一开始让小鼠处于无噪声环境中,然后逐步提高噪声音量,让小鼠适应头部固定和噪声条件。

“这个适应过程其实并不算长。小鼠经过 7 至 10 天、猴子需要 1 至 2 个月就能慢慢适应。”梁智锋说。

植入电极创新

研究团队为实验动物创造了舒适的“清醒”睡眠条件,但新问题随之而来——如何判断小鼠是否睡着了。

“这是该工作的第二个技术创新点。”梁智锋说,进行动物实验不能简单以活动或闭眼来判断它是否进入睡眠状态。科学家在区分人类是否进入睡眠状态时有个“金标准”,即根据大脑的电生理信号判断。问题是,核磁成像和电生理信号记录有非常大的互相干扰。

通常进行电生理记录,需要将金属电极(如常用的钨丝电极)植入脑中。一方面,金属电极会在功能磁共振成像时产生巨大伪影,“普通电极扎下

去,图像中小鼠脑袋半边都黑了”。另一方面,做核磁时会产生强烈的局部磁场变化,而磁场变化会在导体(电极)内产生电流。

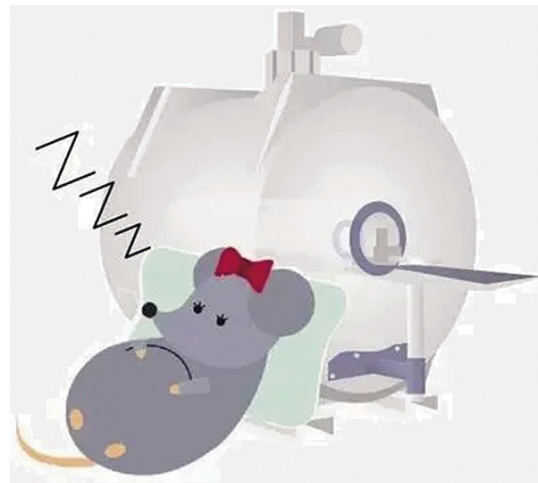
为解决这一问题,梁智锋团队和段小洁团队合作,发现一种石墨烯纤维的磁化率跟脑组织非常接近。这种材料既有良好的导电性能,又不会在核磁图像中产生很大的伪影,完美解决了特殊环境下记录小鼠脑电波的难题。

拓展脑研究疆域

在这项研究中,联合团队将石墨烯电极植入小鼠大脑的海马体,可以在进行功能磁共振成像时记录不同睡眠觉醒状态下的特定神经电生理事件,如尖波-涟漪波。利用神经事件触发的功能磁共振成像方法,研究人员揭示了尖波-涟漪波诱发状态依赖的全脑时空变化模式。

此外,研究人员还发现,与两个单独事件诱发的反应总和相比,耦合的纺锤波和尖波-涟漪波诱发了更强的协同效应。尖波-涟漪波和纺锤波在记忆巩固过程中都起着重要作用,协同效应的发现为理解记忆巩固机制提供了新方向。

“我们发现在非快速眼动睡眠期,



对小鼠全脑进行无损成像。

受访者供图

尖波所引起的全脑时空动态激活范围和强度远大于清醒期。”梁智锋解释说,“睡眠有助于记忆巩固,以上发现可能提示了睡眠巩固记忆的机制。”

研究人员发现睡眠觉醒状态的切换并非瞬间完成,不同状态间的切换涉及几乎所有脑区的次序性切换,有些脑区先变化,有些脑区后变化。为此,研究人员构建了一个机器学习模型预测状态切换,最早能在状态切换前 17 秒预测接下来要进入什么状态。

“几乎所有动物都有睡眠现象,但人们对睡眠跨物种的特性并不了解,因为没能找到对人和动物均能适用的方法做比较研究,现在我们提供了一种跨物种比较研究手段。同时我们提供了一个小鼠全脑时空动态研究的基础数据库,将来科研人员进行这方面的脑研究时,便可利用这些科学数据。”梁智锋说。

相关论文信息: <https://doi.org/10.1038/s41467-023-37352-9>

宋逸:儿童青少年心理健康问题不容小视

(上接第 7 版)

4 身心发育不匹配是工作难点

记者: 您认为儿童青少年工作有哪些重点和难点?

宋逸: 随着时代的发展和经济水平的增长,年青一代发生了很大变化,首先是生理变化。《柳叶刀》曾发表《全球儿童青少年身高及 BMI 发展趋势报告》,文中数据显示,过去三十年,中国男性青少年身高增幅全球第一,女性青少年身高增幅全球第三。

我参与的研究发现,男性首次遗精

和女性初潮年龄每十年提前 4~4.5 个月,近五年增速有所下降,但这说明了儿童青少年的身心发育不匹配。生活中可以见到 12 岁的男孩身高发育至一米八,女孩身高发育至一米七,他们的生理已趋近于成年人,但他们的实际心理发育和脑发育远没有达到成年人的水平。

另外是生物本能。例如,十五六岁的青春期男性通过冒险发泄精力是他们的生物本能,但事实上他们的大脑前额叶

尚未发育成熟,无法完全抵御诱惑和刺激。家长和社会的教育应当对他们的行为起到规范作用。

因此,儿童青少年心理健康发展的重点和难点就是调整儿童青少年身心发育的适配度以及认知功能和社会发展之间的适配度。一旦适配度出现问题,会造成心理和躯体问题,甚至共病的发生。更广范围和更全面的儿童青少年身心发育指标的衡量,以及信息数据的收集是未来工作发展的重要方向。

记者: 除此之外,未来还有哪些发展

方向?

宋逸: 改善儿童青少年心理健康问题应从个体层面和群体层面着手。家长的支持和本人的需求是个体发展的重要因素,而改善群体心理健康问题需家庭、学校、社区、医疗机构、媒体、政府等多方联动,凝聚共识,构建系统性服务体系,从而共同探索解决儿童青少年心理健康问题的路径。

此外,可以利用 5G 等为存在心理问题的儿童青少年提供在线诊疗服务,通过技术性变革进一步解决儿童青少年心理健康问题。