

留住青春、治疗顽疾、延年益寿……

科学家找到新陈代谢“遥控器”

●本报记者 张双虎

“最是人间留不住，朱颜辞镜花辞树。”

容颜常驻是无数人难以企及的梦想。然而，科学家发现，人类大脑中有一个控制新陈代谢的“开关”，打开这一“开关”就能减缓新陈代谢，从而在治疗疾病和延缓衰老方面发挥作用。

近日，美国圣路易斯华盛顿大学教授陈红团队找到了打开人类大脑新陈代谢“开关”的“遥控器”。借助超声刺激下丘脑视前区神经元，研究人员成功诱导小鼠和大鼠进入“冬眠”状态。这意味着，人类离留住青春、治疗顽疾、延年益寿等“终极梦想”更近了一步。近日，相关成果发表于《自然-代谢》。

提出超声波“遥控”神经元假想

“这项研究的亮点是通过超声波控制大脑神经元，使小鼠进入低体温和低代谢的类蛰眠状态。我们在该类神经元中发现了感受超声波的离子通道，进而解释了该技术的潜在机理。”陈红告诉记者。

在自然界，冬季或食物匮乏时，有些动物就进入冬眠状态。它们会降低体温、减缓代谢速率和能量消耗，在不吃不喝的情况下度过数月。此外，有些动物还能短期蛰眠，这是一种保持低体温、低心率和低代谢率并抑制其他身体活动的暂时低能耗状态。

科学家对冬眠机制的认知在不断刷新。最初人们认为冬眠由血液中的内源性成分引起。2020年，美、日科学家在《自然》发表“背靠背”论文，指出小鼠下丘脑的视前区有调控蛰眠的特殊神经元，通过光遗传或化学遗传手段人工激活这些神经元，能使小鼠进入可逆的蛰眠或冬眠状态。

“看到《自然》的这两篇论文时，我们很受启发。”论文第一作者、圣路易斯华盛顿大学博士后杨焱亨对记者说，“这证实了冬眠由下丘脑特定脑区控制，相当于确认大脑中有这样一个控制冬眠的‘开关’，就看我们能不能找到‘遥控器’去打开它。”

陈红团队长期致力于超声波研究。

超声波是目前已知唯一可无损穿透人类颅骨、达到深脑区并对其产生作用的物理波。

很快，一个用超声波“遥控”冬眠控制神经元的假想被提了出来。

发现关键的1℃，“大鱼”来得太突然

经过前期调研，2021年初，陈红团队正式启动该研究。他们的思路很明确——将超声波聚焦于控制冬眠的脑区，看能否引起实验小鼠体温和代谢率的变化。

一开始他们并无把握，而且当时新冠疫情吃紧，购置各种实验设备和材料很不方便，于是决定先用简易设备进行预实验，看看方向是否正确。

2021年2月，研究人员网购了红外测温计等设备，搭建出一个简易系统开始预实验。

虽然有些前期准备和研究，但挫折还是不期而至。

“前期调研发现，在小鼠控制冬眠的脑区，确实存在可以感受超声波的蛋白质，所以我们觉得假设应该是成立的。但预实验时，我们却发现超声波刺激似乎没起什么作用。”杨焱亨说。

就在团队准备放弃的时候，杨焱亨突然发现自己犯了一个“低级错误”——没给小鼠剃毛。预实验只想要验证一下想法，所以购买的红外测温计灵敏度较低，而鼠毛会将红外探测信号全部遮挡。

发现问题后，杨焱亨将小鼠麻醉并进行“剃度”，等小鼠清醒后立刻开始实验。

“实验结果非常明显。我们一打开超声，小鼠体温马上降了1℃多，陈红老师和我们都非常兴奋。”回想起那个关键时刻，杨焱亨的语气仍难掩兴奋，“我们第一次看到这么明显的结果，而且是用一种无损的方式远程控制小鼠进入这样的状态。”

从灵感涌现到开展预调研、预实验，再到幸运地观察到确定性结果，杨焱亨认为，把握机会或抓住灵感就像捕鱼，而大脑的思绪就是大海。“我们平

时会接收很多信息，也会有很多新想法从思绪中溜走。科研人员要做的就是用时间编织一张‘知识的渔网’，只有当这张网够大、够密时，才能捕捉到灵感的‘大鱼’。”

从小鼠到大鼠，离人类冬眠更进一步

实验中，该团队将超声发射装置与自动化系统结合，构建出一套闭环反馈装置：一次发射持续10秒的超声波脉冲，可使小鼠核心体温下降3℃至4℃，心率减慢47%，氧气消耗量明显下降，它们的行为也变得不活跃。同时，这些小鼠的代谢途径也发生了改变，从利用碳水化合物和脂肪来产热，转变为仅用脂肪产热，说明小鼠已进入低能耗的蛰眠状态。

90分钟后，小鼠体温逐渐回升，一旦达到34℃，装置会再次发射超声波脉冲。照这样，小鼠可以一直保持低体温、低代谢状态。

实验持续进行了24小时。在此期间，小鼠的体温始终保持在32.95±0.45℃，且没有出现生理损伤或异常。

“目前我们没有做更长时间的实验，主要原因是这套装置是个可穿戴式小头盔，戴在小鼠头上发射超声波。但它需要一种凝胶状介质，这种介质暴露过久，会产生气泡使超声波衰减。”杨焱亨解释说。

完成小鼠实验后，研究人员又在大鼠身上展开了实验。

不过，问题来了。小鼠大脑中存在控制冬眠的神经环路，但大鼠几乎不会进入任何类似冬眠的状态，那么它身上是否存在控制冬眠的神经环路呢？科学家并不清楚。

“我们其实面临一个基础科学问题，就是不知道大鼠在演化过程中是否保留了这些神经环路。”杨焱亨说，“如果不存在这样的神经环路，控制也就无从谈起。”

幸运的是，他们在后续研究中发现，在不冬眠的动物体内，该神经环路可能依然存在，只是一直处于关闭状态。这



图片来源：摄图网

为人类实现人工冬眠提供了可能。

“对比之前的文献，我们发现，超声波诱导的人工冬眠状态，非常接近自然界动物的冬眠状态。”杨焱亨补充说，“但我们只是观察到一系列小鼠身体指标的变化，它到底有多接近自然冬眠状态，还需要进一步研究。”

弄清机理，可能破解“终极问题”

发现小鼠和大鼠的冬眠现象后，研究人员急切地想知道其中的机理。他们想搞清楚，大脑中到底哪个蛋白能感受超声波，并起到“开关”作用。

为此，该团队和生物信息学家、代谢领域的专家合作，用最新的生物技术进行细胞测序，将被超声激活的神经元细胞筛选出来，然后分析该细胞上所有的蛋白质RNA序列，检测到底是哪个蛋白或离子通道过表达。

单细胞测序实验、数据处理、优化实验设计、排除干扰因素，这一连串工作犹如大海捞针。经过两年多努力，他们找到一种名为trpm2的蛋白质离子通道，确认其能感受超声波并激活神经元。

“弄清人类是否有控制冬眠的神经信号通路，对科学研究来说非常关键。”陈红说，“如果人工冬眠在人身上可行，该超声技术就可通过延缓病人的新陈代谢和生命活动，为危重病患争取更多治疗时间，从而提高他们的生存概率。”

对于心肌梗死和中风等患者来说，发病时每分钟的抢救都关乎生死。如果能让患者进入类似冬眠的状态来延缓新陈代谢过程，就可以争取更多的生存机会。展望未来，人工冬眠甚至能让“绝症”患者长期处于低代谢状态，等待新药研发或医疗技术进步。

“这项聚焦超声技术是无创的，因此更容易进行临床转化，进而帮助我们解决这些终极问题。”陈红说。

相关论文信息：<https://doi.org/10.1038/s42255-023-00804-z>