

他们绘制的“脑地图”成为新的金标准

● 本报记者 温才妃 通讯员 王一钦

2000 年的一个午后,时任华中科技大学生命科学与技术学院副院长骆清铭来到美国耶鲁大学神经科学家戈登·谢泼德的办公室。谢泼德在神经解剖、神经元网络、神经计算科学等领域造诣深厚。此前,骆清铭有个想法被很多人视为天方夜谭,而这次他就想听听谢泼德的意见。

“我想干这件事,你觉得有没有意义?”

“非常有意义。”

“美国有条件也有经费,为什么你们不做?”

“这件事太难,可能我还没做出来,就要被开除了。”

与他聊完,骆清铭虽有些失落,但仍决定继续下去。如今,骆清铭已成为中国科学院院士,并从华中科技大学调至海南大学任生物医学工程学院教授、脑空间信息学团队负责人。在海南大学,他终于把那个曾经难倒谢泼德的“天方夜谭”变成现实。

骆清铭带领团队成功绘制出小鼠三维脑区和立体定位图谱,实现了以任意角度生成 1 微米分辨率的脑切面图像。近日,相关研究成果发表于《自然》。

“路”不清楚,怎么“搞交通”。

如果把大脑中的神经元比作一个省份,神经元传导就如同跨省交通。但是,有了山东地图,也有了海南地图,如何从山东到海南,在这张大脑地图中却是一片灰地。脑科学家想知道,神经元在大脑中位于哪个位置、长什么样子,更想知道神经元传导的奥秘。可是“路”都不清楚,怎么“搞交通”?

此前,骆清铭团队花了整整 10 年时间,开发出给生物组织拍“3D 全身照”的尖端显微镜技术。这款名为 MOST 的三维相机尤其擅长捕捉大脑等器官的精细结构,甚至可以看到神经细胞的连接方式。也就是说,他们拥有了一个搞清大脑“灰地”的工具。

2010 年,相关论文在《科学》发表。这不仅是华中科技大学,也是国内仪器开发研究领域的首篇《科学》论文。

当时,有人劝骆清铭可以收手了。

毕竟一个物理学家想绘制小鼠三维脑图谱,有点异想天开。更何况,从本世纪初开始,各国科学家都在为三维脑图谱而疯狂,他们将切片厚度由 40 微米推进到 25 微米,再到 10 微米。就连美国“脑计划”项目也曾组织过一帮科学家,向极致精度发起冲击,但最后都没有成功。

可是,骆清铭还是决定马不停蹄地冲击下一个高峰——绘制单细胞分辨率的小鼠脑立体定位图谱。小鼠约 90% 的基因与人类同源,在生理、病理等方面与人类高度相似。由于人脑比鼠脑复杂 1000 倍,目前尚无大科学工程直接支持人脑图谱开发。而高分辨率的 MOST 三维相机能拍到比传统成像清晰 100 倍的图像,这使传统小鼠脑图谱不再适用,建立新的三维脑图谱成为可能。

骆清铭将目标瞄准了 1 微米、任意角度切面。这一难度究竟有多大?

中国解剖学会理事长李云庆告诉记者,1 微米相当于头发丝直径的 1/50,但也就是这 1 微米切片厚度,可以将神经元内部切开,而以往技术最多达到切片厚度 10 微米、轴向分辨率百微米,尚不足以区分单个细胞。任意角度切面用在 B 超等检查中最能说明问题——超声波探头不可能正好以 90 度接触人体,可能是 30 度或 135 度,只有实现任意角度切面,才能更精准地检查。

愿花 10 年做 1 件“笨”事

学物理出身的骆清铭,从不敢妄称自己是神经科学家。可等这项研究完成后,很多人都说,这个团队人人都是神经解剖学家。

2010 年,论文第一作者丰钊还是一名华中科技大学生物信息学的博士生,每天与 DNA、基因打交道。博士快毕业时,他才接触到这个项目:“我怎么也没想到,自己有一天会变成‘绘图’大师。”

传统脑图谱呈现的是模糊的二维切片信息,就像一张平面的纸质地图,无法完整展现大脑神经细胞的三维形态、大小、位置,以及神经元之间的连

接。而他们要做的是让这张地图“站”起来、“动”起来。

“我们做的第一件事是手绘脑区图。”丰钊最开始接触的图谱是一本 100 多页的册子,那是当时的金标准——切面厚度 25 微米、轴向分辨率 100 像素,只有冠状面、矢状面,可以通俗地理解为只有 X 轴、Y 轴,且画质粗糙,想要以此为蓝本构建三维模型几乎不可能。

要想实现 1 微米、任意角度切面,研究人员要提供比金标准更精细的坐标轴——不只有横向平面的 X 轴、Y 轴,还有纵深平面的 Z 轴。丰钊和团队成员几乎每周都在画图,几年过去了,他们竟画了上万张脑区图,熟悉到“随便拿出一张手绘图,就能立刻说出是哪个脑区、哪个位置”。当然,随着机器学习的引入,他们的画图速度也在加快。否则,“从零开始纯手绘,单是画图就需要 20 年”。

10 年后,一个透明的小鼠“水晶脑”呈现在电脑屏幕上,那是他们用获取的 1.4 万张冠状切面、1.14 万张矢状切面和 9000 张水平切面,最后拼合成的小鼠全脑细胞图像。经过染色后,人们可以清晰看到 916 个脑区,其中 236 个新发现的脑亚区揭示了未知的神经网络连接。

很多人问“为什么要花如此长的时间,才能完成这项研究”,骆清铭说,“有时候真的没法回答,我只好回答‘可能我们比较笨’”。现在,他把学生培养成了专家,再也没人质疑物理学家做小鼠脑图谱的能力了。

更精细的坐标轴,影响力不止 10 年

虽然花了 10 年时间,但骆清铭坚信“这项研究的影响力肯定不止 10 年”,特别是在脑机接口、人工智能等领域。

不久前,埃隆·马斯克的脑机接口研究让失语者说话。“如果是有损植入,就需要确定电极插哪儿更准确。而利用脑图谱提供的更精细坐标,就可



骆清铭脑空间信息学团队绘制的小鼠三维脑区和立体定位图谱。图片来源:课题组供图

以实现‘指哪儿打哪儿’的效果。”骆清铭补充说,人脑图谱与鼠脑图谱的原理是相通的,但现在还需要国家层面的大科学计划支持。

“研究小鼠本质上是通过简化模型,为脑疾病研究提供可干预的模板。”团队成员、华中科技大学武汉光电国家研究中心教授龚辉举例,在小鼠脑图谱中,科学家发现了“记忆编码”的基本回路,这种回路的组织逻辑在人脑中同样存在,只是人脑更复杂;科学家找到了与帕金森病相关的黑质多巴胺神经元集群,可通过光遗传、药物等手段实现精准调控。

研究人员绘制的脑图谱为业界提供了新的金标准,可他们没有将图谱数据“私藏”,而是选择了“开源”。位于苏州的图谱数据可视化与共享平台,正面向公众提供云计算和数据下载服务。“这就意味着,未来新手医生找不到脑干出血点,可以根据图谱寻找。神经外科大夫上手术台前,还可以依据图谱在电脑前实现更精准演练。”李云庆解释说。

看到这项研究成果发表,中国科学技术大学教授薛天第一时间给骆清铭团队发来信息:“几乎所有神经科学家都要使用的 Paxinos & Franklin 小鼠脑图谱,终于更新换代了。未来工作终于可以用中国人制作的高精度图谱了。”

论文评审人、西班牙卡哈尔研究所教授哈维尔·德·费利佩评价:“该成果为在单细胞水平上研究大脑提供了一个强有力的神经信息学工具,是一项意义重大的成就。”

相关论文信息: <https://doi.org/10.1038/s41586-025-09211-8>