

“纤”毫毕见！新技术实现小鼠最快“全身成像”

●本报记者 王敏

生物体内，一张由亿万外周神经纤维编织成的精密“生命物联网”，承载着大脑与全身器官的双向通信，调控运动、感觉以及内脏的功能。

然而，看清这张网络的“真容”却极其困难。因为神经纤维直径仅为发丝直径的几十分之一，蜿蜒交织遍布全身。长期以来，在“看得清”单根神经纤维的同时，如何“看得全”全身神经网络整体构架，是神经科学领域亟待突破的技术瓶颈。

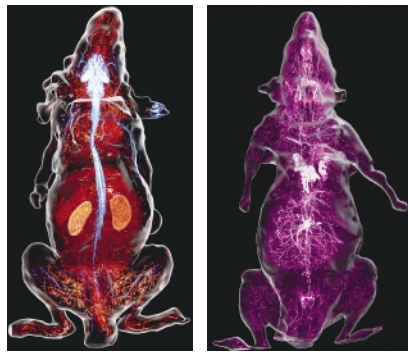
中国科学技术大学教授毕国强、刘北明与合肥综合性国家科学中心人工智能研究院、中国科学院深圳先进技术研究院团队合作，首创了一套全球最快的小鼠全身亚细胞分辨率三维成像技术“blockface-VISoR”。

该技术仅用40小时就能完成成年小鼠全身神经网络的高清成像，并绘制出外周神经的精细图谱。其成像效率较现有技术提高数倍至数十倍，成像分辨率也从传统光片显微成像的组织细胞级提升至均一亚细胞级，可清晰捕捉直径数微米的单根神经纤维。相关研究成果近日发表于《细胞》。

毕国强表示，这项突破性技术不仅有助于建立外周神经连接图谱研究的新范式，解决神经调控结构的基础性问题，在发育生物学、系统解剖学和生物医药等领域也具有重要应用前景。

40小时实现小鼠“全身成像”

神经系统由中枢神经系统和外周神经系统组成，是一个由遍布全身的



左为Thy1-EGFP转基因小鼠全身神经(蓝色)和血管(红色)三维重建,右为抗体标记的小鼠全身交感神经三维重建。

中国科学技术大学供图

复杂神经元相互连接的网络。

前期研究中，毕国强团队研发了全球最快的同步飞扫“VISoR”技术，在2019年实现了1.5小时内小鼠全脑的亚微米分辨率成像，2021年实现了猕猴全脑微米分辨率三维成像。

然而，这种先切片后透明化的全脑成像策略不适用于小鼠全身样品。“因为与相对致密均质的大脑不同，小鼠身体里有很多相当独立的内脏器官，它们之间有很多空腔，在切片过程中很多组织容易散落丢失。”毕国强向记者介绍。

针对这一技术难题，团队提出“小鼠全身透明处理-原位切片+切面三维成像”策略，改进了小鼠全身透明化处理的流程，研发了新的“blockface-VISoR”成像系统——在VISoR显微镜上直接搭建了一台精密自动切片装置。

“具体来说，我们首先对透明小鼠样品进行逐层切片，然后在切片组织表面下0.6毫米的深度拍摄三维图

像。每拍完一层，就切掉样品0.4毫米组织。如此循环推进，大约切了200多次后，完成了整只小鼠的全身神经图像采集。最后通过计算机将数百层图像无缝拼接成完整的三维结构。”毕国强说。

这种策略解决了小鼠样品整体成像时深层组织模糊的问题，首次在40小时内实现了成年小鼠全身均一的亚细胞分辨率三维成像，可以清晰看见小鼠的单根神经纤维。据悉，单只小鼠可产生约7万GB的庞大原始图像数据，相当于数千部高清电影。

《细胞》审稿人评价这项工作说：“这些分析在群体和单细胞层面均产生了惊人的精细数据。尤为重要的是，这项技术的初步应用为相关研究带来了新见解。”

开启“看见全身神经网络”新时代

值得一提的是，由于样品制备方法具备高荧光保存性，“blockface-VISoR”成像技术可以兼容神经科学领域常用的标记方法。

毕国强介绍，比如当前的工作与转基因鼠荧光标记、免疫荧光标记和嗜神经病毒示踪方法相结合，可精确解析脑神经、脊神经和自主神经等不同类型外周神经的三维连接相结构，为中枢-外周神经图谱绘制、疾病机制解析等提供全维度研究技术。

此次研究中，团队取得了一系列突破性成果：通过追踪单根神经纤维，首次发现脊神经元投射的新特征；通

过全身免疫荧光标记，构建首个小鼠全身交感神经系统的高精度图谱……

“眼见为实。我们可以不依赖间接证据，直接‘看见’全身神经网络如何精密连接、如何与不同组织器官相互作用。”毕国强认为，这项技术有望通过系统破解“生命物联网”的线路图，帮助解答生物医学领域许多悬而未决的关键问题，并为未来精准医学新技术的开发奠定底层结构数据基础。

例如，通过全面精准定位神经退行性疾病的早期结构变异，明确疾病的致病机理；以可视化方式评估药物对全身组织和器官的靶向效果，加速药物研发进程；通过了解交感和迷走神经的准确投射路径，优化外周神经调控疗法。此外，未来还可以通过人体成像，把千年历史的人体解剖图谱升级为具有细胞分辨率的介观数字生命模型，为器官再造组织工程提供蓝图。

对于该研究，美国加州大学圣地亚哥分校神经物理学家David Kleinfeld和Beth Friedman认为，近几十年来，全身性功能的理解长期受限于缺乏完整的周围神经环路图谱，“毕国强团队的开创性工作，将高通量全身成像技术推至能够绘制脑神经与外周神经的单神经元纤维水平图谱。该新技术实现的完整性与精确性，为整合神经功能与动物系统生理学研究提供了急需的技术框架，标志着向整体观工程研究范式的重要转变”。

相关论文信息：<https://doi.org/10.1016/j.cell.2025.06.011>

常志刚：全力搭建医院的“重症救治平台”

(上接第7版)

信息获取方式的革新也推动了医生诊疗水平的提升。“以前靠老师的临床经验，现在可以随时检索全球文献和病例，全球知识共享让临床决策有了更多的循证依据。某些‘罕见’病例在全球范围的知识分享下，也不再‘罕见’了。”常志刚表示。

此外，他特别提到人工智能在重症医学领域的辅助作用。“遇到疑难病例，如患者不明原因的乳酸升高或发热，年轻医生把症状体征输入AI系统，有时会得到启发性的提示。”

不过，常志刚明确表示，AI不是替代医生，而是帮助医生突破经验局限。“医疗最核心的永远是医护人

员在病人床旁的守护，观察患者的每一点变化，思考每一点变化背后的病理生理过程，进行滴定式治疗。而医疗技术的每一次革新与进步，也都离不开我们对病理生理的深刻认知。”

最近，常志刚当选了中国人体健康科技促进会重症医学与器官支持

专业委员会(以下简称专委会)主任委员。他表示，专委会的主要目标是提升学术水平，为全体委员搭建平台，促进成员间的合作，为学科的发展做出贡献。“我们不求‘大’，但求‘精’，专委会的每一项工作都要做到精益求精，切实为基层医院提供可操作的实质支持。”常志刚说。