仅重 1 克的显微镜，却能“看清”小鼠半个大脑

◉本报记者 陈彬

在复杂的自然环境中，大脑是如何调控生物体行为的？这既是神经科学最基础的问题之一，也是理解智能、发展脑机接口的重要基础。

要回答它并不是一件容易的事。科学家首先要做的是在动物自由运动和社交时以单细胞级别的分辨率，记录大范围脑区中的大量神经元活动情况。这要求相关观测设备体积必须足够小、重量足够轻，并且不再被线缆束缚，否则便无法让携带它的动物自由活动；同时，它的视场还要足够大、分辨率足够高，否则在单细胞分辨率下，就难以同时记录大范围脑区中更多数量的神经元。

多年来，这对“矛盾”一直制约着神经科学研究。近日，中国工程院院士、清华大学自动化系教授戴琼海团队联合解放军总医院教授戴朴团队在《自然》发文，宣布成功研发出全球首个百万像素无线介观显微镜 Airscope，这一“矛盾”才终于被化解。

> “Airscope 可以在 6 毫米的视场内，以单细胞分辨率记录小鼠大脑皮层的神经活动，单只小鼠可同时记录 8500 多个神经元，是现有无线头戴式神经记录设备的 25 倍。



佩戴 Airscope 的小鼠。 清华大学供图

最小、最轻的介观显微镜

所谓“介观”，是介于“宏观”与“微观”之间的物质层次。介观显微镜既能覆盖大范围组织，又能分辨其中单个细胞，可以从系统学角度研究大量细胞如何相互作用，进而产生组织和器官的整体功能。

此前，受限于显微镜体积与观测范围之间的矛盾，要想看清大范围皮层，就需要固定动物头部或连接线缆，而动物一旦被固定或拖着线缆，行为便不再自然。有些头戴式介观显微镜也能在动物自由活动时进行观察，但只能看到直径不足 1 毫米的脑区范围。

相比之下，只有 1 克重的 Airscope 十分轻便，完全可以装在小鼠头顶而不对其活动造成明显影响。这一重量也使其成为迄今全球最小、最轻的介观显微镜。

虽然小巧，但 Airscope 的功能却很强大。据戴琼海团队成员、清华大学生命学院助理教授张元龙介绍，Airscope 可以在 6 毫米的视场内，以单细胞分辨率记录小鼠大脑皮层的神经活动，单只小鼠可同时记录 8500 多个神经元，是现有无线头戴式神经记录设备的 25 倍。“要知道，小鼠的大脑只有大概 1 立方厘米大小，6 毫米的视场相当于可以同时观察小鼠一半大脑皮层的细胞活动情况。”

1 克、无线、6 毫米视场、单细胞分辨率，戴琼海团队是如何将这些“元素”集合在一起的？

张元龙告诉记者，在此前的研究中，团队已取得一些相关的技术研发及工程应用成果。在此基础上，他们对介观显微镜涉及的光学、照明、电子和无线传输等部分进行了系统性协同设计。

“比如在光学领域，我们凭借前期取得的成果，仅用 4 个非球面镜片就实现了在 6 毫米视场内的单细胞分辨率（4~6 微米）观测；在数据传输上，以往的无线系统均未突破百万像素，但 Airscope 采用 200 万像素图像传感器，并在传感器端将数据容量压缩为原来的 1/25，从而使百万像素级图像得以无线传输。”张元龙说。

用模型预测小鼠“胜败”

摆脱了线缆的约束，动物便可以自由活动。但要研究动物间的某些互动行为，仅观察一只动物显然不够。于是，如何同时分析多只动物的行为成为新的挑战。

为此，团队开发出一套多动物分割与追踪工具，在新的实验场景中无需重新标注训练即可使用。在 5 只小鼠的追踪任务中，该工具追踪多目标的准确度相较于常用方法有了大幅提高，其处理速度更是达到专家人工标注的 2400 倍。

有了设备和算法的加持，戴琼海团队搭建了一个 5 平方米的自然化栖息地，小鼠在其中可以进行攀爬、上下台阶、进洞、穿越不同地貌区域等 16 类行为。于是，他们开展了一系列关于小鼠行为与脑神经元活动分析的实验，并获得了很多有意思的发现。

“比如，我们发现小鼠的大脑皮层活动会随着所处的地貌区域产生系统性变化。此时，我们利用深度学习模型，仅凭皮层的神经活动就能判断小鼠身处哪个区域。即便去掉视觉皮层神经元，解码性能也没有下降。”张元龙说，这表明小鼠获得的区域信息并非单纯来自视觉。

再比如，社会等级是动物社会的重要组织形式。在用于测定社会等级的经典“钻管测试”中，两只小鼠在狭窄管道中相遇、推挤，直到一方退出。而借助 Airscope，研究人员能同时记录对峙双方的数千个皮层神经元。

观测结果显示，早在两只小鼠对峙之前，优势个体与从属个体的神经群体活动就已经有所区别。“因此，我们构建的模型能根据两只小鼠的皮层活动，提前预测哪只小鼠将获胜，准确率达到 81.8%。”张元龙说，即便剔除与推挤、对抗、后退相关的神经元，预测准确率也没有下降。

“在自然、自由、群体的行为中观察大规模神经活动是理解大脑如何产生智能的重要一步。”戴琼海表示，“Airscope 为介观生物学研究提供了重要工具，与团队前期研制的介观活体三维显微仪器 RUSH3D 形成互补，将推动光学脑机接口实现更精准的神经探测，并广泛应用于免疫、肿瘤等领域。”

帮他们做以前“不敢想”的研究

在取得技术突破的同时，戴琼海团队也在推动相关技术走向产业化，支撑我国科学家使用自主科学仪器实现原创突破。

“目前，我们在学校孵化的高端科研仪器公司正在进行产业转化，Airscope 也已具备小规模量产的条件。”张元龙表示，国际市场上，即便是一台小视场的设备也需要上百万元，“我们的设备不仅可以提供更大的观测视场，而且分辨率更高、体积更小，成本也更低”。

Airscope 的研发成功对于其他科学研究和应用领域也有重要价值。

比如在脑机接口领域，理解大脑如何编码是相关设备研发的核心难题之一。“脑机接口的本质就是把神经活动与四肢运动关联在一起。如今，借助 Airscope，我们可以获取这两方面的数据，仅凭神经活动就能解码动物在做什么。”张元龙说，这些规律未来有望用于人体脑机接口的研发。

值得一提的是，除神经元的观测外，Airscope 也能用于肿瘤细胞等其他细胞活动的观测。

“由于我们的设备足够轻便，无需固定动物，研究人员能在自然环境下对同一只小鼠进行连续数月的追踪观察，并完整记录其体内肿瘤细胞生长发育的全过程。”张元龙说，此前进行肿瘤研究时，研究人员只能每隔一段时间进行一次小鼠肿瘤组织的切片，但现在却可以在同一只小鼠身上追踪几个月，既减少动物使用量，也排除个体差异带来的干扰。

此外，随着人工智能越来越多地介入药物设计，如何高通量验证候选药物是否有效成为新瓶颈。Airscope 能助力突破这一瓶颈。

“我们还计划集成光遗传模块，实现神经信号的‘读写’闭环，为精神疾病研究提供新工具。”张元龙说，“总之，我们希望能用这一设备帮助科学家去做他们以前想都不敢想的研究。”

相关论文信息：*https://doi.org/10.1038/s41586-026-11293-x*