

# 脑细胞微环境研究现状及展望

韩鸿宾

关键词: 神经元; 大脑; 脑疾病; 磁共振成像

以神经元学说、神经网络为核心假说和理论根基的脑科学, 经历了一百多年的发展, 尽管各国对脑科学以及脑部疾病诊治研究投入巨大, 取得的学术成就斐然, 但在临床脑部疾病治疗上的进步相当缓慢, 脑卒中、阿尔茨海默病、帕金森病等依然如故的摧残着人类的尊严。面对如此窘境和困局, 以第二轮脑科学计划启动为契机, 各国纷纷对脑科学发展历史与现状进行了系统的回顾、反思和分析, 并对未来的发展进行尽可能务实的规划。欧洲率先斥资十亿欧元启动“人类大脑计划”, 旨在整合从单分子探测到大脑整体结构解析的海量研究数据, 实现全脑仿真模拟<sup>[1]</sup>。美国脑计划紧随其后, 2014 年, 美国白宫正式启动第二轮脑新技术发展计划, 其目的旨在更快速、更高分辨率的获取单个神经元, 乃至整个神经网络电活动, 目标定位在 12 年内绘制出“人类大脑动态图”<sup>[2]</sup>。

然而, 从解剖学角度而言, 脑细胞包括神经元与胶质细胞只占据了脑容积的 70%~80%, 而以往备受重视的脑血管系统只占据脑 3%~5% 的容积空间, 剩余的 15%~20% 脑内容积空间则为脑间质(细胞间质)所占据<sup>[3]</sup>。因此, 在过去百十年来的脑科学与脑部疾病诊治研究中, 专注于脑细胞及细胞间联接的脑科学, 注定只会对人类认知和脑部疾病的机制做部分合理的阐释, 而这种认识的局限性已导致绝大多数脑部疾病治疗药物研发陷入困境, 造成了巨大社会资金、资源浪费<sup>[3]</sup>。经过长期的进化, 人脑赋予了我们认知和改造环境的能力, 借助这种认识和实践活动, 人们越来越明确地认识到了环境对人类的重要性。然而, 对于占据约 20% 容积空间的脑组织自身微环境的研究却一直未受到重视<sup>[4]</sup>。脑间质是脑细胞最直接的生存空间, 以往认为脑间

质只是为神经细胞提供黏附、支撑作用, 然而, 近来越来越多的研究表明, 这一系统的作用远不是仅局限于物理支撑, 其在脑的生长、发育、分化、成熟以及脑部疾病发生中, 都具有重要的意义。最近的研究还表明, 其在人类复杂情感、记忆、认知和精神类疾病的发生、发展中, 都起着非常关键的作用<sup>[5-7]</sup>。

脑间质是由壁结构、内容物(脑组织液)以及脑组织液组成的引流通道共同形成狭窄缝隙系统, 其尺度在 20~60 nm。以往业内一直认为, 这个狭窄的缝隙系统在全脑范围内都是彼此通联的<sup>[8]</sup>。然而, 笔者在最近的研究中发现, 脑间质内组织液的引流是分区分布的, 也就是脑组织液在不同的脑区内引流的分布范围、速度各不相同<sup>[9]</sup>。脑间质系统的壁结构包括细胞膜和膜表面附着的细胞外基质, 其内的脑组织液成分多样而复杂, 产生与清除的引流途径至今仍然是一个未完全阐明的“黑匣子”。国内的神经解剖、生理以及神经内外科疾病的专著中, 对脑细胞间隙及脑间质鲜有提及。这种认识的局限性, 与以往的研究技术手段的局限性有关。目前, 国际上针对脑微环境的研究方法包括实时离子测量法与复合光学成像法, 2 种方法分别向脑微环境内导入带电离子或荧光分子后, 测量电位变化或荧光信号强度的动态变化, 根据扩散方程计算得到微环境的扩散参数(如容积占比、迂曲度、有效扩散系数等)。上述方法的最大技术限度, 在于只可探测或成像显示脑内局部区域 200  $\mu\text{m}$  宽度或深度范围的细胞微环境结构与生理参数<sup>[8]</sup>。由于活体中脑细胞间隙的尺度为纳米级别, 而目前最先进的活体脑成像设备测量精度也只在微米级别, 因此, 通过通用的常规影像成像手段, 如 CT、正电子发射断层显像、MRI 都是无法直接成像显示和定量分析脑间质的结构和功能信息的。为了阐明脑微环境在脑认知、脑部疾病机制、脑部疾病治疗新方法研究上的作用, 我们专门研制 1 种新型脑微环境成像与探测技术——脑细胞间隙磁示踪成像法。磁示踪法的成像原理是向脑细胞间隙内导入磁敏感性分子探针钆喷

DOI: 10.3969/j.issn.1009-0126.2015.09.001

基金项目: 国家自然科学基金(61450004); 北京市实验室创新发展建设项目(Z141107004414031); 北京大学第三医院临床学科重点项目(BYSY201301)

作者单位: 100191 北京大学第三医院放射科 北京市磁共振成像设备与技术重点实验室

酸葡胺(Gd-DTPA), Gd-DTPA 是水溶性镧系金属螯合物, 由于其水溶性及分子极性, 使其严格分布于细胞间隙内。在磁场环境下, Gd-DTPA 特异性的标记细胞间隙内水分子, 使其在磁共振图像上表现为高信号。应用磁共振成像动态扫描就可实现对示踪分子在脑细胞间隙内的动态分布过程的观察。通过图像处理, 就可获得探针在细胞间隙内浓度分布随时间的变化信息, 根据扩散方程计算可得到细胞间隙的结构参数, 并实现脑微环境的液体流动、分布与清除过程的在体、实时、三维成像<sup>[9-11]</sup>。这种基于分子影像原理与技术的新型脑微环境成像技术, 克服了以往测量方法的技术限度, 实现了在全脑尺度对脑微环境内组织液流动的实时动态观察。由此, 脑微环境在脑认知、脑部疾病及其治疗作用与机制, 将得到逐步解密。例如, 应用磁示踪法发现了脑内新的解剖学区分系统——脑组织液引流分区系统<sup>[12]</sup>。以往业内一直认为, 脑细胞间隙在全脑范围内彼此高度通联。然而, 应用磁示踪技术的研究结果表明, 脑细胞间隙并非彼此通联, 而是存在明显的分区, 尽管丘脑和尾状核在位置上相互毗邻, 但其内组织液引流的分布范围明显不同, 尾状核区向皮质方向, 呈楔形, 最终达到皮质边缘后, 进入蛛网膜下腔。而丘脑区组织液表现为局部清除, 尽管与尾状核毗邻, 但组织液并不与尾状核区组织液相沟通<sup>[13]</sup>。另外, 我们还研发了针对脑微环境成像的其他磁共振新技术, 如脑微出血敏感的梯度双回波技术也广泛应用于临床, 可敏感地发现由于顺磁性物质(如血肿)增多引起的磁共振信号的丢失, 从而诊断出显微镜下才可观察到的微出血灶<sup>[14-15]</sup>。

脑微环境研究, 为脑部疾病发生、发展与治疗提供了一个全新的视角, 开辟了一个全新的研究领域, 将为脑科学的基础研究提供全新的发展领域, 也将为脑部疾病的药物治疗、物理治疗提供理论基础, 带来更多的新技术、新方法。例如, 经脑细胞外间隙的脑部疾病给药新策略研究, 不仅为经传统给药途径失败的各类脑部疾病药物研发提供了新的方向, 而且由于细胞外间隙是与脑细胞直接接触的介质, 因此可以实现脑部疾病药物高效、低毒、低剂量的治疗。由于磁示踪技术标记了细胞间隙内的水分子, 因此为水溶性药物在脑细胞间隙内分布的计算, 提供了有价值的信息。目前, 经细胞间隙途径的脑肿瘤治疗, 已经获批进入临床<sup>[16]</sup>。经此途径给药也已被证实可使缺血性脑卒中治疗研究中宣布无效的一些神经保护药物被成功“复活”。

兼顾脑细胞以及脑细胞微环境的脑科学, 将推

动脑部疾病诊治研究进入一个全新的发展阶段, 随着研究手段和新型成像技术方法的进步, 对已有百年历史的神经元学说以及神经网络学说的补充、升级的条件已经成熟。脑微环境研究, 将成为脑科学未来发展和研究的热点。

#### 参考文献

- [1] Daniel Lim. Brain simulation and personhood; a concern with the Human Brain Project. *Ethics and Information Technology*, 2014, 16: 77-89.
- [2] Morgan JL, Lichtman JW. Why not connectomics? *Nat Methods*, 2013, 10: 494-500.
- [3] Fisher M, Feuerstein G, Howells DW, et al. Update of the stroke therapy academic industry roundtable preclinical recommendations. *Stroke*, 2009, 40: 2244-2250.
- [4] 韩鸿宾. 神经元学说的补丁——脑细胞生存的微环境. *科技导报*, 2012, 30: 71-74.
- [5] Anlar B, Gunel-Ozcan A. Tenascin-R: role in the central nervous system. *Int J Biochem Cell Biol*, 2012, 44: 1385-1389.
- [6] Hopkins AM, DeSimone E, Chwalek K, et al. 3D in vitro modeling of the central nervous system. *Prog Neurobiol*, 2015, 125: 1-25.
- [7] Hubert T, Grimal S, Carrou P, et al. Collagens in the developing and diseased nervous system. *Cell Mot Life Sci*, 2009, 66: 1223-1238.
- [8] Syková E, Nicholson C. Diffusion in brain extracellular space. *Physiol Rev*, 2008, 88: 1277-1340.
- [9] Han H, Shi C, Fu Y, et al. A novel MRI tracer-based method for measuring water diffusion in the extracellular space of the rat brain. *IEEE J Biomed Health Inform*, 2014, 18: 978-983.
- [10] Han H, Li K, Yan J, et al. An in vivo study with an MRI tracer method reveals the biophysical properties of interstitial fluid in the rat brain. *Sci China Life Sci*, 2012, 55: 782-787.
- [11] Xu F, Han H, Zhang H, et al. Quantification of Gd-DTPA concentration in neuroimaging using T1 3D MP-RAGE sequence at 3.0 T. *Magn Reson Imaging*, 2011, 29: 827-834.
- [12] Zuo L, Li K, Han HB. Comparative analysis by magnetic resonance imaging of extracellular space diffusion and interstitial fluid flow in the rat striatum and thalamus. *Applied Magnetic Resonance*, 2015, 46: 623-632.
- [13] 李怀业, 赵越, 左龙, 等. 光、磁分子探针在脑组织间隙内扩散分布规律研究. *北京大学学报(医学版)*, 2015, 47: 667-673.
- [14] 郎宁, 韩鸿宾, 裴新龙. 急性颅内出血的 MRI 诊断价值与序列优化. *中国医学影像技术*, 2004, 7: 989-992.
- [15] 刘兰祥, 韩鸿宾, 衣慧灵, 等. 磁共振 SPGR-T2\* WI T2\* 值与不同时期出血的高铁血红蛋白含量关系的实验室量化研究. *中国医疗设备*, 2013, 05: 17-20.
- [16] Anderson RC, Kennedy B, Yanes CL, et al. Convection-enhanced delivery of topotecan into diffuse intrinsic brainstem tumors in children. *J Neurosurg Pediatr*, 2013, 11: 289-295.

(收稿日期: 2015-04-23)

(本文编辑: 林运昌)