

当超声“碰到”神经元，脑科学有了新工具

——记国家重大科研仪器研制项目“基于超声辐射力的深部脑刺激与神经调控仪器”

■本报记者 甘晓



项目组科研人员与同行专家交流合影。 研究团队供图

中国科学院深圳先进技术研究院(以下简称深圳先进院)实验室里,一台高精尖仪器一排排控制灯交替闪烁。一万多个探头发出超声波形成的操控声场,如同“上帝之手”穿过实验动物的颅骨,直抵大脑深处,精准“触碰”一些神经元,产生仅几微米的细微形变,被磁共振仪敏锐捕捉到。

“亮了!亮了!”深圳先进院研究员郑海荣看到,磁共振图像上黑漆漆的实验动物大脑中间出现白色的小亮点,犹如在脑科学的未知宇宙中点亮一颗新的星球。

2019年初,郑海荣团队迎来里程碑式的一天,这也是他们在国家自然科学基金国家重大科研仪器研制项目支持下开发“基于超声辐射力的深部脑刺激与神经调控仪器”的第4年。

如今项目顺利结题,这台原创的高端科研仪器已进入产业化阶段。“科研需要一股不服输的韧劲!”回首研发历程,郑海荣向《中国科学报》表示,“6年来,一步步攻克科学难题,一个个突破工程难关,离不开整个团队攀登科学高峰的坚定信念和持久韧劲。”

解脑科学“刚需”之急

近年来,帕金森病、阿尔茨海默氏症、抑郁症、癫痫等脑疾病得到越来越多的关注,患者数量剧增,脑疾病带来的经济负担和社会负担越发严重,已成为我国人口老龄化面临的重要社会问题之一。

然而,从科学上看,脑疾病发病机制仍不清晰,其诊治仍然是重大医学难题。“国际上脑科学研究者已经认识到,帕金森病、抑郁症等疾病与深部脑区核团病变有关,对核团及其所在回路的神经调控是疾病治疗和科学研究的基本途径之一。”郑海荣表示。

多年来,科学家将电、磁、光等技术与神经科学相结合,产生了脑深部电刺激、磁刺激、光遗传学等神经刺激与调控技术。但是,由于各自物理属性

的不同,如何实现无创、精准对大脑深部进行有效调控仍面临严峻挑战。因此,脑科学面临的“刚需”是开发出一种适用于灵长类动物和人类、可无创到达大脑深部的刺激与调控工具。

2013年前后,从事物理医学成像研究的郑海荣开始思考,有没有可能利用超声波来操控神经元活动。

这个想法并不是天方夜谭。据了解,超声是一种机械波,医学上利用超声波在人体组织中的波散射来成像,就是大家熟悉的B超。早在几十年前,科学家曾观察到,超声波能够通过“声辐射力”让声场中的微小颗粒产生移动。不过,从来没有人尝试过专门设计一台这样的仪器,用超声波辐射力实现对大脑中神经元的“隔空探物”。

基于此前对超声辐射力的研究,郑海荣团队下决心对“基于超声辐射力的深部脑刺激与神经调控仪器”进行自主研发,经多轮严格论证,2015年获得国家自然科学基金国家重大科研仪器研制项目支持。

啃原创仪器“硬骨头”

“虽然我们之前做过体量小一些

的成像仪器,但这个项目从科学验证到工程实践面临的挑战非常大,刚开始心里也不大底。”郑海荣坦承。一开始,他们就做好了啃“硬骨头”的打算。

这台仪器共有4个关键部件,包括超声面阵辐射力产生与发射部件、超声电子指向与时间反演控制部件、磁共振导航超声刺激定位部件和多模态刺激反应监测部件。其中,超声面阵辐射力产生与发射部件中包含16384个阵元的面阵超声辐射力发生器。

“我们做的是原创仪器,不仅仪器国际上没有,连其器件和部件在国际市场上也买不到现成的,只能利用基础材料、元器件和芯片,在深圳自主设计、自主加工、自主调试和验证。”郑海荣介绍。

更大的困难还在科学和工程上。他们遇到的第一道难题便是如何让超声波安全“穿过”颅骨。在体外实验阶段,研究人员已经实现了用面阵超声换能器发射的声辐射力“点亮”神经元。为模拟动物体内环境,仪器部件被置于水中,如果跨过颅骨能“击出”水花则代表超声辐射力发挥作用。

“外边(超声)打得挺激烈,(颅骨)里边却没丝毫动静,一点水花都没有,

超声波几乎完全被颅骨散射和吸收了。”在前期屡败屡战的实验中,大家互相鼓励坚持下去。郑海荣说:“就像在挖一条隧道,没挖通之前总是黑暗笼罩,谁也不知道已经挖了多少,但只要确定大概的方向,坚持下去,终究会看到光明。”

为打通这条“隧道”,他们回到科学理论中,引入非均匀多层介质中的“时间反演”理论,对每一个声音通道的时空传播特征进行模拟、计算、调控与调试,实现各通道间纳秒级高精度控制,最终成功让上万个超声通道协同工作,“齐心协力”安全地穿过颅骨,精准聚焦在预定靶点,而且不引起脑组织损伤。一个通俗的解释是,就像北京2022年冬奥会开幕式《雪花》节目中,从节目结束时每位小演员的站位开始,通过“倒放”的方式确认每位小演员的出发时间、地点和行走路径。

第二道难题是如何用核磁共振成像灵敏地检测到超声辐射力给神经元带来的4~5微米的精细变化。这事关刺激的精准,但超声本身“看不到”颅内自己的轨迹。为此,在项目支持下,他们坚持不懈开展攻关,发挥磁/声

兼容的优势,创造性地研制了“快速磁共振射频激发与梯度编码成像技术、磁共振声辐射力成像技术”,用于监测超声辐射力刺激引起的微形变,有效地提高磁共振成像的时空分辨率和灵敏度,实现磁共振对于声波轨迹和靶点的敏感捕捉和可视化。

2019年初,项目进行到第4年,研发团队终于解决这个问题,在“隧道”中迎来一束光明。

合作才能融通

高端科研仪器的研制不仅需要开创新科学理论,也要挑战诸多工程技术极限,只有团队相互协作、密切配合,才能实现共同的目标。

该项目汇集了来自多家科研机构、不同学科背景的多个团队,70多位研究人员在统一的目标下开展分工合作。据郑海荣介绍,由他带领的深圳先进院团队主要承担超声辐射力高密度面阵辐射力发生器、万通道电子控制系统及实时磁共振刺激定位成像部件等仪器主体部分研制。强梯度声场设计工作主要由中国科学院声学研究所团队承担,刺

激效果对标与标定工作由清华大学团队承担,神经生物学基础机制工作由浙江大学等团队承担,刺激的应用效果工作由首都医科大学、苏州大学团队承担。

几年实践下来,多学科交叉团队形成了一套行之有效的工作机制和组织模式。“我们整个大仪器团队划分为12个小组,每周召开一次小组会,每月召开一次大组会,会议纪要要有厚厚的几大本。”郑海荣介绍。

研究员表示,这样的机制形成了不同学科背景研究人员之间相互交流和学习的、围绕同一目标共同攻关的良好氛围,为高效解决问题奠定了基础。

如今,这台由中国科学家独创的高端仪器已经成为脑科学研究领域的“抢手货”。团队核心成员之一、深圳先进院研究员牛丽娟告诉《中国科学报》,目前已经有超过40家国内外科研机构使用了超声刺激仪器,主要应用于有癫痫、帕金森病、抑郁症、成瘾等疾病的小动物和非人灵长类大动物实验中,其有效性和安全性得到了验证。

面向未来,让更多科学家用上这种仪器,助力人类脑疾病诊疗,是团队成员共同的期待。

《中国科学报》:当前,科研范式正在发生深刻变革,高端科研仪器的研发在这场变革中将发挥什么作用?

郑海荣:高端科研仪器的研发对推动科研范式变革至关重要。首先,科研范式变革往往依赖工具的发展,而科研仪器就是科学探索所使用的工具。新工具的使用能够让科学家有机会获得更多从前“未知”的新知识和新线索,看见以前看不到的现象,拿到以前拿不到的数据,从中总结新的科学规律,解答从前不能回答的问题。

其次,高端科研仪器研发活动本身一定程度上也可被视为一种交叉学科的新范式,越来越具有大科学、大工程和大数据的融合特征。传统的科学

研究活动大都集中在某一学科内部,即使提倡交叉学科也大多是在机械组合中尝试。而在高端生命科研仪器装置的研发及应用中则大大不同:在开发中往往涉及到工程科学、信息科学、物理化学和生物医学等多学科交叉汇聚,开发革命性新方法新工具;在应用中又涉及到数据与智能科学、基因与影像组学等。“基于超声辐射力的深部脑刺激与神经调控仪器”的研发应用不仅有益于神经科学,在生物物理、声学、信息工程等领域也有突破。

《中国科学报》:对于这台仪器的未来应用与推广,团队有什么计划、期待?

郑海荣:目前,我们已经与医疗设

备公司合作推动这台仪器的产业化。一方面,我们希望神经科学家除了用光、电、磁技术之外,也可以用上这种新型超声辐射力调控的仪器,在猴脑上开展实验,实现无创、精准地刺激与调控脑内的目标神经元。

另一方面,我们也在积极地推动这台仪器在脑疾病临床诊疗上的应用,目前已经和首都医科大学宣武医院等几家医院启动了临床合作。不过,作为一种用于治疗的仪器,还面临着病种差异化和安全方面的研究,包括针对不同病种的个性化调控参数、安全性、可行性和有效性也需要与临床专家深度合作,逐步建立相应的技术标准和临床使用的科学规范。

挑战自旋成像系统“无人区”

——记国家重大科研仪器研制项目“电子自旋和自旋极化电流时空演化成像系统”

■本报记者 张双虎



项目组科研人员与第三方技术验收专家交流合影。 研究团队供图

“就像船在大海中遇到10米巨浪,但舱内桌子上水杯中的水却稳到没有一丝肉眼可见的细纹。”谈到团队研制的电子自旋和自旋极化电流时空演化成像系统的稳定性,复旦大学物理系教授沈健这样类比。

在国家自然科学基金国家重大科研仪器研制项目支持下,沈健团队挺进科研仪器研制“无人区”,将飞秒超快自旋显微技术、音叉式自旋结构显微技术、自旋极化电流显微技术相结合,研制出技术指标明显领先国际同类商用仪器的成像系统。目前,该项目已获国内、国际专利授权9项,在《科学》《自然》等期刊发表论文8篇,培养出大批优秀人才。

科学界的共同难题

电子自旋是凝聚态和材料物理学中许多奇妙现象的根源。从凝聚态物理角度来看,几乎所有的重大现象,比如高温超导、庞磁阻、多铁效应、量子霍尔效应等都和电子自旋有关。“要理解这些重大现象,必须表征电子自旋结构和自旋动力学。”沈健对《中国科学报》说,“通俗点讲,就是要看清电子自旋如何在空间排列,并弄清其运动轨迹、运动状态,才能真正理解这些现象的本质。”

理解电子自旋与量子材料物性的关联,并在自旋器件中做到高效自旋输运,是目前自旋相关研究的关键。而解决这个关键科学问题的最大技术瓶颈就是如何表征电子自旋及其动力学过程。

沈健解释说,由于电子自旋之间的相互作用在空间上具有多尺度特征,在时间上具有超快响应频率,其本身又有静态(自旋结构)和动态(自旋动力学)的区别,尤其是在自旋器件中,自旋电荷处于流动状态。

“人们‘看清’电子自旋的难度,就像在太空中观察地球时,能够清楚地看见上面的一个足球。”沈健补充说,

“而且,我们不仅要看见这个足球,还要弄清它在比赛中是怎么被传递的,甚至还要以十万亿分之一秒的时间精度,看清它的运动轨迹。因此,同时在单原子的空间尺度和飞秒的时间尺度看清电子自旋是目前国际科学界面临的重大挑战。”

“到目前为止,科学家要么只能在单原子尺度看见静态的电子自旋,要么只能牺牲空间分辨率,在百纳米尺度研究电子自旋的超快动力学过程。”该团队成员之一、复旦大学教授吴施伟说,“我们就是要做一个显微镜或成像系统,它既能看见单独的电子自旋,又能在飞秒尺度上看清电子的自旋轨迹。”

五级减震挑战

2015年,该团队承担的科研仪器研制项目执行初期,一条来自上海市政方面的“大消息”让项目组忧心忡忡:上海市规划的地铁10号线延长线紧邻学校。地铁最近的地方,离该团队的地下实验室不足百米。

此前,国内高校就曾传出学校附近的地铁震动影响科学实验的消息。

而在原子尺度上看电子自旋,对背景噪声水平要求极高,任何外界极细微的扰动,都会影响该系统的成像效果。

当时,能不能在这里建实验室、采取什么样的减震措施成为项目组讨论的焦点。经过多轮研讨,该团队制定出一套减震方案,虽然理论推算上能自洽,但实际上是否可行,大家意见并不一致。

“上海处在一个冲积平原上,土质很软。”该团队成员之一、复旦大学教授吴施伟说,“地铁经过时的震动,对仪器影响会非常大。”

最后,该团队和上海市政方面协调,找来几辆满载的重型土方车,沿着地铁线路行驶,尽可能模拟地铁运行所造成的恶劣环境,从而获得震动的一手数据。

“当百米开外的满载土方车开过时,我们在实验室中测到了强烈的2.5赫兹震动,震动强度比平常高了一个数量级,所以地铁的影响非常明显,大概与我们无液氮制冷机所产生的震动相当。”吴施伟说。

经过多次努力和尝试,该团队制定了一套特殊的“五级减震”方案。按照该方案,他们将仪器安放在实验室

墙角一个特定位置,然后安装上能探测震动大小,并据此主动调节气压的“气浮”平台,再给扫描隧道显微镜镜头安装两级波纹管隔离制震,最后通过扫描头的弹簧和探针不同的频率特性,阻断剩余的、高低频两种震动。

经多轮评估,专家组认为这种“五级减震”方案在理论上可行,有机会使震动减少7个数量级,即达到“船在惊涛骇浪里剧烈颠簸,杯中水面纹丝不动”的效果。

2021年6月,该项目进行正式验收时,上海的地铁10号线延长线已经投入运营半年多了。在这样的测试环境下,该系统测试的所有16项指标均达到或优于项目计划。

“现在我们的减震效果完全达到最好的液氮制冷商业仪器的同一水准。”吴施伟补充说,“地铁经过或开关制冷压缩机完全看不出任何差别。”

踏出两条路

“这套系统有两大亮点:一是减震系统;二是在减震条件下的无液氮制冷技术。”沈健介绍说,“除对稳定性要求极高外,该系统对温度条件要求也

十分苛刻。”

极低温度制冷技术通常有两种:一是利用压缩机制冷;二是使用液氮制冷。国际上多采用液氮来制造极低温条件,但我国是贫氮国家,液氮供应受制于人。

“液氮特别昂贵,大量使用液氮来做实验,成本也几乎到了难以承受的地步。”沈健说,“所以,无液氮制冷就成为一个新的技术发展方向。”

但制冷压缩机本身就是巨大的震动源,用在对震动极其敏感的仪器上,影响自不必言。项目进行中,该团队再次陷入技术路线的巨大争议。经过反复的讨论与争论后,该团队决定采用两条技术路线,即尝试大幅减震条件下的无液氮制冷技术。

“我们团队有个特点,每两周有全组(包括学生)的大讨论,讨论技术路线、审视各种方案。”该团队成员之一、复旦大学教授高春雷说,“之所以采取两条路线,实际上是因为当时谁也说服不了谁,干脆各选一条路向一起汇合。”

该团队成员之一、博士后孙泽元说:“我们团队配备有数名设计、加工、焊接方面的专业技术人员,所以一些新的想法很快就能进行测试,这大大加快了研发进度。”

《中国科学报》:您认为科研仪器在科研中起着怎样的作用?

沈健:物理学是一门以实验为基础的科学,现代物理研究几乎离不开科研仪器。成像系统就像人的眼睛,在对物性的研究中,只有看得更清、研究得更细,对其中的物理才能理解得更加深刻,才能发现一些新现象。

本项目在自主研发中产生的一些新范式,也会带来基础研究的突破。基于研发过程中产生的无液氮低温隔振平台和原位自旋极化扫描隧道显微技术,我们厘清了二维磁性材料中层间堆叠结构和磁性耦合的关

系,为二维磁体在非线性光学器件、自旋电子器件上的应用打开了新维度,为面向实际科学问题和科学应用研究奠定了扎实的基础。

《中国科学报》:当前我国在该领域的科研仪器研制处于怎样的国际地位,面临怎样的挑战?

沈健:单从技术指标上看,目前我们的仪器明显领先于国际上同类商用仪器,但并未真正商业化,还处于实验阶段。我们自己用起来得心应手的仪器,别人用其做同样的实验可能就不行,因为这里面有太多的细节,所以我们还有很多工作要做。

《中国科学报》:下一步团队有哪些研究重点?

沈健:下一步,我们将推进该成像系统商业化进程,把它做成别人拿来就很容易使用的仪器。但这样一个尖端仪器,不是简单靠几个人或哪个团队就能实现商业化的,会面临很大挑战。但是,国家花了很多钱,我们不能满足于研制一个只是自己课题能用的仪器。

一方面,我们要让仪器更加成熟、稳定,能让同行拿来真正解决一些重大科学问题;另一方面,我们自己也有很多科学问题,需要借助尖端仪器来解决,这也是我们团队的努力方向之一。