

关于通过生物力学与神经生物学联合途径探索 神经血管耦合规律和脑疾病发病机理的探讨

Sunny C. Li¹ 谌小维^{2†}

(1. 重庆脑与智能科学中心, 重庆 401336)

(2. 中国人民解放军陆军军医大学, 重庆 400038)

赵跃宇教授推荐

随着我国生活方式的改变和人口老龄化进程加快,脑疾病的发病率逐年升高,严重危害国民健康,给患者及其家庭乃至社会带来沉重的经济负担。脑疾病伴随着血流动力学的改变,在以往的研究中,人们认为脑功能仅基于神经元活动和其网络连接。但是,近二十年来的研究指出,胶质细胞和血管也紧密参与到脑活动及其调控中,而脑血管的病变更有可能直接与痴呆等神经退行性疾病相关。因此,迫切需要研究在不同尺度上和不同生理状态下血管与神经的相互调节关系。

怎样研究脑中的胶质细胞、血管与神经元的相互作用规律?

首先,需要基于高时空分辨率双光子显微镜等,并进一步建立实时动态、多维度、多模态脑功能成像技术,在活体条件下,探索亚细胞水平运动力学响应的神经和血管相互调控机制(神经血管耦合),建立运动-力学-代谢-分子轴的量效关系;基于血液流变学等技术的生物力学平台,在生理(例如觉醒睡眠和记忆)和病理(例如脑卒中、老年痴呆、癫痫等脑疾病)条件下,探索神经元-胶质细胞-血管生物学和力学机理。

其次,需要研究不同级别血管与不同神经细胞在生理状态下的神经网络及血液动力学变化,阐明不同行为学状态下神经血管耦合作用机制,并针对同一模式动物完成从局部到全脑的整体描绘。多尺度、多模态解析脑功能在生理及病理状况下的变化规律及其网络调控的关键节点,并结合生物力学相

关理论和技术,为脑疾病早期预防和精准诊疗提供理论和实践依据。

1 研究目标

以机体运动/力学感知为出发点,揭示运动/力学信号对中枢神经和血管等的影响及稳态维持的机制。重点围绕“脑神经血管耦合稳态的调控及力生物学机制”的科学问题,结合行为学范式和平台,发展多尺度、多模态生物医学在体成像方法,阐明神经血管耦合的生理和病理机制,指导慢性脑疾病的诊疗。利用力学基本原理和方法,解析神经元、胶质细胞、血管的生物学动态演变和变化过程,发现关键调控节点和作用关系,并验证神经血管单元是脑功能调控关键位点的新理论。深入研究神经血管间的调控及力应激的生物学效应,为脑疾病的诊治提供新思路,阐明其生理和病理的作用机制和临床转化应用价值。

2 主要研究内容

2.1 研究内容 1

建立神经血管耦合与力生物学量效关系及在不同生理状态下的力生物学机制。

• 正常健康人群进行不同强度(低、中、高)和不同方式(跑步和抗阻)运动干预,明确运动强度和运动方式与脑血流动力学的量效关系;研究觉醒睡眠和记忆不同脑状态下,神经血管耦合的动力学规

律.

- 基于对正常人群的运动干预结果,通过测量脉搏波传导速度等方法构建血管生物力学参数,整合血流动力学、电信号、血氧、微量元素和体温等参数,建立体现量效关系的模型,明确运动与神经血管耦合的力生物学机制.

- 基于已知的力学敏感基因以及运动响应因子,在分子水平上建立运动-力学响应的实时动态成像的分子示踪技术,为建立运动-力学-代谢-分子轴提供定量平台,验证运动响应因子和力学敏感因子的量效关系.

- 基于建立的运动-血管-神经显微动态成像平台,研究不同稳态条件下血管、神经元和神经胶质细胞在中枢及外周神经组织中的相互作用及血液动力学变化规律,揭示力学-神经-血管功能稳态调节新机制.这些生理状态包括:静息状态(或麻醉状态),被动运动时外部激活(如视觉、听觉或触觉刺激)状态,主动运动时内部激活(如奔跑时视觉、听觉或触觉刺激)状态;研究觉醒睡眠和记忆形成过程中,血管、神经元和神经胶质细胞三者之间的动力学关系.

2.2 研究内容 2

发展具有临床应用潜力的运动模拟物(器)等

新技术新方法用于老年痴呆等退行性疾病的诊疗.

- 收集正常人群和老年痴呆等异常人群的日常运动数据,明确基础运动量与代谢改善的正相关关系.采集其中部分志愿者的血液样本进行营养成分分析,确定上述发挥作用的营养成分参与了人类基础运动量的调控,并验证这些营养是否与疾病的严重程度相关,为退行性疾病人群提出营养指南.

- 利用单细胞测序等技术比较运动对衰老过程中血管硬化的影响以及鉴定相关调控因子,并且探索这些运动响应因子在血管硬化以及血管外膜干细胞微环境的代谢调控和病理机制;利用虚拟现实动物跑球系统和双光子显微镜等脑血管成像平台探索神经营养因子是否对损伤血管结构和功能有保护作用.

- 针对老年痴呆等退行性慢性脑病,结合非侵入式太赫兹波等调控技术进行衰老模型的功能训练,旨在有针对性地延缓神经通路的退行性变化.研究运动/力学对血脑屏障稳定性以及太赫兹波直接调节神经元活动的机制,从而探索具有临床潜力的早期干预和治疗慢性脑病的新技术和新方法.