

# natureOUTLOOK

大脑



以下单位提供制作支持:



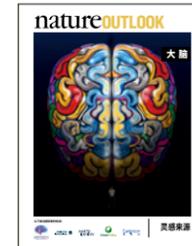
UNITED  
IMAGING

CHEN TIANQIAO  
& CHRISSEY  
INSTITUTE



Cambricon  
寒武纪

灵感来源



封面图片: Sam Falconer

### 编辑内容

Herb Brody,  
Richard Hodson,  
Elizabeth Batty

### 艺术设计

Mohamed Ashour,  
Denis Mallet,  
Kate Duncan

### 制作组

Nick Bruni, Karl Smart,  
Ian Pope, Kay Lewis

### 项目组

阎子君,  
Claudia Danci,  
王晓夏

### 市场营销

Adil Jouhadi  
Rebecca Jones

### 创意总监

Wojtek Urbanek

### 出版人

Richard Hughes

### 编辑内容副总裁

Stephen Pincock

### 执行编辑

David Payne

### 杂志编辑

Helen Pearson

### 总编

Magdalena Skipper

放在手中,人脑是一种类似果冻的物质,容易因触摸而变形。然而,平凡的外表掩盖了它内在的复杂性。大脑的内部运作充满神秘。但我们对它的认识以及将此了解运用到他处的能力也在日益增强。

人脑包含1000亿个神经元,通过数万亿个突触连接起来。绘制一张这些连接的图谱——连接组图谱——并非易事,但这项工程的进展比预期更快(参见第S6页)。这种图谱对于模拟大脑非常重要,但还不是唯一要求:我们还需要更深入地了解大脑是如何运作的(S9)。研究记忆力的科学家认识到,遗忘不是一种出错过程,而是必不可少的过程(S12)。意识的生物学基础正逐渐成为合理的研究主题(S2)。我们通过祖先尼安德特人的化石遗骸和在现代人身上发现的遗传踪迹,对大脑的发育有了全新的认识。

我们对大脑的理解增强了,也推动了智慧人工智能的发展(S18)。在一个良性循环中,发展人工智能将为神经科学家提供更强大的工具来研究大脑(S15)。脑机接口背后的技术正在取得重大进展,但存在伦理隐忧——没有哪一个侵入性方法没有风险,而如果一步走错,威胁到大脑,这一危险就会被放大(S19)。

我们很荣幸在制作本期增刊的过程中,得到了以下机构的资金支持:上海脑科学与类脑研究中心(Shanghai Research Center for Brain Science and Brain-Inspired Intelligence)、上海联影医疗科技有限公司(United Imaging Healthcare Technology Group Co. Ltd)、陈天桥雒芊芊研究院临床转化中心(Tianqiao and Chrissy Chen Institute Clinical Translational Research Center)、上海绿谷制药有限公司(Shanghai Green Valley Pharmaceutical Co. Ltd)以及寒武纪科技(Cambricon Technologies Corporation)。一如既往,《自然》对所有编辑内容负全部责任。

**Richard Hodson**

增刊编辑

## 目录

- S2 神经科学**  
**破解意识之谜**  
寻求加深对大脑的理解
- S6 连接组学**  
**深度连接**  
逐神经元绘制大脑图谱
- S9 研究**  
**模拟大脑的四大挑战**  
规模、复杂性、速度和整合
- S10 古人类学**  
**来自人类近亲的启示**  
尼安德特人的大脑能否解释人类的大脑发育?
- S12 记忆**  
**遗忘的重要性**  
这种常见过程可能自有其目的
- S15 人工智能**  
**思维与机器的联姻**  
脑机接口
- S18 问答**  
**哲学家眼中的机器人**  
Andy Clark 谈人工智能现状
- S19 神经伦理**  
**能动性 & 算法**  
围绕脑机接口应用的伦理问题

Nature Outlook是赞助增刊,旨在吸引读者对赞助方感兴趣的专题加以关注和讨论,同时实现《自然》的编辑价值,满足读者的期望。赞助要求在go.nature.com/e4dwzw上的Nature Outlook编辑指南中有明确规定。

### 引用Nature Outlook

作为《自然》的增刊加以引用,格式:Nature Vol. XXX, No. XXXX Suppl., Sxx-Sxx (2019).

### 在线访问Nature Outlook

访问地址:www.nature.com/collections/brain-outlook,其中包含所有最新委托内容,以及此前发表的一系列相关材料,可免费访问6个月。

### 订阅和客户服务

站点许可证(www.nature.com/libraries/site\_licences): 美洲, institutions@natureny.com; 亚太地区, http://nature.asia/jp-contact; 澳大利亚/新西兰, nature@macmillan.com.au; 欧洲/世界其它地区, institutions@nature.com; 印度, npgindia@nature.com。  
个人订阅: 英国/欧洲/世界其它地区, subscriptions@nature.com; 美国/加拿大/拉丁美洲, subscriptions@us.nature.com; 日本, http://nature.asia/jp-contact; 中国, http://nature.asia/china-subscribe; 韩国, www.natureasia.com/ko-kr/subscribe。

### 客户服务

Feedback@nature.com

# 破解意识之谜

进一步了解意识的起源和运作模式不仅有助于找到治疗大脑损伤和恐惧症的新方法，也有助于更深入地了解我们自己。

作者：EMILY SOHN

20世纪90年代，神经科学家Melvyn Goodale开始研究一种叫做视觉形式失认症（visual form agnosia）的疾病。罹患这种疾病的人不能有意地分辨眼前物体的形状或方向，但是他们的行为又表现得像他们能看见这些物体一样。“如果你在他们面前拿起一支铅笔，问他们铅笔是水平的还是垂直的，他们是回答不出来的，”加拿大韦仕敦大学大脑与精神研究所创始主任Goodale说，“但奇怪的是，他们可以伸手去抓住铅笔，而且手的方向完全正确。”

SAM FALCONER

Goodale最初的研究方向是大脑如何处理视觉相关信息，为此他对有意识和无意识视觉体系进行了观察记录，随着时间的推移，他的研究引起了哲学家的注意，他们把他拉入了关于意识问题的探讨中——当科学遇到哲学，二者都已为之改变。

依靠新型脑活动检测技术，科学家得以进一步完善他们的意识理论——意识是什么、意识是如何形成的、有意识和无意识的界限在哪里。随着对意识的了解逐渐深入，一些研究人员开始思考如何对意识进行操纵以治疗大脑损伤、恐惧症和心理精神疾病，如创伤后应激障碍（PTSD）和精神分裂症。

但即便研究不断推进，科学和哲学思想不断融合，最基本的问题却仍然没有答案。“我们对于意识是如何产生的这一问题仍一筹莫展。”英国苏塞克斯大学萨克勒意识科学中心副主任、认知和计算神经科学家Anil Seth说。

## 无反应等于无意识？

意识通常被描述为大脑的主观体验。哲学家、巴黎索邦大学在读博士Matthias Michel说，最基本的机器人可以无意识地检测颜色、温度或声音等条件，但意识则会描述与这些感知相关的定性感觉，并包含思考、交流、联想等深层过程。

Michel表示，其实科学家们在十九世纪下半叶就已经开发出了和现在相似的意识研究方法。但意识研究在二十世纪却始终不见起色，因为心理学家并不认可内省法，而仍将注意力集中在可观察的外化行为和引起这些行为的刺激上。即使到了二十世纪七八十年代，认知科学已经建立，意识仍是一个颇具争议的话题，科学家们公开质疑它是否是一个站得住脚的科学研究领域。诺贝尔奖获得者、分子生物学家Francis Crick在其职业生涯早期曾想过要以意识为研究方向，但最终还是选择了实实在在的DNA。

尽管如此，杰出的科学家们（包括Crick）终究还是决定着手解决意识的问题，由此带来了二十世纪九十年代的思维转变，当然这也得益于功能性磁共振成像（functional magnetic resonance imaging, fMRI）等大脑扫描技术的日益普及。自那时起，科学家们终于开始探索

与有意识的信息处理相关的大脑机制。

随之而来的是一系列重大的科研突破，其中包括一名23岁女性的案例：她在2005年7月的一场车祸中遭受严重的大脑损伤，整个人处于无反应状态，或者叫做清醒无意识状态。她可以睁开眼睛，拥有睡眠-觉醒循环，但对于指令无反应，也没有任何自主运动的迹象。车祸发生五个月后她依然处于这样的状态。当时在英国剑桥大学，现如今在韦仕敦大学工作的神经科学家Adrian Owen和他的同事们开展了一项史无前例的研究，他们向患者发出了一系列口头指令<sup>1</sup>，在此过程中同时使用fMRI对该患者的大脑活动进行监测。当团队要求该患者想象打网球时，他们观察到她大脑中的辅助运动区（supplementary motor area）出现了活动。团队又让她想象穿过自己家，结果患者大脑中三个与运动和记忆相关的脑区活动明显增加。健康志愿者接到相同的指示时，其大脑中也会有一些类似表现。

## “我们对于意识是如何产生的这一问题仍一筹莫展。”

Seth说，部分昏迷的人可能存在意识这一发现对于神经科学而言具有变革性意义。这项研究表明，一部分看似对医生、家人无反应的人其实可以理解语言，甚至可能可以进行交流。

在Owen的研究发表后的数年里，大量脑损伤患者研究提供了更多支持性证据——在多达10-20%的无反应患者中可以检测到意识存在的迹象。2010年的一项研究使用fMRI对来自比利时和英国的54名大脑遭受严重损伤的患者进行了监测<sup>2</sup>。当这些患者被要求想象打网球或在他们的房子或城市中行走时（与当初Owen的研究方法类似），共有5名患者表现出大脑活动的迹象。这5人中有2人从未在传统床边评估中表现出任何意识的迹象。

科学家们也开始尝试不再给予口头指令而进行意识监测的方法。在2013年开始的一系列研究中（参考文献3），米兰大学的神经科学家Marcello Massimini及其同事使用经颅磁刺激（transcranial magnetic stimulation, TMS）在大脑内制造“回声”并用脑电图进行记录。加

州大学洛杉矶分校的神经科学家Martin Monti表示，这种方法就好比敲击大脑，原理跟敲墙估测墙的厚度是一样的。当一个人处于全身麻醉或无梦睡眠状态时，制造出的“回声”会非常简单。但是如果有意识的大脑，“回声”将会非常复杂并会在大脑皮层（大脑外层）表面广泛传播。该研究结果或有助于开发新的意识检测工具，用于那些无法看到、听到或响应口头指令的人。

## 定位，定位，还是定位

随着意识检测技术的逐步成熟，科研人员已经开始着手确定哪些大脑区域和神经回路对于意识的产生最为重要。但是在神经方面，关于意识的构成仍存在很多分歧，特别是那些对意识产生最重要的大脑过程和区域。

至少从十九世纪开始，科学家就已经知道大脑皮层对意识很重要。新的证据进一步强调了负责感官体验的后皮质“热区”。例如，在2017年的一项睡眠研究中，研究人员在夜间不断唤醒受试对象，同时用脑电图对其进行监测<sup>4</sup>。大约30%的时候，从睡眠中被叫醒的受试对象报告他

们在醒来前没有特别的体验。研究表明，睡眠期间没有意识体验的人在醒来前，其大脑的后皮质区域存在很多低频活动。而那些报告自己醒来前在做梦的受试对象，其后皮质区域低频活动明显减少，高频率活动显著增加。因此，研究人员认为也许可以通过对后皮质进行监测，预测受试对象在睡眠期间是否在做梦——甚至可以预测他们梦的具体内容，包括面容、言语和动作。

但是越来越多的证据表明，意识并不局限于大脑的某一个区域。感知内容或感知类型不同，涉及的细胞和通路也就不同。研究神经信号的协同调动或有助于研究人员找到可靠的意识特征。2019年的一项研究收集了159名受试对象的fMRI数据，研究人员发现与处于最低意识状态和麻醉状态的人相比，健康个体的大脑中的神经信号协调模式更加复杂且不断变化<sup>5</sup>。

关于意识的起源还有很多未解之谜。对于如何对研究结果进行解读，科研人员总是各执己见。此外，衡量有意识和无意

识始终是一个挑战，这和判断大脑接受到不同信息后发生了怎样的活动并非同一个问题。尽管如此，对各种意识水平下的大脑功能的研究至少提供了机械解剖以外的新角度。Seth表示，他希望意识领域的研究人员可以“更多地以二十一世纪的方式进行精神病学探索，从而根据特定症状背后的机制制定干预策略”。

### 意识调节或为疾病治疗提供新的可能

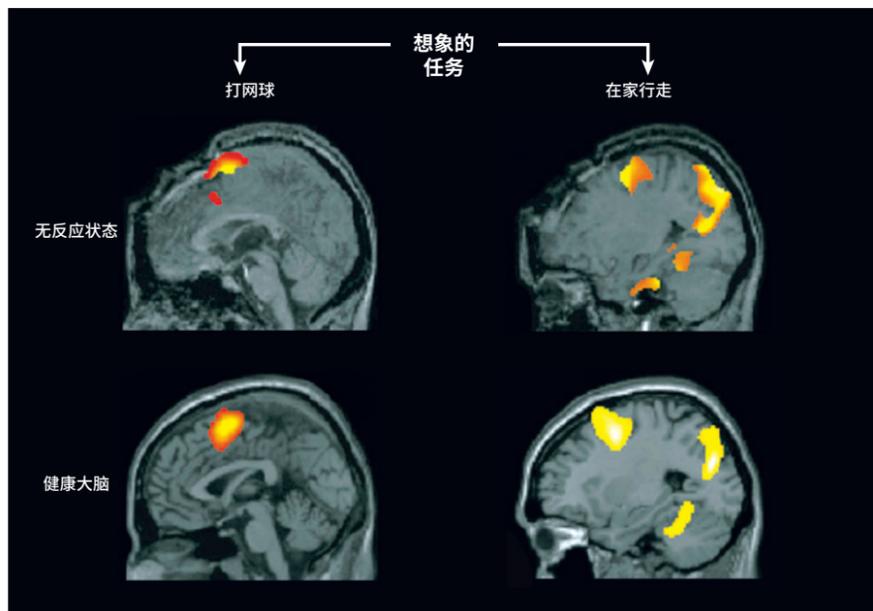
基于意识研究的干预策略研究已在如火如荼地展开，大脑损伤患者或将成为最早的受益者。例如，之前有研究指出丘脑在意识形成中发挥了重要作用，因此Monti和他的同事一直在尝试使用基于超声的无创技术刺激大脑损伤患者的丘脑区域。

他们的第一个试验对象是一名25岁男性，因车祸昏迷了19天。治疗3天后，该患者逐渐恢复了语言理解能力，能够对指令做出回应并用点头或摇头的方式回答是或否的问题。5天后，他已经能够下床试着走路了。

这起病例<sup>6</sup>报道于2016年，其中明确提到该患者的康复可能是巧合——有一部分患者本身就会从昏迷中自行醒来。但尚未发表的后续研究却表明，超声治疗手段或许真的有效。后来，Monti团队以一名几年前发生车祸的男性患者为治疗对象，该患者因大脑损伤长期处于最低限度意识状态，这种状态下的人表现出些许对于环境或自身有意识的迹象。实验治疗几天后，患者的妻子问他是否能认出家庭照片中的人。他能够通过眼球运动做出明确回答，向上看是认识，向下看是不认识。Monti记得他在治疗后很快去探望了病人和他的妻子。“她看着我，甚至都没有打招呼。她说，‘我想要更多’。”Monti说。那是自车祸以来她第一次与丈夫交流。

Monti和他的同事在其他几名长期昏迷的患者身上也发现了同样令人鼓舞的结果，但目前还不清楚疗效能够持久，还是患者会在几周后重新进入昏迷状态。团队的研究仍在进行中，研究人员希望知道重复治疗是否能使治疗效果维持更长时间。“我真的认为这有望成为一种可以帮助患者康复的手段，”Monti说，“有人曾经称它为‘速启大脑’。我们并非真正意义上的速启大脑，但这个比喻却是合理的。”

加州大学洛杉矶分校的神经科学家Hakwan Lau及其同事表示，进一步研究



部分患者看起来对外界刺激无反应，但其大脑活动与健康个体的类似。

意识的发生将有助于找到更好的治疗焦虑、恐惧症和创伤后应激障碍等疾病的手段。目前治疗恐惧症的标准方法是暴露疗法，即让患者反复暴露在他们最害怕的事物面前。这种方法的体验非常不好，因此50%或以上的患者会选择退出治疗。

相反，Lau的团队正在尝试使用基于fMRI的技术对人们的无意识状态进行调节，当特定大脑区域被激活时，人们会获得一定奖励。在一项双盲试验中，研究人员邀请了17名受试对象接受挑战——他

## “我们并非真正意义上的速启大脑，但这个比喻却是合理的。”

们可以进行任何精神活动或采取任何精神策略<sup>7</sup>，目标是让面前电脑屏幕上的点变大——点越大，研究结束时他们得到的报酬就越多，挑战不会对其所想的内容加以限制。但受试对象不知道的是，只有当他们大脑特定区域被激活时屏幕上的点才会变大，而根据之前的大样本研究，这个特定区域只有在他们看到自己害怕的动物的照片时才会被激活，譬如蜘蛛或蛇。

随着研究的进行，受试对象能够越来越有针对性地激活特定区域，但他们并未意识到自己想到了那些自己害怕的动物。实验结束后，受试对象再看到这些动物时

掌心出汗明显减少——掌心出汗反映了他们的紧张程度；杏仁核激活水平也明显降低——杏仁核区域往往在面对威胁时被激活。这种方法似乎在人们未意识到的时候改变了大脑的恐惧反应。

Lau和他的同事目前正在测试使用这种方法来治疗恐惧症，他们希望最终这项技术能够推广用于治疗PTSD。但这种方法局限性也相当明显。尽管恐惧相关的身体症状减少了，但人们对蜘蛛和蛇的主观感觉却似乎并没有受到影响。“如果

你问他们是否害怕（这些动物），”Lau说，“他们的回答是害怕。”

纽约大学的神经科学家Joseph LeDoux认为要解决恐惧，归根究底可能需要同时针对无意识和有意识两条通路，二者在大脑中以不同的方式发挥作用。他说无意识通路起源于杏仁核，但是这种对于威胁的自然反应不应该被视为恐惧。而有意识的恐惧来自认知以及对情境的情感解释，因此产生的体验并非以杏仁核为中心。LeDoux说这种差异在盲视者身上最明显，他们无法有意识地感知视觉刺激，但其行动却仿佛他们能看到一般。当出现

威胁时，他们的杏仁核区域会被激活，同时出现相应的身体反应，但他们主观上并未感到害怕。

LeDoux说，这种生理反应与主观感受的不匹配可能有助于理解现有的抗焦虑药物为何对部分患者无效。这些药物多基于动物实验开发而成，可能靶向杏仁核中的神经回路，影响个体的行为，譬如胆怯程度——让他们更易于参加社交活动。但是这些药物并不一定会影响有意识的恐惧体验，这表明未来的抗焦虑治疗可能需要分别解决无意识和有意识两个过程。“基于大脑的研究方法将不同症状看作不同神经通路的产物，我们可以据此设计针对不同神经通路的治疗方法，”他说，“调低音量不会改变歌曲——只是改变音量。”

精神疾病是意识研究人员感兴趣的另一个领域，Lau说，其理论基础是部分心理精神疾病，包括精神分裂症、强迫症和抑郁症等可能是由无意识层面的问题引起的，甚至可能是有意识和无意识两条通路发生冲突引起的。意识和精神疾病之间的联系到目前为止仅仅是假设，但Seth一直在利用“幻觉机器”探索幻觉的神经基础；“幻觉机器”是一个虚拟现实程序，通过机器学习模拟健康人脑的视觉体验。经过实验，Seth及其同事已经证明这种视觉体验与服用致幻药物后的体验相近，致幻药物越来越多地被用于研究意识的神经基础。

如果研究人员可以发现幻觉产生的机制，那么他们就有可能对大脑相关区域进行调节，进而从根本上治疗精神异常——而不是仅仅解决症状。另外这项研究通过展示人的感知是多么容易被操控，证明了所谓的现实感不过是我们对世界体验的一个方面而已，Seth补充道。

### 期待堂堂正正地走上科学红毯

每年，美国有成千上万的人在全身麻醉期间恢复意识。他们不能动弹或说话，但可能会听到说话声音或设备噪音，也能感受到疼痛。这种经历可能具有创伤性，因此相关医生必须承担相应的伦理和法律责任。部分科学家正致力于推广相关指南，指导与无反应患者进行沟通，并设法寻找此类患者出现不适的迹象。此外，他们也呼吁增强专业培训和制定法律条款以应对这样一种可能性：新的意识检测方法或将改变医疗操作中“知情同意”的定义。

研究人员也开始重视与社会公众的沟通，解释意识科学能够和不能够实现什



由机器学习算法构建的模拟视觉。

么。Michel说，意识研究中出现了大量没有实证数据支持的论断。其中特别突出的一个被称为“整合信息理论”<sup>8</sup>，虽然Michel和意识研究领域内的其他专家都公开否定了这一理论的合理性，但相关研究仍获得了大量的私人资助和媒体关注。在2018年一项针对249名研究人员的非正式调查中，Michel和他的同事发现，大约22%的“非专家”（即没有发表过意识相关论文，也未参加过重要的意识相关会议的人）相信整合信息理论。Michel推测“大师效应”（Guru Effect）可能是罪魁祸首，即非专家认为业内权威所做的复杂模糊的论断比那些较为简单的理论更有可能是真的。“在某种意义上，理论的复杂性被用来代表理论为真的可能性，”Michel说，“他们并非真的理解某个理论，而是认为如果自己真的理解了，可能就会把它当作正确的意识理论。”

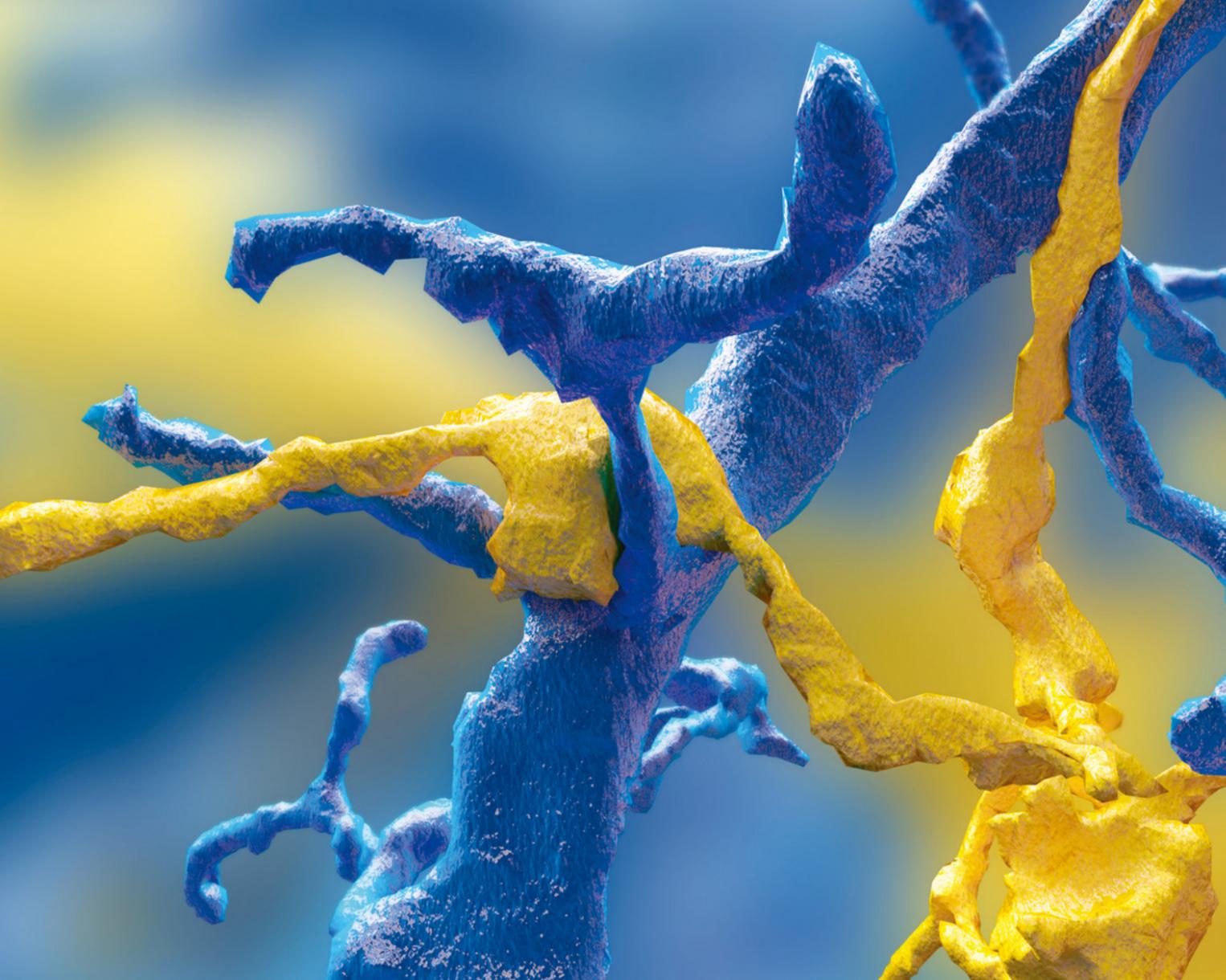
为了巩固意识科学的正当性并鼓励科研人员及公众接受循证意识理论，Michel和来自其他多个学科的57名同事，包括Seth、Lau、Goodale和LeDoux，对上述非正式调查做了进一步的随访，并于2019年发表论文对意识研究领域的现状进行了概述<sup>9</sup>。他们的发现喜忧参半。美国国家心理健康研究所目前尚未承认意识研究的战略意义，他们写道。该领域创造的就业机会明显落后于其他新兴学科，如神经经济学和社会神经科学。关于意识科学研究的公共资助相对匮乏，这一点在美

国尤为明显。但意识科学的某些方面已吸引了越来越多的关注。自本世纪00年代中期以来，美国国立卫生研究院已为多项相关研究提供了资金支持，研究内容包括有意识与昏迷状态之间、清醒与睡眠状态之间的神经学差异等。这些研究或可以为我们打开一个窗口来了解意识的神经特征。Goodale表示部分主流私人慈善基金会和慈善组织也在为意识领域内的重要研究课题提供帮助，他本人就从一个类似的组织——加拿大高级研究所获得过研究资助。

随着研究资金和研究发现的不断积累，意识相关内容越来越多地出现在科研人员的研究计划中，即便目前尚不是核心内容，至少其存在是合理正当的。“意识科学正在逐渐向神经科学、心理学、医学等标准化成熟领域靠拢，”Seth说，“学科研究正在逐步规范化，这是让人欣喜的一件事。” n

Emily Sohn是明尼苏达州明尼阿波利斯的一名自由撰稿人。

- Owen, A. M. et al. *Science* **313**, 1402 (2006).
- Monti, M. M. et al. *N. Engl. J. Med.* **362**, 579–589 (2010).
- Casali, A. G. et al. *Sci. Transl. Med.* **5**, 198ra105 (2013).
- Siclari, F. et al. *Nature Neurosci.* **20**, 872–878 (2017).
- Demertzi, A. et al. *Sci. Adv.* **5**, eaat7603 (2019).
- Monti, M. M., Schnakers, C., Korb, A. S., Bystritsky, A. & Vespa, P. M. *Brain Stimul.* **9**, 940–941 (2016).
- Taschereau-Dumouchel, V. et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **115**, 3470–3475 (2018).
- Michel, M. et al. *Front. Psychol.* **9**, 2134 (2018).
- Michel, M. et al. *Nature Hum. Behav.* **3**, 104–107 (2019).



连接组学

# 深度连接

从突触入手绘制大脑的工作日渐增多。但随着数据不断累积，研究人员必须找到使它们变得有用的方法。

作者：SARAH DEWEERDT

2019年4月，西雅图艾伦脑科学研究所。房间里五台透射电子显微镜，三只闪亮的派对气球四处飘荡，气球是为了庆祝研究所最新取得的具有里程碑意义的研究成果——科研人员绘制了1立方毫米（约一粒沙子的大小）小鼠大脑组织内的10万个神经元及其之间的约10亿个连接，或者叫做“突触”。

这五台透射电子显微镜连续运行了五个月，采集了25,000张小鼠视皮层切片的逾1亿

张图片，每张切片的厚度只有40纳米。随后，研究人员使用研究所开发的软件，用了大约三个月的时间将这些图像进行了三维重建。3个气球上分别用蓝色和银色字母拼出了“2PB”（2拍字节，相当于200万千兆字节），这是整个数据集的大小。30多年的“陆地卫星计划”（Landsat missions）拍摄的地球照片也不过1.3PB，这么看来小鼠的大脑图片简直可以说是“一沙一世界”（a world in a grain of sand）了，研究所的神经生物学家Clay Reid引用William Blake的诗句说道。

除此之外，还有多个类似“小鼠大脑立方毫米计划”的大脑纳米尺度连接组绘制项目正在进行中。所谓连接组，就是神经元与神经元之间的突触连接。神经科学家认为连接组图谱将能够帮助他们以前所未有的方式了解神经回路如何编码信息并指挥行动——简而言之，就是大脑是如何运行的。

距离该领域的终极目标——在纳米尺度上描绘完整的人类大脑连接组还有很长的路要走。人类大脑有 $10^{15}$ 个连接，包含约1000亿个神经元，这个数字几乎与银河系中恒星的数目相

当。如果使用当前的成像技术，需要数十个显微镜连续工作几千年才能收集完所有的数据。

但是，显微镜技术的进步及图像分析专用计算机和算法的发展已大大推动了连接组学领域的进展，即便是身处其中的研究人员也对如此之高的发展速度大为惊讶。“立方毫米计划如果放在五年前，我们都会觉得太不切实际了。”Reid说。而现在许多研究人员相信对整个小鼠大脑——体积约为500立方毫米——进行绘制完全有可能在未来十年内实现。如果这一计划按部就班地实现了，那么绘制体积更大的人类大脑不过是一个合理的长期目标。“今天，在突触水平上绘制人类大脑可能看起来不可思议。但如果计算能力和科学技术持续稳步发展，规模再扩大1000倍也不是完全不可能。”

## 从小着手

目前共有两个物种的连接组图谱已完成：第一个是一种线虫——秀丽隐杆线虫<sup>1</sup>（*Caenorhabditis elegans*），完成于1986年；第二个是一种海洋生物的幼虫——玻璃海鞘<sup>2</sup>（*Ciona intestinalis*），完成于2016年。这两个神经图谱均是非常出色的筛选工具。“秀丽隐杆线虫连接组图谱已经否定了许多之前提出的可能假设。”美国阿贡国家实验室的神经科学家Bobby Kasthuri说。如果某些关于线虫神经系统或行为的发现可以用连接组图谱轻而易举地解释，那就没有进一步研究的必要；研究人员可以尽早调整方向，探索潜在产出更高的领域。但如果连接组学无法为观察结果提供现成的解释，那意味着这是一个值得探索的主题。

但也有部分研究人员对目前纳米尺度连接组学所获的关注持怀疑态度。专注研究视觉系统的纽约大学神经科学家Anthony Movshon表示，这些连接组项目耗费了大量时间、精力和金钱，产出和投入可能不成正比。当涉及复杂大脑，譬如小鼠或人类的大脑时，“我不需要知道每个细胞、每个突触的具体连接细节”，Movshon说，“我需要知道的是将整个体系连接起来的原则。”他认为这些数据完全可以在相对较粗略的分辨率上收集。尽管如此，纳米尺度连接组仍是许多科学家追求的目标。他们认为连接组图谱可以帮助破解精神疾病的起源，从而制定更有效的治疗方案，同时图谱还可以应用于其他许多领域，如人工智能（参见第S15页）、节能计算等。

## 雨后春笋般涌现的连接组项目

20世纪80年代，为绘制秀丽隐杆线虫的纳米尺度连接组，英国剑桥大学的生物学家Sydney Brenner带领研究团队将几毫米长的线虫切成非常薄的切片，随后使用安装在电子显微镜上

的胶片相机对每张切片进行了仔细的拍摄。最后研究人员根据所得的图像，不遗余力地手动追溯神经元通路以及其中涉及连接。

但秀丽隐杆线虫只有302个神经元和大约7,600个突触。绘制其连接组所有的手动方法显然无法用于更复杂的神经系统。因此科研人员并未认真考虑开展规模更大的项目，直到2004年，两位来自德国海德堡马克斯·普朗克医学研究所的科学家——物理学家Winfried Denk和神经解剖学家Heinz Horstmann建议使用自动式显微镜对大脑组织进行切片和成像，并通过特定软件对图像进行堆叠和重建<sup>3</sup>。

将要发表的规模最大的完整纳米尺度连接组图谱之一描绘的是大小约100立方微米的小鼠视网膜，包含约1,000个神经元和250,000个突触。德国马克斯·普朗克神经生物学研究所现任主任Denk和他的合作者——马克斯·普朗克脑研究所副主任Moritz Helmstaedter在2013年发表了其研究成果<sup>4</sup>。但是“小鼠大脑立方毫米计划”面对的是10万个神经元，其他类似的项目也在进行中。

“1立方毫米的体积已足够了解大部分局部连接，尤其对于位于中间部分的神经元来说。”艾伦研究所的神经科学家Nuno da Costa说。因此，依据小鼠大脑计划获得的图谱，科学家将能够探索完整的局部神经回路，而非单个神经元和周围稀疏的连接网络。艾伦研究所进行的研究是和美国贝勒医学院、普林斯顿大学和哈佛大学合作开展的，由美国政府资助，项目名为“皮层网络机器智能”。

根据“小鼠大脑立方毫米计划”目前的进展，有的研究人员预测完整的小鼠大脑的纳米尺度连接组图谱将在未来十年内产生，最终数据大小可能约1EB（10亿GB）。“这个目标可能需要许多实验室合作才能实现。”哈佛大学神经科学家Jeff Lichtman说。“但至少这个目标是可能实现的，”他说，“这一点非常让人兴奋。”

其他人则继续保持谨慎的态度。美国霍华德·休斯医学研究所的计算机专家Stephen Plaza说，规模如此庞大的项目“将面临诸多组织协调方面的挑战”。他认为在涉足鼠脑这类复杂神经系统之前，连接组学领域应该先从一些中等规模的项目入手。“在连接组学领域，我们目前仍处于学步状态。”他说。

Plaza目前就负责着一个这样的项目——FlyEM，该项目旨在绘制黑腹果蝇（*Drosophila melanogaster*）的中枢神经系统连接组图谱。其团队预计将在2020年初发布约三分之一黑

腹果蝇大脑的数据。Plaza希望在接下来的几年中能够进一步绘制整个中枢神经系统的连接组——包括果蝇大脑中的约100,000个神经元和1亿个连接，以及腹侧神经索（大致相当于脊椎动物的脊髓）中类似数量的神经元和突触。

与此同时，Lichtman正在研究斑马鱼（*Danio rerio*）连接组，并尝试着对一小块人类大脑组织进行分析——这块组织是从因为癫痫而接受脑外科手术的患者那里获得的内侧颞内取得的样本。该组织样本的体积大约也为1立方毫米，但考虑到人类大脑皮层的厚度，样本形状更类似平板，而不是立方体。

Denk和他的同事正在绘制斑胸草雀（*Taeniopygia guttata*）的连接组，从这种小鸟学习歌唱的过程中，可以侧面了解人类的语言学习过程。Kasthuri也有许多项目正在进行中。“现在我们已经大量关于小鼠大脑神经回路的数据，我认为最好的研究方法是进行横向（跨物种）或纵向（发育过程）的比较，”他说，“最重要的信息往往来自相互比较。”

为此，Kasthuri计划绘制非人灵长类动物以及章鱼（*Octopus bimaculoides*）大脑中的视觉中枢部分。“章鱼和人类差异非常大，但又极具智慧。”他说，“因此我非常期待将章鱼和小鼠的大脑连接组放在一起进行比较。”

同时，Kasthuri还致力于绘制幼年小鼠和章鱼的完整连接组图谱——将这些尚未成熟的连接组与成年动物的连接组进行比较，有助于深入了解大脑如何从经验中学习。考虑到章鱼大脑相对较小，Kasthuri希望能在一年内完成幼年章鱼连接组图谱的绘制。

## 轮到AI大显身手了

目前艾伦研究所的研究人员已完成了对立方毫米小鼠大脑的图像采集，并将这些数据发送给了普林斯顿大学的神经科学家和计算机科学家Sebastian Seung。Seung的实验室将根据图像进行三维重建，对突触进行标注，并对标本内总长约4千米的神经纤维进行分段描绘。

分段一直是连接组学研究中的限速步骤。如果采用传统手工方法，通过大量显微镜照片追溯单个神经元的纤维路径可能就需要花费数周时间。但现在，我们有了人工智能。Seung的团队开发的机器学习算法可以逐像素地对图像进行评估，确定神经元的具体位置。

相比人眼，计算机的分段速度更快，能够将追踪神经元所需的时间缩短到几小时甚至几分钟。但这种分段并没有那么准确：计算机算法可能会遗漏一些神经元或将两个神经元误认为一个。因此计算机得出的重建图谱仍需要人工复核。Seung的团队提出通过众包的方式完成复核，他们特别推出了一款名为Eyewire

的在线游戏，游戏玩家需要找到连接组图像草稿中的错误并进行纠正。Eyewire的执行董事Amy Robinson Sterling表示，自2012年推出以来，Eyewire已拥有290,000名注册用户，这些玩家的贡献等同于32名全职工作人员连续工作7年。

到目前为止，玩家们一直在追踪小鼠视网膜中的细胞，他们共帮助发现了六种神经元，并选择以古希腊神的名字对其命名。Sterling和她的团队正在准备一个名为“Neo”的新版游戏，游戏将使用小鼠视觉皮层数据集。

Neo的游戏界面将基于谷歌开发的Neuroglancer程序，该程序能够将平面的黑白电子显微照片转化为彩色的神经元3D网络。许多纳米尺度连接组绘制项目都使用该程序来对数据进行可视化处理。

谷歌还开发了一款神经元分段算法——泛洪算法网络，由加利福尼亚州Google AI的Viren Jain带领团队设计出来。该算法从图像中的某个点开始逐步构建结构，而非试图一下子明确所有神经元的边界。“这就有点像人们在填色书里涂色。”Jain说。他的团队正在将该技术应用于FlyEM数据，并已基于珍利亚研究园区另一个团队提供的显微照片，构建了完整果蝇大脑的粗略连接组图谱。另外，他们还在用算法处理Denk和Lichtman实验室的数据。

“他们构建的连接组看起来真的很漂亮，”Lichtman提到算法处理结果时说道，并指出该算法追踪神经元的速度远比他团队收集显微照片的速度快。“我们无法赶上他们的速度。”他补充道，“那是一个很棒的地方。”

Jain非常谨慎地提醒说，随着项目规模逐渐扩大，分段算法必须更加精确，保证所需的人工复核工作量在可行的范围内。

### 提高图像采集精度及速度

与此同时，科学家也在不断改进显微镜技术，希望能以更快的速度生成更清晰、更细致的图像，为绘制哺乳动物大脑的纳米尺度连接组做准备。

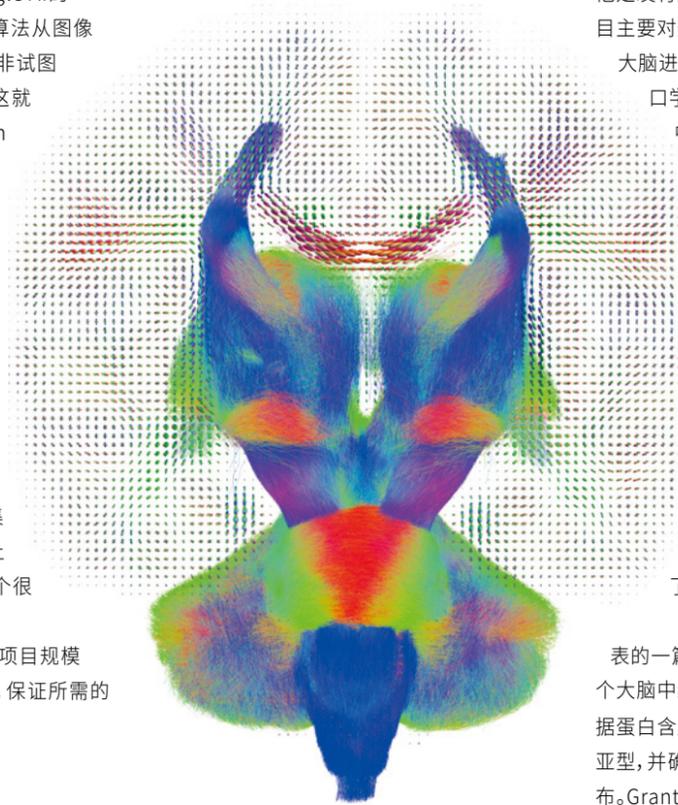
连接组学研究中使用的传统显微镜叫做连续切片电子显微镜。研究人员将神经组织嵌入塑料中，并切成厚度和人类头发差不多的切片。接着，他们将切片放置在专用胶带上，就和卷在卷筒上的胶片类似，然后将胶带放入显微镜中进行拍摄。

这种方法的优点是样品能够长期保存，如有需要，可以反复成像。但无论做得多么精确，

切割样品都不可避免地会造成偏差，最终影响图像重建。

现在比较新的一种方法叫做聚焦离子束扫描电子显微镜(FIB-SEM)：使用带电离子束刮掉一层薄薄的组织样本，显微镜拍摄新暴露的表面，然后不断重复这个过程。FlyEM项目是该方法第一次在如此大的规模上得到应用。

虽然FIB-SEM速度并不快，但它有一个非常显著的优点，那就是所产生的图像在三个维度上的分辨率是相同的，而传统方法生成的图片垂直方向上会相对粗糙。但是，组织样品在该过程中会汽化，因此无法反复成像。另外，FIB-SEM的视野非常小，因此无法用于更大的样本。(即使是罂粟种子大小的果蝇大脑也必须进一步切成小块。)珍利亚研究园区的神经科学家Kenneth Hayworth开发的气体团簇离子束扫描电子显微镜(GCIB-SEM)工作方式相似，但视野较大，因



“发育大脑连接组项目”(Developing Human Connectome Project)主要针对新生儿大脑中的神经纤维进行成像。

此更适合于体积更大的脑组织成像。

GCIB-SEM可能与多光束电子显微镜的兼容性更好，研究人员希望多束电子束同时扫描样品能够加快图像采集速度。Lichtman实验室使用的是由Carl Zeiss制造的有61道光束的显微镜，Denk实验室则有91束，包含数百个光束、最终有望每秒采集一千万像素图像数据的电子显

显微镜也正在研发中。

### 挖掘数据背后的意义

但速度也会带来问题。如今纳米尺度连接组项目正在迅速产生大量数据，随之而来的挑战就是如何解读这些数据。“我们手边有这么多已经经过处理的数据，”Reid说，“大量的科学家可以经常性地在这个数据集上有新的发现。而我们现在远没有那么多科研人员。”

另一个问题是如何将纳米尺度连接组数据与其他更大规模的神经科学项目(如人类连接组项目)联系起来。人类连接组项目对大约1200个研究对象的大脑进行了磁共振扫描，根据所得图像从毫米尺度了解连接大脑不同区域的神经纤维，最终绘制了名为宏观连接组的图谱。

“神经科学中最大的问题是就尺度。”伦敦国王学院的新生儿学家David Edwards说。他是发育大脑连接组项目的参与者之一，该项目主要对数百个宫内胎儿、足月儿及早产儿的大脑进行扫描。“在宏观层面、微观层面、人口学层面都有非常精彩的研究正在进行中，”David Edwards说，“但我们没办法将不同层面的研究联系在一起。”

在某些方面，甚至比纳米尺度连接组更详细的新数据也在不断出现。譬如，通过连接组数据，我们只能了解突触的位置，而无法知晓其分子组成。“我认为这是我们需要填补的一项空白，”英国爱丁堡大学的分子神经科学家Seth Grant说，“否则就无法找到将其与基因组学之间的联系。”Grant认为基因组学信息对于研究演化和遗传学对大脑功能产生了怎样的影响至关重要。

欢迎来到突触的世界。在2018年发表的一篇文章中，Grant和他的团队对小鼠整个大脑中约10亿个突触进行了分类<sup>5</sup>。他们根据蛋白含量、大小和形状，共将突触分为37个亚型，并确定了不同大脑区域中突触亚型的分布。Grant团队也开始着手将突触亚型与其构成的连接联系起来。“将突触组和连接组联系起来，”Grant说，“将是未来的一大研究前沿。”n

**Sarah DeWeerdt**是一名常驻美国西雅图的科学作家。

- White, J. G., Southgate, E., Thomson, J. N. & Brenner, S. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B* **314**, 1–340 (1986).
- Ryan, K., Lu, Z. & Meinertzhagen, I. A. *eLife* **5**, e16962 (2016).
- Denk, W. & Horstmann, H. *PLoS Biol.* **2**, e329 (2004).
- Helmstaedter, M. *et al. Nature* **500**, 168–174 (2013).
- Zhu, F. *et al. Neuron* **99**, 781–799 (2018).

MAX PIETSCH/DHCP



# 模拟大脑的四大挑战

模拟人类大脑是迄今为止最雄心勃勃的科学研究之一。第一步已经迈出，但前方技术障碍重重。

作者：SIMON MAKIN

	问题	现状	展望
1	<b>规模</b> 大脑的千亿个神经元和一千万亿个突触协同工作，模拟大脑会把任何计算机推至极限，哪怕是即将问世，每秒能执行千万亿次操作的超级计算机。	目前，最大的神经模拟系统是：使用简化的点神经元来模拟猕猴视觉系统的400万个神经元。与此同时，最详细的模拟是包含31000个皮质神经元的老鼠生物物理模型，这些神经元有207种类型，由3600万个突触连接。	虽然点神经元模拟的电刺激是信息在大脑中编码和传输的主要方式，但其他方式还有很多。即便是最复杂的大脑模型，也会漏掉很多细节。
2	<b>复杂性</b> 制作生物学上忠实于大脑的模型需要几乎无限的参数集。因此，许多细节并没有包含在模型中，包括大脑的细胞外作用，以及受体结合等分子尺度的过程。	西雅图艾伦脑科学研究所和欧洲人脑项目(European Human Brain Project)的研究人员正在制作有关特定物种的细胞类型及其特性的综合数据库。但有些数据无法通过非侵入性的方式收集，因此可能永远无法从人脑中获取。	我们无法将大脑模拟到最后一个分子细节。但支持模拟的人希望，揭露大脑的工作原理能使算法生成一些细节。当然，在模拟大脑功能各个方面时还是会有遗漏，但目前尚不清楚是哪些。
3	<b>速度</b> 人类的大脑开发和学习等过程横跨数年甚至数十年。遗憾的是，目前还没有技术能以比现实快的速度运行大规模模拟系统。(通常，这种模型的运行速度都更慢。)	超算升级迫在眉睫。量子计算或许有所帮助，神经形态计算也是如此，后者使用类脑电路来模拟神经架构。这些技术发展有望克服标准计算的某些限制，包括软件复杂性和能耗。	比实时更快的计算速度本身不能支持模拟学习等长时间的复杂过程。举例来说，突触改变其连接强度以响应某种经历的规则，可能比当前模拟突触塑性中的规则更复杂。
4	<b>整合</b> 模拟大脑网络的功能，需要组合较小的脑区模型。自上而下的模型，如将大脑视为假设验证系统的，必须与自下而上的生物物理模型相结合，而后者是目前较为典型的模拟模型。	人脑项目(Human Brain Project)正在开发数字工具，让研究人员能够使用模型来搭建模块。整合自上而下和自下而上的模型对于理解大脑如何做到速度、灵活性和效率合一至关重要，但由于我们缺乏强有力的的大脑运作理论，这成了一个难点。	大脑功能的某些方面，如理解、能动性和意识，或许永远无法被数字大脑模拟所捕获。缺乏意识体现的模拟系统，在理解精神疾病等复杂现象时可能用处有限。

SAM FALCONER

**Simon Makin** 是一名常驻英国伦敦的科学作家。



古人类学

# 来自人类近亲的启示

研究尼安德特人的大脑发育有助于我们了解人类大脑的演化及运作机制。

作者: Sedeer el-Showk

在加州大学圣迭戈分校的培养皿里,一团不起眼的细胞正在长成一个迷你大脑。这项实验模拟的是正在发育的大脑,这些细胞被称为大脑类器官,它们是大脑的简化模型,由数十万到数百万细胞构成。虽然它们比胎儿大脑还要迷你,缺乏血管和某些细胞类型,但是,用人类细胞培育的大脑类器官已经显现出非同寻常的研究价值。比如,2015年巴西寨卡病毒爆发时,研究人员就用大脑类器官证明了寨卡病毒会导致小头畸形<sup>1</sup>。患有小头畸形的孩子的头部比正常孩子要小,他们的母亲曾经在妊娠期间感染了寨卡病毒。不过,这些在Alysson Muotri实验室里培养的大脑类器官却有别于以往。为了研究大脑的演化,Muotri对大脑类器官进行了适当改造,使其携带来自已经灭绝的人类近亲——尼安德特人的一种基因突变。

自从2010年尼安德特人的基因组草图<sup>2</sup>公布以来,研究人员已知尼安德特人曾与解剖学意义上的现代人类有过基因交流。德国马克斯·普朗克进化人类学研究所的古人类学家Philipp Gunz说:“十年前,我还在和学生说,两者之间的基因交流几乎或根本没有,但现在我们知道这种交流是非常频繁的。”如今,科学家

通过追踪尼安德特人留在现代人类体内的基因变异,并与保存下来的尼安德特人遗骸进行比对,就能找到人类在两者趋异演化后经历了哪些基因和发育过程的变化。这些基因变化可以用类似Muotri实验室里的大脑类器官来检验。作为人类的近亲,尼安德特人是研究现代人类演化进程的绝佳资源。

## 来者的形状

研究者无法直接研究尼安德特人的大脑,因为这一人种已经灭绝约4万年了,而且软组织很难成为化石。但是从保存下来的头骨来看,科学家推断成年尼安德特人的脑容量与现代人类相似,只是形状更为硕长,没有现代人的那么圆。如果我们能知道这些解剖学差异出现在大脑发育的哪个节点,我们就能知道哪些发育特征是人类所独有的。Gunz对此表示,“我们想知道哪些特征是最晚演化出来的,以及哪些改变是我们大脑新近出现的。”

为了确定现代人和尼安德特人的大脑发育出现分化的阶段,Gunz和他的团队采用了一项他在研究生阶段开发的技术,将计算机断层扫描生成的尼安德特人新生儿、婴幼儿以及成年头骨(或脑颅)内部的数字化铸型与欧洲裔现代人的版本进行比对分析。

由于大脑中的神经元在出生时就已基本形成。如果能知道这两个人种的头骨形状从几岁开始出现差异,我们就能明白现代人类的球形大脑到底是出生前神经发生的结果,还是出生后的神经网络形成和连接性变化的结果。

Gunz的分析显示,尼安德特人新生儿<sup>3</sup>的脑颅形状与现代人相似。Gunz说:“这说明大脑形状的绝大部分差异主要是在出生后形成的。”他的团队认为这种出生后的生长模式(他称为球形化)是现代人所特有的大脑发育模式,而且是最近才演化而来的。

不过,之前的研究却得出了不同的结论。瑞士苏黎世大学的古人类学家Marcia Ponce de León认为,Gunz采用的复原技术存在偏误,导致复原出来的未知结构(如尼安德特人新生儿的头骨)会更接近已知结构(如现代人头骨)。她的团队采用了另外一种复原技术,发现尼安德特人新生儿和现代人头骨存在差异<sup>4</sup>。她进而认为,现代人类的球形大脑在出生前就形成了。

Ponce de León指出,Gunz称为球形化的出生后过程发生在除黑猩猩以外的所有大猿

解剖学意义上的现代人和尼安德特人不同,尼安德特人的头骨(左)更为硕长,现代人的头骨(右)更为圆润。

身上。这就引出了用黑猩猩大脑作为模型是否有效的问题,以及哪些大脑发育是现代人类所特有的。Ponce de León表示:“人类大脑及其发育过程的许多特征具有深刻的演化根源,尼安德特人也具有这些特征,人类并不如他们自己想象的那样特殊。”

## 变化的十字路口

不管这些差异到底是何时出现的,现代人和尼安德特人的成年人头骨差异可以成为我们锚定大脑发育相关基因的一个工具。将这些解剖学差异联合尼安德特人散布在非洲以外的现代人基因组的基因片段一起分析,研究者就能找到两个人种异化后发生改变的大脑相关基因,从而更好地区分现代人和尼安德特人。乔治华盛顿大学从事演化神经学研究的人类学家Chet Sherwood解释道:“研究尼安德特人的基因变异在现代人体内的影响是一个有力的模型系统。和其他模型相比,人类的遗传学背景以及整体生物学特征和尼安德特人更为相似。”

问题的关键在于找到与特定解剖学特征(如脑颅形状)相关的基因片段。找到这些片段就能找到影响这些性状的基因。Gunz最开始研究的是现代欧洲人的大脑磁共振图像,因为一些欧洲人的头骨比另一些更圆。他说:“这些差异非常微妙,一般人根本注意不到。你现在找不到和尼安德特人一样长的大脑了。”接着,Gunz设计了一个评分系统,用来对每个扫描大脑的球形度进行量化,然后再鉴定出与分数变化有关的基因突变,这样就能鉴定出现代人和尼安德特人之间存在差异的基因。

利用这个技术,Gunz的团队瞄准了小鼠身上的两个基因,其中一个基因和壳核的神经发生有关,另一个和小脑的髓鞘化有关,而这两个脑区都与运动相关。既往研究从未将这两个基因与大脑演化联系在一起。现代人和尼安德特人在这两个基因上的差异可能会影响它们的表达。当然,这只是全图的一部分。Gunz认为这两个基因在大脑发育中可能只起到了很小的作用,“我们不是说是这两个基因把你变成了现代人。”此外,美国的研究者也在利用欧洲人体内的尼安德特人遗传信息研究现代人的大脑。他们分析了个人所携带的尼安德特人DNA数量是否与他们的头骨形状相关<sup>5</sup>。结果不但确认了这层关系,还发现这与大脑的视皮层以及顶内沟(参与视觉注意和运动协调的脑区)的形态特征有关。

目前,Gunz和同事正在利用来自英国生物样本信息库的大型数据组重复他们的发现,期间或许还能找到其他有趣的基因。他们的长期目标是找出这些基因的具体功能,以及尼安德特人版本基因的影响。Gunz说:“这是一个、抑或是多个令人激动的研究新方向。”

## 脑内幽灵

Gunz发现的基因在大脑发育中发挥作用的时间太迟,以至于无法用大脑类器官进行研究。大脑类器官只能用于研究大脑的早期发育。好消息是,利用基因编辑技术CRISPR-Cas9以及尼安德特人的基因组拷贝,研究人员正在利用大脑类器官研究现代人演化过程中发生改变的其他基因。这个研究策略有点像特意改变菜谱中的一个配料——在现代DNA中插入某个基因的尼安德特人版本,通过这种方式了解被



大脑类器官能在实验室中控制行走的机器人。

替换基因的真正功能。

Muotri正在用这个方法研究参与RNA剪接的一个基因。这个基因和精神分裂症有关,而且在神经元中有很强的表达。他想知道“社会大脑”是如何演化的,也就是让人们在大型社会环境中生存的大脑。将现代人的大脑与一个生存环境截然不同的物种的大脑进行对比,或许就能得到答案。Muotri表示:“有大量证据表明,尼安德特人的生活习性以及社会互动模式与现代人迥异。”鉴于尼安德特人早已绝迹,他的实验室利用基因组编辑技术制造出了“类尼安德特人”——一个包含尼安德特人版本基因的大脑类器官。

他的团队已经做出了一些有趣的发现,不过目前只在会议上展示过。Muotri说,人类大脑的类器官通常是光滑的球体,但是尼安德特人的大脑类器官却“像一个爆米花”。此外,研究者还发现了尼安德特人大脑类器官在细胞

增殖、细胞迁移、神经元连接形成、下游基因表达以及RNA剪接方面的变化。这些变化不仅显示出哪些通路会被受编辑的基因影响,还显示出尼安德特人和现代人的不同基因突变在影响上的差异。

Muotri正在为尼安德特人的大脑类器官加入其他基因,进一步区分现代人和尼安德特人的大脑。有一些研究者也在从事类似的工作,如马克斯·普朗克进化人类学研究所的Svante Pääbo实验室。Svante Pääbo的团队对尼安德特人的草图基因组进行了测序。加州大学旧金山分校的神经生物学家Alex Pollen也在用黑猩猩的大脑类器官进行研究,他很支持这方面的工作:“我们现在可以从基因和发育的角度探索人类的起源了”,和动物模型相比,这些大脑类器官是测试现代人类特异性遗传改变的一个更为可信的研究环境。

Muotri表示,他的大脑类器官和尼安德特人的大脑类器官表现出了和正在发育的人类大脑相类似的活动水平。他认为可以开发一种为大脑类器官提供反馈的装置,完善神经网络,这有点类似于人体的神经发育过程。为了测试这个理论,他的团队用电极记录了大脑类器官的电活动,再通过无线的方式把这些信号发送给小型机器人。目前为止,这些机器人已经可以根据大脑类器官的信号行走了。团队的下个目标是让大脑类器官接收来自机器人的输入,他们预计将在2019年底之前完成这个目标。Muotri希望届时,大脑类器官能从环境中学习并适应环境,这样“我们就能研究尼安德特人的基因变异对与生理活动相关的神经网络的影响。”他认为这个方法最终能够揭示出现代人大脑演化的关键阶段,以及大脑必须做出的取舍。他说:“这一策略不仅能说明特定的DNA变异如何造就了高度社会性的复杂大脑,还能够阐明精神疾病的起因。”

从模型大脑到全种群基因组分析,研究人员充分利用了尼安德特人留下的痕迹,以及他们曾与现代人祖先有过基因交会这一事实。Gunz说:“为了找到人类大脑早期发育最新变化的生物学机制,我们求助于人类已经灭绝的近亲——尼安德特人。”n

**Sedeer el-Showk**是一名常驻芬兰和摩洛哥的科学家。作者。  
1. Cugola, F. R. et al. *Nature* **534**, 267–271 (2016).  
2. Green, R. E. et al. *Science* **328**, 710–722 (2010).  
3. Gunz, P. et al. *Curr. Biol.* **29**, 120–127 (2019).  
4. Ponce de León, M. S. et al. *Curr. Biol.* **26**, R665–R666 (2016).  
5. Gregory, M. D. et al. *Sci. Rep.* **7**, 6308 (2017).



记忆

# 遗忘的重要性

长期以来,遗忘一直被看作是记忆出错。但是现在,研究人员开始意识到,遗忘对于大脑正常运作的重要性。

作者:Lauren Gravitz

我们之所以成为我们,乃是因为我们的记忆。记忆塑造了我们对世界的认知,帮助我们预测将来会发生的事。一百多年来,研究人员一直在探索记忆是如何形成,如何在事后几天、几周甚至几年里巩固,以便我们回忆。可是,这些研究人员可能只看到了问题的一半。如果想要了解记忆形成的机制,我们就必须搞清楚人类是如何遗忘的,以及为什么会遗忘。

直到十年之前,大多数研究者还认为遗忘是一个被动的过程。没有使用的记忆就像阳光下的照片一样,逐渐暗淡褪色。后来,有些记忆研究者的发现却与这一存在了几十年的假设相悖。这些研究人员进而提出了一个大胆的想法:遗忘是大脑的预设功能。

过去十年里,越来越多的证据表明,记忆的丧失并不是被动的过程。恰恰相反,遗忘更像是一种主动的过程,我们的大脑在不停地遗忘。对一些动物(抑或是所有动物)来说,大脑的标准态并不是去记住,而是去遗忘。如果能对这种状态有更好的理解,或许就能找到焦虑症、创伤后应激障碍,甚至阿尔茨海默病的突破性疗法。

加拿大麦吉尔大学的认知心理学家 Oliver Hardt 一直从事有关记忆的神经生物学研究,他说:“忘不掉的记忆算什么记忆?这是不可能的。为了让记忆功能正常运作,你的大脑就必须遗忘。”

## 遗忘的生物学

不同类型的记忆会以不同的方式、在不同的脑区生成并储存。目前,研究人员依然在努力攻克各种细节,但他们已经知道,在某一事件发生后的几小时到几天里,自传体记忆(对自身经历的记忆)会在一个名为海马的脑区里以持续的形式储存。神经元之间会通过突触交流,而突触就是神经元之间的连接,其中包括一个能让化学信使通过的狭小缝隙。每个神经元都以这种方式与其它数千个神经元连接。在名为突触可塑性的过程中,神经元会不停地生成新的蛋白,重塑部分突触,比如突触受体,让神经元可以选择性地增强相互之间的联系。在这个过程中会产生一个细胞网络,这些网络联合起来就能编码我们的记忆。记忆被唤起的次数越多,储存该记忆的神经网络就越强。随着时间推移以及不断地回忆,记忆会编码在海马和脑皮层中。最终,记忆将独立存在于脑皮层中,并在那里长期保存。

SAM FALCONER

神经科学家通常把记忆的这种物理表征称为“痕迹”(engram)。他们认为,每个痕迹都有数个突触连接,这些突触连接可能分散在好几个不同的脑区,而每个神经元和突触都可以与多个痕迹相关。

不过,这离破解记忆如何形成以及被调用的过程还有相当长的距离。这个问题已经花费了记忆研究者大把的时间;相比之下,大脑如何遗忘的研究领域却罕有人至。剑桥大学认知神经学家 Michael Anderson 认为这是一种非常严重的忽视。他说:“任何有记忆的物种都会遗忘,无一例外。无论是多么简单的生物,只要它们能从经验中学习,它们就会把学到的经验忘得一干二净。从这个层面上说,神经生物学家对遗忘的后知后觉让我震惊不已。”

当 Ron Davis 在 2012 年发现果蝇主动遗忘的证据时,这个问题并没有引起他足够的重视。Davis 是美国斯克利普斯研究所的神经科学家,他当时研究的是记忆在果蝇蕈形体(昆虫大脑中储存嗅觉和其他感官记忆的致密神经网络)中形成的复杂过程,尤其是与这些结构相连的多巴胺分泌神经元会产生哪些影响。多巴胺是一种神经递质,参与调控了果蝇大脑的多种行为。Davis 认为,这一化学信使可能对记忆形成有一定作用。

有意思的是,Davis 发现多巴胺其实是遗忘的必要元素<sup>1</sup>。他和同事让转基因果蝇对特定气味和电击形成条件反射,训练它们躲避这类气味。随后,他们激活了果蝇脑中的多巴胺能神经元,并观察到果蝇很快就忘记了上述条件反射;而阻断多巴胺能神经元却能保存记忆。Davis 说:“这些神经元可以调节记忆的表达方式,”从根本上说,它们能够提供“遗忘”的信号。

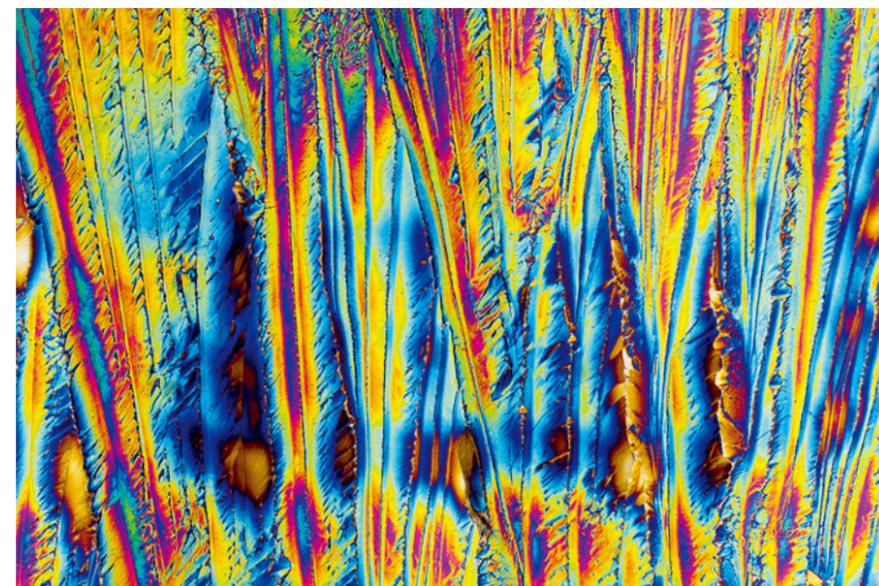
在进一步的研究中,他们采用了一种能监测活体果蝇神经元活动的技术。他们发现,至少在果蝇体内,这些多巴胺能神经元可以保持长时间活跃。Davis 说:“果蝇的大脑在不断学习忘记那些已经学到的信息。”

## 从果蝇到啮齿动物

几年后,Hardt 在大鼠身上也发现了类似的现象。当时他正在研究与长期记忆储存有关的神经元突触。研究人员已知,如果哺乳动物大脑的神经元连接增强,说明大脑正在编码记忆。而这种连接的强度由突触中一类特殊受体的数量决定。

这类受体叫做 AMPA 受体。想要记忆完好

ALFRED PASIEKA/SPL



研究人员发现神经递质多巴胺对记忆十分重要。

无损,这些受体就必须被保留。但 Hardt 说:“问题在于,这些受体很不稳定,它们在突触上忽升忽灭,几个小时或几天就会换一波。”

Hardt 的实验室还发现,有一类专门机制可以持续促进突触中 AMPA 受体的表达。可是,一些记忆依然会被遗忘。Hardt 推断 AMPA 受体也可以被移除,这意味着遗忘是一种主动的过程。如果他的观点成立,那么阻止 AMPA 受体的移除,照理说就能阻止遗忘。于是,Hardt 和同事阻断了大鼠海马中 AMPA 受体的去除机制,大鼠果然不会再忘记物体的方位<sup>2</sup>。为了遗忘某些事物,大鼠的大脑似乎要主动摧毁这一突触的连接。Hardt 认为遗忘“并不是记忆功能的失效,反倒是记忆的一种功能。”

加拿大多伦多病童医院的神经科学家 Paul Frankland 也发现了大脑会刻意遗忘的证据。Frankland 当时正在研究成年小鼠的新神经元生成(即神经发生)。一直以来的观点是,只有年幼动物的大脑才有神经发生,直到约 20 年前,研究人员在成年动物的海马里也发现了神经发生的现象。由于海马会参与记忆形成, Frankland 和他的团队猜测,增加成年小鼠大脑的神经发生是否能提高它们的记忆力?

在一项发表于 2014 年的研究中,研究人员得到的结果刚好相反:增加神经发生不仅没让小鼠的记忆变好,反而让小鼠的忘性更

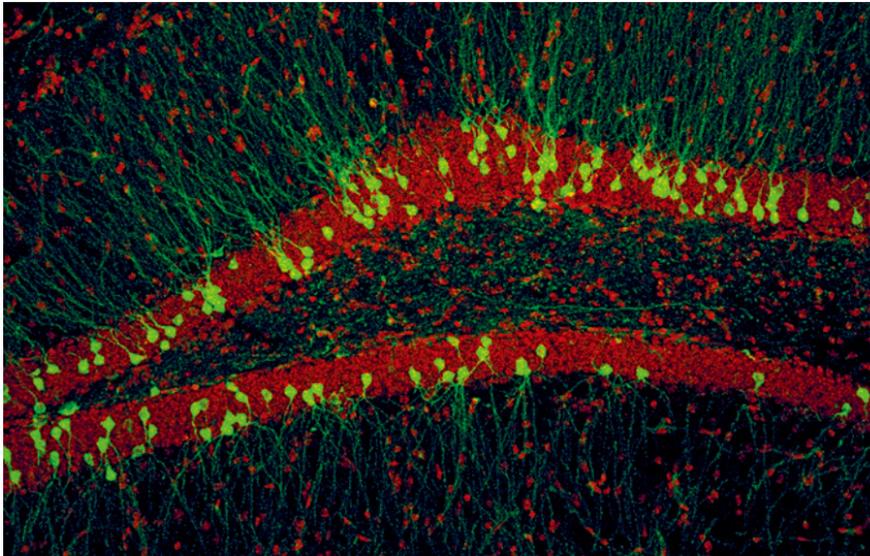
大了<sup>3</sup>。一开始 Frankland 认为这说不通,因为新的神经元应该意味着更多的(或者说更好的)记忆能力,但是他现在知道为什么了。“当神经元整合到成年海马体时,它们加入的是一个已经存在的环路。如果你有信息储存在这个环路里,重装这个环路会让信息变得难以获取。”

由于海马并不是大脑储存长期记忆的地方,因此它的动态性并非劣势, Frankland 认为这是人类演化而来的一种帮助学习的特征。环境总是变动不居的,为了生存,动物必须适应新环境。而允许新的信息覆盖旧的信息能让动物更好地生存。

## 人类的本质

研究人员认为,人类大脑的工作模式也差不多。多伦多大学从事神经元连接和机器学习的研究者 Blake Richards 说:“我们之所以拥有汲取新经验的能力,部分原因在于我们的大脑能够执行可控的遗忘程序。” Richards 认为,大脑的遗忘能力可以预防一种叫做“过度拟合”的现象。在人工智能领域,过度拟合指的是一个数学模型与编程数据的匹配度过于良好,以至于无法用来预测其他数据。

同样,如果一个人对某次事件的所有细节记得一清二楚,比如被狗攻击的整个过程(不仅记得哪件事惊吓到了狗,让它开始狂吠咬人,还能记得这只狗塌塌的耳朵,狗主人 T 恤的颜色,以及太阳照射的角度),这种情况下,他们很难对事件进行普适推广,以防再次被咬。Richards 说:“如果你能删除旁枝末节,



新的神经元(绿色)整合到海马体(红色带状)中会让原有记忆退化。

抓住事物的主旨,你就可以移用到新境况中。我们的大脑很有可能特意执行了可控遗忘,从而避免我们对自身经历的过度拟合。”

对那些自传体记忆超常或是自传体记忆受损人的研究似乎证实了这个理论。那些患有超级自传体记忆(HSAM)的人记得生活的点点滴滴,甚至可以告诉你他们哪天穿了哪件衣服。但是,虽然他们具有这种超能力,作为个体的他们并没有成就非凡,反而发展出了越来越严重的强迫倾向。加拿大Baycrest健康科学中心的认知神经科学家Brian Levine说:“无法从一些特定事件中抽身的人就是这样。”与此相对,那些自传体记忆严重缺乏(SDAM)的人则无法回忆起生活中的特定事件,导致他们无法对未来做出预判。根据Levine的经验,SDAM患者往往善于应付需要抽象思维的工作,许是因为他们不太受细节的困扰。他说:“我们认为,SDAM患者虽然过着没有情节记忆的人生,但却具有情节切换的能力。他们很善于解决问题。”

此外,对那些既没有HSAM,也没有SDAM的人的研究也显示出遗忘对于健康大脑的重要性。Anderson的团队正在深入研究人类主动遗忘的发生过程。他们采用功能磁共振成像以及磁共振波谱法研究海马中抑制性神经递质GABA( $\gamma$ -氨基丁酸)的水平。通过对试图抑制某些想法的人类大脑进行扫描,研究人员发现,一个人的GABA水平越高,名为前额叶皮层的脑区对海马的抑制也越多,他们也就更容易遗忘<sup>4</sup>。Anderson说:“我们成功将遗忘与大脑中

一个特定神经递质建立了联系。”

#### 试着遗忘

同时从生物学和认知心理学的角度审视人类如何遗忘,Anderson等研究者或许能够找到更好的治疗焦虑症、创伤后应激障碍,甚至是阿尔茨海默病的方法。

Anderson对大脑中GABA水平的研究或许能揭示苯二氮卓类药物发生药效的机制。苯二氮卓类药物是一种治疗焦虑的药物,从上世纪60年代开始上市,地西洋就属于此类。研究人员很早就发现,这类药物可以通过加强GABA受体的功能,起到减轻焦虑的作用,但他们并不知道其中的原理。现在,Anderson的研究结果可以对此做出解释:如果前额叶皮层命令海马抑制某种想法,除非海马有足够多的GABA,否则就无法响应前额叶皮层的命令。Anderson说:“前额叶皮层就像将军,可以发号施令,抑制海马的内部活动。但是如果

**“记忆最根本的功能是帮助我们适应环境。”**

如果没有士兵听命,那么下令也是白搭。”

GABA在抑制不想要的思想方面起到了至关重要的作用,这种作用对恐怖症、精神分裂症和抑郁症具有一定的启示意义。这些病症的不同症状(如闪回、强迫性思想、抑郁反刍、无法控制思想)都和海马的过度活动有关。Anderson指出:“我们相信我们已经建立了一个关键的机制框架,可以把这些不同症状和疾病联系起来。”

他的研究或许还能对创伤后应激障碍的治疗助一臂之力。这种障碍是指一个人对某次创伤性事件的印象过于深刻。或许,创伤后应激障碍的根源是遗忘出了问题。如果能进一步理解怎样才能以伤害最小的方式遗忘创伤性记忆,或许就能治疗一些最棘手的病症。Anderson和同事研究了一些志愿者会如何抑制不愉快的记忆,他把这个过程叫做动机性遗忘。他们发现,创伤体验较深的人尤其善于抑制某些特定记忆<sup>5</sup>。如果能够找到这种能力背后的认知心理学根据,以及发展出这种能力所需的心理承受力,或许就能改良创伤后应激障碍的治疗方法。

Hardt认为,阿尔茨海默病或许可以理解为遗忘出错,而非记忆功能不佳。他说如果遗忘真的是记忆过程所固有的组成部分,并能得到良好控制,那么遗忘过程的失调就有可能产生不良的后果。他问道:“如果说这个病其实是遗忘过程过度活跃,不受控制,以至于把不该忘记的记忆也删除了呢?”

目前为止,这个问题还没有答案。但是,越来越多的记忆研究者在研究大脑记忆的同时,正把目光转向遗忘的机制。Anderson说:“我们愈发认识到,遗忘是一个自成体系的过程,有别于记忆的编码、巩固和提取。”

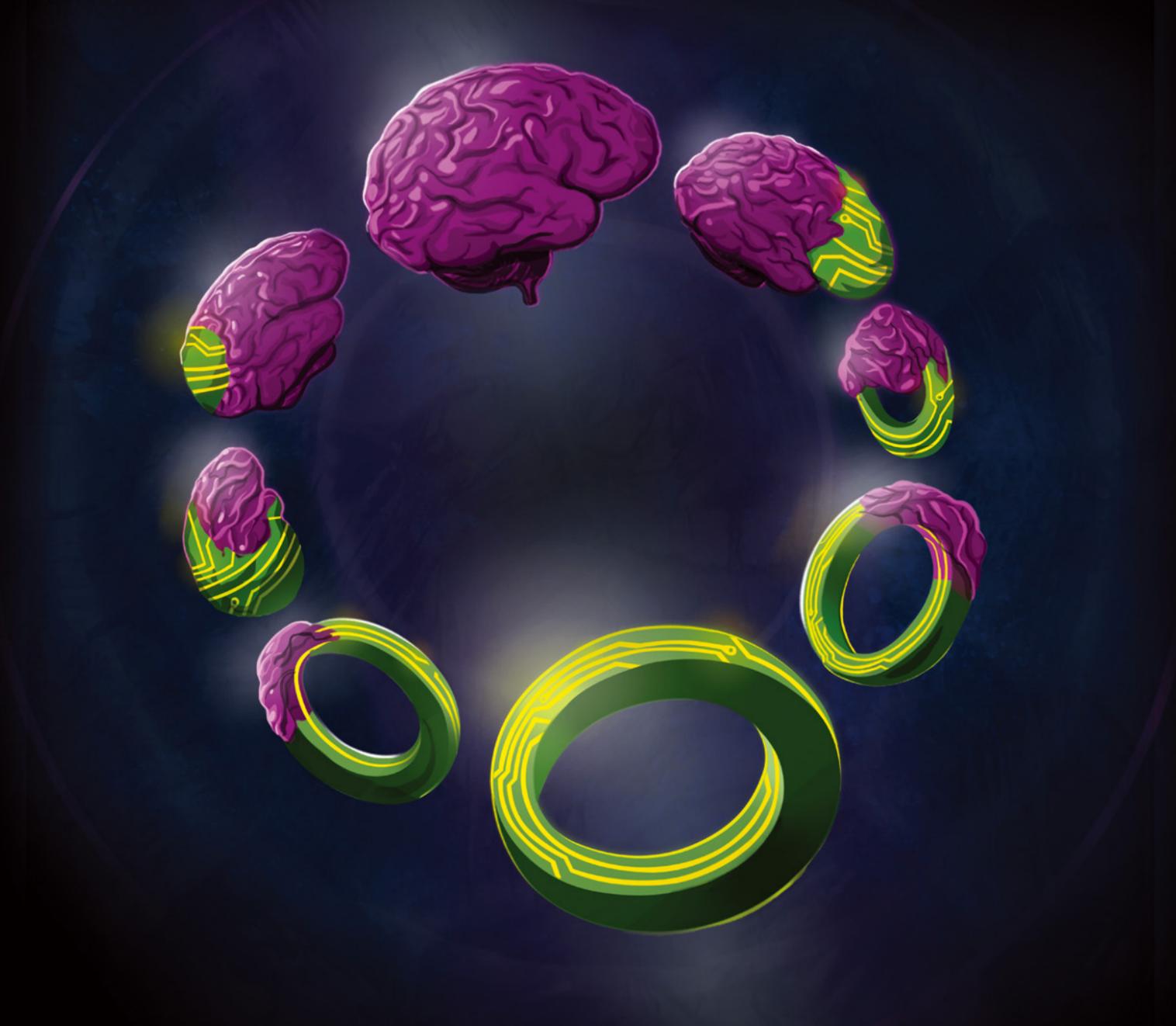
在过去的10年里,研究者已经把遗忘看作是整体拼图的重要一部分。Hardt说:“我们为什么要有记忆?作为人类,我们总是幻想着拥有自传体记忆是如何重要。但是这种想法可能大错特错。记忆最根本的功能是帮助我们适应环境。它给了我们阅历,并不断更新这种阅历。”而遗忘,可以让我们作为个体和物种不断进步。

Anderson总结道:“演化在记忆和遗忘的优势之间取得了优雅平衡。既兼具了永久性和韧性,同时也扫除了前进路上不必要的障碍。”<sup>n</sup>

Lauren Gravitz是一名常驻美国加州圣迭戈的科学记者。

1. Berry, J. A., Cervantes-Sandoval, I., Nicholas, E. P. & Davis, R. L. *Neuron* **74**, 530–542 (2012).
2. Miguez, P. V. et al. *J. Neurosci.* **36**, 3481–3494 (2016).
3. Akers, K. G. et al. *Science* **344**, 598–602 (2014).
4. Schmitz, T. W., Correia, M. M., Ferreira, C. S., Prescott, A. P. & Anderson, M. C. *Nature Commun.* **8**, 1311 (2017).
5. Hulbert, J. C. & Anderson, M. C. *J. Exp. Psychol. Gen.* **147**, 1931–1949 (2018).

JAGROOP DHALIWAL



人工智能

# 脑机融合

人工智能和神经科学的融合将推动两个学科的共同进步。

作者: NEIL SAVAGE

Chethan Pandarinath梦想让肢体瘫痪的病人使用机器臂伸手抓握物体,就像他们用自己的手那样自然。为了完成这个目标,他收集了瘫痪病人的脑活动记录,希望能够识别一个人挥动手臂时的神经元电活动模式,并把指令输入义肢。许多研究者也有和他一样的目标。换言之,他想要读心。

佐治亚理工学院的生物医学工程师Pandarinath说:“后来人们才意识到这有多难。大脑的信号太复杂了。”为了解决这个问题,他求助于人工智能(AI)。他将脑活动记录输入人工智能的神经网络,神经网络是一种模仿大脑的计算

SAM FALCONER

机架构。你可以给神经网络布置任务，让它学习如何复制数据。

这些脑活动记录来自大脑中的一小簇神经元，人体活动手臂需要1000万-1亿个神经元，而这一簇只有约200个。要利用如此小的样本，计算机就必须找到数据背后的结构。这个结构可以藉由研究者所称的潜在因子来描述，潜在因子控制着所记录数据的整体行为。经过一番努力，AI发现了脑活动随时间的动态变化（神经元活动随时间发生改变的模式）。和以前的方法相比，这个方法提供了关于手臂运动指令的更多细节信息。Pandarinath说：“现在，我们几乎能以微秒的精度预测，这个动物正在以某个精确的角度移动。这就是我们控制机器臂所需的信息。”

他的研究是AI和认知科学不断交叉融合的一个方向。AI能够在大型复杂数据集中识别出特定模式，在过去的十年里获得了巨大的成功。这种能力有一部分模仿了大脑执行特定计算的方式。人工神经网络就像类似大脑神经元的网络，它赋予了计算机各种各样的能力，比如区分猫和椰子的图片，准确识别行人从而给自动驾驶汽车发指令，识别语音并做出响应。如今，认知科学也得到了AI的助力。AI既可以作为模型，研发和测试大脑如何计算；也可以作为一种工具，处理类似于Pandarinath生成的复杂数据集。他说：“神经网络技术绕了个圈，最后又折回来研究大脑。”这个互惠互利的循环有可能会继续发展。AI让神经科学研究者能够深入理解大脑的运算机制，而其研究成果也可以反过来研发出具备人类智能的机器。

伦敦大学学院Gatsby计算神经科学中心的机器学习研究者和理论神经科学家Maneesh Sahani表示，这两个学科能互为交叉是很自然的事，“实际上，我们的研究内容是重合的。一方面，我们想要从数学角度解决如何学习的问题，让它可以有效地用于机器。另一方面，我们也在研究唯一能找到答案的证据——大脑”。

### 人脑模拟

AI的成功要归功于更强大的处理器和训练数据体量的不断扩大。这些进步依靠的概念是神经网络，神经网络由一层层节点构成，这些节点类似于神经元。输入层的节点通过一系列数学权重和

隐藏层的节点相连，这些权重类似于神经元之间的突触。隐藏层也用类似的方式和输出层相连。比方说，面部识别的输入数据可能是一些数字的数组，这些数字描述的是某张图片中面部的每个像素，比如在白到黑的100点量表上该像素的取值，或是它的颜色（红、绿、蓝）。数据输入后，隐藏层开始通过权重将输入数据相乘，然后输出结果。为了训练系统得到正确的答案，输出要和输入进行对比，两者的差异被用来调整节点之间的权重。

一种更复杂的神经网络叫做深度神经网络，它由多个隐藏层构成。2015年，在围棋大赛中打败职业人类棋手的计算机用的就是深度神经网络，研发这个系统的伦敦AI研究公司DeepMind Technologies隶属于谷歌母公司Alphabet。当时，众人将此事件视为机器智能的胜利。

旧金山谷歌大脑团队的计算神经科学家David Sussillo和Pandarinath也有合作，他们共同研究潜在因子。Sussillo表示，人工神经网络只是对人脑的粗劣模仿。比如，在人工神经网络中，突触是矩阵中的值。但在现实中，突触是复杂的生物机器，它们利用化学和电活动发送或者终止信号，这样就能和附近的突触动态互动。他说：“如果说突触只是矩阵中的一个数字，那就大错特错了。”

但是，人工神经网络已被证明对大脑研究很有用。如果它能生成类似于脑活动的神经元活动模式，那么科学家就可以通过研究人工神经网络的内部计算来推演大脑的计算过程。对于认知科学家来说，这个方法可以用来研究他们感兴趣的认知任务，比如图像处理。Sussillo说：“如果你能训练神经网络做一件事，你或许就能理解它的工作原理，并以此来研究生物数据。”

### 处理数据

AI技术不仅对模型和理论设计有帮助，它还是一个处理数据的好工具。Sahani表示：“神经数据复杂到可怕，通常我们会用机器学习技术来研究其结构。”机器学习的主要优势在于能

够在海量数据中挖掘对人类来说过于细微，或是隐藏过深的模式。比如，功能性磁共振成像会以每秒1-2毫米的分辨率产生全脑活动图像，每次拍摄可持续数小时。耶鲁大学的认知神经科学家Nicholas Turk-Browne说：“认知神经科学的难点在于如何从非常巨大的图像中找到信号。”Turk-Browne正在领导一个数据科学和神经科学的交叉项目。

利用机器来分析数据可以加快研究进度。Sussillo说：“对于神经科学来说这是个巨大变革。研究生不用再做无用功，他们可以专注于更宏大的问题。许多事情都可以自动化，或许还能带来更准确的结果。”

### 复制感官

利用人工智能来复制大脑数据是斯坦福大学吴蔡神经科学研究所神经科学家Daniel Yamins采用的一个研究方法。2014年，当Yamins还在麻省理工做博士后时，他和同事训练了一个深度学习网络预测一只猴子识别出特定物体时的脑活动（D. L. K. Yamins *et al. Proc. Natl Acad. Sci. USA* 111, 8619–8624; 2014）。人和猴子在识别物体时，由一个叫做腹侧视觉通路的大脑系统执行任务，该系统具有两个物理特征。

首先，它具有视野拓扑性，也就是说大脑中的视觉信号处理通路可以反映眼睛获取视觉信息的方式。其次，该系统是分级的，脑皮层的不同层执行复杂度不同的任务，比如某个层识别物体的轮廓，而更高的层识别整个物体，判断到底是汽车还是人脸。我们几乎不了解这个系统更高层的工作方式，但是大脑可以在不同环境下识别物体，不管如何摆放，光线如何，物体是远是近，或者被部分遮掩都不成问题。但是，计算机在遇到类似的情况却总是犯迷糊。

Yamins和同事正在按照和大脑同样的视野拓扑性以及分级结构构建一个深度神经网络，并把64个物体的数千张不同图片（大小和摆放位置不同）输入进去。一旦该网络学会了识别物体，它就能产生几个可能的神经活动模式。研究者接着将这些电脑生成的模式和猴子进行相同任务时得到神经元模式进行对比。结果发现，识别物体效果最好的那些深度神经网络其实是和猴子



计算神经科学家 Daniel Yamins正在研发能够模拟大脑活动的神经网络。

大脑最类似的网络。Yamins说：“我们发现，深度神经网络模拟出了神经元的结构。”这些研究者能够以70%的准确度将深度神经网络与脑区相匹配。

这些结果证实了腹侧视觉通路的结构对其处理能力的重要性。2018年，Yamins和同事对听觉皮层获得了类似的成果，他们制造了一个深度神经网络，可以识别2秒音乐片段中的歌词以及音乐风格，准确性和人类相当（A. J. E. Kell *et al. Neuron* 98, 630–644; 2018）。这有助于研究者知道脑皮层的哪些部位识别语音，哪些部位识别音乐，对于理解人类的听觉系统来说是前进了一小步。

要理解人脑如何区分爵士乐和摇滚乐，神经科学家还有很多工作要做，不过机器学习已经赋予他们为这类问题建模的能力。Yamins说，如果研究者可以设计出与大脑功能类似的系统，那么他们的设计就可以帮助我们理解大脑是如何解决问题的。这点很重要，因为研究者对于大脑如何运作尚无一个合理的假设。让机器从事某个任务至少可使研究者获得大脑如何执行任务的某种解释。

有了假设之后，就能对其进行测试了。此时AI可以再度发挥作用，通过调整大脑活动表征的不同因素，就能发现哪些对大脑完成某项任务来说较为重要。在对健康人类大脑进行实验时，研

究者受到诸多伦理约束。因此，许多神经元活动记录只能从患有癫痫症，必须摘除部分脑组织的病人身上得到。因为研究人员只能在需要被摘除的脑组织中植入电极。使用动物模型则能让研究者进行更加侵入性的研究，但是人类的行为，比如语言，是无法在其他动物身上复制的。如果AI系统能够模拟人类行为，并且不受伦理约束，就能为科学家提供探索大脑工作奥秘的有力工具。研究者可以先训练网络复制人类语言，再损坏语言功能，看看会有什么结果。

### 常见问题

计算机科学和认知科学正在解决一些大问题，任何一个领域获得进展，都将推动两个领域的共同前进。其中一个问题是学习是如何发生的。神经网络主要执行的是监督式学习。比如，为了掌握图像识别，人类先要让它看ImageNet（一个包含1400万张经过人工分类和标注的物体图像库）的图片。然后，神经网络会对特定标注（比如“猫”）的图片产生统计学认识，比如它们的共性。当你给它一张新图片时，神经网络对其分析，看看是否具有相似的数值特征。如果两者匹配，它就会说这可能是一张猫的图片。

但是，麻省理工学院大脑、心智和机器中心的计算神经科学家Tomaso Poggio指出，婴儿肯定不是这么学习

的，“婴儿出生后头两年会看到数以十亿计的图像。”但是大多数图片都不带有标签，只有少数物体会被特意指出来，并被命名。他说：“我们不知道如何处理这个问题，我们不知道怎样让机器学习没有标注过的数据。”

他的实验室刚开始了一个新项目，让神经网络执行无监督学习，从无标注的视频中推断模式。Poggio说：“我们知道生物能做到这一点，问题它是怎么做到的。”

Yamins也在进行无监督学习的研究，他的方法是设计出像婴儿玩耍那样的程序。婴儿通过随机接触探索周遭世界，并且慢慢地发展出对世界运作方式的认识。他这种把好奇心编入程序中，鼓励计算机进行主动探索，并希望能借此发现新的行为。

另外一个大问题是，智力的某些方面是不是通过演化“植入”的？比如，人类似乎生来就能把人脸识别为人脸，婴儿降生后的几小时内就能识别人脸。Poggio认为，我们的基因里编码着一种学习机制，它在人生初期就开始快速起效。如果能解答这个问题，计算机科学家或许就能找到让机器学习的方法。其他科学家正在研究道德的神经学基础。Poggio说：“人们惧怕‘魔鬼’机器，如果想要制造出善良、有道德的机器，我们就要更好地了解道德的起源。”

Yamins认为，光靠神经科学是无法发现无监督学习的运作模式的，“如果你没有AI的解决方案，如果你不能造出人工智能的版本，你就无法得到大脑的模型。”他说，计算机科学家可能会创造出一种或更多可供神经科学家测试的版本，“这些模型到头来可能会被证明是错的，但这正是你测试它们的初衷。”

回答这些谜题将有助于制造出更加智能、能够从环境中学习的机器，这些机器不仅有计算机的处理速度和处理能力，还具有更多的人类智慧。计算机的数据分析和建模能力正在使脑科学迈上一个新台阶，迎来更广阔的前景。Sussillo总结道：“AI将会给神经科学带来颠覆性影响，我不想错过这个机遇。”n

Neil Savage是马萨诸塞州洛厄尔的一位科技记者。



## 问答：安迪·克拉克 (Andy Clark)

# 哲学家对机器人的看法

思维在哪里停止，世界其他部分从哪里开始？当英国爱丁堡大学哲学家安迪·克拉克 (Andy Clark) 在上世纪90年代提出这个问题时，那还是一个没有深度学习或智能手机的世界。随着技术的发展，他认为认知和环境之间存在多孔边界的观点得到了深化。他与《自然》进行了对话，对话内容为智能研究的现状，以及为什么真正的智能机器人不仅需要思维，还需要一副身体。

### 在您的职业生涯中，认知科学最重要的进步是什么？

自从我1984年进入哲学和认知科学界以来，出现了两项主要进步。一是人工神经网络的发展，这是受人脑神经元互联启发而形成的计算机系统。二是，过去10年间，出现了与神经网络研究相一致的大脑工作理论。在现在的理论中，我们视大脑为一个概率预测设备。在我看来，这是最激动人心的进步。

### 为什么执行同样的任务，人工智能 (AI) 所需的数据多于大脑？

我们的大脑经过数百万年的演化，已经能够帮助我们应对世界上可能遇到的各种物体和结构。但AI系统几乎是一张白纸。此外，还存在架构差异。许多深度学习系统使用多层人工神经元来渐进地从原始数据中

提取特征，这不同于大脑自上而下的预测驱动方式，而更倾向于一种前馈方式。

### 预测性方式和前馈方式有何区别？

前馈方式从输入开始，并按网络层的方式向前产生一个结果。它可以使用大量反馈信号进行训练，但经过训练后，它只能将输入映射到更深的表达中。这意味着它无法像大脑一样，受益于迭代和背景敏感检查，这两项能力是大脑的特征，也是生物智能的标志。

### 感知是否完全由从外部环境收集的信息引导？

这直接涉及具体化的问题。我们感知世界的方式不仅受外部信息的影响，也受我们身体和大脑信息的影响。这些相加在一起，

我们才能感受世界。大脑似乎擅长的一件事是：它能够通过自我改造来优化世界模型。这是最顶尖的AI系统也难以做到的。但是，在对抗性网络上，你能看到相似之处。对抗性网络是两个网络互相竞争，且一次又一次地进行自我对抗。

### 通用的AI系统需要身体吗？

需要。但“身体”的具体含义还需商榷。系统需要能够对世界采取行动、改变世界以及测试模型的能力。它不一定得是真实世界中一台真正的机器人，而可以在模拟世界中拥有虚拟身体。重要的是它拥有与行动和感知相对应的东西。这就是你掌握世界因果性的途径，如果你没有掌握因果性，那么即便是在做很棒的事情，你也无法真正了解这个世界。

### AI系统是否已经测试并改进了它们的模型？

我们目前所拥有的接近被动的、非具身的AI方法的极限。这些方法不会通过与世界互动来测试和改进通用世界模型。相反，它们仅限为用于特定领域的特殊用途模型。擅长下棋的系统 and 自动驾驶汽车的系统是不一样的。要开发真正的通用智能，需要系统能够与世界进行具身互动。

### 拥有具身的AI系统是否优于虚拟系统？

美国哲学家Hubert Dreyfus喜欢指出，物理世界有无穷尽的深度。当你看一面墙时，你可能会想，“砖块下面有什么？”然后你可以拿起砖块，看到下面的蚂蚁，戳戳地面。对于周围的世界，你都可以这样做。然而，模拟世界必须在某个地方停止。因此，将真正的机器人带入物理世界仍是值得的。但因为这样做面临着巨大的机械和材料方面的挑战，我不认为短时间内能成为现实。

### AI系统需要文化吗？

人类不仅构建物理系统，也构建文化系统，而这些系统反过来构建了我们的。这一过程世代代延续不断。然而AI系统没有类似的东西。当类似文化——也就是它们可以通过某种方式创造学习的条件——的东西存在时，AI系统将迎来飞跃式发展。我最乐观的猜想是，当模拟的AI智能体能够在完善的社区中互相对话时，我们将看到最强大的AI形式出现。■

采访者：Michael Segal。

STUART ROBINSON/UNIV. SUSSEX



上图为一个内含脑机接口的头盔，穿戴者可以通过大脑活动在屏幕上选择图标。

### 神经伦理

# 脑机接口的伦理问题

脑机接口技术已经服务人类几十年了，随着这些系统变得越来越复杂，围绕其使用的伦理问题也越来越复杂。

作者：LIAM DREW

JEAN-PIERRE CLATOT/AFP/GETTY

“它成了你的一部分。”6号病人说。在被严重癫痫折磨45年之后，她说这项技术能控制住她的病。她的大脑表面被植入电极，当检测到癫痫要发作时，电极会给你一个手持设备发送信号。在听到设备警告后，6号病人便知道要服一剂药来阻止癫痫发作。

她告诉澳大利亚塔斯马尼亚大学研究脑机接口 (BCIs) 的伦理学家Frederic Gilbert说：“你逐渐和它融为一体，适应了它。它成了我。”

Gilbert采访了6名参与首个预测性BCI临床试验的人，以帮助了解和一个监测大脑活动的计算机生活在一起会如何直接影响个体的心理健康 (F. Gilbert et al. *J. Sci.*

*Eng. Ethics* 25, 83–96; 2019)。6号病人的经历很极端，Gilbert形容她和她的BCI的关系是“激进的共生”。

共生是一个从生态学中借用的术语，意味着两个物种为求互利，亲密共存。随着技术人员努力将人类大脑直接连接到计算机上，这个术语越来越多地被用于描述人类和人工智能的潜在关系。

脑机接口技术分为“读取”大脑信息，记录大脑活动并破译其含义的技术，以及“写入”大脑来操控特定区域的活动并影响其功能的技术。商业研究较为滞后，但众所周知，社交平台Facebook的科学家们在不断探索将大脑读取技术用在头显上，以便把用户的脑活动转化为文本。再如洛杉矶的Kernel公司，以及伊隆·马斯克在旧金山成立的Neuralink等神经科技公司，都预言将出现双向耦合，也就是计算机响应人脑的活动，再把信息嵌入人类的神经回路中。

神经伦理学的研究人员严密观察着这些工作。神经伦理兴起于过去15年，是生物伦理的一个子领域，旨在确保这些直接影响大脑的技术开发符合伦理标准。

瑞士联邦理工学院的神经伦理学家Marcello Ienca表示，“我们不想成为神经科学的看门人，或去监管神经技术的开发。”相反，业内相关人士都想让伦理融入技术的初始设计和开发阶段，最大化技术优势，同时识别和最小化潜在危害——不管是对个人还是更广泛的社会。

神经伦理学家在临床环境中的存在感越来越强，他们和科学家、工程师、医生携手研究治疗神经精神疾病的技术方法。他们密切关注着植入大脑的电极如何被用于调控神经活动（一种基础的大脑写入技术），以减轻帕金森和癫痫等疾病的症状。此外，他们还在和实验室合作，开发大脑读取技术，使瘫痪病人能控制义肢，并通过思维产生语言。

很明显，将数字技术与人脑结合能够产生积极的影响，尤其是对人脑的能动性——使其能够根据自己的选择自由行动的能力。尽管神经伦理学家的首要任务是优化医疗实践，但他们的观察也激发了有关开发商业神经技术的讨论。

### 改变思维

上世纪80年代，法国科学家将电极嵌入晚期帕金森病人的脑中。他们试图让电流穿过他们认为是引起震颤的脑区，以抑制局部神经活动。令人惊讶的是，这一深脑刺激（DBS）非常有效：令人衰弱的猛烈的震颤通常在电极被激活的瞬间就消退了。

1997年，美国食品和药品监督管理局（FDA）批准对帕金森病人使用DBS疗法。自那之后，这项技术走向其他场景：DBS被陆续批准用于强迫症和癫痫，对抑郁症和厌食症等精神健康疾病的使用也在研究之中。

由于这项技术能强力改变大脑活动，而大脑是使我们具有人格的器官，因而DBS引

发了其他疗法不曾有的担忧。牛津大学的神经伦理学家Hannah Maslen说：“因为它直接调节大脑，所以引发了对人的自主性的担忧。”

有报道称，少数接受DBS治疗的帕金森病人变得性欲亢奋，或产生其他冲动控制问题。一名患有慢性疼痛的病人在接受DBS治疗后变得精神萎靡。Gilbert说，“在歪曲病人对自己的认知方面，DBS很管用。”一些因为抑郁症或强迫症而接受DBS治疗的病人称，他们感觉大脑变混乱了（E. Klein *et al. Brain-Computer Interfaces* 3, 140–148; 2016）。“你在想自己还剩多少，”一位病人说，“有多少是自己的思维模式？如果没有接受刺激治疗会怎样应对？你会感觉有点虚假。”

神经伦理学家们开始注意到刺激疗法副作用的复杂性。“有些被描述为性格变化的影响比其他影响更麻烦。”Maslen说。一个关键的问题是，接受刺激疗法的病人能否认识到他们的改变。例如，Gilbert说，一位DBS病人开始强迫性地赌博，将家产挥霍一空，似乎满不在乎。只有在刺激停止的时候，他才能理解自己的行为多么成问题。

这类病例严肃叩问我们：刺激疗法如何影响一个人决定同意接受治疗或继续治疗的能力？如果接受DBS治疗的人乐意继续，相关家庭成员或医生是否能推翻其决定？如果病人以外的人能违背病人本愿终止治疗，那就暗示着这项技术会弱化病人自主决定的能力。它表明，如果一个人只有在电流改变其脑活动的情况下才以某种方式思考，那么这些想法并不反映其真实的自我。

当治疗的明确目标是改变一个人赖以成为其本身的特征或行为时，这种困境最为棘手，例如与精神健康相关的神经性厌食症。“如果，在进行DBS治疗之前，一个病人说，‘我是一个视苗条高于一切的人，’然后你通过刺激大脑改变了其行为或思维模式，”Malsen说，“那么这些变化是否得到患者同意是很重要的。”

她认为当变化与治疗目标一致时，“病人对DBS对他们造成的改变感到满意，那是最好的了。”她和其他研究人员正在努力设计更完善的DBS疗法知情同意协议，包括深

入广泛地探究所有可能的结果和副作用。

### 阅读大脑

观察一个四肢瘫痪的病人使用BCI控制的机械臂把饮料送到嘴边，令人过目难忘。这项快速发展的技术通过在大脑的运动皮层（参与规划和执行运动的大脑区域）之上或之内植入电极来发挥作用。当个体执行认知任务时，其大脑活动会被记录下来，例如想象他们正在移动他们的手，所得记录结果被用于指挥机械臂。

如果神经科学家能从一个人持续不断的脑电活动中清楚地分辨出他的意图，然后观察是否与机械臂的动作一致，那么伦理问题会得到最小化。但情况并非如此。心理现象的神经相关性是不精确且理解有限的，也就是大脑的信号在到达义肢之前，越来越多地被人工智能（AI）软件所处理。

德国弗莱堡大学的神经学家兼神经伦理学家Philipp Kellmeyer表示，运用AI和机器学习算法来分析和解码神经活动“对整个领域有重大作用”。他着重介绍说，在4月发表的一项研究成果中，这种软件对癫痫患者默念字词时的神经活动进行解读，然后通过这些信息合成了语音（G. K. Anumanchipalli *et al. Nature* 568, 493–498; 2019）。“两三年前，”他说，“我们要么以为这根本不可能，要么以为还要至少20年才能实现。”

不过，他说使用AI工具也会引发伦理问题，而监管机构缺乏这方面的经验。机器学习软件通过生成无法预测且难以或无法理解的算法来学习分析数据。这就在一个人的思想和代表他们的技术之间引入了一个未知，甚至无法解释的过程。

开发人员意识到，将某些计算留给BCI设备，且这些设备尝试预测用户的下一步动作时，义肢的工作效率会更高。计算分流的好处是显而易见的。看起来简单的动作，比如拿起一杯咖啡，其实是非常复杂的：人会下意识地执行许多计算。义肢搭载传感器和算法，能自动生成连贯动作，使得用户执行任务更轻松。但这也意味着，机械臂所做的大多数动作实际上不是用户指挥的。

一些帮助人们操作义肢的算法因为有预测能力，引发了进一步担忧。手机里的预测文本生成器凸显了这个问题：它们确实是实用、省时的工具，但任何因为错误的自动更正或自动填充而发送了非本意消息的人都知道，那多么容易出问题。

这类算法根据先前的数据进行学习，

并根据用户过去的动作来引导用户做决定。但如果算法不断建议用户的下一句话或下一个动作，而用户仅需批准算法的建议，那么信息或动作的发起者到底是谁就模棱两可了。Kellmeyer说：“在某个时刻，你会遇到共享能动性或混合能动性这种非常古怪的情况。”部分决策来自用户，部分来自算法，“问题随之而来——责任空缺。”

Malsen正在遭遇这个问题。他参与了欧盟资助的名为“BrainCom”的合作项目，开发语音合成器。这类技术需准确说出用户想说的才算有用。为了防止错误，用户对每一个词都有审核权——不过不断秘密地将语音片段发给用户审核可能会导致系统太过繁琐。

当负责外传语言的神经活动和负责私人想法的神经活动相撞，设备无法区分时，如上所说的保护措施将非常重要。社会规范要求私人想法和外在行为之间的根本边界得到保护。

### 读、写和责任

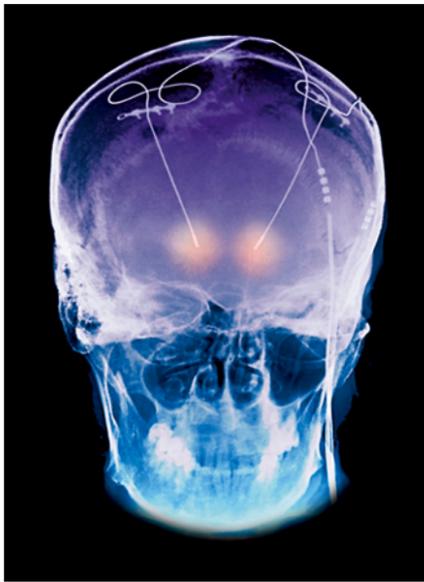
由于许多脑部疾病的症状来来去去，因此脑监控技术越来越多地被用于直接控制DBS电极，以便在需要的时候提供刺激。

记录电极——如提醒6号病人癫痫即将发作的电极——会追踪大脑活动，从而判断症状是否正在发生或即将发生。它们不只是提醒用户要采取行动，还会触发刺激电极来控制发作。如果可能发生癫痫，DBS会抑制致病活动；如果震颤相关活动增加，DBS会抑制潜在原因。这样一个闭环系统已经在2013年获得美国食品和药品监督管理局批准，而治疗帕金森病的相关系统正一步步走进临床。

神经伦理学家有一个担忧：将决策设备嵌入人脑会引发一个人是否还能自我管理的问题，尤其是现在这些闭环系统越来越多地使用能自主适应其操作的AI软件。以监测血糖的设备来说，它们能自动控制胰岛素释放以治疗糖尿病，这种代表病人的决策无可争议。但善意的大脑干预并不总是没问题的。例如，使用闭环系统管理情绪障碍的人可能会发现，他们无法有负面情绪，即便是常理上负面情绪正常的场合，如葬礼。“当你有一个时常介入你的思维或决策过程的设备时，”Gilbert说，“它可能会威胁你的能动性。”

6号病人和Gilbert采访的其他病人使用的癫痫管理设备会在癫痫即将发作时发出警告，从而达到控制病情的效果，病人可

ZEPHYRUS



帕金森病人脑中植入的深脑刺激电极

以据此选择是否服用药物。

尽管如此，在6名病人中，5名病人表示设备已经成了他们生活的重要决策者。其中一个人通常忽略该设备。6号病人将设备视为新自我的一部分，另外3名病人也很乐于依赖该系统，并且不认为自我意识发生了根本性转变。然而，还有一个病人陷入沮丧，报告说BCI设备“让我感觉失去了控制权”。

“你拥有最终决定权，”Gilbert说，“但一旦你意识到这个设备在特定环境下更有效，你甚至不会听从自己的判断，你会依赖设备。”

### 诊所以外

神经伦理学家想要最大化新兴技术的优势，最小化其弊端，这一目标长期存在于医疗实践中。相比之下，消费技术的发展是出了名的隐秘，并且所受监督非常少。

在科技公司探索大众市场BCI设备可行性的当下，Ienca认为目前的时机很重要。“当一项技术处于萌芽阶段，”他说，“你很难预测它的结局。但当它成熟——从市场规模和放松管制角度来说，就可能在社会上扎根太深以至很难改进。”他认为，在神经技术被大规模应用之前，我们已经有足够的知识来改进它。

Ienca正在研究的一个问题是：隐私。“大脑信息可能是所有信息里最私人、最私密的信息。”他说。数字存储的神经数据可能被黑客盗取，或被用户授予访问权限的公司不当使用。Ienca说，神经伦理学家的担忧迫使开发人员关注其设备的安全性，更用心地保护用户数据，并且停止过度索求

用户社交媒体信息和其他个人信息作为使用设备的条件。不过，随着消费神经科技的发展，确保隐私标准被用户接受仍然是一个挑战。

在各种工作组——包括大型神经科学项目和独立机构召集的小组——正在制定的建议中，隐私和能动性是重中之重。但Kellmeyer认为，要做的工作还有很多。“传统的伦理维度聚焦自主、公正和其它相关概念，但这是不够的，”他说，“我们还需要一套人机交互的伦理和哲学。”许多伦理学家认为，直接进入大脑的能力要求我们必须更新基本人权概念。

Malsen已经在帮助制定BCI设备监管条例。她正与欧盟委员会商讨2020年即将实施的法规，这项法规覆盖直接销售给消费者的非侵入性脑调节设备。Malsen对这些设备的安全性产生了兴趣，相关监管条例很是粗糙。尽管这类设备很简单，但它们通过人的头皮传输电流来调节脑部活动。Malsen发现，有报道称电流引起了烧伤、头痛和视力障碍等问题。此外，临床研究表明，虽然非侵入性电流刺激能够增强某些认知能力，但这可能以另外某些认知能力受损为代价。

Malsen和同事给欧洲监管机构写了一份政策文件，后者正在审查各种准医疗产品——如激光脱毛设备——的监管条例。监管机构认可了该文件的建议：新条例应将提高安全标准，此外消费者可以自主判断设备所带来的好处是否如制造商所声称的那样（医疗设备或无法遵循该条例）。

Gilbert一直在研究BCI设备的心理影响，研究结果凸显了一个问题：对于那些致力于开发可能会深刻影响个体生活的技术的公司，他们的一举一动干系重大。他正在准备一份关于6号病人的后续报告。给6号病人植入设备的公司破产了，设备不得不摘除。

“她极力拒绝和反抗。”Gilbert说，但最终还是要摘除设备。这是所有参与了类似试验的人的命运，包括因DBS而使抑郁症有所缓解的人。6号病人告诉Gilbert，摘除设备的时候，她哭了。她为失去它而悲伤。“我失去了自我。”她说。

“那不仅仅是一台设备，”Gilbert说，“那家公司掌控了这位新人的存在。”n

采访者: Michael Segal。

# 中国脑智科技研究发展：上海及长三角之窗

## 作者：

张旭<sup>1</sup>，张强<sup>2</sup>，毛颖<sup>3</sup>，吕松涛<sup>4</sup>，贺强<sup>2</sup>，沈定刚<sup>2</sup>，石峰<sup>2</sup>，张方雄<sup>1</sup>

## 所在单位：

1. 张江实验室脑与智能科技研究院；上海脑科学与类脑研究中心，中国上海浦东新区海科路 100 号
2. 联影医疗技术集团有限公司，中国上海嘉定区城北路 2258 号
3. 华山医院神经外科，中国上海静安区乌鲁木齐中路 12 号；陈天桥雒芊芊研究院临床转化中心，中国上海市乌鲁木齐北路 480 号 1701 室
4. 上海绿谷制药有限公司，中国上海浦东新区张江高科技园区牛顿路 421 号



UNITED 联影  
IMAGING

CHEN TIANQIAO  
& CHRISSE  
INSTITUTE

Green Valley

Cambricon  
寒 武 纪

由上千亿个神经元组成的人类大脑，含有上百万亿个突触连接，可谓是自然界中最复杂的生物系统之一。它是人类感知觉乃至智力产生的基础。关于大脑的研究，包括大脑的结构与功能，已成为当今科技探索的最前沿。尤其是随着新一代人工智能技术的发展，信息智能领域产业升级的需要进一步推动了对人脑认知神经机制的探索，也激发了这一探索与类脑智能技术的融合，以求从人脑获得借鉴，开发具有自主学习能力的的人工智能技术。

在国际上，美国、欧盟、日本等国家和地区都已先后启动了各自的脑科学计划。全球累计投入达数十亿美元，已发表了数百篇论文，在大脑细胞分型、神经环路解析、神经活动记录、大脑功能干预、理论和数据分析工具、

人类神经生物学和交叉集成技术等方面取得诸多突破。然而时至今日，从大脑的认知功能到其衰老、病变，仍然存在很多认识上的“黑洞”，亟待探索。类脑计算系统和器件的进一步突破也需要对人脑神经机制的更深入了解与解析。

由此，中国也于 2016 年宣布将要启动自己的“脑科学与类脑研究计划”，计划以阐释人类认知的神经基础为主体，同时重视脑重大疾病研究，推动类脑智能和计算技术的应用。上海等城市很快就开始投入类脑智能研究，支持相关产业发展。2017 年，位于上海浦东张江高科技园区的张江实验室成立了脑与智能科技研究院，旨在推进生命科学和信息技术的交叉研究，把上海建设成为具有全球影响力的科技创



图1：上海脑科学与类脑研究中心

新中心。2018 年，上海市人民政府批准设立了上海脑科学与类脑研究中心（简称“上海脑中心”）（图 1）。上海脑中心作为国家科学中心和张江实验室的重要单元，以及长三角的脑技术中心，为国家及地方的脑智科技重大项目提供研究技术支撑，重点关注“脑智发育、脑认知障碍性疾病、类脑神经网络计算”等研究领域。其主要任务是组织承接上海和华南

地区重大战略任务，开展联合攻关，并实施项目管理；开展脑科学与类脑智能科技战略研究，通过对研究发展趋势的把握，在新兴、交叉研究方向上提出重大战略任务建议；协助推进实施相关国际大科学计划；以上海脑智工程中心为平台，促进相关科技成果转移转化。

除了通过组织和协调国际会议、参与相关国际组织活动等方式来积极促进国际

脑研究合作外，上海脑中心还通过“中心+节点”的模式，汇集上海、长三角乃至南方地区大学、科研院所、医院和企业的脑科学与类脑研究资源优势，构建和发展以张江总部为核心的南方区域研究网络，并通过探索开放、共享的创新机制，发挥在研究网络的中枢作用。

这种开放、融合的机制是促进交叉研究的保障。脑科学本身就是非常交叉的学科，而人工智能的交叉性更大，除了脑科学，还涉及数学、信息科学、材料科学、自动化控制等众多学科。所以，上海脑中心将联合区域内相关研究机构、高校，通过组织国内外脑科学与类脑研究力量协同创新，共同推进脑科学基础理论发展、未来脑疾病医学诊治技术和人工智能技术，同时也力争将自身建设为脑科学与类脑研究重镇。

上海脑中心将联合中科院神经科学研究所、华中科技大学苏州脑空间信息研究院和中科院昆明动物研究所等，开展脑感知原理解析研究，并与上海本地的医疗科技企业“联影”合作，绘制人脑分子与功能图谱；在神经退行性脑疾病研究上，中心联合复旦大学附属华山医院、上海交通大学附属上海精神卫生中心、浙江大学医学院附属二院，共同探索这些神经性疾病的诊治策略，并通过与药物研发机构的合作，支持神经性疾病的创新药物

研发；在脑发育研究方向上，中心联合华东师范大学脑科学与教育创新中心和上海交通大学附属新华医院，探讨儿童教育中的脑科学、认知科学和心理学基础；在类脑计算和脑机智能技术及应用研发方面，联合浙江大学脑与脑机融合前沿科学中心、上海交通大学人工智能研究院等建立研究网络，并借助上海脑-智工程中心的平台与相关企业合作，推动脑智工程技术的研发及成果应用。

通过与科研院所、大学、医院和相关企业的这一系列合作，上海脑中心将逐步建设人脑图谱研究技术、神经网络结构和功能技术、脑功能和脑疾病临床研究、神经教育技术、神经网络计算与信息技术、智能感知认知技术、脑数据库与信息公共技术平台。

### 影像学技术的发展与大脑结构与功能的探索

医学影像技术可从宏观、微观不同层面获取生物体信息，是观察人脑内部结构的重要工具。近年来磁共振成像(MRI)、正电子发射断层成像(PET或PET/CT)、以及一体化PET/MR等医学影像学设备快速发展，使我们得以从结构、功能、分子代谢等多个层次对大脑进行更深入细致的观察与分析。

张江实验室脑与智能科技研究院提出的“中国人脑分子与功能图谱计划”项目就



图2:联影的全景动态扫描PET-CT“探索者”。联影医疗技术集团有限公司

是将先进的成像设备和技术应用于创新性前沿脑图谱研究的例证。联影医疗技术集团有限公司是一家全球领先的自主研发生产全线高性能医学影像设备、放疗设备并提供医疗人工智能、医疗信息化解决方案的企业，是“中国人脑分子与功能图谱计划”项目平台建设的承办单位。项目同时联合了上海交通大学、复旦大学附属华山医院（西院）、复旦大学附属中山医院、浙江大学附属第二医院等多所国内顶尖科研院所和医院开展深度合作及共建联合实验室，共同创建基于科研型3.0T探索磁共振、“时空一体”超清TOF PET/MR以及世界首台全景动态扫描PET-CT“探索者”（图2）的人脑研究成像设备研制及示范应用平台，以支持高分辨率、高可靠性的脑图谱建设。

基于该平台，项目将绘制健康人脑全生命期脑的分子与功能的分区和联接图谱，尤其聚焦绘制中国人与欧美人脑功能有显著区别的领域，揭示人脑感知认知的关键功能联接网络及其发育和衰退的规律；利用动物疾病及人

脑疾病模型的联接图谱，项目还将解析儿童孤独症、智力障碍、抑郁症、物质成瘾、癫痫以及神经退行性疾病如阿尔茨海默症、帕金森等疾病的脑分区及联接图谱的改变，实现脑图谱成像技术在脑疾病研究应用中的重大突破；此外，通过建立猕猴及家犬健康和疾病模型的分子与功能分区及联接图谱，为实现“模拟脑”，人工智能硬件和算法的开发，建立宏观层面的理论基础。

高性能的科研型3.0T探索磁共振能提供远超常规成像的信息质量和成像效率，在全身部位全序列覆盖的同时，实现快速精准动态、静态成像。在图谱建设中，它可多维度探测大脑动态，并进行纤维束精准追踪，助力认知神经和神经结构联接研究。

该项目还将磁敏感定量成像技术(QSM)<sup>1</sup>引入了脑科学与类脑研究中，可以定量揭示各种脑疾病中与组织敏感度相关的生物标志物，如阿尔茨海默症、多发性硬化、帕金森的深部铁沉积；<sup>2,4</sup>脑卒中的静脉血氧饱和度失衡；<sup>5</sup>以及化疗导致的癌症出血或

钙化，<sup>6</sup>从而实现对病理机制的进一步认识。

“时空一体”超清TOF PET/MR可以实现内源性/外源性脑代谢快速同步动态成像，充分有效融合多模态脑代谢影像信息，建立综合全脑代谢图谱，为临床脑疾病研究提供重要分子水平在体靶点。

“探索者”有194 cm超大轴向视野，能一个床位快速完成人体全身扫描，并实现了超高灵敏度和超低辐射剂量（图2）。其独一无二的4D实时全身动态成像技术可以清晰看到药物注射后在全身移动、分布、代谢的全过程。

项目中还应用了与合作伙伴共同研发的超快速3D-MRSI（磁共振波谱影像技术magnetic resonance spectroscopic imaging, MRSI）成像技术。<sup>7-14</sup>MRSI作为一种独特的无标记分子影像手段，对复杂的神经递质（如谷氨酸和GABA<sup>15</sup>）可以实现更准确的量化检测，并在单次采集中同时生成多个脑代谢物<sup>16, 17</sup>的多模态对比，这对回答早期脑发育、精神疾病和神经退行性疾病等领域的根本问题至关重要。

项目中，人工智能技术也将被充分应用其中，帮助建立更精准的脑图谱，推动基于脑图谱的拓展性科学研究。联影基于参与项目各机构所提供的图像数据，搭建先进大数据智能平台，平台

采用创新的数据分析模型，进行多模态影像数据的在线处理。配上先进的智能算法，图像数据的计算将更快、更准确。同时，联影还给予技术平台最大开放的承诺，帮助提供脑图谱与其他平台及数据库的接口，比如临床智能诊断、教育数据库、药物开发数据等平台，形成数据的共享机制，支持对脑图谱二次开发的优化。

### 脑疾病研究的开展，助力新药研制及脑疾病治疗

对大脑结构、功能的研究是探寻脑疾病发生原因和诊治方法的基础。“中国人脑分子与功能图谱计划”中的一个重要部分即是绘制人脑疾病及动物疾病模型中分子与功能的分区和联接图谱，以实现脑图谱成像技术在脑疾病研究应用中的重大突破。从而帮助开展新药治疗、神经调控治疗等脑疾病治疗手段效果跟踪与评价，以及开展儿童的心理发育、心理健康等方面的研究。

### 阿尔茨海默症治疗新药

近年来生命科学的飞速发展，也使我们对于脑疾病的认识不再仅限于单个基因或蛋白的神经功能异常所致的大脑局部病变，而是越来越关注到在脑部病变以外的全身性多系统的紊乱。例如，现今越来越多的报道显示肠道菌群失衡在阿尔茨海默症、帕金森、抑郁症等脑疾病中发挥

着至关重要的作用。对脑部神经炎症新的理解，也为治疗开辟了全新的空间。

上海绿谷制药（已与张江实验室成立联合实验室）、中国海洋大学和中科院上海药物研究所共同研发了国际上首个寡糖类阿尔茨海默症治疗新药“甘露特钠（GV-971）”。在三期临床试验中，GV-971显示出了对轻中度阿尔茨海默症患者认知功能障碍显著的改善作用。GV-971

通过重塑肠道菌群平衡，调节肠道菌群的代谢产物，降低外周及中枢炎症，减少脑内β淀粉样蛋白聚集等，来治疗阿尔茨海默症（图3）。上海的脑科学发展布局中，探索脑疾病诊治手段也是重要方向之一。绿谷制药将以GV-971为契机，启动“脑·健康计划”，重点聚焦严重

累计老年人群的阿尔茨海默症和帕金森病。项目将系统阐明机体各体系间的交互作用，进而揭示其作为共性病理基础在所关注的几大类脑疾病中的演变机制，逐步建立对这些脑疾病有效治疗与长期管控的健康管理方案。

项目还将建立与国际接轨的统一规范的国家脑疾病研究队列库，及具有中国人群特征的生物样本库和数据库。通过与上海脑中心等国内外脑研究领域的科研机构

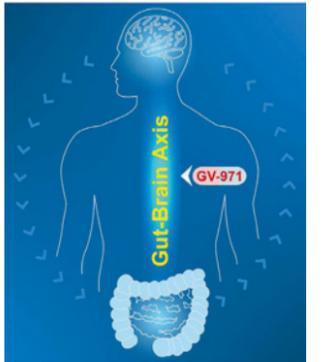


图3:GV-971作为一种靶向肠脑轴的寡糖类治疗新药在临床试验中显示出治疗潜力。上海绿谷制药

析。研究结果将用来指导开发一系列的脑疾病早期诊断标志物、药物治疗和非药物干预手段，从而打造临床-科研-信息-产业一体化的绿谷大脑精准诊疗平台，实现以数据驱动为核心的大脑创新体系。

### 创新手段治疗脑疾病

一些新的手段也被广泛用于脑疾病的治疗。陈天桥雒芊芊研究院（Tianqiao and Chrissy Chen Institute，简称TCCI）的研究重点之一便是通过电子游戏协助治疗诊断。

TCCI与上海周良辅医学发展基金会合作，投入5亿元人民币组建了陈天桥雒芊芊研究院临床转化中心。该中心还联合了复旦大学附属华山医院、上海交通大学附属精神卫生中心，建立了战略合作，聚焦辅助脑疾病评估、诊断和治疗的数字药物转化研究。通过聚集优秀的神经和精神类医学工作者，并聚合民间资本打造可持续



图4:陈天桥雒芊芊研究院临床转化中心

发展的模式，中心致力于推动全球范围内的脑疾病转化研究，开展国际合作、成果转化的创新科研项目（图4）。

其资助的第一个原创脑疾病科研转化项目由华山医院的医生牵头，将开发的虚拟现实（VR）游戏应用于老年痴呆症的评估和辅助治疗。通过在VR场景中完成类似购物等任务，老年使用者的多种认知功能将得到刺激训练，如注意力、记忆力和计算能力。后台则可以实时记录老年人在游戏中的眼动、反应、行走路线等各种行为并进行综合分析，作为一个重要的认知评估客观指标。

该产品避免了传统老年痴呆症评估办法效率低、枯燥、老年人参与意愿低等弊端，有助于完成老年痴呆的早期评估数据采集。目前一期产品已经走进上海的部分社区，在老人中试用效果好。通过和游戏行业企业合作，进一步完善技术和游戏设计，陈天桥雒芊芊研究院

临床转化中心正在积极推进二期临床研究。

通过与海外知名大学和科研机构的合作，中心还将前沿技术和产品引入中国，如手机、电视和动作感应游戏，这些产品在治疗儿童注意缺陷多动障碍（ADHD）、青年人焦虑以及老年人认知障碍方面已经显现出积极疗效。研究院还积极引入其数字医药，包括能自行进行精神健康评估和自杀行为预测的在线软件。同时，研究院还与中国医院的合作，开发相关产品的中国版，造福患者。

陈天桥雒芊芊研究院临床转化中心还联合了华山医院（西院）神经科学的雄厚研究实力和临床资源。拥有800张床位、近300名医生和400名护士，这里是全球最繁忙的神经科学医学中心之一。在运行的第一年里，每月完成手术1500台。作为一家科研型医院，华山医院（西院）的实验室占地面积超过10000平方米，临床试验50张床位，拥有大型脑疾

病研究队列库和样本库。此外，医院还在开发能采集高质量皮层脑电图信号的多功能、高密度、超柔性皮层电极。以皮肤蛋白作为底物，这种电极不仅超薄，还能附着在脑皮层上，准确定位脑波的传输路径。如果与抗癫痫药物一同使用，这些电极还能监测并加强治疗效果。

TCCI与华山医院的合作让基础研究更好地走向了临床应用，加快了脑皮层电极的研究转化，目前相关研究已进入商业化阶段。合作也让华山医院成为中国南部的脑研究医学中心。

### 儿童心理健康研究

脑科学的临床应用也包括增进精神心理健康，尤其是通过探讨儿童神经发育、认知心理学等，增进儿童的心理健康和心理教育。为此，上海脑中心与相关医学和科研机构积极合作，促进神经科学和心理学、医学的交叉研究。“中国人脑分子与功能图谱计划”项目就包括了对儿童和青少年心理健康的关注。

从婴儿阶段到中年阶段的健康人脑发育图谱，将为阐释生活习俗、文化环境、教育环境等对大脑结构功能最繁忙的神经科学医学中心之一。在运行的第一年里，每月完成手术1500台。作为一家科研型医院，华山医院（西院）的实验室占地面积超过10000平方米，临床试

验50张床位，拥有大型脑疾

病的分子与功能脑图谱，项目将建立针对智力障碍、学习困难、情绪行为等问题的关联，从图谱层面指导有效干预教育方法和相关措施的提出和优化。同时，联影还在研发类似于身高和体重生长发育曲线的儿童大脑结构发育曲线，希望以此为据，对儿童神经发育，教育表现，以及心理疾病进行评测。

### 从类脑神经计算到脑智科技的发展

类脑智能技术的开发是中国脑计划的重要组成部分，也是上海脑科学发展布局中的重点。张江实验室脑与智能科技研究院和上海脑中心联合科大讯飞和其他高科技企业，推进类脑智能研究的发展。

例如，在2019年由国际语义评测研讨会组织的SAT数学问题自动解答大赛（Math Question Answering）中，上海脑中心与科大讯飞的联合团队在132个参赛团队中胜出，夺得总分第一的成绩。这既得益于脑中心周熠研究员提出的“断言逻辑”这一新的数理逻辑理论，便于加强人工智能的深度推理能力，也在科大讯飞强大的工程实现能力提供了技术支撑。

上海脑中心、张江实验室脑与智能科技研究院以及计算信息技术产业的跨界合作还以上海脑-智工程中心为平台，联手寒武纪，这一

全球领先的智能芯片提供商，共同探索类脑智能的产业化之路。

寒武纪专门打造用于各类智能云服务器、智能终端以及智能机器人的核心处理器芯片，旨在让机器更好地理解和服务人类（图5）。骨干成员均毕业于中国顶尖高校，具有丰富的人工智能研究和技术开发经验。

早在2016年寒武纪注册成立时，公司即推出“寒武纪1A”处理器。这是世界首款终端人工智能专用处理器，在性能和功耗上明显优于当时的其它计算硬件。得益于其特定的硬件架构设计，该处理器在计算机视觉、语音识别、自然语言处理等机器学习任务上实现性能最优化。

紧接着在次年，寒武纪又推出了两款全新的人工智能处理器——“寒武纪1H8”和“寒武纪1H16”。前者与初代产品（1A）相比，具有更低的功耗和更小的面积，可广泛应用于监测相机、自动驾驶等计算机视觉应用；而后者在节能性上进一步提升。

这些芯片的开发都是基于深度神经网络，这一机器学习领域流行的算法模型。其建立其实就是从人脑神经网络的联接方式受到启发，从信息处理角度进行抽象而成。所以，与神经科学基础研究专家的合作，例如，对脑功能联接图谱的解析，将



图5:寒武纪专门开发创新型智能芯片技术。寒武纪

会给人工智能科学家的智能芯片研发带来新的启示。

由于神经网络这种运算模型已经可以在硬件层面优化，利用新的架构将能在传统处理器架构基础上实现性能的众多提升。如今，寒武纪开发的智能芯片已广泛应用于智能手机、嵌入式设备和各数据中心，公司已与智能产业的各大上下游企业建立了良好的合作关系。

除了处理器IP产品，寒武纪也开发了可以直接插入中小型服务器和数据中心的完整的智能芯片和智能处理卡。其新产品，机器学习单元（MLU）可支持服务器机器学习推理和训练任务的加速，并在速度和能耗上有大幅提升。寒武纪在2018年推出的MLU100机器学习处理器芯片（图5），为云端推理提供了强大的运算能力支撑。作为一种全能型的智能处理器，它可以支持多项深度学习技术，以及包括视觉、语音、自然语言在内的多模式智能处理，有广泛的应用领域。而通过与张江实验室脑与智能科技研究院的合作，双方将有望实现人工智能算

法的突破，研发出更智能化的芯片和技术。

### 共建精彩未来

随着脑科技研究的版图不断扩张，张江实验室脑与智能科技研究院和上海脑中心也将积极建设脑科学数据库与信息枢纽，有效推动多项目、多组织机构的数据共享，以支撑重大科研项目的资源整合和应用。通过这种开放的合作模式，促进大脑科学的基础研究成果早日在临床和人工智能产业实现转化应用。我们也期待通过加快整合跨学科、跨领域的创新要素，实现高水平的科研和技术创新，推进上海乃至全国脑科学与类脑智能研究的发展

1. Wang, Y. & Liu, T. Quantitative susceptibility mapping (QSM): Decoding MRI data for a tissue magnetic biomarker. *Magn. Reason. Med.* 73, 82–101 (2015).
2. Acosta-Cabrero, J. et al. In vivo quantitative susceptibility mapping (QSM) in Alzheimer's disease. *PLoS One* 8, e81093 (2013).
3. Zhang, Y. et al. Quantitative Susceptibility Mapping and R2\* Measured Changes during White Matter Lesion Development in Multiple Sclerosis: Myelin Breakdown, Myelin Debris Degradation and Removal, and Iron Accumulation. *Am. J. Neuroradiol.* 37, 1629–1635 (2016).
4. Lotfipour, A. K. et al. High resolution magnetic susceptibility mapping of the substantia nigra in Parkinson's disease. *J. Magn. Reason. Imaging* 35, 48–55 (2012).
5. Hsieh, M. C. et al. Quantitative Susceptibility Mapping-Based Microscopy of Magnetic Resonance Venography (QSM-mMRV) for In Vivo Morphologically and Functionally Assessing Cerebrovasculature in Rat Stroke Model. *PLoS One* 11, e0149602 (2016).
6. Bai, Y. et al. Susceptibility weighted imaging: a new tool in the diagnosis of prostate cancer and detection of prostatic calcification. *PLoS One* 8, e53237 (2013).
7. Liang, Z. P. in *Proc. 4th IEEE Int. Symp. Biomed. Imaging: From Nano to Macro* 988–991 (IEEE, 2007).
8. Lam, F. & Liang, Z. P. A subspace approach to high-resolution spectroscopic imaging. *Magn. Reason. Med.* 71, 1349–1357 (2014).
9. Lam, F., Ma, C., Clifford, B., Johnson, C. L. & Liang, Z. P. High-resolution 1H-MRSI of the brain using SPICE: Data acquisition and image reconstruction. *Magn. Reason. Med.* 76, 1059–1070 (2016).
10. Ma, C., Lam, F., Ning, Q., Johnson, C. L. & Liang, Z. P. High-resolution 1H-MRSI of the brain using short-TE SPICE. *Magn. Reason. Med.* 77, 467–479 (2017).
11. Ma, C., Lam, F. & Liang, Z. P. Encoding and decoding with prior knowledge: From SLIM to SPICE. *Magn. Reason. Med.* 4, 535–542 (2015).
12. Peng, X., Lam, F., Li, Y. D., Clifford, B. & Liang, Z. P. Simultaneous QSM and metabolic imaging of the brain using SPICE. *Magn. Reason. Med.* 79, 13–21 (2018).
13. Ma, C. et al. High-resolution dynamic P-31-MRSI using a low-rank tensor model. *Magn. Reason. Med.* 78, 419–428 (2017).
14. Tang, L. et al. Accelerated J-Resolved H-MRSI with Limited and Sparse Sampling of (k, t)-Space. In *Proc. ISMRM 4039* (ISMRM, 2019).
15. Wang, T. et al. Metabolic Imaging of Traumatic Brain Injuries Using Ultrahigh-Resolution 1H-MRSI. In *Proc. ISMRM 76* (ISMRM, 2019).
16. Liu, J. et al. Multimodal Imaging of Brain Tumors Using High-Resolution 1H-MRSI Without Water Suppression. In *Proc. ISMRM 856* (ISMRM, 2019).
17. Zhang, T. et al. High-Resolution Metabolic Imaging of Stroke Using SPICE. *Proceedings of the ISMRM. In Proc. ISMRM 2250* (ISMRM, 2019).

