

“小柯”秀

一个会写科学新闻的机器人

【自然—方法学】

科学家实现高分辨率结构和功能深层大脑成像

近日，德国欧洲分子生物学实验室 Robert Prevedel 团队使用自适应光学三光子显微镜实现高分辨率的结构和功能深层大脑成像。相关论文近日在线发表于《自然—方法学》。

研究人员开发了一种基于三光子激发、间接自适应光学(AO)和主动心电门控的微创内成像方法，用于推进深层组织成像。研究人员基于模态的无传感器 AO 方法对深层散射组织(如小鼠大脑)常见的低信噪比有很强的适应性，并能够在大的轴向视场进行 AO 校正。研究人员展示了深层皮质棘突和(亚)皮质树突的近衍射限制成像，深度达 1.4 毫米(小鼠 CA1 海马体的边缘)。

此外，研究人员还展示了星形细胞深层钙成像的应用，包括驻留在高散射脑组织中的纤维星形细胞。

相关论文信息：
<https://doi.org/10.1038/s41592-021-01257-6>

【自然—化学】

重氮烯炔的分离与表征

瑞士洛桑联邦理工学院 Severin Kay 团队报道了重氮烯炔的分离与表征。相关研究成果发表于近日出版的《自然—化学》。

重氮烯炔往往是高反应性化合物，迅速失去二氮。到目前为止，关于重氮烯炔的大多数实验证据都是通过诱捕实验间接获得的。

该文中，研究人员发现重氮烯炔是在 N—杂环烯炔与一氧化二氮的反应中形成的。该产品得益于共振稳定，使得其在制备规模上进行分离，以及包括晶体学分析在内的综合表征。N—杂环重氮烯炔表现出很强的列叶特征，在重氮基附近的碳原子上具有很高的电荷密度。尽管存在末端 N₂ 基团，N—杂环重氮烯炔显示出良好的热稳定性，超过了大多数重氮烷。N—杂环重氮烯炔能在不释放二氮的情况下与过渡族和主族金属配合物结合，光谱数据表明它们是强电子给体。它们还可以经历涉及 N₂ 基团的反应，如环加成反应所证明的。

相关论文信息：
<https://doi.org/10.1038/s41557-021-00790-3>

【新英格兰医学杂志】

感觉良好的抑郁症患者停药增加复发风险

英国伦敦大学学院 Glyn Lewis 团队比较了初级保健中抗抑郁药的维持或停用对患者预后的影响。相关论文近日发表于《新英格兰医学杂志》。

研究团队在英国 150 个全科诊所进行了一项随机、双盲试验，招募接受治疗的成年人。所有患者都至少有两次抑郁发作史，或者服用抗抑郁药 2 年及以上，并且感觉良好，可以考虑停止服用抗抑郁药。

将接受西酞普兰、氟西汀、舍曲林或米氮平的患者按 1:1 的比例随机分配，分别维持目前的抗抑郁治疗(维持组)或减少并停用此类治疗(停药组)。主要结局是 52 周试验期间抑郁首次复发，通过同一事件分析进行评估。次要结局为抑郁和焦虑症状、身体和戒断症状、生活质量、停止抗抑郁药或安慰剂的时间以及整体情绪评分。

共 1466 例患者接受了筛查。其中 478 例被纳入了试验，维持组 238 例，停药组 240 例。患者平均年龄为 54 岁；73% 为女性。维持组和停药组对试验分配的依从性分别为 70% 和 52%。

到 52 周时，维持组中有 92 例患者(39%)复发，显著低于停药组的 135 例(56%)。次要结局通常与主要结局疗效一致。停药组患者比维持组患者有更多的抑郁、焦虑和戒断症状。

研究结果表明，初级护理实践中感觉足够好而可以停止抗抑郁药物治疗的患者，与维持当前治疗的患者相比，在 52 周时抑郁复发的风险更高。

相关论文信息：
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa2106356>

【细胞—干细胞】

新方法减少中颞叶癫痫小鼠模型慢性发作活动

法国里昂第一大学 Christophe Heinrich 小组发现，将反应性胶质细胞重编程为中间神经元可减少中颞叶癫痫小鼠模型的慢性发作活动。相关论文近日在线发表于《细胞—干细胞》。

研究人员表示，将驻留胶质细胞重新编程为临床相关的诱导神经元(iN)是一种新兴的战略，能够取代失去的神经元和恢复失去的大脑功能。现在的一个基本问题是 iN 是否能促进病理情况下的功能恢复。

研究人员在耐药的颞叶癫痫(MTLE)的背景下解决了这个问题，该病与海马发作和海马 GABA 能中间神经元的退化有关。利用 MTLE 小鼠模型，研究人员表明，逆转录病毒驱动的 Asc1 和 Dlx2 在原位的反应性海马胶质细胞或移植到癫痫海马的皮质星形胶质细胞中的表达，会导致有效地重新编程为 iN，表现出神经元的特征。这些诱导的中间神经元在功能上融入癫痫网络，并在齿状颗粒细胞上建立 GABA 能突触。

带有 GABA 能 iN 的 MTLE 小鼠显示出自发复发性海马发作的数量和累积时间明显减少。因此，胶质细胞到神经元的重编程是一种潜在的疾病调节策略，可以减少治疗性癫痫的发作。

相关论文信息：
<https://doi.org/10.1016/j.stem.2021.09.002>

更多内容详见科学网小柯机器人频道：
<http://paper.sciencenet.cn/Alnews/>

大脑植入物为治疗抑郁症带来希望

本报讯 一名患有严重抑郁症的女性成功使用了一种激进新疗法——将电极植入大脑深处，为期 1 年。“一切都变得越来越好。”Sarah 说。她是第一个试用这项新技术的人。美国加州大学旧金山分校的 Katherine Scangos 则表示：“这些结果为我们带来了希望，使急需的、基于生物标志物的精神疾病治疗成为可能。”

目前，这种疗法只能用于最严重的抑郁症患者，因为它涉及两次脑部手术，并需要记录几天的大脑电信号，以确定每个人的症状模式，或“神经生物标记”。更关键的是，只要检测到大脑活动的特定模式，植入物就会在需要时发射刺激，每天几百次。相关论文近日刊登于《自然—医学》。

其实，一种更简单的大脑刺激方式，即设备一直处于工作状态，现在已经用于治疗运动障碍(例如帕金森症)。这种持续的大脑刺激疗法以前也曾曾在抑郁症患者中进行过试验，但试验效果一直参差不齐，这可能是因为大脑回路的作用尚不清楚，而且因人而异。

Sarah 从小就患有抑郁症，多种药物和电休克疗法都无济于事。手术前，她每小时都有几次自杀的念头。为了帮助 Sarah，Scangos 团队首先记录其大脑 10 个不同部位的电活动，同时她也报告了自己 10 天的情绪。调查发现，Sarah 症状最严重时，其杏仁核中有一种被称为伽马脑电波的典型活动模式。杏仁核是大脑深处的两个小结构，以前被认为与情绪有关。

当植入物在患者大脑另一个被称为右腹囊/腹侧纹状体(VC/VS)的部位打开时，伽马脑电波和抑郁症状都得到了缓解。Sarah 说：“当第一次接受刺激时，我感到最强烈的快乐，抑郁一度成为遥远的噩梦。”

VC/VS 也被认为与抑郁症有关。在过去一些连续的大脑刺激试验中，一些患有严重抑郁症的人通过脑部手术切除了该区域。英国伦敦大学学院医院的 Ludvic Zrinzo 负责实施这项手术。他说：“在过去，这很有治疗意义。”

在这项新研究中进行的高频刺激被认为可

以通过阻止该区域附近的脑细胞正常放电减少大脑活动，暂时模仿了手术效果。在 Sarah 的例子中，刺激降低了右侧 VC/VS 活动，从而抑制了右侧杏仁核的伽马脑电波。扫描也显示，这两个结构在其大脑中高度相连。

在初步调查后，研究小组为 Sarah 植入了两个连接的永久性电极。这样 VC/VS 中的一个电极只有在另一个电极检测到杏仁核中的伽马波时才会放电。它每天大约激活 300 次，每次持续 6 秒，而且被设置为较低强度，所以 Sarah 不会有明显感觉。“我们不希望对她的生活造成干扰。”Scangos 说。

当设备开始工作时，Sarah 确实注意到情绪有了改善。“这是一个渐进的过程，我对世界的看法在改变。”她说，“随着时间的推移，一个良性循环发生了——一切都变得越来越容易接受，又变得愉快起来。现在，经过 1 年治疗，这个设备已经让我摆脱了抑郁。”

Scangos 计划对另外 11 人使用同样的方法。而伦敦国王学院医院的 Keyoumars Ashkan 说，



Sarah 接受了一种新的大脑刺激疗法治疗抑郁症。 图片来源: John Lok

结果令人印象深刻，但不应该假设这对每个人都适用。“可能每个人与情绪有关的大脑回路都略有不同。” (唐一尘)

相关论文信息：
<https://doi.org/10.1038/s41591-021-01480-w>

科学此刻

听莫扎特 缓解癫痫

《科学报告》日前发表的一项新研究发现，聆听奥地利古典主义作曲家莫扎特的 D 大调双钢琴奏鸣曲(K448)至少 30 秒，可以降低患有耐药性癫痫的患者大脑中与癫痫相关的电活动尖峰频率。

这项研究还表明，对 K448 的积极情绪反应或许有助于提升耐药性癫痫的治疗效果。

此前有研究表明，聆听 K448 和癫痫患者脑中与癫痫相关的电活动尖峰频率较低相关。但音乐持续时长对这种相关作用的影响及其原因尚不明确。

美国新罕布什尔州汉诺威市达特茅斯盖塞尔医学院的 Robert Quon 和同事，使用脑电图机(EEG)测量了 16 名患有耐药性癫痫的成年人，在聆听一系列音乐片段(时长为 15 到 90 秒，其中包括 K448)时的大脑电活动。

研究人员发现，聆听 K448 达 30 至 90 秒，



图片来源: pixabay

和全脑癫痫相关电活动尖峰数量平均降低 66.5% 相关，但其他音乐片段均无此效果。

研究人员发现此种降低在左右前额叶皮质最多，这部分脑区参与调控情感反应。他们还观察到，当被试者听到 K448 一段长而重复的乐节结尾时，一种被称为 θ 波的电活动在其前额叶皮质区增加。过去的研究认为，θ 活动或与对音乐的积极情感反应有关。

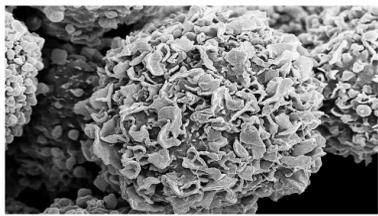
科学家假设，只需聆听 30 秒的 K448，或可激活大脑中与对音乐积极情感反应有关、由前额叶调控的网络。他们认为，激活这些网络或有

助于降低耐药性癫痫患者脑中与癫痫有关的电活动尖峰。

癫痫是一种反复发作的慢性脑部疾病，会突然毫无缘由地发作，任何年龄段的人群均可发病，是最常见的神经系统疾病之一。这种疾病的发作是由脑部神经元“异常放电”引起的，具有反复性和短暂性的特点，这是癫痫的主要症状。目前，癫痫影响着全球 7000 多万人。

相关论文信息：
<https://doi.org/10.1038/s41598-021-95922-7>

首张肿瘤细胞蛋白质图谱绘就



乳腺癌细胞 图片来源: Science Photo Library

本报讯 日前绘制的首张癌症蛋白质相互作用图谱涵盖了以前被忽视的突变，而这些突变可能成为治疗的目标。

美国加州大学圣地亚哥分校的 Trey Ideker 和同事完成的这幅图谱，研究了几十种常见癌症蛋白质在乳腺癌和头颈癌中的相互作用。“癌症基因并不是单独起作用的。”Ideker 说，“就像任何机器的部件一样，它们相互影响。”

该图谱对生物系统中蛋白质相互作用的所有不同方式进行了分类。在这种情况下，研究小组选择了两种癌症中 61 种常见的突变蛋白质，并确定了它们如何相互作用，及其与癌症肿瘤中数百种其他蛋白质的相互作用。

“我们正在寻找在癌症发生过程中面临变异压力的蛋白质群体。”Ideker 说。

对于头颈癌，研究小组发现了 771 种蛋白质相互作用，涉及大约 650 种蛋白质，其中

84% 的相互作用以前从未被报道过。如果这些相互作用对肿瘤生长至关重要，那么未来靶向和破坏它们的肿瘤药物可能会减缓癌症生长。

与此同时，从整体数据看，该团队发现了之前研究中忽略的胶原蛋白突变。“这是该研究的一大进步。”Ideker 说，“以前曾用这种方法发现癌症突变，但没有系统展示过。”

Ideker 希望这种方法能用于其他癌症，也希望其他更多人加入绘制癌症蛋白质相互作用的探索中。他说，这不仅有助于发现新药物，还将帮助科学家发现新的癌症生物标志物——这将帮助医生设计个性化的治疗方法。

相关论文信息：
<https://doi.org/10.1126/science.abf2911>

自然要览

(选自 Nature 杂志, 2021 年 10 月 7 日出版)

毛利人到达新西兰后南极黑碳增加

新西兰是地球上最后一批人类居住地之一。木炭记录表明，在 13 至 14 世纪毛利人统治之后，野火广泛蔓延，但生物质燃烧排放的确切时间和规模尚不清楚，对原始南大洋和南极洲吸收光的黑碳气溶胶浓度的影响也是如此。

作者使用了一系列年代久远的南极冰芯记录，表明虽然在过去 2000 年里，南极洲大陆上黑碳沉积速率是稳定的，但在过去 700 年里，南极半岛北部黑碳沉积速率大约高出 3 倍。

气溶胶模型 5 表明，观测到的沉积只可能是由于 40°S 向极地方向排放的增加——这意味着塔斯马尼亚、新西兰和巴塔哥尼亚的火灾，但只有新西兰的古火灾记录表明同时增加。

1297 年，南极半岛北部开始出现快速的沉积增加，这与 13 世纪后期毛利人定居和 16 世纪沉积高峰期新西兰的黑碳排放量一致。虽然木炭和花粉记录表明，塔斯马尼亚岛和南巴塔哥尼亚岛最早的、受气候变化影响的燃烧，但南极洲的沉积表明，新西兰燃烧产生的黑碳排放量超过了过去 2000 年这些地区的其他工业化前排放量，提供了与遥远南半球早期人类活

动相关的大规模环境影响的明确证据。

相关论文信息：
<https://doi.org/10.1038/s41586-021-03858-9>

小行星上风化层的生成

宇宙飞船已经在多岩石的小行星上观测到由松散的亚厘米粒子组成的风化层。望远镜数据表明，碳质小行星上也存在风化层，包括(101955)本努小行星和(162173)龙宫小行星。

然而，尽管观测到一些过程，如流星体袭击和热裂能够产生将巨粉粉碎成松散的物质，但本努和龙宫缺乏覆盖着亚厘米以下颗粒的广阔区域。

作者报告了亚厘米颗粒的局部丰度与本努岩石孔隙度之间的反相关关系。他们把这一发现解释为，在岩石多孔性很强的地方，松散的亚厘米级颗粒的积聚受到阻碍。高孔隙度的岩石在流星体撞击下被压缩而不是破碎，这与实验室结果一致。热裂比密度较大的岩石进行得慢。

作者推断，风化层在碳质小行星上并不常见，而碳质小行星是数量最多的小行星类型。相比之下，这些地形在多数的小行星上应该很常见，因为这些小行星的岩石孔隙较少，按组起来

看是第二多的小行星。碳质小行星物质较高的孔隙度可能有助于其压实和胶结形成角砾岩，这些角砾岩以碳质球粒陨石为主。

相关论文信息：
<https://doi.org/10.1038/s41586-021-03816-5>

用等离子体活性显微镜载片进行比色组织学研究

人眼可以分辨多达 1 万种不同的颜色，但对亮度变化的敏感度却低得多。然而，大多数生物样品基本上是透明的，在标准光学显微镜下几乎看不见。因此，人们非常希望能够产生彩色图像，而不需要添加任何污渍或染料，就可以改变样品的性质。

作者证明了利用全尺寸等离子体活性显微镜载玻片可以生成比色组织学图像。当样品被放置其上时，这些玻片将介电常数的细微变化转化为鲜明的颜色对比。

通过在小鼠 MMTV-PyMT 乳腺肿瘤模型中区分辨肿瘤细胞和正常乳腺上皮细胞，他们证明了这种技术的生物医学学潜力。作者称之为组织等离子体学，将此方法应用于人类诊断组织，

并验证其在区分正常上皮细胞、通常的导管增生和早期乳腺癌(导管原位癌)方面的作用。

相关论文信息：
<https://doi.org/10.1038/s41586-021-03835-2>

双层石墨烯轨道磁性驱动量子反常霍尔八隅体

量子反常霍尔(QAH)效应是零磁场下手性能带拓扑结构的宏观表现，仅通过拓扑绝缘体的磁掺杂和 moiré 异质结构的精细设计，就可以实验实现。然而，没有磁性掺杂或 moiré 工程的看似简单的双层石墨烯长期以来被用来预测具有 QAH 效应的竞争性有序态。

作者探索了电导为 $2e^2/h$ (其中 e 为电荷, h 为普朗克常数)的双层石墨烯的状态，这种状态不仅能在异常小的磁场和 5 开氏温度下存在，而且还表现出磁滞现象。作者表示，这些实验特征为轨道磁驱动的 QAH 行为提供了令人信服的证据，这种行为可以通过电场、磁场以及载波特征来调节。

相关论文信息：
<https://doi.org/10.1038/s41586-021-03849-w>

(冯维维编译)