



揭秘脑地图，他们提供了“最优解”

——记国家重大科研仪器研制项目“基于形态与组学空间信息的细胞分型全脑测绘系统”

■本报记者 温才妃

鼠脑样本固定在仪器下方，右边是一个金刚石刀头，每次样本移动至刀口就会被刨掉薄薄一层，上面的显微镜立刻会拍摄一张样本横截面的照片。仪器在不停作业，鼠脑被切成 1 万片左右，每片是 1 微米的厚度，在冷冽的蓝光下，仿佛融入了蓝色海洋。

要搞清楚大脑的工作原理，大脑首先要被“看清”，才能“看懂”。这个位于武汉的脑图谱测绘与可视化共享平台，已被嵌入一个更高级的“大脑”——“基于形态与组学空间信息的细胞分型全脑测绘系统”。它在国家自然科学基金委员会重大科研仪器研制项目的资助下，2023 年由中国科学院院士骆清铭团队成功研制出来。

此前 5 年，骆清铭很感激这笔经费的及时到来，那时他还在华中科技大学工作，这也是 2019 年华中科技大学有史以来单项经费额度最高的国家自然科学基金项目。“正是因为这个项目，把我之前的仪器开发与后续研究衔接了起来。”

心中的“遥感”

骆清铭学物理出身，在美国做博士后工作期间跟着导师做脑科学研究。如今，使用广泛的近红外成像技术，就是那时他的“作品”。

做完这些后，骆清铭明显感觉到人类对大脑的理解还非常粗浅，脑子里到底有多少神经元，860 亿、1000 亿、2000 亿……科学界至今都没有一个统一的答案。

他特别想搞清楚一个基本问题——神经元在脑子里是怎样连接的。神经元是神经的基本功能单元，它形似一棵树，不断接收信号、传输信号。然而，神经的连接却超乎很多人想象，可以从大脑延伸到脊髓，甚至更远。究竟其传输路径是怎样的，那时候没有一项技术能够看清楚。不仅如此，连测量工具也没有，他就只能自己造了。

这是一项令人心潮澎湃的挑战，和他在同一赛道的还有来自世界各地的科学家。在他之前，相关领域已有两种成熟的技术，分别是磁共振成像、电子显微镜。然而，它们都有不可避免的天然缺陷。

磁共振成像的分辨率不高，犹如“雾里看花”，能看到上万个神经元在一起，却只是一笔糊涂账。

电子显微镜只能看到局部，好比“盲人摸象”，就像架一座立交桥，只能看见立交桥的局

部结构，却不知道通向哪里。

“我想要设计一款工具，既能看得清，又能看得全，就好比‘遥感’，既能看到中国的全貌，又能看到国内的任意一间房子。”骆清铭笃定地说。

2000 年，当他把这个大胆的想法带到美国耶鲁大学神经科学家戈登·谢泼德办公室时，对方听了却倒吸一口凉气：“这件事非常有意义，但换作是我，没干出来恐怕就要被单位开除了。”

听到对方对难度的预判，骆清铭有些失落，但他还是决定坚持下去。他选择从鼠脑开始。小鼠与人类同属哺乳纲，在进化树上亲缘关系较近，约 90% 的基因与人类同源，研究小鼠脑图谱之于人脑图谱，就相当于通过“简化版”来探索“复杂版”。

花了整整 10 年时间，他终于开发出给生物组织拍“3D 全身照”的尖端显微镜技术。这款名为 MOST 的三维显微镜尤其擅长捕捉大脑等器官的精细结构，甚至可以看清神经细胞的连接方式，实现了以亚微米分辨率连续获得小鼠全脑的图像。

“赌一把”

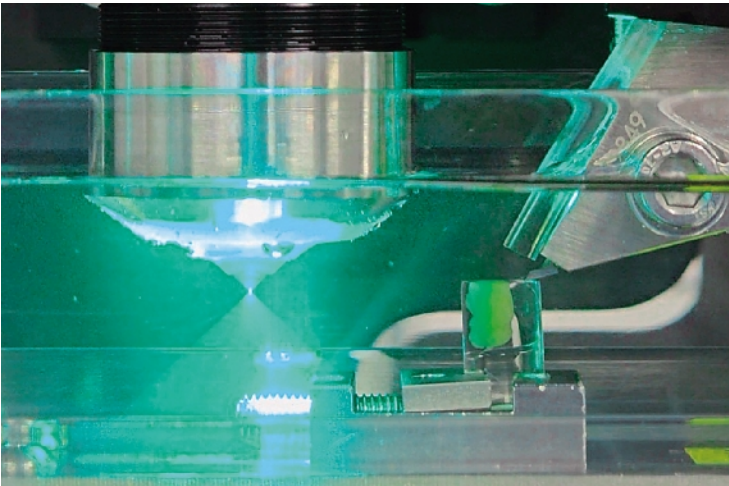
21 世纪初，如何制造一种能看清神经元的设备，逐渐演变成基础研究领域的一场激烈竞争。

当时，骆清铭团队通过公开文献，获知美国一个团队也在做相似的研究。经过分析，他认为有超越的可能性。

美国团队中都是计算机背景的专家，提出的思路固然有创新性，但没有真正解决问题。骆清铭判断，打开局面的“钥匙”需要两把：一把是如何实现对完整鼠脑的染色与固定；一把是如何对整个被标记的鼠脑进行超薄切削，薄至每片 1 微米，连续切削 240 小时，并同时实现高分辨率成像。仪器的稳定性与可靠性是关键，而这正是他的擅长之处。“我决定‘赌一把’，看看谁能率先到解决方案。”

并不是谁都敢率性而为，骆清铭在背后做了大量论证。

显微光学切片断层成像仪器的 1.0 版本，安装有一把金刚石刀。光照到被切削的脑组织薄片上，利用金刚石表面的高反射率，通过落



该仪器核心成像组件的工作照片，从左到右依次为成像镜头、鼠脑样本和金刚石刀具。

射照明，实现了高质量的透射式成像。全过程就好比切冷冻的羊肉片。当中，需要把控好切的角度，否则“羊肉片”的表面就会起褶子，无法实现丝滑、均匀。

和美国团队的方案相比，骆清铭团队完美避免了“切羊肉起褶子”的短板，创新性地把成像与切割的耦合解开，不仅做到切得“丝滑”，还能边切边成像。

这正是骆清铭团队的最大创新之处，也是“基于形态与组学空间信息的细胞分型全脑测绘系统”的核心技术。

一做就是十年。最后，骆清铭抢先一步破解难题。“我很紧张，担心对方突然开窍，采用同样的方法提前做出来。”

2010 年，相关论文在《科学》发表。这不仅是华中科技大学，也是国内仪器研究开发领域的首篇《科学》论文。

中国科学家开发出如此创新的技术，一度让竞争对手难以置信，甚至抨击该研究有“抄袭”的嫌疑。骆清铭相信，这项新技术的原创新性经得起考验。2012 年，这项研究还被评为 2011 年度中国科学十大进展。这次经历让骆清铭感慨万分：“做创新太不容易了。”

2013 年 5 月，美国斯坦福大学教授托马斯·苏德霍夫造访华中科技大学，并参观了骆清铭的实验室，也对这项研究产生了浓厚兴趣。当年 10 月，托马斯·苏德霍夫获得了诺贝尔生理学或医学奖。

“绝不能让先进仪器躺在实验室里”

从 2000 年至 2010 年，花了十年时间，骆清铭团队发明了可以测绘神经元形态的仪器。而基于形态与组学空间信息的细胞分型全脑测绘系统的开发，是他们从 2010 年至 2023 年又花了十多年，把组学信息融入神经元空间形态的新尝试。

对于形态与组学空间信息的差别，骆清铭把它比作“电缆”和“光缆”，外形并无二致，但电缆传输的是电流，而光缆传输的则是光信号。

把神经元的走向想象成地图，有些从北京到了天津再走到码头就没路了，有些从北京经过几个城市到达了西藏；所走的路也各异，有的走的是铁路，有的走的是水路。大脑里就像是有很多家快递公司，只是它们的配送路线、运输方式一直是“黑箱”。

“把里头的组成搞清楚了，也就能搞清是

哪家快递公司的货物，区分不同神经元的功能。”骆清铭说。就好比一批人管交通，一批人搞施工，分工不同信息也就不同，而区分神经元的目的是为了给细胞分型，让脑细胞不再是一团乱麻。

如今，人们再看过经过染色的鼠脑图谱，可以清晰看到 916 个脑区，其中 236 个新发现的脑亚区揭示了未知的神经连接网络。

2013 年，美国脑计划启动后，美方将鼠脑寄给骆清铭团队，成像后骆清铭团队将数据寄回给美方。

2021 年，《自然》一期推出了 17 篇论文，有 4 篇涉及全脑范围的神经元形态结构测量数据，都是来自骆清铭团队。

二十年研究，骆清铭团队在脑图谱上确立了金标准。他们深信，相关应用绝不只是区区十年。

正如 2019 年骆清铭怀着激动的心情，获得重大科研仪器研制项目的资助，如今他最关心的是项目完成之后的后续支持。“进一步完善仪器开发，直至推广应用，甚至产业化，需要国家重视起来，绝不能让先进仪器躺在实验室里。我和团队已经言明绝不碰产业，术业有专攻，我们把产业化交给更专业的人士。”

《中国科学报》：你们已经绘制了小鼠的脑地图，什么时候轮到人的脑地图？为此，你们做了哪些准备？

骆清铭：构建人脑图谱的终极目标在于揭示其宏大而精密的网络结构与工作机理。然而，人脑较模式动物不仅成分更复杂、细胞类型更丰富、神经元形态更多样，细胞数量更是呈数量级增长，同时对分辨率与精度的要求却丝毫未减。这一矛盾使得从样本标记、全脑成像到海量数据处理的全流程技术体系面临空前挑战。

我们团队始终以推动全技术流程的研发与升级为导向，在前期完成小鼠观脑联接图谱的基础上，目前正致力于发展面向灵长类的下一代技术。近期，我们与中国科学院脑科学与智能技术卓越创新中心合作，成功获取并重建了猕猴前额叶皮层的 2231 个单神经元投射图谱，据此鉴定出 32 种投射模式定义的神经元亚型。相关成果已发表于《细胞》。

我们将继续坚定不移地推进这一重大研究方向。当前优先突破人脑局部脑区，逐步面向全脑覆盖。实现这一宏伟目标已不能依赖现

有技术的简单扩展，而必须依靠革命性新方法与技术路径的突破。我们正在为此不断努力。

《中国科学报》：“基于形态与组学空间信息的细胞分型全脑测绘系统”对医学、脑机接口等领域有哪些促进？

骆清铭：该系统能够在全脑范围内获取神经元形态与空间位置信息，突破单细胞转录组和蛋白质组测量的精度瓶颈，实现空间组学信息在单细胞水平的解剖定位，并整合形态、空间分布、转录组及蛋白质组等多维数据，支撑全脑特定神经元的精准测绘与分型，为神经科学研究提供了全新工具。

该技术体系可拓展至医学研究领域，通过精确定义疾病相关的异常细胞类型与神经环路，为开发靶向药物和发展干预策略提供支撑，推动神经疾病治疗迈向“细胞类型特异性”的精准医疗新时代。该系统所绘制的集成了细胞类型、连接与分子信息的脑联接图谱，将成为连接神经科学与临床应用的桥梁，并为脑机接口的精准定位、器件设计、神经解码与调控策略奠定关键数据基础，助力实现更自然、更精细的脑机交互。

逐梦太赫兹“空白” 铸就“国之重器”

——记国家重大科研仪器研制项目“太赫兹近场高通量材料物性测试系统”

■本报记者 王敏

记者走进中国科学技术大学西区的“红外—太赫兹自由电子激光装置”实验室，只见一间不大的辐射防护房里布满了各式设备，墙壁上安装了各种管道。房间拐角处那台 3.5 米长的设备就是世界上第一台紧凑型可调谐预聚束太赫兹激光器，用来“造”太赫兹光。

在房间正中有一处深 4.8 米的“大坑”，里面矗立着一个长圆柱体——世界上首个冷壁贯穿大口径矢量强磁体。磁体下端集成了近场探测分系统。平时，研究人员就顺着窄窄的梯子下到“坑”里，利用太赫兹光源“诊断”量子材料的特性。

这正是由中国科学技术大学杰出讲席教授陆亚林带领团队研发的国家重大科研仪器研制项目“太赫兹近场高通量材料物性测试系统”。2024 年 7 月，该项目顺利通过国家验收。

回首研发历程，近日陆亚林在接受《中国科学报》采访时表示：“系统得以研制成功，主要归功于团队成员具备良好的多学科交叉素养、团结协作，以及勇于挑战、不惧失败的科学精神。”

从微波到太赫兹波

故事要从 1997 年说起。彼时，陆亚林在美国加州大学伯克利分校做研究，师从著名化学家彼得·舒尔茨。他们共同致力于微波频段研究，并合作发明了世界上第一台非线性近场微波扫描探针显微镜，相关研究论文发表于当年的《科学》。

“微波的波长是毫米级，而我们要实现的是原子尺度成像，传统方法根本无法做到。”陆亚林解释，这项工作的核心价值在于克服了衍射极限，实现了材料介电性质的无损、高空间分辨率、高灵敏度成像，为后续材料研究提供了强大工具。显微镜产业化后，被世界多个实验室广泛使用。

“如果把微波替换为太赫兹波，会怎样？”陆亚林开始将目光转向波长更短的太赫兹波。

“太赫兹波是电磁波谱中一个特殊波段，介于微波和红外波段之间，频率范围在 0.1 太赫兹至 10 太赫兹，具有穿透性强、方向性好、安全性高等特性。微波和红外多年以前就有了成熟的应用，比如红外摄像头、红外体温计、微波雷达等，但很长一段时间里，太赫兹波还是一个尚未被完全认知和利用的波段。”陆亚林说，以至于在 2015 年前国际上有个很著名的术语，即太赫兹“空白”。

太赫兹“空白”存在的主要原因首先是缺乏稳定、高功率、可调谐的太赫兹光源和有效的探测技术。“可见光的光源有手电筒和激光，X 光有 X 光管，微波有发生器，但太赫兹波没有这样的‘手电筒’。其次，太赫兹波的波长较长，很难实现纳米级别的空间分辨率。这就好比用粗大的毛笔写细小的字，技术挑战非常大。”陆亚林表示。

陆亚林想试试。他曾于 2000 年前后向美国国家自然科学基金会申请项目，希望研究关联氧化物材料在太赫兹波段的响应，但遭到了拒绝。“我想做在美国没做成的事。”2008 年，他毅然回国。

2013 年，陆亚林首次向国家自然科学基金委员会申请国家重大科研仪器研制项目，由于太赫兹光源的产生方案不够详细，未获得资助。此后几年里，他带领团队不断优化方案，大胆提出研制一台紧凑型太赫兹自由电子激光器，同时在探测终端，创新性地提出“双探针探测”新方法。更重要的是，经过阅读文献和不断思考，他找到了太赫兹波段对应的关键科学问题。

“功能材料中的绝大部分准粒子频率正好位于太赫兹频段，它们的精密观测需要‘看得见’（纳米分辨）、‘认得出’（全能段覆盖）、‘跟得上’（飞秒超快测量）、‘控得住’（多场多维度调控）。以太赫兹波作为探针，有望帮助我们分析和理解与准粒子相关的新奇物理和化学特性。”陆亚林说。

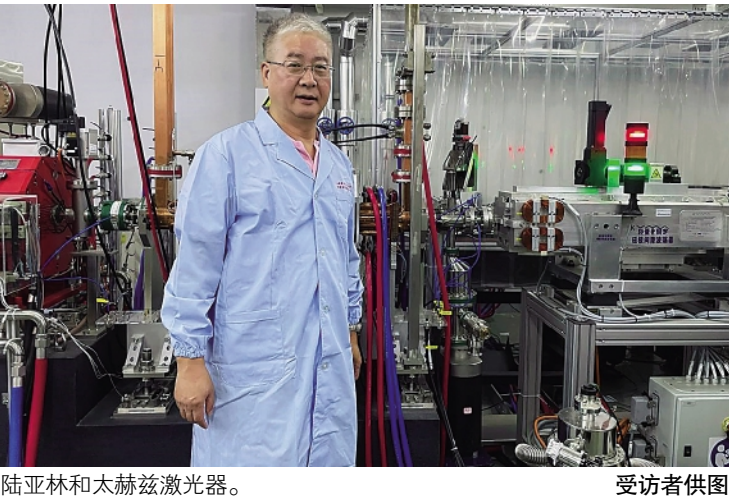
比如，超导、半导体、多铁、巨磁阻等都属于功能材料，它们是推动信息、能源、光电子等国家重大战略需求领域发展的坚实基础。

2016 年 11 月，“太赫兹近场高通量材料物性测试系统”项目终于获批。2017 年 4 月，项目启动。

“咬紧牙关，加油干”

既然没有太赫兹光源，就自己“造”。

项目启动后，陆亚林带领团队利用预聚束电子束团串激发太赫兹相干辐射，轻量化固定磁极



陆亚林和太赫兹激光器。

间隙波荡器、电控偏振分束激光脉冲串成型光路等创新技术，研制了世界上第一台紧凑型可调谐预聚束太赫兹激光器。

该激光器不仅在设计上实现了高度紧凑化，将传统需要百米长的装置压缩到 3.5 米以内，而且具备高度灵活性，能够根据不同的测试需求精准调节太赫兹激光中心频率，为探测提供了准确和可靠的光源支持。

在多物理场技术方面，团队同样实现了多项突破——合作研制出世界首个冷壁贯穿大口径矢量强磁体，样品测量腔直径达 130 毫米，温度低至零下 270 摄氏度，磁场垂直方向 9 特斯拉，水平方向 5 特斯拉，并且可以调控产生磁场的大小和方向。

世界首台，意味着没有经验可供学习和重复。“试着想象一下，同时将光源、探针、样品等众多组件全部放入磁体内，并浸泡在液氮中，在接近绝对零度的极低温环境下，实现光打进去、信号引出来，同时还要考虑各种可能的发热问题……”陆亚林坦言，这是一个巨大的工程挑战。

为此，他们与英国牛津公司展开了长达数年的联合攻关。其间经历了多次失败，尤其是在疫情期，中外工程师无法面对面交流，第一次出厂测试即告失败，几乎让人崩溃。

经过无数次越洋视频会议和设计修改，这台

独一无二的磁体终于研制成功。为了抗干扰，他们还精心设计了一个 4.8 米“深坑”，将磁体放置在“坑”里。

在近场探测技术方面，研究团队自主研制了大范围高通量压电马达和全非金属材料稳定的原子分辨磁体，实现了 1 平方厘米大范围 0.14 纳米空间分辨率的双扫描模式，满足了潜在高通量功能材料筛选的需要。

“尽管困难重重，也要咬紧牙关，加油干。”历时 7 年，陆亚林带领团队攻克了复合光源、多物理场条件以及近场探测分系统到整体集成的无数技术攻关，获得了 50 多项发明专利，成功研制出太赫兹近场高通量材料物性测试系统。

就在调试系统过程中，研究团队还取得了两项标志性科研成果，显示了仪器强大的科学探测能力：一是突破了过去认为需要满足 100 开尔文以下的低温以及真空条件下的限制，在国际上首次获得了“室温大气”环境下的原子分辨太赫兹隧道电流成像；二是突破了多场条件集成技术瓶颈，首次获得低通量强磁场下的原子分辨太赫兹近场隧道电流成像。

《中国科学报》：你认为这套系统的成功研制，对我国乃至世界在重大科研仪器研制领域的自主创新有何启示？

陆亚林：科学仪器的研制要有明确的目标驱动，也要有清晰的应用场景显示，或者说明的重大需求背景，更要有敢于挑战、敢于创新、敢于面对失败的精神。要实现科学仪器研制的真正自主创新，亟须建立更加科学、公正的项目评审机制和人才评价机制，并提供长期稳定的支持。

《中国科学报》：请你展望这套系统最终能为人类科学认知和技术进步带来哪些贡献？

陆亚林：探索功能材料里深层次的物理

机理，尤其是量子层面的物理过程，需要有相对极端的实验条件，这就给实现这些条件带来了严苛的技术挑战。这套系统在多项技术领域取得了突破，比如紧束缚、大口径矢量磁体、大范围精密扫描、双探针探测等，可以广泛应用于相关领域，同时具有不错的产业化前景。这个系统提供的测量能力，能够满足发现新型量子功能材料、发现面向量子计算的新型量子比特、实现面向生命科学研究的极高灵敏度的磁共振、理解新型物理化学机制等的需求。这些潜在的贡献将是巨大的。当然，我们需要一个好的开放共享机制来实现。