

脑重大疾病的机理和诊治*



熊志奇¹ 徐 林² 周江宁³

1 中国科学院上海生命科学研究院神经科学研究所 上海 200031

2 中国科学院昆明动物研究所 昆明 650223

3 中国科学技术大学生命科学学院 合肥 230026

摘要 脑疾病是我国乃至全球人口健康领域正面临的重大挑战。尽快部署脑疾病研究的中长期战略具有重大意义，将显著提升我国在该领域的国际竞争力，促进相关学科的发展以及新技术和新治疗途径的开发，实现脑疾病的精准医疗。脑疾病的研究正在从分子细胞机理、介观网络机制、生物标记物与分子分型、影像诊断和治疗策略研发等多个层面推进，其中介观网络研究是当前脑科学研究的新焦点，将填补分子细胞机理和宏观疾病症状之间的鸿沟。基于脑疾病的复杂性，非人灵长类动物可能是研究人类脑疾病的最优模型，我国在该领域具有明显优势；而脑疾病的早期诊断和早期干预是脑疾病治疗的关键，我国有丰富的临床资源库，亟需建立国际规范化、全国统一化的采样、处理、分析标准和共享的规则。此外，单细胞和单分子技术是微观研究的新趋势，也是精准医疗的关键技术，在解析复杂脑疾病机理方面具有重要的价值。

关键词 单细胞技术，非人灵长类模型，介观网络，脑疾病，神经调制技术

DOI 10.16418/j.issn.1000-3045.2016.07.005

随着环境变化、人口老龄化以及社会生活节奏的加快和日益加剧的竞争，脑发育障碍、精神疾病与神经退行性疾病越来越严重地影响着我国各年龄层次人群的健康。

在婴幼儿时期，较严重的脑发育障碍有孤独症谱系障碍（ASD）、癫痫、智力发育迟滞等。例如，ASD是一种起病于婴幼儿期严重影响儿童健康的脑发育障碍性疾病，主要表现为社会交流障碍，并伴有语言发育迟缓、重复刻板行为等症状。调查显示，我国ASD的患病率约为1%，其中60%—70%的患儿生活不能自理，对家庭和社会已造成了沉重的负担。惊厥是小儿常见症状，发病率约为6%，发病原因很多，部分患者预后较差。新生儿窒息存活者约20%会产生严重后遗症，主要表现为脑瘫、智力障碍和癫痫。在发展中国家

*资助项目：中科院战略性
先导科技专项项目（B类）
（XDB0200000）

修改稿收到日期：2016年6
月14日

儿童人群中，中度到重度智力障碍的患病率为 0.3%—0.5%，轻度智力障碍患病率为 1%—3%。目前上述这些婴幼儿期疾病尚无有效和安全的治疗方法。

在青少年和成年人群中，精神疾病如抑郁症、精神分裂症、焦虑症（如创伤后应激综合症）、毒品成瘾等比较突出。抑郁症的终身患病率高达 16%，躯体疾病如肺结核、癌症、高血压、糖尿病、慢性疼痛等患者的抑郁症发病率可增加 1—2 倍。由于这些疾病导致高致残率、高自杀率以及存在肇事和暴力犯罪等问题，造成巨大的社会和经济负担。世界卫生组织（WHO）测算显示，抑郁症的疾病负担占据了所有类型疾病和伤残总负担的 10%。这些疾病的发病机理迄今还不清楚，治疗手段有限，多数患者反复发作或迁延患病终身。

在中老年时期，神经退行性疾病是影响健康和寿命的重要因素之一，主要有阿尔茨海默氏病（AD）、帕金森氏综合征（PD）、脑中风等，它们的共同特征是特定脑区神经元死亡造成神经细胞死亡和神经环路功能的渐进式破坏，普遍存在认知、运动、社会功能等多方面障碍。当前临床主要以短时期内缓解相关症状为主，在延缓疾病进程或者治愈方面尚严重缺乏有效手段。过去 20 年相关临床药物研发失败率极高，美国食品药品监督管理局（FDA）批准上市的仅有 4 个治疗 AD 药物，在临床 5 年期跟踪试验中对 AD 治疗完全无效，说明这些疾病发病机理的复杂性。流行病学分析发现，AD 在 65 岁以上老人中发病率超过 5%，在 85 岁以上老人中达到 20%。预测到 2030 年，全球 AD 患者将超过 6 000 万，相关临床医疗和看护花费将超过万亿美元。

当前，我国正处于全面小康社会建设进程中，人民对健康的新认知和生活质量的新要求亟需脑疾病诊治水平有新的提升。提高现有医疗支出的有效性，需要大力发展精准医疗。对脑重大疾病机理的深入阐明，以及更有效、更经济的诊治方法的原创性开发，是发展脑疾病精准医疗的首要目标。同时，脑疾病及关联基因的研究反过来将促进脑发育和脑功能基本工作原理的认识，推

动脑科学和智能技术的发展。

1 脑疾病研究正处于历史性的关键窗口期

过去几个世纪，生命科学和医药技术每一个阶段的发展，都使某一类疾病得以攻克。20 世纪早期，抗生素的发现使得人类能够治疗感染性疾病；近 30 年功能基因组学研究揭开了癌症、糖尿病等重大疾病的分子细胞病理机制，而重组蛋白质和单克隆抗体的开发大大提高了这些疾病的治疗效果。近几年癌症免疫研究的突破和免疫疗法的开发，使得癌症能被治愈这一目标成为可能。攻克癌症将进一步延长人类寿命，相比之下这将使得未来神经和精神疾病成为限制人类寿命和影响健康的最大挑战。脑作为人体最复杂的系统，其相关疾病的诊断和治疗一直是医学难题。近 20 年，功能基因组学和神经系统影像技术的进步，特别是近年蛋白质组学、遗传学技术和环路研究技术的突破，大大促进了人类在分子细胞和环路水平对神经系统的认识，进而取得了脑重大疾病的关键分子细胞病理机制的丰硕成果。但是，这些脑疾病病理机制的深入认识，精确诊断依赖的生物标记物的发现，以及有效干预靶点和治疗策略的研发，仍需要大量系统性的研究工作，这将是人口健康领域最具挑战性的任务。

同时，神经科学的发展将催生医学史上全新的治疗策略——神经调制疗法（Neurological Modulation Therapy, NMT）。脑功能依赖于神经元有序可控的兴奋和抑制，当特定神经环路上出现功能紊乱或缺失，便表现为各类神经或精神疾病。因此，对紊乱或缺失环节的功能修正或重建是治疗脑疾病的有效策略，这便是神经调制疗法的理论依据。目前临床上治疗脑疾病主要依赖药物，因为血脑屏障很多药物不能在脑内达到有效浓度，而现有药物往往疗效不好，作用不特异或毒副作用大。神经调制疗法将可能改变当前的脑疾病治疗现状，实现特异性和低副作用的目标。当前神经调制技术在脑疾病治疗方面有多个策略方向的探索，比如深部脑刺激（Deep

Brain Stimulation, DBS), 在治疗抑郁症、癫痫和PD等多种脑重大疾病中都表现出有效性。此外, 经颅磁刺激(TMS)、经颅直流电刺激(TDCS)在脑疾病治疗上也处于活跃探索期。NMT技术的主要瓶颈除了生物相容性电子材料和控制部件微型化, 主要是在介观层面对脑疾病的微环路机制依然缺乏了解。因此, 脑科学和脑疾病研究的突破, 将实质性地催生NMT这一医学史上全新的方法体系。

当前和未来30年, 是脑疾病诊治研究的历史关键窗口期。我国神经科学研究者应抓住历史性机遇, 整合临床基础研究和药物研发资源, 推动我国脑疾病研究早日达到国际领先水平, 以培育在脑疾病诊断和治疗领域的优势和特色产业, 具有巨大的社会和经济意义。

2 全球脑疾病研究现状与前沿问题

2.1 脑疾病研究类型

脑疾病种类繁多, 每种疾病的致病原因非常复杂, 遗传、环境以及生活事件和习惯均可能有重要影响。脑疾病研究可以分为4个方面: (1) 在分子、细胞和环路层面解析疾病发生发展的病理机制, 阐明疾病发生发展的原因和病理表现; (2) 寻找分子、代谢或者影像学等方面的生物标记物, 以辅助药物筛选和临床诊断, 对疾病进行生物学分型; (3) 基于特定分型, 筛选药物干预靶点或者手术、神经调制切入点, 进而研发药物或其他治疗策略; (4) 通过比较药物基因组学或者随访, 改进针对特定分型疾病的治疗策略, 实现量体裁衣式的精准医疗。

2.2 全球脑疾病研究进展

当前, 脑疾病研究是世界生命科学与医学研究的前沿领域。过去几十年, 受益于基因组学、蛋白质组学和神经生理学的发展, 脑疾病的研究主要在3方面取得进展: (1) 依赖大规模临床病人基因组测序, 特别是遗传家系的关联基因分析, 确定了一大批脑疾病相关联的风险基因变异, 显著推动了分子病理机制和疾病分型研

究, 为部分脑疾病的分子诊断提供依据; (2) 采用以大小鼠为主的啮齿类动物模型, 部分脑疾病在分子、细胞和环路方面的机制正逐步被阐明, 并促成从分子到行为各层次较完整病理理论的提出; (3) 这些研究成果推动脑疾病药物的研发, 已有部分疾病的新药处于临床试验不同阶段或已经上市。

尽管目前对脑疾病的理解和临床研究都取得了较大进展, 当前依然处于脑疾病研究的初级阶段。主要表现在3方面: (1) 仍有一大批脑疾病其发病机制基本不清楚, 比如基因突变相关的广泛性发育障碍疾病患者是如何导致孤独症样社交障碍的; 而对于已有部分了解的疾病, 目前的理论还很不完善, 甚至不正确而需要重新构建。例如, 尽管AD病人脑中发现 β -淀粉样蛋白($A\beta$)沉积或Tau纤维化, 这两个因素到底是AD病变的一种分子标记物还是所有AD病人的致病因素, 仍然存在很大分歧。(2) 多数脑疾病目前缺乏可靠地早期诊断技术和有效地治疗方法, 需要继续探索脑疾病的新理论, 开发新技术。精神疾病和神经退行性疾病的神经调制技术将可能成为一种有效的治疗方案。(3) 脑疾病药物研发失败率非常高。过去30年, 全球几大药物公司在AD治疗药物上投入了上千亿美元, 有1000多个新药进行了临床试验, 但至今依然没有可以有效逆转或延缓AD的药物上市。美国药品研究与制造商协会(PhRMA)对1998—2011年间的AD药物研发进行了统计, 数据表明, 这13年中, 制药商已取消或终止101个新药的开发, 只有4种药物上市, 已上市的4种新药也仅限于AD的短期对症治疗, 对5年期AD病程则仍然完全无效。

2.3 脑疾病研究新趋势

2.3.1 介观网络填补空白

当前对脑疾病的了解主要集中在分子细胞(微观)、组织和行为(宏观)层面。大脑是由多种细胞及其纤维束构成的复杂网络结构。这些不同类型细胞的分布规律以及特异联结方式构成了脑功能环路联结图谱(介观)。目前在介观层面对脑疾病的病理进程理解

是非常不清楚的。这一环节的空白，是脑疾病的理论最需要补充的部分，也是当前治疗策略研发困难的重要原因。大脑功能依靠的是神经环路的有序工作，这种环路层面机制的紊乱或损伤是各类脑疾病产生的主要原因，且神经环路层面的病变是先于临床症状或体征的表现。过去，受制于研究手段，介观层面关于环路的理解非常有限。基础神经科学发展到现在，科学家们普遍认为破解大脑奥秘最关键的任務就是从结构和功能等角度解析脑连接图谱。

介观层面的发现对脑疾病机理的认知是非常重要的。最近，德国科学家通过神经电活动荧光成像技术发现，AD模型小鼠脑内神经元普遍出现异常兴奋性电活动，这与先前普遍认为AD病变导致神经元活动能力的下降的观点是不一样的。另外，脑疾病个体的异常脑连接图谱的研究，也是神经调制疗法研发的基础。没有介观层面的发现，神经调制技术无法确定有效的切入点和策略。所以，填补介观脑连接图谱的认知空白，对于发展脑疾病的理论和治疗技术，推进精准医疗具有重要意义。

2.3.2 非人灵长类模型的优势

非人灵长类模型对脑疾病研究的重要性主要体现在两方面：（1）非人灵长类动物和人类具有在进化上相似性以及基因序列上的高度保守性，在所有动物中与人类在脑功能上的差距最小，其脑结构与人类比较接近。以非人灵长类动物开发的疾病模型与人类疾病相似性最大，基于这些模型的研究结论最能解释人类脑疾病的机理，因此是研究脑疾病的理想动物模型。（2）欧洲和美国均推荐用于治疗神经系统疾病的药物在进入临床试验前通过使用非人灵长类动物的安全性评价。另外，所有基于细胞和基因的治疗方法在进入临床一期前要求通过非人灵长类动物的安全性评价。

过去，基于啮齿类动物模型所获得的很多研究结论，在转化到人类疾病特别是脑疾病的研究中时，出现很多不一致的地方，这也许是导致神经系统疾病药物研发失败率居高不下的原因之一。安全性和可信度两方面原因都需要加大非

人灵长类模型的研究。再者，人与啮齿类动物在介观网络的连接和环路功能上差异是巨大的，利用相似性更高的非人灵长类模型开展对介观网络的研究成为国际热点。然而，非人灵长类动物模型的开发技术难度高、周期长、成本大，在啮齿类动物上广泛使用的胚胎干细胞同源重组技术还没成功应用于非人灵长类动物，基于病毒和受精卵的技术得到的嵌合体在生殖细胞性状遗传比率上很低，非人灵长类动物的个体差异显著、动物伦理和动物保护等问题也制约了非人灵长类模型的应用。当前，世界各国都注重非人灵长类模型的应用开发，也在不断尝试利用不同的技术提高模型开发成功率，降低成本和周期。技术开发主要方向一是提高可传代基因修饰模型的成功率，从而降低模型开发的成本，单倍体精子细胞遗传操作技术、病毒转基因、新一代基因编辑技术需要进一步优化；二是加快模型开发的效率，突破非人灵长类性成熟周期的限制，将体外遗传筛选、生殖细胞成熟技术应用到模型开发上。

2.3.3 单细胞研究是精确基石

神经系统是由多种细胞构成。过去受限于技术条件，大多数研究没有将这些不同类型细胞分开，所得到的结论是多种细胞不同数据的混合，特别是基因表达和神经元活动方面的数据，因而是不够准确的。近两年单细胞测序技术和标记技术飞速发展，单个神经细胞便可以获得其代表的细胞类型全部的基因表达信息，这对于从基因角度对神经元进行分型或分析是很重要的突破。同时，基于更细化的分类所进行的环路示踪和细胞标记，能够在单细胞连接组水平对疾病细胞的异常电活动和基因表达进行测量，从而获得更准确的病理数据。此外，依赖单细胞研究技术，寻找分子和环路特征数据，既是脑工作原理的核心内容，也是筛选可靠的生物标记物的必要途径。在生物标记物的发现方面，单细胞分析结果具备更高特异性，有利于脑疾病早期诊断指标的研究。单细胞技术已经在癌症研究上取得非常好的突破。由于癌变组织细胞的非均一性，组织块的病理诊断数据在诊断癌症发病进程上不够精确，通过单细胞研究将组织块内细胞单独分析后再进行分类统

计,生成的集群式基因分型能够很好地揭示癌症的发病原因和病变进程。单细胞技术对神经发育研究也很重要。神经细胞的谱系追踪是神经发育研究的重点,单细胞技术使得研究人员可以在单个细胞水平对一大群细胞进行基因分型分析,产生的新的分类谱系可以发现传统方法不能触及的发育新机制。

3 我国脑疾病研究的现状与成果

我国脑疾病研究团队规模总体较小。中国神经科学学会会员仅仅是美国的 1/8,按照人口密度计算,每万人神经科学研究人员指标更是只有美国的 1/30。脑疾病研究主要集中在“985”高校、中科院、军科院和著名研究型医院比较密集的地方,大多数高校和医院由于研究条件限制,不能深入开展机制研究,也没有开设相应教学课程。在此就该问题对中科院脑科学和智能技术卓越中心框架下的一些机构做简要描述。

中科院神经科学所是我国脑疾病研究的重要基地,在国际上具有较高影响力。自1999年成立以来,一直将脑疾病研究作为重点方向,作出了一系列世界领先水平的发现。例如,在孤独症研究方面,神经所研究团队的研究工作发表在 *Nature* 杂志上:通过构建携带人类 *MECP2* 的转基因猴模型及对 *MECP2* 转基因猴进行分子遗传学与行为学分析,发现 *MECP2* 转基因猴表现出类人类孤独症(广泛性发育障碍之一)的刻板行为与社交障碍等行为。此研究首次建立了携带类人类孤独症基因的非人灵长类动物模型,为深入研究其病理与探索可能的治疗干预方法提供了重要基础。在神经退行性疾病方面,神经所发表在 *Nature* 上的工作颠覆了星形胶质细胞在神经炎症中只起辅助作用的传统认知,拓展了多巴胺 D2 受体(Drd2)除了多巴胺能神经传导作用,亦控制着星形胶质细胞在神经元支持细胞和促炎症细胞之间的角色转换。该成果入选2013年度“中国基础研究十大进展”。根据“‘十三五’中长期科技规划”和“未来脑计划”部署,神经所将重点放在脑连接图谱和认知功能

重大基础问题、脑疾病和非人灵长类模型研究上。

中科院昆明动物所是我国西南地区脑疾病研究的重要基地。该所与中科院昆明植物所合作,从传统中药仙茅中发现了小分子化合物奥生乐赛特(*Orcinoside*)具有显著的抗抑郁症活性,深入研究发现其作用机理超越了传统的单胺类神经调质系统,而是作用于谷氨酸受体系统,因而在临床上可能发挥独特的快速起效功效。目前以上海精神卫生中心牵头实施的多中心CFDA II期临床试验显示了奥生乐赛特的有效性。由此可见,充分挖掘传统中药宝库,为发现有效的脑疾病治疗药物提供了具有我国特色和优势的研究策略。

此外,华中科技大学生命科学与技术学院首创了显微光学断层成像技术(MOST)能够对全脑神经连接进行扫描和三维重构,大大加快了介观脑环路研究。系列临床医院等机构在脑疾病关联基因分析和分型上也做出了国际领先水平的发现。各地方的研究机构在长期发展中都形成了自身的特色优势,取得了多方面的重要成果,限于篇幅,不能一一描述。

4 我国脑疾病研究的优势与不足

4.1 非人灵长类模型研究优势

由于发达国家过度的动物保护以及高额的成本和较长的周期,利用非人灵长类动物进行脑疾病研究并未在欧美国家得到快速进展。我国的灵长类动物资源丰富、饲养成本相对较低、政府和公众对非人灵长类动物研究相对比较支持。目前,我国非人灵长类动物基地已经形成西南、华南、华东和华北等基地,其中只有中科院上海分院神经所附属的基地专注于神经科学和脑疾病的研究。非人灵长类动物品种包括绒猴、食蟹猴、猕猴和树鼩等。同时,我国非人灵长类动物模型开发技术,如孤雄生殖技术、转基因和基因组修饰技术以及病毒技术在国际上也处于领先水平。2016年初,中科院神经所研究团队在世界上首次开发孤独症猴模型。该工作采用了精巢异体移植技术,大大加快雄性生殖细胞的成熟进度,

使得转基因猴的传代周期缩短一半。该技术在猴子上的成功应用，表明神经所在非人灵长类疾病模型的研发上已经处于国际领先水平。

4.2 临床资源优势

我国地域覆盖亚热带到亚寒带以及近海平原到内陆高原的各类生态类型，人种亚类包括东南亚、中亚、东亚和北亚各地区多民族成分，且在我国多个地区仍存在遗传成份比较纯的群体，人口遗传背景多样化为临床样本提供了丰富的资源，非常适合于遗传家系、大样本临床研究和疾病流行病学研究。

4.3 人才优势

我国是世界上大学生人数最多的国家，为推动生命科学和医学发展，在21世纪初高校改革工程中，支持建设了多个生命科学基地和医学院；同时，我国每年出国留学大学生中生命科学和医学占较大比例。近10年，国家和各地人才计划纷纷加大从海外引入中高端领军人才，这些回国人才逐步成为我国生命科学的核心骨干力量。我国脑科学人才队伍也同样如此。目前，我国东部沿海地区和中西部地区中心城市都建立了具有一定规模的脑科学研究队伍，这种分布有利于发挥人才团队根据区域优势差异化地开展脑科学和脑疾病研究。

4.4 科研协作和资源平台不足

现代科学发展规律表明，人才、思想云、基金、平台是创新活动发生的四个关键要素。在国外科学发达地区，科研协作和资源平台建设发挥了基础性作用，在推动时代突破方面往往成为决定性资源，比如现代医学特别是人类遗传学的发展就与欧美国家长期形成的良好的病人资料数据库资源有很大关系。然而，经过多年建设，我国高校和中科院科研机构虽然建立了各自的研究体系，但是在科研协作机制和资源平台建设上仍然非常薄弱。当前，脑科学发展的重要任务——全脑连接图谱，依靠一个单位是很难高效、高质量完成的。这是一个多学科交叉、高度依赖平台支撑的大科学项目。在智能化科技时代，脑科学研究需要与计算机科学、医学、

光电子学、材料学、智能控制、数学和药学等学科进行多方位多层次的研发合作。我国脑计划的主体脑科学和类脑智能，是一个跨学科的系统创新工程。科学史发展表明，科学理论突破和技术进步循环催化，学科交叉和外部技术的吸收融合，对生命科学与医学、智能科学的发展都是至关重要的。当前我国掌握以临床资源的医生科研群体，以基础科研为主的科研院所研究员群体，以工程技术研发、新药创制等为主的研发群体，尚未根据学科发展应有的交叉需求，以开放、共享的精神构建多方面有效的协作机制。主要原因是我国基础研究占GDP的比例仍处于非常低的水平，科研机构没有能力建设对学科发展很关键的大型共性技术和资源平台；同时，经费来源单一，在科研成果转化和脑疾病药物、医疗器材开发上转化率低。中国私人和企业成立的基金会已经有很大规模。国家应在政策层面推动和引导私人和企业基金会对基础科研形成长期资助，使得我国基础科学研究形成政府基金为主，私人和企业基金为补充的新型经费结构。这将一方面缓解单一依赖政府经费的压力，也将从生态上优化基础研究和应用转化研究的协作机制。欧美国家私人基金会对基础科研的资助对生命科学研究产生很大推动。麻省理工学院的脑疾病研究就受到Picower基金会，McGovern基金会和Stanley基金会的长期巨额资助。美国脑计划的形成，其背后就有Kavli基金会的推动，这是一家美国很有影响力的长期资助生命科学研究的私人基金会。非人灵长类动物模型是我国的研发优势之一，当前应当重点扩大建设非人灵长类动物模型基地和相关技术平台，以培养我国在该领域的领先地位，为我国脑科学和脑疾病研究进入国际一流水平提供资源支撑。再者，应从体制层面推动临床样本资源的共享和标准化，尽快建立脑科学和脑疾病的在线科研数据库平台和分析工具。

4.5 人才结构不佳

当前我国脑科学研究人才的特点是，领军人才不足，训练有素的青年人才匮乏，这导致我国脑科学研究

的产出效率和质量仍有较大提高空间。

当今发达国家中处于科学研究一线的主力军是经过博士科研训练的博士后、助研和副研青年科研群体，该群体年龄在25—40岁，属于最具创造力和精力旺盛的阶段。需要注意的是，我国该年龄段一大批优秀人才都在国外留学，在那里贡献了他们的创造力。当前，国家引才计划将大部分资源集中用于35—55岁的中青年阶段的人才身上，忽视了更年轻阶段人才培养的投入。这种现状导致我国长期处于对海外人才的依赖上。历史数据表明，这种人才结构使得我国科研依然以跟随式或仿制创新为主，而在原创科研项目的立项和源头创新性发现以及原创性发现的延续性上难以形成气候，某种程度上也导致我国科研领军人才的缺乏。研究美国20世纪科技进步的阶段特征可以发现，美国在“二战”前后大量吸引欧洲科研精英，推动美国科技水平迅速上升。但是之后本土人才成长起来形成更大的规模，这才是帮助美国科技水平赶超欧洲的关键力量。如何依靠内生性培养形成具有国际竞争力的人才团队，是我国政府和科研机构都需要研究的重要课题。

中科院脑科学和智能技术卓越中心，通过整合中科院和兄弟院校的脑科学和类脑研究的骨干队伍，在学科交叉、学术交流和激励机制上进行新的尝试，探索青年人才培养的新机制，希望为我国脑科学人才的培养作出重要贡献。

5 展望与政策需求

神经系统疾病的发病率明显增加，给社会带来了巨大的负担。阐明相关疾病的神经机制，是对这些疾病实现早期诊断和干预治疗的重要环节。

我国脑计划“一体两翼”的战略部署，和全球脑计划的目标都表明，脑疾病是未来医学和生命科学领域最重要最前沿的领域，它将显著提升交叉学科的整体科技水平，并催化万亿美元规模的脑健康产业的发展。但是，当前我国基础研究占国民GDP的比例仍处于非常低的水平，脑科学基础研究在基础科研中的比例与脑科学的学科地位、社会意义和产业引导潜力是不匹配的。

动物模型对病理研究与药物开发有重要意义。目前生物学界主要应用线虫、果蝇及大小鼠等模式动物，但孤独症、精神分裂等复杂精神症状往往很难在这些模式生物中得到真实的体现，因此是否可以用进化上尽可能接近人类的灵长类来构建精神疾病的动物模型就成为国际神经科学界的必须要面对的难题。对我国来说，非人灵长类资源尤其丰富，亟需抓住这一挑战与机遇，确立我国在国际上构建非人灵长类疾病模型的领导地位。面对激烈的国际竞争以及迫切的社会需求，政府加大对脑疾病研究的投入将有助于我国在脑科学领域取得重大突破，在国际上产生引领作用。

Major Brain Diseases: Basic and Clinic Aspects

Xiong Zhiqi¹ Xu Lin² Zhou Jiangning³

(1 Institute of Neuroscience, Shanghai Institutes for Biological Sciences, Chinese Academy of Sciences,
Shanghai 200031, China;

2 Kunming Institute of Zoology, Chinese Academy of Sciences, Kunming 650223, China;

3 School of Life Science and Technology, University of Science and Technology of China, Hefei 230026, China)

Abstract Brain diseases are critical challenges that need to be addressed by the nation as China are becoming a well-off society with a continuous expanding of the aging population. Pervasive developmental brain disorders, psychiatric disorders and neurodegenerative diseases devastate physical and mental health at different ages, and bring huge burdens to families and society, whereas effective therapeutic strategies are still very limited.

Given many of these diseases have been intensively investigated at cellular and molecular levels, there are still huge gap at the circuit level how diseases progress. To circumvent this conundrum, scientists are modeling human diseases on animals with higher similarity to human and unveiling the underlying mechanism at single cell and circuit levels. Advances of optogenetic technology as well as cell-type specific manipulation and labeling approaches make it feasible to couple tracing and recording of different micro-circuits with cognitive, emotional and behavioral functions. Meanwhile, non-human primate (NHP) animals resemble human with higher proximity when compared to rodent or low species, and can be used for the development of disease models, especially those associated with sophisticated cognitive or psychiatric functions. As China has large collections of NHP resources, and the public society shows higher tolerance of research activity using NHP animals, scientists should utilize this advantage to develop NHP disease models, which will cultivate world-wide leadership in both basic and clinic neuroscience. Currently, NHP research centers in Shanghai (ION), Kunming (KIZ) and Beijing are developing brain disease models. Transgenic macaque with overexpressed MECP2 that models human autism spectrum disorder was successfully generated in Shanghai. New imaging techniques and big-data tools should be developed to map neuron connectome of whole NHP brain at both structural and functional levels. Furthermore, genetic modified NHP animal models that mimic disease brains challenge current genetic engineering techniques such as CRISPR/Cas9, which should be further modified to reach higher fidelity and lower expenditure of animals and time. Precision medicine of brain diseases requires dissection of molecular and cellular pathology at single cell level. The emerging single-cell sequencing technology enables whole-genome gene profiling of a single cell, making the dissecting of pathological molecular mechanisms more accurate. Research of brain disease is at a historical critical period, and new breakthroughs demand more united efforts from the government, scientists, doctors and enterprises. There is still considerable space to build new collaboration mechanism among these communities, especially basic scientists and clinic doctors. Although China has the largest population in the world, originated findings using Chinese patient samples still account for a very little portion of the world scientific progress. The development of research power for independent original innovation requires substantial advances on the above challenges, and will define the leadership of Chinese research in the world.

Keywords single-cell technology, non-human primate model, Mesoscopic network, brain diseases, whole-brain connectome

熊志奇 中科院上海生命科学院神经科学研究所研究员、所长助理, 中科院脑科学卓越创新中心脑疾病机理研究部负责人。1992年本科毕业于华西医科大学, 1995年中科院上海药物所硕士毕业, 2000年获贝勒医学院博士学位, 2000—2003年美国杜克大学神经生物学系博士后, 2003年至今任中科院神经科学所研究员、博士生导师。2003年获中科院“百人计划”支持, 2005年入选上海市“浦江人才计划”, 2008年获中科院上海分院杰出青年科技创新人才奖, 2009年获国家杰出青年基金, 2012年入选上海市优秀学科带头人, 2013年获中科院“优秀研究生指导教师”奖以及张香桐基金会青年神经科学家奖。入选国家“百千万人才工程”并获得“有突出贡献中青年专家”荣誉称号。主要研究脑发育疾病的机理, 以 Rett 综合征关联基因 CDKL5 和 MeCP2、Angelman 综合征关联基因 Ube3A 以及发作性运动障碍 (PKD) 基因 Prrt2 为切入点, 研究它们的生理性功能与机制, 揭示认知和运动系统发育和功能的原理; 另一方面结合基因突变导致的异常, 阐明认知功能障碍和运动障碍的分子, 细胞和神经环路机制。E-mail: xiongzhiqi@ion.ac.cn

Xiong Zhiqi Senior investigator and the head of the Laboratory of Neurobiology of Disease in Institute of Neuroscience in Chinese Academy of Sciences (CAS), he is also the director of the department of brain disease research in Excellence Center of Brain Science and Intelligence Technology in CAS. Dr. Xiong received his Bachelor's degree in Pharmacy in 1992 from West China University of Medical Sciences (Sichuan University), MS in 1995 from Shanghai Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Sciences, and Ph.D. in 2000 from Baylor College of Medicine. He was a postdoctoral research associate at Duke University Medical Center from 2000 to 2003. Research in Dr. XIONG's laboratory aims to understand the molecular and synaptic basis of neurodevelopmental disorders such as rett syndrome, autism spectrum disorder (ASD), and movement disorders such as paroxysmal kinesigenic dyskinesia (PKD) and ALS. E-mail: xiongzhiqi@ion.ac.cn