如何更有效地清洁大脑

科学家用光声联合刺激治疗阿尔茨海默病取得了较好效果

一次大汗淋漓的锻炼后，大部分人恐怕等不及来一次痛快的淋浴，冲洗掉皮肤上的汗液和黏腻感。事实上，我们的身体内部也在不断地自我清洁：淋巴系统、排尿和排泄过程等，都在帮助清理身体内部的废物。

那么在我们触及不到、长时间极其活跃的大脑中，清理过程又是如何进行呢？有很多研究发现，睡眠时的大脑主要功能之一就是清理脑内的垃圾，包括有毒的蛋白质、二氧化碳和细胞代谢的废物、毒素等。如果一段时间内睡眠不足，我们会有很直观的感受，例如会感觉头很沉重，似乎不清醒，精神和记忆力也会显著下降。而连续几天不睡觉，更是像受到残忍的酷刑一样难受。

在极其忙碌和疲惫的一天后，美好和充足的睡眠无疑是每个人都想要的最好解药。睡眠的好处怎么说，或许都不为过。睡眠不仅帮助我们清除繁杂，保留关键的记忆，也会通过自我清洁，让我们再次醒来时元气满满、毫无负担地迎接新的一天，不用担心英年早呆。这也促成了巴西著名的神经科学家米格尔·尼科莱利斯在其《脑机革命》一书中所描述的：“人脑是迄今宇宙中最为复杂的有机体”。

清理脑子中的废物

近期，圣路易斯华盛顿大学医学院的研究人员在《自然》上发表了一项研究，他们表示，当人在清醒状态时，大脑中数以百亿级计的神经元放电并不同步，这是为了有效处理各项认知任务中庞大复杂的信息。

但在睡眠和麻醉状态下，这些神经元的行为会变得相似和同步，形成能检测到的神经活动尖峰——脑波，例如在非快速眼动睡眠出现的三角波（0.5Hz~4Hz）、θ波（6Hz~10Hz）和纺锤波（12Hz~15Hz），以及做梦阶段出现的波纹波（140Hz~200Hz）。当这些神经元的行为变得相似时，它们无法处理多样的信息，神经系统也就进入了无意识状态。

这项新研究的核心发现是，这些脑波的出现可以促使脑间质液（ISF）产生大振幅、有节奏的离子振荡。这些高能的离子震荡可以促进新鲜的脑脊液进入脑间质中，从而有助于清除其中的废物。研究人员将这个过程比喻为一起放电的神经元在一起“淋浴”，清除神经元活动产生的各种废物——这是大脑清除废物过程中的关键一步。

神奇的γ脑波

在清醒时，这种可检测到的脑波较少出现。大脑中的各个脑区基本上都是一些小而不规则的脑电活动，也称为背景脑电波。这其中会出现多种频率范围内的波形，包括δ波（0.5Hz~4Hz）、θ波（4Hz~8Hz）、α波（8Hz~13Hz）、β波（13Hz~30Hz）和γ波（30Hz~100Hz）等。

不过，美国麻省理工学院皮考尔学习与记忆研究所的科学家Li-Huei Tsai和同事发现，增加大脑中更常在白天出现的、40Hz的γ波的强度，也会促进大脑中废弃物的清理过程。γ波对于注意力、感知和记忆过程十分重要。当我们集中注意力时，特定脑区的γ波会增加，这与认知功能的提升密切相关。

此前，他们曾发现在神经退行性疾病出现之前，在小鼠体内40Hz的γ波有减少的迹象。于是，他们开始尝试以40Hz频率闪烁的LED灯刺激小鼠的视觉皮层，并发现这一过程可以减少这一脑区的β-淀粉样斑块堆积。这项研究于2016年发表在了《自然》杂志上。

在这之后，有很多的研究包括近期的研究，陆续证实不仅是动物身上，在人类中，通过一些非侵入性手段增强大脑中神经元产生的40Hzγ波的同步性和强度，有助于清除导致阿尔茨海默病的病理性蛋白——β-淀粉样蛋白。

这也引发了很多人的疑问：为什么是40Hz，而不是其他频率的脑波？这其实也是Tsai和同事一直费心尽力想要去回答的问题。8年之后，他们终于可以回答了。他们的新研究和圣路易斯华盛顿大学医学院的研究在同一天发表在了《自然》期刊上。

研究中，他们测试了非侵入性的、40Hz的光声联合刺激，在天生患阿尔茨海默病的5XFAD小鼠中的效果。他们的研究复现了此前的成果，即40Hz的刺激可以促进多个脑区40Hz的神经活动，包括前额叶皮质。这个过程可以降低这些脑区中的β-淀粉样蛋白水平。

更深入的测序研究显示，在这种刺激下，小鼠大脑中神经元的一个子集——称为VIP中间神经元，产生几种肽的水平会显著上升。此前，研究人员已经发现一些神经肽的释放，和大脑节律的频率有关。不过，意外的是，研究人员发现其中一种特殊的神经肽可以抵抗阿尔茨海默病——这就像是解药就生长在有毒植物的附近。这种神经肽可以促进胶状淋巴系统的清除作用，具体包括可以促进脑内动脉的波动，增加胶状淋巴管的直径，促进星形胶质细胞代谢和AQP4的运输。最终，其增加了脑组织中的液体流动，促进整个清除过程。

目前，Tsai的研究团队已经将用40Hz的光声联合刺激治疗阿尔茨海默病推进到临床阶段，并取得了相对较好的效果。

睡眠可以更有效清洁大脑吗？

无论大脑是睡着还是苏醒时，神经科学家们永远都对它抱有好奇心，而这也促进了更加丰富的科学探索。近期，英国帝国理工学院的科学家Nicholas P. Franks在《自然·神经科学》上发表了一项研究。他们测量了在清醒、睡眠和麻醉情况下，一种常见的荧光染料（FITC-dextran）在雄性小鼠大脑的运动，以及大脑对这些分子的清除能力。

令人意外的是，他们发现大脑在清醒时，清理垃圾的能力比睡眠和麻醉时更强，而不是更差。这也挑战了2013年一项发表于《科学》的研究的结论——睡眠时，大脑主要的功能是清除废弃物。在这项2013年的研究中，罗切斯特大学医学中心的科学家通过追踪四甲基铵在小鼠大脑的活动，发现睡眠和麻醉期间，脑组织中间质空隙增大，会增加脑脊液和间质液的对流。

根据Franks和同事在新论文中的说法，他们和2013年论文的研究人员对于在睡眠和麻醉状态下，“荧光染料从小鼠脑脊液进一步进入皮质”这一活动的理解并不相同。2013年的研究认为这些分子以更快的速度进入到了皮质中，表明大脑对废弃物的清除加快了。

不过Franks和同事认为，在任何大脑区域的染料浓度指的是染料进入速率和离开速率之间的差异。因此，睡眠和麻醉中染料对脑组织渗透率的增加，或者说染料在脑组织中的浓度增加，也可以解释为清除率降低，而不是进入的速率增加。

据《科学》新闻的报道，一些研究人员认为这项新发现是对睡眠清除理论的严重打击，然而另一些研究人员则表示，这篇新论文的方法与早期研究的方法差异太大，无法提出可信的挑战。不过，还有一些研究人员表示，大脑可能有多种废物清除机制，染料等小分子可能通过不同于β-淀粉样蛋白等大分子的方式离开大脑。

大脑研究中仍然还有无数的未知……

据环球科学