

潘明敏,王启阳,岳广欣. 小鼠脑图谱及其分析技术应用研究进展 [J]. 中国实验动物学报, 2025, 33(7): 1053-1063.
PAN M M, WANG Q Y, YUE G X. Research progress on applications for the mouse brain atlas and its analysis techniques [J].
Acta Lab Anim Sci Sin, 2025, 33(7): 1053-1063.
Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2025.07.012

小鼠脑图谱及其分析技术应用研究进展

潘明敏¹,王启阳²,岳广欣^{1*}

(1. 中国中医科学院中医基础理论研究所,北京 100700;2. 河南省中医院
实验管理中心,郑州 450046)

【摘要】 小鼠作为神经科学研究中的核心模式生物,其全脑图谱构建正经历由传统解剖学向多维分子层面解析的技术跃迁,标志着脑科学研究方法正迈向更高分辨率与系统性的新阶段。空间转录组学技术突破显著提升脑科学研究的生物学内涵,为神经环路动态演变及脑细胞多样性提供新范式。应用传统解剖学定位、分子连接组学单细胞解析及功能成像宏观动态追踪,脑图谱研究实现“分子-环路-行为”三维整合,构建了神经环路动态重塑的分子调控网络。但当前仍然面临技术整合挑战。脑参考图谱在脑稳态机制解析、神经疾病(如焦虑症)异常环路代谢特征定位及药物靶点筛选等方面具有重要应用前景。未来脑图谱的研究需推动多模态技术融合与跨维度数据整合,实现从静态结构到动态功能网络的精准解析,为神经科学研究提供革命性工具。

【关键词】 脑图谱;高通量测序技术;转录组学;神经疾病

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1005-4847 (2025) 07-1053-11

Research progress on applications for the mouse brain atlas and its analysis techniques

PAN Mingmin¹, WANG Qiyang², YUE Guangxin^{1*}

(1. Institute of Basic Theory for Chinese Medicine, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China; 2. Henan Province Hospital of TCM-Experimental Management Center, Zhengzhou 450046, China)
Corresponding author: YUE Guangxin. E-mail: yuegx73@hotmail.com

【Abstract】 Mice are a core model organism in neuroscience and are undergoing a technological transition in whole-brain atlas construction, as researchers shift from traditional anatomical approaches to multidimensional molecular-level analysis. This marks a new phase in brain research methodology, characterized by higher resolution and systemic integration. Spatial transcriptomics technologies have significantly advanced the biological depth of neuroscience studies, offering novel paradigms for exploring dynamic neural circuit evolution and cellular diversity in the brain. By combining traditional anatomical localization, single-cell molecular connectomics, and functional imaging for macroscopic dynamic tracking, brain atlas research achieves “molecule-circuit-behavior” tri-level integration, thereby constructing molecular regulatory networks underlying dynamic neural circuit remodeling.

【基金项目】 国家自然科学基金面上项目(82174251),中国中医科学院科技创新工程项目(KYG202406),中央级公益性科研院所基本科研业务费专项(YZX-202331)。

Funded by the National Natural Science Foundation of China (General Program) (82174251), the Scientific and Technological Innovation Project of the China Academy of Chinese Medical Sciences (KYG202406), Central Public Welfare Research Institutes Basic Scientific Research Business Fee Special Fund (YZX-202331).

【作者简介】 潘明敏,女,在读博士研究生,研究方向:情志病的中医方证。Email:pmmgirl@126.com

【通信作者】 岳广欣,男,博士,研究员,博士生导师,研究方向:情志病的中医药防治基础及方证相关。Email:yuegx73@hotmail.com

However, current challenges persist in technical integration. Reference brain atlases hold great promise for elucidating brain homeostasis mechanisms, identifying abnormal circuit metabolic features in neurological disorders (e. g., anxiety), and screening therapeutic targets. Future brain atlas research must advance multimodal technology fusion and cross-dimensional data integration to achieve precise mapping from static structures to dynamic functional networks, and thus provide revolutionary tools for neuroscience.

【Keywords】 brain atlas; high-throughput sequencing technology; transcriptomics; neurodegenerative diseases
Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

小鼠作为神经科学研究的重要模型生物,其脑图谱的构建与解析是理解大脑结构和功能的关键^[1-3]。技术的不断进步极大地拓展了研究人员对小鼠脑部神经网络的认识^[4-6],也显著提升了脑图谱的生物学价值,精细的脑图谱构建使研究人员能够深入的研究神经元之间的连接关系^[7-9],并探讨这些连接如何影响行为、情绪和记忆等生理功能^[10-12],这些突破为系统解析神经环路的动态演变提供了新的维度,同时也为全面揭示小鼠脑细胞的多样性开辟了新的研究途径。

当前,脑图谱研究的范式正在从“结构-功能关联”逐步向“分子-环路-行为”三维(3D)整合转变。脑图谱研究技术的进步发展不仅揭示了脑细胞多样性还阐明了神经环路的动态重构分子基础,为理解认知功能及神经精神疾病提供了崭新的视角和研究依据^[13-14]。

1 小鼠脑图谱的构建

脑参考图谱是一种多用途的工具,不仅可用于神经解剖学教学,还能用于确定不同大脑区域的通用名称,帮助定位和分析数据收集的位置。大脑图谱的完善与神经解剖学领域的发展密切相关。近年来,随着小鼠全脑图谱绘制项目的推进,新数据类型不断涌现,细胞结构的精细特征逐渐揭示,推动了小鼠脑神经解剖学的显著进展^[15-18]。

1.1 基于基础解剖研究的二维(2D)参考图谱

神经科学研究中,2D 脑参考图集作为重要的标准化工具,在脑区定位和神经解剖研究中发挥着关键作用。其中,PAXINOS 和 FRANKLIN 编著的《立体定位坐标中的小鼠大脑》(The mouse brain in stereotaxic coordinates, MBSC)^[19]和艾伦脑科学研究所发布的《艾伦参考图集》(The allen reference atlas, ARA)^[20]是最具代表性的两种参

考图集。MBSC 图集基于尼氏染色(Nissl staining, Nissl)和胆碱酯酶染色(acetylcholinesterase staining, AChE)的新鲜鼠脑切片所构建,共绘制 100 张冠状面(间隔 120 μm)和 32 张矢状切面图。该图集采用与其他模式动物(如灵长类)一致的 3D 坐标体系和统一的解剖学术语体系,成为神经科学领域最早获得广泛认可的小鼠脑研究标准参考工具,为后续研究提供了重要的基础框架。

另一神经解剖学研究的重要工具则是艾伦脑研究所的 ARA 图集。该图集以 C57BL/6J 8 周龄雄性小鼠为模板,采用双光子显微镜技术对 Nissl 染色样本进行数据采集,通过先进的计算信息学处理,最终生成 132 张冠状面(间隔为 100 μm)和 21 张矢状面(间隔为 200 μm)高分辨率 3D 重建图谱^[20]。ARA 图集创新性地采用颜色编码系统对脑区进行标准化区域标注,配合层级注释和遗传标记物信息表,实现了对脑组织结构的精细划分。这种多维度的数据呈现方式显著提升了图谱的实用价值,为神经科学研究提供了重要的标准化参考工具。

1.2 基于分子和连接组学的数字 3D 脑细胞图谱

随着研究技术的不断更新,逐渐积累了大量关于小鼠大脑的有效信息,其中包括基因表达谱^[21-22],中尺度神经连接组^[17,23],以及 Cre 重组酶驱动的转基因表达模式^[24-25]等多模态信息。传统 2D 脑图谱在数据整合与分析方面显现出明显局限性,这推动了 3D 数字化脑细胞图谱的发展。该新型图谱通过空间信息的精确重建,为神经科学研究提供了更全面的数据支撑平台。艾伦脑科学研究所传统二维脑参考图谱(ARA)的基础上,开发了首个 3D 小鼠脑通用坐标框架(Allen Mouse Brain Common Coordinate

Framework, CCF)。该框架通过整合分子、细胞、系统和行为等多层次数据,为小鼠脑结构与功能研究提供了标准化空间参考。CCFv1 以 ARA 的 200 个 2D 结构为基础,采用 200 μm 体素分辨率,通过插值计算将单侧半球重构为 3D 模型,并利用中轴线对称映射生成对侧半球^[26]。2014 年发布的 CCFv2 进一步优化了分辨率(100 μm),并将 ARA 的 860 个 2D 注释结构转换为 3D 形式,同时支持全脑中尺度连接数据的映射与可视化^[17],该这一进展显著提升了小鼠脑图谱的精确性和应用范围。

为进一步提升小鼠脑图谱的精度,艾伦脑科学研究所随后几年中绘制出一套完整的高分辨率小鼠 3D 大脑图谱^[27]。该图谱参考了 1675 只 C57BL/6J 小鼠的一系列双光子断层扫描图像,并通过整合高分辨率平面内序列双光子断层扫描图像数据与 100 μm 的 Z 轴采样技术,研究人员构建了一个具有 10 μm 体素分辨率的平均模板大脑。CCFv3 版本采用层次化结构划分,将全脑精细标注为 43 个等皮质区、329 个皮质下灰质结构、81 条纤维束及 8 个脑室结构(每半球)。该图谱首次实现了 3D 空间内的全脑系统化分区与注释,并整合了多模态数据集,涵盖组织学染色、免疫组化、转基因表达、原位杂交及逆行示踪连接性实验等数据,为神经科学研究提供了更全面的结构-功能参考框架。

蓝脑细胞图谱是针对小鼠大脑每个细胞的数字 3D 图谱,展示了基于全脑 Nissl 染色和基因表达染色数据,通过算法重构的细胞位置^[28]。该图谱通过整合数百个全脑组织染色数据,提供了小鼠整个大脑全部区域准确的细胞数量,其中涵盖了 737 个大脑区域中所有兴奋性和抑制性神经元、星形胶质细胞、少突胶质细胞和小胶质细胞的密度和空间分布,该图谱不仅支持小鼠大脑各区域的可视化,还可用于免费下载数据,以进行进一步的分析与建模。

1.3 基于功能成像技术的神经连接图谱

随着脑参考图谱的不断发展,需要获取神经元的完整形态及全脑神经元结构图谱。功能性磁共振成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI)是公认的静息状态功能连接的金标准临床神经成像技术,近年来,高场强 fMRI(如

7T)通过提升信噪比和分辨率能给精准捕捉脑功能连接及皮层分层结构^[29-31]。快速成像技术缩短扫描时间,减少运动伪影,支持动态脑活动实时追踪;多模态融合(结构磁共振成像、磁共振波谱、脑磁图)整合多维度数据,突破单一技术限制,增强脑网络解析能力。然而,7T 设备昂贵且维护复杂,限制临床普及;超高分辨率易受磁敏感伪影干扰,深部信号丢失;多模态时空分辨率差异导致数据对齐困难,算法开发复杂;海量数据处理依赖高性能算力,分析周期长。总体而言,技术革新显著提升了脑机制解析精度,但硬件成本、算法整合与算力瓶颈仍制约其广泛应用。

KRONMAN 等^[8]利用 MRI 技术和光片荧光显微镜构建了一个涵盖胚胎期到成年期的鼠大脑 3D 图谱,该图谱覆盖了多个关键发育时间点,包括胚胎期的 E11.5、E13.5、E15.5、E18.5,以及出生后出生后日(postnatal day, P)4、P14、P56 等时间点,以高分辨率捕捉大脑结构的细微变化。通过多模态成像技术的融合与数据对齐,展示了从胚胎期到成年期小鼠大脑各脑区的发育演变与神经纤维连接^[32]。每个发育阶段的图像不仅揭示了大脑的整体结构,还能清晰显示各个脑区的发育动态以及神经网络的形成过程,并且支持在同一 3D 空间内对不同发育时间点进行直观比较。

骆清铭教授团队研发的显微光学切片断层成像(micro-optical sectioning tomography, MOST)系统创新性的采用机械切削与光学成像相结合的策略,为神经科学研究提供了突破性的高分辨率 3D 成像工具。该技术核心在于通过对塑性包埋样本进行交替层析成像(轴向分辨率 1 μm)和机械切削,实现了完整鼠脑的高精度 3D 重构,并生成了具有高分辨率的连续图像数据集^[33-35]。在技术优化方面,骆教授团队针对不同样本特性开发了系列改进方案:对于非荧光标记样本,通过整合共聚焦成像技术有效抑制了背景荧光干扰;针对荧光标记样本,则发展出 fMOST 系列(包括单/双光子版本)和基于结构光照明全脑精准成像系统(brain-wide positioning system, BPS)。这些衍生技术在保持高分辨率优势的同时,通过创新性设计(如 BPS 采用结构光照明和切削-成像分离策略)显著提升了成像效率。值得注意的

是,虽然 fMOST 系统通过自动化流程解决了传统手工操作的局限性,但全脑成像周期仍长达数周,这一技术瓶颈有待进一步突破。

fMOST 高分辨率 3D 重建系统的应用显著推动了中枢神经系统研究的发展。研究团队利用该技术,成功完成了对小鼠前额叶皮层 6357 个单神经元进行的全脑范围的投射追踪和图谱重构,构建了目前国际上规模最大的小鼠全脑介观神经联接图谱数据库^[36]。使用 6357 个小鼠前额叶皮层(prefrontal cortex, PFC) 投影神经元的单神经元重建,确定了 64 个投射组定义的亚型,发现了 64 类神经元投射亚型,揭示了空间分布规律和 PFC 内外轴突投射的组织学原理。借助病毒追踪、荧光显微光学断层扫描技术,分别解析了正常与阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD) 模型鼠中基底前脑神经元的长程投射模式^[37]。利用 fMOST 以 $0.23 \mu\text{m} \times 0.23 \mu\text{m} \times 1 \mu\text{m}$ 体素分辨率获取了全脑连续数据集,绘制了基底前脑神经元带有突触信息的全脑投射图谱,并且进一步分析了神经环路的投射模式和关键脑区内突触前结构的分布规律。

2 图谱数据的整合处理

脑图谱数据的整合处理是指将不同研究实验、技术平台和来源的脑结构数据统一处理和整合,以构建一个系统化且综合一致的脑图谱资源^[38-39]。该过程包括不同数据集的标准化处理,该过程包括不同数据集的标准化处理,通过在相同的空间坐标系下对齐数据,以便进行比较和分析。脑图谱数据整合需突破多模态技术的内在局限性与系统异质性。当前主流技术虽在空间分辨率(如 MERFISH 单细胞级定位)或通量(如 Slide-seq 百万级基因检测)方面取得突破,但其技术参数的权衡(如 Stereo-seq 的视场-分辨率矛盾)与操作瓶颈(如 STARmap PLUS 的信号放大噪声)形成系统性约束。本文通过量化分析四类技术的核心参数(表 1),揭示其整合应用的互补性与挑战。

2.1 MERFISH 技术基于图像的单细胞空间分辨转录组学

基于图像的转录组学方法为测量单个细胞中 RNA 的表达和空间信息提供了强有力的技术

支撑^[3,40-41]。多重容错性荧光原位杂交(multiplexed error-robust fluorescence in situ hybridization, MERFISH) 技术是一种高分辨率的空间转录组学技术,可以将选择好的基因制成编码探针,通过组合标注、抗错编码、顺序成像 3 个步骤,结合标识细胞位置的染色结果,在单细胞水平上鉴定数千种 RNA 的拷贝数和空间定位,实现高空间分辨的基因组表达测量。MERFISH 技术通过实时成像突破传统静态限制,动态监测细胞在不同生理状态下的转录组特征,结合图像分析及机器学习方法处理复杂空间数据,克服高固定定位限制,利用精确探针设计与成像策略提升信号捕获稳健性,推动细胞功能与组织结构的解析;然而,其多轮成像(平均 12 轮)导致单样本耗时 72 h,探针设计严苛限制可检测基因上限,荧光基因光漂白降低重复成像保真度,且依赖冰冻切片样本易引发 RNA 降解,显著降低低丰度转录本检出率。

在脑图谱构建中, MERFISH 技术与单细胞 RNA 测序(single-cell RNA seq, scRNA-seq) 的多模态整合应用实现了跨尺度细胞图谱的突破,构建了小鼠全脑层级化细胞分类体系:34 大类神经元亚型的空间分布规律到 5322 个细胞集群^[42], 该图谱能够将每种细胞的转录组特征与其空间位置高度对应,从而清楚地观察到大脑解剖结构与细胞类型之间的关系。同时在这两种技术的联合应用下进一步创建了含超 1000 万脑细胞的空间-分子关联图谱,覆盖 1100 余基因的表达信息,实现单细胞全转录组特征与 3D 空间坐标的精准映射^[43]。该图谱可以系统的解析分析各个脑区的细胞类型和组成,推断细胞子类之间的特异性相互作用,预测配体-受体之间的分子关系及细胞-细胞相互作用的功能。

2.2 Slide-seq 高空间分辨率全基因组表达测量

测量分子在组织中的位置对于了解组织的形成和功能至关重要。Slide-seq 是一种能够以 $10 \mu\text{m}$ 微珠阵列实现单细胞分辨率的空间转录组学分析^[44-46]。Slide-seq 技术作为空间转录组学的核心技术之一,能够在细胞组织中获取更精准的基因表达信息,为空间转录组学领域提供了强大的工具。其微珠探针捕获转录本的策略虽显著提升了空间解析能力,但探针密度限制平均捕

表 1 四类空间分辨转录组技术核心参数对比

Table 1 Comparison of core parameters among four categories of spatially resolved transcriptomics technologies

参数维度 Parameter dimension	多重容错性荧光 原位杂交 技术第五代 MERFISH5	滑动测序技术 Slide-seq	大视场纳米级分辨率时空 组学技术 Stereo-seq	空间分辨的转录本扩增子 读出映射增强技术 STARmap PLUS
空间分辨率 Spatial resolution	0.1 μm (单细胞) 0.1 μm (single cell)	10 μm (微珠) 10 μm (beads)	0.5 μm (亚细胞) 0.5 μm (subcellular)	0.2 ~ 0.3 μm (原位测序) 0.2 ~ 0.3 μm (<i>in situ</i> sequencing)
视场面积 Field of view area	1 cm^2	3 mm^2	1 cm^2 (常规) 1 cm^2 (regular)	0.5 mm^2
样本兼容性 Sample compatibility	冰冻切片 Frozen sections	冷冻/石蜡切片 Frozen/paraffin sections	冷冻切片 Frozen sections	冷冻切片 Frozen sections
检测通量 Detection throughput	10 050 基因 10 050 genes	20 000 基因 20 000 genes	1090 基因 1090 genes	160 ~ 1020 基因 160 ~ 1020 genes
研究器官 Organ studied	小鼠下丘脑视前区 Mouse hypothalamic preoptic region	小鼠大脑、肝和肾 Mouse brain, liver and kidney	小鼠大脑、胚胎 Mouse brain, embryo	小鼠视觉皮层区 Mouse primary visual cortex
主要优势 Key advantages	检测效率相对较高 Relatively high detection efficiency	高通量大, 高兼容性 High throughput and broad compatibility	高分辨率、高兼容性 High resolution and broad compatibility	多组学、高精度动态解析 Multi-omics high-resolution dynamic resolution
主要限制 Key limitations	需要专用设备, 价格昂贵 Requires specialized equipment, price expensive	捕获面积较小 Small capture area	数据量爆炸 Large data volume	探针设计复杂 Complex probe design
数据处理耗时 Data processing time	72 h	48 h	120 h	36 h
技术成熟度 Technology maturity	高(商业平台) High (commercial platform)	中(半自动) Medium (semi-automatic)	低(原型机) Low (prototype)	中(实验室工具) Medium (laboratory tool)

获效率较 scRNA-seq 更低,同时微珠间距引发的邻近信号干扰进一步影响空间解析精度;尽管该技术可优化样本预处理及冷冻组织空间分析,具备高分辨率与大组织扩展性,但全脑图谱构建需消耗 1.2×10^6 微珠/样本,单次成本超 1.2 万元,制约了其大规模应用。

将 Slide-seq 与高通量单核 RNA 测序相结合,可以实现 440 万个 $10 \mu\text{m}$ 像素的分辨率量化全基因组表达,使细胞类型能够系统地定位到单个大脑区域^[45]。研究进一步揭示了小鼠全脑各个解剖结构中的细胞类型组成,包括中脑、脑桥、延髓和下丘脑。目前的研究分析已涵盖小鼠大脑中约 90% 的细胞类型。利用 Slide-seq 成功构建出小鼠和人类睾丸中的空间基因表达模式基因图谱^[47]。此外,利用该技术准确再现了已知的细胞类型和亚型定位模式,并进一步将细胞类型重现在小脑和海马内,解析了小鼠小脑梨状细胞

层(又称 Purkinje 细胞层)的基因空间表达模式,还定义了小鼠在创伤性脑损伤模型中的细胞类型特异性反应及其时间演变规律^[44]。

2.3 Stereo-seq 大视场与单细胞分辨率的新方法

大视场纳米级分辨率时空组学技术 (spatial enhanced resolution omics sequencing, Stereo-seq) 的 DNA 纳米球条形码系统(每个微珠含 120 nt 独特序列)突破光学衍射极限,实现 $0.5 \mu\text{m}$ 亚细胞级定位,可在同一样本中同时解析组织、细胞、亚细胞及分子 4 个尺度的空间转录组信息^[48-50]。Stereo-seq 技术通过高通量测序结合空间解析能力,可同时分析数千基因在多细胞内的表达,为解析细胞基因表达、形态与微环境互作提供系统性研究平台,显著提升单细胞分辨率的空间转录组学研究水平,并为神经科学探索提供新方向。然而,其超大视场($1 \text{ cm} \times 1 \text{ cm}$)导致单切片原始

图像达 12 TB, 实际分辨率降至 $2.5 \mu\text{m}$; 此外样本透化时间梯度 (15 ~ 45 min) 引发区域性 RNA 降解, 致使皮层深层神经元转录本检出率下降。

利用 Stereo-seq 技术建立了小鼠器官发生的时空转录组图谱, 进一步解析小鼠胚胎发育中晚期器官发生的基因空间表达模式^[51]。该图谱包含了 53 个矢状切片, 解析全胚胎范围的转录组时空动态变化。其中 13 个切片来自同一个 E16.5 胚胎的不同切面, 是目前唯一覆盖胚胎发育接近终末期的 3D 空间转录组图谱。研究通过强连通分量算法对每个切面的胚胎进行聚类分析, 鉴定了与各时间点相匹配的主要组织和器官, 例如皮肤、骨骼、肌肉、心脏、肺等及其组织特异性的表达信息, 并利用哺乳动物胚胎发生轨迹 (trajectories of mammalian embryogenesis, TOME) 分析算法对不同时间点胚胎的功能器官区域构建了发育轨迹图。在单细胞水平上, 对 E16.5 的小鼠胚胎进行了基于影像的单细胞分割, 将捕获率较低的细胞进行过滤之后, 获得 281 377 个细胞, 平均每个细胞有 1107 个 UMI 以及 529 个基因。

2.4 STARmap PLUS 高分辨率下的数据对齐和比较

空间分辨的转录本扩增子读出映射增强技术 (STARmap with protein localization and unlimited sequencing, STARmap PLUS) 通过锁式探针扩增技术实现 mRNA 信号的原位放大, 其独特的双重扩增策略 (滚环扩增 + 线性扩增) 显著提升低丰度转录本检测灵敏度^[52-53]。不同于解离组织分离单细胞的测序技术, STARmap PLUS 可以在冷冻组织切片上原位处理样品, 在保留空间信息的同时, 将样品处理过程本身对细胞基因表达的影响降至最低, 主要用于理解组织结构和细胞功能。STARmap PLUS 技术通过冷冻切片直接原位测序避免细胞解离损伤, 结合超分辨率显微成像与高通量 RNA 测序, 实现高空间分辨率 (单细胞 RNA 精确定位) 及双重扩增策略 (信号增强与灵敏度提升), 显著提高低丰度 mRNA 检测能力; 然而, 冰冻组织切片厚度不均导致 z 轴定位误差较大, 且成年小鼠脑图谱中抑制性中间神经元密度较免疫荧光染色低, 反映扩增过程对低表达基因的选择性增强效应, 限制其定量准确性。

为深入解析小鼠大脑细胞类型的分子特征

和空间分布, 采用 STARmap PLUS 方法结合共聚焦显微成像原位测序技术成功获取了包含 1022 个关键基因的高精度表达谱, 用算法整合生成了具有空间定位信息的单细胞基因表达, 最终绘制了首个完整覆盖成年小鼠中枢神经系统的单细胞分辨率细胞类型图谱。该图谱清晰地划分了主要的脑区结构, 包括大脑皮层、嗅球、纹状体、小脑和脑干, 完整再现了成年小鼠中枢神经系统的解剖区域特。在高分辨率下, 该图谱还能准确识别细小组织区域的细胞类型特异性模式。从该图谱中提取到 109 万个高质量空间分辨单细胞基因数据^[54]。

3 脑参考图谱及其技术的应用

脑参考图谱在神经系统研究和应用中扮演着至关重要的角色, 借助脑参考图谱可以深入探索复杂的神经网络, 阐明神经系统如何协同工作以维持内环境稳态, 结合微观层面的细胞描绘与宏观层面的功能连接, 可以更清晰地理解神经元之间的连接方式、信号传导路径及其在维持生理功能中的作用。这一方法有助于识别和研究特定神经疾病相关的脑区变化, 从而为早期诊断和干预提供了新的可能性。

3.1 脑稳态

脑稳态是维持大脑正常功能的关键因素, 借助脑参考图谱可以深入探索复杂的神经网络, 阐明神经系统如何协同工作以维持内环境稳态, 结合微观层面的细胞描绘与宏观层面的功能连接, 可以更清晰地理解神经元之间的连接方式、信号传导路径及其在维持生理功能中的作用^[55]。

神经元及突触功能的变化是导致大脑功能衰退的关键因素, 并在衰老相关神经退行性疾病发病率上升种发挥重要作用。研究利用 MERFISH 和 snRNA-seq 对大脑衰老期间细胞分子特征和空间组织的变化进行了系统性的描述, 在额叶皮层和纹状体内生成了大脑衰老细胞图谱, 并对基因表达进行了定位和定量分析^[56]。结果发现, 非神经元细胞中年龄诱导的变化更为明显, 且这些变化具有特定的空间模式。

大脑中的小胶质细胞和非实质巨噬细胞是中枢神经系统发育、稳态和疾病中的重要参与者^[57-58]。小胶质细胞在脑稳态和疾病中的作用

相当明确,但关于非实质巨噬细胞(border-associated macrophages, BAMs)的作用及其功能尚未可知。VAN 等^[33]从稳态、患病及转基因小鼠中分离出全脑或特定边界区域,并结合单细胞测序、高维度细胞计数、细胞命运示踪及显微成像技术,揭示了大脑内非实质巨噬细胞的多样性及其组织特异性特征。此外,在脉络膜丛上皮顶端表面鉴定出一种类似小胶质细胞的亚群。单细胞测序结果表明,小鼠大脑中免疫细胞具有广泛的异质性,其中位于硬脑膜下脑膜、硬脑膜和脉络膜丛中的 BAMs 具有高度异质性,并表现出组织特异性的转录特征。在脉络膜丛上皮的顶端表面鉴定了一个独特的小胶质细胞亚群-脉络丛上皮相关边界巨噬细胞(choroid plexus epithelial-associated border-associated macrophages, CPepi-BAMs),该亚群的特征基因与在神经变性条件下观察到的激活的小胶质细胞亚群类似。进一步分析表明,干扰素调节因子 8(interferon regulatory factor 8, IRF8)是调控脑巨噬细胞成熟与多样性的关键转录因子,这一发现为研究大脑中宿主-巨噬细胞相互作用提供了新的研究方向。

淋巴系统在维持大脑稳态方面发挥关键作用。研究人员使用 fMOST 来观察小鼠大脑中的胶质淋巴结构^[59]。通过在小鼠小脑延髓池中注射荧光右旋糖酐(dextran-3, Dex-3)中以标记脑脊液(cerebrospinal fluid, CSF), 30、120 min 后尾静脉注射血凝素标记全脑血管,利用 fMOST 获取了 Dex-3 全脑分布的高分辨率 3D 数据集。结合荧光显微镜和微板阵列,识别了非均质淋巴流和优先灌溉区域。相较于其他脑区,那些包含大口径穿透动脉或邻近蛛网下腔的大脑区域表现出更强的 CSF 流量。此外,整个大脑中用于 CSF 流入和液体流出的主要胶质淋巴管以 3D 形式显示。该研究首次获得了高分辨率的全脑胶质淋巴结构,3D 展示了全脑 CSF 流入和流出通路,揭示了胶质淋巴系统的脑区异质性,为进一步研究胶质淋巴功能提供了解剖学基础。

3.2 脑相关疾病发生(神经类疾病)

小鼠与人类在神经系统的基因调控程序上高度保守,因此精准地创建和利用脑分析图谱,可促进对相关疾病机制的理解及探索潜在疗法。

脑血管功能障碍在 AD 的发病机制中起着至

关重要的作用,利用图像优化方法分析 MOST 数据生成了跨尺度的全脑 3D 图谱,并且首次在 $0.35 \mu\text{m} \times 0.35 \mu\text{m} \times 1.00 \mu\text{m}$ 分辨率水平上获取了 APP/PS1 转基因 AD 模型小鼠的完整小鼠全脑跨尺度 3D 血管图^[60],并揭示了海马齿状回(dentate gyrus molecular layer, DG-ml)分子层的主要血管在不同脑区的血管构型中,其直径和分支角度均发生显著变化,并呈现梳状分布。AD 小鼠海马的平均血管直径、血管体积分数和分支角度均显著降低,进一步对海马不同亚区的比较分析揭示了 DG-ml 分子层的平均血管直径、血管长度密度(单位体积组织内的血管长度)及血管体积分数的降低程度最为明显。虚拟内窥镜成像显示,AD 小鼠血管腔呈现不规则形态,这可能是导致血流损害的关键因素之一。该研究结果证明了高分辨率多尺度分析可有效评估脑血管,并强调了研究海马微循环对于理解 AD 发病机制的重要性。

慢性睡眠剥夺(chronic sleep deprivation, CSD)可能引发抑郁、焦虑、中风、永久性认知缺陷及压力相关疾病。在神经科学研究中,即刻早期基因 c-Fos⁺ 被广泛用于标记大脑功能性活动。CAI 等^[61]通过 fMOST 技术和腺相关病毒载体进行全脑 c-Fos⁺ 细胞定位,进而全面分析 CSD 小鼠模型中整个大脑的累积激活状态。结果表明,连续睡眠剥夺 14 d 后,小鼠表现出焦虑样和抑郁样行为,同时多个脑区(皮质-大脑皮层板区域,包括压后皮层、前扣带回、无颗粒岛叶皮层、味觉区及副皮质区)c-Fos 表达水平显著升高,为 CSD 的进一步研究和治疗提供了重要线索。

自闭症是一种复杂的神经发育障碍,其病因至今尚未完全明确。研究证实, *Nlgn3* 基因缺失小鼠会表现出自闭症样的行为表型,但 *Nlgn3* 基因是否在星形胶质细胞中发挥作用尚不明确。采用 Stereo-seq 技术结合高精度 DNBSEQ 测序,对小鼠大脑进行高分辨率扫描,发现 *Nlgn3* 基因主要分布于星形胶质细胞的胞体区域,而非突起末梢。*Nlgn3* 基因缺失显著改变小鼠的社交行为,但对其运动能力和焦虑水平无显著影响^[62],星形胶质细胞中 *Nlgn3* 基因的敲除会导致多种细胞类型中与钙稳态通路相关基因的表达发生变化,这提示 *Nlgn3* 基因可能通过调控钙信息传导进而介导星形胶质细胞的功能。

3.3 神经系统药物开发(生物标志物、分子靶标)

中枢神经系统(central nervous system, CNS)疾病的发病率持续上升,但 CNS 药物开发仍面临重大挑战。脑参考图谱及其技术可以识别特定的脑网络在疾病状态下的功能异常,为神经系统药物开发提供了新的潜在靶点。

多发性硬化症是一种影响中枢神经系统的慢性炎症性疾病,其中星形胶质细胞在其发病机制中发挥关键作用。研究利用 10 × 平台结合单细胞测序技术,结合实验性自身免疫性脑脊髓炎(experimental autoimmune encephalomyelitis, EAE)及多发性硬化症小鼠模型,鉴定出一类具有 dute 分子特征的星形胶质细胞亚群。该亚群表现为抗氧化转录因子核因子 E2 相关因子 2(nuclear factor erythroid 2-related factor 2, NRF2)表达降低、MAF bZIP 转录因子 G(MAF bZIP transcription factor G, MAFG)表达异常升高。进一步分析揭示,MAFG 可与甲硫氨酸腺苷转移酶 II α (methionine adenosyltransferase II alpha, MAT2 α)形成协同作用,通过促进 DNA 甲基化抑制抗氧化及抗炎转录活性。机制研究进一步表明,星形胶质细胞中的粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子信号传导驱动 MAFG 和 MAT2 α 以及促炎转录模块的表达,导致 EAE 中的 CNS 病理学,并可能导致多发性硬化症^[63]。上述发现为多发性硬化症的治疗提供了新的候选靶点。

γ -氨基丁酸能(gamma-aminobutyric acid-ergic, GABAergic)神经元是大脑中最主要的抑制性神经元,其主要功能是调节大脑的兴奋性,从而维持神经网络的动态平衡。单细胞转录组分析(single-cell RNA sequencing, scRNA-seq)结合空间转录组学(spatial transcriptomics)研究表明,在胚胎发育过程中,GABAergic 神经元经历由兴奋性神经元向抑制性神经元的动态转化,这一转变过程涉及多种转录因子的表达调控。发育小鼠脑共同坐标框架(developmental mouse brain common coordinate framework, DevCCF)整合了 MRI 与光片荧光显微技术,可在单细胞分辨率下追踪 GABAergic 神经元从胚胎期(E12.5)至成年期的迁移轨迹及空间分布,并揭示其在大脑皮层、海马等区域的功能异质性作用^[64]。研究证

实,GABAergic 神经元通过动态调节抑制性突触传递强度,平衡皮层兴奋性网络的同步化活动。这一多模态研究策略不仅阐明了 GABA 能神经元发育的时空动力学机制,还为神经疾病的研究与干预提供了新的方向。

4 总结与展望

近年来,多模态空间转录组技术的突破性进展,特别是以 Slide-seq 与 fMOST 为代表的协同技术体系,通过整合全脑荧光标记与压缩感知算法,实现了从亚细胞级分子定位到单神经元精度的跨尺度神经环路解析,不仅揭示了脑区连接网络与功能互动的深层规律,还能精准识别特定细胞类型的功能特性,系统解析神经回路的组织架构及其在认知、情绪及行为调控中的作用;与此同时,人工智能技术的深度融合推动了图谱研究范式革新,通过机器学习算法提升了脑连接组图谱的时空分辨率与解码精度。然而,支撑这些技术的全脑荧光标记与病毒载体示踪方法面临动物福利争议,其侵入性操作(如颅骨开孔、病毒注射)可能导致动物疼痛应激与组织损伤,部分神经病毒载体还可能引发炎症或神经退行性副作用。为此,研究者需在技术创新与伦理约束间寻求平衡:一方面通过优化病毒载体安全性、开发非侵入性标记技术降低实验风险,另一方面强化实验设计的伦理审查机制,严格遵循国际动物实验规范,推动脑科学研究在科学探索与动物保护的双重维度实现可持续发展。

同时,标准化技术的整合发展仍面临三重核心挑战:数据标准化层面,不同实验室的空间转录组文库制备方法(导致基因检出率出现波动;动态追踪层面,现有 fMOST 系统需每 48 h 重新校准成像参数,难以捕捉分钟级神经活动动态;个体异质性层面,C57BL/6J 品系内皮层基因表达变异系数差异较大,环境变量(笼养密度、光照周期)的影响权重亟待量化^[65]。针对上述瓶颈,未来研究可进一步构建“三级标准化”解决方案:设备层统一显微成像参数,算法层开发对抗域适应网络以弥合数据分布差异,语义层构建本体论驱动的多模态注释系统。技术革新方面,自适应多尺度融合架构,通过局部细节保留与长程连接捕获的平衡,显著提升了数据整合效率,破解动态

图谱实时更新与计算资源限制的矛盾。

展望未来,脑图谱研究需着力突破 4 大方向:

(1) 建立跨技术平台的数据标准化协议,开发包含环境协变量的动态校正模型;(2) 推动原位测序与算法的深度耦合,实现高分辨率、低损伤的全脑神经环路重建;(3) 构建伦理框架与计算基础设施协同发展的临床转化路径,解决脑数据公开研究与隐私保护难题;(4) 强化跨学科协作网络,整合物理学、计算机科学与神经生物学的技术优势。唯有通过技术标准化、数据共享机制优化与伦理治理体系的协同创新,方能在脑科学革命中实现从“数据爆炸”到“知识涌现”的质变跃迁。

参 考 文 献(References)

- [1] JOHNSON G A, BADEA A, BRANDENBURG J, et al. Waxholm space: an image-based reference for coordinating mouse brain research [J]. *Neuroimage*, 2010, 53(2): 365–372.
- [2] CHEN Y, MCELVAIN L E, TOLPYGO A S, et al. An active texture-based digital atlas enables automated mapping of structures and markers across brains [J]. *Nat Methods*, 2019, 16(4): 341–350.
- [3] XIA C, FAN J, EMANUEL G, et al. Spatial transcriptome profiling by MERFISH reveals subcellular RNA compartmentalization and cell cycle-dependent gene expression [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2019, 116(39): 19490–19499.
- [4] BAKKER R, TIESINGA P, KÖTTER R. The scalable brain atlas; instant web-based access to public brain atlases and related content [J]. *Neuroinformatics*, 2015, 13(3): 353–366.
- [5] EASTWOOD B S, HOOKS B M, PALETZKI R F, et al. Whole mouse brain reconstruction and registration to a reference atlas with standard histochemical processing of coronal sections [J]. *J Comp Neurol*, 2019, 527(13): 2170–2178.
- [6] XIONG B, LI A, LOU Y, et al. Precise cerebral vascular atlas in stereotaxic coordinates of whole mouse brain [J]. *Front Neuroanat*, 2017, 11: 128.
- [7] HODGE R D, BAKKEN T E, MILLER J A, et al. Conserved cell types with divergent features in human versus mouse cortex [J]. *Nature*, 2019, 573(7772): 61–68.
- [8] KRONMAN F A, LIWANG J K, BETTY R, et al. Developmental mouse brain common coordinate framework [J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1): 9072.
- [9] SAUNDERS A, MACOSKO E Z, WYSOKER A, et al. Molecular diversity and specializations among the cells of the adult mouse brain [J]. *Cell*, 2018, 174(4): 1015–1030.
- [10] ALLEN W E, BLOSSER T R, SULLIVAN Z A, et al. Molecular and spatial signatures of mouse brain aging at single-cell resolution [J]. *Cell*, 2023, 186(1): 194–208.
- [11] ZHOU J, ZHANG Z, WU M, et al. Brain-wide correspondence of neuronal epigenomics and distant projections [J]. *Nature*, 2023, 624(7991): 355–365.
- [12] MANNO G L, SILETTI K, FURLAN A, et al. Molecular architecture of the developing mouse brain [J]. *Nature*, 2021, 596(7870): 92–96.
- [13] WU X, YANG X, DAI Y, et al. Single-cell sequencing to multi-omics: technologies and applications [J]. *Biomark Res*, 2024, 12(1): 110.
- [14] ZHANG X, LU P, SHEN X. Applications of single-cell multi-omics sequencing in deep understanding of brain diseases [J]. *Clin Transl Discov*, 2022, 2(3): e95.
- [15] CHON U, VANSELOW D J, CHENG K C, et al. Enhanced and unified anatomical labeling for a common mouse brain atlas [J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 5067.
- [16] HAWRYLYCZ M, BALDOCK R A, BURGER A, et al. Digital atlasing and standardization in the mouse brain [J]. *PLoS Comput Biol*, 2011, 7(2): e1001065.
- [17] OH S W, HARRIS J A, NG L, et al. A mesoscale connectome of the mouse brain [J]. *Nature*, 2014, 508(7495): 207–214.
- [18] CAHILL R, WANG Y, XIAN R P, et al. Unsupervised pattern identification in spatial gene expression atlas reveals mouse brain regions beyond established ontology [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2024, 121(37): e2319804121.
- [19] FRANKLIN K B J, PAXINOS G. The mouse brain in stereotaxic coordinates, 2nd edition [M]. New York: Elsevier Academic Press; 2001.
- [20] DONG H W. The allen reference atlas: a digital color brain atlas of the C57BL/6J male mouse [M]. Hoboken: John Wiley Sons Inc; 2008.
- [21] NG L, BERNARD A, LAU C, et al. An anatomic gene expression atlas of the adult mouse brain [J]. *Nat Neurosci*, 2009, 12(3): 356–362.
- [22] NG L, LAU C, SUNKIN S M, et al. Surface-based mapping of gene expression and probabilistic expression maps in the mouse cortex [J]. *Methods*, 2010, 50(2): 55–62.
- [23] ZINGG B, HINTIRYAN H, GOU L, et al. Neural networks of the mouse neocortex [J]. *Cell*, 2014, 156(5): 1096–1111.
- [24] HARRIS J A, HIROKAWA K E, SORENSEN S A, et al. Anatomical characterization of Cre driver mice for neural circuit mapping and manipulation [J]. *Front Neural Circuits*, 2014, 8: 76.

- [25] KANEKO R, TAKATSURU Y, MORITA A, et al. Inhibitory neuron-specific Cre-dependent red fluorescent labeling using VGAT BAC-based transgenic mouse lines with identified transgene integration sites [J]. *J Comp Neurol*, 2018, 526(3): 373–396.
- [26] WANG Q, DING S L, LI Y, et al. The Allen mouse brain common coordinate framework: a 3D reference atlas [J]. *Cell*, 2020, 181(4): 936–953.
- [27] ERÖ C, GEWALTIG M O, KELLER D, et al. A cell atlas for the mouse brain [J]. *Front Neuroinform*, 2018, 12: 84.
- [28] ZUO X N, ANDERSON J S, BELLEC P, et al. An open science resource for establishing reliability and reproducibility in functional connectomics [J]. *Sci Data*, 2014, 1: 140049.
- [29] MITRA P P. The circuit architecture of whole brains at the mesoscopic scale [J]. *Neuron*, 2014, 83(6): 1273–1283.
- [30] KNAB F, KOCH S P, MAJOR S, et al. Prediction of stroke outcome in mice based on noninvasive MRI and behavioral testing [J]. *Stroke*, 2023, 54(11): 2895–2905.
- [31] KIM S, MOON H S, VO T T, et al. Whole-brain mapping of effective connectivity by fMRI with cortex-wide patterned optogenetics [J]. *Neuron*, 2023, 111(11): 1732–1747.
- [32] WANG M, ZHUO L, MA W, et al. AllenDigger, a tool for spatial expression data visualization, spatial heterogeneity delineation, and single-cell registration based on the Allen brain atlas [J]. *J Phys Chem A*, 2023, 127(12): 2864–2872.
- [33] VAN HOVE H, MARTENS L, SCHEYLTJENS I, et al. A single-cell atlas of mouse brain macrophages reveals unique transcriptional identities shaped by ontogeny and tissue environment [J]. *Nat Neurosci*, 2019, 22(6): 1021–1035.
- [34] ZHANG Y, XING X, LONG B, et al. A spatial and cellular distribution of rabies virus infection in the mouse brain revealed by fMOST and single-cell RNA sequencing [J]. *Clin Transl Med*, 2022, 12(1): e700.
- [35] LIU Y, ZHONG Y, ZHAO X, et al. Tracing weak neuron fibers [J]. *Bioinformatics*, 2023, 39(1): btac816.
- [36] GAO L, LIU S, GOU L, et al. Single-neuron projectome of mouse prefrontal cortex [J]. *Nat Neurosci*, 2022, 25(4): 515–529.
- [37] TIAN J, REN M, ZHAO P, et al. Dissection of the long-range projections of specific neurons at the synaptic level in the whole mouse brain [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2022, 119(40): e2202536119.
- [38] SADEGHI M, RAMOS-PRATS A, NETO P, et al. Localization and registration of 2D histological mouse brain images in 3D atlas space [J]. *Neuroinformatics*, 2023, 21(3): 615–630.
- [39] JEON H, KIM J, KIM J, et al. eLemur: a cellular-resolution 3D atlas of the mouse lemur brain [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2024, 121(50): e2413687121.
- [40] WANG Y, LIU B, ZHAO G, et al. Spatial transcriptomics: technologies, applications and experimental considerations [J]. *Genomics*, 2023, 115(5): 110671.
- [41] LIU H, ZENG Q, ZHOU J, et al. Single-cell DNA methylome and 3D multi-omic atlas of the adult mouse brain [J]. *Nature*, 2023, 624(7991): 366–377.
- [42] YAO Z, VAN VELTHOVEN C T J, KUNST M, et al. A high-resolution transcriptomic and spatial atlas of cell types in the whole mouse brain [J]. *Nature*, 2023, 624(7991): 317–332.
- [43] ZHANG M, PAN X, JUNG W, et al. Molecularly defined and spatially resolved cell atlas of the whole mouse brain [J]. *Nature*, 2023, 624(7991): 343–354.
- [44] STICKELS R R, MURRAY E, KUMAR P, et al. Highly sensitive spatial transcriptomics at near-cellular resolution with Slide-seqV2 [J]. *Nat Biotechnol*, 2021, 39(3): 313–319.
- [45] LANGLIEB J, SACHDEV N S, BALDERRAMA K S, et al. The molecular cytoarchitecture of the adult mouse brain [J]. *Nature*, 2023, 624(7991): 333–342.
- [46] RODRIQUES S G, STICKELS R R, GOEVA A, et al. Slide-seq: a scalable technology for measuring genome-wide expression at high spatial resolution [J]. *Science*, 2019, 363(6434): 1463–1467.
- [47] SAMPATH KUMAR A, TIAN L, BOLONDI A, et al. Spatiotemporal transcriptomic maps of whole mouse embryos at the onset of organogenesis [J]. *Nat Genet*, 2023, 55(7): 1176–1185.
- [48] WEI X, FU S, LI H, et al. Single-cell Stereo-seq reveals induced progenitor cells involved in axolotl brain regeneration [J]. *Science*, 2022, 377(6610): eabp9444.
- [49] ZHANG Y, SHEN J, CHENG W, et al. Microbiota-mediated shaping of mouse spleen structure and immune function characterized by scRNA-seq and Stereo-seq [J]. *J Genet Genomics*, 2023, 50(9): 688–701.
- [50] GONG C, LI S, WANG L, et al. SAW: an efficient and accurate data analysis workflow for Stereo-seq spatial transcriptomics [J]. *GigaByte*, 2024, 2024: gigabyte111.
- [51] CHEN A, LIAO S, CHENG M, et al. Spatiotemporal transcriptomic atlas of mouse organogenesis using DNA nanoball-patterned arrays [J]. *Cell*, 2022, 185(10): 1777–1792.
- [52] WANG X, ALLEN W E, WRIGHT M A, et al. Three-dimensional intact-tissue sequencing of single-cell transcriptional states [J]. *Science*, 2018, 361(6400): eaat5691.

- [53] ZENG H, HUANG J, ZHOU H, et al. Integrative *in situ* mapping of single-cell transcriptional states and tissue histopathology in a mouse model of Alzheimer's disease [J]. *Nat Neurosci*, 2023, 26(3): 430–446.
- [54] SHI H, HE Y, ZHOU Y, et al. Spatial atlas of the mouse central nervous system at molecular resolution [J]. *Nature*, 2023, 622(7983): 552–561.
- [55] ENGELHARDT B, VAJKOCZY P, WELLER R O. The movers and shapers in immune privilege of the CNS [J]. *Nat Immunol*, 2017, 18(2): 123–131.
- [56] WU C, TU T, XIE M, et al. Spatially resolved transcriptome of the aging mouse brain [J]. *Aging Cell*, 2024, 23(5): e14109.
- [57] SLOTA J A, SAJESH B V, FROST K F, et al. Dysregulation of neuroprotective astrocytes, a spectrum of microglial activation states, and altered hippocampal neurogenesis are revealed by single-cell RNA sequencing in prion disease [J]. *Acta Neuropathol Commun*, 2022, 10(1): 161.
- [58] LI Q, BARRES B A. Microglia and macrophages in brain homeostasis and disease [J]. *Nat Rev Immunol*, 2018, 18(4): 225–242.
- [59] HE X Z, LI X, LI Z H, et al. High-resolution 3D demonstration of regional heterogeneity in the glymphatic system [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2022, 42(11): 2017–2031.
- [60] ZHANG X, YIN X, ZHANG J, et al. High-resolution mapping of brain vasculature and its impairment in the hippocampus of Alzheimer's disease mice [J]. *Natl Sci Rev*, 2019, 6(6): 1223–1238.
- [61] CAI G, LU Y, CHEN J, et al. Brain-wide mapping of c-Fos expression with fluorescence micro-optical sectioning tomography in a chronic sleep deprivation mouse model [J]. *Neurobiol Stress*, 2022, 20: 100478.
- [62] LEI Y, LIANG X, SUN Y, et al. Region-specific transcriptomic responses to obesity and diabetes in macaque hypothalamus [J]. *Cell Metab*, 2024, 36(2): 438–453.
- [63] WHEELER M A, CLARK I C, TJON E C, et al. MAFG-driven astrocytes promote CNS inflammation [J]. *Nature*, 2020, 578(7796): 593–599.
- [64] MICKELSEN L E, BOLISSETTY M, CHIMILESKI B R, et al. Single-cell transcriptomic analysis of the lateral hypothalamic area reveals molecularly distinct populations of inhibitory and excitatory neurons [J]. *Nat Neurosci*, 2019, 22(4): 642–656.
- [65] BALDARELLI R M, SMITH C L, RINGWALD M, et al. Mouse genome informatics: an integrated knowledgebase system for the laboratory mouse [J]. *Genetics*, 2024, 227(1): iyae031.

[收稿日期] 2024-07-09