

冷冻的大脑复苏了——

冷冻复活离现实还有多远?

死而复生是很多人的理想,但迄今只出现在科幻作品和小说中。现在,德国埃尔朗根-纽伦堡弗里德里希-亚历山大大学的一个研究团队首次让成年小鼠脑组织和全脑在 -196°C 的低温下冷冻几天后解冻,并使其某些功能复苏。既然大脑可以冷冻复苏,似乎也意味着冷冻复活正走向现实。

玻璃化冷冻保护神经元

该项研究由亚历山大·杰曼(Alexander German)领衔,研究结果发表于2026年3月3日的《美国国家科学院院刊》(PNAS)。研究团队研发了一种玻璃化冷冻的方法,能将脑组织保存在类似玻璃罩的状态下,之后,对冷冻组织解冻。结果证明,成年小鼠大脑的海马体组织,能够在复温后恢复多种关键神经生物活性,如结构、新陈代谢和神经元之间的电信号传导能力。而海马体神经元的主要功能是形成长时记忆(特别是情景记忆和语义记忆),将短期记忆转化为长期存储,并负责空间定位与导航。

过去冷冻生物组织采用的传统方式会使组织中的水分形成冰晶,无数的冰晶会像许多钢针一样刺破细胞的细胞膜、细胞质和细胞核,因此可能损伤器官和破坏器官的功能。对于神经组织和大脑来说,冰晶还会破坏神经元之间的连接——突触,更容易损伤神经。

杰曼团队采用了一种称为玻璃化的冷冻方式,将组织固化为类似玻璃的形态,同时不形成冰晶。他们采用的是一种称为V3的玻璃化溶液,该溶液含有二甲基亚硫酸盐(22.3%)、乙二醇(16.84%)、甲酰胺(12.86%)和聚乙烯基吡咯里酮(7%),冷冻速度极快,使水分子没有时间排列形成晶体。

研究团队制备了包含大脑海马体的350微米(0.35毫米)厚的小鼠脑切片,海马体是大脑中负责学习、记忆和空间导航的核心组织。研究人员先将小鼠脑切片放入V3玻璃化溶液中进行预处理,然后用液氮快速冷却至 -196°C 摄氏度。之后,把脑切片放入 -150°C 的低温冰箱中以类似玻璃状态保存10分钟至7天不等。

最后,研究团队将脑切片置于温热溶液中解冻,再检测组织切片是否保留了相关的功能活性。结果表明,海马体的一些关键特征得到保留,如结构完整性、代谢响应性、神经元兴奋性,以及突触传递和可塑性。

多种结构和活性得到恢复

解冻后的小鼠大脑切片在电子显微镜下显示出清晰的神经元和突触的膜结构,形成记忆的重要结构树突棘的密度和长度与未冷冻的对照组切片一致。细胞的能量工厂线粒体恢复了基础呼吸和最大呼吸能力,但效率略有降低。线粒体恢复基础呼吸意味着细胞重新通过有氧呼吸产生高效率的三磷酸腺苷(ATP),能利用氧气修复受损的功能。

电生理记录显示,解冻后的神经元对电刺激的反应已经接近正常水平,但与对照组相比仍存在一定差异,海马体CA1区的部分锥体神经元在解冻后兴奋性有小幅下降。神经元的短期可塑性也恢复了,短期可塑性是突触根据近期活动增强或减弱的功能。这表明,整体神经网络的功能获得重建,抑制性神经元的活动也未受损,神经网络具有基本平衡的可能性。

解冻后最重要的复苏是,海马体组织上诱导出了长时程增强(long-term potentiation, LTP),表明形成长期记忆的细胞机制在经历了冷冻和复苏后,依然能恢复。但是,不同的神经元的复苏有不同的情况。尽管海马体CA1区的部分锥体神经元兴奋性略有降低,但齿状回(海马体的另一个区域)中的颗粒细胞保持了其放电能力,甚至显示出一些电学性质的变化,某些突触的LTP还增强了。研究人员认为这些变化可能是适应性改变。

此外,研究人员还确认大脑中防止失控活动的刹车——抑制网络——依然完好无损。对负责抑制活动的中间神经元的检测显示,这些细胞功能正常。这一点也很重要,因为兴奋与抑制的失衡可能诱发癫痫或其他疾病。

全脑冷冻和复苏

除了冷冻大脑组织切片,研究团队还进行了小鼠全脑的冷冻复苏,意图进一步观察大脑在冷冻后解冻时,是否能恢复一些功能。他们采用同样的玻璃化方式,让小鼠整个大脑在颅骨内原位玻璃化。

为达到全脑冷冻的目的,研



究人员研发了一种血管灌注方案,将冷冻保护溶液(V3)通过主动脉注入,使溶液能够覆盖整个大脑。这个过程比冷冻大脑组织切片更为复杂。正常情况下,大脑与身体的血流有一道血脑屏障,以保护大脑免受异物侵害,这个生理屏障同样也让冷冻保护剂难以进入大脑。

冷冻全大脑更棘手之处在于,大脑中起保护作用的星形胶质细胞覆盖着脑血管并表达一种称为水滴蛋白4的蛋白质。这种蛋白促进水的通过,但无法促进低温保护剂的通过。这就会导致在低温保护剂进入细胞之前,大脑在灌注过程中失水并脱水,造成大脑细胞受损。

但是,研究人员测试了不同的方式,尝试了一种“间歇平衡”方案,交替灌注玻璃化溶液及载体溶液,以对脑细胞进行部分补水。这种方式能保留70%–80%有质量的大脑,并维护了大脑的凸起形状。在玻璃化冷冻液中储存几天后,再解冻这些大脑,并对全大脑进行检测分析。

对解冻的全大脑的海马体做切片处理,再检测这些切片,只有1/3的切片具有生物活性。表现为,能量代谢水平与直接冷冻的大脑切片相同。全大脑冷冻的切片中,齿状回神经元表现出电活动,细胞的膜电位比对照组去极化略高。神经元去极化是指细胞膜静息电位(通常为外正内负)向负值减小,甚至变为内正外负的过程,通常由钠离子通道开放引起,使钠离子快速内流,是动作电位产生的基础,标志着神经元由静息状态转为兴奋状态。这也意味着,神经元能正常释放动作电位,甚至在强烈刺激下表现出更高的兴奋性。此外,神经元接收的兴奋性与抑制性信号输入也保持正常平衡,而且同样能诱导出长时程增强。

能够恢复功能吗

杰曼指出,他们的研究结果

不应被解释为可直接应用于大型器官的冷冻保存……也不反映临终变化(即死亡瞬间发生的变化)。

研究人员同时指出,他们的研究具有局限性。他们只是观察了解冻后几个小时的大脑组织切片,但大脑样本在解冻后10~15小时后会自然退化,因此他们并不知道大脑切片解冻较长时间后的结构、生物活性和生理功能会发生什么改变。

研究人员也没有深入到分子水平解释冷冻解冻后的神经元变化的原因。例如,有哪些基因因为冷冻和解冻过程中被激活或失活,蛋白质分子是否发生变化。而且,研究使用的铜筒导电冷却技术仅适用于小样本,对于完整的人体器官,需要体积冷却技术。这也能解释为何大脑切片冷冻复苏后的神经元生物活性优于全脑冷冻后的神经元生物活性。因此,器官冷冻比组织切片冷冻更难更复杂。

需要明确的是,冷冻解冻后的神经元恢复了一些功能其实是恢复了某种生物活性,主要是结构和功能活动,如生物电信号的产生和传导,至于是否真正恢复了海马神经元的记忆功能,尚无法证实。因为,记忆的保存和复苏涉及更复杂的神经网络和细胞之间的连接,这些可能会在冷冻和复苏过程中受到影响。如果是全脑冷冻和复苏,有可能保持复杂的神经网络和细胞之间的连接,但是,全脑冷冻解冻后的复苏质量明显低于组织切片冷冻和解冻。

更深层的问题是,这些情况不能简单推论和用于人。简单的应用只是人死后的供体器官可以冷冻保存,以保持其较好的生物活性,有利于移植。而任何对存活的人进行冷冻都是谋杀,最简单的理解是,安乐死在全球绝大部分国家都是违法的。更何况冷冻后的部分复苏(非功能性的全面和实际的复苏)现在仅存于细胞水平阶段。

张田勤