

脑库与神经病学建设

曹凌晓 黄越 蔡志友 陈彪 陈生弟 樊东升 方伯言 郭燕军 韩璵 黄华品 纪文军
李红燕 刘坤 裴中 彭丹涛 施福东 隋轶 唐北沙 王枫 王雯 王朝霞 吴安华
徐运 杨东东 张国富 张力伟 张振涛 赵伟 赵性泉 王拥军

【摘要】 人脑组织库(简称脑库)是通过遗体器官组织捐献渠道进行的脑组织采集、存储、研究并资源共享,为医学研究者开展神经病学和神经科学研究而奠定基础的机构。脑库的发展伴随神经病学发展的始终:神经病学始于对个案脑组织的尸体解剖病理学检查,随着脑库建设可将神经病学再度带入崭新的认知领域,促进神经系统疾病新病种的发现与确定,对探索疾病的发生发展机制和新的治疗手段具有重要作用。本文拟从脑库发展史、国内外发展现状及其与神经病学的时代意义等方面进行阐述,并探讨我国脑库建设的机遇与挑战。

【关键词】 脑; 神经病学; 神经科学; 病理学; 综述

Brain bank in neurology history and development

CAO Ling-xiao¹, HUANG Yue¹, CAI Zhi-you², CHAN Piu³, CHEN Sheng-di⁴, FAN Dong-sheng⁵, FANG Boyan⁶, GUO Yan-jun⁷, HAN Ying³, HUANG Hua-pin⁸, JI Wen-jun⁹, LI Hong-yan¹⁰, LIU Kun¹¹, PEI Zhong¹², PENG Dan-tao¹³, SHI Fu-dong¹⁴, SUI Yi¹⁵, TANG Bei-sha¹⁶, WANG Feng¹⁷, WANG Wen¹⁸, WANG Zhao-xia¹⁹, WU An-hua²⁰, XU Yun²¹, YANG Dong-dong²², ZHANG Guo-fu²³, ZHANG Li-wei¹, ZHANG Zhen-tao²⁴, ZHAO Wei²⁵, ZHAO Xing-quan¹, WANG Yong-jun¹

¹Center of Neurology, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University; National Clinical Research Center for Neurological Diseases, Beijing 100070, China

²Department of Neurology, Chongqing General Hospital, University of Chinese Academy of Sciences, Chongqing 400013, China

³Department of Neurology, Beijing Xuanwu Hospital, Capital Medical University; National Center for Geriatrics Clinical Medicine Research, Beijing 100053, China

⁴Department of Neurology, Ruijin Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine,

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2020.10.012

基金项目:国家自然科学基金资助项目(项目编号:82071417);国家发改委疑难病症诊治能力提升工程项目

作者单位:100070 首都医科大学附属北京天坛医院神经病学中心 国家神经系统疾病临床医学研究中心(曹凌晓,黄越,张力伟,赵性泉,王拥军);400013 中国科学院大学重庆医院 重庆市人民医院神经内科(蔡志友);100053 北京,首都医科大学宣武医院神经内科 国家老年医学临床研究中心(陈彪,韩璵);200025 上海交通大学医学院附属瑞金医院神经内科(陈生弟);100191 北京大学第三医院神经内科(樊东升);100144 首都医科大学附属北京康复医院神经内科(方伯言);100730 首都医科大学附属北京同仁医院神经内科(郭燕军);350001 福州,福建医科大学附属协和医院神经内科(黄华品);719000 陕西省榆林市第二医院神经外科(纪文军);830000 乌鲁木齐,新疆维吾尔自治区人民医院神经内科(李红燕);410007 长沙,湖南省第二人民医院 湖南省脑科医院神经外科(刘坤);510080 广州,中山大学附属第一医院神经内科(裴中);100029 北京,中日友好医院神经内科(彭丹涛);300052 天津医科大学总医院神经内科(施福东);110041 辽宁省沈阳市第一人民医院神经内科(隋轶);410008 长沙,中南大学湘雅医院神经内科 国家老年疾病临床医学研究中心(唐北沙);214023 江苏省无锡市人民医院神经内科(王枫);006100 河北省沧州中西医结合医院脑病科(王雯);100034 北京大学第一医院神经内科(王朝霞);110001 沈阳,中国医科大学附属第一医院神经外科(吴安华);210008 南京大学医学院附属鼓楼医院神经内科(徐运);610072 成都中医药大学附属医院神经内科(杨东东);100088 首都医科大学附属北京安定医院精神科 国家神经精神临床医学研究中心(张国富);430060 武汉大学人民医院神经内科(张振涛);072151 河北省保定市满城区人民医院神经内科(赵伟)

通讯作者:黄越,Email:yue.huang@ncrerd.org.cn;王拥军,Email:yongjunwang111@aliyun.com

除第一作者和通讯作者外,其余作者按姓氏汉语拼音排序

Shanghai 200025, China

⁵Department of Neurology, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China

⁶Department of Neurology, Beijing Rehabilitation Hospital, Capital Medical University, Beijing 100144, China

⁷Department of Neurology, Beijing Tongren Hospital, Capital Medical University, Beijing 100730, China

⁸Department of Neurology, Fujian Medical University Union Hospital, Fuzhou 350001, Fujian, China

⁹Department of Neurosurgery, Yulin Second Hospital, Yulin 719000, Shaanxi, China

¹⁰Department of Neurology, People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Urumqi 830000, Xinjiang, China

¹¹Department of Neurosurgery, The Second People's Hospital of Hu'nan Province; Brain Hospital of Hu'nan Province, Changsha 410007, Hu'nan, China

¹²Department of Neurology, The First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, Guangdong, China

¹³Department of Neurology, China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China

¹⁴Department of Neurology, Tianjin Medical University General Hospital, Tianjin 300052, China

¹⁵Department of Neurology, The First People's Hospital of Shenyang, Shenyang 110041, Liaoning, China

¹⁶Department of Neurology, Xiangya Hospital, Central South University; National Center for Geriatrics Clinical Medicine Research, Changsha 410008, Hu'nan, China

¹⁷Department of Neurology, Wuxi People's Hospital, Wuxi 214023, Jiangsu, China

¹⁸Department of Neurology, Cangzhou Hospital of Integrated TCM-WM, Cangzhou 006100, Hebei, China

¹⁹Department of Neurology, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China

²⁰Department of Neurosurgery, The First Affiliated Hospital of China Medical University, Shenyang 110001, Liaoning, China

²¹Department of Neurology, Nanjing Drum Tower Hospital, The Affiliated Hospital of Nanjing University Medical School, Nanjing 210008, Jiangsu, China

²²Department of Neurology, Affiliated Hospital of Chengdu Traditional Chinese Medicine University, Chengdu 610072, Sichuan, China

²³Department of Psychology, Beijing Anding Hospital, Capital Medical University; National Mental and Mental Disease Clinical Medicine Research Center, Beijing 100088, China

²⁴Department of Neurology, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, Hubei, China

²⁵Department of Neurology, Mancheng People's Hospital, Baoding 072151, Hebei, China

Corresponding authors: HUANG Yue (Email: yue.huang@ncrnd.org.cn);

WANG Yong-jun (Email: yongjunwang111@aliyun.com)

【Abstract】 Human brain bank is the foundation for neurology and neuroscience, which provides research materials for medical scientists to explore what happen in human brains. Through voluntary postmortem brain tissue donation, brain bank collects, classifies, stores and distributes brain tissue samples for researchers with appropriate research proposals, so as to facilitate researchers to conduct human brain research. History showed that the act of brain only autopsy distinguished neurology as a distinct discipline. The emerges of brain banking accompanied with the advances of neurology and neuroscience. It facilitates the development of neurology from neuropathological examination feedback about the clinical presentations of the brain donor, plays an important role in the definition of novel neurological diseases, and also makes an extraordinary contribution to the disease mechanisms and novel therapeutic discoveries. This manuscript elaborated the history, current situation, and the impacts of human brain banking on current neurology. Furthermore, we discussed about the opportunities and challenges of brain banking in China.

【Key words】 Brain; Neurology; Neurosciences; Pathology; Review

This study was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 82071417) and Program of Advancing Rare and Refractory Disorders from National Development & Reform Council.

Conflicts of interest: none declared

2020年新冠病毒疫情肆虐,成为全球公共卫生的重大考验与挑战。在认识与遏制疫情的过程中,研究者重新意识到尸体解剖的重要性。尸体解剖组织病理学检查对探讨疾病发病机制、制定和调整治疗方案至关重要,是疾病研究的基石。在人体组

织器官中以脑结构最为复杂,由千亿个神经元构成,迄今对其功能和相关疾病的发生机制仍不完全了解,而缺乏可供研究的人脑组织则是阻碍脑研究的重要原因之一。为了克服这一难题、适应脑医学和脑科学的发展需求,人脑组织库(简称脑库)的发

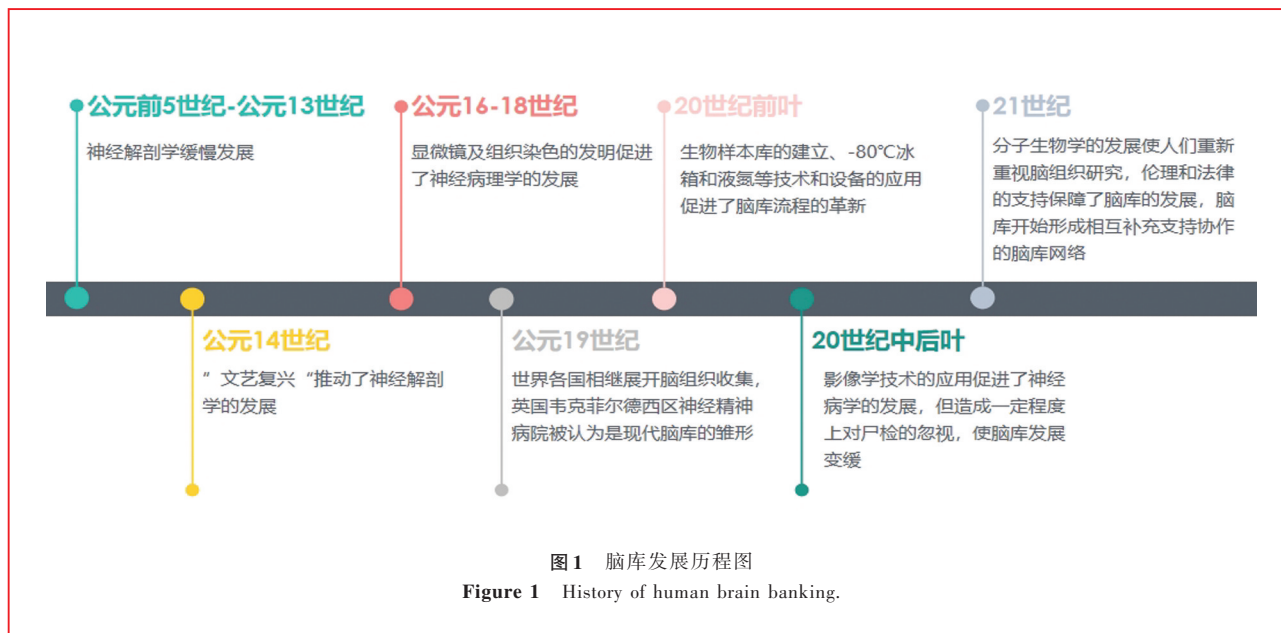
展模式不断演变。脑库建设在神经病学和神经科学领域有所不同,神经病学领域侧重于对脑疾病临床表现的解读、对脑疾病治疗效果的判断,服务于临床神经病学医师,为进一步提高对疾病的认识提供崭新视角;而神经科学领域则侧重于对疾病发病分子机制的研究,通过各种先进技术,以患病的人脑组织实体为实验材料,进行科学研究。本文拟重点阐述脑库与神经病学之间的相互关系。

一、脑库与神经病学发展史及现状

1. 脑组织解剖学与神经病学发展史 早在公元前 5 世纪,被誉为“西方医学之父”的古希腊医学家 Alcmaeon 即已提出脑是“思维”与“灵魂”的中心,有理解与感知功能。他提倡通过经验主义的方法获取知识,建议临床医师和学者应依靠实际观察获得知识^[1-2]。公元前 3 世纪,古希腊外科医师 Herophilus 首次进行了相对系统的人体神经系统解剖^[2-3]。公元 2 世纪,罗马解剖学家 Galen 开始进行大量动物神经系统解剖,被誉为“实验神经生理学奠基者”^[4]。此后 1000 余年,由于宗教、伦理和法律的限制,人体神经系统解剖学研究停滞不前^[3],直至 14 世纪初,“文艺复兴”再次带动了人体解剖学的发展^[3,5-6]。1664 年,英国 Thomas Willis 医生出版关于脑解剖与颅内血液循环专著——*Cerebri Anatome*, 并首次提出“神经病学(Neurology)”的概念,从而奠定了神经解剖学与神经病学的基础^[7-8]。随着 16 和 17 世纪显微镜的发明及改进,人们已经不满足从宏观水平观察脑疾病,自此通过显微镜观察神经细胞的神经病理学应运而生。染色方法的发明及革新进一步加速神经病理学的发展,HE 染色加深了人们对神经细胞结构的认识,并成为病理学最基础、应用最广泛的染色方法。随着神经病理学的发展,神经病学在 19 世纪迎来了新的发展阶段。1873 年,意大利病理学家 Camillo Golgi 发明硝酸银染色技术,可于显微镜下观察到完整神经细胞^[9];1891 年,西班牙病理学家 Santiago Ramón y Cajal 提出“神经元(neuron)”的概念^[10],二人共同促进了神经显微病理学的发展,为神经病学的发展扫清了障碍。1866-1876 年,英国 James Crichton-Browne 医生在临床研究中将患者临床表现与尸脑组织病理观察所见相联系,以探讨精神病和神经系统疾病的病因和发病机制,并在韦克菲尔德西区神经精神病院建立了一个由解剖学、组织学和神经病理学专业人员组成的实验室,其研究团队共解剖并于显微镜下观察

了约 1500 个尸脑标本,并采用系统、科学的方法研究和治疗精神病和神经系统疾病,为现代神经科学奠定了基础,后来这家神经精神病院被认为是现代脑库的雏形^[11]。这一时期,法国、德国、日本、美国、瑞士等国家也相继开始尸脑组织标本的收集与研究^[12]。1901 年,德国 Alois Alzheimer 医生接诊 1 例患有严重痴呆的患者,随后的 5 年间他对该患者进行了详细的临床检查与随访,并于死后对其脑组织进行解剖和病理学检查,发现脑组织明显萎缩,显微镜下观察到两个特异性病理学特征,即淀粉样斑块和神经原纤维缠结,这种疾病后来以 Alzheimer 医生的名字命名为“阿尔茨海默病(AD)”^[13]。阿尔茨海默病的发现不仅证实脑组织解剖对发现新的神经系统疾病的重要性,更重要的是 Alzheimer 医生向临床神经病学医师传授了一种观察疾病的新方法,即长期临床随访,以及尸脑组织解剖和病理学检查,自此,临床观察方法逐渐与脑库建设融为一体。

2. 脑库建设与神经病学发展史 生物样本库(biobank)兴起于 20 世纪,是收集、处理、存储和分发各种生物样本及相关资料,从而用于科研和临床治疗的实体储存库^[14]。脑库作为生物样本库的一种组织存储类型,随着生物样本库管理的专业化和流程的规范化,脑库建设也逐渐步入正轨。-80℃冰箱和液氮的应用,使脑组织入库流程由甲醛溶液固定模式进入到分子生物学半固定、半新鲜存储模式。1947 年,英国神经病理学家 John Arthur Nicholas Corsellis 研究团队在伦威尔精神病院共收集 8000 余例癫痫、肿瘤、痴呆和精神病患者的尸脑组织标本,以及 1000 余名健康志愿者的脑组织标本,所有存储的脑组织标本均附有相关病历资料和病理报告,经过数十年的发展,目前已成为全球最大的脑库之一——英国伦威尔医院脑库^[15]。在影像学技术发明之前,临床医师完全依靠尸检明确神经系统疾病的诊断。至 20 世纪 60 年代,CT 的发明和应用成为神经病学史上具有划时代意义的事件,使神经系统疾病的诊断多了一双“眼睛”,极大地推动了临床医师对神经系统疾病的诊断水平,促进了临床神经病学的发展。20 世纪 70 年代,MRI 和 PET 等影像学检查技术的发明和应用又进一步提高了神经系统疾病的诊断水平。但随着脑结构和功能成像技术的不断发展,临床医师对尸体解剖病理学诊断的依赖和关注^[16],以及尸检对临床诊断与治疗质量的控制作用越来越低,导致全球尸检率显著下



降^[17]。由于脑库建设完全依赖于尸体解剖,因此尸检率的下降使美国、澳大利亚、欧洲等国家和地区曾经蓬勃发展的脑库建设处于停滞状态。缺乏可用的脑组织标本和对神经影像学的日益关注,成为神经病理学和脑库建设的重要障碍。尽管神经影像学诊断技术信息丰富,亦可发现微小的中枢神经系统病变,但并不能取代脑组织病理学检查在诊断中的作用^[16]。进入21世纪后,分子生物学的发展使脑组织不仅用于临床病理诊断,为临床医师提供病理学角度的反馈,而且新鲜脑组织标本通过基因组学、蛋白质组学和细胞生物学等研究方法为神经变性病、神经炎症、肿瘤、精神病等脑疾病的病理生理学研究提供了实验材料^[18]。鉴于此,脑组织入库的流程有所改变,使脑库运行过程中所应遵循的法规、伦理和分配原则更规范,即脑库不再像以往被动地收集脑组织,而是在完善的流程框架内和取得知情同意的前提下进行脑组织采集,现代脑库的相关临床信息更加完善、全面,主要包括病史、个人史、药物史、临床体检资料等数据,以及临床血液样本等^[19]。21世纪以来,脑库开始形成相互补充、支持、协作的脑库网络,如欧洲脑库联盟(Brain Net Europe)、英国脑库联盟(UK Brain Bank Network)、澳大利亚脑库联盟(The Australian Brain Bank Network)、美国国立卫生研究院-神经生物样本库(NeuroBioBank, www.neurobiobank.nih.gov)等,均是多个脑库在统一操作标准、制度协议和共同目标下组成的脑库网络(图1)。

3. 全球脑库建设现状 1961年,美国医师Wallace Tourtellotte在洛杉矶建立了国家神经研究库(National Neurological Research Bank),主要收集、低温存储、病理分析神经组织,并向世界各地研究者提供高质量、资料完善的人体组织和生物样本。其组织入库流程十分完善,在组织捐献之前必须获得捐献者或亲属的生前信息和知情同意^[20]。经过数十年的探索与发展,美国、英国、日本和澳大利亚等国相继建立脑库,截至2020年,全球已建成142个专业脑库(表1, www.alzforum.org/brain-banks)。这些脑库具备相对完善的法律伦理准则和操作规范,并在一些国家内部以及国际间建立了脑库网络,以统一标准、资源共享,共同参与神经病学与神经科学的发展^[30]。欧洲脑库联盟是由分布于英国、德国、西班牙、法国、意大利等11个国家的19个脑库组成的国际脑库联盟,旨在制定组织处理和质控的金标准和伦理准则,促进脑库与神经病学的发展。荷兰脑库(Netherlands Brain Bank, www.brainbank.nl)即是其中之一,截至2019年底,该脑库已收集以神经变性病为主的4400余例神经精神疾病捐献者的脑组织样本,并帮助世界各地的研究者在近6年发表500余篇论文。荷兰脑库以取样专业、样本全面、资料齐全的优势,成为当代具有代表性的脑库之一。美国共有80个脑库,是世界脑库数量最多的国家,脑库建设已颇为成熟。美国国立卫生研究院(NIH)资助建立的神经生物样本库建成于2013年9月,由迈阿密大学脑库(University

表 1 国际规范化脑库一览表(www.alzforum.org/brain-banks)

Table 1. Established brain banks in the world (www.alzforum.org/brain-banks)

代表脑库	国家	脑组织类型	脑组织数量	代表学者	代表文献
National Alzheimer's Coordinating Center	美国	以阿尔茨海默病为主	13 000	Andrew Saykin	文献[21]
Harvard Brain Tissue Resource Center	美国	痴呆、帕金森病、多系统萎缩、肌萎缩侧索硬化症、多发性硬化、癫痫、颅脑创伤等	9 000	Sabina Berretta	文献[22]
Mayo Clinic	美国	阿尔茨海默病、肌萎缩侧索硬化症、帕金森病、额颞叶痴呆、脑卒中等	5 000	Denis Dickson	文献[23]
Maryland Brain and Tissue Bank	美国	阿尔茨海默病、路易体痴呆、帕金森病、肌萎缩侧索硬化症、精神疾病等	4 000	Thomas Beach	文献[24]
Queen Square Brain Bank & UK Brain Banks Network	英国	以帕金森病、多系统萎缩、进行性核上性麻痹等运动障碍性疾病为主	14 000	Andrew Lees	文献[25]
Brain Bank for Aging Research	日本	阿尔茨海默病、路易体痴呆、帕金森病、额颞叶痴呆等	7 223	Shigeo Murayama	文献[26]
Sydney Brain Bank	澳大利亚	痴呆、帕金森病、多系统萎缩、亨廷顿病、肌萎缩侧索硬化症等	650	Glenda Halliday	文献[27]
Netherlands Brain Bank	荷兰	神经变性病以及精神分裂症、抑郁症、双相情感障碍、自闭症等精神病	4 400	Dick Swaab	文献[28]
Center for Biomedical Research, ULM University	德国	帕金森病、多系统萎缩、痴呆、肌萎缩侧索硬化症、亨廷顿舞蹈症等	2 000	Heiko Braak	文献[29]

of Miami Brain Endowment Bank)、马里兰大学脑库(University of Maryland Brain and Tissue Bank)、哈佛脑组织中心(Harvard Brain Tissue Resource Center)等6个脑库组成的脑库联盟,旨在提高公众对脑组织捐献的认知,以及为研究者提供高质量的脑组织样本,其中哈佛脑组织中心成立于1978年,迄今已收集3000余例脑组织样本。除综合性脑库外,各国还建立了专病脑库,如美国国家朊病毒脑库(National Prion Disease Pathology Surveillance Center)、美国自闭症脑库(Autism Brainnet)^[31]、美国阿尔茨海默病和精神分裂症脑库(Alzheimer's Disease and Schizophrenia Brain Bank)、英国帕金森病脑库(Parkinson's UK Brain Bank)、澳大利亚多发性硬化脑库(Multiple Sclerosis Research Australia Brain Bank)等,目的是更专业地进行样本采集和信息归纳,消除干扰和混杂因素,便于相关专业研究者进行专病研究。至20世纪末,印度、墨西哥、巴西等发展中国家也开始进行脑库建设(www.alzforum.org/brain-banks),但是由于建设时间短、资金和经验不足、重视程度低等原因,与发达国家的脑库建设仍存在较大差距。

4. 我国脑库建设现状 我国于1921年最先在北京成立神经病学系,标志着我国神经病学建设的起点,1933年后,各省市相继建立神经科。全国多所医院的神经内科创立者均为神经病理学家,如北京协和医院(原北平大学医院)徐英魁教授、解放军总医院黄克维教授、复旦大学附属华山医院(原上海市红十字会总院)张沅昌教授、吉林大学第一医

院(原白求恩医科大学第一附属医院)刘多三教授等。当时,脑组织尸检率成为衡量神经病学科室水平的重要指标,因此是脑组织尸体解剖病理开创了我国现代神经病学,也间接证实了神经病理学对神经病学发展的重要基础作用。我国的脑库建设是由神经科学推动的。2004年,中南大学湘雅医学院建立国内首家脑库,开创了我国脑库从无到有的转变,此后,浙江大学医学院、中国医学科学院北京协和医学院等相继开展脑库建设。目前,我国有二个脑库合作体,一个是以解剖学系为基地的基础医学院脑库联盟——中国人脑组织库协作联盟^[32]。一个是以临床神经病学为核心,依托于临床医学院的国家神经系统疾病临床医学研究中心脑库共同体。这二个合作体均以2017年起草并发表的《中国人脑组织库标准化操作方案》为操作指南,意在建成标准统一、资源共享、侧重不同的脑库联盟,该方案的制定标志着我国脑库建设正在走向成熟并专业化^[33-34]。虽然我国脑库建设已取得长足进步^[33],但与美国、澳大利亚、英国等发达国家相比,仍存在较大差距。与荷兰脑库、哈佛脑组织中心等规范、完善的脑库相比,我国脑库体量较小、脑组织标本入库速度较慢、脑库从业人员数量和专业素质尚不能满足脑库发展的需要。导致这种情况的因素较为复杂,如我国人体器官组织捐献立法相对滞后,一定程度影响了生物组织库的建设;受传统观念的影响,国民对遗体器官组织捐献的意愿程度较低;脑库专业从业人员和多学科交叉性专业人员数量不足等。

二、脑库建设与神经病学的现时代意义

随着生活水平的提高和人均寿命的延长,神经系统疾病的患病率逐年增高,大多数神经系统疾病的预防、诊断及治疗十分困难,且疾病发展进程缓慢,给个人、家庭及社会造成巨大负担,成为亟待解决的重大挑战^[35]。

目前,复制人类神经系统疾病的动物模型已广泛应用于实验研究,虽然动物模型可以在某种程度上提供大量信息,但在完美复制细胞和病理改变方面是十分有限和低效的。除人类与动物脑结构和生理功能的差异,人类疾病的临床和基因复杂性、异质性也是动物模型所不能复制的^[36]。因此,神经系统疾病的研究离不开人脑组织,脑库建设是神经病学发展所必须的基础。

1. 病理诊断与鉴别诊断 脑库收集并存储神经变性病、脑血管病或其他神经系统疾病患者的脑组织,以及健康志愿者的脑组织标本,并对其进行研究,或者作为资源平台支撑其他科研人员的研究工作。因此,脑库的首要任务之一即是对入库的脑组织标本进行病理分类管理,故病理诊断及鉴别诊断具有重要意义^[19,37-38]。脑库和神经病理学不完全相同,但密不可分,脑库建设在很大程度上依赖于神经病理学诊断,服务于临床医学的脑库,对志愿者的长期随访也是至关重要的。目前采用的脑组织入库方式为,一侧半球固定于甲醛溶液,用于神经病理学诊断;另一侧半球于-80℃快速冷冻保存^[34-37]。对脑组织进行病理诊断可以验证临床诊断的准确性。既往对临床与病理诊断一致性的对照研究发现,神经系统疾病特别是神经变性病的临床诊断准确率较低,帕金森病(PD)的诊断准确率为82.7%^[39]、阿尔茨海默病为62%^[40]、多系统萎缩(MSA)为62%^[41],而路易体痴呆(DLB)的漏诊率>50%^[42]。究其原因,即是病理诊断的欠缺。病理诊断是“金标准”,具有其他检查方法不可替代的权威性,唯有通过病理诊断与临床诊断相对比,方可验证临床诊断是否准确,才能为临床医师总结诊断经验和教训,继而通过病例和病理积累,提高诊断水平,减少漏诊或误诊。目前,多病共患率呈上升趋势,脑库进行病理诊断也可揭示其潜在的脑疾病,为疾病之间的关联性研究提供依据。

2. 新的神经系统疾病的发现 早在110余年前,Alzheimer医生通过临床观察联合病理学研究,发现了一种新的神经系统疾病——阿尔茨海默

病。自此,临床病理相关性研究成为发现和认识新的神经系统疾病的有力途径,如路易体痴呆^[43-44]、朊蛋白病^[45]等均是尸体解剖病理学与临床症状相结合发现的神经系统疾病。临床病理相关性研究也是脑库的重要任务之一,随着现代分子生物学的迅速发展,脑库对未被发现或定义的神经系统疾病的发现和认识更新具有十分重要的作用。例如,神经元核内包涵体病和线粒体脑肌病均是临床病理相关性研究中发现的新型疾病,并经多次多源性尸体解剖病理所证实^[46-47]。随着实验方法学的发展,通过临床随访和病理学检查,逐步提高对疾病的认识。目前对于新疾病的发现和认识更新,仍不能脱离病理学,脑库建设为这些研究提供了资源储备。

3. 新技术加深对脑疾病的认识 科学技术特别是基因组学和蛋白质组学的发展为神经变性病、神经炎症、肿瘤、精神障碍等脑疾病的病理生理学研究提供了新的途径^[18]。高通量基因组测序技术不仅有望改变对遗传性神经系统疾病的认识,而且可能改变对散发性神经系统疾病的认识,阐明神经系统疾病的遗传学机制^[48]。神经蛋白质组学也成为阐明疾病机制、鉴定生物学标志物的工具^[49-50]。在神经病理学方面,新的显微技术可更快地获取更高分辨力的图像^[51],冷冻电子显微镜可以获得致病性tau蛋白和共核蛋白的高分辨力三维结构图像^[52-53],脑组织“透明化”技术可以为全脑细胞图谱提供全新的视角^[54]。技术的进步促进了神经病学和神经科学的发展,二者根源仍是对脑组织的认识,因此不能忽视脑组织研究的作用,脑库则成为神经病学和神经科学的新型资源储备和新型基础设施建设。

三、脑库相关伦理与法规

脑库建设中涉及的伦理和法律问题很多,诸如遗体组织捐献、遗传信息保存、志愿者生命关怀等脑库运行过程中的各个方面,这些问题相对新颖,目前法律尚缺乏明确的指示和准则。

人权和生物医学公约(The Convention on Human Rights and Biomedicine)^[55]规定,每个人对自己的身体都有自主权。因此,无论在何种情况下,只有对捐献相关事宜知情并同意,才可成为脑组织捐献志愿者,并于死后进行脑组织捐献,从而获得道德伦理委员会的认可^[19,56-57]。在捐献者无法提供本人知情同意文件的情况下,脑库应制定授权委托程序,由捐献者选定并授权的直系亲属签署知情同意书。在签署知情同意书之前,应详细告知捐

献者及其亲属其所捐献脑组织的用途。同时,捐献者及其亲属可以随时无条件拒绝捐献活动或退出捐献计划。除上述法规,严格保密捐献者信息也是必须遵守的道德与法规之一^[58-59]。根据捐献法规条例,捐献者的脑组织和相关信息仅能用于医学研究,并随时可应捐献者及其亲属的要求删除,同时应主动告知捐献者或其亲属从脑组织中获得的信息以何种方式用于学术交流,公开交流时若涉及捐献者的敏感信息应取得其知情同意,对于某些特定情况,特别是从脑组织中获得的信息对临床诊断与治疗等医疗活动有帮助时,应主动告知捐献者或其亲属^[58-59]。

随着人类对神经系统疾病研究的不断深入,脑库建设成为神经病学发展不可或缺的基础,因此遗体、器官和组织捐献等相关事宜的立法和支持亦逐渐提上议程。2007年,我国制定了首个人体器官捐献条例,较为详细地对捐献行为规范进行规定(www.redcross.org.cn)。2017年2月,全国人大常委会进一步完善并通过《中华人民共和国红十字会法》修订案,明确参与、推动遗体 and 人体器官组织捐献工作作为红十字会的职责。2020年5月,《中华人民共和国民法典》在第二章“生命权、身体权和健康权”中对遗体和人体器官、人体组织捐献做出了明确规定,确定了人体器官、组织无偿捐献、禁止买卖的原则和具体操作程序,随后各地分别针对自身实际情况出台相应捐献条例,为脑库的建设与运行提供了法律支持和保障。我国的脑组织捐献是在红十字会、科技部、卫健委等部门的监管下运行,但人体脑组织的捐献不同于遗体和器官捐献,具有其特殊性,目前法律与政策对其规定相对模糊,需立法进一步完善具体条款,从而保障脑组织捐献行为和脑库的运行有章可循。

四、我国脑库建设的机遇

目前,世界各国均已认识到神经病学和神经科学对人类文明的重要性。2013年,美国率先公布“推进创新神经技术脑研究计划”,旨在揭示脑工作原理和脑疾病发生机制,发展人工智能,推动相关领域和产业的发展。同年,欧盟亦推出由26个国家135个合作机构参与的“人类脑计划”。日本和澳大利亚也分别于2014和2016年先后确立其“脑计划”。我国“十三五”规划纲要将“脑科学与类脑研究”列为“科技创新2030重大项目”,2018年“中国脑计划”正式实施。在脑科学研究热潮的当下,我国

脑库建设的机遇主要体现在以下几方面:(1)脑库的运行。脑库建设对于神经病学发展的重要性已被充分认识,目前全国多所医学院校及其附属医院均已开始或筹备脑库建设,我国脑库的数量正在逐步增多。运行并维护脑库运作的成本相当高,如欧洲脑库联盟收集的每例脑组织成本为1.00~1.50万欧元^[59-60],美国阿尔茨海默病脑库的成本为每例1~3万美元^[37]。脑库建设可以作为一项公益事业和医疗系统新型基础设施。(2)捐献潜力巨大。我国患者基数较大,即使捐献率较低,随着脑库工作的持续进行,仍可在较短时间内完成大量脑组织的收集。国内有部分脑库结合自身和客观实际情况,对脑组织入库流程进行改革,如采用器官捐献与移植的管理模式统筹安排脑组织标本的采集、冷冻运输、至库保藏和按需分配,使脑组织捐献不再受制于时间和距离。随着我国遗体器官组织捐献立法程序的逐渐完善、脑库宣传的不断深化、脑库运行制度的进一步优化、国民观念的逐步转变,相信会有越来越多的国民参与遗体脑组织的捐献。

五、我国脑库建设的机遇与挑战

目前,我国脑库建设机遇与挑战并存,主要体现在以下几方面。(1)尸检率下降与志愿捐献率上升:既往脑库采集的脑组织标本均源于临床尸检,如今全球尸检率均呈下降趋势^[17],我国在21世纪初期要求三级甲等医院的尸检率>15%,然而由于受传统观念、宗教传播、公益宣传不利等因素的影响,国民对死后接受尸体解剖的意愿较低^[32],加之管理机构缺乏对大体病理研究的财务政策支撑,使这项研究难以落实,而且随着脑结构和功能成像技术的引进,临床医师对尸检的依赖性和关注度也越来越低,因此长期以来我国的大体病理研究一直未能达到尸检率>15%的要求^[16,37]。如今,随着政府对遗体、器官、组织捐献的日益重视,公益宣传亦相应加强,捐献制度的完善和观念的转变使我国志愿遗体与器官捐献率呈上升趋势,在一定程度上弥补了尸检率不足的缺陷。与此同时,国家或地方财政对教学性遗体捐献给予一定的资金支持,而医学院校附属医院对用于移植的器官捐献也有临床支撑,但是对于用于科研的脑组织捐献,国家和地方财政尚无相应的资金投入,运行资金不足将会制约脑库的有序发展。(2)多学科交叉领域建设:脑库是社会人文科学、临床神经病学、人体解剖学、病理诊断学、样本库管理等多学科交叉的部门(图2),因此脑库的

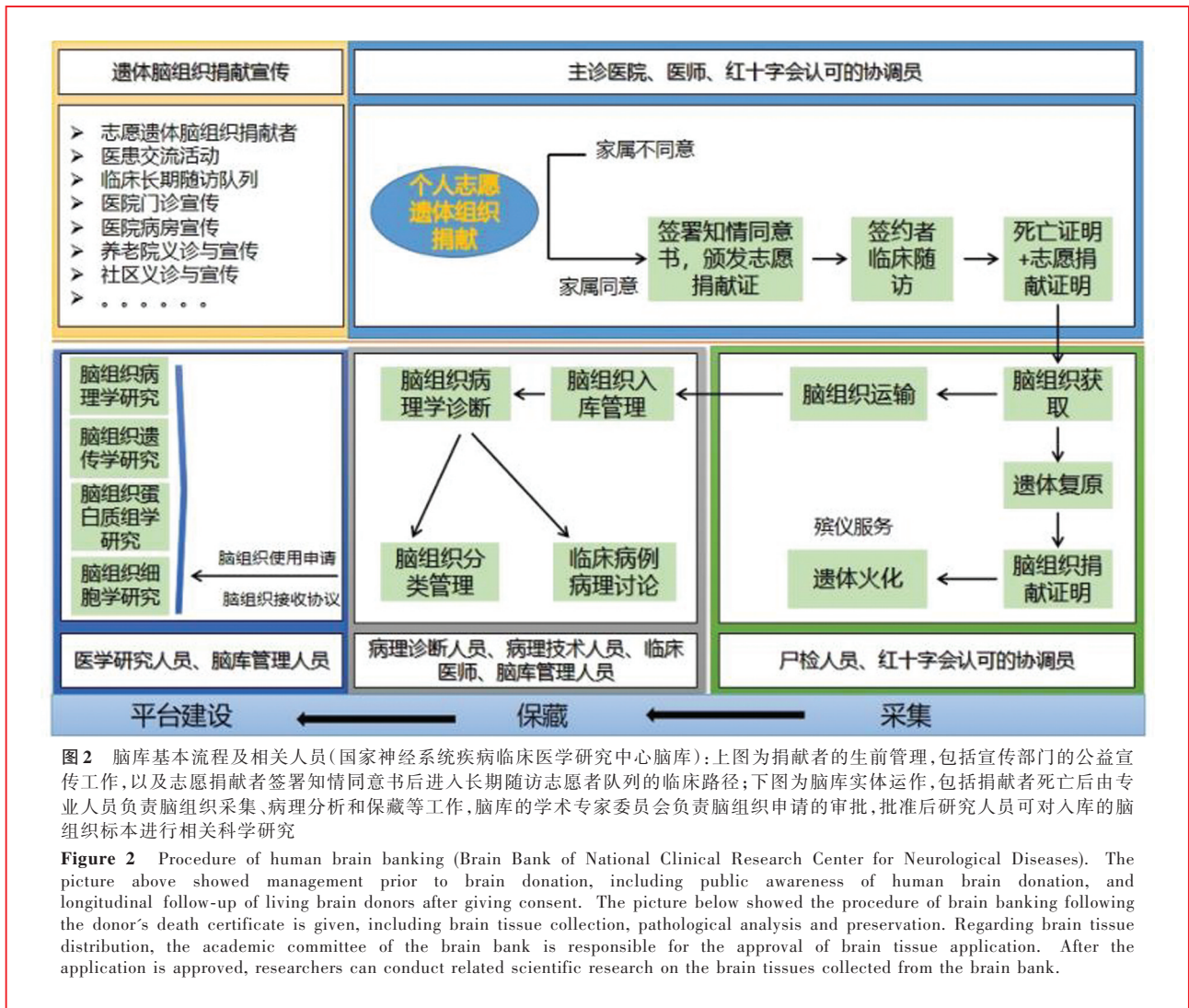


图2 脑库基本流程及相关人员(国家神经系统疾病临床医学研究中心脑库):上图为捐献者的生前管理,包括宣传部门的公益宣传工作,以及志愿捐献者签署知情同意书后进入长期随访志愿者队列的临床路径;下图为脑库实体运作,包括捐献者死亡后由专业人员负责脑组织采集、病理分析和保藏等工作,脑库的学术专家委员会负责脑组织申请的审批,批准后研究人员可对入库的脑组织标本进行相关科学研究

Figure 2 Procedure of human brain banking (Brain Bank of National Clinical Research Center for Neurological Diseases). The picture above showed management prior to brain donation, including public awareness of human brain donation, and longitudinal follow-up of living brain donors after giving consent. The picture below showed the procedure of brain banking following the donor's death certificate is given, including brain tissue collection, pathological analysis and preservation. Regarding brain tissue distribution, the academic committee of the brain bank is responsible for the approval of brain tissue application. After the application is approved, researchers can conduct related scientific research on the brain tissues collected from the brain bank.

建设和运行有不同的人才需求,如志愿宣传人员、协调员、临床神经病学医师、解剖病理人员、病理技术人员、病理诊断人员、人体组织样本管理人员、脑库统筹管理人员等。目前我国已建设运行的脑库,大多受成立时间短、从业人员数量不足等问题的困扰,尤其是各学科专业人员匮乏,其中部分人员未曾接受过专业脑库运作培训,缺乏专业经验,造成脑组织标本入库困难或入库脑组织未得到充分利用。同时,我国的脑库建设作为一项公益事业,需与红十字会和各社会团体协作,如何高效地统筹协调多部门工作也是重要难题之一。

六、结论

脑库建设对加深神经病学对疾病的认识、对神经病学发展的支持作用越来越重要,在21世纪“脑计划”的浪潮里,脑库占据不可或缺的重要地位。我国脑库建设虽然已取得长足进步,但与发达国家

相比仍存在较大差距,以及较多挑战与难题。随着脑库建设法规、政策的完善,相信我国可以早日建成具有国际竞争力和影响力的专业脑库。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] Celesia GG. Alcmaeon of Croton's observations on health, brain, mind, and soul[J]. J Hist Neurosci, 2012, 21:409-426.
- [2] Crivellato E, Ribatti D. Soul, mind, brain: Greek philosophy and the birth of neuroscience[J]. Brain Res Bull, 2007, 71:327-336.
- [3] da Mota Gomes M, Moscovici M, Engelhardt E. Andreas Vesalius as a renaissance innovative neuroanatomist: his 5th centenary of birth[J]. Arq Neuropsiquiatr, 2015, 73:155-158.
- [4] Shoja MM, Tubbs RS, Ghabili K, Griessenauer CJ, Balch MW, Cuccu M. The Roman empire legacy of Galen (129-200 AD) [J]. Childs Nerv Syst, 2015, 31:1-5.
- [5] Pevsner J. Leonardo da Vinci's contributions to neuroscience [J]. Trends Neurosci, 2002, 25:217-220.
- [6] Russell GA. Vesalius and the emergence of veridical representation in Renaissance anatomy [J]. Prog Brain Res,

- 2013, 203:3-32.
- [7] Wragge - Morley A. Imagining the soul: Thomas Willis (1621–1675) on the anatomy of the brain and nerves[J]. *Prog Brain Res*, 2018, 243:55-73.
- [8] Arraez-Aybar LA, Navia-Álvarez P, Fuentes-Redondo T, Bueno-López JL. Thomas Willis, a pioneer in translational research in anatomy (on the 350th anniversary of cerebri anatome)[J]. *J Anat*, 2015, 226:289-300.
- [9] Bentivoglio M, Cotrufo T, Ferrari S, Tesoriero C, Mariotto S, Bertini G, Berzero A, Mazzarello P. The original histological slides of Camillo Golgi and his discoveries on neuronal structure [J]. *Front Neuroanat*, 2019, 13:3.
- [10] De Felipe J. Cajal and the discovery of a new artistic world: the neuronal forest[J]. *Prog Brain Res*, 2013, 203:201-220.
- [11] Finn Anthony M. The West Riding Lunatic Asylum and the making of the modern brain sciences in the nineteenth century [D]. Leeds: University of Leeds, 2012.
- [12] Spitzka EA. A study of the brains of six eminent scientists and scholars belonging to the American Anthropometric Society, together with a description of the skull of Professor E. D. Cope [J]. *Trans Am Philos Soc*, 1907, 21:175-308.
- [13] Vishal S, Sourabh A, Harkirat S. Alois Alzheimer (1864–1915) and the Alzheimer syndrome[J]. *J Med Biogr*, 2011, 19:32-33.
- [14] De Souza YG, Greenspan JS. Biobanking past, present and future: responsibilities and benefits [J]. *AIDS*, 2013, 27:303-312.
- [15] Kasper BS, Taylor DC, Janz D, Kasper EM, Maier M, Williams MR, Crow TJ. Neuropathology of epilepsy and psychosis: the contributions of J.A.N. Corsellis [J]. *Brain*, 2010, 133(Pt 12): 3795-3805.
- [16] Vincentelli C, Hwang SN, Holder CA, Brat DJ. The use of neuroimaging to guide the histologic diagnosis of central nervous system lesions[J]. *Adv Anat Pathol*, 2012, 19:97-107.
- [17] Kretschmar H. Brain banking: opportunities, challenges and meaning for the future[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2009, 10:70-78.
- [18] Burton JL, Underwood J. Clinical, educational, and epidemiological value of autopsy [J]. *Lancet*, 2007, 369:1471-1480.
- [19] Boguski MS, Jones AR. Neurogenomics: at the intersection of neurobiology and genome sciences[J]. *Nat Neurosci*, 2004, 7: 429-433.
- [20] Samarasekera N, Al-Shahi Salman R, Huitinga I, Klioueva N, McLean CA, Kretschmar H, Smith C, Ironside JW. Brain banking for neurological disorders[J]. *Lancet Neurol*, 2013, 12: 1096-1105.
- [21] Qian J, Hyman BT, Betensky RA. Neurofibrillary tangle stage and the rate of progression of Alzheimer symptoms: modeling using an autopsy cohort and application to clinical trial design [J]. *JAMA Neurol*, 2017, 74:540-548.
- [22] Voineagu I, Wang X, Johnston P, Lowe JK, Tian Y, Horvath S, Mill J, Cantor RM, Blencowe BJ, Geschwind DH. Transcriptomic analysis of autistic brain reveals convergent molecular pathology[J]. *Nature*, 2011, 474:380-384.
- [23] Johnson EC, Dammer EB, Duong DM, Ping L, Zhou M, Yin L, Higginbotham LA, Guajardo A, White B, Troncoso JC, Thambisetty M, Montine TJ, Lee EB, Trojanowski JQ, Beach TG, Reiman EM, Haroutunian V, Wang M, Schadt E, Zhang B, Dickson DW, Ertekin-Taner N, Golde TE, Petyuk VA, De Jager PL, Bennett DA, Wingo TS, Rangaraju S, Hajjar I, Shulman JM, Lah JJ, Levey AI, Seyfried NT. Large - scale proteomic analysis of Alzheimer's disease brain and cerebrospinal fluid reveals early changes in energy metabolism associated with microglia and astrocyte activation[J]. *Nat Med*, 2020, 26:769-780.
- [24] Clark CM, Schneider JA, Bedell BJ, Beach TG, Bilker WB, Mintun MA, Pontecorvo MJ, Hefti F, Carpenter AP, Flitter ML, Krautkramer MJ, Kung HF, Coleman RE, Doraiswamy PM, Fleisher AS, Sabbagh MN, Sadowsky CH, Reiman EP, Zehntner SP, Skovronsky DM, Group AA. Use of florbetapir - PET for imaging beta-amyloid pathology[J]. *JAMA*, 2011, 305:275-283.
- [25] Li JY, Englund E, Holton JL, Soulet D, Hagell P, Lees AJ, Lashley T, Quinn NP, Rehncrona S, Bjorklund A, Widner H, Revesz T, Lindvall O, Brundin P. Lewy bodies in grafted neurons in subjects with Parkinson's disease suggest host - to-graft disease propagation[J]. *Nat Med*, 2008, 14:501-503.
- [26] Zhang W, Tarutani A, Newell KL, Murzin AG, Matsubara T, Falcon B, Vidal R, Garringer HJ, Shi Y, Ikeuchi T, Murayama S, Ghetti B, Hasegawa M, Goedert M, Scheres SH. Novel tau filament fold in corticobasal degeneration[J]. *Nature*, 2020, 580: 283-287.
- [27] Guerreiro R, Ross OA, Kun-Rodrigues C, Hernandez DG, Orme T, Eicher JD, Shepherd CE, Parkkinen L, Darwent L, Heckman MG, Scholz SW, Troncoso JC, Pletnikova O, Ansorge O, Clarimon J, Lleo A, Morenas-Rodriguez E, Clark L, Honig LS, Marder K, Lemstra A, Rogaeva E, St George-Hyslop P, Londos E, Zetterberg H, Barber I, Braae A, Brown K, Morgan K, Troakes C, Al-Sarraj S, Lashley T, Holton J, Compta Y, Van Deerlin V, Serrano GE, Beach TG, Lesage S, Galasko D, Masliah E, Santana I, Pastor P, Diez - Fairen M, Aguilar M, Tienari PJ, Myllykangas L, Oinas M, Revesz T, Lees A, Boeve BF, Petersen RC, Ferman TJ, Escott-Price V, Graff-Radford N, Cairns NJ, Morris JC, Pickering - Brown S, Mann D, Halliday GM, Hardy J, Trojanowski JQ, Dickson DW, Singleton A, Stone DJ, Bras J. Investigating the genetic architecture of dementia with Lewy bodies: a two-stage genome-wide association study [J]. *Lancet Neurol*, 2018, 17:64-74.
- [28] Liu X, Zhao X, Zeng X, Bossers K, Swaab DF, Zhao J, Pei G. β -arrestin1 regulates γ -secretase complex assembly and modulates amyloid- β pathology[J]. *Cell Res*, 2013, 23:351-365.
- [29] Braak H, Del Tredici K, Rub U, de Vos RA, Jansen Steur EN, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease[J]. *Neurobiol Aging*, 2003, 24:197-211.
- [30] Tourtellotte WW, Rosario IP, Conrad A, Syndulko K. Human neuro-specimen banking 1961–1992. The National Neurological Research Specimen Bank (a donor program of pre- and post-mortem tissues and cerebrospinal fluid/blood; and a collection of cryopreserved human neurological specimens for neuroscientists)[J]. *J Neural Transm Suppl*, 1993, 39:5-15.
- [31] Wang L, Xia Y, Chen Y, Dai R, Qiu W, Meng Q, Kuney L, Chen C. Brain banks spur new frontiers in neuropsychiatric research and strategies for analysis and validation [J]. *Genomics Proteomics Bioinformatics*, 2019, 17:402-414.
- [32] Amaral DG, Anderson MP, Ansorge O, Chance S, Hare C, Hof PR, Miller M, Nagakura I, Pickett J, Schumann C, Tammenga C. Autism BrainNet: a network of postmortem brain banks established to facilitate autism research[J]. *Handb Clin Neurol*, 2018, 150:31-39.
- [33] Zhang Q, Deng J, Li YN, Gou Y, Yan XX, Li F, Pan AH. Perceptions and attitudes toward brain donation among the Chinese people[J]. *Anat Sci Educ*, 2020, 13:80-90.
- [34] Ma C, Bao AM, Yan XX, Swaab DF. Progress in Human Brain Banking in China[J]. *Neurosci Bull*, 2019, 35:179-182.
- [35] Qiu W, Zhang H, Bao A, Zhu K, Huang Y, Yan X, Zhang J, Zhong C, Shen Y, Zhou J, Zheng X, Zhang L, Shu Y, Tang B, Zhang Z, Wang G, Zhou R, Sun B, Gong C, Duan S, Ma C. Standardized operational protocol for Human Brain Banking in

- China[J]. *Neurosci Bull*, 2019, 35:270-276.
- [36] Baron R, Ferriero DM, Frisoni GB, Bettegowda C, Gokaslan ZL, Kessler JA, Vezzani A, Waxman SG, Jarius S, Wildemann B, Weller M. Neurology: the next 10 years[J]. *Nat Rev Neurol*, 2015, 11:658-664.
- [37] Pistollato F, Ohayon EL, Lam A, Langley GR, Novak TJ, Pamies D, Perry G, Trushina E, Williams RS, Roher AE, Hartung T, Harnad S, Barnard N, Morris MC, Lai MC, Merkley R, Chandrasekera PC. Alzheimer disease research in the 21st century: past and current failures, new perspectives and funding priorities[J]. *Oncotarget*, 2016, 7:38999-39016.
- [38] Shepherd CE, Alventia H, Halliday GM. Brain banking for research into neurodegenerative disorders and ageing [J]. *Neurosci Bull*, 2019, 35:283-288.
- [39] Rizzo G, Copetti M, Arcuti S, Martino D, Fontana A, Logroscino G. Accuracy of clinical diagnosis of Parkinson disease: a systematic review and Meta-analysis[J]. *Neurology*, 2016, 86:566-576.
- [40] Grandal Leiros B, Perez Mendez LI, Zelaya Huerta MV, Moreno Eguinoa L, Garcia-Bragado F, Tunon Alvarez T, Roldan Larreta JJ. Prevalence and concordance between the clinical and the post-mortem diagnosis of dementia in a psychogeriatric clinic [J]. *Neurologia*, 2018, 33:13-17.
- [41] Koga S, Aoki N, Uitti RJ, van Gerpen JA, Cheshire WP, Josephs KA, Wszolek ZK, Langston JW, Dickson DW. When DLB, PD, and PSP masquerade as MSA: an autopsy study of 134 patients[J]. *Neurology*, 2015, 85:404-412.
- [42] Palmqvist S, Hansson O, Minthon L, Londos E. Practical suggestions on how to differentiate dementia with Lewy bodies from Alzheimer's disease with common cognitive tests[J]. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2009, 24:1405-1412.
- [43] Kosaka K, Yoshimura M, Ikeda K, Budka H. Diffuse type of Lewy body disease. Progressive dementia with abundant cortical Lewy bodies and senile changes of varying degree: a new disease[J]? *Clin Neuropathol*, 1984, 3:185-192.
- [44] Sanford AM. Lewy body dementia[J]. *Clin Geriatr Med*, 2018, 34:603-615.
- [45] Whitechurch BC, Welton JM, Collins SJ, Lawson VA. Prion diseases[J]. *Adv Neurobiol*, 2017, 15:335-364.
- [46] Raza HK, Singh S, Rai P, Chansysouphanthong T, Amir A, Cui G, Song W, Bao L, Zhou S, Shi H, Chen H. Recent progress in neuronal intranuclear inclusion disease: a review of the literature [J]. *Neurol Sci*, 2020, 41:1019-1025.
- [47] Scarpelli M, Todeschini A, Volonghi I, Padovani A, Filosto M. Mitochondrial diseases: advances and issues [J]. *Appl Clin Genet*, 2017, 10:21-26.
- [48] Tsuji S. The neurogenomics view of neurological diseases [J]. *JAMA Neurol*, 2013, 70:689-694.
- [49] Bayés A, Grant SG. Neuroproteomics: understanding the molecular organization and complexity of the brain[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2009, 10:635-646.
- [50] Craft GE, Chen A, Nairn AC. Recent advances in quantitative neuroproteomics[J]. *Methods*, 2013, 61:186-218.
- [51] Voigt FF, Kirschenbaum D, Platonova E, Pages S, Campbell RAA, Kastli R, Schaettin M, Egolf L, van der Bourg A, Bethge P, Haenraets K, Frezel N, Topilko T, Perin P, Hillier D, Hildebrand S, Schueth A, Roebroek A, Roska B, Stoeckli ET, Pizzala R, Renier N, Zeilhofer HU, Karayannis T, Ziegler U, Batti L, Holtmaat A, Luscher C, Aguzzi A, Helmchen F. The mesoSPIM initiative: open-source light-sheet microscopes for imaging cleared tissue[J]. *Nat Methods*, 2019, 16:1105-1108.
- [52] Fitzpatrick AW, Falcon B, He S, Murzin AG, Murshudov G, Garringer HJ, Crowther RA, Ghetti B, Goedert M, Scheres SH. Cryo-EM structures of tau filaments from Alzheimer's disease [J]. *Nature*, 2017, 547:185-190.
- [53] Guerrero-Ferreira R, Taylor NM, Mona D, Ringler P, Lauer ME, Riek R, Britschgi M, Stahlberg H. Cryo-EM structure of alpha-synuclein fibrils[J]. *Elife*, 2018, 7:E36402.
- [54] Murakami TC, Mano T, Saikawa S, Horiguchi SA, Shigeta D, Baba K, Sekiya H, Shimizu Y, Tanaka KF, Kiyonari H, Iino M, Mochizuki H, Tainaka K, Ueda HR. A three-dimensional single-cell-resolution whole-brain atlas using CUBIC-X expansion microscopy and tissue clearing[J]. *Nat Neurosci*, 2018, 21:625-637.
- [55] Convention for the protection of human rights and dignity of the human being with regard to the application of biology and medicine: convention on human rights and biomedicine [J]. *J Med Philos*, 2000, 25:259-266.
- [56] Klioueva N, Bovenberg J, Huitinga I. Banking brain tissue for research[J]. *Handb Clin Neurol*, 2017, 145:9-12.
- [57] Bauer K, Taub S, Parsi K. Ethical issues in tissue banking for research: a brief review of existing organizational policies [J]. *Theor Med Bioeth*, 2004, 25:113-142.
- [58] Klioueva NM, Rademaker MC, Huitinga I. Design of a European code of conduct for brain banking [J]. *Handb Clin Neurol*, 2018, 150:51-81.
- [59] Klioueva NM, Rademaker MC, Dexter DT, Al-Sarraj S, Seilhean D, Streichenberger N, Schmitz P, Bell JE, Ironside JW, Arzberger T, Huitinga I. BrainNet Europe's code of conduct for brain banking [J]. *J Neural Transm (Vienna)*, 2015, 122:937-940.
- [60] Bell JE, Alafuzoff I, Al-Sarraj S, Arzberger T, Bogdanovic N, Budka H, Dexter D T, Falkai P, Ferrer I, Gelpi E, Gentleman SM, Giaccone G, Huitinga I, Ironside JW, Klioueva N, Kovacs GG, Meyronet D, Palkovits M, Parchi P, Patsouris E, Reynolds R, Riederer P, Roggendorf W, Seilhean D, Schmitt A, Schmitz P, Streichenberger N, Schwalber A, Kretschmar H. Management of a twenty-first century brain bank: experience in the BrainNet Europe consortium [J]. *Acta Neuropathol*, 2008, 115:497-507.

(收稿日期:2020-10-13)

(本文编辑:彭一帆)