

作者: 熊伟等 来源: 《自然—代谢》 发布时间: 2022/9/22 11:27:44

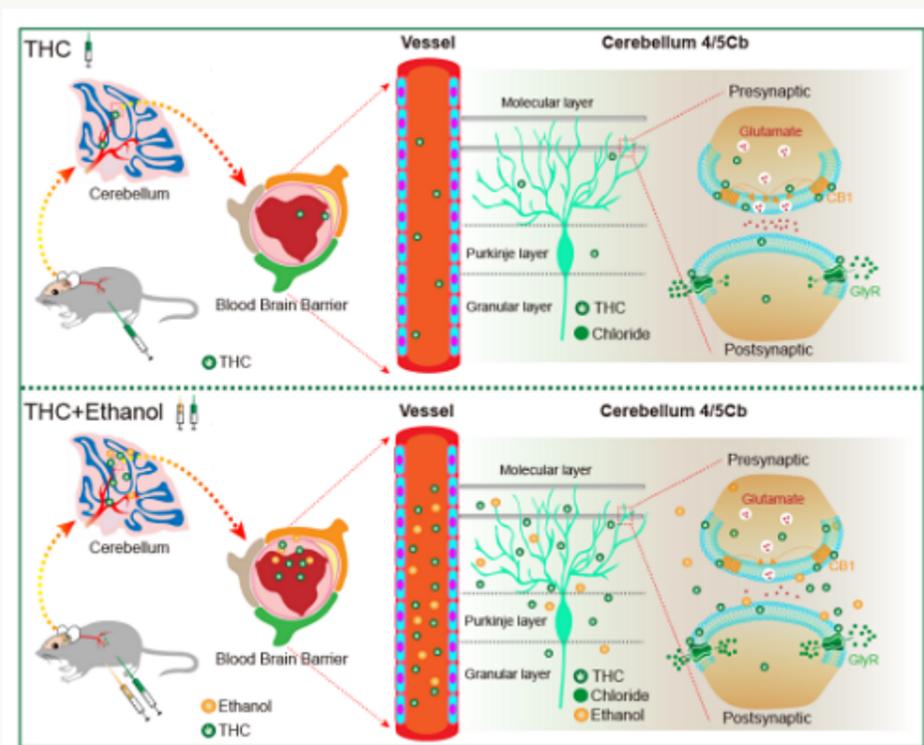
选择字号: 小 中 大

## 酒精大麻“联手”致运动失调谜底揭晓

众所周知,精神活性物质如酒精和大麻,会损害人的运动协调功能。更惊讶的是,酒精和大麻的混合使用会导致比单独使用酒精或者大麻更严重的运动障碍。换句话说,这是一种1+1>2的效果,但这种协同强化作用的机制尚不清楚。

9月15日,中国科学技术大学生命科学与医学部熊伟教授课题组揭示了酒精和大麻靶向小脑浦肯野细胞突触前的大麻素受体和突触外的甘氨酸受体协同导致运动失调的神经机制,并开发出一种新型化合物,为临床治疗酒精和大麻滥用提供了新的思路。

相关研究成果在线发表于《自然—代谢》。



酒精和大麻协同引起运动失调示意图 课题组供图

### 两大亮点发现

在这篇最新的论文中,研究人员首先在小鼠上进行了实验。“我们发现,只注射了低剂量酒精或者大麻的小鼠,在转棒上一般可以跑200到300秒,而同时注射了低剂量酒精和大麻的小鼠,跑到150秒甚至100秒就会掉下来。”论文共同第一作者、该校生命科学与医学部特任副研究员邹桂昌介绍。

这就证实了酒精和大麻联用,确实会导致比单独使用酒精或者大麻更严重的运动失调行为。

那么,酒精和大麻是如何“联手”致运动失调?

小脑与运动协调能力密切相关。因此,研究人员把目标聚焦在小脑上,通过核团筛选,发现酒精和大麻混合使用显著降低了小脑4/5Cb区浦肯野细胞的电活动。

最终,结合各种电生理实验,研究人员发现分布在浦肯野细胞突触前的大麻素受体和突触外的甘氨酸受体,是酒精和大麻发挥协同作用的关键靶点。

邹桂昌说,“这是第一个亮点发现。”即酒精和大麻可以协同强化两种突触受体的功能,从而使得小脑浦肯野细胞“失活、静止”,最终导致运动失调。

第二个亮点发现是,酒精可以加快大麻进入小鼠脑内的速度。这提示低剂量的酒精可以在很短时间内导致血脑屏障通透性增加,加速大麻穿过血脑屏障,进一步增强了酒精和大麻在脑内的协同作用。

因此,酒精和大麻协同导致的运动失调行为是酒精-大麻在多个水平上相互作用的综合结果,从分子水平到细胞水平再到脑微回路水平。

“邹桂昌和他的同事首次提出小脑4/5Cb区浦肯野细胞上的突触前的大麻素受体和突触外的甘氨酸受体是酒精和大麻发挥协同作用靶点,这项研究既新颖又具有广泛的社会意义。”一位审稿人如是说。

### 相关新闻

### 相关论文

- 1 酒精大麻“联手”致运动失调谜底揭晓
- 2 美国给大麻研究“开绿灯”
- 3 研究发现非酒精性脂肪肝新的潜在治疗靶点
- 4 科学家找到非酒精性脂肪肝原始创新药物靶标
- 5 用大麻清理原住民土地上的化学毒物
- 6 “耳套”传感器可实时检测血液中酒精含量
- 7 高CBD工业大麻红麻技术转让费超4000万元
- 8 小小防雾剂 解决大麻烦

### 图片新闻



>>更多

### 一周新闻排行

- 1 孙立成、谢晓亮转为中国科学院院士
- 2 自然科学基金委医学领域一项目评审组名单公布
- 3 优秀学术带头人评审结果出炉,拨款6000万元
- 4 论文署名赠送行为上热搜说明了啥
- 5 院士专家论证猪基因编辑与体细胞克隆平台项目
- 6 报春花再添新种,命名致敬吴征镒、武素功
- 7 英国牛津光伏大面积钙钛矿太阳能电池效率获突破
- 8 全球第二款:FDA批准辉瑞RSV疫苗上市
- 9 基金委发布基础研究科研人员标识(BRID)
- 10 46岁知名学者全职回国:曾在最好的10年“入错行”

更多>>

### 编辑部推荐博文

- 科学网4月十佳博文榜单公布!
- 规则与变通
- 智能是人机环境系统交互的产物
- 空气环境DNA检测技术
- 别来无恙乎? 恙是恙螨或者恙虫病吗?
- NML编委 | 施剑林院士

更多>>

## 开发新型化合物

此次研究中，研究人员除了揭示酒精-大麻协同导致运动失调的神经机制，还发现了拮抗剂可以有效抑制这种运动失调行为，使其成为潜在的治疗方法。

邹桂昌说，“具体来讲就是，阻断突触前的大麻素受体或突触外的甘氨酸受体两个目标靶点中的任何一个，都能部分恢复酒精和大麻联合引起的神经元兴奋性下降，抑制两者的协同作用。”

然而，目前使用的拮抗剂不可避免地会引起焦虑、抑郁、癫痫等一系列精神方面的副作用，大大限制了相关药物的研发。

研究人员进一步对大麻进行化学结构“改造”，开发了一种新型的大麻素类化合物——双脱氧四氢大麻酚。

“这种新型化合物可以特异性阻断大麻对突触外甘氨酸受体的增强作用，同时可以极大程度的治疗酒精和大麻协同导致的运动失调行为。”邹桂昌说。

更重要的是，这种新型化合物不产生任何毒性和精神副作用。



熊伟教授课题组成员（第二排左三熊伟 左二邹桂昌）

## 探究大脑中甘氨酸受体更多功能

事实上，这项课题的研究背景最早要追溯到美国国家公路交通安全管理局发表过的一份研究报告。报告中强调酒精和大麻混合使用会导致更严重的运动障碍，造成更多的恶性交通事故。

当时在美国国立卫生研究院酒精滥用与酒精中毒研究所从事博士后研究工作的熊伟，对这一现象非常感兴趣并着手研究。2013年，邹桂昌进入熊伟课题组，开始接手该课题的研究。

“刚开始那段时间，基本上每个星期我都会和熊老师开会，讨论调研的文献及猜想，但是各种能想到的方案，先后被否决了。”邹桂昌回忆当时的场景。

因此，在相当长一段时间内，这项课题研究停滞不前。

酒精和大麻的靶点有很多种，并且它们在大脑内的分布十分广泛，这些都极大增加了团队的研究难度。

“简单来说，我们既要找到特定大脑区域，又要找到特定的神经元类型，并鉴定出来具体的蛋白靶点，这一连串的问题错综复杂。”邹桂昌坦言。

在小脑中，有一种非常特殊的浦肯野细胞，它是唯一能够从小脑皮质传出冲动的神经元。“尽管大量研究已经证明浦肯野细胞接受的上游兴奋性神经元输入含有大量的大麻素受体，并且已被广泛证明它与运动有关系，但是该细胞上是否存在甘氨酸受体，还没有人证明过。”

邹桂昌翻阅了大量文献，终于在2020年一篇新发表的文献中找到了一些线索。“文献资料显示浦肯野细胞上可能有甘氨酸受体。”

通过实验室最拿手的膜片钳技术，首次证实了甘氨酸受体几乎在小脑4/5Cb所有浦肯野细胞上都存在。邹桂昌说，“结果出来时，我真的太开心了。后面的研究就很顺理成章全做出来了。”

邹桂昌表示，接下来，研究人员将结合临床数据，进一步探究甘氨酸受体调控各种神经系统疾病发病机制，同时继续设计开发阻断酒精和大麻协同作用的新型小分子药物。（来源：中国科学报 王敏）

相关论文信息：<https://doi.org/10.1038/s42255-022-00633-6>



[打印](#) 发E-mail给:  [go](#)

[关于我们](#) | [网站声明](#) | [服务条款](#) | [联系方式](#) | [举报](#) | [中国科学报社](#) 京ICP备07017567号-12 京公网安备 11010802032783

Copyright © 2007-2023 中国科学报社 All Rights Reserved

地址: 北京市海淀区中关村南一条乙三号

电话: 010-62580783