



新闻动态

科技新闻

通知公告

支部活动

学习园地

信息公开

科技新闻

当前位置: 首页 | 新闻动态 | 科技新闻

## 中国科大在抑郁症的发病机制方面取得新进展

来源: 科研部 发布时间: 2021-09-23 浏览次数: 278

抑郁症已成为影响人类生活的重大疾病之一,但其发病机制仍不清楚。其中,兴奋性突触的异常调节是近年来受到高度关注的假说之一。而应激导致的抑郁症发病则是经典假说之一。根据应激假说,长期持续的高应激状态(如自然灾害、创伤后或长期处于高压的生活状态)导致的下丘脑-垂体-肾上腺轴的过度激活是抑郁症发病的关键机制。下丘脑是脑内情感调节神经网络的重要节点。位于下丘脑室旁核的促肾上腺皮质激素释放激素(CRH)是调节下丘脑-垂体-肾上腺轴的中枢驱动力。在脑内所有的神经元都接受兴奋性或抑制性突触调节,然而,CRH神经元参与抑郁症发病的突触调节机制仍不清楚。

中国科大周江宁研究组采用基因操作小鼠,结合行为学、脑片膜片钳、化学遗传学和活体光纤记录等技术研究发现:位于下丘脑室旁核的兴奋性突触后蛋白PSD-93在抑郁症的发病中具有重要作用。9月18日,相关成果以“PSD-93 up-regulates the synaptic activity of corticotropin-releasing hormone neurons in the paraventricular nucleus in depression”为题,在线发表于神经病理学知名期刊Acta Neuropathologica。

该研究首先确认了PSD-93与CRH存在共定位。接着采用病毒感染的方法操作CRH神经元中PSD-93的表达水平,结果发现:过表达PSD-93能够使小鼠出现抑郁样行为,而降低PSD-93的表达水平能够产生抗抑郁的效应。为了探究PSD-93调节CRH神经元活性的机制,采用膜片钳的方法记录神经元的电活动,结果显示:过表达PSD-93能够增强CRH神经元的突触传递活性,而降低PSD-93的表达水平则能够减弱CRH神经元的突触活性。炎症诱导的抑郁模型近年来被广泛应用,是研究抑郁症发病的炎症免疫假说的常用模型。在脂多糖诱导的小鼠抑郁模型中,发现降低PSD-93的表达水平能够减轻小鼠的抑郁样行为。采用最新建立起来的活体监测神经递质释放与受体结合的技术方法,发现脂多糖导致释放到CRH神经元的谷氨酸增加。利用荧光原位杂交(FISH)结合免疫荧光的方法,发现脂多糖激活小胶质细胞并增加小胶质细胞中谷氨酰胺酶的合成。采用化学遗传学的方法激活小胶质细胞发现,小胶质细胞释放的谷氨酸可能是导致抑郁状态下CRH神经元突触传递增加的原因。最重要的是,在抑郁患者的死后人脑样本中发现,PSD-93与下丘脑室旁核CRH共定位的细胞密度显著增加。

该研究揭示下丘脑室旁核PSD-93在抑郁症的发病中具有重要作用并探索了可能机制。PSD-93作为细胞膜相关鸟苷酸激酶家族的一个重要成员,在兴奋性突触后受体的锚定、位移以及信号传导方面具有重要作用。上述发现促进了对抑郁症下丘脑兴奋性突触失调的神经基础的理解,为下丘脑-垂体-肾上腺轴在抑郁症中的突触调节提供了直接证据,并且推进了抑郁症发病中兴奋性突触假说、应激假说和炎症免疫假说的整合。

中国科学院上海神经科学研究所熊志奇教授、荷兰神经科学研究所Dick Swaab教授对本项目也做出了突出贡献。中国科大的秦新娅博士和单庆红博士为论文共同第一作者,周江宁教授为通讯作者。该研究受国家自然科学基金委和中国科学院战略性先导(B类)研究项目资助。

论文链接: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00401-021-02371-7>

(生命科学与医学部、科研部)

