

作者: 崔雪芹 周炜 来源: 中国科学报 发布时间: 2024/8/9 7:19:57 选择字号: 小 中 大

为氯胺酮抗抑郁“路线”完成新“拼图”

■本报记者 崔雪芹 通讯员 周炜

因为临床上意外发现氯胺酮具有快速抗抑郁效果，让科学家看到了研发高效抗抑郁药物的希望。而氯胺酮的“前半生”是麻醉剂或毒品“K粉”，它带给人类最大的挑战在于能否准确把握氯胺酮抗抑郁的核心机制。

8月9日，《科学》刊发浙江大学医学院脑科学与脑医学学院教授胡海岚团队最新研究成果。他们发现，氯胺酮在进入抑郁大脑后，特异性地靶向大脑中的“反奖赏中心”——外侧缰核脑区（LHb）。该脑区神经元上的NMDA受体是氯胺酮起效的初始靶点。研究团队阐述了脑区特异性现象背后的神经学基础，并界定了神经信号从外侧缰核到海马脑区的上下游关系。

由此，胡海岚团队为氯胺酮的抗抑郁“路线”完成了一块重要的“拼图”。这项成果与团队之前的研究构建起以外侧缰核NMDA受体为核心的氯胺酮抗抑郁理论体系，将为临床上氯胺酮的用药策略与新型药物研发提供理论指导。

一种分子如何“锚定”一个脑区

已有研究表明，氯胺酮主要是通过结合神经元上的NMDA受体而起效的。也就是说，氯胺酮的主要分子靶点是NMDA受体。氯胺酮是同步作用于全脑，还是首先作用于个别脑区？这在学术界尚无定论。

论文第一作者、在浙江大学从事博士后研究的陈敦介绍，他们设计实验，尝试在抑郁小鼠的腹腔注射氯胺酮，观察小鼠大脑在短时间内发生的变化。“在几分钟到一两个小时的时间尺度内，外侧缰核的神经元活性出现了显著下降。但让人惊讶的是，海马和皮层等其他脑区的神经元活性几乎没有任何改变。”

无论是体外脑片观察还是在电生理记录，都显示外侧缰核是最先响应的脑区。“这说明氯胺酮对NMDA受体的作用呈现脑区特异性，而不是同步作用于多个脑区。最先响应的脑区标志着它与氯胺酮有更直接的相互作用。”胡海岚说。

作为一种有机小分子，氯胺酮怎么会作出“选择”从而在特异脑区起效呢？研究团队对比观察了抑郁症小鼠中的外侧缰核和海马两个脑区。

“NMDA受体是一种离子通道，在神经元活跃时开放。”论文第二作者、在浙江大学从事博士后研究的马爽爽介绍，“而氯胺酮的靶向位点在离子通道内部，在神经元活跃、NMDA受体打开时，氯胺酮才能趁机进入，因此它的阻断具有活动性依赖的特点。”实验显示，抑郁大脑外侧缰核神经元的活动性明显高于海马椎体神经元，这导致氯胺酮有更多机会结合阻断外侧缰核的NMDA受体。研究人员还尝试调节两个脑区神经元的活动性，成功逆转了它们对于氯胺酮的敏感程度。

细察两个脑区神经元的突触，研究人员还发现一处不同——外侧缰核神经元的突触外NMDA受体储备明显小于海马神经元。研究团队认为，这意味着少量的氯胺酮就能“覆盖”外侧缰核的NMDA受体，从而表现出更高的“阻断效率”。

由此，关于氯胺酮的脑区特异性机制，胡海岚团队指出其背后有多重神经学基础：它是由氯胺酮活动性依赖的药物特性、不同脑区神经元的活动性高低以及不同脑区突触外NMDA受体的储备等多种因素共同介导的。

谁在上游，谁在下游？

关于氯胺酮抗抑郁作用的核心机制，不仅需要分子靶点的描述，更需要在神经环路层面揭示初始靶点，特别是上游和下游的关系。

已有的研究提示，除了外侧缰核外，其他脑区也参与了氯胺酮的抗抑郁作用，但没有现成的证据表明谁是主因。对此，研究人员设计了一组实验，特异性局部剔除小鼠外侧缰核神经元的NR1（NMDA受体的亚基），氯胺酮就不再具有快速抗抑郁的行为学效果。对这只小鼠同样进行氯胺酮腹腔注射，其海马区的五羟色胺和BDNF没有出现明显升高。

这一实验表明，“外侧缰核是氯胺酮作用的起始脑区，其在海马引起的反应很可能是作为下游反应参与了氯胺酮的抗抑郁作用。”胡海岚解释说。如果把氯胺酮在脑内的作用路径比作打保龄球，外侧缰核神经元的NMDA受体就是其中的“1号球瓶”，氯胺酮在推倒“1号球瓶”后触发了其他“球瓶”的系列反应。

期待更系统全面的解释

“氯胺酮为人类认识和攻克抑郁症提供了一把钥匙。”自本世纪氯胺酮快速抗抑郁效果被发现以来，学术界涌现了大量氯胺酮抗抑郁机制的研究。胡海岚研究团队是其中特色鲜明的一个，开创了全新的研究视角，构建了以外侧缰核NMDA受体为核心的氯胺酮抗抑郁理论体系。

2018年，胡海岚研究团队在《自然》发文阐述氯胺酮快速抗抑郁的脑机制，首次将抑郁症与外侧缰核的簇状放电联系起来，指出氯胺酮能通过结合外侧缰核神经元上的NMDA受体抑制簇状放电；2023年，研究团队再次在《自然》发文，阐释氯胺酮长效抗抑郁的脑机制，指出氯胺酮独特的“嵌入式”作用机制促成了其药效持续时间远高于其半衰期。

此次发表在《科学》的论文则致力于回答脑区特异性机制和药物作用的上下游关系。这为完整理解氯胺酮抗抑郁机制添加了一块重要“拼图”，为氯胺酮的临床用药和新型抗抑郁药物的研发改造提供了理论指导。

在理解氯胺酮的抗抑郁机制方面，学术界目前主要有两种主流学说：一种是“去抑制”假说，认为抗抑郁是由于大脑中的“乌云”被驱散了，氯胺酮通过抑制脑内过度激活的“刹车”从而缓解抑郁情绪；而另一种是“神经可塑”假说，认为抗抑郁是由于增加了让大脑快乐的物质或连接，氯胺酮能促发大脑产生更多利于神经生长和建立突触的物质。

胡海岚这项最新研究，一方面为外侧缰核在“去抑制”过程中的核心作用提供了直接的实验证据；另一方面也不否认神经可塑性的影响，并进一步界定了外侧缰核脑区和其他脑区的神经可塑性变化在抗抑郁路径上的先后联系。

“这一工作将以上两种假说自然地联系在一起，也为以往在氯胺酮研究中发现的多种机制提供了更为统一的解释。”胡海岚说。

2018年以来，胡海岚团队的研究引发了临床上的关注与跟进。上海交通大学医学院附属瑞金医院和中国人民解放军总医院（301医院）利用DBS抑制缰核放电，尝试对13例难治型抑郁患者进行治疗，其中11例取得了显著的疗效。

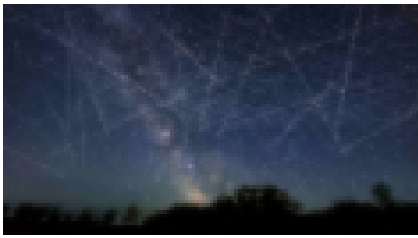
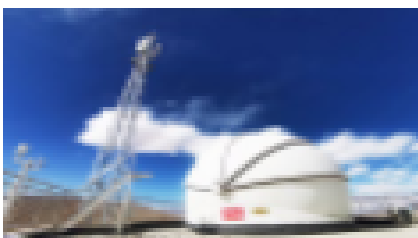
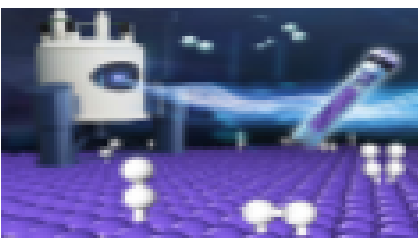
“临床上的反馈进一步支持了我们以外侧缰核为核心的抑郁症新理论，也更加激励我们继续深入探索核心机制，为人类最终攻克抑郁症而努力。”马爽爽说。

相关论文信息：

<https://doi.org/10.1126/science.ado7010>

《中国科学报》（2024-08-09 第1版 要闻）

相关新闻	相关论文
1 发电的衣服、柔性屏幕…未来材料正在走向我们的生活	
2 郑志鹏缅怀李政道：他在高能物理的危急关头力挽狂澜	
3 为中国学生打开一扇“通向世界的门”	
4 新疆公示自然科学基金计划等7个科技计划拟立项目	
5 科研“搭子”！这一AI科研助手已覆盖超千所高校	
6 阿里云推出首个域名AI大模型应用	
7 16个重点专项，国家重点研发计划申报指南发布	
8 第十届全国青年科普创新实验暨作品大赛决赛落幕	

图片新闻
    >>更多

一周新闻排行
1 59岁糖尿病防治专家李洪梅逝世
2 年仅38岁，西南政法大学副教授张祺乐逝世
3 星链卫星让射电望远镜“失明”
4 “一校一策”，学科调整如何破瓶颈
5 10问全球首个多模态地理科学大模型
6 62岁院士把Science一作拱手让人
7 “诺奖风向标”2024拉斯克奖揭晓
8 2024年度安徽省自然科学基金拟立项目公示
9 数学家发现自然界中常见的一类新形状
10 未来干旱期可能比预期更长

编辑部推荐博文
· 在线访谈：同行评审的前景与忧思 · 研究生学位论文开题的十大注意事项 · 期刊主编告诉你：不同的审稿决定意味着什么？ · 魔角石墨烯会获得诺贝尔奖么？ · 使用现有的科技或许无法实现对人类智能的模拟 · 外在因素对论文质量的影响 更多>>