

浙大团队《自然》发两文：抑郁症研究获重大突破

作者：徐笛薇 来源：澎湃新闻

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/topnews/63.html>

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

浙江大学医学院和求是高等研究院胡海岚团队在抑郁症研究方面取得重大突破。

ARTICLE

doi:10.1038/nature25509

Ketamine blocks bursting in the lateral habenula to rapidly relieve depression

Yan Yang^{1,2*}, Yihui Cui^{1,2*}, Kangning Sang^{1,2*}, Yiyan Dong^{1*}, Zheyi Ni¹, Shuangshuang Ma¹ & Hailan Hu^{1,2}

ARTICLE

doi:10.1038/nature25752

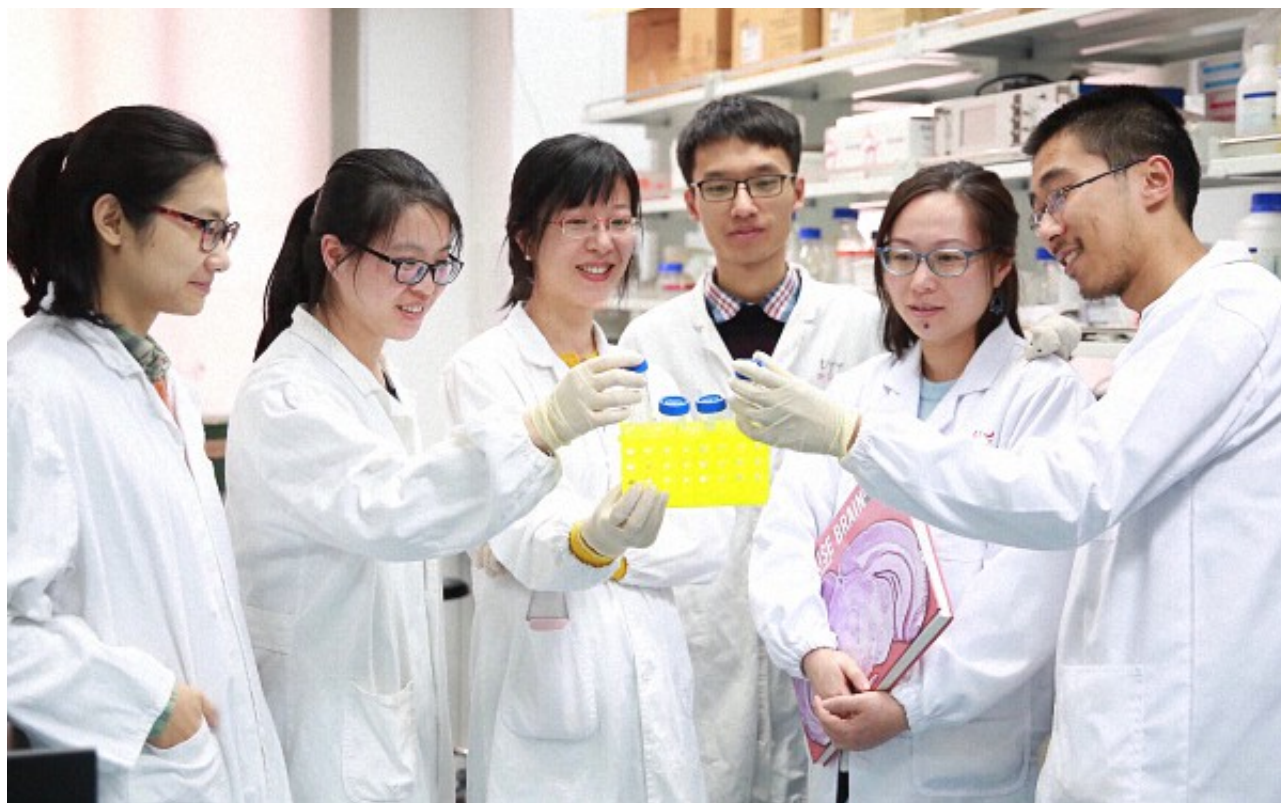
Astroglial Kir4.1 in the lateral habenula drives neuronal bursts in depression

Yihui Cui^{1,2}, Yan Yang^{1,2}, Zheyi Ni¹, Yiyan Dong¹, Guohong Cai³, Alexandre Foncelle⁴, Shuangshuang Ma¹, Kangning Sang¹, Siyang Tang¹, Yuezhou Li¹, Ying Shen¹, Hugues Berry⁴, Shengxi Wu³ & Hailan Hu^{1,2}

2月15日，著名期刊《自然》杂志同期刊发该团队的两篇研究长文 本文图均为 受访者供图

2月15日，著名期刊《自然》杂志同期刊发该团队的两篇研究长文（Research Article）。文章揭示了快速抗抑郁分子的作用机制，推进了人类关于抑郁症发病机理的认知，并为研发新型抗抑郁药物提供了多个崭新的分子靶点。

“ 据了解，国际上很多知名的研究团队都在研究‘抗抑郁领域的新贵’氯胺酮的抗病机理。经过近4年的研究，胡海岚团队终于攻克了这个难题。”浙大医学院常务副院长李晓明表示，“基础科学的研究是为了推动临床医学的进步。此次开拓性的研究成果为寻找新型抗抑郁药物起到了极大的推动作用，其转化效应以及临床运用前景不可估量。”



团队成员从左至右为：桑康宁博士、杨艳博士、胡海岚教授、董一言、崔一卉博士和倪哲一

破解神秘的快速抗抑郁分子

抑郁症已成为影响人类生活最严重的精神疾病之一。浙大医药学部主任段树民院士介绍，现代社会，随着竞争压力的增加，抑郁症发病率逐年上升，目前患病人群约有12%-15%，抗抑郁药物的销售额每年以百亿美金计。“事实上，每个人都可能在一生中经历负面情绪的影响。因此，抑郁

症对于国民的身心影响非常巨大。”

而此次胡海岚团队的发现意义重大，从一个崭新的角度揭示了抑郁症的发病机制以及对于如何使用新疗法的探讨提供了新的认知。

近日，胡海岚向澎湃新闻（www.thepaper.cn）介绍，此次在《自然》杂志发表的两篇文章中，至少三个方面取得了原创性的突破：第一，首次揭示了抑郁症的形成和大脑中的一个反奖赏中心——缰核的簇状放电方式密切相关，并提出了全新的快速抗抑郁机制，即通过阻断簇状放电从而释放对奖赏中心的抑制；第二，针对阻断簇状放电的思路，为开发新型的快速抗抑郁药物提供了多个崭新的分子靶点；第三，首次发现胶质细胞调解神经元放电方式的特殊结构——功能关系。

公开数据显示，国际顶尖的《自然》杂志的平均拒稿率为93%，且每期只有两三篇科研长文得以发表。值得注意的是，此次胡海岚教授团队能够在同一期连续发表两篇长文来介绍科研成果，被《自然》杂志中国区科学总监印格致(Ed Gerstner)评价为“非常罕见，令人印象深刻”。

此外，《自然》杂志评审人也对这一系列重大突破给予了高度评价，称：“关于外侧缰核NMDA受体参与介导簇状放电和氯胺酮的抗抑郁作用的发现非常重要、创新，并且具有广泛的意义”“这篇迷人的论文发现了一种不同寻常的神经元和胶质细胞的相互作用。”据相关人士透露，《自然》杂志和另一顶级期刊《科学》将为这两项工作配发评论文章。

“抑郁症影响着全球至少3.5亿人，不仅影响人的劳动能力，同时也是人类自杀的主要原因之一。有分析显示，抑郁症对于人类健康、经济发展和生活质量的影响甚至超过了癌症。”印格致(Ed Gerstner)表示，“目前人类对于抑郁症的了解仍然有限，对于该如何治疗抑郁症还知之甚少。所以，这次发表的论文成果可能会对全球数以百万人的生活产生积极的影响。”

过去几十年中，人们逐渐认识到，抑郁症并不是简单的心理出现问题，而是大脑发生了病理性的改变。胡海岚介绍，当前的抗抑郁药物大都基于这一点来提高全脑单胺类递质的浓度。可是，针对精神类的疾病，尤其是抑郁症，现有药物起效的时间往往非常缓慢，需要几周甚至几个月，而且只在20~30%左右的病人中起效。同时，也会伴有身体不适等副作用，甚至导致病情愈发严重。

而可喜的是，近年来，一种抗抑郁领域的“新贵”——氯胺酮被科学家们发现，并称之为“整个

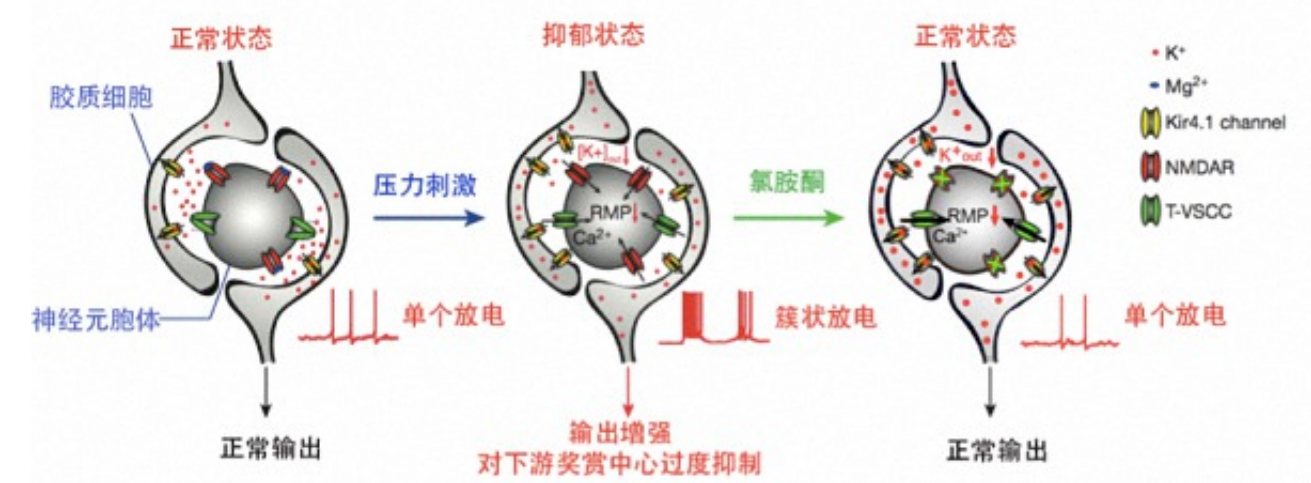
精神疾病领域近半个世纪最重要的发现”。低剂量的氯胺酮会产生快速抗抑郁的效果，起效时间在一小时以内，并且可以在70%以上的难治性抑郁症患者中发挥作用。但它是一种麻醉剂，也是毒品“K粉”的主要成分，由于还未弄清氯胺酮如何快速起到抗抑郁效果，因此临床上也还未获得药物监管部门的批准。

可以说，了解氯胺酮的起效原因为科学家们提供了一个理解抑郁症核心机制的切入点。而此次胡海岚团队开拓性的研究成果就成功地揭开了这一谜团，为未来寻找更安全有效且更快速发挥作用的抗抑郁药物带来了希望。

找到快速抗抑郁靶点

此次，胡海岚团队在《Ketamine blocks bursting in the lateral habenula to rapidly relieve depression》（氯胺酮阻断外侧缰核簇状放电实现快速抗抑郁）一文中，首次揭示了外侧缰核的一种特殊放电方式——簇状放电是抑郁症发生的充分条件，而氯胺酮的起效原因正是有效阻止了这一脑区的簇状放电。

胡海岚团队表示，外侧缰核是大脑中海马体下方一个小小的核团，它是大脑的“反奖励中枢”，被认为介导了人的大部分负面情绪：恐惧、紧张、焦虑。它与中脑“奖励中心”的单胺核团相互“拮抗”，左右着我们的情绪。



胡海岚团队的研究成果提示了一个新的抑郁模型

众所周知，神经元通过放电向下游发送信息。团队发现，在抑郁症小鼠模型当中，缰核神经元的放电方式发生了显著的变化。“正常小鼠的放电模式是单次放电，而抑郁症小鼠的呈现出了更多的簇状放电行为，就像霰弹枪变成了机关枪，密集高效地射出子弹，发送的信息变得非常高效。”胡海岚说，这种放大的信号强化了外侧缰核对“奖励中心”的抑制，让小鼠感受不到快乐，产生了抑郁。

为了证实这一机制，课题组进行了经典的“强迫游泳”实验。当小鼠掉入“水池”中，正常小鼠会表现出积极的求生挣扎，而抑郁症小鼠则表现出“行为绝望”——瞬间放弃，进入悬浮不动的状态。在另一组“糖水偏好”实验中，抑郁小鼠不能象正常小鼠那样表现出对糖水的偏好，体现了快感的缺失。通过光遗传学技术，课题组实时诱发小鼠外侧缰核的簇状放电，结果显示，原本不抑郁的小鼠瞬时地表现出以上多种典型的抑郁行为。

这是在抑郁症领域内首次实现了只改变某个脑区的放电模式，从而诱发抑郁样行为。氯胺酮的快速起效的谜团，也在实验中得以解开。原来，外侧缰核的簇状放电依赖于大脑中最主要的兴奋性递质谷氨酸受体NMDAR；而氯胺酮，正好是NMDAR的阻断剂，它的出现，阻断了NMDAR发挥作用，也就完全阻断了外侧缰核神经元的簇状放电，让我们能够重新获得活力、感知快乐。

“这一系列研究阐明了氯胺酮快速抗抑郁的全新脑机制——即氯胺酮可以通过阻断外侧缰核的簇状放电，进而释放对下游单胺类奖赏脑区的过度抑制，最终产生快速抗抑郁的疗效。”胡海岚说。

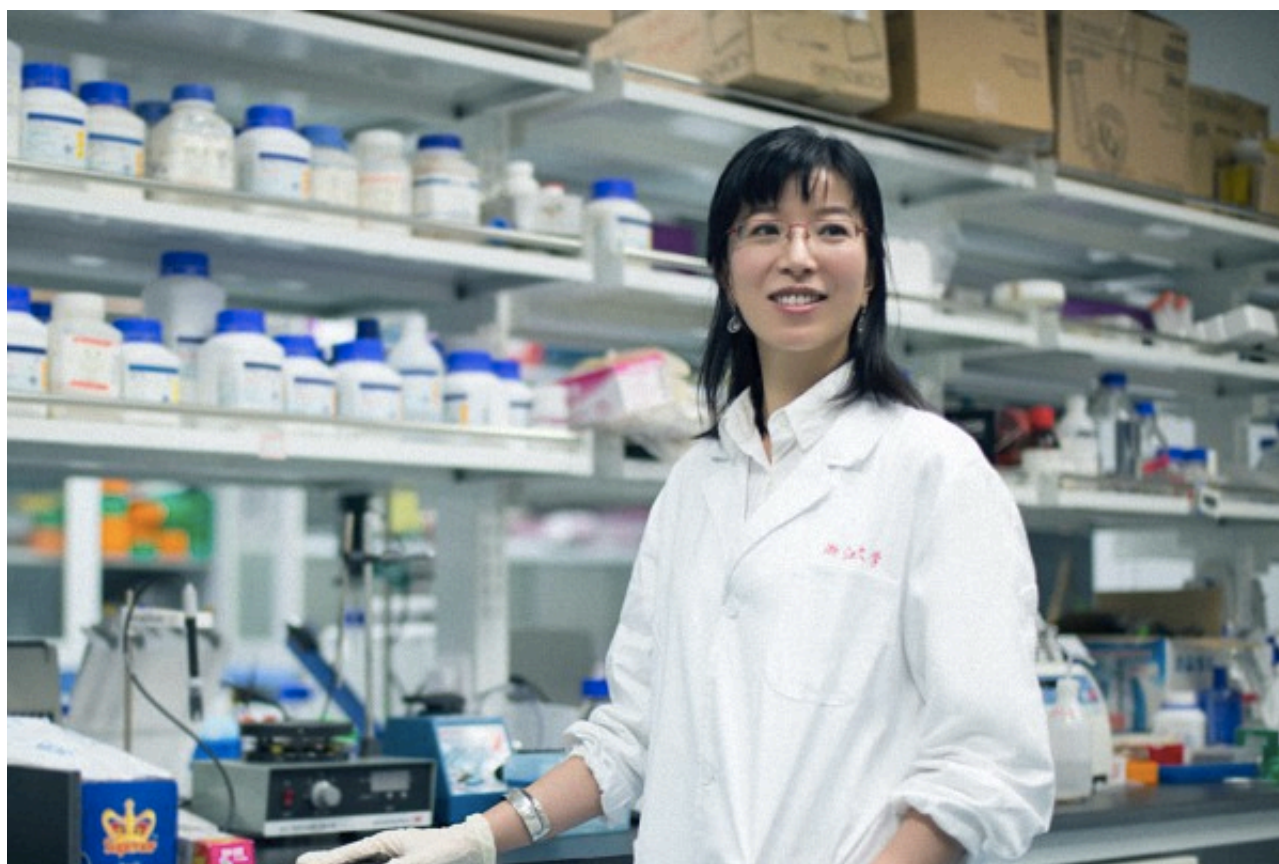
另外，胡海岚团队还在研究中发现了多个崭新的药物靶点。

团队利用脑片电生理和数学建模的方法证明，位于外侧缰核的另一个离子通道：T型钙通道（T-VSCCs）对神经簇状放电也发挥着重要作用。“在全身或者外侧缰核内局部阻断T-VSCCs，同样产生了快速的抗抑郁效果。”胡海岚说，“这一工作告诉我们，T-VSCCs是一个崭新的抗抑郁分子靶点。”

在同时发表的另一篇《自然》论文《Astroglial Kir4.1 in lateral habenula drives neuronal bursts in depression》（星形胶质细胞中Kir4.1驱动外侧缰核神经元簇状放电介导抑郁症发生）中，胡海岚团队又揭示了另外一个快速抗抑郁分子靶点——存在于胶质细胞中的钾离子通道Kir4.1，对引发神经元的簇状放电至关重要。

胶质细胞和神经元细胞是大脑中两类不同的细胞。胶质细胞包绕于神经元细胞外，形成一个相对封闭的胞外空间。胡海岚研究团队发现，当星形胶质细胞中钾离子通道Kir4.1的高表达时，神经元释放到胞外空间的离子会被加速清除，导致神经元的超极化，进而诱发簇状放电。“钾离子通道的高表达与抑郁症形成具有因果关系，这是我们发现的大脑中神经元细胞和星形胶质细胞全新的交互机制”，胡海岚说。

在这一系列研究中，胡海岚团队陆续指出了谷氨酸受体NMDAR、T-VSCCs、Kir4.1作为快速抗抑郁分子靶点的有效性。“虽然药物研发的道路很漫长，但是我们已经看见了曙光，并且迈出了第一步”。胡海岚及其团队还表示，除了新药的研发，结合目前发现的药物靶点，现存一些药品或许也可以通过重新评估和改造，达成“老药新用”的新思路。



胡海岚

“三个臭皮匠顶过一个诸葛亮”

胡海岚教授长期从事情感与社会行为的神经机制研究。她先后在美国加州伯克利大学、美国冷泉港实验室、中国科学院上海生命科学研究院从事研究工作，自2015年5月起任职浙大，双聘于浙江大学求是高等研究院和医学院神经科学研究中心，现为浙江大学医学院教授，神经科学研究中心执行主任。

她在情绪和社会行为的神经生物学基础这一脑科学前沿方向已经取得了一系列系统性原创成果。2013年，胡海岚团队就曾在《科学》杂志发表论文，揭示了大脑外侧缰核“失望分子” β CaMKI I在抑郁症中起着关键作用。

“其实，回顾一下胡海岚的科研经历，从学生时代，她的研究就成绩突出且成系统性。回国后，不到10年时间，就在《自然》和《科学》两本杂志上刊发了多篇高质量的研究成果。”把胡海岚引进浙大的段树民院士说，“这次研究中运用的技术手段和研究角度都相当巧妙。她总是能从原始的现象中找到关键的科学问题，并设计出巧妙的实验，再利用非常有效的技术手段去解决这些问题。”

本课题主要由团队中的博士后崔一卉、杨艳、桑康宁和博士生董一言、倪哲一、马爽爽在胡海岚教授的指导下完成。胡海岚教授笑着介绍自己是“70后”而她带领的是一个平均年龄不到30岁的年轻团队。

说起这支年轻而富有战斗力的团队硕果累累的秘诀，胡海岚告诉澎湃新闻，离不开的是团队高效的沟通和默契。

“我们课题组最大的特点就是抓住各种时间在一起头脑风暴。包括大家每天一起吃中饭、晚饭、一起开组会。因此，团队在一起沟通的次数和机会是非常多的。在这样的碰撞中，也就是‘三个臭皮匠顶过一个诸葛亮’，大家的想法常常会共振，有时候就会很意外地产生出一些新的思路。”胡海岚说，这次课题中的两三个关键点的打通就得益于会议上和同行交流时得到的灵感，帮助团队把手中的两个正在平行研究的成果联系了起来。“所以我觉得除了在实验室努力工作以外，交流也是格外重要的。”

“中国的‘脑计划’即将启动，相信中国的神经科学和基础研究的春天也即将到来。”段树民院士表示，“我们非常有信心，我国的神经科学的发展一定会继续为世界神经科学做出重要的贡献。”

更多 科研头条 请访问 <https://www.iikx.com/news/topnews/>

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，[爱科学iikx.com](https://www.iikx.com)转发