
心理所发现青少年期应激诱导抑郁共病认知损害的GABA能突触调节机制

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/11997.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！

抑郁症是目前最常见的精神疾病。伴有焦虑及认知损伤的抑郁症患者与单纯的抑郁症患者相比，在症状表现、病理生理过程和抗抑郁药物疗效方面存在差异，但其潜在的神经生物学机制有待阐明。

以往研究表明，儿童青少年期不良经历会增加成年后多种精神障碍的共病风险，包括抑郁、焦虑等多种情感障碍以及认知损伤等。利用拟人类同伴欺凌的青少年期社会挫败应激（ASDS）动物模型，中国科学院心理研究所心理健康重点实验室研究员王力团队前期工作发现，ASDS可以稳定诱导成年动物的多种情绪及认知改变，并伴随内侧前额叶脑源性神经营养因子（BDNF）总量和启动子IV的转录水平下降。已有大量的研究报道了BDNF及其受体TrkB在抑郁症及其治疗中的作用，但其下游的突触传递过程仍不清楚。GABA能系统是脑内主要的抑制性神经系统，也是BDNF-TrkB信号通路的下游通路。因此在前期工作基础上，研究人员采用转基因动物，结合行为学、分子生物学和电生理多种方法开展研究，进一步探讨了BDNF信号下游GABA能抑制性突触传递在不同抑郁共病模式中的作用。

研究主要发现，ASDS导致的成年动物一系列情绪和认知改变，包括社交兴趣降低，焦虑样行为增加和认知转换功能受损，伴随mPFC GABA能抑制性突触传递减弱，表现为自发的抑制性突触后电流（sIPSC）发放平均频率而非振幅显著降低。进一步检测GABA能信号转导分子，发现mPFC GABA合成酶GAD65的mRNA表达水平也显著降低（图1）。这些表明青少年期应激导致该脑区的GABA能功能持续抑制。

团队前期工作发现，ASDS导致的BDNF下降，主要与BDNF IV启动子转录水平降低有关。因此采用BDNF KIV转基因动物，发现BDNF启动子IV的特异性敲除可以直接导致以社交兴趣缺失和认知转换功能损害为特征的行为改变，以及mPFC GABA能抑制性突触传递损害，但对焦虑样行为产生相反的影响，表现为在高架十字迷宫开臂的时间增加和闭臂的时间减少（图2），这些结果提示mPFC GABA能突触传递可能是ASDS导致的抑郁样行为共病认知功能损伤和BDNF信号转导损害的下游介导途径。

研究人员进一步通过对模型动物mPFC单次急性微注射BDNF TrkB受体激动剂上调BDNF信号通路活动，发现可以快速恢复青少年期应激诱导的社交兴趣和认知功能损害，并逆转mPFC GABA能突触传递抑制，但这种改善并不包括焦虑样行为（图3）。

同时，研究人员还采用一种临床使用的抗抑郁药物单胺氧化酶抑制剂（TCP），发现成年期慢性

抗抑郁治疗也可以改善社交兴趣和认知功能损害，但也对焦虑样行为缺乏改善作用，同时伴随GABA合成酶GAD67的mRNA表达增加，以及应激导致的mPFC GABA能突触传递抑制的恢复（图4）。

这些结果提示，mPFC BDNF信号下游的GABA能突触传递主要参与了青少年社会应激所致的抑郁症共病认知功能损伤发生，而非抑郁共病焦虑样行为。该研究为未来抑郁症患者认知功能障碍快速治疗提供了潜在靶点。

相关研究成果发表在Neuropharmacology

上。该研究获得国家自然科学基金、科学技术部项目、中科院特别研究助理项目和中科院心理健康重点实验室基金资助。

[论文链接](#)

图1 ASDS对成年小鼠行为及GABA能活动的影响

图3 BDNF TrkB mPFC单次急性注射对成年小鼠行为及GABA能活动的影响

图4 抗抑郁药慢性治疗对成年小鼠行为及GABA能活动的影响

研究团队单位：心理研究所

更多 科学进展 请访问 <https://www.iikx.com/news/progress/>

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