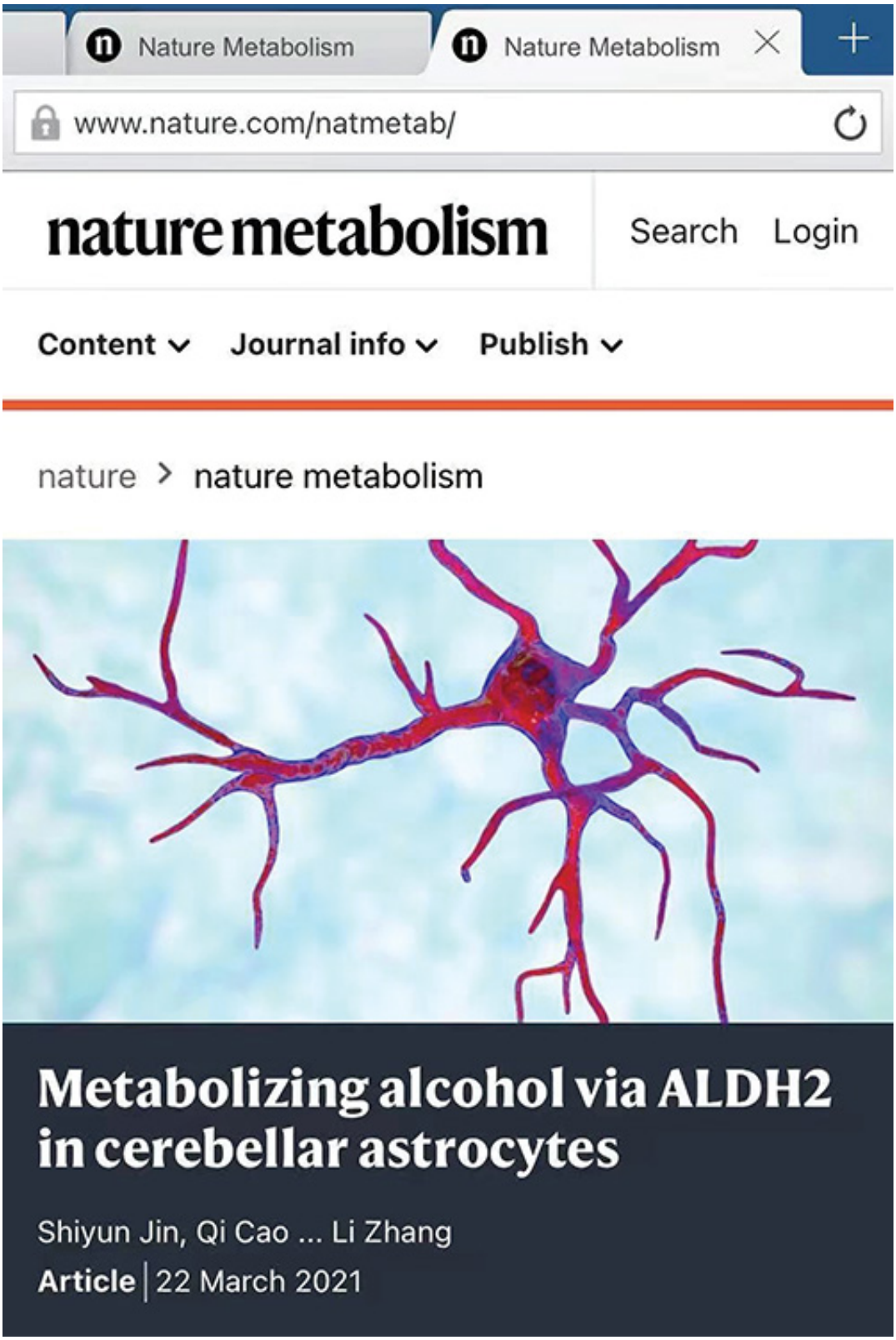
大脑“醒酒”机制有助找到新药靶点

作者：writer 来源：爱科学

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/13195.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！

大脑“醒酒”机制有助找到新药靶点。



《自然—代谢》封面 张黎提图

我们过去远远低估了大脑的酒精代谢能力，及对酒后行为的影响。美国国立卫生研究院（NIH）

酒精滥用与酒精中毒研究所（NIAAA）教授张黎告诉《中国科学报》，我们发现脑组织有强大的酒精代谢功能，特别是星状胶质细胞内的乙醛脱氢酶2型（ALDH2）几乎掌控了酒精下级代谢产物乙醛向乙酸转换。

北京时间3月23日凌晨，张黎团队以封面文章形式，在《自然—代谢》发表论文，揭示了脑内酒精代谢功能及引起醉酒行为的新型细胞特异脑区和特异神经化学机制。该研究被同期《自然—代谢》评论为：里程碑式的研就，为醉酒行为中枢机制研究开辟了新方向。

发现酒精在脑内代谢

我们通常认为，酒精主要在肝脏中代谢。其代谢过程要经历从乙醇（酒的主要成分）—乙醛—乙酸这一过程。其中乙醛对人体危害高于乙醇，被怀疑与多种疾病的发生有关。ALDH2负责乙醛到乙酸的转化，因此也是酒精代谢过程中的关键酶。

乙醇和乙醛都是高活性物质，它们对神经系统影响很大，但以往人们对乙酸与醉酒行为的关系了解很少。

肝脏中有大量的ALDH2，相比之下，脑中ALDH2含量较低， 再加上缺乏精准特异的研究工具，大脑在酒精代谢中的作用一直被忽略。张黎说，为弄清脑能否代谢酒精问题，我们首先确定ALDH2主要表达在人及小鼠小脑的星状胶质细胞上。随后意外地发现星状胶质细胞ALDH2对脑内酒精代谢作用很大。选择性敲除星状胶质细胞ALDH2后，几乎阻断了酒精代谢产物乙酸的生成。

研究人员从小鼠脑片电生理及单个细胞星状胶质细胞多个层面，分析了乙酸对抑制性神经递质GABA含量的影响。发现脑内生成的乙酸直接引起抑制性神经递质GABA升高，从而抑制平衡和运动协调功能。

我们同时意外地观察到，外周转入脑内的乙酸对GABA产生影响不大。有意思的是，选择性敲除小脑星状胶质细胞ALDH2就可以阻断酒精引起的运动平衡障碍。张黎说。

对国人尤为重要

大脑作为机体的高级中枢，对酒精摄入后的反应也十分敏感，饮酒后会出现诸如运动、平衡功能，学习认知功能、痛觉信号的调节及情绪反应（如焦虑、兴奋等）多种功能的调节障碍。

作为乙醛转化为乙酸的关键酶，ALDH2的地位非常重要。但有调查显示，近半数汉族人存在ALDH2基因突变。ALDH2的突变会导致酶活性降低甚至完全丧失。

虽然饮酒后90%以上的酒精在肝脏中代谢，经乙醛生成乙酸盐。但研究中发现，星形胶质细胞摄入乙酸并转化为脑内抑制性神经递质GABA的效率非常低。

这提示脑中星形胶质细胞ALDH2是酒精对大脑直接调控相关行为功能损害的主要机制。张黎说，此项研究对亚裔尤其是东亚人尤为重要，以调控星形胶质细胞ALDH2表达及功能为靶点的新药及手段，有助于未来解酒及戒酒(酒精依赖)，与酒精诱发的脑损伤及退化的预防与治疗。

开辟研究新方向

该研究首次揭示了酒精代谢的中枢机制及其诱导的运动、平衡功能障碍与小脑中星形胶质细胞ALDH2的功能密切相关。

由于星形胶质细胞数量多，容易被激活并不断分裂，这种动态变化对酒精代谢影响值得进一步研究。张黎说，饮酒后醉酒行为表现多样，目前人们对其发生机制缺乏认识。可以预见，该研究提出的脑区与细胞特异性—酒精代谢及行为的调控模式为今后研究醉酒行为的相关机制开辟了新方向。

此外，ALDH2 还参与调控脑内多种神经递质的代谢及清除自由基的过程，ALDH2及星形胶质细胞中的抑制性神经递质GABA与老年痴呆（阿尔兹海默氏综合症）发病有密切关联，有望对未来探究星形胶质细胞ALDH2在海默氏综合症的发病机制与治疗提供参考。

对该项研究，《自然—代谢》的3位审稿人一致给予高度评价。

大多数关于饮酒如何影响人类行为的研究都集中在乙醇的作用上，在过几十年里，乙醇如何改变中枢神经系统的研究已经取得了实质性进展。这项研究为酒精研究领域树立了一座里程碑，为一个很少被考虑的，大脑中调节酒精行为效应的研究提供了新线索。纽约大学医学院神经科学研究所教授尼古拉斯·X·特里奇（Nicolas X. Tritsch）在同期杂志上撰文评价道。

脑内星状胶质细胞ALDH2
应该是未来治疗酒精中毒，解酒，酒精依赖的重要靶点。张黎说，近年来针对ALDH2 抑制剂的新药开发活跃，但此类药均增加血中乙醛浓度，长期服用可以致癌。未来可以考虑开发细胞特异性ALDH2 抑制剂。（来源：中国科学报张双虎）

相关论文信息：https://doi.org/10.1038/s42255-021-00357-z

版权声明：凡本网注明来源：中国科学报、科学网、科学新闻杂志的所有作品，网站转载，请在正文上方注明来源和作者，且不得对内容作实质性改动；微信公众号、头条号等新媒体平台，转载请联系授权。邮箱：shouquan@stimes.cn。
作者：张黎等 来源：《自然—代谢》

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转发