
精耕十数年，专攻大脑里致郁“机关枪”

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/28052.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！

精耕十数年，专攻大脑里致郁“机关枪”

人类的大脑只有3磅多重，但也许是人体中、甚至是宇宙当中最复杂的系统之一。在这个三磅重的“宇宙”中，成万亿的电信号和化学信号交织在一起，赋予了我们情感、意识、记忆和认知。近几十年来，神经生物学在对外界感知以及学习和记忆的编码机制领域已取得了长足的进展。然而，情绪和意识在大脑中如何被表征和编码仍在初期探索阶段。

比如，全球有超过3亿人受到抑郁症的困扰，抑郁症甚至已经超越了癌症和心脏病，成为了全球疾病负担排名第一的病种。但至今我们仍然对于抑郁症的发生机制不甚了解。

浙江大学医学院教授、王宽诚讲席教授胡海岚带领团队长期从事情感与社会行为的神经机制研究，在十余年的科技攻关中，取得了系统性重大原创成果，为我们最终战胜抑郁症带来了曙光。

近日，由胡海岚领衔的“负性情绪和社会竞争导致抑郁症的脑机制研究”项目荣获了国家自然科学基金二等奖。

逆向研究，揪出诱导抑郁症的“元凶”

抑郁症发病的核心脑机制是什么？

传统理论认为，大脑奖赏中心里面的单胺类递质减少引起了抑郁症。基于此，目前的抗抑郁药物主要通过提高全脑单胺类递质的浓度也就是让奖赏中心变得更强大对抗抑郁症，但这类药物虽然可以在几小时内就将病人脑内的单胺类递质水平恢复到正常，但病人情绪改善往往要到几周之后，而且疗效有限。这就提示传统药物以及该假说尚未触及抑郁症的核心。领域内亟待创新的理论框架和靶点来指导新型抗抑郁药物的研发。

近年来科学界发现氯胺酮在低浓度下可以在1小时内快速改善情绪，并且迅速消除严重抑郁患者的自杀想法，可在70%以上的难治性抑郁症患者中发挥作用，因此被称为“整个精神疾病领域近半个世纪最重要的发现”。



利用氯胺酮快速起效的特点，胡海岚团队绕开从遗传到病理这一传统思路所带来的复杂性，结合组学筛选策略，直击控制抑郁表型的关键环路分子。他们将目光聚焦于大脑皮层下的一个小核团——外侧缰核。这个古老的核团以缰绳的缰命名，它本身会被各种负面的情绪所激活。它激活

时，会抑制和奖赏相关的多巴胺神经元。因此，它也被叫做大脑中的“反奖赏中心”。

借用金庸小说里的“左右互搏”来解释，大脑中的奖赏中心能让人快乐起来，而反奖赏中心——外侧缰核介导了大部分的负面情绪。这两个中心相互对抗，左右着我们的情绪。

胡海岚团队发现，在抑郁症小鼠模型中，外侧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，而抑郁症小鼠呈现出了更多的簇状放电行为，就像霰弹枪变成了机关枪。”胡海岚说，这种放大的信号使得反奖赏中心的威力大大增强，完全压制住了奖赏中心里面的多巴胺神经元，进而导致了小鼠快感缺失和行为绝望的抑郁症核心症状。

氯胺酮快速起效的谜团，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的受体（NMDAR）；而氯胺酮，正好是NMDAR的阻断剂，它的出现能防止NMDAR发挥作用，也就完全阻断了外侧缰核神经元的簇状放电，使“机关枪”熄火，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，进而解除对奖赏中心的过度抑制，最终产生快速抗抑郁的疗效。”胡海岚说。

发现靶点，为快速抗抑郁治疗寻找良方

氯胺酮快速起效的原因已经找到，问题至此似乎已经迎刃而解。然而氯胺酮作为一种毒品，在临床上作为抗抑郁药物使用还有很大局限，必须另寻他方。

胡海岚团队利用脑片电生理和数学建模的方法证明，外侧缰核的簇状放电除了依赖NMDAR，还需要神经元膜电位的超极化和低电位敏感的T型钙通道（T-VSCCs）协同发挥作用。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。

继续探索，团队从分子、细胞和神经环路的层面提出了一个崭新的抑郁症发病机制。他们发现，在胶质细胞终足包裹神经元产生的狭小胞外空间内存在一个高效的钾离子缓冲体系。在负面情绪的反复刺激下，Kir4.1水平的上调导致胞外空间更多的钾离子进入到胶质细胞中，间接导致神经元膜电位下降，驱动T型钙通道和NMDA谷氨酸受体的协同打开，使神经元由单个放电进入到簇状放电模式，造成对下游奖赏中心的过度抑制，导致抑郁情绪。

这一研究提示，阻断T-VSCCs或者Kir4.1通道也可能成为治疗抑郁症的有效途径。相关的临床前和临床研究正在有序展开。

通过这一系列工作，胡海岚团队提出了缰核簇状放电导致抑郁的新理论，改写了抑郁症核心机制上传统的抗抑郁假说，也为临床治疗提出了多个可成药的抗抑郁的新分子靶点。2018年，这一系列研究工作以两篇长文的形式在国际顶级期刊《自然》上同期发表，还入选中国科学十大进展和ESI高被引论文。

破解密码，开拓社会竞争脑机制新领域

社会竞争作为一种本能行为，是驱动物种演化的重要力量，也是动物世界最为显著的社会行为之一。但是社会竞争的成败与抑郁症的联系也非常紧密。此前有科学家认为抑郁状态是个体在社会竞争中失败而采取的弱者策略，从而避免后续继续打斗带来的加重伤害。然而社会竞争如何在脑区、环路与分子这些物质层面对情绪产生影响，仍是难解之谜。

胡海岚团队巧妙设计了一个狭路相逢勇者胜的钻管测试。在一段只能让一只小鼠通过的玻璃管道中，两只小鼠相遇，优势者会将对方推出管道。一群小鼠经过两两竞争，等级高低便一目了然。利用在体电生理技术，团队发现小鼠在努力推挤时，前额叶皮层的神经元会有强烈的发放。同时，团队利用激光精准激活前额叶皮层短短几秒钟之后，原先退缩的低等级小鼠就开始推挤反击，表现出之前从来没有的竞争力。

在照光结束之后，团队还发现了效应的持续性：低等级小鼠在连赢6次之后，都在之后的测试中保持了新获得的高阶地位。这个现象体现了社会心理学上著名的“胜利者效应”，通俗地说就是“先前的胜利经历，会让之后的胜利变得更加容易”。

由此团队解释了，在反复胜利的过程中，来自于丘脑到皮层的神经元连接的强度发生了可塑性的变化和长时程的增强，这就是胜利者效应的物质基础。团队通过在小鼠模型中建立的研究体系，对于深入研究人类社会调节竞争的神经机制、理解相关疾病具有重要意义。近年来来自哈佛大学和麻省理工学院的多篇《自然》论文采用团队建立的行为范式，进一步验证了前额叶皮层在社会竞争中的功能。



十数年的精耕细作，胡海岚团队在情绪及社会行为的神经编码和调控机制等方面开展了系统的研究，并取得了具有国际影响力的重要成果。团队通过将抑郁产生的机制精确定位到脑区、环路、细胞的活化方式和分子，突破了人们对于精神疾病的认知，开拓了社会竞争脑机制的新研究领域，对创新相关疾病的治疗策略具有重要意义。

作者：吴雅兰 来源：浙江大学微信公号

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