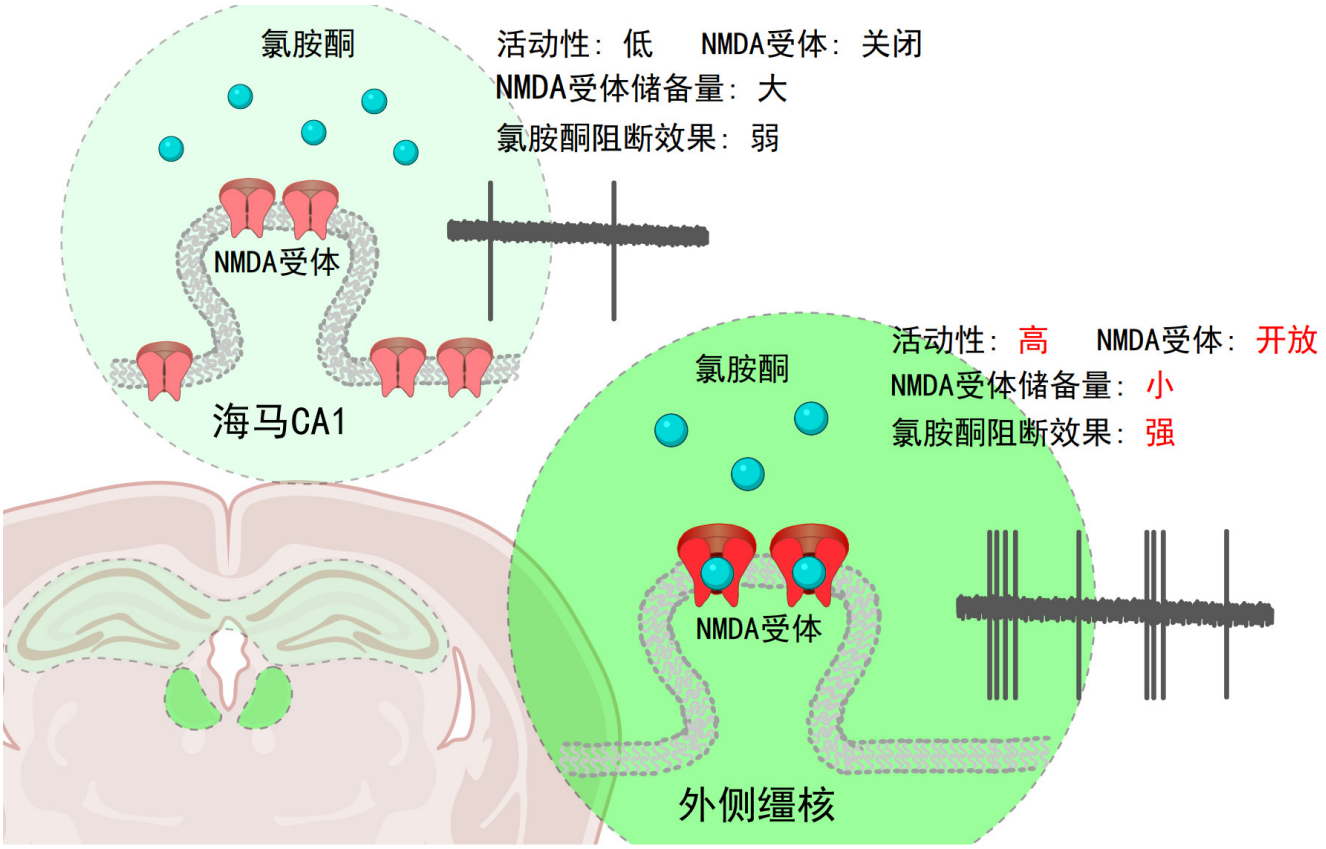
中国科学家完成氯胺酮抗抑郁“路线”的“新拼图”

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/28778.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！

中国科学家完成氯胺酮抗抑郁“路线”的“新拼图”。氯胺酮因为临床上意外发现具有快速抗抑郁效果，让科学家们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，人们能否准确把握氯胺酮抗抑郁的核心机制。



氯胺酮的脑区特异性作用。（课题组供图）

8月9日，《科学》杂志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，研究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，这将为临床上氯胺酮的用药策略以及新型药物的研发提供理论指导。

胡海岚团队研究发现，氯胺酮在进入抑郁大脑后，特异性地靶向了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。

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、浙江大学博士后陈敏介绍，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体电生理记录，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，氯胺酮怎么会做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，它们在神经元活跃时开放。论文第二作者马爽爽博士介绍，而氯胺酮的靶向位点在离子通道的内部，在神经元活跃NMDA受体打开时，氯胺酮才能趁机而入。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，这导致了氯胺酮有更多的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的神经元的活动性，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的神经学基础：它是由氯胺酮活动依赖的药物特性、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？

对于氯胺酮抗抑郁作用的核心机制，不仅需要有分子靶点的描述，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，还有其他的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：特异性局部敲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，它的海马区的五羟色胺和BDNF没有出现明显的升高。

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是打保龄球，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支，她们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《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的学说：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，氯胺酮是通过抑制了脑内过度激活的刹车从而缓解抑郁情绪的；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。

胡海岚最新的这项研究，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，胡海岚研究团队的研究也引发了临床上的关注与跟进。上海瑞金医院和北京301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。（来源：中国科学报 崔雪芹 周炜）

相关论文信息：https://science.org/doi/10.1126/science.ado7010

作者：胡海岚等 来源：《科学》

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