

# 6年“长跑”！抗抑郁药物研究终获突破

● 本报记者 张晴丹

近日,《科学》发表了一项重磅研究成果——南京医科大学生殖医学国家重点实验室、药学院教授周其冈团队提出了一种新型快效抗抑郁药。国际同行评价称,这是“单胺假说”提出近60年来、氟西汀发现50年来,抗抑郁药物研究取得的重大理论突破。

值得一提的是,这篇论文的所有作者都来自中国,也是南京医科大学作为第一通讯单位的首篇《科学》论文。博士生孙楠为第一作者,周其冈为第一通讯作者。

为了这项研究,团队成员整整奋斗了6年。

## 轰动全球的重磅发现

抑郁症已成为全球“痛点”,发病率极高。尤其在新冠肺炎疫情发生以来,全球新增7000多万名抑郁症患者,人们对精神层面的应激反应更加敏感化。

然而,治疗抑郁症的研究一直磕磕绊绊。

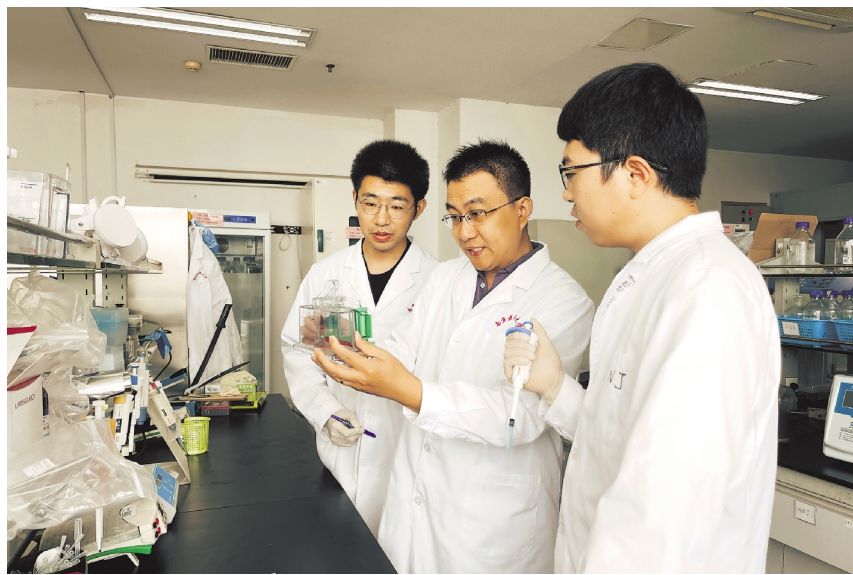
1954年,第一代抗抑郁药物异丙胍问世。它通过抑制单胺氧化酶发挥作用,但由于其靶点缺乏特异性,会导致严重的副作用,因此该药于1961年便退出历史舞台。

接替它的是1956年研发出的第二代抗抑郁药物丙米嗪。但后来的研究发现,该药物同样具有很多副作用,比如用量不当会导致中毒。

科学家在此基础上提出抑郁症非常经典的“单胺假说”——抑郁患者神经突触间隙可有效利用的单胺类神经递质浓度明显下降;升高突触间隙单胺递质浓度(主要是5-羟色胺)能发挥抗抑郁作用。

基于“单胺假说”,美国礼来公司开发了选择性5-羟色胺转运子(SERT)抑制剂氟西汀,即“百忧解”,为第三代抗抑郁药物,1987年一经上市便风靡全球。“百忧解”的临床抗抑郁效果比之前的药物都要好,是“重磅炸弹”级药物,年销售额超100亿美元。

但该药上市35年来始终未能有新的突破,其缺点也一直存在。“用药之后并不能立马起效,有的患者可能服



周其冈(中)在实验室指导学生。

受访者供图

用两三周甚至一个月才开始显现疗效。对于那些重度抑郁症、有自杀倾向的患者十分不利。”周其冈在接受记者采访时表示。

为解决这些问题,周其冈团队开启了新的征程。自2011年迸发出灵感后,他们便不断追踪一些蛛丝马迹,直到2016年正式开启相关研究。

“我们在作文献调研后形成了一个假说,假设SERT与神经元型一氧化氮合酶(nNOS)的耦联在中缝背核区,它具有高度特异性,在大脑里只有这个地方存在。”周其冈说。

经过多年研究,他们最终破解了诱发抑郁的过程,并发现了解耦联机制可发挥快速抗抑郁作用。根据这个新靶点,该团队合成了选择性的SERT-nNOS解耦联先导化合物ZZL-7,发现ZZL-7在注射后两小时便能发挥抗抑郁作用。

这是一种全新的能快速起效的候选抗抑郁药物。而这项研究对抑郁症经典的“单胺假说”具有革新意义。

## 充分的准备

这篇论文,仅撰写就花了4年多时间。用周其冈的话说就是,“我们真的做了充分的准备”。

这段时间里,他们在理论上不断补充新的实验,寻找新的证据。就在孙楠临近博士毕业时,相关研究仍未做完。“因为毕业的需要,学生打算投影响因子十几分的期刊,觉得肯

定够用,但被我坚决阻止了。”周其冈回忆道。

周其冈认为,这么重大的研究本就是一次“长跑”,既然做了就要把它研究透彻,不能仅仅是为了发表论文。看到导师的坚持,孙楠也逐渐坚定了信心。博士毕业后的两三年里,他依旧没有停止这项研究,即使去了新的工作单位,也仍在开展相关实验。

为了能让文章投出后“一路畅通”,研究团队甚至预设了审稿人可能提出的问题。最终版文章完成后,他们又花了4个月左右的时间反复检查内容,直到确认一切稳妥后才投出。

他们第一次投给了《自然》,虽然得到了编辑的高度肯定,但论文仍然被拒,理由是“这项研究不是排他性的”。对于这句话,周其冈至今仍百思不得其解。

由于对该研究很有信心,他们又转投《科学》。这次一投即中,文章得到了编辑的赞赏。针对审稿人提出的“给靶点特异性提供更多有力的证据”等问题,研究团队又做了很多补充实验,其中一个关键点令审稿人颇为惊叹。

实际上,氟西汀还有副作用。由于它是SERT的抑制剂,因此会影响到外周尤其是血液等其他组织的一些SERT。而该团队研究的是解耦联剂,审稿人让他们去找SERT-nNOS耦联是否存在于外周的线索。

“在看到修改后的稿件时,审稿人很是兴奋,认为这个新靶点太特别了。

他们也进行了相应的调研,结果跟我们的发现完全一致,并认为其作用确实是可以预见的。”周其冈说。

后来再也没有任何波折,就连编辑也希望快点发表。最终,文章自1月28日投出到最终发表,花了9个月时间。

## 做研究就是要拼

周其冈身上的那股韧劲儿多少年来从未改变,但凡能亲自动手,从不会假手于人。在他看来,做研究,就是要拼的。

在美国克利夫兰医学中心做博士后时,周其冈就做了一件令人震撼的事。前面已有一位博士生用一年时间做了3盒组化玻片,他来了之后,仅用一年便做了20多盒组化玻片,到了第二年,已累积到50盒。

一盒里通常有100张组化玻片,也就是要解剖100只小鼠,并把它们的组织切下来贴到每一张玻片上,拿到显微镜下观察结果。50盒则意味着解剖了5000只小鼠,这工作量令人瞠目结舌。

博士后3年高强度的“魔鬼式”历练,使周其冈不但实践能力大幅度提升,也开阔了眼界、增加了自信,更明确了未来的研究方向。

回国后,他艰难地建起了实验室。尽管撑起一个摊子万般不易,但他从未对科研失去热忱,缺什么就研发什么。刚开始做抗抑郁药研究时,监测小鼠抑郁行为没有称手的仪器,只能使用比较原始的方法——计时器。但计时器有声音,会对小鼠造成刺激干扰。

于是,他发明了一套电子化抗抑郁药筛选仪器,相关研究发表于《自然-实验手册》。目前该仪器已在市面上销售,为抗抑郁药研究提供了极大便利。

如今,对于这篇《科学》论文的发表,周其冈并未感到有多自豪。“我们的目标不仅仅是为了发文章。除了要让研究的各个细节尽善尽美,我们还想在国际上建立起自己的声誉,做出真正能造福于临床、有实际应用价值的成果。”

相关论文信息:

<http://doi.org/10.1126/science.abo3566>