



主管单位:中国科学院
主办单位:中国科学报社
学术顾问单位:
中国人体健康科技促进会
国内统一连续出版物号:CN11-0289

学术顾问委员会:(按姓氏笔画排序)
中国科学院院士 卞修武
中国工程院院士 丛斌
中国科学院院士 陆林
中国工程院院士 张志愿
中国科学院院士 陈凯先
中国工程院院士 林东昕
中国科学院院士 饶子和
中国工程院院士 钟南山
中国科学院院士 赵继宗
中国工程院院士 徐兵河
中国科学院院士 葛均波
中国工程院院士 廖万清
中国科学院院士 滕皋军

编辑指导委员会:
主任:
张明伟
夏岑灿

委员:(按姓氏笔画排序)
丁佳 王岳 王大宁 计红梅
王康友 朱兰 朱军 孙宇
闫洁 刘鹏 祁小龙 安友仲
吉训明 邢念增 肖洁 谷庆隆
李建兴 张思玮 张海澄 金昌晓
赵越 赵端 胡学庆 胡珉琦
栾杰 钟时音 薛武军 魏刚

编辑部:
主编:魏刚
执行主编:张思玮
排版:郭刚、蒋志海
校对:何工劳
印务:谷双双
发行:谷双双
地址:
北京市海淀区中关村南一条乙3号
邮编:100190
编辑部电话:010-62580821
发行电话:010-62580707
邮箱:ykb@stimes.cn

广告经营许可证:
京海工商广登字 20170236 号
印刷:廊坊市佳艺印务有限公司
地址:
河北省廊坊市安次区仇庄乡南辛庄村
定价:2.50 元
本报法律顾问:
郝建平 北京灏礼默律师事务所

《自然》:这种抗抑郁药为何能“超长待机”

● 本报记者 崔雪芹

如果说抑郁症是困扰着全球 3 亿多人的“乌云”,那快速抗抑郁药物氯胺酮(Ketamine)则是有望驱散乌云的“曙光”。除了快速起效外,氯胺酮在临床上的另一个重要特性是药效时长可达其自身半衰期的近 100 倍。

针对这一不同寻常的“超长待机”现象,浙江大学教授胡海岚团队展开了深入研究,最终在分子机制层面找到了原因:氯胺酮分子通过“滞留”于大脑反奖赏中心——外侧缰核神经元上的谷氨酸受体,免于被快速代谢,从而持续阻断外侧缰核神经元的簇状放电,达到长效抗抑郁效果。相关研究成果近日发表于《自然》。

这是研究团队继 2018 年在《自然》揭示氯胺酮的快速起效机制后,进一步对氯胺酮的长效抗抑郁机制进行阐述。这一研究不但让人们更加全面地认识了氯胺酮抗抑郁作用的脑机制,而且为优化氯胺酮的临床用药策略和新型药物的设计提供了理论指导。

氯胺酮药力挑战常识

药物的半衰期是决定药效时长的关键因素。通常来说,药物在体内的半衰期越长,其药力越持久。比如,咖啡因在人体内的半衰期为 4 到 6 小时,即 4 到 6 小时后体内咖啡因含量减少到原来的一半。当我们喝下一杯咖啡,它的提神效果大约可持续半天,这与它的半衰期是匹配的。

但氯胺酮的药力挑战了我们的常识:它的半衰期比咖啡因还短,大约为 3 小时,而其药力可维持长达一周。因此,在临床上,患者并不需要频繁用药。多年来,科学家试图从不同角度理解它“超长待机”的原因。

胡海岚团队报道了一种之前被忽略的、可能更为直接和简单的机制。

胡海岚团队长期从事抑郁症神经环路及分子机理的研究。团队之前的研究发现,在抑郁状态下,大脑外侧缰核的神经元会“切换”到一种异常

放电模式——簇状放电,强烈地抑制下游的“奖赏中心”,让人快乐不起来。而氯胺酮就像簇状放电的“终止符”,能通过结合谷氨酸受体终止外侧缰核神经元的簇状放电,产生快速抗抑郁作用。

这种快速抗抑郁的机理可以用来解释其长效机制吗?5 年前《自然》的审稿人曾经这样追问过。胡海岚团队当时回复:“这需要设计一系列新的实验来探索。”

在“风暴中心”找到“落点”

论文第一作者马爽爽介绍,谷氨酸受体是一类离子通道蛋白,它们就像位于细胞膜上的一扇扇门,平时大门紧闭,只有来自上游神经元的兴奋信号——谷氨酸来“敲门”时它才会开放。通道一开,大量钙离子涌入细胞内,引发外侧缰核神经元的簇状放电,进而导致抑郁样行为。此时,氯胺酮能够结合谷氨酸受体而抑制簇状放电的发生。

当研究团队在更长的时间尺度上观察时,他们发现了有趣的现象:在半衰期(小鼠体内约为 13 分钟)过去很久之后的 24 小时,即使环境中没有了氯胺酮的踪迹,仍能检测到谷氨酸受体介导的簇状放电抑制。

于是,研究人员大胆推测:这是氯胺酮把自己“藏”了起来。当氯胺酮被谷氨酸受体捕获时,它并不是进入细胞内部,而是整个滞留在离子通道内。“氯胺酮分子在‘风暴中心’找到了一个绝佳的‘落点’,它就像卡在通道里,一方面阻止了通道的打开,另一方面躲开了代谢酶的作用。”胡海岚说。

“正是由于这种捕获机制,为氯胺酮的抗抑郁作用赢得了超长的时间。”胡海岚说。

为了全面验证氯胺酮与谷氨酸受体的独特作用方式,研究人员在脑片上洗脱细胞外的氯胺酮后再次激活了外侧缰核的神经元,这时候原本嵌入谷氨酸受体内部的氯胺酮就会“脱落”,它对簇状放电的抑制作用也就此终止。

研究团队层层深入,最终将核心机制锁定在两个分子——氯胺酮与谷氨酸受体分子之间的互作机制上。“快速抗抑郁与长效抗抑郁共享了一套生物物理学机制,即氯胺酮与谷氨酸受体的结合,而后者更依赖于氯胺酮对受体独特的阻断方式。”胡海岚说。

利用动态平衡优化用药策略

通过在体实验,研究人员观察到在注射氯胺酮一段时间之后(当体内氯胺酮浓度很低时),激活外侧缰核的神经元,氯胺酮抗抑郁的时间也随之缩短。

受此启发,团队又联想到延长氯胺酮时效的一个崭新策略——把激活外侧缰核的时间调整到刚刚注射完氯胺酮之后(体内氯胺酮浓度仍然很高时),结果发现抗抑郁时间明显延长。这组双向调控的实验提示,氯胺酮的药效时长可以被外侧缰核神经元的激活时机所调控。

胡海岚将氯胺酮的长效抗抑郁机制提炼为一个动态平衡过程:在抑郁状态下,大脑的“反奖赏中心”——外侧缰核神经元持续激活,神经元上的谷氨酸受体也会处于持续打开的状态。在这个打开的状态下,如果环境中氯胺酮的浓度高于两者的解离常数 K_d ,它们倾向于结合;当环境中氯胺酮浓度低于解离常数 K_d 时,两者就倾向于解离。通过巧妙利用这样一个物理化学上的简单原理,氯胺酮的作用时间得以延长。

该研究还比较了另一种谷氨酸受体阻断剂美金刚的疗效,发现它虽然有类似氯胺酮的阻断机制和亲和力,但由于它的解离速度更快,因此抗抑郁效果短暂。

这项基于药代动力学和药效学的研究揭示了氯胺酮独特的药化特征,不仅为临床上实现更低剂量用药、更持久疗效提供了理论指导,还将为新型抗抑郁药物的研发提供了方向和依据。

相关论文信息: <https://doi.org/10.1038/s41586-023-06624-1>