

为氯胺酮抗抑郁“路线”完成新“拼图”

●本报记者 崔雪芹 通讯员 周炜

因为临幊上意外发现氯胺酮具有快速抗抑郁效果，让科学家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能否准确把握氯胺酮抗抑郁的核心机制。

近日，《科学》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。他们发现，氯胺酮在进入抑郁大脑后，特异性地靶向大脑中的“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。

由此，胡海岚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体系，将为临幊上氯胺酮的用药策略与新型药物研发提供理论指导。

>一种分子如何“锚定”一个脑区<

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、在浙江大学从事博士后研究的陈敏介绍，他们设计实验，尝试在抑郁症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。

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，氯胺酮怎么会作出“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，在神经元活跃时开放。”论文第二作者、在浙江大学从事博士后研究的马爽爽介绍，“而氯胺酮的靶向位点在离子通道内部，在神经元活跃、NMDA受体打开时，氯胺酮才能趁机进入，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，这导致氯胺酮有更多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神经学基础：它是由氯胺酮活动性依赖的药物特性、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？<

关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。

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，其海马区的五羟色胺和BDNF没有出现明显升高。

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个，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



图片来源：视觉中国

了其药效持续时间远高于其半衰期。

此次发表在《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，氯胺酮通过抑制脑内过度激活的“刹车”从而缓解抑郁情绪；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。

胡海岚这项最新研究，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，也为以往在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。

相关论文信息：<https://doi.org/10.1126/science.ad07010>

研究发现与帕金森病相关的结构、拷贝数变异

本报讯 帕金森病(PD)是一种常见的老年神经退行性疾病。近年来国内外大样本全基因组关联分析(GWAS)等研究发现了系列与PD相关的单核苷酸变异，但基因组上的结构变异、拷贝数变异和短串联重复变异与PD的关系仍不明确。

近日，首都医科大学宣武医院神经内科教授王朝东、陈彪联合华大基因研究院

研究员张建国和助理研究员刘汉奎在*npj Parkinson's disease*期刊发表研究，首次通过高深度全基因组测序，联合长读长、Sanger测序和定量PCR(qPCR)等技术确认了MUC19基因上1.6kb缺失变异、RXFP1基因上的12.4kb拷贝数变异和SLC2A13基因上的GGGAAA重复数目与帕金森病显著相关。

同时，研究发现SLC2A13和MUC19基因分别位于LRRK2基因的上下游，5拷贝的GGGAAA重复单元扩增和缺失型MUC19结构变异显著降低了LRRK2 G2385R(最常见的东亚人群帕金森病相关变异)的发病风险。这一发现首次为G2385R找到了遗传修饰因素，也为其临幊上表现的相对低外显率提供了解释。

此外，研究团队还发现，人类染色体两端5Mb的区间内帕金森患者的拷贝数变异负荷明显更高。而且随着年龄的增长，健康对照的染色体末端CNV负荷也随之升高，提示了染色体端粒变异、衰老和帕金森病的关系。

(张思玮)

相关论文信息：<https://doi.org/10.1038/s41531-024-00722-1>