



一次用药,一周药效,它有望驱散抑郁症的“乌云”

氯胺酮为什么行

通讯员 周炜 本报记者 何冬健



站酷海洛供图

如果说,抑郁症是困扰着人心头上的一朵“乌云”,那么氯胺酮就是有望驱散乌云的“曙光”。

之所以说是“曙光”,是因为氯胺酮在临床上有两大重要特性——“快速起效”与“超长待机”。它可在几小时内改善情绪,且药效时长可达自身半衰期的近一百倍。

浙江大学医学院脑科学与脑医学学院胡海岚教授团队在分子机制层面找到了其药效“超长待机”的原因: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,达到长效抗抑郁的效果。

这一重磅成果于近日刊登在国际顶级学术期刊《自然》上。

“超长待机”的氯胺酮

通常来说,药物在体内的半衰期越长,其药效也越持久。比如,咖啡因在人体内的半衰期为4~6小时,换句话说,4~6小时后人体内咖啡因含量减少至原来的一半,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。

但作为临床上常用的麻醉剂,氯胺酮的药力挑战了科学家的常识: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。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去理解它“超长待机”的原因。有一种代表性的观点认为,氯胺酮引起了神经的重塑,促进大脑产生更多新的突触等。

2018年,胡海岚团队发现,大脑中有一个“反奖赏中心”——外侧缰核。它像是个悲观主义的小团体,总是看衰人生,“忧愁”“愤怒”“厌恶”“焦虑”等负面情绪轮流操控缰核神经元的操作台,抑制下游的奖赏中心释放快乐激素,彼此进行着一场拉锯战。

而在抑郁状态下,大脑外侧缰核有一种特殊的放电方式,簇状放电。这就是负面情绪用以刺激神经元的主要方法——因为正常情况下,大脑神经元会通过单个放电,向下游传递信息。但如果放电模式变成高频的簇状放电,抑郁症就会发生。

氯胺酮之所以能产生快速抗抑郁效果,正是因为它可以有效阻止这一脑区的簇状放电,如同“终止符”,解除其对“奖赏中心”的抑制,迅速改善情绪。

这种快速抗抑郁的机理也可以用

来解释其长效机制吗?5年前《自然》的审稿人曾经追问过这个重要的问题,胡海岚团队当时回复:“这需要我们一起设计一系列新的实验来探索。”如今,团队为这个问题带来了一个崭新的答案。

潜入“风暴中心”持续抗抑郁

起效快、药力久,这让科学家相信氯胺酮的作用位点更接近抑郁症发病的“风暴中心”。

胡海岚团队通过追踪氯胺酮的作用路径发现了抗抑郁的作用靶点:位于外侧缰核神经元的谷氨酸受体。它是氯胺酮在外侧缰核的“落脚点”,介导了神经元的簇状放电。

论文第一作者马爽爽博士介绍,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,平时它们的大门紧闭,只有当来自上游神经元的兴奋信号——谷氨酸来“敲门”时,它才会有几毫秒的开放时间。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。

当团队在更长的时间尺度上观察,他们发现了有趣的现象:即使在半衰期过去很久之后的24小时,即使环境中

没有了氯胺酮的痕迹,仍能检测到谷氨酸受体介导的簇状放电受到了抑制——似乎有一批“隐身”的氯胺酮仍在“坚守”岗位。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,它并不是进入到细胞内部,而是整个停留在离子通道内。“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,一方面也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,这时候原本嵌入在谷氨酸受体内部的氯胺酮就会“脱落”下来,它对簇状放电的抑制作用也就此中止。

从氯胺酮长效抗抑郁的宏观行为表现,到神经元的簇状放电与抑制,再到分子间的结合与解离,研究团队层层深入,最终将核心机制锁定在了两个分子——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的独特的阻断方式。”胡海岚说。

利用动态平衡优化用药策略

如果把大脑看做是鸡尾酒,五花八门的情绪掺杂其中。传统的抗抑郁药物的设计理念是“缺啥补啥”,从提高“奖赏中心”的活跃度入手。人出现负面情绪,就是某一成分的比例失调了,所以要通过提高影响活力的全脑单胺类递质的浓度,比如让人快乐的多巴胺来治疗抑郁症。

但是这类传统药物仅对三分之一的抑郁症患者有效,且起效时间缓慢,需要6~8周才能发挥作用,而且要每天吃2次药才能维持药效。

氯胺酮抗抑郁的发现为抑郁症治疗带来了新的曙光。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,作为“门”的谷氨酸受体也会处于持续打开的状态。此时,如果环境中氯胺酮的浓度高于一定浓度(两者的解离常数),它们倾向于结合;当环境中氯胺酮浓度低于该浓度,两者就倾向于解离。通过巧妙地利

用这样一个物理学上的简单原理,团队得以延长氯胺酮的作用时间。

基于对氯胺酮与谷氨酸受体特殊作用模式和动态平衡过程的理解,胡海岚团队对临床用药提供了至少三点启发:

第一,使用氯胺酮药物后,应尽量保持情绪稳定,少受负面刺激,这是为了防止外侧缰核的神经元再次激活而导致氯胺酮的“脱落”;

第二,氯胺酮的给药时间建议选取在患者急性发作期,因为在负面情绪状态下外侧缰核的活动性更高,导致更多的谷氨酸受体打开并“捕获”氯胺酮,也许会获得更为持久的疗效;

第三,在本来就需要脑部手术的病人中,可尝试通过局部给药的方式,将氯胺酮以更高浓度直接局部导入到外侧缰核,这不但能降低其在外周器官或其他脑区引起的副作用,而且也有可能获得更为持久的抗抑郁效果。

当然,这些还有待临床试验的验证。

2018年,胡海岚团队曾揭示阻断星形胶质细胞中的Kir4.1钾离子通道,或在全身或者外侧缰核内局部阻断T型钙通道同样可能成为抗抑郁的良方。

当抑郁症患者身处乌云之下,锁住心门,也许胡海岚团队的研究正是一把钥匙。虽然获得这把钥匙的时间还漫长,但无论对科学家、还是对患者来说,终归是踏实走上了通向希望的路。



治疗失智症的破冰之声

本报记者 朱平 通讯员 方序 童小仙 朱俊俊

不久前,著名导演侯孝贤因身患失智症隐退影坛的消息传出,大家在唏嘘的同时,也关心起攻克类似疾病的进展。作为一种常见的神经退行性疾病,随着较高的发病率,以及人口老龄化和寿命延长,失智症的社会关注度一再提升。记者采访了相关临床专家,了解治疗的前沿讯息,让大家有更科学、全面的认知。

失智、痴呆、认知障碍不是一回事

阿尔兹海默、痴呆、认知障碍……你经常会看到这些词汇,由于它们都与大脑遗忘相关,因此很容易被笼统地视为同一类疾病。

然而,确切地说,它们并非同一概念。

“失智症,就是痴呆,由于这个称呼影响患者尊严,所以用失智症来称呼。医学名词中,失智症是一类临床综合征,是一种严重的认知障碍。”浙江大学医学院附属第二医院神经内科副主任医师陈艳杏解释,轻度认知功能障碍是介于正常认知与痴呆之间的中间状态,患者存在客观认知功能障碍,但整体功能水平并未下降,生活基本不受影响;而失智症是以认知功能减退为特征的获得性疾病,可累及一个或多个认知领域,包括学习和记忆、语言执行功能、复杂注意力、知觉运动功能和社会认知功能,生活能力受到不同程度的影响。当然,认知功能下降要超过六个月以上,才能评估是轻度认知功能障碍或者失智症。

失智症以阿尔茨海默病最常见,约占痴呆症患者的60%以上,同时,血管性痴呆、帕金森病和亨廷顿舞蹈症等多种情况都会造成失智症。

在今年世界阿尔茨海默病日前一天,中国老年保健协会阿尔茨海默病分会等机构联合发布了《阿尔茨海默病患者需求洞察报告》(简称《报告》)。

《报告》指出,数据表明,首次确诊阿尔茨海默病的人群中,年龄在60至79岁之间的人群占比最高,为62.1%。但值得注意的是,60岁以下的阿尔茨海默病发病患者在调查中占到了21.3%,相比国际上报道的早发型阿尔茨海默病占比5%~10%更多,表明阿尔茨海默病在我国呈现年轻化趋势。

越来越多的证据表明:越早发现,越早进行科学干预,同时配合家人的关怀帮助,对于控制阿尔茨海默病发展越有效,患者预后越好。

陈艳杏介绍,阿尔茨海默病是一

个隐匿起病的疾病,起病慢,难发现,及早发现和预防能够减少一部分人的负担,同时,良好的生活方式和适量运动也已被证实是预防阿尔茨海默病的有效方式。

“积极改变生活方式,这是我们唯一可以付诸行动的。”在痴呆门诊中,陈艳杏对每个患者,都会花至少20分钟和患者及其家属讲述改变生活方式的理念,对于大部分自制能力比较强的早期认知症患者来说,确实会体现出一些作用。

早发现早治疗是关键

虽然阿尔茨海默病因及发病机制迄今尚不明确,



但病理性蛋白沉积在阿尔茨海默病发生发展中起着至关重要的作用,已经成为国际共识。

淀粉样蛋白沉积形成的“老年斑”(不是指皮肤的老年斑),和tau蛋白沉积形成的神经纤维缠结,会破坏大脑的神经元细胞结构及功能,引起神经元细胞发生变性、丢失,从而致使大脑结构和功能出现损伤。可以理解为神经元被“锈”了、“打结”了。

目前,阿尔茨海默病在诊断上可以借助生物学标志物来实现精准诊断,Aβ蛋白、tau蛋白和神经损伤标志物就是目前最常见的三种生物学标志物。研究表明,这些生物学标志物出现可早于临床症状15~20年,这就为阿尔茨海默病早期诊断、治疗及预防提供了充足的时间窗口。

那么如何筛查?得益于分子生物学和神经影像学技术的不断进步,目前国内少数几家医院已经利用分子生物检测,开展阿尔茨海默病早期精准诊断。“我们是省内首家开展阿尔茨海默病生物学标志物全流程诊断的PET中心,现在排队等检查的病人中,神经内科的占比很大。”浙大二院核医学科主任、浙江大学医学PET中心主任张宏介绍,阿尔茨海默病和帕金森病等脑功能疾病,仅凭常规的CT和核磁共振检查,很难判别功能异常,而利用分子生物学检测,就像有根特异功能的探针,可以用影像的方式看到脑内代谢变化,包括神经递质和受体的变化。

浙大二院PET中心还领衔制定了阿尔茨海默病淀粉样蛋白PET分子影像临床应用、阿尔茨海默病-Tau蛋白PET分子影像临床应用等多项国际专家共识,为阿尔茨海默病患者临

床诊断提供强力支撑。

治疗的破冰之声不断

今年7月,阿尔茨海默病协会国际会议(AAIC)上,刚获得美国食品药品监督管理局(FDA)二十年来的首个全面批准的阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)治疗药物仑卡奈单抗(Lecanemab),再度公布了其最新研究结果。“近年来,有关阿尔茨海默病治疗的进展可谓是日新月异。”长期从事相关临床和科研工作的浙大二院神经内科主任医师周炯把这些进展,形容为治疗的破冰之声。虽然还没有特效药,但在诊室,周炯更愿意用乐观的话语来鼓励患者和家属。“如果好好服用药物,保持在早期和轻度阶段,就有可能在不久的将来,等来更有效的药物来延缓疾病的进展。”

周炯的这份乐观,来源于两个重要消息,一是2021年7月,美国FDA通过加速审批途径批准使用aducanumab(简称阿杜那单抗),第二个便是前面提到的仑卡奈单抗。

“无论是阿杜那单抗还是仑卡奈单抗的治疗,都是在淀粉样蛋白理论假说的研究进展中杀出的一条血路。”周炯说,这对全球的科研工作者和临床医生来说是种鼓舞,也让大家憧憬更多更好的药物,“和病症死磕到底的勇气,我们一点都不缺乏。”

有研究表明,从一项重大生物学发现到最终开发出一种药物,通常需要30至35年的时间。阿尔茨海默病的研究起步至今已40余年。也就是说,现在正是将这期间积累下的所有知识和经验转化为新药的时候,我们或许即将迎来阿尔茨海默病治疗的丰收时刻。

希望不久的将来,一系列重大医学科技突破能将对阿尔茨海默病患者带来新的希望。

科技速递

每天8000步或降低早死风险

由西班牙格拉纳达大学领导、荷兰和美国研究人员参与的国际研究,近期在心脏病学权威期刊《美国心脏病学会杂志》周刊上发表相关论文,称研究显示,每天步行约8000步是大多数人能够获得最大益处的最佳步数,能显著降低过早死亡风险。研究还发现,快走比慢走更好,步行速度越快,死亡风险越低。

研究人员系统地考察、分析了来自12项国际研究的数据,涉及超过111万名参与者。研究结果显示,每天走约8000步能极大地降低早死风险。如果将重点放在降低心血管疾病死亡风险上,7000步左右最合适。除步行距离外,提高步行速度还能带来额外收益,即快走比慢走更好。

研究还发现,每天增加少量步数就能带来可衡量的益处。比如对运动量较少的人来说,每增加约500步就能进一步改善他们的健康状况。研究人员指出,这是个好消息,因为并不是所有人都能每天走约9000步,至少一开始不能。因此,人们可以先设定小目标,然后增加每天的步数,逐步取得进展。此外,步数目标也应与年龄相适应,年轻人可以比老年人设定更高的目标。

(据新华社)

韦布等望远镜有新发现

一项刊发在英国《自然》杂志上的最新研究说,国际研究团队借助詹姆斯·韦布空间望远镜及其他地面和太空望远镜,观测到了可能由两颗中子星合并而产生的伽马射线暴,并在这一过程中观测到稀有重元素的产生。

今年3月,费米伽马射线太空望远镜探测到来自深空的强烈伽马射线暴。伽马射线暴是宇宙中最剧烈的天体爆发现象。而这—被天文学家标记为GRB 230307A的伽马射线暴持续了200秒,被认为是迄今记录到的第二亮伽马射线暴。

天文学家随后将此次爆发起源追溯到两颗合并的中子星。中子星是大质量恒星坍塌的超致密核心,被认为是宇宙中许多重金属的发源地。

研究认为,两颗中子星在各自形成过程中被从它们的母星系“赶出”到约12万光年之外并开始合并。合并过程中释放出比银河系亮100万倍以上的伽马射线暴,并将物质喷射到太空,形成了稀有元素铀和其他锕系元素和镧系元素,以及更常见的元素碘和钍等。天文学家估计,这次合并释放出的铀相当于300个地球的质量。

天文学家将两颗中子星或一颗中子星与黑洞合并引起的爆发称为“千新星”。观测到这种罕见的被称为“千新星”的宇宙奇观时,天文学家能够通过詹姆斯·韦布空间望远镜的中红外成像和光谱数据识别碰撞中产生的元素。

这一研究显示,一些较重元素是在中子星相互撞击的更具能量的环境中诞生的。

(据新华社)

云南昭通发现竹鼠新物种

经过多年研究,中美科学家在云南昭通发现一竹鼠新物种,这一竹鼠物种生存于约670万年前至620万年前,比此前发现的所有此类化石都要早,根据牙齿推断,其体形比现存竹鼠大数倍,因此被命名为“巨竹鼠种”。

该研究由哈佛大学、中国科学院古脊椎动物与古人类研究所、中国科学院昆明动物研究所等共同完成,相关成果日前发表于学术期刊《古脊椎动物学报》。

2014年,中美联合团队在云南昭通盆地水塘坝筛选小哺乳动物样品时,获得了4颗竹鼠的牙齿。科学家研究发现,这种竹鼠个体极大,远大于水塘坝已知的竹鼠,代表了一个新物种。

据介绍,科学家此前已在昭通盆地水塘坝发现了昭通剑齿象、昭通麝等新物种。研究者指出,开展水塘坝动物群的研究,对追踪云南现代生物多样性的源头具有重要意义。

(据新华社)