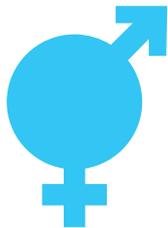


破解抑郁症的情绪“总开关”!



作为全球性精神健康疾病,抑郁症折磨着世界上3亿多人。据中国精神卫生调查显示,中国罹患抑郁症人数约9500万人。然而,抑郁症治疗长期面临“知其然而不知其所以然”、副作用显著等难题。

近期,北京脑科学与类脑研究所所长罗敏敏的团队在国际上首次证实,大脑中的信号分子腺苷是快速抗抑郁疗法的核心“总开关”。让抑郁症治疗从机制层面重新出发,可能开启“呼吸之间抗抑郁”的治疗新时代。



人们体验AI抑郁测评系统。李鑫摄

寻找“总开关”

不少人认为,抑郁症就是心情不好。实际上,抑郁症由两大核心症状定义,即持续的低落情绪与深刻的快感缺失。二者叠加,侵蚀睡眠与精力,足以摧毁个体对未来的希望。

从药物到脑刺激技术,当前抑郁症治疗手段虽多,但都有明显局限。常见抗抑郁药通常需数周起效,更为棘手的是,约三分之一的患者对任何常规干预均无反应——这

样被困难于难治性抑郁症的人,据估算全球超过1亿。

氯胺酮与电休克疗法是目前临床能够快速缓解抑郁症状、挽救生命的干预手段,但都存在“有效却危险”问题:氯胺酮可能诱发心理剥离感、血压升高、幻觉等不良反应;电休克疗法则伴随认知功能损害与记忆减退风险。

治疗抑郁症,有无可能快速起效?能否让常见疗法在保留疗效的

同时规避安全风险?

罗敏敏团队的研究,让人们看到了破解上述难题的曙光。该团队发现,大脑神经元的“能量工厂”——线粒体,在供需失衡时会释放信号分子腺苷。无论是注射低剂量的药物氯胺酮,还是施加电休克刺激,都会在关涉情绪与高级认知功能的关键脑区——内侧前额叶皮质引发腺苷水平快速、大幅且持续上升。

具体而言,氯胺酮和电休克疗法通过不同路径达到同一目的:前者抑制细胞的能量合成,后者提升神经元的能耗,都是要促使腺苷从细胞内大量释放。也就是说,腺苷信号通路是驱动这两种疗法发挥作用的核心枢纽。

这一发现,首次揭示了快速抗抑郁疗法得以成立的统一生物学机制,为经验性的抑郁症治疗修通一条新路,通向机制明确的精准医学。

如何“知其所以然”

“2013年,我第一次在一场报告上听说,氯胺酮作用于人体有快速抗抑郁效果。”罗敏敏回忆,当时他的第一反应是:能不能研究一下氯胺酮如何影响神经细胞的电生理变化。

然而,这条路并不平坦。一个核心挑战在于,氯胺酮对神经电活动的瞬间影响显而易见,但如何将其与数小时后才显现的抗抑郁效果联系起来?

“刚开始几年,我们实验室好几个学生都在我们比较擅长的电生理

研究中打转,但试验重复性不高。”罗敏敏坦言,当时领域内充斥着各种理论,但在实验室里都很难稳定复现。

一篇文献带来了转机。有临床报告指出,氯胺酮具有显著的抗炎作用,而这种作用的发现远早于其应用于抗抑郁。罗敏敏决定从这个被神经生物学家普遍忽视的角度寻找突破口。

在实验室里,他的团队发现氯胺酮的抗炎效果可复现,这与电生理

试验的不稳定形成了鲜明对比。循着这条线索,一篇关于氯胺酮影响血液细胞中腺苷水平的文献进入他的视野。

新的难题随之而来。腺苷在脑内是一种代谢极快的分子,十几秒内就会被降解,传统的生化检测方法来不及捕捉其动态变化。

转折点出现在2019年5月。当时,罗敏敏团队与北京大学李毓龙教授团队合作,后者刚开发出聚焦腺苷的基因编码荧光探针。罗敏敏团队

的博士后乐晨雨利用李毓龙团队开发的这一工具,在小鼠大脑中做了一次试验。2019年5月20日,在乐晨雨为小鼠注射了氯胺酮后不到1分钟,屏幕上代表腺苷信号的荧光曲线就剧烈上升。

“看过数据后,我非常吃惊。”罗敏敏描述了他看到结果后的第一反应。几天后,稳定的重复结果也证明了这正是打开“情绪开关”的一把钥匙。就这样,历经6年,他们终于找到了治疗抑郁症的有效机制。

从机制到疗法

找到腺苷通路这一“总开关”只是第一步,更重要的工作是利用这张路线图开发能帮助患者的新疗法。

让更多患者以可负担的成本获得安全有效的治疗,是团队的核心目标。在药物路径方面,研究团队希望开发的氯胺酮衍生物能成为口服便捷、可规模化生产的日常用药,长期成本可控。

相比周期长、投入大的新药研发,还有一条基于腺苷机制的非药物疗法路径。这条新路径的灵感,源于

对电休克疗法机制的解析。

试验证实,电痉挛疗法通过引起神经元过度兴奋和能量消耗,同样能导致腺苷的大量释放。但电痉挛疗法的强刺激性,确实让人望而生畏。“我们能不能找到一个新方案,来替代副作用过大的电休克。”罗敏敏思考。

团队将目光投向了一种生理干预手段——间歇性低氧。“如果你氧气不够,也会产生腺苷,不一定非得吃药。”罗敏敏表示,团队希望通过让使用者短暂、可控地呼吸低氧空

气,安全地诱导大脑产生腺苷,达到抗抑郁的效果。

目前,这一疗法的设备样机已经研制成功,但从实验室中的设备到患者居家可用的装备,仍需突破两大关键环节。“首先,必须通过大规模临床试验证明其安全有效,并获得国家药监局的医疗器械审批。其次,要将设备工程化得足够智能、安全、易用,并建立起明确的临床指导规范。”罗敏敏说。

在罗敏敏看来,未来10年抑郁症治疗的突破性进展,除了药物和器械

的研发与转化,最急需推进的临床转化工作是开发与腺苷通路相关的生物学标志物。

这不仅是为了预测疗效,也是为了理解患者的治疗异质性——为什么不同患者对同一疗法的反应千差万别。这样一来,从“试错式治疗”迈入“精准精神医学”,才有望真正成为现实。“呼吸之间抗抑郁”,也不再是一个美丽的梦,而是一条便捷的路,通向抑郁症患者康复的美好未来。

(据《半月谈》)