



www.LifeOmicS.com
www.LifeOmicS.com

生命奥秘

2013年 1月刊
总第52期

LifeOmics



战胜抑郁，走出阴霾

破解第二套遗传密码

蓝环章鱼通过弯曲肌肉反射出短促的警告信号



无奇不有

生命世界

解读生命

走进科学



目录 | CONTENTS

专题译述

战胜抑郁，走出阴霾

前言

一、应激应对能力的奥秘：开展抑郁症防治工作的意义	02
1. 抑郁症的防治问题	04
2. 抑郁症防治工作的意义	07
二、突触功能异常与抑郁症的关系——抑郁症治疗潜在新靶标	08
1. 神经萎缩及突触丧失	09
2. 应激导致的神经元萎缩和突触密度下降	10
3. 突触稳态被破坏与行为异常背后的关系及机制	13
4. 抗抑郁药物也可以调控突触发生作用和行为	15
5. 快速起效的抗抑郁药物可以增强突触发生作用	16
6. 结论	18
三、可靠的抑郁症动物模型真的离我们不远了吗？	20
1. 转化障碍：为什么动物会患上重度抑郁症	20
2. 打造以神经系统为基础的、有多种临床症状的MDD动物模型	21
3. 构建遗传易感以及细胞功能异常的抑郁症动物模型	26
4. 结语	28
四、抑郁症与海马区的神经发生作用——治疗抑郁症的新希望？	29
1. 神经发生相互作用组	30
2. 情绪与记忆	33
3. 神经发生微环境的作用	33

下一期（2013年3月刊）预告：新一代测序技术的应用

现在，人们对速度更快、通量更高、价格更便宜及精度更高的新一代测序技术的需求已经越来越大，这一挑战已经促成了新一代测序技术的诞生，而这新一代技术革命带来的大量廉价测序数据已经远远超过了传统的测序方式的极限。在2009年的专题《新一代DNA测序技术的发展现状》中，我们曾对这些技术的原理及应用做过介绍与展望，如今这些技术在生命科学与医学科学各个领域的应用已经获得了辉煌的研究成果，在这期专题中，我们将紧跟科学时代的步伐，为您介绍新一代测序技术最新应用的现状并展望其应用前景。

热点话题

破解第二套遗传密码	36
-----------------	----

生命百态

蓝环章鱼通过弯曲肌肉反射出短促的警告信号	46
年长企鹅节省觅食精力以抚养后辈	48

本刊文章主要由国外网站文章编译而成，如有版权问题，请版权所有人与本刊联系。
凡本刊所载文章，版权归作者本人和本刊所有，如需转载，请注明作者及出处“生命奥秘”。
本刊提供的任何信息都不能作为医疗凭证和依据，仅供科研参考。

专题

Worthy Issues

战胜抑郁，走出阴霾

前言 抑郁症（depression）是一种毁灭性的疾病。它不但折磨患者，还会影响到患者身边的人，例如家人或者与患者有密切联系的人等。抑郁症“不分青红皂白”地攻击社会各类人群（不同背景、年龄或经济状况的人）。虽然我们身边有许多非常成功的、受人尊敬的人与抑郁症抗战多年而大获全胜的例子，但不幸的是，过去几十年间，抑郁症发病率仍因为我们还没能完全弄明的原因持续增长。考虑到该病对个体生活质量以及对社会、经济的影响，探究抑郁症的致病机制并开发有效的疗法至关重要。

一、应激应对能力的奥秘： 开展抑郁症防治工作的意义

不同的个体应对压力（stress）和（心理）创伤（trauma）的反应有非常大的差异。其中有一些“不太坚强”的人会因为创伤而发生一系列或轻或重的生理反应，幸好这些问题都比较容易解决，可是更甚者就会患上各种精神疾病，比如创伤后应激障碍（posttraumatic stress disorder, PTSD）或抑郁症（depression）等。人类和动物在如何面对压力或创伤方面的巨大差异主要是由遗传、发育、认知、心理及神经生理等方面的危险因素和保护因素共同作用造成的。

人类面对压力的应对能力（resilience）是一种非常复杂的、多维度的心理问题。虽然目前还没有人可以对此种应对能力做出一个比较恰当的、被大部分人接受的定义，可是我们通常认为这种应对能力指的应该是在遭受挫折或创伤之后还能够重新站起，直面人生的能力。美国心理协会（American Psychological Association）对这种应对能力的定义就是“当我们处于逆境或者遭受不幸、创伤、威胁时还能够良好应对的一种能力”。

遗传因素对我们每个人在面对压力和创伤时候的反应能力有非常大的影响。有研究人员对双胞胎的创伤后应激障碍情况进行过研究，结果发现遗传因素在其中起到的作用可达32~38%。而DNA研究也发现人类对压力反应的调控能力同样会受到遗传因素的影响，这主要表现在交感神经系统（sympathetic nervous system, SNS）的反应性（比如 α -2C肾上腺素能受体（alpha-2C adrenergic receptor）编码基因的多态性问题）、下丘脑—垂体—肾上腺轴（hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA axis）系统（比如盐皮质激素、糖皮质激素、促肾上腺皮质激素释放激素等激素受体突变体在功能上

的差异）、神经肽Y系统（neuropeptide Y, NPY）及5-羟色胺系统（serotonin system）等多个方面的差异。

对基因与环境相互作用的研究工作最好应该考虑5-羟色胺转运基因（human serotonin transporter gene, 5-HTTLPR）启动子的自然变异情况，并将这些携带者纳入研究范围。5-HTTLPR基因“截短”突变体或长度正常但是出现了一个点突变的5-HTTLPR基因都会使体内5-羟色胺的转运能力降低，从而增加突触间隙（synaptic clefts）再摄取5-羟色胺的难度。研究发现，这些突变5-HTTLPR基因的携带者如果在幼年时遭受过粗暴的对待，那么他们今后患上抑郁症的风险都比较大。还有人认为杏仁核—额前皮质腹内侧区（amygdala-ventromedial prefrontal cortex）和中缝背核区（dorsal raphe circuitry）的异常也都与上述5-羟色胺转运能力降低导致的抑郁风险增高有关，在抑郁症患者的大脑中也能观察到这两个区域的异常情况。

个体发育风险（Developmental risk）与保护因素（protective factor）也对我们人体大脑的发育以及调控应激反应能力的神经元通路的形成有非常大的影

响。在婴儿期和幼儿期遭受到长期的、无法控制的、巨大的伤害，比如虐待等会让个体出现“习得性无助感（**learned helplessness**）”。他们在遭受到其它应激事件的刺激时情绪、行为、交感神经系统和下丘脑—垂体—肾上腺轴系统都会反应过度，哪怕到成年之后还有可能继续这种反应。

不过另一方面，如果儿童时期接触过尚能控制或者掌控的轻中度的应激刺激（**stressors**）则能够起到“免疫”作用，以帮助他们获得适应性的应激反应能力（**adaptive stress response**），这些孩子在将来面对负面影响时的适应能力会更好。动物试验也表明，早期曾经成功处理过应激事件的经历有助于提高杏仁核—额前皮质腹内侧区神经元细胞的再生能力（**neuroplasticity**），这些经历也可以帮助动物在今后面对不可控的应激事件时更好地应对，减少应激事件造成的负面影响。丰富的环境因素以及来自父母持续的关爱和支持都能够形成一个良好的生活环境，孩子在这种环境中生活能够接触到更多的新鲜事物，也可以学会如何更好地应对新鲜事物和未曾接触过的新鲜事件。父母的关爱在神经生物模式或者行为模式方面对孩子的影响，不论是负面还是正面的都可以遗传下去，这其中可能涉及到了表观遗传学机制。

除了遗传和发育方面的影响之外，大量的神经生物学因素和人体整体的调控系统也都对应激应对能力有着相当大的影响，其中就包括受脱氢表雄酮、神经肽Y和其它促肾上腺皮质激素释放激素调控因素控制的（**dehydroepiandrosterone**）下丘脑—垂体—肾上腺轴系统。人体的交感神经系统能够对应激和各种刺激做出有效的反应，但是这种反应不会无节制地进行下去，很快又会受到神经肽Y和丙氨酸（**galanin**）的抑制，回到基线水平；边

缘中脑皮质区多巴胺能神经元介导的回馈系统（**mesocorticolimbic dopaminergic-mediated reward system**）则有助于我们面对急性或慢性应激刺激时维持正面的、乐观的情绪；海马区（**hippocampi**）的主要作用是有效抑制下丘脑—垂体—肾上腺轴系统在应激时的反应，还可以帮助我们区分危险的环境和安全的环境；杏仁核—额前皮质腹内侧区则负责调控，并抑制我们面对应激刺激时大脑边缘系统（**limbic**）、情绪和行为等方面做出的反应；大脑杏仁核区域保持良好的功能有助于我们面对各种外在或内在刺激时做出适度的反应，保证既不会反应过度，也不会反应不够。

与应激应对能力相关的社会心理因素（**Psychosocial factor**）则包括积极的情绪和乐观的态度、有关心爱护自己的父母和学习的榜样、有曾经战胜过困难的成功经历、有一双面对困难时还能从中看到积极因素的慧眼、有情绪控制能力、有很高的自我效能（**self-efficacy**，所谓的自我效能指的是一个人完成某个任务、达成某个目标的能力）、有很强的社会支持、专注于提高某项机能、利他主义（**altruism**）、有一定的信仰和追求、能够从不利的处境中找出积极的因素、注重身体健康和心血管健康以及能够快速从痛苦中走出来等等。

如果能够很好地利用上述方方面面的因素，我们这一生就会受益匪浅，可以从容面对各种不利的事件。大部分研究者都发现年纪稍长的人在面对问题时比年轻人处理得更好。这可能是因为他们的经历更丰富，之前也曾经遇到过挫折和失败的打击，所以更成熟、自我效能更高，对负面影响的接受和容忍程度也更高，当然年纪越大控制情绪的能力也越强。当然这种应激处理能力还与社会联系程度、好奇心、精神状态以及是否睿智有关。

1. 抑郁症的防治问题

既然我们已经有了上面这么多的研究成果，知道了这么多与应激处理能力有关的因素，那么我们是不是可以根据这些信息找到预防抑郁症发生或者治疗抑郁症的好办法呢？科学家们已经开始从以下几个方面入手展开研究了。

1.1 遗传及环境因素方面

遗传和表观遗传学研究都发现“较脆弱的”基因或所谓的风险基因（risk alleles）在与环境因素以及与应激事件的互动过程中都有可能被启动，在某些情况下这些基因的表达都会给生理或心理带来改变。比如有人曾经对受虐待儿童开展过研究，发现如果给他们积极的社会支持，他们今后患上抑郁症的可能性就会降低，哪怕这些孩子真的是风险基因携带者，比如携带了5-HTTLPR基因“截短”突变体

等。

1.2 童年经历

为了避免出现习得性无助感和抑郁症，同时也为了提高应激应对能力，我们一定要从小就给孩子营造一个充满关爱和鼓励的环境，这样才能让他们形成一个健康的习惯，避免遭受过量的、不可应对的应激刺激，同时也能够让他们积累战胜困难的成功经验。这些童年经历对孩子今后的成长都大有裨益，他们可以更好地独自应对困境，不至于出现过激的反应。所以

表1 环境应激刺激因素和遗传因素在应对应激刺激时的作用

	抑郁症风险因素	治疗方案	保护性因素
认知及行为方面	执行能力较差；自我效能较差；过度关注负面信息，沉浸在负面情绪当中；认识方面缺乏灵活性	主要采用偏重于训练认知能力和关注重点的认知行为疗法；积极的情绪训练，技能提高训练；幸福疗法（well-being therapy）	较高的执行能力；较高的自我效能；拥有积极的、正面的情绪；现实乐观主义者；拥有灵活的认知能力
情绪控制方面	情绪控制能力较差，比如对事物缺乏兴趣；从痛苦中恢复时间较长等等	关注度训练；抗抑郁疗法	拥有较强的情绪控制能力，比如有延缓满足行为（delay gratification，即为了得到更有价值的长远结果而学会等待，自愿放弃眼前利益）；能快速从痛苦中走出来等
社会因素	社交技巧不足，社交面窄，缺乏战胜困难的学习榜样	社交情绪训练；社交网络支持疗法	拥有较强的社交能力；社交面广；在面临困难时有战胜困难的学习榜样
身体健康方面	失眠、心血管硬化、营养状况较差、肥胖	学习睡眠健康知识、体育锻炼、采用健康的饮食方式等	睡眠习惯良好、注重体育锻炼、饮食习惯良好
神经生理方面	面对应激刺激时下丘脑—垂体—肾上腺轴和交感神经功能失调，大脑杏仁核—额前皮质腹内侧区功能减弱以及边缘系统反应过度等	神经回路训练以及多种新型药物，比如促肾上腺皮质激素释放激素、神经肽Y、γ-氨基丁酸（GABA）、谷氨酸（glutamate）等	面对应激刺激时下丘脑—垂体—肾上腺轴和交感神经功能良好，大脑杏仁核—额前皮质腹内侧区功能良好，边缘系统反应良好

家长应该多学习这方面的知识和技巧，这不仅可以帮助自己的孩子，还可以避免脆弱的“瓷娃娃性格”继续遗传下去。

1.3 社会支持因素

研究发现，社会支持水平较低也与抑郁症、创伤后应激障碍等多种疾病的发病相关；不过如果社会支持水平较高则会带来正面的影响，比如可以提高我们处理问题的能力，提高对日常生活中可能发生事件的预测能力和感知控制能力，有助于形成自尊、自我激励、乐观的态度，甚至还可以提高免疫力，降低应激反应时的神经内分泌反应强度和心血管反应强度、提高应对能力及减轻抑郁症的严重程度等。所以应该给孩子和成年人提供相应的教育，帮助他们提高社交能力，为自己打造一个正面的、可以提供支持力量的社交网络，从而提高自己的应激应对能力，降低患上抑郁症的风险。针对儿童的社会情绪训练课程（**Social-emotional training programs**）就是一个不错的选择，这是一个主要针对如何提高孩子执行能力和亲社会行为（**prosocial behavior**）的课程，可以提高孩子的社交技巧、社交能力以及学习成绩。

1.4 认知因素和心理干预

当我们发现面对的困难已经超过了我们自身以及社交网络应对能力的时候，我们就会感到有压力、危险和无助，这些负面的感觉都会影响到我们的情绪和行为，增加抑郁症的发生几率。不过如果我们相信自己有能力战胜这一切，那么就会认为这只不过是又一个挑战，而并非是不可克服的难题。

有很多治疗抑郁症的方法都是根据这种理论设计的，所以这些方法的基本原理也都一样，就是想办法帮助患者转换思路，将面临的困难和负面事件理

解成一次可以战胜的挑战。注意力控制训练（**attention control**）、认知转换（**cognitive reappraisal**）、自我效能提高训练等都属于这一类疗法。其中注意力控制训练又分为认知力控制训练（**cognitive control training**）和专注力训练（**mindfulness training**）等，这些方法主要就是教给我们如何控制自身注意力的关注点，这些方法在临床工作中对抑郁症的治疗效果都不错。学习如何有选择地关注积极的正面信息和重要的、有意义的负面信息，人为地过滤无关的、消极的负面信息，即学习如何成为一个所谓的现实乐观主义者（**realistic optimism**），这对于那些悲观主义者或总是被消极信息困扰的消极人士尤为有效。缺乏自上而下的认知控制能力以及大脑杏仁核、背缝神经核（**dorsal raphe nucleus**）或松果体（**habenula**）等皮层下区域抑制能力不足的人都有可能因为会在面临困难时不能很好地调节情绪和处理负面信息而患上抑郁症。

重新认知能力或者说善于在逆境中发现闪光点的能力能够极大地提高我们应对应激刺激的能力，也能够调节应激刺激的严重程度与是否发展成抑郁症之间的关系。如果我们能够用乐观的态度看待困难，那么就可以最大限度地缩小负面情绪和因为应激刺激而产生的生理学反应。所以各种认知训练治疗方案、幸福疗法（**well-being therapy**）、顽强性训练（**hardiness training**）或Viktor Frankl言语疗法（**Viktor Frankl's logotherapy**）等都可以在不同程度上达到改善应激应对能力的效果，有助于减轻抑郁症的症状。善于从逆境中搜寻、发现并放大那些有意义而且有价值的信息是上述治疗手段的重要目的之一。大量研究都表明为某项任务树立一个崇高的、有意义的目标可以帮助我们遇到遇到困难时更好地解决问题。

在认知能力方面的训练也是众多认知行为矫正疗法的重点工作之一，这些认知行为矫正疗法都是经过长期的临床实践，对抑郁症和创伤后应激障碍非常有效的治疗手段。这些治疗方案都会教导患者关注他们自身在面对困难或创伤时的认知和行为反应，然后帮助他们克服夸大的负面情绪和行为，学会用更加积极、更加现实及更加准确的态度去面对挑战。

提高自我效能指的是帮助患者成功地从困境中走出来的治疗手段。自我效能较高的人应对困难的能力一般也都比较强，他们在经历了战乱、交通事故、配偶死亡及自然灾害等天灾人祸时也可以比较快地调整情绪，率先从悲痛中走出来。有很多方法可以帮助我们提高自我效能。其中最重要的一种方法就是控制体验学习（**mastery experiences**）。通过这种方法可以学到成功对应激刺激的技巧和方法，然后利用学到的知识进行实践，并且可以及时得到效果反馈。随着课程的深入，面临的困难也会越来越大，直至学员最终完全掌握应对困难的技巧为止。如果学员们有信心面对困难了，那么当他们在今后的生活中真正面对挑战和挫折的时候就有能力去面对，或者可以用一个更加积极、更加正面的态度看待问题，即可以帮助他们养成积极解决问题的处事方式，提高积极性和坚韧程度，更好地控制情绪和神经生理学反应，从而达到减弱抑郁症等因为应激刺激而造成的心理障碍和问题的目的。这些训练课程以及拓展训练（**Outward Bound**）等户外课程的主要目的都是提高学员在面对困难时候的应对技巧和自我效能，所以也是军人、警察和消防员的必修课程。

1.5 神经生理学疗法

随着对与应激应变能力相关的神经生理学研究的不断发展，科学家们根据研究

成果设计了一些新的医学处置手段，希望可以预防或者治疗抑郁症或创伤后应激障碍等因为应激处置不良而引发的疾病。比如增强神经肽Y的功能就是其中的一种策略。这对于本身神经肽Y释放水平就低的个体尤为有效，这种方法可以助其将体内的交感神经系统和下丘脑—垂体—肾上腺轴系统调整到一个比较合适的水平，既能激发出身体里的潜力，迎接挑战，又不至于反应过头，产生恐惧、焦虑或者压抑等不良情绪。同样，开发一些可以增强促肾上腺皮质激素释放激素活性的药物也能够起到类似的效果，减少创伤后心理障碍的发病率，因为这类药物也可以控制人体对应激的生理反应。

其它与应激反应相关的影响因素也都可以作为开发相关治疗药物的作用靶标，比如5-羟色胺系统、多巴胺系统（**dopamine**）、去甲肾上腺素能神经元系统（**noradrenergic**）、 γ 氨基丁酸系统（ **γ -aminobutyric acid**）及谷氨酸系统（**glutamate systems**）等。再比如在动物实验中发现抗抑郁药物有助于减轻因为应激刺激引起的习得性无助感，还能刺激海马区神经元细胞的再生，在一定程度上弥补因为应激刺激而死亡的神经细胞。而普萘洛尔（**propranolol**）等肾上腺素能抑制剂（**antiadrenergic agents**）类药物则能够减少对创伤事件的强化记忆。我们还可以针对与应激应对能力相关的神经通路开发具有特异性调控作用的药物或者心理干预治疗方案，比如与情绪控制有关的神经通路、与注意力有关的神经通路、与积极或者消极态度有关的神经通路、与动机和回报有关的神经通路、与敏感程度有关的神经通路、与恐惧反应有关的神经通路、与学习和记忆有关的神经通路、与适应性社会行为有关的神经通路、与从阴影中走出来的速度有关的神经通路等都可以是我们针对的靶标。

实时神经反馈脑功能磁共振扫描成像技术（Real-time functional magnetic resonance imaging neurofeedback）、心理训练（mental training exercises）、冥想（mindfulness meditation）、认知转换训练（cognitive reappraisal training）等方法都是最新的、极富吸引力的研究热点，这些心理治疗方法针对的全都是不同层面上与应激应对能力相关的某个神经回路。比如大家认为冥想和认知转换训练可以帮助增强杏仁核—额前皮质腹内侧区对大脑边缘系统以及脑干系统的调控能力，最终对情绪控制起到适应性调节作用。针对这条神经通路的治疗手段可以起到调节情绪、增强自信、战胜困难及走出阴影的作用。为了提高我们的应激应对能力，降低抑郁症的发病率，我们也需要针对自下而上的情绪管理机制（bottom-up regulation of emotion）开发行之有效的医学干预办法，这也是一个不容忽视的研究方向。

1.6 改善身体健康状况

饮食质量、体育锻炼情况、身体的放松程度、睡眠的质量和时间的都与应激

应对能力有非常密切的关系。比如研究发现，有氧锻炼（aerobic exercise）就与应激应对能力紧密相关，因为通过有氧锻炼可以减轻焦虑感和压抑感，同时还能改善大脑功能和认知能力。有人认为有规律地坚持有氧锻炼可以促进与神经再生或神经发生（neurogenesis）过程相关的基因的表达，同时也能在机体处于应激状态时对于下丘脑—垂体—肾上腺轴系统起到调节作用。还有一些研究发现，对于轻、中度抑郁症患者而言，体育锻炼和抗抑郁药物的疗效是相当的，体育锻炼甚至还有降低将来抑郁症复发风险的作用。

1.7 更加全面的应激应对训练课程

虽然我们已经开发出了很多种干预手段，但是我们还需要开展大量的研究才能明确这些课程的治疗效果。不过即便如此，在这些培训课程中还是包含了几种上面介绍的认知行为或者情绪管理内容方面的训练课程，比如忍耐度训练、宾州大学复原力方案（The Penn Resiliency Program）、军方的战地思维或士兵综合训练（Battlemind or Comprehensive Soldier Fitness program）等。

2. 抑郁症防治工作的意义

我们目前对应激应对能力的了解有助于今后更好地开展抑郁症的防治工作。各种风险因素和保护因素之间也都能够起到相互影响、相互叠加的作用，所以如果同时具有遗传风险因素、发育风险因素、神经生理风险因素及心理风险因素等多种风险因素叠加的情况就会增加抑郁症等创伤后应激障碍的发病率。反之，如果同时具有多种保护因素则会降低应激刺激对我们的伤害。由于神经再生作用在我们人的

一生当中会不断发生，所以前面介绍的很多应激保护因素都可以为我们所用，通过各种训练课程和锻炼可以促进神经再生，提高我们对应激的应对能力、帮助心理恢复及降低创伤后应激障碍的发病率。不过如果能够在幼儿发育早期就开始这些医学干预治疗，那么效果会更好，因为这些手段促进神经再生的作用只能在某个特定的窗口期内才能发挥最大功效。最近的研究表明我们似乎可以用药物重新打开这个

窗口，提高锻炼等医学干预手段的疗效。然而，对应激应对能力以及相关神经生理基础机制的研究工作才刚刚起步，还是一个全新的研究领域，所以有很多旨在增强应激应对能力的手段或药物还处于试验阶段。随着我们对应激应对能力以及抑郁症

的了解不断加深，科学家们今后也会开展包括遗传学、发育学、神经生物学及心理学等多学科在内的、风险因素和保护性因素并存的综合研究。相信这些研究成果肯定会帮助我们提高应激应对能力，降低抑郁症的发病风险。

二、突触功能异常与抑郁症的关系 ——抑郁症治疗潜在新靶标

基础及临床研究均显示抑郁症与前额皮质区（prefrontal cortex, PFC）和海马区（hippocampus）等大脑中负责控制情绪（mood）与认知功能（cognition）的区域的萎缩有关，也与这些区域中的神经元突触（neuronal synapses）数量减少有关。虽然抗抑郁药物（antidepressants）可以阻止，甚至逆转这些神经异常，但是临床上常用的抗抑郁药物的作用都是有限的，而且起效非常慢，一般需要几周，甚至几个月才会有疗效。最近有一项科研成果非常值得我们关注，该研究发现氯胺酮（ketamine）这种N-甲基-D-天门冬氨酸（N-methyl-D-aspartate）受体拮抗剂居然可以在数小时之内快速起效，它对常用的抗抑郁药物治疗无效的难治型抑郁症患者具有抗抑郁的治疗效果。基础研究发现氯胺酮能够在短时间内诱导突触发生作用（synaptogenesis），有效地逆转因为长期的压力（chronic stress）而导致的突触数量不足的局面。这些研究成果突出了我们人体对情绪的自我控制机制的重要性，同时也为抑郁症的突触致病假说以及突触治疗理论奠定了基础。

尽管科学家们做了大量的研究工作，但是由于缺乏有用的生物标志物，同时抑郁症的遗传率又比较低，再加上压力等多种因素的复杂作用，所以我们对严重的抑郁性障碍疾病（major depressive disorder, MDD）的认识还是非常肤浅的，对抗抑郁药物作用机制的研究以及开发新型抗抑郁药物或疗法的研究工作进展也都相当缓慢。在临床上被广泛采用的5-羟色胺选择性再摄取抑制剂（serotonin

selective reuptake inhibitor, SSRI）类药物诞生至今已经超过了50年，可是这类药物起效非常慢，需要好几周，甚至好几个月才能起效，而且效果也一般。还有一个问题就是，这类药物对大约1/3的患者完全无效。

不过，最近在基础研究和临床研究方面取得的成果又给全世界的抑郁症患者带来了一丝曙光，让缺乏快乐（anhedonia）、认知能力和记忆力下

降、睡眠质量低下、食欲不振、行动迟缓（ambulation）、性功能低下的人们有望恢复健康。科学家们多次发现MDD患者大脑中与情绪相关区域的体积要比正常人小一些，同时也存在神经萎缩（neuronal atrophy）以及突触数量减少的情况，人们在长期承受压力的大鼠动物模型中也观察到了类似的现象。最近取得的一项研究成果可能是近半个世纪以来整个抑郁症研究领域取得的最为重要的一项。该研究发现氯胺酮可以在几个小时之内起效，发挥抗抑郁作用，哪怕是对常用抗抑郁药物产生抵抗的患者也不例外。值得注意的是，在对长期承受压力的大鼠动物模型的研究中发现，氯胺酮的这种快速抗抑郁疗效是与

它在短时间内诱导发生的突触发生作用分不开的，可以快速地扭转因为长期承受压力而出现的神经萎缩局面。

因此我们提出了一种假说——抑郁症有可能是因为人体内控制突触可塑性（synaptic plasticity）的内稳机制发生了故障，使得与情绪和情感控制相关的神经元突触失稳，甚至裂解、消失而导致的。同时我们对目前临床上常用的抗抑郁药物与氯胺酮的作用机制进行了比较和对比，尤其关注它们各自在突触发生方面的作用和效果。综合上述研究的结果，可为当下以及未来的抑郁症神经生理学研究以及MDD和其它应激相关疾病的防治工作定下一个发展框架。

1. 神经萎缩及突触丧失

对抑郁症患者开展的大脑成像研究（Brain-imaging study）发现抑郁症患者大脑里负责控制情绪、情感和认知能力的区域，比如前额皮质区和海马区等皮质区和边缘系统（limbic brain regions）的体积都有明显的缩小，说明这些区域里的神经元细胞都有萎缩的情况发生，而且这种神经萎缩状况与患者的患病时间以及疗程的长短都有关系，这些结论全都经过大量反复的验证，确凿无误。大脑功能成像研究（Functional imaging study）也发现海马区、PFC区以及大脑其它区域的神经联系有所减少，不过也有一些研究发现在抑郁症患者的大脑中有一些区域里的神经联系有所增多，这说明抑郁症对我们人体大脑的影响是非常复杂的，很有可能是因为神经元间的相互联系（reciprocal connection）发生异常所致。有科研人员就根据上述研究结果推测，抑郁症等情绪

障碍患者表现出的情绪、认知能力以及自我调控功能异常可能是因为PFC及其下游的大脑边缘系统等区域里的神经联络异常所致，而并非因为这些区域里的神经联络在数量上的增多或者减少而致病。虽然这些大脑成像研究结果也可以为我们提供一些其它的信息，比如抑郁症患者大脑里某个特定区域中的神经联络信息，但是我们根据这些信息无法掌握这些神经联络的整合情况和联络的效率，所以还需要对这些信息进行进一步的分析和研究。

对MDD患者的尸检研究也发现他们PFC背侧（dorsal lateral PFC, dlPFC）区域的体积有缩小的现象，但是其中锥体神经元细胞（pyramidal neuron）的数量却没有减少。还有研究发现dlPFC区里的gamma-氨基丁酸能中间神经元细胞（GABAergic interneuron）和神经胶质细胞（glia）的数量也有减少。也有研究发

现MDD患者大脑中神经元细胞和神经纤维网（neuropil）的体积都有缩小。核磁共振研究则发现MDD患者脑内的GABA神经元回路和谷氨酸神经元回路的活性都有降低，这反映出在MDD患者脑内这些主要神经递质都出现了失衡的情况。

固定技术和组织条件等方面的限制也妨碍了科学家们对MDD患者的大脑组织开展尸体解剖和神经元形态学方面的研究工作，但是我们最近通过电镜观察在抑郁症患者的dIPFC区域里发现了突触数量减少的现象。其它一些研究也发现在

MDD患者脑内的dIPFC区域、海马区以及其它前脑区域中存在谷氨酸受体、突触前神经递质囊泡相关蛋白（presynaptic neurotransmitter vesicle-associated protein）、突触后结构和功能蛋白（postsynaptic structural and functional protein）等突触信号蛋白减少的情况，这也从另外一个侧面反映出突触数量减少的事实。在很多情况下，与抑郁症相关的一些分子学改变都可以从患者的医学状态上反映出来，只不过我们现在还缺乏足够的技术手段捕捉这些异常情况。

■ 2. 应激导致的神经元萎缩和突触密度下降

使用抑郁症大鼠动物模型和长期承受压力的大鼠开展的动物试验为我们提供了非常详细的数据，能够更具体地了解抑郁症与神经萎缩、突触密度下降以及细胞数量减少之间的关系（图1）。慢性应激刺激（Chronic unpredictable stress, CUS）是诱导动物患上抑郁症，构建抑郁症动物模型的一种手段，可以通过这种方法得到具有行为异常、快感缺失等典型抑郁症表现的抑郁症动物模型。如图2所示，CUS刺激可以使动物顶树突（apical dendrites）的长度和分支数量减少，使PFC中间区域V层锥体神经元细胞棘突触（spine synapses）的数量减少、功能减弱，并出现例如5-羟色胺分泌量降低，hypocretin诱发的突触后动作电位降低等现象。诸如限制压力（restraint stress）等其它类型的慢性应激刺激也会导致PFC区域里的神经元细胞和海马区CA3区域里的锥体细胞树突复杂程度降低和棘突密度减少的情况出现。慢性应激压力不仅会使成人海马区里的成体神经发生作用

（neurogenesis）减弱，而且PFC区域里的神经胶质细胞数量减少，这些结论全都得到了MDD患者死后尸检报告的证实。

每天施予20~30分钟的限制压力刺激，持续一周就可以观察到PFC锥体神经元细胞萎缩的情况，这说明这些细胞对应激压力都是极为敏感的。高水平的社会、环境以及工作压力是我们每个人每天都会遭遇到的，有很多人都会因此使得PFC神经元细胞出现萎缩。树突的复杂程度以及突触的密度也可以作为衡量抗抑郁药物、丰富的环境因素或者体育锻炼等抗抑郁治疗措施疗效的一个指标，因为如果抗抑郁药物发挥了作用，这些指标都会上调。相反，慢性应激刺激所诱发的杏仁核（amygdala）和伏核（nucleus accumbens）神经元细胞的萎缩很有可能也会导致与这些区域调控作用相关的情绪、兴趣或者行为出现异常，这说明这些区域里的神经元细胞很有可能也与抑郁症的发病有关系。

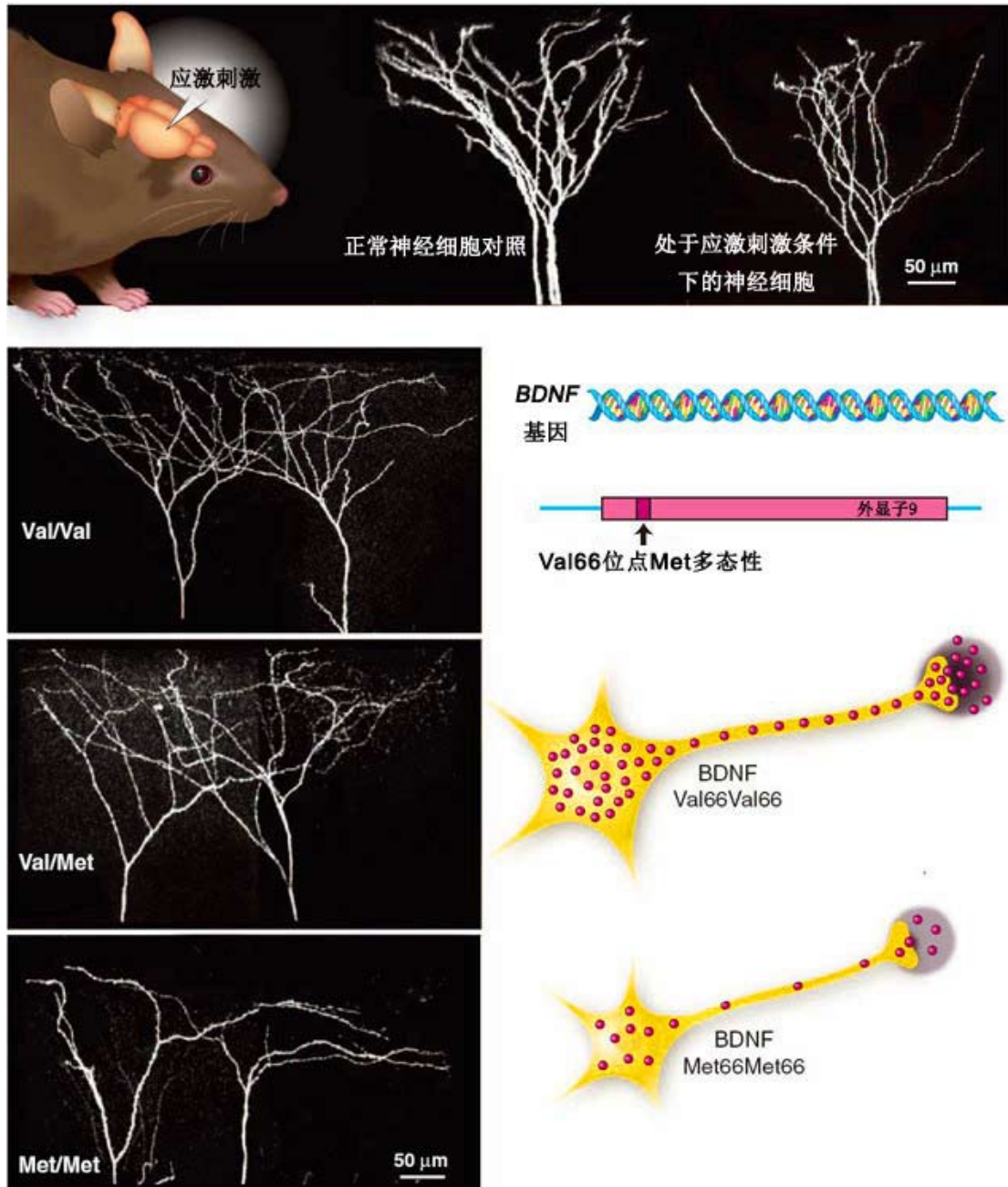


图1 因为长期的应激刺激或者BDNF基因突变导致的大脑皮质神经元细胞萎缩。图中显示的是共聚焦显微镜（confocal photomicrographs）拍摄的大脑PFC区域V层锥体神经元细胞（pyramidal neuron）的图像。上图显示的是连续7天，每天30分钟的限制性应激刺激（restraint stress）对神经元细胞树突的长度和分支复杂程度的影响情况。左下图展示的是BDNF基因野生型（即Val66Val66）小鼠、敲入了一个Met或两个Met突变BDNF基因（即Val/Met和Met/Met）小鼠锥体神经元细胞树突的图像。右下图展示的是Met纯合突变BDNF基因可以明显的抑制BDNF基因转录产物，即mRNA分子向树突的转运，以及BDNF因子的释放，所以使锥体神经元细胞萎缩，细胞数量减少，树突的长度和分支复杂程度都不如正常细胞。而且这种突变基因的作用还存在剂量依赖效应，即杂合突变BDNF基因携带小鼠的神经细胞萎缩情况处于中等水平，而纯合突变BDNF基因携带小鼠的神经细胞萎缩情况最为严重。

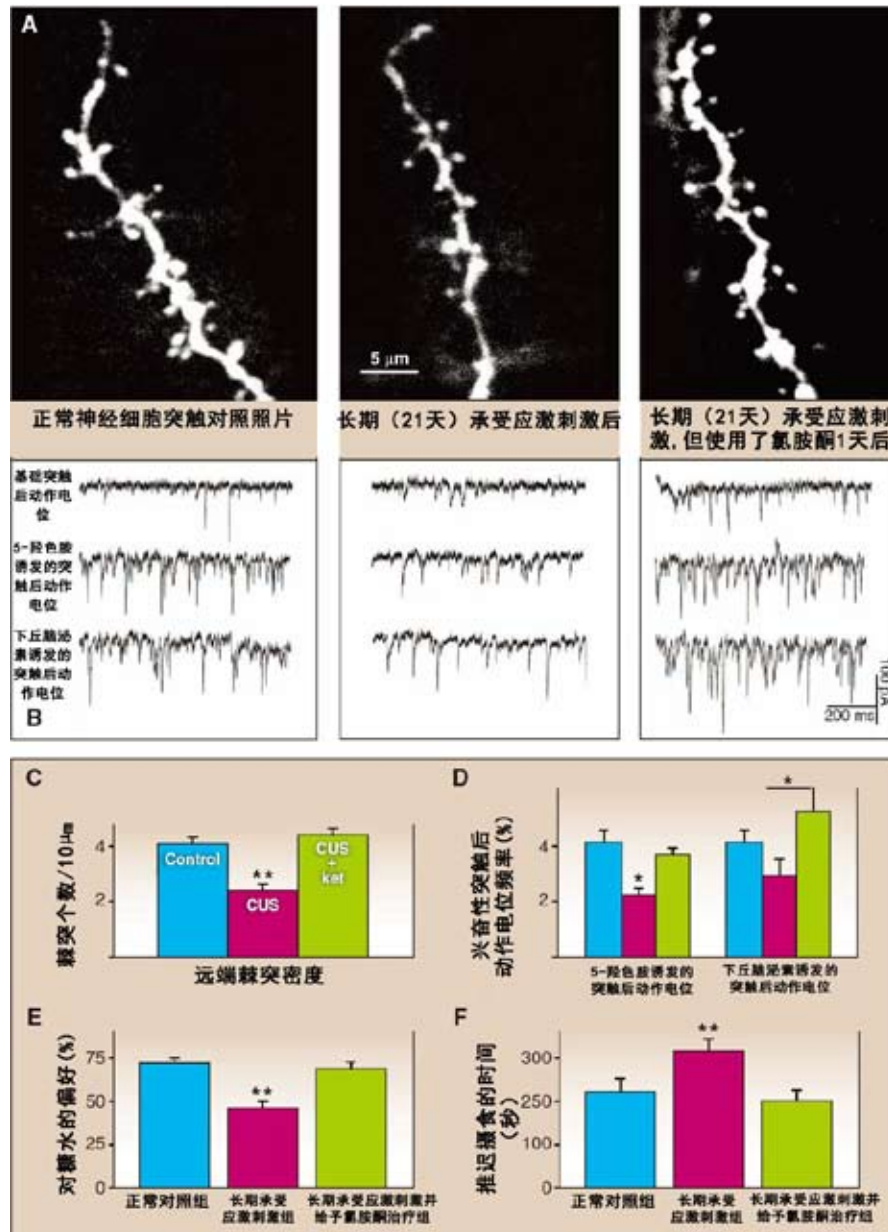


图2 长期的应激刺激可以减弱突触间的信号传递,引起抑郁症样行为表现,不过这一切都可以被氯胺酮快速逆转。(A) 大脑PFC区V层锥体神经元细胞共聚焦显微图片,展示了长期(21天)经慢性应激刺激之后会对大脑PFC区V层锥体神经元细胞的棘突产生什么样的影响,以及使用氯胺酮1天之后会带来什么样的神奇改变。(B) 慢性应激刺激伴(或不伴)氯胺酮治疗对5-羟色胺或下丘脑泌素引发的突触后动作电位的影响作用。(C、D) 定量分析慢性应激刺激伴(或不伴)氯胺酮治疗对棘突密度和棘突功能相关调控作用的影响以及5-羟色胺或下丘脑泌素引发的突触后动作电位的影响作用(与对照的百分比)。(E、F) 使用蔗糖偏好试验(sucrose preference test,检测对糖水的偏好百分比)(E)和新奇-抑制摄食试验(novelty suppressed feeding,检测在开放环境下动物推迟摄食的时间,以秒为单位)(F)检测慢性应激刺激伴(或不伴)氯胺酮治疗对行为的影响。这些模型可以帮助我们分别评价快感缺失(anhedonia)和焦虑(anxiety)的程度。结果发现使用氯胺酮1天之后动物的症状就有好转,而使用传统的抗抑郁药物得三周才能见效。图中的误差棒代表标准误,星号代表与对照组相比存在显著性差异(C、F),或用氯胺酮治疗组和不用氯胺酮治疗组相比存在显著性差异(E)。

3. 突触稳态被破坏与行为异常背后的关系及机制

现在还没有人清楚为什么动物会进化出这样一种机制，在长期经受压力之后会出现神经萎缩的现象。这可能是因为当我们面对压力时会在第一时间就做出决断，选择“战斗”还是“逃跑”（fight-or-flight）。这个做出判断的时间非常短，当压力或者危险消失以后神经反应也会随之停止，回复至正常水平。急性应激反应（acute stress responses）可以迅速调集能量和资源，将优势资源全都集中到几个重点器官和组织当中，比如运动系统等，让整个机体处于应对危险的最佳状态。不过长期、持续存在的应激刺激以及随之引发的生理信号通路的持续激活状态则是有害无益的，只会给我们的大脑和其它的器官带来负面影响。这种理论假说也得到了试验数据的支持。有实验研究发现，急性应激刺激可以增强PFC区域里的谷氨酸神经递质的传递活动，还可以提高认知相关功能，而慢性应激刺激的作用则刚好相反，只会破坏这些功能。

下丘脑-垂体-肾上腺轴系统（hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA）是最常被研究到的一个可以被应激刺激激活的系统。研究发现，长期接受肾上腺糖皮质激素（adrenal glucocorticoids）的刺激就可以引起PFC和海马区神经元细胞萎缩，这和长期承受应激刺激导致的结果一样。在50%以上的抑郁症患者中都可以观察到HPA系统被激活，而负反馈抑制作用缺乏的现象，这说明HPA内分泌系统的确对我们的情绪控制有着非常重要的影响。

3.1 脑源性神经营养因子（brain-derived neurotrophic factor, BDNF）异常

与抑郁症的关系

应激刺激和肾上腺糖皮质激素都可以在多个层面上对神经系统造成影响，但是神经营养因子，尤其是脑源性神经营养因子也和神经组织（neuronal connection）的萎缩也有着密切的关系。在神经的早期发育阶段，脑源性神经营养因子起到了非常重要的作用，它同时也是在成年时大脑发育完成之后维持神经细胞生存和功能，比如与神经活力相关的突触可塑性（synaptic plasticity）等功能所必需的一个因子。应激刺激和糖皮质激素可以抑制大脑海马区和PFC区域里脑源性神经营养因子的表达，同时通过对抑郁症患者进行尸检也观察到了大脑中脑源性神经营养因子存在表达量下调的现象。可是如果进行抗抑郁药物治疗之后，患者脑内相应区域里的脑源性神经营养因子的表达量就会重新上调，可是如果给缺失了BDNF基因的小鼠服用抗抑郁药物就不会起效，在行为方面也观察不到抑郁症病情有改善的迹象。而且携带了BDNF基因缺失突变的小鼠也更容易患上抑郁症，对海马区的BDNF基因进行定向缺失突变也可以直接导致抑郁症样行为出现。和PFC或海马区的情况不一样，中脑边缘多巴胺系统（mesolimbic dopamine system）里脑源性神经营养因子的活性则具有促抑郁的功效（pro-depressive effect），说明这种营养因子的作用具有区域特异性的特点。

作为一种被大家认为可以决定神经系统活性的营养因子，脑源性神经营养因子也的确如图1所示对神经元细胞树突的复杂程度和棘突的密度具有影响作用。BDNF基因杂合型缺失突变的小鼠其海马

区神经元细胞树突的长度和分支复杂程度都要低于正常水平，它们对应激刺激的反应性也要低于正常水平。敲入了人类Val66Met突变BDNF基因（这是一种丧失了正常功能的BDNF突变基因）的小鼠海马区和（或）PFC区的神经元细胞的树突长度也比正常水平短一些，其棘突的密度、成熟度以及功能也都不如普通的神经元细胞（图1）。这种Met多态性影响了BDNF mRNA分子在突触内的转运过程，从而抑制了mRNA分子的翻译，降低了脑源性神经营养因子的表达量，影响了突触的形成与成熟。大脑影像学研究发现这些Met突变基因的携带者大脑海马区的体积都比正常人小，他们的执行能力也较弱，如果在比较早的时候就接触了应激刺激他们会更容易表现出抑郁症的症状。

3.2 突触信号通路被破坏后的影响

应激刺激和抑郁都会破坏BDNF原肌球蛋白相关激酶B受体信号通路（BDNF-tropomyosin-related kinase B receptor signaling）的功能，产生一系列后果，比如海马区和PFC区里下游的胞外信号调控激酶（extracellular signal-regulated kinase, ERK）信号通路和Akt信号通路被抑制等。这些信号通路都可以通过对突触蛋白的合成以及谷氨酸受体再循环等途径的影响对突触的成熟和稳定起到积极的作用。通过大鼠动物试验和人体尸检研究发现，腹侧被盖多巴胺神经元（ventral tegmental dopamine neuron）的Akt信号通路的活性降低之后动物对社交失败的敏感度会升高，不过使用抗抑郁药物可以扭转这种状况。此外，压力和应激都可以提高ERK信号通路的负向调控因子——

细胞丝裂原活化蛋白激酶1（mitogen-activated protein kinase phosphatase 1）的表达量，进而诱发抑郁症。细胞丝裂原活化蛋白激酶1还可以降低BDNF因子下游作用靶标突触生长素（neuritin）的表达，而我们都知突触生长素是抗抑郁药物发挥作用的必需基础因子之一。慢性应激刺激也可以通过泛素降解途径使与认知功能密切相关的PFC区域里的谷氨酸受体被降解，从而抑制谷氨酸信号通路（glutamate signaling）的作用。另外，抑郁症患者大脑PFC区域里突触密度降低和应激反应蛋白表达量降低还与突触蛋白转录抑制因子的表达增高有关。

另外一种受BDNF-Akt信号通路调控，同时也对突触内环境稳态有影响的信号分子就是糖原合酶激酶3（glycogen synthase kinase 3, GSK3）。GSK3与突触发生的“逆反应”，即与谷氨酸受体再循环（glutamate receptor cycling）调控机制相关的突触失稳、崩解（synaptic deconsolidation）过程有关。Akt可以抑制GSK3的活性，而蛋白磷酸酶1（protein phosphatase 1, PP1）则可以激活GSK3。在动物面对应激和压力时产生的过量GSK3就可以使突触崩解，导致棘突触（spine synapse）数量减少（图3）。尸检报告也证实MDD患者或双向抑郁症（bipolar depression）患者脑内的GSK3活性都要高于常人，这也印证了上述理论。大脑伏核（nucleus accumbens）里的GSK3活性也与社会压力有关，借助抑郁症行为模型研究发现，如果抑制了该区域的GSK3活性，或者使用GSK3抑制剂一类的药物也可以起到抗抑郁的效果。

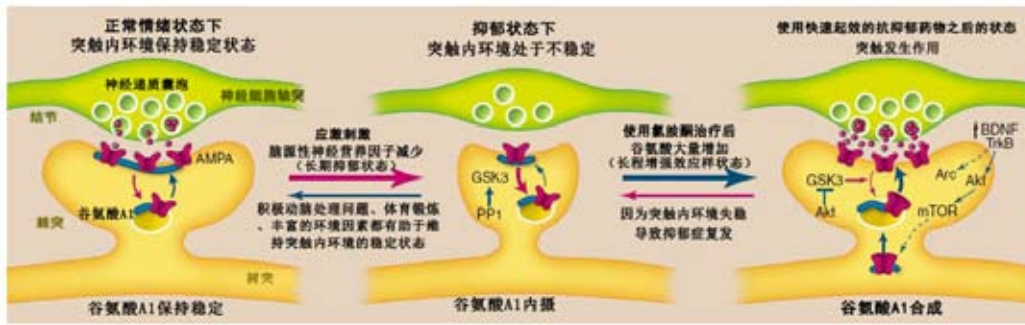


图3 突触发生作用与抑郁症的关系以及相关治疗措施的作用机制模式图。左侧表示在正常情绪状态下，即突触内环境保持稳定的状态下的情况。在正常情况下，由于情绪稳定所以突触的数量和功能也都保持稳定。这其中就包括GluA1受体再循环和突触形成等过程。中间表示在抑郁情况下，即突触内环境处于不稳定的状态下的情况。长期接受应激刺激可以降低突触的密度，这和慢性抑郁症患者体内观察到的棘突失稳、崩解现象比较类似。神经萎缩和突触数量减少都是可逆的，通过积极动脑解决问题、体育锻炼以及接触丰富多彩的环境等方式都可以很快地改善这些状况。应激刺激还可以减少脑源性神经营养因子的表达量，缺失了脑源性神经营养因子的小鼠也会表现出突触数量减少的现象，这说明脑源性神经营养因子减少与突触减少和神经萎缩都有关系。可以被蛋白磷酸酶1激活的糖原合酶激酶3在抑郁时会增多，这也有助于通过激活谷氨酸A1内摄过程使突触失稳。右图表示在使用快速起效的抗抑郁药物之后的状态，即发生了突触发生作用之后的状态。氯胺酮可以快速地增强谷氨酸的转运以及突触发生作用，类似于长程增强效应样状态。氯胺酮诱导的突触发生作用需要借助BDNF/TrkB激活Akt和mTOR信号通路，使得包括GluA1和Arc（该蛋白是促使棘突稳定和增多的必需因子）在内的突触蛋白的翻译增多。氯胺酮的治疗作用还得依赖于对GSK3的抑制，这可以通过激活Akt信号通路或者阻断NMDA受体和PP1（图中没有表示这条作用途径）的方式实现。抑郁症患者接受氯胺酮治疗之后药效可以维持7至10天，之后就会复发，这可能是由于遗传突变或者持续存在压力的环境因素使得突触内环境又变得不稳定所致。

4. 抗抑郁药物也可以调控突触发生作用及其行为

常用的抗抑郁药物的作用则与应激和压力的作用刚好相反，长期使用抗抑郁药物可以缓慢地增加神经营养因子的表达量，提高突触的可塑性。而像氯胺酮这样能够快速起效的抗抑郁药物则可以在很短的时间里对突触的功能和棘突的密度起到非常明显的改善作用，这进一步提示我们突触异常与抑郁症和抗抑郁治疗之间有着非常重要的联系。那么接下来，我们就对经典的抗抑郁疗法和药物及其与突触可塑性之间的关系做一个简要的综述，同时也对经典抗抑郁药物和氯胺酮这样能够快速起效的抗抑郁药物进行一番比较和对比。

4.1 经典的抗抑郁药物可以增强神经可塑性

电生理研究（electrophysiological study）显示，经典的抗抑郁药物比如临床医生们最喜欢用的5-羟色胺选择性再摄取抑制剂类药物都可以影响突触的可塑性，这些研究发现长期使用抗抑郁药物氟西汀（fluoxetine）可以增强突触信号传递和

长程增强效应（long-term potentiation, LTP，这是一种细胞学习模式）。最近利用精细可塑性行为模型（behavioral models of plasticity）开展的研究也表明长期给成年小鼠使用氟西汀可以使动物视觉皮质中枢控制的视力单眼支配性（ocular dominance plasticity）功能得到改善，条件性恐惧（conditioned fear）

这种主动的学习过程则几乎完全消失了。**BDNF**因子则是氟西汀能够正常发挥药效，达成上述种种功能的生理基础。还有证据显示长期使用抗抑郁药物可以增加棘突的密度，或者防止因为慢性压力而出现树突或棘突萎缩。不过**BDNF**因子在其中的具体作用现在还不得而知。如果小鼠缺失了**BDNF**因子或者被敲入了**Met**突变**BDNF**基因，那么抗抑郁药物就不能对小鼠的行为反应带来任何改变。

虽然5-羟色胺选择性再摄取抑制剂类药物和其它一些比较常用的抗抑郁药物对神经可塑性具有上述正面的影响作用，可是这些药物的作用还是非常有限的，还

存在各种各样的不足，比如起效慢、疗效不够明显等。这可能是因为遗传或者环境因素的作用，使得某些抑郁症患者对压力的敏感性特别高，或者对药物不太敏感。不过这些药物全都属于针对单胺（monoamines）类分子调控神经递质发挥作用的药物，所以不太可能对突触的信号传递或者**BDNF**因子的释放以及突触发生作用产生太明显的影响。而氯胺酮这类针对快速活化的谷氨酸递质发挥作用，能够产生广泛的影响，同时还可以促进**BDNF**因子释放和突触发生作用的药物才是临床医生和重度抑郁症患者需要的良药。

5. 快速起效的抗抑郁药物可以增强突触发生作用

最近发现N-甲基-D-天门冬氨酸受体拮抗剂类药物氯胺酮对于难治性抑郁症患者有奇效，而且起效非常迅速，这可给临床医生们帮了大忙，解决了一个大难题，一举攻克了常用抗抑郁药物起效慢、效果不明显的问题。使用一次氯胺酮就可以在数小时之内明显缓解抑郁症症状，而且哪怕是对于使用传统抗抑郁药物治疗过两三次或者更多次都没有收到明显效果的难治型抑郁症患者也可以起到同样神奇的疗效，并且药效可以持续7至10天的时间。氯胺酮对于双向抑郁症患者同样有效，可以减弱患者的自杀倾向。氯胺酮之所以具有治疗效果确切、起效迅速的作用是因为它有着一套完全不同于传统抗抑郁药物的作用机制——即阻断N-甲基-D-天门冬氨酸受体的功能，这就是它成功的关键。研究发现氯胺酮可以快速的增加突触连接的数量和功能，这就将科学家们的目光全都锁定到了突触发生作用方面，大家都希望以此为突破口寻找到一条新的抗抑郁症治

疗途径，这同时也提示我们突触发生作用受阻、突触连接减少都与抑郁症的发病有关（图3）。

氯胺酮对于抑郁症大鼠动物模型也能起到很好的治疗效果，可以明显地改善患病大鼠的行为反应，这些治疗作用也都与PFC区V层锥体神经元细胞中突触蛋白在数小时之内被快速诱导表达以及棘突的数量增多和功能增强有关。氯胺酮可以快速的扭转神经元细胞棘突密度过低的情况，还可以快速的改善因为长期（3周）经受应激刺激所导致的快感缺失和焦虑等抑郁症症状（图2）。能够发生这些改变都是因为mTOR信号通路被激活了，使用mTOR信号通路特异性抑制剂雷帕霉素（rapamycin）则可以拮抗氯胺酮的治疗作用（图3）。由此可见，在树突和胞体发挥作用、调控基因翻译过程的mTOR信号通路也与依赖于蛋白质合成的突触发生作用相关。

氯胺酮可以以非常快的速度暂时提

高PFC区域里的谷氨酸转运，这可能是因为氯胺酮抑制了活性GABA能中间神经元细胞（GABAergic interneurons）的持续性作用。这些大量增加的谷氨酸可能就是氯胺酮能够促进突触发生作用的真正“推手”。另外，在小鼠动物试验中发现，如果给小鼠敲入BDNF Met等位基因突变基因，抑制BDNF mRNA向树突转运，就可以抵消掉氯胺酮的这种促突触发生作用。在BDNF基因条件突变小鼠试验中也得到了同样的结论。细胞试验发现受谷氨酸受体激活的突触发生作用也需要BDNF因子的释放，激活TrkB-mTOR信号通路和突触蛋白的合成作用才能实现，这也和动物实验的结果相吻合。BDNF因子活化释放机制还可以解释为什么和传统的抗抑郁药物相比氯胺酮起效这么迅速，药效如此确切。这是因为传统的抗抑郁药物虽然可以促进BDNF因子的表达，但是并不能促进它们的释放。抑制延伸因子2激酶（elongation factor 2 kinase）的活性，解除抑郁症患者的基因翻译抑制状态也都是氯胺酮治疗抑郁症的作用机制。这些研究结果也都表明BDNF因子以及其它一些突触蛋白的合成都与抑郁症的治疗及发病密切相关。

氯胺酮还可以快速上调Arc蛋白的表达，促进肌动蛋白聚集，帮助稳定树突和棘突等突触结构（图3）。氯胺酮的抗抑郁作用还需要抑制GSK3的活性。正如我们在前面介绍过的那样，GSK3可以促进突触解体，而且在MDD患者的大脑内也能够观察到GSK3增多的现象。氯胺酮的抗抑郁作用可能就包括了阻断NMDA受体介导的，需要PP1蛋白参与的GSK3活化作用，从而抑制了GSK3的突触解体功能。

氯胺酮的快速抗抑郁作用还包括了对多个大脑皮质区域和边缘系统的作用，在抑郁症患者大脑中的这些区域里都曾经发现过谷氨酸转运异常和突触活性异常

的情况。科学家们已经发现给PFC区域（不包括背侧纹状体区域）注入雷帕霉素（rapamycin）可以抑制通过系统给药途径给予氯胺酮进行抗抑郁治疗的治疗效果。不过我们还需要进行更多的阻断实验，包括进行氯胺酮局部给药实验才能明确我们的大脑中究竟都有哪些部位和神经系统才是氯胺酮真正的作用靶点。由于对临床前研究结果的解读还都只局限在对动物模型的研究方面，所以还需要开展更多的人体大脑成像研究才能进一步确定氯胺酮在我们人体内的作用靶点和作用机制。

5.1 新型的、能够快速起效的抗抑郁药物作用靶点

由于存在致神经病作用（psychotomimetic effect）和上瘾的可能性，所以也不太可能将氯胺酮当做临床上常规的抗抑郁药物进行使用。可是发现氯胺酮的抗抑郁作用机制却可以帮助我们发现新的、能够快速起效的抗抑郁药物作用靶点，有助于科学家们开发出新的抗抑郁药物。基础研究和临床研究都表明选择性NMDA 2B受体（NMDA receptor subtype 2B, NR2B）拮抗剂可以起到很好的抗抑郁效果并促进突触发生。不过这类药物的起效速度还是比不上氯胺酮，所以还需要进一步加以优化，解决这个问题；同时还需要对药效加以改进，让难治性抑郁症患者也能够从中受益。由于氯胺酮的抗抑郁作用离不开谷氨酸转运过程，所以能够增强谷氨酸转运或者在突触后水平发挥作用，增强谷氨酸受体信号通路活性的药物应该也可以收到抗抑郁的功效，这方面的研究工作也正在进行之中。阻断位于突触前位置，能够调节谷氨酸释放的mGluR2/3受体也能够起到快速抗抑郁的效果，不过这需要mTOR信号通路的参与。在大鼠动物试验中发现AMPA受体激动剂也具有抗抑郁功效，细胞培养实验也发现AMPA受体

激动剂能够激活mTOR信号通路。不过我们还需要进一步确定mTOR信号通路活化与抗抑郁作用和突触发生作用之间的关系。

确保氯胺酮在大鼠动物试验中能够起到抗抑郁功效所离不开的GSK3抑制作用也能够起到类似于氯胺酮的快速抗抑郁效果，当然也能够增强氯胺酮的功效。其它

可以通过调节GABA能中间神经元细胞活性，间接促进谷氨酸转运活动的神经递质系统可能也具有类似于氯胺酮的快速抗抑郁效果。比如现在已经有科学家在研究东莨菪碱（scopolamine）这种毒蕈硷类受体阻断剂的抗抑郁功效与谷氨酸、突触发生作用以及mTOR信号通路等因素之间的关系。

6. 结论

突触内环境稳定与情绪调控神经系统之间的重要联系都已经在抑郁症的病因学和治疗实践当中得到了验证。不过还需要开展更进一步的研究来确定应激压力和抗抑郁药物对其它神经系统（比如扣带回前部、伏核及杏仁核等）和大量神经元细胞突触发生作用的影响，了解突触功能异

常对抑郁、焦虑、认知功能、学习能力及记忆力等方面的影响。这些研究还将帮助我们进一步了解神经细胞异常和突触功能异常与抑郁症的关系，帮助我们开发出更新、更安全、疗效更好、起效更快以及药效维持时间更长的抗抑郁药物。

资讯 · 频道

www.LifeOmics.com

特约编辑招聘启事

为了及时收集生命科学最新资讯、提高《生命奥秘》办刊质量，现面向从事生命科学或对这学科有浓厚兴趣的科研人员、学生诚聘特约编辑（兼职）。

岗位职责：

独立完成《生命奥秘》专题的策划：对基因组学、蛋白组学、生物信息学和细胞生物学等学科的发展以及生物医学领域相关技术（例如基因诊断技术、干细胞和克隆技术、生物芯片技术等）的应用进行翻译及深入评述。

选题要求内容新颖、评述精辟、注重时效和深入浅出。尤其欢迎以自身系统研究为基础的高水平译述与评论，结合所从事的科研工作提出自己的见解、今后设想或前瞻性展望。

要求：

- 1.具备基因组学、蛋白组学、生物信息学、细胞生物学等生命科学学科背景；
- 2.具备良好的生命科学前沿触觉；
- 3.具备较高的外文文献翻译、编译水平；
- 4.具备较强的选题策划、资料搜集、组织能力，以及专业稿件撰写能力；
- 5.具有高级职称；或者拥有（正在攻读）该领域的最高学位。

有意者请将个人简历发送至 editor@lifeomics.com

联系人：蔡小姐

三、可靠的抑郁症动物模型真的离我们不远了吗？

对抑郁症（depression）背后的神经病理学（neuropathology）致病机制和功能异常等方面的特点有了更进一步的了解，再加上为众多大有希望的、针对众多作用靶点、并且起效迅速的新型药物开展的临床试验，都表明我们在与抑郁症这种“灾难性的”全身疾病的战斗中的胜算正变得越来越大。由于伦理道德以及技术手段等方面的限制，科学家们还没有阐明人类抑郁症的发病机制，不过科研人员还将继续努力，以动物模型为研究对象，通过观察动物模型表现出的抑郁症症状以及它们对药物治疗的反应来进一步揭开抑郁症的神秘面纱。虽然我们手头上现在已经拥有了好几种抑郁症动物模型，但是不论是临床医生，还是从事基础研究的科研工作者对它们还不是那么满意，依旧持有一种怀疑的态度。接下来我们将对抑郁症最新的研究进展进行一番综述，介绍几种最好用的诀窍，帮助大家在临床前研究工作中找到更好的研究成果。

构建精神病（psychiatric illness）动物模型依赖的主要手段还是各种可以让动物产生相应行为或生理症状的病因学因素（etiological factor）和风险因素（risk factor）。如果希望通过动物模型来验证各种抑郁症的发病机制假说并检验抗抑郁症药物的药效，那么这种动物模型就一定得表现出和人类抑郁症患者相似的抑郁症

症状，而且临床上疗效还不错的抗抑郁药物对这些动物模型也应该可以起到一定的治疗作用，同时起效速度也必须和我们人类的相当。不过要构建出可以满足上面这些条件的重度抑郁症（major depressive disorder, MDD）动物模型还存在很多问题。

1. 转化障碍：为什么动物会患上重度抑郁症

在构建重度抑郁症动物模型的过程中碰到的第一个问题就是我们对各种有可能让重度抑郁症患者在认知能力（cognitive）、感情（affective）和自我稳定（homeostatic）等方面的能力出现障碍的因素都不太了解。由于抑郁症患者大部分的核心症状都是主观的表现，我们又没有太多可靠的生物标志物对抑郁症进行检测，所以很难通过动物模型很好地模拟出一个抑郁症“患者”。

除此之外，由于引起抑郁症的原因非常多，有很多疾病都可以产生抑郁症的症状，而且我们很难界定抑郁症患者与正常人以及患有其它精神疾病的患者之间的界限。最典型的例子就是兴趣及快感缺失（anhedonia），这一直都被认为是重度抑郁症患者最典型的一种症状，但是实际只有大约50%的重度抑郁症患者才会表现出兴趣及快感缺失，而患有精神分裂症（schizophrenia）等其它疾病的患者却也

经常会表现出这种症状。随着科学家们对抑郁症患者功能异常和遗传背景的了解越来越深入，他们发现在抑郁症患者群体中个性化的程度也非常高，这就预示着当前单一的诊疗手段其实并不是最佳的选择，它掩盖了太多的抑郁症病理生理学状态，所以单单某一个动物模型也根本体现不了抑郁症复杂、多变的内涵。

不出所料，由于抑郁症的临床表现各异，病因复杂，所以目前以单胺能神经传递（monoaminergic neurotransmission）为唯一作用靶点的抗抑郁药物的疗效都不太好，大约50%的抑郁症患者对很多一线的抗抑郁药物都没有反应，而且即便有反应也不一定真的是药物作用，更多的反而是类似于安慰剂的心理作用。这种在抑郁症治疗上的艰难现状也对构建抑郁症动物模型起到了一定的影响，因为在对动物模型的研究工作中也需要有一种确定的“金标准”阳性药物，只有这样我们才能判断其它药物究竟有没有确切的治疗效果。

不过尽管还存在这些问题，科研人员们在MDD的研究工作中还是有一些诱导动物模型使其患上抑郁症的行为处理方法可用，而且其中有一些手段真的在单胺类抗抑郁药物的开发工作中起到了不可磨灭的贡献。构建这些动物模型主要根据的都是流行病学证据（epidemiological evidence），即根据流行病学调查发现抑郁症发病或者复发之前都会出现应激事件或者负性心理体验（adverse

psychosocial experiences），比如遭受暴力侵害、被轻视以及与家人分离等。这些手段中的绝大部分早在30多年以前就已经出现了，而且一直沿用至今，几乎没有做什么太大的变动。不过由于近几十年来开发非单胺类抗抑郁药物的工作使得这些手段出现了“全军覆没”式的惨败，所以大家不得不开始思考我们一直沿用至今的抑郁症动物模型是不是不太适合用于检测新型的、不同于传统抗抑郁药物作用机制的抗抑郁新药。最近几年也有不少这方面的综述文章发表，大家都在探讨每一种抑郁症动物模型的利与弊，也提出了各种改进建议，所有人都希望可以将更多的抑郁症致病因素纳入到抑郁症动物模型的构建工作当中。

在近5年里，科学家们已经取得了很多不错的科研进展，这些在发病机制和试验技术方面取得的成果十分有利于MDD临床前科研成果的转化工作。接下来我们将简单介绍一下这些最新的科研进展，并且就这些新成果的潜在应用价值进行一番探讨。我们将主要关注两点，一是如何将抑郁症发病相关的神经回路机制（depression circuitry）方面取得的研究成果应用到构建MDD动物模型的工作当中，二是如何将与抑郁症相关的风险基因（risk genes）和分子神经病理学机制（molecular neuropathology）方面取得的研究成果应用到构建MDD动物模型的工作当中。

2. 打造以神经系统为基础的、有多种临床症状的MDD动物模型

为了解决MDD患者临床症状多样化的问题，科学家们几十年以来一直都在努力工作着，最后终于找到了一种解决方法。他们决定采用可定量的、客观的行为

或者神经指标来代替并重现各种复杂的MDD临床症状。这些行为或者神经指标包括在不同状态下（比如静息状态或者面对各种有利或不利刺激时）的全脑神经联络

活动检测 (whole-brain connectivity)、标准化的快感行为测试 (standardized behavioral measures of hedonic capacity)、情绪反应性 (emotional reactivity) 以及非语言的社交协调能力 (nonverbal social attunement) 等。虽然上述神经学和行为学检测指标综合起来似乎可以成为一种不错的心理检测方法, 但是它们是不是真的可以作为一种潜在的临床诊断技术还值得商榷, 同时需要开展大规模的临床验证工作加以确认。我们需要进一步确认并且丰富这些将临床症状转化为各种可检测指标的方法, 这些工作对于构建MDD动物模型来说意义重大, 因为这些工作让我们终于可以在MDD临床症状和动物模型之间建立起一种联系, 搭起一道桥梁。从临床前研究的角度来说, 这方面的工作还有利于我们认识隐藏在抑郁症动物身体里的神经致病机制。最新的科研技术可以让科学家们在研究动物模型的工作当中对控制神经回路活性的遗传调控机制进行精确的空间定位, 而且也能够对各大脑功能区之间的神经活动进行实时的监控, 还能够对局部神经回路进行动态成像, 这些技术进步都有利于MDD动物模型的构建和研究工作。下面我们就将介绍几个最新的、利用上述技术开展的抑郁症相关研究工作, 这些工作发现了与负面刺激、正面刺激、认知功能以及社会情感能力 (socioaffective functioning) 相关的、可用于构建动物模型的行为模式。

2.1 与负面情绪相关的行为模式

在主要采用简单行为任务测试 (比如强制游泳测试) 或更为精细的行为测试手段 (比如习得性无助测试) 开展的啮齿动物模型与负面刺激 (negative affect) 相关的行为模式研究工作中发现, 这些动物在遭受不可控的负性应激刺激之后都会表现出被动的、或者静态的行为模

式。试验动物在这种所谓的“绝望测试 (‘despair’ test)”中表现出来的因为应激刺激而诱发的这种不主动逃避 (escape deficit) 的行为在使用抗抑郁药物之后可以恢复正常, 至少是可以推迟这些消极行为的出现。虽然这种测试经常被看作是可以选择性地预测单胺类抗抑郁药临床疗效的检测手段, 不过最近针对氯胺酮 (ketamine) 这种N甲基D天冬氨酸拮抗剂 (N-methyl-D-aspartate antagonist) 类药物以及对人类大脑下边缘皮质 (infralimbic cortex, 相当于啮齿类动物大脑中的cg25区域) 开展的深部脑刺激研究 (deep brain stimulation, DBS) 都表明, 我们不能简单地使用单胺能神经机制来解释其它的抗抑郁作用。根据以上研究得到的试验数据, 科研人员相信现有的动物行为检测指标和建模手段还远远不够, 需要给予进一步的补充, 帮助科学家们进一步认识与抑郁症相关的神经致病机制, 同时也反映出我们对抑郁症相关神经发病机制的认识还非常的肤浅。

Warden等人使用最新的高分辨率运动神经反应追踪技术对自由活动的大鼠开展了研究, 同时记录了大鼠内侧前额叶皮质神经元细胞 (medial prefrontal cortex, mPFC) 的活动, 由此发现了一群可以在大鼠接受强迫游泳运动测试时预测出大鼠是否会做出主动逃避动作的神经元细胞。然后, 他们又利用光遗传学技术 (optogenetically) 对这群细胞的活动进行了调控, 从而证明了在动物接受强迫游泳测试时就是这群细胞决定了它们是选择“战斗”还是逃跑。不过, 在内侧前额叶皮质区当中并不是所有的锥体神经元细胞 (pyramidal neuron) 都会参与这个决策过程, 其中只有一小部分与脊核 (raphe nuclei, 这是一个位于脑干中的神经结构, 其中含有大量的5-羟色胺能神经元细胞) 有轴突联系的特定神经元细胞才能够

决定大鼠的下一步动作。上述研究成果以及其它一些研究成果表明，我们在开发抗抑郁药物的工作中采用的绝望测试方法可能只适用于对由前额皮质区自上而下控制的，由大量5-羟色胺能神经元细胞组成的，可以引发厌恶反应（比如惊恐、烦躁不安等）的神经回路起作用的药物。这些研究结果也进一步证实了这些测试手段的功效，也让科学家们更有信心在人类中开展研究，验证这些抗抑郁药物对抑郁症人类患者的功效，同时也观察在人体内是否存在同样的抑郁症神经回路致病机制。

松果体外侧核（lateral habenula, LHb）是大脑中另外一个与单胺能神经元下行调控机制（通路）密切相关的区域。最近的研究也发现，在动物接受习得性无助测试时该区域与产生厌恶情绪和在服用抗抑郁药物的情况下不能及时做出逃避动作有关。此时由病毒介导的运动跟踪技术和光遗传技术再度登场，最终发现在松果体外侧核中有一部分特定的神经元细胞能够影响动物的行为，同时也确定了这些细胞的下行投射神经元是腹侧被盖区（ventral tegmentum）神经元细胞。这套松果体（habenula）神经调控机制是一种高度保守的调控机制，该机制在从斑马鱼到灵长类动物的各种动物中都能够引发失望或恐惧等负面情绪。多项研究显示，针对松果体外侧核的深部脑刺激很有可能会成为一种治疗MDD的有效手段。

2.2 与正面情绪相关的行为模式

缺少正面情绪以及缺乏快感是MDD患者最常见的一种表现，这也是导致MDD患者出现病因复杂的快感缺失（anhedonia）症状的原因之一。对常规治疗措施无效的MDD患者大脑的伏核区域（nucleus accumbens）使用深部脑刺激疗法可以很快获得治疗效果，有效缓解患者快感缺失的症状，这也证实了这条高度保

守的中脑缘多巴胺奖励途径（mesolimbic reward pathway）的作用。这条神经回路在大脑激励机制和上瘾机制的研究工作中是经常会被研究到的对象。我们知道试验大鼠在长期接受应激刺激的情况下对美味的食物也会失去兴趣，这就是一种典型的快感缺失症状，不过使用抗抑郁药物之后这一症状可以得到有效的缓解。最近有大量的研究都使用遗传学研究手段追踪、发现了一些神经元细胞，并且对其进行了抑制操作，这些研究也揭示了上述现象背后的作用机制。科研人员通过上述研究发现，抑郁症患者大脑中表达多巴胺D1受体的多巴胺能中棘神经元细胞（dopamine medium spiny neuron）或胆碱能中间神经元细胞（cholinergic interneuron）等区域会受到影响，因此如果对这些区域进行电击治疗有可能缓解或改善抑郁症患者快感缺失的问题。

2.3 与社会情感能力相关的行为模式

社交能力缺乏是MDD患者另外一个非常典型，同时也是对他们的日常生活影响非常大的一个症状。具体表现包括非语言交往能力缺乏、社交信息处理能力异常及大脑边缘皮质区（corticolimbic）活动（这种活动主要因为社交活动诱发）减弱（使用选择性5-羟色胺再摄取抑制剂类药物可以缓解这种症状）等。对猿、猴和树鼩（tree shrew）等其它小型灵长类动物的研究用充足的实验证据表明，动物因为应激刺激而引发的病态的社交行为与人类MDD患者表现出的各种临床症状其实是等价的。非人类灵长类动物在经受行为应激因子（比如在幼年时期经受了一段时间的隔离，或者在成年之后被种群鄙视等）刺激之后表现得最为明显的两大特征就是表达能力衰竭和社交行为无应答（socially unresponsive），以及在社交行为中表现得极度顺从（图1）。无论是人工驯养

的动物还是从野外捕获的动物，它们在试验中都会表现出这样的症状。使用5-羟色胺再摄取抑制剂（selective serotonin reuptake inhibitor, SSRI）类药物可以部分缓解这些症状。除了表现出上述症状之外，试验动物的心血管系统、神经内分泌系统和神经系统也都会和人类抑郁症患者一样表现出种种异常，比如大脑海马区

（hippocampal）体积缩小或者神经发生作用（neurogenesis）减弱等。虽然这些抑郁症灵长类动物模型在行为上的表现和人类MDD患者非常类似，但是由于技术方面的限制以及伦理道德方面的考虑，科研人员并没有从这些动物模型上获取太多的数据和信息，对抑郁症背后的发病机制也没有更深入的了解。

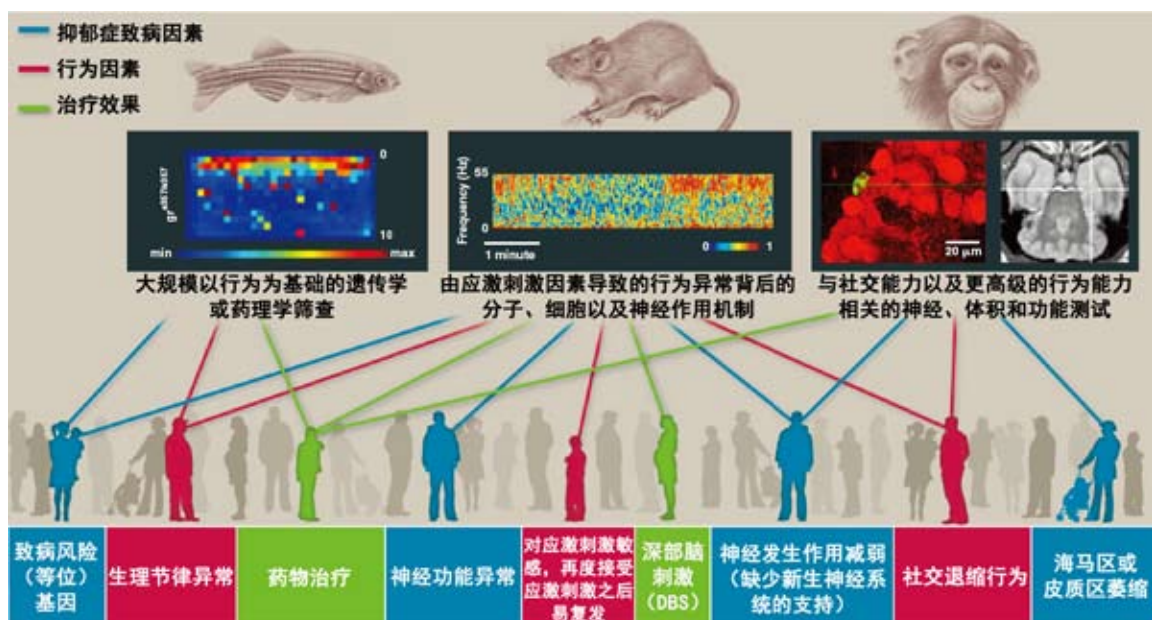


图1 对斑马鱼、啮齿类动物（大鼠、小鼠等）和非人灵长类动物进行的MDD相关神经行为模式临床前研究。不过目前在动物模型中还很难模拟出人类抑郁症患者那样复杂多变的症状。现有的构建抑郁动物模型的方式主要是对动物进行各种急性或慢性的应激刺激，以此作为抑郁刺激源诱发动物出现各种行为异常，科研人员可以对这些动物表现出的异常行为进行观察和研究，从中发现与抑郁症相关的特异性的异常行为和心理反应。科研人员通过模拟人类患者所处的环境危险因素、神经异常及遗传突变等手段来研究并确定MDD的致病原因。科研人员还会利用这些动物模型开展药理学或各种治疗措施，比如电击疗法（electroconvulsive）、深部脑刺激疗法等的研究，观察其疗效。斑马鱼模型主要用来寻找与行为异常相关的神经系统，因为方便进行大规模的表型筛选，一般采用的筛选手段主要是斑马鱼行为轨迹跟踪技术（automatic movement tracking）。图中给出的声音图谱（hear map）表示的就是斑马鱼在进行社交活动时表现出的活动情况，图中展示的是一个成年的 gr^{s357} 基因（该基因突变之后会失去糖皮质激素受体的转录调控作用，引起异常的社交行为，不过用抗抑郁药物治疗效果很好）纯合型突变的斑马鱼的活动情况。对于啮齿类动物则有大量的行为测试手段可供选择，方便科研人员对MDD疾病从动机、活动、认知能力以及社交能力等诸多方面开展致病机制研究。图中展示的波谱图记录的就是小鼠表现出抑郁相关行为的时候记录到的杏仁核（amygdala）和伏核（nucleus accumbens）的基础活动情况。非人的灵长类动物模型则可以给我们提供最直接、最准确的资料，了解与抑郁相关的社交行为异常以及更高级的认知功能异常的产生机制。不论是从野外捕获的还是人工驯养的灵长类动物都会表现出人类抑郁症患者样的症状，比如悲伤、不愿参与社交等。这方面的研究工作最早是在猕猴中开展的，当猕猴幼崽被从母亲的怀里夺走之后就会出现上述表现。还有少数研究工作检测的是灵长类动物大脑海马区的体积以及海马区的神经发生作用。

不过，啮齿类动物应激刺激模型为科学家们提供了另外一种可用于研究抑郁症社交行为障碍相关神经生理机制的机会。可以通过社交挫折（**social defeat**）或者诸如试管试验（**tube test**）一类的竞争性社交试验构建啮齿类动物应激刺激模型。在反复经受侵犯，同时伴有其它刺激和代谢改变之后，有一部分实验小鼠会表现出长时间的、但是对抗抑郁药物治疗敏感的社交回避行为（**social avoidance**），这就为科研人员提供了一个绝佳的试验材料，能够发现都有哪些神经调控机制与应激刺激反应和社交障碍有关。根据对小鼠动物模型的电生理研究发现了几个皮质下（**subcortical**）区域（其中有部分区域与前面提到的快感缺失相关部位以及负面情绪相关部位重合）在动物接受应激刺激之后会出现异常。活体动物多部位电生理研究也发现多次经受挫折的试验小鼠的大脑边缘皮质区的同步活动（**corticolimbic synchrony**）会出现异常改变，这说明应激刺激引起的内侧前额叶皮质与其下游边缘系统，例如杏仁核（**amygdala**）之间联系的异常可能就和MDD患者表现出的社交障碍症状相关。最近又有研究发现，对多次经受挫折的试验小鼠内侧前额叶皮质区的锥体神经元细胞进行高频光刺激（**high-frequency photostimulation**）可以起到抗抑郁的治疗作用，另外提高它们在社交逃避试验和社交竞争试验中的成绩，对这群神经元细胞进行遗传学改造，影响其突触传递效率也能起到同样的抗抑郁功效，这些研究成果也都表明上述发病机制假说很有可能是正确的。

2.4 与认知能力相关的行为模式

对于MDD患者认知能力障碍（比如注意力不集中，不能完成特定的工作等）方面的细胞水平和分子水平的研究工作也已经开展起来了。这些研究工作也需要大

量的非人类灵长类动物模型，幸运的是，已经有好几个这样的灵长类动物和啮齿类动物行为模型可供大家选择了。关于抑郁症患者认知功能障碍的最核心理论认为抑郁症患者的情感和认知功能出现了偏差（**cognitive-affective bias**），这些患者总是过分夸大负面的信息，沉浸其中，而且很难改变他们的想法，并将他们的注意力从其中转移出来。最近有人对猕猴（**macaque**）做了一次比较新颖的成本效益决策任务（**cost-benefit decision task**），结果发现在猕猴大脑皮质前扣带回（**anterior cingulate cortex**）区域里有一些部分负责编码负面评价信息，这部分神经细胞的微小兴奋都会直接影响动物的判断，让动物对结果做出悲观的预期判断。这部分区域与cg25区域直接相邻，而且与cg25区域之间存在明显的相互作用，各种抗抑郁药物也都能够对这个区域起到调节作用，这些研究成果都进一步说明了这个区域对于MDD患者的重要意义。有科研人员也已经对啮齿类动物模型采用相似的、不过更基本的行为测试进行过研究了。如果在啮齿类动物中也发现了类似的现象，那么基本上就可以确定大脑皮质前扣带回与悲观情绪之间的关系。

2.5 发现新的抑郁症行为模式

随着我们对MDD相关症状和治疗反应背后的神经作用机制的不断了解，以光遗传学技术、药物遗传学技术和其它技术为基础的，以神经调控为目的的抗抑郁治疗手段也在不断的发展、成熟和丰富当中，现在已经可以对包括灵长类动物在内的多种动物开展治疗工作，所以科研人员也可以开始正向工程学（**forward-engineering**）研究，对动物模型的异常行为和症状进行人工调控，这样就可以更好地服务于抗抑郁药物的筛查工作。再搭配上“表型组学”（**phenomics**）工具就可

以形成完美组合，发现更多与抑郁相关的行为，这就可以不再简单地根据行为异常的相似度，而是可以根据异常行为背后的神经作用机制的保守程度对各个不同物种表现出的抑郁相关行为进行分类和汇总。

所谓的表型组学工具就包括对啮齿类动物复杂的回家行为进行昼夜节律性监测或对斑马鱼进行高通量筛选时采用的行为监测依据等。

3. 构建遗传易感以及细胞功能异常的抑郁症动物模型

近几年来，在从病因上（根据各种致病因素）构建MDD动物模型的工作中大家的希望全都寄托在了基因组学研究工作上。科学家们都希望通过基因组学研究破解MDD的遗传率（估计在40%左右）的结构，发现致病基因，并且根据致病基因的相关信息，再结合前面介绍的各种应激刺激，在动物模型上复制出抑郁症“患者”。

到目前为止根据致病突变构建的动物模型中绝大部分依据的都是所谓的“常见突变（common variant）”假说，该假说认为导致MDD的遗传致病风险实际上是多个等位基因共同作用的结果，这些等位基因单独的作用都很小，但是它们联合起来发挥的协同效应却很大。在动物模型中已经发现，在细胞复制时产生的天然突变也能够导致多种抑郁症样表型，比如位于*BDNF*基因、*TPH2*基因和*5-HTT*基因等通常被认为与抑郁症相关的基因中的，可以导致非同义替换的单碱基突变都有可能致病。通过全基因组关联研究（genome-wide association studies, GWAS）也在多种小鼠动物模型中发现了潜在的抑郁症致病基因，比如编码突触前蛋白Piccolo的基因等。

能够如实复制出抑郁症患者各种突变的拟人化动物模型（Humanized animals，比如*BDNF Val66Met*突变基因敲入的小鼠等）则有助于科学家们开展各种开创性的转化研究，比如可以将人体行

为测试试验的结果与动物行为测试试验的结果进行比较等。由于我们可以在与人体的遗传背景完全相同的情况下对这些动物模型进行试验，了解人体突变等位基因与抑郁症之间的关系，所以这些动物模型具有不可替代的价值和作用，可以为科研人员提供很多在人体临床试验中很难复制，甚至是根本无法获得的信息。利用这些动物模型开展的科研工作已经得到了非常确切的证据，这些证据表明*BDNF*基因哪怕是发生了一个点突变，只要是影响了*BDNF*因子的转运和释放就可以影响每个人对抑郁刺激的情感反应，比如对危险的感知（threat perception）或者不能感受到恐惧感（fear extinction）等。不过因为种种原因（比如在前面介绍过的一些原因），关于这些证据是不是真的能够证明基因突变就可以明显增加抑郁症的发病风险还存在很多争议，不过这也从一个侧面反映出MDD遗传致病机制的复杂性，同时也对应了临床上MDD诊断标准多样化的现状。

随着基因分型（genotyping）技术的进步以及对MDD开展的GWAS研究规模的不断扩大，以及对细微行为异常在动物模型中复制的成功率的不断提升，科研人员又不断地发现了很多与抑郁症患病风险相关的突变基因，比如最近发现的*SLC6A15*基因（该基因编码一种神经元细胞特有的中性氨基酸转运蛋白）就是一个典型的成功案例。随着我们对致病基因了解的不断

深入，最终一定会找到一条合适的试验途径，帮助科学家发现都有哪些上位的神经调控作用通过与在我们人体特定发育时期遭遇的环境限制因素的共同作用决定了抑郁症相关表型的外显率（**penetrance**）。虽然完成这一试验研究在技术上还存在好几个需要突破的难题（比如如何在同一个动物体内同时引入多个定点突变），但是我们相信这些难题在将来的某一天一定会被我们攻克的，转录活化因子样效应核酸酶技术（**transcription activator-like effector nucleases, TALEN**）或锌指核酸酶技术（**zinc finger nucleases**）等快速发展的基因组编辑技术（**genome editing method**）就是我们强大信心的来源和保证。这些新技术的出现不仅可以让我们对动物进行各种突变操作，同时还可以拓宽动物模型种类的来源，或许就可以终结小鼠模型在MDD临床前研究工作中的垄断地位。

缺少与MDD相关的高外显率突变一直是无法成功构建满足科研人员要求的MDD动物模型的主要原因之一。不过这一现状有可能会被改变，因为越来越多的研究都发现在抑郁症患者体内存在基因拷贝数变异（增多）的情况，而且这种变异有着很强的提示抑郁症患病风险的作用，比如最近发现的**SLIT3**基因拷贝数增多就是其中一例，**SLIT3**基因的编码产物与轴突导向（**axon guidance**）有关。

对好几个不同品系的突变小鼠抑郁症动物模型的研究也得到了一个重要的发现，那就是**DISC1**基因与抑郁症表型有关，这一研究成果已经得到了多次试验的重复验证，不过还没有得到系统性的研究确认。对苏格兰人群的研究发现，**DISC1**基因易位突变（**Translocation**）可以导致各种不同的表型，其中有**34%**的人被诊断为MDD，**24%**的人被诊断为精神分裂症（**schizophrenia**）或双相情绪障碍

（**bipolar disorder**）。最近也有多个研究表明**DISC1**与MDD症状的严重程度均与发病年龄有关，这也进一步说明了两者的联系。关于**DISC1**基因突变是增加了MDD的患病风险还是增加其它精神疾病的患病风险的争论现在已经集中到了精神疾病分类方面，这也就是说**DISC1**基因与MDD（或其它精神疾病）的关系已经不再存在争议了。如果我们把眼光放得再远一点，借助不断成熟的诱导多潜能干细胞技术（**iPSC**）就可以利用从携带**DISC1**突变基因的MDD患者身上取得的体细胞获得细胞试验材料，帮助我们从小细胞水平去了解**DISC1**突变基因的致病机制，并且促进该基因逆翻译（**reverse translation**），找到更好的治疗抑郁症的药物或方法。另外也可以通过活检（**biopsied**）从患者或者试验动物身上取到嗅神经上皮细胞（**olfactory neuroepithelial cell lines**）等材料作为其它的体外试验系统（**ex vivo system**）。这些系统也为科学家们提供了一个很好的转化研究材料，可以借此对各种神经功能和信号通路开展长期的研究，帮助我们进一步了解遗传学、表观遗传学和环境因素等各个方面对MDD高危患者细胞内信号通路的影响。

组织银行项目（**tissue-bank initiatives**）以及在尸检工作中开展的转录组学和蛋白质组学研究也都有助于我们将分散的、零星的MDD神经病理研究成果与各条可能的、异常的致病信号通路联系在一起，因为这些信号通路在动物实验中已经被研究得非常充分了。这些研究成果也与神经营养信号通路（**neurotrophic signaling cascade**）和神经发生作用（**neurogenic processes**）有关，神经营养信号通路和神经发生作用都是促进单胺类抗抑郁药物发挥治疗作用的关键机制。单胺类神经递质以及氨基酸神经递质的调控作用、神经激素信号通路

(neurohormonal signaling) 以及炎症反应 (inflammatory cascade) 也都是MDD细胞学致病机制研究工作中的热点。定点遗传学操作或者多重遗传学操作、利用病毒介导的试验操作都可以以更高的精确度阐明这些信号通路与MDD之间的关系,而且可以对不同种类的细胞、在不同的时间点上进行这类研究。上述研究手段上的进步有助于我们发现与MDD情绪异常相关的关键发育时间点,也能够找到CRHR1、P11和HDAC6这些重要的应激调控因子都通过哪些细胞发挥了作用,最终导致MDD患者的行为出现异常。

虽然科学家们已经取得了这么多重要的研究成果,他们还是没能构建出一个真正意义上的抑郁症遗传小鼠动物模型,即能够很好地复制、具有多种抑郁症表型、对药物的敏感性也很高的动物模型,就像用于研究神经变性疾病 (neurodegenerative disorder) 的动物模型。不过这种失败也反映出了MDD在发病机制上和表型上独一无二的复杂性。不过也可能在某种程度上是因为各个实验室在构建动物模型手段上的不一致所导致的,

所以就很难复制出遗传和环境因素的叠加效应。随着对抑郁症动物模型开展的表观遗传学研究的不断深入,这种问题的重要性正变得越来越突出。另外一个争论的焦点就是对抑郁症动物模型进行抗抑郁药物治疗之后疗效出现时间早晚的问题,目前的动物模型在接受治疗之后都会表现出一定程度的时间延迟才能体现出药效。虽然在临床上对抑郁症患者进行常规的抗抑郁药物治疗之后也得好几个星期才能观察到治疗效果,然而动物模型可以很好地模拟这种现象,但是随着氯胺酮 (ketamine) 及其衍生物这样的快速、长效抗抑郁药物的出现,这个疗效延迟问题也变成了构建动物模型时不得不考虑的一个问题。我们在未来的工作中还需要确定动物模型的用药剂量与临床疗效之间的对应关系,因为在以往的动物实验中都没有关注过大脑中的药物浓度或者血药浓度与药效之间的对应关系。另外虽然常用的抗抑郁药物对相当一部分抑郁症患者还是完全无效的,可是却没有多少人想过为这些难治型的抑郁症患者构建相应的动物模型。

4. 结语

也许神经科学并不能解决类似于抑郁症这样复杂的问题。不过近几十年来取得的大量科研成果也让我们更清楚地认清了这些疾病的本质,所以我们有信心在将来某天彻底攻克这些困扰人类多年的顽疾。动物模型在将科学研究成果转化为临床应用的转化工作中起到了至关重要的作用。相信读者看完这篇简短的综述之后会体会到,尽管现在似乎还没有哪一种动物模型能够完整地模拟出复杂多变的抑郁症,但是很多现有的技术手段也已经足以帮助科学家们认识与抑郁症相关的人类行

为异常或情感异常背后的神经生理学机制。只不过我们现在还不知道这些异常与抑郁症发病机制之间的关系。另外的一大难题就是如何在遗传学研究以及评价药物对不同发育阶段的疗效的治疗研究工作中有效地衡量各种异常行为或异常情绪反应的变化情况。而转化医学 (translational medicine) 刚好就是连接上述这两大问题的桥梁。临床前研究可以给临床试验和临床诊断提供很多有价值的信息,反过来也一样,临床试验和临床诊断也可以为临床前研究提供很多有价值的反馈和参考。如

果不能就抑郁症的本质以及如何有效、可靠地评价病情达成一个共识，那么就很难取得大的突破。所以一定要意识到，我们

不论是在概念、方法上还是组织因素等方面的认识还都离构建可靠的动物模型所需要达到的要求差很远，至少还差一大步。

四、抑郁症与海马区的神经发生作用 ——治疗抑郁症的新希望？

我们都知道成年期之后新出现的海马区神经元细胞（hippocampal neuron）主要负责掌控人类情绪，但最近的研究却发现这些神经元细胞还具有抗抑郁的功能，所以科学家们十分期待有朝一日可以用这些细胞来治疗抑郁症（depression）等情绪障碍疾病（mood disorders）。可是在对压力（stress）、抑郁和神经发生（neurogenesis）等领域开展的临床前研究工作（preclinical research）中，人们却得到了互相矛盾的结果。这也提示我们，若想利用神经发生机制来治疗抑郁症并不是那么容易的，其中的机制非常复杂。为了能更好地解释这些相互冲突的研究结果，原文作者Amelia等人引入了一个“神经发生相互作用组（neurogenic interactome）”的概念，借助这个平台可以对与神经发生过程相关的各种因素的动态作用进行综合的全盘考量和研究。这个平台计划打造成一个多方位的系统，可以从全局或局部对神经发生过程进行研究，还可以对神经发生过程中的某一个调控机制进行研究。Amelia等人还会与从事学习、记忆或情绪障碍等研究工作的科研人员保持密切联系，相互交换思想和信息，共同努力搞清楚神经发生作用与抑郁症发病的关系，并探究神经发生作用是否可以作为一个行之有效的手段来治疗抑郁症，以帮助抑郁症患者。

严重的抑郁性障碍（depressive disorder）在全世界范围内都是导致劳动力损失的一个重要原因。这就要求科研人员能够从病理生理学角度更深入地认识抑郁症的发病，同时更需要从神经作用机制方面入手找到更有效的抗抑郁方法。现在在一个比较新颖的假说已经开始逐渐流行起来。这种假说认为神经发生作用与抑郁症之间存在某种关联。根据下面这个事例也可以从一个侧面看出抑郁症与神经发生之间的关系。从这个假说刚开始出现至今，

在PubMed上以“neurogenesis”和以“depression”为关键字搜索文献并引用的文章数量已经从1999年至2001年间的21次上升到了2009至2011年间的309次。那么这个假说为什么会迅速蹿红呢？更重要的是，经过了十年的研究，这个假说是否已经得到了证实，可以为我们铺平一条治疗抑郁症的金光大道呢？

简而言之，这个神经发生假说认为在成年人脑里出现的新生神经元细胞可以帮助我们更好地控制情绪，而且也具有抗

抑郁的功效。在包括人类在内的大多数哺乳动物大脑里都能够发现散在的新生神经元细胞这个在过去曾经一度引起过争议的现象现在已经得到了现代科研技术的多次验证。在所有这些分散存在于大脑齿状回（dentate gyrus）部位，有新生神经元细胞“诞生”的大脑小环境，即所谓的神经发生微环境（neurogenic niche）中有一个就位于大脑的海马区里，如图1A~C所示。由于大脑海马区主要负责管理情绪和记忆等功能，所以这些有关新生神经元细胞的发现一经公布，立即在神经科学家当中引起了轰动，大家全都开始研究这些新生细胞在记忆和情绪管理方面的作用。随着相关研究的不断深入，认为神经发生与抑郁症有关的假说也迅速流行开来。我们都知道抑郁症患者大脑里的海马区会萎缩，而神经发生作用减弱也可以使海马区的体积缩小。在动物实验当中发现，使用抗抑郁药物可以增强海马区的神经发生作用，而且其间还存在一定的时间延迟，这就好像我们在临床上使用抗抑郁药物也要等一段时间之后才能观察到疗效一样，说明成年人大脑海马区的神经元细胞的确需要一段时间才能成熟。对于除人类之外的其它灵长类动物而言，引起人类抑郁的主要诱因——压力也能够抑制它们脑内的神经发生作用，使用抗抑郁药物之后才能够将神经发生作用的水平调节至正常。所有这些研究都提示我们，成年后新生的海马

区神经元细胞可以很好地帮助成年人调节情绪，如图1D所示，同时也具有抗抑郁的功效，如图1E所示。最终，这些研究工作得到的结果让科学家们设计出了这样一个试验：他们将试验小鼠的海马区切掉，结果发现抗抑郁药物对试验小鼠居然失效了，这也从一个侧面说明了海马区与抑郁症的关系。

抑郁症的神经发生假说就好像是天外来客一样突然出现在了各种科研论文和讨论当中，不过之后陆续得到的一些相互矛盾的研究结果也给这个假说应用于临床治疗的可行性亮起了红灯。在动物实验当中发现，抑制海马区的神经发生作用并不一定会让试验动物出现抑郁症的相关症状，还发现压力并不总是能够抑制神经发生作用；此外，还发现抗抑郁药物的某些治疗作用其实与神经发生过程是无关的。在临床上的确可以看到情绪障碍病人的海马区功能会有一些异常，而且他们的压力应对反应也会出问题，不过这些现象也许并不是导致抑郁症的决定性因素（causative factor），可能只是与抑郁症有关的诱因（predisposing factor）而已。另外，人们现在已经知道神经发生作用在成年人的海马区当中是持续存在的，只不过与试验动物相比，人类神经发生作用的水平还非常低，所以这些新生神经元细胞究竟可以发挥多么大的作用也是值得我们考虑的一个问题。

1. 神经发生相互作用组

那么根据这些研究结果我们是否可以宣判抑郁症神经发生假说的“死刑”呢？至少就Amelia等人看来答案应该是否定的。他们认为从论文文献的差别中就可以看出其实有很多动态的因素

都与神经发生过程的调控有关，所以他们提出了图1F所示的“神经发生相互作用组”概念。这个系统包含了多种关键的内分泌（endocrine）和神经生化（neurochemical）信号级联反应、大

脑里控制神经发生作用的各种神经联系（**reciprocal connections**）以及这些神经反应对行为的下游影响作用等因素。下文将简要介绍这个系统，并对使用这个模型对大脑各部分之间的相互作用、海马区的各种功能以及神经发生微环境组份的异质性情况这三个因素在抑郁症神经发生假说中的作用进行一番评价，以帮助读者了解这个神经发生相互作用组系统，同时也为后续研究设计了一幅蓝图。

首先，这个神经发生相互作用组系统突出了在调控成人神经发生过程中海马区输入信号的重要性。海马区里的解剖学关系、齿状回以及大脑里与压力、恐惧和情感记忆相关的区域都可以帮助我们理解这些新生神经元在我们面对压力或感到抑郁时起到了什么作用，详见图1B、F。我们早就知道下丘脑-垂体-肾上腺轴（**hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA**）系统与应激激素（**stress hormone**）都会影响成年之后的神经发生作用。最近，研究发现神经发生作用居然也可以反过来影响HPA内分泌轴，起到缓解应激反应的作用。新生神经元细胞的这种作用就好像给人体的应激反应装上了一个刹车，这种缓冲作用在我们面对极端的压力或者不可预知的风险时大有作用，可以帮助我们解压，不过在面对普通的压力时作用就没有那么大了。这种作用可能就是下丘脑调控的直接结果。虽然这种作用途径还没有得到试验的验证，不过我们已经知道如果与情绪记忆功能相关的大脑边缘系统里的杏仁核（**amygdala**）失活，就会抑制海马区的神经发生作用。因此，在某些情况下，比如面对可预知的较轻压力时如果刺激杏仁核，就可能会上调神经发生作用，帮助缓解压力。

考虑到压力和神经发生相互作用组里那些神经联系的作用，所以也可以在某种角度上解释为什么有那么多文献都报道某些行为测试的确是神经发生作用所依赖的，而某些却又不是，同时也可以解释为什么有一些抗抑郁药物的作用可以不依赖神经发生作用。各种不同的用于检测抑郁或焦虑（**anxiety**）状态的行为测试（**behavioral test**）可以让受试者感受到不同程度的压力或者恐惧，从而激活神经发生相互作用组里多个不同的亚单位系统（图1F）。这种激活作用可以对受到这些亚单位系统控制的行为产生一定的调控作用，同时也可以影响成年人的神经发生作用以及与神经发生过程相关的一些行为（图1F）。尽管我们很清楚不可预知的压力或者由此产生的应激反应会抑制神经发生作用并且引发抑郁症，但是这些还是不足以解释为什么压力一定会抑制神经发生作用。毕竟神经发生作用还是有助于人类更好地应对压力，而且可预知的压力也有利于神经发生作用和情绪控制。人类可以学会如何不害怕，如何应对各种压力，这也算是一种抗抑郁行为疗法吧，不过这背后都与上调了的神经发生作用有关。这些临床前的发现也都和各种人体或其它灵长类动物的试验研究结果“不谋而合”。有意思的是，内源性的压力应对机制与抗抑郁神经作用机制之间好像有很多相似之处，说明抗抑郁药物其实也会和我们的抗抑郁行为利用同样的神经基础。从作用机制上来看，在我们面临精神压力或困难时，这些在人体成年之后新形成的神经元细胞对海马区功能的最大作用就来自于它们特有的生理学特性以及神经元之间的解剖学联系。

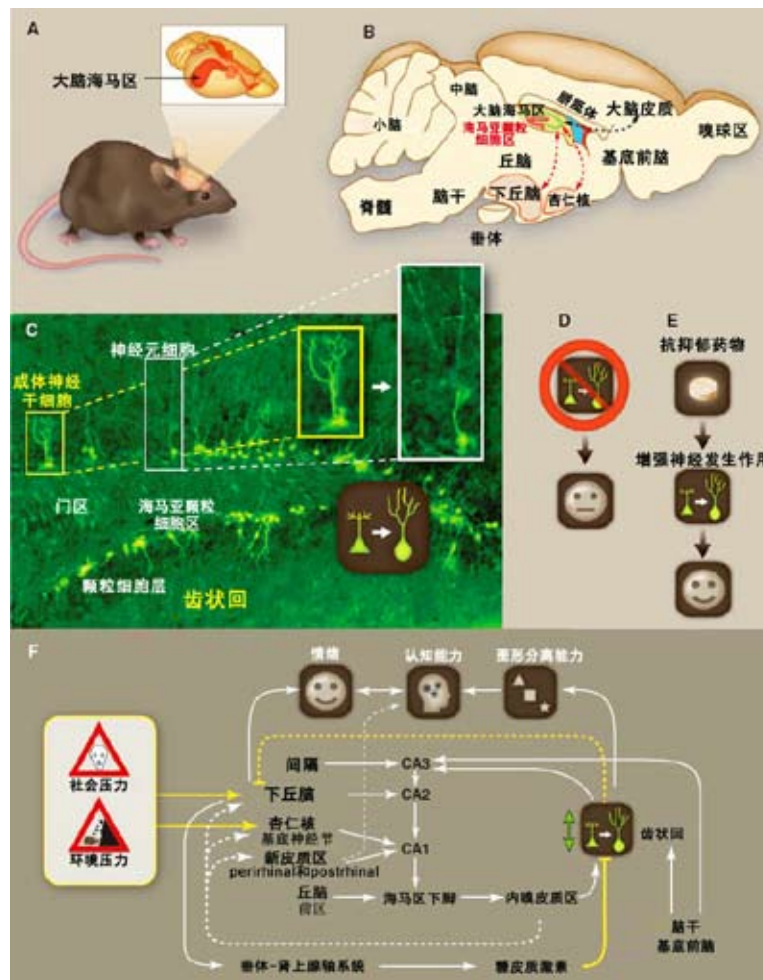


图1 成体海马区的神经发生作用与抑郁症的关系。(A) 图中红色区域表示的是小鼠大脑中的神经发生微环境，这个区域可以在小鼠的一生中不断产生神经元细胞。(B) 海马区与大脑中的多个其它区域都有广泛的相互联系，比如下丘脑、杏仁核等虚线联系的区域，它们共同决定了记忆与情绪控制等大脑功能。海马区的齿状回部位是最主要的一个神经发生微环境，其中红色表示的是海马亚颗粒细胞区。(C) 转基因小鼠海马亚颗粒细胞区的显微照片，图中清晰展示了神经发生作用的全过程，即从最开始黄色方框表示的成体神经干细胞一步步发育、分化成为白色方框表示的、充分融入齿状回颗粒细胞层当中的齿状回神经元细胞的全过程。这也说明神经发生作用代表的不是一个时间点，而是一个时间段，是一个过程。(D、E) 两种抑郁症神经发生假说。(D) 该假说认为抑制成体神经发生作用对正常、非应激状态下的情绪影响不大。(E) 该假说认为抗抑郁药物可以上调成体神经发生作用，帮助患者调整情绪。(F) 神经发生相互作用组。直接和间接的(分别以白色的实线和虚线表示)解剖关联都可以动态的(绿色双向箭头所示)影响成体神经发生作用。反过来如果神经发生作用发生了改变，也会影响神经系统间的关联(白色虚线所示)。比如完好无损的神经发生作用就可以对与情绪控制密切相关的下丘脑、以及下丘脑-垂体-肾上腺轴系统，即所谓的应激反应轴起到抑制作用，如黄色虚线所示。相反在应激情况下下丘脑-垂体-肾上腺轴系统和边缘系统则会被激活(黄色实线所示)。这会影响神经发生作用的水平也会影响比如认知能力、情绪控制能力等大脑关键功能对海马区新生成体神经元的依赖程度等。因此压力持续时间的长度、压力类型以及机体对压力的耐受度等各种应激压力因素都会影响成体新生神经元细胞对压力的缓解。此外成体新生神经元细胞与图像分离能力和认知能力的关系也都能够提高我们对应激信号的识别能力和处理能力，从而减少抑郁症的发生几率。情绪压力控制能力以及学习认知能力这两大海马区成体新生细胞的主要功能也都有助于解释抑郁症的发病机制，因而可据此设计更好的抗抑郁症疗法和药物。

2. 情绪与记忆

其次，这个神经发生相互作用组也提示我们海马区的神经发生作用对于情绪与记忆的控制作用很有可能要比我们之前预计的还要大。成年之后新生的海马区神经元细胞赋予了我们更大的神经可塑性（**neuronal plasticity**）和更细致的图形分辨能力，可以帮助我们获得并区分彼此非常接近的空间记忆（**spaced memories**）。这些细胞与在胚胎期就已经出现并发育的、对于图形识别（**pattern completion**）和记忆调取功能至关重要的海马区神经元细胞形成了鲜明的对比。现在已经发现，在成年期的神经发生、图像分离（**pattern separation**）以及学习与记忆力之间有非常清楚的联系，比如抑制神经发生作用就会损害我们的图像分离能力以及学习与记忆力，反过来如果增强神经发生作用就会提高这些能力。不过现在还不知道神经发生作用是如何影响这些功能和我们的情绪的，反过来也一样，我们也不清楚情绪和记忆力等对神经发生作用有什么影响（图1F）。图像分离能力不仅对我们的学习能力和记忆力非常重要，而且也能够帮助我们识别各种危险或者压力

信号，比如在面对危险或应激事件时可以在第一时间发现最关键的问题，引发或者加重不愉快行为（**anhedonic behavior**）或抑郁行为（**depressive behavior**）等。有趣的是，因为压力而出现了抵制社交行为的小鼠的神经发生作用也会增强，这说明这些新生细胞可以帮助小鼠更好地识别或者记住有害的危险信号。如果抑制这种神经发生作用就会减少小鼠拒绝社交的几率，这也说明抑制神经发生作用之后小鼠就不能很好地对应激刺激。图像分离能力也是一个不容忽视的因素，不仅因为它与空间学习（**spatial learning**）和记忆力相关，同时它也与情绪障碍性疾病密切相关，因为识别应激信号或者危险信号的过程其实和我们学习与记忆的过程是非常相似的，它们都共用一套系统（图1F）。由于强烈的、不可预知的应激压力可以抑制神经发生作用，所以也会损害依赖于图像分离作用的认知功能（**cognitive functions**），这样只会进一步损害我们识别危险信号的能力，从而形成一个恶性循环。

3. 神经发生微环境的作用

第三，虽然神经发生相互作用组的图示（图1F）中没有明确标明，但是神经发生微环境里各种各样的组成成分对于成体神经发生作用，对我们的行为和抗抑郁药物疗效的最终影响结果还是起到了非常关键性的作用。这些成年之后新生的神经元细胞还对与齿状回相关的行为以及抗抑郁药物在神经行为方面的疗效起到了至关重要的决定性作用。尽管

这些细胞的数量不占优势，但是它们对海马区以及我们行为的影响力却是巨大的，与其数量完全不成比例，这更加说明了“齿状回一点也不民主”。但是，在神经发生微环境里还有一些其它的组份，比如脉管系统（**vasculature**）、星形胶质细胞（**astrocytes**）和小胶质细胞（**microglia**）等也对神经发生作用具有调控作用，也会影响到抗抑郁药物的药效，

即便是在海马区也是如此。除了这些神经发生微环境组份的作用之外，神经发生微环境里的干细胞（**stem cell**）和祖细胞（**progenitor cell**）也会影响神经控制和情绪控制。这些细胞并不依赖传统的突触模式与神经系统发生交流（它们既没长出突触，也不能接受突触递质信号），我们之前认为这些细胞只不过是“被迫”加入了神经发生微环境，并不会起什么作用。可是我们现在发现这些干细胞和祖细胞也起到了不小的作用，它们从结构、生化和代谢信号等多个方面在整个神经发生微环境里起到了重要的作用，也具有调控神经发生作用的功能。既然这么多因素都会影响神经发生作用和抗抑郁药物的疗效，那我们就更得多花功夫搞清楚神经发生微环境里这每一种组份的具体作用，也许还可以以其中的某些组份为靶点开发出效果更好的新型抗抑郁药物。

至少从发现抑郁症致病机制的角度来看，有关情绪障碍疾病的神经发生假说还是非常有力度的，说不定真的可以帮助我们发现一些新疗法或者开发出一些新药物。不过在取得最终的成果之前还有很多工作需要完成。我们在研究记忆与情绪控制问题的同时也不能忽视其它方面的问题，比如图像分离能力增强之后是不是就可以增强实验动物的压力应对能力或者神经发生作用等。所以还需要开展更多的临床前实验对神经发生相互作用组加以完善，了解杏仁核激活之后是否能够增强神

经发生作用，大脑中的其它区域是否也像伏核（**nucleus accumbens**）一样和抑郁症有关，受到神经发生作用的影响等。从临床角度来看，我们也需要对神经发生作用的水平和相关调控机制有更多、更深入的了解，尤其需要对临床抑郁症患者开展这方面的研究。科学家们还观察到一个非常有意思的现象，人类和其它动物的神经发生作用都会随着年纪的增长而不断衰退，与此同时抑郁症的发病率却会随着年纪的增长而不断增加。所以我们还需要开展更多的研究来了解年龄与抑郁症发病率之间的关系，了解年龄对疾病发生到底起到了多大程度的影响，是不是因为随着我们年龄的不断增长，有更多的生活体验、医疗负担也更重，所以才导致抑郁症，还是因为随着年龄的增长促使神经发生作用水平降低，所以才引发了抑郁症。我们还可以采用活体成像技术（**in vivo imaging**）来研究人体的神经发生作用，但是如果真正得出确定性的结论，比如发现神经发生作用的哪些功能或者结构是我们人类和实验动物共有的等，就需要在科研技术方面有所突破。虽然可能在很多年之内我们还不能够对人体的神经发生作用进行检测和评估，但是相信这种技术将来一定可以帮助临床医生们减轻情绪障碍患者的病痛，成为临床上一项个体化的诊疗常规手段，帮助医生了解患者的神经发生作用水平。

原文检索

1. Amelia J. Eisch and David Petrik. (2012) Depression and Hippocampal Neurogenesis: A Road to Remission? *Science*, 338:72-75.
2. Ronald S. Duman and George K. Aghajanian. (2012) Synaptic Dysfunction in Depression: Potential Therapeutic Targets. *Science*, 338:68-72.
3. Olivier Berton, Chang-Gyu Hahn, Michael E. Thase. (2012) Are We Getting Closer to Valid Translational Models for Major Depression? *Science*, 338:75-79.
4. Steven M. Southwick and Dennis S. Charney. (2012) The Science of Resilience: Implications for the Prevention and Treatment of Depression. *Science*, 338:79-82.

miRNA/基因筛查阵列 及定制服务



帮您找准靶点， 正中红心

阵列采用基于SYBR Green的qPCR检测方法，与杂交探针阵列相比，具有假阳性低、灵敏度高、操作简便等特点。主要应用于基因表达量差异筛查、miRNA筛查及iPS、癌症和信号通路等中的相关生物靶点的筛查和研究。

名称	描述
人源全基因组 miRNA筛查阵列	将已验证的1126条特异引物固定在96孔反应板上制备的特异表达量miRNA筛查阵列
基因筛查阵列	采用qPCR检测方法，避免假阳性 覆盖多种癌症、信号通路等生物功能研究领域
miRNA筛查阵列	采用qPCR检测方法，避免假阳性 覆盖多种癌症、信号通路等生物功能研究领域
iPS筛查阵列	包含有保守区域DLK1-Dio3内65个iPS相关miRNA，可用于检测干细胞的分化程度或诱导性iPS细胞的全能性水平，同时也可筛选特异miRNA用于细胞多能性功能研究。
阵列定制服务	可根据客户需要定制个性化的筛查阵列。

热点

Hot Topics

破解第二套遗传密码

基因组暂时的、非永久性的改变可以看作是基因组里的第二套遗传密码，使得我们更加难以破译基因组的秘密，不过这套密码却让药物开发人员和技术研究人员眼前一亮，他们打算破解这第二套遗传密码。



众所周知，DNA是决定我们每一个人命运的生命之书，蕴藏在数十亿个碱基对组成的基因组中的遗传信息决定了一个受精卵是如何一步步地发育分化成各种细

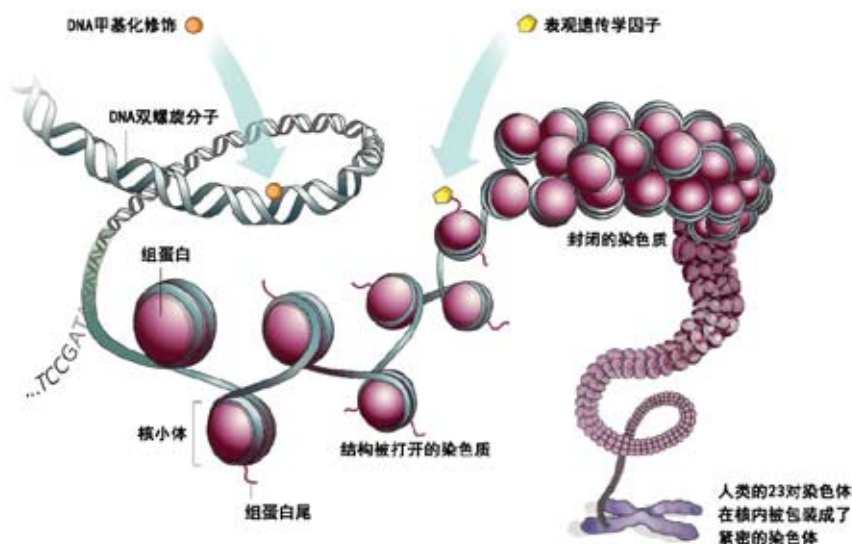
胞、组织乃至器官，最终成为了一个个鲜活而又个性十足的生命，比如一位目光敏锐、热爱音乐，却又不得不与抑郁症抗争的足球运动员。

不过单单依靠DNA可完不成这么伟大的工作，它还有很多同伴和助手，如各种表观遗传学因子（epigenetic factor）就是不可或缺的一个组成部分。这些表观遗传学因子可以在不改变DNA序列的情况下调控基因的表达。其中最典型的例子就是甲基化修饰（methylation）。甲基化修饰可以通过在DNA结构上添加甲基基团（methyl group）的方式来调控某个基

因的活性。这种表观遗传学调控机制不仅可以对DNA发挥作用，也可以对组蛋白（histone）进行修饰。组蛋白的形状就好像一个线轴，在细胞核内，DNA就好像丝线一样紧紧地缠绕在组蛋白上形成由蛋白质和DNA共同组成的复合体，即染色质（chromatin）。组蛋白被甲基化修饰之后染色质结构就会打开，从而激活基因转录。

“一夫多妻制的” DNA

DNA有很多的“配偶”，比如DNA甲基化修饰物就是其中之一，DNA甲基化修饰可以影响基因的表达，但是却不会改变DNA的序列，它的表观遗传学因子与组蛋白结合之后也能够影响染色质复合体的结构，使其打开，方便基因转录。



鉴于甲基化修饰的作用如此重要，所以科学家们很想知道这些表观遗传学修饰动作在什么时候出现，它们的作用机制又是怎样的，有没有什么办法破坏这种修饰作用，这种修饰与正常细胞的发育或者癌变以及其它疾病有什么关系。不过解答这些问题可是一个非常辛苦的工作。美国马里兰州巴尔的摩约翰霍普金斯大学（Johns Hopkins University in Baltimore, Maryland）的表观遗传学家Andrew Feinberg曾非常形象地指出，很多时候，在现有的技术条件下我们只能瞅见细胞里刚刚发生的生化事件的一点点背影，对于究竟发生了什么，都有哪些因子参与了

这个事件完全是一无所知。英国剑桥大学（University of Cambridge, UK）的分子生物学家Tony Kouzarides也补充指出，即便你抓住了其中某一个表观遗传学调控因子，你还得想办法搞清楚它为什么会出现在那里，出现在那里干什么。

虽然困难很大，但是表观遗传学家们通过近二十年来的不懈努力还是取得了不少的研究成果。他们现在手头的“武器装备”也丰富了不少，其中就包括了最先进的测序技术、特异性抗体，甚至还有激光细胞分选技术（laser cell sorting）等，并且超级敏感的纳米孔或纳米流体测序技术（nanofluidic and nanopore sequencing

method) 很快也会成为他们的武器装备之一。另外, 随着DNA元件百科全书项目(Encyclopedia of DNA Elements project, ENCODE)的开展, 仅仅在今年他们就公布了100多个细胞的1600多份全基因组遗传数据, 所以表观遗传学家们也

在开发更先进的生物信息学技术以帮助他们处理海量的研究数据。

伴随着科研技术的飞速发展, 表观遗传学研究已经开始触及各种基因组相互作用因子, 也正在不断加深我们对人类健康和疾病的认识。

■ 一脚踢开烦人的沉淀试验

在有关组蛋白的表观遗传学研究工作中最经典的研究方法就是ChIP-Seq试验, 即染色质免疫沉淀并测序技术。DNA首先被裂解成比较小的片段, 然后利用特异性针对某种蛋白质的抗体将这种由目标蛋白质和DNA片段共同组成的复合体沉淀出来, 再对沉淀下来的DNA片段进行测序和其它相关研究。这种技术是研究体内蛋白质与DNA相互作用的有力工具, 通常用于转录因子结合位点或组蛋白特异性修饰位点的研究, 可以帮助我们了解某些基因的激活或者沉默机制。

不过这种ChIP-Seq技术还存在很多不足。Sriharsa Pradhan是美国马萨诸塞州Ipswich新英格兰生物实验室(New England BioLabs in Ipswich, Massachusetts)里一名专门从事RNA研究的生物学家, 他表示他就很难成功重复别人论文里介绍过的ChIP-Seq试验。他表示, 最主要的原因就是抗体不好用。实验中总是会得到很多无关的DNA-蛋白质复合物。样品里随便什么东西都能沉淀下来, 所以说这种技术根本达不到我们要求的分辨率。

Kouzarides也认为抗体的质量是决定ChIP-Seq试验以及很多其它试验成败的最关键因素。所以他才和别人一起建立了总部位于英国剑桥的Abcam公司, 专门提供高质量的抗体。目前已经是Abcam公司

董事会成员之一的Kouzarides表示, 虽然他们的目标是提供高质量的抗体, 可现实并不是那么美好的。“比如我们对兔子就毫无办法(他们使用兔子生产抗体)。有时候我们可以得到质量很好的抗体, 可有时候的抗体又非常糟糕, 最头疼的是我们根本不知道哪一批抗体的质量好, 哪一批差。”

Kouzarides表示单克隆抗体(Monoclonal antibodies)会好一点, 因为各批次的单克隆抗体在质量上的稳定性更高。但是不知道是什么原因, 有一些单克隆抗体就是不能用于ChIP试验。所以目前的状况是只能用混合抗体进行ChIP试验。据Kouzarides介绍, 就算抗体存在再多的问题我们也只能接受现实, 因为这是现在唯一的选择。

位于美国阿肯色州小石城的阿肯色医科大学(University of Arkansas for Medical Sciences in Little Rock)的Alan Tackett认为ChIP试验的另外一个问题就是应用要求太苛刻的问题。虽然我们通过这种试验方式可以发现蛋白质在基因组上的结合位点, 但是我们首先得知道我们要研究的目的蛋白是什么, 或者组蛋白发生了哪种表观遗传学修饰, 而且我们还得有相应的抗体才能开展这种试验研究。所以说ChIP试验不太适合需要同时对一个基因组内多个位点开展研究的科研工作。

为了解决上述问题，Tackett和他在阿肯色医科大学的同事们以及美国约翰霍普金斯大学医学院（Johns Hopkins School of Medicine）的一帮科学家一起开发出了一种染色质亲和纯化质谱分析技术（chromatin affinity purification with mass spectrometry, ChAP-MS）。他们首先将染色体裂解成1kb左右的片段，然后进行纯化，并且用质谱鉴定的方式鉴定出这段DNA片段上所有的表观遗传学修饰因子。他们已经用这种技术对酵母细胞进行了研究，发现了多种不同的染色质状态（chromatin state）、沉默基因（silenced gene）以及活化基因区域。据Tackett介绍，已经有十几家实验室开展了这方面的试验研究。

Kouzarides正打算用ChAP-MS技术对多个人类细胞和组织开展研究。据他介绍，他们正在对哺乳动物进行研究，预计会在年内完成这项工作。不过使用ChAP-MS技术需要的样品量比较大，一次试验大约需要 10^7 至 10^{10} 个细胞，所以Tackett等人正在努力解决这个问题，希望可以将所需要的样品量进一步减少。Tackett对ChAP-MS技术的前景非常乐观，他相信随着质谱仪的普及，ChAP-MS技术一定会彻底取代ChIP技术。

其他科学家也在想办法开发出可以取代ChIP的新技术。美国纽约康奈尔大学（Cornell University in Ithaca, New York）的Paul Soloway就是其中的一位，他认为ChIP就是一种“效率低下的”手段。使用ChIP技术除了样品制备方面的问题之外，效率低下也是非常重要的一个问题，一次试验只能检测出细胞里的一种表观遗传学标志物，这也就意味着如果某一些细胞里含有表观遗传学标志物A，另外一些细胞里含有表观遗传学标志物B，或者所有的细胞里都同时含有表观遗传学标

志物A和B，我们就只能通过多次ChIP试验，然后对所有的试验进行比对才能得到最终的结论。

Soloway希望能够给科研人员呈上一份ChIP全面解决方案。他同时也希望ChIP技术可以更富灵活性，可以通过一次试验对多个表观遗传学标志物进行检测，得到更多更详细的信息。他的解决方案就是基于二氧化硅晶片（silica wafer）的纳米流体设备（nanofluidic device），现在这套装置已经进入原型开发阶段，目前开发了两种原型（prototype）设备。其中一种设备可以对最少一个表观遗传学标志物进行定量分析，另外一种设备则可以对表观遗传学标志物进行分选和定量分析。使用荧光标记技术或者光学分类技术就可以对这些分子进行分选，然后对它们进行DNA测序等分析。据Soloway介绍，由于二氧化硅非常光洁、而且不发荧光，所以使用高灵敏度的光学元件对每一个表观遗传学标志物分子进行检测。

最终，Soloway希望可以开发出一种快速、高通量多通道的全基因组检测技术。不过他表示经典的ChIP技术现阶段还是要优于他们的技术，因为使用ChIP技术可以得到足够进行下一阶段（测序）分析的产物，可他们的技术现在还只能对皮克和纳克级的产物进行分析，还达不到单分子检测的水平。

Soloway相信他们的技术可以在药物开发工作中大显身手，帮助药物开发人员以定量的方式快速地确定药物对表观遗传学标志物的作用；还可以对患者的用药情况进行监控，对药物的治疗情况和病情的进展或改善情况进行监控等。今年1月，Soloway与康奈尔大学的工程师Harold Craighead和Stephen Levy共同在美国纽约的Ithaca成立了Odyssey Molecular公司，继续对他们的设备进行商业化开发。

寻找其它标志物

DNA甲基化对于细胞意义重大，在细胞的发育和病变过程中都起到了非常重要的基因表达调控作用。研究细胞基因组甲基化修饰状况的手段之一就是甲基化DNA免疫沉淀技术（methylated-DNA immunoprecipitation），即通过一个特异性结合5-甲基胞嘧啶（5-methylcytosine）的抗体捕获甲基化DNA的技术。

另外一种手段则针对的是CpG岛（CpG islands），所谓的CpG岛指的是在细胞基因组中由胞嘧啶（cytosine, C）和鸟嘌呤（guanine, G）形成的CG双核苷酸。美国西雅图市华盛顿大学（University of Washington in Seattle）的John Stamatoyannopoulos等人曾经对ENCODE数据库中的数百万个CpG岛进行过分析，结果发现了24万个甲基化修饰的位点，他们还发现这些甲基化修饰的位点与基因表达活化之间有非常明确的关系。正如英国爱丁堡大学人类遗传研究中心医学研究委员会（Medical Research Council Human Genetics Unit at the University of Edinburgh, UK）的Wendy Bickmore指出的那样，Stamatoyannopoulos等人的研究进一步表明DNA经甲基化修饰之后DNA链上的转录因子结合位点就被封闭了，所以基因不能转录。Stamatoyannopoulos认为这种机制也支持与疾病相关的DNA位点甲基化修饰现象。

在研究全基因组甲基化修饰状况的工作中有一项被广泛采用的技术，那就是亚硫酸盐测序技术（bisulphite sequencing）。DNA经亚硫酸盐处理之后，其中的胞嘧啶会转变成尿嘧啶（uracil），但是甲基化的胞嘧啶却不会受影响，这样通过高通量测序就可以发现哪

些位点发生了甲基化修饰。现在有很多公司都已经开发出了亚硫酸盐转化试剂盒。据Feinberg介绍，这种方法又简单又便宜，而且还有相应的统计学方法帮助我们分析结果，我们为什么还要选择其它甲基化检测技术呢？

不过现有的甲基化检测试验耗时都太长，所以科研人员们还在继续开发新的甲基化检测技术。其中日本大阪大学（Osaka University in Japan）和英国牛津大学（University of Oxford, UK）的科学家们就在开发纳米孔检测技术（nanopore）。这种纳米孔的孔径非常小，只能允许一条DNA链通过。而美国加利福尼亚州门罗公园的Pacific Biosciences公司则采取了另外一种方式，他们首先在单链DNA上添加一个标签，然后对DNA进行高通量测序分析。



纳米流体设备可以对流经的DNA分子进行分选，找出其中的表现遗传学标志物。

与此同时，圣路易斯美国华盛顿大学（Washington University in St Louis）的Rob Mitra团队正在打造一种更加精确的甲基化数据捕获技术，这种信息对于肿瘤的早期诊断非常有帮助。Mitra和他的研究生Maximiliaan Schillebeeckx等人一

起开发的是一种激光细胞分选捕获技术，他们将其命名为激光显微分离捕获技术及简化亚硫酸盐测序技术（**laser capture microdissection–reduced representation bisulphite sequencing**）。Mitra认为他们这项技术最大的优点就是能够覆盖大多数CpG岛，而且价格非常低廉。



“现在你们可以对甲基化修饰进行空间定位分析了。”
——Rob Mitra

这种简化亚硫酸盐测序技术类似于全基因组亚硫酸盐测序技术，只不过是对基因组中含有CpG岛比例较高的片段进行

测序。他们首先用核酸酶将纯化的基因组DNA切割成含有CpG岛的小片段，然后对这些片段进行处理，对其中合适的片段进行亚硫酸盐转化、扩增及测序。

据Mitra介绍，这种方法对样品量的需求很低，可以对不到1纳克的DNA进行甲基化分析，而且还可以对经福尔马林固定或者石蜡包埋处理过、不够新鲜的DNA样品进行分析。在生物银行中收藏的主要都是这样的样品。

Mitra还指出，这种技术比较适合对某些特定细胞或者特定组织进行甲基化研究的科研工作者，比如比较适合对神经组织进行研究，因为我们很难从神经组织中分离得到想要的细胞样品。而且使用这种方法还可以减少大量的人力，因为不需要进行样品纯化。而且对组织中任意位置进行分析都可以得到全基因组甲基化修饰信息，所以可以对不同位置的甲基化情况进行比较和对照分析，这样就可以了解一个组织当中不同位置上的甲基化修饰情况是不是一样的。将全基因组甲基化分析技术与激光细胞分离捕获技术结合起来就可以实现上述功能。

更多的应用途径

随着ENCODE项目的开展，各种表观遗传学数据大量涌现，这就迫切需要一套标准的数据质量标准和相应的软件分析手段，以便对各个实验室之间的试验结果进行比较分析。美国加利福尼亚州尔湾市Zymo Research公司（Zymo Research in Irvine, California）的高级科学家Adam Petterson认为，这实际上就是要求他们开发出一套好的研究技术，来研究基因的功能。Zymo Research公司是目前众多可以提供表观遗传学检测服务的公司之一，他

们的客户主要都是科研机构 and 制药公司。

随着表观遗传学研究工作的不断深入，科研人员不仅仅对某几种细胞开展这方面的研究，他们还开始对不同的物种进行这样的研究，所以大家对表观遗传学研究技术的需求就变得更加迫切了。modENCODE项目（modENCODE project, www.modencode.org）主要研究的是黑腹果蝇（*Drosophila melanogaster*）和秀丽隐杆线虫（*Caenorhabditis elegans*）这

两种常用的模式生物，希望可以绘制出这两种模式生物的基因组调控模式图。而小鼠ENCODE项目（Mouse ENCODE consortium）的主要工作则是绘制小鼠的表观遗传学图谱。

不过所有这些试验技术的进步都离不开计算机的帮助和支持。Kouzarides就认为生物信息学才是制约整个表观遗传学研究的瓶颈。科研人员需要将各种不同的表观遗传学数据整合起来，进行综合的、高通量的分析，而且最好能够在单细胞水平进行这种分析。“如果没有相应的计算机技术支持，我们根本无法完成这么复杂的

工作。” Kouzarides这样说道。

美国加利福尼亚州斯坦福大学（Stanford University in California）的Michael Snyder课题组则为喜欢自己处理数据的科研人员设计了一套程序，这套名叫Regulome-DB（regulome.stanford.edu）的程序可以自动搜索人类基因组中的非编码区。美国麻省理工学院（Massachusetts Institute of Technology in Cambridge）的Manolis Kellis等人开发的Haplo-Reg（www.broadinstitute.org/mammals/haploreg）则可以将各种非编码区变异与各种临床疾病对应起来。

在药物开发工作中的应用

因为具有很大的潜在应用价值，所以表观遗传学研究才会成为一大热点。表观遗传学修饰是一种暂时的、非永久性的基因改造机制，这一点对于新药开发人员和生物医药研究人员格外具有吸引力。Feinberg就认为，他们对这种基因改造机制进行干扰的成功率会更高。

美国食品与药品监督管理局（FDA）已经批准了四款针对表观遗传学通路的药物，制药公司和生物技术公司也已经储备了大量的候选药物随时准备提交申请。比如Kouzarides开发的就是能够纠正肿瘤细胞里可以使细胞信号通路失控的染色质异常修饰的药物。

Kouzarides等人想要攻克的疾病是一种目前还没有太好治疗手段的恶性白血病（leukaemia），他们想要抑制白血病肿瘤细胞里的BET蛋白，并且使其从染色质上脱落。BET蛋白就是一种能够与组蛋白结合的表观遗传学修饰因子，它与组蛋白结合之后可以继续招募其它好几个蛋白，影响基因的表达。

不过Kouzarides也承认将实验室的研究结果转化成产品没那么简单。幸亏他们这次运气比较好，发现有一种抗炎症药物可以用于治疗这种白血病。目前总部位于英国伦敦的葛兰素史克制药公司（GlaxoSmithKline）正在开发这种小分子BET抑制剂药物。

Kouzarides坚信染色质修饰机制肯定是一个大有潜力的药物作用新靶点，因为这其中牵涉了很多与其它蛋白之间的相互作用。在过去，开发药物的思路主要都是围绕着各种酶打主意，还从来没人想过用小分子药物去干扰蛋白质之间的相互作用。现在Kouzarides等人正在开展的工作已经证实这种思路也是正确的。

美国马萨诸塞州堪布里奇的Constellation制药公司（Constellation Pharmaceuticals in Cambridge, Massachusetts）也在开发BET相关的药物，他们同时也在开发与其它染色质修饰酶相关的药物。据该公司的主席兼CEO Keith Dionne介绍，他们开发的这些药物

都属于第二代表观遗传学药物，全都是针对与某种疾病相关的表观遗传学修饰机制发挥作用的药物。“要知道我们现在可不比过去了，我们现在已经关注到染色质状态之间的细微差别了。” Constellation制药公司的首席科学官James Audia这样介绍说。

在今年早些时候，Constellation制药公司和Genentech公司合作开发了一种BET蛋白抑制剂和另外一种染色质修饰蛋白EZH2的抑制剂。这两种蛋白都与基因表达抑制有关，如果发生突变都会致癌。

正如Constellation制药公司的生物技术总监Patrick Trojer介绍的那样，肿瘤细胞会利用这些表观遗传学因子获得生长优势，比如抑制掉某些信号通路，让细胞有足够的余地生长等。作为公司新药开发工作的组成部分之一，Trojer的研发团队开发出了一种可以研究染色质状态改变的技术，而这正是他们公司的特长之一。

为了开发这种技术，Trojer等人也进行了大量的表观遗传学试验，其中ChIP-seq就是使用频率最高的一项技术，所以Trojer也感觉到抗体是关键。他们同时也开展了大量的组蛋白质谱检测，因为这样就不需要使用抗体，不会受到抗体的制约。Constellation制药公司现在已经开发出了一种实验室使用的高通量表观遗传学药物筛选设备。

虽然其它一些公司也在从事相关的工作，提供这类服务，但是Constellation制药公司还是希望这台集合了质谱检测和生物物理分析功能的仪器能够帮助科研人员将表观遗传学研究成果尽快地应用到新药开发的工作当中。

与Constellation制药公司同处一座城市的另外一家专注于表观遗传学研究的公

司——Epizyme公司主要研究的则是组蛋白甲基转移酶（histone methyltransferase）。这些蛋白质能够对组蛋白进行甲基化修饰。Epizyme公司与葛兰素史克制药公司（GlaxoSmithKline）、美国新泽西州的Celgene公司（Celgene Corporation in Summit, New Jersey）和Eisai公司（Eisai in Woodcliff Lake, New Jersey）以及美国纽约的白血病与淋巴瘤协会（Leukemia and Lymphoma Society in White Plains, New York）和美国康涅狄格州的多发性骨髓瘤研究基金会（Multiple Myeloma Research Foundation in Norwalk, Connecticut）等多家机构开展了广泛地合作。据Epizyme公司的首席科学官Robert Copeland介绍，他们到目前为止几经发现了96种不同的人类组蛋白甲基转移酶，他们相信其中至少有20种蛋白可用作抗癌药物的作用靶点。

Epizyme公司的目标就是开发出一种高度特异性的，不会影响到邻近因子的甲基化因子抑制剂。现在正在开发的生物药物还都达不到这种特异程度。

Copeland相信开发表观遗传学药物也符合当前的肿瘤分类策略。现在已经不再根据肿瘤的解剖学位置对肿瘤进行分类了，而是根据其分子学特征进行分类，分子学特征中就包括表观遗传学特征。和很多同行一样，Copeland等人也都在公共数据库中发掘资源，他们发现很多人类肿瘤都与表观遗传学信号通路相关。

Kouzarides也认为很多肿瘤细胞会对表观遗传学药物非常敏感，因为这些肿瘤细胞往往只依赖一两条表观遗传学机制，可是大部分正常的细胞都会需要好多条表观遗传学机制才能存活。与此同时，

Kouzarides也相信从事表观遗传学研究的科研人员和技术开发人员还在继续努力开发更好的试验研究技术，比如研究表观遗传学三维作用机制的技术，观察染色质的结构都发生了哪些改变等。Kouzarides指出，观察染色质非常困难。现在开发的技术希望可以对活体细胞里因为染色质改变所导致的效应进行观察。虽然我们掌握的表观遗传学数据非常多，但是这些信息也都只能反应出复杂的表观遗传学作用机制中支离破碎的瞬间情况，所以只能依靠这些信息了解某一个细胞在某一个时间点发生了什么。

表观遗传学研究还可以用于预防医学领域。对表观基因组（epigenome）进行筛查就可以起到早期诊断的作用。目前已经开始在新生儿中进行这项工作了，只需要对从新生儿足底取来的一点血样进行分析就可以了。在很多国家都会将血样点在Guthrie卡（Guthrie cards）上，然后由医院或者卫生保健机构保存。英国伦敦大学玛丽女王学院（Queen Mary, University of London）的科研人员正在就这些血样进行检测，他们想知道每个新生儿之间的甲基化修饰水平有没有差异，同一个孩子刚出生时和三年之后相比，他的甲基化水平有没有差异。这些表观遗传学信息都与

我们的健康有关。

如果测序公司赌对了，那么基因组测序将成为一项非常普通的临床检测项目，甚至都有可能成为一项常规的体检项目。到时候我们除了能够得到一份基因组测序结果之外，也会定期得到一份更新的表观遗传学数据。

不过Kouzarides认为实现这一切还得依赖于对表观遗传学作用机制的深入理解和新技术的进步，因为在细胞里表观遗传学修饰（改变）事件无时无刻不在发生。



“你刚刚在上一秒看到的，到了下一秒也许就会变得面目全非了。”

——Tony Kouzarides

原文检索：

Vivien Marx. (2012) READING THE SECOND GENOMIC CODE. *Nature*, 491:143-145.

 筱玥/编译

OmicsLink™ 即用型 ORF 表达克隆

4套已构建表达克隆即订即得

助您迈出基因功能研究第一步



ORF 表达克隆的优势

- ◆ 将约20,000条人源基因插入到慢病毒载体（Lv105）、哺乳动物载体（M02）、穿梭克隆等4套载体中构成的现货ORF表达克隆，即订即得；
- ◆ 45,000条人源、小鼠、斑马鱼基因；
- ◆ 100多种适用于不同表达系统的表达载体；
- ◆ 50多种不同功能的蛋白标签；
- ◆ 保证表达框序列正确性。

ORF 表达克隆的应用

- ◆ 蛋白的表达纯化、细胞定位，用于对目的基因或蛋白的功能研究与分析。
- ◆ 原位杂交探针的制作，用于检测组织或器官的基因表达谱。
- ◆ 在蛋白功能研究过程中，用于shRNA和miRNA抑制基因的功能拯救实验。
- ◆ 高通量筛选，可用于功能基因组学、蛋白组学和系统生物学的前沿领域。

百态

Amazing Lives

蓝环章鱼通过弯曲肌肉 反射出短促的警告信号

它们或许微不足道，或许性情温和，但并不等于任人愚弄，这就是蓝环章鱼，一种拥有威力强大的毒汁喷射装备的头足类动物。所幸，如动物学家Lydia Mäthger所说，这种动物能向任何一种犯傻去纠缠它们的生物发出同等的警告，也算是海洋动物中的谦谦君子了。



Mäthger解释说，当蓝环章鱼受到侵犯时，它们会反射出大约60道闪光蓝环，以此作为警告对方的信号。而她正是通过拍摄这种海洋动物，才发现它们能在三分之一秒内反射出蓝环光的。为了揭示蓝环章鱼是如何完成这种迅捷的信号发送的，Mäthger决定进一步观察它们表皮上的蓝环。

据Mäthger介绍，头足类动物（如章鱼、乌贼等）是一类色彩极其艳丽的生物。它们有两种变色的方式。第一种方式

是利用色素细胞（一种如同小气球般的色囊），这种色素细胞能通过肌肉进行拉伸或压缩；第二种方式就是利用反光细胞（比如彩虹色素细胞（*iridophores*））。这种细胞由相互堆砌的薄板组成，能通过薄膜干涉反射光线，从而产生彩虹的颜色，这与肥皂泡薄薄的表面产生彩色光谱的情况非常相似。

Mäthger等人在位于马萨诸塞州伍兹霍尔的海洋生物实验室工作。基于这一背景，她首先对蓝环章鱼进行测试，看它们的彩虹色素细胞是否能灵敏地产生蓝色闪光。对此，她解释说，某些动物能用化学信号操纵其彩虹色素细胞的开关，因此我们打算观察一下，看看蓝环章鱼是不是也能这么做。于是，她将蓝环章鱼的皮肤样本浸在一系列被公认能影响其它头足类动物及鱼类的色素细胞和彩虹色素细胞的化学物质中，结果发现这些化学物质中没有一个是发生任何反应，也就是说，这种结构保留了其色彩，但不发生关闭的转变。对此，Mäthger总结说，蓝环章鱼的彩虹色素细胞在生理上是惰性的。

接着，Mäthger研究了彩虹色素细胞的光学特性。她猜测，蓝环章鱼的彩虹色素细胞如同其它头足类动物的一样，具有多层反射体的功能，因此若从不同角度来观察，就会呈现不同色彩。她解释说，以章鱼为例，从正常的视角来看，某些彩虹色素细胞呈现红色；但若是以不断倾斜的角

度来看，其颜色就会从绿变蓝，进而变成紫外光。Mäthger借助一台分光计的帮助，以不同的视角对蓝环章鱼的皮肤样品的光反射进行了研究，结果看到彩虹色素细胞呈现的是偏向紫外光谱端的紫移，这是多层反射体的特征变化。但是，由于其它同样拥有多层反射体的头足类动物发出的信号显得更为缓慢，因此蓝环章鱼必然有别的锦囊妙计来产生迅速的闪光。

为了发现章鱼如何“关闭”这个开关，Mäthger利用不同的显微技术仔细地研究了蓝环周围的皮肤结构。结果，她惊讶地发现，彩虹色素细胞被卷入了变形的皮肤褶皱中，并形成囊状物，而通过连接每个环的中心与边缘的肌肉的收缩作用，会导致这种囊状物产生关闭。当肌肉舒张的时候，围绕在环周的其它肌肉收缩，这个囊状物就会开放，暴露出彩虹色素细胞本身的闪光。在章鱼身上，环的任意一边都扩充了棕色的色素细胞，这也增强了彩虹色素细胞的反差。

因此，蓝环章鱼成功发出信号的关键是其高度弹性、肌肉发达的皮肤。Mäthger指出，这种信号呈现的方式简直是见所未见。同时，这种在肌肉的控制下呈现出快速而显眼的信号的方式对于其它食肉动物而言是一件好事，这能使得它们在遭受有毒生物的攻击之前就能获得警告。当然啰，这对章鱼自身也是一件好事，因为这能使它们免遭被吞食的命运。

原文检索：

Mäthger, L. M., Bell, G., Kuzirian, A. M., Allen, J. J. and Hanlon, R. T. (2012). How does the blue-ringed octopus (*Hapalochlaena lunulata*) flash its blue rings? *J. Exp. Biol.* 215, 3752-3757.

 文佳/编译

年长企鹅节省觅食精力 以抚养后辈



相较于身体尺寸来说，鸟类的寿命相对较长。一般而言，体型娇小的鸟类都会比相似尺寸的哺乳动物活得久，这意味着它们能持续繁殖至相对较大的年龄。据 Maryline Le Vaillant 及其来自欧洲多家研究所的同事解释说，所有繁殖中的动物都必须作出一个选择——是将精力耗费于自己的生存，还是耗费在它们的后代身上。对于较为长寿的动物来说，这种选择很可能促使它们在早年生活中更多地关注自己的生存，当然这得以其幼儿作为代价。但帝企鹅却似乎是个例外，那么它们是如何匀出精力照顾好自己的后代的呢？最近，Le Vaillant 及其合作者对较为年长的帝企

鹅（king penguin）的成功繁殖提出另一个可能的原因，即它们恐怕只是简单地擅长觅食和哺育幼儿而已，原因在于它们本身是优秀的潜水动物。

研究小组提出，在他们之前，并没有将成年的和潜水资质尚浅的帝企鹅进行潜水活动比较的先例。因此，他们南下去了印度洋的克罗泽群岛（Crozet Archipelago）。在这趟旅行中，研究人员分别记录下了5岁（年轻的哺育企鹅）和8-9岁（富有经验的哺育企鹅）的企鹅在进行觅食的茫茫历险之时的潜水深度和加速类型，从而评估它们的潜水成本。

结果，研究小组发现，这些年长和

年轻的企鹅在潜水时间和深度上基本都是相同的。于是他们开始关注每一只企鹅潜水过程中下潜和上浮时的腿部，结果注意到：在把两组企鹅置于同等运动量的情况下，年长企鹅在刚刚下潜时比年轻一代的同类更费劲，但在回到水面时却相对轻松。不过，年轻的企鹅在向更深处游弋时比年长的同类更为费劲，并在上升的时候仍然努力游动，直至最后50米为止。

对此，研究人员解释说，帝企鹅通常是由年长的（富有经验的）企鹅带领组队潜水，它们根据自身预测的潜水策略来调整吸入的空气量。因此，研究人员猜测，经验丰富的帝企鹅在潜水之前比新手吸入更多的空气，导致其浮力增加，所以在下

潜时必须更为卖力。

不过，这些老手们在回到水面时几乎不费吹灰之力。而新手则似乎在大多数潜水的时段都卖力游泳，以抵制阻力的作用。Le Vaillant等人表示，这可能与多种因素相关，包括它们尚未丰满的羽翼，拙劣的潜水姿势以及不那么直的潜水轨道等等，总之，是它们欠缺经验导致的。

研究小组最后总结道，年长的帝企鹅所采取的潜水策略显然会减少其游泳和上浮时的做功。这就潜在地使它们在关注孩子方面比年轻父母匀出更多精力，因而更成功。且不管这个结论是否准确，单从这个角度来解释帝企鹅的两全其美，倒也不失为一种有趣的思路。

原文检索：

Le Vaillant, M., Wilson, R. P., Kato, A., Saraux, C., Hanuise, N., Prud' Homme, O., Le Maho, Y., Le Bohec, C. and Ropert-Coudert, Y. (2012). King penguins adjust their diving behaviour with age. *J. Exp. Biol.* 215, 3685-3692

 文佳/编译

百态 · 频道

www.LifeOmic.com



A group of people are building a human pyramid against a cloudy sky with a bright sun. The pyramid consists of four people standing on the shoulders of others, with a fifth person at the top. The people are wearing casual clothing. The text is overlaid on the image in a bold, red font with a white outline.

合办专题专刊
网站广告合作
邮件群发推广

请致电 (020) 32051255