



◎本报记者 金凤

厌食、沮丧、失眠、烦躁、坐立不安……在《希波克拉底全集》中，西方医学奠基人希波克拉底将出现这一组症状的病症称为抑郁症。

抑郁症，即使在现代医学高度发达的今天，

仍被称为“21世纪最大的杀手”。

世界卫生组织数据显示，全球有2.8亿人患有抑郁症。近日，南京医科大学生殖医学国家重点实验室、药学院周其冈教授、朱东亚教授、厉延有教授联合研究团队发现了治疗抑郁症的新策略，并据此合成了一种能够快速起效的候选抗抑郁先导化合物。相关研究论文发表于《科学》杂志。

前两代抗抑郁药存在副作用

“抑郁症的发生与遗传、社会、心理、环境和生物化学等多种因素有关，是一种临床综合征，其病因尚不完全明确。长期以来，人类也一直没有找到专门治疗抑郁症的特效药，直到20世纪50年代。”论文通讯作者周其冈告诉科技日报记者。

抗抑郁药物的发现纯属意外。周其冈介绍，最初有医生发现，患者在服用治疗结核病的异烟酰异丙胍(以下简称异丙胍)后，心境、食欲及幸福感显著提升。

以异丙胍为代表的抑制单胺氧化酶发挥作用的药物，后来被视为第一代抗抑郁药物。异丙胍的发现激发了科学家开发抗抑郁药物的热情。很快，第二代抗抑郁药物的代表——丙米嗪被筛选出来。这一类药物当时被用来治疗精神分裂症。

最初无心插柳的两代抗抑郁药物都将药物靶点指向了5-羟色胺(5-HT)。“5-HT能调节我们的认知功能，尤其是情绪和情感。神经突触间隙的5-HT含量下降会令我们感到焦虑、沮丧，直至患上抑郁症。虽然第一代抗抑郁药物可

以抑制单胺氧化酶的活性，升高神经突触间隙5-HT的含量。但是单胺氧化酶在体内大量存在，抑制其活性会导致严重副作用，如在肝脏中也存在单胺氧化酶，如果对其进行抑制就会出现肝毒性。”周其冈说，“目前第一代抗抑郁药物异丙胍基本上已经退市，不再使用。”

对第二代抗抑郁药物的研究则发现，这类药物也主要是通过抑制5-HT转运子(SERT)和去甲肾上腺素转运子(NET)分别对神经突触间隙5-HT和去甲肾上腺素的重吸收，来升高5-HT和去甲肾上腺素的浓度，从而发挥抗抑郁作用，但是也有较多副作用。

“基于一系列发现，20世纪60年代，科学家们提出了经典的抑郁症‘单胺假说’：神经突触间隙可有效利用的单胺类神经递质浓度明显下降，会导致抑郁症；升高神经突触间隙单胺类神经递质浓度，主要是5-HT的浓度，可产生抗抑郁作用。”周其冈说，这一假说延续至今，目前学界公认的抑郁症主要致病机制依然是大脑中神经突触间隙的5-HT减少。

急需快速起效的抗抑郁新策略

“单胺假说”的确定，为抗抑郁药物的研发按下了快进键。20世纪80年代末，氟西汀上市。其抗抑郁效果更加显著，副作用更少，至今为临床一线抗抑郁药物，并被视为第三代抗抑郁药物。

“然而，基于‘单胺假说’开发的抗抑郁药物都有一个缺点，就是延迟起效。在临床上患者服用这些抗抑郁药物，需要2—4周才开始显现疗效，这严重阻碍了在重症抑郁患者急性发作期对其症状进行控制。此外，这一类药物有时仅对部分患者有效、疗效不稳定。”周其冈说。

这些弊端的由来，要从SERT抑制剂的作用

机制说起。周其冈介绍，这类抑制剂可以阻断5-HT能神经突触后组织如皮层和海马的SERT，激活5-HT受体，以此升高5-HT浓度，从而发挥抗抑郁作用。但问题是，它们在5-HT起源脑区则会起到相反的作用：在大脑中缝背核，大量的5-HT在这里合成再通过神经元发射到全脑，抑制剂升高了该区域的5-HT含量，但却激活了5-HT自身受体负反馈作用，导致5-HT能神经突触后组织的大脑皮层、海马等脑区突触间隙的5-HT减少，诱导抑郁。

“这就导致了SERT抑制剂需要等到大脑中缝背核5-HT自身受体脱敏后，才能显现抗抑郁

前三代抗抑郁药物都有一个缺点，就是延迟起效。周其冈团队开发的解偶联先导化合物ZZL-7能够快速起效，有可能克服第三代抗抑郁药物依赖于5-HT自身受体脱敏的缺陷，发展成为全新一代快速抗抑郁药物。

效果。另外，中缝背核5-HT自身受体脱敏的不稳定，就导致了部分患者无效、疗效不稳定等其他缺陷。”周其冈说。

如何找到一个安全、快速、有效的抗抑郁新策略？2009年，周其冈团队受到了一项研究的启发。该研究发现大脑中缝背核神经元型一氧化氮合酶(nNOS)和SERT能相互作用，并且论证了nNOS能影响SERT在细胞膜上的表达，可惜其病理学和药理学意义没有被意识到。

“拆散”两个蛋白成快速抗抑郁关键

基于前期的积累，周其冈团队将研究目标集中在大脑中缝背核的5-HT能神经元的体树突。在这里，nNOS与SERT“亲密无间”。而且，在小鼠实验中，该团队发现它们的相互作用成为诱发抑郁症的帮凶。

“我们让健康的小鼠处于慢性应激环境里，例如把它们放到小瓶子里或者在笼子里释放小鼠天敌的气味等，小鼠就会变得警觉、害怕，过了一个多月，小鼠就抑郁了。”周其冈说，他们研究发现，慢性应激后，小鼠大脑中缝背核的5-HT能神经元的体树突中，SERT与nNOS之间的相互作用增加了，而且SERT从细胞膜上掉了下来。这导致细胞间隙5-HT浓度增高，激活5-HT自身受体负反馈，诱发抑郁。

该团队尝试了一种新方法，他们将“亲密无间”的SERT与nNOS拆开，增加中缝背核细胞膜中的SERT，减少细胞间隙的5-HT，降低负反馈，刺激5-HT能神经元放电，导致5-HT能神经突触后组织的突触间隙5-HT浓度急剧增加。这种方法不依赖于5-HT自身受体脱敏，可发挥快速抗抑郁作用。

根据这个新靶点，该团队合成了SERT-nNOS解偶联先导化合物ZZL-7。“SERT

2011年，周其冈团队注意到nNOS在大脑中缝背核高密度表达，并且SERT-nNOS高度共定位，也就是说同在大脑中缝背核5-HT能神经元的体树突部位，只要有nNOS，基本就有SERT，反之亦然；而在5-HT能神经突触后组织基本不存在SERT-nNOS共定位。他们意识到，大脑中缝背核的SERT-nNOS高度共定位，可能为诱发抑郁症提供了推手。自此，该团队开始了漫长的探索之旅。

和nNOS之间偶联相当于手拉手，我们模拟了一个SERT的‘假手’与nNOS的‘手’结合，所以SERT的‘真手’与nNOS的偶联就被阻断了。”周其冈说，在为小鼠注射ZZL-7后的2小时，这一化合物发挥了抗抑郁作用。

“小鼠在悬尾实验、强迫游泳实验中的活动时间增加了，这意味着它们的行为绝望减少；同时小鼠喝水的比例也增加了，这表明小鼠能体验到快感。”周其冈认为，这说明SERT-nNOS解偶联先导化合物ZZL-7能够快速起效，有可能克服第三代抗抑郁药物依赖于5-HT自身受体脱敏的缺陷，发展成为全新一代快速抗抑郁药物。

十年磨一剑，终于找到治疗抑郁症的新靶点，但在周其冈看来，这只是万里长征的第一步。“基于一个靶点研发药物，往往需要十年以上，耗资几亿元，需要大量的安全评价和药物筛选，特别是要找到特异性好、成药性高的化合物。例如药物进入人体后，要考虑让其只跟SERT或者nNOS结合，而不与其他蛋白发生作用，这样才能在具备成药性的同时，尽量避免副作用。”周其冈表示，开发安全有效的快速抗抑郁药物，并使其进入临床治疗仍是他们未来的主要任务。

短链脂肪酸可为血管钙化“踩下刹车”

◎衣晓峰 本报记者 刘传书

11月20日，科技日报记者从深圳市人民医院获悉，该院心内科主任董少红教授团队发现补充短链脂肪酸(丙酸钠)、粪菌移植或者嗜黏蛋白-阿克曼氏菌移植，有助于维持肠道微生物的稳态，减少脂多糖的产出，以保护黏膜屏障完整性，防止肠道“渗漏”，抑制炎症反应，最终为血管钙化的进程“踩下刹车”。

作为常见的以血管壁异位钙盐沉积为特征的病理表型，血管钙化可导致血管顺应性降低、动脉壁增厚、管腔狭窄、斑块不稳定和

斑块破裂，进而引发一系列心血管疾病和不良的心脑血管事件。目前，临床尚无有效药物对抗血管钙化。

董少红介绍，短链脂肪酸是在结肠中经特定厌氧菌发酵膳食纤维而形成的代谢产物。短链脂肪酸源于肠道微生物，又可调节肠道微生物的内稳态。一旦肠道微生态失衡，就会破坏肠道屏障的完整性，导致革兰氏阴性细菌细胞壁中的脂多糖和有害代谢产物渗入人体循环，诱发机体慢性炎症反应，并带来血管内皮功能障碍、动脉粥样硬化、心力衰竭和高血压等一系列心血管疾病。

曾有研究发现，短链脂肪酸、肠道微生物群、炎症与血管钙化之间关系密切。董少红团队认

血管钙化可导致血管顺应性降低、动脉壁增厚、管腔狭窄、斑块不稳定和斑块破裂，进而引发一系列心血管疾病和不良的心脑血管事件。董少红团队研究发现，通过短链脂肪酸重塑肠道菌群，有望改善肠道屏障功能，减轻炎症反应，并阻止血管进一步钙化。

为，通过短链脂肪酸重塑肠道菌群，有望改善肠道屏障功能，减轻炎症反应，并阻止血管进一步钙化。

董少红团队研究发现，血管钙化患者血浆和粪便中的短链脂肪酸乙酸盐、丙酸盐、丁酸盐与钙化严重程度呈负相关；进一步校正混杂因素后，逻辑回归分析发现血浆和粪便中的短链脂肪酸，尤其是丙酸盐、丁酸盐与钙化严重程度呈独立负相关，表明短链脂肪酸是遏制血管钙化的有

医线传真

冬季流行性疾病高发 专家呼吁理性备药、用药

◎本报记者 张佳星

随着冬季的到来，流感等呼吸道传染病的流行风险加剧，不少人纷纷开始囤药。日前有报道称，“石家庄部分药店的连花清瘟胶囊已断货”“感冒类药品销售量大幅上涨”。

那么，对于普通公众来说，是否有必要囤药？如果有相关症状，如何更合理用药呢？科技日报记者采访了相关专家，梳理了几个实用小建议。

无需囤药，专家教你对症用药

“囤”是不可取的，因为囤是大量、非理性的抢购。”中国中医药继续教育智库海外特聘专家董亚峰表示。武汉同济医院呼吸与危重症医学科主任医师刘辉国教授持同样的观点。他告诉记者，常备一些药品是有必要的，但不应该囤药。“家里有老人幼童、有基础病患者的，备的药要有所区别。”刘辉国说。

在出现流感等呼吸道传染病症状时，该如何对症用药呢？“秋冬季患感冒后很容易出现咳嗽、痰多等症状，可以服用止咳化痰的药物，比如切诺按柠蒎肠溶胶囊、复方甘草合剂等。”刘辉国说。

“发生病毒感染后，往往出现发烧症状。”董亚峰表示，科学使用退烧药也非常关键，比如药物布洛芬的生效时间比较精准，一般在6—8小时，通过定时给药可以较为精准地控制体温。

针对流鼻涕这一症状，刘辉国介绍，复方感冒药中会含有相关成分，通过减轻鼻腔充血，减少鼻腔渗出物来对症治疗。此外，通过生理性海水鼻腔喷雾剂喷鼻子、洗鼻子，也可以减轻鼻腔充血、流涕症状。

如果只是感觉浑身酸痛、食欲下降，我们该如何应对呢？刘辉国认为，一些中成药可起到清热解暑、扶正祛邪的作用，出现上述情况可以通过服用中成药调节免疫力进行改善。

刘辉国表示，上面提到的药只需要准备两三种就可以。

别盲目用药，出现这些情况及时就医

“如果感染呼吸道病毒后症状较轻，一般情况下，在几天内就能恢复。”董亚峰说，一般发烧也就3天左右。如果3天后体温还没有降下来，最好去医院验血，如果中性粒细胞高的话，说明有炎症感染，建议配合抗生素治疗。

“如果咳嗽严重导致胸痛，特别是老年人在服用一般止咳药后，症状不见好转，就要到医院开中枢类止咳药。”董亚峰补充道。

刘辉国也表示，如果患者胸闷气喘症状非常严重，仅在家里靠药物治疗肯定是不行的，一定要及时到医院就诊，以判断病因。这种情况有可能是由哮喘造成的憋气，需配合思明润(诺达特罗莫米松吸入粉雾剂)、思卓润(诺达格莫吸入粉雾剂)等哮喘类药物治疗，如果是肺部感染则要进行抗感染治疗。

别把隐形眼镜戴成“隐形杀手”

◎本报记者 李禾 实习记者 李绍宇

近日，一名长期佩戴隐形眼镜的女子突发眼睛刺痛无比，出现了眼红、眼干、畏光等症状。就医后，某医院眼科医生发现，该女子的眼角膜出现了水肿、缺氧的情况。该女子最终被确诊为双眼睑缘炎、双眼角结膜炎、双眼干眼症。所幸因为治疗和就诊及时，这些病症并未对她的视力造成过大的不良影响。无独有偶，近年来因为不当佩戴隐形眼镜导致眼疾的新闻屡见不鲜，部分病例远比该女子的症状严重，甚至有人出现了濒临失明的情况。

这不仅导致了人们对于隐形眼镜安全性的担忧，也引发了对如何健康、科学地佩戴隐形眼镜的思考。

中南大学爱尔眼科学院博士生导师、爱尔眼科角膜病研究所所长李绍伟教授在接受科技日报记者采访时表示，长期、长时间地佩戴隐形眼镜容易造成角膜缺氧，导致眼部乳酸堆积、角膜上皮细胞受到损伤、眼部抵抗力下降，进而引发各种眼部炎症。此外，佩戴隐形眼镜时，蛋白质、黏蛋白等泪液中的沉淀物会黏附在镜片上，成为真菌、细菌生长的温床。“在使用过程中，如果没有对镜片进行良好的清洁处理，就容易发生感染。”李绍伟说。

那么，如何健康、科学地选择、佩戴隐形眼镜，避免其成为健康的“隐形杀手”呢？

在隐形眼镜的选择上，要选择合规、优质的隐形眼镜，还应尽量选择简单、无色的普通隐形眼镜，不能佩戴过期的隐形眼镜。李绍伟表示：“消费者应该从具备经营许可证的医疗器械经营企业购买隐形眼镜，切勿购买不正规的产品。”

李绍伟表示，在首次佩戴隐形眼镜前需要先去正规医院做眼部检查。配镜前，要提前进行散瞳验光，选择度数合适的隐形眼镜。李绍伟建议，佩戴隐形眼镜每隔半年须做一次专业验光和眼健康检查，及时监控眼镜度数的变化。

在佩戴隐形眼镜时，要把握好佩戴时间。李绍伟表示，一般来说隐形眼镜的日常佩戴不得超过8小时，然后就应该摘下隐形眼镜，让眼睛得到充分的休息和放松。隐形眼镜佩戴过程中，如果眼睛出现不适，就应该立即停止佩戴。

此外，李绍伟建议，以下4种人，包括上班族或学生等长时间用眼的人群，交警或体育老师等经常参加室内外运动的人群，处于孕期或哺乳期的女性，出现眼结、结膜和角膜炎急性感染等疾病的病人，都应当尽量不佩戴隐形眼镜。



本版图片由视觉中国提供

