

Summer 2020 Issue ■ Chinese Translation

横跨麻醉学与精神病学的边缘科学

Boris D. Heifets MD, PhD

Assistant Professor

Department of Anesthesiology, Perioperative & Pain Medicine

Stanford University School of Medicine

方婧涵 杨宛凝 译 张炜 韩如泉 校

当我在术晨见到患者时，有时会开玩笑：“我保证你回到家人身边的时候，至少和我遇见你时一样好”。这种沟通方式可以使患者放松，消除其对麻醉风险的担忧，也不再对手术过分紧张。作为麻醉医生，我知道哪些指标对患者有利，但也常常在想，或许我们在不知不觉中把成功的门槛定得太低了。使用最强大的改变意识的药物，不应只是期望术后它会消失得无影无踪。我们正坐拥一个尚未开发的金矿，可以通过针对性的生理学和药理学研究，来维持药物的治疗效果。

如果单一药物发挥的疗效能持续数年这一说法听起来有些牵强，那我们不如来想想近期精神药理学在治疗精神疾病中的革新吧。亚甲二氧基甲基苯丙胺（3,4-methylenedioxymethamphetamine, MDMA）、裸盖草碱和氯胺酮，前两种虽仍被列为美国管制（特殊）药品监督管理局（Drug Enforcement Administration, DEA）的Ⅰ类成瘾性药物，但仍在积极地进行抑郁症和创伤后应激障碍（Posttraumatic Stress Disorder, PTSD）^[1]的第三阶段临床试验，且均具备一个显著的特性：单次高活性的药物就可以明显提高症状缓解率，且作用时程远超体内可检测到的药物水平^[2, 3]。了解确切的机制是实现精确治疗的第一步^[1, 4]。

“单次冲击疗法”最好的例子是MDMA的临床试验。MDMA，或称“摇头丸”，是一种苯丙胺替代剂，属娱乐性毒品，可产生欣快感、幸福感，尤为特别的是，它可以产生共情及强烈的社会连通性^[5]。在20世纪70年代，加利福尼亚的精神病学家开创性地将MDMA作为心理治疗的辅助药物^[6]。后来逐渐发展为无处方销售，并在国内的娱乐场所滥用，这引起了DEA的注意。在1985年的一次紧急会议上，DEA审议了医生、科学家和司法机构的陈述，将MDMA列入I类药物，属于无医疗用途的成瘾性药物。此后，非营利性团体开始资助、组织并开展随机安慰剂对照试验，重点评估MDMA对PTSD的辅助治疗效果。到2011年，第一次临床试验取得了巨大的成功。在接受MDMA辅助心理治疗后的两个月内，大约80%的重症PTSD患者得以治愈和改善；值得注意的是，在接下来的4年随访中，疗效依然存在^[7-8]。随后的试验也支持了这一结论，2017年，美国食品药品监督管理局（Food and Drug Administration，FDA）将MDMA辅助心理治疗列为“突破性疗法”。

MDMA确实可以改变PTSD的治疗方式，但它不是一个理想方案。MDMA有明显的成瘾性，长期使用可引起神经、精神和心血管并发症^[9]。我们试图利用神经学的机制，将MDMA的疗效、亲社会效应与其成瘾性相分离^[10]。MDMA与5-羟色胺（serotonin，5-HT）和多巴胺（dopamine，DA）再摄取转运蛋白（分别为SERT和DAT）具有高亲和力。它既能抑制单胺类再摄取，又能驱动反向转运，从而导致超生理水平的神经递质释放。MDMA也会导致其他神经物质如催产素的释放，后者与5-HT和DA一样，与亲社会行为有关。但其中哪种神经介质及其如何在脑中产生MDMA的各种行为效应，目前尚不清楚。我们基于最新的研究结果^[11]，推测MDMA释放的5-HT作用于伏隔核（nucleus accumbens，NAc），这可以解释MDMA的亲社会效应，但不能解释其成瘾特性。

我们建立了小鼠模型，并利用脑区特异性药理学、转基因操作、电生理学和体内钙显像进行机制研究。我们从药物微注射实验和SERT基因敲除小鼠的研究中，一致发现，MDMA作用于NAc内载有5-HT受体的SERT，这足以解释MDMA的亲社会效应，而MDMA的非社会性药物效应则是由NAc中的DA通路介导的。我们对小鼠进行体内钙成像，NAc中的5-HT能传入神经优先活跃，MDMA通过SERT的逆向转运机制来作用于这些终端。

参与临床试验的医生推断，MDMA的持久效果源自急性效应，其激发了患者的开放性和社会性^[2, 11]。该设想强调了MDMA在触发长期神经和行为适应方面中急性效应的重要性，为机制研究提供了时间节点。我们的研究为此提供了方向——NAc。对此，我们利用电刺激刺激传入神经纤维，记录小鼠大脑中不同NAc神经元亚型的突触电流，结果发现，使用MDMA可长期抑制兴奋性突触（long-term depression, LTD）。我们还发现，该LTD需要激活5-HT1b受体，与d-氟苯丙胺（一种选择性5-HT释放药物）相类似，且不需要激活催产素受体。这些结果与我们的行为学数据完全一致：MDMA诱导的亲社会行为被作用于NAc的5-HT1b受体拮抗剂阻断；这一行为与d-氟苯丙胺类似；完全独立于催产素受体通路。基于这些数据我们推测，在心理治疗中，5-HT1b受体激动剂或直接使用d-氟苯丙胺，可能产生与MDMA类似的治疗效果，而不具有成瘾性。

我们的研究为阐明心理治疗中亲社会效应的生理学机制拉开了序幕。MDMA只是其中的一个例子。氯胺酮是手术室常用药物，因被广泛用于速效抗抑郁而声名鹊起，并在FDA的批准下成为几十年来第一个具有新型机制的抗抑郁药。早期的研究给我们带来了希望，药柜（或呼吸机）中的某些药物可能对精神疾病有着快速且持久的治疗效果，如N₂O^[12]、异氟烷^[13]和丙泊酚^[14]。我们需要动物模型和临床试验来进一步揭示其中的神经生理学和药理学奥秘。用精准的药理学工具再现这些生理状态，辅以新兴的无创脑刺激技术，将为精神疾病的诊治和麻醉学领域的发展开创新的无限可能。

参考文献

[1] Heifets, B.D.&Malenka, R.C.Disruptive Psychopharmacology. JAMA Psychiatry (2019)
doi:10.1001/jamapsychiatry.2019.1145.

[2] Mithoefer, M. C., Grob, C. S. & Brewerton, T. D. Novel psychopharmacological therapies for psychiatric disorders: psilocybin and MDMA. Lancet Psychiatry 3, 481–488 (2016).

[3] Berman, R. M. et al. Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. Biol. Psychiatry 47, 351–354 (2000).

- [4] Icaza, E. E. & Mashour, G. A. Altered states: psychedelics and anesthetics. *Anesthesiology* 119, 1255–1260 (2013).
- [5] Greer, G. & Tolbert, R. Subjective Reports of the Effects of MDMA in a Clinical Setting. *Journal of Psychoactive Drugs* 18, 319–327 (1986).
- [6] Passie, T. The early use of MDMA (‘Ecstasy’) in psychotherapy (1977–1985). *Drug Science, Policy and Law* 4, 205032451876744 (2018).
- [7] Mithoefer, M. C., Wagner, M. T., Mithoefer, A. T., Jerome, L. & Doblin, R. The safety and efficacy of $\pm$ 3,4-methylenedioxymethamphetamine-assisted psychotherapy in subjects with chronic, treatment-resistant posttraumatic stress disorder: the first randomized controlled pilot study. *J Psychopharmacol* 25, 439–452 (2011).
- [8] Mithoefer, M. C. et al. Durability of improvement in post-traumatic stress disorder symptoms and absence of harmful effects or drug dependency after 3,4-methylenedioxymethamphetamine-assisted psychotherapy: a prospective long-term follow-up study. *J Psychopharmacol* 27, 28–39 (2013).
- [9] McCann, U. D. & Ricaurte, G. A. Effects of MDMA on the Human Nervous System. in *The Effects of Drug Abuse on the Human Nervous System* 475–497 (Elsevier, 2014). doi:10.1016/B978-0-12-418679-8.00015-0.
- [10] Heifets, B. D. et al. Distinct neural mechanisms for the prosocial and rewarding properties of MDMA. *Sci Transl Med* 11, (2019).
- [11] Walsh, J. J. et al. 5-HT release in nucleus accumbens rescues social deficits in mouse autism model. *Nature* 560, 589–594 (2018).
- [12] Nagele, P. et al. Nitrous Oxide for Treatment-Resistant Major Depression: A Proof-of-Concept Trial. *Biol. Psychiatry* 78, 10–18 (2015).
- [13] Weeks, H. R. et al. Antidepressant and Neurocognitive Effects of Isoflurane Anesthesia versus Electroconvulsive Therapy in Refractory Depression. *PLoS ONE* 8, e69809 (2013).

[14] Mickey, B. J. et al. Propofol for Treatment-Resistant Depression: A Pilot Study. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 21, 1079–1089 (2018).