

# 浙大学者《自然》发文揭示快乐神经递质受体工作机制 有助研制更好疗效的抗抑郁药物

你是否想过,你的开心或难过可能是身体内的一些微小化学物质在发挥作用? 这些化学物质是如何影响人们的情绪,在大脑中发挥神奇的作用呢?

近日,浙江大学医学院、良渚实验室、医学中心张岩研究员团队与合作者,通过3年的联合攻关,成功解析了不同化学物质和多种血清素受体亚型的精细三维结构,并详细阐述了血清素和化学药物在人体内发挥作用的机制,对药物开发选择精准靶标具有积极作用。这一研究于3月25日刊发在国际顶级期刊《自然》上。

血清素、多巴胺、内啡肽,是人类快乐最重要的三种物质。其中,血清素又名5-羟色胺(5-HT),是一种可以产生愉悦情绪和幸福感的信使分子,因此也被称为“快乐激素”,是一种被广泛研究的神经递质,几乎影响到大脑活动的每一个方面:从调节情绪、精力、记忆力到塑造人生观。中枢神经系统血清素含量变化,功能异常可能与精神病、偏头痛等多种疾病的发病有关。

血清素必须通过相应的受体的介导方能产生作用,其受体在人体中有十几种不同亚型,包括血清素受体1A、1B、1D、1E等,分布在不同的脑区,介导兴奋性和抑制性的神经传递。

已有的研究发现,血清素与其受体结合能够产生幸福感,使人远离焦虑。血清素受体1A是临床药物靶向最为集中的受体亚型,是临床治疗精神分裂和抑郁症的药物阿立哌唑的主要药物靶标。血清素受体1D与血清素受体1B具有高度序列同源性,同时也是曲坦类抗偏头痛药物的作用靶标;血清素受体1E与记忆有关。此外,即使大脑没有分泌血清素来激活其受体,人体也会保持一定的幸福感。

为此,浙大科研人员对具有显著特性的血清素受体1A开展了研究。他们发现,血清素受体的信号传导复合物像一捆树枝插在由磷脂构成的细胞膜上,在细胞外形成一个“雷达状”的接收器,负责抓取前来投递的信号,并传送到细胞内。

“看到这,与我们团队此前解密的G蛋白偶联受体依旧具有相似的结构特征。”张岩解释,随着进一步实验,他们在血清素受体的信号传导复合物中首次发现细胞膜组成部分的磷脂,竟然也在这个结构内。

这是一个令人激动的发现。原本磷脂只是固定血清素受体的“钢筋混凝土”,那么它到底在其中扮演什么角色呢? 浙大研究人员发现,这些“插入”的磷脂发挥着分子胶水的作用,增强受体和下游信号之间的相互作用。与此同时,科研人员还发现,胆固醇也在血清素受体中发挥着类似磷脂的作用。“这一发现,解释了血清素是如何激活血清素受体,为何没有配体激活时血清素受体还有比较高的基础活性,并对一直以来困惑科学界的细胞膜能够调控血清素受体作了解答。”

此外,在对决定能否将信息传递到细胞内的第六号螺旋的研究中,张岩团队发现,相较于其他已知G蛋白偶联受体,血清素受体1A的第六号螺旋更长。“这条大长腿,能够与下游更好结合,有利于信号的传达。”

对于靶标解构的清晰破译,为研发更好药物夯实了物质基础。“我们常说一把钥匙开一把锁,要让钥匙开锁,首先要了解清楚锁芯长什么样。”张岩说。

然而,当前国内外对神经类药物开发,常常是胡子眉毛一把抓,虽然能够产生积极效果,但随之而来的是一连串副作用。例如吃了一些抗精神分裂和抗抑郁药物后,患者会嗜睡并且体重增加。

为此,在对血清素的系统研究中,联合科研团队还对能激活托血清素受体1A的第三代精神分裂治疗药物阿立哌唑开展了研究。科研人员发现,由血清素和阿立哌唑分别去激活5HT1A受体时,后者在扣动“快乐产生”的扳机后,产生反应的速度更慢。

“我们还揭示了药物作用在不同受体下的结构功效关系,清晰地展示了阿立哌唑为什么激活血清素受体1A的能力比激活1D或者1E的能力强,接近100倍,解释了血清素为什么是万能钥匙,能够同时激活众多不同血清素受体。”张岩说。过去的药物研发常常需要靠运气开展筛选,如今可以通过锁芯的解构开展设计。未来,随着研究的不断深入,类似一把钥匙开多把锁的更好疗效、更少副作用的抗抑郁药物研制,将不再只是梦想。

本报记者 林洁 通讯员 柯溢能



## 疫苗接种 全民发动

日前,在台州温岭市新河镇卫生院里,市民在填写《健康信息承诺书》、核对健康和身份信息信息后,免费接种新冠肺炎疫苗。

新河镇在700多名防疫群带头接种后,积极做好宣传发动工作,接下去将大规模开启全民免费接种工作,在人群中逐步建立起免疫屏障,从而阻断新冠肺炎的流行。 林绍禹

# 全国基本实现健康码“一码通行” 建成互联网医院超1100百家

日前,国家卫健委规划司司长毛群安在国家卫健委新闻发布会上说,目前全国基本实现“一码通行”,下一步将进一步推广完善健康码的管理,确保健康码管理全国政策一致、标准统一。

同时,积极推动通过技术手段将核酸检测、疫苗接种、是否去过中高风险地区信息自动整合到健康码里,无须本人填报。这些工作,各地正在进行中。

毛群安介绍,国家卫健委通过基础数据的互认共享,会同国务院办公厅电子政务办公室等部门,制定了健康码管理与服务的制度,明确了赋码和转码规则,清理规范现有的各类疫情防控码,原则上一个省(区、市)只保留一个统筹建设的健康码,全国目前基本实现了健康码的“一码通行”。

为了便利个人申领和使用健康码,国家卫健委明确提出了相关举措。个人凭全国一体化政务服务平台防疫健康码显示的“无异常”信息或各地健康码“绿码”,即可在交通卡口、居住小区、车站、机场、港口、客运站、轮渡和开放运营的码头、医院、公园等地通行,无须申领和出示到访地的健康码。

完善老年人、未成年人等特殊人群使用健康码。各地健康码要完善健康码亲友代办、一人绑定多人等功能,支持用同行家人、朋友的智能手机来代领健康码,方便不太习惯使用智能手机的群体出行。同时,允许纸质的健康码“绿码”或“无异常”通行。

此外,经本人授权,可以通过查询身份证件等方式授权工作人员代查健康码,方便不使用智能手机的群体出行。有条件的地区和场所要为不使用智能手机的老年人等群体设立“无健康码通道”。

要加强健康码数据安全,坚决防止数据的泄露。

在发布会上,毛群安还表示,“互联网+医疗健康”发展的政策效益日益显现。据不完全统计,目前7700余家二级以上医院建立起了预约诊疗制度,提供线上服务,全国建成互联网医院已经超过1100家。目前,国家全民健康信息平台基本建成,并投入试运行。

毛群安介绍,自国务院办公厅《关于促进“互联网+医疗健康”发展的意见》印发后,国家卫健委先后出台了“互联网+医疗健康”便民惠民的10项服务30条措施、互联网诊疗和互联网医院管理办法、远程医疗服务管理办法、智慧医院建设等相关文件。同时,还协调联动有关部门相继推出了10多项配套政策。

国家医保局医药服务管理司司长熊先军介绍,在医保支付方面,目前已经明确将符合条件的互联网医疗机构为参保人提供的常见病、慢性病线上复诊服务纳入医保基金的支付范围。参保人如同在实体医疗机构就诊一样,可以刷卡结算。国家医保局明确设立“互联网+医疗服务”价格项目的基本条件,坚持线上线下同类服务合理比价的基本原则。

据了解,目前,“互联网+医疗服务”项目的类别主要涉及互联网复诊、远程会诊、远程监测等,北京、上海、江苏等地部分医疗机构实现医保患者在家问诊、线上支付、药品配送到家,天津、黑龙江等地及时将符合条件的互联网医疗机构纳入协议管理范围,辽宁等多个省市全面推广医保电子凭证,山东、福建等地实现了处方开药事前提醒、事中审核、事后监管一体化。 综合

## “外科手术中的珠峰”也能微创

新一代达芬奇机器人让手术如虎添翼

手术过程中,主刀医生无需碰“刀”,只需操控控制杆就能游刃有余地精准微创切除病灶。浙江大学医学院附属邵逸夫医院普外科副主任梁霄主任医师日前完成了一台非常“特殊”的微创手术——被称为“外科手术中珠峰”的胰腺十二指肠肠切除术。

据悉,这台手术是梁霄完成的个人第200例机器人手术,也是浙江省首次单人突破200例机器人辅助肝胆胰外科手术。

## 20多厘米刀口的开放手术 几个小洞即可解决

上海的张女士在上海一家三级甲等医院检查发现胰腺钩突部位肿瘤后,被告知需要进行刀口长达20多厘米的开腹手术。

得知梁霄擅长肝胆胰肿瘤微创治疗,张女士慕名来到浙大邵逸夫医院。“患者的肿瘤位置非常特殊,夹在两根人体粗大的静脉和一根关乎全部小肠营养的大动脉之间。手术过程需要不偏不倚,过了可能导致大血管破裂,轻者掉半条命,重则性命垂危。如果手术畏手畏脚,这么‘刁钻’的位置极有可能导致肿瘤残余,严重影响治疗效果。”梁霄分析说。

面对传统手术过程中的一道道坎儿,梁霄决定采取当下最顶尖的达芬奇XI机器人辅助下为张女士扫除病灶。

手术当天,梁霄在操控台前,灵活地操纵着达芬奇XI机器人的机械臂。历时3个多小时,患者腹部仅打了五个小洞,出血不到50ml,手术过程非常顺利。

术后第一天,得益于团队加速康复外科理念的贯彻执行,恢复效果非常好。张女士原本以为的伤口疼痛并没有出现,并且可以开始下床活动。一周后即出院。

## “浙江第一”的背后 是不断突破自我的创新

“对外科医生来说,必须第一时间把握新技术新趋势,才有可能在所属领域不断攀登高峰。”梁霄坦言,浙大邵逸夫医院肝胆胰外科在国际著名微创外科开拓者蔡秀军教授的带领下,一直紧跟时代步伐,从最早引进腹腔镜微创技术到全面迈进机器人时代,整个团队不断创新突破,在国内外微创外科领域占有一席之地。

最新一代达芬奇机器人的引入,让浙大邵逸夫医院微创外科“如虎添翼”。2020年12月17日,最新的达芬奇XI手术机器人运抵邵逸夫医院,成为浙江省公立综合性三级甲等医院中首台第四代达芬奇机器人,浙大邵逸夫医院也成为当时浙江省唯一一家拥有两台达芬奇机器人的医院。

在普外科领域,绝大部分手术都可以进行机器人辅助手术。梁霄介绍说,使用机器人辅助,就像钢铁侠穿上了盔甲,外科医生不会因此手脚笨拙,反倒能在“铠甲”的帮助下看得更清楚,操作更精细,有传统外科开腹手术和腹腔镜手术所不能企及的优势。

随着患者对微创要求越来越高,梁霄还率先开展了世界首例机器人单孔左半肝切除。“机器人单孔腹腔镜手术是近年新起的微创术式,在传统腹腔镜手术的基础上,这个术式能将手术创伤降低到更小且兼顾美观。”梁霄说。

本报记者 林洁 通讯员 李文芳

## 少年半夜练“电竞” 白日哈欠连天 专家:睡眠障碍持续 需及时就医

浙江省人民医院精神卫生科近半年来门诊中超两成是学龄青少年,就诊原因多与玩游戏、厌学相关。其中,有梦想成为“电竞选手”几近走火入魔者,15岁的小袁就是其中一位。

小袁念初中,原本乖巧懂事,成绩在班里一直处于中上水平,平时喜欢玩网游。自电子竞技被列入亚运会比赛项目,他开始把大量的精力投入到其“事业”中,不惜挑灯夜战,随之而来的是他白天在学校上课或看书,做题时老是打哈欠,注意力集中不了,成绩也明显下降。这学期开学后,小袁直截了当向父母提出休学,想专门去上电竞的培训班,父母完全不能接受。

在诊室,父子俩各抒己见后,该院精神卫生科主任苏衡表示:“诚然,我们也不必把这种现象视为洪水猛兽,对他们要因势利导,一味地打压、否定,只会起到负面作用。”

苏衡将平时摘录的电竞选手培训、测试等相关报道给小袁看,让其自我掂量掂量。“要求这么高?万里挑一啊!”仔细阅读后,小袁慢慢地像泄了气的皮球,垂下头。

苏衡趁热打铁,进行心理疏导,而要让小袁逐步回到正常的生活状态,当务之急是解决其目前混乱的作息与睡眠问题。经过睡眠检测发现,小袁睡眠效率只是勉强超过50%,快动眼睡眠的占比更是10%都不到。检测证实其睡眠质量确实不佳,要想提升其学习效率,除了针对性地改善他的睡眠、焦虑情绪,或还得给予药物等治疗。

浙江省康复医学会睡眠障碍专委会主任委员、浙江省人民医院精神卫生科学术带头人于恩彦教授表示,从父母与孩子长期争执看,他们作息不规律(孩子深夜操练,父母经常查岗)及焦虑情绪,影响到了睡眠质量,从而易损害身体健康。

现代人拼学业、事业引起睡眠障碍的越来越多。失眠可以表现为入睡困难或早醒,也可以表现为睡眠不实(觉醒过多过久)或睡眠变浅(缺少深睡),以及诸如注意力不集中或记忆障碍等日间功能损害。现在睡眠监测评估睡眠的客观检查,可更好地为下一步治疗提供依据。

于恩彦提醒,如果睡眠障碍持续超过1周以上,无法通过休息和作息调整等方法改善,建议及时到医院精神卫生科等专科就诊,拖延时间越长,重建睡眠周期的难度就越大,且还容易影响到身体的免疫力等。

“治疗包括药物治疗及心理治疗等多种方式。药物可以快速改善焦虑症状,且目前的药物副作用少,还是比较安全的。同时辅以心理干预和物理治疗会更好,心理干预会解决好失眠背后的根本心理动因,物理治疗则副作用更少,安全性更高。”于恩彦说。

宋黎胜

## “小眼睛、大世界”走进校园



3月23日,浙江省眼科医院(温医大附属眼视光医院)杭州院区联合中国科学技术协会、浙江省科学技术协会把“小眼睛、大世界”眼健康流动科普馆搬到了杭州市西湖第一实验学校。

讲座上,浙江省儿童青少年近视防控工作指导中心宣讲团专家、浙江省儿童青少年眼健康科普馆副馆长陈岩深入浅出地阐释了眼球结构、近视的原因以及如何预防近视等知识,并与孩子们进行了眼健康知识竞赛问答。大家积极思考,踊跃地举手发言,现场气氛热烈。

讲座后,孩子们在医生、志愿者的引导下,进行了不同主题的互动体验,感受“眼睛”的神奇魅力。在眼睛结构大比拼区域,孩子们认识眼球结构,拆装拼接大眼睛模型,边玩边学,收获满满。互动视力检查初体验区则排起了长龙,孩子们在志愿者的指导下,有模有样地操作着电脑验光仪,为小伙伴检测视力,俨然一副“小小验光师”的模样。在“字”眼“字”语”成语大比拼区域,孩子们认真寻找带“眼”字的成语,玩得亦乐乎。

现场还设置了“导盲随行”体验环节,孩子们戴上黑色眼罩,两人一组体验盲人行走。孩子们通过亲身体验盲人的不便,充分认识到爱护眼睛健康的重要性。

见习记者 王琦琦