



- [22] 张倩, 尤浩军. “超前镇痛”研究进展及麻醉中应用 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2016, 22(4):241-244.
- [23] Zhong D, Ke ZY, Chen Q, *et al.* A clinical nomogram for predicting the residual low back pain after percutaneous endoscopic surgery for lumbar disc herniation[J]. *Int Orthop*, 2023, 47(3):819-830.
- [24] Xu J, Li Y, Wang B, *et al.* Percutaneous endoscopic lumbar discectomy for lumbar disc herniation with modic changes via a transforaminal approach: a retrospective study[J]. *Pain Physician*, 2019, 22(6):E601-E608.
- [25] Kim JE, Kim KH. Piriformis syndrome after percutaneous endoscopic lumbar discectomy via the posterolateral approach[J]. *Eur Spine J*, 2011, 20(10):1663-1668.
- [26] 王华勇, 周莉娜. 术后系统化康复功能锻炼在腰椎间盘突出症行经皮椎间孔镜技术治疗的辅助价值 [J]. 颈腰痛杂志, 2019, 40(4):512-514.

• 国际译文 •

抑郁症的新机制——应激动态调控外侧缰核的神经元自噬

重度抑郁症是最致残的精神疾病之一, 全球终生患病率高达 10.6%。压力是抑郁症的重要风险因素。短期适度压力对生存有益, 但长期压力则会扰乱情绪稳态并诱发抑郁。自噬是一种关键的细胞分解代谢过程, 通过形成自噬体包裹胞内蛋白, 并将其转运至溶酶体进行降解。该研究阐述自噬调节应激情绪的具体机制。主要结果: (1) 在慢性束缚应激 (chronic restriction stress, CRS) 小鼠模型中, 系统给予抗抑郁药帕罗西汀和氯胺酮, 两种药物均显著降低外侧缰核 (lateral habenula, LHb) 的 p62 蛋白水平 (自噬降解的底物), 升高 Beclin-1 蛋白水平 (自噬体形成增加标志物), 而其他 8 个脑区 (如 mPFC、NAc 等) 无显著变化。同时, CRS 通过特异性地抑制 LHb 神经元自噬基因表达, 同时激活 mTOR 通路, 导致小鼠抑郁样行为。(2) LHb 自噬对压力的响应具有双向性。急性应激 (acute restraint stress, ARS) 显著增强 LHb 自噬, 而慢性应激导致自噬功能受损。通过增强 LHb 自噬 (给予 mTOR 通路抑制剂雷帕霉素), 可发挥抗抑郁作用; 敲除自噬相关基因 *Atg7* 后, 帕罗西汀和氯胺酮抗抑郁作用可被阻断。(3) LHb 存在按需自噬机制 (on-demand activation)。自噬在高度活跃的神经元中被激活。在 CRS 中, 自噬激活剂选择性降解了 LHb 神经元膜上过度积累的谷氨酸受体 (GluRs), 恢复神经元兴奋性稳态, 缓解抑郁样行为。(4) CRS 中兴奋高的 LHb 神经元更容易发生自噬缺陷, 同时这些特异性 LHb 神经元是产生抑郁的细胞基础。敲除特异性 LHb 神经元的 *Atg7*, 神经元自噬水平降低, CRS 小鼠抑郁样行为增加; 化学遗传学沉默特异性 LHb 神经元, 则可以成功缓解 CRS 中 *Atg7*^{LHb-/-} 小鼠的抑郁样行为。(5) 自噬影响突触可塑性, 是长时程抑制 (long-term depression, LTD) 的必需环节。在未经处理的小鼠中, 低频刺激迅速上调自噬并诱导 LTD, 而对 CRS 小鼠却无法发挥同样作用。结论: 该研究首次揭示了 LHb 脑区在急、慢性应激响应中的自噬双向作用, 发现了自噬缺陷的 LHb 神经元存在谷氨酸受体累积, 提示自噬受损可能是抑郁症的核心病理机制之一。

(Yang L, Guo C, Zheng Z, *et al.* Stress dynamically modulates neuronal autophagy to gate depression onset. *Nature*, 2025, 641(8062):427-437. 北京大学神经科学研究所, 刘一璇 译, 刘风雨 校)