

情緒穩定劑的神經生物學新進展

莊德茂院士蒞臨演講

◎文 / 成大醫院精神部 連悅如、曾懷萱



很榮幸在父親節這個特別的日子，由簡伯武院長邀請莊德茂院士到成大醫院精神部演講。

莊院士是台南人，台南一中畢業。臺大藥學系畢業後即赴美研究，於 1971 年獲美國紐約州立大學石溪分校分子生物學博士，隨即進入美國羅氏分子生物學研究所擔任博士後研究員，從 1973 年便在美國國家衛生研究院、精神衛生研究所從事神經藥理學、神經退化性疾病及精神性疾病的神經生物學研究，在國家衛生研究院任職 40 餘年。莊院士曾獲得美國國家衛生研究院院長獎、

NARSAD 傑出研究獎等殊榮，並兩度榮獲美國國家衛生研究院最佳導師獎，於 2006 年當選中華民國中央研究院院士迄今，同時擔任美國國家衛生研究院精神衛生研究所榮譽科學家。莊院士至今仍致力於研究領域，也多次來到本院演講，今日再次為我們帶來關於情緒穩定劑的新知。

情緒穩定劑的治療機轉

鋰鹽和 valproate 目前仍是治療雙相情緒障礙主要的藥物，但對於雙相情緒障礙的病生理及藥物治療機轉依然了解得不多。莊院士提到要了解藥物，

就要找出作用的靶點，而 Glycogen Synthase Kinase-3 (GSK-3) 可能就是鋰鹽重要靶點。GSK-3 是一種很重要的蛋白激酶 (switch kinase)，至少有 40 種轉錄因子受 GSK-3 透過磷酸化調節。GSK-3 在神經退化及精神疾患都有很重要的角色，而它本身也會受到情緒穩定劑以及抗精神病藥物調節。15 年前就有人提出鋰鹽可以抑制 GSK-3，其機轉相當複雜。其一是鋰鹽可以透過取代活化 GSK-3 必須的 Magnesium 而抑制，但鋰鹽也可以間接透過複雜的機轉磷酸化 GSK-3 抑制活性，進一步產生神經滋養因子及神經保護因子。

Valproate 是一種抗癲癇藥物，也是情緒穩定劑；其作用機轉和鋰鹽相當不同。Valproate 是組織蛋白去乙酰化酶 (histone deacetylases, HDACs) 的抑制劑，可透過表觀基因調控 (epigenetic regulation) 的機轉調控許多神經滋養及神經保護基因轉錄。在 2006 年曾發表其調控膠細胞源性神經滋養因子 (glial cell derived neurotrophic factor, GDNF) 的重要發現。

總結來說，鋰鹽透過抑制 GSK-3、Valproate 透過抑制 HDACs，影響

DNA 轉錄增加基因表現，進而有神經保護、神經滋養、抗發炎、神經生長、抗焦慮、抗憂鬱、情緒穩定、幹細胞遷移、小分子核糖核酸調控等作用。

一加一大於二：鋰鹽與 Ketamine 的抗憂鬱作用

接下來莊院士提到近期熱門的抗憂鬱藥物，K 他命 (Ketamine)。K 他命是一種麻醉劑，也是潛在的成癮物質，是 N-甲基-D-天冬氨酸受體 (NMDA receptor) 的拮抗劑。目前研究發現在難治型重鬱症及雙相情緒障礙鬱期的個案，使用靜脈給予低劑量（每公斤 0.5mg）的 K 他命可以在投予後約 2 小時即可快速產生抗憂鬱的效果。比起其他抗憂鬱劑需要熬過數週才有療效，K 他命對有嚴重自殺意念的個案亦有在幾小時內即顯著改善情緒並減少自殺意念的報告。但缺點就是有效時間短，經過一週後效果就消失了，需輔以其他維持性的治療。其他考量包括 K 他命促發氧化壓力所造成的毒性，以及被濫用的潛在可能。莊院士提到在慢性壓力下的動物做實驗，在單次給予 K 他命前後數週，在飲水中給低劑量鋰鹽，觀察效果差異。單獨給予 K 他命時，需要較高劑量才有抗憂鬱效果，但若在投藥前給予三

週鋰鹽可以加強低劑量 K 他命的抗鬱效果；在投藥後給予兩週鋰鹽，則可延長 K 他命的抗鬱效果。此外投藥後給予鋰鹽的動物，亦發現其皮質細胞樹突脊密度增加了，顯示鋰鹽與 K 他命有協同作用。另外一起給予鋰鹽和 K 他命可以減少 K 他命產生之氧化壓力。

目前 K 他命作用的機制假說如下：K 他命抑制 NMDA receptor，增加麩胺酸 (glutamate) 釋放，活化突觸後受體並增加腦衍生神經滋養因子 (Brain-derived neurotrophin factor; BDNF) 釋放，活化酪氨酸受體激酶 (Tyrosine receptor kinase B) 受體下游訊息傳導途徑，透過磷酸化活化哺乳動物雷帕黴素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin; mTOR)；而鋰鹽也可以活化 mTOR，二者協同使蛋白轉譯增加，增加樹突脊密度及突觸形成，而有抗鬱效果。院士提到目前作用的機制假說仍有許多細節待補完，未來期待年輕研究者投入這個領域。

情緒穩定劑：代謝調控與神經保護的共舞

過往已知在周邊血液中發現肝臟製造的纖維母細胞生長因子 Fibroblast Growth Factor-21 (FGF-21)，會促進

內皮細胞血管新生；此外，FGF-21 具有調控糖和脂類代謝的作用。在飢餓、寒冷、降血糖及降血脂藥物作用下可誘發產生 FGF-21。另人訝異的是，近期並發現的調控代謝反應的 FGF-21 因子同時也是情緒穩定劑在中樞作用的重要靶點。2015 年莊院士實驗室發現在併用鋰鹽和 Valproate 時 FGF-21 在神經元中會增加，進而活化蛋白激酶 (Protein Kinase B, 亦稱 Akt)，而產生神經保護的作用。Valproate 也會大量正向調控 (upregulate) 腦中星狀細胞中 FGF-21 之基因表現，進而促進星狀膠細胞分枝延長。莊院士認為這些轉譯研究成果可促進臨床經驗和實驗室研究的對話。例如在 FGF-21 的研究中發現併用鋰鹽和 Valproate 可延長 Akt 活化產生的神經保護作用，若臨床也能嘗試併用此兩種藥物做為治療，正是轉譯研究成功的例子。

個體化治療的開端：預測鋰鹽治療反應的基因

最後莊院士提到了一項今年發表在 PNAS 期刊最新的研究發現。這個跨團隊多年的研究是利用來自病患的幹細胞 (hiPSCs) 誘導出神經元，進一步探討與鋰鹽治療反應有關之基因。運用蛋

白質體的方法，研究團隊發現在鋰鹽治療後若 Collapsin response mediator protein 2 (CRMP2) 蛋白磷酸化增加，則會進一步調控神經細胞樹突上的樹突棘 (dendritic spine) 增長。若抑制此蛋白磷酸化則鋰鹽無法誘發樹突棘增長。有意思的是，鋰鹽可作為 CRMP2 的磷酸化開關，且在對鋰鹽治療有反應的雙相情緒障礙個案，其神經元 CRMP2 磷酸化程度較高。當他們將鋰鹽添加到神經元細胞中時，CRMP2 蛋白被修正，活性又恢復正常。其可能的機轉為鋰鹽或透過抑制 GSK3 可讓磷酸化程度恢復正常，CRMP2 正常活化帶動細胞骨架活性。但此現象在鋰鹽治療反應不佳的個案不會出現，顯示 CRMP2 有鋰鹽高度選擇性。由此進一步推估 CRMP2 在雙相情緒障礙的病理中可能佔有重要角色。

尾聲

莊院士的精彩演講後發問相當踴躍，聽眾好奇今天院士提到關於鋰鹽是否在神經受損的病人有也有治療效果，另外是否在增進認知功能也有角色。關於 CRMP2 院士進一步提到在皮質、海馬迴、紋狀體有改善腦容量的發現。陳柏熹主任提到發表在 Lancet 的

BALANCE 臨床試驗中也發現併用鋰鹽和 Valproate 的效果較佳，結果呼應動物實驗的研究結果。曾懷萱醫師提出 CRMP2 在鋰鹽治療反應的角色將來可進一步發展個人化醫療，另鋰鹽之神經保護效果是否在臨床有低劑量給予的可能。雖因時間限制無法一一提問，但幸運的是今年 11 月莊院士將有機會於成大舉行的精神醫學會年會中再次帶來精彩演講，並針對年輕學者分享他 40 年研究生涯的種種經驗。