

编辑部初审意见：

- 1) 本文是青年编委专栏，投稿材料齐全，会走加急绿色通道，但来稿质量是重中之重。
 - 2) 引文来源是 Nature Communication，代表性略有不足，可辅以 CNS 期刊上相关文章来充实本研究机制的阐述；
 - 3) 文中 3 个图中有两个是引用文献，会有版权纠纷，须征得原作者和原刊的书面许可，否则需要删除或自己团队重新绘制；
 - 4) 缺少自己团队的相关工作介绍，包括基于这篇文献启发而将要开展的相关工作介绍，建议增加并尽量含前期分析。
- 敬请作者配合与修改上述内容，谢谢！

作者针对编辑部意见的修回说明：

尊敬的实验动物与比较医学杂志：

您好！

按照修稿要求，我们对图片进行了重新绘制，以避免版权问题。

另外对本课题组在相关领域的工作进展进行了补充完善。

请查收附件修改稿及论文图片。

如有问题，请您与我们联系。

祝好！

外审专家一审稿意见：

本文作者魏盛等对氯胺酮快速抗抑郁作用的最新报道的文章 (Rawat R et al, Nat Commun, 2022, 13(1): 2650) 的结果进行简要的分析，接着对其进行点评。总体来说，作者对论文的内容回顾逻辑性较强，在点评中也有自己建设性的观点，虽然类似评论很多，但本文作者分析得很有意思，透彻，纵横向的分析有独到的理解。可是，在机制的讨论不够深入，与以往的报道也没有直接进行对比，给读者以明确的观点，如作者在此进展中也提到了胡海岚等在《Nature》上的发文，此报道中就报道了氯胺酮则可通过阻断 NMDA 受体，直接抑制外侧缰核的这一异常放电而起到快速抗抑郁效应，可以在效应的靶点、机制及可能的副作用等方面进行比较分析。

外审专家二审稿意见：

该文章详细阐述了氯胺酮抗抑郁的机制，是通过 ABINs 发挥抗抑郁的功能，文章阐述清楚，逻辑合理，语言表达准确，有两个问题需要商榷：

1. 海马区的神经前体细胞在抑郁发生发展中的作用可增加讨论内容，成体前体细胞的存在和命运都是较为争议的问题。
2. 氯胺酮是否促进 ABINs 的成熟分化？尤其是通过 AMPA 受体，AMPA 受体的表达和神经元成熟关系密切，氯胺酮对成熟神经元 AMPA 受体的作用是什么？
3. 其他见文章批注。
4. 同意修改后发表。

作者针对外审意见的修回说明：

尊敬的《实验动物与比较医学》杂志社及审稿人：

您好！感谢您对于述评论《齿状回未成熟颗粒神经元在氯胺酮快速抗抑郁中作用的最新研究进展》的修改以及提出的宝贵建议，这对文章质量的提升意义重大。针对您的建议，我们已经对文章进行了修改和校对。详细的修改内容以修订模式在正文中进行了改动，以下是对您们提出的问题的回复，希望我们的修改能符合审稿专家及杂志社发表要求，未尽之处还请指出，我们会继续修订完善以达到要求。

专家一：本文作者魏盛等对氯胺酮快速抗抑郁作用的最新报道的文章

(Rawat R et al, Nat Commun, 2022, 13(1): 2650)的结果进行简要的分析，接着对其进行点评。总体来说，作者对论文的内容回顾逻辑性较强，在点评中也有自己建设性的观点，虽然类似评论很多，但本文作者分析得很有意思，透彻，纵横向的分析有独到的理解。可是，在机制的讨论不够深入，与以往的报道也没有直接进行对比，给读者以明确的观点，如作者在此进展中也提到了胡海岚等在《Nature》上的发文，此报道中就报道了氯胺酮可通过阻断 NMDA 受体，直接抑制外侧缰核的这一异常放电而起到快速抗抑郁效应。建议作者可以在效应的靶点、机制及可能的副作用等方面讲两篇文章综合一起来进行比较分析，以进一步深入阐述该机制。

回复：感谢您的宝贵建议，我们已经按照您的建议对文章对应部分进行了补充完善，详见正文：

以往研究中，关于氯胺酮快速抗抑郁机制的假说大多关于 NMDA 受体，该假说认为该药物对于该受体的竞争性抑制作用是介其快速抗抑郁效果的关键，这在啮齿类动物模型为研究对象的实验中已经得到了证实。当氯胺酮选择性阻断 NMDA 受体对 γ -氨基丁酸能神经元的作用后，会导致锥体神经元产生去抑制和谷氨酸爆发，继而导致 AMPA 受体活性增强，BDNF 释放增多，TrkB 激活等后续细胞内级联反应^[6]。也有证据表明，氯胺酮阻断 NMDA 受体后，可以导致 eEF2 去磷酸化，也可导致 AMPA 受体活性的增强^[7]。在 Radhika R.等^[13]的研究中，他们证实氯胺酮可以通过激活 ABINs，且该过程依赖 AMPA 受体的参与，这与上述以往报道相一致。

专家二：该文章详细阐述了氯胺酮抗抑郁的机制，是通过 ABINs 发挥抗抑郁的功能，文章阐述清楚，逻辑合理，语言表达准确。但有两个问题需要商榷：

1. 海马区的神经前体细胞在抑郁发生发展中的作用可增加讨论内容，成体前体细胞的存在和命运都是较为争议的问题。

回复：感谢您的宝贵建议，我们已经在文章当中就该内容进行了补充完善，详见修订版本的文章手稿：

海马是脑中枢调控精神活动的关键区域，MDD 与海马结构功能异常具有密切关系。有证据表明传统抗抑郁药物可增加成年海马神经再生，如促进海马颗

粒神经元发育，来逆转抑郁状态下异常改变。此外，直接对抑制海马神经再生，进行抑制则可阻断抗抑郁药对抑郁模型动物行为异常的改善^[9]。然而，生成新的颗粒神经元并整合参与到海马区域的神经环路中往往要花费数周时间，这可能是众多抗抑郁手段起效缓慢的可能原因之一。以往研究表明，海马齿状回颗粒细胞包括早期颗粒细胞、未成熟颗粒细胞 (Adult-born immature granule neurons, ABINs) 和成熟颗粒细胞。其中，ABINs 由于其细胞内在的兴奋性高、突触可塑性强、对外界信息输入的响应程度高等特点，在抑郁症等海马相关的神经系统疾病的研究中备受关注^[10]。有证据表明，MDD 患者的海马神经发生显著减少，在应用抗抑郁手段治疗之后可恢复正常^[11]。此外，值得关注的是，海马齿状回有大量未成熟颗粒神经元 (Adult-born immature granule neurons, ABINs) 中 ABINs，这些神经元的急性激活可从小鼠模型中诱导出快速抗抑郁效果^[12]，这一定程度上给了我们氯胺酮快速抗抑郁可能机制的线索与提示。

成年人海马区域的神经元是否可以再生？这一问题是神经科学家们一直争论的焦点。但亦有大量证据表明海马区域有神经新生，且 DCX 阳性细胞即可在一定程度上被认为是新生细胞。海马神经新生被广泛证实参与记忆、认知和情绪等多种生理机能。有研究指出，激活海马内的新生神经元可以直接发挥抗抑郁/焦虑效应^[12]。这也证实，海马神经新生高度参与抑郁的发生并且可能是抗抑郁药物的可能靶点，这一过程可能包括神经前体细胞、未成熟颗粒细胞、成熟神经元等在内的多个环节。在 Radhika R. 等^[13]的研究中，氯胺酮可以直接激活 DCX 阳性细胞，进一步证据表明是激活了 ABINs，从而发挥快速抗抑郁作用。这与上述海马神经新生在抑郁/抗抑郁治疗中的相关性相吻合。

2. 氯胺酮是否促进 ABINs 的成熟分化？尤其是通过 AMPA 受体，AMPA 受体的表达和神经元成熟关系密切，氯胺酮对成熟神经元 AMPA 受体的作用是什么？

回复：感谢您的宝贵建议。关于上述问题，我们对氯胺酮及 ABINs 方面的文献进行了深度检索，尚未见有关氯胺酮是否可以通过 AMPA 受体，使得 ABINs 成熟的相关文献。在后续研究中，领域内学者可就此内容展开系列的深入研究工作，以期为进一步明确氯胺酮对海马 ABINs 的作用靶点。此部分展望也已补充于文章正文部分。请您查阅：

“此外，氯胺酮激活了 ABINs 后，是否可以进一步诱导 ABINs 向成熟神经元分化？且这一过程介导的机制如何？目前尚未有文献报道，领域内学者亦可围绕此内容展开系列的深入研究工作，以期为进一步明确氯胺酮对海马 ABINs 的作用靶点。

关于氯胺酮对成熟神经元 AMPA 受体的作用是什么的问题，我们在正文相应部分进行了补充性阐述：

以往研究中，关于氯胺酮快速抗抑郁机制的假说大多关于 NMDA 受体，该假说认为该药物对于该受体的竞争性抑制作用是介其快速抗抑郁效果的关键，这在啮齿类动物模型为研究对象的实验中已经得到了证实。当氯胺酮选择性阻

断 NMDA 受体对 γ -氨基丁酸能神经元的作用后，会导致锥体神经元产生去抑制和谷氨酸爆发，继而导致 AMPA 受体活性增强，BDNF 释放增多，TrkB 激活等后续细胞内级联反应^[6]。也有证据表明，氯胺酮阻断 NMDA 受体后，可以导致 eEF2 去磷酸化，也可导致 AMPA 受体活性的增强^[7]。在 Radhika R.等^[13]的研究中，他们证实氯胺酮可以通过激活 ABINs，且该过程依赖 AMPA 受体的参与，这与上述以往报道是具有一致性的。”

3. 其他意见请见审回批注稿中具体修订及批注。

回复：感谢您的宝贵建议，我们已经按照您的修订和批注内容对文章进行了修改，详见修订版本的文章手稿。

此致，敬礼！

副主编终审意见：

整体很好，个别修改请见审回批注稿 1 中具体修订和批注，主要包括：

- 1、英文摘要中有些用词不妥，须修改；
- 2、展望部分中提到“笔者所在课题组一直从事抑郁症发生及药物干预的分子及神经环路机制研究，围绕内侧前额叶皮质在抑郁症发生机制中的作用展开了系列工作。”应引用相关文献。

作者针对终审意见的修回说明：

感谢您的宝贵建议，我们已经按照您的修订和批注内容对文章进行了修改，详见修订版本的文章手稿。其中，笔者所在课题组从事抑郁症发生及药物干预的分子及神经环路机制研究，但围绕内侧前额叶皮质在抑郁症中的机制的工作现尚未发表，因此此处并未进行文献的引用，望请理解。

出版前当期责任编辑统稿意见：

文章 2022.146 图 3（页码 382）未注明是作者自己画的图还是参考别人的，因为在文章中其他图（图 1 和 2）都注明了为作者总结绘制。

——本文编辑与作者沟通后，增补了相关注解说明。