



IBS 病人和健康志愿者有相似数量的 IgE⁺ 克隆。这些结果表明, 食物抗原可能通过局部 IgE 介导的机制触发 IBS 病人肥大细胞的激活。

本文的亮点是提出了一个新的对食物抗原口服耐受的观点, 这是一个动态平衡调节关键, 在 IBS 中该平衡被破坏, 导致了异常疼痛信号。本文的数据表明, 局部 IgE 抗体与食物引起的腹痛有关。与食物过敏的一个根本区别是, OVA 特异性 IgE 抗体只能在结肠组织中检测到, 这表明对饮食抗原的局部免疫反应, 而不是全身免疫反应。既往已经证明局部 IgE 抗体在气道中的作用, 特别是在过敏性鼻炎和慢性鼻窦炎合并鼻息肉的病人中, 他们与气道反应性增加有关。作者认为, 至少在免疫易感的病人亚群中, IBS 是由肥大细胞激活介导的食物诱导疾病谱的一部分。患 IBS 的风险可能取决于基因构成, 这有利于特应性免疫反应。IBS 与过敏性鼻炎、

过敏性湿疹和哮喘等特应性疾病的相关性进一步支持了这一假说。

综上所述, 本文提出的食物介导 VHS 的概念对于 IBS 和相关疾病的治疗具有重要的意义。利用 H1R 拮抗剂依巴斯汀阻断肥大细胞介质的作用可能是有效的, 特别是当使用针对导致肥大细胞敏化和激活的上游机制的化合物时。因此, IgE 介导的肥大细胞活化可作为 IBS 病人预后的生物标志物和治疗靶点。同样, 使用抗 IgE 的单克隆抗体奥马珠单抗治疗严重哮喘病人的 IBS 症状也得到了改善。本文的研究结果为进一步研究针对肥大细胞敏化和/或激活的上游机制治疗的潜力奠定了基础。

(Aguilera-Lizarraga J, Florens MV, Viola MF, *et al.* Local immune response to food antigens drives meal-induced abdominal pain. *Nature*, 2021, 590(7844):151-156. 南通大学疼痛医学研究院, 卢焕俊 朱林鹏 徐梦林 叶思雨 译 高永静 校)

• 国际译文 •

5-HT_{2A}R 荧光探针 PsychLight 助力非致幻性抗抑郁药物的研发

G 蛋白偶联受体 (GPCRs) 是一类强效药物治疗靶点, 在美国 FDA 批准的药物中, 约 35% 通过影响该类蛋白起作用。5-羟色胺 2A 受体 (5-HT_{2A}R) 是神经精神类药物的靶点。5-HT_{2A}R 配体相关的药物包括: 非典型的抗精神病药物如氯氮平、迷幻药如麦角酰二乙酰胺 (LSD)、促进神经可塑性的药物等。越来越多的证据表明, 5-HT_{2A}R 配体的致幻作用对于促进神经可塑性和产生治疗作用不是必需的。加州大学戴维斯分校医学院 Lin Tian 课题组和 David E. Olson 课题组合作, 开发了一种基于 5-HT_{2A}R 结构的遗传编码的荧光传感器 PsychLight。PsychLight 不仅能够测量内源性 5-HT 动力学特性, 其独特之处还在于能够预测致幻性及非致幻性药物。主要结果如下: (1) 研究人员用绿色荧光蛋白 (cpGFP) 替换 5-HT_{2A}R 的第三个细胞内环 (IL3), 并添加内质网输出序列增强其膜定位能力, 开发出一种能检测 5-HT_{2A}R 配体的荧光感受器 psychLight2。PsychLight 的时间分辨率可达到毫秒级, 能够检测离体和体内 5-HT 的时间依赖性释放。在恐惧训练实验中, 足底电击明显增强中缝背核 psychLight2 荧光, 随后迅速减弱。以上结果表明, 在动物自由活动状态下, psychLight2 能够检测内源性 5-HT 浓度的变化。(2) 随后研究人员基于 psychLight2 开发出药物筛选技术, 对化合物 (包含致幻性和非致幻性) 进行筛选。具有致幻作用的 5-HT_{2A}R 配体增强 psychLight2 的荧光信号。非致幻作用的 5-HT_{2A}R 配体在激动剂模式下不激活 psychLight2, 但在拮抗剂模式下降低 psychLight2 的荧光。与 5-HT_{2A}R 并不发生结合的配体化合物, 既不能增强也不能降低 psychLight2 的荧光强度。以上结果表明, psychLight2 能够鉴别出致幻性和非致幻性 5-HT_{2A}R 的配体化合物。通过上述药物筛选技术发现, AAZ-A-154 是具有神经可塑性、具有抗抑郁特性、非致幻性 5-HT_{2A}R 配体。在小鼠实验中证实, AAZ-A-154 的抗抑郁作用类似于氯胺酮, 但没有致幻性。因此, PsychLight 不仅可以检测体内 5-HT 动力学特性, 还将助力研发非致幻性抗抑郁药物。

(Dong CY, *et al.* Psychedelic-inspired drug discovery using an engineered biosensor. *Cell*, 2021, 184(10):2779-2792. 北京大学神经科学研究所, 付苏译, 刘风雨校)