



化措施,旨在提高蛋白质的收获量和纯度。

到此为止,所差的最终一步就是在人体上试用,胰岛素对人是否安全,是否有效。

1922年1月11日,给一位14岁糖尿病病人注射小剂量胰岛素制剂,由于该胰岛素制剂纯度低,血糖没有降并且出现了严重的过敏反应,接下来的12天里,克里普日夜工作,着力改进提纯的方法。1月23日研究者鼓起勇气再注射一针高度提纯的制剂,结果是病人的血糖显著下降而过敏反应不明显。毋庸置疑,此举克里普教授的贡献至伟!

1923年,该研究项目荣获诺贝尔生理学或医学奖。按评奖规则一项成果只能有3名科学家获奖。而此项大奖有4位参与者:班廷是发起者,贝斯特是从头到尾的主要操作者。麦克罗德是生理学教授,克

里普是生化学教授。

言及此,不禁回忆起我1948年就读上海医学院二年级学习生理学时,同学之间曾讨论谁获奖更为合理。班廷是无疑应得的。其余三位中选哪两位更合适?实际上,诺贝尔奖评委会决定发给了班廷和麦克罗德两位,而两位在获奖致辞时,充分肯定了贝斯特和克里普的贡献,自愿将奖金的一半分给他们两位,成为科学史上一段佳话!

仅用2年完成了一项转化医学的全过程,更是建立了一座几乎难以超越的丰碑!

当然,从基础研究过渡到实验治疗和临床验证,这只是初步成功。由此为起点,要做到实际应用时高效、方便、买得到、付得起。胰岛素治疗糖尿病所经历的路程值得另文推演。

• 国际译文 •

声音通过皮质-丘脑回路产生镇痛作用

自1960年以来,科学家发现音乐和其他类型的声音能够缓解疼痛(如术后痛等),但其机制不清。2022年中国科学技术大学张智教授等发表于《Science》的文章,揭示声音镇痛的神经回路机制。研究内容和结果:(1)第一个科学问题:声音的哪个关键因素可以缓解疼痛。小鼠足底注射完全弗氏佐剂(CFA)建立慢性炎症痛模型。小鼠听到三种不同类型声音:悦耳音乐(CS)、不悦耳声音(DS)、白噪声(WN)。当背景噪音(AN)为45分贝时,这三种声音在低强度(50分贝)播放时均可缓解疼痛,而在高强度(60分贝)播放时无明显镇痛效果。因此,声音镇痛的关键因素是强度,而不是声音的类型或感知愉悦度。声音的镇痛作用,取决于相对背景噪声约5分贝的声强差(5-dB SNR)。该研究在此基础上建立了声音镇痛的小鼠模型。(2)既往研究表明,听觉皮质的谷氨酸能神经元(ACx^{Glu}),与痛觉信息处理相关。第二个科学问题:ACx^{Glu}是否参与声音镇痛?在体多通道电生理记录发现,5-dB SNR降低ACx神经元的自发放电。化学遗传学抑制ACx^{Glu}(模拟5-dB SNR的作用),可以缓解疼痛。光遗传学激活双侧ACx^{Glu},可以取消5-dB SNR的镇痛作用。以上结果表明,ACx^{Glu}参与声音镇痛的机制。病毒示踪证明ACx到丘脑后核(PO)和腹后核(VP)具有谷氨酸能投射:即存在ACx^{Glu}→PO和ACx^{Glu}→VP通路。(3)第三个科学问题:ACx^{Glu}→PO是否参与声音镇痛?在体多通道电生理和光纤光度记录发现,机械刺激CFA致炎的小鼠后爪,PO神经元的反应增加。在CFA后爪致炎的小鼠,PO神经元自发放电增加。5-dB SNR降低PO神经元自发放电。光遗传学抑制ACx^{Glu}投射到PO的纤维末梢(模拟5-dB SNR的作用),降低PO神经元的放电并缓解疼痛。光遗传学激活双侧ACx^{Glu}→PO,即取消5-dB SNR降低PO神经元放电的作用,也取消5-dB SNR的镇痛作用。在体单个神经元钙成像进一步证明,5-dB SNR降低投射到PO的ACx神经元的活动,5-dB SNR也降低接受ACx投射的PO神经元(PO^{ACx})的活动。化学遗传学抑制PO^{ACx},可以模拟5-dB SNR的镇痛作用。化学遗传学激活PO^{ACx},可以阻断5-dB SNR的镇痛作用。以上结果表明,ACx^{Glu}→PO参与声音缓解后爪的疼痛。(4)第四个科学问题:ACx^{Glu}→VP是否参与声音镇痛?既往研究表明VP介导上肢的感觉信息。该研究综合运用病毒示踪、在体多通道电生理等证明,ACx^{Glu}→VP参与声音缓解前爪的疼痛。总之,在小鼠模型中,该研究揭示声音通过皮质-丘脑回路产生镇痛作用,即ACx^{Glu}→PO和ACx^{Glu}→VP通路分别介导声音对后爪和前爪的镇痛作用。该研究为开发更安全的新镇痛疗法提供了方向和思路。

(Zhou W, Ye C, Wang H, *et al.* Sound induces analgesia through corticothalamic circuits. *Science*, 2022, 377(6602):198-204. 北京大学神经科学研究所,刘风雨 译)