



- Anaesth, 1997, 78(2):201-219.
- [25] Murphy J, Pak S, Shteynman L, *et al.* Mechanisms and preventative strategies for persistent pain following knee and hip joint replacement surgery: a narrative review[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(9):4722.
- [26] 李娜. 老年髋关节置换术患者血清 IL-6、TNF- α 水平与术后慢性疼痛的关系研究 [J]. *中国现代医学杂志*, 2022, 32(11):8-13.
- [27] Puolakka PA, Rorarius MG, Roviola M, *et al.* Persistent pain following knee arthroplasty[J]. *Eur J Anaesthesiol*, 2010, 27(5):455-460.
- [28] Thomazeau J, Rouquette A, Martinez V, *et al.* Predictive factors of chronic post-surgical pain at 6 months following knee replacement: influence of postoperative pain trajectory and genetics[J]. *Pain Physician*, 2016, 19(5):E729-E741.
- [29] Glare P, Aubrey Kr, Myles PS. Transition from acute to chronic pain after surgery[J]. *Lancet*, 2019, 393(10180):1537-1546.
- [30] Götz JS, Benditz A, Reinhard J, *et al.* Influence of anxiety/depression, age, gender and asa on 1-year follow-up outcomes following total hip and knee arthroplasty in 5447 patients[J]. *J Clin Med*, 2021, 10(14):3095.

• 国际译文 •

基因编码的阿片肽荧光探针-实时监测体内阿片肽的动态变化

阿片肽调控疼痛、奖赏以及厌恶等反应，与多种临床病症密切相关。该研究基于 κ 、 δ 、 μ 型阿片受体 (κ OR、 δ OR、 μ OR)，开发基因编码的阿片肽荧光探针，并实现实时监测体内阿片肽的动态变化。主要结果：（1）采用氨基酸替换的方法，将环状排列的绿色荧光蛋白 (circularly permuted green fluorescent protein, cpGFP) 融合到人源的 κ OR、 δ OR、 μ OR，分别构建 κ Light、 δ Light 和 μ Light 探针。并进一步通过增强膜定位的方法，构建 κ Light1.3、 δ Light1 和 μ Light1 探针。（2）3 种探针都能被 3 种不同的内源性阿片类肽激活（强啡肽、脑啡肽、 β -内啡肽），但其效力和功效不同； κ Light1.3 和 δ Light 对内源性阿片类多肽均具有选择性和敏感性， μ Light 特异性较低。 κ Light 对强啡肽 (DynA13) 的半数有效浓度 (EC50) 达到了 89.8 pM， δ Light 对甲硫氨酸脑啡肽的 EC50 为 6.5 nM。（3）研究者在离体的海马脑片，采用双光子成像监测电刺激后内源性强啡肽的释放。通过稀疏标记的方法，在海马 CA3 区域的神经元上，表达了新的变体 κ Light1.3a（基础亮度比 κ Light1.3 提高 2 倍以上）。以频率 50 Hz，间隔 0.5 s 的电刺激作用于 CA3 脑区， κ Light1.3a 探针荧光会持续增加，并在刺激停止后迅速衰减；随着刺激数量的增加，荧光亮度也随之增强，这一反应可以被 κ 受体拮抗剂 nor-BNI 所抑制。（4）研究者进一步在基底外侧杏仁核 (basolateral amygdala, BLA) 投射到伏隔核壳 (NAcSh) 的神经环路，监测光遗传刺激诱发的内源性强啡肽释放。在 κ OR-Cre 小鼠的 NAcSh 注射含有 κ Light1.3a 的 AAV 病毒并埋置光纤。在 BLA 注射含有红色光敏感蛋白 ChRimson 的 AAV 病毒，以实现特定神经回路的光遗传控制和监测。给一串光刺激（1 s、20 Hz、5 ms 脉宽）后， κ Light1.3a 荧光显著增加。药物特异性的验证结果表明， κ OR 拮抗剂能够显著降低光刺激引起的传感器激活，而 κ OR 激动剂预处理则减少了光刺激引起的传感器激活，这表明光刺激引起的传感器激活是由于内源性强啡肽的释放。（5）研究者接下来使用 κ Light 和 δ Light 探针，在恐惧和奖赏条件下，动态监测到不同脑区内源性阿片肽释放及差异。结论：该研究基于基因编码的阿片肽荧光探针，可以实时监测体内阿片肽的动态变化。该研究不仅帮助解析阿片系统的作用，还将为药物研发提供新策略。

(Dong C, Gowrishankar R, Jin Y, *et al.* Unlocking opioid neuropeptide dynamics with genetically encoded biosensors. *Nat Neurosci*, 2024, 27(9):1844-1857. 北京大学神经科学研究所，刘风雨 译)