

基础与临床联手“破案”，找到瘙痒“元凶”

●本报记者 田瑞颖 实习生 卜金婷

2022年11月3日，北京佑安医院肝胆科的病人络绎不绝，不少胆汁淤积患者被瘙痒折磨得“体无完肤”。而在该科室不远处的会议室里，一场正在洽谈的“合作”为这些患者带来希望。

当北京大学教授雷晓光作完有关如何揪出瘙痒“元凶”的报告后，台下30多名医生的眼中难掩兴奋。北京佑安医院肝胆科人工肝中心主任陈煜当即决定与雷晓光展开合作。

近日，这项基础与临床密切结合的研究成果发表于《细胞》。该研究不仅深入阐明了胆汁淤积导致瘙痒的分子机制，首次解析了胆酸分子与“痒”受体蛋白的复合物结构，还研发出对胆汁淤积等肝胆疾病具有良好治疗效果的候选药物分子。

找到致痒“元凶”

“痒”是雷晓光课题组10年来最关心的话题之一。

“痒是基础的人类感知行为，又和很多疾病密切相关。但痒的分子机制仍不明确，是亟待解决的科学问题。”雷晓光告诉记者。

胆汁淤积最常见的症状是慢性瘙痒，高达80%的胆汁淤积患者具有严重的全身性瘙痒症状，而这种瘙痒往往会导致患者失眠、抑郁。但目前的治疗方法不仅效果有限，还常伴有副作用，且缺少有效的治疗药物。

针对这一医学难题和未被满足的临床需求，科学界与制药工业界一直在寻求创新的解决方案，而破题的关键就是找到胆汁淤积致痒机制。

2014年，雷晓光课题组开始对此

展开探索。同时，北京大学教授李毓龙课题组也长期从事G蛋白偶联受体和瘙痒机制方面的研究工作。于是，两个课题组在2019年开启了破解胆汁淤积瘙痒之谜的合作研究。他们发现，表达在人类背根神经节中的G蛋白偶联受体MRGPRX4(以下简称hX4)会感应内源性胆酸分子，从而被激活，最终导致系统性瘙痒。

然而，具体哪种类型的胆酸分子可以更有效地激活hX4，hX4又是怎样被胆酸分子激活等一系列问题依旧困扰着大家。针对这些问题，雷晓光与李毓龙课题组继续密切合作，尝试破解这些关键性问题。

为了更好地理解胆汁淤积致痒的机制，他们收集了30多例肝胆疾病患者的样本，并将样本分为“痒”和“不痒”两组进行对照分析。他们发现，在胆汁淤积瘙痒患者体内，磺酸化修饰的胆酸是激活“痒”受体hX4的“元凶”。

但要进一步探明hX4与胆酸分子如何发生作用，就需要运用低温冷冻电镜技术解析磺酸化修饰胆酸与hX4的高分辨率复合物结构。

面对从未接触过的结构生物学，特别是低温冷冻电镜技术，正在课题组读博的杨军从零学起。幸运的是，他与课题组同事最终用低温冷冻电镜技术成功解析了磺酸化修饰胆酸与hX4的高分辨率复合物结构，详细阐明了胆酸激活hX4的分子机制。

这一结构信息展示了胆酸分子中的3号位羟基基团和磺酸化修饰在激活hX4过程中发挥的关键作用。“这项研究为我们理解胆酸诱发瘙痒提供

了全新视角，是我们课题组近10年来最重要的成果。”雷晓光说。

论文共同第一作者杨军告诉记者，这项延续了10年的工作凝聚了课题组3届博士生的努力。

临床“联姻”基础研究

在雷晓光看来，这项研究最大的亮点是临床和基础研究的结合，“从临床中发现问题，联合基础研究找到机制，最终通过药物研发再回到临床应用”。

雷晓光课题组在有机合成化学与化学生物学领域有深厚的基础研究积累，但要找到胆汁淤积的致痒机制，离不开临床的支持。为此，他想到了在肝胆疾病领域颇有名气的北京佑安医院教授陈煜，并发送了寻求合作的邮件。陈煜在肝胆疾病领域深耕数十年，见证了太多被肝胆淤积瘙痒困扰的患者，很多患者身上都有令人触目惊心的挠痕。

“有些病情严重的患者还会抑郁，甚至产生轻生的念头，医护人员往往对此束手无策。我们都希望有更好的办法能帮助患者缓解这些痛苦和症状。”陈煜告诉记者。

雷晓光的邮件则让陈煜眼前一亮。虽然两人素不相识，但共同的期望让他们一拍即合，立即约好了线下交流的时间。

到了见面的日子，雷晓光特意准备了一个多小时的PPT，陈煜也特别召集了院里30多名医生共同参与交流。

“听完雷老师的讲述，大家都非常兴奋，一方面期待从机制上深入探讨

胆汁淤积瘙痒，另一方面希望为病人带来福音。这种临床和基础科学的结合，能切实解决临床需求。”陈煜坦言。陈煜介绍，胆汁淤积瘙痒在临床上一直没有有效的治疗药物。现有的治疗药物奥贝胆酸(OCA)在治疗过程中会产生严重的瘙痒副作用，并且具有剂量依赖性，然而，OCA诱导瘙痒的机制此前一直未被阐明。

李毓龙课题组在瘙痒机制方面具有非常丰富的研究经验。因此，为了阐明OCA瘙痒副作用的分子机制，雷晓光课题组与李毓龙课题组一起开展了系统的研究工作，详细阐明了OCA产生的瘙痒副作用正是通过激活hX4受体而实现的。

基于对胆酸类化合物激活hX4分子机制的研究，联合研究团队对OCA进行了精准的结构改造，去除了其激活hX4的关键基团——3号位羟基结构，设计了全新的先导化合物C7。

在人源化大鼠等多种动物模型中，C7能有效缓解肝损伤、脂肪变性和纤维化等肝脏疾病，同时显著减轻瘙痒症状，并且不会出现副作用。

“这一重要科学发现与具有治疗潜能的先导药物分子的诞生，为临床肝胆疾病治疗提供了可能，同时有望针对胆汁淤积瘙痒这一未被满足的临床需求研发出原创新药。”雷晓光透露，该药物正在进行临床申报，希望明年能够进入一期临床试验。

得知研究成果被《细胞》接收的那一刻，正在住院部查房的陈煜兴奋地与患者说：“你们的这个病有希望了！”

相关论文信息：<https://doi.org/10.1016/j.cell.2024.10.001>

便携式多疾病核酸检测设备研制成功

本报讯 近日，哈尔滨工业大学教授任玉坤团队研发出可同时检测多种疾病的紧凑型高灵敏度光热RT-LAMP芯片，并基于此研制出便携式多疾病核酸检测设备，可在30分钟内实现疾病的精准快速诊断。相关成果发表于《科学进展》。

开发具有即时诊断功能的便携

式疾病检测系统在公共卫生、临床诊断、应对突发传染病以及资源匮乏地区的健康保障等方面具有重要意义。然而，如何开发兼具高灵敏度与特异性、操作简便、稳定性高以及成本低廉等优势的检测设备，仍面临技术挑战。

针对这一问题，任玉坤团队成功

研制出一种紧凑型高灵敏度光热等温扩增芯片，可同时检测多类型样本中的多种疾病。芯片上的核酸扩增通过LED照明或阳光聚焦驱动的等温扩增实现，在样品添加过程中自主富集核酸，检测限低至每微升0.2拷贝数。该研究通过120份血清及鼻咽拭子临床样本，实现了乙肝、丙肝、新

冠、甲流、腺病毒以及艾滋病的快速诊断，检测准确率为95%，特异性为97.5%。

该设备能够广泛应用于医疗机构、检疫站和疾病监测站等场所，助力快速精准检测。

(孙丹宁)

相关论文信息：<https://doi.org/10.1126/sciadv.adq2899>