

科学家研发出“去毒留效”的新型小分子药物

本报讯 浙江大学教授李晓明团队联合教授董晓武、张岩团队,在过去成功解析大麻疗效机制和破解大麻“致毒密码”的基础上,原创设计出具有显著镇痛作用,又削弱耐药、成瘾等副作用的新型小分子药物,为非阿片类镇痛药和抗焦虑、抑郁等情感障碍药物的研发开辟了全新路径。相关成果近日发表于《细胞》。

大麻素 1 型受体(CB1)下游存在两条主要信号通路。其中 Gi/o 信号主要负责镇痛、抗焦虑等治疗效应, β -arrestin (β -阻遏蛋白)信号则与药物耐受、成瘾等副作用密切相关。基于前期研究,团队利用人工智能辅助,



图片来源:视觉中国

设计出能够“偏向”G 蛋白信号通路同时避免触发 β -arrestin 通路的全新 CB1 小分子化合物。

研究发现,当 CB1 与 β -arrestin

偶联时,受体结合口袋内 3 个芳香氨基酸残基与传统大麻类激动剂产生明显空间位阻,因而必须采取“深埋构象”,导致副作用的发生。基于此,团队针对传统激动剂参与空间位阻的基团进行了理性改造——引入两种不同基团获得新型小分子,从而改变配体与受体结合模式,使其无法进入那个通往副作用的“深埋口袋”。

细胞水平的功能实验与结构验证一致显示,传统大麻类药物无差别地激活了两条通路,而理性设计的小分子能够在高效激活 Gi 信号的同时,选择性削弱 β -arrestin 信号通路的活化。首个理性设计的 CB1 偏向性激动

剂就此诞生。

进一步药代动力学分析显示,理性设计的小分子具有优异的血脑屏障透过性,在热板测试、炎性痛、神经病理性疼痛等多种急、慢性疼痛模型中,均展现出显著的镇痛效应。在安全性评估中,连续给药 7 天未见明显的耐受,条件性位置偏好实验未发现成瘾性,同时对体温和运动能力的影响也显著降低,成功规避了传统大麻素类药物的典型中枢副作用。

(崔雪芹 陈胜伟)

相关论文信息:

<https://doi.org/10.1016/j.cell.2026.03.020>

研究有望攻克输尿管支架结壳与感染难题

本报讯 全球每年使用超 150 万根输尿管支架,其中长期留置的患者超 80%会出现并发症。近日,北京协和医院泌尿外科副主任文进与清华大学化学系长聘副教授陈永湘团队合作,首次利用天然内源无序蛋白凝聚体在支架表面构建新型涂层。体外和动物实验证实,该涂层可显著抑制细菌黏附和矿物沉积,且生物相容性良好,为长期尿路植入器械防污抗感染开辟了新方向。相关研究成果发表于《生物材料学报》。

输尿管支架是最常用的植入器械之一,常用于肾结石、肿瘤等导致的尿路梗阻引流。长期留置输尿管支架的患者超 80%出现并发症,严重时可引发脓毒症、肾衰竭甚至导致死亡。输尿管复杂的生理环境让传统涂层难以兼顾稳定性与抗污性,制定具备长期生物相容性与广谱抗结壳效能的输尿管支架表面改性策略,成为迫切需求。

北京协和医院与清华大学充分发挥医工交叉融合优势,独辟蹊径,选择 FUS 蛋白的无序功能区(IDPFUS)作为核心材料。这类蛋白无固定三维结构,可自发凝聚形成带有水合层的致密缠结网络,如同给支架覆上一层“智能亲水防护膜”。团队采用聚多巴胺介导的两步共价接枝技术在医用聚氨酯输尿管支架表面成功构建聚多巴胺-IDPFUS 复合功能涂层(PU-PDA-IDPFUS)。实验结果表明,形

成的涂层均匀连续、结合力强,可耐受组织蠕动摩擦与尿液持续冲刷。同时,该涂层可有效抑制细菌的黏附定植,生物相容性良好,对输尿管上皮、肾细胞无毒性,炎症因子分泌水平与阴性对照组相当。

研究选用实验大鼠,在其膀胱内建立输尿管支架植入模型,通过尿道定期灌注奇异变形杆菌,模拟人体尿路感染环境。实验同步选取目前临床普遍使用的 PU、进口 EVA 商用涂层、PU-PEG 改性涂层 3 款支架作为对照。留置 14 天后,团队从支架结壳程度、微观形貌、元素组分、组织病理改变等多维度进行对比。扫描电镜及能谱分析证实,结石成分与临床的感染性结石成分相匹配,且结石内部有细菌嵌入,证明模型构建成功。通过定量对比分析,PU-PDA-IDPFUS 支架表面结壳量显著低于其余各组,支架表面结石附着少。病理检测表明,相较于其他组别,PU-PDA-IDPFUS 组别大鼠膀胱组织炎症显著减轻。

文进表示,目前该项目处于基础研发与动物实验阶段,双方将持续深化医工交叉合作,进一步系统验证涂层的生物安全性和抗结壳持久性,持续优化材料配方与制备工艺,稳步推进科研成果后续研发与转化储备。

(张思玮)

相关论文信息:

<https://doi.org/10.1016/j.actbio.2026.04.034>

研究证实中国传统针灸具有调控炎症及免疫反应作用

本报讯 华中科技大学同济医学院附属同济医院王伟教授团队与清华大学戴琼海院士团队合作,首次在活体层面揭示了电针“足三里”抗炎的全新机制。近日,相关研究成果发表于《自然-生物技术》。

中国传统针灸在一些疾病的治疗上有显著作用,其抗炎疗效在不少临床实践中得到验证。但以往这种疗效被当成一种“经验主义”,缺乏现代医学科学研究的证实。针灸如何在活体内调节免疫细胞的群体活动,在国际上一直缺乏直观的证据。

此次,研究人员借助我国自主研发的 RUSH3D-HR 介观共聚焦体积显微镜,成功将研究推进至活体细胞群体协同响应的新维度。该成像系统以我国自主设计的“昆仑”高数值孔径物镜为核心,融合扫描光场与线共聚焦技术,可在毫米级视野和亚细胞分辨率下对小鼠脾脏中数千个中性粒细胞进行长达数小时的连续追踪;配合全自动人工智能并行处理管线,高效应对每秒 70 亿像素的图像通量。

借助这一工具,研究团队首次

捕捉到炎症状态下中性粒细胞表现出的瞬态群聚行为——数百个细胞向中心聚集再散开的集体响应,其频率在脂多糖(LPS)诱导下较正常状态提高近 10 倍,持续约 20 至 180 分钟,覆盖面积达 1000 至 4000 μm^2 。

研究进一步以此群聚行为作为全新的介观炎症生物标志物,直接在活体层面验证了电针的抗炎效应:在 LPS 注射后 2.5 小时给予穴位“足三里”电针(0.5mA),3 小时后成像显示,群聚事件明显减少。这是医学界首次从细胞群体协同响应层面直观证明,电针能够快速抑制炎症诱导的异常免疫集群反应,从而揭示了电针“足三里”抗炎的“神经-免疫”调控机制。

研究团队将实验研究全过程视频作为辅助材料提供给期刊编辑部,增强了实验的可信度。“这项研究在国际上发表,说明中国科学家可以用国际认可的科学研究方法解释清楚针灸的治疗机制,是对中国传统医学科学性的一次正名。”王伟说。

(李思辉 李赛)

相关论文信息:

<https://doi.org/10.1038/s41587-026-03231-z>