



• 特约综述 •

疼痛治疗及镇痛靶点的研究进展 *

艾琳^{1,2,3} 韩奕^{1,2,3} 季然^{1,2,3} 周冬雨^{1,2,3} 章文欣^{1,2,3} 谢安^{1,2,3}
翟晓静^{1,2,3 △} 曹君利^{1,2,3,4 △} 张红星^{1,2,3 △}

(¹ 江苏省麻醉学重点实验室, 徐州 221004; ² 江苏省麻醉与镇痛应用技术重点实验室, 徐州 221004; ³ 国家药品监督管理局麻醉精神药物研究与评价重点实验室, 徐州 221004; ⁴ 徐州医科大学附属医院麻醉科, 徐州 221002)

摘要 疼痛既是物种生存必须的保护性反应, 也是影响人类生命健康和社会发展的全球性健康问题。未来十年, 我国将成为全球最大、增长速度最快的疼痛治疗市场。祛除疼痛是科技创新面向人民生命健康和服务国家健康战略的重大需求, 发现新的镇痛靶点、开发新的镇痛策略成为国际科研的前沿科学问题。本文简要回顾了疼痛分类及其治疗现状, 重点综述镇痛分子靶点的研究进展, 讨论疼痛与镇痛领域内可能的发展方向。

关键词 疼痛; 镇痛; 镇痛分子靶点; 阿片类药物; 非阿片类药物

Research progress in pain treatment and analgesic targets *

AI Lin^{1,2,3}, HAN Yi^{1,2,3}, JI Ran^{1,2,3}, ZHOU Dongyu^{1,2,3}, ZHANG Wenxin^{1,2,3}, XIE An^{1,2,3}, ZHAI Xiaojing^{1,2,3 △}, CAO Junli^{1,2,3,4 △}, ZHANG Hongxing^{1,2,3}

(¹ Jiangsu Province Key Laboratory of Anesthesiology, Xuzhou Medical University, Xuzhou 221004, China;
² Jiangsu Province Key Laboratory of Anesthesia and Analgesia Application Technology, Xuzhou Medical University, Xuzhou 221004, China; ³ NMPA Key Laboratory for Research and Evaluation of Narcotic and Psychotropic Drugs, Xuzhou Medical University, Xuzhou 221004, China; ⁴ Department of Anesthesiology, Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou 221002, China)

Abstract Pain is both a protective response necessary for the survival of the species and a global health issue that affects human health and social development. In the next decade, China will become the largest and fastest-growing pain treatment market in the world. Pain elimination is a significant demand for scientific and technological innovation for the public health and China's major strategy. Finding new analgesic targets and developing new analgesic strategies have become the frontier scientific issues of international scientific research. This paper briefly reviewed the classification of pain and currently-available treatments, focused on the research progress of analgesic strategies and molecular targets, and discussed the possible development directions in the field of pain and analgesia.

Keywords pain; analgesia; analgesic molecular targets; opioid drugs; non-opioid drugs

国际疼痛学会 (the International Association for the Study of Pain, IASP) 将疼痛定义为: 疼痛是一种与实际或潜在的组织损伤相关的不愉快的感觉和情绪情感体验, 或与此相似的经历^[1]。《中国疼痛医学发展报告 (2020)》显示, 我国慢性疼痛病人数量超过 3 亿, 并正以每年 1000 万至 2000 万的速度增长。疼痛已成为继心脑血管疾病、肿瘤之后第三大健康

问题, 严重影响人们的生命健康和生活质量。因此, 有必要系统回顾疼痛的种类及其治疗现状, 梳理现有的镇痛分子靶点的研究进展, 讨论疼痛与镇痛领域内具有挑战性的重要问题, 为未来的研究与治疗指明方向。

疼痛治疗药物和策略是多样的, 例如历史悠久的植物性药物及其相关的有效成分或人工合成药物

* 基金项目: 科技创新 2030 (2021ZD0203100); 国家自然科学基金 (31970937, 82271255); 江苏省双创团队项目; 江苏省研究生科研与实践创新计划项目 (KYCX22_2918 and 2932)

△ 通信作者 张红星 hongxing.zhang@xzhmu.edu.cn; 曹君利 caojl0310@aliyun.com; 翟晓静 1031233461@qq.com



(阿片类或大麻类物质等)，世界卫生组织颁布的针对癌痛的“阶梯镇痛疗法”，基于生物-心理-社会医学模式的行为认知疗法和物理疗法等。这些治疗策略通常复合使用，以达到最佳镇痛效果。但疼痛治疗领域仍存在一些亟待解决的问题，例如现有镇痛药物数量有限、镇痛效果不佳、阿片类药物的不良反应和社会危害、疼痛的个体差异以及个体对镇痛策略反应的差异性^[2]，以及疼痛与镇痛研究缺乏机制上的原始创新^[3]等。如何优化阿片类药物的治疗效果以及开发新型镇痛药物，完善镇痛方案已成为临幊上治疗疼痛的一个亟待解决的问题。

基于此，目前发现镇痛靶点的主要方向为：基于阿片系统的镇痛靶点以及非阿片类镇痛的分子靶点。通过总结国内外文献发现了各类镇痛靶点中的新机制，例如 MOR 剪切异构体的镇痛药物靶标作用、大麻素受体本身镇痛以及其协同镇痛作用、其他各种 G 蛋白偶联受体 (G protein-coupled receptor, GPCR) 的新兴作用机制以及离子通道 kv7.2 除了作为常规镇痛靶点还可能存在促进非易感主动镇痛的机制^[4]等。本文综述了这些各类镇痛靶点的新机制，并评估临床前开发阶段的新靶点，将为未来镇痛药物研发提供新方向。

一、疼痛的分类及影响因素

1. 疼痛的分类

疼痛的分类对其诊断、治疗和预后具有重要指导作用。2021 年 Cohen 等^[5] 将疼痛分为伤害性疼痛 (nociceptive pain)、神经病理性疼痛 (neuropathic pain) 及伤害可塑性疼痛 (nociplastic pain) 三种类型。

伤害性疼痛：通常是由直接或潜在的组织损伤导致。伤害性疼痛一般与神经分布无关，可能伴随导致疼痛的直接或潜在病理损伤，例如机体正常运动磨损产生的退行性改变（退行性椎间盘疾病、关节突关节病、原发性骨关节炎等）、创伤（烧伤、肌肉撕裂、创伤性关节炎等）、肌肉痉挛、内脏病理损伤（溃疡、肾结石、胰腺炎等）。

神经病理性疼痛：由外周或中枢的感觉神经系统病变引起。通常与负责疼痛信号转导和传递的感觉神经组织损伤引起的神经性感觉异常有关。常见的神经病理性疼痛包括坐骨神经痛、三叉神经痛、卒中后疼痛、化疗或毒性物质所致的疼痛、肿瘤压迫或浸润神经相关的疼痛等。临幊上，神经病理性疼痛常表现为自发的持续或放射性剧烈疼痛。

伤害可塑性疼痛：是疼痛感觉信号处理异常引起的疼痛，通常没有明确的组织损伤或涉及感觉神经系统的病理改变，过去被称为功能性疼痛综合征。

常见的伤害可塑性疼痛包括纤维肌痛、肠易激综合征和原发性腰背痛等。临幊上常规应对组织或神经损伤的镇痛策略对此类病人疗效较差。

2. 影响疼痛的因素

疼痛是一种复杂的多维体验，是生理、心理和社会因素之间的多维动态整合过程。这一过程在慢性疼痛的发生发展中起到重要作用。

流行病学研究表明，疼痛与种族、年龄、性别、情绪和社会因素等密切相关：非裔对疼痛更易感，欧美种群对冷痛的耐受性更高；老年病人的慢性疼痛患病率高于年轻病人；男性慢性疼痛的发生率低于女性；疼痛常与抑郁和创伤后应激综合征呈共病状态；社会经济等级低的个体对疼痛感觉更为易感等。另外，不良的生活方式和行为也会影响疼痛的感觉体验。

上述证据说明影响慢性疼痛的因素具有多样性，疼痛的治疗应基于不同的类型和影响因素采取不同的、多模式、个体化策略。

二、镇痛历史与现状

1. 镇痛历史

数千年米，人类一直在研究疼痛的发病机制，寻找缓解疼痛的方法。早在公元前 6000 年，秘鲁南乔克山谷的人们发现咀嚼可可叶可以镇痛。公元 47 年，罗马医师 Scribonius Largus 提出电鳐电疗法以缓解头痛和痛风。1805 年，德国药剂师 Friedrich Sertürner 从鸦片中分离出了吗啡。1898 年，德国外科医师 August Bier 通过腰椎穿刺给助手注射可卡因证明了脊髓麻醉的有效性。1899 年德国拜耳公司对水杨酸进行重构，合成了毒性较低的乙酰水杨酸（阿司匹林），从此阿司匹林成为了世界上使用最广泛的镇痛药物之一。1936 年，麻醉医师 Emery Rovenstine 开创了麻醉镇痛的新方法——神经阻滞。随着对疼痛的深入认识，关于疼痛治疗的新方法也不断涌现。1965 年，Ronald Melzack 和 Patrick Wall 提出了疼痛闸门控制理论 (gate control theory, GCT)，指出伤害性信息在脊髓的节段性调制：非伤害性刺激通过激活脊髓水平的抑制性神经元抑制伤害性投射神经元将伤害性刺激上传。同时期，中国学者（邹刚，张昌绍，1962 年）发现，将微量吗啡注射到中脑导水管周围灰质产生镇痛效应，开启了内源性阿片系统和疼痛下行抑制系统研究的序幕。心理学家将操作行为疗法 (operant behavioral therapy, OBT) 和行为认知疗法应用于疼痛治疗，认为疼痛受社会环境和心理情绪的影响，通过调节疼痛引起的不良行为可以改善慢性疼痛状态。从此，将心理学的认知和行



为方法纳入慢性疼痛治疗的方案得到越来越多的认可。疼痛的研究和治疗也从单纯的生理层面逐渐进化到社会、心理层面，逐渐形成了疼痛的生物-心理-社会模型。

在此基础上，目前医疗界遵循疼痛诊断和治疗多模式个体化的原则^[2]。美国慢性疼痛协会(American Chronic Pain Association, ACPA)和斯坦福大学疼痛医学部联合发布的《慢性疼痛综合管理指南》概括了疼痛的六种常用治疗策略：①药物治疗；②心理治疗；③手术/介入治疗；④物理疗法；⑤辅助替代疗法；⑥自助策略。临床医师针对不同类型的疼痛，复合使用上述治疗策略，制订个性化的治疗方案，以达到最佳治疗效果。

2. 药物治疗

临幊上，绝大多数镇痛药物镇痛作用的发现早于其作用靶点的发现，如吗啡、非甾体抗炎药(non-steroidal antiinflammatory drugs, NSAIDs)和氯胺酮等。目前，只有三种药物(齐考诺肽、厄瑞奴单抗、曲坦类药物)是基于镇痛靶点开发，其中两种(厄瑞奴单抗、曲坦类药物)具有严格的适用证——偏头痛。另外一些药物的镇痛作用是在临幊使用过程中偶然发现，例如非甾体抗炎药(抗炎)、氯胺酮(麻醉药)、加巴喷丁(抗惊厥)和度洛西汀(抗抑郁)等。

目前临幊上慢性疼痛的治疗药物^[6]主要有四种：①非阿片类药物：如阿司匹林(aspirin, ASA)，对乙酰氨基酚等NSAIDs；②阿片类药物：如吗啡、可待因、氢可酮、羟可酮和美沙酮等；③辅助镇痛药：主要用于治疗其他疾病，也可缓解特定疼痛症状，如一些抗抑郁药(度洛西汀、阿米替林)和抗惊厥药(卡马西平、加巴喷丁)等；④其他：没有直接镇痛作用，但作为疼痛管理计划的一部分，如治疗失眠、肌肉痉挛等的药物。

3. 心理治疗

研究发现，抑郁、焦虑等社会心理变量是影响急性疼痛慢性化过程的关键因素。因此，一些新的心理治疗方法开始用于疼痛治疗，如Williams等^[7]提出的行为疗法；Hughes等^[8]提出的接受与承诺疗法(acceptance and commitment therapy, ACT)以及Sielski等^[9]提出生物反馈的方法等。但认知行为疗法(cognitive behavior therapy, CBT)依然是治疗慢性疼痛病人的首要社会心理治疗策略，临床随机对照试验也证实了该方法在多种慢性疼痛综合征中改善疼痛相关问题的有效性。CBT基于行为和认知心理学基本原理的结合，通过重建认知(正念认知、接纳承诺)、改善行为(辩证行为治疗)、支持教育

以及其他辅助心理疗法(催眠、生物反馈)，帮助病人学会识别和改变可能对行为及情绪产生负面影响的不良思维模式，从而达到改善疼痛的目的。尽管CBT已广泛用于临床疼痛管理，但CBT镇痛的神经机制仍不清楚，且与常规药物镇痛治疗相比，CBT对疼痛影响较小。

4. 其他疼痛治疗方法

除上述常用的治疗方案，手术/介入治疗、物理疗法、辅助和替代治疗、自助策略等方法也逐渐运用于临床疼痛治疗(见表1)。

三、疼痛与镇痛的分子靶点

1. 基于阿片系统的疼痛与镇痛靶点

阿片类药物通过阿片受体对中枢和周围神经系统产生疼痛缓解作用，内源性阿片药物系统包括：四个7跨膜的GPCR： μ -阿片受体(μ -opioid receptor, MOR)、 κ -阿片受体(κ -opioid receptor, KOR)、 δ -阿片受体(δ -opioid receptor, DOR)和伤害感受素阿片类肽受体(the nociceptin opioid peptide receptor, NOP)；内源性阿片类配体主要包括四个肽家族： β -内啡肽、脑啡肽、强啡肽和痛敏肽/孤啡肽(nociceptin/orphanin FQ)。

鉴于阿片危机等诸多问题，目前阿片类镇痛药物研究领域多以开发低不良反应的阿片类靶向药物为主要方向，使用的方法包括研发偏向性阿片激动剂、多功能阿片类药物、阿片受体变构调节剂^[25]以及MOR剪接异构体的镇痛药物^[26]。

偏向性阿片受体激动剂：偏向性阿片受体激动剂可选择性激活G蛋白通路而不激活 β -抑制蛋白通路。与传统的阿片受体激动剂相比，其减少了阿片样不良反应，如严重恶心、呕吐、呼吸抑制和药物依赖性等^[27]。TRV130是一种 μ 阿片受体偏向激动剂，临床试验表明其耐受性良好，与吗啡镇痛效果相当且起效更快；还可以显著减少病人的呼吸抑制、恶心和呕吐^[28]；目前，美国食品和药物管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准其用于成人治疗严重到需要静脉注射阿片类药物的急性疼痛。此外，PZM21(Gi偏向 μ 阿片类激动剂)的发现表明，该药物不产生便秘、呼吸抑制和依赖性等常见的阿片类药物不良反应，但啮齿动物研究中发现它的镇痛效力比吗啡低4倍^[29]。因此，进一步增加G蛋白信号传导对 β -arrestin2信号传导的偏向作用，有利于开发疼痛治疗的新型阿片类药物，并显著减少不良反应。

多功能阿片类药物：目前已经产生一些二价配体，其中包括两个受体的不同药效团，与不同

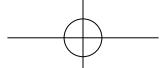


表 1 临床疼痛治疗方法

分类	治疗方法	参考文献
药物治疗	阿片类药物、非阿片类药物、辅助镇痛药物、抗抑郁药物、抗惊厥药物、抗痉挛药物	Budd <i>et al.</i> [6] From ACPA-Stanford Resource Guide To Chronic Pain Management (2020).
心理治疗	CBT、行为疗法、ACT、生物反馈	Williams <i>et al.</i> (2020) [7] Hughes <i>et al.</i> (2017) [8] Hilton <i>et al.</i> (2017) [10] Sielski <i>et al.</i> (2017) [9]
手术/介入治疗	硬膜外类固醇注射、射频消融、胰腺癌的腹腔神经丛松解术、颞下颌关节疾病的类固醇注射、神经调节（脑深部/运动皮质刺激、重复经颅磁刺激、直接颅骨刺激、背根神经节刺激、脊髓刺激、周围神经刺激、经皮神经电刺激） 椎体成形术和后凸成形术、经皮图像引导腰椎减压 (PILD)、骨内基底椎神经消融	Gibson <i>et al.</i> (2019) [11] Knotkova <i>et al.</i> (2021) [12]
辅助替代治疗	针灸、脊椎按摩疗法、膳食补充剂、音乐疗法、虚拟现实技术、光疗	Paley <i>et al.</i> (2019) [13] Vickers <i>et al.</i> (2018) [14] Coulter <i>et al.</i> (2018) [15] Liu <i>et al.</i> (2018) [16] Garza-Villarreal <i>et al.</i> (2017) [17]
物理疗法	瑜伽、按摩、太极	Furlan <i>et al.</i> (2015) [18] Wieland <i>et al.</i> (2017) [19] Hall <i>et al.</i> (2017) [20]
自助策略	慢性疼痛自我管理计划 (CPSMP)、基于正念的减压 (MBSR) 和冥想	Mehlser <i>et al.</i> (2017) [21] Alsubaie <i>et al.</i> (2017) [22] Wielgosz <i>et al.</i> (2019) [23] Bushnell <i>et al.</i> (2013) [24]

长度的碳原子接头拴在一起后，显示出多功能的药理学特征。例如，一种 MOR-DOR 二价化合物 CYM51010 能产生与吗啡类似的镇痛作用，但其耐受性远低于吗啡^[30]。NNTA (N-naphthoyl-β-naltrexamine) 是目前通过 Blue Therapeutics 开发的 MOR-KOR 异构体的高选择性强效激活剂，是一种有效的抗伤害感受剂，在啮齿动物中不产生耐受、厌恶和药物依赖^[31]。但二价化合物通常具有更高的分子量，并且含有大量的杂原子，这使得它们溶解度低且在临床实验中效果不理想。因此，在设计双位和二价配体时，兼顾药效与低不良反应外，也应进一步考虑化合物的分子量^[25]。

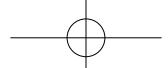
阿片受体变构调节剂：变构受体调节剂是一种与不同于正位的受体位点（变构位点）结合的化合物。正变构调节剂 (positive allosteric modulators, PAMs) 增强了正位位点配体的结合亲和力或效力。MOR 的 PAMs 可用于增强阿片类激动剂（如吗啡和内源性阿片类药物）的效力，增强镇痛作用，而不增强不良反应^[32]。BMS-986121 和 BMS-986122 是发现的第一批选择性 MOR PAMs，并被证明可以增强吗啡的效力^[33]。DOR PAM-BMS-986187 增加了亮脑啡肽和 SNC80（非肽类 δ 阿片受体激动剂）的亲和力以及效力，并发现其是一种 G 蛋白偏向变构激动剂，这表明尽管 δ 受体正位激动剂是促惊厥的，但使用 G 蛋白偏向的变构激动剂靶向 δ 受体可

能是一种潜在的更安全的镇痛治疗策略^[34]。但目前需要更多的体内研究，以确定这些化合物是否会增加阿片配体（如吗啡）的治疗指数。

MOR 剪接异构体镇痛药物：由于阿片受体基因 (μ -opioid receptor gene, OPRM1) 选择性剪接的广泛存在^[35]，MOR 存在多类剪接异构体。根据跨膜结构类型分为 3 类：全长 7 跨膜 (7 transmembrane, 7TM) 剪接异构体、缺少外显子 1 的截短型 6TM 剪接异构体和仅包含外显子 1 的截短型 1TM 剪接异构体^[36]。

7TM 剪切异构体 C 端的变异在吗啡诱导的各种行为中起到不同的作用。例如，Oprm1 7TM C 末端剪接变异体 (mMOR-1D)/胃泌素释放肽受体 (gastrin-releasing peptide receptor, GRPR) 的异二聚化是吗啡引起瘙痒的主要机制，破坏其异二聚化可减轻吗啡诱导的瘙痒，但不会减弱吗啡诱导的镇痛^[37]。另外 C 端截断小鼠模型的研究表明 mE7M-B7 小鼠中 E6 编码的 C 端截断在不改变身体依赖性的情况下降低了吗啡耐受性和奖励，而 mE4M-B4 小鼠中 E6 编码的 C 端截断加速了吗啡耐受性并降低吗啡依赖性而不影响吗啡奖励。这些研究都提示深入 7TM 剪切异构体的 C 端变异的研究对于研发新型低不良反应阿片类药物具有重要作用^[38]。

截短型 6TM 剪接异构体在几种常用的阿片类镇痛药中起主要作用，为研发新的阿片类镇痛药物



提供靶标^[39]。一项研究证明 6TM 剪接异构体对于一种新型 MOR 激动剂 (3-iodobenzoyl-6β-naltrexamide, IBNtxA) 发挥镇痛作用是必需的, IBNtxA 可有效对抗多种类型的疼痛, 包括热痛、炎性痛和神经病理性疼痛, 但不会产生传统阿片类药物的一些不良反应, 如呼吸抑制、躯体依赖和奖赏作用^[40]。此外, Marrone 等^[41] 揭示截短的 6TM 剪切异构体参与 κ -阿片、 δ -阿片类药物以及 α_2 肾上腺素能药物的镇痛作用, 6TM 变体也具有伴侣蛋白作用, 在蛋白质水平上增强 7TM MOR-1 的表达^[42]。因此, 6TM 剪切异构体是开发低不良反应的新型镇痛药的希望靶点。

截短型 1TM 剪接异构体不直接结合阿片类药物, 它们主要通过伴侣蛋白的作用增强全长 7TM 剪接异构体的表达, 从而有助于发挥阿片类药物的镇痛作用^[43]。

因此, 通过对 MOR 剪接异构体的深入研究, 能够发现新的阿片类物质镇痛机制来指导治疗疼痛相关疾病, 同时有效地降低甚至完全消除阿片类药物的不良反应。

2. 疼痛与镇痛的其他分子靶点

除阿片系统之外, 大麻素受体、 α_2 肾上腺素能受体、趋化因子受体、血管紧张素 2 型受体以及一些离子通道被发现具有镇痛作用, 为开发新型镇痛药物提供了可能性。

(1) 大麻素系统

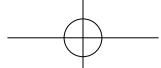
大麻素系统主要包括内源性大麻素 N-花生四烯酸氨基乙醇 (anandamine, AEA) 和 2-花生四烯酸甘油 (2-arachidonyl glycerol, 2-AG)、大麻素 1 型受体 (cannabinoid receptor 1, CBR1)、大麻素 2 型受体 (cannabinoid receptor 2, CBR2) 和负责内源性大麻素合成 (NAPE-PLD, DAGL) 和降解 (FAAH, MAGL) 的酶。内源性大麻素系统在外周初级传入神经元、脊髓背角以及多个与疼痛调控相关的大脑区域均有表达。因此, 通过促进内源性大麻素释放或使用外源性大麻素配体可能通过影响疼痛信号转导、传递、感知和调控过程发挥镇痛作用^[44]。

基础研究发现, AEA 和 2-AG 对炎症性及神经病理性疼痛具有镇痛作用, 且 AEA 的镇痛作用与 CBR1 受体和 TPRV1 受体密切相关^[45]。通过激活 CB1、CB2 受体, 能够表现出镇痛作用。CBR1 是一种在大脑中表达最丰富的 GPCR, 直接激活 CBR1 会导致严重的中枢神经系统不良反应。前扣带皮质 (anterior cingulate cortex, ACC) 中的 N-棕榈酰乙醇酰胺 (N-palmitoylethanolamide, PEA) 可能通过

AEA 诱导的 CB1 受体激活和基底外侧杏仁核神经元活动的相关调节, 减少炎症性疼痛相关行为^[46]。研究发现 CB1R 在腹侧丘脑未定带 (zona incerta, ZIV)-丘脑后核群 (posterior nucleus of thalamus, Po) 环路中特异性表达, 内源性大麻素通过突触前抑制减弱了伤害性反应, 选择性抑制 ZIV-Po 环路或在 Po 脑内注射大麻素可以改善神经病理性疼痛 (李晓明等. 2020)。CBR2 则是一种局限分布的 GPCR, 在免疫系统中高度表达, 在细胞和组织中也有分布, 而在大脑中含量较低。动物研究发现选择性激活 CBR2 具有镇痛作用, 不良反应较少, 并且这一镇痛作用可以被 CBR1 和 CBR2 拮抗剂拮抗^[47]。抑制 FAAH 和 MAGL 能提高内源性大麻素水平, 表现出镇痛作用。研究表明, 外周 (爪部局部给药) 抑制大鼠体内 MAGL 和 FAAH 可以减轻辣椒素引起的疼痛^[48]; 另外静脉注射 FAAH 抑制剂 (10 mg/kg) 促进了炎症性疼痛小鼠模型中 AEA (腹腔注射 50 mg/kg) 诱导的镇痛作用 (Lichtman 等. 2004)。

此外, 大麻素受体系统还可以与其他药物产生协同镇痛作用。Chang 等^[49] 发现 FAAH 抑制剂对炎性痛和神经病理性疼痛动物都具有镇痛作用, 并且证实其机制可能与阿片类受体有关。大量研究证实了脑通透性和非通透性的 FAAH 抑制剂^[50]、MGL 抑制剂^[51]、双联 FAAH-MGL 抑制剂^[51]、CB2 激动剂^[52] 和 CB1 变构调节剂^[53] 在神经病理性疼痛模型中都能与吗啡产生协同抗伤害感受作用。在小鼠神经病理性疼痛模型中, 大麻素降解酶抑制剂 (URB597、URB937) 及大麻素受体激动剂/变构剂 (AM1710、LY2828360、GAT211)^[50,53~55] 可以抑制吗啡耐受且不增强纳洛酮诱导的阿片类药物戒断反应; CB2 激动剂与阿片类药物产生协同抗伤害感受作用的同时, 还减轻阿片类药物诱导的呼吸抑制^[56]。另外, 大量研究证实, 大麻素/内源性大麻素系统与 COX/NSAIDs/对乙酰氨基酚/加巴喷丁等非阿片类药物也存在协同镇痛的作用, 如低剂量 MGL 抑制剂 JZL184 和非选择性 COX 抑制剂双氯芬酸协同缓解机械性异常性疼痛, 并减少神经病理性疼痛模型 CCI 模型小鼠中的冷觉异常性疼痛^[57]。

目前临床研究显示, 含有 $\Delta 9$ 四氢大麻酚 ($\Delta 9$ -tetrahydrocannabinol, $\Delta 9$ -THC) 和 $\Delta 9$ -THC/大麻二酚 (cannabidiol, CBD) 的配方, 在治疗神经病理性疼痛方面显示出明显的效用^[58]。Nabiximols (sativex) 是一种合成大麻素口腔喷雾剂, 在欧洲国家和加拿大被批准用于治疗癌症相关疼痛, 也用于多发性硬化病人的肌肉痉挛和神经病理性疼痛^[59]; 另外, 外周



CB1R 激动剂（如 PrNMI）已被证明可显著缓解乳腺癌诱发的骨痛(cancer-induced bone pain, CIBP)^[60]。大麻素受体作为潜在的镇痛靶点，合理运用医用大麻可以为疼痛病人提供更良好地镇痛管理。

综上所述，大麻素受体是潜在的非阿片类药物镇痛靶点，并且具有协同其他药物镇痛的作用。

(2) α_2 肾上腺素能受体

α_2 肾上腺素受体 (α_2 adrenergic receptors, α_2 -ARs) 包括 α_2A 、 α_2B 和 α_2C 三个亚型，是镇痛治疗的潜在靶标^[61]。在神经系统， α_2 -ARs 在突触前和突触后均有表达。生理状态下，伤害性刺激激活脑干肾上腺素能抑制通路，并促进脊髓背角去甲肾上腺素(noradrenaline, NA) 从轴突末端释放，后者与突触前初级传入神经元上的 α_2 -ARs 结合，激活 Gi/o 蛋白，减少 Ca^{2+} 进入细胞，抑制谷氨酸和其他兴奋性神经递质释放，从而介导其在脊髓背角抗伤害性感受作用。此外，激活突触后神经元上的 α_2 -ARs，诱导突触后细胞 Gs 蛋白的活化，增加 cAMP 生成和 PKA 活性，导致内向整流 K^+ 通道开放，细胞超极化，从而降低神经元兴奋性，抑制疼痛信号的传递。

在外周神经系统， α_2 -ARs 主要表达在交感神经细胞、初级传入神经元和背根神经节。外周使用 α_2 -ARs 激动剂显著减弱动物生理状态下的疼痛反应，并能缓解炎性痛和神经病理性疼痛。关节内注射低剂量 α_2 -ARs 激动剂可乐定可以减轻病人膝关节手术后疼痛。同样的，在关节炎模型小鼠中，敲除 α_2A 亚型肾上腺素受体或关节内给予 α_2A 受体拮抗剂可抵消经皮电刺激诱导的镇痛作用^[62]。这一发现表明， α_2A 肾上腺素受体参与经皮电刺激诱导的外周疼痛抑制效应。这些证据提示， α_2 肾上腺素受体介导了外周镇痛作用。

在中枢神经系统， α_2 -ARs 主要位于脊髓背角和脑桥。去甲肾上腺素能系统的疼痛调节作用在脊髓中的研究比其他解剖位置更为广泛。大量的证据表明，去甲肾上腺素能下行通路主要通过激活脊髓 α_2 -ARs 对脊髓伤害性神经元产生抑制作用，抑制疼痛信号传导和脊髓背角神经元的过度兴奋。动物研究表明，鞘内给予 α_2 -ARs 激动剂具有镇痛作用^[63]。同样，静脉注射 α_2 -ARs 激动剂在躯体和内脏疼痛模型中也产生显著的剂量依赖性抗伤害效应^[64]。然而，激活脑桥 α_2A -ARs 通过减弱痛觉下行抑制通路增加疼痛^[65]。

研究发现，神经损伤后，神经胶质细胞 P2X4 受体表达上调，通过 ATP 激活 P2X4 受体可增强神经胶质细胞脑源性神经营养因子(brain-derived neu-

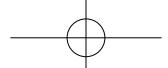
rotrophic factor, BDNF) 的释放。BDNF 诱导去甲肾上腺素能神经纤维的下行萌发和脊髓中 NA 含量的增加，后者与 α_2 -ARs 结合，介导镇痛作用^[66]。进一步的研究显示， α_2A 亚型受体在小胶质细胞和星形胶质细胞上表达。 α_2 -ARs 激活可通过调节小胶质细胞功能，减少促炎细胞因子 IL-6 和 TNF- α 的表达，发挥镇痛作用^[67]。此外，NA 通过激活淋巴管平滑肌上的 α_2A -ARs 和 α_2B -ARs，降低 T 细胞反应水平^[68]；NA 还可以通过这些受体激活巨噬细胞，调节抗炎/促炎细胞因子之间的平衡（增加抗炎细胞因子 TGF- β 1 表达；降低促炎细胞因子 IL-1 β 和 TNF- α 表达），缓解疼痛^[69]。

Recro Pharma 公司正在开发一种鼻内 (IN) DEX 制剂，在第二阶段试验中，DEX-IN 对术后（拇指切除术）疼痛起到明显镇痛作用，但产生 α_2 肾上腺素受体激动剂的不良反应，包括血压下降和心动过缓，目前 DEX-IN 治疗术后疼痛的第三阶段试验计划正在等待 FDA 的意见^[3]。针对该靶点研发镇痛药物具有临床转化意义。神经系统和免疫系统中的 α_2A -ARs 可能是通过去甲肾上腺素能下行通路发挥镇痛作用的重要靶点^[66]，靶向 α_2A -ARs 对多种类型的疼痛均有镇痛作用。

(3) 趋化因子受体

趋化因子是免疫系统、神经元和胶质细胞中的重要调节因子，与疼痛、镇痛关系密切。研究显示，趋化因子 CXCL12 (chemokine (C-X-C motif) ligand 12)、CCL2 (chemokine (C-C motif) ligand 2) 和 CX3CL1 (chemokine CX3C motif ligand 1) 等会导致疼痛^[70,71]，而拮抗趋化因子受体 CXCR4 (chemokine (C-X-C motif) receptor 4)、CCR2 (chemokine (C-C motif) receptor 2) 和 CX3CR1 (chemokine C-X3-C-motif receptor 1) 等具有镇痛作用^[72]。

多项研究提示通过趋化因子的负性调控因子或趋化因子及其受体信号通路的阻断剂具有靶向镇痛的作用。例如通过诱导 miR-186-5p (CXC 趋化因子 13 (C-X-C chemokine 13, CXCL13) 负性调控因子) 的表达以及使用 Cxcr5 KO 小鼠阻断 CXC 趋化因子受体 5 (C-X-C chemokine receptor type 5, CXCR5)，可以靶向阻断 CXCL13/CXCR5 疼痛信号传导通路，对神经病理性疼痛产生镇痛作用^[73]。此外，阻断 CC 趋化因子 3 型受体 (chemokine (C-C motif) receptor 3, CCR3) 不仅可缓解疼痛，还可与增强神经病理性疼痛模型中的阿片类镇痛效力^[74]；CXCR4 拮抗剂 (AMD3100) 减少了阿片类药物诱导痛觉过敏的现象^[75]；吗啡与趋化因子 CXCL12、CXCL10、



CCL3 及 CCL2 联合用药，趋化因子受体和吗啡受体异源二聚体激活，导致啮齿动物的阿片类镇痛作用降低^[76~78]；而使用 CXCR4（配体 CXCL12）拮抗剂和 CXCR3（配体 CXCL10）拮抗剂可显著增强吗啡镇痛作用。

同时，研究证实 CXCR4 拮抗剂-AMD3100 和 CCR5 拮抗剂-maraviroc 可减少可卡因相关的条件性位置偏好 (conditioned place preference, CPP)^[79,80]；趋化因子 CCL2 中和抗体（即单核细胞趋化蛋白-1 (monocyte chemoattractant protein-1) 中和抗体）能缓解阿片类药物的耐受现象^[81]。

趋化因子拮抗剂的临床试验：AZD2423 是一种选择性 CCR2 拮抗剂，在啮齿动物模型中能减少神经病理性疼痛，但对带状疱疹后神经痛病人没有镇痛作用^[82]。此外科学家尝试研发双靶向拮抗剂如 RAP-103 (CCR2/CCR5 双拮抗剂) 以及一种靶向 mu-CCR5 的异源二聚体设计的药物 MCC22 (一种合成的含有 μ 阿片受体激动剂和 CCR5 拮抗剂药效团的二价配体) 具有类似于阿片类药物的强大镇痛作用，但没有阿片类药物的耐受性与依赖性^[83]。

综上所述，趋化因子受体拮抗剂不但具有镇痛作用，而且可以对阿片类药物的镇痛作用产生协同作用，同时具有拮抗阿片类药依赖与耐受等精神症状的潜力。这些证据提示，趋化因子及其受体信号通路系统是新型镇痛药物研发的潜在靶点。

(4) 血管紧张素 2 型受体

II 型血管紧张素受体 (angiotensin type 2 receptor, ATR2)，属于肾素-血管紧张素系统，并在人类感觉神经元中表达丰富。研究表明，ATR2 激动剂在心血管、肾脏和皮肤疾病的纤维化疾病中发挥抗炎抗纤维化作用，以及在糖尿病、肥胖、卒中、主动脉瘤、各种癌症和疼痛中均发挥有益作用。ATR2 拮抗剂在神经病理性疼痛和慢性炎性痛中具有镇痛作用^[84]，当 ATR2 被激活时，TRPV1 离子通道活性增强，机体出现热痛过敏的临床表现^[85]；ATR2 拮抗剂 EMA300 可能通过抑制 p38MAPK 和 ERK MAPK 信号通路缓解神经病理性疼痛^[86]，提示血管紧张素受体信号传导参与神经病理性疼痛的过程；一些 EMA 衍生物 (ATR2 拮抗剂) EMA300、EMA401 也通过 ATR2 减轻神经病理性疼痛^[85]。然而，ATR2 激动剂在疼痛中也发挥有益作用。一种霉菌多酮类的霉菌内酯可能通过激活 ATR2 来缓解布鲁里溃疡小鼠疼痛行为^[87]；特异性 ATR2 激动剂 C21 对长春新碱诱导的神经病理性疼痛具有保护作用^[88]。Spinifex 制药公司开发了一种高选择性的

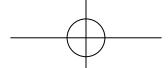
AT2R 抑制剂 EMA401，它能抑制辣椒素诱导的人类和大鼠 DRG 中的钙通量，并在小鼠神经性疼痛模型中产生剂量依赖性抗痛作用，但是目前终止了他们的 II 期临床试验，其发现 AT2R 可能不是人类神经性疼痛的适当药物靶点，对它的抑制可能是有害的。这些证据提示，ATR2 系统对疼痛行为的调控存在矛盾，其背后的具体机制尚有待进一步研究。

(5) 离子通道

离子通道是神经元所有电活动的基础，也是药物开发的重要靶点。目前已知参与疼痛调控的离子通道有瞬时感受器电位香草酸受体 1 (transient receptor potential vanilloid 1, TRPV1) 通道、钠离子通道、钾离子通道和钙离子通道等。

TRPV1 是一种非特异性阳离子通道，其对辣椒素和有害刺激（包括热、低 pH 值或炎症介质）敏感。多项研究已经证实 TRPV1 在癌症、神经性、术后和肌肉骨骼疼痛慢性疼痛的临床前模型中是治疗靶点，针对 TRPV1 的药物具有疼痛调控作用（如 capsaicin 等）^[89]。TRPV1 通道在初级痛觉感受器中特异性表达，而在其他神经元类型中很少或没有表达。Nav1.8 和 Nav1.9 电压依赖性钠通道，也在初级痛觉感受器中高度表达，而在其他神经元类型中很少表达；Nav1.7 电压依赖性钠通道在外周感觉和交感神经元中广泛分布^[90]，这些都是潜在的疼痛调控靶点。此外，通过寻找钾电流增强剂以抑制疼痛信号传导^[91] 以及阻断 Cav2.2 和 Cav3.2 通道^[92,93] 都是新兴可行的镇痛策略。

KCNQ 通道作为潜在镇痛靶点，已有研究证实 KCNQ 通道开放剂瑞替加滨 (retigabine, RTG) 在慢性炎症和神经性疼痛的动物模型中是一种有效的镇痛药^[94]。基于遗传性红斑性肢痛症 (inherited erythromelgia, IEM) 疼痛症状个体差异的研究发现，编码抑制性 K⁺ 通道 kv7.2 的 KCNQ2 可能是疼痛感觉非易感的一个特异性外周离子通道靶点^[95,96]。这说明 KCNQ 通道不仅为常规镇痛靶点，可能还存在促进机体主动非易感镇痛的机制^[4]。此外，作用靶点为 kv7.2 钾离子通道的瑞替加滨类似物氟吡汀也早在 1984 年在欧洲被批准用于治疗急性或者慢性疼痛。此外，研究报道了人类 kv7.2 离子通道在载脂蛋白状态下的冷冻电子显微镜结构，以及 kv7.2 离子通道与开放剂瑞替加滨和 ztz240 的配体结合和激活机制（郭江涛，阳怀宇等 . 2020）。上述结构解析为小分子 KCNQ 钾离子通道激动剂的设计提供理论基础。kv7.2 作为治疗神经病理性疼痛药物靶点的研究已成为疼痛治疗领域新药研发的热点，尽管



国内外较多的制药公司参与 KCNQ 钾离子通道开放剂的研发，但是至今仅有瑞替加滨和氟吡汀上市，且这两款药物在使用时存在诸多不良反应，进一步开发强效和选择性 KCNQ 通道开放剂可能会带来新的有效镇痛药物。总之，这些证据均提示靶向离子通道是目前非常有镇痛潜力的研究方向。

四、结论与展望

综上所述，当前镇痛策略综合考虑了疼痛生物-心理-社会各方面影响因素，但尚存在不能很好缓解疼痛的现状。寻找新的镇痛策略以及靶点成为疼痛临床治疗的重大挑战和当前国际前沿科学问题。

阿片类药物是治疗中重度疼痛的常用药物，但常伴随诸多不良反应。基础研究一直尝试分离其镇痛作用和不良反应的分子机制以减少或消除这些不良反应，但收效甚微。因此，越来越多的学者认为，加强非阿片受体依赖性或非依赖性镇痛机制的研究可能是疼痛与镇痛领域未来一个重要的发展方向^[97]。非阿片受体依赖性镇痛药物的研发，可以从以下两个方向开展：一是通过使用先进的神经生物学技术，首先筛选出介导非阿片镇痛的体内靶点，再研究其体内特异性分子机制，进而根据分子靶点特异性药物进行设计筛选出可靠的新型镇痛药物；二是针对现有已知非阿片镇痛物质其对应的体内靶点，在此基础上发现新的分子机制，从而根据新的分子靶点研发出特异性的镇痛药物。

疼痛易感与非易感现象在临床普遍存在，深入探索其背后机制可能发现崭新的镇痛靶点。因此，基于疼痛易感与非易感的行为范式和神经生物学机制创新也是开发基于崭新理念的镇痛药物或策略的新方向^[4]。

2021 年，Rental 等^[98] 呼吁建立人类细胞和疼痛的网络 (Human Cells and Networks of Pain, HCNP) 联盟，通过使用原始或衍生（从活体和死亡的组织捐赠者）的人体组织进行疼痛生理病理研究。相关的研究将发现更多基于人类生物学样本的疼痛与镇痛调控靶点，提高基础研究向临床转化的效率。

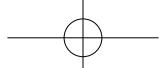
最后，通过从多学科的视角，结合先进的神经科学技术与人工智能手段进行疼痛与镇痛的机制研究、新药筛选或发现现有药物的新作用、改善药物递送靶向性和时空特性也将为疼痛治疗带来新的契机。

利益冲突声明：作者声明本文无利益冲突。

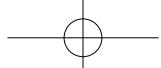
参 考 文 献

- [1] 宋学军, 樊碧发, 万有, 等. 国际疼痛学会新版疼痛定义修订简析 [J]. 2020, 26(9):641-644.

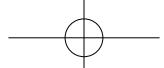
- [2] Vardeh D, Mannion RJ, Woolf CJ. Toward a mechanism-based approach to pain diagnosis[J]. J Pain, 2016, 17(9 Suppl):T50-T69.
- [3] Yekkirala AS, Roberson DP, Bean BP, et al. Breaking barriers to novel analgesic drug development[J]. Nat Rev Drug Discov, 2017, 16(8):545-564.
- [4] 韩奕, 翟晓静, 陈丹丹, 等. 疼痛感觉易感与非易感神经生物学机制的研究进展 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2022, 28(8):571-581.
- [5] Cohen SP, Vase L, Hooten WM. Chronic pain: an update on burden, best practices, and new advances[J]. Lancet, 2021, 397(10289):2082-2097.
- [6] Budd K. Analgesic drugs[J]. Pharmacol Ther, 1981, 12(3):575-587.
- [7] Williams ACDC, Fisher E, Hearn L, et al. Psychological therapies for the management of chronic pain(excluding headache) in adults[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2020, 8(8):CD007407.
- [8] Hughes LS, Clark J, Colclough JA, et al. Acceptance and commitment therapy (ACT) for chronic pain: a systematic review and meta-analyses[J]. Clin J Pain, 2017, 33(6):552-568.
- [9] Sielski R, Rief W, Glombiewski JA. Efficacy of biofeedback in chronic back pain: a meta-analysis[J]. Int J Behav Med, 2017, 24(1):25-41.
- [10] Hilton L, Hempel S, Ewing BA, et al. Mindfulness meditation for chronic pain: systematic review and meta-analysis[J]. Ann Behav Med, 2017, 51(2):199-213.
- [11] Gibson W, Wand BM, Meads C, et al. Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) for chronic pain—an overview of Cochrane Reviews[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2019, 4(4):CD011890.
- [12] Knotkova H, Hamani C, Sivanesan E, et al. Neuromodulation for chronic pain[J]. Lancet, 2021, 397(10289):2111-2124.
- [13] Paley CA, Johnson MI. Acupuncture for the relief of chronic pain: a synthesis of systematic reviews[J]. Medicina (Kaunas), 2019, 56(1):6.
- [14] Vickers AJ, Vertosick EA, Lewith G, et al. Acupuncture for chronic pain: update of an individual patient data meta-analysis[J]. J Pain, 2018, 19(5):455-474.
- [15] Coulter ID, Crawford C, Hurwitz EL, et al. Manipulation and mobilization for treating chronic low back pain: a systematic review and meta-analysis[J]. Spine J, 2018, 18(5):866-879.
- [16] Liu X, Machado GC, Eyles JP, et al. Dietary supplements for treating osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis[J]. Br J Sports Med, 2018, 52(3): 167-175.
- [17] Garza-Villarreal EA, Pando V, Vuust P, et al. Music-induced analgesia in chronic pain conditions: a systematic review and meta-analysis[J]. Pain Physician, 2017, 20(7):597-610.



- [18] Furlan AD, Giraldo M, Baskwill A, et al. Massage for low-back pain[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2015, 2015(9):CD001929.
- [19] Wieland LS, Skoetz N, Pilkington K, et al. Yoga treatment for chronic non-specific low back pain[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2017, 1(1):CD010671.
- [20] Hall A, Copsey B, Richmond H, et al. Effectiveness of tai chi for chronic musculoskeletal pain conditions: updated systematic review and meta-analysis[J]. Phys Ther, 2017, 97(2):227-238.
- [21] Mehlsen M, Hegaard L, Ørnboel E, et al. The effect of a lay-led, group-based self-management program for patients with chronic pain: a randomized controlled trial of the Danish version of the Chronic Pain Self-Management Programme[J]. Pain, 2017, 158(8):1437-1445.
- [22] Alsubaie M, Abbott R, Dunn B, et al. Mechanisms of action in mindfulness-based cognitive therapy (MBCT) and mindfulness-based stress reduction (MBSR) in people with physical and/or psychological conditions: a systematic review[J]. Clin Psychol Rev, 2017, 55:74-91.
- [23] Wielgosz J, Goldberg SB, Kral TRA, et al. Mindfulness meditation and psychopathology[J]. Ann Rev Clin Psychol, 2019, 15:285-316.
- [24] Bushnell MC, Ceko M, Low LA. Cognitive and emotional control of pain and its disruption in chronic pain[J]. Nat Rev Neurosci, 2013, 14(7): 502-511.
- [25] Obeng S, Hiranita T, León F, et al. Novel approaches, drug candidates, and targets in pain drug discovery[J]. J Med Chem, 2021, 64(10):6523-6548.
- [26] 聂登云, 吕志刚. 调节阿片受体 MOR 胞内信号转导的分子机制研究进展 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2019, 25(10):725-731.
- [27] Violin JD, Crombie AL, Soergel DG, et al. Biased ligands at G-protein-coupled receptors: promise and progress[J]. Trends Pharmacol Sci, 2014, 35(7):308-316.
- [28] Soergel DG, Subach RA, Burnham N, et al. Biased agonism of the μ -opioid receptor by TRV130 increases analgesia and reduces on-target adverse effects versus morphine: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study in healthy volunteers[J]. Pain, 2014, 155(9):1829-1835.
- [29] Manglik A, Lin H, Aryal DK, et al. Structure-based discovery of opioid analgesics with reduced side effects[J]. Nature, 2016, 537(7619):185-190.
- [30] Gomes I, Fujita W, Gupta A, et al. Identification of a μ - δ opioid receptor heteromer-biased agonist with anti-nociceptive activity[J]. Proc Nat Acad Sci U S A, 2013, 110(29):12072-12077.
- [31] Yekkirala AS, Lunzer MM, McCurdy CR, et al. N-naphthoyl-beta-naltrexamine (NNTA), a highly selective and potent activator of μ /kappa-opioid heteromers[J]. Proc Nat Acad Sci U S A, 2011, 108(12):5098-5103.
- [32] Livingston KE, Traynor JR. Allostery at opioid receptors: modulation with small molecule ligands[J]. British J Pharmacol, 2018, 175(14):2846-2856.
- [33] Burford NT, Clark MJ, Wehrman TS, et al. Discovery of positive allosteric modulators and silent allosteric modulators of the μ -opioid receptor[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2013, 110(26):10830-10835.
- [34] Stanczyk MA, Livingston KE, Chang L, et al. The δ -opioid receptor positive allosteric modulator BMS 986187 is a G-protein-biased allosteric agonist[J]. British J Pharmacol, 2019, 176(11):1649-1663.
- [35] 赵美. OPRM1 多态性与阿片类药物癌痛治疗的研究进展 [J]. 中国肿瘤, 2011, 20(1):4.
- [36] Xu J, Lu Z, Narayan A, et al. Alternatively spliced mu opioid receptor C termini impact the diverse actions of morphine[J]. J Clin Invest, 2017, 127(4):1561-1573.
- [37] Liu XY, Ginosar Y, Yazdi J, et al. Cross-talk between human spinal cord μ -opioid receptor 1Y isoform and gastrin-releasing peptide receptor mediates opioid-induced scratching behavior[J]. Anesthesiology, 2019, 131(2):381-391.
- [38] Liu S, Kang WJ, Abrimian A, et al. Alternative pre-mRNA splicing of the mu opioid receptor gene, OPRM1: insight into complex mu opioid actions[J]. Biomolecules, 2021, 11(10):1525.
- [39] Pasternak GW. Opiate pharmacology and relief of pain[J]. J Clin Oncol, 2014, 32(16):1655-1661.
- [40] Lu Z, Xu J, Rossi GC, et al. Mediation of opioid analgesia by a truncated 6-transmembrane GPCR[J]. J Clin Invest, 2015, 125(7):2626-2630.
- [41] Marrone GF, Grinnell SG, Lu Z, et al. Truncated mu opioid GPCR variant involvement in opioid-dependent and opioid-independent pain modulatory systems within the CNS[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2016, 113(13): 3663-3668.
- [42] Zhang T, Xu J, Pan YX. A truncated six transmembrane splice variant MOR-1G enhances expression of the full-length seven transmembrane μ -opioid receptor through heterodimerization[J]. Mol Pharmacol, 2020, 98(4):518-527.
- [43] Xu J, Xu M, Brown T, et al. Stabilization of the μ -opioid receptor by truncated single transmembrane splice variants through a chaperone-like action[J]. J Biol Chem, 2013, 288(29):21211-21227.
- [44] 夏超, 张雪, 杨钟平. 大麻治疗慢性疼痛的研究进展 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2021, 27(4):297-301.
- [45] Calignano A, La Rana G, Giuffrida A, et al. Control of pain initiation by endogenous cannabinoids[J]. Nature, 1998, 394(6690):277-281.
- [46] Okine BN, Madasu MK, McGowan F, et al. N-palmitoylethanolamide in the anterior cingulate cortex attenuates inflammatory pain behaviour indirectly via



- a CB1 receptor-mediated mechanism[J]. *Pain*, 2016, 157(12):2687-2696.
- [47] Jayamanne A, Greenwood R, Mitchell VA, et al. Actions of the FAAH inhibitor URB597 in neuropathic and inflammatory chronic pain models[J]. *British J Pharmacol*, 2006, 147(3):281-288.
- [48] Spradley JM, Guindon J, Hohmann AG. Inhibitors of monoacylglycerol lipase, fatty-acid amide hydrolase and endocannabinoid transport differentially suppress capsaicin-induced behavioral sensitization through peripheral endocannabinoid mechanisms[J]. *Pharmacol Res*, 2010, 62(3):249-258.
- [49] Chang L, Luo L, Palmer JA, et al. Inhibition of fatty acid amide hydrolase produces analgesia by multiple mechanisms[J]. *British J Pharmacol*, 2006, 148(1):102-113.
- [50] Slivicki RA, Saberi SA, Iyer V, et al. Brain-permeant and-impermeant inhibitors of fatty acid amide hydrolase synergize with the opioid analgesic morphine to suppress chemotherapy-induced neuropathic nociception without enhancing effects of morphine on gastrointestinal transit[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2018, 367(3):551-563.
- [51] Donvito G, Nass SR, Wilkerson JL, et al. The endogenous cannabinoid system: a budding source of targets for treating inflammatory and neuropathic pain[J]. *Neuropharmacology*, 2018, 43(1):52-79.
- [52] Grenald SA, Young MA, Wang Y, et al. Synergistic attenuation of chronic pain using mu opioid and cannabinoid receptor 2 agonists[J]. *Neuropharmacology*, 2017, 116:59-70.
- [53] Iyer V, Slivicki RA, Thomaz AC, et al. The cannabinoid CB receptor agonist LY2828360 synergizes with morphine to suppress neuropathic nociception and attenuates morphine reward and physical dependence[J]. *Eur J Pharmacol*, 2020, 886:173544.
- [54] Slivicki RA, Xu Z, Mali SS, et al. Brain permeant and impermeant inhibitors of fatty-acid amide hydrolase suppress the development and maintenance of paclitaxel-induced neuropathic pain without producing tolerance or physical dependence in vivo and synergize with paclitaxel to reduce tumor cell line viability in vitro[J]. *Pharmacol Res*, 2019, 142:267-282.
- [55] Atwal N, Casey SL, Mitchell VA, et al. THC and gabapentin interactions in a mouse neuropathic pain model[J]. *Neuropharmacology*, 2019, 144:115-121.
- [56] Wiese BM, Liktor-Busa E, Levine A, et al. Cannabinoid-2 agonism with AM2301 mitigates morphine-induced respiratory depression[J]. *Cannabis Cannabinoid Res*, 2021, 6(5):401-412.
- [57] Crowe MS, Leishman E, Banks ML, et al. Combined inhibition of monoacylglycerol lipase and cyclooxygenases synergistically reduces neuropathic pain in mice[J]. *British J Pharmacol*, 2015, 172(7):1700-1712.
- [58] Fraguas-Sánchez AI, Torres-Suárez AI. Medical use of cannabinoids[J]. *Drugs*, 2018, 78(16):1665-1703.
- [59] Lowe H, Toyang N, Steele B, et al. The Endocannabinoid system: a potential target for the treatment of various diseases[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(17):9472.
- [60] Zhang H, Lund DM, Ciccone HA, et al. Peripherally restricted cannabinoid 1 receptor agonist as a novel analgesic in cancer-induced bone pain[J]. *Pain*, 2018, 159(9):1814-1823.
- [61] Wei H, Pertovaara A. Regulation of neuropathic hypersensitivity by α(2)-adrenoceptors in the pontine A7 cell group[J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2013, 112(2):90-95.
- [62] King EW, Audette K, Athman GA, et al. Transcutaneous electrical nerve stimulation activates peripherally located alpha-2A adrenergic receptors[J]. *Pain*, 2005, 115(3):364-373.
- [63] Takano Y, Yaksh TL. Characterization of the pharmacology of intrathecally administered alpha-2 agonists and antagonists in rats[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 1992, 261(2):764-772.
- [64] Pertovaara A, Kauppila T, Tukeyva T. The effect of medetomidine, an alpha 2-adrenoceptor agonist, in various pain tests[J]. *Eur J Pharmacol*, 1990, 179(3):323-328.
- [65] Wei H, Pertovaara A. Spinal and pontine alpha2-adrenoceptors have opposite effects on pain-related behavior in the neuropathic rat[J]. *Eur J Pharmacol*, 2006, 551(1-3):41-49.
- [66] Hayashida K, Eisenach JC. Spinal alpha 2-adrenoceptor-mediated analgesia in neuropathic pain reflects brain-derived nerve growth factor and changes in spinal cholinergic neuronal function[J]. *Anesthesiology*, 2010, 113(2):406-412.
- [67] Mori K, Ozaki E, Zhang B, et al. Effects of norepinephrine on rat cultured microglial cells that express alpha1, alpha2, beta1 and beta2 adrenergic receptors[J]. *Neuropharmacology*, 2002, 43(6):1026-1034.
- [68] Schauenstein K, Felsner P, Rinner I, et al. In vivo immunomodulation by peripheral adrenergic and cholinergic agonists/antagonists in rat and mouse models[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2000, 917:618-627.
- [69] Lavand'homme PM, Eisenach JC. Perioperative administration of the alpha2-adrenoceptor agonist clonidine at the site of nerve injury reduces the development of mechanical hypersensitivity and modulates local cytokine expression[J]. *Pain*, 2003, 105(1-2):247-254.
- [70] Réaux-Le Goazigo A, Van Steenwinckel J, Rostène W, et al. Current status of chemokines in the adult CNS[J]. *Prog Neurobiol*, 2013, 104:67-92.
- [71] Van Steenwinckel J, Réaux-Le Goazigo A, Pommier B, et al. CCL2 released from neuronal synaptic vesicles in



- the spinal cord is a major mediator of local inflammation and pain after peripheral nerve injury[J]. *J Neurosci*, 2011, 31(15):5865-5875.
- [72] Xie F, Wang Y, Li X, et al. Early repeated administration of CXCR4 antagonist AMD3100 dose-dependently improves neuropathic pain in rats after L₅ spinal nerve ligation[J]. *Neurochem Res*, 2016, 41(9):2289-2299.
- [73] Jiang BC, Cao DL, Zhang X, et al. CXCL13 drives spinal astrocyte activation and neuropathic pain via CXCR5[J]. *J Clin Invest*, 2016, 126(2):745-761.
- [74] Pawlik K, Ciechanowska A, Ciapała K, et al. Blockade of CC chemokine receptor type 3 diminishes pain and enhances opioid analgesic potency in a model of neuropathic pain[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 781310.
- [75] Wilson NM, Jung H, Ripsch MS, et al. CXCR4 signaling mediates morphine-induced tactile hyperalgesia[J]. *Brain Behav Immun*, 2011, 25(3):565-573.
- [76] Rivat C, Sebaihi S, Van Steenwinckel J, et al. Src family kinases involved in CXCL12-induced loss of acute morphine analgesia[J]. *Brain Behav Immun*, 2014, 38:38-52.
- [77] Zhang N, Rogers TJ, Caterina M, et al. Proinflammatory chemokines, such as C-C chemokine ligand 3, desensitize mu-opioid receptors on dorsal root ganglia neurons[J]. *J Immunol*, 2004, 173(1):594-599.
- [78] Ye D, Bu H, Guo G, et al. Activation of CXCL10/CXCR3 signaling attenuates morphine analgesia: involvement of Gi protein[J]. *J Mol Neurosci*, 2014, 53(4):571-579.
- [79] Kim J, Connelly KL, Unterwald EM, et al. Chemokines and cocaine: CXCR4 receptor antagonist AMD3100 attenuates cocaine place preference and locomotor stimulation in rats[J]. *Brain Behav Immun*, 2017, 62:30-34.
- [80] Gonc M, McLane VD, Stevens DL, et al. CCR5 mediates HIV-1 Tat-induced neuroinflammation and influences morphine tolerance, dependence, and reward[J]. *Brain Behav Immun*, 2018, 69:124-138.
- [81] Zhao CM, Guo RX, Hu F, et al. Spinal MCP-1 contributes to the development of morphine antinociceptive tolerance in rats[J]. *American J Med Sci*, 2012, 344(6):473-479.
- [82] Kalliomäki J, Attal N, Jonzon B, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of a chemokine receptor 2 (CCR2) antagonist in posttraumatic neuralgia[J]. *Randomized Controlled Trial*, 2013, 154(5):761-767.
- [83] Akgün E, Javed MI, Lunzer MM, et al. Inhibition of inflammatory and neuropathic pain by targeting a mu opioid receptor/chemokine receptor5 heteromer (MOR-CCR5)[J]. *J Med Chem*, 2015, 58(21):8647-8657.
- [84] Danser AHJ, Anand P. The angiotensin II type 2 receptor for pain control[J]. *Cell*, 2014, 157(7):1504-1506.
- [85] Rice ASC, Dworkin RH, McCarthy TD, et al. EMA401, an orally administered highly selective angiotensin II type 2 receptor antagonist, as a novel treatment for postherpetic neuralgia: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 clinical trial[J]. *Lancet*, 2014, 383(9929):1637-1647.
- [86] Anand U, Yiayou Y, Sinisi M, et al. Mechanisms underlying clinical efficacy of Angiotensin II type 2 receptor (AT2R) antagonist EMA401 in neuropathic pain: clinical tissue and in vitro studies[J]. *Mol Pain*, 2015, 11:38.
- [87] Marion E, Song OR, Christophe T, et al. Mycobacterial toxin induces analgesia in buruli ulcer by targeting the angiotensin pathways[J]. *Cell*, 2014, 157(7):1565-1576.
- [88] Bessaguet F, Danigo A, Bouchenaki H, et al. Neuroprotective effect of angiotensin II type 2 receptor stimulation in vincristine-induced mechanical allodynia[J]. *Pain*, 2018, 159(12):2538-2546.
- [89] Iftinca M, Defaye M, Altier C. TRPV1-targeted drugs in development for human pain conditions[J]. *Drugs*, 2021, 81(1):7-27.
- [90] Waxman SG, Merkies ISJ, Gerrits MM, et al. Sodium channel genes in pain-related disorders: phenotype-genotype associations and recommendations for clinical use[J]. *Lancet Neurol*, 2014, 13(11):1152-1160.
- [91] Gada K, Plant LD. Two-pore domain potassium channels: emerging targets for novel analgesic drugs: IUPHAR review 26[J]. *British J Pharmacol*, 2019, 176(2):256-266.
- [92] Baddack U, Frahm S, Antolin-Fontes B, et al. Suppression of peripheral pain by blockade of voltage-gated calcium 2.2 channels in nociceptors induces RANKL and impairs recovery from inflammatory arthritis in a mouse model[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2015, 67(6):1657-1667.
- [93] Cai S, Gomez K, Moutal A, et al. Targeting T-type/CaV3.2 channels for chronic pain[J]. *Transl Res*, 2021, 234:20-30.
- [94] Wang HR, Hu SW, Zhang S, et al. KCNQ channels in the mesolimbic reward circuit regulate nociception in chronic pain in mice[J]. *Neurosci Bull*, 2021, 37(5): 597-610.
- [95] Nestler EJ, Waxman SG. Resilience to stress and resilience to pain: lessons from molecular neurobiology and genetics[J]. *Trends Mol Med*, 2020, 26(10):924-935.
- [96] Mis MA, Yang Y, Tanaka BS, et al. Resilience to pain: a peripheral component identified using induced pluripotent stem cells and dynamic clamp[J]. *J Neurosci*, 2019, 39(3):382-392.
- [97] Grosser T, Woolf CJ, Fitzgerald GA. Time for nonaddictive relief of pain[J]. *Science*, 2017, 355(6329):1026-1027.
- [98] Renthal W, Chamessian A, Curatolo M, et al. Human cells and networks of pain: transforming pain target identification and therapeutic development[J]. *Neuron*, 2021, 109(9):1426-1429.