



## • 学术动态 •

## 氨溴索治疗神经病理性疼痛：隐藏在众目睽睽之下？

**摘要** 氨溴索是一种多功效药物，主要具有促黏液活性及溶解分泌物作用，同时具有抗炎、抗氧化和局部麻醉作用。近年来，氨溴索因其在治疗神经病理性疼痛方面的潜在用途而备受关注。明确的临床前证据提示氨溴索主要通过阻断感觉神经元上的电压门控钠离子( $NaV$ )通道发挥镇痛作用。氨溴索是 $Nav1.8$ 和 $Nav1.7$ 抑制剂， $Nav1.8$ 在神经病理性疼痛的病理生理机制中发挥重要作用，而 $Nav1.7$ 则是治疗慢性疼痛的特异性兴奋靶点。本综述讨论了氨溴索的镇痛机制和协同作用机制，并回顾氨溴索治疗顽固性疼痛和神经病理性疼痛的临床前和临床研究。氨溴索具有良好的安全性、广泛的临床前和临床药物研究数据、临床有效性的早期证据，因此氨溴索的重新利用值得进一步研究。氨溴索作为专利到期药物，应大力推动其治疗神经病理性疼痛的临床试验，鼓励制药行业开展专利药物配方研究。

### 一、主要研究背景

神经病理性疼痛是由躯体感觉神经系统的损伤或疾病引起的疼痛，在一般人群中的患病率估计在6.9%~10%之间，严重影响病人生生活质量。神经病理性疼痛的治疗和管理仍然是一个重大挑战，现有的抗神经病理性疼痛药物通常不能有效缓解疼痛。因此需要优化和更新治疗方法，并积极研发新型镇痛药物。然而设计和测试新型药物过程冗长且费用昂贵，现推荐将氨溴索进行重新利用。

20世纪70年代末报道了氨溴索的局部麻醉特性，发现1%氨溴索溶液比普鲁卡因能更有效地抑制家兔的眨眼反射。1977年发表了关于含有氨溴索滴眼液的局部麻醉作用详细报告。21世纪初，Weiser首次报道氨溴索的局部麻醉作用机制，其可通过阻断感觉神经元上的电压门控钠离子( $NaV$ )通道发挥局部麻醉作用，且比其他局部麻醉药效力更高。相比河豚毒素敏感型(TTX-s)通道，氨溴索能更有效地阻断河豚毒素不敏感型(TTX-r)通道，而TTX-r通道 $Nav1.8$ 被证实实在神经病理性疼痛和炎性疼痛中发挥重要作用。同时表明20 mg氨溴索片剂可用于治疗喉痛，与安慰剂相比，急性、无并发症的中重度喉痛受试者服用含片后疼痛显著缓解。2005年，Gaida等使用包括神经病理性疼痛在内的多种模型发表了第一个氨溴索临床前研究报告，并发表了氨溴索治疗神经病理性疼痛的第一个临床病例报告。

本文将全面概述氨溴索的镇痛机制，并回顾氨溴索治疗神经病理性疼痛的临床前和临床证据，同时也将简要概述其他协同机制，包括抗炎、抗氧化

和神经保护作用。最后讨论未来氨溴索的研究方向和临床意义。

### 二、主要研究结果

#### 1. 氨溴索镇痛机制

##### 1.1 钠通道抑制

氨溴索主要通过阻断感觉神经元上的电压门控 $Na^+$ 通道发挥其镇痛作用，尤其是TTX-s通道 $Nav1.7$ 和TTX-r通道 $Nav1.8$ 。 $Nav1.7$ 在人的DRG中为优势亚型(49%)，在大鼠背根神经节(dorsal root ganglion, DRG)中为次优势亚型(36%)； $Nav1.8$ 在小鼠DRG中为优势亚型(45%)。动物和人类研究证实了这些通道在炎症和神经损伤诱导的伤害感受器过度兴奋中的作用，可作为神经病理性疼痛的治疗靶点。

##### 1.1.1 $Nav1.8$ 阻滞

$Nav1.8$ 在C纤维的游离神经末梢富集，是动作电位升支的主要驱动因素，在重复放电和自发活动中起关键作用。在动物模型和周围神经损伤的病人中，观察到受损的DRG神经元中 $Nav1.8$ 表达下调，而在相邻的未受损神经元中发现表达上调，显示了神经病理性疼痛的神经再分配现象。

Weiser和Wilson首次证明氨溴索可阻断大鼠背根神经节C纤维神经元上的TTX-r和TTX-s通道，且对TTX-r通道具有偏好性，而在大鼠中TTX-r通道几乎完全为 $Nav1.8$ 。氨溴索对静息状态TTX-r通道的强直性阻断效能远高于TTX-s通道，而局部麻醉药丁哌卡因、利多卡因阻断TTX-s通道效能更强。同时证明阻滞TTX-r和TTX-s通道均为使用依赖性，



且阻滞 TTX-s 通道使用依赖性更强。氨溴索阻断失活（去极化）通道的作用强于静息（关闭）通道；相比静息状态，阻断失活 TTX-s 通道的效能增强 5.5 倍，阻断失活 TTX-r 通道的效能增强 3.3 倍。通过增加刺激频率模拟病理情况（神经元放电增加），阻断 TTX-s 通道的效能增强 1.9 倍，阻断 TTX-r 通道的效能增强 1.6 倍。

而 Leffler 等研究表明，在啮齿类动物的 DRG 神经母细胞瘤细胞中，氨溴索是静息状态 Nav1.8 和 TTX-s 通道的强抑制剂，并且 Nav1.8 的阻断具有更强的使用依赖性。Leffler 等还证明氨溴索可通过作用于局部麻醉药共同结合位点来阻断  $\text{Na}^+$  通道，并得出结论：氨溴索对 Nav1.8 的偏好性可能是由于其阻断作用具有使用依赖性，而非结合位点的差异。与局部麻醉药利多卡因、苯佐卡因、丁哌卡因、甲哌卡因和美西律相比，氨溴索对 TTX-r/Nav1.8 通道的抑制作用更强。

动物研究有力证明了氨溴索能通过阻断 Nav1.8 缓解神经病理性疼痛症状。Belkouch 等在大鼠研究中显示，慢性外周炎症导致大直径感觉神经元（A $\beta$  纤维）Nav1.8 表达增加，Nav1.8 从 DRG 迁移到外周感觉神经末梢且电流密度增加，大直径感觉神经元兴奋性增强。鞘内注射氨溴索可将炎症状态下大直径感觉神经元中的 Nav1.8 电流阻断 90%，并显著缓解机械痛觉超敏症状。

### 1.1.2 Nav1.7 阻滞

Nav1.7 是成人 DRG 中的优势亚型，表达于伤害性感觉神经元和交感神经节。Nav1.7 可降低动作电位的电流阈值，同时放大亚阈值刺激，因此在维持动作电位中发挥重要作用；其与 Nav1.8 共表达则能够促进重复放电。与非痛性神经瘤相比，痛性神经瘤病人的 Nav1.7 表达增加。神经病理性疼痛部位广泛的病人 Nav1.7 发生功能获得性突变，而功能丧失性突变则对疼痛不敏感。因此 Nav1.7 可作为治疗慢性疼痛的靶点。

Leffler 等证明氨溴索在体外是重组人 Nav1.7 的强效阻断剂。Furgała 等进行了氨溴索与人和小鼠 Nav 通道亚型的分子对接研究，结果表明氨溴索与人 Nav 通道的结合更强，且阻断 Nav1.7 的作用是阻断 Nav1.8、Nav1.9 和 Nav1.6 的 4 倍。Zhu 等研究表明氨溴索是 16 个与局部麻醉药结合位点结合的 Nav 通道抑制剂中对哺乳动物 Nav1.7 的最强抑制剂之一。

### 1.1.3 钙通道抑制

已有研究证明氨溴索可阻断电压门控  $\text{Ca}^{2+}$  通道，该通道在结构上与  $\text{Na}^+$  通道相关，也在感觉神

经元上表达。Jiang 等研究表明氨溴索是电压门控  $\text{Ca}^{2+}$  通道的非选择性弱效阻断剂，对 T 型  $\text{Ca}^{2+}$  通道的阻断作用更强，进而影响突触后兴奋性。

## 2. 协同作用机制

大量证据表明，过度炎性反应通过多种机制促进神经病理性疼痛的发生和维持，研究证明氨溴索具有多种抗炎作用。文献报道氧化应激参与外周和中枢敏化的发展和神经病理性疼痛的维持，体外和体内研究显示氨溴索具有显著的保护性抗氧化作用。近期研究也证实了氨溴索的神经保护作用，可能有利于神经病理性疼痛的治疗。

## 3. 氨溴索在动物疼痛模型中的作用

### 3.1 神经病理性疼痛模型

Gaida 等首次报道了氨溴索抗神经病变作用的临床前证据，对比口服氨溴索与加巴喷丁治疗急性、慢性、神经病理性疼痛的效果。与加巴喷丁相同，氨溴索在剂量高达 1000 mg/kg 时治疗急性疼痛无效。氨溴索治疗持续性疼痛时，疼痛被有效抑制，剂量达 1000 mg/kg 时几乎完全减少了肢体退缩现象。在神经病理性疼痛模型中，氨溴索被证实比加巴喷丁更有效抑制疼痛行为。在部分神经结扎模型中，100 mg/kg 氨溴索可显著缓解机械性痛觉超敏。慢性压迫性损伤模型中，1000 mg/kg 氨溴索可完全缓解热痛觉过敏，显著缓解冷痛觉超敏（74%）和机械性痛觉过敏（76%）。与加巴喷丁不同，动物研究中氨溴索没有诱导产生镇静作用。

Hama 等研究氨溴索在大鼠神经病理性脊髓损伤疼痛模型中的作用。研究表明口服 1000 mg/kg 氨溴索可显著缓解机械性超敏反应（给药后 60 min 降低 72%），药效持续 3 h；100 mg/kg 氨溴索可部分逆转热超敏反应（65%），药效持续 2 h。可能是由于 Nav1.8 在大直径机械性敏感初级传入神经中表达较低，而在小直径热敏感伤害性感受器中表达高。鞘内注射氨溴索（300  $\mu\text{g}$ ）对疼痛症状没有影响，表明脊髓缺乏其作用部位。

Moon 等研究了鞘内注射氨溴索对足底注射辣椒素诱导的剧烈疼痛大鼠模型的影响。鞘内注射氨溴索对机械痛觉超敏没有影响，而在注射辣椒素前用氨溴索预处理可显著减少机械痛觉超敏；氨溴索预处理和后处理均可抑制热痛觉过敏。作者认为这可能是由于机械痛觉超敏和热痛觉过敏涉及不同机制，如 Nav1.8 在脊髓或 DRG 初级传入神经上的激活参与了热痛觉超敏的诱导和维持，但仅仅参与机械性痛觉超敏的诱导。

Furgała 等研究了静脉注射氨溴索和腹腔注射



普瑞巴林在奥沙利铂诱导的周围神经病变小鼠模型中的作用。发现在注射奥沙利铂的当天（早期）给予氨溴索（37.5 mg/kg），冷痛觉超敏现象明显减少；但奥沙利铂注射后7天（晚期）给予氨溴索无作用。注射亚镇痛剂量普瑞巴林（10 mg/kg）后3.5 h 给予亚麻醉剂量氨溴索（12.5 mg/kg）的镇痛效果最为显著，且在奥沙利铂诱发神经病变的早期和晚期均有显著效果。研究者后在同一模型上研究单次和重复腹腔注射氨溴索（90和150 mg/kg）与溴己新的效果。在奥沙利铂诱导神经病变的早期和晚期，单次注射90和150 mg/kg 氨溴索对机械性异常性疼痛（von Frey 检验）均有显著影响，且比溴己新更显著；单次给予150 mg/kg 氨溴索明显损害运动功能。每日重复给药可减轻或防止晚期出现机械性痛觉超敏现象。在小鼠模型中，Nav1.6 在急性奥沙利铂诱导的冷痛觉过敏/痛觉超敏中发挥重要作用，但 Nav1.7、1.8 或 1.9 在急性奥沙利铂诱导的冷痛觉过敏中无显著作用。

### 3.2 炎性疼痛模型

氨溴索也被证明可以减轻炎性疼痛模型中的机械痛觉超敏。在注射完全弗氏佐剂诱导的外周炎性痛大鼠中，Gaida等报道口服氨溴索治疗（1000 mg/kg）可减轻43%的机械痛觉超敏。采用相同模型，Belkouch等观察发现鞘内注射氨溴索（急性剂量0.1 mg/kg，累积剂量0.3 mg/kg）可减轻63%的机械痛觉超敏。

## 4. 临床疗效及安全性的证据

### 4.1 局部神经病理性疼痛

Kern 和 Weiser 于 2015 年报道了 20% 氨溴索乳膏治疗神经病理性疼痛的首次临床观察。报道了 7 例顽固性区域神经病理性疼痛病人的病例报告，所有病人均报告疼痛症状有所缓解，用药后疼痛症状缓解可持续 3~8 h。治疗前有自发性疼痛发作的 5 例病人报告发作次数减少，4 例病人报告功能改善。该报告提供了首个临床证据，即低剂量局部应用氨溴索可缓解疼痛，且耐受性良好。

### 4.2 三叉神经痛

Kern 等发表 5 例三叉神经痛病人的病例报告，使用 20% 氨溴索乳膏每天涂抹 2~3 次作为补充治疗。所有病人均报告疼痛发作的程度下降且频率减少，疼痛 NRS 评分降低 2~8 分不等，且由外部触发引起的疼痛减少，认为其治疗效果主要归因于氨溴索的 Nav1.8 阻断作用。

### 4.3 复杂性区域疼痛综合征

Maihöfner 等报道了 8 例病程小于 12 个月的复杂性区域疼痛综合征（complex regional pain syndrome,

CRPS）病人，使用 20% 氨溴索乳膏作为补充治疗，病人临床症状均获得改善，未见不良反应及皮肤改变。早期/中期 CRPS 被认为是由多种病理生理因素紊乱导致的，包括组织损伤、氧化应激、炎症反应、伤害性感受器敏化和血管功能障碍等。Maihöfner 等报道的症状改善可能是由于氨溴索的抗氧化作用、抗炎作用、钠离子通道阻滞作用以及血管治疗作用。

### 4.4 纤维肌痛

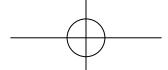
越来越多的研究表明纤维肌痛是一种神经病理性疼痛，研究表明约 50% 病人表现出大纤维或小纤维神经病变的特征。特定 Nav1.7 基因变异与严重纤维肌痛有关，表明 DRG 钠通道病变在纤维肌痛中的重要作用。研究表明炎症因子、氧化应激和神经退行性改变参与纤维肌痛的病理生理机制。Kern 和 Schwickert 深入讨论了纤维肌痛的病理生理机制与氨溴索作用机制之间的重合部分。

2017 年，一项口服氨溴索（30 mg，每日 3 次，疗程 1 个月）作为补充治疗的开放性试验研究结果发表，25 例患有严重纤维肌痛女性病人，根据修订的纤维肌痛影响问卷（FIQ-R）完成这项研究。总体而言，病人纤维肌痛症状有显著改善，有 27 例轻微不良反应，最常见的是恶心、便秘、烧心、腹痛。Kern 和 Schwickert 也报道了氨溴索治疗纤维肌痛的临床观察，包括 4 例口服氨溴索（75 mg，疗程 4 周）的病人在治疗 4 周后 FIQ-R 评分和疼痛 NRS 评分改善，1 例使用 20% 氨溴索乳膏涂抹手和肘部的病人在涂抹治疗 3 周后长达 4 小时疼痛缓解 ≥ 50%。

### 5. 疼痛相关其他疾病

戈谢病是一种罕见的遗传性疾病，常与慢性疼痛有关。其病因是 GBA1 基因的突变导致葡萄糖脑苷脂酶的酶缺陷，2009 年氨溴索被证实为缺陷酶的药物分子伴侣。在 1 例戈谢病病人使用大剂量（每日 225 mg）口服氨溴索辅助治疗的病例报告中，病人疼痛症状明显减轻，且无不良反应。近期发表的口服氨溴索治疗戈谢病的研究初步数据（41 例病人）中，有 2 例病人疼痛症状得到缓解；1 例病人因药物相关性头晕（剂量每日 300 mg）停止治疗。

1 例以发作性腹痛和嗅觉超敏为表现的红斑性肢痛症和小纤维神经病变病人，使用 20% 氨溴索局部治疗后疼痛缓解 30%。研究证实 Nav1.7 变异体（N124S）与红斑性肢痛症和/或小纤维神经病变相关，Nav1.7 基因（SCN9A）的功能获得性突变可影响痛觉和嗅觉，并且 Nav1.7 过度活动可通过小



直径神经纤维的长期过度刺激导致神经纤维退化和病变。然而近期研究证明 N1245S 变异体不会改变 Nav1.7 的功能。这可以解释其他类别药物（包括阿片类药物、抗惊厥药和抗抑郁药）失败的情况下可使用氨溴索来达到镇痛效果，而市售  $\text{Na}^+$  通道抑制剂（卡马西平、拉莫三嗪、美西律、苯妥英）却未能显著缓解疼痛。

### 三、讨论

近期多篇报道强调了电压门控钠离子通道在疼痛传递中的重要性，并将 Nav1.7 和 Nav1.8 确定为研发镇痛药最有前途的靶点。目前存在许多候选药物，但氨溴索具有 40 年左右的人类使用历史，且具有良好的安全性，有利于神经病理性疼痛病人的治疗。

通过在神经病理性疼痛和炎性疼痛的临床前动物模型上的研究，揭示了氨溴索的作用机制。然而啮齿类动物和人类的 Nav 通道亚型表达存在差异，且氨溴索可能与啮齿类动物和人类的 Nav 通道相互作用不同，可能表现出不同的亚型偏好性。因此在人类细胞/组织中进行更多的研究十分必要。绝大多数临床前研究选择氨溴索全身给药；而在对 Nav 通道阻断剂奥卡西平的研究中，局部用药与全身给药对神经病理性疼痛模型中神经元编码的影响相同，表明局部用药同样具有潜力。

现阶段缺乏对氨溴索渗透性与皮肤组织水平、血清水平、脑脊液水平的全面评估。氨溴索皮肤给药系统仍可进一步优化。氨溴索经皮给药是否存在毒性剂量尚未明确，但限制使用可能导致在区域神经病理性疼痛的治疗过程中无法达到血清药物毒性水平。毒理学研究表明，氨溴索的急性毒理学指数较低（大鼠的 50% 致死剂量约为 10,000 mg/kg），在动物体内可能以与临床使用无关的极高剂量进入中枢神经系统。Gaida 等测量了大鼠口服氨溴索的血浆峰值水平，并将其与 11 个临床试验的人体数据进行了比较。研究结果表明人类和大鼠的血浆峰值水平与给药剂量呈线性相关，大鼠需要更高剂量才能达到与人类相同的水平。

关于药物安全性，局部应用氨溴索未报道皮肤不良反应；口服制剂不良反应轻微且发生率很低，包括恶心、便秘、肠道/腹部不适、胃灼热和

头晕。关于氨溴索在已批准的适应证（分泌物溶解治疗、呼吸窘迫综合征和喉痛）中的使用，欧洲药品管理局 (EMA) 在 2015 年发布修订后的安全评估报告，表示没有足够证据表明可能存在过敏和皮肤反应的风险。

氨溴索作为抗神经病理性疼痛药物仍需进一步研究。与局部麻醉药和其他临床可用 Nav1.8 抑制剂相比，对氨溴索的 Nav 亚型选择性进行更深入的临床前评估是有价值的。目前还没有足够的证据支持将氨溴索应用于神经病理性疼痛的临床治疗。未来研究应针对安慰剂和对照药物，准确定义区域神经病理性疼痛、混合性神经病理性疼痛、外周神经病理性疼痛和中枢性神经病理性疼痛的病人群体，以确定其有效性并确认其安全性。鉴于氨溴索还具有抗炎、抗氧化和神经保护作用等方面特定药理作用，因此在这些机制驱动疼痛的情况下，使用氨溴索治疗神经病理性疼痛的应答率可能最高。

将氨溴索重新用于治疗神经病理性疼痛的好处如下：①安全性良好，具有广泛的临床前和临床耐受性、毒理学和药物相互作用数据；②丰富的药效学和药动学数据可供进一步分析；③极少数相对有效的市售 Nav1.8 抑制剂之一；④对疼痛相关 Nav 通道的阻滞效力取决于病理（使用依赖性）；⑤近期发现新的、潜在的协同治疗作用；⑥随着技术/方法学的发展，以及对神经病理性疼痛认识的深化，可能会对氨溴索的作用有更清晰完整的理解；⑦其多种作用机制使其成为治疗多因素疼痛（如 CRPS 和纤维肌痛）的候选药物；⑧完善的动物模型研究和早期临床报告的结果令人振奋。

综上所述，氨溴索是一种有吸引力、安全、廉价的药物，正处于治疗神经病理性疼痛的转化医学边缘。研究人员和监管机构应意识到其潜力，并推动该药物进入神经病理性疼痛临床试验。氨溴索可减少用于神经病理性疼痛阿片类药物的使用量，对社会的潜在回报将是巨大的，并减少发病率和挽救生命。

（Russo MA, Baron R, Dickenson AH, et al. Ambroxol for neuropathic pain: hiding in plain sight? Pain, 2023, 164(1):3-13. 浙江大学医学院附属第一医院疼痛科，郭楠楠 译，冯智英 校）