

神经病理性疼痛中神经生长因子的作用及其相关镇痛药物研发进展

颜冰, 戴文玲, 刘吉华*

(中国药科大学中药学院 江苏省中药评价与转化重点实验室, 江苏 南京 211198)

[摘要] 神经生长因子 (NGF) 是一种重要的致痛物质, 可通过促进外周炎症反应、伤害感受器敏化、异位放电、交感神经芽生及中枢敏化参与神经病理性疼痛的发生和维持, NGF 及其受体已成为临床镇痛药物开发的重要靶点。目前, 已研发出多种 NGF 抗体及 NGF 与其受体的小分子抑制剂用于治疗神经病理性疼痛。综述 NGF 参与调节神经病理性疼痛的机制及调节 NGF 的镇痛药物研发进展, 为靶向 NGF 治疗神经病理性疼痛的研究提供参考。

[关键词] 神经生长因子; 神经病理性疼痛; 抗体药物; 小分子抑制剂

[中图分类号] R964

[文献标志码] A

[文章编号] 1001-5094 (2019) 02-0111-07

Research Advance in NGF in Neuropathic Pain and Related Drugs

YAN Bing, DAI Wenling, LIU Jihua

(Jiangsu Key Laboratory of TCM Evaluation and Translational Research, School of Traditional Chinese Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China)

[Abstract] As an important pronociceptive mediator, nerve growth factor (NGF) plays a key role in the generation and maintenance of neuropathic pain by promoting peripheral inflammation, nociceptor sensitization, ectopic discharge, sympathetic sprouting and central sensitization. NGF and its receptors have become important targets for developing drugs against various neuropathic pain conditions. Several NGF antibodies and small-molecule inhibitors of NGF or the related receptors have been developed for the treatment of neuropathic pain. This review summarized the mechanisms of NGF's involvement in neuropathic pain and the progress in the development of anti-NGF agents, so as to provide reference for neuropathic pain management by targeting NGF.

[Key words] nerve growth factor; neuropathic pain; therapeutic antibody; small-molecule inhibitor

神经病理性疼痛是躯体感觉神经系统损伤或功能紊乱而导致的疼痛, 全球约有 6%~8% 的人患有神经病理性疼痛。神经病理性疼痛病程短则数月长则数年, 常伴随睡眠障碍、焦虑、抑郁, 严重影响患者的生存质量。神经生长因子 (nerve growth factor, NGF) 是神经营养因子家族成员之一, 广泛分布于外周及中枢神经系统、骨骼肌以及腺体中, 在胚胎发育、免疫调节、造血等方面具有重要作用。近年来, NGF 及其受体已成为治疗神经病理性疼痛的新靶点, 人源化 NGF 单克隆抗体已进入临床试验阶段, 具有良好的临床应用前景。本文就目前 NGF 参与调节神经病理性疼痛的具体机制和调节 NGF 的镇痛药物的研发进展进行综述, 以期对疼痛研究和相关药物研发提供参考。

1 神经生长因子参与调节神经病理性疼痛的作用机制

1.1 神经生长因子的异常表达

在胚胎和幼年动物体内, NGF 主要由靶组织 (包括皮肤、肌肉和血管组织) 内神经合成分泌, 促进神经纤维生长、分化和损伤修复; 正常成年机体内中枢和外周神经纤维的生存不依赖于 NGF, 神经系统内 NGF 蛋白水平极低, 而损伤、炎症等情况下炎症细胞及神经胶质细胞、施旺细胞 (Schwann cell)、成纤维细胞、上皮细胞、内皮细胞、结缔组织、肌肉细胞等可大量分泌 NGF, 调节免疫反应, 促进损伤修复, 维持机体稳态。研究发现, NGF 的异常表达与神经病理性疼痛密切相关。在坐骨神经慢性压迫损伤 (chronic instruction injury, CCI)^[1]、脊神经结扎 (spinal nerve ligation, SNL)^[2]、紫杉醇^[3] 等诱导的神经病理性疼痛动物模型中 NGF 蛋白水平异常升高, 临床神经病理性疼痛患者^[4] NGF 表达上调。其中, 在 CCI 诱导的神经病理性疼痛模型中术侧坐骨神经^[5]、背根神经节 (dorsal root

接受日期: 2018-05-07

项目资助: 十二五重大新药创制专项 (No. 2012ZX09J12110-06B)

***通讯作者:** 刘吉华, 教授;

研究方向: 中药活性成分与生物技术;

Tel: 025-86185157; **E-mail:** jihualiu88@163.com

ganglion, DRG)^[6]、脊髓背角^[7] NGF 蛋白或转录水平均显著增高。足底注射 NGF 可剂量依赖性诱发大鼠热痛过敏和机械痛超敏, 其中热痛过敏可持续 24 h, 机械痛超敏持续 2 周, 人皮下注射 NGF 也出现长达 7 周的痛觉过敏^[8]。应用 NGF 抗体可显著缓解 SNL、链脲霉素 (streptozotocin, STZ)、CCI、肿瘤压迫分别诱导的神经病理性疼痛^[9-10]。以上研究表明: NGF 的异常表达是导致神经病理性疼痛的重要原因, 抑制 NGF 可能是治疗神经病理性疼痛的有效策略。

1.2 神经生长因子与炎症

NGF 对炎症反应具有双向调节作用, 如在阿尔茨海默病等神经退行性疾病中, NGF 可通过抑制炎症反应、促进神经修复从而维持大脑功能, 但在神经病理性疼痛中 NGF 主要通过影响炎症介质的释放间接促进痛觉敏化^[11]。神经损伤可诱导炎症细胞聚集, 其中巨噬细胞、肥大细胞、嗜酸性粒细胞、T 细胞、B 细胞等炎症细胞可分泌 NGF 并表达 NGF 高亲和力受体原肌球蛋白受体激酶 A (tyrosine kinase receptor A, TrkA) 和低亲和力受体 p75, 肥大细胞还可通过自分泌 NGF 形成正反馈循环, 进一步促进损伤部位炎症反应^[12]。一方面, NGF 与肥大细胞表面 NGF 受体结合可促进肥大细胞脱颗粒, 释放肿瘤坏死因子、白细胞介素、组胺、前列腺素等炎症介质敏化伤害性感受神经元, 促进痛觉过敏。Sousa-Valente 等^[13]发现 NGF 可促进肥大细胞释放前列腺素 D₂ (prostaglandin D₂, PGD₂), 而 PGD₂ 合成酶抑制剂可显著缓解 *TrkA* 基因敲入小鼠骨关节炎疼痛, 对野生型小鼠骨关节炎疼痛无缓解作用, 表明 NGF 可通过促进肥大细胞释放 PGD₂, 从而激活伤害性神经元, 促进痛觉敏化。另一方面, NGF 可与外周感觉神经元细胞表面 TrkA 受体结合促进 P 物质 (substance P, SP)、降钙素基因相关肽 (calcitonin gene-related peptide, CGRP)、脑源性神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) 等神经递质的合成与释放, 释放的神经递质与脊髓神经元表面相应受体结合, 进一步激活神经元及周围胶质细胞, 诱发神经源性炎症^[14]。

1.3 神经生长因子与伤害感受器敏化

神经损伤后外周分泌的 NGF 作用于伤害感受器表面 TrkA 受体, 通过激活胞外信号调节激酶 (extracellular signal-regulated kinase, ERK)、磷脂酶 C (phospholipase C, PLC)/蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC) 等胞

内信号通路, 致敏酸敏感性离子通道 2/3 (acid-sensing ion channel, ASIC2/3)、瞬时受体电位香草酸亚型 1 (transient receptor potential vanilloid 1, TRPV1)、瞬时感受器电位 M8 (transient receptor potential melastatin 8, TRPM8) 等离子通道, 降低离子通道开放阈值, 并增加离子通道蛋白表达, 促使其向细胞膜转移, 从而降低神经元动作电位阈值, 提高神经元兴奋性^[15-16]。例如 NGF 可上调 DRG 神经元膜表面 TRPV1 蛋白表达, 使外周和中枢 TRPV1 活性持续增强并提高辣椒素诱导的内向电流。Eskander 等^[17]报道称, NGF 可上调脊髓和足底皮肤亚麻油酸及花生四烯酸衍生物含量, 并发现 NGF 可通过调节磷脂酶 A2 (phospholipase A2, PLA2) 提高氧化脂质水平从而激活 TRPV1, 进而参与疼痛的产生及维持。

近年发现的一类不属于经典 C 伤害性感受器的寂静性伤害感受器, 正常的生理性刺激不能激活这类感受器, 但炎症及多种化学刺激可活化此类伤害性感受器。寂静性伤害感受器主要分布于关节、膀胱、皮肤等组织, 占 C 伤害性感受器的 20% 左右。低频率放电刺激可激活机械敏感的寂静性伤害感受器, 促进神经病理性疼痛的产生和维持^[18]。研究报道, NGF 可激活寂静性伤害感受器^[19]。Prato 等^[20]在 DRG 神经元中鉴定出一种表达尼古丁乙酰胆碱受体亚型 3 (CHRNA3) 的寂静性伤害感受器, 并发现 NGF 可能通过 ERK1/2 激活机械门控离子通道 PIEZO-2, 从而使 CHRNA3 阳性的寂静性伤害感受器发生敏化, 导致痛觉过敏。

1.4 神经生长因子与异位放电

神经病理性疼痛中传入神经元的异位放电是导致自发痛的重要原因。DRG 神经元表达多种钠、钙离子通道, 外周神经损伤后该部位或邻近未受损的 DRG 神经元表面多种电压依赖性离子通道的密度与功能均发生改变, 产生大量异常动作电位, 即异位放电^[21]。文献报道称, 人足背部注射 NGF 可降低皮肤电阈值和活动依赖性传导速度, 促进异位放电的产生和传导并导致痛觉敏化^[8]。研究表明: NGF 与多种钠离子通道表达相关, 异常高表达的 NGF 可诱发 DRG 钠离子通道如 Na_v1.7、Na_v1.8、Na_v1.9 等表达增加, 从而参与调控神经病理性疼痛^[22]。Na_v1.7 基因敲除鼠足底注射 NGF 后, 未出现 NGF 导致的痛觉过敏^[23]。应用 NGF 抗体可减少结肠感觉神经元中肠梗阻诱导增加的河豚毒素不敏感型 (tetrodotoxin-resistant, TTX-R) 钠通道的基因表达及活性, 缓解内脏痛^[24]。

1.5 神经生长因子与交感神经芽生

正常机体内 DRG 部位的交感神经并不支配感觉神经元, 但研究发现在坐骨神经分支选择性损伤 (spared nerve injury, SNI) 等神经病理性疼痛动物模型中, DRG 内交感神经出芽并入侵感觉神经元, 形成篮状结构; 阻断交感神经功能可减少篮状结构的产生, 缓解神经病理性疼痛^[25]。NGF 与交感神经芽生有密切联系, 用 NGF 基因敲入小鼠制备的 CCI 模型 DRG 内交感神经出芽数量高于野生型小鼠, 机械痛超敏和热痛过敏更加严重^[26]; 应用基质金属蛋白酶 2/9 (matrix metalloproteinase 2/9, MMP-2/9) 抑制剂抑制 NGF 成熟体降解诱导内源性 NGF 水平升高, 可诱发大鼠交感神经出芽, 促进机械痛超敏和热痛过敏^[27]。以上研究表明: 异常高表达的 NGF 可通过促进交感神经芽生参与神经病理性疼痛的发生及维持。

1.6 神经生长因子与脊髓中枢敏化

NGF 与其受体 TrkA 结合可形成复合体并内化进入胞内, 逆向运输至 DRG 胞体, 促进肽能痛觉神经释放兴奋性神经递质如 SP、CGRP 和 BDNF 等进入脊髓背角, 与背角神经元突触后膜表面受体结合, 增加脊髓神经元兴奋性, 放大痛觉信号^[28]。N-甲基-D-天冬氨酸 (N-methyl-D-aspartic acid, NMDA) 受体激活是形成中枢敏化的关键因素, 研究显示 BDNF 可增强突触后膜 NMDA 电流, 应用 NMDA 受体抑制剂 MK-801 可阻断 NGF 诱导的超敏反应^[29]。BDNF 也可通过钾氯共转运体 (K^+-Cl^- cotransporter 2, KCC2) 影响氯离子反转电位, 导致氨基丁酸和 (或) 甘氨酸通道产生兴奋性氯化物, 进一步促进中枢敏化^[28]。

2 调节神经生长因子的镇痛药物研发

研究表明, 抑制 NGF 及其受体可有效缓解神经病理性疼痛。基于 NGF 及其受体的镇痛药物主要是通过阻断 NGF、拮抗 TrkA 受体和 (或) p75 受体、抑制胞内 TrkA 激酶活性及 NGF/TrkA 下游通路等策略开发相关药物。

2.1 神经生长因子抗体

人源化单克隆抗体可通过靶向结合抗原蛋白抑制其生物学功能, 从而达到治疗疾病的目的。目前已有多种人源化 NGF 单克隆抗体正在进行临床试验, 用于治疗骨关节炎痛及神经病理性疼痛等慢性疼痛。辉瑞公司研发的 tanezumab 可显著缓解糖尿病性神经病理性疼痛、带状疱疹后遗神经痛 (II 期临床试验) 及慢

性下腰痛 (属于混合痛, 包含神经病理性疼痛) (III 期临床试验)^[30-31]。强生公司研发的 NGF 单克隆抗体 fulranumab 可缓解糖尿病性神经病理性疼痛及慢性下腰痛 (II 期临床试验)^[32-33], 但对带状疱疹后遗神经痛及创伤性神经病变无镇痛作用^[34]。NGF 具有促进神经分化的作用, 研究表明镇痛剂量的 NGF 抗体未引起认知功能的下降, 对神经系统无显著的副作用^[35], 但临床试验中发现 NGF 抗体可导致神经病变和破坏性关节炎^[36]等副作用, 且 NGF 抗体诱导的关节破坏程度与剂量及使用时间呈正相关。因此, NGF 单克隆抗体的临床应用尚有待进一步研究。

2.2 神经生长因子小分子抑制剂

NGF 小分子抑制剂, 如 ALE-0540、PD 90780 和 Ro 08-2750, 可非共价地改变 NGF 分子拓扑结构和表面静电势, 导致 NGF/小分子复合物无法结合 TrkA 受体和 p75 受体, 从而抑制 NGF 生物学活性^[37]。根据 NGF 与 TrkA 或 p75 的结合特点, 可针对 NGF 表面不同结构域设计小分子抑制剂。NGF loop 结构高度可变, 不同神经营养因子的 loop 结构具有显著差异, 对于可变的 loop 结构可设计针对 NGF 的特定拮抗剂, 如 PQC 083^[38] 可结合 NGF loop-I/IV 结构域, 其抑制 NGF 的 IC_{50} 为 $7 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 。Kennedy 等^[39] 通过分子对接和表面等离子体共振技术发现, BVNP 0197 可结合 NGF loop-II/IV 裂隙结合域, 对 NGF 抑制效率达纳摩尔级别 ($IC_{50}=90 \text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$), 优于 NGF 抑制剂 ALE-0540、PD 90780 及 Ro 08-2750, 但目前 NGF 小分子抑制剂均处于临床前研究阶段。

2.3 拟肽

NGF 拟肽是 5~10 个氨基酸组成的短肽, 可与 NGF 竞争 TrkA 或 p75 受体结合位点, 激活或抑制 NGF 下游信号。D3 拟肽 (一种 NGF 拟肽) 是一种单价 TrkA 单体配体, 无 NGF 时其可激活 TrkA 受体, 在 NGF 存在时可增强 NGF 活性, Brahimi 等^[40] 通过化学短链连接 2 种单价 D3 拟肽, 得到类似 NGF 二聚体形状的化合物, 称为 1ss, 后者可阻断 NGF 结合 TrkA, 其 IC_{50} 为 $5 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 。将拟肽 (NGF 样作用) 通过结构修饰转变为拮抗剂以抑制 NGF 生物学功能是开发 NGF 拟肽类拮抗剂的重要方法, 目前 NGF 拟肽用于治疗神经病理性疼痛仍处于临床前研究阶段。

2.4 TrkA 抗体

TrkA 抗体可通过特异性结合 TrkA 免疫球蛋白样

结构抑制 TrkA 激酶磷酸化, 阻断其下游信号通路。有文献报道, TrkA 单克隆抗体 MNAC13 可有效缓解 CCI 诱导的神经病理性疼痛及骨折导致的疼痛, 且未出现非甾体类镇痛药长期使用导致的骨折难以愈合等副作用^[41]。2015 年 Glenmark 公司宣布开展 TrkA 单克隆抗体 GBR900 (由啮齿动物抗体 MNAC13 衍生而来) 的 I 期临床试验, 但未见后续报道。

2.5 TrkA 小分子抑制剂

TrkA 小分子抑制剂通过竞争性结合酪氨酸激酶高度保守的 ATP 位点, 抑制 TrkA 磷酸化从而阻断下游信号通路。由于激酶结构域序列具有高度同源性, 早期的 TrkA 抑制剂对 Trk 激酶选择性较差。随着 X 射线晶体衍射技术的发展, Trk 蛋白质-配体结构得以阐明, 因此基于结构的药物设计 (structure-based drug design, SBDD) 技术可用于进一步开发高效、选择性的小分子抑制剂。阿斯利康公司从 4-氨基咪唑嘧啶衍生物中发现多个具有一定选择性的泛 Trk 抑制剂, 此类抑制剂通过结合 ATP 位点在铰链区形成氢键以抑制 TrkA 激酶活性。其中 AZ-23 抑制 TrkA 的 IC_{50} 小于 $3 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$, 且可剂量依赖性缓解完全弗氏佐剂 (complete Freund's adjuvant, CFA) 诱导的疼痛, 其镇痛作用优于非甾体类镇痛药^[42]。默克公司对现有 TrkA 抑制剂进行结构优化得到多个化合物, 发现相比于 DFG (Asp-Phe-Gly)-in 构象, 与 DFG-out 构象结合的抑制剂解离常数低, 对 TrkA 抑制活性更高, 其中对 TrkA 抑制活性最高的化合物 ($IC_{50}=9 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$) 口服给药可显著缓解 SNL 诱导的神经病理性疼痛^[43]。Skerratt 等^[44]以抑制 TrkA 的活性及选择性等为指标, 通过 X 射线晶体衍射、SBDD 及二维定量构效关系技术对吡咯并嘧啶类化合物进行优化, 并通过 P-糖蛋白 (具有 ATP 依赖性药物外排泵功能) 结合活性实验, 筛选出外周选择性药物以减少对中枢神经系统的副作用 (认知障碍、睡眠障碍)。其中 PF-06273340 不仅对 TrkA 抑制活性高 ($IC_{50}=6 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$), 且其血浆游离药物浓度远大于大脑游离药物浓度。在随机双盲试验中, PF-06273340 可缓解紫外线诱导的人痛觉过敏^[45], 具有开发成为临床镇痛药的巨大潜力。TrkA 近膜区 (juxtamembrane, JM) 结构域是调节酪氨酸激酶活性的关键结构, 近年来研究发现, 小分子可结合于 JM 的特异性抑制-结合口袋, 该结合区域在 Trk 家族成员间高度可变, 可据此开发高选择性的 TrkA 抑制剂^[46]。有文献报道, Array 公司开发

的 TrkA 特异性抑制剂可与 TrkA 受体 JM 结构域特异性结合, 对 TrkA、TrkB 及 TrkC 的 IC_{50} 分别为 2.7、1 303.7、2 483.7 $\text{nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ^[47], 口服给药后可显著缓解骨关节炎导致的慢性疼痛。另外, Genzyme 公司报道的一种 TrkA 抑制剂 GZ389988, 在链球菌多糖和单碘乙酸诱导的关节痛模型中可改善步态和缓解关节疼痛, 目前其已完成 I 期临床试验 (NCT02424942)。

2.6 NGF/TrkA 下游通路抑制剂

NGF 与 TrkA 受体结合激活的下游信号包括 Ras、Raf、丝裂原活化的胞外信号调节激酶、丝裂原活化蛋白激酶、磷脂酰肌醇-3 激酶、蛋白激酶 B 等, 在多种生理病理过程中具有重要作用。临床研究显示, 据此开发的抑制 NGF/TrkA 下游信号通路的抑制剂具有一定的镇痛作用, 但安全性较差。近年来又陆续报道了几个与 NGF 信号通路相关的靶标, 以此开发的小分子抑制剂可能具有潜在的开发价值。其中 1-磷酸鞘氨醇 (sphingosine 1-phosphate, S1P) 是 NGF 下游信号分子之一, NGF/TrkA/S1P 信号通路在化疗药导致的外周神经病理性疼痛 (chemotherapeutic-induced peripheral neuropathic pain, CIPN) 中具有重要作用, 应用泛 Trk 抑制剂可部分缓解 CIPN 诱导的痛觉过敏^[3], 鞘内给予 1-磷酸鞘氨醇受体亚型 1 (sphingosine 1-phosphate receptor subtype 1, S1PR1) 拮抗剂 W146 和 FTY720 可减弱 CIPN 模型大鼠神经炎症, 缓解神经病理性疼痛, 且不影响紫杉醇抗癌活性^[48]。S1PR1 拮抗剂 FTY720 对多发性硬化症诱导的神经病理性疼痛也具有有良好的镇痛活性^[49]。

3 结语

神经病理性疼痛多由神经损伤、代谢型疾病、感染等引起, 涉及人群广, 严重危害患者的生理及心理健康。NGF 是一种重要的疼痛递质, 在神经病理性疼痛中促进外周神经损伤诱导的炎症, 通过调节多种离子通道受体和神经递质致敏伤害感受器, 促进异位放电和交感神经芽生并间接促进中枢敏化。开发靶向 NGF/TrkA 信号通路的镇痛药物已成为当前研究的热点, 目前已研发出多种单克隆抗体和小分子抑制剂用于治疗神经病理性疼痛, 且多处于临床前或临床研究阶段。与阿片类镇痛药作用于中枢神经系统的特点相比, 成年机体内 NGF 含量极低, 抗 NGF 镇痛药物主要通过阻断外周疼痛信号传入以缓解疼痛, 避免了对中枢神经系

统的副作用, 因此, 以 NGF 为镇痛靶标开发新型镇痛药物, 有望成为治疗神经病理性疼痛等慢性疼痛的新一代药物。尽管 NGF 在神经病理性疼痛中的作用受到了广泛的研究, 但仍然存在许多问题有待探讨和解决, 如 TrkA 和 p75 广泛分布于外周和中枢神经系统, NGF 结合 p75 受体发挥促凋亡等作用, NGF 结合 TrkA 受体促进细胞生存和生长, NGF 在神经病理性疼痛中如何调节 2 种受体调控胞内信号通路以调节痛觉感受器功能还存在争议, 其中 TrkA 和 p75 之间可能具有微妙的调节作用, 不同细胞表征的 NGF 受体不同, 或其他细胞的间接作用影响了 NGF 对不同受体的调节作用可能是

探索解决该问题的方向之一。另外 NGF 具有抗炎和促炎的双重调节作用, 如上所述在损伤导致的神经病理性疼痛中 NGF 可促进炎症细胞释放炎症因子进一步促进痛觉敏化, 而损伤诱导的炎症汤是导致神经病理性疼痛产生和维持的关键因素, NGF 在神经病理性疼痛炎症汤中的具体作用机制还需进一步探索。除致痛作用外, NGF 还可促进伤口愈合、骨骼生长、神经修复和再生, 抑制 NGF 可能会影响伤口愈合和神经系统功能, 因此抗 NGF 治疗神经病理性疼痛需仔细监测其对神经系统、骨骼修复的变化影响, 随时停药以避免更大的风险。

[参考文献]

- [1] Guo J R, Wang H, Jin X J, *et al.* Effect and mechanism of inhibition of PI3K/Akt/mTOR signal pathway on chronic neuropathic pain and spinal microglia in a rat model of chronic constriction injury[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(32): 52923-52934.
- [2] Kazemi A, Rahmati M, Eslami R, *et al.* Activation of neurotrophins in lumbar dorsal root probably contributes to neuropathic pain after spinal nerve ligation[J]. *Iran J Basic Med Sci*, 2017, 20(1): 29-35.
- [3] Nakahashi Y, Kamiya Y, Funakoshi K, *et al.* Role of nerve growth factor-tyrosine kinase receptor A signaling in paclitaxel-induced peripheral neuropathy in rats[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2014, 444(3): 415-419.
- [4] Monteleone F, Nicoletti C G, Stampanoni Bassi M, *et al.* Nerve growth factor is elevated in the CSF of patients with multiple sclerosis and central neuropathic pain[J]. *J Neuroimmunol*, 2018, 314: 89-93.
- [5] Spezia Adachi L N, Verelino R, de Oliveira C, *et al.* Isoflurane and the analgesic effect of acupuncture and electroacupuncture in an animal model of neuropathic pain[J]. *J Acupunct Meridian Stud*, 2018, 11(3): 97-106.
- [6] Wen J, Jones M, Tanaka M, *et al.* WWL70 protects against chronic constriction injury-induced neuropathic pain in mice by cannabinoid receptor-independent mechanisms[J]. *J Neuroinflammation*, 2018, 15(1): 9. Doi: 10.1186/s12974-017-1045-9.
- [7] Zhao B, Pan Y, Wang Z, *et al.* Intrathecal administration of tempol reduces chronic constriction injury-induced neuropathic pain in rats by increasing SOD activity and inhibiting NGF expression[J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2016, 36(6): 893-906.
- [8] Obreja O, Rukwied R, Nagler L, *et al.* Nerve growth factor locally sensitizes nociceptors in human skin[J]. *Pain*, 2018, 159(3): 416-426.
- [9] Wild K D, Bian D, Zhu D, *et al.* Antibodies to nerve growth factor reverse established tactile allodynia in rodent models of neuropathic pain without tolerance[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2007, 322(1): 282-287.
- [10] Miyagi M, Ishikawa T, Kamoda H, *et al.* The efficacy of nerve growth factor antibody in a mouse model of neuropathic cancer pain[J]. *Exp Anim*, 2016, 65(4): 337-343.
- [11] Skaper S D. Nerve growth factor: a neuroimmune crosstalk mediator for all seasons[J]. *Immunology*, 2017, 151(1): 1-15.
- [12] Schenck K, Schreurs O, Hayashi K, *et al.* The role of nerve growth factor (NGF) and its precursor forms in oral wound healing[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(2): E386. Doi: 10.3390/ijms18020386.
- [13] Sousa-Valente J, Calvo L, Vacca V, *et al.* Role of TrkA signalling and mast cells in the initiation of osteoarthritis pain in the monoiodoacetate model[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2018, 26(1): 84-94.
- [14] Chang D S, Hsu E, Hottinger D G, *et al.* Anti-nerve growth factor in pain management: current evidence[J]. *J Pain Res*, 2016, 9: 373-383.
- [15] Shang X, Wang Z, Tao H. Mechanism and therapeutic effectiveness of nerve growth factor in osteoarthritis pain[J]. *Ther Clin Risk Manag*, 2017, 13: 951-956.
- [16] Kayama Y, Shibata M, Takizawa T, *et al.* Signaling pathways relevant to nerve growth factor-induced upregulation of transient receptor potential M8 expression[J]. *Neuroscience*, 2017, 367: 178-188.
- [17] Eskander M A, Ruparel S, Green D P, *et al.* Persistent nociception triggered by nerve growth factor (NGF) is mediated by TRPV1 and oxidative mechanisms[J]. *J Neurosci*, 2015, 35(22): 8593-8603.
- [18] Sauerstein K, Liebelt J, Namer B, *et al.* Low-frequency stimulation of silent nociceptors induces secondary mechanical hyperalgesia in human

- skin[J]. *Neuroscience*, 2018, 387: 4-12.
- [19] Hirth M, Rukwied R, Gromann A, *et al.* Nerve growth factor induces sensitization of nociceptors without evidence for increased intraepidermal nerve fiber density[J]. *Pain*, 2013, 154(11): 2500-2511.
- [20] Prato V, Taberner F J, Hockley J R F, *et al.* Functional and molecular characterization of mechanoinsensitive "silent" nociceptors[J]. *Cell Rep*, 2017, 21(11): 3102-3115.
- [21] Colloca L, Ludman T, Bouhassira D, *et al.* Neuropathic pain[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2017, 3: 17002. Doi: 10.1038/nrdp.2017.2.
- [22] Khan N, Smith M T. Neurotrophins and neuropathic pain: role in pathobiology[J]. *Molecules*, 2015, 20(6): 10657-10688.
- [23] Amaya F, Wang H, Costigan M, *et al.* The voltage-gated sodium channel Na_v 1.9 is an effector of peripheral inflammatory pain hypersensitivity[J]. *J Neurosci*, 2006, 26(50): 12852-12860.
- [24] Lin Y M, Fu Y, Winston J, *et al.* Pathogenesis of abdominal pain in bowel obstruction: role of mechanical stress-induced upregulation of nerve growth factor in gut smooth muscle cells[J]. *Pain*, 2017, 158(4): 583-592.
- [25] Nascimento F P, Magnussen C, Yousefpour N, *et al.* Sympathetic fibre sprouting in the skin contributes to pain-related behaviour in spared nerve injury and cuff models of neuropathic pain[J]. *Mol Pain*, 2015, 11(1): 59. Doi: 10.1186/s12990-015-0062-x.
- [26] 李靖怡. 神经病理性疼痛的背根神经节炎性机制和交感机制研究 [D]. 长沙: 中南大学, 2011.
- [27] Osikowicz M, Longo G, Allard S, *et al.* Inhibition of endogenous NGF degradation induces mechanical allodynia and thermal hyperalgesia in rats[J]. *Mol Pain*, 2013, 9(1): 37. Doi: 10.1186/1744-8069-9-37.
- [28] Norman B H, McDermott J S. Targeting the nerve growth factor (NGF) pathway in drug discovery. Potential applications to new therapies for chronic pain[J]. *J Med Chem*, 2017, 60(1): 66-88.
- [29] Ji R R, Xu Z Z, Gao Y J. Emerging targets in neuroinflammation-driven chronic pain[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2014, 13(7): 533-548.
- [30] Bramson C, Herrmann D N, Carey W, *et al.* Exploring the role of tanezumab as a novel treatment for the relief of neuropathic pain[J]. *Pain Med*, 2015, 16(6): 1163-1176.
- [31] Webb M P, Helander E M, Menard B L, *et al.* Tanezumab: a selective humanized mAb for chronic lower back pain[J]. *Ther Clin Risk Manag*, 2018, 14: 361-367.
- [32] Wang H, Romano G, Frustaci M E, *et al.* Fulranumab for treatment of diabetic peripheral neuropathic pain: a randomized controlled trial[J]. *Neurology*, 2014, 83(7): 628-637.
- [33] Sanga P, Polverejan E, Wang S, *et al.* Efficacy, safety, and tolerability of fulranumab as an adjunctive therapy in patients with inadequately controlled, moderate-to-severe chronic low back pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging, dose-loading phase II study[J]. *Clin Ther*, 2016, 38(6): 1435-1450.
- [34] Wang H, Romano G, Fedgchin M, *et al.* Fulranumab in patients with pain associated with postherpetic neuralgia and posttraumatic neuropathy: efficacy, safety, and tolerability results from a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase-2 study[J]. *Clin J Pain*, 2017, 33(2): 99-108.
- [35] Belanger P, Butler P, Butt M, *et al.* From the cover: evaluation of the effects of tanezumab, a monoclonal antibody against nerve growth factor, on the sympathetic nervous system in adult cynomolgus monkeys (*Macaca fascicularis*): a stereologic, histomorphologic, and cardiofunctional assessment[J]. *Toxicol Sci*, 2017, 158(2): 319-333.
- [36] Gimbel J S, Kivitz A J, Bramson C, *et al.* Long-term safety and effectiveness of tanezumab as treatment for chronic low back pain[J]. *Pain*, 2014, 155(9): 1793-1801.
- [37] Sheffield K S, Kennedy A E, Scott J A, *et al.* Characterizing nerve growth factor-p75(NTR) interactions and small molecule inhibition using surface plasmon resonance spectroscopy[J]. *Anal Biochem*, 2016, 493: 21-26.
- [38] Kennedy A E, Sheffield K S, Eibl J K, *et al.* A surface plasmon resonance spectroscopy method for characterizing small-molecule binding to nerve growth factor[J]. *J Biomol Screen*, 2016, 21(1): 96-100.
- [39] Kennedy A E, Laamanen C A, Ross M S, *et al.* Nerve growth factor inhibitor with novel-binding domain demonstrates nanomolar efficacy in both cell-based and cell-free assay systems[J]. *Pharmacol Res Perspect*, 2017, 5(5): e00339. Doi: 10.1002/prp2.339.
- [40] Brahim F, Liu J, Malakhov A, *et al.* A monovalent agonist of TrkA tyrosine kinase receptors can be converted into a bivalent antagonist[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2010, 1800(9): 1018-1026.
- [41] Rapp A E, Kroner J, Baur S, *et al.* Analgesia via blockade of NGF/TrkA signaling does not influence fracture healing in mice[J]. *J Orthop Res*, 2015, 33(8): 1235-1241.
- [42] Ängeby Möller K, Berge O G, Finn A, *et al.* Using gait analysis to assess weight bearing in rats with Freund's complete adjuvant-induced monoarthritis to improve predictivity: interfering with the cyclooxygenase and nerve growth factor pathways[J]. *Eur J Pharmacol*, 2015, 756: 75-84.

- [43] Stachel S J, Sanders J M, Henze D A, *et al.* Maximizing diversity from a kinase screen: identification of novel and selective pan-Trk inhibitors for chronic pain[J]. *J Med Chem*, 2014, 57(13): 5800-5816.
- [44] Skerratt S E, Andrews M, Bagal S K, *et al.* The discovery of a potent, selective, and peripherally restricted pan-Trk inhibitor (PF-06273340) for the treatment of pain[J]. *J Med Chem*, 2016, 59(22): 10084-10099.
- [45] Loudon P, Siebenga P, Gorman D, *et al.* Demonstration of an anti-hyperalgesic effect of a novel pan-Trk inhibitor PF-06273340 in a battery of human evoked pain models[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2018, 84(2): 301-309.
- [46] Su H P, Rickert K, Burlein C, *et al.* Structural characterization of nonactive site, TrkA-selective kinase inhibitors[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2017, 114(3): E297-E306.
- [47] Furuya N, Momose T, Katsuno K, *et al.* The juxtamembrane region of TrkA kinase is critical for inhibitor selectivity[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2017, 27(5): 1233-1236.
- [48] Janes K, Little J W, Li C, *et al.* The development and maintenance of paclitaxel-induced neuropathic pain require activation of the sphingosine 1-phosphate receptor subtype 1[J]. *J Biol Chem*, 2014, 289(30): 21082-21097.
- [49] Doolen S, Iannitti T, Donahue R, *et al.* Fingolimod reduces neuropathic pain behaviors in a mouse model of multiple sclerosis by a sphingosine-1 phosphate receptor 1-dependent inhibition of central sensitization in the dorsal horn[J]. *Pain*, 2018, 159(2): 224-238.



【专家介绍】刘吉华: 中国药科大学中药学院教授, 博士生导师。江苏省“六大人才高峰计划”第五批高层次人才培养对象, 江苏省植物生理学会常务理事。主要从事中药活性成分生物转化及制备、中药药效物质基础及新药创制等研究工作。作为项目负责人主持国家“十二五”新药创制重大专项、国家自然科学基金等项目多项; 近年来发表研究论文 (SCI 收录) 40 余篇, 申请专利 10 余项。

《药学进展》杂志2019年征订启事

《药学进展》杂志是由中国药科大学和中国药学会主办、国家教育部主管的国家级医药科技期刊, 以促进行业技术进步为宗旨, 面向医药行业教学、科研、生产、管理及临床应用的专业人士, 全面报道医药科研创新链、学科链、技术链、产业链的国内外研究前沿与进展, 突出医药信息的前瞻性、权威性、系统性、实用性, 力求打造成为药理学学科进展、技术进展、新药研发技术链各环节及临床应用的高端学术交流平台。

《药学进展》编委会由国家重大专项化学药总师陈凯先院士担任主编, 编委由新药研发技术链政府监管部门、高校科研院所、制药企业、临床医院、CRO、金融资本及知识产权相关机构百余位极具影响力的专家组成。

《药学进展》设有“药咖论坛”“前沿与进展”“医药行业报告”“热点透视”“知识产权”“业界关注”“文献计量”“临床药学”等栏目。改版至今, 组稿策划了“聚焦蛋白质与多肽类药物”“肿瘤药理学研究进展”“聚焦心脑血管疾病药物”“糖尿病药物研发策略”“靶向纳米递药系统的创新药物制剂设计”等专题, 刊载了数十篇报道行业领域进展且极具学术价值的综述类文章, 多位院士评述, 充分发挥了《药学进展》作为专业媒体引领学术发展、服务科技的作用; 与科睿唯安 (原汤森路透) 信息机构合作, 独家分享全球新药研发报告, 因内容全面、资料权威、视角新颖、观点独到、数据翔实、时效性强广受好评。目前刊物已在药理学学科进展、科研思路方法、靶点机制探讨、新药研发报告、临床用药分析、国际医药前沿等方面形成特色。

《药学进展》杂志为月刊, 每期 80 页, 铜版纸全彩印刷, 国内外公开发行, 每期定价 30 元, 全年定价 360 元。CN 32-1109/R, ISSN 1001-5094, 国内邮发代号: 28-112, 欢迎广大读者向本刊编辑部或当地邮局订阅。

编辑部地址: 南京市童家巷 24 号 中国药科大学《药学进展》编辑部; 邮编: 210009

电话 / 传真: 025-83271227; E-mail: yxjz@163.com