

离子通道类镇痛药物作用机制及研究进展

于瑞河, 戚微岩, 刘晨, 高新梅, 徐寒梅*

(中国药科大学 江苏省合成多肽药物发现与评价研究工程中心, 江苏 南京 211198)

[摘要] 疼痛普遍存在于人类与多种动物中, 其机制较为复杂, 并影响广泛。目前的疗法通常无法达到预期的疗效和耐受性, 因此疼痛的有效治疗仍然是一个挑战。对离子通道信号转导的调节, 已经展现出良好的镇痛优势。然而, 人类基因组中存在的 215 个离子通道, 其中仅 85 个离子通道与疼痛有明显联系, 且仅少数可用于疼痛的治疗。综述目前在研的离子通道类药物作用机制及最新研究进展。

[关键词] 镇痛药物; 离子通道; 钙离子; 钠离子

[中图分类号] R971

[文献标志码] A

[文章编号] 1001-5094 (2020) 01-0056-10

Mechanisms of Ion Channel-Targeting Analgesic Drugs and Related Research Progress

YU Ruihe, QI Weiyan, LIU Chen, GAO Xinmei, XU Hanmei

(The Engineering Research Center of Synthetic Polypeptide Drug Discovery and Evaluation of Jiangsu Province, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China)

[Abstract] Humans and most animals can have the feeling of pain which is caused by complex mechanisms and has a wide range of influences. Current therapeutics often fail to achieve the desired efficacy and tolerability, leaving the effective treatment of pain remains a challenge. Presently, modulation of ion channel signaling has shown its analgesic advantage. However, among the 215 ion channels in human genome, only 85 of them are strongly associated with pain, and only a few are useful for pain treatment. Here we focused on the latest advances in research of mechanisms of ion channel-targeting analgesic drugs.

[Key words] analgesic drug; ion channel; Ca^{2+} ; Na^{+}

疼痛 (pain) 普遍存在于人类和多种动物中, 是由直接或潜在组织损伤造成的一种令人不愉快的痛苦感觉, 常伴有情绪的波动以及心血管和呼吸方面的变化^[1]。而慢性疼痛 (chronic pain) 严重影响正常工作生活, 加重患者经济负担, 已成为一个主要的公共健康问题。传统镇痛药物包括吗啡 (morphine)、芬太尼 (fentanyl) 等阿片类镇痛药 (opioid analgesics) 和水杨酸类、苯胺类等非甾体类抗炎药 (nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)。虽然这些药物已被证实可以有效治疗疼痛, 但因药物耐受性 (tolerance)、成瘾性 (addiction)、消化道出血 (digestive tract hemorrhage) 等多重不良反应而受到限制^[2]。因此, 亟需开发出一种更为安全有效的新型镇痛药。近年来, 研究者在离子通道 (ion channel) 研究领域取得了突破性进展, 研究表明抑制其相应的靶点具有明显的镇痛效果。本文聚焦于离子通道调控剂现状以及在缓解疼痛方面的应用, 讨论目前离子通道类镇痛药物的作用机制及研究进展, 希望能为科研工作者提供参考及

思路。

1 离子通道概述

离子通道是一种含有水孔隙的封闭内在膜蛋白, 可通过调控细胞内外离子流调节细胞膜上的电压电位^[3]。离子流动产生电信号, 以链式反应形式使相邻的电压敏感型通道开放, 从而产生一种可以传导整个人神经细胞的自主传输电信号, 传输速度约 $1m \cdot ms^{-1}$ 。根据导致通道开放闭合的因素可将离子通道广义地分为电压门控离子通道 (voltage-gated ion channel, VGIC) 和配体门控离子通道 (ligand-gated ion channel, LGIC)。基于不同的离子通道位置和功能的不同, 进一步将离子通道分为不同的亚型。研究表明, 离子通道改变是炎症或神经病理损伤后外周敏化、中枢敏化及脱抑制作用的分子基础, 也是疼痛发生的重要分子机制^[4]。人类基因组中存在 215 个离子通道编码基因, 其中 85 个与疼痛紧密相关, 但仅有少数可用于疼痛治疗, 已成功用于疼痛治疗的离子通道则更少。

近年来, 借助基因突变手段已证明了离子通道在疼痛发生中的作用。研究表明在突变个体中, 电压门控钠离子通道 $Na_v1.7$ 功能片段的缺失可导致痛觉失敏^[4],

接受日期: 2019-03-15

***通讯作者:** 徐寒梅, 教授, 博士生导师;

研究方向: 多肽药物活性研究与开发;

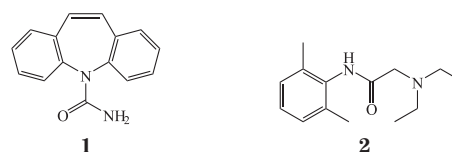
Tel: 025-86185437; **E-mail:** 13913925346@126.com

而功能片段的获得会导致痛觉敏化^[5]。

2 离子通道类镇痛药物及镇痛机制概述

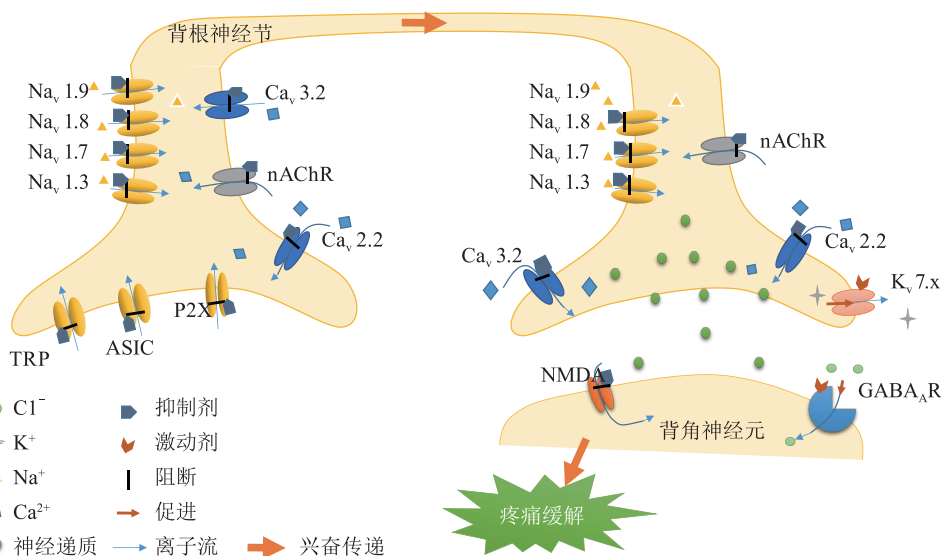
目前, 大部分离子通道类镇痛药物是 10 年前发现, 甚至有的已经有 50 年历史。比如卡马西平 (carbamazepine, **1**) 是 20 世纪 50 年代发现的第 1 代抗惊厥药物 (anticonvulsants), 临床用于三叉神经痛、癫痫和躁狂症^[6]。这一时期的药物往往先通过模拟临床症状建立体内模型或者离体组织模型, 从“表型”上探究药物效果, 然后进一步探究配体与靶点蛋白间明确的相互作用。

卡马西平通过阻塞钠离子通道抑制持续的节律性电位, 阻断信号在三叉神经核突触上的信号转导进而缓解疼痛反应^[7]。在高浓度下卡马西平也能够调节钙离子通道 (calcium channels) 和 γ -氨基丁酸 (γ -aminobutyric acid, GABA) 受体, 这一广泛的离子通道抑制作用决定了其具有抗心律失常、抗抑郁、神经阻滞、镇静等广泛的适应证^[7]。在这类局部麻醉药物 (local anesthetics) 中, 还有另一种更经典的药物——利多卡因 (lidocaine, **2**), 临床用于麻醉外周组织、缓解急性疼痛以及治疗慢性疼痛^[8]。但是, 由于这些局部麻醉药的剂量相对较高, 在阻断电压门控钠离子通道的同时也会阻断钾离子通道 (potassium channels) 和钙离子通道^[9]。正如其他拥有多重药理作用的药物一样, 这些非选择性药物的安全性和副作用也限制了它们的长期使用^[10]。



综上所述, 虽然非选择性钠离子通道阻滞剂已经在急性疼痛的治疗中使用多年, 但由于其除了可以抑制伤害性感受器中的钠离子通道以外, 还对心脏和中枢神经系统 (central nervous system, CNS) 产生作用, 使得其在临床上的应用受限^[7]。近年来, 随着研究人员深入研究以及膜片钳技术的快速发展, 离子通道类镇痛药物取得了突破性进展。

离子通道类镇痛药物靶点主要分为 VGIC 家族和 LGIC 超家族 2 大类。其中, VGIC 包括电压门控钙离子通道 (voltage-gated calcium channel, VGCC, Ca_v)、电压门控钠离子通道 (voltage-gated sodium channel, VGSC, Na_v) 和电压门控钾离子通道 (voltage-gated potassium channel, VGPC, K_v) 等; LGIC 包括瞬时电压感受器 (transient receptor potential, TRP)、*N*-甲基-*D*-天冬氨酸 (*N*-methyl-*D*-aspartic acid, NMDA) 受体、嘌呤能受体 P2X、酸敏感离子通道 (acid-sensing ion channel, ASIC)、烟碱样乙酰胆碱受体 (nicotinic acetylcholine receptor, nAChR) 和 A 型 γ -氨基丁酸受体 (type A γ -aminobutyric acid receptor, $GABA_A R$) 等。图 1 为上述几类离子通道类镇痛药物作用机制简图。



TRP: 瞬时电压感受器; ASIC: 酸敏感离子通道; P2X: 嘌呤能受体; nAChR: 烟碱样乙酰胆碱受体; NMDA: *N*-甲基-*D*-天冬氨酸受体; $GABA_A R$: A 型 γ -氨基丁酸受体

图 1 离子通道类镇痛药物作用机制简图

Figure 1 Brief mechanisms of ion channel-targeting analgesic drugs

3 电压门控离子通道类镇痛药物

3.1 电压门控钙离子通道类镇痛药物

VGCC 是去极化介导的钙离子进入神经元细胞的主要通路, 可调控神经递质释放、分泌、兴奋-收缩偶联与细胞内基因表达和物质代谢^[11]。VGCC 是一种膜蛋白复合体, 由 α_1 、 β 、 $\alpha_2\delta$ 及 γ 4 个亚基构成。其中, α_1 亚基有 10 种不同的类型, 是构成 VGCC 水孔隙的主

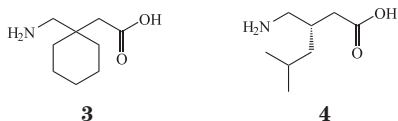
要亚单位^[12]。根据 VGCC 结构功能特点及对阻滞剂敏感程度的不同, 将其分为 L 型、N 型、P/Q 型、R 型和 T 型 5 种类型, 其中 L 型、N 型、P/Q 型、R 型为高压激活 (high-voltage-activated, HVA) 钙离子通道, T 型为低压激活 (low-voltage-activated, LVA) 钙离子通道。目前研究者已经发现了编码不同类型 VGCC 的 10 种编码基因^[11], 如表 1 所示。

表 1 不同类型的电压门控 Ca^{2+} 通道所对应的编码基因

Table 1 Encoding genes of different subtypes of voltage-gated calcium channels

类型	亚型	亚基	编码基因	
高压激活 Ca^{2+} 通道	L 型	$\text{Ca}_v1.1$	α_1S	<i>CACNAIS</i>
		$\text{Ca}_v1.2$	α_1C	<i>CACNAIC</i>
		$\text{Ca}_v1.3$	α_1D	<i>CACNAID</i>
		$\text{Ca}_v1.4$	α_1F	<i>CACNAIF</i>
	P/Q 型	$\text{Ca}_v2.1$	α_1A	<i>CACNAIA</i>
N 型	$\text{Ca}_v2.2$	α_1B	<i>CACNAIB</i>	
R 型	$\text{Ca}_v2.3$	α_1E	<i>CACNAIE</i>	
低压激活 Ca^{2+} 通道	T 型	$\text{Ca}_v3.1$	α_1G	<i>CACNAIG</i>
		$\text{Ca}_v3.2$	α_1H	<i>CACNAIH</i>
		$\text{Ca}_v3.3$	α_1I	<i>CACNAII</i>

现有钙离子通道镇痛药物的靶点以 N 型 VGCC 为主, 其中加巴喷丁 (gabapentin, **3**) 早期用于癫痫的治疗^[13], 目前也用于神经病理性疼痛的治疗, 2002 年辉瑞公司的加巴喷丁获美国 FDA 批准用于带状疱疹后神经痛 (postherpetic neuralgia, PHN) 的治疗。加巴喷丁作为一种亲脂性 GABA, 最初被认为是通过活化谷氨酸脱羧酶增加 GABA 水平治疗癫痫。后来发现加巴喷丁的正确作用机制是与 VGCC 的亚基 $\alpha_2\delta$ 相互作用, 而这些亚基主要位于新皮质、海马、杏仁核和脊髓^[14]。在后续的药物发现中, 辉瑞公司通过改造加巴喷丁提高其药代动力学特性得到普瑞巴林 (pregabalin, Lyrica, **4**), 并于 2004 年获得美国 FDA 批准用于治疗糖尿病性外周神经痛 (diabetic peripheral neuropathy, DPN) 以及 PHN, 如今, 这一药物已成为治疗糖尿病、神经病变相关慢性疼痛的金标准^[7,15]。



齐考诺肽 (ziconotide, ω -MVIIA, Prialt) 是目前唯一上市的 N 型 VGCC 选择性镇痛药物, 于 2004 年获得美国 FDA 和欧盟批准用于鞘内注射治疗其他药物不能耐受或治疗效果不佳的严重慢性疼痛^[16-17]。齐考诺肽是从致幻芋螺 (*Conus magus*) 的毒腺中分离得到的一

种 ω -芋螺毒素, 是含有 25 个氨基酸残基的小分子多肽, 其中有 6 个半胱氨酸残基两两成对形成 3 对二硫键。齐考诺肽作用于 N 型 VGCC 的 $\alpha_1\beta$ 亚基水孔隙内部, 可明显阻断钙离子内流, 抑制致痛递质释放^[16]。实验表明, 齐考诺肽对 10% 甲醛所致的 II 相疼痛、完全弗氏佐剂诱发的慢性炎性疼痛和脊神经结扎所致的神经病理性疼痛均有明显的抑制作用^[18-19], 镇痛效果优于吗啡, 但对急性疼痛镇痛效果较差。此外, 齐考诺肽长期给药不会出现耐受性问题, 鞘内低剂量给药可明显减少全身毒性。临床研究发现, 齐考诺肽对于癌症与获得性免疫缺陷综合征引起的严重疼痛、非恶性慢性疼痛和术后疼痛具有良好的镇痛作用, 且未发生镇痛耐受^[20-22], 同时, 对顽固性重度慢性神经性疼痛也显示出一定的镇痛效果, 并且与阿片类药物联用可减少阿片类药物使用剂量, 改善了单一用药产生的耐受性问题^[23]。但是, 在高剂量下齐考诺肽会导致嗜睡、行为失控、视力模糊、低血压和记忆障碍等不良反应, 这可能由于 N 型 VGCC 在脑中也有广泛分布, 因此会导致中枢神经系统严重的不良反应^[24], 再者, 鞘内给药手术也会增加患者感染的风险。

来考诺肽 (leconotide, CVID, AM336) 是在齐考诺肽基础上开发的一种选择性阻断 N 型 VGCC 的类似物, 可静脉注射, 不良反应相对齐考诺肽较低, 主要用于治疗癌症引起的慢性疼痛^[25]。

T 型 VGCC 存在于心肌细胞、平滑肌细胞以及中枢神经系统的多种神经细胞中, 可调控钙离子流调节细胞阈电位, 进而导致细胞去极化及其他钙离子、钠离子、钾离子通道的激活, 阻滞其可缓解神经性疼痛、炎症性疼痛和内脏疼痛^[7]。Z944 (结构未报道) 是一种新型口服选择性 T 型 VGCC 阻滞剂^[26], 对于 T 型 VGCC 的选择性是非 T 型 VGCC 的 150 倍, 在 I 期临床试验研究中均表现出了良好的安全性和耐受性, 目前正处于 II 期临床试验研究。zonisamide (5) 是 NeuroMed 公

司研发的 T 型 VGCC 阻滞剂, 早期用于抗癫痫, 后用于慢性神经痛。Moore 等^[27] 通过数据库调研进行疗效评估, 发现缺乏足够的证据表明 zonisamide 可缓解各种神经病理性疼痛。目前部分在研和已上市电压门控钙离子通道类镇痛药物见表 2。

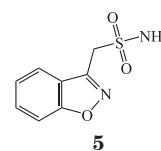


表 2 目前部分在研和已上市电压门控钙离子通道类镇痛药物

Table 2 Some of the analgesic drugs targeting voltage-gated calcium channel under clinical development or on the market

药物名称/代号	靶标	适应症	研究阶段	所属公司
gabapentin	$\alpha_2\delta$	PHN	2002年上市	辉瑞
pregabalin	$\alpha_2\delta$	DPN&PHN	2004年上市	辉瑞
ziconotide	N-VGCC	严重慢性疼痛以及对其他药物不能耐受的疼痛	2004年上市	Elan
leconotide	N-VGCC	严重慢性疼痛以及对其他药物不能耐受的疼痛	II 期临床阶段	
Z944	T-VGCC	神经痛	II 期临床阶段	塔罗
zonisamide	T-VGCC	神经痛	I 期临床后停滞	Neuromed

3.2 电压门控钠离子通道类镇痛药物

VGSC 是一类跨膜糖蛋白复合体, 由一个 α 亚基和数个 β 亚基构成^[28], 广泛存在于可兴奋细胞 (如神经元、骨骼肌细胞) 的细胞膜上。在哺乳动物中, 根据 α 亚基的不同已鉴定出 $\text{Na}_v1.1 \sim 1.9$ 种钠离子通道亚型^[29]。其中, $\text{Na}_v1.1$ 、 $\text{Na}_v1.2$ 、 $\text{Na}_v1.3$ 、 $\text{Na}_v1.7$ 为河豚毒素敏感型 (tetrodotoxin sensitive, TTX-S), $\text{Na}_v1.5$ 、 $\text{Na}_v1.8$ 、 $\text{Na}_v1.9$ 为河豚毒素不敏感型 (tetrodotoxin resistant, TTX-R), 与疼痛相关的亚型主要是 $\text{Na}_v1.3$ 、 $\text{Na}_v1.7$ 、 $\text{Na}_v1.8$ 、 $\text{Na}_v1.9$ ^[33]。 $\text{Na}_v1.3$ 在成年个体外围神经系统 (peripheral nervous system, PNS) 中表达量极少, 仅少量存在于交感神经元^[30], 具体作用机制不明; $\text{Na}_v1.7$ 主要存在于背根神经节 (dorsal root ganglion, DRG) 神经元、交感神经元^[31]、施万细胞、神经内分泌细胞以及嗅上皮细胞中^[32]; $\text{Na}_v1.8$ 主要存在于三叉神经节神经元和 DRG 神经元上^[33]; $\text{Na}_v1.9$ 主要分布于感受伤害的 DRG 神经元^[34]、三叉神经节和肠肌层神经元中^[35]; 研究表明, $\text{Na}_v1.7$ 、 $\text{Na}_v1.8$ 、 $\text{Na}_v1.9$ 参与了炎症疼痛和神经疼痛过程^[36-37], 具体作用机制还在进一步研究。

利多卡因 (lidocaine) 是一种钠离子通道阻断剂, 在局部神经病理性疼痛治疗方面作用稍差, 神经受损后 $\text{Na}_v1.7$ 和 $\text{Na}_v1.8$ 的异常敏感被认为是疼痛产生的最重要因素, 阻断 $\text{Na}_v1.7$ 和 $\text{Na}_v1.8$ 可减少痛觉神经纤维异位放电, 提高外周异位放电阈值改善疼痛^[38]。研究

发现 5% 利多卡因药膏对外周神经源性疼痛和 DPN 有良好的疗效^[39-40]。

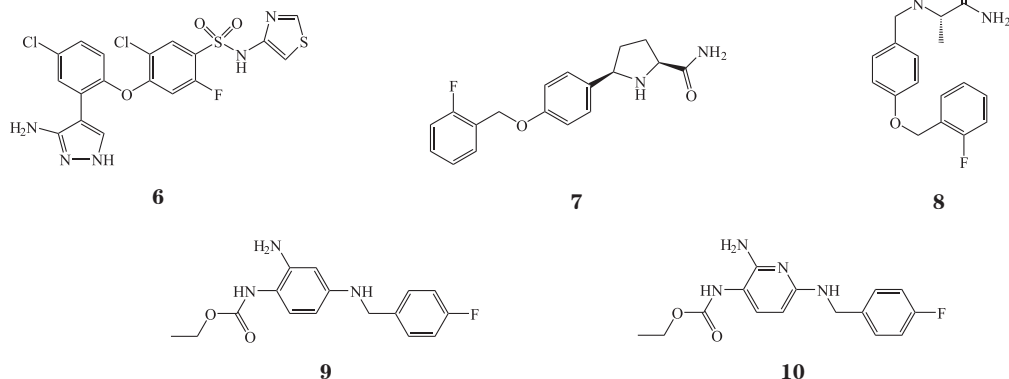
PF-05089771 (6) 为芳基磺酰胺类化合物, 是一种正在进行临床试验并用于慢性疼痛的选择性钠离子通道阻滞剂, 对 $\text{Na}_v1.7$ 的选择性是 $\text{Na}_v1.5$ 和 $\text{Na}_v1.8$ 的 1 000 多倍, 并在临床 I 期试验中表现出良好的耐受性。同时, 从目前的研究现状来看, 磺酰胺类 (特别是芳基磺酸盐) 几乎是开发 $\text{Na}_v1.7$ 抑制剂的主要化合物之一, 这表明这类化合物可能比其他类具有更好的选择性优势^[41]。此外, 在临床开发中也存在其他类型化合物, 比如 Convergence 公司研发的吡咯烷基类化合物 CNV-1014802 (7), 用于治疗三叉神经痛, 目前正在进行 III 期临床试验^[42]。新型 α -氨基酰胺类 Na^+ 通道阻滞剂 ralfinamide (NW-1029, 8) 在 II 期临床试验中对多种疼痛模型及混合神经痛具有良好的治疗效果, 但在 III 期临床试验中对改善神经性下腰痛未表现出良好的治疗效果^[43]。

除了小分子抑制剂外, 一些对钠离子通道有选择性的天然毒素也用作疼痛的治疗, 从狼蛛毒液中提取的 protoxin II^[44] 和从芋螺的毒液中提取的 μ -Conotoxin-K III A^[45] 分别对 $\text{Na}_v1.7$ 和 $\text{Na}_v1.4$ 有一定的特异性, 用于治疗慢性神经痛等^[46]。从少棘蜈蚣毒液中分离纯化出的小分子多肽 μ -SLPTX-Ssm6a, 作为一种 $\text{Na}_v1.7$ 阻滞剂在甲醛致痛模型、醋酸扭体模

型等多种经典镇痛模型和电生理实验中均表现出良好的镇痛效果^[47]。另外, 从河豚毒液中提取的河豚毒素 (tetrodotoxin, TTX) 可用于治疗与癌症相关的严重性疼痛^[48]。

3.3 电压门控钾离子通道类镇痛药

根据钾离子通道作用机制的不同可将钾离子通道分为 K_v 、 Ca^{2+} 激活型钾离子通道家族 (KCa)、内向整流型钾离子通道家族 (Kir)、双 P 区 (tandem pore domain) 型家族 4 种类型。其中, $K_{v.7.x}$ 属于延迟整流型钾离子通道, 含 6 个跨膜结构域和 1 个空区, 主要



4 配体门控离子通道类镇痛药物

TRP 是一类存在于细胞膜上的非选择型阳离子通道家族, 包含 28 个成员, 根据其氨基酸同源序列的不同可分为瞬时感受器电位香草酸受体 (transient receptor potential vanilloid, TRPV, 即辣椒素受体)、瞬时受体电位阳离子通道蛋白 (transient receptor potential cation channel, TRPC)、瞬时受体电位通道 (transient receptor potential melastatin, TRPM)、瞬时受体电位多囊蛋白 (transient receptor potential polycystic, TRPP)、瞬时受体电势阳离子通道粘脂蛋白 (transient receptor potential cation channel, mucolipin subfamily, TRPML)、瞬时受体电位通道锚蛋白 (transient receptor potential ankyrin, TRPA) 6 个不同的亚族, 其中与疼痛相关的亚基为 TRPV1、TRPV3、TRPV4、TRPM3、TRPM8、TRPA1^[52]。

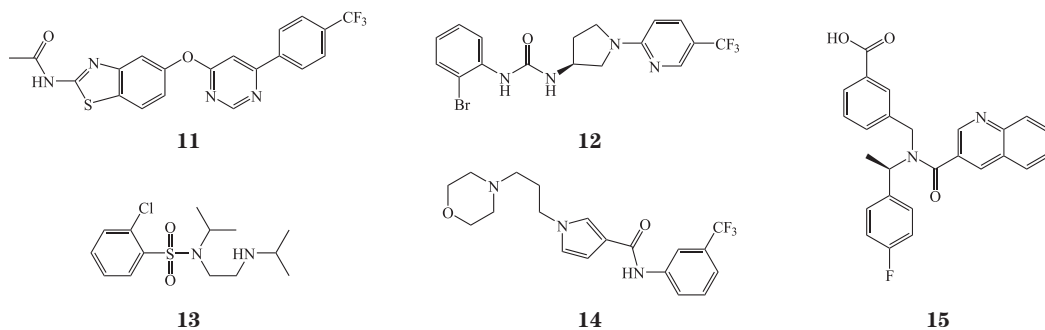
TRPV1 可温度被大于 42℃ 的毒热、刺激性分子 (如辣椒素)、内源性脂类分子等激活, 一些 TRPV1 阻滞剂已用于临床疼痛的治疗, 比如 AMG517 (**11**)^[53], SB-705498 (**12**)^[54]。然而, 许多临床研究报告显示 TRPV1 阻滞剂对核心体温有不良影响, 这阻碍了针对该通道药物的进一步开发。

分布于交感神经节、DRG 神经元及部分中枢神经系统以及癫痫发作有关的脑区^[49]。研究表明, 瑞替加宾 (retigabin, **9**) 作为一种 $K_{v.7.2-7.5}$ 开放剂, 可有效治疗神经结扎模型所产生的神经病理性疼痛、甲醛所导致的炎症疼痛, 减缓辣椒素引起的内脏疼痛^[50]。然而, II 期概念验证试验 (proof-of-concept, PoC) 中发现瑞替加宾在 PHN 治疗中与安慰剂无明显差异。令人欣慰的是瑞替加宾的结构类似物氟吡汀 (flupirtine, **10**) 在临床试验研究中表现出较好镇痛活性^[51]。

TRPV3 可被天然产物樟脑、2-氨基乙酯二苯基硼酸 (2-aminoethoxydiphenyl borate, 2-APB) 和大于 32℃ 的温度激活, 例如从水蛭中分离的喹唑啉-4-酮^[55] 和 Glenmark 公司的 GRC15300 (结构未报道), 这 2 种 TRPV3 阻滞剂均具有较好镇痛活性。其中, Glenmark 公司已于 2011 年完成了 GRC15300 的 I 期临床研究, 并于 2012 年转让给赛诺菲-安万特公司 (Sanofi-Aventis) 开展该药物在治疗神经病理性疼痛方面的 II 期临床试验, 但后者已于 2014 年宣布该药物在 II 期 PoC 研究中失败^[7]。

TRPV4 可被一些小分子化合物 (大麻素等) 和 27~34℃ 的温度刺激而活化, 近年来, 已经发现了一些 TRPV4 选择性阻滞剂, 如 RN-1734 (Renovis, **13**)、HC-067047 (Hydra, **14**)^[56]。目前, 只有一种未公布结构的 GSK2798745 进入 I 期临床^[7], 或将用于肺水肿引起的炎症疼痛。

TRPM8 在体外可被 10~23℃ 的温度或冷却剂 (icilin 或薄荷醇) 活化。辉瑞公司已经公布了一种 TRPM8 的拮抗剂 PF-05105679 (**15**), 该拮抗剂被证明在人类冷痛实验模型 (冷加压试验) 中有良好的镇痛效果, 并对人体核心温度无不良影响^[57]。



TRPA1 可被外源性亲电体桂皮醛 (cinnamaldehyde)、异硫氰酸烯丙酯 (allyl isothiocyanate) 和内源性配体羟壬烯醛 (4-hydroxynonenal, 4-HNE) 等不同的配体激活, 重组 TRPA1 可被低于 17°C 的温度活化^[58], TRPA1 通道基因突变与人类家族性发作性疼痛有直接的联系。目前, 发展最快的是 Glenmark 公司的 TRPA1 拮抗剂 GRC17536^[59] (结构未报道), IIa 期临床试验表明对糖尿病性神经病变具有明显的治疗作用。Hydra/Cubist 公司研发的 TRPA1 拮抗剂 CB-625 也已完成了口腔疼痛和炎症疼痛的 I 期临床试验, 但具体数据还未公布^[58]。

N-甲基-*D*-天冬氨酸 (*N*-methyl-*D*-aspartic acid, NMDA) 受体是一种离子型谷氨酸受体, 广泛表达于 DRG 神经元, 其可允许钠离子、钾离子、钙离子通过, 在病理性疼痛和痛觉过敏中起到重要作用^[60]。NMDAR 具有多个结合位点, 是调节慢性疼痛及与之相关神经毒性作用的关键靶点^[61]。Traxoprodil (**16**) 是一种 NMDAR 亚型 GluN2B 受体拮抗剂, 已用于改善中枢神经失调, 进入卒中和神经性疼痛治疗的临床研究阶段^[62]。氯胺酮 (ketamine, **17**) 是美国 FDA 批准的 NMDAR 拮抗剂, 可与 NMDAR 相互作用阻滞兴奋性神经递质传递发挥麻醉作用, 拮抗兴奋性氨基酸与 NMDAR 结合从而抑制兴奋性突触后电位的产生和伤害性刺激的传入而发挥镇痛作用^[63]。N₂O (又称笑气) 作为一种镇痛、抗焦虑的吸入性麻醉药物, 临床应用已经有 150 多年的历史, 上世纪 90 年代, N₂O 首次被发现是作为一种 NMDAR 离子通道拮抗剂^[63]。

嘌呤受体 P2X 是存在于神经元、免疫细胞、肿瘤细胞上的 ATP 配体门控阳离子通道。近年来, P2X₃、P2X_{2/3}、P2X₄ 和 P2X₇ 受体已作为一个潜在靶点用于治疗慢性疼痛和关节炎^[64]。CE-224535 (**18**) 和 AZD9056 (**19**) 是 2 种 P2X₇ 阻滞剂, 已经分别由辉瑞和阿斯利康公司推向治疗类风湿关节炎的临床研究, 遗憾的是均没有明显效果, 目前关于针对疼痛治疗方

面正进行深入研究^[7]。

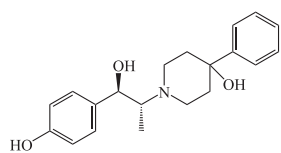
ASIC 属于上皮细胞钠离子通道/退化蛋白 (epithelial sodium channel/degenerin, ENaC/DEG) 超家族中的一员, 其功能片段由 ASIC1、ASIC2、ASIC3 3 个编码基因编码, 分为 ASIC1a、ASIC1b、ASIC2a、ASIC2b、ASIC3 5 个亚基, 这些亚基以不同的组合方式结合形成 pH 敏感性、离子选择性等不同的功能性异聚体通道。不同的亚型在 PNS 和 CNS 中的分布具有一定的特异性, ASIC 1b 和 ASIC 3 主要分布于感觉神经元, ASIC 1a、ASIC 1b 和 ASIC 2b 广泛分布于 PNS 和 CNS^[65]。ASIC 可调节神经病理疼痛和炎症性疼痛传导, 酸性物质或低 pH 环境都会激活 ASIC, 诱导炎症介质的反应, 进而引发疼痛^[66]。从海葵中分离得到的毒素 APETx2 作为一种 ASIC 抑制剂, 能够与 ASIC3 特异性结合从而发挥镇痛活性; 另外从黑曼巴蛇毒中分离得到的多肽 mambalgins-1 也可以抑制 PNS 和 CNS 的 ASIC, 进而发挥镇痛作用^[66], 目前尚未见该类药物的进一步研究报道。

nAChR 属于 Cys-loop 超家族, 是由 5 个亚基组成的跨膜五聚体的配基门控阳离子通道, 具有多种亚型。在人类中含有 $\alpha_1 \sim \alpha_7$ 、 α_9 、 α_{10} 、 $\beta_1 \sim \beta_4$ 、 δ 、 ϵ 、 γ 不同的亚基, 分别由 16 种基因编码, 其中 α_1 、 β_1 、 δ 、 ϵ 、 γ 亚基组成神经肌肉接头处的 nAChR 亚型, 其余的 α 和 β 亚基以多种组合形式组成众多不同的受体亚型表达于神经元上^[67]。 α -芋螺毒素 (alpha-conotoxin, α -CTx) 是最早发现的一类芋螺毒素, 一般由 12~30 个氨基酸残基组成, 富含二硫键, 能特异性作用于神经型或肌肉型 nAChR 发挥镇痛活性^[68]。近年来, 研究者陆续发现了可作用于 nAChR 的新超家族或新家族芋螺毒素 (α^* -CTx), α^* -CTx 能特异地作用于多种乙酰胆碱受体亚型, 可作为新药开发的先导物深入研究^[67-68]。

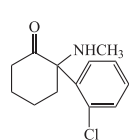
GABA_AR 是 CNS 最主要的抑制性神经传导复合体, 其中 GABA_AR 在中央杏仁核 (CeA) 中有很高的表达, 介导前脑大多数快速突触抑制^[69]。抑制性神经递质

GABA 的作用与兴奋性递质谷氨酸相反, GABA_AR 激动和 GABA 水平升高有利于镇痛^[70], 在已有麻醉药中苯巴比妥 (phenobarbital, **20**) 可提高神经系统 GABA

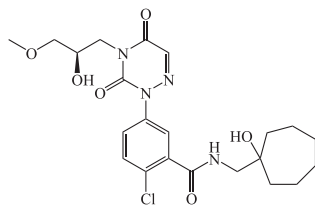
水平^[71]。GABAR 的另一种亚型 GABA_BR 与长时程反射抑制作用密切相关, 研究发现 Vc1.1 可通过激动 GABA_BR 来发挥镇痛活性^[72]。



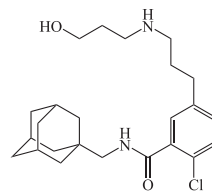
16



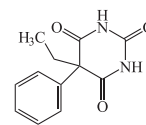
17



18



19



20

5 结语

疼痛是全球面临的重大公共健康问题, 给患者的生活、工作、经济带来沉重的负担。早期的镇痛药物研发多以阿片受体为研究靶点, 虽然针对这一靶点的镇痛药物具有很强的镇痛作用, 但其存在毒性大和易成瘾的问题, 不能满足临床对镇痛药物安全性、有效性和耐受性的需求。规避阿片类镇痛药物的毒性和成瘾性, 积极探索治疗疼痛的新靶点、探明镇痛药物作用机制一直是研究人员追寻的目标。

离子通道类镇痛药物因具有良好选择性、耐受性和有效性以及不易成瘾等特性被广泛研究。其中, 加巴

喷丁、齐考诺肽等一些药物已经先后成功上市, 还有一部分药物因在临床试验中有效性低而未能成功上市。造成这种现象的原因可能是: 1) 药物靶点分布在动物和人体间存在一定差异, 有些疼痛的发生机制还不明确, 药物发挥镇痛作用的机制有待完善; 2) 药物对靶点的选择特异性不高, 易产生不良反应等。相信通过提高离子通道克隆与筛选能力, 完善靶点选择性分子理论基础和镇痛机制, 探索特异性离子通道与疾病间的内在机制联系, 进而明确镇痛机制, 寻找最佳作用靶点, 不断优化, 在未来会有更多的离子通道类药物走向临床, 造福广大患者。

【参考文献】

- [1] Crofford L J. Chronic pain: Where the body meets the brain[J/OL]. *Trans Am Clin Climatol Assoc*, 2015, 126: 167-183[2019-03-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4530716/>. Doi: 10.3760/cma.j.issn.1671-7368.
- [2] 苏漫, 朱清, 李俊旭. 镇痛药物作用靶点的研究现状[J]. *中国药理学通报*, 2018, 34(2): 161-165.
- [3] Hinard V, Britan A, Rougier J S, et al. ICEPO: the ion channel electrophysiology ontology[J/OL]. *Database (Oxford)*, 2016, 2016: baw017 [2019-03-15]. <https://academic.oup.com/database/article/doi/10.1093/database/baw017/2630205>.
- [4] McDermott L A, Weir G A, Themistocleous A C, et al. Defining the functional role of Nav1.7 in human nociception[J]. *Neuron*, 2019, 101(5): 905-919.
- [5] Fertleman C, Baker M D, Parker K A, et al. SCN9A mutations in paroxysmal clinical study extreme pain disorder: allelic variants underlie distinct channel defects and phenotypes[J]. *Neuron*, 2006, 52(5): 767-774.
- [6] Di Stefano G, Truini A. Pharmacological treatment of trigeminal neuralgia[J]. *Expert Rev Neurother*, 2017, 17(10): 1003-1011.
- [7] Skerratt S E, West C W. Ion channel therapeutics for pain[J]. *Channels (Austin)*, 2015, 9(6): 344-351.
- [8] Mao J, Chen L L. Systemic lidocaine for neuropathic pain relief[J]. *Pain*, 2000, 87(1): 7-17.
- [9] Xiong Z, Strichartz G R. Inhibition by local anesthetics of Ca²⁺ channels in rat anterior pituitary cells[J]. *Eur J Pharmacol*, 1998, 363(1): 81-90.
- [10] Bagal S K, Brown A D, Cox P J, et al. Ion channels as therapeutic targets: a drug discovery perspective[J]. *J Med Chem*, 2013, 56(3): 593-624.
- [11] Zamponi G W, Striessnig J, Koschak A, et al. The physiology, pathology, and pharmacology of voltage-gated calcium channels and their future therapeutic potential[J]. *Pharmacol Rev*, 2015, 67(4): 821-870.
- [12] Sekiguchi F, Tsubota M, Kawabata A. Involvement of voltage-gated calcium channels in inflammation and inflammatory pain[J]. *Bio Pharm Bull*, 2018, 41(8): 1127-1134.
- [13] Backonja M, Glanzman R L. Gabapentin dosing for neuropathic pain: evidence from randomized, placebocontrolled clinical trials[J]. *Clin Ther*, 2003, 25(1): 81-104;

- [14] Tomić M, Pecikoza U, Micov A, *et al.* Antiepileptic drugs as analgesics/adjuvants in inflammatory pain: current preclinical evidence[J/OL]. *Pharmacol Ther*, 2018, 192: 42-64[2019-03-15]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0163725818301049>. Doi: 10.1016/j.pharmthera.2018.06.002.
- [15] Wang J, Zhu Y. Different doses of gabapentin formulations for postherpetic neuralgia: a systematical review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *J Dermatol Treat*, 2017, 28(1): 65-77.
- [16] Schmidtko A, Lötsch J, Freynhagen R, *et al.* Ziconotide for treatment of severe chronic pain [J]. *Lancet*, 2010, 375(9725): 1569-1577.
- [17] Eisapoor S S, Jamili S, Shahbazzadeh D, *et al.* A new, high yield, rapid, and cost-effective protocol to deprotection of cysteine-rich conopeptide, omega-conotoxin MVIIA[J]. *Chem Biol Drug Des*, 2016, 87(5): 687-693.
- [18] Rigo F K, Dalmolin G D, Trevisan G, *et al.* Effect of ω -conotoxin MVIIA and Pha β on paclitaxel-induced acute and chronic pain[J/OL]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2013, 114/115: 16-22[2019-03-15]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0091305713002608>. Doi: 10.1016/j.pbb.2013.10.014.
- [19] Malmberg A B, Yaksh T L. Effect of continuous intrathecal infusion of omega-conopeptides, N-type calcium-channel blockers, on behavior and antinociception in the formalin and hot-plate tests in rats[J]. *Pain*, 1995, 60(1): 83-90.
- [20] Jayamanne A, Jeong H J, Schroeder C I, *et al.* Spinal actions of ω -conotoxins, CVID, MVIIA and related peptides in a rat neuropathic pain model[J]. *Br J Pharmacol*, 2013, 170(2): 245-254.
- [21] Bruel B M, Burton A W. Intrathecal therapy for cancer-related pain[J]. *Pain Med*, 2016, 17(12): 2404-2421.
- [22] Pope J E, Deer T R, Amirdelfan K, *et al.* The pharmacology of spinal opioids and ziconotide for the treatment of non-cancer pain[J]. *Curr Neuropharmacol*, 2017, 15(2): 206-216.
- [23] De la Calle Gil A B, Peña Vergara I, Cormane Bornacelly M A, *et al.* Intrathecal ziconotide and morphine for pain relief: a case series of eight patients with refractory cancer pain, including five cases of neuropathic pain[J]. *Neurol Ther*, 2015, 4(2): 159-168.
- [24] Phan S V, Waldfoegel J M. Ziconotide-induced psychosis: a case report[J]. *Gen Hosp Psychiatry*, 2015, 37(1): 97.e11-97.e12.
- [25] Kolosov A, Aurini L, Williams E D, *et al.* Intravenous injection of leconotide, an omega conotoxin: synergistic antihyperalgesic effects with morphine in a rat model of bone cancer pain[J]. *Pain Med*, 2011, 12(6): 923-941.
- [26] Leblanc B W, Lii T R, Huang J J, *et al.* T-type calcium channel blocker Z944 restores cortical synchrony and thalamocortical connectivity in a rat model of neuropathic pain[J]. *Pain*, 2016, 157(1): 255-263.
- [27] Moore R A, Wiffen P J, Derry S, *et al.* Zonisamide for neuropathic pain in adults[J/OL]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015, 1(1): CD011241[2019-03-15]. <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD011241.pub2/full>.
- [28] Wang J, Ou S W, Wang Y J. Distribution and function of voltage-gated sodium channels in the nervous system[J]. *Channels*, 2017, 11(6): 534-554.
- [29] Barbosa C, Cummins T R. Unusual voltage-gated sodium currents as targets for pain[J/OL]. *Curr Top Membr*, 2016, 78: 599-638[2019-03-15]. [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1063-5823\(15\)00090-3](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1063-5823(15)00090-3). Doi: 10.1016/bs.ctm.2015.12.005.
- [30] Waxman S G, Kocsis J D, Black J A. Type III sodium channel mRNA is expressed in embryonic but not adult spinal sensory neurons, and is reexpressed following axotomy[J]. *J Neurophysiol*, 1994, 72(1): 466-470.
- [31] Djouhri L, Newton R, Levinson S R, *et al.* Sensory and electrophysiological properties of guinea-pig sensory neurones expressing Na_v1.7 (PN1) Na⁺ channel α subunit protein[J]. *J Physiol*, 2003, 546(2): 565-576.
- [32] Hoffmann T, Sharon O, Wittmann J, *et al.* Na_v1.7 and pain: contribution of peripheral nerves [J]. *Pain*, 2018, 159(3): 496-506.
- [33] Djouhri L, Fang X, Okuse K, *et al.* The TTX-resistant sodium channel Na_v1.8 (SNS/PN3): expression and correlation with membrane properties in rat nociceptive primary afferent neurons[J]. *J Physiol*, 2003, 550(Pt 3): 739-752.
- [34] Dib-Hajj S D, Tyrrell L, Black J A, *et al.* Na_v, a novel voltage-gated Na⁺ channel, is expressed preferentially in peripheral sensory neurons and down-regulated after axotomy[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1998, 95(15): 8963-8968.
- [35] Liu H, Duan S R. Prostaglandin E₂-mediated upregulation of neuroexcitation and persistent tetrodotoxin-resistant Na⁺ currents in Ah-type trigeminal ganglion neurons isolated from adult female rats[J/OL]. *Neuroscience*, 2016, 320: 194-204[2020-03-15]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0306452216001317?via%3Dihub>. Doi: 10.1016/j.neuroscience.2016.02.008.
- [36] Yin R, Liu D, Chhoa M, *et al.* Voltage-gated sodium channel function and expression in injured and uninjured rat dorsal root ganglia

- neurons[J]. *Int J Neurosci*, 2016, 126(2): 182-192.
- [37] Xu W, Zhang J, Wang Y, *et al*. Changes in the expression of voltage-gated sodium channels Na_v1.3, Na_v1.7, Na_v1.8, and Na_v1.9 in rat trigeminal ganglia following chronic constriction injury[J]. *Neuroreport*, 2016, 27(12): 929-934.
- [38] Liu M, Wood J N. The roles of sodium channels in nociception: implications for mechanisms of neuropathic pain[J]. *Pain Med*, 2011, 12(Suppl 3): S93-S99.
- [39] Demant D T, Lund K, Finnerup N B, *et al*. Pain relief with lidocaine 5% patch in localized peripheral neuropathic pain in relation to pain phenotype: a randomised, double-blind, and placebo-controlled, phenotype panel study[J]. *Pain*, 2015, 156(11): 2234-2244.
- [40] Delorme C, Navez M L, Legout V, *et al*. Treatment of neuropathic pain with 5% lidocaine-medicated plaster: five years of clinical experience[J]. *Pain Res Manag*, 2011, 16(4): 259-263.
- [41] Sun S, Jia Q, Zenova A Y, *et al*. Identification of selective acyl sulfonamide cycloalkylether inhibitors of the voltage-gated sodium channel (Na_v) 1.7 with potent analgesic activity[J]. *J Med Chem*, 2019, 62(2): 908-927.
- [42] Zakrzewska J M, Palmer J, Morisset V, *et al*. Safety and efficacy of a Na_v1.7 selective sodium channel blocker in patients with trigeminal neuralgia: a double-blind, placebo-controlled, randomised withdrawal phase 2a trial[J]. *Lancet Neurol*, 2017, 16(4): 291-300.
- [43] Liang X, Yu G, Su R. Effects of ralfinamide in models of nerve injury and chemotherapy- induced neuropathic pain[J/OL]. *Eur J Pharmacol*, 2018, 823: 27-34[2019-03-15]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0014299918300530?via%3Dihub>. Doi: 10.1016/j.ejphar.2018.01.041.
- [44] Torres-Pérez J V, Adamek P, Palecek J, *et al*. The Na_v1.7 blocker protoxin II reduces burn injury-induced spinal nociceptive processing[J]. *J Mol Med (Berl)*, 2018, 96(1): 75-84.
- [45] Mahdavi S, Kuyucak S. Systematic study of binding of μ -conotoxins to the sodium channel Na_v1.4[J]. *Toxins (Basel)*, 2014, 6(12): 3454-3470.
- [46] Ruiz M D, Kraus R L. Voltage-gated sodium channels: structure, function, pharmacology, and clinical indications[J]. *J Med Chem*, 2015, 58(18): 7093-7118.
- [47] Pan J, Lin X J, Ling Z H, *et al*. Effect of down-regulation of voltage-gated sodium channel Na_v1.7 on activation of astrocytes and microglia in DRG in rats with cancer pain[J]. *Asian Pac J Trop Med*, 2015, 8(5): 405-411.
- [48] Hagen N A, Cantin L, Constant J, *et al*. Tetrodotoxin for moderate to severe cancer-related pain: a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-design trial[J/OL]. *Pain Res Manag*, 2017, 2017:7212713[2019-03-15]. https://www.researchgate.net/publication/317240335_Tetrodotoxin_for_Moderate_to_Severe_Cancer-Related_Pain_A_Multicentre_Randomized_Double-Blind_Placebo-Controlled_Parallel-Design_Trial. Doi: 10.1155/2017/7212713.
- [49] Kuang Q, Purhonen P, Hebert H. Structure of potassium channels[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2015, 72(19): 3677-3693.
- [50] Buserrolles J, Tsantoulas C, Eschalié A, *et al*. Potassium channels in neuropathic pain: advances, challenges, and emerging ideas[J]. *Pain*, 2016, 157(Suppl 1): S7-S14.
- [51] Sowmya C, Narayana S, Heddur A. A comparative study of efficacy and safety of flupirtine versus piroxicam in postoperative pain in patients undergoing lower limb surgery[J/OL]. *J Pain Res*, 2017, 10: 2471-2477[2019-03-15]. <https://www.dovepress.com/a-comparative-study-of-efficacy-and-safety-of-flupirtine-versus-piroxi-peer-reviewed-article-JPR>. Doi: 10.2147/JPR.S144647.
- [52] Kaneko Y, Szallasi A. Transient receptor potential (TRP) channels: a clinical perspective[J]. *Br J Pharmacol*, 2014, 171(10): 2474-2507.
- [53] Green D P, Ruparel S, Gao X, *et al*. Central activation of TRPV1 and TRPA1 by novel endogenous agonists contributes to mechanical and thermal allodynia after burn injury[J/OL]. *Mol Pain*, 2016, 12: 1-9[2019-03-15]. https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/1744806916661725?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori:rid:crossref.org&rft_dat=cr_pub%20%20pubmed.
- [54] Rami H K, Thompson M, Stemp G, *et al*. Discovery of SB-705498: a potent, selective and orally bioavailable TRPV1 antagonist suitable for clinical development[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2006, 16(12): 3287-3291.
- [55] Lingam V P R S, Thomas A, Khatik J Y, *et al*. Chromane derivatives as TRPV3 modulators: US, US8492568 B2[P]. 2013-07-23.
- [56] Tsuno N, Yukimasa A, Yoshida O, *et al*. Discovery of novel 2',4'-dimethyl-1-[4,5'-bithiazol]-2-yl amino derivatives as orally bioavailable TRPV4 antagonists for the treatment of pain: Part 2[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2016, 26(20): 4936-4941.
- [57] Andrews M D, Af Forselles K, Beaumont K, *et al*. Discovery of a Selective TRPM8 Antagonist with clinical efficacy in cold-related pain[J]. *ACS Med Chem Lett*, 2015, 6(4): 419-424.
- [58] Skerratt S. Recent progress in the discovery and development of TRPA1 modulators[J/OL]. *Prog Med Chem*, 2017, 56: 81-115[2019-03-15]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/>

- S0079646816300042?via%3Dihub. Doi: 10.1016/bs.pmch.2016.11.003.
- [59] Preti D, Saponaro G, Szallasi A. Transient receptor potential ankyrin 1 (TRPA1) antagonists[J]. *Pharm Pat Anal*, 2015, 4(2): 75-94.
- [60] Zhuo M. Ionotropic glutamate receptors contribute to pain transmission and chronic pain[J]. *Neuropharmacology*, 2017, 112(Pt A): 228-234.
- [61] Kvist T, Steffensen T B, Greenwood J R, et al. Crystal structure and pharmacological characterization of a novel *N*-methyl-*D*-aspartate (NMDA) receptor antagonist at the GluN1 glycine binding site[J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(46): 33124-33135.
- [62] Gogas K R. Glutamate-based therapeutic approaches: NR2B receptor antagonists[J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2006, 6(1): 68-74.
- [63] 黄喜, 陈慧英, 韦廷佳, 等. NMDA 受体靶向拮抗剂的研究进展 [J]. *生理科学进展*, 2018, 49(3): 212-216.
- [64] Jacobson K A, Müller C E. Medicinal chemistry of adenosine, P2Y and P2X receptors[J/OL]. *Neuropharmacology*, 2016, 104: 31-49[2019-03-15]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0028390815301970>. Doi:10.1016/j.neuropharm.2015.12.001.
- [65] Boscardin E, Alijevic O, Hummler E, et al. The function and regulation of acid-sensing ion channels (ASICs) and the epithelial Na⁺ channel (ENaC): IUPHAR review 19[J]. *Br J Pharmacol*, 2016, 173(18): 2671-2701.
- [66] Li W G, Xu T L. Acid-sensing ion channels: a novel therapeutic target for pain and anxiety[J]. *Curr Pharm Des*, 2015, 21(7): 885-894.
- [67] Hone A J, McIntosh J M. Nicotinic acetylcholine receptors in neuropathic and inflammatory pain[J]. *FEBS Lett*, 2018, 592(7): 1045-1062.
- [68] 徐盼, 吴勇, 邴晖, 等. 作用于烟碱乙酰胆碱受体的 α^* -芋螺毒素研究进展 [J]. *生命科学研究*, 2017, 21(1): 85-94.
- [69] Rashvand M, Khajavai A, Parviz M, et al. GABAA receptors are involved in the analgesic effects of morphine microinjected into the central nucleus of the amygdala[J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2014, 41(5): 338-344.
- [70] Pedersen L H, Scheel-Krüger J, Blackburn-Munro G. Amygdala GABAA receptor involvement in mediating sensory-discriminative and affective-motivational pain responses in a rat model of peripheral nerve injury[J]. *Pain*, 2007, 127(1/2): 17-26.
- [71] Weir C J, Mitchell S J, Lambert J J. Role of GABAA receptor subtypes in the behavioural effects of intravenous general anaesthetics[J]. *Br J Anaesth*, 2017, 119(supp 11): i167-i175.
- [72] Castro J, Harrington A M, Garcia-Caraballo S, et al. α -Conotoxin Vc1.1 inhibits human dorsal root ganglion neuroexcitability and mouse colonic nociception via GABAB receptors[J]. *Gut*, 2017, 66(6): 1083-1094.



【专家介绍】徐寒梅: 中国药科大学生命科学与技术学院教授、博士生导师、海洋药理学教研室主任、江苏省合成多肽药物发现与评价研究工程中心主任。近 5 年以来, 先后主持: 国家自然科学基金、国家“863”高科技发展计划、国家“十一五”、“十二五”“重大新药创制”科技重大专项、江苏省校企合作前瞻性研究等项目。近 5 年带领课题组(包括南京大学、武汉大学、广州药学院、医药企业)获得国家资助 3 800 余万元, 并带领团队成功申报多个 1 类新药临床批件。因与企业合作抗肿瘤多肽研究的表现获得内蒙古自治区“杰出创新引进人才”奖、“草原英才”, 近 5 年先后获得江苏省“青蓝工程”优秀骨干教师、优异中青年学术带头人、南京市领军人才等奖励和称号, 因为产学研合作的表现被内蒙古自治区政府聘为科技特派员、被教育部“蓝火工程”聘为泰州市科技特派员。