

偏向性 μ 受体激动剂研究进展

李宁,刘存明*

(南京医科大学第一附属医院麻醉与围术期医学科,江苏 南京 210029)

摘要: 阿片类镇痛药多通过 μ 阿片受体发挥作用,长期以来一直是疼痛管理领域非常有价值的选择;但阿片类镇痛药都不同程度表现出经典阿片类药物相似的不良反应,特别是呼吸抑制。随着研究的不断深入,人们发现 μ 阿片受体被激活后存在 2 条信号转导通路:G 蛋白经典通路主要介导镇痛作用, β -抑制蛋白(β -arrestin)通路则与呼吸抑制、便秘等副作用有关,这为阿片类药物镇痛作用与不良反应分离提供了理论基础。所以,偏向性阿片受体激动剂的研发与应用近年来在临床中受到了特别的关注。本文就偏向性 μ 阿片受体激动剂研究进展作一综述,为阿片类药物的临床使用和研发提供参考。

关键词: 偏向性激动剂; μ 受体;镇痛;不良反应;呼吸抑制;依赖性

中图分类号:R971.1 **文献标志码:**A **文章编号:**2096-3882(2025)01-0015-05

DOI:10.12467/j.issn.2096-3882.20240466

Research progress on biased μ -opioid receptor agonists

LI Ning, LIU Cunming*

(Department of Anesthesia and Perioperative Medicine, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing, Jiangsu 210029, China)

Abstract: Opioid analgesics, which primarily exert their effects through μ -opioid receptors, have long been valuable choices in pain management. However, opioid analgesics often cause various adverse reactions that are common to traditional opioids, especially respiratory depression. With the continuous advancement of research, it has been discovered that activation of the μ -opioid receptor triggers two distinct signaling pathways: the G-protein pathway, which mainly mediates analgesic effects, and the β -arrestin pathway, which is associated with side effects such as respiratory depression and constipation. This finding provides a theoretical basis for separating the analgesic effects from the adverse reactions of opioid drugs. Therefore, recent years have seen significant attention to the development and application of biased opioid receptor agonists in clinical settings. This review summarizes the research progress on biased μ -opioid receptor agonists, and provide evidence for the clinical use and development of opioid drugs.

Key words: biased agonist; μ receptors; analgesia; adverse reaction; respiratory depression; dependence

国际疼痛研究协会(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”。一项最近发表的统计调查表明,中国大陆手术患者出现术后中重度疼痛的比例高达 48.7%^[1]。阿片类药物目前是治疗疼痛最有效的药物,因其强效、发挥作用时间快以及广泛的剂型,成为围术期、晚期癌痛以及慢性疼痛的镇痛核心药物,其镇痛效应强大且没有天花板效应,极大提高了疼痛患者的舒适程度。

但是,阿片类药物在带来强大镇痛效应的同时,也带来了呼吸抑制、恶心呕吐、便秘等常见不良反

应。此外,阿片类药物产生的欣快感和躯体依赖促使患者成瘾并转向非法使用。阿片类药物的滥用已经成为一场席卷全美的公共卫生危机,也成为了医疗资源和社会成本的主要负担^[2]。另外,作为强效镇痛药,阿片类药物的免疫调节功能可能对感染或癌症的患者产生负面影响,目前已经有动物和回顾性临床研究表明,阿片类药物可促进肿瘤的生长、进展和转移^[3-4]。不过,得出这个结论的大部分数据来源于临床前试验,我们需要更多的临床研究验证阿片类药物使用与肿瘤进展之间的关系,以指导该类镇痛药物在癌症患者中更加合理地使用。

基金项目:江苏省自然科学基金面上项目(BK20211382)

* 通信作者,E-mail:cunmingliu@njmu.edu.cn

1 μ 受体与偏向性 μ 阿片受体激动剂

目前阿片受体主要包括 4 种亚型： μ 、 δ 、 κ 和 nociceptin 受体，都属于具有 7 次跨膜结构的 G 蛋白偶联受体 (G protein-coupled receptors, GPCRs) 家族^[5-6]。阿片类药物的镇痛作用主要通过 μ 受体介导^[7]，大多数临床上有效的阿片类药物几乎均通过激活 μ 受体发挥其有益作用，但是 μ 受体也被证实与阿片类药物呼吸抑制^[8]、便秘^[9]、奖励效应以及躯体依赖性^[7] 等不良反应有关。随着对阿片受体研究的不断深入，发现阿片类药物的镇痛作用和副作用，如呼吸抑制、胃肠道反应等，分别归因于 μ 受体激活后下游 2 种不同的信号传导通路^[10]，即 G 蛋白信号通路与 β -抑制蛋白 (β -arrestin) 通路。G 蛋白的下游级联信号有助于抗伤害性感受^[11]，而后者则被提出与阿片类药物引起的不良反应有关。Bohn 等^[12] 发现 β -arrestin 基因的敲除显著增强和延长了吗啡在小鼠体内的镇痛作用； μ 受体脱敏受损，表示抑制 β -arrestin 功能会导致吗啡镇痛效果增强，是导致 μ 受体脱敏和吗啡耐受最突出的决定因素^[13]；后来又进一步表明在 β -arrestin 基因缺乏的动物模型中吗啡引起的呼吸抑制和急性便秘大大减轻^[10]，并且不会引起长期应用吗啡治疗后的耐受性^[14]；后续有研究证明参与阿片类药物镇痛作用的中脑导水管周围灰质神经元在慢性吗啡处理后也没有形成对阿片类药物的细胞耐受^[15]。根据此类 μ 受体下游镇痛与不良反应分离的信号传导通路特性，偏向性 μ 受体激动剂被逐渐开发，即该类药物可以在其相对效力和功效上相比于平衡配体 (DAMGO) 显示出偏向性，优先选择性激活 G 蛋白依赖性通路，同时尽量避免 β -arrestin 介导的信号转导，以减少阿片类药物相关不良反应的产生。

2 偏向性 μ 受体激动剂研发进展

2.1 TRV130 TRV130 是一种新型的偏向性 μ 受体激动剂，对 μ 受体的选择性显著高于其他 3 种阿片受体亚型。基于细胞水平，TRV130 引发较强的 G 蛋白信号转导，其效力与吗啡相似，但 β -arrestin 募集和受体内化仅约为吗啡的 14%^[16]。在动物实验中，TRV130 具有与吗啡相似的镇痛效果，同时比等效镇痛剂量的吗啡引起的呼吸抑制和胃肠道功能障碍更少，当以诱导相似呼吸抑制的剂量给药时，TRV130 显示出呼吸抑制的持续时间缩短^[17]；进一步的临床试验也发现 TRV130 在呼吸抑制和胃肠道

反应减少的剂量下产生了比吗啡更强的镇痛作用，具有更宽的治疗窗口，可为中度至重度术后疼痛患者提供有效、快速的镇痛，安全性及耐受性都在可接受的范围之内^[18-21]；且其对神经认知功能的影响低于吗啡^[22]；高龄或肥胖等患者因素亦不会引起呼吸抑制风险增加^[23]；表明了 TRV130 在进行严重疼痛治疗时具有安全性更高的优点。TRV130 已于 2020 年 8 月被美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准上市，适用于成人急性疼痛的管理。在中国，该药物也于 2023 年 5 月批准上市。但是 TRV130 在重复治疗期间仍产生了不良的便秘和滥用相关副作用^[24]，其偏向激动的能力并不一定能降低滥用的可能性^[25]。目前的研究都集中于急性疼痛的治疗，未来需要更多的临床试验进一步评估 TRV130 长期使用对慢性疼痛管理的效果。

2.2 SHR8554 SHR8554 是我国恒瑞药业自主研发的偏向性 μ 受体激动剂，通过优化药物化学结构，减少非常见药效基团，在充分激动 μ 受体活性的同时，对 β -arrestin 通路的激活约为吗啡的 10%。临床前药理学、药代动力学和毒理学等研究数据表明 SHR8554 在保持强大镇痛药效的同时，减少了经典阿片类药物对恶心、呕吐等胃肠道副作用及呼吸抑制的不良反应，其精神依赖性低于吗啡，具有更安全的治疗窗口。SHR8554 在针对腹部手术、骨科手术后镇痛的 II、III 期临床试验中展现出良好的优势。在镇痛治疗中，较吗啡起效更快，更多的患者从术后疼痛早期即从中重度疼痛缓解为轻度疼痛及以下，疗效优于吗啡，并且 24 h 内使用补救镇痛更少，首次接受补救镇痛药物的时间更晚，受试者发生的不良事件均为轻中度，无严重不良反应发生，总体安全性良好。目前 SHR8554 已被国家药品监督管理局批准上市，首先获批适应证为腹部手术后出现的中重度疼痛，该药的临床应用将为术后疼痛患者多元化管理带来更佳的选择。

2.3 Herkinorin/Kurkinorin salvinorin A 是与 κ 型阿片受体结合的，具有精神活性的天然产物，其乙酸酯基团被苯甲酸酯基团取代后成为 Herkinorin。由于结构发生改变，Herkinorin μ 受体活性增加，不再具有 κ 受体活性，且不引起 β -arrestin 2 的募集或受体内化^[26]，成为第 1 个非含氮的 G 蛋白偏向性激动剂^[27]。在细胞水平，Herkinorin 不会导致 β -arrestin 2 募集以及 μ 受体的内化，通过 MAPK 磷酸化测定证明其具有与 DAMGO 相似或更强的 G 蛋白激动剂活性。Lamb 等^[28] 利用福尔马林实验作为

强直性脊柱炎炎症性疼痛的模型,证明了 Herkinorin 在啮齿动物福尔马林实验的伤害性和炎症性阶段均具有抗伤害作用;然而,其抗伤害作用具有外周限制性。后续又利用小鼠甩尾实验测试脊髓伤害感受,进一步证明了 Herkinorin 不产生中枢介导的抗伤害作用。在慢性给药后比较了具有人 μ 受体的 CHO 细胞的相关细胞标志物的改变,利用 GTP- γ -S 结合试验发现 Herkinorin 产生了相比于吗啡耐受性下降的中度耐受,此外纳洛酮诱导后刺激 cAMP 积累量增多提示了其仍具有依赖性^[29]。Kurkinorin 和 Herkinorin 在化学结构方面具有很强的相似性,其作为另一种由 salvinorin A 作为支架结构衍生出来的偏向性 μ 受体激动剂并不导致 β -arrestin 募集及受体内化,具有由中枢介导的抗伤害感受作用,与 Herkinorin 相比缺少了镇痛的外周限制性;与吗啡相比,其耐受性下降、增加奖赏效应和诱导镇静作用也显著降低^[26],表明这些化合物是经典阿片类药物治疗的非常有前途的替代品。

2.4 PZM21 PZM21 是一种基于结构指导的、计算机模型开发的 G 蛋白偏向性 μ 受体激动剂。Manglik 等^[30]将超过 300 万个化合物与 μ 受体的结构进行计算对接,靶向作用于 G 蛋白通路,并随后进行基于结构的优化,最终确定了具有独特化学结构的 PZM21;与经典阿片类药物相比,PZM21 靶毒性降低^[31]。通过高通量的细胞实验,证明 PZM21 是一种 G 蛋白偏向性、选择性的强效 μ 受体激动剂,具有最少的 β -arrestin 募集作用。热板实验能在较高级别的中枢神经系统(CNS)和脊髓伤害性回路中评估镇痛,可将小鼠行为反应分为情绪反应(CNS 介导)和反射性反应(脊髓介导),PZM21 仅对疼痛的情感成分具有剂量依赖性镇痛作用;在已知阿片类镇痛药中,这 2 种镇痛途径的分离是 PZM21 所特有的^[32]。在同等镇痛剂量下,PZM21 引起呼吸抑制和便秘等不良反应明显弱于吗啡,并且在小鼠中显示出更加持久的镇痛效果;但是在重复给药后,PZM21 仍会导致抗伤害耐受的发展和纳洛酮给药后戒断症状的发生^[33-35];提示 G 蛋白偏向性 μ 受体激动剂并未完全避免对阿片类药物的镇痛耐受、滥用。

2.5 哌啶类化合物 Schmid 等^[36]开发了一系列新的但结构相关的具有哌啶核心结构的化合物以全面评估偏倚程度对治疗窗口分离的作用。研究发现 μ 受体效力的结构起源于对分子的修饰,以产生具有更高 G 蛋白信号效力和更少 β -arrestin 2 募集的化

合物。在 C57BL/6J 小鼠模型中,利用 GTP- γ -S 结合测定及 cAMP 积累测定的方法,发现 SR-15098、SR-15099、SR-17018、SR-14969 和 SR-14968 都可促进 G 蛋白信号的优先转导,其中 SR-14969 和 SR-14968 表现出中度偏倚,SR-15098、SR-15099 和 SR-17018 则表现出高度偏倚。所有哌啶类 SR 化合物在全身给药后 1 h 内可透过血脑屏障进入大脑,在小鼠热伤害性实验中,与等抗伤害感受剂量的吗啡相比,SR 化合物产生的呼吸抑制最少,并具有更宽的治疗窗口。有研究评估了与 SR-17018 慢性治疗相关的神经化学变化,当小鼠长期给药时,SR-17018 在炎症疼痛模型及神经病理疼痛模型抗伤害疗效保持不变^[37],不会导致热板抗伤害感受耐受及导水管周围灰质受体脱敏^[38],且能够减缓小鼠对吗啡抗伤害耐受性的发展,有效抑制其戒断症状,同时恢复吗啡抗伤害反应性,在给药 3 d 后能够逆转小鼠的吗啡耐受^[39]。这一特性或许可用于治疗阿片类药物依赖的患者,恢复他们使用阿片类药物镇痛的敏感性。然而,Kudla 等^[39]还发现长期使用 SR 化合物治疗会产生成瘾性,导致身体依赖,并引起与 G 蛋白传导信号相关的奖励行为。但该类药物具有呼吸抑制的风险较小,逆转吗啡耐受,在多种疼痛模型中重复给药有效等优势,可能为临床治疗阿片类药物依赖和维持疼痛治疗效果方面提供一种更安全的方法。

2.6 YZJ-4729 YZJ-4729 是一种新型的 G 蛋白偏向性 μ 阿片受体激动剂,用于需要阿片类药物镇痛的成年患者的急性疼痛,该化合物的制备方法和医药用途已获得中国发明专利。临床前药理学研究显示,YZJ-4729 比 TRV130 具有更强的 G 蛋白偏向性,在小鼠热板实验及甩尾实验中都展现了显著的剂量依赖性镇痛作用,YZJ-4729 0.3 mg/kg 的镇痛效果与吗啡 4.5 mg/kg 和 TRV130 0.6 mg/kg 相当;采用等效镇痛剂量的 4 倍评估呼吸抑制作用,发现弱于吗啡和 TRV130。Ni 等^[40]进行了首次人体临床研究以考察 YZJ-4729 单次静脉给药后在中国健康受试者体内的药代动力学、安全性和耐受性,结果表明 YZJ-4729 酒石酸盐在整个试验过程中安全性和耐受性良好。这些临床研究结果提示我们 YZJ-4729 在疼痛管理领域可能是一个更安全、更可耐受的候选药物。目前,YZJ-4729 正在进行 II 期临床试验。

2.7 LPM3480392 LPM3480392 是一种完全偏向性 μ 受体激动剂,对 G 蛋白通路的选择性高于 β -arrestin 2,没有 β -arrestin 2 的募集活性。研究者通过对 TRV130 的改造和构效关系研究,设计合成了

一系列强效高偏向性 μ 受体激动剂。与 TRV130 相比,LPM3480392 表现出改善的体外偏向性激动作用,具有良好的血脑屏障穿透性及药代动力学特征,并产生有效的抗伤害作用,减少呼吸抑制^[41]。该课题组同时评价了 LPM3480392 的安全性,发现与其他阿片类药物相比,该药无免疫抑制作用,对大鼠未表现出明显的亚急性毒性^[42],且其对大鼠生育以及胚胎发育的影响很小^[43],具有良好的安全性。在临床前研究的基础上,Yang 等^[44]在健康中国男性志愿者中进行了 2 项 I 期研究发现,LPM3480392 0.6 mg/2 min 可在 10~30 min 内产生最大有效镇痛效果。该团队还发现,2.5 mg LPM3480392 优于 10.0 mg 吗啡的镇痛效果,且起效更快,具有良好的安全性,提示其有望成为急性疼痛管理的潜在治疗药物。目前也正在进行临床 II 期研究,以直接比较 LPM3480392 与吗啡自控镇痛给药在腹部手术后对中重度疼痛的镇痛疗效(CTR20222358)。该类化合物是完全偏向性 μ 受体激动剂,不募集 β -arrestin 2,长期使用是否会带来比部分偏向性激动剂更加安全的预后,如不产生镇痛耐受、依赖性等,仍有待于进一步探索。

3 总结与展望

μ 受体的偏向激动作用为开发高效安全的阿片类镇痛药提供了新思路,其在产生同等镇痛效果下,减少 β -arrestin 2 通路的激活,从而降低呼吸抑制等不良反应,为临床提供高效安全的镇痛新药;但是部分新型药物的重复使用仍能产生与传统阿片药物相似的耐受性及依赖性,我们仍需要在化学结构优化的基础上继续探寻避免耐受性、依赖性的,更加安全的阿片类药物。未来对 μ 受体偏向性激动作用的研究仍会继续进行。更多的研究应着眼于评估和比较该类阿片类药物和其他新型阿片类药物的相对有效性,在产生镇痛或其他治疗效益的同时减少耐受及滥用的风险,降低对免疫调节的影响等其他不良反应。

参考文献:

[1] Liu YH, Xiao SS, Yang HK, et al. Postoperative pain-related outcomes and perioperative pain management in China: a population-based study [J]. *Lancet Reg Health West Pac*, 2023, 39:100822.

[2] Webster LR, Markman J, Cone EJ, et al. Current and future development of extended-release, abuse-deterrent opioid formulations in the United States [J]. *Postgrad Med*, 2017, 129(1):102-110.

[3] Yu ZW, Jin S, Tian SM, et al. Morphine stimulates cervical cancer cells and alleviates cytotoxicity of chemotherapeutic drugs via opioid receptor-dependent and-independent mechanisms [J]. *Pharmacol*

Res Perspect, 2022, 10(5):e01016.

[4] Oh TK, Jeon JH, Lee JM, et al. Association of high-dose postoperative opioids with recurrence risk in esophageal squamous cell carcinoma: reinterpreting ERAS protocols for long-term oncologic surgery outcomes [J]. *Dis Esophagus*, 2017, 30(10):1-8.

[5] Wang Y, Zhuang YW, DiBerto JF, et al. Structures of the entire human opioid receptor family [J]. *Cell*, 2023, 186(2):413-427.

[6] Toll L, Bruchas MR, Calo' G, et al. Nociceptin/orphanin FQ receptor structure, signaling, ligands, functions, and interactions with opioid systems [J]. *Pharmacol Rev*, 2016, 68(2):419-457.

[7] Matthes HW, Maldonado R, Simonin F, et al. Loss of morphine-induced analgesia, reward effect and withdrawal symptoms in mice lacking the mu-opioid-receptor gene [J]. *Nature*, 1996, 383(6603):819-823.

[8] Dahan A, Sarton E, Teppema L, et al. Anesthetic potency and influence of morphine and sevoflurane on respiration in mu-opioid receptor knockout mice [J]. *Anesthesiology*, 2001, 94(5):824-832.

[9] Mori T, Shibasaki Y, Matsumoto K, et al. Mechanisms that underlie μ -opioid receptor agonist-induced constipation: differential involvement of μ -opioid receptor sites and responsible regions [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2013, 347(1):91-99.

[10] Raehal KM, Walker JK, Bohn LM. Morphine side effects in β -arrestin 2 knockout mice [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2005, 314(3):1195-1201.

[11] Stein C. Opioid receptors [J]. *Annu Rev Med*, 2016, 67:433-451.

[12] Bohn LM, Lefkowitz RJ, Gainetdinov RR, et al. Enhanced morphine analgesia in mice lacking beta-arrestin 2 [J]. *Science*, 1999, 286(5449):2495-2498.

[13] Bohn LM, Lefkowitz RJ, Caron MG. Differential mechanisms of morphine antinociceptive tolerance revealed in (β) arrestin-2 knock-out mice [J]. *J Neurosci*, 2002, 22(23):10494-10500.

[14] Bohn LM, Gainetdinov RR, Lin FT, et al. Mu-opioid receptor desensitization by β -arrestin-2 determines morphine tolerance but not dependence [J]. *Nature*, 2000, 408(6813):720-723.

[15] Connor M, Bagley EE, Chieng BC, et al. β -Arrestin-2 knockout prevents development of cellular μ -opioid receptor tolerance but does not affect opioid-withdrawal-related adaptations in single PAG neurons [J]. *Br J Pharmacol*, 2015, 172(2):492-500.

[16] DeWire SM, Yamashita DS, Rominger DH, et al. A G protein-biased ligand at the μ -opioid receptor is potently analgesic with reduced gastrointestinal and respiratory dysfunction compared with morphine [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2013, 344(3):708-717.

[17] Hill R, Sanchez J, Lemel L, et al. Assessment of the potential of novel and classical opioids to induce respiratory depression in mice [J]. *Br J Pharmacol*, 2023, 180(24):3160-3174.

[18] Singla N, Minkowitz HS, Soergel DG, et al. A randomized, Phase IIIb study investigating oliceridine (TRV130), a novel μ -receptor G-protein pathway selective (μ -GPS) modulator, for the management of moderate to severe acute pain following abdominoplasty [J]. *J Pain Res*, 2017, 10:2413-2424.

[19] 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.
- [20] Viscusi ER, Skobieranda F, Soergel DG, et al. APOLLO-1: a randomized placebo and active-controlled phase III study investigating oliceridine (TRV130), a G protein-biased ligand at the μ -opioid receptor, for management of moderate-to-severe acute pain following bunionectomy[J]. *J Pain Res*, 2019, 12:927-943.
- [21] Singla NK, Skobieranda F, Soergel DG, et al. APOLLO-2: a randomized, placebo and active-controlled phase III study investigating oliceridine (TRV130), a G protein-biased ligand at the μ -opioid receptor, for management of moderate to severe acute pain following abdominoplasty[J]. *Pain Pract*, 2019, 19(7):715-731.
- [22] Moss L, Hijma H, Demitrack M, et al. Neurocognitive effect of biased μ -opioid receptor agonist oliceridine, a utility function analysis and comparison with morphine[J]. *Anesthesiology*, 2023, 139(6):746-756.
- [23] Brzezinski M, Hammer GB, Candiotti KA, et al. Low incidence of opioid-induced respiratory depression observed with oliceridine regardless of age or body mass index; exploratory analysis from a phase 3 open-label trial in postsurgical pain[J]. *Pain Ther*, 2021, 10(1):457-473.
- [24] Altarifi AA, David B, Muchhala KH, et al. Effects of acute and repeated treatment with the biased mu opioid receptor agonist TRV130 (oliceridine) on measures of antinociception, gastrointestinal function, and abuse liability in rodents [J]. *J Psychopharmacol*, 2017, 31(6):730-739.
- [25] Austin Zamarripa C, Edwards SR, Qureshi HN, et al. The G-protein biased mu-opioid agonist, TRV130, produces reinforcing and antinociceptive effects that are comparable to oxycodone in rats [J]. *Drug Alcohol Depend*, 2018, 192:158-162.
- [26] Crowley RS, Riley AP, Sherwood AM, et al. Synthetic studies of neoclerodane diterpenes from *Salvia divinorum*; identification of a potent and centrally acting μ opioid analgesic with reduced abuse liability[J]. *J Med Chem*, 2016, 59(24):11027-11038.
- [27] Groer CE, Tidgewell K, Moyer RA, et al. An opioid agonist that does not induce mu-opioid receptor; arrestin interactions or receptor internalization[J]. *Mol Pharmacol*, 2007, 71(2):549-557.
- [28] Lamb K, Tidgewell K, Simpson DS, et al. Antinociceptive effects of herkinorin, a MOP receptor agonist derived from salvinorin A in the formalin test in rats; new concepts in mu opioid receptor pharmacology; from a symposium on new concepts in mu-opioid pharmacology[J]. *Drug Alcohol Depend*, 2012, 121(3):181-188.
- [29] Xu H, Partilla JS, Wang XY, et al. A comparison of noninternalizing (herkinorin) and internalizing (DAMGO) mu-opioid agonists on cellular markers related to opioid tolerance and dependence[J]. *Synapse*, 2007, 61(3):166-175.
- [30] 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.
- [31] Ma MJ, Sun JL, Li MH, et al. Synthesis and evaluation of novel biased μ -opioid-receptor (μ OR) agonists[J]. *Molecules*, 2019, 24(2):259.
- [32] Li CA, Sugam JA, Lowery-Gionta EG, et al. Mu opioid receptor modulation of dopamine neurons in the periaqueductal gray/dorsal raphe; a role in regulation of pain[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2016, 41(8):2122-2132.
- [33] Hill R, Disney A, Conibear A, et al. The novel μ -opioid receptor agonist PZM21 depresses respiration and induces tolerance to antinociception[J]. *Br J Pharmacol*, 2018, 175(13):2653-2661.
- [34] Kudla L, Bugno R, Skupio U, et al. Functional characterization of a novel opioid, PZM21, and its effects on the behavioural responses to morphine[J]. *Br J Pharmacol*, 2019, 176(23):4434-4445.
- [35] Ding HP, Kiguchi N, Perrey DA, et al. Antinociceptive, reinforcing, and pruritic effects of the G-protein signalling-biased mu opioid receptor agonist PZM21 in non-human Primates[J]. *Br J Anaesth*, 2020, 125(4):596-604.
- [36] Schmid CL, Kennedy NM, Ross NC, et al. Bias factor and therapeutic window correlate to predict safer opioid analgesics[J]. *Cell*, 2017, 171(5):1165-1175. e13.
- [37] Pantouli F, Grim TW, Schmid CL, et al. Comparison of morphine, oxycodone and the biased MOR agonist SR-17018 for tolerance and efficacy in mouse models of pain [J]. *Neuropharmacology*, 2021, 185:108439.
- [38] Grim TW, Schmid CL, Stahl EL, et al. A G protein signaling-biased agonist at the μ -opioid receptor reverses morphine tolerance while preventing morphine withdrawal [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2020, 45(2):416-425.
- [39] Kudla L, Bugno R, Podlowska S, et al. Comparison of an addictive potential of μ -opioid receptor agonists with G protein bias; behavioral and molecular modeling studies [J]. *Pharmaceutics*, 2021, 14(1):55.
- [40] Ni YF, Gao HY, Ouyang W, et al. Pharmacokinetics, metabolite profiling, safety and tolerability of YZJ-4729 tartrate, a novel G protein-biased μ -opioid receptor agonist, in healthy Chinese subjects[J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14:1295319.
- [41] Yang YF, Wang YH, Zuo AX, et al. Synthesis, biological, and structural explorations of a series of μ -opioid receptor (MOR) agonists with high G protein signaling bias[J]. *Eur J Med Chem*, 2022, 228:113986.
- [42] Ye L, Li CM, Jiang WL, et al. Subacute toxicity evaluations of LPM3480392 in rats, a full μ -opioid receptor biased agonist[J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14:1218380.
- [43] Liu B, Chen HY, Li CM, et al. Reproductive and developmental toxicity assessments of LPM3480392, a novel mu opioid receptor biased agonist in rats[J]. *Reprod Toxicol*, 2023, 119:108403.
- [44] Yang DD, Wang JY, Ruan ZR, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety of LPM3480392 in two phase I clinical trials in healthy Chinese male subjects[J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2023, 133(5):592-602.

收稿日期:2024-06-24 修回日期:2024-11-24

本文编辑:程春开