

主编论坛



张红星,医学博士,教授,博士生导师,徐州医科大学麻醉学院副院长,“长江学者奖励计划”青年长江学者(双聘期),江苏省双创团队领军人才,江苏省双创人才,江苏省特聘教授,江苏省杰出青年基金获得者。从事“疼痛与精神疾病的神经生物学机制”和“全麻药物的脑机制”研究,主持国家自然科学基金项目4项、省级项目7项,荣获江苏省科学技术奖二等奖2项。担任中国医药教育协会围术期医学分会副主任委员、中国药理学会麻醉药理学分会青年委员会副主任委员、中国药物滥用防治协会理事、中国药学会麻醉药物专业委员会委员、中国神经科学学会麻醉与脑功能分会青年委员、中华医学会麻醉学分会麻醉生理与生命科学学组青年委员、江苏省神经科学学会理事、江苏省疼痛学会青年委员等学术职务。

镇痛药物研发的潜在方向

葛婷^{1,2,3},张红星^{1,2,3*}

(1. 江苏省麻醉学重点实验室,江苏 徐州 221004;2. 江苏省麻醉与镇痛应用技术重点实验室,江苏 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,江苏 徐州 221004)

摘要:生理状态下,疼痛是一种保护性反应,可使机体免受更严重的伤害,有利于物种生存。病理状态下,疼痛作为一种常见的疾病/症状,严重影响患者的生活质量。近年来,疼痛机制研究与镇痛药物研发取得了重要进展,但仍存在许多问题和挑战。本研究旨在系统性梳理该领域的历史经验,展望未来发展方向,以期将疼痛机制研究和镇痛药物研发工作推向更高层次。

关键词:疼痛;镇痛;非阿片类镇痛;疼痛非易感;共病;人工智能;传统医学

中图分类号:R614 文献标志码:A 文章编号:2096-3882(2024)02-0079-08

DOI:10.3969/j.issn.2096-3882.2024.02.001

Potential directions for the development of anesthetic agents

GE Ting^{1,2,3}, ZHANG Hongxing^{1,2,3*}

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

Abstract: Pain is a protective response in physiological states, which protects the body from further harm and facilitates species survival. However, in pathological states, pain becomes a common disease/symptom significantly affecting the quality of life in patients. Recent years have seen great progress in understanding of pain mechanisms and the development of anesthetic agents, but a number of questions and challenges still remain. The current article is aimed to sys-

基金项目:国家自然科学基金(31970937,82271255);江苏省科技计划专项资金-重点研发计划社会发展项目(BE2023690);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(KYCX23_2998)

* 通信作者,E-mail:hongxing.zhang@xzhmu.edu.cn

tematically summarize the historical experience in this field and look forward to the future, in order to push the studies concerning pain mechanisms and the development of anesthetic agents to a much higher level.

Key words: pain; anesthetic; non-opioid analgesia; pain resilience; comorbidity; artificial intelligence; traditional medicine

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]。病理性疼痛已成为继心脑血管疾病、肿瘤之后第三大全球性公共卫生问题,严重影响人们的生命健康和生活质量。镇痛药物的研发成为重大的健康需求,疼痛的机制研究也成为科学研究的前沿挑战^[2]。人类在偶然间发现大麻、罂粟等植物具有强大的镇痛作用,从中提取出有效成分,解析这些成分的作用靶点,再基于靶点开发新的镇痛药物。随着生命科学研究技术的进步,一些新的理论和发展方向被提出,关于疼痛的新机制、新靶点和新药物不断涌现。随着学科交叉研究的不断深入,一些跨学科的理念和技术也助力推动着疼痛机制的研究和镇痛药物的研发。因此,有必要系统性梳理该领域的历史经验,展望未来发展方向,以期将疼痛机制研究和镇痛药物研发工作推向更高层次。

1 基于社会和临床实践的偶然发现

药物是治疗疼痛最原始,也是最常用的方法。然而,人类历史上出现的镇痛物质大多数是在社会实践中偶然发现的,而非科学研究的成果。3 500 多年前,古埃及人就使用大麻、罂粟等植物止痛。1805 年,德国药剂师 Sertürner 从阿片提取物中分离出吗啡。1962 年中国学者邹刚和张昌绍研究发现,将微量吗啡注射到中脑导水管周围灰质可以产生镇痛效应,从此开启了内源性阿片镇痛系统和痛觉下行抑制系统研究的序幕。在 20 世纪 70 年代至 80 年代,大量研究证实了内源性痛觉下行抑制系统的存在,也发现机体存在阿片受体和内源性阿片肽。此外,3 500 多年前,苏美尔人和埃及人用柳树皮作为药物缓解疼痛和炎症^[3]。1897 年 Felix Hoffmann 合成了乙酰水杨酸,即阿司匹林。直到 1971 年,人们才发现非甾体抗炎药主要通过抑制前列腺素 (prostaglandins, PGs) 的产生来发挥作用。

随着科学技术的不断进步,人类开始从临床实践中发现新的镇痛药物。例如,卡马西平和苯妥英钠等抗癫痫药物对神经病理性疼痛具有明显的疗效^[4]。三环类抗抑郁药物丙米嗪能够缓解神经病

理性疼痛^[5]。全麻药物氯胺酮是一种非巴比妥类静脉麻醉药,在小儿眼科手术中观察到具有镇痛作用^[6]。

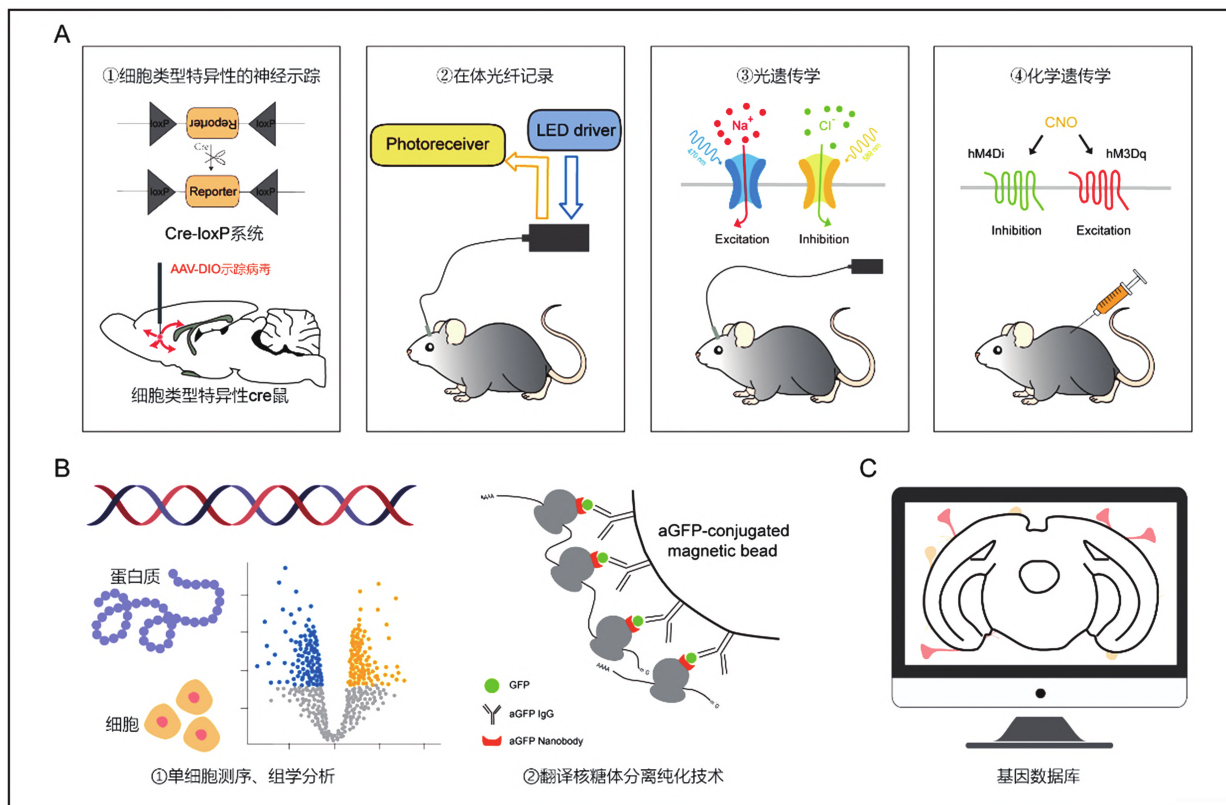
这些证据提示,基于社会和临床实践的偶然发现仍然是发现镇痛药物的一个重要途径。

2 基于病理学机制研究的镇痛药物研发

目前,临床使用的大多数药物其镇痛作用的发现早于其作用靶点的发现。随着神经科学和药理学研究的推进,越来越多基于新靶点的镇痛药物被开发出来。比如,1988 年降钙素基因相关肽 (CGRP) 被发现参与偏头痛的病理生理过程,2016 年首个靶向作用于 CGRP 受体的全人源单克隆抗体药物依瑞奈尤单抗 (erenumab) 被克隆出来,并于 2018 年获 FDA 批准上市,成为全球首个针对 CGRP 受体的抗体药物^[7-8]。依瑞奈尤单抗在预防性治疗偏头痛方面的功效得到多项临床指南认可,2022 年其全球销售额已突破 6 亿美元。

随着现代科学技术的快速发展,神经科学领域形成了基于“机制研究—成药靶点—药物研发”的成熟策略。科学家们通过特异性的观察与干预技术(如细胞类型特异性的神经示踪、在体光纤记录、化学遗传与光遗传学等技术),发现了很多参与调控疼痛与镇痛的神经结构^[9-10];采用细胞类型特异性的分子筛选技术(如单细胞测序、各种组学分析、翻译核糖体分离纯化技术等),发现了大量靶点分子及其干预化合物或药物,尤其是针对离子通道和膜受体、具有成药潜能的化合物^[11-12]。此外,一些开放的基因数据库为筛选成药靶点提供了巨大的便利,如 GENSAT database, Gene Ontology browser database 和 Allen Brain Atlas database 等^[13](图 1)。

综上,借助高度特异性的现代神经科学与分子生物学技术,通过疼痛机制研究发现新靶点及其相关的干预药物,是镇痛药物研发领域的一个重要发展方向。值得注意的是,基于靶点的药物研发存在转化失败较多的情况^[14],原因可能是实验动物和人类之间的物种差异以及动物模型自身的问题。



A. 特异性的观察与干预技术(如细胞类型特异性的神经示踪、在体光纤记录、化学遗传与光遗传学等);B. 细胞类型特异性的分子筛选技术(如单细胞测序、各种组学分析、翻译核糖体分离纯化技术等);C. 开放的基因数据库(如 GENSAT database, Gene Ontology browser database 和 Allen Brain Atlas database 等)

图 1 基于病理学机制研究的镇痛药物研发技术

3 基于阿片类药物“镇痛作用-不良反应分离机制”的药物研发

阿片类药物是治疗中重度疼痛最有效的药物。自世界卫生组织颁布癌痛三阶梯治疗原则以来,基于阿片类药物的镇痛方案已成为全球范围内重要的镇痛方式。然而,阿片类药物存在严重的不良反应,例如呼吸抑制、潜在药物依赖/戒断反应等^[15]。同时,阿片类药物滥用也造成了严重的社会问题,例如非正常死亡、贩毒、犯罪等^[16]。因此,将阿片类药物的镇痛作用与不良反应分离已成为镇痛药物研发领域的热点和难点问题^[17]。

在过去的一个多世纪里,科学家们尝试多种策略来研究阿片类药物产生镇痛作用和不良反应的机制^[18]。19 世纪末,一些制药公司通过改变吗啡等经典阿片类药物的结构开发了一些新型镇痛药物,比如海洛因和芬太尼等^[19]。近二三十年来,科学家们尝试从分子水平分离阿片类药物镇痛作用和不良反应的靶点。例如,研究显示偏向性激动剂(如

TRV130、YZJ-4729 和 SHR8554)在激活 μ 受体的同时,还通过抑制受体的负性信号通路 β -arrestin2 增强阿片类药物的镇痛作用^[20-22]。一些多功能配体药物(例如胆囊收缩素)在激活 μ 受体的同时,通过激活或抑制一些细胞内分子级联反应抑制阿片类药物相关的不良反应^[23]。基于这些成果,通过筛选特异性针对 μ 受体下游分子信号通路的激动剂,可能会发现类似阿片类药物的镇痛药物。还有一些研究通过寻找 μ 阿片受体的多功能配体来降低或消除阿片类镇痛药物的不良反应,这些多功能配体在激活阿片受体的同时能拮抗产生不良反应的受体系统。基于多功能配体的研究已有相关药物进入临床,比如兼具 μ 阿片受体激动作用和去甲肾上腺素/五羟色胺再摄取抑制作用的他喷他多和曲马多^[24]。

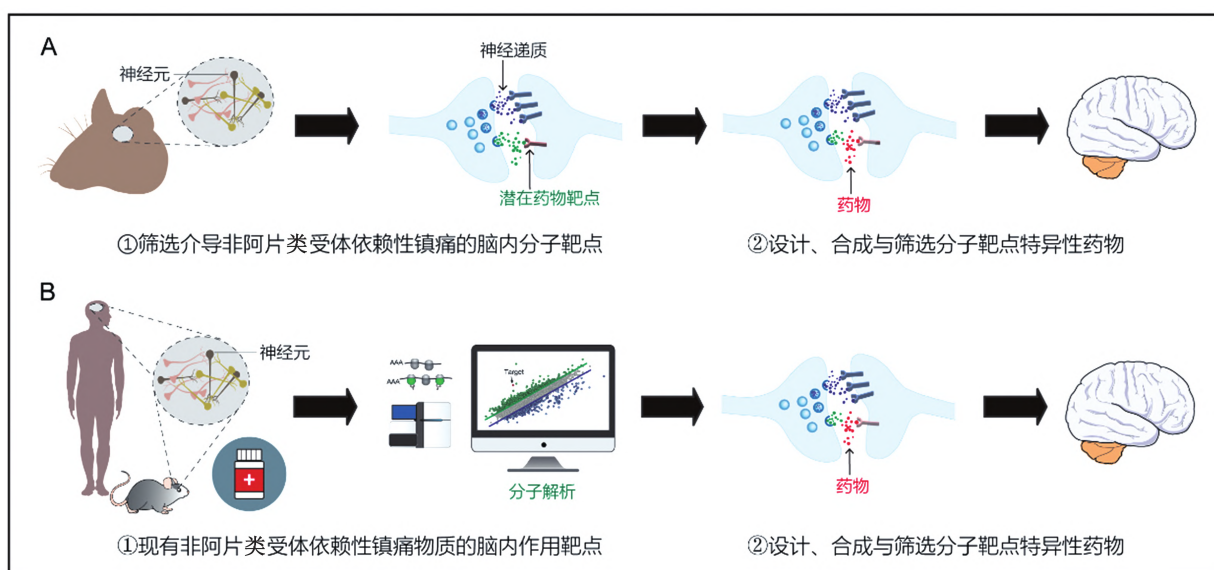
上述证据提示,将阿片类药物镇痛作用和不良反应分离,可能是降低或消除其不良反应、研发新一代镇痛药物的重要方向。

4 基于非阿片类受体依赖性机制的镇痛药物研发

如上所述,阿片类药物具有强大的镇痛作用,同时也有诸多不良反应和恶劣的社会效应。近年来,除了针对“镇痛作用-不良反应分离机制”的靶点筛选与药物研发之外,非阿片类受体依赖性镇痛药物的研发也成为科学研究的热点。疼痛与镇痛领域专家 Clifford Woolf 教授曾多次发文指出,非阿片类受体依赖性镇痛是未来镇痛药物研发的时代需求。美国国立卫生研究院(NIH)把非阿片类受体依赖性镇痛药物的研发列为优先资助方向,美国政府也加大了针对相关研究的投入^[25]。我们实验室也发现了

一些介导非阿片类镇痛的新型神经回路,例如丘脑室旁核-伏隔核回路^[26]。

现有研究提示,可以通过以下两种研究策略开发非阿片类受体依赖性镇痛药物^[27]。第一,通过先进的神经生物学技术,发现介导非阿片类受体依赖性镇痛的脑内细胞或环路基础,通过单细胞测序或分子解析技术筛选潜在的分子靶点,尤其是离子通道和膜受体,进而设计、合成、筛选并验证针对相关靶点的化合物^[26]。第二,发现已知非阿片类受体依赖性镇痛物质(比如神经降压素等)的作用靶点,然后针对相关靶点开发新的干预化合物或药物^[28](图2)。



A. 发现介导非阿片类受体依赖性镇痛的脑内细胞或环路基础,筛选环路和细胞特异性分子靶点,然后设计、筛选针对相关靶点的药物;B. 发现已知非阿片类受体依赖性镇痛物质的作用靶点,然后针对相关靶点开发新的药物

图2 基于非阿片类受体依赖性机制的镇痛药物研发策略

面对着迫切的社会需求,依靠稳定的研发投入和成熟的研究策略,非阿片类受体依赖性镇痛药物研发将成为一个非常有前景的新型镇痛药物研发方向。

5 基于疼痛个体差异的镇痛理念创新与镇痛药物研发

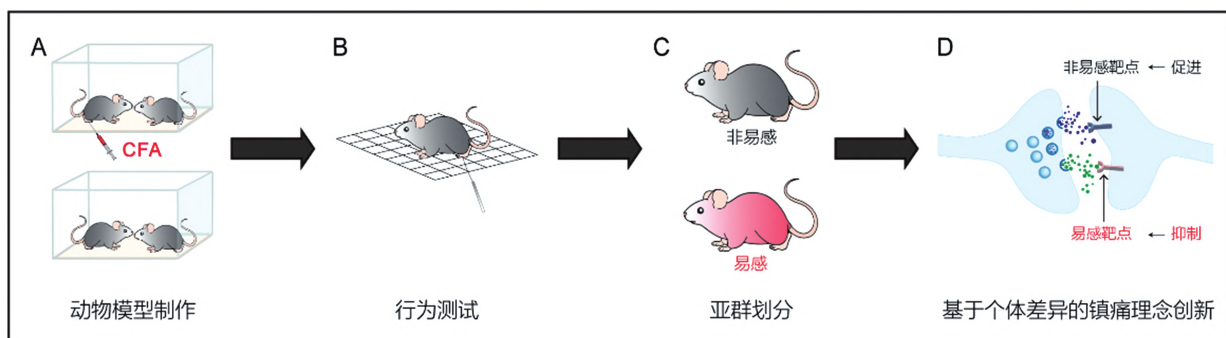
疼痛是机体对组织损伤和潜在组织损伤的感觉和情感体验,存在明显的个体差异。疼痛刺激的个体经历较强,表现出较低的负性情绪和疼痛相关的功能障碍是对疼痛的非易感,反之则是对疼痛的易感^[29]。生理条件下,同等强度的机械刺激在部分健康志愿者身上引起轻度疼痛(疼痛非易感),而在有

些志愿者身上则引起剧烈的疼痛(疼痛易感)^[30]。病理条件下也存在类似的现象,比如罹患遗传性红斑肢痛症的患者多数会有剧烈的疼痛症状(疼痛易感),而部分患者的疼痛症状则较轻(疼痛非易感)^[31]。

疼痛个体差异的存在,会增加疼痛治疗的难度,带来“镇痛不足”或者“过度镇痛”等医疗问题。同时,研究疼痛个体差异的机制,也为镇痛药物的研发带来新的机遇。疼痛个体差异可能是未来疼痛与镇痛领域的一个重要研究方向,将促进镇痛新理念的产生。基于疼痛易感机制的研究将发现更加精准的镇痛靶点,开发更加精准的镇痛药物;基于疼痛非易感机制的研究将开辟疼痛与镇痛研究的新领域,发

现基于促进非易感机制的镇痛靶点,开发基于崭新理念的镇痛药物^[32-33]。一旦确定介导疼痛易感或非易感的神经结构,便可采用上述的“机制研究—

成药靶点—药物研发”策略,开发高度特异性的镇痛药物(图3)。



A、B. 构建疼痛个体差异的动物模型,通过行为学测试划分疼痛易感与非易感亚群。C、D. 基于疼痛易感机制的镇痛靶点可以开发更加精准的镇痛药物;基于疼痛非易感机制的镇痛靶点可以开发促进非易感机制的镇痛药物

图3 基于疼痛个体差异的镇痛理念与镇痛药物研发策略

因此,了解疼痛感觉易感与非易感的机制,不仅有助于开发针对疼痛差异性个体的治疗药物和方法,也有利于通过对抗易感机制和促进非易感机制,开创全新的镇痛理念。

6 基于学科交叉新视角的镇痛机制研究与镇痛药物研发

随着生物学技术的不断发展,一些跨学科的视角为疼痛机制的研究与镇痛药物的研发提供了新的方向。疼痛状态下,中枢神经系统与周围免疫系统之间的相互作用为治疗疼痛提供了新的方向——疼痛与镇痛的神经免疫学^[34]。近二十年来的研究提示,机体的固有免疫、适应性免疫、脑膜免疫、肠道微生物及特异性镇痛因子都参与镇痛^[35],为镇痛药物的研发提供了新的思路。表观遗传学是指基因表达发生可遗传的改变而DNA序列没有改变,即表型改变而基因型未变。越来越多的证据提示,DNA甲基化、组蛋白修饰、非编码RNA等表观遗传学修饰并参与疼痛与镇痛过程,为镇痛药物的研发提供了新的靶点和视角^[36-37]。高分辨率的影像学手段使实时观察疼痛相关脑结构的功能变化成为可能,也为疼痛的治疗提供了新的干预靶点和评价指标^[38]。影像学研究发现的疼痛与镇痛相关的神经结构,可为一些疼痛治疗策略提供直接的脑区靶点(如深部脑刺激)^[39],同时也为基础研究提供了潜在靶点,使得基于这些靶点的镇痛策略研发成为可能。

先进的实验技术带来了生物医学数据的指数型增长,为基于崭新机制的药物研发提供了基础性信息。基于这些信息建立综合性数据库已成为未来药

物研发的基础性需求。目前已建成的疼痛特异性化学基因组学知识库(PainCKB),存档了272个镇痛药,84个疼痛相关靶点,207个可用的3D晶体或冷冻电镜结构,以及234 662个用于这些靶蛋白的化学制剂。结合机器学习,PainCKB作为一个镇痛药物研发的基础平台可以用于发现新的镇痛靶点和新的镇痛药物^[40]。此外,人工智能技术的出现,也促进了新药研发的革命。人工智能技术能在短时间内从药物研发所产生的海量复杂数据中提取目标性的信息,包括靶点识别、化合物筛选、先导物产生和优化、药物响应和协同作用预测、从头药物设计和药物再利用等^[41]。

总之,学科交叉的不断深入,为疼痛与镇痛的机制研究、靶点发现与镇痛药物研发提供新的方向。

7 基于疼痛共病机制的镇痛药物研发

长时间慢性疼痛常伴随一些继发性共病症状,比如焦虑、抑郁、认知偏差、药物滥用和睡眠障碍等^[42-45]。同样,一些神经精神疾病也会引起躯体感觉障碍,包括疼痛感觉。疼痛感觉常常与上述共病症状相互伴随,相互影响,使疼痛的病理机制和治疗更加复杂。例如,近期的基础研究发现,长时间的慢性炎症性疼痛可以诱发抑郁样症状,形成共病状态;这种共病状态下的疼痛,除了原发的感觉性疼痛,还包含抑郁相关的情感性疼痛;而感觉性疼痛与情感性疼痛的神经机制并不相同^[46]。这一结果提示,慢性疼痛状态下,疼痛感觉的机制更为复杂,其治疗除了传统意义上的镇痛,还应该考虑同时祛除情感性疼痛成分。这一发现为疼痛-抑郁共病状态下的疼痛

神经机制研究和相关的药物研发与临床治疗提供了新的方向。此外,共病状态下的疼痛机制研究(无论疼痛作为原发性症状,还是作为继发性症状的共病状态)将为镇痛药物的研发提供新的、更为全面的视角。

另外,慢性疼痛和抑郁症等情感障碍在介观和微观层面均共用多种脑机制。编码疼痛的脑结构也参与抑郁症相关症状的调控,例如腹侧背盖区、伏隔核、前额叶皮质等^[47-49]。一些分子同时参与疼痛与情感障碍的调控,比如脑源性神经营养因子^[50-51]。这些常与慢性疼痛共病的临床疾病/症状的机制研究将为疼痛的机制研究和药物研发提供重要启示。临床实践也证实,一些抗抑郁药物有助于缓解慢性疼痛症状,如加巴喷丁和普瑞巴林等^[52]。

因此,深入了解疼痛共病状态,有助于全面理解疼痛的表型(感觉成分+情感成分),研发更具针对性的镇痛策略。研究疼痛相关共病症状,可为疼痛的治疗提供新的潜在靶点。

8 基于中医学的镇痛策略研发

中医学认为,疼痛的发病机制是“不通则痛”和“不荣则痛”,病因多为气滞、血瘀、寒凝、血虚、津亏等,治疗时应注重行气止痛、散寒止痛、活血化瘀止痛、补益止痛等。中药治疗疼痛的历史悠久,且很多方剂沿用至今。东汉时期,《伤寒杂病论》就记载芍药甘草汤具有养血敛阴、柔肝缓急止痛的功效,适用于多种疼痛症状。据清代《医方集解》记载,九味羌活汤具有祛邪通络止痛的作用,适用于治疗外感风寒、湿邪兼内热的头颈强痛和全身肌体酸痛;金锁固精丸可以补肾涩精,用于治疗肾虚引起的腰痛耳鸣等症状。目前,临床上用于疼痛治疗的中药复方或联合西药疗效好,不良反应少,但具体机制尚不完全清楚。

研究发现,中药的某些有效成分可以通过增加中枢系统儿茶酚胺的含量、激活阿片受体、抑制 γ -氨基丁酸受体的表达、增加内源性镇痛物质释放等方式发挥镇痛作用^[53-54]。此外,针灸治疗已被广泛用于缓解多种疼痛,比如偏头痛、内脏痛、颈肩痛、腰痛等^[55]。研究发现,阿片肽、谷氨酸、5-羟色胺和胆囊收缩素等信号分子有助于介导针灸镇痛^[56]。

因此,采用先进的现代神经科学技术,揭示中医药镇痛的机制与靶点,开发针对相关靶点的新药物,也将是未来镇痛药物研发的一个重要方向。

9 其他

在社会和临床实践中,一些物理疗法(如按摩、太极、瑜伽)和社会认知行为疗法治疗疼痛效果显著^[57]。近年来基础与临床研究也提示,声、光、电、磁等也有利于缓解疼痛。解析这些策略背后的潜在机制与靶点也将为开发新的镇痛药物提供方向^[58-59]。

10 结论与展望

镇痛药物研发是全球性的重大健康需求。寻找新的镇痛靶点、研发基于新靶点的镇痛药物是当前国际前沿科学问题,也是疼痛临床治疗所面临的重大挑战。本文系统梳理了目前疼痛机制研究与镇痛药物研发的潜在方向。除了传统的基于社会 and 临床实践的偶然发现以及病理机制的研发等镇痛药物研发策略之外,本文提出:非阿片受体依赖性镇痛可能是未来镇痛药物研发的一个热点方向;基于疼痛个体差异的研究可以为疼痛的治疗提供更加精准的干预靶点(基于疼痛易感的靶点)以及崭新的研究方向与镇痛理念(促进非易感机制)。此外,学科的交叉融合与人工智能工具的应用是镇痛药物研发未来的发展趋势;中医学和前沿的基础研究成果也为新型镇痛药物研发提供了新的方向。然而,上述研究仍然存在诸多挑战,比如疼痛个体差异动物模型的构建、表观遗传学机制的特异性、人源性疼痛样本库和基因数据库的建立、传统医学作用机制的解析等。此外,未来镇痛药物的研发包括但不仅局限于上述几个方面。镇痛药物研发需要不同背景的研究者,基于不同的研发目的,从不同的角度,采用不同的策略开展系统的机制研究以及靶点和药物的筛选和验证。

参考文献:

- [1] Raja SN, Carr DB, Cohen M, et al. The revised IASP definition of pain: concepts, challenges, and compromises [J]. Pain, 2020, 161(9):1976-1982.
- [2] 曹君利,董海龙,方向明,等. 麻醉学亟待解决的十大科学问题 [J]. 中华麻醉学杂志, 2018, 38(1):4-7.
- [3] Montinari MR, Minelli S, De Caterina R. The first 3500 years of aspirin history from its roots - A concise summary [J]. Vascul Pharmacol, 2019, 113:1-8.
- [4] Jensen TS. Anticonvulsants in neuropathic pain: rationale and clinical evidence [J]. Eur J Pain, 2002, 6 (Suppl A):61-68.
- [5] Kremer M, Salvat E, Muller A, et al. Antidepressants and gabapentinoids in neuropathic pain: Mechanistic insights [J].

- Neuroscience,2016,338:183-206.
- [6] Zanos P, Moaddel R, Morris PJ, et al. Ketamine and ketamine metabolite pharmacology: Insights into therapeutic mechanisms [J]. *Pharmacol Rev*,2018,70(3):621-660.
- [7] Russo AF, Hay DL. CGRP physiology, pharmacology, and therapeutic targets:migraine and beyond [J]. *Physiol Rev*,2023,103(2):1565-1644.
- [8] Markham A. Erenumab:First global approval [J]. *Drugs*,2018,78(11):1157-1161.
- [9] Zhou W, Ye C, Wang H, et al. Sound induces analgesia through corticothalamic circuits [J]. *Science*,2022,377(6602):198-204.
- [10] Gu X, Zhang YZ, O' Malley JJ, et al. Neurons in the caudal ventrolateral medulla mediate descending pain control [J]. *Nat Neurosci*,2023,26(4):594-605.
- [11] Grandi FC, Baskar R, Smeriglio P, et al. Single-cell mass cytometry reveals cross-talk between inflammation-dampening and inflammation-amplifying cells in osteoarthritic cartilage [J/OL]. *Sci Adv*,2020,6(11):eaay5352.
- [12] 李心怡,林生,林怡,等. 基于代谢组学探究豨茛方治疗神经性病理性疼痛的镇痛机制(英文)[J]. *中医科学杂志(英文)*,2023,10(4):448-460,524.
- [13] Schneeberger M, Brice NL, Pellegrino K, et al. Pharmacological targeting of glutamatergic neurons within the brainstem for weight reduction [J]. *Nat Metab*,2022,4(11):1495-1513.
- [14] Woolf CJ. Capturing novel non-opioid pain targets [J]. *Biol Psychiatry*,2020,87(1):74-81.
- [15] Eisenstein M. Treading the tightrope of opioid restrictions [J]. *Nature*,2019,573(7773):S13-S15.
- [16] DeWeerd S. Tracing the US opioid crisis to its roots [J]. *Nature*,2019,573(7773):S10-S12.
- [17] Olson KM, Lei W, Keresztes A, et al. Novel molecular strategies and targets for opioid drug discovery for the treatment of chronic pain [J]. *Yale J Biol Med*,2017,90(1):97-110.
- [18] 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.
- [19] Stanley TH. The fentanyl story [J]. *J Pain*,2014,15(12):1215-1226.
- [20] 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.
- [21] Ni Y, Gao H, 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/OL]. *Front Pharmacol*,2023,14:1295319.
- [22] Shi R, Chai Y, Feng H, et al. Study of the mass balance, biotransformation and safety of [14 C]SHR8554, a novel μ -opioid receptor injection, in healthy Chinese subjects [J/OL]. *Front Pharmacol*,2023,14:1231102.
- [23] Hou Y, Zou G, Wang X, et al. Coordinated activity of a central pathway drives associative opioid analgesic tolerance [J/OL]. *Sci Adv*,9(6):eabo5627.
- [24] Dart RC, Cicero TJ, Surratt HL, et al. Assessment of the abuse of tapentadol immediate release: the first 24 months [J]. *J Opioid Manag*,2012,8(6):395-402.
- [25] Grosser T, Woolf CJ, FitzGerald GA. Time for nonaddictive relief of pain [J]. *Science*,2017,355(6329):1026-1027.
- [26] Zhang G, Cui M, Ji R, et al. Neural and molecular investigation into the paraventricular thalamic-nucleus accumbens circuit for pain sensation and non-opioid analgesia [J/OL]. *Pharmacol Res*,2023,191:106776.
- [27] 艾琳,韩奕,季然,等. 疼痛治疗及镇痛靶点的研究进展 [J]. *中国疼痛医学杂志*,2023,29(7):484-494.
- [28] Neubert MJ, Kincaid W, Heinricher MM. Nociceptive facilitating neurons in the rostral ventromedial medulla [J]. *Pain*,2004,110(1-2):158-165.
- [29] Karoly P, Ruehlman LS. Psychological "resilience" and its correlates in chronic pain: findings from a national community sample [J]. *Pain*,2006,123(1-2):90-97.
- [30] Tu Y, Zhang B, Cao J, et al. Identifying inter-individual differences in pain threshold using brain connectome: a test-retest reproducible study [J/OL]. *Neuroimage*,2019,202:116049.
- [31] Meijer IA, Vanasse M, Nizard S, et al. An atypical case of SCN9A mutation presenting with global motor delay and a severe pain disorder [J]. *Muscle Nerve*,2014,49(1):134-138.
- [32] 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.
- [33] 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.
- [34] Sawicki CM, Humeidan ML, Sheridan JF. Neuroimmune interactions in pain and stress: An interdisciplinary approach [J]. *Neuroscientist*,2021,27(2):113-128.
- [35] Fiore NT, Debs SR, Hayes JP, et al. Pain-resolving immune mechanisms in neuropathic pain [J]. *Nat Rev Neurol*,2023,19(4):199-220.
- [36] Zhang Z, Cai YQ, Zou F, et al. Epigenetic suppression of GAD65 expression mediates persistent pain [J]. *Nat Med*,2011,17(11):1448-1455.
- [37] 潘志强,曹君利. 疼痛的表现遗传调控机制及镇痛药物研发的新靶点 [J]. *药学进展*,2017,41(5):330-339.
- [38] Wager TD, Atlas LY, Lindquist MA, et al. An fMRI-based neurologic signature of physical pain [J]. *N Engl J Med*,2013,368(15):1388-1397.
- [39] Abdallat M, Saryyeva A, Blahak C, et al. Centromedian-parafascicular and somatosensory thalamic deep brain stimulation for treatment of chronic neuropathic pain: A contemporary series of 40 patients [J/OL]. *Biomedicine*,2021,9(7):731.
- [40] Feng Z, Chen M, Shen M, et al. Pain-CKB, a pain-domain-specific chemogenomics knowledgebase for target identification and systems pharmacology research [J]. *J Chem Inf Model*,

- 2020,60(10):4429-4435.
- [41] Vatansever S, Schlessinger A, Wacker D, et al. Artificial intelligence and machine learning-aided drug discovery in central nervous system diseases: State-of-the-arts and future directions [J]. *Med Res Rev*, 2021, 41(3):1427-1473.
- [42] Wang D, Pan X, Zhou Y, et al. Lateral septum-lateral hypothalamus circuit dysfunction in comorbid pain and anxiety [J]. *Mol Psychiatry*, 2023, 28(3):1090-1100.
- [43] Ji YW, Shen ZL, Zhang X, et al. Plasticity in ventral pallidal cholinergic neuron-derived circuits contributes to comorbid chronic pain-like and depression-like behaviour in male mice [J/OL]. *Nat Commun*, 2023, 14(1):2182.
- [44] Zhang Y, Feng J, Ou C, et al. AQP4 mitigates chronic neuropathic pain-induced cognitive impairment in mice [J/OL]. *Behav Brain Res*, 2023, 440:114282.
- [45] Sun H, Li Z, Qiu Z, et al. A common neuronal ensemble in nucleus accumbens regulates pain-like behaviour and sleep [J/OL]. *Nat Commun*, 2023, 14(1):4700.
- [46] Zhou W, Jin Y, Meng Q, et al. A neural circuit for comorbid depressive symptoms in chronic pain [J]. *Nat Neurosci*, 2019, 22(10):1649-1658.
- [47] Zhang CK, Wang P, Ji YY, et al. Potentiation of the lateral habenula-ventral tegmental area pathway underlines the susceptibility to depression in mice with chronic pain [J]. *Sci China Life Sci*, 2024, 67(1):67-82.
- [48] Dong Y, Li Y, Xiang X, et al. Stress relief as a natural resilience mechanism against depression-like behaviors [J]. *Neuron*, 2023, 111(23):3789-3801, e6.
- [49] Dai W, Huang S, Luo Y, et al. Sex-specific transcriptomic signatures in brain regions critical for neuropathic pain-induced depression [J/OL]. *Front Mol Neurosci*, 2022, 15:886916.
- [50] Nguyen VT, Hill B, Sims N, et al. Brain-derived neurotrophic factor rs6265 (Val66Met) single nucleotide polymorphism as a master modifier of human pathophysiology [J]. *Neural Rege Res*, 2023, 18(1):102-106.
- [51] Wang CS, Kavalali ET, Monteggia LM. BDNF signaling in context: From synaptic regulation to psychiatric disorders [J]. *Cell*, 2022, 185(1):62-76.
- [52] Martínez T, Mariscal G, de la Rubia Ortí JE, et al. Efficacy and safety of pregabalin and gabapentin in spinal stenosis: a systematic review and meta-analysis [J/OL]. *Front Pharmacol*, 2023, 14:1249478.
- [53] Pu ZH, Peng C, Xie XF, et al. Alkaloids from the rhizomes of *Ligusticum striatum* exert antimigraine effects through regulating 5-HT1B receptor and c-Jun [J]. *J Ethnopharmacol*, 2019, 237:39-46.
- [54] Wu H, Wang P, Liu M, et al. A ¹H-NMR-Based metabonomic study on the anti-depressive effect of the total alkaloid of corydalis rhizoma [J]. *Molecules*, 2015, 20(6):10047-10064.
- [55] 庞莉娜, 陈小梅, 兰艳艳, 等. 基于自主神经调控途径探讨针刺镇痛的研究进展(英文) [J]. *针灸和草药(英文)*, 2023, 3(4):285-295.
- [56] Zhao ZQ. Neural mechanism underlying acupuncture analgesia [J]. *Prog Neurobiol*, 2008, 85(4):355-375.
- [57] Kozel G, Leary OP, Losee Y, et al. Trends in engagement with cognitive-behavioral therapy for chronic pain conditions after referral [J/OL]. *Transl Behav Med*, 2024, 14(3):179-186.
- [58] Smith TJ, Wang EJ, Loprinzi CL. Cutaneous electroanalgesia for relief of chronic and neuropathic pain [J]. *N Engl J Med*, 2023, 389(2):158-164.
- [59] Tang YL, Liu AL, Lv SS, et al. Green light analgesia in mice is mediated by visual activation of enkephalinergic neurons in the ventrolateral geniculate nucleus [J/OL]. *Sci Transl Med*, 2022, 14(674):eabq6474.

收稿日期:2024-01-12 修回日期:2024-02-06

本文编辑:郭昊