

离子通道型镇痛新靶点药物的研究进展

谢 琼, 郝敬来, 仇缀百*

(复旦大学药学院药物化学教研室, 上海 200032)

摘要: 新型离子通道及镇痛机理的发现, 为药学研究提供了大量镇痛新靶点, 包括河豚毒抗性- Na^+ (TTXr- Na^+) 通道阻滞剂、N-型 Ca^{2+} 通道阻滞剂、酸敏离子通道 (ASICs) 阻滞剂、烟碱型乙酰胆碱受体 (nAChRs) 激动剂、N-甲基-D-门冬氨酸 (NMDA) 受体拮抗剂、 γ -氨基丁酸 A 亚型 (GABA_A) 受体激动剂、P2X 受体拮抗剂和香草素受体 (VR) 调节剂。

关键词: 镇痛; 靶点; 离子通道; 激动剂; 拮抗剂; 阻滞剂; 综述

中图分类号: R971 **文献标识码:** A **文章编号:** 1001-8255(2004)05-0304-07

现有药物对于难以控制的疼痛, 尤其是慢性及神经性疼痛疗效不显著。近年来随着生物信息学、

分子药理学和分子生物学技术的发展, 发现了一些作用于疼痛信息传递过程的新靶点^[1,2], 包括离子通道调节剂、G 蛋白偶联受体[如 γ -氨基丁酸 B 亚型 (GABA_B) 受体、 α_2 肾上腺素受体、P1 (腺苷) 受体、神经肽受体和大麻素 (CB) 受体] 调节剂、腺苷激酶 (AK) 抑制剂和一氧化氮 (NO) 调节剂等。其中离子通道调节剂的应用前景较好。

收稿日期: 2003-05-13

作者简介: 谢 琼 (1981), 女, 硕士研究生, 专业方向: 药物化学。

通讯联系人: 仇缀百 (1944), 男, 教授, 博士生导师, 从事阿片受体配基研究。

Tel: 021-54237595, **Fax:** 021-54237264

E-mail: zbqiu@shmu.edu.cn

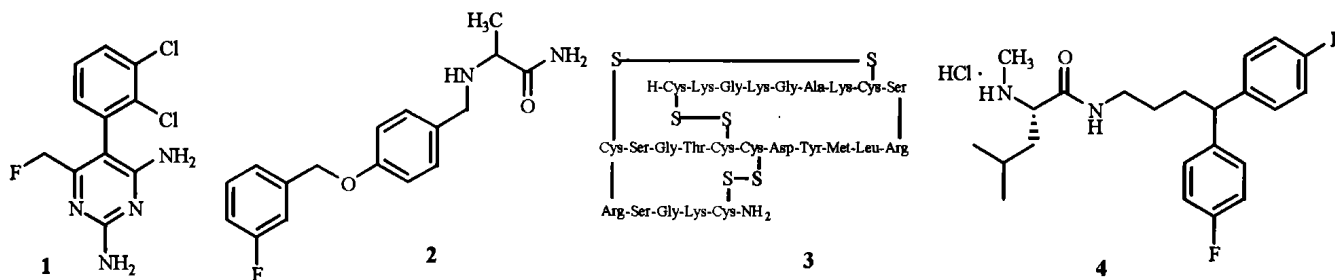
离子通道对痛觉传递的影响早已有所认识。近年来,病理生理学的发展揭示了多种镇痛新机理,包括外周敏感化、中枢敏感化等,从而又发现了多种新型离子通道,如参与外周调节的热敏性(VR1受体)、酸敏性(ASICs)、嘌呤敏感性(P2X受体)离子通道;神经元兴奋性调节的有电压门控 Na^+ 、 Ca^{2+} 通道;脊髓和髓上调节的有谷氨酸NMDA受体;突触间递质释放调节的有 γ -氨基丁酸A亚型(GABA_A)受体和烟碱型乙酰胆碱受体(nAChRs)。这些离子通道分属不同的基因家族,很多是新近被证实的靶点,如VR1、P2X₃受体和PN3/SNS Na^+ 通道等。能够选择性作用于这些靶点的新型分子有望成为改善治疗指数的新型镇痛药^[3]。

1 电压门控离子通道调节剂

1.1 河豚毒抗性- Na^+ (TTXr- Na^+)通道阻滞剂

电压门控 Na^+ 通道(VGSCs)根据对神经毒素河豚毒(TTX)的敏感性不同,分为河豚毒敏感性(TTXs)和河豚毒抗性(TTXr)两类。前者产生的痛阈低且迅速失活;后者恰恰相反。因此,TTXr- Na^+ 通道是引起持续性疼痛(包括神经性疼痛和慢性疼痛)的关键因素,选择性PN3/SNS(TTXr- Na^+)通道阻滞剂可能是镇痛的重要靶点,目前还未见有效的选择性配基的报道^[3]。

非选择性 Na^+ 通道阻滞剂也有一定的镇痛作用。Glaxo-Wellcome公司的4030W92(1)曾进行疼



2.2 nAChRs 激动剂

nAChRs属于五聚体的配基-门控阳离子通道,具有多种亚型。脑内神经元烟碱受体 $\alpha_4\beta_2$ 亚型和自律性神经节烟碱受体 $\alpha_3\beta_4$ 亚型已被证明与帕金森氏症、早发性痴呆和疼痛的发病机制密切相关^[6]。近年报道了大量烟碱激动剂及生物活性评价^[7],某些具有显著镇痛活性的化合物可作为新药开发的先导物深入研究。

痛II期临床研究^[2]。新型 α -氨基酰胺类 Na^+ 通道阻滞剂ralfinamide(NW-1029, 2)对 Na^+ 通道的蛙毒素抗性位点具有高亲和力,不仅在各种炎性和神经性疼痛的动物模型中显示出镇痛性质,而且具有较高的口服生物利用度,现已进入I期临床。本品大剂量口服给药副作用较轻,不会造成神经损伤,治疗前景广阔^[4]。

1.2 N-型 Ca^{2+} 通道阻滞剂

电压门控 Ca^{2+} 通道(VDCCs)已知有6种亚型(T、L、N、P、Q、R),其中N-型 Ca^{2+} 通道与镇痛关系最密切。选择性N-型 Ca^{2+} 通道阻滞剂ziconitide(SNX-111, 3)目前正处于重度癌痛的鞘内给药III期临床后期研究,也有可能发展为硬膜外给药镇痛药,使它对心血管功能的影响降到最低^[2]。4是第一个非肽类N-型 Ca^{2+} 通道阻滞剂,在多种不同类型的疼痛动物模型中均可镇痛,口服生物利用度好,无降血压的副作用,正在进行深入的药理学评价^[5]。

2 配基门控离子通道受体调节剂

2.1 酸敏离子通道(ASICs)阻滞剂

ASICs可调节神经病理过程和痛觉传导,注射酸性物质或由慢性关节炎等引起的低pH环境都会激活ASICs,增强炎症介质的效应,从而诱发疼痛。目前尚未发现特异性ASICs阻滞剂^[3]。

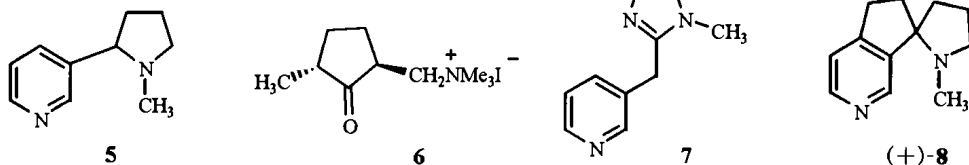
2.2.1 烟碱及类似物

烟碱(nicotine, 5)是天然nAChRs激动剂,它介导的镇痛作用已在啮齿动物试验中得到证实^[8]。AG-4(6)是高效低毒的烟碱类激动剂,正在进行深入研究^[2]。

对多种氮杂烟碱类似物的研究发现^[9],氮杂烟碱类同系物7是一种新型高亲和力的nAChRs配基,对烟碱受体($K_i=7.8\text{nmol/L}$)的选择性远高于毒蕈碱

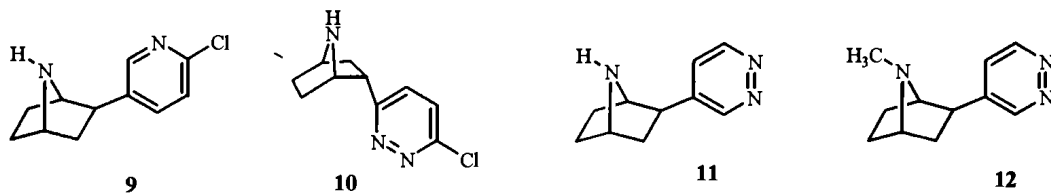
受体($K_i > 10000\text{nmol/L}$)。进一步的结构与亲和力关系研究表明, 烟碱母体结构最优, 结构改变多数都会降低亲和力。

Ullrich等^[10]合成了一系列构象限制的烟碱类似物, 包括四环、桥环和三元螺环结构。通过X-衍



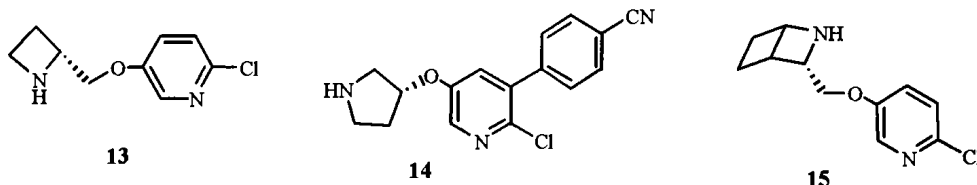
2.2.2 epibatidine 及类似物

1992年发现的epibatidine(**9**)是具强效镇痛活性($K_i = 35\sim 100\text{pmol/L}$)的生物碱, 镇痛作用是吗啡的100~200倍, 可被nAChRs拮抗剂阻断, 但不能被阿片类拮抗剂阻断^[2,8], 说明不是作用于阿片受体。毒性剂量仅稍高于镇痛有效剂量, 毒副作用严重, 可能是因对神经元($\alpha_4\beta_2$)、神经节($\alpha_3\beta_x$)和神经肌肉($\alpha_1\beta_1\gamma\delta\epsilon$)的nAChRs亚型的低选择性引起



2.2.3 ABT-594及类似物

1998年发现的**9**的氮杂环丁烷氧类生物电子等排体tebanicline tosylate(ABT-594, **13**)对nAChRs具有良好的激动活性。各种急慢性的动物镇痛模型试验显示, 其活性与**9**相当, 是吗啡的100倍以上; 没有阿片类镇痛药物的副作用, 毒性明显低于**9**^[2], 已进入II期临床试验^[8]。



2.3 N-甲基-D-门冬氨酸(NMDA)受体拮抗剂

谷氨酸是哺乳动物中枢神经系统的主要兴奋性氨基酸(EAA), 可通过激活体内重要的兴奋性氨基酸受体-NMDA受体调节多种兴奋性神经通路。NMDA受体具有多个结合位点, 是调节慢性疼痛以及与之相关的神经毒性作用的关键靶点^[14]。

射鉴定和鼠脑^[3H]-金雀花碱的亲取代活性比较发现, 化合物(+)-**8**不仅表现出很高的亲和力($K_i = 4.79\text{nmol/L}$), 而且立体选择性明显高于其对映体($K_i = 148\text{nmol/L}$)。这暗示构象限制可能对提高亲和力有益。

的^[2]。DBO-83(**10**)是一个研究中的高效低毒的epibatidine类激动剂^[2]。

Che等^[11]将**9**的2-氯吡啶部分用生物电子等排体咪唑环替换, 并在环上引入不同的取代基, 或对7-氮杂二环[2.2.1]庚烷部分进行甲基化。其中咪唑类似物**11**和N-甲基化物**12**活性最强, 对 $\alpha_4\beta_2$ 和 $\alpha_3\beta_4$ 受体亚型的选择性都比**9**高。

Lee等^[12]设计了一系列氮杂环烷氧类化合物, 其中**14**对 $\alpha_4\beta_2$ 受体的亲和活性最好, 在^[3H]-金雀花碱与受体结合分析中 IC_{50} 为22nmol/L。

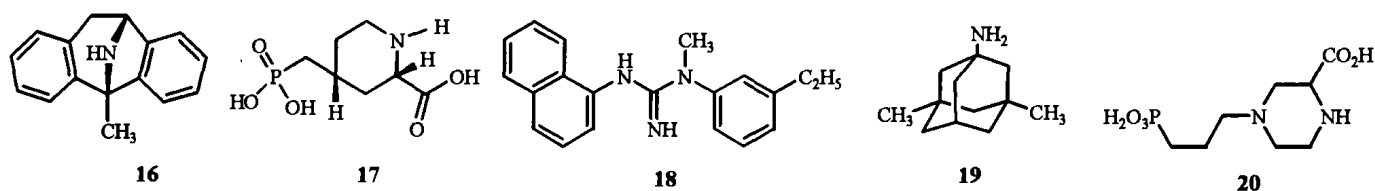
文献^[13]设计了3个**13**的结构类似物, 其中**15**的亲和活性较高, 在^[3H]-金雀花碱与 $\alpha_4\beta_2$ 受体结合分析中 $K_i = 2.3\text{nmol/L}$, 但较**13**($K_i = 0.04\text{nmol/L}$)和**9**($K_i = 0.043\text{nmol/L}$)差。

NMDA受体拮抗剂在长期疼痛的动物模型和各种慢性疼痛的临床试验中均显示有镇痛活性。然而, 与NMDA受体相关的神经毒性作用如拟精神作用等, 影响了某些活性化合物对慢性疼痛的临床应用^[14]。非竞争性拮抗剂dizocilpine(MK-801, **16**)、selfotel(**17**)和laptiganel(**18**)在临床应用的后期都因不

能接受的中枢神经副作用而停止研发^[2]。

在已有的临床药物中存在不少非竞争性NMDA受体拮抗剂。这些药物在谷氨酸激活NMDA受体通道开放后进入受体离子通道,与离子通道内的PCP位点结合,阻断钙离子的内流^[14]。虽然都作用于相同的位点,但毒性评价不尽相同。

静脉麻醉药氯胺酮(ketamine)能缓解各种慢性疼痛症状,包括低温或机械性异常疼痛、热痛觉过敏、自发性疼痛等,但肌注、皮下或静脉注射副作用比较严重。镇咳药右美沙芬(dextromethorphan)和抗病毒药金刚烷胺(amantadine)在临床试验中对慢性神经性



镁离子也可以阻断NMDA受体离子通道。临床研究表明硫酸镁能缓解头痛和偏头痛症状,静脉注射副作用也很轻^[14]。另有研究表明,非竞争性NMDA受体拮抗剂能增强阿片类药物介导的镇痛作用,并减轻阿片类药物的耐受性^[14]。临床可以采取联合用药来控制慢性疼痛,如镁离子可增强持续性疼痛状态下低剂量吗啡的镇痛效应。考虑到镁离子良好的耐受性,有希望获得临床应用^[15]。

进一步的基础研究发现^[14],各种NMDA受体拮抗剂对于克隆的鼠和人NMDA受体亲和力不同,可能是作用于不同受体亚型的结果。NMDA受体拮抗剂的发展趋势是进行亚型选择性的研究,从而将治疗作用和毒副作用分离。

2.4 γ -氨基丁酸A亚型(GABA_A)受体激动剂

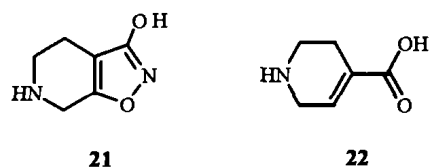
抑制性神经递质 γ -氨基丁酸(GABA)的作用与兴奋性递质谷氨酸相反,GABA受体激动和GABA水平升高有利于镇痛。在已有药物中麻醉药异氟烷、苯巴比妥和镇静催眠药地西泮等都能提高神经系统GABA水平^[2]。脊髓GABA水平对于外周神经损伤引起的异常疼痛和痛觉过敏也起着重要作用^[16]。

GABA_A部分激动剂gaboxadol(THIP, 21)在慢性癌痛II期临床试验中,肌肉注射虽可减轻疼痛,却产生镇静、头晕、视力障碍等严重不良反应,限制了临床应用^[2]。另一GABA_A激动剂isoguvacine

疼痛有效。抗震颤麻痹药美金刚(memantine, 19)虽然活性相对较弱($K_i = 700\text{nmol/L}$),但拟精神副作用较轻,对糖尿病性神经痛也较有效,已进入II期临床^[2,14]。

CPP(20)是选择性竞争性NMDA拮抗剂,能阻断慢性疼痛和顽固性疼痛的“wind-up”现象。持续刺激C-纤维后,后一刺激能比前一刺激引起更多背角神经元放电,这一现象称为“wind-up”,是观察镇痛药物作用的一个指标。但可能由于20存在严重的拟精神副作用,现已停止研发^[2]。

(22)能产生特异性的镇痛效应,没有GABA_B激动剂解痉药巴氯芬(baclofen)的运动功能障碍副作用。



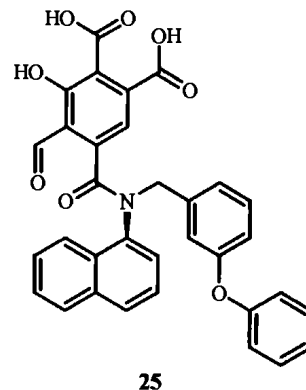
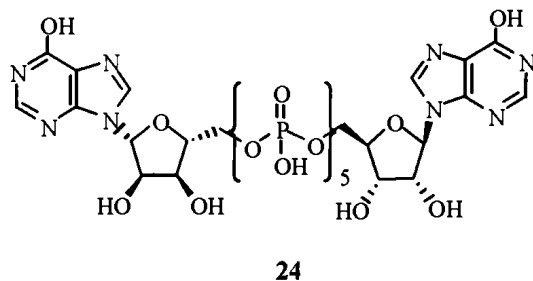
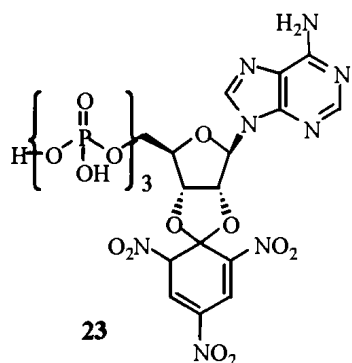
2.5 P2X(ATP)受体拮抗剂

细胞外ATP的作用靶点是P2受体,包括P2X和P2Y两类。前者属于配基门控阳离子通道受体,后者属于G-蛋白偶联受体^[17]。

外周P2X受体,特别是纯种P2X₃受体和杂化P2X_{2/3}受体,已成为新型的镇痛作用靶点。发展选择性P2X₃和P2X_{2/3}受体拮抗剂,可能提供新型治疗药物^[2]。舒拉明(suramin)和吡哆醛磷酸-6-苯基偶氨基-2',4'-二磺酸(PPADS)虽能缓解动物模型中的急性和持续性疼痛,但对各种受体亚型的选择性低,还对核苷酸外切酶有抑制作用,没有应用前途^[17]。近年来一些高亲和力、高选择性的拮抗剂得到发展,TNP-ATP(23)是P2X₃受体和杂化P2X_{2/3}受体的选择性拮抗剂,体外可有效拮抗P2X₃受体($IC_{50} = 10\text{nmol/L}$),体内能缓解乙酸诱发的内脏疼痛($ED_{50} = 6.35\text{mmol/kg}$, i.p.)^[18]。IpsI(24)是P2X₁受体选择性拮抗剂,在10~100nmol/L可产生浓度依赖的拮抗作用^[17]。

(*S*)-**A-317491** (**25**) 是新型非核苷酸类选择性 P2X₃ 和 P2X_{2/3} 受体拮抗剂, 体内代谢稳定。实验证明含 P2X₃ 的离子通道可能具有立体选择性, 因为 (*R*)-型异构体的镇痛活性显著低于 (*S*)-型异构体。

本品可有效 ($ED_{50} = 10 \sim 15 \mu\text{mol/kg}$, s.c.) 缓解慢性神经伤害造成的热痛觉过敏和机械性异常痛, 但对急性疼痛、术后疼痛及内脏痛无效 ($ED_{50} > 100 \mu\text{mol/kg}$, s.c.) [19]。

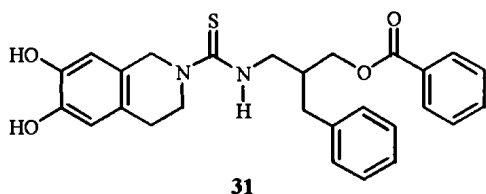
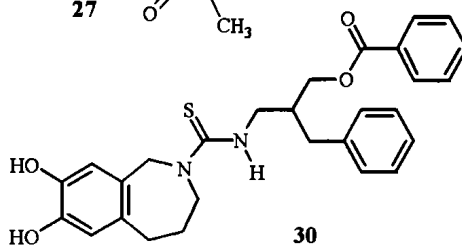
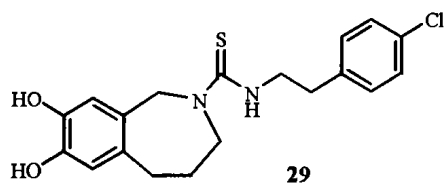
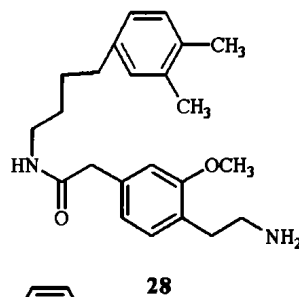
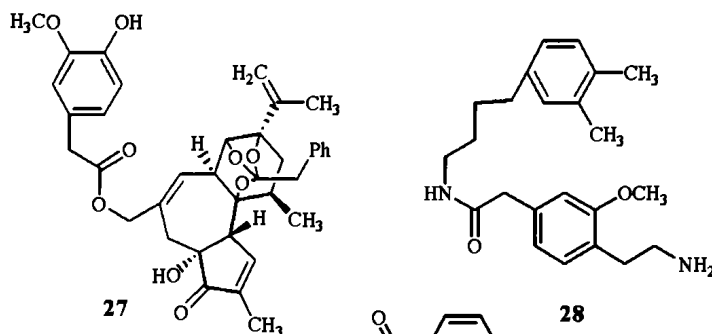
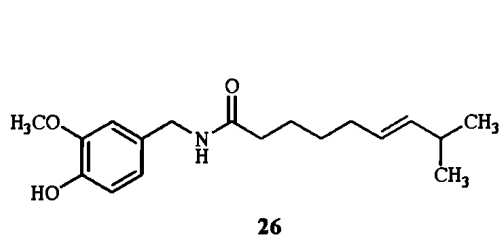


2.6 香草素受体 (VR) 调节剂

香草素受体 (VR) 是香草素类物质 (如辣椒素, capsaicin, **26**) 的特异性神经膜识别位点。长期以来一直把使 VR 受体脱敏作为治疗神经性疼痛的较有希望的策略 [20]。**26** 就是通过激活 VR 受体的 VR-1 功能亚型, 第一阶段激活热痛觉神经, 产生强烈的灼烧感; 第二阶段由于过度刺激, 使痛觉通路脱敏 [2]。在大量 VR 激动剂中只有少数几个化合物已用于临床 (如 **26**) 或正在进行临床试验 [如 RFX (**27**) 和 DA-5018 (**28**)] [20]。

周期长, 要使其较快产生作用, 推测可通过竞争性拮抗 VR-1 受体, 或特异性阻断 VR-1 离子通道 [20]。但最经典的 VR-1 受体竞争性拮抗剂 capsaizepine (**29**) 却缺乏镇痛活性 [2], 使得这一假设曾被否定。后发现这是因为 **29** 可溶性差, 易被代谢清除, 且对 VR-1 以外的多种离子通道均有抑制作用造成的 [20]。**29** 的结构类似物 **30** 和 **31** 拮抗 Ca²⁺ 内流的能力分别是它的 0.6 和 3 倍, 受体结合亲和力分别是 15 和 4 倍 [20]。Planells-Cases 等 [21] 发现富含精氨酸的肽是具有镇痛活性的 VR-1 通道阻滞剂, 对开发靶向辣椒素结合位点以外其他 VR-1 受体位点的小分子新型镇痛药拓展了思路。

随着研究的深入, 将 VR 引起的辛辣感与脱敏作用分离成为此类药物发展的一大趋势。脱敏疗法



3 结语

随着病理生理学、生物化学、分子生物学等药理学相关学科的发展,复杂的痛觉传导途径已在分子水平上获得了新的认识。基础研究方面取得的突破性进展,大大促进了新型安全有效镇痛药物的开发。基于这些新镇痛机理发展起来的新化合物具有潜在的治疗作用,有可能成为优良的临床药物。但是基础研究本身及向临床应用的转化过程都存在不少悬而未决的问题。例如,某些分子虽然在动物试验中能强效镇痛,却在临床试验中无任何镇痛作用;VR拮抗剂的镇痛有效性也存在争议以及某些有效化合物毒副作用较严重等。这些问题有待深入研究和探讨,有些理论尚需进一步的发展和成熟。

参考文献:

- [1] 马青平. 新镇痛药的研制 [J]. 中国疼痛医学杂志, 1998, 4(2): 120-124.
- [2] Williams M, Kowaluk EA, Arneric SP. Emerging molecular approaches to pain therapy [J]. *J Med Chem*, 1999, 42(9): 1481-1500.
- [3] Eglen RM, Hunter JC, Dray A. Ions in the fire: recent ion-channel research and approaches to pain therapy [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 1999, 20(8): 337-342.
- [4] Veneroni O, Maj R, Calabresi M, et al. Anti-allodynic effect of NW-1029, a novel Na⁺ channel blocker, in experimental animal models of inflammatory and neuropathic pain [J]. *Pain*, 2003, 102(1-2): 17-25.
- [5] Song Y, Bowersox SS, Connor DT, et al. (S)-4-Methyl-2-(methylamino)pentanoic acid [4,4-bis(4-fluorophenyl)-butyl]-amide hydrochloride, a novel calcium channel antagonist, is efficacious in several animal models of pain [J]. *J Med Chem*, 2000, 43(19): 3474-3477.
- [6] Tassonyi E, Charpantier E, Muller D, et al. The role of nicotinic acetylcholine receptors in the mechanisms of anesthesia [J]. *Brain Res Bull*, 2002, 57(2): 133-150.
- [7] 陈建鸿, 白东鲁. 作用于烟碱型胆碱受体激动剂的研究进展 [J]. 药学学报, 2002, 37(4): 309-315.
- [8] Decker MW, Meyer MD, Sullivan JP. The therapeutic potential of nicotinic acetylcholine receptor agonists for pain control [J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2001, 10(10): 1819-1830.
- [9] Ferretti G, Dukat M, Giannella M, et al. Homoazanicotine: a structure-affinity study for nicotinic acetylcholine (nACh) receptor binding [J]. *J Med Chem*, 2002, 45(21): 4724-4731.
- [10] Ullrich T, Krich S, Binder D, et al. Conformationally constrained nicotines: polycyclic, bridged, and spiro-annulated analogues as novel ligands for the nicotinic acetylcholine receptor [J]. *J Med Chem*, 2002, 45(18): 4047-4054.
- [11] Che D, Wegge T, Stubbs MT, et al. *exo*-2-(Pyridazin-4-yl)-7-azabicyclo[2.2.1]heptanes: syntheses and nicotinic acetylcholine receptor agonist activity of potent pyridazine analogues of (+/-)-epibatidine [J]. *J Med Chem*, 2001, 44(1): 47-57.
- [12] Lee J, Davis CB, Rivero RA, et al. Synthesis and structure-activity relationship of novel pyridyl ethers for the nicotinic acetylcholine receptor [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2000, 10(10): 1063-1066.
- [13] Krow GR, Yuan J, Fang Y. Synthesis of 3- and 5-endo-(6-chloro-3-pyridoxy)-methyl-2-aza bicyclo[2.2.0]hexane and 3-endo-(6-chloro-3-pyridoxy)-methyl-2-azabicyclo[2.2.0]hex-5-ene, ABT-594 analogs [J]. *Tetrahedron*, 2000, 56(20): 9227-9232.
- [14] Fisher K, Coderre TJ, Hagen NA. Targeting the N-methyl-D-aspartate receptor for chronic pain management. Preclinical animal studies, recent clinical experience and future research directions [J]. *J Pain Symptom Manage*, 2000, 20(5): 358-373.
- [15] Begon S, Pickering G, Eschaliier A, et al. Magnesium increases morphine analgesic effect in different experimental models of pain [J]. *Anesthesiology*, 2002, 96(3): 627-632.
- [16] Malan TP, Mata HP, Porreca F. Spinal GABA (A) and GABA (B) receptor pharmacology in a rat model of neuropathic pain [J]. *Anesthesiology*, 2002, 96(5): 1161-1167.
- [17] Chizh BA, Illes P. P2X Receptors and nociception [J]. *Pharmacol Rev*, 2001, 53(4): 553-568.
- [18] Honore P, Mikusa J, Bianchi B, et al. TNP-ATP, a potent P2X₃ receptor antagonist, blocks acetic acid-induced abdominal constriction in mice: comparison with reference analgesics [J]. *Pain*, 2002, 96(1-2): 99-105.
- [19] Jarvis MF, Burgard EC, McGaraughty S, et al. A-317491, a novel potent and selective non-nucleotide antagonist of P2X₃ and P2X_{2/3} receptors, reduces chronic inflammatory and neuropathic pain in the rat [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, 99(26): 17179-17184.
- [20] Lee J, Lee J, Szabo T. *N*-(3-Acyloxy-2-benzylpropyl)-*N'*-dihydroxytetrahydrobenzazepine and tetrahydroisoquinoline thiourea analogues as vanilloid receptor ligands [J]. *Bioorg Med Chem*, 2001, 9(7): 1713-1720.
- [21] Planells-Cases R, Aracil A, Merino JM, et al. Arginine-rich peptides are blockers of VR-1 channels with analgesic activity [J]. *FEBS Lett*, 2000, 481(2): 131-136.