

[文章编号] 1007-7669(2024)05-0327-07

[DOI号] 10.14109/j.cnki.xyylc.2024.05.02

呼吸抑制作用减弱的新型阿片类药物研究进展

樊永正, 韩丽君, 赵亮

(联勤保障部队第九九一医院 药剂科, 湖北 襄阳 441000)

[关键词] 镇痛药, 阿片类; 呼吸抑制; 受体, 阿片样; 偏向性激动剂

[摘要] 阿片类药物通过激动阿片受体, 激活 G 蛋白、 β -抑制蛋白等下游信号通路而发挥镇痛与麻醉效应, 但引起的呼吸抑制是临床常见的严重问题。一直以来, 阿片类药物基础和临床研究的目标之一是将镇痛作用与呼吸抑制作用分离, 研发镇痛活性强、呼吸抑制作用减弱的新型阿片类药物。目前, 外周选择性阿片受体激动剂、偏向性阿片受体激动剂、混合性阿片受体激动剂、内源性阿片肽和阿片受体剪接异构体激动剂等药物相继被研发, 其中偏向性阿片激动剂奥赛利定 (TRV130) 已上市。随着研究的深入, 将有更多新型阿片类药物用于临床治疗, 以提高用药安全性。

[中图分类号] R971

[文献标志码] A

Research progress in novel opioid drugs with reduced respiratory depression

FAN Yong-zheng, HAN Li-jun, ZHAO Liang

(Department of Pharmacy, the 991st Hospital of Joint Logistic Support Force, Xiangyang HUBEI 441000, China)

[KEY WORDS] analgesia, opioids; respiratory depression; receptors, opioids; biased agonists

[ABSTRACT] Opioid drugs activate G protein and (or) β -arrestin protein signaling pathways by acting on opioid receptors, which can generate analgesia and anesthesia effects, but the accompanying respiratory depression is a serious and common clinical problem. Until now, one of the goals of the basic research and therapeutic application of opioid drugs is to separate the analgesic effect from the respiratory depression side effect, so as to develop new opioid drugs with strong analgesic activity and reduced respiratory depression side effect. At present, peripheral selective opioid agonists, biased opioid agonists, mixed opioid agonists, endogenous opioid peptides and opioid splicing variant agonists have been developed successively, of which the biased opioid agonist oliceridine (TRV130) has been marketed. As the research progresses, more new opioid drugs will be used in clinical treatment to improve drug safety.

阿片类药物已经使用了上千年, 广泛应用于术后中重度疼痛、麻醉诱导和术中维持, 其至今仍无可替代, 但阿片类药物在使用过程中常伴随呼吸抑制、尿潴留、成瘾、镇痛耐受、呕吐恶心和便秘等不良反应, 其中围术期呼吸抑制发生率可达 0.5%~2%, 严重的会危及生命^[1]。目前, 非阿片类镇痛药 (如非甾体抗炎

药) 不能提供足够的镇痛效果或只对特定的疼痛情况有效 (如钙离子通道阻滞剂加巴喷丁治疗成人疱疹感染的神经痛), 而且也受其自身副作用的限制 (如非甾体抗炎药引起的胃肠道出血), 无法满足临床的实际需求。因此从阿片的受体结构、胞内作用机制等药理学方面研制呼吸抑制作用弱、镇痛作用强的新型阿

[收稿日期] 2023-01-03

[接受日期] 2023-11-09

[作者简介] 樊永正, 男, 主管药师, 硕士, 主要从事神经精神药理学研究, E-mail: fanyongzheng2020@163.com

[责任作者] 赵亮, E-mail: 2632184707@qq.com

片类药物, 是降低死亡率的有效策略之一。

阿片类药物的作用机制 阿片受体属于 G 蛋白耦联受体 (GPCR), 该类受体具有一个胞外氨基端区域 (N 端) 和七个跨膜域及一个胞内羧基端尾区 (C 端) 的基本结构。经典阿片受体主要包括 μ 受体 (μ opioid receptor, MOR)、 κ 受体 (κ opoid receptor, KOR)、 δ 受体 (δ opioid receptor, DOR) 和孤儿肽受体 [nociceptin/orphanin FQ (N/OFQ) peptide receptor, NOR], 主要分布于中枢神经系统中脑、脑干的下行传导通路及脊髓背角, 输精管、消化道、心脏及免疫系统外周位点也广泛存在, 参与调控疼痛、呼吸、应激、消化和体温等生理活动。外源性阿片物质或内源性阿片肽通过激活突触膜上阿片受体, 使 G 蛋白的 α 亚基 (G_α) 与 $\beta\gamma$ 亚基复合物 ($G_{\beta\gamma}$) 相互解离, G_α 可以抑制腺苷酸环化酶 (adenylate cyclase) 的活性, 减少细胞内环磷酸腺苷 (cAMP) 的生成, cAMP 门控离子通道保持关闭, 阻碍 Na^+ 内流; 同时, $G_{\beta\gamma}$ 不仅抑制 L 型电压门控钙通道, 防止 Ca^{2+} 内流和神经元去极化, 还激活 G 蛋白偶联的内向整流钾通道, 促进 K^+ 外排和超极化, 减弱神经元的兴奋性, 抑制神经递质释放发挥镇痛等作用^[2,3]。也有研究表明, 阿片受体也可以通过 β -抑制蛋白 (β -arrestin) 这条非 G 蛋白信号通路参与阿片受体脱敏、内化和回收等, 如 G 蛋白偶联受体激酶 (GRK) 将阿片受体磷酸化后, β -arrestin 可将受体移动到网格蛋白包被凹区, 通过内吞作用, 核内体将受体循环转运至胞内膜或溶酶体后使受体降解^[4]。见图 1。

阿片类药物致呼吸抑制的可能机制 呼吸运动由复杂的脑干神经网络控制, 主要受高级脑中枢、脑干中的中央化学感受器和颈动脉体外周化学感受器调控, 同时各种兴奋性和抑制性神经递质及受体也参与调控呼吸节律^[5]。研究表明, 大脑脑干、臂旁核、延髓和脑桥均参与呼吸模式及节律的形成, 如脑桥背外侧通过接收迷走神经元传入信号而调控呼吸频率, 延髓背侧通过接收外周信号并投至脊髓神经元和延髓调节呼吸运动, 其中位于脑干腹侧的前包钦格复合体一般被认为是维持呼吸节律的关键位点^[6], 如向大鼠脑桥 Kölliker-Fuse 核团注射 MOR 选择性激动剂 DAMGO 可引起大鼠潮气量、呼吸频率降低等^[7]。位于外周颈动脉体上的 I 型球细胞对血氧、 CO_2 和 pH 值变化异常敏感, 多数球细胞表现出脑啡肽免疫反应, 脑啡肽可以减少颈动脉体活动, 纳洛酮作用则相反。外源性阿片类物质激活位于上述位点的阿片受体后, 可以使神经递质释放减少, 从而抑制呼吸节律的产生和传导^[8,9], 可表现为呼吸抑制、镇静和上气道张力减弱, 最终可引起呼吸频率下降, 潮气量减少, 甚至呼吸暂停及死亡。

新型阿片类药物 目前临床上大多数使用的镇痛药以阿片受体为靶点。阿片受体被激活后, 胞内下游的不同信号通路可以激活不同的级联反应, 由此引发不同的生物学效应。为了将阿片受体介导的麻醉镇痛与呼吸抑制作用分离, 国内外学者研究了外周选择性阿片受体激动剂、偏向性阿片受体激动剂、混合性阿片受

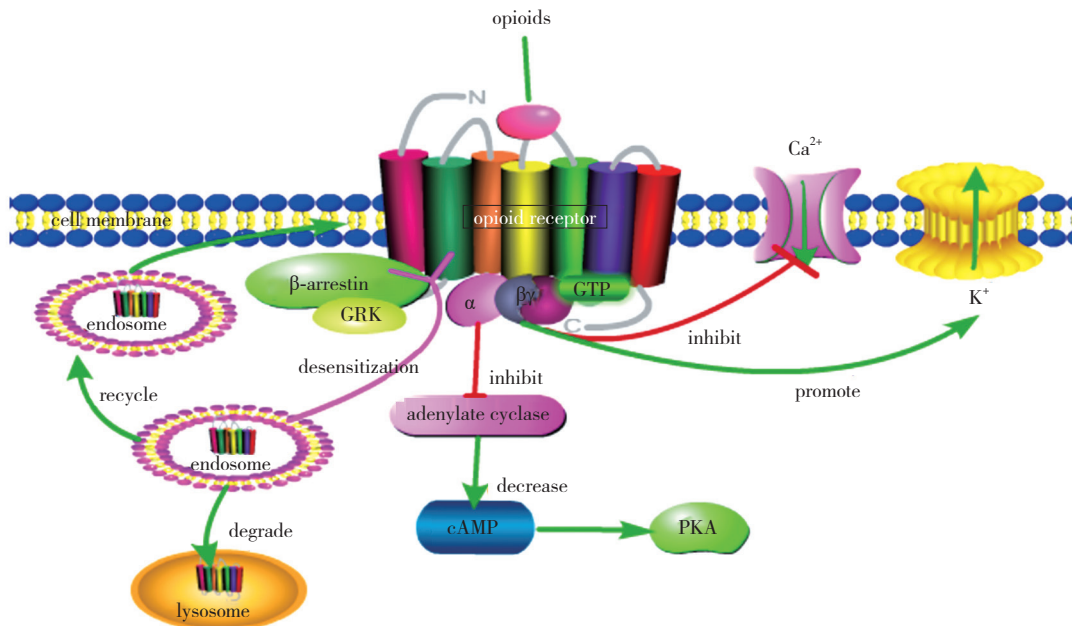


图 1 阿片受体信号转导通路 opioids : 阿片类药物, opioid receptor : 阿片受体, cell membrane : 细胞膜, β -arrestin : β -抑制蛋白, GTP : 鸟嘌呤三核苷酸磷酸, adenylate cyclase : 腺苷酸环化酶, cAMP : 环磷酸腺苷, GRK : G 蛋白偶联受体激酶, PKA : 蛋白激酶 A, endosome : 核内体, lysosome : 溶酶体, inhibit : 抑制, decrease : 减少, degrade : 降解, recycle : 循环, desensitization : 脱敏, promote : 促进

体激动剂、内源性阿片肽和阿片受体剪接异构体激动剂等,以期研发呼吸抑制弱、安全性高的新型阿片类药物。

1 外周选择性阿片受体激动剂 阿片镇痛主要由外周感觉神经元上阿片受体的激活介导,呼吸抑制等不良反应是由于中枢阿片受体激活而产生,仅激动外周阿片受体的药物引起呼吸抑制可能较弱^[10-12]。有研究者对现有阿片受体激动剂进行改造,将一个氟原子结合到芬太尼母核乙炔桥上,使芬太尼氟化(酸化),得到了芬太尼类似物 NFEP,其解离常数为 6.7,与炎症组织的 pH 值(5~7)接近,但与正常组织 pH 值(7.4)相差较远,从而外周选择性更强。在放射性配基结合实验中, NFEP 与放射性标记的内源性配体 [³H]DAMGO 在结合位点存在竞争,表明 NFEP 可能与 MOR 结合;在持续性或急性炎症性大鼠疼痛模型中,低剂量 NFEP 仅在发炎(“受伤”)的爪子上产生剂量依赖性镇痛,而芬太尼在发炎和对侧(“未受伤”)的爪子上均产生镇痛,同时芬太尼可导致呼吸抑制而 NFEP 致呼吸抑制却不明显^[13]。此外, MOR 拮抗剂 naloxonemethiodide 不能通过血脑屏障,但可以拮抗 NFEP 的镇痛作用,且可部分逆转芬太尼的镇痛作用^[13-15],提示 NFEP 可能仅作用于受损外周组织的 MOR 产生镇痛同时较少致呼吸抑制。JIMENEZ-VARGAS 等^[16]近期的一项研究成果也进一步证实了在结肠炎小鼠模型中, NFEP 优先激活位于发炎、偏酸化组织中的 MOR,诱导抗炎反应而不会引起呼吸抑制。这为研制新型更安全的阿片类药物提供了良好的研究思路。

2 混合性阿片受体激动剂 混合性阿片受体激动剂可以减弱 G 蛋白信号和受体磷酸化,能有效减轻呼吸抑制等不良反应^[17,18]。纳布啡和地佐辛是 MOR/KOR 部分激动剂,两者引起的呼吸抑制作用较弱,已在临床上广泛应用^[19,20]。由 Ardent 公司研发的 DPI-3290 和 DPI-125 属于二芳基甲基哌嗪化合物,对 DOR、MOR、KOR 的激动作用强度分别为(4.29 ± 0.36)、(11.10 ± 3.04)和(16.57 ± 4.14) nmoL · L⁻¹,是阿片受体的混合性激动剂;在大鼠甩尾痛觉模型中, DPI-125 表现出镇痛作用强、呼吸安全性高且滥用倾向低^[21]。MP1104 是一种 DOR/KOR 激动剂,在紫杉醇诱导的小鼠神经痛模型中, MP1104 减轻了机械性痛和冷性痛,与吗啡不同的是,在小鼠全身体积描记法中没有观察到呼吸抑制^[22]。有研究报道了一种 NOR/MOR 激动剂 AT-121,它对 NOR/MOR 有部分激动活性,可以在成年恒河猴中发挥吗啡样镇痛作用,其

镇痛作用比丁丙诺啡强,是吗啡的 100 倍,却对恒河猴的呼吸速率和通气量等没有影响,也未引起阿片类药物常见的不良反应^[23,24]。BPR1M97 是一种 NOR/MOR 完全激动剂,在一项 C57 小鼠甩尾痛觉实验^[25]中,与吗啡组相比, BPR1M97 组镇痛起效更快、给药后 20 min 内镇痛作用更强($P < 0.001$),且 BPR1M97 组血氧饱和度、呼吸频率、潮气量均显著高于吗啡组($P < 0.001$),说明 BPR1M97 是一种镇痛作用强、呼吸抑制作用弱的新型阿片类化合物。cebranopadol 也是一种 NOR/MOR 完全激动剂,一项 I 期临床试验给予健康志愿者($n=12$) cebranopadol 600 mg 单次口服,受试者最小通气量均大于 0 L · min⁻¹,同等剂量下全 MOR 激动剂则会引起呼吸暂停,提示 cebranopadol 呼吸抑制作用可能较弱^[26]。以上研究表明,混合性阿片受体激动剂具有良好的镇痛效力和较弱的呼吸抑制作用,值得进一步深入研究。

3 偏向性阿片受体激动剂 随着对 G 蛋白信号通路研究的不断深入,有研究证实配体在激活 G 蛋白介导的经典信号通路同时,另外一条由 β -arrestin 介导的平行信号通路也可能被激活,且不同的配体对这两条通路的激活程度不同,甚至只偏向性激活其中之一,最终表现在整体动物水平上的药理效应有所不同,如镇痛、欣快感和躯体依赖主要由 G 蛋白信号通路介导,而呼吸抑制则是由 β -arrestin 信号通路介导^[27,28]。这提示如果配体偏向性激活 G 蛋白信号通路,那么可能在产生镇痛的同时,呼吸抑制作用将会大大减弱,偏向性信号通路的发现以及偏向性配体理论的提出给设计新型阿片类药物提供了思路。基于该理论,新型阿片受体激动剂 TRV-130^[29]、PZM21^[30]和 SR1701861^[31]先后被研发,研究者们认为有效的 G 蛋白偏向性激动剂、低 β -arrestin 招募及信号介导,可能具有高镇痛、弱呼吸抑制的效果。TRV130 是 Trevena 公司基于 MOR 晶体结构研发的,与吗啡相比, cAMP 累积法检测显示 TRV130 约有 84% 偏向 G 蛋白信号通路, Path Hunter 酶互补法检测显示 TRV130 仅约 15% 偏向 β -arrestin 通路,提示其具有明显的 G 蛋白信号通路偏向性^[32]。临床试验结果表明, TRV130 的镇痛效果与吗啡相当,但起效更快,呼吸抑制发生率更低、程度更弱,提示在临床上使用 TRV130 可能有良好的获益-风险比^[33-36]。PZM21 是 MANGLIK 等^[30]通过分子对接技术,虚拟筛选到的 MOR 的 G 蛋白偏向性激动剂,与吗啡相比,其激活 G 蛋白通路活性相当、无 β -arrestin 招募活性。但 HILL 等^[37]研究发现, PZM21 会以一种类似吗啡方式致小鼠呼吸抑制。进一

步的研究表明, 由于对 G 蛋白偏向性检测方法的不同, PZM21 有可能属于内在疗效偏低的化合物, 而不是 G 蛋白偏向的化合物^[38, 39]。因此, MOR 偏向性激动剂依然是一个新兴及热议的研究领域。

4 内源性阿片肽 阿片受体被发现后, 研究人员继而发现大脑中有类似阿片类物质的活动, 且与阿片受体有亲和力, 统称为内啡肽。内啡肽对 MOR 有高度选择性, 相对传统外源性阿片类药物, 内啡肽类似物可有效减少受体下调、耐受和脱敏等的发生率, 因此呼吸抑制作用较弱^[40]。但内啡肽体内不稳定, 易被酶水解代谢, 因此研究者通过开发脑啡肽酶抑制剂^[41]、改造具有潜在药理特性的内啡肽类似物^[42]来增加内源性阿片肽浓度。内啡肽-1 类似物 ZH853 在正常小鼠的热板痛觉模型中发挥的镇痛效果与吗啡相当, 全身体积描记法实验表明 ZH853 5.6 mg · kg⁻¹ 静脉注射对正常 SD 大鼠分钟通气量的抑制作用显著小于吗啡 10 mg · kg⁻¹ ($P < 0.000 1$)^[43], 提示 ZH853 镇痛作用强、呼吸抑制作用弱。CYX-6 是一种内啡肽-2 类似物, 大鼠脑室给药可产生与吗啡相近的镇痛活性, 而引起便秘和呼吸抑制的作用极小^[44]。此外, 阿片受体的变构调节剂可以影响正构配体与受体的亲和力和效价^[45], 正性变构调节剂可增强内源性阿片肽的激动活性, 增强内源性配体激动阿片受体活性, 从而减轻呼吸抑制。如正性变构调节剂 BMS-986122 可以通过稳定阿片受体的活性状态, 增加内源性阿片肽 Met-enkephalin 对 G 蛋白激活水平, 在保留对小鼠的镇痛作用同时呼吸抑制作用明显减弱^[46, 47]。但由于上述化合物合成的复杂性限制了成药研究, 且安全性及有效性也有待进一步考察, 因此目前尚未见相关临床研究报告。

5 阿片受体剪接异构体激动剂 MOR 的基因在体内存在广泛选择性剪接行为, 选择性剪接发生在脱氧核糖核酸转化为信使核糖核酸的过程中, 其中外显子的结合方式不同, 可生成多种受体亚型^[48]。依据跨膜结构的不同分为仅含外显子 1 的截短型 1TM (1 transmembrane) 剪接异构体、含外显子 11 不含外显子 1 的截短型 6TM 剪接异构体和含外显子 11 及外显子 1 的 7TM 全长结构域剪接异构体, 其中体内存在的大多数受体是 7TM^[49]。1TM 不与阿片类药物直接结合, 主要通过伴侣蛋白间接增强 7TM 的表达及药理作用^[50]。研究发现, 以 6TM 为靶标的几种阿片类药物具有镇痛作用强、呼吸抑制作用弱的特点^[51]。在野生型小鼠和缺乏 7TM 剪接异构体的小鼠脑膜匀浆中, 可以检测到放射性标记的碘苯甲羟氨甲酰胺

(3-iodobenzoyl-6 β -naltrexamide, IBNtxA) 结合位点, 但在外显子 11 敲除小鼠中未检测到, 提示 IBNtxA 可能是 6TM 剪接异构体中的一种新型 MOR 激动剂^[52, 53]。在正常 C57 小鼠热板痛觉实验中, IBNtxA 3 mg · kg⁻¹ 静脉注射可以达到与吗啡 10 mg · kg⁻¹ 相近的镇痛活性^[54], 提示 IBNtxA 是一种非常有效的镇痛药。MAJUMDAR 等^[55]进一步研究证实 IBNtxA 2.5 mg · kg⁻¹ 皮下注射对正常小鼠呼吸频率的抑制作用要明显低于吗啡 20 mg · kg⁻¹ ($P < 0.001$), 且与生理盐水对小鼠呼吸频率的影响无显著差异, 提示 IBNtxA 可能具有镇痛性强、呼吸抑制作用弱的优点, 然而 IBNtxA 胞内具体信号通路作用机制及临床效果有待进一步探究。

6 其他 丁丙诺啡和 TRV130 都有相似的 G 蛋白偏向性激活作用, 但与 TRV130 相比, 丁丙诺啡从 MOR 中解离的速度明显较慢, 这种差异可能会导致临床效果显著不同, 如丁丙诺啡致呼吸抑制作用较轻^[56]。阿片受体不同亚型之间或和其他 G 蛋白偶联受体可以形成二聚体或寡聚体, 两个受体在物理上相互联系, 激活后可以表现出与单一受体不同的药理学特性, 在体外细胞培养模型中 MOR-DOR 异二聚体被证实存在共表达^[57]。有研究证实 6'-guanidinonaltrindole 可以激动 DOR-KOR 异二聚体, 在外周感觉神经元中表现出独特的信号和功能调控作用, 从而发挥镇痛作用而不产生呼吸抑制等不良反应^[58, 59]。此外, 有研究发现激动阿片受体的不同亚型后会产生不同程度呼吸抑制及镇痛效果, 如给予大鼠 MOR 选择性激动剂 DAMGO 或 DOR 选择性激动剂 DPDPE 均会产生明显呼吸抑制, 而给予选择性 KOR 激动剂 U-50488H 则呼吸抑制不明显^[60]。然而, 目前还没有相应的化合物进入临床研究。

结语 由于阿片类药物致呼吸抑制是致命的不良反应, 在过去几十年里, 许多疼痛研究学者都试图研发可取代阿片类药物的新药, 但大多收效甚微。因此改良阿片类药物, 研发呼吸抑制作用弱、安全性高的新型阿片类药物是众多学者研究的一个热点。目前比较有前景的是偏向性阿片受体激动剂的研发, 其中奥赛利定 (TRV-130, 商品名: Olinvyk) 已于 2023 年 4 月 28 日正式获得国家药品监督管理局批准上市, 用于治疗成人患者中需要静脉注射阿片类药物的急性疼痛, 也可作为替代疗法效果不佳时的选择。随着对阿片受体结构、胞内信号通路等作用机制的不断揭示及相关研究的深入, 其他新型候选药物及其类似物将来也可能用于治疗临床上的各种类型疼痛, 甚至可能部分取代现有的常用阿片类药物, 从而降低手术过程中呼吸抑制的发生率, 提高麻醉镇痛用药的安全性。

[参考文献]

- [1] KIYATKIN EA. Respiratory depression and brain hypoxia induced by opioid drugs: morphine, oxycodone, heroin, and fentanyl [J] . *Neuropharmacology*, 2019, 151: 219–226.
- [2] SNYDER LM, CHIANG MC, LOEZA-ALCOCER E, *et al.* Kappa opioid receptor distribution and function in primary afferents [J] . *Neuron*, 2018, 99 (6) : 1274–1288.
- [3] STOTZNER P, SPAHN V, CELIK M, *et al.* Mu-opioid receptor agonist induces kir3 currents in mouse peripheral sensory neurons: effects of nerve injury [J] . *Front Pharmacol*, 2018, 9 : 1478.
- [4] WEINBERG ZY, PUTHENVEEDU MA. Regulation of G protein-coupled receptor signaling by plasma membrane organization and endocytosis [J] . *Traffic*, 2019, 20 (2) : 121–129.
- [5] DAHAN A, van der SCHRIER R, SMITH T, *et al.* Averting opioid-induced respiratory depression without affecting analgesia [J] . *Anesthesiology*, 2018, 128 (5) : 1027–1037.
- [6] van der HEIJDEN ME, ZOGHBI HY. Development of the brainstem respiratory circuit [J] . *Wiley Interdiscip Rev Dev Biol*, 2020, 9 (3) : 366.
- [7] LEVITT ES, ABDALA AP, PATON JF, *et al.* μ opioid receptor activation hyperpolarizes respiratory-controlling Kölliker-Fuse neurons and suppresses post-inspiratory drive [J] . *J Physiol*, 2015, 593 (19) : 4453–4469.
- [8] SMITH JC, ABDALA AP, BORGMANN A, *et al.* Brainstem respiratory networks: building blocks and microcircuits [J] . *Trends Neurosci*, 2013, 36 (3) : 152–162.
- [9] MONTANDON G, QIN W, LIU H, *et al.* PreBotzinger complex neurokinin-1 receptor-expressing neurons mediate opioid-induced respiratory depression [J] . *J Neurosci*, 2011, 31 (4) : 1292–1301.
- [10] STEIN C, MACHELSKA H. Modulation of peripheral sensory neurons by the immune system: implications for pain therapy [J] . *Pharmacol Rev*, 2011, 63 (4) : 860–881.
- [11] STEIN C. Opioid receptors [J] . *Annu Rev Med*, 2016, 67: 433–451.
- [12] del VECCHIO G, SPAHN V, STEIN C. Novel opioid analgesics and side effects [J] . *ACS Chem Neurosci*, 2017, 8 (8) : 1638–1640.
- [13] CHAN HCS, McCARTHY D, LI J, *et al.* Designing safer analgesics via μ -opioid receptor pathways [J] . *Trends Pharmacol Sci*, 2017, 38 (11) : 1016–1037.
- [14] SPAHN V, del VECCHIO G, LABUZ D, *et al.* A nontoxic pain killer designed by modeling of pathological receptor conformations [J] . *Science*, 2017, 355 (6328) : 966–969.
- [15] SPAHN V, del VECCHIO G, RODRIGUEZ-GAZTELUMENDI A, *et al.* Opioid receptor signaling, analgesic and side effects induced by a computationally designed pH-dependent agonist [J] . *Sci Rep*, 2018, 8 (1) : 8965.
- [16] JIMENEZ-VARGAS NN, YU Y, JENSEN DD, *et al.* Agonist that activates the μ -opioid receptor in acidified microenvironments inhibits colitis pain without side effects [J] . *Gut*, 2022, 71 (4) : 695–704.
- [17] McLAUGHLIN JP, RAYALA R, BUNNELL AJ, *et al.* Bis-cyclic guanidine heterocyclic peptidomimetics as opioid ligands with mixed μ -, κ - and δ -opioid receptor interactions: a potential approach to novel analgesics [J] . *Int J Mol Sci*, 2022, 23 (17) : 9623.
- [18] DASGUPTA P, MANN A, POLGAR WE, *et al.* Attenuated G protein signaling and minimal receptor phosphorylation as a biochemical signature of low side-effect opioid analgesics [J] . *Sci Rep*, 2022, 12 (1) : 7154.
- [19] FANG P, QIAN J, DING J, *et al.* Comparison of analgesic effects between nalbuphine and sufentanil in first-trimester surgical abortion: a randomized, double-blind, controlled trial [J] . *Pain Ther*, 2022, 11 (1) : 121–132.
- [20] WANG YH, CHAI JR, XU XJ, *et al.* Pharmacological characterization of dezocine, a potent analgesic acting as a κ partial agonist and μ partial agonist [J] . *Sci Rep*, 2018, 8 (1) : 14087.
- [21] YI SP, KONG QH, LI YL, *et al.* The opioid receptor triple agonist DPI-125 produces analgesia with less respiratory depression and reduced abuse liability [J] . *Acta Pharmacol Sin*, 2017, 38 (7) : 977–989.
- [22] ATIGARI DV, PATON KF, UPRETY R, *et al.* The mixed kappa and delta opioid receptor agonist, MP1104, attenuates chemotherapy-induced neuropathic pain [J] . *Neuropharmacology*, 2021, 185: 108445.
- [23] DING H, KIGUCHI N, YASUDA D, *et al.* A bifunctional nociceptin and mu opioid receptor agonist is analgesic without opioid side effects in nonhuman primates [J] . *Sci Transl Med*, 2018, 10(456) : eaar 3483.
- [24] KIGUCHI N, DING H, KISHIOKA S, *et al.* Nociceptin/orphanin FQ peptide receptor-related ligands as novel analgesics [J] . *Curr Top Med Chem*, 2020, 20 (31) : 2878–2888.
- [25] CHAO PK, CHANG HF, CHANG WT, *et al.* BPR1M97, a dual mu opioid receptor/nociceptin-orphanin FQ peptide receptor agonist, produces potent antinociceptive effects with safer properties than morphine [J] . *Neuropharmacology*, 2020, 166 : 107678.
- [26] DAHAN A, BOOM M, SARTON E, *et al.* Respiratory effects of the nociceptin/orphanin FQ peptide and opioid receptor agonist, cebranopadol, in healthy human volunteers [J] . *Anesthesiology*, 2017, 126 (4) : 697–707.
- [27] VIOLIN JD, CROMBIE AL, SOERGEL DG, *et al.* Biased ligands at G-protein-coupled receptors: promise and progress [J] . *Trends Pharmacol Sci*, 2014, 35 (7) : 308–316.
- [28] HUANG W, MANGLIK A, VENKATAKRISHNAN AJ, *et al.* Structural insights into μ -opioid receptor activation [J] . *Nature*, 2015, 524 (7565) : 315–321.
- [29] CHEN XT, PITIS P, LIU G, *et al.* Structure-activity relationships and discovery of a G protein biased μ opioid receptor ligand,

- [(3-methoxythiophen-2-yl) methyl] ({2- [(9R) -9- (pyridin-2-yl) -6-oxaspiro- [4.5] decan-9-yl] ethyl}) amine (TRV130) , for the treatment of acute severe pain [J] . J Med Chem, 2013, 56 (20) : 8019–8031.
- [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] GILLIS A, GONDIN AB, KLIEWER A, *et al.* Low intrinsic efficacy for G protein activation can explain the improved side effect profiles of new opioid agonists [J] . Sci Signal, 2020, 13 (625) : eaaz3140.
- [32] SINGLETON S, BAPTISTA-HON DT, EDELSTEN E, *et al.* TRV130 partial agonism and capacity to induce anti-nociceptive tolerance revealed through reducing available μ -opioid receptor number [J] . Br J Pharmacol, 2021, 178 (8) : 1855–1868.
- [33] SIMONS P, VAN DER SCHRIER R, van LEMMEN M, *et al.* Respiratory effects of biased ligand oliceridine in older volunteers: a pharmacokinetic-pharmacodynamic comparison with morphine [J] . Anesthesiology, 2023, 138 (3) : 249–263.
- [34] URITS I, VISWANATH O, ORHURHU V, *et al.* The utilization of μ -opioid receptor biased agonists: oliceridine, an opioid analgesic with reduced adverse effects [J] . Curr Pain Headache Rep, 2019, 23 (5) : 31.
- [35] 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.
- [36] DAKSLA N, WANG A, JIN Z, *et al.* Oliceridine for the management of moderate to severe acute postoperative pain: a narrative review [J] . Drug Des Devel Ther, 2023, 17: 875–886.
- [37] 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.
- [38] KELLY E, CONIBEAR A, HENDERSON G. Biased agonism: lessons from studies of opioid receptor agonists [J] . Annu Rev Pharmacol Toxicol, 2023, 63: 491–515.
- [39] STAHL EL, BOHN LM. Low intrinsic efficacy alone cannot explain the improved side effect profiles of new opioid agonists [J] . Biochemistry, 2022, 61 (18) : 1923–1935.
- [40] MACHELSKA H, CELIK MO. Advances in achieving opioid analgesia without side effects [J] . Front Pharmacol, 2018, 9: 1388.
- [41] REAUX-LE GOAZIGO A, PORAS H, BEN-DHAOU C, *et al.* Dual enkephalinase inhibitor PL265: a novel topical treatment to alleviate corneal pain and inflammation [J] . Pain, 2019, 160 (2) : 307–321.
- [42] GU ZH, WANG B, KOU ZZ, *et al.* Endomorphins: promising endogenous opioid peptides for the development of novel analgesics [J] . Neurosignals, 2017, 25 (1) : 98-116.
- [43] ZADINA JE, NILGES MR, MORGENWECK J, *et al.* Endomorphin analog analgesics with reduced abuse liability, respiratory depression, motor impairment, tolerance, and glial activation relative to morphine [J] . Neuropharmacology, 2016, 105:215-227.
- [44] IMAM MZ, KUO A, GHASSABIAN S, *et al.* Intracerebroventricular administration of CYX-6, a potent μ -opioid receptor agonist, a δ - and κ -opioid receptor antagonist and a biased ligand at μ , δ & κ -opioid receptors, evokes antinociception with minimal constipation and respiratory depression in rats in contrast to morphine [J] . Eur J Pharmacol, 2020, 871: 172918.
- [45] LIVINGSTON KE, TRAYNOR JR. Allosteric modulation of opioid receptors: modulation with small molecule ligands [J] . Br J Pharmacol, 2018, 175 (14) : 2846–2856.
- [46] BURFORD NT, CLARK MJ, WEHRMAN TS, *et al.* Discovery of positive allosteric modulators and silent allosteric modulators of the μ -opioid receptor [J] . Proc Natl Acad Sci USA, 2013, 110 (26) : 10830–10835.
- [47] KANDASAMY R, HILLHOUSE TM, LIVINGSTON KE, *et al.* Positive allosteric modulation of the μ -opioid receptor produces analgesia with reduced side effects [J] . Proc Natl Acad Sci USA, 2021, 118 (16) : e2000017118.
- [48] OWUSU OBENG A, HAMADEH I, SMITH M. Review of opioid pharmacogenetics and considerations for pain management [J] . Pharmacotherapy, 2017, 37 (9) : 1105–1121.
- [49] XU J, LU Z, NARAYAN A, *et al.* Alternatively spliced μ opioid receptor C termini impact the diverse actions of morphine [J] . J Clin Invest, 2017, 127 (4) : 1561–1573.
- [50] XU J, XU M, BROWN T, *et al.* Stabilization of the μ -opioid receptor by truncated single transmembrane splice variants through a chaperone-like action [J] . J Biol Chem, 2013, 288 (29) : 21211–21227.
- [51] PASTERNAK GW. Opiate pharmacology and relief of pain [J] . J Clin Oncol, 2014, 32 (16) : 1655–1661.
- [52] LU Z, XU J, ROSSI GC, *et al.* Mediation of opioid analgesia by a truncated 6-transmembrane GPCR [J] . J Clin Invest, 2015, 125 (7) : 2626–2630.
- [53] LU Z, XU J, XU M, *et al.* Truncated μ -opioid receptors with 6 transmembrane domains are essential for opioid analgesia [J] . Anesth Analg, 2018, 126 (3) : 1050–1057.
- [54] ISLAM A, RAHMAN MA, BRENNER MB, *et al.* Abuse liability, anti-nociceptive, and discriminative stimulus properties of IBNtxA [J] . ACS Pharmacol Transl Sci, 2020, 3 (5) : 907–920.
- [55] MAJUMDAR S, GRINNELL S, le ROUZIC V, *et al.* Truncated G protein-coupled μ opioid receptor MOR-1 splice variants are targets for highly potent opioid analgesics lacking side effects [J] . Proc Natl Acad Sci USA, 2011, 108 (49) : 19778–19783.
- [56] DAHAN A, van LEMMEN M, JANSEN S, *et al.* Buprenorphine: a treatment and cause of opioid-induced respiratory depression [J] .

- Br J Anaesth, 2022, 128 (3): 402–404.
- [57] FUJITA W, GOMES I, DEVI LA. Heteromers of μ - δ opioid receptors: new pharmacology and novel therapeutic possibilities [J]. Br J Pharmacol, 2015, 172 (2): 375–387.
- [58] BERG KA, ROWAN MP, GUPTA A, *et al.* Allosteric interactions between δ and κ opioid receptors in peripheral sensory neurons [J]. Mol Pharmacol, 2012, 81 (2): 264–272.
- [59] JACOBS BA, PANDO MM, JENNINGS EM, *et al.* Signaling characteristics and functional regulation of delta opioid-kappa opioid receptor (DOP-KOP) heteromers in peripheral sensory neurons [J]. Neuropharmacology, 2019, 151: 208–218.
- [60] DOSAKA-AKITA K, TORTELLA FC, HOLADAY JW, *et al.* The kappa opioid agonist U-50,488H antagonizes respiratory effects of mu opioid receptor agonists in conscious rats [J]. J Pharmacol Exp Ther, 1993, 264 (2): 631–637.

[文章编号] 1007-7669(2024)05-0333-06

[DOI号] 10.14109/j.cnki.xyylc.2024.05.03

新型动物和非动物药物心脏安全性评价模型

温正超¹, 张可娇¹, 许金城¹, 蒋雅楠^{1,2}

(1. 哈尔滨医科大学药学院 药理学教研室, 黑龙江 哈尔滨 150081; 2. 黑龙江省医学科学院 北方转化医学研究合作中心, 黑龙江 哈尔滨 150086)

[关键词] 心脏毒性; 药物评价, 临床前; 模型, 动物; 类器官

[摘要] 药物诱导的心脏毒性是药物研发失败的重要原因之一, 亟需建立方法早期筛查新药对心脏的影响。但是, 传统药物心脏安全性评价模型已不能满足药物研发的需求。因此, 开发高效、廉价的药物心脏安全性的评价和机制研究模型对新药研发和药物的临床合理应用至关重要。近年来, 除传统动物模型外, 斑马鱼、果蝇、秀丽隐杆线虫等也被用于药物毒性研究。基于转基因技术可以建立基因表达谱和调节方式与人类相似的人源化动物模型, 这类模型的开发和应用有助于解决药物研究中的种属差异问题。此外, 器官芯片、类器官、网络毒理学等非动物方法也相继被开发。新型药物心脏安全性评价模型有助于药物心脏毒性防治及药物开发。

[中图分类号] R965.3

[文献标志码] A

Novel animal and non-animal cardiac safety evaluation models

WEN Zheng-chao¹, ZHANG Ke-jiao¹, XU Jin-cheng¹, JIANG Ya-nan^{1,2}

(1. Department of Pharmacology, College of Pharmacy, Harbin Medical University, Harbin HEILONGJIANG 150081, China; 2. Translational Medicine Research and Cooperation Center of Northern China, Heilongjiang Academy of Medical Sciences, Harbin HEILONGJIANG 150086, China)

[KEY WORDS] cardiotoxicity; drug evaluation, preclinical; models, animal; organoids

[ABSTRACT] Drug-induced cardiotoxicity is one of the important reasons for the failure of drug development, and it

[收稿日期] 2023-04-06 [接受日期] 2024-03-04

[基金项目] 国家自然科学基金 (82370269); 黑龙江省自然科学基金 (LH2021H018); 黑龙江省博士后科学基金 (LBH-Q21134)

[作者简介] 温正超, 男, 硕士在读, 主要从事药理学研究, E-mail: wenzhengchao1999@163.com。蒋雅楠, 女, 研究员, 博士生导师, 博士, 主要从事肿瘤心脏病学研究和肿瘤相关生物信息学的研究, E-mail: jiangyanan@hrbmu.edu.cn

[责任作者] 蒋雅楠