·综述·

κ-阿片受体选择性激动剂类镇痛药物研究进展

袁　明[1,2],李　晴[2],王　潮[2],史卫国[2*],胡　春[1*]
(1 沈阳药科大学,沈阳 117004; 2 军事医学研究院,北京 100850)

[摘要] 为了开发更安全有效的新型阿片类镇痛药物,κ-阿片受体(κ-opioid receptor,KOR)选择性激动剂因其显著的镇痛效果和避免μ-阿片受体相关的滥用风险而备受瞩目。多肽类药物地非法林(difelikefalin,商品名为 Korsuva)的上市为 KOR 选择性激动剂的临床应用开辟了新的领域,更多的小分子和多肽等新化合物的结构和研究策略逐渐受到重视。本文综述了 KOR 激动剂的最新化学进展和面临挑战,并探讨其临床应用和潜在的治疗前景,以期为后续的阿片受体新药设计提供新的选择。

[关键词] 阿片类药物;疼痛;κ-阿片受体;选择性激动剂;外周作用激动剂;镇痛作用
[中图分类号] R971.1　　[文献标志码] A　　[文章编号] 1003－3734(2026)16－1728－08

Advances in κ-opioid receptor selective agonist analgesics

YUAN Ming[1,2], LI Qing[2], WANG Chao[2], SHI Wei-guo[2*], HU Chun[1*]
(1 *Shenyang Pharmaceutical University*, *Shenyang* 117004, *China*; 2 *Academy of Military Medical Sciences*, *Beijing* 100850, *China*)

[**Abstract**] To identify safer and more effective opioid analgesics, κ-opioid receptor (KOR) selective agonists have been widely investigated for their potent analgesic properties and lack of the abuse liability typically associated with μ-opioid receptor activation. The clinical approval of the peptide-based drug difelikefalin (Korsuva) established a pivotal milestone, creating new pathways for the therapeutic application of KOR-selective agonists. Subsequently, diverse compound scaffolds, including small molecules and peptides, along with innovative research approaches, have been systematically explored through experimental studies. This review examines the latest chemical advancements and challenges related to KOR agonists, as well as their clinical and potential applications.

[**Key words**] opioid drugs; pain; κ-opioid receptor; selective agonist; peripheral agonist; analgesic effect

在临床上,通过镇痛药物控制疼痛是目前治疗疼痛的主要手段,对于中重度疼痛,阿片类镇痛药物仍无可替代。阿片类药物的镇痛作用由 4 种已知受体介导,即经典的 μ-阿片受体(μ-opioid receptor,MOR)、δ-阿片受体(δ-opioid receptor,DOR)、κ-阿片受体(κ-opioid receptor,KOR)和非经典的孤啡肽受体(nociceptin-opioid receptor,NOR)[1-3]。临床一线阿片类药物主要是 MOR 激动剂如吗啡、芬太尼和可待因等,强效镇痛的同时会导致严重不良反应,如成瘾性[4]和呼吸抑制。此外,阿片类药物滥用导致因药物过量而死亡的人数灾难性增加,造成严重的公共卫生危机,因此临床急需开发更安全高效的阿片类镇痛药物[5]。

研究表明,KOR 由于其独特的功能成为开发新一代阿片类药物的靶点[6]。KOR 属于 G 蛋白偶联受体(G protein-coupled receptors,GPCRs)的 A 类(视紫红质样)γ 亚家族,具有常见的七跨膜螺旋结

[作者简介] 袁明,男,硕士研究生,研究方向:多肽药物的药物化学研究。E-mail: 18698437226@163.com。
[通讯作者] *史卫国,男,研究员,博士生导师,研究方向:新药设计与合成。联系电话:(010)66931639,E-mail: shiwg1988@126.com。*胡春,男,教授,博士生导师,研究方向:靶向药物研究。联系电话:(024)23986403,E-mail: chunhu1999@163.com。
[DOI]10.20251/j.cnki.1003-3734.2026.16.007

构,并且主要与异源三聚体 Gi/Go 蛋白偶联[3]。在细胞水平上,KOR 的激活通过 Gα 亚基导致腺苷酸环化酶抑制,cAMP 和 c-Jun 氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase,JNK)以及细胞外信号调节激酶 1 和 2(extracellular regulated protein kinases,ERK1/2)磷酸化减少[7-8],并通过 Gβγ 亚基诱导钾通道电导增加和钙电导降低,产生动作电位。刺激 KOR 还可激活 β-抑制蛋白,进而启动 ERK、JNK 与 p38 MAPK 等信号通路[9-14]。

KOR 激动剂能够有效发挥镇痛作用而没有高滥用潜力[15-18],尽管高剂量也可能引起拟精神病、镇静和烦躁不安等不良反应[19-21]。目前,KOR 激动剂的研究策略主要包括偏向性激动剂和外周限制性激动剂两方面:偏向性 KOR 激动剂旨在将镇痛效果与不良反应分开[22-23];外周限制性 KOR 激动剂不影响中枢神经系统,可以减少中枢介导的不良反应。本文着重介绍近年来 KOR 选择性激动剂镇痛新药的研究进展和挑战,以期为后续的阿片受体新药设计提供新的选择。

1 小分子类 KOR 激动剂

1.1 吗啡喃类 纳呋拉啡(nalfurafine,研发代号:TRK820)是一种 4,5-环氧吗啡喃衍生物,在体外被认为是一种高效和中等选择性的 KOR 完全激动剂(K_i = 0.32 nmol·L^{-1})[24-25]。临床前疼痛研究表明,纳呋拉啡可产生与其他 KOR 激动剂相似的强效镇痛作用[26],在治疗剂量下不会引起厌恶或烦躁[27],但仍会产生镇静作用[26]。其于 2009 年被日本批准用于治疗尿毒症瘙痒[28-29],是目前临床上唯一使用的选择性 KOR 激动剂。

纳呋拉啡在镇痛方面也有确切疗效,由于其不良反应少,因此成为开发更安全的新型阿片类镇痛药物的先导结构。Ona 等[30]以 7α-苯基-6,14-内乙烯-四氢蒂巴因为前体优化吗啡喃支架,得到新型高选择性 KOR 激动剂 SLL-039 和 SLL-1206(均为试验药物,非临床药物)。SLL-039 和 SLL-1206 选择性结合 KOR($K_i^{\text{SLL-039}}$ = 0.5 nmol·L^{-1},$K_i^{\text{SLL-1206}}$ = 7.1 nmol·L^{-1}),并刺激[^{35}S]GTPγS 结合($EC_{50}^{\text{SLL-039}}$ = 2.0 nmol·L^{-1},$EC_{50}^{\text{SLL-1206}}$ = 4.3 nmol·L^{-1})。此外,SLL-039 和 SLL-1206 产生相似程度的镇痛活性,其作用时间较长。通过旋转棒实验和条件性位置厌恶(conditioned place aversion,CPA)实验,发现在有效镇痛剂量下 SLL-039 和 SLL-1206 均不引起镇静和厌恶。

纳美芬(nalmefene,NMF)是一种局部 KOR 激动剂和强效 MOR 拮抗剂,用于阿片类药物过量急救和酒精成瘾[31],其最常见的不良反应是恶心、失眠和头晕。

6'-GNTI 是一种强效镇痛剂,被认为通过与 KOR 和 DOR 异聚体特异性相互作用介导镇痛疗效。6'-GNTI 选择性结合 KOR(K_i = 1.15 nmol·L^{-1}),同时不会诱导 CPA,也不会影响运动活动。最近的研究表明,6'-GNTI 在低浓度下(μmol·L^{-1})可作为 KOR 的 G 蛋白部分激动剂,在亚范围内(nmol·L^{-1})不会激活 β-抑制蛋白 2 通路[32]。吗啡喃类 KOR 激动剂的化学结构式见图 1。

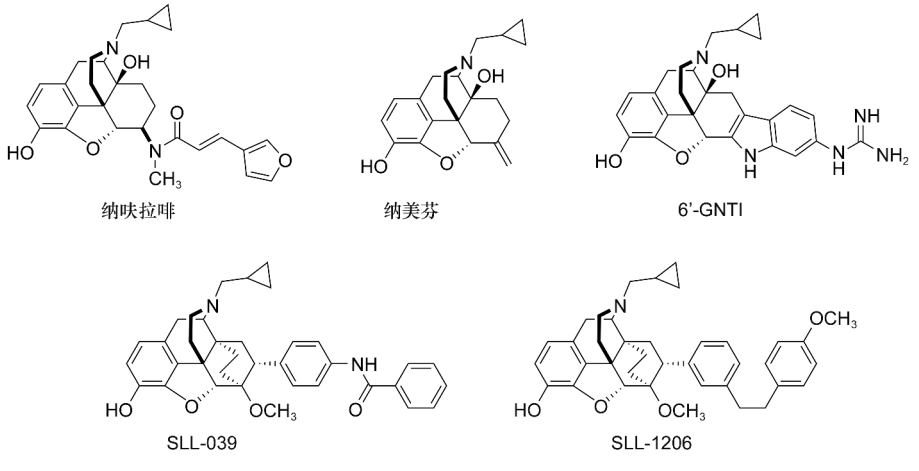


图 1 吗啡喃类 KOR 激动剂的化学结构式

1.2 苯并吗啡烷类 苯并吗啡烷类药物具有 KOR 激动剂/MOR 拮抗剂混合活性,但其临床应用受限于拟精神病、烦躁及利尿等不良反应。原形化合物酮佐辛(ketocyclazocine)是第一种具有 KOR 偏向性

的苯并吗啡烷类激动剂,该药在动物实验中表现出镇痛作用,但同时伴有显著镇静及共济失调效应。戊唑辛(pentazocine)会引起烦躁和幻觉,但产生呼吸抑制的作用极小,临床用于治疗产科疼痛和急性胰腺炎疼痛[30,33]。布马佐辛(bramazocine)是一种有效的 KOR 激动剂,具有镇痛与利尿作用,且不诱发类似吗啡的不良反应。尽管拟精神病不良反应限制了其在镇痛领域的临床应用,但目前仍被批准用于成瘾治疗[34]。苯并吗啡烷类 KOR 激动剂的化学结构式见图 2。

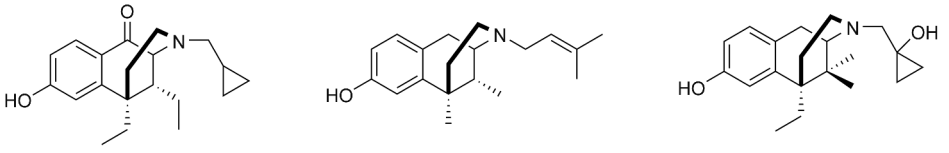


图 2 苯并吗啡烷类 KOR 激动剂的化学结构式

1.3 芳基乙酰胺类 U50,488 是一种结构新颖的芳基乙酰胺衍生物,具有高效力和选择性,能够发挥镇痛、止痒等功效,但 U50,488 显示出所有与 KOR 激活相关的不良反应。为优化 U50,488 的结构,在其环己烷环引入螺内酯结构,衍生出以 U69593 为代表的新型芳基乙酰胺类化合物。U50,488 与 U69593 均等效激活 G 蛋白及 β-抑制蛋白信号通路,因此被归类为完全无偏向性 KOR 激动剂[35]。进一步修饰得到的螺朵林(spiradoline,研发代号:U-62066)与依那朵林(enadoline,研发代号:CI-977)能穿透血脑屏障,镇痛等效吗啡而呼吸抑制程度减轻;在乙基位引入烷/芳基取代,得到 ICI199,441、GR89,696 和 R-84760 等高镇痛、中成瘾的衍生物。但由于存在严重的幻觉效应、镇静作用和烦躁不安等不良反应,这些分子均没有完成临床试验[36]。阿西马朵林(asimadoline,研发代号:EMD61753)是第一个进入Ⅱ期临床试验的外周选择性 KOR 激动剂用于治疗外周疼痛。阿西马朵林口服有效,然而接受膝关节镜手术的患者口服给药在镇痛剂量下引起痛觉过敏反应和利尿。在无中枢神经系统不良反应的剂量下,阿西马朵林未达到临床相关疗效[36]。芳基乙酰胺类 KOR 激动剂的化学结构式见图 3。

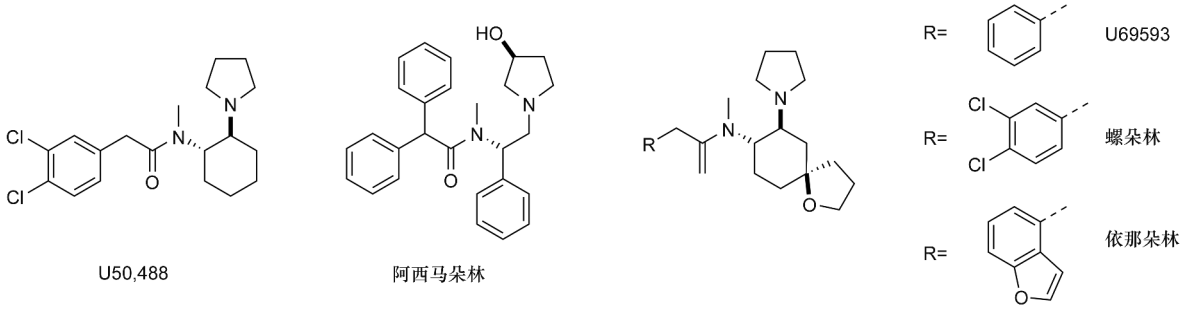


图 3 芳基乙酰胺类 KOR 激动剂的化学结构式

1.4 苯乙基胺类 苯乙基胺类化合物于 1978 年被首次报道作为潜在抗帕金森病药物。首个合成的分子是 RU24213,随后设计了一系列苯乙基胺类化合物。通过延伸 *N*-烷基取代基,部分衍生物在体外结合实验中表现出良好的 KOR 亲和力与效力,但整体选择性较差且随烷基碳链延长呈下降趋势[37]。随后,引入 *N*-环丁基甲基和 *N*-环丙基甲基等更大的取代基得到 HS665 和 HS666,提高了 KOR 亲和力、选择性、激动剂效力和功效[38]。HS665 和 HS666 被证明可产生由中枢 KOR 介导的有效抗伤害作用。HS666 显示出减少厌恶效应的可能性,这与其在 β-抑制蛋白 2 信号通路中的较低功效相关[39]。

Erli 等[40]在药物设计中引入氟,拓展了该系列的构效关系研究,另外还包括在二苯乙胺 2 位引入氟、更大的 *N*-取代基体积及在 3' 和 4' 位的羟基。研究发现部分类似物对 KOR 具有亚纳摩尔级亲和

力与优异选择性,具有成为完全激动剂、部分激动剂或拮抗剂的潜力。苯乙基胺类 KOR 激动剂的化学结构式见图 4。

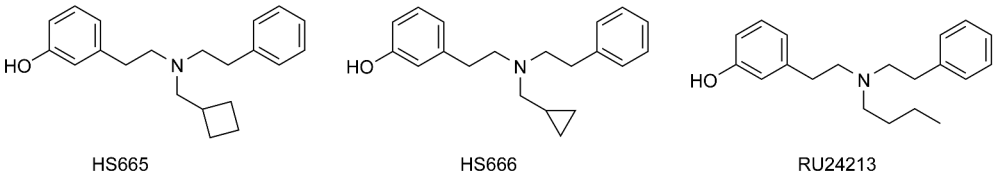


图 4 苯乙基胺类 KOR 激动剂的化学结构式

1.5 三唑类 经过 2 次不同的筛选,2013 年 Zhou 等[41]发现了 2 类新的 KOR 选择性激动剂:三唑类和异喹啉类。其均表现出高结合亲和力,优先激活 G 蛋白,并且对 β-抑制蛋白募集和下游 ERK1/2 激活影响最小。进一步的研究表明,三唑类化合物可诱导镇痛且不改变运动功能,不引起烦躁或厌恶。三唑 1.1(试验药物)保留了传统 KOR 激动剂的镇痛和止痒功效,但在体内未诱导镇静或减少多巴胺释放,也未产生大鼠颅内自我刺激导致的焦虑[22]。三唑类和异喹啉类 KOR 激动剂的化学结构式见图 5。

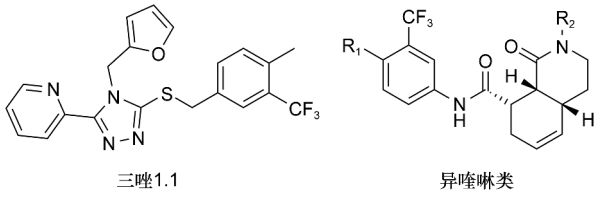
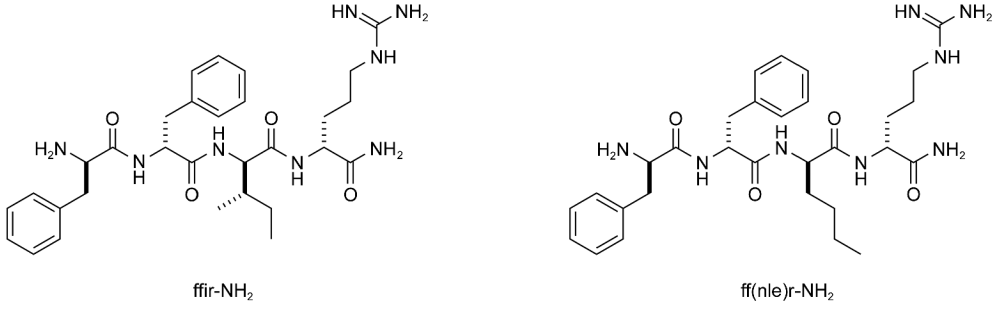


图 5 三唑类和异喹啉类 KOR 激动剂的化学结构式

2 多肽类 KOR 激动剂

2.1 全 *D* 型-氨基酸多肽 通过筛选与阿片受体结合配体的组合四肽文库得到具有 KOR 高亲和力的全 *D* 型-氨基酸的四肽[42]。此类肽仅含有 *D*-氨基酸,具有较好的体内稳定性。肽序列 ff(nle)r-NH2(D-Phe-D-Phe-D-Nle-D-Arg-NH2)在体外对 KOR 表现出卓越的选择性(分别是 MOR 和 DOR 的 30 000 和 68 000 倍),并且其活性在全身给药后主要发挥于外周[43]。其 C-末端修饰的类似物 FE200665 和 FE200666(均非临床研究)在体外也表现出高 KOR 亲和力(K_i < 0.25 nmol·L^{-1})和高选择性(分别是 MOR 的 16 900 和 88 600 倍,是 DOR 的 84 600 和 1 250 000 倍)[44]。在临床评价中,FE200665 选择性地减轻了人内脏疼痛(食管扩张),但是降低了皮肤夹痛的阈值[45]。为改善 FE200665 的口服活性,研究人员开发了衍生物 JT09(非临床研究)。该化合物具有高 KOR 选择性与外周限制性,在醋酸诱导的扭体实验中有镇痛作用,但对热板实验中的中枢性疼痛无效。进一步的行为学评估实验表明 JT09 未引发成瘾、奖赏或镇静等中枢不良反应[46]。

地克法林(difelikefalin,研发代号:CR845)是一种由 Cara Therapeutics 公司开发的全 *D* 型-氨基酸四肽,对 KOR 具有高选择性[47]。在Ⅲ期临床试验中,发现与接受安慰剂治疗瘙痒的血液透析患者相比,接受地克法林治疗的患者瘙痒严重程度显著降低,与瘙痒相关的生活质量改善[48]。地克法林已于 2021 年 8 月 23 日被美国 FDA 批准上市,主要用于接受血液透析的成人慢性肾脏病患者中重度瘙痒症的治疗。外周选择性全 *D* 型-氨基酸四肽化学结构式见图 6。



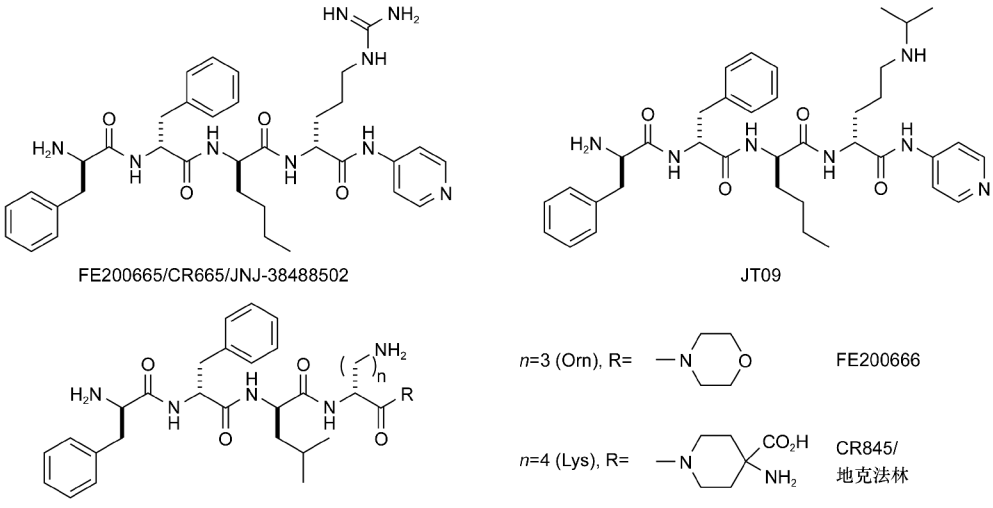
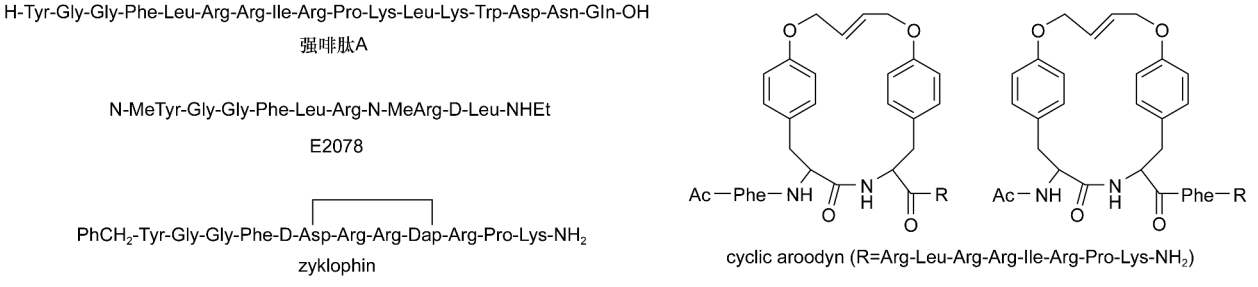


图 6 外周选择性全 *D* 型-氨基酸四肽化学结构式

2.2 强啡肽及其衍生物 强啡肽 A 于 1975 年由猪垂体中被分离出来,能够调节疼痛、成瘾和情绪,被认为是 KOR 的特异性内源配体[49]。其 C 末端序列被缩短得到强啡肽 A(1-13),活性与强啡肽 A 相当。此外,将强啡肽 A 的 9 个 C 端残基替换为痛敏肽的残基也保持了 KOR 的活性[50],因此强啡肽 A 的基本药效团为 N 末端片段强啡肽 A(1-8),即 YGGFLRRI。

然而强啡肽 A 的代谢不稳定性使其衍生物的全身利用变得复杂[51]。为稳定代谢,在强啡肽 A(1-8)中引入多种化学修饰,得到 E2078,即[NMeTyr1, NMeArg7, D-Leu8]Dyn A-(1-8)-NHEt,在人体中的镇痛效果与喷他佐辛相当,但 KOR 选择性降低。强啡肽 A(1-13)的 N 端甲基化衍生物在吗啡耐受大鼠吸入以及静脉给药后表现出抗伤害作用[52]。其他修饰还包括环化策略,如拮抗剂 zyklophin 和 KOR 激动剂 helianorphin-19。强啡肽 A 及其类似物的化学结构式见图 7。



Dap:非天然氨基酸 2,3-二氨基丙酸

图 7 强啡肽 A 及其类似物的化学结构式

2.3 大环四肽 2004 年,Aldrich 等[53]从真菌 ATCC15502(*Ctenomyces serratus*)的发酵液中分离出环四肽 c[Phe-D-Pro-Phe-Trp],并命名为 CJ-15,208。CJ-15,208 是一种中度选择性 KOR/MOR 配体(IC_{50}:KOR = 47 nmol·L^{-1},MOR = 260 nmol·L^{-1},DOR = 2 600 nmol·L^{-1}),在[^{35}S]-GTPγS 测定中表现出 KOR 拮抗剂活性,在小鼠热水甩尾实验中意外产生了由 KOR 和 MOR 介导的强镇痛作用。丙氨酸扫描显示,CJ-15,208 突变体 c[Ala-D-Pro-Phe-Trp]对 KOR 和 MOR 的亲和力降低,但在脑室内给药后 c[Ala-D-Pro-Phe-Trp]表现出阿片受体介导的镇痛作用。

De 等[54]合成了含有 *L*-或 *D*-Trp(1-Me)的类似物,发现这 2 种类似物缺乏阿片受体亲和力,表明吲哚环上的 NH 基团对阿片受体相互作用的重要性。Bedini 等[55]最近报道了另一种大环四肽 LOR17(试验药物),该肽是一种 KOR 选择性配体,具有纳摩尔 KOR 亲和力(K_i = 1.2 nmol·L^{-1}),可有效抑制 cAMP 产生(IC_{50} = 3 nmol·L^{-1}),但对 β-抑制蛋白 2 的募集影响极小,是一种 G 蛋白偏向激动剂。大环四肽 CJ-15,208 及其衍生物化学结构式见图 8。

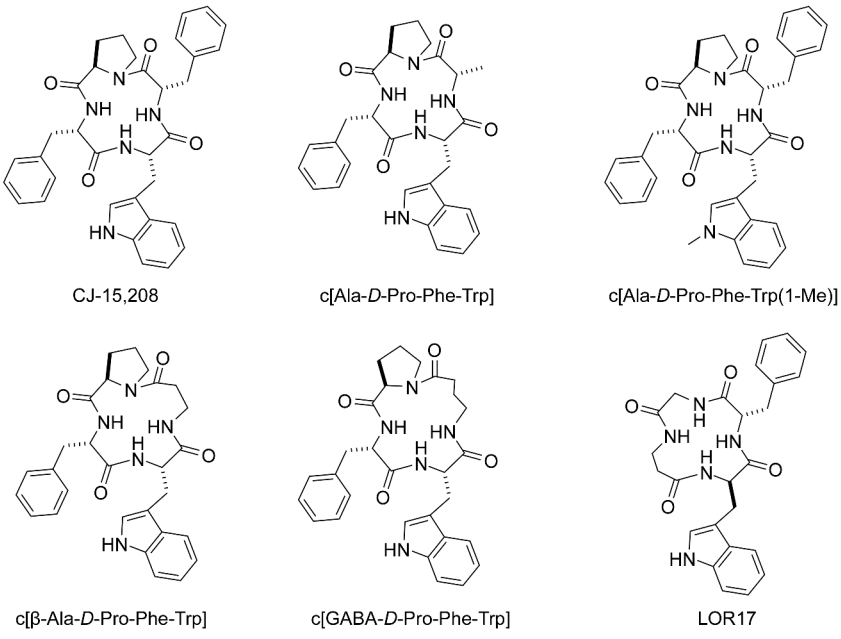


图 8 大环四肽 CJ-15,208 及其衍生物的化学结构式

3 肽-小分子缀合物 KOR 激动剂

Muratspahić 等[56]通过肽-小分子偶联物的计算设计进行结合,从而调节受体的不同活性状态,赋予配体独特的药理学特性。从 KOR 与小分子配体 MP1104 结合的复合物结构入手,将从头设计 KOR 的硫醚环肽结合剂与已知小分子激动剂偶联,得到 4 条从头设计环肽(de novo cyclic peptide,DNCP)与 MP1104 衍生物 β-NalA 的偶联物。结果显示与单独使用 β-NalA 相比,DNCP 偶联物具有更强的亲和力和效力,最有效的偶联物(试验药物)DNCP-β-NalA(1)显示出 2.0 nmol·L^{-1}的 EC_{50}值和很好的血清稳定性,且具有显著的镇痛作用和抗炎作用。该偶联物对小鼠的运动能力无显著影响,表明具有更少的不良反应。DNCP-β-NalA(1)偶联物的化学结构式见图 9。

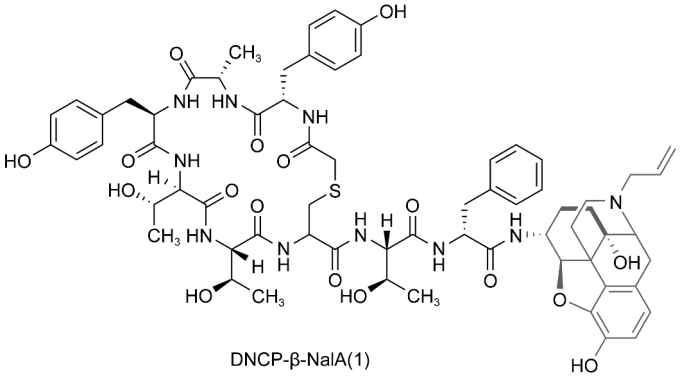


图 9 DNCP-β-NalA(1)偶联物的化学结构式

4 总结与展望

KOR 选择性激动剂作为新型更安全的阿片类镇痛药物,对于减少阿片类药物滥用、理解阿片受体不同亚型在镇痛方面的独特功效、设计和发现多靶点阿片类镇痛新药均可提供有益参考。地克法林的上市为 KOR 选择性激动剂的临床应用开辟了新方向。更多的结构、功能和机制研究必将为新型 KOR 激动剂类新药的研发提供丰富的物质基础。除 G 蛋白偏向性激动剂外,多靶标镇痛药物设计如 MOR-NOP、MOR-DOR 双重激动剂也处于不同的临床阶段,多肽类 KOR 选择性激动剂获批临床为后续更安全的阿片受体新药设计提供了新的选择。

[参 考 文 献]

[1] CARLEZON WA Jr, BÉGUIN C, KNOLL AT, *et al*. Kappa-opioid ligands in the study and treatment of mood disorders[J]. *Pharmacol Ther*, 2009, 123(3): 334 – 343.

[2] JANECKA A, FICHNA J, JANECKI T. Opioid receptors and their ligands[J]. *Curr Top Med Chem*, 2004, 4(1): 1 – 17.

[3] FREDRIKSSON R, LAGERSTRÖM MC, LUNDIN LG, *et al*. The G-protein-coupled receptors in the human genome form five main families. Phylogenetic analysis, paralogon groups, and fingerprints[J]. *Mol Pharmacol*, 2003, 63(6): 1256 – 1272.

[4] RODRÍGUEZ RE. Morphine and microRNA activity: is there a relation with addiction? [J]. *Front Genet*, 2012, 3: 223.

[5] VOLKOW ND, MCLELLAN AT. Opioid abuse in chronic pain: misconceptions and mitigation strategies[J]. *N Engl J Med*, 2016, 374(13): 1253 – 1263.

[6] CHE T, MAJUMDAR S, ZAIDI SA, *et al*. Structure of the nanobody-stabilized active state of the kappa opioid receptor[J]. *Cell*, 2018, 172(1 – 2): 55 – 67. e15.

[7] GRUDT TJ, WILLIAMS JT. Kappa-Opioid receptors also increase potassium conductance[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1993, 90(23): 11429 – 11432.

[8] RUSIN KI, GIOVANNUCCI DR, STUENKEL EL, *et al*. Kappa-opioid receptor activation modulates Ca2 + currents and secretion in isolated neuroendocrine nerve terminals[J]. *J Neurosci*, 1997, 17(17): 6565 – 6574.

[9] BRUCHAS MR, LAND BB, CHAVKIN C. The dynorphin/kappa opioid system as a modulator of stress-induced and pro-addictive behaviors[J]. *Brain Res*, 2010, 1314: 44 – 55.

[10] BRUCHAS MR, MACEY TA, LOWE JD, *et al*. Kappa opioid receptor activation of p38 MAPK is GRK3- and arrestin-dependent in neurons and astrocytes[J]. *J Biol Chem*, 2006, 281(26): 18081 – 18089.

[11] BRUCHAS MR, YANG T, SCHREIBER S, *et al*. Long-acting kappa opioid antagonists disrupt receptor signaling and produce noncompetitive effects by activating c-Jun N-terminal kinase[J]. *J Biol Chem*, 2007, 282(41): 29803 – 29811.

[12] MCLENNAN GP, KISS A, MIYATAKE M, *et al*. Kappa opioids promote the proliferation of astrocytes via Gbetagamma and beta-arrestin 2-dependent MAPK-mediated pathways[J]. *J Neurochem*, 2008, 107(6): 1753 – 1765.

[13] CAMILLERI M. Novel pharmacology: asimadoline, a kappa-opioid agonist, and visceral sensation[J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2008, 20(9): 971 – 979.

[14] BELCHEVA MM, CLARK AL, HAAS PD, *et al*. Mu and kappa opioid receptors activate ERK/MAPK via different protein kinase C isoforms and secondary messengers in astrocytes[J]. *J Biol Chem*, 2005, 280(30): 27662 – 27669.

[15] CLARK CR, BIRCHMORE B, SHARIF NA, *et al*. PD117302: a selective agonist for the kappa-opioid receptor[J]. *Br J Pharmacol*, 1988, 93(3): 618 – 626.

[16] LAHTI RA, MICKELSON MM, MCCALL JM, *et al*. 3H U-69593 a highly selective ligand for the opioid kappa receptor[J]. *Eur J Pharmacol*, 1985, 109(2): 281 – 284.

[17] HUNTER JC, LEIGHTON GE, MEECHAM KG, *et al*. CI-977, a novel and selective agonist for the kappa-opioid receptor[J]. *Br J Pharmacol*, 1990, 101(1): 183 – 189.

[18] LAHTI RA, VONVOIGTLANDER PF, BARSUHN C. Properties of a selective kappa agonist, U-50, 488H[J]. *Life Sci*, 1982, 31(20 – 21): 2257 – 2260.

[19] LIU-CHEN L, HUANG P. Signaling underlying kappa opioid receptor-mediated behaviors in rodents[J]. *Front Neurosci*, 2022, 16: 964724.

[20] CHE T, DWIVEDI-AGNIHOTRI H, SHUKLA AK, *et al*. Biased ligands at opioid receptors: current status and future directions[J]. *Sci Signal*, 2021, 14(677): eaav0320.

[21] MACHELSKA H, CELIK MÖ. Advances in achieving opioid analgesia without side effects[J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 1388.

[22] BRUST TF, MORGENWECK J, KIM SA, *et al*. Biased agonists of the kappa opioid receptor suppress pain and itch without causing sedation or Dysphoria[J]. *Sci Signal*, 2016, 9(456): ra117.

[23] FAOUZI A, VARGA BR, MAJUMDAR S. Biased opioid ligands[J]. *Molecules*, 2020, 25(18): E4257.

[24] ENDOH T, TAJIMA A, IZUMIMOTO N, *et al*. TRK-820, a selective kappa-opioid agonist, produces potent antinociception in Cynomolgus monkeys[J]. *Jpn J Pharmacol*, 2001, 85(3): 282 – 290.

[25] SUZUKI T, IZUMIMOTO N, TAKEZAWA Y, *et al*. Effect of repeated administration of TRK-820, a kappa-opioid receptor agonist, on tolerance to its antinociceptive and sedative actions[J]. *Brain Res*, 2004, 995(2): 167 – 175.

[26] ENDOH T, MATSUURA H, TAJIMA A, *et al*. Potent antinociceptive effects of TRK-820, a novel kappa-opioid receptor agonist[J]. *Life Sci*, 1999, 65(16): 1685 – 1694.

[27] KUMAGAI H, EBATA T, TAKAMORI K, *et al*. Efficacy and safety of a novel κ-agonist for managing intractable pruritus in dialysis patients[J]. *Am J Nephrol*, 2012, 36(2): 175 – 183.

[28] WIKSTRÖM B, GELLERT R, LADEFOGED SD, *et al*. Kappa-opioid system in uremic pruritus: multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical studies[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2005, 16(12): 3742 – 3747.

[29] KUMAGAI H, EBATA T, TAKAMORI K, *et al*. Effect of a novel kappa-receptor agonist, nalfurafine hydrochloride, on severe itch in 337 haemodialysis patients: a Phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2010, 25(4): 1251 – 1257.

[30] ONA XB, COMAS DR, URRÚTIA G. Opioids for acute pancreatitis pain[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013, 2013(7): CD009179.

[31] KEATING GM. Nalmefene: a review of its use in the treatment of alcohol dependence[J]. *CNS Drugs*, 2013, 27(9): 761 – 772.

[32] DUNN AD, REED B, ERAZO J, *et al*. Signaling properties of structurally diverse kappa opioid receptor ligands: toward *in vitro* models of *in vivo* responses[J]. *ACS Chem Neurosci*, 2019, 10(8): 3590 – 3600.

[33] EGEDE JO, AJAH LO, UMEORA OU, *et al*. Pentazocine alone versus pentazocine plus diclofenac for pain relief in the first 24 hours after Caesarean section: a randomized controlled study[J]. *J Clin Diagn Res*, 2017, 11(4): QC01 – QC05.

[34] DORTCH-CARNES J, POTTER DE. Bremazocine: a kappa-opioid agonist with potent analgesic and other pharmacologic properties[J]. *CNS Drug Rev*, 2005, 11(2): 195 – 212.

[35] SPETEA M, SCHMIDHAMMER H. Kappa opioid receptor ligands and pharmacology: diphenethylamines, a class of structurally distinct, selective kappa opioid ligands[J]. *Handb Exp Pharmacol*, 2022, 271: 163 – 195.

[36] ALBERT-VARTANIAN A, BOYD MR, HALL AL, *et al*. Will peripherally restricted kappa-opioid receptor agonists (pKORAs) relieve pain with less opioid adverse effects and abuse potential? [J]. *J Clin Pharm Ther*, 2016, 41(4): 371 – 382.

[37] SCHMIDHAMMER H, ERLI F, GUERRIERI E, *et al*. Development of diphenethylamines as selective kappa opioid receptor ligands and their pharmacological activities[J]. *Molecules*, 2020, 25(21): 5092.

[38] SPETEA M, BERZETEI-GURSKE IP, GUERRIERI E, *et al*. Discovery and pharmacological evaluation of a diphenethylamine derivative (HS665), a highly potent and selective κ opioid receptor agonist[J]. *J Med Chem*, 2012, 55(22): 10302 – 10306.

[39] SPETEA M, EANS SO, GANNO ML, *et al*. Selective κ receptor partial agonist HS666 produces potent antinociception without inducing aversion after i. c. v. administration in mice[J]. *Br J Pharmacol*, 2017, 174(15): 2444 – 2456.

[40] ERLI F, GUERRIERI E, BEN HADDOU T, *et al*. Highly potent and selective new diphenethylamines interacting with the κ-opioid receptor: synthesis, pharmacology, and structure-activity relationships[J]. *J Med Chem*, 2017, 60(17): 7579 – 7590.

[41] ZHOU L, LOVELL KM, FRANKOWSKI KJ, *et al*. Development of functionally selective, small molecule agonists at kappa opioid receptors[J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(51): 36703 – 36716.

[42] DOOLEY CT, NY P, BIDLACK JM, *et al*. Selective ligands for the mu, delta, and kappa opioid receptors identified from a single

mixture based tetrapeptide positional scanning combinatorial library[J]. *J Biol Chem*, 1998, 273(30): 18848 – 18856.
[43] VANDERAH TW, LARGENT-MILNES T, LAI J, *et al*. Novel D-amino acid tetrapeptides produce potent antinociception by selectively acting at peripheral kappa-opioid receptors[J]. *Eur J Pharmacol*, 2008, 583(1): 62 – 72.
[44] BINDER W, MACHELSKA H, MOUSA S, *et al*. Analgesic and antiinflammatory effects of two novel kappa-opioid peptides[J]. *Anesthesiology*, 2001, 94(6): 1034 – 1044.
[45] ARENDT-NIELSEN L, OLESEN AE, STAAHL C, *et al*. Analgesic efficacy of peripheral kappa-opioid receptor agonist CR665 compared to oxycodone in a multi-modal, multi-tissue experimental human pain model: selective effect on visceral pain[J]. *Anesthesiology*, 2009, 111(3): 616 – 624.
[46] BECK TC, REICHEL CM, HELKE KL, *et al*. Non-addictive orally-active kappa opioid agonists for the treatment of peripheral pain in rats[J]. *Eur J Pharmacol*, 2019, 856: 172396.
[47] FUGAL J, SERPA SM. Difelikefalin: a new κ-opioid receptor agonist for the treatment of hemodialysis-dependent chronic kidney disease-associated pruritus[J]. *Ann Pharmacother*, 2023, 57(4): 480 – 488.
[48] FISHBANE S, JAMAL A, MUNERA C, *et al*. A phase 3 trial of difelikefalin in hemodialysis patients with pruritus[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(3): 222 – 232.
[49] CHAVKIN C, JAMES IF, GOLDSTEIN A. Dynorphin is a specific endogenous ligand of the kappa opioid receptor[J]. *Science*, 1982, 215(4531): 413 – 415.
[50] SCHLECHTINGEN G, DEHAVEN RN, DAUBERT JD, *et al*. Structure-activity relationships of dynorphin a analogues modified in the address sequence[J]. *J Med Chem*, 2003, 46(11): 2104 – 2109.
[51] ALDRICH JV, MCLAUGHLIN JP. Peptide kappa opioid receptor ligands: potential for drug development[J]. *AAPS J*, 2009, 11(2): 312 – 322.
[52] BRUGOS B, ARYA V, HOCHHAUS G. Stabilized dynorphin derivatives for modulating antinociceptive activity in morphine tolerant rats: effect of different routes of administration[J]. *AAPS J*, 2004, 6(4): e36.
[53] ALDRICH JV, KULKARNI SS, SENADHEERA SN, *et al*. Unexpected opioid activity profiles of analogues of the novel peptide kappa opioid receptor ligand CJ-15, 208[J]. *Chem Med Chem*, 2011, 6(9): 1739 – 1745.
[54] DE MARCO R, BEDINI A, SPAMPINATO S, *et al*. Versatile picklocks to access all opioid receptors: tuning the selectivity and functional profile of the cyclotetrapeptide c [phe-d-pro-phe-trp] (CJ-15, 208)[J]. *J Med Chem*, 2016, 59(19): 9255 – 9261.
[55] BEDINI A, DI CESARE MANNELLI L, MICHELI L, *et al*. Functional selectivity and antinociceptive effects of a novel KOPr agonist[J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 188.
[56] MURATSPAHIĆ E, DEIBLER K, HAN JM, *et al*. Design and structural validation of peptide-drug conjugate ligands of the kappa-opioid receptor[J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 8064.

编辑:姚佳敏/接受日期:2025 – 10 – 09