

基于 μ 阿片受体的双/多靶点镇痛药物研究进展

韩晓敏, 殷明月, 宋杰, 庄涛* (江苏海洋大学药学院, 江苏 连云港 222000)

摘要: 疼痛的治疗与管理是与人类生活息息相关的全球公共卫生安全问题, 各种疼痛困扰着全世界约 20% 的成年人。传统的阿片类镇痛药物主要通过激活 μ 阿片受体 (μ opioid receptor, MOR) 而发挥镇痛效果, 但其普遍存在呼吸抑制、成瘾、便秘等严重副作用, 在全球范围内造成日益严重的“阿片危机”现象。因此针对无/低副作用镇痛药物的研发显得尤为重要与迫切。多靶点药物治疗策略针对疾病网络系统中的两个或多个相关靶点, 可以同步调节复杂疾病网络系统中的多个环节, 从而实现更优的临床疗效与安全性。在疼痛药物研究领域, 鉴于 MOR 在疼痛信号通路中的重要作用, 基于 MOR 的双/多靶点药物研发也已成为无/低副作用镇痛药物研究的主流策略之一。本文对近年来报道的 MOR 双/多靶点药物进行综述, 以期为基于 MOR 的无/低副作用镇痛药物的研发提供参考。

关键词: 镇痛药物; μ 阿片受体; 副作用; 双/多靶点药物治疗

doi: 10.11669/cpj.2024.22.002 中图分类号: R914 文献标志码: A 文章编号: 1001-2494(2024)22-2107-09

Recent Advances in Dual/Multi-Targeted Analgesics Based on μ Opioid Receptor

HAN Xiaomin, YIN Mingyue, SONG Jie, ZHUANG Tao* (School of Pharmacy, Jiangsu Ocean University, Lianyungang 222000, China)

ABSTRACT: Pain management remains as a global public health issue, with 20% of the adult population worldwide impacted and many patients still suffer from unrelieved or undertreated pain. Classic opioids exert antinociceptive effects by activating μ opioid receptor (MOR), but they are associated with many side effects (including respiratory depression, addiction, and constipation) which have aggravated the ongoing and escalating opioid crisis in worldwide. Therefore, there is an urgent need for the development of novel analgesics free of MOR-mediated unwanted adverse effects. Multi-target therapeutics target two or more related targets in a disease network system simultaneously, which can potentially provide greater efficacy and improve treatment outcomes compared with single-target therapies. Due to the key role of MOR in regulating pain signal transmission, MOR-based multi-target ligands have been accepted as one of the mainstream strategies for designing new potent analgesics without side effects. In this review, recent advances in multitarget-directed drugs toward MOR are summarized, which may provide references for the development of potent and safer analgesics.

KEY WORDS: analgesics; μ opioid receptor; side effect; dual/multi-target therapeutics

疼痛是人体一种复杂的生理、心理反应, 包括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^[1]。疼痛困扰着全球约五分之一的成年人, 并且是“驱使”患者寻求医疗帮助的主要症状之一, 给整个社会造成了严重的经济负担, 因此, 疼痛的治疗与管理是与人类生活息息相关的全球公共卫生安全问题^[2-3]。

内源性阿片系统是目前被研究最广泛的先天疼痛调节系统之一, 而阿片类药物也是治疗中度至重度疼痛的金标准药物^[4]。 μ 阿片受体 (μ opioid receptor, MOR) 属于 G 蛋白偶联受体, 阿片类药物通过作用于 MOR 激活其 G 蛋白通路, 抑制神经元兴奋、促进神经元超极化^[5], 从而发挥镇痛效果,

但阿片类药物普遍存在呼吸抑制、成瘾等严重副作用。目前针对无/低副作用镇痛药物的研发已成为阿片类镇痛药物研究领域的热点^[6]。

多靶点药物治疗针对疾病网络系统中的两个或多个相关靶点, 同时调节复杂疾病网络系统中的多个环节, 从而发挥更好的药效与更优越的安全性。鉴于 MOR 在疼痛信号传导与治疗方面所扮演的重要作用, 目前针对无/低副作用强效镇痛药物的研发策略仍多与 MOR 相关, 包括基于 MOR 的双/多靶点无/低副作用镇痛药物等^[7]。本文对近年来报道的 MOR 双/多靶点药物进行综述, 以期为基于 MOR 的无/低副作用镇痛药物的研发提供参考。

基金项目: 国家自然科学基金项目资助 (82304275); 江苏省高等学校自然科学研究项目资助 (23KJB350002); 江苏省研究生科研与实践创新计划项目资助 (KYCX2024-19, KYCX2023-44)

作者简介: 韩晓敏, 女, 硕士研究生 研究方向: 新型镇痛药物研究
镇痛药物与抗抑郁药物研究 Tel: (0518)85895791

*** 通讯作者:** 庄涛, 男, 博士, 副教授, 硕士生导师 研究方向: 新型

1 阿片受体与疼痛

内源性阿片系统参与调控疼痛、抑郁、奖赏成瘾行为等^[8]。目前发现,阿片受体家族共包括4种亚型: μ (MOR), δ (δ -opioid receptor, DOR), κ (κ -opioid receptor, KOR), 及非经典阿片受体痛敏肽/孤啡肽受体(nociceptin/orphanin FQ peptide receptor, NOP)^[9]。阿片受体可以被体内的内源性阿片肽激活,包括脑啡肽、强啡肽、内啡肽和痛敏肽等。虽然随着现代生命科学的快速发展,越来越多的疼痛新靶点被逐渐发现,但调节体内阿片系统仍是中度至重度疼痛管理的主要治疗手段。目前 MOR 激动剂是临床上治疗中至重度疼痛的首选乃至金标准药物,包括吗啡、羟考酮、芬太尼等。阿片类药物通常作用于 MOR, DOR 及 KOR 3 种亚型阿片受体,但是,研究表明传统阿片类药物的镇痛作用主要通过激活 MOR 产生^[10]。因此,在疼痛治疗领域, MOR 激动剂目前依旧发挥着其不可替代的作用。

1.1 MOR 介导的疼痛信号通路

阿片类药物与 MOR 结合后引起其构象变化, MOR 与 G_i 蛋白结合,使其 α 亚基与 β 、 γ 亚基聚合体解离。一方面, α 亚基抑制腺苷酸环化酶(adenylate cyclase)的活性,降低细胞内环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)的产生。cAMP 门控离子通道保持关闭状态,阻止 Na^+ 内流并抑制神经元的兴奋^[5](图1)。同时, β 、 γ 亚基不仅阻止 Ca^{2+} 内流和神经元去极化,同时会激活 G 蛋白内向整流钾离子(G-protein inwardly rectifying potassium, GIRK)通道,促进 K^+ 外排和超极化^[5,11](图1)。上述过程导致伤害性刺激在神经轴的传递信号减弱,从而使得疼痛感显著降低。

1.2 “阿片危机”与临床对无/低副作用镇痛药物的迫切需求

虽然阿片类药物针对中重度疼痛的治疗效果显著,但在慢性疼痛的持续治疗过程中,极易产生耐药现象,并导致中枢神经系统和胃肠道系统不良反应,包括呼吸抑制、成瘾、便秘等。特别是阿片类药物成瘾所引起的滥用问题,在全球

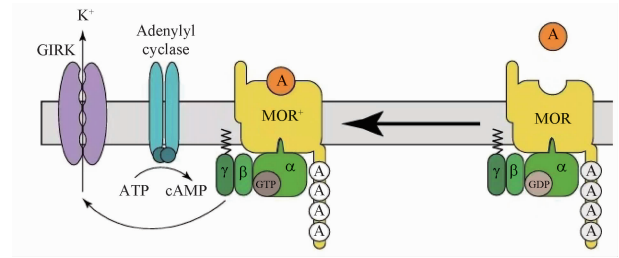


图1 μ 阿片受体(MOR)介导的疼痛信号通路^[11]

范围内造成日益严重的“阿片危机”现象^[12]。虽然关于阿片类药物使用的收益/风险比也受到越来越多的争议,但由于缺乏有效的治疗中至重度疼痛替代药物,无/低副作用镇痛药研发的重要性与迫切性愈发凸显。

2 基于 MOR 的双/多靶点无/低副作用镇痛药物的研究

临床证据表明,针对复杂疾病,仅作用于单一靶点的药物通常难以取得理想的疗效,甚至可能会产生严重的毒副作用。高选择性的单靶点药物忽略了人体的复杂性和稳健性,容易因单靶点突变而失效。此外,单个靶点被过度抑制或激活也可能使细胞代谢系统不稳定、影响细胞正常生理功能,导致不良反应的发生^[13]。

多靶点药物治疗(multi-target therapeutics)策略通过同时调控疾病网络系统中的多个环节,从而提高临床治疗效果和应用安全性,现已在多种复杂疾病的治疗中显示出其应用价值^[14](图2)。在疼痛药物研究领域,鉴于 MOR 在疼痛信号通路中的重要作用,基于 MOR 的双/多靶点药物研发也已成为无/低副作用镇痛药物研究的主流策略之一。目前已上市或正处于研发阶段的双/多靶点药物类型主要包括 MOR 与 NET、NOP、DOR、KOR、Sigma-1 受体(σ 1R)、大麻素受体(cannabinoid receptor, CBR)、神经肽 FF 受体(neuropeptide FF receptor, NPFFR),以及多巴胺 D3 受体(dopamine D3 receptor, D3R)组成的双靶点等。

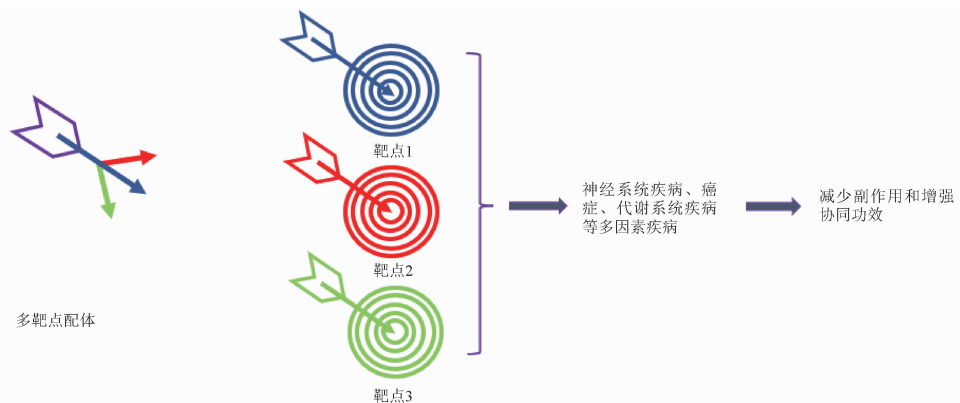


图2 基于 MOR 的多靶点药物开发的合理性^[14]

2.1 MOR/NET 多靶点化合物

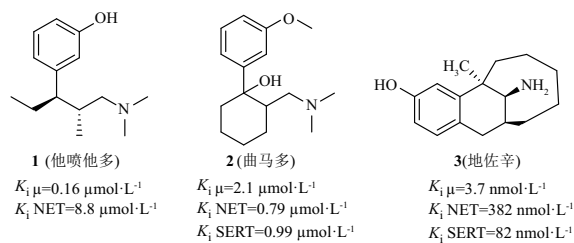
去甲肾上腺素转运体(noradrenaline transporter, NET)与5-羟色胺转运体(serotonin transporter, SERT)广泛参与疼痛

信号的传递。其主要的镇痛作用机制与中枢下行信号通路相关,包括:①通过导水管周围灰质区的内啡肽和中缝核的5-羟色胺镇痛通路,抑制脑干-脊髓背角的疼痛抑制系统;

②通过蓝斑核的去甲肾上腺素镇痛信号通路,作用于 SERT 与 NET 后,使得突触间隙中的 5-羟色胺与去甲肾上腺素浓度增加,分别作用于传入神经纤维的突触前及脊髓神经元中的突触后受体,从而抑制疼痛系统的下行信号通路^[15-16]。

基于 NET 在疼痛信号传递及神经痛临床治疗中所扮演的重要角色,德国 Grünenthal 公司开发的 first-in-class MOR/NET 双靶点镇痛药物他喷他多(**1**, tapentadol, 图 3) 2008 年获得 FDA 的批准,用于治疗成年人中至重度疼痛及糖尿病周围神经痛^[17]。作为 MOR 激动剂/选择性去甲肾上腺素抑制剂(norepinephrine reuptake inhibitor, NRI) 双靶点药物,他喷他多在伤害性疼痛及神经痛动物模型中均具有显著的镇痛作用^[18]。大量的机制实验表明,他喷他多的镇痛作用是通过 MOR 与 NET 之间的协同作用产生,伤害性疼痛中主要通过 MOR 信号通路起镇痛作用,而在神经痛模型中以 NRI 介导的镇痛作用为主^[19-20]。

曲马多(**2**, tramadol, 图 3)及其活性代谢产物在后续的机制研究过程中陆续被发现,具有 MOR 激动/NRI/5-羟色胺双再摄取抑制剂(serotonin reuptake inhibitor, SRI)活性^[21]。部分对地佐辛(**3**, dezocine, 图 3)的机制研究表明,其镇痛作用也依赖于 MOR/NET 双靶点途径^[22]。大量临床试验的结果表明,与传统阿片类药物相比,他喷他多和曲马多具有更高的安全性(如呼吸抑制程度更弱、更不易耐药)^[23]。



$K_i \mu$ - 化合物对 μ 阿片受体的结合亲和力; $K_i \text{NET}$ - 化合物对去甲肾上腺素转运体的结合亲和力; $K_i \text{SERT}$ - 化合物对 5-羟色胺转运体的结合亲和力。

图 3 μ 阿片受体/去甲肾上腺素转运体(MOR/NET)多靶点活性配体^[17,21-22]

因此,具有 MOR/NET/SERT 双或多靶点作用机制的非典型镇痛药物,一方面可以弥补单 MOR 激动剂在神经痛治疗方面的不足,另一方面通过靶点间的协同作用提升药物整体的安全性。

2.2 MOR/NOP 双靶点化合物

NOP 受体介导的镇痛效应是阿片类受体家族中最为复杂的,随给药部位、物种的差异而具有不同的镇痛效果^[24]。NOP 受体在参与疼痛和奖赏调节的关键神经基质中表达。在非人灵长类动物中,脊髓和髓上激活 NOP 受体后具有镇痛和抗痛觉超敏作用。此外,NOP 受体激活后抑制多巴胺能传递,协同增强 MOR 介导的镇痛作用^[25]。因此,NOP 在中枢神经系统中起着“功能性阿片拮抗剂”的作用。

丁丙诺啡(**4**, buprenorphine, 图 4)是一种独特的阿片类

药物,对于 4 种阿片受体具有混合激动剂-拮抗剂活性,已被批准用于治疗慢性疼痛及阿片类药物依赖^[26]。丁丙诺啡具有 MOR 和 NOP 受体部分激动活性,对 KOR 和 DOR 具有非常低的激动活性。对于伤害性刺激引起的疼痛,丁丙诺啡具有独特钟形量-效关系曲线,该钟形剂量关系以及不易成瘾的特点,据报道与 NOP 受体的部分激动剂活动相关^[27]。在临床中,丁丙诺啡引起的镇痛与完全 MOR 激动剂引起的镇痛效果相当,没有天花板效应,而在呼吸抑制方面具有天花板效应,降低了这种致命副作用发生的可能性^[28]。

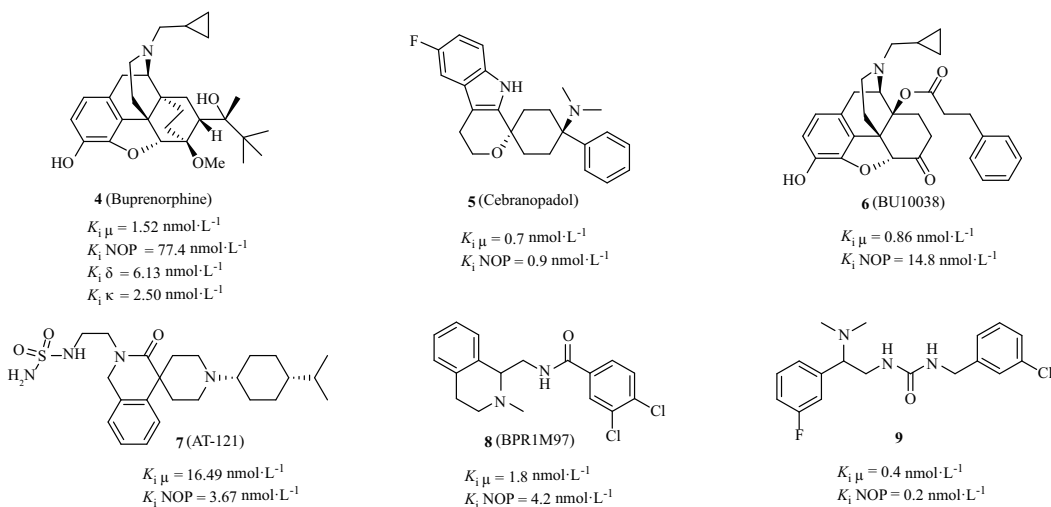
西博帕多(**5**, cebranopadol, 图 4)属于 MOR/NOP 双靶点这类 first-in-class 药物,目前处于针对慢性腰痛、糖尿病周围神经痛、膝关节炎疼痛的 II 或 III 期临床试验阶段^[29-30]。临床试验结果表明,400 或 600 $\mu\text{g}\cdot\text{d}^{-1}$ 剂量下西博帕多在术后疼痛、癌症慢性疼痛中具有显著镇痛且相对持久的镇痛效果,无严重不良反应,且其产生的呼吸抑制副作用具有天花板效应^[29-30]。

此外,具有 MOR/NOP 双靶点活性的代表性化合物还包括 BU10038(**6**)、AT-121(**7**)、BPR1M97(**8**)和化合物 **9** 等(图 4),在啮齿类动物模型或非人灵长类动物模型中,均具有显著的镇痛效果及优越的安全性特征^[31-34]。因此,双功能 NOP/MOR 受体激动剂具有强镇痛作用,而不会产生 MOR 受体激动剂相关的副作用,如滥用倾向、呼吸抑制、瘙痒感和躯体依赖。

2.3 MOR/DOR 双靶点化合物

DOR 作为阿片受体家族的重要组成部分,在整个中枢神经系统和胃肠道中都有表达,选择性 DOR 激动剂可产生抗痛觉、抗焦虑和抗抑郁作用,与 MOR 激动剂相比,DOR 激动剂滥用的可能性更小,胃肠道相关问题更少,呼吸抑制副作用更弱^[35-37]。通过 DOR 基因敲除动物模型和使用吗啡与 DOR 选择性拮抗剂纳曲酮联合用药的研究表明,DOR 在调节 MOR 激动剂的耐受性和依赖性方面扮演着重要角色^[38-39],同时 DOR 激动剂与 MOR 激动剂联用具有协同镇痛作用。因此,具有 MOR/DOR 双靶点活性的药物可能比 MOR 选择性激动剂产生更强的镇痛作用。

目前报道具有 MOR/DOR 双靶点化合物主要包括吗啡烷类、寡肽及拟肽类等结构^[40]。Mosberg 等^[41]合成了多个系列具有 MOR/DOR 双靶点活性的拟肽类结构,其中化合物 5m(**10**, 图 5)展现出良好的镇痛活性,与吗啡相比,更不易产生耐药性。2021 年 Li 等^[42]通过将卡芬太尼衍生物与皮啡肽衍生物 BVD03 进行共价偶联,得到系列具有 MOR/DOR 双功能活性的化合物,其中 SW-LJ-11(**11**, 图 5)对 MOR 和 DOR 具有强亲和力和激动活性,在四种疼痛模型(福尔马林实验、扭体实验、热板实验、热水甩尾实验)中具有显著的镇痛作用,同时无明显的呼吸抑制和躯体依赖性。Lei 等^[43]报道的 MOR/DOR 双重激动剂 SRI-22141(**12**, 图 5)在慢性神经病理性疼痛模型中与吗啡相比表现出强效镇痛疗效,并可显著性降低耐受性和依赖性。上述代表性化合物均表明 MOR/DOR 双靶点化合物适用于持续性疼痛、不易出现耐受现象的特点。



$K_i \text{NOP}$ - 化合物对孤啡肽受体的结合亲和力; $K_i \delta$ - 化合物对 δ 阿片受体的结合亲和力; $K_i \kappa$ - 化合物对 κ 阿片受体的结合亲和力。

图4 μ 阿片受体/孤啡肽受体 (MOR/NOP) 双靶点活性配体^[26,29-34]

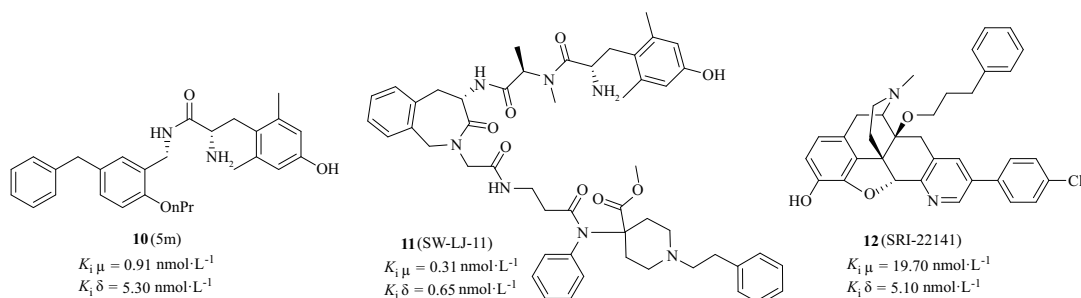
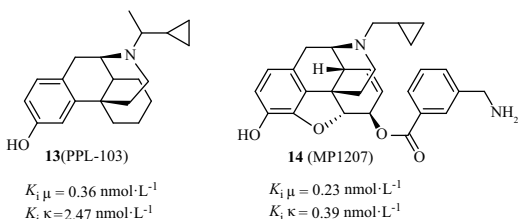


图5 μ 阿片受体/ δ 阿片受体 (MOR/DOR) 双靶点活性配体^[41-43]

2.4 MOR/KOR 双靶点化合物

单靶点 KOR 激动剂具有镇痛作用,特别是针对内脏疼痛模型,但同样伴有许多不良反应,如焦虑和多尿等^[44]。然而,KOR 激动剂所产生的焦虑效应可抵消 MOR 激动剂的欣快感,从而降低各种传统阿片类成瘾药物的奖赏效应^[44],因此 MOR/KOR 双靶点化合物在具有镇痛作用的同时具有相对弱的成瘾副作用。

PPL-103 (**13**,图6)是一种对 KOR 和 MOR 有高亲和力及部分激动活性的吗啡喃类似物,在小鼠甩尾实验中,PPL-103 的镇痛效力大约是吗啡的 10 倍^[45]。同时 PPL-103 也展现出作为治疗可卡因使用障碍潜在疗法的理想特性^[46]。



$K_i \kappa$ - 化合物对 κ 阿片受体的结合亲和力。

图6 μ 阿片受体/ κ 阿片受体 (MOR/KOR) 双靶点活性配体^[45,47]

研究发现,蛋白结构中跨膜 5 和细胞外环之间的区域对调节 MOR 和 KOR 抑制蛋白募集至关重要。因此,Uprety 等^[47] 设计了 MOR/KOR 双靶点部分激动剂 MP1207 (**14**,图6),与等镇痛剂量的吗啡相比,在发挥镇痛作用的同时引起的呼吸抑制作用较弱,并减少了高活动现象的发生。

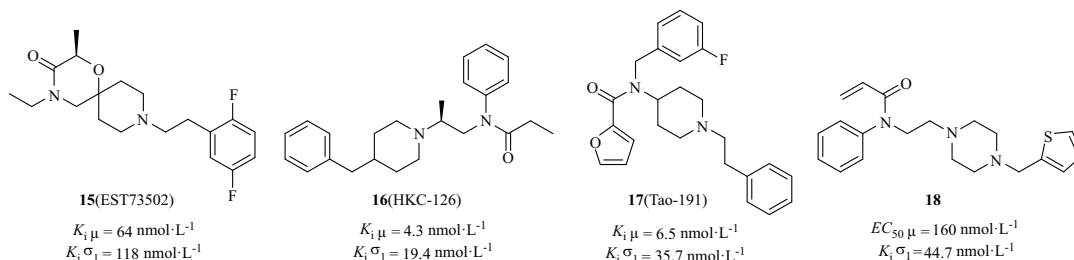
2.5 MOR/ σ_1 R 双靶点化合物

σ_1 R 是一种独特的 Ca^{2+} 敏感伴侣蛋白,与任何已知的哺乳动物蛋白没有同源性,在负责疼痛控制的关键区域中广泛表达^[48]。 σ_1 R 通过与 MOR、KOR、大麻素受体等蛋白相互作用,参与疼痛的调节^[49]。由于这些伴侣蛋白已参与疼痛信号的神经传递,因此 σ_1 R 系统被认为是疼痛的调节剂。与 MOR 激动剂不同,在生理条件下, σ_1 R 拮抗剂不会改变正常的痛觉阈值,但会降低病理状态下因伤害性感觉系统敏化而发生的异常性疼痛或痛觉过敏^[50]。药理学和遗传学数据表明, σ_1 R 拮抗剂在致敏性疼痛条件下可产生抗痛觉超敏作用,并增强阿片类镇痛作用,但不增强阿片类药物诱导的不良反应,因此同时调节 MOR 和 σ_1 R 可以提高阿片类药物的治疗效果和安全性^[51-52]。MOR/ σ_1 R 双靶点化合物是近年来新型镇痛药物研发的热点方向之一。

2020 年,Almansa 等^[53] 通过药效团融合法,设计并合成

一类新的具有 σ_1 R/MOR 双靶点活性的 1-oxa-4,9-diazaspiro [5.5]undecane 衍生物。其中,EST73502 (**15**,图7)不同于传统阿片类药物羟考酮,其具有相对更弱的副作用,包括胃肠道蠕动抑制、纳洛酮诱导的戒断症状等。目前 EST73502 正处于 I 期临床试验阶段,也是第一个进入临床试验的 MOR/ σ_1 R 双功能分子^[54]。

近年来,本课题组报道了多个系列的双功能 MOR 和 σ_1 R 配体,包括化合物 **16** ~ **18** 等^[55-57] (图7)。其中



$EC_{50} \mu$ - 化合物与 μ 阿片受体结合时产生 50% 最大生物效应的浓度; $K_i \sigma_1$ - 化合物对 Sigma-1 受体的结合亲和力。

图7 μ 阿片受体/Sigma-1 受体(MOR/ σ_1 R) 双靶点活性配体^[53-57]

2.6 MOR/CBR 双靶点化合物

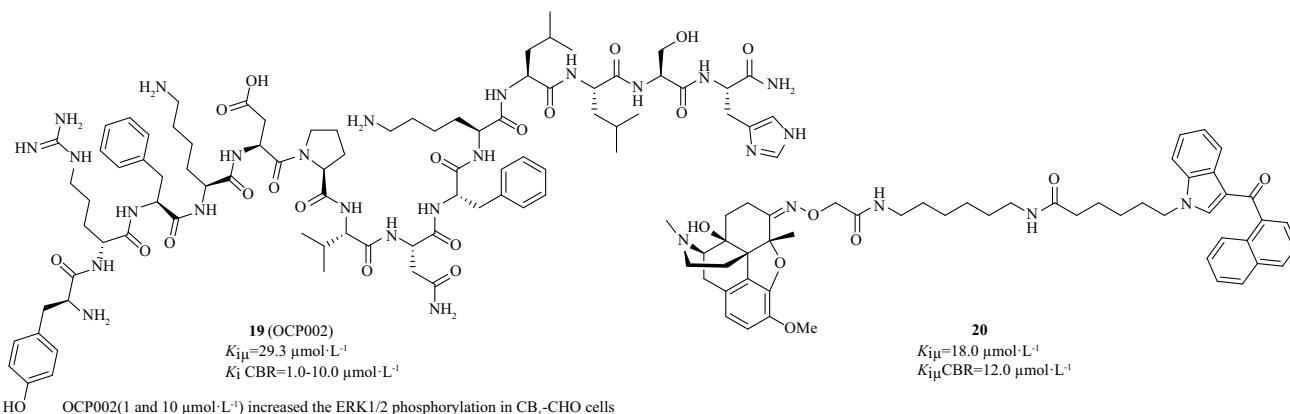
内源性大麻素通过中脑导水管周围灰质、脊髓背角以及背根神经节的大麻素受体发挥镇痛作用^[60]。CBR 包括 CB_1 受体(CB_1 R)和 CB_2 受体(CB_2 R)两种主要亚型,广泛表达于中枢和周围神经组织以及非神经组织^[61]。CBR 和阿片受体在中枢神经系统的多个区域共表达,并共同参与调节疼痛感知、情绪等生理过程^[62]。CBR 和 MOR 均能够调节 cAMP 活性、激活 Ca^{2+} 通道以及调控神经递质的释放^[63]。临床前和临床研究表明,阿片和大麻素系统之间的交互作用在控制疼痛方面展现出协同作用^[64]。因此,开发 MOR/CBR 双功能激动剂可能成为治疗神经性疼痛的新策略。

化合物 OCP002 (**19**,图8)结合了 MOR 激动剂 DALDA

化合物 **18** 为 2024 年报道的新噻吩哌嗪酰胺衍生物,在醋酸扭体实验($ED_{50} = 3.83 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)和卡拉胶致炎性疼痛模型($ED_{50} = 5.23 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)中均表现出较强的镇痛作用。

上述化合物表明,具有 MOR/ σ_1 R 双靶点活性的化合物对中至重度疼痛具有良好的镇痛作用和更高的安全性。其他基于 σ_1 R 和 MOR 双靶点的镇痛药物研究进展可参考 2021 和 2024 年本课题组发表的综述^[58-59]。

和 CB_1 R 激动剂的肽序列 VD-Hp α -NH₂ 的结构特征,具有 MOR/ CB_1 R 混合激动剂活性^[65]。OCP002 在乙酸扭体实验($ED_{50} = 0.0069 \text{ nmol} \cdot \text{kg}^{-1}$)、角叉菜胶诱导的机械异常性疼痛($ED_{50} = 0.76 \text{ nmol} \cdot \text{kg}^{-1}$)和热痛觉过敏($ED_{50} = 0.13 \text{ nmol} \cdot \text{kg}^{-1}$)实验中发挥出强镇痛作用。DvorÁcskó 等^[66]将 CB_1 R/ CB_2 R 激动剂 JWH-018 与阿片类镇痛药羟考酮偶联设计了一系列双靶点激动剂,其中化合物 **20** (图8)具有 MOR/CBR 双靶点活性,并且在大鼠慢性骨关节炎疼痛模型中表现出与阳性药羟考酮相当的镇痛活性。MOR/CBR 双靶点活性化合物在治疗神经性疼痛方面的治疗潜力仍未得到充分探索,需要更多高质量的研究来评估其疗效和安全性。



$K_i \text{CBR}$ - 化合物对大麻素受体的结合亲和力。

图8 μ 阿片受体/大麻素受体(MOR/CBR) 双靶点活性配体^[65-66]

2.7 MOR/NFPPR 双靶点化合物

神经肽 FF(neuropeptide FF, NPFF)是一种在哺乳动物体内普遍存在的八肽,NPFF 通过与两种亚型受体 NPFF₁ 和

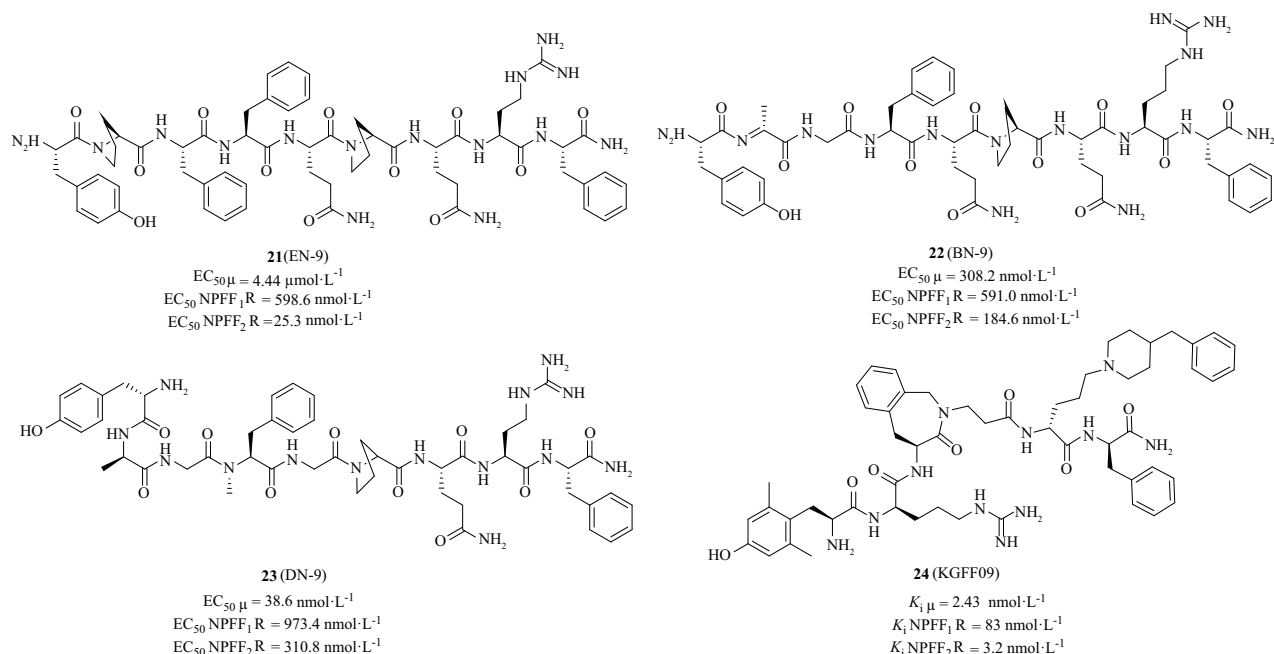
NPFF₂ 结合发挥作用^[67]。研究表明,NPFF 是一种内源性的阿片调节肽,对阿片类药物引起的镇痛效果具有双向调节作用,在脊髓以上水平,具有抗阿片特性,而在脊髓水平则表现

与阿片样相似的作用效果^[68]。因此 NPFF 对于增强阿片类药物的镇痛效果和降低其潜在副作用具有关键性影响。

Wang 等^[69-71]通过多肽分子嵌合策略设计了一系列具有 MOR/NPFFR 双靶点活性的化合物,包括 EN-9 (**21**)、BN-9 (**22**) 和 DN-9 (**23**) 等(图 9)。其中 DN-9 可以同时激活 MOR 和 NPFFR,对急性、炎性和神经性疼痛具有强效镇痛作用,ED₅₀值介于 0.66 ~ 55.04 pmol 间。此外, Ballet 等^[72]研究发现了一系列阿片/NPFFR 的多靶点化合物,其中 KG-

FF09 (**24**, 图 9) 为双功能 MOR 激动剂/NPFFR 拮抗剂肽类药物,它能够有效缓解伤害性疼痛、内脏疼痛以及慢性炎症性疼痛等多种疼痛状况,并且未出现镇痛耐受现象^[73]。

现有针对 MOR/NPFFR 双靶点药物的研究表明,该类化合物具有强镇痛作用和低副作用特点,但要完全理解这两种受体系统如何相互作用以减少阿片类药物的副作用,还需要进一步的研究。



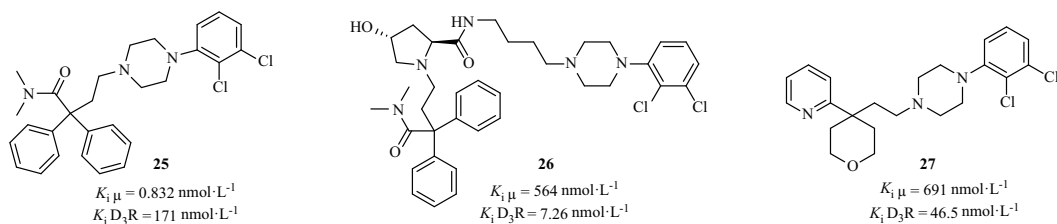
$K_1\text{NPFF}_1\text{R}$ - 化合物对神经肽 FF1 受体的结合亲和力; $K_1\text{NPFF}_2\text{R}$ - 化合物对神经肽 FF2 受体的结合亲和力; $EC_{50\text{NPFF}_1\text{R}}$ - 化合物与神经肽 FF1 受体结合时产生 50% 最大生物效应的浓度; $EC_{50\text{NPFF}_2\text{R}}$ - 化合物与神经肽 FF2 受体结合时产生 50% 最大生物效应的浓度。

图 9 μ 阿片受体/神经肽 FF 受体 (MOR/NPFFR) 双靶点活性配体^[67-72]

2.8 MOR/D₃R 双靶点化合物

多巴胺 (dopamine, DA) 是中枢神经和周围神经系统的一种关键神经递质,多巴胺受体分为 D₁ 样和 D₂ 样两类, D₃ R 属于 D₂ 样受体家族,同样属于 G 蛋白偶联受体。研究发现, D₃ R 是阿片类药物使用障碍的潜在治疗靶点^[74], 阻断 D₃ R 可减轻阿片类药物引起的成瘾行为^[75]。因此,学者对 MOR/D₃R 双靶点化合物展开研究,以期望结合两者的优势,提供更有有效的治疗选择。2021 年 Bonifazi 等^[76]利用计算辅助药物设计策略,基于不同的化学骨架和体外结合实验,筛选出了具有高结合亲和力的 MOR/D₃R 双靶点化合

物 **25** 等(图 10),在保持镇痛疗效的同时可以减少阿片类药物滥用。2023 年该课题组针对 MOR/D₃R 双靶点继续展开研究,发现反式-(2*S*,4*R*)-吡咯烷和反式苯基环丙胺是影响多巴胺能活性的关键结构片段,并通过与阿片类药物骨架进行融合,得到一系列具有潜在治疗价值的新型化合物,其中化合物 **26**、**27** 通过 MOR 部分激动作用产生镇痛作用,并通过 D₃R 拮抗作用减少阿片滥用^[77]。因此,设计具有 MOR/D₃R 双靶点活性的化合物,为降低成瘾性的体内镇痛提供了可能,并为开发更安全的镇痛药提供了新的方向。



$K_1\text{D}_3\text{R}$ - 化合物对多巴胺 D3 受体的结合亲和力。

图 10 μ 阿片受体/多巴胺 D₃ 受体 (MOR/D₃R) 双靶点活性配体

2.9 其他与 MOR 相关的双/多靶点化合物

其他基于 MOR 与非阿片受体组合的双靶点策略还包括: MOR 与瞬时受体电位香草酸 1 (TRPV1)、黑皮质素受体 4 (MC4R)、 α_2 -肾上腺素受体 (α_2 -AR)、5-羟色胺 2A (5-HT_{2A}) 等组合^[78-81]。这些基于 MOR 的双/多靶点化合物,在保留阿片受体所介导的强镇痛作用的同时,普遍具有更低的毒副作用。

3 总结与展望

目前临床上对强效、低毒副作用的镇痛药物具有迫切的需求。鉴于单一作用于 MOR 的镇痛药物可引发严重副作用,以及针对诸多疼痛单一靶点的研发进入瓶颈后,多靶点药物治疗的思路使研究无/低副作用镇痛药物成为可能。相比于单靶点药物,多靶点药物可以作用于在疾病中具有内在联系的两个或多个相关靶点,即使其针对单一靶点的活性相比于单靶点药物可能有所降低,但由于多靶点调节所产生的协同作用,使总效应有所提高,从而产生更好的疗效和更少的不良反应。因 MOR 在疼痛信号通路中的重要角色,基于 MOR 的双/多靶点药物研发是无/低副作用镇痛药物研究领域的热点。

本文总结了 MOR 介导的疼痛信号通路,以及近年来基于 MOR 的双/多靶点药物研究进展,目前已上市或正处于研发阶段的双/多靶点药物类型主要包括 MOR/NET、MOR/NOP、MOR/DOR、MOR/KOR、MOR/ σ_1 R、MOR/CBR、MOR/NFPPR、MOR/D₃R 等双靶点。这些基于 MOR 的双/多靶点化合物,在保留阿片受体所介导的强镇痛作用的同时,普遍具有更低的毒副作用,为阿片类镇痛药物研究领域提供了新可能。

此外,未来基于 MOR 的双/多靶点药物研发仍需要考虑的因素包括:①MOR 与更多组合靶点协同镇痛作用的发现与验证,以及组合靶点对 MOR 中枢神经系统和胃肠道副作用的影响;②MOR 与组合靶点活性的最佳配比,如 MOR/ σ_1 R 双靶点化合物,由于 σ_1 R 对疼痛信号的调节主要通过伴侣蛋白实现,因此当对 MOR 的活性更强时, σ_1 R 难以取得理想的调控作用^[56]。

REFERENCES

[1] RAJA S N, CARR D B, COHEN M, *et al.* The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises [J]. *Pain*, 2020, 161: 1976-1982.

[2] COHEN S P, VASE L, HOOTEN W M. Chronic pain: an update on burden, best practices, and new advances [J]. *Lancet*, 2021, 397: 2082-2097.

[3] GOLDBERG D S, MCGEE S J. Pain as a global public health priority [J]. *BMC Public Health*, 2011, 11: 770.

[4] WANG Y, ZHUANG Y, DIBERTO J F, *et al.* Structures of the entire human opioid receptor family [J]. *Cell*, 2023, 186: 413-427.

[5] SIUDA E R, CARR R, ROMINGER D H, *et al.* Biased mu-opioid receptor ligands: a promising new generation of pain therapeutics [J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2017, 32: 77-84.

[6] BUSSEROLLES J, LOLIGNIER S, KERCKHOVE N, *et al.* Replacement of current opioid drugs focusing on MOR-related strategies [J]. *Pharmacol Ther*, 2020, 210: 107519.

[7] EHRlich A T, KIEFFER B L, DARCQ E. Current strategies toward safer mu opioid receptor drugs for pain management [J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2019, 23: 315-326.

[8] BROWNE C A, LUCKI I. Targeting opioid dysregulation in depression for the development of novel therapeutics [J]. *Pharmacol Ther*, 2019, 201: 51-76.

[9] WANG Y, ZHUANG Y, DIBERTO J F, *et al.* Structures of the entire human opioid receptor family [J]. *Cell*, 2023, 186: 413-427.

[10] STEIN C. Opioid Receptors [J]. *Annu Rev Med*, 2016, 67: 433-451.

[11] KLEWER A, SCHMIEDEL F, SIANATI S, *et al.* Phosphorylation-deficient G-protein-biased μ -opioid receptors improve analgesia and diminish tolerance but worsen opioid side effects [J]. *Nat Commun*, 2019, 10: 367.

[12] MONTGOMERY L S. Pain management with opioids in adults [J]. *J Neurosci Res*, 2022, 100: 10-18.

[13] LÖSCHER W. Single-target versus multi-target drugs versus combinations of drugs with multiple targets: preclinical and clinical evidence for the treatment or prevention of epilepsy [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 730257.

[14] ZHOU J, JIANG X, HE S, *et al.* Rational design of multitarget-directed ligands: strategies and emerging paradigms [J]. *J Med Chem*, 2019, 62: 8881-8914.

[15] KREMER M, YALCIN I, GOUMON Y, *et al.* A Dual noradrenergic mechanism for the relief of neuropathic allodynia by the antidepressant drugs duloxetine and amitriptyline [J]. *J Neurosci*, 2018, 38: 9934-9954.

[16] CAPUTI F F, NICORA M, SIMEONE R, *et al.* Tapentadol: an analgesic that differs from classic opioids due to its noradrenergic mechanism of action [J]. *Minerva Med*, 2019, 110: 62-78.

[17] DEEKS E D. Tapentadol Prolonged Release: A review in pain management [J]. *Drugs*, 2018, 78: 1805-1816.

[18] TZSCHENTKE T M, CHRISTOPH T, KÖGEL B, *et al.* (-)- (1R, 2R)-3-(3-dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)-phenol hydrochloride (tapentadol HCl): a novel mu-opioid receptor agonist/norepinephrine reuptake inhibitor with broad-spectrum analgesic properties [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2007, 323: 265-276.

[19] CHRISTOPH T, SCHRÖDER W, TALLARIDA R J, *et al.* Spinal-supraspinal and intrinsic μ -opioid receptor agonist-norepinephrine reuptake inhibitor (MOR-NRI) synergy of tapentadol in diabetic heat hyperalgesia in mice [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2013, 347: 794-801.

[20] PERGOLIZZI J V, BREVE F, TAYLOR R, *et al.* Considering tapentadol as a first-line analgesic: 14 questions [J]. *Pain Manag*, 2017, 7: 331-339.

[21] KIMURA M, OBATA H, SAITO S. Antihypersensitivity effects of tramadol hydrochloride in a rat model of postoperative pain [J]. *Anesth Analg*, 2012, 115: 443-449.

[22] MAO X F, AHSAN M Z, APRYANI E, *et al.* Dual μ -opioid receptor and norepinephrine reuptake mechanisms contribute to dezocine- and tapentadol-induced mechanical allodynia in cancer pain [J]. *Eur J Pharmacol*, 2020, 876: 173062.

[23] ROULET L, ROLLASON V, DESMEULES J, *et al.* Tapentadol versus tramadol: a narrative and comparative review of their pharmacological, efficacy and safety profiles in adult patients [J]. *Drugs*, 2021, 81: 1257-1272.

[24] TOLL L, BRUCHAS M R, CALO' G, *et al.* Nociceptin/orphan-

- nin FQ receptor structure, signaling, ligands, unctions, and interactions with opioid systems [J]. *Pharmacol Rev*, 2016, 68: 419-457.
- [25] KIGUCHI N, DING H, KO M C. Therapeutic potentials of NOP and MOP receptor coactivation for the treatment of pain and opioid abuse[J]. *J Neurosci Res*, 2022, 100: 191-202.
- [26] DAVIS M P. Twelve reasons for considering buprenorphine as a frontline analgesic in the management of pain[J]. *J Support Oncol*, 2012, 10: 209-219.
- [27] KHROYAN T V, POLGAR W E, JIANG F, *et al.* Nociceptin/orphanin FQ receptor activation attenuates antinociception induced by mixed nociceptin/orphanin FQ/mu-opioid receptor agonists [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2009, 331: 946-953.
- [28] NIEL J C G VAN, SCHNEIDER J, TZSCHENTKE T M. Efficacy of full μ -opioid receptor agonists is not impaired by concomitant buprenorphine or mixed opioid agonists/antagonists-preclinical and clinical evidence[J]. *Drug Res (Stuttg)*, 2016, 66: 562-570.
- [29] CHRISTOPH A, EERDEKENS M-H, KOK M, *et al.* Cebranopadol, a novel first-in-class analgesic drug candidate; first experience in patients with chronic low back pain in a randomized clinical trial[J]. *Pain*, 2017, 158: 1813-1824.
- [30] EERDEKENS M H, KAPANADZE S, KOCH E D, *et al.* Cancer-related chronic pain: Investigation of the novel analgesic drug candidate cebranopadol in a randomized, double-blind, noninferiority trial[J]. *Eur J Pain*, 2019, 23: 577-588.
- [31] KIGUCHI N, DING H, CAMI-KOBECCI G, *et al.* BU10038 as a safe opioid analgesic with fewer side-effects after systemic and intrathecal administration in primates [J]. *Br J Anaesth*, 2019, 122: e146-e156.
- [32] 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: eaar3483.
- [33] CHAO P K, CHANG H F, CHANG W T, *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.
- [34] HSU Y T, CHEN S R, CHANG Y C, *et al.* A dual nociceptin and mu opioid receptor agonist exhibited robust antinociceptive effect with decreased side effects[J]. *Eur J Med Chem*, 2023, 258: 115608.
- [35] VARGA B R, STREICHER J M, MAJUMDAR S. Strategies towards safer opioid analgesics-A review of old and upcoming targets [J]. *Br J Pharmacol*. 2023;180:975-993.
- [36] TANGUTURI P, PATHAK V, ZHANG S, *et al.* Discovery of Novel Delta Opioid Receptor (DOR) Inverse Agonist and Irreversible (Non-Competitive) Antagonists[J]. *Molecules*, 2021, 26: 6693.
- [37] ANANTHAN S. Opioid ligands with mixed mu/delta opioid receptor interactions; an emerging approach to novel analgesics[J]. *AAPS J*, 2006, 8: E118-125.
- [38] YANG P P, YEH T K, LOH H H, *et al.* Delta-opioid receptor antagonist naltrindole reduces oxycodone addiction and constipation in mice[J]. *Eur J Pharmacol*, 2019, 852: 265-273.
- [39] OLSON K M, 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: 97-110.
- [40] CUNNINGHAM C W, ELBALLA W M, VOLD S U. Bifunctional opioid receptor ligands as novel analgesics[J]. *Neuropharmacology*, 2019, 151: 195-207.
- [41] HENRY S P, FERNANDEZ T J, ANAND J P, *et al.* Structural simplification of a tetrahydroquinoline-core peptidomimetic μ -opioid receptor (MOR) agonist/ δ -opioid receptor (DOR) antagonist produces improved metabolic stability[J]. *J Med Chem*, 2019, 62: 4142-4157.
- [42] LI J, ZHANG T, SUN J, *et al.* Synthesis and evaluation of peptide-fentanyl analogue conjugates as dual μ/δ -opioid receptor agonists for the treatment of pain[J]. *Chin Chem Lett*, 2022, 33: 4107-4110.
- [43] LEI W, VEKARIYA R H, ANANTHAN S, *et al.* A novel mu-delta opioid agonist demonstrates enhanced efficacy with reduced tolerance and dependence in mouse neuropathic pain models[J]. *J Pain*, 2020, 21: 146-160.
- [44] MERCADANTE S, ROMUALDI P. The Therapeutic Potential of Novel Kappa Opioid Receptor-based Treatments [J]. *Curr Med Chem*, 2020, 27: 2012-2020.
- [45] KHROYAN T V, CIPPITELLI A, TOLL N, *et al.* *In vitro* and *in vivo* profile of PPL-101 and PPL-103; mixed opioid partial agonist analgesics with low abuse potential[J]. *Front Psychiatry*, 2017, 8:52.
- [46] CIPPITELLI A, ZRIBI G, TOLL L. PPL-103: A mixed opioid partial agonist with desirable anti-cocaine properties [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2022, 119: 110599.
- [47] UPRETY R, CHE T, ZAIDI S A, *et al.* Controlling opioid receptor functional selectivity by targeting distinct subpockets of the orthosteric site[J]. *eLife*, 2021, 10: e56519.
- [48] SCHMIDT H R, KRUSE A C. The Molecular Function of σ Receptors; Past, Present, and Future[J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2019, 40: 636-654.
- [49] BURNS M, GUADAGNOLI N, MCCURDY C R. Advances with the discovery and development of novel sigma 1 receptor antagonists for the management of pain[J]. *Expert Opin Drug Discov*, 2023, 18: 693-705.
- [50] MERLOS M, BURGUEÑO J, PORTILLO-SALIDO E, *et al.* Pharmacological modulation of the sigma 1 receptor and the treatment of pain[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2017, 964: 85-107.
- [51] CARCOLÉ M, KUMMER S, GONÇALVES L, *et al.* Sigma-1 receptor modulates neuroinflammation associated with mechanical hypersensitivity and opioid tolerance in a mouse model of osteoarthritis pain[J]. *Br J Pharmacol*, 2019, 176: 3939-3955.
- [52] PREZZAVENTO O, ARENA E, SÁNCHEZ-FERNÁNDEZ C, *et al.* (+) and (-)-Phenazocine enantiomers; Evaluation of their dual opioid agonist/ σ 1 antagonist properties and antinociceptive effects[J]. *Eur J Med Chem*, 2017, 125: 603-610.
- [53] GARCÍA M, VIRGILI M, ALONSO M, *et al.* Discovery of EST73502, a Dual μ -opioid Receptor Agonist and σ 1 Receptor Antagonist Clinical Candidate for the Treatment of Pain [J]. *J Med Chem*, 2020, 63: 15508-15526.
- [54] PK PD of EST73502 in HV and patients with chronic osteoarthritis pain [EB/OL]. Health Research Authority. /2024-06-20. <https://www.hra.nhs.uk/planning-and-improving-research/application-summaries/research-summaries/pk-pd-of-est73502-in-hv-and-patients-with-chronic-osteoarthritis-pain/>.
- [55] XIONG J, ZHUANG T, MA Y, *et al.* Optimization of bifunctional piperidinamide derivatives as σ 1R Antagonists/MOR agonists for treating neuropathic pain[J]. *Eur J Med Chem*, 2021, 226: 113879.
- [56] ZHUANG T, XIONG J, REN X, *et al.* Benzylaminofentanyl derivatives: Discovery of bifunctional μ opioid and σ 1 receptor ligands as novel analgesics with reduced adverse effects[J]. *Eur J Med Chem*, 2022, 241: 114649.
- [57] FAN Z, XIAO Y, SHI Y, *et al.* Thiophenpiperazine amide deriv-

- atives as new dual MOR and σ_1 R ligands for the treatment of pain [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2024, 697: 149547.
- [58] ZHUANG T, XIONG J, HAO S, *et al.* Bifunctional μ opioid and σ_1 receptor ligands as novel analgesics with reduced side effects [J]. *Eur J Med Chem*, 2021, 223: 113658.
- [59] WANG Z, LI Z Z, ZHUANG T. Advances in Sigma-1 receptor-based multi-target drug research[J]. *Chin J Med Chem*(中国药物化学杂志), 2024, 34: 126-138.
- [60] HERKENHAM M, LYNN A B, JOHNSON M R, *et al.* Characterization and localization of cannabinoid receptors in rat brain: a quantitative *in vitro* autoradiographic study [J]. *J Neurosci*, 1991, 11: 563-583.
- [61] CABRAL G A, GRIFFIN-THOMAS L. Emerging role of the cannabinoid receptor CB₂ in immune regulation: therapeutic prospects for neuroinflammation[J]. *Expert Rev Mol Med*, 2009, 11: e3.
- [62] ZÁDOR F, WOLLEMAN M. Receptome: Interactions between three pain-related receptors or the “Triumvirate” of cannabinoid, opioid and TRPV1 receptors[J]. *Pharmacol Res*, 2015, 102: 254-263.
- [63] RIOS C, GOMES I, DEVI L A. μ opioid and CB₁ cannabinoid receptor interactions: reciprocal inhibition of receptor signaling and neurogenesis[J]. *Br J Pharmacol*, 2006, 148: 387-395.
- [64] FERNÁNDEZ-FERNÁNDEZ C, CALLADO L F, GIRÓN R, *et al.* Combining rimonabant and fentanyl in a single entity: preparation and pharmacological results [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2014, 8: 263-277.
- [65] XU B, ZHANG Q, CHEN D, *et al.* OCP002, a mixed agonist of opioid and cannabinoid receptors, produces potent antinociception with minimized side effects[J]. *Anesth Analg*, 2023, 136: 373-386.
- [66] DVORÁČSKÓ S, KERESZTES A, MOLLICA A, *et al.* Preparation of bivalent agonists for targeting the μ opioid and cannabinoid receptors[J]. *Eur J Med Chem*, 2019, 178: 571-588.
- [67] NGUYEN T, MARUSICH J, LI J X, *et al.* Neuropeptide FF and Its Receptors: Therapeutic Applications and Ligand Development [J]. *J Med Chem*, 2020, 63: 12387-12402.
- [68] CHEN D, ZHANG M, ZHANG Q, *et al.* The blockade of neuropeptide FF receptor 1 and 2 differentially contributed to the modulating effects on fentanyl-induced analgesia and hyperalgesia in mice[J]. *Eur J Pharmacol*, 2024, 969: 176457.
- [69] WANG Z, LI N, WANG P, *et al.* Pharmacological characterization of EN-9, a novel chimeric peptide of endomorphin-2 and neuropeptide FF that produces potent antinociceptive activity and limited tolerance[J]. *Neuropharmacology*, 2016, 108: 364-372.
- [70] ZHANG R, XU B, ZHANG Q, *et al.* Spinal administration of the multi-functional opioid/neuropeptide FF agonist BN-9 produced potent antinociception without development of tolerance and opioid-induced hyperalgesia [J]. *Eur J Pharmacol*, 2020, 880: 173169.
- [71] WANG Z, XU B, JIANG C, *et al.* Spinal DN-9, a peptidic multifunctional opioid/neuropeptide FF agonist produced potent non-tolerance forming analgesia with limited side effects[J]. *J Pain*, 2020, 21: 477-493.
- [72] DRIEU LA ROCHELLE A, GUILLEMYN K, DUMITRASCUTA M, *et al.* A bifunctional-biased μ -opioid agonist-neuropeptide FF receptor antagonist as analgesic with improved acute and chronic side effects[J]. *Pain*, 2018, 159: 1705-1718.
- [73] DUMITRASCUTA M, MARTIN C, BALLEST S, *et al.* Bifunctional peptidomimetic G protein-Biased μ -opioid receptor agonist and neuropeptide FF receptor antagonist KGFF09 shows efficacy in visceral pain without rewarding effects after subcutaneous administration in mice[J]. *Molecules*, 2022, 27: 8785.
- [74] NEWMAN A H, XI Z X, HEIDBREDEDER C. Current perspectives on selective dopamine D₃ receptor antagonists/partial agonists as pharmacotherapeutics for opioid and psychostimulant use disorders [J]. *Curr Top Behav Neurosci*, 2023, 60: 157-201.
- [75] HU R R, YANG M D, DING X Y, *et al.* Blockade of the dopamine D₃ receptor attenuates opioids-induced addictive behaviours associated with inhibiting the mesolimbic dopamine system [J]. *Neurosci Bull*, 2023, 39: 1655-1668.
- [76] BONIFAZI A, BATTISTI F O, SANCHEZ J, *et al.* Novel dual-target μ -opioid receptor and dopamine D₃ receptor ligands as potential nonaddictive pharmacotherapeutics for pain management [J]. *J Med Chem*, 2021, 64: 7778-7808.
- [77] BONIFAZI A, SAAB E, SANCHEZ J, *et al.* Pharmacological and physicochemical properties optimization for dual-target dopamine D₃ (D₃R) and μ -opioid (MOR) receptor ligands as potentially safer analgesics[J]. *J Med Chem*, 2023, 66: 10304-10341.
- [78] GAO M, ZHANG Y, WANG B, *et al.* Novel dual-target μ -opioid and TRPV1 ligands as potential pharmacotherapeutics for pain management[J]. *Bioorg Chem*, 2023, 131: 106335.
- [79] WITKOWSKA E, GODLEWSKA M, OSIEJUK J, *et al.* Bifunctional opioid/melanocortin peptidomimetics for use in neuropathic pain: variation in the type and length of the linker connecting the two pharmacophores[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23: 674.
- [80] OBENG S, LEON F, PATEL A, *et al.* Interactive effects of μ -opioid and adrenergic- α_2 receptor agonists in rats: pharmacological investigation of the primary kratom alkaloid mitragynine and its metabolite 7-hydroxymitragynine [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2022, 383: 182-198.
- [81] LI P, ZHANG Q, ZHENG H, *et al.* Discovery of ITI-333, a novel orally bioavailable molecule targeting multiple receptors for the treatment of pain and other disorders [J]. *J Med Chem*, 2024, 67: 9355-9373.

(收稿日期:2024-07-08)