新型阿片类镇痛药的研发进展Δ

贺春波[1,2*]，王　丹[2,3]，杨淑佳[2,3]，周开文[2,3]，邓怡平[1,2]，董守良[4,5#]（1.德州学院药学院，山东 德州　253023；2.新型药用辅料与缓控释制剂山东省工程研究中心，山东 德州　253023；3.德州学院健康医学院，山东 德州 253023；4.兰州大学生命科学学院动物学与生物医学系，兰州　730000；5.甘肃省新药临床前研究重点实验室，兰州　730000）

中图分类号　R971　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2024）17-2176-05
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2024.17.21

摘　要　阿片类镇痛药是目前已知疗效最好的镇痛药，然而其便秘、耐受和成瘾等毒副作用严重限制了其临床应用。随着对阿片受体信号转导机制的深入认知和药物设计技术的不断进步，研究者们近年来尝试了许多有前景、不同于传统的改造吗啡骨架结构的全新方法，致力于开发低毒高效的阿片类镇痛药。本文聚焦于目前比较主流的偏向性激动、“一药多靶”和外周激动3种新型研发策略，介绍了各个策略实现镇痛活性与不良反应相对分离的基本原理，并结合相应代表性药物的最新研究进展进行简要综述。其中，近期获批上市的新型阿片类镇痛药奥赛利定和泰吉利定都是偏向性μ阿片受体激动剂，Cebranopadol是典型的“一药多靶”镇痛药，NFEPP是外周阿片受体激动剂的代表性药物。上述几种研发策略相辅相成，为阿片类镇痛新药的研发提供了借鉴与参考。
关键词　阿片类镇痛药；偏向性激动剂；一药多靶；外周激动剂；新药研发

Research progress of novel opioid analgesics

HE Chunbo[1,2], WANG Dan[2,3], YANG Shujia[2,3], ZHOU Kaiwen[2,3], DENG Yiping[1,2], DONG Shouliang[4,5]（1. School of Pharmacy, Dezhou University, Shandong Dezhou 253023, China; 2. Shandong Engineering Research Center of Novel Pharmaceutical Excipients, Sustained and Controlled Release Preparations, Shandong Dezhou 253023, China; 3. Medical School of Health, Dezhou University, Shandong Dezhou 253023, China; 4. Dept. of Animal and Biomedical Sciences, School of Life Sciences, Lanzhou University, Lanzhou 730000, China; 5. Key Laboratory of Preclinical Study for New Drugs of Gansu Province, Lanzhou 730000, China）

ABSTRACT　Opioid analgesics are currently known as the best analgesics. However, toxicity and side effects such as constipation, tolerance and addiction severely limit their clinical application. With the in-depth understanding of the signal transduction mechanism of opioid receptors and the continuous advancement of drug design technology, researchers have managed to develop many promising new methods to get low-toxic and more efficient opioid analgesics, which are different from the traditional morphine skeleton structure modifications. This article focuses on three new research strategies of G-protein biased activation, “one drug-multiple targets” and peripheral activation. The basic principles of relative separation of analgesic activity and adverse drug reaction by each strategy are introduced, and the latest research progress of representative drugs is briefly reviewed. Among them, the recently approved novel opioid analgesics oliceridine and tegileridine are G-protein biased μ-opioid receptor agonists, Cebranopadol is a typical “one drug-multiple targets” analgesic, and NFEPP is a representative drug of peripheral opioid receptor agonists. The above several strategies complement each other and provide reference for the development of new opioid analgesic drugs.
KEYWORDS　opioid analgesic; biased agonist; one drug-multiple targets; peripheral agonist; new drug development

《中国疼痛医学发展报告（2020）》显示，疼痛已成为继心脑血管疾病、肿瘤之后的第三大健康问题[1]。阿片类药物是目前已知疗效最好的镇痛药，被视为中至重度疼痛的首选治疗药物[2]。然而，其便秘、耐受和成瘾等毒副作用严重限制了其临床应用。随着对阿片受体信号传导机制的深入认知和药物设计技术的不断进步，研究者们近年来尝试了许多有前景、不同于传统的改造吗啡骨架结构的全新方法，致力于开发低毒高效的阿片类镇痛药。本文总结了阿片类镇痛药的广谱镇痛作用及其不良反应，并结合最新研究进展详细阐述了近年来发展

Δ **基金项目**　山东省自然科学基金项目（No.ZR2023QH304）；德州学院科学研究基金项目（No.2021xjrc212）
＊ **第一作者**　讲师，博士。研究方向：生物活性肽的研发。E-mail：hechb@dzu.edu.cn
通信作者　教授，博士生导师，博士。研究方向：生物活性肽的改造、多肽药物的合成。E-mail：dongsl@lzu.edu.cn

的新型阿片类镇痛药的研发策略，以期为新型镇痛药的开发提供一定的借鉴与参考。

1 阿片类镇痛药的广谱镇痛作用及其不良反应

1.1 阿片类镇痛药的广谱镇痛作用

自1805年德国药剂师泽尔蒂纳从罂粟中分离出了吗啡，开启了阿片类药物的时代至今，已有几十种阿片类药物用于疼痛治疗。阿片类镇痛药具有广谱的镇痛活性，被广泛用于缓解多种类型的疼痛：(1)用于治疗急性疼痛。阿片类镇痛药是目前已知疗效最好的镇痛药，是治疗创伤等中至重度急性疼痛的“金标准”，是围手术期多模式镇痛的重要组成部分[2]。常用处方药有羟考酮、可待因和他喷他多等，多为短效或速释类制剂。(2)用于治疗癌症疼痛。据世界卫生组织推荐，阿片类镇痛药是癌症三阶梯止痛法的重要成员。对于中度癌痛患者，可单独使用可待因等弱效阿片类镇痛药，或与非甾体抗炎药等非处方药联用；对于重度癌痛患者，则推荐使用以吗啡为代表的强效阿片类镇痛药[3]。(3)用于治疗慢性非癌性疼痛。在偏头痛、神经病理性疼痛等慢性非癌性疼痛的治疗中，美国疾病控制与预防中心发布的《处方阿片类药物治疗疼痛的临床实践指南》将曲马多等阿片类镇痛药划入二线或三线治疗药物[4]。(4)用于姑息治疗。疼痛是癌症终末期患者最常见且最苦恼的症状，相关临床实践指南推荐丁丙诺啡等阿片类镇痛药用于姑息医学等特殊治疗中的疼痛管理[5]。

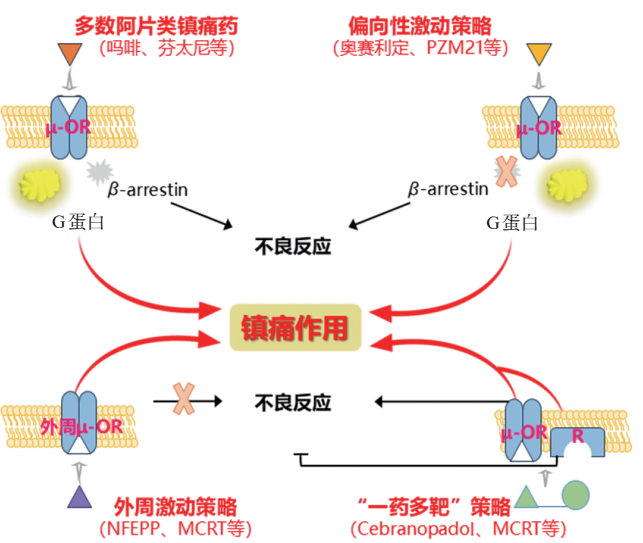
1.2 阿片类镇痛药的不良反应

阿片类镇痛药的功能由阿片受体家族的4个亚型介导，即μ、δ、κ和NOP受体。其中，μ阿片受体被公认是镇痛和副作用的主要靶点，即该受体与药物结合后能激活多条下游信号通路，在产生强效镇痛作用的同时伴随出现过度镇静、呼吸抑制、便秘、耐药、成瘾等一系列严重不良反应[6]。

(1)过度镇静：过度镇静多发生于阿片类镇痛药的使用初期或大幅加大药量之后。出现该症状时，医生需要对患者进行全面评价(如嗜睡程度、与疲劳的相关性等)，并调整用药剂量或次数[6]。(2)呼吸抑制：呼吸抑制也主要发生于用药初期或药量增加之后，其临床表现是呼吸能力的降低甚至呼吸停止，是最具致命性的不良反应[6]。由于机体会对呼吸抑制产生耐受，因此合理的用药管理可以避免阿片类镇痛药诱发的呼吸抑制的发生。(3)便秘：机体对便秘几乎不会耐受。因此，对于需要长期服用阿片类镇痛药的患者而言，便秘无疑是最常见和最顽固的并发症[7]。此外，长期用药还会诱导机体对药物产生适应性。从药效的角度来看，这种适应性表现为药物疗效的降低(即耐药性)，此时只有增加药量方能满足镇痛需求，其特征是量效曲线的右移；从机体反应的角度来看，这种适应性表现为患者精神和身体等方面的成瘾性(如觅药行为、戒断症状等)[8]。阿片类镇痛药的不良反应不仅严重影响了疼痛患者的生活品质，甚至还会使其生命安全面临很大威胁。因此，开发更为安全的阿片类镇痛药，对提高疼痛患者生活质量和满足临床用药需求具有重要的科学意义和社会价值。

2 阿片类镇痛药的新型研发策略

吗啡是最早也是最被广泛使用的阿片类镇痛药。基于吗啡化学骨架进行结构优化以实现更强的镇痛活性和更少的不良反应，是过去百余年间阿片类新药的主要研发手段，如左啡诺、丁丙诺啡的创制就是通过该法实现的。随着结构生物学和神经生物学等技术的日臻成熟以及业界对阿片受体分子机制的深入认识，近年来许多有前景的研发策略被用于开发高效低毒的阿片类镇痛药(图1)，其根本思路是致力于镇痛活性与不良反应的相对分离。这些策略包括开发偏向性阿片受体激动剂、多功能配体、多功能阿片类配体、阿片受体变构调节剂、阿片受体异源二聚体等[9-10]。下文将聚焦偏向性激动策略、“一药多靶”策略、外周激动策略，总结分析相关代表性药物的最新研究进展。



R：受体；OR：阿片受体；→：产生作用；×：不产生作用；T型线：抑制作用；β-arrestin：β-拦阻蛋白。

图1 新型阿片类镇痛药的研发策略

2.1 偏向性激动策略及代表性药物

阿片受体为一种G蛋白偶联受体(G-protein-coupled receptor，GPCR)，而GPCR下游的G蛋白信号通路和β-arrestin信号通路通常负责不同的生理学功能，若特异性地激活或抑制某一信号通路有望获得低毒高效的理想药物。Che等[11]实验提示，作为阿片受体激动剂的吗啡在β-arrestin 2敲除小鼠中显示出较强的镇痛活性和弱化的便秘、呼吸抑制等副作用。该研究发现，G蛋白信号通路主要负责阿片类镇痛药的镇痛和成瘾等效应，而β-arrestin信号通路则是呼吸抑制和镇痛耐受等副作用的主要原因[11]。这就是说，若某个阿片受体激动剂可以偏向性激动G蛋白信号通路，其镇痛疗效与毒副

作用的平衡关系会更优，这为低毒高效阿片类镇痛新药的发现提供了理论基础。目前，丁丙诺啡、奥赛利定和PZM21是比较有代表性的G蛋白偏向性激动剂。

丁丙诺啡，由英国Reckitt Benckiser公司基于吗啡骨架所设计，于1978年获批上市。该药不仅能够有效治疗急性和慢性疼痛，还可通过替代疗法减轻阿片类药物的成瘾性[12]。丁丙诺啡的镇痛疗效媲美吗啡，但其呼吸抑制等不良反应的发生率较吗啡更低，这归因于其独特的药理机制——偏向性激活μ阿片受体的G蛋白信号通路，该偏向性直到2010年才被首次揭示[13－14]。

奥赛利定，由美国Trevena公司于2013年研发（产品开发名为TRV130）。在细胞水平上，该药对G蛋白信号通路的激活能力与吗啡相近，但招募β-arrestin 2的能力远低于吗啡；在动物水平上，该药显示出略强于吗啡的镇痛效力，并且不易诱发呼吸抑制[15]。2020年8月7日，奥赛利定获美国FDA批准上市，用于中重度急性疼痛的治疗，但该药仍会引发恶心、呕吐、便秘等不良反应，并标记有如下“盒装警告”：成瘾、滥用和误用；危及生命的呼吸抑制；新生儿阿片戒断综合征等[16]。

PZM21，是首个基于阿片受体晶体结构所设计的G蛋白偏向性激动剂。在细胞水平上，其偏向性与奥赛利定不相上下；在啮齿和灵长类动物水平上，其镇痛效力与吗啡、羟考酮相当且持续时间更久，并且没有成瘾性。然而，PZM21仍未能避免便秘、耐药等不良反应[17－18]。此外，引入苯并二氧戊环取代PZM21分子结构中的羟基，该衍生物可表现出比母体更强的镇痛活性和更大的G蛋白信号通路偏向性[19]。有研究通过对配体-受体复合物冷冻电镜结构的解析和对比，发现PZM21和奥赛利定分别为完全不激活和部分激活β-arrestin信号通路，而芬太尼和吗啡则是强效激活β-arrestin信号通路，这阐释了偏向性激动剂招募β-arrestin的结构细节，为开发低毒高效的偏向性阿片类镇痛药夯实了结构基础[20]。

近日，国内关于G蛋白偏向性阿片受体激动剂的临床研究取得重大突破。江苏恒瑞医药股份有限公司的泰吉利定（产品开发名为SHR8554）是一种μ阿片受体的偏向性小分子激动剂，具有良好的镇痛作用、安全性和耐受性，于2024年1月31日获我国国家药品监督管理局批准上市，适用于腹部手术后的中重度疼痛，是国内首款自主研发的一类阿片类镇痛创新药[21]。绿叶制药集团有限公司的G蛋白偏向性阿片受体激动剂LPM-3480392已先后在中国和美国完成了腹部手术中重度疼痛的Ⅱ期临床试验（CTR20222358、NCT06204120），关于骨科手术术后中重度疼痛的Ⅱ期临床试验（CTR20233389）正在有序开展中。

2.2 “一药多靶”策略及代表性药物

多种药物联用的“鸡尾酒”疗法，在癌症、艾滋病和慢性疼痛等疾病治疗中均取得了良好成效。研发人员基于“鸡尾酒”疗法提出了“一药多靶”的多重药理学新理念，即：作用于多个靶标的单一组分化合物，有助于平衡各靶标活性并产生协同作用[22]。在痛觉相关的受体或信号通路中，μ阿片受体的调控效果最为显著。因此，阿片类“一药多靶”策略主要是围绕μ阿片受体开展的。根据靶标组合的不同，阿片类“一药多靶”药物主要分为下述两类。

（1）阿片受体家族不同亚型之间的组合，即：除靶向激动μ阿片受体以外，药物还作用于δ、κ或NOP受体[23－24]。研究发现，敲除δ受体可减轻μ受体激动剂的成瘾、耐受等副作用，以此为理论基础所设计的μ受体激动剂/δ受体拮抗剂显示出更少的不良反应[25]。有趣的是，μ/δ受体双靶点激动剂同样显示出较好的镇痛潜力[10]。此外，κ和NOP受体也能够协同调节μ受体的生理效应[10,26]。Cebranopadol是一款极有代表性的“一药多靶”药物，由美国Tris公司开发。在细胞水平上，该药对多个阿片受体亚型都有较高的亲和力和激动活性（尤其是对μ和NOP受体），多靶点特性突出；在啮齿和灵长类动物水平上，该药的镇痛效力远高于吗啡，且不良反应更少[27]。截至2024年2月，该药在癌症疼痛（Ⅲ期，NCT02031432）、糖尿病周围神经病变（Ⅱ期，NCT01939366）、骨关节炎引发的慢性疼痛（Ⅱ期，NCT01709214）和药物滥用潜力评估（Ⅰ期，NCT05256108）等近10项临床试验中均取得了良好进展。

（2）阿片受体与非阿片受体的组合，即：除靶向激动μ阿片受体以外，药物还作用于非阿片系统的受体或信号通路，如神经肽FF（neuropeptide FF，NPFF）受体、神经激肽受体、胆囊收缩素受体等。以NPFF为例，有学者以阿片受体激动剂morphiceptin和NPFF类似物PFRTic-NH_2为母体设计了多靶点阿片肽药物MCRT，该药显示出强效的镇痛活性和极少的不良反应[28]；另有学者基于阿片受体激动剂和NPFF构建了DN-9等多个多靶点分子，其有效性和安全性均优于吗啡[29－30]。

在已上市的阿片类镇痛药中，具有“一药多靶”特性的药物占有很大比例，包括地佐辛和他喷他多等十余种药物都属于此类。相比吗啡等专一性μ阿片受体激动剂，多靶点阿片类镇痛药的安全性普遍较好。例如地佐辛，其呼吸抑制等不良反应的发生率非常低且有封顶效应，因而备受医患关注，占据了我国麻醉镇痛药市场约60%的份额[31]。多靶点药物的设计策略为安全高效的新型阿片类镇痛药的研发提供了更多可能性。

2.3 外周激动策略及代表性药物

众所周知，阿片受体在脑和脊髓之外的周围神经系统有着广泛的分布。透过血-脑屏障激活中枢神经系统的阿片受体，是阿片类药物发挥强效镇痛作用的关键，也是成瘾、过度镇静等副作用的根本原因。因此，“不上头”的外周阿片受体激动剂愈发受到关注[32]。NFEPP是基于芬太尼所设计的一种氟化衍生物。相比于芬太尼，该药不仅无法跨越血-脑屏障，氟原子的修饰作用还使其只有在酸性条件下才能与外周μ阿片受体结合，对呈现酸性微环境的病变组织实现靶向治疗。在结肠炎小鼠模型中，该药能够精准靶向炎症组织，有效缓解结肠疼痛，且完全不诱发成瘾、镇静、便秘等阿片样副作用[33—34]。此外，研究人员基于L-脑啡肽和角鲨烯的生物缀合物所开发的一种纳米载体镇痛药，通过制剂手段同样达到了不入脑而仅激活外周阿片受体的目的[35]。

局部用药是药物发挥外周药效的主要用药方式之一。在姑息治疗中，局部应用阿片类镇痛药来缓解化疗期间黏膜溃疡引发的剧痛症状，是阿片类镇痛药局部用药少有的临床案例[36]。这是由于吗啡等阿片类镇痛药多有血-脑屏障通透性，故该给药方式仅适用于终末期癌症患者。有研究团队设计了多靶点阿片肽MCRT并对神经痛模型小鼠足底局部用药，发现该药通过激活阿片受体和NPFF受体产生了较强的局部镇痛活性，效价强度是神经痛一线药物普瑞巴林的10 000倍，是神经痛三线药物吗啡的1 000倍[28]。该研究团队还通过对MCRT肽链结构的修饰与优化，进一步筛选得到镇痛效果更好的类似物HD-3，其效价强度是普瑞巴林的一百万倍，是吗啡的十万倍（文章暂未发表），有望成为一种新型的局部镇痛候选药物用于治疗神经病理性疼痛。

3 总结与展望

偏向性阿片受体激动剂、“一药多靶”多功能配体、外周阿片受体激动剂等新型研发策略为高效低毒的阿片类镇痛新药的研发提供了一定的借鉴与参考。值得注意的是，这些研发策略并非孤立存在的，更不是竞争关系，而是相辅相成的。以上文所述的丁丙诺啡和MCRT为例，前者既具有多靶点特性又可偏向性激动G蛋白信号通路，后者则兼具多靶点特性和外周激动活性。近年来发展出了一些新技术、新方法，使得许多新型阿片类镇痛药已进入到临床试验阶段。奥赛利定和泰吉利定分别作为“全球首款”和“国内首款”偏向性阿片受体激动剂，为阿片类镇痛新药的研发提供了成功范例。低毒高效的阿片类镇痛新药研发之路，道阻且长。随着业界对阿片类镇痛药基因组学的不断深入了解，对阿片受体结构、类别及其信号通路的全面认识，相信未来将开发出更多低毒高效的阿片类镇痛新药，并有望拓展阿片类镇痛药的适应证范围，使其在疼痛治疗方面发挥更大的作用。

参考文献

[1] 樊碧发. 中国疼痛医学发展报告：2020[M]. 北京：清华大学出版社，2020：2-3.
FAN B F. China pain medical development report：2020 [M]. Beijing：Tsinghua University Press，2020：2-3.

[2] SHANTHANNA H，LADHA K S，KEHLET H，et al. Perioperative opioid administration[J]. Anesthesiology，2021，134(4)：645-659.

[3] PAICE J A，BOHLKE K，BARTON D，et al. Use of opioids for adults with pain from cancer or cancer treatment：ASCO guideline[J]. J Clin Oncol，2023，41(4)：914-930.

[4] DOWELL D，RAGAN K R，JONES C M，et al. CDC clinical practice guideline for prescribing opioids for pain：United States，2022[J]. MMWR Recomm Rep，2022，71(3)：1-95.

[5] LAU J，MAZZOTTA P，FAZELZAD R，et al. Assessment tools for problematic opioid use in palliative care：a scoping review[J]. Palliat Med，2021，35(7)：1295-1322.

[6] BATEMAN J T，SAUNDERS S E，LEVITT E S. Understanding and countering opioid-induced respiratory depression[J]. Br J Pharmacol，2023，180(7)：813-828.

[7] DAVIES A，LEACH C，BUTLER C，et al. Opioid-induced constipation in patients with cancer：a “real-world”，multicentre，observational study of diagnostic criteria and clinical features[J]. Pain，2021，162(1)：309-318.

[8] HERLINGER K，LINGFORD-HUGHES A. Opioid use disorder and the brain：a clinical perspective[J]. Addiction，2022，117(2)：495-505.

[9] HE Y，SU Q，ZHAO L Y，et al. Historical perspectives and recent advances in small molecule ligands of selective/biased/multi-targeted μ/δ/κ opioid receptor：2019-2022[J]. Bioorg Chem，2023，141：106869.

[10] 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(7)：975-993.

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

[12] SOYKA M. Novel long-acting buprenorphine medications for opioid dependence：current update[J]. Pharmacopsychiatry，2021，54(1)：18-22.

[13] INFANTINO R，MATTIA C，LOCARINI P，et al. Buprenorphine：far beyond the “ceiling”[J]. Biomolecules，2021，11(6)：816.

[14] MCPHERSON J，RIVERO G，BAPTIST M，et al. μ-opioid receptors：correlation of agonist efficacy for signalling with ability to activate internalization[J]. Mol Pharmacol，2010，78(4)：756-766.

[15] AZZAM A A H, LAMBERT D G. Preclinical discovery and development of oliceridine (Olinvyk®) for the treatment of post-operative pain[J]. Expert Opin Drug Discov, 2022, 17(3): 215-223.

[16] DAKSLA N, WANG A, JIN Z S, 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.

[17] MANGLIK A, LIN H, ARYAL D K, et al. Structure-based discovery of opioid analgesics with reduced side effects [J]. Nature, 2016, 537(7619): 185-190.

[18] DING H P, KIGUCHI N, PERREY D A, et al. Antinociceptive, reinforcing, and pruritic effects of the G-protein signalling-biased mu opioid receptor agonist PZM21 in non-human primates[J]. Br J Anaesth, 2020, 125(4): 596-604.

[19] MA M J, LI X, TONG K, et al. Discovery of biased mu-opioid receptor agonists for the treatment of pain[J]. ChemMedChem, 2020, 15(1): 155-161.

[20] ZHUANG Y W, WANG Y, HE B Q, et al. Molecular recognition of morphine and fentanyl by the human μ-opioid receptor[J]. Cell, 2022, 185(23): 4361-4375.e19.

[21] DHILLON S. Tegileridine: first approval[J]. Drugs, 2024, 84(6): 717-720.

[22] KABIR A, MUTH A. Polypharmacology: the science of multi-targeting molecules[J]. Pharmacol Res, 2022, 176: 106055.

[23] SMITH M T, KONG D H, KUO A, et al. Multitargeted opioid ligand discovery as a strategy to retain analgesia and reduce opioid-related adverse effects[J]. J Med Chem, 2023, 66(6): 3746-3784.

[24] 陈泽权, 肖国伟, 敖健, 等. 阿片受体激动-拮抗剂的镇痛作用及不良反应研究进展[J]. 中国药房, 2023, 34(18): 2299-2304.
CHEN Z Q, XIAO G W, AO J, et al. Research progress on analgesic effect and adverse drug reactions of opioid receptor agonist-antagonists[J]. China Pharm, 2023, 34(18): 2299-2304.

[25] MADA S, GERAK L R, SOYER A, et al. Behavioral effects of benzylideneoxymorphone (BOM), a low efficacy μ opioid receptor agonist and a δ opioid receptor antagonist[J]. Psychopharmacology, 2020, 237(12): 3591-3602.

[26] DING H P, KIGUCHI N, DOBBINS M, et al. Nociceptin receptor-related agonists as safe and non-addictive analgesics[J]. Drugs, 2023, 83(9): 771-793.

[27] DING H P, TRAPELLA C, KIGUCHI N, et al. Functional profile of systemic and intrathecal cebranopadol in nonhuman Primates[J]. Anesthesiology, 2021, 135(3): 482-493.

[28] HE C B, WANG X L, ZHANG J, et al. MCRT, a multifunctional ligand of opioid and neuropeptide FF receptors, attenuates neuropathic pain in spared nerve injury model [J]. Basic Clin Pharmacol Toxicol, 2021, 128(6): 731-740.

[29] ZHANG M N, XU B, LI N, et al. Development of multifunctional and orally active cyclic peptide agonists of opioid/neuropeptide FF receptors that produce potent, long-lasting, and peripherally restricted antinociception with diminished side effects[J]. J Med Chem, 2021, 64(18): 13394-13409.

[30] XU B, ZHANG M N, SHI X R, et al. The multifunctional peptide DN-9 produced peripherally acting antinociception in inflammatory and neuropathic pain via μ- and κ-opioid receptors[J]. Br J Pharmacol, 2020, 177(1): 93-109.

[31] WANG Y H, CHAI J R, XU X J, 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.

[32] SETH R, KUPPALLI S S, NADAV D, et al. Recent advances in peripheral opioid receptor therapeutics[J]. Curr Pain Headache Rep, 2021, 25(7): 46.

[33] JIMÉNEZ-VARGAS N N, YU Y, JENSEN D D, 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.

[34] DEGRO C E, JIMÉNEZ-VARGAS N N, TSANG Q, et al. Evolving acidic microenvironments during colitis provide selective analgesic targets for a pH-sensitive opioid[J]. Pain, 2023, 164(11): 2501-2515.

[35] FENG J, LEPETRE-MOUELHI S, GAUTIER A, et al. A new painkiller nanomedicine to bypass the blood-brain barrier and the use of morphine[J]. Sci Adv, 2019, 5(2): eaau5148.

[36] LEBON B, ZEPPETELLA G, HIGGINSON I J. Effectiveness of topical administration of opioids in palliative care: a systematic review[J]. J Pain Symptom Manage, 2009, 37(5): 913-917.

（收稿日期：2023-12-29　修回日期：2024-08-14）
（编辑：胡晓霖）