

大麻二酚在神经病理性疼痛中的作用研究进展

赵婷婷^{1,2}, 杨红卫^{1,2,3}, 陆永利^{1,2,3*}

¹三峡大学国家中医药管理局中药药理科研三级实验室, 湖北 宜昌

²三峡大学基础医学院机能学系, 湖北 宜昌

³三峡大学脑重大疾病研究所, 湖北 宜昌

收稿日期: 2023年4月23日; 录用日期: 2023年5月23日; 发布日期: 2023年5月31日

摘要

神经病理性疼痛(Neuropathic Pain, NP)因为发病率高, 目前缺乏有效的治疗药物, 严重影响患者的生活质量, 也给个人和社会带来沉重负担。研究和探讨新的治疗药物和治疗方案是亟待解决的重要课题。大麻二酚(Cannabidiol, CBD)是一种非精神活性的植物大麻素, 具有良好的耐受性和安全性, 在多种NP模型中都表现出镇痛作用; 但由于对其药理学特性尚未完全研究清楚, 临床应用仍然有限。本文主要对CBD在NP中的治疗作用和主要分子靶点予以综述, 为相关研究与临床应用提供理论依据。

关键词

大麻二酚, 神经病理性疼痛, 分子靶点

Research Progress on the Role of Cannabidiol in Neuropathic Pain

Tingting Zhao^{1,2}, Hongwei Yang^{1,2,3}, Yongli Lu^{1,2,3*}

¹Third-Grade Pharmacological Laboratory on Traditional Chinese Medicine, State Administration of Traditional Chinese Medicine, China Three Gorges University, Yichang Hubei

²Department of Functional Sciences, College of Basic Medical Sciences, China Three Gorges University, Yichang Hubei

³Institute of Brain Grand Diseases, China Three Gorges University, Yichang Hubei

Received: Apr. 23rd, 2023; accepted: May 23rd, 2023; published: May 31st, 2023

Abstract

Due to the high incidence of Neuropathic Pain (NP) and the lack of effective drug treatments, NP

*通讯作者。

文章引用: 赵婷婷, 杨红卫, 陆永利. 大麻二酚在神经病理性疼痛中的作用研究进展[J]. 国际神经精神科学杂志, 2023, 12(2): 26-32. DOI: 10.12677/ijpn.2023.122003

affects the life quality of patients severely and brings a heavy burden to individuals and society. It is an urgent task to study and explore new therapeutic drugs and treatment regimens for NP. Cannabidiol (CBD) is a non-psychoactive plant cannabinoid with good tolerance and safety, and has shown analgesic effects in a variety of NP models. However, due to its complex pharmacological properties, its clinical application is still limited. This article mainly reviews the therapeutic effects and major molecular targets of CBD in NP, hoping to provide a theoretical basis for related research and clinical application.

Keywords

Cannabidiol, Neuropathic Pain, Molecular Targets

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

神经病理性疼痛(Neuropathic Pain, NP)是由躯体感觉神经系统病变或疾病引起的疼痛;通常为慢性,即疼痛持续存在或反复发作。NP 发病率高,影响了全球约 7%~10%的人口;在中重度疼痛患者中,约 74.1%为 NP [1]。目前, NP 治疗效果不理想,与慢性非神经性疼痛相比, NP 对患者的身心健康有负面影响, NP 患者患抑郁症、焦虑症及睡眠障碍的风险更高,导致患者生活质量低下[2] [3]。美国有研究表明,在三级疼痛护理机构接受评估的患者中,约有 33%患有焦虑症, 40%至 60%的人符合抑郁症的标准[4];这也给个人及家庭、甚至整个社会带来了重大的社会经济负担[2] [3], NP 治疗相关费用每年估计高达 6350 亿美元[5]。植物大麻有几千年的医疗用途史,其中大麻二酚(Cannabidiol, CBD)是大麻植物中第二丰富的成分。目前,研究显示, CBD 是一种具有巨大镇痛潜力的物质,可以通过多种途径参与痛觉管理[6]。本文主要对 CBD 在 NP 中的研究进展予以综述, 以期对 NP 的治疗和 CBD 相关药物的开发提供相关理论依据。

2. NP 概述

NP 常表现为严重的慢性疼痛,临床特点包括自发或持续性疼痛、触诱发疼痛、痛觉过敏或感觉倒错等。NP 病因一般分为外周神经系统损伤和中枢神经系统损伤;其神经损伤类型有多种,包括感染、外伤、代谢异常、化疗、手术、炎症、肿瘤浸润等[2]。NP 发病机制复杂,至今尚未完全明确,可能涉及神经元、神经胶质细胞的相互作用、炎症因子和抗炎因子的级联反应、免疫反应和外周/中枢敏化等[3] [7]。目前,临床尚缺乏有效治疗 NP 的方法,仍以药物治疗为主[8]。现阶段针对 NP 的医学管理药物有:抗抑郁药物,包括三环抗抑郁药加巴喷丁、阿米替林片等药物、选择性 5-羟色胺抑制剂类药物(如帕罗西汀)或去甲肾上腺素再摄入抑制剂类药物(如安非他酮);抗惊厥药物,包括钠离子阻滞剂卡马西平片、苯妥英钠等;阿片类药物,如曲马多等[9]。大多数临床实践指南都指出,三环类药物(尤其是阿米替林)和双重抗抑郁药(特别是度洛西汀)和加巴喷丁/普瑞巴林、抗惊厥药是治疗 NP 的一线药物,阿片类药物如曲美多、5%利多卡因贴剂、8%的辣椒素贴片是二线药物,而强效阿片类药物是三线药物[9]。不幸的是,荟萃分析表明,只有少数患有 NP 患者对药物治疗表现出足够的反应,并且这些药物中的许多受到负面因素的限制,如抗抑郁药治疗 NP 的合适剂量尚未有统一标准;阿片类镇痛药由于耐药性和成瘾性,在长期临床应用方面还存在争议[9] [10]。总的说来,目前 NP 的治疗方案通常伴有不可忽视的副作用或疗效的不确定性。因此,研究和探讨新的治疗药物和治疗方案具有重要临床意义。

3. CBD 概述

植物大麻是最早被人类认识的成瘾物质之一，同时也有不可忽视的医疗潜力。大麻素是大麻发挥药理活性的主要成分，随着大麻活性成分的提纯以及内源性大麻素递质系统的发现，大麻素因其广泛的生理作用及潜在的临床应用价值日益受到重视。目前从植物中分离并鉴定出的大麻素以 $\Delta 9$ -四氢大麻酚 ($\Delta 9$ -Tetrahydrocannabinol, $\Delta 9$ -THC) 和 CBD 为主[6] [11]。 $\Delta 9$ -THC 是大麻植物的主要精神活性成分，虽然具有有益的镇痛、抗炎和抗癫痫等作用，但其“高”精神活性导致的严重不良反应，如成瘾、认知障碍、运动不协调、焦虑等限制了它在临床的应用。CBD 是大麻植物中主要的非精神活性成分，具有镇痛、抗炎、神经保护和抗精神病等作用，且不会产生典型的大麻素副作用，即具有非成瘾性，在人类以及动物体内有良好的耐受性[6] [12]；不影响人体运动、记忆等[1]。因此，作为一种耐受性好、安全的天然化合物，CBD 成为一个具有吸引力和临床应用前景的药物。

CBD 是一种脂溶性多靶点药物，具有超过 65 个的作用靶点，包括大麻素受体(Cannabinoid Receptor, CBR)、5-羟色胺 1A 受体、瞬时受体电位受体 1、腺苷和甘氨酸受体等。体内研究表明，CBD 对大麻素受体的亲和力比较低，而对 5-羟色胺受体(5-Hydroxytryptamine Receptor, 5-HT_R)、非内源性大麻素 G 蛋白偶联受体以及酶和某些离子通道等靶标具有更强的亲和力，可在癫痫、惊厥、神经痛、焦虑、抑郁和帕金森等不同病理条件下发挥治疗作用[13]。本文主要关注 CBD 作用的分子靶标中与 NP 相关的潜在治疗靶点。

4. CBD 在 NP 治疗中的作用及机制

研究表明，CBD 在多种 NP 模型中都表现出镇痛作用，进一步的研究结果提示，不同动物模型中 CBD 作用于不同的分子靶点[14] [15] [16]，因此 CBD 对 NP 的镇痛作用被认为是由于多种分子机制造成的；这些不同的分子靶点是潜在的 NP 治疗靶点。下面就相关热点靶点予以分述。

4.1. 瞬时感受器电位(Transient Receptor Potential, TRP)

除了 TRP 通道是一组跨膜离子通道家族，介导大量化学和物理刺激的信号转导，参与包括痛觉在内的多种感知觉的产生。许多疾病涉及 TRP 功能障碍，包括 NP、炎症和呼吸系统疾病等。CBD 被证明可以和 TRP 家族中的 TRPV1、TRPV2 等亚型结合，发挥多种生理及病理生理功能[17]。其中，TRPV1 广泛分布于外周伤害性感受器上，在神经痛的发生和疼痛的转化中发挥重要作用：TRPV1 能被许多促炎症物质或介质直接或间接激活或敏化，介导阳离子(主要为 Ca^{2+})进入胞内，释放 P 物质、降钙素基因相关肽等致痛物质产生痛觉，引起痛觉过敏和痛觉异常[17]。有实验表明，在神经损伤模型鼠上，CBD 可以剂量依赖性激活并快速脱敏 TRPV1，从而减少神经炎症产生镇痛作用，且其效果可以被 TRPV1 通道特异性拮抗剂辣椒平阻断，而不被大麻素受体拮抗剂阻断，说明 CBD 可以通过 TRPV1 产生镇痛效应；其脱敏机制目前认为与钙通道的缓慢去极化、钙通道进入不应期以干扰 TRPV1 的磷酸化等有关[18]。TRPV2 被高温和炎症激活，其激活、脱敏与炎症和慢性疼痛有密切关系[17]：TRPV2 在化疗引起的外周神经病变中参与了自发痛以及机械和热过敏[19]。反复低剂量的 CBD 也可以使 TRPV2 通道激活并快速脱敏[20]。简言之，CBD 是 TRPV1 和 TRPV2 的直接激动剂和脱敏剂，TRP 是 CBD 发挥镇痛作用的靶点之一。

4.2. 电压门控钠通道(Voltage-Gated Sodium Channels, VGSCs)

神经细胞膜上的 VGSCs 对神经元的兴奋性和神经系统信号传递具有重要的作用，其结构和功能的改变是许多神经系统疾病(癫痫、多发性硬化等)的病理机制之一；VGSCs 也是治疗相关神经系统疾病的靶

点。目前已鉴定出 9 个同源性人类钠通道亚型, 命名为 hNav1.1~hNav1.9, 研究表明, 它们与 NP 的发生发展密切相关。其中, 动物实验表明, Nav1.3 在整个神经系统中都有表达, 在胚胎发育期间最高, 在出生后降低; 尽管缺乏 Nav1.3 的小鼠在疼痛表型上没有任何缺陷, Nav1.3 却是神经损伤和糖尿病后背根神经节中唯一重新表达的通道, 这使得它成为止痛药的潜在可行性靶点[21]。Nav1.7 是疼痛领域的焦点: 人类先天无痛症(Congenital Insensitivity to Pain, CIP)就是因为 Nav1.7 基因 SCN9A 突变导致患者对疼痛完全不敏感, 但非伤害性触觉和冷温觉感知不受影响; 相反, 阵发性剧痛症(Paroxysmal Extreme Pain Disorder, PEPD)被发现是由 Nav1.7 通道的功能突变增加引起的[21] [22]; 丝裂原活化蛋白激酶(Mitogen-Activated Protein Kinase, MAPK)对 Nav1.7 通道的调节可能是人类获得性周围神经病变发生异位放电的机制之一[23]。上述研究说明, Nav1.7 在疼痛信号中是一个关键角色, 因此成为镇痛药物的首要靶标。Nav1.6 分布于小脑、大脑皮层、海马体和浦肯野细胞等部位[24], 其上行调节与小鼠脊神经结扎疼痛模型(Spinal Nerve Ligation, SNL)或糖尿病引起的神经病变疼痛有关[25]。Nav1.8 在感觉神经元上表达, 研究证实 Nav1.8 在神经性疼痛病理性疼痛中有明确作用, 认为该通道在初级传入损伤神经元的异常放电和兴奋性增加中起重要作用; 在神经病理性等多种疼痛模型上选择性阻断 Nav1.8, 可以有效阻断大鼠感觉神经元的自发和诱发电[23]。Nav1.9 主要在背根神经节和三叉神经的外周初级外周感觉神经元和肠道神经丛的 AH 细胞中表达, 被认为是外周痛觉感受器的阈值通道。Nav1.9 基因 SCN11A 约有 20 个突变点, 大多数突变被证实会导致钠内流增加, 动作电位阈值降低, 进而导致疼痛性神经病变[21]。

目前, 研究证实 CBD 可以抑制各种 VGSCs, 减少钠电流, 降低兴奋性。其机制包括 1) 直接与 VGSCs 相互作用: 高分辨率 X 射线晶体研究显示, CBD 进入 VGSCs 通道内, 结合位点位于垂直于通道方向运行的亚基之间的疏水囊中, 从而阻断跨膜钠离子的转入途径[26]; 2) 对生物膜物理性质的改变, CBD 可以通过改变脂质双分子层的特性, 从而破坏膜与 VGSCs 的相互作用来影响 VGSCs 的功能[27] [28]。这些研究为 CBD 与钠通道相互作用的可能机制提供了新的见解, 也为药物开发提供新的方向。

4.3. 甘氨酸 $\alpha 3$ 受体(Glycine $\alpha 3$ Receptors, GlyR $\alpha 3$)

甘氨酸受体(Glycine Receptor, GlyR)是由四个 α 亚基($\alpha 1\sim\alpha 4$)和一个 β 亚基组成的五聚体, 属于配体门控离子通道的半胱氨酸环(Cys-loop)受体超家族成员, 是脊髓和脑干快速突触抑制的主要介质, 并在视觉、听觉和疼痛信号等高级脑功能的调节中发挥重要作用。在损伤和炎症之后, 甘氨酸作为抑制性递质与 GlyRs 结合, 抑制或减弱痛觉过敏(对来自痛觉纤维的输入增加的敏感性)和异位痛觉(由非痛觉纤维的输入引起的疼痛感觉), 因此 GlyRs 也成为镇痛药物研究关注的方向[29]。其中, GlyR $\alpha 3$ 在痛觉加工关键部位的选择性表达引发了人们对该受体作为新型镇痛药物靶点的极大兴趣。GlyR $\alpha 3$ 作为特异性镇痛剂靶点的基础是 GlyR $\alpha 3$ 磷酸化, 炎症性疼痛敏化的重要调解物质为前列腺素 E2 (Prostaglandin E2, PGE2), 而 PGE2 诱导的受体磷酸化抑制特定的 GlyR $\alpha 3$, 是中央炎症性疼痛敏化的基础, 磷酸化改变了 GlyR $\alpha 3$ 与甘氨酸结合位点结构从而影响其功能的激活。GlyR $\alpha 3$ 受体缺陷小鼠在神经性疼痛模型中的实验也提示, GlyR $\alpha 3$ 受体亚基的磷酸化对周围神经损伤后的痛觉过敏的发展是不可缺少的[30]。

GlyRs 被许多内源性分子或合成化合物调节, 目前已经发现不同的 GlyRs 变构调节位点。最近研究表明, 包括 CBD 在内的非精神活性大麻素可以增强 GlyR $\alpha 3$ 产生有效的镇痛效应: 核磁共振分析显示, CBD 在纯化的 GlyR $\alpha 3$ 的第三跨膜结构域与之结合[31]; 动力学分析表明, CBD 的衍生物通过增加 Gly 与 GlyR 的结合的亲和力, 加速 GlyR 的激活速率, 同时减缓了受体的失活速率而发挥镇痛作用, 且该效应在缺乏 GlyR $\alpha 3$ 的小鼠中无法诱导出来[15]。作为大麻的主要非精神活性成分, CBD 及其衍生物可以通过激活 GlyR $\alpha 3$ 显著抑制慢性炎症和神经病理性疼痛, 同时不会对啮齿动物造成明显的镇痛耐受性和精神活性的副作用[30]。

4.4. 5-羟色胺 1A 受体(Serotonin 1A Receptor, 5-HT1AR)

5-HTR 有 7 个亚家族(5-HT1~5-HT7), 包括 15 种受体亚型, 参与疼痛调节的有亚型 5-HT1、5-HT2、5-HT3 及 5-HT7。其中, 5-HT1A 受体是 G-蛋白偶联受体。这种受体亚型的激活降低细胞内 cAMP (Cyclic Adenosine Monophosphate, 环腺苷一磷酸)的浓度, 使 K^+ 离子通道打开, Ca^{2+} 通道关闭, 从而抑制神经元放电[31]。5-HT1A 受体也在脊髓背角的传入伤害性纤维上表达, 它们的激活导致传入纤维中谷氨酸和 P 物质释放减少; 脑干和中脑中缝产生的 5-HT 能投射到并激活位于感觉神经元上的 5-HT1A 异源受体, 抑制这些纤维的伤害性感受体释放兴奋性递质产生镇痛效应[32]。临床前研究也支持脊髓背角中 5-HT1A 异质受体的激活减少疼痛传递的观点, 在脊髓背角中给予 5-HT1A 激动剂 8-OHDPAT 可显著降低传入感觉神经元的活[33]。

动物实验研究表明, CBD 可与 5-HT1A 受体相互作用具有镇痛作用。在大鼠神经损伤引起的神经性疼痛模型中重复使用 CBD 可减轻机械痛, 而使用 5-HT1A 受体拮抗剂 WAY100635 可部分逆转这一效果[34]; 在链脲佐菌素诱导的大鼠外周糖尿病神经病变模型中, CBD 对糖尿病大鼠机械异常痛觉有镇痛作用, 选择性 5-HT1A 受体拮抗剂(WAY100135)可以阻断该作用[33]。以上结果表明, 上述疼痛模型中 CBD 的镇痛作用是通过 5-HT1A 受体发挥产生的。体外研究证明, CBD 对 5-HT1A 受体产生激动作用, 抑制 5-HT 再摄取, 从而促进 5-羟色胺能传递[34]。

疼痛常常与人类的情绪和焦虑障碍并存。患病率研究表明, 慢性疼痛与抑郁症共病的发生率远高于慢性疼痛或抑郁症的个体发生率[2] [4]。5-HT 作为一种神经递质, 与疼痛、抑郁和焦虑有关; 其中, 5-HT1A 受体在抑郁症和抗抑郁作用中的作用已经在许多研究中得到了证明。CBD 以 5-HT1A 受体为靶点, 特别偏向于受体的激活, 可能是治疗慢性疼痛和抑郁以及伴发抑郁的疼痛的有效策略[32] [34]。

5. 小结和展望

神经病理性疼痛发病机制复杂, 导致全世界许多人的生活质量下降。尽管在过去几十年中, 疼痛研究取得了很大进展, 但临床前结果很少转化为临床实践。目前, 为患者提供的新疗法很少, 较旧的药物具有较大副作用和不完全的疗效。因此, 患者需要新的、更安全和更有效的镇痛药物。与 Δ^9 -THC 诱导精神作用不同, CBD 是植物中主要的非精神药物化合物: 具有较低的毒性和依赖性; 耐受性良好, 在治疗剂量上显示出良好的安全性。此外, CBD 具有广谱的治疗特性, 如抗焦虑、神经保护、抗抑郁、抗炎和免疫调节活性等[31]。因此, 瞄准 CBD 及其衍生物是管理 NP 的一个有希望的战略。考虑到 NP 发病机制理解的不足、症状表达的复杂性, 不同类型的神经病变疼痛中药物的效果可能有所不同; 加上 CBD 复杂的药理学特性, 有关其作用机制和治疗潜力的数据还需要进一步的研究。

参考文献

- [1] Mücke, M., Phillips, T., Radbruch, L., *et al.* (2018) Cannabis-Based Medicines for Chronic Neuropathic Pain in Adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, **3**, Article No. CD012182. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012182.pub2>
- [2] Kocot-Kępska, M., Zajączkowska, R., Mika, J., *et al.* (2021) Topical Treatments and Their Molecular/Cellular Mechanisms in Patients with Peripheral Neuropathic Pain-Narrative Review. *Pharmaceutics*, **13**, Article 450. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13040450>
- [3] 杜涛, 袁文茜, 曹伯旭, 等. 慢性神经病理性疼痛[J]. 中国疼痛医学杂志, 2021, 27(7): 481-485.
- [4] Casey, S.L. and Vaughan, C.W. (2018) Plant-Based Cannabinoids for the Treatment of Chronic Neuropathic Pain. *Medicines (Basel)*, **5**, Article 67. <https://doi.org/10.3390/medicines5030067>
- [5] Turk, D.C., Audette, J., Levy, R.M., *et al.* (2010) Assessment and Treatment of Psychosocial Comorbidities in Patients with Neuropathic Pain. *Mayo Clinic Proceedings*, **85**, 42-50. <https://doi.org/10.4065/mcp.2009.0648>

- [6] Mlost, J., Bryk, M. and Starowicz, K. (2020) Cannabidiol for Pain Treatment: Focus on Pharmacology and Mechanism of Action. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, Article 8870. <https://doi.org/10.3390/ijms21228870>
- [7] 李倩, 李玲玲, 李爽, 等. 脊髓 A1 型星形胶质细胞在外周炎性痛中的动态变化[J]. 中国实验动物学报, 2021, 29(5): 578-584.
- [8] Kim, Y.C., Castañeda, A.M., Lee, C.S., *et al.* (2018) Efficacy and Safety of Lidocaine Infusion Treatment for Neuropathic Pain: A Randomized, Double-Blind, and Placebo-Controlled Study. *Regional Anesthesia & Pain Medicine*, **43**, 415-424. <https://doi.org/10.1097/AAP.0000000000000741>
- [9] Alcántara Montero, A., Sánchez Carnerero, C.I. and Goicoechea García, C. (2019) Emerging Therapies in Clinical Development and New Contributions for Neuropathic Pain. *Revista Española de Anestesiología y Reanimación*, **66**, 324-334. <https://doi.org/10.1016/j.redare.2019.02.004>
- [10] Egunsola, O., Wylie, C.E., Chitty, K.M., *et al.* (2019) Systematic Review of the Efficacy and Safety of Gabapentin and Pregabalin for Pain in Children and Adolescents. *Anesthesia & Analgesia*, **128**, 811-819. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000003936>
- [11] Tzimas, P.S., Petrakis, E.A., Halabalaki, M., *et al.* (2021) Effective Determination of the Principal Non-Psychoactive Cannabinoids in Fiber-Type *Cannabis sativa* L. by UPLC-PDA Following a Comprehensive Design and Optimization of Extraction Methodolog. *Analytica Chimica Acta*, **1150**, Article ID: 338200. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2021.338200>
- [12] 沈宝玉, 任雁明, 杨根梦, 等. 大麻二酚减轻甲基苯丙胺诱导的大鼠单胺类神经递质改变[J]. 中国比较医学杂志, 2022, 32(11): 18-25.
- [13] García-Gutiérrez, M.S., Navarrete, F., Gasparyan, A., *et al.* (2020) Cannabidiol: A Potential New Alternative for the Treatment of Anxiety, Depression, and Psychotic Disorders. *Biomolecules*, **10**, Article 1575. <https://doi.org/10.3390/biom10111575>
- [14] Abraham, A.D., Leung, E.J.Y., Wong, B.A., *et al.* (2020) Orally Consumed Cannabinoids Provide Long-Lasting Relief of Allodynia in a Mouse Model of Chronic Neuropathic Pain. *Neuropsychopharmacology*, **45**, 1105-1114. <https://doi.org/10.1038/s41386-019-0585-3>
- [15] Xiong, W., Cui, T., Cheng, K., *et al.* (2012) Cannabinoids Suppress Inflammatory and Neuropathic Pain by Targeting $\alpha 3$ Glycine Receptors. *Journal of Experimental Medicine*, **209**, 1121-1134. <https://doi.org/10.1084/jem.20120242>
- [16] King, K.M., Myers, A.M., Soroka-Monzo, A.J., *et al.* (2017) Single and Combined Effects of $\Delta 9$ -Tetrahydrocannabinol and Cannabidiol in a Mouse Model of Chemotherapy-Induced Neuropathic Pain. *British Journal of Pharmacology*, **74**, 2832-2841. <https://doi.org/10.1111/bph.13887>
- [17] Muller, C., Morales, P. and Reggio, P.H. (2019) Cannabinoid Ligands Targeting TRP Channels. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, **11**, Article 487. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2018.00487>
- [18] 潘倩, 田晓明, 尹毅青. 瞬时感受器电位香草酸亚型 1 受体及其调节剂对神经病理性疼痛的作用研究进展[J]. 国际药理学研究杂志, 2020, 47(6): 409-414.
- [19] Marwaha, L., Bansal, Y., Singh, R., *et al.* (2016) TRP Channels: Potential Drug Target for Neuropathic Pain. *Inflammopharmacology*, **24**, 305-317. <https://doi.org/10.1007/s10787-016-0288-x>
- [20] Soubrane, C., Mazzarella, E., Russo, E., *et al.* (2014) Nonpsychotropic Plant Cannabinoids, Cannabidivarin (CBDV) and Cannabidiol (CBD), Activate and Desensitize Transient Receptor Potential Vanilloid 1 (TRPV1) Channels *In Vitro*: Potential for the Treatment of Neuronal Hyperexcitability. *ACS Chemical Neuroscience*, **5**, 1131-1141. <https://doi.org/10.1021/cn5000524>
- [21] Baker, M.D. and Nassar, M.A. (2020) Painful and Painless Mutations of SCN9A and SCN11A Voltage-Gated Sodium Channels. *Pflügers Archiv*, **472**, 865-880. <https://doi.org/10.1007/s00424-020-02419-9>
- [22] McDermott, L.A., Weir, G.A., Themistocleous, A.C., *et al.* (2019) Defining the Functional Role of Nav1.7 in Human Nociception. *Neuron*, **101**, 905-919.e8. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2019.01.047>
- [23] Hameed, S. (2019) Nav1.7 and Nav1.8: Role in the Pathophysiology of Pain. *Molecular Pain*, **15**, 1-11. <https://doi.org/10.1177/1744806919858801>
- [24] Tzoumaka, E., Tischler, A.C., Sangameswaran, L., *et al.* (2000) Differential Distribution of the Tetrodotoxin-Sensitive rPN4/NaCh6/Scn8a Sodium Channel in the Nervous System. *Journal of Neuroscience Research*, **60**, 37-44. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-4547\(20000401\)60:1<37::AID-JNR4>3.0.CO;2-W](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-4547(20000401)60:1<37::AID-JNR4>3.0.CO;2-W)
- [25] Ding, H.H., Zhang, S.B., Lv, Y.Y., *et al.* (2019) TNF- α /STAT3 Pathway Epigenetically Upregulates Nav1.6 Expression in DRG and Contributes to Neuropathic Pain Induced by L5-VRT. *Journal of Neuroinflammation*, **6**, Article No. 29. <https://doi.org/10.1186/s12974-019-1421-8>
- [26] Sait, L.G., Sula, A., Ghovanloo, M.R., *et al.* (2020) Cannabidiol Interactions with Voltage-Gated Sodium Channels. *Elife*, **9**, e58593. <https://doi.org/10.7554/eLife.58593>

-
- [27] Watkins, A.R. (2019) Cannabinoid Interactions with Ion Channels and Receptors. *Channels (Austin)*, **13**, 162-167. <https://doi.org/10.1080/19336950.2019.1615824>
- [28] Ghovanloo, M.R., Shuart, N.G., Mezeyova, J., *et al.* (2018) Inhibitory Effects of Cannabidiol on Voltage-Dependent Sodium Currents. *Journal of Biological Chemistry*, **293**, 16546-16558. <https://doi.org/10.1074/jbc.RA118.004929>
- [29] Breiting, U. and Breiting, H.G. (2020) Modulators of the Inhibitory Glycine Receptor. *ACS Chemical Neuroscience*, **11**, 1706-1725. <https://doi.org/10.1021/acchemneuro.0c00054>
- [30] Zeilhofer, H.U., Werynska, K., Gingras, J., *et al.* (2021) Glycine Receptors in Spinal Nociceptive Control—An Update. *Biomolecules*, **11**, Article 846. <https://doi.org/10.3390/biom11060846>
- [31] Silvestro, S., Schepici, G., Bramanti, P., *et al.* (2020) Molecular Targets of Cannabidiol in Experimental Models of Neurological Disease. *Molecules*, **25**, Article 5186. <https://doi.org/10.3390/molecules25215186>
- [32] Haleem, D.J. (2019) Targeting Serotonin1A Receptors for Treating Chronic Pain and Depression. *Current Neuropharmacology*, **17**, 1098-1108. <https://doi.org/10.2174/1570159X17666190811161807>
- [33] Jesus, C.H.A., Redivo, D.D.B., Gasparin, A.T., *et al.* (2019) Cannabidiol Attenuates Mechanical Allodynia in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats via Serotonergic System Activation through 5-HT1A Receptors. *Brain Research*, **1715**, 156-164. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2019.03.014>
- [34] De Gregorio, D., McLaughlin, R.J., Posa, L., *et al.* (2019) Cannabidiol Modulates Serotonergic Transmission and Reverses both Allodynia and Anxiety-Like Behavior in a Model of Neuropathic Pain. *Pain*, **160**, 136-150. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001386>