

大麻素 1 型受体参与疼痛调节机制的研究进展

周婷 李文娟 刘荣鑫 张杰 薛建军

【摘要】 大麻素 1 型受体 (CB1R) 是近年来研究较为广泛的内源性大麻素受体之一,在中枢和外周神经系统均有表达。CB1R 位于突触前膜,通过逆行抑制性突触传递调节神经递质的释放,是治疗疼痛的有效靶点。激活 CB1R 对伤害性、病理性和炎性疼痛均具有镇痛效应,拮抗 CB1R 可引起疼痛敏化。本文通过对 CB1R 结构功能、信号转导、镇痛机制方面进行综述,为进一步了解疼痛的病理生理学机制及探索更优疼痛治疗方法提供参考。

【关键词】 大麻素 1 型受体;疼痛;镇痛机制;内源性大麻素

Research progress of cannabinoid type 1 receptors involved in pain modulation mechanism ZHOU

Ting, LI Wenjuan, LIU Rongxin, ZHANG Jie, XUE Jianjun. The First Clinical Medical College of Gansu University of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China

Corresponding author: XUE Jianjun, Email: xjifei419@126.com

【Abstract】 Cannabinoid type 1 receptor (CB1R) is one of the most widely studied endocannabinoid receptors in recent years, which is expressed in both central and peripheral nerve systems. CB1R is located in the presynaptic membrane, and regulates the release of neurotransmitters through retrograde inhibitory synaptic transmission, which is an effective target for the treatment of pain. Activation of CB1R has analgesic effect on injurious, pathological, and inflammatory pain, and antagonism of CB1R can cause pain sensitization. This article describes CB1R from the aspects of structure and function, signal transduction, and analgesic mechanism, so as to provide reference for further understanding the pathophysiology of pain and exploring better pain treatment methods.

【Key words】 Cannabinoid type 1 receptor; Pain; Analgesic mechanism; Endogenous cannabinoid

疼痛是一种痛苦的体验,受生理、心理和社会因素等多种因素的影响,可导致患者身体机能受损、心理健康不佳和生活质量下降^[1]。从神经生物学的角度分析,疼痛包括伤害性疼痛、病理性疼痛和炎性疼痛,分别由有害刺激的感知、神经系统功能、组织损伤或感染激活免疫系统异常引起^[2]。阿片类药物是目前全球治疗疼痛的最常见药物,但存在发生成瘾、嗜睡、头晕、呼吸抑制等不良事件的风险^[1]。大麻被用于治疗包括疼痛在内的多种疾病已有数千年历史,其镇痛作用已在动物模型和人体受试中得到证实,可用于临床诊治^[3]。激活大麻素 1 型受体 (cannabinoid type 1 receptor, CB1R) 对伤害性、病理性和炎性疼痛等均具有镇痛作用,拮抗 CB1R 可诱发痛觉增敏^[4]。同时激活 CB1R 与阿片类受体具有协同镇痛效应,且不会引起大剂量使用

阿片类药物所产生的不良反应。本文对 CB1R 参与调节疼痛的机制及其潜在的治疗价值进行综述,为进一步了解疼痛的病理生理学机制及探索更优疼痛治疗方法提供参考。

CB1R 概述

内源性大麻素系统 内源性大麻素系统 (endocannabinoid system, eCBs) 包含内源性大麻素、内源性大麻素受体、代谢酶和转运蛋白等^[5-6]。CB1R 和大麻素 2 型受体 (cannabinoid type 2 receptor, CB2R) 是 eCBs 的两个主要受体,属于 G 蛋白耦联受体,在中枢及外周神经系统均有表达^[5-6]。花生四烯酸乙醇胺 (anandamide, AEA) 和 2-花生四烯酰甘油 (2-arachidonoyl glycerol, 2-AG) 是 CB1R 和 CB2R 的主要内源性大麻素,均可通过 CB1R 和 CB2R 对疼痛产生抗伤害作用^[5,7]。AEA 可由脂肪酸酰胺水解酶 (fatty acid amide hydrolase, FAAH) 降解,2-AG 的主要降解酶是单酰基甘油脂肪酶 (monoacylglycerol lipase, MAGL)^[6]。

DOI: 10.12089/jca.2024.06.017

基金项目:甘肃省科技计划项目 (21JR7RA586, 20JR10RA435)

作者单位:730000 兰州市,甘肃中医药大学第一临床医学院 (周婷、刘荣鑫);甘肃省中医院麻醉科 (李文娟、张杰、薛建军)

通信作者:薛建军, Email: xjifei419@126.com

CB1R 的结构、分布及功能 CB1R 由 473 个氨基酸组成的 G 蛋白耦联受体,在中枢神经系统的海马体 and 大脑皮层等大脑结构中聚集率最高,其次是脑干的导水管周围灰质(periaqueductal gray, PAG)和延髓头部腹内侧(rostral ventromedial medulla, RVM)^[8]。CB1R 激动剂包括合成大麻素模拟物,包括 CP 55,940 和 HU-210、外源性激动剂[如 Δ -9-四氢大麻酚(THC)]等,CB1R 拮抗剂包括合成逆激动剂/拮抗剂(如 SR-141716A 和 AM251)和中性拮抗剂(如 AM6545)等^[4]。CB1R 参与调节疼痛、饥饿、记忆、恐惧、抑郁、僵尸症和消化道活动等过程,是治疗疼痛、肥胖、药物成瘾、神经退行性变等疾病的靶点^[9]。

CB1R 的突触传递及可塑性 传统的突触信息传递是从突触前末端释放神经递质激活特定的突触后受体。而 eCBs 的突触传递是逆行抑制性负反馈机制^[5],内源性大麻素在突触后膜中合成,逆行扩散至突触裂隙,与突触前膜上的 CB1R 结合,调节神经递质的释放^[10]。该信号传导的作用持续时间是严格调节且短暂的,在信号传导发生后会被水解酶迅速降解^[11]。通过这些特定的水解酶的快速酶促反应将信号传递终止,是维持 eCBs 在脑回路中正常运转所必需的条件。eCBs 在中枢神经系统中最重要的作用之一是调节突触可塑性,突触可塑性涉及大量生物靶标,如受体、通道、神经递质和酶^[12]。CB1R 可以激活雷帕霉素通路的主要靶标(main target of rapamycin, mTOR),mTOR 是调节蛋白质合成和突触可塑性的关键细胞内信号传导^[13]。CB1R 激活通过 mTOR 途径增强蛋白质合成,该途径调控突触前局部蛋白质的合成,调节长期突触可塑性期间的神经递质的释放^[14]。CB1R 通过改变突触可塑性,调节兴奋-抑制比,进而抑制或兴奋中枢敏化,发挥镇痛或敏化效果^[7]。

CB1R 在中枢神经系统中的镇痛机制

神经元细胞 CB1R 在中枢神经系统广泛表达,目前有关 CB1R 对疼痛调节的研究多集中在脑干水平,其中以中脑导水管周围灰质(periaqueductal gray, PAG)和 RVM 区最具代表^[4]。而 CB2R 多在小胶质细胞中表达且通过抗炎发挥镇痛效应^[15]。在偏头痛模型中,将 CB1R 激动剂注射到 PAG 区显著改善了痛觉过敏,CB1R 拮抗剂逆转了这种抗伤害作用,表明 PAG 区 CB1R 激活具有镇痛作用^[4]。在 RVM 区存在 ON 和 OFF 神经元细胞,参与疼痛的

下行易化调节,当出现疼痛刺激时,ON 细胞会出现放电的突然增加,OFF 细胞会出现放电的突然减小^[16]。CB1R 在诱导有害刺激后可通过抑制 ON 细胞和激发 OFF 细胞来抑制疼痛,OFF 细胞活性增加可能是产生抗伤害感受的关键因素。这可能是 CB1R 诱导镇痛治疗的潜在靶点。CB1R 在中枢神经系统的 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)能和谷氨酸能神经元细胞上均有表达^[17]。在调节回路水平上,CB1R 的调节作用高度依赖于突触前细胞的内在兴奋性(谷氨酸能)或抑制性(GABA 能)特性的性质^[18-19],并通过逆行传递发出信号,调节神经递质的释放^[20]。研究^[21]表明,在中脑水平,通过向楔形核内注射 GABA_A 受体激动剂或拮抗剂联合 CB1R 激动剂 WIN 55,212-2,分别增强或减弱了 WIN 55,212-2 的抗伤害感受,表明激活中脑楔形核的 GABA_A 受体具有镇痛作用。目前尚不清楚 CB1R 对哪一种神经元更具亲和力,Bajic 等^[22]研究通过分别敲除动物皮质和前脑的 GABA 能和谷氨酸能神经元,证实皮质谷氨酸能神经元的 CB1R 在内脏伤害感受的情感表达中具有更重要的作用。尚需进一步研究证实不同的部位何种神经元 CB1R 对疼痛调节更占优势。

细胞信号转导机制 CB1R 可通过与 G_{v0} 蛋白异源三聚体(即 α 、 β 和 γ 亚基)的偶联,从而启动一系列下游信号级联反应。首先,可通过抑制腺苷酸环化酶(adenylyl cyclase, AC)和蛋白激酶 A(protein kinase A, PKA)活性来降低大多数组织细胞内环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)浓度。其次,PKA 的活性降低导致 β 、 γ 亚基解离,刺激磷脂酰肌醇 3 激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)和蛋白激酶 B(protein kinase B, PKB)通路,从而诱导丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinases, MAPKs)磷酸化,包括 ERK1/2、p38、JNK^[23]。最后,CB1R 可激活 A 型 G 蛋白偶联的内向整流钾通道(GIRK)和电压门控钙通道(VGCC)抑制钙内流^[11]。除了调节 G 蛋白信号传导外,CB1R 还可激活 β -阻滞素^[23]。 β -阻滞素在受体脱敏和内化过程中具有重要作用,其作为异源三聚体 G 蛋白信号传导的负调节因子,可阻断 G 蛋白信号传导并募集内吞机制的组分以启动受体内吞作用;其还可作为信号支架分子,促进下游效应子(如丝裂原活化蛋白激酶)的激活^[24]。CB1R 已被证明需要 β -阻滞素 2 才能在细胞中诱导内化,而 β -阻滞素 1 引导 CB1R 激活细胞外调节蛋白激酶级联反

应^[25]。综上所述,β 阻滞素可以通过多种方式介导 CB1R 的疼痛调节机制。

CB1R 在周围神经系统中的镇痛机制

CB1R 在周围神经系统感觉传入纤维的末端和背根神经节中 76%~83% 的伤害感受器中广泛表达^[8]。CB2R 在外周感觉神经末梢上亦少量表达, CB1R 和 CB2R 在末梢神经可能通过直接抑制初级传人神经元去极化发挥镇痛作用^[7,11]。外周限制性 CB1R 激动剂可抑制炎性疼痛, 高压活化钙电流抑制似乎是抑制疼痛的关键离子机制^[26]。外周 CB1R 激活可以产生镇痛作用但不会引起不良精神作用, 且可减轻阿片类药物治疗相关的呼吸抑制^[27]。针对此优势, 目前多数研究^[26,28] 大麻素调节疼痛的文献都集中在外周神经系统上。临床前动物疼痛模型研究^[8] 表明, 外周限制性 CB1R 激动剂吲哚和茛菪化合物已被开发, 其对 CB1R 具有高亲和力, 在外周神经系统中发挥作用, 无法穿透血脑屏障, 通过腹腔内和口服给药均可抑制坐骨神经卡压引起的机械性异常疼痛。

CB1R 在不同类型疼痛中的作用

病理性疼痛 在神经病理性疼痛 (neuropathic pain, NP) 动物模型中, CB1R mRNA 表达和蛋白水平在疼痛通路的几个区域发生变化, 且 CB1R 激活具有镇痛作用, CB1R 的缺失可引起持续性痛觉过敏^[29]。在大脑皮质, CB1R 激活通过减少吻侧无颗粒岛叶皮层中 GABA 能神经元对谷氨酸能 V 层神经元的抑制来增强下行疼痛抑制途径的功能, 从而诱导神经性疼痛的镇痛作用^[19]。在脊髓水平, CB1R 激活显著减轻了 NP 的机械和冷痛觉过敏, CB1R 拮抗剂显著增强痛觉过敏症状^[30]。在外周神经系统, CB1R 的激活减少了背根神经节的机械痛觉过敏和冷异常性疼痛, CB1R 拮抗剂可逆转该作用^[31]。但 Bagher^[32] 研究表明, 长期给予 CB1R 拮抗药利莫那班有助于缓解糖尿病神经病理性疼痛, 该药物有助于小鼠表皮内神经纤维密度损失明显降低, 减少皮肤组织中的皮肤毛细血管丢失, 发挥抗炎和血管保护作用。该结论与 CB1R 具有镇痛作用的结论存在矛盾, 原因是否与实验设计方案、动物种类以及拮抗剂的种类不同有关, 未来尚需更多的研究来解释。

炎性疼痛 Ford 等^[26] 通过向小鼠足底注射完全弗氏佐剂 (complete Freund adjuvant, CFA) 建立炎

性疼痛模型, 给予外周限制性 CB1R/CB2R 双激动剂 CB-13 抑制了炎性疼痛, 且该作用可被 CB1R 拮抗剂 AM6545 所逆转。该研究结果表明外周 CB1R 参与调节炎性疼痛且外周限制 CB1R 激动剂可用于炎性疼痛的治疗。巨噬细胞自噬缺乏可促进炎症因子分泌和手术部位单核细胞/巨噬细胞浸润的增强, 增加了术后疼痛和炎症^[33]。说明巨噬细胞参与调节炎性疼痛。CB1R 激动剂可通过 CB1R 与巨噬细胞中过氧化物酶体增殖物激活受体 (peroxisome proliferator-activated receptors, PPAR) 结合降低其产生细胞因子的能力, 间接地降低了伤害性神经元的活性和敏化^[34]。据推测, CB1R 具有 G 蛋白耦联的细胞内信号级联降低细胞兴奋性的能力, 其通过调节转录因子来抑制免疫细胞产生炎症因子, 从而减少了炎症输入, 降低了神经元的兴奋性。可能是通过这种机制, CB1R 发挥抑制炎性疼痛作用。

小 结

CB1R 在中枢和外周神经系统广泛分布, 对疼痛治疗具有广泛的临床应用前景。CB1R 激动剂对多种疼痛动物模型具有显著镇痛作用, 激活 CB1R 和阿片类受体, 在产生显著镇痛效应的同时, 亦减轻了阿片类药物引起的不良反应, 如呼吸抑制等。但 CB1R 与阿片受体系统相互作用的机制尚不明确。CB1R 主要通过 G₁₀ 蛋白异源三聚体的耦联, 抑制 AC 和 PKA 的活性, 减少胞内 cAMP 的含量和诱导 MAPKs 磷酸化, 从而抑制炎症因子的释放, 发挥镇痛作用。虽然有关 CB1R 镇痛靶点的研究较为广泛, 但其作用机制尚未被完全了解, 尚需更多高质量的研究来评估其疗效并确定剂量、安全性和长期治疗指南。CB1R 以及合成和降解内源性大麻素的酶在整个疼痛调节通路中高度表达, 进一步研究他们在该通路中的功能, 有助于更好地理解疼痛的生理学过程, 以及挖掘更好的疼痛治疗方法。

参 考 文 献

- [1] Dowell D, Ragan KR, Jones CM, et al. CDC clinical practice guideline for prescribing opioids for pain—United States, 2022. *MMWR Recomm Rep*, 2022, 71(3): 1-95.
- [2] Woolf CJ. What is this thing called pain. *J Clin Invest*, 2010, 120(11): 3742-3744.
- [3] Rock EM, Parker LA. Constituents of cannabis sativa. *Adv Exp Med Biol*, 2021, 1264: 1-13.
- [4] Zeng X, Mai J, Xie H, et al. Activation of CB1R alleviates central sensitization by regulating HCN2-pNR2B signaling in a chro-

- nic migraine rat model. *J Headache Pain*, 2023, 24(1): 44.
- [5] Martinez Ramirez CE, Ruiz-Pérez G, Stollenwerk TM, et al. Endocannabinoid signaling in the central nervous system. *Glia*, 2023, 71(1): 5-35.
- [6] Maccarrone M, Di Marzo V, Gertsch J, et al. Goods and bads of the endocannabinoid system as a therapeutic target: lessons learned after 30 years. *Pharmacol Rev*, 2023, 75(5): 885-958.
- [7] Rezende B, Alencar A, de Bem GF, et al. Endocannabinoid system: chemical characteristics and biological activity. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2023, 16(2): 148.
- [8] Seltzman HH, Shiner C, Hirt EE, et al. Peripherally selective cannabinoid 1 receptor (cb1r) agonists for the treatment of neuropathic pain. *J Med Chem*, 2016, 59(16): 7525-7543.
- [9] Datta U, Kelley LK, Middleton JW, et al. Positive allosteric modulation of the cannabinoid type-1 receptor (CB1R) in periaqueductal gray (PAG) antagonizes anti-nociceptive and cellular effects of a mu-opioid receptor agonist in morphine-withdrawn rats. *Psychopharmacology (Berl)*, 2020, 237(12): 3729-3739.
- [10] Kaczocha M, Haj-Dahmane S. Mechanisms of endocannabinoid transport in the brain. *Br J Pharmacol*, 2022, 179(17): 4300-4310.
- [11] Piscura MK, Henderson-Redmond AN, Barnes RC, et al. Mechanisms of cannabinoid tolerance. *Biochem Pharmacol*, 2023, 214: 115665.
- [12] Kendall DA, Yudowski GA. Cannabinoid receptors in the central nervous system: their signaling and roles in disease. *Front Cell Neurosci*, 2016, 10: 294.
- [13] Gureev AP, Popov VN, Starkov AA. Crosstalk between the mTOR and Nr2/ARE signaling pathways as a target in the improvement of long-term potentiation. *Exp Neurol*, 2020, 328: 113285.
- [14] Younts TJ, Monday HR, Dudok B, et al. Presynaptic protein synthesis is required for long-term plasticity of GABA release. *Neuron*, 2016, 92(2): 479-492.
- [15] Graziano G, Delre P, Carofiglio F, et al. N-adamantyl-anthranil amide derivatives: new selective ligands for the cannabinoid receptor subtype 2 (CB2R). *Eur J Med Chem*, 2023, 248: 115109.
- [16] 王若曦, 蒋涛, 焦英甫, 等. 延髓头端腹内侧区的 On 细胞和 Off 细胞在疼痛调节中的作用. *上海交通大学学报(医学版)*, 2019, 39(1): 95-98.
- [17] Shang H, Li P, Lin X, et al. Neuronal and astrocytic CB1R signaling differentially modulates goal-directed behavior and working memory by distinct temporal mechanisms. *Neuropsychopharmacology*, 2023, 48(10): 1520-1531.
- [18] Ferré S, Sarasola LI, Quiroz C, et al. Presynaptic adenosine receptor heteromers as key modulators of glutamatergic and dopaminergic neurotransmission in the striatum. *Neuropharmacology*, 2023, 223: 109329.
- [19] Zhang M, Li C, Xue Q, et al. Activation of cannabinoid receptor 1 in GABAergic neurons in the rostral anterior insular cortex contributes to the analgesia following common peroneal nerve ligation. *Neurosci Bull*, 2023, 39(9): 1348-1362.
- [20] Winters BL, Vaughan CW. Mechanisms of endocannabinoid control of synaptic plasticity. *Neuropharmacology*, 2021, 197: 108736.
- [21] Chen J, Hasanein P, Komaki A, et al. Effects of GABA_A receptors in nucleus cuneiformis on the cannabinoid antinociception using the formalin test. *Psychopharmacology (Berl)*, 2021, 238(6): 1657-1669.
- [22] Bajic D, Monory K, Conrad A, et al. Cannabinoid receptor type 1 in the brain regulates the affective component of visceral pain in mice. *Neuroscience*, 2018, 384: 397-405.
- [23] Busquets-Garcia A, Bains J, Marsicano G. CB1 receptor signaling in the brain: extracting specificity from ubiquity. *Neuropsychopharmacology*, 2018, 43(1): 4-20.
- [24] Delgado-Peraza F, Ahn KH, Noguera-Ortiz C, et al. Mechanisms of biased β -arrestin-mediated signaling downstream from the cannabinoid 1 receptor. *Mol Pharmacol*, 2016, 89(6): 618-629.
- [25] Raehal KM, Bohn LM. β -arrestins: regulatory role and therapeutic potential in opioid and cannabinoid receptor-mediated analgesia. *Handb Exp Pharmacol*, 2014, 219: 427-443.
- [26] Ford NC, Barpujari A, He SQ, et al. Role of primary sensory neurone cannabinoid type-1 receptors in pain and the analgesic effects of the peripherally acting agonist CB-13 in mice. *Br J Anaesth*, 2022, 128(1): 159-173.
- [27] Wiese BM, Liktov-Busa E, Couture SA, et al. Brain penetrant, but not peripherally restricted, synthetic cannabinoid 1 receptor agonists promote morphine-mediated respiratory depression. *Cannabis Cannabinoid Res*, 2022, 7(5): 621-627.
- [28] Luo Y, Zhang J, Chen L, et al. Histone methyltransferase G9a diminishes expression of cannabinoid CB1 receptors in primary sensory neurons in neuropathic pain. *J Biol Chem*, 2020, 295(11): 3553-3562.
- [29] Toniolo EF, Gupta A, Franciosi AC, et al. Interactions between cannabinoid and opioid receptors in a mouse model of diabetic neuropathy. *Pain*, 2022, 163(7): 1414-1423.
- [30] Haranishi Y, Hara K, Terada T. Inhibitory effect of intrathecally administered AM404, an endocannabinoid reuptake inhibitor, on neuropathic pain in a rat chronic constriction injury model. *Pharmacol Rep*, 2021, 73(3): 820-827.
- [31] Pereira AF, Lisboa M, de Freitas Alves BW, et al. Endocannabinoid system attenuates oxaliplatin-induced peripheral sensory neuropathy through the activation of CB1 receptors. *Neurotox Res*, 2021, 39(6): 1782-1799.
- [32] Bagher AM. The Endocannabinoid system as a therapeutic target in diabetic peripheral neuropathic pain: a review. *J Microsc Ultrastruct*, 2022, 10(2): 47-54.
- [33] Mitsui K, Hishiyama S, Jain A, et al. Role of macrophage autophagy in postoperative pain and inflammation in mice. *J Neuroinflammation*, 2023, 20(1): 102.
- [34] Lago-Fernandez A, Zarzo-Arias S, Jagerovic N, et al. Relevance of peroxisome proliferator activated receptors in multitarget paradigm associated with the endocannabinoid system. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(3): 1001.