

内源性大麻素系统在神经病理性疼痛中的作用和研究进展

刘雅妮^{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: 2022年6月7日; 录用日期: 2022年7月7日; 发布日期: 2022年7月15日

摘要

神经病理性疼痛(Neuropathic pain, NP)作为慢性疼痛的常见来源,其发病机制复杂且目前尚无有效治疗手段;又因其发病时产生持续的灼烧似疼痛而严重影响患者的正常生活,给个人和社会带来沉重负担。内源性大麻素系统(Endocannabinoid System, ECS)已被证实是内源性抗伤害系统的一部分,包含多个有前景的NP治疗靶点:目前研究表明激活外周CB1受体通路、靶向激活CB2受体、抑制内源性大麻素降解酶和调节瞬态受体电位通道(TRP)等都是有效减轻NP症状的策略。本文主要从上述四个方面对ECS在疼痛管理中的作用和分子机制及相关NP治疗靶点的研究进展做一综述,以期对NP的治疗及ECS相关药物的开发提供理论支持。

关键词

内源性大麻素系统, 神经病理性疼痛

The Role and Research Progress of the Endocannabinoid System in Neuropathic Pain

Ya'ni Liu^{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 Medical Science, China Three Gorges University, Yichang Hubei

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

*通讯作者。

文章引用: 刘雅妮, 杨红卫, 陆永利. 内源性大麻素系统在神经病理性疼痛中的作用和研究进展[J]. 国际神经精神科学杂志, 2022, 11(3): 19-26. DOI: 10.12677/ijpn.2022.113004

Abstract

Neuropathic pain (NP) is a common source of chronic pain. The pathogenesis of NP is complex and there is no effective treatment at present. Its onset can produce continuous burning pain and affect the normal life of patients seriously. NP imposes a heavy burden on individuals and society. The endocannabinoid system (ECS) has been proven to be a part of the endogenous anti-injury system and contains several promising NP therapeutic targets: current studies have demonstrated that activating peripheral CB1 receptor pathway, targeting activating CB2 receptors, inhibiting endocannabinoid degrading enzymes and regulating transient receptor potential channels (TRP) are potentially effective strategies for alleviating NP symptoms. In this paper, in order to provide theoretical support for the treatment of NP and the development of ECS-related drugs, the role and molecular mechanism of ECS in pain management and related NP therapeutic targets were reviewed from the above four aspects.

Keywords

Endocannabinoid System, Neuropathic Pain

Copyright © 2022 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. 前言

神经病理性疼痛(Neuropathic Pain, NP)在 2011 年被国际疼痛研究协会(The International Association for the Study of Pain, IASP)定义为由躯体感觉神经系统的损伤或疾病直接造成的疼痛。NP 是与神经损伤(如结构性、营养性、毒性、感染性或自身免疫损伤)相关的慢性衰弱状态,也可在神经系统损伤后发生。其病理生理学机制复杂,除了神经、免疫机制相互作用外,还包括中枢神经系统和外周神经系统的功能改变[1]。这种特殊类型的疼痛影响着全球 7%~10%的人群,但目前对 NP 背后复杂的神经和免疫病理生理机制尚未阐明,且传统止痛药物治疗 NP 时普遍缺乏疗效[1] [2]。因此 NP 不仅严重影响患者生活质量,其医疗保健费用和生产损失也给个人、家庭和社会造成巨大的经济负担,所以针对此类疾病迫切需要找到更好的治疗方案。参与疼痛管理的神经递质系统之一,内源性大麻素系统(Endocannabinoid System, ECS),最近引起了人们的特别关注。该系统主要成分在神经元和免疫细胞中高度表达,临床前研究揭示了 ECS 在治疗神经性疼痛方面的潜在价值[1] [2]。但是由于 ECS 的复杂性质及其与其它生物系统的相互干扰,相关药物的开发还面临许多挑战[3]。本文主要对 ECS 在 NP 中的作用和分子机制及相关药物研究进展做一综述,以期对 NP 的治疗及 ECS 相关药物的开发提供理论支持。

2. ECS 概述

大麻植物被用于医疗目的已有千年之久,20 世纪 60 年代从大麻植物中分离出两种主要成分 Δ^9 -tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC)和大麻二酚(Cannabidiol, CBD);继而在人体内发现大麻素受体(Cannabinoid Receptor, CBR)并鉴定出人体内可以产生内源性配体(内源性大麻素, endocannabinoids,

eCBs), 由此提出 ECS 这个概念并引发对 ECS 的广泛研究。ECS 包括 eCBs, 与之结合的大麻素受体(主要为 CB1R 和 CB2R), 以及负责 eCBs 合成和降解的酶、转运体和其他受体[1] [3] [4]。

目前已发现多种 eCBs, 其中研究最多的是花生四烯乙醇胺(Anandamide, AEA)和 2-花生四烯酰甘油(2-AG)。AEA 由 N-酰基磷脂酰乙醇胺水解磷脂酶 D (NAPE-PLD)合成, 并由脂肪酸酰胺水解酶(FAAH)分解为花生四烯酸和乙醇胺; 2-AG 由二酰基甘油脂肪酶(DAGL)合成, 由单酰基甘油脂肪酶(MAGL 或 MGL)分解为花生四烯酸和甘油。其中 2-AG 在神经组织中较 AEA 浓度更高, 被认为是 CBR 的主要配体。eCBs 由突触后膜磷脂前体以“按需”和“活性依赖”的方式分裂而产生的, 并通过逆行信号机制作用于突触前大麻素受体[1]。

CB1R 和 CB2R 是两个 G 蛋白偶联受体。CB1R 存在于许多组织中, 主要在神经系统中表达; 作为中枢神经系统中丰富的受体之一, CB1R 是多种神经元的主要调节因子, 包括谷氨酰胺能、GABA 能、多巴胺能神经元等。CB2R 在小胶质细胞和免疫细胞中高度表达, 它们的激活与抗炎作用有关[3] [5]。

尽管是以一种精神活性植物命名的, ECS 实际上是人类有机体中一个非常重要的系统, 参与了包括情绪调节、疼痛管理、认知功能、奖赏、食欲、脂肪和葡萄糖代谢、神经发生和神经保护、炎症和免疫功能等在内的大量生理过程[3] [6]。因此, 以 ECS 相关蛋白为目标的化合物已被用于或研究用于治疗疼痛、癫痫、精神疾病、代谢疾病、神经退行性疾病和癌症等[7]。然而由于 ECS 作用的复杂性, 其临床应用还需要更多更深入的研究。

3. NP 概述

NP 是指由周围或中枢引起躯体感觉神经系统损伤而发生的病变或疾病。病因复杂, 包括多神经病变、带状疱疹后神经痛、三叉神经痛和中风后疼痛等。其临床特征是产生感觉异常(表现为皮肤爬行感或刺痛感)、自发的(非刺激诱导的)持续的疼痛, 以及射击、电击样等感觉; 还表现有机械和热敏感这两类超敏反应, 即轻度刺激引起的缓慢重复刺激所引起的疼痛会逐渐加重[8] [9]。NP 的病理生理学复杂, 除了神经免疫相互作用外, 还包括中枢和外周神经系统的功能改变。一般来说, 神经损伤可通过诱导神经递质表达改变来致使自发性异位放电和异位超兴奋, 导致初级传入痛觉感受器的高兴奋状态; 初级传入神经元中的生长因子、炎症介质、促炎细胞因子和神经活性分子的表达紊乱也可以导致疼痛过敏; 传入 c 纤维的外周敏化又可增加脊髓、脑干和大脑神经元的兴奋性和突触效能, 并诱导中枢敏化。临床上中枢敏化表现为动态性触感触痛、继发性点状痛觉过敏、后感和增强等, 都会导致或维持慢性疼痛[8]。当这种循环持续下去时, 就会引发持续的疼痛。总的说来, 目前对 NP 的认识不足, 诊断不足, 治疗不足: 现阶段对 NP 的诊断主要依靠详细的病史、全面细致的体格检查以及必要的辅助检查, 有时还需依据病人对于治疗的反应[10]。治疗 NP 对医生来说是一个真正的挑战: 虽然强调病因治疗, 但因为 NP 病因复杂或者有些患者的病因无法根除, NP 的治疗主要针对临床症状; 对症治疗原则上应首先考虑药物治疗, 同时辅助心理治疗、行为疗法等非药理学方法[9]。事实上, 减少疼痛的传统和现有药物止痛效果欠佳或者其显著的副作用, 造成了 NP 治疗效果的不理想, 但这也推动了新型止痛药的药物研发工作的迫切性。

4. ESC 对 NP 的调节及其在 NP 治疗中的研究进展

ECS 参与痛觉管理, 是内源性抗疼痛系统之一[11]。研究证实 ECS 在 NP 中发挥了重要作用, 针对该系统的治疗有望成为新型镇痛药[3] [10]。

4.1. eCBs 通过 CB1R 通路参与痛觉管理

CB1R 属于一类视紫红质样 G 蛋白偶联受体(GPCRs), 通过 Gi/o 蛋白影响胞内信号系统: 它们与腺苷酸环化酶偶联, 并促进丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)的激活, 通过调节向内整流的 K⁺通道和 Ca²⁺通

道降低神经元的兴奋性；CB1R 通过逆行传递信号，可抑制突触前终端的 GABA 和谷氨酸释放[12]。众所周知，这两个目标都会影响疼痛通路。因此，CB1R 可以看作是外部伤害感受器传入有害输入的大门。

CB1R 在外周神经系统水平上调节 NP。CB1 受体通常表达于感觉传入纤维的末端，在背根神经节(Dorsal Root Ganglion, DRG)中 75% 以上的伤害性神经元上都发现了 CB1R 并参与 NP 的调节：有研究表明在神经痛的脊髓神经结扎损伤模型(SNL)中，DRG 中 CB1R 在 mRNA 和蛋白水平上表达显示上调[12]；而外周痛觉感受器中选择性 CB1R 的缺失会导致疼痛行为的增强以及 CBR 激动剂抗痛觉作用的减弱[1]。除了外周痛觉感受器，脊髓背侧的许多谷氨酸感觉传入神经元和 GABA 能中间神经元也表达 CB1R。研究认为 eCBs 是在刺激谷氨酸能伤害性、中小直径 C 纤维后产生的，并激活脊髓背角内抑制性中间神经元上表达的 CB1R [1]。另有研究表明，脊髓中的一小群星形胶质细胞表达 CB1R，星形胶质细胞上这些受体的激活导致短暂的 Ca^{2+} 电流，刺激 2-AG 的产生，2-AG 一种有效的内源性 CB1R 激动剂[12]。这些发现证实了在脊髓背角表达的 CB1R 参与了慢性神经病理性疼痛的管理。外周 CB1R 激动剂已经在临床前 NP 疼痛模型中进行了研究：内源性 CB1R 配体 AEA、外源性大麻素配体 HU-10、合成大麻素配体 WIN55-212-2 都显示出外周镇痛作用。例如坐骨神经损伤神经病理性疼痛模型中，L4 和 L5 脊椎动物脊髓鞘内注射 WIN 55-212-2 对热和机械痛感有很强的镇痛作用[12]。遗憾的是尽管在临床前环境中大量发现支持大麻素调节发生在周围神经系统的想法，但这些发现目前还没有在人类身上被复制，且其原因仍待研究。

CB1R 也可在中枢神经系统水平上调节 NP。在中枢神经系统中，研究最多的疼痛调节区域之一是脑干的导水管周围灰质(PAG)。该区域 CB1R 密度高，受到有害刺激时释放内源性 AEA，表明该结构是 eCBs 作用的关键区域[1]。另一个与大麻素下行疼痛调节有关的脑干区域是延髓头端腹内侧区(RVM)。在该区域注射 HU-210 和 WIN 55-212-2 可显著增加大鼠的甩尾潜伏期。CB1R 也影响大脑其他区域的 GABA 能和谷氨酸神经元，CB1R 可直接地激活调节谷氨酸活性增加伤害性信号，而 GABA 作用主要抑制伤害性的神经元的活动；这可能是导致大麻素在某些情况下抑制疼痛，但在另一些情况下加剧疼痛的原因[1]。进一步研究大麻素对这些细胞系的调节作用对于了解大麻素在镇痛中的潜在治疗用途至关重要。

由于 CB1R 是 ECS 的主要受体，我们目前了解的 ECS 相关药物的研发很多都是针对其作用进行的。但由于 CB1R 在神经系统的广泛分布，该受体的激动可能会引发身体依赖性和戒断等不利影响，干扰 ECS 对奖赏系统的调节等问题[3] [13]。为了避免这些不良反应，研究人员提出寻找和涉及外周 CB1 激动剂、CB1 正变构调节剂等解决方案。例如，植物大麻素可以阻断针对 CB1R 的不良精神活性作用：除四氢大麻酚外，目前发现的植物大麻素都不具有精神活性，这使它们成为一种更安全的选择，也是药物筛选的选择对象[11]；其次，改变 CB1R 激动剂/拮抗剂作用的变构调节剂可能有助于最小化副作用[11]。在过去的几年里，这一方向的研究取得了显著进展，一些合成或天然化合物被描述为 CB1R 变构配体，关于它们的药理特性和治疗潜力也在研究中。

4.2. eCBs 通过 CB2R 通路参与痛觉管理

CB2R 主要表达于免疫细胞中，包括髓细胞、巨噬细胞、小胶质细胞和淋巴细胞等。与 CB1R 相比，CB2R 在中枢神经系统中的表达水平低于 CB1R，提示正常生理条件下 CB2R 可能不会介导大麻的作用[13]。但 CB2R 是动态的、可诱导的：虽然 CB2R 在大多数健康组织中表达水平相对较低，但在某些病理条件下(如成瘾、炎症、焦虑、癫痫等)，大脑中 CB2R 的表达可以上调，提示 CB2R 参与了各种精神和神经疾病。在神经病理性疼痛下 CB2R 在各个疼痛通路中也会出现相应的上调，比如在周围神经损伤的神经病理性疼痛模型中，发现小胶质细胞中的 CB2R 表达上调；另外在 NP 研究模型坐骨神经慢性缩窄性伤(CCI)中，脊髓中 CB2R 蛋白表达增加[14]。不仅如此，有研究发现，前额皮质锥体神经元细胞内存在

CB2R, 它通过调节 Ca^{2+} 激活的 Cl^- 通道来调节神经元的兴奋性[11]。也有证据表明在小鼠模型中小胶质细胞和巨噬细胞上的 CB2R 参与了神经性疼痛反应的调节[15]。在神经性疼痛的实验模型中, 痛觉过敏和异位疼痛的发生与小胶质细胞的激活和促炎细胞因子的产生有关[16]; CB2 的激活减少了小胶质细胞的激活和促炎介质的释放[17]。以上研究表明 CB2R 是 NP 治疗研究中一个可期待的靶点。

如所上述, CB2R 在神经系统中的表达远低于 CB1R, 这也使得 CB2R 成为神经性疼痛治疗的一个有趣的治疗靶点, 可以绕过 CB1 或者 CB1/CB2 受体激动剂的不良认知和行为副作用。最近, 第一个正变构 CB2R 调节剂已经合成, 在 100 nM 处显著增强了 CP55940 (合成 CB1R 和 CB2R 激动剂)和 2-AG 与 CB2R 结合的能力,并在啮齿动物 NP 模型中表现出镇痛活动[18]。该化合物的抗伤害作用有待进一步探讨, 可能是临床开发的良好候选化合物。

4.3. 通过调节 eCBs 代谢参与痛觉管理

由于 eCBs 能被其降解酶迅速降解, 抑制其降解酶可以间接增加 eCBs 含量, 增加 ECS 相关生理作用。因此抑制 eCBs 代谢酶代表了一种不同于直接作用的大麻素受体激动剂的方法。

FAAH 属于丝氨酸水解酶超家族, 它参与降解生物活性脂类 - 内源性大麻素, 如 AEA 或相关酰胺信号脂类。FAAH 活性被认为在多种病理条件的发展中发挥重要作用; 过度表达 FAAH 会降低内源性大麻素的产量, 从而导致其作用降低; 抑制 FAAH 的作用, 则可以增加 eCBs 含量, 取得镇痛效果。对 FAAH-敲除(FAAH-KO)小鼠的神经化学研究表明, 内源性大麻素 AEA 在小脑、海马和皮层等大脑区域的浓度提高了 10~15 倍[19]。目前已经开发出能够抑制该类酶的化合物, 这些化合物可以通过防止 eCBs 的降解来增加它们在需要时的合成水平。例如棕榈酰乙醇酰胺(PEA)类似物棕榈酰烯丙基酰胺(L-29), 通过抑制脂肪酸酰胺水解酶(FAAH)促进 eCBs 的释放; 实验证明在神经性疼痛的部分坐骨神经损伤(PSNI)模型中, 系统性给予 L-29 能够抑制对机械和热刺激的超敏性[20]。因此, FAAH 引起了人们对酶做作为 NP 及其他神经系统疾病治疗靶点的极大关注。迄今为止, 已经设计、合成了大量的相关化学支架, 并对其进行了体外抑制 FAAH 活性的研究, 但只有少数 FAAH 抑制剂进入了临床试验, 比如辉瑞公司的 PF-04457845。这是一种高效、选择性 FAAH 抑制剂, 但在 II 期临床研究中被证明无效, 甚至在一些个体中造成严重和永久性的神经损伤[19]。因此设计新的有效和安全的 FAAH 抑制剂尚需更多的努力。

MAGL 抑制剂可以通过增加 2-AG 刺激大麻素受体的水平, 降低花生四烯酸及其促炎代谢物的水平, 产生抗伤害和抗炎作用。常见 MAGL 抑制剂 URB602 在体内研究中发现全身、局部或脑内给药都增加了 2-AG 水平, 但不增加 AEA 水平; 足底注射 URB602 可减少福尔马林诱导的早期和晚期疼痛, CB1 和 CB2 受体拮抗剂可拮抗这种疼痛[21]。另一种的 MAGL 抑制剂 JZL184 给药后动物大脑和脊髓 2-AG 水平升高; 在神经损伤和化疗药物(如顺铂、紫杉醇)引起的神经性疼痛模型中观察到急性全身给药 JZL184 具有抗伤害性; 在坐骨神经 CCI 神经病理性疼痛模型中, JZL184 全身给药可减轻机械性和丙酮诱导的冷异位性疼痛[22]。最近开发的选择性 MAGL 抑制剂 MJN110, 在小鼠坐骨神经 CCI 神经病理性疼痛模型中被观察到能有效地减轻机械异位痛和热痛觉过敏[22]。与 FAAH 抑制剂相比, 在神经性疼痛模型中 MAGL 抑制剂的研究相对较少, 但仍然值得期待, 特别是与 FAAH 抑制剂联合作用, 目前甚至有双 MAGL 和 FAAH 抑制剂开发出来[23]。

脂肪酸结合蛋白(FABPs)将内源性大麻素转运到细胞内, 使其通过细胞膜到内质网水解[1]。实验证明 FABP5 和 FABP7 基因缺失可减少卡拉胶注射引起的热痛觉过敏和水肿[24]; 而 FABP 抑制剂 SBFI26 和 SBFI50 可减轻角叉胶引起的急性足肿胀和热痛觉过敏[25]。

以上研究表明通过抑制 eCBs 的分解代谢酶或 FABPs 可以防止 eCBs 的降解, 使得内源性大麻素能够更充分发挥其镇痛效果以减轻神经性疼痛。一般而言, 与直接作用的 CB1R 激动剂相比, 这些抑制剂

不会引起直接大麻素激动剂的不良副作用[19], 因此, 它们的阻断也成为一种新兴的治疗包括 NP 在内的神经系统相关疾病的策略。

4.4. eCBs 通过与顺态受体电位(TRP)受体结合参与痛觉管理

瞬态受体电位通道(TRP)是在不同组织中非兴奋和兴奋细胞所表达的非选择性阳离子通道, 大多数 TRP 通道位于质膜中; 这些通道调节离子进入; 调解各种神经信号过程, 涉及温度, 压力和 pH 的感觉, 以及气味, 味觉, 视力和疼痛感知; 并且许多疾病都涉及 TRP 通道功能障碍, 其中就包括神经病理性疼痛[26]。虽然 CB1 和 CB2 被认为是经典大麻素受体, 但大麻素和 TRP 受体的配体之间有显著的重叠。在寻求治疗这类疾病的新方法时, 发现大麻素可以调节 TRP 通道的某些子集。TRP 被分为七个子家族, 包括: TRPC、TRPV、TRPA 和 TRPM、TRPP 和 TRPML 以及 TRPN (NOMPC); 其中 TRPV、TRPA 和 TRPM 三个家族中的六个 TRP 通道: TRPV1, TRPV2, TRPV3, TRPV4, TRPA1 和 TRPM8 都被发现是介导 eCBs 活性的通道[26]。根据报道, 外周感觉神经元(如 DRG 神经元)可以通过 TRPV1 来参与由热、机械或化学刺激引起的疼痛[27], 转导和调节疼痛刺激并能响应配体和温度, 所以可以靶向内源性大麻素系统来脱敏 TRP 来调节疼痛。而且当 eCBs 将 TRP 通道激活后, 可以通过降低钙离子水平使活性下降而发挥镇痛作用。

5. 小结与展望

NP 作为慢性疼痛的常见来源, 发病率仅仅次于骨关节炎, 发病机制复杂且难以治愈; 又因其发病时产生持续的疼痛而严重影响患者的正常生活。因而探究 NP 的有效治疗药物和方案具有重要现实意义。本文主要综述了 ECS 在 NP 状态下的抗伤害作用机制以及 ECS 中相关靶点作为 NP 治疗药物的研究进展。但 ECS 作为一个复杂的生物系统, 并不是单独作用的, 同时还与体内其它系统有重要的相互作用。因此相关治疗的常见副作用不可忽视, 包括有镇静, 僵直症(身体变硬), 体温过低, 成瘾, 运动障碍, 认知障碍和导致心理疾病等神经病理性问题; 这些副作用是由于大脑中广泛分布的 CB1R 遭到全面激活所引起[28]。为了克服这一问题, 已经开发了替代方法, 目前临床前研究证明, 靶向 CB2R、外周限制性 CB1R 和内源性大麻素降解和转运酶是一种潜在有效的减轻 NP 症状的策略, 且副作用有限; 但临床有效性和安全性仍需更为深入的研究[28]。总之, ECS 包含多个有前景的治疗靶点, 为开发以大麻素为基础的 NP 治疗药物提供了强大的动力; 可以期待相关药物在 NP 的临床治疗中起到良好的效果。

参考文献

- [1] Donvito, G., Nass, S.R., Wilkerson, J.L., *et al.* (2018) The Endogenous Cannabinoid System: A Budding Source of Targets for Treating Inflammatory and Neuropathic Pain. *Neuropsychopharmacology*, **43**, 52-79. <https://doi.org/10.1038/npp.2017.204>
- [2] Bán, E.G., Brassai, A. and Vizi, E.S. (2020) The Role of the Endogenous Neurotransmitters Associated with Neuropathic Pain and in the Opioid Crisis: The Innate Pain-Relieving System. *Brain Research Bulletin*, **155**, 129-136. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2019.12.001>
- [3] Stasiulewicz, A., Znajdek, K., Grudzień, M., *et al.* (2020) A Guide to Targeting the Endocannabinoid System in Drug Design. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, Article 2778. <https://doi.org/10.3390/ijms21082778>
- [4] Wu, J. (2019) Cannabis, Cannabinoid Receptors, and Endocannabinoid System: Yesterday, Today, and Tomorrow. *Acta Pharmaceutica Sinica*, **40**, 297-299. <https://doi.org/10.1038/s41401-019-0210-3>
- [5] Anthony, A.T., Rahmat, S., Sangle, P., *et al.* (2020) Cannabinoid Receptors and Their Relationship with Chronic Pain: A Narrative Review. *Cureus*, **12**, e10436. <https://doi.org/10.7759/cureus.10436>
- [6] Estrada, J.A. and Contreras, I. (2020) Endocannabinoid Receptors in the CNS: Potential Drug Targets for the Prevention and Treatment of Neurologic and Psychiatric Disorders. *Current Neuropharmacology*, **18**, 769-787. <https://doi.org/10.2174/1570159X18666200217140255>

- [7] Ahmed, I., Rehman, S.U., Shahmohamadnejad, S., *et al.* (2021) Therapeutic Attributes of Endocannabinoid System against Neuro-Inflammatory Autoimmune Disorders. *Molecules*, **26**, Article 3389. <https://doi.org/10.3390/molecules26113389>
- [8] 陈华伦. 慢性疼痛神经生理机制的研究进展[J]. 重庆医学, 2021, 50(10): 1777-1781. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1671-8348.2021.10.035>
- [9] Szok, D., Tajti, J., Nyári, A., *et al.* (2019) Therapeutic Approaches for Peripheral and Central Neuropathic Pain. *Behavioural Neurology*, **2019**, Article ID: 8685954. <https://doi.org/10.1155/2019/8685954>
- [10] 刘杰, 杨晓秋. 定量感觉检查在神经病理性疼痛的应用研究进展[J]. 中国疼痛学杂志, 2017, 23(10): 768-773. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1006-9852.2017.10.010>
- [11] Zou, S. and Kumar, U. (2018) Cannabinoid Receptors and the Endocannabinoid System: Signaling and Function in the Central Nervous System. *International Journal of Molecular Sciences*, **19**, Article 833. <https://doi.org/10.3390/ijms19030833>
- [12] Milligan, A.L., Szabo-Pardi, T.A. and Burton, M.D. (2020) Cannabinoid Receptor Type 1 and Its Role as an Analgesic: An Opioid Alternative? *Journal of Dual Diagnosis*, **16**, 106-119. <https://doi.org/10.1080/15504263.2019.1668100>
- [13] Parsons, L.H. and Hurd, Y.L. (2015) Endocannabinoid Signaling in Reward and Addiction. *Nature Reviews Neuroscience*, **16**, 579-594. <https://doi.org/10.1038/nrn4004>
- [14] Bie, B., Wu, J., Foss, J.F., *et al.* (2018) An Overview of the Cannabinoid Type 2 Receptor System and Its Therapeutic Potential. *Current Opinion in Anesthesiology*, **31**, 407-414. <https://doi.org/10.1097/ACO.0000000000000616>
- [15] Nent, E., Nozaki, C., Schmöle, A.C., *et al.* (2019) CB2 Receptor Deletion on Myeloid Cells Enhanced Mechanical Allodynia in a Mouse Model of Neuropathic Pain. *Scientific Reports*, **9**, Article No. 7468. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-43858-4>
- [16] Clark, A.K., Yip, P.K., Grist, J., *et al.* (2007) Inhibition of Spinal Microglial Cathepsin S for the Reversal of Neuropathic Pain. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **104**, 10655-10660. <https://doi.org/10.1073/pnas.0610811104>
- [17] Malek, N., Popiolek-Barczyk, K., Mika, J., *et al.* (2015) Anandamide, Acting via CB2 Receptors, Alleviates LPS-Induced Neuroinflammation in Rat Primary Microglial Cultures. *Neural Plasticity*, **2015**, Article ID: 130639. <https://doi.org/10.1155/2015/130639>
- [18] Gado, F., Di Cesare Mannelli, L., Lucarini, E., *et al.* (2019) Identification of the First Synthetic Allosteric Modulator of the CB(2) Receptors and Evidence of Its Efficacy for Neuropathic Pain Relief. *Journal of Medicinal Chemistry*, **62**, 276-287. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.8b00368>
- [19] Tripathi, R.K.P. (2020) A Perspective Review on Fatty Acid Amide Hydrolase (FAAH) Inhibitors as Potential Therapeutic Agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **188**, Article ID: 111953. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.111953>
- [20] Wallace, V.C., Segerdahl, A.R., Lambert, D.M., *et al.* (2007) The Effect of the Palmitoylethanolamide Analogue, Palmitoylallylamide (L-29) on Pain Behaviour in Rodent Models of Neuropathy. *British Journal of Pharmacology*, **151**, 1117-1128. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0707326>
- [21] Wiskerke, J., Irimia, C., Cravatt, B.F., *et al.* (2012) Characterization of the Effects of Reuptake and Hydrolysis Inhibition on Interstitial Endocannabinoid Levels in the Brain: An *in Vivo* Microdialysis Study. *ACS Chemical Neuroscience*, **3**, 407-417. <https://doi.org/10.1021/cn300036b>
- [22] Ignatowska-Jankowska, B., Wilkerson, J.L., Mustafa, M., *et al.* (2015) Selective Monoacylglycerol Lipase Inhibitors: Antinociceptive versus Cannabimimetic Effects in Mice. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **353**, 424-432. <https://doi.org/10.1124/jpet.114.222315>
- [23] Hossain, M.Z., Ando, H., Unno, S., *et al.* (2020) Targeting Peripherally Restricted Cannabinoid Receptor 1, Cannabinoid Receptor 2, and Endocannabinoid-Degrading Enzymes for the Treatment of Neuropathic Pain Including Neuropathic Orofacial Pain. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, Article 1423. <https://doi.org/10.3390/ijms21041423>
- [24] Kaczocha, M., Glaser, S.T., Maher, T., *et al.* (2015) Fatty Acid Binding Protein Deletion Suppresses Inflammatory Pain through Endocannabinoid/N-acylethanolamine-Dependent Mechanisms. *Molecular Pain*, **11**, Article No. 52. <https://doi.org/10.1186/s12990-015-0056-8>
- [25] Kaczocha, M., Rebecchi, M.J., Ralph, B.P., *et al.* (2014) Inhibition of Fatty Acid Binding Proteins Elevates Brain Anandamide Levels and Produces Analgesia. *PLOS ONE*, **9**, e94200. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0094200>
- [26] Muller, C., Morales, P. and Reggio, P.H. (2019) Cannabinoid Ligands Targeting TRP Channels. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, **11**, Article No. 487. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2018.00487>
- [27] Xiang, H., Liu, Z., Wang, F., *et al.* (2017) Primary Sensory Neuron-Specific Interference of TRPV1 Signaling by AAV-Encoded TRPV1 Peptide Aptamer Attenuates Neuropathic Pain. *Molecular Pain*, **13**, 1-18.

<https://doi.org/10.1177/1744806917717040>

- [28] Starowicz, K. and Finn, D.P. (2017) Cannabinoids and Pain: Sites and Mechanisms of Action. *Advances in Pharmacology*, **80**, 437-475. <https://doi.org/10.1016/bs.apha.2017.05.003>