**2024年度****江苏省科学技术奖提名项目公示**

**项目名称：治疗慢性疼痛的新策略**

**完成人：陈罡，赵龙，韦中亚，魏金环，黄赛赛**

**完成单位：南通大学、南通大学附属医院**

项目简介：

慢性痛是影响高达30％成人的常见病症，既严重影响患者的日常生活，也给家庭和社会带来沉重的负担。目前还没有药物可以彻底、长效、无副作用地治疗慢性痛。寻找新的治疗方法是疼痛医学研究的重大挑战与迫切需求。

**1.首次以PD-1作为镇痛靶点，开发新型多肽类镇痛药物。**完成人之前的工作发现背根节神经元表达的PD-1受体在疼痛调节中具有关键作用（Nature Neuroscience.2017, 20 (7):917-926.）。在本项目中，完成人以PD-1作为镇痛药物研发的新靶点，获得了高效且副作用低的镇痛肽先导化合物H-20。在多种慢性疼痛模型中，H-20都显示出有效且持久的镇痛作用，同时减少或避免了耐受性、成瘾性、便秘、瘙痒和运动协调障碍等问题。研究成果于2022年发表在国际著名期刊《PNAS》（中科院一区），已获得授权中国发明专利2项和美国发明专利1项，有望为慢性疼痛的临床治疗提供一种新方法。

**2.首次发现抑制施万细胞Pannexin1可以缓解神经病理性疼痛。**完成人发现Pannexin1（Panx1）作为一种重要的膜通道，在神经病理性疼痛模型小鼠的施万细胞上持续高表达，抑制施万细胞中的Panx1可以有效缓解疼痛。研究成果于2022年发表在神经炎症领域权威期刊《Journal of Neuroinflammation》（中科院一区），为开发针对施万细胞的新型镇痛药物提供了分子靶点。

**3.首次发现Maresin1具有促进神经再生和抑制疼痛的双重作用。**周围神经损伤后神经再生的过程中伴随着慢性疼痛的发生发展。完成人发现促消退介质Maresin1（MaR1）通过激活PI3K-AKT-mTOR通路促进神经修复，同时抑制TRPV1电流及脊髓小胶质细胞激活来缓解疼痛，具有“再生-镇痛”双重作用，显著优于传统神经营养因子治疗。研究成果于2022年发表于《Journal of Neuroinflammation》（中科院一区）。

4.**首次发现激活脊髓星形胶质细胞是慢性前列腺炎疼痛维持的关键机制。**完成人发现在慢性前列腺炎小鼠模型中，激活的脊髓星形胶质细胞通过Connexin43调节CXCL1的产生和分泌来维持慢性疼痛。研究成果2019年发表于《Journal of Neuroinflammation》（中科院一区），为开发以星形胶质细胞为靶点的镇痛药物治疗慢性前列腺炎疼痛提供了理论依据。

**5.发现适时调节蛋白激酶ERK和P38，可以在周围神经损伤模型中缓解神经疼痛的同时又不影响运动功能的恢复。**神经损伤后，ERK和p38的磷酸化既能促进神经再生和运动功能恢复又能诱导慢性疼痛。如何平衡神经再生和疼痛的关系是临床难题。完成人发现在小鼠神经损伤后3周，联合注射ERK抑制剂和p38抑制剂，能够显著缓解外周神经损伤引起的神经痛，而不会影响小鼠运动功能的恢复。该成果发表在国际期刊《Neuropharmacology》（中科院二区），为神经损伤的临床治疗提供了新的思路。

该项目的5篇代表作发表当年影响因子合计**40.2**，在web of science核心合集中共被引用**111**次，其中他引**94**次。研究成果被新闻媒体和专业网站多次正面报道，项目组成员多次应邀在国内外会议上作专题报告。

代表性论文论著目录（主要知识产权和标准规范目录）

1. An analgesic peptide H-20 attenuates chronic pain via the PD-1 pathway with few adverse effects. PNAS, Zhao L, Luo H, Ma Y, Zhu SZ, Wu YJ, Lu MX, Yao XJ, Liu X, Chen G. 2022,119(31): e2204114119.
2. Inhibition of schwann cell pannexin 1 attenuates neuropathic pain through the suppression of inflammatory responses. J Neuroinflamm. Wang Q, Li HY, Ling ZM, Chen G, Wei ZY. 2022,19(1):244.
3. Maresin 1 promotes nerve regeneration and alleviates neuropathic pain after nerve injury. J Neuroinflamm. Wei JH, Su WF, Zhao YY, Wei ZY, Hua YC, Xue P, Zhu X, Chen Y, Chen G. 2022; 19(1): 32.
4. Activated spinal astrocytes contribute to the later phase of carrageenan-induced prostatitis pain. J Neuroinflamm. Deng GC, Lu M, ZhaoYY, Yuan Y, Chen G. 2019,16(1):189.
5. Delayed inhibition of ERK and p38 attenuates neuropathic pain without affecting motor function recovery after peripheral nerve injury. Neuropharmacology, Huang SS, Chen YT, Jia Y, Yang T, Su WF, Zhu ZY, Xue P, Feng FF, Zhao YY, Chen G. 2022,202:108835.