

DOI: 10.13376/j.cbls/20250127

文章编号: 1004-0374(2025)10-1322-09

P2X3受体在慢性咳嗽治疗中的作用与药物研发进展

崔 斌, 于 烨*

(中国药科大学基础医学与临床药学院, 南京 211198)

摘 要: P2X3 受体是 ATP 介导的配体门控非选择性阳离子通道, 广泛分布于三叉神经 (trigeminal nerve, TN) 与背根神经节 (dorsal root ganglia, DRG) 等感觉神经元, 并在咳嗽反射调控中发挥关键作用。近年来, P2X3 受体作为难治性慢性咳嗽 (refractory chronic cough, RCC) 或不明原因的慢性咳嗽 (unexplained chronic cough, UCC) 的重要靶点引起了广泛关注。多款 P2X3 受体相关镇咳剂已被研发并进入临床试验, 其中 Gefapixant 已在日本和欧洲上市。本文综述 P2X3 受体的结构与功能、相关镇咳药物的最新进展及其门控调节机制, 以期为新安全高效镇咳药物的研发提供参考。

关键词: P2X3 受体; 不明原因的难治性慢性咳嗽; 镇咳剂; 离子通道门控与调节

中图分类号: [Q291]; R441.5; R974.2 **文献标志码:** A

P2X3 receptor and chronic cough: mechanisms and emerging therapies

CUI Bin, YU Ye*

(School of Basic Medicine and Clinical Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China)

Abstract: Chronic cough, particularly refractory and unexplained variants, remains a significant clinical challenge. The P2X3 receptor, an ATP-gated non-selective cation channel highly expressed in sensory neurons of the trigeminal nerve (TN) and dorsal root ganglia (DRG), plays a key role in regulating the cough reflex. Increasing evidence has positioned the P2X3 receptor as a critical target for antitussive therapy. In recent years, substantial progress has been made in the development of P2X3 receptor antagonists, culminating in the approval of Gefapixant in Japan and Europe. This review explores the intricate relationship between P2X3 receptor function and chronic cough pathophysiology, while also highlighting advancements in receptor-targeted drug development, ultimately paving the way for more effective and safer therapeutic interventions.

Key words: P2X3 receptors; unexplained refractory chronic cough(R/UCC); antitussives; channel gating and modulations

慢性咳嗽是指咳嗽持续超过 8 周, 以持续咳嗽为主要临床表现的症候群, 常继发于变异性哮喘及支气管炎等多种疾病^[1]。针对慢性咳嗽的常见病因进行全面诊断与治疗, 持续咳嗽未得到扭转, 且仍长期存在, 则被评估为难治性慢性咳嗽 (refractory chronic cough, RCC) 或不明原因的慢性咳嗽 (unexplained chronic cough, UCC)^[2]。此类临床症状的病理机制被认为与中枢及外周气道神经通路的调控失衡密切相关。当前临床治疗主要采用加巴喷丁等中枢神经系统调节药物, 虽广泛应用于临床治疗, 但普遍存在疗效有限且中枢神经系统不良反应显著的局限性。

近年来的研究重点逐渐转向外周神经通路中的多个受体靶点, 其中针对 P2X3 受体的拮抗剂在多项临床前及临床试验中表现出良好的治疗前景^[2-3]。

P2X3 受体主要分布于人体背根神经节中小直径感觉神经元, 感受细胞外 ATP 的释放, 而 ATP 除了储存和提供能量外, 还作为信号分子参与人体疾病发生与发展^[4]。P2X3 受体作为呼吸系统神经

收稿日期: 2025-02-17; 修回日期: 2025-03-20

基金项目: 长沙市“揭榜挂帅”重大科技项目(KQ2301004)

*通信作者: E-mail: yuyeye@cpu.edu.cn

感觉关键受体,其针对性拮抗剂大多为变构调节剂,多款药物已进入临床试验并且已有药物在国外上市^[5]。P2X3受体作为治疗UCC和RCC的新兴靶点,具有较好的开发潜力,但同时其靶向药物也存在味觉失调等副作用。本文综述了P2X3受体的结构、门控机制以及重要功能,并归纳近年来在临床阶段或投入使用的靶向P2X3受体的药物及其作用原理,为靶向P2X3通道的药物开发与临床治疗提供参考。

1 P2X3受体结构与门控机制

1.1 P2X3受体结构

P2X受体是三聚体配体门控通道,被ATP激活,允许 Na^+ 、 K^+ 和 Ca^{2+} 等阳离子通过。该家族可以被分为P2X1~P2X7七个亚型,其中包含同源三聚体和异源三聚体两种形式,每个亚基呈“海豚状”构象,可以分为胞内区、胞外区以及跨膜螺旋区三个部分^[6-8]。人类P2X3(human P2X3, hP2X3)蛋白晶体结构于2016年被首次报道,其尾部由两个跨膜螺旋组成,身体部分形成大细胞外结构域与离子渗透侧向位点。总体来看P2X3通道蛋白具有一个较大的细胞外亲水性结构域以及6个跨膜螺旋和细胞内末端^[9]。根据各个结构域在完整P2X3通道蛋白中所处的位置,可以将其分为头部(head)、左鳍(left flipper, LF)、右鳍(right flipper, RF)、背鳍(dorsal fin, DF)、身体下部(lower body, LB)和身体上部(upper body, UB)等区域^[10]。在P2X3受体的孔道内部结构中,T330作为亲水性残基之一,参与通道阳离子的渗透。在开放状态时,存在瞬时“细胞质帽”结构,与稳定P2X3通道的开放有密切关联^[9]。与P2X4受体闭合结构相比,hP2X3受体拥有较长跨膜以及胞质结构域,二者的开放态与闭合态相比,P2X3和P2X4的LF结构域向邻近亚基的LB-DF结构域发生运动,这提示LF结构域在ATP结合时的运动可能是其门控的重要环节^[9,10]。当P2X3受体从开放状态过渡到脱敏状态时,“细胞质帽”结构瞬时消失,TM2收缩, α 螺旋从 3_{10} 螺旋状态恢复,孔道部位收缩闭合^[9]。

1.2 P2X3受体调节与门控机制

P2X3受体作为细胞外ATP门控通道家族成员,与ATP结合能力极强,比P2X7受体高 10^3 倍以上,在毫秒尺度上激活并立即产生脱敏效应^[11],其较长的恢复时间在预防超敏反应中发挥着重要作用。在生理条件下,P2X3受体主要由ATP与高浓度的 Ca^{2+} 或 Mg^{2+} 复合后所激活。P2X3受体与ATP的结合位

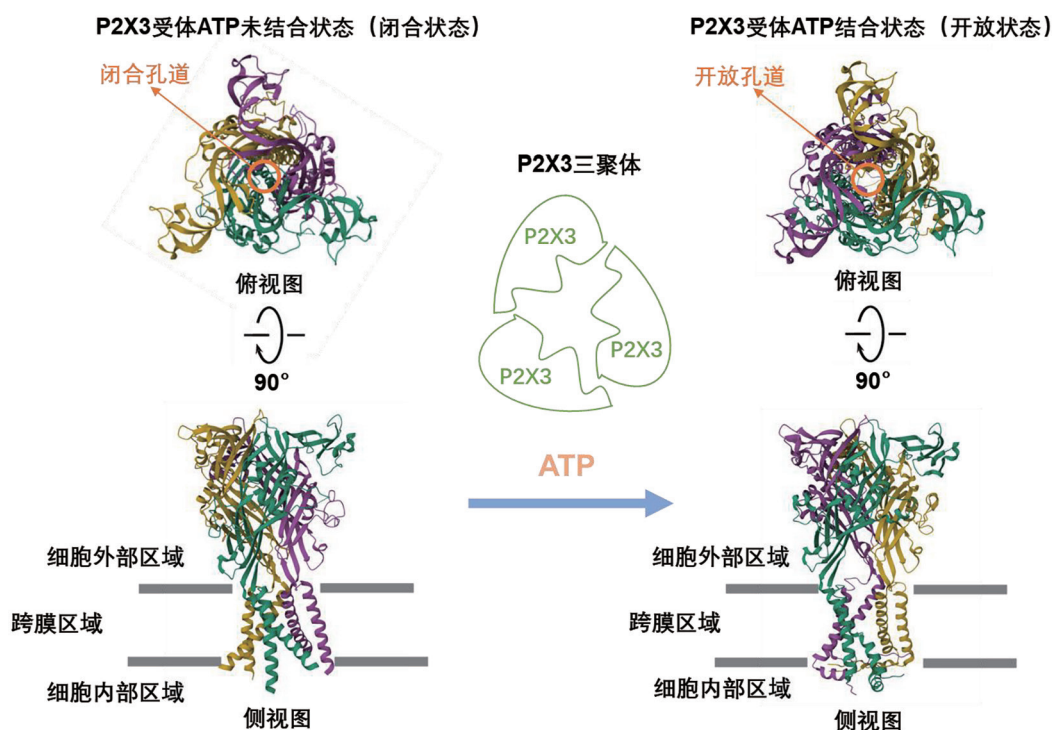
点位于三个单体亚基的交互界面^[12]。P2X通道蛋白在激活时,ATP会促进DF与Head结构域之间的裂缝缩小,进一步导致DF结构域向上运动,Head结构域的向下运动,LF结构域同时伴随着DF结构域发生向上运动等,这些变化导致P2X受体激活,孔道开放^[13-15]。通过X晶体衍射法得到了P2X受体亚型以不同速率脱敏的“螺旋反冲模型”,其中“细胞质帽”的稳定性影响着脱敏的速率^[13-15],而ATP衍生物同样可激活P2X3受体,TNP-ATP可发挥抑制作用^[4,15](图1)。

2 P2X3受体的功能与调节

ATP作为信号分子,在细胞损伤、坏死等条件下或者机械以及化学刺激时,会使得嘌呤能介质释放,引发下游级联反应。在正常生理条件下,细胞外ATP的水平较低,当炎症发生时,细胞外ATP水平会逐渐提高^[16-18]。ATP通过旁分泌或自分泌的方式作用于细胞膜上的P2X受体,从而引发下游免疫等信号级联反应;除此之外,正常的呼吸运动也可以引发ATP的释放进而激活P2X受体^[19-21]。

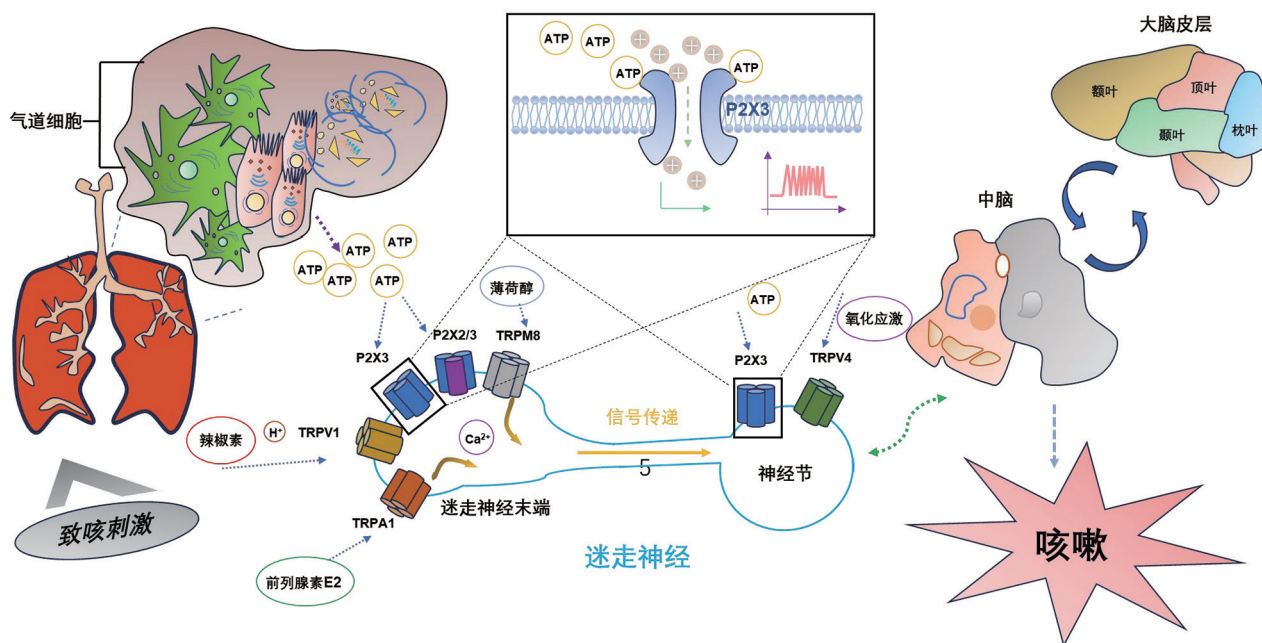
P2X3受体作为ATP门控的阳离子通道参与人体多种病理生理功能,近年来靶向P2X3受体的功能性研究逐渐增多。P2X3受体在急性或慢性疼痛中具有重要作用^[22]。除此之外,子宫内膜异位症相关的盆腔疼痛被证明与P2X3受体密切相关,除参与人体伤害性痛觉感受外,P2X3受体还参与膀胱的调节^[18-19]。

咳嗽发生由化学敏感的C纤维和机械敏感的A δ 纤维所介导,涉及多种离子通道的调控,如瞬时受体电位香草酸亚型1(transient receptor potential vanilloid 1, TRPV1)、瞬时受体电位香草酸亚型4(transient receptor potential vanilloid 4, TRPV4)、瞬时受体电位锚蛋白亚型1(transient receptor potential ankyrin 1, TRPA1)、瞬时受体电位褪黑素亚型8(transient receptor potential melastatin 8, TRPM8)以及P2X3和P2X2/3受体蛋白等^[23](图2详细展示了P2X3受体与TRPV1、TRPA1等通道的协同作用)。其中,P2X3受体在人体神经与呼吸系统中广泛表达,是介导咳嗽发生的重要功能性载体。在持续性咳嗽时,会发生黏膜血管舒张、组织水肿以及气道重构等病理性变化。在气道组织炎症的发生过程中,细胞受损,ATP水平升高,其信号被P2X3受体识别,激活受体,引起炎症因子的释放,气道神经细胞发生去极化,产生动作电位,从而诱发人体支气管收



当ATP与P2X3受体结合时,受体由闭合态变为开放态,胞外结构域、跨膜结构域及胞内结构域经历一系列构象变化,最终导致通道开放,实现离子的跨膜转运。

图1 P2X3受体门控机制示意图



P2X3受体与TRPV1、TRPA1等通道在咳嗽反射中具有协同调控作用。各种来源的咳嗽刺激可以导致肺部上皮细胞、损伤细胞等通过ATP释放通路将嘌呤能信号递送至气道迷走神经末梢感觉神经元及其相关神经节。P2X3受体作为ATP门控的非选择性阳离子通道,其激活引发钙离子等阳离子内流,导致神经元膜去极化并触发动作电位,产生神经冲动。其他离子通道(如TRPV1、TRPA1、TRPV4、TRPM8等)可被炎性介质,如辣椒素、薄荷醇、前列腺素E2或氧化应激等化学或物理刺激激活,协同放大神经信号。这些跨膜离子流产生的复合电信号,沿着迷走神经传递到咳嗽中枢,并进一步传递到中枢神经系统,以调节咳嗽反射。

图2 P2X3及其他外周神经系统受体参与咳嗽发生示意图

缩与咳嗽发生^[24-26]。一项临床试验中,在ATP的雾化吸入的受试者里,不仅原先患有哮喘等呼吸道疾病的受试者会产生咳嗽,而且绝大部分健康受试者也被观察到出现气道炎症反应。研究表明,P2X3受体和P2X2受体在调节咳嗽相关的神经纤维中均有表达。此外,P2X3受体拮抗剂能够抑制ATP对感觉神经的激活作用,因此阻碍ATP与P2X3受体的结合,使P2X3受体不处于开放状态,可以发挥良好的镇咳效应,能够改善慢性咳嗽患者的生活质量,并能降低咳嗽频率^[26,27]。

P2X3受体参与人体咳嗽反应的发生,在人体外周神经咳嗽环路中产生重要影响,是诱发咳嗽的核心因素之一,因此P2X3受体近年来已成为镇咳药物研发的焦点。与传统镇咳药物不同,靶向P2X3受体的药物主要作用于肺气道外周神经系统,能够避免中枢神经药物带来的不良药物反应。

3 P2X3受体抑制剂在临床慢性咳嗽治疗中的研究进展

在靶向P2X3受体的抑制剂中,吉法匹生(Gefapixant, AF-219)作为治疗RCC或UCC的首款选择性P2X3受体拮抗剂,已完成三期临床试验,并在日本和欧洲批准上市^[28,29],但由于临床获益有限,Gefapixant在美国的上市申请遭到美国食品药品监督管理局(food and drug administration, FDA)的两度拒绝。一些更有开发潜力的选择性抑制剂Sivopixant(S-600918)、Eliapixant(BAY 1817080)和Camlipixant(BLU-5937)正处于不同的阶段^[23],其中Sivopixant和Camlipixant目前仍在推进临床试验,靶向P2X3受体的选择性拮抗剂成为治疗RCC或UCC的热点研发项目。

3.1 Gefapixant (AF-219)

Gefapixant作为第一款上市的P2X3受体抑制剂,与常规用药的加巴喷丁和低剂量的硫酸吗啡等药物不同,其主要作用于外周神经系统,而不是中枢神经系统,通过口服给药的方式,靶向气道感觉神经中的P2X3受体,降低因神经末梢敏感过度所导致的咳嗽^[23,30]。Gefapixant在临床试验中具有高口服的生物利用度以及其他许多潜力,但患者服用Gefapixant后会发生味觉不良反应。在先前研究中,P2X3基因敲除小鼠出现了味觉障碍^[31-34]。在一项二期临床试验中,使用600 mg剂量,每日2次口服药物后,虽然咳嗽频率大幅度降低,患者因咳嗽而受影响的生活质量得到改善,但是,几乎所有患

者都出现了味觉障碍。这表明高剂量虽然在抑制慢性咳嗽上有疗效,但其不良反应则更为严重,但过低剂量可能会导致疗效的降低与下游信号转导的减弱或丧失。在随后的试验中,采取了逐渐增加口服药物用量的方法,从7.5 mg的用量到50 mg的用量,每日服用两次,发现50 mg的用量达到了预期标准,后续发现45 mg的用量更接近其主要疗效^[34]。在一项三期临床试验中,共招募2000余名患者(多为白人女性,平均年龄59岁),每日两次服用45 mg剂量后,咳嗽频率显著降低。虽然安慰剂效应导致部分次要指标未达预期,但主要疗效终点仍达到预设标准^[30]。在Gefapixant三期临床试验中,部分受试者出现与剂量相关的味觉障碍(主要为味觉减退或异常),其中16%-20%患者因症状持续而停止服药。停药后多数患者味觉功能可在2~4周内自行恢复,但该不良反应仍显著影响治疗依从性^[23,30,33-35]。

Gefapixant虽然于2022年在日本获批上市,但美国FDA驳回其新药申请(NDA),主要因疗效证据不足及安全性问题^[36]。Gefapixant因对P2X2/3异聚体的非选择性抑制(IC₅₀较P2X3同源三聚体低),导致剂量依赖性味觉障碍,成为该药物临床开发的主要障碍^[37,38]。针对Gefapixant的改进是后续研发中的重要一环。

3.2 Sivopixant (S-600918)

针对具有高效选择性P2X3受体蛋白拮抗剂的开发一直在进行中,其中Sivopixant对P2X3受体同聚体的选择性明显高于Gefapixant,是新型的临床治疗RCC或UCC的候选药物之一^[23,38]。其对于P2X3受体蛋白的半数抑制浓度仅为4.2 nmol/L,而对P2X2/3受体的半数抑制浓度则远高于P2X3受体,达到微摩尔级别^[39,40]。但是在一些临床试验中,服用Sivopixant的部分患者仍然有味觉不良反应。

在一项二期临床试验中,共招募了20~75岁的31名亚洲患者,其中女性占比65%,平均年龄为50.0±14.6岁,体重为62.6±13.9 kg。将患者随机分配到2个试验组A和B,共经历两个治疗期M和N。A试验组在治疗期M采取口服Sivopixant的形式,每天早上口服一次,剂量为150 mg,共持续两周,而B试验组在此期间则服用安慰剂^[41]。之后是2~3周的洗脱期。随后进入2周的治疗期N,在此期间A试验组服用安慰剂,B试验组服用Sivopixant,最后进行一周的随访。在该临床试验中,由于A试验组一名患者中途退出,共得到了30名患者的临床试验数据。结果分析显示,Sivopixant

的服用降低了咳嗽频率、改善了患者生活质量,味觉障碍发生较少,仅有两名患者出现了轻度的味觉不良反应^[41]。另一项二期临床试验招募了年龄在18~80岁的406名患者,其中390名患者完成了临床试验。患者被随机平均分为4组,每日一次服用Sivopixant或安慰剂,Sivopixant的剂量分别为50 mg、150 mg或300 mg,持续4周。在服用完最后一次后,对患者进行为期2周的随访。该临床试验结果显示,与安慰剂组相比,尽管服用Sivopixant在24小时咳嗽计数方面没有显示出统计学差异,但是呈现出降低咳嗽频率的剂量依赖性特点。与50 mg剂量组以及150 mg剂量组相比,300 mg的服用剂量对慢性咳嗽患者的生活质量改善较为明显^[42]。临床试验中,Sivopixant的使用显示出剂量相关的特征,以300 mg每天一次的用量与安慰剂对照组相比,其咳嗽严重程度明显减低,在为期四周的观察期内,50 mg和150 mg剂量组患者的咳嗽程度与安慰剂组相比均未显著改善,但两组均表现出良好的总体耐受性。报告的不良反应仍以味觉相关事件为主^[23, 43]。

3.3 Eliapixant (BAY 1817080)

Eliapixant由拜耳公司研发,该药物具有较长半衰期和低峰谷比,在用药方面可以有效减少脱靶率,减轻味觉不良反应^[23, 44-46]。一项荟萃分析研究显示,在改善咳嗽严重程度的视觉模拟评分法(visual analogue scale, VAS)评分中,Eliapixant与Gefapixant等疗效位列前三,Eliapixant的VAS评分要优于安慰剂对照组。虽然慢性咳嗽患者会从Eliapixant与Gefapixant的药物使用中获益,两者均使得咳嗽频率下降,但是相比之下Eliapixant则拥有更好的耐受性以及更高的选择性^[38, 47]。一期临床试验评估了Eliapixant在人体中的耐受性、安全性和药物代谢动力学的特征。研究招募了88位健康成年男性,要求在禁食状态下和服用饮食以及药物的情况下,采用口服形式,以剂量依赖性的方式服用Eliapixant。研究结果表明,无论禁食与否,Eliapixant的半衰期仍较长,没有发生大的改变,联合给药有一定影响,但其耐受性较高,对味觉影响较小^[48]。一项二期临床试验招募了体质指数(body mass index, BMI)在18~35,且被确诊至少一年的慢性咳嗽的患者,采取两个治疗时期A和B。A时期为患者接受安慰剂治疗2周后,再接受10 mg的Eliapixant治疗一周。B时期为患者接受50、200和750 mg以剂量递增的方式服用Eliapixant进行治疗,每剂量水平持续1周,每天两次服药。将40名患者以1:1的比例

随机分配至A-B期或B-A期^[49]。在完成临床试验的37名患者中发现,与安慰剂组相比,服药组平均咳嗽频率降低,50 mg剂量仍然可以发挥药效,不良反应以味觉障碍为主^[49]。Eliapixant的使用显著降低了咳嗽频率和慢性咳嗽的严重程度,比Gefapixant有更高P2X3受体的选择性^[33, 49]。另一项研究结果同样显示Eliapixant对于P2X3受体有更强的选择性。使用重组的1321N1细胞系和基于荧光成像板读数器的钙通量测定,发现Eliapixant对人类P2X3同源三聚体的选择性比人类P2X2/3异源三聚体高20倍^[48]。

在另一项证实Eliapixant安全性及药代动力学的研究中,通过对47名18~45岁的成年男性进行每天两次以剂量依赖性的方式口服Eliapixant或安慰剂,持续2周后发现200 mg以及750 mg剂量在24小时内达到的血浆浓度符合治疗预期,而且味觉相关不良反应发生率,耐受性高^[50]。但是该药物后续由于多种原因被终止了临床试验。

3.4 Camlipixant (BLU-5937)

Camlipixant是由加拿大的Bellus Health公司主持研发,主要靶向P2X3受体,作用于人体外周神经,用于治疗RCC或UCC^[23, 51]。基于体外表达hP2X3和P2X2/3受体的验证实验表明,Camlipixant对P2X3蛋白的亲合力达到纳摩尔级别,远超对P2X2/3受体的微摩尔级的亲合力,显示出对P2X3同三聚体的极高选择性,这使得其在治疗慢性咳嗽方面有潜在的优势^[51]。在豚鼠咳嗽模型中,以剂量依赖性的方式对实验动物进行灌胃,与对照组相比,有效降低了实验动物的咳嗽频率;大鼠苦味实验(奎宁诱导)进一步证实,高剂量Camlipixant未影响味觉感知,而低选择性拮抗剂对照组则出现味觉障碍,提示其在治疗慢性咳嗽中的潜在优势^[51]。其二期临床试验研究结果进一步证实,Camlipixant所引起的味觉副作用相对较少^[38, 39, 52]。

一项二期临床试验招募了69名患者,并将患者随机平均分配至为期16 d的治疗期内。每日两次口服Camlipixant或匹配的安慰剂,采取剂量递增的方式,剂量依次从25 mg、50 mg、100 mg到200 mg,每4天剂量递增一次,之后再进行10~14天的洗脱。该临床试验结果显示,与安慰剂相比,用药组的24小时咳嗽频率得到明显降低,生活质量得到改善^[53]。另一项二期临床试验招募了240名患者,将其随机平均分为4组,分别为12.5 mg、50 mg、200 mg和安慰剂组,每日两次口服,进行为期28 d的治疗。

分析该试验的中期结果，发现味觉不良反应较少，没有出现其他不良事件^[54]。在二期临床试验中，尽管 Camlipixant 通过分子结构的优化，确实有较少的味觉副作用发生，但是有些疗效并没有达到临床治疗目标^[55]。

虽然 Camlipixant 在前期临床试验中表现出了独特的优势，但其三期临床试验以及在实际临床应用方面依然面临着挑战，在未来的改善研发和临床试验中应进一步评估其临床效果以及安全性。

表 1 总结了靶向 P2X3 的几种镇咳剂。

4 P2X3靶向的临床镇咳剂调节P2X3门控的结构基础

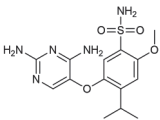
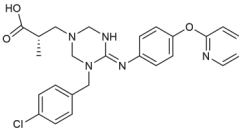
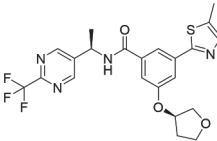
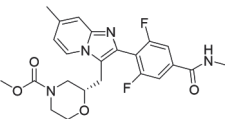
近年来，以 Gefapixant 为代表的 P2X3 受体变构抑制剂通过靶向受体门控机制展现出显著的镇咳疗效，深入解析靶向 P2X3 受体的临床拮抗剂的门控结构机制与动态特征，有利于新型高选择性 P2X3 受体拮抗剂的设计 (图 3 详细揭示了 Gefapixant、DDTPA/ Sivopixant 及 Camlipixant 在 P2X3 受体上的不同结合部位与关键氨基酸)。

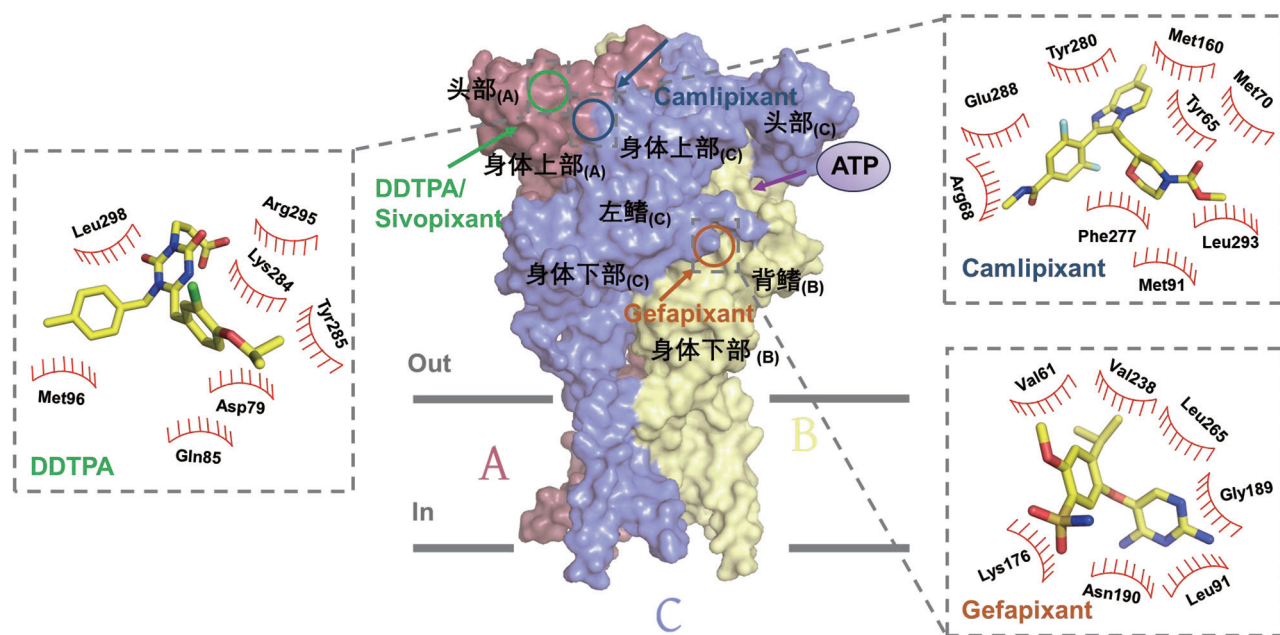
Gefapixant 是第一个被商品化的靶向 P2X3 受体的药物，其与 P2X3 受体相复合的晶体结构揭示了该药品发挥调控作用的基础。Gefapixant 与 P2X3 受体的结合部位位于 ATP 结合口袋的下方，该位置由相邻的 LF、DF 和 LB 结构域共同形成，并且 LF 结构域在稳定变构调节位点的形成中具有重要意义^[56]。

在环绕该位点的众多氨基酸残基中，Gefapixant 与 Asn190 和 Leu191 的直接接触对于发挥 Gefapixant 的抑制作用至关重要，而且尽管 Gly189 在晶体复合物结构中没有显示出与 Gefapixant 的直接接触，但是对 Gly189 突变为精氨酸的电生理结果分析表明，其在变构抑制剂 Gefapixant 的抑制作用的发挥中同样具有重要意义。除此之外，Gefapixant 与其类似物 AF-353 与 P2X3 受体复合结构经过叠合比对后分析发现 Val61、Asn190、Leu191 和 Val238 都具有相似的侧链构象。当 Gefapixant 与 P2X3 受体结合时，LF 和 LB 与 DF 结构域之间的相对运动被阻断，从而导致了 P2X3 受体功能的抑制^[56]。

DDTPA 是 Sivopixant 类似物，与 Sivopixant 并无结构上的巨大差异，而且影响 P2X3 高选择性的因素对二者也无差异；除此之外，DDTPA/Sivopixant 对于 P2X3 的选择并没有表现出物种差异性，是一类变构性的非竞争性抑制剂^[55]。从受体与配体相互识别的角度看，DDTPA/Sivopixant 的作用位点很可能特异性地位于上前庭的外部位置上，该位置由身体上部位区域构成，与 Gefapixant 作用口袋不同。相比于 P2X7 受体的变构调节剂 A-740003，DDTPA/Sivopixant 虽然结合部位相似，均位于 LB 结构域形成的亚基间空腔内，但是 A-740003 的结合位置更加接近于中心前庭区域，而对 DDTPA/Sivopixant 官能团进行修饰以增强其疏水性可作为一种潜在的改进方案^[55]。

表1 四种靶向P2X3受体的临床镇咳剂相关信息

化合物名称	化合物结构	化合物种类	化合物靶点	P2X3 vs P2X2/3 选择性强弱	临床进展	参考文献
Gefapixant (AF-219)		取代芳胺衍生物	P2X3、 P2X2/3	3~7倍	已于日本、 欧洲上市	[28, 36, 52]
Sivopixant (S-600918)		二氧三嗪衍生物	P2X3	~260倍	临床二期	[28, 39-43]
Eliapixant (BAY 1817080)		苯甲酰胺类似物	P2X3	13~20倍	已终止	[28, 36, 45, 48, 49]
Camlipixant (BLU-5937)		咪唑吡啶衍生物	P2X3	>1 000倍	临床三期	[28, 51-53]



三种靶向拮抗剂的结合部位和关键氨基酸各有不同。Gefapixant与P2X3受体的结合部位在ATP结合口袋的下方，包含相邻亚基的左鳍、背鳍以及身体下部结构域。该区域主要由Val61、Leu191和Lys176，以及相邻亚基左鳍结构域中的Leu265和LB的Val238等组成。在ATP门控过程中，背鳍结构域向上运动，左鳍结构域向下运动，此时P2X3受体与Gefapixant的结合空腔部位发生结构重排并缩小，Gefapixant结合后，该空腔部位停止缩小，其体积得到扩大。DDTPA/Sivopixant结合于上前庭的外部，主要与Leu298、Lys284、Asp79、Tyr285相互作用，Gln85等虽然没有直接接触DDTPA/Sivopixant，但是其依然会产生间接的影响。Camlipixant则结合于ATP结合区域之上，由P2X3两个亚基之间的身体上部结构域构成，Met70、Phe277和Leu293等形成了偏非极性的环境，Arg68和Glu288则在Camlipixant结合过程中充当“盖子”作用。ATP结合后，药物结合口袋变窄，Camlipixant结合后，则通过阻碍亚单位间腔隙的运动来稳定闭合构象，从而导致ATP结合位点的缩小。

图3 P2X3靶向的拮抗剂功能位点示意图^[55-57]

Camlipixant对P2X3受体具有高效选择性，近期一项结构生物学研究揭示了其机制。该研究发现，Camlipixant对人类P2X1受体、P2X5受体以及P2X7受体的亲和力较弱，仅在微摩尔范围，而对于P2X3受体的亲和力则高达纳摩尔级别^[57]。Camlipixant对P2X3受体的识别位点与Gefapixant的结合位点不同，Gefapixant的结合位点主要由P2X3受体的LF和DF结构域构成，Camlipixant则主要结合在P2X3受体的身体上部区域，该区域位于ATP结合口袋的上方，其中Met70、Met91、Leu293、Phe277形成了一个有利于非极性环境的网络。当Camlipixant与P2X3受体结合之后，P2X3会发生构象重排，导致Camlipixant的结合口袋被扩大约5倍，同时使得ATP结合口袋缩小至原来的1/2，具体过程为Camlipixant的结合诱导细胞外结构域发生构象变化，从而阻断ATP结合位点，关闭离子通过的入口^[57]，这从分子层面上阐明了Camlipixant的高效选择性。

5 展望与小结

在RCC或UCC的治疗中，近年来以靶向外周神经系统的新型药物研发为热点。P2X3受体分布于人体感觉神经中，参与众多生理及病理生理过程，拮抗P2X3受体的药物以咳嗽的治疗为主。本研究总结了靶向P2X3受体的临床拮抗剂的研究进展与作用机制，揭示以下关键科学发现：(1)以Gefapixant为代表的变构抑制剂通过选择性占据胞外变构口袋，有效阻断ATP与受体的结合，但其选择性抑制的结构基础需深入解析；(2)尽管如Camlipixant等新一代药物通过优化降低了味觉障碍发生率，但其药效与安全性的平衡仍需继续验证；(3)靶向P2X3受体的药物以结合部位为胞外区的研发居多，与P2X3受体跨膜螺旋区以及胞内区部位结合的研究较少，潜在靶向价值尚未充分开发。

未来靶向P2X3受体的镇咳药物可在以下方面进行侧重与创新：(1)结合AI辅助的动力学模拟与结构生物学方法，设计新型变构调节剂，并予以验证。

证和解析; (2) 探索胞内结构域与跨膜结构域, 利用跨膜区螺旋与胞内区域的协同作用等, 开发新型靶向镇咳剂, 以提高药效、选择性以及安全性; (3) 开发多靶点协同调控方案, 发挥 P2X3 与其他外周神经系统相关受体的协调作用, 做到精准干预。总之, 本研究归纳了靶向 P2X3 受体的临床拮抗剂的作用机理和研究进展, 可为新型 P2X3 高效选择性拮抗剂的研发提供参考。

[参 考 文 献]

- [1] Zhang M, Wang S, Yu L, et al. The role of ATP in cough hypersensitivity syndrome: new targets for treatment. *J Thorac Dis*, 2020, 12: 2781-90
- [2] Zhang M, Sykes DL, Sadofsky LR, et al. ATP, an attractive target for the treatment of refractory chronic cough. *Purinergic Signal*, 2022, 18: 289-305
- [3] Mazzone SB, McGarvey L. Mechanisms and rationale for targeted therapies in refractory and unexplained chronic cough. *Clin Pharmacol Ther*, 2021, 109: 619-36
- [4] Illes P, Müller CE, Jacobson KA, et al. Update of P2X receptor properties and their pharmacology: IUPHAR review 30. *Br J Pharmacol*, 2021, 178: 489-514
- [5] Hirons B, Turner R, Cho PSP, et al. Chronic cough: is the end nigh? *Breathe (Sheff)*, 2023, 19: 230165
- [6] Sykes DL, Zhang M, Morice AH. Treatment of chronic cough: P2X3 receptor antagonists and beyond. *Pharmacol Ther*, 2022, 237: 108166
- [7] Jacobson KA, Pradhan B, Wen Z, et al. New paradigms in purinergic receptor ligand discovery. *Neuropharmacology*, 2023, 230: 109503
- [8] Kennedy C. That was then, this is now: the development of our knowledge and understanding of P2 receptor subtypes. *Purinergic Signal*, 2021, 17: 9-23
- [9] Mansoor SE, Lü W, Oosterheert W, et al. X-ray structures define human P2X(3) receptor gating cycle and antagonist action. *Nature*, 2016, 538: 66-71
- [10] Kawate T, Michel JC, Birdsong WT, et al. Crystal structure of the ATP-gated P2X(4) ion channel in the closed state. *Nature*, 2009, 460: 592-8
- [11] Li M, Wang Y, Banerjee R, et al. Molecular mechanisms of human P2X3 receptor channel activation and modulation by divalent cation bound ATP. *Elife*, 2019, 8: e47060
- [12] Sattler C, Benndorf K. Enlightening activation gating in P2X receptors. *Purinergic Signal*, 2022, 18: 177-91
- [13] Wang J, Yu Y. Insights into the channel gating of P2X receptors from structures, dynamics and small molecules. *Acta Pharmacol Sin*, 2016, 37: 44-55
- [14] Mansoor SE. How structural biology has directly impacted our understanding of P2X receptor function and gating. *Methods Mol Biol*, 2022, 2510: 1-29
- [15] Hattori M, Gouaux E. Molecular mechanism of ATP binding and ion channel activation in P2X receptors. *Nature*, 2012, 485: 207-12
- [16] Bonvini SJ, Belvisi MG. Cough and airway disease: the role of ion channels. *Pulm Pharmacol Ther*, 2017, 47: 21-8
- [17] Syed N, Kennedy C. Pharmacology of P2X receptors. *Wiley Interdiscip Rev Membr Transp Signal*, 2012, 1: 16-30
- [18] Trapero C, Martín-Satué M. Purinergic signaling in endometriosis-associated pain. *Int J Mol Sci*, 2020, 21: 8512
- [19] Arbelaez F, Joeng HK, Hussain A, et al. Randomized, controlled, proof-of-concept trial of gefapixant for endometriosis-related pain. *Fertil Steril*, 2025, 123: 280-8
- [20] Pelleg A, Schulman ES, Barnes PJ. Extracellular adenosine 5'-triphosphate in obstructive airway diseases. *Chest*, 2016, 150: 908-15
- [21] Rodriguez NR, Fortune T, Vuong T, et al. The role of extracellular ATP and P2X receptors in the pathogenesis of HIV-1. *Curr Opin Pharmacol*, 2023, 69: 102358
- [22] Sabnis RW. Novel P2X3 inhibitors for treating neurogenic disorders. *ACS Med Chem Lett*, 2023, 14: 1146-7
- [23] Smith JA. The therapeutic landscape in chronic cough. *Lung*, 2024, 202: 5-16
- [24] Ambalavanar R, Moritani M, Dessem D. Trigeminal P2X3 receptor expression differs from dorsal root ganglion and is modulated by deep tissue inflammation. *Pain*, 2005, 117: 280-91
- [25] Spinaci A, Buccioni M, Dal Ben D, et al. P2X3 receptor ligands: structural features and potential therapeutic applications. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 653561
- [26] Song WJ, Morice AH. Cough hypersensitivity syndrome: a few more steps forward. *Allergy Asthma Immunol Res*, 2017, 9: 394-402
- [27] Basoglu OK, Pelleg A, Essilfie-Quaye S, et al. Effects of aerosolized adenosine 5'-triphosphate vs adenosine 5'-monophosphate on dyspnea and airway caliber in healthy nonsmokers and patients with asthma. *Chest*, 2005, 128: 1905-9
- [28] Yi B, Wang S, Li W, et al. Potential applications of P2X3 receptor antagonists in the treatment of refractory cough. *Respir Med*, 2023, 217: 107336
- [29] Ishiura Y, Nomura S, Ishii Y, et al. Efficacy of Gefapixant, a P2X3 antagonist, for refractory atopic cough. *Int Med Case Rep J*, 2023, 16: 497-501
- [30] Turner RD, Smith JA, Birring SS. Gefapixant for chronic cough. *JAMA*, 2024, 331: 529
- [31] Matera MG, Rogliani P, Page CP, et al. The discovery and development of gefapixant as a novel antitussive therapy. *Expert Opin Drug Discov*, 2024, 19: 1159-72
- [32] Birring SS, Cardozo L, Dmochowski R, et al. Efficacy and safety of gefapixant in women with chronic cough and cough-induced stress urinary incontinence: a phase 3b, randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med*, 2024, 12: 855-64
- [33] Huerta MÁ, Marcos-Frutos D, Nava J, et al. P2X3 and P2X2/3 receptors inhibition produces a consistent analgesic efficacy: a systematic review and meta-analysis of preclinical studies. *Eur J Pharmacol*, 2024, 984: 177052
- [34] Satia I, Hassan W, McGarvey L, et al. The clinical

- approach to chronic cough. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2025, 13: 454-66
- [35] Nussbaum JC, Hussain A, Butera P, et al. Single- and multiple-dose pharmacokinetics of Gefapixant (MK-7264), a P2X3 receptor antagonist, in healthy adults. *J Clin Pharmacol*, 2024, 64: 1023-9
- [36] Lilly GL, Carroll T, Pietsch K, et al. Refractory chronic cough: a state-of-the-art review for otolaryngologists. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2025, 172: 419-35
- [37] Guo CR, Zhang ZZ, Zhou X, et al. Chronic cough relief by allosteric modulation of P2X3 without taste disturbance. *Nat Commun*, 2023, 14: 5844
- [38] Yamamoto S, Horita N, Hara J, et al. Benefit-risk profile of P2X3 receptor antagonists for treatment of chronic cough: dose-response model-based network meta-analysis. *Chest*, 2024, 166: 1124-40
- [39] Burgoyne DS. Managed care considerations for the treatment of chronic cough. *Am J Manag Care*, 2022, 28: S166-74
- [40] Kai H, Horiguchi T, Kameyama T, et al. Discovery of clinical candidate Sivopixant (S-600918): lead optimization of dioxotriazine derivatives as selective P2X3 receptor antagonists. *Bioorg Med Chem Lett*, 2021, 52: 128384
- [41] Niimi A, Saito J, Kamei T, et al. Randomised trial of the P2X3 receptor antagonist sivopixant for refractory chronic cough. *Eur Respir J*, 2022, 59: 2100725
- [42] McGarvey L, Smith JA, Morice A, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 2b trial of P2X3 receptor antagonist Sivopixant for refractory or unexplained chronic cough. *Lung*, 2023, 201: 25-35
- [43] Ramadan A, El-Samahy M, Elrosasy A, et al. Safety and efficacy of P2X3 receptor antagonist for the treatment of refractory or unexplained chronic cough: a systematic review and meta-analysis of 11 randomized controlled trials. *Pulm Pharmacol Ther*, 2023, 83: 102252
- [44] Francke K, Chattopadhyay N, Klein S, et al. Preclinical and clinical pharmacokinetics and bioavailability in healthy volunteers of a novel formulation of the selective P2X3 receptor antagonist Eliapixant. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*, 2023, 48: 75-87
- [45] Davenport AJ, Neagoe I, Bräuer N, et al. Eliapixant is a selective P2X3 receptor antagonist for the treatment of disorders associated with hypersensitive nerve fibers. *Sci Rep*, 2021, 11: 19877
- [46] Fletcher MC. Selectivity of the P2X3 receptor antagonist Eliapixant, and its potential use in the treatment of endometriosis. *Purinergic Signal*, 2022, 18: 1-3
- [47] Zheng Z, Huang J, Xiang Z, et al. Efficacy and safety of pharmacotherapy for refractory or unexplained chronic cough: a systematic review and network meta-analysis. *EClinicalMedicine*, 2023, 62: 102100
- [48] Klein S, Gashaw I, Baumann S, et al. First-in-human study of eliapixant (BAY 1817080), a highly selective P2X3 receptor antagonist: tolerability, safety and pharmacokinetics. *Br J Clin Pharmacol*, 2022, 88: 4552-64
- [49] Morice A, Smith JA, McGarvey L, et al. Eliapixant (BAY 1817080), a P2X3 receptor antagonist, in refractory chronic cough: a randomised, placebo-controlled, crossover phase 2a study. *Eur Respir J*, 2021, 58: 2004240
- [50] Friedrich C, Francke K, Gashaw I, et al. Safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of P2X3 receptor antagonist Eliapixant (BAY 1817080) in healthy subjects: double-blind randomized study. *Clin Pharmacokinet*, 2022, 61: 1143-56
- [51] Garceau D, Chauret N. BLU-5937: a selective P2X3 antagonist with potent anti-tussive effect and no taste alteration. *Pulm Pharmacol Ther*, 2019, 56: 56-62
- [52] Marucci G, Dal Ben D, Buccioni M, et al. Update on novel purinergic P2X3 and P2X2/3 receptor antagonists and their potential therapeutic applications. *Expert Opin Ther Pat*, 2019, 29: 943-63
- [53] Smith J, Morice AH, Birring SS, et al. Improvements in cough frequency over 24 hours with BLU-5937, a selective P2X3 antagonist, in patient subgroups defined by baseline awake cough frequencies. *Am J Respir Crit Care Med*, 2021, 203: A1019
- [54] Smith J, Morice AH, Birring SS, et al. Safety and efficacy of BLU-5937 in the treatment of refractory chronic cough from the phase 2b SOOTHE trial. *Am J Respir Crit Care Med*, 2022, 205: A5778
- [55] Wang DP, Zhang M, Li M, et al. Druggable site near the upper vestibule determines the high affinity and P2X3 homotrimer selectivity of sivopixant/S-600918 and its analogue DDTPA. *Br J Pharmacol*, 2024, 181: 1203-20
- [56] Wang J, Wang Y, Cui WW, et al. Druggable negative allosteric site of P2X3 receptors. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2018, 115: 4939-44
- [57] Thach T, Dhanabalan K, Nandekar PP, et al. Mechanistic insights into the selective targeting of P2X3 receptor by camlipixant antagonist. *J Biol Chem*, 2025, 301: 108109