

疼痛治疗新药物NaV1.8选择性抑制剂 Suzetrigine最新研究进展

罗 锐, 漆 涛*

成都中医药大学附属医院疼痛科, 四川 成都

收稿日期: 2025年8月26日; 录用日期: 2025年9月19日; 发布日期: 2025年9月28日

摘 要

目前治疗急性疼痛多使用阿片类药物, 但其药物依赖性、药物滥用和不良反应明显, 开发安全有效的非阿片类镇痛药仍是目前研究的热点。作为新型治疗疼痛的药物, NaV1.8通道抑制剂Suzetrigine (VX-548) 通过选择性抑制电压门控钠离子通道, 减少疼痛信号在外周感受器的表达, 能有效缓解术后急性疼痛, 并可降低对中枢神经系统的不良反应如依赖性和药物滥用。目前Suzetrigine在全球已经开展了一系列临床研究, 数据显示其不仅可以缓解术后急性疼痛, 且安全性和耐受性良好。本综述将对NaV1.8通道抑制剂Suzetrigine的基本情况、药代动力学研究以及各个研究阶段的临床数据进行总结, 为急性疼痛的药物选择提供新思路。

关键词

Suzetrigine, VX-548, 急性疼痛, 钠离子通道

The Recent Research Progress on the Novel Drug NaV1.8 Selective Inhibitor Suzutrigine for Pain Treatment

Rui Luo, Tao Qi*

Department of Pain Medicine, The Affiliated Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu Sichuan

Received: August 26, 2025; accepted: September 19, 2025; published: September 28, 2025

*通讯作者。

文章引用: 罗锐, 漆涛. 疼痛治疗新药物 NaV1.8 选择性抑制剂 Suzetrigine 最新研究进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(10): 286-291. DOI: 10.12677/acm.2025.15102756

Abstract

Opioids are currently widely used for the treatment of acute pain; however, their associated drug dependence, potential for abuse, and adverse effects are significant. The development of safe and effective non-opioid analgesics remains a research focus. As a novel therapeutic agent for pain management, the NaV1.8 channel inhibitor suzetrigine (VX-548) selectively inhibits voltage-gated sodium channels, thereby reducing the transmission of pain signals from peripheral sensory neurons. It has demonstrated efficacy in alleviating acute postoperative pain while minimizing adverse effects on the central nervous system, such as dependence and abuse potential. A series of global clinical studies have been conducted on Suzetrigine, with data indicating not only effective relief of acute postoperative pain but also a favorable safety and tolerability profile. This review summarizes the fundamental characteristics, pharmacokinetic studies, and clinical data from various research phases of the NaV1.8 channel inhibitor Suzetrigine, offering new perspectives for pharmacological management of acute pain.

Keywords

Suzetrigine, VX-548, Acute Pain, Sodium Channel

Copyright © 2025 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

疼痛是指与实际或潜在组织损伤相关的不愉快的感觉和情感体验,而急性疼痛则是指由损伤或其他有害刺激引起的短期疼痛,通常在刺激发生后的数分钟至数周内自行缓解或经治疗后缓解[1]。但急性疼痛存在发展为慢性疼痛的可能,因而严重影响患者的预后、生活质量,增加其就医成本[2],并且诸如围术期急性疼痛,还会影响患者器官功能,导致不良预后结局,如血栓栓塞和肺部并发症、ICU 住院时间的延长、因疼痛加剧导致再次入院等[3][4]。目前治疗急性疼痛的药物包括阿片类药物、曲马多、非甾体抗炎药(NSAID)、对乙酰氨基酚、加巴喷丁等钙离子通道阻滞剂和利多卡因等钠离子通道阻滞剂。阿片类药物如吗啡、羟考酮、芬太尼等,通过激活 μ 阿片受体达到缓解疼痛的目的,是治疗中重度疼痛的主要药物,但阿片类药物不仅存在呼吸循环抑制、恶心、呕吐、便秘及肾功能损害等不良反应,其滥用和成瘾性造成的后果亦十分严重,据报道,自1999年至今已有超过65万美国人因阿片类药物过量而死亡[5]。如何在充分缓解疼痛与镇痛药物相关不良反应之间取得平衡,仍是急性疼痛管理的重点难点,疗效更强、不良反应更少的新型镇痛药物亟需研发。

目前全球范围内处于临床研发的新型镇痛药物较多,包括Cebranopadol、AAT-076、Combogesic静脉注射剂(IV)、舌下用氯胺酮、XG004(萘普生/普瑞巴林缀合物)和Suzetrigine等[6]。Cebranopadol同时激动 μ 、 δ 、 κ 阿片受体和NOP受体,镇痛效果优于吗啡,但高剂量可能导致呼吸抑制、嗜睡、恶心等副作用,且有滥用可能性,目前已完成多项II期试验。新型选择性COX-2抑制剂AAT-076,在提供抗炎镇痛效果的同时减少心血管和胃肠道风险,美国目前症状进行II期试验,我国的I期试验也在开展中。Combogesic静脉注射剂(IV)是乙酰氨基酚(1000 mg)和布洛芬(300 mg)静脉复方制剂,可双重抑制中枢和外周COX通路,于2023年经FDA批准用于中轻度疼痛或辅助阿片类镇痛治疗,30分钟起效,其持续

时间可达 4~6 小时。NMDA 受体拮抗剂舌下用氯胺酮(Sublingual Ketamine, SLK), 通过抑制痛觉敏化和“wind-up”现象, 起效快(5~20 分钟)、持续时间约 2 小时, 用于急慢性疼痛和抑郁, 安全性良好, 副作用轻微, 目前处于 IIb/III 期临床试验阶段, 仍缺乏大规模 RCT 数据。XG004 (萘普生/普瑞巴林缀合物)是一种结合 NSAID (萘普生)和神经痛药物(普瑞巴林)的外用药, 可同时抗炎和抗神经痛, 目前已完成 I/II 期试验, 用于骨关节炎疼痛。

Suzetrigine, 分子是 $C_{21}H_{20}F_5N_3O_4$, 分子量 473.39。该药是由美国 Vertex Pharmaceuticals 公司开发的 NaV1.8 抑制剂, 其高选择性抑制外周 NaV1.8 钠通道, 不作用于中枢神经系统, 可有效缓解疼痛, 同时避免中枢副作用。该药物近期已通过美国 FDA 审评上市, 已处于中重度急性疼痛治疗药物的监管审查阶段, 有望成为近二十年来首个治疗急性疼痛的非阿片类镇痛药物[7]。本文将详细探讨 VX-548 的作用机制、临床研究进展及其安全性, 并展望其未来应用前景。

2. Suzetrigine 的基本情况介绍

电压门控钠离子通道(Navs)是产生动作电位的基础, 参与感觉刺激的传导、动作电位的传播以及感觉神经元轴突末神经递质的释放[8], 在炎性和神经病理性疼痛中均发挥重要作用。Navs 主要由 α 和 β 亚基构成, 新型 Navs 抑制剂通过控制亚基的开关从而改变神经通路, 进而抑制疼痛。目前 Navs 亚型共有九种已知亚型(Nav1.1~Nav1.9), 每种亚型在不同组织和细胞类型中的表达水平存在差异[7], NaV1.8 由 SCN10a 编码, 是首个耐河豚毒素的钠通道, 在 C 型背根神经节(Dorsal root ganglion, DRG)神经元中高度表达[9], 该通道发生功能突变时可导致诱发性和自发性疼痛。Shaila, Hameed [10]等的研究发现, NaV1.8 在炎症性和神经病理性疼痛中均起着重要作用, 包括急性疼痛的感知和痛觉敏化的过程。刘怡等[11]通过研究 NaV1.8 在足底切口同模型大鼠背根神经节中的表达, 证实 NaV1.8 参与了术后痛觉敏化的形成与维持过程, 在急性术后疼痛中发挥重要作用。此外, 由于 NaV1.8 通道主要分布在周围神经系统和心肌细胞中, 在中枢神经系统(CNS)中的分布非常少[9], 针对该靶点的药物在缓解急性疼痛的同时, 具有避免阿片类药物中枢神经系统不良反应的优势[12]。

然而 NaV1.8 选择性抑制剂的研发过程屡屡受挫。2007 年, A-803467 作为一种具有中等活性和选择性的 NaV1.8 抑制剂, 该化合物可与静息状态的 NaV1.8 相结合, 对 NaV1.8 的选择性比其他亚型的 Navs 高出 1000 倍, 但由于口服生物利用度差、缓解疼痛效果有限, 在临床前研发阶段即被终止[13]。2008 年和 2013 年, 辉瑞公司分别研发的两种 NaV1.8 抑制剂 PF-04531083 和 PF-06305591, 在临床前阶段均显示出显著的疗效和安全性, 却在早期临床开发中宣告失败[14]。2014 年, Vertex Pharmaceuticals 发布了第一代 NaV1.8 选择性抑制剂 VX-150, 对 NaV1.8 的亲合力高出 Nav 其他亚型 400 倍以上, 但由于疗效有限、副作用显著, 限制了其进一步开发[15]。2021 年, Vertex Pharmaceuticals 发布了第二代 NaV1.8 选择性抑制剂 VX-548 (Suzetrigine), 主要抑制位于脊髓背根神经节中的 NaV1.8, 其对 NaV1.8 的选择性高出 30,000 倍以上, 可有效切断伤害刺激传导至大脑的过程, 减轻中疼痛信号的传导[7]。

3. Suzetrigine 的药代动力学研究

使用高效液相色谱-串联质谱构建的 Suzetrigine 的药理学特征图谱表明[16], 猴在口服 2 mg/kg 剂量的 VX-548 后, 5 分钟内即可在血浆中检测到 VX-548, 1 小时血浆中的 Suzetrigine 浓度可达峰值, 口服生物利用度为 71%、半衰期为 5.9 小时, 表明其吸收迅速、作用持续时间长。大鼠体内模型和体外模型以及人类肝微粒体体外模型研究显示[17], Suzetrigine 在大鼠中主要由 CYP 3A2 和 CYP 2C11 代谢, 雄性和雌性大鼠中的药代动力学特征存在显著的性别差异; 在体内模型中, 雌性大鼠的口服生物利用度为 96%, 而雄性大鼠仅为 11%, 提示雄性和雌性大鼠的首过消除率存在显著差异。此外, 口服给药后, 雌性

大鼠的血浆最大浓度显著高于雄性大鼠, 而雄性大鼠在口服和静脉注射后的药物清除率均显著高于雌性大鼠。在体外模型中, 使用雄性和雌性大鼠肝微粒体的体外研究也得出了类似的结论, 在人类肝细胞微粒体中则主要由 CYP 3A4 和 3A5 代谢, 但在人类男性和女性肝微粒体中进行研究时, 未发现基于性别的代谢差异, 二者药代动力学特征均与雌性大鼠相似。

Suzetrigine 口服后吸收良好, 半衰期长约 30~60 小时, 可每日给药 1~2 次, 同时将血浆浓度维持在临床研究中几乎完全抑制 NaV1.8 所需的低纳摩尔范围($IC_{50} \approx 0.68 \text{ nM}$)。其主要通过肝脏代谢, 肾脏排泄量极少, 所以肝功能不全患者应谨慎使用, 而肾功能不全患者通常无需调整剂量[18]。不同物种的效力各不相同, 在人类和非人类灵长类动物中观察到的灵敏度最高。其药物相互作用, 尤其是与其他镇痛药物的相互作用的可能性较低, 使其成为联合治疗的有吸引力的候选者[19]。然而, 半衰期延长可能会延迟稳态达成并延长不良反应的持续时间, 因此需要仔细调整剂量。

4. Suzetrigine 的临床有效性

目前针对 Suzetrigine 已开展了一系列临床研究。其中, 在 2 项 II 期试验(NCT04977336 和 NCT05034952) 和 2 项 III 期临床试验(NCT05558410 和 NCT05553366)中评价了 VX-548 治疗急性疼痛的有效性。

两项随机、双盲、安慰剂对照 II 期临床研究 NCT04977336 和 NCT05034952 在 577 例成人受试者(18~75 岁)中进行, 其中 303 名受试者在全身麻醉下接受腹部整形术, 274 名受试者在区域阻滞麻醉下接受拇囊炎切除术[7]。两项试验的主要结局指标均为服用 Suzetrigine 与安慰剂的受试者在 48 小时内疼痛强度差异(SPID)的时间加权总和(SPID48), 该指标源自首次给药后 19 个时间点的数字疼痛评定量表(NPRS)分数。次要结局指标包括服用 Suzetrigine 与安慰剂的受试者在 24 小时内 SPID24, 以及首次给药后 48 小时 NPRS 评分较基线下降至少 30%、50%和 70%的受试者百分比。研究结果显示, 与安慰剂相比, 在这两项 II 期试验中, 接受负荷剂量 100 毫克、每 12 小时 50 毫克负荷剂量的高剂量 Suzetrigine 的受试者在腹部成形术和拇囊炎切除术后的 48 小时治疗期内减轻了急性疼痛, 而较低剂量的 VX-548 或氢酚羟考酮在减轻急性疼痛方面没有显示出效果。

2024 年 1 月, Vertex Pharmaceuticals 公司公布了两项 III 期随机、双盲、安慰剂对照临床试验(NCT05558410 和 NCT05553366)的积极结果[20], 分别涉及 1118 名在全身麻醉下接受腹部整形术的受试者和 1073 名在区域阻滞麻醉下接受拇囊炎切除术的受试者。这些患者在术后 48 小时内接受 Suzetrigine(100 毫克负荷剂量, 之后每 12 小时给予 50 毫克)、氢酚羟考酮或安慰剂治疗。两项试验的主要结局指标均为服用 Suzetrigine 与安慰剂的受试者在 48 小时内疼痛强度差异的时间加权总和(SPID48), 次要结局指标包括服用 Suzetrigine 与氢酚羟考酮的受试者在 48 小时内疼痛强度差异的时间加权总和(SPID48), 以及服用 Suzetrigine 与安慰剂的受试者 NPRS 评分较基线下降至少 2 分的时间。研究结果显示, 与安慰剂相比, Suzetrigine 减轻疼痛的疗效迅速, 且在治疗期间持续存在。然而, 与氢酚羟可酮相比, Suzetrigine 降低疼痛评分方面的效果相似(腹部成形术试验)或较小(拇囊炎切除术试验)。

除急性疼痛外, 针对疼痛性糖尿病周围神经病的一项 II 期临床试验(NCT05660538)已完成, 评价了 Suzetrigine 治疗的有效性和安全性, 一项 III 期阳性对照试验(NCT06696443)正在招募中, 一项 III 期开放标签研究(NCT06628908)尚未开始招募受试者。另一项针对腰骶部神经根性疼痛的 II 期试验(NCT06176196)也已完成, 但目前均未公布试验结果, Suzetrigine 治疗神经病理性疼痛的效果尚不明确。

5. Suzetrigine 的安全性

在 2 项 II 期试验(NCT04977336 和 NCT05034952)中也评价了 Suzetrigine 的安全性。在两项试验中最常见的不良反应为恶心、头痛、便秘、头晕和呕吐, 多为轻中度不良反应[7]。在腹部成形术试验中, 除

头痛(高剂量 Suzetrigine 组为 14%, 安慰剂组为 6%)和便秘(高剂量 Suzetrigine 组为 9%, 安慰剂组为 5%)外, Suzetrigine 组的大多数不良事件发生率与安慰剂组相似或发生率更低。2 项 III 期临床试验(NCT05558410 和 NCT05553366)结果也提示[21], 常见不良反应为恶心、便秘、头痛、头晕和低血压, 除腹部成形术中便秘发生率(10.5%)高于氨酚羟考酮组(8.7%)外, Suzetrigine 组的大多数不良事件发生率均低于另外两个试验组 19。此外, 针对 256 名手术或非手术疼痛患者的 III 期单臂安全性和有效性(SASE)试验(NCT05661734)结果表明[20], 长达 14 天的 Suzetrigine 治疗是安全且耐受性良好的, 不良反应率为 36.8%, 其中最常见不良反应为头痛(7.0%)。

6. 展望

在疼痛管理不断发展的背景下, 寻求一种安全有效、副作用少的新型药物或制剂的需求越发迫切。Suzetrigine 有潜力成为一种安全有效的新型药物, 提供快速、有临床意义的镇痛, 同时避免阿片类药物治疗相关的镇静、欣快感和成瘾潜力, 在治疗中至重度急性疼痛的多模式镇痛策略中替代传统阿片类药物。与 NSAID 或阿片类药物不同, Suzetrigine 的靶向外周作用选择性地抑制背根神经节神经元中的 NaV1.8 通道, 防止疼痛信号传递, 而不会产生中枢神经系统副作用, 因此特别适用于阿片类药物依赖或药物不良反应高风险的患者。然而, 为了提高急性疼痛管理质量, 进一步开展大规模、随机、对照试验至关重要, 以进一步阐明 Suzetrigine 在特殊人群的长期安全性、药物相互作用和疗效, 并将其纳入更广泛的临床应用。

参考文献

- [1] (2012) Practice Guidelines for Acute Pain Management in the Perioperative Setting: An Updated Report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Acute Pain Management. *Anesthesiology*, **116**, 248-273. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e31823c1030>
- [2] Mol, S., Brown, A.V., Kuijper, T.M., Bouwhuis, M.G., de Groot, B., Out, A.J., et al. (2024) Cumulative Incidence of Chronic Pain after Visiting a Dutch Emergency Department with Acute Pain. *BMC Anesthesiology*, **24**, Article No. 460. <https://doi.org/10.1186/s12871-024-02836-8>
- [3] Gustavsson, A., Bjorkman, J., Ljungcrantz, C., Rhodin, A., Rivano-Fischer, M., Sjolund, K.-F., et al. (2012) Socio-Economic Burden of Patients with a Diagnosis Related to Chronic Pain—Register Data of 840,000 Swedish Patients. *European Journal of Pain*, **16**, 289-299. <https://doi.org/10.1016/j.ejpain.2011.07.006>
- [4] Kehlet, H., Jensen, T.S. and Woolf, C.J. (2006) Persistent Postsurgical Pain: Risk Factors and Prevention. *The Lancet*, **367**, 1618-1625. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(06\)68700-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(06)68700-x)
- [5] Stringfellow, E.J., Lim, T.Y., Humphreys, K., DiGennaro, C., Stafford, C., Beaulieu, E., et al. (2022) Reducing Opioid Use Disorder and Overdose Deaths in the United States: A Dynamic Modeling Analysis. *Science Advances*, **8**, eabm8147. <https://doi.org/10.1126/sciadv.abm8147>
- [6] Oliver, B., Devitt, C., Park, G., Razak, A., Liu, S.M. and Bergese, S.D. (2024) Drugs in Development to Manage Acute Pain. *Drugs*, **85**, 11-19. <https://doi.org/10.1007/s40265-024-02118-0>
- [7] Jones, J., Correll, D.J., Lechner, S.M., Jazic, I., Miao, X., Shaw, D., et al. (2023) Selective Inhibition of Nav1.8 with VX-548 for Acute Pain. *New England Journal of Medicine*, **389**, 393-405. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2209870>
- [8] Bennett, D.L., Clark, A.J., Huang, J., Waxman, S.G. and Dib-Hajj, S.D. (2019) The Role of Voltage-Gated Sodium Channels in Pain Signaling. *Physiological Reviews*, **99**, 1079-1151. <https://doi.org/10.1152/physrev.00052.2017>
- [9] Facer, P., Punjabi, P.P., Abrari, A., Kaba, R.A., Severs, N.J., Chambers, J., et al. (2011) Localisation of SCN10A Gene Product Nav1.8 and Novel Pain-Related Ion Channels in Human Heart. *International Heart Journal*, **52**, 146-152. <https://doi.org/10.1536/ihj.52.146>
- [10] 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>
- [11] 刘怡, 孙娇丽, 李宁波, 等. Nav1.8 在足底切口痛模型大鼠背根神经节中表达的研究[J]. 中国疼痛医学杂志, 2019, 25(3): 172-176.
- [12] Faber, C.G., Lauria, G., Merkies, I.S.J., Cheng, X., Han, C., Ahn, H., et al. (2012) Gain-of-Function Nav1.8 Mutations

- in Painful Neuropathy. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **109**, 19444-19449. <https://doi.org/10.1073/pnas.1216080109>
- [13] Jarvis, M.F., Honore, P., Shieh, C.-C., *et al.* (2007) A-803467, a Potent and Selective Nav1.8 Sodium Channel Blocker, Attenuates Neuropathic and Inflammatory Pain in the Rat. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **104**, 8520-8525.
- [14] Bagal, S.K., Chapman, M.L., Marron, B.E., Prime, R., Storer, R.I. and Swain, N.A. (2014) Recent Progress in Sodium Channel Modulators for Pain. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **24**, 3690-3699. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2014.06.038>
- [15] Hijma, H.J., Siebenga, P.S., de Kam, M.L., *et al.* (2021) A Phase 1, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Study to Evaluate the Pharmacodynamic Effects of VX-150, a Highly Selective Nav1.8 Inhibitor, in Healthy Male Adults. *Pain Medications*, **22**, 1814-1826.
- [16] Zhang, H., Chen, Y., Huang, J. and Sun, W. (2024) A Simple and Sensitive Ultra-High Performance Liquid Chromatography Tandem Mass Spectrometry Method for the Quantitative Analysis of VX-548 in Monkey Plasma: Method Validation and Application to Pharmacokinetic Study. *Biomedical Chromatography*, **38**, e5907. <https://doi.org/10.1002/bmc.5907>
- [17] Yu, G. and Zhou, X. (2024) Gender Difference in the Pharmacokinetics and Metabolism of VX-548 in Rats. *Biopharmaceutics & Drug Disposition*, **45**, 107-114. <https://doi.org/10.1002/bdd.2387>
- [18] Osteen, J.D., Immani, S., Tapley, T.L., Indersmitten, T., Hurst, N.W., Healey, T., *et al.* (2025) Pharmacology and Mechanism of Action of Suzetrigine, a Potent and Selective Nav1.8 Pain Signal Inhibitor for the Treatment of Moderate to Severe Pain. *Pain and Therapy*, **14**, 655-674. <https://doi.org/10.1007/s40122-024-00697-0>
- [19] Faouzi, A., Varga, B.R. and Majumdar, S. (2020) Biased Opioid Ligands. *Molecules*, **25**, Article 4257. <https://doi.org/10.3390/molecules25184257>
- [20] McCoun, J., Winkle, P., Solanki, D., Urban, J., Bertoch, T., Oswald, J., *et al.* (2025) Suzetrigine, a Non-Opioid Nav1.8 Inhibitor with Broad Applicability for Moderate-to-Severe Acute Pain: A Phase 3 Single-Arm Study for Surgical or Non-Surgical Acute Pain. *Journal of Pain Research*, **18**, 1569-1576. <https://doi.org/10.2147/jpr.s509144>
- [21] Bertoch, T., D'Aunno, D., McCoun, J., Solanki, D., Taber, L., Urban, J., *et al.* (2025) Suzetrigine, a Non-Opioid Nav1.8 Inhibitor for Treatment of Moderate-to-Severe Acute Pain: Two Phase 3 Randomized Clinical Trials. *Anesthesiology*, **142**, 1085-1099. <https://doi.org/10.1097/aln.0000000000005460>