

逐  
痛  
之

道

# 疼痛基因简史

[美] Stephen G. Waxman (史蒂芬·G·沃克斯曼) 著  
主 译: 吉永华  
副主译: 刘 通 陶 杰 刘志睿

## Chasing Men on Fire

The Story of the Search for a Pain Gene

by Stephen G. Waxman

非外借



上海交通大学出版社  
SHANGHAI JIAO TONG UNIVERSITY PRESS

逐  
痛  
之  
道

[美] Stephen G. Waxman (史蒂芬·G·沃克斯曼) 著

主 译: 吉永华

副主译: 刘 通 陶 杰 刘志睿

疼痛基因简史

Chasing Men on Fire

The Story of the Search for a Pain Gene



上海交通大学出版社  
SHANGHAI JIAO TONG UNIVERSITY PRESS

## Copyright Notice and Publication Credit

a. The front matter of each copy of the Translation will include a U.C.C. copyright notice consisting of the symbol ©, the year of first publication of the Translation, and the Publisher's name. It will also contain the original copyright legend from MIT Press's edition of the Work.

b. The Publisher requires its licensees to place proper U.C.C. copyright notices on their publications, and to include the above legend.

上海市版权局著作权合同登记号：09-2021-1886

## 图书在版编目(CIP)数据

逐痛之道：疼痛基因简史 / (美)史蒂芬·G. 沃克斯曼著；吉永华译. — 上海：上海交通大学出版社，2022.9

ISBN 978-7-313-26101-4

I. ①逐… II. ①史… ②吉… III. ①疼痛-诊疗  
IV. ①R441.1

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2021)第 245802 号

## 逐痛之道——疼痛基因简史

ZHUTONG ZHIDAO——TENG TONG JIYIN JIANSHI

著者：[美] Stephen G. Waxman  
出版发行：上海交通大学出版社  
邮政编码：200030  
印刷：上海万卷印刷股份有限公司  
开本：890mm×1240mm 1/16  
字数：390千字  
版次：2022年9月第1版  
书号：ISBN 978-7-313-26101-4  
定价：68.00元

主译：吉永华  
地址：上海市番禺路951号  
电话：021-64071208  
经销：全国新华书店  
印张：22.5  
印次：2022年9月第1次印刷

版权所有 侵权必究

告读者：如发现本书有印装质量问题请与印刷厂质量科联系

联系电话：021-56928178

## 内 容 提 要

本书以科研工作者严谨和探索的笔触,如抽丝剥茧般,精彩地描绘了世界疼痛领域的转化研究先驱——美国耶鲁大学沃克斯曼教授研究疼痛分子病因的科研苦旅。从临床到基础研究,从临床前诊断到药物开发,循序渐进,探究科学本质。

本书的主要脉络为两条主线和四大组成部分,两条主线即科研心路与研究进展交互呈现,就好比一位智者,在向您娓娓道来故事来龙去脉的同时,还通过一系列严谨的科学数据论证期间具有重大意义的科学发现;四大组成部分,分别从钠通道的结构与功能,疼痛基因的发现历程,疼痛基因的信号转导功能及针对钠通道的镇痛药物研发思路系统介绍了沃克斯曼在疼痛基因的临床转化研究领域的“寻道之旅”。力求为相关领域的研究者提供一条可借鉴的参考范式,亦可为广大从事钠通道药理与病理学机制研究的科研工作者提供线索,更可作为一本科普读物,为大众了解红斑肢痛病、无痛症等罕见病的分子病因提供知识和背景。

## 译 委 会

主 任 吉永华

副主任 刘 通 陶 杰 刘志睿

译 者 冯 雨 吉永华 姜 峰 郭 然 胡 吉  
          缪秀华 刘 通 刘书朋 刘志睿 陶 杰  
          吴 彬 叶 品 周国坤 周 邨

## 序

吉永华教授嘱咐说,要为他和他曾经的学生们翻译的《逐痛之道——疼痛基因简史》(Chasing Men on Fire)一书写个序言,我本能的反应是觉得很难写,想婉拒。但读起这本书稿,我却欲罢不能,不知不觉中放下了手上的其他事务,一口气读完了,内心里还涌出许多想说的话。我知道,这没有序言的分量,但却是我真实的读后感,也愿意依此向读者们推荐。

我对原著的作者——美国耶鲁大学的史蒂芬·G·沃克斯曼(Stephen G. Waxman)本人并不熟悉,但作为长期从事疼痛研究的我来说,对于他关于外周神经纤维钠离子通道与慢性痛的工作还是比较熟悉的,乃至推崇之至。

沃克斯曼教授在慢性痛的离子通道机制研究方面取得了辉煌的科学成就,毋庸置疑是一位世界顶级的科学家。这本书较为系统地、简明扼要地介绍了他科学上的成就令我惊叹,但还有额外的三点理由更深深地吸引了我:

一是,科学研究的问题来源于临床,而回归临床。他的研究起源是两名糖尿病患者。一名患者一直遭受持续性疼痛的折磨,而另一名患者只是经常感到麻木或轻微刺痛。这两名患者在当兵期间都被子弹击伤过,而且损伤了同一条神经。“这种疼痛敏感性的差异源于他们的基因吗?”这是沃克斯曼教授后续所有研究的问题来源。他最终解析了外周钠离子通道 Nav1.7 蛋白质结构的单个氨基酸残基突变是这些包括红斑肢痛症患者、小纤维神经病变患者慢性疼痛的病因时,他的研究又立即回到了临床,实现了以转化医学(translationl medicine)乃至精准医学(precision medicine)的方法对疼痛治疗的临床试验。这样的问题,使得他的研究具有深度和高度,持续几十年而绵延不绝。反观我们现在有不少的基础研究,科学问题是来源于文献的、或自己“创造”的,而终点也只是发表论文。

二是,科学研究的成功源自高水平的国内与国际合作。沃克斯曼教授与北京大学第一医院皮肤科杨勇医生关于红斑肢痛症的合作、与阿拉巴马大学和梅奥诊所关于红斑肢痛症的合作、与荷兰马斯特里赫特三位临床医生关于幻肢痛的合作、与辉瑞制药公司关于特异性钠通道阻断剂的合作、与美国退伍军人事务部的合作,

这些合作无疑是他取得巨大科学成绩的推动力。令我印象深刻的是,沃克斯曼教授提出的要实现成功合作的几个要点,包括“共同目标、优势互补、专注力和一点儿运气”。现在,我们何尝不是在提倡团队合作,还有很多国家支持的“大”项目,如果真能追求共同目标、实现优势互补、保持项目执行中的专注力,再加上一点儿好运气,兴许真能完成高水平的研究工作。

顺便说,杨勇医生就是我一所大学的同事,远在万里之遥的沃克斯曼教授却成了杨医生的合作对象,并取得了很好的合作成就,佩服不已。

三是,科学研究需要组建高水平的科研团队。印象深刻的是,沃克斯曼教授1986入职耶鲁大学组建的多学科团队研究中心,汇聚了细胞和分子生物学家、神经生理学家、离子通道生物物理学家、药理学家、光学成像专家、疼痛研究人员和临床医生等多学科的研究人员等各个专业科学家。这样的“作战指挥部”团队顶层设计,坦率的争论和亲密无间的合作,是他们成功的保障。这个团队现在还有30多位科学家在一起工作。我们国内也组建了各种形式的研究“中心”和“实验室”,虚体的和实体的,国家(省、市、部委、大学)各个层级的,兼而有之,如何让我们的“中心”和“实验室”成为真正的科研团队,沃克斯曼教授的故事能给我们很大的启发。书中的故事讲述了他们这样的团队,如何在数十年中,不断开发和应用新技术如iPSC、结合蛋白质晶体结构建模和热力学分析(作者称之为“基因组导向疗法”,即药物基因组方法)而开展前沿和引领的研究。

从“斑马”(基因特定突变导致的罕见疾病)到“马”(常见疾病)的研究思路转变,多么值得我们国内正在兴起的以家系与队列、测序为主要方法寻找罕见病致病基因等研究者学习借鉴!

“只管放手去做!”所体现的科学家勇于探索的精神,也令我印象深刻。

作为一名读者,我还要感谢吉永华教授和他曾经的学生们(他们中相当的一部分都已经是成熟的优秀科研工作者了),给我们带来如此科学、准确而优雅的翻译。

我热切地将这本书推荐给正在从事生物医学基础研究的研究者们,推荐给从事临床研究的医生们,还有研究生们。



北京大学神经科学研究所 万有

2022年8月

## 前 言

### 破解疼痛密码的“寻道人”

道,是中华民族在认识自然的过程中根据经验总结的理论或方法,通常的意思是万事万物的运行轨道或轨迹,以及事物变化运动的情况;道,亦可指路径或各种通路,所谓“四肢六道,身之体也。”(《管子·君臣下》)。逐,在中文的语义中既是“追逐”之“逐”,也可用作“驱赶”之意。本书介绍的便是这样一位在国际疼痛研究领域,为人类“逐”痛之苦,“追逐”破解疼痛病因的“寻道人”——国际分子遗传学家、疼痛领域的先驱者,美国耶鲁大学史蒂芬·G.沃克斯曼(Stephen G. Waxman)教授对于探寻疼痛基因奥秘的科研之路。将书名《Chasing Men on Fire》直译为《追逐火人》,意译为《逐痛之道》,我想应该是贴切、传神的。

沃克斯曼教授创立了美国耶鲁大学神经科学与再生研究中心并担任该中心的主任。从1986年到2009年,他担任耶鲁大学神经病学系系主任。在加入耶鲁大学之前,沃克斯曼曾在哈佛医学院和麻省理工学院(1975—1978年)和斯坦福大学(1978—1986年)任职。作为临床神经科医生和分子神经科学家,沃克斯曼对由于神经系统功能障碍而引起的疼痛(也称为神经病理性痛)的治疗具有浓厚的兴趣。尽管在现有的药物中,局部麻醉药可通过阻断一类名为钠通道的分子来消除疼痛,但这些局麻药是通过非选择性地阻断所有钠通道亚型起作用,这可能是导致心脏或中枢神经系统副作用的关键因素。通过分子克隆技术,现已发现哺乳动物体内有9种不同的钠通道亚型,分别被命名为 $Nav1.1\sim Nav1.9$ 。多年来,沃克斯曼所领导的实验室一直致力于寻找特异性介导痛觉反应的钠通道亚型,开发特异性阻断该通道亚型的药物可极大地缓解疼痛,却不会触发不良的中枢不良反应,例如失去平衡、困倦和神志不清等,并且不会上瘾。在多年的研究中,他们发现了一个由基因SCN9A编码的钠通道亚型 $Nav1.7$ ,他们在患有遗传性红斑肢痛症的家族中发现了编码 $Nav1.7$ 的基因SCN9A的突变,这些突变导致 $Nav1.7$ 通道过度活跃,给这些患者带来了极大的痛苦;他们还发现了一个能引起钠通道功能丧失的家族性SCN9A突变,这类病患通常没有疼痛感,导致他们遭受骨折或烧伤的危险却不会引起身体上的警觉。最近,沃克斯曼的研究团队利用基因组学和生物物理学模

型研究这些罕见钠通道疾病的分子病因,有望将基因组数据合理地转化到对临床疼痛诊疗的实践中。

翻译这本由沃克斯曼教授撰写的有关疼痛基因发现历程的非自传体高级科普读物,缘起于我所领导的实验室几十年来对于电压门控钠通道、痛与镇痛关系的兴趣。我们实验室从东亚钳蝎(*Buthus martensi* Karsch)的毒液中分离纯化了数十种神经毒素多肽,其中 BmK I、BmK IT2、BmK AS 等先后被鉴定为电压门控钠通道的特异性调制剂。由于这些多肽作用于电压门控钠通道上的不同位点,所以它们可以产生致痛和镇痛两种截然相反的药理效应,为中药全蝎镇痛和蝎蛰致痛提供了分子层面的解释。这些成果在国际上产生了较大的影响。机缘巧合,曾经在我的实验室进行过本科实习项目训练的杨洋博士,毕业后即漂洋过海、师从沃克斯曼教授。短短几年后便在沃克斯曼教授的实验室内开创了钠通道的药理基因组学领域,现为美国普渡大学(Purdue University)助理教授,继续从事他所深爱的离子通道领域研究。杨洋博士为我和沃克斯曼教授牵线搭桥,促成了本书中文版的面世。

本书以科研工作者严谨性和探索性的笔触,精彩地描绘了沃克斯曼是如何抽丝剥茧般对疼痛的分子病因,从临床到基础研究,从临床前诊断到药物开发,循序渐进的心路历程及接近科学本质的科研苦旅。两条主线、四大部分构成了本书的主要脉络,即科研心路与研究进展交互呈现,就好比一位智者,在向您娓娓讲述故事来龙去脉的同时,还通过一系列严谨的科学数据论证期间产生重大意义的科学发现;另一方面,四大组成部分,分别从钠通道的结构与功能、疼痛基因的发现历程、疼痛基因的信号转导功能及针对钠通道的镇痛药物研发思路,系统介绍了沃克斯曼在疼痛基因的临床转化研究领域的“寻道之旅”。本书为相关领域的研究者提供了一条可借鉴的参考范式,亦可为广大从事钠通道药理与病理学机制研究的科研工作者提供线索,更可作为一本科普读物,为大众了解红斑肢痛病、先天无痛症等罕见病的分子病因提供背景知识和重要参考。

本书由我的学生们担纲,他们在我的实验室获得博士学位后,仍继续深耕离子通道与疾病关系的事业,活跃于神经科学的各个领域与行业。本书翻译工作的具体分工如下:译者序,吉永华撰写;原著序、原著前言,刘书朋译;第一、二章,刘志睿译;第三章,吴彬译;第四、七章,周邮译;第五、十章、第十五章,陶杰译;第六章,叶品译;第八、九章,姜峰译;第十一章,周国坤译;第十二、十三、十四章,刘通译;名词解释,陶杰译;索引,刘通译。最后由刘通整理,吉永华统校。

最后,衷心感谢韩济生院士笔墨题字本书的封面,感谢万有教授为本书倾情作

序,感谢赵志奇教授、李云庆教授和谭智勇教授的重磅推荐,也感谢丽水市莲都区景程英语培训学校有限公司在本书语言文字上的精心润色,上海卓越脑科学发展基金会对本书的资助,以及上海交通大学出版社在本译作出版工作中的大力帮助!



2021年12月1日

上海

## 原著序

如果你有兴趣了解医学科学发展的来龙去脉,那么本书无疑是你的绝佳之选。史蒂芬·G·沃克斯曼(Stephen G. Waxman)教授清晰、简练、准确地阐述了疼痛的相关概念和历史。无论是普通读者,还是科学家,只要对人类大脑(神经系统)感兴趣,都可能会被本书的精彩内容所深深吸引。本书犹如一本侦探小说,逻辑缜密,深入浅出。阅读它会让你无法抗拒,欲罢不能,通常,“欲知后事如何,且听下回分解”这种论调会令人深恶至极,可以想象,你早已迫不及待地读起了下文。

疼痛究竟是如何产生的呢?我们应该如何深入理解疼痛背后的真相?新的止痛药是如何被发现,又是如何减轻疼痛的?诸如此类科学问题都属于本书力图回答的范畴。诠释上述这些科学问题是沃克斯曼教授的毕生追求。作为一位神经科学家,沃克斯曼教授数十年如一日,孜孜以求,成功地发现了一个控制疼痛感受的基因,又在研发新药的探索之路上取得了重大的进展。了解这一研究历程给我们最宝贵的经验是,即使面临貌似无法克服的科学难题,我们也要秉持不畏艰险、坚持不懈、严谨而充满激情的科学精神,勇于探索科学的未知世界。

早在20世纪70年代末,我曾与沃克斯曼教授在斯坦福大学医学院共事。如今,沃克斯曼教授任职于耶鲁大学医学院。有机会见证这本书的酝酿和诞生,我深感荣幸。沃克斯曼教授既是一位神经内科医生,也是一位分子神经科学家。起初,他注意到一个奇特的现象:“曾经有两名士兵被子弹伤到相同的神经,但其中一名士兵由于疼痛而致残,他受伤的肢体压根不能被触碰(即使轻微触摸也会引起剧痛);而另一名士兵却感觉麻木,感受不到丝毫疼痛!”难道对疼痛的不同感受是由基因决定的?对此,沃克斯曼教授感到疑惑不解。

基因可以告知我们许多关于人类健康和疾病的根本原因。基因的突变会导致遗传性疾病,凭借对人类基因的精确定位和功能研究,诸多遗传性疾病的基因密码已被破译。例如,儿童中常见的囊性纤维化(cystic fibrosis)和老年人的阿尔茨海默病(Alzheimer's disease)等疾病的致病基因已被鉴定。沃克斯曼教授致力于在全球范围内搜寻患有遗传性疼痛疾病的家族,这项研究跨越了40年光阴,辗转数

千英里的路程。一个神秘的编码疼痛控制“开关”的分子就隐藏在这些罕见家族的基因里面。

有趣的是,整个故事是由两条交织的主线铺叙而成。针对专业人士的科学叙事部分由一系列寻觅疼痛基因的研究论文组成。这些论文旨在为“从基础到临床”的转化研究提供一个范例,即从基因到神经信号传递分子,再到异常的痛觉神经元,最终揭示导致火烧般剧痛的背后“真凶”——基因突变。这一科学思路可作为人们研究神经病理性疼痛的遗传学模板。故事的另一条主线是研究论文附带的细注部分,诠释了相关研究的意义、背景和方法。对非专业人士而言,阅读这部分内容会无比愉悦。兴趣点是否值得去做,怎样去做,如何展开科学合作,怎样才能孕育科学发现,如何将一种疾病的研究发现与其他疾病的信息相关联,如何将科研成果从实验室的基础研究向临床应用转化,由此,一位勤奋工作、鞠躬尽瘁的科学家形象跃然纸上。让我们通过本书描述的一个个生动故事身临其境地感悟有趣的科研历程吧!

疼痛基因的鉴定与我们息息相关。一旦在患者身上找到了一个“剧痛”真凶,对该基因的研究便会顺理成章地扩展到普通人群。这对三叉神经痛等常见疾病来说具有非同寻常的临床意义,可能关系到每个人。此外,本书所呈现的以基因组学为指导的研究,也是“精准医学”策略的一个经典案例。本书还分享了一种更高效且无成瘾性等不良反应的新型镇痛药的研发思路,有望“防痛于未然”。当然,为使大多数人免受慢性疼痛之苦,我们仍有大量工作要做。值得庆幸的是,我们已经有了坚实的理论基础,这在很大程度上要归功于满怀热情、学术卓越的沃克斯曼教授。

James E. Rothman(詹姆斯·E·罗斯曼)

2013年诺贝尔生理学或医学奖得主

耶鲁大学教授

## 原著前言

本书缘于他人建议，他们建议我把探寻控制人类痛觉基因的历程编写成书。他们都认为此刻该选题正逢其时，只是对目标读者的看法各不相同罢了。例如，有一位同事认为这本书应该写给实习期的内科医生或正在接受培训的科学家，而另一位同事则建议写给对疼痛学感兴趣的普罗大众，还有同事建议我写给科学家和医生。我在咨询同事、图书出版商以及编辑之后，又与麻省理工学院出版社的 Bob Prior 进行了商讨。最后，我决定采取折中的方法，将我的主要研究论文和相关评注结合起来，在更加广阔的背景之下，满足上述不同读者的好奇心。

全球有 2.5 亿多人被慢性疼痛折磨，慢性疼痛也是致残的一个主要原因，其发病率甚至高于癌症、心脏病和糖尿病的总和。遗憾的是，目前可用的止痛药要么疗效甚微，要么仅能部分缓解。目前，为减轻疼痛，许多患者需要通过治疗干预。同时，许多止痛药产生的不良反应会影响人们的生活质量，因而限制了止痛药的广泛应用。人们亟需更高效的新止痛药，促使我们从根本上深入理解疼痛发生、发展的机制。

人体细胞(包括痛觉神经元)主要由蛋白质组成，人类基因组囊括了 20 000 多个基因，决定了这些基本构件的结构蓝图。因此，基因可以告诉我们痛觉神经元是如何工作的，这为新药的研发提供了思路。

这种通过遗传学方法设计药物的途径，有力地推动了他汀类药物的研发。他汀类药物可以调节体内血脂水平，对人体健康意义非凡。事实上，正是对罕见的家族性高胆固醇血症的发现和研究，才促成了药物分子靶标的发现，并最终迎来了新型他汀类药物的面世。由此可知，罕见疾病的遗传性紊乱可以帮助我们更好地认识常见疾病。受他汀类药物案例的启发，“疼痛基因”的发现极有可能提升我们对慢性疼痛及其发展的认知，甚至了解疼痛产生的细节过程，加速更有效的止痛药的研发，且避免新药在中枢神经系统方面的不良反应，例如意识障碍、身体失衡、嗜睡，以及药物成瘾等。

我在本书中提出了一些寻找“疼痛基因”的独特策略。“疼痛基因”是指编码在

疼痛中起关键作用的蛋白分子的基因。在某些家族中,这一基因发生突变,导致正常功能紊乱,引起患者剧痛或无痛。“为什么一名受到神经损伤的士兵会经历致残性剧痛,而另一名受类似损伤的士兵却不会?为什么一位患有糖尿病神经病变的人会经受令人致命的灼烧痛,而另一位患有相同疾病的人则只是感到麻木和刺痛,却没有明显不适?最重要的是,我们能否研发出治疗慢性疼痛患者的新策略?”对于这些问题的强烈好奇心驱动了我对所谓“疼痛基因”的探寻。

本书讲述的故事有两条主线,它们相互交织在一起。其一,有关科学研究的部分通过 11 篇学术论文进行了叙述,它们详细地描述了在寻找疼痛基因和治愈疼痛疾病方面取得的重要进展。其二,这些研究论文附有我的个人见解和陈述,以求对相关研究的意义、原因以及方法的来龙去脉进行诠释。所有评注都旨在揭秘我的研究工作幕后的故事——“科学发现究竟是怎么诞生的?”

本书共分为 4 个部分。第一部分为导论“解析‘上帝的扩音器’”。第二部分为“追寻‘火人’<sup>①</sup>:探索”,其中,前两章介绍了疼痛基因的发现历程,后两章描述了疼痛基因编码的钠离子通道蛋白的精巧与复杂。尽管部分读者可能兴趣索然,但对热衷于事情来龙去脉的读者来说,这几章的内容不容错过。第三部分为“追寻疼痛基因以外:拓宽视野”,向读者展示了如何将罕见病中搜寻疼痛基因的方法应用于其他常见疾病的研究上。最后一部分,“关闭‘上帝的扩音器’:从枪乌贼到临床治疗”<sup>②</sup>,向读者展示了疼痛基因的发现如何转化为疼痛治疗的新方法。

科学论文总不可避免地要使用一些专业术语,在评注中,我尽量避免使用这些专业术语。尽管如此,我还是需要做一些必要的说明。本书的关注点之一是一种被称为红斑肢痛症(erythromelalgia)的罕见疾病,在医学文献中常被称为红痛病(erythermalgia),也有的文献通俗地称之为“火人”综合征(“Man on fire” syndrome)。这种疾病的患者极为罕见,只有极少数医生亲眼见过。然而,医生一旦见过这些患者,就永远不会忘记,因为该病的临床特征实在令人震惊。即使没有任何外界刺激,红斑肢痛症患者也一直在遭受剧痛的折磨。他们描述身上的疼痛像是烫伤的剧痛,犹如身体里被灌满了炽热的岩浆。遗传性红斑肢痛症患者仅约占红斑肢痛症患者的 5%,正是这一小部分患者明显的遗传性,为我们寻找疼痛基因指明了方向。

---

① 这一疾病被称为“遗传性红斑肢痛症”(inherited erythromelalgia)。携带这一致病基因的患者临床表现为极度疼痛,总感觉自己的身体正遭受灼烧。

② 因为动作电位最早是在枪乌贼的巨大轴突上记录得到的,这一实验奠定了现代电生理学的基础,之后几十年有关疼痛等伤害性电信号的传导研究都是基于这项技术,为临床治疗疼痛提供了理论基础。

在本书中, DRG 神经元指的是背根神经节神经元(dorsal root ganglion neuron), 是初级感觉神经元, 位于脊髓外成簇的神经节中, 其外周神经轴突刺激皮肤表面和各种器官。在遗传性红斑肢痛症和其他疼痛疾病中, 背根神经节神经元均起到至关重要的作用, 且属于 Nav1.7(一种痛觉感受所必需的分子)高表达的细胞类型。

疼痛基因的鉴定可谓恰逢其时。疼痛基因在普通疾病中也扮演了重要角色, 所以, 我们在找到红斑肢痛症的决定性基因之后, 对该基因的研究便从罕见的遗传性疾病扩展到普罗大众。对疼痛基因的研究, 或许可能为药物基因组学的进步奠定基础, 有望将新型镇痛药物的研发从“反复试错”模式转变为“一举成功”的新模式, 也可为研发更有效的新止痛药指明方向。

疼痛基因无疑非常重要, 我们为了找到它却大费周折。在临床上, 虽然神经科医生经常收治慢性疼痛患者, 但是他们中的绝大多数从未遇到过患有家族遗传性疼痛疾病的患者。我们从纽黑文市到亚拉巴马州, 到中国, 再到荷兰, 在全球范围内跨越数千千米来搜寻疼痛基因。为寻找疼痛基因, 由北美洲、欧洲和亚洲三大洲的遗传学家、神经生理学家、药理学家、分子和细胞生物学家以及临床医生携手努力, 通力合作。值得一提的是, 患者向研究人员提供了他们的 DNA 以及对疼痛的具体描述, 这也有力地推动了疼痛基因的发现进程。本书讲述的是探索从疼痛基因及蛋白质到功能异常的神经元, 最后到人体以及那些“火人”综合征患者背后的故事。这个故事也告诉我们, 人体蛋白质分子产生疼痛信号的机制不仅仅局限于红斑肢痛症患者的身上, 也广泛存在于我们这些“其他人”的身上。

本书讲述的正是这样一个激动人心的故事。

Stephen G. Waxman (史蒂芬·G.沃克斯曼)

## 致 谢

没有人生活或工作在“真空”中，我当然也不例外。我要深情地感谢我的教师和导师们，包括哈佛大学医学院的 J. David Robertson 教授和 Howard Hermann 教授，伦敦大学医学院的 J. Z. Young 教授，以及我在阿尔伯特·爱因斯坦医学院的导师、神经生理学家 Dominick Purpura 教授和电子显微镜学家 George Pappas 教授。他们以身示教地启迪着我，神经科学不是受限于单一手段的学科，相反，它是多学科的共同使命。在阿尔伯特·爱因斯坦医学院任职的 Michael Bennett 教授是位严谨的电生理学专家，他清晰地记得夏季期间，我在阿尔伯特·爱因斯坦医学院和伍兹霍尔海洋生物实验室学习，Michael Bennett 教授让我对神经轴突方面的研究产生兴趣。作为一名伦敦大学医学院的医学生，我也有幸在“现代疼痛研究之父”Patrick Wall 教授身边工作。Patrick Wall 是疼痛学的奠基人之一，他与 Ronald Melzack 一起提出著名的“闸门控制”学说而闻名于世。那时我是他实验室里唯一的学生，他引领我进入了疼痛奥秘的世界。在担任波士顿市立医院哈佛神经内科住院医师以及哈佛大学医学院教员期间，我荣幸地得到了 Norman Geschwind 教授的亲切指导。我早期在麻省理工学院学习时，富有敏锐创造力的神经科学家 Jerry Lettvin 教授鼓励我学习要跳出传统思维的局限；John Moore 教授是位意志坚定、思维敏锐的生物物理学家，他教会我如何严守科学严谨性，勇敢迈开科学前进的步伐。

近些年，与世界各地精英同行们的互动使我在疼痛基因的研究上得到了强力助推，其中包括与拉德堡德大学的 Joost Drenth 教授、马斯特里赫特大学的 Catharina Faber 和 Ingemar Merkies 教授，以及伦敦大学学院的 John Wood 教授之间卓有成效的合作。作为一个成年人，我从未想过我会有榜样，他们的聪慧已经证明了我的这个想法是错误的。如果没有他们，我对疼痛基因的探寻仍将停留在起步阶段。

对于那些才华横溢、精力充沛的耶鲁大学同事们，我对他们的深切感恩是难以用语言表达的。Jeff Kocsis 完成了对受损轴突的早期研究，表现出在微电极记录

方面的非凡才能。我的挚友兼同事 Sulayman Dib-Hajj 也在解密基因功能方面具有独特天赋,他在搜寻疼痛基因方面贡献良多。细胞生物学家和显微镜学家 Joel Black 的技能也对我们的研究进程起了重要作用,免疫细胞化学因潜在的隐患常令人担忧,但总是能被 Joel 逐个攻克。我的实验室不乏才华出众的离子通道生物学家,包括 Ted Cummins、Tony Rush、Chongyang Han、Jianying Huang、Yang Yang (杨洋)、Mark Estacion、Dmytro Vasylyev、Xiaoyang Cheng 等人,他们对本书中展示的研究工作都至关重要。耶鲁大学精神病学系 Paul Geha 促使我们的研究兴趣推进到脑功能成像领域。Betsy Schulman 是位临床研究的协调员,她在我们研究小组和我们研究对象间起到了不可或缺的桥梁沟通作用。本书描述的科学进步是这些同事们的汗水结晶,这些成果要归功于他们。

医学研究让我们得以了解人体及其工作原理,也促进了理论向临床应用的转化。对此,我荣幸地能与生物制药工业界的 Douglas Krafte、Ruth McKernan、Aoibhinn McDonnell、Richard Butt、Simon Tate、Valerie Morrisett 等才俊们共事。我坚信,学术和生物制药工业的跨界合作必将成就更有效且无成瘾性止痛药的研发。

对疼痛基因的研究始于 1966 年,那时还处于前分子生物学时代。本书编写始于 50 年前的发现史,绝非易事。感谢 Gayla Kanaster 和 Pam Costa 在某些细节方面的补充,感谢 Joost Drenth 和 Al George 的进一步完善。若本书中出现了任何错误或纰漏,都是由于我的疏忽造成的,敬请谅解。

科学研究依赖于基金的支持。对此,我要感谢许多机构、组织和个人。美国退伍军人事务部数十年来对科学研究的一贯支持,不仅惠及无数退伍军人,也惠及数百万普通美国人。弗吉尼亚大学的 Patricia Dorn 和 Audrey Kusiak 一直是我的坚定支持者,并督促我努力工作,在此一并感谢他们两位。我要感谢美国瘫痪退伍军人事务部,它是一个杰出的组织,感谢他们不懈支持对脊髓功能障碍及其导致的疼痛和痉挛的研究,并在我工作的地方建立了研究设施。早些时候,我们在该机构内开展工作,James Pelkey 为一个实验室专攻感觉神经元的研 究提供了专项资金,并强调了发现治愈慢性疼痛路径的重要性。当我们公开要攻克红斑肢痛症时,红斑肢痛症协会提供了早期的资助,该协会的会员也提供了宝贵的建议。Nancy Taylor 基金会、Michelson 基金会和 Kenneth Rainin 基金会也提供了研究资金,促进了本书叙述的各种层面研究工作的开展。Dundas 和 Sandra Flaherty 授予我耶鲁大学教授的职位,他们是我的好朋友,始终是我的动力源泉。

在写这本书时,Matthew Futterman 教我如何提炼故事的重点并清楚地阐述,