



阿片类药物是否穷途末路？*

吴 鸽¹ 林沈嫻² 朱 奇³ 闫 琦^{1△} 冯 艺¹

(¹ 北京大学人民医院麻醉和疼痛医学科, 北京 100044; ² 莆田市第一医院麻醉科, 莆田 351100; ³ 保山市人民医院麻醉科, 保山 678000)

摘 要 阿片类药物是中重度疼痛、急性疼痛的首选药物, 但其非镇痛效应, 特别是呼吸抑制、潜在成瘾性是困扰临床用药安全的重要因素。目前针对镇痛药物的研究演化成了不同的方向: 去阿片化; 应用药物基因组学, 个体化使用阿片类药物; 开发不良反应更小的新型阿片类药物。随着对阿片受体、细胞内信号转导机制的深入研究, 为开发不良反应更小的阿片类药物提供了新的线索。新型阿片类药物研发是近年的热点问题, 本文重点阐述新型阿片类药物发展方向。

关键词 阿片类药物; 镇痛; 不良反应; 阿片新药

阿片类药物是临床常用的镇痛药物, 但其非镇痛效应, 特别是呼吸抑制、潜在药物依赖是困扰临床用药安全的重要因素。阿片类药物多用于急性疼痛, 尤其是围术期疼痛, 其眩晕、镇静作用、胃肠道功能紊乱等, 大大影响手术病人的术后体验和快速康复^[1], 而长期应用可能出现的便秘降低了慢性疼痛病人的生活质量^[2]。阿片类药物能不能被替代? 阿片类药物能不能被优化设计或优化使用? 为明确以上问题, 目前研究演化成了以下不同的方向: 去阿片化; 开发不良反应更小的新型阿片类药物; 应用药物基因组学, 个体化使用阿片类药物。本文将重点阐述新型阿片类药物发展方向。

一、新型阿片类药物研发思路

科学家们一直致力于设计、优化阿片类药物结构, 希望得到不良反应更低、安全性更高而满意度更好的强效镇痛药。开发新型阿片类药物, 则需要研究清楚其镇痛效应以及非镇痛效应发生的机制。

阿片类药物的应用历史悠久, 但人们对其作用靶点的认识却相对滞后。阿片类药物主要通过阿片受体起作用。阿片受体属于 G 蛋白偶联受体 (G protein-coupled receptor, GPCR), 主要可分为 μ 、 κ 、 δ 受体和痛敏肽受体 (nociceptin/orphanin FQ peptide receptor, NOP receptor) 四种亚型。激动不同的阿片受体所产生的生理效应不尽相同。最初的希望是, 以单一阿片受体为目标的超选择性药物可能提供更有有效的镇痛, 而不良反应更少或没有。但随后, 通过对 μ 受体敲除小鼠的研究发现, 这些小鼠的镇痛效应和非镇痛效应同时消失^[3], 这说明阿片类药物

通过激活 μ 受体同时产生镇痛和不良反应, 阿片类药物的镇痛作用不能与不良反应分离, 提示 μ 受体亚型选择性理论的失败。

值得注意的是, 内源性阿片肽及阿片受体不仅存在于中枢神经系统, 也分布于人体外周各器官。阿片受体以及阿片肽在全身的广泛分布, 决定了其可能产生极为复杂的生理作用, 临床医师对于阿片类药物的认识也绝不应仅仅局限于镇痛药。随着对阿片系统在人体的分布、生理功能和相互作用的深入了解, 以及对阿片受体不同的细胞内信号转导通路^[4]的分子机制的详细了解, 为我们打开了新的大门。

二、偏向型 μ 受体激动剂

阿片类药物通过不同的细胞内信号途径产生不同的作用。研究发现, GPCR 激活后, 在其下游除了 G 蛋白依赖型通路外, 还存在另一条由 β -arrestin 介导的信号通路, 不同的配体可以不同程度地激活这两条通路, 甚至只激活其中一条, 这种现象为“偏向性激活”^[4]。令人激动的是, 研究进一步显示, G 蛋白依赖型通路主要介导镇痛镇静, 而 β -arrestin 通路主要介导呼吸抑制、胃肠道功能紊乱、药物耐受等。设计和寻找仅激活 G 蛋白而不激活 β -arrestin 信号通路的激动剂, 称为偏向型 μ 受体激动剂, 代表性药物包括 TRV130 以及 PZM21。TRV130 是最早开始研究的一种 G 蛋白偏向型阿片类药物, 目前 III 期临床试验已结束。TRV130 与吗啡相比, 呼吸抑制减少, 但仍会导致便秘和成瘾倾向^[5]。

PZM21 是由 Manglik 等通过计算机算法对 300 万种合成化合物进行筛选而得, 其对 μ 阿片受体有

* 基金项目: 北京大学医学部专科医师规范化培训研究课题 (2020ZP02); 北京大学人民医院研究与发展基金 (RDE2020-05); 公司及学会资助项目 (2018-Z-17)

[△] 通讯作者 闫琦 yanqi04@163.com



特殊选择性,可强烈激活 G 蛋白依赖型通路而较少激活 β -arrestin 通路。在小鼠模型中,与等剂量的吗啡相比,PZM21 显示出更强的镇痛活性,而其诱导呼吸抑制和成瘾行为明显降低^[6]。而另有动物研究发现^[7],PZM21 可抑制呼吸并诱导类似吗啡的耐受,也就是说,PZM21 在不良反应发生率方面与传统配体相似,令人沮丧。

三、混合阿片受体激动剂

偏向型 μ 受体激动剂研究并不顺利。研究人员将目光重新投向非选择性阿片受体激动剂,希望通过对不同受体进行同时作用来增强镇痛作用和减轻不良反应。

1. μ 受体激动剂/ δ 受体拮抗剂

在敲除 δ 受体基因的动物模型中发现^[8], δ 受体在调节 μ 受体激动剂所致镇痛耐受和依赖方面发挥重要作用。基于该理论,研发出 UF-505,该分子是一种 μ 受体激动剂/ δ 受体拮抗剂,但令人失望的是,在动物实验中,UF-505 在药物耐受方面并未表现出比吗啡更为优越^[9]。

混合阿片受体配体与现有镇痛药相比具有治疗优势,这一假说还有待于临床检验。但已有混合阿片受体配体相关药物被批准用于非镇痛领域的其他适应症。Eluxadoline 是一个主要作用于外周阿片受体的 μ 受体激动剂/ δ 受体拮抗剂,用于治疗肠易激综合征^[10]。阿片在人体作用广泛,我们对其认识也不应仅局限于镇痛药物。

2. μ /NOP 受体双重激动剂

近年来, μ /NOP 受体双重激动剂的研究取得了一些进展。NOP 受体是很特别的一个阿片受体。在啮齿类动物中,NOP 受体对痛觉反应具有独特的调控模式。一方面,在背根神经节以及脊髓水平,NOP 受体主要介导镇痛效应,并且在脊髓水平还与其他阿片受体有协同效应以增强镇痛效果。另一方面,在脊髓上水平,NOP 受体往往产生痛觉过敏而拮抗了其他阿片受体的镇痛效应。但在非人灵长类动物中,不同水平上的 NOP 受体均介导镇痛。它的激活不影响呼吸,也不产生瘙痒^[11]。在研究过程中,应当注意存在物种差异。

μ 受体和 NOP 受体享有共同的信号通路,且二者在疼痛和奖赏通路中均有功能性表达。研究表明,NOP 受体激动剂在神经病理性疼痛的治疗方面具有比经典阿片类药物更广泛的潜力^[12]。

AT-121 是一种新型 μ /NOP 受体激动剂^[13],对 μ 受体和 NOP 受体均具有部分激动活性。在非人灵长类动物中,AT-121 没有引起与阿片类药物相关的

不良反应,如呼吸抑制、痛觉过敏和身体依赖,结果令人兴奋。BU10038 是另一种 μ /NOP 受体激动剂,在非人灵长类动物试验中,取得了与 AT-121 类似的结果^[14]。期待新型 μ /NOP 激动剂在未来可能提供更安全的镇痛作用。

Cebranopadol 也是一种 μ /NOP 受体激动剂,与芬太尼相比,安全治疗窗更大^[15]。最新数据表明,它不仅是一种 μ 受体激动剂,而且具有 G 蛋白偏向型 NOP 受体激动活性^[16]。Dahan 等人在对 12 名男性健康受试者的研究中发现,cebranopadol 会产生缩瞳,镇痛作用,同样也产生呼吸抑制,但其呼吸抑制作用具有封顶效应,在用药后 10 小时内,分钟通气量最低值达每分钟 4.9 L,氧饱和度最低值 96.9%。但更高剂量是否会产生同样的效应有待验证^[15]。目前,已有用于腰痛和慢性癌痛的临床数据^[17],治疗相关不良反应 (treatment-emergent adverse events, TEAEs),服用试验用药后不良反应的发生率在 84.3%~85.7%。

四、外周阿片受体激动剂

激动外周阿片受体可以减轻疼痛和炎症,同时避免激动中枢阿片受体所致的镇静、呼吸抑制、成瘾等不良反应,还能够定向作用于创伤炎症部位^[18],因此“不上头”的外周阿片受体激动剂受到了较多关注。科学家们正致力于研究能够使阿片类药物仅作用于外周受体的方法。

一种方法是研究本身不通过血脑屏障的药物,该研究集中于 κ 受体激动剂^[19],以 asimadoline (EMD 61753) 为代表,但 asimadoline 在镇痛方面表现差强人意,上市后主要用于肠易激综合征^[20]。

再者,可采用纳米载体搭载阿片类药物,纳米载体无法通过血脑屏障,从而达到仅激动外周阿片受体的作用。法国学者^[21]开发出一种装载了亮氨酸脑啡肽 (leu-enkephalin, LENK) 的纳米药物,在动物模型中,该药成功的被血脑屏障阻隔,通过外周阿片受体实现炎症部位的长效止痛。

另外,有学者设计出仅在特定 pH 环境中起作用的阿片受体激动剂,而炎症组织一般为酸性环境。该类药物以 NFEPP 为代表,其 pKa 为 6.8,而芬太尼的 pKa 为 8.43,因此,NFEPP 只有在酸性环境中才会产生镇痛作用。动物实验表明 NFEPP^[22]可靶向作用于外周炎症损伤组织,产生镇痛作用,且在较大镇痛剂量下未出现呼吸抑制、镇静等不良反应。

五、改变中枢分布动力学的阿片受体激动剂

有假说认为 μ 受体激动剂的成瘾作用与其进入中枢的速度有关,但镇痛效果只与中枢暴露水平有



关,那么开发以较低速率穿过血脑屏障的新型阿片受体激动剂,有可能降低成瘾^[23]。

NKTR-181 是一种聚合物-药物偶联物,通过聚乙二醇侧链 (polyethylene glycol, PEG) 来降低 μ 阿片类激动剂穿过血脑屏障的速度,在降低阿片类镇痛药成瘾性和滥用的同时,并具有显著的镇痛效力^[24]。目前,在腰痛和慢性非癌性痛病人中完成 3 期临床试验^[25],其治疗相关不良反应 (TEAEs) 发生率为 72%,最常见的不良反应为便秘 (26%),恶心 (12%)。遗憾的是,目前美国 FDA 并没有通过 NKTR-181 的上市申请。

六、内源性阿片肽降解酶抑制剂

内源性阿片肽存在于与疼痛相关的中枢、外周神经系统以及外周损伤组织中。试验表明在炎性痛和神经病理性疼痛的动物模型中,通过抑制内源性阿片肽降解酶,可以增加疼痛相关部位内源性阿片肽的水平,达到镇痛作用^[26]。

研究较多的是双重脑啡肽降解酶抑制剂 DENK,同时具有抑制氨基肽酶 N (aminopeptidase N, APN) 和中性肽链内切酶 (neutral endopeptidase, NEP) 的作用。机体接受疼痛刺激时,会内生出脑啡肽,以达到“生理性”镇痛。DENK 抑制剂通过在有大量脑啡肽及其降解酶的地方发挥作用,放大“生理性”镇痛,具有一定意义上的定向作用。与吗啡不同的是,在啮齿动物中给予高剂量 DENK 抑制剂,不会导致耐受、镇静、呼吸抑制、呕吐、便秘或依赖^[27]。DENK 是一类药物的总称,其中,PL265 可缓解啮齿动物角膜炎所致的眼痛和炎症^[28],目前已进入临床试验阶段。

七、抑制阿片类药物成瘾作用的新靶点

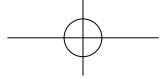
2019 年, Wang 等^[29]发现了 GPR139 蛋白,这是一个意义重大的发现。研究者对线虫基因的 900 多种突变进行测试,以观察是否导致对阿片类药物敏感性的变化,发现 FRPR-13 基因可能有意义。同时,在哺乳动物中也发现了 FRPR-13 的同源基因,该基因编码 GPR139 蛋白。在小鼠中, GPR139 与 μ 受体共表达,可抑制 G 蛋白耦联受体信号转导。缺失 GPR139 的小鼠对吗啡诱导的奖赏和镇痛的敏感性增加。当研究人员给小鼠服用激活 GPR139 的药物时,小鼠表现出更加依赖阿片类药物;相反,抑制、消除 GPR139 则增强了阿片类药物的止痛效果。因此, GPR139 可能是提高阿片类药物安全性的有效靶点。

医学界对阿片类药物的不良反应提出了无与伦比的关注,目前在临床上大力推进多模式镇痛以及

去阿片治疗策略^[30]。虽然阿片类药物面临生存困境,但镇痛仍然是一个未满足的巨大市场。随着科学家对细胞内信号通路的不断深入了解,对阿片受体结构和功能的研究不断深入,相信未来在疼痛治疗方面,“改良后”的阿片类药物会持续的发挥更大的作用。

参 考 文 献

- [1] Simpson JC, Bao X, Agarwala A. Pain management in enhanced recovery after surgery (ERAS) protocols[J]. Clin Colon Rectal Surg, 2019, 32(2):121-128.
- [2] 王稳, 孙莉. 阿片类药物相关性便秘的研究进展 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2016, 22(5):378-382.
- [3] Matthes HW, Maldonado R, Simonin F, *et al.* Loss of morphine-induced analgesia, reward effect and withdrawal symptoms in mice lacking the mu-opioid-receptor gene[J]. Nature, 1996, 383(6603):819-823.
- [4] 聂登云, 吕志刚. 调节阿片受体 MOR 胞内信号转导的分子机制研究进展 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2019, 25(10):725-731.
- [5] Singla NK, Skobieranda F, Soergel DG, *et al.* APOLLO-2: A randomized, placebo and active-controlled phase iii study investigating oliceridine (trv130), a G protein-biased ligand at the μ -opioid receptor, for management of moderate to severe acute pain following abdominoplasty[J]. Pain Pract, 2019, 19(7):715-731.
- [6] Manglik A, Lin H, Aryal DK, *et al.* Structure-based discovery of opioid analgesics with reduced side effects[J]. Nature, 2016, 537(7619):185-190.
- [7] Hill R, Disney A, Conibear A, *et al.* The novel μ -opioid receptor agonist PZM21 depresses respiration and induces tolerance to antinociception[J]. Br J Pharmacol, 2018, 175(13):2653-2661.
- [8] Zhu Y, King MA, Schuller AG, *et al.* Retention of supraspinal delta-like analgesia and loss of morphine tolerance in delta opioid receptor knockout mice[J]. Neuron, 1999, 24(1):243-252.
- [9] Dietis N, Niwa H, Tose R, *et al.* In vitro and in vivo characterization of the bifunctional μ and δ opioid receptor ligand UFP-505[J]. Br J Pharmacol, 2018, 175(14):2881-2896.
- [10] Breslin HJ, Diamond CJ, Kavash RW, *et al.* Identification of a dual δ OR antagonist/ μ OR agonist as a potential therapeutic for diarrhea-predominant Irritable Bowel Syndrome (IBS-d)[J]. Bioorg Med Chem Lett, 2012, 22(14):4869-4872.
- [11] Ko MC, Naughton NN. Antinociceptive effects of nociceptin/orphanin FQ administered intrathecally in monkeys[J]. J Pain, 2009, 10(5):509-516.



- [12] Schröder W, Lambert DG, Ko MC, Koch T. Functional plasticity of the N/OFQ-NOP receptor system determines analgesic properties of NOP receptor agonists[J]. *Br J Pharmacol*, 2014, 171(16):3777-800.
- [13] Ding H, Kiguchi N, Yasuda D, *et al*. A bifunctional nociceptin and mu opioid receptor agonist is analgesic without opioid side effects in nonhuman primates[J]. *Sci Transl Med*, 2018, 10(456):eaar3483.
- [14] Kiguchi N, Ding H, Cami-Kobeci G, *et al*. BU10038 as a safe opioid analgesic with fewer side-effects after systemic and intrathecal administration in primates[J]. *Br J Anaesth*, 2019, 122(6):e146-e156.
- [15] Linz K, Schröder W, Frosch S, Christoph T. Opioid-type respiratory depressant side effects of cebranopadol in rats are limited by its nociceptin/orphanin fq peptide receptor agonist activity[J]. *Anesthesiology*, 2017, 126(4):708-715.
- [16] Rizzi A, Cerlesi MC, Ruzza C, *et al*. Pharmacological characterization of cebranopadol a novel analgesic acting as mixed nociceptin/orphanin FQ and opioid receptor agonist[J]. *Pharmacol Res Perspect*, 2016, 4(4):e00247.
- [17] Koch ED, Kapanadze S, Eerdekens MH, *et al*. Cebranopadol, a novel first-in-class analgesic drug candidate: first experience with cancer-related pain for up to 26 weeks[J]. *J Pain Symptom Manage*, 2019, 58(3):390-399.
- [18] Celik MÖ, Labuz D, Henning K, *et al*. Leukocyte opioid receptors mediate analgesia via Ca^{2+} -regulated release of opioid peptides[J]. *Brain Behav Immun*, 2016, 57:227-242.
- [19] Snyder LM, Chiang MC, Loeza-Alcocer E, *et al*. Kappa opioid receptor distribution and function in primary afferents[J]. *Neuron*, 2018, 99(6):1274-1288.e6.
- [20] Foxx-Orenstein AE. New and emerging therapies for the treatment of irritable bowel syndrome: An update for gastroenterologists[J]. *Therap Adv Gastroenterol*, 2016, 9(3):354-375.
- [21] Feng J, Lepetre-Mouelhi S, Gautier A, *et al*. A new painkiller nanomedicine to bypass the blood-brain barrier and the use of morphine[J]. *Sci Adv*, 2019, 5(2): eaau5148.
- [22] Rodriguez-Gaztelumendi A, Spahn V, Labuz D, *et al*. Analgesic effects of a novel pH-dependent μ -opioid receptor agonist in models of neuropathic and abdominal pain[J]. *Pain*, 2018, 159(11):2277-2284.
- [23] Miyazaki T, Choi IY, Rubas W, *et al*. NKTR-181: A novel mu-opioid analgesic with inherently low abuse potential[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2017, 363(1):104-113.
- [24] Ge X, Henningfield JE, Siddhanti S, *et al*. Human abuse potential of oral nktr-181 in recreational opioid users: A randomized, double-blind, crossover study[J]. *Pain Med*, 2020, 21(2):e114-e126.
- [25] Gudin J, Rauck R, Argoff C, *et al*. Long-term safety and tolerability of nktr-181 in patients with moderate to severe chronic low back pain or chronic noncancer pain: A phase 3 multicenter, open-label, 52-week study (SUMMIT-08 LTS) [J]. *Pain Med*, 2020, 21(7):1347-1356.
- [26] Roques BP, Fournié-Zaluski MC, Wurm M. Inhibiting the breakdown of endogenous opioids and cannabinoids to alleviate pain[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2012, 11(4):292-310.
- [27] Noble F, Turcaud S, Fournié-Zaluski MC, *et al*. Repeated systemic administration of the mixed inhibitor of enkephalin-degrading enzymes, RB101, does not induce either antinociceptive tolerance or cross-tolerance with morphine[J]. *Eur J Pharmacol*, 1992, 223(1):83-89.
- [28] Reaux-Le Goazigo A, Poras H, Ben-Dhaou C, *et al*. Dual enkephalinase inhibitor PL265: A novel topical treatment to alleviate corneal pain and inflammation[J]. *Pain*, 2019, 160(2):307-321.
- [29] Wang D, Stoveken HM, Zucca S, *et al*. Genetic behavioral screen identifies an orphan anti-opioid system[J]. *Science*, 2019, 365(6459):1267-1273.
- [30] 郭云观, 冯艺. 亦敌亦友——术后阿片类药物镇痛研究进展 [J]. *中国疼痛医学杂志*, 2017, 23(10):721-726.