



癌痛治疗中阿片镇痛耐受的研究进展*

武思尹 马 柯[△]

(上海交通大学医学院附属新华医院疼痛医学科, 上海 200000)

摘 要 随着癌症治疗技术的进步, 病人生存期的延长, 越来越多的癌痛病人面临阿片耐受问题。由于阿片耐受机制的复杂性, 临床上尚无广泛使用的针对阿片耐受的药物治疗, 但鉴于其临床需要的迫切性, 关于阿片耐受的治疗研究从未中断过。本文就近期晚期癌痛阿片耐受下的治疗研究进展进行综述, 主要包括大麻素受体及其激动剂、传统麻醉药物的延伸应用及其他治疗方式三个方面, 以寻求阿片耐受下可能的癌痛治疗策略。

关键词 癌痛; 阿片类药物; 镇痛耐受; 研究进展

随着现代外科术式的改进、放化疗的普及、靶向药物的应用, 癌症病人的平均生存期日趋延长, 随之而来的癌痛问题也越来越普遍, 特别是在疾病的晚期, 其发病率估计超过 70%, 导致病人身体和情绪健康状况不佳, 痛苦不堪。相关荟萃分析表明, 疼痛发生率在接受治愈性治疗的病人中为 33%, 在接受抗癌治疗的病人中为 59%, 在转移性、晚期或终末期疾病病人中为 64%^[1]。阿片类药物作为 WHO 推荐的癌痛的三阶梯疗法的主体部分, 一直都是各种癌痛病人的必用药物, 目前, 在中至重度疼痛治疗方面, 还没有优于阿片类的药物。由于其熟悉性、可获得性和较低的成本, 吗啡仍然是各项指南中首选的阿片类药物。

然而, 阿片类药物的不良反应越来越受到重视, 其中, 阿片镇痛耐受尤为重要, 特别对于长期应用阿片类药物的癌痛病人, 镇痛耐受是指, 反复使用导致其镇痛效果的不断下降, 需继续提高剂量才能维持满意的镇痛效果。而剂量的提高又可加大其他不良反应, 如恶心、呕吐、嗜睡、皮肤瘙痒等。阿片药物引起的便秘 (opioid-induced constipation, OIC) 是另一个常见和棘手的不良反应, 其极少产生耐受或只产生较弱的耐受^[2]。OIC 影响着 40%~80% 接受阿片类药物治疗的病人。

尽管在过去的几十年里对吗啡耐受机制进行了广泛的研究, 包括 μ 阿片受体 (Mu opioid receptors, MOR) 适应 (脱敏) 导致细胞膜上功能性 μ 受体减少和包括致炎细胞因子过表达和神经胶质细胞活化在内的神经炎症等, 但针对吗啡耐受的特异性治疗多数仍停留在基础试验或者临床试验的初期阶段^[3,4],

临床上防治阿片镇痛耐受的策略主要还是依赖于经典阿片类药物轮换。由于药物交叉耐受性的存在, 即使运用该策略, 甚至联合使用针对神经病理痛的药物, 部分病人镇痛效果仍然不佳。本文就近期阿片耐受临床治疗研究进展以及常规阿片药物耐受下的其他治疗选择展开综述, 以期为阿片耐受的癌痛病人提供新的治疗思路。

一、大麻素受体及其激动剂

大麻是自然界广泛存在的荨麻目植物, 大麻中含有 60 余种大麻素, 其中最主要且与临床相关的是四氢大麻酚 (tetrahydrocannabinol, THC) 和大麻二酚 (cannabidiol, CBD)。大麻素已被证实具有潜在的辅助镇痛活性, 目前普遍认为人体内至少存在两种类型的大麻素受体, 分别为 CB1 和 CB2 受体, 两者都属于 G 蛋白耦联受体家族成员^[5,6]。四氢大麻酚与 CB 受体有较强的结合力, 产生的作用主要包括镇痛、止吐、刺激食欲以及对精神活动的影响; 大麻二酚与 CB 受体的亲和力则相对较弱, 但是在每个受体上都显示出作为中性拮抗剂的药理效应, 其作用包括抗惊厥、抗氧化, 并且可以降低 THC 引起的焦虑等精神症状。

Zhang 等^[5] 研究发现非镇痛剂量的 CB2 受体激动剂 AM1241 通过鞘内注射的方式与吗啡联合给药可显著抑制大鼠吗啡耐受的发展, 并通过 Western blotting 和实时逆转录聚合酶链反应检测脊髓和 DRG 中 MOR 和 mRNA 的表达, 结果发现两者显著增加, 这表明 CB2 受体激活后可能通过促进神经元上 MOR 的表达, 达到抑制吗啡耐受的效果。在其随后的研究中^[5] 进一步发现随着 AM1241 剂量的改

* 基金项目: 上海市科委科研计划项目 (17411965900)

[△] 通信作者 马柯



变,对急性慢性小鼠的吗啡耐受均有不同程度的抑制作用,并且可以降低纳洛酮诱导的小鼠戒断反应。

虽然加拿大等国家已经批准 THC:CBD 喷雾制剂 (Sativex[®]) 用于恶性肿瘤的镇痛治疗,但阿片耐受下癌痛治疗的临床数据仍然缺乏。Johnson 等^[6]进行了一项为期 2 周的多中心随机对照试验 (randomized controlled trial, RCT), 试验中纳入了 177 例中晚期癌痛并伴有不同程度吗啡耐受的病人,随机分为 THC:CBD 组、THC 组以及安慰剂组进行辅助治疗,最终结果显示,与安慰剂组相比,THC:CBD 组的疼痛评分显著降低,并且强效阿片药物的用量有减少趋势;在其后的随访研究中发现,一些病人在长期使用 THC:CBD 喷雾后,症状相关疼痛得到持续缓解,且不会随着时间的推移增加这种或其他阿片药物的剂量。来自美国的另一项随机对照研究^[7]也发现, Sativex[®] 作为对阿片类药物反应较差的晚期癌痛的辅助治疗具有镇痛效果。

大麻制剂的成瘾性和镇痛不稳定性一直阻碍其广泛应用,但近期的基础和临床试验^[6-8]均表明大麻制剂作为晚期癌痛的辅助治疗,对于减少阿片耐受病人的吗啡用量及提高病人的治疗满意度具有重要意义。

二、传统麻醉药物在晚期癌痛中的应用

临床常见的麻醉药物主要分为全身麻醉药和局部麻醉药两大类。理论上,除了吸入麻醉药因其强大的镇静催眠作用不适合用于常规临床镇痛外,其他具有镇痛效果的麻醉药物都有其潜在价值,特别是近些年随着对传统麻醉药物临床应用研究的不断深入,发现其中的部分药物对晚期阿片耐受的癌痛病人也大有裨益。

1. 氯胺酮

氯胺酮 (ketamine) 是一种 N-甲基-D-天冬氨酸 (N-methyl-D-aspartic acid, NMDA) 受体拮抗剂,最早作为一种解离型麻醉剂应用于临床;自 20 世纪 90 年代以来,低剂量氯胺酮被越来越多的用于治疗中到重度的急性慢性疼痛。

基础实验^[9]表明, NMDA 受体参与阿片样物质诱导的痛觉过敏并促进阿片耐受的发展。陈付强等^[10]对吗啡硬膜外病人自控镇痛 (patient controlled epidural analgesia, PCEA) 辅助氯胺酮 (A 组) 与单纯应用吗啡 PCEA (B 组) 的疗效进行对比,结果显示治疗前后两组疼痛评分有显著性差异, PCA 按压次数和吗啡用量 A 组明显多于 B 组。国外也有许多氯胺酮复合吗啡缓解晚期癌痛的研究报道,给药方式包括口服、皮下注射、静脉输注及硬膜外给药。

但是, Hardy 等^[11]进行的一项 RCT 却否认了皮下注射氯胺酮 (每日 100 mg) 辅助吗啡治疗晚期癌痛的疗效,且这些病人往往表现出更多的不良反应,主要包括眩晕、缺氧和嗜睡,其中有 2 例病人出现了严重的心律失常和心脏骤停,被认为可能与氯胺酮有关。

一项近 20 年内氯胺酮辅助癌痛治疗的荟萃分析显示,尽管有相关临床 RCT 证实了氯胺酮缺乏缓解难治性癌症疼痛的能力,但大量的开放式研究和病例分析表明,辅助氯胺酮对神经性疼痛有显著的缓解作用。由于药物本身容易引起严重的不良事件,氯胺酮临床研究的充分开展受到了限制;另外,给药途径可能也是影响其疗效的重要因素。

2. 利多卡因

利多卡因 (lidocaine) 是临床上最常用的局部麻醉药,其药理作用与非选择性地阻断神经细胞膜上的电压依赖性 Na⁺ 通道有关。除了直接的 Na⁺ 通道阻断外,它还可以阻断 NMDA 受体,动物和临床研究结果表明,它还具有抗痛觉过敏和抗炎的作用。

Sharma 等^[12]证实了静脉注射利多卡因辅助吗啡治疗对阿片耐受癌痛疼痛的益处。两组在基线时的疼痛评分相似,平均疼痛持续时间为 9 个月。与对照组相比,治疗后试验组疼痛评分显著降低,注射利多卡因后到产生最大镇痛效果的平均时间比对照组更短,疼痛缓解的持续时间更长。在试验组不良反应也更常见,主要包括嗜睡、恶心、手足麻木、欣快感和精神改变,但没有因利多卡因引起的严重不良事件,只有 1 名受试者在症状消失后要求停止输液。

一项针对全身应用利多卡因用于治疗成人癌痛的系统评价^[13]证实,在使用阿片药物产生耐受的难治性癌痛病人中,利多卡因效果优于安慰剂。但是,考虑到利多卡因陡峭的剂量——反应曲线,几乎所有全身性利多卡因的治疗都需在密切监测下进行,包括心电监护、肝肾功能、心肌酶谱等的检测,还需在不同时间点测定血清利多卡因的水平,尽管该指标的变化具有一定的滞后性。

虽然全身应用利多卡因用于晚期阿片耐受的癌痛已证实有确切的疗效,但目前尚需要更多的研究来确定给药方案,既能最大限度的提高治疗效果,也能减少相关的护理负担和风险。

三、其他

1. 他喷他多

他喷他多 (tapentadol) 是一种中枢作用的 μ 阿片受体激动剂和去甲肾上腺素再摄取抑制剂,其镇痛作用被认为不弱于羟考酮和吗啡,对神经病理性疼痛的镇痛效果更加突出,且更不易产生镇痛耐受



性和依赖性。其缓释片剂于 2012 年经美国食品药品监督管理局批准上市,用于治疗成人糖尿病周围神经病变引起的相关神经性疼痛,在日本也被批准用于癌痛的治疗。

在一项由姑息治疗医师进行的前瞻性研究^[14]中,123 例病人服用了他喷他多缓释剂,这些病人大多对常规阿片药物产生耐受。在 3 个月的观察结束时,平均疼痛强度显著降低,爆发性癌痛的次数显著减少。一项回顾性研究^[15]观察了 52 例在日本市川总医院接受他喷他多治疗的阿片耐受癌痛病人,其中超过 90% 的神经病理性疼痛或混合性疼痛,以及全部的伤害性疼痛得到减轻,这表明他喷他多的治疗效果可能与病人之前是否接触过阿片类药物无关,这与 Kress 等^[16]的研究结果一致。同时他喷他多还显示出较好的胃肠道耐受性,没有病人因严重的不良事件停用或减少他喷他多的剂量,也没有出现戒断体征。

除了他喷他多独特的镇痛作用外,胃肠道不良反应的有限发生可能是一个巨大的优势。然而,他喷他多的治疗仍然缺乏大样本量的临床数据,且其长期使用的效果和安全性还有待进一步明确。

2. 右美托咪定

右美托咪定(dexmedetomidine)是一种高效的 α_2 -肾上腺素受体激动剂,主要用于辅助围手术期麻醉和机械通气病人的镇静,具有独特的易于唤醒的特点,兼具镇痛作用,且几乎无呼吸抑制,近年来在临床应用中越来越受到重视。

Zhang 等^[17]建立了大鼠吗啡耐受的癌痛模型,试验组大鼠鞘内注射右美托咪定,对照组注射等量的生理盐水,采用 von Frey 细丝和热板法检测大鼠的伤害性感受,同时检测脊髓 MOR 的表达。结果显示,右美托咪定可增强大鼠吗啡镇痛作用,减弱吗啡耐受性,并且试验组大鼠脊髓 MOR 蛋白表达显著上调。国外相关的病例报告提示,右美托咪定辅助吗啡治疗可以控制终末期阿片难治性癌痛,并且能够改善病人因阿片类药物引起的痛觉过敏和谵妄,但在停药后这一效果立即消失。谢广伦等^[18]研究了小剂量右美托咪定复合吗啡静脉病人自控镇痛(patient controlled intravenous analgesia, PCIA)对阿片类药物耐受——口服困难病人癌痛的疗效,结果显示:与对照组比较,试验组 PCIA 3 天及 1 个月的阿片类药物用量显著降低,该研究结果肯定了右美托咪定混合吗啡 PCIA 用于阿片药物耐受癌痛病人的疗效。

右美托咪定相关基础和临床研究肯定了其在缓解阿片耐受,增强阿片药物镇痛作用方面的优势,

虽然其临床应用仍以镇静为主,但其在辅助镇痛、减少术后谵妄和认知功能障碍、脑以及其他器官的保护方面都显示出了未来可期的价值。

3. 韩氏穴位神经刺激仪

在补充和替代医学领域,经皮穴位神经电刺激(teanscutaneous electrical acupoint stimulation, TEAS)是公认的一种有效的镇痛技术,主要通过刺激机体产生内源性阿片肽发挥作用;韩济生团队通过改变刺激频率刺激脑和脊髓同时释放内啡肽和强啡肽,研发了韩氏穴位神经刺激仪(Han's acupoint nerve stimulator, HANS)。Li 等^[19]开展了一项前瞻性研究,该研究纳入了 47 例晚期癌痛存在阿片耐受的病人,对他们进行常规镇痛并辅助 HANS 治疗,结果显示,病人的“最糟糕”和“最轻微”的疼痛强度均有显著的降低,爆发痛的次数也显著减少,但阿片药物的使用剂量并没有明显改变。

HANS 促进内源性镇痛物质释放的特性可能有助于拮抗癌痛病人阿片药物引起的耐受,但是其临床应用尚缺乏强有力的 RCT 证据。

4. 草乌甲素

草乌甲素(bulleyaconitine A, BLA)是一种状态依赖性的钠离子通道阻滞剂,同时可以抑制炎症因子、提高脑内 β -内啡肽水平,主要用于慢性关节及肌肉软组织疼痛的镇痛治疗。Mai 等^[20]发现,口服草乌甲素通过抑制脊髓背角 C 纤维的长程增强作用、蛋白激酶 C- γ 的活性和小胶质细胞、星形胶质细胞的活化抑制吗啡的镇痛耐受。李芳等^[21]证实草乌甲素与吗啡联合用于中晚期癌痛病人的镇痛治疗,可有效降低吗啡用量,提高吗啡镇痛效果,部分抵消阿片耐受的影响。有理由相信,随着研究的不断深入,草乌甲素在癌痛中的应用会越来越普遍。

5. 微创介入

除了以上提到的治疗方法以外,微创介入也是晚期癌痛病人阿片耐受的治疗选择之一,尽管是一种有创治疗,但对于减少阿片药物用量,缓解疼痛往往有着立竿见影的效果,特别是近期越来越多的学者认为应及早开始介入治疗,而不是把这一疗法作为癌痛病人的“最后选择”^[22]。临床常用且安全有效的介入治疗包括神经阻滞术、植入式神经刺激术、鞘内药物输注技术等。

四、总结与展望

癌症病人的疼痛病因往往复杂多变,恶性肿瘤的广泛侵袭浸润、各种放化疗及其他辅助药物的多重刺激、病人精神状态的改变,使得疼痛性质不仅仅与伤害性感受有关,往往还包括神经病理性疼痛,



这可能也是病人表现为阿片耐受的原因之一, 阿片耐受与神经病理性疼痛的关系尚有待进一步研究。

氯胺酮和利多卡因成为现今临床医师晚期癌痛镇痛的选择, 但因其全身应用的不良反应, 还需要更多的循证医学证据来明确这类药物安全有效的使用剂量。虽然大量的基础研究揭示了吗啡耐受的相关机制及针对性治疗的特异性药物^[4], 但距离这些药物的临床应用还有很长一段路要走。期望未来能有更多的新药进入临床研究, 以解决晚期癌痛病人的阿片耐受危机。

利益冲突声明: 作者声明本文无利益冲突。

参 考 文 献

- [1] Ngamkham S, Holden JE, Smith EL. A systematic review: mindfulness intervention for cancer-related pain[J]. Asia Pac J Oncol Nurs, 2019, 6(2):161-169.
- [2] 占煜, 贺小婉, 徐红, 等. 阿片类药物相关便秘的研究及药物治疗进展 [J]. 中国新药与临床杂志, 2016, 35(10):683-689.
- [3] Mark, Hutchinson, Yehuda, *et al.* Exploring the neuro-immunopharmacology of opioids: an integrative review of mechanisms of central immune signaling and their implications for opioid analgesia [J]. Pharmacol Rev, 2011, 63(3):772-810.
- [4] 赵诗雯, 田学悛. 吗啡耐受的形成机制及治疗进展 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2017, 23(3):210-214.
- [5] Zhang M, Dong L, Zou H, *et al.* Effects of cannabinoid type 2 receptor agonist AM1241 on morphine-induced antinociception, acute and chronic tolerance, and dependence in mice[J]. J Pain, 2018, 19(10):1113-1129.
- [6] Johnson J, Burnell-Nugent M, Lossignol D, *et al.* Multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study of the efficacy, safety, and tolerability of THC: CBD extract and THC extract in patients with intractable cancer-related pain[J]. J Pain Symptom Manag, 2010, 39(2):167-79.
- [7] Portenoy R, Ganac-Motan E, Allende S, *et al.* Nabiximols for opioid-treated cancer patients with poorly-controlled chronic pain: a randomized, placebo-controlled, graded-dose trial[J]. J Pain, 2012, 13(5):438-449.
- [8] Zhang M, Wang K, Ma M, *et al.* Low-Dose Cannabinoid Type 2 receptor agonist attenuates tolerance to repeated morphine administration via regulating μ -opioid receptor expression in walker 256 tumor-bearing rats[J]. Anesth Analg, 2016, 122(4):1031-1037.
- [9] Zamanian G, Shayan M, Rahimi N, *et al.* Interaction of morphine tolerance with pentylenetetrazole-induced seizure threshold in mice: the role of NMDA-receptor/NO pathway[J]. Epilepsy Behav, 2020, 112:107343.
- [10] 陈付强, 胡丹, 时飞, 等. 小剂量氯胺酮辅助吗啡硬膜外/皮下自控镇痛用于顽固性中、重度晚期癌痛治疗的临床研究 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2009, 15(4): 214-216.
- [11] Hardy J, Quinn S, Fazekas B, *et al.* Randomized, double-blind, placebo-controlled study to assess the efficacy and toxicity of subcutaneous ketamine in the management of cancer pain[J]. J Clin Oncol, 2012, 30(29):3611-3617.
- [12] Sharma S, Rajagopal MR, Palat G, *et al.* A phase II pilot study to evaluate use of intravenous lidocaine for opioid-refractory pain in cancer patients[J]. J Pain Symptom Manage, 2009, 37(1):85-93.
- [13] Lee JT, Sanderson CR, Xuan W, *et al.* Lidocaine for cancer pain in adults: a systematic review and meta-analysis[J]. J Palliat Med, 2019, 22(3):326-334.
- [14] Schikowski A, Krings D, Schwenke K. Tapentadol prolonged release for severe chronic cancer-related pain: effectiveness, tolerability, and influence on quality of life of the patients[J]. J Pain Res, 2015, 8:1-8.
- [15] Sazuka S, Koitabashi T. Tapentadol is effective in the management of moderate-to-severe cancer-related pain in opioid-naïve and opioid-tolerant patients: a retrospective study[J]. J Anesth, 2020, 34(6):834-840.
- [16] Kress HG, Koch ED, Kosturski H, *et al.* Tapentadol prolonged release for managing moderate to severe, chronic malignant tumor-related pain[J]. Pain Physician, 2014, 17(4):329-343.
- [17] Zhang PY, Bu JL, Wu XH, *et al.* Upregulation of μ -opioid receptor in the rat spinal cord contributes to the $\alpha 2$ -adrenoceptor agonist dexmedetomidine-induced attenuation of chronic morphine tolerance in cancer pain[J]. J Pain Res, 2020, 13:2617-2627.
- [18] 谢广伦, 张卫, 李志刚, 等. 小剂量右美托咪定混合吗啡 PCIA 对阿片类药物耐受-口服困难患者癌痛的疗效 [J]. 中华麻醉学杂志, 2018, 38(8):937-941.
- [19] Li X, Zhu J, Li P, *et al.* A preliminary report on adjuvant analgesic efficacy of HANS in opioid tolerant patients with cancer pain[J]. Chin J Cancer Res, 2014, 26(2):174-182.
- [20] Mai JZ, Liu C, Huang Z, *et al.* Oral application of bulleyaconitine attenuates morphine tolerance in neuropathic rats by inhibiting long-term potentiation at C-fiber synapses and protein kinase C gamma in spinal dorsal horn[J]. Mol Pain, 2020, 16:1744806920917242.
- [21] 李芳, 倪家骧, 武百山, 等. 草乌甲素胶丸辅助硫酸吗啡缓释片治疗中晚期癌痛 [J]. 长春中医药大学学报, 2014, 30(3):460-462.
- [22] Candido KD, Kusper TM, Knezevic NN. New cancer pain treatment options[J]. Curr Pain Headache Rep, 2017, 21(2):12.