

阿片类药物镇痛治疗的困惑—痛觉过敏作用 及其机制研究进展

阿片类药物是临床疼痛治疗的代表性药物，主要用于急、慢性疼痛和癌痛的治疗。它们在镇痛的同时能够产生诸多不良反应，其中痛觉过敏作用因为与其治疗初衷相背，从而削弱了这类药物的临床疗效。阿片类药物痛觉过敏作用(opioids induced hyperalgesia, OIH) 不仅降低了药物的镇痛效果，甚至促进痛觉感知，产生异常疼痛，这种现象已经被大量的临床观察和实验室研究结论所证实。OIH 现象不仅困惑了临床麻醉和镇痛治疗，也更激发了该现象和机制的深入探索，并且产生了许多学说和猜测，本文旨在通过 OIH 现象和机制新近研究进展的介绍，以期进一步深入理解 OIH, 促进临床麻醉和疼痛治疗时更加合理规范的使用阿片类药物，从而达到理想的治疗效果。

一、阿片类药物的痛觉过敏作用

早在二十年前就有OIH的报道，当时研究发现单次大剂量的鞘内注射吗啡能够产生明显的触诱发痛现象^[1]。目前的临床研究和动物实验证实：所有的阿片类药物均能够产生OIH现象。给药方式和途径不影响OIH现象的产生，单次注射、反复多次以及持续慢性给药等多种方式都可以出现OIH现象，鞘内注射，局部给药以及通过静脉途径的系统给药也同样可以诱发OIH出现。

临床考察阿片类药物痛觉过敏作用多通过以下三个方面：反复给药后基础痛阈的降低，吗啡类药物产生的初始和迟发性痛觉过敏，以及突然停药后出现痛觉过敏现象。OIH出现时可以表现为异常疼痛和触诱发痛现象。通过志愿者和动物实验均证实临床常用的阿片类药物如：吗啡、海洛因、芬太尼、苏芬太尼、阿芬太尼、度冷丁、瑞芬太尼等都可以产生OIH现象，但是，OIH的产生与阿片类药物的药代动力学特点关系密切，瑞芬太尼起效迅速，镇痛作用消退也快，但是它产生的痛觉过敏作用也明显强于芬太尼。一般认为阿片类药物的OIH发生与这些药物的大剂量，长时间使用，以及快速改变药物浓度等密切相关。但是极低剂量的阿片类药物同样能够产生OIH现象。研究发现鞘内注射极低剂量的吗啡（1—10ng），就可以使大鼠兴奋，产生痛觉过敏现象，该现象与阿片受体有关，因为

它能够被纳络酮抑制。同样超大剂量的吗啡鞘注（> 100—150 μ g）也可以促使大鼠产生热痛觉过敏和机械性的触诱发痛现象，但是该现象与阿片受体无关，因为它不能够被纳络酮阻断^[2]。

动物实验发现：单次鞘内注射吗啡 5 及 10mg 具有早期 3—5h 的抗伤害感受和其后 1-2 天迟发性痛觉过敏的双向作用，该现象能够解释临床接受鞘内注射芬太尼和局麻药麻醉的剖宫产患者术后吗啡需求量较生理盐水对照组增加 63% 的临床研究结果^[3]。对于实验大鼠，模拟临床给药方式，将芬太尼分次注入动物皮下，可以在给药后第二天产生明显的 OIH 作用，并且持续 5 天^[4]。瑞芬太尼是新型的超短效 μ 阿片受体激动剂，临床研究发现麻醉时使用大剂量的该药物能够产生明显的术后痛觉过敏作用，并且对于志愿者同样具有 OIH 作用^[5, 6]。

在考察 OIH 现象时，需要注意以下与 OIH 密切关系的临床现象：

（一）OIH 和阿片类药物耐受的关系 阿片类药物耐受是指药物的治疗效果降低，而痛觉过敏则是与药物相关的产生促伤害性感受的作用，增加痛觉敏化效应。

从药效学角度考察，耐受是指药物的效能降低，伴随剂量效应曲线的右移，而 OIH 是痛觉敏化的增加，伴随剂量效应曲线的下移。因而临床表现可以和药物耐受相同，均是药物剂量的增加。从作用机制上区分，耐受是指阿片介导的抗伤害性感受通路的脱敏，而 OIH 是指促伤害性感受通路的敏化，这两种现象可能享有共同的分子机制，并且相互协同，OIH 发生时传入神经纤维的敏化同样促使药物的疗效降低，加速痛觉耐受的形成。药物耐受时可以通过增加药物剂量来治疗，但是同样的处理反而会加重 OIH 现象。虽然动物实验可以通过测定痛敏现象和抗伤害感受来区分阿片类药物耐受和 OIH 现象，但是临床实践中很难区分这两种现象^[7, 8]。

（二）OIH 和超前镇痛 超前镇痛的概念曾经一度流行，但是通过定量研究那些采用随机双盲对照的方法来考察超前镇痛的研究结论，并没有发现术前静脉给予阿片类药物能够达到超前镇痛的效果，术前硬膜外腔给予阿片类药物也不能改善患者术后 VAS 评分^[9]。麻醉手术期间采用阿片类药物以期达到超前镇痛目的，但是事与愿违，这些药物痛觉过敏所形成的伤害感受记忆，可能与手术后慢性疼痛的形成有关^[10]。因而采用阿片类药物的超前镇痛方法在理论上可能存在严重

缺陷。而其他一些被证实术前使用能够降低术后镇痛药物消耗量的方法与药物可能与它们抑制这些术中使用阿片类药物产生痛觉过敏的形成机制密切相关。

(三) **OIH和术后疼痛** 阿片类药物的痛觉过敏与术后疼痛之间的具有协同作用关系，它们增强术后痛觉敏化现象^[11]。术中使用的阿片类药物能够促进术后疼痛，并且可能参与了术后慢性疼痛的形成。实验发现术中接受芬太尼，瑞芬太尼皮下注射的切口痛模型小鼠术后痛觉过敏作用较接受生理盐水对照组明显增强。其中瑞芬太尼的作用更加显著。OIH加重术后疼痛的临床现象给术后疼痛治疗提出了挑战。但是目前还没有这方面的系统研究报道。

二、阿片类药物痛觉过敏形成机制研究

在 OIH 机制研究中出现过众多的假说和理论，遗憾的是没有一个能够系统解释所有的 OIH 现象。目前该机制的研究仍然集中在中枢神经系统的伤害性感受传递和调制系统内，并认为下列因素参与了 OIH 的形成机制。

(一) **阿片受体功能改变** 最初研究认为阿片类药物耐受和痛觉过敏的发生均与中枢阿片 μ 受体的下膜和功能变化有关，其中外源性阿片类药物促使神经细胞膜上 μ 受体降低的理论被后来的许多实验现象所否定，因为部分研究发现反复使用阿片类药物后，膜上的 μ 受体并没有减少，并且使用抑制 μ 受体功能的纳络酮能够抑制 OIH 现象，这些都不支持 μ 受体下膜假说。

也有研究认为发生OIH时， μ 受体功能发生了改变，这与G蛋白质性质变化有关， μ 受体是G蛋白偶联受体，通常激活时与抑制性G蛋白（Gi/Go）结合，产生钾离子外流，促进细胞膜超极化，抑制伤害性信号传递，但是 μ 受体同样可以向兴奋性转变，它与兴奋性G蛋白（Gs）结合，产生细胞膜去极化效应，从而促进伤害性信号的传递，该作用也促进了NMDA受体的开放，更加有利于痛觉过敏的发生，研究发现，极低剂量吗啡产生的OIH作用就与 μ 受体兴奋性作用有关^[12, 13]。

(二) **谷氨酸能兴奋性神经递质受体系统活性增强** OIH 机制研究中大多都集中在该领域内。这是因为研究发现阿片类麻醉药物能够促进 NMDA 受体激活。抑制谷氨酸能转运体功能，造成突触间隙谷氨酸的堆积，从而进一步开放 NMDA 受体，促进伤害性信号的传递。

阿片类药物激活NMDA受体可能是通过兴奋 μ 受体的间接作用，也可以通过

促进蛋白激酶C的转位活化以及一氧化氮合成增加从而开放NMDA受体。蛋白激酶C促进NMDA受体亚基磷酸化，从而激活该受体，其中钙依赖的PKC γ 与NMDA受体激活密切相关，通过PKC γ 基因敲除的小鼠研究发现反复给予芬太尼的镇痛作用增强，而其痛觉过敏现象被明显抑制。因此通过该靶点合成药物能够显著增强阿片类药物的镇痛作用，同时降低这些药物的不良反应^[14]。

（三）抑制性神经递质受体系统功能降低 这方面的研究目前并不多见，早先实验发现反复给予阿片类药物后，以GABA能为主的抑制性神经递质受体明显减少，抑制性功能降低。新近的研究预示中枢抑制性受体功能变化可能也参与了OIH机制。决定GABA能抑制性神经细胞功能的主要蛋白是钾氯共转运体（KCC2）和碳酸酐酶（CAVII）活性。其中KCC2功能降低参与了神经病性疼痛机制，在痛觉过敏的分子机制中扮演重要的角色。神经细胞内CAVII参与了阿片依赖和成瘾动物中脑顶盖区神经细胞GABA_A受体从抑制转向兴奋的机制^[15, 16, 17]，鞘内注射碳酸酐酶抑制剂能够削弱大鼠对静脉麻醉药物的痛觉过敏和炎性痛觉过敏反应^[18]，因此研究中枢抑制性神经细胞功能变化与OIH机制的关系将会成为今后阿片类药物痛觉过敏机制研究的热点之一。

（四）内源性抗阿片肽的产生 反复或者持续性给予吗啡时能够提高中枢产生较多的内源性抗阿片肽，其中以强啡肽、胆囊收缩素、降钙素基因相关肽、P物质等为多见。

持续接受吗啡的大鼠后会产生明显的OIH现象，并伴随脊髓内强啡肽水平上调和背角降钙素基因相关肽（GCRP）的含量相应增加，而当脊髓背外侧纤维束毁损后能够阻断这些现象发生，强啡肽的反义寡核苷酸可阻断GCRP的增加，同时鞘内给予强啡肽的非肽片段能够增加GCRP释放^[19]。

胆囊收缩素（CCK）参与了OIH和阿片类药物耐受的中枢机制，微透析研究发现OIH时延髓头端腹内侧核（rostral ventromedial medulla RAM）中的CCK浓度增加，RAM内注射CCK能够促进OIH，CCK2受体阻断剂L265,260能够抑制OIH。提示RVM区域的CCK能够激活中脑的下行易化系统，从而产生OIH以及耐受作用^[20]。

脊髓背角传入神经纤维的速激肽-1（NK-1）受体参与了OIH机制，持续给予吗啡后，大鼠和小鼠均出现痛觉过敏现象，同时伴随NK-1表达增高，SP

释放增加，以及NK-1受体内存吞现象，NK-1受体拮抗剂和其基因敲除的小鼠能够抑制该作用，这提示NK-1受体参与了OIH，这些改变在炎性的痛觉过敏机制中同样能够出现，说明OIH和炎性痛觉过敏可能具有相同的脊髓机制^[21]。

（五）其他 一氧化氮作为细胞内信使参与了痛觉敏化的机制。当小鼠一氧化氮合成酶基因敲除时，瑞芬太尼的OIH作用明显减弱，和野生型比较，瑞芬太尼促进术后切口痛觉过敏的现象在这类小鼠中也相应降低，这提示一氧化氮可能参与了阿片类药物和术后疼痛引起的痛觉敏化机制^[22]。

神经免疫系统也参与了OIH形成机制，阿片类药物耐受和痛觉过敏时脊髓、海马、额叶扣带回区域的星型胶质细胞活性增强，胶质细胞分泌的促炎性细胞因子（IL-1 β ，IL-6，TNF等）活性增加^[23]。

RVM区域内的去甲肾上腺素能受体与OIH形成机制有关，持续给予吗啡的大鼠RVM区域内注入该受体拮抗剂能够抑制痛觉过敏和异常痛觉，研究发现，RVM区域内的二类细胞活性增强可以促进脊髓痛觉传递的敏感性，而这些细胞膜上都表达 $\alpha 1$ 受体，阻断该受体可以抑制这些二类细胞兴奋，从而抑制痛觉过敏形成^[24]。

三、阿片类药物痛觉过敏的治疗

伴随OIH机制研究的进展，OIH治疗手段也日益增多，许多药物都曾被选用，其中研究最多的还是NMDA受体拮抗剂，其他还有一氧化氮合成酶抑制剂、环氧化酶抑制剂，激酶抑制剂，以及钙离子通道阻断剂等等。

在众多NMDA受体拮抗剂中，氯氨酮对于OIH的治疗作用研究最多。许多临床研究和动物实验均发现小剂量的氯氨酮能够抑制吗啡、芬太尼、以及瑞芬太尼产生的痛觉过敏作用，并且部分研究还发现其同时增强这些阿片类药物的镇痛效果。但是也有部分研究并没有发现这些治疗效果。

氧化亚氮是中枢NMDA受体的拮抗剂，它同时能够抑制间断注射芬太尼产生的大鼠痛觉过敏作用，该抑制效应随着氧化亚氮吸入浓度的增加而延长，氧化亚氮还能够降低同时接受芬太尼间断注射和角叉菜碱炎性痛的术后切口疼痛模型大鼠的痛觉过敏现象^[25]。

虽然氯氨酮等NMDA受体拮抗剂能够治疗OIH，但是由于兴奋性谷氨酸受

体在体内广泛分布，阻断这类受体可能会产生许多神经系统不良反应，因而不适合临床麻醉和疼痛治疗。氯氨酮具有循环系统和神经系统的副作用，因此在手术麻醉期间也不能够常规使用氯氨酮来治疗 OIH 的不良反应。

极小剂量的阿片受体拮抗剂被认为能够竞争性拮抗与Gs蛋白偶联的兴奋性阿片受体功能，因而能够增强阿片类药物的镇痛作用，并降低其耐受和OIH的副作用，部分临床研究证实了纳络酮能够减少下腹部手术患者术后 24h 的吗啡消耗量，减少恶心呕吐和皮肤瘙痒的发生，但是也有研究发现纳络酮不能够降低术后吗啡的消耗量^[26]。对于另一类阿片受体拮抗剂纳曲酮的研究发现，其能够抑制海洛因的OIH作用，一种复合极低剂量纳曲酮和羟考酮的新型镇痛药物已经通过了临床 II 期试验观察，被证明能够显著的降低单纯使用阿片类药物所产生的副作用，减少OIH发生，增强镇痛效果^[27]。

钙离子通道拮抗剂对于OIH同样具有治疗作用。研究发现：鞘内给予L型钙离子通道阻断剂一氯硝地平，能够阻断反复鞘内和全身给予吗啡产生的热痛觉过敏和触觉过敏现象，该作用与钙离子通道拮抗剂降低持续吗啡处理后脊髓内兴奋性氨基酸浓度增高有关^[28]。

由于抗阿片类药物的内源性神经肽受体在体内分布数量小，阻断这类受体不会对神经系统产生诸多不良反映，因此这类抗阿片类药物的内源性肽受体拮抗剂能够成为OIH治疗的新型靶点，已有研究发现：脑内注射抗阿片肽NPFF受体拮抗剂（RF9）能够抑制持续给予海洛因大鼠的痛觉过敏现象^[29]。

随着关于中枢抑制性神经细胞功能变化与 OIH 机制关系的研究深入，可以相信针对调节维持抑制性神经细胞的正常功能而发展的治疗策略，将会丰富完善 OIH 临床治疗手段。

目前并没有关于阿片类药物痛觉过敏临床治疗的完整有效方案，这一方面是由于关于 OIH 的形成机制尚未清晰，另一方面是目前临床麻醉和疼痛治疗并没有真正重视 OIH 现象，并且将 OIH 与阿片类药物耐受互相混淆，因此需要在深入探索 OIH 机制的同时，加强临床麻醉手术后疼痛治疗的观察和诊断，合理规范的使用阿片类镇痛药物，同时复合使用其他药物，以期尽可能减少 OIH 的发生，发挥阿片类药物的治疗效果，消除患者不必要的疼痛。

(薛庆生 于布为)

参考文献

- 1 Yaksh TL, Harty GJ, Onofrio BM. High dose of spinal morphine produce a nonopioid receptor-mediated hyperesthesia: clinical and theoretic implications. *Anesthesiology* 1986; 64: 590 –597.
- 2 Angst MS, Clark JD. Opioid-induced hyperalgesia a qualitative systematic review. *Anesthesiology*, 2006, 104: 570-587
- 3 Elstraete Van AC, Sitbon P, Trabold F, et al. A single dose of intrathecal morphine in rats induces long-lasting hyperalgesia: The protective effect of prior administration of ketamine. *Anesth Analg*, 2005, 101:1750-1756
- 4 Celerier E, Rivat C, Jun Y, et al. Long-lasting hyperalgesia induced by fentanyl in rats preventive effect of ketamine. *Anesthesiology*, 2000, 92: 465-472
- 5 Joly V, Richebe P, Guignard B, et al. Remifentanyl-induced postoperative hyperalgesia and its prevention with small-dose ketamine. *Anesthesiology*. 2005; 103: 147-55.
- 6 Hood DD, Curry R, Eisenach JC. Intravenous remifentanyl produces withdrawal hyperalgesia in volunteers with capsaicin-induced hyperalgesia. *Anesth Analg*. 2003, 97: 810-5
- 7 Wilder-Smith OHG, Arendt-Nielsen L. Postoperative hyperalgesia its clinical importance and relevance. *Anesthesiology*, 2006, 104: 601-607
- 8 Mao . J. Opioid-induced abnormal pain sensitivity: implication in clinical opioid therapy. *Pain*, 2002: 213-217
- 9 Moiniche S, Kehlet H, Dahl JB. A qualitative and quantitative systematic review of preemptive analgesia for postoperative pain relief the role of timing of analgesia. *Anesthesiology*, 2002, 96: 725-741
- 10 Eisenach JC. Preemptive hyperalgesia, not analgesia? *Anesthesiology*, 2000; 92: 308–9
- 11 Richebe P, Rivat C, Laulin JP, et al. Ketamine improves the management of exaggerated postoperative pain observed in perioperative fentanyl-treated rats. *Anesthesiology*, 2005; 102:421–428

- 12 Johnston IN, Milligan ED, Wieseler-Frank J, et al. A role for proinflammatory cytokines and fractalkine in analgesia, tolerance, and subsequent pain facilitation induced by chronic intrathecal morphine. *J Neurosci*, 2004, 24: 7353–65
- 13 Simonnet G, Rivat C. Opioid-induced hyperalgesia: abnormal or normal pain? *Neuroreport*, 2003, 14: 452–460
- 14 Celerier E, Simonnet G, Maldonado R. Prevention of fentanyl delayed pronociceptive effects in mice lacking the protein kinase C γ gene. *Neuropharmacology*, 2004, 46: 264–272
- 15 Coull JA, Boudreau D, Bachand K, et al. Trans-synaptic shift in anion gradient in spinal lamina I neurons as a mechanism of neuropathic pain. *Nature*, 2003, 424: 938–942
- 16 Price TJ, Cervero F, Koninck Y. Role of cation-chloride-cotransporters (CCC) in pain and hyperalgesia. *Curr Top Med Chem*, 2005, 5: 547–555
- 17 Laviolette S, Gallegos RA, Henriksen SJ, et al. Opiate state controls bi-directional reward signaling via GABA_A receptors in the ventral tegmental area. *Nature neuroscience*, 2004, 7: 160–169
- 18 Wang B, Samanani N, Roth SH, et al. Spinal carbonic anhydrase contributes to nociceptive reflex enhancement by midazolam, pentobarbital, and propofol. *Anesthesiology*, 2003, 98: 921–927
- 19 Gardell LR, Wang R, Burgess SE, et al. Sustained morphine exposure induces a spinal dynorphin-dependent enhancement of excitatory transmitter release from primary afferent fibers. *Journal of Neuroscience*, 2002, 22: 6747–6755
- 20 Xie JY, Herman DS, Stiller CO, et al. Cholecystinin in rostral ventromedial medulla mediates opioid-induced hyperalgesia and antinociceptive tolerance. *J Neurosci*, 2005, 25: 409–416
- 21 King T, Gardell LR, Wang R, et al. Role of NK-1 neurotransmission in opioid-induced hyperalgesia. *Pain*, 2005, 116: 276–288
- 22 Celerier E, Gonzalez JR, Maldonado R, et al. Opioid-induced hyperalgesia in a murine model of postoperative pain role of nitric oxide generated from the

inducible nitric synthase. *Anesthesiology*, 2006, 104: 546-555

- 23 Deleo JA, Tanga FY, Tawfik VL. Neuroimmune activation and neuroinflammation in chronic pain and opioid tolerance/hyperalgesia. *Neuroscientist*, 2004, 10: 40-52
- 24 Bie B, Fields HL, Williams JT, et al. Roles of α 1- and α 2-adrenoceptors in the nucleus raphe magnus in opioid analgesia and opioid abstinence-induced hyperalgesia. *J of Neuroscience*, 2003, 23: 7950-7957
- 25 Richebe P, Rivat C, Creton C, et al. Nitrous oxide revisited evidence for potent antihyperalgesic properties. *Anesthesiology*, 2005, 103: 845-54
- 26 Habib AS, Gan TJ. Role of analgesic adjuncts in postoperative pain management. *Anesthesiology Clin N Am*, 2005, 23: 85-107
- 27 Chindalore VL, Craven RA, Yu KP, et al. Adding ultralow-dose naltrexone to oxycodone enhances and prolongs analgesia: a randomized, controlled trial of oxytrex. *J of Pain*, 2005, 6: 392-399
- 28 Dogrul A, Bilsky EJ, Ossipov MH, et al. Spinal L-type calcium channel blockade abolishes opioid-induced sensory hypersensitivity and antinociceptive tolerance. *Anesth Analg*, 2005, 101: 1730-1735
- 29 Simonin F, Schmitt M, Laulin JP, et al. RP9, a potent and selective neuropeptide FF receptor antagonist, prevent opioid-induced tolerance associated with hyperalgesia. *PANS*, 2006, 103; 66-471.