

· 综 述 ·

非阿片类药物改善阿片类药物致呼吸抑制研究进展

樊永正^{1,2}, 雍 政¹, 苏瑞斌¹

(1. 军事科学院军事医学研究院毒物药物研究所, 抗毒药物与毒理学国家重点实验室, 神经精神药理学北京市重点实验室, 北京 100850; 2. 联勤保障部队第 991 医院, 湖北 襄阳 441000)

摘要: 阿片类药物通过作用于阿片受体, 激活与受体偶联的 G 蛋白和(或) β -抑制蛋白等信号通路而发挥镇痛和麻醉等效应, 但同时阿片类药物致呼吸抑制(OIRD)则是临床常见的严重问题。目前通常采用阿片受体拮抗剂纳洛酮等改善 OIRD, 但纳洛酮可能会拮抗阿片类药物的镇痛作用, 甚至带来许多不可预知的不良反应。近年来, 使用非阿片类药物直接和(或)间接调节呼吸中枢, 在改善 OIRD 的同时不影响阿片类药物的镇痛已成为一种新的研究思路。本文围绕近年来研究报道较多的 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-恶唑丙酸受体调节剂、5-羟色胺受体激动剂、磷酸二酯酶 4 抑制剂、胶质细胞抑制剂、烟碱乙酰胆碱受体激动剂和钾离子通道阻滞剂等非阿片类药物展开综述。

关键词: 阿片受体; 呼吸抑制; 阿片类药物

中图分类号: R964

文献标志码: A

文章编号: 1000-3002-(2021)02-0132-07

DOI: 10.3867/j.issn.1000-3002.2021.02.008

阿片类药物是使用历史最长的镇痛麻醉药, 包括源于植物罂粟的生物碱如吗啡和可待因, 以及合成或半合成的丁丙诺非和芬太尼等, 其主要是通过激活体内阿片受体发挥镇痛、镇静和呼吸抑制等生理效应。但是此类药物除存在便秘、尿潴留、恶心和镇静等不良反应外, 还可引起呼吸抑制。阿片类药物致呼吸抑制(opioid-induced respiratory depression, OIRD)是可能危及生命的严重不良反应, 尽管目前采用临床监测可以降低术后患者发生呼吸抑制的风险, 但仍有由于阿片过量或滥用致死的报道^[1]。近年来, 随着阿片使用量逐年增加, OIRD 也越来越受到人们的广泛关注。

1 阿片类药物与呼吸抑制

1.1 阿片类药物作用机制

阿片受体属于 G 蛋白偶联受体, 经典阿片受体主要分为 μ 、 κ 、 δ 和孤儿受体, 其内源性配体分别为内啡肽、强啡肽、脑啡肽和孤啡肽。阿片类药物或内源性阿片肽通过激活突触前、后膜上的阿片受体, 促进 G 蛋白 α 亚基从 $\beta\gamma$ 亚基复合物中解离, 游

离后的 α 亚基通过抑制腺苷酸环化酶的活性, 减少细胞内环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)的生成; $\beta\gamma$ 亚基复合物不仅能够抑制 T 型 Ca^{2+} 通道, 防止 Ca^{2+} 内流和神经元去极化, 同时还激活 G 蛋白门控内向整流钾通道(G protein gated inwardly rectifying K channels, GIRK), 促进 K^{+} 外排和超极化, 抑制如 P 物质和乙酰胆碱等神经递质释放, 从而降低神经元兴奋性; 阿片受体也可以通过非 G 蛋白介导途径转导信号, 如 β -抑制蛋白信号通路参与阿片受体脱敏、内化和回收^[2]。目前认为, 阿片类药物产生的镇痛、欣快感和躯体依赖主要由 G 蛋白依赖型信号通路介导, 而 OIRD 等不良反应则可能由 β -抑制蛋白信号通路介导^[3]。

1.2 阿片类药物致呼吸抑制机制

阿片类药物通过多种作用机制激活位于呼吸网络中的阿片受体而抑制呼吸, 表现为高碳酸血症、低氧血症、通气量下降、呼吸频率降低($<8 \text{ min}^{-1}$)和暂停, 甚至导致死亡等效应。目前认为, 呼吸的基本驱动力产生于脑干, 并受皮质及中枢和外周的化学感受器的调控, 基本节奏起源于腹外侧髓质的前包钦格复合体(pre-Böttinger complex), 它在维持呼吸节律形成和呼吸冲动的传导方面发挥着关键作用。延髓和脑桥间存在一个调控呼吸的环路系统, 脑桥背外侧区的脑桥呼吸组(pontine respiratory group)神经元接收迷走神经传入信号, 调节呼吸频率; 延髓背侧呼吸组(dorsal respiratory group)

作者简介: 樊永正, 硕士研究生, 主要从事神经药理学研究,

E-mail: 616219557@qq.com

通讯作者: 苏瑞斌, E-mail: ruibinsu@126.com; 雍 政, E-mail:

yongzhabc@126.com

接收外周信号,并投射至延髓和脊髓神经元;延髓腹侧呼吸组(ventral respiratory group)包含大量兴奋性和抑制性中间神经元,该区域尾侧主要是呼气神经元,其传出神经投射至呼吸道运动神经元,该区域头侧主要是吸气神经元,投射到与吸气相关的神经元。有研究显示,将 μ 受体激动剂 DAMGO 微量注射到吻背侧脑桥(dorsal rostral pons)导致的呼吸抑制主要是由臂旁复合体(parabrachial complex)引起的,微量注射阿片受体拮抗剂纳洛酮到该脑区可改善呼吸抑制;此外,脑桥 Kölliker-Fuse (KF)核团也参与呼吸抑制,向 KF 核团注射 DAMGO 可引起大鼠呼吸频率降低和潮气量减少,该机制是 DAMGO 激活 GIRK 通道而导致 KF 核团中特定细胞群超极化^[4]。位于脑干延髓腹侧区包括蓝斑、小脑顶核和孤束核等的中央化学感受器,可通过感知 pH 变化调控呼吸,阿片类药物可作用于中央化学感受器而抑制高碳酸血症的通气反应,而纳洛酮可拮抗该效应。位于颈总动脉分叉处颈动脉体外周化学感受器上的 I 型球细胞(glomus 细胞)对氧和碳酸敏感,可迅速感知血和脑脊液中 O_2 、 CO_2 和 pH 值的变化而改善呼吸。绝大多数 glomus 细胞可与脑啡肽发生作用,如脑啡肽抑制颈动脉体活动,而拮抗剂纳洛酮能增强颈动脉体活动和低氧通气反应,且已证实人颈动脉体调节低氧通气反应。

有研究证实,大鼠脑室内分别给予 7 种不同阿片类药物会产生不同程度的镇痛和呼吸抑制作用,提示阿片类药物镇痛和 OIRD 存在不同受体亚型作用机制^[5]。给予敲除 μ 受体基因的小鼠吗啡或其他 μ 受体激动剂均未能引起镇痛和呼吸抑制;进一步研究发现, μ_1 和 μ_2 受体可能分别介导镇痛和呼吸抑制,如用选择性 μ_1 受体拮抗剂纳洛酮(naloxonazine)对大鼠进行预处理,可拮抗吗啡引起的镇痛而不影响呼吸^[6];选择性 δ 受体激动剂 DPDPE 可抑制幼大鼠的通气量,如注射 DPDPE 到成年大鼠脑部的呼吸相关区域会降低膈神经活性;选择性 κ 受体激动剂在镇痛剂量对呼吸活动影响较小,如 κ 受体选择性激动剂 U-50488H 对大鼠不产生呼吸抑制,但同时给予 κ 受体激动剂 U-50488H 和 μ 受体激动剂 DAMGO 可以拮抗吗啡致呼吸抑制^[7]。此外, μ 和 δ 受体双功能激动剂 DPI-3290 可表现出中等强度呼吸抑制和很强的镇痛作用^[8]。

2 非阿片类药物改善 OIRD

采用传统阿片受体拮抗剂纳洛酮改善 OIRD,

虽然效果显著,但存在首过效应强、半衰期短、不能有效逆转强效阿片类药物导致的呼吸抑制,较高剂量时会拮抗阿片镇痛,甚至引起一系列急性阿片戒断症状等缺点。近年来,较多研究表明,非阿片类药物可以通过阿片受体以外途径刺激呼吸(表 1),因此并不影响阿片类药物镇痛。

2.1 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-恶唑丙酸(α -amino-3-hydroxyl-5-methyl-4-isoxazole-propionic acid, AMPA)受体调节剂

AMPA 受体是大脑中枢神经系统内亲离子性的谷氨酸(glutamate, Glu)跨膜受体,是由 AMPA 型 Glu 受体亚基 1(Glu receptor AMPA type subunit 1, GluA1)~GluA4 亚基组成的四聚体,当内源性激动剂配体与 AMPA 受体结合后会引发四聚体构象改变,离子通道打开, Na^+ 和 Ca^{2+} 等阳离子内流,引发突触后膜兴奋性突触后电流,介导快速兴奋性突触呈递而刺激呼吸。美国 RespireRx 制药公司研发出一系列苯甲酰胺类 AMPA 受体调节剂,其中 CX546, CX717 和 CX1739 等用于治疗阿尔茨海默病、注意力缺陷多动障碍和认知功能障碍等神经系统疾病,已进入临床 II 期试验阶段^[9]。此外,动物模型和临床研究均显示出良好的抗呼吸抑制活性,且增强镇痛作用。如研究发现, CX546 与吗啡联用可对术后的初生大鼠和成年大鼠产生额外的镇痛作用^[10];在急性大鼠模型中,芬太尼致呼吸抑制可被 CX546 和 CX717 逆转,其中 CX717 能逆转或预防芬太尼致深度呼吸抑制和暂停^[11];口服 CX717 可部分逆转阿芬太尼致人呼吸抑制,但可能会加重疲劳^[12]。噻奈普汀(tianeptine)是一种抗抑郁药和认知增强剂,可使 AMPA 受体磷酸化,诱导神经可塑性,并调节去甲肾上腺素能、多巴胺能和 Glu 能途径。研究发现,噻奈普汀预处理的大鼠可预防吗啡致呼吸抑制,增加大鼠呼吸频率、潮气量和分钟通气量,其效果与 CX546 预处理后的效果相似,且不影响镇痛^[13]。国内学者开发的新型 AMPA 调节剂 LCX001,可增加大鼠呼吸频率和分钟通气量,预防芬太尼致呼吸抑制,且剂量依赖性增加大鼠的镇痛作用^[14],预估临床应用前景较广。目前, CX717、CX1739 和噻奈普汀,可能还有 LCX001 适合人体使用,但目前还未见到有关人体数据的研究报道。此外,AMPA 调节剂有导致健康志愿者发生癫痫的可能^[15],因此安全性和可靠性仍需持续关注研究。

2.2 5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)受体激动剂

5-HT 受体在中枢和外周神经系统均有表达,参

与调节多种生理效应。研究发现,在脑中,5-HT 配体通过与 5-HT_{1A}, 5-HT₇ 和 5-HT_{4A} 受体结合对呼吸功能产生有益的影响。有文献报道,通过激活位于初生或幼龄啮齿动物的前包钦格复合体的 5-HT 受体可对呼吸产生兴奋作用^[16]。选择性 5-HT_{1A} 受体激动剂 8-OH-DPAT 和扎考必利(Zacopride)可以逆转埃托啡致山羊呼吸抑制,而 5-HT_{1A} 受体部分激动剂丁螺环酮和选择性 5-HT_{4A} 受体激动剂 BIMU8 可逆转芬太尼致大鼠呼吸抑制和暂停,且以上 4 种药物均不影响镇痛效果^[17]。但也有文献报道,丁螺环酮^[18]和 5-HT_{4A} 受体激动剂莫沙必利^[19]不能改善阿片致人呼吸抑制,其原因可能一方面是由于试验中激动剂剂量选择过低致其到达作用靶点部位有效浓度不足;另一方面与其激活呼吸中枢 5-HT 受体同时也可能激动对其他靶标产生对抗效应有关,如丁螺环酮可以激动 5-HT_{1A} 受体,但同时也是多巴胺自身受体拮抗剂和多巴胺 D₃ 受体拮抗剂,其作用于多巴胺受体后的效应可能会对抗激动 5-HT_{1A} 受体所产生的呼吸兴奋作用。近期研究还发现,激活位于前包钦格复合体和腹侧呼吸柱的 5-HT_{1A} 受体对呼吸刺激影响甚微^[20],因此 5-HT 受体对呼吸功能的具体影响及调控还需进一步细化研究。

2.3 磷酸二酯酶 4(phosphodiesterase-4, PDE-4) 抑制剂

有研究表明,呼吸抑制是由于阿片类药物降低呼吸相关神经元中 cAMP 含量所致,甲基黄嘌呤类如咖啡因和氨茶碱等的药理作用可能主要源于其对脑干呼吸中枢 PDE-4 受体的阻断,激活细胞内 cAMP-PKA 信号,提升中枢神经系统内 cAMP 含量^[21],刺激呼吸节律形成而兴奋呼吸。咖啡因是具有腺苷拮抗活性的非选择性 PDE 抑制剂,曾被用于治疗鸦片和吗啡中毒,现在仍被用于早产儿的呼吸暂停和慢性阻塞性肺疾病的治疗。早期研究发现,咖啡因可拮抗吗啡及可待因致人呼吸抑制^[22],近期有病例报道,一名 65 岁的老人服用瑞芬太尼后诱发呼吸暂停,随后服用 5 mg 咖啡因恢复了呼吸^[23]。但甲基黄嘌呤类可能存在脱靶效应,会引起冠状动脉血流和心率的改变,增加癫痫发作,高剂量时还会影响早产儿脑干发育和降低缺氧存活率。最近研究发现,选择性 PDE-4 抑制剂罗利普兰可以恢复芬太尼导致的大鼠呼吸抑制而不影响镇痛^[24],但目前还未见到罗利普兰改善 OIRD 的研究报道。

2.4 胶质细胞抑制剂

研究发现,阿片类药物除对阿片类受体起作用外,还可结合并激活胶质细胞上的 Toll 样受体 4

(Toll-like receptor 4, TLR4)/髓样分化 2(myeloid differentiation 2, MD2)复合物。TLR4 是一种免疫模式识别受体,由内源性危险信号和阿片类药物激活,导致小胶质细胞和星形胶质细胞激活,从而释放包括促炎细胞因子和白细胞介素 1 等免疫介质。这些因子通过调节基因转录和翻译,反之影响包括海马、脊髓、背角和腹内侧髓质在内的各种神经元的兴奋性及可塑性。米诺环素(又称二甲胺四环素,一种胶质细胞抑制剂)可剂量依赖性减弱吗啡致大鼠的潮气量、分钟气量、吸气力、呼气力和血氧饱和度的下降,同时显著增强吗啡的镇痛作用^[25],但 Zwicker 等^[26]分别在富含前包钦格复合体的髓质切片、大鼠体内测试了 TLR4 对 ORID 作用,发现芬太尼和 DAMGO 致呼吸抑制无法通过脂多糖(TLR4 拮抗剂)或右旋纳洛酮(TLR4 拮抗剂)改善,但可以被左旋纳洛酮(TLR4 和 μ 受体共同拮抗剂)迅速逆转。推测 TLR4/MD2 通路可能并非胶质细胞里唯一受体激活途径,或米诺环素主要改善潮气量等非呼吸频率,因为胶质细胞抑制剂影响呼吸的区域主要位于调节潮气量的区域,如脑桥呼吸组,相当于臂旁内侧核及其相邻的 KF 核。

2.5 烟碱乙酰胆碱受体激动剂

延髓包括前包钦格复合体呼吸神经元,能够表达烟碱乙酰胆碱受体(nicotinic acetylcholine receptor, NAR)。NAR 由 5 个亚基对称地排列在一个中心孔周围,位于延髓呼吸网络中的 NAR 亚单位是 α_4 , α_7 和 β_2 , 激活受体可以刺激呼吸。Ren 等^[27]研究发现, $\alpha_4\beta_2$ 烟碱乙酰胆碱受体激动剂 A85380, 而不是 α_7 烟碱乙酰胆碱受体激动剂 PNU282987, 能迅速扭转芬太尼致大鼠呼吸抑制及暂停,且协同增加镇痛作用。A85380 的水溶性与纳洛酮相似,半衰期约为 7 h, 而纳洛酮半衰期为 15~30 min; 进一步研究发现, $\alpha_4\beta_2$ 烟碱乙酰胆碱受体部分激动剂伐伦克林(varenicline, 用于戒烟)和替班宁(ABT594, tebanicline, 作为镇痛剂开发)可改善芬太尼致大鼠中至重度呼吸抑制而不影响镇痛,其中替班宁还能协同促进芬太尼镇痛,对抗芬太尼致死剂量或芬太尼与地西洋合用造成的死亡^[28]。上述研究表明,伐伦克林、替班宁和 A85380 可能具有改善 OIRD 的临床应用前景。

2.6 钾离子通道阻滞剂

脑干呼吸中枢受多个位点调节,其中一个位于颈总动脉分叉处颈动脉体外周化学感受器 I 型球细胞的氧敏感 K⁺ 通道。最早用于临床刺激呼吸的 K⁺ 通道阻滞剂是多沙普仑(doxapram), 可阻滞

大鼠颈动脉体上的 K^+ 通道兴奋呼吸中枢, 增加潮气量和呼吸速率。研究表明, 多沙普仑直接激活位于小鼠前包钦格复合体和舌下神经核内神经元 K^+ 通道刺激呼吸^[29], 但由于持续时间较短^[30-31], 且存在头痛、恶心和焦虑等不良反应, 从而较大程度限制了其临床使用。阿米三嗪 (almitrine) 是一种哌嗪衍生物, 可诱导持久的通气刺激, 即使在高氧条件下也可增加对 CO_2 的敏感性, 双侧颈动脉体切除后未观察到上述效应^[32]。阿米三嗪可改善术后患者芬太尼致呼吸抑制而不影响镇痛, 但可能会引起严重周围神经性病变。GAL-021 是阿米三嗪类似物, 结构改进后副作用也得到优化, 它可通过阻滞颈动脉体的大电导钙激活的钾通道 (BK_{Ca} 通道) 刺激呼吸, 与阿米三嗪发挥作用机制类似, 因为大鼠颈动脉窦神经切除明显减弱了通气作用^[33]。GAL-021 可剂量依赖性增加分钟通气量, 从而改善吗啡和芬太尼等致大鼠及人呼吸抑制, 而不影响镇痛^[34]。药理学/药效学模型发现, GAL-021 效用时间很短, 呼吸刺激在 5~10 min 内消失, 且改善呼吸具有上限效应, 不能有效改善阿片类药物致深度呼吸抑制和暂停。

分析原因, 可能是刺激外周化学感受器难以克服起源于中枢网络的严重呼吸抑制^[35]。

2.7 其他

此外, 多巴胺 D_1 受体激动剂二氢哌啶 (dihydrodrexidine)^[36]、促甲状腺激素释放激素及其类似物他替瑞林 (taltirelin)^[37] 和 *N*-甲基-*D*-天冬氨酸受体拮抗剂氯胺酮^[38] 等非阿片类药物也可在不影响阿片镇痛的同时刺激呼吸, 但因不良反应或临床数据不足, 其安全性和有效性还需进一步研究。如氯胺酮可通过提高健康志愿者对 CO_2 通气敏感性而改善瑞芬太尼致呼吸抑制, 但试验中个别志愿者因恶心、呕吐、心动过速、幻觉和焦虑等不良反应而退出。

3 结语

呼吸抑制是阿片类药物的严重并发症, 临床麻醉镇痛中大剂量使用尚可通过呼吸监护及时发现并纠正, 但在治疗急慢性疼痛时并非每例呼吸抑制都能被及时发现, 因此必须引起足够的重视。本文提到的非阿片类药物尽管能在不影响阿片镇痛的

表 1 可改善阿片类药物致呼吸抑制的非阿片类药物

药理作用分类	作用机制	药物或分子	改善呼吸抑制效果	
AMPA 受体调节剂	介导突触后膜兴奋性突触后电流和快速兴奋性突触呈递, 刺激呼吸 ^[11, 13-14]	CX717	增加 <i>f</i> 和呼吸深度 ^[11]	
		噻奈普汀	增加 <i>f</i> , TV 和 MV ^[13]	
		LCX001	增加 <i>f</i> 和 MV ^[14]	
5-HT 受体激动剂	激动位于前包钦格复合体相关受体, 兴奋呼吸 ^[17]	8-OH-DPAT	增加 <i>f</i> 和 pO_2 , 降低 pCO_2 ^[17]	
		扎考必利	增加 <i>f</i> 和 pO_2 , 降低 pCO_2 ^[17]	
磷酸二酯酶 4 抑制剂	激活呼吸中枢 cAMP-PKA 信号通路, 提升神经系统中 cAMP 含量 ^[23-24]	咖啡因	减少呼吸暂停发生率 ^[23]	
		罗利普兰	恢复并延长膈神经吸气放电作用 ^[24]	
胶质细胞抑制剂	通过免疫介质间接影响呼吸中枢各种神经元的兴奋性和可塑性 ^[25]	米诺环素	增加 TV 和 MV ^[25]	
烟碱乙酰胆碱受体激动剂	激活前包钦格复合体相关受体刺激呼吸 ^[27-28]	A85380	增加 <i>f</i> , TV 和 MV ^[27]	
		伐伦克林	增加 <i>f</i> , MV 和 SaO_2 ^[28]	
		替班宁	增加 <i>f</i> , MV 和 SaO_2 ^[28]	
钾离子通道阻滞剂	通过感知血和脑脊液中 O_2 , CO_2 和 pH 的变化调控呼吸 ^[29, 33-34]	多沙普仑	增加 <i>f</i> , MV 和 pO_2 ; 降低 pCO_2 ^[29]	
		GAL-021	增加 MV, TV 和 pO_2 ; 降低 pCO_2 ^[33-34]	
其他	激动多巴胺 D_1 受体 ^[36]	二氢哌啶	逆转膈神经、迷走神经和吸入后球神经元放电 ^[36]	
		作用于中枢神经系统, 通过调节甲状腺功能, 改善呼吸功能 ^[37]	他替瑞林	增加 <i>f</i> 和 TV, 降低 pCO_2 ^[37]
		拮抗 NMDA 受体 ^[38]	氯胺酮	增加对 CO_2 通气的敏感性 ^[38]

AMPA: α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-恶唑丙酸; cAMP: 环磷酸腺苷; PKA: 蛋白激酶 A; NMDA: *N*-甲基-*D*-天冬氨酸; 5-HT: 5-羟色胺; *f*: 呼吸频率; pO_2 : 氧分压; pCO_2 : 二氧化碳分压; SaO_2 : 血氧饱和度; TV: 潮气量; MV: 分钟通气量。

同时改善呼吸抑制,但可能潜在的毒副作用还亟需研究改进,因此在非阿片类药物广泛应用于改善 ORID 临床实践之前,还需大量深入研究。随着对阿片受体结构、胞内作用机制和呼吸机制及靶点等的深入研究及发现,未来有望通过非阿片路径,设计一种作用于脑干呼吸网络的“理想”非阿片类逆转剂,即不受阿片类药物代谢的影响、不干扰阿片类药物镇痛作用、起效迅速、效果持久且无不良反应,促使阿片类药物在临床及非临床领域得到更为广泛、安全和正确应用。

参考文献:

- [1] Lee LA, Caplan RA, Stephens LS, *et al.* Postoperative opioid-induced respiratory depression: a closed claims analysis[J]. *Anesthesiology*, 2015, 122(3): 659-665.
- [2] Siuda ER, Carr R, Rominger DH, *et al.* Biased mu-opioid receptor ligands: a promising new generation of pain therapeutics[J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2017, 32:77-84.
- [3] Violin JD, Crombie AL, Soergel DG, *et al.* Biased ligands at G-protein-coupled receptors: promise and progress[J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2014, 35 (7):308-316.
- [4] Levitt ES, Abdala AP, Paton JF, *et al.* μ Opioid receptor activation hyperpolarizes respiratory-controlling KF neurons and suppresses post-inspiratory drive[J]. *J Physiol*, 2015, 593(19):4453-4469.
- [5] Kuo A, Wyse BD, Meuterms W, *et al.* *In vivo* profiling of seven common opioids for antinociception, constipation and respiratory depression: no two opioids have the same profile[J]. *Br J Pharmacol*, 2015, 172 (2):532-548.
- [6] Ling GS, Spiegel K, Lockhart SH, *et al.* Separation of opioid analgesia from respiratory depression: evidence for different receptor mechanisms[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 1985, 232(1):149-155.
- [7] Dosaka-Akita K, Tortella FC, Holaday JW, *et al.* The kappa opioid agonist U-50,488H antagonizes respiratory effects of mu opioid receptor agonists in conscious rats[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 1993, 264(2): 631-637.
- [8] Gengo PJ, Pettit HO, O'Neill SJ, *et al.* DPI-3290 [(+)-3-((α -R)- α -((2S,5R)-4-allyl-2,5-dimethyl-1-piperazinyl)-3-hydroxybenzyl)-N-(3-fluorophenyl)-N-methylbenzamide]. II. A mixed opioid agonist with potent antinociceptive activity and limited effects on respiratory function[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2003, 307(3):1227-1233.
- [9] Whitehead G, Regan P, Whitcomb DJ, *et al.* Ca^{2+} -permeable AMPA receptor: a new perspective on amyloid-beta mediated pathophysiology of Alzheimer's disease[J]. *Neuropharmacology*, 2017, 112(Pt A): 221-227.
- [10] Sun Y, Liu K, Martinez E, *et al.* AMPAkinases and morphine provide complementary analgesia[J]. *Behav Brain Res*, 2017, 334:1-5.
- [11] Ren J, Ding X, Funk GD, *et al.* Ampakine CX717 protects against fentanyl-induced respiratory depression and lethal apnea in rats[J]. *Anesthesiology*, 2009, 110(6):1364-1370.
- [12] Oertel BG, Felden L, Tran PV, *et al.* Selective antagonism of opioid-induced ventilatory depression by an ampakine molecule in humans without loss of opioid analgesia[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2010, 87 (2): 204-211.
- [13] Cavalla D, Chianelli F, Korsak A, *et al.* Tianeptine prevents respiratory depression without affecting analgesic effect of opiates in conscious rats[J]. *Eur J Pharmacol*, 2015, 761:268-272.
- [14] Dai W, Gao X, Xiao D, *et al.* The impact and mechanism of a novel allosteric AMPA receptor modulator LCX001 on protection against respiratory depression in rodents[J/OL]. *Front Pharmacol*, 2019, 10:105 [2020-12-11]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6389625/pdf/fphar-10-00105.pdf>. DOI: 10.3389/fphar.2019.00105.
- [15] Dempsey SK, Poklis JL, Sweat K, *et al.* Acute toxicity from intravenous use of the tricyclic antidepressant tianeptine[J]. *J Anal Toxicol*, 2017, 41(6):547-550.
- [16] Iovino L, Mutolo D, Cinelli E, *et al.* Breathing stimulation mediated by 5-HT_{1A} and 5-HT₃ receptors within the pre-Bötzing complex of the adult rabbit[J]. *Brain Res*, 2019, 1704:26-39.
- [17] Meyer LC, Fuller A, Mitchell D. Zacopride and 8-OH-DPAT reverse opioid-induced respiratory depression and hypoxia but not catatonic immobilization in goats[J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2006, 290(2):R405-R413.
- [18] Oertel BG, Schneider A, Rohrbacher M, *et al.* The partial 5-hydroxytryptamine_{1A} receptor agonist buspirone does not antagonize morphine-induced respiratory depression in humans[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2007, 81(1):59-68.
- [19] Lötsch J, Skarke C, Schneider A, *et al.* The 5-hydroxytryptamine₄ receptor agonist mosapride does not

- antagonize morphine-induced respiratory depression [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2005, 78(3):278-287.
- [20] Radocaj T, Mustapic S, Prkic I, *et al.* Activation of 5-HT_{1A} receptors in the preBötzing region has little impact on the respiratory pattern[J]. *Respir Physiol Neurobiol*, 2015, 212-214:9-19.
- [21] Mosca EV, Ciechanski P, Roy A, *et al.* Methylxanthine reversal of opioid-induced respiratory depression in the neonatal rat: mechanism and location of action[J]. *Respir Physiol Neurobiol*, 2014, 200:80-89.
- [22] Bellville JW, Escarraga LA, Wallenstein SL, *et al.* Antagonism by caffeine of the respiratory effects of codeine and morphine[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 1962, 136:38-42.
- [23] Sbaraglia F, De Riso M, Riccioni ME, *et al.* Does caffeine improve respiratory rate during remifentanyl target controlled infusion sedation? A case report in endoscopic sedation[J]. *J Opioid Manag*, 2017, 13(2):125-127.
- [24] Kimura S, Yoshiaki O, Akira H. Blockade of phosphodiesterase 4 reverses morphine-induced ventilatory disturbance without loss of analgesia [J]. *Life Sci*, 2015, 127:32-38.
- [25] Hutchinson MR, Northcutt AL, Chao W, *et al.* Mincycline suppresses morphine-induced respiratory depression, suppresses morphine-induced reward, and enhances systemic morphine-induced analgesia [J]. *Brain Behav Immun*, 2008, 22(8):1248-1256.
- [26] Zwicker JD, Zhang Y, Ren J, *et al.* Glial TLR4 signaling does not contribute to opioid-induced depression of respiration[J]. *J Appl Physiol*, 2014, 117(8):857-868.
- [27] Ren J, Ding X, Greer JJ. Activating $\alpha_4\beta_2$ nicotinic acetylcholine receptors alleviates fentanyl-induced respiratory depression in rats[J]. *Anesthesiology*, 2019, 130(6):1017-1031.
- [28] Ren J, Ding X, Greer JJ. Countering opioid-induced respiratory depression in male rats with nicotinic acetylcholine receptor partial agonists varenicline and ABT594[J]. *Anesthesiology*, 2020, 132(5):1197-1211.
- [29] Kruszynski S, Stanaitis K, Brandes J, *et al.* Doxapram stimulates respiratory activity through distinct activation of neurons in the nucleus hypoglossus and the pre-Bötzing complex[J]. *J Neurophysiol*, 2019, 121(4):1102-1110.
- [30] Haji A, Kimura S, Ohi Y. Reversal of morphine-induced respiratory depression by doxapram in anesthetized rats[J]. *Eur J Pharmacol*, 2016, 780:209-215.
- [31] Kim DW, Joo JD, In JH, *et al.* Comparison of the recovery and respiratory effects of aminophylline and doxapram following total intravenous anesthesia with propofol and remifentanyl[J]. *J Clin Anesth*, 2013, 25(3):173-176.
- [32] Backer WD, Vermeire P, Bogaert E, *et al.* Almitrine has no effect on gas exchange after bilateral carotid body resection in severe chronic airflow obstruction [J]. *Bull Eur Physiopathol Respir*, 1985, 21(5):427-432.
- [33] Golder FJ, Dax S, Baby SM, *et al.* Identification and characterization of GAL-021 as a novel breathing control modulator[J]. *Anesthesiology*, 2015, 123(5):1093-1104.
- [34] Dallas ML, Peers C, Golder FJ, *et al.* GAL-021 and GAL-160 are efficacious in rat models of obstructive and central sleep apnea and inhibit BK_{Ca} in isolated rat carotid body glomus cells[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2015, 860:361-370.
- [35] Algera MH, Kamp J, Vander Schrier R, *et al.* Opioid-induced respiratory depression in humans: a review of pharmacokinetic-pharmacodynamic modelling of reversal[J]. *Br J Anaesth*, 2019, 122(6):e168-e179.
- [36] Lalley PM. D₁-dopamine receptor agonists prevent and reverse opiate depression of breathing but not antinociception in the cat[J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2005, 289(1):R45-R51.
- [37] Boghosian JD, Luethy A, Cotten JF. Intravenous and intratracheal thyrotropin releasing hormone and its analog taltirelin reverse opioid-induced respiratory depression in isoflurane anesthetized rats[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2018, 366(1):105-112.
- [38] Jonkman K, Van Rijnsoever E, Olofsen E, *et al.* Esketamine counters opioid-induced respiratory depression[J]. *Br J Anaesth*, 2018, 120(5):1117-1127.

Research progress in improvement of opioid-induced respiratory depression by non-opioid drugs

FAN Yong-zheng^{1,2}, YONG Zheng¹, SU Rui-bin¹

(1. Beijing Key laboratory of Neuropsychopharmacology, State Key Laboratory of Toxicology and Medical Countermeasures, Institute of Pharmacology and Toxicology, Academy of Military Medical Sciences, Beijing 100850, China; 2. the 991th Hospital of Joint Logistic Support Force, Xiangyang 441000, China)

Abstract: Opioid drugs activate G protein and (or) β -arrestin protein signaling pathways by acting on opioid receptors, which can generate analgesia and anesthesia effects, but at the same time, opioid-induced respiratory depression (OIRD) is a common severe clinical problem. Currently, naloxone, an opioid receptor antagonist, is usually used to improve respiratory depression, but naloxone may counteract the analgesic effect and even induce many unpredictable adverse reactions. In recent years, non-opioid drugs have been used to directly or indirectly regulate the respiratory center to improve OIRD without affecting analgesia, which is becoming a new area of research. This paper reviewed such non-opioid drugs as the α -amino-3-hydroxyl-5-methyl-4-isoxazole-propionic acid receptor modulator, 5-hydroxytryptamine receptor agonist, phosphodiesterase-4 inhibitor, glial cell inhibitor, nicotinic acetylcholine receptor agonist, potassium ion channel blocker and other non-opioid drugs that have been much reported in recent years.

Key words: opioid receptor; respiratory depression; opioids

Corresponding author: YONG Zheng, E-mail: yongzhabc@126.com; SU Rui-bin, E-mail: ruibinsu@126.com

(收稿日期: 2020-12-11 接受日期: 2021-01-12)

(本文编辑: 赵楠)