

doi:10.3969/j.issn.1006-9852.2013.05.008

• 综述 •

外周阿片受体研究进展*

詹玲 陈涛[△] 王晶 王成双 王泉

(三峡大学医学院, 宜昌 443002)

摘要 利用阿片类药物治疗各种疼痛已被广泛研究, 但如何避免其产生的副作用依然是疼痛治疗研究中的难点。而外周阿片系统的研究发现为阿片类药物的外周镇痛机制研究开辟了新的领域。选择性在受伤组织中靶向产生阿片肽, 通过基因干预增强阿片肽的合成, 或者通过外周阿片类药物来发挥外周镇痛作用。本文总结近期国内外相关文献主要对外周阿片受体的应用以及基于外周阿片受体发挥镇痛作用的新型药物进行综述。

关键词 外周阿片受体; 外周镇痛; 药物

传统阿片类受体激动剂如吗啡 (Morphine) 以及它的衍生物依然是治疗慢性关节炎、炎症性神经痛、术后痛以及各种癌症引起的中到重度疼痛最有效的药物, 但依然存在全身性应用阿片类镇痛药物的副作用 (如呼吸抑制、药物成瘾、便秘、恶心、意识模糊、耐受等)。随着针对感觉神经元上阿片受体的研究以及含阿片肽的免疫细胞的研究进展, 外周阿片系统调控镇痛通路的相关研究被提上日程, 阿片受体激动剂的应用也日益广泛。在特殊的病理条件下, 内源性外周阿片类物质参与调节炎症痛、电针镇痛、骨癌痛、内脏痛、术后痛及神经痛等多种疼痛。

1. 外周阿片受体

早期研究及生物测定鉴定了中枢神经系统中的 3 种主要类型的阿片受体: μ -、 δ - 和 κ - 受体。阿片受体属于 G 蛋白偶联受体 (G protein-coupled receptor, GPCR) 家族, 而且它们之间的基因显示出 50% ~ 70% 的同源性^[1]。阿片受体表达于中枢和外周神经, 也表达于神经内分泌细胞 (脑垂体、肾上腺)、免疫细胞、外胚层细胞、内皮细胞及角质化生成细胞^[2,3]。功能性阿片肽受体已经在多种外周组织、免疫细胞以及位于突触前的中枢和外周感觉神经末梢中发现^[4]。 μ - 阿片受体广泛分布在脊椎和脊髓神经通路上。近年来, 有学者研究显示, μ -、 δ - 和 κ - 受体也表达于鼠的腹膜的外周神经末梢^[5]。

研究显示: 在体外, δ - 阿片受体 (δ -opioid receptor, DOR) 和 μ - 阿片受体 (μ -opioid receptor, MOR) 是互相联系的。MOR 能够调控 DOR 在细胞表面上的密度以及 DOR 激动剂的镇痛特性, 持续的 MOR 激动剂给药能够增加 DOR 在细胞膜表面上

的募集, 引发 DOR 介导的镇痛效应^[6,7]。但是 MOR 和 DOR 是否表达于同一神经上还不清楚。最近有人提出功能性 DOR 和 MOR 存在于伤害性感受器中的不同群体, 分别表达于肽能纤维和非肽能纤维^[8]。MOR 表达于小的肽能 C 纤维, 而 DOR 优先集中在初级传入神经上中等大小的非肽能纤维和大的有髓神经上; MOR 和 DOR 受体的选择性激动剂在初级感觉神经元上可能针对不同的疼痛模式发挥作用, 在体外将 MOR 和 DOR 的分布隔离开来, 其受体的激活能分别平行抑制机械痛和辐射热痛^[9]。

2. 外周阿片受体的应用

有学者研究踝关节活动性 (ankle joint mobility, AJM) 是否能降低足底切口的术后疼痛的高敏性并探讨其可能的机制; 发现 AJM 能够降低术后疼痛患者的敏感性, 然而这种作用并不能提高含有阿片类物质的白细胞数量, 而是提高阿片受体在感觉神经元上的可用性^[2]。此研究更好地证实了影响内源性疼痛控制的机制, 能够为利用 AJM 联合运动、针灸、经皮神经电刺激等增强内源性镇痛作用的研究开拓新视野。

(1) 外周 DOR 和 MOR 的应用: Beaudry 等在不同的疼痛模型中比较了 DOR 和 MOR 选择性激动剂的作用。在前速激肽原敲除小鼠的脚掌内注射福尔马林和辣椒素诱导痛行为, 这种痛行为部分由 P 物质介导, 其痛行为相比野生型老鼠有明显的减少。对于福尔马林和辣椒素诱导的神经元激活, P 物质释放以及痛行为, 鞘内注射 δ 啡肽 II (DOR 激动剂) 或者 DAMGO (MOR 激动剂) 能减少福尔马林和辣椒素诱导的疼痛, 这种效应可能与腰脊髓浅层上的

* 国家自然科学基金 (81173612)

[△] 通讯作者 chentao@ctgu.edu.cn

c-fos- 阳性神经元有关。而且,神经激肽 1 受体内陷显影显示: DOR 和 MOR 激活通过直接作用于初级感觉纤维来显著减少福尔马林和辣椒素诱导的 P 物质释放^[8]。

在机体正常情况下外周应用阿片受体激动剂没有任何镇痛效果,在炎症或组织损伤时外周阿片受体功能增强^[10]。在中枢神经系统中共同应用 μ - 和 δ - 阿片受体激动剂能够增强其镇痛效果。近期研究显示:在机体正常状态下, δ - 阿片受体激动剂增强 μ - 阿片受体激动剂在外周的作用,而且局部应用 μ - 和 δ - 阿片受体激动剂能够增强外周阿片类物质的镇痛效果^[11]。

(2) 外周 κ - 阿片受体 (κ -opioid receptor, KOR) 的应用及相关机制:位于中枢的 KOR 的激活具有性别二态性的影响^[12],且在中枢神经系统中激活 KOR 的方式和刺激强度等因素可能有助于激活外周 KOR 的性别差异^[12,13];但在持续的炎症痛状态下,激活外周 KOR 是否产生性依赖效应还不清楚。Auh 和 Ro 等人采用 SD 大鼠右后足跖面注射完全弗氏佐剂 (complete Freund's adjuvant, CFA) 引起痛觉过敏,3 天后在大鼠右后足跖面注射三种浓度的 U50488 (特异性 KOR 激动剂);研究结果表明:激活外周 KOR 能明显减轻疼痛和痛觉过敏 KOR 激动剂能有效缓解持续机械性痛觉过敏,且在高剂量的抗痛觉过敏作用下的性别差异更加明显,这一结果在临床疼痛模型中也进一步得到证实^[14]。

在体外, Berg 等在鼠的初级感觉神经元上和鼠的热痛觉过敏模型上分别研究了 KOR 的调控作用。在基础条件下,应用 KOR 激动剂苯乙酰胺盐酸水合物 (U50488) 体外并不能抑制腺苷酸环化酶 (adenylate cyclase, AC) 的激活和降钙素基因相关肽 (calcitonin gene-related peptide, CGRP) 的释放,体内也不能抑制热痛觉过敏。然而,经过 15min 的缓激肽预处理, U50488 能够抑制 AC 的激活, CGRP 的释放以及热痛觉过敏^[15]。

外周激活 KOR 可以抑制炎症痛,而且激活外周 MOR 能够抑制前列腺素 E2 (prostaglandin E2, PGE2) 诱导的进行性痛觉过敏,现有报道激活 KOR 也能够抑制炎症痛觉过敏,其机制可能通过 nNOS/NO 信号通路去刺激 PI3K γ /AKT 信号^[16]。大量研究表明: L- 精氨酸 /NO/cGMP 通路以及钙钾通道都与激活阿片受体的潜在机制有关,而阿片受体系统的镇痛作用可能还涉及到其他的通路。Pacheco Dda 等在研究 Ca^{2+} 激活 Cl^- 通道 (CaCCs) 是否与 μ -、 δ - 和 κ - 阿片受体激活所诱导的外周镇

痛作用有关时发现: DOR 激动剂 SNC80 诱导的外周镇痛作用与 CaCCs 有关,但是与 μ - 和 κ - 阿片受体的激活无关; CaCCs 与 L- 精氨酸 /NO/cGMP 通路是两个独立的但都与阿片镇痛系统有关的通路^[17]。

(3) 作用于外周阿片受体的新型药物:已有多种报道证实华蟾素对癌痛小鼠的癌性疼痛有一定的缓解作用,其机制与提高肿瘤局部病变组织 β - 内啡肽 (β -END) 的含量及 μ - 阿片受体的表达有关,从而促进其相互结合而产生镇痛作用。巩仔鹏等成功使用 H_{22} 小鼠肝癌细胞接种到昆明雌性小鼠后足制备癌痛模型,并通过实验证实华蟾素注射液腹腔注射能够明显升高癌痛小鼠的机械痛及辐射热痛阈值,显著提高癌痛小鼠肿瘤及周围组织匀浆中的 β -END、促肾上腺皮质激素释放因子 (CRF)、阿黑皮素原 (POMC) 和 μ - 阿片受体的含量;且这种作用能被外周阿片受体拮抗剂所消除^[18]。余雪琴等采用多种华蟾素局部给药方式 (包括华蟾素药膏外敷、华蟾素注射液瘤周注射) 与华蟾素注射液腹腔注射进行对比,进一步证实了华蟾素的外周镇痛作用,并探讨其初步镇痛机制,显示华蟾素局部给药能不同程度提高肿瘤病变组织中的 CD3+、CD8+、CD4+ 等细胞蛋白的表达^[19]。

一些非阿片类药物也能激活阿片肽类发挥外周镇痛作用,包括非甾体抗炎药物 α (2)- 肾上腺素激动剂咖啡醇,是一种从咖啡中提炼出来的二萜。Guzzo 等的研究表明:对 Wistar 大鼠后爪进行局部注射咖啡醇具有外周镇痛作用,且纳洛酮能拮抗其作用,而氨肽酶抑制剂可以促进咖啡醇的这种效应。咖啡醇的这种外周镇痛效应可能是由内源性释放阿片类物质来介导^[20]。Tsukasa 等在小鼠脚掌内注射辣椒素,产生短暂的舔或咬的反应,而在其脚掌内注射佛手柑精油 (BEO) 能够剂量性抑制辣椒素引起的感受伤害反应。他们的研究结果显示脚掌内注射 BEO 或沉香醇可能导致内源性阿片肽的释放从而发挥外周镇痛效应,这种 BEO 或者沉香醇诱导的镇痛作用可能是由外周的阿片受体所介导;应用外周阿片受体拮抗剂纳洛酮碘化物可以明显拮抗这种作用,进一步证实其在外周发挥作用^[21]。

近来研究显示:在鼠的外周阿片结合位点上,全身性用药或者中枢性应用美沙酮产生明显的外周镇痛作用。He 等以吗啡为对照,分别对小鼠和大鼠采用多种给药方式 (皮下注射 SC、鞘内注射 IT、脑侧室注射 ICV) 研究美沙酮的外周镇痛作用,结果显示 SC 时吗啡和美沙酮都具有潜在镇痛作用,中枢注射美沙酮显示较弱的中枢镇痛作用,小鼠

IT 和 ICV 时美沙酮的镇痛作用是吗啡的 30 倍；且美沙酮的全身性和中枢性用药均能被纳洛酮碘化物 (NLX-M) 所阻断^[22]。在鼠的辐射热和内脏痛模型中，新型的啡啡衍生物 (HS-731) 通过 SC 和 ICV 注射给药产生内源性镇痛作用，HS-731 不能通过血脑屏障从而通过外周阿片受体介导镇痛作用^[23]。Mahmoud 等之前报道过在鼠的内脏痛模型中，全身性 DAMGO 用药能产生外周性镇痛效应^[24]。类似地，Takasuna 等以吗啡为对照，洛哌丁胺腹腔注射产生镇痛作用，表现出与 DAMGO 一样的特性，洛哌丁胺很难穿过血脑屏障，从而产生外周介导性的镇痛作用^[25]。Shinoda 等进一步研究洛哌丁胺 (腹腔注射) 在鼠的神经痛模型中的抗痛觉过敏作用，并提出洛哌丁胺的外周镇痛作用是由 δ -阿片受体介导的^[26]。Jóice 等提出皮下注射塞来昔布在热痛觉过敏模型中能够大大降低疼痛，其作用优于吲哚美辛，并通过实验证明这种效应是通过外周 μ -、 κ -和 δ -阿片受体介导的^[27]。

3. 肾上腺素系统和阿片系统

肾上腺素系统与阿片系统之间存在密切的联系，肾上腺素系统不仅参与促进阿片肽从免疫细胞中的释放，还参与了阿片受体激动剂介导的外周镇痛的替代机制。

阿片肽的释放可以自然发生^[1]，也可以由多种介质诱导。来源于邻近的交感神经纤维的去甲肾上腺素以肾上腺素受体特异性的方式刺激免疫细胞释放 β -内啡肽^[28]。阿片受体激动剂诱导脊髓及其周边去甲肾上腺素的释放，内源性去甲肾上腺素的释放激活 $\alpha 2$ 肾上腺素受体发挥镇痛作用。这种阿片系统和肾上腺素系统之间的相互作用，可能是阿片受体激动剂介导外周镇痛的替代机制^[29]。Romero 等的研究结果证实： μ -、 δ -和 κ -阿片受体激动剂 DAMGO，SNC80 和布马佐辛发挥的外周镇痛作用能分别被非选择性 $\alpha 2$ 肾上腺素受体拮抗剂、选择性 $\alpha 2C$ 肾上腺素受体拮抗剂所拮抗，阿片类药物诱导的作用还能被非选择性 $\alpha 1$ 肾上腺素受体拮抗剂和非选择性 β 肾上腺素拮抗剂所拮抗^[29]。说明 μ -、 δ -和 κ -阿片受体激动剂可以通过诱导神经末梢释放去甲肾上腺素与其受体相结合而发挥外周镇痛作用。

4. 展望

选择性外周阿片受体激动剂的研究首先在伤害感受性疼痛动物模型、炎性痛模型以及非癌性神经痛动物模型下开展，并逐步拓展至癌性疼痛模型^[30]。阿片类药物的外周镇痛作用已在多种动物实验和细

胞实验中得以证实，但如何将其进一步发展至临床局部应用并达到临床镇痛效果尚需进一步研究。目前关于内源性或外周的阿片外周镇痛机制的研究还比较薄弱，越来越多的国内外学者对阿片外周镇痛机制进行了深入的探索；若能在这方面取得突破性进展，必将对发现有效的外周阿片受体激动剂，增加阿片受体表达或者促进阿片肽的合成有所帮助，以此提高现有阿片类药物的疗效以期通过外周局部给药这一有效的治疗途径避免中枢或全身给药的副作用，为治疗各种急慢性疼痛提供新的方向。

参考文献

- [1] Zöllner C, Mousa SA, Fischer O, et al. Chronic morphine use does not induce peripheral tolerance in a rat model of inflammatory pain. *J Clin Invest*, 2008, 118:1065 ~ 1073.
- [2] Martins DF, Bobinski F, Mazzardo-Martins L, et al. Ankle joint mobilization decreases hypersensitivity by activation of peripheral opioid receptors in a mouse model of postoperative pain. *Pain Med*, 2012, 13:1049 ~ 1058.
- [3] Schramm CL, Honda CN. Co-administration of δ - and μ -opioid receptor agonists promotes peripheral opioid receptor function. *Pain*, 2010, 151:763 ~ 770.
- [4] Mousa SA, Shaqura M, Brendl U, et al. Involvement of the peripheral sensory and sympathetic nervous system in the vascular endothelial expression of ICAM-1 and the recruitment of opioid-containing immune cells to inhibit inflammatory pain. *Brain Behav Immun*, 2010, 24:1310 ~ 1323.
- [5] Labuz D, Mousa SA, Schafer M, et al. Relative contribution peripheral versus central opioid receptors to antinociception. *Brain Res*, 2007, 1160:30 ~ 38.
- [6] Gendron L, Lucido AL, Mennicken F, et al. Morphine and pain-related stimuli enhance cell surface availability of somatic delta-opioid receptors in rat dorsal root ganglia. *J Neurosci*, 2006, 26:953 ~ 962.
- [7] Ma J, Zhang Y, Kalyuzhny AE, et al. Emergence of functional delta-opioid receptors induced by long-term treatment with morphine. *Mol Pharmacol*, 2006, 69:1137 ~ 1145.
- [8] Beaudry H, Dubois D, Gendron L. Activation of spinal μ - and delta-opioid receptors potently inhibits substance P release induced by peripheral noxious stimuli. *J Neurosci*, 2011, 31:13068 ~ 13077.

- [9] Scherrer G, Imamachi N, Cao YQ, et al. Dissociation of the opioid receptor mechanisms that control mechanical and heat pain. *Cell*, 2009, 137:1148 ~ 1159.
- [10] Persson T, Calafat J, Janssen H, et al. Specific granules of human eosinophils have lysosomal characteristics: presence of lysosome-associated membrane proteins and acidification upon cellular activation. *Biochem Biophys Res Commun*, 2002, 291:844 ~ 854.
- [11] Przewlocki R, Przewlecka B. Opioids in chronic pain. *Eur J Pharmacol*, 2001, 429:1 ~ 3.
- [12] Craft RM, Mogil JS, Aloisi AM. Sex differences in pain and analgesia : the role of gonadal hormones. *Eur J Pain*, 2004, 8:397 ~ 411.
- [13] Gear RW, Miaskowski C, Gordon NC, et al. Kappa-opioids produce significantly greater analgesia in women than in men. *Nat Med*, 1996, 2:1248 ~ 1250.
- [14] Auh QS, Ro JY. Effects of peripheral κ opioid receptor activation on inflammatory mechanical hyperalgesia in male and female rats. *Neurosci Lett*, 2012, 524:111 ~ 115.
- [15] Berg KA, Rowan MP, Sanchez TA, et al. Regulation of κ -opioid receptor signaling in peripheral sensory neurons in vitro and in vivo. *J Pharmacol Exp Ther*, 2011, 338:92 ~ 99.
- [16] Cunha TM, Souza GR, Domingues AC, et al. Stimulation of peripheral kappa opioid receptors inhibits inflammatory hyperalgesia via activation of the PI3K γ /AKT/nNOS/NO signaling pathway. *Mol Pain*, 2012, 8:10.
- [17] Pacheco DF, Pacheco CM, Duarte ID. Peripheral antinociception induced by δ -opioid receptors activation, but not μ - or κ -, is mediated by Ca²⁺-activated Cl⁻ channels. *Eur J Pharmacol*, 2012, 674:255 ~ 259.
- [18] 巩仔鹏. 从 β -内啡肽的表达探讨华蟾素治疗癌痛的外周机制研究. 三峡大学硕士研究生论文, 2011.
- [19] 余学琴. 局部给予华蟾素对 H22 足部荷瘤小鼠癌痛行为的影响及其外周机制研究. 三峡大学硕士研究生论文, 2012.
- [20] Guzzo LS, Perez AC, Romero TR, et al., Cafestol, a coffee-specific diterpene, induces peripheral antinociception mediated by endogenous opioid peptides. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2012, 39:412 ~ 416.
- [21] Sakurada T, Mizoguchi H, Kuwahata H, et al. Intraplantar injection of bergamot essential oil induces peripheral antinociception mediated by opioid mechanism. *Pharmacol Biochem Behav*, 2011, 97: 436 ~ 443.
- [22] He L, Kim J, Ou C, et al. Methadone antinociception is dependent on peripheral opioid receptors. *J Pain*, 2009, 10:369 ~ 379.
- [23] Al-Khrasani M, Spetea M, Friedmann T. et al. DAMGO and 6 β -glycine substituted 14-O-methyloxymorphone but not morphine show peripheral, preemptive antinociception after systemic administration in a mouse visceral pain model and high intrinsic efficacy in the isolated rat vas deferens. *Brain Res Bull*, 2007, 74:369 ~ 375.
- [24] Al-Khrasani M, Lackó E, Riba P, et al. The central versus peripheral antinociceptive effects of μ -opioid receptor agonists in the new model of rat visceral pain. *Brain Brain Res Bull*, 2012, 87:238 ~ 243.
- [25] Takasuna M, Negus SS, DeCosta BR, et al. Opioid pharmacology of the antinociceptive effects of loperamide in mice. *Behav Pharmacol*, 1994, 5:189 ~ 195.
- [26] Shinoda K, Hrubby VJ, Porreca F. Antihyperalgesic effects of loperamide in a model of rat neuropathic pain are mediated by peripheral delta-opioid receptors. *Neurosci Lett*, 2007, 411:143 ~ 146.
- [27] Correa JD, Paiva-Lima P, Rezende RM, et al. Peripheral receptors mediate the hypoalgesic effect of celecoxib in a rat model of thermal hyperalgesia. *Life Sci*, 2010, 86:951 ~ 956.
- [28] Mousa SA, Shakibaei M, Sitte N, et al. Subcellular pathways of beta-endorphin synthesis, processing, and release from immunocytes inflammatory pain. *Endocrinology*, 2004, 145:1331 ~ 1341.
- [29] Romero TR, Guzzo LS, Duarte ID, et al. Mu, delta, and kappa opioid receptor agonists induce peripheral antinociception by activation of endogenous noradrenergic system. *J Neurosci Res*, 2012, 90:1654 ~ 1661.
- [30] 李小梅, 董艳娟, 赵雪卿, 等. 神经病理性疼痛外周阿片受体研究进展. *中国疼痛医学杂志*, 2011, 17: 466.