

Research Progress of Opioid Receptor Antagonist Used in Clinic

Qiao Wang^{1,2}, Lang Shu^{1,2}, Ming Liu³, Kaiyuan Shao², Wenxiang Hu^{1,2,3*}

¹School of Chemical Engineering & Pharmacy, Wuhan Institute of Technology, Wuhan Hubei

²Beijing Excalibur Space Military Academy of Medical Sciences, Beijing

³School of Life Sciences, Capital Normal University, Beijing

Email: [*huwx66@163.com](mailto:huwx66@163.com)

Received: Jan. 23rd, 2015; accepted: Feb. 4th, 2015; published: Feb. 10th, 2015

Copyright © 2015 by authors and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

Abstract

Opioid receptor antagonists are a class of specifically drugs for antagonizing the opioid on opioid receptors, thereby reducing or reversing the analgesic activity of narcotic agonists. Antagonists can also eliminate breathing suppression, gastrointestinal disorders and other side effects caused by the use of the agonist. Antagonists are used in clinic as side effects and coma antidote arising from excessive usage of analgesic. This paper summarizes several common clinical types of opioid receptor antagonists and clinical applications. In recent years, antagonists have achieved greater development, but there are still some deficiencies; further research of opioid receptor antagonists is needed to get more competitive, safer and simpler novel μ opioid receptor-specific antagonist, for better use in clinical treatment.

Keywords

Opioid Receptor, General Opioid Receptor Antagonist, Peripheral Opioid Receptor Antagonist

临床用阿片受体拮抗剂研究进展

王 乔^{1,2}, 舒 浪^{1,2}, 刘 明³, 邵开元², 胡文祥^{1,2,3*}

¹武汉工程大学化工与制药学院, 湖北 武汉

²北京神剑天军医学科学院, 北京

³首都师范大学生命科学学院, 北京

*通讯作者。

Email: [*huwx66@163.com](mailto:huwx66@163.com)

收稿日期: 2015年1月23日; 录用日期: 2015年2月4日; 发布日期: 2015年2月10日

摘要

阿片受体拮抗剂是一类特异性地拮抗阿片类激动剂的药物,能与激动剂竞争性地作用于阿片受体,从而降低或逆转激动剂的麻醉镇痛活性,并能消除因激动剂的使用所引起的呼吸抑制、胃肠功能紊乱等副作用。拮抗剂在临床上常作为镇痛药用量过度而产生的昏迷及副作用的解药。本论文主要综述了临床上常见的几种阿片受体拮抗剂的类型及临床应用,近年来,拮抗剂的应用取得较大发展,但仍存在一些不足,需进一步开展阿片受体拮抗剂的研究,以获得竞争性更强、副作用小,安全性高、合成工艺简单的专一性新型 μ 阿片受体拮抗剂,更好的应用于临床治疗。

关键词

阿片受体, 一般阿片受体拮抗剂, 外周阿片受体拮抗剂

1. 引言

阿片(opium)作为常见阿片类物质的代表,其使用已有几千年的历史,在临床上具有重大的实用价值。19世纪初, Sertruner 首次从阿片中提取分离到吗啡[1],此后,1817年,被证实为生物碱,英国人 J. M. Gulland 和 R. Robinson [2]于1925年确定了其化学结构,1952年 Gates 和 Tschudi [3]完成了其化学全合成工作,是麻醉镇痛学上的一个开创性事件。吗啡属于外源性阿片类物质,能与阿片受体作用发挥镇痛作用,其具有与内源性阿片肽类似的作用,但起效更快、作用更强。阿片受体属 G 蛋白偶联受体,具有 7 个跨膜结构域、胞外氮末端和胞内碳末端尾部。目前已成功发现并克隆出多种亚型的阿片受体[4]-[12],尤其在 2012 年, Manglik 等 [13]描述了 μ 型阿片受体的晶体结构,阿片受体的研究取得较大发展。吗啡等阿片类镇痛药广泛应用于外科临床手术及癌症引发的疼痛等治疗上,其镇痛作用通过与中枢阿片受体和外周阿片受体作用而实现,但经常带来一些副作用,如呼吸抑制、便秘、胃肠功能紊乱等不良反应,因而,开发出可消除阿片类镇痛药副作用的受体拮抗剂是很有必要的,并具有很大的应用前景。

阿片受体拮抗剂则是一类与阿片类结构相似的化合物,但其本身对阿片受体并无激动效应,而能拮抗阿片类镇痛药,移除与受体结合的阿片类镇痛药物或与镇痛药竞争性的结合,并消除一些阿片类镇痛药使用引起的胃肠功能紊乱、呼吸抑制等副作用。由于阿片受体不仅存在于中枢神经系统(脑和脊髓),而且广泛存在于外周神经等部位,阿片受体拮抗剂也主要分为两种类型:一般阿片受体拮抗剂和外周阿片受体拮抗剂。一般阿片受体拮抗剂对中枢和外周阿片受体均有作用,在拮抗阿片药物外周作用的同时,也减弱了中枢镇痛作用,主要包括纳洛酮、纳曲酮和纳美芬等;而外周阿片受体拮抗剂仅与外周阿片受体结合,与中枢阿片受体几乎不结合,可以拮抗阿片药物的外周作用,但不减弱阿片药物的中枢镇痛效应,主要包括甲基纳曲酮和 Alvimopan (爱维莫潘)。本论文将主要对几种临床上常见的阿片受体拮抗剂类型及应用进行综述。

2. 一般阿片受体拮抗剂

2.1. 纳洛酮(Naloxone)

纳洛酮,又名 N-烯丙去甲羟基吗啡酮,为氧吗啡酮的衍生物,于 1960 年成功合成,是第一个人工

合成的纯的阿片受体拮抗剂[14], 标志了阿片分子药理学上一个显著地进步。2007年, 郑优丽等[15]提出改进的纳洛酮合成方案, 比原文献报道总收率约高 20%, 见图 1。纳洛酮对亚型选择性不强, 为非特异性的竞争性拮抗剂, 无激动活性, 是 μ 、 δ 、 κ 型阿片受体阻滞剂药[16], 在治疗麻醉剂过量、休克、酒精中毒等方面疗效确切, 不良反应少, 临床应用广泛, 但由于该药口服吸收差, 半衰期较短, 目前临床可供选择的制剂较少, 仅有注射液、舌下片等。Blumberg 等[17]于 1961 年报道纳洛酮能拮抗激动剂羟二氢吗啡酮所导致的镇痛及呼吸抑制作用。

近年来, 随着对其药理研究的不断深入, 纳洛酮在临床抢救、治疗应用范围逐渐广泛。在休克治疗上, 许喜生等[18]使用较大剂量的纳洛酮治疗大面积烧伤并低血容量性休克取得较好的效果; 在各种急性中毒解救中, 林时辉等[19]将纳洛酮联合醒脑静抢救急性重度酒精中毒取得良好的效果, 许玉霞等[20]将纳洛酮用于治疗 30 例重症镇静催眠药中毒患者中, 结果全部患者苏醒。并且纳洛酮辅助治疗重症镇静催眠药中毒有明显优越性; 在中枢神经系统的应用上, 孙彦辉等[21]通过大鼠急性颅脑损伤实验研究证实, 纳洛酮可降低大鼠颅脑损伤后的脑水肿, 并对大鼠的神经功能的恢复有明显促进作用, 且在一定范围内随剂量的增加效果明显等等。

2.2. 纳曲酮(Naltrexone)

纳曲酮其化学结构与纳洛酮相似, 只是 N 上烯丙基被环丙甲基取代。纳曲酮是非选择性阿片受体拮抗剂, 由 N-环丙甲基代替纳洛酮的烯丙基得到, 对 μ 、 δ 、 κ 型阿片受体均有阻断作用, 常用于治疗阿片类药物依赖、瘙痒及酒精和尼古丁成瘾等。

纳曲酮药理作用与纳洛酮相似, 均为纯的阿片受体拮抗剂能明显减弱或完全阻断阿片受体, 对 3 种阿片受体(μ 、 δ 、 σ)均有阻断作用, 甚至反转由静脉注射阿片药物所产生的作用, 对中枢和外周阿片受体均有效。

纳曲酮口服后吸收迅速, 生物利用度高, 在肝脏中代谢, 生物转化途径主要是还原后与葡萄糖醛酸结合生成主要的活性代谢产物是 6- β -纳曲醇(6- β -naltrexol), 其药理作用也是阻断阿片受体。纳曲酮及其代谢物主要经肾脏排出, 能发生肝肠循环。纳曲酮口服后消除半衰期长于纳洛酮[22]。

纳曲酮作为乙醇依赖的辅助治疗药物的新适应证于 1994 年由美国食品与药品管理局(US Food and Drug Administration, FDA)批准开始使用。纳曲酮用于酒精依赖的治疗可以从较低剂量(10~25 mg/d)起, 采取递增给药方案, 逐步增加到 50 mg/d, 可以为多数患者所耐受。治疗期间不良反应少, 主要为恶心、

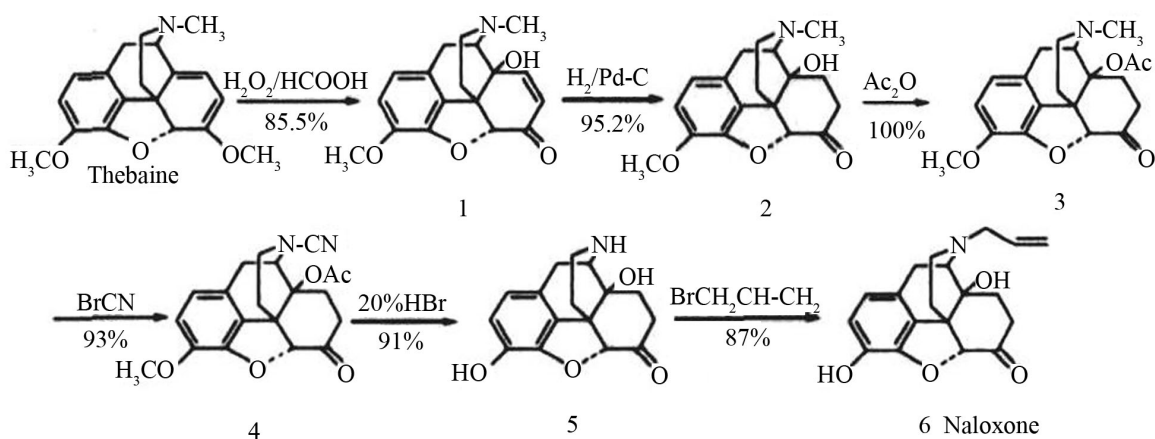


Figure 1. The new technology for the synthesis of naloxone

图 1. 纳洛酮合成新工艺

头晕、紧张和失眠等。

近年来，纳洛酮广泛应用于抗休克、急性脑损伤的保护、治疗安眠药中毒、脑梗死、精神分裂症、眩晕、重度中暑、新生儿缺血、缺氧性脑病、习惯性便秘等疾病。纳曲酮目前常用为口服制剂。

2.3. 纳美芬

纳美芬[23]是6位为亚甲基的纳曲酮类似物，于1975年合成，1995年上市，它与 μ 、 δ 、 κ 型阿片受体均能结合，其中与 μ 受体的亲和力最强。纳美芬透过血脑屏障的能力与其成盐的种类有关，甲碘纳美芬无法透过血脑屏障，盐酸纳美芬则较易透过血脑屏障[24]。

纳美芬完全保留了纳洛酮、纳曲酮拮抗剂的特点，本身无内在活性，但能竞争性拮抗 μ 、 κ 、 δ 阿片受体，其中与 μ 受体的亲和力最强。可预防或逆转阿片效应，包括呼吸抑制、镇静及低血压。与纳洛酮、纳曲酮相比又具有作用时间长、口服生物利用度高、用药剂量小，安全范围宽等优点。纳美芬与纳洛酮一样对丁丙诺啡拮抗作用较弱。

纳美芬主要通过葡萄糖醛酸结合在肝脏代谢，由尿排泄。纳美芬也转化为极少量的N-脱烷基化代谢产物。纳美芬葡萄糖醛酸结合物无活性，N-脱烷基化代谢物的活性很小。

临床上，纳美芬常用剂型为盐酸注射剂，纳美芬的耐受性较好，纳美芬主要用于手术后逆转阿片类药物引起的不良反应如呼吸抑制[25]、乙醇中毒的解救及治疗酒精依赖[26]等。

3. 外周阿片受体拮抗剂

阿片类物质的镇痛效应是通过中枢和外周两种机制[27]，而其带来的某些不良反应如便秘、胃肠功能紊乱及影响肿瘤细胞生长等则依赖于外周阿片受体。因而，多年来人们试图合成出只作用于外周的阿片受体拮抗剂[28]并用于临床治疗。目前，已授权上市的该类药物为甲基纳曲酮(MNTX)和爱维莫潘(alvimopan)，它们能选择性消除或减弱外周阿片受体引起的副反应而不影响阿片类激动剂的中枢镇痛作用[29]。

3.1. 甲基纳曲酮

甲基纳曲酮(MNTX)于2008年通过了美国食品药品监督管理局(FDA)批准，是第一个用于临床的外周纯的 μ 型阿片受体拮抗剂，主要用于中晚期癌症患者因阿片类药物引发的胃肠紊乱、便秘的治疗[30]。其为阿片受体拮抗剂纳曲酮的季胺衍生物[31]，在纳曲酮分子结构的氮上增加了一个甲基基团。这种新合成的带电化合物极性大、脂溶性小，不易透过血脑屏障[32]，可选择性地拮抗外周阿片受体而发挥作用，有片剂和注射液等多种剂型，可以口服、静脉及皮下给药。

MNTX与纳曲酮的药理作用相似，不同的是MNTX无法作用到中枢阿片受体，从而不会干扰阿片类药物的中枢镇痛效应，也不引起阿片类药物戒断综合征。实验证明，MNTX竞争性拮抗激动剂作用效果，对 μ 受体具有高选择性，高浓度时可与 κ 受体结合，对 δ 受体无效。

临床上，早在20世纪80年代动物实验就已经证实MNTX能够治疗阿片类药物引起的便秘而不会影响阿片类药物的中枢镇痛作用。通过实验在志愿者身上观察到，MNTX无论口服、静脉还是皮下给药都能有效地逆转阿片类药物引起的便秘[33][34]，对于长期服用阿片类镇痛药的癌症患者，皮下注射MNTX能治疗顽固性便秘[35]。甲基纳曲酮还用于缓解术后麻痹，治疗阿片类药物使用导致的胃肠功能紊乱[36]，恶心呕吐，呼吸抑制等。MNTX经一系列安全性试验，目前尚未发现其有严重的毒副作用。

MNTX与Adolor公司的阿片外周受体拮抗剂Alvimopan(爱维莫潘)相比，MNTX具有明显的优势，因Alvimopan只有口服剂型，故其效应仅限于由胃肠壁途径引起的阿片副反应。个别报道有直立性低血

压。

3.2. Alvimopan(爱维莫潘)

爱维莫潘[37]的化学名为 2-([(2S)-2-([(3R,4R)-4-(3-羟基苯基)-3,4-二甲基哌啶-1-基]甲基)-3-苯基丙酰]氨基)乙酸, 商品名为 Entereg, 于 2008 年经 FDA 批准上市爱维莫潘是一种高选择性的外周 μ 型阿片受体拮抗剂, 常用于术后肠梗阻的恢复。

Alvimopan 是人工合成的小分子化合物, 为特异性外周阿片受体拮抗剂, 与 μ 受体有较高的亲和力, 与 δ 、 κ 受体亲和力弱, 能拮抗与 μ 受体作用的阿片类激动剂导致的胃肠活动抑制。对非阿片类受体如肾上腺素能受体、多巴胺受体、胆碱能受体及 γ -氨基丁酸受体等无明显亲和力。Alvimopan 分子量相对较大, 为两性极性化合物, 难以通过血-脑脊液屏障, 因此不会拮抗阿片类药物的中枢镇痛作用。

临床上, 爱维莫潘耐受性较好, 能够有效加快腹部手术后胃肠功能的恢复, 一项 II 期临床研究发现[38], 78 例部分肠切除或者经腹子宫全切除的患者中服用爱维莫潘组比安慰剂组明显缩短胃肠功能恢复正常的时间。Alvimopan 治疗肠梗阻最常见的副反应是恶心、呕吐和低血压。对 168 例长期接受阿片类药物非癌性疼痛或阿片成瘾的患者, 服用爱维莫潘 0.5, 1 mg 或安慰剂, 连续 21 d。结果 1, 0.5 mg 和安慰剂组在 8 h 内排便的比例分别为 54%, 43%和 29%。在服用该药后首次排便的中间时间分别为 3, 7 和 21 h。表明服用本品 1 mg 组胃肠功能可明显改善[39]。

4. 结论

阿片类拮抗剂的发现和使用给人们带来了极大的福音, 其主要包括一般阿片受体拮抗剂和外周阿片受体拮抗剂两种类型。一般阿片受体拮抗剂, 包括纳洛酮、纳曲酮和纳美芬等陆续上市, 在缓解阿片受体激动剂的过量镇痛和减弱其副反应上发挥了重要作用, 同时近年来随着药物给药方式的多样化及研究深入, 其用途将更加广泛; 外周阿片受体拮抗剂, 包括甲基纳曲酮和爱维莫潘能选择性消除或减弱外周阿片受体引起的副反应而不影响阿片类激动剂的中枢镇痛作用, 临床应用也越来越多。

5. 讨论

阿片类拮抗剂已有大量研究和临床应用, 然而还存在一些不足。对一般阿片受体拮抗剂, 首先, 在拮抗阿片剂的激动作用或减弱阿片剂的副反应的同时, 也带来了一些不良反应。对于纳洛酮, 较大剂量时, 副作用较明显[40], 作用持续时间较短; 纳曲酮过量使用时, 会严重损害肝细胞; 纳美芬作用时存在个体差异性较大, 即对部分人员可能效果不佳。并已有报道[41] [42], 部分低剂量的此类阿片受体拮抗剂能起到镇痛效果或增强激动剂的镇痛效应。其次, 对纳洛酮、纳曲酮和纳美芬, 三者具有类似的吗啡样结构特征, 均会产生阿片类麻醉镇痛剂的部分逆转或完全逆转作用, 对阿片 μ 、 δ 、 σ 和 κ 受体均有竞争性拮抗作用, 对长期应用阿片类药物者有催瘾作用, 使用的安全性范围较窄, 且使用剂量较大, 全合成路线工艺复杂, 产率较低, 且原料来源于罂粟, 合成原料不易获得, 且造价昂贵; 对外周阿片受体拮抗剂, 甲基纳曲酮本身并没发现毒副反应, 但由于属于季铵盐, 不能通过血脑屏障, 无法结合到中枢阿片受体, 爱维莫潘也只能作用于外周阿片受体, 不能逆转镇痛作用, 且剂型单一, 生物利用度较低, 仅可与胃肠壁上的阿片受体结合, 口服起效, 仅有口服剂型[43]。

近年来随着癌症发病率的增加, 阿片类药物的需求也大为增加, 芬太尼类镇痛药在我国也已经广泛应用于临床, 也迫切需要研制出与之相匹配的专一地拮抗剂。由于吗啡样结构的激动剂对亚型选择性不强, 改造后形成的拮抗剂选择性也较差, 正如上述一般阿片受体拮抗剂, 在临床使用上受到很多限制。芬太尼类镇痛药是一类专一地作用于 μ 型阿片受体的药物, 对其它亚型不亲和或亲和力弱, 其改造后的拮抗剂很大可能会具有较好的高效性、选择性和专一性, 因而许多研究人员致力于开发芬太尼类拮抗

剂以用来消除阿片受体激动剂导致的呼吸抑制、肠梗阻等副作用，并已取得一定进展。

为了能够设计出镇痛活性高、副作用少、拮抗效应强、生物利用度高、合成工艺简单、造价便宜的芬太尼类新型阿片受体拮抗剂，还需要做大量的工作。因此，基于目前对阿片镇痛和耐受成瘾的分子药理学和临床的研究，继续拓展分子药理学作用机制的研究，开发出更好的临床用新型阿片受体拮抗剂将具有重要的理论意义和很大的实用价值。

参考文献 (References)

- [1] Huxtable, R.J. and Schwarz, S.K. (2001) The isolation of morphine. *Molecular Interventions*, **1**, 189-191.
- [2] Eddy, N.B. and May, E.L. (1973) The search for a better analgesic. *Science*, **181**, 407-414.
- [3] Gates, M. and Tschudi, G. (1956) The synthesis of morphine. *Journal of the American Chemical Society*, **78**, 1380-1393.
- [4] Pert, C.B., Pasternak, G.W. and Snyder, S.H. (1973) Opiate agonists and antagonists discriminated by receptor binding in brain. *Science*, **182**, 1359-1361.
- [5] Simon, E.J., Hiller, J.M. and Edelman, I. (1973) Stereospecific binding of the potent narcotic analgesic (³H) etorphine to rat-brain homogenate. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **70**, 1947-1949.
- [6] Terenius, L. (1973) Stereospecific interaction between narcotic analgesics and a synaptic plasma membrane fraction of rat cerebral cortex. *Acta Pharmacologica et Toxicologica (Copenh)*, **32**, 317-320.
- [7] Kieffer, B.L., Befort, K. and Gavériaux-Ruff, C. (1994) The delta-opioid receptor: Isolation of a cDNA by expression cloning and pharmacological characterization. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **91**, 1193.
- [8] Evans, C.J., Keith, D.E. and Morrison Jr, H. (1992) Cloning of a delta opioid receptor by functional expression. *Science*, **258**, 1952-1955.
- [9] Wang, J.B. and Eppler, C.M. (1993) μ opiate receptor: cDNA cloning and expression. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, **90**, 10230-10234.
- [10] Chen, Y., Mestek, A. and Liu, J. (1993) Molecular cloning and functional expression of a mu-opioid receptor from rat brain. *Molecular Pharmacology*, **44**, 8-12.
- [11] Meng, F., Xie, G.X., Thompson, R.C., Mansour, A., Goldstein, A., Watson, S.J. and Akil, H. (1993) Cloning and pharmacological characterization of a rat kappa opioid receptor. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **90**, 9954-9958.
- [12] Yasuda, K., Raynor, K., Kong, H., Breder, C.D., Takeda, J., Reisine, T. and Bell, G.I. (1993) Cloning and functional comparison of kappa and delta opioid receptors from mouse brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **90**, 6736-6740.
- [13] Manglik, A., Kruse, A.C., Kobilka, T.S., Thian, F.S., Mathiesen, J.M., Sunahara, R.K., et al. (2012) Crystal structure of the μ -opioid receptor bound to a morphinan antagonist. *Nature*, **485**, 321-326.
- [14] Ewenstein, M.J., Lane, P. and Gardens, K. (1966) Morphine derivative. US Patent No. 3254088.
- [15] 郑优丽, 卢美艳, 王星海, 盛韦, 仇缀百 (2008) 纳洛酮的合成工艺改进. *复旦学报(医学版)*, **6**, 888-890.
- [16] 刘亚琴, 高永良 (2005) 纳洛酮的研究进展. *中国新药杂志*, **4**, 403-407.
- [17] Blumberg, H., Dayton, H.B. and George, M. (1961) N-allylnoroxymorphone: A potent narcotic antagonist. *Federation Proceedings*, **20**, 311.
- [18] 许喜生, 蒋丽萍, 胡永才, 欧阳才生 (2005) 纳洛酮抗烧伤休克治疗体会. *湘南学院学报*, **3**, 30-31.
- [19] 林时辉, 刘琼 (2010) 纳洛酮联合醒脑静抢救急性重度酒精中毒研究. *重庆医科大学学报*, **7**, 1077-1080.
- [20] 许玉霞 (2001) 纳洛酮治疗重症镇静催眠药中毒 30 例. *山东医药*, **16**, F004.
- [21] 孙彦辉, 蒙和, 张亚卓, 李庆国, 孙梅珍, 王红云, 何乐 (2004) 盐酸纳洛酮治疗大鼠急性颅脑损伤的药效学观察. *中华神经外科杂志*, **2**, 167-169.
- [22] Goodman, A.J., Bourdonnec, B.L. and Dolle, R.E. (2007) Mu opioid receptor antagonists: Recent developments. *ChemMedChem*, **2**, 1552-1570.
- [23] 杜生妮, 高永良, 吴祥根 (2006) 纳美芬的研究进展. *中国医院药学杂志*, **9**, 1141-1143.

- [24] 任爱国 (1996) 纳美芬的药理作用及临床应用概况. *解放军医学情报*, **2**, 66-68.
- [25] Glass, P.S., Jhaveri, R.M. and Smith, L.R. (1994) Comparison of potency and duration of action of nalmeferne and naloxone. *Anesthesia & Analgesia*, **78**, 536-541.
- [26] 朱海兵, 温预关, 黄河清 (2008) 盐酸纳美芬的药理作用及临床应用. *广州医药*, **4**, 1-4.
- [27] Vallejo, R., de Leon-Casasola, O. and Benyamin, R. (2004) Opioid therapy and immunosuppression: A review. *American Journal of Therapeutics*, **11**, 354-365.
- [28] Linn, A.J. and Steinbrook, R.A. (2007) Peripherally restricted μ -opioid receptor antagonists: A review. *Techniques in Regional Anesthesia and Pain Management*, **11**, 27-32.
- [29] Yuan, C.S., Foss, J.F., O'Connor, M., Toledano, A., Roizen, M.F. and Moss, J. (1996) Methylnaltrexone prevents morphine-induced delay in oral-cecal transit time without affecting analgesia: A double-blind randomized placebo-controlled trial. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, **59**, 469-475.
- [30] Rauck, R.L. (2013) Treatment of opioid-induced constipation: Focus on the peripheral μ -opioid receptor antagonist methylnaltrexone. *Drugs*, **73**, 1297-1306.
- [31] Portenoy, R.K., Thomas, J., Moehl-Boatwright, M.L., Tran, D., Galasso, F.L., Stambler, N., et al. (2008) Subcutaneous methylnaltrexone for the treatment of opioid-induced constipation in patients with advanced illness: A double-blind, randomized, parallel group, dose-ranging study. *Journal of Pain and Symptom Management*, **35**, 458-468.
- [32] Brown, D.R. and Goldberg, L.I. (1985) The use of quaternary narcotic antagonists in opiate research. *Neuropharmacology*, **24**, 181-191.
- [33] DeHaven-Hudkins, D.L., DeHaven, R.N., Little, P.J. and Techner, L.M. (2008) The involvement of the μ -opioid receptor in gastrointestinal pathophysiology: Therapeutic opportunities for antagonism at this receptor. *Pharmacology & Therapeutics*, **117**, 162-187.
- [34] Thomas, J., Karver, S., Cooney, G.A., Chamberlain, B.H., Watt, C.K., Slatkin, N.E., et al. (2008) Methylnaltrexone for opioid-induced constipation in advanced illness. *New England Journal of Medicine*, **358**, 2332-2343.
- [35] 胡文祥, 刘明 (2014) 阿片受体分子药理学. 化学工业出版社, 北京.
- [36] Yuan, C.S., Foss, J.F., O'Connor, M., et al. (2000) Effects of enteric-coated methylnaltrexone in preventing opioid-induced delay in oral-cecal transit time. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, **67**, 398-404.
- [37] 杨学林 (2008) 爱维莫潘. *中国药物化学杂志*, **6**, 479-480.
- [38] 岳向阳, 史爱欣, 傅得兴, 王唯红, 胡欣 (2009) 爱维莫潘的药理与临床评价. *中国新药杂志*, **19**, 1819-1822.
- [39] Paulson, D.M., Kennedy, D.T., Donovick, R.A., Carpenter, R.L., Cherubini, M., Techner, L., et al. (2005) Alvimopan: An oral, peripherally acting, μ -opioid receptor antagonist for the treatment of opioid-induced bowel dysfunction—A 21-day treatment-randomized clinical trial. *The Journal of Pain*, **6**, 184-192.
- [40] Rosow, C.E., Gomery, P., Chen, T.Y., Stefanovich, P., Stambler, N. and Israel, R. (2007) Reversal of opioid-induced bladder dysfunction by intravenous naloxone and methylnaltrexone. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, **82**, 48-53.
- [41] Taylor, R., Pergolizzi, J.V., Porreca, F. and Raffa, R.B. (2013) Opioid antagonists for pain. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, **22**, 517-525.
- [42] Yuan, C.S. and Israel, R.J. (2006) Methylnaltrexone, a novel peripheral opioid receptor antagonist for the treatment of opioid side effects. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, **15**, 541-552.
- [43] Schmidt, W.K. (2001) Alvimopan (ADL 8-2698) is a novel peripheral opioid antagonist. *The American Journal of Surgery*, **182**, S27-S38.

汉斯出版社为全球科研工作者搭建开放的网络学术中文交流平台。自2011年创办以来，汉斯一直保持着稳健快速发展。随着国内外知名高校学者的陆续加入，汉斯电子期刊已被450多所大中华地区高校图书馆的电子资源采用，并被中国知网全文收录，被学术界广为认同。

汉斯出版社是国内开源（Open Access）电子期刊模式的先行者，其创办的所有期刊全部开放阅读，即读者可以通过互联网免费获取期刊内容，在非商业性使用的前提下，读者不支付任何费用就可引用、复制、传播期刊的部分或全部内容。

