

# 阿片类药物相关性胃肠道功能紊乱的研究进展

凯丽比努尔·图尔荪, 陈红\*

新疆医科大学第五附属医院, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2024年1月27日; 录用日期: 2024年2月21日; 发布日期: 2024年2月28日

## 摘要

自1967年阿片肽这一概念被Acheson提出, 阿片类药物开始作为一类经典的镇痛药物在临床上广泛应用。但是伴随着阿片类药物的使用, 许多不良反应也开始浮出水面。近期的许多研究表明, 阿片类药物会引起一系列不良反应, 比如药物耐受、痛觉过敏、呼吸抑制、认知功能障碍、膀胱功能障碍以及胃肠道功能紊乱等。其中最严重的不良反应是呼吸抑制, 结局可能引起缺血缺氧性脑病, 甚至心跳呼吸骤停而死亡。最常见, 对病人的生活质量影响最大的不良反应是胃肠道功能紊乱。本综述围绕着阿片类药物相关性胃肠道功能紊乱的定义、发生机制、人群特异性、预防及治疗措施等几个方面进行阐述。

## 关键词

阿片类药物, 胃肠道功能紊乱, 便秘, 不良反应, 阿片受体

# Research Progress on Opioid Related Gastrointestinal Dysfunction

Khalbinur Tursun, Hong Chen\*

The Fifth Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: Jan. 27<sup>th</sup>, 2024; accepted: Feb. 21<sup>st</sup>, 2024; published: Feb. 28<sup>th</sup>, 2024

## Abstract

The concept of opioid peptide in 1967 was proposed by Acheson, and opioids have been widely used in clinical as a classic pain. But with the use of opioids, many adverse reactions have begun to surface. Many recent studies have shown that opioid drugs can cause a series of adverse reactions,

\*通讯作者。

such as drug tolerance, pain allergy, respiratory suppression, cognitive dysfunction, bladder dysfunction, gastrointestinal dysfunction, and so on. The most serious adverse reactions are breathing suppression. The ending may cause ischemia and hypoxic encephalopathy, and even heartbeat breathing stops and die. The most commonly impact on patients' quality of life is gastrointestinal dysfunction. This review focuses on the definition of gastrointestinal dysfunction, mechanisms, crowd specificity, prevention and treatment measures such as an opioid drug-related gastrointestinal dysfunction.

## Keywords

Opioids, Gastrointestinal Dysfunction, Constipation, Side Effect, Opioid Receptor

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

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



Open Access

## 1. 引言

阿片类药物深刻影响了人们生活的社会、医疗和经济。各国都在为控制阿片类药物市场而斗争。社会制定了法律和条约, 试图抵消非医疗类阿片使用的不良后果。目前无数个饱受癌症型或非癌症型中、重度疼痛的患者受益于阿片类药物, 但也有许多因阿片类药物使用障碍、阿片类药物引起的痛觉过敏和痛觉耐受、阿片类药物引起的顽固性胃肠道反应等等而得不到有效的疼痛治疗而倍受折磨。

阿片类药物为代表的麻醉药物在欧美国家已经泛滥成灾, 这些国家正在面临空前的“鸦片危机”。18 世纪 60 年代的清政府被迫从英国进口鸦片, 允许鸦片贸易, 一步步毁灭了当时的中国社会与公共健康, 用千百两白花花的银子从列强国手中购买了“侮辱”与“瘟疫”。直到今天, 从我国毒麻药品管控, 以及这些药物的非法流行现状来看, 国内的缉毒及药品管控工作是值得肯定与称赞的。但我们还需敲响警钟, 预防这些灾难的再次到临。作为临床麻醉工作者更应该秉持一份对公共健康的责任心, 不断的学习, 正确掌握药物适应症和剂量, 把这些危险药物用在真正需要的患者身上, 避免药物滥用导致的成瘾以及各种并发症的发生。探索解决阿片类药物过量或者减轻阿片类药物副作用的新理念、新方法、新药物, 并且与国际接轨也是我们广大医疗工作者的指责所在。

2014 年美国密西根大学胃肠病科 Jacob E. Kurlander 和 Douglas A. Drossman 等人在 Nature 杂志上发表了一篇有关麻醉性肠综合症的诊断与治疗的文章, 文章指出慢性阿片类药物服用患者当中阿片类药物导致的肠功能紊乱发生率高达(50%~60%), 其中便秘是最突出的症状, 占比 40% [1]。美国西北大学范伯格医学院 Salva N. Balbale 博士等人使用来自退伍军人管理局和医疗保险和医疗补助服务中心(CMS)的国家患者水平的关联数据对 141,805 名退伍军人进行回顾性分析, 研究发现, 每日高剂量服用各种类型阿片类药物的退伍军人当中不明原因胃肠道症状和结构性胃肠道疾病发生率更高, 与高剂量服用阿片类药物的相对危险因素包括, 服用苯二氮卓类药物以及容易获得(指的是可以从两个部门获得处方和仅能从一个部门获得处方两个群体的前者)阿片类药物处方的群体。对于这些能从两种途径获得阿片类药物的退伍军人, 每日高剂量使用 120 mme/天的 RRR 最高(ARR = 2.06; 95%可信区间: 1.87, 2.27)。服用苯二氮卓类药物的退伍军人也明显比未服用苯二氮卓类药物的退伍军人更有可能使用高剂量阿片类药物(相比于每天 0~49 mme)。在苯二氮卓类药物使用者中, 每日高剂量使用 120 mme/天的 RRR 最高(ARR = 1.29; 95%置信区间: 1.22, 1.37) [2]。

## 2. 阿片类药物相关性胃肠道功能紊乱的定义

阿片类药物导致的胃肠道功能紊乱是指阿片类药物治疗过程中出现的一些列胃肠道不良反应, 临床表现多样, 可累及从口腔直到肛门的整个消化系统。包括口干, 恶心呕吐厌食(中枢效应), 胃食管返流, 吞咽困难, 腹胀, 腹痛, 胆绞痛, 便秘, 排便失禁, 肛门坠胀感等等。其中最常见, 也令临床医生最头疼的胃肠道副作用是便秘, 阿片类药物能产生新发的便秘症状, 也能使原有的便秘症状加重。

术后胃肠道功能紊乱(PGID)指发生在手术后整个消化道的协调运动出现延迟, 是手术后最常见的并发症。PGID 的发生将直接影响患者的术后康复, 延长住院时间, 增加经济负担。围术期出现的胃肠道功能紊乱虽然可归因于外科手术的机械牵拉刺激, 胃肠道灌注不足, 内环境紊乱, 炎症反应, 体温等等一些因素的综合影响。但是麻醉医生在围手术期使用的阿片类药物对此类并发症的发生也有不小的影响。

## 3. 阿片类药物相关性胃肠道功能紊乱的发生机制

阿片类药物分为三大类, 天然类, 半合成类和全合成类。纯天然阿片类药物指的是罂粟植物中的吗啡, 可待因等。半合成阿片类药物指的是吗啡结构的微小修饰而合成的新化合物。包括海洛因, 二氢吗啡, 丁丙诺啡, 纳洛酮等等药物。全合成阿片类药物指的是完全在实验室中产生的成分多样的化合物, 包括哌替啶, 美沙酮, 芬太尼, 芬太尼类似物(即瑞芬太尼, 舒芬太尼, 阿芬太尼等)及其他许多化合物。在 20 世纪 80 年代, 化学家和药理学家们的巨大努力下实现了选择性 MOR, KOR, DOR 的激动剂以及拮抗剂的合成[3]。

阿片受体是一种由 7 个跨膜片段组成的 G 蛋白偶联受体, 受体上具有正构和变构两个结合位点, 内源性阿片肽与受体激活剂(阿片类药物)与正位点结合后触发下游细胞内信号转导途径。通常来讲, 阿片受体通过 G 蛋白依赖的信号转导途径和 B-抑制蛋白依赖的信号转导途径来传递信号, 这两种途径的激活可介导阿片类药物的多种作用[3]。

在人类胃肠道中三种主要的阿片受体(mu, kappa, delta 受体)均有分布, 但是详细的绘制出一张包括这些受体在胃肠道的分布位点和分布密度的图片是非常困难的, 证据有限, 目前大多数确切的证据均来自动物实验研究, 并且这些受体的分布根据动物的种类而异。动物实验研究表明, 豚鼠和大鼠的胃和近段结肠中发现 mu 和 kappa 受体大量表达。免疫组化研究表明, 这些受体分布在肠神经系统的粘膜下丛和肌丛神经元的细胞质膜上[4]。哺乳动物的肠道神经系统是一个错综复杂的有上百万个神经元与胶质细胞组成的神经网络。肠神经系统可独立于中枢神经系统自主的控制消化过程与胃肠道运动。因此也有“第二大脑”之称号。阿片类药物在中枢神经系统起强大的镇痛作用的同时, 在肠道作用于肠神经系统, 与肌丛和粘膜下丛中的阿片受体结合, 通过信号转导途径传递信号, 激活细胞膜上的钾离子通道, 并抑制电压门控钙离子通道, 导致细胞膜超级化, 起到降低神经元活性以及抑制神经递质的释放作用, 从而影响胃肠道, 引起运动障碍、液体分泌障碍及括约肌功能障碍等为特征的一系列胃肠道功能紊乱[3]。

当 mu-阿片受体被阿片类药物激动时, 会抑制粘膜下分泌运动神经元从而限制氯依赖的水分子进入肠腔(使得肠腔液体吸收与分泌紊乱, 小肠、胰腺、胆道的分泌物减少), 同时使胃肠道的肌肉层产生既频繁又强烈的非推进型收缩, 这一系列作用导致肠内容物脱水变得更干, 更硬, 排出时间延长, 大便停留在肠道的时间变长。长期服用阿片类药物的患者, 可能还会导致肠蠕动异常、由于食物在肠腔内停留的时间延长而发酵增多、阿片类药物导致的肠源性痛觉过敏等综合因素的刺激下发生慢性内脏疼痛。

阿片类药物对胃肠道括约肌功能的影响也会给患者带来许多困扰, 大大降低生活质量和药物治疗体验。整个胃肠道有六个括约肌, 从上到下, 食道上括约肌, 食道下括约肌, 幽门括约肌, oddi 括约肌, 回结肠括约肌, 肛门括约肌, 这六个括约肌相互协作保证胃内容物的正常运输, 任何一个节段的功能异

常都会导致胃肠道功能紊乱。有研究证实,阿片类药物会导致食道下括约肌功能障碍,导致胃食道返流症状,在极少情况下还有可能会发生吞咽困难的症状。阿片类药物对食道的影响早在20世纪80年代就已经被发现,目前已被明确的定义为阿片类药物诱导的食道功能障碍,指的是至少服用三个月的阿片类药物伴有食道症状和食道运动或压力的异常。2010年梅奥医学院胃肠与肝病医学科的罗切斯特等人对15例正在服用慢性阿片类药物并且进行食管压力测定的吞咽困难患者进行了回顾性分析。结果15例患者均表现出了食管运动异常,其中食管下括约肌松弛不全最多见,研究得出,这些吞咽困难患者的食道压力及运动异常可能不是由原发性食管动力障碍引起的而是由阿片类药物引起的[5]。后续也有研究证实了阿片类药物诱导的食道功能障碍可能还存在剂量依赖性。阿片类还被指出会导致oddi括约肌功能障碍,长期使用阿片类药物甚至有可能导致永久性的oddi括约肌功能障碍,但是此类临床症状并不常见。1份来自印度学者的病例报告,报告了一位54岁,具有长期阿片类药物滥用合并酒精滥用史的患者,此患者严重、间歇性的腹痛持续4个多月,每次持续半个小时左右,进食会诱发腹痛,但是血象、肾功能以及消化道内镜检查结果均正常,无伴发临床症状,体格检查也均为阴性。最终腹部增强CT结果显示双导管征(即胆总管与胰管同时扩张,慢性胰腺炎或者oddi括约肌功能障碍会导致双管征),虽然阿片类药物的长期使用并不是常见的oddi括约肌功能障碍的病因,但是当我们在临床上遇到不明原因的胆道扩张,腹痛,胆绞痛等情况的患者可以对他的阿片类药物滥用史提高警惕[6]。

肛门括约肌:美国密西根州医学部borko nojkovo博士等人对前瞻性收集的3452例慢性便秘患者的数据进行了回顾性分析,根据是否服用过阿片类药物(至少需要满足长达六个月的阿片类药物服用史)将这些患者分为两组,结果发现长期服用阿片类药物的便秘患者比未服用过阿片类药物的患者更容易发生排便失调,便秘症状更严重并且生活质量也更低[7]。

## 4. 人群特异性

女性可能会报告出更高的药物相关性不良反应。有研究表明慢性疼痛本身与内源性阿片系统功能的改变有关。已有证据表明内源性阿片类功能活性与阿片受体激动剂的镇痛反应强度呈反比关系。这可能在阿片类药物使用当中的风险效益比带来积极的影响。例如,当我们已知患者体内阿片类功能活性高时,阿片类药物带来的镇痛效益并不高,但相反会带来诸多不良反应。显然是对患者来说承担了更高的风险的同时享受了更低的效益。在这种情况下作为专业的疼痛管理者,我们可以采取替代治疗方案,比如区域麻醉,多模式非阿片类药物或非药物方法等。提高提前识别这些患者的能力对疼痛管理的效率是有帮助的。

## 5. 预防及治疗措施

### 5.1. 健康宣教与预防

由于阿片类药物相关性胃肠道功能紊乱的发生机制非常复杂,症状往往比较顽固,所以在临床上管理起来还是比较困难的。在预防层面上首当其冲的应该是临床医生对药物适应症与使用剂量的严格把握,在不影响镇痛作用的前提下减少阿片类药物剂量,提供个体化,最适宜的疼痛治疗方案给患者。临床医生在开出阿片类药物处方前还应该详细询问患者的心理健康状况,生活方式(饮食及运动习惯等等),工作情况等等,进行必要的健康教育以及嘱托服用药物期间的注意事项。

### 5.2. 阿片类药物与泻药联合

2019年发表的美国和欧洲的专家共识以及2021年的意大利多学科专家小组的意见都把泻药推荐为一线疗法。聚乙二醇(渗透性泻药)则被推荐为一线泻药中的首选药物,专家建议不推荐使用刺激性泻药给

这些患者, 也不应该食用含不溶性纤维的食物。泻药不可否认的优点是成本低廉, 安全性高, 但是效率往往并不高, 还会产生一些副作用, 这是一种恶性循环[8] [9] [10]。

### 5.3. 肠道促分泌药物

卢比前列酮(Lubiprostone): 是 cAMP 门控的离子通道, 即氯离子通道蛋白 2 的非选择性激活剂。但是在肠道 cAMP 诱导的氯离子分泌过程中, 氯离子通道蛋白-2 的作用可以说是微乎其微的, 而且卢比前列酮本身只是 cAMP 门控的离子通道的一般激活剂, 不是选择性激活剂[11]。鲁比前列酮口服软胶囊早在 2006 年获得美国 FDA 初步批准上市, 并且在药物使用说明书上明确告知可适用于缓解慢性非癌症型疼痛成人患者阿片类药物导致的便秘症状。但是存在一些不良反应包括恶心、腹泻、晕厥和低血压、呼吸苦难、肠梗阻等等。鲁比前列酮是国内仅有的两种氯离子通道激动剂之一, 在国内 2023 年 6 月份获批准已上市, 但是此药价格昂贵, 国家医疗保障局已结束谈判, 将从 2024 年 1 月份起开始纳入国家乙类医保报销范畴, 目前还在待执行状态。Li Yuan 等人在中国长沙第三医院临床试验病房对 34 名健康受试者进行了试验, 通过药代动力学及生物等效性等方面对卢比前列酮在中国健康人体内的药代动力学与安全性进行了研究. 药物相关的不良事件均为轻、中度, 未发生严重的不良事件, 主要为可耐受的胃肠道不良反应, 呕吐, 腹泻等[12]。另外一项多中心、随机、双盲、安慰剂对照试验评价了卢比前列酮对 259 例中国成年功能性便秘患者的疗效与安全性, 结果显示, 卢比前列酮的疗效优于安慰剂组, 未发生严重的不良事件, 但是不良事件发生率高达 73.64%, 最常见的不良事件为恶心[13]。

prucalopride (普鲁卡普里): Prucalopride 是一种高选择性、高亲和力的 5-HT<sub>4</sub> 受体激动剂, 可与肠内神经元上的 5-HT<sub>4</sub> 受体结合, 促进胆碱能和非肾上腺素能、非胆碱能神经传递, 加速胃、小肠和结肠转运[14]。琥珀酸普芦卡必利片的口服片剂在国内是在 2017 年被核准上市, 比美国上市还要早几个月, 已经纳入国家乙类医保范畴, 价格低廉。FDA 批准的适应症是成人慢性特发性便秘的治疗, 药物临床试验阶段发现此药物最常见的不良反应是头痛, 其次是腹痛、恶心、腹泻等等。上市以后还报道, 本身具有抑郁倾向的患者服用后加重病情, 最开始服用的几周内出现自杀倾向等。

利那洛肽: 是一种鸟苷酸环化酶 C (GC-C) 激动剂, 具有内脏镇痛作用和促分泌作用, 可上调肠细胞内的环磷酸鸟苷水平, 因而导致氯离子向肠腔内分泌, 可增加小肠腔内氯化物和碳酸氢盐的分泌量, 最终使小肠液分泌增多和结肠转运速度增快。在国内, 经批准 2020 年 5 月份利那洛肽胶囊(290 微克) 第一批药物已上市, 上市价格较贵, 目前国家医疗保障已将此药物纳入乙类医保报销范畴。主要适应症为治疗成人便秘型肠易激综合症, 最常见的不良反应为腹泻。

2019 年美国胃肠病学协会发表的 OIBD 管理指南中, 卢比前列酮和普鲁卡普里因证据不足而被归为不推荐使用的药物列表中, 但是在同一年发表的欧洲专家共识则认为鲁比前列酮, 普鲁卡普里, 利那洛肽等药物均可用于治疗 OIC。在美国的专家指南中普鲁卡洛必利的证据质量因怀疑发表偏倚和不精确而被降低。Prucalopride 对慢性非癌症疼痛患者阿片类药物诱导便秘的影响的试验在 2014 年招募完成之前被制造商终止了, 研究结果从未发表。基于低质量的证据, AGA (美国胃肠病学协会) 没有推荐使用 Prucalopride, 并将这一领域确定为证据缺口, 可继续开发高选择性 5-HT<sub>4</sub> 激动剂。2021 年发表的“阿片类药物引起的便秘和肠功能障碍的管理: 意大利多学科小组的专家意见”中, 专家小组则建议应将它们(利那洛肽、普鲁卡比利、卢比前列酮)的使用限制在研究机构和专家中心。在临床实践中, 意大利专家小组建议, 只有经过高度专家、多学科团队的仔细评估后, 才应该考虑这些药物, 并且它们应该保留用于那些一、二线治疗已被证明无效的病人[8] [9] [10]。

### 5.4. 选择性外周阿片受体拮抗剂

这是相对最早的靶向治疗概念, 指的是选择性外周  $\mu$ -阿片受体拮抗剂, 统称为 PAMORAs, 通过

拮抗胃肠道的  $\mu$ -阿片受体, 从而减少阿片类药物对胃肠道的不良作用。最大的特点是 PAMORAs 几乎不通过血脑屏障, 因而不影响阿片类药物的中枢镇痛作用, 可以明显提高患者服用阿片类药物的依从性, 从而很大程度上提高患者的生活质量。目前已获 FDA 批准能用于临床上的主要 PAMORAs 包括甲基纳曲酮, 纳洛塞醇, 纳尔地明等。

1) 甲基纳曲酮 是纳曲酮的甲基化形式。纳曲酮因甲基化而表现出极化程度更高, 亲脂性较差的新的化合物, 很少通过血脑屏障。一项多中心, 3 期临床研究评估了 1034 名患有阿片类药物相关性便秘的慢性非癌性疼痛患者使用甲基纳曲酮治疗的长期安全性以及有效性。大多数研究对象为白人(89.7%), 女性(64.7%), 甲基纳曲酮治疗的总平均时间为 211.5 天。研究得出长期使用甲基纳曲酮患者的耐受性良好, 产生的大多数的不良反应均为轻至中度, 未发现新的安全问题, 并且给患者提供了长期持续性的便秘缓解的结论。最常见的不良事件是腹痛, 腹泻和恶心。仅有 15.2% 的患者因不良事件停止治疗[15]。

2) 纳洛塞醇(Naloxegol): 是一种阿片受体拮抗剂, 可拮抗  $\mu$ -阿片受体在胃肠道的外周作用而减少不良反应。是纳洛酮的聚乙二醇衍生物, 其活性成分是纳洛醇醚草酸。最主要的优点是安全性很高, 几乎无危及生命的副作用, 目前被报道的最常见的副作用是腹痛。此外, 它与纳洛酮相比, 在常规剂量下的血脑屏障被动渗透力几乎是可忽略不计的。此药物在 2014 年 9 月份被美国 FDA 批准上市, 但是在国内目前还未上市。

3) 纳地美定: 是一种阿片受体拮抗剂, 与 MOR, KOR, DOR 均有结合亲和力。在胃肠道可拮抗  $\mu$ -阿片受体的外周作用, 它与甲基纳曲酮一样, 前身也是纳曲酮, 是纳曲酮的衍生物。2017 年 3 月份已获美国 FDA 批准, 在欧洲、日本、中国台湾等地区已上市。据新闻报道 2022 年 9 月 30 日一名乳腺癌多处转移患者在上海交通大学医学院附属瑞金医院海南医院接受了纳地美定治疗, 标志着在中国首次进入临床应用。在用药一周后的随访中, 这名患者反馈服药后每天正常自主排便, 腹痛腹胀感消失, 便秘症状得到改善。但是纳地美定在国外也是价格昂贵的处方类药物, 目前国内很难买到, 在国内普及并且纳入到国家医保报销范畴可能还需要一些时间才能实现。

最近的一项研究对纳地美定, 纳洛塞醇以及纳洛酮的体外结合亲和力, 拮抗活性, 以及体内这三种拮抗剂对大鼠的小肠转运和吗啡依赖的戒断作用进行了评价。发现纳尔迪名对阿片受体的拮抗作用是非竞争性的, 而纳洛酮与纳洛西都是竞争性抑制阿片受体, 并且纳地美定的拮抗活性高于纳洛塞醇和纳洛酮的拮抗活性[16]。

Harneel S. Saini 等人报告了一份病例, 据介绍: 重症监护室收住了一名高处坠落致二级创伤的 52 岁的病人, 该病人最后一次排便是在入院前一天晚上。由于患者一般情况欠佳, 经麻醉科、骨科会诊后决定待病情好转后再行手术治疗。在住院期间此患者疼痛明显, 需要使用大剂量阿片类药物来控制疼痛, 7 天以后气管插管下行手术治疗, 术后患者恶心、呕吐、腹胀、腹痛感非常明显, 并伴有厌食症状, 无法耐受碳水化合物饮食。给予聚乙二醇等泻药后完全没有治疗效果, 待确定为阿片类药物导致的症状以后, 静脉注射了 8 mg 的甲基纳曲酮, 三个小时内立即解决了他所有的症状并没有逆转吗啡的阵痛作用, 随后患者正常进食, 很快恢复出院[17]。

## 5.5. 选择性 Kappa 受体激动剂

由于近些年的研究将阿片类药物副作用几乎指向  $\mu$ -阿片受体, 为了降低阿片类药物的副作用科学家和药理学家们不断的进行了探索, 包括研发单纯的 DOR 激动剂和单纯的 KOR 激动剂。比如生成并研究了 PWT2-Dyn A 和 Dyn A-palmitic, 它们表现出选择性 kappa 受体完全激动剂的行为。研究过程中发现这些新型 kappa 阿片受体激动剂止痛的同时还能起到止痒的作用。尽管, 它避免了对呼吸系统和胃肠道系统的副作用, 但是表现出了独有的烦躁不安、幻觉、加重抑郁倾向等副作用的出现可能会限制它在临

床上的使用。2010年, Bruchas 和 Chavkin 等人率先提出 kappa 阿片受体与激动剂结合后可能更倾向于被激活 G 蛋白依赖的信号通路而不是 beta-抑制素通路。在目前的研究阶段, 已经建立了多种卡帕受体的体外检测方法, 并进行了药理学验证。此外, 这些化合物值得在体内进一步研究[18]。

## 5.6. 偏激动剂

同上文提到的一样, 阿片类药物是与受体结合并激活不同的下游信号通路来发挥中枢和外周作用。G 蛋白偶联受体的配体, 在 G 蛋白依赖的信号通路和抑制素依赖的信号通路中传递不同程度的信号, 这种现象被称为“偏导信号”。能同时促进这两种信号通路的配体叫做“平衡配体”, 能够产生偏导信号而更好的促进某一种信号通路的配体叫做“偏置配体”。对于 MOR, 镇痛作用被认为是通过 G 蛋白依赖的信号转导发生的, 而呼吸抑制和胃肠道副作用被认为是通过  $\beta$ -抑制素 2 相关的信号转导发生的。对于 KOR 的镇痛和抗炎作用被认为是通过 G 蛋白依赖性信号通路发生的, 而与 KOR 相关的焦虑作用被认为是通过  $\beta$ -抑制素 2 相关信号通路发生的。受体不变, 如果配体分子能产生明显的差异信号, 这将可能用于设计功能选择性的阿片类药物。既往有研究报告, 敲除小鼠  $\beta$ -arretin-2 后, 这些小鼠表现出吗啡的镇痛作用增强, 但是阿片类药物耐受, 呼吸抑制, 便秘等副作用降低[19]。目前临床上使用的绝大多数阿片类药物都是“平衡配体”。基于配体依赖的偏导信号理论, 药理学家提出了偏倚因子的概念, 即 G 蛋白依赖的通路信号的某些端点与 beta 抑制素募集的比值, 可能预测镇痛与不良反应的治疗窗口。有研究表明, 配体不招募  $\beta$ -arretin 2 或倾向于激活特定的 g 蛋白介导的信号转导通路, 将在所有阿片类药物亚型中发挥更安全的镇痛作用。后来根据以上假设在临床前研究阶段研制出了阿片受体的偏激动剂, PZM21, SR-17018, TRV130 (Oliceridine) 等等, 其中 Oliceridine 表现出了良好的临床应用前景。2020年8月美国食品和药物管理局(FDA)已经批准奥赛利定用于临床, 直到2023年5月8日我国江苏恩华药业股份有限公司发出了公告称, 已获得国家药品监督管理局核准注册了四种规格(1 mg, 2 mg, 10 mg, 30 mg)富马酸奥赛利定注射液, 正在投入生产与销售。PZM21, SR-17018, 这两类药物在我国目前还未查询到注册信息。

对于这些偏激动剂改善阿片类药物副作用的假设, 最近也收到了一些研究者的质疑。这些研究者认为偏 G 蛋白依赖通路的阿片受体激动剂改善传统阿片类药物相关性副作用, 可能是由于这些新型的阿片类药物的效力较低的部分激动作用, 而不是偏激动作用。也有研究证明, 奥赛利定只有在较低剂量下才有这种选择活性, 较高剂量下可能失去选择活性而产生与传统阿片类药物同样的不良反应。G 蛋白偶联受体的“偏导信号”是个新概念, 需要不断的深入研究和发展的, 虽然目前面临很多质疑和挑战, 但是这依然是开发新型靶向阿片类药物提供了潜在契机。如果这个假设成立, 并且取得突破的话将有可能改善千千万万长期需要服用阿片类药物来减轻疼痛, 但又饱受阿片类药物相关性各类副作用折磨的患者的生存质量。目前对阿片类药物相关性胃肠道紊乱的信号通路及分子机制的认识还不够完善, 存在很多盲点和疑点需要不断的探索和挑战。

## 5.7. 中医疗法

自古以来, 中医疗法对便秘卓有成效, 近年来我国的中医学者针对阿片类药物所致胃肠道功能紊乱的中医疗法进行了一些研究。中医对阿片类药物对胃肠道的影响具有独特的看法, 认为阿片类药物会阻遏和扰乱阴阳气血的运行[20]。上海中医药大学的马超等人对 90 例服用阿片类药物后导致便秘等症状的恶性肿瘤患者进行了前瞻性、随机、对照(常规治疗基础上进行大赫穴位贴敷神阙穴治疗干预)研究。研究发现, 大赫穴位贴敷神阙穴能有效缓解恶性肿瘤患者阿片类药物所致便秘的发生, 从而改善患者的肠道功能及生活质量, 减少并发症发生, 提高患者满意度[21]。广州中医药大学吴丽琴等人对 80 例口服阿片

类药物导致便秘的患者使用中药敷脐治疗的干预措施,进行了随机、对照研究。研究发现,中药敷脐治疗癌痛患者阿片类药物导致气虚津亏型便秘有显著疗效,值得临床推广应用[22]。这些研究结果说明我们传统医学当中的清热通便润肠、疏肝理气通便导滞、益气润肠、养血润燥通便、温肾通便等疗法对于缓解阿片类药物胃肠道症状方面是有研究价值的[23]。

## 6. 总结

在撰写这篇综述查阅文献过程中,发现不论是在国外还是在国内,有关阿片类药物相关性胃肠道功能紊乱的精确度较高的统计数据少之又少,这可能是由于目前对这些并发症的诊断标准在全球范围内是五花八门的,缺少比较统一的观点,阿片类药物在各个国家的开出处方率也是不一样的,不同的国家面临的“阿片危机”的严重程度是参差不齐的。随着恶性肿瘤,慢性中、重度疼痛等疾病患病率在中国的迅速增高,并且大众对舒适化医疗的青睐越来越增强的现况下,国内需要长期口服阿片类药物的患者会越来越多,但是阿片类药物的胃肠道并发症对这些患者来说是非常痛苦的,很大程度上降低了患者的生活质量。作为新一代的临床工作者,对这些并发症的认知和重视还需进一步加强,需要不断的学习高水准的国际指南,在治疗观念上与国际接轨。

## 参考文献

- [1] Kurlander, J.E. and Drossman, D.A. (2014) Diagnosis and Treatment of Narcotic Bowel Syndrome. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, **11**, 410-418. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2014.53>
- [2] Balbale, S.N., Cao, L., Trivedi, I., Stulberg, J.J., Suda, K.J., Gellad, W.F., Evans, C.T., Lambert, B.L., Jordan, N. and Keefer, L.A. (2021) High-Dose Opioid Use among Veterans with Unexplained Gastrointestinal Symptoms Versus Structural Gastrointestinal Diagnoses. *Digestive Diseases and Sciences*, **66**, 3938-3950. <https://doi.org/10.1007/s10620-020-06742-0>
- [3] Koob, G.F., Arends, M.A., McCracken, M.L., et al. (2023) Opioids. *Neurobiology of Addiction Series*, **4**, 1-400. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-816988-9.00001-1>
- [4] DiCello, J.J., Carbone S.E., Saito, A., Rajasekhar, P., Ceredig, R.A., Pham, V., Valant, C., Christopoulos, A., Veldhuis, N.A., Canals, M., Massotte, D. and Poole, D.P. (2020) Mu and Delta Opioid Receptors Are Coexpressed and Functionally Interact in the Enteric Nervous System of the Mouse Colon. *Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology*, **9**, 465-483. <https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2019.11.006>
- [5] Kraichely, R.E., Arora, A.S. and Murray, J.A. (2010) Opiate-Induced Oesophageal Dysmotility. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, **31**, 601-606. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2009.04212.x>
- [6] Sharma, V., Rana, S.S., Chaudhary, V., Dhaka, N., Manrai, M., Sivalingam, J., Sharma, R., Dutta, U. and Bhasin, D.K. (2016) Opium-Related Sphincter of Oddi Dysfunction Causing Double Duct Sign. *Endoscopic Ultrasound*, **5**, 269-271. <https://doi.org/10.4103/2303-9027.187892>
- [7] Nojkov, B., Baker, J., Menees, S., Watts, L., Collins, K., Armstrong, M., Thibault, M., Harer, K., Lee, A., Eswaran, S., Saad, R. and Chey, W.D. (2019) Is Dyssynergic Defecation an Unrecognized Cause of Chronic Constipation in Patients Using Opioids? *American Journal of Gastroenterology*, **114**, 1772-1777. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000413>
- [8] Crockett, S.D., Greer, K.B., Heidelbaugh, J.J., Falck-Ytter, Y., Hanson, B.J. and Sultan, S. (2019) American Gastroenterological Association Institute Clinical Guidelines Committee. American Gastroenterological Association Institute Guideline on the Medical Management of Opioid-Induced Constipation. *Gastroenterology*, **156**, 218-226. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.07.016>
- [9] Farmer, A.D., Drewes, A.M., Chiarioni, G., De Giorgio, R., O'Brien, T., Morlion, B. and Tack, J. (2019) Pathophysiology and Management of Opioid-Induced Constipation: European Expert Consensus Statement. *United European Gastroenterology Journal*, **7**, 7-20. (Erratum in: *United European Gastroenterology Journal*, **7**, 178.) <https://doi.org/10.1177/2050640618818305>
- [10] De Giorgio, R., Zucco, F.M., Chiarioni, G., Mercadante, S., Corazziari, E.S., Caraceni, A., Odetti, P., Giusti, R., Marinangeli, F. and Pinto, C. (2021) Management of Opioid-Induced Constipation and Bowel Dysfunction: Expert Opinion of an Italian Multidisciplinary Panel. *Advances in Therapy*, **38**, 3589-3621. <https://doi.org/10.1007/s12325-021-01766-y>
- [11] Oak, A.A., Chu, T., Yottasan, P., Chhetri, P.D., Zhu, J., Du Bois, J. and Cil, O. (2022) Lubiprostone Is Non-Selective



- Activator of cAMP-Gated Ion Channels and Clc-2 Has a Minor Role in Its Prosecretory Effect in Intestinal Epithelial Cells. *Molecular Pharmacology*, **102**, 106-115. <https://doi.org/10.1124/molpharm.122.000542>
- [12] Li, Y., Yu, H., Xu, B., Yuan, F., Zhang, P., Tu, S., Zhou, Y. and Li, X. (2023) Pharmacokinetics and Bioequivalence of the Lubiprostone Capsule in Healthy Chinese Subjects. *Clinical Pharmacology in Drug Development*, **12**, 436-446. <https://doi.org/10.1002/cpdd.1212>
- [13] Xiao, Y.L., Dai, N., He, S.X., Tian, A., Liu, S., Tian, Z.B., Wang, X.Y., Li, Y.Q., Hou, X.H., Fang, X.C., Wen, Z.L., Zeng, W.Z., Xu, H., Sun, M.J., Liu, Y.L., Wu, Y.D., Shen, X.Z., Liu, X.W., Liu, L. and Chen, M.H. (2021) Efficacy and Safety of Lubiprostone for the Treatment of Functional Constipation in Chinese Adult Patients: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Journal of Digestive Diseases*, **22**, 622-629. <https://doi.org/10.1111/1751-2980.13058>
- [14] Smart, C.J. and Malik, K.I. (2017) Prucalopride for the Treatment of Ileus. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, **26**, 489-493. <https://doi.org/10.1080/13543784.2017.1301427>
- [15] Webster, L.R., Michna, E., Khan, A., Israel, R.J. and Harper, J.R. (2017) Long-Term Safety and Efficacy of Subcutaneous Methylnaltrexone in Patients with Opioid-Induced Constipation and Chronic Noncancer Pain: A Phase 3, Open-Label Trial. *Pain Medicine*, **18**, 1496-1504. <https://doi.org/10.1093/pm/pnx148>
- [16] Kanemasa, T., Koike, K., Takase, K., Arai, T., Nakamura, A., Morioka, Y. and Hasegawa, M. (2020) Pharmacological Profile of Naldemedine, a Peripherally Acting  $\mu$ -Opioid Receptor Antagonist: Comparison with Naloxone and Naloxegol. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **373**, 438-444. <https://doi.org/10.1124/jpet.119.264515>
- [17] Saini, H.S., Alvi, Z., Singh, B., Elsharkawy, B. and Yasir, M. (2020) Methylnaltrexone and Naloxone for Opioid-Induced Constipation in the Critical Care Setting. *Cureus*, **12**, e6829. <https://doi.org/10.7759/cureus.6829>
- [18] Sturaro, C., Malfacini, D., Argentieri, M., Djeujo, F.M., Marzola, E., Albanese, V., Ruzza, C., Guerrini, R., Calo, G. and Molinari, P. (2022) Pharmacology of Kappa Opioid Receptors: Novel Assays and Ligands. *Frontiers in Pharmacology*, **13**, 873082. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.873082>
- [19] Bohn, L.M., Lefkowitz, R.J., Gainetdinov, R.R., Peppel, K., Caron, M.G. and Lin, F.T. (1999) Enhanced Morphine Analgesia in Mice Lacking Beta-Arrestin 2. *Science*, **286**, 2495-2498. <https://doi.org/10.1126/science.286.5449.2495>
- [20] 王莉娜, 刘杰, 李道睿, 等. 通腑方治疗阿片类药物引起便秘的疗效观察[J]. 中国中西医结合外科杂志, 2010, 16(1): 116-119.
- [21] 马超, 赵婷. 大黄穴位贴敷神阙穴治疗恶性肿瘤患者阿片类药物所致便秘的效果研究[J]. 首都食品与医药, 2023, 30(15): 141-143. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1005-8257.2023.15.047>
- [22] 吴丽琴, 李毅, 童德萍, 等. 中药敷脐治疗癌痛患者口服阿片类药物导致气虚津亏型便秘的临床疗效[J]. 重庆医学, 2019, 48(16): 2764-2766+2771. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1671-8348.2019.16.015>
- [23] 胡志萍. 阿片类药物导致便秘的中医治疗浅谈[J]. 药品评价, 2012, 9(12): 42-43. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1672-2809.2012.12.011>