阿片受体激动-拮抗剂的镇痛作用及不良反应研究进展Δ

陈泽权[1*]，肖国伟[1]，敖　健[1]，蒋为薇[2#]（1.巫山县中医院骨伤科，重庆　404700；2.重庆医科大学附属第二医院药学部，重庆　400010）

中图分类号　R971+.1　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2023）18-2299-06
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2023.18.23

摘　要　阿片受体激动-拮抗剂是一类对阿片受体兼有激动和拮抗作用的药物。已经上市的这类药物主要包括喷他佐辛、布托啡诺、纳布啡、丁丙诺啡和地佐辛等。与吗啡、芬太尼等单纯阿片受体激动剂相比，该类药物具有镇痛效果较强，成瘾性较弱，咳嗽、瘙痒以及呼吸抑制等副作用少的优点。由于阿片受体激动-拮抗剂在不同内源性阿片受体（μ、κ、δ等）间具有不同的倾向性作用，基于不同受体亚型，可在情绪影响、药物依赖方面表现出不同甚至相反的作用，因此合理地使用这类药物可以有效地减少阿片类药物导致的不良反应以及药物滥用的发生。随着学界对内源性阿片各受体亚型及相关药物研究的深入，阿片受体激动-拮抗剂在改善阿片类药物不良反应和提高患者药物依从性方面有着广泛的应用空间和前景。

关键词　阿片受体激动-拮抗剂；内源性阿片受体；镇痛；不良反应

Research progress on analgesic effect and adverse drug reactions of opioid receptor agonist-antagonists

CHEN Zequan[1], XIAO Guowei[1], AO Jian[1], JIANG Weiwei[2] (1. Dept. of Orthopaedics, Wushan County Hospital of Traditional Chinese Medicine, Chongqing 404700, China; 2. Dept. of Pharmacy, the Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China)

ABSTRACT　Opioid receptor agonist-antagonists are a class of drugs which have both agonistic and antagonistic effects on opioid receptors. These drugs already on the market mainly include pentazocine, butorphanol, nalbuphine, buprenorphine, dezocine and so on. Compared with pure opioid receptor agonists such as morphine and fentanyl, these drugs have strong analgesic effects, less addictive, and less side effects such as cough, itching and respiratory depression. Due to the different tendentious effects of opioid receptor agonists-antagonists among different endogenous opioid receptors (μ, κ, δ, etc.), different receptors of subtypes can exhibit different or even opposite effects in terms of affecting emotions and drug dependence. Therefore, the rational use of these drugs can effectively reduce the occurrence of adverse reactions and drug abuse caused by opioid drugs. With the deepening of research on various endogenous opioid receptor subtypes and related drugs in the academic community, opioid receptor agonists-antagonists have broad application space and prospects in improving adverse reactions to opioid drugs and enhancing patient drug compliance.

KEYWORDS　opioid receptor agonists-antagonists; endogenous opioid receptors; analgesia; adverse drug reactions

阿片类药物是最常用的镇痛治疗药物，自应用于临床以来，极大地改善了疼痛患者的主观感受和生活质量，已广泛用于围手术期镇痛以及癌痛等的治疗。阿片类药物通过作用于体内的内源性阿片受体发挥镇痛作用。内源性阿片受体主要有μ（μ opioid receptor，MOR）、δ（δ opioid receptor，DOR）、κ（κ opioid receptor，KOR）、孤啡肽（nociceptin/orphanin FQ opioid receptor，NOR）4种亚型[1-3]。根据阿片类药物对受体的作用类型，可将其分为阿片受体激动剂、阿片受体拮抗剂和阿片受体激动-拮抗剂。常见的阿片受体激动剂（如吗啡、芬太尼等）主要通过激动MOR发挥作用，具有强效的镇痛作用，但常伴随有便秘、呼吸抑制、成瘾等不良反应。阿片受体拮抗剂的代表药物为纳洛酮，通过拮抗MOR发挥作用，能逆转吗啡引起的呼吸抑制。阿片受体激动-拮抗剂是一类对阿片受体兼有激动和拮抗作用的药物，这类药物主要激动KOR，对DOR也有一定的激动作用，而对MOR则有着不同程度的拮抗作用，代表药物有喷他佐辛、布托啡诺、纳布啡、丁丙诺啡和地佐辛等，其不良反应相对较少，成瘾性相对较小，临床应用日益广泛[3]。由于阿片受体激动-拮抗剂类药物种类繁多、各有特点，为帮助临床合理用药，本文综述了常见阿片受体

Δ**基金项目**　白求恩公益基金会“2022白求恩·求索-药学科研能力建设”项目（No.X2023-206）

＊**第一作者**　研究方向：骨科学。E-mail：514154283@qq.com
＃**通信作者**　副主任药师，副教授，博士。研究方向：临床药学疼痛方向。E-mail：304035@cqmu.edu.cn

激动-拮抗剂的镇痛效果和不良反应特点及相关研究进展。

1 内源性阿片受体

阿片受体广泛存在于人体内，有着复杂的生物学效应，除了镇痛、耐受、成瘾机制以及对神经系统的影响和呼吸抑制的效应外，对心血管系统、免疫系统等也有着重要的影响[1]。内源性阿片受体属于G蛋白耦联受体（G protein-coupled receptors，GPCRs）的视紫红质超家族[2]。由于GPCRs信号有着高度的时间、空间特异性，且不同阿片受体亚型间存在晶体构象的差异，因此不同阿片受体亚型被药物激活后可以激活不同的下游信号通路，在缓解疼痛的同时具有其他独特药理作用[2]。比如，MOR激活后可以使患者产生欣快感、积极面对压力；KOR激活后可使患者产生烦躁不安、压力样反应和负面情绪等；而DOR激活则可减少患者的焦虑和负面情绪[3]。

1.1 MOR

MOR是阿片类药物的主要镇痛靶点，被激活后可产生镇痛作用、欣快感和奖赏效应并调节应激反应，但同时也会诱发呼吸抑制、瘙痒等不良反应；MOR被拮抗时则可以逆转MOR激动剂导致的呼吸抑制[4]。根据病因的不同，疼痛可分为伤害性疼痛、炎症性疼痛和神经性疼痛等类型。MOR激活后产生的镇痛效果较强，几乎适用于所有类型的疼痛，且对伤害性疼痛效果最好；其镇痛机制除与该受体可直接被激活发挥作用有关外，还可能与该受体的激活涉及情感有关的通路有关（如使人产生欣快感）[5]。

1.2 KOR

KOR激活后产生的镇痛效果弱于MOR，但可以使患者出现厌恶感，从而拮抗MOR激活后出现的欣快感。此外，KOR激活还有镇静效果，且对瘙痒有一定缓解作用，但会导致焦虑、烦躁不安和拟精神病等限制性不良反应；反之，KOR拮抗时则具有抗焦虑和抗抑郁效果。KOR激动剂对炎症性疼痛有较好的镇痛效果，但对伤害性疼痛的效果相对较差，这可能是由MOR与KOR中枢神经系统的分布位置不同导致的[6]。

1.3 DOR

DOR也与镇痛作用有关，但目前相关研究较少。由于具有较好的抗焦虑和抗抑郁活性，DOR激动剂在治疗精神疾病方面可能具有特别的优势[3]。与MOR激动剂比较，DOR激动剂对呼吸系统和胃肠道的影响较小，较少出现临床常见的阿片类药物消化系统不良反应[7]。然而DOR激动后可能导致机体出现抽搐等[3]，这限制了该类药物的使用。

1.4 NOR

NOR激活后镇痛效果良好，可用于各种类型的疼痛以及痛觉过敏[1]。NOR也与广泛的生物学功能有关，除镇痛外，其在药物滥用、心血管保护、免疫调节以及影响焦虑和呼吸等方面均发挥着重要作用[1]。但目前NOR的相关研究尚少，学界对其了解尚不够透彻，因此NOR激活可能导致的不良反应也不甚明了。

可见，内源性阿片各受体亚型的作用既相似又有区别。MOR和KOR都可以在压力刺激下被激活，发挥镇痛效应并共同调节成瘾行为，但MOR激动剂和KOR激动剂均有使人成瘾的潜力——MOR激动剂可使人产生欣快感，促使患者产生觅药行为；而KOR激动剂在后期则会引起患者焦虑抑郁，增加患者情感上的痛苦感受，从而加强患者习惯性摄取药物的动机和行为[8]。有学者在敲除了*KOR*基因的小鼠中发现，MOR激动剂可以产生镇痛效果并诱导奖赏效应，而*MOR*基因敲除后的小鼠在接受KOR激动剂后同样可以出现镇痛效果，但出现了与厌恶情绪相关的行为表现[9]。可见，MOR与KOR对情绪的影响是不同的甚至是相反的。

2 常见的阿片受体激动-拮抗剂

由于阿片类药物对各受体亚型的亲和力和药理学效应不同，阿片受体激动-拮抗剂的镇痛效果和不良反应各有特点，目前已上市的阿片受体激动-拮抗剂类药物主要包括KOR激动/MOR拮抗剂和MOR激动/KOR拮抗剂。

2.1 KOR激动/MOR拮抗剂

KOR激动/MOR拮抗剂类代表药物主要有喷他佐辛、布托啡诺、纳布啡等。由于该类药物可以拮抗MOR，在服用此类药物后患者出现呼吸抑制等不良反应相较于吗啡、芬太尼等MOR激动剂有所减少；且因为其激动KOR，故对炎症性疼痛表现出较好的镇痛效果。

2.1.1 喷他佐辛

喷他佐辛于1976年在美国上市，是第一个应用于临床的KOR激动/MOR拮抗剂。喷他佐辛成瘾性较吗啡等MOR激动剂低。1983年上市的喷他佐辛-纳洛酮混合剂型由于增加了纳洛酮对MOR的拮抗作用，故有效降低了喷他佐辛的滥用可能[10]。

喷他佐辛可激动KOR发挥镇痛作用，其镇痛效力仅有吗啡的1/5～1/3，且在镇痛方面有“封顶效应”；除伤害性疼痛外，其在抗炎方面也有较好的疗效[10]。既往研究认为，阿片类药物的恶心呕吐、便秘等副作用可能会增加急性胰腺炎的严重程度。然而一项应用喷他佐辛与双氯芬酸治疗胰腺炎的随机对照试验表明，喷他佐辛可以更好地缓解急性胰腺炎伴随的疼痛，在炎症性疼痛方面有着比阿片受体激动剂更优越的效果[11]。

喷他佐辛的不良反应相对较少，咳嗽、呼吸抑制、瘙痒的发生较为罕见[5]，甚至有报道其可能具有治疗瘙痒的作用[11]。在近几年的新的不良反应报告中，有研究者发现，喷他佐辛可能导致皮肤溃疡[12]，提示临床工作者

应注意此类不良反应与喷他佐辛的关联性。

2.1.2　布托啡诺

布托啡诺是全合成的14-羟基吗啡喃类药物，其镇痛效力是吗啡的5～7倍，与其他的阿片受体激动-拮抗剂一样具有“封顶效应”[13]。除治疗伤害性疼痛外，与喷他佐辛相似，布托啡诺也有抗炎和抗氧化功能，对缺氧神经损伤等炎症相关疾病有潜在的治疗作用[14]。有研究表明，布托啡诺可使人软骨细胞中导致肿瘤坏死因子α（tumor necrosis factor-α，TNF-α）活化的核因子κB（nuclear factor κB，NF-κB）失活，表明布托啡诺具有抗炎作用[14]；此外，布托啡诺可通过抑制p38、Jun激酶（Jun kinase，JNK）、p53的信号传导来减弱神经元炎症反应，并减少心脏、大脑和肺部的炎性损伤[15]。以上研究均表明，布托啡诺对炎症性疼痛有着较好的效果。

布托啡诺还有较好的镇静效果，能够预防患者术后苏醒期躁动，可抑制其他阿片类药物诱导产生的咳嗽[13]。一项基于多中心随机对照试验的Meta分析结果显示，布托啡诺组患者的轻度、中度以及重度咳嗽发生率均显著低于对照组（注射等量生理盐水，$P<0.000\ 1$），该研究者认为其机制与布托啡诺拮抗MOR有关[16]。

2021年的一项有关患者自控镇痛的荟萃分析结果表明，相比注射吗啡、舒芬太尼或芬太尼，布托啡诺组患者发生恶心呕吐、瘙痒以及头晕的频率更低（$P<0.05$）[17]。但布托啡诺是否可以减少患者瘙痒严重程度，有研究提出不同意见——一项病例系列研究纳入了8例胆汁淤积性瘙痒患者，均予以布托啡诺治疗，结果5例患者的瘙痒程度减轻，2例患者无变化，1例患者瘙痒严重程度增加[18]。

尽管布托啡诺成瘾的报告很少，但也有病例报告提示布托啡诺有滥用的风险，例如有研究指出，个别患者在使用布托啡诺过程中会逐渐增加用量甚至主动寻求药物的注射剂型，提示患者在使用该药物过程中的耐受性和依赖性会逐渐增加，有成瘾风险[19]。

2.1.3　纳布啡

纳布啡属于半合成类阿片类药物，其镇痛效力与吗啡近似，当注射剂量达到0.4 mg/kg时，纳布啡的镇痛效果达到峰值，即出现“封顶效应”[20]。

纳布啡对炎症性疼痛效果较好，其原因是纳布啡可以调节一些参与炎症反应的趋化因子和细胞因子水平，从而减轻炎症反应。例如，纳布啡可降低接触性皮炎患者的白细胞介素31（interleukin-31，IL-31）水平，升高IL-10水平，从而促进皮肤炎症部位的愈合[20—21]。有研究者通过扭体实验判断小鼠疼痛程度并检测了小鼠的血清学指标发现，纳布啡减轻了炎症性疼痛模型小鼠的疼痛程度，血清中IL-1β、IL-2、IL-6、TNF-α水平降低，NF-κB表达下调，证实纳布啡有抗炎作用[22]。

纳布啡具有阻断患者吗啡成瘾性进一步加重的能力，并且不削弱吗啡的镇痛作用。一方面，纳布啡可通过拮抗MOR，以拮抗吗啡的“奖赏效应”而减少患者对吗啡的依赖性[23]；另一方面，纳布啡可通过激动KOR，减缓患者的依赖性以及耐受性发展[20]。有学者对比了纳布啡与单纯MOR拮抗剂（β-富纳曲胺）对患者的影响，结果发现，β-富纳曲胺可减少患者对吗啡的依赖性，但是随着β-富纳曲胺使用剂量的增加，吗啡的镇痛效果也随之减弱；而纳布啡在减少患者对吗啡依赖性的同时不会减弱吗啡的镇痛能力[20]。

纳布啡的不良反应发生率低于吗啡，患者停药后出现戒断综合征的概率也低于吗啡，因此纳布啡有着比吗啡更优越的临床特点。此外，有病例报告表明，纳布啡可以预防阿片类药物诱导的尿潴留[24]，且不同于吗啡会诱发瘙痒，而纳布啡被认为对治疗瘙痒有效[20]。

2.2　MOR激动/KOR拮抗剂

MOR激动/KOR拮抗剂类代表药物主要有丁丙诺啡和地佐辛等。相比于KOR激动/MOR拮抗剂，该类药物可拮抗KOR，有着部分抗焦虑和抗抑郁效果，但抗炎效果不显著。由于这类药物成瘾性、咳嗽等不良反应相较于单纯MOR激动剂少，因此相对更安全。

2.2.1　丁丙诺啡

丁丙诺啡为半合成类阿片类药物，镇痛效力很强，相当于吗啡的60～100倍；该药理论上存在“封顶效应”，但尚未在人体中观察到。丁丙诺啡的镇痛作用主要由MOR介导，该药虽然是MOR的部分激动剂，但由于其镇痛效果强而被认为具有完全激动作用。此外，丁丙诺啡可缓解伤害性疼痛和神经性疼痛，但无抑制炎症的作用；且在大剂量给药时，丁丙诺啡可拮抗芬太尼的镇痛效应，减少呼吸抑制的发生[25]。

丁丙诺啡成瘾性较低，可用于阿片类药物的戒断治疗。作为戒断治疗的三大药物之一，丁丙诺啡在呼吸抑制和欣快感上有“封顶效应”；虽然该药仍有可能出现因剂量过大而发生呼吸抑制的风险，但与美沙酮相比，该药出现剂量过量的风险更低[26]。与另一种戒断治疗药物纳曲酮相比，患者可以在表现出脱瘾症状时就开始使用丁丙诺啡，而无须等待完全停用其他的阿片类药物，因此更加方便[27]。此外，与美沙酮和纳曲酮相比，丁丙诺啡也更适合于阿片类药物成瘾患者的维持治疗：大多数患者在使用丁丙诺啡进行维持治疗后会完全停止或很少继续使用成瘾的阿片类药物；而使用美沙酮或纳曲酮进行维持治疗的患者却更容易发生再次觅药的风险[26]。

在情绪方面，由于丁丙诺啡可拮抗KOR，故具有一定的抗焦虑和抗抑郁作用。2020年的一项前瞻性研究证明，丁丙诺啡可显著降低创伤后应激障碍患者的抑郁状态评分，表明其可以减轻抑郁症状[28]。

2.2.2　地佐辛

地佐辛属于氨基-四氢萘衍生物，其能有效缓解伤害性疼痛和神经性疼痛，镇痛效力为吗啡的4～13倍，当

剂量达到10 mg/kg时，可出现“封顶效应”[29]。

地佐辛成瘾性低，且可以缓解患者对阿片类药物的依赖性，这一特点与多个机制有关：（1）地佐辛可拮抗KOR，阻断KOR的内化[30]；（2）地佐辛激动MOR后，不激活β-抑制蛋白途径[31]；（3）地佐辛通过激动MOR以及抑制去甲肾上腺素再摄取双重机制来发挥镇痛作用[32]。此外，由于地佐辛可抑制去甲肾上腺素的再摄取，故在情绪调节机制方面有一定的抗抑郁作用。在一项以结直肠癌术后患者为对象的随机对照试验中，患者分别接受舒芬太尼联用地佐辛或舒芬太尼单药治疗，结果表明，联用地佐辛患者的抑郁评分更低（$P<0.001$）[33]。

地佐辛不良反应少于单纯MOR激动剂，并且能抑制阿片类药物诱导的咳嗽。有关预防阿片类药物诱导咳嗽的系统评价结果显示，地佐辛和布托啡诺均能有效抑制阿片类药物诱导的咳嗽[34]。此外，地佐辛良好的镇静效果使得该药有着更稳定的血流动力学，适用于颅脑损伤患者的术后止痛，临床研究表明，相较于吗啡或舒芬太尼联合丙泊酚，使用地佐辛联合丙泊酚患者的血流动力学更稳定，丙泊酚用量更少，咳嗽等不良反应的发生率更低[35]。

上述5种常见阿片受体激动-拮抗剂的特点总结见表1。

3 正在研发或已在国外上市的新型阿片受体激动-拮抗剂

3.1 CJ-15208

拟肽类阿片受体激动-拮抗剂CJ-15208于2002年首次由Saito等学者合成，为MOR激动/KOR拮抗剂，可口服，目前还处于研发阶段。在小鼠实验中，该化合物可减弱可卡因导致的条件位置偏好，且“奖赏效应”弱于可卡因，因此有利于改善患者对可卡因等药物的依赖性，从而减少成瘾风险。作为合成的肽类化合物，CJ-15208的副作用可能较少，有望进一步开发成为新药，但其安全性尚需更多研究加以证实[36]。

3.2 Targinact

Targinact是羟考酮和纳洛酮的混合剂型，为口服剂型，已在欧洲上市，用于治疗成人的重度疼痛[37]。纳洛酮可减轻羟考酮使用后的胃肠道不良反应（纳洛酮经口服进行首过代谢后，几乎不进入中枢神经系统，而在外周发挥拮抗作用[37]），而羟考酮可以进入中枢神经系统并产生典型的MOR激动剂的镇痛作用。因此，Targinact的总体效果是镇痛效应不变（尤其是中枢效应），同时外周胃肠道不良反应较少[37]；与羟考酮单药相比，使用Targinact的中重度疼痛患者的肠指数（肠功能的衡量指标）结果更优[38]。

3.3 TRV130与PZM21

TRV130与PZM21均为MOR激动/KOR拮抗剂，其中TRV130于2020年被美国FDA批准上市（商品名为Olinvyk），而PZM21属于在研药物。内源性阿片受体作为GPCRs，被激活后不仅会激活G蛋白耦联信号通路，同时也会激活β-arrestin-2信号通路，而后者被认为与阿片类药物的副作用（如成瘾、便秘等）有关。TRV130与PZM21可激活G蛋白耦联信号通路而不激活β-arrestin-2信号通路，因此其成瘾性更低、副作用更少[39]。TRV130作为新上市的镇痛药物，已在研究中显示出不良反应少、镇痛作用强并且持久的优异特点[40]；而作为TRV130的同类药物，在小鼠模型中，PZM21与吗啡相比，其便秘发生率更低，而且引起呼吸抑制的可能也更小，有望开发成为新药[39]。

3.4 FBNTI

FBNTI为MOR激动/DOR拮抗剂，于2006年首次被合成，目前仍为在研药物，可口服。有研究表明，该药对DOR的亲和力为MOR的190倍；鞘内注射FBNTI可产生有效的镇痛作用，且镇痛作用可被MOR拮抗剂拮抗，表明其镇痛作用与MOR有关。该药还具有抗痛觉过敏效果：洛哌丁胺属于外周限制性MOR拮抗剂，研究者分别给小鼠局部注射FBNTI和洛哌丁胺，结果显示，在抗痛觉过敏方面FBNTI是洛哌丁胺的1 353倍。同类药物还有MDAN-19、MDAN-21、DIPP-NH（2）等，这类药物由于可拮抗DOR，因此在保持镇痛作用的同时其诱导的耐受性和依赖性也较吗啡少，而且停药后小鼠的戒断症状较吗啡轻[41]。

3.5 二丙诺啡

二丙诺啡为MOR拮抗/KOR和DOR激动剂，属于在研药物。该药镇痛活性类似于丁丙诺啡，在体内逆转MOR的作用与纳洛酮近似。由于二丙诺啡可激动DOR，因此有抗抑郁作用，并且药物滥用潜力相对较小。作为DOR激动剂，二丙诺啡暂未发现导致抽搐的副作用[42]。

表1 5种常见阿片受体激动-拮抗剂的特点

药物	镇痛封顶效应	镇痛效力[a]	封顶效应	产生精神症状[b]	治疗瘙痒	治疗伤害性疼痛	治疗炎症性疼痛	作用受体类型	镇静	治疗戒断	预防咳嗽	管制类别
喷他佐辛	/	1/5～1/3[10]	√[10]	√[5]	√[11]	√[10]	√[10]	KOR激动/MOR拮抗[9]	√[10]	√[10]	√[4]	非精麻药品
布托啡诺	/	5～7[13]	√[13]	√[5]	√[18]	√[14]	√[14]	KOR激动/MOR拮抗[13]	√[13]	/	√[16]	二类精神药品
纳布啡	0.4 mg/kg[20]	1[20]	√[20]	√[5]	√[20]	√[20]	√[20]	KOR激动/MOR拮抗[23]	/	√[20]	√[4]	二类精神药品
丁丙诺啡	/	60～100[25]	√[25]	√[4]	/	√[25]	/	MOR激动/KOR拮抗[5]		√[26]	/	二类精神药品
地佐辛	10 mg/kg[29]	4～13[29]	√[29]	√[4]	/	√[29]	/	MOR激动/KOR拮抗[29]	√[35]	/	√[34]	二类精神药品

a：以各药物镇痛效力相对于吗啡的镇痛效力倍数计；b：喷他佐辛、布托啡诺、纳布啡可导致焦虑、烦躁不安，丁丙诺啡和地佐辛则导致欣快感等精神症状；/：无；√：具有该项特征。

3.6 CYX-6

CYX-6为MOR激动/DOR和KOR拮抗剂，相关研究尚处于动物模型阶段。大鼠模型研究结果表明，CYX-6的镇痛作用比吗啡更强，对肠道的影响很小，较少导致便秘和腹泻，且没有显示出呼吸抑制的副作用[43]。

3.7 ATPM-ET

ATPM-ET为KOR激动/MOR拮抗剂，属于在研药物。以昆明小鼠为模型的实验表明，其镇痛时间较吗啡更持久，副作用更弱，且能减弱小鼠服用吗啡后的条件位置偏好，表现出治疗药物滥用的潜力[44]。

4 结语

阿片类药物有强效的镇痛效果，是中重度疼痛治疗的一线药物，也是围手术期、慢性疼痛、癌痛等的重要治疗药物。然而该类中的部分药物单纯激动MOR，可能导致严重的不良反应（如呼吸抑制、恶心呕吐），从而限制了其的临床使用。阿片受体激动-拮抗剂在成瘾性、呼吸抑制、便秘等方面较阿片受体激动剂有了极大的改善，使其广泛应用于临床，改善了患者的药物依从性和生活质量。本文总结发现，阿片受体激动-拮抗剂在不同受体间具有不同的倾向性作用，基于不同受体亚型，可在情绪、依赖方面表现出不同甚至相反的作用，因此合理地使用这类药物可以有效减少阿片类药物导致的不良反应以及药物滥用的发生。现有的研究中，KOR激动剂的研究相对较多，而DOR和NOR激动剂的研究相对较少。随着学界对内源性阿片各受体亚型及相关药物研究的深入，阿片受体激动-拮抗剂在改善阿片类药物不良反应和提高患者药物依从性方面有着广泛的应用空间和前景。

参考文献

[1] LAMBERT D G. The nociceptin/orphanin FQ receptor: a target with broad therapeutic potential[J]. Nat Rev Drug Discov, 2008, 7(8): 694-710.

[2] THOMPSON G L, LANE J R, COUDRAT T, et al. Biased agonism of endogenous opioid peptides at the μ-opioid receptor[J]. Mol Pharmacol, 2015, 88(2): 335-346.

[3] VALENTINO R J, VOLKOW N D. Untangling the complexity of opioid receptor function[J]. Neuropsychopharmacology, 2018, 43(13): 2514-2520.

[4] JASCHKE N, PÄHLIG S, PAN Y X, et al. From pharmacology to physiology: endocrine functions of μ-opioid receptor networks[J]. Trends Endocrinol Metab, 2021, 32(5): 306-319.

[5] CHIAPPINI S, VICKERS-SMITH R, GUIRGUIS A, et al. Pharmacovigilance signals of the opioid epidemic over 10 years: data mining methods in the analysis of pharmacovigilance datasets collecting adverse drug reactions (ADRs) reported to EudraVigilance (EV) and the FDA adverse event reporting system (FAERS)[J]. Pharmaceuticals (Basel), 2022, 15(6): 675.

[6] STEIN C. Opioid receptors[J]. Annu Rev Med, 2016, 67: 433-451.

[7] NEGUS S S, BEAR A E, FOLK J E, et al. Role of delta opioid efficacy as a determinant of mu/delta opioid interactions in rhesus monkeys[J]. Eur J Pharmacol, 2009, 602(1): 92-100.

[8] BRUCHAS M R, LAND B B, CHAVKIN C. The dynorphin/kappa opioid system as a modulator of stress-induced and pro-addictive behaviors[J]. Brain Res, 2010, 1314: 44-55.

[9] FAOUZI A, VARGA B R, MAJUMDAR S. Biased opioid ligands[J]. Molecules, 2020, 25(18): 4257.

[10] PAWAR A, RAJALAKSHMI A K, UPADHYAY R P. Pentazocine use among people who inject drugs in India[J]. Asian J Psychiatr, 2015, 16: 3-6.

[11] MAHAPATRA S J, JAIN S, BOPANNA S, et al. Pentazocine, a kappa-opioid agonist, is better than diclofenac for analgesia in acute pancreatitis: a randomized controlled trial[J]. Am J Gastroenterol, 2019, 114(5): 813-821.

[12] SAHU K K, SAWATKAR G U, SAHU S A, et al. Pentazocine-induced skin ulcers[J]. Am J Med Sci, 2020, 359(3): 182-183.

[13] JI J F, LIN W Z, VRUDHULA A, et al. Molecular interaction between butorphanol and κ-opioid receptor[J]. Anesth Analg, 2020, 131(3): 935-942.

[14] ZHANG C Y, JIANG S L, LU Y, et al. Butorphanol tartrate mitigates cellular senescence against tumor necrosis factor-α (TNF-α) in human HC-a chondrocytes[J]. Bioengineered, 2022, 13(3): 5434-5442.

[15] HUANG Y S, LI S H, CHEN H X, et al. Butorphanol reduces the neuronal inflammatory response and apoptosis via inhibition of p38/JNK/ATF2/p53 signaling[J]. Exp Ther Med, 2022, 23(3): 229.

[16] ZHANG J, MIAO S, TU Q, et al. Effect of butorphanol on opioid-induced cough: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Drug Des Devel Ther, 2018, 12: 3263-3268.

[17] ZHU Z, ZHANG W. Efficacy and safety of butorphanol use in patient-controlled analgesia: a meta-analysis[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2021, 2021: 5530441.

[18] LABIB A, JU T, LIPMAN Z M, et al. Evaluating the effectiveness of intranasal butorphanol in reducing chronic itch[J]. Acta Derm Venereol, 2022, 102: adv00729.

[19] SHAH B, GUPTA R, SARKAR S, et al. Injection butorphanol dependence: a case report[J]. Asian J Psychiatr, 2018, 35: 45-46.

[20] DELANDER G E, PORTOGHESE P S, TAKEMORI A E.

Role of spinal mu opioid receptors in the development of morphine tolerance and dependence[J]. J Pharmacol Exp Ther,1984,231(1):91-96.

[21] INAN S,TORRES-HUERTA A,JENSEN L E,et al. Nalbuphine,a kappa opioid receptor agonist and mu opioid receptor antagonist attenuates pruritus,decreases IL-31,and increases IL-10 in mice with contact dermatitis[J]. Eur J Pharmacol,2019,864:172702.

[22] RUAN D J,WANG Y Y,LI S S,et al. Nalbuphine alleviates inflammation by down-regulating NF-κB in an acute inflammatory visceral pain rat model[J]. BMC Pharmacol Toxicol,2022,23(1):34.

[23] LEE S C,WANG J J,HO S T,et al. Nalbuphine coadministered with morphine prevents tolerance and dependence[J]. Anesth Analg,1997,84(4):810-815.

[24] IBRAHIM A M,OBAIDI Z,RUAN G,et al. Nalbuphine for opioid-induced urine retention[J]. Ann Intern Med,2023,169(12):894-895.

[25] INFANTINO R,MATTIA C,LOCARINI P,et al. Buprenorphine:far beyond the "ceiling"[J]. Biomolecules,2021,11(6):816.

[26] COE M A,LOFWALL M R,WALSH S L. Buprenorphine pharmacology review:update on transmucosal and long-acting formulations[J]. J Addict Med,2019,13(2):93-103.

[27] SHULMAN M,WAI J M,NUNES E V. Buprenorphine treatment for opioid use disorder:an overview[J]. CNS Drugs,2019,33(6):567-580.

[28] MADISON C A,EITAN S. Buprenorphine:prospective novel therapy for depression and PTSD[J]. Psychol Med,2020,50(6):881-893.

[29] ZHU F,DUAN W,ZHONG C,et al. The protective effects of dezocine on interleukin-1β -induced inflammation,oxidative stress and apoptosis of human nucleus pulposus cells and the possible mechanisms[J]. Bioengineered,2022,13(1):1399-1410.

[30] WU F X,BABAZADA H,GAO H,et al. Dezocine alleviates morphine-induced dependence in rats[J]. Anesth Analg,2019,128(6):1328-1335.

[31] YU F,ZHOU J,XIA S Y,et al. Dezocine prevents postoperative hyperalgesia in patients undergoing open abdominal surgery[J]. Evid Based Complement Alternat Med,2015,2015:946194.

[32] AHSAN M Z,ZHAO M J,SHOAIB R M,et al. Comparative study of dezocine,pentazocine and tapentadol on antinociception and physical dependence[J]. Life Sci,2021,285:119996.

[33] ZHAO P,WU Z X,LI C R,et al. Postoperative analgesia using dezocine alleviates depressive symptoms after colorectal cancer surgery:a randomized,controlled,double-blind trial[J]. PLoS One,2020,15(5):e0233412.

[34] DONG Y X,CHANG X H. Comparison of five prophylactically intravenous drugs in preventing opioid-induced cough:a Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Front Pharmacol,2021,12:684276.

[35] WANG X J,CHEN Y,WANG Z F,et al. Effect of dezocine on hemodynamic indexes of postoperative patients with traumatic brain injury(TBI):a pilot study[J]. Front Pharmacol,2022,13:665107.

[36] FERRACANE M J,BRICE-TUTT A C,COLEMAN J S,et al. Design,synthesis,and characterization of the macrocyclic tetrapeptide cyclo[pro-sar-phe-d-phe]:a mixed opioid receptor agonist-antagonist following oral administration[J]. ACS Chem Neurosci,2020,11(9):1324-1336.

[37] KIM E S. Oxycodone/naloxone prolonged release:a review in severe chronic pain[J]. Clin Drug Investig,2017,37(12):1191-1201.

[38] DUPOIRON D,STACHOWIAK A,LOEWENSTEIN O,et al. A phase Ⅲ randomized controlled study on the efficacy and improved bowel function of prolonged-release(PR)oxycodone-naloxone(up to 160/80 mg daily)vs oxycodone PR[J]. Eur J Pain,2017,21(9):1528-1537.

[39] CHEN X T,PITIS P,LIU G D,et al. Structure-activity relationships and discovery of a G protein biased μ opioid receptor ligand,[(3-methoxythiophen-2-yl) methyl] ({2-[(9R) -9- (pyridin-2-yl) -6-oxaspiro- [4.5]decan-9-yl] ethyl})amine(TRV130),for the treatment of acute severe pain[J]. J Med Chem,2013,56(20):8019-8031.

[40] DEUIS J R,DVORAKOVA L S,VETTER I. Methods used to evaluate pain behaviors in rodents[J]. Front Mol Neurosci,2017,10:284.

[41] AKGÜN E,LUNZER M M,TIAN D F,et al. FBNTI,a DOR-selective antagonist that allosterically activates MOR within a MOR-DOR heteromer[J]. Biochemistry,2021,60(18):1413-1419.

[42] OLSON K M,HILLHOUSE T M,BURGESS G E,et al. Delta opioid receptor-mediated antidepressant-like effects of diprenorphine in mice[J]. J Pharmacol Exp Ther,2023,384(3):343-352.

[43] IMAM M Z,KUO A,GHASSABIAN S,et al. Intracerebroventricular administration of CYX-6,a potent μ-opioid receptor agonist,a δ- and κ-opioid receptor antagonist and a biased ligand at μ,δ & κ-opioid receptors,evokes antinociception with minimal constipation and respiratory depression in rats in contrast to morphine[J]. Eur J Pharmacol,2020,871:172918.

[44] SUN J F,WANG Y H,CHAI J R,et al. Pharmacological characterization and therapeutic potential for the treatment of opioid abuse with ATPM-ET,an N-ethyl substituted aminothiazolomorphinan with κ agonist and μ agonist/antagonist activity[J]. Eur J Pharmacol,2014,740:455-463.

(收稿日期:2023-05-31 修回日期:2023-08-16)

(编辑:孙 冰)