

- [13] Palaniyar N, Clark H, Nadesalingam J, et al. Surfactant protein D binds genomic DNA and apoptotic cells, and enhances their clearance, in vivo[J]. *Ann NY Acad Sci*, 2003(1010):471-475.
- [14] Litvack ML, Djiadeu P, Renganathan SD, et al. Natural IgM and innate immune collectin SP-D bind to late apoptotic cells and enhance their clearance by alveolar macrophages in vivo[J]. *Mol Immunol*, 2010, 48(1/3):37-47.
- [15] Atochina EN, Gow AJ, Beck JM, et al. Delayed clearance of pneumocystis carinii infection, increased inflammation, and altered nitric oxide metabolism in lungs of surfactant protein-D knockout mice[J]. *J Infect Dis*, 2004, 189(8):1528-1539.
- [16] Takeda K, Miyahara N, Rha YH, et al. Surfactant protein D regulates airway function and allergic inflammation through modulation of macrophage function[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2003, 168(7):783-789.
- [17] Haczk A. Role and regulation of lung collectins in allergic airway sensitization[J]. *Pharmacol Ther*, 2006, 110(1):14-34.
- [18] Liu CF, Chen YL, Shieh CC, et al. Therapeutic effect of surfactant protein D in allergic inflammation of mite-sensitized mice[J]. *Clin Exp Allergy*, 2005, 35(4):515-521.
- [19] Hortobagyi L, Kierstein S, Krytska K, et al. Surfactant protein D inhibits TNF-alpha production by macrophages and dendritic cells in mice[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2008, 122(3):521-528.
- [20] Haczk A, Cao Y, Vass G, et al. IL-4 and IL-13 form a negative feedback circuit with surfactant protein-D in the allergic airway response[J]. *Allergy Clin Immunol*, 2006, 176(6):3557-3565.
- [21] Haczk A. Protective role of the lung collectins surfactant protein A and surfactant protein D in airway inflammation[J]. *Allergy Clin Immunol*, 2008, 122(5):861-879.
- [22] Fisher JH, Larson J, Cool C, et al. Lymphocyte activation in the lungs of SP-D null mice[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2002, 27(1):24-33.
- [23] Kongchanagul A, Suptawiwat O, Boonarkart C, et al. Decreased Expression of Surfactant Protein D mRNA in Human Lungs in Fatal Cases of H5N1 Avian Influenza[J]. *J Med Virol*, 2011, 83(8):1410-1417.
- [24] Moré JM, Voelker DR, Silveira LJ, et al. Smoking reduces surfactant protein D and phospholipids in patients with and without chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Pulm Med*, 2010(10):53-60.
- [25] Christensen AF, Sørensen GL, Hørslev-Petersen K, et al. Circulating surfactant protein-D is low and correlates negatively with systemic inflammation in early, untreated rheumatoid arthritis[J]. *Arthritis Res Ther*, 2010, 12(2):R39.
- [26] Barlo NP, van Moorsel CH, Ruven HJ, et al. Surfactant protein-D predicts survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*, 2009, 26(2):155-161.
- [27] Hill J, Heslop C, Man SF, et al. Circulating surfactant protein-D and the risk of cardiovascular morbidity and mortality[J]. *Eur Heart J*, 2011, 32(15):1918-1925.

(收稿日期:2012-02-09 修回日期:2012-05-22)

• 综 述 •

外周阿片受体拮抗剂的研究进展

陈 博 综述, 刘红亮 审校

(重庆市肿瘤研究所麻醉科 400030)

关键词: 镇痛药, 阿片类; 纳曲酮; 给药途径; 肿瘤; 拮抗剂

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2012.26.039

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2012)26-2772-03

自 Serturmer 在 1803 年从阿片中提取得到吗啡以来^[1], 阿片类镇痛药在急性或慢性疼痛治疗方面都起着主导性作用。其中, 吗啡被 WHO 推荐为治疗重度癌痛的金标准。研究证实阿片类物质的镇痛作用是通过中枢和外周两种机制^[2], 而阿片类镇痛药产生的某些不良反应如便秘、胃肠蠕动缓慢、胃排空延迟及影响肿瘤细胞生长则依赖于外周阿片受体。因此, 人们开始探索合成外周阿片受体拮抗剂并应用于临床。该类物质包括 methylnaltrexone(MNTX)和 alvimopan, 它们能选择性阻断外周阿片受体引起的不良反应而不会影响阿片类药物的中枢镇痛作用^[3]。本文将对 MNTX 近年来的研究进展综述如下。

1 MNTX 的药理学

MNTX 是第一个用于临床的外周阿片受体拮抗剂, 并在 2008 年通过了美国食品和药物管理局(FDA)批准, 用于中、晚

期癌症患者因阿片类药物引起便秘的姑息治疗。

1.1 MNTX 的化学结构 MNTX(相对分子质量 436.3)为阿片受体拮抗剂纳曲酮的季胺衍生物^[4], 为纳曲酮分子结构的环氮上增加了一个甲基基团。这种合成的新带电化合物 MNTX 极性大、脂溶性小, 不易透过血脑屏障^[5-6], 可选择性地拮抗外周 μ 受体发挥作用。

1.2 MNTX 的药代动力学 MNTX 经皮下注射后迅速吸收并在体内分布, 稳态分布容积为 1.1 L/kg^[7], 在 30 min 左右达到血浆峰浓度^[8]。在 0.15~0.5 mg/kg 剂量范围内, MNTX 的血浆峰浓度及血药浓度-时间曲线下面积(AUC)与其给药剂量之间呈线性关系^[9]。MNTX 的血浆蛋白结合率为 11%~15%^[7]。少部分经过肝脏代谢, MNTX 在体内有 5 种代谢产物, 其中 6-甲基纳曲酮同分异构体和硫酸甲基纳曲酮是主要的代谢产物, 未发现 MNTX 经 N-脱甲基代谢途径代谢为纳曲

酮的明显证据^[10]。85%的药物以原型经尿液排出。MNTX 的消除半衰期为 8 h^[9]。

2 MNTX 的给药途径

MNTX 可以口服、皮下及静脉给药。Yuan 等^[8]的研究显示肠溶型的口服剂型能减少药物在胃的吸收,使药物只在小肠或大肠被吸收利用,从而发挥更大的药物作用。随着 2008 年 MNTX 皮下给药方式正式获 FDA 批准,MNTX 在欧美国家得到更加广泛的临床应用。动物实验表明 MNTX 0.66 mg/kg 硬膜外腔注射后,药物几乎不从硬膜外穿透硬脊膜渗透进入脑脊液^[11]。

3 MNTX 的临床应用

3.1 增加胃肠蠕动 阿片类药物无论单次给药还是持续给药都会直接影响胃肠功能,它们通过减慢胃肠运动、减少消化道液体分泌、增加消化道液体吸收而导致便秘^[12-13]。其减慢胃肠运动的机制可能是阿片类药物与位于肠内神经系统上的阿片受体相结合,抑制黏膜下神经丛的运动神经元释放乙酰胆碱,减少胃肠道纵行肌收缩;同时通过抑制神经递质血管活性肠肽(vasoactive intestine polypeptide, VIP)和一氧化氮(NO)的释放,增加环形肌收缩共同导致胃肠道推进运动停滞。阿片类药物与外周阿片受体结合还能通过抑制 VIP 和前列腺素 E1 (prostaglandin E1, PGE1)的释放及促进去甲肾上腺素(noradrenalin, NE)和 5 羟色胺(5-HT)的释放,减少消化道液体分泌^[14-15]。大便软化剂和通便剂对阿片类药物引起的便秘治疗效果很差。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^[16-18]。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^[4]。当皮下注射 MNTX 剂量达 0.15 mg/kg 时,可出现腹痛和腹胀等不良反应^[19]。

3.2 缓解术后肠麻痹 患者在接受腹部手术后,经常会出现肠麻痹,原因包括外科手术应激反应、急性炎症反应及不同的麻醉方法等。其中,手术应激反应激活胃肠道分泌的内源性阿片肽以及术中、术后给予外源性阿片类镇痛药延缓术后胃肠道功能恢复。有学者在 MNTX 与术后肠道功能紊乱的随机双盲研究中,将 65 例行结肠切除术的患者被随机分成对照组和静脉注射 MNTX 组,结果显示静脉注射 MNTX 的患者较对照组患者平均肠道恢复时间和平均住院时间均减少 30 h。联合多种方法缓解术后胃肠道功能紊乱可能是最有效,其中包括快速通道手术的实施、胸段硬膜外阻滞术后镇痛、尽量减少阿片类药物的使用及外周阿片受体拮抗剂的应用^[20]。

3.3 MNTX 对肿瘤细胞学影响 大量研究证实阿片类药物可以影响肿瘤细胞的增殖、迁移、凋亡、血管新生以及免疫功能。Gupta 等^[21]的研究显示临床剂量吗啡可以促进人类皮肤毛细血管内皮细胞增殖,Leo 等^[22]的研究同样显示低浓度吗啡能促进人类脐动脉内皮细胞增殖。其机制可能是阿片类药物与位于内皮细胞膜上的阿片受体(G 蛋白偶联受体)结合后,激活丝裂原激活蛋白激酶/细胞外信号调节激酶(MAPK/ERK)信号转导通路三级级联反应,按顺序激活 MAPK 激酶激酶(MAPKKK)、MAPK 激酶(MAPKK)、MAPK,激活后的 ERK/MAPK 进入细胞核,磷酸化多种转录因子和核蛋白,促进细胞增殖^[21-22]。阿片类药物与阿片受体结合还可以激活经典的磷脂酰肌醇 3 激酶/丝氨酸蛋白激酶(PIK3/Akt)信号转导通路,PIK3 激活后产生第二信使 3,4,5-三磷酸磷脂酰肌醇

(PIP3),PIP3 与细胞内信号蛋白 Akt 和磷酸肌醇依赖性蛋白激酶 1 (PDK1)结合,使 PDK1 磷酸化 Akt 蛋白的丝氨酸 Ser308 导致 Akt 活化。活化的 Akt 通过磷酸化作用抑制下游靶蛋白(Bcl-2 associated death, BAD)抗肿瘤细胞凋亡^[23]。

肿瘤的生长和转移除了与肿瘤细胞的增殖、凋亡密切相关以外,还必须依赖于新生血管的形成。肿瘤的生长首先需要建立一个新生血管网络,丰富的新生血管输送氧气、营养、转运代谢产物,满足肿瘤组织无限生长的需要。而肿瘤组织中的血管新生与最重要的血管生成促进因子血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)直接相关。VEGF 与位于血管内皮细胞膜上的 VEGF 受体结合,形成二聚体及酪氨酸发生自身磷酸化,激活并将细胞膜激酶级联反应信号传递到细胞核,引发内皮细胞一系列变化,包括诱导血管内皮细胞 DNA 合成及增殖,促进肿瘤组织新生血管形成并维持其完整性,增加血管通透性^[24]。而阿片类药物能激活 VEGF 受体信号转导通路。此外,阿片类药物和内皮细胞上特异性 μ_3 阿片受体结合,能激活一氧化氮合酶(NOS)/NO 信号通路。释放的 NO 导致新生血管扩张,从而增加血管的口径和流量,对肿瘤组织的新生血管提供充足的血供,促进新生血管的生长^[25]。

最近的动物实验表明, μ 阿片受体参与调节肿瘤进程,而 MNTX 能明显延缓肿瘤生长^[25]。有学者将 μ 阿片受体基因敲除小鼠体内注入 Lewis 肺癌细胞后未发现肿瘤生长,与对照组野生小鼠比较存在显著差异。而将对照组野生小鼠注射 MNTX 后发现 90% 的小鼠体内肿瘤生长明显被抑制。其机制可能是 MNTX 阻断 μ 阿片受体介导的 VEGF 受体磷酸化及其下游靶蛋白 Rho 亚家族蛋白(RhoA)的激活从而阻断了 VEGF 受体信号转导通路,抑制肿瘤血管新生及细胞迁移^[26]。有研究显示非受体酪氨酸激酶(Src)参与调节 VEGF 受体信号转导通路中 RhoA 的活性。Singleton 等^[27]认为 MNTX 激活了位于内皮细胞的蛋白酪氨酸磷酸酶受体(RPTP μ),该受体的激活抑制了内皮细胞质内 Src 活性,因此不能激活 RhoA,从而阻断 Src 介导 VEGF 受体信号转导通路。活化形式的 Src 还可以激活其他参与血管新生的信号转导通路哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)信号途径,mTOR 是一种非典型的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,在细胞内 mTOR 至少存在两种不同的复合体,(1)mTOR 与 raptor 蛋白结合形成雷帕霉素敏感的复合体;(2)mTOR 与 rictor 蛋白结合形成雷帕霉素不敏感的复合体。活化的 Src 激活 mTOR 和 rictor 结合形成的复合体,能使下游 Akt 蛋白质的氨基酸磷酸化,从而激活 Akt 蛋白的活性,激活的 Akt 能促进 mTOR 和 raptor 形成复合体导致血管新生、内皮细胞增殖及迁移^[28]。

已经获得美国 FDA 批准用于临床的外周阿片受体拮抗剂 MNTX 能选择性拮抗外周 μ 受体,治疗阿片类药物引起的不良反应,如便秘、胃肠功能失调。目前的实验室研究数据表明 MNTX 能拮抗阿片类药物对肿瘤细胞的影响作用。相信今后更多的临床研究将涉及 MNTX 的细胞作用,MNTX 也将可能会在肿瘤、疼痛及免疫治疗方法发挥极其重要的作用。

参考文献:

- [1] Huxtable RJ, Schwarz SK. The isolation of morphine: first principles in science and ethics [J]. Mol Interv, 2001, 1 (4): 189-191.
- [2] Vallejo R, de Leon-Casasola O, Benyamin R. Opioid therapy and immunosuppression [J]. Am J Ther, 2004, 11(5):

- 354-365.
- [3] Yuan CS, Foss JF, O'Connor M, et al. Methylnaltrexone prevents morphine-induced delay in oral-cecal transit time without affecting analgesia; a double-blind randomized placebo-controlled trial[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 1996, 59(4):469-475.
- [4] Portenoy RK, Thomas J, Moehl-Boatwright ML, et al. Subcutaneous methylnaltrexone for the treatment of opioid-induced constipation in patients with advanced illness; a double-blind, randomized, parallel group, dose-ranging study[J]. *J Pain Symptom Manage*, 2008, 35(5):458-468.
- [5] Brown DR, Goldberg LI. The use of quaternary narcotic antagonists in opiate research[J]. *Neuropharmacology*, 1985, 24(3):181-191.
- [6] Bianchetti A, Nisato D, Sacilotto R, et al. Quaternary derivatives of narcotic antagonists: stereochemical requirements at the chiral nitrogen for in vitro and in vivo activity[J]. *Life Sci*, 1983, 33(1):415-418.
- [7] Hendriks JJ, Beijnen JH, Schellens JH. Methylnaltrexone[J]. *Oncologist*, 2009, 14(7):679-682.
- [8] Yuan CS, Foss JF, O'Connor M, et al. Effects of enteric coated methylnaltrexone in preventing opioid-induced delay in oral-cecal transit time[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2000, 67(4):398-404.
- [9] Moss J, Rosow CE. Development of peripheral opioid antagonists; new insights into opioid effects[J]. *Mayo Clin Proc*, 2008, 83(10):1116-1130.
- [10] Tong Z, Chandrasekaran A, Li HS, et al. In vitro metabolism and identification of human enzymes involved in the metabolism of methylnaltrexone[J]. *Drug Metab Dispos*, 2010, 38(5):801-807.
- [11] Murphy DB, Behiery HE, Chan VW, et al. Pharmacokinetic profile of epidurally administered methylnaltrexone, a novel peripheral opioid antagonist in a rabbit model[J]. *Br J Anaesth*, 2001, 86(1):120-122.
- [12] Bates JJ, Foss JF, Murphy DB. Are peripheral opioid antagonists the solution to opioid side effects? [J]. *Anesth Analg*, 2004, 98(1):116-122.
- [13] Murphy DB, Sutton JA, Prescott LF, et al. Opioid-induced delay in gastric emptying; a peripheral mechanism in humans[J]. *Anesthesiology*, 1997, 87(4):765-770.
- [14] Holzer P. New approaches to the treatment of opioid-induced constipation [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2008, 12 Suppl 1:119-127.
- [15] DeHaven-Hudkins DL, DeHaven RN, Little PJ, et al. The involvement of the μ -opioid receptor in gastrointestinal pathophysiology; therapeutic opportunities for antagonism at this receptor[J]. *Pharmacol Ther*, 2008, 117(1):162-187.
- [16] Yuan CS, Foss JF, O'Connor M, et al. Effects of intravenous methylnaltrexone on opioid-induced gut motility and transit time changes in subjects receiving chronic methadone therapy; a pilot study[J]. *Pain*, 1999, 83(3):631-635.
- [17] Yuan CS, Foss JF. Oral methylnaltrexone for opioid-induced constipation [J]. *JAMA*, 2000, 284(11):1383-1384.
- [18] Yuan CS, Wei G, Foss JF, et al. Effects of subcutaneous methylnaltrexone on morphine-induced peripherally mediated side effects; a double-blind randomized placebo-controlled trial[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2002, 300(1):118-123.
- [19] Thomas J, Karver S, Cooney GA, et al. Methylnaltrexone for opioid-induced constipation in advanced illness[J]. *N Engl J Med*, 2008, 358(22):2332-2343.
- [20] Viscusi ER, Gan TJ, Leslie JB, et al. Peripherally acting μ -opioid receptor antagonists and postoperative ileus: mechanisms of action and clinical applicability[J]. *Anesth Analg*, 2009, 108(6):1811-1822.
- [21] Gupta K, Kshirsagar S, Chang L, et al. Morphine stimulates angiogenesis by activating proangiogenic and survival-promoting signaling and promotes breast tumor growth [J]. *Cancer Res*, 2002, 62(15):4491-4498.
- [22] Leo S, Nuydens R, Meert TF. Opioid-induced proliferation of vascular endothelial cells[J]. *J Pain Res*, 2009(2):59-66.
- [23] Tegeder I, Geisslinger G. Opioids as modulators of cell death and survival-unraveling mechanisms and revealing new indications [J]. *Pharmacol Rev*, 2004, 56(3):351-369.
- [24] de Veies C, Escobedo JA, Ueno H, et al. The fms-like tyrosine kinase, a receptor for vascular endothelial growth factor[J]. *Science*, 1992, 255(5047):989-991.
- [25] Mathew B, Lennon FE, Siegler J, et al. The novel role of the μ opioid receptor in lung cancer progression; a laboratory investigation[J]. *Anesth Analg*, 2011, 112(3):558-567.
- [26] Singleton PA, Lingen MW, Fekete MJ, et al. Methylnaltrexone inhibits opiate and VEGF-induced angiogenesis; role of receptor transactivation[J]. *Microvasc Res*, 2006, 72(1/2):3-11.
- [27] Singleton PA, Garcia JG, Moss J. Synergistic effects of methylnaltrexone with 5-fluorouracil and bevacizumab on inhibition of vascular endothelial growth factor-induced angiogenesis[J]. *Mol Cancer Ther*, 2008, 7(6):1669-1679.
- [28] Singleton PA, Mambetsariev N, Lennon FE, et al. Methylnaltrexone potentiates the anti-angiogenic effects of mTOR inhibitors[J]. *J Angiogenes Res*, 2010, 2(1):5.