

阿片类药物治疗癌痛的研究进展

张明昊^{*#}, 屈妮妮^{*}

延安大学附属医院全科医学, 陕西 延安

收稿日期: 2025年2月28日; 录用日期: 2025年3月21日; 发布日期: 2025年3月31日

摘要

本文聚焦阿片类药物与癌痛死亡率的关系, 阐述其在癌痛治疗中的关键地位, 剖析吗啡、羟考酮、芬太尼等常见阿片类药物促进肿瘤进展的多方面机制, 涵盖对肿瘤细胞增殖、免疫功能、血管生成的影响等。同时介绍阿片类药物常见副作用及治疗方法, 强调便秘治疗的多种手段。综合分析得出阿片类药物在癌痛管理中利弊共存, 临床使用需权衡考量, 制定个性化方案, 加强副作用管理。未来应深入探究潜在机制, 为临床决策提供更精准依据, 在有效控制癌痛的同时降低肿瘤进展与死亡风险。

关键词

阿片类药物, 癌痛死亡率, 肿瘤进展机制, 副作用管理

Research Progress on Opioids in the Treatment of Cancer Pain

Minghao Zhang^{*#}, Nini Qu^{*}

Department of General Practice, Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an Shaanxi

Received: Feb. 28th, 2025; accepted: Mar. 21st, 2025; published: Mar. 31st, 2025

Abstract

This article focuses on the relationship between opioids and cancer pain mortality, elucidating their critical role in cancer pain management, and analyzing the multifaceted mechanisms by which common opioids such as morphine, oxycodone, and fentanyl promote tumor progression, including effects on tumor cell proliferation, immune function, and angiogenesis. It also introduces common side effects of opioids and their treatments, emphasizing various approaches for managing constipation. A comprehensive analysis reveals that opioids present a double-edged sword in cancer pain

^{*}共同第一作者。

[#]通讯作者。

management, requiring clinicians to balance benefits and risks, develop personalized regimens, and enhance side effect management. Future research should delve into underlying mechanisms to provide precise scientific evidence for clinical decision-making, aiming to control cancer pain effectively while reducing tumor progression and mortality risks.

Keywords

Opioids, Cancer Pain Mortality, Mechanisms of Tumor Progression, Side Effect Management

Copyright © 2025 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

癌症是全球范围内导致死亡的主要原因之一,而疼痛是癌症患者最常见的症状。在癌症治疗过程中,阿片类药物是缓解癌痛的主要手段。然而,近年来有研究表明,阿片类药物的使用可能与癌症进展和死亡率增加有关。这一发现引起了医学界的广泛关注,促使研究人员深入探究阿片类药物与癌痛死亡率之间的潜在联系。本文旨在综述阿片类药物与癌痛死亡率的研究进展,探讨阿片类药物在癌症治疗中的利弊,以期临床决策提供科学依据。

2. 阿片类药物导致肿瘤进展的机制

2.1. 吗啡

1) 吗啡作为 μ 和 κ 受体的激动剂,其激活作用导致镇痛效果。具体来说,吗啡的镇痛作用主要由 μ_1 受体介导,而呼吸抑制则由 μ_2 受体介导。此外, κ 受体在脊髓中产生镇痛和镇静效应[1]。在肿瘤生长方面,吗啡扮演着双重角色:一方面,它通过 EGFR 信号促进结肠癌细胞的增殖[2];另一方面,低剂量的吗啡可能促进神经内分泌瘤的生长,而高剂量则可能产生抑制作用[3]。吗啡的代谢产物吗啡-3-葡萄糖醛酸苷能够特异性激活 NSCLC 细胞中的 TLR4,通过 PI3K 信号通路上调 PD-L1 表达,抑制 CTL 细胞的细胞毒性,从而促进肿瘤扩散[4]。此外,吗啡可能通过激活 PI3K/Akt 途径和血管内皮生长因子受体来刺激肿瘤血管生成[5] [6]。纳洛酮已被证实能够抵消吗啡对肿瘤生长的促进作用[7]。

2) 在免疫抑制方面,吗啡能够损害巨噬细胞、自然杀伤细胞和 T 细胞的功能[8],抑制 CD8+T 细胞的激活和增殖,减少其在肿瘤组织中的浸润,从而促进肿瘤生长。同时,它还能增加体内 CD4+T 细胞的数量,抑制抗肿瘤免疫反应[9] [10]。吗啡与氯胺酮的组合通过 JAK3/STAT5 途径降低 CD4+百分比、CD4+/CD8+比率以及 IFN- γ 、IL-2 和 IL-17 的水平,从而影响肿瘤免疫[11]。吗啡还破坏巨噬细胞的极化和功能,抑制其向 M1 表型的极化,诱导细胞大小改变并损害其吞噬活性,导致使用吗啡的个体可能出现巨噬细胞功能受抑,从而更易感染[12]。此外,吗啡对免疫系统的影响还表现在对树突状细胞(Dendritic Cells, DCs)功能的抑制上。树突状细胞作为重要的抗原呈递细胞,在启动和调节免疫反应中起着关键作用。然而,吗啡能够抑制树突状细胞的成熟和分化,减少其对抗原的摄取、处理和呈递能力,从而削弱机体的抗肿瘤免疫应答。进一步的研究还发现,吗啡能够影响肿瘤微环境中的细胞因子平衡。肿瘤微环境中的细胞因子对于调节免疫细胞的活性和功能至关重要。吗啡通过调节某些细胞因子的产生和释放,如抑制肿瘤坏死因子(TNF- α)和白介素-12(IL-12)等促炎因子的表达,同时促进白介素-10(IL-10)等抗炎因子的产生,从而营造一种有利于肿瘤生长和免疫逃逸的微环境。

2.2. 羟考酮

羟考酮是一种半合成的 μ 和 κ -阿片受体激动剂, 能够完全激活 κ -阿片受体而不引起呼吸抑制。在止痛效果上, 它与吗啡并无显著差异[13]。相较于吗啡, 羟考酮在治疗小鼠肝癌移植肿瘤方面显示出抑制肿瘤生长的潜力[14]。研究指出, 高微摩尔浓度的羟考酮能够抑制 A549 肺癌细胞的迁移和增殖, 并促进细胞凋亡[15]。此外, 羟考酮还降低了 SH-SY5Y 神经母细胞瘤细胞的活力[16]。一项新的研究揭示了羟考酮激活 EGFR 信号通路, 导致相关蛋白磷酸化增加, 从而刺激肿瘤生长和迁移, 这一过程依赖于阿片受体, 而纳洛酮可以逆转这一效应[17]。在免疫反应方面, 羟考酮的影响与吗啡不同。吗啡会增强接触性超敏反应(CHS), 而羟考酮则表现出抑制作用。至于体液免疫, 吗啡会抑制巨噬细胞诱导的反应, 而羟考酮则对体液免疫反应无显著影响。然而, 羟考酮能够刺激巨噬细胞释放活性氧中间体和一氧化氮, 并增加白细胞介素-6 (IL-6)、肿瘤坏死因子 α (TNF α) 以及转化生长因子 β (TGF β) 的释放[18]。进一步的研究还表明, 羟考酮在调节炎症反应中展现出独特的特性。它能够下调某些促炎细胞因子的表达, 如白细胞介素-1 β (IL-1 β) 和白细胞介素-8 (IL-8), 从而在一定程度上减轻炎症反应[19]。这一发现为羟考酮在炎症相关疾病治疗中的应用提供了新的思路。

在神经保护方面, 羟考酮也表现出一定的潜力。有研究表明, 羟考酮能够减轻脑缺血再灌注损伤引起的神经元死亡, 这可能与其抗氧化和抗炎作用有关[19]。然而, 需要注意的是, 羟考酮的神经保护作用还需进一步的研究来确认, 并且需要谨慎评估其潜在的副作用和风险。

此外, 羟考酮在疼痛管理中的应用也值得深入探讨。尽管羟考酮与吗啡在止痛效果上相似, 但其作用机制和副作用谱可能存在差异。因此, 针对不同类型的疼痛患者, 羟考酮可能会提供更为个性化的治疗选择。未来的研究可以进一步探索羟考酮在疼痛管理中的最佳剂量、给药途径以及与其他药物的联合使用策略。

总之, 羟考酮作为一种具有多重药理作用的阿片类药物, 在肿瘤治疗、炎症调节、神经保护以及疼痛管理等方面均展现出一定的潜力。然而, 为了充分发挥其疗效并降低副作用, 我们需要进一步深入研究其作用机制、药理特性以及临床应用策略。同时, 也需要关注羟考酮的滥用和成瘾性问题, 以确保其安全、合理地应用于临床实践中。

2.3. 芬太尼

芬太尼是一种合成阿片类药物, 对 μ -阿片受体显示出极高的亲和力。根据我国的癌痛治疗指南, 推荐使用芬太尼透皮贴剂。该药物能够激活包括 VEGFR2/FAK/PI3K/Akt 和小 GTP 酶在内的多种促血管生成信号通路, 从而促进人肺肿瘤相关内皮细胞的生长和迁移, 并保护这些细胞免受生长因子缺失引起的凋亡[20]。此外, 芬太尼特异性激活表皮生长因子受体及其下游的 MEK/ERK 和 PI3K/Akt 信号通路, 诱导上皮-间质转化, 并增强卵巢癌细胞系的迁移和增殖[21]。动物实验表明, 芬太尼可能通过调节 P65 的激活, 在体外和体内高浓度下降低胶质瘤细胞的侵袭性, 且这种调节作用可能与 μ -阿片受体无关[22]。还有研究发现, 芬太尼抑制结直肠癌肿瘤生长和细胞侵袭可能是由于下调 β -catenin、miR-182 和 MMP-9 的表达[23]。芬太尼与吗啡一样, 作用于 μ -阿片受体, 对免疫功能产生类似影响。在某项研究中, 芬太尼上调了包括干扰素- γ (IFN- γ)、白细胞介素-1 α (IL-1 α)、粒细胞集落刺激因子(G-CSF)在内的多种炎性细胞因子的水平; 同时, 也提升了肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、IFN- γ 、IL-1 α 等炎性细胞因子的水平[24]。芬太尼导致的 B 细胞增殖抑制和 NK 细胞活性降低, 并不被纳洛酮逆转[25]。芬太尼对免疫功能的影响还体现在其对 T 细胞的调节作用上。研究表明, 芬太尼能够抑制 T 细胞的增殖和活化, 降低 T 细胞表面共刺激分子如 CD28 和 CD80 的表达, 这可能与芬太尼对免疫系统的抑制作用相关[26]。此外, 芬太尼还可能通过影响细胞因子的分泌来调节免疫反应, 例如, 芬太尼能够增加抗炎细胞因子 IL-10 的产生, 这可能有助

于其在疼痛管理中的抗炎作用[26]。然而, 芬太尼对免疫系统的这些影响可能因癌症类型和治疗阶段的不同而有所差异, 因此需要进一步研究来明确其在癌痛管理中的确切作用和潜在风险。

3. 阿片类药物副作用及治疗

1) 便秘(OIC)

机制: 肠动力减弱、水分吸收增加等。

治疗:

一线药物: 渗透性泻药(如聚乙二醇);

二线药物: PAMORA (纳地美定、甲基纳曲酮) [26];

非药物疗法: 九宫揉腹法[27]、中医针灸[28]。

2) 免疫抑制

机制: T 细胞功能抑制、巨噬细胞极化异常等。

干预策略:

联合免疫增强剂(如 IL-2 或干扰素);

避免长期高剂量使用;

探索 κ 受体选择性激动剂(如羟考酮)以减少 μ 受体介导的免疫抑制[18]。

3) 呼吸抑制

监测与逆转: 实时血氧监测, 必要时使用纳洛酮。

4) 其他副作用(恶心、瘙痒等)

对症处理: 5-HT3 受体拮抗剂(如昂丹司琼)、抗组胺药。

4. 结论

综上所述, 阿片类药物在癌痛管理中的应用具有双刃剑效应。尽管它们能够有效缓解癌症患者的疼痛, 但也可能促进肿瘤进展并增加死亡率。这一复杂关系提示我们, 在临床实践中使用阿片类药物时, 需要权衡其利弊, 制定个性化的治疗方案。对于不同类型的癌症患者, 应根据其疼痛程度、肿瘤类型、治疗阶段以及潜在的药物相互作用等因素, 谨慎选择合适的阿片类药物及其剂量。同时, 应加强对阿片类药物副作用的监测和管理, 采取综合措施来缓解患者的不适, 提高生活质量。未来的研究应进一步深入探究阿片类药物与癌痛死亡率之间的潜在机制, 为临床决策提供更为精确和科学的依据, 以期在保障患者疼痛得到有效控制的同时, 减少肿瘤进展和死亡的风险。当前研究存在三大局限: 其一, 机制研究多基于体外或动物模型, 临床相关性待验证; 其二, 不同阿片类药物的肿瘤效应差异显著(如羟考酮潜在抑癌 vs. 吗啡促癌), 但缺乏头对头比较研究; 其三, 免疫检查点抑制剂与阿片类药物的相互作用尚未阐明, 可能影响癌症综合治疗策略。未来需开展多中心临床研究, 结合组学技术(如单细胞测序)解析肿瘤-免疫-阿片类药物互作网络, 为精准用药提供依据。

参考文献

- [1] Pacifici, G.M. (2016) Metabolism and Pharmacokinetics of Morphine in Neonates: A Review. *Clinics*, **71**, 474-480. [https://doi.org/10.6061/clinics/2016\(08\)11](https://doi.org/10.6061/clinics/2016(08)11)
- [2] Lu, H., Zhang, H., Weng, M., Zhang, J., Jiang, N., Cata, J.P., *et al.* (2021) Morphine Promotes Tumorigenesis and Cetuximab Resistance via EGFR Signaling Activation in Human Colorectal Cancer. *Journal of Cellular Physiology*, **236**, 4445-4454. <https://doi.org/10.1002/jcp.30161>
- [3] Taghavi, S.F., Shahsavari, Z., Adjaminezhad-Fard, F., Ghorbani, M., Ghorbanhosseini, S.S., Salimi, V., *et al.* (2023) Evaluating the Expression Pattern of the Opioid Receptor in Pituitary Neuroendocrine Tumors (PitNET) and the Role of

- Morphine and Naloxone in the Regulation of Pituitary Cell Line Growth and Apoptosis. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **157**, Article 114022. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.114022>
- [4] Wang, K., Wang, J., Liu, T., Yu, W., Dong, N., Zhang, C., *et al.* (2021) Morphine-3-Glucuronide Upregulates PD-L1 Expression via TLR4 and Promotes the Immune Escape of Non-Small Cell Lung Cancer. *Cancer Biology and Medicine*, **18**, 155-171. <https://doi.org/10.20892/j.issn.2095-3941.2020.0442>
 - [5] Wang, Z., Jiang, L., Wang, J., Chai, Z. and Xiong, W. (2021) Morphine Promotes Angiogenesis by Activating PI3K/Akt/HIF-1 α Pathway and Upregulating VEGF in Hepatocellular Carcinoma. *Journal of Gastrointestinal Oncology*, **12**, 1761-1772. <https://doi.org/10.21037/jgo-20-394>
 - [6] Gu, F., Zhou, Y., Tian, L., Chen, J., Zhang, C., Huang, Z., *et al.* (2024) Morphine Promotes Non-Small Cell Lung Cancer Progression by Downregulating E-Cadherin via the PI3K/Akt/mTOR Pathway. *Scientific Reports*, **14**, Article No. 21130. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-72198-1>
 - [7] Bimonte, S., Barbieri, A., Cascella, M., Rea, D., Palma, G., Luciano, A., *et al.* (2019) Naloxone Counteracts the Promoting Tumor Growth Effects Induced by Morphine in an Animal Model of Triple-Negative Breast Cancer. *In Vivo*, **33**, 821-825. <https://doi.org/10.21873/in vivo.11545>
 - [8] Plein, L.M. and Rittner, H.L. (2018) Opioids and the Immune System—Friend or Foe. *British Journal of Pharmacology*, **175**, 2717-2725. <https://doi.org/10.1111/bph.13750>
 - [9] 梁沛彰, 朱浩乾, 张小敏, 等. 吗啡对小鼠黑色素瘤的生长及免疫治疗效果的影响[J]. 中山大学学报(医学科学版), 2022, 43(6): 938-945.
 - [10] Hou, M., Zhou, N., Li, H., Wang, B., Wang, X., Wang, X., *et al.* (2016) Morphine and Ketamine Inhibit Immune Function of Gastric Cancer Patients by Increasing Percentage of CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ Regulatory T Cells *in Vitro*. *Journal of Surgical Research*, **203**, 306-312. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2016.02.031>
 - [11] Jiang, Y., Li, T., Qian, Y., Zuo, X. and Liu, J. (2022) Morphine in Combination with Ketamine Improves Cervical Cancer Pain and Suppresses Immune Function via the JAK3/STAT5 Pathway. *Pain Research and Management*, **2022**, Article ID: 9364365. <https://doi.org/10.1155/2022/9364365>
 - [12] Malik, J.A., Affan Khan, M., Lamba, T., Adeel Zafar, M., Nanda, S., Owais, M., *et al.* (2024) Immunosuppressive Effects of Morphine on Macrophage Polarization and Function. *European Journal of Pharmacology*, **975**, Article 176637. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2024.176637>
 - [13] Schmidt-Hansen, M., Bennett, M.I., Arnold, S., Bromham, N., Hilgart, J.S., Page, A.J., *et al.* (2022) Oxycodone for Cancer-Related Pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, **6**, Article No. CD003870. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd003870.pub7>
 - [14] Tan, M., Wang, H., Gao, C., Jiang, Z., Yin, Y., Xing, R., Hu, L., Xu, J., Zhang, M. and Xie, Y. (2022) Erratum: Agonists Specific for κ -Opioid Receptor Induces Apoptosis of HCC Cells through Enhanced Endoplasmic Reticulum Stress. *Frontiers in Oncology*, **12**, Article 844214. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.937625>
 - [15] Tian, M., Jin, L., Li, R., Zhu, S., Ji, M. and Li, W. (2016) Comparison of Oxycodone and Morphine on the Proliferation, Apoptosis and Expression of Related Molecules in the A549 Human Lung Adenocarcinoma Cell Line. *Experimental and Therapeutic Medicine*, **12**, 559-566. <https://doi.org/10.3892/etm.2016.3346>
 - [16] Kokki, M., Pesonen, M., Vehviläinen, P., Litmala, O., Pasanen, M. and Kokki, H. (2016) Cytotoxicity of Oxycodone and Morphine in Human Neuroblastoma and Mouse Motoneuronal Cells: A Comparative Approach. *Drugs in R&D*, **16**, 155-163. <https://doi.org/10.1007/s40268-016-0125-0>
 - [17] Yu, Y., Li, D., Duan, J., Xu, H., Li, L., Tan, D., *et al.* (2020) The Pro- and Anti-Cancer Effects of Oxycodone Are Associated with Epithelial Growth Factor Receptor Level in Cancer Cells. *Bioscience Reports*, **40**, BSR20193524. <https://doi.org/10.1042/bsr20193524>
 - [18] Filipczak-Bryniarska, I., Nazimek, K., Nowak, B., Kozłowski, M., Wąsik, M. and Bryniarski, K. (2018) In Contrast to Morphine, Buprenorphine Enhances Macrophage-Induced Humoral Immunity and, as Oxycodone, Slightly Suppresses the Effector Phase of Cell-Mediated Immune Response in Mice. *International Immunopharmacology*, **54**, 344-353. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2017.11.039>
 - [19] 田园, 杨海昌, 李秀华, 等. 羟考酮预处理对老龄脑缺血再灌注损伤大鼠的脑保护的作用[J]. 中国临床药理学杂志, 2023, 39(17): 2517-2521.
 - [20] Hadley, G., Derry, S., Moore, R.A. and Wiffen, P.J. (2013) Transdermal Fentanyl for Cancer Pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, **2018**, Article No. CD010270. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd010270.pub2>
 - [21] Xiao, K., Zheng, Q. and Bao, L. (2022) Fentanyl Activates Ovarian Cancer and Alleviates Chemotherapy-Induced Toxicity via Opioid Receptor-Dependent Activation of EGFR. *BMC Anesthesiology*, **22**, Article No. 268. <https://doi.org/10.1186/s12871-022-01812-4>
 - [22] Liu, D. and Xu, S. (2023) Fentanyl Inhibits Cell Invasion and Migration by Modulating NF- κ B Activation in Glioma.

- Brain Research*, **1809**, Article 148356. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2023.148356>
- [23] Zhang, X.L., Chen, M.L. and Zhou, S.L. (2015) Fentanyl Inhibits Proliferation and Invasion of Colorectal Cancer via β -Catenin. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, **8**, 227-235.
- [24] Wang, D., Li, S., Ma, X., Chen, X., Tian, X., Li, X., *et al.* (2022) Immunomodulatory Effects of Fentanyl and Morphine on DSS- and TNBS-Induced Colitis. *Immunopharmacology and Immunotoxicology*, **44**, 1044-1057. <https://doi.org/10.1080/08923973.2022.2102993>
- [25] House, R.V., Thomas, P.T. and Bhargava, H.N. (1995) *In Vitro* Evaluation of Fentanyl and Meperidine for Immunomodulatory Activity. *Immunology Letters*, **46**, 117-124. [https://doi.org/10.1016/0165-2478\(95\)00035-4](https://doi.org/10.1016/0165-2478(95)00035-4)
- [26] Kistemaker, K.R.J., Sijani, F., Brinkman, D.J., de Graeff, A., Burchell, G.L., Steegers, M.A.H., *et al.* (2024) Corrigendum to "Pharmacological Prevention and Treatment of Opioid-Induced Constipation in Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis". *Cancer Treatment Reviews*, **127**, Article 102738. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2024.102738>
- [27] 张廷, 查安生. 中西医治疗阿片类药物相关性便秘研究进展[J]. 中国中医药图书情报杂志, 2024, 48(3): 249-253.
- [28] 田晓静, 黄冰, 刘艳丹. 九宫揉腹法在癌痛病人阿片类药物相关性便秘中的应用[J]. 循证护理, 2022, 8(19): 2679-2682.