

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2015.16.047

## 大麻素受体 2 在吗啡耐受中的作用

马敏<sup>1</sup> 张明月<sup>2</sup> 何沙沙<sup>2</sup> 文雯<sup>2</sup> 王国年<sup>2Δ</sup>

(1 内蒙古自治区人民医院 麻醉科 内蒙古 呼和浩特 010020; 2 哈尔滨医科大学附属肿瘤医院 麻醉科 黑龙江 哈尔滨 150081)

**摘要:** 吗啡在疼痛治疗中广泛应用,但其长期使用可以导致耐受,这大大影响了其临床应用价值,吗啡耐受是临床亟待解决的问题。研究发现大麻素受体 2 (cannabinoid receptor 2, CB2 受体)参与吗啡耐受的发生与发展。CB2 受体选择性激活剂与吗啡联合使用,可以减弱吗啡诱导产生的痛觉过敏和异常疼痛,抑制吗啡耐受的发生与发展。激活 CB2 受体抑制吗啡耐受的机制尚未明确,本文将就 CB2 受体在吗啡耐受中作用的研究现状作一综述。

**关键词:** 吗啡耐受;大麻素受体 2;胶质细胞

**中图分类号:** R614 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2015)16-3186-03

## The Role of Cannabinoid Receptor 2 in Morphine Tolerance

MA Min<sup>1</sup>, ZHANG Ming-yue<sup>2</sup>, HE Sha-sha<sup>2</sup>, WEN Wen<sup>2</sup>, WANG Guo-nian<sup>2Δ</sup>

(1 The third Department of Anesthesiology, The Inner Mongolia People's Hospital, Hohhot, Inner Mongolia, 010020, China;

2 Department of Anesthesiology, The Cancer Hospital, Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang, 150081, China)

**ABSTRACT:** Morphine is widely used in the treatment of pain, but its long-term use can lead to tolerance, which greatly affected its clinical value. Morphine tolerance is a clinical problems to be solved. Studies have found cannabinoid receptors 2 involved in the occurrence and development of morphine tolerance. Selective CB2 receptor activator combined with morphine, can attenuate morphine induced hyperalgesia and allodynia, inhibition of morphine tolerance. The mechanisms of that CB2 receptor activation inhibits morphine tolerance are not clear yet, which provides an overview of the role of the CB2 receptor in morphine tolerance.

**Key words:** Morphine tolerance; Cannabinoid receptor 2; Glial cells

**Chinese Library Classification(CLC):** R614 **Document code:** A

**Article ID:** 1673-6273(2015)16-3186-03

吗啡作为一种经典的阿片类药物,广泛应用于中重度疼痛的治疗,但长期使用易出现耐受,导致吗啡的临床应用受到限制。关于吗啡耐受的问题引起学者广泛关注,但是目前吗啡镇痛耐受的发生机制仍不明确。吗啡耐受主要表现为镇痛作用减弱、持续时间缩短、痛觉过敏以及停药后疼痛加剧,需要加大剂量才可以达到耐受前的镇痛效应,而高剂量的吗啡会加重不良反应,所以研究吗啡耐受的机制及抑制其发生对临床疼痛治疗有重要价值。表达于中枢胶质细胞,调节中枢神经免疫反应,有强效的镇痛作用。随着对 CB2 受体研究的深入,其在吗啡耐受中的作用也受到了广泛的关注。研究发现<sup>[1]</sup>,CB2 选择性激活剂与吗啡联合使用,可以减弱吗啡诱导产生的痛觉过敏、异常疼痛及脊髓胶质细胞激活,抑制吗啡耐受。CB2 受体选择性激活剂能够减轻长期使用吗啡产生的神经炎性反应,提高阿片药物疗效,延长吗啡在治疗慢性疼痛中的使用时间,而且不产生中枢神经系统的副作用。这为研究吗啡耐受的机制提供了新靶点,但由 CB2 受体的激活从而减轻吗啡耐受的机制未明,本文将就 CB2 受体在吗啡耐受中的研究进展进行综述。

### 1 吗啡耐受机制的研究

#### 1.1 吗啡耐受的相关机制

近些年来,学者们对吗啡耐受的机制从细胞和分子水平进行了大量研究,为临床上更加有效应用吗啡治疗疼痛提供了重要理论依据。然而,到目前为止吗啡的镇痛和耐受机制尚不完全清楚。吗啡耐受所涉及的细胞机制的分子机制十分复杂,可能涉及的机制主要有:阿片受体的下调、脱敏和内吞作用;丝裂原激活的蛋白激酶 (mitogen activated protein kinase, MAPK),蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC)和 PI3K/Akt 的过度活跃<sup>[2]</sup>;兴奋性氨基酸受体的激活和随后的胞内级联反应;以及胶质细胞的活化和促炎介质的释放<sup>[3]</sup>。随着对胶质细胞研究的不断深入,胶质细胞在吗啡耐受中的作用越来越受到人们的关注。的确,使用胶质细胞抑制剂可以有效的抑制吗啡耐受的形成。

#### 1.2 胶质细胞在吗啡耐受中作用的研究

中枢胶质细胞在调节神经元痛觉传递、放大疼痛信号中起到重要作用。在脊髓中,激活的胶质细胞释放大量促炎神经递质。大量的脊髓促炎因子可以增加初级感觉神经元的兴奋性,导致对外界刺激应答产生的痛觉神经递质释放增多。参与痛觉传递的中枢胶质细胞主要是小胶质细胞,它是中枢神经系统特殊类型的巨噬细胞,可以分泌促炎细胞因子、一氧化氮(nitric oxide, NO)、神经营养因子和自由基。它在正常脑内是静止的,但当中枢神经系统损伤或在细菌感染后脂多糖与 toll-样受体相互作用时,这些细胞会被浸润的免疫细胞生产的细胞因子所激活。长期使用阿片药物可以增加小胶质细胞免疫标志物的表

作者简介:马敏(1986-),女,硕士研究生,电话:15764938860,  
E-mail: min.min8@163.com

Δ 通讯作者:王国年, E-mail: wangguonian609cn@aliyun.com

(收稿日期:2014-09-25 接受日期:2014-10-18)

达,同时增加脊髓炎症因子白细胞介素-1 $\beta$ (interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ )、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子 $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )和NO<sup>[6]</sup>的浓度。激活的胶质细胞通过MAPK、PKC和PI3K/Akt信号通路上调这些促炎介质,而这些介质又可以反作用于胶质细胞,形成一个正反馈机制,从而发生痛觉过敏和镇痛的耐受。

### 1.3 胶质细胞参与吗啡耐受的可能机制

长期使用吗啡引起胶质细胞激活以及其衍生的促炎细胞因子释放的机制还不明确。研究认为可能与以下机制有关:1)吗啡可能通过直接激活胶质细胞而改变其形态和功能<sup>[5]</sup>;2)吗啡可能与胶质细胞的toll-样受体(如TLR-4)相互作用<sup>[6]</sup>,从而激活胶质细胞;3)长期使用阿片类药物可能通过刺激感觉神经元兴奋性神经递质的释放而间接激活胶质细胞<sup>[7]</sup>。吗啡激活胶质细胞并非是某一独立因素造成的,可能是通过上述几种机制的综合作用而导致的结果。这些机制间的相互联系还需要进一步探索,以便于更明确的了解吗啡耐受发生的机制。

## 2 CB2受体

大麻类植物是人类最早认识的成瘾性植物之一。内源性大麻素系统包括大麻素受体、配体以及它们合成和代谢的产物。大麻素受体包括大麻素受体1(cannabinoid receptor 1, CB1受体)和大麻素受体2(cannabinoid receptor 2, CB2受体)。CB2受体在1993年被克隆,含有473个氨基酸。

### 2.1 CB2受体的配体

CB2受体在哺乳动物体内的内源性配体主要有花生四烯酸乙醇胺(anandamide, ANA)和2-花生四烯酸甘油(2-arachidonic acid glycerin, 2-AG)。CB2受体的外源性配体是体外生物合成的CB2受体的激动剂和拮抗剂。CB2受体的部分激动剂包括CP55940、WIN55212-2, CB2受体的选择性激动剂包括JWH-015、JWH-133、O-2137-2、GP1a、HU-308、AM1241、MT178等,选择性拮抗剂包括SR144528、AM630、JTE-907等<sup>[8]</sup>。

### 2.2 CB2受体的分布

CB2受体主要表达在血液和周围组织的免疫细胞上,在皮肤角化细胞上也有分布。然而,已发现CB2受体以非常低的水平表达在中枢神经系统(神经元和神经胶质细胞)和外周感觉神经末梢上<sup>[9]</sup>。CB2受体的激活对炎性痛、神经病理痛均有强效的抑制作用,而且完全不会导致CB1受体激活后的体温过低、运动失调(僵住症)、精神障碍等各种中枢神经系统副作用<sup>[10]</sup>。

### 2.3 CB2受体的信号转导通路

CB2受体是G蛋白偶联受体,通过Gi/o抑制腺苷酸环化酶(adenylyl cyclase, AC)的活性,导致胞内第二信使环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)生成减少。CB2受体也能调节MAPK信号通路,进而影响胞内信号转导。

## 3 CB2受体在吗啡耐受中的作用

### 3.1 CB2受体通过阿片受体抑制吗啡耐受

阿片受体和大麻素受体同属G蛋白偶联受体家族,它们通过相似的细胞内信号通路与G蛋白结合减少cAMP的生成。因此,阿片药物与大麻酚不仅有相似的生物学效应还有相似的药理学作用。大量研究证实,大麻酚可以增加阿片类药物

的镇痛作用,而且长期暴露于四氢大麻酚可以阻断阿片药物的依赖作用<sup>[11]</sup>,阿片受体与大麻素受体常常共同表达于神经系统细胞,而且这两个受体有许多相同的特征,在镇痛、促精神症状方面有协同作用。Börner等<sup>[12]</sup>研究发现,在Jurkat T细胞CB2受体激动剂可以诱导 $\mu$ 受体的基因转录。我们推测,激活CB2受体抑制吗啡耐受,可能与CB2R诱导 $\mu$ 受体表达增多有关。当然,此研究仅局限于Jurkat T细胞,而在其他细胞CB2受体激动剂是否会诱导 $\mu$ 细胞的转录,以及转录后的翻译表达水平,还需要继续研究探索。

### 3.2 CB2受体通过胶质细胞抑制吗啡耐受

炎症性和神经性疼痛能够显著增加体外培养的小胶质细胞、星形胶质细胞以及动物脊髓中CB2受体的表达<sup>[13]</sup>,推测胶质细胞CB2受体的激活可以负反馈调节胶质细胞的激活。研究发现,长期使用吗啡亦可以诱导动物脊髓CB2受体时间依赖性的上调<sup>[14]</sup>。CB2受体在小胶质细胞的表达可能在吗啡耐受中调节神经炎症反应和提供神经保护中起到关键作用。脊髓胶质细胞CB2受体表达增多在调节小胶质细胞、星形胶质细胞激活和胶质细胞兴奋性神经调质的合成方面起到重要作用。选择性CB2受体激动剂AM1241可以减轻长期使用吗啡引起的热痛觉过敏、机械痛觉过敏<sup>[15]</sup>。而痛觉过敏是吗啡耐受发生的重要原因之一。AM1241与CB2受体结合可以减少吗啡耐受小鼠腰脊髓背侧角小胶质细胞和星形胶质细胞的免疫标志物的表达,说明激活CB2受体可以减少脊髓胶质细胞的增殖。而且激活CB2受体激动剂可以减轻长期使用吗啡引起的神经炎症反应。Merighi等<sup>[15]</sup>在体外研究中发现,CB2受体激动剂JWH-015可以显著减少吗啡诱导胶质的细胞因子IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、IL-6以及亚硝酸盐的释放。激活CB2受体减少促炎因子的释放可能主要是由抑制小胶质细胞的激活而引起的。

### 3.3 CB2受体抑制吗啡耐受的信号转导通路

许多细胞信号系统参与了吗啡耐受的形成,而CB2受体抑制吗啡耐受可能与MAPK和Akt信号系统有关。实验发现<sup>[15]</sup>,JWH-015可以显著地减少吗啡诱导的细胞外信号调节激酶1/2(extracellular regulated kinase1/2, ERK1/2)和Akt的磷酸化。ERK1/2和Akt激活可以增加TNF- $\alpha$ 、IL-6和亚硝酸盐的产生,而IL-1生成的增多主要与激活Akt信号系统有关,不涉及ERK1/2信号系统。

### 3.4 CB2受体抑制吗啡耐受的其他可能机制

目前关于CB2受体在吗啡耐受中作用的大量研究都集中于胶质细胞的研究,而激活CB2受体引起的其他与疼痛有关的介质也值得我们注意。Vincenzi等<sup>[16]</sup>研究发现,CB2受体选择性激活剂MT178可以减少神经病理性疼痛中背根神经节谷氨酸标记物、P物质和核转录因子 $\kappa$ B的释放。吗啡耐受与神经病理性疼痛有着相似的表现,以及许多共同的机制,所以有理由相信CB2受体抑制吗啡耐受可能与减少这些物质的生成有关,当然,这还需要大量的实验去研究证实。

## 4 小结与展望

CB2受体激活剂可以抑制长期使用吗啡引起的痛觉过敏和异常疼痛,这可能与抑制胶质细胞的激活,以及抑制胶质细胞激活后产生的促炎细胞因子和亚硝酸盐的生成有关。而这种

抑制作用可能是通过抑制 ERK1/2 和 Akt 信号通路实现的。同时也有可能是 CB2 受体激活剂通过增加  $\mu$  受体的表达抑制吗啡耐受。CB2 受体激活剂与吗啡合用可以增强其镇痛作用,抑制吗啡依赖耐受等副作用,是临床治疗疼痛的新型药物。研究 CB2 受体在吗啡耐受中的作用,通过联合使用减轻吗啡的耐受增强其镇痛效应,这在临床疼痛治疗中有重要意义。

镇痛耐受是临床吗啡治疗疼痛过程中常见的副作用,是临床疼痛治疗中的棘手问题。研究吗啡耐受的发生机制,抑制吗啡耐受的发生对疼痛治疗有重要意义。CB2 受体激动剂可以有有效的抑制吗啡的耐受,增强吗啡的镇痛效应,有望成为临床治疗疼痛的新型辅助药物。其减轻吗啡耐受作用的机制还不十分清楚,现阶段研究认为 CB2 受体激动剂可能是通过抑制胶质细胞的活化,抑制促炎因子的释放来抑制吗啡耐受的。但其是否有其他机制参与,需要我们进一步的去深入研究,从而指导 CB2 受体激动剂的临床应用。

#### 参考文献(References)

- [1] Tumati S, Largent-Milnes T M, Keresztes A, et al. Repeated morphine treatment-mediated hyperalgesia, allodynia and spinal glial activation are blocked by co-administration of a selective cannabinoid receptor type-2 agonist[J]. *Journal of neuroimmunology*, 2012, 244(1): 23-31
- [2] Cunha T M, Roman-Campos D, Lotufo C M, et al. Morphine peripheral analgesia depends on activation of the PI3K $\gamma$ /AKT/nNOS/NO/KATP signaling pathway [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2010, 107(9): 4442-4447
- [3] Watkins L R, Hutchinson M R, Johnston I N, et al. Glia: novel counter-regulators of opioid analgesia [J]. *Trends in neurosciences*, 2005, 28(12): 661-669
- [4] Chen Y, Sommer C. The role of mitogen-activated protein kinase (MAPK) in Morphine tolerance and dependence [J]. *Molecular neurobiology*, 2009, 40(2): 101-107
- [5] Raghavendra V, Tanga F Y, DeLeo J A. Attenuation of morphine tolerance, withdrawal-induced hyperalgesia, and associated spinal inflammatory immune responses by propentofylline in rats [J]. *Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 2004, 29(2): 327-334
- [6] Hutchinson M R, Bland S T, Johnson K W, et al. Opioid-induced glial activation: mechanisms of activation and implications for opioid analgesia, dependence, and reward [J]. *The Scientific World Journal*, 2007, 7: 98-111
- [7] Wang Z, Ma W, Chabot J G, et al. Cell-type specific activation of p38 and ERK mediates calcitonin gene-related peptide involvement in tolerance to morphine-induced analgesia [J]. *The FASEB Journal*, 2009, 23(8): 2576-2586
- [8] Basu S, Dittel BN. Unraveling the complexities of cannabinoid receptor 2 (CB2) immune regulation in health and disease. *Immunol Res*, 2011, 51: 26-38
- [9] Beltramo M, Bernardini N, Bertorelli R, et al. CB2 receptor-mediated antihyperalgesia: possible direct involvement of neural mechanisms. *Eur J Neuro-sci*, 2006, 23: 1530-1538
- [10] Mcgaraghty S, Chu KL, Dart MJ, et al. A CB2 receptor agonist, A-836339, modulates wide dynamic range neuronal activity in neuropathic rats contributions of spinal and peripheral CB (2) receptors. *Neuroscience*, 2009, 158: 1652-1661
- [11] Merighi S, Simioni C, Gessi S, et al. A2B and A3 adenosine receptors modulate vascular endothelial growth factor and interleukin-8 expression in human melanoma cells treated with etoposide and doxorubicin[J]. *Neoplasia(New York, NY)*, 2009, 11(10): 1064
- [12] Börner C, Höllt V, Kraus J. Cannabinoid receptor type 2 agonists induce transcription of the  $\mu$ -opioid receptor gene in Jurkat T cells[J]. *Molecular pharmacology*, 2006, 69(4): 1486-1491
- [13] Fernández-Ruiz J, Romero J, Velasco G, et al. Cannabinoid CB2 receptor: a new target for controlling neural cell survival?[J]. *Trends in pharmacological sciences*, 2007, 28(1): 39
- [14] Lim G, Wang S, Mao J. Central glucocorticoid receptors modulate the expression of spinal cannabinoid receptors induced by chronic morphine exposure[J]. *Brain research*, 2005, 1059(1): 20-27
- [15] Merighi S, Gessi S, Varani K, et al. Cannabinoid CB2 receptor attenuates morphine-induced inflammatory responses in activated microglial cells [J]. *British journal of pharmacology*, 2012, 166(8): 2371-2385
- [16] Vincenzi F, Targa M, Corciulo C, et al. Antinociceptive effects of the selective CB2 agonist MT178 in inflammatory and chronic rodent pain models[J]. *PAIN<sup>®</sup>*, 2013, 154(6): 864-873
- [15] Wang M, Lu S, Li S, et al. Reference intervals of D-dimer during the pregnancy and puerperium period on the STA-R evolution coagulation analyzer[J]. *Clin Chim Acta*, 2013, 425: 176-180
- [16] Dixon-Jimenez AC, Brainard BM, Cathcart CJ, et al. Evaluation of a point-of-care coagulation analyzer (Abaxis VSPRO) for identification of coagulopathies in dogs [J]. *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio)*, 2013, 23(4): 402-407
- [17] Yae M, Sueishi M, Mikami Y, et al. Influence of pre-analytical storage conditions on four plasma coagulation molecular markers measured using a STACIA automatic coagulation analyzer[J]. *Rinsho Byori*, 2012, 60(12): 1139-1144
- [18] Kanno N, Kaneko M, Tanabe K, et al. Condition setting for the measurement of blood coagulation factor XIII activity using a fully automated blood coagulation analyzer, COAGTRON-350 [J]. *Rinsho Byori*, 2012, 60(12): 1131-1138
- [19] Li J, Cao W, Lv XX, et al. Zeolite-based hemostat QuikClot releases calcium into blood and promotes blood coagulation in vitro [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2013, 34(3): 367-372
- [20] Halbmayer WM, Weigel G, Quehenberger P, et al. Interference of the new oral anticoagulant dabigatran with frequently used coagulation tests[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2012, 50(9): 1601-1605

(上接第 3138 页)