

科技部新聞稿

科學家找到了止痛藥越用越沒效的關鍵因素

--中樞神經系統內CXCL1與鴉片類藥物耐受性的轉譯醫學研究--

104/05/06

鴉片類藥物，例如嗎啡，是嚴重疼痛，尤其是癌症疼痛最重要的治療藥物。然而長期使用鴉片類藥物有一嚴重的缺點，也就是會逐漸產生藥物的耐受性，亦即需要更高劑量的藥物才能達到相同的止痛效果。而更高劑量的鴉片類藥物除了造成肝腎的代謝負擔外，也會造成用藥風險與副作用的增加，在臨床應用上無法讓病患服用巨量的藥物。

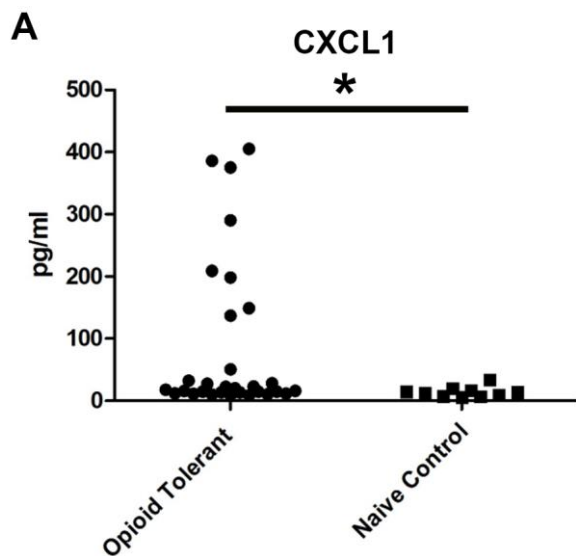
在科技部經費支持下，本研究由台灣大學符文美教授領導台大醫院麻醉科與醫學院藥理學研究所合作，經臺大醫院研究倫理委員會審查通過後，於2010年至2013年進行三年的臨床個案收集。共計收集了三十名因嚴重癌症疼痛而接受高劑量的鴉片類藥物止痛之病患及十名健康受試者作為對照。研究結果顯示，因癌症疼痛而使用高劑量鴉片類藥物而產生藥物耐受性的病患，其中樞神經系統內有一個特殊因子”CXCL1”（趨化因子一）會異常的增加(如圖一)，而且隨著鴉片類藥物的使用劑量增加，CXCL1的表現量也更高(如圖二)。這是科學界首次發現CXCL1與鴉片藥物耐受性的關連。

符教授的研究團隊參照臨床上以脊椎管內給與嗎啡的方式進行轉譯實驗，在動物實驗進一步驗證CXCL1於嗎啡耐受性產生所扮演之角色。研究發現實驗鼠經過48小時脊椎管內給予嗎啡後，脊髓組織內也會表現大量的CXCL1(如圖三)。若實驗鼠脊椎管內給予微量的CXCL1，則會加速嗎啡的耐受性產生。反之，若藉由脊椎管內投予

抗體將 CXCL1 蛋白中和掉或給予 CXCL1 受體之阻斷劑，則可以大幅延緩鴉片藥物耐受性的產生及其嚴重程度(如圖四)。因此，CXCL1 可以是新藥標靶，應用於發展嗎啡耐受性之抑制劑。

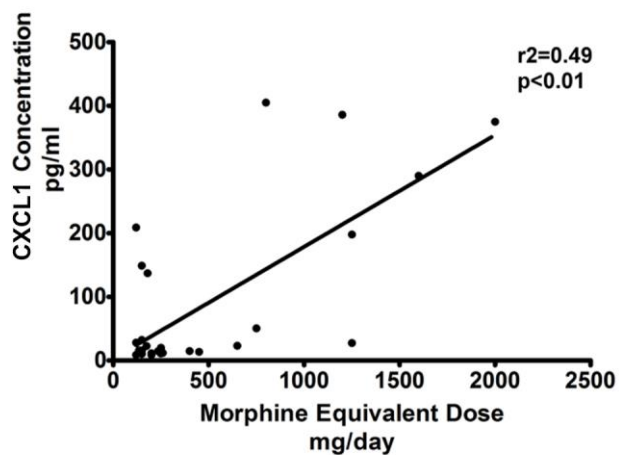
本研究之成果於 2015 年 3 月發表在麻醉學門排名第一的 Anesthesiology 科學期刊，被美國麻醉醫學會總部選為當期最重要的科學研究，獲美國麻醉醫學會撰文推薦 (如圖五)，並被廣泛的轉載至各科學研究相關之網頁，甚至包括非醫學專業的財經新聞如富比士財經新聞的網頁。

符教授的研究團隊成員包括長年致力於改善癌症止痛效果並研發新治療模式的臨床醫師林至芄醫師與孫維仁教授，負責病患之臨床優質照護、進行腦脊髓液的收集、研究數據之分析與統計。由台大藥理所專精於實驗室研究與新藥研發的團隊包括康凱翔博士、林子閔博士、吳明岳博士、劉鴻祺助教等成員在符文美教授領導下設計並執行轉譯研究。成功大學生化所莊偉哲老師則負責將 CXCL1 抗體修飾並且純化。為了讓國內各界人士能夠一同參與並了解相關訊息，特別安排國立臺灣大學醫學院藥理學科暨研究所符文美教授及台大醫院麻醉部暨腫瘤醫學部林至芄醫師為大家解說。



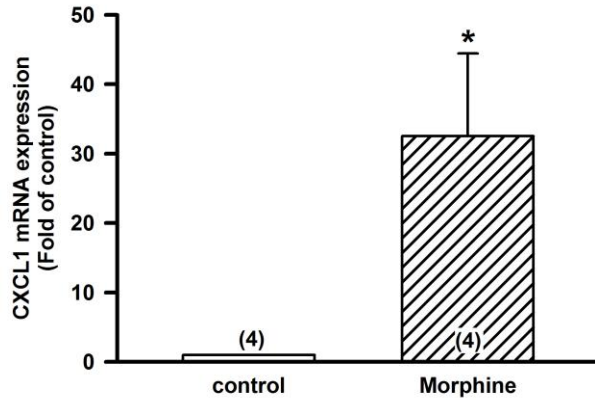
圖一

因癌症疼痛而使用高劑量鴉片類藥物止痛而產生藥物耐受性的病患，其中樞神經系統內有一個特殊因子” CXCL1” 會異常的增加。



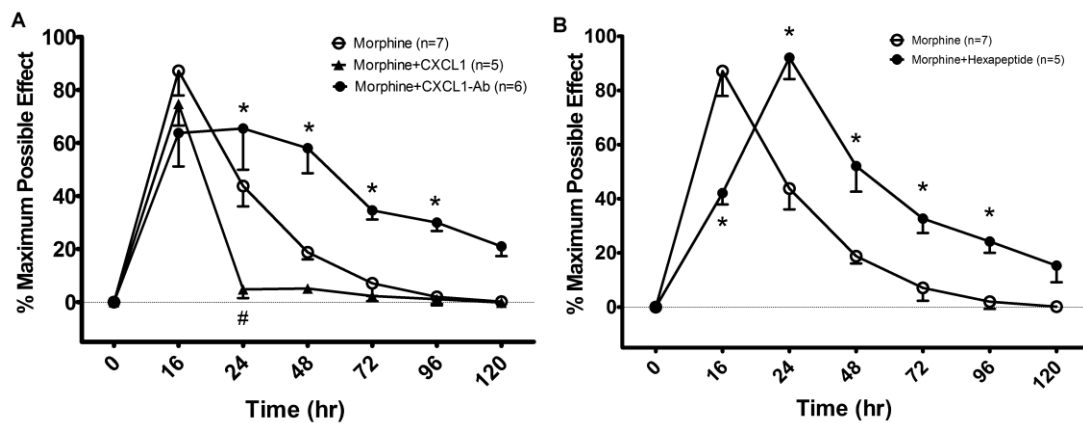
圖二

因癌症疼痛而使用高劑量鴉片類藥物止痛而產生藥物耐受性的病患，其脊椎液 CXCL1 增加的程度與鴉片類藥物的使用劑量成正比。



圖三

實驗老鼠經過 48 小時脊椎管內給予嗎啡後，脊髓組織內也會表現大量的 CXCL1。



圖四

若實驗鼠脊椎管內給予微量的 CXCL1，則會加速嗎啡的耐受性產生 (A)。反之藉由脊椎管內投予抗體將 CXCL1 蛋白中和掉 (A) 或給予 CXCL1 受體之阻斷劑 (B)，則都可以大幅延緩鴉片藥物耐受性的產生及其嚴重程度。

American Society of Anesthesiologists®

Contact Us | Support ASA | Shop ASA | Search

MEMBER CENTER | ADVOCACY | RESOURCES | EDUCATION | MEETINGS | NEWSROOM | ABOUT ASA

Home > Newsroom > News Releases > Researchers discover potential new therapy for opioid tolerant patients

NEWSROOM | News Releases | + SHARE | PRINT

ASA in the News

News Releases

Media Resources

Researchers discover potential new therapy for opioid tolerant patients

02.17.15

Chicago – February 17, 2015 – While opioids are a widely used treatment for pain, patients who take them on a regular basis can become tolerant, requiring a higher dose for continued pain relief. In a study published in *Anesthesiology*, the official medical journal of the American Society of Anesthesiologists® (ASA®), researchers identified a compound that appears to play a role in the development of opioid tolerance. It may be possible to lessen the development of opioid tolerance if that compound is neutralized or blocked in patients taking opioids chronically for severe pain.

“Opioid tolerance is a growing problem among chronic pain patients and cancer patients in particular,” said Chih-Peng Lin, M.D., assistant professor, Department of Anesthesiology, National Taiwan University College of Medicine. “We found that CXCL1, a protein produced by spinal cord tissue, contributes to opioid tolerance. By neutralizing CXCL1 in patients, we might help solve the problem of opioid tolerance.”

圖五

本研究成果於 2015 年 3 月發表在麻醉學門排名第一的 *Anesthesiology* 科學期刊，被美國麻醉醫學會總部選為當期最重要的科學研究發現，獲美國麻醉醫學會撰文推薦。