

# 止痛药让你更痛

## 专家认为阿片类药物滥用导致痛觉过敏

Mark Hutchinson 可以读懂每秒每名参试者面孔上显示出的痛苦。作为20世纪90年代澳大利亚阿德莱德大学的一名研究生,他曾参加过一项研究:让服用美沙酮治疗阿片类药物成瘾的人将前臂放入冰水中检测他们对疼痛的忍耐度。正常对照组一般情况下可以在冰水中坚持1分钟左右,年轻的澳大利亚人 Hutchinson 将手放在冰水中超过两分钟,但那些服用美沙酮的患者平均只能坚持15秒。

“并不是说他们是一群懦弱无能的人。这些人在手臂中注射了各种疯狂的东西……但他们发现这太折磨人。”Hutchinson说,“这让我觉得困惑。”这些参试者已经使用了巨量的麻醉剂。他们如何能够经得住这种被放大的痛苦呢?

这项实验是 Hutchinson 参与的一种名为阿片诱导的痛觉过敏(OIH)的非常令人费解的现象。如果使用了高剂量阿片类止痛药,似乎的确会通过改变中枢神经系统的信号放大痛觉,使身体对疼痛刺激普遍变得更加敏感。“想像一下如果所有的糖尿病疗法并未降低血糖,反而增加了血糖。”美国波士顿麻省总医院医生和疼痛专家 Jianren Mao 说,他研究啮齿类动物和人的痛觉过敏已超过20年。

然而,痛觉过敏到底有多普遍,它在阿片类药物滥用和超剂量服用中是否扮演一定角色却不清楚。很多缺乏可靠实验方法的相互矛盾的论文已经产生了一批支持者和怀疑者。然而,像 Mao 一样的少数研究人员认为,痛觉过敏是阿片类药物流行病中未得到充分重视的一块拼图,这种作用力会加剧痛觉,增加药物剂量,使长期用药者很难摆脱他们的药物。

### “关闭”痛觉过敏

正因为如此,一些研究人员正在寻找方法“关闭”痛觉过敏,从而帮助患者服用更低剂量的羟考酮或是让他们更容易摆脱这些药物。一些研究人员则认为 OIH 是文学著作的怪癖,它真实存在且对疼痛通道发挥作用具有强大的影响,但却不会强化阿片类药物对绝大多数患者的控制。Hutchinson 认为,大多数医生或是意识到痛觉过敏的存在,或是并不认可它的重要性。“我认为如果你调查阿片类药物的开处方者,他们的上述观点可能占60:40。”

尽管这似乎是矛盾的,但 OIH 却证明了进化论的合理性。“自然界不会仅仅为了折磨人而产生疼痛。”加州帕洛阿尔托斯坦福大学麻醉学者和临床药理学专家 Martin Angst 说,“疼痛会导致人们从热烫的火炉旁缩回,也会让人们在伤腿恢复期间休息。在关键时刻我们也会忽略腿伤,比如当我们遇到一只追赶的狮子时会用伤腿快跑。身体会通过释放自身的阿片类激素,让伤腿疼痛暂时麻木。这种天然分子与神经元结合,阻止疼痛信号,并激活大脑中的奖赏中心。”

但是处方阿片类药物剂量高于人体自身生成的水平,Angst 说。“面对这一问题,你的生物机会予以回击并说:‘我被这些化学物质蒙蔽了痛觉,我需要能够再次感觉到痛觉。’”

Mao 是通过动物模型研究 OIH 潜在机制的首批科学家之一。1994年,他曾和同事在弗吉尼亚州立联邦大学研究了经过8天脊椎吗啡



冷压测试基于一个人对冰水能忍受多长时间评估他们的痛觉阈限。

图片来源:Matthew Rakola

注射之后,大鼠在碰到热玻璃表面时会更快地将爪子从其上面拿开。这是因为它们的基线痛阈已经发生了改变,这种效应已经超过了忍耐力,机体需要增加药物剂量才会出现同样效果。在这个案例中,高剂量的药物实际上可以增加痛觉敏感性。

2000年,Mao 将注意力转向患者,而此时阿片类药物成瘾者人数正在攀升。医生已经开始考虑治疗慢性疼痛相对安全的替代性药物。1996年,随着长效麻醉止痛药奥施康定的诞生和日益强烈的推销,这一类在很大程度上被用于治疗癌症患者的药物成为治疗诸如背部疼痛的疗法。

### 难断是否过敏

动物研究已经揭示了阿片类药物在中枢神经系统中放大痛觉信号的方法,表明药物靶标有助“反击”这种疼痛放大效应。

随着处方药物满天飞,超剂量服用药物问题日益加剧。过去20年间,美国死于处方阿片类药物的人约增加了4倍,2014年达到2.1万人。

Mao 和其他研究人员想知道,疼痛过敏是否是阿片类药物另一种重要的负效应。“如果药物会造成对疼痛高度敏感,他们就会不断吃药物来保持良好感觉。”密苏里州圣路易华盛顿大学医学院神经学家 Jose Moran-Concepcion 说。

在服用超剂量药物的人群中,疼痛过敏的

证据非常明显。例如,阿片类药物滥用者或晚期癌症患者会变得更为疼痛。作为一家大规模培训医院的疼痛专家,Mao 经常会碰到一些增大阿片类药物剂量之后仍难以缓解疼痛的患者,这些人告诉他,他们的疼痛变得越来越糟糕,会分散注意力,变得唠叨,而且会更加难以描述自己的想法。

但是有多少人经历过痛觉过敏,还有阿片类药物剂量需要达到多少才能产生这种效应却很难判断。这种现象很难与忍耐力区分开来,因为药物会随着时间失去疗效,疼痛也会加剧。因为在临床上诊断疼痛过敏就像是玩猜谜游戏,一些研究人员开始把目光转向实验室。他们设法用量化性的感应测试记录疼痛阈限,就像 Hutchinson 在澳大利亚参与的冷压测试一样,或者是将热量或压力应用到皮肤上的试验设计。但这些研究规模很小,结论具有不一致性。“实际上,没有人证明人体特定刺激是一种合理的方法,能够说明‘没错,这个人已经变得疼痛过敏了。’”Angst 说。

### 降低疼痛的“音量”

如果不能可靠地诊断疼痛过敏,就很难预测其长期效应,明尼苏达州罗切斯特市梅奥医学院麻醉学专家 Michael Hooten 说。他的团队发现,先让91名原本服用高剂量阿片类药物的患者每天逐渐减少药物用量,然后在3周内让他们更大程度地减少药物用量,会导致他们对热量的痛觉变得更敏感。

但该团队却未能长期跟踪这些患者以了解更大的问题:他们的痛觉阈限要多久才能恢复到正常水平?那些痛觉过敏的患者在放弃使用阿片类药物之后痛感是否增强了?痛觉过敏的患者是否或多或少会倾向于药物成瘾或重蹈覆辙?

在一些研究人员看来,缺乏证据的现状让痛觉过敏研究似乎走到了死胡同。“我每天上班时不会思考阿片类药物引发的疼痛过敏。”加州大学圣迭戈分校疼痛研究专家 Gary Bennett 说,“我们知道它是真的。但我们并不知道它有多重要,这个问题真的非常难回答,所以让我们继续往前走吧。”

但 Mao 尚未决定放弃研究这个问题。他认为痛觉过敏的风险应该激发医生在患者疼痛加剧却没有明显原因时,别让他们使用阿片类药物。依他的经验看,可能仅有1/3的长期疼痛患者愿意尝试这么做。因此,他希望在另一个解决办法:开处方时有一种靶向疼痛过敏效应的药物与阿片类药物一起服用。

Mao 正在招募患者参与临床试验,对两种候选药物进行测试。其中之一是阻止 NMDA 受体的麻醉剂氯胺酮;另一种是目前用于治疗高血压的药物盐酸氟伐他汀,该药物据认为可以阻止神经元将谷氨酸盐释放到脊髓内。与此同时,由华盛顿特区乔治·华盛顿大学的 Peggy Compton 带领的团队也在研究一种叫作加巴喷丁的疼痛和麻醉药物,该药物可阻止神经传播减少过度疼痛的信号。其他的研究团队也在向阿片类药物的副作用发起攻势,其中也包括痛觉过敏。(晋楠编译)

### 科学线人

全球科技政策新闻与解析

### 印度叫停脑“重生”项目



图片来源:vm/iStockphoto

印度医学委员会(ICMR)终止了一项复活脑死亡事故受害者的有争议实验。近日,ICMR 医学统计国家研究所撤销了这个名为“重生”的项目的临床实验登记。

今年5月,印度北阿坎德邦 Anupam 医院骨科医生 Himanshu Bansal 宣布计划给约20位脑死亡患者实施一系列干预,包括注射间充质干细胞及缩氨酸、经颅激光刺激和正中神经刺激等。这些刺激技术旨在提高脑损伤患者的认知能力。而美国生物技术公司 Bioquark 已同意为该实验提供帮助脑细胞再生的缩氨酸。

在接受印度媒体采访时,Bansal 将自己的计划描述为:让脑死亡个体回到“具有最低意识的状态”。在这一状态下,患者能意识到闪光且眼睛会随目标物体移动。尽管缺乏脑死亡个体能恢复这些机能的证据,但 Bansal 表示,医学文献记载了许多从最低意识状态恢复到全意识状态的病例。

但其他研究人员指出,“重生”计划不太可能达到目标。“近年来,有很多证据显示,人脑和神经系统可能无法修复。该项目认为脑死亡将能被十分容易地逆转似乎牵强附会。”英国卡迪夫大学神经学家 Dean Burnett 说。

科学家和内科医生还担忧“重生”项目是否存在伦理问题。其中一个关注点是,这类混合干预手段并未在动物模型上实验过。《印度医学伦理期刊》编辑 Amar Jesani 指出,对他们而言,“重生”项目使用的疗法应当已经被证明有希望治疗外伤性脑损伤患者。而且,他断言,即便该实验成功,让脑死亡患者恢复到最低意识状态让其家庭成员再受精神伤害。

在新闻发布会上,Bansal 表示,目前没有用于人脑死亡研究的动物模型。他还指出,如果患者恢复到了最低意识状态,但没有获得更进一步功能,他的团队对此“没有做出计划”,但他已经为所有患者购买了保险,能覆盖专门治疗需要的所有费用。

但 ICMR 认为该实验存在若干管理失误,例如未能获得印度药品管理局许可等。目前,ICMR 已经撤销了该项目的登记。(张章)

### 加拿大公开征集国家科学顾问提名



图片来源:Rebecca Schley

加拿大科学部长 Kirsty Duncan 在年度科技政策会议上表示,该国近日将公开征集国家科学顾问人选。

该国普通公民、研究人员和机构将受邀推荐候选人。总理 Justin Trudeau 2015 年上台后曾许诺领导该国迈入基于科学证据的政治和决策制定时代。加拿大科学家对上届 Stephen Harper 政府在政策制定中缺乏对科学的重视感到不满,并且上届政府在 2008 年取消了国家科学顾问这一职位。Harper 还取消了曾备受尊敬的加拿大健康委员会,该组织曾受委托建议政府进行医疗系统改革。

于是,Duncan 一上任就肩负着一项重要使命:确保科学构想再次被列入公共政策决策当中。她在采访中表示,政府之所以选择这种新方式公开征集候选人,是因为“我们希望听到加拿大人民的呼声。我们也要确保科学领域获得有价值的专门意见。他们应当受到科学界的尊重,并且理解研究人员和政府工作,还必须是非常好的传播者”。Duncan 还补充道,如果生成 1000 个提名,“我们准备逐个筛选”。

之前,Duncan 在第 8 届加拿大科学政策年会上指出,推迟了长达 1 年的科学顾问任命是她希望在任期内能完成的任务,而被任命者需要承担起“角色和使命”。为此,该国向美国、澳大利亚、英国等国家进行了广泛咨询,以确定科学顾问的主要职能。

实际上,新自由党政府的上台似乎让加拿大科学界重新走入阳光之下。在 2015~2016 年度的财政预算中,Trudeau 政府承诺每年直接向该国科研拨款委员会注入 7279 万美元资金。而且他设立了科学部长职位。多伦多大学医学和地理学家 Duncan 成为首任科学部长。(张章)

# 个人基因测序的另一面

## 研究人员担心测序误导对疾病风险认知

对于遗传学家 Heidi Rehm 来说,今年夏季的一个科学项目让她的家庭很快陷入一场医疗危机。今年7月,她为14岁的女儿预定了DNA测试,希望找到女儿一颗恒牙未能长出来的遗传学原因。然而,她和女儿却发现她们都携带了一种与扩张性心肌病相关的基因突变,这种心肌异常会导致突然死亡,对成年人尤其严重。

在咨询了一名心脏病专家并调查家人的基因突变(仅发现于心肌病确诊患者)之后,Rehm 发现,这个突变并不像一开始认为的那样致命。她的故事说明基因测序在成为医学保健一个常规项目之前,依然有很长的路要走。

因为大多数与疾病相关的基因都是在患者及其家人中间被发现的,遗传学家对突变如何在并未明显发病的人体内发展并未有准确的了解。“这是目前该领域的聚光点。”美国马萨诸塞州波士顿莱根根妇女医院遗传学家 Robert Green 说,“很多人非常担心对外表健康的人进行广泛的基因组测序可能会带来伤害。”

Green 是 11 月 15 日在波士顿举行的“了解你的基因”会议的组织者,此次会议吸引了许多科学家和生理学家讨论这一问题。在 140 位参会者中,有约 40 人分别支付了 2900 美元,请加州圣迭戈的亿明达公司对其基因组中的蛋白质折叠部分进行测序,从而让他们有机会对测序误诊的担忧有切身体会。

随着新公司竞相给普通大众提供基因组测序服务,关于对健康人基因测序的潜在危害逐渐显现。今年8月,研究人员报告称,约有54个遗传突变被认为是致命的,但这些突变似乎并未伤害人们的健康。因此,医生并不知道如何告诉健康人自己体内潜藏着这些突变。



同样的基因突变对一些人的影响可能会比另一些人更加严重。

一些人因此接收到错误的信息,波士顿哈佛大学医学院生理学家与生物信息学家 Isaac Kohane 说。他带领的团队在今年8月报告称,一些非洲裔美国人10年前就错误地被告知他们体内存在的遗传突变具有增加罹患肥厚性心肌病(一种致病性的心脏肥大疾病)的风险,但随后却发现这些遗传变异在这一人群中非常普遍,而且没有危害性。

“我们在这一领域的确存在信息不充足以及能力不够的大问题。”Kahane 补充说,生理学

家尚未准备好应对这一类型的遗传检测结果。

Green 和其他研究人员正在设法修复这种信息短板。在 11 月 9 日发表于《科学—转化医学》的文章中,Green 的团队发现,在不考虑疾病家族史的情况下,携带与心脏病和癌症相关的基因突变者罹患这些病症的风险比一般人高 4~6 倍。Green 表示这项研究非常重要,因为它使科学家首次了解到一种基因突变在一个没有疾病史的家族中可能会在多大程度上增加疾病风险。

“我经常和一些家庭坐在一起,他们会问

‘这在多大程度上会增加我患病的风险?’”Green 说,“我们的确没有关于普通健康公众的数据。”

当 Rehm 发现家族中的这个突变时就面临这一情况。她的案例涉及 MYH7 基因中的一个 DNA 开关,该基因可编码心肌蛋白,并且仅仅在罹患这种疾病的患者中出现过。

当 Rehm 对存在相同基因变异患者的报告穷追猛打时,她发现该基因的确存在于(原发性)心肌病的家庭中。但她还发现自己的母亲也携带该突变,但心脏功能却和自己一样都很正常。这表明该突变具有遗传学家所说的不完全外显率:它能够在一些家族中导致严重疾病,但在一些家族中却并不具有危害性。

Rehm 和女儿会如何面对这些信息仍不清楚。目前,Rehm 尚未拿到女儿的心脏检测报告,因为扩张性心肌病通常要到成年后才会显现。她对女儿的未来非常担心。

如果女儿的医学记录中显示她携带了一种潜在的致命性遗传突变,她可能就不能购买生活、健康保险或长期残疾保险,因为她可能被认为是一名高风险客户。而唐纳德·特朗普当选美国总统也让 Rehm 感到担心,因为特朗普曾发誓要撤销“奥巴马保健”——美国健康法强迫保险公司覆盖确诊医疗状况的人。

“如果特朗普取消了奥巴马保健,那么被就有可能对她不利。”Rehm 说。她补充说自己女儿并不担心自身的健康。Rehm 表示,她可能会每过几年就请一名心脏病专家做检查,但并不认为发现这些突变会改变自己的生活方式。“人们总是在应对不确定性,而且他们总能很好地应对。”(晋楠编译)