

本院符文美教授、孫維仁教授、林至芄醫師研究團隊 找到止痛藥越用越沒效的關鍵因素

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。然而更高劑量的鴉片類藥物除了造成肝腎的代謝負擔外，也會造成風險與副作用的增加及在臨床應用上無法讓病患服用巨量的藥物。

本研究由本院藥理學研究所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，在經臺大醫院研究倫理委員會通過後，於 2010 年至 2013 年進行三年的臨床個案收集。計收集了三十名病患因嚴重癌症疼痛而接受高劑量的鴉片類藥物止痛及十名健康受試者作為對照。研究結果顯示，相較於完全沒有使用鴉片類止痛藥的正常健康成人，在已經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(如圖一)，且 CXCL1 增加的程度就正比於鴉片類藥物的使用劑量(如圖二)。這是科學界首次發現 CXCL1 與鴉片藥物耐受性的關連。

本研究團隊接著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 在嗎啡耐受性產生所扮演之角色。我們發現了實驗鼠經過 48 小時脊椎管內給與嗎啡後，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與微量的 CXCL1 則會加速嗎啡的耐受性產生。反之藉由脊椎管內投與抗體將 CXCL1 蛋白中和掉或給與 CXCL1 受體之阻斷劑則都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。

本研究之成果發表於麻醉學門排名第一的 2015 年 3 月號 Anesthesiology 科學期刊，並被美國麻醉醫學會總部選為當期最重要的科學研究發現，同時於美國麻醉醫學會進行媒體發表(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。

本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。由臺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。成大生化所莊偉哲老師負責將 CXCL1 抗體之 Fc region 去除並純化。

本院研究團隊個人簡介

符文美教授

臺灣大學醫學院藥理學研究所 教授

臺灣大學醫學院藥物研發中心 主任

孫維仁教授

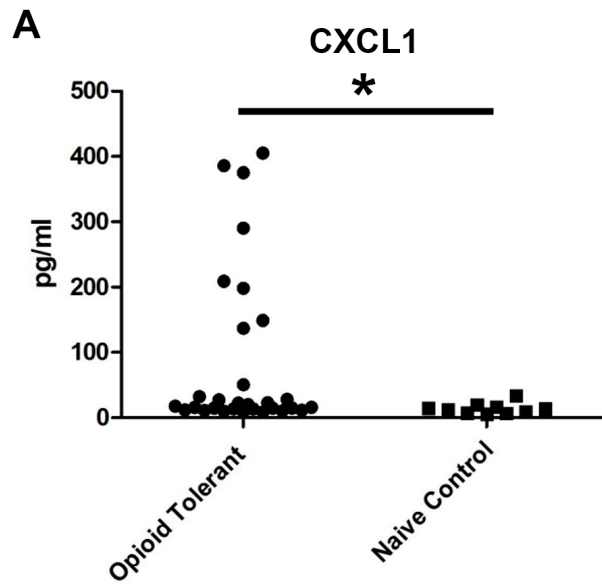
臺灣大學醫學院麻醉學科 教授

臺灣大學醫學院緊急醫療研究中心 主任

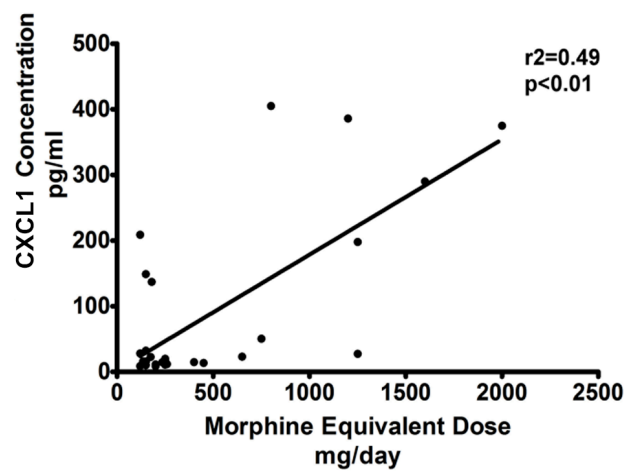
林至芄醫師

臺大醫院麻醉部暨腫瘤醫學部 主治醫師

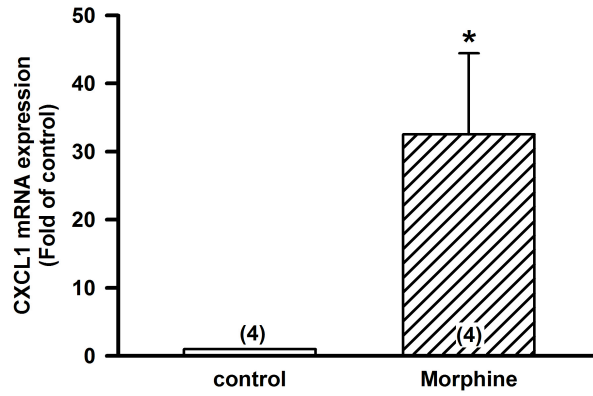
附圖



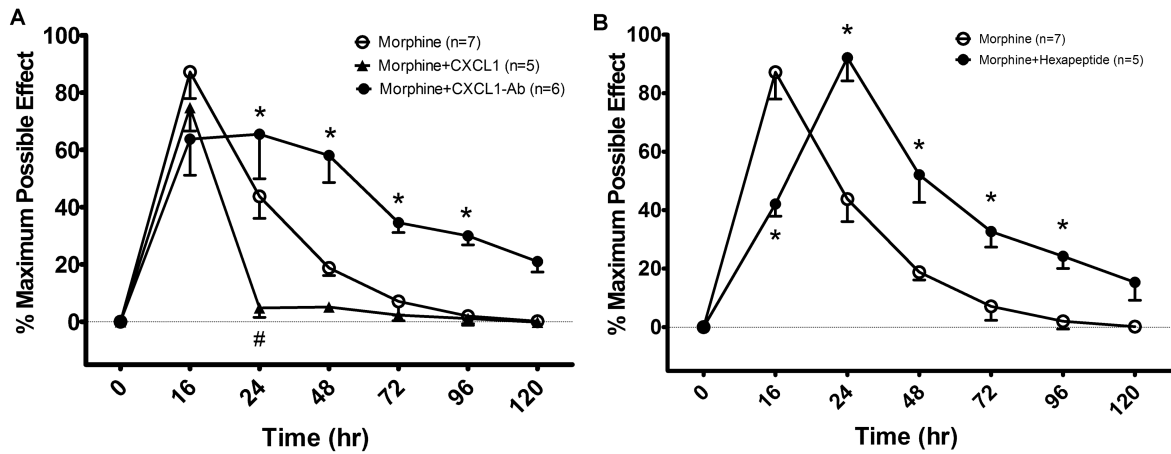
圖一：在已經因癌症疼痛而使用高劑量鴉片類藥物止痛而產生藥物耐受性的病患，其中樞神經系統內有一個特殊因子”CXCL1”會異常的增加



圖二：在已經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 增加的程度正比於鴉片類藥物的使用劑量



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與微量的 CXCL1 則會加速嗎啡的耐受性產生 (A)。反之藉由脊椎管內投與抗體將 CXCL1 蛋白中和掉 (A) 或給與 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®

Login | Join/Renew

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：本研究之成果發表於麻醉學門排名第一的2015年3月號 *Anesthesiology* 科學期刊，並被美國麻醉醫學會總部選為當期最重要的科學研究發現，同時於美國麻醉醫學會進行媒體發表