麻醉药专题

·综 述·

吗啡耐受机制研究现状

聂益平[1]，何轶雪[1]，陆 巍[2*]
（1. 贵州医科大学麻醉学院，贵州贵阳 550000；2. 贵州医科大学附属医院疼痛科，贵州贵阳 550000）

摘要：吗啡作为一种强效镇痛药在临床上广泛应用，但长期应用所致的吗啡耐受已成为疼痛治疗亟待解决的临床难题。吗啡耐受涉及众多复杂的调控机制，各机制间存在相互作用，缺乏针对性靶点。目前吗啡耐受治疗相关研究多处于起步阶段，短期内难以实现临床转化及应用，迄今仍缺乏有效的临床干预手段。该文对吗啡耐受的相关机制研究进行综述，旨在为未来吗啡耐受研究的机制探索及治疗策略提供新思路。

关键词：吗啡耐受；信号通路；治疗靶点；μ 阿片受体；*N*- 甲基 -D- 天冬氨酸受体
中图分类号：R971^{+}.2 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188(2026)02-0107-009
引用：聂益平, 何轶雪, 陆巍. 吗啡耐受机制研究现状[J]. 世界临床药物, 2026, 47(2): 107-115. DOI：10.13683/j.wph.2026.02.001

Current research status of mechanisms underlying morphine tolerance

NIE Yiping[1], HE Yixue[1], LU Wei[2*]
(*1. College of Anesthesiology, Guizhou Medical University, Guiyang 550000, Guizhou Province, China;*
2. Department of Pain, the Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang 550000, Guizhou Province, China)

Abstract: Morphine is widely used as a potent analgesic in clinical practice. However, tolerance resulting from its long-term use poses a major challenge in pain management. The development of morphine tolerance involves numerous complex regulatory mechanisms characterized by intricate interactions and a lack of specific therapeutic targets. Current research on interventions for morphine tolerance remains largely at an early stage, making clinical translation and application difficult in the near term. Consequently, effective clinical strategies are still lacking. This review summarizes the current understanding of mechanisms underlying morphine tolerance, aiming to provide insights for future research and therapeutic development.

Key words: morphine tolerance; signal pathways; therapeutic targets; μ-opioid receptor; *N*-methyl-D-aspartate receptor

吗啡（morphine）是一种阿片受体激动剂，因具有强效镇痛作用，已被广泛应用于中重度疼痛及癌痛的临床一线治疗，短期内难以被全面替代[1]。然而长期应用吗啡会引起镇痛效能降低，需增加使用剂量或频率才能达到满意的镇痛效果，即吗啡耐受现象[2]。吗啡耐受会增加临床疼痛管理难度，在加重诸如呼吸抑制、便秘及皮肤瘙痒等不良反应的同时，也会增加药物滥用及成瘾风险，造成“阿片危机”[3]。

吗啡耐受涉及多系统、多层次的胞内信号调节，对其具体机制的探索是一个持续深入的过程。早期研究多聚焦于探究吗啡耐受与体内某些特定

收稿日期：2025-06-13
作者简介：聂益平，住院医师，研究方向：癌痛与吗啡耐受。
通信作者：陆巍，主任医师，研究方向：癌痛与吗啡耐受。
基金项目：贵州省卫健委科学技术基金资助项目(gzwkj2023-395)

受体以及彼此之间的相互作用，主要包括 N- 甲基 -D- 天冬氨酸受体（*N*-methyl-D-aspartate receptor，NMDAR）系统、大麻素受体系统及 μ 阿片受体（μ-opioid receptor，MOR）系统。随后某些病理性损伤过程被发现亦会对吗啡耐受产生影响，如神经系统的炎症反应及氧化应激损伤。分子生物研究技术的不断发展，加深了学界对吗啡耐受微观分子水平的机制认识，促进包括非编码 RNA（noncoding RNA，ncRNA）调控等在内的新机制探索。此外，通过药物递送系统及非药物治疗等途径延缓吗啡耐受的研究也在不断深入，开启吗啡耐受相关研究的新篇章。

尽管现有部分研究对吗啡耐受机制有较为深入的阐述，但从全局视野对吗啡耐受研究现状的讨论仍显不足。本文对参与吗啡耐受形成的关键机制及相应治疗靶点的研究现状进行综述，以期为未来临床干预吗啡耐受提供可行性基础。

1 NMDAR 系统

NMDAR 是一种谷氨酸受体离子通道，激活后引起钙离子内流，通过信号级联反应调节 α- 氨基 -3- 羟基 -5- 甲基异噁唑 -4- 丙酸受体在神经元细胞膜上的运输，引起神经元兴奋性变化，并参与突触可塑性调节 [4]。

NMDAR 主要由 NR1 及 NR2 两种亚基组成，其中 NR1 是受体发挥作用的必需亚基，NR2 对 NMDAR 具有调节作用。吗啡会促进生长因子表达，通过 Src 家族蛋白酪氨酸激酶（Src family kinases，SFKs）依赖性途径介导 NR2B 亚基磷酸化，而鞘内注射 SFKs 抑制剂或使用生长因子受体抑制剂均能减轻吗啡耐受 [5]。多奈哌齐（donepezil）则可通过作用于信号转导因子和转录激活因子（signal transduction and transcriptional activator，STAT）3 通路，增加 NR1 亚基的表达，从而抑制大脑皮层中 NR1 活性，进而延缓吗啡耐受的产生 [6]，其疗效与使用 STAT 抑制剂 AG490 及 NMDAR 抑制剂 MK-801 相似。

NMDAR 活性不仅与亚基密切相关，也受相关分子伴侣蛋白的调节。动物试验 [7] 表明，在大鼠背根神经节和脊髓中，慢性吗啡治疗可增加钙通道辅助亚基 $\alpha_2\delta$-1 蛋白含量，促进 $\alpha_2\delta$-1 与 NMDAR 相互作用，并增强其活性，而使用如加巴喷丁（gabapentin）及普瑞巴林（pregabalin）等则可选择性抑制 $\alpha_2\delta$-1 蛋白以增强镇痛作用。σ1 受体属于配基依赖性的分子伴侣蛋白，能与 NR1 结合并调节 MOR 及三联组氨酸结合蛋白（histidine triad nucleotide-binding protein，HINT）1 复合物的稳定性，抑制阿片类药物信号转导；而 σ1 受体拮抗剂可通过消除 σ1 受体与 NR1 亚基结合，抑制 NR1 与 HINT1 的相互作用，增强镇痛效果 [8]。

鉴于 MOR 与 NMDAR 存在交互作用，研究 [9] 显示，若同时将表达 NMDA 拮抗剂活性的慢病毒与表达 MOR 激动剂活性的慢病毒混合并注入脊髓损伤模型大鼠椎管内，可发挥叠加或协同镇痛作用，且不易产生耐受。这或有助于新型混合激动 - 拮抗剂药物的开发。

2 MOR 信号通路

MOR 是一种具有七次跨膜结构域的 G 蛋白偶联受体（G protein-coupled receptors，GPCRs），吗啡与 MOR 结合后促进下游 G_i 蛋白中的 α 亚基与 βγ 亚基解离，进一步抑制腺苷酸酶激活，同时激活内向整流钾通道，并抑制电压门控钙通道活性，从而抑制疼痛信号的传导，进而产生镇痛作用。G 蛋白活化后，通过 G 蛋白偶联受体激酶（G protein-coupled receptor kinase，GRK）磷酸化 GPCRs，并启动 β- 制动蛋白 2 募集过程，介导 MOR 脱敏、内化和再循环 [10]。HULL 等 [11] 发现，GRK 抑制剂能显著减少高效能 μ 阿片受体激动剂所诱导的 MOR 脱敏及内化，逆转小鼠 μ 阿片受体激动剂耐受；进一步研究发现，不同阿片类受体激动剂对 MOR 的磷酸化具有蛋白激酶（protein kinase，PK）特异性，这导致 MOR 胞内 C 末端磷酸化位点的差异，并由

此介导吗啡耐受的差异性调节。

KLIEWER 等[12] 通过转基因小鼠将 MOR 的 C 末端磷酸化位点突变为丙氨酸，发现 β- 制动蛋白 2 募集受到抑制，吗啡镇痛作用显著增强，且耐受降低。由于基因突变的不可实施性，通过改变 PK 活性影响 MOR 磷酸化来改善吗啡耐受似乎更为合理，但 PK 影响磷酸化位点差异的具体机制尚不清楚。鉴于此，该研究重点关注 β- 制动蛋白 2 在 MOR 信号通路的调节作用。MOR 磷酸化可促进 β- 制动蛋白 2 与 G_i 蛋白竞争性结合 MOR，阻断 G 蛋白的信号转导，使受体脱敏，并使细胞膜在网格蛋白及 β- 制动蛋白 2 作用下向内凹陷形成内吞小体[10]。BOHN 等[13] 已证实 β- 制动蛋白 2 缺乏可增强吗啡镇痛作用，这促进了选择性激活 G 蛋白通路但不激活 β- 制动蛋白 2 通路（G 蛋白偏向性激动剂）作为临床镇痛药物新的开发方向。

富马酸奥赛利定（oliceridine）注射液是首个应用于临床的 MOR 偏向激动剂 TRV130 的国内剂型，于 2023 年正式在我国获批上市，成为难治性疼痛治疗的新选择。需注意的是，大剂量 TRV130 仍会导致便秘及耐受，使用此类药物时仍应警惕药物成瘾及滥用风险[14]。MOR 内化后有两种结局，即再循环回到质膜或靶向溶酶体降解。MOR C 末端衍生循环序列缺失或抑制 PKC 及其磷酸化位点均可导致 MOR 再循环受损[15-16]，进而减少 MOR 净含量。而胞膜上磷脂酰肌醇与 MOR 的结合可以促进 β- 制动蛋白 2 释放，增强 MOR 再循环回到质膜[17]。KOCH 等[18] 研究发现，小剂量 μ 阿片受体激动剂可通过促进磷脂酶 D2 活化增强吗啡引起的内化 - 再循环，从而减轻吗啡耐受，表明增强 MOR 内化 - 再循环可能成为缓解吗啡耐受的有效干预措施。

此外，由阿片受体 μ1 基因选择性剪接形成的变体也表现出对吗啡耐受的差异性。PAN 等[19] 发现，吗啡在人类 MOR-1A 亚型中的镇痛效果优于 MOR-1B1、MOR-1B3 及 hMOR-1B5。但 FRITZWANKER 等[20] 使用表位标签技术检测小鼠大脑中变体表达水平，发现变体在总受体中的比例＜ 2%，认为剪接变体的功能和意义仍有待进一步研究。

MOR 信号通路是吗啡等阿片类药物发挥镇痛作用的主要通路，其内部存在的广泛相互作用可深度参与吗啡耐受的形成和发展，是干预吗啡耐受的重要靶点。

3 神经系统炎症

WATKINS 等[21] 发现神经胶质细胞参与病理性疼痛的发生及发展；SONG 等[22] 则提出神经胶质细胞参与吗啡耐受的形成。大量证据表明，神经胶质细胞激活释放促炎因子引起的神经炎症会促进吗啡耐受，抑制神经胶质细胞活化、减少促炎因子释放是缓解吗啡耐受的有效途径。小胶质细胞及星形胶质细胞是神经炎症反应的主要来源，在调节吗啡耐受方面发挥着各自独特的作用。

3.1 小胶质细胞

小胶质细胞作为中枢神经系统的巨噬细胞，其细胞膜上多种胞外信号受体及离子通道在吗啡耐受的形成和调节中发挥重要作用。长期应用吗啡会直接上调小胶质细胞 Toll 样受体（Toll-like receptor，TLR）4 表达，并增加高迁移率族蛋白 B1 表达，间接调节 TLR4 水平，从而影响吗啡耐受的形成[23]。TLR4 活化后引起小胶质细胞特异性调节因子 E3 泛素连接酶 Pellino1 表达增加，进一步激活下游丝裂原活化 PK（mitogen-activated protein kinase，MAPK）通路，促进炎症介质释放[24]，形成恶性循环。大麻二酚可拮抗 TLR4 通路活化，减少炎症因子释放，减弱吗啡诱导的抗伤害耐受[25]。除 TLR4 外，血小板衍生生长因子受体 β、Apelin 受体和血管紧张素 Ⅱ 受体也可分别通过 p38、细胞外调节 PK（extracellular regulated protein kinases，ERK）1/2 和过氧化物酶体增殖物激活受体 γ/ 腺苷酸活化 PK 通路影响吗啡耐受的形成[26-27]。抑制小胶质细胞表面的某些特定受体可减少吗啡诱发的炎症反应，或

能改善吗啡耐受[28]。

长期应用吗啡所致的小胶质细胞膜上离子通道变化也参与其耐受调节。HAYASHI 等[29]发现吗啡可调节小胶质细胞膜上大电导钙激活钾通道活性，进而影响神经元的兴奋性及疼痛信号转导，而抑制大电导钙激活钾通道 β3 亚基可显著减少抗痛觉耐受的产生。GEI 等[30]的研究揭示抗高血压药阿米洛利（amiloride）可通过抑制酸敏感离子通道 3 激活以抑制小胶质细胞活化，并下调细胞因子白介素（interleukin，IL）-1β 和肿瘤坏死因子 -α 表达，对改善吗啡耐受有益。

3.2 星形胶质细胞

星形胶质细胞是中枢神经系统内分布最广泛的一类细胞，具有维护血脑屏障完整性、调节脑血流量及营养神经元等多种重要功能。吗啡会引起星形胶质细胞活化标志物胶质纤维酸性蛋白（glial fibrillary acidic protein，GFAP）表达增加，棕榈酰基转移酶 ZDHHC23 可提高 GFAP 棕榈酰化水平，促进 CXCL10 及 IL-6 等炎症因子释放，炎症因子反过来又可通过 STAT3 活化星形胶质细胞，形成恶性循环[31]。星形胶质细胞膜上存在 Jagged 配体，可与神经元细胞表面的 Notch-1 受体结合，切割 Notch-1 受体，并释放胞内部分入核以调节基因转录。吗啡与 MOR 结合后激活 Notch-1 通路，选择性抑制组蛋白去乙酰化酶 -1 的表达，引起 PKC 和 ERK 过度磷酸化，促进 MOR 的磷酸化及内化。鞘内注射 γ-分泌酶抑制剂 DAPT 可抑制 Notch-1 信号转导，从而有效缓解吗啡耐受形成[32]。在反复注射吗啡的小鼠纹状体内也发现星形胶质细胞来源的细胞外囊泡释放增加，初级纤毛作为信号感受器上调音猬因子（sonic hedgehog，SHH）蛋白表达，并激活 SHH 通路，抑制细胞外囊泡释放或初级纤毛形成，可有效防止小鼠产生吗啡耐受[33]。

吗啡还会影响星形胶质细胞 PKR 样内质网激酶（protein kinase R-like endoplasmic reticulum kinase，PERK）和肌醇需求酶（inositol-requiring enzyme，IRE）1 通路，上调脊髓脂质运载蛋白 -2 和 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白（NOD like receptor thermal protein domain associated protein，NLRP）3 表达，通过药物抑制 PERK 及 IRE1 通路可延缓大鼠吗啡耐受进展[34]。在星形胶质细胞相关炎症反应中，肿瘤坏死因子受体相关因子（tumor necrosis factor receptor-associated factor，TRAF）6 是一种重要的免疫系统调节因子。HU 等[35]发现 TRAF6 可通过与 c-Jun 氨基末端激酶相互作用，促进脊髓趋化因子 CXCL12 和 CXCR4 激活，释放 IL-33，促进吗啡耐受。OUYANG 等[36]通过进一步研究发现，长期应用吗啡会增强 YTHDC1 蛋白表达，促进 TRAF6 信使 RNA 发生 N_6- 甲基腺苷修饰，靶向 YTHDF1 或抑制 TRAF6 活性能减少炎症因子释放，进而减缓吗啡耐受进展。

尽管目前主流观点认为抑制神经细胞炎症反应对改善吗啡耐受有益，但临床证据及相关量化指标仍显不足。除小胶质细胞和星形胶质细胞外，少突胶质细胞等其他神经细胞及外周神经系统在吗啡耐受中的作用正持续深入研究，有望扩宽现有吗啡耐受机制探索。

4 内源性大麻素系统

内源性大麻素系统由内源性大麻素、大麻素受体（cannabinoids receptors，CB）及相应的调节酶组成。内源性大麻素通常与 CB 结合，参与机体疼痛信号通路的调节。CB 主要包括 CB1 及 CB2 两种类型，二者均属于 $G_{i/o}$ 蛋白家族，其中 CB1 在大脑及脊髓背角中高度表达，CB2 主要在外周免疫细胞表达[37]。与 MOR 镇痛机制相似，CB1 的 C 末端磷酸化同样参与激动剂特异性相关大麻素自身镇痛耐受，其正变构调节剂也表现出增强吗啡对病理性疼痛的镇痛作用[38-39]。

BORNER 等[40]证实，CB2 受体激动剂 JWH015 可通过 STAT5-IL-4-STAT6 通路诱导 Jurkat

细胞 MOR 表达。随后 RIOS 等 [41] 确定 CB 与 μ 阿片受体可形成异源二聚体，并参与吗啡镇痛及耐受的调节，这可能与二者具有相似的 $G_{i/o}$ 蛋白结构有关。此外，CB2 还可通过调节炎症信号通路影响吗啡耐受，这与其外周免疫细胞定位相符。KONG 等 [42] 发现，CB2 受体激动剂 AM1241 可通过促进 MAPK 去磷酸化减少炎症因子的产生，从而减轻小鼠对吗啡的耐受；而 ZHANG 等 [43] 揭示 AM1241 还可以抑制辣椒素受体 1 的表达以产生类似作用。CB2 的另一激动剂 LY2828360 已被证实可缓解紫杉醇化疗引起的神经病理性疼痛，延长阿片类药物的镇痛作用时间，延缓吗啡耐受的发生 [44]。

此外，脂肪酸酰胺水解酶（fatty acid amide hydrolase，FAAH）及单酰基甘油脂肪酶等内源性大麻素系统内调节酶也显示出对吗啡耐受的调节作用，其主要机制是通过减少内源性大麻素的水解增强镇痛作用。非选择性 FAAH 抑制剂 URB597 已在小鼠模型中表现出对吗啡耐受的抑制及逆转作用 [45]。

激动剂类型、药物剂量、性别差异及给药顺序等均会影响内源性大麻素系统对吗啡耐受的作用 [46]。因此，对系统内的不同环节进行全方位探索，有助于建立内源性大麻素系统对吗啡耐受的调节网络。

5 氧化应激损伤

各种生物、化学及物理因素均可能引起细胞内氧化与抗氧化系统失衡，造成氧化应激损伤，并通过以下两种途径参与疾病的发生、发展：①氧化应激过程中产生的活性物质直接引起脂质、蛋白质和 DNA 过氧化，造成细胞损伤和凋亡。②异常的氧化还原信号干扰正常的细胞功能 [47]。

既往研究 [48] 表明，吗啡是氧化应激损伤的潜在诱导物，能促进细胞活性氧（reactive oxygen species，ROS）生成，抑制谷胱甘肽过氧化酶 4 等抗氧化酶表达，并诱导细胞发生铁死亡，进而促进吗啡耐受的发生、发展，而抑制铁死亡可有效缓解吗啡耐受。线粒体是细胞内 ROS 产生的主要场所，过氧化物酶体增殖受体 γ 共激活因子 1α 及还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸氧化酶 2 等调节因子可有效减少 ROS 生成、缓解吗啡耐受，因此，抑制线粒体相关氧化应激反应被认为是减轻吗啡耐受的潜在研究方向之一 [49]。

吗啡还能够上调大鼠脊髓神经元内质网应激（endoplasmic reticulum stress，ERS）标志物免疫球蛋白重链结合蛋白水平，启动未折叠蛋白反应（unfolded protein response，UPR），促进吗啡耐受 [50]。研究 [51-52] 显示，重链结合蛋白突变或使用牛磺酸去氧胆酸及 4- 苯基丁酸抑制 ERS 可有效缓解吗啡耐受。UPR 可分别通过与 IRE1、PERK 及激活转录因子 6 等下游靶点结合调节 ERS，针对 UPR 及相应调节通路或成为未来改善吗啡耐受的新思路。

6 ncRNA

在人类及其他哺乳动物中广泛存在一类缺乏编码蛋白质和多肽能力的 RNA，统称为 ncRNA，包括内含子 RNA、微小 RNA（micro RNA，miR）、长链 ncRNA 及环状 RNA 等。尽管 ncRNA 自身并不编码蛋白质，但其可通过多种机制影响其他基因的表达，成为新兴药物靶标的候选分子 [53]。ncRNA 可在转录后水平调节靶基因的翻译过程，影响相关蛋白的表达，进而发挥生物学调控作用。吗啡耐受大鼠模型证实，长期使用吗啡后会引起长链 ncRNA、miR 及环状 RNA 的差异性表达 [54]。长链 ncRNA MRAK159688 能增强大鼠神经元抑制元件 -1 沉默转录因子的表达而下调 MOR 水平，促进吗啡耐受 [55]。miR 可与靶基因信使 RNA 的 3'-UTR 结合，抑制靶基因翻译和表达，从而实现对吗啡耐受的调节 [56]。miR-219-5p、miR-223 及 miR27a 等可分别影响钙 / 钙调素依赖的 PK Ⅱ /NMDA 信号通路、NLRP3/ 凋亡相关斑点样蛋白 / 半胱天冬酶 -1 活性以及丝氨酸肽酶抑制剂 Ⅰ 族水平，通过多种途径实现对吗啡耐受的调节 [57-59]。

环状 RNA 是一种具有 miR 分子海绵功能的

ncRNA，可通过抑制 miR 表达对靶基因进行调控[60]。吗啡可下调小鼠脊髓 circRalgapa1、上调 miR-873a-5p 表达来抑制锌脂蛋白 A20- 核因子 -κB 通路，从而促进小鼠的吗啡耐受，过表达 circRalgapa1 则可减轻吗啡耐受[61]。此外，circNf1 抑制剂也可通过作用于 circNf1-miR-330-3p/miR-665-CXCL12 轴，减轻吗啡耐受[62]。

基于 ncRNA 具有不同类型及功能，多种 ncRNA 及不同类型 ncRNA 之间的相互调控网络表现出对吗啡耐受的调节作用，其研究前景值得肯定。

7 其他

胃肠道微生物群可通过神经、免疫及内分泌系统，即“菌 - 肠 - 脑”轴调节并维持胃肠道的正常屏障功能。长期应用吗啡会引起胃肠道菌群生态失衡及细菌易位，激活免疫细胞，促进吗啡耐受的发生[63]。两项孟德尔随机化研究[64]表明肠道菌群及免疫细胞与吗啡耐受之间存在关联，为干预吗啡耐受提供了新途径。粪便菌群移植可以恢复胃肠道微生物生态，重铸胃肠道屏障，已被证实能减轻啮齿动物的吗啡耐受[65]。广谱抗菌药物及益生菌等干预手段在吗啡耐受模型中也显示出一定疗效，但由于该领域的研究尚处于起步阶段，仍需要更多研究来阐述胃肠道菌群在吗啡耐受中的具体作用及机制。

除传统药物治疗外，电针等非药物治疗手段已被证实对吗啡耐受具有改善作用。WANG 等[66]的研究表明，电针刺激小鼠足三里及三阴交可通过作用于环磷酸腺苷 -PKA/ERK- 环磷腺苷效应元件结合蛋白信号通路逆转小鼠吗啡耐受。

此外，改变药物递送系统对改善吗啡耐受亦具有潜在价值。KUTHATI 等[67]创新性应用介孔聚多巴胺纳米颗粒作为载体输送吗啡治疗模型大鼠神经病理性疼痛，发现新型药物递送系统能有效抑制促炎性细胞释放，增强内源性抗氧化酶活性，延长镇痛作用，并减缓吗啡耐受的形成。

8 总结与展望

吗啡耐受是细胞对吗啡长期应用后引起多系统功能失衡所形成的一种适应性过程，涉及复杂的调控网络。缺乏针对性干预靶点是目前对吗啡耐受缺乏有效干预措施的主要原因之一。MOR 作为吗啡作用的主要通路，其与 NMDA、GRK、PKC 及细胞内多种受体存在广泛的交互作用，进一步研究有助于促进包括 G 蛋白偏向性激动剂在内的多种偏倚或多功能药物的开发探索。对其他各系统及调控网络的研究也将更好地完善吗啡耐受机制的探索，实现对吗啡耐受的局部干预。白藜芦醇及草乌甲素等天然化合物对吗啡耐受具有缓解作用，结合生物信息学、人工智能和药物相关技术进展，人工提取或合成具有多靶点调节作用的新型药物具有广阔的发展空间。此外，对新型药物递送系统的改进、探索电针等非药物治疗方法也为未来吗啡耐受的治疗开辟了新的途径。需要说明的是，上述研究大多仍处于动物或细胞实验阶段，距离临床应用转化还为时尚早，但毫无疑问，对吗啡耐受机制的研究为临床干预吗啡耐受提供了强大的理论支撑。

参考文献：

[1] SNEADER W. Drug discovery: a history[M]. Hoboken: John Wiley and Sons Inc., 2005: 73-86.

[2] BALLANTYNE JC, MAO J. Opioid therapy for chronic pain[J]. N Engl J Med, 2003, 349(20): 1943-1953.

[3] COUSSENS NP, SITTAMPALAM GS, JONSON SG, *et al*. The opioid crisis and the future of addiction and pain therapeutics[J]. J Pharmacol Exp Ther, 2019, 371(2): 396-408.

[4] HUGANIR RL, NICOLL RA. AMPARs and synaptic plasticity: the last 25 years[J]. Neuron, 2013, 80(3): 704-717.

[5] SANTI MD, ZHANG M, LIU N, *et al*. Repurposing EGFR inhibitors for oral cancer pain and opioid tolerance[J]. Pharmaceuticals(Basel), 2023, 16(11): 1558.

[6] ZHANG B, WU L, ZHU Q, *et al*. Donepezil attenuates the development of morphine tolerance in rats with cancer-

induced bone pain: the role of cortical *N*-methyl-D-aspartate receptors[J]. Neurosci Lett, 2021, 747: 135678.

[7] DENG M, CHEN SR, CHEN H, *et al*. α2δ-1-Bound N-methyl-D-aspartate receptors mediate morphine-induced hyperalgesia and analgesic tolerance by potentiating glutamatergic input in rodents[J]. Anesthesiology, 2019, 130(5): 804-819.

[8] RODRIGUEZ-MUNOZ M, SANCHEZ-BLAZQUEZ P, HERRERO-LABRADOR R, *et al*. The σ1 receptor engages the redox-regulated HINT1 protein to bring opioid analgesia under NMDA receptor negative control[J]. Antioxid Redox Signal, 2015, 22(10): 799-818.

[9] NASIRINEZHAD F, GAJAVELLI S, PRIDDY B, *et al*. Viral vectors encoding endomorphins and serine histogranin attenuate neuropathic pain symptoms after spinal cord injury in rats[J]. Mol Pain, 2015, 11: 2.

[10] WILLIAMS JT, INGRAM SL, HENDERSON G, *et al*. Regulation of μ-opioid receptors: desensitization, phosphorylation, internalization, and tolerance[J]. Pharmacol Rev, 2013, 65(1): 223-254.

[11] HULL LC, LLORENTE J, GABRA BH, *et al*. The effect of protein kinase C and G protein-coupled receptor kinase inhibition on tolerance induced by μ-opioid agonists of different efficacy[J]. J Pharmacol Exp Ther, 2010, 332(3): 1127-1135.

[12] KLIEWER A, SCHMIEDEL F, SIANATI S, *et al*. Phosphorylation-deficient G-protein-biased μ-opioid receptors improve analgesia and diminish tolerance but worsen opioid side effects[J]. Nat Commun, 2019, 10(1): 367.

[13] BOHN LM, LEFKOWITZ RJ, GAINETDINOV RR, *et al*. Enhanced morphine analgesia in mice lacking β-arrestin[J]. Science, 1999, 286(5449): 2495-2498.

[14] IMAM MZ, KUO A, GHASSABIAN S, *et al*. CYX-5, a G-protein biassed MOP receptor agonist, DOP receptor antagonist and KOP receptor agonist, evokes constipation but not respiratory depression relative to morphine in rats[J]. Pharmacol Rep, 2023, 75(3): 634-646.

[15] TANOWITZ M, HISLOP JN, von ZASTROW M. Alternative splicing determines the post-endocytic sorting fate of G-protein-coupled receptors[J]. J Biol Chem, 2008, 283(51): 35614-35621.

[16] KUNSELMAN JM, ZAJAC AS, WEINBERG ZY, *et al*. Homologous regulation of μ opioid receptor recycling by $G_{\beta\gamma}$, protein kinase C, and receptor phosphorylation [J]. Mol Pharmacol, 2019, 96(6): 702-710.

[17] JANETZKO J, KISE R, BARSI-RHYNE B, *et al*. Membrane phosphoinositides regulate GPCR-β-arrestin complex assembly and dynamics[J]. Cell, 2022, 185(24): 4560-4573.

[18] KOCH T, BRANDENBURG LO, LIANG Y, *et al*. Phospholipase D2 modulates agonist-induced μ-opioid receptor desensitization and resensitization[J]. J Neurochem, 2004, 88(3): 680-688.

[19] PAN L, XU J, YU R, *et al*. Identification and characterization of six new alternatively spliced variants of the human μ opioid receptor gene, *Oprm*[J]. Neuroscience, 2005, 133(1): 209-220.

[20] FRITZWANKER S, MOULEDOUS L, MOLLEREAU C, *et al*. HA-MOP knockin mice express the canonical μ-opioid receptor but lack detectable splice variants[J]. Commun Biol, 2021, 4(1): 1070.

[21] WATKINS LR, MILLIGAN ED, MAIER SF. Glial activation: a driving force for pathological pain[J]. Trends Neurosci, 2001, 24(8): 450-455.

[22] SONG P, ZHAO ZQ. The involvement of glial cells in the development of morphine tolerance[J]. Neurosci Res, 2001, 39(3): 281-286.

[23] LIN TT, JIANG CY, SHENG L, *et al*. Suppressing high mobility group box-1 release alleviates morphine tolerance via the adenosine 5'-monophosphate-activated protein kinase/heme oxygenase-1 pathway[J]. Neural Regen Res, 2023, 18(9): 2067-2074.

[24] WANG L, YIN C, XU X, *et al*. Pellino1 contributes to morphine tolerance by microglia activation via MAPK signaling in the spinal cord of mice[J]. Cell Mol Neurobiol, 2020, 40(7): 1117-1131.

[25] WANG X, LIN C, WU S, *et al*. Cannabidivarin alleviates neuroinflammation by targeting TLR4 co-receptor MD2 and improves morphine-mediated analgesia[J]. Front Immunol, 2022, 13: 929222.

[26] JIA X, ZHANG A, LI Z, *et al*. Activation of spinal PDGFRβ in microglia promotes neuronal autophagy via p38 MAPK pathway in morphine-tolerant rats[J]. J Neurochem, 2021, 158(2): 373-390.

[27] FAN X, GONG M, ZHANG S, *et al*. Blocking palmitoylation

of apelin receptor alleviates morphine tolerance in neuropathic cancer pain[J]. Int J Biol Sci, 2024, 20(1): 47-60.

[28] ZHAO W, SHEN F, YAO J, *et al*. Angiotensin Ⅱ receptor type 1 blocker candesartan improves morphine tolerance by reducing morphine-induced inflammatory response and cellular activation of BV2 cells via the PPARγ/AMPK signaling pathway[J]. Mol Med Rep, 2022, 26(4): 318.

[29] HAYASHI Y, MORINAGA S, ZHANG J, *et al*. BK channels in microglia are required for morphine-induced hyperalgesia[J]. Nat Commun, 2016, 7: 11697.

[30] GEI L, YAN Y, XING W, *et al*. Amiloride alleviates morphine tolerance by suppressing ASIC3-dependent neuroinflammation in the spinal cord[J]. Eur J Pharmacol, 2024, 963: 176173.

[31] FAN X, ZHANG S, SUN S, *et al*. GFAP palmitoylcation mediated by ZDHHC23 in spinal astrocytes contributes to the development of neuropathic pain[J]. Reg Anesth Pain Med, 2024, 49(11): 821-830.

[32] SANNA MD, BORGONETTI V, GALEOTTI N. μ Opioid receptor-triggered Notch-1 activation contributes to morphine tolerance: role of neuron-glia communication[J]. Mol Neurobiol, 2020, 57(1): 331-345.

[33] MA R, KUTCHY NA, HU G. Astrocyte-derived extracellular vesicle-mediated activation of primary ciliary signaling contributes to the development of morphine tolerance[J]. Biol Psychiatry, 2021, 90(8): 575-585.

[34] WANG B, WANG LN, WU B, *et al*. Astrocyte PERK and IRE1 signaling contributes to morphine tolerance and hyperalgesia through upregulation of lipocalin-2 and NLRP3 inflammasome in the rodent spinal cord[J]. Anesthesiology, 2024, 140(3): 558-577.

[35] HU XM, YANG W, ZHANG MT, *et al*. Glial IL-33 signaling through an ST2-to-CXCL12 pathway in the spinal cord contributes to morphine-induced hyperalgesia and tolerance[J]. Sci Signal, 2021, 14(699): eabe3773.

[36] OUYANG H, ZHANG J, CHI D, *et al*. The YTHDF1-TRAF6 pathway regulates the neuroinflammatory response and contributes to morphine tolerance and hyperalgesia in the periaqueductal gray[J]. J Neuroinflammation, 2022, 19(1): 310.

[37] VUCKOVIC S, SREBRO D, VUJOVIC KS, *et al*. Cannabinoids and pain: new insights from old molecules[J]. Front Pharmacol, 2018, 9: 1259.

[38] SLIVICKI RA, IYER V, MALI SS, *et al*. Positive allosteric modulation of CB1 cannabinoid receptor signaling enhances morphine antinociception and attenuates morphine tolerance without enhancing morphine-induced dependence or reward[J]. Fronti Mol Neurosci, 2020, 13: 54.

[39] HENDERSON-REDMOND AN, NEALON CM, DAVIS BJ, *et al*. c-Jun N terminal kinase signaling pathways mediate cannabinoid tolerance in an agonist-specific manner[J]. Neuropharmacology, 2020, 164: 107847.

[40] BORNER C, HOLLT V, KRAUS J. Cannabinoid receptor type 2 agonists induce transcription of the μ-opioid receptor gene in Jurkat T cells[J]. Mol Pharmacol, 2006, 69(4): 1486-1491.

[41] RIOS C, GOMES I, DEVI LA. μ Opioid and CB1 cannabinoid receptor interactions: reciprocal inhibition of receptor signaling and neuritogenesis[J]. Br J Pharmacol, 2006, 148(4): 387-395.

[42] KONG Q, TIAN S, MA C, *et al*. Cannabinoid receptor type 2 agonist reduces morphine tolerance via mitogen activated protein kinase phosphatase induction and mitogen activated protein kinase dephosphorylation[J]. Neuroscience, 2022, 480: 56-64.

[43] ZHANG M, CHI M, ZOU H, *et al*. Effects of coadministration of low dose cannabinoid type 2 receptor agonist and morphine on vanilloid receptor 1 expression in a rat model of cancer pain[J]. Mol Med Rep, 2017, 16(5): 7025-7031.

[44] LIN X, DHOPESHWARKAR AS, HUIBREGTSE M, *et al*. Slowly signaling G protein-biased CB2 cannabinoid receptor agonist LY2828360 suppresses neuropathic pain with sustained efficacy and attenuates morphine tolerance and dependence[J]. Mol Pharmacol, 2018, 93(2): 49-62.

[45] FOTIO Y, PALESE F, GUAMAN TIPAN P, *et al*. Inhibition of fatty acid amide hydrolase in the CNS prevents and reverses morphine tolerance in male and female mice[J]. Br J Pharmacol, 2020, 177(13): 3024-3035.

[46] REICHENBACH ZW, DIMATTIO K, RAJAKARUNA S, *et al*. Modulation of morphine analgesia, antinociceptive tolerance, and μ-opioid receptor binding by the cannabinoid CB2 receptor agonist O-1966[J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 803331.

[47] FORMAN HJ, ZHANG H. Targeting oxidative stress in

disease: promise and limitations of antioxidant therapy[J]. Nat Rev Drug Discov, 2021, 20(9): 689-709.

[48] DIRIK H, TASKIRAN AS, JOHA Z. Ferroptosis inhibitor ferrostatin-1 attenuates morphine tolerance development in male rats by inhibiting dorsal root ganglion neuronal ferroptosis[J]. Korean J Pain, 2024, 37(3): 233-246.

[49] KASHIWAGI Y, YI H, LIU S, *et al*. Mitochondrial biogenesis factor PGC-1α suppresses spinal morphine tolerance by reducing mitochondrial superoxide[J]. Exp Neurol, 2021, 339: 113622.

[50] LIU D, ZHOU Y, PENG Y, *et al*. Endoplasmic reticulum stress in spinal cord contributes to the development of morphine tolerance[J]. Front Mol Neurosci, 2018, 11: 72.

[51] OKUYAMA Y, JIN H, KOKUBUN H, *et al*. Pharmacological chaperones attenuate the development of opioid tolerance[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(20): 7536.

[52] DOBASHI T, TANABE S, JIN H, *et al*. BiP, an endoplasmic reticulum chaperone, modulates the development of morphine antinociceptive tolerance[J]. J Cell Mol Med, 2010, 14(12): 2816-2826.

[53] MATSUI M, COREY DR. Non-coding RNAs as drug targets[J]. Nat Rev Drug Discov, 2017, 16(3): 167-179.

[54] LIANG D, WILUSZ JE. Short intronic repeat sequences facilitate circular RNA production[J]. Genes Dev, 2014, 28(20): 2233-2247.

[55] DENG M, ZHANG Z, XING M, *et al*. LncRNA MRAK159688 facilitates morphine tolerance by promoting REST-mediated inhibition of μ opioid receptor in rats[J]. Neuropharmacology, 2022, 206: 108938.

[56] HE Y, YANG C, KIRKMIRE CM, *et al*. Regulation of opioid tolerance by let-7 family microRNA targeting the μ opioid receptor[J]. J Neurosci, 2010, 30(30): 10251-10258.

[57] WANG J, XU W, SHAO J, *et al*. miR-219-5p Targets CaMKⅡγ to attenuate morphine tolerance in rats[J]. Oncotarget, 2017, 8(17): 28203-28214.

[58] XIE XJ, MA LG, XI K, *et al*. Effects of microRNA-223 on morphine analgesic tolerance by targeting NLRP3 in a rat model of neuropathic pain[J]. Mol Pain, 2017, 13: 1744806917706582.

[59] TAPOCIK JD, CENICCOLA K, MAYO CL, *et al*. MicroRNAs are involved in the development of morphine-induced analgesic tolerance and regulate functionally relevant changes in Serpini1[J]. Front Mol Neurosci, 2016, 9: 20.

[60] TANG X, REN H, GUO M, *et al*. Review on circular RNAs and new insights into their roles in cancer[J]. Comput Struct Biotechnol J, 2021, 19: 910-928.

[61] WU J, SHI Y, XING M, *et al*. CircRalgapa1 facilitates morphine tolerance via miR-873a-5p/A20 axis in mice[J]. Neuropharmacology, 2023, 224: 109353.

[62] BAI X, HUANG Y, ZHANG K, *et al*. CircNf1-mediated CXCL12 expression in the spinal cord contributes to morphine analgesic tolerance[J]. Brain Behav Immun, 2023, 107: 140-151.

[63] MENG J, BANERJEE S, LI D, *et al*. Opioid exacerbation of Gram-positive sepsis, induced by gut microbial modulation, is rescued by IL-17A neutralization[J]. Sci Rep, 2015, 5: 10918.

[64] HAN S, GAO J, WANG Z, *et al*. Genetically supported causality between gut microbiota, immune cells and morphine tolerance: a two-sample Mendelian randomization study[J]. Front Microbiol, 2024, 15: 1343763.

[65] MUCHHALA K, KANG M, KOSELI E, *et al*. The role of morphine-induced impairment of intestinal epithelial antibacterial activity in dysbiosis and its impact on the microbiota-gut-brain axis[J]. Res Sq, 2023, doi: 10.21203/rs.3.rs-3084467/v2.

[66] WANG Q, QIN F, WANG H, *et al*. Effect of electro-acupuncture at ST36 and SP6 on the cAMP -CREB pathway and mRNA expression profile in the brainstem of morphine tolerant mice[J]. Front Neurosci, 2021, 15: 698967.

[67] KUTHATI Y, BUSA P, TUMMALA S, *et al*. Mesoporous polydopamine nanoparticles attenuate morphine tolerance in neuropathic pain rats by inhibition of oxidative stress and restoration of the endogenous antioxidant system[J]. Antioxidants(Basel), 2021, 10(2): 195.

（编辑：王　佳）