

抑郁症与阿片受体及其表观遗传调控

肖佳维,相丹,刘忠纯

摘要 阿片受体是一类重要的G蛋白偶联受体,阿片受体在神经系统中分布广泛,在疼痛和成瘾的神经生物学过程中起着重要作用。研究表明阿片受体及其表观遗传调控在情绪调节中发挥重要作用。 μ 阿片受体(MOR)激动剂作为抗抑郁药已用于临床,且 δ 阿片受体(DOR)激动剂和 κ 阿片受体(KOR)拮抗剂也具有极大的抗抑郁潜能。本文主要阐述阿片受体的表观遗传调控,并阐明其与抑郁症的相关性,为抑郁症个体化预防和治疗策略提供新方向。

关键词 阿片受体;抑郁症;表观遗传调控

中图分类号 R741;R741.02; R749 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.2019.06.011

肖佳维,相丹,刘忠纯. 抑郁症与阿片受体及其表观遗传调控[J]. 神经损伤与功能重建, 2019, 14(6): 307-309.

抑郁症是以情绪低落、兴趣减退为主要特征的情绪障碍,使患者的社会功能受损,甚至导致患者自杀^[1]。目前抑郁症的治疗主要依靠三环类抗抑郁药(tricyclic antidepressants, TCAs)及选择性5-羟色胺再摄取抑制剂(selective serotonin reuptake inhibitors, SSRIs)药物治疗,约25%的抑郁症患者对抗抑郁药物治疗反应不佳^[2],且长期的抗抑郁药物治疗会引起一系列不良反应,影响患者依从性,严重影响预后。深入研究抑郁症的发病机制,从而发现新的抗抑郁治疗靶点十分必要。

在二十世纪初,人们提出用阿片类药物治疗抑郁症,但由于目前可用的阿片类药物所固有的成瘾性,使得该方法难以实现^[3]。目前已有阿片类药物用于抑郁症治疗的报道,如MOR激动剂丁丙诺啡已用于难治性抑郁症和抑郁症并发症的治疗^[4]。鉴定阿片类药物能否作为治疗抑郁症的新靶点是目前主要的挑战。研究证实,阿片受体通过甲基化、染色质重塑和非编码RNA调控等表观遗传调控与抑郁症的发病相关。尽管阿片受体启动子在它们之间具有相似性,但它们受到不同的表观遗传调节形式影响,并且在细胞分化期间表现出不同的表达模式^[5]。在阿片样肽前体中也证实存在DNA甲基化,其对基因表达和组织特异性非常重要。了解阿片受体的表观遗传调控方式对于抑郁症的个体化预防和治疗策略的发展至关重要。

1 阿片受体与抑郁症

阿片受体是内源性阿片肽的主要作用靶点,内源性阿片肽包括强啡肽、脑啡肽、内啡肽和内吗啡肽^[6]。阿片受体被分为3类: μ 阿片受体(MOR)、 δ 阿片受体(DOR)和 κ 阿片受体(KOR)^[7]。 μ 阿片受体主要在脑的皮质、丘脑、中脑导水管灰色区域和肠道中突触前表达, μ 阿片受体是目前已知的选择性和亲和力最高的阿片肽,在与情绪调控密切相关中枢神经系统中广泛存在^[8]。 δ 阿片受体分布在

中枢神经系统中,特别是在前脑结构和脊髓背角中, δ 阿片受体的激活可介导镇痛作用,同时还对情绪、胃肠动力和心血管调节的具有影响^[9]。 κ 阿片受体主要存在于大脑皮质和下丘脑, κ 阿片受体参与控制伤害感受、利尿、神经内分泌和免疫系统功能^[10]。

抑郁症的单胺理论认为5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)能或去甲肾上腺素(noradrenaline, NA)能神经元的活性降低是抑郁症的基础。MOR能控制5-HT神经元的活性,系统性急性吗啡(MOR激动剂)注射可以增加啮齿类动物边缘系统脑区中的5-HT释放^[11]。在啮齿类动物急性戒除慢性吗啡依赖,以及更长时间的戒断后,可以检测到抑郁样行为,且这些戒断引起的抑郁样行为可通过慢性SSRI治疗来预防^[12]。5-HT神经元活性也受到DOR和KOR的调节^[13]。NA神经元对内源性阿片样物质的调节敏感。与5-HT神经元相反,NA神经元表达MOR。因此,急性吗啡注射增加5-HT的释放,但降低前脑中NA的释放^[14]。

阿片受体在调节抑郁情绪的发病机制方面可能与许多神经递质和大脑网络相关,其相互作用共同参与情绪调节。快感缺失是抑郁症的核心症状之一,是奖赏系统功能失调所致,其潜在的神经生物学机制涉及大脑的奖赏加工过程^[15]。功能影像学研究显示抑郁症患者在加工正性情感任务信息时,快感缺失的严重程度与腹侧纹状体激活呈负相关^[16]。内源性阿片肽与大脑奖赏加工过程有关,其投射脑区主要有腹侧纹状体和内侧前额叶皮质^[17]。

MOR基因敲除小鼠的研究结果表明该受体是关于药物滥用的奖励机制的关键分子,主要作用是促进成瘾药物使用和成瘾行为的发生^[18]。除此之外,还有2组研究报告MOR基因敲除小鼠的焦虑和抑郁样行为减少,表明MOR在调节情绪反应时具有自相矛盾的作用^[19]。Bowlby^[20]的依恋理论认为婴儿需要与主要照顾者发展一种亲密的持续的关系,

作者单位

武汉大学人民医院
精神卫生中心
武汉 430060

基金项目

国家重点研发计划
(No.2018YFC1314
600);
国家自然科学基金
(No.81771472)

收稿日期

2018-11-26

通讯作者

刘忠纯
zcliu6@whu.edu.cn

才能使社会和情感行为正常发展。MOR1 表达对于建立母亲依恋是必需的,外源性激活 MOR1 会减弱母亲分离诱导的应激反应的表达^[21]。

目前仍没有明确的研究表明 DORs 是否与奖赏调节过程有关。但有研究表明 DOR 的遗传缺失导致焦虑和抑郁样行为的明显增加,DOR 的遗传缺失是一种在 KOR 敲除小鼠中没有发现的表型,并且这种现象能部分地在前脑啡肽原敲除的小鼠中重现^[22]。进一步的研究大部分证实了脑啡肽/ DOR 系统参与情绪反应调节^[23]。

在成瘾研究中,强啡肽/ KOR 被认为是主要的反奖赏系统^[24]。基因敲除研究数据也表明 KOR 对奖赏系统具有负性调节作用。此外,压力因素(例如社会失败或反复强迫游泳)可以激活 KOR,并参与应激诱导的精神障碍的发病机制^[25]。

2 阿片受体的表观遗传学规律及其对情绪的影响

3 种阿片受体都由不同的基因编码,3 种阿片受体基因共享高度保守的基因组结构和启动子特征,包括缺乏 TATA 盒和对细胞外刺激和表观遗传调节的敏感性,它们容易受到表观遗传调控是因为它们具有以下特征:这些基因都富含 CpG 岛,因此它们可以高度甲基化;它们的启动子序列在不同的情况下存在几种不同的修饰类型;在细胞分化阶段,它们的启动子能发生染色质重塑,并在分化过程中产生表达模式的变化^[26]。

MOR 由基因 *Oprm1* 编码,该基因有 2 个紧密定位的启动子—近端启动子和远端启动子,该基因的活性主要由近端启动子调控,启动子区域的 CpG 岛被甲基化后会使得 *Oprm1* 基因失活^[27]。目前已检测到多种能调节基因 *Oprm1* 活性的转录调节因子,如 Sox2 激活剂、Sp1、iGA、PCBP 能增强 *Oprm1* 的转录活性,Oct-1、PU.1、PARP1、Sp3、REST 则能降低 *Oprm1* 的转录活性^[28]。

DOR 由基因 *Oprd1* 进行编码,该基因只存在单个启动子,在使用胚胎癌细胞的研究中,*Oprd1* 在未分化细胞中具有组成型活性,但在神经元分化中变得无活性^[29]。该基因具有 2 个主要的转录起始位点,且启动子不含 TATA 而富含 GC。在缺乏甲基化的情况下,神经母细胞瘤细胞中的 *Oprd1* 启动子与神经嵴衍生细胞中的部分甲基化 *Oprd1* 启动子相比仍保持其可及性,它表明甲基化诱导的沉默在染色质结构中产生一种改变,限制了转录过程中启动子的可及性。组蛋白去乙酰化酶可以进入染色质,在 *Oprd1* 启动子区域产生降低的 H3 和 H4 乙酰化水平,并改变染色质结构及调节其转录活性^[30]。

KOR 由基因 *Oprk1* 进行编码,该基因具有 2 个功能性启动子—启动子 1 和启动子 2,启动子 1 在培养细胞中具有组成型活性,也是大多数细胞系和动物组织起主要作用的启动子,2 种启动子均不含 TATA 盒且富含 GC^[31]。*Oprk1* 具有组织活性和高表达的胚胎癌细胞增殖状态,一旦细胞完成甲基化诱导的分化,*Oprk1* 表达减少^[32]。

表观遗传调节是当前生命科学研究的热点,已有大量研究发现早期生活应激及压力可以使表观遗传修饰发生改变,从而导致抑郁症的发生。其中 DNA 甲基化的研究更为广泛,与其它

表观遗传修饰方法相比,DNA 甲基化对抑郁症相关基因的表达影响更加稳定。有研究发现长期暴露于外源性阿片类药物可以引起表观遗传学发生改变,例如在需要阿片类药物治疗的慢性疼痛患者及阿片药物依赖的患者中发现 MOR 基因的 DNA 甲基化水平上升^[33]。既往研究发现,幼年受虐待的儿童,KOR 基因中的一个内含子的 DNA 甲基化水平下降^[34]。关于 DOR 表观遗传在情绪调控中发挥作用的研究尚未见报导,然而有研究发现在新生儿戒断综合征中,DOR 基因启动子区的甲基化水平增高^[35]。目前关于阿片受体其他的表观遗传修饰方式,如组蛋白修饰、非编码 RNA 调控等,在情绪调节中的研究较少。综上所述,阿片受体基因组结构及启动子特征,以及在戒断反应及早期应激中的一些研究表明,阿片受体的表观遗传修饰在抑郁症发生及治疗中的潜在作用靶点。

3 阿片受体相关药物的抗抑郁潜能

据“自我治疗”假说,抑郁症患者可利用滥用药物获得的急性欣快感来缓解抑郁情绪,但缓解是短暂的,具有成瘾风险。重复暴露于滥用药物会导致控制情绪稳定的脑结构(如中脑边缘系统)产生变化,从而可能导致抑郁症(物质滥用诱导的抑郁)发生^[36]。由此可见成瘾和抑郁是相互作用的,有理由猜测具有成瘾药物具有潜在的抗抑郁作用。

已有很多药理学实验数据表明阿片类药物在啮齿类动物的抑郁症模型中具有抗抑郁作用。脑啡肽和内啡肽的抗抑郁样效应最早在大鼠的强迫游泳试验中报道^[37]。随后又有研究证明脑啡肽酶抑制剂在学习无助模型中具有抗抑郁样作用^[38],而广泛性阿片受体拮抗剂纳洛酮则具有抑郁样作用^[39],表明内源性阿片肽能调节抑郁样行为。对各种阿片受体单独的研究也表明,DOR 激动剂和 KOR 拮抗剂具有巨大的抗抑郁潜能,并且 DOR 和 KOR 的相关药物都在开发中。而 MOR 与抑郁症相关的研究数据则比较复杂。急性 MOR 激活在啮齿类动物中具有欣快和抗抑郁样效应^[40],但慢性 MOR 激活却表现为抑郁症的主要危险因素^[41]。目前尚未有药理研究探讨改变阿片受体表观遗传修饰水平是否可以缓解抑郁症,这是未来研究的重要方向。

4 结论与展望

阿片受体作为参与抑郁症发病的重要因素,其调控机制复杂,且与其他相关的各种因子相互作用。3 种阿片受体在抑郁症中发挥的作用不同,DOR 激动剂能明显改善抑郁状态,而 KOR 拮抗剂也能明显改善应激后的抑郁情绪,然而 MOR 的激活则对抑郁状态表现出 2 种相反的作用,且有较明显的滥用倾向。多项研究已证实阿片受体在抑郁症的发生、发展中发挥重要作用,然而阿片受体的表观遗传修饰在抑郁症中的研究较少。关于阿片受体相关药物的抗抑郁潜能需要进一步的临床试验来评估,明确阿片类药物用于治疗抑郁症的潜在益处,看能否改善目前一线抗抑郁药用于治疗抑郁症所存在的有效率低的问题,从而寻找抑郁症新的临床治疗方式。

参考文献

- [1] Vandeley CL, Fassassi S, Castelao E, et al. Prevalence and correlates of DSM-5 major depressive and related disorders in the community[J]. *Psychiatry Res*, 2017, 250: 50-58.
- [2] Arroll B, Elley CR, Fishman T, et al. Antidepressants versus placebo for depression in primary care[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2009, 3: D7954.
- [3] Tenore PL. Psychotherapeutic benefits of opioid agonist therapy[J]. *J Addict Dis*, 2008, 27: 49-65.
- [4] Machado-Vieira R, Zarate C J. Proof of concept trials in bipolar disorder and major depressive disorder: a translational perspective in the search for improved treatments[J]. *Depress Anxiety*, 2011, 28: 267-281.
- [5] Munoa I, Urizar I, Casis L, et al. The epigenetic regulation of the opioid system: new individualized prompt prevention and treatment strategies[J]. *J Cell Biochem*, 2015, 116: 2419-2426.
- [6] Evans CJ, Keith DJ, Morrison H, et al. Cloning of a delta opioid receptor by functional expression[J]. *Science*, 1992, 258: 1952-1955.
- [7] Yasuda K, Raynor K, Kong H, et al. Cloning and functional comparison of kappa and delta opioid receptors from mouse brain[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1993, 90: 6736-6740.
- [8] Park SW, Shen X, Tien LT, et al. Methamphetamine-induced changes in the striatal dopamine pathway in mu-opioid receptor knockout mice[J]. *J Biomed Sci*, 2011, 18: 83.
- [9] Reinscheid RK, Nothacker HP, Bourson A, et al. Orphanin FQ: a neuropeptide that activates an opioidlike G protein-coupled receptor[J]. *Science*, 1995, 270: 792-794.
- [10] Lawrence DM, El-Hamouly W, Archer S, et al. Identification of kappa opioid receptors in the immune system by indirect immunofluorescence[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1995, 92: 1062-1066.
- [11] Tao R, Auerbach SB. Involvement of the dorsal raphe but not median raphe nucleus in morphine-induced increases in serotonin release in the rat forebrain[J]. *Neuroscience*, 1995, 68: 553-561.
- [12] Anraku T, Ikegaya Y, Matsuki N, et al. Withdrawal from chronic morphine administration causes prolonged enhancement of immobility in rat forced swimming test[J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2001, 157: 217-220.
- [13] Land BB, Bruchas MR, Schattauer S, et al. Activation of the kappa opioid receptor in the dorsal raphe nucleus mediates the aversive effects of stress and reinstates drug seeking[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009, 106: 19168-19173.
- [14] Rossetti ZL, Longu G, Mercurio G, et al. Extraneuronal noradrenaline in the prefrontal cortex of morphine-dependent rats: tolerance and withdrawal mechanisms[J]. *Brain Res*, 1993, 609: 316-320.
- [15] Der-Avakian A, Markou A. The neurobiology of anhedonia and other reward-related deficits[J]. *Trends Neurosci*, 2012, 35: 68-77.
- [16] Keedwell PA, Andrew C, Williams SC, et al. The neural correlates of anhedonia in major depressive disorder[J]. *Biol Psychiatry*, 2005, 58: 843-853.
- [17] Lutz PE, Kieffer BL. Opioid receptors: distinct roles in mood disorders[J]. *Trends Neurosci*, 2013, 36: 195-206.
- [18] Contet C, Kieffer BL, Befort K. Mu opioid receptor: a gateway to drug addiction[J]. *Curr Opin Neurobiol*, 2004, 14: 370-378.
- [19] Filliol D, Ghzoul S, Chluba J, et al. Mice deficient for delta- and mu-opioid receptors exhibit opposing alterations of emotional responses[J]. *Nat Genet*, 2000, 25: 195-200.
- [20] Bowlby J. Attachment and loss: retrospect and prospect[J]. *Am J Orthopsychiatry*, 1982, 52: 664-678.
- [21] Moles A, Kieffer BL, D'Amato FR. Deficit in attachment behavior in mice lacking the mu-opioid receptor gene[J]. *Science*, 2004, 304: 1983-1986.
- [22] Konig M, Zimmer AM, Steiner H, et al. Pain responses, anxiety and aggression in mice deficient in pre-proenkephalin[J]. *Nature*, 1996, 383: 535-538.
- [23] Pradhan AA, Befort K, Nozaki C, et al. The delta opioid receptor: an evolving target for the treatment of brain disorders[J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2011, 32: 581-590.
- [24] Wee S, Koob GF. The role of the dynorphin-kappa opioid system in the reinforcing effects of drugs of abuse[J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2010, 210: 121-135.
- [25] Knoll AT, Carlezon WJ. Dynorphin, stress, and depression[J]. *Brain Res*, 2010, 1314: 56-73.
- [26] LaForge KS, Yuferov V, Kreek MJ. Opioid receptor and peptide gene polymorphisms: potential implications for addictions[J]. *Eur J Pharmacol*, 2000, 410: 249-268.
- [27] Song KY, Choi HS, Hwang CK, et al. Differential use of an in-frame translation initiation codon regulates human mu opioid receptor (OPRM1) [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2009, 66: 2933-2942.
- [28] Wei LN, Loh HH. Transcriptional and epigenetic regulation of opioid receptor genes: present and future[J]. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2011, 51: 75-97.
- [29] Wang G, Wei LN, Loh HH. Transcriptional regulation of mouse delta-opioid receptor gene by CpG methylation: involvement of Sp3 and a methyl-CpG-binding protein, MBD2, in transcriptional repression of mouse delta-opioid receptor gene in Neuro2A cells[J]. *J Biol Chem*, 2003, 278: 40550-40556.
- [30] Wang G, Liu T, Wei LN, et al. DNA methylation-related chromatin modification in the regulation of mouse delta-opioid receptor gene[J]. *Mol Pharmacol*, 2005, 67: 2032-2039.
- [31] Hu X, Cao S, Loh HH, et al. Promoter activity of mouse kappa opioid receptor gene in transgenic mouse[J]. *Brain Res Mol Brain Res*, 1999, 69: 35-43.
- [32] Lu S, Loh HH, Wei LN. Studies of dual promoters of mouse kappa-opioid receptor gene[J]. *Mol Pharmacol*, 1997, 52: 415-420.
- [33] Knothe C, Oertel BG, Ultsch A, et al. Pharmacoeugenetics of the role of DNA methylation in mu-opioid receptor expression in different human brain regions[J]. *Epigenomics*, 2016, 8: 1583-1599.
- [34] Lutz PE, Gross JA, Dhir SK, et al. Epigenetic Regulation of the Kappa Opioid Receptor by Child Abuse[J]. *Biol Psychiatry*, 2018, 84: 751-761.
- [35] Wachman EM, Hayes MJ, Lester BM, et al. Epigenetic variation in the mu-opioid receptor gene in infants with neonatal abstinence syndrome [J]. *J Pediatr*, 2014, 165: 472-478.
- [36] Paterson NE, Markou A. Animal models and treatments for addiction and depression co-morbidity[J]. *Neurotox Res*, 2007, 11: 1-32.
- [37] Kastin AJ, Scollan EL, Ehrensing RH, et al. Enkephalin and other peptides reduce passiveness[J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 1978, 9: 515-519.
- [38] Tejedor-Real P, Mico JA, Maldonado R, et al. Effect of mixed (RB 38A) and selective (RB 38B) inhibitors of enkephalin degrading enzymes on a model of depression in the rat[J]. *Biol Psychiatry*, 1993, 34: 100-107.
- [39] Tejedor-Real P, Mico JA, Maldonado R, et al. Implication of endogenous opioid system in the learned helplessness model of depression [J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 1995, 52: 145-152.
- [40] Berrocoso E, Ikeda K, Sora I, et al. Active behaviours produced by antidepressants and opioids in the mouse tail suspension test[J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2013, 16: 151-162.
- [41] Goeldner C, Lutz PE, Darcq E, et al. Impaired emotional-like behavior and serotonergic function during protracted abstinence from chronic morphine[J]. *Biol Psychiatry*, 2011, 69: 236-244.

(本文编辑:唐颖馨)