

# μ阿片受体在精神疾病中作用的研究进展

孙思琦,相丹,周恩奇,刘忠纯

**摘要** μ阿片受体(MOR)是一种G蛋白耦联受体,分为μ-1和μ-2两种亚型,其中μ-1受体主要与镇痛、情绪调节密切相关,在中枢神经系统内广泛存在,与脑内多种神经元紧密联系、相互作用,对个体的情感反应及行为表现进行调控。本文就近年有关MOR文献予以综述,总结MOR在精神疾病中的研究进展。

**关键词** 阿片受体;抑郁症;精神分裂症;暴食障碍

**中图分类号** R741;R749.053 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.20200775

**本文引用格式:**孙思琦,相丹,周恩奇,刘忠纯. μ阿片受体在精神疾病中作用的研究进展[J]. 神经损伤与功能重建, 2021, 16(3): 157-159.

内源性阿片肽系统是最多样的肽能传递系统之一,是由阿片受体、内源性阿片肽以及合成储存、释放内源性阿片肽的神经元共同组成的结构和功能单位。内源性阿片肽是哺乳动物体内天然生成的阿片样活性物质,主要有内啡肽、脑啡肽和强啡肽<sup>[1]</sup>,分别与μ阿片受体(mu opioid receptor, MOR)、δ阿片受体(delta opioid receptor, DOR)和κ阿片受体(kappa opioid receptor, KOR)结合。其中MOR是一种G蛋白耦联受体,在纹状体、海马、前额叶皮质(prefrontal cortex, PFC)、伏隔核等脑区广泛存在<sup>[2]</sup>,除控制疼痛和成瘾外,MOR还参与调节情绪、行为变化和精神症状。因此,深入研究MOR的作用机制,对探究精神疾病的发病机制、发现新的预测指标和治疗靶点具有重要意义。

## 1 与MOR相关的神经递质

MOR与情绪调节和神经疾病发病机制均有关<sup>[3]</sup>,这可能与MOR作用在相关神经元,导致释放相关神经递质发生改变有关,如γ-氨基丁酸(γ-aminobutyric acid, GABA)、多巴胺(dopamine, DA)。超过50%的中枢突触部位通过抑制性神经递质GABA进行传递,GABA与突触后膜受体结合引起神经元超极化,抑制神经元过度放电,从而阻碍神经信号传递<sup>[4]</sup>。MOR激活会使GABA神经元的抑制效应减弱,通过使腹侧被盖区(ventral tegmental area, VTA)内轴突末端囊泡GABA释放减少,进而对DA神经元产生去抑制效应,导致局部GABA水平降低和DA水平升高<sup>[5]</sup>。DA是中枢神经系统重要的兴奋性递质,微透析法显示激活伏隔核(nucleus accumbens, NAc)中的MOR,会抑制胆碱能神经元上的GABA释放,再通过烟碱样受体介导兴奋DA神经元释放DA,导致NAc内DA水平升高,最后通过伏隔核内各亚核对情绪、精神、行为产生作用<sup>[6]</sup>。

## 2 MOR与精神疾病的关系

### 2.1 抑郁症

内源性阿片系统直接参与情绪调节,MOR失

调会影响神经营养因子、神经递质等,最终导致抑郁症<sup>[7]</sup>。Ide等<sup>[8]</sup>发现,MOR基因敲除(MOR knock out, MOR-KO)小鼠在压力应激后,强迫游泳和悬尾实验的不动时间少于对照小鼠,高架十字迷宫探索时间多于对照小鼠,提示MOR在与压力相关的抑郁样行为中起重要促进作用。Komatsu等<sup>[9]</sup>发现与正常对照组小鼠相比,压力应激组小鼠海马内脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)水平显著降低,而MOR-KO则消除了这种变化,MOR-KO小鼠与正常对照组小鼠相比BDNF水平无差异。通过慢性不可预测性温和应激造模的抑郁动物,与正常组对比,MOR信使RNA及阿片肽表达量差异有统计学意义<sup>[10]</sup>。给予大鼠MOR激动剂后,大鼠体内DA和5-HT水平明显升高,抑郁样行为学明显改善<sup>[11]</sup>。以上数据皆表明,MOR在与压力相关的抑郁症发病机制中具有重要作用。

也有研究者通过影像学技术研究MOR与抑郁症之间的关系。用正电子发射断层扫描(positron emission tomography, PET)和MOR选择性放射性示踪剂卡芬太尼发现,MOR分布的脑区与情绪调控相关脑区相互重合,与抑郁症患者相比,健康者在伏隔核、杏仁核和丘脑MOR的可用性更高,释放阿片肽更多<sup>[12]</sup>。Peciña等<sup>[13]</sup>发现MOR的可用性降低可预测患者对SSRIs抗抑郁药物敏感度低。遗传水平研究发现人类MOR基因(OPRM1)单核苷酸多态性(A118G)与抑郁症也有一定相关性,与A/A纯合子相比,等位基因G携带者与情感相关脑区的MOR可用性更低,抑郁得分更高<sup>[14]</sup>,这些发现表明MOR在机体情绪调控过程中发挥重要作用,可以作为潜在的生物标记物,显示个体对抑郁症的易感性和对治疗反应的差异。

目前治疗抑郁症的一线药物主要是选择性5-HT再摄取抑制剂(serotonin selective reuptake inhibitors, SSRIs)和选择性NE再摄取抑制剂(selective serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors, SNRIs),但仍有约30%的患者症状无法缓解,称为难治性抑郁症(treatment resistant

### 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.2018YFC1314600);国家自然科学基金(No.81771472)

### 收稿日期

2020-07-24

### 通讯作者

刘忠纯  
zcliu6@whu.edu.cn

depression, TRD)。使用阿片类药物,如MOR激动剂治疗TRD后,患者情绪快速改善<sup>[15]</sup>,但过量使用导致安全风险令阿片类抗抑郁药物的发展受到了极大的限制<sup>[7]</sup>。临床研究使用部分MOR激动剂丁丙诺啡和MOR拮抗剂沙米多芬<sup>[16]</sup>联合给药对SSRIs或SNRIs治疗效果不佳的TRD患者有明显疗效,且随访过程中未发现患者出现成瘾性。目前阿片类药物的成瘾风险和抗抑郁作用无法分割,因此使用MOR拮抗剂来抵抗激动剂的成瘾性,而不干扰其抗抑郁作用的方式,将在TRD治疗中具有重要意义。

## 2.2 精神分裂症

研究发现精神分裂症(schizophrenia, SZ)患者脑脊液中 $\beta$ -内啡肽水平明显升高,提出SZ阿片失调假说<sup>[17]</sup>。SZ的症状与PFC的GABA神经元相关,通过激活MOR减少轴突末端GABA释放,GABA神经元抑制不足则会导致DA神经元的活动增加,从而导致出现阳性精神病性症状。有临床研究发现,纳洛酮作为MOR拮抗剂,SZ患者服用后,患者症状减轻<sup>[18]</sup>。研究发现OPRM1基因的rs1799971多态性对MOR功能有影响<sup>[19]</sup>,因此rs1799971的G等位基因会导致MOR表达降低<sup>[20]</sup>,对SZ发病产生影响。这一点在汉族人群全基因组关联研究(GWAS)中也被证实,该研究发现OPRM1基因多态性与SZ患病风险相关,在rs1799971(118A/G)和rs2075572(C/G)中,携带G等位基因者患SZ风险均更低<sup>[21]</sup>。

在对SZ患者的尸检分析中也发现,SZ患者PFC中的MOR mRNA水平高于健康对照受试者,较高的MOR mRNA水平是这种疾病的一个非常一致的特征<sup>[22]</sup>。此外,SZ患者PFC阿片系统的改变似乎是MOR特有的,并未发现DOR和前脑啡肽mRNA水平的变化,之前的一份报告也未发现KOR和前强啡肽的差异<sup>[23]</sup>。这些数据表明,较高的MOR mRNA水平反映了阿片信号传递中的成分的选择性改变,这可能是导致SZ患者PFC功能改变的原因。

另外奖赏功能受损也是SZ阴性症状(动力、快感缺失)的关键,纹状体内的MOR在奖赏功能中起核心作用<sup>[24]</sup>。影像学研究发现与健康者相比,SZ患者纹状体MOR的可用性降低,且涉及奖赏功能的其他脑区,如眶额叶皮质、中脑和杏仁核等MOR可用性也显著降低,MOR可用性下降可能是由于 $\beta$ -内啡肽和脑啡肽对MOR的长期过度刺激造成<sup>[25]</sup>。由此看来MOR基因有望成为未来预测SZ发病的潜在指标,调控MOR的表达可能成为治疗SZ的一个新方向。

## 2.3 暴食障碍

暴食障碍(binge eating disorder, BED)患者不可控制反复摄入大量食物,并感到痛苦,而这种明显不正常的饮食行为也会导致病态肥胖,增加健康风险。来自人类和动物研究的最新证据表明,内源性阿片系统参与调节饮食功能,在食物摄入和肥胖中都起到了关键作用<sup>[26]</sup>。BED(平均BMI为31 kg/m<sup>2</sup>)、过度肥胖(morbid obesity, MO)(平均BMI为41 kg/m<sup>2</sup>)以及神经性厌食症(bulimia nervosa, BN)(平均BMI为23 kg/m<sup>2</sup>)的非肥胖人群PET研究发现,脑区内MOR可用性均下降<sup>[27]</sup>。而在非肥胖范围内的健康人群中,MOR的可用性与BMI无关<sup>[28]</sup>。这些数据表

明,食物摄入量的增加,而不只是体重的增加会触发MOR系统的改变,导致MOR的下调。BED和MO患者大脑区域中的MOR功能异常的程度都是一致的<sup>[29]</sup>,但是MO患者进行减重手术后,即使术后仍然明显超重,但却可以恢复MO患者的MOR功能<sup>[30]</sup>,这提示MOR功能的异常似乎是可逆的,也鼓励了BED治疗中将MOR系统作为新的方向。

事实上,暴饮暴食的主要诱因是对食物无法控制的渴求<sup>[31]</sup>,与物质滥用障碍相似。内源性阿片系统是调节享乐性进食的关键系统之一,与食物摄入的奖赏效应密切相关,其中MOR与BED中的病理性暴食尤其相关<sup>[32]</sup>。近期研究发现激活腹侧纹状体和杏仁核中的MOR,会增强啮齿类动物对甜食和高脂肪食物的享乐反应<sup>[33]</sup>。而MOR激动剂及MOR拮抗剂会分别增加对可口食物的摄入,其中治疗酗酒的药物纳美芬及纳曲酮(选择性MOR拮抗剂)已被证实治疗暴食障碍有效<sup>[34]</sup>,目前正在开发的选择性MOR拮抗剂GSK1521498会降低暴食障碍患者享乐偏好,尤其是高浓度的糖和脂肪,显著减少卡路里的摄入<sup>[35]</sup>,目前正在用于开发治疗BED。而对BED患者的遗传学研究发现他们的OPRM1 A118G中的“G”等位基因明显高于肥胖对照组患者,研究者认为可能由于“G”等位基因携带者对阿片类物质及酒精的反应更强,物质上瘾风险更高,所以暴食倾向也会放大<sup>[36,37]</sup>。

## 2.4 自闭症

自闭症谱系障碍(autistic spectrum disorder, ASD)的核心症状是严重的社交功能障碍和依恋障碍。有研究发现MOR对于建立适当的社会行为是必不可少的,与野生型小鼠(Oprm1+/+)相比,MOR-KO小鼠(Oprm1-/-)成长存在严重的社交表现变化,提出MOR-KO小鼠可作为自闭症模型<sup>[38]</sup>。其中减少NAc中MOR的表达,会增加应激性皮质醇激素的释放,也会增加和同伴接触的时间<sup>[39]</sup>。MOR表达对母系依恋的建立至关重要<sup>[40]</sup>,MOR-KO幼崽在经历母婴分离时喊叫次数显著减少<sup>[41]</sup>,且MOR基因中A118G与依恋关系相关<sup>[42]</sup>。这些数据表明MOR能调节社交行为和依恋关系,MOR功能的改变可能是ASD病因的关键机制。

## 3 总结与展望

随着新阿片类衍生物的出现,更多研究发现内源性阿片系统参与神经发育发展及生命过程的各个阶段,除了具有镇痛及控制成瘾外,还调节情绪、改善精神症状。尽管很多研究目前还处于初级阶段,但MOR功能与精神疾病之间的关联发现日趋增多,总结目前的研究进展会发现MOR表达失调或功能障碍可能是抑郁症、精神分裂症、暴食障碍等疾病的病理生理过程的一部分,且OPRM1基因多态性与疾病之间的关联极大促进了对精神疾病发病机制的理解。积极寻找MOR相关的信号通路、神经环路以及不良作用小的脑区靶点是未来研究的重点,使疾病的诊疗更精准、更有效。

## 参考文献

- [1] Biella G, Sotgiu ML, Pellegata G, et al. Acupuncture Produces Central

Activations in Pain Regions [J]. *NeuroImage*, 2001, 14: 60-66.

[2] Callaghan CK, Rouine J, O'Mara SM. Potential roles for opioid receptors in motivation and major depressive disorder [J]. *Prog Brain Res*, 2018, 239: 89-119.

[3] Bodnar RJ. Endogenous Opiates and Behavior: 2017 [J]. *Peptides*, 2020, 124: 117-223.

[4] Pham VD, Somasundaram S, Park SJ, et al. Co-localization of GABA shunt enzymes for the efficient production of Gammaaminobutyric acid via GABA shunt pathway in *Escherichia coli* [J]. *J Microbiol Biotechnol*, 2016, 26: 710-716.

[5] Valentino RJ, Volkow ND. Untangling the complexity of opioid receptor function [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2018, 43: 2514-2520.

[6] Gómez AA, Shnitko TA, Barefoot HM, et al. Local mu-opioid receptor antagonism blunts evoked phasic dopamine release in the nucleus accumbens of rats [J]. *ACS Chem Neurosci*, 2019, 10: 1935-1940.

[7] Pecina M, Karp JF, Mathew S, et al. Endogenous opioid system dysregulation in depression: implications for new therapeutic approaches [J]. *Mol Psychiatry*, 2019, 24: 576-587.

[8] Ide S, Sora I, Ikeda K, et al. Reduced emotional and corticosterone responses to stress in mu-opioid receptor knockout mice [J]. *Neuropharmacology*, 2010, 58: 241-247.

[9] Komatsu H, Ohara A, Sasaki K, et al. Decreased response to social defeat stress in  $\mu$ -opioid-receptor knockout mice [J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2011, 99: 676-682.

[10] 李伟卓. 额叶脑啡肽/强啡肽及其受体在抑郁症中的改变及 MOR 受体在慢性应激早期阶段的作用[D]. 大连: 大连医科大学, 2018.

[11] Lutz P, Kieffer B. Opioid receptors: distinct roles in mood disorders [J]. *Trends Neurosci*, 2013, 36: 195-206.

[12] Hsu DT, Sanford BJ, Meyers KK, et al. It still hurts: altered endogenous opioid activity in the brain during social rejection and acceptance in major depressive disorder [J]. *Mol Psychiatry*, 2015, 20(2): 193-200.

[13] Pecina M, Bohnert AS, Sikora M, et al. Association Between Placebo-Activated Neural Systems and Antidepressant Responses: Neurochemistry of Placebo Effects in Major Depression [J]. *JAMA Psychiatry*, 2015, 72: 1087-1094.

[14] Pecina M, Love T, Stohler CS, et al. Effects of the Mu opioid receptor polymorphism (OPRM1 A118G) on pain regulation, placebo effects and associated personality trait measures [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2015, 40: 957-965.

[15] Karp J, Butters M, Begley A, et al. Safety, tolerability, and clinical effect of low-dose buprenorphine for treatment-resistant depression in midlife and older adults [J]. *J Clin Psychiatry*, 2014, 75: e785-793.

[16] Fava M, Memisoglu A, Thase ME, et al. Opioid Modulation With Buprenorphine/Samidorphan as Adjunctive Treatment for Inadequate Response to Antidepressants: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trial [J]. *Am J Psychiatry*, 2016, 173: 499-508.

[17] Urban-Kowalczyk M, Śmigiełski J, Strzelecki D. Comparison of beta-endorphin and CGRP levels before and after treatment for severe schizophrenia [J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2016, 12: 863-868.

[18] Citrome L, O'Malley SS, McDonnell D, et al. Olanzapine Plus Samidorphan in Subjects with Schizophrenia and Comorbid Alcohol Use Disorder: Rationale and Design for a Phase II, Double-blind, Randomized Study [J]. *Innov Clin Neurosci*, 2019, 16: 15-21.

[19] Tan EC, Chong SA, Mahendran R, et al. Mu opioid receptor gene polymorphism and neuroleptic-induced tardive dyskinesia in patients with schizophrenia [J]. *Schizophr Res*, 2003, 65: 61-63.

[20] Zhang Y, Wang D, Johnson AD, et al. Allelic expression imbalance of human mu opioid receptor (OPRM1) caused by variant A118G [J]. *J Biol Chem*, 2005, 280: 32618 - 32624.

[21] Ding S, Chen B, Zheng Y, et al. Association study of OPRM1 polymorphisms with Schizophrenia in Han Chinese population [J]. *BMC Psychiatry*, 2013, 13: 107.

[22] Volk DW, Radchenkova PV, Walker EM, et al. Cortical opioid markers in schizophrenia and across postnatal development. *Cereb Cortex* [J]. 2012, 22(5):1215-1223.

[23] Peckys D, Hurd YL. Prodynorphin and kappa opioid receptor mRNA expression in the cingulate and prefrontal cortices of subjects diagnosed with schizophrenia or affective disorders [J]. *Brain Res Bull*, 2001, 55: 619-624.

[24] Nummenmaa L, Saanijoki T, Tuominen L, et al.  $\mu$ -opioid receptor system mediates reward processing in humans [J]. *Nat Commun*, 2018, 9: 1500.

[25] Ashok AH, Myers J, Reis Marques T, et al. Reduced mu opioid receptor availability in schizophrenia revealed with [11C]-carfentanil positron emission tomographic Imaging [J]. *Nat Commun*, 2019, 10: 4493.

[26] Nogueiras R, Romero-Picó A, Vazquez MJ, et al. The opioid system and food intake: homeostatic and hedonic mechanisms [J]. *Obes Facts*, 2012, 5: 196-207.

[27] Bencherif B, Guarda AS, Colantuoni C, et al. Regional mu-opioid receptor binding in insular cortex is decreased in bulimia nervosa and correlates inversely with fasting behavior [J]. *J Nucl Med*, 2005, 46: 1349-1351.

[28] Karjalainen T, Tuominen L, Manninen S, et al. Behavioural activation system sensitivity is associated with cerebral  $\mu$ -opioid receptor availability [J]. *Soc Cogn Affect Neurosci*, 2016, 11: 1310-1316.

[29] Joutsa J, Karlsson HK, Majuri J, et al. Binge eating disorder and morbid obesity are associated with lowered mu-opioid receptor availability in the brain [J]. *Psychiatry Res Neuroimaging*, 2018, 276: 41-45.

[30] Karlsson HK, Tuulari JJ, Tuominen L, et al. Weight loss after bariatric surgery normalizes brain opioid receptors in morbid obesity [J]. *Mol Psychiatry*, 2016, 21: 1057-1062.

[31] Ng L, Davis C. Cravings and food consumption in Binge Eating Disorder [J]. *Eat Behav*, 2013, 14: 472-475.

[32] Nathan PJ, Bullmore ET. From taste hedonics to motivational drive: central  $\mu$ -opioid receptors and binge-eating behavior [J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2009, 12: 995-1008.

[33] Olszewski PK, Levine AS. Central opioids and consumption of sweet tastants: when reward outweighs homeostasis [J]. *Physiol Behav*, 2007, 91: 506-512.

[34] Cottone P, Sabino V, Steardo L, et al. Opioid-dependent anticipatory negative contrast and binge-like eating in rats with limited access to highly preferred food [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2008, 33: 524-535.

[35] Ziauddeen H, Chamberlain SR, Nathan PJ, et al. Effects of the mu-opioid receptor antagonist GSK1521498 on hedonic and consummatory eating behaviour: a proof of mechanism study in binge-eating obese subjects [J]. *Mol Psychiatry*, 2013, 18: 1287-1293.

[36] Tan EC, Tan CH, Karupathivan U, et al. Mu opioid receptor gene polymorphisms and heroin dependence in Asian populations [J]. *Neuroreport*, 2003, 14: 569-572.

[37] Filbey FM, Ray L, Smolen A, et al. Differential neural response to alcohol priming and alcohol taste cues is associated with DRD4 VNTR and OPRM1 genotypes [J]. *Alcohol Clin Exp Res*, 2008, 32: 1113-1123.

[38] Becker J, Clesse D, Spiegelhalter C, et al. Autistic-like syndrome in mu opioid receptor null mice is relieved by facilitated mGluR4 activity [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2014, 39: 2049-2060.

[39] Smith CJW, Wilkins KB, Li S, et al. Nucleus accumbens mu opioid receptors regulate context-specific social preferences in the juvenile rat [J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2018, 89: 59-68.

[40] 肖佳维, 相丹, 刘忠纯, 等. 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, 6: 307-309.

[41] 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.

[42] Lutz P, Kieffer BL. Opioid receptors: distinct roles in mood disorders [J]. *Trends Neurosci*, 2013, 36: 195-206.

(本文编辑:王晶)