

## · 前沿论坛 ·

## 阿片受体作用系统与抑郁症发病及干预研究进展

吴宁<sup>1</sup>, 卢关伊<sup>1</sup>, 杨磊<sup>4</sup>, 王绪轶<sup>2,3</sup>, 尹述贵<sup>4</sup>, 郝伟<sup>2,3</sup>, 李锦<sup>1</sup>

[1. 军事科学院军事医学研究院毒物药物研究所, 神经精神药理学北京市重点实验室, 抗毒药物与毒理学国家重点实验室, 北京 100850; 2. 中南大学湘雅二医院精神科, 湖南长沙 410011; 3. 国家精神心理疾病临床医学研究中心(湘雅二医院)和精神疾病诊治技术国家地方联合工程实验室, 湖南长沙 410011; 4. 深圳善康医疗健康产业有限公司, 广东深圳 518118]

**李锦**, 军事科学院军事医学研究院毒物药物研究所研究员, 博士生导师。长期从事神经精神药理学基础研究和重大神经精神疾病防治药物发现与研发, 承担国家和军队重大、重点课题20余项; 以第一发明人获得国内外发明专利授权20余项, 发表SCI论文100余篇; 以第一完成人获国家科技进步二等奖和北京市科技进步一等奖各1项, 省部级科技进步二等奖2项。国家973首席科学家、中央军委后勤保障部科技银星、国务院政府特殊津贴获得者; 现任中国药理学学会常务理事、中国药理学会神经精神药理学专业委员会名誉主任委员、北京神经科学会理事长、国家合成毒品专家组成员、《中国药物滥用防治杂志》主编和《中国药物依赖性杂志》副主编; 曾任中国药物滥用防治学会副会长、中国生理学会常务理事、中国药理学会神经精神药理学专业委员会主任委员和全军精神病专业委员会副主任委员。



**摘要:** 抑郁症是一种常见且危害巨大、病因和发病机制尚未阐明的以抑郁情绪为主要表现的精神障碍。在治疗方面, 药物抗抑郁治疗存在起效缓慢、疗效有限、不良反应严重和用药早期不能很好控制自杀倾向等问题。阐明抑郁症发病原因和神经生物学机制, 发现更为理想的抗抑郁药物是本领域急需解决的重大科学问题。近年来, 阿片受体作用系统与抑郁症的关系越来越引起人们的重视, 已成为本领域的一个研究热点。抑郁症的核心症状包括正性体验减少、负性情绪增加和认知功能障碍, 内源性阿片肽及阿片受体在抑郁症相关的脑区中表达。本文重点讨论了阿片受体作用系统如何调控中脑-皮质-边缘通路介导的动机及奖赏、以杏仁核为中心的边缘环路介导的恐惧及焦虑、前额叶皮质和海马介导的认知功能, 进而在抑郁症的发病中发挥重要作用, 并综述了阿片类药物抗抑郁作用的相关研究进展。对阿片系统参与抑郁症病理过程的全面理解, 可能为治疗抑郁症提供新的策略和候选靶标。

**关键词:** 抑郁症; 阿片受体; 抗抑郁治疗; 丁丙诺啡; 阻断剂

中图分类号: R964, R971.43 文献标志码: A 文章编号: 1000-3002-(2020)09-0641-15

DOI: 10.3867/j.issn.1000-3002.2020.09.001

抑郁症是一类常见的精神疾病, 在全球有3亿人患病, 对患者身心健康、生活质量、职业和社会功能造成严重危害, 是引起自杀的重要原因。抑郁症已成为全球疾病负担的主要原因之一, 仅在美国每年就高达2000亿美元。根据WHO全球疾病负担的研究, 抑郁障碍占非感染性疾病所致失能的比例为10%, 预计2020年将成为仅次于心血管病的第二大疾病负担源。对全球17个发达国家进行的流

行病学调查显示, 平均每20人中就有1人在过去的1年中发生过抑郁。有文献报道, 在挪威抑郁症的终生患病率高达35%以上。抗抑郁药的使用人数在不断增加, 已从1999-2002年的7.7%增加到2011-2014年的12.7%。在美国, 有15%的人曾用过抗抑郁药<sup>[1]</sup>。抑郁症的病因学和病理生理学机制非常复杂, 远未认识清楚。临床使用的抗抑郁药物疗效有限, 不良反应严重, 这促使人们不断探索抑郁症发病的新机制, 寻找新的治疗策略。本文综述了阿片受体作用系统参与抑郁症发病的神经生物学机制以及阿片类药物抗抑郁作用的研究进展, 期望为阐明抑郁症的病理机制和抗抑郁新药研究提供新的视角。

**基金项目:** 国家自然科学基金(81874310); 国家自然科学基金(81373385)

**通讯作者:** 李锦, E-mail: jinli9802@163.com

## 1 抑郁症概述

### 1.1 临床诊断和分型

根据美国第五版《精神疾病诊断和统计学手册》所述,重度抑郁症的临床诊断至少需要具备5个临床症状,且持续存在2周以上<sup>[2]</sup>。重度抑郁症常见的临床表现包括与环境不一致的情绪低落或出现快感、兴趣和价值感缺乏,有负罪感;思维能力降低,精力不集中;食欲减退和(或)体质量减轻;失眠或睡眠过度;精神运动性兴奋,甚至出现幻觉、妄想等精神分裂症样症状;疲劳感或行为木僵;有自杀倾向或行为等。

抑郁症的分型主要是根据临床特征来进行划分的,尚无客观的分型和诊断标准。一般来说,根据疾病的严重程度可将抑郁症划分为轻、中、重度抑郁症,中度抑郁症就应接受医学干预,重度抑郁症则必须接受规范医学治疗。根据对医学干预的反应性可将抑郁症分为非难治型和难治型抑郁症,难治型抑郁症指的是经2种及2种以上抗抑郁药物合理、规范治疗后,患有重度或双向性抑郁症患者的抑郁症状不能得到满意缓解的患者<sup>[3-4]</sup>。与非难治型抑郁症相比,难治型抑郁症往往表现出更为严重的生活质量下降和社会及职业能力损害;伴发病患病率更高,自杀倾向更为明显,住院治疗次数或时间是非难治型抑郁症的2倍。难治型抑郁症的常见易感因素包括高龄、离异与孤寡、患有其他精神疾患或有人格缺陷等。这类患者占重度抑郁症患者的30%以上,是抑郁症临床治疗学的难点、热点和亟待解决的问题。

依据现有的临床和基础研究结果只能把抑郁症的病因学笼统的归结为与环境 and 遗传因素相关,但确切病因远未认识清楚。此外,到目前为止,抑郁症的发病机制亦远未阐明,由此提出了众多假说,正处于“盲人摸象”阶段。常见的假说包括中枢单胺类神经功能下降假说、下丘脑-垂体-肾上腺轴功能异常假说、神经元损伤和神经再生障碍假说, $\gamma$ -氨基丁酸( $\gamma$ -aminobutyric acid, GABA)-谷氨酸神经功能失衡假说、突触可塑性异常假说、胶质细胞功能异常假说、神经性炎症假说及氧化应激假说等等。在上述假说中无一假说能解释抑郁症全部临床现象,亦不能很好解释抑郁症的病理生理学机制及对临床治疗学的反应;换句话说,尚无一个假说能完整解释抑郁症的发病机制和抗抑郁药作用机制。就抑郁症发病机制中占主导地位的单胺假说而言,在过去半个多世纪的研究中,人们至今未发现直

接的实验证据证明中枢神经系统单胺功能下降是抑郁症的核心机制,直接与抑郁症发病相关<sup>[1]</sup>。

### 1.2 治疗药物

鉴于人类对抑郁症病因学和发病机制认识的局限性,已上市的抗抑郁药物存在着重大缺陷,主要表现为疗效有限(有效率不高,完全缓解率<40%)、起效慢、不良反应严重,由此导致目前抗抑郁药物种类繁多的现状。根据化学结构及作用机制的不同,临床使用的抗抑郁药物分为以下几类:① 选择性5-羟色胺重摄取抑制剂;② 5-羟色胺和去甲肾上腺素重摄取抑制剂;③ 去甲肾上腺素和多巴胺重摄取抑制剂;④ 选择性去甲肾上腺素重摄取抑制剂;⑤ 5-羟色胺阻滞和重摄取抑制剂;⑥  $\alpha_2$ 肾上腺素受体阻滞剂或去甲肾上腺素能及特异性5-羟色胺能抗抑郁药;⑦ 褪黑素能抗抑郁药;⑧ 三环类抗抑郁药,包括在此基础上开发出来的杂环或四环类抗抑郁药;⑨ 单胺氧化酶抑制剂;⑩ 治疗抑郁的植物药或中成药。另外,一些新作用机制的候选抗抑郁化合物也在非临床和临床研究中,如具有上调环磷酸腺苷反应元件结合蛋白转录活性的磷酸二酯酶抑制剂,上调细胞存活促进因子Bcl-2表达水平的丝裂原活化蛋白激酶调节剂和其他机制上调Bcl-2表达的化合物[普拉克索(pramipexole)],调节谷氨酸过度释放的代谢型谷氨酸受体II/III的激动剂,下调钠通道功能抑制谷氨酸释放的化合物[利芦噻唑(riluzole)],上调脑源性神经营养因子表达的 $\alpha$ -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异噁唑丙酸( $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole-propionic acid, AMPA)受体激动剂,增加神经元突触可塑性和神经元存活的N-甲基-D-天冬氨酸受体阻断剂(氯胺酮和美金刚),上调神经胶质细胞释放神经营养因子的化合物、促进神经胶质细胞清除过度释放谷氨酸的谷氨酸清除剂以及促肾上腺皮质激素释放因子受体阻断剂、糖皮质激素受体阻断剂等。

面对抑郁症在临床研究和药物治疗学过程中遇到的新问题,使人类不得不开始怀疑抑郁症很可能是由具有类似临床表型、但发病机制不尽相同的一个疾病组合,而不是一个单一的疾病。因此,探讨抑郁症新的发病机制迫在眉睫!

由美国国家精神卫生研究所推荐的《精神疾病研究框架指南》为建立起精神疾病临床表型与分子、神经元及神经环路之间的关系研究提供了良好的借鉴和途径。就抑郁症而言,该框架指南将抑郁症核心症状归类为5个内表型,即正性情绪减少、负性情绪增加、认知功能障碍、激励/调控系统功能下

降和社会行为退缩。最近有研究者把框架指南中定义的 5 个内表型进一步缩减为 3 个,即正性情绪减少、负性情绪增加和认知功能障碍<sup>[5]</sup>。此研究策略更有利于促进抑郁行为与神经通路、神经元、分子机制研究的结合及临床研究与动物实验研究的结合。

## 2 阿片受体作用系统

在 20 世纪中期以前,阿片类药物曾作为抗抑郁药物用于临床。当时的临床观察发现,阿片类药物是一类有效的抗抑郁剂,但最大的问题是其成瘾潜能。当非成瘾性的单胺氧化酶抑制剂和三环类抗抑郁药上市后,由于临床和基础研究的局限性以及非成瘾性抗抑郁药的过度商业宣传,导致了阿片类药物淡出临床抗抑郁治疗。实质上,当时人们并不了解阿片受体作用系统与抑郁症的关系,未把阿片受体系统作为抗重度抑郁症的靶系统进行研究。今天,来自大量的非临床啮齿类动物研究证据和部分临床研究证据提示,阿片受体作用系统与抑郁症病因学和发病机制密切相关<sup>[6]</sup>。

有学者在 20 世纪 50–60 年代提出了在中枢神经系统内有阿片结合位点存在的概念,70 年代才用放射配体结合实验技术证明阿片受体在脑组织中的客观存在。通过随后的几十年研究工作,发现阿片受体可分为  $\mu$ -阿片受体( $\mu$ -opioid receptor, MOR)、 $\kappa$ -阿片受体( $\kappa$ -opioid receptor, KOR)和  $\delta$ -阿片受体( $\delta$ -opioid receptor, DOR)及痛敏肽受体(nociceptin opioid peptide receptor, NOPR) 4 个亚型,确定了其对应的 4 种内源性配体(内啡肽、强啡肽、脑啡肽和痛敏肽)及其生理功能。由于上述所有的阿片受体亚型和阿片肽均在与抑郁症相关通路上表达,所以人们对阿片受体作用系统与抑郁症病因学、发病机制、行为学及潜在临床治疗学的关系开展了大量研究,以期能更好地理解阿片受体系统在抑郁症中的相关角色,并在此基础上研发起效快、抑制自杀倾向、对难治型抑郁症有效、不良反应更少和低成瘾潜能的新型抗抑郁药。

## 3 阿片受体作用系统对抑郁症神经环路和脑区功能的调节作用

如上文所述,可将抑郁症复杂的临床表现归纳为正性效应减少、负性效应增强和认知功能异常 3 个症状群(内表型)<sup>[5]</sup>。本部分就阿片受体作用系统对正性效应、负性效应和认知功能相关之关键神经环路的调节作用及其与抑郁症发病过程的关系

加以综述。虽然调节上述 3 个重要功能的中枢脑区常表现出相互交叉,但是本综述在正性效应及动机方面主要讨论中脑-皮质-边缘通路;在恐惧和焦虑等负性效应方面主要讨论杏仁核通路;在认知功能方面主要讨论皮质和海马通路。在综述上述每一条功能通路过程中,将以阿片受体的调控作用及其与抑郁症的关系为重点。

### 3.1 正性效应

快感缺失及动机缺乏是常见的抑郁症核心临床表现之一。快感缺失常被定义为丧失对幸福刺激的快乐感觉和(或)对记忆中已有的快乐感觉无期盼。动机缺乏则表现为精神运动迟缓,对环境刺激不敏感,缺乏动力和反应<sup>[7]</sup>。虽然人们一般都讲奖赏与动机分别进行研究和讨论,但这 2 个功能都主要是由中脑-皮质-边缘系统调控的。因此,以下在讨论两者神经生物学调控机制的基础上,对其各自特点加以描述。

一般认为,内外环境刺激通过激活中脑腹侧被盖区(ventral tegmental area, VTA)多巴胺能神经元,导致其在伏隔核(nucleus accumbens, NAc)内的投射末梢释放多巴胺增加,最终引起奖赏效应对奖赏效应的期盼,同时形成动机,驱动目的性行为的发生。有大量动物研究表明,在长时程、慢性应激刺激下(抑郁症实验动物模型)能显著降低中脑边缘多巴胺通路(VTA-NAc)和中脑皮质多巴胺通路(VTA-medial prefrontal cortex, VTA-mPFC)功能<sup>[5]</sup>。VTA-NAc 多巴胺通路功能下调会使机体对奖赏刺激的反应性下降,引起机体对奖赏刺激兴趣减低或丧失,动机下降<sup>[8]</sup>;VTA-mPFC 多巴胺通路功能下调会抑制奖赏刺激驱动的目的性行为。上述在啮齿类动物上的研究发现得到了临床神经影像研究的证实。已有临床脑影像学研究发现,抑郁症患者 VTA 和 NAc 脑区在奖赏刺激下的确表现出反应下降和钝化<sup>[9]</sup>。

除中脑-皮质-边缘通路外,缰核也是编码奖赏效应的一个非常重要的脑区。缰核位于背内侧丘脑,由中间部和外侧部构成,有纤维通过直接和间接投射构成与 VTA 的联系。缰核外侧部抑制 VTA 多巴胺能神经元激活,引起机体对预期奖赏的遗漏和对惩罚的预期。在获得性无助实验模型中研究发现,上调缰核功能可增加啮齿类动物对应激刺激的敏感性,提示缰核功能异常与快感缺失和对惩罚性刺激敏感密切相关<sup>[10]</sup>。

临床研究显示,几乎所有抑郁症患者都存在 MOR 作用系统调节功能的异常下调。MOR 在中

脑-皮质-边缘通路中VTA脑区的多巴胺能神经元和GABA能神经元上均有表达。激活MOR上调中脑边缘多巴胺通路功能、引起正性效应,其可能的神经生物学机制包括:①激活位于VTA的GABA抑制性中间神经元上的MOR,通过突触前抑制,下调VTA的GABA能神经元的抑制功能,而导致VTA多巴胺能神经元脱抑制,出现功能上调;②通过直接激活VTA多巴胺能神经元上的MOR上调位于突触后膜钙介导的兴奋,而直接激活多巴胺能神经元<sup>[5]</sup>。此外,近年来有研究发现,激活MOR亦可引起VTA脑区内某些特定多巴胺能神经元亚群功能抑制,而下调正性强化效应<sup>[5]</sup>。此矛盾的机制存在可能构成了MOR精确调控VTA多巴胺能神经元输出信号的生物学基础。尽管如此,整体给予MOR激动剂则表现为上调NAc突触间隙多巴胺水平、产生正性效应,提示MOR在上调正性效应中占主导<sup>[11]</sup>。

KOR既表达于VTA多巴胺能神经元上,也表达于从VTA多巴胺能神经元发出的和从皮质谷氨酸能锥体神经元发出的、投射到NAc的传入纤维的突触前膜上。强啡肽是由分布于NAc核团内的GABA能多巴胺D1受体阳性中等大小多棘神经元(dopamine D1 receptor-expressing medium spiny neurons, D1-MSN)合成和释放的,这可能是VTA脑区强啡肽的主要来源。与激活MOR产生正性效应相反,VTA多巴胺能神经元上的KOR被激活后,通过激活内向钾电流能直接下调VTA多巴胺能神经元功能,抑制正性效应的产生<sup>[12]</sup>。在动物实验中观察到整体给予或NAc内微注射KOR激动剂均可抑制在NAc脑区的多巴胺释放;此外,在NAc内,来自mPFC谷氨酸能投射纤维上的KOR被激活后,下调NAc内谷氨酸神经传递和长时程增强(long-term potentiation, LTP)的形成,引起对多巴胺D2受体阳性MSN(dopamine D2 receptor-expressing MSN, D2-MSN)兴奋性突触传递的抑制,从而下调D2-MSN的功能<sup>[13]</sup>。这些实验结果提示,此机制可能提供一个保障NAc输出平衡的机制,从而避免了奖赏和动机信号过度输出,也提示KOR阻断剂有可能在不引起成瘾的前提下具有抗抑郁作用。目前已有实验结果表明,应激刺激除了可引起抑郁症病理生理学改变外,的确能上调KOR作用系统功能,引起对奖赏和动机环路功能的抑制<sup>[5]</sup>。此外,还有研究发现,应激暴露能上调强啡肽在皮质和边缘系统的表达。

DOR在中脑-皮质-边缘通路的表达特点与

MOR基本一致。值得一提的是,约80%的DOR表达在VTA脑区,以复杂的机制调控这些核团神经元的功能。与MOR类似,虽然激活DOR分别通过激活突触后膜上的Cav2.1钙通道或钾通道实现对VTA多巴胺能神经元功能产生兴奋和抑制双向调节作用,但激活DOR对VTA多巴胺能神经元的净效应是兴奋,上调NAc多巴胺浓度,产生正性效应<sup>[14]</sup>。DOR激活形成的信号对纹状体的作用则更为复杂。脑啡肽由D2-MSN合成并释放,释放出的脑啡肽既可以作用于MSN上的DOR,亦可作用于胆碱能中间神经元上的DOR。激活DOR通过下调来自D1-MSN的抑制性输入信号而激动D1-MSN。DOR对纹状体内胆碱能中间神经元的基本作用特点是下调其功能。

虽然人们已对上述3类经典的阿片受体调节奖赏和动机编码进行了广泛而深入的研究,但对NOPR在此方面的作用研究甚少。NOPR在包括VTA和NAc脑区在内的中脑-皮质-边缘通路中广泛表达。有意思的是,NOPR往往与MOR共表达,特别是在中脑边缘奖赏通路中。NOPR激活产生的效应与KOR激活类似,与MOR和DOR激活相反,抑制正性效应。激活NOPR抑制VTA多巴胺能神经元和非多巴胺神经元的功能,减少NAc脑区多巴胺释放<sup>[15]</sup>。抑制NOPR功能则上调奖赏效应及NAc突触间隙内多巴胺浓度,翻转慢性应激刺激所致糖水偏好行为的抑制。总之,NOPR激活下调中脑边缘系统功能,抑制奖赏效应,确切的细胞和分子机制有待深入的研究。

综上所述,应激刺激通过抑制阿片受体作用系统功能下调正性效应。然而,阿片受体激动剂的整体作用到底如何是一件非常复杂的事情,因为阿片受体在不同神经元(GABA能、谷氨酸能、多巴胺能和胆碱能神经元)上均有广泛表达,其表达又有突触前膜和突触后膜之分。要在分子和神经元水平阐明不同阿片受体与调节抑郁症病理生理学过程的关系还需要做大量的研究工作。

### 3.2 负性效应

在临床上焦虑及负性情感偏向等负性效应是抑郁症又一核心症状之一。这些负性效应的出现与杏仁核以及与杏仁核形成连接边缘系统等脑区的功能异常密切相关<sup>[16]</sup>。有临床研究结果显示,杏仁核、内侧眶额叶皮质和额叶的膝下部功能亢进很可能与抑郁症患者对应激刺激高敏感及负性情感的形成相关。杏仁核激活程度与负性效应症状严重程度成正比。虽然杏仁核及相关结构在抑郁症

病理生理过程中被高度激活,但却会同时出现杏仁核与情感编码及记忆唤起之相关脑区间功能连接出现破坏,提示抑郁症患者的边缘通路存在固有的调节异常<sup>[5]</sup>。

在人工培育的、先天具有抑郁症样行为的啮齿类动物模型中观察到,在边缘通路存在与上述临床发现类似的改变。目前,有 2 个先天类抑郁行为品系大鼠——Flinders 和 WKY 大鼠<sup>[17-18]</sup>,这 2 个品系大鼠均表现出对应刺激敏感和应激应对行为缺陷。Flinders 大鼠主要表现出在恐惧应激刺激下 mPFC 功能下降和杏仁核功能亢进,而 WKY 大鼠则出现从杏仁核基底外侧部(basolateral amygdala, BLA)到 mPFC 的兴奋性投射通路突触可塑性抑制,提示 BLA 与 mPFC 功能连接出现破坏。进一步研究发现,WKY 大鼠还存在海马与皮质之间以及海马与腹侧纹状体之间的功能连接的改变,提示在负性和正性情绪反应中,WKY 大鼠存在中脑-皮质-边缘系统广泛的功能异常。如上所述的 4 类阿片受体亚型,在上述负性情绪调控环路的关键结构内均有广泛表达。杏仁核是由多个亚功能区组成的,这些功能区又是由复杂的、不同神经元类型构成的一个重复循环抑制网络。在过去的数年研究中发现,此抑制网络与厌恶及奖赏情绪相关。BLA 及杏仁核中央部(central amygdala, CeA)在恐惧和焦虑行为相关的学习与表达中发挥着核心作用。

MOR 在 BLA 的表达是复杂和多样的。MOR 既可表达在 BLA 锥体细胞及中间神经元的突触前膜,也可表达在突触后膜。用高选择性 MOR 激动剂 DAMGO 激活这些 MOR 能抑制谷氨酸投射纤维对 BLA 锥体细胞的驱动作用。此结果与“MOR 能过滤掉弱的兴奋输入、有利于强的同步共振输入到达 BLA”的假说相一致<sup>[19]</sup>。然而,并不是所有的 MOR 激动剂均具有抑制谷氨酸的驱动作用,吗啡不但无 DAMGO 的上述作用,反而增加谷氨酸对 BLA 锥体细胞的驱动作用。虽然这些看似矛盾的实验结果可能是由于 DAMGO 与吗啡激活 MOR 后所偶联的细胞内信号转导通路不同引起的,但更为关键的原因则可能是由于 MOR 对 BLA 功能的调节作用由多种不同机制造成的<sup>[5]</sup>。如果将 BLA 内的神经元亚群按其投射靶区不同进行分类,就能形成一幅有趣的画面。例如, MOR 激活能抑制 BLA 内向 CeA 投射的 GABA 能纤维的输出,却不影响 BLA 的谷氨酸能纤维向 CeA 投射的输出。从理论上讲,这可能引起 BLA-CeA 兴奋性神经传递易化,因此加强杏仁核输出、引起恐惧和逃避行为。

令人特别感兴趣的是阿片受体对杏仁核内部环路闰细胞(intercalated cells)的调控作用。闰细胞存在于 CeA 与 BLA 之间,呈小范围集簇状分布。闰细胞上有 MOR 的高表达,构成 BLA 与 CeA 之间交互抑制的生物学基础。激活这些 MOR 能引起闰细胞的超极化,抑制其向 BLA 和 CeA 的突触信号传递。MOR 的激活抑制兴奋性神经信号从 BLA 向闰细胞的传递。MOR 对闰细胞功能的综合作用体现为促进 BLA 与 CeA 间的信号传递,易化 CeA 的输出引起恐惧和焦虑样行为。去除表达 MOR 的闰细胞的确表现出削弱条件性恐惧的消退,提示闰细胞上 MOR 依赖的调节作用在恐惧和焦虑状态的适度管理中发挥突出作用。早期研究显示, CeA 给予 MOR 拮抗剂升高神经元活性,提示在 CeA 中 MOR 的基本功能是下调神经信号输出。进一步研究发现, MOR 通过激活突触后膜钾通道抑制 CeA 中大多数神经元的功能状态,这些神经元中的大多数是 GABA 能神经元<sup>[20]</sup>。

KOR 在 BLA 和 CeA 脑区也呈高表达,但在闰细胞上可能并不高表达。间接实验证据提示, KOR 同时表达于 BLA 和 CeA 多类神经元的突触前膜和突触后膜上,在调控杏仁核内神经环路信号处理功能方面也发挥着复杂的作用<sup>[5]</sup>。虽然专门研究 KOR 对 BLA 内神经元的调节作用的工作不多,但可以肯定的是 KOR 激活对 BLA 的传入和传出突触传递均具有重要调控作用<sup>[21]</sup>。例如, KOR 的激活抑制从杏仁核外侧部向 BLA 的兴奋性输入突触传递及 LTP 形成,此作用可被 KOR 阻断剂所消除。与此类似,从 BLA 到 mPFC 和 NAc 的谷氨酸能投射也被 KOR 激活所抑制。从功能上讲,这可能部分解释为什么整体给予或 BLA 与 mPFC 环路微注射 KOR 激动剂能抑制恐惧和焦虑等负性反应。

激活 KOR 可抑制 GABA 能信号向 CeA 脑区神经元的输入,而 KOR 阻断剂则能增强 GABA 能抑制效应。由于闰细胞上不表达 KOR,因此在今后的研究中应关注 KOR 敏感型 GABA 能抑制效应的调控,以便阐明受 KOR 调控的更广泛的神经环路机制。有意思的是, KOR 激活能选择性抑制某些 CeA 神经元(推测是锥体神经元)的功能,但却与 MOR 及 DOR 无关。然而,此抑制是否是由于 GABA 能输入增加或由 KOR 直接介导的突触后膜超极化尚不清楚。

虽然 DOR 高表达于 BLA 和 CeA,但其对 BLA 神经功能的直接作用尚不清楚。新近研究显示, DOR 通过抑制 BLA-闰细胞之间的兴奋性神经传递在调控杏仁核内信息处理方面发挥重要作用,此作

用被认为是上文已提到的MOR调节BLA-闰细胞突触传递功能的翻版<sup>[5]</sup>。与此相反,激活MOR(而不是DOR)能下调到闰细胞的GABA能抑制性输入,提示MOR对闰细胞依赖性的杏仁核内信息处理具有更广泛的调节作用,而DOR则在调控闰细胞对BLA输入方面发挥选择性调控作用。

早期研究发现,DOR在抑制某些CeA神经元方面发挥着重要作用,这些神经元也能被MOR激活所抑制,提示在调控CeA通路方面MOR和DOR有交叉现象存在<sup>[22]</sup>。有意思的是,至少这些神经元中的某些亚群发出纤维投射到中脑导水管周围灰质,此脑区是疼痛下行抑制通路的重要组成部分,也与恐惧、焦虑行为反应密切相关。因此,CeA脑区DOR激活可能具有抗急性应激刺激引起的焦虑的作用。

虽然NOPR在人和啮齿类动物的前脑均有广泛表达,在杏仁核和mPFC表达水平相对较高,但对其调控杏仁核环路功能方面知之不多。在BLA,NOPR激活对CeA神经元及其向导水管周围灰质的投射通路具有直接抑制作用。虽然这些作用均属于由钾通道激活介导的突触后效应,但NOPR也可通过突触前效应下调GABA能抑制性神经传递。由于上述研究提示NOPR有可能调控与恐惧和焦虑相关的杏仁核输出,所以进一步研究NOPR是如何通过突触前和突触后机制改变杏仁核输出而调节应激与焦虑是非常重要的<sup>[23]</sup>。

总之,阿片受体系统通过直接下调负性情绪环路和(或)间接通过上调正性效应通路功能而对负性效应具有重要抑制性调节作用,但阿片受体系统发挥此调节作用的细胞和分子机制还有待于进一步深入研究。有意思的是,已有的发现强烈提示负性效应环路与正性效应环路之间存在着紧密的相互拮抗作用。例如,不可预知慢性温和应激可引起杏仁核与VTA之间的相互作用失调,导致边缘系统多巴胺通路功能抑制。在此种状态下,下调杏仁核功能即可逆转这一功能失调及其相应的行为学改变。据此有学者提出了一种可能性,即应激对奖赏与动机效应的损害可能与负性效应(负性情绪和恐惧学习)通路对正性效应通路的抑制相关。

### 3.3 认知功能

抑郁症患者出现的认知功能障碍(至少包括执行功能、学习记忆和注意力下降)是抑郁症常见的重要临床表现之一<sup>[5]</sup>。具体常表现为行为犹豫、注意力不集中和对情感信息的负性处理等。最近,这些症状被认为与自下而上的情感加工过程异常和

自上而下的对边缘情感神经环路控制功能下降相关,结果导致认知功能和情感信息整合障碍,出现认知情感偏差<sup>[24]</sup>。认知情感处理过程障碍可能会表现为选择性、广泛性情绪异常,构成药物干预的一个重要靶点。下面将重点介绍在执行功能和工作记忆相关脑区(PFC和海马)内阿片受体信号功能异常对抑郁症的贡献。

#### 3.3.1 对PFC功能的影响

PFC是一个重要的认知/情感接口,被认为是抑郁症发生的最关键神经环路。PFC功能异常与人、非人灵长类动物和啮齿类动物注意力不能集中、认知灵活性受损密切相关。慢性或急性应激刺激均能对认知功能造成损害。与大量在其他脑区的研究不同,人类对阿片受体系统信号调控皮质网络功能知之甚少。近期研究结果表明,在皮质不同层次神经元上表达的阿片受体存在明显差别,此差别可能与这些不同层次神经元的信号处理功能多样性密切相关。这些功能包括皮质内信号传递、广泛的信号输入和皮质输出功能。

在本研究领域研究最为深入的阿片受体是MOR。研究发现,MOR可能会通过调控终端神经传递影响感觉信号向PFC的传入<sup>[25]</sup>。在早期损毁实验研究中发现,广泛损毁PFC的感觉传入常会引起PFC的MOR表达水平下调,提示这些MOR很可能是表达在来自丘脑内侧核兴奋性输入纤维末梢或蓝斑去甲肾上腺素能纤维末梢(突触前膜)上。与上述发现一致的是吗啡能抑制PFC对兴奋性传入信号的反应。然而,上述实验结果可能反映的是额外皮质MOR的激活,整体给予吗啡对谷氨酸驱动的PFC神经元放电的抑制程度比局部微注射DAMGO更大。

此外,MOR激活还能通过直接影响皮质神经元功能而发挥对皮质功能的影响<sup>[5]</sup>。研究发现,在啮齿类动物皮质GABA能中间神经元上有MOR表达。用生物化学技术证明,表达有MOR的中间神经元往往同时表达有血管活性肠肽(vasoactive intestinal peptide, VIP),提示阿片可能从功能上对一群特异的皮质中间神经元发挥调节作用。表达MOR的VIP阳性中间神经元主要分布于II~VI层皮质神经元上。此外,在第一层中分布的神经肽Y阳性(而非VIP阳性)的中间神经元上也有MOR的mRNA表达。激活MOR能诱发靶神经元超极化,抑制与动作电位形成和传递相关的电压依赖性钠通道功能,从而引起这些神经元功能抑制,来自这些神经元的GABA能信号下调。

对特异性中间神经元的调控提供了一种独特的机制,使得阿片信号能够实现皮质神经网络功能的影响和对认知功能的潜在调控作用<sup>[5]</sup>。VIP 阳性中间神经元在皮质构成了一个兴奋性环路的关键组分。来自远程兴奋性输入信号通过激活 VIP 阳性中间神经元能瞬时抑制其他抑制性中间神经元放电,接下来进一步引起锥体细胞脱抑制,兴奋性增强。VIP 阳性中间神经元的基本作用靶点是促生长素抑制素阳性神经元。此类神经元是使兴奋性输入到达锥体细胞树突的重要接口。因此,激活 VIP 阳性中间神经元很可能通过间接增加锥体细胞群对行为相关刺激的敏感性而促进自上而下感觉输入信号的调控。尽管非临床和临床研究均发现促生长素抑制素阳性中间神经元功能下调与抑郁关系密切,但直到最近人们才知道阿片受体系统通过改变 VIP 中间神经元功能状态而调控促生长素抑制素阳性中间神经元,此调控机制有可能成为治疗抑郁症之认知功能障碍的一个重要的潜在干预靶点。

人们已注意到 KOR 对上述由中间神经元构成的皮质神经微环路具有调控作用,特别是其通过突触前机制实现的调节作用<sup>[5]</sup>。KOR 表达于神经纤维轴突膨大部位和突触前膜形成的不对称突触上,提示其可能对皮质多巴胺和氨基酸信号具有调节作用<sup>[26]</sup>。离体和整体研究确实发现 KOR 激活能降低突触间隙多巴胺浓度,这一作用部分是由于局部多巴胺能神经末梢释放减少所致,因为在敲除多巴胺能神经元 KOR 的动物实验中研究发现,KOR 激活不再能减少多巴胺的释放。皮质谷氨酸释放也可被 KOR 激活所抑制,这些作用可能是输入选择性的,因为局部激活 KOR 能抑制来自杏仁核的传入突触反应,但不影响来自海马的传入突触反应。KOR 是否调控投射到皮质的其他兴奋性输入尚不清楚。

从总体上来讲,要阐明 KOR 对皮质神经网络功能和信息编码的调控作用是一件非常复杂的事情。由皮质调控的执行功能依赖于来自大量皮质下和皮质内不同区域多级复杂的神经传递,并在传递过程中还会经历整合处理过程,最后才能形成有效的认知功能。皮质 KOR 信号可能通过下调皮质突触传递效能,减少谷氨酸释放或影响多巴胺递质对皮质神经环路的调节作用引起异质性突触抑制。此作用可能对调控杏仁核-皮质信息交换至关重要,此信息交换与目的性行为的决策过程密切相关。

与 MOR 和 KOR 不同,DOR 的神经元分布及其对皮质神经元的突触前和突触后调控作用知之不

多。免疫组化实验研究发现,在整个皮质 DOR 仅在锥体细胞树突上有表达,在皮质第 V 层神经元上表达密度最大。进一步电生理学研究发现,表达于锥体神经元突触后膜上的 DOR 被激活后能引起前扣带皮质的部分锥体神经元产生钾通道介导的超极化<sup>[27]</sup>。DOR 激活也能引起抑制性突触后电位,提示 DOR 对递质释放具有调节作用。由 DOR 驱动的远端钾电导增加能够使胞体记录到的兴奋性突触后电位转至树突部位产生,这一发现支持了突触后作用机制的存在。然而,在躯体感觉皮质的电生理学研究发现,DOR 激动剂不引起突触后膜电位改变,支持了突触前作用机制的存在。这些看似相互矛盾的实验结果可能是由于 DOR 表达部位不同造成的。

现已在一些啮齿类动物实验模型上观察到阿片受体系统功能改变能引起一系列皮质调节功能的损害,如整体给予 KOR 激动剂对听觉恐惧刺激引起的前脉冲抑制行为可产生显著影响,提示阿片信号与前注意信息处理相关。此外,在常用于研究注意力及冲动行为的实验范式——五孔选择系列反应时间任务中的研究发现,整体给予 KOR 或 MOR 激动剂能加重实验动物注意力涣散,削弱任务完成。重要的是,这些由阿片信号引起的注意力加工损害独立于动机稳态的改变。另外,阻断阿片受体常以损害认知灵活性为代价而改善年龄相关的执行功能下降。上述激活或阻断阿片受体引起的认知功能改变的机制,很可能与阿片受体调节皮质神经微环路功能相关。综上所述,皮质阿片受体信号与抑郁症的注意力和知觉异常相关。

### 3.3.2 对海马功能的影响

海马被认为是另一个与认知功能密切相关、且受阿片受体信号显著调控的脑区。海马 CA1 区的谷氨酸能神经纤维直接、同侧、单向地投射到包括 mPFC 在内的皮质边缘系统。通过此通路实现的功能整合和信息传递,对维持 mPFC 的正常功能至关重要,而这些功能与学习记忆密切相关。

上述 4 类阿片受体亚型和相应的阿片肽在海马和相关脑区均有表达。阿片受体表达密度从海马头侧向尾侧密度逐渐增加<sup>[28]</sup>。例如,海马齿状回表达有内啡肽和强啡肽等两种阿片肽,同时具有 4 种阿片受体亚型的高表达。内啡肽表达于部分苔藓纤维通路、侧支通路和某些中间神经元内。MOR 和 DOR 也选择性地表达于齿状回门区的某些中间神经元上,少量表达于颗粒细胞上。NOPR 的表达水平呈现一种从齿状回头部向尾部逐渐增加的趋

势,原位杂交和放射自显影研究提示其表达位置为颗粒细胞的末梢上。虽然具有明显的种属差别,但总体上讲,齿状回与海马其他区域相比表达强啡肽和KOR水平最高。在大鼠脑中观察到强啡肽在颗粒细胞及其构成的苔藓纤维投射通路以及在颗粒层及分子层的多极神经元上均呈现高表达。在小鼠也观察到类似结果,强啡肽在其苔藓纤维投射通路中表达水平最高。KOR在豚鼠海马分子层结构中和大鼠海马的颗粒细胞层上均有表达,在投射到颗粒细胞并与之形成的不对称突触上亦有表达。与皮质相似,阿片受体在海马CA1~CA3区的表达模式呈现一种不连续片状分布。MOR, DOR和NOPR主要表达于锥体层。与DOR相比,表达MOR的神经元较少,提示DOR可能在此部位功能占优势。NOPR mRNA在海马CA2区中度表达,在CA3区呈高表达。与其他阿片受体亚型相比,KOR在所有海马CA区均呈现低表达,在CA1区个别抑制性中间神经元上呈中等程度表达。

在海马穿通通路突触前膜上表达的KOR主要发挥对支配齿状回的兴奋性神经传递的调控作用,进而对传入海马的信息流进行控制。局部激活这些KOR能降低颗粒细胞兴奋性突触后反应,但并不直接影响颗粒细胞功能及其对谷氨酸刺激的反应<sup>[29]</sup>。然而,有新的研究结果提示,KOR可能通过激活G蛋白依赖性的A型电流对颗粒细胞产生直接兴奋作用。虽然这些数据支持了KOR的突触后效应,但这与KOR增加被称作M电流的电压敏感钾电流而降低锥体细胞兴奋性的报道相矛盾。有意思的是,有人把降低DG和CA1区突触后颗粒细胞兴奋性的相似结果归因于NOPR激活。

激活海马MOR和DOR的总体生物学效应是兴奋性,因为大量实验结果证明,上述2类阿片受体均表达在诸如神经肽Y和促生长素抑制素阳性中间抑制性神经元上,而这些中间神经元通过突触前机制能直接抑制DG区颗粒细胞和CA1~CA3锥体细胞动作电位产生<sup>[5]</sup>。激活MOR或DOR引起中间神经元超极化,抑制GABA能突触间神经信号传递,引起兴奋性神经信号传递异化。由MOR或DOR介导的对抑制性控制功能的生理调控作用因中间神经元上表达的阿片受体亚型不同而异。在通过突触前机制抑制海马CA1区锥体细胞功能的中间神经元表达有MOR。而与树状区神经元形成突触联系的中间神经元则表达有DOR。不同亚型阿片受体这些细胞分布特征造成了MOR功能强于DOR。

兴奋性突触神经传递功能依赖性的改变构成了海马信息传递和储存一个重要神经生物学基础。在突触传递过程中存在的LTP和长时程抑制(long-term depression, LTD)构成了突触可塑性的核心指标,是学习记忆的重要细胞生物学机制。阿片受体与多种形式的海马神经元突触可塑性相关,提示阿片受体作用系统与学习记忆功能密切相关。例如,KOR和NOPR激活通过抑制颗粒细胞突触之LTP形成而引起向齿状回发出的兴奋性输入功能下调。这些功能常可拓展到CA1区。有研究报告,NOPR激活通过抑制Schaffer通路之LTP形成而损害CA3与CA1区间的信息交流。与此相反,MOR和DOR阻断剂损害齿状回LTP形成。然而,在海马CA1区,MOR的功能引起突触可塑性改变而实现突触功能抑制,DOR则无此类功能。此神经传递和突触可塑性改变的矛盾可能是由于MOR和DOR对神经网络具有不同影响造成的。

虽然海马内的阿片受体信号对海马功能的调控作用非常复杂,但有证据表明,在海马某些选择性传导通路上可能存在阿片受体独立的调控机制<sup>[5]</sup>。例如,对于苔藓纤维-CA3通路之间LTP的诱导,MOR的功能存在是必须的。DOR独一无二的调节CA2区抑制性突触LTD,继而影响CA3与CA2之间的兴奋性神经传递。更令人兴奋的发现是上述由MOR及DOR各自调控的神经传导通路在CA1区发生了汇聚。REZAI等<sup>[30]</sup>研究发现,MOR促进Schaffer通路突触传递,DOR虽无此作用,但却能上调temporoammonic通路的神经传递。这些神经传导通路被认为与学习记忆某些方面密切相关,如情境关联、记忆巩固和唤起等。上述阿片受体信号参与海马不同通路活动依赖的神经可塑性提示,阿片信号与学习记忆过程密切相关。

虽然阿片受体在海马脑区的解剖学和生理学作用已被深入研究,但其与行为的关系尚不够清楚。整体给予阿片类药物损害啮齿类动物的学习记忆功能<sup>[31]</sup>。这些作用被归因于改变了海马阿片信号的结果,因为海马局部微注射MOR,KOR或NOPR激动剂得到了与上述一致的实验结果。进一步研究发现,在生理状态下阻断阿片受体对工作记忆具有促进作用,此促进作用可能与其增加AMPA受体从胞浆转移至胞膜相关。然而,来自特异阿片受体敲除动物的实验证据却与上述药理学研究结果不完全一致。在NOPR敲除小鼠获得的实验结果与药理学研究结果相一致,能改善小鼠的空间工作记忆和被动回避任务;来自MOR敲除和DOR敲

除小鼠的实验证据提示, *MOR* 或 *DOR* 敲除损害学习记忆功能<sup>[5]</sup>。药理学及受体敲除实验可能均存在着各自的局限性。在药理学研究中不能完全克服药物的受体选择性的问题, 而受体敲除技术可能存在机体发生代偿适应影响实验结果的问题。无论如何, 非临床前研究结果提示, 阿片受体信号对海马依赖的认知功能密切相关。

虽然有关阿片的研究工作多集中在疼痛与奖赏环路上, 但已有证据表明阿片信号对机体的执行功能和认知功能具有重要调控作用。上述对阿片信号影响神经元和神经网络而调节信息处理功能的描述, 给出了一个基本概念框架。然而要阐明阿片信号是如何调控认知功能及这些调控作用有何临床治疗应用前景等问题, 还需要做大量深入的研究工作。

#### 4 阿片受体配体的抗抑郁作用及潜在临床应用

虽然大量的非临床和临床研究工作已证实, 阿片类药物具有抗抑郁作用, 但要确定阿片类药物在抑郁症临床治疗学中潜在的应用价值, 必须先回答如下科学问题: ① 与已上市抗抑郁药相比, 在起效速度和抗抑郁作用谱上是否有优势; ② 对难治型抑郁症是否有效; ③ 能否迅速抑制自杀和自伤意念及行为; ④ 如何降低或消除阿片类药物的成瘾潜能。鉴于以上 4 点考虑, 根据现有的非临床和临床研究结果, 阿片类药物在治疗抑郁症, 特别是难治型抑郁症方面展示出较好应用前景的是丁丙诺啡及丁丙诺啡与阿片受体阻断剂的复方。

早在 1891 年, *KRAEPELIN* 就提出用阿片酞剂治疗严重的抑郁发作, 首开阿片类药物用于治疗抑郁症的先河<sup>[32]</sup>。这个方法虽然抗抑郁有效, 但不幸的是, 由于当时人们对阿片受体及其亚型的生物学特征一无所知, 没有阿片受体亚型选择性配体, 所用的药物主要是含吗啡的制剂, 而吗啡具有强大的 *MOR* 受体激动作用, 能引起强烈致欣快效应、具有较强的成瘾潜能, 从而大大降低了阿片类药物治疗抑郁症的临床应用价值。在 20 世纪 50 年代, 人们发现单胺氧化酶抑制剂和三环类化合物通过上调中枢单胺类神经递质功能具有抗抑郁作用, 并迅速研发上市, 用于抗抑郁治疗, 从而改变了临床抗抑郁治疗的策略, 阿片类药物抗抑郁治疗因此逐渐淡出了临床。经过几十年的发展, 尽管上调中枢单胺类神经递质功能的抗抑郁药有了很大的进步, 先后

出现了 5-羟色胺重摄取抑制剂和 5-羟色胺-去甲肾上腺素双重重摄取抑制剂等, 但通过近半个多世纪的临床抗抑郁治疗实践, 人们认识到单胺假说指导下的抗抑郁药并不理想, 存在诸如对至少 1/3 抑郁症患者无效(难治型抑郁症)、起效慢(2~3 周起效)、用药早期对自杀倾向无改善作用以及其他一些较严重的不良反应等重大缺陷。因此, 有学者认为过去的半个世纪是抗抑郁治疗失败的 50 年<sup>[1]</sup>, 人们又开始着力寻找全新作用机制的抗抑郁药, 以解决上述已上市抗抑郁药存在的问题。在此重大需求驱动下, 阿片类药物抗抑郁又重新进入了人们的视野。

如前所述, 用阿片类药物进行抗抑郁治疗是一种被临床放弃的疗法, 为什么又重新受到重视呢? 我们认为理由有 3 个: ① 抑郁症已成为 21 世纪最为严重的精神疾病, 已有抗抑郁药对难治型抑郁无效且起效慢, 在用药早期(疗效潜伏期)不能缓解抑郁患者出现的自杀倾向。正是由于难治型抑郁患者绝对数量的大幅度增加以及已有抗抑郁药存在的重大缺陷, 使发现全新作用机制的抗抑郁药成为了抗抑郁临床治疗急需解决的重大问题。② 阿片药理学研究不断深入。一方面, 人们对阿片受体、特别是不同亚型阿片受体与抑郁症发病起因和发病机制间关系的认识不断深入; 另一方面, 人们对阿片成瘾的受体机制认识不断加深, 再加上药理学家和药物化学家发现了众多高选择性阿片受体亚型激动剂、阻断剂和部分激动剂, 使阿片类药物在治疗抑郁症过程中致阿片成瘾的风险大大降低。③ 大量非临床研究显示, 不同的阿片受体亚型能对抑郁症的核心症状具有很好的改善作用, 临床证据也证明, 阿片类药物对抑郁症, 特别是对难治型抑郁症具有快速、强大的抗抑郁作用, 可迅速改善抑郁患者在用药早期存在的自杀倾向。正因为如此, 阿片类药物用于抗抑郁治疗已成为本领域的一个研究热点。

##### 4.1 丁丙诺啡

丁丙诺啡是由美国 *FDA* 首先批准上市的一种阿片类镇痛药, 目前主要在临床上用于治疗阿片成瘾和慢性疼痛。丁丙诺啡的镇痛作用主要与其部分激动 *MOR* 相关, 但亦受 *KOR*, *DOR* 和 *NOPR* 功能的影响。丁丙诺啡作为一个重要的阿片成瘾治疗药物, 其作用特点不同于美沙酮, 主要原因是丁丙诺啡对 *MOR* 只有部分激动作用, 因此其致欣快、呼吸抑制和致便秘作用明显弱于美沙酮, 具有更高的安全性, 被广泛用于阿片成瘾脱毒和防复吸治疗。已有的研究结果提示, 虽然 *KOR*, *MOR*, *DOR*

和NOPR,均与丁丙诺啡抗抑郁作用相关,但在抑郁症病理生理过程中,丁丙诺啡对KOR具有的强大阻断作用,构成了其对负性情绪具有显著影响的分子基础。

最早人们在临床上观察到抑郁症患者往往与阿片成瘾共病,丁丙诺啡和丁丙诺啡/纳洛酮能改善此类患者情绪,抑制负性情绪的产生<sup>[33]</sup>。在阿片成瘾临床治疗过程中,丁丙诺啡对抑郁症与阿片成瘾共病患者或有抑郁症病史的阿片成瘾患者的治疗效果明显优于美沙酮。与此类似,患有抑郁症的多药成瘾患者对丁丙诺啡/纳洛酮复方的依从性、抑制烦躁不安、抑制渴求等疗效显著好于美沙酮和丁丙诺啡单药。大多数学者认为,丁丙诺啡对情绪的影响可能是其发挥治疗阿片成瘾作用的重要原因<sup>[6]</sup>。从阿片成瘾人群观察到的丁丙诺啡对情绪的正性影响作用在非阿片成瘾抑郁患者身上也清晰地观察到。然而,值得注意的是丁丙诺啡的用量问题,用于后者的剂量仅为前者的约1/10。

早在20世纪80年代,EMRICH等<sup>[34]</sup>就详尽报道了每次0.2 mg、早晚各1次、舌下含服丁丙诺啡对10例抑郁症患者的抗抑郁效果。他们发现,服用丁丙诺啡后仅1周就有5例患者的抑郁情绪得到了显著且令人满意的改善,但停药后症状出现一定程度的复发。另一篇相关报道出现在上述报道的10年以后,BODKIN等<sup>[35]</sup>在临床上评价了丁丙诺啡治疗难治型抑郁症作用,所有接受丁丙诺啡(0.45~3.6 mg·d<sup>-1</sup>)治疗的重度抑郁症患者的抑郁症状都出现了快速(1周内)缓解,7例患者中有6例在治疗4~6周后抑郁症状达到完全缓解。最近有文献报道,用丁丙诺啡(0.8~2.0 mg·d<sup>-1</sup>)治疗难治型抑郁症1周后,根据HAM-D评分,5/6的患者达到完全缓解。另一个支持丁丙诺啡抗抑郁效应的证据<sup>[36]</sup>来自于2014年的一个8周开放临床试验,有15例老年难治型抑郁症患者入组,其中有5例患者是在完成了一个12周文拉法辛抗抑郁治疗而无效的患者。参加此试验的入组患者治疗前平均抑郁症状积分为27分(18~42分)。在临床试验第1周,这些患者舌下给予丁丙诺啡0.2 mg·d<sup>-1</sup>,如果患者抑郁症状积分仍>10,则在第2周增加丁丙诺啡用量,但每天平均舌下含丁丙诺啡剂量为0.4 mg·d<sup>-1</sup>(0.12~0.83 mg·d<sup>-1</sup>)。到第8周实验结束时,抑郁症状积分的均数为9.5(0~33),这一积分的显著下降出现在试验的第3周。患者表现为在情绪显著改善的同时,运动速度和认知能力均有显著提高。停药4周无戒断症状出现,但抑郁症状出现了复发。此外,值得高度关

注的是丁丙诺啡对自杀倾向具有短疗程、低剂量、快速起效的抑制作用。

到目前为止,几乎所有的关于丁丙诺啡非临床动物实验研究都是关于其镇痛和抗药物成瘾的相关工作。最近有人通过非临床啮齿类动物研究首次报道了低剂量丁丙诺啡的抗抑郁和抗焦虑样作用,实验结果与临床研究发现一致<sup>[37]</sup>。众所周知,啮齿类动物抑郁和焦虑样行为受实验个体自发活动能力影响较大。然而,给予丁丙诺啡之后,动物的自发活动立即受到抑制。因此,只能把观察丁丙诺啡抗焦虑和抗抑郁样作用的时间点延后到给药8 h后。在丁丙诺啡(0.25~0.5 mg·d<sup>-1</sup>, ip)用药24 h后,在小鼠强迫游泳实验中,游泳不动时间的量效曲线呈倒U形。丙米嗪降低游泳不动时间的作用在给药后24 h已消失,但丁丙诺啡仍能在此时间点上显著缩短游泳不动时间。此外,有研究报道,吗啡在此时间点上亦无上述抗抑郁样作用。与丁丙诺啡类似,用长时程KOR阻断剂nor-BNI处理动物24 h后也观察到游泳不动时间缩短。这些结果提示,传统抗抑郁药只有长期给药才能维持较长的抗抑郁作用<sup>[36]</sup>。丁丙诺啡的抗抑郁作用在单次给药时即可出现,而经典的抗抑郁药需多次给药才能实现,此特征可能与丁丙诺啡在临床上快速起效有关。英国的一个小组在CD-1小鼠实验中研究发现,稍大剂量丁丙诺啡(1 mg·d<sup>-1</sup>, ip)即可表现出致焦虑作用。进一步研究发现,丁丙诺啡亚慢性处理(0.25 mg·d<sup>-1</sup>, ip, 连续给药6 d)小鼠,其缩短游泳不动时间作用不会出现耐受。与此相似,在给药24 h后,丁丙诺啡(0.75~2.25 mg·d<sup>-1</sup>, sc)显著缩短WKY大鼠(先天抑郁样行为大鼠)游泳不动时间,增加游泳距离,增加新奇环境探究行为。有意思的是,2个对应激刺激不敏感的大鼠品系——SD大鼠和Wistar大鼠对丁丙诺啡上述作用不敏感<sup>[38]</sup>。上述实验结果与以前用nor-BNI或DIPPA等KOR阻断剂的研究发现一致,即这些药物在WKY大鼠实验中能表现出抗抑郁样作用,而在SD大鼠中则不能。随后用啮齿类慢性应激模型研究发现,丁丙诺啡慢性处理(0.25 mg·d<sup>-1</sup>, ip, 连续给药7~14 d)表现出显著的抗抑郁样作用,即逆转蔗糖偏好下降、探究行为减少和不动时间延长,而对非应激刺激的对照组动物无此作用<sup>[39]</sup>。此外,丁丙诺啡(0.25 mg·d<sup>-1</sup>, ip)能显著改善慢性应激刺激10 d引起的小鼠社会交往能力降低,但却不能影响非应激刺激的对照组小鼠行为<sup>[40]</sup>。在分子水平研究也发现,丁丙诺啡在改善上述行为的同时,能够使应激

刺激引起的皮质和边缘系统等脑区内 *Oprk1* 和 *Oprm1* 的 mRNA 表达变化恢复正常。

由于丁丙诺啡对多种阿片受体亚型均具有作用,因此在非临床动物实验中阐明丁丙诺啡的上述抗抑郁作用与阿片受体亚型的关系就显得至关重要。用长时程 KOR 阻断剂 nor-BNI ( $10 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ , ip) 阻断 KOR 或用遗传学技术敲除 *KOR* 均能消除丁丙诺啡 ( $0.25 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ , ip) 在强迫游泳中的抗抑郁作用。与此相反,虽然亚有效剂量的丁丙诺啡 ( $0.125 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ , ip) 能使 MOR 敲除小鼠自发活动减少 40%,但在强迫游泳实验中观察到丁丙诺啡抗抑郁作用被加强。敲除 *DOR* 或用 JTC-801 阻断 NOPR 在强迫游泳实验中不影响丁丙诺啡的抗抑郁作用<sup>[40]</sup>。总之,上述实验结果提示,KOR 阻断是丁丙诺啡在强迫游泳中发挥抗抑郁样作用的最核心机制。与此相反,MOR 敲除小鼠在新奇环境诱导的食欲减退 (novelty-induced hypophagia, NIH) 实验中不能对上述低剂量丁丙诺啡产生反应。给予丁丙诺啡早期,动物在行为上表现出 MOR 激动作用,由于丁丙诺啡与 MOR 解离非常慢,因此在使用丁丙诺啡后期则表现出 MOR 阻断作用,后者可能与丁丙诺啡在 NIH 实验模型中发挥抗抑郁作用相关。与丁丙诺啡相反,选择性 MOR 阻断剂环丙地姆 (cyprodime,  $10 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ , ip) 和纳曲酮 ( $1 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ , ip) 在 NIH 实验中给药后 1 h,而不是 24 h 缩短接近食物潜伏期,因为此两药的 MOR 阻断作用较短。在 NIH 实验中用吗啡激活 MOR 对动物行为无显著影响<sup>[41]</sup>。总之,丁丙诺啡抗抑郁的受体机制主要与其对 KOR 阻断作用和用药后期对 MOR 阻断作用相关。

人们关心的另一个重要问题是丁丙诺啡用于抗抑郁治疗的用药安全性问题,特别是是否存在成瘾潜能。虽然丁丙诺啡大剂量、长时间应用可能引起躯体依赖和滥用风险,但到目前为止,尚无非阿片成瘾抑郁患者与阿片成瘾抑郁患者之间的控制比较临床研究,来证明丁丙诺啡对非阿片成瘾抑郁患者是否有致依赖潜能<sup>[6]</sup>。奖赏钝化和快感缺失恰恰是抑郁症的一个重要内表型,丁丙诺啡抗抑郁是否与其使抑郁患者出现微弱的快感有关,一直未能得到临床试验证明。在慢性疼痛患者的临床研究中发现,与吗啡或海洛因相比,使用低剂量丁丙诺啡的患者停药后很少出现戒断综合征。研究发现,低剂量丁丙诺啡并不能升高非应激小鼠 NAc 突触间隙内多巴胺水平,但此剂量的丁丙诺啡可阻断整体给予 KOR 激动剂 U-50488 引起的多巴胺释

放减少。此结果表明,低剂量丁丙诺啡能有效地抑制由 U-50488 预处理引起的应激样多巴胺神经传递下调,但对正常多巴胺神经传递无影响。上述结果与在健康人群观察到的结果一致。丁丙诺啡对情绪的改善作用仅出现在非高主观状态。药物化学家合成了一系列既能保留丁丙诺啡治疗作用又能减轻其致成瘾潜能的丁丙诺啡衍生物。此外,目前已有非临床前和临床研究结果证明丁丙诺啡的抗抑郁有效制剂包括贴剂、注射剂和皮下植入等,这些给药途径具有降低不良反应和滥用潜能的作用。

#### 4.2 丁丙诺啡与阿片受体阻断剂复方

为增强丁丙诺啡抗抑郁效果,进一步降低丁丙诺啡致成瘾潜能,人们在临床上开展了丁丙诺啡和阿片受体阻断剂联合用药抗抑郁作用临床观察,取得了较为理想的实验结果。

ALKS5461 是一个由丁丙诺啡和萨米多芬 (samidorphan) (选择性 MOR 阻断剂) 按 1:1 比例制成的复方舌下含片。FAVA 等<sup>[42]</sup> 为了确定其临床抗抑郁作用和不良反应,对其开展了多中心、随机、双盲、安慰剂对照、两周期平行对比设计 II 期临床试验。142 例入组患者均为 18~65 岁难治型重度抑郁症患者。试验将上述患者随机分为小剂量药物试验组 (丁丙诺啡:萨米多芬=2 mg:2 mg)、大剂量药物试验组 (丁丙诺啡:萨米多芬=8 mg:8 mg) 和安慰剂组。每天舌下给药 1 次,每个试验周期为 5 周 (4 周治疗期+1 周减药期)。采用 Hamilton 抑郁量表、Montgomery 量表和临床整体印象量表对患者治疗前后不同时间的抑郁相关症状进行评估。每周评估 1 次。结果发现,在完成 4 周治疗后小剂量组 3 个量表打分和安慰剂对照组相比均呈现显著性差异;大剂量组患者的抑郁症状有所缓解,但不具有统计学意义。在整个临床试验中患者对该复方耐受性良好,所出现的不良反应均为轻度,少数病例为中度,停药后未出现戒断症状。上述试验结果提示,丁丙诺啡/萨米多芬复方制剂是一种有效的抗抑郁药物,特别是在治疗重度抑郁症患者中展现出一定潜在应用前景。

FAVA 等<sup>[43]</sup> 在完成如上所述 ALKS5461 的 II 期临床试验基础上,又在 2018 年开展了 2 项多中心、随机、双盲、安慰剂对照 III 期临床研究。试验一由 54 个研究单位完成,有 384 例难治型抑郁症患者入组;试验二由 57 个研究单位完成,有 406 例难治型抑郁症患者入组。在 2 个试验中分别将上述患者随机分为丁丙诺啡/萨米多芬小剂量组、中剂量组、大剂量组和安慰剂对照组。丁丙诺啡/萨米多芬小剂

量组、中剂量组和大剂量组每天分别舌下含服丁丙诺啡/萨米多芬复方0.5 mg:0.5 mg, 1 mg:1 mg和2 mg:2 mg(1:1),同时口服经典抗抑郁药。安慰剂对照组每天舌下含服安慰剂,同时口服经典抗抑郁剂。试验分2个周期,第1个周期时长为5周,前4周为治疗期,第5周为减量期;第2周期时长为6周,均为治疗期。用Montgomery量表测定抑郁症患者治疗前后抑郁症状积分,每周评估1次。在上述临床试验条件下,作者研究发现试验一治疗组Montgomery打分和安慰剂对照组比较未表现出统计学显著性差异,未能达到主要终点指标;而试验二大剂量(2 mg:2 mg)治疗组Montgomery打分和安慰剂对照组比较表现出统计学显著性差异,达到了主要终点指标,抗抑郁作用显著优于安慰剂。此外,入组抑郁症患者对丁丙诺啡/萨米多芬复方制剂的耐受性良好,大部分不良事件是轻度或中度。最常见不良反应是恶心、便秘、头晕、呕吐、嗜睡、镇静;成瘾潜力小,无致依赖性证据,停药后未出现戒断症状。因此,丁丙诺啡/萨米多芬复方制剂是对现有抗抑郁药治疗反应不足的重型抑郁症患者的一种潜在的新治疗选择,但尚需进一步研究。

## 5 结论与展望

临床和基础研究均证明,应激刺激通过改变内源性阿片受体作用系统功能导致抑郁症样行为的出现,目前虽然尚不能完全肯定应激导致抑郁症发病是通过改变内源性阿片受体作用系统功能实现的,但已有大量证据表明内源性阿片受体作用系统参与了抑郁症发病的病理生理学过程。以丁丙诺啡为代表的阿片类药物具有快速抗抑郁,特别是难治型抑郁症的作用,且耐受性良好,成瘾潜能较低。我们相信通过进一步深入的基础和临床研究,将会有越来越多的证据表明内源性阿片受体作用系统是全面认识抑郁症病因学和发病机制的一个重要方向,将成为研发理想抗抑郁药的一个重要技术途径。

### 参考文献:

- [1] BLACKBURN TP. Depressive disorders: treatment failures and poor prognosis over the last 50 years[J]. *Pharmacol Res Perspect*, 2019, 7(3): e00472 [2020-07-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31065377>. DOI: 10.1002/prp2.472.
- [2] FEKADU A, WOODERSON SC, RANE LJ, MARKOPOULOU K, POON L, CLEARE AJ. Long-term impact of residual symptoms in treatment-resistant depression [J]. *Can J Psychiatry*, 2011, 56(9): 549-557.
- [3] GERHARD DM, WOHLEB ES, DUMAN RS. Emerging treatment mechanisms for depression: focus on glutamate and synaptic plasticity [J]. *Drug Discov Today*, 2016, 21(3): 454-464.
- [4] FAVA M, RUSH AJ, TRIVEDI MH, NIERENBERG AA, THASE ME, SACKEIM HA, et al. Background and rationale for the sequenced treatment alternatives to relieve depression (STAR\*D) study [J]. *Psychiatr Clin North Am*, 2003, 26(2): 457-494, x.
- [5] PURYEAR CB, BROOKS J, TAN L, SMITH K, LI Y, CUNNINGHAM J, et al. Opioid receptor modulation of neural circuits in depression: What can be learned from preclinical data?[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2020, 108: 658-678.
- [6] BROWNE CA, LUCKI I. Targeting opioid dysregulation in depression for the development of novel therapeutics[J]. *Pharmacol Ther*, 2019, 201: 51-76.
- [7] DILLON DG, ROSSO IM, PECHTEL P, KILLGORE WD, RAUCH SL, PIZZAGALLI DA. Peril and pleasure: an RDoC-inspired examination of threat responses and reward processing in anxiety and depression [J]. *Depress Anxiety*, 2014, 31(3): 233-249.
- [8] HOLLY EN, MICZEK KA. Ventral tegmental area dopamine revisited: effects of acute and repeated stress [J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2016, 233(2): 163-186.
- [9] PIZZAGALLI DA, HOLMES AJ, DILLON DG, GOETZ EL, BIRK JL, BOGDAN R, et al. Reduced caudate and nucleus accumbens response to rewards in unmedicated individuals with major depressive disorder[J]. *Am J Psychiatry*, 2009, 166(6): 702-710.
- [10] JI H, SHEPARD PD. Lateral habenula stimulation inhibits rat midbrain dopamine neurons through a GABA (A) receptor-mediated mechanism [J]. *J Neurosci*, 2007, 27(26): 6923-6930.
- [11] VANDER WEELE CM, PORTER-STRANSKY KA, MABROUK OS, LOVIC V, SINGER BF, KENNEDY RT, et al. Rapid dopamine transmission within the nucleus accumbens: dramatic difference between morphine and oxycodone delivery [J]. *Eur J Neurosci*, 2014, 40(7): 3041-3054.
- [12] MARGOLIS EB, HJELMSTAD GO, BONCI A, FIELDS HL. Kappa-opioid agonists directly inhibit

- midbrain dopaminergic neurons [J]. *J Neurosci*, 2003, **23**(31): 9981-9986.
- [13] BROOKS JM, O'DONNELL P. Kappa opioid receptors mediate heterosynaptic suppression of hippocampal inputs in the rat ventral striatum[J]. *J Neurosci*, 2017, **37**(30): 7140-7148.
- [14] MARGOLIS EB, FUJITA W, DEVI LA, FIELDS HL. Two delta opioid receptor subtypes are functional in single ventral tegmental area neurons, and can interact with the mu opioid receptor [J]. *Neuropharmacology*, 2017, **123**: 420-432.
- [15] VAZQUEZ-DEROSE J, STAUBER G, KHROYAN TV, XIE XS, ZAVERI NT, TOLL L. Retrodialysis of N/OFQ into the nucleus accumbens shell blocks cocaine-induced increases in extracellular dopamine and locomotor activity[J]. *Eur J Pharmacol*, 2013, **699**(1-3): 200-206.
- [16] PHELPS EA, LEDOUX JE. Contributions of the amygdala to emotion processing: from animal models to human behavior[J]. *Neuron*, 2005, **48**(2): 175-187.
- [17] OVERSTREET DH. The flinders sensitive line rats: a genetic animal model of depression [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 1993, **17**(1): 51-68.
- [18] WILLNER P, BELZUNG C. Treatment-resistant depression: are animal models of depression fit for purpose? [J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2015, **232**(19): 3473-3495.
- [19] YANG J, YANG H, DU X, MA Q, SONG J, CHEN M, *et al*. Morphine and DAMGO produce an opposite effect on presynaptic glutamate release via different downstream pathways of mu opioid receptors in the basolateral amygdala [J]. *Neuropharmacology*, 2014, **86**: 353-361.
- [20] WINTERS BL, GREGORIOU GC, KISSIWAA SA, WELLS OA, MEDAGODA DI, HERMES SM, *et al*. Endogenous opioids regulate moment-to-moment neuronal communication and excitability [J/OL]. *Nat Commun*, 2017, **8**: 14611 [2020-07-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28327612>. DOI: 10.1038/ncomms14611.
- [21] HUGE V, RAMMES G, BEYER A, ZIEGLGANSBERGER W, AZAD SC. Activation of kappa opioid receptors decreases synaptic transmission and inhibits long-term potentiation in the basolateral amygdala of the mouse [J]. *Eur J Pain*, 2009, **13**(2): 124-129.
- [22] CHIENG BC, CHRISTIE MJ, OSBORNE PB. Characterization of neurons in the rat central nucleus of the amygdala: cellular physiology, morphology, and opioid sensitivity [J]. *J Comp Neurol*, 2006, **497**(6): 910-927.
- [23] WITKIN JM, STATNICK MA, RORICK-KEHN LM, PINTAR JE, ANSONOFF M, CHEN Y, *et al*. The biology of nociceptin/orphanin FQ (N/OFQ) related to obesity, stress, anxiety, mood, and drug dependence [J]. *Pharmacol Ther*, 2014, **141**(3): 283-299.
- [24] FALES CL, BARCH DM, RUNDLE MM, MINTUN MA, SNYDER AZ, COHEN JD, *et al*. Altered emotional interference processing in affective and cognitive-control brain circuitry in major depression [J]. *Biol Psychiatry*, 2008, **63**(4): 377-384.
- [25] VOGT LJ, SIM-SELLEY LJ, CHILDERS SR, WILEY RG, VOGT BA. Colocalization of mu-opioid receptors and activated G-proteins in rat cingulate cortex [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2001, **299**(3): 840-848.
- [26] SVINGOS AL, COLAGO EE. Kappa-opioid and NMDA glutamate receptors are differentially targeted within rat medial prefrontal cortex [J]. *Brain Res*, 2002, **946**(2): 262-271.
- [27] CAHILL CM, MCCLELLAN KA, MORINVILLE A, HOFFERT C, HUBATSCH D, O'DONNELL D, *et al*. Immunohistochemical distribution of delta opioid receptors in the rat central nervous system: evidence for somatodendritic labeling and antigen-specific cellular compartmentalization [J]. *J Comp Neurol*, 2001, **440**(1): 65-84.
- [28] NEAL CR, JR, MANSOUR A, REINSCHIED R, NOTHACKER HP, CIVELLI O, WATSON SJ JR. Localization of orphanin FQ (nociceptin) peptide and messenger RNA in the central nervous system of the rat [J]. *J Comp Neurol*, 1999, **406**(4): 503-547.
- [29] MANSOUR A, FOX CA, BURKE S, MENG F, THOMPSON RC, AKIL H, *et al*. Mu, delta, and kappa opioid receptor mRNA expression in the rat CNS: an *in situ* hybridization study [J]. *J Comp Neurol*, 1994, **350**(3): 412-438.
- [30] REZAI X, KIEFFER BL, ROUX MJ, MASSCTTE D. Delta opioid receptors regulate temporoammonic-activated feedforward inhibition to the mouse CA1 hippocampus [J/OL]. *PLoS One*, 2013, **8**(11): e79081 [2020-07-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24260157>. DOI: 10.1371/journal.one.0079081.
- [31] FARAHMANDFAR M, KARIMIAN SM, NAGHDI N,

- ZARRINDAST MR, KADIVAR M. Morphine-induced impairment of spatial memory acquisition reversed by morphine sensitization in rats [J]. *Behav Brain Res*, 2010, **211**(2): 156-163.
- [32] WEBER MM, EMRICH HM. Current and historical concepts of opiate treatment in psychiatric disorders [J]. *Int Clin Psychopharmacol*, 1988, **3**(3): 255-266.
- [33] RESNICK RB, RESNICK E, GALANTER M. Buprenorphine responders: a diagnostic subgroup of heroin addicts? [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 1991, **15**(4): 531-538.
- [34] EMRICH HM, VOGT P, HERZ A. Possible antidepressive effects of opioids: action of buprenorphine [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 1982, **398**: 108-112.
- [35] BODKIN JA, ZORNBERG GL, LUKAS SE, COLE JO. Buprenorphine treatment of refractory depression [J]. *J Clin Psychopharmacol*, 1995, **15**(1): 49-57.
- [36] KARP JF, BUTTERS MA, BEGLEY AE, MILLER MD, LENZE EJ, BLUMBERGER DM, *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**(8): e785-e793.
- [37] FALCON E, MAIER K, ROBINSON SA, HILL-SMITH TE, LUCKI I. Effects of buprenorphine on behavioral tests for antidepressant and anxiolytic drugs in mice [J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2015, **232**(5): 907-915.
- [38] BROWNE CA, VAN NEST DS, LUCKI I. Antidepressant-like effects of buprenorphine in rats are strain dependent [J]. *Behav Brain Res*, 2015, **278**: 385-392.
- [39] FALCON E, BROWNE CA, LEON RM, FLEITES VC, SWEENEY R, KIRBY LG, *et al*. Antidepressant-like effects of buprenorphine are mediated by Kappa opioid receptors [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2016, **41**(9): 2344-2351.
- [40] ROBINSON SA, ERICKSON RL, BROWNE CA, LUCKI I. A role for the mu opioid receptor in the antidepressant effects of buprenorphine [J]. *Behav Brain Res*, 2017, **319**: 96-103.
- [41] CICERO TJ, ELLIS MS, SURRATT HL, KURTZ SP. Factors contributing to the rise of buprenorphine misuse: 2008-2013 [J]. *Drug Alcohol Depend*, 2014, **142**: 98-104.
- [42] FAVA M, MEMISOGLU A, THASE ME, BODKIN JA, TRIVEDI MH, DE SOMER M, *et al*. Opioid modulation with buprenorphine/Samidorphane as adjunctive treatment for inadequate response to antidepressants: a randomized double-blind placebo-controlled trial [J]. *Am J Psychiatry*, 2016, **173**(5): 499-508.
- [43] FAVA M, THASE ME, TRIVEDI MH, EHRICH E, MARTIN WF, MEMISOGLU A, *et al*. Opioid system modulation with buprenorphine/samidorphane combination for major depressive disorder: two randomized controlled studies [J]. *Mol Psychiatry*, 2020, **25**(7): 1580-1591.

## Progresses in relationship between opioid receptor system and depression and intervention strategies

WU Ning<sup>1</sup>, LU Guan-yi<sup>1</sup>, YANG Lei<sup>4</sup>, WANG Xu-yi<sup>2,3</sup>, YIN Shu-gui<sup>4</sup>, HAO Wei<sup>2,3</sup>, LI Jin<sup>1</sup>

[1. Beijing Key Laboratory of Neuropsychopharmacology, State Key Laboratory of Toxicology and Medical Countermeasures, Institute of Pharmacology and Toxicology, Academy of Military Medical Sciences, Beijing 100850, China; 2. Department of Psychiatry, the Second Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410011, China; 3. China National Clinical Research Center on Mental Disorders (Xiangya) & China National Technology Institute on Mental Disorders, Changsha 410011, China; 4. Shenzhen Sciencare Medical Industries Co., Ltd., Shenzhen 518118, China]

**Abstract:** Depression is one of the most prevalent psychiatric disorders, which causes serious harm. However, the etiology and pathogenesis of depression remain unclear. Predominant antidepressants cause several problems, such as slow onset of therapeutic efficacy, resistance to drug therapy, serious adverse effects and failure to control suicidal ideation during early administration. Therefore, it

is urgent to illuminate the etiology and neurobiological mechanisms of depression and discover novel antidepressants. Recently, the relationship between the opioid receptor system and depression has attracted attention and become a hot topic. Core features of depression include diminished positive valence, increased negative emotions and cognitive impairment. Endogenous opioid peptides and receptors are abundant in the brain regions related to the pathological process of depression. This review focuses on how the opioid system potentially modulates mesolimbic circuitry underlying motivation and reward processing, limbic circuitry underlying fear and anxiety responses, cortical and hippocampal circuitry underlying a variety of cognitive functions, as well as the anti-depressive actions of opioid medications. A better understanding of how the opioid system participates in the pathological processes may lead to novel treatment strategies and potential molecular targets in the treatment of depression.

**Key words:** depression; opioid receptor; antidepressant therapy; buprenorphine; antagonist

**Foundation item:** National Natural Science Foundation of China (81874310); and National Natural Science Foundation of China (81373385)

**Corresponding author:** LI Jin, E-mail: jinli9802@163.com

(收稿日期: 2020-07-24 接受日期: 2020-08-28)

(本文编辑: 齐春会)

## 《中国药理学与毒理学杂志》编辑部投稿温馨提示

结合本刊的稿约及平时常见的问题,编辑部温馨提示:

1. 在线([http://202.38.153.236:81/Jweb\\_cjpt](http://202.38.153.236:81/Jweb_cjpt))投稿成功后,请尽快在线上传“版权专有使用授权书”,编辑部收到全部材料后方开始稿件的处理工作。

2. “版权专有使用授权书”可在本刊网站的“投稿指南”下载;签名作者的顺序一定要与稿件署名顺序一致;不方便签字者,可由第一作者或通讯作者代签;加盖单位公章。

3. 本刊中英文稿件兼收,优秀英文稿件优先刊出。

4. 为方便修改,文稿要采用 Word 文档格式;提供中英文的文题、摘要、作者单位、关键词及基金项目名称。摘要的结果部分不能只进行结论性描述,要给出重要的数据。为便于国际交流,中文稿件的英文摘要可以比中文摘要更详细。

5. 为便于文中插图的编辑处理及排版,由数据利用软件绘出的柱图或线图,要以原图的形式插入(双击能够进入作图软件),不要以图片形式插入,同时用表格形式给出作图数据( $\bar{x} \pm s$ )。图表和参考文献一律用英文,但中文文献的中文刊名或书名需放在英文刊名或书名后的括号内。要求图表自明。

6. 为缩短稿件的处理时间,请一定尽快修改稿件,及时发回编辑部。