

阿片类依赖的神经分子机制

李伟彦综述, 徐建国审校

(南京军区南京总医院麻醉科, 江苏南京 210002)

摘要: 阿片类依赖是一种特殊的疾病, 目前认为阿片类物质作用于体内阿片受体引起脑内神经递质和第二信使的一系列变化是产生依赖的主要原因。作者就阿片受体、内源性阿片肽、神经递质、第二信使系统等在阿片依赖形成与发展过程中的作用, 阐述近年来的研究进展。

关键词: 阿片类依赖; 阿片受体; 阿片肽; 神经递质; 第二信使

中图分类号: R966 **文献标识码:** A **文章编号:** 1008-8199(2003)02-0135-03

The neuromolecular mechanisms of opioids dependence

LI Wei-yan reviewing, XU Jian-guo checking

(Department of Anesthesiology, Nanjing General Hospital of Nanjing Command, Nanjing 210002, Jiangsu, China)

Abstract: Opioids dependence is a special disease and a severe social problem. However, the pathogenesis of opioids dependence remains to be elucidated. Most researches showed that the changes of neurotransmitters and second messengers in brain induced by opioids working on opioid receptors are the main causes. This review summarized the recent advances in the understanding of the effects of opioid receptors, endogenous opioid peptides, neurotransmitters, and second messengers in the process of opioids dependence.

Key words: Opioids dependence; Opioid receptors; Opioid peptides; Neurotransmitter; Second messenger

0 引 言

阿片类物质 (Opioids) 数目庞大, 性质相差悬殊, 既有植物来源的和人工合成的生物碱类物质, 也有在哺乳动物组织中发现的肽类物质。它们的重要特性是能引起精神欣快感及镇痛作用, 是临床上广泛应用的镇痛药。但是, 阿片类物质极易产生耐药性, 为了维持原有的药效, 必须反复用药并不断加大用量而导致药物滥用, 进而产生依赖。

近年来, 外源性阿片类物质滥用已成为日益严重的社会问题, 禁毒与戒毒已成为全球关注的社会热点之一, 同时也是医学研究领域的难点之一。目前认为阿片类物质作用于体内阿片受体, 引起脑内神经递质一系列变化是产生依赖的主要原因。随着神经生物学和分子生物学的突破, 阿片类物质依赖机制的研究也取得了飞速发展, 集中体现在阿片受体、内源性阿片肽、神经递质和第二信使系统等在阿片类物质依赖的形成、发展过程中神经生化和分子生物学机制方面的作用。

1 内源性阿片系统与阿片类依赖

1.1 阿片受体 是介导内源性阿片肽生物学效应和外源性阿片类物质镇痛等药理学作用的受体。现已证实脑内至少存在 μ 、 κ 、 δ 三种阿片受体, 并可能还有 σ 和阿片受体¹。每种阿片受体又可分为 2~3 种亚型, 如 μ 受体有 μ_1 和 μ_2 受体²; 受体有 κ_1 、 κ_2 和 κ_3 受体³; 受体有 δ_1 、 δ_2 受体等¹。

一般认为, 阿片类物质依赖与阿片对阿片受体的作用过程关系密切。阿片依赖主要与 μ 受体有关, 去除 μ 受体基因的小鼠对吗啡不产生耐受和依赖⁴。许多受体在激动剂的反复作用下出现下调现象。藉此说明药物的耐受和身体依赖性, 但阿片类依赖时受体数目及亲和力是否发生变化以及怎样改变, 以往的文献报道并不一致。早在 1974 年 Klee 等首先报道, 埋植吗啡片的大鼠脑内的阿片受体数目及亲和力均没有变化, 但后来不少学者重复他的实验, 其结果并不一致。有的发现受体数目增加; 也有的发现脑内 μ 、 κ 受体数目减少。体外研究发现, 用 DADLE 长时间处理 NG108-15 细胞, 细胞表面受体数目减少, DADLE 受体复合物被内吞入细胞内⁵; 如用吗啡长期处理 7315C 细胞, 发现 μ 受体也有

收稿日期: 2001-12-03

作者简介: 李伟彦(1965-), 男, 辽宁辽阳人, 副主任医师, 医学博士, 从事医学麻醉学专业。

下调现象⁶。现在较为一致的看法是长期反复使用较高浓度的阿片类激动剂可使阿片受体下调⁷,其机制可能为膜上阿片受体发生胞吞⁵及阿片受体基因表达减少⁸。但阿片急性作用时,阿片受体转为活化状态并发生上调⁹,阿片受体基因表达增加。

对阿片依赖时阿片受体调节研究的结果之所以有很大的差异,与研究所采用的方法有关。阿片受体数目及亲和力的变化受许多因素影响,包括建立动物模型的方法、所用动物种属及个体发育期、动物依赖程度、所用阿片类物质的内在活性、组织标本的制备过程、测定过程液体中离子浓度、酸碱度等诸多因素均可以影响实验结果。今后受体结合实验中,采用分子克隆技术获得更加纯化的阿片受体以及更为专一的探针(cDNA 抗体等),有可能对阿片受体进行更为全面精确的分析,从而揭示阿片类依赖与阿片受体功能变化的关系。

1.2 内源性阿片肽 阿片受体发现后,对内源性阿片肽的探索取得了丰硕的成果,和受体的内源性配体脑啡肽和强啡肽分别在1975年和1979年被成功分离。1976年发现的 μ -内啡肽被认为是 μ 受体内源性配体,后由于它对 μ 和受体的亲和力相近而被否定。1997年,Zadina等¹⁰从中午前脑皮质中分离出两个四肽即内吗啡肽(Endomorphin),具有 μ 受体的高选择性和高亲和力,被认为是 μ 受体的内源性配体。内啡肽、脑啡肽和强啡肽的前体结构,分别为前阿黑皮素原、前脑啡肽原和前强啡肽原。内吗啡肽具有镇痛、免疫和心血管效应。

在正常生理状态下,内源性阿片肽与阿片受体相互作用,调节并保持着体内各系统之间的功能平衡。目前认为,当大量外源性阿片类物质进入体内与阿片受体竞争性结合,通过反馈机制使内源性阿片肽的表达、合成、释放、降解以及受体敏感性和受体耦联等一系列生理过程都发生改变,从而导致机体形成一种完全依赖外源性阿片类物质才能维持生理功能的特殊状态,造成了阿片类依赖有关的一系列神经生理功能的变化。但是,由于内源性阿片肽的生物合成、体内转运和代谢过程十分复杂,迄今还没有寻找到内源性阿片肽与阿片类依赖二者之间关系的确切证据。

2 神经递质系统与阿片类依赖

2.1 多巴胺系统 脑内多巴胺系统调控着人类的机体运动和精神活动。中脑-多巴胺(MLDS)途径是奖赏效应过程中传递多巴胺的专一性通路。药物刺激、多巴胺释放、奖赏效应与觅药行为之间存在相互促进的作用¹¹。Berhow等¹²发现阿片类药物能引起边缘系统伏隔核和皮质下运动区的背侧尾状核细胞外多巴胺含量增加。阿片类药物不是通过多巴胺受体而是通过阿片受体作用在多巴胺能神经元的。其途径可能包括:直接导致多巴胺释放增加;阻止多巴胺被神经元重新摄取;抑制 γ -氨基丁酸(GABA)神经元兴奋,解除对多巴胺神经元兴奋的抑制;导致多巴胺增多,刺激有关细胞,使机体产生陶醉和欣快感。阻断多巴胺受体可使这种作用减弱。阿片类依赖过程中,中枢多巴胺含量增加,并在较高的水平建立适应性平衡,一旦停药后,多巴胺含量逐渐下降,便会出现戒断症状(精神症状)和觅药行为。其中多巴胺D₂受体在奖赏效应中的作用更为专一¹³。

2.2 兴奋性氨基酸系统 中枢神经系统内含大量的兴奋性氨基酸,脑和脊髓中任何引起细胞外兴奋性氨基酸浓度异常增高的病理变化,都会产生兴奋性毒性。阿片类物质戒断状态下,蓝斑核神经元的谷氨酸和天冬氨酸水平明显增加,谷氨酸长期脱敏与阿片类戒断症状呈正相关,应用天冬氨酸受体拮抗剂可减轻戒断的相关症状¹⁴。Trujillo等报道长期使用阿片类物质,可促进依赖者神经元和行为的可塑性发生变化,并且是兴奋性氨基酸受体介导的。阿片类物质还有活化兴奋性氨基酸受体的效应。由此可见,兴奋性氨基酸系统在阿片类依赖的发展和引起戒断综合征中发挥重要作用¹⁵。

2.3 5-羟色胺(5-HT)系统 许多研究证实,急、慢性接受吗啡的动物,5-HT合成增加,中枢5-HT水平增高。5-HT受体亚型中5-HT₃是惟一直接门控离子通道的受体。该受体活化可使Na⁺和K⁺通道开放,导致神经元去极化与脱敏,从而使存储的神经递质,如多巴胺等的释放,在阿片类依赖中发挥作用。5-HT₃受体拮抗剂则可减轻阿片类依赖的滥用精神驱动作用¹⁶。

2.4 去甲肾上腺素系统 脑桥蓝斑核的去甲肾上腺素系统支配着与精神、情绪活动有关的重要脑区,如杏仁核、海马和脑皮质等。电生理资料证明,阿片受体和 α_2 受体都能紧张性抑制蓝斑核神经元的放电活动,调控去甲肾上腺素的释放和合成。阿片类物质作用初期可直接兴奋去甲肾上腺素神经元,另外还可能阻碍去甲肾上腺素的重新摄取和抑制中枢单胺氧化酶的活性,使去甲肾上腺素增多,从而提高情绪,引发快感。长期作用时,去甲肾上腺素神经元的活性减弱,必须加大用量才能取得当初的药效。

长期应用外源性阿片类物质后,抑制内源性阿片肽的合成和释放。突然停药时,蓝斑核去甲肾上腺素上行系统脱抑制, α_2 受体的反馈性抑制也不足以弥补,因而造成去甲肾上腺素水平相对增高而产生戒断症状¹⁷。因此,应用抑制去甲肾上腺素能神经元活性的药物,可以缓解阿片类物质的戒断症状。临床上应用外源性 α_2 受体激动剂(可乐定)抑制去甲肾上腺素能神经元的超量活动,对阿片戒断的部分症状(如腹泻、体重下降)和情绪波动有一定的治疗效果。

2.5 其他递质系统 一氧化氮(NO)是近年来发现的一种不同于传统的信息传递分子,其发挥作用的机制之一是提高靶细胞的cGMP水平,即NO-cGMP途径。目前已有大量证据表明,NO在外周及中枢的不同水平参与痛觉调制。阿片类依赖和戒断状态下,激活NO合成酶,增加NO释放量,从而导致cGMP水平升高。另外,由NO转化而成的自由基也可能参与神经兴奋性毒过程。对NO合酶抑制剂的研究发现,它在阻断阿片类戒断综合征方面具有潜在的治疗作用¹⁸。

阿片类的长期作用,可使机体产生和释放一些具有抗阿片作用的生物活性物质,包括神经肽FF、胆囊收缩素(CCK)等,在阿片类耐受和依赖形成过程中,机体逐渐适应这一状态,一旦停药,由于这些内源性抗阿片肽的相对过剩而诱发戒断症状。现已证实,CCK-8有明显的抗吗啡作用,可阻断其镇痛效应,慢性注射吗啡则中枢CCK-8释放明显增多,可能是形成吗啡耐受和依赖机制之一。

3 受体后信使系统与阿片类依赖

阿片受体是G蛋白耦联受体,可以通过腺苷酸环化酶

(AC)、cAMP、Ca²⁺、三磷酸肌醇 (IT₃)、二酰甘油 (DAG) 等第二信使介导,产生一系列神经生理功能,在阿片类依赖过程中发挥重要作用。

3.1 G 蛋白-cAMP 系统 G 蛋白-cAMP 系统的变化至少体现于基因表达水平上。业已观察到,阿片急性作用使蓝斑核神经元中的 c-fos 表达水平下降,长期作用也保持该水平,使用纳曲酮激发戒断症状时,c-fos 和 c-jun 基因表达效率增大数倍¹⁹。同样,急性阿片作用使 cAMP 效应元件结合蛋白 (CREB) 磷酸化减少;长期作用时,该作用较缓和,骤然停药使 CREB 的磷酸化比率大增²⁰。这说明 G 蛋白-cAMP 系统对基因表达的调控主要有两条途径:阿片类物质长期作用于受体,导致 cAMP、Ca²⁺ 等第二信使水平升高,激活第二信使依赖性蛋白激酶,直接使蛋白质的转录因子磷酸化与活化;蛋白激酶通过活化与磷酸化介导 CREB 和 CREB 样蛋白,刺激即刻早期基因 c-fos 和 c-jun 的表达。

3.2 钙调蛋白和 Ca²⁺ Ca²⁺ 的许多作用和钙调蛋白有关, Ca²⁺ 可拮抗吗啡镇痛效应,而钙的对抗剂 (镧和 EDTA) 可增强吗啡镇痛效应。阿片类物质可以抑制 N-型和 T-型 Ca²⁺ 通道电流,阻止 Ca²⁺ 内流,从而使神经元内 Ca²⁺ 含量下降,抑制神经元的放电²¹。阿片类物质的急性作用使细胞内 Ca²⁺ 和钙调蛋白活性降低,而耐受和依赖时 Ca²⁺ 和钙调蛋白活性增加²²。钙拮抗剂如维拉帕米、尼莫地平可通过中枢和外周两种机制抑制 Ca²⁺ 流入神经细胞,从而影响递质释放,缓解阿片类依赖的戒断症状。

4 小 结

在正常机体内,阿片受体及其阿片肽系统通过各种复杂的神经网络调节着体内众多的神经递质、调质及激素的作用,保持体内各系统之间的功能平衡。当外源性阿片类物质进入体内作用于阿片受体,引起机体一系列适应性变化以建立新的平衡机制导致依赖时,一旦断药,造成机体一系列“反跳性兴奋性”(rebound hyperexcitability),机体功能紊乱产生戒断症状。目前,阿片类依赖的机制尚有许多不清楚之处,随着研究手段和技术的进步,人类将最终揭示阿片类依赖及戒断症状的神经生化与分子机制,为阿片类依赖的防治提供更加明确的理论基础和有效手段。

参考文献:

- Misicka A. Peptide and nonpeptide ligands for opioid receptors J. Acta Pol Pharm, 1995, 52 (5):349-363.
- Gintzler AR, Pasternak GW. Multiple mu receptors: evidence for mu₂ sites in the guinea pig ileum J. Neurosci Lett, 1983, 39 (1):51-56.
- Pesce GO, Gruciani RA, Munsen PJ, et al. Computer modeling of subtypes of opioid receptors in adrenergic medulla J. Eur J Pharmacol, 1990, 182:4299-4398.
- Matthes H WD, Maldonado R, Kieffer BL, et al. Loss of morphine-induced analgesia, reward effect and withdrawal symptoms in mice lacking the mu-opioid-receptor gene J. Nature, 1996, 383:819-823.
- Law PY, Hom DS, Loh HH. Down-regulation of opiate receptor in neuroblastoma x glioma NG108-15 hybrid cells. Chloroquine promotes accumulation of tritiated enkephalin in the lysosomes J. J Biol Chem, 1984, 259 (7):4096-4104.
- Puttfarcken PS, Werling LL, Cox BM. Effects of chronic morphine exposure on opioid inhibition of adenylyl cyclase in 7315c cell membranes: a useful model for the study of tolerance at mu opioid receptors J. Mol Pharmacol, 1988, 33 (5):520-527.
- Zaelina JE, Kastin AJ, Harrison LM, et al. Opiate receptor changes after chronic exposure to agonists and antagonists J. Ann N Y Acad Sci, 1995, 757:353-361.
- Rennekleiv OK, Bosch MA, Cunningham ET, et al. Down-regulation of mu-opioid receptor following morphine treatment J. Neuroscience Letters, 1996, 216:129-132.
- Liaw WJ, Ho ST, Wan JJ. Cellular mechanism of opioid tolerance J. Acta Anaesthesiol Sin, 1996, 34:221-234.
- Zadina JE, Hacker L, Ge LJ, et al. A potent and selective endogenous agonist for the mu-opiate receptor J. Nature, 1997, 386:499-502.
- Di Chiara G. The role of dopamine in drug abuse viewed from the perspective of its role in motivation J. Drug Alcohol Depend, 1995, 38(2):95-137.
- Berhow MT, Russell DS, Terwilliger RZ, et al. Influence of neurotrophic factors on morphine- and cocaine-induced biochemical changes in the mesolimbic dopamine system J. Neuroscience, 1995, 68(4):969-979.
- Sarkar M, Huston-Lyons D, Kormetsky C. Reward-specific blockade of morphine's effects on brain-stimulation reward by pimozide but not SCH23390 J. Exp Clin Psychopharmacol, 1995, 3(2):118-122.
- Popik P, Leyer RT, Fossom LH, et al. NMDA antagonist properties of the putative antiaddictive drug, ibogaine J. J Pharmacol Exp Ther, 1995, 275(2):753-760.
- Mao JR, Price DD, Mayer DJ. Mechanism of hyperalgesia and morphine tolerance: a current view of their possible interactions J. Pain, 1995, 62 (3):259-274.
- Mylecharane EI. Ventral tegmental area 5-HT receptors: mesolimbic dopamine release and behavioural studies J. Behav Brain Res, 1996, 73(1-2):1-5.
- Ackerman JM, Womble MD, Moises HC. Multiple effects of long-term morphine treatment on postsynaptic beta-adrenergic receptor function in hippocampus: an intracellular analysis J. Brain Res, 1994, 656(2):309-318.
- Jhamandas JH, Harris KH, Petrov T. Activation of nitric oxide-synthesizing neurons during precipitated morphine withdrawal J. Neuroreport, 1996, 7(18):2843-2846.
- Liu J, Nickolenko J, Sharp FR. Morphine induces c-fos and junB in striatum and nucleus accumbens via D₁ and N-methyl-D-aspartate receptors J. Proc Natl Acad Sci USA, 1994, 91:8537-8541.
- Guitart X, Thompson MA, Mirante CK. Regulation of cyclic AMP response element-binding protein (CREB) phosphorylation by acute and chronic morphine in the rat locus coeruleus J. J Neurochem, 1992, 58:1168-1171.
- Higashida H, Hoshi N, Knijink R, et al. Endomorphins inhibit high-threshold Ca²⁺ channel currents in rodent NG108-15 Cells overexpressing mu-opioid receptors J. J Physiol Lond, 1998, 507:71-75.
- Piros ET, Prather PL, Loh HH, et al. Ca²⁺ channel and adenylyl cyclase modulation by cloned mu-opioid receptors in GH3 cells J. Mol Pharmacol, 1995, 47 (5):1041-1049.