

[综述]

阿片受体及阿片肽研究进展*

晏庭林¹ 李琳¹ 刘新社^{2**}¹(陕西省西安市公安局刑侦局技术处,西安,710016)²(西安交通大学医学院法医系,西安,710061)

阿片受体属 G 蛋白偶联受体,该类受体具有相同的基本结构:一个细胞外氨基端区域,7 个跨膜域以及一个细胞内羧基端尾区。其配体是阿片肽物质。阿片受体在人体内广泛存在,有着复杂的生物学效应,除了既往研究比较多的镇痛、耐受、成瘾机制以及对神经系统的影响和呼吸抑制的效应外,其对心血管循环系统、免疫系统等也有着很重要的影响。阿片受体有许多亚型,最常见的三种经典阿片受体为 μ 、 δ 、 κ 受体,20 世纪 90 年代,发现了孤啡肽(orphanin-FQ,OFQ)受体,它们各自有其特异的内源性配体,发挥不同的生物效应。

1 μ 阿片受体1.1 μ 型阿片的发现

μ 型受体主要分为 μ_1 型和 μ_2 型受体, μ 型受体是吗啡等阿片类药物镇痛与成瘾的分子学结构基础,1997 年发现其内源性配体为内啡肽^[1-2](endomorphin,4 肽),具有显著的镇痛和呼吸抑制作用,并能使心率减慢,它是目前所知的对 μ 型受体亲和力和选择性最高的生物活性肽^[3]。Chen 等^[4]首先从大鼠脑 cDNA 文库克隆了 μ 阿片受体,该受体由 398 个氨基酸残基组成。人的 μ 阿片受体也已成功克隆,含有 400 个氨基酸残基,与大鼠的 μ 受体有 95% 的同源性。杂交研究显示,人的 μ 受体 DNA 位于 6 号染色体的 q^{24-25} 和 3 号染色体的 $q^{26[5]}$ 。在 μ 受体中有 5 个潜在的 N-糖基化位点(而 δ 和 κ 受体中只有 2 个),这意味着 μ 受体具有不同于 δ 和 κ 受体的表观分子量,并且在糖基化过程中具有组织特异性。在中脑和纹状体中观察到高水平的 μ 受体 mRNA 的表达,而脑皮质则表达量很低。原位杂交也显示 μ 受体 mRNA 呈非均一

分布,在基底神经节中的高水平表达暗示了该受体在运动控制中的作用。在丘脑中观察到了高水平的 μ 受体 mRNA,这很可能是 μ 型受体激动剂调节脑中疼痛传导的分子结构基础。最近研究发现一些新型的 μ 受体。在吗啡 6 位有取代基的吗啡类似物,如 6- β -葡萄糖醛酸化吗啡、海洛因、6-乙酰吗啡等,都是新型 μ 阿片受体的激动剂,但吗啡本身却不能和这些新型的 μ 受体发挥作用。将 6- β -葡萄糖醛酸化吗啡、海洛因用于 μ 受体基因敲除的小鼠,仍可产生抗伤害性反应,但吗啡却无效。说明 6- β -葡萄糖醛酸化吗啡、海洛因是通过选择表达 μ 受体基因产物发挥抗伤害作用的。此外,RT-PCR 技术也探测到,在 μ 受体基因敲除的小鼠中,仍有外显子 2 和外显子 3 的表达产物。这些都证实了新型 μ 受体的存在。

1.2 μ 阿片受体与阿片成瘾

阿片类药物以具有明显的欣快感及严重的成瘾性而著称,因而形成重大的医学及社会问题。阿片肽研究的发展,也为探求阿片耐受及阿片成瘾机制开辟了重要的道路。有人认为阿片耐受及成瘾的产生,可能是外源性阿片类药物的反复使用,抑制或影响了内源性阿片样肽系统的功能,以至在停用药物时,引起机体生理功能的紊乱。近年来的体外基因敲除试验证明 μ 型阿片受体是吗啡等阿片类药物镇痛与成瘾的基础^[6-9]。

1.3 μ 阿片受体与镇痛作用

吗啡是分离出来的第一个阿片类物质,在体外优先选择 μ 受体,在体内, μ 受体也是吗啡作用的主要靶受体,介导镇痛等多种生理作用。用高选择性的 μ 受体激动剂 ³H-DAGO [Tyr-D-Gly-MepheNH(CH₂)₂OH] 进行放射配体测定,观察大鼠吗啡成瘾后 μ 受体数量的变化,同时用 RT-PCR 方法观察 μ 受体的基因表达情况,揭示成瘾大鼠的下丘脑、额叶皮质、海马和纹状体内的 μ 受体表现了不同程度的下调, μ 受体的基因表达也有不同程度的下降^[10]。阿片受体的下调主要有两种机制,即受体

*教育部留学回国启动基金(08 回国基金 01);陕西省自然科学基金(SJ08C226)

** 通讯作者;E-mail:lxins@mail.xjtu.edu.cn

Tel:029-82655475

的表达下降和受体的内吞^[11]。受体的下调可能是机体对长期应用吗啡的一种适应性调节,但这种下调将导致内源性阿片肽系统的功能发生紊乱。所以,在停用吗啡或应用拮抗剂以后,大鼠表现出一系列的戒断症状。而受体的下调与基因表达的下降有关。

1.4 μ 阿片受体与循环休克

μ 阿片受体的内源性配体为内啡肽、内阿片肽及其受体,在循环休克的发生发展中起重要的介导作用^[12]。 μ 型受体主要介导镇痛、淡漠、欣快、瞳孔缩小、心率减慢、呼吸抑制、肠蠕动抑制、僵住症和成瘾性等,吗啡为其经典的激动剂,纳洛酮为其拮抗剂。阿片受体介导阿片肽的作用主要是通过 G 蛋白偶联的腺苷酸环化酶 cAMP 系统来实现。其基本过程是阿片肽与阿片受体结合,引起受体构象变化,细胞膜类脂甲基化,膜流动性增加,受体在膜上移动,与抑制性鸟苷酸结合蛋白结合并使之活化。抑制性鸟苷酸结合蛋白与胞浆中的 GTP 结合后本身发生构象变化,继而与腺苷酸环化酶结合并使之失活,胞浆内 ATP 不能转化为 cAMP, cAMP 生成减少,从而使神经递质释放减少^[13-14],产生抑制性效应。

2 δ 阿片受体

2.1 δ 阿片受体的发现

1992 年, Kiffer 和 Evens 分别应用放射性配体结合筛选分析方法,从 NG108215 细胞株中克隆了小鼠脑的 δ 阿片受体,其由 372 个氨基酸组成,相对分子量约为 40KD,在氨基端有两个糖基化位点。1993 年, Eukuda 等从大鼠脑中克隆的 δ 阿片受体也由 372 个氨基酸组成,与小鼠 δ 受体有 97% 的同源性。1994 年, Knapp 等^[15] 克隆出的人的 δ 阿片受体,同样由 372 个氨基酸组成,与小鼠和大鼠的 δ 受体有 93% 的同源性。人的 δ 受体 mRNA 主要分布于皮质、嗅球、海马、基底神经节、杏仁核和下丘脑。但不管克隆出的 δ 阿片受体来源于何种种属,它们对 δ 阿片受体激动剂和拮抗剂都表现出很高的亲和力^[16]。克隆的 δ 受体与天然的 δ 受体具有相同的特征,对甲啡肽和亮啡肽的亲和力大于强啡肽,与 δ 型选择性配体的亲和力很高,对纳洛酮的亲和力很低,能够介导埃托啡和 DPDPE (Tyr - D - Phe - Gly - D - Phe) 对腺苷酸环化酶的抑制作用,并且这种抑制可以被纳洛酮阻断^[17]。 δ 受体的内源性配体是脑啡肽,有不太明显的镇痛作用,参与了缺血预适应的心脏保护作用。体内药理实验证明, δ 阿片

受体有两种亚型^[18] $\delta 1$ 和 $\delta 2$ 。啮齿类动物实验表明, $\delta 1$ 和 $\delta 2$ 受体有高度选择性的激动剂,它们的作用可以被各自的拮抗剂抑制。

2.2 δ 阿片受体与缺血预处理心肌保护作用的关系

Schultz 等最先发现阿片受体与鼠心缺血预处理(IPC)有关。他们的研究表明^[19], $\delta 1$ 阿片受体通过激活 KATP 通道介导了离体鼠心的缺血预处理的心肌保护作用, δ 阿片受体也介导了啡啡的心肌保护作用。阿片受体偶联 G 蛋白与各种离子通道起交互作用。蛋白激酶 C(PKC)通常以无活性形式存在于胞浆,在与阿片受体结合后,通过 G 蛋白活化磷脂酶 C(PLC),使膜上的肌醇磷脂转换,水解磷脂酰肌醇二磷酸(PIP2),产生三磷酸肌醇(IP3)和二脂酰甘油(DG),IP3 通过受体作用于细胞内钙池(如内质网、线粒体),使其中钙离子动员出来,同时,对细胞膜钙离子泵功能也有调节作用,导致细胞内的生化变化。二脂酰甘油则能增强 PKC 对钙离子的亲和力。阿片受体介导的 IPC 心肌保护作用,可能就与阿片受体激活 PKC 进而激活 KATP 通道有关^[20]。

3 κ 阿片受体

3.1 κ 阿片受体的发现

κ 受体的克隆是在生长抑制素受体亚型杂交筛选过程中偶然发现的^[21]。小鼠的 κ 受体由 380 个氨基酸残基组成,与小鼠的 δ 受体有 61% 的同源性,同源区包括第 2、3、7 跨膜区和第二胞内环区,但所有的胞内区和羧基端同源性很低。 κ 受体氨基端胞外区同 δ 受体一样有 2 个 N-糖基化位点。在第一和第二胞外环区各含有一个彼此间能形成二硫键的半胱氨酸(Cys)。在胞内环区和羧基端存在一些磷酸化位点。Minami 等^[22] 克隆了大鼠的 κ 受体,与小鼠的 κ 受体有 98% 的同源性,他们通过 Northern 印迹在大鼠脑部检测到大约 5.8kb 的 κ 受体 mRNA。而在心、脾、肺、肝、肾及骨骼肌中未发现 κ 受体 mRNA 的存在。Xie 等^[23] 克隆了豚鼠的 κ 受体,与小鼠和大鼠的 κ 受体有 89% 的同源性,氨基酸的差异主要出现在氨基端,而羧基端很少。克隆的 κ 受体与强啡肽及 κ 型选择性配体如 U69593、U50488 有很高的亲和力,而与脑啡肽的亲和力很低,这与天然受体相同。克隆的 κ 受体同 δ 受体一样,也介导 cAMP 的生成抑制作用,并且介导 Ca^{2+} 通道活性的抑制。人的 κ 受体含有 380 个氨基酸残基,与大鼠 κ 受体有 91% 的同源性,与人 δ 受体有

58% 的同源性, 与人的 μ 受体有 61% 的同源性。Northern 印迹表明, 人脑和胎盘均有两种转录产物, 即 6kb 和 7kb 的 κ 受体 mRNA。基因组分析表明, 在第一跨膜区和第一胞内环区之间有一个大的 (79 kb) 内含子, 在第四跨膜区之后有一个 3.2kb 的内含子^[24]。 κ 受体有一个带负电荷的第二胞外环区。从序列分析看, 这个区域可能特异性与前强啡肽衍生肽中的双碱基残基相互作用, 导致阿片肽与 κ 受体选择性结合。 κ 受体的内源性配体是强啡肽, 具有镇痛、致焦虑效应, 呼吸抑制作用弱。

3.2 心脏 κ 阿片受体在慢性缺氧时对 β -肾上腺素受体信号的调节作用

阿片肽可通过刺激阿片受体对 β -肾上腺素受体起负性调节作用。该作用是通过 κ 阿片受体激动 G_i 蛋白进而抑制介导 β -肾上腺素受体信号的 G_s 蛋白而实现的^[25]。实验研究结果证明, 在慢性缺氧后, 心肌对 β -肾上腺素受体的反应性下调, 在慢性缺氧时, 心肌对 κ 阿片受体的反应性也有下调^[26], 提示 κ 阿片受体对 β -肾上腺素受体的负性调节作用可能有所改变。在生理状态下, κ 阿片受体可抑制 β -肾上腺素受体对心脏的正性作用, 而在缺氧时这一作用几乎消失, 其重要的意义就在于避免心脏收缩功能的进一步降低。同时也表明, κ 阿片受体对 β -肾上腺素受体和心脏功能的调节作用具有弹性, 当 β -肾上腺素受体的信号或心脏功能增强时, κ 阿片受体的负性调节作用也增强, 而当 β -肾上腺素受体的信号或心脏功能减弱时, κ 阿片受体的负性调节作用也减弱。在正常搏动心脏中, 基础水平的强啡肽或强啡肽类似物可以减弱 β -肾上腺素受体对心脏的正性作用。但在缺氧导致心脏功能下降时, β -肾上腺素受体敏感性已经下降, 如果 κ 阿片受体进一步减弱 β -肾上腺素受体的作用, 心肌的收缩功能就会更加减弱, 这对心功能的维持是很不利的。

3.3 κ 阿片受体与脊髓损伤

强啡肽 (dynorphine, Dyn) 是内源性 κ 阿片受体配基, Dyn 在脊髓损伤 (spinal cord injury, SCI) 及其继发损伤中起重要作用。胡文辉等观测选择性 κ 阿片受体拮抗剂 nor-BNI 对腹侧脊髓 NMDA-NOS 通路的影响, 为 Dyn 致脊髓损伤的 κ 阿片受体机制提供了新的实验证据^[27]。脊髓损伤后, κ 阿片受体结合力增高, 选择性 κ 阿片受体拮抗剂能改善 SCI 后的功能恢复; 有阿片活性的 DynA (1-17) 和 (1-13) 引起的致瘫作用明显强于无阿片活

性的 DynA (2-17)、(2-13)、(3-13)。选择性 κ 阿片受体拮抗剂 nor-BNI、Nalmefene 和 MR2266 能对抗 DynA (1-17) 或 (1-13), 而不能对抗 DynA (2-17) 所引起的致瘫作用, 表明 κ 阿片受体在 Dyn 致 SCI 中起一定作用。理论上讲, Dyn 是内源性多肽物质, 应该有其完整的 Dyn 受体, 而 Dyn 结构本身即有 κ 活性区和非 κ 活性区。但 Dyn 受体是同时具有 κ 阿片受体和 NMDA 受体活性, 还是仅为 κ 阿片受体活性、通过变构调节或其他途径影响 NMDA 受体, 尚需直接有力的证据。

4 孤啡肽受体

1994 年 Bunzow^[28] 和 Fukuda^[29] 等发现了一种新型阿片类受体, 属 G 蛋白耦联受体, 但与其与众多阿片受体特异性配体亲和力很低, 不能结合非选择性阿片受体拮抗剂纳洛酮, 因此称之为阿片受体样受体。1995 年 Meunier^[30] 和 Reinscheid^[31] 分别从大鼠和猪脑组织中发现了该受体内源性配体, 分别称为痛敏素 (nociceptin) 和孤啡肽。孤啡肽分子前体 (PPOFQ) 是一个大分子多肽, 含 176 个氨基酸, 人类孤啡肽位于前体第 130-146 位。孤啡肽主要分布在中枢神经系统, 尤其是与痛觉密切相关的区域。采用原位杂交及免疫组化等技术研究表明, 孤啡肽在中枢神经系统分布广泛, 以下丘脑和边缘系统含量最为丰富。孤啡肽免疫阳性反应主要见于胃肠道的纵行肌、环形肌及肠肌神经丛、脾、血管壁、卵巢和白细胞。

4.1 参与痛觉传导与调制

脊髓背角表层、中脑导水管周围灰质 (periaqueductal gray, PAG) 及下丘脑区域是痛觉信号传递与调制的重要部位, 孤啡肽和受体在这些部位的存在, 提示孤啡肽在痛觉传入通路中起一定作用^[32]。

4.2 对运动与行为的影响

孤啡肽可使小鼠自立活动与探究行为增强, 而对大鼠的研究^[33] 也发现, 孤啡肽可以促进大鼠运动 (包括水平和垂直运动), 同时增加探究行为; 大剂量注射孤啡肽可使大鼠运动减少, 平衡与控制功能失调, 肌力减退, 咀嚼动作明显增加。

4.3 对免疫功能的影响

在人类免疫系统, ORLmRNA 在 T、B 淋巴细胞及单核细胞系均有表达, 孤啡肽免疫阳性反应见于脾脏和白细胞^[34]。有研究表明^[35], 脑室内注射孤啡肽对未经创伤应激处理的正常大鼠 NK 细胞活性

无明显影响,而较大剂量则对正常大鼠 NK 细胞活性产生明显抑制效应。胍啡肽可改善机体免疫功能低下,说明其对免疫抑制起一定作用。该研究同时还证实,胍啡肽对免疫功能的调节是通过胍啡肽受体而实现的。

4.4 对学习和记忆的影响

胍啡肽广泛分布于参与记忆形成的海马、杏仁核等。大剂量的胍啡肽可抑制海马神经元的突触后电位以及突触的可塑性如长时程增强,表明胍啡肽可通过抑制海马的突触传递而影响学习记忆^[35]。还有研究表明^[34],胍啡肽对学习及记忆调节具有双向作用,极低剂量胍啡肽改善小鼠学习与记忆功能,高剂量具有损害作用。

4.5 对消化系统的影响

胍啡肽在下丘脑含量丰富,而下丘脑存在饱食中枢和摄食中枢,因此胍啡肽对消化系统有一定影响。有实验证明,胍啡肽具有促进食欲作用的特殊效应,微量注入下丘脑腹侧正中核或伏隔核 (nucleus accumbens, NAc) 引起食欲增加^[36]。有研究表明胍啡肽/ORL 系统与大鼠摄食有关而且胍啡肽具有促进大鼠食欲行为的作用^[37]。实验表明胍啡肽中枢给药引起嗜油老鼠进食增加^[38],另外胍啡肽能促进

大肠平滑肌收缩及肠内容物转运。

4.6 对心血管系统的影响

胍啡肽通过中枢及外周途径降低动脉血压。胍啡肽的中枢作用可能是通过抑制延髓吻端外侧核 (RVLM) 与心血管活动有关中枢而抑制支配心脏的交感神经,激活副交感神经实现的^[34]。其外周作用可能是通过提高一氧化氮合成酶活性,从而促进血管内皮舒张因子/一氧化氮的产生增加进而调节局部器官血流。胍啡肽的心血管作用可能与其对交感、副交感神经和下丘脑-垂体激素调节有关^[35]。

4.7 抑制神经源性炎症

在离体豚鼠的肾盂,胍啡肽节前作用于速激肽能神经(纳洛酮不敏感),从而浓度依赖地抑制电刺激引起的感觉神经末梢释放速激肽^[39]。胍啡肽同样能非纳洛酮敏感地抑制副交感神经支配的豚鼠气管的乙酰胆碱的释放^[40],故可以抑制胆碱能神经反射性支气管收缩和粘液分泌。胍啡肽还能抑制神经源性炎症引起的血浆外渗,但不能影响非神经源性炎症。因此,胍啡肽抑制这些神经末梢递质的释放,从而可减轻神经源性炎症,而且 P 物质和 CGRP 与痛觉有关,故胍啡肽在中枢神经系统中也可能由于相似的作用而对痛觉产生一定的影响。

5 参考文献

- [1] Zadina JE, Hackler L, Ge LJ, et al. A potent and selective endogenous agonist for the mu - opiate receptor[J]. *Nature*, 1997, 386(6624): 499 - 501
- [2] 韩济生, 万有. “内啡肽”的发现是阿片肽研究的一次突破[J]. *生理科学进展*, 1997, 28(3): 237
- [3] Dun NJ, Dun SL, Hwang LL. Nociceptin - like immunore - activity in autonomic nuclei of the rat spinal cord[J]. *Neurosci Lett*, 1997, 234(23): 95 - 98
- [4] Chen Y, Mestek A, Liu J, et al. Molecular cloning and functional expression of a μ - opioid receptor from rat brain[J]. *Mol Pharmacol*, 1993, 44: 8
- [5] 刘威, 段海清. 阿片受体的研究进展[J]. *生物技术通讯*, 2003, 14(3): 231 - 234
- [6] Kieffer BL, Gaveriaux RC. Exploring the opioid system by gene knockout. [J]. *Prog Neurobiol*, 2002, 66: 285 - 306
- [7] Parnot C, Miserey LS, Bardin S, et al. Lessons from constitutively active mutants of G protein - coupled receptors[J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2002, 13(8): 336 - 343
- [8] Kieffer BL. Opioids: first lessons from knockout mice[J]. *TIPS*, 1999, 20: 19 - 26
- [9] Fuchs PN, Roza C, Sora I, et al. Characterization of mechanical withdrawal responses and effects of opioid agonists in normal and opioid receptor knockout mice[J]. *Brain Res*, 1999, 821: 480 - 486
- [10] 孙雪峰, 王新华, 傅强, 等. 吗啡成瘾大鼠四个脑区 μ 阿片受体的变化[J]. *第二军医大学学报*, 2002, 23(2): 150 - 152
- [11] 纪家涛, 王新华, 由振东, 等. 吗啡成瘾大鼠模型的建立[J]. *第二军医大学学报*, 1997, 18(1): 81 - 82
- [12] 洪新如. 下丘脑室旁核 β - 内啡肽在大鼠烫伤休克中的作用及其受体机制的研究[J]. *生理科学进展*, 1993, 24(3): 242 - 244
- [13] Costa EM, Hoffman BB, Loew GH. Assessment of delta - opioid receptor activation by a series of peptides in cultured cells[J]. *Int J Pept Protein Res*, 1992, 39(3): 245 - 249
- [14] Nijssen PC, Sexton T, Chitders SR. Opioid - inhibited adenylyl cyclase in rat brain membranes: lack of correlation with high - affinity opioid receptor binding sites[J]. *J Neurochem*, 1992, 59(6): 2251 - 2262

- [15] Knapp RJ, Malatynska E, Fang L, et al. Identification of a human delta opioid receptor: cloning and expression[J]. *Life Sci*, 1994, 54(25): 463-469
- [16] 谢燕, 余争平. δ 阿片受体分子药理学[J]. *生命的化学*, 2001, 21(1): 24-27
- [17] 刘威, 段海清, 张兆山. 阿片受体的研究进展[J]. *生物技术通讯*, 2003, 14(3): 231-234
- [18] 孙国勤, 徐惠芳. 阿片受体亚型研究进展[J]. *生命的化学*, 2000, 20(3): 106-109
- [19] Schultz JE, Hsu AK, Gross GJ. Ischemic preconditioning in the intact rat heart is mediated by delta - but not mu - or kappa - opioid receptors [J]. *Circulation*, 1998, 97(13): 1282 - 1289
- [20] 符韶鹏, 姜义忠, 张文杰. 缺血预处理的心肌保护作用与阿片受体的关系[J]. *吉林大学学报(医学版)*, 2003, 9(4): 465-467
- [21] 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 USA*, 1993, 90(14): 6736-6740
- [22] Minami M, Toya T, Katao Y, et al. Cloning and expression of a cDNA for the rat κ opioid receptor [J]. *FEBS Lett*, 1993, 295: 629
- [23] Xie GX, Meng F, Mansour A, et al. Primary structure and functional expression of a guinea pig κ opioid (dynorphin) receptor [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1994, 91: 3779-3783
- [24] Varga EV, Li X, Stropova D, et al. The third extracellular loop of the human delta - opioid receptor determines the selectivity of delta - opioid agonists [J]. *Mol Pharmacol*, 1996, 50(6): 1619-1624
- [25] Yu XC, Li HY, Wang HX, et al. U50, 488H inhibits effects of norepinephrine in rat cardiomyocytes cross talk between κ opioid and β adrenergic receptors [J]. *Mol Cell Cardiol*, 1998, 30(2): 405-408
- [26] Pei JM, Wang YM, Zhu YL, et al. Signaling pathway mediated by κ opioid receptor is impaired in cardiac hypertrophy[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2001, 22(10): 887-891
- [27] 胡文辉, 刘娜, 李芳, 等. 强啡肽致脊髓损伤 κ 阿片受体机制的新证据[J]. *中国创伤杂志*, 2000, 16(5): 286-288
- [28] Bunzow JR, Saez C, Mortrud M, et al. Molecular cloning and tissue distribution of a putative member of the rat opioid receptor gene family that is not a mu, delta or kappa opioid receptor type[J]. *FEBS Lett*, 1994, 347(23): 28-48
- [29] Fukuda K, Kato S, Mori K, et al. cDNA cloning and regional distribution of a novel member of the opioid receptor family[J]. *FEBS Lett*, 1994, 343(1): 42-46
- [30] Meunier JC, Mollereau C, Toll L, et al. Isolation and structure of the endogenous agonist of opioid receptor - like ORL1 receptor[J]. *Nature*, 1995, 377(6549): 532-535
- [31] Reinscheid RK, Nothacker HP, Bourson A, et al. Orphanin FQ: a neuropeptide that activates an opioid like G protein - coupled receptor[J]. *Science*, 1995, 270(5237): 792-794
- [32] Nothacker HP, Reinscheid RK, Mansour A, et al. Primary structure and tissue distribution of the orphanin FQ precursor[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1996, 93(16): 8677-8682
- [33] 王彦青, 朱崇斌, 曹小定, 等. 孤啡肽(OFQ)的分布、特性及其可能作用[J]. *生命科学*, 1999, 11(1): 6-8
- [34] 薛彩萍. 孤啡肽的研究及进展[J]. *国外医学生理病理科学与临床分册*, 2003, 23(2): 158-161
- [35] 唐勇, 郝亮, 罗群英, 等. 孤啡肽的生物学功能研究进展[J]. *四川生理科学杂志*, 2000, 22(2): 13-15
- [36] Giuliani S, Maggi CA. Inhibition of tachykinin release from peripheral endings of sensory nerves by nociceptin, a novel opioid peptide[J]. *Br J Pharmacol*, 1996, 118(7): 1567-1569
- [37] Jenck F, Moreau JL, Martin JR, et al. Orphanin FQ acts as an anxiolytic to attenuate behavioral responses to stress[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1997, 94(26): 14854-14858
- [38] Polidori C, Caro G, Massi M. The hyperphagic effect of nociceptin/ orphanin FQ in rats[J]. *Peptides*, 2000, 21(7): 1051-1062
- [39] Olszewski PK, Grace MK, Sanders JB, et al. Effect of nociceptin/orphanin FQ on food intake in rats that differ in diet preference[J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2002, 73(3): 529-535
- [40] Wang XM, Zhang KM, Mokha SS. Nociceptin(orphanin FQ), an endogenous ligand for the QRL1 (opioid - receptor - like) receptor, modulates responses of trigeminal neurons evoked by excitatory amino acids and somatosensory stimuli [J]. *J Neurophysiol*, 1996, 76: 3568-3572

收稿日期:2009-09-01

修回日期:2009-09-25