

κ-阿片受体在应激反应中的研究进展

陈大艳 陈炳利 吴碧华

637000 南充, 川北医学院附属医院神经内科(陈大艳), 老年科(陈炳利、吴碧华)

通信作者: 吴碧华, Email: bhua100@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2020.08.013

【摘要】 应激是机体对挑战的反应, 可对机体产生重大影响, 但抗焦虑抑郁和稳定心境类药物选择面窄且存在不良反应多、起效慢等诸多问题; 阿片受体对于情绪的调节作用成为近年的研究热点, 既往国内外的研究均主要集中于 δ-阿片受体, 而近年来 κ-阿片受体情绪调节作用得到重视; 现对 κ-阿片受体与应激相关的分子途径及其相互作用进行综述, 以期为下一步的研究提供支持。

【关键词】 κ-阿片受体; 情绪障碍; 应激反应; 综述

Research progress of kappa opioid receptor in stress response Chen Dayan, Chen Bingli, Wu Bihua
Neurology Department, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, China (Chen DY);
Geriatric Department, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, China (Chen BL,
Wu BH)

Corresponding author: Wu Bihua, Email: bhua100@163.com

【Abstract】 Stress is the body's response to challenges and has a significant impact on the body. However the choice of anti-anxiety, depression and mood stabilizers is narrow, and there are many problems such as side effects and slow onset. The emotional regulation of opioid receptors has become a hot topic in recent years. Previous studies at home and abroad mainly focus on δ-opioid receptors, while κ-opioid receptors' emotional regulation has been paid more attention in recent years. In this paper, the molecular pathways of stress related to κ-opioid receptors and the interactions between different brain regions are reviewed in order to provide support for further research.

【Key words】 κ opioid receptor; Mood disorders; Stress response; Review

应激反应是指机体对内外部挑战(压力源)作出的反应, 机体感受到威胁时会做出包括行为、自主功能以内分泌的改变以提高生存性; 短暂而轻微的适应性应激可能对心理和身体健康产生保护作用, 但强烈而持久的应激产生的痛苦体验和消极感受将产生相反影响^[1], 长期高情绪反应和负面影响将增大情绪障碍的风险^[2]; 应激、焦虑以及抑郁三者密切相关, 大多数焦虑或抑郁的患者曾经都经历过心理应激事件, 因此应激被看作是焦虑、抑郁等情感障碍产生的原因或遗传基础上的诱因。

全球情绪问题日趋严重, 研究表明西方国家终身抑郁症罹患率达 16.9%^[3], 焦虑障碍的终身发病率在 2%~13%^[4]; 由黄悦勤^[5]教授牵头的全国研究团队联合全国 31 家单位对我国精神障碍相关疾病流行病学调查发现焦虑障碍及心境障碍两方面患病率最高, 达 4.98% 和 4.06%, 与既往研究相比呈上升趋势, 可见情绪障碍已经很大程度影响人们的生

活。而当前调节情绪类药物选择面窄且有不良反应多、起效慢等诸多问题, 急于寻找解决问题的方法。阿片受体激活后主要产生镇痛作用, 而近年来阿片受体对情绪的调节作用成为研究热点; 有研究观察到激活 μ-阿片受体(mu opioid receptor, MOR)、δ-阿片受体(delta opioid receptor, DOR) 可对情绪产生正向积极的影响, 但是激活 κ-阿片受体(kappa opioid receptor, KOR) 则会使个体产生焦躁不安及抑郁的情感体验^[6-7]。随着近年来情绪障碍的严重化, KOR 在稳定情绪方面的作用得到广大研究者的重视, KOR 参与情绪调节的分子途径错综复杂, 现将针对 KOR 情绪调节相关介质及分子途径方面进行阐述。

一、与应激相关的主要化学通路和相关介质

多种物质和通路在应激中发挥作用, 其中下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴(hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA 轴)、蓝斑-去甲肾上腺素交感神经系统

(locus coeruleus-norepinephrine, LC/NE) 等通路^[8]的激活产生重要作用。作用介质包括促肾上腺皮质激素释放因子(corticotrophin releasing factor, CRF)、儿茶酚胺、血清素(5-羟色胺)和精氨酸加压素(arginine vasopressin, AVP)等相关物质。HPA轴的激活最终导致糖皮质激素(glucocorticoid, GC)的释放,参与机体稳态的调节并对应激作出反应;应激引起交感神经兴奋导致大量肾上腺素(epinephrine, E)和去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)在边缘系统快速释放^[9],产生心血管反应。LC/NE系统的CRH/AVP神经元存在功能链接,即CRH和NE可相互刺激、相互激活;此外,血清素和乙酰胆碱等神经递质也可激活HPA轴和LC/NE神经元做出应激反应,而包括GC、 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)、促肾上腺皮质激素(adrenocorticotrophic-hormone, ACTH)以及多种阿片肽在内的多种物质可产生抑制CRH和LC/NE神经元的作用。应激后多分子途径及多种介质共同作用使全身多系统发生改变。

二、内源性阿片受体系统

人体存在多种分布于中枢神经系统和外周组织的阿片受体,均属于G蛋白偶联受体(G protein-coupled receptor, GPCR)家族的视紫红质亚家族,主要包括MOR、DOR、KOR三种类型,分别由Oprm1、Oprd1、Oprk1基因控制编码,上述三类受体具有超过60%氨基酸一致的高度同源性^[10]。后期又发现了伤害感受肽或孤啡肽FQ受体(Nop receptor, NOPR)。研究表明功能性阿片受体不仅分布于中枢及外周神经,在外周组织、免疫细胞、神经内分泌细胞以及外周感觉神经末梢中也有发现^[11]。阿片受体与阿片肽结合后产生作用,目前已知的内源性阿片肽包括内啡肽(endorphin, END)、脑啡肽(ENK)和强啡肽(dynorphins, Dyn)三种,它们与多种阿片受体结合表现出不同的亲和力,其中ENK对DOR有极高的亲和性,END对MOR及DOR表现出大致相同的亲和能力,而Dyn能优先特异性的结合KOR,激活KOR产生相关后续化学反应。

1. 强啡肽(Dyn)/KOR: KOR为阿片受体家族中的一员,主要集中分布在屏状核、大脑皮层、下丘脑、梨状核、伏隔核、尾状壳核、黑质以及脊髓背角中,激活KOR可使G蛋白分解成 G_{α} 和 $G_{\beta\gamma}$ 亚基,从而对腺苷酸环化酶、 K^+/Ca^{2+} 通道活性、磷脂酶C、p42/44丝裂原活化蛋白(MAP)激酶通路产生影响。Dyn是KOR强有力的配体,由6种不同多肽类前体前强啡肽(PDyn)构成。目前证据表明,KOR能够在

多种神经精神系统中发挥着重要作用,如抑郁症、癫痫、阿尔茨海默病、物质和酒精滥用、创伤后应激障碍及精神分裂症等^[12]。此外,KOR不仅可以产生强镇痛作用,对缓解烦躁和厌恶情绪、镇静、利尿、止痒、降低体温等作用也不容小觑^[13]。

2. Dyn/KOR在应激和情绪反应中的作用:有研究得出,中枢神经系统KOR激活在急性应激状态下通过镇痛增加身体能力,通过厌恶情绪逃避威胁,但长期慢性或不可控应激的KOR信号可致持续抑郁行为^[14];当KOR拮抗剂或Dyn/KOR敲除时,强迫游泳模型中小鼠的不动时间增加趋势会被阻断^[15],提示Dyn/KOR通过介导应激引起抑郁行为。类似的相关动物实验表明 κ 阿片受体激动剂会加重焦虑行为,而给予 κ 阿片受体拮抗剂或PDyn敲除后大鼠在高架十字迷宫、旷场实验和恐惧实验中表现出抗焦虑的作用^[16]。也有研究表明,针对焦虑状态的小鼠予以KOR拮抗剂或PDyn拮抗剂后可减少其焦虑行为^[17]。还有研究表明PDyn mRNA在杏仁核、下丘脑、海马、纹状体和前额叶皮层等与情绪相关脑区中均有高水平表达,而KOR同样于上述区域高表达^[18],由此可以推测Dyn/KOR可介导焦虑抑郁等情绪反应。植物源化合物salvinorin A(Salv A)被证明是KOR的一种高选择性激动剂,有研究发现Salv A急性和慢性给药方式存在抗抑郁和促抑郁双向作用,反应其不同使用方式存在抗焦虑抑郁治疗方面的作用^[19]。有研究证实norBNI、5-胍萘吡啶(GNTI)和哌啶基JDTic等高亲和力、选择性的长效KOR拮抗剂在抗抑郁方面具有重要作用^[20],因其致心律失常作用被禁止用于人体研究,但短效KOR拮抗剂CERC-501(LY-2456302)对情绪障碍治疗评估已经处于临床试验阶段。目前市面上抗焦虑抑郁的药物不良反应较多且可选择面小,当前基于KOR激动及拮抗的作用点功能来实现情绪调节的相关药物研究正处于火热阶段,而Dyn作为KOR强有力的配体也有望作为抗焦虑抑郁药物的新靶点,有待进一步挖掘。

三、与KOR相关的应激反应分子机制

(一)HPA轴

大量研究表明,HPA轴功能失调是众多应激相关的神精病理基础^[21]。HPA轴的核心组成部分包括下丘脑室旁核(mpPVN)的内侧胞旁区、垂体前叶、丘脑以及肾上腺皮质区域,事件发生时mpPVN的神经元被激活,于正中隆起处释放CRF和AVP,进入供应垂体前叶的垂体门静脉系统。CRF和AVP刺激ACTH的合成和分泌,并于垂体前叶释放进入

总循环;进入循环的ACTH规律性地刺激肾上腺皮质向血液中分泌GC,参与全身稳态的调节和应激反应。HPA轴的激活主要依赖于与压力相关的复杂的神经回路^[22]:(1)炎症、出血以及疼痛等生理刺激通过激活脑干孤束核(NTS)和腹外侧髓质(VLM)的直接去甲肾上腺素能和肾上腺素能投射激活PVN区神经元^[23];(2)心理压力依赖于海马体、前额叶皮质和杏仁核等边缘结构等复杂通路信号处理评估后对PVN产生影响^[24]。来自边缘区信号通过GABA和谷氨酸神经元在PVN周围、端纹床核(BNST)和视前区(mPOA)等区域融合直接对PVN进行支配,激活或者抑制HPA轴功能^[25]。GC作为HPA轴的最终效应器通过在基础条件下结合盐皮质激素受体(mineralocorticoid receptors, MR)、在压力下或分泌高峰期时结合糖皮质激素受体(glucocorticoid receptors, GR)发挥作用^[26],MR与GR在大脑中广泛分布,但不同脑区亲和力不同。急性应激时可引起垂体门静脉系统CRF和AVP脉动的振幅和同步性明显增加,导致ACTH和皮质醇分泌发生变化。且根据应激类型不同机体会分泌原始神经元AVP、血管紧张素II多种炎性因子等多种不同物质作用于下丘脑、垂体或肾上腺的HPA轴,增强GC的活性^[27]。GC与GR结合是介导HPA轴功能抑制的主要负反馈机制,其直接作用于PVN和垂体前叶抑制CRH、ACTH的分泌,间接作用则主要通过边缘系统如海马等区域的GR和MR实现^[28],此外边缘系统的GABA神经传递也在HPA轴功能抑制的实现方面起重要作用^[29]。

1. CRF与KOR的相互作用:KOR对HPA轴的作用主要通过CRF相互作用,CRF系统稳态的破坏与抑郁、焦虑和成瘾等和压力相关涉及情绪改变的精神障碍有关^[30-31]。CRF、Dyn以及KOR等共表达于下丘脑和中央杏仁核中^[32],CRF可促进Dyn释放并激活KOR,而通过Dyn基因敲除或KOR拮抗剂可以阻断CRF引起的烦躁不安^[33]。Bruchas^[17]观察到CRF通过与CRF-1受体结合来调节焦虑情绪,但CRF-2受体拮抗剂则不能阻断CRF引起的焦虑行为,这一现象可能是由于CRF-1和CRF-2存在分布差异所导致。KOR与CRF之间作用的具体分子机制尚不明确,有假设认为CRF与Dyn/KOR的相互作用通过蓝斑(LC)的NE神经元而建立^[34],还有待进一步验证。

2. KOR对GABA、谷氨酸神经元的影 响:GABA是中枢神经系统主要的抑制性神经递质,而谷氨

酸是哺乳动物中枢神经系统内重要的兴奋性神经递质。最初研究发现谷氨酸和GABA的释放均受腹侧被盖区(ventral tegmental area, VTA)、杏仁核(amygdaloid nucleus, AMY)和海马(hippocampus, HIP)^[35]等脑区的阿片类药物调控,后期Li等^[36]通过全细胞膜片钳技术研究得出KOR的激活将减少突触前GABA的传递这一结论,由此猜测KOR拮抗剂可通过增强GABA能神经元的抑制性突触后传递来调控焦虑行为。Kang-Park等^[37]通过KOR基因敲除或给予KOR拮抗剂加强CRF对GABA能神经元的抑制作用支持这一猜测,且该现象可以被CRF-R1拮抗剂阻断。同时,Dyn/KOR系统在兴奋性神经递质传递中产生重要影响,有研究通过在伏隔核(nucleus accumbens, NAc)脑区孵育KOR拮抗剂而该区域的谷氨酸释放被抑制。但并非所有脑区的Dyn/KOR激活都产生相似改变,比如Hjelmstad和Fields^[38]的研究得出KOR激活将抑制NAc中GABA的释放,而在腹侧纹状体脑区则对谷氨酸的释放起抑制作用;且在Przybylski等^[39]基于杏仁中央核(central amygdala, CeA)的研究中,KOR激活导致GABA传播受到抑制,但激活BLA中的KOR并未对成年组大鼠的GABA或谷氨酸传递产生影响,反而促进了GABA在青春期大鼠的基底外侧杏仁核(basolateral amygdala, BLA)中的传递。由上述各研究可明确KOR的激活后通过影响神经递质而影响情绪,但在不同脑区激活所产生的作用并不一致,是否可推测这是由于KOR的表达量差异所引起,有待进一步挖掘。

(二)KOR在中脑皮层多巴胺系统(VTA-DA)中的作用

中脑边缘通路与快乐厌恶等情感体验有特殊的关联,因此被称为多巴胺大脑奖励系统(brain reward system, BRS),有假设认为多巴胺神经元起源于细胞内黑质和中脑腹侧被盖区(ventral tegmental area, VTA),通过内侧前脑束(MFB)的黑质纹状体多巴胺能通路到达基底神经节的纹状体,从而组成纹状体的尾状核、壳核等,参与运动和情绪的调控^[40]。急性应激后前额叶皮层(PFC)内GR激活可降低谷氨酸VTA投射神经元的活性,从而减少多巴胺的释放^[41]。但KOR表达阳性的VTA-PFC投射的多巴胺神经元激活后却减少了多巴胺的释放,此现象表明,KOR的激活可对多巴胺神经元产生抑制作用。Leitl等^[42]发现急性损伤引起疼痛会降低NAc核心细胞外多巴胺水平,Schul^[43]得出多巴胺神经元的兴奋与正强化相关,类似的大量研究表明多巴胺与奖赏厌恶情感密

切相关;有研究通过刺激KOR敲除的小鼠的多巴胺神经元后小鼠的焦虑行为减少,而未敲除KOR的小鼠却没有这种现象^[44],推测Dyn/KOR在应激中的作用也与多巴胺神经元活动有关;相关研究表明KOR信号增强不仅会导致急性和慢性外部破坏性条件的厌恶^[45],还会对包括药物戒断等在内的感受性信号有加强作用^[46]。最新研究认为AMY或NAc中KOR阻断将逆转损伤诱导的厌恶感和快感缺乏^[47],KOR在中脑多巴胺神经元中表达可加重厌恶情绪^[48]。研究表明,多巴胺神经元KOR缺失后给予KOR激动剂无法通过激活p38 MAPK途径诱导系统厌恶情感^[49],表明多巴胺神经元的KOR通过细胞内激酶途径与多部位共同作用后形成厌恶情感。多巴胺系统作为奖赏系统中枢,与厌恶情绪密切相关,那么应激前期或中期干预多巴胺及多巴胺协同作用类物质的分泌是否可进一步改善情绪障碍,目前此类研究证据尚且不足。

四、小结

Dyn/KOR系统具有镇痛、镇静、调节情绪以及奖赏等多方面生物学效应,在应激反应中起着举足轻重的作用。KOR激动剂如Salv A采用急、慢性给药方式可产生抗抑郁促抑郁双向作用,猜测KOR的急性大量激活减少了大鼠相关脑区多巴胺的含量,但是并未减少多巴胺再摄取,但长期低剂量KOR激动剂作用则增加了皮层下多巴胺水平,同时,反复低剂量丁丙诺啡作为治疗耐药抑郁症药物研究已经进入临床研究且疗效显著^[50]。针对KOR和MOR激活后产生的不同情绪反应这一现象,复合制剂药物的研究正在开展,如丁丙诺啡(buprenorphine)和samidorphan的等比联合。此外,KOR在相关脑区内通过细胞内激酶途径作用产生厌恶情感,那么是否可在应激前期或中期阻断p38 MAPK途径或其他重要分子作用以稳定情绪还值得进一步挖掘。针对应激反应目前的研究主要集中于HPA轴和Dyn/KOR这一靶点,但其作用分子机制和脑区网关系错综复杂,许多通路和链接关系的研究尚不够成熟,尚待进一步研究证实。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 论文撰写、文献调研与整理为陈大艳,论文修订为陈炳利,论文审校为吴碧华

参 考 文 献

- [1] Putnam FW. The role of abusive states of being in interrogation[J]. J Trauma Dissociation, 2013, 14(2): 147-158. DOI: 10.1080/15299732.2013.724344.
- [2] Swartz JR, Knodt AR, Radtke SR, et al. A neural biomarker of psychological vulnerability to future life stress[J]. Neuron, 2015, 85(3): 505-511. DOI: 10.1016/j.neuron.2014.12.055.
- [3] Kessler RC, Bromet EJ. The epidemiology of depression across cultures[J]. Annu Rev Public Health, 2013, 34: 119-138. DOI: 10.1146/annurev-publhealth-031912-114409.
- [4] Kessler RC, Petukhova M, Sampson NA, et al. Twelve-month and lifetime prevalence and lifetime morbid risk of anxiety and mood disorders in the United States[J]. Int J Methods Psychiatr Res, 2012, 21(3): 169-184. DOI: 10.1002/mpr.1359.
- [5] 黄悦勤. 中国精神卫生调查概况[J]. 心理与健康, 2018, 10: 14-16.
- [6] Taylor GT, Manzella F. Kappa opioids, salvinorin A and major depressive disorder[J]. Curr Neuropharmacol, 2016, 14(2): 165-176. DOI: 10.2174/1570159x13666150727220944.
- [7] Carlezon WA Jr, Béguin C, Knoll AT, et al. Kappa-opioid ligands in the study and treatment of mood disorders[J]. Pharmacol Ther, 2009, 123(3): 334-343. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2009.05.008.
- [8] Carrasco GA, Van de Kar LD. Neuroendocrine pharmacology of stress[J]. Eur J Pharmacol, 2003, 463(1/3): 235-272. DOI: 10.1016/s0014-2999(03)01285-8.
- [9] Szabadi E. Functional neuroanatomy of the central noradrenergic system[J]. J Psychopharmacol, 2013, 27(8): 659-693. DOI: 10.1177/0269881113490326.
- [10] Toll L, Bruchas MR, Calo' G, et al. Nociceptin/Orphanin FQ Receptor Structure, Signaling, Ligands, Functions, and Interactions with Opioid Systems[J]. Pharmacol Rev, 2016, 68(2): 419-457. DOI: 10.1124/pr.114.009209.
- [11] Martins DF, Bobinski F, Mazzardo-Martins L, et al. Ankle joint mobilization decreases hypersensitivity by activation of peripheral opioid receptors in a mouse model of postoperative pain[J]. Pain Med, 2012, 13(8): 1049-1058. DOI: 10.1111/j.1526-4637.2012.01438.x.
- [12] Guerrero M, Urbano M, Kim EK, et al. Design and Synthesis of a Novel and Selective Kappa Opioid Receptor (KOR) Antagonist (BTRX-335140) [J]. J Med Chem, 2019, 62(4): 1761-1780. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.8b01679.
- [13] Cowan A, Kehner GB, Inan S. Targeting Itch with Ligands Selective for κ Opioid Receptors[J]. Handb Exp Pharmacol, 2015, 226: 291-314. DOI: 10.1007/978-3-662-44605-8_16.
- [14] Knoll AT, Carlezon WA Jr. Dynorphin, stress, and depression[J]. Brain Res, 2010, 1314: 56-73. DOI: 10.1016/j.brainres.2009.09.074.
- [15] Carr GV, Bangasser DA, Bethea T, et al. Antidepressant-like effects of kappa-opioid receptor antagonists in Wistar Kyoto rats[J]. Neuropsychopharmacology, 2010, 35(3): 752-63. DOI: 10.1038/npp.2009.183.
- [16] Knoll AT, Meloni EG, Thomas JB, et al. Anxiolytic-like effects of kappa-opioid receptor antagonists in models of unlearned and learned fear in rats[J]. J Pharmacol Exp Ther, 2007, 323(3): 838-845. DOI: 10.1124/jpet.107.127415.
- [17] Bruchas MR, Land BB, Lemos JC, et al. CRF1-R activation of the dynorphin/kappa opioid system in the mouse basolateral amygdala mediates anxiety-like behavior[J]. PLoS One, 2009, 4(12): e8528. DOI: 10.1371/journal.pone.0008528.
- [18] Schwarzer C. 30 years of dynorphins - new insights on their functions in neuro psychiatric diseases[J]. Pharmacol Therap,

- 2009, 123(3): 353-370. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2009.05.006.
- [19] Taylor GT, Manzella F. Kappa Opioids, Salvinorin A and Major Depressive Disorder[J]. *Curr Neuropharmacol*, 2016, 14(2): 165-176. DOI: 10.2174/1570159x13666150727220944.
- [20] Bailey SJ, Husbands SM. Targeting opioid receptor signaling in depression: do we need selective κ opioid receptor antagonists[J]. *Neuronal Signal*, 2018, 2(2): NS20170145. DOI: 10.1042/NS20170145.
- [21] Rincón-Cortés M, Herman JP, Lupien S, et al. Stress: Influence of sex, reproductive status and gender[J]. *Neurobiol Stress*, 2019, 10: 100155. DOI: 10.1016/j.yynstr.2019.100155.
- [22] Godoy LD, Rossignoli MT, Delfino-Pereira P, et al. A Comprehensive Overview on Stress Neurobiology: Basic Concepts and Clinical Implications[J]. *Front Behav Neurosci*, 2018, 12: 127. DOI: 10.3389/fnbeh.2018.00127.
- [23] Ulrich-Lai YM, Herman JP. Neural regulation of endocrine and autonomic stress responses[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2009, 10(6): 397-409. DOI: 10.1038/nrn2647.
- [24] de Kloet ER, de Kloet SF, de Kloet CS, et al. Top-down and bottom-up control of stress-coping[J]. *J Neuroendocrinol*, 2019, 31(3): e12675. DOI: 10.1111/jne.12675.
- [25] Bains JS, Wamsteeker Cusulin JI, Inoue W. Stress-related synaptic plasticity in the hypothalamus[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2015, 16(7): 377-388. DOI: 10.1038/nrn3881.
- [26] De Kloet ER, Vreugdenhil E, Oitzl MS, et al. Brain corticosteroid receptor balance in health and disease[J]. *Endocr Rev*, 1998, 19(3): 269-301. DOI: 10.1210/edrv.19.3.0331.
- [27] Tsigos C, Chrousos GP. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis, neuroendocrine factors and stress[J]. *J Psychosom Res*, 2002, 53(4): 865-871. DOI: 10.1016/s0022-3999(02)00429-4.
- [28] Herman JP, Ostrander MM, Mueller NK, et al. Limbic system mechanisms of stress regulation: hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2005, 29(8): 1201-1213. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2005.08.006.
- [29] Herman JP, McKlveen JM, Ghosal S, et al. Regulation of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenocortical Stress Response[J]. *Compr Physiol*, 2016, 6(2): 603-621. DOI: 10.1002/cphy.c150015.
- [30] Henckens MJ, Deussing JM, Chen A. Region-specific roles of the corticotropin-releasing factor-urocortin system in stress[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2016, 17(10): 636-651. DOI: 10.1038/nrn.2016.94.
- [31] Koob GF, Volkow ND. Neurobiology of addiction: a neurocircuitry analysis[J]. *Lancet Psychiatry*, 2016, 3(8): 760-773. DOI: 10.1016/S2215-0366(16)00104-8.
- [32] Marchant NJ, Densmore VS, Osborne PB. Coexpression of prodynorphin and corticotrophin-releasing hormone in the rat central amygdala: evidence of two distinct endogenous opioid systems in the lateral division[J]. *J Comp Neurol*, 2007, 504(6): 702-715. DOI: 10.1002/cne.21464.
- [33] Zhou Y, Leri F. Neuroscience of opiates for addiction medicine: From stress-responsive systems to behavior[J]. *Prog Brain Res*, 2016, 223: 237-251. DOI: 10.1016/bs.pbr.2015.09.001.
- [34] Al-Hasani R, McCall JG, Foshage AM, et al. Locus coeruleus kappa-opioid receptors modulate reinstatement of cocaine place preference through a noradrenergic mechanism[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2013, 38(12): 2384-2497. DOI: 10.1038/npp.2013.151.
- [35] Terman GW, Drake CT, Simmons ML, et al. Opioid modulation of recurrent excitation in the hippocampal dentate gyrus[J]. *J Neurosci*, 2000, 20(12): 4379-4388. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.20-12-04379.2000.
- [36] Li C, Pleil KE, Stamatakis AM, et al. Presynaptic inhibition of gamma-aminobutyric acid release in the bed nucleus of the stria terminalis by kappa opioid receptor signaling[J]. *Biol Psychiatry*, 2012, 71(8): 725-732. DOI: 10.1016/j.biopsych.2011.11.015.
- [37] Kang-Park M, Kieffer BL, Roberts AJ, et al. Interaction of CRF and kappa opioid systems on GABAergic neurotransmission in the mouse central amygdala[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2015, 355(2): 206-211. DOI: 10.1124/jpet.115.225870.
- [38] Hjelmstad GO, Fields HL. Kappa opioid receptor activation in the nucleus accumbens inhibits glutamate and GABA release through different mechanisms[J]. *J Neurophysiol*, 2003, 89(5): 2389-2395. doi: 10.1152/jn.01115.2002.
- [39] Przybylski KR, Werner DF, Diaz MR. Age-dependent regulation of GABA transmission by kappa opioid receptors in the basolateral amygdala of SpragueDawley rats[J]. *Neuropharmacology*, 2017, 117: 124-133. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2017.01.036.
- [40] Price JL, Drevets WC. Neurocircuitry of Mood Disorders[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2010, 35(1): 192-216. DOI: 10.1038/npp.2009.104.
- [41] Browne CA, Jacobson ML, Lucki I. Novel Targets to Treat Depression: Opioid-Based Therapeutics[J]. *Harv Rev Psychiatry*, 2020, 28(1): 40-59. DOI: 10.1097/HRP.0000000000000242.
- [42] Leilt MD, Onvani S, Bowers MS, et al. Pain-related depression of the mesolimbic dopamine system in rats: expression, blockade by analgesics, and role of endogenous κ -opioids[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2014, 39(3): 614-624. DOI: 10.1038/npp.2013.236.
- [43] Schultz W. Reward prediction error[J]. *Curr Biol*, 2017, 27(10): R369-R371. DOI: 10.1016/j.cub.2017.02.064.
- [44] Van't Veer A, Carlezon WA Jr. Role of kappa-opioid receptors in stress and anxiety-related behavior[J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2013, 229(3): 435-452. DOI: 10.1007/s00213-013-3195-5.
- [45] Wells AM, Ridener E, Bourbonais CA, et al. Effects of Chronic Social Defeat Stress on Sleep and Circadian Rhythms Are Mitigated by Kappa-Opioid Receptor Antagonism[J]. *J Neurosci*, 2017, 37(32): 7656-7668. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0885-17.2017.
- [46] Koob GF. Addiction is a Reward Deficit and Stress Surfeit Disorder[J]. *Front Psychiatry*, 2013, 4: 72. DOI: 10.3389/fpsy.2013.00072.
- [47] Massaly N, Copits BA, Wilson-Poe AR, et al. Pain-Induced Negative Affect Is Mediated via Recruitment of The Nucleus Accumbens Kappa Opioid System[J]. *Neuron*, 2019, 102(3): 564-573.e6. DOI: 10.1016/j.neuron.2019.02.029.
- [48] Liu SS, Pickens S, Burma NE, et al. Kappa Opioid Receptors Drive a Tonic Aversive Component of Chronic Pain[J]. *J Neurosci*, 2019, 39(21): 4162-4178. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0274-19.2019.
- [49] Ehrlich JM, Messinger DI, Knakal CR, et al. Kappa Opioid Receptor-Induced Aversion Requires p38 MAPK Activation in VTA Dopamine Neurons[J]. *J Neurosci*, 2015, 35(37): 12917-12931. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2444-15.2015.
- [50] Browne CA, Lucki I. Targeting opioid dysregulation in depression for the development of novel therapeutics[J]. *Pharmacol Ther*, 2019, 201: 51-76. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2019.04.009.

(收稿日期: 2020-07-07)

(本文编辑: 戚红丹)