

# Research Progress of $\mu$ -Opioid Receptor Agonist

Lang Shu<sup>1</sup>, Qifeng Tian<sup>1</sup>, Kaiyuan Shao<sup>2</sup>, Wenxiang Hu<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup>School of Chemical Engineering & Pharmacy, Wuhan Institute of Technology, Wuhan Hubei

<sup>2</sup>Beijing Excalibur Space Military Academy of Medical Sciences, Beijing

Email: [huwx66@163.com](mailto:huwx66@163.com)

Received: Jan. 28<sup>th</sup>, 2015; accepted: Feb. 6<sup>th</sup>, 2015; published: Feb. 13<sup>th</sup>, 2015

Copyright © 2015 by authors and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## Abstract

In the 1960s, the discovery of new analgesic fentanyl caused the boom of new analgesic study around the world; people began to study pharmacological effects, biological activity and other characters of the new analgesic of morphine and fentanyl, which is similar to morphine on structure. Since the 1970s, the existence of opioid receptors and endogenous opioid peptides has been found in the brain; many scholars have begun to study the structure of opioid receptor actively. There are mainly three types of opioid receptors ( $\mu$ ,  $\delta$ ,  $\kappa$ ), and wherein,  $\mu$  receptor protein is the primary receptor site of morphine, fentanyl and other analgesics. Following the discovery of fentanyl, many other highly active fentanyl analogs have been found, such as Ohmefentanyl (OMF). Recently, many studies have shown that gene knock-out of  $\delta$ -opioid receptor or antagonists can reduce or suppress tolerance and drug dependency—the side effects of  $\mu$ -opioid analgesics for long-term administration.

## Keywords

Opioid Receptor, Analgesics,  $\mu$ -Opioid Receptor Agonist, Endomorphins

# $\mu$ 阿片受体激动剂研究进展

舒浪<sup>1</sup>, 田崎峰<sup>1</sup>, 邵开元<sup>2</sup>, 胡文祥<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup>武汉工程大学化工与制药学院, 湖北 武汉

<sup>2</sup>北京神剑天军医学科学院, 北京

Email: [huwx66@163.com](mailto:huwx66@163.com)

\*通讯作者。

收稿日期：2015年1月28日；录用日期：2015年2月6日；发布日期：2015年2月13日

## 摘要

上世纪60年代，新型镇痛剂芬太尼的发现引起了各国科学家们对新型镇痛药研究的热潮，人们开始研究吗啡及与吗啡结构相似的芬太尼这类新型镇痛剂的药理作用，生物活性等。自从70年代发现脑内存在阿片受体和内源性阿片肽以来，各国学者都开始积极研究阿片受体的结构。阿片受体主要有 $\mu$ 、 $\delta$ 、 $\kappa$ 三种类型，其中， $\mu$ 受体也是吗啡，芬太尼等镇痛药主要作用的受体蛋白位点。继芬太尼的发现之后，人们又发现了许多其他具有高活性的芬太尼类似物，如羟甲芬太尼(OMF)等。近年来，许多研究都表明敲除 $\delta$ -阿片受体或者使用阿片类拮抗剂可以减轻或者抑制 $\mu$ 阿片镇痛药长期服用导致的耐受力和药物依赖性。

## 关键词

阿片受体，镇痛药， $\mu$ 受体激动剂，内啡肽

## 1. 引言

疼痛自古以来一直困扰着人类。而在公元两千年前，人类就开始学会用鸦片来治疗疼痛。17世纪出，就有人从鸦片中分离出止痛的有效成分——吗啡(Morphine)。至今，人类将吗啡用于临床治疗已有200多年的历史。接着，人们试图寻找更高效的止痛药并且在1962年，由Janssen等人[1]成功研制出新型镇痛药——芬太尼(Fentanyl)。芬太尼的发现引起了各国科学家们对新型镇痛药研究的热潮，人们开始研究吗啡及与吗啡结构相似的芬太尼这类新型镇痛剂的药理作用，生物活性等。经过多年的研究发现，人的体内存在阿片受体(Opioid Receptor)，且阿片受体主要有 $\mu$ -阿片受体(MOR)、 $\delta$ -阿片受体(DOR)、 $\kappa$ -阿片受体(KOR)三种类型，吗啡和芬太尼这类镇痛剂都属于 $\mu$ -阿片受体激动剂。我国科学家也对芬太尼及其类似物进行结构改造和优化，并且发现了3-甲基芬太尼和羟甲芬太尼等一系列高活性的 $\mu$ -阿片受体激动剂，并得到国外其他同行的认可。目前，对芬太尼及其衍生物这类 $\mu$ -阿片受体激动剂的研究仍是此领域的研究热点，十分具有临床价值和研究意义。

## 2. 阿片受体

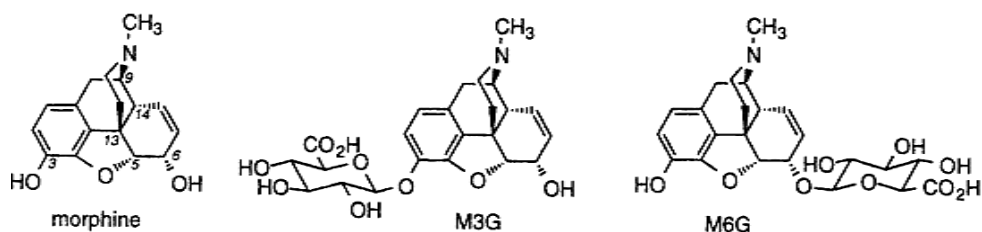
70年代初，学者利用高比活度放射性配基结合法证明了人体内存在多种阿片受体，并且广泛的分布在中枢神经系统，心脏，消化道，血管，肾脏等外周组织。阿片受体主要有 $\mu$ 、 $\delta$ 、 $\kappa$ 三种类型，而 $\mu$ 受体有 $\mu 1$ 和 $\mu 2$ 两种亚型， $\delta$ 受体有 $\delta 1$ 和 $\delta 2$ 两种亚型， $\kappa$ 受体有 $\kappa 1$ 、 $\kappa 2$ 、 $\kappa 3$ 三种亚型[2]。自从70年代发现脑内存在阿片受体和内源性阿片肽以来，各国学者都开始积极研究阿片受体的结构。最开始主要是从脑中分离纯化阿片受体蛋白，但是在脑中阿片受体蛋白的含量很少，应用传统的化学方法来分离纯化受体蛋白极为困难。直到1992年，Evans [3]等人首先报道 $\delta$ 受体克隆成功，发表在Science杂志上。 $\delta$ 受体的一级结构，是由372个氨基酸组成，具有典型的G蛋白偶联受体特征，有七次跨膜疏水区段。1993年Yu Lei [4]等发表 $\mu$ 受体克隆成功，由389个氨基酸组成。之后， $\kappa$ 受体也在1993年克隆成功，由380个氨基酸组成， $\mu$ 、 $\kappa$ 受体和 $\delta$ 受体一样，都具有七次跨膜特征。随着三种受体的克隆成功，阐明了 $\mu$ 、 $\delta$ 、 $\kappa$ 三种受体的一级结构[5]。其中， $\mu$ 受体也是吗啡，芬太尼等镇痛药主要作用的受体蛋白位点。近年来有研究表明大鼠吗啡成瘾后下丘脑、额叶皮质、海马、纹状体的 $\mu$ 受体呈现出不同程度的下调，同时与之下降的还有 $\mu$ 受体的基因表达。 $\mu$ 受体的下调可能是生物机体对长期使用吗啡形成的一种适应性下调，

但这可能会引起内源性阿片肽系统的功能紊乱，于是就会出现停用或用纳洛酮等拮抗剂拮抗后出现戒断症状。 $\mu$ -阿片受体主要介导镇痛、欣快、瞳孔缩小、心率减慢、呼吸抑制、肠蠕动抑制和成瘾等症状[6]。

### 3. 吗啡

早在 18 世纪以前，人们就已经掌握了提取吗啡的技术：从未成熟的罂粟种子皮中提取获得的干汁。后来在 1806 年，由德国药剂师 Friedrich Sertürner [7] 首先分离出罂粟中镇痛活性最为显著的生物碱——吗啡。尽管在过去的一个世纪人们研究合成出了一些新的强阿片类药物，吗啡仍然是全世界最广泛使用的阿片类药物，而且近年来阿片类药物的消费量还在不断增加。吗啡的使用也不仅仅局限于缓解短期的疼痛，也可用于术后镇痛或是为生命垂危的病人解除生命中最后几个小时的痛苦，同时，对它在长效镇痛过程中的效果评价和作用方式也出现的新的问题。

吗啡是一个由 5 个稠环组成的菲类生物碱(如图)。C-3 位的酚羟基，C-6 位的仲醇基团与氨基三者一起是吗啡这个独一无二结构严格的物质具有活泼的化学活性。吗啡的 pKa 值为 7.9，是弱碱性的，在一般的生理 pH 下，76% 的吗啡分子被离子化。也由于其 C3 和 C6 上两个-OH 基团，相对而言，吗啡是水溶性较好而脂溶性较差。



使用吗啡后可能确实可以产生期望的镇痛效果，但是随之而来的副作用也有很多，比如呼吸抑制，瞳孔缩小，欣快感，肠胃蠕动降低，恶心，呕吐，瘙痒等。近几十年的研究说明，吗啡之所以能产生镇痛效果，跟它的代谢产物 M3G (吗啡-3-葡萄糖苷酸)，M6G (吗啡-6-葡萄糖苷酸) 有很大的关系。由于代谢物性质活泼和个体间的差异性，吗啡的药理学活性显得尤为复杂。M6G (吗啡-6-葡萄糖苷酸) 可能在全局范围内都有助于吗啡发挥效用。年龄、肾功能损伤、用药途径以及治疗时间等因素都会引起吗啡的药代动力学性质和代谢物的个体差异性。海洛因(二乙酰吗啡)和 M3G (吗啡-3-葡萄糖苷酸) 都不会与阿片受体结合，而 6-乙酰吗啡、吗啡、M6G 和原吗啡则会与之结合。M3G 是没有镇痛活性的，但是它可以不通过阿片受体的介导就对中枢神经系统产生刺激作用。有证据表明，M6G 对阿片受体有作用(因为观察到它被纳洛酮拮抗，并展现出对吗啡的交叉耐药性)。M6G 则与 M3G 不同，作为止痛剂，M6G 的镇痛活性比吗啡高出 3~4 倍(小鼠皮下注射)，而脑内注射时则高出 45 倍。M6G 与吗啡的活性比差异主要源于 M6G 进入中枢神经系统的速率比吗啡慢，作用时间延长，所以疗效持久显著[7]。无论用什么方式给药，吗啡的给药剂量中，约 44%~55% 被转换为 M3G，9%~10% 被转换为 M6G，而 8%~10% 是通过尿液排出体外不变。给药剂量的 4% 以去甲吗啡和葡萄糖醛酸代谢物的形态排泄出去的，剩余部分可以通过其它途径(例如，粪便和汗液)排泄，并通过形成次要代谢物。对于吗啡代谢的主要途径是共轭底物的尿苷二磷酸 - 葡萄糖苷酸。该过程是通过一个葡萄糖醛酸转化酶(UDPGT)催化。M3G 或 M6G 的形成取决于该过程发生在 C-3 还是 C-6 位上。

## 4. 内啡肽

### 4.1. 内啡肽的发现

1975 年，人们发现了第一个内源性阿片受体激动剂脑啡肽。而后，又在对吗啡和脑啡肽的生物活性评价的差异化检测试验中意外的发现了  $\delta$  阿片受体。脑啡肽表现出对  $\delta$  受体极高的亲和性，这种亲和能

力远远高出  $\mu$  和  $\kappa$  阿片受体。因此脑啡肽被认为是  $\delta$  阿片受体的内源性配体。第二个被人们发现的阿片样受体激动剂是内啡肽，它对  $\mu$  和  $\delta$  受体表现出相同的亲和能力。而强啡肽，作为三个已知的内源性阿片肽中最后一个被发现的，它能优先特异性的结合  $\kappa$  受体[8]。但是人们一直没有发现对  $\mu$  阿片受体有很好的亲和性的内源性阿片肽，直到内啡肽的出现。

内啡肽首先由 Zadina [9]及其同事于 1997 年在牛脑中发现了两个四肽：Tyr-Pro-Trp-PheNH<sub>2</sub> (endomorphin-1, EM-1)和 Tyr-Pro-Phe-PheNH<sub>2</sub> (endomorphin-2, EM-2)。实验表明，EM-1、EM-2 是迄今为止所发现的对  $\mu$ -阿片受体具有最高亲和性和选择性的阿片肽，被认为是 MOR 的天然配基。

## 4.2. 内啡肽在人体内的分布状况

EM-1 广泛分布在脑部的各个区域，分布较为密集，主要分布于孤束核、下丘脑后核、斜角带、臂旁核、隔区、僵核、丘脑腹后内侧核、终纹床核、导水管周围灰质、蓝斑、伏核、杏仁核及运动性语言中枢等部位。EM-2 在脊髓分布较 EM-1 更广泛，主要分布于脊髓背角浅神经层、背根，脊髓背角的小直径初级传入神经，髓质  $\mu$ -阿片受体富集区及脊髓三叉神经元。EM-2 也出现在杏仁核、蓝斑、伏核、隔区、丘脑中核、下丘脑和导水管周围灰质等脑中富有 MOR 的许多区域，但在纹状体、孤束核、海马、大脑皮质和背根神经节上分布很少[10]。

## 4.3. 内啡肽的镇痛效果及作用机制

众所周知，吗啡要产生镇痛和令人有欣快感效用， $\mu$  阿片受体是必不可少的。这一现象可以在敲除了阿片受体基因的小鼠身上看到。有实验研究表明在 GPI 评估中，内啡肽有极强的药效，它的活性远强与脑啡肽类似物 DAMGO，并且能够被  $\mu$ -阿片受体拮抗剂 CTOP 所拮抗；这一现象反映出内啡肽对  $\mu$ -阿片受体的高度选择性[8]。

相较于吗啡而言，内啡肽在产生抑制疼痛作用的同时又不会产生一些不良的副作用。尤其是在它的镇痛有效的剂量下，内啡肽更不易导致呼吸抑制和心血管作用。限制内啡肽用作镇痛药的主要原因之一就是它们对蛋白质水解的敏感性。因为阿片受体是跨膜蛋白，阿片受体的配体必须到达靶向组织并且竞争性结合细胞外的作用位点，这样配体才能发挥作用。然而，许多蛋白酶都是跨膜蛋白，并且在细胞外周一侧都有活性位点。这样一来，阿片受体在细胞外周就会迅速的降解从而失去药理活性。还有一个重要因素：内啡肽用于临床治疗时人们发现，它们无法通过血脑屏障进入中枢神经体统。当然，人们也对其进行了化学结构修饰来解决这一问题[11]。

实验研究表明，将内啡肽作用于含有  $\mu$ -阿片受体的 SH-SY5Y 人体成神经细胞瘤细胞的细胞膜时，它会刺激 <sup>32</sup>S-GTP- $\gamma$ -S 与细胞膜结合。并且，在 G 蛋白的激活实验中人们发现，内啡肽的镇痛效力比 DAMGO 低。这可能意味着内啡肽较低的疗效能够有效的抵抗重复用药或者长期服药导致的药效的丧失。但是，在对比内啡肽和 DAMGO 的作用时，GTP- $\gamma$ -S 结合测试与 GPI 测试给出的结果相反，后者显示内啡肽的作用显著强于 DAMGO(导致两个测试结果的差异的原因尚不清楚) [9]。在 Minoru Narita 等的研究中显示，内啡肽-1 和内啡肽-2 对老鼠脑内细胞膜的 G 蛋白的激活作用呈浓度依赖性[12]。在被老鼠  $\mu$ -阿片受体转染过的 NG108-15 细胞中，两种内啡肽都表现出阻止 Ca<sup>2+</sup>从离子通道通过。将内啡肽-1, -2 作用于体外细胞，它们也会阻碍高阈值的 N 型 Ca<sup>2+</sup>从离子通道通过。结果就是，压敏性的 N 型 Ca<sup>2+</sup>离子通道会遭到已激活了的  $\mu$ -阿片受体的抑制[13]。

迄今为止，内啡肽是部分激动剂还是完全激动剂还尚未有定论。多数实验体现出内啡肽的部分激动剂活性，而另一些则是说它与 DAMGO 的活性相当，所以是完全激动剂。其实这种矛盾的产生可以理解为由于实验测试方法的不同而导致  $\mu$ -阿片受体的表达水平有差异。当大量的阿片受体得以表达，则

认为是完全激动剂;当只有一部分表达,则认为是部分激动剂[13]。无论它是部分激动剂还是完全激动剂,内啡肽显著的镇痛活性都是毋庸置疑的。

最近, Xin Liu [11]等人研究出了一种新的类内啡肽阿片受体激动剂  $\text{Dmt}^1\text{-(R)-}\beta\text{Pro}^2\text{-Trp}^3\text{-(2-furyl)Map}^4$ 。其  $\text{ED}_{50}$  值为 0.532 (0.421-0.678) nmol/kg; 在效能实验中, 其药效是 EM-1 的 431 倍, 对 MOR 的亲合力是 EM-1 的 16 倍; 它不仅是一种有着极强的镇痛活性的  $\mu$  阿片受体激动剂, 而且有着很强的通过血脑屏障的能力。

## 5. 芬太尼及其衍生物

### 5.1. 芬太尼

芬太尼, 又名枸橼酸芬太尼或多瑞吉, 是一种分子结构与吗啡类似的止痛药, 作用为吗啡的 50~100 倍。药效和吗啡相近, 除镇痛作用外还有降低心率、抑制呼吸、减少平滑肌蠕动等作用, 其副作用与吗啡类似, 但是成瘾性却比吗啡小。芬太尼在 3-位或 4-位引入某些取代基团能够不同程度的提高活性。例如, 已经报道的有 3-甲基芬太尼、4-甲氧甲基芬太尼、4-乙酰基芬太尼、4-甲氧羰基芬太尼, 它们的镇痛强度分别是芬太尼的 19.0, 15.9, 19.3, 和 34.4 倍[14]。近年来, 有研究者发现芬太尼可以激活  $\mu$ - $\delta$  阿片的杂聚体, 在它激活  $\mu$ - $\delta$  阿片的杂聚体时的活性是仅单纯激活  $\mu$ -阿片受体的 6 倍[15]。一般人们认为  $\mu$ -阿片受体被激活是芬太尼化合物上显正电性的 N 与  $\mu$  阿片受体上的 Asp147 残基之间的静电作用的结果, 但 Grazyna Weltrowska [16]等人的研究阐述了这并不是激活 MOR 的必要条件。如果消除阿片类化合物上哌啶环上显正电性的 N 可能在效能上产生相反的效果, 这也取决于阿片类药物分子中其他部分与受体粘合的相互作用。

### 5.2. 4-甲氧羰基芬太尼

4-甲氧羰基芬太尼中 4-N 位上苯基去掉, 镇痛活性则大幅降低(约降低 5410 倍); 若 4-N 位上的苯基被某些非芳香基团代替镇痛活性也会明显降低; 当这个苯基被环己基取代时, 镇痛活性降低约 3 倍, 但是仍然保持很强的镇痛活性(镇痛强度是吗啡的 535 倍)。所以, 4-N 位的苯基也是可以合适的基团取代的。

同时, 在 4-N 位的苯基被环己基取代的前提下, 用非芳香基团取代 1-苯乙基。用异丁基取代 1 位时, 活性也大大降低; 用乙烯基取代时, 活性反而有所增强。这也暗示出这一类芬太尼类似物 1-N 位上可以被乙烯基或其他基团代替从而达到提高活性的目的[17]。

有人认为[17], 芬太尼及其类似物中 4-N-苯基和 1-N-苯乙基主要起到维持分子活性构象的作用, 当它们被某些合适的非芳香基团取代后依然能与阿片受体产生作用, 产生较强的镇痛效果。

### 5.3. 羟甲芬太尼

有研究表明, 阿片类和非阿片类药物抑制 3H-羟甲芬太尼特异性结合的相对强度。各种阿片类药物均能较强地抑制 3H-羟甲芬太尼的特异性结合, 其受体亲和力相关于它们的镇痛强度。羟甲芬太尼是一个合成的强效镇痛剂, 它的镇痛强度是吗啡的 6300 倍, 因而呈现了高的受体亲和力,  $\text{IC}_{50}$  (药物抑制 50% 3H-羟甲芬太尼特异性结合所需要的浓度)为 0.93 nM [18]。OMF 与受体结合呈饱和性、可逆性及特异性, 其结合  $K_d$  值为 0.32 nmol/L,  $B_{\text{max}}$  为 19.93 pmol/g 蛋白; 3H-OMF 结合只能被阿片受体配体竞争抑制, 非阿片类受体配体无竞争抑制作用, 说明 OMF 与受体结合作用只与阿片受体结合的特异性。OMF 抑制 3H-DAGD ( $\mu$ )与 3H-DPDPE ( $\delta$ )结合的  $\text{IC}_{50}$ 之比在小鼠为 363, 大鼠为 481, 这说明 OMF 对  $\mu$  受体有高选择性; 钠离子反应比 23.3, GTP 反应比为 16.3, 证明 OMF 为一激动剂, 并且是一种高选择性、

高亲和力的  $\mu$  阿片受体激动剂。3H-OMF 脑组织结合位点的分布特征与 3H-DHM、3H-DAGO 等  $\mu$  选择性配体结合位点特征完全一致，主要分布高度集中于感觉系统，如杏仁核、嗅球、下丘、丘脑中继核、视觉有关的上丘、痛觉有关的脊髓背角胶质区等，在尾壳核呈斑块状分布，这与占受体弥散状分布特征显著不同。

美国 Stanford 大学教授 A. Goldstein [19] 比较了 47 种阿片受体三种亚型不同配体的亲和力和选择性，发现 OMF 与受体结合的亲和力在所试的化合物中最高，其  $\text{Log}K_i$  为 11.1，而经典的  $\mu$  受体激动剂 DAGO 只有 9.6，而对  $\mu$  阿片受体的选择性与 DAGO 相当，比舒芬太尼要高。他认为 OMF 作为  $\mu$  阿片受体的高选择性配体比 DAGO 要好。英国皇家学会会员脑啡肽的发现者，阿伯丁大学教授 Kosterlitz [19] 在其撰写的综述中把 OMF 列为  $\mu$  受体最强的选择性配体的代表。研究还以 OMF 为  $\mu$  阿片受体配体，研究了阿片类在大鼠等动物可产生木僵作用的机理。研究结果证明，OMF 产生木僵可为纳洛酮对抗 OMF 产生木僵主要是在其先作用于阿片受体，后通过对多巴胺受体发生作用。现在有资料证明阿片类成瘾性中的精神依赖可能与多巴胺系统有关。OMF 与芬太尼一样具有麻醉活性，强度较芬太尼强，安全范围广，作用时间略长，对心脏血流动力学作用平稳，无不良应激反应，故 OMF 有可用作麻醉剂的应用前景。在八个异构体上引入 SCN- 于 OMF 分子的 1 位苯环上，可使 OMF 对  $\mu$  受体亲和力下降，而对 delta 受体的亲和力上升；使 SCN-OMF 转化为占受体的选择性高于对  $\mu$  受体的选择性 [19]。

## 6. 讨论与展望

自上个世纪 60 年代发现芬太尼至今，国内外学者从未停止过对阿片受体和阿片类激动剂、拮抗剂的研究，至今已经取得了许多举世瞩目的成果。芬太尼类化合物确实有惊人的镇痛，麻醉等活性，但随之而来的呼吸抑制等副作用效果也同样明显。近年来，许多研究都表明敲除  $\delta$ -阿片受体或者使用阿片类拮抗剂可以减轻或者阻止  $\mu$  阿片镇痛药长期服用导致的耐受力和药物依赖性 [20]-[22]。

所以，研究开发一种高选择性、高亲和力同时又能不具有那么明显的副作用的阿片受体配体仍然是一个重要且热门的研究领域。这可能需要同学科之间的相互协同合作，才能有效的解决这一难题。

## 参考文献 (References)

- [1] Janssen, P.A.J. (1962) A review of the chemical features associated with strong morphine-like activity. *British Journal of Anaesthesia*, **34**, 260.
- [2] 孔令锁, 胡宪文, 张野 (2011) 阿片受体激动剂预处理对器官缺血/再灌注损伤的保护作用. *国际麻醉学与复苏杂志*, **5**, 600-603.
- [3] Evans, C.J., Keith, D.E., Morison, H., et al. (1992) Cloning of a delta opioid receptor by functional expression. *Science*, **258**, 1952-1955.
- [4] Chen, Y., Mestek, A., Yu, L., et al. (1993) Molecular cloning and functional expression of a mu-opioid receptor from rat brain. *Molecular Pharmacology*, **44**, 8-12.
- [5] 池志强 (1998) 阿片受体研究最新进展. *生命科学*, **2**, 90-93.
- [6] 晏庭林, 李琳, 刘新社 (2009) 阿片受体及阿片肽研究进展. *中国药物依赖性杂志*, **5**, 375-379.
- [7] Andersen, G. (2003) Relationships among morphine metabolism, pain and side effects during long-term treatment, an update. *Journal of Pain and Symptom Management*, **25**, 74-91.
- [8] Zadina, J.E. and Martin-Schild, S. (1999) Endomorphins, novel endogenous  $\mu$ -opiate receptor agonists in regions of high  $\mu$ -opiate receptor density. *Annals New York Academy of Sciences*, **897**, 136-144.
- [9] Zadina, J.E., Hackler, L. and Ge, L.J. (1997) A potent and selective endogenous agonist for the  $\mu$ -opiate receptor. *Nature*, **386**, 499-502.
- [10] 任维华, 霍笑风, 吴宁 (2001) 内啡肽研究进展. *中国药理学通报*, **1**, 17-20.
- [11] Liu, X., Wang, Y., Xing, Y.H., Yu, J., Ji, H., Kai, M., et al. (2013) Design, synthesis, and pharmacological characterization of novel endomorphin-1 analogues as extremely potent  $\mu$ -opioid agonists. *Journal of Medicinal Chemistry*, **56**,

3102-3114.

- [12] Narita, M., Ozaki, S. and Suzuki, T. (2002) Endomorphin-induced motivational effect: Differential mechanism of endomorphin-1 and endomorphin-2. *Japanese Journal of Pharmacology*, **89**, 224-228.
- [13] Horvath, G. (2000) Endomorphin-1 and endomorphin-2: Pharmacology of the selective endogenous  $\mu$ -opioid receptor agonists. *Pharmacology & Therapeutics*, **88**, 437-463.
- [14] 李玉林, 徐筱杰 (1989) 芬太尼类化合物与阿片受体相互作用的构象分析. *物理化学学报*, **6**, 681-687.
- [15] Yekkirala, A.S., Banks, M.L., Lunzer, M.M., Negus, S.S., Rice, K.C. and Portoghese, P.S. (2012) Clinically employed opioid analgesics produce antinociception via  $\mu$ - $\delta$  opioid receptor heteromers in rhesus monkeys. *ACS Chemical Neuroscience*, **3**, 720-727.
- [16] Weltrowska, G., Chung, N.N., Lemieux, C., et al. (2010) "Carba"-analogues of fentanyl are opioid receptor agonists. *Journal of Medicinal Chemistry*, **53**, 2875-2881.
- [17] 温素姐, 杨玉龙, 邵华宙, 张开镐, 李玉林, 陈冀胜 (1993) 4-甲氧羰基芬太尼非芳基类似物的合成及镇痛作用. *药学报*, **3**, 181-187.
- [18] 徐珩, 陈浩, 池志强 (1984) 羟甲芬太尼(Ohmefentanyl), 一个新的  $\mu$  阿片受体激动剂. *中国科学*, **8**, 733-739.
- [19] 池志强, 朱友成, 金文桥, 徐珩, 周德和, 叶淑珍 (1999) 羟甲芬太尼——一种新型的高选择性  $\mu$  阿片受体激动剂. *中国科学基金*, **4**, 280-283.
- [20] Healy, J.R., Bezawada, P., Shim, J., Jones, J.W., Kane, M.A., MacKerell, A.D., et al. (2013) Synthesis, modeling, and pharmacological evaluation of UMB 425, a mixed  $\mu$ -agonist/ $\delta$ -antagonist opioid analgesic with reduced tolerance liabilities. *ACS Chemical Neuroscience*, **4**, 1256-1266.
- [21] Balboni, G., Salvadori, S., Trapella, C., et al. (2010) Evolution of the bifunctional lead  $\mu$  agonist/ $\delta$  antagonist containing the 2',6'-dimethyl-L-tyrosine-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylic acid (Dmt-Tic) opioid pharmacophore. *ACS Chemical Neuroscience*, **1**, 155-164.
- [22] 胡文祥, 刘明 (2014) 阿片受体分子药理学. 化学工业出版社, 北京.