

镇痛药潜在依赖性及其非临床安全性评价研究进展

李龙飞^{1,2}, 黄芝瑛², 张颖丽¹, 王三龙¹, 李芊芊^{1*}

1. 中国食品药品检定研究院 国家药物安全评价监测中心、药物非临床研究北京市重点实验室, 北京 100171

2. 中山大学 药学院, 广东 广州 510006

摘要: 镇痛药是一类主要作用于中枢神经系统(CNS), 能选择性地缓解或消除疼痛及伴随的不愉快情绪(如恐惧、紧张、焦虑等)的药物。由于镇痛药CNS活性和对 μ 阿片受体的作用, 存在依赖性潜在风险, 已成为全球性公共卫生领域的重要问题。作为多成因的疾病, 遗传学因素、神经系统因素、表观遗传因素、性别因素和环境差异都可能是镇痛药诱导依赖性潜能的作用机制; 可采用多种动物行为学模型, 如自身给药模型、药物辨别模型评价等, 对镇痛药进行非临床依赖性评价研究。重点综述传统及新型镇痛药物依赖性的神经生物学、遗传学和表观遗传学方面的机制研究, 概述非临床评价其依赖潜在性的研究方法, 以期对镇痛药的安全性评价及临床用药提供参考依据。

关键词: 镇痛药; μ 阿片受体; 安全性评价; 药物依赖性; 非临床评价

中图分类号: R969.6 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2023)12-2717-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2023.12.029

Research progress on potential dependence and non-clinical safety evaluation of analgesic

LI Longfei^{1,2}, HUANG Zhiying², ZHANG Yingli¹, WANG Sanlong¹, LI Qianqian¹

1. Beijing Key Laboratory of Non-Clinical Drug Research, National Center for Safety Evaluation of Drugs, National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 100171, China

2. School of Pharmaceutical Sciences, Sun Yat-Sen University, Guangzhou 510006, China

Abstract: Analgesics are a class of drugs that primarily act on the central nervous system (CNS) and selectively alleviate or eliminate pain and associated unpleasant emotions such as fear, tension, and anxiety. Due to the CNS activity and effect on μ opioid receptor, it's likely to pose a potential risk of dependence, has become an important problem in the field of global public health. As a multifactorial disease, genetic factors, neurological factors, epigenetic factors, gender factors, and environmental influence may all be the mechanisms of analgesic induced dependence potential; various animal behavioral models, such as self-administration models and drug discrimination model evaluations, can be used to conduct non-clinical dependence evaluation studies on analgesics. Above all, this article will focus on reviewing the mechanisms of potential dependence of traditional and new analgesics in neurobiology, genetics, and epigenetics. It will also outline the research methods for non-clinical evaluation of their dependence potential, in order to provide reference for the safety evaluation and clinical use of analgesics.

Key words: analgesics; μ opioid receptor; safety evaluation; drug dependence; non-clinical evaluation

镇痛药物的主要不良反应是药物依赖性, 作为临床上最常用的一类物质, 其镇痛作用主要由大脑和脊髓中 μ 阿片受体(MOR)来介导的^[1]。研究显示, 阿片受体不但是镇痛的主要作用靶点, 同时也是依赖性的主要靶点^[2-3], MOR可以通过引发欣快感, 而影响刺激奖励系统而引起依赖性。吗啡、可

待因、芬太尼、羟考酮等阿片类药物都已有报道证明, 长期使用会产生较强的依赖性症状^[4-6], 停药后还会产生严重的戒断反应(包括兴奋、失眠、流泪、流涕、出汗、震颤、呕吐等), 严重情况下甚至会导致死亡^[7]。据美国有线电视网(CNN)报道, 2021年, 估计有920万12岁及以上的美国滥用阿片类药

收稿日期: 2023-05-06

第一作者: 李龙飞, 男, 硕士研究生, 研究方向为药物安全性评价。E-mail: 1245822359@qq.com

*通信作者: 李芊芊, 女, 副主任药师, 研究方向为药物依赖和安全药理。E-mail: liqianqian@nifdc.org.cn

物,包括约870万处方止痛药滥用者和110万海洛因使用者^[8]。美国疾病控制和预防中心(CDC)2020年调查结果显示,在91 799例药物过量死亡者中,近75%涉及服用阿片类药物,合成阿片类药物相关死亡率(不包括美沙酮)增加了56%^[9]。

鉴于阿片类镇痛药物的滥用可能危及个人和公共健康,中国监管机构已将明确具有依赖性的药物(如吗啡、芬太尼、羟考酮等)均列入《麻醉药品品种目录》(2013年版)进行统一管制,而弱依赖性镇痛药曲马多则列入二类《精神药品品种目录》(2013年版)管理。值得注意的是,虽然传统意义上非阿片类镇痛药被认为没有依赖性可能,但近年出现的一些病例和研究^[10-12]提示布洛芬、加巴他丁类和曲坦类等非阿片类镇痛药的依赖潜力值得关注,也提示了非阿片类镇痛药的成瘾可能。作为临床安全用药的重要影响因素,本文从镇痛药依赖性机制及评价方法的研究现状和前景等加以论述,系统叙述目前国内外该类药物成瘾机制研究情况,同时对2022年版《药物非临床依赖性研究技术指导原则》^[13]进行分析总结,以期为我国镇痛药物非临床依赖性的评价工作提供参考。

1 镇痛药物依赖性的作用机制

药物依赖性是指由于药物对生理或精神的药理作用而使机体产生反复用药的需求,以使其感觉良好或避免感觉不适^[13],分为躯体依赖性和精神依赖性。关于药物依赖性的机制众说纷纭,Volkow等^[14]认为长期药物暴露引起的神经适应可能是依赖性的成因;Eric等^[15]则认为表观遗传学修饰对依赖性有极大影响。除此之外,遗传因素、性别差异、社会互动也影响依赖性行为^[16-17]。笔者认为,药物依赖性的产生或许并不是某单一因素的影响,而是多因素交互影响产生的结果。

1.1 神经生物学因素

作为阿片类药物发挥强效镇痛作用的位点,阿片受体,特别是MOR在全部镇痛环节中发挥关键作用。MOR不仅是镇痛药物发挥作用的靶点,还参与介导阿片类药物奖赏效应。然而,物质的奖赏效应确实是引起机体产生依赖的初始因素。

处于脑区奖赏效应中心环节的多巴胺(DA)系统主要由腹侧被盖区(VTA)和黑质致密部构成,VTA中高频放电的DA神经元投射到腹侧纹状体中的伏隔核(NAc)、前额叶皮质(mPFC),其中投递到NAc的DA神经元被认为与强化学习有关;黑质中单峰放电的DA神经元则投射到背部纹状体,这部

分传统上被认为与目的性行为和习惯出现有关^[18-19]。作为奖赏系统的关键结构,中脑边缘的多DA系统同时也是药物依赖性的“共同通路”^[20]。而对于阿片类物质的奖赏效应主要与VTA中 γ -氨基丁酸(GABA)能末端的MOR的刺激有关。MOR接受刺激抑制GABA的释放,而GABA反过来抑制DA能神经元,导致NAc释放DA,诱导欣快感,促进药物依赖的形成。

除DA能系统外,谷氨酸(Glu)能系统也在依赖性后期起重要作用,对药物奖励有潜在调节影响^[21]。作为兴奋性神经递质,Glu参与学习、记忆、奖励处理等多个生理过程^[22]。Glu受体,特别是离子型Glu受体大量参与药物寻求行为,例如胡晓玉等^[23]发现阿尼西坦100 mg·kg⁻¹,作为 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸受体(AMPA PAMs)调节剂,可以显著减少吗啡依赖小鼠的纳洛酮戒断跳跃次数,一定程度上逆转了小鼠的躯体依赖。除此之外,包括GABA^[24]、5-羟基色氨酸^[25]、大麻素^[26]系统都与依赖性的发生有密切联系。

1.2 遗传学因素

研究表明,遗传因素对药物依赖性的形成具有重大影响。基于家庭实验和双胞胎实验显示,物质依赖性,特别是阿片类药物依赖性的遗传性因素,约占依赖性变化原因的50%^[27-29]。同时长期处方或非处方药类镇痛药的使用还具有一定遗传性^[30]。

位于6号染色体上的*OPRM1*基因由于可以编码外源性MOR,因此是目前阿片类药物依赖性研究最多的基因。其中最受关注的则是非同义变体*rs1799971*的单核苷酸多态性(SNP)研究,而这种非同义突变可以改变所编码蛋白的氨基酸序列^[31]。目前已有多人种群体的研究证明了*rs1799971*与阿片药物依赖性的关系^[32-34]。除*OPRM1*外,编码 δ -阿片受体(DOR)的*OPRD1*基因*rs678849*、*rs2236857*和*rs3766951*也被发现与阿片类药物依赖相关^[35-36]。

除阿片受体系统外,编码DA受体D2(DRD2)基因和脑源性神经营养因子(BDNF)基因也作为常见的候选基因进行研究,并不同程度地确定其与阿片类药物依赖性的关联^[37-38]。除了候选基因研究外,随着科技的不断发展,全基因组关联研究(GWAS)的出现进一步促进了依赖性的遗传学研究。通过对全基因组大量的多态性分析进一步减少单基因的偏倚,是未来研究的新方向之一。

1.3 表观遗传学因素

表观遗传学是指研究不涉及DNA序列变化的

基因功能可遗传变化^[39],主要包括:DNA甲基化、组蛋白修饰、非编码RNA调控和染色质结构重构。

DNA的修饰主要是胞嘧啶-鸟嘌呤二核苷酸(5mC)中胞嘧啶的5'-甲基化和胞嘧啶(5hmC)的5'-羟甲基化,这两者与转录激活和沉默相关。此前Doehring等^[40]研究证明,临床中患者慢性阿片类药物暴露与 μ 阿片受体基因(OPRM1)和整体DNA甲基化增加有关。Barrow等^[41]则证明了吗啡急性和慢性暴露后大鼠大脑中的5mc和5hmc水平出现变化,进一步提示DNA甲基化与阿片类药物暴露和依赖性存在潜在关联。

组蛋白修饰包括组蛋白的甲基化、乙酰化、泛素化和磷酸化,主要发生在组蛋白H3尾部。临床研究表明,重复给药或自我给药阿片类药物会导致中脑边缘DA系统总体H3乙酰化^[42-43],这与海洛因依赖性患者组织中发现的一致^[44],表明H3的乙酰化与药物依赖性可能存在关联。同时,Sun等^[45]证明慢性吗啡治疗可减少NAc中组蛋白H3在赖氨酸9二甲基化(H3K9me2),而H3K9me2减少似乎与转录活性增加有关;重复治疗后杏仁核中H3K9me2也发生了类似的减少情况^[46]。随后采用定量ChIP测序对FosB区域进行检查,显示出阿片类药物暴露后H3K9me2的显著富集变化,特别是FosB基因出富集减少,提示与阿片类药物依赖性有一定相关^[47]。

除此之外,非编码RNA(miRNA)也被证明与镇痛药暴露相关^[47],吗啡、芬太尼等阿片类镇痛药被发现可以调节特异性miRNA的表达。吗啡和芬太尼暴露增加影响miR-339-3p,而miR-339-3P使MOR的mRNA不稳定,从而抑制MOR蛋白的合成^[48]。同时,可卡因自我给药对大鼠伏隔核核心和背侧纹状体中依赖性相关miRNA表达的显著抑制^[49],也证明miRNA和阿片类药物依赖性息息相关。

2 药物依赖非临床安全性评价的研究进展

2.1 非临床药物依赖性相关法规

对于镇痛药依赖性安全评价主要遵循药物依赖非临床研究的相关法规。

近年来,国内外监管机构都相继对非临床药物依赖性评价进行了修订。首先,2009年人用药品技术要求国际协调理事会(ICH)修订了临床前药物评价指南ICH M3[R2],其中对药物依赖非临床评价提出了新的要求;其次,美国食品药品监督管理局(FDA)于2017年修订了临床前药物依赖评价指南(2010版)。国家药品监督管理局药品审评中

心(CDE)结合我国医药行业现状,于2022年1月7日发布了新版《药物非临床依赖性研究技术指导原则》(简称指导原则),其内容上出现了许多新要求。

与前版指导原则最大区别是,新版指导原则增加了药物依赖性潜力评价分层策略的描述和依赖性潜力早期评估的要求。依赖性潜力早期评估是综合信息评估受试物是否具有中枢神经系统(CNS)活性的环节,一旦证明受试物存在CNS活性,则需开展动物依赖性行为学试验,从而提示受试物滥用倾向。而对于靶点基本确定的镇痛药,其大多数均可能存在CNS活性,因此对于新型镇痛药(候选药物),临床前除进行必要的机制研究外,需要开展受体-配体结合试验,以确定该镇痛药在特定结合位点是激动剂、拮抗剂、部分激动剂还是混合激动剂-拮抗剂。另外,对于药效及靶点明确的新型镇痛药,在重复给药毒性试验阶段可同时增加戒断症状的评分或相关的症状观察,对其依赖性进行早期动物实验的评估。

基于镇痛药的特点,大多数镇痛药可能均需要进行动物依赖性行为学试验。ICH、FDA和中国的指导原则,对于动物依赖性行为学实验也提出了新要求,要求受试物需完成3类特异性依赖性试验:药物辨别试验、自身给药试验和戒断评价试验;当受试物无法完成静脉给药时,可选择条件位置偏爱试验或其他合适的试验替代自身给药试验。此外,戒断评价试验取消了替代试验部分,仅需进行自然戒断或催促戒断试验。对于镇痛药物,特别注意的是,很多中药或中成药可能含有吗啡或阿片类物质,该类物质需要严格地进行临床前依赖性评价,由于中药或中成药大多不能静脉给药,因此,可采用条件位置偏爱实验代替自身给药实验。

2.2 动物依赖性行为学试验方法

动物依赖性行为学试验主要包括一般行为学试验、自身给药试验、条件位置偏爱试验、药物辨别试验和躯体依赖性评价。

2.2.1 一般行为学试验 一般行为学试验包括功能行为组合(FOB)试验/Irwin's试验、运动能力试验等,通过实验动物的行为观察以初步提示药物依赖性信息。作为初步试验方法,一般行为学适用性广且操作简单,要求较低。但受制于观察方法的原因,其准确性不高,且无法反映依赖程度。

2.2.2 自身给药试验 自身给药试验是通过观察动物是否产生主动觅药行为,通过静脉注射的给药方式来评判受试物是否具有足以产生强化作用的

奖赏效应,是研究啮齿动物药物依赖性神经生物学的“金标准”模型^[50]。例如2.5 mg·kg⁻¹羟考酮在试验中使大鼠获得连续的杠杆按压,提示其依赖性的危险^[51];在雄性SD大鼠模型中,检测出美国Trevena公司研发的新型G蛋白偏倚性MOR激动剂奥利塞定^[52]在低剂量出现与羟考酮相似的渴求行为^[53]。

自身给药试验通过强化刺激产生了主动觅药行为,是现阶段最灵敏、可靠的试验方法;而由于给药方式的限制,对受试物溶解度有一定要求,因此适用面较窄,目前开展自身给药试验的药物非临床研究质量管理规范(GLP)中心也不多。

2.2.3 条件位置偏爱试验(CPP) CPP是通过观测动物对伴药箱的偏爱行为判断奖赏效应的情况,评判受试物是否产生奖赏效应的试验方法,对给药途径没有要求是其最突出的优点。作为在药理学和生物学领域广泛使用的动物模型,CPP已成为评估药物奖励效果的标准工具^[54]。腹腔给予2 mg·kg⁻¹吗啡后,会引起显著的条件偏好^[55];高剂量(10 mg·kg⁻¹)奥利塞定同样会引起条件偏好^[56];他喷他多和曲马多在50 mg·kg⁻¹剂量下也出现了条件偏好^[57]。

值得注意的是,CPP试验不检测受试物奖赏效果是否产生强化作用,因此常被认为可靠性不如自身给药试验高。

2.2.4 药物辨别试验 作为对动物药物主观效应的研究^[58],药物辨别试验是通过判断受试物和已知滥用药物对大鼠产生的辨别行为相似程度来甄别受试物是否存在滥用潜力,对受试物和阳性药物药理活性有一定要求。芬太尼0.04 mg·kg⁻¹在大鼠中展现出明显的辨别反应^[59];4种新型合成卡西酮完成了对甲基苯丙胺和可卡因的替代,被认为具有潜在依赖性^[60]。吗啡、可卡因同样可以在大鼠模型中显现辨别行为,因此常作为药物辨别试验的阳性药物进行成瘾相似行为参照。

药物辨别实验对给药途径没有要求,但由于依赖于作用机制,药物辨别试验对阳性对照药的药理活性有一定要求,需与受试物相似,才能确认受试物是否产生了完全或部分泛化,以确定是否产生依赖性。

2.2.5 躯体依赖性评价 躯体依赖性评价包括自然戒断试验和催促戒断试验,前者是通过长期给药后直接停药观察戒断反应,后者则是在短时间内采用剂量递增方式给药并采用对应的拮抗剂快速激发戒断反应,二者均通过戒断行为标准化检查表对

戒断行为进行评分,从而评判受试物戒断行为。通过躯体依赖性评价,可以直观地明确药物成瘾后戒断症状的表现、进展和程度,以调整临床用药的剂量、作用时间,是最直观的呈现方式。

3 结语

镇痛药物的潜在依赖性一直备受重视,尤其是在当前全球范围内镇痛剂滥用和药物依赖问题日益严重的情况下,该问题更为突出。无论传统的还是新型的镇痛药,在未经过严格的非临床评价研究,均可能存在依赖性风险,其上市后均可能给人类健康和社会安定带来隐患。因此,作为新药开发者,应早期对其机制进行深入研究,并按照相应的指导原则进行非临床依赖性安全性评价,为监管机构及临床用药提供依据。

其次,药物依赖性作为一个复杂的综合了生理-心理-社会等多因素成因的疾病,目前镇痛药的依赖性研究还是主要集中在神经生物学方向,如DA能系统的研究,而对社会学、心理等因素的研究不足。对于心理学方向,可以通过评估受试者对药物的认知效应和主观体验,包括药物满意度、欣快感和药物渴求等,来了解药物诱发的依赖性。研究技术方面,发展功能性磁共振成像(fMRI)和正电子发射断层扫描(PET)等成像技术,以便更清晰地探索药物对大脑区域和神经网络的影响。同时作为复杂成因的疾病,如何将多因素综合考量具有相当的挑战,值得深入研究。

随着科学技术水平的快速发展,体外替代方法逐渐成为非临床安全性评价的重要发展方向,目前通过多能干细胞衍生的脑类器官类型已包括了中脑、纹状体、海马区等依赖性产生的重要靶点。可以期待更加精细化的评估方法,包括使用新的技术手段(如基因组学、蛋白质组学、单细胞分析等)、开发更准确的动物模型、改进行为学技术等,更全面、准确地评估药物的依赖性风险。此外在药物开发的过程中更需要权衡药物的镇痛效果和依赖性风险,未来的发展方向是基于更全面的评估,寻找药物的平衡点,既能提供有效的镇痛疗效,又能最小化潜在的依赖性风险,以保障人身安全、合理和有效地用药。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Susanna F, Zádori Z S, Ferenc Z, et al. On the role of

- peripheral sensory and Gut Mu opioid receptors: Peripheral analgesia and tolerance [J]. *Molecules*, 2020, 25(11): 342-343.
- [2] Machelska H, Celik M Ö. Advances in achieving opioid analgesia without side effects [J]. *Front Pharmacol*, 2018, 29(9): 1388.
 - [3] Darcq E, Kieffer B L. Opioid receptors: Drivers to addiction? [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2018, 19(8): 499-514.
 - [4] Manglik A, Kruse A C, Kobilka T S, et al. Crystal structure of the opioid receptor bound to a morphinan antagonist [J]. *Nature*, 2012, 485(7398): 321-326.
 - [5] Guliyev C, Tuna Z O, Ögel K. Fentanyl use disorder characterized by unprescribed use of transdermal patches: A case report [J]. *Addict Dis*, 2022, 40(2): 285-290.
 - [6] Enga R M, Jackson A, Damaj M I, et al. Oxycodone physical dependence and its oral self-administration in C57BL/6J mice [J]. *Eur J Pharmacol*, 2016, 78(15): 75-80.
 - [7] Fiscella K, Noonan M, Leonard S H, et al. Drug-and alcohol-associated deaths in U.S. Jails [J]. *Correct Health Care*, 2020, 26(2): 183-193.
 - [8] CNN Editorial Research. Opioid Crisis Fast Facts [EB/OL]. (2023-05-19)[2023-06-19]. <https://edition.cnn.com/2017/09/18/health/opioid-crisis-fast-facts/index>.
 - [9] Wide-ranging online data for epidemiologic research (WONDER). Atlanta, GA: CDC, National Center for Health Statistics [EB/OL]. (2021-03-25) [2023-02-10]. https://wonder.cdc.gov/news/health/cdc_news.
 - [10] Etcheverrigaray F, Grall B M, Blanchet M C, et al. Ibuprofen dependence: A case report [J]. *Pharmacopsychiatry*, 2014, 47(3): 115-117.
 - [11] Godersky M E, Vercammen L K, Ventura A S, et al. Identification of non-steroidal anti-inflammatory drug use disorder: A case report [J]. *Addic Behav*, 2017, 70: 61-64.
 - [12] Bonnet U, Specka M, Soyka M, et al. Ranking the harm of psychoactive drugs including prescription analgesics to users and others — A perspective of German addiction medicine experts [J]. *Front Psych* 2020, 11: 159-199.
 - [13] 国家药品监督管理局药品审评中心. 药物非临床依赖性研究技术指导原则 [EB/OL]. (2022-01-04)[2023-02-10]. https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommom/2022_0104.pdf.
Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration. Technical Guidelines for Drug Non-Clinical Dependence Research [EB/OL]. (2022-01-04) [2023-02-10]. https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommom/2022_0104.pdf.
 - [14] Volkow N D, Michaelides M, Baler R. The neuroscience of drug reward and addiction [J]. *Physiol Rev*, 2019, 99(4): 2115-2140.
 - [15] Eric J, Nestler. Epigenetic mechanisms of drug addiction [J]. *Neuropharmacology*, 2014, 76(60): 259-268.
 - [16] Nestler E J. Genes and addiction [J]. *Nat Genet*, 2000, 26(3): 277-281.
 - [17] Becker J B, Perry A N, Westenbroek C. Sex differences in the neural mechanisms mediating addiction: A new synthesis and hypothesis [J]. *Biol Sex Diff*, 2012, 3(1): 14.
 - [18] Yager L M, Garcia A F, Wunsch A M, et al. The ins and outs of the striatum: Role in drug addiction [J]. *Neuroscience*, 2015, 301(10): 529-541.
 - [19] Howard C D, Li H, Geddes C E, et al. Dynamic nigrostriatal dopamine biases action selection [J]. *Neuron*, 2017, 93(6): 1436-1450.
 - [20] Christian L. The emergence of a circuit model for addiction [J]. *Ann Rev Neurosci*, 2016, 39(1): 257-276.
 - [21] D'Souza M S. Glutamatergic transmission in drug reward: Implications for drug addiction [J]. *Front Neurosci*, 2015, 9: 404.
 - [22] Sundar M, Patel D, Young Z. Oxytocin and addiction: Potential glutamatergic mechanisms [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(5): 2405.
 - [23] Hu X, Tian X, Guo X, et al. Accepted manuscript AMPA receptor positive allosteric modulators attenuate morphine tolerance and dependence AMPA receptor positive allosteric modulators attenuate morphine tolerance and dependence [J]. *Neuropharmacology*, 2018, 137: 50-58
 - [24] Shaye H, Stauch B, Gati C, Cherezov V. Molecular mechanisms of metabotropic GABA_B receptor function [J]. *Sci Adv*, 2021, 7(22): 33-62
 - [25] Li Y, Simmler L D, Van Z R, Flakowski J, et al. Synaptic mechanism underlying serotonin modulation of transition to cocaine addiction [J]. *Science*, 2021, 373(65): 1252-1256.
 - [26] Jorge M, David C, Nagore P, et al. Role of the endocannabinoid system in drug addiction [J]. *Biochem Pharmacol*, 2018, 157: 108-121
 - [27] Tsuang M T, Lyons M J, Meyer J M, et al. Co-occurrence of abuse of different drugs in men: The role of drug-specific and shared vulnerabilities [J]. *Arch Gen Psychiatry*, 1998, 55(11): 967-972.
 - [28] Kendler K S, Jacobson K C, Prescott C A, et al. Specificity of genetic and environmental risk factors for use and abuse/dependence of cannabis, cocaine, hallucinogens, sedatives, stimulants, and opiates in male twins [J]. *Am J Psychiatry*, 2003, 160(4): 687.
 - [29] Brick L A, Micalizzi L, Knopik V S. Characterization of DSM-IV opioid dependence among individuals of

- European ancestry [J]. *Alcohol Drugs*, 2019, 80(3): 319-330.
- [30] Gillespie N A, Bates T C, Hickie I B, et al. Genetic and environmental risk factors in the non-medical use of over-the-counter or prescribed analgesics, and their relationship to major classes of licit and illicit substance use and misuse in a population-based sample of young adult twins [J]. *Addiction (Abingdon, England)*, 2019, 114 (12): 2229-2240.
- [31] Huang P, Chen C, Mague S D, et al. A common single nucleotide polymorphism A118G of the μ opioid receptor alters its N-glycosylation and protein stability [J]. *Biochem J*, 2012, 441(1): 379-386.
- [32] Zhou H, Rentsch C T, Cheng Z, et al. Association of OPRM1 functional coding variant with opioid use disorder: A genome-wide association study [J]. *JAMA Psychiatry*, 2020, 77(10): 1072-1080
- [33] Schwantes A T, Zhang J, Chen L S, et al. Association of the OPRM1 variant rs1799971 (A118G) with non-specific liability to substance dependence in a collaborative de novo Meta-analysis of European-ancestry cohorts [J]. *Behav Gen*, 2015, 46(2): 151-169.
- [34] Al-Eitan L N, Rababa'h D M, Alghamdi M A. Genetic susceptibility of opioid receptor genes polymorphism to drug addiction: A candidate-gene association study [J]. *BMC Psychiatry*, 2021, 21(1): 5.
- [35] Crist R C, Ambrose L M, Vaswani M, et al. Case-control association analysis of polymorphisms in the δ -opioid receptor, OPRD1, with cocaine and opioid addicted populations [J]. *Drug Alcohol Depend*, 2013, 127(1/3): 122-128.
- [36] Nelson E C, Lynskey M T, Heath AC, et al. Association of OPRD1 polymorphisms with heroin dependence in a large case-control series [J]. *Addict Biol*, 2014, 19(1): 111-121.
- [37] Clarke T K, Weiss A R, Ferarro T N, et al. The dopamine receptor D2 (DRD2) SNP rs1076560 is associated with opioid addiction [J]. *Ann Human Gen*, 2014, 78(1): 33-39.
- [38] Haerian B S. BDNF rs6265 polymorphism and drug addiction: A systematic review and Meta-analysis [J]. *Pharmacogenomics*, 2013, 14(16): 2055-2065.
- [39] Deans C, Maggert K A. What do you mean, "epigenetic"? [J]. *Genetics*, 2015, 199(4): 887-896.
- [40] Doehring A, Oertel B G, Sittl R, et al. Chronic opioid use is associated with increased DNA methylation correlating with increased clinical pain [J]. *Pain*, 2013, 154(1): 15-23.
- [41] Barrow T M, Byun H M, Li X, et al. The effect of morphine upon DNA methylation in ten regions of the rat brain [J]. *Epigenetics*, 2017, 12(12): 1038-1047.
- [42] Sheng J, Lv Z, Wang L, et al. Histone H3 phosphoacetylation is critical for heroin-induced place preference [J]. *Neuroreport*, 2011, 22(12): 575-580.
- [43] Wang Z, Yan P, Hui T, et al. Epigenetic upregulation of PSD-95 contributes to the rewarding behavior by morphine conditioning [J]. *Eur J Pharmacol*, 2014, 732: 123-129.
- [44] Egervari G, Landry J, Callens J, et al. Striatal H3K27 acetylation linked to glutamatergic gene dysregulation in human heroin abusers holds promise as therapeutic target [J]. *Biol Psychiatry*, 2017, 81(7): 585-594.
- [45] Sun H, Maze I, Dietz D M, et al. Morphine epigenomically regulates behavior through alterations in histone H3 lysine 9 dimethylation in the nucleus accumbens [J]. *J Neurosci*, 2012, 32(48): 17454-17464.
- [46] Zhang Z, Tao W, Hou Y Y, et al. MeCP2 repression of G9a in regulation of pain and morphine reward [J]. *Neuroscience*, 2014, 34(27): 9076-9087.
- [47] Cata J P, Gorur A, Yuan X, et al. Role of micro-RNA for pain after surgery: Narrative review of animal and human studies [J]. *Anesth Analg*, 2020, 130(6): 1638-1652.
- [48] Wu Q, Hwang C K, Zheng H, et al. MicroRNA 339 down-regulates μ -opioid receptor at the post-transcriptional level in response to opioid treatment [J]. *FASEB J*, 2013, 27(2): 522-535.
- [49] Quinn R K, James M H, Hawkins G E, et al. Temporally specific miRNA expression patterns in the dorsal and ventral striatum of addiction-prone rats [J]. *Add Biol*, 2018, 23(2): 631-642.
- [50] Belin-Rauscent A, Fouyssac M, Bonci A, et al. How preclinical models evolved to resemble the diagnostic criteria of drug addiction [J]. *Biol Psychiatry*, 2016, 79 (1): 39-46.
- [51] Mavrikaki M, Pravetoni M, Page S, et al. Oxycodone self-administration in male and female rats [J]. *Psychopharmacology*, 2017, 234(6): 977-987.
- [52] Trevena Inc. Trevena announces FDA has set PDUFA date of August 7, 2020 for oliceridine [media release] [EB/OL]. (2020-05-05) [2023-06-19]. <https://www.trevena.com/>.
- [53] Austin Z C, Edwards S R, Qureshi H N, et al. The G-protein biased μ -opioid agonist, TRV130, produces reinforcing and antinociceptive effects that are comparable to oxycodone in rats [J]. *Drug Alcohol Depend*, 2018, 192: 158-162.
- [54] Tzschentke T M. Measuring reward with the conditioned place preference (CPP) paradigm: Update of the last decade [J]. *Add Biol*, 2010, 12(3/4): 227-462.
- [55] Wu F X, Babazada H, Gao H, et al. Dezocine alleviates morphine-induced dependence in rats [J]. *Anesth Analg*, 2019, 128(6): 1328-1335.

- [56] Liang D Y, Wen W, Chinwe N, et al . Pharmacological characters of oliceridine, a μ -opioid receptor G-protein-biased ligand in mice [J]. *Anesth Analg*, 2019, 129(5): 1414-1421.
- [57] Barbosa J, Leal S, Pereira F C, et al. Tramadol and tapentadol induce conditioned place preference with a differential impact on rewarding memory and incubation of craving [J]. *Pharmaceuticals*, 2023, 16(1): 86-87.
- [58] Colpaert F C. Drug discrimination in neurobiology [J]. *Behaviour Pharmacol*, 1999, 64(2): 337-345.
- [59] Schwienteck K L, Faunce K E, Rice K C, et al. Effectiveness comparisons of G-protein biased and unbiased mu opioid receptor ligands in warm water tail-withdrawal and drug discrimination in male and female rats [J]. *Neuropharmacology*, 2019, 150: 200-209.
- [60] Shetty R A, Hoch A C, Sumien N, et al. Comparison of locomotor stimulant and drug discrimination effects of four synthetic cathinones to commonly abused psychostimulants [J]. *J Psychopharm*, 2023, 37(5): 520-528.

[责任编辑 李红珠]