·重大新药创制专项巡礼·

μ/δ 阿片受体双重激动剂研究进展

李　京[1,2],任凤霞[1,2],史卫国[1,2]

(1 天津大学化工学院,天津 300350;2 军事科学院军事医学研究院毒物药物研究所,北京 100850)

[摘要] 阿片类镇痛药对于中度至重度剧烈疼痛的治疗仍不可替代,但由于其产生的成瘾性等不良反应,使用受到限制,临床急需新一代高效安全的阿片类镇痛药。目前有关 μ 与 δ 阿片受体间的相互调节作用的研究被大量报道,μ/δ 二聚体的存在也为受体的相互作用提供了分子基础,设计具有 μ/δ 双重激动效应的分子是新一代具有强镇痛作用同时减少不良反应阿片类药物的发展方向。本文按照 μ/δ 双重激动分子设计策略分类,综述了近年来 μ/δ 双重激动剂的研究进展。

[关键词] μ-δ 相互调节作用;多靶点配体;μ/δ 双重激动剂;高效安全镇痛药

[中图分类号] R971　　[文献标志码] A　　[文章编号] 1003－3734(2021)23－2166－07

Research progress of dual μ/δ opioid receptor agonists

LI Jing[1,2], REN Feng-xia[1,2], SHI Wei-guo[1,2]

(1 *School of Chemical Engineering and Technology, Tianjin University, Tianjin* 300350, *China*; 2 *State Key Laboratory of Toxicology and Medical Countermeasures, Beijing Institute of Pharmacology & Toxicology, Beijing* 100850, *China*)

[**Abstract**] Opioid analgesics are still irreplaceable for the treatment of moderate to severe pain, but the usage is limited because of their dependence and other adverse reactions. There is an urgent need for a new generation of efficient and safe opioid analgesics. At present, many studies on the interaction between μ and δ opioid receptors have been reported, and the existence of μ/δ dimer also provides a molecular basis for the receptor interaction. The design of molecules with double activation effect on μ and δ types is the new development direction of opioid drugs with strong analgesic effect and little or weak adverse reactions. In this paper, the research progress of μ/δ dual agonists in recent years is reviewed according to the classification of design strategy of μ/δ dual agonist.

[**Key words**] mutual regulation between μ and δ opioid receptors; multi-target ligands; dual μ/δ agonists; potent analgesics with diminished adverse effects

国际疼痛学会(IASP)将疼痛定义为“与实际或潜在的组织损伤相关联的不愉快的感觉和情感体验,或用组织损伤这类词汇所描述的主诉症状”,并在 1999 年提出了“疼痛不仅是一种症状,也是一种疾病”的概念[1]。为了摆脱疼痛尤其是慢性疼痛的困扰,人们进行了大量研究。目前临床治疗疼痛的药物主要有阿片类镇痛药、非甾体抗炎药(NSAIDs)以及疼痛辅助药物,如抗抑郁药、抗惊厥药、激素类药物等。由于疼痛的产生、传导与调控机制复杂,至今很多疼痛如神经病理性疼痛仍然是迫切需要解决的难题。阿片类镇痛药在临床治疗中度至重度疼痛具有主导地位,尤其是通过激活 μ 阿片受体的镇痛药

[基金项目] 国家“重大新药创制”科技重大专项资助项目(2012ZX09301003);北京市科技计划课题(Z131100002713004)

[作者简介] 李京,女,硕士研究生,研究方向:新药设计与合成。E-mail: lijing0950@163.com。

[通讯作者] 史卫国,男,研究员,研究方向:新药设计与合成。联系电话:(010)66931639,E-mail: shiwg1988@126.com。

如吗啡,但由于其产生的诸多不良反应,包括抑制胃肠动力、呼吸抑制、耐受性与依赖性,极大限制了这类药物临床应用。因此,需要开发高效安全的新一代镇痛药物以应对中度至重度疼痛与慢性疼痛的治疗。

阿片类镇痛药通过与特定的阿片受体相互作用而产生药理作用。阿片受体主要包括 μ,δ 与 κ 这 3 种亚型,目前已确定了编码每种亚型的核苷酸序列,其内源性配体分别为内啡肽、脑啡肽与强啡肽。高选择性的单靶点配体一直是阿片类药物研发的主流,靶向 μ 受体的镇痛药具有镇痛活性强的优点,但同时增强了不良反应。针对 δ 受体的单一选择性激动剂同样会引起不良反应,κ 受体选择性激动剂会产生致幻、焦虑烦躁等不良作用,都无法成为理想的镇痛药[2-3]。因此,高选择性的阿片受体激动剂在临床应用方面受到限制。

联合给药研究表明阿片受体间存在相互调节作用,以 μ 与 δ 之间相互作用报道居多。Vaught 等[4]于 1979 年即发现 δ 受体激动剂亮氨酸脑啡肽可呈剂量依赖地增强吗啡的镇痛效果。随后的大量报道也证明了这一现象。例如,δ 受体激动剂 BW373U86 与 μ 激动剂芬太尼联合给药可以明显减轻 2 种药物单独使用时所引起的不良反应如呼吸抑制作用;同时,BW373U86 与芬太尼合用,可以剂量依赖性地减弱 BW373U86 引起的惊厥,BW373U86 也可剂量依赖性地拮抗芬太尼诱导的 stubbern 尾部效应[5]。联合使用少量的 δ 受体激动剂 DPDPE,可以增强吗啡的镇痛作用,同时降低吗啡引起的耐受性[6-7]。此外,研究发现大鼠和小鼠经长期给予 μ 阿片受体激动剂后导致其 δ 受体移位至神经细胞膜表面,吗啡对神经元的长期刺激显著增加了 δ 受体向细胞膜表面募集,这一现象在体外细胞实验也被证明存在[8]。

进一步研究发现,在中枢神经系统痛觉调节区,μ,δ 受体存在同一神经元重叠分布现象,且 μ 与 δ 阿片受体被证明共存于大鼠大脑的纹状体和额叶皮质[9-10]。阿片受体同样可以形成同源或异源二聚体,研究表明,在体外培养的细胞中,G 蛋白偶联受体可形成同源或异源多聚体,特别是阿片类受体,目前已有超过 9 种阿片受体多聚体的报道[11-23]。为了证明阿片受体在体内也可以多聚体的形式存在,开发了许多“探针”分子用于此方面的研究。MDAN 系列化合物是将 δ 受体拮抗剂纳曲吲哚与 μ 受体激动剂羟吗啡酮通过不同长度的连接子(linker)连接的二价配体。David 等[24]对该系列化合物进行细致的研究发现,μ 与 δ 阿片受体可以在体内形成异源二聚体,且躯体依赖性的产生与二聚体有关,换言之,μ/δ 二聚体作为介导依赖性与耐受性产生的功能单位,这与以往认为的 μ 受体介导了耐受性依赖性产生不同。特别是,研究表明类似于吗啡这样的 μ 受体激动剂,对 μ/δ 阿片受体二聚体的选择性要强于对 μ 阿片单一受体的选择性,从这一点上讲,吗啡选择性地激活 μ/δ 阿片受体二聚体而不是 μ 受体[25]。δ 受体选择性激动剂 SNC80,在体外实验也显示了选择性地激活 μ/δ 阿片受体二聚体作用[26]。传统的镇痛药物研究,均基于吗啡作为 μ 受体选择性激动剂进行体内外活性评价与化合物设计,因此,许多已报道的研究结果有待深入分析是否与设计初衷相符,因为吗啡实际上对于二聚体的选择性更强,且吗啡引起的不良反应或许也是因为激活了 μ/δ 阿片受体二聚体而产生。

阿片受体亚型间相互作用的研究为发现新型阿片类镇痛药提供了思路,即具有 μ/δ 阿片受体双重激动效应的多靶点配体分子。此外,与联合给药相比,多靶点配基药动学(PK)与药效学(PD)更简单,患者依从性更好,减少了药物-药物相互作用的风险。

目前有关 μ/δ 双重激动剂分子设计策略主要有 3 种:① 直接或通过 linker 将 2 种药效团结合。② 将 2 种药效团相近结构重叠。③ 高度整合药效团。第 1 种策略对 linker 的长度有特定要求,不同长度的 linker 结合受体方式不同,依据相关报道,2 个药效团之间间隔大于 22 Å,二价配体才可以同时靶向 μ/δ 阿片受体二聚体的 2 个部位[24]。但该类配体不一定会产生预期的双重激动作用,需要体内外活性评价进行确证,且这类化合物成药性差,开发为药物具有难度。当 linker 低于 22 Å,分子空间结构不足以激活二聚体,则该类化合物不能称之为二价配体,是以单价的形式与不同的阿片受体结合。第 2 类策略是将 2 种配体的相似药效团进行重叠,整合为一个分子。第 3 类策略开发难度最大,需要结合虚拟筛选等技术,发现新的结构。

1 偶联型 μ/δ 阿片受体双重激动剂

将 2 个药效团以共价耦联的形式结合,以期使分子整体获得 μ/δ 双重激动活性,是设计双重激动剂的主要方法。

以芬太尼(ED_{50} = 0.011 mg·kg^{-1})为代表的4-苯胺哌啶类化合物是强效的合成类镇痛药,镇痛活性强,起效快,但伴随有严重不良反应。将芬太尼部分与脑啡肽类似物偶联,得到的杂化分子**1**携带Tyr-*D*-Ala-Gly-Phe片段,具有良好的阿片受体亲和力(IC_{μ}^{50} = 0.90 nmol·L^{-1},IC_{δ}^{50} = 1.10 nmol·L^{-1}),在离体豚鼠回肠(guinea pig ileum,GPI)实验(IC_{50} = 42.0 nmol·L^{-1})和小鼠离体输精管MVD(mouse vas deferens)实验(IC_{50} = 34.9 nmol·L^{-1})结果显示出良好的生物活性[27]。在此化合物的基础上,设计合成了多个类似的多肽部分与非肽部分的杂化分子,化合物**2**为Dmt取代Tyr得到的脑啡肽衍生物与*N*-苯基-*N*-哌啶-4-基丙酰胺部分相连,其在μ与δ受体上均表现出较高的亲和力(K_i^{μ} = 0.38 nmol·L^{-1},K_i^{δ} = 0.36 nmol·L^{-1}),疏水性增强(aLog*P* = 2.96)。这种新的先导化合物在MVD(IC_{50} = 1.8 nmol·L^{-1})和GPI(IC_{50} = 8.5 nmol·L^{-1})测定中被发现具有非常强的激动剂活性[28]。对该化合物进一步的构效关系研究发现,采用D-Nle^{2}取代Ala和肽部分Phe芳环的卤化增加了化合物亲脂性以及在μ和δ这2种受体上的生物活性。化合物**3**体外活性结果显示有较强的阿片受体激动活性(K_i^{μ} = 0.14 nmol·L^{-1},K_i^{δ} = 0.14 nmol·L^{-1};IC_{50} in MVD = 0.70 nmol·L^{-1},IC_{50} in GPI = 2.6 nmol·L^{-1}),同时其缩爪实验评价结果也显示出较强的镇痛作用(AC_{50} = 11.0 μg·5 μL^{-1})[29]。

Alexander[30-31]报道了一种基于芬太尼与脑啡肽的杂合分子RV-Jim-C3,该化合物在小鼠热水甩尾模型中显示出有效的镇痛活性,其经鞘内注射的AC_{50} = 3.9 μg·5 μL^{-1},镇痛作用可以被纳曲吲哚与CTAP阻断,表明该化合物在体内的镇痛活性与激动μ,δ受体有关。在小鼠甲醛舔足实验中,显示出显著的镇痛作用,在疼痛一相期与二相期均能显著性抑制疼痛。RV-Jim-C3更少地引起TLR4受体介导的痛觉过敏,有望产生持久的镇痛作用,可以为开发治疗慢性疼痛的新型药物提供参考。

biphalin(Tyr-D-Ala-Gly-Phe-NH)$_2$是一种二聚脑啡肽类似物,肽部分通过酰肼结构相连。该二聚肽对μ,δ受体具有高亲和力,在甩尾模型中镇痛活性与依托啡效力相当[32],且全身注射后产生与吗啡相当的镇痛活性,经脑室内给药产生的镇痛活性大于吗啡。此外,大鼠长期给药biphalin后,戒断反应低,与吗啡相比产生极小的躯体依赖性[33-34]。

为了提高biphalin在μ与δ的镇痛效力,Remesic等[35]将biphalin环化,得到的化合物**4**在μ,δ,κ受体上显示了高亲和力,K_i分别为0.27,0.46,0.87 nmol·L^{-1}。体内活性评价未见报道,但由于其多重激动活性,有可能产生协同作用。

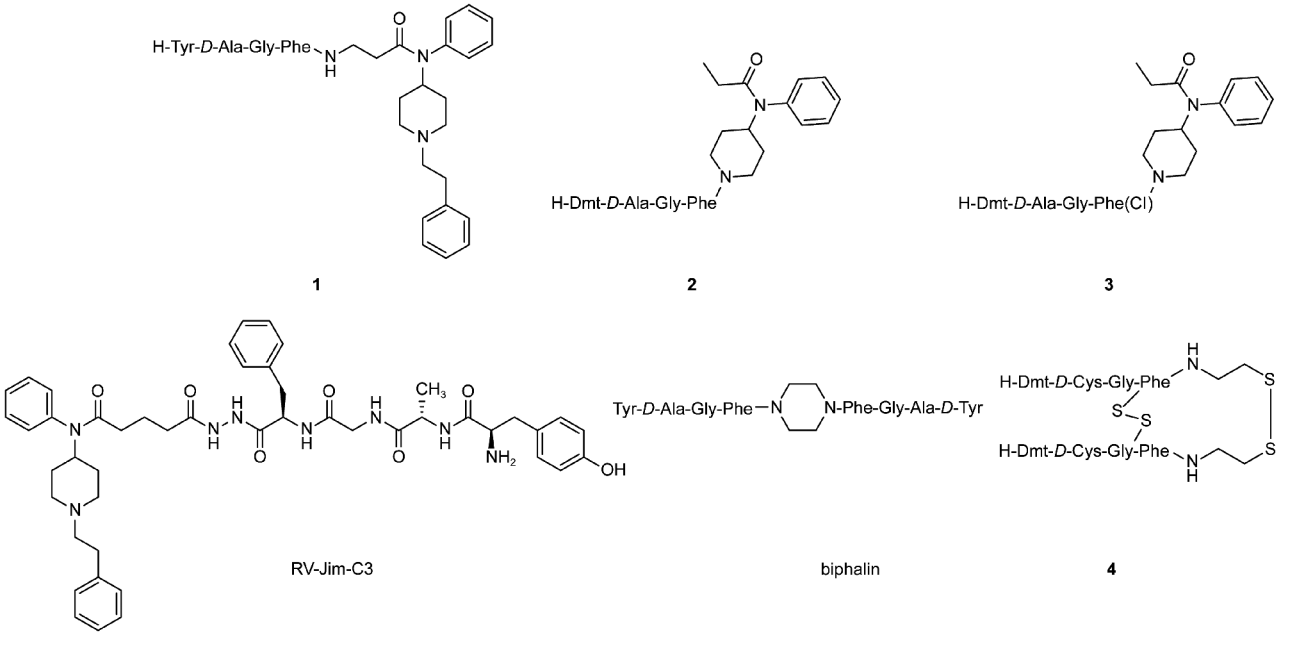


图1 偶联型μ/δ双重激动剂

2 整合型 μ/δ 阿片受体双重激动剂

内吗啡肽-2(H-Tyr-Pro-Phe-Phe-NH_2)是内源性阿片肽,对其进行化学修饰得到的化合物 **5**,对 μ,δ 受体具有较高的亲和力(K_i^{μ} = 0.21 nmol·L^{-1},K_i^{δ} = 3.03 nmol·L^{-1}),体外活性数据表明其为 μ/δ 双重激动剂(IC_{50}^{μ} = 0.17 nmol·L^{-1}, IC_{50}^{δ} = 0.51 nmol·L^{-1})[36]。基于阿片受体相互作用的研究,这种双重激动特性有望降低该化合物产生不良反应倾向。

皮啡肽(H-Tyr^1-*D*-Ala^2-Phe^3-Gly^4-Tyr^5-Pro^6-Ser^7-NH_2)是一种天然肽类 μ 阿片受体选择性激动剂,其维持 μ 激动活性的最短有效序列为四肽结构:H-Tyr^1-*D*-Ala^2-Phe^3-Gly^4-NH_2。对其进行构效分析可知,酪氨酸的氨基和酚羟基以及苯丙氨酸的芳香环为受体识别关键结构,与受体激动活性相关。在对该四肽结构改造过程中,利用 Dmt 替代酪氨酸后,化合物对 μ/δ 受体的选择性及活性均有很大的提高;3 位苯丙氨酸侧链芳香基团环合后形成的苯并七元内酰胺环产生构象限制,极大地提高了对 δ 受体的亲和力(K_i^{μ} = 14.8 nmol·L^{-1},K_i^{δ} = 5.0 nmol·L^{-1})。改造后得到的四肽类似物(BVD03,H-Dmt-NMe-*D*-Ala-Aba-Gly-NH_2)具有 μ/δ 受体双重激动活性,作用强度达到皮摩尔级(EC_{50}^{μ} = 1.7 pmol·L^{-1},EC_{50}^{δ} = 16 pmol·L^{-1}),体外电生理测试结果与加吧喷丁和舒芬太尼相似[37]。Dmt-*D*-Ala-Phe(2-phenyl)-Gly-NH_2[38]也是皮啡肽衍生物,对 μ,δ 受体亲和力强(IC_{50}^{μ} = 0.35 nmol·L^{-1}, IC_{50}^{δ} = 19.8 nmol·L^{-1}),离体组织实验中也显示了强大的活性(IC_{50} in GPI = 1.60 nmol·L^{-1},IC_{50} in MVD = 2.60 nmol·L^{-1}),并且能显著延长小鼠在甩尾实验中的痛阈值。

在小鼠热水甩尾模型中,BVD03 静脉给药产生剂量依赖性的镇痛作用,但同剂量下弱于吗啡。AN81(H-Dmt-*D*-Arg-Aba-Gly-NH_2)与 BVD03 相比,仅 2-位氨基酸不同,其体外阿片激动活性强(EC_{50} in GPI = 0.32 nmol·L^{-1},EC_{50} in MVD = 0.42 nmol·L^{-1}),受体亲和力高(K_i^{μ} = 0.15 nmol·L^{-1},K_i^{δ} = 0.60 nmol·L^{-1})。与 BVD03 相比,该化合物经小鼠静脉注射(*iv*)后,低至 0.5 mg·kg^{-1}的剂量下仍表现出强镇痛活性,且与吗啡(4 mg·kg^{-1},腹腔注射)无显著性差异,且镇痛作用持续时间长,1 mg·kg^{-1}剂量经皮下给药,镇痛持续时间长达 7 h。经过多肽的改造,使化合物血脑屏障透过增强,从而作用于中枢。AN81 与 BVD03 在连续给药 5 d 后均产生耐受性,但 AN81 所诱导产生的耐受性较吗啡低,这与其 μ/δ 双重激动作用密切相关[39]。

新型中枢镇痛药 DPI-3290 与受体特异性结合[K_i^{μ} = (0.46 ± 0.05) nmol·L^{-1},K_i^{δ} = (0.18 ± 0.02) nmol·L^{-1},K_i^{κ} = (0.62 ± 0.09) nmol·L^{-1}],体外活性显著,在 MVD 检测中,其对 μ,δ,κ 阿片受体的 IC_{50}分别为(6.2 ± 2.0),(1.0 ± 0.3)和(25.0 ± 3.3) nmol·L^{-1},效力分别是吗啡对 3 种受体活性的 175.8,20 000,1 500 倍。在 GPI 检测中,DPI-3290 对 μ 与 κ 受体的 IC_{50}分别为 3.4 和 6.7 nmol·L^{-1}。大鼠夹尾实验结果显示该化合物(ED_{50} = 0.05 mg·kg^{-1},*iv*)镇痛作用优于吗啡(ED_{50} = 2 mg·kg^{-1},*iv*),且在体内通过激活 μ 与 δ 受体而发挥镇痛作用。DPI-3290 引起呼吸抑制不良反应的 ED_{50}是镇痛作用 ED_{50}的 18.2 倍,此外 DPI-3290 可以在不影响芬太尼镇痛作用的同时,改善芬太尼引起的呼吸抑制不良反应[40-41]。

Schmidhammer 等[42]发现一些 14-烷氧基衍生物对 3 种阿片受体具有较高的亲和力和显著的体内外镇痛活性。其中,化合物 **6** 与 μ,δ 受体的亲和力达纳摩尔级(K_i^{μ} = 0.16 nmol·L^{-1},K_i^{δ} = 3.14 nmol·L^{-1})。此外在组织活性评价中也显示了强效的 μ,δ 激动活性(IC_{50} in MVD = 9.7 nmol·L^{-1}, IC_{50} in GPI = 1.9 nmol·L^{-1}),在热板疼痛模型中显示了强于吗啡 60 倍的镇痛作用,但同样具有胃肠抑制不良反应。

POMO 为羟吗啡酮的衍生物,对啮齿动物脑膜的 μ,δ 阿片受体及 κ 受体均具有很高的亲和力,K_i 分别为 0.073,0.13 和 0.3 nmol·L^{-1}。在 GPI 与 MVD 离体组织实验中,具有强效且完全的激动作用。[^{35}S]GTPγS 结合实验结果显示 POMO 是一种 μ,δ 受体完全激动剂和 κ 受体部分激动剂。经皮下注射后,POMO 可显著延长小鼠在热板模型的痛阈值,ED_{50} = 0.7 nmol·kg^{-1}。但是在拮抗剂阻断实验中,POMO 仅因激动 μ 阿片受体而产生镇痛作用,与 δ,κ 受体无关[43]。

Lei 等[44]报道的 SRI-22141 在慢性神经病理性疼痛模型中具有强效镇痛作用,可显著性降低耐受性与依赖性,同时具有抗炎作用,且该抗炎作用可被 δ 选择性拮抗剂降低。该报道为 μ/δ 双重激动作用在神经病理疼痛药物的开发提供了参考,见图 2。

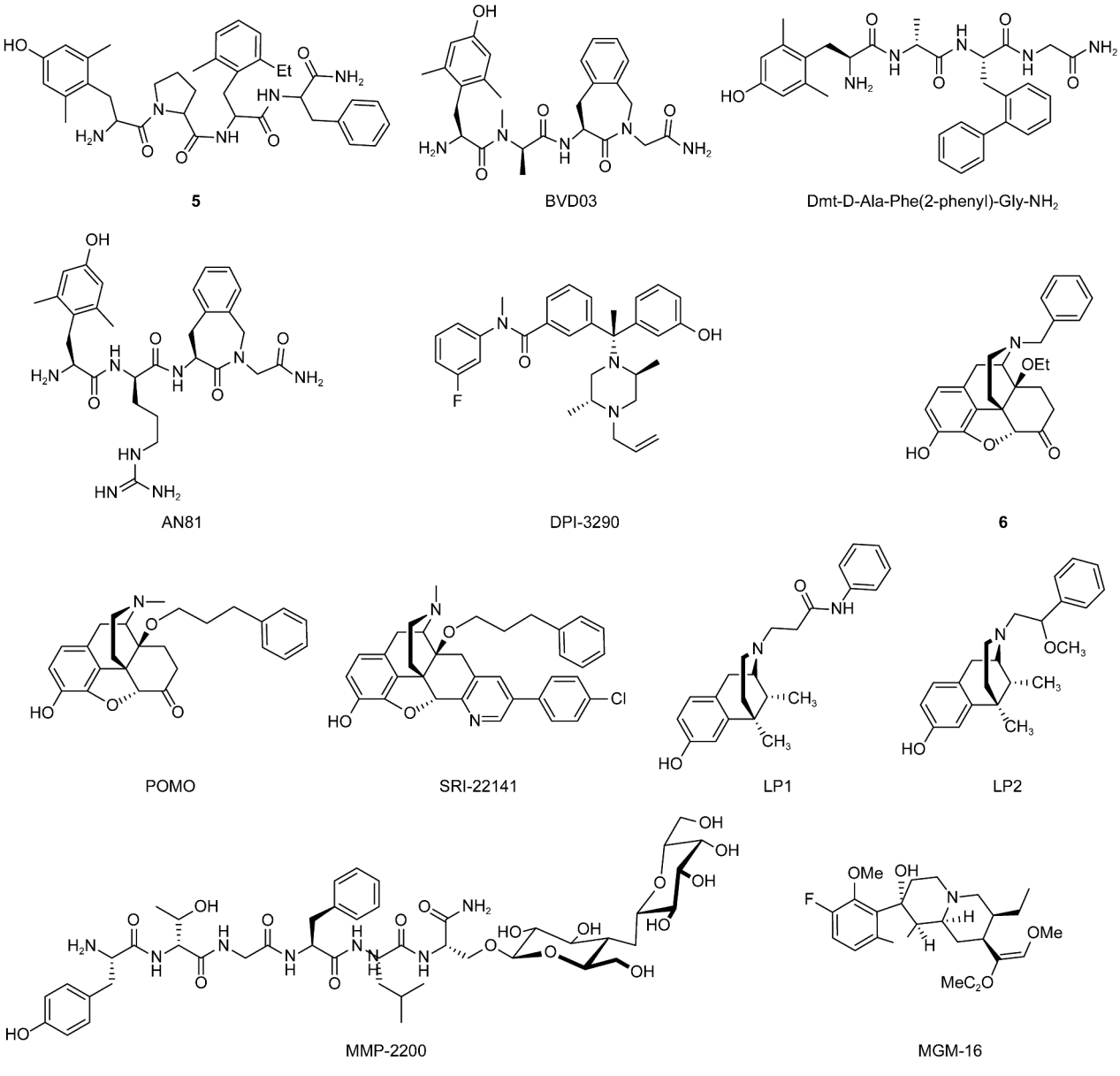


图 2　整合型 μ/δ 双重激动剂

MMP-2200 由脑啡肽类似物糖基化而得，旨在增加其稳定性与血脑屏障穿透能力。该化合物对 μ，δ 受体具有低纳摩尔级的亲和力与激动活性[K_i^{μ} = (5.0 ± 0.65) nmol·L^{-1}，K_i^{δ} = (9.2 ± 1.7) nmol·L^{-1}；in [^{35}S] GTPγS assay，EC_{50}^{μ} = (220 ± 28) nmol·L^{-1}，EC_{50}^{δ} = (14 ± 2.4) nmol·L^{-1}]。在小鼠热水甩尾模型中，不同给药方式下均呈剂量依赖抑制疼痛。其镇痛作用可被纳洛酮完全阻断，被 μ 受体选择性拮抗剂与 δ 受体选择性拮抗剂部分阻断，而外周阿片受体拮抗剂纳洛酮-甲碘对其镇痛作用无影响。作为 μ/δ 双重激动剂类的中枢镇痛化合物，其产生的耐受性与依赖性均较吗啡低，但同样会引起与吗啡相当的胃肠不良反应与呼吸抑制作用[45]。

mitragynine 生物碱的衍生物 MGM-16[46] 对 μ，δ 阿片受体均具有亲和力，K_i^{μ} = 2.1 nmol·L^{-1}，K_i^{δ} = 7.0 nmol·L^{-1}。在 GPI 与 MVD 实验中显示其为一种 μ，δ 阿片受体完全激动剂。在小鼠甩尾实验中产生了约为吗啡 240 倍的镇痛作用。在慢性疼痛模型中产生了约为加巴喷丁 100 倍的镇痛作用，重要的是 MGM-16 可以经口服给药。MGM 有望开发为治疗神经病理性疼痛的化合物。

Pasquinucci 等[47] 报道的 μ/δ 双重激动剂分子

LP1,呈现 μ,δ 受体高亲和力(K_i^{μ} = 0.83 nmol·L^{-1},K_i^{δ} = 29 nmol·L^{-1}),在腺苷酸环化酶(cAMP)测定中,同样具有 μ/δ 双重激动活性(IC_{50}^{μ} = 4.8 nmol·L^{-1},IC_{50}^{δ} = 12 nmol·L^{-1})。小鼠甩尾实验中,经皮下给药后,产生与吗啡相当的镇痛作用,且该化合物在连续给药的 d 9 仍维持镇痛作用,而吗啡在给药后 d 3 已产生耐受性[48-49]。LP1 成为进一步开发基于苯吗琳结构的双重激动配体的先导物。在 LP1 的基础上经结构改造得到了 LP2,该化合物同样具有高阿片受体亲和力(K_i^{μ} = 1.08 nmol·L^{-1},K_i^{δ} = 6.6 nmol·L^{-1}),在 GPI 与 MVD 实验中,证实了 LP2 为 μ/δ 受体双重激动剂。经腹腔注射后,LP2 可以持久地抑制小鼠疼痛,延长小鼠在甩尾实验中的痛阈值。考察 LP2 在甲醛舔足实验中的镇痛效果,经腹腔给药后呈剂量依赖地抑制小鼠两时相的疼痛。外周阿片受体拮抗剂甲碘纳洛酮可完全阻断低剂量下 LP2 的镇痛作用,LP2 高剂量下镇痛作用部分被抑制[50]。因此,LP2 有望开发为治疗慢性炎症疼痛的药物。

3 结语

综上所述,μ 与 δ 受体之间有益的调节作用为开发高效安全的阿片类镇痛药提供了新思路,μ/δ 激动剂的双重激动作用使配体化合物在产生同等镇痛效果下,占据更少的 μ 阿片受体位点从而降低不良反应。μ/δ 双重激动剂分子可作为新的以阿片受体为靶标的强效镇痛药物先导物,在保留其高效镇痛活性同时,降低药物不良反应,为临床提供高效安全的镇痛新药。

[参 考 文 献]

[1] Anon. Pain terms: a list with definitions and notes on usage. Recommended by the IASP Subcommittee on Taxonomy [J]. *Pain*, 1979, 6(3): 249.

[2] SCHILLER PW. Bi- or multifunctional opioid peptide drugs[J]. *Life Sci*, 2010, 86(15-16): 598-603.

[3] 广东省药学会. 加速康复外科围手术期药物治疗管理医药专家共识[J]. 今日药学, 2020,30(6): 361-371.

[4] VAUGHT JL, TAKEMORI AE. Differential effects of leucine and methionine enkephalin on morphine-induced analgesia, acute tolerance and dependence [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 1979, 208(1): 86-90.

[5] O'NEILL SJ, COLLINS MA, PETTIT HO, *et al*. Antagonistic modulation between the delta opioid agonist BW373U86 and the mu opioid agonist fentanyl in mice[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 1997, 282(1): 271-277.

[6] ZHAO GM, WU D, SOONG Y, *et al*. Profound spinal tolerance after repeated exposure to a highly selective mu-opioid peptide agonist: role of delta-opioid receptors[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2002, 302(1): 188-196.

[7] QI JN, MOSBERG HI, PORRECA F. Modulation of the potency and efficacy of mu-mediated antinociception by delta agonists in the mouse[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 1990, 254(2): 683-689.

[8] CAHILL CM, MORINVILLE A, LEE MC, *et al*. Prolonged morphine treatment targets delta opioid receptors to neuronal plasma membranes and enhances delta-mediated antinociception [J]. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, 2001, 21(19): 7598-7607.

[9] EGAN TM, NORTH RA. Both mu and delta opiate receptors exist on the same neuron[J]. *Science (New York, NY)*, 1981, 214(4523): 923-924.

[10] HASBI A, NGUYEN T, FAN T, *et al*. Trafficking of preassembled opioid mu-delta heterooligomer-Gz signaling complexes to the plasma membrane: coregulation by agonists[J]. *Biochemistry*, 2007, 46(45): 12997-13009.

[11] GEORGE SR, FAN T, XIE Z, *et al*. Oligomerization of mu- and delta-opioid receptors. Generation of novel functional properties [J]. *J Biol Chem*, 2000, 275(34): 26128-26135.

[12] FAN T, VARGHESE G, NGUYEN T, *et al*. A role for the distal carboxyl tails in generating the novel pharmacology and G protein activation profile of mu and delta opioid receptor hetero-oligomers [J]. *J Biol Chem*, 2005, 280(46): 38478-38488.

[13] LEVAC BA, O'DOWD BF, GEORGE SR. Oligomerization of opioid receptors: generation of novel signaling units[J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2002, 2(1): 76-81.

[14] LAW PY, ERICKSON-HERBRANDSON LJ, ZHA QQ, *et al*. Heterodimerization of mu- and delta-opioid receptors occurs at the cell surface only and requires receptor-G protein interactions[J]. *J Biol Chem*, 2005, 280(12): 11152-11164.

[15] SNOOK LA, MILLIGAN G, KIEFFER BL, *et al*. Mu-delta opioid receptor functional interaction: Insight using receptor-G protein fusions[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2006, 318(2): 683-690.

[16] PRINSTER SC, HAGUE C, HALL RA. Heterodimerization of g protein-coupled receptors: specificity and functional significance [J]. *Pharmacol Rev*, 2005, 57(3): 289-298.

[17] JORDAN BA, DEVI LA. G-protein-coupled receptor heterodimerization modulates receptor function [J]. *Nature*, 1999, 399 (6737): 697-700.

[18] PFEIFFER M, KOCH T, SCHRÖDER H, *et al*. Heterodimerization of somatostatin and opioid receptors cross-modulates phosphorylation, internalization, and desensitization[J]. *J Biol Chem*, 2002, 277(22): 19762-19772.

[19] JORDAN BA, GOMES I, RIOS C, *et al*. Functional interactions between mu opioid and alpha 2A-adrenergic receptors[J]. *Mol Pharmacol*, 2003, 64(6): 1317-1324.

[20] CHEN C, LI J, BOT G, *et al*. Heterodimerization and cross-desensitization between the mu-opioid receptor and the chemokine CCR5 receptor[J]. *Eur J Pharmacol*, 2004, 483(2-3): 175-186.

[21] ZHANG YQ, LIMBIRD LE. Hetero-oligomers of alpha2A-adrenergic and mu-opioid receptors do not lead to transactivation of G-proteins or altered endocytosis profiles[J]. *Biochem Soc Transact*, 2004, 32(Pt 5): 856-860.

[22] WANG D, SUN X, BOHN LM, *et al*. Opioid receptor homo- and heterodimerization in living cells by quantitative bioluminescence resonance energy transfer[J]. *Mol Pharmacol*, 2005, 67 (6): 2173-2184.

[23] WANG HL, HSU CY, HUANG PC, *et al*. Heterodimerization of opioid receptor-like 1 and mu-opioid receptors impairs the potency of micro receptor agonist[J]. *J Neurochem*, 2005, 92(6): 1285-1294.

[24] DANIELS DJ, LENARD NR, ETIENNE CL, *et al*. Opioid-induced tolerance and dependence in mice is modulated by the distance between pharmacophores in a bivalent ligand series[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, 102(52): 19208-19213.

[25] YEKKIRALA AS, KALYUZHNY AE, PORTOGHESE PS. Standard opioid agonists activate heteromeric opioid receptors: evidence for

morphine and [d-Ala(2)-MePhe(4)-Glyol(5)] enkephalin as selective μ-δ agonists[J]. *ACS Chem Neurosci*, 2010, 1(2): 146 – 154.

[26] METCALF MD, YEKKIRALA AS, POWERS MD, *et al*. The δ opioid receptor agonist SNC80 selectively activates heteromeric μ-δ opioid receptors[J]. *ACS Chem Neurosci*, 2012, 3(7): 505 – 509.

[27] PETROV RR, VARDANYAN RS, LEE YS, *et al*. Synthesis and evaluation of 3-aminopropionyl substituted fentanyl analogues for opioid activity[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2006, 16(18): 4946 – 4950.

[28] LEE YS, PETROV R, PARK CK, *et al*. Development of novel enkephalin analogues that have enhanced opioid activities at both mu and delta opioid receptors[J]. *J Med Chem*, 2007, 50(22): 5528 – 5532.

[29] LEE YS, KULKARANI V, COWELL SM, *et al*. Development of potent μ and δ opioid agonists with high lipophilicity[J]. *J Med Chem*, 2011, 54(1): 382 – 386.

[30] PODOLSKY AT, SANDWEISS A, HU J, *et al*. Novel fentanyl-based dual μ/δ-opioid agonists for the treatment of acute and chronic pain[J]. *Life Sci*, 2013, 93(25 – 26): 1010 – 1016.

[31] VARDANYAN RS, CAIN JP, HAGHIGHI SM, *et al*. Synthesis and investigation of mixed μ-opioid and δ-opioid agonists as possible bivalent ligands for treatment of pain[J]. *J Heterocycl Chem*, 2017, 54(2): 1228 – 1235.

[32] LIPKOWSKI AW, KONECKA AM, SROCZYŃSKA I. Double-enkephalins——synthesis, activity on guinea-pig ileum, and analgesic effect[J]. *Peptides*, 1982, 3(4): 697 – 700.

[33] SILBERT BS, LIPKOWSKI AW, CEPEDA MS, *et al*. Analgesic activity of a novel bivalent opioid peptide compared to morphine via different routes of administration[J]. *Agents Actions*, 1991, 33(3 – 4): 382 – 387.

[34] YAMAZAKI M, SUZUKI T, NARITA M, *et al*. The opioid peptide analogue biphalin induces less physical dependence than morphine[J]. *Life Sci*, 2001, 69(9): 1023 – 1028.

[35] REMESIC M, MACEDONIO G, MOLLICA A, *et al*. Cyclic biphalin analogues with a novel linker lead to potent agonist activities at mu, delta, and kappa opioid receptors[J]. *Bioorg Med Chem*, 2018, 26(12): 3664 – 3667.

[36] LI T, SHIOTANI K, MIYAZAKI A, *et al*. Bifunctional [2',6'-dimethyl-L-tyrosine1] endomorphin-2 analogues substituted at position 3 with alkylated phenylalanine derivatives yield potent mixed mu-agonist/delta-antagonist and dual mu-agonist/delta-agonist opioid ligands[J]. *J Med Chem*, 2007, 50(12): 2753 – 2766.

[37] VANDORMAEL B, FOURLA DD, GRAMOWSKI-VOSS A, *et al*. Superpotent [Dmt^1] dermorphin tetrapeptides containing the 4-aminotetrahydro-2-benzazepin-3-one scaffold with mixed μ/δ opioid receptor agonistic properties[J]. *J Med Chem*, 2011, 54(22): 7848 – 7859.

[38] WILLEMSE T, EISELT E, HOLLANDERS K, *et al*. Chemical space screening around Phe(3) in opioid peptides: modulating μ versus δ agonism by Suzuki-Miyaura cross-couplings[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2018, 28(13): 2320 – 2323.

[39] GUILLEMYN K, KLECZKOWSKA P, NOVOA A, *et al*. *In vivo* antinociception of potent mu opioid agonist tetrapeptide analogues and comparison with a compact opioid agonist-neurokinin 1 receptor antagonist chimera[J]. *Mol Brain*, 2012, 5: 4. doi: 10.1186/1756-6606-5-4.

[40] GENGO PJ, PETTIT HO, O'NEILL SJ, *et al*. DPI-3290 [(+)-3-((alpha-*R*)-alpha-((2*S*, 5*R*)-4-Allyl-2, 5-dimethyl-1-piperazinyl)-3-hydroxybenzyl)-*N*-(3-fluorophenyl)-*N*-methylbenzamide]. II. A mixed opioid agonist with potent antinociceptive activity and limited effects on respiratory function[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2003, 307(3): 1227 – 1233.

[41] GENGO PJ, PETTIT HO, O'NEILL SJ, *et al*. DPI-3290 [(+)-3-((alpha-*R*)-alpha-((2*S*, 5*R*)-4-allyl-2, 5-dimethyl-1-piperazinyl)-3-hydroxybenzyl)-*N*-(3-fluorophenyl)-*N*-methylbenzamide]. I. A mixed opioid agonist with potent antinociceptive activity[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2003, 307(3): 1221 – 1226.

[42] LATTANZI R, SPETEA M, SCHÜLLNER F, *et al*. Synthesis and biological evaluation of 14-alkoxymorphinans. 22. (1) Influence of the 14-alkoxy group and the substitution in position 5 in 14-alkoxymorphinan-6-ones on *in vitro* and *in vivo* activities[J]. *J Med Chem*, 2005, 48(9): 3372 – 3378.

[43] LATTANZI R, RIEF S, SCHMIDHAMMER H, *et al*. *In vitro* and *in vivo* pharmacological activities of 14-*O*-phenylpropyloxymorphone, a potent mixed Mu/Delta/Kappa-Opioid receptor agonist with reduced constipation in mice[J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 1002. doi: 10.3389/fphar.2018.01002.

[44] LEI W, VEKARIYA RH, ANANTHAN S, *et al*. A novel mu-delta opioid agonist demonstrates enhanced efficacy with reduced tolerance and dependence in mouse neuropathic pain models[J]. *J Pain*, 2020, 21(1 – 2): 146 – 160.

[45] LOWERY JJ, RAYMOND TJ, GIUVELIS D, *et al*. *In vivo* characterization of MMP-2200, a mixed δ/μ opioid agonist, in mice[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2011, 336(3): 767 – 778.

[46] MATSUMOTO K, NARITA M, MURAMATSU N, *et al*. Orally active opioid μ/δ dual agonist MGM-16, a derivative of the indole alkaloid mitragynine, exhibits potent antiallodynic effect on neuropathic pain in mice[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2014, 348(3): 383 – 392.

[47] PASQUINUCCI L, PREZZAVENTO O, MARRAZZO A, *et al*. Evaluation of *N*-substitution in 6, 7-benzomorphan compounds[J]. *Bioorg Med Chem*, 2010, 18(14): 4975 – 4982.

[48] PARENTI C, TURNATURI R, ARICÒ G, *et al*. Antinociceptive profile of LP1, a non-peptide multitarget opioid ligand[J]. *Life Sci*, 2012, 90(25 – 26): 957 – 961.

[49] PASQUINUCCI L, PARENTI C, TURNATURI R, *et al*. The benzomorphan-based LP1 ligand is a suitable MOR/DOR agonist for chronic pain treatment[J]. *Life Sci*, 2012, 90(1 – 2): 66 – 70.

[50] PASQUINUCCI L, TURNATURI R, MONTENEGRO L, *et al*. Simultaneous targeting of MOR/DOR: A useful strategy for inflammatory pain modulation[J]. *Eur J Pharmacol*, 2019, 847: 97 – 102.

编辑:王宇梅/接受日期:2021 – 08 – 09