

# NMDA 受体甘氨酸位点拮抗剂对阿片药理作用的影响

苏县辉<sup>1,2</sup>综述 苏瑞斌<sup>2</sup>,李 锦<sup>2\*</sup> 审校

(1. 河北工程大学医学院,河北 邯郸 056002;2. 军事医学科学院毒物药物研究所,北京 100850)

**摘要:**甘氨酸是激活 NMDA 受体的“辅助激动剂”。阻断 NMDA 受体甘氨酸位点可能产生神经元保护作用。近年研究发现,甘氨酸位点拮抗剂具有调节阿片功能等多种药理作用,对脑卒中、痴呆、慢性疼痛和阿片成瘾有一定的治疗和改善作用。

**关键词:**甘氨酸位点拮抗剂;镇痛;耐受;依赖

中图分类号:R971 文献标识码:A 文章编号:1001-0971(2006)06-0407-05

兴奋性氨基酸(excitatory amino acid,EAA)在体内过量释放会引起其受体过度兴奋,进而导致许多疾病的病理状态。NMDA 离子通道受体复合物(NMDA ion-channel receptor complex,NMDA-RC,图1)是兴奋性氨基酸受体的一个亚型,是与  $Ca^{2+}$  通道偶联的离子型 EAA 受体。研究表明,NMDA 受体主要参与学习、记忆、突触可塑性及缺血缺氧导致的兴奋性作用,与多种神经精神疾病有关。近年研究发现,NMDA 受体甘氨酸位点拮抗剂对阿片类药物的镇痛、耐受与依赖具有明确的调节作用。本文主要就此方面的研究进展作一综述。

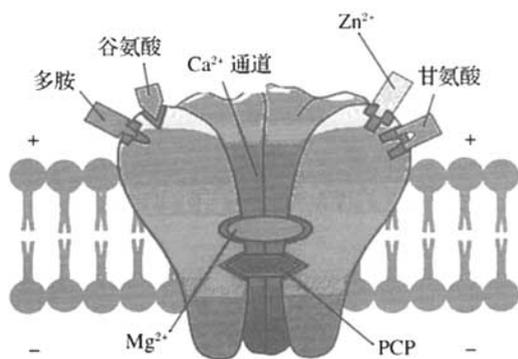


图1 NMDA 离子通道受体复合物及其调节位点

## 1 概述

NMDA 受体至少有包含甘氨酸位点在内的 6 个

收稿日期 2006-09-28

基金项目:国家重点基础研究发展计划(973 计划)资助项目  
(No2003CB515400)

作者简介:苏县辉,男,硕士,研究方向:神经药理学,Tel:010-66931621,E-mail:suxianhui2008@163.com

\* 通讯作者:李 锦,男,研究员,博士生导师,研究方向:神经药理学及分子药理学,Tel:010-66932681,E-mail:lijin@nic.bmi.ac.cn

在药理学上分别独立的位点(图1)。1987年,Johnson 和 Ascher 首次发现,甘氨酸对 NMDA 受体具有协同激活的特性。在海马神经元,NMDA 受体偶联的离子通道必须同时结合 2 个谷氨酸分子和 2 个甘氨酸分子才能开放。在表达 NMDA 受体的爪蟾卵母细胞中,若灌流液中不加入甘氨酸,则 NMDA 几乎不能诱发电流反应。因此,甘氨酸被认为是激活 NMDA 受体的“辅助激动剂”,能明显增强 NMDA 诱发的电流。另外,甘氨酸和谷氨酸可以相互提高对方与 NMDA 受体的结合能力,而 NMDA 受体上甘氨酸和谷氨酸相应调节位点的拮抗剂之间也存在类似的作用<sup>[1]</sup>。

最早发现的甘氨酸位点拮抗剂是犬尿喹啉酸类衍生物,它们能够通过抑制 NMDA 受体偶联的离子通道开放,对 EAA 受体过度兴奋引起的神经损伤发挥保护作用。其后,NMDA 受体甘氨酸位点及其拮抗剂在神经疾病发生过程中的作用一直受到了关注。许多研究表明,NMDA 受体甘氨酸位点拮抗剂在防止由于 NMDA 受体过度激活所导致的神经损伤具有显著的保护作用<sup>[2]</sup>。

## 2 对神经精神疾病的治疗作用

中枢神经系统含有大量的 EAA,几乎所有神经元都具有谷氨酸受体。任何引起胞外 EAA 浓度增高的病理变化都会产生“兴奋毒性”,导致神经元细胞溃变死亡。在体和体外进行的大量研究显示,NMDA 受体甘氨酸位点拮抗剂能明显减轻或者完全防止脑缺血引起的神经元损伤,对神经退行性疾病有一定的预防和治疗作用。

中风、颅脑损伤、癫痫引起的脑组织缺血、缺氧

及低血糖症均可导致神经元能量代谢障碍 ,抑制膜  $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$  酶的活动 ,使胞内  $\text{Na}^+$  浓度相应升高 ,导致神经元去极化。去极化引起神经末梢中谷氨酸胞裂外排、释放增加 ,进而增强 NMDA 受体的活动 ,导致胞内  $\text{Ca}^{2+}$  浓度持续增高。钙升高会导致一系列毒性反应 ,特别是激活各种降解酶 ,破坏神经元并逐步出现溃变坏死。因此 ,从阻断 NMDA 受体的过度激活入手 ,有可能发现具有潜在治疗价值的药物 ,而甘氨酸位点拮抗剂就是其中的一种选择。GV150526 是 2-羧基吲哚及其衍生物中对甘氨酸结合位点亲和力最高、且选择性较高的甘氨酸位点拮抗剂 ,在大鼠脑卒中模型中呈现极好的神经保护作用 ,有望成为治疗急性卒中的药物之一。

许多神经退行性疾病如亨廷顿舞蹈症、帕金森病、肌萎缩性脊髓侧索硬化症、早老性痴呆症等疾病的发病机制中 ;“兴奋毒性”可能是造成神经元死亡的“最后公路” ,阻断 NMDA 受体有可能成为治疗神经退行性疾病的根本方法。

在离体和在体实验中发现 ,NMDA 受体甘氨酸位点拮抗剂 5-硝基-6,7-二氯-1,4-二氢喹啉-2,3-二酮 ( 5-nitro-6,7-dichloro-1,4-dihydroquinoxaline-2,3-dione ,ACEA-1021 ) ( 图 2 ) 显示出强的神经保护作用。

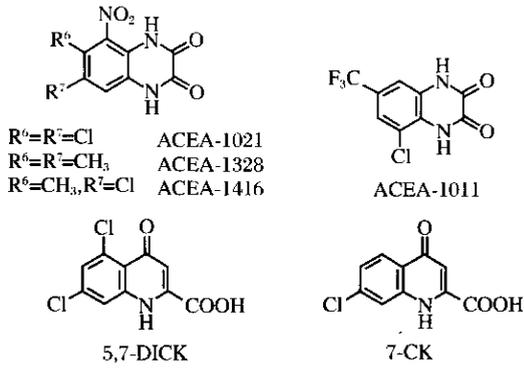


图 2 NMDA 受体甘氨酸位点拮抗剂

在缺糖和缺氧的海马脑片 ,ACEA-1021 可剂量依赖性地保护海马 CA1 神经元免受损伤 ;此作用可被甘氨酸逆转 ,提示 ACEA-1021 是通过阻断 NMDA 受体甘氨酸位点起作用的<sup>[3]</sup>。在颅脑损伤实验模型中 ,损伤前和损伤后 30 min 内给予 ACEA-1021 均能显著改善颅脑损伤动物的运动神经功能 ,但对损伤后的记忆功能未显示任何治疗作用。提示甘氨酸受体参与了颅脑伤后继发性神经元损害的病理过程。甘氨酸位点拮抗剂减轻颅脑损伤动物运动神经功能

障碍的机制可能与其阻断 NMDA 受体钙离子通道开放及  $\text{Ca}^{2+}$  内流有关。甘氨酸位点拮抗剂对许多神经退行性疾病如亨廷顿舞蹈症、帕金森病、阿尔茨海默病有很好的治疗作用<sup>[4]</sup>。另外 ,L689,560 ( trans-2-carboxy-5,7-dichloro-4-phenylaminocarbonyl amino-1,2,3,4-tetrahydroquinoline ) , 7-氯 犬 尿 烯 酸 ( 7-chlorokynurenic acid 7-CK ) ( 图 2 ) 等甘氨酸位点拮抗剂在动物模型中还能成功地治疗帕金森病<sup>[5]</sup> ,提示 NMDA 受体及其甘氨酸位点在此疾病发生过程中的作用。

### 3 对疼痛的调控作用

一般认为 ,谷氨酸和神经肽是伤害性感觉传入末梢释放的主要神经递质 ,神经肽可能与增加和延长谷氨酸的作用有关。谷氨酸释放后仅局限于该突触间隙内 ,作用于突触后膜的 NMDA 受体和 AMPA 受体 ,将痛觉信息传递给下一级神经元。阻断 NMDA 受体甘氨酸位点 ,能够中断痛觉信号的传递并从而发挥镇痛作用 ,这一假设已在大量实验中得到了证实。

ACEA-1011 和 ACEA-1416 ( 图 2 ) 在张力性疼痛模型中显示有镇痛效能<sup>[6,7]</sup>。然而 ,在急性热刺激性痛反应中 ,ACEA-1021 和竞争性 NMDA 受体拮抗剂 AP-5 均未表现出镇痛作用。Kabirullah 等采用热辐射甩尾实验和甲醛(福尔马林)实验发现 ,ACEA-1021 鞘内给药具有剂量依赖性的镇痛作用<sup>[8]</sup>。除阻断 NMDA 受体外 ,ACEA-1021 在热辐射甩尾和甲醛实验中的镇痛作用与阻断非 NMDA 受体也有一定关系<sup>[9]</sup>。ACEA-1031 ,ACEA-0953 ,ACEA-1328 等在小鼠热辐射甩尾实验中也具有剂量依赖性镇痛作用<sup>[10]</sup>。

NMDA 受体甘氨酸位点拮抗剂 7-CK 能对抗前列腺素 E<sub>2</sub> ( PGE<sub>2</sub> ) 引起的痛觉过敏<sup>[11]</sup>。在甲醛实验中 ,7-CK 可显著抑制第二相痛反应<sup>[12]</sup>。NMDA 受体拮抗剂 ( + )-HA966 可以剂量依赖性地增强吗啡镇痛作用 ,且可以抑制和逆转吗啡的慢性耐受<sup>[13]</sup>。GV196771A 不仅在脊髓部位产生作用 ,也可以作用于丘脑。它对正常大鼠丘脑腹后外侧核没有作用 ,却能在大鼠坐骨神经慢性束缚损伤模型中剂量依赖性地逆转大鼠的痛觉过敏 ,并且不会产生耐受<sup>[14]</sup>。行为学研究显示 ,与 MK-801 相比 ,GV196771A 口服有效 ,并且不产生运动功能障碍。

部分 NMDA 受体甘氨酸位点拮抗剂由于很难

通过机体的血脑屏障,如5,7-二氯犬尿烯酸(5,7-dichlorokynurenic acid 5,7-DICK)(图2)因而在采用局部给药治疗因组织损伤或神经病性所致的疼痛时,不仅可以缓解和治疗疼痛,也不会出现因对中枢作用而产生的副作用,相对于能够进入中枢神经系统发挥作用的药物来说,其治疗窗口非常大<sup>[15]</sup>。因此,NMDA受体甘氨酸位点拮抗剂对于目前尚无有效治疗药物的多种疼痛而言,可能具有一定的开发和应用前景。

#### 4 对阿片药理作用的调节

##### 4.1 增强吗啡的镇痛作用

在痛觉产生过程中,外周组织损伤或炎症反应可通过激活A<sub>δ</sub>纤维和C纤维在脊髓背角大量释放谷氨酸,从而激活NMDA受体,促进Ca<sup>2+</sup>内流、蛋白激酶C(PKC)激活和转位及NOS激活。在中枢神经系统,NMDA受体和阿片受体的分布部分重叠,二者之间的相互作用可影响痛觉传导。激活NMDA受体可抑制阿片受体在神经细胞中的反应,阻断NMDA受体能抑制阿片受体脱敏;这可能与NMDA受体激活PKC后,后者作为转录因子进入细胞核并启动PKC基因家族,从而通过PKC转位磷酸化G蛋白G<sub>iα2</sub>亚单位有关。

有研究结果显示,ACEA-1328在小鼠热辐射甩尾实验中能剂量依赖性地增强吗啡的镇痛效果(ED<sub>50</sub> = 45 mg·kg<sup>-1</sup>)<sup>[16]</sup>。ACEA-1021,MRZ2/576和L-701,324在小鼠甩尾实验中也具有增强吗啡镇痛的作用<sup>[17,18]</sup>。以后的实验研究发现(+)-HA966可增强吗啡的在神经源性疼痛模型中的镇痛作用<sup>[19]</sup>。用吗啡单独治疗神经病理性疼痛,不能阻断神经病理性疼痛的进展。NMDA受体甘氨酸位点拮抗剂通过阻断NMDA受体,可以增强阿片类药物的镇痛效应,这为临床联合应用阿片类药物和NMDA受体甘氨酸位点拮抗剂治疗神经病理性疼痛提供了理论基础。

另有研究结果显示,包括甘氨酸位点拮抗剂在内的NMDA受体拮抗剂在阻断NMDA受体时,并不影响吗啡的镇痛作用<sup>[20]</sup>。因此有关甘氨酸位点拮抗剂与吗啡的相互作用,目前尚无统一结果。造成实验结果不同的原因可能与不同实验室采用的方法不同有关,有待于进一步研究。

##### 4.2 抑制阿片类药物的耐受

在吗啡耐受动物中,NMDA受体甘氨酸位点拮

抗剂能明显地抑制和逆转吗啡耐受的发生,这方面的作用已有许多报道。ACEA-1328(20 mg·kg<sup>-1</sup>)在小鼠甩尾实验中能完全阻断吗啡镇痛的耐受作用<sup>[21]</sup>;在甲醛致痛实验中,ACEA-1328(40 mg·kg<sup>-1</sup>)同样能抑制吗啡的耐受,且这种作用并非是因为ACEA-1328自身镇痛作用时间过长或增强吗啡镇痛而造成的<sup>[22]</sup>。GV19677A在小鼠甲醛实验中可抑制吗啡耐受的形<sup>[23]</sup>。内在活性较低的拮抗剂(R,+)-HA966也能抑制在大鼠神经源性痛模型上的吗啡耐受<sup>[24]</sup>。

最近研究发现,仅具有较弱中枢神经系统作用的MRZ2/576和几乎无中枢神经系统作用的MRZ2/596都可抑制吗啡耐受,而二者对抗吗啡耐受是通过阻断外周NMDA受体发挥作用的。MRZ2/576的血脑屏障通透性较差,MRZ2/576产生中枢神经系统效应的剂量要远远高于其抑制吗啡耐受的最小剂量<sup>[25]</sup>。MRZ2/576抑制吗啡耐受的有效剂量在脑内的浓度不足以阻断中枢神经系统NMDA受体,脑微透析实验发现,在全身给药的情况下,MRZ2/576在中枢神经系统细胞外液中仅能检测到它能够产生作用的药量的2%<sup>[26]</sup>。行为学研究发现,与其他非竞争性NMDA受体拮抗剂相比,甘氨酸位点拮抗剂在啮齿类动物中不出现拟PCP的运动失调;同时,短暂阻断NMDA受体的甘氨酸位点可以产生持续的效应。

在CD21小鼠,吗啡或δ激动剂DPDPE与甘氨酸位点部分激动剂ACPC同时给药,不仅能抑制μ和δ阿片激动剂的耐受,而且能逆转预先建立的阿片类耐受;但对κ1或κ3激动剂诱发的耐受则不产生作用<sup>[27]</sup>。ACPC本身无镇痛作用,上述结果与其他NMDA受体拮抗剂和NOS抑制剂对μ和κ受体耐受的抑制作用完全一致。

##### 4.3 阻断阿片类药物的躯体依赖

到目前为止,尚没有发现对阿片类药物依赖有特殊疗效的药物。国外普遍应用的美沙酮替代疗法在国内的应用受限,其他治疗手段疗效有限,且停药后极易导致吸毒者复吸。因此,寻求治疗药物滥用的新疗法迫在眉睫。

诸多证据显示,阿片依赖时NMDA受体的功能增强。目前认为,阿片长期应用导致PKC激活并移位至细胞膜的胞质内侧面,从而活化NMDA受体;此时较低浓度的谷氨酸刺激即可引起NMDA受体通道开放并引起胞内Ca<sup>2+</sup>浓度升高。钙离子升高

后能激活多个信号转导系统,如激活 NOS 产生 NO,活化 AC-cAMP-CREB 通路及 MAPK 通路,诱导相关基因表达改变,诱导神经元突触可塑性变化,最终在整体水平表现为依赖。

理论上讲,能减少 NMDA 受体开放或降低其数量的化合物均有可能减轻阿片依赖。非竞争性 NMDA 受体拮抗剂,如氯胺酮、右美沙芬、MK-801 和竞争性 NMDA 受体拮抗剂 LY274614 均可以减弱在纳洛酮催促下吗啡依赖动物的戒断症状。但是,上述多种化合物尤其是 MK-801,能诱导拟精神病样症状如共济失调、过度镇静等作用,并导致病理形态学改变。因此,尽管 NMDA 受体竞争性和非竞争性拮抗剂对抗吗啡依赖的作用较强,但其副作用严重地制约了此类药物的发展。NMDA 受体甘氨酸位点拮抗剂非尔氨酯(felbamate),MRZ2/570,L-701,324 能够抑制滥用吗啡所致的一些不适症状,这些药物可以减轻或阻断吗啡依赖的戒断症状。但是,MRZ2/570 和 L-701,324 的效应没有明显的剂量依赖性<sup>[28]</sup>。L-701,324 口服有效并且生物利用度高,血浆半衰期长。Kotlinska<sup>[29]</sup>研究发现,L-701,324(2.5,5 mg·kg<sup>-1</sup>)和 5,7-DICK(50,100 mg·kg<sup>-1</sup>)都可以抑制纳洛酮催促吗啡依赖动物的戒断症状。L-701,324 还能抑制吗啡依赖的形成。相对于以上 NMDA 受体拮抗剂,作用温和的 NMDA 受体甘氨酸位点拮抗剂在抑制吗啡依赖动物的戒断症状的同时,不会使大脑皮质神经组织发生退化性病变,不诱发精神病样症状,也不对记忆功能产生影响,从而具有巨大的开发潜能,可能就更有临床前景<sup>[29,30]</sup>。

综上所述,甘氨酸位点拮抗剂对慢性疼痛具有明确的治疗作用,并能增强吗啡在疼痛模型上的镇痛作用,抑制或逆转动物阿片耐受的发生,抑制吗啡依赖。此类药物的药理学特性和作用机制明显不同于其他类型的 NMDA 受体拮抗剂,不具有神经毒性和 PCP 样行为异常,因此对采用非阿片类药物阿片耐受和依赖有可能产生积极的影响,且有可能具有较好的临床应用前景。

#### 参 考 文 献

[1] Barth A, Nguyen LB, Barth L, et al. Glycine-induced neurotoxicity in organotypic hippocampal slice cultures[J]. *Exp Brain Res*, 2005, 161(3): 351 - 357.

[2] Katsuki H, Nonaka M, Shirakawa H, et al. Endogenous D-serine is involved in induction of neuronal death by N-methyl-D-aspartate and simulated ischemia in rat cerebrocortical slices[J]. *J Pharmacol Exp*

*Ther*, 2004, 31(2): 836 - 844.

- [3] Newell DW, Barth A, Malouf AT, et al. Glycine site NMDA receptor antagonists provide protection against ischemia-induced neuronal damage in hippocampal slice cultures[J]. *Brain Res*, 1995, 675(1/2): 38 - 44.
- [4] Dannhardt G, Kohl BK. The glycine site on the NMDA receptor: structure-activity relationships and possible therapeutic applications[J]. *Curr Med Chem*, 1998, 5(4): 253 - 263.
- [5] Stauch Slusher B, Rissolo KC, Jackson PF, et al. Centrally-administered glycine antagonists increase locomotion in monoamine-depleted mice[J]. *J Neural Transm Gen Sect*, 1994, 97(3): 175 - 185.
- [6] Woodward RM, Huettner JE, Tran M, et al. Pharmacology of 5-chloro-7-trifluoromethyl-1,4-dihydro-2,3-quinoxalinedione: a novel systemically active ionotropic glutamate receptor antagonist[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 1995, 275(3): 1209 - 1218.
- [7] Lutfy K, Weber E. Tolerance develops to the antinociceptive and motor impairing effects of ACEA-1416, a NMDA receptor antagonist, in the formalin and rotarod test in mice[J]. *Pharmacol Res*, 1998, 37(4): 295 - 302.
- [8] Lutfy K, Weber E. Attenuation of nociceptive response by ACEA-1021, a competitive NMDA receptor/glycine site antagonist, in the mice[J]. *Brain Res*, 1996, 743(1/2): 17 - 23.
- [9] Lingenhoel K, Pozza MF. Reevaluation of ACEA 1021 as an antagonist at the strychnine-insensitive glycine site of the N-methyl-D-aspartate receptor[J]. *Neuropharmacology*, 1998, 37(6): 729 - 737.
- [10] Lutfy K, Cai SX, Woodward RM, et al. Antinociceptive effects of NMDA and non-NMDA receptor antagonist in the tail flick test in mice[J]. *Pain*, 1997, 70(1): 31 - 40.
- [11] Nishihara I, Minami T, Uda R, et al. Effect of NMDA receptor antagonists on prostaglandin E<sub>2</sub>-induced hyperalgesia in conscious mice[J]. *Brain Res*, 1995, 677(1): 138 - 144.
- [12] Chapman V, Dickenson AH. Time-related roles of excitatory amino acid receptors during persistent noxiously evoked responses of rat dorsal horn neurones[J]. *Brain Res*, 1995, 703(1/2): 45 - 50.
- [13] Christensen D, Guilbaud G, Kayser V, et al. Complete prevention but stimulus-dependent reversion of morphine tolerance by the glycine/NMDA receptor antagonist (+)-HA966 in neuropathic rats[J]. *Anesthesiology*, 2000, 92(3): 786 - 794.
- [14] Bordi F, Quartaroli M. Modulation of nociceptive transmission by NMDA/glycine site receptor in the ventroposterolateral nucleus of the thalamus[J]. *Pain*, 2000, 84(2/3): 213 - 224.
- [15] Christoph T, Reissmuller E, Schiene K, et al. Antiallodynic effects of NMDA glycineB antagonists in neuropathic pain: possible peripheral mechanisms[J]. *Brain Res*, 2005, 1048(1/2): 218 - 227.
- [16] Lutfy K, Doan P, Nguyen M, et al. ACEA-1328, an NMDA receptor antagonist, increases the potency of morphine and U50,488H in the tail flick test in mice[J]. *Pharmacol Res*, 1998, 38(6): 453 - 460.
- [17] Belozertseva IV, Dravolina OA, Neznanova ON, et al. Antinociceptive activity of combination of morphine and NMDA receptor antagonists depends on the inter-injection interval[J]. *Eur J Pharmacol*,

- Sci*, 2003, 24(1):24-29.
- [18] Busse R, Edwards G, Feletou M, *et al.* EDHF: bringing the concepts together [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2002, 23(8):374-380.
- [19] Chataigneau T, Feletou M, Huang PL, *et al.* Acetylcholine-induced relaxation in blood vessels from endothelial nitric oxide synthase knockout mice [J]. *Br J Pharmacol*, 1999, 126(1):219-226.
- [20] Sausbier M, Schubert R, Voigt V, *et al.* Mechanisms of NO/cGMP-dependent vasorelaxation [J]. *Circ Res*, 2000, 87(9):825-830.
- [21] Brandes RP, Schmitz-Winnenthal FH, Feletou M, *et al.* An endothelium-derived hyperpolarizing factor distinct from NO and prostacyclin is a major endothelium-dependent vasodilator in resistance vessels of wild-type and endothelial NO synthase knockout mice [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000, 97(17):9747-9752.
- [22] Chataigneau T, Feletou M, Huang PL, *et al.* Acetylcholine-induced relaxation in blood vessels from endothelial nitric oxide synthase knockout mice [J]. *Br J Pharmacol*, 1999, 126(1):219-226.
- [23] Celermajer DS. Endothelial dysfunction: does it matter? Is it reversible? [J]. *J Am Coll Cardiol*, 1997, 30(2):325-333.
- [24] Suwaidi JA, Hamasaki S, Higano ST, *et al.* Long-term follow-up of patients with mild coronary artery disease and endothelial dysfunction [J]. *Circulation*, 2000, 101(9):948-954.
- [25] Anderson TJ, Gerhard MD, Meredith IT, *et al.* Systemic nature of endothelial dysfunction in atherosclerosis [J]. *Am J Cardiol*, 1995, 75(6):71B-74B.
- [26] Bonetti PO, Lerman LO, Lerman A. Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2003, 23(2):168-175.
- [27] Kuga T, Egashira K, Mohri M, *et al.* Bradykinin-induced vasodilation is impaired at the atherosclerotic site but is preserved at the spastic site of human coronary arteries *in vivo* [J]. *Circulation*, 1995, 92(2):183-189.
- [28] Shimokawa H. Primary endothelial dysfunction: atherosclerosis [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 1999, 31(1):23-37.
- [29] Shan LM, Zhang JC, Zhao YL, *et al.* Molecular mechanisms for arecoline against atherosclerosis [J]. *Chin Pharmacol Bull*, 2004, 20(2):146-151.
- [30] Chen DM, Mu SF, Wang H. Antithrombosis through activating endothelial target for acetylcholine and its molecular mechanism [J]. *Chin Pharmacol Bull*, 2002, 18(5):527-531.
- [31] Grando SA, Kawashima K, Wessler I. Introduction: the non-neuronal cholinergic system in humans [J]. *Life Sci*, 2003, 72(18/19):2009-2012.

## (上接第410页)

- 2000, 39(2/3):77-83.
- [18] Nemmani KV, Grisel JE, Stowe JR, *et al.* Modulation of morphine analgesia by site-specific *N*-methyl-*D*-aspartate receptor antagonists: dependence on sex, site of antagonism, morphine dose, and time [J]. *Pain*, 2004, 109(3):274-283.
- [19] Martinez V, Christensen D, Kayser V. The glycine/NMDA receptor antagonist (+)-HA966 enhances the peripheral effect of morphine in neuropathic rats [J]. *Pain*, 2002, 99(3):537-545.
- [20] Redwine KE, Trujillo KA. Effects of NMDA receptor antagonists on acute  $\mu$ -opioid analgesia in the rat [J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2003, 76(2):361-372.
- [21] Lutfy K, Doan P, Weber E. ACEA-1328, a NMDA receptor/glycine site antagonist, acutely potentiates antinociception and chronically attenuates tolerance induced by morphine [J]. *Pharmacol Res*, 1999, 40(5):435-442.
- [22] Lufy K, Shen KZ, Woodward RM, *et al.* Inhibition of morphine tolerance by NMDA receptor antagonist in the Formalin test [J]. *Brain Res*, 1996, 731(1/2):171-181.
- [23] Quartaroli M, Fasdeli N, Bettelini L, *et al.* GV196771A, an NMDA receptor/glycine site antagonist, attenuates mechanical allodynia in neuropathic rats and reduces tolerance induced by morphine in mice [J]. *Eur J Pharmacol*, 2001, 430(2/3):219-227.
- [24] Christensen D, Guilbaud G, Kayser V. The effect of the glycine/NMDA receptor antagonist, (+)-HA966, on morphine dependence in neuropathic rats [J]. *Neuropharmacology*, 2000, 39(9):1589-1595.
- [25] Danysz W, Kozela E, Parsons CG, *et al.* Peripherally acting NMDA receptor/glycine B site receptor antagonists inhibit morphine tolerance [J]. *Neuropharmacology*, 2005, 48(3):360-371.
- [26] Hesselink MB, Smolders H, Eilbacher B, *et al.* The role of probenecid-sensitive organic acid transport in the pharmacokinetics of *N*-methyl-*D*-aspartate receptor antagonists acting at the glycine(B)-site: microdialysis and maximum electroshock seizures studies [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 1999, 290(2):543-550.
- [27] Kolesnikov YA, Maccellini ML, Pasternak GW. 1-Aminocyclopropane carboxylic acid (ACPC) prevents mu and delta opioid tolerance [J]. *Life Sci*, 1994, 55(18):1393-1398.
- [28] Popik P, Mameczar J, Fraczek M, *et al.* Inhibition of reinforcing effects of morphine and naloxone-precipitated opioid withdrawal by novel glycine site and uncompetitive NMDA receptor antagonists [J]. *Neuropharmacology*, 1998, 37(8):1033-1042.
- [29] Kotlinska J. Attenuation of morphine dependence and withdrawal by glycine B site antagonists in rats [J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2001, 68(1):157-161.
- [30] Hawkinson JE, Huber KR, Sahota PS, *et al.* The *N*-methyl-*D*-aspartate (NMDA) receptor glycine site antagonist ACEA 1021 does not produce pathological changes in rat brain [J]. *Brain Res*, 1997, 744(2):227-234.