Pejouhesh dar Pezeshki (i.e., Research in Medicine) **Review Article**

The Quarterly Journal of School of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences 2024; Vol. 48; No. 3

Opioid Receptors: A Review of the Literature

Mohammad Abbas Sheikholeslami*

Department of Pharmacology, School of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

Received: September 01, 2024; Accepted: November 02, 2024

Abstract

Background and Aim: Opioids are the strongest painkillers that are used to reduce all types of pain. Like many medicinal compounds, opioids bind to their receptors to exert effects in the body. The identification of opioid receptors dates back to the 60s. From then until the late 1990s, all classical opioid receptors were identified. In the new century and especially in the last decade, with the emergence of some effects or complications due to the use of opioid compounds, the number of studies on new receptors increased resulting in the identification of non-classical receptors. Some of these receptors are so poorly studied that they are still called orphan receptors. Therefore, the way is paved for new studies.

Methods: This review of related research published until May 2024 (with an emphasis on the articles of the last ten years) using keywords such as opioids, morphine, classical and non- classical opioid receptors, were reviewed in the PubMed database. The articles most related to the goals of writing this article were selected and studied among the collected articles.

Conclusion: Classical receptors are the primary opioid receptors that were first identified, and the analgesic effect and dependence and tolerance to opioids are mostly attributed to these receptors. Non- classical receptors have received more attention in the last decade. In addition to responding to endogenous and exogenous opioids, these receptors respond to various types of ligands. Classical and non- classical opioid receptors have many unknown angles that demand extensive studies.

Keywords: Opioids; classical opioid receptors; non- classical opioid receptors

Please cite this article as: Sheikholeslami MA. Opioid Receptors: A Review of the Literature. Pejouhesh dar Pezeshki. 2024;48(3):62-78.

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-12]

***Corresponding Author:** Mohammad Abbas Sheikholeslami; **Email:** masheikh@sbmu.ac.ir

Department of Pharmacology, School of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

پژوهش در پزشکی
مقاله مروری
فصلنامه علمی-پژوهشی دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی-درمانی شهید بهشتی
دوره ۴۸، شماره ۳، سال ۱۴۰۳ شمسی، صفحات ۶۲ تا ۷۸

گیرنده‌های اپیوئیدی مروری بر مقالات

محمد عباس شیخ الاسلامی*

گروه فارماکولوژی دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۴۰۳/۰۶/۱۱ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۳/۰۸/۱۲

چکیده

سابقه و هدف: اپیوئیدها قوی‌ترین ترکیب‌های ضد درد هستند که برای کاهش انواع درد استفاده می‌شوند. همانند بسیاری از ترکیب‌های دارویی، اپیوئیدها هم برای اعمال اثر در بدن به گیرنده‌های خود متصل می‌شوند. شناسایی گیرنده‌های اپیوئیدی به دهه ۶۰ میلادی بر می‌گردد. از آن زمان تا اواخر دهه ۹۰ تمامی گیرنده‌های کلاسیک اپیوئیدی شناسایی شدند. در قرن جدید و خصوصاً در دهه اخیر و با بروز برخی آثار و یا عوارض در نتیجه استفاده از ترکیب‌های اپیوئیدی، مطالعه‌ها روی گیرنده‌های جدید افزایش یافت و نتیجه آن شناسایی گیرنده‌های غیر کلاسیک بود. برخی از این گیرنده‌ها آنقدر کم مورد بررسی قرار گرفته‌اند که هنوز هم گیرنده یتیم نامیده می‌شوند. به این ترتیب راه برای مطالعه‌های جدید هموار شده است.

روش کار: در این مطالعه مروری، پژوهش‌های مرتبط و انتشار یافته تا ماه می (May) سال ۲۰۲۴ میلادی (با تأکید بر مقاله‌های ۱۰ سال اخیر) با استفاده از جست‌وجوی واژگان کلیدی ازجمله اپیوئیدها، مورفین، گیرنده‌های اپیوئیدی کلاسیک، گیرنده‌های اپیوئیدی غیرکلاسیک در پایگاه پاب مد بررسی شد. از میان مقاله‌های جمع‌آوری شده، مقاله‌هایی که بیشترین ارتباط را با اهداف نگارش این مقاله داشتند، انتخاب و مطالعه شدند.

نتیجه‌گیری: به طور کلی گیرنده‌های اپیوئیدی به دو گروه گیرنده‌های کلاسیک و غیرکلاسیک تقسیم می‌شوند. گیرنده‌های کلاسیک، گیرنده‌های اولیه اپیوئیدی هستند که ابتدا شناسایی شدند و اثر ضد دردی و وابستگی و تحمل به اپیوئیدها بیشتر به این گیرنده‌ها نسبت داده می‌شود. گیرنده‌های غیرکلاسیک بیشتر در دهه اخیر مورد توجه قرار گرفته‌اند. این گیرنده‌ها علاوه بر پاسخ به اپیوئیدهای درون‌زا و برون‌زا بر انواع متنوعی از لیگاندها پاسخ می‌دهند. گیرنده‌های اپیوئیدی کلاسیک و غیرکلاسیک دارای زوایای پنهان زیادی هستند که مطالعه‌های گسترده‌ای را طلب می‌کند.

واژگان کلیدی: اپیوئیدها؛ گیرنده‌های اپیوئیدی کلاسیک؛ گیرنده‌های اپیوئیدی غیرکلاسیک

به این مقاله، به صورت زیر استناد کنید:

Sheikholeslami MA. Opioid Receptors: A Review of the Literature. Pejouhesh dar Pezeshki. 2024;48(3):62-78.

***نویسنده مسئول مکاتبات:** محمد عباس شیخ‌الاسلامی؛ **آدرس پست الکترونیکی:** masheikh@sbmu.ac.ir
گروه فارماکولوژی دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-12]

مقدمه

داروهای اپیوئیدی که قوی‌ترین داروهای ضد درد در دنیا هستند در مصرف طولانی‌مدت سبب وابستگی و تحمل می‌شوند. علاوه بر این، قطع مصرف این داروها سبب بروز سندرم محرومیت (Withdrawal syndrome) یا سندرم ترک می‌شود. مشخص شده است که اثرداروییی و اثر ناخواسته اپیوئیدها با واسطه گیرنده‌های اپیوئیدی ایجاد می‌شود (۱). اطلاعات ما در مورد گیرنده‌های اپیوئیدی به اواخر دهه ۶۰ و اوایل دهه ۷۰ میلادی مربوط می‌شود، زمانی که مشخص شد اپیوئیدها با اتصال به بخش‌های خاصی در مغز اثر خود را اعمال می‌کنند و به دنبال آن مشخص شد که اپیوئیدهای اگزوژن (برون‌زا) با تقلید از سیستم‌های اپیوئیدی اندوژن (درون‌زا) عمل می‌کنند (۲). سیستم اپیوئیدی درون‌زا شامل چهار گیرنده اپیوئیدی و لیگاندهای آنها (اپیوئیدهای درون‌زا) یک سیستم پاسخ ذاتی برای درد هستند (۳). این گیرنده‌ها که به عنوان گیرنده‌های کلاسیک هم شناخته می‌شوند، همگی از خانواده G پروتئین (GPCR) بوده و عبارتند از: گیرنده‌های مو با نشان μ (MOP) شامل گیرنده‌های μ_1، μ_2، μ_3 و گیرنده‌های دلتا با نشان δ (DOP) شامل گیرنده‌های δ_1 و δ_2، گیرنده‌های کاپا با نشان κ (KOP) شامل گیرنده‌های κ_1، κ_2، κ_3 و گیرنده‌های نوسیسپتین (NOPR) (۳، ۴). گیرنده‌های نوسیسپتین آخرین عضو خانواده گیرنده‌های اپیوئید کلاسیک است که به دلیل شباهت ساختاری و عملکردی به سایر گیرنده‌های اپیوئیدی کلاسیک از سوی اتحادیه بین‌المللی فارماکولوژی پایه و بالینی در این گروه قرار گرفته است (۵). گیرنده‌های اپیوئیدی کلاسیک به اثر آنتاگونیستی نالوکسون حساس هستند و آگونیست‌های درون‌زای آنها پپتیدهای شبه اپیوئیدی مانند β- اندورفین، انکفالین‌ها (Met-، Leu- enkephalin) و دینورفین‌ها (دینورفین A، B، α- نئوآندورفین) هستند. بتااندورفین و انکفالین‌ها به گیرنده‌های MOP (μ) و DOP (δ) متصل می‌شوند، در حالی که دینورفین ترجیحاً به گیرنده‌های KOP (κ) متصل می‌شود. گیرنده‌های NOP (گیرنده شبه اوپیوئیدی اورفانین) نسبت به اثر آنتاگونیستی نالوکسان حساس نیستند، میل ترکیبی کمی برای پپتیدهای اپیوئیدی دارند و آگونیست درون‌زا انتخابی آنها nociceptin/ orphanin FQ (N/OFQ) است که یک پپتید ۱۷ آمینو اسیدی است (۸-۶). گیرنده‌های اپیوئیدی کلاسیک به طور گسترده در سیستم عصبی مرکزی و محیطی، مفصل زانو، دستگاه گوارش، قلب، سیستم ایمنی و مجرای دفران حضور دارند (۹).

افراد مختلف اپیوئیدها را عمدتاً برای درمان درد و یا ایجاد سرخوشی مصرف می‌کنند، اما با مصرف چند دوز فرد دچار تحمل و وابستگی می‌شود. تحمل منجر به افزایش مصرف کنترل نشده می‌شود. احساس سرخوشی با ایجاد تحمل به راحتی محو می‌شود، اما علایم ترک باقی خواهد ماند. بیماران مبتلا به وابستگی شدید به اپیوئیدها، علایمی مانند درد عضلانی، درد استخوان، اشک ریزش، آب‌ریزش بینی، خمیازه، اسهال، گرفتگی شکمی، بی قراری، اضطراب و تعریق را در طول ترک مواد افیونی تجربه می‌کنند. تحریک گیرنده‌های μ بیشترین نقش را در ایجاد وابستگی، سیستم پاداش و تحمل در بین گیرنده‌های اپیوئیدی دارند، در حالی که تحریک گیرنده‌های κ اثر ضد پاداش ایجاد می‌کند و برعکس گیرنده μ عمل می‌کند. نقش دقیق گیرنده‌های δ در اعتیاد به اپیوئیدها مشخص نیست (۱۰).

در جدول ۱ محل قرارگیری، عملکرد و انواعی از آگونیست‌ها و آنتاگونیست‌های گیرنده‌های اپیوئیدی کلاسیک آمده است (۱۱).

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-12]

جدول ۱- انواع گیرنده‌های کلاسیک: در این جدول محل قرارگیری گیرنده‌های کلاسیک، فعالیت فیزیولوژیک این گیرنده‌ها و همچنین آگونیست و آنتاگونیست‌های معروف آنها آورده شده است.

Receptor	Distribution	Agonist	Antagonist	Physiological function
M (μ) MOR MOP	Thalamus Caudate Putamen Neocortex Nucleus accumbens Amygdala Dorsal horn of the spinal cord Periaqueductal gray Brain stem	Morphine Fentanyl Sufentanil DAMGO Buprenorphine Codeine Nalbuphine Methadone Meperidine Levorphanol **Endogenous:** Endorphine1 Endorphine2 β- endorphin Enkephalins	Naloxone Naltrexone Nalmefene β- funaltrexamin Nalorphine CTAP CTOP	Analgesia, mood, respiratory and cardiovascular functions, gastrointestinal motility, locomotors activity, Thermoregulation, Hormone secretion Immune funection
D(δ) DOR DOP	Similar distribution than μ with high density olfactory areas Also present Thalamus and Hypothalamus	D-Ala Deltorphin I & II DPDPE SNC80 **Endogenous:** Enkephalin β- endorphin	Naltrindole Naltriben Naloxone Naltrexone	Analgesia gastrointestinal motility, mood and behavior, cardiovascular regulation
K (κ) KOR KOP	Cerebral cortex Amygdala Hypothalamus Pituitary	Ketocyclazocine Bremazocine U-50488 U-69593 Butorphanol Salvinirin A **Endogenous:** Dynorphin A Dynorphin B	Norbinaltorphimine GNTI Nalmefene Naloxone Naltrexone buprenorphine	Regulation of nociception, diuresis, Neuroendocrine and immune system functions
Nociceptin NOR NOP	Cortex, Olfactory nucleus, Amygdala Hypothalamus Hippocampus Ventral tegmental area, Rostral ventromedial medulla, Locus coeruleus, Dorsal horn of the spinal cord	RO64-6198 N/OFQ-(1 -13) **Endogenous:** Nociceptin/ Orphanin FQ	SB-612111 J-113397 UFP -101	Regulation of nociception, Autonomic control of physiological processes

مفهوم گیرنده‌های اپیوئیدی غیرکلاسیک از سال ۲۰۱۷ و به دنبال اتصال پپتیدهای مشتق از پرودینورفین (پیش‌ساز دینورفین) که به گیرنده MRGPRX2 (Mas-related G protein-coupled Receptor-X2) و با نام MrgX2 هم معروف شده و یک GPCR است (در ابتدا به دلیل نقشش در دگرانولاسیون ماست سل شناخته شده بود) معرفی شد (۱۲). در ادامه نشان داده شد که عضو دوم این خانواده یعنی گیرنده‌های GPRX1 MR و گیرنده‌های برادیکینین (B1 و B2) و در نهایت گیرنده‌های NMDA (N- Methyl- D- Acetate) به ترکیب‌های اپیوئیدی درون‌زا مانند انکفالین‌ها و دینورفین‌ها پاسخ می‌دهند (۱۳). اخیراً نشان داده شده است که گیرنده ACKR3/ CXCR7 که تا کنون به عنوان گیرنده‌ای غیر معمول

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-12]

برای کموکاین‌ها شناخته می‌شد، به عنوان یک پاک‌کننده (scavengers) برای طیف گسترده‌ای از پپتیدهای اپیوئیدی، به ویژه انکفالین‌ها و دینورفین‌ها عمل می‌کند و دسترسی این ترکیب‌ها را به گیرنده‌های اپیوئیدی کلاسیک کاهش می‌دهد (۱۴).

علاوه بر این، نشان داده شده است که گیرنده‌های TLRs (Toll-like receptors) و مشخصاً گیرنده TLR4 در ایجاد اعتیاد به اپیوئیدهایی مانند مورفین نقش دارند (۱۵). فعال‌سازی TLR4 توسط ترکیب‌های اپیوئیدی سبب بروز برخی از آثار نامطلوب این ترکیب‌ها مانند التهاب عصبی از طریق سلول‌های ایمنی ذاتی مرکزی و کمک به تقویت آثار پاداش‌دهنده می‌شود (۱۶).

با توجه به این که تا کنون در ایران مقاله جامعی در رابطه با نقش گیرنده‌های مختلف مرتبط با ترکیب‌های اپیوئیدی گردآوری نشده است؛ در این مقاله قصد داریم به شکلی خلاصه خوانندگان محترم را با انواع گیرنده‌های مرتبط با اپیوئیدها آشنا سازیم.

روش کار

در این مطالعه مروری، برای بررسی مقاله‌های مربوط به گیرنده‌های اپیوئیدی در پایگاه اطلاعاتی گوگل اسکولار ۳۹۸,۰۰۰ مقاله بدون محدودیت ارائه شد. با توجه به تخصصی بودن موضوع در پایگاه پاب مد با همان کلید واژه به بیش از ۲۹,۰۰۰ مقاله رسیدیم. با توجه به این که گیرنده‌های اپیوئیدی بیش از نیم قرن است مورد بررسی قرار گرفته‌اند، برای محدود کردن مطالب تصمیم گرفتیم به بررسی مقاله‌های ۱۰ سال اخیر مرتبط با گیرنده‌های اپیوئیدی بپردازیم و با این روش به ۶۰۸۴ مقاله رسیدیم. بر اساس کیفیت مطالب، روش اجرا و جامعه آماری، موارد مناسب با مقاله حاضر (با تأکید بر مقاله‌های مروری) تا ماه می (May) سال ۲۰۲۴ در پایگاه پاب مد ۸۱ مقاله گردآوری شد. لازم به ذکر است در برخی موارد برای توصیف بهتر یک موضوع ناچار به مقاله‌های قدیمی‌تر رجوع شده است.

یافته‌ها و بحث

گیرنده‌های اپیوئیدی کلاسیک

الف) گیرنده اپیوئیدی μ

گیرنده‌های μ در درجه اول بر درد و بعد بر استرس، دما، تنفس، فعالیت غدد درون ریز، فعالیت دستگاه گوارش، حافظه، خلق و خو و انگیزه تأثیر می‌گذارند (۱۷). این گیرنده‌ها در سراسر سیستم عصبی مرکزی (CNS) در نواحی درگیر در عملکرد حسی و حرکتی، ازجمله مناطق مربوط به ادغام و درک این حواس قرار دارد، برای مثال، قشر مغز و آمیگدال (بخشی از سیستم لیمبیک). بیشترین تراکم گیرنده‌های μ در پوتامن دمی (گانگلیون‌های پایه) یافت می‌شود. گیرنده‌های μ به صورت پیش‌سیناپسی و پس‌سیناپسی در نخاع و روی نورون‌های آوران اولیه در داخل شاخ خلفی قرار دارند. فعال شدن گیرنده‌های μ پیش سیناپسی از آزاد شدن انتقال‌دهنده‌های عصبی تحریکی (مانند ماده P و گلوتامات) جلوگیری می‌کند، در حالی که فعال شدن گیرنده‌های μ پس سیناپسی منجر به هایپرپلاریزه شدن مستقیم نورون‌های پس سیناپسی و مهار انتقال عصبی آوران سیگنال‌های درد و انواع دیگر اطلاعات می‌شود (۱۷). عمده اثر و عوارض ترکیب‌های اپیوئیدی ازجمله اعتیاد، اثر ضد درد اپیوئیدها، تهوع و استفراغ، تضعیف تنفسی، کاهش ترشح‌ها و حرکت‌های دستگاه گوارش که منجر به یبوست می‌شود، اثر مهاری بر سیستم قلبی- عروقی، ترشح هورمون و عملکرد ایمنی ناشی از تأثیر این ترکیب‌ها بر گیرنده‌های μ است (۱۸، ۱۹). گیرنده‌های اپیوئیدی μ در دستگاه گوارش، مردمک و سلول‌های ایمنی هم بیان می‌شوند (۲۰).

در حالی که اثر سرخوشی (Euphoria) و ضد درد اپیوئیدها از طریق فعال‌سازی مرکزی گیرنده‌های اپیوئیدی ایجاد می‌شود، تعدادی از عوارض جانبی رایج از جمله کاهش تحرک دستگاه گوارش، احتباس ادرار و خارش با فعال شدن گیرنده‌های اپیوئیدی محیطی تنظیم می‌شود (۱۸).

ترکیب‌های اپیوئیدی با اثر بر گیرنده μ برای کاهش درد هم در درد حاد و هم در درد مزمن استفاده می‌شوند؛ اما به تدریج ایجاد تحمل می‌کنند. به همین دلیل به افزایش دوز ترکیب‌های

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-12]

اپیوئیدی برای ادامه اثر بی دردی نیاز است. همراه با افزایش دوز آگونیست افزایش بروز عوارض جانبی با واسطه گیرنده‌های μ ایجاد می‌شود. تحملی که به آگونیست‌های μ ایجاد می‌شود، تحت تأثیر گیرنده دلتا است. در حیواناتی که گیرنده δ در آنها مسدود شده است، چه با استفاده از آنتاگونیست‌های انتخابی گیرنده δ و یا از طریق حذف ژنتیکی، تحمل μ کاهش می‌یابد. با این حال، در حال حاضر هیچ آنتاگونیست گیرنده δ دارای مجوز برای استفاده بالینی در انسان وجود ندارد و با در نظر گرفتن این موضوع، داروهای غیرانتخابی هستند که می‌توانند به عنوان آگونیست در گیرنده μ عمل کنند و در عین حال آنتاگونیست گیرنده δ هستند. ترکیب‌هایی مانند MDAN21 که اثر آگونیستی بر گیرنده μ و اثر آنتاگونیستی بر گیرنده δ دارد، علاوه بر این که تحمل کمتری ایجاد می‌کند، اثر ضد درد بیشتر همراه با کاهش وابستگی فیزیکی به وجود می‌آورد (۱۸). به عبارت دیگر از نظر تجربی آگونیست μ و آنتاگونیست δ اثر ضد درد بدون تحمل ایجاد می‌کند (۲۱).

ب) گیرنده‌های اپیوئیدی δ

مطالعه‌ها نشان داده است که آگونیست‌های گیرنده δ در مقایسه با همتایان گیرنده μ تأثیر چندانی بر درد حاد ندارند؛ در حالی که در دردهای مزمن بسیار مؤثر هستند. به نظر می‌رسد که فعال شدن این گیرنده‌ها نقش کم رنگی در ایجاد سوء مصرف اپیوئیدها داشته و سبب وابستگی فیزیکی نمی‌شود. حذف انکفالین به عنوان اگونیست درون‌زای δ و یا استفاده از آنتاگونیست‌های آن سبب افسردگی و اضطراب می‌شود؛ در حالی که انکفالین و سایر آگونیست‌های δ اثر ضد افسردگی و ضد اضطراب ایجاد می‌کنند. از آنجا که درد مزمن هم‌سویی زیادی با اضطراب و افسردگی دارد اثر آگونیست‌های δ در بهبود درد مزمن توجیه‌پذیر است (۲۲). آگونیست‌های δ بر خلاف آگونیست‌های گیرنده μ سبب بروز وابستگی و یبوست نمی‌شوند و تضعیف تنفسی کمی ایجاد می‌کنند. فعال‌سازی این گیرنده‌ها پس از سکته مغزی سبب کاهش آسیب‌های ایسکمیک می‌شود (۲۳). از آگونیست‌های گیرنده δ در درمان سردرد میگرنی در مدل حیوانی استفاده شده است و نتایج رضایت بخش بوده است (۲۴). لازم به یادآوری است که تاکنون هیچ‌گونه لیگاند اختصاصی گیرنده δ از نظر بالینی در دسترس نیست (۱۸).

ج) گیرنده‌های اپیوئیدی κ

گیرنده کاپا (κ) دومین گیرنده اپیوئیدی بود که کلون شد. این گیرنده‌ها در سال‌های اخیر بسیار مورد توجه قرار گرفته‌اند. سیستم گیرنده‌های اپیوئیدی κ در انواع فرآیندهای فیزیولوژیکی ازجمله بی‌دردی، اعتیاد، ادرارآوری، سرکوب خارش و عملکرد تنفسی و قلبی- عروقی نقش دارد (۲۵). کتوسیکلازوسین آگونیست اولیه گیرنده κ است که اثر آن بر گیرنده κ با تحریک گیرنده μ (مثلاً آرام بخش بدون اثر مشخص بر ضربان قلب) متمایز است. دو آگونیست مصنوعی κ، اسپیرادولین (U-62,066E) و انادولین (CI-977)، تحت آزمایش‌های بالینی برای اثر ضد درد خود قرار گرفته‌اند. در حالی که اسپیرادولین سبب ایجاد بی‌دردی امیدوارکننده در حیوانات می‌شود، داده‌های بالینی نشان می‌دهند که اسپیرادولین در دوزهای کمتر از مقدار مورد نیاز برای اثر ضد درد، اثر نامطلوبی مانند دیورز، آرام‌بخشی و دیسفوری ایجاد می‌کند. انادولین سبب بروز عوارضی از جمله آرام‌بخشی، گیجی، سرگیجه همراه با افزایش ادرار شد (۱۸).

گیرنده‌های κ به دلیل فعالیت ضد درد منحصر به فرد خود توجه فزاینده‌ای را به خود جلب کرده‌اند. آنها عمدتاً در نورون‌های مرتبط با درد بیان می‌شوند و داروهایی که این گیرنده را هدف قرار می‌دهند، برخلاف آگونیست‌های μ منجر به اعتیاد یا مرگ ناشی از مصرف بیش از حد نمی‌شوند. نبود اثر پاداش‌دهنده و سرخوشی در ابتدا توسعه داروهای آگونیست κ را به عنوان مسکن‌های غیراعتیادآور تشویق کرد. اما بروز اختلال‌های خلقی مانند دیسفوری و سایکوموتور اغلب به عنوان عوارض جانبی آگونیست‌های κ مشاهده شده که کاربرد درمانی آنها را محدود کرده است (۲۶). گیرنده اپیوئیدی کاپا (κ) و لیگاندهای درون زای آن دینورفین (DYN) در ایجاد یا علایم انواع اختلال‌های عصبی روانپزشکی نقش دارند (۲۷). نشان داده شده است که فعال شدن گیرنده‌های κ در درمان درد، خارش (بر خلاف گیرنده‌های μ)، استئوآرتریت و صرع و مهار این گیرنده‌ها در درمان افسردگی، اضطراب و اعتیاد مؤثر است (۳۳-۲۸).

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-12]

دیفلیکفالین (Difelikefalin) یک آگونیست پپتیدی مصنوعی گیرنده اپیوئیدی کاپا است که توسط Cara Therapeutics برای درمان خارش ساخته شده است. در آگوست ۲۰۲۱، این دارو به صورت داخل وریدی در ایالات متحده آمریکا برای درمان خارش متوسط تا شدید مرتبط با بیماری مزمن کلیوی (CKD) در بزرگسالان تحت همودیالیز تأیید شد (۳۴).

فعال شدن گیرنده κ در سیستم ایمنی منجر به کاهش تولید آنتی‌بادی، مهار فعالیت سلول‌های فاگوسیتیک، مهار رشد سلول‌های T، تغییر در تولید سیتوکین‌ها، کموکاین ها و گیرنده‌های آنها می‌شود. همچنین فعال شدن κ منجر به تنظیم فعالیت عملکردی گیرنده‌های کموکاین از طریق فرآیند حساسیت‌زدایی هترولوگ می‌شود (۳۵).

د) گیرنده‌های نوسیسپتین (N/ OFQ- NOP)

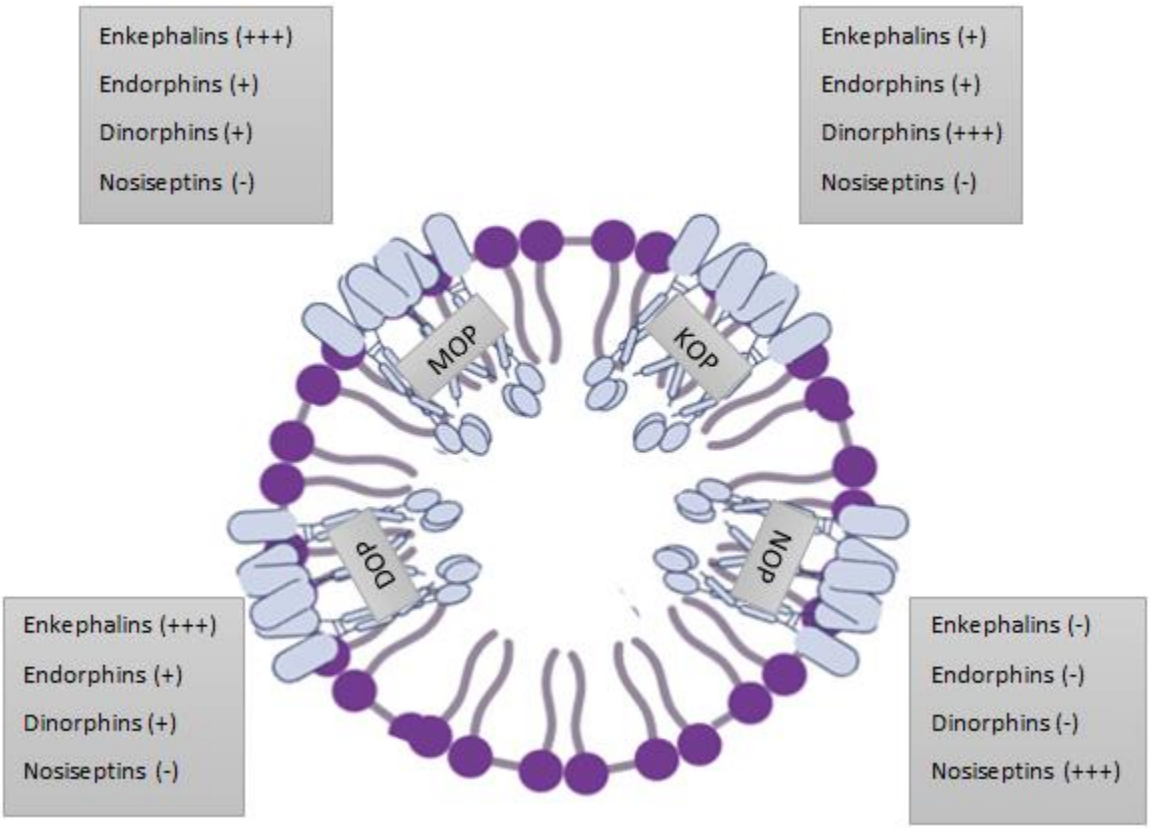
Nociceptin یک پپتید حاوی ۱۷ اسید آمینه درون‌زا است که به طور گسترده در سیستم عصبی مرکزی توزیع شده است. اگرچه این ترکیب روی گیرنده‌های اپیوئیدی کلاسیک (μ، κ و δ) اثر نمی‌کند، اما میل به گیرنده‌های شبه اپیوئیدی-۱ (ORL1) دارد(۳۶، ۳۷). اتحادیه بین‌المللی فارماکولوژی پایه و بالینی این پپتید را nociceptin/ orphanin FQ (N/ OFQ) و گیرنده آن را "گیرنده پپتید N/ OFQ Receptor (NOP) نامید (۳۷). مانند سایر گیرنده‌های کلاسیک اپیوئیدی، گیرنده‌های NOP در سطح سلولی با واسطه G پروتئین عمل می‌کنند و با فعال شدن این گیرنده‌ها یا با کاهش آزادسازی نوروترانسمیترها از طریق گیرنده‌های NOP در پیش سیناپس و یا مهار تحریک‌پذیری عصبی از طریق گیرنده‌های NOP واقع در پس‌سیناپسی سبب کاهش انتقال سیناپسی می‌شوند. NOP آثار مشابهی با گیرنده‌های اپیوئیدی کلاسیک ایجاد می‌کند که منجر به کاهش تحریک‌پذیری عصبی و مهار آزاد شدن نورترانسمیترها می‌شود. پروفایل عملکردی فعال شدن گیرنده NOP مرکزی بین جوندگان و پستانداران متفاوت است. در جوندگان، اعمال ضد درد و ضد حساسیت سیستم گیرنده NOP در نواحی نخاعی و فوق نخاعی بسته به دوزها و روش‌های درد متفاوت است. در مقابل در پستانداران، لیگاندهای مرتبط با گیرنده NOP، یعنی هم آگونیست‌های انتخابی گیرنده NOP و هم آگونیست‌های مختلط گیرنده NOP/ MOP، صرف‌نظر از دوزها و سنجش‌های اعمال‌شده، فقط اثر ضد دردی و ضد حساسیت ایجاد کردند. (۳۸). در ابتدا مطالعه‌ها بر نقش N/ OFQ در درد متمرکز شد. در شرایط آزمایشگاهی NOP در بخش‌های مغزی اثر ضد درد دارد، در حالی که در نخاع در دوزهای بالا سبب بی‌دردی و در دوزهای پایین سبب ایجاد درد می‌شود. اعتقاد بر این است که سیستم NOP در ایجاد تحمل به بی‌دردی مورفین نقش دارد. با این حال، نشان داده شده است که تجویز اگزوژن NOP بر حرکت، استرس و اضطراب، تغذیه، یادگیری و حافظه، پاداش و اعتیاد و فعالیت دستگاه ادراری- تناسلی تأثیر دارد (۱۸). مطالعه‌ها نشان می‌دهد که آگونیست‌های NOP ممکن است به داروهای ابتکاری برای درمان درد، اضطراب، اختلال‌های مصرف غذا و سوء مصرف مواد تبدیل شوند. آنتاگونیست‌های گیرنده NOP پتانسیل عمل به عنوان داروهای ضد افسردگی و داروهای جدید برای بیماری پارکینسون را دارند (۳۹). نشان داده شده است که در حیوانات آزمایشگاهی فعال شدن گیرنده NOP سبب افزایش مصرف غذا و آنتاگونیست‌های آن این اثر را مسدود می‌کنند (۴۰). اخیراً ترکیب‌هایی مانند Rec 0438 (معروف به UFP-112) برای درمان مثانه بیش فعال و SER 100 (معروف به ZP120) برای مدیریت بالینی فشار خون سیستولیک در حال گذراندن آزمایش‌های بالینی هستند (۴۱).

به نظر می‌رسد گیرنده‌های NOP و گیرنده‌های MOP مسیرهای سیگنالینگ مشترکی دارند که منجر به تداخل بین این گیرنده‌ها می‌شود و احتمالاً منجر به خنثی‌سازی اثر جانبی تحریک گیرنده اپیوئیدی μ با عمل همزمان روی گیرنده‌های N/ OFQ می‌شود (۴۲). سبرانوپادول (cebranopadol) یک آگونیست سنتتیک است که به طور همزمان بر گیرنده‌های اپیوئیدی و N/ OFQ اثر می‌کند. این دارو آگونیست کامل MOP و DOP و همچنین آگونیست نسبی KOP و NOP است (۴۳). این دارو تضعیف تنفسی کمتری را نسبت به آگونیست‌های گیرنده‌های اپیوئیدی نشان می‌دهد. سبرانوپادول یک پنجره درمانی بزرگ‌تر بین اثر ضد دردی و تضعیف تنفسی نسبت به فنتانیل در موش‌ها نشان

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-12]

داد و از شروع سرکوب کامل تنفسی که پس از فعال شدن فقط گیرنده‌های اپیوئیدی در انسان رخ می‌داد، جلوگیری کرد. سبرانوپادول در آزمایش‌های بالینی فاز III موفقیت‌آمیز بوده است، ایمن و قابل تحمل است و به اندازه مورفین در بیماران مبتلا به درد مزمن مرتبط با سرطان مؤثر است (۴۲).

فعال شدن مسیر N/ OFQ- NOP می‌تواند پاسخ‌های التهابی و ایمنی را تنظیم کند. چندین فعالیت ایمنی، ازجمله مهاجرت لکوسیت‌ها، تولید سیتوکین و کموکاین و تکثیر لنفوسیت‌ها تحت تأثیر فعال شدن NOP قرار دارند. نشان داده شد که سیتوکین‌ها و سایر محرک‌ها مانند آگونیست گیرنده Toll (به عنوان مثال، لیپوپلی ساکارید) تولید N/ OFQ توسط سلول‌ها را از پاسخ ایمنی ذاتی و سازگار القا می‌کنند. مطالعه‌های بالینی افزایش سطح N/ OFQ را تحت سپسیس، آرتریت و بیماری پارکینسون نشان داد (۴۴). میزان تأثیر اپیوئیدهای درون‌زا بر گیرنده‌های اپیوئیدی کلاسیک در شکل ۱ آورده شده است (۴۵).



شکل ۱- میزان تمایل اپیوئیدهای درون‌زا برای اتصال به گیرنده‌های اپیوئیدی کلاسیک.

(+++) بیشترین اثر؛ (+) با اثر کم؛ (-) فاقد اثر

گیرنده‌های اپیوئیدی غیرکلاسیک (Atypical)

۱) Mas- Related Receptors GPCR member X (MRGX)

این گروه از گیرنده‌ها که شامل گیرنده‌های MRGPRX1 تا MRGPRX4 هستند، جزو گیرنده‌های یتیم (Orphan) هستند. این گیرنده‌ها که کمتر از یک دهه از شناسایی آنها می‌گذرد گیرنده‌های وابسته به G پروتئین هستند و بیشتر در خارش و درد نقش دارند. این گیرنده‌ها روی انواع مختلف سلول‌های ایمنی ازجمله ماست سل‌ها، سلول‌های دندریتیک و نوتروفیل‌ها بیان می‌شوند و ظرفیت آنها را برای تنظیم انواع پاسخ‌های ایمنی افزایش می‌دهند (۴۶). اتصال آگونیست به این گیرنده‌ها،

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-12]

واکنش‌های مختلف درون سلولی با واسطه پروتئین G مانند مدولاسیون آدنیلات سیکلاز یا تحرک Ca^{2+} را آغاز می‌کند. عملکرد دقیق MRGX و مکانیسم‌های نسبی انتقال سیگنال هنوز به خوبی درک نشده است (۴۷).

مشخص شده است که گیرنده MRGX1 به انکفالین درون‌زا متصل می‌شود. فعال‌سازی MRGX1 منجر به مهار کانال‌های Ca^{2+} فعال شده با ولتاژ بالا می‌شود که در انتقال درد دخیل هستند. علاوه بر سیستم عصبی مرکزی بیان MRGX1 در سیستم عصبی محیطی (PNS) آن را به یک هدف بالقوه برای درمان درد مزمن بدون عوارض جانبی معتبر برای سیستم عصبی مرکزی (CNS) تبدیل می‌کند (۵). دومین عضو این خانواده گیرنده MRGX2 است که در ماست سل‌ها (عوامل اولیه در آنافیلاکسی) به شدت بیان می‌شود و مسئول اکثر واکنش‌های دارویی شبه آلرژیک است. طیف وسیعی از داروهای پپتیدرژیک تأیید شده توسط FDA سبب ایجاد یک واکنش در محل تزریق می‌شوند که با درد و خارش همراه است، این واکنش‌ها را اکنون به فعال‌سازی بی رویه MRGX2 توسط پپتیدهای کاتیونی نسبت می‌دهند. فعال شدن MRGX2 به دنبال قرار گرفتن در معرض مورفین در دوزهای مرتبط بالینی تأیید شده است. اخیراً نشان داده شده است که MRGX2 به غلظت‌های میکرومولاری پپتیدهای مشتق شده از پرودینورفین و اپیوئیدهای مصنوعی پاسخ می‌دهد. MRGX2 در PNS و CNS بیان می‌شود، جایی که ممکن است در رقابت یا هم‌افزایی با MOP، DOP و KOP عمل کند (۵).

۲) گیرنده‌های برادیکینین (BRs)

گیرنده‌های برادیکینین شامل گیرنده‌های B1R و B2R؛ گیرنده‌های وابسته به G پروتئین هستند که آدنیلیل سیکلاز را مهار می‌کنند و سبب تحرک داخل سلولی Ca^{2+} می‌شوند. در سال ۲۰۰۶، گزارش شد که یک آنالوگ دینورفین A هر دو گیرنده برادی کینین را فعال می‌کند و سبب التهاب و پردردی می‌شود. اگرچه دینورفین A از نظر ساختاری با لیگاندهای شناسایی شده قبلی BRها متفاوت است، تعامل آنها توسط گروه‌های متعدد تأیید شده است.گیرنده‌های برادیکینین به عنوان خانواده‌ای از گیرنده‌ها که با لیگاندهای اولیه خود در درک درد نقش دارند، ممکن است درد را از طریق تعامل خود با پپتید شبه اپیوئیدی درون‌زا دینورفین A و آنالوگ‌های مشتق از آن تعدیل کنند (۵). نشان داده شده است که گیرنده‌های کاپا (KOR) می‌تواند یک هترودایمر با B2R تشکیل دهد که منجر به افزایش فعالیت پروتئین کیناز A توسط مسیر سیگنالینگ CREB شود؛ که به نوبه خود منجر به افزایش قابل توجه در تکثیر سلولی می‌شود. ماهیت این مسیر سیگنالینگ پیامدهای مهمی برای نقش دینورفین در تنظیم اثر محافظت کننده عصبی دارد (۴۸).

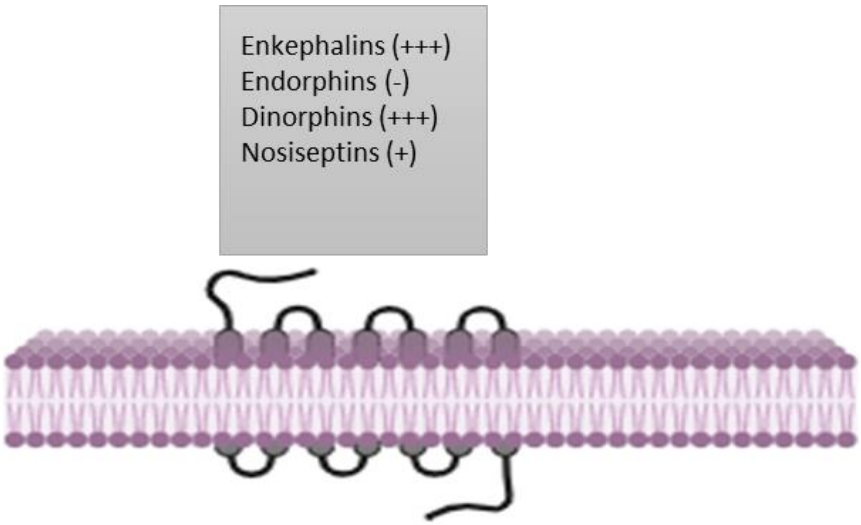
۳) گیرنده آتیپیک کموکاین ۳/۷ (Atypical chemokine receptor ACKR3/ CXCR7):

گیرنده‌های کموکاین آتیپیک (ACKR) که در ابتدا به عنوان گیرنده‌های کموکاینی فریبنده یا خاموش شناخته می‌شدند، تنظیم کننده‌های اصلی درونی‌سازی (internalization)، تخریب (degradation) و ترانس سیتوز (transcytosis) کموکاین‌ها هستند. این گیرنده‌های خاموش اثر بیولوژیکی خود را از طریق تعدیل لیگاندهای خارج سلولی اعمال می‌کنند و اگرچه مستقیماً واسطه کموتاکسی نیستند، اما از طریق مهار و تخریب کموکاین‌ها در رویدادهای کموتاکسی شرکت می‌کنند. این خانواده از پنج گیرنده اصلی تشکیل شده است: ACKR1/ DARC، ACKR2/ D6، ACKR3/ CXCR7، ACKR4/ CCX- CKR، و ACKR5/ CCRL2. ACKR ها مانند بسیاری از گیرنده‌های کموکاین می‌توانند به انواع لیگاندهای مختلف متصل شوند تا اثر بیولوژیکی آنها را ایجاد کنند. گسترش تحقیق‌های ACKR در سال‌های اخیر که در ابتدا به عنوان تنظیم پاسخ‌های ایمنی ذاتی و تطبیقی و جذب لکوسیت‌ها توصیف شد، منجر به نقش‌های جایگزین برای ACKR ها در فیزیولوژی، ازجمله کمک به رشد عروق قلبی و عروقی و لنفاوی، رشد جنینی و عملکرد سیستم عصبی مرکزی شده است. نشان داده شده است که رابطه بین ACKR3 و CXCR4 ممکن است برای رشد مناسب عصبی حیاتی باشد. در آستروسیت‌های جوندگان و انسان، ACKR3 از طریق

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-12]

پروتئین‌های Gi/ o حساس به سم سیاه سرفه با اتصال به CXCL12 و فعال کردن سیگنال‌های Akt و Erk سیگنال می‌دهد (۴۹).

تحقیق‌های مختلف نقش آستروسیت‌ها و میکروگلیاها را در ایجاد وابستگی به مورفین نشان داده‌اند (۱، ۵۰). حضور ACKR3 در CNS و همچنین در غدد آدرنال، آن را در خط مقدم مسیرهای با واسطه پپتید اپیوئیدها قرار می‌دهد. از نظر فیلوژنتیکی، ACKR3 حد واسط بین گیرنده‌های کموکاین و اپیوئیدها است و در نواحی مختلف مغز همراه با گیرنده‌های اپیوئیدی کلاسیک وجود دارد. از نظر عملکردی، ACKR3 یک گیرنده پاک‌کننده برای طیف گسترده‌ای از پپتیدهای اپیوئیدی، به ویژه انکفالین‌ها و دینورفین‌ها است، که دسترسی آنها را برای گیرنده‌های اپیوئیدی کلاسیک کاهش می‌دهد (۱۴). این گیرنده‌ها به مقدار جزئی تحت تأثیر نوسیسپتین هم قرار می‌گیرند (۴۵) (شکل۲).



شکل ۲- تأثیر اپیوئیدهای درون‌زا بر گیرنده ACKR3

۴) گیرنده‌های NMDA (N-Methyl-D-aspartic acid receptors)

گیرنده‌های NMDA کانال‌های یونی دریچه‌دار وابسته به ولتاژ هتروتترامری هستند که نفوذپذیری بالایی نسبت به یون کلسیم (Ca^{2+}) دارند. دریچه این کانال‌ها کاملاً پیچیده است و به دو مکانیسم یعنی اتصال لیگاند و دپلاریزاسیون غشاء بستگی دارد. گلوتامات نوروترانسمیتر تحریکی سیستم عصبی مرکزی آگونیست اصلی این گیرنده است که با اتصال به گیرنده سبب باز شدن کانال آن و ورود مقادیر زیادی یون کلسیم به درون سلول می‌شود. گیرنده‌های NMDA به طور اساسی در مناطق متعدد مغز بیان می‌شوند و واسطه‌های ضروری شکل‌پذیری سیناپسی و انتقال عصبی تحریکی هستند. گزارش‌هایی مبنی بر اثر دینورفین A به عنوان یک لیگاند رقابتی برای گلوتامات در NMDAR ها در دسترس است (۵).

گیرنده‌های NMDA نقش مهمی در ایجاد وابستگی فیزیکی به اپیوئیدها دارند (۵۱). اعتیاد به مواد اپیوئیدی به شدت به فعال شدن گیرنده‌های NMDA وابسته است که به طور گسترده در سیستم مزوکورتیکولیمبیک یافت می‌شود. در همین حال، اعتیاد به اپیوئیدها ممکن است بر سطح بیان زیرواحدهای گیرنده NMDA تأثیر بگذارد (۵۲). همچنین این گیرنده‌ها نقش مهمی در سیستم پاداش مغز دارند و فعال شدن این گیرنده‌ها می‌تواند الگوی آزادسازی نورون‌های دوپامین را تغییر دهد. اثر متقابل

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-12]

گیرنده‌های NMDA و استفاده از مورفین مشخص شده است. مشخص شده است که استفاده از مورفین می‌تواند بیان گیرنده NMDA را در نوکلئوس اکومبنس (NAc) تغییر دهد که موید این نکته است که گیرنده‌های NMDA در این منطقه در ایجاد وابستگی به اپیوئیدها نقش دارند. تزریق آنتاگونیست‌های گیرنده NMDA می‌تواند توسعه و بیان پاداش ناشی از مورفین را مسدود کند. همچنین، این گیرنده‌ها در تثبیت دوباره خاطرات مرتبط با مرفین نقش دارند (۵۳). از سوی دیگر مشخص شده است که مکانیسم‌هایی که زمینه‌ساز تحمل مورفین هستند، با التهاب سیستم عصبی و بیش فعال شدن گیرنده‌های NMDA مرتبط هستند (۵۴). گیرنده‌های NMDA در قشر پیش پیشانی داخلی (mPFC) در پردازش پاداش اپیوئیدها نقش دارند و فعالیت دوپامین زیر قشری (DA) را تعدیل می‌کنند. انسداد گیرنده NMDA در بخش پرولیمبیگ به شدت خواص رفتاری پاداش‌دهنده دوزهای زیر پاداش اپیوئیدها را تقویت می‌کند (۵۵). نشان داده شده است که مورفین می‌تواند بیان گیرنده NMDA را در مغز و نخاع موش‌های درمان شده با مورفین در طولانی‌مدت افزایش دهد (۵۶، ۵۷). همچنین گیرنده‌های NMDA در طول برنامه حساس‌سازی (Sensitization) تحت تأثیر مورفین قرار می‌گیرند که به نوبه خود ممکن است بر بی‌دردی مورفین بعد از برنامه تأثیر بگذارد (۵۸). درمان با اپیوئیدها فعالیت گیرنده NMDA پیش سیناپسی را افزایش می‌دهد تا ورودی درد به نورون‌های شاخ پشتی ستون فقرات را تقویت کند (۵۹). گیرنده‌های اپیوئیدی μ آزادسازی ماده P ناشی از گیرنده NMDA را از طریق غیرفعال‌سازی کانال Ca^{2+} و مهار آدنیلیل سیکلاز مهار می‌کنند (۶۰). همه این موارد نشان‌دهنده ارتباط نزدیک گیرنده‌های NMDA با ترکیب‌های اپیوئیدی است.

۵) گیرنده‌های AMPA(α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid)

گیرنده‌های AMPA، گیرنده‌های گلوتامات یونوتروپیک دریچه‌دار هستند که واسطه انتقال عصبی تحریکی هستند و مانند گیرنده‌های NMDA در یادگیری و حافظه نقش دارند (۶۱، ۶۲). نشان داده شده است که مورفین با تأثیر بر گیرنده‌های اپیوئیدی μ سبب کاهش گیرنده‌های AMPA در موش شده است (۶۳). آنتاگونیست‌های گیرنده AMPA می‌توانند تحمل و وابستگی به مورفین را کاهش دهند. از سوی دیگر سیگنالینگ گیرنده AMPA، بسته به نواحی CNS، نقش‌های متفاوتی در تحمل و وابستگی به اپیوئیدها ایفا می‌کند (۶۲). قرار گرفتن در معرض اپیوئیدها پاسخ سیناپسی با واسطه گیرنده‌های AMPA را افزایش می‌دهد که سبب مصرف اعتیادآور مواد مخدر و ولع مصرف می‌شود (۶۴). استفاده مزمن از اپیوئیدها اغلب با اعتیاد به مواد مخدر و ایجاد پلاستی سیته (شکل پذیری) سیناپسی وابسته به گیرنده گلوتامات AMPA همراه است (۶۵).

۶) گیرنده‌های TLRs (Toll Like Receptors)

گیرنده‌های TLRsخانواده‌ای از گیرنده‌های تشخیصی در سیستم ایمنی ذاتی هستند که عوامل پاتوژن را شناسایی کرده و سبب القای پاسخ‌های ایمنی ذاتی می‌شوند. در این بین TLR4 عضوی از این خانواده است که در سیستم عصبی مرکزی در سلول‌های گلیا مانند آستروسیت‌ها و میکروگلیاها بیان می‌شود و فعال شدن این گیرنده منجر به افزایش تولید سایتوکاین‌های التهابی می‌شود. مطالعه‌های فارماکولوژیک با استفاده از آنتاگونیست‌های TLR4 مانند نالوکسان و LPS-RS نشان داده است که TLR4 در ایجاد اعتیاد به اپیوئیدها و عود آن شرکت می‌کند (۶۶). نشان داده شده است که مصرف مزمن مورفین سبب تولید سایتوکاین‌های التهابی مانند IL6، IL1β و IL18 از طریق مسیر سیگنالینگ TLR4/NF-kB در مغز می‌شود. این سایتوکاین‌های التهابی منجر به افزایش بیان گیرنده‌های اپیوئیدی μ در نورون‌ها می‌شوند (۶۷). از سوی دیگر نشان داده شده است که TLR1 و مسیرهای سیگنال‌دهی سیتوکین‌های پیش‌التهابی در قشر پروفورنتال موش‌های وابسته به مورفین با اثر شبه اضطراب‌زای مورفین به دنبال استفاده مزمن آن از طریق مسیر NF-kB/ MAP Kinase مرتبط است (۶۸). مطالعه روی سایر

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-12]

گیرنده‌های TLRs در ارتباط با وابستگی به اپیوئیدها در جریان است.

تحقیق نشان داد که گیرنده‌ها به دو گروه تقسیم می‌شوند: گیرنده‌های کلاسیک و گیرنده‌های غیرکلاسیک. گیرنده‌های کلاسیک که قدیمی‌تر هستند؛ گیرنده‌های اصلی اپیوئیدی هستند و بیشتر بررسی شده‌اند. این گیرنده‌ها متعلق به خانواده بزرگ گیرنده‌های جفت شده با پروتئین G هستند. به عنوان یک کلاس، GPCR ها از اهمیت فیزیولوژیکی اساسی برخوردار بوده و واسطه اعمال اکثر ناقل‌های عصبی و هورمون‌های شناخته شده هستند (۶۹). در بین این گیرنده‌ها نیز گیرنده μ بیشتر بررسی شده است و اثر وابستگی، تحمل و ضد درد ترکیب‌های اپیوئیدی در مغز و نخاع بیشتر به این گیرنده نسبت داده می‌شود (۵۰). از سوی دیگر گیرنده‌های کلاسیک اپیوئیدی خصوصاً گیرنده های اپیوئیدی μ (که گفتیم بیشترین بررسی بر این گیرنده‌ها انجام گرفته است) علاوه بر سلول‌های سیستم عصبی مرکزی، در اعصاب محیطی و در سایر بافت‌ها ازجمله دستگاه گوارش، قلب، سیستم ایمنی و مجرای دفران، طحال، ریه، لوزالمعده، کبد، قلب، خون و رگ‌های خونی حضور دارند (۹، ۷۰، ۷۱). به نظر می‌رسد بررسی اثر ترکیب‌های اپیوئیدی مختلف بر بافت‌های مختلف بیان‌کننده این گیرنده‌ها، دنیای جدیدی به روی محققان بگشاید. خصوصاً آن‌که به جز گیرنده‌های اپیوئیدی μ سایر گیرنده‌های اپیوئیدی کلاسیک کمتر در سیستم عصبی و سایر بافت‌ها مطالعه شده‌اند. از مهم‌ترین نکات قابل توجه در مورد این گیرنده‌ها تلاش برای دستیابی به داروهای مسکن غیراعتیادآور است (۷۲). نشان داده شده است که گیرنده‌های کلاسیک قدیمی‌تر در محافظت از قلب از جمله اثر ضد انفارکتوس و ضد آریتمی نقش دارند (۷۳). در مثال دیگر تأثیر این گیرنده‌ها بر روند بهبود زخم تأیید شده است (۷۴). همچنین تأثیر این گیرنده‌ها بر استخوان آلوئولی تأیید شده است (۷۵). آگونیست‌های گیرنده κ به عنوان عوامل ضد رگ‌زایی عمل می‌کنند، که با مهار بیان گیرنده‌های VEGF، در رشد عروقی و رگ‌زایی تومور مانع از رگ‌زایی می‌شوند (۷۱). سطوح mRNA گیرنده σ1 در کبد، رگ‌های خونی، مثانه و در فیبروبلاست‌های کشت‌شده بالاتر از مغز گزارش شده است که راه‌های جدیدی را برای بررسی عملکرد گیرنده σ1 در این بافت‌ها پیشنهاد می‌کند (۷۶). در مورد گیرنده‌های نوسیسپتیو که دیرتر از سایر گیرنده‌های کلاسیک اپیوئیدی شناخته شد(دهه ۹۰ میلادی)، نشان داده شده است که سیستم گیرنده NOP چندین عملکرد بیولوژیکی را در سیستم‌های عصبی مرکزی و محیطی تعدیل می‌کند. آگونیست‌های این گیرنده ممکن است در درمان سرفه، وابستگی به مواد مخدر و بی‌اشتهایی ناشی از استرس مفید باشند. آنتاگونیست‌ها در مدیریت افسردگی، زوال عقل و بیماری‌های التهابی (آرتریت روماتوئید، کولیت، میوکاردیت) و پارکینسونیسم مفید هستند (۶۹).

گیرنده‌های غیرکلاسیک که جدید بوده و برخی از آنها مانند MRGX هنوز هم به عنوان گیرنده یتیم (Orphan receptors) درنظر گرفته می‌شوند، بیشتر به اپیوئیدهای درون‌زا پاسخ می‌دهند و نیازمند تحقیق‌های بیشتر هستند. در بین گیرنده‌های غیر کلاسیک، مطالعه‌های بیشتری بر گیرنده‌های NMDA و AMPA و TLRs انجام گرفته است. مطالعه‌ها نشان داده‌اند که انتقال گلوتاماترژیک از طریق گیرنده‌های NMDA و AMPA نقش مهمی در خواص پاداش مورفین ایفا می‌کند (۷۷). افزایش فعالیت گیرنده‌های NMDA پیش سیناپسی نقش اساسی در ایجاد تحمل به اپیوئیدها ایفا می‌کند و مسدود کردن این گیرنده‌ها در نخاع، شکل‌پذیری و رفتار سیناپسی مزمن ناشی از مورفین را کاهش می‌دهد (۷۸). نشان داده شده است که مورفین با واسطه گیرنده‌های AMPA، آزادسازی D- سرین را از آستروسیت‌ها مهار کرده و منجر به مهار تحریک‌پذیری پس سیناپسی نورون‌های گابا در نوکلئوس اکومبنس می‌شود (۷۹). در بین TLRs ارتباط بیشتری بین گیرنده TLR4 و اپیوئیدها شناخته شده است. اپیوئیدها به TLR4 متصل می‌شوند و سیگنالینگ TLR4 را فعال می‌کنند که منجر به بیان NF-kB و تولید سیتوکین‌های پیش‌التهابی مانند TNFα، IL1β و IL6 می‌شود (۸۰). تولید سایتوکاین‌های التهابی توسط اپیوئیدها

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-12]

عامل مهمی در ایجاد وابستگی به اپیوئیدها است (۱، ۵۰). هر دو مسیر TLR4 و گیرنده‌های اپیوئیدی کلاسیک مسیر پروتئین کیناز فعال شده با میتوژن (MAPK) را فعال می‌کنند. این تداخل در پایین دست مسیرهای سیگنال‌دهی گیرنده TLR4 و اپیوئیدها قرار دارد. علاوه بر این، گیرنده‌های اپیوئیدی کلاسیک همچنین می‌توانند اثر پیش‌التهابی در CNS از طریق سیگنال‌دهی MAPK ایجاد کرده و التهاب عصبی را القا کند (۸۰). به تازگی ارتباط نزدیک گیرنده TLR5 و گیرنده اپیوئیدی μ برای کاهش دردهای نوروپاتیک مشخص شده است، که فرصت جدیدی را برای توسعه درمان‌های ضد درد در درد نوروپاتیک باز می‌کند (۸۱) این موضوع احتمال ارتباط نزدیک گیرنده‌های اپیوئیدی با گیرنده‌های TLR را تقویت می‌کند.

ارتباط ترکیب‌های اپیوئیدی با گیرنده‌های مختلف به اویل دهه ۶۰ میلادی می‌رسد. همان زمان که گیرنده‌های اپیوئیدی کلاسیک شناسایی شدند. از آن زمان تاکنون مطالعه‌های گسترده‌ای بر روی ارتباط ترکیب‌های اپیوئیدی با گیرنده‌های مختلف انجام شده که منتهی به شناخت گیرنده‌های غیرکلاسیک اپیوئیدی شده است. هنوز هم مطالعه اثر اپیوئیدها روی گیرنده‌های مختلف کلاسیک و غیرکلاسیک موضوعی جدید است؛ خصوصاً رسیدن به ترکیب‌های ضد درد با حداقل اثر ایجاد وابستگی و یا درمان بیماری‌های مختلف توسط اپیوئیدها که نیاز به مطالعه‌های آینده را امری اجتناب‌ناپذیر می‌نماید.

نتیجه‌گیری و پیشنهادات

در این مقاله سعی شد به طور خلاصه در مورد گیرنده‌های اپیوئیدی و یا گیرنده‌های مرتبط با ترکیب‌های اپیوئیدی نکاتی ارائه شود. پیشرفت‌های علمی همان‌گونه که سبب کشف‌های جدید در رابطه با گیرنده‌های اپیوئیدی شده، سبب دستیابی به ترکیب‌های جدید با اثر آگونیستی و یا آنتاگونیستی مؤثر بر این گیرنده‌ها هم شده است که به برخی از این ترکیب‌ها در این مقاله به شکل تیتروار اشاره شده است و البته صحبت در مورد ترکیب‌های جدید اپیوئیدی بسیار مفصل است. با توجه به تنوع گیرنده‌های اپیوئیدی از یک سو و اثر و عوارض ناخواسته ترکیب‌های اپیوئیدی از سوی دیگر و همچنین پیشرفت‌های چشمگیر در سنتز ترکیب‌های جدید با اثر آگونیست و یا آنتاگونیستی اپیوئیدی، به نظر می‌رسد دروازه جدیدی در بررسی گیرنده‌های اپیوئیدی گشوده شده است که زمینه‌ساز مطالعه‌های گسترده و متنوع خواهد بود.

تعارض منافع

نویسندگان، تعارض منافعی را گزارش نکرده‌اند.

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-12]

References

1. Sheikholeslami MA, Parvardeh S, Ghafghazi S, Sabetkasaei M. Curcumin attenuates morphine dependence by modulating μ-opioid receptors and glial cell-activated neuroinflammation in rat. Neuropeptides. 2023;98:102318.

2. Valentino RJ, Volkow ND. Untangling the complexity of opioid receptor function. Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology. 2018;43(13):2514-20.

3. Wang Y, Zhuang Y, DiBerto JF, Zhou XE, Schmitz GP, Yuan Q, et al. Structures of the entire human opioid receptor family. Cell. 2023;186(2):413-27. e17.

4. Dhaliwal A, Gupta M. Physiology, opioid receptor. 2019.

5. Palmer CB, Meyrath M, Canals M, Kostenis E, Chevigné A, Szpakowska M. Atypical opioid receptors: unconventional biology and therapeutic opportunities. Pharmacology & therapeutics. 2022;233:108014.

6. Machelska H, Celik MÖ. Opioid receptors in immune and glial cells—implications for pain control. Frontiers in immunology. 2020;11:472575.

7. Lambert DG. Opioids and opioid receptors ; understanding pharmacological mechanisms as a key to therapeutic advances and mitigation of the misuse crisis. BJA open. 2023;6:100141.

8. Baiula M, Bedini A, Spampinato SM. Role of nociceptin/orphanin FQ in thermoregulation. Neuropeptides. 2015;50:51-6.

9. James A, Williams J. Basic Opioid Pharmacology - An Update. British journal of pain. 2020;14(2):115-21.

10. Wang S. Historical Review: Opiate Addiction and Opioid Receptors. Cell transplantation. 2019;28(3):233-8.

11. SL C, V G-S. Opioids and opiates :pharmacology, abuse, and addiction. Neuroscience in the 21st Century: From Basic to Clinica. 2016;127:4045-82.

12. Lansu K, Karpiak J, Liu J, Huang XP, McCorvy JD, Kroeze WK, et al. In silico design of novel probes for the atypical opioid receptor MRGPRX .۲Nature chemical biology. 2017;13(5):529-36.

13. Lembo PM, Grazzini E, Groblewski T, O'Donnell D, Roy MO, Zhang J, et al. Proenkephalin A gene products activate a new family of sensory neuron--specific GPCRs. Nature neuroscience. 2002;5(3):201-9.

14. Meyrath M, Szpakowska M, Zeiner J, Massotte L, Merz MP, Benkel T, et al. The atypical chemokine receptor ACKR3/CXCR7 is a broad-spectrum scavenger for opioid peptides. Nat Commun. 2020;11(1):3033.

15. Yang H, Hreggvidsdottir HS, Palmblad K, Wang H, Ochani M ,Li J, et al. A critical cysteine is required for HMGB1 binding to Toll-like receptor 4 and activation of macrophage cytokine release. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2010;107(26):11942-7.

16. Xie N, Gomes FP, Deora V, Gregory K, Vithanage T, Nassar ZD, et al. Activation of μ-opioid receptor and Toll-like receptor 4 by plasma from morphine-treated mice. Brain, behavior, and immunity. 2017;61:244-58.

17. Herman T, Cascella M, Muzio MR. Mu Receptors. StatPearls. 2024.

18. McDonald J, Lambert D. Opioid receptors. Bja Education. 2015;15(5):219-24.

19. Dinges H-C, Otto S, Stay DK, Bäumlein S, Waldmann S, Kranke P, et al. Side effect rates of opioids in equianalgesic doses via intravenous patient-controlled analgesia: a systematic review and network meta-analysis. Anesthesia & Analgesia. 2019;129(4):1153-62.

20. Börner C, Lanciotti S, Koch T, Höllt V, Kraus J. μ opioid receptor agonist-selective regulation of interleukin-4 in T lymphocytes. Journal of neuroimmunology. 2013;263(1-2):35-42.

21. Azzam AAH, McDonald J, Lambert DG. Hot topics in opioid pharmacology: mixed and biased opioids. British journal of anaesthesia. 2019;122(6):e136-e45.

22. Vicente-Sanchez A, Segura L, Pradhan AA. The delta opioid receptor tool box. Neuroscience. 2016;338:145-59.

23. Faouzi A, Varga BR, Majumdar S. Biased opioid ligands. Molecules. 2020;25(18):4257.

24. Moye LS, Tipton AF, Dripps I, Sheets Z, Crombie A, Violin JD, et al. Delta opioid receptor agonists are effective for multiple types of headache disorders . Neuropharmacology. 2019;148:77-86.

25. Megat S, Bohren Y, Doridot S, Gaveriaux-Ruff C, Kieffer BL, Freund-Mercier MJ, et al. κ-Opioid receptors are not necessary for the antidepressant

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-12]

treatment of neuropathic pain. British journal of pharmacology. 2015;172(4):1034-44.

26. Han J, Zhang J, Nazarova AL, Bernhard SM, Krumm BE, Zhao L, et al. Ligand and G-protein selectivity in the κ-opioid receptor. Nature. 2023;617(7960):417-25.

27. Clark SD. The role of dynorphin and the kappa opioid receptor in schizophrenia and major depressive disorder: a translational approach. The Kappa Opioid Receptor. 2020:525-46.

28. Spetea M, Schmidhammer H. Kappa opioid receptor ligands and pharmacology: Diphenethylamines, a class of structurally distinct, selective kappa opioid ligands. The Kappa Opioid Receptor. 2021:163-95.

29. Crowley NA, Kash TL. Kappa opioid receptor signaling in the brain: Circuitry and implications for treatment. Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry. 2015;62:51-60.

30. Shi Y, Tao H, Li X, Zhang L, Li C, Sun W, et al. κ-Opioid receptor activation attenuates osteoarthritis synovitis by regulating macrophage polarization through the NF-κB pathway: KOR regulates OA synovitis via NF-κB. Acta Biochimica et Biophysica Sinica. 2024;56(1):82.

31. Reed B, Butelman ER, Kreek MJ. Kappa Opioid Receptor Antagonists as Potential Therapeutics for Mood and Substance Use Disorders. Handbook of experimental pharmacology. 2022;271:473-91.

32. Smith KM, Nguyen E, Ross SE. The Delta-Opioid Receptor Bidirectionally Modulates Itch. The journal of pain. 2023;24(2):264-72.

33. Jacobson ML, Browne CA, Lucki I. Kappa Opioid Receptor Antagonists as Potential Therapeutics for Stress-Related Disorders. Annual review of pharmacology and toxicology. 2020;60(1):615-36.

34. Deeks ED. Difelikefalin: First Approval. Drugs. 2021;81(16):1937-44.

35. Rogers TJ. Kappa Opioid Receptor Expression and Function in Cells of the Immune System. Handbook of experimental pharmacology. 2022;271:419-33.

36. Kaczyńska K, Wojciechowski P. Non-opioid peptides targeting opioid effects. International journal of molecular sciences. 2021;22(24):13619.

37. Ding H, Kiguchi N, Dobbins M, Romero-Sandoval EA, Kishioka S, Ko M-C. Nociceptin receptor-related agonists as safe and non-addictive analgesics. Drugs. 2023;83(9):771-93.

38. Kiguchi N, Ding H, Ko M-C. Central N/OFQ-NOP receptor system in pain modulation. Advances in pharmacology. 2016;75:217-43.

39. Wtorek K, Janecka A. Potential of nociceptin/orphanin FQ peptide analogs for drug development. Chemistry & Biodiversity. 2021;18(1):e2000871.

40. Micioni Di Bonaventura MV, Micioni Di Bonaventura E, Cifani C, Polidori C. N/OFQ-NOP system in food intake. The Nociceptin/Orphanin FQ Peptide Receptor. 2019:279-95.

41. Preti D, Caló G, Guerrini R .NOP-targeted peptide ligands. The Nociceptin/Orphanin FQ Peptide Receptor. 2019:17-36.

42. Kaczyńska K, Wojciechowski P. Non-Opioid Peptides Targeting Opioid Effects. International journal of molecular sciences. 2021;22(24):13619.

43. Ziemichod W, Kotlinska J ,Gibula-Tarlowska E, Karkoszka N, Kedzierska E. Cebranopadol as a Novel Promising Agent for the Treatment of Pain. Molecules. 2022;27(13):3987.

44. Gavioli EC, de Medeiros IU, Monteiro MC, Calo G, Romão PR. Nociceptin/orphanin FQ-NOP receptor system in inflammatory and immune-mediated diseases. Vitamins and hormones. 2015;97:241-66.

45. Palmer CB, Meyrath M, Canals M, Kostenis E, Chevigné A, Szpakowska M. Atypical opioid receptors: unconventional biology and therapeutic opportunities. Pharmacol Ther. 2022;233:108014.

46. Gour N, Dong X. The MRGPR family of receptors in immunity. Immunity. 2024;57(1):28-39.

47. Wu H, Zeng M, Cho EY, Jiang W, Sha O. The Origin, Expression, Function and Future Research Focus of a G Protein-coupled Receptor, Mas-related Gene X2 (MrgX2). Progress in histochemistry and cytochemistry. 2015;50(1-2):11-7.

48. Ji B, Liu H, Zhang R, Jiang Y, Wang C, Li S, et al. Novel signaling of dynorphin at κ-opioid receptor/bradykinin B2 receptor heterodimers. Cellular signalling. 2017;31:66-78.

49. Quinn KE, Mackie DI, Caron KM. Emerging roles of atypical chemokine receptor 3 (ACKR3) in normal development and physiology. Cytokine. 2018;109:17-23.

50. Sheikholeslami MA, Parvardeh S, Ghafghazi S, Moini Zanjani T, Sabetkasaei M. The Attenuating Effect of Curcumin on Morphine Dependence in Rats: The Involvement of Spinal Microglial Cells and

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-12]

Inflammatory Cytokines. Iranian journal of pharmaceutical research : IJPR. 2019;18(Suppl1):198-207.

51. Babaei F, Kourosh-Arami M, Farhadi M. NMDA Receptors in the Rat Paraventricular Thalamic Nucleus Reduce the Naloxone-induced Morphine Withdrawal. Central nervous system agents in medicinal chemistry. 2023;23(2):119-25.

52. Nazari S, Sadat-Shirazi MS, Shahbazi A, Ghaffari K, Vousooghi N. The effect of morphine administration on GluN3B NMDA receptor subunit mRNA expression in rat brain. Acta neurobiologiae experimentalis. 2024;84(1):89-97.

53. Siahposht-Khachaki A, Fatahi Z, Haghparast A. Reduction of the Morphine Maintenance by Blockade of the NMDA Receptors during Extinction Period in Conditioned Place Preference Paradigm of Rats. Basic and clinical neuroscience. 2016;7(4):341-50.

54. Zhang B, Wu L, Zhu Q, Dong Y, Sun L. Donepezil attenuates the development of morphine tolerance in rats with cancer-induced bone pain: The role of cortical N-methyl-D-aspartate receptors. Neuroscience letters. 2021;747:135678.

55. Tan H, Rosen LG, Ng GA, Rushlow WJ, Laviolette SR. NMDA receptor blockade in the prelimbic cortex activates the mesolimbic system and dopamine-dependent opiate reward signaling. Psychopharmacology. 2014;231(24):4669-79.

56. Esmaili-Shahzade-Ali-Akbari P, Hosseinzadeh H, Mehri S. Effect of suvorexant on morphine tolerance and dependence in mice: Role of NMDA, AMPA, ERK and CREB proteins. Neurotoxicology. 2021;84:64-72.

57. Xu T, Zhong W, Zhao J, Ma X, Zhao D, Jiang W, et al. Does modulation of spinal N-methyl-D-aspartic acid receptor by pre-activation accelerate the development of morphine tolerance? Medical hypotheses. 2015;84(2):91-3.

58. Ahmadi S, Golbaghi H, Azizbeigi R, Esmailzadeh N. N-methyl-D-aspartate receptors involved in morphine-induced hyperalgesia in sensitized mice. European journal of pharmacology. 2014;737:85-90.

59. Deng M, Chen SR, Chen H, Pan HL. α2δ-1-Bound N-Methyl-D-aspartate Receptors Mediate Morphine-induced Hyperalgesia and Analgesic Tolerance by Potentiating Glutamatergic Input in Rodents. Anesthesiology. 2019;130(5):804-19.

60. Chen W, Ennes HS, McRoberts JA, Marvizón JC. Mechanisms of μ-opioid receptor inhibition of NMDA receptor-induced substance P release in the rat spinal cord. Neuropharmacology. 2018;128:255-68.

61. Zarate CA, Jr., Singh J, Manji HK. Cellular plasticity cascades: targets for the development of novel therapeutics for bipolar disorder. Biological psychiatry. 2006;59(11):1006-20.

62. Hu X, Tian X, Guo X, He Y, Chen H, Zhou J, et al. AMPA receptor positive allosteric modulators attenuate morphine tolerance and dependence. Neuropharmacology. 2018;137:50-8.

63. Trenkwalder C, Zieglgänsberger W, Ahmedzai SH, Högl B .Pain, opioids, and sleep: implications for restless legs syndrome treatment. Sleep medicine. 2017;31:78-85.

64. Hou YY, Cai YQ, Pan ZZ. GluA1 in Central Amygdala Promotes Opioid Use and Reverses Inhibitory Effect of Pain. Neuroscience. 2020;426:141-53.

65. Milanesi LH, Rossato DR, Oliveira da Rosa JL, D'Avila L F, Metz VG, Wolf JF, et al. Topiramate-chitosan nanoparticles prevent morphine reinstatement with no memory impairment: Dopaminergic and glutamatergic molecular aspects in rats. Neurochemistry international. 2021;150:105157.

66. Liu J, Li JX, Wu R. Toll-Like Receptor 4: A Novel Target to Tackle Drug Addiction? Handbook of experimental pharmacology. 2022;276:275-90.

67. Zhou J, Ma R, Jin Y, Fang J, Du J, Shao X, et al. Molecular mechanisms of opioid tolerance: From opioid receptors to inflammatory mediators. Experimental and therapeutic medicine. 2021;22(3):1-8.

68. Ahmadi S, Mohammadi Talvar S, Masoudi K, Zobeiri M. Repeated Use of Morphine Induces Anxiety by Affecting a Proinflammatory Cytokine Signaling Pathway in the Prefrontal Cortex in Rats. Molecular neurobiology. 2023;60(3):1425-39.

69. Naydenova E, Todorov P, Zamfirova R. Synthesis and biological activity of small peptides as NOP and opioid receptors' ligands: view on current developments .Vitamins and hormones. 2015;97:123-46.

70. Schmidt Y, Machelska H. Immunohistochemical Analysis of Opioid Receptors in Peripheral Tissues. Methods in molecular biology (Clifton, NJ). 2021;2201:71-82.

71. Yamamizu K, Hamada Y, Narita M. κ Opioid receptor ligands regulate angiogenesis in development

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-12]

and in tumours. British journal of pharmacology. 2015;172(2):268-76.

72. Guan Q, Velho RV, Sehouli J, Mechsner S. Endometriosis and Opioid Receptors: Are Opioids a Possible/Promising Treatment for Endometriosis ? International journal of molecular sciences. 2023;24(2):1633.

73. Headrick JP, See Hoe LE, Du Toit EF, Peart JN. Opioid receptors and cardioprotection - 'opioidergic conditioning' of the heart. British journal of pharmacology. 2015;172(8):2026-50.

74. Bigliardi-Qi M, Bigliardi P. The Roles of Opioid Receptors in Cutaneous Wound Healing. Handbook of experimental pharmacology. 2018;247:335-45.

75. D'Ângelo M Q, Queiroz-Junior CM, Maltos KLM, Ferreira AJ, Pacheco C, Soares RV. The blockade of kappa opioid receptors exacerbates alveolar bone resorption in rats. Arch Oral Biol. 2020;120:104923.

76. Motawe ZY, Abdelmaboud SS, Cuevas J, Breslin JW. PRE-084 as a tool to uncover potential therapeutic applications for selective sigma-1 receptor activation. The international journal of biochemistry & cell biology. 2020;126:105803.

77. Aboutalebi F, Alaei H, Oryan S, Radahmadi M. Blockade of prelimbic glutamate receptor reduces the reinforcing effect of morphine. Canadian journal of physiology and pharmacology. 2018;96(8):815-22.

78. Zhang X, Chen S, Chen H, Pan H, Zhao Y. Inhibition of β-ARK1 Ameliorates Morphine-induced Tolerance and Hyperalgesia Via Modulating the Activity of Spinal NMDA Receptors. Molecular neurobiology. 2018;55(6):5393-407.

79. Wu J, Zhao R, Guo L ,Zhen X. Morphine-induced inhibition of Ca(2+) -dependent d-serine release from astrocytes suppresses excitability of GABAergic neurons in the nucleus accumbens. Addiction biology. 2017;22(5):1289-303.

80. Zhang P, Yang M, Chen C, Liu L, Wei X, Zeng S. Toll-Like Receptor 4 (TLR4)/Opioid Receptor Pathway Crosstalk and Impact on Opioid Analgesia, Immune Function, and Gastrointestinal Motility. Front Immunol. 2020;11:1455.

81. Chang C, Liu HK, Yeh CB, Yang ML, Liao WC, Liu CH, et al. Cross-Talk of Toll-Like Receptor 5 and Mu-Opioid Receptor Attenuates Chronic Constriction Injury-Induced Mechanical Hyperalgesia through a Protein Kinase C Alpha-Dependent Signaling. International journal of molecular sciences. 2021;22(4):1891.

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-12]