

## • 综述 •

## OPRL1 基因与疼痛及精神心理疾病的研究进展\*

何 龙<sup>1,2</sup>综述,毕晓姣<sup>3</sup>,刘金同<sup>1</sup>,胡 蕾<sup>3△</sup>审校

[1. 山东大学齐鲁医学院, 山东 济南 250014; 2. 山东省精神卫生中心(山东大学附属精神卫生中心) 临床心理二科, 山东 济南 250014; 3. 中国人民解放军 32126 部队, 辽宁 沈阳 110113]

[摘要] OPRL1 基因编码孤啡肽受体(NOP), 而 NOP 及其内源性配体孤啡肽(N/OFQ)作为内啡肽系统的重要一员, 可调节多种生物学功能和神经行为, 这些功能与疼痛及抑郁障碍、精神活性物质所致障碍、应激相关障碍等精神心理疾病密切相关。该文就 OPRL1 基因与疼痛及精神心理疾病之间的研究进展进行综述。

[关键词] OPRL1; 疼痛; 精神心理疾病; 综述

DOI: 10.3969/j.issn.1009-5519.2023.17.023 中图法分类号: R749.99

文章编号: 1009-5519(2023)17-2991-05

文献标识码: A

## Research progress of OPRL1 gene in pain and mental disorders\*

HE Long<sup>1,2</sup>, BI Xiaojiao<sup>3</sup>, LIU Jintong<sup>1</sup>, HU Lei<sup>3△</sup>

[1. Cheeloo College of Medicine, Shandong University, Jinan, Shandong 250014, China; 2. The 32126 Army of the PLA, Shenyang, Liaoning 110113, China; 3. Department of Clinical Psychology II, Shandong Mental Health Center (Mental Health Center Affiliated of Shandong University), Jinan, Shandong 250014, China]

[Abstract] The OPRL1 gene encodes the nociceptin opioid peptide(NOP) receptor, while the NOP and its endogenous ligand nociceptin/orphanin FQ(N/OFQ), as an important member of the endocannabinoid system, can regulate a variety of biological functions and neurological behaviors, which are closely related to pain and psychiatric disorders such as depressive disorders, psychoactive substance-induced disorders, and stress-related disorders. This paper reviews the research progress on the relationship of OPRL1 gene with pain and psychosomatic disorders.

[Key words] OPRL1; Pain; Mental disorders; Review

OPRL1 基因编码孤啡肽受体(NOP), 该受体又名阿片受体样受体 1(ORL-1), 其内源性配体称为痛敏肽或孤啡肽(N/OFQ)<sup>[1]</sup>, 同属于内啡肽系统。该系统由内源性肽类物质、阿片受体和内啡肽神经元共同组成<sup>[2]</sup>, 其中阿片受体有  $\mu$ -阿片受体、 $\kappa$ -阿片受体和  $\delta$ -阿片受体及 NOP 4 个亚型, 其对应的 4 种内源性肽类物质作为配体(内啡肽、强啡肽、脑啡肽和孤啡肽), 它们通过和靶细胞膜上的阿片受体结合后产生作用, 具有参与疼痛调节、情绪反应、免疫功能、进食、心血管和呼吸控制等功能<sup>[3-4]</sup>。其中, 由 OPRL1 基因编码的 NOP 受体及其配体 N/OFQ 近年来已成为疼痛及精神心理疾病领域的研究热点, 在疼痛的调节、焦虑、抑郁、学习和记忆、药物依赖和成瘾及运动等方面有重要作用。下面就 OPRL1 基因与疼痛及精神心理疾病之间的相关研究进展进行综述, 以期为后续更

全面、更深入地研究该基因提供思路。

## 1 OPRL1 基因的结构与功能

1.1 OPRL1 基因的结构 OPRL1 基因位于人类染色体 20q13.33, 包含 20 552 个碱基对, 共有 5 个外显子, 4 个内含子。该基因在人类和大鼠、黑猩猩中碱基序列同源性较高。有研究显示, 人与大鼠的 OPRL1 基因的同源性可达 92%<sup>[2]</sup>, 与黑猩猩的 OPRL1 基因的同源性为 98.8%~100.0%。但该基因的表达水平在人类与黑猩猩之间存在显著差异, 人类 OPRL1 基因的表达是黑猩猩的 2~3 倍<sup>[5]</sup>。

1.2 OPRL1 基因的功能 OPRL1 基因可编码 NOP 受体, 是一种 7 次跨膜的 G 蛋白偶联受体。当 NOP 受体-配体复合物形成后, 其在细胞膜内一方面可以作为腺苷酸环化酶的抑制因素, 间接阻断钠离子内流, 减弱受刺激后产生的电位; 另一方面可使目标

\* 基金项目: 山东省中西医结合抑郁防治项目(YXH2019ZX006)。

△ 通信作者, E-mail: hulei616@163.com。

细胞的钾离子外流增加、钙离子内流减少,从而降低细胞敏感性,最终使目标细胞生物学功能降低<sup>[1]</sup>。该受体主要表达于大脑、睾丸等 14 种组织,在神经系统广泛表达,尤其是多表达于伏隔核、杏仁核、终纹床核、扣带回皮层、脚间核、海马、缰核、中缝背核、导水管周围灰质、中脑腹侧被盖区,以及脊髓的背角和腹角<sup>[6]</sup>。OPRL1 基因在中枢神经系统不同位置的高度表达与疼痛及多种精神心理疾病的关系如下:前扣带回皮层、中脑导水管周围灰质、延髓头端腹内侧区及背根神经节与疼痛的调控相关;中缝背核及杏仁核参与抑郁障碍的发生;杏仁核、伏隔核及中脑腹侧被盖区参与精神活性物质所致障碍;杏仁核与应激相关障碍相关;孤独谱系障碍、阿尔茨海默病等其他精神心理疾病中 NOP 受体发挥作用的脑区有待进一步研究。

## 2 OPRL1 基因与疼痛相关疾病的研究

**2.1 NOP 受体在疼痛调节中的功能** OPRL1 基因编码 NOP 受体,其在导水管周围灰质、丘脑核、躯体感应皮质、延髓头端腹内侧区及臂侧旁核等疼痛相关区域均高度表达,在脊髓及背根神经节也高度表达<sup>[7]</sup>。目前研究结果显示,NOP 受体在不同部位的表达对疼痛的调节作用不同;在动物行为学试验中证实,在导水管周围灰质局部注射 N/OFQ 可以显著诱发大鼠对触摸痛的痛敏反应<sup>[8]</sup>;在导水管周围灰质和延髓头端腹内侧区内局部注射还能直接阻断由吗啡诱导的大鼠镇痛效应<sup>[9]</sup>。此外,有研究结果显示,给大鼠外周血注射 N/OFQ 可以减少由炎症或压力引发的内脏超敏反应,而不会影响其基础的敏感性,提示 N/OFQ 的内脏抗痛觉过敏作用与外周 NOP 受体有关<sup>[10]</sup>。在椎间盘退行性疾病导致腰背痛的患者中发现,解除高渗环境后,髓核细胞 OPRL1 基因的表达显著增高,其表达增高可能与髓核细胞渗透压变化引起的椎间盘退变性疾病所致腰痛有关<sup>[11]</sup>。以上研究提示,NOP 受体在脊髓以上神经系统调节痛觉敏感度,而在外周和脊髓水平有镇痛作用。

**2.2 OPRL1 基因的表达与疼痛的关系** 多数研究显示,OPRL1 基因在中枢神经表达与疼痛及痛敏度呈正相关。在坐骨神经慢性压迫性损伤诱导的神经性疼痛模型中,NOP 受体在中缝背核、中缝大核及中脑导水管周围灰质的表达量均显著上升,并且局部的 N/OFQ 水平也上升<sup>[7]</sup>。在电针治疗耐受(EAT)的研究中发现,60 Hz 电针连续 6 h 诱发 EAT,在电针刺激 2~18 h 内大多数中枢神经核团的 N/OFQ 水平升高,并与痛阈呈负相关,EAT 诱发后继续持续电针治疗会引起 NOP 受体 mRNA 表达上下波动,研究者推测 EAT 的发生与恢复可能与 N/OFQ 及其受体在镇痛相关细胞核或区域的特异性表达模式有关<sup>[12]</sup>。SEO 等<sup>[13]</sup>发现姜黄素和印度乳香可作为孤啡肽的受

体拮抗剂,选择性下调神经胶质细胞 OPRL1 基因的表达,这与疼痛缓解有关。也有少数研究并不支持 OPRL1 基因在中枢神经表达与疼痛及痛敏度呈正相关。PALMISANO 等<sup>[14]</sup>测定了神经性疼痛小鼠模型中选定大脑区域的 NOP 受体及 N/OFQ 表达水平,结果显示,在坐骨神经结扎 14 d 后不同脑区其表达水平不同:丘脑内 NOP 受体及 N/OFQ 的 mRNA 水平显著下降,提示下丘脑-垂体-肾上腺轴并未活化;在前扣带回其 mRNA 水平增加,提示 NOP 受体及 N/OFQ 在疼痛调节回路中有特殊的参与;在杏仁核其 mRNA 水平增加,提示其在参与情绪调节。此外,DISTRUTTI 等<sup>[15]</sup>在新生儿-母体分离大鼠模型中发现,OPRL1 基因的表达与疼痛呈负相关,大鼠疼痛导致 OPRL1 基因 mRNA 表达显著下降,而益生菌 VSL#3 可使其表达上升,并缓解其疼痛。从上述研究结果看,OPRL1 基因表达与疼痛的关系是有争议的,在不同的试验模型中显示调节疼痛作用并不相同,其机制有待进一步研究。

## 3 OPRL1 基因与精神心理疾病的相关研究

**3.1 OPRL1 基因与抑郁障碍的相关研究** 抑郁障碍发病机制复杂,尚未完全阐明,但目前多认为抑郁障碍是遗传和环境交互作用所导致的。近年来研究显示,NOP 受体及 N/OFQ 在抑郁障碍发病中具有重要作用。NOP 受体在颅脑内杏仁核、中缝背核及蓝斑等部位高度表达,而这些区域正是焦虑、恐惧、压力等情感反应的集成区域<sup>[5]</sup>。已有多项研究显示,N/OFQ 可抑制多种抑郁障碍相关神经递质,包括 5-羟色胺(5-HT)、去甲肾上腺素(NE)和多巴胺(DA)等。有研究发现,N/OFQ 可抑制 5-HT、NE 和 DA 的释放,从而减少单胺能神经传递,这是可能导致抑郁障碍的重要机制<sup>[8]</sup>。也有研究提示,可能是 N/OFQ 作用于  $\gamma$ -氨基丁酸(GABA)能神经元,从而抑制 5-HT 能神经元使其无法有效增加 5-HT 水平,从而导致抑郁障碍的发生<sup>[16]</sup>。有研究显示,产后抑郁障碍患者血液中 N/OFQ 含量显著升高,其爱丁堡产后抑郁量表评分与 N/OFQ 含量呈正相关,表明血浆 N/OFQ 与产后抑郁症的发生发展可能有一定关系<sup>[8,17]</sup>。而对于 NOP 受体与抑郁障碍的研究中,关于 NOP 受体相关药物的开发可能也利用了 N/OFQ 对抑郁障碍相关神经递质的作用。例如,有研究发现,NOP 受体拮抗剂的抗抑郁作用机制:抑郁障碍患者的 N/OFQ 升高,从而抑制突触间的儿茶酚胺(特别是 5-HT)的释放,导致突触间隙儿茶酚胺水平降低;而 NOP 受体拮抗剂可逆转的抑制作用可达到抗抑郁作用<sup>[18]</sup>。同时,NOP 受体拮抗剂可以增强单胺能神经信息传递,而这个在抑郁障碍动物模型中显示有抗抑郁作用<sup>[19-20]</sup>。这些研究表明,N/OFQ 作为抑制性递质,在中枢神经系统可激活 NOP 受体,促使单胺能神经递质的释放

及传递减少,从而诱发抑郁症状的发生。

近年关于抑郁障碍患者 OPRL1 基因表达情况的相关研究只有少量报道。2020 年 JOLLANT 等<sup>[21]</sup>通过 RNA 定量方式测定抑郁障碍可能相关基因的表达情况,对抑郁障碍患者皮质醇、免疫、阿片类、5-HT 能和犬尿氨酸系统的 99 个基因进行筛选,得出抑郁障碍患者的全血中 OPRL1 的表达与左侧大脑默认网络的扣带回前部的活性、额下回及颞中回的活性呈负相关[相关系数( $r$ ) = -0.31、-0.33,  $P$  = 0.05、0.04]。2022 年 GAO 等<sup>[22]</sup>利用基因数据库中的 mRNA 及 microRNA 的表达谱数据,通过生物信息学方法分析抑郁障碍的相关基因,OPRL1 基因被认定是抑郁障碍的差异表达基因。以上研究提示抑郁障碍患者 OPRL1 基因表达减少。目前调控 OPRL1 基因表达变化的方式并不明确,关于抑郁障碍患者的 OPRL1 基因表观遗传学研究也鲜见报道,值得进一步探究。

**3.2 OPRL1 基因与精神活性物质所致障碍的关系** 目前已证实,NOP 受体及 N/OFQ 参与酒精依赖及药物成瘾。在人类研究中显示,酒精成瘾组的海马中 PONC 基因(编辑 N/OFQ 的基因)的 mRNA 水平低于对照组,杏仁核中 OPRL1 基因的 mRNA 水平低于对照组<sup>[23]</sup>。在动物研究中显示,NOP 受体增效剂可减弱海洛因诱导的位置偏爱模型大鼠的奖赏效应,这种减弱效应可被 NOP 拮抗剂所抵消;NOP 受体敲除大鼠对吗啡的奖赏效应比正常对照组大鼠更加敏感<sup>[24]</sup>。BELLIA 等<sup>[25]</sup>在 2020 年关于青年期高、低乙醇饮用组二代大鼠前额叶皮质中 OPRL1 基因及 PONC 基因 mRNA 水平的研究发现,二代高乙醇饮用大鼠组较二代低乙醇饮用组选择性下调。总体来说,酒精依赖及药物成瘾大鼠的 NOP 受体及 N/OFQ 总体水平都是降低的。

OPRL1 基因的甲基化水平变化与酒精成瘾相关。DNA 甲基化是调控基因表达的一种稳定的抑制性修饰方式。一般来说,基因启动子调控区的 CpG 岛呈高甲基化状态时,基因的表达降低;而呈低甲基化时,基因的表达则升高<sup>[26]</sup>。2013 年 ZHANG 等<sup>[27]</sup>的一项研究显示,遭受童年逆境会影响 OPRL1 启动子甲基化水平,欧洲裔遭受童年逆境可诱导 OPRL1 等基因启动子区的甲基化水平升高,从而导致基因转录的改变,增加酒精依赖和其他疾病的风险。RUGGERI 等<sup>[28]</sup>研究显示,社会心理压力和终身酗酒频率与 OPRL1 基因内含子 1 甲基化水平呈负相关,这是由 OPRL1 基因甲基化介导的;在 OPRL1 基因内含子 1 低甲基化的个体中,在奖励预期期间,狂饮的频率与腹侧纹状体中更强的血氧水平依赖效应相关;OPRL1 的甲基化与其单核苷酸多态性无显著关系。此 2 项研究中酒精依赖患者甲基化水平倾向结果相反,可能与两者选取的甲基化检测位点不相同有关,

值得进一步探究。

除酒精依赖外,OPRL1 基因在阿片类药物、烟草等其他物质成瘾的作用也有很多单核苷酸多态性的研究报道。BRIANT 等<sup>[29]</sup>研究显示,白种人 OPRL1 基因的 rs609004 和 rs6090043 位点变异与阿片类药物成瘾易感性相关。日本学者 KASAI 等<sup>[30]</sup>研究了吸烟易感者 OPRL1 基因的 8 个单核苷酸多态性位点,结果显示,OPRL1 基因 rs2229205 位点的基因多态性可能是导致个体吸烟易感性差异的一个因素。综上,童年逆境、社会心理压力等都会对 OPRL1 的甲基化水平产生影响。OPRL1 基因的表达水平及单基因多态性都可能影响脑内“犒赏系统”。大多数研究显示,颅内特别是杏仁核 N/OFQ-NOP 的低水平表达,可能与精神活性物质所致障碍相关。

**3.3 OPRL1 基因与应激相关障碍疾病的关系** 目前有多项研究显示,OPRL1 基因与应激相关障碍的恐惧记忆有关。ANDERO 等<sup>[31]</sup>研究显示,OPRL1 基因与杏仁核功能、恐惧处理和创伤后应激障碍(PTSD)有关,激活 NOP 受体可能会干扰恐惧记忆固化,从而影响 PTSD;研究者利用木板固定模型模拟小鼠 PTSD,一段声音(30 s,6 kHz)作为条件刺激,一个温和的电击(0.5 s,1 mA)作为非条件刺激,最终发现在木板固定模型组小鼠在条件刺激和非条件刺激同时存在的情况下,杏仁核中 OPRL1 基因的 mRNA 表达较对照组下调,在纹状体中则无明显差别;给小鼠注射 SR-8993(一种高选择性 NOP 激动剂)会损害小鼠恐惧记忆的固化;该研究还对 1 847 名居民的 OPRL1 基因的 5 个单核苷酸多态性位点进行了分析,发现 rs6010719 位点的 G 等位基因携带者同时经历较大的儿童创伤,发生 PTSD 的风险较高。NARENDRAN 等<sup>[32]</sup>利用正电子扫描技术评估标记的 NOP-1A 受体的总分布体积与 PTSD 相关量表的关系,结果显示,中脑和小脑的 NOP-1A 的总分布体积与 1 个月前 PTSD 的症状严重程度呈正相关,提示中脑和小脑的 NOP 减少与较轻的 PTSD 症状有关。2020 年 TAYLOR 等<sup>[33]</sup>评估了 NOP 拮抗剂对创伤应激暴露的意义,结果显示,NOP 拮抗剂对正常大鼠的一般行为表现无显著影响,对暴露于应激条件时大鼠的即时反应没有显著改变,但有助于抑制建立了恐惧条件反射大鼠的恐惧反应,提示其可作为 PTSD 患者抑制诱发恐惧反应的药物。综上所述,OPRL1 基因的单核苷酸多态性及儿童创伤与 PTSD 发生有关,而其表达的下调导致可能与 PTSD 的发生有关;NOP 受体激动剂可减少恐惧记忆固化,而 NOP 拮抗剂有助于抑制恐惧反应的诱发。

**3.4 OPRL1 与其他精神障碍** OPRL1 与孤独症谱系障碍及阿尔茨海默病也有个别研究。SENER 等<sup>[34]</sup>研究显示孤独症谱系障碍患者 OPRL1 基因的

mRNA 表达高于正常对照组。XU 等<sup>[35]</sup>在 2018 年的一项研究显示,阿尔茨海默病患者的 OPR1 基因启动子甲基化水平相较于正常对照组显著升高。但这些研究数量有限,研究中的样本量也比较小,具体结果仍需进一步探索。

#### 4 小结与展望

本文综述了现有的 OPR1 基因与疼痛及抑郁障碍、精神活性物质所致障碍、应激相关障碍等精神心理疾病的相关研究,梳理了 OPR1 在疼痛及精神心理疾病中的表达情况,以及其在疼痛及精神心理疾病中的作用,但机制并不明确,导致缺乏系统的、针对性强及效果好的治疗策略。近年来,随着蛋白标签技术、新的低成本单核苷酸多态性测序方法、新的 DNA 甲基化水平测定方法、功能磁共振等新技术的不断涌现和进步,将有望进一步拓展 OPR1 基因可能涉及的疼痛及各种精神疾病相关分子生物学通路研究、遗传-环境交互作用等的研究空间,为 OPR1 基因相关疾病提供更加精准的药物及治疗策略。

#### 参考文献

- [1] KANTOLA I, SCHEININ M, GULBRANDSEN T, et al. Safety, tolerability, and antihypertensive effect of SER100, an opiate receptor-like 1(ORL-1) partial agonist, in patients with isolated systolic hypertension[J]. *Clin Pharmacol Drug Dev*, 2017, 6(6): 584-591.
- [2] WITKIN J M, STATNICK M A, RORICK-KEHN L M, et al. The biology of Nociceptin/Orphanin FQ(N/OFQ) related to obesity, stress, anxiety, mood, and drug dependence[J]. *Pharmacol Ther*, 2014, 141(3): 283-299.
- [3] 吴宁, 卢关伊, 杨磊, 等. 阿片受体作用系统与抑郁症发病及干预研究进展[J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2020, 34(9): 641-655.
- [4] BROWNE C A, LUCKI I. Targeting opioid dysregulation in depression for the development of novel therapeutics [J]. *Pharmacol Ther*, 2019, 201: 51-76.
- [5] CRUZ-GORDILLO P, FEDRIGO O, WRAY G A, et al. Extensive changes in the expression of the opioid genes between humans and chimpanzees[J]. *Brain Behav Evol*, 2010, 76(2): 154-162.
- [6] OZAWA A, BRUNORI G, MERCATELLI D, et al. Knock-in mice with NOP-eGFP receptors identify receptor cellular and regional localization[J]. *J Neurosci*, 2015, 35(33): 11682-11693.
- [7] LU N, HAN M, YANG Z L, et al. Nociceptin/orphanin FQ in PAG modulates the release of amino acids, serotonin and norepinephrine in the rostral ventromedial medulla and spinal cord in rats[J]. *Pain*, 2010, 148(3): 414-425.
- [8] PAN Z Z H N, FIELDS H L. A cellular mechanism for the bidirectional pain-modulating actions of orphanin FQ/nociceptin[J]. *Neuron*, 2000, 26(2): 515-522.
- [9] AGOSTINI S, EUTAMENE H, BROCCARDO M, et al. Peripheral anti-nociceptive effect of nociceptin/orphanin FQ in inflammation and stress-induced colonic hyperalgesia in rats[J]. *Pain*, 2009, 141(3): 292-299.
- [10] ZHAO C, QUAN X, HE J, et al. Identification of significant gene biomarkers of low back pain caused by changes in the osmotic pressure of nucleus pulposus cells [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 3708.
- [11] MA F, XIE H, DONG Z Q, et al. Expression of ORL1 mRNA in some brain nuclei in neuropathic pain rats[J]. *Brain Res*, 2005, 1043(1/2): 214-217.
- [12] WAN J, QIU Z, DING Y, et al. The expressing patterns of opioid peptides, anti-opioid peptides and their receptors in the central nervous system are involved in electroacupuncture tolerance in goats[J]. *Front Neurosci*, 2018, 12: 902.
- [13] SEO E J, EFFERTH T, PANOSSIAN A. Curcumin downregulates expression of opioid-related nociceptin receptor gene(OPRL1) in isolated neuroglia cells[J]. *Phytomedicine*, 2018, 50: 285-299.
- [14] PALMISANO M, MERCATELLI D, CAPUTI F F, et al. N/OFQ system in brain areas of nerve-injured mice: Its role in different aspects of neuropathic pain [J]. *Genes Brain Behav*, 2017, 16(5): 537-545.
- [15] DISTRUTTI E, CIPRIANI S, MENCARELLI A, et al. Probiotics VSL # 3 protect against development of visceral pain in murine model of irritable bowel syndrome[J]. *PLoS One*, 2013, 8(5): e63893.
- [16] TAO R, MA Z, THAKKAR M M, et al. Nociceptin/orphanin FQ decreases serotonin efflux in the rat brain but in contrast to a kappa-opioid has no antagonistic effect on mu-opioid-induced increases in serotonin efflux[J]. *Neuroscience*, 2007, 147(1): 106-116.

- [17] NAZZARO C, MARINO S, BARBIERI M, et al. Inhibition of serotonin outflow by nociceptin/orphanin FQ in dorsal raphe nucleus slices from normal and stressed rats: Role of corticotropin releasing factor [J]. *Neurochem Int*, 2009, 54(5/6):378-384.
- [18] LAMBERT D G. The nociceptin/orphanin FQ receptor: A target with broad therapeutic potential[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2008, 7(8):694-710.
- [19] WITKIN J M, RORICK-KEHN L M, BENVENGA M J, et al. Preclinical findings predicting efficacy and side-effect profile of LY2940094, an antagonist of nociceptin receptors [J]. *Pharmacol Res Perspect*, 2016, 4(6):e00275.
- [20] HOLANDA V A, MEDEIROS I U, ASTH L, et al. Antidepressant activity of nociceptin/orphanin FQ receptor antagonists in the mouse learned helplessness [J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2016, 233(13):2525-2532.
- [21] JOLLANT F, PERREIRA F, FIORI L M, et al. Neural and molecular correlates of psychological pain during major depression, and its link with suicidal ideas[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2020, 100:109909.
- [22] GAO Y, ZHAO H, XU T, et al. Identification of crucial genes and diagnostic value analysis in major depressive disorder using bioinformatics analysis [J]. *Comb Chem High Throughput Screen*, 2022, 25(1):13-20.
- [23] KUZMIN A, BAZOV I, SHEEDY D, et al. Expression of pronociceptin and its receptor is downregulated in the brain of human alcoholics [J]. *Brain Res*, 2009, 1305 Suppl:S80-85.
- [24] RUTTEN K, DE VRY J, BRUCKMANN W, et al. Pharmacological blockade or genetic knockout of the NOP receptor potentiates the rewarding effect of morphine in rats[J]. *Drug Alcohol Depend*, 2011, 114(2/3):253-256.
- [25] BELLIA F, FERNÁNDEZ M S, FABIO M C, et al. Selective alterations in endogenous opioid system genes expression in rats selected for high ethanol intake during adolescence [J]. *Drug Alcohol Depend*, 2020, 212:108025.
- [26] MATTEI A L, BAILLY N, MEISSNER A. DNA methylation: A historical perspective[J]. *Trends Genet*, 2022, 38(7):676-707.
- [27] ZHANG H, WANG F, KRANZLER H R, et al. Profiling of childhood adversity-associated DNA methylation changes in alcoholic patients and healthy controls [J]. *PLoS One*, 2013, 8(6):e65648.
- [28] RUGGERI B, MACARE C, STOPPONI S, et al. Methylation of OPR11 mediates the effect of psychosocial stress on binge drinking in adolescents[J]. *J Child Psychol Psychiatry*, 2018, 59(6):650-658.
- [29] BRIANT J A, NIELSEN D A, PROUDNIKOV D, et al. Evidence for association of two variants of the nociceptin/orphanin FQ receptor gene OPR11 with vulnerability to develop opiate addiction in Caucasians [J]. *Psychiatr Genet*, 2010, 20(2):65-72.
- [30] KASAI S, NISHIZAWA D, HASEGAWA J, et al. Nociceptin/orphanin FQ receptor gene variation is associated with smoking status in Japanese [J]. *Pharmacogenomics*, 2016, 17(13):1441-1451.
- [31] ANDERO R, BROTHERS S P, JOVANOVIC T, et al. Amygdala-dependent fear is regulated by Opr11 in mice and humans with PTSD[J]. *Sci Transl Med*, 2013, 5(188):188ra73.
- [32] NARENDRAN R, TOLLEFSON S, FASENMYER K, et al. Decreased nociceptin receptors are related to resilience and recovery in college women who have experienced sexual violence: Therapeutic implications for posttraumatic stress disorder[J]. *Biological Psychiatry*, 2019, 85(12):1056-1064.
- [33] TAYLOR R M, JEONG I H, MAY M D, et al. Fear expression is reduced after acute and repeated nociceptin/orphanin FQ(NOP) receptor antagonism in rats: Therapeutic implications for traumatic stress exposure[J]. *Psychopharmacology*, 2020, 237(10):2943-2958.
- [34] SENNER E F, TAHERI S, SAHIN M C, et al. Altered global mRNA expressions of pain and aggression related genes in the blood of children with autism spectrum disorders[J]. *J Mol Neurosci*, 2019, 67(1):89-96.
- [35] XU C, LIU G, JI H, et al. Elevated methylation of OPRM1 and OPR11 genes in Alzheimer's disease[J]. *Mol Med Rep*, 2018, 18(5):4297-4302.