阿片类药物的未来：从禁忌到解放

重新构想精神健康与人类福祉的科学

NotebookLM

一个大胆的设想

“如果我们能吸入或吞下某种东西，每天让我们的孤独感消失五六个小时，让我们在炽热的情感中与同伴和解，让生活的方方面面不仅值得活，而且神圣美丽、意义非凡……那么，我们所有的问题似乎都将迎刃而解，地球将成为天堂。”

—— 奥尔德斯·赫胥黎（Aldous Huxley）

NotebookLM

被压抑的现实：精神痛苦的根源

一个不容忽视的现实：相当一部分人只有在使用阿片类药物时才能真正感觉良好。他们实际上在进行“自我药疗”，以反抗医学正统。

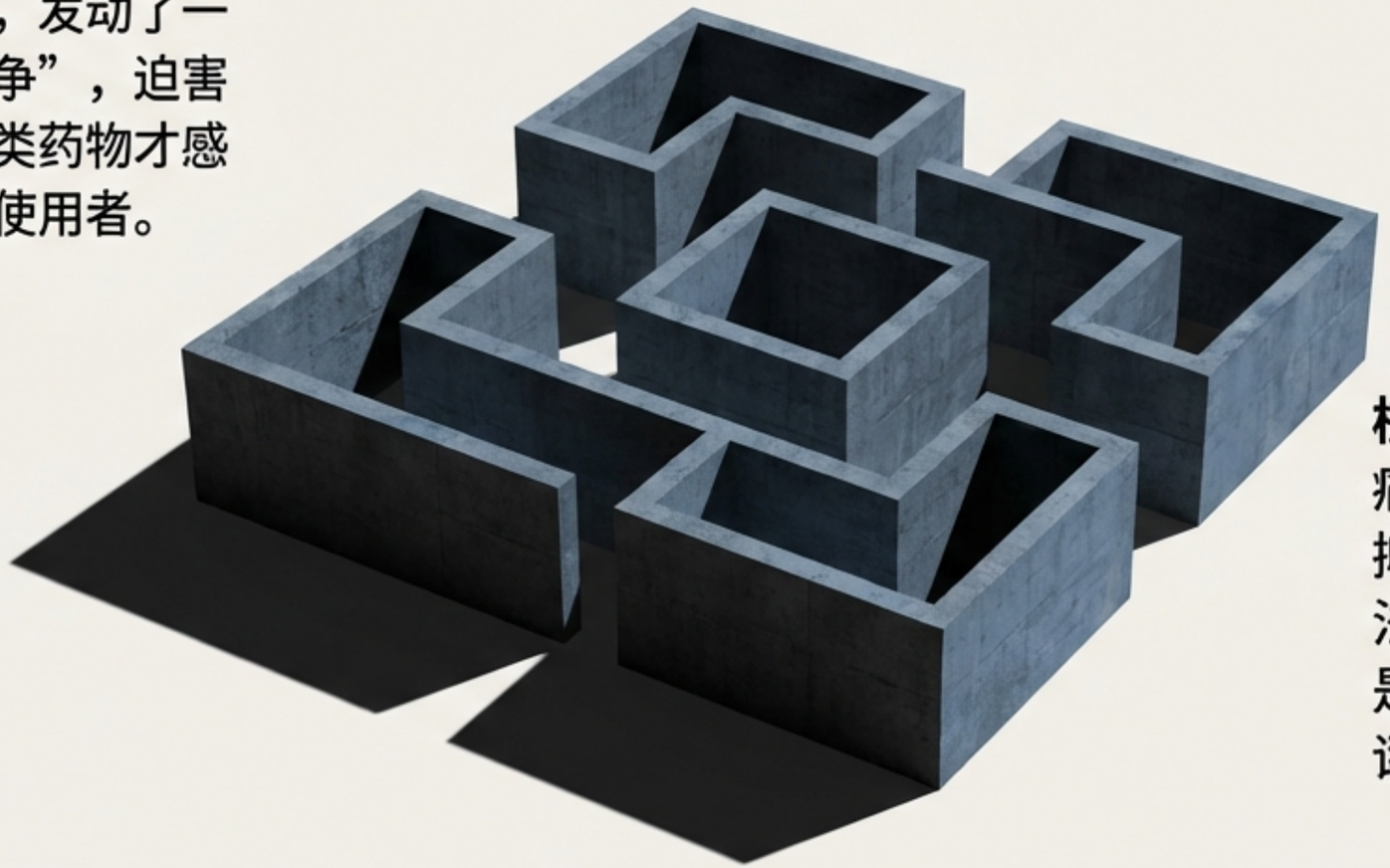
核心假说：内源性阿片系统功能障碍，是焦虑和抑郁等精神疾病的根本原因之一。脑啡肽（Enkephalins）对我们基础的“享乐基调”至关重要。

医学界的禁忌：医学界将使用阿片类药物治疗“精神”痛苦视为禁忌，却勉强承认其在治疗“躯体”疼痛方面的功效。

NotebookLM

失效的范式：战争与污名

当局投入巨大精力，发动了一场徒劳的“毒品战争”，迫害那些仅因使用阿片类药物才感觉良好的“非法”使用者。



核心悖论：强制戒断带来的痛苦（烦躁、快感缺乏、抑郁），被错误地当作是合法化后可能产生的恶果。这是一个代价极其惨重的逻辑谬误。

使用者被污名化、刑事化，成为“享乐调查”的受害者。

NotebookLM

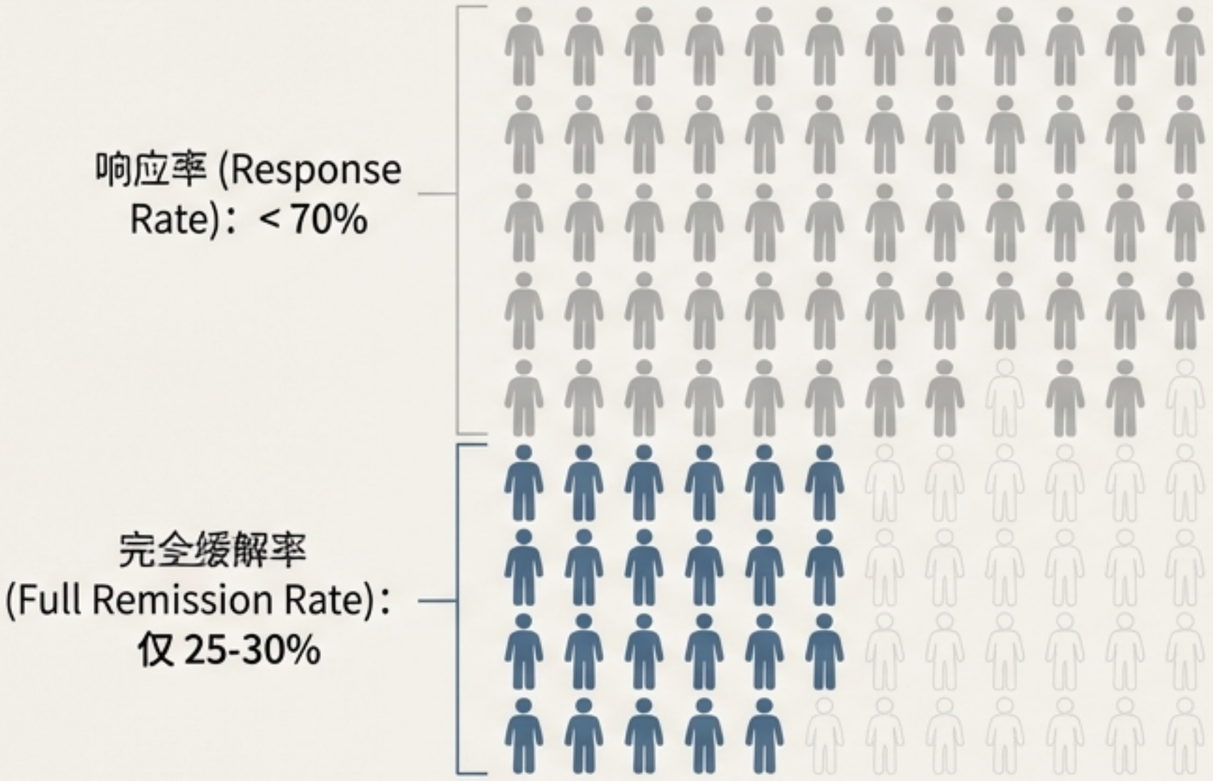
我们真的有更好的选择吗？
当代疗法的局限

主流疗法基于不完整的“单胺假说”，却忽视了阿片和多巴胺系统在情绪调节中的关键作用。

患者往往被塞给“三流的精神药物”。

当前抗抑郁药（SSRIs等）的困境

（即使在理想的临床试验中）



普遍存在：副作用
起效缓慢
戒断反应

NotebookLM

现有阿片类药物的固有缺陷

耐受性（Tolerance）：导致剂量不断升级，代价高昂。

智力迟钝（Intellectual Dulling）：可能悄无声息地削弱认知。

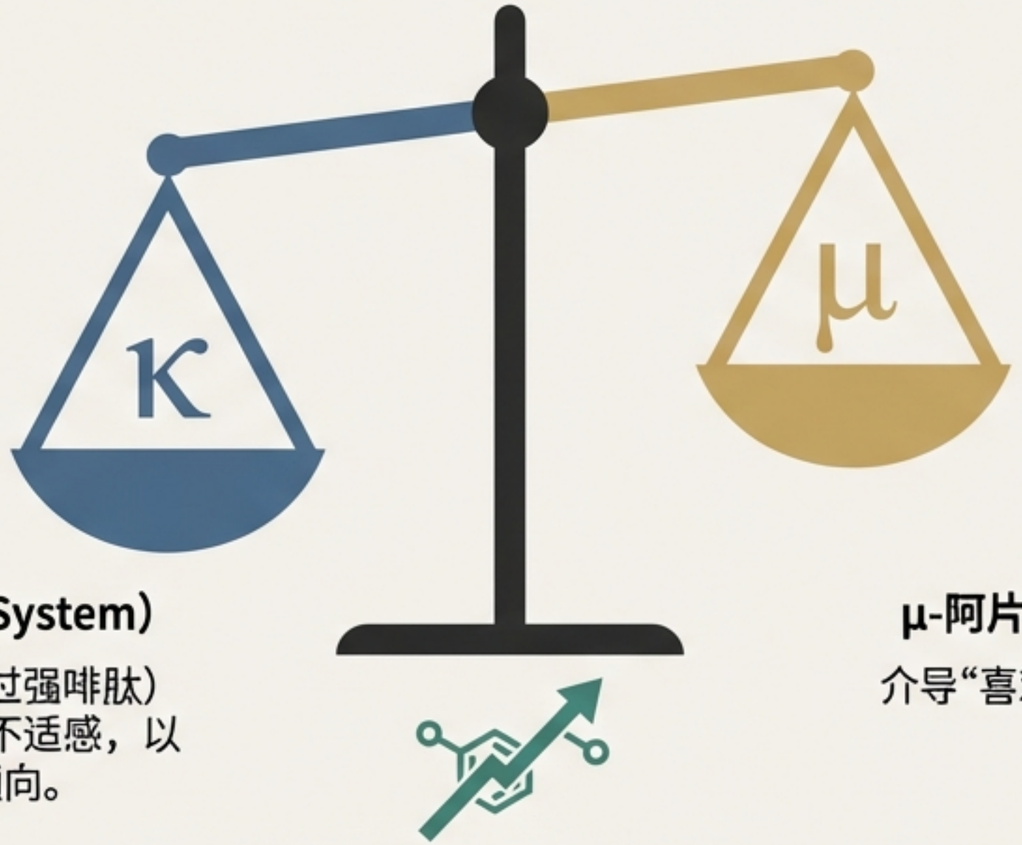
生理副作用（Physical Side Effects）：恶心、消化减缓、痛觉过敏。

呼吸抑制（Respiratory Depression）：过量服用的致命风险（源于对延髓呼吸中枢μ2受体的刺激）。

非法地位（Illegal Status）：剂量、纯度、供应无法保证，将使用者推向犯罪，并使上述问题恶化千百倍。

NotebookLM

解锁的关键：大脑的奖赏与痛苦系统



κ-阿片系统（Kappa-Opioid System）

残酷的负反馈系统。其激活（通过强啡肽）会抑制多巴胺释放，导致烦躁和不适感，以“纠正”任何“过度”的幸福倾向。

μ-阿片系统（Mu-Opioid System）

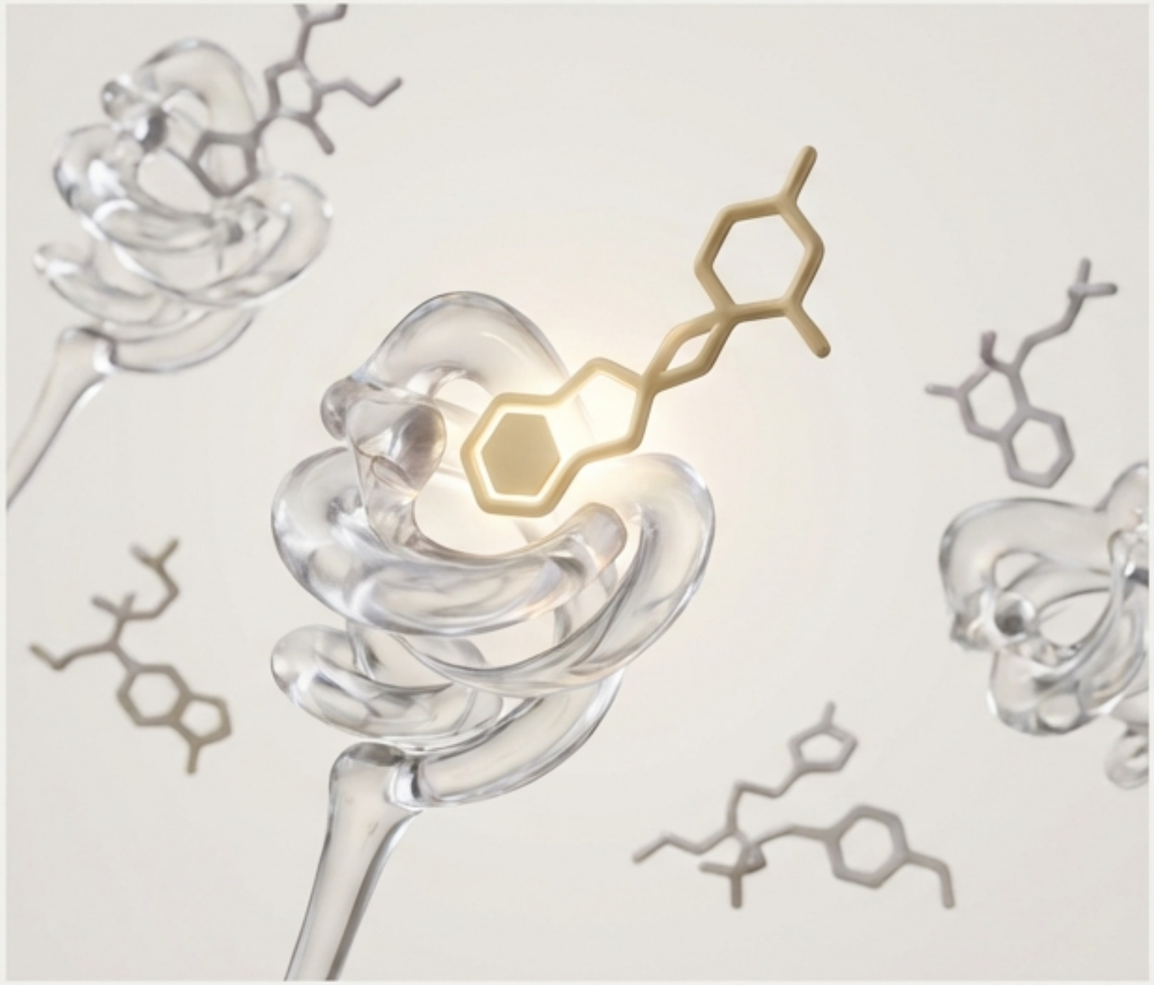
介导“喜欢”(Liking) - 愉悦、幸福感、镇痛。是“快乐”的直接体验。

多巴胺系统（Dopamine System）

驱动“想要”(Wanting) - 动力、欲望、对奖赏的期待。

NotebookLM

近期未来：更智能的药物设计

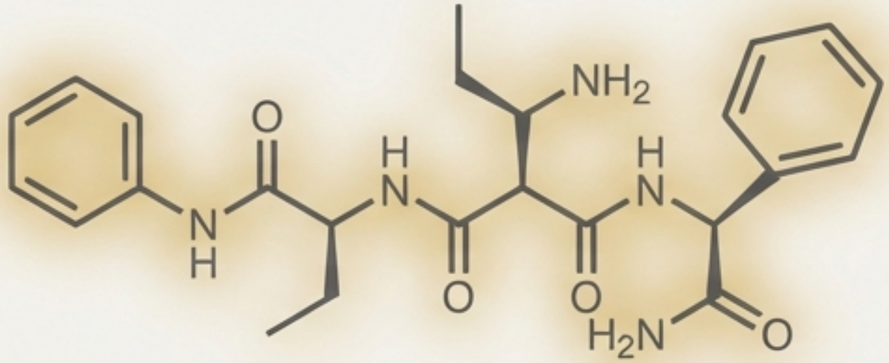


策略与方向（Strategies & Directions）：

- 开发选择性κ-阿片拮抗剂（Selective Kappa Antagonists）：阻断内源性的“不悦”信号，治疗抑郁和焦虑（例如：CERC-501）。
- 设计更优的μ-阿片激动剂（Better Mu Agonists）：提供愉悦和镇痛，同时减少副作用。
- 探索δ-阿片激动剂与脑啡肽酶抑制剂（Delta Agonists & Enkephalinase Inhibitors）：作为有价值的抗抑郁新方法。
- 联合疗法（Combination Therapies）：结合NMDA受体拮抗剂等共镇痛药，抑制耐受性产生。

NotebookLM

2020年的革命：关闭大脑中的“快乐回收器”



机制解析：LIH383 (Mechanism Explained: LIH383):

1. 大脑中存在一个“非典型”阿片受体 **ACKR3**。

2. ACKR3的功能如同“清道夫”(scavenger)，会捕获并隔离大脑自然分泌的阿片肽。

3. 这会降低我们的情绪基调，减弱止痛和抗压能力。

4. **LIH383**分子能特异性地阻断ACKR3，从而释放我们自身的内源性阿片肽，有望提升幸福感基线。

NotebookLM

终极方案：基因预设的终生幸福

长远愿景（The Long-Term Vision）：

长远愿景（The Long-Term Vision）：

- 我们更先进的后代可能会选择直接重写脊椎动物的基因组。
- 目标：让高水平的幸福感成为“自然”的默认状态，无需任何外部药物干预。
- 届时，药物最多只用于对幸福参数的“微调”。
- 这可能将我们带入一个由远超常人体验的幸福梯度所驱动的日常生活。

NotebookLM

驳斥“美丽新世界”的谬论：幸福 ≠ 愚蠢

赫胥黎的“苏摩”(Huxley’s Soma)

诱导一种空洞、愚昧的宁静。它是一种镇静剂，抑制智力和动机。

后达尔文主义的幸福 (Post-Darwinian Well-being)

通过增强多巴胺和阿片功能，不仅提升情绪，更能极大地增强动力、智力、共情能力和体验的强度。这不是麻木，而是觉醒。

NotebookLM

人类福祉的新地平线：当痛苦成为一种选择

核心思想（Key Takeaway）：

- 曾经，技术障碍是治愈生命阴暗面的主要瓶颈。
- 未来，真正的障碍将是教条、意识形态和我们从过去继承的观念包袱。
- 生物技术的发展，正将“是否应该消除所有非功能性痛苦”这个问题，从技术领域推向哲学和伦理领域。

NotebookLM

痛苦，是否终将成为一种选择?

NotebookLM

关键术语表

μ/κ/δ-阿片受体（Mu/Kappa/Delta Opioid Receptors）	阿片系统中的主要受体类型，分别介导不同效应。
ACKR3（Atypical Chemokine Receptor 3）	非典型阿片受体，作为内源性阿片肽的“清道夫”。
内啡肽/脑啡肽/强啡肽（Endorphins/Enkephalins/Dynorphins）	三种主要的内源性阿片肽家族。
LIH383	特异性阻断ACKR3的新型分子。
κ-拮抗剂（Kappa Antagonist）	阻断κ-阿片受体，以减轻其导致的不悦效应。
享乐基调（Hedonic Tone）	个体情绪体验的基线水平。

NotebookLM

资料来源与拓展阅读

本文内容节选自《Opioids: past, present and future》。

可访问以下链接阅读原文：

www.opioids.wiki/future-opioids/

NotebookLM