

多巴胺受体的结构和功能

李凡, 舒斯云, 包新民

(第一军医大学神经科学研究所, 珠江医院, 广东 广州 510280)

[摘要] 多巴胺是大脑中含量最丰富的儿茶酚胺类神经递质。多巴胺作为神经递质调控中枢神经系统的多种生理功能。多巴胺系统调节障碍涉及帕金森病, 精神分裂症, Tourette 综合征, 注意力缺陷多动综合征和垂体肿瘤的发生等。本文综述了多巴胺受体的共同特征和各个受体的独特特征, 以及它们在中枢神经系统的分布和功能, 重点强调了多巴胺受体与学习记忆的关系

[关键词] 多巴胺; 多巴胺受体; 学习与记忆

Structure and function of dopamine receptors

LI Fan, SHU Si-yun, BAO Xin-min

(Institute for Neuroscience of First Military Medical University, Zhujiang Hospital, Guangzhou 510280, China)

[Abstract] Dopamine (DA) is the most abundant catecholaminergic neurotransmitter in the brain. The involvement and importance of DA as a neurotransmitter in the regulation of different physiological functions in the central nervous system (CNS) are well know. Deregulation of the dopaminergic system has been linked with Parkinson disease, Tourette syndrome, schizophrenia, attention deficit hyperactive disorder (ADHD) and generation of pituitary tumours. This review focuses on the pharmacological and biochemical features shared by the dopamine receptors. The distribution of the different dopamine receptors in the CNS and their function especially associated with learning and memory are emphasized.

[Key words] dopamine; dopamine receptor; learning and memory*

多巴胺是哺乳动物大脑中主要的儿茶酚胺类神经递质, 它控制着运动, 认知, 情感, 正性强化, 摄食, 内分泌调节等许多功能。多巴胺系统是近 30 年研究的焦点之一, 一些疾病如: 帕金森病, 精神分裂症, Tourette 综合征, 注意力缺陷多动综合征等都与多巴胺递质传递障碍有关。

本文综述了多巴胺受体的共同特征和各个受体的独特特征, 以及它们在中枢神经系统的分布和功能, 重点强调了多巴胺受体与学习记忆的关系。

1 多巴胺

多巴胺为儿茶酚胺类神经递质, 为单一苯环基团

结构, 即由一个儿茶酚核(苯环连接两个羟基)和一条乙胺或其衍生物为侧链。合成多巴胺的前驱物为芳香族氨基酸酪氨酸, 经过两部反应转化为多巴胺。首先由酪氨酸羟化酶(TH)催化酪氨酸合成左旋 3, 4-二羟基苯丙氨酸(*L*-DOPA), 再由芳香族氨基酸脱羧酶进一步催化 DOPA 产生多巴胺。多巴胺占有脑内儿茶酚胺类神经递质含量的 80%。合成多巴胺的脑区及其纤维投射组成四条通路: (1) 黑质纹状体束; (2) 中脑边缘系统束; (3) 中脑皮质束; (4) 结节漏斗束。

黑质纹状体通路的纤维投射起自中脑黑质致密部(SNC)的多巴胺能神经元, 支配背侧纹状体(尾壳核)。黑质纹状体束涉及运动的控制, 其变性可引起以震颤,

* [文章编号] 1008-0872(2003)06-0405-06 [中图分类号] R981; R338 [文献标识码] A [收稿日期] 2003-05-20

[通讯作者] 舒斯云 [联系电话] 020-61643275 [E-mail] shusybao@gdvnnet.com

[作者简介] 李凡(1971-), 女, 山东武城县人, 第一军医大学硕士研究生毕业, 现为石家庄白求恩国际和平医院神经内科主治医师。

强直和运动减少为特征的帕金森病。中脑皮质束起自中脑腹侧被盖区(VTA区),支配前额叶皮层的广大区域。这一通路涉及学习和记忆。中脑边缘束起自中脑的VTA区,支配腹侧纹状体(伏隔核)、嗅结节(OT)和部分边缘系统。该通路与动机行为有关。结节漏斗束起自下丘脑弓状核,投射到下丘脑正中隆起,释放多巴胺到下丘脑垂体门脉系统的毛细血管丛周围,再被转运到垂体前叶,作用于催乳素细胞抑制催乳素的释放。

2 多巴胺受体

多巴胺通过其相应的膜受体发挥作用,多巴胺受体为七个跨膜区域(7-GM)组成的G蛋白偶联受体家族^[1]。目前已分离出五种多巴胺受体(DA-R),根据它们的生物化学和药理学性质,可分为D1类和D2类受体。**D1类受体包括D1和D5受体(在大鼠也称D_{1A}和D_{1B}受体)。****D2类受体包括D2、D3和D4受体。**两类受体的C端含有磷酸化和棕榈酰化位点,涉及激动剂依赖性受体的去敏感化过程和第四胞内环的形成^[2]。多巴胺的配体化合物很容易将D1受体和D2受体家族区分开来,但大多数化合物不能区分相同家族的受体亚型。如:D1受体拮抗剂SCH-23390或激动剂SKF-38393对D1受体和D5受体有相同的亲和力。对多巴胺配体化合物的药理学选择性的研究目前还正在许多生物体内进行。应用缺乏某一特定受体的动物模型将有助于明确每一种受体的配体化合物的选择性。

3 多巴胺受体基因

在所有的DA-Rs中,大鼠D2-R cDNA首先被分离。最初克隆的cDNA包含有一个1245个核苷酸组成的开放阅读框架,编码含415个氨基酸残基的蛋白质,后来称之为D2S(D2 short),它具备D2受体的药理学特性。不久,一些实验小组从不同种属动物(大鼠、小鼠、牛、人、非洲蟾蜍)和组织(大脑、垂体和视网膜)中克隆出此受体的剪切变量,D2L(D2 long)。D2受体基因包含8个外显子,7个为可以编码的。对第六个外显子进行选择剪切,即在第三个胞内环插入29个氨基酸可产生D2L和D2S亚型^[3]。D2受体基因的调控还不完全清楚,有报道认为女性泌乳垂体中的类固醇激素参与了调控。

D3受体基因编码446个氨基酸组成的蛋白质,从大鼠脑cDNA文库中克隆得到。D3受体的剪切变量已证明为编码非功能性的蛋白质^[3]。

D4受体基因有5个外显子组成,编码387个氨基酸的蛋白质。已证实此基因编码序列存在多态性变量。D4-R的第三胞内环的48个碱基对最多重复到7

次。与D2样受体基因结构相反,D1类受体(D1和D5)没有内含子。

DA-R的启动子没有功能性的TATA盒和CAAT盒^[4],由一系列不同细胞类型的核因子对其进行空间上和时间上的调控。最近在D2-R启动子中发现了存在功能性的视醛酸反应蛋白(RARE)的特征,认为视醛酸对D1和D2的转录调控起重要作用。

4 多巴胺受体的分布

在缺乏每种多巴胺受体亚型的特异配体之前,广泛应用原位杂交的方法来研究多巴胺受体mRNAs在脑内的分布。D1和D2受体基因在脑内表达广泛。**D1-R主要表达于尾壳核(CPu),伏隔核(Acb),视束(OT),脑皮层(Cx)和杏仁核^[3]。**除此之外,D1受体还在Calleja岛和下丘脑被检测到。尽管在黑质致密部发现有D1配体与其结合,但没有探测mRNA存在。这一结果提示:D1-R在纹状体合成后通过纹状体黑质束转运到黑质。**D5-R和D1-R相比表达局限,仅在海马,外侧乳头体核和下丘脑束旁核表达。****D2-R mRNA主要在脑的CPu, OT和Acb中表达。**在黑质和腹侧被盖部(VTA)也有表达,这些区域发出多巴胺纤维,提示着**D2-R有突触前定位。**相反,**D1样受体只有广泛的突触后定位^[5]。**分析D2样受体的两种亚型的mRNA表明D2L表达最为丰富。在脑外,D2-R mRNA还定位于视网膜、肾脏、血管系统和垂体。大鼠脑**D3-R**的mRNA分布仅限于Calleja岛、隔核、下丘脑和丘脑,以及小脑中的某些区域。D3-R还分布于黑质致密部,提示它也存在突触前定位。在前额叶皮层、杏仁核、嗅球、海马、丘脑和中脑可见**D4-R**的mRNA高度表达^[3]。

应用多巴胺受体亚型特异抗体可对其在不同脑区进行细胞和亚细胞定位。D1和D5受体共同表达于前额叶皮层,运动前区,扣带和内嗅皮层,海马和齿状回的锥体细胞^[6]。电子显微镜证实D1和D5受体存在于前额叶皮层,海马的突触前和突触后,以突触后分布更常见。超微结构分析发现:D1和D5受体在人锥体细胞分布不同,D1受体集中在树突棘,D5受体集中位于树突轴^[6]。在嗅球,D1受体限于内颗粒层和内丛层;在杏仁核,其限于中介核和基底外侧核^[7]。在尾状核,D1和D5受体大多数位于中等大小的GABA能神经元。D5受体也存在于大的胆碱能中间神经元。超微结构分析发现:D1受体存在于非对称性突触的突触后树突棘部,D1和D5受体位于多巴胺终端特征性小突触的突触后树突上,以及突触前D1和D5受体位于形成非对称性突触的轴突上^[6,7]。已明确D1受体

位于脚内核和黑质网状部,这些区域并未检测到 D5 受体。这一结果提示:如果 D1 和 D5 受体在尾状核中等大小多棘神经元共存,只有 D1 受体被转移到纹状体靶区终端。尽管 D1 和 D5 受体有着相似的药理学特性,但细胞和亚细胞定位不同提示它们在功能上可能不同。用特异抗体的免疫组化方法显示:D2 受体存在于纹状体中等多棘神经元,在棘突和棘头的分布比胞体密集。与 D1 受体的共存非常罕见。D2 免疫反应终端形成的对称性突触多于非对称性突触^[7]。D2 受体存在于黑质致密部的核周体和树突,和其他纹状体投射相比,更集中于苍白球外段。D2 受体免疫阳性反应还可在嗅球的颗粒层和内从层以及杏仁核见到。免疫组化和电子显微镜揭示了 D4 受体存在于大脑皮层和海马的锥体和非锥体神经元,它们已被证实是 GABA 能中间神经元。在大脑皮层和海马,D4 受体调控 GABA 的传递。D4 受体也在苍白球片段,黑质网状部以及丘脑网状核的 GABA 能神经元内被发现^[8]。

5 多巴胺受体与信号转导途径

由多巴胺受体激活的信号转导途径是广泛的,主要为对腺苷酸环化酶的激活或抑制和钙信号的调控。多巴胺受体的细胞效应是通过与膜上异三聚体的 GTP-结合蛋白相互作用产生。不同多巴胺受体的第三胞内环区域被证明在与 G 蛋白相互作用中起关键作用。有报道,D2L 受体的第三胞内环与 G₂ 亲和力和明显高于 D2S。

5.1 腺苷酸环化酶 D1 类受体正性调控环磷酸腺苷(cAMP)的水平。进一步激活蛋白激酶 A(PKA),PKA 磷酸化细胞质和细胞核因子,调控细胞代谢包括离子通道功能,使跨膜 G 蛋白偶联受体去敏感化,导致细胞神经递质释放。D2 类受体普遍抑制腺苷酸环化酶(AC)活动。首先在垂体和纹状体细胞发现 D2 受体抑制 cAMP 水平。D2-R 通过偶联信号通路抑制 AC,并可被百日咳毒素(PTX)阻断。D3-R 在几个细胞株中抑制内源性 cAMP 水平,但抑制程度低于 D2-R。有报道,D4-R 抑制视网膜和一些细胞株的 cAMP 的聚集。

5.2 钙和钾离子通道 在大鼠纹状体神经元和垂体源性 GH4CI 细胞中,D1-R 通过直接或间接激活 PKA,使 L-型 Ca²⁺ 电流增加,减少 N-和 P-型 Ca²⁺ 电流。相反,在肾小球细胞,D1-R 抑制 T-型 Ca²⁺ 电流。D1-R 通过激活 cAMP 通路而不通过激活磷酸肌醇动员细胞内钙库。D2 类受体直接调控偶联 G₀ 亚单元的效应因子。D2L 和 D2S 在大鼠垂体腺细胞通过偶联 G₀ 抑制 Ca²⁺ 电流。在大鼠纹状体胆碱能中间神经元 D2-R 通过偶联 G₁ 蛋白减少 N-型 Ca²⁺ 电流,在促黑素细胞

的 D2-R 调控 Ca²⁺ 通道活动的抑制效应。由于 D2-R 存在于突触前和突触后,它对细胞内 Ca²⁺ 浓度的调控对多巴胺的生物合成起重要的作用。多巴胺合成的限速酶 TH 是由 Ca²⁺/钙调素依赖性蛋白激酶(CaM 激酶或 CaM)激活的,CaM 是由 Ca²⁺-结合的钙调素激活的。关于 D1 样受体是否能够增加或减少钾电流的报道不一致。已证明 D1 样受体激动剂通过 AMP-非依赖机制增加小鸡视网膜细胞的钾电流,抑制大鼠纹状体神经元钾电流的流动。在一些脑组织(如纹状体,中脑多巴胺神经元,催乳素细胞,促黑素细胞和 NG108-15 细胞)通过 D2-R 的激活调控钾电流。D2L 和 D2S 亚型通过与不同的 G 蛋白相互作用调控不同的钾电流的外流。

5.3 花生四烯酸 除了上述信号转导途径,D2-R 还涉及调控花生四烯酸(AA)的合成。当 Ca²⁺ 浓度提高时,D2-R 增加 CHO 细胞中 AA 的合成,D1-R 受体无此作用。AA 对 PTX 敏感,因而对 D2-R 具有关键作用。大鼠纹状体细胞的 D1 和 D2-R 作用相反:当 D2-R 刺激 AA 合成时,D1-R 抑制它的合成^[3]。

6 多巴胺的功能

6.1 多巴胺与运动 多巴胺对运动控制起重要作用,帕金森病是由于多巴胺能神经元变性引起严重的多巴胺减少所致。多巴胺拮抗剂和激动剂应用的研究表明了多巴胺受体在运动控制中的重要作用如:大鼠的前进,后退,僵直,吸气和理毛功能。通常激动剂提高多巴胺的运动功能,拮抗剂作用相反。已明确了在决定向前运动中的 D1 和 D2 受体有相互促进作用。同时刺激 D1 受体可使 D2 受体激动剂产生最大的运动刺激。对多巴胺受体(D1-4)基因突变鼠的行为分析可提供每一种运动亚型。与药理学研究结果相反,D1-R 突变鼠的运动功能和野生型鼠相比未受影响,说明了在调控自主运动过程中不同多巴胺受体之间相互作用的复杂性^[9]。D2-R 敲除鼠出现明显的运动功能受损,如运动减少,不协调或后退不能^[10]。D3-R 突变鼠出现运动过度的运动亚型,与应用药理学方法给予 D3-R 激动剂或拮抗剂的结果一致。D4-R 突变鼠的运动功能也受到影响。

6.2 多巴胺与药物成瘾 中脑边缘多巴胺系统与药物成瘾包括阿片,可卡因,安非他命和乙醇等造成的精神运动效应以及奖励机制的控制有关。可卡因和安非他命通过阻断多巴胺转运子(DAT)的活动,翻转多巴胺的运输增加多巴胺在突触间隙的释放。然而,阿片在纹状体,前额叶皮层,视束,伏隔核,下丘脑内侧基核和杏仁核对多巴胺的释放起抑制效应^[11]。已证明破

坏伏隔核,或用 D1 或 D2-R 拮抗剂阻断多巴胺受体,可削弱吗啡,可卡因和安非他命引起的运动过度和奖励效应。相反,给予 D2 类受体激动剂如 quinpirole 和溴麦角隐亭(bromocriptine)可模拟可卡因效应,如果联合应用可卡因还可提高可卡因效应。D1-R 敲除鼠行可卡因治疗后,不出现经典的运动过度和刻板的行为效应。在地点选择性实验模型中,D2-R 敲除鼠和野生型鼠相比缺乏对吗啡的条件反射。D3-R 突变鼠对可卡因的敏感性增加。D4-R 突变鼠对乙醇,可卡因,安非他命引起的运动活动刺激更加敏感。

6.3 多巴胺与学习记忆 普遍认为中脑边缘多巴胺系统和前额叶皮层多巴胺系统在学习记忆中发挥作用。有报道,猴 A10 区多巴胺能神经元涉及学习认知行为中基本注意力和动机过程中的冲动活动的短暂变化^[12]。Watanabe 等^[13]用体内微量分析技术发现从事延迟交替作业的猴子的前额叶细胞外多巴胺的浓度较对照组明显增高。Da Cunha 等^[14]研究报道,大鼠中脑黑质注射 MPTP 造成黑质致密部多巴胺神经元和纹状体其代谢产物的丧失后,进行回避任务学习训练的成绩下降,提示黑质纹状体多巴胺通路对记忆的获得和储存的介导作用。Phillips 等^[15]应用多巴胺抗体对中脑多巴胺系统的重要靶区在操作性学习过程中的多巴胺能活动进行免疫组化研究发现,伏隔核的壳区,前额叶皮层,杏仁中央核和外侧核在获得学习的中间阶段显示最大的多巴胺能阳性反应。Rosenkranz 等^[16]通过在体细胞内电极纪录方法,证实杏仁核中多巴胺通过调节经典条件反射中气味激活的突触后电位参与情感记忆过程。

D1 和 D2 受体可调节多巴胺在学习记忆中的作用。许多实验表明多巴胺通过 D1-R 调控前额叶皮层(PFC)神经元的活动和工作记忆过程。Sawaguchi 等^[17]用离子电渗法将 DA 受体激动剂 sulpiride 或拮抗剂 SCH23390 注入进行动眼延迟反射训练的猴子的 PFC 背外侧,发现 DA 受体激活对于视觉空间工作记忆过程中的 PFC 神经元起易化作用。Kozlov 等^[18]用 D1-R 受体拮抗剂注入大鼠前额叶皮层后,进行快速延迟空间选择任务训练的作业成绩明显下降。El-Ghundi 等^[19]发现在大鼠中额叶皮层微量注射 D1-R 选择性拮抗剂可使其 Y 迷宫延迟作业成绩下降。多巴胺 D1 受体突变鼠进行水迷宫训练,与野生鼠相比潜伏期明显延长,在探索阶段缺乏空间偏倚,说明 D1 受体缺乏鼠有空间学习障碍,但没有视觉或运动障碍。Baldwin 等^[20]研究报道,在大鼠适应性操作学习过程时,将 D1-R 拮抗剂和 NMDA-R 阻滞剂联合注入前额叶皮层可降低大鼠获得此反射的能力,而且在脑室内注入选择

性蛋白激酶抑制剂可完全阻断获得此反射的能力,提出 D1-R 和 NMDA-R 联合激活它们的转录序列,可能是操作性学习的分子机制。

Wilkerson 等^[21]研究发现,腹侧海马注入 D2-R 激动剂可提高大鼠工作记忆的成绩,相反,注入 D2-R 受体拮抗剂降低工作记忆的成绩。Umegaki 等^[22]用回避性 14 单位 T 迷宫(石头迷宫),检测海马注入 D2-R 拮抗剂后大鼠的记忆成绩,发现学习能力下降,并证明了腹侧海马 D2-R 涉及学习记忆过程可能通过与调控乙酰胆碱的释放有关。Greba 等^[23]研究发现 D2-R 调控杏仁核中新获得的恐惧联合性学习的形成和记忆保持过程。Smith 等^[24]报道,生前孕鼠给予 D2-R 阻断剂,用放射臂迷宫检测空间学习和短期记忆能力,结果两者均受到损害。运用 D2L^{-/-}基因突变鼠进行三种联合性学习任务训练,发现 D2L-R 对于特定形式下前后刺激联合引起的学习获得和记忆的保存起关键作用。D2 和 D3-R 基因缺陷鼠和野生鼠相比,出现延迟交替作业有关空间记忆缺陷,预先给予 METH (metamphetamine) 处理的突变鼠的空间学习能力未受损,说明 D2-R 调节学习记忆机制是通过 D1-R 介导的。研究发现,健康志愿者口服 D2-R 激动剂溴隐亭,可提高空间学习记忆的能力;而口服 D2-R 拮抗剂,可出现空间识别能力损害,且呈剂量依赖性下降。

6.4 多巴胺与脑老化 随着年龄的增长,认知功能将随之下降这一事实,在人类和灵长类中都得到了很好的证明。近年来 PET 研究提供了直接的证据,证明了多巴胺功能下降,认知功能下降和脑老化的明显相关性,该研究运用 Wi 同年龄的志愿者进行对比性研究,其结果表明,多巴胺水平与认知功能呈正相关,与年龄呈负相关。De Keyser J 等^[25]研究发现人类前额叶皮层的 D1-R 密度和它的高激动剂亲和位点随着年龄的增长呈明显下降趋势,这种与老化有关的皮层多巴胺传递功能下降与老年人认知能力下降有关。Hemby SE 等^[26]利用反义 RNA 扩增技术和 cDNA 序列分析技术,证实海马 CA1 区锥体神经元细胞的 D1-D5 受体 mRNA 表达水平呈年龄相关性下降。

6.5 多巴胺与长时程增强(LTP) 长时程增强为目前神经科学家所认同的学习记忆的细胞模式。Manahar-Vaughan 等^[27]在自由活动的大鼠海马齿状回颗粒细胞层植入慢性记录电极,在中前通路植入刺激电极,同侧脑室植入套管给药,发现预先给予 D2 样受体阻滞剂 remoxipride 可抑制海马弱的 LTP (< 4 h),说明 D2 样受体通过调控体内海马 LTP 和去极化涉及学习记忆的相关过程。对培养的大脑纹状体细胞胞片进行细胞内记录研究,发现用内源性多巴胺或外源性多巴胺

激动剂激活多巴胺 D1/D5 受体对皮层纹状体通路的 LTP 的诱导是必需的。

7 小结与展望

多巴胺做为中枢神经系统重要的儿茶酚胺类神经递质,通过其特异的受体发挥多种生理功能。目前已成功分离出 D1~5 五种多巴胺受体,属于七个跨膜区域组成的 G 蛋白偶联的受体家族。原位杂交和免疫组化表明多巴胺受体在脑内广泛表达,以尾壳核,伏隔核,视束为主。多巴胺除对运动功能有明显影响外,已有大量研究证据表明,多巴胺通过其受体从各方面调控学习记忆过程,但目前的研究多集中于受体激动剂或拮抗剂对动物学习记忆行为中的宏观调节作用,对细胞,分子水平的研究阐述较少,而且很难辨别每个受体亚型与学习和记忆的关系。今后的研究应在动物行为学基础之上,结合细胞生物学和分子生物学深入理解多巴胺对各学习记忆相关脑区的影响;另外,进一步研制能够辨别各个受体亚型的新型配体化合物并阐明每种受体的信号转导特性,从而明确各受体在学习记忆等功能中的作用。

[参考文献]

- [1] Gingrich JA, Caron MG. Recent advances in the molecular biology of dopamine receptor [J]. *Annu Rev Neurosci*, 1993, 16: 299-321.
- [2] Ng GY, Moillac B, George SR, *et al.* Desensitization phosphorylation and palmitoylation of the human dopamine D1 receptor [J]. *Eur J Pharmacol*, 1994, 267(1): 7-19.
- [3] Jackson DM, Westlind-Danielsson A. Dopamine receptors: molecular biology, biochemistry and behavioural aspects [J]. *Pharmacol Ther*, 1994, 64(2): 291-370.
- [4] Valdenaire O, Vernier P, Maus M, *et al.* Transcription of the rat dopamine D2-receptor gene from two promoters [J]. *Eur J Biochem*, 1994, 220(2): 577-584.
- [5] Civelli O, Bunzow JR, Grandy DK, *et al.* Molecular biology of the dopamine receptors [J]. *Eur J Pharmacol*, 1991, 207(4): 277-286.
- [6] Smiley JF, AlLevey, BJ Ciliax, *et al.* D₁ dopamine receptor immunoreactivity in human and monkey cerebral cortex: predominant and extrasynaptic localization in dendritic spines [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1994, 91(12): 5720-5724.
- [7] Levey AI, Hersch SM, Rye DB, *et al.* Localization of D₁ and spiperone and in GH₃ cells that express a D₂-like receptor with an unusual low affinity for haloperidol in response to NGF. D₂ dopamine receptors in brain with subtype-specific antibodies [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1993, 90(19): 8861-8865.
- [8] Mrzlak L, Bergson C, Pappy M, *et al.* Localization of dopamine D₄ receptors in GABAergic neurons of the primate brain [J]. *Nature*, 1996, 381(6579): 245-248.
- [9] Xu M, Mratalla R, Gold LH, *et al.* Dopamine D1 receptor mutant mice are deficient in striatal expression of dynorphin and in dopamine-mediated behavioral responses [J]. *Cell*, 1994, 79(4): 729-742.
- [10] Baik JH, Picetti R, Saiardi A, *et al.* Parkinsonian-like locomotor impairment in mice lacking dopamine D2 receptors [J]. *Nature*, 1995, 377(6548): 424-428.
- [11] Wise RA. Neurobiology of addiction [J]. *Curr Opin Neurobiol*, 1996, 6(2): 243-251.
- [12] Schultz W, Apicella P, Ljungberg T. Responses of monkey dopamine neurons to reward and conditioned stimuli during successive steps of learning a delayed response task [J]. *J Neurosci*, 1993, 13(3): 900-913.
- [13] Watanabe M, Kodama T, Hikosaka K. Increase of extracellular dopamine in primate prefrontal cortex during a working memory task [J]. *J Neurophysiol*, 1997, 78(5): 2795-2798.
- [14] Da Cunha C, Wietzikoski S, Wietzikoski EC, *et al.* Evidence for the substantia nigra pars compacta as an essential component of a memory system independent of the hippocampal memory system [J]. *Neurobiol Learn Mem*, 2003, 79(3): 236-242.
- [15] Phillips GD, Setzu E, Vugler A, *et al.* Immunohistochemical assessment of mesotelencephalic dopamine activity during the acquisition and expression of Pavlovian versus instrumental behaviours [J]. *Neuroscience*, 2003, 117(3): 755-767.
- [16] Rosenkranz JA, Grace AA. Dopamine-mediated modulation of odour-evoked amygdala potentials during Pavlovian conditioning [J]. *Nature*, 2002, 417(6886): 282-287.
- [17] Sawaguchi T. The effects of dopamine and its antagonists on directional delay-period activity of prefrontal neurons in monkeys during an oculomotor delayed-response task [J]. *Neurosci Res*, 2001, 41(2): 115-128.
- [18] Kozlov AP, Druzin MY, Kurzina NP, *et al.* The role of D1-dependent dopaminergic mechanisms of the frontal cortex in delayed responding in rats [J]. *Neurosci Behav Physiol*, 2001, 31(4): 405-411.
- [19] El-Ghundi M, Fletcher PJ, Drago J. Spatial learning deficit in dopamine D(1) receptor knockout mice [J]. *Eur J Pharmacol*, 1999, 383(2): 95-106.
- [20] Baldwin AE, Sadeghian K, Kelley AE. Appetitive instrumental learning requires coincident of NMDA and dopamine D1 receptors within the medial prefrontal cortex [J]. *J Neurosci*, 2002, 22(3): 1063-1071.
- [21] Wilkerson A, Levin ED. Ventral hippocampal dopamine D1 and D2 systems and spatial working memory in rats [J]. *Neuroscience*, 1999, 89(3): 743-749.
- [22] Umegaki H, Munoz J, Meyer RC, *et al.* Involvement of dopamine D(2) receptors in complex maze learning and acetylcholine release in ventral hippocampus of rats [J]. *Neuroscience*, 2001, 103(1): 27-33.
- [23] Greba Q, Gifkins A, Kokkinidis L. Inhibition of amygdaloid dopamine D2 receptors impairs emotional learning measured with fear-potentiated startle [J]. *Brain Res*, 2001, 899(1-2): 218-

- 226.
- [24] Smith JW, Fetsko LA, Xu R, *et al.* Dopamine D2L receptor knockout mice display deficits in positive and negative reinforcing properties of morphine and in avoidance learning [J]. *Neuroscience*, 2002, 113(4): 755-765.
- [25] de Keyser J, De Backer JP, Vauquelin G, *et al.* The effect of aging on the D1 dopamine receptors in human frontal cortex [J]. *Brain Res*, 1990, 528(2): 308-310.
- [26] Hemby SE, Trojanowski JQ, Ginsberg SD. Neuron-specific age-related decreases in dopamine receptor subtype mRNAs [J]. *J Comp Neurol*, 2003, 456(2): 176-183.
- [27] Manahan-Vaughan D, Alexander K. Regulation of depotentiation and long-term potentiation in the dentate gyrus of freely moving rats by dopamine D2-like receptors [J]. *Cerebral Cortex*, 2003, 13(2): 123-135.

欢迎订阅《中国神经科学杂志》