

# 中脑多巴胺能神经元调节中枢神经系统的研究进展

何娟, 阳小飞\*

中南民族大学生物医学工程学院, 湖北 武汉

收稿日期: 2022年10月23日; 录用日期: 2022年11月18日; 发布日期: 2022年11月25日

## 摘要

中枢神经系统中, 中脑多巴胺能系统作为多巴胺能神经元的主要聚集地, 其释放的单胺类神经递质多巴胺已被广泛研究, 其中多巴胺的异常释放会导致成瘾行为以及某些神经系统疾病的产生。本篇综述着重于叙述中脑多巴胺能系统的相关研究进展, 包括多巴胺及受体、多巴胺的电生理特性、腹侧被盖区、黑质致密部四个部分。这为中脑多巴胺能系统对于整个中枢神经系统中神经疾病的研究提供了参考资料。

## 关键词

中脑多巴胺能系统, 多巴胺, 腹侧被盖区, 黑质致密部, 中枢神经系统疾病

# Research Progress on the Regulation of the Central Nervous System by Dopaminergic Neurons in the Midbrain

Juan He, Xiaofei Yang\*

School of Biomedical Engineering, South-Central Minzu University, Wuhan Hubei

Received: Oct. 23<sup>rd</sup>, 2022; accepted: Nov. 18<sup>th</sup>, 2022; published: Nov. 25<sup>th</sup>, 2022

## Abstract

In the central nervous system, the midbrain dopaminergic system as the main aggregation of dopaminergic neurons, its release of the excitatory neurotransmitter dopamine has been extensively studied, where abnormal release of dopamine can lead to addictive behaviors as well as the pro-

\*通讯作者。

duction of certain neurological diseases. This review focuses on the research progress of the dopaminergic system of the midbrain, including dopamine and receptors, electrophysiological properties of dopamine, ventral tegmental area, and substantia nigra. The midbrain dopaminergic system is crucial for the study of neurological diseases throughout the central nervous system, and is the significance of this review.

## Keywords

Midbrain Dopamine System, Dopamine, Ventral Tegmental Area, Substantia Nigra, Diseases of the Central Nervous System

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

中脑多巴胺能系统中,多巴胺能神经元能够分泌一种激素,同时也被称为单胺类神经递质-多巴胺,再将信息传递至目标细胞从而发挥作用[1]。多巴胺由酪氨酸合成,在囊泡单胺转运体 2 (VMAT2)的帮助下进入突触囊泡内[2],再通过胞吐作用被释放到突触间隙中,最后与突触前或突触后膜上的多巴胺受体结合从而将信号从一个神经元传递到另一个神经元[3]。大脑内多巴胺能神经元主要有以下三条通路: 1) 黑质-纹状体通路; 2) 中脑-边缘通路; 3) 中脑-皮质通路[4]。多巴胺参与成瘾过程在很久之前就已经被提出,一些解剖学、神经化学、功能和行为方面的证据表明,多巴胺在成瘾中起着重要作用[5],比如烟草中的尼古丁让人上瘾,是由于尼古丁刺激神经元分泌多巴胺,使人产生快感。多巴胺功能的异常会导致各样的神经系统疾病,药物的作用和对幸福的反应都会增加多巴胺的释放。中脑多巴胺能系统主要包括腹侧被盖区和黑质致密部,是中枢神经系统中多巴胺的主要来源,其包含约 90%的脑多巴胺能细胞总数。虽然多巴胺能神经元占整个大脑神经元总数不到 1%,但其在调节大脑功能的几个方面起着重要作用,包括运动行为、动机和工作记忆[6]。过量的多巴胺会导致精神分裂症和癫痫疾病的产生,而多巴胺分泌不足则会导致阿尔兹海默症和帕金森病等神经疾病[7]。

## 2. 多巴胺及其受体研究进展

多巴胺不能简单的归类为兴奋性或抑制性神经递质,为了发挥其作用,多巴胺必须与位于各自靶细胞膜上的特定受体结合[8]。多巴胺受体广泛表达于中枢神经系统,同时也存在于肾脏、心脏、血管、肾上腺和视网膜上,控制儿茶酚胺的释放和肾素-血管紧张素系统[9]。当多巴胺以囊泡的形式被释放至突触间隙后,可以与五种不同的多巴胺受体结合,五种多巴胺受体为 D1-D5 受体,均为 G 蛋白偶联受体(GPCRs),根据生化特性被分为两个主要的亚类: 1) D1 样家族: 包含 D1 受体亚型、D5 受体亚型,它们具有相似的结构和药物敏感性; 2) D2 样家族: 包含 D2 受体亚型、D3 受体亚型、D4 受体亚型,它们具有相似的结构[10]。多巴胺受体与腺苷酸环化酶(Adenylate Cyclase)作用,能够将 ATP 转变成 cAMP,引起细胞的信号应答响应[11]。多巴胺激动 D1 类受体后,激活 Gs 蛋白,使腺苷酸环化酶(AC)活性增强, D1 类受体与腺苷酸环化酶正性偶联, cAMP 水平增高,激活 PKA 通路,加强磷酸化作用,从而增强神经元的兴奋性;多巴胺激动 D2 类受体后,激活 Gi 蛋白,使腺苷酸环化酶活性减弱, cAMP 水平下降,打开钾离子通道,引起膜超级化并抑制电压门控  $Ca^{2+}$ 通道,从而起到抑制神经元的兴奋性的作用[12]。

D1 类受体主要分布于突触后膜, D2 类受体分布于突触后膜也分布于突触前膜, 其中位于突触前膜上的 D2 类受体也称多巴胺自受体(Dopamine Autoreceptor), 自受体作为反馈调节因子, 过量多巴胺的释放会激活这些自受体, 抑制多巴胺的再释放, 降低多巴胺能神经元的兴奋性[13]。

### 3. 多巴胺能神经元的电生理特性

在离体脑片电生理记录中, 使用全细胞膜片钳方法, 将多巴胺能神经元钳制在 $-70\text{ mV}$ , 通过超极化电压阶跃刺激, 从静息电位到 $-120\text{ mV}$  引起, 将超级化激活的环核苷酸门控阳离子通道(HCN 通道)打开, 产生超级化激活阳离子通道电流(Ih 电流) [14]。细胞膜发生超级化时, 多巴胺能神经元 Ih 通道被激活, 在电流钳模式下可记录到 Ih 电流介导的内向整流特性电位“SAG” [15]。在哺乳动物中, HCN 通道存在四种亚型, 分别为 HCN1、HCN2、HCN3、HCN4, 主要形成性质不同的四聚体, 分布于大脑不同部位, 其中 HCN2 是腹侧被盖区主要表达的 HCN 亚型[16]。HCN 通道失调与多种神经系统疾病相关, 该通道可能是抑郁和焦虑类行为强大的调节器, 不同脑区内的 HCN 亚型可能在啮齿动物行为中发挥着不同的作用[17]。

### 4. 腹侧被盖区的研究进展

中脑边缘多巴胺系统起源于腹侧被盖区(VTA)的多巴胺能神经元, 这些神经元对于强化奖励行为和将显著性归因于重要的环境线索至关重要[18]。在突触连接和内在兴奋性上, 多巴胺能神经元都表现出巨大的突触可塑性能力, 这些细胞的变化改变了多巴胺能神经元的输出, 从而改变下游脑区多巴胺的释放, 而多巴胺释放的变化对于动机行为、学习和记忆形成都有重要影响[19]。也有研究报道, 腹侧被盖区的多巴胺能输入与抑郁症相关, 在抑郁症动物模型的背景下, 压力能激活腹侧被盖区多巴胺能神经元并刺激多巴胺能传递到其他边缘目标, 抗抑郁药物治疗能改变腹侧被盖区或其靶点处的多巴胺能活性, 但目前对于腹侧被盖区多巴胺能神经元介导抑郁症的研究报道尚未达成共识[20]。腹侧被盖区的多巴胺能神经元参与广泛的投射, 包含两个典型的投射通道: 1) 中脑皮层通道, 从腹侧被盖区投射至额叶皮层; 2) 中脑边缘系统通道, 从腹侧被盖区投射至伏隔核(NAc), 这些神经投射环路主要在调节奖励、动机、认知和厌恶方面起关键作用[21]。许多药物依赖行为的获得和表达都涉及到中脑腹侧被盖区, 该脑区存在三种类型的神经元, 分别是多巴胺能神经元、GABA 能神经元以及谷氨酸能神经元, 其中多巴胺能神经元约占 60%~65%, GABA 能神经元约占 20%~30%, 谷氨酸能神经元仅占比 2%~3% [22]。在免疫组化中, 可以通过酪氨酸羟化酶(Tyrosine hydroxylase)与多巴胺转运蛋白(DAT)共标识别多巴胺能神经元[23]; 利用 GAD-65/67 抗体则可以标记 GABA 能神经元[24]; 谷氨酸能神经元常见的标记物有 VGLUT1/2 [25]。腹侧被盖区中的 GABA 能神经元对腹侧被盖区的多巴胺能神经元起到局部抑制作用, 同时还对多个远端区域进行远程抑制, 因此越来越多的研究认为腹侧被盖区的 GABA 能神经元是奖赏和厌恶的有效中介, 也是治疗成瘾、抑郁和其他压力相关的疾病的潜在靶点[26]。成瘾性药物改变了腹侧被盖区多巴胺能神经元的兴奋性和抑制性突触输入, 表明腹侧被盖区传入神经在介导药物的作用中起着关键作用[22]。尼古丁、可卡因、海洛因、酒精等成瘾性药物的滥用对于世界各地医疗保健系统也是一个重大的负担, 了解药物滥用强化作用背后的神经化学机制对于减轻社会中药物成瘾的负担十分重要。

### 5. 黑质致密部的研究进展

黑质致密部的多巴胺能神经元主要与运动相关, 运动功能障碍由黑质中多巴胺能神经元的丧失和黑质纹状体通路中多巴胺的消耗引起, 即中枢神经退行性疾病——帕金森病[27]。帕金森病的主要病理特征是黑质致密部的多巴胺能神经元的消亡, 并伴随着 SNpc 的色素脱失和 LBs 的出现。LBs 是神经元内圆

形的嗜酸性包涵体, 它由 90 个蛋白质组成[28], 具有透明核和苍白的四周晕, 它们的主要成分是  $\alpha$ -突触核蛋白和泛素[29]; 当  $\alpha$ -突触核蛋白有错误折叠的倾向时, 变成不溶性的  $\beta$  型淀粉样蛋白聚集物, 通过不断累积最终形成细胞内包涵体[30]。SNCA 作为编码  $\alpha$ -突触核蛋白的基因, 是第一个与帕金森病相关的基因, 其中 A53T 是第一个发现的致病性 SNCA 突变, 与其他致病突变相比, 这种突变使得  $\alpha$ -突触核蛋白比野生型更容易错误折叠和聚集[31]。

当黑质致密部约 60%~70% 的多巴胺能神经元消失时, 患者表现出一系列帕金森疾病症状。作为全球第二大常见的中老年神经系统退行性疾病[32], 帕金森病是一种以运动和非运动系统表现为特征的神经系统特发性神经系统疾病[33], 由中脑黑质部的多巴胺能神经元的变性死亡引起, 导致纹状体多巴胺含量显著减少[7]。帕金森病主要与衰老、家族史、农药暴露和环境化学物质有关, 其临床表现为运动迟缓、僵直、休息性震颤、姿势不稳等[34]。衰老是帕金森病的最大潜在隐患[35], 平均发病年龄约为 50~60 岁, 且男性的发病率更高[36]。帕金森病患者的黑质致密部受到严重影响, 包括色素脱失、神经元丢失和胶质细胞增生[37], 帕金森病还可能与焦虑、抑郁、痴呆、多汗症相关, 虽然该疾病的特征性病理变化和运动功能障碍已得到充分记录, 但导致多巴胺能神经元死亡的机制目前并不明确[34]。同时随着世界人口老龄化的加剧, 患神经退行性疾病的人群正在不断增多, 所以找到好的治疗中枢神经系统疾病的方法对于解决世界医疗负担也很重要。目前关于帕金森病的治疗基于多巴胺的替代, 或在疾病晚期进行深部脑刺激等替代方法, 虽然目前可用的治疗方法可以很好的控制运动症状, 但并不能阻止神经变性的进展, 以及疾病的演变和残疾的增加[38]。

## 6. 结语

多巴胺作为一种神经传导物质, 与人的感觉、情欲、成瘾行为等高度相关, 同时对运动控制起重要作用, 多巴胺系统障碍导致帕金森病、精神分裂症等多种神经疾病, 所以对于中脑多巴胺能系统的机制研究十分重要。并且随着全世界范围内因中脑多巴胺能系统异常患神经系统疾病的人群数量不断增加, 中脑多巴胺能系统的研究对于某些中枢神经系统疾病的治疗与预防依然是一个严峻且不容忽视的难题。

## 参考文献

- [1] Südhof, T.C. (2008) Pharmacology of Neurotransmitter Release. Handbook of Experimental Pharmacology. Springer, Berlin, 1-21. [https://doi.org/10.1007/978-3-540-74805-2\\_1](https://doi.org/10.1007/978-3-540-74805-2_1)
- [2] Guillot, T.S. and Miller, G.W. (2009) Protective Actions of the Vesicular Monoamine Transporter 2 (VMAT2) in Monoaminergic Neurons. *Molecular Neurobiology*, **39**, 149-170. <https://doi.org/10.1007/s12035-009-8059-y>
- [3] Li, N. and Jasanoff, A. (2020) Local and Global Consequences of Reward-Evoked Striatal Dopamine Release. *Nature*, **580**, 239-244. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2158-3>
- [4] Björklund, A. and Dunnett, S.B. (2007) Dopamine Neuron Systems in the Brain: An Update. *Trends in Neurosciences*, **30**, 194-202. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2007.03.006>
- [5] Dackis, C.A. and Gold, M.S. (1985) New Concepts in Cocaine Addiction: The Dopamine Depletion Hypothesis. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, **9**, 469-477. [https://doi.org/10.1016/0149-7634\(85\)90022-3](https://doi.org/10.1016/0149-7634(85)90022-3)
- [6] Berridge, K.C. (2007) The Debate over Dopamine's Role in Reward: The Case for Incentive Salience. *Psychopharmacology (Berlin)*, **191**, 391-431. <https://doi.org/10.1007/s00213-006-0578-x>
- [7] Chinta, S.J. and Andersen, J.K. (2005) Dopaminergic Neurons. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, **37**, 942-946. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2004.09.009>
- [8] Beaulieu, J.M. and Gainetdinov, R.R. (2011) The Physiology, Signaling, and Pharmacology of Dopamine Receptors. *Pharmacological Reviews*, **63**, 182-217. <https://doi.org/10.1124/pr.110.002642>
- [9] Missale, C., Nash, S.R., Robinson, S.W., et al. (1998) Dopamine Receptors: From Structure to Function. *Physiological Reviews*, **78**, 189-225. <https://doi.org/10.1152/physrev.1998.78.1.189>
- [10] Beaulieu, J.M., Espinoza, S. and Gainetdinov, R.R. (2015) Dopamine Receptors—IUPHAR Review 13. *British Journal of Pharmacology*, **172**, 1-23. <https://doi.org/10.1111/bph.12906>

- [11] Latif, S., Jahangeer, M., Maknoon Razia, D., *et al.* (2021) Dopamine in Parkinson's Disease. *Clinica Chimica Acta: International Journal of Clinical Chemistry*, **522**, 114-126. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2021.08.009>
- [12] Gurevich, E.V., Gainetdinov, R.R. and Gurevich, V.V. (2016) G Protein-Coupled Receptor Kinases as Regulators of Dopamine Receptor Functions. *Pharmacological Research*, **111**, 1-16. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2016.05.010>
- [13] Ford, C.P. (2014) The Role of D2-Autoreceptors in Regulating Dopamine Neuron Activity and Transmission. *Neuroscience*, **282**, 13-22. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2014.01.025>
- [14] Lacey, M.G., Mercuri, N.B. and North, R.A. (1989) Two Cell Types in Rat Substantia Nigra Zona Compacta Distinguished by Membrane Properties and the Actions of Dopamine and Opioids. *Journal of Neuroscience*, **9**, 1233-1241. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.09-04-01233.1989>
- [15] Jones, S. and Kauer, J.A. (1999) Amphetamine Depresses Excitatory Synaptic Transmission via Serotonin Receptors in the Ventral Tegmental Area. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society*, **19**, 9780-9787. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.19-22-09780.1999>
- [16] Benarroch, E.E. (2013) HCN Channels: Function and Clinical Implications. *Neurology*, **80**, 304-310. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31827dec42>
- [17] He, C., Chen, F., Li, B., *et al.* (2014) Neurophysiology of HCN Channels: From Cellular Functions to Multiple Regulations. *Progress in Neurobiology*, **112**, 1-23. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2013.10.001>
- [18] Yamagata, N., Ichinose, T., Aso, Y., *et al.* (2015) Distinct Dopamine Neurons Mediate Reward Signals for Short- and Long-Term Memories. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **112**, 578-583. <https://doi.org/10.1073/pnas.1421930112>
- [19] Popescu, A.T., Zhou, M.R. and Poo, M.M. (2016) Phasic Dopamine Release in the Medial Prefrontal Cortex Enhances Stimulus Discrimination. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **113**, E3169-E3176. <https://doi.org/10.1073/pnas.1606098113>
- [20] Nestler, E.J. and Carlezon, W.A. (2006) The Mesolimbic Dopamine Reward Circuit in Depression. *Biological Psychiatry*, **59**, 1151-1159. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.09.018>
- [21] Haber, S.N. and Knutson, B. (2010) The Reward Circuit: Linking Primate Anatomy and Human Imaging. *Neuropsychopharmacology*, **35**, 4-26. <https://doi.org/10.1038/npp.2009.129>
- [22] Oliva, I. and Wanat, M.J. (2016) Ventral Tegmental Area Afferents and Drug-Dependent Behaviors. *Frontiers in Psychiatry*, **7**, Article No. 30. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2016.00030>
- [23] Margolis, E.B., Lock, H., Hjelmstad, G.O., *et al.* (2006) The Ventral Tegmental Area Revisited: Is There an Electrophysiological Marker for Dopaminergic Neurons? *The Journal of Physiology*, **577**, 907-924. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2006.117069>
- [24] Margolis, E.B., Toy, B., Himmels, P., *et al.* (2012) Identification of Rat Ventral Tegmental Area GABAergic Neurons. *PLOS ONE*, **7**, e42365. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0042365>
- [25] Nair-Roberts, R.G., Chatelain-Badie, S.D., Benson, E., *et al.* (2008) Stereological Estimates of Dopaminergic, GABAergic and Glutamatergic Neurons in the Ventral Tegmental Area, Substantia Nigra and Retrorubral Field in the Rat. *Neuroscience*, **152**, 1024-1031. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2008.01.046>
- [26] Xin, W., Edwards, N. and Bonci, A. (2016) VTA Dopamine Neuron Plasticity—The Unusual Suspects. *The European Journal of Neuroscience*, **44**, 2975-2983. <https://doi.org/10.1111/ejn.13425>
- [27] Trist, B.G., Hare, D.J. and Double, K.L. (2019) Oxidative Stress in the Aging Substantia Nigra and the Etiology of Parkinson's Disease. *Aging Cell*, **18**, e13031. <https://doi.org/10.1111/acer.13031>
- [28] Wakabayashi, K., Tanji, K., Odagiri, S., *et al.* (2013) The Lewy Body in Parkinson's Disease and Related Neurodegenerative Disorders. *Molecular Neurobiology*, **47**, 495-508. <https://doi.org/10.1007/s12035-012-8280-y>
- [29] Spillantini, M.G., Schmidt, M.L., Lee, V.M., *et al.* (1997) Alpha-Synuclein in Lewy Bodies. *Nature*, **388**, 839-840. <https://doi.org/10.1038/42166>
- [30] Barrett, P.J. and Timothy, G.J. (2015) Post-Translational Modification of Alpha-Synuclein in Parkinson's Disease. *Brain Research*, **1628**, 247-253. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2015.06.002>
- [31] Polymeropoulos, M.H., Lavedan, C., Leroy, E., *et al.* (1997) Mutation in the Alpha-Synuclein Gene Identified in Families with Parkinson's Disease. *Science*, **276**, 2045-2047. <https://doi.org/10.1126/science.276.5321.2045>
- [32] Collaborators, G.N. (2019) Global, Regional, and National Burden of Neurological Disorders, 1990-2016: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet Neurology*, **18**, 459-480. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30499-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30499-X)
- [33] Balestrino, R. and Schapira, A.H.V. (2020) Parkinson Disease. *European Journal of Neurology*, **27**, 27-42. <https://doi.org/10.1111/ene.14108>

- 
- [34] Beitz, J.M. (2014) Parkinson's Disease: A Review. *Frontiers in Bioscience*, **6**, 65-74. <https://doi.org/10.2741/S415>
- [35] Tysnes, O.B. and Storstein, A. (2017) Epidemiology of Parkinson's Disease. *Journal of Neural Transmission*, **124**, 901-905. <https://doi.org/10.1007/s00702-017-1686-y>
- [36] Cerri, S., Mus, L. and Blandini, F. (2019) Parkinson's Disease in Women and Men: What's the Difference? *Journal of Parkinson's Disease*, **9**, 501-515. <https://doi.org/10.3233/JPD-191683>
- [37] Schapira, A.H. and Jenner, P. (2011) Etiology and Pathogenesis of Parkinson's Disease. *Movement Disorders*, **26**, 1049-1055. <https://doi.org/10.1002/mds.23732>
- [38] Bastide, M.F., Meissner, W.G., Picconi, B., *et al.* (2015) Pathophysiology of L-Dopa-Induced Motor and Non-Motor Complications in Parkinson's Disease. *Progress in Neurobiology*, **132**, 96-168. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2015.07.002>