

综述

多巴胺能系统在神经系统疾病中的研究进展

牛钰琪, 王瑾瑾, 崔文飞, 秦鹏, 高剑峰*

河南中医药大学医学院, 郑州 450046

摘要: 神经系统疾病病因复杂, 对患者危害大且预后不良。近年来, 多巴胺能系统在神经系统疾病中的作用备受关注, 其复杂的调控机制和治疗潜力也逐渐被揭示。本文综述了多巴胺能神经元、神经递质多巴胺、多巴胺受体和多巴胺转运蛋白在神经系统疾病(阿尔茨海默病、帕金森病和精神分裂症)中的作用, 旨在深入理解疾病机制, 以为神经系统疾病的治疗提供新的思路和策略。

关键词: 多巴胺能系统; 阿尔茨海默病; 帕金森病; 精神分裂症

Research progress of the dopamine system in neurological diseases

NIU Yu-Qi, WANG Jin-Jin, CUI Wen-Fei, QIN Peng, GAO Jian-Feng*

School of Medicine, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China

Abstract: The etiology of nervous system diseases is complicated, posing significant harm to patients and often resulting in poor prognoses. In recent years, the role of dopaminergic system in nervous system diseases has attracted much attention, and its complex regulatory mechanism and therapeutic potential have been gradually revealed. This paper reviews the role of dopaminergic neurons, the neurotransmitter dopamine, dopamine receptors and dopamine transporters in neurological diseases (including Alzheimer's disease, Parkinson's disease and schizophrenia), with a view to further elucidating the disease mechanism and providing new insights and strategies for the treatment of neurological diseases.

Key words: dopamine system; Alzheimer's disease; Parkinson's disease; schizophrenia

神经系统疾病是全世界致死和致残的主要疾病之一, 给社会及患者带来了沉重的经济负担^[1]。多巴胺能系统在神经系统中参与调节多种活动, 包括运动控制、动机、奖励、认知功能等^[2]。大量研究表明多巴胺能系统与阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)、帕金森病(Parkinson's disease, PD)、精神分裂症(schizophrenia, SZ)相关。本文将系统综述近年来多巴胺能系统在这些疾病中的研究进展, 为全面认识神经系统疾病提供更多、更有价值的思路。

1 多巴胺能系统

1.1 多巴胺能系统组成部分

多巴胺能系统主要由多巴胺能神经元、神经递质多巴胺、多巴胺受体(dopamine receptor, DR)和多巴胺转运蛋白(dopamine transporter, DAT)组成^[3]。多巴胺在大脑内主要通过以下4条通路发挥作用。(1)黑质-纹状体通路: 起自中脑黑质致密部的多巴胺能神经元, 支配背侧纹状体(尾壳核), 主要生理作用是调节控制运动, 其病变可导致PD。(2)中脑-皮质通路: 起自中脑腹侧被盖区(ventral tegmental

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 82104748) and the Scientific Research Nursery Project of Henan University of Chinese Medicine (No. MP2023-22).

*Corresponding author. E-mail: jc.gjfeng@hotmail.com

area, VTA), 支配前额叶皮质区。这一通路涉及学习和记忆。(3)中脑-边缘系统通路: 从VTA投射到伏隔核(nucleus accumbens, NAc)、嗅结节和部分边缘系统, 该通路与动机行为有关。(4)结节漏斗通路: 从下丘脑投射到垂体并调节催乳素的分泌^[4]。

多巴胺能神经元释放的神经递质多巴胺由DR介导而发挥兴奋和抑制作用^[5]。按照耦联下游G蛋白种类的不同, DR分为D1类受体(DRD1和DRD5)和D2类受体(DRD2、DRD3和DRD4)。DAT作为多巴胺能系统的重要组成部分, 负责多巴胺再摄取, 是多巴胺能神经网络连接的主要调节者^[6]。多巴胺能系统这些组成部分的功能紊乱可能导致神经系统疾病的发生。

1.2 DR介导的信号传导

1.2.1 DR激活G蛋白介导的信号传导

人们普遍认为, D1类受体与激活型G蛋白G α_s 耦联, 刺激下游第二信使环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)的生成; D2类受体主要与抑制性G蛋白G α_o 耦联, 抑制cAMP形成^[7]。cAMP主要通过蛋白激酶A (protein kinase A, PKA)及其下游效应子调控多种靶基因的转录, 下游效应子包括cAMP效应元件结合蛋白(cAMP-response element binding protein, CREB)、谷氨酸受体、DARPP-32 (dopamine- and cAMP-regulated phosphoprotein Mr 32 kDa)、 γ -氨基丁酸(gamma-aminobutyric acid, GABA)^[8]。多项研究证实, CREB可调节神经元分化增殖、突触可塑性、神经元成熟、空间记忆、长期记忆形成, 是cAMP-PKA信号转导的核心部分^[9]。靶标谷氨酸受体与突触传递相关^[10], 多巴胺通过DRD1/DRD5信号转导调节PKA介导的谷氨酸能突触的突触强度。DARPP-32富集在纹状体投射神经元中, 参与纹状体信号传导^[11]。DARPP-32可抑制蛋白磷酸酶1 (protein phosphatase 1, PP1), PP1负责组蛋白去磷酸化, 最终结果将通路推向磷酸化状态并增强cAMP-PKA的信号传导^[2]。研究发现, DRD1、DRD2还可以通过cAMP/PKA通路激活Erk/MAPK通路, Erk/MAPK信号通路过度激活导致PD运动障碍及异动症^[12]。

1.2.2 DR激活蛋白激酶B-糖原合成酶激酶-3 (protein kinase B-glycogen synthase kinase-3, Akt-GSK-3)信号传导

DR除了通过G蛋白介导的cAMP-PKA信号传导起作用外, 还通过cAMP非依赖性机制(即Akt-

GSK-3)途径在体内发挥作用。多巴胺刺激DRD2诱导形成 β -抑制蛋白(β -arrestin)/蛋白磷酸酶2A (protein phosphatase 2A, PP2A)复合物, 其使Akt去磷酸化活化, 从而激活GSK-3^[13]。

关于 β -arrestin的最新研究成果显示, 目前有两种 β -arrestin (β -arrestin1和 β -arrestin2), 两种 β -arrestin不具有酶活性, 它们唯一的功能是结合其他蛋白质^[14]。由于两种 β -arrestin直接或间接地与大量的效应蛋白相互作用, 从而调节许多细胞内信号通路^[15]。研究发现, PP2A表达失调与神经退行性疾病相关^[16]。GSK-3是一种丝氨酸/苏氨酸激酶, 具有两种独特的亚型: GSK-3 α 和GSK-3 β ^[17]。研究证实, GSK-3 β 是调节 β -淀粉样蛋白(amyloid β -protein, A β)、Tau蛋白、炎症与突触可塑性的关键分子^[18]。

此外, DR还参与调节钙(Ca²⁺)和钾(K⁺)通道的活性。在纹状体中等多棘神经元(medium spiny neurons, MSN)中, 多巴胺激活DRD1诱导Ca²⁺振荡^[19]。在大鼠纹状体神经元中, Ma等^[20]利用全细胞膜片钳技术发现, 磷脂酰肌醇(phosphatidylinositol, PI)连接的DRD1激动剂SKF83959抑制大鼠纹状体神经元中的高电压激活Ca²⁺电流。应用DRD1拮抗剂SCH23390几乎完全消除了Ca²⁺电流抑制。在纹状体、中脑多巴胺能神经元中, DRD2的激活可以调控钾离子电流^[21]。在下文中, 主要对DR介导的cAMP-PKA和Akt-GSK-3信号通路与神经系统疾病的相关性进行综述(图1)。

2 多巴胺能系统与神经系统疾病

2.1 多巴胺能系统与AD

2.1.1 多巴胺能神经元与AD

AD是一种多种致病因素参与的神经退行性疾病, 临床表现为进行性记忆障碍、认知功能下降以及运动能力低下。病理特征主要为A β 沉积、神经纤维缠结、神经元炎症、细胞自噬功能受损、突触功能障碍等^[22]。大脑海马体是记忆形成的关键结构^[23], 多巴胺被认为是海马突触可塑性调节剂, 其中来自VTA的多巴胺能神经元是其重要来源^[24, 25]。VTA中多巴胺能神经元活性降低与AD患者的认知障碍有关^[26]。研究发现, AD的脑过度兴奋性与异常 γ 波特别相关, γ 振荡是由GABA能快速尖峰小清蛋白中间神经元(parvalbumin interneurons, PV-INs)的同步活动产生的, PV-INs调节兴奋性和抑制性突触传递之间的平衡^[27-29]。AD动物实验研究表明,

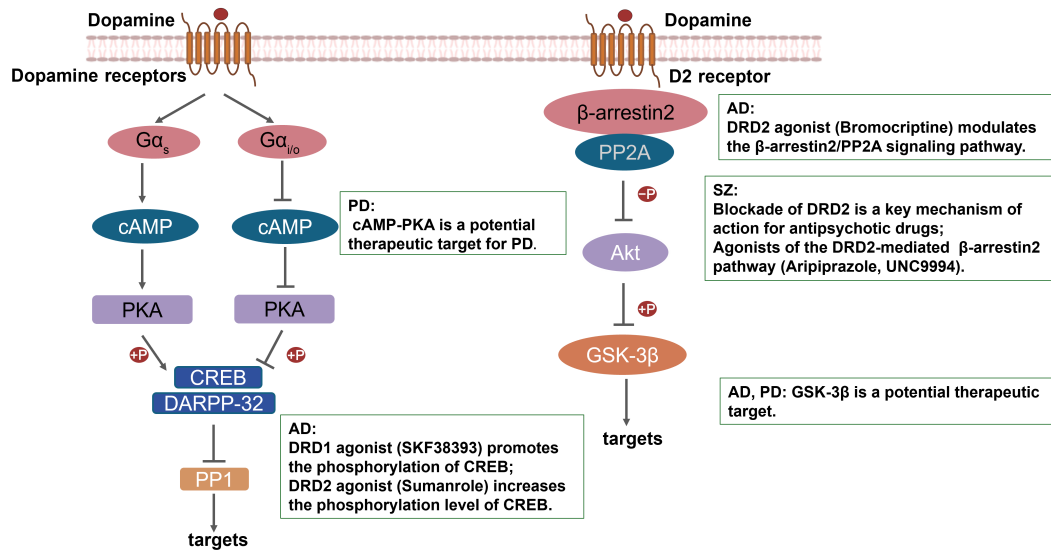


图 1. 多巴胺受体介导的信号通路和相关神经系统疾病

Fig. 1. Dopamine receptors-mediated signaling pathways and related neurological disorders. Dopamine receptors are G-protein-coupled receptors that are associated with different types of G proteins. D1-like (DRD1 and DRD5) receptors are associated with G α_s , while D2-like (DRD2, DRD3 and DRD4) are associated with G $\alpha_{i/o}$, affecting cAMP-PKA conduction. In addition, D2 receptors activate the Akt-GSK-3 pathway. These two dopamine signaling pathways are involved in the occurrence and development of AD, PD and SZ, and the treatment of these pathways and their targets is helpful for the treatment of neurological diseases. AD: Alzheimer's disease; PD: Parkinson's disease; SZ: schizophrenia; PP2A: protein phosphatase 2A; CREB: cAMP-response element binding protein; DARPP-32: dopamine- and cAMP-regulated phosphoprotein Mr 32 kDa.

VTA 多巴胺能神经元变性(多巴胺能神经元的数量减少、背侧海马中多巴胺能纤维的密度降低)导致了海马多巴胺能神经支配减少, 损害 PV-INs 放电和 γ 波, 削弱锥体神经元的抑制, 并通过降低 DRD2 介导的 CREB 通路激活诱导海马过度兴奋性。DRD2 激动剂 Sumanrole 不仅可以提高 PV-INs 中 CREB 的磷酸化水平, 还可以通过恢复小鼠的 γ 振荡治疗 AD^[30]。Baek 等人采用免疫活性清除技术(immunoinactive clearing technique, iACT)观察 AD 小鼠模型中多巴胺能回路的结构改变, 结果发现 5xFAD 小鼠的 VTA 多巴胺能神经元的轴突肿胀, 多巴胺能回路内的轴突投射中断^[31]。以上研究提示 VTA 多巴胺能神经元可能参与了 AD 的发病。

2.1.2 多巴胺与 AD

在 AD 中, 多巴胺与 A β 之间存在密切关联。实验数据显示, 使用 A β 后, 大鼠背侧纹状体中的多巴胺释放减少^[32, 33]。应用 AD 的纳米复合材料(多巴胺-褪黑激素纳米复合材料)可抑制 AD 细胞模型中 A β 的产生、聚集和积累^[34]。此外, A β 低聚物与活性氧的形成有关^[35], 多巴胺可以减少低聚结构的形成, 并通过抗氧化作用治疗 AD^[36, 37]。

2.1.3 DAT 与 AD

多巴胺信号主要通过 DAT 的再摄取或儿茶酚-O-甲基转移酶(catechol-O-methyl transferase, COMT)降解来终止^[38], 这些多巴胺信号终止蛋白水平的改变也会影响认知。Kurzina 等人^[39]发现与对照组大鼠相比, DAT 基因敲除大鼠在八臂放射状迷宫实验中工作记忆缺陷。Yin 等人最近报道了一类新型 DAT 抑制剂(LH2-051), 实验结果发现 LH2-051 能减少脑内 A β 负荷, 有效改善 AD 小鼠记忆力和认知缺陷^[40]。

2.1.4 DR 激动剂或拮抗剂在 AD 中的应用

Kumar 等通过免疫组化染色探讨 AD 患者大脑中 DR 亚型的改变, 发现 AD 大脑皮质 DRD1、DRD3 的表达明显降低, 大脑额叶皮质 DRD2 表达适度降低^[41]。同时, 一项 Meta 分析研究发现, 与健康对照组相比, AD 患者的 DRD1 和 DRD2 水平显著降低^[42]。因此, DR 被认为是治疗 AD 的重要靶点。

Cheng 等人实验结果表明选择性 DRD1 激动剂 A-68930 能够减轻 A β_{1-42} 诱导的小鼠海马 CA1 区和前额叶皮层神经元的损伤, 降低 NLRP3 炎症小体的蛋白水平, 改善 AD 小鼠的认知障碍^[43]。Zang 等人以脑室内注射 A β_{1-42} 小鼠为研究对象, 发现 DRD1 激动

剂SKF38393可以促进AD小鼠海马体CREB的磷酸化,提高小鼠海马和皮层的BDNF水平,降低 β -位点淀粉样前体蛋白剪切酶-1(β -site amyloid precursor protein cleaving enzyme-1, BACE-1)和 $A\beta_{1-42}$ 表达,进而改善小鼠的认知障碍,这些结果可以被DRD1拮抗剂SCH23390逆转^[44]。DRD2激动剂罗替戈汀可增加AD患者皮层兴奋性和恢复其中枢胆碱能的传递,改善AD患者的认知能力下降^[45]。Liu等人研究发现,溴隐亭(Bromocriptine)通过激活DRD2,促进 β -arrestin2/PP2A/JNK相互作用,抑制JNK介导的促炎因子的转录和炎症小体NLRP3的活化,从而缓解了 $A\beta_{1-42}$ 诱导的小鼠海马体神经炎症^[46]。在3×Tg-AD小鼠的动物实验中,脑组织免疫组化染色显示经DR激动剂阿扑吗啡治疗过的AD小鼠脑组织内 $A\beta$ 和p-Tau水平降低,记忆缺陷改善^[47]。DRD2/DRD3激活剂化合物(D-519、D-520)可抑制体外肝素诱导的Tau441蛋白聚集,提示DRD2/DRD3可能是治疗Tau蛋白病(AD)的潜在靶标^[48]。

然而,有研究指出,溴隐亭虽然作为激活DRD2靶点的潜力被发现,但其安全性剂量范围超出了临床安全边际,从而限制了其在临床应用中的潜力^[46]。此外,相较于5 mg/kg阿扑吗啡治疗,15 mg/kg和20 mg/kg阿扑吗啡注射对AD小鼠改善记忆功能效果较差,这提示了过度使用阿扑吗啡可能会导致毒性效应^[47]。因此,需要进一步开发副作用更少的新型DR激动剂,并深入研究药物剂量与治疗效果之间的关系,以提高AD的治疗效果和安全性。

2.2 多巴胺能系统与PD

2.2.1 多巴胺能神经元与PD

PD是一种进行性神经退行性疾病,病理学特征为黑质中多巴胺能神经元的丢失和变性、 α -突触核蛋白(α -synuclein, α -syn)沉积和路易小体形成^[49]。临床表现为运动功能障碍(运动缓慢、肌肉僵硬和震颤)和非运动特征,包括认知功能障碍、情感障碍(焦虑不安、感情冷漠)、自主神经功能障碍(如嗅觉减退和睡眠障碍,便秘)、视功能障碍^[50]。基于神经毒素诱导的PD动物模型及Parkin转基因小鼠均通过增加多巴胺能神经元的丢失来模拟该疾病^[51]。Qi等人研究发现,采用光遗传学技术增强多巴胺能神经元的兴奋性,有助于缓解PD患者的运动障碍^[52]。目前,补充多巴胺能神经元的细胞替代治疗是治疗PD的新型方法,诱导多能干细胞、胚胎干细胞、诱

导神经元等广泛用于细胞移植治疗^[53]。人类多能干细胞和人类胚胎干细胞可以分化为多巴胺能神经元,在移植到动物体内后改善了神经毒素诱导的运动缺陷^[54]。当大脑受到损伤时,星形胶质细胞(astrocytes, AS)能够活化增殖,并且逐步分化为多巴胺能神经元,补充丢失或变性的多巴胺能神经元,AS重编程为多巴胺能神经元可用于治疗PD^[53]。然而,细胞替代治疗仍处于早期阶段,需要更多的研究来评估长期安全性和有效性。

Chen等人发现,在PD的不同阶段,黑质多巴胺能神经元可能出现不同的放电活动(如放电频率降低、爆发放电增加),这些异常放电活动与PD不同类型的动物模型及离子通道活性改变相关^[55]。深入探究多巴胺能神经元放电活性可帮助了解PD的病理生理机制,并为开发有效的PD治疗方案提供线索。

2.2.2 多巴胺与PD

PD患者视觉电生理的改变与多巴胺水平相关,PD患者视功能障碍会出现视网膜电图(electroretinogram, ERG)、视觉诱发电位(visual evoked potential, VEP)电生理参数的异常,给予多巴胺类药物后参数改善^[56]。一项人群研究^[57]表明,中晚期PD患者血清多巴胺水平显著低于早期患者,PD患者分期越晚,血清多巴胺水平越低。Sackner-Bernstein^[58]使用细胞计数、轴突数量和囊泡单胺转运蛋白2(vesicular monoamine transporter 2, VMAT2)水平的比率来计算细胞内多巴胺的研究结果显示,与正常人相比,晚期PD患者尾状核或壳核中的细胞内多巴胺水平没有下降。这种结论的差异可能与研究对象的疾病阶段不同(中晚期 vs. 晚期)以及研究方法(血清多巴胺检测 vs. 细胞内多巴胺计算)的差异有关。

2.2.3 DAT与PD

根据人群研究报告,PD患者的运动迟缓、静止性震颤、认知障碍与纹状体DAT结合减少密切相关^[59,60]。Hinkle等人^[61]发现,胃肠道自主神经功能障碍(便秘)与整个早期PD患者纹状体中DAT的可用性降低相关。然而同期临床研究发现,便秘与非多巴胺能通路的损伤相关,与DAT病理学无关^[62]。问卷调查的主观性、纳排标准不一致以及技术上的差异可能是导致不同结果的因素。未来需要进行更多的临床研究,以进一步验证和解释PD症状与DAT之间的关联。

在PD患者中, DAT的可用性受日光照射的影响, 春季、夏季左侧尾状核的DAT可用性较高, 并与阳光照射较高呈正相关^[63]。随着对DAT研究的不断深入以及临床诊断PD的困难性, DAT神经影像学检查也得到了广泛开展。DAT-SPECT成像可以高精度地将突触前神经退行性PD与其他临床疾病区分开来, 例如特发性震颤和继发性PD, 例如血管性、心因性或药物性PD^[64, 65]。美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)和欧洲药品管理局(European Medicines Agency, EMA)均批准了DAT神经影像学检查在不同方面的应用^[66]。FDA批准DAT影像学检查用于辅助诊断评估, 帮助区分特发性震颤和帕金森综合征引起的震颤; 而EMA则批准DAT影像学检查用于评估纹状体中功能性多巴胺能神经元末梢的丧失。DAT成像有望作为早期PD临床试验的富集生物标志物^[66]。

2.2.4 DR激动剂或拮抗剂在PD中的应用

目前批准用于PD的多巴胺药物, 主要包括多巴胺前体左旋多巴和DR激动剂(如溴隐亭、罗匹尼罗、Tavapadon、普拉克索等)。长期使用左旋多巴治疗后, 患者会出现运动障碍(四肢和躯干的不自运动、肌张力障碍)和精神并发症等副作用^[67]。大多数DR激动剂主要针对DRD2/DRD3, DRD2/DRD3激动剂的早期使用虽然减轻左旋多巴治疗不良反应, 但总体疗效低于左旋多巴, 且在有效剂量下其他不良事件的发生率更高。临床研究表明, DRD1/DRD5选择性部分激动剂Tavapadon不仅可以降低左旋多巴诱导的运动障碍, 而且能避免与DRD2/DRD3激动作用相关的不良反应^[68]。在PD新药P2B001(0.6 mg普拉克索和0.75 mg雷沙吉兰的复合制剂)的临床试验^[69]中, P2B001联合用药比普拉克索或雷沙吉兰单药疗效更好。P2B001与上市普拉克索缓释剂(1.5~4.5 mg)疗效相似的情况下, 可减少嗜睡和多巴胺能不良事件。

PD是一种有多种治疗选择的复杂疾病, 主要治疗方法是药物对症治疗, 这些药物大多直接作用于DR, 对于DR介导的信号传导研究较少^[53]。近年的研究指出, DR介导的cAMP/PKA通路^[70]以及Akt-GSK-3通路中的靶点GSK-3 β ^[18], 可能成为治疗PD的潜在机制, 但需要完善临床研究证实这一观点。

2.3 多巴胺系统与SZ

2.3.1 多巴胺能神经元、多巴胺与SZ

SZ是一种由阳性症状(如妄想和幻觉)、阴性症

状(包括情感淡漠和缺乏动力)和认知障碍组成的综合征^[71]。多巴胺假说是SZ病因学的关键假说^[72]。经典多巴胺假说认为前额叶的多巴胺功能降低导致SZ的阴性症状, 而中脑边缘通路的多巴胺功能亢进则导致阳性症状。

SZ的动物模型包括药物诱导模型、神经发育模型以及遗传模型^[73]。安非他明(amphetamine, AMPH)是SZ动物模型建立中常用的药物, AMPH诱导的多巴胺释放与SZ患者的阳性症状出现或恶化相关^[74]。对AMPH深入研究后发现, 使用AMPH会引发动物行为学和神经化学变化, 行为学表征包括运动过度, 空间工作记忆障碍, 感觉运动门控缺陷, 潜在抑制缺陷等; 神经化学变化包括背侧纹状体和NAc释放的多巴胺增加, 以及树突的形态改变等^[73, 75]。在SZ动物模型中, 还有一种为了检查中脑边缘多巴胺能神经元活动而构建的神经发育模型, 出生前注射甲基氧化偶氮甲醇(methylazoxymethanol, MAM)。MAM可以导致大鼠VTA多巴胺能神经元活性增加^[76]。SZ的发病机制不仅与多巴胺能系统有关, 生理、心理、社会因素也发挥着重要作用。最新的社会失败假说认为, 地位低下、反复羞辱和背侧纹状体多巴胺能神经元的低稳态控制相结合, 导致纹状体多巴胺活性增加, 从而增加SZ的风险^[77]。虽然动物模型无法完全模拟SZ患者的精神和心理因素, 但它仍然是研究SZ的重要工具。我们应当利用动物模型来更好地了解多巴胺的变化, 以便开发更直接针对多巴胺异常的药物干预措施。

2.3.2 DAT与SZ

SZ的分子机制研究显示, Brodmann 10区中高水平的DAT可能导致突触皮质多巴胺浓度降低, 而较低水平的DAT可能导致背侧纹状体的高多巴胺能状态, 这与经典的多巴胺假说相一致^[78]。此外, DAT基因 $SLC6A3$ 被证实与SZ的主要症状有关^[79]。DAT基因编辑技术的发展可能会促进针对DAT基因的精准治疗方案的出现, 为患者提供有效的治疗选择。

2.3.3 DR激动剂或拮抗剂在SZ中的应用

目前抗精神病药物分为两类: 第一代抗精神病药物(first-generation antipsychotics, FGAs)以及第二代抗精神病药物(second-generation antipsychotics, SGAs)。DRD2的阻断是抗精神病药物的关键作用机制^[80]。尽管现有的DRD2拮抗剂可显著减少或消除阳性症状, 但它们对阴性症状和认知障碍的疗效

有限^[81]。研究发现, 皮质 DRD2/DRD3 更多地参与 SZ 患者的认知功能^[82], 对这两种 DR 亚型的部分激动作用可作为改善阴性症状和认知障碍的基本机制^[83]。

在药理学上, 阿立哌唑是 DRD2 介导的 β -arrestin2 通路的激动剂。基于阿立哌唑, 衍生了一种工具化合物 UNC9994。Urs 等人发现, UNC9994 可以在前额叶皮层中充当 DRD2- β -arrestin2 激动剂, 但在纹状体 DRD2 MSN 中充当 DRD2- β -arrestin2 拮抗剂, 由于它可以同时抵消 SZ 中的皮质低多巴胺血症(DRD2- β -arrestin2 激动剂)和纹状体高多巴胺血症(DRD2- β -arrestin2 拮抗剂), 因此被认为是一种理想的抗精神病药物^[84]。这些发现表明 β -arrestin2 偏向的 DRD2 配体可能是一类新的抗精神病药物。

3 结语

多巴胺能神经元和神经递质多巴胺在神经系统疾病的发病机制中发挥着重要作用。在 AD 中, 多巴胺能神经元并不是首要受影响的神经元类型^[85], 但多巴胺能神经元活性降低与 AD 患者的认知功能异常有关。目前, 已经使用多巴胺能神经元的活性成功模拟了 PD 和 SZ 这些疾病的特征。既往研究表明, VTA 多巴胺能神经元不仅参与了 AD 发病, 而且神经递质多巴胺与 AD 病理(A β 聚集)相关。因此, 利用多巴胺能系统有助于建立 AD 的疾病模型。

近年来, DAT 神经影像学技术在 PD 的诊断上取得了显著进展。同时, 研究人员也开始对 DAT 基因型进行初步研究, 以探究特定基因型与疾病发病风险之间的关系。目前, PD 和 SZ 的传统治疗主要通过调控 DR 来缓解症状, 但并不能根本解决系统长期退行性丧失的问题。根据相关文献总结发现, 有选择性的 DR 激动剂、DAT 抑制剂以及对多巴胺能神经元活动和多巴胺信号传导通路关键靶点的调节都显示出治疗神经系统疾病的潜力。个体化治疗和综合治疗策略可能会成为未来的发展方向, 为患者提供更有效的治疗选择。

参考文献

- 1 Feigin VL, Vos T, Nichols E, Owolabi MO, Carroll WM, Dichgans M, Deuschl G, Parmar P, Brainin M, Murray C. The global burden of neurological disorders: translating evidence into policy. *Lancet Neurol* 2020; 19(3): 255-265.
- 2 Klein MO, Battagello DS, Cardoso AR, Hauser DN, Bittencourt JC, Correa RG. Dopamine: functions, signaling, and association with neurological diseases. *Cell Mol Neurobiol* 2019; 39(1): 31-59.
- 3 Shaikh A, Ahmad F, Teoh SL, Kumar J, Yahaya MF. Targeting dopamine transporter to ameliorate cognitive deficits in Alzheimer's disease. *Front Cell Neurosci* 2023; 17: 1292858.
- 4 Zhao JP (赵靖平), Sun MX. Dopamine and mental activity. *Chin J Psychiatry (中华精神科杂志)* 2019; 52(4): 287-289 (in Chinese).
- 5 Beaulieu JM, Gainetdinov RR. The physiology, signaling, and pharmacology of dopamine receptors. *Pharmacol Rev* 2011; 63(1): 182-217.
- 6 Miller DR, Guenther DT, Maurer AP, Hansen CA, Zalesky A, Khoshbouei H. Dopamine transporter is a master regulator of dopaminergic neural network connectivity. *J Neurosci* 2021; 41(25): 5453-5470.
- 7 Zhuang Y, Xu P, Mao C, Wang L, Krumm B, Zhou XE, Huang S, Liu H, Cheng X, Huang XP, Shen DD, Xu T, Liu YF, Wang Y, Guo J, Jiang Y, Jiang H, Melcher K, Roth BL, Zhang Y, Zhang C, Xu HE. Structural insights into the human D1 and D2 dopamine receptor signaling complexes. *Cell* 2021; 184(4): 931-942.e18.
- 8 Greengard P. The neurobiology of slow synaptic transmission. *Science* 2001; 294(5544): 1024-1030.
- 9 Sharma VK, Singh TG. CREB: a multifaceted target for Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res* 2020; 17(14): 1280-1293.
- 10 Ma J (马捷), Li F, Guo SY, Song YH, Liu J, Liu XM. Mechanisms of glutamate transmitter regulation and nervous system diseases. *Advan Modern Biomed (现代生物医学进展)* 2012; 12(27): 5390-5392, 5384 (in Chinese).
- 11 Bateup HS, Svenningsson P, Kuroiwa M, Gong S, Nishi A, Heintz N, Greengard P. Cell type-specific regulation of DARPP-32 phosphorylation by psychostimulant and antipsychotic drugs. *Nat Neurosci* 2008; 11(8): 932-939.
- 12 Wang YH (王寅昊), Tan ML, Chen W. Differential regulation of basal ganglia motor control by Erk/MAPK signaling pathways. *Chin J Biochem Mol Biol (中国生物化学与分子生物学报)* 2023; 39(6): 789-797 (in Chinese).
- 13 Rampino A, Di Carlo P, Fazio L, Ursini G, Pergola G, De Virgilio C, Gadaleta G, Giordano GM, Bertolino A, Blasi G. Association of functional genetic variation in PP2A with prefrontal working memory processing. *Behav Brain Res* 2017; 316: 125-130.
- 14 Wess J, Oteng AB, Rivera-Gonzalez O, Gurevich EV, Gurevich VV. β -Arrestins: structure, function, physiology, and pharmacological perspectives. *Pharmacol Rev* 2023; 75(5): 854-884.
- 15 Xiao K, McClatchy DB, Shukla AK, Zhao Y, Chen M, Shenoy SK, Yates JR 3rd, Lefkowitz RJ. Functional specialization of beta-arrestin interactions revealed by proteomic

- analysis. Proc Natl Acad Sci U S A 2007; 104(29): 12011-6.
- 16 Guo KW (郭凯文). The relationship between calmodulin and PP2A and GSK-3 β in Alzheimer's disease. 2019 National Conference on Diseases Related to Alzheimer's Disease and Cognitive Impairment (2019 全国老年痴呆与认知障碍相关疾病学术大会) 2019; 1 (in Chinese).
 - 17 Woodgett JR. Molecular cloning and expression of glycogen synthase kinase-3/factor A. EMBO J 1990; 9(8): 2431-2438.
 - 18 Yu H, Xiong M, Zhang Z. The role of glycogen synthase kinase 3 beta in neurodegenerative diseases. Front Mol Neurosci 2023; 16: 1209703.
 - 19 Tang TS, Bezprozvanny I. Dopamine receptor-mediated Ca²⁺ signaling in striatal medium spiny neurons. J Biol Chem 2004; 279(40): 42082-42094.
 - 20 Ma LQ, Liu C, Wang F, Xie N, Gu J, Fu H, Wang JH, Cai F, Liu J, Chen JG. Activation of phosphatidylinositol-linked novel D1 dopamine receptors inhibits high-voltage-activated Ca²⁺ currents in primary cultured striatal neurons. J Neurophysiol 2009; 101(5): 2230-2238.
 - 21 Li F (李凡), Shu SY, Bao XM. Structure and function of dopamine receptors. Chin J Neurosci (中国神经科学杂志) 2003; 19(6): 405-410 (in Chinese).
 - 22 Wu LW (吴良文), Zhang H, Wu T, Chen N. Research progress of resveratrol on the regulation of Alzheimer's disease. Food Sci (食品科学) 2023; 44(3): 237-245 (in Chinese).
 - 23 Wang SH, Morris RG. Hippocampal-neocortical interactions in memory formation, consolidation, and reconsolidation. Annu Rev Psychol 2010; 61: 49-79, C1-C4.
 - 24 Rossato JI, Bevilaqua LR, Izquierdo I, Medina JH, Cammarota M. Dopamine controls persistence of long-term memory storage. Science 2009; 325(5943): 1017-1020.
 - 25 Mcnamara CG, Tejero-Cantero Á, Trouche S, Campo-Urriza N, Dupret D. Dopaminergic neurons promote hippocampal reactivation and spatial memory persistence. Nat Neurosci 2014; 17(12): 1658-1660.
 - 26 De Marco M, Venneri A. Volume and connectivity of the ventral tegmental area are linked to neurocognitive signatures of Alzheimer's disease in humans. J Alzheimers Dis 2018; 63(1): 167-180.
 - 27 Hu H, Gan J, Jonas P. Interneurons. Fast-spiking, parvalbumin⁺ GABAergic interneurons: from cellular design to microcircuit function. Science 2014; 345(6196): 1255263.
 - 28 Fuchs EC, Zivkovic AR, Cunningham MO, Middleton S, Lebeau FE, Bannerman DM, Rozov A, Whittington MA, Traub RD, Rawlins JN, Monyer H. Recruitment of parvalbumin-positive interneurons determines hippocampal function and associated behavior. Neuron 2007; 53(4): 591-604.
 - 29 Mann EO, Paulsen O. Role of GABAergic inhibition in hippocampal network oscillations. Trends Neurosci 2007; 30(7): 343-349.
 - 30 Spoletti E, La Barbera L, Cauzzi E, De Paolis ML, Saba L, Marino R, Sciamanna G, Di Lazzaro V, Keller F, Nobili A, Krashia P, D'amelio M. Dopamine neuron degeneration in the Ventral Tegmental Area causes hippocampal hyperexcitability in experimental Alzheimer's disease. Mol Psychiatry 2024; 29(5): 1265-1280.
 - 31 Baek S, Jang J, Jung HJ, Lee H, Choe Y. Advanced immunolabeling method for optical volumetric imaging reveals dystrophic neurites of dopaminergic neurons in Alzheimer's disease mouse brain. Mol Neurobiol 2024; 61(7): 3976-3999.
 - 32 Mukhin VN, Sizov VV, Pavlov KI, Klimentenko VM. β -Amyloid 25 - 35 suppresses the secretory activity of the dopaminergic system in the rat brain. Neurosci Behav Physiol 2019; 49(7): 816-821.
 - 33 Mukhin VN, Borovets IR, Sizov VV, Pavlov KI, Klimentenko VM. Differential influence of amyloid- β on the kinetics of dopamine release in the dorsal and ventral striatum of rats. Neurotox Res 2021; 39(4): 1285-1292.
 - 34 Srivastava AK, Roy Choudhury S, Karmakar S. Near-infrared responsive dopamine/melatonin-derived nanocomposites abrogating *in situ* amyloid β nucleation, propagation, and ameliorate neuronal functions. ACS Appl Mater Interfaces 2020; 12(5): 5658-5670.
 - 35 Zhou Y (周阳), Yan LR, Yuan SF, Liu HT, Shi HF. Oxidative stress and Alzheimer's disease. Life Sci Res (生命科学研究) 2015; 19(3): 265-275 (in Chinese).
 - 36 Allnutt MA, Matera KM. Stabilization and reduced cytotoxicity of amyloid beta aggregates in the presence of catechol neurotransmitters. Neurochem Res 2024; 49(2): 379-387.
 - 37 Nam E, Derrick JS, Lee S, Kang J, Han J, Lee SJC, Chung SW, Lim MH. Regulatory activities of dopamine and its derivatives toward metal-free and metal-induced amyloid- β aggregation, oxidative stress, and inflammation in Alzheimer's disease. ACS Chem Neurosci 2018; 9(11): 2655-2666.
 - 38 Caire MJ, Reddy V, Varacallo MA. Physiology, Synapse. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2024.
 - 39 Kurzina NP, Aristova IY, Volnova AB, Gainetdinov RR. Deficit in working memory and abnormal behavioral tactics in dopamine transporter knockout rats during training in the 8-arm maze. Behav Brain Res 2020; 390: 112642.
 - 40 Yin L, Zhou J, Li T, Wang X, Xue W, Zhang J, Lin L, Wang N, Kang X, Zhou Y, Liu H, Li Y. Inhibition of the dopamine transporter promotes lysosome biogenesis and ameliorates Alzheimer's disease-like symptoms in mice. Alzheimers Dement 2023; 19(4): 1343-1357.
 - 41 Kumar U, Patel SC. Immunohistochemical localization of dopamine receptor subtypes (D1R-D5R) in Alzheimer's disease brain. Brain Res 2007; 1131(1): 187-196.

- 42 Pan X, Kaminga AC, Wen SW, Wu X, Acheampong K, Liu A. Dopamine and dopamine receptors in Alzheimer's disease: a systematic review and network meta-analysis. *Front Aging Neurosci* 2019; 11: 175.
- 43 Cheng ZY, Xia QP, Hu YH, Wang C, He L. Dopamine D1 receptor agonist A-68930 ameliorates A β (1-42)-induced cognitive impairment and neuroinflammation in mice. *Int Immunopharmacol* 2020; 88: 106963.
- 44 Zang X, Cheng ZY, Sun Y, Hua N, Zhu LH, He L. The ameliorative effects and underlying mechanisms of dopamine D1-like receptor agonist SKF38393 on A β ₁₋₄₂-induced cognitive impairment. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2018; 81: 250-261.
- 45 Martorana A, Di Lorenzo F, Esposito Z, Lo Giudice T, Bernardi G, Caltagirone C, Koch G. Dopamine D₂-agonist rotigotine effects on cortical excitability and central cholinergic transmission in Alzheimer's disease patients. *Neuropharmacology* 2013; 64: 108-113.
- 46 Liu X, Cheng ZY, Li YF, Liu C, Wang C, Gong XJ, He L. Dopamine D2 receptor agonist Bromocriptine ameliorates A β ₁₋₄₂-induced memory deficits and neuroinflammation in mice. *Eur J Pharmacol* 2023; 938: 175443.
- 47 Himeno E, Ohyagi Y, Ma L, Nakamura N, Miyoshi K, Sakae N, Motomura K, Soejima N, Yamasaki R, Hashimoto T, Tabira T, Laferla FM, Kira J. Apomorphine treatment in Alzheimer mice promoting amyloid- β degradation. *Ann Neurol* 2011; 69(2): 248-56.
- 48 Ziu I, Rettig I, Luo D, Dutta A, McCormick TM, Wu C, Martic S. The multifunctional dopamine D₂/D₃ receptor agonists also possess inhibitory activity against the full-length tau441 protein aggregation. *Bioorg Med Chem* 2020; 28(18): 115667.
- 49 Simon DK, Tanner CM, Brundin P. Parkinson disease epidemiology, pathology, genetics, and pathophysiology. *Clin Geriatr Med* 2020; 36(1): 1-12.
- 50 Zhao Y, Zhang Z, Qin S, Fan W, Li W, Liu J, Wang S, Xu Z, Zhao M. Acupuncture for Parkinson's disease: efficacy evaluation and mechanisms in the dopaminergic neural circuit. *Neural Plast* 2021; 2021: 9926445.
- 51 Khan E, Hasan I, Haque ME. Parkinson's disease: exploring different animal model systems. *Int J Mol Sci* 2023; 24(10): 9088.
- 52 Qi C, Varga S, Oh SJ, Lee CJ, Lee D. Optogenetic rescue of locomotor dysfunction and dopaminergic degeneration caused by alpha-synuclein and EKO Genes. *Exp Neurobiol* 2017; 26(2): 97-103.
- 53 Ye WH (叶文豪), Liu CB, Zhong GS, Bi JL, Ma CY, Liu GF, Wang CJ, Liu CQ, Guo Y, Wen HB. Pathogenesis and treatment of Parkinson's disease. *J Youjiang Med College Nationalit (右江民族医学院学报)* 2024; 46(1): 124-126, 136 (in Chinese).
- 54 Liu Z, Cheung HH. Stem cell-based therapies for Parkinson disease. *Int J Mol Sci* 2020; 21(21): 8060.
- 55 Chen XY, Liu C, Xue Y, Chen L. Changed firing activity of nigra dopaminergic neurons in Parkinson's disease. *Neurochem Int* 2023; 162: 105465.
- 56 Chen CL (陈超兰), Li NN, Peng R. Research progress of retinopathy in Parkinson's disease. *Chin Clin Neurosci (中国临床神经科学)* 2020; 28(3): 334-339 (in Chinese).
- 57 Hu BL (胡冰凌), Li B, Zhao YY. Correlation analysis of serum levels of dopamine, 5-hydroxytryptamine, homovanillic acid and cognitive dysfunction in patients with Parkinson's disease. *Intern J Lab Med (国际检验医学杂志)* 2024; 45(3): 373-377, 384 (in Chinese).
- 58 Sackner-Bernstein J. Estimates of intracellular dopamine in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *J Parkinsons Dis* 2021; 11(3): 1011-1018.
- 59 Chung SJ, Yoo HS, Oh JS, Kim JS, Ye BS, Sohn YH, Lee PH. Effect of striatal dopamine depletion on cognition in de novo Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2018; 51: 43-48.
- 60 Fois AF, Chang FC, Barnett R, London K, Mahant N, Ha A, Aldajani Z, Cruse B, Morales-Briceno H, Ma KK, Farlow D, Fung VS. Rest tremor correlates with reduced contralateral striatal dopamine transporter binding in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2021; 85: 102-108.
- 61 Hinkle JT, Perepezko K, Mills KA, Mari Z, Butala A, Dawson TM, Pantelyat A, Rosenthal LS, Pontone GM. Dopamine transporter availability reflects gastrointestinal dysautonomia in early Parkinson disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2018; 55: 8-14.
- 62 Pagano G, Yousaf T, Wilson H, Niccolini F, Polychronis S, Chaudhuri KR, Politis M. Constipation is not associated with dopamine transporter pathology in early drug-naïve patients with Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2018; 25(2): 307-312.
- 63 Booij J, Tellier SP, Seibyl J, Vriend C. Dopamine transporter availability in early parkinson's disease is dependent on sunlight exposure. *Mov Disord* 2023; 38(11): 2131-2135.
- 64 Peralta C, Strafella AP, Van Eimeren T, Ceravolo R, Seppi K, Kaasinen V, Arena JE, Lehericy S. Pragmatic approach on neuroimaging techniques for the differential diagnosis of Parkinsonisms. *Mov Disord Clin Pract* 2022; 9(1): 6-19.
- 65 Thobois S, Prange S, Scheiber C, Broussolle E. What a neurologist should know about PET and SPECT functional imaging for parkinsonism: A practical perspective. *Parkinsonism Relat Disord* 2019; 59: 93-100.
- 66 Romero K, Conrado D, Burton J, Nicholas T, Sinha V, Macha S, Ahamadi M, Cedarbaum J, Seibyl J, Marek K, Basseches P, Hill D, Somer E, Gallagher J, Dexter DT, Roach A, Stephenson D. Molecular neuroimaging of the dopamine transporter as a patient enrichment biomarker for

- clinical trials for early Parkinson's disease. *Clin Transl Sci* 2019; 12(3): 240-246.
- 67 Woitalla D, Buhmann C, Hilker-Roggendorf R, Höglinger G, Koschel J, Müller T, Weise D. Role of dopamine agonists in Parkinson's disease therapy. *J Neural Transm (Vienna)* 2023; 130(6): 863-873.
- 68 Isaacson SH, Hauser RA, Pahwa R, Gray D, Duvvuri S. Dopamine agonists in Parkinson's disease: Impact of D1-like or D2-like dopamine receptor subtype selectivity and avenues for future treatment. *Clin Park Relat Disord* 2023; 9: 100212.
- 69 Olanow CW, Hauser RA, Burdick DJ, Dhall R, De Marcaida JA, Gil RA, Kreitzman DL, Elmer LW, Mcgarry A, Kieburtz K. A randomized phase 3 study Comparing P2B001 to its components (low-dose extended-release rasagiline and pramipexole) and to optimized doses of marketed extended-release pramipexole in early Parkinson's disease. *Mov Disord* 2024; 39(2): 350-359.
- 70 Essam RM, Kandil EA. p-CREB and p-DARPP-32 orchestrating the modulatory role of cAMP/PKA signaling pathway enhanced by Roflumilast in rotenone-induced Parkinson's disease in rats. *Chem Biol Interact* 2023; 372: 110366.
- 71 Mccutcheon RA, Abi-Dargham A, Howes OD. Schizophrenia, dopamine and the striatum: from biology to symptoms. *Trends Neurosci* 2019; 42(3): 205-220.
- 72 Howes OD, Kapur S. The dopamine hypothesis of schizophrenia: version III--the final common pathway. *Schizophr Bull* 2009; 35(3): 549-562.
- 73 Hu L (胡玲), Hu ZB, Hu YQ, Ding YQ. Overview of research on animal models of schizophrenia. *Laby Anim Comparat Med (实验动物与比较医学)* 2023; 43(2): 145-155 (in Chinese).
- 74 Laruelle M, Abi-Dargham A, Van Dyck CH, Gil R, D'souza CD, Erdos J, Mccance E, Rosenblatt W, Fingado C, Zoghbi SS, Baldwin RM, Seibyl JP, Krystal JH, Charney DS, Innis RB. Single photon emission computerized tomography imaging of amphetamine-induced dopamine release in drug-free schizophrenic subjects. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996; 93(17): 9235-9240.
- 75 Robinson TE, Kolb B. Persistent structural modifications in nucleus accumbens and prefrontal cortex neurons produced by previous experience with amphetamine. *J Neurosci* 1997; 17(21): 8491-8497.
- 76 Lodge DJ, Grace AA. Aberrant hippocampal activity underlies the dopamine dysregulation in an animal model of schizophrenia. *J Neurosci* 2007; 27(42): 11424-11430.
- 77 Selten JP, Ormel J. Low status, humiliation, dopamine and risk of schizophrenia. *Psychol Med* 2023; 53(3): 609-613.
- 78 Sekiguchi H, Pavey G, Dean B. Altered levels of dopamine transporter in the frontal pole and dorsal striatum in schizophrenia. *NPJ Schizophr* 2019; 5(1): 20.
- 79 Boiko A, Pozhidaev I, Paderina O, Semke A. Genes of dopamine receptors and transporter in patients with schizophrenia: associations with the clinical characteristics of the disorder. V.M. Bekhterev Review of Psychiatry and Medical Psychology 2019: 93-94 (in Russia).
- 80 Seeman MV. History of the dopamine hypothesis of antipsychotic action. *World J Psychiatry* 2021; 11(7): 355-364.
- 81 Miyamoto S, Miyake N, Jarskog LF, Fleischhacker WW, Lieberman JA. Pharmacological treatment of schizophrenia: a critical review of the pharmacology and clinical effects of current and future therapeutic agents. *Mol Psychiatry* 2012; 17(12): 1206-1227.
- 82 Fagerlund B, Pinborg LH, Mortensen EL, Friberg L, Baaré WF, Gade A, Svarer C, Glenthøj BY. Relationship of frontal D(2/3) binding potentials to cognition: a study of antipsychotic-naïve schizophrenia patients. *Int J Neuropsychopharmacol* 2013; 16(1): 23-36.
- 83 Raspopova N, Yeshimbetova S, Altynbekov K. Modern clinical pharmacology approaches to negative symptom treatment in schizophrenia. *Медицина* 2021; 7-8: 53-61.
- 84 Urs NM, Peterson SM, Caron MG. New concepts in dopamine D₂ receptor biased signaling and implications for schizophrenia therapy. *Biol Psychiatry* 2017; 81(1): 78-85.
- 85 Zhai YL (翟雅莉), Wang XM. Advances in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Chin J Geriatric Multi-Organ Dis (中华老年多器官疾病杂志)* 2023; 22(2): 139-142 (in Chinese).