

中脑多巴胺能神经元自身受体 DRD2 的功能与调控

杨璇 王玉波 张云 贾丁 张正慧 宋彬彬 于佳

摘要 多巴胺受体家族共有 5 个成员,在运动、奖赏、情感、记忆等多种神经功能中发挥重要的作用。尽管大部分多巴胺受体分布在非多巴胺能神经元上,还有一部多巴胺受体分布于多巴胺能神经元中,这部分多巴胺受体被称为多巴胺自身受体,其中多巴胺受体 D2(dopamine receptor D2,DRD2)是最重要的多巴胺自身受体。本文将对 DRD2 自身受体的结构、功能、调节机制进行综述,以期对多巴胺神经系统的功能和作用机制加深理解。

关键词 多巴胺受体 D2 自身受体 多巴胺能神经元 成瘾 帕金森病

中图分类号 R74

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2019.03.005

一、DRD2 的结构

多巴胺受体 D2(dopamine receptor D2,DRD2)编码基因位于 11 号染色体 q22 ~ 23,编码 415 ~ 444(鼠)、414 ~ 443(人)个氨基酸,DRD2 基因可编码产生剪接变体,即短型(D2S)和长型(D2L),D2L 比 D2S 在第 3 胞内环处多 29 个氨基酸序列。DRD2 属于 G 蛋白偶联受体,由 7 个跨膜区域组成。DRD2 的氨基端位于胞外,包含有 4 个 N-糖基化位点。羧基端与位于胞内,包含有多个丝氨酸、苏氨酸残基位点,可被激酶磷酸化;在 DRD2 的第 3 胞内环也存在多个磷酸化位点,这些位点的磷酸化参与了激动剂依赖的受体去敏感化以及第四胞内环的形成^[1]。

二、DRD2 在中枢神经系统的分布以及亚细胞分布

DRD2 广泛分布于中枢神经系统中。DRD2 高表达于纹状体、伏隔核、嗅球,在大脑皮质、基底前脑、边缘系统、下丘脑、后脑表达较低^[1]。DRD2 还表达于中脑多巴胺能神经元中。检测发现敲除中脑多巴胺能神经元中的 DRD2 可使大脑中 DRD2 含量下降 20%;而敲除纹状体神经元中 DRD2 则可使大脑中

DRD2 含量下降约 70%,表明 DRD2 在中脑的表达也相对较低^[2]。在神经元中,DRD2 主要分布于胞膜上,但胞质内也有 DRD2,可能主要是位于内体^[3]。近年来的研究表明,DRD2 在多巴胺能神经元胞膜中并不是弥散分布的。Robinson 等^[4]观察到 DRD2 基因敲入小鼠中脑多巴胺能神经元中胞体胞膜和树突膜上的 DRD2 呈点状聚集分布。此外,Sharma 等^[3]利用生化实验验证在 HEK293T 细胞膜上有一部分 DRD2 存在于某种微结构中,不易于其他膜蛋白发生相互作用。上述结果提示,DRD2 与其他 G 蛋白偶联受体的分布有所不同,其功能的发挥可能也具有一定特殊性,这也是未来需要进一步研究的问题。

三、多巴胺能神经元中存在 DRD2 自身受体

早在 1976 年多巴胺自身受体的概念就已经被提出,人们发现多巴胺受体激动剂可以抑制多巴胺的释放;而通过利用多巴胺受体亚型特异性激动剂或抑制剂,人们发现 DRD2 可能是最主要的多巴胺自身受体。因此,为了明确 DRD2 的自身受体功能,研究者建立了 DRD2 基因敲除小鼠并观察到与野生型小鼠相比,DRD2 基因敲除小鼠表现为水平运动减少;在可卡因刺激下,野生型小鼠和 DRD2 基因敲除小鼠的运动均显著提高,但可卡因对 DRD2 基因敲除小鼠运动能力的提高要强于野生型小鼠。进一步研究发现,可卡因或电刺激下,DRD2 基因敲除小鼠纹状体胞外多巴胺含量增加幅度高于野生型小鼠,提示 DRD2 可以调节小鼠脑内多巴胺的释放^[5]。

为了进一步明确 DRD2 在小鼠多巴胺能神经元突触前和突触后的作用,人们建立了选择性 DRD2 基因敲除小鼠。Anzalone 等^[2]研究发现在可卡因的刺激下,中型多棘神经元选择性 DRD2 敲除小鼠的运动

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81601117);北京市自然科学基金资助项目(7184221);北京市百千万人才工程资助项目(2017A14);北京市科技新星计划资助项目(Z181100006218045);北京市医院管理局临床医学发展专项基金资助项目(“扬帆计划”,ZYLX201833);北京市卫生系统高层次卫生技术人才基金资助项目(2015-3-117);北京老年医院院内课题(2016bjlyny-青-5、2017bjlyny-青-2)

作者单位:100095 北京中医药大学附属北京老年医院老年病临床与康复研究所

通讯作者:王玉波,主任医师,电子信箱:wangyubo5223@163.com;于佳,副研究员,电子信箱:jyu319@163.com

功能与野生型小鼠相比明显下降,而中脑多巴胺能神经元选择性 DRD2 敲除小鼠运动功能则显著升高。DRD2 激动剂喹吡罗可抑制野生型小鼠纹状体内多巴胺释放,但在中脑多巴胺能神经元选择性 DRD2 基因敲除小鼠喹吡罗的这一效应明显降低。但上述 DRD2 基因敲除小鼠在神经系统发育早期 DRD2 就已经表达缺失,这可能会导致神经系统的发育障碍,从而影响对 DRD2 功能的研究。因此,Budygin 等^[6]利用腺相关病毒包装的短发夹 RNA 敲减成年小鼠黑质中的 DRD2,结果发现该小鼠同样表现为运动显著增强;DRD2 拮抗剂氟哌啶醇可以显著增加对照组小鼠纹状体内多巴胺释放,但是这种效应在 DRD2 敲减小鼠中被明显抑制。上述结果提示,中脑多巴胺能神经元中的 DRD2 作为自身受体抑制多巴胺的释放和小鼠运动功能。

四、DRD2 自身受体介导的细胞功能

1. DRD2 自身受体调节中脑多巴胺释放:当多巴胺能神经元在刺激下释放多巴胺至突触间隙,可激活轴突上的 DRD2 自身受体,降低随后的多巴胺胞吐释放的概率,这一过程一般仅需几百毫秒到几秒^[5]。轴突上的 DRD2 自身受体对多巴胺胞吞释放的抑制作用具有重要的生理意义,可限制动作电位持续爆发诱发的多巴胺过度释放。

多巴胺的胞吐释放和胞内钙离子浓度增加密切相关。研究表明,DRD2 激动剂喹吡罗可明显抑制神经元的钙离子电流,DRD2 的激活可以有效的抑制 P/Q 以及 N 型钙离子通道,降低突触前钙离子浓度,从而抑制突触前囊泡的释放^[5]。此外,DRD2 还可以不通过钙离子通道,而是钾离子通道调节突触前囊泡释放。Fulton 等^[7]利用免疫荧光染色观察到电压门控性钾离子通道 Kv1 亚基 Kv1.2、1.3 和 1.6 分布于多巴胺能神经元轴突,Kv1 广谱抑制剂 4-AP 可以减轻喹吡罗对多巴胺能神经元释放多巴胺的抑制作用,提示 Kv1 参与介导了 DRD2 的自身受体功能。进一步研究发现 Kv1.2 亚基拮抗剂 MTX 几乎可以完全拮抗喹吡罗对多巴胺释放的抑制作用,提示 Kv1.2 亚基参与了 DRD2 对多巴胺释放的抑制。在基础条件下,Kv1.2 基因敲除小鼠纹状体中多巴胺释放量明显高于野生型小鼠,且 Kv1.2 基因敲除小鼠对喹吡罗不敏感,进一步证实了 Kv1.2 亚基参与了 DRD2 自身受体功能^[7]。Kv1.2 的激活可导致大量钾离子进入多巴胺能神经元中,使得神经元静息电位降低,神经元发生超极化,从而抑制多巴胺的释放。

多巴胺释放至突触间隙后,胞外的多巴胺清除主要是通过多巴胺转运体(dopamine transporter,DAT),这也是避免胞外过量 DA 产生持续性神经兴奋毒性重要机制。研究发现,DRD2 自身受体可以调节 DAT 的活性。Budygin 等^[6]研究发现利用腺相关病毒包装的短发夹 RNA 敲减成年小鼠黑质中 DRD2 可导致 DAT 活性降低。Benoit-Marand 等^[8]检测了前脑内侧束中多巴胺的半衰期,多巴胺的半衰期可反映 DAT 对多巴胺的再摄取活性,结果发现 DRD2 拮抗剂氟哌啶醇和依替必利可延长野生型小鼠多次电刺激诱发释放的多巴胺的半衰期,但是却对 DRD2 基因敲除小鼠无明显影响。此外,还有研究发现激活 D2S 提高了细胞膜上 DAT 含量^[5]。但值得注意的是,DRD2 拮抗剂氟哌啶醇和依替必利并未能改变 DAT 对单次电刺激诱发释放的多巴胺的再摄取,这一结果表明 DRD2 介导的 DAT 活性增强可能只在 DRD2 被过度持续激活时才会发生。

DRD2 自身受体还可以调节多巴胺的合成。多个研究显示,DRD2 激活可降低多巴胺合成限速酶酪氨酸羟化酶(tyrosine hydroxylase,TH)Ser40 磷酸化水平,DRD2 对 TH Ser40 磷酸化水平的调节是通过抑制环腺苷酸(cyclic adenosine monophosphate,cAMP)/蛋白激酶 A(protein kinase A,PKA)通路^[5]。TH Ser40 磷酸化水平和 TH 的活性呈正相关。DRD2 拮抗剂氟哌啶醇和阿立哌唑增加而 DRD2 激动剂喹吡罗降低小鼠纹状体内的多巴胺合成^[5]。多巴胺合成降低可能会导致突触前囊泡中多巴胺含量降低,进而抑制多巴胺的释放。

在刺激或静息状态下均有多巴胺在胞体和树突中释放。胞体和树突释放的多巴胺可激活 DRD2 自身受体,促使 $G_{\beta\gamma}$ 和 G_{α} 解离释放入胞质, $G_{\beta\gamma}$ 可与 G 蛋白门控内向整流钾离子通道(G protein gated inwardly rectifying K channels,GIRK)胞质结构域结合从而激活 GIRK。在黑质和中脑腹侧被盖区多巴胺能神经元中均有 GIRK 表达。GIRK 激活会导致大量钾离子内流,多巴胺能神经元膜电位发生强烈超极化,多巴胺能神经元停止放电,从而抑制多巴胺释放^[9]。

2. DRD2 自身受体调节多巴胺能神经元的发育和存活:研究发现胚胎发育期 DRD2 基因敲除小鼠中脑多巴胺能神经元数目与野生型小鼠相比明显降低,而喹吡罗处理可以提高野生型小鼠中脑多巴胺能神经元数量,促进神经突起生长,提示多巴胺能神经元

中 DRD2 自身受体可能促进了多巴胺神经元的发育。

Wiemerslage 等^[10]研究发现,DRD2 激动剂喹吡罗可减轻 MPP⁺ 所诱导的果蝇多巴胺能神经元损伤;而当在多巴胺能神经元中 DRD2 被敲减,喹吡罗则不能减轻 MPP⁺ 诱导的损伤。Bellucci 等^[11]发现糖剥夺处理导致 SY5Y 细胞中 α -突触核蛋白发生纤维状聚集,并伴随有细胞死亡,而喹吡罗则可以明显抑制糖剥夺诱导的细胞死亡。上述研究提示多巴胺能神经元中的 DRD2 自身受体还可能介导了神经保护作用。

多巴胺能神经元中的 DRD2 自身受体是通过何种机制促进多巴胺能神经元的发育和存活?研究发现,DRD2 可通过激活 ERK 通路提高核相关受体因子(nuclear receptor related factor1, Nurr1)的活性,Nurr1 在多巴胺能神经元的发育和存活中起到重要作用^[12]。因此,中脑多巴胺能神经元中的 DRD2 可能通过激活 Nurr1 促进神经元的发育和存活。此外,Tozzi 等^[13]发现喹吡罗可减轻鱼藤酮诱导的氧化应激损伤,包括钙离子积累、线粒体片段化、ATP 合成降低;PKA 的抑制剂 H89 也可以抑制上述损伤。据此可以推测,DRD2 可能通过抑制 PKA 的活性以抑制氧化应激损伤,保护多巴胺能神经元。

五、D2L 和 D2S 均可作为自身受体

为了确定 D2L 和 D2S 可否在中脑多巴胺能神经元中作为自身受体发挥功能,Radl 等^[14]同时建立了 D2S 基因敲除小鼠和 D2L 基因敲除小鼠,并观察到喹吡罗可以有效抑制野生型和 D2L 基因敲除小鼠的运动能力,但是对 D2S 基因敲除小鼠的运动无明显影响;氟哌啶醇可以诱导野生型和 D2S 基因敲除小鼠出现僵直行为,但是却对 D2L 基因敲除小鼠无效。根据以上证据,研究者认为 D2L 主要分布于多巴胺作用的靶神经元,介导突触后功能;而 D2S 主要分布于中脑多巴胺能神经元,作为自身受体调节多巴胺释放。

但是也有证据表明,D2L 也表达于多巴胺能神经元并发挥自身受体功能。Jang 等^[15]利用 RT-PCR 检测发现小鼠黑质中同时有 D2L 和 D2S 表达,且 D2L 的 mRNA 水平明显高于 D2S。喹吡罗可以明显抑制表达 D2L 或 D2S 的中脑神经元放电,且这种抑制作用在 D2L 和 D2S 阳性神经元中无明显差异。Neve 等^[16]利用腺相关病毒在 DRD2 基因敲除小鼠黑质中表达 D2L 或 D2S,结果发现 D2L 或 D2S 均可使 DRD2 基因敲除多巴胺能神经元的自身受体功能回

复。因此可以推测,D2L 和 D2S 均表达于中脑多巴胺能神经元中发挥自身受体功能。

D2L 比 D2S 在第 3 胞内环处多 29 个氨基酸序列,鉴于第 3 胞内环包含多个翻译后修饰位点,因此 D2S 和 D2L 可能具有不同的特性。Tabor 等^[17]利用全内角反射荧光显微镜在 CHO 细胞中观察到在激动剂刺激下,D2S 发生内化的程度要明显高于 D2L。Gantz 等则发现胞内钙离子可促使 D2S 发生去敏感化,但对 D2L 却无明显影响,即胞内钙离子的增加可导致 D2S 的自身受体功能被抑制,而 D2L 却依然可以发挥自身受体功能。

此外,第 3 胞内环对于胞内信号转导起着重要作用,因此 D2S 和 D2L 介导不同的胞内信号通路。DRD2 通常和 $G_{\alpha i}$ 偶联抑制 cAMP/PKA 信号通路。TH Ser40、多巴胺和 cAMP 调节的磷蛋白(dopamine and adenosine 3'5'-monophosphate-regulated phospho-protein, Mr 32kDa, DARPP-32) Thr34 都是 PKA 磷酸化作用靶点。在 D2L 基因敲除小鼠中,喹吡罗仍可降低小鼠多巴胺能神经元内 TH Ser40 磷酸化水平,但是 DARPP-32 Thr34 磷酸化水平无改变,提示 D2L 介导了 DARPP-32 Thr34 的磷酸化,而 D2S 介导了 TH Ser40 的磷酸化。DRD2 的激活还可促进 AKT 和其负性调节蛋白蛋白磷酸酶 2A 形成复合体,使其失活。激活 D2L 可抑制 AKT 活性,而激活 D2S 则不会影响 AKT 活性^[5]。上述 D2L 和 D2S 的差异可能对 DRD2 自身受体功能的发挥有重要意义,但是目前人们还未能阐明其生理意义以及导致这些差异的机制。

六、DRD2 自身受体功能的调节机制

1. GRK2 对 DRD2 自身受体功能的调节:DR 的内化过程受到 G 蛋白偶联受体激酶(G protein-coupled receptor kinase, GRK)调节,当 DR 被激活后,会被 GRK 磷酸化,增加 DR 和 Arrestin 的结合能力,促使 DR 发生内化。Daigle 等^[18]建立了 DRD2 阳性神经元 GRK2 特异性基因敲除小鼠,并观察发现该小鼠纹状体中多巴胺释放量显著低于野生型小鼠,并且 DRD2 自身受体活性明显降低,提示 GRK2 可以调节中脑多巴胺能神经元中的 DRD2 活性。

2. 其他膜受体对 DRD2 自身受体功能的调节:大麻素受体(cannabinoid receptor 1, CB1)受体和 DRD2 共定位与多巴胺能神经元的轴突末端、轴突、树突以及胞体中。CB1 受体是一个 7 跨膜的 G 蛋白偶联受体,在中枢神经系统广泛表达,位于突触前膜的 CB1

可以调节神经递质的释放。O'Neill 等^[19]发现 CB1 受体激动剂 WIN55212-2 可以降低唑吡罗对多巴胺释放的抑制作用,提示激活 CB1 受体可以拮抗 DRD2 的自身受体功能。在纹状体神经元和 HEK293 细胞中,激活 CB1 受体降低了多巴胺和 DRD2 的结合能力,但是这一机制是否同样适用于多巴胺能神经元中的 DRD2 自身受体目前仍缺乏证据,需要进行验证。

Escobar 等^[20]利用免疫荧光染色观察在伏隔核中到 κ 阿片受体、DRD2 和突触前标志物 Syntaxin 1 共定位,且 κ 阿片受体和 DRD2 双阳性的突触小体也表现为 TH 阳性,表明 κ 阿片受体和 DRD2 共定位于多巴胺能神经元的突触前。而 κ 阿片受体激动剂 U69593 可加速唑吡罗对多巴胺释放的抑制作用,表明 κ 阿片受体激活可促进 DRD2 自身受体功能。

此外,还有研究检测到痕量胺相关受体 1 (trace amine-associated receptor 1, TAAR1) 的激活可以抑制多巴胺的释放。TAAR1 分布于大脑边缘系统,如杏仁核、背缝神经核、中脑腹侧被盖区中。Leo 等^[21]观察到 TAAR1 基因敲除小鼠伏隔核中多巴胺释放量明显高于野生型小鼠,而 TAAR1 激动剂 RO5166017 可导致野生型小鼠伏隔核中多巴胺释放降低。进一步研究发现,在野生型小鼠中 RO5166017 可以增强唑吡罗对多巴胺释放的抑制作用,提示 TAAR1 的激活也可以作用于 DRD2,提高其自身受体功能^[21]。

七、DRD2 自身受体异常与神经精神疾病

DRD2 自身受体表达异常与成瘾相关。Milella 等^[22]利用正电子发射型计算机断层显像 (positron emission computed tomography, PET) 检测发现在可卡因滥用者中脑内 DRD2 水平越低,其对可卡因渴求程度越高。Tournier 等^[23]研究发现黑质和中脑腹侧被盖区内天生 DRD2 表达降低的大鼠可能更易滥用药物。

DRD2 自身受体表达异常还可能参与了帕金森病的发生。Dragicevic 等^[24]检测发现在帕金森病患者中黑质未变性死亡的多巴胺能神经元内 DRD2 mRNA 水平明显则增加,目前这一改变在帕金森病发病中的意义仍不明确。但已有临床证据显示 DRD2 激动剂罗平尼罗可能会延缓帕金森病病程的进展,提示黑质中未变性死亡的多巴胺能神经元内 DRD2 表达升高可能一种代偿性的保护机制。

八、展望

多巴胺能神经元上的 DRD2 自身受体调节多巴胺的释放,还参与多巴胺能神经元的发育和存活。因

此,目前研究者正致力于开发以 DRD2 自身受体作为靶点的药物,用于治疗帕金森病或干预药物成瘾。DRD2 的两种亚型 D2L 和 D2S 均可发挥自身受体功能,但由于 D2L 和 D2S 的自身特性和所介导的胞内信号通路存在差异,其所介导的功能也可能有所不同,而今后对于这些差异的研究将会促使人们细化 DRD2 自身受体的功能,为进一步药物的开发提供实验和理论依据。此外,DRD2 自身受体活性还受多个其他膜受体的调节,也就意味着 DRD2 自身受体的活性还可能与其他递质系统相关,揭示大脑中多种递质系统存在交互调节机制。而在未来对这些调节机制的研究将有助于进一步阐明神经系统中多巴胺受体的生理功能和病理意义,并可为药物靶点的开发提供新思路。

参考文献

- Beaulieu JM, Espinoza S, Gainetdinov RR. Dopamine receptors - IUPHAR Review 13 [J]. Br J Pharmacol, 2015, 172(1): 1-23
- Anzalone A, Lizardi-Ortiz JE, Ramos M, et al. Dual control of dopamine synthesis and release by presynaptic and postsynaptic dopamine D2 receptors [J]. J Neurosci, 2012, 32(26): 9023-9034
- Sharma M, Cerver J, Octeau JC, et al. Plasma membrane compartmentalization of D2 dopamine receptors [J]. J Biol Chem, 2013, 288(18): 12554-12568
- Robinson BG, Bunzow JR, Grimm JB, et al. Desensitized D2 autoreceptors are resistant to trafficking [J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 4379
- Ford CP. The role of D2 - autoreceptors in regulating dopamine neuron activity and transmission [J]. Neuroscience, 2014, 282: 13-22
- Budygin EA, Oleson EB, Lee YB, et al. Acute depletion of D2 receptors from the rat substantia nigra alters dopamine kinetics in the dorsal striatum and drug responsivity [J]. Front Behav Neurosci, 2016, 10: 248
- Fulton S, Thibault D, Mendez JA, et al. Contribution of Kv1.2 voltage-gated potassium channel to D2 autoreceptor regulation of axonal dopamine overflow [J]. J Biol Chem, 2011, 286(11): 9360-9372
- Benoit-Marand M, Ballion B, Borrelli E, et al. Inhibition of dopamine uptake by D2 antagonists: an in vivo study [J]. J Neurochem, 2011, 116(3): 449-458
- Mayfield J, Blednov YA, Harris RA. Behavioral and genetic evidence for GIRK channels in the CNS: role in physiology, pathophysiology, and drug addiction [J]. Int Rev Neurobiol, 2015, 123: 279-313
- Wiemerslage L, Schultz BJ, Ganguly A, et al. Selective degeneration of dopaminergic neurons by MPP(+) and its rescue by D2 autoreceptors in Drosophila primary culture [J]. J Neurochem, 2013, 126(4): 529-540
- Bellucci A, Collo G, Sarnico I, et al. Alpha-synuclein aggregation and cell death triggered by energy deprivation and dopamine overload are counteracted by D2/D3 receptor activation [J]. J Neurochem, 2008, 106(2): 560-577

(下转第 24 页)

- neurotoxicity in differentiated NG108 – 15 cells [J]. J Cell Biochem, 2012, 113(4): 1377
- 8 Yan D, Guo XL, Xiao Y, *et al.* P2X7 receptor antagonism attenuates the intermittent hypoxia – induced spatial deficits in a murine model of sleep apnea via inhibiting neuroinflammation and oxidative stress [J]. 中华医学杂志:英文版, 2015, 128(16): 2168 – 2175
 - 9 徐阿慧, 郭逢林, 徐晶, 等. 小鼠脑组织及培养神经元 Neuro – 2a 在内质网应激反应时的基因表达谱分析 [J]. 中国生物化学与分子生物学报, 2017, 4: 371 – 379
 - 10 Ohishi A, Keno Y, Marumiya A, *et al.* Expression level of P2X7 receptor is a determinant of ATP – induced death of mouse cultured neurons [J]. Neuroscience, 2016, 319:35 – 45
 - 11 Munoz FM, Gao R, Tian Y, *et al.* Neuronal P2X7 receptor – induced reactive oxygen species production contributes to nociceptive behavior in mice [J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 3539
 - 12 Gao P, Ding X, Khan TM, *et al.* P2X7 receptor – sensitivity of astrocytes and neurons in the substantia gelatinosa of organotypic spinal cord slices of the mouse depend on the length of the culture period [J]. Neuroscience, 2017, 349:195
 - 13 Messemer N, Kunert C, Grohmann M, *et al.* P2X7 receptors at adult neural progenitor cells of the mouse subventricular zone [J]. Neuroparmacology, 2013, 73(5): 122 – 137
 - 14 Gandelman M, Levy M, Cassina P, *et al.* P2X7 receptor – induced death of motor neurons by a peroxynitrite/FAS – dependent pathway [J]. J Neurochem, 2013, 126(3): 382 – 388
 - 15 Sperl gh B, K falvi A, Deuchars J, *et al.* Involvement of P2X7 receptors in the regulation of neurotransmitter release in the rat hippocampus [J]. J Neurochem, 2002, 81(6): 1196 – 1211
 - 16 Metzger MW, Walser SM, Aprile – Garcia F, *et al.* Genetically dissecting P2X7 expression within the central nervous system using conditional humanized mice [J]. Purinerg Signal, 2017, 13(2): 153 – 170
 - 17 葛彦虎. 脊髓背角内质网应激介导神经病理性疼痛和脊髓伤害性环路去抑制 [D]. 上海:第二军医大学, 2016
 - 18 Gao X, Kim HK, Chung JM, *et al.* Reactive oxygen species (ROS) are involved in enhancement of NMDA – receptor phosphorylation in animal models of pain [J]. Pain, 2007, 131(3): 262 – 271
 - 19 徐玉英, 游言文, 任秀花, 等. 内质网应激特有的 caspase – 12 在神经病理性疼痛大鼠脊髓背角的表达 [J]. 解剖学杂志, 2015, 38(6): 678 – 681
 - 20 Lim JC, Lu W, Beckel JM, *et al.* Neuronal release of cytokine IL – 3 triggered by mechanosensitive autostimulation of the P2X7 receptor is neuroprotective [J]. Front Cell Neurosc, 2016, 10:270
 - 21 Bravo D, Maturana CJ, Pelissier T, *et al.* Interactions of pannexin 1 with NMDA and P2X7 receptors in central nervous system pathologies: possible role on chronic pain [J]. Pharmacol Res, 2015, 101:86 – 93
 - 22 Hansen RR, Nielsen CK, Nasser A, *et al.* P2X7 receptor – deficient mice are susceptible to bone cancer pain [J]. Pain, 2011, 152(8): 1766 – 1776
 - 23 Yamashita M, Yeung PS, Ing CE, *et al.* STIM1 activates CRAC channels through rotation of the pore helix to open a hydrophobic gate [J]. Nature Commun, 2017, 8:14512
 - 24 Fernandes VM, Chen Z. Glia relay differentiation cues to coordinate neuronal development in Drosophila [J]. Science, 2017, 357(6354): 886 – 891

(收稿日期:2018 – 03 – 10)

(修回日期:2018 – 04 – 14)

(上接第 19 页)

- 12 Kim SY, Choi KC, Chang MS, *et al.* The dopamine D2 receptor regulates the development of dopaminergic neurons via extracellular signal – regulated kinase and Nurr1 activation [J]. J Neurosci, 2006, 26(17): 4567 – 4576
- 13 Tozzi A, Tantucci M, Marchi S, *et al.* Dopamine D2 receptor – mediated neuroprotection in a G2019S Lrrk2 genetic model of Parkinson’s disease [J]. Cell Death Dis, 2018, 9(2): 204
- 14 Radl D, Chiacchiarella M, Lewis RG, *et al.* Differential regulation of striatal motor behavior and related cellular responses by dopamine D2L and D2S isoforms [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2018, 115(1): 198 – 203
- 15 Jang JY, Jang M, Kim SH, *et al.* Regulation of dopaminergic neuron firing by heterogeneous dopamine autoreceptors in the substantia nigra pars compacta [J]. J Neurochem, 2011, 116(6): 966 – 974
- 16 Neve KA, Ford CP, Buck DC, *et al.* Normalizing dopamine D2 receptor – mediated responses in D2 null mutant mice by virus – mediated receptor restoration: comparing D2L and D2S [J]. Neuroscience, 2013, 248: 479 – 487
- 17 Tabor A, Moller D, Hubner H, *et al.* Visualization of ligand – induced dopamine D2S and D2L receptor internalization by TIRF microscopy [J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 10894
- 18 Daigle TL, Ferris MJ, Gainetdinov RR, *et al.* Selective deletion of GRK2 alters psychostimulant – induced behaviors and dopamine neurotransmission [J]. Neuropsychopharmacology, 2014, 39(10): 2450 – 2462
- 19 O’Neill C, Evers – Donnelly A, Nicholson D, *et al.* D2 receptor – mediated inhibition of dopamine release in the rat striatum in vitro is modulated by CB1 receptors: studies using fast cyclic voltammetry [J]. J Neurochem, 2009, 108(3): 545 – 551
- 20 Escobar AP, Gonzalez MP, Meza RC, *et al.* Mechanisms of kappa opioid receptor potentiation of dopamine D2 receptor function in quinpirole – induced locomotor sensitization in rats [J]. Int J Neuropsychopharmacol, 2017, 20(8): 660 – 669
- 21 Leo D, Mus L, Espinoza S, *et al.* Taar1 – mediated modulation of presynaptic dopaminergic neurotransmission: role of D2 dopamine autoreceptors [J]. Neuropharmacology, 2014, 81: 283 – 291
- 22 Milella MS, Fotros A, Gravel P, *et al.* Cocaine cue – induced dopamine release in the human prefrontal cortex [J]. J Psychiatry Neurosci, 2016, 41(5): 322 – 330
- 23 Tournier BB, Steimer T, Millet P, *et al.* Innately low D2 receptor availability is associated with high novelty – seeking and enhanced behavioural sensitization to amphetamine [J]. Int J Neuropsychopharmacol, 2013, 16(8): 1819 – 1834
- 24 Dragicevic E, Poetschke C, Duda J, *et al.* Cav1.3 channels control D2 – autoreceptor responses via NCS – 1 in substantia nigra dopamine neurons [J]. Brain, 2014, 137(Pt 8): 2287 – 2302

(收稿日期:2018 – 05 – 16)

(修回日期:2018 – 06 – 11)