

- expression after focal cerebral ischemia in adult rat Brain Res, 1999; 838(1~ 2) 1
- 10 Lendahl U, Zimmeran LB, Mchay RDG CNS stem cell express a new class of intermediate filament protein Cell, 1990; 60 585
- 11 Iwai M, Hayashi T, Zhang MR, *et al* Induction of highly polysialylated neural cell adhesion molecule in postischemia gerbil hippocampus mainly dissociated with neural stem cell proliferation Brain Res, 2001; 902 288
- 12 Park KI, Ourednik J, Ourednik V, *et al* Global gene and cell replacement strategies via stem cell Gene Ther, 2002; 9 615
- 13 Namiki J, Tator CH. Cell proliferation and nestin expression in the ependyma of the adult rat spinal cord after injury Neuropathol Exp Neural, 1999; 58 489
- 14 Pagano SF, Impagnatiello F, Girelli M, *et al* Isolation and characterization of neural stem cell from the adult human olfactory bulb Stem Cell, 2000; 18 (4) 295
- 15 Arvidsson A, Collin D, Kirik D, *et al* Neuronal replacement from endogenous precursors in the adult brain after stroke Nat Med, 2002; 8(9) 963
- 16 Nakatomi K. Regeneration of hippocampal pyramidal neurons after ischemic brain injury by recruitment of endogenous neural progenitors Cell, 2002; 110 429
- 17 Iwai M, Sato K, Omori N, *et al* Three steps of neural stem cells development in gerbil dentate gyrus after transient ischemia Cereb Blood Flow Metab, 2002; 22 411
- 18 Kee NJ, Preston E, Wojtowicz JM. Enhanced neurogenesis after transient global ischemia in the dentate gyrus of the rat Exp Brain Res, 2001; 136 313
- 19 Veizovic T, Stroemer P, Beech J, *et al* Stem cell grafts resolve sensory dysfunction following MCAO in the rat Cereb Blood Flow Metab, 1999; 19(Suppl 1) 616
- 20 Gray JA, Grigoryan G, Virley D, *et al* Conditionally immortalized, multipotential and neural stem cell lines as an approach to clinical transplantation Cell Transplant, 2000; 9(2) 153
- 21 Svendsen CN, Clarke DJ, Rosser AE, *et al* Survival and differentiation of rat and human epidermal growth factor-responsive precursor cells following grafting into the lesioned adult central nervous system. Exp Neural, 1996; 137(2) 376
- 22 Okano H, Momma S, Blaise D, *et al* Transplantation of in vitro expanded neural stem cells results in neurogenesis and recovery of motor function after spinal cord contusion injury in rats Soc Neurosci, 2000; 26(4) 863
- 23 Kondziolka D, Wechsler L, Achim C. Neural transplantation for stroke Clin Neurosci, 2002; 9 225
- 24 Riess P, Zhang C, Saatman KE, *et al* Transplanted neural stem cells survive differentiate, and improve neurological motor function after experimental traumatic brain injury. Neurosurgery, 2002; 51 1043

(收稿: 2004-05-10)

成瘾行为与多巴胺D₄受体的研究进展

西安交通大学法医学国家重点学科实验室(西安710061)

冯雪* 徐平** 综述 李生斌** 审校

1 成瘾行为 人类表现出的许多过度沉湎于某种事物的行为, 这些行为并不涉及服用具有生物效应的药物, 行为科学上称之为行为“成瘾”(Behavioral addiction), 常见的有: 赌博成瘾、过量进食、性成瘾、计算

机游戏成瘾等。涉及服用具有生物效应的药物造成的成瘾行为主要是毒品依赖。

大多数毒品都是通过中枢神经系统起作用的。而中枢神经系统的大脑主要由神经元(即神经细胞)和胶质细胞构成, 每个神经元由细胞体、树突、轴索构成, 轴索形成突触, 延伸到其他神经元, 并以传递电信号的方式, 将信息传给远处的神经元, 在传递信号的过程中, 名为神经递

* 博士生在读

** 西电集团医院

质的多种化学物质便会释放出来,能引起人类情感变化的多巴胺就是其中的一种。成瘾理论认为,如果你吸食某种成瘾物质,大脑就会释放出超量的多巴胺,在吸毒和饮酒的人身上会出现这种现象。

英国牛津的一个医学研究小组以 46 项有关基因和人类行为的研究为基础,分析了 2 万多人的数据,发现有两个基因会使人在性格上更倾向于滥用烟酒、毒品等。其中一个基因是负责传递血清素的 5HTT-LPR 基因,分析发现,如果 5HTT-LPR 基因属于一种较短的类型,就会导致体内血清素活性降低,造成焦虑、神经质,这样的人更容易染上烟瘾等。另外一个基因是控制多巴胺 D₄ 受体的基因,某种类型的 D₄ 基因使人更加外向,更倾向于去尝试新东西,对烟酒或毒品更容易上瘾。

2 多巴胺(DA)受体 多巴胺(Dopamine, DA)是一小分子神经递质,在儿茶酚胺类递质的生物合成过程中,多巴胺是去甲肾上腺素的前体,多巴胺在儿童发育过程中起积极作用,多巴胺的浓度在儿童两岁时达高峰,以后随年龄增长而逐渐降低。脑内多巴胺能神经元分布最主要的一条通路是中脑边缘系统(Mesolimbic pathway, MP)的犒赏通路(Reward pathway, RP),主要起始于腹侧被盖区(VTA),投射到伏隔核(NAc),杏仁核,嗅结节(Olfactory tubercle, OT),前额叶皮层(Prefrontal cortex, PC)等。这条通路对行为成瘾起到了关键的作用。毒品的心理依赖学说认为追求阿片类药物带来的欣快感和奖赏效应(正性强化作用)是引起个体成瘾的始动因素,而中脑边缘系统的多巴胺就是实现该效应的主要神经递质。DA 受体属于 G 蛋白耦联家族。脑内多巴胺受体根据对腺苷酸环化酶的活力不同分为 D_I 和 D_{II} 两种类型。Sokoloff 和 Seeman 等分别在 1980 年和 1981 年,用多巴胺受体的激动剂和拮抗剂对多巴胺受体进行结合性研究,归纳出 5 个亚型, D₁, D₂, D₃, D₄, D₅。根据分子结构和药理学作用的相似性, D₁ 和 D₅ 称为 D_I 样受体, D₂, D₃ 和 D₄ 称为 D_{II} 样受体。已知 D_I 样受体与 G_s 蛋白耦联,促进 cAMP 的形成; D_{II} 样受体则通过与 Gi/Go 的耦联,抑制 cAMP 的形成。

3 多巴胺 D₄ 受体与药物依赖 D₄ 受体肽链共 7 次跨越细胞膜,肽链的氨基端(N 端)在细胞外,羧基端(C 端)在细胞内,氨基端附近有 1 个糖基化位点(表明其是糖蛋白),第 3 跨膜区与第 5 跨膜区上有与配基结合的位点,第 5, 6 跨膜区之间有 1 个第 3 胞内环(Intracellular loop, L₃)。L₃ 上有 cAMP 依赖性蛋白激酶的磷酸化位点,能识别并与 G 蛋白偶联; L₃ 表现出极大的多态性,其上 1 个含 16 个氨基酸残基的片段可出现 2~ 8 10 倍的重复,它决定了 D₄ 受体具有较多的变异体¹ 多巴胺 D₄ 受体(DRD₄) 约 387 个氨基酸大小,主要分布于苍白球和额叶皮质区,多巴胺 D₄ 受体基因编码多巴胺 D₄ 受体,它包含 5 个外显子和 4 个内含子。D₄ 受体基因定位于第 11 号染色体短臂

15 区 5 带(11P15.5)。多巴胺 D₄ 受体基因的外显子可转录 mRNA (约 5.3 kb 大小),再由 mRNA 翻译成多巴胺 D₄ 受体,因此 D₄ 受体多态性是由 D₄ 受体基因多态性所决定的。由 D₄ 受体基因所转录的 mRNA 主要分布于额叶皮质、杏仁核,而在新纹状体的分布几乎可以忽略不计²。

编码 D₄ 受体的基因多态性可能影响 D₄ 受体的功能,目前共发现 D₄ 受体基因有 10 种多态性,包括 3 种静态多态性(Silent polymorphism)和 7 种动态多态性(也叫结构多态性(Structure polymorphism))³。D₄ 受体基因第 1 外显子上有 1 段 12bp 长的碱基序列,可出现 1~ 2 倍的重复,因而所形成的多态性⁴; D₄ 受体基因第 1 外显子上有 1 段 13bp 长的碱基序列可出现缺失,因而形成多态性⁵; D₄ 受体基因第 1 外显子上有一碱基 G 可出现 7, 9, 10 倍的重复,因而形成多态性⁶; D₄ 受体基因第 3 外显子上第 581 位碱基 T 可置换为 G,使所编码的 D₄ 受体上第 194 位氨基酸 Val 置换为氨基酸 Gly,从而形成多态性 Val₁₉₄Gly⁷; D₄ 受体基因起始密码子下游第 11 密码子中第 31 位碱基 G 可转换为 C,使所编码的 D₄ 受体上第 11 位氨基酸 Gly 置换为氨基酸 Arg,从而形成多态性 Gly₁₁Arg; D₄ 受体基因第 3 外显子上的 1 个 48bp 的序列可出现 2~ 8 10 倍的重复,这些 48bp 序列的内部残基变化、各重复序列间先后排列顺序的变化以及重复倍数的变化使多巴胺 D₄ 受体基因极具多态性⁸; D₄ 受体基因第 36 至 42 密码子上一段 21bp 长的碱基序列可出现缺失,从而形成多态性。

近期实验研究证明: D₁₋₄ 受体都参与药物的依赖。其中 D₄ 受体基因敲除小鼠基础活动降低,阿片使 D₄ 受体基因敲除小鼠活动增加⁹。多项研究表明多巴胺 D₄ 受体基因在不同人群中存在较高的变异度^{10, 11}。另外,多巴胺受体 D₄ 的等位基因结构异常与儿童注意缺陷多动障碍(ADHD)有关。其中第 3 外显子上的 48bp 可变数目顺向重复(VNTR)多态性,可出现 2~ 8 10 次的重复, DRD₄ 的 7 次重复等位基因(DRD₄* 7)与 ADHD 发病相关。调查发现高达 50% 的 ADHD 患者合并有物质滥用障碍, ADHD 是物质滥用障碍的独立的高危因素。在 ADHD 患者中有 40% 对尼古丁依赖,比普通人群的 26% 更普遍,有研究提示伴 ADHD 个体在开始服用药物至药物依赖之间的时间很短,他们的治疗有很高的失败风险,因为这些患者的破坏性行为干扰了治疗进程和对治疗的反应^{12, 13}。北京钱秋谨等应用关联分析的方法进行 ADHD 和 DRD₄ 基因多态性的对照研究发现中国人群 DRD₄ 基因多态性主要集中在短片段及中片段(DRD₄* 4 / DRD₄* 2), 缺乏欧美人的长片段^{14, 15}。

与其他多态不同的是,本研究中多巴胺 D₄ 受体第 3 外显子上的 48bp VNTR 多态位于基因的编码区,直接参与氨基酸编码、蛋白质表达,即该多态与基因功能密切联系。这就使得关于短重复类型的发现不仅是一种基因分

布的差异,也具有基因功能的基础。我们尚需进一步研究不同重复次数等位基因表达的差异。

多巴胺的功能不仅限于对运动的控制,而且对其他心理过程有影响。Schultz 等对灵长类动物进行电生理的研究,发现在丘脑下核的一些多巴胺神经元仅对阳性强化性行为起反应。尼氏小体的多巴胺细胞主要支配丘脑,腹侧区(VTA)还分散有支配额叶皮层的多巴胺细胞,主要以皮层椎体细胞的树突为终端末梢。所以,多巴胺在认知过程中,其兴奋突触冲动与选择性地控制前额叶皮层功能有关。

已有研究表明多巴胺D₄受体多态性与猎奇人格有关¹⁶,而猎奇人格是吸毒成瘾人员的主要个性之一。个体成瘾与成瘾者的猎奇、外向和脆弱性人格有关系。Rounsaville 等¹⁷1998 年使用SCD-II 进行的一项研究发现57%的成瘾者至少合并有一种人格障碍,其中反社会型人格障碍、边缘型人格障碍、回避型人格障碍的合并率分别为27.0%、18.4%、18.4%。人格的不同决定其倾向性的不同以及行为方式的不同特点。

总之,多巴胺D₄受体在成瘾行为中是起到相当重要作用的,它的基因多态性是如何在成瘾行为中起作用的,或者是如何影响个体对成瘾物质的倾向性的,还有待于进一步的研究证实。

参考文献

- 1 Sibley DR, Monsma FJ. Molecular biology of dopamine receptors. *Tips reviews*, 1992; 13(2): 61
- 2 Gingrich JA, Caron MG. Recent advances in the molecular biology of dopamine receptors. *Annu Rev Neurosci*, 1993; 16: 299
- 3 Lichten JB, Barr CL, Kennedy JL, et al. A hypervariable segment in the human dopamine receptor D₄ gene. *Hum Med Genet*, 1993; 2: 767
- 4 Catalano M, Nobile M, Novelli E, et al. Distribution of a novel mutation in the first exon of the human dopamine D₄ receptor gene in psychotic patients. *Biol Psychiatry*, 1993; 34: 459
- 5 Nothen MM, Cichon S, Hammer S, et al. Human dopamine D₄ receptor gene: frequent occurrence of a null allele and observation of homozygosity. *Hum Mol Genet*, 1994; 3: 2207
- 6 Petronis A, Maciardi F. Association study between the dopamine D₄ receptor gene and schizophrenia

- Am J Med Genet (Neuro Genet), 1995; 60: 452
- 7 Seeman P, Ulpian C, Chouinard G, et al. Dopamine D₄ receptor variant, D₄glycine194, in Africans, but in caucasians: no association with schizophrenia. *Am J Med Genet (Neuropsychiatric Genetics)*, 1994; 54: 384
- 8 Lichten JB, Barr CL, Kennedy JL, et al. A hypervariable segment in the human dopamine receptor D₄ (DRD₄) gene. *Hum Mol Genetics*, 1993; 2: 767
- 9 Rubinstein M, Phillips TJ, Bunzow JR, et al. Mice lacking dopamine D₄ receptors are supersensitive to ethanol, cocaine, and methamphetamine. *Cell*, 1997; 90: 991
- 10 Van-Tol HHM, Bunzow JR, Guan HC, et al. Cloning of a human dopamine D₄ receptor gene with high affinity for the antipsychotic clozapine. *Nature*, 1991; 350: 614
- 11 Van-Tol HHM, Wu CM, Guan HC, et al. Multiple dopamine D₄ receptor variants in the human population. *Nature*, 1992; 358: 149
- 12 Sullivan MA. ADHD and substance abuse: diagnostic and therapeutic considerations. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2001; 931: 251
- 13 Lynaeky MT. ADHD and substance use disorders: is there a causal link? *Addiction*, 2001; 96(6): 815
- 14 Brue AW, Oakland TD. Alternative treatments for ADHD: dose evidence support their use? *Alternative Therapies in Health and Medicine*, 2002; 8(1): 68
- 15 钱秋谨, 王玉凤. 多巴胺D₄受体基因多态性与注意缺陷多动障碍的关联分析. *中华精神科学杂志*, 2001; 34(3): 134
- 16 Cloninger CR. A unified biosocial theory of personality and its role in the development of anxiety states. *Psychiatry Dev*, 1986; 3: 167
- 17 Rounsaville BJ, Kranzler HR, Ball S, et al. Personality disorders in substance abusers: relation to substance use. *J Nerv Ment Dis*, 1998; 186: 87

(收稿: 2004-02-25)