



邹英鹰, 教授, 博士生/硕士生导师, 云南省“兴滇英才支持计划”教学名师、享受云南省特殊津贴专家、云南省中青年学术和技术带头人、云南省卓越青年教师, 从事病理学教学科研工作 24 a。现任昆明医科大学基础医学院副院长。长期致力于糖尿病性中枢神经损伤及保护的研究, 并取得一定的相关成果。包括发现糖尿病长期病变可导致视网膜、海马、嗅球、小脑等多部位损伤及其功能障碍, 提出这些部位损伤的部分分子机制, 并积极开展云南特色药物天麻素修复糖尿病性中枢神经系统损伤的机制研究。先后主持各级科研项目 8 项, 其中国家自然科学基金项目 4 项、省级重点项目 1 项等。目前以通讯、第一作者发表高水平外文论文 15 篇。此外, 主持各级病理学课程及教学改革项目 10 项, 其中包括国家级一流本科课程 2 门、省部级教学项目 3 项、校级质量工程项目 5 项等。担任第二届中国研究型医院学会超微与分子病理学专业委员会委员、中华医学会病理学分会第十二届委员会病理学教学工作委员会委员、云南省医师协会病理医师分会第三届委员会常委等。

DRD1 在神经系统疾病和功能中的研究进展

李瑾瑜¹⁾, 冯良升¹⁾, 高扬¹⁾, 李钰¹⁾, 吴帮旭²⁾, 邹英鹰²⁾

(1) 昆明医科大学第一临床医学院, 云南昆明 650032;

2) 昆明医科大学基础医学院, 云南昆明 650500)

[摘要] 多巴胺 D1 受体(dopamine D1 receptor, DRD1)是目前已知神经系统表达最广泛的多巴胺受体亚型。DRD1 能通过多种信号通路发挥运动、情感、认知、学习记忆以及神经内分泌等功能。这些功能可能与帕金森综合征、精神分裂症、抑郁症等精神疾病以及免疫有关。而 DRD1 的表达变化通常提示了神经系统功能的改变。因此 DRD1 可以作为神经系统疾病和功能变化的潜在指标和神经系统疾病治疗的潜在靶点。综述 DRD1 在神经系统中的分布和功能, 重点强调 DRD1 与神经系统相关的信号通路。

[关键词] 多巴胺受体; 神经系统; DRD1; 多巴胺

[中图分类号] R741.02 [文献标志码] A [文章编号] 2095-610X(2024)05-0001-07

Research Progress of DRD1 in Neurological Disorders and Functions

LI Jinyu¹⁾, FENG Liangsheng¹⁾, GAO Yang¹⁾, LI Yu¹⁾, WU Bangxu²⁾, ZOU Yingying²⁾

(1) The 1st Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming Yunnan 650032;

2) School of Basic Medicine of Kunming Medical University,

Kunming Yunnan 650500, China)

[Abstract] Dopamine D1 receptor (DRD1) is currently known as the dopamine receptor subtype with the most widespread expression in the nervous system. DRD1 plays a role in various signaling pathways to perform many functions such as movement, emotion, cognition, learning and memory, as well as neuroendocrine activities. These functions may be associated with conditions like Parkinson's syndrome, schizophrenia, depression, and immune responses. Changes in the expression of DRD1 often indicate alterations in neurological functions. Therefore,

[收稿日期] 2024-01-11

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(32060184); 昆明医科大学大学生创新创业训练基金资助项目(2023CXD267)

[作者简介] 李瑾瑜(2004~), 女, 云南昆明人, 昆明医科大学在读本科生。

[通信作者] 邹英鹰, E-mail: zouyingyingzy@126.com

DRD1 has the potential to serve as an indicator of neurological disorders and functional changes, as well as a potential target for the treatment of neurological diseases. This article reviews the distribution and functions of DRD1 in the nervous system, with a particular emphasis on DRD1's involvement in signaling pathways related to the nervous system.

[**Key words**] Dopamine receptor; Nervous system; DRD1; DA

近年来,随着研究者对神经系统的关注增加,各类受体功能的研究成为了热点。而多巴胺系统作为神经系统功能表达的重要组成部分,在各类神经退行性疾病和精神紊乱的机制中起到了重要作用,例如帕金森(Parkinson's disease, PD)、亨廷顿病(Huntington disease, HD)、迟发性运动障碍(tardive dyskinesia, TD)、精神分裂症(schizophrenia, SZ)等^[1]。在脑内,多巴胺系统主要由分泌多巴胺的神经元和接受多巴胺调控的神经元组成,多巴胺作用于多巴胺受体时能改变下游神经元的兴奋性,从而发挥运动、情感、认知以及神经内分泌等调控作用。目前已知有 5 种多巴胺受体亚型^[2]。在神经系统中,多巴胺受体主要分为 D1 样受体(dopamine D1-like receptors, D1Rs)和 D2 样受体(dopamine D2-like receptors, D2Rs) 2 类。其中 DRD1 在神经系统中表达最为广泛,并在认知、运动、炎症调节、免疫系统功能调节等方面具有重要作用,且在神经炎症的发病机制和病程进展方面扮演了重要角色^[3]。DRD1 在神经系统中的功能研究将为神经系统疾病的临床治疗和药物研发提供新的靶点和依据。现将 DRD1 进行综述。

1 DRD1 概述

DR 是 1 类位于神经细胞膜上的蛋白质,在多巴胺信号传递过程中发挥着至关重要的作用。目前已分离出 5 种 DR,并根据其生物化学和药理学性质分为 D1Rs 和 D2Rs 2 个亚家族。D1Rs 包括 D1 和 D5 受体(在大鼠也称 D1A 和 D1B 受体),其序列具有高度同源性,并可激活腺苷酸环化酶(adenylyl cyclase, AC)途径;D2Rs 包括 D2、D3 和 D4 受体,其主要是抑制 AC 途径^[4]。

DRD1 属于 7 次跨膜 G 蛋白偶联受体,是多巴胺(dopamine, DA)信号传递的关键环节。DA 与 DRD1 结合可激活细胞内的信号转导通路,从而参与许多生物学过程的调控,如运动控制、行为奖赏、学习记忆、情绪调节和认知功能等。

1.1 DRD1 的结构

DRD1 作为 1 种 G 蛋白偶联受体(G protein-

coupled receptors, GPCR),由 1 条大约 400 个氨基酸残基的肽链构成,分为 N 端外部区域、7 次跨膜区域和 C 端内部区域^[5]。DRD1 的 7 个跨膜疏水结构域分别为 TM1、TM2、TM3、TM4、TM5、TM6 和 TM7^[6],这 7 次跨膜区域通过跨膜螺旋连接起来,形成受体的核心结构。C 端内部区域含有蛋白激酶 A(protein kinase A, PKA)磷酸化位点,这些位点可以调节受体的活性和信号转导过程。

与其他受体亚型相比,DRD1 的结构具有一些特殊之处^[7]。首先,它的 N 端外部区域包含了较多的糖基化位点,这提高了受体的稳定性并赋予了它更复杂的功能。其次,DRD1 还具有与激动剂(如 SKF-38393)和拮抗剂(如 SCH-23390)结合的位点,这些位点是药物开发和治疗研究的重要基础。

此外,DRD1 的特异性结构为显影剂提供了较好的结合位点。将 DRD1 抑制剂或激动剂经放射性核素标记后可间接显示出多巴胺受体的分布及表达情况,帮助研究者了解神经系统疾病进程中多巴胺的合成路径、多巴胺受体密度和状态的变化^[8-9],并为神经系统疾病的发病机制、早期诊断、治疗效果评估以及脑认知功能的研究等提供了客观、科学的研究手段。

1.2 DRD1 的空间分布

DRD1 是在神经系统中表达最广泛的 DR 亚型^[10]。通过免疫荧光双标技术对小鼠大脑皮层中 DRD1 的空间分布进行标记,实验发现 DRD1 广泛表达在额叶、顶叶、颞叶和枕叶,且在外嗅皮层表达最为强烈,提示 DRD1 与短期记忆、情绪控制、嗅觉功能等有关^[11]。在额叶皮质区域和内嗅皮层检测到的荧光强度略低于外嗅皮层,但较其他脑区强烈,这些区域主司大脑空间记忆、进食与策略等功能。当前额叶和颞叶联合区域的 DRD1 表达水平发生变化时,可能导致精神分裂症等精神疾病。而在内侧前叶区和海马表达的 DRD1 与学习记忆和空间导航的功能有关,此部位 DRD1 降低可导致认知功能下降。同时,在基底神经节,包括纹状体和壳核,DRD1 的表达水平同样较高,说明 DRD1 在决策制定、运动控制、

奖赏学习和成瘾行为中起着关键作用^[12]。

除了参与神经系统功能外, DRD1 也在大多数免疫细胞中表达, 能够抑制炎症小体的形成, 进而调节炎症和免疫功能^[13]。

2 功能

2.1 认知功能

多巴胺在认知功能方面发挥着重要作用^[14], 目前已经有大量研究证明多巴胺是脑内参与学习、记忆、决策等认知过程的重要神经递质之一, 与认知功能联系密切^[15-16]。研究发现大脑中的海马、前额叶发挥工作记忆功能与 DRD1 密切相关^[17]。Jonathan Tsang 等^[18]用遗传学与神经生物学相结合的跨学科方法提供了 DRD1 与认知表现改变之间可能的机制。在非人灵长类动物中将 DRD1 拮抗剂输注到前额叶皮层(prefrontal cortex, PFC)中会诱导工作记忆任务的缺陷, 在人类受试者中, 混合 DRD1/DRD2 激动剂的给药有助于工作记忆, 而只使用 DRD2 激动剂没有作用, 表明多巴胺 D1 受体对神经认知功能有重要调节作用。M El-Ghundi 等^[19]利用 DRD1 缺陷小鼠(D(1)^{-/-})通过水迷宫实验发现, 与野生型(D(1)^{+/+})和杂合子(D(1)^{+/-})同窝小鼠相比, DRD1 缺陷小鼠的逃逸潜伏期明显更长, 并且在探针试验期间没有空间偏差。在视觉提示任务中, DRD1 缺陷小鼠的表现优于隐藏平台试验, 但逃逸潜伏期略高于 DRD1 野生型和杂合子同窝小鼠。而幼稚的 DRD1 缺陷小鼠仅暴露于提示任务时, 其逃逸潜伏期与 DRD1 野生型和杂合子小鼠相同, 同时在感觉运动反射、运动活动、自发交替和情境学习在 2 组之间没有差异。这些结果表明, DRD1 缺陷小鼠在空间学习方面存在缺陷, 同时没有视觉或运动障碍, 因此 DRD1 参与至少 1 种形式的认知过程^[20]。当小鼠暴露于早期生活压力导致认知能力受损时, 其前额叶皮质中的 DRD1 表达增加。此外^[21], 精神分裂症患者 DRD1-48A/G 基因多态性与记忆功能紧密联系, 通过 DRD1 可以调节前额叶皮层神经元的活动, 从而影响认知任务的执行。

2.2 运动控制

多巴胺在运动控制中发挥着重要作用^[22]。DRD1 参与了运动规划、执行和学习等过程。在纹状体中的 DRD1 通过调节直接通路神经元(direct pathway neurons, dMSNs)的兴奋性, 调控基底神经节的输出并进一步影响丘脑神经元向大

脑运动皮层传递运动执行的信号, 从而参与运动调控^[23]。Darmopil S 等^[24]在每天施加左旋多巴(levodopa, L-DOPA)(25 mg/kg)的 3 周内, 对小鼠的对侧翻身行为和运动障碍进行检查。用免疫组化方法检测左旋多巴诱导的信号分子和其他蛋白质在病变纹状体中的表达变化。结果显示慢性 L-DOPA 治疗可逐渐诱导野生型半侧帕金森小鼠出现旋转行为和运动障碍。证明多巴胺 D1 受体对于 L-DOPA 诱导的小鼠运动障碍的发生以及去神经纹状体的潜在分子变化至关重要。Kimberley M.Reid 等^[25]对婴儿帕金森综合征-肌张力障碍中 DRD1 的功能丧失变异进行了研究, 通过全基因组测序显示 DRD1 在纹状体中表达最高, 发现 DRD1 是 1 种新的疾病相关基因。

2.3 情绪调控

DRD1 与情绪调控密不可分。自闭症谱系障碍(autism spectrum disorder, ASD)是一种神经系统发育障碍, 与多巴胺能通路息息相关^[26], 和 ASD 相关的遗传改变会调节多巴胺转运蛋白的功能。有研究发现在果蝇模型中 2 种不同的 ASD 相关遗传改变会产生相同的神经和行为改变^[27]。有研究证明单胺能神经传递系统的改变被怀疑与神经精神疾病(包括抑郁症)的发病机制有关。Eyleen Corrales 等^[28]通过儿童抑郁量表(children's depression inventory, CDI)评估抑郁症状的严重程度, 研究了基因型和单倍型关联以及上位效应, 在 rs1039089 与位于 DRD1 与 DRD2 基因上游的 rs877138 之间检测到显著的交互作用, 这种新描述的多巴胺受体假定调节区域之间的遗传相互作用可能通过 D1-D2 异构体的不平衡和认知过程的调节来影响抑郁症状的表现水平, 证明 DRD1 是青少年抑郁症产生的危险因素之一。

2.4 疼痛

DRD1 还有可能参与到疼痛感受及相关情感反馈之中^[29]; 齿状回作为海马形成的重要门户, 在疼痛的调节中起着重要作用, 在海马区使用 D1 受体拮抗剂之后, 可以使小鼠的疼痛反应更加剧烈进而产生相应的情绪反馈。

2.5 药物成瘾

多巴胺受体 D1 与药物成瘾等高危行为有很大联系。延迟贴现(delay discounting, DD)是指奖励的现值因延迟收到而减少^[30], 通过测量奖励敏感性的延迟折扣任务来衡量个体冲动的大小。近年来一些研究人员还在检查吸毒成瘾、赌博、减肥和其他以自我控制受损为特征的疾病时, 将延

迟贴现的测量、奖励主观估值随时间的变化整合到他们对成瘾的研究中^[31-32]。调查发现^[33], DR-D1 rs686 可调节不同药理状态下阿片类药物(如海洛因)的DD评分, 并与药物使用冲动密不可分。另外个体基因组中与尼古丁代谢、感受以及成瘾性的相关基因遗传变异对尼古丁成瘾和戒烟有显著影响, 在 2 项关于戒烟治疗的随机临床试验中对 13 个编码尼古丁乙酰胆碱受体和参与多巴胺奖励系统的蛋白质的区域进行了核磁共振分层分析。分析发现 DRD1 的 3 个单核苷酸多态性具有显著的交互作用^[34], 且与尼古丁依赖密切相关。

2.6 炎症与免疫

有文章报道指出, DA 和 DRD1 信号可以通过环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)负调控NLRP3 炎症小体, 从而阻止 NLRP3 炎症小体依赖的炎症, 例如神经毒素等诱导的神经炎症^[35]。说明 DRD1 参与了抑制神经炎症的过程。

DA 及 D1R 激动剂能抑制人外周血 CD4⁺、CD25⁺T 细胞和单核细胞合成儿茶酚胺, 同时能够降低酪氨酸羟化酶 mRNA 的表达从而进一步抑制儿茶酚胺的产生。有研究表明^[36-37], 儿茶酚胺可以引起普遍的免疫抑制, 并借此直接影响细胞免疫和体液免疫尤其对细胞免疫抑制效果显著^[38-39]。

DRD1 对免疫细胞的生理功能具有调节作用, 并借此对炎症抑制产生作用。树突状细胞是免疫系统中 1 种极为重要的抗原呈递细胞, 可以产生诸多调节分子, 并向处于静息状态的 T 细胞释放 DA, 以此决定辅助性 T 细胞向 Th1、Th2 或 Th17 亚群的分化方向。此外, 星形胶质细胞中也表达 DRD1, 并通过 DRD1 提高胞内 cAMP 水平^[40]。在激活星形胶质细胞 DRD1 时, 其所分泌的成纤维生长因子-2(fibroblast growth factor-2, FGF-2)增加^[41], 通过非经典的 DA 受体通路, 即磷脂酰肌醇关联的通路, 来介导 DA 对神经元的保护作用^[42]。因此, DRD1 不仅直接通过 cAMP 负调控 NLRP3 炎症小体从而抑制神经炎症, 亦可通过调控神经细胞生理活动来抑制神经炎症。

3 DRD1 相关信号通路

DRD1 作为多巴胺受体家族中的一员, 在中枢神经系统功能的调控中扮演着重要角色, 作为 1 种 G 蛋白偶联受体, 它能激活多种信号通路来

调节细胞功能, 在认知、运动控制和情绪调节等重要生理过程中发挥着关键作用。

3.1 蛋白激酶 A(PKA)信号通路

DA 与 D1 类多巴胺受体结合后, 激活与之偶联的 AC, 促进 cAMP 生成, 从而激活 cAMP 依赖的 PKA^[43], 来调控细胞内的许多信号通路并参与蛋白质的磷酸化过程。

在黑质纹状体通路中, D1 类受体正性调控 cAMP 的水平。DRD1 通过与激活型 G 蛋白 Gs 偶联后, 提高胞内 cAMP 水平, 激活 PKA, PKA 磷酸化胞质和细胞核因子, 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, 使得突触后细胞表现出兴奋性效应, 增加黑质纹状体中 DA 的释放, 激活 DA 能神经元, 进而改善帕金森综合征的运动失调症状^[44]。

cAMP 响应元件结合蛋白(cAMP response element binding protein, CREB)是 1 种真核细胞生物核内蛋白质, 具有调节基因转录、增强突触可塑性和改善记忆障碍的功能^[45]。在纹状体神经元中 DRD1 能激活 cAMP/蛋白激酶 B(protein kinase B, PKB)/CREB 通路^[46], 上调 cAMP 水平而发挥其功能活性^[47-48]。cAMP 生成后可激活 PKA, 进而磷酸化 CREB, 从而调控基因的转录和表达。研究表明, 抑郁症与海马 cAMP-CREB 通路异常活化密切相关, 抗抑郁剂可特异性上调海马此通路的功能。CREB 被认为是抗抑郁剂的靶基因之一^[49-51]。

DRD1 通过 cAMP 负调控 NLRP3 炎症小体, cAMP 与 NLRP3 结合, 并通过 MARCH7 酶的作用, 促进其泛素化和降解。DA 和 DRD1 信号转导可以预防 NLRP3 炎症小体依赖性炎症, 包括神经毒素诱导的神经炎症、脂多糖诱导的全身炎症和尿酸单钠晶体(MSU)诱导的腹膜炎等^[52]。

3.2 蛋白激酶 C(PKC)信号通路

PKC 是磷酸酰肌醇等途径信号转导的主要介质, 介导多种信号通路^[53], 早在 1989 年, Felder 等^[54]就报道称, D1 受体激动剂 SKF 82526 在肾小管膜中独立于 cAMP 刺激磷脂酶 C(phospholipase C, PLC)活性, PLC 的激活导致三磷酸肌醇(inositol triphosphate, IP3)和二酰甘油(diacylglycerol, DAG)的产生, 最终导致 PKC 被 DAG 激活, 并增加胞内钙的动员以响应 IP3^[55]; 在既往的研究中, 研究者通过使用水杨酸(salicylic acid, SA)来抑制 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA), 实验后发现, 该过程中 D1 受体及

其下游分子蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC) 受到影响^[56], 进一步证实了 DRD1 对 PKC 的调控作用。DRD1 功能缺失可引起原发性高血压的发生, 其原因便是 DRD1 对 PKC 调节功能丧失^[57-58]; 综上所述, DRD1 的激活可以激活 PKC, 从而影响细胞内信号传递、细胞增殖、细胞凋亡等生物学过程。

3.3 钙离子内流

DRD1 的激活还可以直接或间接地调节细胞内钙离子的浓度, 通过控制钙离子通道的开放和关闭, 调节细胞内的信号传导和细胞功能。甲基苯丙胺 (methamphetamine, METH) 作为一种苯丙胺类兴奋剂, 主要通过作用于 DA 转运蛋白和囊泡单胺转运蛋白-2 (vesicular monoamine transporter-2, VMAT-2) 来诱导细胞外和细胞质 DA 释放^[59]; 大麻二酚 (cannabidiol, CBD) 是大麻植物中的主要非精神活性大麻素, 在治疗神经精神疾病方面应用广泛, 包括癫痫、PD、AD、抑郁症、焦虑症、精神病和药物依赖^[60-61]。而 METH 和 CBD 都是通过与 DA 竞争性结合 DRD1, 导致细胞内钙离子超载来发挥作用。

4 小结

综上所述, DRD1 是人体内的重要受体, 在神经系统中作用广泛。DRD1 接受多巴胺及 DRD1 激动剂的刺激, 发挥出与认知、记忆、运动、情绪、成瘾等相关的调控作用。目前被广泛研究的信号通路主要有 3 条, 分别通过 PKA、PKC、钙离子浓度变化来发挥作用。

随着研究深入, 人们发现 DRD1 可能通过影响一些炎症因子的生成来抑制炎症反应, 这在神经炎症发生发展和免疫调节中有着重要意义。

DRD1 在学习记忆、认知、运动等神经系统功能中的作用为相关疾病的预防、诊断、治疗及预后方面具有重要价值, 同时也为相关神经系统疾病的研究指明了方向。目前, 有关 DRD1 的信号通路尚未完善, 与炎症和免疫有关的证据不够充分, 与部分疾病的关系不够明确, 还需要进一步研究, 以期为临床神经系统疾病诊治和功能调节提供新的依据和技术。

[参考文献]

- [1] Sioka C, Fotopoulos A, Kyritsis A P. Recent advances in PET imaging forevaluation of Parkinson's disease[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2010, 37(8): 1594-1603.
- [2] Wei X, Ma T, Cheng Y, et al. Dopamine D1 or D2 receptor-expressing neurons in the central nervous system[J]. *Addict Biol*, 2018, 23(2): 569-584.
- [3] Zang X, Cheng Z Y, Sun Y, et al. The ameliorative effects and underlying mechanisms of dopamine D1-like receptor agonist SKF38393 on A β 1-42-induced cognitive impairment[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2018, 2(81): 250-261.
- [4] Kim M, Custodio R J, Lee H J, et al. Per2 Expression regulates the spatial working memory of mice through DRD1-PKA-CREB signaling[J]. *Mol Neurobiol*, 2022, 59(7): 4292-4303.
- [5] C Missale, S R Nash, S W Robinson, et al. Dopamine receptors: From structure to function[J]. *Physiol Rev*, 1998, 78(1): 189-225.
- [6] Trzaskowski B, Latek D, Yuan S, et al. Action of molecular switches in GPCRs—theoretical and experimental studies[J]. *Curr Med Chem*, 2012, 19(8): 1090-1109.
- [7] 曹国祥. 多巴胺受体显像剂的研究概况 [J]. 国外医学 (放射医学核医学分册), 1999, 23(2): 65-67
- [8] Wen X S, Chen X M, Rong F, et al. The regulation of SKF38393 on the dopamine and D1 receptor expression in hippocampus during chronic REM sleep restriction[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2013, 19(9): 730-733.
- [9] 乔晋萍, 乔洪文, 武仙英, 等. 多巴胺神经系统显像分子探针研究 [J]. 生命的化学, 2014, 34(2): 154-165.
- [10] Gouveri E, Katotomichelakis M, Gouveris H, et al. Olfactory dysfunction in type 2 diabetes mellitus: an additional manifestation of microvascular disease?[J] *Angiology*, 2014, 65(10): 869-876.
- [11] 李瑞, 范运龙, 刘海鹰, 等. 多巴胺 D1 受体在小鼠大脑皮层的空间分布研究 [J]. 神经解剖学杂志, 2019, 35(3): 229-235.
- [12] De Bundel D, Femenía T, DuPont C M, et al. Hippocampal and prefrontal dopamine D1/5 receptor involvement in the memory-enhancing effect of reboxetine[J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2013, 16(9): 2041-51.
- [13] Liu A, Ding S. Anti-inflammatory Effects of Dopamine in lipopolysaccharide (LPS)-stimulated RAW264.7 cells via inhibiting NLRP3 inflammasome activation[J]. *Ann Clin Lab Sci*, 2019, 49(3): 353-360.

- [14] Seamans J K, Yang C R. The principal features and mechanisms of dopamine modulation in the prefrontal cortex[J]. *Prog Neurobiol*, 2004, 74(1): 1–57.
- [15] 张国炳, 陈峻严, 孙文栋, 等. 多巴胺 D1 受体基因 (-48A/G) 多态性与额叶挫裂伤后认知障碍相关性 [J]. *中华实验外科杂志*, 2016, 33(4): 993–996.
- [16] J M Beaulieu, S Espinoza, R R Gainetdinov. Dopamine receptors – IUPHAR review 13[J]. *British Journal of Pharmacology*, 2015, 172(1): 1–23.
- [17] 王功伍, 蔡景霞. 海马-前额叶神经回路与工作记忆 [J]. *动物学研究*, 2010, 31(1): 50–56.
- [18] Tsang J, Fullard J F, Giakoumaki S G, et al. The relationship between dopamine receptor D1 and cognitive performance[J]. *NPJ Schizophr*, 2015, 4(1): 14002.
- [19] El-Ghundi M, Fletcher P J, Drago J, et al. Spatial learning deficit in dopamine D(1) receptor knockout mice[J]. *Eur J Pharmacol*, 1999, 383(2): 95–106.
- [20] Tractenberg S G, Orso R, Creutzberg K C, et al. Vulnerable and resilient cognitive performance related to early life stress: The potential mediating role of dopaminergic receptors in the medial prefrontal cortex of adult mice[J]. *Int J Dev Neurosci*, 2020, 80(1): 13–27.
- [21] 胡一文, 王高华, 顾剑. 精神分裂症患者多巴胺 D1 受体基因 -48A/G 多态性与认知功能的关系 [J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2006, 32(6): 523–526.
- [22] 李凡, 舒斯云, 包新民. 多巴胺受体的结构和功能 [J]. *中国神经科学杂志*, 2003, 19(6): 405–410.
- [23] Smith, Y Raju, D V Pare, et al. The thalamostriatal system: A highly specific network of the basal ganglia circuitry[J]. *Trends Neurosci*, 2004, 27(9): 520–527.
- [24] Darmopil S, Mart ín A B, De Diego I R, et al. Genetic inactivation of dopamine D1 but not D2 receptors inhibits L-DOPA-induced dyskinesia and histone activation[J]. *Biol Psychiatry*, 2009, 66(6): 603–613.
- [25] Reid K M, Steel D, Nair S, et al. Loss-of-function variants in *DRD1* in infantile Parkinsonism-dystonia[J]. *Cells*, 2023, 12(7): 1046.
- [26] Toma C, Hervás A, Balmaña N, et al. Neurotransmitter systems and neurotrophic factors in autism: Association study of 37 genes suggests involvement of DDC[J]. *World J Biol Psychiatry*, 2013, 14(7): 516–527.
- [27] Cartier E, Hamilton P J, Belovich A N, et al. Rare autism-associated variants implicate syntaxin 1 (STX1 R26Q) phosphorylation and the dopamine transporter (hDAT R51W) in dopamine neurotransmission and behaviors[J]. *EBio Medicine*, 2015, 2(2): 135–146.
- [28] Corrales E, Navarro A, Cuenca P, et al. Candidate gene study reveals DRD1 and DRD2 as putative interacting risk factors for youth depression[J]. *Psychiatry Res*, 2016, 244(11): 71–77.
- [29] Altier N, Stewart J. The role of dopamine in the nucleus accumbens in analgesia[J]. *Life Science*, 1999, 65(22): 2269–2287.
- [30] Odum A L. Delay discounting: I'm a k, you're a k[J]. *J Exp Anal Behav*, 2011, 96(3): 427–439.
- [31] Bickel W K, Jarmolowicz D P, Mueller E T, et al. Excessive discounting of delayed reinforcers as a trans-disease process contributing to addiction and other disease-related vulnerabilities: Emerging evidence[J]. *Pharmacol Ther*, 2012, 134(3): 287–297.
- [32] Moses T E H, Burmeister M, Greenwald M K. Heroin delay discounting and impulsivity: Modulation by DRD1 genetic variation[J]. *Addict Biol*, 2020, 25(3): e12777.
- [33] Ashe M L, Newman M G, Wilson S J. Delay discounting and the use of mindful attention versus distraction in the treatment of drug addiction: A conceptual review[J]. *J Exp Anal Behav*, 2015, 103(1): 234–248.
- [34] Lee W, Ray R, Bergen A W, et al, Thomas P. DRD1 associations with smoking abstinence across slow and normal nicotine metabolizers[J]. *Pharmacogenet Genomics*, 2012, 22(7): 551–4.
- [35] Yan. Y, Jiang W, Liu L, et al. Dopamine controls systemic inflammation through inhibition of NLRP3 inflammasome[J]. *Cell*, 2015, 160(1–2): 62–73.
- [36] Cosentino M, Fietta A M, Ferrari M, et al. Human CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells selectively express tyrosine hydroxylase and contain endogenous catecholamine subserving an autocrine/paracrine inhibitory functional loop[J]. *Blood*, 2007, 109(2): 632–642.
- [37] Ferrari M, Cosentino M, Marino F, et al. Dopaminergic D1-like receptor-dependent inhibition of tyrosine hydroxylase mRNA expression and catecholamine production in human lymphocytes[J]. *Biochem Pharmacol*, 2004, 67(5): 865–873.
- [38] Tsunoda M. Role of catecholamine metabolism in blood pressure regulation using chemiluminescence reaction-

- detection[J]. *Yakugaku Zasshi*, 2008, 128(11): 1589–1594.
- [39] M ravec B. Role of catecholamine-induced activation of vagal afferent pathways in regulation of sympathoadrenal system activity: Negative feedback loop of stress response[J]. *Endocr Regul*, 2011, 45(1): 37–41.
- [40] Nakano K, Higashi T, Takagi R, et al, Matsushita S. Dopaminereleased by dendritic cells polarizes Th2 differentiation[J]. *Int Immunol*, 2009, 21(6): 645–654.
- [41] Zanassi P, Paolillo M, Montecucco A, et al. Pharmacological and molecular evidence for dopamine D(1) receptor expression bystriatal astrocytes in culture[J]. *J Neurosci Res*, 1999, 58(4): 544–552.
- [42] Zhang X, Zhou Z, Wang D, et al. Activation of phosphatidylinositol-linked D1-like receptor modulates FGF-2expression in astrocytes via IP3-dependent Ca²⁺ signaling[J]. *J Neurosci*, 2009, 29(24): 7766–7775.
- [43] Beaulieu J M, Gainetdinov R R. The physiology, signaling, and pharmacology of dopamine receptors[J]. *Pharmacological Reviews*, 2011, 63(1): 182–217.
- [44] Ng J, Barral S, Waddington S N, et al. Dopamine Transporter Deficiency Syndrome (DTDS): Expanding the clinical phenotype and precision medicine approaches[J]. *Cells*, 2023, 12(13):1737.
- [45] 张超洁, 商亚珍. CREB 与阿尔茨海默病 [J]. *承德医学院学报*, 2023, 40(3): 237–241.
- [46] Brami-Cherrier K, Valjent E, Garcia M, et al. Dopamine induces a PI3-kinase-independent activation of Akt in striatal neurons: A new route to cAMP response element-binding protein phosphorylation[J]. *J Neurosci*, 2002, 22(20): 8911–8921.
- [47] Monsma F J, Jr., Mahan L C, et al. Molecular cloning and expression of a D1 dopamine receptor linked to adenylyl cyclase activation[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1990, 87(17): 6723–6727.
- [48] Cosentino M, Kustrimovic N, Ferrari M, et al. cAMP levels in lymphocytes and CD4+ regulatory T-cell functions are affected by dopamine receptor gene polymorphisms[J]. *Immunology*, 2018, 153(3): 337–341.
- [49] D'Sa C, Duman R S. Antidepressants and neuroplasticity[J]. *Bipolar Disord*, 2002, 4(3): 183–194.
- [50] 李云峰, 杨明, 赵毅民, 等. 巴戟天寡糖对皮质酮损伤的 PC12 细胞的保护作用 [J]. *中国中药杂志*, 2000, 25(9): 39–42.
- [51] 李云峰, 罗质璞. 丁螺环酮对皮质酮所致 PC12 细胞损伤的保护作用 [J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2001, 15(5): 333–336.
- [52] Possemato E, La Barbera L, Nobili A, et al. The role of dopamine in NLRP3 inflammasome inhibition: Implications for neurodegenerative diseases[J]. *Ageing Res Rev*, 2023, 87(1): 101907.
- [53] Yang C, Kazanietz M G. Divergence and complexities in DAG signaling: Looking beyond PKC[J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2003, 24(11): 602–608.
- [54] Felder C C, Jose P A, Axelrod J. The dopamine-1 agonist, SKF 82526, stimulates phospholipase-C activity independent of adenylate cyclase[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 1989, 248(1): 171–175.
- [55] Berridge M J. Inositol trisphosphate and calcium signalling mechanisms[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2009, 1793(6): 933–940.
- [56] Qin D, Liu P, Chen H, et al. Salicylate-induced ototoxicity of spiral ganglion neurons: Ca²⁺/CaMKII-mediated interaction between NMDA receptor and GABAA receptor[J]. *Neurotox Res*, 2019, 35(4): 838–847.
- [57] Zeng C, Villar V A, Yu P, et al. Reactive oxygen species and dopamine receptor function in essential hypertension[J]. *Clin Exp Hypertens*, 2009, 31(2): 156–178.
- [58] Kansra V, Chen C J, Lokhandwala M F. Dopamine fails to stimulate protein kinase C activity in renal proximal tubules of spontaneously hypertensive rats[J]. *Clin Exp Hypertens*, 1995, 17(5): 837–845.
- [59] Kim B, Yun J, Park B. Methamphetamine-induced neuronal damage: Neurotoxicity and neuroinflammation[J]. *Biomol Ther*, 2020, 28(5): 381–388.
- [60] Premoli M, Aria F, Bonini S A, et al. Cannabidiol: Recent advances and new insights for neuropsychiatric disorders treatment[J]. *Life Sci*, 2019, 224(1): 120–127.
- [61] Vitale R M, Iannotti F A, Amodeo P. The (poly)pharmacology of cannabidiol in neurological and neuropsychiatric disorders: Molecular mechanisms and targets[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2021, 22(9): 4876.