

[综述]

药物依赖过程中多巴胺受体的作用及其研究进展*

谭北平 李勇辉 隋南**

(中国科学院心理研究所心理健康重点实验室, 北京, 100101)

大多数的成瘾药物与脑内多巴胺系统的活动性改变密切相关,而且中脑边缘多巴胺系统(mesolimbic dopamine system, MLDS)是公认的与成瘾有关的最重要的脑区。在急性给药情况下,成瘾药物一般都能够激活 MLDS,这是成瘾药物的奖赏、强化等共生效应的基础,也是形成条件信号的关联、诱导渴求或者觅药行为的神经基础^[1,2];在药物的反复作用下 MLDS 内相关核团或神经元突触发生持续的对抗性适应,特别是多巴胺(DA)受体体会发生一系列适应性变化,涉及受体的数量或活性、细胞内信号转导分子活性或信号转导途径,以及进一步的基因表达等的改变,这些适应性变化构成了药物依赖的神经生物学基础^[3,4]。目前发现在脑内存在 D₁-D₅ 共 5 种 DA 受体(DA receptor, DAr)亚型,相关研究中发现 DAr 的不同亚型介导不同,甚至相反的细胞内信号转导过程,它们在脑区分布有重大差异,还存在突触后受体和突触前受体的区分。研究者发现 DAr 亚型在药物依赖中的作用有所不同,D₁受体、D₂受体和 D₃受体的不同的选择性拮抗剂可能有抑制药物强化和奖赏的作用,可以减弱动物的条件性位置偏爱、降低行为敏感化、抑制觅药行为或者药物渴求等。一些新的研究把注意力集中在 DAr 亚型的部分选择性激动剂上,有些部分激动剂有良好的抑制觅药行为的作用,并且没有普通 DAr 激动剂常有的强化作用或点燃效应。对不同的 DAr 亚型的激动或者拮抗药物的研究,可以揭示药物依赖形成的内在机制,并为发展治疗药物依赖的有效药物提供依据。

1 DA 神经系统在药物依赖中的核心作用

DA 能神经元主要分布在纹状体、中脑腹侧被盖区(VTA)及黑质(SN)等脑区,形成脑内两个 DA 能环路。一个为从黑质到纹状体尾壳核的投射;

另一个为中脑边缘多巴胺系统(MLDS),胞体位于 VTA,属于 A₁₀ 群胞体,神经纤维上行路经内侧前脑束,投射至伏隔核(NAc)、终纹床核、隔核、嗅结节、杏仁核和大脑皮层(PFC),到边缘系统的投射是情绪和感情的表达中枢;到前额叶皮层的投射参与认知、意识活动,值得注意的是这两者均与药物成瘾和精神分裂有关^[1]。而且在人类大脑皮层 VTA 的投射区域比大鼠的要广,扩展到顶叶、颞叶等脑区,可能是人类更加复杂的药物依赖行为的神经基础^[5]。

在急性给药的情况下,绝大多数成瘾药物通过激活 MLDS 中 NAc 和 PFC 的 DA 神经通路,实现药物的奖赏和强化作用。可卡因(cocaine)和多巴胺转运体(DAT)结合阻滞 DA 的重吸收,主要是使 NAc^[6]突触间 DA 浓度升高;苯丙胺(amphetamine)首先增加单胺类的释放,同时促进 NAc 的 DA 释放^[7],所以和可卡因有非常相似的强化作用和精神运动刺激效果。尽管阿片药物可能有独立于 DA 系统的强化作用途径,但是作用于 γ -氨基丁酸(GABA)中间神经元的 μ 受体,抑制该神经元的活动,从而解除 GABA 对 VTA 的 DA 神经元的抑制,使其投射靶区的 DA 释放量增加^[8],仍是阿片成瘾的主要机制之一,有证据表明 NAc、PFC 是产生吗啡强化效果的最终部位^[4]。尼古丁的首要作用部位是烟碱型乙酰胆碱受体,但同时增加上行中脑多巴胺系统末梢的 DA 释放^[6],能够产生与可卡因和苯丙胺同样的行为特征。此外,酒精(alcohol)、咖啡因(caffeine)、苯二氮草(benzodiazepine)、巴比妥(barbitone)等都能不同程度地增加 NAc DA 的释放^[4]。损伤 NAc 可以显著降低可卡因、苯丙胺、吗啡和尼古丁等^[1,3,6]的自身给药(SA)也有力地支持了 MLDS 是药物成瘾产生的关键脑区的理论。

2 DA 受体亚型及其功能差异

根据细胞内信号转导过程的差异,DA 受体可以分为 D₁ 和 D₂ 受体两类亚型,D₁受体通过 G_s 蛋白与腺苷酸环化酶(adenylate cyclase, AC)正偶联,使 AC 活力增强,细胞内 cAMP 水平增加,进而磷酸化

* 中科院知识创新工程(KSCXZ-2-03, KSCX2-SW-204-02),国家自然科学基金(30170324, 30230130)

** 通讯作者;Tel: (010)-64850858; Fax: (010)-64857369; E-mail: suin@psych.ac.cn

转录因子,如 cAMP 反应元件结合蛋白(CREB)和激活即刻早期基因的表达;D_{2r} 通过 G_i 蛋白与 AC 负偶联,抑制 AC 活力,减少 cAMP 水平,打开 K⁺ 通道,同时关闭 Ca²⁺ 通道。随着分子克隆技术的发展,发现了共有 D₁、D₂、D₃、D₄、D₅ 受体 5 个受体亚型^[9],D₁ 和 D₅ 受体的分子同源性超过 80%,都与 G_s 偶联,统称为 D₁ 样受体,而 D₂、D₃ 和 D₄ 受体同源性约为 45%,常与 G_i 偶联,统称为 D₂ 样受体。新近研究的一个热点是 D₃ 受体,与 D₂ 受体的基因前体是共同的,但是在信号转导过程中,D₃ 受体对 AC 酶活力不抑制、不兴奋,与 G 蛋白偶联不敏感,可能通过 K⁺ 和 Ca²⁺ 通道起作用^[5]。

DA 不同受体的分布非常广泛,而且受体亚型的分布也存在差异。在纹状体、尾壳核、嗅球、NAc 和前额叶皮层等处有丰富 D₁ 受体、D₂ 受体分布,对猴子研究表明,在大脑皮层 D₁ 受体是 D₂ 受体的 10-20 倍,而且 D₂ 受体局限于第 V 层,D₁ 受体广泛分布于 I、II、III_a、V、VI 层。在有 D₂ 受体分布的海马尚未发现有 D₁ 受体,在没有 D₂ 受体的杏仁核却有较多的 D₁ 受体分布。D₃ 受体的分布与 D₂ 受体相比只有少量存在,主要分布在嗅结节、NAc、海马、黑质、VTA,少量分布在纹状体和大脑皮质,D₂ 受体较多的尾状核和壳核几乎不存在 D₃ 受体。但在 DAr 亚型中,D₃ 受体与 DA 结合力最高,DAr 激动剂与 D₃ 受体的结合力一般都高于与 D_{2r} 的结合力。D₄ 受体在脑内的分布量可能与 D₃ 受体相近,较多分布在大脑皮质额叶、中脑、杏仁核及延髓,在纹状体和嗅结节呈低密度分布。D₅ 受体的 mRNA 量比 D₁ 受体低,存在的部位也较局限,如:海马、乳头体外侧核、视床束旁核,而在纹状体、NAc 和嗅结节较少,但是 D₅ 受体对 DA 的亲合力比 D₁ 受体高 10 倍。

DAr 分布在神经元的突触后、突触前甚至其他部位,可以分为自身受体和突触后受体。位于非 DA 神经元上的突触后 DA 受体,接受 DA 释放神经元的信号,主要有 D₁ 受体和 D₂ 受体两类亚型。位于 DA 神经元上的 DA 自身受体又可以分为位于末梢上的自身 DA 受体亦称为突触前受体,反馈调控末梢对 DA 的生物合成和释放,和位于神经元胞体和树突上的自身受体调控 DA 神经元的放电活动,自身受体均属于 D₂ 受体亚型或 D₃ 受体亚型。DA 或激动剂去水吗啡(apomorphine, APO)对自身受体作用更加敏感,比对突触后受体作用强 6-10 倍,所以低剂量

激动剂优先作用于自身 DA 受体,增大剂量也同时影响到突触后 DA 受体。

D₁ 受体、D₂ 受体和 D₃ 受体在药物成瘾的强化作用中都有重要作用,实验中发现这 3 者的特异性激动剂或拮抗剂对药物依赖的作用不尽相同,这可能与 3 者在脑内的分布差异和在神经通路中的信号传导、反馈调节等功能差异有关。

3 DA 受体在成瘾行为上的复杂关系

关于选择性 DAr 拮抗剂条件性位置测试的系统研究^[10]发现: D₁ 受体拮抗剂 SCH23390、高剂量 D₁-D₂受体拮抗剂氟哌啶醇(haloperidol)、D₄受体拮抗剂氯氮平(clozapine)和低剂量 D₂受体-5HT_{2r}的拮抗剂利培酮(risperidone)能够诱发大鼠产生条件性位置厌恶(conditioned place aversion, CPA)。其他一些作用于 D₂受体或者 D₃受体的拮抗剂,如雷氯必利(raclopride)和 U-99194A 不能诱发 CPP 和 CPA。除 U-99194A 外, D₁-D₄受体拮抗剂(所有剂量的 SCH23390 和利培酮;高剂量的氟哌啶醇;中等剂量的雷氯必利和低剂量的氯氮平)能够阻断吗啡导致的 CPP 的获得。所以阻断 D₁受体或 D₄受体能够产生厌恶动机;而 D₂受体似乎没有动机作用,阻断 D₂受体不能产生 CPP 或 CPA,不影响吗啡导致的 CPP 的获得。高剂量氟哌啶醇之所以阻断吗啡导致 CPP 的获得,一个合理的解释是因为高剂量氟哌啶醇同时作用于 D₂受体和 D₁受体,而低剂量主要作用于 D₂受体。所以 D₁受体在动机系统中起重要作用而 D₂受体的作用不强;其他一些自然奖赏介导的动机研究中发现 D₁受体拮抗剂更多地参与动机调控^[11]的结果也支持了这个结论。还有许多 D₁受体参与强化作用的试验证据,大剂量的 D₁受体激动剂(如 SKF81297 等)在猕猴身上产生强化效应。高亲脂性的 D₁激动剂 SKF82958 和 SKF77434 均能产生强烈的自身给药行为,且这种作用并不依赖于 D_{2r}起作用,D₁受体拮抗剂 SCH23390 则能减弱动物的强化效应^[12],直接注射到 NAc 壳、中央杏仁核和终纹床核时能够阻碍可卡因导致的 SA。但是有些研究中^[13]使用专一性更强的 D₂受体拮抗剂,如:三氟噻吨(α -flupenthixol)、舒必利(sulpiride)或者螺哌隆(spiperone)都不能影响吗啡导致的 CPP,这些结果表明 D_{2r}在吗啡和其他一些药物的奖赏中的强化作用可能比 D_{1r}弱。

但是也有许多使用 SA 模型的研究表明, D₂ 样 DAr(D₂、D₃、D₄ 亚型)也可能与药物的强化效应有密切关系。D₂ 样受体激动如吡贝地尔(piribedil)可产生精神兴奋剂样的效应,增强自身活动量、刻板行为及其它强化反应^[12], D₂ 受体拮抗剂(如氟哌啶醇^[11]、nemonapride^[14])则明显阻滞动物 SA 的强化效应,在可卡因的 SA 试验中用百日咳病毒阻断与 D₂ 受体关联的 G_i 蛋白后表现为同样效果。

有关基因方面的研究也证实了 D₂ 受体在药物依赖形成中的重要作用。从 1990 年以来,许多研究认为 D₂ 受体基因的表达与嗜酒有关^[15],而且 D₂ 受体缺失的个体更加可能成为海洛因、可卡因、大麻等的滥用者^[16],可卡因滥用者的脑中, D₂ 受体明显减少^[17]。无论是基因导致的还是药物导致的 D₂ 受体减少或敏感性下降都会导致 DA 系统低效率和 DA 水平的增加,增加药物的滥用的易获得和保持^[15]。采用 D₂ 受体基因“剔除”小鼠的研究,证实 D₂ 受体基因缺失小鼠在 CPP 中吗啡奖赏效果完全被抑制,然而,吗啡躯体戒断反应并没有改变^[18]。

也有许多证据表明, D₁ 和 D₂ 受体在药物依赖中有相似的作用; D₁ 和 D₂ 受体都参与药物的运动效应和行为敏感化, D₁ 和 D₂ 受体的拮抗剂都能阻断吗啡导致的活动增强^[19], D₁ 受体拮抗剂 SCH23390 和 D₂ 受体拮抗剂 nemonapride 都能够增加苯丙胺自身给药量和降低苯丙胺导致的行为敏感化^[14]。所以, D₁ 和 D₂ 受体可能在药物的强化、奖赏、活动增强、行为敏感化等方面都有重要的作用。但是,它们可能通过各自不同的受体后传导途径,参与到强化效应等的调节过程; D₁ 受体可能参与与感觉成分有关的强化反应,而 D₂ 受体可能更多地与成瘾过程中的觅药行为有关^[12,20]。

有研究表明 D₃ 受体拮抗剂 U-99194A 不产生 CPA,不削弱吗啡导致的 CPP 的获得^[10],甚至和另一个的 D₃ 受体拮抗剂 DS121^[21]一样都能够产生 CPP;但是 D₃ 受体的另一个拮抗剂 7-OHDPAT 能够削弱吗啡导致的 CPP,因此 D₃ 受体也可能参与药物奖赏作用,但是效应更加复杂。D₃ 受体对运动效应的作用也与 D₁ 受体、D₂ 受体不同, 20 mg·kg⁻¹ 的 U-99194A 对运动效应有增强作用^[22]。兴奋 D₃ 受体可以降低可卡因的自身给药。与 D₁、D₂ 受体一样, D₃ 受体也参与了可卡因的强化作用, D₃ 受体特异性的分布在与药物强化作用密切相关的边缘系统,特别

是在 NAc 有很高的表达。于是 D₃ 受体也是成瘾药物强化作用研究的关键目标之一。

大部分的研究报告认为 D₄ 受体拮抗剂氯氮平不能产生条件性位置效应。一些新近发展的 D₄ 受体拮抗剂,如 L-745870 不能够削弱苯丙胺导致的敏感化和 APO 导致的刻板活动,但是和其他一些 D₄ 拮抗剂 CP-293019、U-101387 一样可以反转苯丙胺导致的前脉冲抑制(prepulse inhibition)的阻断^[23]。用强的选择性 D₄ 受体拮抗剂 PNU-101387G 预处理可以阻断苯丙胺的敏感化作用,所以 D₄ 可能在苯丙胺导致的行为敏感化中起重要作用。较低剂量的氯氮平削弱吗啡导致的 CPP,但对苯丙胺或者可卡因^[24]导致的 CPP 没有影响。

D₁-D₄ 受体都参与药物依赖,但是参与的过程有所不同,重要性也有差异; D₁、D₂ 受体都可能参与药物依赖的强化、奖赏、动机调控、运动效应和行为敏感化,但 D₁ 受体可能更多地参与奖赏介导的动机调控,而 D₂ 受体可能更多地参与药物的强化和药物依赖的获得。D₃ 和 D₄ 受体也都参与成瘾过程。这些研究结果表明药物依赖不只有某个特定受体亚型参与,而是多受体亚型共同参与的结果,但是不同的 DAr 亚型因为其分布、细胞内信号转导过程等不尽相同而在药物依赖中的作用有所差异。

4 部分激动剂的缓冲效应

长期以来,寻找一种能够对抗药物渴求的药物所面临的主要困难是药物成瘾机制的复杂性,即这样一个两难问题:DA 无论是过多或者是太少都会引起可卡因等的药物渴求或者觅药行为,无论是 DA 受体的完全激动剂或者拮抗剂都不能很好地治疗成瘾^[25]。直接的或者间接的 DA 受体激动剂可以缓和中断用药后的昏睡和快感缺乏,但是有些 DA 受体激动剂可以通过点燃效应或者诱导出药物渴求而导致复吸。同时一些有奖赏作用的 DA 受体激动剂,通常也具有成瘾性^[26]。另一方面,某些 DA 受体拮抗剂可以抑制对可卡因线索的反应和阻断可卡因的奖赏特性,但是完全阻断 DA 受体会导致情绪迟钝、烦躁不安和一些不良运动效应(如帕金森氏综合征或者运动障碍)。一些研究把注意力集中在特定受体上,如 D₁ 受体的激动剂或拮抗剂,有些药物没有点燃效应和不良的运动效应。另一些研究集中在寻找选择性的 DA 受体的部分激动剂^[27,28]。

Pilla^[29]等人使用次级强化程序(second-order

schedule)强化大鼠可卡因自身给药,训练时每次给予可卡因伴随着光刺激,这样光刺激就成为压杆反应的条件信号。无论是注射少量可卡因还是光刺激都会诱发大鼠的压杆反应,但是这两种是不同的,前者一般被认为是药物注射启动的觅药行为,后者被认为是条件信号诱发的觅药行为,后者在药物复吸的发生中有关键性作用。在给予信号前注射选择性部分 D_3 受体激动剂 ($K_i = 0.92\text{nM}$),也是弱的 D_2 受体拮抗剂 ($K_i = 61\text{nM}$)的 BP897,发现 BP897 可以显著降低环境线索诱导的觅药行为,但对可卡因注射启动引起的觅药行为无影响, D_3 受体拮抗剂 PNU99194A 对觅药行为没有影响,而且可以反转 BP897 对觅药行为的阻断作用。但 BP897 本身没有强化作用,不会引起自身给药。

对于 BP897 抑制觅药行为和本身缺乏强化作用的一个较为研究者们接受的解释是缓冲液理论, BP897 对 D_3 受体结合的选择性和较小的亲和力常数,使 BP897 在脑中起到缓冲液的作用^[25],有维持 DA 正常水平的作用。当脑内 DA 缺乏时,部分激动剂发挥激动剂的作用,补充脑内 DA 不足;当 DA 盈余时,部分激动剂发挥拮抗剂的作用,阻止过多 DA 导致的过度兴奋,降低有效 DA 含量。在这里 BP897 能够调节 DA 浓度在合适的范围,调节在线索出现时 NAc 等脑区 DA 条件性释放后 DA 浓度,从而抑制觅药行为的出现。

还有一些其他的选择性部分激动剂对抑制成瘾行为有显著性作用。 D_2 受体部分激动剂 SDZ208 -

911,可以降低可卡因的急性强化作用^[30,31];在使用不同的程序进行可卡因的 SA 时, D_2 受体部分激动剂 terguride 和 SDZ 208 - 911 的影响不同,能够增加固定比率给药的反应率,但是降低累进比率给药的中止点(break point)^[30]。在猴子的可卡因自身给药试验中, D_1 部分激动剂 SKF83959, SKF77434 和 SKF38393 都能够降低二阶强化程序下的 SA 反应^[32,33]。

这些关于 D_1 、 D_2 和 D_3 受体部分激动剂的研究结果,为寻找新的有效治疗心理依赖和药物滥用的药物提供了新的方向。BP897 和 D_1 受体的部分激动剂 SKF38393、SKF 77434, D_2 受体的部分激动剂 terguride, preclamol, SDZ208 - 911, SDZ208 - 912 等都是具有治疗潜力的药物。

5 结论

中脑边缘多巴胺系统是药物依赖性产生的神经解剖基础,由 VTA A_{10} 区的 DA 神经元到 NAc, PFC 等的投射组成,不同的成瘾药物直接或者间接作用于该系统,在 NAc 通过 DAr 发生奖赏、强化、学习连接、动机等不同的作用^[34]。研究 DA 在药物依赖中的作用和 DAr 的功能成为从根本上解决药物依赖的一个关键性的问题。药物成瘾形成的一个可能原因是药物作用突破了神经元自身的反馈调节的范围导致的不可逆改变,而关于 DAr 选择性部分激动剂的研究为解决这一问题提供了一个新的思路。

6 参考文献

- Berridge KC, Robinson TE. What is the role of dopamine in reward: hedonic impact, reward learning, or incentive salience[J]. Brain Res Rev, 1998, 28: 309-369
- Kelley AE, Berridge KC. The neuroscience of natural rewards: relevance to addictive drugs[J]. J Neurosci, 2002, 22(9): 3306-3311
- Koob GF, Le Moal M. Drug addiction, dysregulation of reward, and allostasis[J]. Neuropsychopharmacology, 2001, 24(2): 97-129
- Melichar JK, Daghlian MR, Nutt DJ. Addiction and withdrawal - current views[J]. Curr Opin Pharmacol, 2001, 1(1): 84-90
- Tschantke TM. Pharmacology and behavioral pharmacology of the mesocortical dopamine system[J]. Prog Neurobiol, 2001, 63(3): 241-320
- Di Chiara G. The role of dopamine in drug - abuse viewed from the perspective of its role in motivation[J]. Drug Alcohol Depend, 1995, 38(2): 95-137
- Di Chiara G, Imperato A. Drugs abused by humans preferentially increase synaptic dopamine concentrations in the mesolimbic system of freely moving rats[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1988, 85(14): 5274-5278
- Johnson SW, North RA. Opioids excite dopamine neurons by hyperpolarization of local interneurons[J]. J Neurosci, 1992, 12(2): 483-488
- Oak JN, Oldenhof J, Van - Tol HH. The dopamine D(4) receptor: one decade of research[J]. Eur J Pharmacol, 2000, 405(1-3): 303-327
- Manzanedo C, Aguilar MA, Rodriguez - Arias M, et al. Effects of dopamine antagonists with different receptor blockade profiles on morphine - induced place preference in male mice[J]. Behav Brain Res, 2001, 121(1-2): 189-197
- Beninger RJ, Miller R. Dopamine D_1 - like receptors and reward - related incentive learning[J]. Neurosci Biobehav Rev, 1998, 22(2):

335-345

- 12 Bardo MT. Neuropharmacological mechanisms of drug reward: beyond dopamine in the nucleus accumbens[J]. Crit Rev Neurobiol, 1988, 12: 37-67
- 13 Shippenberg TS, Hertz A. Motivational effects of opioids: influence of D₁ versus D₂ receptor antagonists[J]. Eur J Pharmacol, 1988, 151(2):233-242
- 14 Noble EP. Addiction and its reward process through polymorphisms of the D₂ dopamine receptor gene: a review[J]. Eur Psychiatry, 2000, 15(2):79-89
- 15 Blum K, Braverman ER, Holder JM, et al. Reward deficiency syndrome: a biogenetic model for the diagnosis and treatment of impulsive, addictive, and compulsive behaviors[J]. J Psychoactive Drugs, 2000, 32:1-112
- 16 Volkow ND, Fowler JS, Wang GJ. Imagine studies on the role of dopamine in cocaine reinforcement and addiction in humans[J]. J Psychopharmacol, 1999, 13(4):337-345
- 17 Maldonado R, Salard A, Valverde O, et al. Absence of opiate rewarding effects in mice lacking dopamine D₂ receptors[J]. Nature, 1997, 388:586-589
- 18 Rodryguez-Arias M, Broseta I, Aguilar MA, et al. Lack of specific effects of selective D₁ and D₂ dopamine antagonists vs. risperidone on morphine-induced hyperactivity[J]. Pharmacol Biochem Behav, 2000, 66(1):189-197
- 19 Kita K, Shiratani T, Takenouchi K, et al. Effects of D₁ and D₂ dopamine receptor antagonists on cocaine-induced self-stimulation and locomotor activity in rats[J]. Eur Neuropsychopharmacol, 1999, 9(1-2):1-7
- 20 Koob GF. Drugs of abuse: anatomy, pharmacology and function of reward pathways[J]. Trends Pharmacol Sci, 1992, 13: 177-184
- 21 Kling-Petersen T, Ljung E, Wollter L, et al. Effects of the dopamine D₃ preferring compounds on conditioned place preference and intracranial self-stimulation in rat[J]. J Neural Transm, 1995, 101(1-3):27-39
- 22 Manzanedo C, Aguilar MA, Minarro J. The effects of dopamine D₂ and D₃ antagonists on spontaneous motor activity and morphine-induced hyperactivity in male mice[J]. Psychopharmacology, 1999, 143(1):82-88
- 23 Mansbach RS, Brooks EW, Sanner MA, et al. Selective dopamine D₄ receptor antagonists reverse apomorphine-induced blockade of pre-pulse inhibition[J]. Psychopharmacology, 1998, 135(2):194-200
- 24 Kosten TA, Nestler EJ. Clozapine attenuates cocaine conditioned place preference[J]. Life Sci, 1994, 55(1):9-14
- 25 Chidress AR, O'Brein CP. Dopamine receptor partial agonists could address the duality of cocaine craving[J]. Trends Pharmacol Sci, 2000, 21(1):6-9
- 26 Wise RA. Neurobiology of addiction[J]. Curr Opin Neurobiol, 1996, 6(2):243-251
- 27 Spealman RD, Bergman J, Rosenzweig-Lipson S. Differential modulation of behavioral effects of cocaine by low- and high-efficacy D₁ agonists[J]. Psychopharmacology, 1997, 133: 283-292
- 28 Pulverenti L, Koob GF. Dopamine receptor agonists partial agonists and psychostimulant addiction[J]. Trends Pharmacol Sci, 1994, 15(10):374-379
- 29 Pilla M, Perachon S, Sautel F, et al. Selective inhibition cocaine-seeking behavior by partial dopamine D₃ receptor agonist[J]. Nature, 1999, 400:371-375
- 30 Pulverenti L, Balducci C, Piercy M, et al. Characterization of the effects of the partial dopamine agonist terguride on cocaine self-administration in the rat[J]. J Pharmacol Exp Ther, 1998, 286(3):1231-1238
- 31 Spealman RD. Discriminative stimulus effects of cocaine in squirrel monkeys: lack of antagonism by the dopamine D₂ partial agonists terguride, SDZ 208-911, and SDZ 208-912[J]. Pharmacol Biochem Behav, 1995, 51(4):661-665
- 32 Adachi K, Ikeda E, Hasegawa M, et al. SK & F 83959 and non-cyclase-coupled dopamine D₁-like receptors in jaw movements via dopamine D₁-like/D₂-like receptor synergism[J]. Eur J Pharmacol, 1999, 367:143-149
- 33 Katz JL, Witkin JM. Selective effects of the D₁ dopamine receptor agonists, SKF 38393, on behavior maintained by cocaine injection in squirrel monkeys[J]. Psychopharmacology, 1992, 109: 241-244
- 34 Spanagel R, Weiss F. The dopamine hypothesis of reward: past and current status[J]. Trends Neurosci, 1999, 22:521-527

收稿日期:2002-12-02

修回日期:2003-01-02