

# 多巴胺对大鼠前额叶皮层锥体神经元 NMDA 受体通道的影响

王福顺<sup>1,2</sup>, 郭瑞鲜<sup>1</sup>, 冯鉴强<sup>1</sup>, 李平阳<sup>1</sup>, 陈培熹<sup>1</sup>

(1.中山大学基础医学院生理教研室, 广东 广州 510080; 2.托马斯杰弗逊大学生理学教研室, 宾夕法尼亚 费城 PA19107, 美国)

**摘要:**【目的】探讨多巴胺(DA)对前额叶皮层锥体神经元谷氨酸/N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体的调节作用。【方法】使用细胞贴附式膜片钳技术进行单通道记录,观察不同浓度DA对急性分离的前额叶皮层锥体神经元NMDA受体通道电流的影响。【结果】结果表明:当DA浓度为0逐渐升高到60 μmol/L时,NMDA受体通道的电流幅度由(2.78±0.68) pA升高到(5.42±1.26) pA;短开放时间常数变化不明显,但长开放时间常数由(13.59±1.26) ms升高到(36.19±1.17) ms;长关闭时间常数由(19.73±1.46) ms降低到(2.67±0.75) ms;通道开放概率由0.25±0.09升高到0.56±0.25;当DA浓度继续由60 μmol/L升高到100 μmol/L时,NMDA受体通道的电流幅度回落到(3.56±0.79) pA,长开放时间常数回落到(14.40±1.37) ms;长关闭时间常数恢复为(17.74±1.79) ms,与对照组比较无显著性变化;通道开放概率由0.56±0.25降低到0.17±0.08。【结论】DA可以影响前额叶皮层锥体神经元NMDA受体通道的活动,而且具有浓度依赖性,低浓度有明显促进作用,高浓度则促进作用减弱,甚至有抑制作用。

**关键词:** 前额叶皮层, 多巴胺, NMDA受体通道, 膜片钳

中图分类号: R338.2

文献标识码: A

文章编号: 1672-3554(2005)05-0515-05

## Influence of Dopamine on NMDA Receptor Channel of Pyramidal Neurons in Prefrontal Cortex in Rat

WANG Fu-shun<sup>1,2</sup>, GUO Rui-xian<sup>1</sup>, FENG Jian-qiang<sup>1</sup>, LI Ping-yang<sup>1</sup>, CHEN Pei-xi<sup>1</sup>

(1.Department of Physiology, Zhongshan Medical College, SUN Yat-sen University, Guangzhou, 510080, China;  
2. Department of Physiology, Thomas Jefferson University, Philadelphia, PA19107, USA)

**Abstract:** 【Objective】 To investigate the modulatory effects of dopamine (DA) on N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor channels of the pyramidal neurons in prefrontal cortex in rat. 【Methods】 Cell-attached configuration of patch clamp was used to record single-channel currents of NMDA receptors. The effect of DA in different concentration on the electricity of NMDA receptor channel was observed. 【Results】 When the concentrations of DA increased gradually from 0 to 60 μmol/L, the amplitude of NMDA receptor channel currents was increased from (2.78±0.68) pA to (5.42±1.26) pA; the short open-time-constant did not change significantly, the long open-time-constant increased from (13.59±1.26) ms to (36.19±1.17) ms, and open probability of inward currents of NMDA receptor channels increased from 0.25±0.09 to 0.56±0.25; and the long closing-time-constant decreased from (9.73±1.46) ms to (2.67±0.75) ms. However, when the concentrations of DA increased from 60 μmol/L to 100 μmol/L, the amplitude of NMDA receptor channel currents was decreased to (3.56±0.79) pA, long open-time-constant decreased to (14.40±1.37) ms, long closing-time-constant restored to (17.74±1.79) ms, and the open probability of NMDA receptor-channel decreased to 0.17±0.08. 【Conclusion】 DA could affect the activities of NMDA receptor channels, but there was relationship of reverted U shape and the increases in concentrations of dopamine. At low concentrations, DA enhanced the activation of NMDA receptor channels, but inhibited the activation of NMDA receptor channels at high concentrations.

**Key words:** prefrontal cortex; dopamine; NMDA receptor channel; patch clamp

[J SUN Yat-sen Univ(Med Sci), 2005, 26(5):515-519]

收稿日期: 2005-02-12

基金项目: 广东省自然科学基金资助项目(001322)

作者简介: 王福顺(1968-), 男, 山东泰安人, 博士, 副教授; 冯鉴强, 教授, 导师, 通讯作者。E-mail: fengjq@163.com

人类大脑前额叶皮层具有非常复杂的功能,目前普遍认为它最重要的功能是工作记忆<sup>[1]</sup>,即暂时保持与目标有关的信息,并对之进行在线处理。有研究发现,抗抑郁药物在增加多巴胺(dopamine, DA)水平的同时可以改善工作记忆;而降低 DA 的功能或阻断 DA 受体的药物则严重损伤动物工作记忆的形成<sup>[2]</sup>。并且在工作记忆的操作过程中,DA 受体活动可以影响工作记忆<sup>[3]</sup>。前额叶皮层中 DA 能神经元的轴突和谷氨酸能神经元的轴突常与邻近的锥体神经元形成突触联系<sup>[4]</sup>;并且 N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体拮抗剂严重影响工作记忆的形成<sup>[5]</sup>,因此 DA 和谷氨酸/NMDA 受体可能协同调节前额叶锥体神经元的活动以促进工作记忆。但有关大脑前额叶皮层中 DA 和 NMDA 受体通道的相互作用还不清楚。在其它脑区,DA 和 NMDA 受体的相互作用异常被认为是许多疾病的病因,如帕金森病。它们的相互作用是最近研究的焦点并取得了很大进展,例如离体实验发现 DA 可以增强海马 NMDA 受体本身诱导的反应,却减弱苍白球神经元 NMDA 受体的活动。本实验旨在从神经细胞膜离子通道水平,探讨 DA 对离体的前额叶皮层锥体神经元的 NMDA 受体通道的调节作用,为进一步阐明前额叶皮层的工作记忆功能的机理提供新的实验资料。

## 1 材料与方 法

### 1.1 试 剂

Hepes, Trizma Base, Dopamine(DA), N-Methyl-D-Aspartic Acid(NMDA), Glycine, Cesium Chloride, Protease, TTX 均为美国 Sigma 公司生产,其余试剂均为国产市售分析纯。

Hepes 人工脑脊液 (mmol/L): NaCl 126, KCl 5, CaCl<sub>2</sub> 2, MgSO<sub>4</sub> 2, Hepes 10, Glucose 10; 细胞外液 (mmol/L): NaCl 140, CsCl 5, CaCl<sub>2</sub> 1.8, Hepes 10, Glucose 10, TTX 0.001; 电极内液 (mmol/L): NaCl 140, CsCl 5, CaCl<sub>2</sub> 1.8, Hepes 10, TTX 0.001, NMDA 0.02, Glycine 0.001。

### 1.2 分 组

依照电极内液内不同浓度 DA 分为 6 组进行实验观察,对照组不加 DA,其它 5 组分别加入 20、40、60、80 和 100  $\mu\text{mol/L}$  的 DA。

### 1.3 脑片的制备和神经元的急性分离

实验动物选用出生后 14~18 d 的 Sprague-Dawley 大鼠(中山大学实验动物中心提供),雌雄不限。断头取脑,置 0~4 的高蔗糖溶液中冰冻约

2 min,再用振动切片机切取前额叶皮层约 400  $\mu\text{m}$  厚的脑片。将切好的脑片置于通以体积分数 95%O<sub>2</sub>+体积分数 5%CO<sub>2</sub> 混合气的 Hepes 人工脑脊液中孵育 1~6 h (室温)。然后将脑片放入 32 的通以体积分数 95%O<sub>2</sub>+体积分数 5%CO<sub>2</sub> 混合气的 Hepes 人工脑脊液中,用细菌蛋白酶(protease, 1.1~1.4 mg/mL)消化 20~30 min。用尖端经火抛光处理的不同口径的吸管将之轻轻吹打,使组织分散,细胞游离。实验记录选用的锥体神经元根据细胞的大小、形态和突起等特征从背景细胞中分辨出来。

### 1.4 通道电流纪录

通道电流记录采用膜片钳细胞贴附式方法,详细步骤见参考文献[6]。

### 1.5 统计学处理

使用软件 SPSS 10.0 进行统计处理。数据均以均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示;多组间计量资料比较使用 one-way ANOVA 方法,两组间比较使用 t-检验,  $\alpha=0.01$ 。

## 2 结 果

以 36 个没有施加 DA 的锥体神经元 NMDA 受体通道电流作为对照,大部分表现为一级开放,只有 4 个通道表现为二级开放。然后在 5 种不同浓度 DA 的作用下,在 96 只大白鼠成功记录了 76 个锥体神经元 NMDA 受体通道活动的变化(图 1)。

### 2.1 DA 对前额叶皮层锥体神经元 NMDA 受体通道电流幅值的影响

没有施加 DA 的 NMDA 受体通道电流以低电导为优势<sup>[6]</sup>,施加 DA 后的 NMDA 受体通道电流均以高电导为优势(图 1)。DA 浓度在 20~60  $\mu\text{mol/L}$  之间变化时,通道的电流幅度平均值随着 DA 的浓度升高而增大,60  $\mu\text{mol/L}$  时达最大;但是当浓度升高到 80  $\mu\text{mol/L}$  时,电流幅度升高变小,在 100  $\mu\text{mol/L}$  时升高已不明显(图 2,图 3A)。

对各实验组进行 one-way ANOVA 分析,证明组间差异极显著 ( $F=43.974$ ,  $P<0.001$ )。t-检验发现,对 DA 浓度为 0  $\mu\text{mol/L}$  和 20  $\mu\text{mol/L}$  的组间进行比较差异极显著 ( $t=4.56$ ;  $P<0.001$ ,  $n=49$ ), 20  $\mu\text{mol/L}$  和 40  $\mu\text{mol/L}$  之间相比差异显著 ( $t=3.34$ ,  $P=0.002$ ,  $n=28$ ), 40  $\mu\text{mol/L}$  和 60  $\mu\text{mol/L}$  之间相比没有显著差异 ( $t=0.785$ ,  $P=0.439$ ,  $n=28$ ), 60  $\mu\text{mol/L}$  与 80  $\mu\text{mol/L}$  之间差异极显著 ( $t=3.46$ ,  $P=0.0017$ ,  $n=29$ ), 80  $\mu\text{mol/L}$  与 100  $\mu\text{mol/L}$  之间没有显著差异 ( $t=2.34$ ,  $P=0.024$ ,  $n=29$ )。表明 DA 浓度

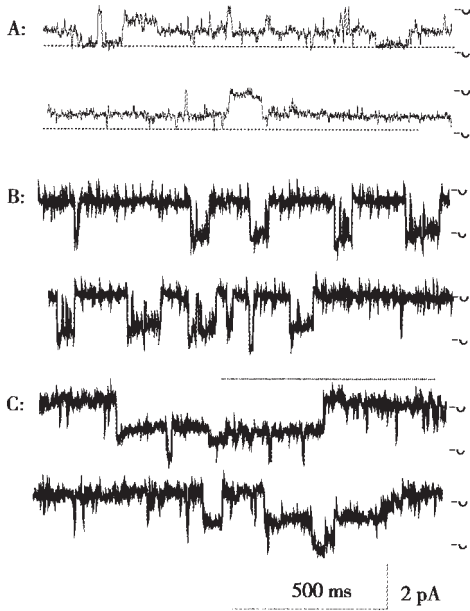


图 1 典型的 NMDA 受体通道电流

Fig.1 Typical NMDA receptor channel currents

$V_h = -40$  mV A: The current was recorded with a patch from control group. Three conductions can be seen from the currents, with the lowest prevail. B: The currents were recorded from the neuron modulated with 60  $\mu\text{mol/L}$  DA, with the highest conduction prevail. C: Multi-level openings are shown. The ratio of patches with multi-level openings / patches recorded were: control 4/36, 20  $\mu\text{mol/L}$  DA 2/15, 40  $\mu\text{mol/L}$  DA 4/15, 60  $\mu\text{mol/L}$  DA 5/15, 80  $\mu\text{mol/L}$  DA 4/16, 100  $\mu\text{mol/L}$  DA 4/15

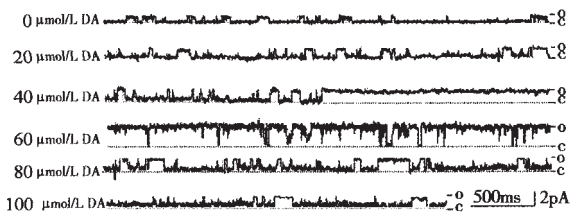


图 2 不同浓度的多巴胺对 NMDA 受体通道电流的影响

Fig.2 Typical NMDA receptor channel currents from different cells modulated by different concentrations of dopamine  $V_h = -40$  mV. There was no  $\text{Mg}^{2+}$  in the pipette solution. Openings was shown as upward deflection

从 0~20~40  $\mu\text{mol/L}$  之间变化时, 促进作用明显升高; 而在 40~60  $\mu\text{mol/L}$  之间变化时, 促进效应比较缓慢。当 DA 浓度在 60~80  $\mu\text{mol/L}$  之间变化时, 其促进效应明显下降。

### 2.2 DA 对前额叶皮层锥体神经元 NMDA 受体通道开放概率的影响

图 3B 示不同浓度 DA 对开放概率的影响。DA 浓度在 0~20~40~60  $\mu\text{mol/L}$  之间变化时, 开放概率随浓度升高而增加。60  $\mu\text{mol/L}$  时最高, 也表

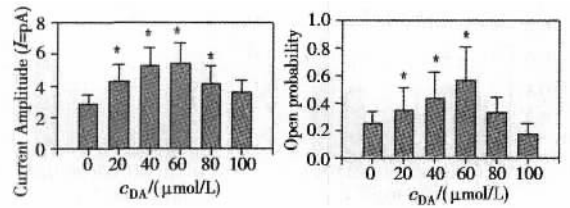


图 3 不同浓度的多巴胺对 NMDA 受体通道的电流幅值和开放概率的影响

Fig.3 Amplitude and probability of NMDA receptor channels modulated by different concentrations of DA

A: Current Amplitude, \* compared with control, 20  $\mu\text{mol/L}$  DA,  $t=4.56$ ,  $P < 0.001$ ,  $n=49$ ; 40  $\mu\text{mol/L}$ ,  $t=8.09$ ,  $P < 0.001$ ,  $n=49$ ; 60  $\mu\text{mol/L}$  DA,  $t=8.79$ ,  $P < 0.001$ ,  $n=49$ ; 80  $\mu\text{mol/L}$  DA,  $t=5.41$ ,  $P < 0.001$ ,  $n=50$ . B: Open probability, \* compared with control, 20  $\mu\text{mol/L}$  DA,  $t=3.14$ ,  $P < 0.01$ ,  $n=49$ ; 40  $\mu\text{mol/L}$ ,  $t=4.35$ ,  $P < 0.001$ ,  $n=49$ ; 60  $\mu\text{mol/L}$  DA,  $t=5.97$ ,  $P < 0.001$ ,  $n=49$

明低浓度 DA 增加开放概率。但当 DA 浓度增加到 80~100  $\mu\text{mol/L}$  时, 通道的开放概率明显低于 60  $\mu\text{mol/L}$  组, 和无 DA 组相比差异无统计学意义(80  $\mu\text{mol/L}$   $t=1.34$ ,  $P > 0.01$ ; 100  $\mu\text{mol/L}$   $t=0.45$ ,  $P > 0.01$ )。

### 2.3 DA 对前额叶皮层锥体神经元 NMDA 受体通道的开放与关闭时间的影响

图 4 示不同浓度下 DA 对通道开放时间常数的影响。DA 浓度在 0~20~40~60  $\mu\text{mol/L}$  之间变化时, 长时间开放常数 ( $\tau_{o2}$ ) 随浓度升高而增大。当 DA 浓度升至 80~100  $\mu\text{mol/L}$  时,  $\tau_{o2}$  不增大, 但短开放时间常数 ( $\tau_{o1}$ ) 明显下降。

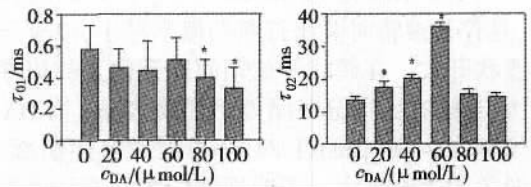


图 4 不同浓度的多巴胺对 NMDA 受体通道的开放时间常数的影响

Fig.4 Opening time constants of NMDA receptor channels modulated by different concentrations of DA

A: short time constant ( $\tau_{o1}$ ), \* compared with control, 80  $\mu\text{mol/L}$ ,  $t=3.511$ ,  $P < 0.01$ ,  $n=50$ ; 100  $\mu\text{mol/L}$ ,  $t=4.325$ ,  $P < 0.001$ ,  $n=49$ , t-test. B: long time constant ( $\tau_{o2}$ ), \* compared with control, 20  $\mu\text{mol/L}$ ,  $t=3.97$ ,  $P < 0.01$ ; 40  $\mu\text{mol/L}$ ,  $t=4.26$ ,  $P < 0.001$ ; 60  $\mu\text{mol/L}$ ,  $t=15.14$ ,  $P < 0.001$ ;  $n=49$ , t-test

图 5 示不同浓度 DA 对关闭时间常数的影响。DA 浓度在 0~20~40~60  $\mu\text{mol/L}$  变化时, 长关闭时间常数  $\tau_{c2}$  明显下降, 浓度为 80~100  $\mu\text{mol/L}$  时又

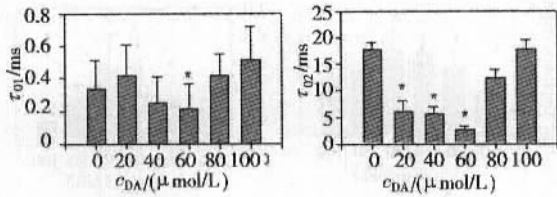


图 5 不同浓度的多巴胺 NMDA 受体通道的关闭时间常数的影响

Fig.5 Closing time constants of NMDA receptor channels modulated by different concentrations of DA

A: short time constant ( $\tau_{c1}$ ), \* compared with control, 60  $\mu\text{mol/L}$ ,  $t=2.62$ ,  $P < 0.01$ ;  $n=49$ ,  $t$ -test. B long time constant ( $\tau_{c2}$ ), 20  $\mu\text{mol/L}$ ,  $t=5.317$ ,  $P < 0.001$ ; 40  $\mu\text{mol/L}$ ,  $t=5.67$ ,  $P < 0.001$ ; 60  $\mu\text{mol/L}$ ,  $t=9.31$ ,  $P < 0.001$ ;  $n=49$ ,  $t$ -test

回升;短关闭时间常数  $\tau_{c1}$  只在 60  $\mu\text{mol/L}$  时下降

表 1 NMDA 受体通道的猝发样开放动力学

Table 1 Dynamic characteristics of burst openings of NMDA receptor channels

DA( $\mu\text{mol/L}$ )	0	20	40	60	80	100
D(ms)	23.12 $\pm$ 16.34	43.1 $\pm$ 20.6 <sup>1)</sup>	65.8 $\pm$ 18.2 <sup>1)</sup>	91.5 $\pm$ 26.7 <sup>1)</sup>	28.8 $\pm$ 4.0	13.9 $\pm$ 8.5
$\alpha_1$ (ms)	0.29 $\pm$ 0.12	0.25 $\pm$ 0.08	0.34 $\pm$ 0.12	0.47 $\pm$ 0.17 <sup>1)</sup>	0.32 $\pm$ 0.14	0.28 $\pm$ 0.11
$\alpha_2$ (ms)	3.45 $\pm$ 0.37	4.82 $\pm$ 0.43	19.63 $\pm$ 2.74 <sup>1)</sup>	14.89 $\pm$ 2.96 <sup>1)</sup>	7.81 $\pm$ 1.42 <sup>1)</sup>	6.43 $\pm$ 0.38 <sup>1)</sup>
$\tau_{c1}$ (ms)	0.38 $\pm$ 0.24	0.35 $\pm$ 0.09	0.32 $\pm$ 0.06	0.28 $\pm$ 0.07 <sup>1)</sup>	0.37 $\pm$ 0.09	0.41 $\pm$ 0.06
$\tau_{c2}$ (ms)	2.23 $\pm$ 0.21	2.17 $\pm$ 0.25	1.97 $\pm$ 0.18 <sup>1)</sup>	1.69 $\pm$ 0.12 <sup>1)</sup>	1.87 $\pm$ 0.12 <sup>1)</sup>	2.02 $\pm$ 0.17
P	0.21 $\pm$ 0.10	0.44 $\pm$ 0.08 <sup>1)</sup>	0.55 $\pm$ 0.11 <sup>1)</sup>	0.61 $\pm$ 0.12 <sup>1)</sup>	0.47 $\pm$ 0.08 <sup>1)</sup>	0.37 $\pm$ 0.09

1)Compared with control,  $P < 0.01$ ,  $t$ -test,  $n=49$  for all,  $t$ -value were as following: D: Mean burst duration, 40  $\mu\text{mol/L}$ ,  $t=4.17$ ,  $P < 0.001$ ; 60  $\mu\text{mol/L}$ ,  $t=7.21$ ,  $P < 0.001$ ; P: Mean probability within burst, 20  $\mu\text{mol/L}$ ,  $t=2.89$ ,  $P < 0.01$ , 40  $\mu\text{mol/L}$ ,  $t=3.72$ ,  $P < 0.001$ ; 60  $\mu\text{mol/L}$ ,  $t=5.15$ ,  $P < 0.001$ ; 80  $\mu\text{mol/L}$ ,  $t=3.28$ ,  $P < 0.01$ . Duration of openings within burst  $\alpha_1$ , 60  $\mu\text{mol/L}$ ,  $t=2.93$ ,  $P < 0.01$ ;  $\alpha_2$  40 (mol/L),  $t=9.29$ ,  $P < 0.001$ , 60  $\mu\text{mol/L}$ ,  $t=7.52$ ,  $P < 0.001$ ; 80  $\mu\text{mol/L}$ ,  $t=5.15$ ,  $P < 0.001$ , 100  $\mu\text{mol/L}$ ,  $t=3.86$ ,  $P < 0.01$ . Duration of closing (gaps) within burst  $\tau_{c1}$ , 60  $\mu\text{mol/L}$ ,  $t=2.75$ ,  $P < 0.01$  and  $\tau_{c2}$  60  $\mu\text{mol/L}$ ,  $t=2.96$ ,  $P < 0.01$

当 DA 浓度为 60  $\mu\text{mol/L}$  时, 猝开的时程最长, 且猝开被暂时关闭打断的概率最小, 以至于呈现簇状开放。在簇状开放期间通道的开放概率非常大, 通道在大部分时间处于开放状态。当 DA 浓度增到 80~100  $\mu\text{mol/L}$  时, 猝开时程又逐渐减小, 暂时关闭逐渐越大, 表明通道的猝开开放逐渐缩短, 而且更多地被暂时关闭打断, 打断的时间也越来越长。

### 3 讨论

前文已确定本实验所记录到的电流为 NMDA 受体通道电流<sup>[6]</sup>。因为本文在细胞外液和电极内液加入 CsCl 和 TTX 来阻断钾电流和钠电流, 电压钳制在 -40 mV 阻断钙电流 (因为钙通道是因细胞去极化一过性开放的), 这样就排除了离子通道。配体通道(ligand-gated channel)则需要特定激动剂的存在才开放, 我们所记录的通道电流只有在加入

明显。表明在一定范围内, 低浓度 DA 有促进 NMDA 受体通道开放作用, 并随着浓度的升高促进作用增强, 当达到一个最佳浓度(60  $\mu\text{mol/L}$ )时, 促进作用最大, 再增加浓度促进作用减弱或被抑制。

### 2.4 DA 对前额叶皮层锥体神经元 NMDA 受体通道的猝发样开放(burst)和簇状(cluster)开放的影响

通道的猝开可以定义为一组长的通道开放, 其中被短暂关闭(gap)所打断。由于猝开内的开放与关闭转换很快, 所以猝开经常是动力学分析的研究内容。表 1 显示在 DA 浓度为 20~40  $\mu\text{mol/L}$  时, 随着 DA 浓度的升高, 猝开时程逐渐延长, 短暂关闭幅度越来越小, 表明通道的开放占优势, 闪烁样关闭逐渐减少。

NMDA 才存在<sup>[9]</sup>。

本实验观察到在一定浓度范围内, DA 可以使 NMDA 受体通道的电流幅度和电导逐渐增加, 通道的开放时间常数中的长时程成分明显增加, 而关闭时间常数表现出相反的变化, 通道的开放概率也有明显增加, 表明 DA 增强了 NMDA 受体通道的开放。同时, 猝开的时程也延长, 猝开内的平均开放时间延长、长时程开放时间常数、开放概率也均有明显增加。这些实验结果都表明 DA 对 NMDA 受体通道活动有上调作用。形态学研究发现, DA 神经元、谷氨酸神经元与皮层 V/VI 层大锥体神经元之间形成“三位一体”的联系<sup>[7]</sup>, 提示 DA 和 NMDA 神经元二者同时活动是大脑许多功能不可或却的, 如 LTP 过程的蛋白质合成就需要二者的同时活动<sup>[8]</sup>。相反, 如果阻断 NMDA 神经元的活动, 也就会阻断 DA 参与的纹状体运动功能<sup>[9]</sup>。因此对于 NMDA 和 DA 的相互作用的研究会促进对学习记忆的理解和促进对 DA 密切相关的疾病, 如帕

金森病,精神分裂症,毒品依赖等的治疗。DA 促进 NMDA 受体通道活动的原因可能与 DA 可以激活 cAMP 从而激活蛋白激酶 A 有关;也可能通过钙内流,增加细胞内钙,激活 PKC,然后导致 NMDA 受体磷酸化,有关其相互作用的机制尚需进一步研究。

本实验还观察到低浓度 DA 对前额叶皮层锥体神经元 NMDA 受体通道活动起促进作用,并随浓度升高而增大,当超过一定浓度时则促进作用减弱,甚至起抑制作用;提示有一个促进的最佳浓度(60  $\mu\text{mol/L}$ )。Williams 等<sup>[9]</sup>的行为学研究也有类似的结论:DA 可以促进工作记忆,并有一个最佳浓度。但 DA 对大脑皮层锥体细胞作用的文献报道有很大的差异,Shi 等<sup>[10]</sup>报道 DA 可以增强锥体神经元的兴奋性,但 Durstewitz 等<sup>[11]</sup>在脑片上却没有发现 DA 的促进作用。这些差异可能与参与的受体类型,细胞的膜电位以及实验模型不同等因素有关<sup>[12]</sup>。其中的作用可能是 DA 通过突触前作用调节谷氨酸的释放,也可能是通过突触后作用调节锥体神经元上谷氨酸受体通道的活动,还可能通过抑制性中间神经元来调节锥体神经元的活动。GABA 抑制性中间神经元也接受 DA 神经元的投射,细胞膜上含有 DA 受体<sup>[13]</sup>,并且 10~100  $\mu\text{mol/L}$  的 DA 可以促进 GABA 抑制性中间神经元的活动<sup>[14]</sup>。因此,Durstewitz 等<sup>[11]</sup>没有观察到促进作用可能与 DA 在脑片上同时兴奋了锥体神经元与抑制性中间神经元,而产生了相反的效果;而本实验选用的急性分离的大鼠前额叶皮层锥体神经元,没有与 GABA 抑制性中间神经元的联系。

稠密的 DA 神经元兴奋传入对于前额叶皮层工作记忆功能来说是十分关键的。工作记忆是指暂时保持与目标有关的信息,并用来准备与指导行为。NMDA 受体已经被确证参与了大脑皮层的可塑性、学习记忆等许多过程。行为学实验也证明 DA 可以促进工作记忆,并且有浓度依赖性。本实验证明 DA 可以促进 NMDA 受体通道的活动,并且也有浓度依赖性;因此 DA 和 NMDA 受体的相互作用可能是 DA 调节工作记忆的重要一环。

#### 参考文献:

[1] Courtney SM, Petiti L, Maisog JM, et al. An area specialized for spatial working memory in human frontal cortex [J]. *Science*, 1998, 279(5355):1347-51.  
 [2] Durstewitz D, Seamans JK, Sejnowski TJ. Dopamine-mediated stabilization of delay-period activity in a network model of prefrontal cortex [J]. *J Neurophysiol*,

2000, 83(3): 1733- 50.

- [3] Wang M, Vijayraghavan S, Goldman-Rakic PS. Selective D2 receptor actions on the functional circuitry of working memory[J]. *Science*, 2004, 303(5659): 853- 6.  
 [4] Verma A, Moghaddam B. NMDA receptor antagonists impair prefrontal cortex functions assessed via spatial delayed alternation performance in rats: modulation by dopamine [J]. *J Neurosci*, 1996, 16(1): 373- 9.  
 [5] Williams GV, Goldman-Rakic PS. Blockade of dopamine D1 receptors enhances memory fields of prefrontal neurons in primate cerebral cortex [J]. *Nature*, 1995, 376 (6541) : 572- 5.  
 [6] 王福顺,冯鉴强,郭瑞鲜,等.大鼠前额叶锥体神经元的 NMDA 受体的单通道特性 [J], *中山医科大学学报*, 2002, 23(5): 321- 4.  
 [7] Seamans JK, Floresco SB, Phillips AG. D<sub>1</sub> receptor modulation of hippocampal-prefrontal cortical circuits integrating spatial memory with executive functions in the rat [J]. *J Neurosci*, 1998, 18(4): 1613- 21.  
 [8] O Carroll CM, Morris RG. Heterosynaptic co-activation of glutamatergic and dopaminergic afferents is required to induce persistent long-term potentiation [J]. *Neuropharmacology*, 2004, 47(3):324- 32.  
 [9] Kreipke CW, Walker PD. NMDA receptor blockade attenuates locomotion elicited by intrastriatal dopamine D1-receptor stimulation [J]. *Synapse*. 2004 53(1):28- 35.  
 [10] Shi WX, Zheng P, Liang XE, et al. Characteristics of dopamine-induced depolarization of prefrontal cortex neurons [J]. *Synapse*, 1997, 26(4): 415- 22.  
 [11] Durstewitz D, Kelc M, Gunturkun O. A neurocomputational theory of the dopaminergic modulation of the working memory functions [J]. *J Neurosci*, 1999, 19(7): 2807- 22.  
 [12] Tseng KY, O Donnell P. Dopamine-glutamate interactions controlling prefrontal cortical pyramidal cell excitability involve multiple signaling mechanism [J]. *J Neuroscience*, 2004, 24(22):5131- 9.  
 [13] Sesack SR, Snyder CL, Lewis D. Axon terminals immunolabeled for dopamine or tyrosine hydroxylase synapse on GABA-immunoreactive dendrites in rat and monkey cortex [J]. *J Comp Neurol*, 1995, 363(2):264- 80.  
 [14] Zhou FM, Hablitz JJ. Dopamine modulation of membrane and synaptic properties of interneurons in rat cerebral cortex [J]. *J Neurophysiol*, 1999, 81(3): 967- 76.

(编辑 张敏瑞)