

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.36.045

· 专论与综述 ·

多巴胺能神经系统对睡眠 - 觉醒和认知的调控作用 *

李 丽¹ 余 琼¹ 梁伟民^{1,2△}

(1 复旦大学附属华山医院麻醉科 上海 200040; 2 上海市静安区中心医院麻醉科 上海 200040)

摘要:人的精神活动高级而又复杂,至今仍是未解之谜。目前研究认为多巴胺作为脑内重要神经递质,参与调节人的精神活动和运动功能,尤其在睡眠的主动性神经调节过程,以及学习记忆等认知功能的神经环路中,多巴胺都发挥着不可替代的作用。本文将通过对多巴胺神经系统,睡眠,认知功能的概述,以及通过对多巴胺神经系统与睡眠 - 觉醒系统和认知功能的解剖学联系的简述,结合多巴胺神经元、多巴胺受体及多巴胺转运体等不同角度分别阐述其对睡眠 - 觉醒和认知功能的调控作用,以期揭开人类精神活动的产生机制的一层面纱,以及对多巴胺药物对神经退行性变疾病的治疗靶点提供一定的理论支持。

关键词:多巴胺;睡眠;觉醒;学习记忆

中图分类号:Q593.2 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2014)36-7172-03

The Regulation of Dopaminergic Nervous System on Sleep - awakesness and Cognition*

LI Li¹, YU Qiong¹, LIANG Wei-min^{1,2△}

(1 Department of Anesthesiology, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai, 200040, China;

2 Department of Anesthesiology, Jing'an District Central Hospital of Shanghai, Shanghai, 200040, China)

ABSTRACT: Human mental activities are advanced and complex, which are still an unsolved mystery. Recent studies prompt that dopamine regulates mental activities and motor function as an extremely important neurotransmitter in the brain, especially in the mechanisms of sleep-awakesness and cognitive function such as learning and memory. This review will summarize dopaminergic nervous system, sleep, cognitive function, and sketch the anatomic structure of dopaminergic nervous system and sleep-awakesness, cognitive function, to discuss this function from different dimensions including dopamine neurons, dopamine receptors (DR) and dopamine transporters. In order to announce the mechanisms of human mental activities, and provide the theoretical support for dopaminergic agents for neurodegenerative diseases.

Key words: Dopamine; Sleep; Awake-ness; Learning and Memory

Chinese Library Classification: Q593.2 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2014)36-7172-03

前言

多巴胺(Dopamine, DA)是脑内重要的神经递质,这一概念由诺贝尔奖获得者、瑞典科学家 A.Carlesson 于 1958 年首次提出,迄今已有五十余年,现已得到一致公认。近几十年来,国际上对多巴胺神经系统的研究有突飞猛进的发展,研究认为多巴胺神经系统在调控人的精神和运动方面具有不可替代的作用,包括人的睡醒 - 觉醒机制,以及学习、记忆、认知等意识活动。本文将对近年来多巴胺神经系统与睡眠及认知的关系研究进展进行综述。

1 概述

1.1 多巴胺能神经系统

多巴胺能神经系统最初由 A.Dahlstrom 和 K.Fuxe(1964)两人应用免疫化学技术,在中脑精确定位多巴胺神经元及其神经纤维投射的脑区,称为多巴胺能神经系统。多巴胺神经系统主要分为上行多巴胺神经纤维投射系统和下行多巴胺神经纤维投射系统以及导水管和室周的多巴胺局部神经纤维投射系统^[1]。而上行神经通路中主要有 3 条①黑质 - 纹状体多巴胺神经通路,多巴胺神经胞体主要聚集在黑质致密区(substantia nigra zona compact, SNc, A9),其末梢支配纹状体;②腹侧背盖区(ventral tegmental area, VTA, A10)的中脑 - 边缘系统通路(meso-limbic pathway),投射到边缘系统(limbic system);③腹侧背盖区的中脑 - 皮质通路(meso-cortical pathway),投射到大脑皮质的前额叶和扣带回。另外, A8 区域的多巴胺神经元在黑质背侧、尾侧方向延伸,其神经元的纤维投射到纹状体、皮质及

* 基金项目:国家自然青年基金项目(81200937);博士学科专项课题基金项目(教育部 112);上海市卫生局青年基金项目(20114y128)

作者简介:李丽(1986-),女,硕士,主要研究方向:神经保护作用机制,电话:18817946855, E-mail:mazuilili@126.com

△通讯作者:梁伟民,电话:021-52887690, E-mail:chiefliang@gmail.com

(收稿日期:2014-05-02 接受日期:2014-05-28)

边缘系统^[2]。人类脑功能发达,所含多巴胺神经元最多,以适应人的运动调控和精神活动的需要。其主要生理功能包括以下三个方面,一是在调控机体锥体外系运动中起关键作用,一旦调控障碍,即出现帕金森病症状;二是调控人们的精神活动,例如学习、记忆、认知等功能,并与毒品成瘾性机制密切相关;三是调控人体的内分泌系统功能。这里我们主要讨论其对睡眠和认知功能的影响。

1.2 睡眠

人生的三分之一是在睡眠中度过的,但目前睡眠觉醒的相关机制并不明确。自上世纪 30 年代起,人们运用毁损和刺激动物特定脑区、记录脑区神经细胞电活动、组织化学的 C-fos 表达等方法,探索睡眠-觉醒的调节机制。目前认为,脑内存在睡眠和觉醒两大调节系统,分别由众多的神经核团和神经递质等组成。睡眠的促进系统包括:下丘脑室外侧腹前区、基底神经节、大脑皮质、边缘系统、基底前脑及视前区 GABA 神经元、脑干及丘脑的 GABA 神经元等^[3]。而多巴胺能神经元与睡眠觉醒脑区间存在广泛的纤维联系,提示多巴胺系统可能参与了睡眠-觉醒调控。研究也证实多巴胺神经系统功能异常所致疾病常伴有严重的睡眠障碍,临床统计 98% 的帕金森氏病及精神病患者出现睡眠问题^[4]。

1.3 睡眠和认知功能的关系

已经有多项研究证实了睡眠对记忆功能的影响。在人类,最早的实验性研究证实了睡眠有益于记忆的形成及巩固可追溯到 1924 年,表明睡眠对正常遗忘衰减曲线的保护作用,睡眠的特殊阶段对记忆的稳定性显示出极为关键的作用。记忆通常可以分为陈述性记忆和非陈述性记忆两种。陈述性记忆可理解为有意识的回忆,如对在特定时空和基于事实存在信息事件的记忆,以边缘系统为主要环节,所谓边缘系统包括胼胝体下区、终板旁回、扣带回、海马旁回,海马结构(海马、齿状回等结构)^[5]。而技能的程序性记忆是一种非陈述性记忆,大多通过彻底的学习才能获得,以基底神经节为主要环节。

根据睡眠过程中眼球运动情况、脑电图表现和肌张力变化,可把睡眠分为非快速眼球运动睡眠(nonrapid eye movement sleep, NREMS)和快速眼球运动睡眠(rapid eye movement sleep, REMS)两种时相。其中 NREMS 的特征是脑电图慢波和机体处于休息状态,所以又称为慢波睡眠^[6];REMS 以肌肉松弛和脑电图低幅快波为特征,又称快波睡眠。有一种观点认为慢波睡眠和陈述性记忆的形成和稳定相关,快波睡眠与程序性记忆相关^[7];也有人认为,记忆是通过快波和慢波的连续循环而得以优化的^[8]。两种不同观点的相同之处是都认为,睡眠剥夺会引起体内神经递质,尤其是多巴胺发生改变,会导致机体学习、记忆能力下降,并且随着睡眠剥夺时间的延长,认知功能的下降更明显。

2 多巴胺神经系统与睡眠-觉醒及认知功能相关神经元的解剖学联系

如前所述,人类中枢多巴胺通路有:黑质-纹状体系统,中脑-边缘系统,中脑-皮质系统和下丘脑结节-漏斗系统,前三条通路参与调节与觉醒相关的行为,如运动、认知、奖赏和饮食等,黑质致密区、中脑腹侧背盖区及纹状体、苍白球等基底节神经核的多巴胺系统接受来自脑干、下丘脑及基底前脑等睡眠

-觉醒调节核团的神经支配。黑质致密区/中脑腹侧背盖区与这些睡眠-觉醒相关神经系统交织成相互作用的神经网络^[9]。

前额叶皮质(PFC)和边缘系统在注意力调控、学习和记忆、行为抑制、行为的计划和策略形成、思维和推理等脑的许多高级认知功能中起关键作用。而皮质下结构的重要靶部位如背盖区、伏隔核、杏仁核、海马等神经核部位都有多巴胺神经元及多巴胺受体的广泛覆盖。前额叶皮质对认知的调控功能与腹侧背盖区多巴胺神经元的放电及多巴胺的释放密切相关^[10]。海马作为脑内调控学习记忆的中枢,也接受大量的多巴胺纤维投射。

3 多巴胺对睡眠-觉醒的作用及其对认知功能的影响

3.1 多巴胺参与睡眠-觉醒的调节

多巴胺神经系统在睡眠-觉醒中的调节作用,已有许多学者从不同角度、不同层面进行研究。首先从多巴胺神经元角度, Rye DB 研究^[11]发现,多巴胺神经元的串放电模式可能与觉醒脑电的产生有关,动物在接受感觉刺激时或在自由状态(觉醒)下,黑质致密区和中脑腹侧背盖区多巴胺神经元表现出明显的串放电。这种串放电模式可能引发多巴胺的有效释放,促进觉醒。此外,用神经毒素 6-羟基多巴胺毁损中脑腹侧导水管周围灰质的多巴胺神经元系统,明显减少觉醒量^[12]。然后从多巴胺转运体的角度,在多巴胺神经元的细胞质膜上存在重新摄取多巴胺的相关蛋白质,称为多巴胺转运体。GBR12909 是多巴胺转运体的抑制剂,可显著增加脑内细胞间隙中的多巴胺水平。小鼠分别给予 GBR12909(2.5、5、10、20 mg/kg),可剂量依赖增加小鼠觉醒水平^[13]。大剂量 GBR12909 粗觉醒强烈,作用可维持 6 h 以上。J.P.Wisor 等人^[14]记录多巴胺转运体敲除小鼠的多导睡眠图,发现多巴胺转运体敲除小鼠日间觉醒量明显增加、非快速动眼睡眠明显减少。以上事实表明,多巴胺转运体敲除小鼠的觉醒与自主活动存在某种联系。最后,从多巴胺受体的角度来阐释,多巴胺通过其相应的膜受体发挥作用,多巴胺受体为七个跨膜区域(7-GM)组成的 G 蛋白偶联受体家族^[15]。分子克隆技术阐明,脑内存在 2 组多巴胺受体,分别为 D1 类和 D2 类受体。D1 类受体包括 D1 和 D5 受体, D2 类受体包括 D2S、D2L、D3 和 D4。D1R 和 D2R 在中枢神经系统分布广泛,数量占有绝对优势,对内源性多巴胺的亲和力 D2R >> D1R,其它亚型含量很低,分布局限^[16]。药理研究发现,对兔或大鼠静脉或腹腔给予选择性多巴胺 D1 受体激动剂 SKF38393 可以诱导脑电图(EEG)的去同步化波形和行为觉醒。这种脑电形式与大鼠的理毛行为及警惕姿势有关。选择性多巴胺受体 D1 拮抗剂 SCH23390 作用于猴和兔能产生镇静作用^[17]。D2 受体拮抗剂 haloperidol 和 raelopride 可增加非快速动眼睡眠和脑电图低频率区能谱强度^[18],伏隔核内注射 D2 受体拮抗剂,大脑皮层乙酰胆碱释放抑制,伏隔核多巴胺可能通过投射到基底前脑的 GABA 能神经,控制胆碱能神经元的兴奋性,调控睡眠-觉醒^[19]。这些资料提示,多巴胺受体是觉醒调节的重要受体。

3.2 多巴胺神经系统与认知功能

认知功能分为低级认知能力和高级认知学习能力,低级认知能力是无模式系统的行为控制,这种行为方式对结果价值和有益偶然性改变不敏感;高级认知功能是目标导向行为模式,

指可通过观察环境内部表现,随时改变计划以使得最终结果效益最大化,这种学习能力是通过整个大脑相互作用实现的,包括前额叶皮质,海马结构以及纹状体背外侧等结构均参与其中。传统观点认为多巴胺神经系统只参与调控低级认知功能的调控,比如动物的奖赏学习过程中;然而现在越来越多的文献证实多巴胺对如工作记忆,复杂规则学习以及注意力的转换等高级认知功能的控制。例如, Bromberg-Martin 和 Hikosaka 研究发现中脑多巴胺神经元不仅可以编码奖励期望,同时可以编码信息期望,这就意味着多巴胺在寻找奖励和发现信息方面都发挥作用^[20]。还有增加多巴胺的含量可以激励目标寻找行为,而多巴胺抑制剂或多巴胺的损耗明显降低动物为奖励而工作的愿望^[21]。

多巴胺对认知功能的调控标志性研究是基于多巴胺分布的解剖学结构的探索,1979年 Brozoski 和他同事出色研究发表在 Science 杂志上,该研究显示在猴子的前额叶皮质区敲除 DA 的表达,导致猴子在工作记忆功能方面表现障碍,其严重程度与 DA 的敲除程度密切相关,而其他神经递质如 5-羟色胺的敲除则不会引起认知障碍。此外,多巴胺受体激动剂的治疗可翻转工作记忆的障碍^[22]。而在人类的一项基因学研究也很好证实了多巴胺参与认知功能的调控。降解多巴胺释放到突触间隙的儿茶酚胺-O-甲基转移酶(COMT)在人群中有两种基因亚型决定其在前额叶皮质中的含量水平,个体中含有缬氨酸残基的 COMAT 有较高活性,对应的多巴胺含量较低;而含有甲硫氨酸残基的 COMT 活性较低,相应的多巴胺含量较高。研究证实,含有甲硫氨酸残基的个体在做威斯康辛卡片分类测验(WCST)时,与含有缬氨酸残基的志愿者相比,所犯错误率较低,表明在认知功能和工作记忆方面表现出色^[23]。

此外,多巴胺 D1 和 D2 受体也参与对学习记忆的调控作用。许多实验表明多巴胺通过 D1R 调控前额叶皮质神经元的活动和工作记忆过程。Sawaguchi 等^[24]用离子电渗法将多巴胺受体激动剂 sulpiride 或拮抗剂 SCH23390 注入猴子的前额叶皮质背外侧,发现多巴胺受体激活对于视觉空间工作记忆过程中的前额叶皮质神经元起易化作用,而其拮抗剂则使猴子的学习能力发生不同程度的障碍。无独有偶,Kozlov 等^[25]用 D1R 受体拮抗剂注入大鼠前额叶皮层后,进行快速延迟空间选择任务训练的作业成绩明显下降。近期的一项人类 PET 研究为我们提供了可视的数据支持,结果表明突触前多巴胺递质载体随着年龄的增加而显著下降,尾状核中 D2 受体也显著下降,随着受体的下降其认知功能也存在不同程度的障碍^[26]。

事实上,随着年龄的增长,认知功能将随之下降这一事实,在人类和灵长类中都得到很好的证明,对同一组研究对象的长期追踪研究结果表明,到 70 岁时,脑内的多巴胺水平与 40 岁时脑内多巴胺水平相比,下降了大约 40%。

4 小结

近年来,随着分子生物学技术以及分子影像学技术的发展,目前对多巴胺的合成和释放的多巴胺受体调控机制有了初步的了解。虽然我们清楚地知道,不可能用单一的神经递质学说解释睡眠-觉醒以及认知功能等高级精神活动的发生机制,更不能简单的认为运用单一的多巴胺药物就能治愈阿茨海默

病等神经退行性疾病,但是多巴胺神经系统对睡眠-觉醒和认知功能的调控作用是毋庸置疑的。笔者认为将来研究的方向应该包括探索多巴胺递质作用的细胞类型和特殊受体是哪些?多巴胺能神经元突触重塑的特点?多巴胺与调控学习记忆中枢的海马区神经元相互作用关系?多巴胺与其他神经递质是如何相互影响、相互作用的?总之,从多巴胺神经系统这一角度进行广泛而深入的探究,总有一天能解开睡眠-觉醒和认知机制的神秘面纱。

参考文献(References)

- [1] Fuxe K, Muller EE, Thorner MO, ed. Basic and Clinical aspects of neuroscience: 11[G]. Springer-Sandoz, 1985
- [2] Bjorklund A, Dunnett SB. Dopamine neuron systems in the brain: an update[J]. Trends in Neuroscience, 2007, 30(5): 194-202
- [3] Mitchell HA, Weinshenker D. Good night and good luck: norepi2 nephrine insleeppharma2cology [J]. Bio chem Pharmacol, 2010, 79 (6): 8012809
- [4] Rye DB, Freeman AAH. Dopamine in behavioral state control [M] //Monti, JM Pandiperumal SR,Sinton CM . Pandi-Perumal &C.M . Sinton. Neu-roehemistry of Sleep and Wakefulness. New York: Camlridge University Press, 2008: 179-223
- [5] Luria AP. Higher Cortical Functions in Man [M].New York: Basic Books, 1966: 281-292
- [6] Assed WF, Rainer G, Miller ER. Neural activity in the primate prefrontal cortex during associative learning[J]. Neuron, 1998, 21: 13 90-1407
- [7] Stenberg D. Neuroanatomy and neurochemistry of sleep [J]. Cell Mol Life Sci, 2007, 64(10): 1171-1173
- [8] Maquet P. The role of sleep in learning and memory[J]. Science, 2001, 294: 1048-1052
- [9] Ficca G, Salzarulo P. What in sleep is for memory [J]. Sleep Med, 2004, 5: 225-230
- [10] Monti JM, Monti D.The involvement of dopamine in the modulation of sleep and waking[J]. Sleep Med Rev.2007, 11(2): 113-133
- [11] 金国章, 镇学初. 脑内多巴胺[M]. 中国生命科学研究. 上海: 上海科学技术出版社, 2010: 11
- [12] Jin Guo-zhang, Zhen Xue-chu. Dopamine in the brain [M]. Life science research in China. Shanghai: Shanghai Scientific and Technical Publishers, 2010: 11
- [13] Rye DB, Jankvoic J. Emerging views of dopamine in modulating sleep/wake state from an unlikely source: PD[J]. Neurology, 2002, 58 (3): 341-346
- [14] Lu J, Zhou TC, Saper CB. Identification of wake-active dopaminergic neurons in the ventral periaqueductal gray matter[J]. J Neurosci, 2006, 26(1): 193-202
- [15] Qu WM, Xu XH, Yan MM, et al. Essential role of dopamine D2 receptor in the maintance of wakefulness, but not in homeostatic regulation of sleep, in mice[J]. J Neurosci, 2010, 30(12): 4382-4389
- [16] Wisor JP, Nishino S, Sora I, et al. Dopaminergic role in stimulant-induced wakefulness[J]. J Neurosci, 2001, 21(5): 1787-1794
- [17] Gingrich JA, Caron MG. Rcecnt advances in t he molecular biology of dopamine receptor[J]. Annu Rev Neurosci, 1993, 16: 2992321

- streptozotocin-induced diabetic rats [J]. Molecular medicing reports , 2012, 5(6): 1548-1554
- [7] 周钰娟. 金樱子对实验性糖尿病肾病抗氧化和抗炎作用机制研究 [D]. 长沙:中南大学, 2012
- Zhou Yu-juan. The research of antioxidation and anti-inflammation of Rosa Laevigata Michx. on experimental diabetic nephropathy rats[D]. Changsha: Central South University, 2012
- [8] 周钰娟, 罗玉平, 廖前进, 等. 金樱子对实验性糖尿病大鼠氧化应激反应的影响[J]. 中南医学科学, 2012, 40(5): 452-456, 483
- Zhou Yu-juan, Luo Yu-ping, Liao Qian-jin, et al. Effect of Rosa Laevigata Michx. on oxidative stress in streptozotocin-induced diabetic rats [J]. Journal of Medical Sciece in Central South China, 2012, 40(5): 452-456, 483
- [9] 周钰娟, 罗玉平, 许金华, 等. 金樱子提取液体外抗氧化作用研究[J]. 现代生物医学进展, 2012, 9(23): 7057-7060, 7043
- Zhou Yu-juan, Luo Yu-ping, Xu Jin-hua, et al. Study on Antioxidant Activities of Extracts from Rosa Laevigata Mickx. in vitro[J]. Progress in Modern Biomedicine, 2012, 9(23): 7057-7060, 7043
- [10] Lewis G, Maxwell AP. Risk factor control is key in diabetic nephropathy[J]. Practitioner. 2014, 258(1768): 13-17, 2
- [11] Kilpatrick ES, Rigby AS, Atkin SL. The Diabetes Control and Complications Trial: the gift that keeps giving [J]. Nat Rev Endocrinol, 2009, 5(10): 537-545
- [12] Bouhanick B, Barigou M, Kantambadouno JB, et al. Glycaemic control and complications of diabetes: what about? [J]. Presse Med, 2013, 42(5): 849-854
- [13] Robinson TW, Freedman BI. Assessing glycemic control in diabetic patients with severe nephropathy[J]. J Ren Nutr, 2013, 23(3): 199-202
- [14] Blantz RC, Singh P. Glomerular and Tubular Function in the Diabetic Kidney[J]. Adv Chronic Kidney Dis, 2014, 21(3): 318-326
- [15] Najafian B, Alpers CE, Fogo AB. Pathology of human diabetic nephropathy[J]. Contrib Nephrol, 2011, 170: 36-47
- [16] Tervaert TW, Mooyaart AL, Amann K, et al. Pathologic classification of diabetic nephropathy[J]. J Am Soc Nephrol, 2011, 21(4): 556-563
- [17] Kistler AD. Albuminuria in the diabetic patient: practical management[J]. Praxis (Bern 1994), 2013, 102(20): 1229-1235
- [18] de Boer IH, Rue TC, Cleary PA, et al. Long-term renal outcomes of patients with type 1 diabetes mellitus and microalbuminuria: an analysis of the Diabetes Control and Complications Trial/ Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications cohort[J]. Arch Intern Med, 2011, 171(5): 412-420
- [19] Yang W, Lu J, Weng J, et al. Prevalence of diabetes among men and women in China[J]. N Engl J Med, 2010, 362(12): 1090-1101
- [20] Tzeng TF, Liou SS, LIU IM. The Selected Traditional Chinese Medicinal Formulas for Treating Diabetic Nephropathy: Perspective of Modern Science[J]. J Tradit Complement Med, 2013, 3(3): 152-158
- [21] RONG J, Cheung CY, Lau AS, et al. Induction of heme oxygenase-1 by traditional Chinese medicine formulation ISF-1 and its ingredients as a cytoprotective mechanism against oxidative stress [J]. Int J Mol Med, 2008, 21(4): 405-411
- [22] Fioretto P, Mauer M. Diabetic nephropathy: diabetic nephropathy-challenges in pathologic classification [J]. Nat Rev Nephrol, 2010, 6(9): 508-510

(上接第 7174 页)

- [17] Hung ZL, Urade Y, Hayaishi Q. Prostaglandins and adenosine in the regulation of sleep and wakefulness[J]. Curr Opin Pharmacol, 2007, 7(1): 33-38
- [18] Ongini E, Caporali MG. Differential effects of dopamine D-1 and D-2 receptor agonist on EEG activity and behavior in the rabbit [J]. Neuropharmacology, 1987, 26(4): 355-360
- [19] Sebban C, Zhang XQ, Tesolin-Deeros B, et al. Changes in EEG spectral power in the prefrontal cortex of conscious rats elicited by drugs interacting with dopaminergic and noradrenergic transmission [J]. Br J Pharmacol, 1999, 128(5): 1045-1054
- [20] Bromberg-Martin ES, Hikosaka O. Midbrain dopamine neurons signal preference for advance information about upcoming rewards [J]. Neuron, 2009, 63(1): 119-126
- [21] Salamone JD, Correa M, Farrar A, et al. Effort-related functions of nucleus accumbens dopamine and associated forebrain circuits [J]. Psychopharmacology, 2007, 193(3): 461-482
- [22] Brozoski TJ, Brown R, Rosvold HE, et al. Cognitive deficit caused by regional depletion of dopamine in the prefrontal cortex of rhesus monkeys[J]. Science, 1979, 205(4409): 929-931
- [23] Meyer-Lindenberg A, Kohn PD, Kolachana B, et al. Midbrain dopamine and prefrontal function in humans: interaction and modulation by COMT genotype[J]. Nat Neurosci, 2005, 8(5): 594-596
- [24] Sarter M, Bruno JP, Turehij. Basal forebrain afferent Projections modulating cortical acetylcholine, attention, and implications for neuropsychiatric disorders[J]. Ann N Y Acad Sci, 1999, 877: 368-382
- [25] Schultz W, Apicella P, Ljungberg T. Responses of monkey dopamine neurons to reward and conditioned stimuli during successive steps of learning a delayed response task[J]. J Neurosci, 2003, 13(3): 900-913
- [26] Phillips GD, Setzu E, Vugler A, et al. Immunohistochemical assessment of mesotelencephalic dopamine activity during the acquisition and expression of Pavlovian versus instrumental behaviours[J]. Neuroscience, 2003, 117(3): 755-767