

# 中枢单胺类神经递质在酒精依赖中的分子作用机制

杨晓华<sup>1</sup>, 张华峰<sup>2</sup>, 赖江华<sup>1</sup>

1. 西安交通大学医学院, 卫生部法医学重点实验室, 西安 710061;
2. 陕西师范大学食品工程与营养科学学院, 西安 710062

**摘要:** 酒精依赖是以失去控制地饮用酒精为特征的慢性、复发性脑疾病, 业已成为严重的社会问题。中枢单胺类神经递质(包括多巴胺、5-羟色胺等)在酒精依赖症的发生、发展和系统功能失调中发挥着重要作用。文章探讨了单胺类神经递质关键调控点多巴胺受体、5-羟色胺受体、转运体、酪氨酸羟化酶、色氨酸羟化酶及单胺氧化酶基因等在酒精依赖中的作用机制, 结合本实验室在基因敲除小鼠模型方面的研究进展提出了酒精依赖分子机制的研究策略。在系统评述中枢单胺类神经递质介导的酒精依赖分子作用机制的基础上, 结合本实验室在酪氨酸羟化酶激活剂钙调蛋白依赖的蛋白激酶 II 方面的研究成果探讨了可用于酒精依赖症治疗的作用靶点, 提出通过调整基因调控区的甲基化程度和改变 pre-mRNA 的选择性剪切等表观遗传学策略预防和治疗酒精依赖症, 同时根据基因多态性研究结果提出对酒精依赖症患者进行个性化预防和治疗的新策略。

**关键词:** 酒精依赖; 单胺类神经递质; 分子作用机制; 治疗靶点

## Alcohol dependence mediated by monoamine neurotransmitters in the central nervous system

Xiaohua Yang<sup>1</sup>, Huafeng Zhang<sup>2</sup>, Jianghua Lai<sup>1</sup>

1. Key Laboratory of Ministry of Health for Forensic Sciences, School of Medicine, Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, China;
2. College of Food Engineering and Nutritional Science, Shaanxi Normal University, Xi'an 710062, China

**Abstract:** Alcohol dependence, a chronic relapsing brain disease with the characteristics of drinking alcohol out of control, has become a serious social problem. Monoamine neurotransmitters, mainly including dopamine and 5-hydroxytryptamine, play important roles in the occurrence, development and neural dysfunction of alcohol dependence syndrome. In this review, the roles of key factors of the monoamine system (dopamine receptor genes, 5-hydroxytryptamine receptor genes, transporter genes, tyrosine hydroxylase gene, tryptophanhydroxylase gene and monoamine oxidase gene) in alcohol dependence were discussed, and strategies for further studies of molecular mechanisms were proposed based on gene knockout mice models generated in our laboratory. Then, combining with studies on tyrosine hydroxylase activator CaMKII

收稿日期: 2013-08-20; 修回日期: 2013-10-19

基金项目: 国家自然科学基金项目(编号: 81373247)与中央高校基本科研业务费专项资金项目(编号: GK201302048)资助

作者简介: 杨晓华, 博士研究生, 专业方向: 分子细胞生物学。Tel: 029-82657505; E-mail: xhyang@mail.xjtu.edu.cn

通讯作者: 赖江华, 教授, 博士生导师, 研究方向: 基因组多态性与毒品依赖分子机制。E-mail: laijh1011@mail.xjtu.edu.cn

致谢: 感谢李生斌教授提供部分资料。

DOI: 10.3724/SP.J.1005.2014.0011

网络出版时间: 2013-11-27 11:09:56

URL: <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.1913.R.20131127.1109.001.html>

in our lab, therapeutic targets were discussed. Besides, epigenetic strategies for prevention and treatment of alcohol dependence syndrome were proposed. Furthermore, manipulating methylation levels in gene regulatory regions and alternative splicing of pre-mRNAs might also have clinical implications. Finally, based on new findings on genetic polymorphism, it is of great potential to carry out individual prevention and treatment for patients suffering from alcohol dependence.

**Keywords:** alcohol dependence; monoamine neurotransmitter; molecular mechanism; therapeutic target

酒精是除阿片类药物(海洛因、吗啡等)和精神刺激类药物(可卡因等)之外的又一重要的成瘾物品,已成为全球范围内最常见的滥用物质<sup>[1,2]</sup>。酒精依赖是以失去控制地饮用酒精为特征的慢性、复发性脑疾病,可连续或周期性发作。据报道,在 20 世纪 80 年代早期我国酒精依赖症患者的比率仅为 0.016%,但是随着经济社会的快速发展,酒精依赖症患者的比率急剧上升,到 90 年代中期已达到 3.428%,而在本世纪初则上升到 9.000%<sup>[2,3]</sup>。酒精依赖会产生一系列严重的社会和生物学问题,如交通事故、犯罪、虐待儿童、家庭暴力以及各种类型的伤害<sup>[2]</sup>。研究表明,酒精的摄入可以改变神经递质(如多巴胺、去甲肾上腺素、 $\gamma$ -氨基丁酸(Gamma-aminobutyric acid, GABA)、血清素等),从而导致挑衅行为和暴力事件的发生<sup>[4]</sup>。Philippe等<sup>[5]</sup>研究表明,欧洲每年用于酒精依赖症的治疗费用高达国内生产总值(GDP)的 0.68%~0.95%,已成为社会卫生保健系统的沉重经济负担。

酒精依赖受基因与环境双重影响,是脑内奖赏强化结构对酒精作用的适应性反应<sup>[6]</sup>,其发病机制尚未彻底阐明。中枢单胺类神经递质包括去甲肾上腺素、肾上腺素、多巴胺、5-羟色胺等,同酒精依赖症(滥用、中毒与成瘾)的发生、发展和系统功能失调有着重要的联系。参与神经递质传递、再摄取以及代谢的基因被认为是重要的酒精依赖相关候选基因<sup>[7]</sup>。阐明单胺类神经递质在酒精依赖中的作用机制是酒精依赖症分子靶向药物(Molecular targeted drug)开发和应用的基础,也是治疗酒精依赖症的关键所在。本文综述了单胺类神经递质关键调控点在酒精依赖中作用机制的最新研究进展,推测了可能用于酒精依赖症治疗的作用靶点,并对酒精依赖未来的研究方向进行了展望,以为酒精依赖症药物治疗靶点的选择和新型治疗药物的开发与应用提供参考。

## 1 单胺类神经递质受体

### 1.1 儿茶酚胺受体

儿茶酚胺是一类与人类健康密切相关的神经递质,包括去甲肾上腺素、肾上腺素和多巴胺等。儿茶酚胺不仅参与呼吸、睡眠等植物神经功能的调控和学习记忆等行为活动,而且与帕金森氏综合征、精神分裂症、药物成瘾(含酒精依赖)等功能性疾病的出现有关。多巴胺占脑内所有儿茶酚胺类神经递质含量的 80%<sup>[8]</sup>,通过多巴胺受体调控大脑运动、情感、认知等重要脑功能。研究表明,cAMP、G蛋白、蛋白质磷酸化作用的改变可能是药物强化效应的最终细胞内机制,其中系统内cAMP的改变是成瘾物质依赖的分子基础<sup>[6]</sup>,而cAMP由多巴胺D1样受体(D1、D5)和D2样受体(D2、D3和D4)调控,因此多巴胺及其受体在酒精依赖奖赏效应中起关键作用<sup>[9]</sup>。多巴胺能神经递质的异常可能是引起酒精依赖的重要机制之一。

*DRD2*、*DRD4*等受体基因与酒精依赖密切相关。*DRD2/ANKK1* Taq1A位于*DRD2*基因3'端非翻译区,其多态性影响相应基因的表达。中国汉族人群、意大利中部人群、荷兰人群、朝鲜人群、印度曼尼普尔区孟德尔式群体、俄罗斯高加索男性和鞑靼男性中*DRD2/ANKK1* Taq1A的多态性分布与酒精依赖相关<sup>[10-15]</sup>,而我国云南地区人群、澳大利亚人群和土耳其人群中*DRD2/ANKK1* Taq1A的多态性分布与酒精依赖不存在关联性<sup>[16-18]</sup>。Taq1B靠近*DRD2*5'端调控和结构编码区,在基因功能中具有重要作用<sup>[19]</sup>。*DRD2* Taq1B多态性在云南地区人群中与酒精依赖存在关联性<sup>[17]</sup>,而在北印度男性和土耳其人群中与酒精依赖不相关<sup>[18,19]</sup>。Meyers等<sup>[20]</sup>在芬兰16岁双生子中检测了*DRD2/ANKK1*基因的31个SNP位点与遗传因素评分之间的关系,结果表明其中SNP位点

rs10891549 与一般的酒精消耗量及问题因素评分之间存在较强的关联性, SNP 位点 rs10891549、rs1554929、rs6275 及 rs6279 与酒精问题遗传因素评分之间存在强相关性, *DRD2/ANKK1* 与饮酒频率之间存在较强的关联性。综上可见, *DRD2/ANKK1* Taq1A、Taq1B 以及某些 SNP 位点的基因型、单倍型在酒精依赖易感性中具有重要的作用。基因多态性与酒精依赖相关性研究存在一些不一致的结论, 这可能与民族、种族、地区的差异以及样本量的大小有关。

研究表明, *DRD2* 基因第 7 外显子上 C957T 位点的 T 等位基因能改变 *DRD2* 基因 mRNA 的折叠方式, 降低 mRNA 的稳定性和翻译水平, 并引起多巴胺诱导的 *DRD2* 表达的上调, 对 *DRD2* 基因的功能具有显著影响<sup>[211]</sup>。澳大利亚男性人群中 *DRD2* C957T (rs6277) C 等位基因和 C/C 基因型是酒精依赖的风险因子<sup>[16]</sup>。*DRD2* 启动子区域 -141C Ins/Del 多态性可通过改变多巴胺 D2 受体的转录活性调控多巴胺 D2 受体的表达<sup>[22]</sup>。在北印度男性、墨西哥裔美国人等人群中, *DRD2* 启动子区域 -141C Ins/Del 中 -141C Ins 等位基因的携带会增加患酒精依赖症的风险<sup>[19, 23, 24]</sup>。

Sasabe 等<sup>[25]</sup>指出, 不仅转录水平可以影响基因表达, pre-mRNA 的选择性剪切也可以影响基因表达。在酒精依赖中, 候选基因(如 *DRD2* 基因)的选择性剪切可能是酒精依赖病理生理学机制的基础, 剪切突变体的异常表达可以影响机体对酒精的敏感性。Wernicke 等<sup>[26]</sup>运用视黄酸诱导的人神经母细胞瘤细胞分化模型研究了慢性酒精暴露对 *DRD2* mRNA 剪切的影响, 结果表明, 慢性酒精暴露可以减弱分化依赖的多巴胺能蛋白质尤其是 *DRD2* 两个剪切突变体中代表自身受体的短剪切型(*DRD2s*)的适应性, 导致 *DRD2s* 表达的延时上调。

多巴胺 D4 受体是近年来最受人们关注的多巴胺受体。*DRD4* 基因第三外显子的 48 bp VNTR 7-重复等位基因在酒精依赖中发挥着重要的作用。Franke 等<sup>[27]</sup>研究表明, 嗜酒者拥有较多的 *DRD4* VNTR 7-重复等位基因。7-重复等位基因携带者(成人和青少年)酗酒风险显著增加<sup>[28-32]</sup>。这可能是因为饮酒可以增加多巴胺的释放, 从而弥补相应脑区多巴胺的不足。Grzywacz 等<sup>[33]</sup>认为酒精依赖症患者中

主要是 *DRD4* 48 bp VNTR 2-5 重复等位基因在发挥作用。可见, *DRD4* 第三外显子 48 bp VNTR 可能是酒精依赖发病机制的重要因素。Ray 等<sup>[34]</sup>认为 *DRD4* 48 bp VNTR 对酒精依赖的作用很可能是通过影响猎奇性而产生的; Filbey 等<sup>[35]</sup>则认为 *DRD4* VNTR 多态性在结构上调节饮酒动机相关神经的活性, 与暴露于酒精环境线索后中脑边缘结构中功能性神经的改变相关。同没有酒精滥用史的人群相比, 酒精依赖症患者禁酒 6 个月左右外周血淋巴细胞中 *DRD4* mRNA 的表达减少近 50%, 这表明戒断期酒精依赖症患者存在持续的多巴胺能失调<sup>[36]</sup>。*DRD4* mRNA 表达的减少可能是由其启动子区的甲基化导致的, 因为 mRNA 的表达与其启动子区的变化有着密切的关系。酒精依赖可以引起启动子区 CpG 位点甲基化的改变, 且启动子 DNA 甲基化通过种群特异性的方式与酒精依赖相关联。在未来的酒精依赖症治疗中, *DRD4* 启动子区的甲基化程度可能成为重要的作用靶点。

多巴胺 D3 受体主要存在于伏隔核, 而伏隔核是毒品依赖的共同靶区, 因此推测多巴胺 D3 受体在酒精依赖中也具有重要作用。然而, 本世纪早期在日本和法国酒精依赖症患者以及目标阻断 *DRD3* 基因的 C57BL/6 小鼠中的研究发现, *DRD3* 基因 Bal1 多态性与酒精摄入量、酒精中毒以及酒精依赖之间均不存在关联性<sup>[37-40]</sup>。这可能是近年来 *DRD3* 在酒精依赖中作用研究较少的原因。但是 Narita 等<sup>[41]</sup>认为多巴胺 D3 受体基因的敲除会加重酒精躯体依赖的发展。Le Foll 等<sup>[42]</sup>的研究认为调控 D3 受体基因表达可能是减少药物滥用者戒断后复吸的有效手段, 多巴胺 D3 受体可能是治疗酒精依赖症戒断后复吸的作用靶点。毒品依赖者脑内多巴胺处于亢进状态, 极可能是由于毒品诱导多巴胺受体 D3 过度表达, 当毒品依赖症患者戒断后多巴胺神经元的活动受到抑制, 因此选择性 D3 受体拮抗剂在预防毒品依赖和复吸中具有良好的应用前景。我们实验室成功建立了多巴胺 D3 受体基因敲除小鼠模型, 这些小鼠保留了脑内主要的多巴胺系统且未对其他多巴胺受体的表达造成影响。目前这些基因敲除小鼠已用于研究多巴胺 D3 受体在疼痛敏感性基本变化中的效应<sup>[43]</sup>。药物成瘾相关的奖赏效应和止痛效应均可提高多巴胺系

统的活性,笔者拟采用基因敲除小鼠深入研究多巴胺D3受体基因在酒精依赖中的分子作用机制,并在此基础上以多巴胺D3受体基因为靶点开发酒精依赖防治药物。

除多巴胺D2样受体外,研究人员对D1和D5受体也做了相关研究。恒河猴中*DRD1* 5'非翻译区在早期环境压力背景(如母爱的剥夺等)下的变异可调控酒精摄入量<sup>[44]</sup>。韩国酒精依赖症患者*DRD1* 5'非翻译区基因(*DRD1*-48A>G)与酒精相关猎奇性、伤害回避及持久性等问题的严重性密切相关<sup>[45]</sup>,而酒精依赖症患者中*DRD1* DdeI多态性仅与男性感觉寻求(Sensation seeking)相关联<sup>[46]</sup>。*DRD1*是酒精依赖的易感基因,且*DRD1*基因的rs686\*T-rs4532\*G单倍型是酒精依赖的风险因子<sup>[47]</sup>。多巴胺D5受体与多巴胺的亲合力是多巴胺D1受体的10倍,可能在多巴胺能神经递质的兴奋性调控中起重要作用<sup>[48]</sup>。已有学者指出*DRD5*基因微卫星多态性与物质滥用倾向性有关,但是目前尚未见*DRD5*与酒精依赖相关性的研究报道。

## 1.2 5-羟色胺受体

中枢5-羟色胺(5-Hydroxytryptamine, 5-HT)是一种抑制性神经递质,通过受体活化和神经递质释放实现对酒精滥用与依赖的控制,其功能水平异常被认为是酒精依赖症患者嗜酒的内在原因之一<sup>[6]</sup>。5-羟色胺系统主要通过调节中脑边缘皮层多巴胺系统来影响药物成瘾行为。分布于腹侧被盖区的5-HT1B和2C受体通过调节该脑区GABA的释放,间接调节多巴胺神经元活性;前额皮层锥体谷氨酸能神经元上5-HT1A和2A受体可反馈调节腹侧被盖区的多巴胺释放<sup>[49]</sup>。Thompson等<sup>[50]</sup>认为,酒精依赖与5-HT的区域特异性变化而非整体的血清素变化有关。他们比较了单纯酒精依赖症患者、酒精依赖伴随自杀倾向者以及健康人群大脑布劳德曼9区和24区组织中5-HT受体和5-羟色胺转运体(5-Hydroxytryptamine transporter, 5-HTT)mRNA的表达,结果发现单纯酒精依赖症患者9区组织中5-HT1A受体mRNA的表达显著提高,其伴随的冲动性与9区和24区5-HT2A受体mRNA的增加有关;而有自杀倾向的酒精依赖症患者的焦虑症状与24区5-HTT

mRNA的减少有关,抑郁症状则与9区5-HT1A mRNA的表达相关。Wrzosek等<sup>[51]</sup>在波兰人群中也发现5-HT2A受体基因(*HTR2A*)T102C多态性C/C基因型可能是酒精依赖症患者行为冲动性增加和酒精依赖戒断后复吸比例提高的原因。Lee等<sup>[52]</sup>证实韩国男性酒精依赖症患者5-HT1A受体的G基因型频率较高。Tanaka等<sup>[53]</sup>发现脑垂体腺苷酸环化酶活化多肽缺失小鼠(PACAP-deficient mice)(脑垂体腺苷酸环化酶活化多肽缺失会导致小鼠行为的改变,如猎奇性增强,5-HT1A受体兴奋剂或酒精诱导的体温降低减弱)对酒精更为偏好,这可能是由5-HT1A受体依赖的酒精诱导中枢抑制的减弱引起的。阿立哌唑是多巴胺/5-HT的稳定剂,对多巴胺D2受体、5-HT1A受体、5-HT2A受体具有高亲和力,可作为5-HT1A受体的部分激动剂和5-HT2A受体的拮抗剂对酒精依赖症患者戒断反应起到治疗作用<sup>[54]</sup>。Cunningham等<sup>[55]</sup>分离得到的P1肽(Pro-Asn-Gln-Asp-Gln-Asn-Ala-Arg)能通过调控5-HT受体的方式达到治疗酒精依赖的目的,且副作用较小、口服利用率较高。王天昊<sup>[56]</sup>得到的觉醒肽(Orexin-A)可通过对去甲肾上腺素 $\alpha_1$ 受体、5-HT受体及组胺H1受体的作用而缩短酒精性昏迷大鼠的清醒时间。

5-HT1B受体基因(*HTR1B*)位于酒精依赖偏好相关位点,对人和啮齿目动物的酒精摄入量起调控作用。Garwood等<sup>[7]</sup>认为,*HTR1B*可能与酒精中毒者的反社会行为有关。欧洲、亚洲、非洲、西班牙和葡萄牙人群中*HTR1B* -161A>T和-261T>G的多态性与酒精依赖显著相关<sup>[57]</sup>;台湾汉族人群中,*HTR1B*-161A>T多态性也与酒精依赖有关<sup>[58]</sup>;欧洲血统的巴西嗜酒者中,*HTR1B*启动子区域功能性改变与酒精依赖相关<sup>[59]</sup>。Hu等<sup>[60]</sup>运用正电子成像技术和磁共振成像技术扫描了酒精依赖症患者脑部解剖结构,发现酒精依赖可能与腹侧纹状体5-HT1B受体水平的增加有关。

连续20天暴露于酒精蒸气中的小鼠伏隔核、尾状核和壳核、背缝神经核、海马和外侧下丘脑中,5-HT2C受体mRNA表达增加,伏隔核中5-HT2C受体蛋白的表达显著增强<sup>[61]</sup>。5-HT2C受体拮抗剂可以抑制自主饮酒行为,这表明人脑伏隔核壳部5-HT2C受体基因(*HTR2C*)表达的上调与自主饮酒行为的增

加有关。还有研究表明酒精通过增加组蛋白去乙酰化酶的活性来增加 5-HT<sub>3</sub> 受体基因(*HTR3A*)的表达<sup>[62]</sup>。长期摄入酒精可以影响*HTR3A*等基因的甲基化水平<sup>[63]</sup>。据此推测改变*HTR3A*启动子区域的甲基化程度或可预防和治疗酒精依赖症。5-HT<sub>7</sub> 受体 mRNA 在伏隔核和背缝神经核中的表达较强<sup>[61]</sup>。5-HT<sub>6</sub>受体拮抗剂CMP 42可有效降低觅酒行为的恢复<sup>[64]</sup>,因此 5-HT<sub>6</sub>受体也可能是控制酒精依赖戒断后复吸的靶标。

## 2 单胺类神经递质转运体

神经递质转运体主要通过再摄取神经递质来调节神经递质信号传递的强度和时程,是可卡因等毒品分子的结合位点,与药物成瘾、酒精依赖密切相关。

### 2.1 多巴胺转运体

多巴胺转运体(Dopamine transporter, DAT)在脑内仅在中枢多巴胺神经元中表达,其蛋白质分布于神经元突触前膜,主要负责多巴胺的再摄取,是多巴胺神经递质系统的主要调节器。 $\alpha$ -突触核蛋白( $\alpha$ -Synuclein,  $\alpha$ -Syn)通过负性调控多巴胺转运蛋白的功能来减少多巴胺再摄取的数量或者降低多巴胺再摄取的速度。DAT基因(*SLC6A3*)多态性与体内转运体的有效性及酒精戒断的严重性密切相关<sup>[65]</sup>。DAT基因的A9 等位基因是形成酒精中毒的风险因子。以20%乙醇代替水饮用的大鼠中脑黑质、纹状体和扣带回 DAT 蛋白表达量较对照组显著增强<sup>[66]</sup>。Hillemacher等<sup>[67]</sup>研究了多巴胺转运体启动子区域的DNA甲基化水平,结果表明同健康人群相比,酒精依赖症患者DAT基因启动子DNA超甲基化。DAT可调控脑内多巴胺的水平,是药物成瘾机制的重要靶部位,可将其作为靶点研制酒精依赖防治药物。

### 2.2 5-羟色胺转运体

5-羟色胺转运体是 5-羟色胺能神经末梢的一种膜蛋白,通过再摄取突触间隙的 5-HT而终止 5-HT的作用,其表达的改变直接影响着 5-羟色胺能神经元的活动。石葛明等<sup>[68]</sup>运用免疫放射自显影方法证明酗酒人脑干头侧中缝核群 5-HTT的表达较低。5-

羟色胺转运体基因启动子区(5-HTT-linked promoter region, 5-HTTLPR)在该基因表达中起关键调控作用,是酒精依赖重要的候选对象。5-HTTLPR 44 bp插入/缺失序列的L(Long)和S(Short)多态性与酒精依赖相关性研究很多,但结果不尽相同。在欧洲血统巴西人、德国人、欧洲人、墨西哥裔美国人、云南汉族人中发现其多态性与酒精依赖相关,而在日本人、欧裔和非裔美国人、韩国人、高加索人中并未发现 5-HTTLPR与酒精依赖有关<sup>[69-72]</sup>,这可能是由种族和环境不同所致。王学静等<sup>[69]</sup>研究认为云南汉族人群的 5-HTTLPR L/L和L/S基因型可能是降低酒精依赖发病的影响因子,而S/S基因型则是酒精依赖的风险因子。Lee等<sup>[52]</sup>证实 5-HTTLPR在韩国男性酒精依赖症患者戒断中发挥着重要作用。Feinn等<sup>[71]</sup>分析了3 489例嗜酒者和2 325例对照中 5-HTTLPR多态性与酒精依赖的关系,结果发现 5-HTTLPR S等位基因的携带与酒精依赖密切相关。急性酒精摄入时,5-HTTLPR L等位基因的携带可能是酒精依赖症患者出现攻击行为的保护因子,而S等位基因则为风险因子<sup>[73]</sup>。5-HTTLPR等位基因的变异易于形成酒精依赖。北欧和西欧酒精依赖及酒精依赖并发多发性抽动症患者中 5-HTTLPR S等位基因的表达显著增多<sup>[74]</sup>;德国严重嗜酒人群中,5-HTTLPR S等位基因的频率显著增加<sup>[72]</sup>,5-HTTLPR S等位基因多态性与酒精依赖症患者自杀倾向有关<sup>[75]</sup>。可见,S等位基因是酒精依赖相关表型的风险因子,5-HTTLPR S等位基因的检测可以作为预防复吸的一种方法<sup>[76]</sup>。对美国16岁青少年的研究表明,携带 5-HTTLPR L等位基因虽然会增加日后过度摄入酒精的风险,但是其对酒精的响应度较低<sup>[77]</sup>。据此推断,5-HTTLPR S等位基因在未来有可能成为病理学临床诊断指标。

Kelai等<sup>[78]</sup>发现,与野生型小鼠相比,*SLC6A4*基因敲除小鼠酒精摄入量减少,用氟西汀阻断 5-HTT可减少野生型小鼠的酒精摄入量。5-HTT能调节5-HT突触信号的强度及持续时间,编码此蛋白的*SLC6A4*基因是选择性 5-HT再摄取抑制剂(如氟西汀、舍曲林、帕罗西汀等对酒精依赖症疗效显著的药物)的主要作用靶点<sup>[79]</sup>。*SLC6A4*基因启动子CpG超甲基化水平的显著增加可能也是酒精依赖的关键机制之一<sup>[63]</sup>。

### 3 单胺类神经递质合成、分解相关酶

酪氨酸羟化酶(Tyrosine hydroxylase, TH)和色氨酸羟化酶(Tryptophan hydroxylase, TPH)分别是多巴胺和 5-HT 合成的限速酶;单胺氧化酶(Monoamine oxidase, MAO)和儿茶酚胺-O-甲基转移酶(Catechol-O-methyltransferase, COMT)等代谢酶在神经递质的降解过程中发挥着重要的作用,是控制神经递质释放与降解的重要因素。以 20%乙醇代替水饮用的大鼠中脑黑质和纹状体中TH基因表达量较对照组明显增加<sup>[66]</sup>,因此酒精可能是通过上调TH的活性来增加多巴胺的释放。动物和人类研究均表明,SNCA基因的变异、表达水平与酒精依赖紧密相关,这可能是因为SNCA基因编码的 $\alpha$ -Syn与多巴胺的合成、储存、释放和再摄取等有关<sup>[80]</sup>。例如,急性和慢性酒精中毒大鼠脑组织中 $\alpha$ -Syn的表达明显增强<sup>[81]</sup>。有学者认为 $\alpha$ -Syn作为反式作用因子通过影响TH基因启动子的功能发挥对多巴胺代谢的负性调控作用<sup>[82]</sup>。我们实验室研究发现慢性酒精暴露的SD大鼠海马中钙调蛋白依赖的蛋白激酶 II ( $\text{Ca}^{2+}$ /calmodulin dependent protein kinase II, CaMK II)磷酸化水平及其活性发生了改变<sup>[83]</sup>,CaMK II 通过激活TH来实现对多巴胺合成速度的控制。今后可进一步研究CaMKII对TH活性和多巴胺合成的影响,以期为酒精依赖分子靶向药物的开发提供参考。TPH是 5-羟色胺能神经元内催化 5-HT生物合成的第一个酶,影响 5-HT神经传递的效率,因此能改变TPH活性及其基因表达的药物都可对 5-羟色胺系统产生长期的影响。李双成发现饮酒大鼠体内TPH表达较低<sup>[66]</sup>。由此推测TPH很可能是 5-羟色胺能神经元功能调节通路中的作用靶标。

高丽波等<sup>[84]</sup>研究表明,云南汉族人群COMT基因的rs737865 C/C基因型可降低嗜酒的发生率,而单倍型A-C-A-A可能是酒精依赖发生的危险因子。COMT基因Val158Met多态性在酒精依赖中可能发挥着重要作用,低活性Met等位基因的携带会增加严重酒精依赖形成的风险<sup>[85]</sup>。Meta分析表明,MAOA VNTR多态性与酒精依赖行为之间关联不显著,但与反社会酒精依赖亚型关联显著,说明它可能是反社会酒精依赖亚型的危险因子而非酒精依赖行为的危险因子<sup>[86]</sup>。

### 4 酒精依赖症防治策略展望

单胺类神经递质多巴胺受体、5-羟色胺受体、转运体及代谢调控基因不同程度地参与酒精依赖的形成、戒断与复吸反应。在系统综述中枢单胺类神经递质在酒精依赖中分子作用机制的基础上,笔者对酒精依赖症预防和治疗的分子靶向药物研发进行了展望。

#### 4.1 调控单胺类神经递质合成、再摄取与释放相关基因

长期饮酒会导致机体对酒精的敏感性降低,多巴胺受体数量或功能发生改变。多巴胺受体主要通过G蛋白耦联传导酒精类相关药物的细胞内效应来调控细胞内cAMP、蛋白激酶等的水平或作用状态,从而诱导各种即早基因表达。DRD2/ANKK1 Taq1A、Taq1B等多态性,-141C Ins/Del、C957T调控的DRD2基因表达的上调,5-HT受体基因HTR1A、HTR1B、HTR2A、HTR2C表达的上调,多巴胺受体基因pre-mRNA的选择性剪切以及DRD4 48 bp VNTR 7-重复序列的携带是酒精依赖的重要因素,而DRD3和HTR6可能是预防酒精依赖症患者戒断后复吸的作用靶点,因此可以将多巴胺受体作为靶点研究和开发酒精依赖症防治药物。例如,D3受体激动剂氨基四氢化萘衍生物在药物滥用治疗中已经显示出一定的应用前景<sup>[87]</sup>。多巴胺D3受体在酒精依赖中的作用较为突出,但研究较少。笔者实验室建立的DRD3基因敲除小鼠模型,可用于酒精依赖分子机制的揭示及酒精依赖症分子靶向药物的研发。

此外,TH及其激活剂(如CaMKII)、TPH在多巴胺和5-HT合成中具有重要作用,因此可以考虑将其作为药物作用靶点来开发酶激活剂/抑制剂等能够改变TH和TPH活性或基因表达的药物,用于酒精依赖症的预防和治疗。

#### 4.2 调整基因调控区的甲基化程度和 pre-mRNA 的选择性剪切

近年来,基因调控区DNA的甲基化、mRNA的编辑等表观遗传学变化在疾病发病机制中的重要作用已经受到大家的广泛关注。HTR3A、SNCA、MAOA、SLC6A4、DAT等基因启动子CpG的超甲基化,DRD2

基因pre-mRNA选择性剪切的改变以及组蛋白去乙酰化酶活性的变化等均可导致酒精依赖的发生<sup>[63,67]</sup>, 因此可以通过调整基因调控区的甲基化程度和pre-mRNA的选择性剪切等策略防治酒精依赖症。

#### 4.3 对酒精依赖症患者实施个性化的预防和治疗

多巴胺受体基因、5-HT受体基因、多巴胺转运体基因、5-HTT基因等在不同种族、地区人群中存在多态性, 不同基因型对酒精敏感性不同, 启动子DNA甲基化对酒精依赖的效应也存在种群特异性。考虑到基因多态性对药物作用的影响较大, 尤其是药物作用靶点的基因多态性可能直接影响药效或造成不良反应, 在酒精依赖症的防治中应当针对各种基因多态性位点研究和开发分子靶向药物, 对拥有不同基因型的酒精依赖症患者实施个性化预防和治疗。

#### 参考文献

- [1] Tang YL, Xiang XJ, Wang XY, Cubells JF, Babor TF, Hao W. Alcohol and alcohol-related harm in China: policy changes needed. *Bull World Health Organ*, 2013, 91(4): 270–276. [\[DOI\]](#)
- [2] 李菁, 袁孝如. 酒精依赖大鼠皮质CREB变化及氟西汀对其影响. *中国药理学通报*, 2003, 19(2): 163–167. [\[DOI\]](#)
- [3] Hao W, Chen HH, Su ZH. China: alcohol today. *Addiction*, 2005, 100(6): 737–741. [\[DOI\]](#)
- [4] Anderson PD, Bokor G. Forensic aspects of drug-induced violence. *J Pharm Pract*, 2012, 25(1): 41–49. [\[DOI\]](#)
- [5] Laramée P, Kusel J, Leonard S, Aubin HJ, François C, Daepfen JB. The economic burden of alcohol dependence in Europe. *Alcohol Alcohol*, 2013, 48(3): 259–269. [\[DOI\]](#)
- [6] 陈乃宏. 神经递质与神经疾患. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2012: 185–243. [\[DOI\]](#)
- [7] Garwood P, Lanfumey L, Hamon M. Alcohol dependence and polymorphisms of serotonin-related genes. *Med Sci (Paris)*, 2004, 20(12): 1132–1138. [\[DOI\]](#)
- [8] 李凡, 舒斯云, 包新民. 多巴胺受体的结构和功能. *中国神经科学杂志*, 2003, 19(6): 405–410. [\[DOI\]](#)
- [9] 李生斌, 朱永生. 冲动与多巴胺系统在毒品依赖中的作用机制. *西安交通大学学报(医学版)*, 2012, 33(1): 1–4. [\[DOI\]](#)
- [10] 韦丰, 周儒伦, 沈渔邨, 田成华, 郑晓华, 赵惠丽, 李延知, 彭华, 范建华, 周朝凤. 多巴胺D2受体基因的一种短串联重复多态性与汉族酒依赖相关的家系对照研究. *中国神经科学杂志*, 1999, 15(1): 13–16. [\[DOI\]](#)
- [11] Mignini F, Napolioni V, Codazzo C, Carpi FM, Vitali M, Romeo M, Ceccanti M. DRD2/ANKK1 Taq1A and SLC6A3 VNTR polymorphisms in alcohol dependence: association and gene-gene interaction study in a population of Central Italy. *Neurosci Lett*, 2012, 522(2): 103–107. [\[DOI\]](#)
- [12] van der Zwaluw CS, Kuntsche E, Engels RCME. Risky alcohol use in adolescence: the role of genetics (*DRD2*, *SLC6A4*) and coping motives. *Alcohol Clin Exp Res*, 2011, 35(4): 756–764. [\[DOI\]](#)
- [13] Kazantseva A, Gaysina D, Malykh S, Khusnutdinova E. The role of dopamine transporter (*SLC6A3*) and dopamine D2 receptor/ankyrin repeat and kinase domain containing 1 (*DRD2/ANKK1*) gene polymorphisms in personality traits. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2011, 35(4): 1033–1040. [\[DOI\]](#)
- [14] Suraj SH, Ghosh PK, Saraswathy KN. *DRD2* and *ANKK1* gene polymorphisms and alcohol dependence: a case-control study among a Mendelian population of East Asian ancestry. *Alcohol Alcohol*, 2013, 48(4): 409–414. [\[DOI\]](#)
- [15] Lee SH, Lee BH, Lee JS, Chai YG, Choi MR, Han DMR, Ji H, Jang GH, Shin HE, Choi IG. The association of DRD2-141C and ANKK1 TaqIA polymorphisms with alcohol dependence in Korean population classified by the Lesch Typology. *Alcohol Alcohol*, 2013, 48(4): 426–432. [\[DOI\]](#)
- [16] Swagell CD, Lawford BR, Hughes IP, Voisey J, Feeney GFX, van Daal A, Connor JP, Noble EP, Morris CP, Young RM. *DRD2* C957T and *TaqIA* genotyping reveals gender effects and unique low-risk and high-risk genotypes in alcohol dependence. *Alcohol Alcohol*, 2012, 47(4): 397–403. [\[DOI\]](#)
- [17] 武晓华, 钟树荣, 高长青, 鲍建军, 胡利平, 阮冶, 景强. 酒精依赖综合征患者DRD2、DRD4和DAT基因多态性的研究. *现代生物医学进展*, 2009, 9(8): 1440–1442, 1468. [\[DOI\]](#)
- [18] Kitis A, Akvardar Y, Eresen C, Kizildag S, Akpulat U, Yildirimcan S, Alptekin K, Akdede BB, Arkar H. The role of dopamine 2 receptor gene and personality characteristics in alcohol dependence in Turkish population. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2006, 16(4): S491. [\[DOI\]](#)
- [19] Prasad P, Ambekar A, Vaswani M. Dopamine D2 receptor polymorphisms and susceptibility to alcohol dependence in Indian males: a preliminary study. *BMC Med Genet*, 2010, 11(2): 24. [\[DOI\]](#)
- [20] Meyers JL, Nyman E, Loukola A, Rose RJ, Kaprio J, Dick DM. The association between *DRD2/ANKK1* and geneti-

- cally informed measures of alcohol use and problems. *Addict Biol*, 2013, 18(3): 523–536. [\[DOI\]](#)
- [21] 龙海英, 范华, 张燕敏, 王茜, 巩凤芹, 张付全. DRD2 基因 C957T 多态性与中国汉族精神分裂症的相关性. *中国现代医学杂志*, 2010, 20(10): 1474–1476, 1481. [\[DOI\]](#)
- [22] Arinami T, Gao M, Hamaguchi H, Toru M. A functional polymorphism in the promoter region of the dopamine D2 receptor gene is associated with schizophrenia. *Hum Mol Genet*, 1997, 6(4): 577–582. [\[DOI\]](#)
- [23] 柯一琼, 王庆志, 陈勇. 多巴胺 D2 受体基因多态性与酒依赖. *黄石理工学院学报*, 2009, 25(1): 61–64. [\[DOI\]](#)
- [24] Du YL, Wan YJY. The interaction of reward genes with environmental factors in contribution to alcoholism in Mexican Americans. *Alcohol Clin Exp Res*, 2009, 33(12): 2103–2112. [\[DOI\]](#)
- [25] Sasabe T, Ishiura S. Alcoholism and alternative splicing of candidate genes. *Int J Environ Res Public Health*, 2010, 7(4): 1448–1466. [\[DOI\]](#)
- [26] Wernicke C, Hellmann J, Finckh U, Rommelspacher H. Chronic ethanol exposure changes dopamine D2 receptor splicing during retinoic acid-induced differentiation of human SH-SY5Y cells. *Pharmacol Rep*, 2010, 62(4): 649–663. [\[DOI\]](#)
- [27] Franke P, Wang T, Möthen MM, Knapp M, Neith H, Lichtermann D, Zur Capellen KM, Sander T, Propping P, Maier W. Susceptibility for alcoholism: DRD4 exon III polymorphism: a case-control and a family-based association approach. *Addict Biol*, 2000, 5(3): 289–295. [\[DOI\]](#)
- [28] Larsen H, van der Zwaluw CS, Overbeek G, Granic I, Franke B. De invloed van het DRD4 VNTR polymorfisme op adaptatie aan andermans alcoholconsumptie Een onderzoek naar een genomgevinginteractie. *Psychologie and Gezondheid*, 2011, 39(1): 5–11. [\[DOI\]](#)
- [29] Laucht M, Becker K, Blomeyer D, Schmidt MH. Novelty seeking involved in mediating the association between the dopamine D4 receptor gene exon III polymorphism and heavy drinking in male adolescents: results from a high-risk community sample. *Biol Psychiatry*, 2007, 61(1): 87–92. [\[DOI\]](#)
- [30] Ray LA, Miranda R Jr, Tidey JW, McGeary JE, MacKillop J, Gwaltney CJ, Rohsenow DJ, Swift RM, Monti PM. Polymorphisms of the  $\mu$ -opioid receptor and dopamine D4 receptor genes and subjective responses to alcohol in the natural environment. *J Abnorm Psychol*, 2010, 119(1): 115–125. [\[DOI\]](#)
- [31] Skowronek MH, Laucht M, Hohm E, Becker K, Schmidt MH. Interaction between the dopamine D4 receptor and the serotonin transporter promoter polymorphisms in alcohol and tobacco use among 15-year-olds. *Neurogenetics*, 2006, 7(4): 239–246. [\[DOI\]](#)
- [32] Hutchison KE, McGeary J, Smolen A, Bryan A, Swift RM. The DRD4 VNTR polymorphism moderates craving after alcohol consumption. *Health Psychol*, 2002, 21(2): 139–146. [\[DOI\]](#)
- [33] Grzywacz A, Kucharska-Mazur J, Samochowiec J. Association studies of dopamine D4 receptor gene exon 3 in patients with alcohol dependence. *Psychiatr Pol*, 2008, 42(3): 453–461. [\[DOI\]](#)
- [34] Ray LA, Bryan A, MacKillop J, McGeary J, Hesterberg K, Hutchison KE. The dopamine D4 receptor (DRD4) gene exon III polymorphism, problematic alcohol use and novelty seeking: direct and mediated genetic effects. *Addict Biol*, 2009, 14(2): 238–244. [\[DOI\]](#)
- [35] Filbey FM, Ray L, Smolen A, Claus ED, Audette A, Hutchison KE. Differential neural response to alcohol priming and alcohol taste cues is associated with DRD4 VNTR and OPRM1 genotypes. *Alcohol Clin Exp Res*, 2008, 32(7): 1113–1123. [\[DOI\]](#)
- [36] Czermak C, Lehofer M, Wagner EM, Prietl B, Lemonis L, Rohrhofer A, Schauenstein K, Liebmann PM. Reduced dopamine D4 receptor mRNA expression in lymphocytes of long-term abstinent alcohol and heroin addicts. *Addiction*, 2004, 99(2): 251–257. [\[DOI\]](#)
- [37] Wiesbeck GA, Weijers HG, Wodarz N, Herrmann MJ, Johann M, Keller HK, Michel TM, Böning J. Dopamine D2 (DAD2) and dopamine D3 (DAD3) receptor gene polymorphisms and treatment outcome in alcohol dependence. *J Neural Transm*, 2003, 110(7): 813–820. [\[DOI\]](#)
- [38] McQuade JA, Xu M, Woods SC, Seeley RJ, Benoit SC. Ethanol consumption in mice with a targeted disruption of the dopamine-3 receptor gene. *Addict Biol*, 2003, 8(3): 295–303. [\[DOI\]](#)
- [39] Higuchi S, Muramatsu T, Matsushita S, Murayama M. No evidence of association between structural polymorphism at the dopamine D3 receptor locus and alcoholism in the Japanese. *Am J Med Genet*, 1996, 67(4): 412–414. [\[DOI\]](#)
- [40] Gorwood P, Limosin F, Batel P, Duaux E, Gouya L, Adès J. The genetics of addiction: alcohol-dependence and D3 dopamine receptor gene. *Pathol Biol (Paris)*, 2001, 49(9): 710–717. [\[DOI\]](#)
- [41] Narita M, Soma M, Tamaki H, Narita M, Suzuki T. Intensification of the development of ethanol dependence in mice lacking dopamine D3 receptor. *Neurosci Lett*, 2002, 324(2): 129–132. [\[DOI\]](#)

- [42] Le Foll B, Goldberg SR, Sokoloff P. The dopamine D<sub>3</sub> receptor and drug dependence: effects on reward or beyond? *Neuropharmacology*, 2005, 49(4): 525–541. [\[DOI\]](#)
- [43] Zhu J, Chen YJ, Lai JH, Dang YH, Yan CX, Xu M, Chen T. Dopamine D<sub>3</sub> receptor regulates basal but not amphetamine-induced changes in pain sensitivity in mice. *Neurosci Lett*, 2010, 477(3): 134–137. [\[DOI\]](#)
- [44] Newman TK, Parker CC, Suomi SJ, Goldman D, Barr CS, Higley JD. *DRD1* 5'UTR variation, sex and early infant stress influence ethanol consumption in rhesus macaques. *Genes Brain Behav*, 2009, 8(6): 626–630. [\[DOI\]](#)
- [45] Kim DJ, Park BL, Yoon S, Lee HK, Joe KH, Cheon YH, Gwon DH, Cho SN, Lee HW, NamGung S, Shin HD. 5'UTR polymorphism of dopamine receptor D1 (*DRD1*) associated with severity and temperament of alcoholism. *Biochem Biophys Res Commun*, 2007, 357(4): 1135–1141. [\[DOI\]](#)
- [46] Limosin F, Loze JY, Rouillon F, Adès J, Gorwood P. Association between dopamine receptor D1 gene *Dde I* polymorphism and sensation seeking in alcohol-dependent men. *Alcohol Clin Exp Res*, 2003, 27(8): 1226–1228. [\[DOI\]](#)
- [47] Batel P, Houchi H, Daoust M, Ramoz N, Naassila M, Gorwood P. A haplotype of the *DRD1* gene is associated with alcohol dependence. *Alcohol Clin Exp Res*, 2008, 32(4): 567–572. [\[DOI\]](#)
- [48] Vanyukov MM, Moss HB, Gioio AE, Hughes HB, Kaplan BB, Tarter RE. An association between a microsatellite polymorphism at the *DRD5* gene and the liability to substance abuse: pilot study. *Behav Genet*, 1998, 28(2): 75–82. [\[DOI\]](#)
- [49] 王建华, 周文华. 中枢 5-HT受体和药物依赖. 中国药物依赖性杂志, 2011, 20(4): 245–250. [\[DOI\]](#)
- [50] Thompson PM, Cruz DA, Olukotun DY, Delgado PL. Serotonin receptor, SERT mRNA and correlations with symptoms in males with alcohol dependence and suicide. *Acta Psychiatr Scand*, 2012, 126(3): 165–174. [\[DOI\]](#)
- [51] Wrzosek M, Jakubczyk A, Wrzosek M, Matsumoto H, Lukaszkiwicz J, Brower KJ, Wojnar M. Serotonin 2A receptor gene (*HTR2A*) polymorphism in alcohol-dependent patients. *Pharmacol Rep*, 2012 64(2): 449–453. [\[DOI\]](#)
- [52] Lee YS, Choi SW, Han DH, Kim DJ, Joe KH. Clinical manifestation of alcohol withdrawal symptoms related to genetic polymorphisms of two serotonin receptors and serotonin transporter. *Eur Addict Res*, 2009, 15(1): 39–46. [\[DOI\]](#)
- [53] Tanaka K, Kunishige-Yamamoto A, Hashimoto H, Shintani N, Hayata A, Baba A. Increased ethanol preference and serotonin 1A receptor-dependent attenuation of ethanol-induced hypothermia in PACAP-deficient mice. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, 391(1): 773–777. [\[DOI\]](#)
- [54] 阿怀红, 李爱宁. 阿立哌唑治疗酒精依赖的临床疗效分析. 青海医药杂志, 2006, 36(5): 40–41. [\[DOI\]](#)
- [55] Cunningham K, Gilbertson SR. New isolated peptide having specific amino acid sequence or its functional variant, used for treating addictive disorders such as addiction to food, drugs, alcohol or nicotine; and eating disorders such as anorexia nervosa. Patent WO2012149481-A1 & WO2012149481-A8, 2012-11-1.
- [56] 王天昊. 觉醒肽(orexin-A)对大鼠酒精性昏迷促醒作用中单胺能神经递质机制的研究[学位论文]. 中国人民解放军军医进修学院, 2009. [\[DOI\]](#)
- [57] Cao J, LaRocque E, Li D. Associations of the 5-hydroxytryptamine (serotonin) receptor 1B gene (*HTR1B*) with alcohol, cocaine, and heroin abuse. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 2013, 162B(2): 169–176. [\[DOI\]](#)
- [58] Sun HFS, Chang YT, Fann CSJ, Chang CJ, Chen YH, Hsu YP, Yu WY, Cheng ATA. Association study of novel human serotonin 5-HT<sub>1B</sub> polymorphisms with alcohol dependence in Taiwanese Han. *Biol Psychiatry*, 2002, 51(11): 896–901. [\[DOI\]](#)
- [59] Contini V, Bertuzzi GP, Polina ER, Hunemeier T, Hendler EM, Hutz MH, Bau CHD. A haplotype analysis is consistent with the role of functional *HTR1B* variants in alcohol dependence. *Drug Alcohol Depend*, 2012, 122(1-2): 100–104. [\[DOI\]](#)
- [60] Hu J, Henry S, Gallezot JD, Ropchan J, Neumaier JF, Potenza, MN Sinha R, Krystal JH, Huang YY, Ding YS, Carson RE, Neumeister A. Serotonin 1B receptor imaging in alcohol dependence. *Biol Psychiatry*, 2010, 67(9): 800–803. [\[DOI\]](#)
- [61] Yoshimoto K, Watanabe Y, Tanaka M, Kimura M. Serotonin<sub>2C</sub> receptors in the nucleus accumbens are involved in enhanced alcohol-drinking behavior. *Eur J Neurosci*, 2012, 35(8): 1368–1380. [\[DOI\]](#)
- [62] Agudelo M, Yoo C, Nair MP. Alcohol-induced serotonergic modulation: the role of histone deacetylases. *Alcohol*, 2012, 46(7): 635–642. [\[DOI\]](#)
- [63] Zhang H, Herman AI, Kranzler HR, Anton RF, Zhao H, Zheng W, Gelernter J. Array-based profiling of DNA methylation changes associated with alcohol dependence. *Alcohol Clin Exp Res*, 2013, 37(S1): E108–E115. [\[DOI\]](#)
- [64] de Bruin NMWJ, McCreary AC, van Loevezijn A, de Vries

- TJ, Venhorst J, van Drimmelen M, Kruse CG. A novel highly selective 5-HT<sub>6</sub> receptor antagonist attenuates ethanol and nicotine seeking but does not affect inhibitory response control in Wistar rats. *Behav Brain Res*, 2013, 236(1): 157–165. [\[DOI\]](#)
- [65] Heinz A, Goldman D, Gallinat J, Schumann G, Puls L. Pharmacogenetic insights to monoaminergic dysfunction in alcohol dependence. *Psychopharmacology (Berl)*, 2004, 174(4): 561–570. [\[DOI\]](#)
- [66] 李双成. 乙醇对脑内 5-HT 能体系和 DA 能体系影响的实验研究[学位论文]. 河北医科大学, 2007. [\[DOI\]](#)
- [67] Hillemecher T, Frieling H, Hartl T, Wilhelm J, Kornhuber J, Bleich S. Promoter specific methylation of the dopamine transporter gene is altered in alcohol dependence and associated with craving. *J Psychiatr Res*, 2009, 43(4): 388–392. [\[DOI\]](#)
- [68] 石葛明, 李双成, 崔慧先, 石雄, 樊平, 曹翠丽, 王志红. 5-羟色胺转运体在酗酒人脑干头侧中缝核群的表达. *解剖学杂志*, 2006, 29(2): 213–215, 219. [\[DOI\]](#)
- [69] 王学静, 钟树荣, 鲍建军, 窦少静, 武文煜, 景强. 云南汉族人群 5-羟色胺转运体基因启动子区多态性与酒精依赖的相关性. *遗传*, 2011, 33(1): 48–53. [\[DOI\]](#)
- [70] Marques FZC, Hutz MH, Bau CHD. Influence of the serotonin transporter gene on comorbid disorders among alcohol-dependent individuals. *Psychiatr Genet*, 2006, 16(3): 125–131. [\[DOI\]](#)
- [71] Feinn R, Nellisery M, Kranzler HR. Meta-analysis of the association of a functional serotonin transporter promoter polymorphism with alcohol dependence. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 2005, 133B(1): 79–84. [\[DOI\]](#)
- [72] Sander T, Harms H, Lesch KP, Dufeu P, Kuhn S, Hoehe M, Rommelspacher H, Schmidt LG. Association analysis of a regulatory variation of the serotonin transporter gene with severe alcohol dependence. *Alcohol Clin Exp Res*, 1997, 21(8): 1356–1359. [\[DOI\]](#)
- [73] Pombo S, de Quinhones Levy P, Bicho M, Barbosa A, Ismail F, Cardoso N. Association of the functional serotonin transporter promoter polymorphism (5-HTTLPR) with externalizing and internalizing aggressivity and alcohol abuse. *Acta Med Port*, 2008, 21(6): 539–545. [\[DOI\]](#)
- [74] Thompson MD, Gonzalez N, Nguyen T, Comings DE, George SR, O'Dowd BF. Serotonin transporter gene polymorphisms in alcohol dependence. *Alcohol*, 2000, 22(2): 61–67. [\[DOI\]](#)
- [75] Preuss UW, Koller G, Soyka M, Bondy B. Association between suicide attempts and 5-HTTLPR-S-allele in alcohol-dependent and control subjects: further evidence from a German alcohol-dependent inpatient sample. *Biol Psychiatry*, 2001, 50(8): 636–639. [\[DOI\]](#)
- [76] Hammoui S, Payen A, Favre JD, Balmes JL, Benard JY, Husson M, Ferrand JP, Martin JP, Daoust M. Does the short variant of the serotonin transporter linked polymorphic region constitute a marker of alcohol dependence? *Alcohol*, 1999, 17(2): 107–112. [\[DOI\]](#)
- [77] Hinckers AS, Laucht M, Schmidt MH, Mann KF, Schumann G, Schuckit MA, Heinz A. Low level of response to alcohol as associated with serotonin transporter genotype and high alcohol intake in adolescents. *Biol Psychiatry*, 2006, 60(3): 282–287. [\[DOI\]](#)
- [78] Kelai S, Aissi F, Lesch KP, Cohen-Salmon C, Hamon M, Lanfumey L. Alcohol intake after serotonin transporter inactivation in mice. *Alcohol Alcohol*, 2003, 38(4): 386–389. [\[DOI\]](#)
- [79] Florez G, Saiz P, Garcia-Portillal P, Álvarez S, Nogueiras L, Morales B, Alvarez V, Coto E, Bobes J. Association between the STin2 VNTR polymorphism of the serotonin transporter gene and treatment outcome in alcohol-dependent patients. *Alcohol Alcohol*, 2008, 43(5): 516–522. [\[DOI\]](#)
- [80] 杨永强, 李凡. SNCA 基因在酒精依赖遗传机制中的研究进展. *遗传*, 2010, 32(11): 1114–1118. [\[DOI\]](#)
- [81] 张越. 酒精中毒对大鼠脑组织  $\alpha$ -Syn 表达变化的影响[学位论文]. 河南科技大学, 2011. [\[DOI\]](#)
- [82] Gao N, Li YH, Li X, Yu S, Fu GL, Chen B. Effect of  $\alpha$ -synuclein on the promoter activity of tyrosine hydroxylase gene. *Neurosci Bull*, 2007, 23(1): 53–57. [\[DOI\]](#)
- [83] Wang YP, Cui H, Wang W, Zhao B, Lai J. The region-specific activation of Ca<sup>2+</sup>/calmodulin dependent protein kinase II and extracellular signal-regulated kinases in hippocampus following chronic alcohol exposure. *Brain Res Bull*, 2012, 89(5–6): 191–196. [\[DOI\]](#)
- [84] 高丽波, 钟树荣, 王学静, 窦少静, 鲍建军, 阮冶, 胡利平, 景强. 云南汉族酒精依赖综合征与 COMT 遗传多态性的关联研究. *现代生物医学进展*, 2011, 11(15): 2822–2827, 2835. [\[DOI\]](#)
- [85] Schellekens AFA, Franke B, Ellenbroek B, Cools A, de Jong CAJ, Buitelaar JK, Verkes RJ. COMT Val158Met modulates the effect of childhood adverse experiences on the risk of alcohol dependence. *Addict Biol*, 2013, 18(2): 344–356. [\[DOI\]](#)
- [86] 嵇振华, 姚树桥. 单胺氧化酶 A 串联重复序列多态性与酒精依赖行为关系的 Meta 分析研究. *中华临床医师杂志*, 2011, 5(16): 4770–4773. [\[DOI\]](#)
- [87] 章金国. 脑内多巴胺. 上海: 上海科学技术出版社, 2010: 168–189, 513–519. [\[DOI\]](#)