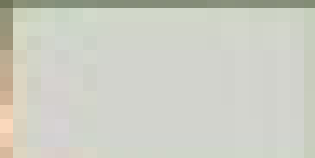


学技术学术著作出版基金资助出版

神经递质与 神经疾患

陈乃宏 主编

中国协和医科大学出版社



中国神经科学学会 中国神经科学学会 中国神经科学学会

神经递质与 神经疾患

王学为 主编

中国神经科学学会 中国神经科学学会 中国神经科学学会

国家科学技术学术著作出版基金资助出版

神经递质与神经疾患

陈乃宏 主编

编者名单 (按姓氏拼音为序)

Andrew J Lawrence	蔡焯基	蔡文茜	陈 锋	
陈乃宏	陈燕惠	楚世峰	官志忠	胡金凤
蒋 锋	李 林	李 玮	李云峰	梁建辉
罗 娟	毛佩贤	盛树立	王 丽	许贤豪
苑玉和	翟海峰	张 亨	张 威	张均田
张庆柱				

中国协和医科大学出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

神经递质与神经疾患 / 陈乃宏主编. —北京: 中国协和医科大学出版社, 2011. 4
ISBN 978 - 7 - 81136 - 491 - 0

I. ①神… II. ①陈… III. ①人体生理学 - 神经递体 ②神经系统疾病 - 研究
IV. ①R338 ②R741

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2011) 第 038261 号

神经递质与神经疾患

主 编: 陈乃宏
责任编辑: 庞红艳 金孝华

出版发行: 中国协和医科大学出版社
(北京东单三条九号)

网 址: www.pumcp.com
经 销: 新华书店总店北京发行所
印 刷: 北京佳艺恒彩印刷有限公司

开 本: 787×1092 1/16开
印 张: 33.5 彩插: 3页
字 数: 830千字
版 次: 2012年6月第一版 2012年6月第一次印刷
印 数: 1—2000
定 价: 95.00元

ISBN 978 - 7 - 81136 - 491 - 0/R · 491

(凡购本书, 如有缺页、倒页、脱页及其他质量问题, 由本社发行部调换)

序

人的生老病死——生命过程的调控与人体的内源性物质的存在和变化息息相关。其中，神经递质和调质是人体内种类最多，分布最广，含量最丰富的一类内源性物质。从胚胎形成到出生后的生长、发育、认知功能和性功能的形成、神经传导、信息传递到全身各器官、系统的成熟和行使功能，无不与神经递质密切相关。陈乃宏教授主编的《神经递质与神经疾患》一书，旨在论述神经递质及其受体的生理药理学作用及神经递质异常与神经疾患的关系。我仔细阅读了全部稿件，就我所知，以此立意和命名的专著是迄今我国出版的医药书籍中的首部。该书有以下几个特点：其一，该书十分重视神经递质的基础研究，包括生物合成、代谢、储存、释放、再摄取等的综述，甚好，较之教科书内容有更多、更新、更详尽的介绍，贯穿在基础研究中的技术方法大多是新近发展起来的新技术和新模型；其二，神经递质和调质受体的分类、分型、功效、受体后信息的产生、传递机制等的介绍反映了当前研究的新观点、新理论。其三，该书把基础研究与临床应用很好地结合起来，神经递质与各种疾病尤其是与神经系统疾病关系的研究占了主要篇幅，对神经疾患的诊断、治疗有指导意义。最后，该书对药物研究给予了很大关注。已有研究从神经递质和受体的结构和功能出发，合成出了大量类似物、衍生物、激动剂、拮抗剂，有些已成功地应用于人体，有良好的治疗效果，把神经系统疾病的治疗推进了一大步。随着分子生物学的发展，仿生药必将成为新药的主流产品，为药学工作者提供了创制新药的良好机遇。

从以上介绍可以看出，《神经递质与神经疾患》是以神经递质及其受体为中心，基础、药理到临床研究的论述都十分精辟的一本专著。参与该书编写的作者都是活跃在科研第一线的学术带头人或后起之秀，他们撰写的每一章每一节都是辛勤阅读大量文献的心得体会和本人科研成果的一部分，甚至全部，所以写得得心应手，读来生动有趣。该书适合于从事药学、药理学、神经科学和临床医生以及基础临床学科研究生阅读，有助于启发思路，汲取新知识，借鉴新技术。我相信该书的出版定会受到学术界的热烈欢迎，我谨在此表示诚挚的祝贺。是为序。

张均田
2012年春

前 言

神经递质，作为传承信息的化学物质，在人的生老病死过程中发挥着重要的作用。自20世纪哈维发现第一种神经递质——乙酰胆碱后，相继有百余种神经递质被发现和确认，其作用范围也由最初的生理功能调节，发展到后来的病理学变化特征，以及药物开发等各个领域。神经递质的研究已成为生命科学领域一支迅猛发展的生力军，目前为止，有关神经递质的研究论文已将近10万篇，可见科学家为之投入了巨大的精力。其研究主要集中在两大方向：①神经递质的基础理论研究，包括神经递质的合成、转运、释放、再摄取等过程以及病理生理学功能的确证；②神经递质学说的实际应用，包括临床疾病的诊断以及指导新药开发等。但神经递质研究在我国的科研工作中开展的较少，尚未形成完整的理论体系以及实际应用能力。本书旨在介绍神经递质学说中的基本理论的研究进展以及在临床应用以及药物开发过程中的实际应用价值，为广大的科研工作者提供一套相对完整的神经递质理论。

本书共分二十一章，分为两大部分，第一部分对神经递质的合成、转运、释放等基础理论研究的最新进展进行了介绍，对其在各个系统的生理学功能进行了详细的阐述。第二部分侧重于神经递质与疾病之间的关系，从病理生理学角度对神经递质的重要作用进行了阐释。综观全书，内容涉及基础理论研究和临床应用，故定名为《神经递质与神经疾患》。

本书的编写人员均是从事神经递质研究的资深专家或长期从事神经递质研究的一线科研人员，他们广泛的收集有关资料并结合自己的研究实践，不吝赐稿，书中呈现出的均是最新的理论进展以及多年的经验心得。在此，我谨向做出的辛勤劳动的各位编写人员表示诚挚的谢意。本书内容若有不妥之处，敬请读者多多赐教。

陈乃宏
2012年1月

目 录

第一章 神经递质概述	(1)
第二章 神经递质转运体与细胞内信息传递相关蛋白	(19)
第一节 神经递质转运体	(19)
第二节 细胞内信息传递机制	(24)
第三章 神经递质的分布及神经发育	(31)
第一节 神经递质的特异性分布	(31)
第二节 神经递质对神经生长分化的影响	(40)
第三节 神经递质的储存及迁移	(42)
第四章 神经机制和神经递质	(48)
第一节 神经可塑性和神经递质	(48)
第二节 老化和神经递质	(50)
第三节 智力和神经递质	(53)
第四节 焦虑的神经传导机制	(56)
第五节 睡眠与神经递质	(59)
第六节 循环功能与神经递质	(62)
第七节 消化功能与神经递质	(69)
第八节 视觉与神经递质	(72)
第九节 内分泌系统与神经递质	(78)
第十节 泌尿系统与神经递质	(82)
第五章 神经递质释放机制与小泡蛋白质	(87)
第一节 神经递质释放的实质与动力学	(88)
第二节 与调节递质释放有关的蛋白质分子	(90)
第三节 G 蛋白质调节作用	(92)
第四节 锚靠和启动的分子机制——SNARE 假说	(94)
第五节 SM 蛋白	(102)
第六节 Complexins (Synaphins)	(105)

第六章 神经递质与免疫功能的关系	(109)
第一节 外来刺激与机体应答	(109)
第二节 应激状态下免疫功能与递质调节活动	(110)
第三节 免疫相关器官的神经分布	(111)
第四节 神经递质与免疫功能状态	(111)
第五节 免疫系统向中枢神经系统的信息传递	(115)
第六节 机体防御功能及高级神经活动	(118)
第七章 神经递质及其受体的研究方法	(121)
第一节 概述	(121)
第二节 神经递质的测定方法	(124)
第三节 神经系统受体的研究方法	(167)
第八章 神经症状与神经递质	(185)
第一节 疼痛的神经传导机制	(185)
第二节 张力及运动障碍的神经传导机制	(189)
第三节 直立性低血压的神经传导机制	(194)
第四节 头痛的神经传导机制	(201)
第五节 药物依赖的神经传导机制	(205)
第九章 阿片类药物依赖及其神经递质基础	(210)
第十章 神经型尼古丁受体在神经性疾病中的作用	(218)
第一节 神经型尼古丁受体的结构	(218)
第二节 神经型尼古丁受体在中枢神经系统中的功能	(221)
第三节 神经型尼古丁受体在神经系统疾病中的作用	(223)
第四节 结语	(229)
第十一章 酒精滥用和依赖的中枢神经递质基础	(232)
第十二章 癫痫与神经递质	(244)
第一节 概述	(244)
第二节 癫痫的发病机制	(246)
第三节 癫痫的分类	(263)
第四节 癫痫的客观检查	(265)
第五节 癫痫的药物治疗	(268)
第十三章 精神分裂症	(277)
第一节 概述	(277)

第二节	病因及发病机制	(279)
第三节	临床表现	(283)
第四节	病程与预后	(287)
第五节	诊断与鉴别诊断	(287)
第六节	治疗与康复	(289)
第十四章	帕金森病	(293)
第一节	病因及发病机制	(293)
第二节	病理和生化改变	(298)
第三节	临床表现	(299)
第四节	辅助检查	(301)
第五节	诊断及鉴别诊断	(303)
第六节	治疗	(305)
第七节	附表：统一帕金森病评分量表	(315)
第十五章	神经递质与抑郁症	(326)
第一节	单胺递质与抑郁症	(327)
第二节	非单胺神经递质与抑郁症	(334)
第三节	神经递质信号通路与抑郁症	(337)
第十六章	心境障碍	(343)
第一节	概述	(343)
第二节	心境障碍的病因	(345)
第三节	心境障碍的临床表现	(351)
第四节	诊断与鉴别诊断	(355)
第五节	心境障碍的治疗	(357)
第十七章	重症肌无力	(363)
第一节	简史	(363)
第二节	定义和命名	(364)
第三节	病因	(365)
第四节	流行病学	(366)
第五节	发病机制	(367)
第六节	病理生理	(375)
第七节	病理学	(375)
第八节	临床表现	(379)

第九节 临床分型	(390)
第十节 诊断	(396)
第十一节 合并症	(397)
第十二节 胸腺异常	(399)
第十三节 治疗	(401)
第十四节 重症肌无力危象	(416)
第十五节 预后和展望	(419)
第十八章 脑缺血与神经递质	(431)
第一节 氨基酸类神经递质与脑缺血	(431)
第二节 NO 与脑缺血	(435)
第三节 乙酰胆碱类神经递质与脑缺血	(440)
第四节 单胺类神经递质与脑缺血	(443)
第五节 免疫类神经递质与脑缺血	(446)
第十九章 儿童智力障碍与神经递质异常	(460)
第一节 概念	(460)
第二节 中枢神经递质与儿童认知发育	(464)
第三节 神经递质与儿童智力障碍相关因素	(474)
第四节 神经递质与儿童智力障碍的防治	(484)
第二十章 烟草及尼古丁成瘾的神经递质基础	(492)
第二十一章 神经递质和神经调质在老年性痴呆发病中的作用	(504)
第一节 概述	(504)
第二节 乙酰胆碱	(506)
第三节 胆碱能神经元的存活: NGF、 β -APP 和 ACh 的稳定机制	(509)
第四节 突触联结和突触可塑性	(511)
第五节 胰岛素	(515)
第六节 神经元退行性变的治疗策略	(525)
第七节 结束语	(526)

第一章 神经递质概述

人之所以被称为万物之灵，是因为人类有高度发达、十分精密的脑组织结构。它对体内各种各样的刺激能一一过筛、鉴别和作出有利于机体的反应，也能引起一系列心理活动，诸如情绪（愉快、恐惧、发怒）、学习、记忆、语言和思维等，当然这些都是神经细胞活动的结果。那么，神经元之间是如何相互联系的？神经系统承载的信息是如何传递的？以何种方式传递？除电活动外，化学传递是怎么一回事？它从开始到终止的过程又如何？等等，本章拟对这些问题作一概述，也为理解其他章节内容提供一些初步概念。

一、神经递质研究的历史回顾

神经递质的发现可追溯到一个世纪之前，1904年 Elliot 首先提出交感神经末梢释放肾上腺素作为传递物质，次年，Langley 也提出神经支配骨骼肌引起的兴奋是尼古丁有关的物质所传递，1921年 Loewi 用蛙心灌流实验显示神经末梢释放一种“迷走物质”使心脏抑制，将灌流液移至另一离体心脏灌流也出现心脏抑制，第一次证明了神经冲动是依靠外周释放的特殊化学物质来传递的。1926年 Loewi 和 Navatil 证明“迷走物质”就是乙酰胆碱，1933年后 Feldberg 和 Kraye 证实哺乳动物心脏的迷走神经物质也是乙酰胆碱。这一研究带动了其他神经递质的研究。从20世纪40年代末至60年代，发现了单胺类递质，1948年 Rapport 从血清中分离出一种缩血管物质，命名为 serotonin（血清紧张素），次年确定其结构为5-羟色胺（5-hydroxy-tryptamine, 5-HT），几乎同时，有人从肠黏膜的嗜铬细胞发现了同一物质。1958年，Carlsson 首先报道纹状体内多巴胺（dopamine, DA）含量占全脑的70%，提出DA可能是独立存在的一种神经递质，后来 Horn Hornykiewicz 发现帕金森病的病因与DA有关，继之，成功地应用L-DOPA 替代治疗帕金森病，20世纪60年代发现安定剂与阻断DA受体功能的联系。帕金森病的发生与DA学说的关系为揭开人类思维活动的奥秘前进了一大步。 γ -氨基丁酸（ γ -aminobutyric acid, GABA）的人工合成已有百余年，直至1950年 Robert 和 Awapora 发现GABA存在于动物脑内引起人们注意。1953年 Flory 从哺乳动物脑组织中提取到一种可抑制甲壳类神经肌肉传递的物质，称之为抑制因子，后来证明是GABA。1966年 Kmjevic 用微电极将GABA导入猫的大脑皮层引起神经元的超极化，证明GABA确是神经组织释放的起抑制作用的氨基酸。1970年发现荷包碱（bicuculline）可阻断GABA引起的IPSP及抑制效应，证明荷包碱是GABA受体的拮抗剂。从20世纪70年代初期在脑内发现内源性阿片物质阿片肽以来，在中枢和外周神经系统中，发现的新神经肽不断增加，至20世纪80年代中期已达50~60种，此后发现的更多，目前估计已达200种。

诺贝尔奖是世界上权威性的科学奖项，是人类科学事业中的最高奖项，它对于科学事业的发展和对人类的和平、进步及经济繁荣起到了无与伦比的积极推动作用，自1936年至2000年因神经递质研究取得突破性进展而荣获诺贝尔奖共有7次，对推动神经递质乃至生

命科学的进步都起到了不可估量的影响。

1. HH Dale (英国) 和 O Loewi (奥地利) 因发现神经冲动的化学传递获 1936 年诺贝尔生理学、医学奖。

2. JC Eccles (澳大利亚)、AL Hodgkin (英国) 和 AF Huxley (英国) 因发现与神经细胞膜的周边和中央部兴奋和抑制有关的离子机制而获得 1963 年诺贝尔生理学、医学奖。

3. AB Katz (英国)、UF Euler (瑞典) 和 J Axelrod (美国) 发现了神经末梢的体液递质及其储存、释放和失活的机制, 这一系列重大发现获 1970 年诺贝尔生理学、医学奖。

4. EH Fischer (瑞士、美国双重国籍) 和 EG Krebs (美国) 于 1992 年获诺贝尔生理学或医学奖, 其主要贡献是发现可塑性蛋白磷酸化作用是生命信息传递的重要线索。

5. AG Gilman (美国) 和 M Rodbell (美国) 因发现 G 蛋白及其在细胞内信号转导中的作用获 1994 年诺贝尔生理学、医学奖, 他们的发现对生物转导领域具有重要意义, 开启了新的研究热点。

6. RF Furchgott (美国)、LJ Ignaro (美国) 和 F Murad (美国) 因发现一氧化氮 (NO) 在心血管系统中的信号分子作用获 1998 年诺贝尔生理学、医学奖。

7. A Carlsson (瑞典)、D Greengard (美国) 和 E Kandel (美国) 获 2000 年诺贝尔生理学、医学奖, 因为他们在神经细胞间信号的相互传递领域做出了突出贡献。Carlsson 发现多巴胺是一种神经递质, Greengard 发现多巴胺及其他慢递质通过蛋白磷酸化起作用, Kandel 发现蛋白磷酸化对于短期和长期记忆都是必不可少的。

二、神经递质的定义、标准和分类

(一) 神经递质的定义

神经递质是指从神经末梢合成和释放的特殊的化学物质, 该物质能识别和结合于相应的受体, 随后通过一系列信号转导途径, 最终产生生物学效应。

(二) 神经递质的标准

由于神经递质研究的延伸和深入, 对神经递质已有了明确的定义及判断的标准: ①突触末梢神经元中存在合成递质所需的前体及相关酶系; ②合成的递质贮存在突触前末梢的突触囊泡中以免被其他酶系所破坏; ③神经冲动 (动作电位) 到达神经末梢时, 递质从囊泡裂出释放至突触间隙中; ④从突触前膜释放的递质能与突触后膜的受体相结合, 产生兴奋性或抑制性突触后电位; ⑤在突触处有使该递质失活的酶或将递质转运出去的转运体, 以免影响继后而来的一系列信息传递; ⑥人工地将递质置于突触前膜上能引起突触前释放递质同样的效果, 即引起兴奋性或抑制性突触后电位, 相反, 使用递质的拮抗剂应能干扰该递质的突触传递。

神经递质的研究也带动了对神经膜、突触结构、受体、离子通道、信号转导途径、递质释放、再摄取、转运体、递质和调质的相互作用等研究, 内容极其丰富, 加深了我们对神经调节多样性和复杂性的认识, 使探索脑的奥秘前进了一大步。以神经递质、受体和转运体等为靶标找出了一大批作用于神经系统的新药。

(三) 神经递质的分类

1. 经典的神经递质

如表 1-1 所示，经典的神经递质分为季铵盐：乙酰胆碱，胺类：多巴胺、肾上腺素、去甲肾上腺素、5-羟色胺、组胺、氨基酸类： γ -氨基丁酸、甘氨酸、谷氨酸，嘌呤：腺嘌呤、ATP 等。

另一类神经递质被称为神经调质，包括神经活性肽、类固醇、前列腺素、花生四烯酸、一氧化氮 (NO) 等 (表 1-2)。

表 1-1 经典的神经递质

季铵盐	氨基酸	胺	嘌呤
乙酰胆碱	γ -氨基丁酸 (GABA)	多巴胺	腺嘌呤
	γ -羟基丁酸	去甲肾上腺素	ATP
	甘氨酸	肾上腺素	
	谷氨酸	酪胺	
	天冬氨酸	苯乙胺	
	牛磺酸	苯基乙醇胺	
		5-羟色胺	
		多种色胺	
		组胺	

表 1-2 神经调质

一、神经肽 (neuropeptides)

(一) 神经内分泌 (neurohormone)

1. 垂体后叶激素——缩宫素 (催产素)、血管加压素 (抗利尿激素)
2. 下丘脑释放 (抑制) 激素——促甲状腺释放激素 (TRH)、黄体生成素释放激素 (LHRH)、生长抑素 (somatostatin)、生长激素释放抑制因子, SRIF)、促肾上腺皮质激素 (CRH)、生长激素释放激素 (GRH) 等

(二) 阿片肽 (opioid peptides)

1. 脑啡肽类 (enkephalins)
2. 内啡肽类 (endorphins)
3. 强啡肽——新啡肽类 (dynorphin-neoendorphin)

(三) 脑肠肽 (brain-gut-peptides)

1. P 物质 (SP) 和神经激肽 (neurokinin) 等速激肽
2. 胰高血糖素 (glucagon)、胰泌素 (secretin)、血管活性肠肽 (vasoactive intestinal polypeptide, VIP) 等
3. 胆囊收缩素 (CCK)、胃泌素 (gastrin) 等

(四) 其他垂体激素：促肾上腺皮质激素 (ACTH)、黑色素细胞刺激激素 (MSH)、生乳素、黄体生成素、生长激素、促甲状腺激素等。

(五) 细胞因子 (cytokines)：各种生长因子 (growth factors) 及淋巴因子 (lymphokines) 等。

(六) 其他：血管紧张素 II (angiotensin)、缓激肽 (bradykinin)、降钙素 (calcitonin) 和降钙素基因相关肽 (calcitonin gene related peptide) 及胰多肽类 [如神经肽 Y (NPY) 等] 和胰岛素等

二、类固醇类：皮质类固醇、雌二醇、黄体酮

三、前列腺素

四、花生四烯酸

五、一氧化氮

三、神经递质受体

(一) 受体的主要类型

当前所知的神经递质和多数药物 - 受体相互作用大概可分为 6 类：①跨膜离子通道；②与细胞内 G 蛋白偶联跨膜受体；③具有胞质区域酶活性的跨膜受体；④细胞内受体包括酶、转录调节因子的跨膜受体；⑤胞外酶；⑥细胞表面的黏附受体（表 1-3）。

表 1-3 6 种药物 - 受体相互作用的主要类型

受体类型	药物 - 受体相互作用的部位	产生作用的部位
跨膜离子通道	细胞外离子通道内	细胞质内
与细胞内 G 蛋白偶联的跨膜受体	细胞外或膜内	细胞质内
具有胞质区酶活性的跨膜受体	细胞外	细胞质内
细胞内受体	细胞质或细胞核内	细胞质或细胞核内
胞外酶	细胞外	细胞外
黏附受体	细胞外	细胞外

跨膜离子通道：细胞的许多功能需要离子的通过和其他亲水分子穿过细胞膜特异性的跨膜离子通道调节，在神经传递、心电传导、肌肉收缩及分泌过程中产生重要作用，根据离子通道激活机制的不同可分为 3 类：①配基门控通道，电导是通过配基与通道的结合来控制的；②电压门控离子通道，电导是通过改变跨膜电压来调节的；③第二信使调节的离子通道，电导是通过配基与细胞膜上以某种方式与通道相连的受体结合来控制的，如配基与 G 蛋白偶联受体结合，诱导第二信使的产生。

跨膜 G 蛋白偶联受体：G 蛋白偶联受体是人体内最丰富的受体，所有受体的单一多肽链中都有 7 个跨膜区域，每个跨膜区域都由一个单独的 α 螺旋组成，这类受体在细胞的外表面暴露，还有一个细胞内区域，该区域可以激活一种叫 G 蛋白的独特信号分子，G 蛋白偶联的信号机制参与许多重要的生理过程，如视觉、嗅觉和神经传导。

G 蛋白的一个主要作用就是激活第二信使的产生，与 G 蛋白偶联的最常见的通路是环化酶的活化，如腺苷酸环化酶的活化，可以催化 cAMP 的生成，而鸟苷酸环化酶的活化，可以催化 cGMP 的生成。另外，G 蛋白可以激活磷脂酶 C (PLC)，PLC 将膜磷脂酰肌醇 (PIP₂) 分解成第二信使甘油二酯 (DAG) 和肌醇-1,4,5-三磷酸 (IP₃)。IP₃ 诱发钙从细胞器释放，使细胞内 Ca²⁺ 急剧上升，从而激活下游分子和细胞的活动；DAG 激活 PKC，随后 PKC 介导其他分子和细胞活动，包括平滑肌收缩和离子跨膜转运。

现在人们已经认识了多种 G 蛋白，每一个蛋白对它们的靶点都有单一作用，这些 G 蛋白有 G 激活蛋白 (G_s)、G 抑制蛋白 (G_i)、G_o 和 G12/13 (表 1-4)。

表 1-4 主要的 G 蛋白及其作用

G 蛋白	作用
G 激活蛋白 (G_s)	激活 Ca^{2+} 通道, 激活腺苷酸环化酶
G 抑制蛋白 (G_i)	激活 K^+ 通道, 抑制腺苷酸环化酶
G_o	抑制 Ca^{2+} 通道
Gq	激活磷脂酶 C
G12/13	各种离子转运蛋白的作用

G 蛋白偶联受体家族中有一类重要的受体, 就是 β 肾上腺素受体, 这类受体的主要亚型有 β_1 、 β_2 、 β_3 , 分别在控制心律、平滑肌舒张和运动过程中对脂肪细胞功能起作用, 这些受体都需要内源性儿茶酚胺 (肾上腺素和去甲肾上腺素) 与受体的细胞外区域结合来激活, 其结合诱导受体构象发生改变, 从而激活 G 蛋白相关的细胞内区域 (表 1-5)。

表 1-5 β 肾上腺素受体在组织中的定位和作用

受体	组织部位	作用
β_1	心脏窦房结	加快心率
	心肌	提高收缩性
	脂肪组织	增强脂肪分解作用
β_2	支气管平滑肌	扩张支气管
	胃肠平滑肌	收缩括约肌和松弛肠道壁
	子宫	松弛子宫壁
	膀胱	松弛膀胱
	肝	加强糖异生和糖酵解作用
	胰脏	增加胰岛素释放
β_3	脂肪组织	增强脂肪分解作用

胞质区具有酶活性的跨膜受体: 这类跨膜受体可以激活一个与酶连接的区域, 从而将它与细胞外配基结合的相互作用转换成细胞内的反应, 这类受体在生理活动中主要参与细胞代谢、生长和分化。根据在胞质内的作用机制, 可以将具有胞质内酶活动区域的受体分为 5 类即受体酪氨酸激酶、酪氨酸激酶相关受体、受体丝氨酸/苏氨酸激酶、受体鸟苷酸环化酶 (图 1-1)。

细胞内受体: 酶是细胞质中普遍存在的一个靶点, 许多药物通过作用于酶而改变酶产生的关键信号分子和代谢分子, 从而表现出药物作用。

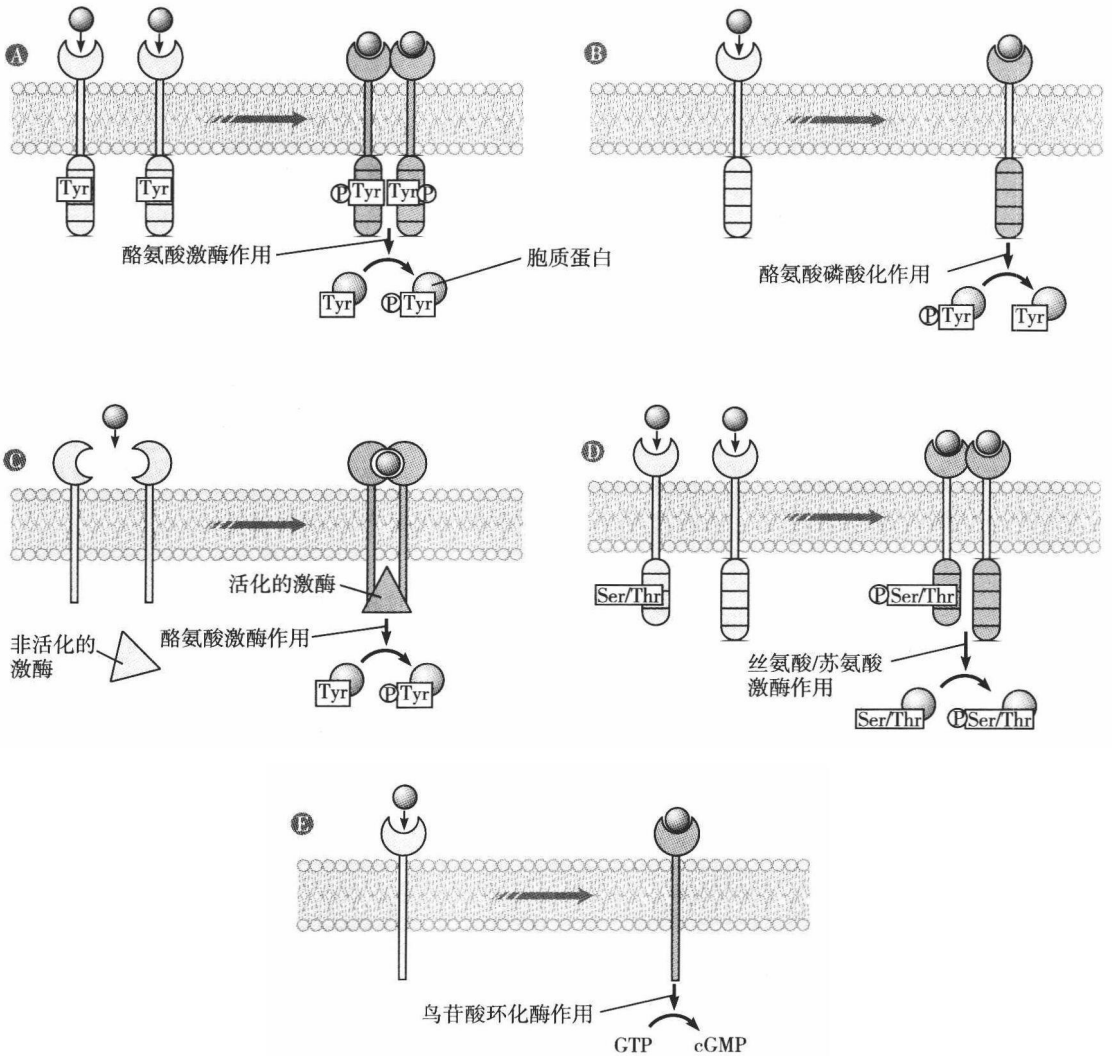


图 1-1 胞质区域具有酶活性的跨膜受体的主要类型

主要有 5 类具有胞质区域酶活性的跨膜受体：A. 这种受体中最重要的一类是受体酪氨酸激酶。这类受体在配基诱导激活后会发生二聚化，并在受体内部的酪氨酸残基上发生磷酸化作用，通常在胞质靶蛋白上发生磷酸化作用。受体酪氨酸激酶的例子有胰岛素受体和 BCR-Ab1 蛋白；B. 有些受体可以作为酪氨酸磷酸酶发挥作用。这些受体可以使跨膜受体和胞质蛋白的酪氨酸残基发生去磷酸化作用。许多免疫系统的细胞具有受体酪氨酸磷酸酶；C. 有些与酪氨酸激酶相连的受体缺少一定的酶区域，但是配基与受体的结合会激发与受体相连的蛋白激酶（特指非受体酪氨酸激酶）的活化；D. 受体丝氨酸/苏氨酸激酶可以使特定靶点的胞质蛋白的丝氨酸和苏氨酸残基磷酸化。TGF-β 超家族受体的成员就是这类受体；E. 受体鸟苷酸环化酶包含一个胞质区域，这个区域催化 GTP 形成 cGMP。B-型利钠肽受体是一种典型的受体鸟苷酸环化酶

转录调节因子是重要的胞质受体，它是亲脂性药物的作用靶点。许多基因的转录部分是通过亲脂性信号分子与转录因子的相互作用来调节的，甾体激素是一类亲脂性药物，它能够很容易地扩散穿过细胞膜，并通过与胞质或细胞核中的转录因子结合而发挥作用。

转录因子的形态决定了哪种药物能够与其结合，也决定了转录因子黏附于基因的位置以及哪些共活化或阻抑分子将与它结合，基因转录相对较慢，从几分钟到几小时，但有较长时间的持续作用。

胞外酶（蛋白）多数具有结构功能，另一些则参与细胞间信息传递。例如血管紧张素转换酶（ACE）可将血管紧张素 I 转化为可以产生收缩血管作用的血管紧张素 II；再如乙酰胆碱酯酶，能够在乙酰胆碱从胆碱能神经元释放后将其降解。

细胞表面黏附受体：为了产生特定的功能或者传递信息，细胞通常需要直接与其他细胞发生相互作用，即细胞间的黏附作用，如组织的形成和免疫细胞向炎症部位的迁移。细胞间的黏附作用是由细胞表面成对的黏附受体介导的，现有一类特定的黏附受体抑制剂，它们对炎症、多发性硬化症和癌症等的治疗作用正在研究中。

（二）药物 - 受体相互作用的基本原理

1. 药物与相应受体特异性结合的解释：为什么某一药物可特异性地作用于某一受体，而不是作用于其他分子（受体）？这可以从这两种分子（药物和受体）的结构和化学来解释。

人和微生物的药物受体大多是蛋白质，蛋白质最基本的结构是由氨基酸组成的长链结构，称之为一级结构，氨基酸长链在核糖体形成后，多肽链中的许多氨基酸开始与邻近的氨基酸发生作用，使蛋白质形成具有一定空间构象的二级结构，主要有 α 螺旋、 β 折叠和 β 转角等。蛋白质的三级结构是由氨基酸链中较远的氨基酸相互作用形成，最后，多肽链聚合形成更加复杂的结构，称之为蛋白质的四级结构。通常蛋白结构的不同部分对水的亲和性不同，由于细胞内和细胞外的环境主要是水组成，因此疏水蛋白片段通常存在于蛋白质内部或者通过嵌入脂质双层膜中与水隔离，相反，亲水蛋白片段位于蛋白质的外表面。通过一系列扭曲和旋转，每一个蛋白质形成独特的构型，这些构型决定了它们的功能、在体内的部位、与细胞膜的关系以及药物和其他大分子的结合反应。结合位点（受体上与药物结合的位置）的三维结构、构型和反应性以及药物的固有结构、构型和反应性决定了药物与其相关受体的反应方向，也决定了这些分子之间结合的紧密程度，表 1-6 列出了药物与受体的结合方式、结合强度和结合机制。

表 1-6 药物与受体结合力的相对强度

结合方式	机制	结合强度
范德华力	分子局部或者整个分子的电子密度发生变化，使其瞬间携带正电荷或负电荷，这些区域与另一个瞬间携带相反电荷的分子产生作用。	+
氢键	氢原子与氮或氧结合后发生正极化，它们与负极性原子如氧、氮、硫等发生结合。	++
离子键	富含电子的原子（原子携带负电荷）吸引缺电的原子（原子携带正电荷）	+++
共价键	结合的两个原子共用电子	++++