



药 理 学 新 论 丛 书

神经药理学新论

◎ 主 编 朱兴族 罗质璞



人民卫生出版社



药 理 学 新 论 丛 书

神经药理学新论

◎ 主 编 朱兴族 (中国科学院上海药物研究所)
罗质璞 (军事医学科学院药物毒物研究所)



人民卫生出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

神经药理学新论/朱兴族等主编. —北京:
人民卫生出版社, 2004. 5

(药理学新论丛书)

ISBN 7-117-06063-8

I. 神… II. 朱… III. 神经系统疾病—药物—药
理学 IV. R971

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2004) 第 026533 号

药 理 学 新 论 丛 书 神经药理学新论

主 编: 朱兴族 罗质璞

出版发行: 人民卫生出版社(中继线 67616688)

地 址: (100078)北京市丰台区方庄芳群园 3 区 3 号楼

网 址: <http://www.pmph.com>

E - mail: pmph@pmph.com

印 刷: 北京铭成印刷有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 850 × 1168 1/32 印张: 7.25

字 数: 168 千字

版 次: 2004 年 5 月第 1 版 2004 年 5 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 7-117-06063-8/R·6064

定 价: 13.00 元

著作权所有, 请勿擅自用本书制作各类出版物, 违者必究

(凡属质量问题请与本社发行部联系退换)

编 者

(以姓氏笔画排列)

李云峰 (军事医学科学院药物毒物研究所)

朱兴族 (中国科学院上海药物研究所)

张开镐 (北京大学中国药物依赖性研究所)

张永鹤 (北京大学基础医学院)

罗质璞 (军事医学科学院药物毒物研究所)

金道忠 (中国科学院上海药物研究所)

杨红菊 (军事医学科学院药物毒物研究所)

秦正红 (苏州大学医学院)

顾振纶 (苏州大学医学院)

裴印权 (北京大学基础医学院)

《药理学新论丛书》编委会

主任委员 张洪泉

副主任委员 卞如濂 朱兴族

委员 (以姓氏笔画为序)

卞如濂	李晓玉	李俊	朱兴族
孙瑞元	张永祥	张洪泉	罗质璞
郑青山	胥彬	顾振纶	唐法娣
戴德哉	魏伟		

《药理学新论丛书》编写说明

药理学在医学与药学发展中起着重要作用,与人类社会的实际需要有着紧密的联系。人们对药理学重要作用的认识越来越深刻,无论药学,还是基础医学、临床医学,都越来越需要药理学。药品研制单位开发新药需要药理学;临床医生提高医疗水平,正确用药需要药理学;药品监督管理部门加强药品管理需要药理学;各方面的迫切需要赋予了药理学旺盛的生命力与迅猛发展的动力。近年来,药理学的进展很快,不论理论研究还是新药研究、临床用药研究等都有很大的进步,每年都有大量新的理论、新的知识出现。为了及时反映药理学方面这些新的理论和知识,多年来我们就有编撰《药理学新论丛书》的愿望,将药理学各分支的进展情况汇集成册,献给药理学同道与临床学科关心药理学进展的同志作为参考,帮助大家了解药理学发展的前沿与趋势。经过组织与协商,我们邀请了国内多年从事药理学研究的老、中、青专家,组成了《药理学新论丛书》编委会,经过2003年一年的努力,完成了九个分册的编写任务,具体品种书目如下:

- | | | |
|-------------|---------|----|
| 1. 肿瘤药理学新论 | 胥 彬 | 主编 |
| 2. 免疫药理学新论 | 李晓玉 李 俊 | 主编 |
| 3. 心血管药理学新论 | 顾振纶 戴德哉 | 主编 |
| 4. 数学药理学新论 | 孙瑞元 郑青山 | 主编 |

- | | | |
|-------------|---------|----|
| 5. 临床药理学新论 | 魏 伟 | 主编 |
| 6. 中药药理学新论 | 张永祥 | 主编 |
| 7. 神经药理学新论 | 朱兴族 罗质璞 | 主编 |
| 8. 抗衰老药理学新论 | 张洪泉 | 主编 |
| 9. 呼吸药理学新论 | 卞如濂 唐法娣 | 主编 |

我们衷心希望《丛书》的出版会带给读者新的理论、新的知识、新的讯息。并请提出宝贵意见。本《丛书》的出版工作得到了人民卫生出版社药学分社的大力支持和帮助,为此表示衷心感谢。

张洪泉 卞如濂 朱兴族

二〇〇四年三月

序

近年来,随着分子生物学概念和技术的渗透以及基因组学、蛋白组学和药物基因组学(pharmacogenomics)等一系列新兴学科的出现,药理学的面貌发生了巨大的变化。作为药理学中研究最为活跃的分支之一,神经药理学研究进展更是令人瞩目,这些进展不但为我们从基因组出发,寻找药物作用新靶点、研究和开发新型药物提供了全新的途径,并且为我们利用遗传信息实行个性化用药,提高疗效展示了美好的前景。中国科学院上海药物研究所朱兴族教授和中国军事医学科学院罗质璞教授邀请国内多位在神经药理学研究领域工作十分活跃的同行编撰这本《神经药理学新论》很有意义。该书以神经系统重要疾病的病变机制和治疗药物为主线,着重介绍了抑郁症、阿尔采默病、帕金森病、脑缺血、睡眠障碍、焦虑症、癫痫和神经源性疼痛等疾病病变机制和治疗药物的研究概况。该书还从不同角度较为深入地介绍了神经退行性疾病病变机制研究概况,如蛋白质构型异常,聚集体形成与神经退行性病变的关系以及腺苷与神经退行性病变的关系等。近年来,随着药物基因组学等新兴学科的出现,利用遗传信息来实行个性化用药,特别是神经、精神药物的用药,提高疗效日益受到人们的重视,为此,该书还介

绍了基因多态性对精神药物作用影响的研究概况。该书是一本值得神经药理学工作者和相关临床医生阅读的参考书籍，因此，我们愿以此序祝贺该书出版。

中国科学院院士 金国章

中国工程院院士 池志强

2004 年 2 月 24 日

目 录

第一章	李云峰 罗质璞	1
抑郁症发病机制及治疗药物		
第二章	朱兴族	21
阿尔采默症发病机制及治疗药物		
第三章	朱兴族	35
帕金森病病变机制及治疗药物		
第四章	金道忠	53
脑缺血病变机制及治疗药物		
第五章	张永鹤	67
睡眠、睡眠障碍及催眠药物		
第六章	张开锡	117
抗焦虑药物研究进展		
第七章	裴印权	124
抗癫痫药物研究进展		
第八章	罗质璞 杨红菊	155
神经源性疼痛的电生理学改变		

第九章	朱兴簇	164
基因多态性对精神药物作用的影响		
第十章	秦正红 顾振纶	180
蛋白质构型异常, 聚合体形成和神经退行性病变		
第十一章	朱兴簇	203
腺苷与神经退行性疾病		

第一章

抑郁症发病机制及治疗药物

由于现代社会经济的高速发展与精神需求的显著增强,抑郁症发生率逐年提高。在过去 10 年中,抑郁症已成为世界上最普遍的公共卫生疾病之一。人在一生中患抑郁症可能性为 10% ~ 25%,其最严重后果是自杀,每年超过 100 万人。根据世界精神病协会年会上发表的数字,目前全球抑郁症患者每年以 113% 的增长率逐年递增,抑郁症已成为“21 世纪的流行病”。1996 年在香港召开的“情感疾病会议”预言 21 世纪将是“抑郁症世纪”。WHO 公布的关于“疾病负担”的调查表明,以因病造成伤残(功能缺损)统计,抑郁症目前占第二位,仅次于慢性阻塞性肺部疾患(到 2020 年将仅次于缺血性心脏病)。抑郁症发病机制至今不明。经典“单胺假说”认为,抑郁症的发生与脑内 5-HT 和/或 NE 水平低下有关,但不能解释抗抑郁剂为何延迟起效的现实问题。抗抑郁剂效应延迟暗示边缘系统单胺能神经出现结构和功能改变。

现在临床上常用抗抑郁剂主要包括:①单胺重摄取抑制剂,包括三环类抗抑郁剂(TCAs)如去甲丙米嗪,选择性 5-HT 重摄取抑制剂(SSRIs)如氟西汀,选择性 NE 重摄取抑制剂(NARIs)如瑞波西汀(reboxetine)等;②单胺氧化酶抑制剂(MAOIs),如马氯贝胺等;③受体拮抗剂,如 α_2 受体拮抗剂和 5-HT_{2,3} 受体拮抗剂米氮平(mirtazapine),被称之为特异性 NE 能和 5-HT 能抗抑郁剂(NaSSA);④植物药,如金丝桃素

等。抗抑郁剂在整个中枢神经系统药品市场所占份额最大,销售额增长也最快。目前我国抗抑郁剂市场基本被进口药和合资药所垄断,更重要的是我国还没有具有自主产权的抗抑郁新药,“入世”后面临着更严峻挑战。

自 20 世纪 50 年代发现 TCAs 和 MAOIs 以来的半个世纪中新药研究的主要趋势还是以“单胺假说”为基础,大致分两个阶段:第一阶段重点保持疗效、减低毒性,如 20 世纪 70 ~ 80 年代 SSRIs 耐受性要好得多;第二阶段重点是快速强效,如 20 世纪 80 ~ 90 年代 NaRIs、NaSSA(2 周起效)等。随着多层次基础理论研究的不断深入,从传统单一的“单胺策略”向多层次、多靶点的新药研发策略过渡,发展新型抗抑郁剂已成为大势所趋,并且为更特异、更强效低毒新药的研发展示了诱人的前景。

第一节 病理学基础

一、抑郁症患者脑结构损伤

抑郁病人出现脑区选择性病理变化,包括边缘系统(海马基底神经节,杏仁核)及皮层,导致情感及认知障碍。抑郁病人眶前皮层神经元体积减小,前额皮层及眶皮层神经胶质细胞数量及体积减小,皮层厚度降低,基底神经节体积减小;边缘及皮层结构中,大脑血流及葡萄糖代谢受损;前额皮层、腹侧纹状体及海马体积下降;抑郁病人下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴功能亢进,且 HPA 轴亢进病人都存在海马体积减小。

二、抑郁症动物模型的脑结构损伤

慢性应激或外源性皮质酮处理啮齿动物引起海马 CA3

锥体神经元树突数量和长度减少,齿状回减少颗粒层细胞的出生与增殖低下;抑郁症和应激状态导致树突重建和神经元再生低下,神经元存活减少;慢性给予抗抑郁剂逆转应激诱导的代谢紊乱,逆转神经元再生低下及海马体积减小。经典抑郁模型嗅球切除实验中,大鼠在嗅球切除后海马 CA1、CA3、齿状回神经元树突的密度显著降低。

第二节 细胞学基础

应激事件可以诱发抑郁症已成为公认的事实,有抑郁症史的自杀病人表现与慢性应激引发症状非常一致,动物应激模型也被用于模拟抑郁症。与慢性应激状态一样,重症抑郁病人左右侧海马较之正常人显著减小,海马神经元萎缩和丢失,且减小程度与抑郁持续时间呈正相关。慢性应激确可引起大鼠海马 CA3 神经元萎缩、变性、死亡。更重要的是,应激和抑郁状态海马等脑区神经元再生也出现障碍。抑郁症被认为可能就是神经干细胞或先祖细胞的功能紊乱导致的。神经元退行性损伤和再生障碍的原因与抑郁症患者下丘脑-垂体-肾上腺轴负反馈障碍导致其功能亢进,血中糖皮质激素显著持续性升高密切相关。结合文献,我室研究发现,脑内继发性谷氨酸堆积及其 N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体介导了糖皮质激素的作用。

一、神经元损伤与凋亡

(一) 糖皮质激素的神经毒性

HPA 轴应激反应的高位调节中枢是海马。大量研究表明,正常海马可抑制 HPA 的活性,电刺激海马即可抑制应激诱导的皮质酮分泌,相反损伤整个海马或海马背侧 HPA 轴对多种应激原的敏感性增强,血中糖皮质激素(GC)异常升高。

可见海马参与了应激过程 HPA 轴的抑制性调节,促进应激状态下亢进的 HPA 恢复到基础水平;

最近研究证实,抑郁病人普遍出现 HPA 轴及 5-HT 系统功能紊乱。慢性应激可以引起大鼠血浆基础皮质酮水平升高,海马糖皮质激素受体/盐皮质激素受体(MR/GR)mRNA 比例异常,同时海马 5-HT 受体 mRNA 水平及传导功能降低,抗抑郁剂地昔帕明可使 5-HT_{1A}受体 mRNA 水平及 MR/GR 比例恢复正常。一方面,抑郁病人 HPA 轴负反馈障碍导致其功能持续亢进,甚至出现高皮质酮血症。慢性应激导致的血及脑中高水平皮质酮使海马 GRmRNA 表达下调、功能失敏,海马不能完成正常情况下对 HPA 轴的负反馈抑制,从而使 HPA 轴的亢进得到长期维持。抗抑郁剂可以诱导海马 GC 受体 mRNA 表达升高,使 GC 负反馈强化,HPA 轴功能恢复;另外一方面,由于皮质酮通过海马 MR 及 GR 调节着中缝核-海马系统 5-HT 神经元活性,血中持续高浓度皮质酮可以引起 5-HT 传导系统(尤其是 5-HT_{1A}能传导系统)功能受损,人的抑郁症就是高皮质酮血症及 5-HT 能传导活性低下的统一体。MR/GR 比例失衡很关键,正是这种失衡导致皮质酮对中缝核-海马系统 5-HT 能传导产生抑制,引发抑郁。

抑郁病人 HPA 轴亢进,甚至导致高皮质酮血症。Murphy 等报道抗糖皮质激素治疗对重症抑郁效果很好,提示 GC 在抑郁的发生中作用很关键。另外的研究发现抑郁症情绪紊乱与脑神经元突触后 5-HT_{1A}受体功能受损也有关。其实 HPA 轴与 5-HT 系统间存在着广泛的相互作用,而海马正是它们之间的最主要相互作用部位,因为海马不仅 GR 及 MR 高表达,介导 GC 对 HPA 轴负反馈,而且 5-HT 各种受体亚型也是高表达的,并接受来自中缝核的 5-HT 能神经的支配。这至少在某种程度上可以解释为什么抗焦虑剂丁螺环酮(5-HT_{1A}

受体部分激动剂)有较好的抗抑郁作用了。

在脑中海马上 GC 受体表达水平最高,因此对应激反应非常敏感且易损。与慢性应激一样,腹腔注射皮质酮同样可引起大鼠海马 CA3 神经元萎缩和丢失。高浓度皮质酮造成海马的选择性损伤已得到广泛证实,这可能是抑郁症发生及其脑内 5-HT 能神经传导功能低下的重要原因。人工合成 GC 地塞米松可以使海马神经元脑源性神经生长因子(BDNF)mRNA 表达下降,提示 GC 损伤神经元与神经营养因子表达低下有关。而慢性给予抗抑郁剂可以提高大鼠海马 BDNF mRNA 表达。海马是调节情绪、认知、学习记忆等行为的关键脑区,尽管海马损伤不能解释抑郁症病人所有症状,但它提供了研究脑结构损伤的细胞学基础。

进一步研究表明,抑郁和慢性应激状态出现继发性兴奋性氨基酸(EAAs)释放增加并与 GC 协同作用加重神经元损伤。结合文献,我室研究发现,脑内继发性谷氨酸堆积及 N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体介导了糖皮质激素的神经元毒性作用。

(二) 兴奋性神经元毒性

早在 20 世纪 80 年代中期,“兴奋性神经元毒性假说”就已经被提出,即 EAAs(主要指谷氨酸)过度刺激和释放,过度激活 NMDA 受体,最终引起神经元损伤、死亡。早老性痴呆、缺血性脑损伤、癫痫等神经元退行性疾病与兴奋性神经元毒性密切相关。事实上,抑郁症或慢性应激状态也存在脑内继发性谷氨酸堆积,导致神经元兴奋性死亡。谷氨酸的 NMDA 受体与 AMPA 受体在皮层、海马、纹状体、杏仁核都有高密度分布,而这些部位的损伤必然导致情感和认知障碍。

众所周知,嗅球切除实验是经典抑郁症模型,可有效地评价抗抑郁剂。对此模型的机制研究发现,嗅球切除显著降低海马 CA1、CA3、齿状回神经元树突的密度,这反映了谷氨酸

能突触传导异常,因为海马树突密度受谷氨酸能传导的调节且谷氨酸受体亚型位于树突嵴上。海马 CA1 区有 85% ~ 90% 的树突嵴上 NMDA 受体与 AMPA 受体共存。事实上,长期阻断 NMDA 受体可导致 AMPA 受体激活,从而介导了树突的生长和维持。有趣的是,NMDA 受体激动剂、AMPA 受体拮抗剂也显著降低海马 CA1 区锥体神经元树突密度,若同时给予 AMPA 可逆转此现象,提高树突密度。研究还发现,嗅球切除大鼠的前额皮层及杏仁核 NMDA 受体表达和功能显著增强,同样,嗅球切除导致海马 CA1、CA3、齿状回树突减少也是由于 NMDA 受体功能增强所介导。抗抑郁剂阿米替林(也是 NMDA 受体阻断剂)和 mianserin(阻断 NMDA 受体)可逆转嗅球切除导致海马神经元树突减少。

研究表明,抑郁、应激和抗抑郁剂改变谷氨酸能传导功能与单胺能突触传导的激活有关,嗅球切除切断了中脑和蓝斑的传入性单胺能神经,导致广泛性突触退化,这种改变是由于嗅球与边缘系统(如海马、杏仁核、纹状体等)有精细的联系。嗅球切除诱导的抑郁症样病理改变与单胺能传导低下密切相关,耗竭 5-HT、NE 能使发育及成年啮齿动物海马树突密度降低。可见,嗅球切除模型与应激或抑郁状态脑内改变非常一致(如 NMDA 受体功能增强、海马退行性改变、单胺传导低下等),这可能是嗅球切除模型可以有效评价抗抑郁剂的重要原因。我们研究室发现,单胺本身可显著对抗皮质酮或 NMDA 诱导的细胞损伤,而耗竭单胺使抗抑郁剂的细胞保护作用减弱或消失,单胺可能有重要的参与或介导作用。这些研究在应用上支持 NMDA 受体拮抗剂和 AMPA 受体激动剂的抗抑郁活性(已得到广泛证实),在理论上将抑郁症经典的单胺假说和现在 NMDA 受体功能强化假说相对统一起来,精细环节还有待深入研究。

最近抗抑郁剂的基础与应用研究至少可从如下两方面支