

张均田 主编

神经药理学 研究进展

人民卫生出版社



神经药理学研究进展

主 编 张均田

副主编 杜冠华

编 者 (按姓氏笔画排列)

卢圣栋	申丽红	刘振伟	库宝善
张庆柱	张均田	李 静	杜冠华
辛现良	罗质璞	耿美玉	戚 欣

人 民 卫 生 出 版 社

图书在版编目 (CIP) 数据

神经药理学研究进展 / 张均田主编. - 北京: 人民卫生出版社, 2002

ISBN 7-117-04697-X

I. 神… II. 张… III. 神经系统疾病-药物-药理学-进展 IV. R971

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2001) 第 096388 号

神经药理学研究进展

主 编: 张 均 田

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](http://www.pmph.com)

E - mail: [pmph @ pmph. com](mailto:pmph@pmph.com)

印 刷: 北京人卫印刷厂

经 销: 新华书店

开 本: 787×1092 1/16 印张: 13.25

字 数: 308 千字

版 次: 2002 年 2 月第 1 版 2002 年 2 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 7-117-04697-X/R·4698

定 价: 20.00 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)

前 言

神经科学是当前最前沿、最活跃的一门学科。新的理论、新的技术、新的知识积累以惊人的速度向前发展。反映出学者们无比关注和渴求对神经系统特别是脑这个自然界最复杂的系统有更多的了解。揭示脑的奥秘、增进脑的正常功能、找出神经疾病的发病原因、发病机制及防治对策，是神经科学的主要任务。神经药理学是神经科学的一门重要分支，它的研究领域包括发现和使用药物来治疗众多的神经和精神系统疾病，阐明药物和内源性物质作用于神经系统的方式、作用环节和机制。神经系统药物也是重要的工具药，可用来探索神经、精神功能的细胞和分子学基础。例如，不同类型、不同部位的神经元是如何分工，协同和对话的？神经元对内外刺激是如何作出反应以及采用何种信号转导途径？药物耐受、成瘾尤其是精神依赖的机制是什么？反过来，高新技术的发展，推动了神经药理学研究的深入。例如，现有技术已可采用基因转染或剔除关键的蛋白信号分子的细胞株或动物研究药物作用，为在分子和基因水平上寻找作用靶点，提供了极大的方便。

中国药理学会于 2001 年 4 月在青岛举办“神经药理学习班”，旨在介绍神经药理学的最新进展。神经药理学界的知名教授和优秀的中青年药理学家在本人所从事的专业范围内广泛阅读文献，结合自己的科学实践经验体会写出了讲稿。全国各地 80 余人参加了学习班。在听取他们的意见后，作者作了进一步修改和补充。本书内容涉及的疾病及其治疗有老年痴呆、抑郁症、脑缺血、睡眠障碍，基础研究及新技术有分子生物学、干细胞、线粒体、神经内分泌、松果体和离子通道测定、LTP 技术，均属目前国内外神经药理学研究的重要领域。此外，有专门一篇介绍我国神经药理学已取得的成就，展望和对策，冀能达到知己（国内）知彼（国外）的目的。

本书的出版，将对我国神经药理学研究、教学、医疗有所帮助，对专业人员、研究生、大学生的知识更新有所促进。显然，本书内容未能涵盖神经药理学的全貌。我们的想法是：于其广而全，不如少而精，因照顾系统、全面而推迟出书，不如突出重点、反映新进展，让读者先睹为快。随着神经药理学的不断进展，再版时必将以同样快的速度增补新内容，增添新篇章。

人民卫生出版社的领导和编辑宋秀全同志对本书内容进行了细致地审核和修改，并以很快的速度付梓，谨代表本书作者致以诚挚地感谢。

本书内容错误在所难免，恳请读者不吝指正。

张均田

2002 年 1 月

目 录

第一篇	我国神经药理学研究的主要进展	张均田 (1)
第二篇	老年痴呆的发病机制及治疗策略	张均田 (16)
第三篇	抑郁症的发病机制及药物的研究现状	罗质璞 (30)
第四篇	睡眠及催眠药研究	库宝善 (38)
第五篇	脑能量代谢与相关疾病	杜冠华 (49)
第六篇	脑缺血的发病机制及其防治药物	耿美玉, 辛现良, 李静, 戚欣 (66)
第七篇	神经源性疼痛及其治疗	罗质璞 (92)
第八篇	褪黑素与衰老及阿尔茨海默病 (AD)	张庆柱, 张均田 (100)
第九篇	神经内分泌免疫调节网络	张永祥 (115)
第十篇	神经干细胞研究进展	申丽红 张均田 (126)
第十一篇	脑片膜片钳技术及其研究概况	刘振伟 (137)
第十二篇	生物医学发展的现状与未来	卢圣栋 (151)

第一篇 我国神经药理学研究的主要进展

张 均 田

(中国医学科学院、中国协和医科大学药物研究所, 北京 100050)

神经科学是当前发展最快的一门科学, 也是最前沿的一个研究领域。它的研究范围包括神经系统的结构和功能, 涉及到行为、器官、细胞、分子和基因。神经药理学是其重要分支之一, 主要任务是寻找新的药物和工具药, 阐明药物和内源性物质作用于神经系统的方式、作用环节和机制。建国 50 年来, 我国神经药理研究队伍不断扩大, 无论在基础研究、新药的发现与开发以及新技术、新方法的应用和改进等方面, 均取得长足进步。兹分述于后。

一、基础研究

多巴胺 (DA) 是当前研究得最有成效的脑内神经递质之一。国外科学家发现帕金森症的病因与 DA 相关, 随后发现安定剂 (neuroleptics) 与阻滞 DA 受体功能相联结, 可治疗精神分裂症, 为探讨人类思维活动的奥秘前进了一步。金国章从动物行为, 神经生理与生化以及分子药理学等多层次研究了四氢小檗碱同类物 (THPBs) 的生物学活性及其构效关系, 确定了 THPBs 的绝对化学构型及其对 DA 受体的立体选择性。多项实验指标证明, 左旋千金藤啶碱 [(+)-SPD] 是 DA 受体阻断剂, 但在用 6-OHDA 损毁黑质的旋转模型实验中, SPD 表现出激动性, 这是迄今已知的 DA 受体阻断剂中未见报道的新现象。显示出 SPD 与众不同的药理学特性, 也表明 DA 受体超敏动物与运动调控的神经生物学功能有某种变化。构效关系的研究还说明, 双羟基 SPD 同类物和 THPB-1 等以双位点形式竞争结合 D_1 受体受 GTP 的调节, 而单羟基和无羟基 D_1 受体 THPBs 无上述作用, 说明双羟基是此类化合物激动作用的内在结构要素。M 和 N-胆碱能受体是另一类脑内重要的受体。机体感觉、运动、平衡、学习、记忆等功能都与之密切相关, 中枢胆碱能神经功能失调是许多常见病如癫痫、震颤麻痹、老年痴呆和晕动病的重要发病机制。70 年代以来, 由于 α -银环蛇毒 (α -BTX) 的应用和找到了具有丰富的外周 nAChR 的电鱼电器官, 对外周的 nAChR 的研究取得重要进展。在众多受体中, nAChR 的氨基酸组成及其序列最先被确定, 配体结合位点的位置已被确定, nAChR 在细胞内的表达及 nAChR 离子通道的研究均取得了很大进展。但直到最近几年中枢 nAChR 的研究始进入高潮, 刘传骥从 60 年代起就开始研究中枢胆碱能系统的药理, 有许多新发现, 特别是借助他们研制出的、特有的一引起中枢 mAChR、nAChR 拮抗剂, 对中枢胆碱能神经功能紊乱导致癫痫时, nAChR 和 mAChR 的病理生理变化及二者的相互关系做了深入地研究。首次阐明了中枢 nAChR 被激活产生脱敏后, 可诱导同一递质系统的另一 mAChR 敏感性增加, 在外周 Ach 系统中观察到同一现象, 开辟了在同一递质系统内部两个受体相互调节的新的研究方向。中枢 N 受体被激活后而失敏, 可增强中枢 M 受体对其激活剂的敏感性和反应性, 从而加重乙酰胆碱的 M 样毒性反

应,具有抗 N 受体作用的抗毒剂,不仅可以直接对抗 Ach 激动 N 受体介导的 N 样毒性反应,而且可以对抗 Ach 诱导 N 受体失敏后加重的 M 样毒性反应。此理论研究的结果有助于更加深入地认识有机磷神经毒剂中毒的机制。

梭曼(soman)是一个重要的神经毒剂。周廷冲和孙曼霁研究证明,梭曼抑制的胆碱酯酶(AchE)迅速老化且不能重活化。老化的实质是磷酸化酶分子上毒剂残基烷氧基的去烷基作用。烷基脱落,老化酶上的毒剂残基的负电荷使磷原子的正电性大大降低,重活化剂不能对之发生亲核攻击,这是老化酶不能重活化的根本原因。人为什么会衰老?老年痴呆的成因是什么?一直是科学家探索的研究领域并提出现解释衰老的种种学说。最近,脑血管病变的重要性已引起相当的重视,尤其是脑细胞钙代谢失衡与老化的关系已引起广泛注意和极大重视。人所共知,细胞内钙超载会使钙依赖性生理生化反应超常运转、耗竭 ATP,产生自由基,直至引起细胞死亡,在含有神经纤维缠结的脑细胞和来源于早老性痴呆病人成纤维细胞均见到钙的堆积。电生理和生化学研究还证明了老年大鼠神经细胞内的 Ca 峰和钙内流均有增加。张均田实验室及临床研究结果对钙自体平衡失调导致衰老的学说提供了重要证据:①老年大鼠或神经细胞培养后期均见细胞内钙增多;②不仅钙拮抗剂,而且丹酚酸 A、人参皂甙 Rb₁、芹菜甲素及其衍生物 ABP 能改善记忆障碍,这些化合物都能降低神经细胞内钙浓度或各种激动剂引起的胞内钙升高;③我国首次应用钙拮抗剂尼莫地平治疗老年痴呆取得满意治疗效果,此结果为许多国家的文献报道所证实;④在 160 余名大学生的试验结果证明尼莫地平无改善记忆的作用,从反面证明了脑老化存在钙自体平衡失调,国外未有过这方面的研究。以上研究提供的证据为钙拮抗剂治疗老年痴呆提供了理论基础。研究中枢抑制性递质 γ -氨基丁酸(GABA)和兴奋性递质谷氨酸(Glu)对学习记忆的影响是继胆碱能神经之后神经递质调控学习记忆功能的又一重要课题,张士善等在近十年内对此进行了多方面探索并取得了重要成果。脑室内注射 GABA、GABA_A 受体激动剂蝇蕈醇(muscimol)或 GABA_B 受体激动剂巴氯酚(baclofen)均可损害动物学习记忆。相反,应用 GABA 受体拮抗剂荷包牡丹碱(bicuculline)或氯离子通道阻滞剂印防己毒素(picROTOXIN)、Glu 受体的亚型 NMDA 对学习记忆具有重要作用,并可被 NMDA 受体拮抗剂 AP₅ 拮抗,说明 Glu 对学习记忆起正性调节作用。从上述研究,提出了脑内 Glu/GABA 学习记忆调节系统的新理论观点。

在镇痛研究方面,邹冈、张昌绍等早在 50 年代就报道了吗啡镇痛作用部位在下丘脑和中脑导水管周围灰质,得到国际同行的赞许。60 年代中期,我国开始大规模地研究针刺镇痛原理,以生理学工作者为主,药理学和其他基础医学学科也参与了这一研究。韩济生等的大量研究证明,针刺在未达到伤害性程度的条件下即可激活中枢阿片肽的释放,产生镇痛效应。此外,还涉及到神经递质和神经调质、非阿片肽(如 P 物质、甘丙肽等)和抗阿片肽(如 CCK, AII, OFQ 等),针刺镇痛及其原理的研究成果已在世界上产生重大影响,对防病治病和提示脑的奥秘特别是痛觉的神经机制具有重大意义。在脑中存在 μ 、 δ 、 κ 阿片受体亚型,羟甲芬太尼(Ohmefentanyl, OMF)是高选择性、强亲和力的 μ 受体激动剂,可作为研究 μ 阿片受体亚型的工具药。氮杂二环壬烷类衍生物 P7521 镇痛活性为吗啡的 2 000 倍。它与 μ 受体结合较牢固、解离甚慢、不易洗脱,可作为研究受体特性的工具药。

二、新药研究

1. 中枢抑制药 灵芝是中医的一味珍贵的滋补药，有“仙草”之称。研究证明，灵芝孢子粉注射液及薄盖灵芝注射液有较强的中枢作用：①抑制小鼠自主活动。协同利血平和氯丙嗪的抑制作用以及完全对抗苯丙胺的兴奋作用；②延长巴比妥钠睡眠时间；③对化学药物如烟碱、戊四唑所致小鼠惊厥死亡和消炎痛、洋地黄毒苷所致小鼠中毒死亡有一定保护作用；④减少毛果芸香碱引起的流涎过多；⑤提高小鼠耐缺氧能力；⑥用蒙古沙鼠做试验，灵芝注射液有抗脑缺血作用，且使缺血脑皮层内 $\text{PGI}_2/\text{TXA}_2$ 比值升高。值得指出的是，进行性肌营养不良和萎缩性肌强直症，国内外迄今无较好的治疗药物。应用灵芝注射液治疗这两种疾病，取得一定疗效，症状改善有效率约 50%。鉴于进行性肌营养不良症病人血清醛缩酶明显升高，刘耕陶用皮下注射 2,4-二氯苯氧乙酸使小鼠产生高醛缩酶血症作为指标，寻找灵芝治疗肌病的有效成分。结果从薄盖灵芝中分离出的尿嘧啶及尿嘧啶核苷有明显降低醛缩酶的作用。临床也初步证明尿嘧啶核苷是灵芝治疗肌病的有效成分之一。此外，对皮炎、硬皮病、红斑性狼疮和斑秃等也有一定疗效。实验还证明，五味子、僵蚕、天麻、石菖蒲等均有中枢镇静、抗惊厥等作用。还重点研究了北五味子果仁有效成分之一醇甲的行为药理、神经递质和受体药理及药代动力学等，说明醇甲不仅有一定安定作用，还有抗惊厥作用，表明醇甲的中枢作用与多巴胺系统有联系。

2. 抗胆碱药和拟胆碱药 青藏高原地区民间有使用唐古特山莨菪治疗各种疼痛的经验，但如用量过大，便出现阿托品样中毒副作用。据此，60 年代初中国医学科学院药物研究所与青海省协作从该植物地上部分分离出两种新的托品类生物碱——山莨菪碱和樟柳碱。山莨菪碱的化学结构与阿托品相似，只是托品环上多一个羟基；樟柳碱的结构与东莨菪碱相似，只是侧链上多一个羟基。

药理实验表明，山莨菪碱的中枢作用较阿托品弱 6~20 倍；樟柳碱的中枢作用比东莨菪碱弱，而与阿托品相近。山莨菪碱和樟柳碱的解平滑肌痉挛作用与阿托品相当，但抑制唾液分泌及扩瞳作用则比阿托品弱。在相同剂量下，三者均能对抗有机磷（DFP、敌百虫、 E_{605} ）的毒性，提高对小鼠的半数致死剂量，其中以樟柳碱最显著。静脉注射对小鼠的急性毒性以阿托品最大，山莨菪碱、东莨菪碱次之，樟柳碱最小。

樟柳碱用于治疗血管神经性头痛，眼底血管痉挛性疾患，有机磷农药中毒和预防眩晕等均有较好效果。在友谊医院儿科临床观察中山莨菪碱用于抢救各种感染性休克（中毒性痢疾、暴发性流脑、中毒性肺炎、出血性肠炎等），配合其他治疗措施，可显著降低病人的死亡率。根据临床观察首先提出山莨菪碱的治疗作用是由于有改善微循环的作用，因而能治疗休克，以后又被推广用于不同病因的休克如烧伤性休克、出血性休克等。

修瑞娟对山莨菪碱改善微循环的作用做了大量研究，进而对微循环理论提出了新的观点，在国际上产生了重要影响。杨国栋及其同事通过深入地实验研究和临床实践，扩大了莨菪类药物的用途，如明显抑制肾上腺素、5-HT 和组胺收缩肺小血管的作用，类肾上腺皮质激素样作用，提高细胞对缺血、缺氧、毒素的耐受、稳定细胞膜等等，特别是成功地用于戒毒治疗取得良好效果，国内外前来治疗者甚多，这是适应证的一个突

破。

山莨菪碱和樟柳碱的人工合成均已成功，前者并已投入工业生产。

在此类药物基础上又人工合成了解痉灵（丁基东莨菪）用于内镜检查时所需的肌肉松弛药。此外还进行了莨菪类药物与 M 胆碱受体作用的构效关系研究。

从丁公藤属植物包公藤（*Erycibe obtusifolia* Benth）中提取分离得到的包公藤-2 β -羟基-6 β -乙酰氧基去甲莨菪烷左旋体，是一个强 M-受体激动剂，缩瞳的临床疗效与毛茛芸香碱相似，已合成外消旋包公藤甲素及其类似物，并研究了它们的构效关系。

3. 中枢兴奋剂 一叶萩碱是从一叶萩植物（*Securinega suffruticosa* Rehd）叶中分得的一种生物碱。主要作用于脊髓，能兴奋中枢神经系统，60 年代张慧云等经药理研究后送至临床用于治疗小儿麻痹后遗症、面神经麻痹、伴有疲乏的神经衰弱。对一叶萩碱和土的宁进行比较，一叶萩碱对脊髓兴奋作用比土的宁弱 15~20 倍，而对脑及中枢的兴奋作用明显强于土的宁。张均田对一叶萩碱和土的宁影响小鼠记忆过程进行了研究比较。结果表明，一叶萩碱可促进正常小鼠的学习和提高记忆再现力，对酒精造成的记忆获得障碍和记忆再现不良有显著改善作用。但未观察到土的宁对学习、记忆的易化作用。存在于植物中的一叶萩碱有一对异构体即 L-和 D-一叶萩碱，后者毒性远低于前者，但同样有较好易化学习、记忆的作用。经研究，现已阐明一叶萩碱是通过兴奋中枢和拮抗中枢 GABA 受体而对记忆过程起到促进作用。L-一叶萩碱增加脊髓单突触和多突触反射，5mg/kg 有一定作用但作用维持 5 分钟，10mg/kg 引起动物死亡。D-一叶萩碱 20mg/kg 增强突触反射，持续时间达 40 分钟，增至 40mg/kg，作用更强，且无一动物死亡。

(+)-北美黄连碱（(+) -hydrastine）是从直茎紫堇（*Corydalis stricta*）分得的一种苯酞异喹啉类生物碱，它与市面上已出售的（-）-北美黄连碱为一对对映异构体，生物活性试验表明，它在小鼠的致惊作用强度是荷包牡丹碱（bicuculline）的两倍，同时证明，（-）-北美黄连碱对 GABA_A 受体的亲和力大于荷包牡丹碱，两者 IC₅₀ 分别是 2.37 和 19.7mol/L，前者比后者约强 8 倍。但（+）-北美黄连碱对 GABA_B 受体无特异性结合，说明它对 GABA_A 受体的结合具有较好的选择性。此外，它较荷包牡丹碱较易溶于酸水且在水溶液中相对稳定。故此化合物完全可以取代荷包牡丹碱，成为 GABA 受体研究中的一个很有价值的工具药。

4. 止痛药 我国从 50 年代开始从植物药中寻找有止痛活性的物质，其中，中药延胡索乙素具有较好的镇痛作用。中枢性镇痛药的合成也作出了很大的努力，包括高效镇痛药双氢埃托菲和羟甲芬太尼的研究，但动物试验和临床研究证明，镇痛活性越是强大，精神依赖性也越大，成瘾是其致命弱点。我国仿制的吗啡类镇痛药种类繁多，真正无成瘾的药物尚未出现。据卫生组织统计我国人均使用可待因的量名列世界之末，为解除癌瘤等病人的痛苦，卫生部门开始重视可待因与其它药物的使用，至今已开发出的可待因复方制剂十余种，阿片受体拮抗剂纳洛酮和纳屈酮正在开发成为戒毒药和解酒药。

5. 钙拮抗剂 从中草药中寻找钙拮抗作用的药物是近几年比较活跃的一项研究。从我国中药中提得的双苄异喹啉类如粉防己碱、小檗碱和蝙蝠葛碱、川芎嗪、白花前胡丙素等对钙通道有阻滞作用，从中药山豆根分离的蝙蝠葛苏林碱属苄异喹啉类生物碱，对神经元上的钙通道有较高的选择性。

尼莫地平是属于双氢吡啶类型的合成钙拮抗剂,上面已论及,老年人特别是老年痴呆病人的神经细胞积累过多的钙离子,是形成老化和老年痴呆发病的动因之一,国内外研究已证明尼莫地平不仅选择性扩张脑血管,增加血流量,且对神经细胞有直接的作用,可改善老年鼠运动平衡失调,改善记忆,增加神经可塑性等。国内临床首次用尼莫地平治疗老年痴呆和高血压引起的记忆障碍 200 余例,记忆量表上的 5 项分测验和智商有显著改善,德国和南美在临床上获得类似的研究结果并确认其治疗效果优于海得琴。现在我国各大、中医院已广泛使用尼莫地平治疗各型痴呆病,已逐渐取代了脑复康。

6. 胆碱酯酶抑制剂 石杉碱甲 (Hup A) 是从蛇足杉 [*Huperzia serrata* (Thumb) Trev] 分离得到的一种生物碱,它能剂量依赖性地抑制胆碱酯酶 (Ach E)。5 种 Ach E 抑制剂中按作用强度, Hup A 仅次于 E2020,而大于他克林、毒扁豆碱和加兰他敏,但因 Hup A 需很高浓度才抑制 Buch E,故其选择性优于 E2020,此外, Hup A 对 Ach E 的抑制是可逆的。Hup A 已证明在多种动物模型上有增强记忆力的作用,Ⅱ期临床试验证明 Hup A 的肌注剂量为 0.03~0.05mg 能提高多发性梗塞、老年或早老性痴呆症病人的记忆商,外周胆碱样副作用较小。

7. 延缓衰老药物 人参作为中医滋补珍品,具有“轻身延年”、“安神益智”功效,以老年鼠为实验对象,从行为、细胞、分子和基因水平,着重研究了 Rg_1 对中枢神经系统和免疫系统功能的影响,旨在为 Rg_1 抗衰老作用提供新证据和阐明其作用机制。体内外研究证明, Rg_1 使老年鼠低下的淋巴细胞增殖能力和 IL-2 产生和释放的能力几乎恢复到正常水平,其机制在于促进了 IL-2 基因和 IL-2 受体的表达。 Rg_1 对青、老年大鼠海马突触体内静息 Ca^{2+} 浓度无明显影响,但对高钾去极化诱导的脑细胞内 Ca^{2+} 增高有明显降低作用。 Rg_1 10~40mg·kg⁻¹ip 连续 5d,能使青、老年鼠 c-fos RNA 和蛋白含量明显升高,鉴于 c-fos 基因表达在促智和抗衰老中起重要作用,说明 Rg_1 的抗衰老作用与诱导 c-fos 基因表达有关。大鼠海马神经细胞在培养后 1~2d 开始长出突起,生长、成熟的形态变化于 d14~15 达到高峰,到 d18 开始退化, Rg_1 可明显降低神经细胞的死亡率,延长细胞的存活时间。 $500\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 谷氨酸可造成培养的海马神经细胞的毒性,表现在乳酸脱氢酶的释放和细胞死亡的增加, Rg_1 10、 $100\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 可对抗谷氨酸的神经毒作用。 Rg_1 可增加合成代谢和增强胆碱系统功能,如促进脑和肝脏的蛋白质合成,增加脑内乙酰胆碱含量和 M-胆碱受体数,这也是 Rg_1 抗衰老的有力证据。此外, Rg_1 能明显改善老年大鼠的行为活动和操作能力,改善记忆的全过程(记忆的获得、巩固和再现)。白果内酯是从银杏中分离到的一个萜类化合物,当 PC12 细胞用 A β 25-35 处理 12 小时后,培养液中乳酸脱氢酶 (LDH) 活性明显增高,白果内酯预处理 12 小时可抑制 LDH 活性的增高,与此同时,细胞内超氧歧化酶 (SOD) 的活性明显升高,白果内酯对 PC12 细胞的保护作用可能与它对 SOD 的激活作用有关。A β 25-35 还可引起星形胶质细胞内单胺氧化酶-B (MAO-B) 活性明显升高,白果内酯能拮抗 A β 25-35 引起的 MAO-B 活性的升高,由于 MAO-B 在 AD 的病变过程中起一定作用,白果内酯抑制 MAO-B 的作用具有潜在的药理价值。

8. 清除自由基药物 从中草药中分得的十余种化合物已被证明有较强的抗氧化活性,最有效的化合物当属丹酚酸 A 和 B。下面重点介绍丹酚酸类化合物抗氧化活性和其它的药理作用。

丹酚酸类化合物系中药丹参 (*Salvia miltiorrhiza*) 分得的水溶性化合物, 体外试验证明丹酚酸类化合物对大鼠脑、肝、肾微粒体由 NADPH - Vit C 诱导的脂质过氧化均有明显的抑制作用。其中, 丹酚酸 A 比 Vit E 强 100 倍以上, 是迄今为止发现的抗氧化作用最强的天然产物之一。进一步研究表明, 此类化合物对黄嘌呤氧化酶及非酶体系产生的超氧阴离子引起的 NBT 还原有明显的抑制作用。其作用强度顺序和抗脂质过氧化基本一致。其 IC_{50} 分别为 $1 \sim 10 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 及 $10 \sim 100 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 之间。此类化合物虽可抑制黄嘌呤氧化酶活性, 但对此酶的 IC_{50} 为 $100 \sim 300 \text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, 较抑制 NBT 还原剂量高 $10 \sim 100$ 倍, 表明药物对超氧阴离子有直接捕捉作用。用水杨酸为指示剂, HPLC - ECD 检测, 此类化合物对 $\text{Fe}^{2+} - \text{EDTA} - \text{H}_2\text{O}_2$ 及 $\text{Fe}^{2+} - \text{VitC} - \text{H}_2\text{O}_2$ 体系导致的水杨酸羟化均有很强的抑制作用。在前一系统中除 SaLA 外, 其余化合物均可剂量依赖地抑制水杨酸羟化。SaLA 作用性质和 VitC 相近, 即低浓度促进水杨酸羟化 ($10^{-5} \text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 以下), 而高浓度 ($10^{-5} \text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$) 则抑制水杨酸羟化。在后一体系中, 所测化合物均可剂量依赖地抑制水杨酸羟化, IC_{50} 范围为 $1 \sim 10 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。提示此类化合物可捕捉 $\cdot\text{OH}$ 。以 DMPO 为指示剂, HPLC 检测, 直接检测到丹酚酸化合物均可剂量依赖地抑制 Fenton 反应体系中的 DMPO - OH 量, SaLA 的 IC_{50} 为 14.0, 其余同类物则介于 $100 \sim 300 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 之间。以 DMPO - HPLC 法尚检测到这种化合物降低 H_2O_2 光照体系 DMPO - OH 水平。此类化合物直接捕捉 O_2^- 和 $\cdot\text{OH}$ 的作用也已在 ESR 检测中得以确证。构效关系研究表明, 抗氧化作用与结构中酚羟基数目, 共轭体系长短有关。酚羟基数多, 共轭体系长, 则抗氧化作用强。采用心脑血管缺血再灌注损伤造成小鼠学习记忆障碍和心室纤颤, 丹酚酸 A 可改善记忆和减少心室纤颤发生率, 经测定组织中脂质过氧化产物心室纤颤发生率, 经测定组织中脂质过氧化产物 MDA 含量降低, 表明丹酚酸改善心脑血管缺血再灌注损伤的主要机制可能与抗氧化作用有关。白内障的形成与组织内的代谢异常、氧化作用增强有着密切的关系, 丹酚酸 A 及其乙酰化物 0.05%~0.1% 溶液滴眼, 每天 2 次, 对半乳糖性白内障和氧化应激白内障均有明显抑制作用, 与现有抗白内障药物相比, 其优点在于除具有抗氧化活性, 还具有抑制醛糖还原酶的作用。

$A\beta$ 是老年斑的核心成分, 它的凝聚和纤维状沉积才产生神经毒性。研究证明 $A\beta_{1-40}$ 在 37°C 温孵 30 小时即可凝聚和形成纤维丝状物, 加入丹酚酸 B $10^{-7} \sim 10^{-9} \text{mol/L}$ 可完全抑制 $A\beta_{1-40}$ 的自凝聚和纤维形成, 直至 196 小时仍有一定抑制。姚志彬等研究了 TA9901 对 $A\beta_{1-40}$ 老化过程的影响。用透射电镜观察到, 1mg/ml $A\beta_{1-40}$ 室温孵育 7 天, $A\beta$ 主要表现为无定形和纤维状两种结构, 无定性 $A\beta$ 呈高电子密度聚集, 大量 $A\beta$ 纤维聚集紧密, 直径约 $8 \sim 10 \text{nm}$ 。在相同条件下, 1mg/ml TA991 与 1mg/ml $A\beta_{1-40}$ 共同孵育 7 天, $A\beta$ 主要以无定形结构存在, 聚集少, 无 $A\beta$ 纤维形成。硫黄素 T 荧光分析结果显示: TA9901、VitE 和二者联用对 $A\beta$ 纤维形成的抑制率分别为 95%、38.6% 和 67.6%。以上研究提示抗氧化剂丹酚酸 B 和 TA9901 具有治疗 AD 的潜力。

9. 抗脑缺血药芹菜甲素及其衍生物 从芹菜籽分离到芹菜甲素 (*L-3-n-butylphthalide*) 具有广谱抗癫痫作用和抗脑缺血作用, 其作用机制是改善局部脑缺血区血流量, 增加 ATP、减少乳酸堆积, 抑制 iNOS 合酶等, 以下详述芹菜甲素衍生物 ABP 的抗脑缺血作用。

运用大鼠一侧大脑中动脉阻塞模型,造成局部脑缺血,同时预防应用 ABP $10\sim 20\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$,通过梗塞面积、行为功能障碍、脑含水量这几个方面观察药物所起的作用,并与芹菜甲素、Nimodipine 加以比较。通过实验发现上述剂量的 ABP 可以改善缺血后出现的行为障碍、缩小梗塞面积、降低含水量。ABP 如何能减轻缺血性损伤,出现上述有益的作用?为了解药物作用环节及可能的机制,从以下几个方面进行了探讨:

无论是缺血性脑损伤,还是癫痫发作,都存在胞内 Ca^{2+} 紊乱的现象,钙超载将导致细胞不可逆性损伤,是细胞死亡的共同途径。用荧光指标剂 Fura-2/AM,发现 ABP 对 KCl、Bay K8644 引起的胞内 Ca^{2+} 升高均有抑制作用。继而运用膜片钳全细胞记录法,在豚鼠心肌细胞上,进一步证实了 ABP 可以抑制 L-钙通道电流,并有缩短动作电位时程的作用。

谷氨酸是神经系统大多数突触间的兴奋性神经递质,它介导了兴奋性突触的正常活动,然而过量释放谷氨酸或谷氨酸摄取功能下降,造成突触间隙过高浓度的 Glu 堆积,则可使突触后神经元过度兴奋、发生溃变死亡,即兴奋毒性。缺血缺氧过程中有大量谷氨酸释放,已由许多实验证实。

在 $3\times 10^{-6}\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 浓度下,看到 ABP 对钙非依赖性谷氨酸释放有明显的抑制作用,大剂量也有抑制钙依赖性 Glu 释放的作用。

脑主要依靠摄取血中葡萄糖进行有氧氧化供能,细胞内 Ga^{2+} 、其它离子梯度的正常维持,取决于能量的供给平衡。

预防应用抗脑缺血剂量 ABP 可延长小鼠断头后喘气持续时间,降低脑缺血后脑中乳酸(LA)的含量,并通过 NMR 方法,在小鼠不完全性脑缺血模型上,发现 ABP 有延迟 ATP、Pcr 耗竭,维持细胞近于正常 pH 值的作用。

脑缺血可以诱导脑内即刻早期基因的表达,如 c-fos,并普遍认为这种表达增加与兴奋性有关,与迟发性神经元死亡有关。利用 MCAO 模型,用 Northern 和 Slot blotting 印迹杂交技术表明,局部脑缺血确可诱导 c-fos 表达增强,提前应用 ABP $10\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$,可明显地抑制 c-fos 基因的表达,表现形式与缺血脑保护作用相一致。

70kD 热休克蛋白(HSP70)是对各种脑损伤,包括局部和全脑缺血作出反应而产生的一类主要应激蛋白。其作用是稳定细胞的结构,使细胞维持正常的生理功能。HSP70 及其基因一定程度的诱导表达,与缺血脑组织抵抗缺血损伤的能力有关。代表着机体对损伤耐受性的强弱,是机体内在防御机制之一。采用组织化学原位杂交这一现代新技术,在大脑动脉阻塞模型上比较缺血组和预防应用上述剂量 ABP 组热休克蛋白基因(hsp70mRNA)表达的强弱,并直观地观察了缺血后 c-fos 基因与 hsp70 基因表达的位置。这方面的实验结果表明,提前应用 ABP,能够促进缺血后脑 hsp70 基因的表达,同时抑制 c-fos 基因的表达。

综上所述,ABP 从多个环节、不同层次呈现出对脑组织的有益作用,如对胞内 Ca^{2+} 调节,对谷氨酸释放的抑制,对能量的维持,以及对原癌基因 c-fos 表达的抑制, hsp mRNA 表达的促进,均为 ABP 具有脑保护作用提供了新的依据,同时也充分表明 ABP 作为预防缺血性脑损伤的新药可能有广阔的临床应用前景。

10. 肌松剂 从我国中草药提取作用于神经肌肉接头的药物取得了一定进展。如环轮宁、汉肌松、傣肌松、八角枫碱、毛叶轮环藤生物碱、披针叶黄华总生物碱、溴化双

托品胺,经临床试用均有一定效果。氯甲左箭毒和新傣肌松在临床上产生较满意的肌松效果。

三、新技术、新方法

药理实验方法和模型是进行药物筛选、药物作用机制研究和定量构效关系以及疾病本质探讨所不可缺少的方法,科学发展的历史已证明,无论是理论的创立还是实践的突破,常常是紧跟在技术革新之后出现的,采用和创新药理实验方法的重要性自不待言。现简要介绍国内新技术、新方法的应用情况。

1. 行为学方法 药物对人体和动物的作用,现已可在分子和基因水平上进行观测,但是行为学方法仍被广泛采用,而且有很大发展,行为学方法的意义在于:人的思维、认知,精神活动不能直接观察,通过动物的行为表现,可以了解药物对神经精神活动的影响和在药物作用下机体对外界刺激的应答与适应的改变。另外,药物未造成结构改变或病理损伤之前,行为学已发生变化,说明它是一种灵敏方法。

学习记忆实验方法及模型已跟上国际先进水平,一是因为我国已采用国际上常用的模型和方法,再是所有仪器设备均由自己研制并实现了全部自动化。经验告诉我们:建立记忆障碍模型来观察药物作用是十分必要的,常用的许多实验方法,正常动物经一次学习即可记住和巩固下来。在采用这类实验方法的情况下,应用记忆障碍模型尤为必要。

近几年发展起来的“失望(despair)或不动(immobility)行为实验用于研究抗抑郁药有较高选择性。种种冲突行为(conflict behavior)是筛选抗焦虑药的较特异的方法。操作性条件反射与经典性条件反射的主要区别是:“强化”控制行为,而不用“条件刺激”控制行为,动物的操作取决于强化的程序,而强化再分为正性(水及食物)和负性(电击),使程序控制模式多种多样,可用于研究学习、记忆、焦虑、抑制、成瘾和鉴别药物作用性质、分类和作用机制。

2. 递质和受体测定 80年代我国几个单位同时开展了HPLC-电化学检测器分析,测定生物样品的NE、DA、5-HT及其代谢产物DOPAC、HVA和5-HIAA,一般在20min之内即可完成,乙酰胆碱的测定除采用放免盒,还可采用HPLC-ED和GC-MS等仪器设备进行检测,检测范围可达pmol水平,已逐渐取代了生物测定。

利用放射配基结合法测定受体的技术已被广泛应用,除用于筛选,观察药物对受体的亲和力,还用于探索新的受体、亚型和内源性配体以及纯化受体,近几年积累起来的一个经验是:许多中药对某些受体无特异性结合,但给药物数日或数周后,可使受体上调或下调,最近,有些研究工作者正在采用非放射配基的方法测定受体或受体的表达。

3. 电生理技术 膜钳压技术用于记录细胞膜离子通道电流,是近十几年来在技术方法上的一项突出成就,它广泛用于生物学和医药学各研究领域,而且日益成为神经药理学研究重要手段,利用膜片钳技术可以进行四种形式的离子通道电流记录,即细胞贴附式,膜外面向外,内面向外和全细胞记录,由于它们形成的结构不同,各有其实际应用价值,前三种方式对研究单通道特性,确定通道类型非常重要,第四种方式由于细胞受损较小,基本上保持原有的生理功能,因而某种离子通道的变化或药物对某类通道的影响可直接通过细胞的功能表现出来,国内目前用这一技术进行检测的离子通道有

Na⁺通道、Ca²⁺通道、K⁺通道和Cl⁻通道等。

突触功能的可塑性是学习记忆的神经基础，海马突触效应的长时程增强（LTP）是指用高频电脉冲对传入纤维进行短暂刺激引起该神经通路上突触传递效能明显增强，且这一效应在停止刺激后可维持较长时间，国内已建立三种类型的LTP测定技术：一是从成年哺乳动物脑区制备厚约100~700μm，能在体外存活数小时的海马薄片，其神经环路较完整，可研究原有神经环路不同神经元间的相互作用，脑片排除了血脑屏障，可在解剖镜直视下将电极插到特定部位，不需立体定位仪；二是在麻醉情况下将刺激和记录电极借助立体定位仪插入海马特定部位记录群峰电位（PS）和LTP；三是预先在大鼠脑内埋藏电极，其后，在动物清醒情况下观察不同途径给药对LTP的影响。目前，研究药物对学习记忆的影响，往往把行为试验和LTP试验结合起来，这样更有助于对药物的作用作出较确切的评价。

4. 细胞内钙的测定 胞内游离钙具有重要的生理功能，了解其含量和变化，具有多方面意义，无论是细胞外信号或是细胞内调节物，不论是电的、机械的或化学的刺激，凡能引起胞内Ca²⁺浓度的变化，那么由Ca²⁺介导的或依赖于钙的酶、蛋白质和有关的生理生化反应也发生改变，因此，细胞内游离钙的变化，代表着某种细胞功能启动、加强或抑制。通过提高或抑制细胞内的钙水平来观察相应生理应答反应的变化，有助于了解Ca²⁺对正常生理反应的调节过程。有些疾病的发生、发展往往是由于细胞内钙离子超负荷所致。测定细胞内Ca²⁺，可提供它与疾病间关联的直接证据。另外，胞内钙测定有助于阐明药物作用机制。

测定细胞内游离钙含量的方法甚多，近年内荧光指示剂特别是Fura-2已得到最广泛的应用，中国医学科学院药物研究所最先在国内合成成功，并对神经元、淋巴细胞、血小板等多种细胞的测定方法进行了详细研究，举行多次学习班向全国推广。其主要优点是Fura-2与钙结合后有较大的荧光强度（比Quin-2强30倍）。它用于测定胞内钙的浓度范围介于10⁻⁴~10⁻¹⁰mol·L⁻¹，包括了细胞处于静止期、激活或损伤时的钙浓度的变化。Fura-2因有较强的亲水性，难以进入细胞，在Fura-2的负性基团部位结合亲脂的乙酰羟甲基脂，成为Fura-2/AM后则极易透过细胞膜，胞浆内的酯酶将Fura-2/AM水解为Fura-2而滞留在胞浆内，后者与胞浆内游离钙结合形成Fura-2Ca²⁺复合物，Fura-2及其与Ca²⁺结合的复合物最大激发波长为380nm和340nm，其发射光强度与Ca²⁺呈比例关系，据此可测定Ca²⁺浓度。

近几年来国内采用激光扫描共聚焦显微系统和Fluo-3/AM荧光探针标记技术观察单细胞内游离钙浓度的动态变化与分布影像，已相当成熟。主要是取清洁级孕鼠，剖腹取出胎鼠，分离皮层细胞，进行培养，于12~14天时用Fluo-3/AM负载，Fluo-3/AM在细胞内被酯酶水解成Fluo-3，Fluo-3与细胞内游离钙结合后荧光强度增强，指示[Ca²⁺]_i的相应改变，倒置显微镜20X物镜下动态观察单细胞[Ca²⁺]_i变化，在Time Series程序下开始预扫描，调节扫描参数，以取得最大电信号，最小光漂白度和最好信噪比，参数确定后动态扫描，采集数据的间隔时间为15s，高速微机逐幅贮存观察到的动态荧光图像，并绘制细胞内Ca²⁺荧光强度变化曲线。

5. 仪器分析在药理研究中的应用 仪器分析已渐为药理学工作者采用，特别是高压液相色谱（HPLC）、气相-质谱（GC-MS）和核磁共振谱（NMR）的药理学研究中

的应用前景宽广。HPLC 与电化学检测器联用,除可用于分析测定生物样品的 NE、DA、5-HT 及其代谢产物(已如上述),用此装置还可测定氧和羟基自由基,特别是对后者的测定优于 ESR 法。GC-MS 和 HPLC 联用,具有高分离效率、高灵敏度和测定药物、毒物种类广泛等优点。目前对运动员禁用的“兴奋剂”包括 5 大类(兴奋剂、同化类固醇、利尿剂、 β -受体阻断剂和麻醉药)100 种药物及其代谢产物的测定,即可用 GC-MS、毛细管气相色谱等检测手段来完成。NMR 不但用于化学结构测定,也在生物医学中得到广泛应用。例如利用 NMR 观测药物与大分子(蛋白质、酶、受体)的相互作用引起双方构象或动态的变化,从谱峰的变化可反应药物代谢变化和药物与分子结合的量、速度和结合方式。再如观测药物与磷脂、生物膜结构与功能关系,直接观测生物体内磷酸肌酸、ATP、糖磷和无机磷浓度,从而了解高能化合物的合成、分解过程。现已可用 NMR 观测的组织器官有:心脏、脑、肌肉、肝等。这一测定技术优点是,不破坏样品,不伤害生物组织,结果接近生理状态,获取信息量大,可测定生物体中所含的多种主要元素(^1H 、 ^{13}C 、 ^{15}N 、 ^{31}P 、 ^{19}F 、 ^{23}Na 等),从原子、基因、分子到生物结构系统揭示不同层次的相互关系。

6. 抗衰老试验 抗衰老研究是当前研究热点,衰老的成因错综复杂,选择合适的模型和方法,对于评价药物至关重要,以下是综合各方面研究工作提出的一个方案。

动物模型:①老年大鼠,24~30 个月。国内外研究已证明老年鼠在行为、形态和生化改变等方面均酷似早老性痴呆症,是首选的理想模型。②遗传性“呆笨”小鼠,如 SAMP8 是一种以痴呆为主要早衰症状的品系,在 8~9 个月出现学习记忆能力明显下降等痴呆症状,这一品系小鼠已从日本引进,开始用于抗衰老研究。③基底神经核-胆碱能系统的损伤。众多证据说明,胆碱系统功能和结构的破坏与衰老关系密切,用各种方法损伤基底神经核,可作为衰老模型之一。常用以下两种方法:电灼伤和神经毒剂。

7. 分子生物学技术 国内已普遍采用分子生物学方法用于神经精神药理学研究。mRNA 的提取、纯化及其分析、表达, DNA 的分析和克隆,质粒的制备、克隆和扩增,基因的重组、酶切和转染至有关细胞,等等,在许多单位已较普遍应用。刘景生实验室构建了诱生 NO 合酶基因表达载体。张均田实验室建立了 Bax α 高基因表达的 PC12 细胞系和早老素-2 (PS-2) 高基因表达的 PC12 细胞系。

8. 能量代谢研究技术 在脑缺血研究中常测定 ATP、磷酸肌酸的生成和乳酸、ADP、AMP 等的含量来评价药物作用。线粒体是能量代谢的中心环节,也涉及到自由基(包括 NO)的生成、细胞凋亡。国内一些单位已建立了复合体 I、II、III、IV (complex I、II、III、IV) 活性、不同的呼吸态 (V_2 、 V_3 、 V_4)、线粒体膜的流动性、通透性、细胞色素 C 的释放等测定技术。

9. 细胞凋亡模型 细胞凋亡研究日益受到重视,国内较常用的几种模型:①小脑颗粒细胞凋亡模型。取新生 8d 的 Wistar 大鼠的小脑颗粒细胞培养。培养 24h 后加入阿糖胞苷以抑制非神经细胞的增殖,在体外培养 8d,换为低 K^+ (由 25mmol/L 减至 5mmol/L) 培养基孵育 24h,诱导颗粒细胞凋亡。②撤血清细胞凋亡模型。取新生鼠脑皮层细胞,培养 14d,撤去血清再孵育 48h,可诱导细胞凋亡。③低氧/低糖或加入糖皮质激素、谷氨酸等均可诱导细胞凋亡。观察指标主要有:显微镜下观察凋亡形态改变;

利用流式细胞仪检测 DNA G_1 期前的“ G_1 亚峰”；凝胶电泳图谱上 DNA 条带 (DNA ladder)，以示 DNA 的断裂。

四、神经药理学研究的展望

人脑的神经细胞总数有约 $10^{10} \sim 10^{12}$ 个，胶质细胞又比神经细胞多出 10~15 倍。现已清楚的几百种受体，几百种神经递质和调质大多集中在中枢神经系统，作为传递信息的第一信使、第二信使、第三信使第四信使又有多少呢？过去想也没想过的普通气体 NO、CO、 H_2S 竟然是重要的信号分子。人感知世界靠的是大脑，记忆在脑内形成，行为由脑发出命令……说明人脑是一个极其复杂又无比完美的机构。

要揭开人脑的奥秘，需要几代人多学科、多层次的综合研究。神经药理是神经科学的一个分支，它的发展尤需吸取其他学科先进科学知识的滋养和获得各种先进技术的支撑。自然，神经药理工作者要善于捕捉信息，如何及时并巧妙地运用药物进行干预，以证实或扩大这一发现，或有幸观察到药物确可逆转病理过程，使之朝向正常功能恢复时，再进一步阐明药物作用机制，便极有可能开辟出新的治疗途径。

研究思路和设想：

1. 重点疾病的新药研究 随着人类物质、文化、生活水平的不断改善，人的寿命已普遍延长，许多国家包括我国的人均寿命已逾 70 岁。进入 21 世纪后，人均寿命将继续延长是无容置疑的。英国的一项科学研究预测，到 2025 年，15 岁以下儿童的比例将是总人口的 18.6%，而 65 岁以上的老人将超过儿童数，达到 18.8%。这个数字说明，再过 20 年，每 5 个人中就有一个老年人。早老性痴呆症多发生在中年末期，因器质性脑血管病引发的多发性梗塞性痴呆或早老性痴呆症多发生在 60 岁以后。可见，由于人口的老龄化，早老性和老年性痴呆症的发病率也会增加。近十年来，人民生活水平的提高，营养的改善及环境因素等影响，我国糖尿病的发病率猛增，由 1980 年的 0.6% 增至今天的 3.2%，60 岁和 80 岁以上老人的发病率分别为 11% 和 20%。糖尿病对生命的威胁主要来自并发症如肾衰竭、致盲、大血管病损和末端肢体坏死等。中国人普遍缺钙，老年人尤甚。美国科学家指出，人体从 20~30 岁开始，每日从骨中丢失 30~50mg 钙质，结果造成人体总骨量每年以 1% 的速度在减少，人过 50 岁总量减少 30%，至 70 岁时骨丢失钙量超过 50%。可是，缺钙病人一方面从骨中丢失钙，而在神经细胞里却使钙堆积。缺钙不是减轻而是加重脑老化。故痴呆症、糖尿病和骨质疏松症是当前防治老年病的重点。

在我国，脑血管病的死亡率居各种疾病死亡率的第一位或第二位，这与国人的饮食习惯及高血压发病率高有关。科学家的兴趣是从天然产物中寻找新的钙拮抗剂，着重找出对 N 型钙通道有选择性作用的药物。尽管目前对钙拮抗剂使用的利弊得失存在不同看法，但选择性扩张脑血管的钙拮抗剂及 N 型钙通道阻滞剂用于脑血管病的治疗尚难被现有其它类型药物所取代。抗氧化剂是当前治疗脑缺血再灌注损伤的另一类受重视的新药，来自天然产物的抗氧化剂备受青睐。兴奋性氨基酸受体拮抗剂和 NO 合酶抑制剂的研究也在积极开展之中。

失眠、焦虑、紧张和心理压力是现代生活中经常遇到的病症，社会对这类药品需求量很大，应加强这方面研究。在镇痛药方面，研究重点是寻找不成瘾的新型镇痛药。在

戒毒药方面,主要寻找可防治精神依赖性的药物。

2. 天然药物和仿生药物的研究 我国的研究历史业已作出结论,即传统中药和天然产物是发展新药的重要途径。除采用现代技术提取有效成分、改造结构外,还应扩大到中药复方的研究,它体现了药物相互配合调节整体生理功能平衡而发挥治疗作用的科学指导思想。开展海洋药物研究,从中提取多糖类化合物用于抗脑缺血、抗脑血栓等研究。

临床上得到广泛应用的许多药物都是来自人体内源性活性物质,如各种激素、细胞因子、活性肽、神经营养因子,等等。科学家通过大量生理、病理、分子生物学研究,已逐渐得到这样的共识:机体或细胞的生理过程都是由多种因子相互协调的结果。有兴奋性递质,必有抑制性递质,有作用于受体的激动剂,必有内源性的拮抗剂,有自由基的产生,必有清除自由基的物质,有转录酶,就有逆转录酶,有促细胞凋亡的基因,也必有抗凋亡的基因……。正是这种相互协调、相生相克的平衡的破坏,疾病才得以发生。了解疾病发生发展的规律、调节失衡的机制和明确治疗疾病的靶点,即可从动物或人体提取各种内源性物质,再回到人体去治疗疾病,使之恢复正常的代谢调节。以上是研究仿生药的主要目的。内源性活性物质使用得当,其所带来的副反应往往比合成药或中草药都少。

中枢神经系统有两个特点,一是神经元的数量只减无增,神经元能否再生,仍是一个未解决的问题;二是神经元有两种死亡形式——细胞凋亡和细胞坏死。程序性死亡或细胞凋亡受基因编码调控。ICE (Ced-3 或 IL-1 β 转换酶) 家族成员在其假定的活性部位存在一个保守序列即五肽 (QACRG),通过选择性切断天冬氨酸残基部位使许多蛋白质分子降解。另一类促凋亡基因是 TNFR (肿瘤坏死因子受体) 家族,它们在胞浆内区域的羧基末端附近有约 60 个氨基酸的同源区,称之为死亡区,是诱导凋亡所必须的。与此相反,机体存在不少抗凋亡基因如 bcl-2 和 p35,推测后者的抗凋亡机制是通过直接抑制 ICE 家族成员半胱氨酸蛋白酶实现的。为保护受损的神经元或长出新的突触,科学家寄希望于神经营养因子 (如 NGF、NT-3、BDNF 等)。许多实验已证明,它们可使受损的神经元得以恢复并能阻止细胞凋亡。它们还具有钙缓冲作用,减少胞内钙超载。

3. 靶向载药系统的研究 作用于神经系统的药物首先必须能够透过血脑屏障 (blood brain barrier, BBB),并在脑内达到发挥作用所需浓度。大多数非神经组织毛细血管壁上内皮细胞之间约有直径为 50nm 的孔隙,而脑毛细血管内皮之间是紧密连接的,其有效孔径约为 14~1.8nm,因而只有药物直径小于 1.8nm 或分子量 <1 000 时,才有可能通过 BBB。体内有无数的蛋白、多肽或其他大分子物质。已知其中的某些蛋白、酶、肽类物质可以通过血脑屏障进入中枢神经系统,这种情况发生主要归之于血脑屏障的主动转运,也即通过一些特异的载体系统来完成。

目前,作用于中枢神经系统的药物或因亲水性大,不易透过 BBB,或虽有脂溶性也可透过 BBB,但在脑内停留时间短暂,代谢失活快,或因分子量大,特别是近年发展起来的大量基因工程产品,生物大分子如多肽、多糖等,不能透过 BBB。经长期研究,已提出多种改变血脑屏障渗透性的途径,来增加药物进入中枢的机率。其中,最实用的途径是改变药物的化学结构,合成前体药物,增加脂溶性,或合成载体物携带药物