

神经递质 与中枢神经系统疾病

萧信生等译

南京大学出版社

1988 · 南京

内 容 提 要

本书由柳叶刀杂志 (The Lancet) 的连载论文译编而成。全书除绪论和展望两章外,重点论述了七种中枢神经系统疾病与神经递质的关系,七种疾病是:精神分裂症、焦虑、疼痛、基底神经节疾病、痴呆、抑郁和癫痫。神经递质变化的研究有利于阐明这类疾病的起因和改进临床治疗方法。本书可供大专院校生理学、基础医学、神经精神病学等方面的师生、医师和科学研究工作者参考。

神经递质与中枢神经系统疾病

萧信生等译

南京大学出版社出版

(南京大学校内)

江苏省新华书店发行 安徽省繁昌印刷厂印刷

开本: 787×1092 1/32 印张: 5

字数: 110.9千 印数: 1—2 000

1988年4月第1版 1988年4月第1次印刷

ISBN 7-305-00106-6

R·3 定价: 1.00

责任编辑 荣翠琴

译 者 的 话

中枢神经系统疾病包括神经病和精神病，是两种常见病和多发病。由于中枢神经系统特别是人脑的结构和机能非常复杂，因而给这类疾病的诊断和治疗带来很大的困难。目前有些中枢神经系统疾病的病因和发病机理并未完全阐明。近年来大量的临床资料证明中枢神经系统疾病与神经递质的变化密切相关，因此中枢神经递质的研究为神经和精神疾病的生化病理学开辟了一个广阔的领域，也为进一步查明疾病的病因和发病机理提供更为有力的依据。

本书由柳叶刀杂志 (The Lancet) 的系列论文译编而成，这组论文是分别由几个国家的有关著名专家撰写的。

全书共分九章，除第一章绪论和第九章展望外，中间七章着重论述了七种中枢神经系统疾病与神经递质的关系。每章均附有大量文献，便于查阅。参加翻译的人员有万瑞谦（第四章疼痛，第五章基底神经节疾病），杜坤大（第六章痴呆），吴持平（第七章抑郁），杨方中（第八章癫痫）。由于这方面的研究涉及到基础理论和临床实践两方面新的成果很多，而我们的知识面较窄，更缺乏临床实践的经验 and 知识，错漏之处，在所难免，恳切希望读者批评指正。

本书承蒙张祖暄教授审阅，特此致谢。

1986年4月

目 录

| | | |
|-----|---------|---------|
| 第一章 | 绪 论 | (1) |
| 第二章 | 精神分裂症 | (16) |
| 第三章 | 焦 虑 | (32) |
| 第四章 | 疼 痛 | (49) |
| 第五章 | 基底神经节疾病 | (64) |
| 第六章 | 痴 呆 | (87) |
| 第七章 | 抑 郁 | (104) |
| 第八章 | 癫 痫 | (125) |
| 第九章 | 展 望 | (140) |

第一章 绪 论

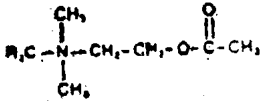
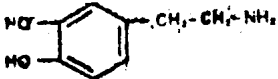
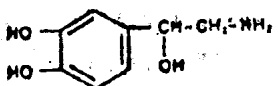
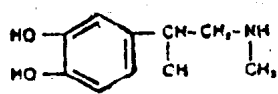
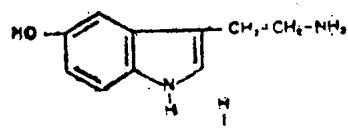
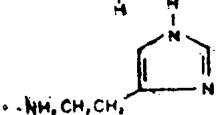
Leslie L. Iversen (英国)

本书将综述迄今已经了解的许多神经性和精神性疾病所涉及的脑和脊髓中一些特异的神经递质系统；这篇绪论试图总结我们所熟悉的哺乳动物中枢神经系统（CNS）中的化学突触传递，介绍一些递质候选物，下面各章将专门论述这些递质候选物，此外，还要解释一些术语。

读者们对于化学递质的了解如果仅仅限于乙酰胆碱，应该有思想准备接受强有力的挑战，因为被公认的CNS递质候选物现在已经超过40种，除了乙酰胆碱和其他5、6种小的单胺类和氨基酸以外，已经发现30种甚至更多的小肽，这些小肽在哺乳动物神经元中可以起化学信使的作用。

为什么会有这么多的神经递质？虽然还不了解CNS中种类繁多的化学递质的生物学意义，但是这些种类本身就提示“化学编码”在CNS神经元之间信息传递中可能起重要作用，就象神经元环路中精确的点对点连接一样。各式各样的突触连接还提示，兴奋和抑制并不是简单地由突触前神经元向一个突触后细胞传递，而是有许多突触传递。突触能够与靶神经元的表面紧密接触，并且较为精确地调控靶神经元的功能，例如轴-轴型突触能够调节突触前末梢释放的递质量，其他输入可以引起持续很长时间的突触后活动（持续几分钟而不是几毫秒），因此能够调节靶细胞的兴奋性水平，而不是直

表 1-1 哺乳类 CNS 中推定的神经递质

| 结 构 式 | 名称 | 标志酶 | 摄取过程 | 受体型 |
|--|--------|--------------|----------|--------------------------------------|
| $H_2N-CH_2CH_2CH_2-COOH$ | γ-氨基丁酸 | 谷氨酸脱羧酶 | 有 | GABA _A 和GABA _B |
| H_2N-CH_2-COOH | 甘氨酸 | 未知 | 有 | 马钱子碱-敏感的 |
| $H_2N-CH(COOH)-CH_2CH_2-COOH$ | 谷氨酸 | 未知 | 有 | 可能有三种 |
|  | 乙酰胆碱 | 胆碱乙酰化酶 | 有 (摄取胆碱) | M型和N型 |
|  | 多巴胺 | 酪氨酸羟化酶 | 有 | DA1和DA2 |
|  | 去甲肾上腺素 | 多巴胺β羟化酶 | 有 | α1, α2, β1和β2, 肾上腺受体 |
|  | 肾上腺素 | 苯乙醇胺-N-甲基转移酶 | 有 | 同上 |
|  | 5-羟色胺 | 色氨酸羟化酶 | 有 | 5-HT ₁ 和5-HT ₂ |
|  | 组胺 | 组氨酸脱羧酶 | 无 | H ₁ 和H ₂ |

接调控它的发放。化学递质还可以弥散地释放并与非常广大的靶区接触。

表1-1列出神经元中几种氨基酸和胺类递质的产生、储存和释放的某些一般特征。几乎在所有情况下每一类神经元都有某种独特的标志酶，并且还有与神经元中每一种特异递质有关的一些特殊摄取过程⁽¹⁾，这种摄取过程对神经元释放递质而后被回收并使其失活是很重要的⁽¹⁾。已经证明标志物对鉴定特异递质的细胞是很有价值的研究工具。表1-1还表明在大多数情况下许多神经递质能够与靶细胞中许多药理上不同类型的受体相互作用。受体具有许多亚型似乎是普遍规律而不是某种例外⁽²⁾，因而就更进一步增加了化学传递过程的复杂性。

CNS中的快速化学信号 —— 氨基酸递质

似乎目前已经毫不怀疑CNS内的大多数快速的、点对点神经环路中的递质是氨基酸。

抑制性物质 γ -氨基丁酸(GABA)可能是论据最为充分的氨基酸⁽³⁾，它存在于所有脑区和脊髓，主要是在抑制性的中间神经元中，尽管已经了解也有一些长纤维的GABA能通路(例如，从小脑浦肯野氏细胞的传出纤维和从尾核及壳核到达黑质的纹体-黑质通路)。当局部施用GABA时，实际上整个CNS的神经元都很快受到抑制，其抑制作用是由于增加了细胞对 Cl^- 的通透性，因而使膜的静息电位稳定在接近 Cl^- 平衡的水平。大多数的GABA都作用于GABA_A受体，这种受体可被选择性拮抗剂荷包牡丹碱(bicuculline)所阻断。最近提出第二种受体GABA_B，这种受体对荷包牡丹

丹碱不敏感，并且解痉药氯苯氨丁酸 (baclofen) 对这种受体有类似GABA的作用⁽⁴⁾。鉴定GABA能神经元可以根据它们对GABA具有高亲和力的摄取部位和有否GABA合成酶谷氨酸脱羧酶 (GAD)。在哺乳动物脑中大约有三分之一的突触是由GABA递质传递的。

虽然在脊髓内也有GABA能神经元，主要集中在背角，但是在CNS这个部位起支配作用的是另一种抑制性氨基酸—甘氨酸 (Glycine)。甘氨酸存在于脊髓灰质中小的抑制性中间神经元，并对包括运动神经元在内的大多数脊神经元的抑制起中介作用，作用于马戔子碱敏感受体⁽⁵⁾。

L-谷氨酸 (L-glutamate) 和L-天门冬氨酸 (L-aspartate) 是很强的兴奋性氨基酸，分布很广，通过激活膜的Na⁺通道使神经元去极化，它们似乎是CNS内对中间神经元通常起作用的兴奋性神经递质⁽⁶⁾。已有实验证明，粗、有髓鞘感觉传入纤维，包括外周感觉神经和视神经纤维中枢末梢释放的兴奋性递质也是谷氨酸和(或)天门冬氨酸。有些神经元的递质似乎是谷氨酸，而另一些神经元是天门冬氨酸，但由于缺少合适的生化标记，所以目前还难以鉴定这两个氨基酸的特异性通路。谷氨酸大量存在于神经组织中，在所有兴奋性细胞内作为一种主要的有机阳离子，由于它在中间代谢中的重要作用，因而作为神经递质作用的研究有很大困难。已经证明谷氨酸和天门冬氨酸的高亲和摄取过程是很有用的标记，但是谷氨酸能神经元与天门冬氨酸能神经元仍然难以区分。

同样，尽管兴奋性氨基酸普遍存在而且有重要的生物学意义，但是对它们的神经药理学却很少了解。近年来的研究进展表明可能有多种受体亚型存在，借助选择性激动剂和拮

抗剂已区分出三种不同的位点⁽⁷⁾。

弥散性调节系统——单胺类

与氨基酸点对点的快速信号传递相比，单胺类主要与非常分散的神经通路有联系。单胺类存在于脑干的一小群神经元内，这些神经元具有很长的和高度分枝的轴突，这种弥散的上行和下行神经纤维支配着非常广大的末梢区，并且有证据表明单胺类是从单胺类神经元弯弯曲曲的末梢网络上的许多位点释放出来的。有人估计脑内只有不到10%的5-HT或NE末梢释放位点与靶细胞在形态学上形成特异的突触连接⁽⁸⁾。因此大部分的单胺类释放是发生在非突触的部位，许多的靶细胞可能受到大量神经递质弥散性释放的影响。CNS中有许多不同的单胺类能通路，它们的确切功能仍然不清楚，但是认为这些化合物有各种不同调制作用的观点似乎已被普遍接受。

乙酰胆碱 (acetylcholine)

乙酰胆碱存在于脊髓和脑神经运动核团的运动神经元中，它的作用是神经肌肉传递的快速化学信号，但是它也存在于CNS中大量的内部通路，其主要作用很可能是调制作用⁽⁹⁾。胆碱能神经元在基底神经节中特别丰富，大部份是与另外一些基底神经节的结构相联结。也有一些弥散的上行胆碱能纤维投射至海马（来自中隔核）和大脑皮层（来自无名质的基底核）。由于这些弥散的上行通路似乎很可能相当于以前所讨论的“上行激活网状系统”，所以特别引人注目。已经证明乙酰胆碱在皮层唤醒和快眼动睡眠的脑电图变化中起着重要作用。乙酰胆碱受体阻断剂能够损坏实验动物

和人的认知和记忆。在CNS中有烟碱型和毒蕈碱型两种受体，毒蕈碱型占优势。

儿茶酚胺 (catecholamines)

在CNS内的不同神经通路中发现有三种儿茶酚胺，即去甲肾上腺素 (noradrenaline或norepinephrine)，肾上腺素(adrenaline或epinephrine)和多巴胺(dopamine)。肾上腺素系统与其他两者相比是很次要的，并且只局限于桥脑和延脑中的小核团细胞，其纤维投射到其他脑干结构和下丘脑。在弧束核肾上腺能神经分布特别密集，可能对血压的中枢调控有重要作用⁽¹⁰⁾。

对比说来去甲肾上腺素几乎在脑和脊髓的所有区域都有发现⁽¹¹⁾，其高度分枝的纤维都起源于脑中许多小核团细胞，最大的核团是蓝斑 (locus coeruleus)，位于脑干的背侧，靠近桥脑前缘。从这个核团大约2万个细胞发出的神经纤维支配整个前脑的背侧，特别是大脑皮层和海马。在下丘脑也有密集的去甲肾上腺素纤维，但基底神经节中没有这种纤维(图1-1)。纹状体有丰富的但只含有多巴胺的儿茶酚胺系统支配，其神经纤维起自黑质致密部(pars compacta)中的多巴胺能大细胞团。此外，还有几条其他的多巴胺能通路发自黑质以外的腹侧被盖(ventral tegmentum)中的细胞群，其轴突上行支配前脑边缘的许多结构，包括杏仁核(amygdaloid nuclei)，伏隔核(nucleus accumbens septii)，和前嗅内皮层(frontal entorhinal cortex)的边缘区⁽¹²⁾(图1-2)。

脑内儿茶酚胺的功能仍然是令人莫测的，黑质纹状体通路中的多巴胺在调制自主运动中有一定作用，在基底神经节中其作用有对抗乙酰胆碱的功能，乙酰胆碱在基底神经节中

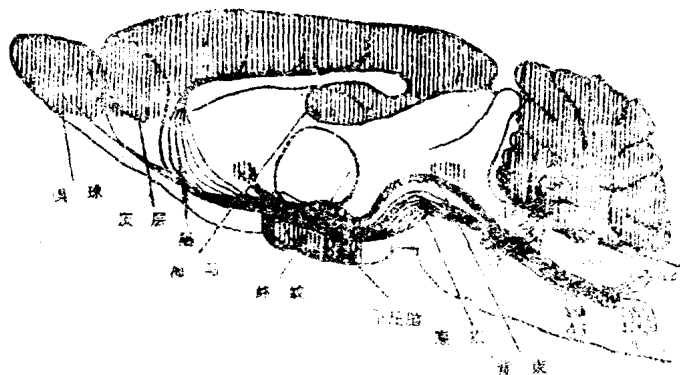


图1-1 大白鼠脑内去肾上腺能神经元的分布和通路示意图
 纤维(黑线)发自脑干核团中的细胞体(A₁-A₇),其末梢广泛投射于前脑各区(线条区),下行纤维投射到脊髓。 蓝斑=A₆
 详见Moore和Bloom⁽¹¹⁾(录自Dr. B. Livett)

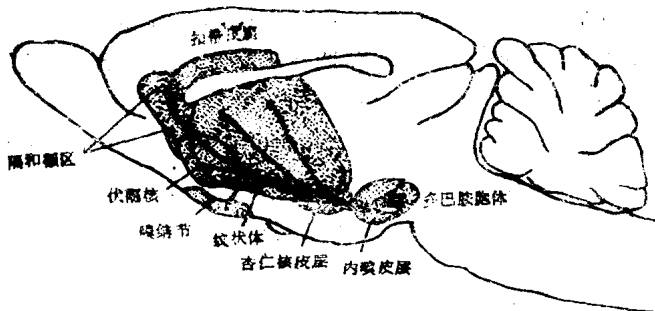


图1-2 大白鼠脑内多巴胺能神经元的分布和通路示意图
 大部分的多巴胺能胞体位于脑干的黑质或腹侧被盖区,由黑质发出的纤维投射到纹状体,由腹侧被盖区发出的纤维投射到前脑各个边缘区。
 详见Horn等⁽¹²⁾(录自Dr. U. Ungerstedt)

含量也很高。当多巴胺缺乏或其作用被药物阻断时，随之发生运动不能（akinesia）和肌肉僵直的帕金森氏综合症。前脑边缘区中的多巴胺和去甲肾上腺素是可能参与上行“奖赏”系统的递质，用埋藏电极法研究表明，多巴胺和去甲肾上腺素似乎是动物脑内自我刺激的中介物。选择性神经毒6-羟多巴胺对实验动物的生存和行为没有明显的作用，但几乎能够完全损毁儿茶酚胺神经元，提示这类物质的功能是调制性的。

5-羟色氨（serotonin）

吲哚胺-5-羟色氨（5-hydroxytryptamine，5-HT）存在于明显不同的神经元系统中，从中缝核的一系列细胞群（脑干背侧的中缝核团）发出的纤维投射到前脑的许多部位，特别在下丘脑、基底神经节和前脑内侧束（medial forebrain bundle），神经纤维非常密集⁽¹³⁾。起自中缝核尾端（caudal raphe）神经元的5-HT下行纤维投射到脊髓的腹角和背角。这些纤维被认为是调控脊髓对外周痛传入敏感的下行通路之一，并在调节吗啡和有关阿片样镇痛药的镇痛效应中起关键作用⁽¹⁴⁾。尽管5-HT系统在调控睡眠和醒觉周期中有重要作用，但前脑5-HT的功能仍然不清楚。破坏中缝核或用药物阻断5-HT合成所造成的损毁可使实验动物失眠，注射5-HT前体像5-羟色氨酸这类化合物能够暂时性逆转。5-HT也参与中枢的体温调节机制和攻击行为的调控。

神经肽——中枢神经系统内新的化学信使

近年来一个最显著的进展是认识到内分泌和神经内分泌

表 1-2 神 经 肽

垂体肽

促肾上腺皮质激素 (ACTH)

生长激素 (GH)

促脂素 (Lipotropin)

促黑激素 (α -MSH)

催产素 (Oxytocin)

加压素 (Vasopressin)

血液中激素

血管紧张素 (Angiotensin)

降钙素 (Calcitonin)

胰高血糖素 (Glucagon)

胰岛素 (Insulin)

胃肠道激素

鸟胰多肽 (Avian pancreatic polypeptide)

胆囊收缩素 (CCK)

胃泌素 (Gastrin)

胃动素 (Motilin)

胰多肽 (PP)

胰泌素 (Secretin)

P物质 (P)

血管活性肠肽 (VIP)

阿片肽

强啡肽 (Dynorphin)

β -内啡肽 (β -endorphin)

甲硫-脑啡肽 (Met-enkephalin)

亮-脑啡肽 (Leu-enkephalin)

Kyotorphin

下丘脑释放激素

促黄体生成素释放激素 (LHRH)

生长抑素 (Somatostatin)

促甲状腺素释放激素 (TRH)

其他肽

蛙皮素 (Bombesin)

舒缓激肽 (Bradykinin)

肌肽 (Carnosine)

神经肽Y (Neuropeptide Y)

神经降压素 (Neurotensin)

Proctolin

系统中的所有肽激素也都存在于CNS中不同系统的神经元中⁽¹⁵⁻¹⁶⁾。表1-2列出了目前所有的神经肽,神经肽是CNS内最大的一组潜在的化学信使,拥有30多种不同的物质。应用灵敏的免疫测定和免疫染色技术研究脑和脊髓能够详细地绘制各种神经肽在CNS内的分布图谱。

这里不可能详细论述表1-2中列出的每种神经肽的分布,其他文献中都有这些资料⁽¹⁵⁻¹⁶⁾。但是有必要阐述少数例证和探讨某些一般规律。

自从1975年报道了5-肽甲硫氨酸-脑啡肽和亮氨酸-脑啡肽以来,阿片肽(内啡肽)引起了研究者的极大兴趣⁽¹⁷⁾。此后,发现了许多令人迷惑的天然存在的内啡肽,在化学上似乎可以分为三大类—脑啡肽类,甲硫脑啡肽的各种延伸物(多到31个氨基酸的 β -内啡肽(endorphin)和亮-脑啡肽的各种延伸物(多到17个氨基酸的强啡肽dynorphin)。内啡肽是一族像儿茶酚胺一样复杂的化学中介物。在CNS的许多部位和垂体以及外周肠道神经系统中都有发现,但在CNS和垂体内 β -内啡肽和强啡肽等较大的肽占主要地位。虽然这些肽的发现是由于它们的吗啡样性质,但目前看来在神经系统中它们可能有许多不同的功能。因此,尽管在初级感觉接受区和痛觉传递通路的其他关键部位含有丰富的脑啡肽神经元和末梢,但是在与痛通路没有任何联系的部位如基底神经节和视网膜,这些肽类也同样含量很丰富⁽¹⁸⁾。视网膜的研究证明哺乳动物CNS中的化学信号传递是极端多样的。鸟类视网膜除多巴胺能和胆碱能神经元以外,在形态学上无长突细胞的不同亚群中还有八种神经肽⁽¹⁹⁾。

在脑肠肽中(CNS和胃肠道都有的肽类)11肽P物质是研究最充分的一个⁽²⁰⁻²¹⁾。其明确的定位是在某些细小

的传导慢感觉的传入纤维，以及脑和脊髓的一些内部通路，特别是集中于基底神经节、下丘脑和杏仁核。P物质在感觉神经中很像是一种“感觉递质”候选物，它可能与痛纤维中伤害性感觉信息的传递有关，第四章中将详细讨论这个问题。

由于神经肽在CNS中的可能作用还知道得很少，因此对我们的认识提出了许多重要问题。在所有情况下，目前已经试验过的肽似乎都可以通过特殊的分泌机制由兴奋的CNS神经元释放出来。同时也证明许多神经肽对CNS能发挥很强的作用，所以直接注射小剂量肽到脑内可引起许多行为效应。这些效应包括：镇痛（内啡肽）⁽²²⁾、饮水行为（血管紧张肽Ⅱ angiotensin Ⅱ）⁽²³⁾、运动活动（P物质）⁽²⁴⁾、雌性性行为（促黄体释放激素LHRH）⁽²⁵⁾、和改善学习作业的记忆力（加压素 vasopressin）⁽²⁶⁾，或者可以改变兴奋剂苯丙胺的反应（促甲状腺激素释放激素TRH⁽²⁷⁾，神经降压素 neurotensin⁽²⁸⁾）。许多肽对体温调节也有直接的中枢效应。应用微注射技术将肽注射到单个神经元，对神经元的兴奋性也有直接的效应，这些效应通常是启动慢并且持续时间长。所有证据都提示神经肽可能是“神经调制物”而不是“神经递质”，但是事实证明这种区别很难确定。正如以上所讨论的，单胺类（广泛论述的推定性递质）也可能是一些调制物而不是快速的化学信号。

单胺类和神经肽共存

长期以来人们认为所有神经元末梢都只分泌一种神经递质，这与H. H. Dale最初提出的法则是一致的。但是目

前有些实验表明神经元含有并明显地分泌不止一种生物活性物质⁽²⁹⁾。人们最熟知的例证是外周神经系统，在自主神经系统的不同部位去甲肾上腺素和生长抑素(somatostatin)或脑啡肽共存，乙酰胆碱和血管活性肠肽(vasoactive intestinal polypeptide)共存。在肾上腺髓质中儿茶酚胺和大量的内啡肽共存，并且还有直接的证据表明肽类与儿茶酚胺同时储存和同时分泌⁽³⁰⁾。此外，CNS中还有单胺类和肽共存的一些例证，如中缝尾端的一些神经元有5-HT和P物质，腹侧被盖中的某些神经元有多巴胺和胆囊收缩素样肽(cholecystokinin-like peptides)共存。

虽然目前一个重要结果是CNS各种潜在的化学编码信号大量增加，但是对于这种化学信号多样性的生物学意义还不清楚。

方法学上的重要进展

由于近年来一些非常有效的新技术的发展使CNS神经递质方面的知识获得许多进展。应用免疫测定和免疫组织化学染色技术绘制CNS内神经肽的分布图已有记述。实验证明免疫染色技术对绘制其他推定性神经递质的分布图也是适用的。由于纯酶标(表1-1)抗血清(目前用单克隆抗体)研制成功，已有可能设计出检测含儿茶酚胺、5-羟色胺和GABA神经元的新染色方法⁽³¹⁾，但目前还缺少显示胆碱能或谷氨酸能细胞图象的方法。

目前已有可能研究脑内神经递质和药物受体的分布。放射性标记的激动剂和拮抗剂主要是与细胞膜上的受体位点结合，如果将载玻片上的完整组织的切片进行受体结合解育，