

多巴胺能系统

B. Halász 等著

DA

8.2

华中师范大学出版社

多巴胺能系统

B. Halász 等著

陈其才 译

张文纪 校

*

华中师范大学出版社出版

(武昌 桂子山)

华中师范大学出版社发行科发行

华中师范大学印刷厂印刷

开本: 787×1092 1/32 印张: 2.75 字数: 61.074千字

1989年12月第1版 1989年12月第1次印刷

ISBN 7-5622-0496-9/Q·7

印数: 1—1000 定价: 1.80元

内 容 简 介

本书由该领域的权威学者 B. Halász 等撰写,是一本有关神经科学基础与临床方面的专著,图文并茂、内容新颖。

全书包括“神经内分泌学引论,”“脑和垂体的多巴胺能系统”以及“外周多巴胺的作用”三部分。作者联系临床实际,着重综述了近年来中枢神经系统内多巴胺能神经元的研究进展,尤其是对下丘脑与垂体多巴胺能神经元的分布联系及其功能作了系统、深入、全面地介绍。此书对从事生理学、药理学的专业人员,神经科的临床医生,以及医学和生物专业的学生均是一本好的参考书。

Basic and clinical Aspects of Neuroscience

Edited by E. Flückiger

E. E. Müller M. O. Thorner

The Dopaminergic System

With Contributions by

B. Halász K. Fuxe L. F. Agnati

M. Kalia M. Goldstein K. Andersson

A. Härfstrand B. J. Clark

Springer-Verlag and Sandoz

1985

序 言

这套新的关于“神经科学基础与临床方面”的高级教科丛书是 Springer-Verlag 和 Sandoz 有限公司共同承担完成的一项工作。编写的这套丛书可供一般开业医生和临床医生，以及医学生物学专业人员和高年级医学或生物学学生参考，知悉神经科学某些领域的知识现况。

本丛书每卷致力于专题论述，并且是由公认的该领域的权威撰稿。所遴选的作者，不仅有专门知识，而且也因他们对非专业人员有一种以明了而易懂的方式传授知识的能力，以插图说明书中的重点，从而加强对正文的理解。

这套丛书是很幸运的，因为有 E.E.Müller 教授和 M.O. Thorner 教授这样的编辑，他们为本丛书拟定提纲并撰稿。

总编辑 E.Flückiger

1985年6月于巴塞尔

神经科学基础与临床

医生们已深知神经科学在现代医学中起着重要的作用。的确，治疗的进展以及对许多病理生理学过程的认识，若无神经内分泌学和神经药理学的基础知识，简直是令人不可思议，这套新丛书就是特意为临床医生和一般开业医生、医学生物学专业人员和高年级医学生物学学生而撰写的。本丛书每卷专述一个课题。不管怎样，所遴选的作者他们不仅有专门知识，而且还因他们对非专业人员有一种以明了而易懂的方式传授知识的能力。本丛书使用方便，益于阅读，并用高质量的4幅彩色插图作了充分地说明——提供了与开拓性领域的边缘学科快速发展相并进的良机，即医学技术的精通和患者所信赖的福利事业。

目 录

序 言

I. 神经内分泌学引论	1
1. 产生催产素和加压素的神经元	1
2. 垂体促激素释放因子和垂体促激素释放抑制因子(激素)	3
3. 垂体前叶激素、胃肠激素以及中枢神经系统的其它肽类	7
4. 单胺能系统	8
5. 与垂体控制有关的神经单元结构的机能组合	9
6. 内分泌腺的外周神经支配	11
II. 脑和垂体的多巴胺能系统	15
1. 上行多巴胺神经元系统	19
2. 下行多巴胺神经元系统	26
3. 中脑、下丘脑及视前区的局部多巴胺神经元系统(表 I-3)	27
4. 嗅和视系统的局部多巴胺神经元(表 I-4)	30
5. 多巴胺突触后调节机制的研究: 局部回路水平和辅调质水平的受体-受体相互作用的证据	30
6. 黑质-纹状体和中脑边缘多巴胺系统的机能作用	32
7. 中脑边缘和中脑边缘皮质多巴胺神经元及其可能的机能作用	36
8. 结节漏斗多巴胺神经元及其在调节腺垂体	

前叶激素分泌中的作用·····	38
9. 结节垂体多巴胺神经元系统及其在调节腺 垂体中间部激素分泌中的作用·····	42
10. 下丘脑多巴胺神经元系统及其在调节垂体 后叶激素分泌中的作用·····	43
II. 外周多巴胺的作用 ·····	51
1. 引论·····	51
2. 多巴胺的心血管效应·····	55
3. 血管受体·····	60
4. 钠的排泄·····	62
5. 肾素的分泌·····	63
6. 对神经节传递的效应·····	64
7. 接点前受体·····	66
8. 多巴胺能神经·····	73
9. 结语·····	76

I、神经内分泌学引论

Béla Halász

近几十年来，神经内分泌学领域取得了十分引人注目的进展。我们已获得许多大体上证实了的重要新资料，并验证了本学科原有的基本概念；然而，它也致使我们通常对于神经内分泌学特别是对其特殊领域的某些观点的重要修正。40年前，神经内分泌学原意是指如同视上（核）和室旁（核）垂体系统产生加压素和催产素，以及腺垂体前叶的神经控制那种特有现象的神经分泌。当今本学科涉及的范围更加广泛，它涉及所有激素与神经结构之间的相互作用，在各种水平上存在无数这样的相互作用。因此，几乎不能给本学科划分界限和给出一个更明细的定义。

研究工具的改进对上述进展起了极大的作用，这一点在科学上常为事实。对化学特性的描述和肽类合成已经采用了提纯技术。免疫学技术即放射免疫测定和免疫细胞学方法适用于测定微量激素和神经激素，并适用于鉴别和定位各种肽能成分及其它物质。新的通路追踪方法对神经元联系的详细分析已被证明是有效的。新的药理学研究工具也已发展起来。

近几十年获得的并极大地影响着神经内分泌学现代概念的某些主要研究结果，简要地概括于以下的页面。

1. 产生催产素和加压素的神经元

直至70年代，才从根本上把作为垂体后叶激素的催产素和加压素，看成由室旁核和视上核神经元产生并释放进入神

经垂体的血管。这种所谓的室旁和视上垂体束被认为其意义是明确的，即产生专司子宫和乳房平滑肌收缩与抗利尿的激素的独特系统。

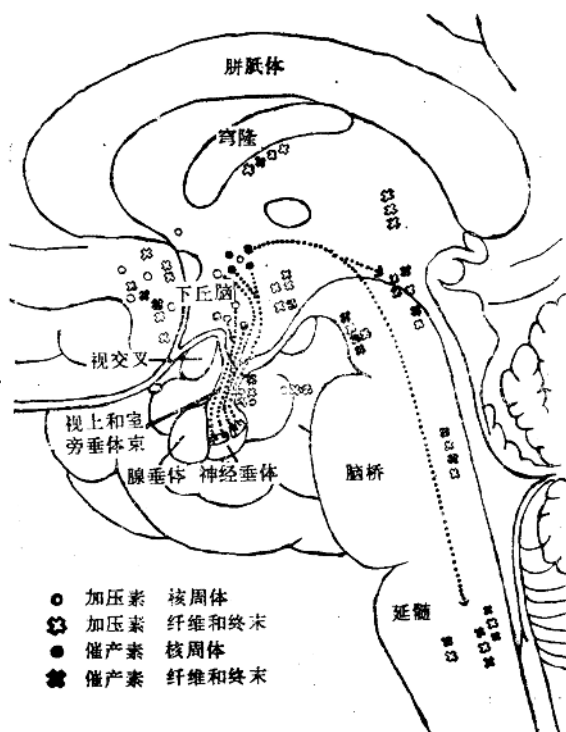


图 I-1 中枢神经系统加压素和催产素免疫活性神经元成分的分布

免疫细胞化学和放射免疫分析技术用于催产素和加压素分布的研究，证实了原来的概念，另外，还揭示了整个中枢神经系统这两种肽的存在（图 I-1）。未显示出投射至垂体

后叶的含有加压素和催产素的神经元，最近鉴别出两者分布于下丘脑之内和下丘脑之外。例如，发现这类加压素神经元在下丘脑视交叉上核、隔区、杏仁核以及蓝斑区内。室旁核的许多催产素和某些加压素神经元发出纤维投射至脑干和脊髓（参阅文献〔13〕）。哺乳动物中枢神经系统内有加压素和催产素神经纤维广泛分布的神经网络。含这类纤维的区域分布在自主性神经中枢或包括从脑干和脊髓的伤害性感受区（nociception）到前脑边缘结构，甚至到达新皮质。已观察到含加压素或催产素的神经终末是突触的突触前结构。加压素或催产素神经元的某些投射业已确定。

问题在于：中枢神经系统的催产素和加压素的功能是什么？实验证实这两种激素与各种脑功能有关。已观察到给予催产素和加压素的行为效应，尤其是它们对记忆和学习的效应。亦有关于这些激素的其它作用的报道（解热、镇痛等）。加压素经中枢通路在心血管调节中可能起作用。而且，有了加压素和催产素能够改变特定脑区的神经元电活动，或儿茶酚胺更新，或能够影响 cAMP 生成的证据。

这样，原来描述为垂体后叶激素的催产素和加压素，看来在通过直接投射至这些成分影响神经元活动中，还另赋有重要作用，因而可能在各种各样的中枢神经系统功能中起重要作用。

2. 垂体促激素释放因子和垂体促激素释放抑制因子（激素）

1947 年，Green 和 Harris^[6] 明确而系统地阐述了垂体前叶的神经控制是通过神经体液机制发挥作用的概念，即中枢神经系统合成“嗜垂体物质（hypophysiotrophic substances），

该类物质从下丘脑的正中隆起和垂体柄的神经终末释放，然后进入垂体门脉系统，被运至腺垂体细胞（图 I-2）。这一

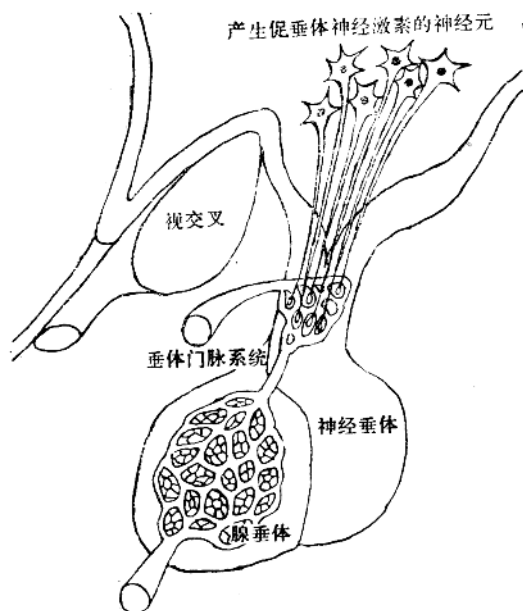


图 I-2 控制垂体前叶的神经体液机制的结构基础示意图

假设在近20年里已被证实。好几种肽类已经从下丘脑分离，用化学方法鉴定和合成：一种三肽〔叫促甲状腺素释放激素（TRH）〕能引起促甲状腺素（TSH）释放，一种十肽〔叫促黄体激素释放激素（LHRH），促性腺激素释放激素或促黄体素释放激素（Luliberin）〕对促黄体生成素（LH）和卵泡刺激素（FSH）具有释放活动，一种四十肽〔叫生长抑素

(somatostatin)、生长激素抑制因子或生长激素释放抑制因子(SRIF)]能抑制生长激素和促甲状腺激素的释放(参阅文献[14])，以及一种四十一肽[促肾上腺皮质激素释放因子(CRF)]能引起促肾上腺皮质激素释放^[15]。(圣地亚哥的 Roger Guillemin 和新奥尔良的 Victor Andrew Schally, 由于他们对这些发现的重要贡献, 而获得1977年诺贝尔奖) 业已证明, 这些肽类存在于正中隆起和垂体柄近端部分的神经终末内, 也存在于垂体门脉血内; 从而证实了 Green 和 Harris 的概念。还值得一提的是, 从肢端巨大症病人的胰腺瘤分离到的生长激素释放因子与产生于下丘脑的生长激素释放因子比较, 即使两者不是完全相同, 但大体上是非常相似的^[7, 13a]。

关于产生这些嗜垂体激素的神经元分布, 在近几年已取得大量资料, 其中某些与以前的假设一致, 而某些又是相当出乎预料的。免疫组化研究揭示投射至正中隆起的这类神经细胞主要分布于下丘脑内侧视前区、视交叉上区以及内侧基底区(见[14])。在该区内, 赋有生成各种神经激素的神经元的特有分布。而且这些神经元也很明显, 含这些化合物之一的神经元广泛分布于神经系统, 不仅存在脑内, 而且也存在于脊髓, 外周神经系统以至非神经组织, 如胰腺。图 I-3 示含CRF和SRIF成分的分布, 以图表明这种位置。同样TRH亦存在脑和脊髓不同的区域, 如视网膜、胰腺、胃肠道和胎盘(placenta)等。

这些嗜垂体神经激素的广泛分布提示这些物质的机能意义不限于他们只对垂体前叶起作用, 而且它们还可能象神经递质或神经调质那样起作用, 影响神经系统的各种功能或神经系统以外的其它功能, 如胰岛素或胰高血糖素的释放。这一假设与近期的几项研究结果一致。例如, 已观察到含嗜垂

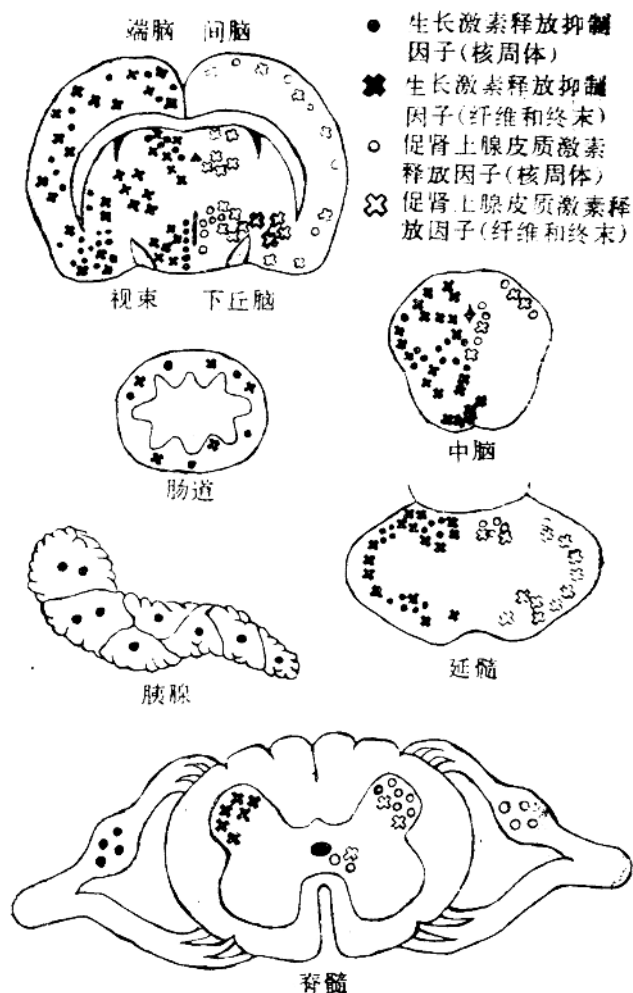


图 1-3 生长抑素 (SRIF) 和促肾上腺皮质激素释放因子 (CRF) 免疫活性成分的分布, 胰膵体 (CCALL)、视束 (OT)

体神经激素的神经元与其它神经元的突触接触是突触前结构。TRH已被证实对大脑皮层和丘脑的神经元有一种抑制作用；另外，它引起大鼠许多行为改变，如增加自发的运动活动，抑制摄食和饮水活动，抑制条件性回避行为(condition-avoidance behavior)以及改变睡眠型式。也有TRH抑制胃酸分泌，改变胃运动以及影响胰高血糖素释放的证据（参阅文献[11]）。

这样，有充分理由相信，嗜垂体物质同催产素和加压素一样，不仅是作用于垂体前叶的神经激素，而且也是神经递质或神经调质，因而，它们可以影响各种其它结构和机能。

3. 垂体前叶激素、胃肠激素以及中枢神经系统的其它肽类

含有垂体前叶激素的神经元已在下丘脑和某些其它脑区内发现。例如，观察到下丘脑的弓状核和孤束核的促肾上腺皮质激素（ACTH）免疫活性神经元，弓状核内的催乳素（PRL）神经细胞和杏仁核内的生长素神经细胞。在垂体切除（hypophysectomy）之后，这些激素并不从这些区域消失，表明它们是由神经元合成的（参阅文献[13]）。所增加的许多实验资料表明，垂体激素尤其是ACTH，能直接对不同的脑功能发挥作用。De Wied和他的同事报道^[1]ACTH延缓饥饿鼠的食物动机行为的消退和性动机的趋近行为。这都支持这种观点，即促激素的作用并不限于靶内分泌腺或乳腺，或刺激生长，而且还可能直接影响脑的不同功能，因为这类激素象神经递质或调质那样发挥作用。ACTH免疫活性终钮与其它神经元形成突触接触有其形态学证据。

脑内不仅有促激素；而且在下丘脑以及神经系统许多别

的区域还发现胃肠激素如胆囊收缩素 (CCK), 血管活性肠肽 (VIP), 胃泌素, 以及愈来愈多的其它肽类 (阿片肽, P 物质, 神经降压素, 蛙皮素, 血管紧张素等)(详见[13])。下丘脑尤其富含这些物质。除影响许多神经机能〔产生显著的抗伤害性感受 (antinociception), 低体温等〕外, 这些化合物的大多数也影响垂体前叶的功能, 不是经嗜垂体激素起作用, 就是直接作用于垂体^[10]。

其中有某些肽如阿片肽也存在于内分泌腺(性腺, 肾上腺髓质)。已观察到用阿片拮抗剂纳洛酮局部注射至未发育成熟的大鼠睾丸内, 能刺激精子发生变态 (spermiogenesis), 并在单侧睾丸切除之后可增高代偿性睾丸肥大率^[4]。

4. 单胺能系统

借助于 Falck—Hillarp 荧光技术, 已经鉴定单胺能(多巴胺能, 去甲肾上腺素能, 肾上腺素能, 5-羟色胺能)细胞群及其主要投射。发现这些神经元的大多数位于低位脑干, 沿低位脑干中的不同通路上升, 并到达包括含有各种单胺能纤维的下丘脑在内的神经系统的不同区域。

然而, 这些研究还揭示^[2]下丘脑腹侧脑室周围区的多巴胺能神经元投射至下列区域之一: (a)中间部(腺垂体), (b)垂体后叶, 或(c)正中隆起浅表区和垂体柄的近端, 即到达释放嗜垂体神经激素的同一区域。投射至正中隆起和垂体柄的神经元构成了结节漏斗多巴胺能系统。它们的投射提示从这些神经末梢释放的多巴胺进入垂体门脉系统, 并直接作用于垂体细胞。这种假设已被实验所证实。许多研究清楚地表明直接作用于垂体的多巴胺可抑制催乳素的释放, 即使不是唯一的, 但它相当于催乳素释放抑制因子^[16]。

这些资料表明,多巴胺不仅是一种“经典”的神经递质,而且它也能作为一种神经激素起作用。这恰好与早期所讨论的相反。看来在激素、神经激素以及神经递质之间几乎没有能被认定的差别:同一物质可能在一个地方作为激素或神经激素起作用,而在另一个地方却作为神经递质或神经调质起作用。换言之,这意味着这类化合物的机能意义比原来所设想的要广泛得多。

除有关不同单胺能通路定位的基本资料之外,积累的相当有意义的资料显示^[16],低位脑干的单胺能结构主要是通过嗜垂体神经激素而发挥作用的去甲肾上腺素能和5-羟色胺成分,它们均能改变(刺激或抑制)垂体的营养性功能。例如,去甲肾上腺素能刺激黄体生成素(LH)释放和抑制促肾上腺皮质激素(ACTH)释放,而5-羟色胺能刺激催乳素释放。这些观察结果提示低位脑干与垂体的控制有关。有证据表明,单胺能系统尤其受到鱼类和其它靶器官分泌物的反馈作用的影响。

5. 与垂体控制有关的神经单元结构的机能组合

关于控制垂体的神经结构的机能组合的一般概念,近年来有了相当大的变更。这部分是由于上述的所有发现,以及部分是由于新的通路追踪方法的应用(使用辣根过氧化物酶,放射自显影,氚标记的氨基酸,电子显微镜鉴别变性轴突终末等),还由于提供重大新数据的某些定量分析。

除已知的联系之外,已经显示出下丘脑与视网膜,脊髓和其它许多不同脑区的联系。下丘脑和下丘脑外结构(extrahypothalamic structures)之间几乎全部的联系均好象是相互的。

各种资料指出,神经元回路存在于控制系统的各级水

平，细胞群或细胞区内，以及下丘脑内外细胞群之间，其相互影响似乎是无数的（图 I-4）。有证据表明产生神经激素的神经元发出轴突侧枝至邻近神经元或其它区域，即使是分泌神经激素的神经细胞也并不表示单一的（体液）输出途径，然而，却能同时影响其它神经元（详见[8]）。

所提到的极多的肽类和其它化合物在中枢神经系统尤其

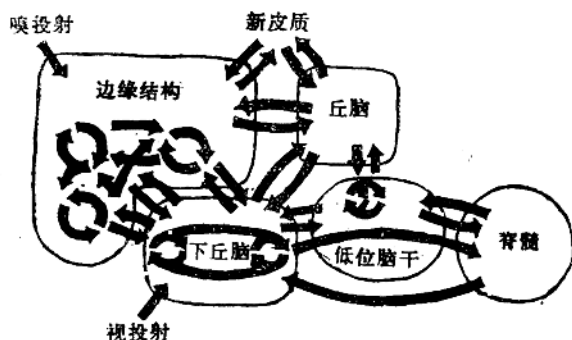


图 I-4 与神经内分泌机能有关的各神经结构内及其间的神经元回路简图

在下丘脑内是明显的，它们大抵参与神经元的通讯。一个细胞群或核团可能含有好几种肽类物质（图 I-5）。

下丘脑每个神经元通常大约有1000个或更多个突触，表明一个神经元可能受到大量的影响。

在讨论结构特征时，关于结构方面的性别差异以及在中枢神经系统结构和功能的性别差异测定方面，有关性激素的产期作用都应该提及。Gorski和他的同事^[5]发现内侧视前区有一细胞群，该细胞群在雄性大鼠中要大于雌性大鼠[它被命名为性二态核 (sexually dimorphic nucleus)]。而且，已经报道了雌激素能刺激突触发生^[8]。