


-jiangzuo-

内科 讲座

刘锡民主编

9

人民卫生出版社

内科讲 座

—神经系统疾病

(第 9 卷)

刘 锡 民 主 编

刘锡民	蔡 转	阮旭中	于步润
方思羽	史庭慧	王承缘	朱德仪
沈成鑫	杨明山	杨 焜	<u>张昌贤</u> 编
张强华	郭 光	胡国栋	袁 琰
彭雪明	彭本礼		

人 民 卫 生 出 版 社

内 科 讲 座
——神经系统疾病
(第 9 卷)
刘 锡 民 主 编

人 民 卫 生 出 版 社 出 版
(北京市崇文区天坛西里10号)
天 水 新 华 印 刷 厂 印 刷
新 华 书 店 北 京 发 行 所 发 行

787×1092毫米16开本 41¹/₂印张 5 插页 930千字
1983年4月第1版 1983年4月第1版第1次印刷
印数: 1—19,400
统一书号: 14048·4189 定价: 4.35元

出版说明

内科讲座系我社将陆续出版的一套大型临床参考书，主要介绍内科领域的临床经验、科研成果、医学进展，供有一定临床经验的内科医师学习提高用。本书内容新颖、实用、广泛。全套分15卷，即：

第1卷 内科基本理论与实践

第2卷 呼吸系统疾病

第3卷 心血管系统疾病

第4卷 胃肠疾病

第5卷 肝胆胰疾病

第6卷 血液系统疾病

第7卷 泌尿系统疾病

第8卷 内分泌系统疾病

第9卷 神经系统疾病

第10卷 精神病

第11卷 传染病

第12卷 寄生虫病

第13卷 变态反应疾病

第14卷 老年病

第15卷 肌肉和关节疾病

前 言

我们收集国内外有关资料，并结合自己的医疗实践，编写了这本“神经系统疾病讲座”。全书共53个专题，包括基础和临床两大部分。基础部分除介绍中枢神经递质、免疫反应与神经系统疾病、锥体外系、网织系统等主要基础理论问题外，对定位诊断、脑脊液检查的意义也作了较详细的描述。临床部分则着重介绍危害人民健康较大的常见疾病和综合征。为了避免和其他同类书籍重复，以及便于深入探讨问题，其中不少专题不是全面介绍某一疾病的所有方面，而是就一些重要问题反映了七十年代国内外新的进展概况，以利于借鉴别人新的成果，提高自己的工作水平。

钩端螺旋体脑动脉炎、低血钾软病在国外报道较少，本书亦作了较详的介绍。

由于我们水平所限，书中缺点、错误在所难免，望同志们批评、指正。

本书请武汉医学院生理学教研室、病理生理教研室、人体解剖学教研室，武汉医学院第二附属医院放射科编写了部分专题，请武汉医学院针麻研究室艾明康教授审阅了“疼痛的研究与神经痛的治疗”，在此一并致谢。

本书的插图由陈永瑞绘制，文稿由查雪君同志抄写，在此表示感谢。

编 者

目 录

1. 中枢神经递质的特征、种类及其在机体中的作用·····	(1)
2. 免疫反应与神经系统疾病·····	(13)
3. 锥体外系及其病变机制·····	(22)
4. 网织系统的解剖生理及临床意义·····	(29)
5. 中枢神经系统定位诊断图表·····	(37)
6. 脑脊液检查的临床意义及进展·····	(96)
7. 脑血管造影阅片简介·····	(136)
8. 脑血流图的原理和临床应用·····	(150)
9. 脑循环的调节·····	(165)
10. 脑梗塞的危险因素·····	(174)
11. 椎-基底动脉血栓形成所致脑梗塞的临床表现·····	(189)
12. 一过性脑缺血发作·····	(194)
13. 脑动脉硬化症的病因、诊断与治疗·····	(206)
14. 脑盗血综合征以及对有关问题的争论·····	(216)
15. 高血压动脉硬化性脑出血急性期的治疗·····	(227)
16. 大灶性脑出血的病理与临床的联系·····	(235)
17. 自发性蛛网膜下腔出血时的脑血管痉挛·····	(252)
18. 关于自发性脑蛛网膜下腔出血的若干重要临床问题·····	(261)
19. 原发性小脑出血·····	(272)
20. 烟雾病·····	(285)
21. 小儿急性偏瘫的病因、诊断和治疗·····	(293)
22. 小儿颅内出血的病因及其临床特点·····	(301)
23. 脑静脉系统疾病·····	(308)
24. 疱疹病毒脑炎·····	(319)
25. 中枢神经系统慢病毒感染·····	(333)
26. 脑膜炎的分类、诊断和治疗·····	(349)
27. 钩端螺旋体病的神经系统损害及其研究进展·····	(363)
28. 急性多发性神经根神经炎·····	(380)
29. 多发性硬化的病理及临床·····	(393)
30. 癫痫的药物治 疗·····	(404)
31. 颈椎病的神经系统综合征·····	(419)
32. 重症肌无力的病因、诊断和治疗·····	(432)
33. 药物引起的神经系统损害·····	(444)
34. 植物神经系统疾病·····	(457)

35. 交感神经链炎.....	(468)
36. 呼吸肌麻痹.....	(481)
37. 血液透析和肾移植引起的神经系统并发症.....	(494)
38. 巴金森氏病治疗进展和左旋多巴的利弊.....	(505)
39. 肝豆状核变性的临床、病理和治疗进展.....	(513)
40. 低血钾软病的研究进展.....	(519)
41. 痛觉的研究与神经痛的治疗.....	(527)
42. 系统性红斑狼疮的神经系统损害.....	(542)
43. 脑型和脊髓型血吸虫病的病理及临床.....	(547)
44. 脑囊虫病.....	(555)
45. 中枢神经系统包虫病的临床和诊断.....	(561)
46. 中枢神经系统肺吸虫病.....	(565)
47. 脑型疟疾.....	(571)
48. 昏迷.....	(578)
49. 颅内压增高综合征的病因、诊断和治疗.....	(588)
50. 眩晕.....	(601)
51. 晕厥.....	(617)
52. 抽搐的分类与鉴别诊断.....	(628)
53. 中毒性神经系统疾病.....	(639)

中枢神经递质的特征、种类及其在机体中的作用

杨 焜

一、概述	(1)
(一) 中枢神经递质的特征	(2)
(二) 受体的概念	(2)
(三) 中枢神经递质的作用机理	(4)
二、几种中枢神经递质简介	(4)
(一) 乙酰胆碱	(4)
(二) 去甲肾上腺素	(5)
(三) 多巴胺	(5)
(四) 5-羟色胺	(6)
(五) 氨基酸	(6)
三、肾上腺素能递质释放的调节	(7)
四、中枢神经递质在一些重要生理机能中的作用	(8)
(一) 觉醒与睡眠	(8)
(二) 单胺类对脑垂体前叶机能的调节	(8)
(三) 中枢神经递质在体温调节中的作用	(9)
(四) 中枢神经递质在镇痛中的作用	(10)
五、中枢神经递质在神经精神疾病中的作用	(11)
(一) 单胺类	(11)
(二) 内源性吗啡样肽	(12)

一、概 述

机体内外的刺激作用于外周感受器，引起神经冲动，经传入神经传至中枢。至于在中枢内信息的传递则是个复杂问题。在无脊椎动物，神经冲动可直接以动作电位传导的方式从一个神经元传至另一个神经元，称为电传导，这种能传导动作电位的突触称为电突触；可是在脊椎动物，特别是哺乳动物，信息在中枢内的传递主要是化学传递，即一个神经元的轴突末梢释放化学物质，称为递质（又称介质），作用于另一个神经元的树突或

胞体,使其膜的通透性发生改变,然后产生电位改变。这种需依赖递质而传递信息的突触称为化学突触。任何影响化学传递的因素均可影响机体的机能活动。

(一) 中枢神经递质的特征

中枢神经递质的种类很多,但必需具备以下五个条件,才能算是中枢神经递质。

1.在神经元内有合成递质的底质与酶系,若用药物抑制此类酶系则递质很难合成。例如有合成乙酰胆碱(Ach)的胆碱乙酰化酶,有合成去甲肾上腺素(NE)的酪氨酸羟化酶、多巴脱羧酶及多巴胺 β 羟化酶等。

2.递质的储存 在神经轴突末梢内有贮存递质的囊泡。贮存在囊泡内的递质可避免被胞浆内的酶所破坏,例如游离在胞浆中的NE会很快被线粒体膜上的单胺氧化酶(MAO)所破坏。

3.递质的释放 当神经冲动到达神经末梢时, Ca^{++} 进入末梢内,使囊泡与突触前膜融合,随后破裂而释放递质。刺激有关的神经纤维能释放相应的递质。若用微电泳将递质离子透析到神经元旁,能引起与刺激有关神经相同的兴奋或抑制效应。

4.与受体结合 不同的递质与其相应的受体相结合,从而使突触后膜产生一定的电位变化。若使用一定的受体阻断剂,可阻断相应的递质的作用。若给予一定的受体激动剂,可引起相应的递质的效应。

5.递质的失活 递质释放后被相应的酶破坏而失去作用。例如Ach被胆碱酯酶水解而失活;单胺类递质被MAO与儿茶酚氧位甲基移位酶破坏;有些递质可被神经末梢再摄取,约80%的NE通过此方式而失活。凡符合以上条件的中枢神经系统内的物质可称为中枢神经递质。在这里需加以说明,中枢神经系统内的某些氨基酸虽具有递质的作用,但是否由于神经冲动引起释放的,还缺乏确切的证据,不过一般仍将它们作为中枢神经递质看待。

(二) 受体的概念

在细胞膜上或在胞浆内存在一种大分子物质,属蛋白质,对某种物质存在特异的亲和力,当它与该物质结合后,其空间构型发生改变,从而产生一定的生理效应。这种大分子物质称为受体或受点。目前已提纯的有胆碱能神经型受体。一种受体有它的激动剂(能兴奋受体)与阻断剂(阻断受体与某物质的结合)。例如胆碱能受体的激动剂是乙酰胆碱,它的阻断剂是阿托品。给动物或人注射阿托品以后,乙酰胆碱便不能与该受体结合,从而也就不能发挥其作用。

受体的种类很多,常见的受体有以下几种:

1.胆碱能受体 凡能与毒蕈碱相结合而产生与乙酰胆碱相似效应的受体称为毒蕈碱型受体(简称M型受体)。凡能与烟碱相结合而产生与乙酰胆碱相似效应的受体,称为烟碱型受体(简称N型受体)。M型受体可被阿托品与东莨菪碱阻断。N型受体又分为神经节和神经-肌肉接头两种亚型,神经节N受体可被五羟季胺与六羟季胺所阻断,而神经-肌接头N受体可被十羟季胺与筒箭毒所阻断。在脑内胆碱能受体主要是M受体,在脊髓内主要是N受体。现将中枢神经系统内胆碱能受体的特性与分布列如表1-1。

2.肾上腺素能受体 凡能与儿茶酚胺(CA)相结合而产生生理效应的受体称为肾上腺素能受体。它可分为 α -受体与 β -受体两类,前者与CA相结合,主要产生兴奋性效应;后者与CA相结合,主要产生抑制性效应,但对心肌却产生兴奋性效应。 β -受体又

表1-1 中枢神经系统内的ACh受体

受体类型	效应	时程	突触后膜通透性变化	神经元所在部位
M	兴奋	缓慢	$gK^+ \downarrow$	大脑皮质锥体细胞、尾核、丘脑、延桥脑、小脑等部位
M	抑制	缓慢	$gK^+ \downarrow$	大脑皮质最表浅层、丘脑下部、低位脑干等。
N	兴奋	快速	$gNa^+ \uparrow gK^+ \uparrow$	大脑皮质最表浅层、间脑、低位脑干、脊髓闰绍 (Renshaw) 细胞等

注: gK^+ 表示膜的钾电导, gNa^+ 表示膜的钠电导。

分 β_1 与 β_2 两种亚型, β_1 分布在心肌内, β_2 分布在支气管平滑肌与血管平滑肌内。NE主要兴奋 α -受体, E(肾上腺素)对 α 与 β -受体的作用均强, 异丙肾上腺素主要兴奋 β -受体, 对 α -受体的作用很弱。 α -受体能被苯苄胺与酚妥拉明阻断, 而 β -受体可被心得安与心得宁阻断。心得安对 β_1 与 β_2 的阻断作用均强, 心得宁只对 β_2 有强的阻断作用。因此, 在临床上治疗同时患有支气管哮喘与心绞痛的病人不用心得安, 而用心得宁。在中枢神经系统内 α -受体与 β -受体均存在。近来将 α -受体进一步分为 α_1 -受体与 α_2 -受体。在突触前膜上的 α -受体属 α_2 -受体, 在突触后膜上的 α -受体属 α_1 -受体。 α_2 -受体对突触前膜释放递质具有负反馈的调节作用, 即当突触间隙内的去甲肾上腺素超过一定量时, 它兴奋 α_2 -受体, 从而使突触前膜的递质释放减少。

3. 阿片受体 (opiate receptor) 在人类与猴的脑内存在阿片受体, 它与痛的感受有关。这种受体主要分布在那些与旧脊髓丘脑和脊髓网状大脑通路有联系的区域, 例如在中脑导水管周围灰质区域内这种受体的密度很大。损坏该区导致痛觉缺失 (analgesia), 电刺激该区则引起疼痛。若将少量吗啡放置于这些区域, 可选择性地缓解疼痛。脑内分离出一种物质, 称为内源性吗啡样因子 (MLF)。这种物质分布的区域与阿片受体的分布是一致的。

4. 甘氨酸受体 (glycine receptor) 甘氨酸在脊髓与脑干内是一种主要的抑制性递质业已证实, 突触后抑制是通过此种递质与甘氨酸受体相结合而实现的。甘氨酸与 γ -氨基丁酸 (GABA) 可增加脊髓运动神经元膜对 Cl^- 的通透性, 引起超极化。土的宁对甘氨酸有很强的对抗作用, 但GABA的抑制对土的宁的敏感性要低得多, 因此许多学者作出结论: 甘氨酸是这些区域的自然抑制性递质。GABA是大脑内的主要抑制性递质, GABA受体的分布与内源性GABA的水平是相平行的。

此外, 在中枢内还存在其他受体, 例如多巴胺受体, 5-羟色胺受体及组胺受体等。

关于受体作用的机理, 除 β -受体外, 还不很清楚。 β -受体可能就是细胞膜上腺苷酸环化酶的一部分, 此酶有两个亚单位, 即调节亚单位与催化亚单位。调节亚单位可能就是 β -受体, 它与儿茶酚胺结合后, 其构型发生改变, 从而激活催化亚单位, 于是使ATP(三磷酸腺苷)转化成cAMP(环-磷酸腺苷)。接着cAMP激活蛋白激酶及其他酶系, 最后产生生理效应。因此将儿茶酚胺称为第一信使, 而将cAMP称为第二信使。

(三) 中枢神经递质的作用机理

中枢神经递质通过作用于突触后膜，使其通透性发生改变，引起不同的离子流，从而产生电位变化，称突触后膜电位。

1. 兴奋性突触后电位 (简称EPSP) 由兴奋性神经元的轴突末梢释放的兴奋性递质使突触后膜对离子的通透性普遍增加，但由于膜内外 Na^+ 的电势梯度较大，主要出现 Na^+ 内流，使后膜电位下降，产生去极化，称为EPSP。它的持续时间约10毫秒，在其未消失以前，与另一神经冲动到达时所产生的EPSP可以总和。当EPSP值达到阈电位 (约-59毫伏) 时，轴突的始段 (轴丘) 产生动作电位，沿轴突传导。EPSP未达到阈值时，虽不产生动作电位，但中枢的兴奋性已提高，使随后信息传递得到易化。

2. 抑制性突触后电位 (IPSP) 由抑制性神经元轴突末梢释放的递质与突触后膜上的受体相结合，使后膜对 K^+ 与 Cl^- 的通透性增加，引起后膜电位升高 (约升高5毫伏)，即出现超极化，称为抑制性突触后电位。由于超极化，突触后神经元不易兴奋，出现突触后抑制。

同一个神经元既可与兴奋性神经元的轴突发生突触联系，又可与抑制性神经元的轴突发生突触联系，因此可同时产生EPSP与IPSP。此神经元究竟产生兴奋还是抑制，取决于EPSP与IPSP的幅度。正由于EPSP与IPSP的相互制约，能使反射活动协调。

突触前抑制：除突触后抑制外，还有一种突触前抑制，其产生的部位与机理，与突触后抑制完全不同。它是产生在突触前轴突的末梢，所以不产生抑制性突触后电位。它是通过轴突-轴突型突触的活动而发生的，即一神经元轴突的末梢释放递质，使另一神经元轴突的末梢产生去极化，该处的膜电位下降，当动作电位传至该处时其幅度减小，于是此轴突末梢释放的递质减少，因而使突触后膜不易产生EPSP，这样便使信息的传递受阻，表现抑制效应。突触前抑制与突触后抑制一样，在中枢神经系统内也是普遍存在的，具有重要的生理意义，特别是对外周传入中枢的感觉信息具有控制作用。在针刺镇痛的机理中，突触前抑制起着一定的作用。现将突触前抑制与突触后抑制的主要区别列为表1-2。

表1-2 突触前抑制与突触后抑制的主要区别

类 型	产生部位	电位变化	持续时间(毫秒)	突触前神经元
突触前抑制	突触前轴突末梢	去极化	100~200	兴奋性
突触后抑制	突触后膜	超极化	约10	抑制性

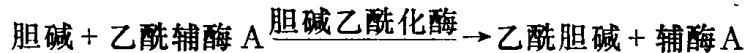
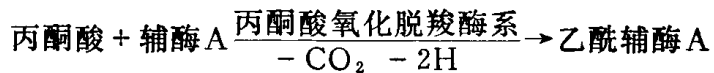
二、几种中枢神经递质简介

(一) 乙酰胆碱

脑内乙酰胆碱 (ACh) 的含量与动物的进化程度有关，越是高级动物其含量越低，例如哺乳动物脑内ACh的含量不及节肢动物含量的1%。在脑的不同部位ACh含量不同，以纹状体、丘脑下部、杏仁核、脑干网状结构等较古老的结构含量较高，而大脑皮质与小脑皮质的含量较低。

ACh的生物合成：在神经元内胆碱和乙酰辅酶A合成乙酰胆碱，需有胆碱乙酰化酶

的参与。乙酰辅酶A来自葡萄糖氧化产物丙酮酸，此过程是在线粒体内完成的。



贮存、释放和再摄取：乙酰胆碱在胞浆内合成以后，约有一半以上以结合形式贮存于囊泡内，其余以游离形式存在于胞浆内。当神经冲动到达时，突触前膜去极化， Ca^{++} 进入前膜，使囊泡与前膜紧密结合，最后破裂，释放出递质。一个囊泡内的递质倾囊而出，称为量子释放。一个神经冲动可引起很多囊泡释放。 Ca^{++} 在递质释放中起着关键性作用，增加细胞外 Ca^{++} 浓度则释放增加， Ca^{++} 浓度降低则释放减少。神经末梢可再摄取很少量的ACh，而主要是摄取ACh的水解产物胆碱。

当中枢神经系统兴奋时，ACh的释放增加。例如刺激黑质或尾核时，引起脑脊液中ACh增加，刺激脑干网状结构上行激活系统时，大脑皮质内ACh的释放增加。相反，当睡眠或麻醉时，大脑皮质ACh的释放减少。因此，凡能引起中枢兴奋的药物，可促进ACh的释放；凡中枢抑制性药物则使ACh释放减少。

失活：当ACh释放到突触间隙后，与突触后膜上的受体相结合而发生生理效应，很快就被突触后膜或效应器细胞膜上的胆碱酯酶水解而失活（胆碱酯酶分特异性与非特异性两种，前者称乙酰胆碱酯酶，主要存在于神经组织中；后者称胆碱酯酶，主要存在于非神经组织中）。使用胆碱酯酶抑制剂（如毒扁豆碱和新斯的明），则ACh堆积，产生很强的胆碱能神经兴奋效应。

（二）去甲肾上腺素（NE）

脑内的肾上腺素能神经元能合成NE。这些神经元分布广泛，最集中处是在兰斑核内。这些神经元的上行通路可分为背、腹两束，背束主要到达大脑皮质和海马，腹束主要到达丘脑下部、边缘系统等部位。

合成与贮存：NE神经元从血液中摄取酪氨酸作为原料，在胞浆内经酪氨酸羟化酶的作用而生成多巴，再经芳香族左旋氨基酸脱羧酶的作用而转变成多巴胺。多巴胺进入囊泡，经囊泡内的多巴胺-β-羟化酶的作用而合成NE，并贮存于囊泡内。此种递质与囊泡内的三磷酸腺苷、嗜铬颗粒蛋白等处于结合状态，不易渗出。

释放与再摄取：NE释放的机理与ACh的释放机理相同，也是通过胞裂外排的方式（ Ca^{++} 促使囊泡与突触前膜融合，继而形成小孔，将递质释放）。所不同的是NE的释放需数个（估计约6~8个）神经冲动才可释出一个囊泡中含的NE，而ACh的释放是一个神经冲动可使很多囊泡同时释放所含的递质。释出的NE除一小部分与突触后膜的受体结合外，大部分（80%以上）又被突触前膜再摄取到胞浆内，经囊泡膜上的“胺泵”将它主动摄入囊泡，从而不致被线粒体膜上的单胺氧化酶破坏。

失活：被神经末梢再摄取的NE大部分进入囊泡，小部分被单胺氧化酶破坏。与受体结合的那一部分经儿茶酚氧位甲基移位酶（COMT）破坏而失活，另有很少量的进入血液，被肝与肾中的COMT破坏。

（三）多巴胺（DA）

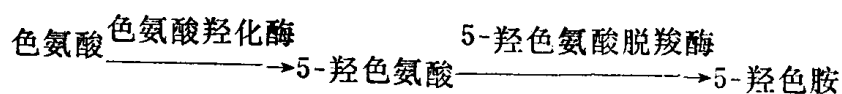
从上述去甲肾上腺素的生物合成来看，多巴胺似乎是一种中间产物；但近来有不少

资料证实,在中枢某些部分,主要是黑质和纹状体内,有多巴胺单独合成,因为在这些脑组织内DA的含量很高,而NE却很难测出。经化学测定,哺乳动物脑内的DA约有80%集中于黑质和纹状体内,其中尾核-壳核中含量尤高。进一步发现黑质-纹状体系统内含有大量酪氨酸羟化酶和多巴脱羧酶,但缺乏多巴胺β羟化酶,因此在这里不能使DA再转变成NE。在电子显微镜下发现纹状体中有大量致密中心囊泡,是贮存DA的部位。刺激黑质可引起尾核内多巴胺的释放。毁坏黑质-纹状体后,多巴胺的含量只有正常值的15%。DA释放后可被重摄取,应用丙咪嗪可阻止它的重摄取。d-苯丙胺对DA的释放有显著促进作用,而γ-羟基丁酸则有阻止多巴胺释放的作用。

(四) 5-羟色胺 (5-HT)

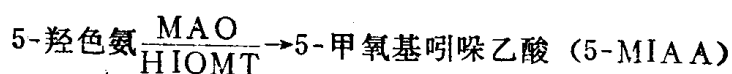
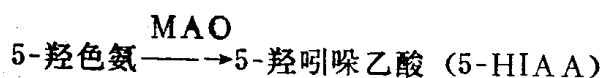
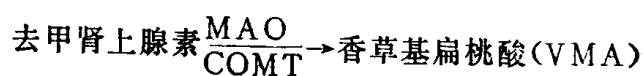
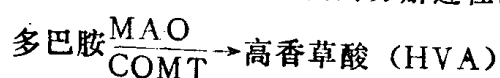
在脑内有合成5-羟色胺的神经元,这些神经元的胞体主要集中于脑干的中缝核群,其末梢广泛分布于脑和脊髓,丘脑下部的视上核是分布最密集的部位。中缝核群的传出纤维有上行、下行的长纤维及分布于脑干的短纤维。下行纤维包含在脊髓前、侧索中,到达前角、侧角和后角附近。上行纤维走向前脑,主要分布于间脑(特别是下丘脑的视上核)、基底神经节和边缘系统。脑内各部位5-HT的含量不同,以中脑的中缝核含量最高,黑质与红核的含量较高,底丘脑、丘脑下部其次,小脑中含量最少,几难测得。脊髓中的含量较脑内略低,但各段差别较大,以腰部最高,颈部次之。

生物合成:5-羟色胺系由色氨酸转化而来。给大白鼠腹腔注射色氨酸或5-羟色氨酸,均可使脑内5-HT含量提高。



对氯苯丙氨酸(parachlorophenylalanine,简称pCPA),可选择性抑制色氨酸羟化酶,阻断5-羟色氨酸的合成。腹腔注射pCPA300毫克/公斤或每天100毫克/公斤连续3天,可使大白鼠脑内5-HT含量降低80~90%。

以上几种单胺类递质在体内的分解过程简列如下:



HIOMT: 羟基吲哚氧位甲基移位酶

(五) 氨基酸

1. γ-氨基丁酸(GABA) γ-氨基丁酸在脑内含量很高,以微克为计算单位(单胺类的计算单位为毫微克)。经测定猴脑内以黑质和苍白球的含量最高,中脑次之,大脑皮质和小脑皮质的含量较低。脑内的GABA由谷氨酸脱羧而成,系通过谷氨酸脱羧酶的作用。此酶主要含于脑的灰质中,而白质内极少。GABA直接由胞浆中释出,未发现贮存GABA的囊泡。GABA的含量与中枢神经活动的状态有关。例如当刺激上行激活系统时,大脑

皮质内ACh与谷氨酸的释放增多,GABA的释放减少;当动物睡眠时皮质释放的GABA为清醒时的3倍,惊厥时GABA的释放减少。释放的GABA失活的途径有二:一为神经末梢再摄取;二为被转氨酶脱去氨基而形成琥珀酸半醛,再经琥珀酸半醛脱氢酶而生成琥珀酸,最后参与三羧酸循环。

关于GABA的生理意义还不够清楚,但已肯定与中枢抑制有关。在脑内GABA主要引起突触后抑制,而在脊髓内可能以突触前抑制为主。根据动物在清醒与睡眠状态GABA含量的显著差异,提示GABA与睡眠-觉醒机制可能有关。虽曾有人报道癫痫病人大脑皮质GABA的释放减少,在实验性癫痫发作时也有类似现象,但GABA在癫痫的发作机制中究竟起什么作用尚待研究。

2.甘氨酸 甘氨酸广泛存在于体内各组织中,在中枢神经系统内以脊髓中的含量最高,灰质的含量高于白质。释放的甘氨酸可被重摄取。在 Na^+ 的存在下,脊髓对甘氨酸有高亲和力摄取。 γ -羟基苯甲酸汞(γ -hydroxymercuribenzoate)可对抗甘氨酸的摄取,故可加强甘氨酸的作用。甘氨酸可引起神经元的膜发生超极化(Cl^- 的通透性增加),与突触后膜的IPSP相似,因此认为甘氨酸是脊髓中的抑制性递质,它对大脑皮质神经元的抑制作用很弱,不及GABA的1/20。甘氨酸的抑制作用可被土的宁(降低神经元膜对 K^+ 的通透性)对抗。

3.谷氨酸 谷氨酸是脑内含量最多的一种氨基酸,以大脑半球含量较高。与GABA相似,它在大脑皮质中的含量与大脑皮质的活动状态有关。当大脑皮质处于觉醒状态时,谷氨酸增多,而GABA减少;当处于睡眠状态时,谷氨酸释放减少,而GABA增多。谷氨酸对中枢神经系统所有神经元均有兴奋作用,其特点是作用快,消失也快,潜伏期和后作用均短于1秒钟。

三、肾上腺素能递质释放的调节

关于肾上腺素能递质释放的调节是一个复杂的问题,这里只对4种调节方式作一简介。

1.反馈调节 突触前膜释放的去甲肾上腺素达到一定量时,作用于突触前膜的 α_2 -受体,从而使突触前膜减少NE的释放,这种负反馈调节可控制NE的释放量于一定的水平。若用苯苄胺阻断 α_2 -受体,则当刺激神经时NE的释放量较阻断前增加得更多。

2.跨突触调节 某种局部形成的物质通过神经末梢与效应细胞之间的突触间隙,对突触前膜的递质释放起反馈调节作用,称为跨突触调节。完成这种跨突触调节的物质可能是前列腺素E,因已证实,当此物质形成时,神经冲动所引起神经递质的释放减少;而当前列腺素E的合成受到抑制时,则神经冲动所引起的NE的释放增多。

3.侧旁神经元控制 (contralateral neuronal control) 与肾上腺素能神经末梢相邻近的胆碱能神经末梢所释放的ACh可控制NE的释放。因ACh作用于肾上腺素能神经末梢的N-型受体,使对 Ca^{++} 的通透性增加,进入肾上腺素能神经末梢的 Ca^{++} 促使NE释放。此发现证实了Burns于1959提出的胆碱能-联接假说(cholinergic-link hypothesis),他认为胆碱能神经可影响肾上腺素能神经释放递质。

4.血管紧张素Ⅱ (AⅡ) 对肾上腺素能神经传递的易化作用 给予AⅡ可使刺激神经所引起的NE释放增加,同时使效应细胞的反应性增强。这种NE释放增加的原因可能

有二：(1) A I 可使肾上腺素能神经末梢自发释放NE，并可使刺激神经引起的释放易于产生；(2) A I 抑制神经末梢摄取去甲肾上腺素。不少实验资料有利于第一种假说，发现A I 对NE的释放与影响其摄取完全无关，当使用NE重摄取的抑制剂（如Cocaine与Desipramine等）后，并不能降低A I 对NE释放的易化作用。

四、中枢神经递质在一些重要生理机能中的作用

(一) 觉醒与睡眠（参见“网织系统的解剖生理及临床意义”一文。）

(二) 单胺类对脑垂体前叶机能的调节

脑垂体前叶是一个很重要的内分泌腺，它分泌6种激素：促肾上腺皮质激素（ACTH）、促甲状腺激素（TSH）、生长素（GH）、黄体生成素（LH）、卵泡刺激素（FSH）及催乳素。这6种激素的分泌都受脑内单胺类递质的调节。脑垂体前叶的功能主要受丘脑下部的控制，单胺类递质作用于丘脑下部神经细胞，这些细胞分泌神经激素，通过垂体门脉血管进入垂体前叶，从而调节其分泌。目前已确定的丘脑下部控制垂体前叶的神经激素有以下8种：促肾上腺皮质激素释放激素（CRH）；生长素释放激素（GHRH）；生长素抑制激素（GHIH）；促甲状腺素释放激素（TRH）；黄体生成素释放激素（LRH）；卵泡刺激素释放激素（FRH），（FRH是否单独存在尚未确定，目前认为LRH具有促使黄体生成素与卵泡刺激素分泌的作用）；催乳素释放激素（PRH）；催乳素抑制激素（PIH）。

1. 生长素 在用戊巴比妥麻醉的狗身上发现L-多巴可增加生长素的分泌，而抑制ACTH的分泌。这种作用是由于L-多巴脱羧后的衍化物引起的，因为给予脱羧酶抑制剂benserazide后，L-多巴的这种刺激效应便消失。上述效应不是由于DA与NE对垂体的直接作用，因将这些物质置于垂体前叶的培养液中并不引起生长素的分泌。第三脑室内注射NE，引起生长素分泌增加。若第三脑室内注入少量的 α -受体阻断剂苯苄胺，则可阻止NE的上述作用。若将上述阻断剂注射到第四脑室或静脉注射则无效应，这提示其作用部位是在丘脑下部。

5-HT与生长素的分泌有关，体循环滴注5-HTP可使狗、人类、猫及猴的生长素分泌增加。利用5-HT阻断药Cyproheptadine可使睡眠、低血糖和给予L-多巴、精氨酸、5-HTP等情况下所分泌的生长素减少。此外，给鼠脑室内注射1微克5-HT，10分钟后生长素分泌水平增加2.5倍。

2. 促甲状腺激素（TSH） Krulich等(1977)曾报道，影响NE释放的各种药物可改变TSH的分泌量。其他作者也报道Clonidine可刺激TSH分泌， α -methyl-p-tyrosine对静息时TSH的分泌无影响，但可消除由寒冷所引起的TSH分泌的增加。

关于中枢5-HT对TSH分泌的影响，Shopsin等(1974)发现5-HTP可增加TSH的分泌，而PCPA（5-HT阻断剂）可减少TSH的分泌。在人类从体循环给予色氨酸，TSH分泌增加，而给予Cyproheptadine可减少TSH的分泌。

3. 促肾上腺皮质激素（ACTH） 以狗作实验发现儿茶酚胺抑制ACTH的分泌。Tullner等也发现拟交感药 α -ethyltryptamine可抑制由于应激（stress）引起的ACTH分泌。各种引起儿茶酚胺释放的药物具有同样的抑制效应。此外，Clonidine

(α -受体激动剂)能抑制ACTH的分泌。使用 α -受体阻断剂苯苄胺可阻断L-多巴与Clonidine对ACTH分泌的抑制作用。

关于5-HT对ACTH分泌的影响意见尚不一致,本文不拟介绍。

4.促性腺激素(LH和FSH) 给鼠第三脑室注射DA 1.25微克,10分钟后血清中LH可增高近10倍,120分钟后增高近20倍。还发现向第三脑室注射DA后,FSH的分泌也增加。

5-HT对性行为有抑制作用。增加脑内5-HT的含量,如注射单胺氧化酶抑制剂优降宁可抑制动物的交配行为。从动物的腹腔注射PCPA以降低脑内5-HT的含量,其性行为为亢进;若注射5-HTP以增加5-HT的合成,则其性行为又可恢复。

脑内NE的含量可影响动物的性行为。当其含量增加时引起性行为亢进;而当其含量减少时,性行为减弱。例如给动物脑室内注射6-羟多巴胺以阻止脑内NE的合成,可抑制性行为。Klaiber (1973)发现妇女在月经周期时外周血液中MAO的活性也有周期性变化,在排卵前期MAO活性低,而在排卵后期此酶的活性高。应用利血平耗竭NE的贮存,可引起妇女闭经。

5.催乳素 丘脑下部对催乳素分泌的调节主要是抑制性影响。破坏兔与鼠的丘脑下部的内侧基底部或切断猴与人类的垂体柄,导致催乳素持久性的分泌增加。在催乳素的抑制性控制中,多巴胺起关键性的作用,大量资料提示多巴胺是生理的催乳素抑制激素(PIH)。Kamberi (1971)发现将1.25微克DA直接注入第三脑室,10分钟后血浆中催乳素浓度明显下降,相当于注射前的70%,30分钟后降低到注射前的50%以下。

药理研究表明,含NE的神经元对催乳素的分泌有兴奋作用。注射DOPS(能选择性地引起脑内NE增加)可刺激去卵巢的鼠分泌催乳素。

5-HT对催乳素的分泌起兴奋作用,脑室内注射5-HT可以使催乳素分泌增加。但若将5-HT直接滴注到垂体前叶或垂体门脉血管则无效。用PCPA阻断5-HT的合成,可阻止吮吮引起的催乳素的分泌。

(三) 中枢神经递质在体温调节中的作用

以电生理学的方法发现,在中枢神经系统内有一些对温度敏感的神经元。在下丘脑的视前区有热敏神经元,当脑内血液温度升高时,这些神经元放电增加;在下丘脑与中脑网状结构内有冷敏神经元,当血液温度下降时,这些神经元放电增加。对上述部位给予局部的加热与冷却,也引起相应的神经元的活动增加。这些热敏神经元与冷敏神经元的活动与体温调节有关,特别是热敏神经元起的作用更大。

通过动物实验发现,某些中枢神经递质与热敏神经元和冷敏神经元的活动有关。Ach使鼠的热敏神经元放电增加,而NE可抑制其放电;对冷敏神经元来说,NE可促进放电,而5-HT则抑制放电。在兔身上的实验发现,5-HT可兴奋视前区的热敏神经元,而NE则抑制其活动;对冷敏神经元却相反,5-HT使其放电减少,而NE可使其放电增加。另一些实验证实,给动物脑室内注射某些递质可引起体温改变。

给猫、狗、公牛及小鼠等的脑室内注入NE,可使其体温降低 $0.5\sim 2.0^{\circ}\text{C}$,同时伴有外周血管舒张。若事先注入 α -受体阻断剂,再注入NE便不引起体温降低;但注入 β -受体阻断剂则无效。此外,还发现注入 α -受体激动剂(氯压定)与注入NE的效应相同,使体温降低。

DA对体温调节的影响也与NE相似。给鼠脑室注射DA,引起体温降低。应用苯丙胺兴奋DA受体,也出现同样结果。NE与DA对体温的影响都具有种属特异性。

5-HT对体温的影响与NE相反。给猫、狗及猴等动物脑池内注入微量5-HT,引起体温升高,且伴有外周血管收缩和颤抖。给鼠注射PCPA以抑制色氨酸羟化酶,使脑内5-HT的含量下降,该动物的体温略有升高。5-HT对体温的影响也具有种属差异。

以上资料表明,单胺类递质对体温的影响有很大的动物种属差异,因此单胺类递质在体温调节中的作用尚有待探讨。

(四) 中枢神经递质在镇痛中的作用

关于中枢神经递质在镇痛中的作用,很多学者进行了探讨,发表了大量的资料,这里只作一简介。

胆碱能系统在镇痛中的作用:向动物脑室内注射微量ACh,对鼠有镇痛作用,具体表现是使痛阈提高。在注射ACh的同时注射微量毒扁豆碱,则上述镇痛作用显著增强。若预先皮下注射阿托品,则镇痛效应显著减弱。但有些研究者将ACh微电泳到大白鼠中脑网状结构中,发现引起痛敏神经元的放电频率增加。

肾上腺素能系统的镇痛作用:给狗的脑池内注入大剂量肾上腺素(0.5~1.5毫克/公斤),先出现短暂的兴奋,30分钟内转为睡眠,随后进入麻醉状态。给猫脑室注射肾上腺素(20~80微克),亦获得类似戊巴比妥钠的轻度麻醉状态。给兔脑室注射各种左旋儿茶酚胺类物质5微克,引起牙髓电测痛的阈值升高。可是另一些研究者给兔的脑室内注射E(肾上腺素)或NE20微克,未发现有镇痛效果。将NE微电泳到大白鼠的中脑网状结构,对痛敏神经元放电的影响不一致,有引起放电频率增加的,有使其减少的。有人研究了单胺氧化酶抑制剂对镇痛的作用,Iwamoto等(1972)给小鼠腹腔注射优降宁75毫克/公斤,可加强吗啡的镇痛作用。注射尼亚酰胺可获得同样结果。

5-羟色胺能系统的镇痛作用:5-HT作为中枢神经递质,具有镇痛作用。Calcutt等(1972)给小鼠脑室注射5-HT20微克,引起测痛阈升高。给大鼠脑室灌流5-HT(0.5微克/分),经15分至1小时内痛阈明显升高。在注射吗啡30分钟后,再向脑室注射5-HT,不论大鼠小鼠均能加强吗啡的镇痛作用。给大鼠口服PCPA以阻断5-HT的合成,每天100毫克/公斤,三天后痛阈降低。在此基础上给此动物补充5-HTP(75毫克/公斤腹腔注射),使脑内5-HT恢复到正常水平,这时大鼠的痛阈又恢复正常。Gorlitz(1972)发现给大鼠口服PCPA(300毫克/公斤)后,其痛阈下降,这时腹腔注射吗啡,其镇痛作用也显著减弱。给此动物补充5-HTP(腹腔注射100毫克/公斤),其痛阈和吗啡的镇痛作用又恢复。中缝核是合成5-HT的神经元的主要部位,破坏中脑中缝核或其上行通路后,前脑5-HT含量下降,此时动物对伤害性刺激的痛反应阈降低,吗啡的镇痛作用也减弱。以上资料说明脑内5-HT的含量确可影响动物对痛刺激的反应阈。

在研究针刺镇痛的机制中发现,针刺可使脑内一种称为内啡肽的肽类物质含量升高。若先注射阻断阿片受体的物质纳洛酮(naloxone),则针刺的镇痛作用减弱。此外,有人发现三叉神经痛的病人脑脊液中内啡肽的浓度下降,因此,认为内啡肽是一种内在的镇痛物质,通过与阿片受体相结合而发挥作用。