

神经肽与 脑功能

杜雨苍 著



脑 科 学 丛 书

Neuro-
petides
and
Its Brain
Function



上海科技教育出版社



脑 科 学 丛 书

神经肽与 脑功能

杜雨苍 著

(中国科学院上海生物化学研究所)

*Neuropeptides
and Its Brain
Function*

上海科技教育出版社

内 容 提 要

本书为“脑科学丛书”之一种。在脑科学研究中,神经肽是一个十分活跃的领域。本书对神经肽的生理生化特性、神经肽的调整功能、神经肽的营养作用和对生长发育的调制、神经肽参与中枢感知和应激、神经肽与心理病理和行为的关系及神经肽参与学习记忆的过程等方面进行详细的论述,可供从事神经科学研究的人员及临床医生阅读。

责任编辑:叶 剑 王福康

封面设计:桑吉芳

脑科学丛书

神经肽与脑功能

杜雨苍 著

上海科技教育出版社出版发行

(上海冠生园路 393 号 邮政编码 200233)

各地新华书店经销 上海市印刷六厂印刷

开本 850×1168 1/32 印张 11 字数 293000

1998 年 12 月第 1 版 1998 年 12 月第 1 次印刷

印数 1—1500

ISBN 7-5428-1833-3/R·117

定价: 24.80 元

脑科学丛书编委会

顾问:张香桐

主编:杨雄里

副主编:吴智仁 吴建屏

编委:(按姓氏笔画为序)

刁云程

万选才

王福康

甘思德

印其章

池志强

吕国蔚

朱培阁

乔健天

孙复川

寿天德

杜雨苍

李继硕

吴希如

吴建屏

何瑞荣

余启祥

陈宜张

杨雄里

金国章

周长福

周绍慈

赵志奇

胡国渊

郭爱克

曹小定

徐科

梁之安

梅镇彤

韩济生

舒斯云

鞠躬

濮紫兰

序

人类被誉为“万物之灵”，这是因为人类具有高度发达的大脑。我们为什么能看到千姿百态、色彩缤纷的世界？为什么能听到悦耳动听的鸟的啼啭和动人心弦的音乐旋律？为什么有智力、能思维？为什么有喜怒哀乐？这些既是普通人十分关心的自然之谜，又是科学家们殚思极虑研究着的重大问题。探索和揭示脑的奥秘是当代自然科学面临的最重大的挑战之一。

人类对脑的探索已经有了漫长的历史，而在近三十年来取得了突飞猛进的进步。新发现、新成果接踵出现，使人目不暇接。脑科学在人类社会进步中正在起着越来越重要的作用，受到越来越广泛的支持。自本世纪90年代被命名为“脑的十年”以来，脑科学的面貌更是日新月异，已经成为一门自分子水平扩展至行为水平的统一的学科。而在脑科学发展的巨大洪流中，中国科学家们也作出了重要的贡献，在若干领域已经取得了具有国际先进水平的研究成果。

与脑科学这种飞速发展的情况相应，在国际上已有大量的论著问世。在我国，近年来脑科学研究已从各方面得到了有力的支持，1992年“脑功能及其细胞和分子基础”项目列入国家科委组织的“攀登计划”是一个重要标

志。但是,反映国内脑科学研究成果的学术专著却寥若晨星。本世纪80年代中期,中国的脑科学家曾有组织出版脑研究专著的设想,但最终因经济原因而中途夭折。上海科技教育出版社怀着支持、推进我国脑科学研究的满腔热情,在1995年卓有远见地主动提出在“九五”期间出版一套“脑科学丛书”,从而实现了大家的夙愿。

我衔命担任了这套丛书的主编,深感责任重大。我国著名脑科学家、中国科学院院士张香桐教授不顾耄耋之年高兴地应邀担任了“脑科学丛书”的顾问,对“脑科学丛书”的编纂提出了许多指导性意见。1995年10月在上海召开了第一次由我国许多脑科学专家参加的编委会会议,对“脑科学丛书”的出版宗旨、选题、读者对象等问题进行了深入的讨论,取得了共识。

“脑科学丛书”出版的主要目的是充分反映中国脑科学各个领域的研究成果,推进我国脑科学研究;其读者对象是生命科学领域的学生、教师、科研人员,以及临床医生。按照这一宗旨,我们已经请“脑科学丛书”的作者们对其所论述的主题提供必需的背景知识,在概述该领域的总体及最新进展的前提下,自然地把自己所领导的研究集体的研究成果融入其中,而避免过细地、繁琐地描述某人的研究工作。我们的意图是向读者展示脑科学的若干领域的“一片森林”,以及林中由我们自己培植的奇葩异草。

在“脑科学丛书”的选题上,我们既考虑到在脑科学中的重要性,也注意到该领域在中国的总体水平,内容涉及脑科学的许多重要领域,包括脑科学的总体进展,视觉、听觉、痛觉的神经机制,神经递质与脑功能的关系,针刺镇痛原理,脑功能的形态学基础,学习记忆的神经基

础,脑发育异常和损伤以及计算神经科学等。对于某些重要领域,由于某些专家工作过于繁忙,不克在近期内为“脑科学丛书”撰稿,不免有遗珠之憾。

“脑科学丛书”将在近期陆续出版,撰稿者均是相应领域的专家,他们中既有在脑科学领域中耕耘多年的资深专家,也有在国际上已崭露头角的青年学者。他们精心撰写,在繁忙的工作日程中如期完稿,上海科技教育出版社的王福康先生及有关编辑高质量地进行编辑加工,使书稿在短时间内及时付梓。他们的工作热情和效率令人感奋。此外,李葆明教授、陆丽芳小姐、林新小姐先后协助编委会在处理书稿方面做了大量卓有成效的工作,在此一并致谢。

现在,我们把这一集体劳动的结晶奉献给社会和读者,并热切期待着来自各方面的指正和评论。

杨雄里

于中国科学院上海生理研究所

1997年国庆

目 录

第 1 章 引言	1
§ 1.1 脑	1
§ 1.2 化学信使和神经细胞的电活动	3
§ 1.3 从激素到神经肽	4
§ 1.4 定义和范围	6
§ 1.5 神经肽研究	9
第 2 章 神经肽的生理生化特性	13
§ 2.1 分布广泛、起源久远的神经肽	13
§ 2.2 神经肽的生物合成和释放	24
§ 2.3 神经肽多样性的生化基础	40
§ 2.4 神经肽的结构与活力关系研究	51
§ 2.5 小结	57
第 3 章 神经肽的调整功能	59
§ 3.1 神经肽参与性和生殖功能的调控	60
§ 3.2 神经肽与自主神经系统的调制功能	75
§ 3.3 自主神经系统和某些情绪行为	87
§ 3.4 稳定内环境的自主神经系统:心血管系统和 水盐代谢调节系统	100
第 4 章 神经肽的神经营养性作用和对生长发育的调制	113
§ 4.1 神经肽的神经营养性作用	114

§ 4.2	生长抑素	121
§ 4.3	血管活性肠肽及其拮抗物的应用	133
§ 4.4	甘丙肽	142
第 5 章	神经肽参与中枢感知和应激.....	151
§ 5.1	痛及镇痛	151
§ 5.2	应激反应	171
§ 5.3	神经免疫网络	185
§ 5.4	胆囊收缩素及其抗阿片镇痛作用	198
第 6 章	心理病理和行为相关的神经肽.....	215
§ 6.1	脑病变与神经肽	215
§ 6.2	精神分裂症与 γ 内啡肽及其他肽	229
第 7 章	神经肽参与学习记忆过程.....	243
§ 7.1	垂体激素影响学习和记忆行为	243
§ 7.2	加压素和催产素的表达调节和结构-活性 关系	259
§ 7.3	神经肽增强记忆作用的分子途径	277
参考文献		301
主题索引		327

第1章 引言

§ 1.1 脑

众所周知,发达的脑是人类区别于世上其他生物的最显著标志。有了发达的脑,人类才得以对各种感官信息进行综合,正确地分析和思考并作出判断,终于在认识和改造自然的过程中,创造出灿烂的人类文明。无人不希望人类能最终揭开自身脑的秘密。然而,大脑是生物体内最复杂的器官,只有在科学高度发达、各学科知识和研究手段非常丰富和先进的时候,人们才能叩开它那奥妙的大门。历史上许多科学家都利用自己所熟悉的手段,从不同角度对这个大问题作了一些力所能及的探索。这些看来零散的资料到时会相互联系和印证,引导人们一步步地接近对脑的了解。譬如,许多生物学家将哺乳类动物脑与人脑进行解剖、结构和功能的比较。由于哺乳类动物也能学习和记忆,并且哺乳类动物的脑从解剖学上看和人脑结构有惊人地相似,所以以它为模板进行研究,必将对了解人脑奥秘提供许多重要线索。事实上本书所引用的大量资料,许多都来自对实验动物做的整体或离体的研究,直接来自人类的资料除少数来自志愿者外,大部分来自病理条件下的样本或尸

体解剖。因而,目前主要还处在资料积累阶段,许多推论仍有待证明。

脑的生物化学研究已有相当长的历史。自本世纪 70 年代以来,神经内分泌学与激素内分泌学在分子水平上汇合,在流动镶嵌模型理论上完善了可兴奋膜结构,多肽生物学和神经生物学相互渗透,受体和离子通道的结构与功能关系等方面都取得了重要成果。近年来,核酸分子生物学的发展,尤其是 cDNA 技术的渗透,使一系列大分子蛋白质如神经肽前体、受体、有关酶、离子通道、G 蛋白及神经生长因子的一级结构通过基因克隆而得到阐明,又进而通过计算机及分子动力学模拟重建了它们的立体结构,使人们对这些蛋白质在神经活动中的贡献有了深刻印象和直观思维,终于使神经生物学进入到一个崭新的分子生物学时代。分子神经生物学的任务是在分子水平上研究神经系统的结构与功能,它的发展和成熟有赖于分子生物学、细胞生物学和电生理学等多种新技术的发展和多学科交叉。考虑到它所具有的深刻理论价值、广阔应用前景和迅猛发展的速度,美国和日本都把 20 世纪 90 年代界定为“脑的十年”。以揭示脑活动规律为目的而开展的分子生物学研究,都是当前脑生化的前沿^[1]。神经肽的化学和生物学研究,正是揭示脑奥秘的中心内容和重要途径之一。这是因为神经肽及其衍生物在参与脑功能活动的诸多生化因素中,有着突出的、甚至是无法取代的地位^[2]。

人们常把脑比作身体的司令部,那么要了解司令部的奥秘,首先就得从截取内部情报开始。复杂的脑功能决定了情报信息的浩繁,几乎使人无法入手。所幸脑内传递“秘密情报”的渠道并不多,简单说来就是电信号和化学信使两类。长期以来生理学家通过对电信号的研究,已经认识了许多脑功能的联系网络和活动特征。要深入了解它们的具体内容,现在更需要对化学信使的活动进行分析和认识。

生物体所以能维持完美的体内统一,在体内各个部分甚至细胞间,尤其是大脑对各器官和组织不断进行的对话,除了通过电信号的直接号令以外,大量的信息还经由神经递质、激素、激肽和神经肽这些化学物质,将命令传至体内各部位,协调机体的生长发育、免疫抗病、成熟衰老、睡眠觉醒等生物节律,以及痛楚、欣快、抑郁、兴奋及学习记忆等各种高级神经活动。因而,对这些携带信息的肽(又称生物活性肽)的研究,将推动生物学许多基础学科的发展,如细胞分化、分子进化及神经生物学,同时还对基础医学产生广泛影响,如在治疗原则及药物等方面对治疗高血压、胃肠道症、免疫功能症、血液病、不育症、骨质疏松症、糖尿病及精神病等的影响。人们对这些生物活性肽的研究开始得很早,在经过了内分泌学、肽生物化学和分子神经内分泌学等几个阶段后,发展为现在的神经肽分支。

§ 1.2 化学信使和神经细胞的电活动

众所周知,由膜上离子泵维持的细胞膜内外两侧钾钠离子浓度梯度是神经细胞电活动的基本要素。建立在离子扩散平衡和膜内外电位差基础上的神经细胞膜静息电位(通常称为膜电位),可以被电刺激或化学刺激破坏而产生去极化作用和动作电位。后者沿着轴突扩散到突触末梢,导致储存在该处的神经递质的释放,并引发突触后膜电位的变化,产生兴奋性或抑制性突触后电位。在这样一个简单的信号传递中,实际上已经包含了神经细胞膜上许多钠、钾通道的瞬间开启和关闭、突触膜的可塑性变化和胞吐作用、化学信使的释放和分解,以及分解前它与受体的结合等一系列物理的及化学的变化过程。这里经过突触间隙作用于突触后膜,导致离子通道开启的化学物质就是神经递质(简称递质)。它们作用快,失活也快。氨基酸常常起递质的作用,其中谷氨酸(Glu)可能是分

布最广的兴奋性递质,而 γ -氨基丁酸(GABA)是分布最广的抑制性递质。当然,起递质作用的物质还有很多,如乙酰胆碱(ACh)、肾上腺素(Adn)、去甲肾上腺素(本书简写为 NA)、5-羟色胺(5-HT)、多巴胺(DA)和一些神经肽等。

简言之,递质传递神经信息的作用是以简明、快捷为特征。显然,单有这种简捷的传递方式是不能满足神经系统的自我调控要求的。事实上,这种递质传递作用在多方面还受另一类化学信使——神经调质(简称调质)的调节和控制。调质可促进也可降低某一递质在某处的作用,在这个意义上说,调质的重要性是建立在递质作用的基础之上的。下面将会多次提到一个化学物质有时作为递质有时又作为调质发挥作用,如乙酰胆碱对 N 型胆碱受体作用时是典型的递质作用,对自主神经节后神经元和中枢神经元的 M 型胆碱受体作用时却属调质作用;单胺类既是递质又是调质;神经肽也与此相同,但一般说来属调质性质。本书主题在于讨论神经肽在中枢的作用,因而本书着重叙述的将是神经肽的调制作用。

§ 1.3 从激素到神经肽

让我们稍稍回顾一下历史,或许对认识现有的资料 and 理论有好处^[3]。1902 年, Bayliss 和 Starling 从狗肠粘膜提取到一种物质,通过静脉注射,此物质可使装有胰篓的狗大量分泌胰液,他们称此物质为(肠促胰)分泌素。他们意识到这不单意味着肠管向胰脏发出一个化学信使以刺激胰脏活动,而且可能预示着能激发其他器官活动的信使的存在,因而必须准备一个词来描述这种信使。两年后,激素(hormone)一词被提出,内分泌学由此开创。

1919 年, Speidil 及 Scharrer 分别注意到鱼脊髓背根和下丘脑某些神经元具有分泌功能,20 年后, Palay 和 Bargmann 证实了下

丘脑到垂体后叶的神经分泌,然而在 1950 年前没有一个多肽激素的化学结构是清楚的,所以内分泌激素还只是一个概念。只有 50 年代初,du Vigneaud 等人从脑下垂体后叶组织中抽提并纯化出两个多肽激素:催产素(oxytocin, OT)和后叶加压素(vasopressin, VP),并测定了它们的化学结构——这两个九肽的氨基酸残基序列,接着以化学合成法加以验证后,多肽激素研究和神经内分泌学才开始进入以分子水平进行研究的新时代。这也代表着活性肽的作用部位研究从外周身体部分上升到了脑下垂体部分。50~60 年代,随着蛋白质化学的迅速发展,特别是 1956 年, Sanger 对胰岛素氨基酸序列测定的成功、1965 年我国的牛胰岛素人工全合成^[4],一系列多肽和蛋白质激素的结构得到了阐明,以及受体和第二信使概念的确立,激素和神经内分泌研究才有了长足的进步。在本世纪 60~70 年代,活性肽的分子作用研究又从脑下垂体进一步上升到了下丘脑部位。

人们早知道哺乳类动物下丘脑对垂体-甲状腺轴的调节有重要的影响。1969 年,Guillemin 和 Schally 分离纯化并测定出促甲状腺激素释放因子(thyrotropin releasing factor, TRF)的结构是一个三肽以后,这个激素的神经调节控制(下丘脑-垂体-甲状腺)系统得以确定。紧跟着下丘脑神经肽促黄体激素释放因子(LRF 或 LRH)或称促性腺激素释放因子(gonadotropin releasing factor, GnRF 或 GnRH),以及促生长激素释放因子(growth hormone releasing factor, GHRF 或 GHRH)结构的阐明^[5],使我们跨入了现代神经内分泌学的时代。肽类作为丘脑下部-垂体前叶激素释放因子或调节激素所起的重要作用,使人们认识到它也可能是神经系统其他部位细胞间的信使。由于放射免疫分析(RIA)技术的广泛使用,现已弄清了下丘脑各释放因子同样存在于中枢神经系统其他部位。非但如此,中枢神经系统的其他部位中还发现了大量过去不曾知道的神经肽,由于其功能主要在脑内,所以它们又被称为脑

肽。其中最重要的发现,是1975年Hughes等从牛脑中抽提并鉴定的两个阿片肽,即甲硫氨酸脑啡肽(Met-enkephalin, M-Enk)和亮氨酸脑啡肽(Leu-enkephalin, L-Enk)。接着,1976年Goldstein又建立了放射受体分析(RRA)技术。此后的科学实践证明,80年代作为化学信使研究对象的重点的脑肽,已经从经典的内分泌范畴中脱颖而出^[6]。由于它对哺乳类动物的全身性影响较之个别激素相当局限的作用更为深刻和剧烈,脑肽在前几年之所以受人重视及今后会有更重大的发展是不令人奇怪的。

总之,近三十年来多肽激素领域的发展大体上可分为三个阶段:du Vigneand 和 Sanger 在 50 年代把激素研究推进到分子水平;Guillemin 和 Schally 从下丘脑中分离出 TRF、LRF 及 GHRF,促进了神经与内分泌系统在多肽信使上的统一;Hughes 等从脑中纯化了两个脑啡肽(Enk)及 Goldstein 建立的 RRA 方法等,使 80 年代新神经肽领域得以蓬勃发展。

§ 1.4 定义和范围

如上所述,神经肽研究跨越了化学和生物学两个领域。由于历史的原因,生物化学和生理学上各自形成一些专用名词。这里为了便于讨论,有必要对某些重要的名词含义作一点解释和界定。

活性多肽(又称活性肽)是一类在生物体内组织或细胞间传递化学信息的多肽。它们可与靶细胞膜上的受体结合,通过受体的构象改变将信号转导进胞内,从而调节细胞代谢活动和协调机体生理过程。活性多肽一词,是近二十年来随着在神经系统内发现大量具有信使功能的肽类而由多肽激素的概念扩大而来。活性多肽是由 20 种氨基酸残基按一定序列线性排列而成的肽分子。它们中的大多数较蛋白质分子小些,在化学性质上与蛋白质相类似:具有相对稳定的空间构象或构象取向的稳态。常见的活性多肽有

多肽激素和神经肽两类：

多肽激素是具有激素功能的多肽，是内分泌腺的分泌产物。原来有个定义：作为内分泌物质，它是一种由特定腺体分泌的微量化学物质，通过血液循环系统，携带信息到靶器官，激发特殊的生理效应。激素有两类：多肽激素和甾体激素，此处仅指前者。现在知道非腺体组织也能分泌由血液运输的化学信使，如神经细胞分泌的神经激素(neurohormone)和血液内产生的激肽(kinin)等，所以现在认为，多肽激素是一种由体内组织或细胞分泌的微量肽类物质，通过血液循环系统，携带信息到靶器官，激发特殊的生理效应。

神经肽(neuropeptides, NP)在神经元之间行使化学信使功能，一般而言，它是由神经细胞合成并释放而又可作用于神经元的多肽，但在作为神经激素时，它也可作用于非神经细胞。按传统的定义，**神经递质**是由神经末梢释放的化学物质，是在狭窄的神经突触间发挥作用的瞬间化学信使，作用部位局限于突触体区域，作用时间以毫秒计。现在有人把一些神经轴突末梢分泌的多位作用的神经肽也称为神经递质，实际上它们也能通过扩散，作用于周围神经细胞，加强或减弱后者本身合成和分泌递质的能力，或影响其突触后膜上的受体敏感性从而压抑或放大神经突触间的电脉冲传导，所以又是**神经调质**。由此可见，物质的属性还与其分泌方式有关。

活性肽的分泌方式可有内分泌(endocrine)、旁分泌(paracrine)和自主分泌(autocrine)三种，神经细胞的分泌方式除这三种以外还有一种瞬间的**突触分泌**，又称神经分泌。现在一般认为，只要是从细胞分泌到体液经远距离传送的肽或蛋白质都属于**内分泌**范畴，都称激素，它们的作用面一般较广；**旁分泌**的作用方式是分泌细胞直接分泌肽类到邻近细胞，或渗透到细胞间液再扩散到邻近细胞表面引起反应，其作用范围也是局部的，只比递质的作用范围大一些；**自主分泌**是指某些分泌细胞本身细胞膜上存在

着受体,可与自身分泌的一种信使肽结合,从而加强或减弱细胞自身的分泌活动(表 1.4.1)。

表 1.4.1 神经肽的分泌方式与作用比较

分泌方式和介质	例 子	作用范围	作用距离	寿 命
内分泌激素或神经激素	Ins, VP	全身性	远	数小时
旁分泌介质或自主分泌介质(调质)	SS	局部组织	近	分、秒级
神经递质	Enk	细胞, 突触小体	极近	秒、毫秒级

历史上,具有分泌功能的神经细胞在神经解剖学上有一定的特征,曾被称为神经分泌细胞。自 40 年代以来,神经元能释放化学物质到突触间隙这一看法已没有疑义,这些物质包括单胺类物质、氨基酸和肽等。现在还知道,一个神经细胞并非只能释放出一种物质,而是可同时释放出两种以上的物质或神经肽。例如,强啡肽(dynorphin, Dyn)与后叶加压素(vasopressin, VP)会同时从合成 VP 的室旁核神经细胞中释放出来,降钙素(calcitonin, CT)和生长抑素(somatostatin, SS 或 GRIF)也会同时由甲状腺 C 细胞合成和分泌。

一种神经肽可以采取不同的作用方式,如 SS 在胰岛内通过旁分泌方式抑制邻近 α 及 β 细胞分泌胰高血糖素及胰岛素,但它在下丘脑分泌后通过门脉系统到达垂体以抑制生长激素的分泌,采取的又是典型的神经内分泌方式。另外,上述甲状腺 C 细胞可以接受自身分泌的生长抑素的反馈控制,以调节降钙素的释放量,又是自主分泌的一个例子。尽管分泌方式以及存活期都有所不同,这些肽的使命却是共同的,即传达神经信息。它们之间的主要区别只是作用空间和传递时间上的不同(表 1.4.1)。

总之,神经元可以不同方式释放自身合成的神经肽,它们又通过三种途径发挥作用。据此,神经肽又可分属于神经激素、神经递质或神经调质。即使同一种神经肽在不同的场合,依其作用性质也可以分属激素、递质或调质。神经激素无例外地都是多肽,它半衰