

神经递质与药物

Z.L.柯鲁克 C.J.皮科克 著

药学会河北分会
北 医 学 院

神经递质与药物

〔英〕 Z.L.柯鲁克 C.J.皮科克 著

岳 旺 张士善 译

江苏工业学院图书馆
藏书章

中国药学会河北分会
河北医学院

1984

Z.L. Kruk and C.J. Pycock

NEUROTRANSMITTERS AND DRUGS

Croom Helm, London 1979

目 录

前 言

第一章	神经传递：药物调节神经传递的作用部位·····	1
第二章	乙酰胆碱·····	15
第三章	去甲肾上腺素·····	34
第四章	多巴胺·····	70
第五章	5-羟色胺·····	93
第六章	组胺·····	105
第七章	氨基酸·····	114
第八章	肽与神经元功能·····	133
第九章	其它调节神经传递的药物·····	144
参考文献	·····	167

第一章 神经传递：药物调节神经

传递的作用部位

神经与其它细胞之间的信息传递是通过在其结合点释放少量化学物质实现的。这一概念来自毒物对动物影响的观察，人们曾发现一些毒物能模拟刺激某些神经的效应，于是考虑到神经受到刺激必然会引起化学物质释放。组织学研究表明，在神经末梢和靶组织之间存在间隙，来自神经的信号要达到靶组织就必须穿过这个间隙。

Loewi首先提供了在神经兴奋反应中确实有化学物质释放的证据。他用灌流蛙心实验证明，心脏迷走神经受到刺激时，有一种物质释放到灌流液中，引起心率减慢。如把这种灌流液通到未受神经刺激的另一心脏，其心率也会变慢。于是他断定，当迷走神经兴奋时，释放一种减慢心率的物质，这种物质进入灌流液，减慢了另一个心脏的心率。后来又有人使用更精密的技术证实，在许多器官和组织都有这种过程。此过程称为神经化学传递(Neurochemical transmission)，在传递过程中所释放的化学物质叫做神经递质(Neurotransmitters)。

现已证实，一些化学物质可作为神经递质起作用，但不是所有与神经有联系的和能改变神经活动的物质都是神经递质。确定作为一种神经递质的标准如下：

(1) 作为递质的物质必须在所释放的神经元内合成，神经元内应含有合成酶及其底物。

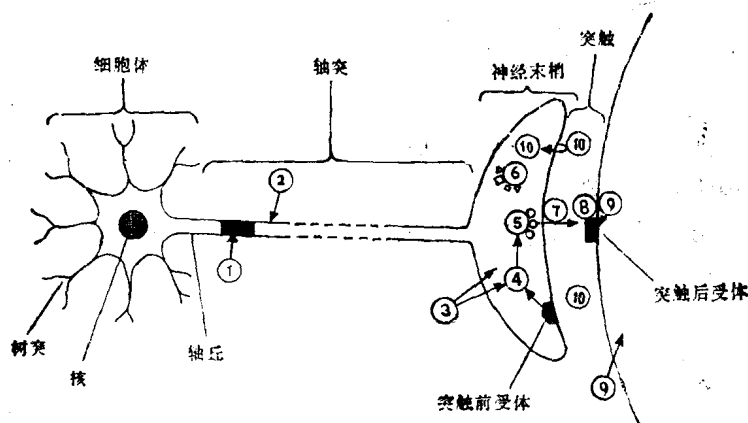
(2) 该物质必须存在于能将其释放的神经元内。许多神经递质具有贮存机制。

(3) 每种神经递质的释放都应该是依赖钙离子的，当这类神经通路受到生理刺激后必须表现此种释放。

(4) 给予外源性的合成递质应该能拟似生理性或电刺激所引起的释放真正递质的作用。这种外源性递质必须在失活酶抑制剂或再摄取阻断剂增强作用、竞争性受体阻断剂或生理拮抗剂对抗作用、以及在突触后组织改变膜电位的电现象等方面均与内源性神经递质的作用相同。

(5) 具有快速失活所释放的神经递质的机制。外源性递质必须有相同于真正神经递质那样的失活方式。

不同递质的神经元的神经传递过程有许多共同特征。神



- | | |
|----------|------------|
| 1 轴突转运 | 6 细胞内的细胞器 |
| 2 轴突膜 | 7 神经递质的释放 |
| 3 前体利用 | 8 受体部位 |
| 4 神经递质合成 | 9 突触后作用 |
| 5 贮存 | 10 神经递质的失活 |

图 1.1 药物调节神经传递的作用部位

经末梢和组织间的空隙称为突触(Synapse)。突触几乎存在于所有的神经和组织的结合部位,不论这些组织是神经、肌肉,还是分泌细胞。在某些非哺乳动物还存在特殊的突触,其传递被认为是一种电过程,本书不拟讨论这样的突触。

与突触化学传递有关的过程易受药物的影响,因而有可能识别突触对特异性药物作用敏感的专一部位。这些药物的作用部位见图1.1的说明。

1.1 轴突转运

轴突转运是指存在于轴突内的特殊微管系统及轴浆流的常用术语。一些物质可通过这种过程沿着轴突从神经细胞体向神经末梢转运。具有制造酶遗传信息的细胞核通常远离酶所发挥作用的神经末梢,因此轴突转运是必需的。轴突转运可输送合成递质所必需的酶,对某些递质和神经调质来说,还可转运其活性分子本身或其前体。某些递质合成可发生在轴突转运过程中,但不能认为存在于神经末梢的大部分神经递质都是在转运时合成的。神经代谢活动所必需的酶以及细胞器也随轴浆流入神经末梢。结扎轴突后、诸如酶、颗粒和神经递质等物质可积聚于结扎的神经细胞体侧的近端,该项实验能充分说明轴突转运过程。

非选择性干扰轴突运输的药物如长春碱(Vinblastine)、长春新碱(Vincristine)、和秋水仙碱(Colchicine)都可影响分化细胞的纺锤体形成,由于这些结构通常与神经微管有某些共同的特征,因而均可被解裂。尽管上述药物具有化疗用途,但在实验研究中仅用于阻止轴突转运。神经微管损害引起的神经毒性乃是使用该类药物进行治疗的一种副作用。

1.2 轴突膜和其它膜

轴突膜和许多其它细胞膜对离子仅是半通透性的。轴突膜内外两侧维持离子浓度梯度依赖于离子泵，其梯度导致轴突膜的极化和膜内外的电位差。轴突膜离子通透性的暂时变化能使离子顺浓度梯度流动，于是轴突膜发生去极化。当去极化达到一定程度，轴突邻近区的离子通透性增加，结果发生扩布性动作电位，传至全部轴突膜。局麻药（也称膜稳定剂）可阻止轴突去极化，进而防止动作电位向下扩散。局麻作用并不限于神经膜，大多数能维持跨膜离子电位的生物膜都可被局部麻醉药稳定。阻止痛觉是局麻药的主要用途，也可用于控制心律失常，某些有局麻作用的物质还能阻止神经递质的释放。全身麻醉药除对突触作用外，也具有稳定神经细胞膜的作用。

1.3 前体

有两种类型的前体似乎可作为神经递质的来源。神经递质可在其被释放的神经末梢合成。神经末梢细胞膜上有主动转运系统，把前体从胞外间隙转运到神经末梢。前体摄取系统的例子有：去甲肾上腺素神经元摄取酪氨酸，5-羟色胺神经元摄取色氨酸，以及胆碱神经元摄取胆碱。增加前体利用率是某些药物治疗作用的基础。前体摄取系统的抑制剂目前仅具有实验研究方面的兴趣。

在神经末梢不能合成递质的神经元，其递质通过神经细

胞体合成大分子的前体，然后经由轴突转运到神经末梢，大分子前体则被酶分解为较小的分子，然后释放。这可能是肽类转运到神经末梢的机制。轴突转运抑制剂是目前唯一可以改变这些前体利用率的药物。

1.4 合成

存在于神经末梢的酶与辅酶及必需的离子共同催化前体合成神经递质。有可能根据酶的特性通过增加底物的利用率加速合成，但是神经元内控制合成速率的机制会限制这种作用的效果。合成酶的抑制剂能减少可供释放的递质数量。该类抑制剂目前主要用于研究目的。

1.4.1 合成控制

许多递质的合成速率与释放速率密切有关，到达神经末梢的神经冲动频率可加速或减慢合成，以保持释放速率。

终产物抑制 在多数情况下，终产物抑制限速酶是很重要的。例如去甲肾上腺素神经元内的去甲肾上腺素（NA）浓度增加可抑制酪氨酸羟化酶，该酶决定NA的合成速率。

突触前受体 突触前受体被认为可检测突触间隙存在的神经递质的浓度，并适当控制递质合成与释放的速率。这是在局部维持神经活动稳态的作用机制之一。

反回-环路反馈（Recurrent-loop feedback）此种反馈是通过突触后神经元发出侧突与位于突触前神经元上的受体形成突触联系，从而调控神经递质的进一步释放。

前体利用率 在前面曾讨论过，如果限速酶在正常情况下没有被底物所饱和，那么，增加底物就会合成更多的神经递质。

上述诸因素（综合于图1.2）并不是影响递质合成和释放速率的仅有因素。合成酶、辅助因子、离子和能量底物的利用率也都很重要。由于上述物质有治疗用途，因而其中某些作用机制则显得更为突出。

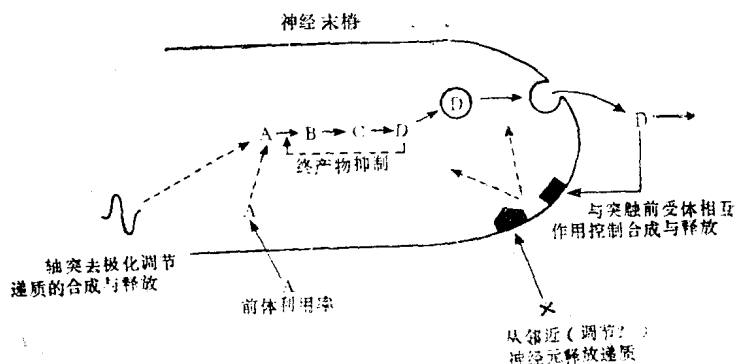


图1.2 神经递质合成与释放的调节部位

神经递质的更新率 这是用来衡量神经元利用递质速率的生化指标术语。常用于表示神经系统的功能状态。但是当间接测得神经元递质利用率时，运用这样一个过分简单的定义就会遇到许多问题。

1.5 贮存

神经递质有几种贮存形式，一种特定的递质可能以多种方式贮存，其证据来自解剖学、生物化学和药理学的实验研究。用不同实验方法研究某种递质贮存方式有何种功能往往得不到一致结果。目前看来都同意，新合成的递质通常比贮存的递质优先释放。某些神经递质可贮存在神经末梢的囊泡

中。还没有证实是否每种神经递质都由囊泡贮存，某些神经末梢确实并不含有囊泡。递质在这些神经元大概以其它形式贮存——例如以溶解于胞浆的方式。

如果在等张培养液中，神经组织被机械碎裂成匀浆，并在适当条件下离心，就可能获得含有高浓度神经递质的匀浆组分。在电子显微镜下对富含神经递质组分的观察表明，它们由破碎的神经末梢组成，其中含有囊泡。这些被破碎的神经末梢称为突触体（Synaptosome），突触体被认为相当于突触前神经末梢。在其它匀浆组分同样可发现大量的神经递质，这说明神经递质也可能贮存在其它亚细胞结构中。

某些神经递质能以复合物的形式贮存，复合物则由合成酶、结构蛋白和金属离子所组成。降低贮存复合物稳定性的药物可导致复合物分解，使递质扩散到胞浆中。神经递质的特异贮存复合物的主要功能被认为是保护神经末梢内递质免于被酶破坏，因一旦扰乱贮存，递质就遭到破坏。减少可供释放递质的结果则表现此种神经递质功能受到抑制。

1.6 细胞器与酶

神经末梢的细胞器和酶是维持神经细胞的代谢和神经递质活性过程所必需的。缺乏能量底物——例如与代谢性毒物接触后——会导致递质功能降低。抑制递质合成或破坏有关的酶能产生明显的后果。正如以上所指出的，神经元能控制递质合成的水平。超过释放所需要和不能被贮存的（由于超过递质贮存能力）神经递质通常在神经元内被酶失活，生成无生物活性的产物。抑制这些酶就能增加神经末梢贮存的递质数量。

1.7 释放

至少有两个过程在神经递质释放时起作用。某些神经递质通过囊泡膜与突触前膜相融合，产生胞裂外排的过程而释放，另一些递质的释放过程尚未确定。有人提出神经递质通过突触前膜扩散和通过专门通道释放。释放的递质越过突触间隙自由扩散。递质释放过程似乎普遍是钙依赖性的。动作电位使钙进入神经末梢，激发递质释放过程，此称“刺激-分泌偶联(Stimulus-secretion coupling)”。

已知药物可通过以下三种方式影响递质释放：

(1) 破坏贮存，引起神经元内递质游离，而被酶失活。递质贮存被破坏后，就不能激活受体。

(2) 促进递质释入突触间隙的药物能引起受体激活，这类药物称为间接受体激动剂。药物引起递质释放依赖钙离子。

(3) 某些药物阻止神经递质释放而不干扰其贮存。目前认为这些药物通过稳定突触前膜(局麻作用)或通过干扰钙离子流入而起作用。

1.8 受体

受体是能选择性地与特异结构的分子相结合的突触膜上的散在部位。递质与受体结合的作用是突触后神经-效应器组织引发反应的第一个步骤。

至于这种反应是通过占领受体，还是通过与受体结合，并从受体上解离的整个过程而激发的，尚未取得一致性的意见。这就是所说的受体激活的占领学说和速率学说。不管药

物和受体结合的有关详细过程如何，但最终均能导致膜通透性改变、分泌增加、肌肉收缩和酶的激活或抑制，正如生物学反应所见到的那样。目前所了解到的机制将在第1.9节讨论。

激动剂 (Agonist) 是引起神经-效应器组织反应的物质。这些组织通常有不能够再增加的最大反应，引起最大反应的物质叫做完全激动剂 (Full agonist)；激发组织反应但不能引起最大反应的物质称为部分激动剂 (Partial agonist)。激动剂的别名是兴奋剂 (Stimulant)。

阻止激动剂引发反应的物质称为拮抗剂 (Antagonist) 或阻断剂 (Blocker)。某些拮抗剂具有一定程度的激发生物反应的能力，这种拮抗剂的性质称部分激动活性。受体阻断剂一词在本书适用于作用在神经递质受体上的拮抗剂。

受体阻断剂能阻止激动剂如递质或药物与受体结合，但如果增加激动剂浓度，则竞争性拮抗剂可被激动剂取代，并引起生物学反应。竞争性拮抗就是专用于描述该过程的术语。

生理拮抗 (Physiological antagonism) 是某物质作用于不同受体并在同一神经-效应器组织产生相反效果的专用术语。例如NA是乙酰胆碱 (Ach) 的生理学拮抗剂。

药物的效价强度 (Potency) 指引起标准反应所需要的药物浓度或剂量，一个化合物的效价强度越大，获得标准反应所需的剂量越小。效价强度可用来表示药物的任一作用，但并不能说明一种药物性质上的特点。

药物的亲和力 (Affinity) 通常指药物与靶点结合的难易程度，即表示药物与靶点如受体和酶相互吸引力的指标。

药物的效应力 (Efficacy) 即内在活性 (Intrinsic activity) 是药物引起反应能力的一个指标，其应用仅限于具

有激动活性的物质。激动剂既有亲和力又有内在活性；受体阻断剂有亲和力，而无内在活性；部分激动剂具有亲和力，但内在活性低于完全激动剂。对激动剂来说，效价强度是亲和力与内在活性两者功能作用的结果，对于受体阻断剂，则效价强度仅与亲合力有关。

受体敏感性的变化 在特定条件下，受体的敏感性可发生变化，如亲和力改变或受体数目变化。去神经后，受体出现增敏（Supersensitivity），因此对外源性激动剂的反应比去神经前的最大反应还大。长期用药阻断受体也能引起增敏现象。不论是递质还是受体数量的减少都是维持生物功能的一种适应过程。长期使用激动剂激活受体可导致受体脱敏（Desensitisation），即低敏（Subsensitivity）状态，这也是一种对受体过度激活的适应过程。受体总数减少或亲和力降低可能是受体的脱敏机制，结果能导致对药物的某种形式的耐受（Tolerance）。仅用少量激动剂后即出现急性耐受，称之为快速耐受（Tachyphylaxis）。快速耐受时，受体敏感性的变化可能起作用，但是用间接作用的激动剂产生快速耐受时，耗竭可供释放的递质则可能是另一个重要机制。

受体结合 应用实验室合成的含放射性同位素的神经递质，有可能证明放射活性的神经递质与神经膜的高亲和力结合，其结合的神经膜可在制成匀浆后分离，或借助电子显微镜放射自显影方法加以证明。竞争性受体拮抗剂或其它特异的激动剂能从结合部位取代放射活性的神经递质。这些药物取代放射标记递质（实际上是放射标记的受体激动剂或阻断剂）的能力与这些药物和受体的亲和力平行。上述实验程序是检测被认为能与特异受体交互作用的物质以及分离其受体

的极好方法。

1.9 突触后受体部位

激动剂激活受体后引起反应的详情目前所知甚少。药物-受体复合物引起离子转运通道（离子载体）的变化能直接导致膜离子通道的开放或关闭。某些药物可能是直接作用于特异离子载体的激动剂。

另一些受体可与酶连接，药物-受体结合的过程则产生酶的变构激活作用。这种酶位于细胞内，因此神经递质（第一信使）的影响可从细胞外向细胞内传递，在传递部位，酶催化反应后的产物作为第二信使。第二信使又激发一系列的生化反应，结果引起最终的生物效应。

这种过程似乎操纵所有的肾上腺素受体和某些多巴胺受体，腺苷酸环化酶被上述神经递质-受体结合过程激活（图 1.3）。这种酶催化三磷酸腺苷（ATP）转化成 3', 5'-环一磷酸腺苷（cAMP）。

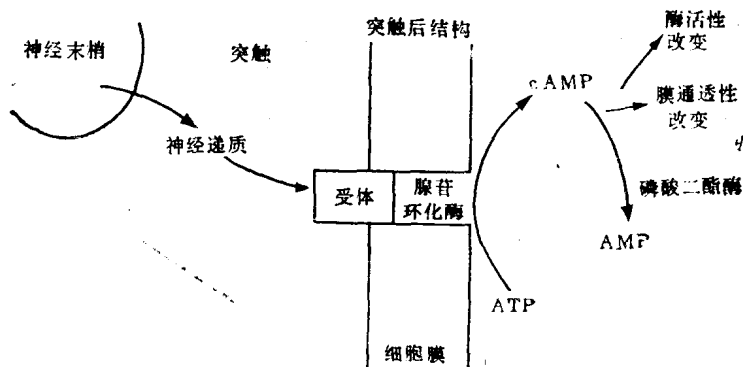


图 1.3 与激活突触后受体有关的反应

cAMP可引起一连串的酶反应，这些反应又导致离子运动和结合的改变，这就是反应的全过程。cAMP通过磷酸二酯酶失活，抑制磷酸二酯酶的药物可增强或延长与腺苷酸环化酶相联系的受体被激活后发生的反应。

腺苷酸环化酶仅是几种环化酶之一，这些酶与受体相联系，随着膜结合（Membrane-bound）受体激活，在细胞内产生第二信使。在胆碱能和组胺能突触，也证实有鸟苷酸环化酶，但目前这种过程还没有得到象cAMP那样的充分研究。

1.10 失活

神经递质释放后，如果没有中止其作用的机制，就会持续激动受体。业已证实，递质有两种主要的失活机制。

如果递质失活与其它机制无关，那么递质必定在突触间隙被酶失活。现已发现一些膜结合的和可溶性的酶，它们存在于突触间隙。乙酰胆碱酯酶存在于突触膜上，而儿茶酚氧位甲基转移酶则是存在于突触间隙的可溶性酶。

神经元的再摄取是中止释放到突触间隙的神经递质生物活性的另一种机制。再摄取过程使递质又返回到原来释放的神经元，这存在一种对神经递质有高度亲和力的主动转运系统。神经元再摄取机制的效益是使递质供下一次释放利用。抑制失活过程可延长递质在受体的作用时间，因而这样的药物具有重要的治疗用途。

1.11 神经递质和神经调质

识别一种物质作为神经递质的标准已在上文概要说明。

神经调质 (Neuromodulator) 是在神经元表面或在神经元内改变神经元对递质作用反应性的物质。因此, 凡是作用于上述任何部位的药物都可以认为是神经递质活性的调节物。在本书 (以及按神经科学的常识) 神经调质一词专用于正常情况下, 存在于体内通过改变递质合成或释放, 改变突触后受体的敏感性或第二信使的活性而调节神经递质系统反应性的物质。

神经调质的实例是有限的, 可能包括激素和自体活性物质 (Autacoid), 例如激肽和前列腺素等局部激素, 看来许多神经调质均有待证实和确认其特性。

1.12 药物如何分类

专家们应用分类法, 以便分门别类的放置资料, 易于检索。人类知识的任何领域的分类方法都不是完美的。于是, 在同一知识领域中就产生了多种分类法, 对药物资料来说也不例外。本节试图说明药物分类方法及其优缺点, 尽管这不是详尽的分类, 但却概括了主要的规范性类别。

按化学结构分类 这需要使用者熟悉化学基团的药理学性质, 当某个化学基团改变时, 必须详知其规律。

按生理学和解剖学的靶器官分类 作用于特定的生理系统或解剖器官的药物会有多种多样的效应, 具备系统的生理学知识有助于预言特异性药物的效应。

按兴奋和抑制作用分类 先确定作用的靶器官, 在其靶部位的反应也必须明确。由于例外的情况很多, 特别是考虑药物不同的剂量时, 用这种形式的分类的确常常是必要的。

按治疗用途分类 如果充分了解疾病的病理学, 那么就