

中国科学院研究生院教学丛书



中国科学院研究生院教学丛书



基础神经药理学

第二版

邹冈 主编

科学出版社

中国科学院研究生教学丛书

基础神经药理学

第二版

邹 冈 主编



科学出版社

1999

内 容 简 介

本书为中国科学院研究生教学丛书之一。

本书第一版于1988年出版后,深受本学科的研究生、教师及科研人员的欢迎。第二版除对第一版的内容及结构进行调整外,还吸收国外最新出版的相关教材的优点及本学科在科研方面的最新进展。全书共20章,前6章论述药理学基础知识和基本原理;后面各章以内源性活性物质及其受体为中心阐述药物与它们的相互作用。

本书可供相关院所的研究生、青年教师以及从事本学科研究的科研人员参考。

图书在版编目(CIP)数据

基础神经药理学/邹冈主编.-2版.-北京:科学出版社,1999.5

(中国科学院研究生教学丛书)

ISBN 7-03-006986-2

I.基… II.邹… III.神经病学:药理学 IV.R964

中国版本图书馆CIP数据核字(98)第40621号

科学出版社 出版

北京东黄城根北街16号

邮政编码:100717

新蕾印刷厂印刷

新华书店北京发行所发行 各地新华书店经售

*

1988年2月第 一 版 开本:787×1092 1/16

1999年5月第 二 版 印张:28 1/4 插页:1

1999年5月第二次印刷 字数:652 000

印数:6 901—9 900

定价:50.00元

(如有印装质量问题,我社负责调换〈新欣〉)



《基础神经药理学》第二版是在邹冈教授精心组织下编写完成的。但是，就在该书即将出版之前，邹冈教授不幸去世，我们参加编写的全体同志深感痛惜。我们谨以此书作为对邹冈教授的纪念。

全体编写人员
1999年4月20日

《中国科学院研究生教学丛书》序

在21世纪曙光初露,中国科技、教育面临重大改革和蓬勃发展之际,《中国科学院研究生教学丛书》——这套凝聚了中国科学院新老科学家、研究生导师们多年心血的研究生教材面世了。相信这套丛书的出版,会在一定程度上缓解研究生教材不足的困难,对提高研究生教育质量起着积极的推动作用。

21世纪将是科学技术日新月异,迅猛发展的新世纪,科学技术将成为经济发展的最重要的资源和不竭的动力,成为经济和社会发展的首要推动力量。世界各国之间综合国力的竞争,实质上是科技实力的竞争。而一个国家科技实力的决定因素是它所拥有的科技人才的数量和质量。我国要想在21世纪顺利地实施“科教兴国”和“可持续发展”战略,实现邓小平同志规划的第三步战略目标——把我国建设成中等发达国家,关键在于培养造就一支数量宏大、素质优良、结构合理、有能力参与国际竞争与合作的科技大军。这是摆在我国高等教育面前的一项十分繁重而光荣的战略任务。

中国科学院作为我国自然科学与高新技术的综合研究与发展中心,在建院之初就明确了出成果出人才并举的办院宗旨,长期坚持走科研与教育相结合的道路,发挥了高级科技专家多、科研条件好、科研水平高的优势,结合科研工作,积极培养研究生;在出成果的同时,为国家培养了数以万计的研究生。当前,中国科学院正在按照江泽民同志关于中国科学院要努力建设好“三个基地”的指示,在建设具有国际先进水平的科学研究基地和促进高新技术产业发展基地的同时,加强研究生教育,努力建设好高级人才培养基地,在肩负起发展我国科学技术及促进高新技术产业发展重任的同时,为国家源源不断地培养输送大批高级科技人才。

质量是研究生教育的生命,全面提高研究生培养质量是当前我国研究生教育的首要任务。研究生教材建设是提高研究生培养质量的一项重要基础性工作。由于各种原因,目前我国研究生教材的建设滞后于研究生教育的发展。为了改变这种情况,中国科学院组织了一批在科学前沿工作,同时又具有相当教学经验的科学家撰写研究生教材,并以专项资金资助优秀的研究生教材的出版。希望通过数年努力,出版一套面向21世纪科技发展、体现中国科学院特色的高水平的研究生教学丛书。本丛书内容力求具有科学性、系统性和基础性,同时也兼顾前沿性,使阅读者不仅能获得相关学科的比较系统的科学基础知识,也能被引导进入当代科学研究的前沿。这套研究生教学

丛书，不仅适合于在校研究生学习使用，也可以作为高校教师和专业研究人员工作和学习的参考书。

“桃李不言，下自成蹊。”我相信，通过中国科学院一批科学家的辛勤耕耘，《中国科学院研究生教学丛书》将成为我国研究生教育园地的一丛鲜花，也将似润物春雨，滋养莘莘学子的心田，把他们引向科学的殿堂，不仅为科学院，也为全国研究生教育的发展作出重要贡献。

饶阳祥

第二版序

本书第一版问世迄今已整整十年,由于分子生物学概念和技术的渗透,神经药理学的面貌发生了巨大的变化。各种受体、离子通道、递质转运蛋白纷纷克隆。通过定点突变还可以确定这些蛋白质上某一或几个氨基酸残基是药物的作用点。用同源重组技术剔除特定基因还可以研究其表达的蛋白质的功能。受体克隆的速度已超过药理学能发现受体的速度,因而出现了孤儿受体。这又推动了孤儿受体内源性配体的寻找,这种反相药理学(reverse pharmacology)具有巨大的开创性,国际上许多大药厂每年投资数百万美元从事孤儿受体方面的研究。这许多新的重大的进展要求我们重新编写一本新书,为此增加了神经药理学分子基础一章,对分子生物学作一扼要的介绍,作为后继各章学习的基础。

我们编写第二版的宗旨不变,不求详尽,但要精简扼要而材料新颖,以引起读者对神经药理的兴趣并在本书的基础上自学,这是本书取名《基础神经药理学》的原因之一。除前面介绍药理学总论性质的数章及电压门控性离子通道药理一章外,其余各章仍以内源性活性物质及其受体为中心,药物则根据和它们的交互作用来介绍。药物会因不断发现而更新,我们介绍的内容相对比较稳定,“基础”二字便还有这一层意思。

第二版的章节作了必要的调整。突触传递不设专章,由导论一并介绍。信号转导具有普遍意义、氨基酸被证明是最广泛的递质,因此移前。原单胺一章分成去甲肾上腺素和肾上腺素、多巴胺及5-羟色胺三章作较详细的介绍。原阿片方面的三章合并为内阿片肽一章。前列腺素改为花生四烯酸及其代谢产物,这样可以介绍包括前列腺素在内的更多的二十碳类化合物及其衍生物例如内源性大麻等。新增了一氧化氮和神经营养因子两章以介绍这两个迅速发展的新领域。离子通道药理明确为电压门控性离子通道药理,因为配体门控性离子通道药理已在其他章节介绍了。此外,我们也更新了附录——神经科学研究中的工具药的内容。

本书第二版有一个特别可喜的特点,那就是许多新的年轻的作者参加了编写。他们大多数原是我所神经药理学研究生,现都是活跃在科研前沿的骨干科学家了。他们给本书带来了新的生命,证明我们的事业后继有人。

在本书第二版的出版过程中,朱兴族教授起了特别重要的作用,除自己承担数章的编写外,还作了大量的组织工作。中国科学院教育局、上海药物研究所领导给予我们热情的指导,科学出版社再次和我们通力合作,我们向他们表示由衷的感谢!

邹冈

1998年5月

第一版序

中国科学院所属上海一些研究所是神经科学工作者比较集中的地方，各所研究生所学专业也大都涉及到神经系统。因此，我们一直在考虑为研究生和对此有兴趣的青年科学工作者开设一门关于神经生物学的课程，由各科专家担任教师，以传授关于神经系统的基本知识，这样将会对神经生物学人才的培养以及这门科学在我国的发展，发挥重大作用。但是由于种种原因，这个计划一直未能实现。上海药物研究所的邹冈同志对于这一计划非常热心，他是讲求效率说了就干的人。为了给大家作出榜样，他率先同药物所的有关同志们一起组织了一门神经药理学课程进行讲授，收到了令人鼓舞的效果。目前出版的这本书就是在该课程的讲义基础上编写而成的。

这本书虽然名为基础神经药理学，声称目的是为培养研究生而编写的，但其内容和所收到的效果却远远超过了这一水平。首先，本书所阐述的一些道理涉及到现代神经生理学最基本的概念和原则，不仅是神经药理学研究生，也是所有生理科学工作者必备的知识。从事神经科学基本理论研究的专业人员和神经科临床医生，都将会从中得到好处。其次，这本书的内容，特别着重介绍了现代神经科学中最新的概念、技术和成就，并且指出了在这个科学领域内将来发展的动向。在这个意义上，本书不仅是一本研究生的教材，也起到了一本评论性专著的作用。

神经药理学不是我的专业，一个门外汉不应当对于自己不懂的东西妄加议论。但是读了此书的稿本以后，的确是很受启发，爰缀数语，藉示欣赏之意。

张香桐

1985年11月10日

第一版编者序

近年来神经药理学取得了飞速的发展，神经药物作用原理的研究已经深入到细胞和分子水平。药理学向来以采用多学科手段著称，而最能体现这一特点的莫过于神经药理学。因此神经药理学很自然地与神经解剖学、神经生理学、神经化学等融合形成了综合性的神经科学。中国科学院的研究所不仅是科研单位，也是培养科研人才的毕业后大学。中国科学院上海有关所近年来招收了许多神经科学研究生，他们都希望学习神经药理学，为此我们上海药物研究所的神经药理工作者，从1983年下半年起开设了一门神经药理学课程。为了教学的方便并使更多人得益，我们现在把讲义作了进一步修改编写成此书。

现代科学技术的飞速发展使得不可能通过一门课程来传授全部知识，因此我们讲课和编书时力求内容精简扼要，但材料尽量新颖，以引起读者对神经药理学产生兴趣并在本书的基础上自学，假如能够产生这样的效果我们的目的就达到了。

神经科学的研究生来自不同的专业背景，其中有些人从未学过药理学，因此本书前面几章介绍药理学的基础知识，如受体、剂量效应关系、构效关系、药物代谢和药物代谢动力学，实际上是药理学总论的内容。其余各章都以内源性活性物质及其受体为中心，药物则根据和它们的交互作用来介绍，因此本书又和传统的药理学或神经药理学教科书不同。Dale早在30年代就已提出 Autopharmacology 的名字以概括内源性活性物质药理学研究，我们仅仅沿用了他的概念。药物会因不断发现而更新，而我们介绍的内容则相对地比较稳定，“基础”二字便还有这一层意思。参加本书编写的同志基本上都是撰写自己专长的内容，由于我所从事吗啡、内阿片肽和阿片受体研究的人比较多，这方面的内容占了较多的篇幅。此外，我们特邀了上海医科大学基础部药理教研组徐端正同志参加编写“剂量-效应关系”一章。考虑到神经药物作用原理一旦了解得比较清楚后就可以用来作为分析神经功能的工具，因此我们又以表格的方式把常用的工具药列举出来供读者参考。最后我们又编辑了神经药理学经典文献表，建议有志于神经药理学工作的年轻读者一阅。这些论文都是具有开创性和启发性的。

本书各章原稿除编写人之间互相审阅外，有关章节又分送孙瑞元、蔡体导、叶惟泠、白东鲁、朱友成和陈维洲等同志审阅。他们提供了宝贵修改意见。在我们课程的开设过程中，我院上海生理研究所冯德培教授和上海脑研究所张香桐教授给予我们很多鼓励，张香桐教授并亲自为本书写了“序”。上海药物研究所谢毓元所长给我们以大力支持，照相室宋锦谷、杨怀东同志制作了许多图片。最后科学出版社的同志给予我们通力合作。我们向以上各位表示衷心的感谢！

我们缺乏教学经验，也很少参加教科书的编写。本书一定存在许多不足之处，敬请同行和读者们批评指正。

1985年11月

• v •

目 录

《中国科学院研究生教学丛书》序	路甬祥 (i)
第二版序	邹 冈 (iii)
第一版序	张香桐 (iv)
第一版编者序	邹 冈 (v)
第一章 导论	邹 冈 (1)
第二章 神经药理学的分子基础	马维骏 (27)
第三章 受体	池志强 (36)
第四章 剂量与反应关系	徐端正 (56)
第五章 构效关系	嵇汝运 (78)
第六章 细胞膜的信号转导与细胞内信使	孟 帆 (104)
第七章 兴奋性氨基酸——谷氨酸	胡国渊 (114)
第八章 抑制性氨基酸—— γ -氨基丁酸、甘氨酸	胡国渊 (135)
第九章 乙酰胆碱	唐希灿 (153)
第十章 去甲肾上腺素和肾上腺素	金国章、刘 健 (167)
第十一章 多巴胺	金国章 (203)
第十二章 5-羟色胺	王黎明 (235)
第十三章 组胺	朱兴族 (253)
第十四章 神经肽	邹 冈 (262)
第十五章 内阿片肽	金文桥 (288)
第十六章 花生四烯酸及其代谢产物	邹 冈 (323)
第十七章 腺苷和三磷酸腺苷	朱兴族 (333)
第十八章 一氧化氮	朱兴族 (345)
第十九章 神经营养因子	朱兴族 (360)
第二十章 电压门控离子通道的药理	施卫星、孙月明 (375)
附录	(395)
索引	(425)

第一章 导 论

- 一、药理学研究对象
- 二、神经药理学研究对象
- 三、内源性活性物质药理学
- 四、神经药理学在神经科学中的作用
- 五、神经药理学的细胞学基础
 - 1. 神经元
 - 2. 轴浆转运
 - 3. 神经胶质细胞
 - 4. 血脑屏障
- 六、生物电及其离子通道基础
 - 1. 静息电位和非门控性离子通道
 - 2. 动作电位和电压门控性离子通道
 - 3. 突触后电位和递质门控性离子通道
 - 4. 慢突触后电位和离子通道的调节
 - 5. 光与嗅感受器电位和环核苷酸门控性电子通道
- 七、突触传递
 - 1. 突触结构
 - 2. 突触传递过程
 - 3. 快化学传递和慢化学传递
 - 4. 递质释放
 - 5. 递质灭活
- 八、神经药理学研究方法
 - 1. 作用谱和量效关系
 - 2. 生物检定
 - 3. 生物化学方法
 - 4. 形态学方法
 - 5. 电生理学方法
 - 6. 行为方法
 - 7. 脑成像术
- 九、神经药物的作用环节

一、药理学研究对象

药理学 (Pharmacology) 是研究药物和机体相互作用的科学。研究药物有哪些作用 (即作用谱 pharmacological profiles) 以及作用原理的理论称为药效动力学 (Pharmacodynamics)。研究机体对药物的影响, 如吸收、分布、结构转化和排泄的称为药物代谢 (drug metabolism)。在药物代谢研究的基础上定量研究其动态变化规律的理论称为药物代谢动力学 (Pharmacokinetics), 简称药代动力学。

药理学是生物医学和药学的桥梁。它是一门基础医学, 和生理学、生物化学、生物物理学、营养学等组成生理科学 (Physiological Sciences)。药理学、药物化学 (Medicinal Chemistry) 和药剂学 (Pharmacy) 又组成药学 (Materia Medica 或 Pharmaceutical Sciences)。

药理学生命力旺盛, 发展十分迅速, 分支学科也越来越多, 如生化药理学、分子药理学、细胞药理学、药物代谢和药物代谢动力学、遗传药理学、神经药理学、心血管药理学、内分泌药理学、生殖药理学、免疫药理学、肿瘤药理学、临床药理学和化学治疗学等。

药理学蓬勃发展的一个明证是, 目前全世界药理学专业期刊已超过 70 种, 各分支

学科都有相应的刊物。1980 年我国创办了中国药理学报 (Acta Pharmacologica Sinica), 进行着国内外学术交流。后来又相继创办了中国药理学和毒理学杂志, 中国药理学通报和中国临床药理学杂志等。

二、神经药理学的研究对象

神经药理学 (Neuropharmacology) 是研究药物和内源性活性物质对神经系统作用的科学, 是药理学中一个十分活跃的分支。在药理学教科书中, 神经药理学的内容几乎占了一半篇幅。神经系统控制着整个机体, 全身所有器官的活动都会反映到神经系统来, 作用于神经系统的药物往往影响面广。作为机体的一部分, 神经系统也比其他任何一个器官或系统远为复杂, 因此作用于神经系统的药物作用原理也十分复杂。

通常神经药理学教科书分为局部麻醉药、全身麻醉药、镇静催眠药、镇痛药、退热药、惊厥复苏药、自主神经药以及精神治疗药物 (psychotropic drug) 等章节。研究药物对自主神经系统作用的部分称为自主神经药理学 (Autonomic Pharmacology)。研究药物对动物行为影响的称为行为药理学 (Behavioral Pharmacology)。研究药物对人类精神活动影响的称为精神药理学 (Psychopharmacology)。以前精神病人需要长期住院并只能接受电休克或胰岛素休克的治疗, 50 年代在治疗精神病药物发现以后, 精神病进入了化学治疗阶段, 多数病人服药后得以恢复正常生活。因此精神药理学迅速发展起来。但无论行为还是精神活动都是神经系统功能的表现, 行为药理学或精神药理学理应属广义的神经药理学范畴。事实上, 神经药物和精神药物之间也没有截然的分界线。例如吗啡是一个经典的镇痛药, 但它也有十分强烈的精神效应。从作用原理上看, 精神治疗药物 (psychotropic drug) 几乎无例外地也是作用于突触传递过程。

三、内源性活性物质药理学

神经药理学不仅研究药物对神经系统的作用, 同时还研究神经系统各种内源性活性物质 (即递质或其他活性物质) 对神经系统的作用, 以及药物和内源性活性物质与其受体的交互作用。这类研究具有重大而深远的意义。对化学传递学说的奠定作出了重大贡献。Dale 把研究内源性活性物质作用的科学称为内源性活性物质药理学 (Autopharmacology)。内源性活性物质本身常可作为药物来应用, 如肾上腺素、去甲肾上腺素等。许多神经药物又是模拟内源性活性物质结构而加以改造合成的, 如拟交感胺和拟胆碱药。另一方面, 许多对神经系统有高度选择性作用的药物是通过受体产生效应的, 但受体不可能事先为外源性药物而设置, 必然有其内源性配体。因此深入研究这些药物作用原理最终可能找到新的内源性活性物质。脑啡肽的发现就是长期研究吗啡作用原理的结果, 是药物→受体→内源性配体发现的最著名的例子。以上事实证明, 药物和内源性活性物质的关系是何等密切。药物可能会不断更新, 而内源性活性物质及其受体是不会淘汰的。因此本书除了电压门控性离子通道章节外, 将以内源性活性物质及其受体为中心来编写, 药物则根据与它们的交互作用来介绍, 我们编写的这本书也可以称为“内源性活性物质神经药理学”。

四、神经药理学在神经科学中的作用

神经药理学是一门基础科学,和神经解剖学、神经化学、神经生理学等共同形成了综合性的神经科学(Neuroscience)。神经药理学不仅提供了大量有关神经递质和突触传递的知识,而且神经药物也可作为分析神经系统功能的工具。另一方面,神经药理研究也大量采用其他神经科学的理论和技术,因此与其他神经科学有着极为紧密的联系。目前神经科学又更进一步地综合,按层次和对象分为分子神经科学、细胞神经科学、发育神经科学、系统神经科学和行为神经科学等,传统的分支界限已经打破,因此神经药理学已经与其他神经科学更紧密地融合在一起,在神经科学中发挥日益重要的作用。

五、神经药理学的细胞学基础

1. 神经元

根据突起的多少,神经元可分为单极、双极和多极细胞。单极细胞只有一根轴索,但它很快一分为二,如背根神经节细胞,它作为一级感觉神经元任务是忠实地把外周传入冲动传向中枢。双极细胞有一根树突和一根轴索,如视网膜、嗅上皮的感觉细胞以及中枢神经系统内的颗粒细胞均属双极细胞。绝大多数神经元则属多极细胞,即它有一个以上的树突和一根轴索。轴索又可以分成许多分支。典型的神经元有树突、胞体和轴索三部分。

(1) 胞体 神经元的细胞核在胞体中显得特别大,但神经元有很长的突起,细胞核和胞浆的比例仍与一般细胞相近。细胞核中有一个或更多的核仁,DNA转录为RNA在核仁中进行。细胞核表面的核膜上有小孔,是核内外物质交换的通道。细胞核以外的胞体部分称为核周体(perikaryon)(图1-1)。

(2) 粗面内质网(rough endoplasmic reticulum) 在核周体中有粗面内质网和游离的核糖体(free ribosome),它们是合成蛋白质的地方。粗面内质网由规则且平行排列的扁平小池(cisternae)构成,小池膜外侧附着许多多核糖体(polyribosome)颗粒,这些固定的多核糖体及游离的核糖体在光学显微镜下表现为尼氏小体(Nissl's bodies)。

(3) 高尔基氏器(Golgi apparatus) 它也是由规则而平行排列的扁平小池构成,因小池膜上不附着核糖体颗粒又称为无颗粒网质。它们是新合成的蛋白质装入囊泡或分泌颗粒的地方。

(4) 线粒体(mitochondria) 神经元的胞体、树突、轴索及末梢都有线粒体,它是氧化磷酸化产生能量的细胞器,其数量多少代表代谢旺盛的程度。

(5) 神经微管(microtubule)和神经细丝(neurofilament) 这些结构伸展到树突和轴索中,起维系神经元形态和转运物质的作用。神经微管是外径为 $24 \pm 2\text{nm}$ 、内径为 $14 \pm 2\text{nm}$ 的一种中空的管状结构,由13根直径为5nm的纤维丝螺旋状排列而成。每根纤维丝又由球状微管蛋白(tubulin)亚基聚合而成。神经微管在胞体中较少,树突中较多。在轴索中的多少视有髓鞘或无髓鞘而定,前者较少后者较多。神经细丝是直径9~10nm的纤维状结构,通常以束状分布,胞体中较多而树突中较少。还有一种更细的

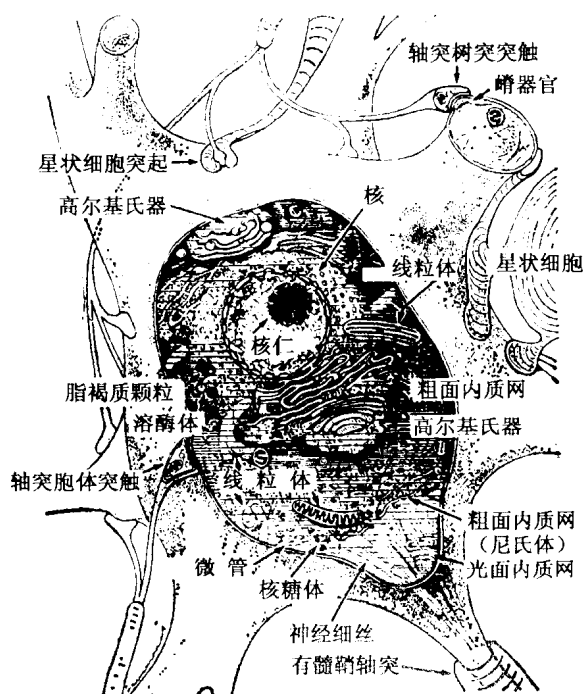


图 1-1 神经元结构示意图

(仿 McGeer et al. 1979)

纤维状结构，直径为 5nm，称为微丝（microfilament），只在神经元发育和再生的过程中出现（图 1-2）。

(6) 突触 (synapse) 详见本章第七节突触传递。

2. 轴浆转运

神经元有很长的突起，它的代谢非常旺盛，因此需要不断地合成蛋白质，而合成蛋白质的粗面内质网位于胞体，新合成的蛋白质要运输到神经元的各部分。最简单的研究轴浆转运 (axoplasmic transport) 的方法是用线勒紧一段神经干，过一定时间后发现束紧处两侧都有细胞器如囊泡和线粒体等堆积，以近端更明显，说明轴浆流的方向主要是由胞体走向末梢，但也有逆行的。注射氘标记亮氨酸或脯氨酸于胞体附近，如注入背根神经节或眼球，这两种氨基酸即渗入背根神经节神经元或视网膜神经元的胞体粗面内质网新合成的蛋白质中，这样就可以研究蛋白质的轴浆转运速度。结果测得轴浆转运有两种速度，快速 $100 \sim 500 \text{ mm/d}$ ，慢速 $1 \sim 10 \text{ mm/d}$ 。氘标记脯氨酸主要显示快转运而亮氨酸显示慢转运。快转运的物质有线粒体、光面内质网、蛋白质、多肽、糖类、脂类和递质。慢转运的物质主要是微管蛋白、肌动蛋白、肌球蛋白。快转运的脯氨酸主要标记出突触部位，而慢转运的亮氨酸主要标记轴索。秋水仙碱 (colchicine) 和长春碱 (vinblastine) 可以阻断快转运，它们与微管蛋白相结合并使之解聚从而破坏了微管，提示神经微管与快转运有关。在组织化学研究中常用秋水仙碱阻断囊泡的轴浆转运使之在胞体堆积起来，从而使免疫组织化学更容易显示胞体含有哪一种递质。逆行转运是从末梢

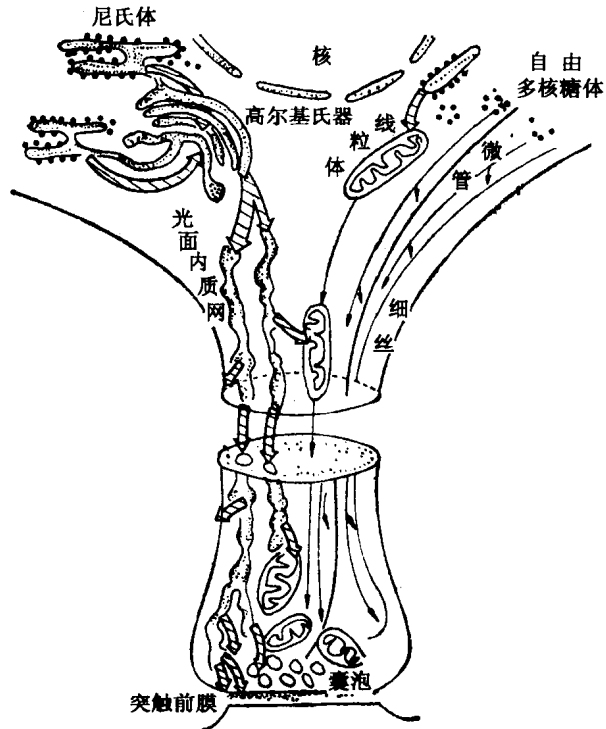


图 1-2 与轴浆转运有关的亚细胞结构

左侧粗箭头为快转运。多肽链合成于尼氏体，转移到高尔基氏器，产生的蛋白质由光面内质网转运到轴突，形成轴突膜及线粒体，在末梢处形成囊泡和突触前膜。

右侧细箭头表示慢转运。蛋白质从自由多核糖体释放到胞浆并慢慢地转运入轴浆，并形成微管和细丝的亚基。

(仿 McGeer et al. 1979)

将物质运输到胞体。一些毒素如破伤风毒 (tetanus toxin) 以及辣根过氧化物酶 (horseradish peroxidase, HRP) 可以逆行运输到胞体，后者被用来跟踪末梢的神经元起源。神经递质也可以特异性地被释放这种递质的末梢所摄取，然后逆行转运到胞体。这种技术不仅可以显示神经元的起源，而且告诉我们该神经元利用何种递质。逆行转运的药理性质与快顺行转运相似，均为秋水仙碱所阻断。

3. 神经胶质细胞

神经胶质细胞 (neuroglia) 按形态可分为星状 (astrocyte)、少突 (oligodendrocyte) 和小胶质 (microglia) 细胞，它们起源于中胚层。中枢神经系统内神经元之间的空隙几乎被胶质细胞所填满，因此基本上不存在细胞间隙。包围在脑毛细血管周围的细胞以及室管膜 (ependymal) 细胞也是胶质细胞。髓鞘由 Schwann 氏细胞包围裹叠而成，它是一种少突胶质细胞。胶质细胞起支持和绝缘作用并维持神经组织的内环境，在中枢神经系统发育过程中起引导神经元走向的作用。突触周围的胶质细胞能摄取递质而参与了递质的灭活 (inactivation) 过程，并防止递质弥散 (diffusion)。胶质细胞还参与修补过程。

4. 血脑屏障

脑血流速度最快，然而许多药物全身给药后进入脑组织的速度比进入其他组织慢得多，因此形成了血脑屏障（blood-brain barrier）的概念。脑内毛细血管内皮细胞之间没有空隙，物质必须经过内皮细胞的两层细胞膜才能进入脑组织（图 1-3）。毛细血管周围又包裹着胶质细胞，再加上脑组织基本不存在细胞间隙，这些因素均不利于血液和脑组织之间的物质交换。但脑必需的物质，如葡萄糖、某些必需氨基酸则有特殊的转运系统，能有效而迅速地把它们转运到脑内。脑内有些部位缺乏血脑屏障，物质可以自由交换，这些部位是松果体、垂体后叶、后极区以及第三脑室前端的血管器官（organum vasculosum），统称为室周器官（circumventricular organs）（图 1-3）。

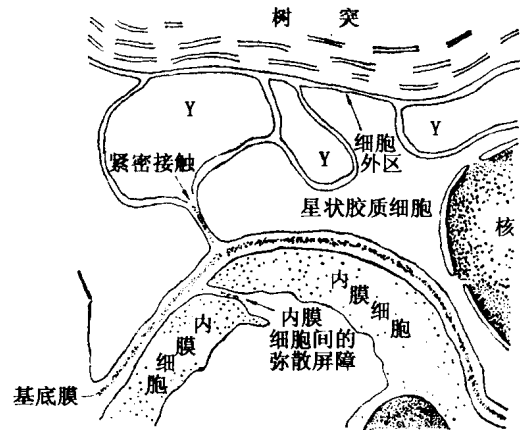


图 1-3 大脑皮质毛细血管周围的结构

Y. 神经元及胶质细胞突起。

（仿 McGeer et al. 1979）

决定药物进入脑组织的速度取决于 3 种因素：①药物与血浆蛋白结合的比率，结合多则进入脑组织的药物分子数减少；②药物在体内 pH 值时的解离度，解离度越大则带电荷的药物分子越多，而细胞膜对带电荷的分子通透性很小，药物进入脑组织的量也减少；③药物的脂溶性。细胞膜中的磷脂蛋白成分容易让脂溶性物质透入，因此脂溶性大的药物容易透入脑组织内。药物的理化性质和透过血脑屏障能力的相关性见表 1-1。

表 1-1 决定药物通过血脑屏障的因素

药 物	与血浆蛋白结合的比率	未解离的比率	未解离型的 n-庚烷/水分配系数	脑脊液通透
硫喷妥钠	0.75	0.61	3.30	1.4
苯胺	0.15	0.99	1.10	1.7
戊巴比妥	0.40	0.83	0.05	4.0
巴比妥	0.02	0.56	0.002	27.0
美加明	0.20	0.02	400.0	32.0
水杨酸	0.40	0.004	0.12	115.0

注：脑脊液通透代表 CSF 浓度与血浆浓度达到平衡所需时间（分）的 1/2。（仿 Goldstein et al. 1974）

神经递质如乙酰胆碱、单胺类、 γ 氨基丁酸 (GABA)、谷氨酸、天冬氨酸、甘氨酸等在体液 pH 时几乎完全处于解离状态，因此不易透过血脑屏障，而它们的前体则易透过 (表 1-2)。

表 1-2 血脑屏障通透率高、中、低的化合物

血脑屏障通透率高或中等的化合物		血脑屏障通透率低的化合物	
水	100	去甲肾上腺素	4.5
酪氨酸	50	乙酰胆碱	4.5
色氨酸	36	多巴胺	3.8
L-多巴	20	脯氨酸	3.3
DL-5-羟色氨酸	7.4	谷氨酸	3.2
苯丙氨酸	5.5	天冬氨酸	2.8
		5-羟色胺	2.6
		肾上腺素	2.4
		GABA	2.2
		组胺	1.6

注：以水作 100，其他化合物与水作比较。(仿 Iversen S D and Iversen L L 1981)

为了克服或绕过血脑屏障，人们设计了脑室给药、脑组织内注射、微电泳技术，或者利用幼年血脑屏障未完善的动物以及给予能透过血脑屏障的单胺类递质的前体氨基酸。另一方面，为了排除药物的中枢作用，可以将药物季铵化使之带电荷而不能进入中枢。

六、生物电及其离子通道基础

1. 静息电位和非门控性离子通道

细胞膜两侧离子分布不均，膜外钠离子浓度高于膜内，钾离子相反，这是细胞膜钠-钾泵主动转运所致，它的能量来自 ATP 水解。神经细胞膜存在着处于开放状态的静息通道 (resting channels)，它对钾离子通透性最高。钾离子随电化学势由浓度高的膜内通过静息通道流向膜外，从而带出部分正电荷，造成膜外正膜内负的电位差。这种电位差则阻止钾离子进一步向膜外漏泄，当两种趋势相等时的膜电位即钾离子的平衡电位。静息时的膜电位——静息电位 (resting potential) 接近钾离子平衡电位。

2. 动作电位和电压门控性离子通道

当神经细胞膜受到去极化电流作用时膜电位降低，到一定程度就使钠离子通道突然打开，膜外浓度高的钠离子即流入膜内，使膜电位进一步降低，导致更多的钠通道 (sodium channel) 打开，以致去极化爆发性地发展，这就是动作电位 (action potential) 的上升相。钠离子顿时成为决定膜电位的主要因素，膜电位由原来静息时的外正内负变