

LINCHUANG YAOLIXUE JINZHAN  
JIYANJIU FANGFA

# 临床药理学进展 及研究方法

秦红岩 刘丽娟 臧凯宏 主编

本书共编写了12章，内容主要涉及疼痛、精神分裂症、抑郁症、冠心病、慢性心功能不全、高血压、糖尿病、肥胖、骨质疏松、肝纤维化、恶性肿瘤等疾病及其药物治疗与进展。这些疾病多为常见慢性病或严重威胁人类健康的重大疾病，提高这些疾病的防治水平，对延长寿命、提高人类生活质量具有重大的临床意义。



甘肃人民出版社

LINCHUANG YAOLIXUE JINZHAN  
JIYANJIU FANGFA

# 临床药理学进展 及研究方法

秦红岩 刘丽娟 臧凯宏 主编



甘肃人民出版社

图书在版编目(CIP) 数据

临床药理学进展及研究方法 / 秦红岩, 刘丽娟, 臧凯宏主编. --兰州: 甘肃人民出版社, 2014.8  
ISBN 978-7-226-04624-1

I. ①临… II. ①秦… ②刘… ③臧… III. ①临床药  
学-药理学中国 IV. ①R969

中国版本图书馆CIP数据核字 (2014) 第 192606 号

出版人: 吉西平

责任编辑: 肖林霞

封面设计: 马吉庆

临床药理学进展及研究方法

秦红岩 刘丽娟 臧凯宏 主编

甘肃人民出版社出版发行

(730030 兰州市读者大道 568 号)

甘肃北辰印务有限公司印刷

开本787毫米×1092毫米 1/16 印张18.75 插页2 字数371千

2014年9月第1版 2014年9月第1次印刷

印数: 1~1 000

ISBN 978-7-226-04624-1 定价:58.00元

# 前 言

随着现代科学技术的迅猛发展,生命科学的发展也日新月异,对药学科学产生了深远的影响。采用多学科融合方法,解决药学科学发展的各种问题,从而形成新概念、新方法和新的研究领域已成为药学发展的基础;应用生命科学中的新理论和新成果,诠释生命现象,研究药物与机体的相互作用,赋予了药理学更多的内涵。

本书打破传统药理学教学中以解剖学、生理学、病理学、病理生理学、药理学、毒理学等以学科为基础的课程和教材体系,建立多学科相互渗透、相互结合的综合体系。本书从防治重大疾病及老年慢性疾病药物研究的药理学研究最新进展入手,按人体的组织系统,以正常生理生化—疾病发生发展—药物治疗转归为主线,按人们认识事物的自然属性,编写综合性教材,体现“医为药之理,药为医之用”的教学思想。

本书共12章,内容主要涉及疼痛、精神分裂症、动脉粥样硬化、慢性心功能不全、肝纤维化、高血压、糖尿病、肥胖、骨质疏松、恶性肿瘤等疾病及其药物治疗与进展。这些疾病多为常见慢性病或严重威胁人类健康的重大疾病,提高这些疾病的防治水平,对延长寿命、提高人类生活质量具有重大的临床意义。

参加本书编写的有从事药理学、临床医学及临床药学的资深医学工作者。本书紧扣药物研究新进展,对药物研究技术方法及研究手段的进展均进行了较翔实的介绍,强调应用基础与进展、广度与深度并重,可作为医药院

校临床医学、药学及相关专业硕士研究生的教学用书,也可作为医药学研究人员、临床医师或药师的学习参考书。

本书在编写过程中,参阅和引用了国内外大量药理学和临床药理学的有关研究成果及文献资料,由于篇幅所限,未作逐项注明,在此,特向有关作者及译者表示衷心的感谢。由于编者水平有限,书中疏漏与错误在所难免,敬希广大读者提出宝贵意见和建议,使本教材在实践中得以逐步完善。

**编者**

**2014年2月**

# 目 录

<b>第一章 疼痛及其药物治疗</b> .....	(001)
第一节 概述 .....	(001)
第二节 疼痛的病理生理 .....	(003)
第三节 疼痛的药物治疗 .....	(011)
第四节 疼痛治疗药物的研究进展 .....	(018)
第五节 镇痛药物研究的实验技术 .....	(021)
<b>第二章 精神分裂症及其药物治疗</b> .....	(030)
第一节 概述 .....	(030)
第二节 精神分裂症的病理生理 .....	(034)
第三节 精神分裂症的药物治疗 .....	(037)
第四节 抗精神分裂症药物作用靶点研究进展 .....	(042)
第五节 精神分裂症主要研究方法 .....	(046)
<b>第三章 动脉粥样硬化及其药物治疗</b> .....	(051)
第一节 概述 .....	(051)
第二节 动脉粥样硬化的病理生理 .....	(056)
第三节 动脉粥样硬化的药物治疗 .....	(059)
第四节 动脉粥样硬化研究的实验技术 .....	(068)
<b>第四章 高血压及其药物治疗</b> .....	(073)
第一节 概述 .....	(073)
第二节 高血压病的病因及发病机制 .....	(075)
第三节 高血压病的药物治疗及其进展 .....	(078)
第四节 抗高血压药物研究方法 .....	(090)
<b>第五章 缺血性脑血管病及其药物治疗</b> .....	(095)

第一节	概述 .....	(095)
第二节	缺血性脑血管病的病理生理 .....	(098)
第三节	缺血性脑血管病的药物治疗及其研究进展 .....	(100)
第四节	缺血性脑血管病药物研究实验方法 .....	(106)
<b>第六章</b>	<b>心力衰竭及其药物治疗 .....</b>	<b>(110)</b>
第一节	概述 .....	(110)
第二节	心力衰竭的病理生理 .....	(113)
第三节	心力衰竭的药物治疗 .....	(118)
第四节	心力衰竭治疗药物的研究进展 .....	(127)
第五节	心力衰竭研究的实验技术 .....	(131)
<b>第七章</b>	<b>糖尿病及其药物治疗 .....</b>	<b>(137)</b>
第一节	概述 .....	(137)
第二节	糖尿病的病因及发病机制 .....	(141)
第三节	糖尿病的药物治​​疗 .....	(145)
第四节	糖尿病治疗药物的研究进展 .....	(157)
第五节	糖尿病研究的实验技术 .....	(162)
<b>第八章</b>	<b>抗肝纤维化药物 .....</b>	<b>(172)</b>
第一节	概述 .....	(172)
第二节	肝纤维化的病理生理 .....	(175)
第三节	肝纤维化的药物治疗 .....	(180)
第四节	肝纤维化药物治疗的研究进展 .....	(184)
第五节	肝纤维化研究的实验技术 .....	(188)
<b>第九章</b>	<b>骨质疏松症及其药物治疗 .....</b>	<b>(196)</b>
第一节	概述 .....	(196)
第二节	骨质疏松症病因和发病机制 .....	(198)
第三节	骨质疏松症的药物治​​疗 .....	(203)
第四节	骨质疏松症治疗药物的研究进展 .....	(209)
第五节	骨质疏松研究的实验技术 .....	(213)
<b>第十章</b>	<b>前列腺增生及其药物治疗 .....</b>	<b>(223)</b>
第一节	概述 .....	(223)
第二节	前列腺增生的病理生理 .....	(224)
第三节	前列腺增生药物治疗及其研究进展 .....	(229)

第四节 抗前列腺增生药物研究的实验方法 .....	(234)
<b>第十一章 肥胖症的药物治疗 .....</b>	<b>(238)</b>
第一节 概述 .....	(238)
第二节 肥胖症的病因和发病机制 .....	(241)
第三节 肥胖症的药物治疗 .....	(243)
第四节 肥胖症治疗药物的研究进展 .....	(247)
第五节 肥胖症研究的实验技术 .....	(251)
<b>第十二章 恶性肿瘤及其药物治疗 .....</b>	<b>(255)</b>
第一节 概述 .....	(255)
第二节 恶性肿瘤发病机制 .....	(258)
第三节 恶性肿瘤的药物治疗 .....	(263)
第四节 恶性肿瘤药物治疗的研究进展 .....	(271)
第五节 抗肿瘤药物研究的实验方法 .....	(278)

# 第一章 疼痛及其药物治疗

## 第一节 概述

疼痛(pain)是组织受到损伤后出现的一种令人苦恼和痛苦的感觉,是临床最常见、最重要的症状之一,与疾病的发生、发展和转归有着密切的联系,也是评价治疗效果的标准之一。疼痛是一类复杂的生理心理活动,包括伤害性刺激作用于机体所引起的痛感觉,以及机体对伤害性刺激的痛反应,常伴随有强烈的情绪色彩。长期以来,人们对疼痛的认识比较片面,认为疼痛只是疾病的症状,只要疾病治好,疼痛就会消失,镇痛只能起到治标作用,因此常常被忽视,尤其是对轻、中度的疼痛的治疗。然而目前全球有无数的各类疾病患者正在忍受着各种程度疼痛的折磨,不仅影响到他们的生活质量,而且可能会引发其他的病理变化。1995年美国疼痛学会主席Jame Compell提出疼痛应与血压、体温、呼吸、脉搏一样成为人体第五大生命体征。将疼痛定为第五大生命体征,说明疼痛的普遍性和重要性。

### 一、疼痛的分类

#### (一)按照疼痛表现形式分类

##### 1.局部痛

指病变部位局限性疼痛,多因感受器或神经末梢受到刺激所引起。

##### 2.放射痛

指神经干、神经根或中枢神经受病变刺激后出现的一种典型神经痛。疼痛不仅发生于刺激局部,并可沿受累的感觉神经向末梢方向传导,以致远离病变部位,其分布区内亦出现疼痛。

### 3. 扩散痛

指一个神经分支受到刺激时疼痛除向该分支分布区散射外,尚可扩散到另一个神经分支,甚至邻近脊髓节段的其他神经所支配的区域疼痛,如灼性神经痛。

### 4. 牵涉痛

指一种扩散痛,从疼痛刺激部位放射到其他部位而出现疼痛,通常伴有深部疼痛。

## (二) 按照疼痛持续时间分类

### 1. 急性疼痛

由躯体组织损伤和局部组织损伤部位的伤害性感受器被激活而引起的疼痛。局部损伤不仅可改变伤害性感受器及其中枢联系的反应特征,而且还可改变局部自主神经系统的反应特征。一般来讲,急性疼痛状态的持续时间相对较短,通常在潜在的病理学改变解除后即可消退。急性疼痛通常是组织损伤的标志,促使个体采取适应性和保护性的行为,如患肢制动、就医诊治等,因而在大多数情况下对机体具有保护作用,而且,急性疼痛通常是自限性的,随着损伤组织的痊愈,疼痛也随之消失。

### 2. 慢性疼痛(chronic pain)

指组织损伤痊愈后依然持续存在的、或者持续时间超过3~6个月的一种疼痛类型。慢性疼痛的持续时间长,其所伴有的不明显基础病理学改变,与急性疼痛不同,慢性疼痛对患者无益处,常持续存在,影响患者的生活质量、器官功能、精神心理健康。

慢性疼痛又可进一步分为慢性恶性疼痛和慢性非恶性疼痛。慢性恶性疼痛即癌痛,主要是由于肿瘤扩展、侵犯、压迫周围神经以及胸膜、腹膜、骨膜和脑膜等疼痛敏感部位所致,也可能因化疗、放疗和外科手术引起。慢性非恶性疼痛定义为与恶性疾病无关的疼痛,持续6个月以上,或疾病已治愈但疼痛仍存在,引起这种疼痛的病因非常复杂,治疗困难,是严重的社会问题。

## (三) 按照病理生理学分类

从病理生理学的角度,可将疼痛划分为伤害性疼痛(nociceptive pain)和神经病理性疼痛(neuropathic pain)。

### 1. 伤害性疼痛

指对组织损伤产生的一种病理生理过程。组织损伤产生的各种介质如 $H^+$ 、前列腺素、缓激肽、5-羟色胺、腺苷,刺激感觉神经末梢,使各种末梢感受器敏化,导致沿着神经纤维传导各种痛信号,引起疼痛感觉。

### 2. 神经病理性疼痛

指中枢或外周神经系统神经损伤或损伤后功能紊乱引起的疼痛,如带状疱疹后遗神经痛和糖尿病性神经痛等。

## 二、疼痛的表现

疼痛是最常见的症状之一,疼痛的位置常指示病灶所在,而疼痛的性质间接说明病理过程的类型。疼痛的性质极难描述,人们通常可以指出疼痛的部位和程度,但要准确说明其性质则较为困难。患者通常用比拟的方法来描述疼痛,如主诉刺痛、灼痛、跳痛、钝痛或绞痛等。疼痛可以引起逃避、诉痛、啼哭、叫喊等躯体行为,也可伴有血压升高、心跳加快和瞳孔扩大等生理反应。

## 三、疼痛的治疗

疼痛治疗可使用传统的局麻药封闭或阻断传入神经通路的纤维活动外,推拿、按摩、热疗、电疗等物理疗法也可缓解疼痛。针灸和轻度电刺激神经等疗法,在疼痛治疗上已被广泛应用。基于心理因素在疼痛产生中的影响,安慰剂、催眠、暗示、松弛训练和生物反馈等加强正性情绪活动等心理疗法也有助于缓解或减轻疼痛。药物治疗中,除了使用非麻醉性镇痛药和麻醉性镇痛药外,一些非固醇类抗炎药也已开始应用。参与下行抑制通路的5-羟色胺、去甲肾上腺素以及某些多肽等的发现,也为疼痛控制提供了新的应用前景。

# 第二节 疼痛的病理生理

## 一、疼痛传导的神经学基础

人体神经系统的主要功能之一是传递身体损伤的信息、感受,并对伤害性刺激作出防御反射。疼痛系统传递信息可通过以下几个环节:外周特殊感受器感受伤害性刺激的强度和性质;初级传入神经纤维,将伤害性信号传递至脊髓中枢神经系统的神经元换元,并对疼痛信息进行初步整合;再由脊髓内上行传导束,包括脊髓丘脑束、脊髓下丘脑束和脊髓背索等,传至大脑更高级中枢;高级中枢参与疼痛的鉴别、疼痛的记忆以及对伤害性刺激作出反应。在组织损伤部位,脊髓和脊髓上中枢有不同级别的疼痛调节机制,释放不同神经递质,对伤害性刺激进行整合。当损伤持续长时间存在时,传递伤害性刺激的神经和神经元长期处在兴奋状态,可使神经传递系统不但在功能上而且在形态学上发生病理性改变,这是慢性疼痛综合征发生的基础。根据伤害性刺激发生的部位不同,如体表、内脏和神经等,其神经传递途径和发生的病理性改变不同,因此临床表

现和治疗亦有差别。

### (一)疼痛的形成

疼痛与其他感觉一样,由一种适宜的刺激(伤害性刺激,如机械、温度和化学刺激)作用于外周感受器(伤害性感受器),换能后转变为神经冲动(伤害性信息),循相应的感觉传入通路(伤害性传入通路),进入中枢神经系统,经脊髓、脑干、间脑到大脑边缘系统和大脑皮质,通过各级中枢整合后产生疼痛感觉和疼痛反应。在感觉形成过程中有4个独立的步骤:换能(transduction)、传递(transmission)、整合(interpretation)和调控(modulation),每一步骤都可能是疼痛治疗的潜在靶点。

### (二)伤害性感受器及其换能

伤害性刺激(nociception)是对正常组织有害的刺激,当机械、电、温度或化学的刺激强度增加到一定程度时,都会刺激伤害性感受器引起疼痛。伤害性感受器是没有特化的伤害性感觉神经元的游离末梢,可将伤害性刺激转化为神经冲动。伤害性感受器广泛分布于机体的皮肤、肌肉、关节和内脏等不同组织。外伤、疾病或炎症都能引起组织损伤,损伤的组织便向细胞外释放一些能引起疼痛的内源性化学物质,这些物质统称为致痛物质,诸如 $K^+$ 、 $H^+$ 、组胺、5-羟色胺、前列腺素、缓激肽和P物质等,这些致痛物质除能直接兴奋伤害性感受器外,还能通过改变局部生化微环境,间接地提高伤害性感受器的兴奋性,降低其兴奋阈值,使伤害性感受器敏感化。损伤组织释放的致痛物质也能改变毛细血管的舒缩状态,提高其通透性,影响疼痛的产生和发展。机体对外周伤害性信号的处理,会导致疼痛强度增加和时间延长,并影响中枢神经系统对疼痛信号的处理。

### (三)伤害性信息的传递及整合

#### 痛觉传递系统主要依靠背根神经节及脊髓

#### 1.背根神经节(dorsal root ganglion, DRG)

细胞是初级感觉传入神经元,是感觉传入的第一级神经元。这些初级传入末梢与背角伤害性感受神经元形成突触联系,通过释放P物质(substance P, SP)和谷氨酸等兴奋性氨基酸(excitatory amino acid, EAA),作用于突触后受体(如 $NK_1$ 、NMDA受体等),激活脊髓神经元,将外周传入信息送至脊髓背角,传递痛觉冲动,完成痛信号进入中枢的第一级信息传递。背根神经节作为痛觉传入的第一级神经元在痛觉的外周机制中起着极为重要的作用。

#### 2.脊髓

脊髓对伤害性传入信息主要集中在脊髓背角,是机体对于伤害性信息进行自身调制或整合的最重要位点之一。脊髓背角是伤害性信息向中枢传递的第一个中继站。脊髓是疼痛信号处理的初级中枢。伤害性刺激的信号由细纤维传入脊髓背角,经过初步

整合后,一方面作用于腹角运动细胞,引起局部的防御性反射,如屈肌反射等,另一方面则继续向上传递。脊髓背角不仅接受和传递伤害性传入信息,而且还对伤害性信息进行加工处理,疼痛信号在进入高位中枢以前已在脊髓受到调控,即对疼痛信息的量、性质和时速进行调节、转换或控制。脊髓背角由初级感觉传入末梢、脊髓背角局部中间神经元、来自脑干和大脑皮质的下行投射纤维和脊髓结构上的下行纤维组成,构成复杂的神经网络,是感觉信息传入的门户和整合的初级中枢。此外,脊髓背角含有非常丰富的生物活性物质。这些结构基础和生化成分将多方面来的信息通过兴奋和抑制之间的汇聚、综合,对伤害性信息进行整合。伤害性信息在脊髓背角神经元初步整合后,上行进入中枢的高级部位。

痛觉是一种多维性体验,具有感觉类型、强度、时间和空间的特征,还有动机和情感以及认知方面的表现。这些复杂的表现,是脊髓以上的高位中枢,包括大脑皮质将多方面获得的信息进行整合的结果。

## 二、痛觉的调制

痛觉调制通路主要指各级中枢行使对痛觉信息的选择性抑制的神经网络系统。来自外界的信息经初级感觉传入神经进入中枢神经系统以后,从脊髓到大脑各个水平会受到各级中枢的调节。神经系统中不仅有痛觉的传导系统,在中枢神经系统不同水平上也存在调制痛觉的神经机构,痛觉信号传导与疼痛调控系统之间的平衡被打破则产生疼痛。调制系统较痛觉传递通路更为复杂,也不像痛觉上行传导通路那样有明确的命名,主要指以脑干的中脑导水管周围灰质、蓝斑复合体和中缝核群为中心,形成一个对脊髓背角神经元的复杂的下行控制的神经网络。

## 三、介导疼痛的生物活性物质及其受体

伤害性信息的传导通路和疼痛的形成是复杂的,是多系统、多通路、多位点参与的,相互耦联、相互制约综合作用的结果。外界各种伤害性理化刺激最开始特异性的刺激分布在初级传入神经末梢的伤害性感受器,感受器激活后产生的电信号通过初级传入神经向脊髓背角和中枢的第二级神经元传递,在这个区域将有关伤害信息进行整合,处理后再向上级中枢传递。因此,广泛分布于全身的感受内、外环境伤害刺激的伤害性感受器成了疼痛学家研究的热点。组织释放的化学物质是疼痛产生的始动因素,这些化学物质称为致痛物质。少数致痛物质(如 $H^+$ ,5-HT)能直接作用于膜离子通道蛋白,改变

通道通透性和细胞兴奋性。多数致痛物质通过与中间调节物质(如G蛋白和第二信使)相结合,激活特异的激酶,使细胞蛋白(离子通道和酶)磷酸化,从而改变膜离子通道的通透性和膜兴奋性。

### (一) 激肽

激肽为一族小分子肽,产生于受损组织,研究最多的是缓激肽(bradykinin, BK)。缓激肽是一种炎性介质,在局部组织损伤、炎症、缺氧及pH降低时,由组织及血浆中的激肽释放酶分解激肽原(kininogen)产生。缓激肽是最强的致痛物质,在组织损伤区特别是炎症部位,有很强的致痛作用,BK通过直接作用于感觉神经纤维使其对其他刺激的敏感性提高,也可与PGs、5-HT等其他致痛物质协同作用,间接提高神经系统对痛觉刺激的敏感性。BK除了直接介导所有的炎症特性外,也是诱导中枢神经系统神经组织、神经胶质组织中前列腺素类等其他前炎症介质及细胞因子、自由基和NO等细胞毒性物合成和释放的强烈刺激物。

缓激肽有B<sub>1</sub>和B<sub>2</sub>两个受体亚型,属G蛋白耦联受体(G protein coupled receptor, GPCR)家族,缓激肽通过由伤害性感受神经元表达的缓激肽B<sub>1</sub>和缓激肽B<sub>2</sub>受体与G蛋白耦联受体结合传导信号。B<sub>1</sub>受体仅在炎症部位表达,B<sub>2</sub>受体主要介导损伤引起的缓激肽急性作用。近年的研究发现缓激肽介导的去极化是其作用的主要机制。许多伤害性感受神经元表达瞬时受体电位香草受体1(transient receptor potential vanilloid receptor 1, TRPV1),正常情况下,TRPV1通道被磷脂酰肌醇4,5二磷酸盐(phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate, PIP<sub>2</sub>)张力性阻断。缓激肽受体活化后,激活磷脂酶C,水解PIP<sub>2</sub>,成为肌醇三磷酸盐和二酰基甘油(DAG)。PIP<sub>2</sub>的水解可解除对TRPV1的阻断,允许Na<sup>+</sup>沿着Na<sup>+</sup>的电化学梯度进入细胞,并使神经元去极化。文献研究表明缓激肽对TRPV1通道具有增敏作用,同时缓激肽可直接激活TRPV1通道,因此,缓激肽介导炎症反应和TRPV1通道有关。

### (二) 前列腺素(prostaglandins, PGs)

PGs是一类多不饱和脂肪酸的代谢产物,主要包括PGI<sub>1</sub>、PGE<sub>1</sub>、PGE<sub>2</sub>、PGF<sub>2</sub>、PGD<sub>2</sub>。PGs和血栓素A(TXA),均系G蛋白耦联受体,含有7个跨膜结构的视紫红质分子,广泛存在于动物和人体内。PGs受体的激活引起细胞内信号转导的变化,即胞内第二信使Ca<sup>2+</sup>、cAMP和磷酸肌醇(PI)浓度的改变。培养的背根神经节细胞中加入PGE<sub>2</sub>可引起细胞内cAMP和PI的轻度升高。PGE<sub>2</sub>在这类化合物中致痛作用最强。PGE<sub>1</sub>受体通过开放一种新型的Ca<sup>2+</sup>通道介导细胞外Ca<sup>2+</sup>内流,从而使细胞内Ca<sup>2+</sup>浓度升高,使神经递质的释放更加容易。PGE<sub>2</sub>受体通过激活腺苷环化酶引起细胞内cAMP浓度升高。在脊髓水平PGE<sub>2</sub>主要通过抑制肾上腺素能下行抑制系统的突触末端引起脊髓痛觉传递的去抑制状态。PGE<sub>2</sub>

受体介导激活PLC引起的细胞内Ca<sup>2+</sup>浓度的升高和磷酸肌醇反应。

### (三)5-羟色胺(5-HT)

5-HT是一种伤害性化学因子,可兴奋传导伤害性冲动的C纤维,在中枢神经系统和外周均能对痛觉信息发挥调制作用。5-HT因作用位点不同或组织所含的受体亚基不同表现出致痛和镇痛双重作用。在中枢,鞘内注射5-HT有镇痛作用,并且这种作用可以被其受体的拮抗剂所阻断。而在外周,腹腔或皮下注射5-HT有致痛作用。5-HT是一种很重要的外周致痛物质,它可通过细胞内信号转导的级联机制使伤害性感受器的受体或离子通道磷酸化,进一步使伤害性感受器的感觉阈值降低,神经元发生可塑性变化,从而参与痛觉过敏的形成。

5-HT受体对痛觉信息的调制损伤引起血小板和肥大细胞释放5-HT,使DRG初级感觉神经元的离子通道开放,并激活腺苷环化酶(AC)连接的G蛋白耦联的5-HT受体。5-HT<sub>1</sub>的受体的激活对AC呈负调节,减少胞内环腺苷酸(cAMP)的水平。5-HT<sub>2</sub>和5-HT<sub>3</sub>受体的激活使PLC产生DAG和IP<sub>3</sub>引起辣椒素敏感的DRG细胞去极化。5-HT<sub>4</sub>受体激活增加cAMP水平,引起K<sup>+</sup>通道关闭。在周围组织,组织损伤释放的血栓、胶原、肾上腺素可能诱发5-HT释放,激活初级感觉传入神经元,产生伤害性神经冲动传入。

### (四)组胺(HA)

HA由损伤部位的肥大细胞合成和释放。与痛觉调节有关的中脑中央灰质和脊髓背角都有组胺能纤维和组胺受体的分布。组胺在中枢神经系统中含量极高,集中于下丘脑后部的结节乳头区,主要接受来自边缘系统的神经传入,其神经纤维则广泛地投射到几乎各个脑区,提示组胺在中枢神经系统的重要作用。目前已知,组胺与睡眠、觉醒循环、自主运动、应激反应、调节食欲、情绪、体温调节、神经内分泌、惊厥和癫痫等有着密切的联系。近年来越来越多的研究发现,中枢神经系统中的组胺参与了痛觉的传导过程,在痛觉调制过程中起着重要作用。

组胺有H<sub>1</sub>、H<sub>2</sub>、H<sub>3</sub>三种受体,组胺的作用主要由H<sub>1</sub>受体介导。H<sub>1</sub>受体的激活引起DRG感觉神经元胞内的IP<sub>3</sub>和DAG的增加,导致胞内钙的释放,在这个信号转导过程中与缓激肽的信号转导发生相互作用。H<sub>1</sub>受体拮抗剂可阻断组胺诱导的去极化和胞内钙的增高,H<sub>2</sub>受体拮抗剂对这种反应无阻断作用。小剂量组胺具有镇痛作用,而大剂量则具有致痛作用。组胺兴奋少量外周感觉神经,感觉神经元的轴突分支产生“轴突反射”,引起疼痛的级联反应。组胺在外周可兴奋多种类型的伤害性感受器,引起疼痛,而在中枢组胺能系统具有镇痛效应,即组胺可能从外周和中枢两方面参与痛觉过程。

### (五)三磷酸腺苷(ATP)

ATP不仅是一种贮能、供能物质,还是一种重要的神经调质,与伤害性刺激的感受

及传递关系密切。ATP既作用于外周也作用于中枢,ATP门控的离子通道受体(P2X受体)广泛分布于与伤害性信息传递有关的外周或中枢神经细胞中。外周神经损伤可以调节P2X受体的表达,其变化程度取决于损伤的类型。

外周伤害性感受器上有大量的P2X受体通道表达,其中的一种ATP受体P2X<sub>3</sub>已被克隆。P2X<sub>3</sub>受体只在感觉神经元表达,与其他P2X<sub>3</sub>受体不同,P2X<sub>3</sub>受体很少在CGRP和SP能的NGF敏感的细胞上表达,通常高度表达在与植物凝集素IB4结合并对GDNF敏感的伤害性感受器上,因此,两类伤害性感受器对ATP的反应不同。ATP受体还是一种重要的机械换能感受器,P2X<sub>3</sub>介导伤害性机械刺激,P2Y<sub>1</sub>介导非伤害性刺激。

最新研究表明,损伤后脑源性神经营养因子(BDNF)的诱导效应是由ATP来实现的。实验发现外周神经受损将诱导脊髓ATP的生成增加,产生的ATP随后作用于小胶质细胞上的特异性受体P2X<sub>4</sub>,这种作用一方面可以激活P2X<sub>4</sub>,另一方面还诱导了P2X<sub>4</sub>的蛋白表达增加从而强化ATP和P2X<sub>4</sub>的相互作用,两者的结合可激活有丝分裂原激活的蛋白激酶p38MAPK,该激酶再通过激活下游特定的转录因子而使BDNF在小胶质细胞中的表达增加,当使用特异的抑制剂使P2X<sub>4</sub>或p38MAPK的活性下降而阻断ATP的信号传递则可明显减弱疼痛感觉的程度。

#### 四、感觉神经末梢释放物

##### (一)P物质(substance P,SP)

SP是第一个发现的神经肽,是一种重要的参与痛觉调节的神经递质,与神经激肽A和神经激肽B均属于速激肽(tachykinin),分布于中枢、外周神经系统、平滑肌、血管内皮细胞、外分泌腺细胞、巨噬细胞和各种免疫细胞,可引起广泛的生理效应。速激肽有NK<sub>1</sub>、NK<sub>2</sub>、NK<sub>3</sub>三种受体。P物质与这3种速激肽受体都能结合,但与NK<sub>1</sub>受体亲和力最大,故称NK<sub>1</sub>受体为P物质受体。SP神经元和神经纤维广泛分布于中枢神经系统,尤其是中脑和间脑,其次为中脑导水管周围灰质、脚间核、区缝核、副臂核、蓝斑、迷走背侧运动核、网状旁巨细胞核。在脊髓,SP神经元见于脊髓背角,而其神经纤维分布于全脊髓灰质。脊髓SP主要有三个来源:①伤害性初级传入末梢释放(背根神经节至脊髓通路),持续电、热、化学等外周伤害性刺激均可引起释放到脊髓背角的SP明显增多。②脑干下行途径释放(高位下行到脊髓的通路),脊髓背角有来自延髓中缝核的SP能下行纤维,脑干下行途径释放的SP具有镇痛作用。③脊髓浅层固有SP神经元的释放,这些神经元参与对运动功能的调控。伤害性初级传入神经末梢释放的SP作用于突触后神经元NK<sub>1</sub>受体,使突触后膜发生离子通透性变化及电位变化,从而改变突触后神经元的功

能状态,激活伤害感受神经元,完成传递信息的功能。

### (二)降钙素基因相关肽(calcitonin gene-related peptide,CGRP)

CGRP是体内一种重要的生物活性肽,广泛分布于机体多个部位,对心脏、血管、消化系统以及神经系统功能有重要的调节作用。近年来的研究表明,中枢和外周神经系统中的CGRP在伤害性信息传递过程中起重要作用。降钙素基因相关肽与速激肽共存于感觉神经元中,是伤害性刺激作用于背根传入纤维所释放的兴奋性神经肽。目前已知CGRP有2种类型,即 $\alpha$ -CGRP和 $\beta$ -CGRP。 $\alpha$ -CGRP是上述的神经组织内降钙素基因转录RNA时拼接改变而产生的肽类物质,而 $\beta$ -CGRP是由独立基因编码的肽类物质。降钙素基因相关肽,在周围神经损伤时其合成上调,有抑制背根神经传导的作用,可以增强SP的去极化作用和产生背根神经元的慢去极化反应。

### (三)兴奋性氨基酸(EAAs)

EAAs参与慢性疼痛形成与发展的神经递质有许多,谷氨酸(Glu)作为兴奋性神经递质介导痛觉信息传递是目前疼痛研究领域中的一个新的具有重要意义的进展。兴奋性氨基酸是中枢神经系统中一类主要的兴奋性神经递质,广泛存在于中枢神经系统中,在学习、记忆等生理过程及痛觉信息的传递方面起关键性作用。与疼痛信息传递有关的EAAs主要是谷氨酸和天门冬氨酸(Asp)。根据药理学及分子生物学方法可将谷氨酸受体分为离子型受体、代谢型受体两大类。离子型受体(ionotropic glutamate receptors iGluRs),包括NMDA受体、AMPA受体和海人藻酸(kainate,KA)受体,这些受体直接与离子通道耦联,是配体门控通道受体,介导快信号传递;代谢型受体(metabotropic glutamate receptors, mGluRs),已克隆出8个亚型,根据序列同源性、信号转导机制及受体药理学特性分为3组:I组包括mGluR<sub>1a-d</sub>和mGluR<sub>5a</sub>,bII组包括mGluR<sub>2</sub>和mGluR<sub>3</sub>, III组包括mGluR<sub>4</sub>、6、7、8mGluRs,直接与G蛋白耦联,通过激活细胞内第二信使发挥作用。

### (四)胆囊收缩素(cholecystokinin,CCK)

CCK既是一个重要的胃肠道激素,也是脑内含量较高的神经肽之一,参与多种中枢神经功能的调节。CCK在中枢神经系统的分布十分广泛,含量十分丰富,其生理、药理及病理生理作用非常复杂。外源性和内源性的CCK均在调节摄食、情绪、疼痛、学习和记忆中有着重要的作用。

#### 1.CCK的抗阿片作用

CCK在中枢神经系统具有抗阿片作用,是目前已知的作用最强的内源性抗阿片肽。在大鼠脑室或脊髓鞘内注射极微量的CCK(1~4 pM)即能剂量依赖性对抗吗啡镇痛或电针镇痛,CCK-8抗阿片所需剂量仅为纳洛酮的1/3000~1/10000。脑内转入CCK cDNA表达质粒可使电针镇痛有效转为电针镇痛无效,而脑内转入CCK的反义RNA可使