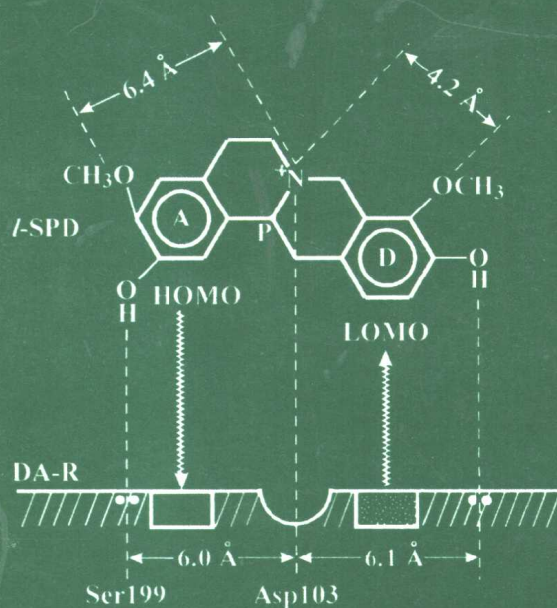


药理学进展

(2000)

王永铭 苏定冯 主编



科学出版社

102/5-98

药理学进展

(2000)

王永铭 苏定冯 主编

科学出版社

2000

内 容 简 介

本书介绍了近几年来国内外药理学研究的新进展。内容涉及药理学的各个领域,包括神经药理学、心血管药理学、肿瘤化疗、免疫药理学、临床药理学和毒理学等。从药物作用的分子机制到临床应用均有论述,颇有一定的深度和广度。

本书可供从事药理学及其相邻学科的科研、教学人员学习参考。

药 理 学 进 展

(2000)

王永铭 苏定冯 主 编

责任编辑 陈沪铭 吕 静

科 学 出 版 社 出 版

北京东黄城根北街16号

邮政编码:100717

江苏省句容市排印厂印刷

新华书店北京发行所发行 各地新华书店经售

*

2000年8月第 一 版 开本:787×1092 1/16

2000年8月第一次印刷 印张:14 1/2

印数:1—2 500 字数:425 000

ISBN 7-03-008697-X/R·575

定价:31.00 元

前 言

1999年8月5—6日,在上海召开了庆祝《中国药理学报》创刊20周年暨上海市药理与毒理学会学术年会,参加会议的部分(14名)编委在学术年会上作了非常精采的学术报告;同年11月11—14日在重庆召开了'99中国药理学会心血管药理专业委员会学术会议,会上有9个精采的专题报告。这两个会议的部分报告内容构成了《药理学进展(2000)》的主体。

细读这本书,将会使人耳目一新,或者回味无穷。例如,以往认为精神分裂症是因为脑内多巴胺 D_2 受体功能亢进,治疗上用氯丙嗪等 D_2 受体拮抗剂,但结果是将病人从“疯子”变为“呆子”。近年来,有专家提出 D_1 受体功能不足也参与精神分裂症的发病机制。因此,治疗精神分裂症应该激动 D_1 受体,拮抗 D_2 受体。福星高照,好运来临。一只熟透的苹果突然掉到了金国章教授的头上:他研究的左旋千金藤啶碱及其衍生物具有 D_1 激动和 D_2 拮抗的双重作用,正好用来治疗精神病。奇怪,这只苹果怎么就掉在他的头上?哦,我们明白了,原来他在这颗苹果树下已默默地耕耘了43年(1956—1999)。

中药是个宝库,中药是我国的特色,但怎么去研究?在《药理学进展(1998)》一书上,李仪奎教授介绍了中药的血清药理学研究方法。简单地说就是取服中药后的动物血清来做离体(器官、细胞或亚细胞水平)实验。在《药理学进展(2000)》一书中,王本祥教授的论述则更进了一步。这是否可称为中药研究的一场革命?不管您是否做中药研究,都不妨细读一遍该文。

说到遗传药理学,在我国还是一个薄弱环节。周宏灏教授等的“细胞色素 P450 药物氧化代谢酶的遗传药理学进展”阐述非常详细。这将使我们对遗传药理学从无知变为有所知,从知之不多变为知之甚多。

在本书中还有著名药理学家徐叔云教授有关抗炎免疫药理学研究进展的文章。糖皮质激素的抗炎机制、胍基化合物、肝纤维化、人工血液等均有专门论述。 β -受体阻滞治疗心力衰竭,以前是禁忌症,现在是适应证,认识上的更新在本书中有详细讨论。最后,有关血管紧张素 II 受体及其拮抗剂的表述,是编者见到的国内外文献中最为详尽的。

我们不打算把“前言”改作“导读”,但每篇文章确实都值得一读。

我们衷心地感谢每一位作者为本书作出的贡献。

编者

2000年5月18日

目 录

抗精神分裂症药物的新概念·····	金国章 朱子涛 傅 雨	(1)
中药活性成分研究的新思路·····	王本祥 周秋丽	(10)
细胞色素 P450 药物氧化代谢酶的遗传药理学进展·····	舒 焱 周宏灏	(19)
抗炎免疫药理学研究进展·····	徐叔云 熊祖应 丁长海 魏 伟 李 俊	(37)
神经退行性疾病病变机制及药物作用新靶点·····	朱兴族	(47)
腺苷的心血管作用·····	沈甫明 楚正绪 苏定冯	(54)
P-糖蛋白调节的药物转运与 ATPase 活性·····	何 玲 刘国卿	(61)
微粒体 GST 生物学特性及其修饰激活的研究进展·····	楼宜嘉	(69)
抗抑郁药的药理学研究进展·····	罗 兰 谭仁祥	(75)
高密度脂蛋白受体与胆固醇逆转运研究的新进展·····	司书毅	(83)
β -淀粉样蛋白在早老性痴呆发病过程中的作用·····	余上才 李晓玉	(88)
羟基喜树碱的抗肿瘤药理及机制研究·····	胥 彬 刘 键 张振德	(99)
细胞粘附分子与缺血-再灌注损伤·····	芮耀诚 储智勇	(110)
糖皮质激素抗炎的分子机制·····	何晓文 卢 建	(119)
糖皮质激素抗炎的新机制——抗 NF- κ B 活化和级联放大·····	尤家骥	(125)
降钙素基因相关肽的心血管保护作用·····	彭 军 肖 琚 李元建	(128)
5-羟色胺在肺动脉高压发病机制中的作用·····	高山红 王怀良	(135)
抗偏头痛药物的研究进展·····	王怀良 董 旭	(142)
偏头痛的神经肽机制·····	黄海艳 王怀良	(145)
高脂蛋白(a)血症及其治疗药·····	吴葆杰 丁 华	(151)
人工血液研究的现状和未来·····	肖 南	(156)
急性冠脉事件的机理与对策·····	何作云	(168)
肝纤维化研究及中药防治作用实验进展·····	胡晋红 张万国 蔡 溱	(175)
药物治疗肝纤维化研究进展·····	张万国 胡晋红 张 川	(184)
胍基化合物的研究进展·····	裴印权	(191)
血管紧张素受体及其拮抗剂·····	缪朝玉 苏定冯	(202)
β -受体阻断剂在慢性心力衰竭治疗中的地位——从禁忌到 适用·····	陈 红 苏定冯	(220)
新药介绍(Ⅱ)——活性维生素 D ₃ ·····	关 英 杜文民 苏定冯	(226)

抗精神分裂症药物的新概念

金国章 朱子涛 傅 雨

(中国科学院上海药物研究所, 上海 200031)

在过去的 30 年中,把脑内多巴胺(DA)受体功能亢进学说,作为治疗精神分裂症和发展新药的理论依据。因为 DA 释放剂苯丙胺(amphetamine)能使人们产生急性类偏狂(paranoid);并且目前的抗精神分裂症的药物均能阻滞 DA 受体功能,突出对 D_2 受体的抑制作用,强调 D_2 受体在治疗作用机制中的重要性。然而,这种 D_2 受体功能亢进的理论,在治疗中验证的效果不理想,会出现严重的不良反应,往往使病人从“疯子”状态成为“呆子”状态。这是引人思考的问题。90 年代以来,这种概念已逐渐在改变,尤其近几年来,从生理、生化、形态学和临床研究资料均指出:病人的大脑额叶皮层 D_1 受体功能减弱,极可能是发病原因的重要因素,强调额叶 D_1 受体正常功能的重要性。所以人们对精神分裂症的病理病因有了深一层的新认识,归纳起来说额叶皮层和的 D_1 功能低下皮层下结构的 D_2 功能亢进^[1,2]。现已提出该症治疗的新概念^[1,3],是 D_1 激动(额叶皮层) - D_2 阻滞(皮层下)双重作用的 DA 受体药物。

现在必须从 DA 神经系统的基础知识来谈精神分裂症。

一、VTA - mPFC - NAc DA 系统的功能和调节

中脑腹侧被盖区(VTA)DA 神经元纤维主要投射至大脑内侧前额皮层(mPFC)及边缘结构(以伏膈核 NAc 为主),分别组成中脑 - 皮层(VTA - mPFC)和中脑 - 边缘(VTA - NAc)DA 神经系统,由于二者结构和功能关系密切,均参与精神和认知活动,并与精神分裂症和药物治疗密切相关,因此笼统称为“中脑 - 皮层 - 边缘 DA 系统”(meso - corti - colimbic DA system)(图 1)。

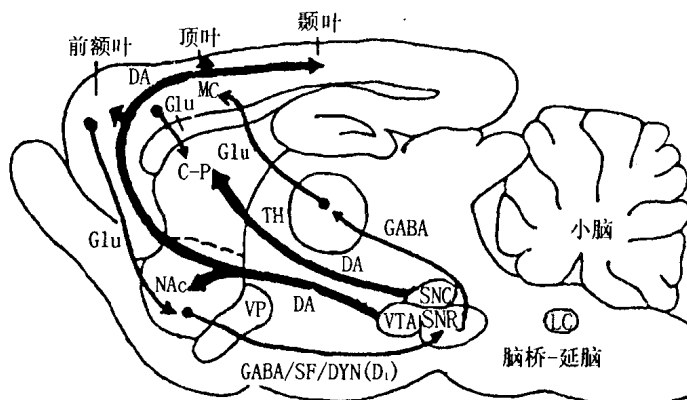


图 1 中脑 - 边缘 - 皮层 DA 系统的主要结构及联系示意图

C - P 为尾壳核; NAc 为伏膈核; VP 为腹侧苍白球; VTA 为腹侧被盖区; SNC 为黑质致密区; SNR 为黑质网状区; LC 为蓝斑核; TH 为丘脑; MC 为皮层运动区。

从解剖和功能定位看,NAc 不仅接受中脑 VTA DA 神经元的抑制性投射,并且还汇集了 mPFC、海马、杏仁核等部位由兴奋性谷氨酸(Glu)介导的传入神经末梢与 NAc 内的多棘突的 GABA 能小细胞组成突触,由 DA 和 Glu 等神经的共同参与下,调控有关学习记忆、情感等输入信息由 NAc 过滤(filtering)和把关(gating),消除干扰^[1];NAc 还与基底节神经环路的核团(如腹侧苍白球、背内侧丘脑、VTA、黑质网状区等)构成传出神经联系和反馈环路,参与情绪(emotion)和动机的表述,以及药物成瘾后的奖赏效应。

研究发现,大鼠大脑皮层中 DA 末梢的分布范围局限在 mPFC 和扣带回;在灵长类动物和人类的 DA 末梢分布范围较广泛些,顶叶和颞叶等脑区也有 DA 末梢的支配,在认知学习(cognitive and learning)过程中,必需有 mPFC 的 DA 系统的参与^[4,5],与它参与精神活动相一致^[15]。当有外源性刺激、环境变化刺激,以及应激(如寒冷、强烈的情感刺激)时,均增强 mPFC DA 神经功能的活动,增加 DA 的利用率。

中脑 VTA DA 神经元对 NAc 和 mPFC 的神经投射所产生的调节作用涉及感觉运动、精神活动以及药物滥用起到核心作用,它的缺损能导致脑内多种整合功能的紊乱。DA 虽不直接参与感觉运动、认知和强化过程的活动,但由 DA 信号所产生的功能被认为是激活多种整合过程的最后公路^[4]。

VTA-mPFC DA 神经元对 VTA-NAc DA 神经元活动有着重要的调节作用,至少应包含两条途径:一是 mPFC-NAc 的 Glu 能神经通路的直接作用,mPFC 的锥体细胞为 Glu 能神经元,它的传出纤维直接投射到 NAc 核,与该脑区的 DA 神经末梢相联系^[6-9];二是 mPFC 的投射神经元与 VTA DA 胞体的突触联系,通过 VTA 再调控 NAc 的间接作用^[8]。

二、皮层-皮层下(纹状体和伏膈核)的 DA 神经系统的相互作用与精神病的关系

在研究 DA 系统与精神分裂症的关系时,有一个重要的发现,即皮层能调节纹状体和伏膈核 DA 的抑制功能^[10]。当损毁 mPFC 后,使大鼠纹状体 DA 功能加强,DA 水平上升,DA 代谢产物增加,D₂ 结合位点也增加。反之,在 mPFC 部位注射 APO,使纹状体的 DA 功能减弱(DA 更新率),HVA、DOPAC 约减少 20%。同样地,当损毁 mPFC 后(中脑-皮层 DA 通路),大鼠 NAc DA 活动明显增强,尤其是在应激状态时^[11]。这表明当 mPFC 的 DA 功能减弱,NAc DA(即中脑-边缘 DA 系统)功能随之增加,NAc DA 系统对生理刺激的敏感性被增强;反之,增强 PFC 的 DA 功能,则减弱中脑-边缘 DA 功能,特别是对应激反应的减弱^[12],充分说明 PFC 对皮层下 NAc DA 活动有抑制性的调节作用。更重要的是临床研究证明 mPFC 的 DA 功能低下时,导致边缘系统 DA 神经元功能亢进,引起病人的正性症状。这有助于解释 D₂ 受体拮抗剂对缓解精神分裂症的正性症状有效的原因。综上所述,mPFC 的 DA 功能减弱,使皮层下(包括伏膈核、纹状体)DA 活动的敏感性增强,可能是诱发精神病产生的病因所在(图 2)。

由此提出一个基本概念,mPFC 的 DA 系统与皮层下 DA 系统是两个相互作用的脑区,由 DA、Glu 参与作用,通过 D₁、D₂、NMDA 受体进行调控。这种相互作用对精神病的重要性,不但改变了以往只强调皮层下 DA 功能的亢进论点,并且指出了增强 mPFC 的 DA 功能可阻滞由应激引起皮层下 DA 功能的亢进。这个概念已成为精神分裂症新的理

论基础,对精神病的治疗有重要的价值。

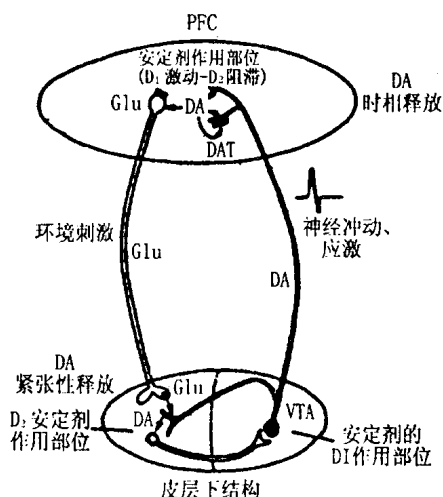


图2 DA释放两种方式的设想示意图

皮层下结构包括胞体所在的VTA和支配的靶区(伏隔核以及纹状体),由于PFC的Glu功能低下,减少DA紧张性释放,使DA受体超敏;VTA DA神经元放电增加,时相释放DA增加,安定剂应有D₁激动剂作用于PFC,阻滞NAc的D₂受体-激动D₁受体的作用;同时又可使VTA DA神经元产生去极化失活(DI)

三、大脑皮层前额叶 D₁ 受体与精神分裂症

精神分裂症(schizophrenia)是最常见的一种精神病,全世界发病率约在0.5%,且有40%的病人终身受累。精神分裂症的主要表现有感觉、认知、情感、思维和行为等方面的障碍,导致精神活动的不协调。精神病的症状分为正性症状(positive symptoms)和负性症状(negative symptoms),前者包括思维障碍、幻觉(hallucination)、妄想(delusion)、不和谐的情感;负性症状包括长期神气呆滞(chronic apathy)、感情迟钝(emotional blunting)、交往脱离(social withdrawal)。这些负性症状不是正性症状的后果,不是药物的不良反应,也不是抑郁或缺乏兴奋,而是认知能力的缺陷^[3,13]。普遍认为是大脑皮层的病变,特别前额叶(mPFC)病变^[3,14],这种负性症状和认知缺陷是抗精神分裂症治疗长期未解决的难题^[1,3]。负性症状不易为目前药物所治疗,究其原因,是由于以往人们对mPFC的D₁受体功能还未认识,近年来获得很多重要的新事实。

(一) 前额叶 DA 受体分布的形态研究

应用专一性DA抗体能与mPFC的DA相结合,从光镜和电镜观察到猴和人的大脑皮层的表层I、II、III以及深层的V和VI均有密集的DA轴突与锥体细胞侧棘或树突构成突触,与侧棘相联系者约占60%(呈对称型的突触,可能为抑制性);猴和人的mPFC的DA树突上有D₁和D₂两亚型,D₁受体比D₂多10倍,且D₁受体分布于I、II、III、V和IV,而D₂受体只局限分布在第V层^[15,16](图3)。免疫组化的方法证实,D₁受体标志蛋白DARPP-32集中在V层,由此可以认为DARPP-32阳性神经元是D₁末梢支配的靶神经元细胞。mPFC的D₁和D₂受体可能以不相同方式参与记忆和认知的易化过程^[5]。

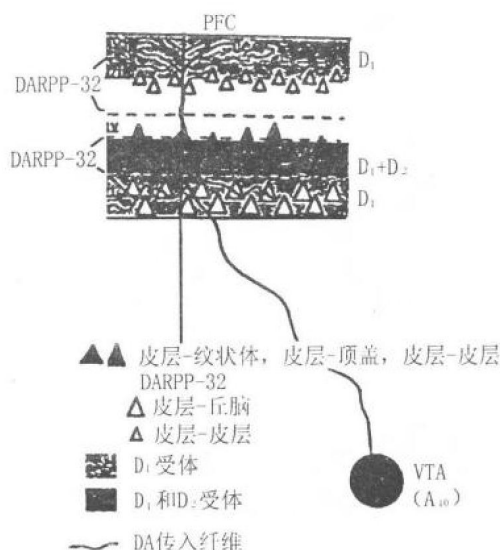


图3 前额叶皮层各层内 DA 神经纤维支配, D_1 和 D_2 受体的分布以及 DARPP-32 标记靶细胞分布模式图

D_1 受体分布于 I ~ III, V ~ VI 层, 含有 DARPP-32; D_2 只在 V 层。VI 层内小神经元和 V 层内的大锥体神经元投射到丘脑, 而 V 层内其他神经元投射到尾壳核、顶盖(上丘)和其他皮层区

(二) 前额叶 D_1 受体与认知功能和负性症状的关系

动物试验证实, 中脑-皮层 DA 功能下降, 引起 mPFC 功能低下, 其证据有: 手术摘除猴 PFC 或损毁中脑-皮层 DA 神经元, 使猴的空间鉴别和延迟反应受损; 但在 PFC 微电泳 DA 能改善其反应; D_1 受体拮抗剂使其功能下降, 具有剂量依赖关系, 然而 D_2 拮抗剂 (raclopride) 无此作用。 D_1 受体参与操作记忆的控制, 而操作记忆失常是精神分裂症病人伴有的主要特征。 这些试验证明中脑-皮层 DA 系统对高级动物的记忆和回忆功能是极其重要的, 也支持病人的负性症状和认知功能下降与中脑-皮层 DA 功能低下有关。

应用 PET 技术直接证明病人 PFC 的 D_1 受体减少是产生负性症状和认知功能缺乏的原因^[2]。 精神分裂症病人 mPFC 内 D_1 受体的放射配体结合降低, 并且这种降低与病人的负性症状程度呈正相关。 单次剂量 AMP 或 APO 可以一时性改善病人 PFC 的认知功能, 应用 D_1 受体激动剂 SKF38393 能改善负性症状, 这进一步表明激动皮层的 D_1 受体对调节 PFC 认知功能的重要性^[17]。 最近资料指出, D_1 受体拮抗剂可以恶化精神分裂症病情^[18]; 而 DA 受体部分激动剂 (-)——3PPP 则显示出明显的抗精神病作用^[19]。 由此设想治疗精神病需要对 D_1 受体的激动作用。

总之, 新近的一些发现使人们有理由相信: 精神分裂症病人的 mPFC 的 D_1 受体功能低下, 导致皮层下结构的 D_2 受体功能亢进。

四、SPD 的 D_1 激动- D_2 阻滞双重作用 与 DA 受体药物的新概念

近年来根据病人病因病理的上述新资料, 有识之士提出精神分裂症治疗的新论点, 即应该努力探索 D_1 激活(在 mPFC)- D_2 阻滞(在皮层和伏膈核等皮层下结构), 这是治疗精神病的希望所在(图 4)。 然而, 迄今尚未有这种新型药物问世。 我们研究的左旋千金

藤啖碱(*l*-stepholidine, SPD)是第一个 D_1 激动- D_2 阻滞双重作用药物。自从 1984 年报道它有阻滞-激动兼容的作用以来,经过逐步深入研究,已获得肯定的结论。SPD 的确是第一个 D_1 激动- D_2 阻滞双重作用的 DA 受体药物^[20]。

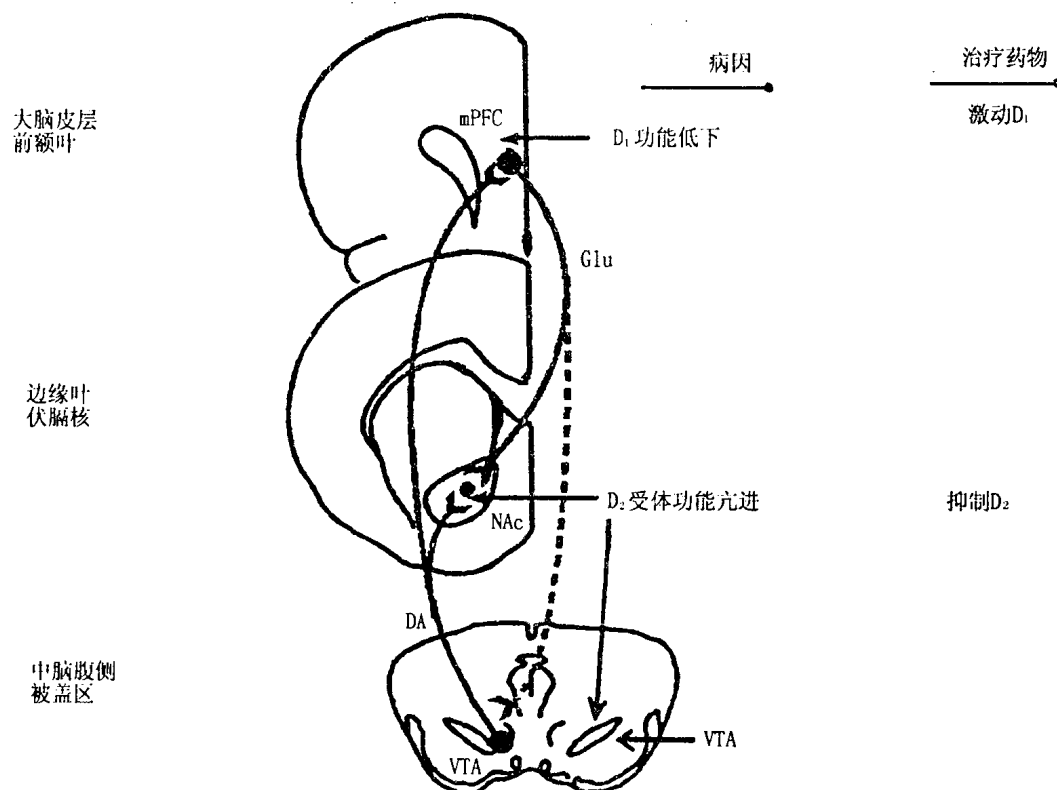


图 4 精神分裂症“DA-NMDA”学的示意图:病因和双重作用药物的作用部位

(一) SPD 对 VTA-NAc DA 系统的 D_1 激动- D_2 阻滞双重作用的药理学特性

大量的神经药理、生化、电生理和行为学等方面的研究充分证明,SPD 对黑质-纹状体(A_9)DA 系统具有“ D_1 激动- D_2 阻滞”的双重药理作用特性。已知,脑内还存在另一重要的 DA 通路,即 VTA-mPFC-NAc(A_{10})DA 系统,它是抗精神病药物疗效的作用靶系统。该系统(A_{10})对 SPD 的作用特性同样是 D_1 激动- D_2 阻滞双重作用。有许多 DA 系统药物对 A_9 和 A_{10} 的作用不尽相同。

1. SPD 对 NAc 神经元放电活动的双相作用^[21]

在正常大鼠,SPD(0.05—2mg/kg,静脉注射)对 NAc 神经元放电活动,先抑制后兴奋,即具有小剂量抑制,大剂量兴奋的双相作用。预先用 spiperone 封闭 D_2 受体,SPD 仍使 NAc 神经元产生兴奋性放电,并可被 D_1 拮抗剂 SCH23390 所拮抗或翻转。这提示 SPD 对 NAc 神经元的兴奋效应具有激动 D_1 受体的特性。然而,大剂量 SPD(2—8 mg/kg,静脉注射)还能完全翻转 DA 受体激动剂 LY171555(D_2)和 APO(D_1/D_2)诱发的 NAc 放电变化,这表明 SPD 对 NAc 神经元的放电活动同时具有 D_2 阻滞的特性。

SPD 对 6-OHDA 损毁大鼠 NAc 神经元放电有 D_1 激动作用。

当用 6-OHDA 消除 VTA DA 神经元对 NAc 的神经支配后,SPD 对 NAc 神经元放电的双相作用消失,取而代之的是单一的作用,均能被 D_1 拮抗剂 SCH23390 所翻转。这

提示 SPD 对 NAc 神经元有明确的 D_1 激动药理特性。

为确定 SPD 对 NAc 神经元是否具有直接的“ D_1 激动 - D_2 阻滞”双重作用,采用多管微电泳给药,并记录 NAc 神经元细胞放电活动。在 6-OHDA 未损毁组,微电泳 DA 受体激动剂 SKF38393(D_1)、LY171555(D_2)和 APO(D_1/D_2)均能明显抑制 NAc 神经元的放电活动;而 SPD 对 NAc 的多数细胞无明显影响。但是,在 6-OHDA 损毁大鼠,微电泳 SPD 使 90% 受试细胞放电被抑制, D_1 拮抗剂 SCH23390 能完全拮抗这种效应,而 D_2 拮抗剂 spiperone 则不能,表明为 D_1 激动作用。此外,SPD 还能翻转 LY171555 的抑制放电效应,这是 SPD 的 D_2 阻滞作用的表现。

上述结果清楚地表明,SPD 对 NAc 神经元也具有双重药理作用特性,即常敏状态下的 D_2 阻滞作用和受体超敏后的 D_1 激动作用。

2. SPD 对大脑前额皮层 D_1 受体的激动作用^[22]

为什么静脉给药和 NAc 的微电泳直接给药未能得到相符的结果。神经解剖学知识已指出,mPFC 下行的 Glu 能神经投射,可能是 NAc 神经元兴奋性的重要来源。在 mPFC 微电泳给予 SPD 使皮层大部分受试细胞放电活动受抑制,与 D_1 激动剂 SKF38393 相似,并为 D_1 拮抗剂 SCH23390(静脉注射)完全拮抗。这表明 SPD 对 mPFC 神经元具有 D_1 激动作用。

有趣的是,大剂量 SPD(0.2—2mg/kg,静脉注射)加强 NAc 的神经元放电增加为 D_1 拮抗剂 SCH23390(1mg/kg,静脉注射)所完全翻转。mPFC 内微量灌注 SPD(10, 30mmol/L)或 D_1 激动剂 SKF38393(10mmol/L)均能得到类似的效应。另外,mPFC 内注射 SCH23390 也能明显减弱静脉给予 SPD 所诱发的 NAc 神经元放电活动增加,而 D_2 拮抗剂 spiperone 则无此效应。所以,mPFC D_1 受体影响 SPD 诱发 NAc 神经元兴奋性放电的作用。

3. SPD 增强 mPFC DA 受体对皮层下 DA 释放的抑制作用^[23]

NAc 微透析研究证明,6-OHDA 损毁大鼠皮层 DA 末梢后,不改变 NAc 的 DA 基础释放水平和电刺激所诱发的 DA 释放,但明显易化 AMP 灌流对 NAc 释放 DA 的效应。值得注意的是,mPFC 内微量注射 SPD 未改变电刺激诱发 NAc 的 DA 释放效应,却显著减弱 AMP 诱发的 DA 释放增强反应,为 D_1 拮抗剂 SCH23390(1mg/kg,静脉注射)部分翻转。这提示 SPD 很可能强化 mPFC D_1 受体功能,抑制皮层神经元对皮层下 DA 释放的调节作用。

电药理学证据显示,mPFC 对 NAc 神经元放电活动的作用通过 NMDA 受体实现的。静脉注射 SPD 使 NAc 神经元兴奋后,给予 NMDA 受体拮抗剂 MK-801,细胞放电即刻下降至正常水平。同样的,预先给予 MK-801 后,即使在大剂量的 SPD(3.2mg/kg)下也不能使 NAc 神经元放电活动增加。由此可见,SPD 通过 mPFC-NMDA-NAc 的间接途径发生作用。

(二) 抗精神病药物的作用特征

就药物的作用靶区而言,现有和将来的抗精神病药物的作用靶点应有下述几处^[1-3]:

(1) 大脑皮层的 D_2 受体是药物的共同靶点。不管经典安定剂或非经典安定剂,均能阻滞 D_2 受体功能,改善阳性症状(如妄想、幻想),治疗使大脑皮层 D_2 受体反馈性上调,mRNA 水平上升,脑成像的研究结果有力地支持这个论点。

(2) 伏膈核(NAc)是抗精神病药物的第二个共同靶点。通过 D₂ 受体的作用,改善正性症状。抗精神药物对伏膈核的作用是激活即早基因(immediate early genes, IEG)。出现 Fos 表达,说明伏膈核是药物的作用靶区。

(3) 前额叶(mPFC)D₁ 受体的激动作用靶点。此处 D₁ 受体的激动作用是治疗病人负性症状,恢复认知功能的希望所在。然而,现有经典和非经典安定剂对 mPFC D₁ 受体的激动作用缺乏直接证据;SPD 具有双重作用,它的 D₁ 受体激动作用对负性症状有较好疗效。

现有的抗精神病药物可分为三大类^[1]:经典安定剂、非经典安定剂以及我们提出的 D₁ 激动 - D₂ 阻滞双重作用的 DA 受体药物(简称 D₁ 激动 - D₂ 阻滞双重作用)。它们的药理特性和临床特点归纳比较如下(表 1)。

表 1 各种类型抗精神病药物的特性比较

		经典安定剂	非经典安定剂	D ₁ 激动 - D ₂ 阻滞 双重作用剂	
代表药物		氯丙嗪 氟哌啶醇 molindone pimazide	氟氮平 olanzapine	左旋千金藤啶碱 THPBD - 18	
与主要受体亲和力		D ₂ 、D ₁	D ₁ 、D ₂ 、H ₁ 、α ₁ 、5 - HT ₂ 、M - ACh	D ₁ 、D ₂	
僵住症		很明显	不明显	不明显	
抑制 SNC DA 神经元 D ₂ 受体		是	不是	不是	
抑制 VTA DA 神经元 D ₂ 受体		是	是	是	
VTA 的去极化失活		无	有	有	
选择性作用		mRNA 水平		放电活动	
纹状体 皮层	D ₂	增加	不增加	黑质 皮层	D ₂ 抑制
	D ₁	不影响	不增加		D ₁ 部分激动
	D ₂	增加	增加		D ₂ 抑制
	D ₁	不影响*	不影响*		D ₁ 激动
正性症状		有效	很有效	有效	
负性症状		不佳	有效	很有效	
锥体外系反应		很明显	很弱	很弱	
抑制造血系统		无	有	无	
大量流汗和失 K ⁺		无	有	无	

* 在服药 6 个月后才增加。

1) 经典安定剂对 D₂ 受体的抑制作用很强,但对 SNC 和 VTA 的 DA 神经元无选择性。所以,有严重的锥体外系不良反应,出现类似帕金森症,对正性症状效果好,对负性症状效果很弱。

2) 非经典安定剂对 D₁ 和 D₂ 都有抑制作用,并选择性抑制 VTA DA 神经元,出现去极化失活(depolarization inactivation, DI),与临床疗效相符合,对正性症状效果很好,对负性症状亦有效。对 SNC 的 DA 神经元无 DI,故无僵住症,无帕金森症状的不良反应。它们的不良反应有:抑制白细胞生成,大量流涎和出汗,导致失 K⁺ 而影响心脏功能等。然而,经典和非经典两类药物在临床上对负性症状有不同的治疗作用,绝不是它们对 mPFC D₁ 的直接兴奋作用,可能是通过 G 蛋白偶联,使 D₁ 和 D₂ 受体发生交互作用。当长期服安定剂 6 个月后,能使 D₁ mRNA 下调。这种下调作用可能意味着 D₁ 激动作用,可以此

解释 D_2 与 D_1 相互作用。因为 D_2 受体长期抑制,反馈性使 D_2 受体上调,mRNA 水平增加,与正性症状的效果相符合。它们同时使 G_i 蛋白释放出 G 亚基,参与 G_s 蛋白的作用。 G_s 与 D_1 受体偶联,产生兴奋作用。这样, D_1 激动作用及其与对负性症状的疗效的关系有待进一步证明。

3) SPD 是 D_1 激动- D_2 阻滞双重作用药物先导物,它能选择抑制 VTA DA 神经元,有 DI 作用,与非经典安定剂相似;它对 SNC DA 神经元无 DI 作用,无明显的僵住症,无帕金森症,与非经典安定剂相似。SPD 无流涎、大量流汗的不良反应,故与非经典安定剂不相同。SPD 的初步临床疗效显示,对正、负性症状均有疗效,对负性症状改善尤其明显,作用出现快,病人的认知能力恢复好,可能是由于 SPD 有 D_1 激动作用的缘故,显示出 D_1 激动- D_2 阻滞双重作用的优越性。这种双重作用药物可能为精神分裂症长期存在的治疗难题(即负性症状、认知)找到正确解决途径。

(三) 双重作用类型药物可能有 4 方面的优点

双重作用类型药物可能有 4 方面的优点:① 作用针对性强,对准病人的病因和病理的原有特征;② 临床作用全面,正、负两种症状均有效,并与其他类型药物相比较,显示出它的负性症状疗效更有价值。③ 不良反应少,非经典安定剂有严重流涎、出汗和失 K^+ 不良反应,经典安定剂有严重的帕金森症样不良反应,而双重作用的 SPD 均无这些不良反应。④ 从药效学观点,双重作用的药物同步作用于靶点,出现 D_1 激动和 D_2 阻滞双重作用;而 D_1 激动剂+ D_2 阻滞剂的复合药物作用于靶点未必同步,两药的药代动力学作用也未必同步。尽管如此,SPD 仅是朝这方向努力的一个新起点,很多事有待进一步研究。

参 考 文 献

- [1] 金国章. 中脑-皮层-边缘 DA 神经系统与精神病. 见(金国章著):脑科学丛书:脑内多巴胺的生物医学. 上海:上海科技教育出版社,1998,181
- [2] Okubo Y, et al. Decreased prefrontal dopamine D_1 receptors in schizophrenia revealed by PET. *Nature*; 1997,385:634
- [3] Lidow M S, et al. The cerebral cortex: a case for a common site of action of antipsychotics. *TiPS*; 1998,19:136
- [4] Moal M L. Mesocorticolimbic dopaminergic neurons: functional and regulatory roles. In: Bloom FE, et al. eds. *Psychopharmacology: The 4th Generation of Progress*. New York: Raven Press. 1995. 283
- [5] Zahrt J, et al. Supranormal stimulation of D_1 dopamine receptors in the rodent prefrontal cortex impairs spatial working memory performance. *J Neurosci*. 1997,17(21):8528
- [6] Godbout R, et al. Inhibitory influence of the mesocortical dopamine neurons on their target cells: electrophysiological and pharmacological characterization. *J Pharmacol Exp Ther*. 1991,258:728
- [7] Berendse H W, et al. Topographical organization and relationship with ventral striatal compartments of prefrontal corticostriatal projections in the rat. *J Comp Neurol*. 1992; 316:314
- [8] Sesack S R et al. Prefrontal cortical efferents in the rat synapse on unlabeled neuronal targets of catecholamine terminals in the nucleus accumbens septi and on dopamine neurons in the ventral tegmental area. *J Comp Neural*. 1992,320:145
- [9] Svensson L, et al. Effect of local infusion of glutamate analogues into the nucleus accumbens of rats: an electrochemical and behavioural study. *Brain Res*. 1994,643:155
- [10] Deutch A Y. The regulation of subcortical dopamine systems by the prefrontal cortex: interactions of central dopamine systems and the pathogenesis of schizophrenia. *J Neural Transm*. 1992,36[suppl]:61
- [11] King D, et al. Effects of dopamine depletion in the medial prefrontal cortex on the stress-induced increase in extracellular dopamine in the nucleus accumbens core and shell. *Neuroscience*. 1997,77:141

- [12] Doherty M D, et al. Medial prefrontal cortical D₁ receptor modulation of the meso – accumbens dopamine response to stress: an electrochemical study in freely behaving rats. *Brain Res.* 1995,715:86
- [13] Andreason N C et al. Positive and negative symptoms in schizophrenia: a critical reappraisal. *Arch Gen Psychiatry* 1990,47:615
- [14] Weinberger D R. The pathogenesis of schizophrenia: a neurodevelopmental theory In: *The Neurology of Schizophrenia*, Handbook of Schizophrenia, Vol.1(Nasrallah, HA and Weinberger DR, eds), Elsevier, Amsterdam. 1986,397; *Trends Neurosa*, 1988,11:367—370
- [15] Goldman – Rakic P S. Dopamine – mediated mechanisms of the prefrontal cortex. *Seminars in the Neurosciences.* 1992,4:149
- [16] Mansour A et al. Dopamine receptor expression in the central nervous system. In: Bloom FE, Kupler DJ. eds. *Psychopharmacology: The 4th Generation of Progress.* New York: Raven Press. 1995,207
- [17] Davidson M, et al. Effects of the D₁ agonist SKF – 38393 combined with haloperidol in schizophrenic patients. *Arch Gen Psychiatry.* 1990,47:190
- [18] Sedvall G et al. Chemical brain in anatomy in schizophrenia. *The Lancet.* 1995,346(16):743
- [19] Lahti A C, et al. Antipsychotic properties of the partial dopamine agonist S (–) – 3 – (3 – hydroxyphenyl) – N – π – propylpiperidine (preclamol) in schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 1998,43(1):2
- [20] 金国章,等. 左旋千金藤碱对 DA 受体双重作用机制. *药理学进展*(1997) 9—18
- [21] Zhu Z T, et al. Electrophysiological evidence of dual action of (–) – stepholidine on DA receptor subtypes in nucleus accumbens. *Acta Physiol Sin* 2000; 52: to be published
- [22] Zhu Z T, et al. Modulation of mPFC D₁ receptors on the excitatory firing activity of nucleus accumbens neurons elicited by (–) – stepholidine. *Life Sci* 2000; to be published
- [23] Zhu Z T, et al. (–) – Stepholidine facilitated the inhibition of mPFC DA receptors on subcortical DA release – Microdialysis study in the NAc. *Acta Pharmacol Sin*,2000,21:663

中药活性成分研究的新思路

王本祥^① 周秋丽^②

(^①长春中医学院新药研究中心, 长春 130000;

^②白求恩医科大学生物工程研究所, 长春 130000)

所谓中药活性成分, 至今对于这一问题有不同的认识和理解, 我们认为, 应该是指用药后, 在体内真正起治疗作用的化学成分。可能持这种观点的学者较多, 当然, 亦有少数学者认为, 中药材中所有的成分都是有效成分^[1]。如果将中药有效成分局限于口服给药和最终起治疗作用的化学成分特定范围时, 探讨其化学结构和生物活性, 就现在的科学水平和研究手段, 仍然是较为困难的研究课题。因为一味中药材中就含有很多种化学成分, 一个由十几种中药组成的复方可能超过百种以上化学成分。在煎煮过程中, 某些成分又可能相互反应产生新的成分。日本学者^[2-4]和我们^[5,6]的研究已经证明, 中药苷类成分在口服后都要被肠内菌代谢成新的代谢物, 某些肠内菌代谢物是其真正的有效成分, 而原药材中的化合物乃是前体药物(prodrug)。由上述不难看出, 要想阐明口服中药最后真正起作用的有效成分是非常困难的, 甚至难以找到解决问题的入手点。但是, 中药复方有效成分是必须研究和解决的问题, 因为一旦这个问题得以解决, 就有可能发现新化学结构的活性物质和开发出高档次的新药。按此思路开发出的新药, 其质量标准和治疗机制等问题都会因其有效成分清楚而容易得到解决。许多有识之士都认识到这个问题不解决, 中药的治疗机制就无法解释, 中药就难以走向世界。为此, 中药复方有效成分的研究是目前我国中药研究领域的重大研究课题。面对如此重大和复杂的问题, 近4年来, 我们按下述新的思路, 做了一些工作。

(一) 关于中药有效成分概念的理解

近些年来, 某些学者提出, 中药(包括复方)的有效成分为多种, 产生药理作用方式为多靶点的综合效应。我们认为上述论述基本正确, 但不严密。因为对于某种疾病具有治疗作用的中药, 如治疗高血压症的中药, 其中降血压的成分应视为主要有效成分, 其他成分, 如镇静和利尿等有助于高血压治疗和康复的成分, 应视为次要有效成分。根据任何事物都存在主要矛盾和次要矛盾方面的哲学辩证法, 应认为在任何较好的和符合中医组方原则的中药复方中, 其主要成分不会很多, 可能只有少数几种化合物, 而其次要成分可能多至几十种, 诸种次要成分对主要成分的药理作用起到作用协同、相加、拮抗等影响, 最后表现的综合效应, 就是该复方的药理作用。在复方中存在的某些成分作用之间的拮抗等相互影响, 也并不一定是该复方为达到特定药效所必须的。如果我们以上述观点审视和研究中药复方的话, 我们有可能研究和开发出药味更少和疗效更高的新药。

(二) 研究中药有效成分的入手点——血清化学分析

有人认为一味中药就是一个复方, 这并不夸张, 可见一个多种中药组成的复方, 其中化学成分就更多了, 再经煎煮过程后, 其中化学成分又可能产生化合或分解等新的变化。现已知, 中药口服后在胃肠道内, 在消化酶和肠内菌的代谢作用下, 又会产生新的代谢物。

可见,要想弄清楚一个复方在体内究竟是何种化学成分起到治疗作用和作用机制,并非简单和容易解决的事情。自 60 年代后,有许多学者已在这方面进行研究和探讨,但均因这个问题十分复杂,都未能获得突破性进展。面对如此难以解决的问题,令人望而却步,有人称其为理不出头绪的一团乱麻,有人称其为难以琢磨的“黑匣子”。如果我们能将这个“黑匣子”打开,我们将从中获得许多宝贵的信息,如可能发现许多有活性的化学成分,也将揭示许多复方的真正有效成分及其相互配伍关系。借此我们可以开发出中药复方一类新药,甚至我们也可能从中找到新结构的活性化合物。现在首要问题是先要确定“黑匣子”的位置和打开它的途径。我们认为中药活性成分的“黑匣子”在血清中。因为无论是药材中的固有成分、煎煮过程产生的成分或经肠内菌代谢产生的成分,绝大部分成分(除了治疗胃肠道内疾病,如肠炎和胃溃疡外)都要在吸收入血后才能产生治疗作用,当然吸收入血的成分也绝非都是有效成分,见图 1 所示。基于上述把服药动物血清做为研究和分析中药有效成分主要对象,在国家自然科学基金委员会和国家中医药管理局的资助下,我们相继观察了大鼠和人口服人参皂苷 Rb_1 ^[5,6]、 Rg_1 ^[7,8]、淫羊藿苷^[9,10]、氧化苦参碱^[11,12]和黄山药总苷^[13,14]肠内菌代谢物和吸收入血成分的化学结构和生物活性。总的看来,我们研究中药活性成分的新思路是可行的,这种研究方法把本来十分复杂的问题(中药复方有效成分的研究)大大地简单化了。

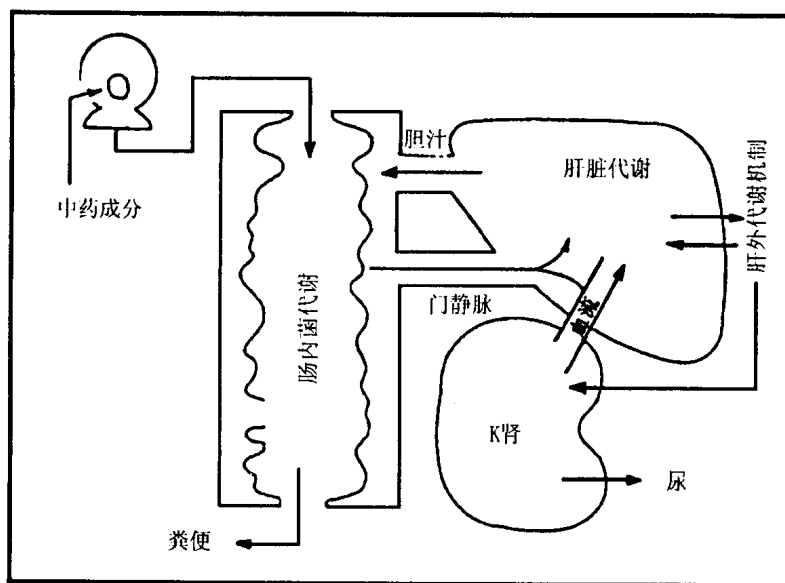


图 1 口服中药的主要代谢途径

(三) 确定吸收入血成分的生物活性和化学结构的方法

1. 吸收入血成分的确定

一般选用两组饥饿 16h 的大鼠,一组大鼠灌胃所试药物,另一组灌胃相同体积生理盐水,为了缓解大鼠的饥饿和使其安定,可给大鼠腹腔注射 5% 葡萄糖盐水(5ml/100g 体重)。给药后,将大鼠置于不锈钢制的代谢笼中,收集 15h 尿液,在收集尿液期间,要注意及时检出排出的粪便和擦干净粪便残留物,以防粪便中物质污染和混入尿液中,影响确定吸收入血物质的分析。可以用几批大鼠轮换给药做实验,但给药组和对照组不能调换,这

样可以积累大量的尿液,从而富集了吸收入血的药物成分。由于尿液的成分来自血液,除个别药物主要可能从胆汁排出外,大部分吸收入血的成分以原形或经肝脏等代谢后从尿中排出。收取足够的尿液后,于给药后适当时间,即估计血药浓度最高的时间,将大鼠剪头处死,接取血液,制备血清。将上述尿液和血清用适当的溶媒萃取,回收溶媒后得到提取部分。用能代表原化合物或复方药理作用的整体、离体药理学方法,或分子生物学方法

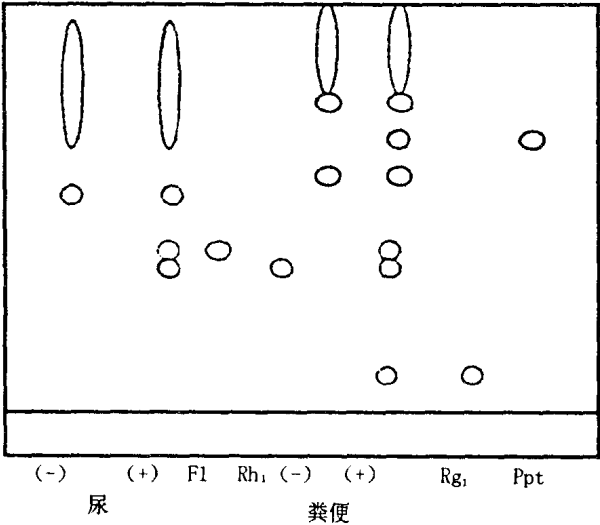


图2 大鼠灌服人参皂苷 R_{g1}(500mg/kg)后,尿和粪便样品的薄层层析分析

(-):对照,(+):灌服人参皂苷 R_{g1}500mg/kg
薄层层析条件:硅胶厚度:0.25mm;展开剂:氯仿:甲醇=4:1;
喷雾剂:10%硫酸-乙醇;Ppt为原人参三醇

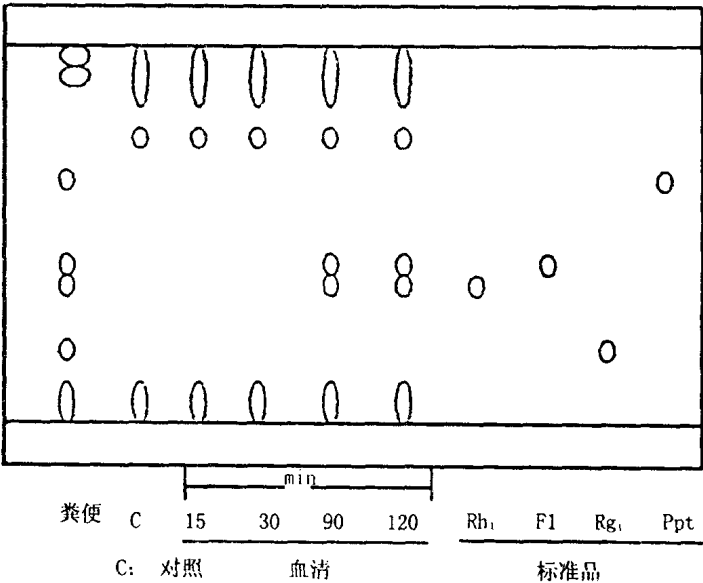


图3 大鼠灌服人参皂苷 R_{g1}(500mg/kg)后,血清和粪便样品的薄层层析分析

薄层层析条件:硅胶厚度:0.25mm;展开剂:氯仿:甲醇=4:1;
喷雾显色剂:10%硫酸-乙醇;Ppt为原人参三醇