

中国药理学学会 编

药理学进展

神经药理分册

人民卫生出版社
安徽科学技术出版社

药理学进展

神经药理分册

(1980年)

中国药理学会 主编

本书编辑委员

金荫昌 金国章 徐叔云

人民卫生出版社

安徽科学技术出版社

药理学进展

神经药理分册(1980)

中国药理学会主编

人民卫生出版社

(北京崇文区天坛西里10号)

安徽科学技术出版社

(合肥市跃进路1号)

联合出版

新华书店北京发行所发行

安徽新华印刷厂印刷

787×1092毫米 32开本 印张 8.375 180千字

1981年9月第1版第1次印刷

印数：1—9,100

统一书号：14048·4032 定价：0.79元

前 言

1980年10月间，中国药理学会在安徽黄山召开了全国第一届神经药理学专业学术会议。这是我国神经药理学界的一次盛会，它为我国神经药理学的发展揭开了新的一章。

大会收到综述和研究论文75篇；有16位专家教授在大会上作了综述性论文报告，较全面而详尽地介绍了国内外有关神经药理学研究的最新进展和概况；在分组论文报告会上，共宣读47篇研究论文，交流了近1~2年来各地区、单位的研究成果和经验。研究论文大体可分为三类：一类为神经递质和受点的研究，一类为新药研究，一类为中草药和临床研究。由此可以看到，近年来我国对于神经递质和受点的研究工作正在日益广泛地开展；特别是对胆碱能神经和受点的研究比较深入，也比较集中。此外，在分组会上报告的一些新近研究发掘并具有临床疗效的抗精神病、抗癫痫和镇痛的中草药，显示出我国植物药源丰富，很有发展前途。

这次历时7天的学术交流和讨论，无疑将对我国神经药理的基础理论和应用的研究起到积极的推动作用；对我国神经药理学的发展，将有深远的影响。

为了满足广大药理工作者和有关医务工作者的需求，中国药理学会特将能反映这次会议全貌的论文报告资料，汇编成《药理学进展神经药理分册(1980)》。本书的出版得到了安徽科学技术出版社和人民卫生出版社的大力支持，两出版社协商分担了编辑、排印和推广发行工作，使本书能早

日与读者见面。为此，我们表示深切的谢意。

本书汇编中对某些学术名词未强求统一，如“受点”与“受体”、“递质”与“介质”等，以便保持各作者学术上的不同见解，谨此说明。

目 录

中枢神经系统药理展望.....	1
中国医学科学院基础医学研究所药理研究室 金荫昌	
简介量子化学在神经药理学研究的应用.....	25
中国科学院上海药物研究所 嵇汝运	
神经递质和受体研究的进展.....	39
中国科学院上海药物研究所 金国章	
阿片受体研究的一些进展.....	63
中国科学院上海药物研究所 池志强	
肾上腺素受体的亚型共存与数目变化.....	82
河北医学院药理教研组 张士善	
内源性镇痛系统的药理学.....	90
北京医学院生理教研组 韩济生	
脑啡肽的结构与功能.....	104
中国科学院上海生物化学研究所 施溥涛、钮经义	
中枢神经系统中的组胺受体.....	122
安徽医学院药理教研组 徐叔云、陈敏珠	
蛇毒神经毒.....	134
中山医学院药理教研组 孙家钧	
惊厥与神经递质.....	152
北京医学院药理教研组 蔡志基	
平滑肌的神经支配及其调节.....	165
上海第一医学院药理教研组 杨藻宸	

心脏节律的迷走神经控制	179
南京医学院药理教研组 刘天培	
γ -氨基丁酸的生理和药理	190
新疆医学院药理教研组 张克锦	
作用于神经系统的中草药的研究近况	202
中国科学院上海药物研究所 唐希灿	
苯二氮草类药理机制研究进展	223
南通医学院药理教研组 刘祖舜	
中枢神经系统的工程学(概要)	239
上海第二医学院药理教研室 金正均	
一些植物药有效成分及合成药物 对神经系统作用的研究	244
——全国第一届神经药理学术会议部分报告及资料综述之一 (中国医学科学院药物研究所 陈先瑜整理)	
神经递质与受体的药理学研究概况	254
——全国第一届神经药理学术会议部分报告及资料综述之二 (安徽医学院药理教研组 关永源、徐叔云 整理) (安徽中医学院药理教研组 王钦茂)	

中枢神经系统药理展望

中国医学科学院基础医学研究所药理研究室 金荫昌

近三十年内中枢神经系统药理的发展，比药理学的其他领域更突出一些，但只能看做拉开序幕，高潮还未到来。以前药理学家议论说，颅内即或装的是稻草和棉花，也可以讲出中枢药理的“道理”来。时至今日，由于神经解剖、生理、生化、药理，以及心理学和神经病学的多方科研的努力，脑子在我们面前已不是一个“黑盒子”，从一隙裂缝闪烁可见，颅腔内并非稻草和棉花。脑的综合研究是举世瞩目的重大课题，由上述有关学科共同组成了所谓“神经科学”，以神经系统为对象，发挥多学科综合研究的作用。神经精神药理学在其中起到联接各门生物科学、药学和临床学科之间的桥梁作用，是非常突出的。由于中枢神经系统活动的特点，中枢神经药理研究也突出表现了宏观与微观密切结合和多学科综合研究的特点。在五十、六十年代主要在于精神行为药理的发展，六十、七十年代则以中枢神经介质及受点的探讨为主。

一、精神药理

现代精神药理学始于本世纪五十年代初期。首先是发现降压药利血平有抗精神分裂症的效用，继而发现氯丙嗪的强安定作用，在精神病临床用于治疗精神分裂症。以后又发现

和合成了很多安定药、弱安定药、抗抑郁药，使整个精神疾患的治疗进入化学治疗的新阶段；特别是氯丙嗪之类强安定药的应用，改变了精神病房的面貌，使原来禁锢式的病房开放，使胰岛素和电休克治疗的病例数大为减少，使大多数病人可以回到家庭和社会，回到正常生活和工作中去。

人们对影响精神活动的物质的认识，并非始于利血平和氯丙嗪。例如，关于洋金花引致精神恍惚的现象，在我国医药书籍早有记载；关于阿片和古柯以及各种植物引致欣快感之事，在各国民间流传已约数千年(?)。但是直到接近本世纪五十年代时对拟精神病药 mescaline 和 LSD-25 的研究，才是精神药理学中研究诱致精神病症作用机制的开始。拟精神病药药理研究的发展，在资本主义国家有着严峻的现实意义。在这些国家，麻醉药品的滥用和吸毒对整个社会构成极大的威胁，因此期望这方面的研究结果能从技术上有助于问题的解决。

二十多年来精神药理的研究，推动和促进了神经科学多方面的进展。从理论角度来看，主要的成绩有三方面：(1)为中枢神经介质的功能活动及其受点的本质的研究，开辟了广阔的道路，奠定了扎实的基础；(2)为精神病病因和发病机制提供了多种线索，在行为、情绪、记忆、学习等脑的复杂功能的研究中，增加了一个有力的方面；(3)发展了很多对精神活动有影响的药物，并对许多内源和外源的向精神物质 (psychotropic agent) 的作用机制，有了进一步的理解。

抗胆碱药阿托品、东莨菪碱等产生的精神症状，表现为兴奋、幻觉、谵妄、躁狂等；抗胆碱酯酶药毒扁豆碱影响行为情绪，表现为抑制、情绪低落等。两类药物相互拮抗，表

明中枢胆碱能系统毒蕈碱样作用与行为、情绪、精神活动有关。合成的抗胆碱药，特别是苯羟乙酸酯〔例如二苯羟乙酸奎宁酯(quinuclidinyl benzilate, QNB)〕类物质，有明显的拟精神症作用，在十多年前是引人注意的。虽然抗胆碱药引起的精神症状一般和精神分裂症相似处较少，但有抗胆碱强效的 phencyclidine 可产生接近精神分裂的症状。匹罗卡品和槟榔碱对慢性精神分裂症有一定效力，毒扁豆碱和 DFP 对躁狂症有效，也都表明它们与中枢胆碱系统的关系，但不能确定其直接的作用。

自从发现利血平在临床引起抑郁症，并降低脑内单胺含量后，便提出此药引起抑郁症可能是与 NA、DA 或 5-HT 三者之中某一种含量下降有关；后来的实验倾向于 NA 含量下降的机制。例如，长期多次给予小量利血平，可使动物脑的单胺几乎全排空而不影响行为；但再给一个大剂量使 NA 继续下降，即可见行为的抑制。给动物 α -甲基-p-酪氨酸以阻滞 NA 的合成，长时间后可产生与利血平相似的抑制。几类抗抑郁剂，无论三环类抑制 NA 的重吸收，单胺氧化酶抑制剂(MAOI)减慢 NA 的代谢，或苯丙胺类直接或间接作用，结果均可增加对受体有效的 NA 浓度，即表明增加 NA 可能是抗抑郁的作用机制。锂盐促进 NA 的重吸收而对躁狂症有效，也支持中枢 NA 与情绪紊乱精神病及其治疗有关。但事情并不如此简单，晚近的研究表明，三环类抗抑郁剂(例如 DMI)抑制酪氨酸羟化酶及 NA 的合成，降低 β 受点的敏感性和减少其密度；还观察到蓝斑的基础放电率下降。这都表明抗抑郁剂的作用是降低中枢 NA 系统的功能活动，而不是使之增加。所以，究竟情绪紊乱是由于 NA 系统功能过低还是过高，以及抗抑郁剂的作用机制，仍是值得深入探讨

的问题^[1]。近来报道的可乐宁抑制蓝斑的NA神经原，抑制脑皮层释放NA，抑制动物的行为活动，表明突触前 α 受点参与作用^[2]。还有报道心得安有抗精神分裂作用，NA及异丙肾上腺素增加鼠脑边缘系统切片的cAMP，而 α 激动剂、DA及5-HT无此作用，表明是 β 受点的作用。这些都是值得注意的动态。NA系统在抗精神病药理中以及精神分裂症病理中的作用又重新受到重视，是容易理解的。因为早期研究氯丙嗪的结果，曾经表明其抑制脑干网状结构的警醒活动，后者属于NA功能系统。

目前较多的作者认为，氯丙嗪类抗精神病药通过DA系统起作用。长期应用这类药物可产生帕金森氏综合征，表现为纹状体DA功能水平低落的症状。脑区中DA较多的还有边缘系统，它和纹状体一起被认为是处于脑干网状结构和丘脑-皮层投射系统中间的二级“分析-综合”系统，起调节精神行为活动的作用。许多放射配基结合的实验结果表明，吩噻嗪和丁酰苯(butyrophenone)类强安定药与³H-氟哌啶醇(haloperidol)及³H-DA结合点的亲和力，与它们在人体及动物体内的药理效价之间有高度相关。有的实验表明，这些强安定药能抑制刺激鼠脑纹状体切片释放DA；吩噻嗪类抑制脑组织对DA敏感的腺苷酸环化酶(AC)，但丁酰苯类对环化酶的抑制较弱，与安定效力不平行。还有不少实验的报道，与上述的DA重要作用的理论不符合。

对DA理论的另一重要支持，是苯丙胺的慢性服药中毒，长期中毒后在人可产生类似偏执性精神分裂症，有时一次大量也可产生，对精神分裂病人可加重其症状，在动物则可产生刻板症(stereotypy)。在产生模型和抑制DA重吸收方面D-和L-苯丙胺有几乎同等的效力，但在抑制NA重吸收

的作用方面，*D*-型比*L*-型强10倍，因此认为苯丙胺产生精神症状的作用是通过DA系统而不是通过NA系统形成的。必须指出，也有类似实验得到相反结果，表明是NA起的作用。

在研究致幻剂时，也联系中枢神经介质的作用。例如，在未发现利血平之前已知LSD致幻。利血平使脑内5-HT排空，LSD和一些其他致幻剂的分子有吲哚结构，因此提示5-HT参与精神行为活动。利血平和色氨酸羟化酶强抑制剂对位氯苯丙氨酸(PCPA)，都能加强LSD的致幻作用，MAOI则减弱LSD作用。这些事实似乎可以支持LSD-5-HT理论。另外，LSD抑制中缝神经原放电，减少5-HT释放和5HIAA形成，因而使更新率下降。这类致幻剂的分子结构与5-HT相似，提示其作用于5-HT受点的可能性。2-Br-LSD阻断5-HT的作用胜过LSD，但影响行为的中枢作用极小。这点虽不足以否定LSD致幻的5-HT机制，但至少也不能给予支持。晚近又发现LSD为DA受点的部分激动剂/抗剂，它既能激活对DA敏感的AC，又抑制DA的激动效应。是否LSD的致幻是通过DA系统引起的？同样，无影响行为活性的2-Br-LSD对DA受点的作用也与LSD相等。相反，同类的强效致幻剂psilocin与DA受点几乎没有亲和力。这些实验否定了DA系统在LSD致幻中的作用。

关于*L*-色氨酸的抗抑郁症的临床效果，报告不一，因此，5-HT系统在躁狂-抑郁情绪紊乱中的作用也是难以确定的。

弱安定药中的苯二氮草类(benzodiazepines, BDZ)，包括利眠宁、安定等，除有抗焦虑作用外，还有放松肌肉和抗

惊厥作用。晚近分子药理研究认为，这类药的作用机制与GABA受点有关，并且认为BDZ受点和GABA受点在神经细胞膜上组成一个“超分子(supramolecular)”的功能单元。

脑内肽类物质的探讨，已成为当前国际上十分重视的研究课题，例如TRH、LH-RH等都有影响精神行为活动的作用^[3]。也有报道内源的内啡肽类似物中，可能有能产生精神症状者；以及纳洛酮(NX)有逆转精神分裂病人幻觉的作用，表明吗啡受点可能参与作用。

二、镇痛药理

镇痛药理至今仍以吗啡作为样板药(prototype)。吗啡对身体功能的影响是多方面的，除镇痛作用外，还有产生欣快和耐受成瘾的问题。痛觉和镇痛包含着对损伤性刺激的感知，与欣快成瘾可说是同属精神药理的范畴。近30年镇痛药理的研究，主要是围绕这两方面的作用机制进行的。进入七十年代之后，对吗啡受点的鉴定和内源性阿片样多肽物质的分离和鉴定，显示了镇痛药理研究的突破性成果。

在被西方国家誉为五十年和六十年代新药“爆炸性”的发展中，既出现了比吗啡强千百倍的镇痛药，也出现了镇痛、欣快感与成瘾脱离的部分激动剂镇痛新(pentazocine)，以及强于纳洛非的完全拮抗剂NX和纳屈酮(naltrexone)。这些作为吗啡受点激动剂和拮抗剂物质的被发现，刺激了人们对吗啡受点实体的研究，并为这方面研究提供了非常有利的条件和工具。

利用这些条件和工具，采用放射配基受点结合法(radioligand receptor binding assay, RRA)及放射自显影方法，进行不同脑区和其他组织的定位和定量分析，表明吗啡

受点不限于脑内，而且在脑内各区分布也不均匀。分布较多的如脊髓胶质区、丘脑内侧、缰复合、脑室及导水管周围灰质，固然可以和痛刺激传入痛觉整合及感知联系起来；但是吗啡受点分布最高的如边缘系统的嗅区、尾核、杏仁核、隔核以及额叶皮层，在人脑内还有蓝斑，都是和情绪及精神状态有关的脑区。目前已有实验报道，在亚细胞水平证明，吗啡受点是在突触小体和膜碎片上，用通常的方法溶化膜之后受点失去亲和力；但先结合配基再溶化可得到分子量为400,000的蛋白质分子。脑苷脂作为吗啡受点的模型，有不少理论和实验依据，但是否确是吗啡受点分子的一个组成部分，仍有待进一步解决^[4]。

吗啡的作用表现在多方面，因此与吗啡有关联的物质各自可引起不同的类似吗啡的效应，表现为不同的效应群。同一药物对不同动物，或者不同药物对同一动物，可产生不同效应群。根据这些事实，可将吗啡受点按不同类型的药物划为三型，即 μ 、 κ 和 σ 型，脑内主要为 μ 及 σ 型。由于脑啡肽的发现及其与吗啡受点的研究，表明脑啡肽主要与另一 δ 型受点结合，后者与 μ 受点不同。虽然已知有两种脑啡肽，但只有一种 δ 型受点；至于 δ 和 μ 型受点的关系究竟如何，尚在研究中。

在研究吗啡类药物的作用机制时，曾发现它对中枢神经介质ACh、NA、DA和5-HT都有抑制释放的作用，因此认为这类药物主要作用于各神经末梢，即其受点激动时产生抑制性活动，使兴奋性介质的释放受抑而发生作用。目前不少实验表明，吗啡受点是在轴突末梢上，但也有报道更多的受点是在树突上。两处受点的生理功能如何，还需要有更多的研究来证明。由于发现脑啡肽通路和P物质(SP)通路的分

布位置密切相联，因此 SP 在镇痛中的重要地位是比较明显的。

值得注意的是，最近报道的抗胆碱酯酶药 DFP 的镇痛作用可被 NX 阻断，表明 DFP 可能通过释放内源性阿片样物质(OLS)，与吗啡受点反应而起作用^[6]。另有报道下行 NA 和 5-HT 神经纤维都参与镇痛； α -NA 受点激动剂可乐宁有镇痛作用，可被酚苄明阻断，可能成为非麻醉性镇痛剂^[6]。

麻醉性镇痛剂产生耐受、成瘾的机制是否与上述神经介质有关？现有材料还难以肯定任何一个介质的上述作用。5-HT 也许较为重要一些，但也并非产生吗啡耐受和依赖性所特有的机制。从多种介质与镇痛作用有关来看，可能这都是表面现象，而真正始初的作用在于更基本的反应。例如目前有以下三方面的报道值得注意：

1. Ca^{++} 为介质释放所必需。吗啡降低脑组织 Ca^{++} 含量；反之， Ca^{++} 有拮抗吗啡镇痛的作用。 La^{+++} 能抑制 Ca^{++} 的结合和运转，加强吗啡的作用，与吗啡有交叉耐受，并减轻戒断症状。耐受依赖吗啡的鼠脑突触体的 Ca^{++} 显著增加，可能是对吗啡抑制介质释放作用的一种适应性反作用^[7]。

2. 通过对神经母细胞-胶质细胞的杂交细胞的培养，观察到吗啡或脑啡肽抑制 AC，降低 cAMP 含量。但在长时期接触后，细胞补偿性地合成较多的 AC，因此这时需要较高浓度的吗啡才能抑制较多的 AC，表现为吗啡耐受。若此时撤去吗啡，则较多的 AC 产生大量 cAMP，可能与戒断症状有关。脑组织的体外实验也有同样的结果^[8]。

3. 吗啡耐受成瘾并未影响受点的数量和亲和力，所以耐受成瘾的机制看来不在于受点这一层次。最近有的报道认为，可能与细胞核内转录过程以及蛋白质合成有重要的关系。在

吗啡耐受依赖的小鼠脑内，发现小致密细胞核(主要是少突神经胶质细胞的核)的染色质蛋白的磷酸化增加，可能是由于核内蛋白激酶亚基的比活性增加的原故。同时还发现耐受依赖吗啡的小鼠脑内 RNA 多聚酶功能改变。这些事实可以支持以前有人报道的，蛋白质合成——翻译——的增加也许与上述 AC 增加的现象相联系^[9]。

最近，由于研究 ACTH 对行为活动的影响以及吗啡的两面作用机制(dual mechanism)，有人提出吗啡作用于导水管周围灰质的两种受点：一种是内啡肽受点，它在吗啡作用时产生镇痛、僵住，有立体构型特异性，可被 NX 阻断，可产生耐受；另一种是 ACTH 受点，在吗啡作用时产生“爆发式运动活动(explosive motor behavior)”；(+)-吗啡也有作用，但不被 NX 阻断。正常情况下，吗啡的这一面作用被另一面抑制性作用所掩盖；当发展耐受成瘾后，诱发戒断时才出现上述现象。如果吗啡的两面作用是这两种受点作用的结果，似乎可以乐观地认为，依赖成瘾与镇痛作用的耐受性可以分开，也就是说镇痛和成瘾不是必然联系在一起的^[10]。

三、麻醉与催眠的药理

有关麻醉和催眠药作用的理论，曾经占有重要地位的有两种学说。一种是经典的脂溶性学说(Meyer-Overton学说)，除表明麻醉药的强度与脂溶性密切相关外，完全没有触及麻醉作用发生的原理；另一种是五十年代提出的中脑网状结构学说，除指出一个重要的神经解剖部位外，也没有涉及作用机制。

麻醉的药理理论必须考虑到能引起麻醉的药物分子的多

样化结构，甚至连几乎是一个对称球体的惰性元素气体，在一定的条件下也引起麻醉。因此，至今认为麻醉药不是通过特异性受点而产生效应。晚近由于细胞膜知识的进展，以及关于麻醉作用的新发现，新提出的学说可以从膜的镶嵌结构及包括受点活动在内的各种功能，来解释麻醉催眠药理作用。神经兴奋和传导，取决于膜的离子通道的通透性；突触传导，取决于介质的释放和突触后膜对介质的反应性。任何对膜的结构和功能的影响，都可以从上述因素之一或从多方面改变神经信息的传递。

麻醉药进到以双层脂质分子为基础的膜结构内时，吸附于疏水部分，使膜的容积扩大。有人计算，在等效时各麻醉药所占容积相等。红细胞膜实验的结果表明，挥发性麻醉药在手术有效浓度时使膜的容积扩大，表现在其面积增大，其中只有10%相当于麻醉药所占的容积，其余的扩大则可能是由于膜内镶嵌的蛋白质分子发生构变而产生的；也有用突触体膜实验得到同样结论，但各报告的具体数字可有较大的差别。另外，关于膜是增厚还是变薄，各报告也不一致。总之，麻醉药在有效浓度能使细胞膜容积扩大，这点结论是一致的。加压到约为100个大气压可以拮抗膜容积扩大；动物实验也表明，这样大的压力也可以逆转麻醉作用，使动物恢复活动，似乎这些事实都支持膜扩大学说。不过，高压对整体可产生神经综合征，其作用是复杂的。

近来研究细胞膜的液态(fluidity)和液化(fluidization)的压作，应用到麻醉药理的研究，结果表明麻醉药可增加膜的液化程度，使无序状态增加。关于麻醉药在临床有效浓度是否能影响膜的液态，尚有争议。最近有人报道，在试管内模拟氟烷(halothane)的临床有效浓度，能增加牛脑突触膜