

邹冈主编

基础神经药理学

科学出版社

内 容 简 介

目前,神经药理学研究正在飞速发展,神经药物作用原理的研究已经深入到细胞和分子水平,本书正是作为一本导论和工具书向读者介绍了该学科最基本的概念、原则和研究成果。全书共十八章,前面五章论述了药理学基础知识,后面各章都以内源性活性物质及其受体为中心阐述了药物与它们的交互作用。

本书不仅可供有关大专院校师生、研究生阅读,而且还可供医学、生物学、神经科学、药理学工作者参考。

基础神经药理学

邹 冈 主编

责任编辑 关 国 王惠君

科学出版社出版

北京朝阳门内大街 137 号

中国科学院印刷厂印刷

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

1988 年 2 月第一次印刷 印张: 23 1/2

印数: 0001—3,900 字数: 541,000

ISBN 7-03-000046-3/R·1

定 价: 6.40 元

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部涉及到神经系统。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

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,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、叶惟冷、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

目 录

第一章 导论.....邹 冈	1
一、药理学研究对象	1
二、神经药理学研究对象	1
三、内源性活性物质药理学 (Autopharmacology)	2
四、神经药理学在神经科学中的作用	2
五、神经药理学的细胞学基础	2
六、神经细胞的生物电	7
七、神经药理学研究方法	8
八、神经递质 (Neurotransmitter) 和神经调质 (Neuromodulator)	14
九、突触传递过程和药物作用环节	14
第二章 受体.....池志强, 徐 珩	16
一、历史	16
二、定义	17
三、受体的特性	18
四、配体与受体相互作用的若干学说	19
五、研究受体的方法	23
六、受体研究的展望	26
第三章 剂量与反应关系.....徐端正	30
一、剂量-反应曲线与受体占领学说	30
二、竞争性交互作用	32
三、竞争性与非竞争性颉颃作用	34
四、 pD_2 、 pA_2 与 pD'_2 估计	36
五、受体占领学说的修改	38
六、速率学说 (rate theory)	41
七、两态学说	42
八、结语	44
第四章 构效关系.....嵇汝运	46
一、药物的化学结构	46
二、激动剂与颉颃剂	55
三、电荷密度	57
四、药物与受体结合时的构象	62
五、药物的溶解度	69
第五章 药物代谢和药物代谢动力学.....曾衍霖	74
一、药物代谢和药物代谢动力学 (DMPK) 研究与医药科学的关系	74
二、药物的体内过程	76
三、药物代谢动力学分析	84
第六章 化学传递与突触结构.....金国章	100

一、突触的微观结构	100
二、金属固定染色的突触形态	102
三、神经突触的分类	104
四、突触的形态结构与功能	108
五、突触的化学传递和神经递质	112
六、神经递质的合成贮存和释放	112
七、神经递质与换能作用	116
八、神经递质的摄取	120
九、灭活	122
第七章 脑内单胺能神经系统.....金国章	125
一、去甲肾上腺素能神经系统	125
二、脑内肾上腺素能神经系统	147
三、脑内多巴胺能神经系统	156
四、5-羟色胺能神经系统	177
第八章 胆碱能神经系统.....金国章	198
一、乙酰胆碱的神经化学	198
二、作用于胆碱能系统的活性物质	203
三、胆碱受体及其活性物质	206
四、胆碱能通路	215
第九章 组胺.....唐希灿	221
一、组胺在脑内的代谢	221
二、脑内组胺能神经元通路	224
三、脑内组胺受体	226
四、向精神药物与组胺受体	229
第十章 氨基酸.....邹 冈	233
一、兴奋性氨基酸——谷氨酸和天冬氨酸	233
二、抑制性氨基酸—— γ -氨基丁酸 (GABA)	240
三、抑制性氨基酸——甘氨酸	248
第十一章 神经肽.....邹 冈	250
一、历史	250
二、神经肽的分类	250
三、神经肽前体的研究	251
四、神经肽前体的翻译后加工	254
五、神经肽的降解和灭活	256
六、神经肽的作用	256
七、神经肽各论	259
八、神经肽与经典递质的共存	263
九、结语	265
第十二章 内阿片肽.....邹 冈	267
一、历史	267
二、内阿片肽前体和内阿片肽生成的调节	268
三、内阿片肽的释放和灭活	273

四、内阿片肽与阿片受体亚型	274
五、内阿片肽的分布	275
六、内阿片肽作用的电生理学分析	278
七、内阿片肽与镇痛	279
八、内阿片肽的其他作用	280
第十三章 阿片受体药理.....徐 衍	282
一、受体的假设和证实	282
二、亚型阿片受体	283
三、阿片受体的分布	287
四、阿片受体与成瘾性问题的研究	289
五、阿片激动剂和拮抗剂与阿片受体的相互作用	291
六、结语	293
第十四章 阿片受体图象、分离和纯化.....李志毅	294
一、引言	294
二、阿片受体的图象	295
三、阿片受体的分离和纯化	299
四、结语	306
第十五章 腺苷和三磷酸腺苷.....邹 冈	308
一、历史	308
二、腺苷和 ATP 的代谢.....	308
三、嘌呤能神经假说	309
四、腺苷与 ATP 的作用.....	310
五、腺苷受体和 ATP 受体	311
六、影响腺苷作用的药物	312
七、结语	314
第十六章 前列腺素.....顾芝萍	315
一、历史	315
二、前列腺素的命名和分类	315
三、前列腺素的生物合成	316
四、影响前列腺素生物合成的各种途径	317
五、前列腺素的分解	319
六、前列腺素的生物活性	320
七、前列腺素的作用机制	327
八、前列腺素的临床应用	327
第十七章 细胞内信使、蛋白磷酸化和膜的信号转导.....邹 冈	329
一、环-单磷酸腺苷 (cAMP) 和腺苷酸环化酶 (adenylate cyclase)	329
二、环-单磷酸鸟苷 (cGMP) 和钙离子.....	331
三、第二信使依赖性蛋白磷酸化	331
四、细胞内信使、蛋白磷酸化和神经功能	334
第十八章 离子通道的药理.....胡国渊	337
一、离子通道生理学概述	337
二、作用于钠通道的药物	341

三、作用于钾通道的药物	345
四、作用于钙通道的药物	347
五、作用于化学门控性通道的药物	350
附录一 神经科学研究中的工具药	352
附录二 建议阅读的经典文献	356
索引	358

第一章 导 论

邹 冈

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、药物代谢和药代动力学、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 年我国也创办了《中国药理学报》(*Acta Pharmacologica Sinica*), 进行着国内外学术交流。

二、神经药理学研究对象

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、自主神经药以及向精神药物 (Psychotropic drugs) 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,向精神药物 (Psychotropic drugs) 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 (Autopharmacology)

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、调质或其他活性物质)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 Autopharmacology, 即“内源性活性物质药理学”。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,传统的分支界线已经打破,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

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。典型的神经元有树突、胞体和轴索三部分。

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)。

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)。

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。

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。

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 $14 \pm 12\text{nm}$ 的一种中空的管状结构，由 13 根直径为 5 nm 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。还有一种更细的纤维状结构，直径为 5 nm，称为微丝 (microfilament)，只在神经元发育和再生的过程中出现 (图 1-2)。

突触 (synapse) 神经元间或神经元和其他效应细胞间的衔接处称为突触。位于树突的突触叫轴索-树突突触 (Axo-dendritic)，位于胞体的叫轴索-胞体突触 (Axo-somatic)，位于轴突前末梢叫轴索-轴索突触 (Axo-axonic)。电突触和化学突触形态上有显著不同。哺乳动物的神经系统中绝大部分为化学突触，其突触前及突触后结构不对称。属于神经末梢的突触前膜和突触后膜之间的突触间隙约 20nm。突触前末梢内可看到突触囊泡，直径约 40nm，是贮存递质的部位。此外还有 70—100nm 的大囊泡。在突触前膜内侧有致密突起和网格所组成的囊泡栏栅 (vesicular grid)，其空隙处正好容纳一个囊泡，因此设

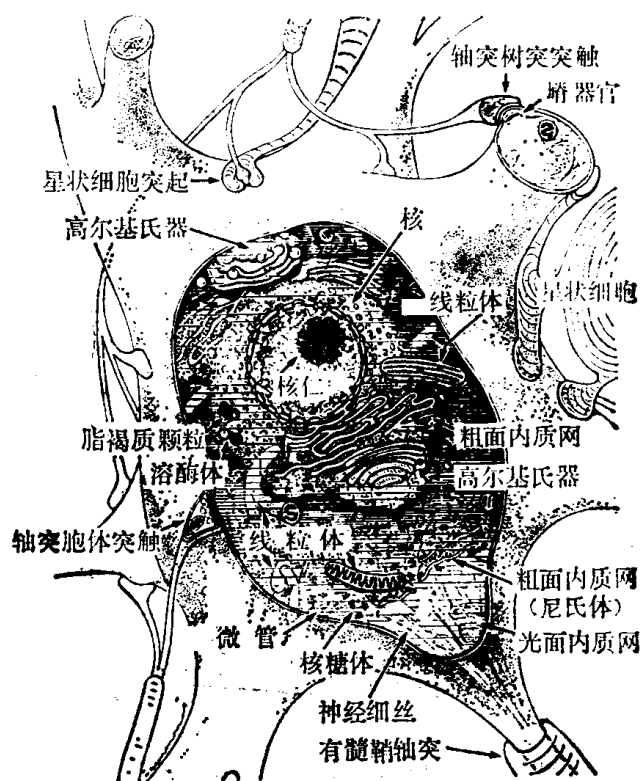


图 1-1 神经元结构示意图
(仿 McGeer, P. L. et al., 1979, 原图)

想这种结构与引导囊泡以及突触前膜接触有关。突触前末梢有许多线粒体，说明代谢旺盛(图 1-3)。

若将脑组织用等渗溶液处理磨成匀浆，超速离心，在电镜下可见突触前末梢部分与

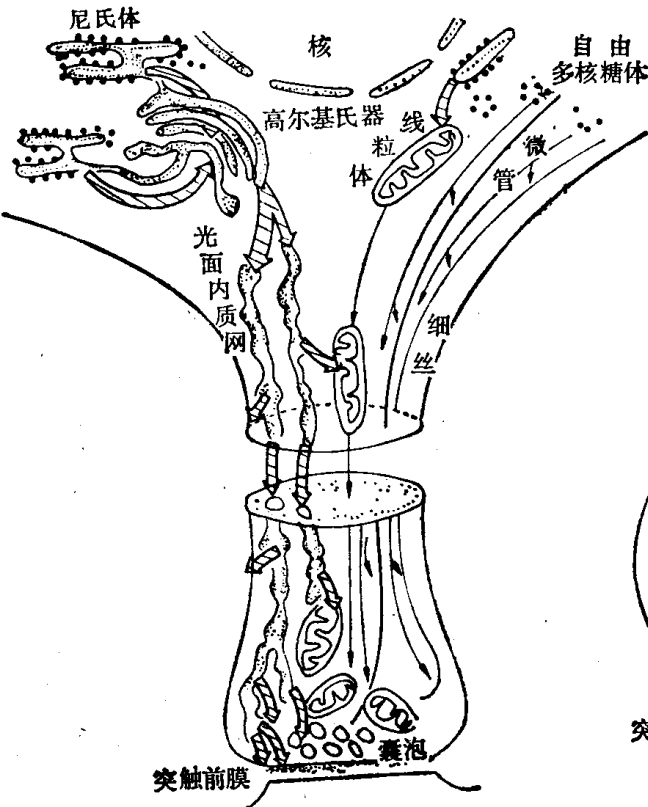


图 1-2 与轴浆转运有关的亚细胞结构
左侧粗箭头为快转运。多肽链合成于尼氏体，转移到高尔基氏器，产生的蛋白质由光面内质网转运到轴突，形成轴突膜及线粒体，在末梢处形成囊泡和突触前膜。

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, P. L. et al., 1979, 原图)

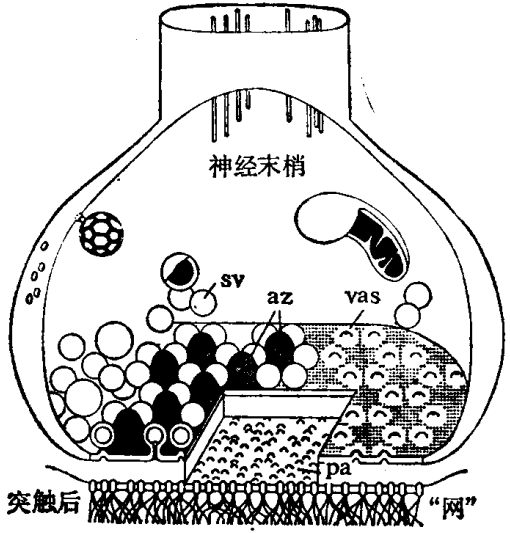


图 1-3 哺乳动物中枢突触的示意图
sv. 囊泡; vas. 囊泡附着部位; az. 活动区; 活动区上囊泡附着多。

(仿 McGeer, P. L. et al., 1979, 原图)

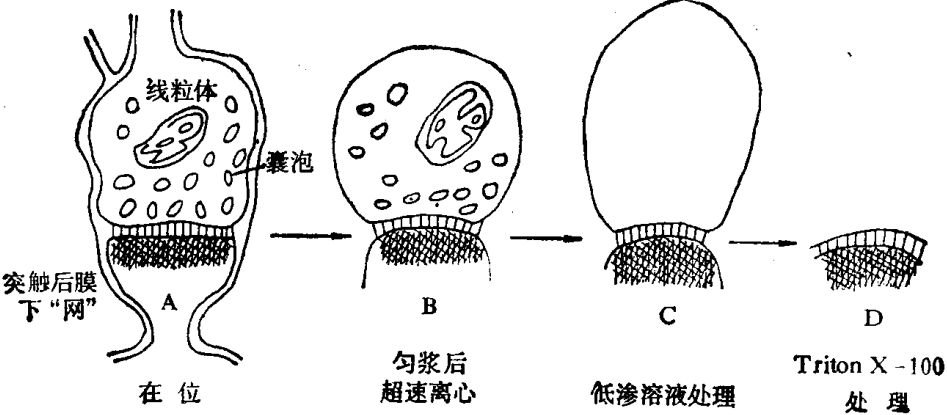


图 1-4 突触体示意图
(仿 De Robertis, E., Science, 1971, 原图)

轴索断裂，断裂处封闭形成一完整的突触体 (synaptosome) (图 1-4)，它往往带上突触后膜。突触体还保留呼吸、合成 ATP、摄取递质等功能，因此分离得到的突触体是神经药理研究的常用标本，也是分离纯化受体的好材料。

2. 轴浆转运 (axoplasmic transport)

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—500mm/d，慢速 1—10mm/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。逆行转运是从末梢将物质运输到胞体。一些毒素如破伤风毒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 (neuroglia)

神经胶质细胞按形态可分为星状 (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，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过程，并防止递质弥散。胶质细胞还参与修补过程。

4. 血脑屏障 (blood-brain barrier)

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 1-5)。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)。

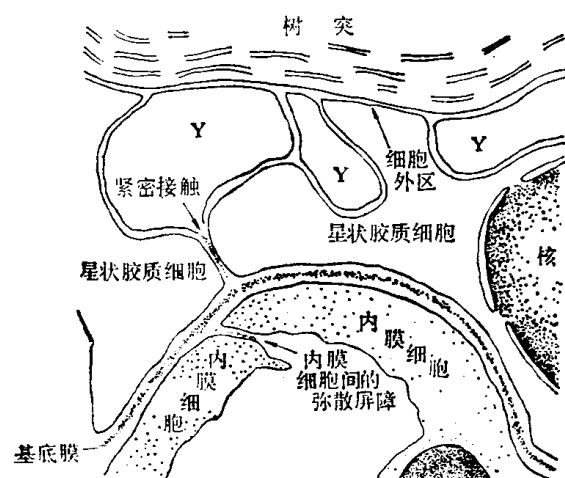


图 1-5 大脑皮质毛细血管周围的结构

Y. 神经元及胶质细胞突起。

(仿 McGeer, P. L., et al. 1979, 原图)

cumventricular organs)。

决定药物进入脑组织的速度取决于三种因素: a. 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; b. 药物在体内 pH 值时的解离度, 解离度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; c. 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。

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

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

(仿 Goldstein, A. et al., 1974)

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

(仿 Iversen, S. D. and Iversen, L. L., 1981)

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)。

为了克服或绕过血脑屏障,人们设计了脑室内给药、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进入中枢。

六、神经细胞的生物电

1. 膜 电 位

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。静息情况下,钾离子通透性相对来说最高,钾离子随电化学势由浓度高的膜内流向膜外,从而带出一小部分正电荷,造成膜外正膜内负的电位差,这种电位差则阻止钾离子的进一步向膜外弥散,当两种趋势相等时的膜电位即钾离子的平衡电位。静

$$E = \frac{RT}{F} \ln \frac{[K_i]}{[K_o]}$$

息时的膜电位接近钾离子平衡电位。

2. 动 作 电 位

当神经细胞膜受到去极化电流作用时膜电位降低,降低到一定程度就会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,导致更多的钠通道打开,使去极化爆发性地发展,这就是动作电位的上升相,钠离子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为外负内正即超射。随即钠通道关闭,钾通道打开,使膜电位回到静息水平。这就是全或无式的扩布性动作电位形成的过程。钠通道及钾通道的打开是由去极化电流所激活的,因此它们是电压门控性通道(voltage gated-channel)。

3. 突触后电位

当神经末梢释放的递质作用于突触后膜引起的膜电位变化称为突触后电位。这种电位以递减方式扩布,并且能总合。若某种递质引起的是非特异性离子通透性增加,则产生去极化,称为兴奋性突触后电位(EPSP)。若某种递质引起的仅是氯离子通透性增加,则形成超极化,称为抑制性突触后电位(IPSP)。EPSP的去极化到达阈值时,即膜的去极化程度达到可以激活钠通道时,可引起动作电位。IPSP则使膜电位更远离兴奋阈,起稳定膜的作用。

EPSP和IPSP的时程在20ms左右,近年来发现有些突触后电位出现非常慢而且持久,这种慢电位往往不是离子通道打开而是离子通透性减小。例如在牛蛙交感神经节

细胞上,刺激节前纤维可以在节后神经元上记录到慢的 EPSP 和迟慢 EPSP (late slow EPSP),后者已被证明是钾离子通透性降低的结果。

离子通道可分为电压门控性 (voltage-gated) 和化学门控性 (chemically-gated) 两大类。如前所述,与动作电位形成有关的钠通道和钾通道属于电压门控性通道,因为它们只对电压变化敏感。与 EPSP 和 IPSP 形成有关的离子通道则属于化学门控性通道,因为它们只为递质或药物所激活。近年来又发现了许多新的离子通道,打开时产生各种离子流,如快钾、钙激活钾、钙等离子流,本书第十八章将进一步讨论。

七、神经药理学研究方法

药理学大师 Gaddum 曾经说过,药理学家是多面手 (Jack of all trades),凡是可以阐明药物作用原理的技术都要用上。这在神经药理学中更是如此,纯粹的神经生理或神经化学技术都难以完全阐明药物作用的分子基础,因此神经药理学家要善于采用多学科的方法。研究可在整体、器官、组织、细胞以及亚细胞和分子水平进行。

1. 作用谱和量效关系

无论药物或内源性活性物质,最基本的是要先了解它有哪些作用,包括对整体和离体器官的作用,即作用谱。然后对一特定的作用用不同剂量作出剂量反应曲线。剂量通常以对数表示,效应可以是量反应或质反应。典型的剂量反应曲线呈 S 型,当中一段是直线。产生 50% 效应的剂量称为半数有效量 (ED_{50})。若以死亡作为质反应指标,其半数有效量即半数致死量 (LD_{50})。

剂量反应曲线有许多用处,首先可以比较不同药物的作用程度。假若不同的化合物通过同一原理起作用,如都作用于同一受体,则所得的应是一组平行的剂量反应曲线。特异性拮抗剂只能使某一化合物的剂量反应曲线平行右移,而不改变其斜率。有关量效关系将在第三章详细讨论。

2. 生物检定

生物检定 (bioassay) 是神经药理学的基本功,当今高精尖的仪器越来越多,其重要性往往被忽略。实际上一些新仪器或技术是否可靠,也还要看结果是否与生物检定相一致。生物检定的最大优点是不需要贵重的仪器而灵敏度很高。例如用水蛭背肌测定乙酰胆碱,灵敏度达 10^{-10} g。采用各种拮抗剂又可以鉴别被检定物质作用于哪一类受体。用不同标本来测定一系列化合物的效应,同时比较它们在各种标本上的作用强度次序 (rank order),则有可能发现新的受体亚型。例如各种内阿片肽在豚鼠回肠、小鼠、大鼠及金色田鼠、家兔的输精管上的作用强度次序不同,从而发现了 μ 、 δ 、 κ 、 ϵ 等阿片受体亚型。另一方面,若将未知的组织提取物与已知化合物在不同标本上作平行生物检定 (parallel assay),假如它们作用性质和强度比例相同,即可证明系同一或同类化合物。早年组织中的乙酰胆碱就是这样确定的。

生物检定虽然是一种经典的实验方法,但它仍在不断革新之中。Vane 创立的不同器官瀑布式表面灌流方法 (cascade superfusion) 可以一个样品多筛,并起到鉴别活性物质的效果,在前列腺素研究中发挥了重要的作用(图 1-6)。在他获得 1982 年诺贝尔医学生理学奖的演讲中 (Vane, 1983),他把生物检定称作为“前列环素发现的基石”,可见生物检定在发现新的内源性活性物质中是何等的重要。

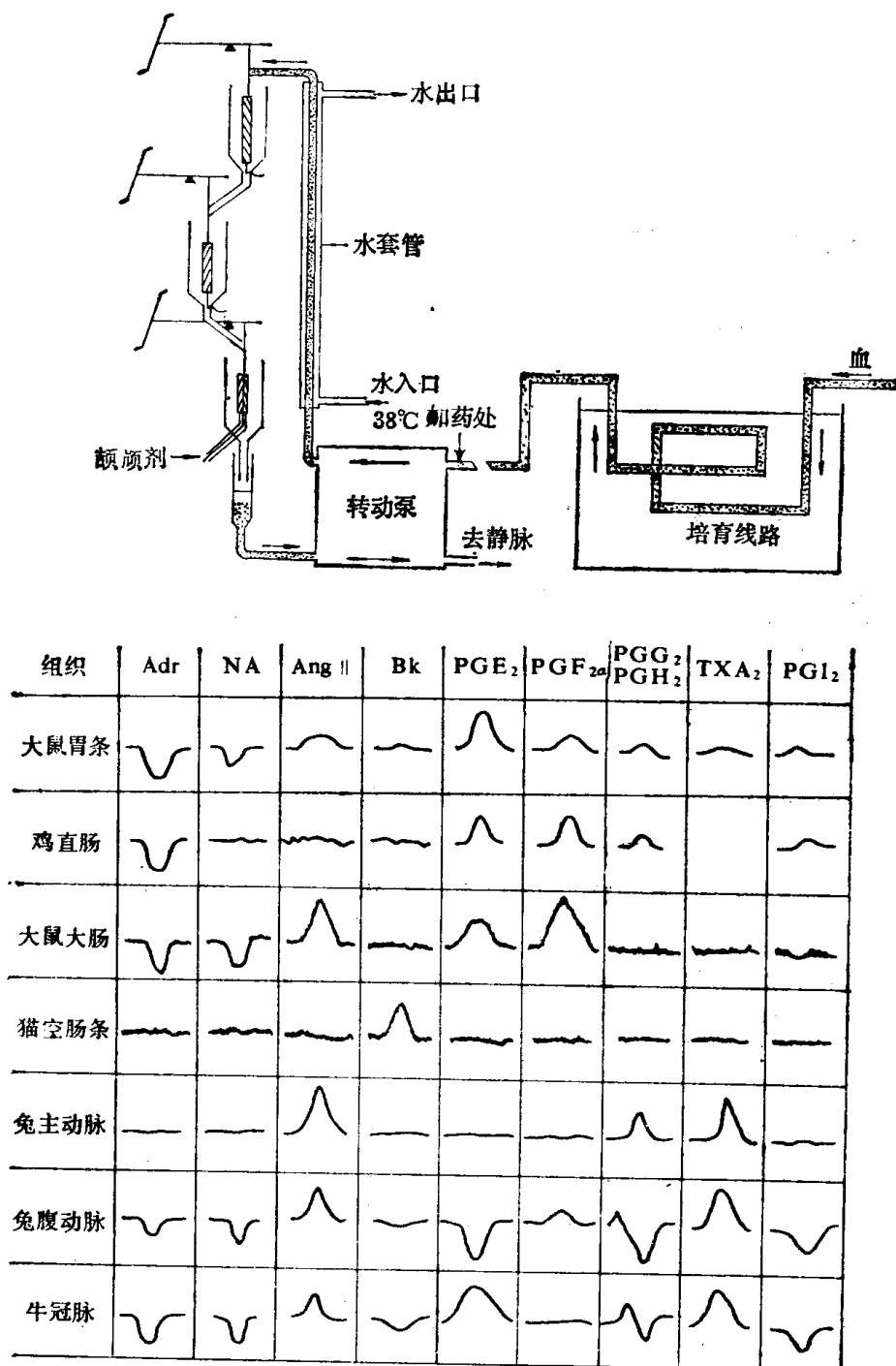


图 1-6 瀑布式表面灌流多种生物标本检定法
 上图表示一个样品通过表面灌流作用于串联着的三个不同生物标本,可以得到三个数据。
 下图表示通过不同生物标本的筛选,可以鉴别活性物质的性质。
 (仿 Vane, J. R., 1983, 原图)