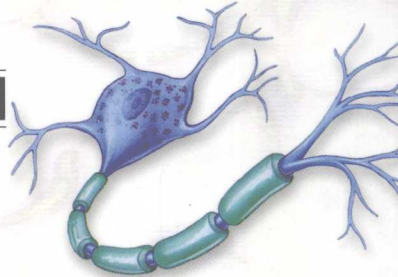
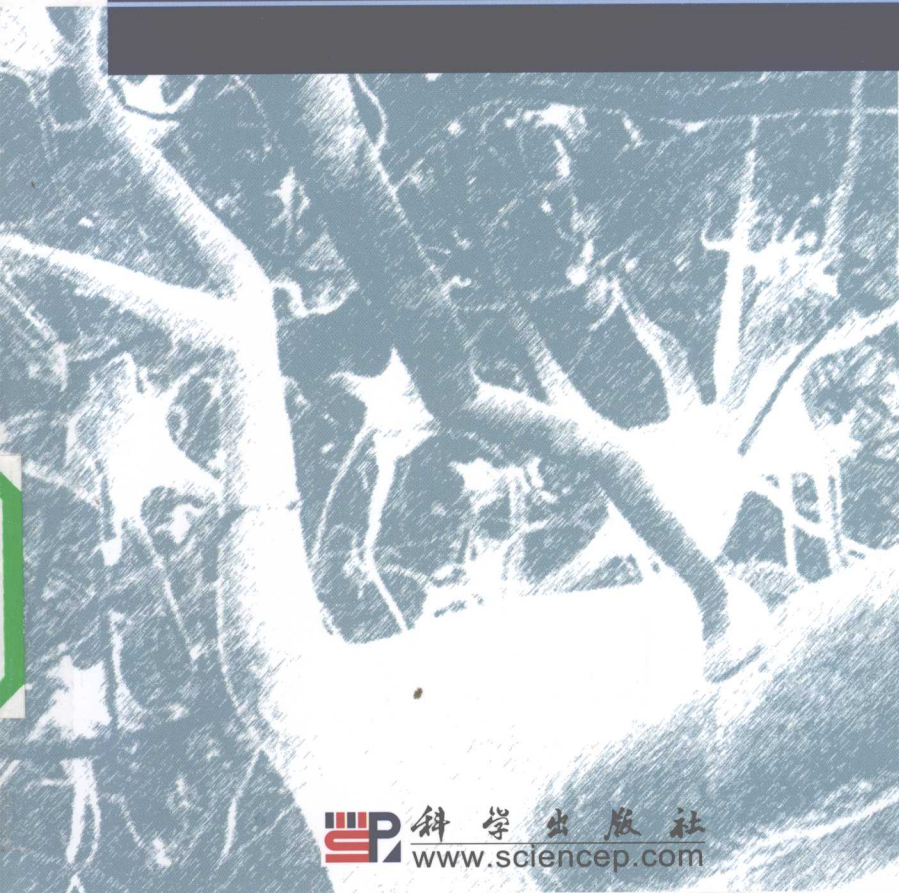


疾病与生命科学前沿研究丛书



吴文惠 包 斌 主编

脑、精神疾病与药物作用机制



科学出版社
www.sciencep.com

中国药理学杂志

第33卷 第1期 2010年

论：精神疾病与药物作用机制



中国药理学杂志

疾病与生命科学前沿研究丛书

脑、精神疾病与药物作用机制

吴文惠 包 斌 主编

科 学 出 版 社

北 京

内 容 简 介

本书从细胞水平和受体水平分析了脑的结构与功能同精神疾病的关系,叙述了治疗精神疾病典型药物的作用机制,重点介绍了精神疾病药物的一般研究思路和经典研究方法以及常用精神疾病药物的药理作用。叙述了精神分裂、抑郁、躁狂、焦虑、兴奋、不安和自我等精神(情绪)异常之间的转换和联系以及这些精神异常同脑结构与功能之间的关系,归纳了精神疾病、精神疾病治疗药物、脑结构与意识形成等方面的研究现状与方向。本书阐明:精神疾病是一种常见的精神异常现象,人在一生中的某个阶段可能会受到精神疾病的困扰;精神疾病的形成除了与环境因素有关之外,还与遗传和脑代谢异常密切相关,精神疾病的形成具有神经生物学基础;大部分精神疾病是一种持续时间比较短的疾病,采用药物疗法是治愈精神疾病的有效途径,其他疗法可以作为药物疗法的辅助;应关爱精神疾病患者,共同创造适合精神疾病患者康复的社会环境。

本书可供生理学、生物化学、药物化学、精神疾病流行病学等研究领域的教学和科研人员以及其他感兴趣的读者参考和借鉴。

图书在版编目(CIP)数据

脑、精神疾病与药物作用机制/吴文惠,包斌主编. —北京:科学出版社,2009

(疾病与生命科学前沿研究丛书)

ISBN 978-7-03-023531-2

I. 脑… II. ①吴…②包… III. 脑-精神疾病-药物作用-研究 IV. R749

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2008)第 187875 号

责任编辑:莫结胜/责任校对:李奕莹

责任印制:钱玉芬/封面设计:王 浩

科 学 出 版 社 出 版

北京东黄城根北街16号

邮政编码:100717

<http://www.sciencep.com>

北京天竺彩色印刷有限公司印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2010年1月第 一 版 开本:850×1168 1/32

2010年1月第一次印刷 印张:12 3/4 插页:2

印数:1—2 500 字数:330 000

定价:45.00 元

如有印装质量问题,我社负责调换

作者简介

吴文惠，男，42岁，上海海洋大学教授。1986年大学本科毕业，2004年获东京农工大学生物工学博士学位。专业领域涉及人体解剖生理学、药理学、海洋药物化学等学科，从事神经细胞分化、心血管病理学和海洋药物化学等方面的研究，发表学术论文40余篇。在纤溶活性化合物发现及其作用机制研究以及神经细胞分化的探索方面卓有成效。

包斌，女，40岁，上海海洋大学副教授。1988年大学本科毕业，2002年获食品科学硕士学位。在新西兰、美国等国家进行过深入而系统的科学研究，研究领域涉及毒理学、药物化学和生理学等学科，发表学术论文60余篇。

前 言

人们的思想、信仰、记忆、行动和情绪都是由脑产生的，脑作为思考的器官，是调控身体各部位的中枢。通过脑的活动，人们能够使用语言、欣赏音乐、鉴别绘画等，还能够通过与其他人的思想交流，畅想未来，畅谈理想。脑的功能确实是神秘而令人惊异的。

脑接受内脏、体表和感觉器官的所有刺激后，发出信息来调整身体位置、四肢运动和内脏活动，脑还调整情绪、意识和觉醒水平。任何高性能计算机都不能企及人脑，人脑却能像计算机那样精确。

脑的活动通过进行信息处理的神经细胞的动作电位体现出来，动作电位能到达神经纤维存在的任何部位，脑电活动的性质和程度以及脑电活动产生的部位，与脑的意识水平、身体固有的动作密切相关。

脑受到病理损伤或器质损伤后，会发生各种各样的功能性障碍，脑障碍的范围相当广泛，从完全的意识消失到注意力缺欠，以及进行某种意识行动的机能缺陷等。脑功能障碍的种类和程度受脑损伤范围、部位、病症演化速度影响，一些药物，如阿片、氯丙嗪类镇静药、巴比妥类催眠药、三环类抗抑郁药的使用容易在高龄人群中引发弥漫性脑功能障碍。

过去的 50 年间，脑研究方面取得了惊人的进步，以多位诺贝尔奖获得者为代表的研究者，通过具体物质的研究，在理解神经系统的功能上做出了卓越的贡献。最近 20 年间，在脑研究上开发成功了无创伤成像技术，导入了分子生物学的实验方法，发展了脑计算理论，现在，作为基础研究的脑科学，是人类社会最后的极限研究领域，研究者正向着脑功能的阐明，踏实而坚定地

向前推进着。

1861年，精神疾病开始被认为是一种脑部疾病（Wilhelm Griesinger, 1861）。1896年，Emil Kraepelin又把精神疾病分为情绪障碍的狂躁症（包括抑郁症）和早老性痴呆，早老性痴呆的主要症状是认知和思考障碍。1908年，Eugen Bleuler开始把早老性痴呆称作精神分裂症。一个多世纪已经过去，现在人们还不能彻底阐明精神疾病形成的原因。从现代精神疾病的研究视角来看，即使是同一病名的精神疾病，其形成的原因仍然是多种多样的，精神疾病是多个基因和环境因子协同作用的复杂遗传疾病，与糖尿病、过敏、高血压等相似，都属于多病因疾患。精神分裂症患者一般在青春期以后到30岁之前发病，表现出妄想、幻觉等症状，症状消失之后，常常陷入自闭的生活状态，精神分裂症会使患者在很长时间陷入痛苦的深渊。精神分裂症也不是稀少的病症，据说，不论文化背景和地理环境，每100人中就有1人患病。对幻觉和妄想有效的药物（抗精神疾病药物）是在20世纪50年代偶然发现的，人们认为其药理作用是抑制了D2受体，进一步对患者的多巴胺途径进行的研究却不能证明多巴胺途径受到了抑制，从这个事实可以推断，与其说多巴胺是精神分裂症的直接原因，不如说多巴胺与精神分裂症相关。情绪障碍的狂躁症和抑郁症大约是在30岁以后发病，狂躁症和抑郁症都有周期性发作和反复发作两种类型。改善抑郁症的三环类药物比抗精神分裂症药物发现得稍晚，这些药物进入突触间隙，阻碍了单胺类神经递质的信息传递，抑制了5-羟色胺或去甲肾上腺素的活性，这是抗抑郁药物的作用机制假说，但是，其真实的原因到现在还不清楚。尽管如此，近二十年来，在脑科学研究方面，有关成瘾、痴呆、抑郁、狂躁、不安、自我等意识方面的研究成果很多，本书归纳了这些方面的主要研究成果，希望在广泛理解脑科学优秀研究成果的基础上，推动脑、意识、精神疾病和精神疾病治疗药物的研究和进步。

到目前为止，脑研究成果只能说是比较有限地应用于疾病治

疗、人造内耳、人造神经纤维、神经计算机技术、机器人等方面，最近，随着脑研究的进步，产生了对一般社会生活有较大影响的应用研究，也就是让脑直接与信息通讯仪器相连，让脑信息在医疗、经济、社会活动、政治、教育、娱乐、日常生活等方面发挥作用，这被称为脑的活用研究。研究和挖掘大脑的功能和潜力，以促进人类自身的发展也是脑研究方面的新动向。

本书对脑及其信息传递、镇痛与欣快感、精神分裂症患者的曙光、抑郁症与躁狂症的减轻、兴奋药与社会、不安的减轻、自我的境界等进行阐述，每一部分都从起因、现象、假说、药物等几个方面进行分析。每一部分都独立成章，编写中尽量选取和构思理想的图解，引用了众多学者的专著和研究结果，许多资料具前沿性。

参与本书编写的有吴文惠、包斌。协助本书工作的有唐晓阳、瞿佳华、张艳、郝斐、杨怀玉、殊亚、朱夕波、王辉等。

精神疾病涉及医学、药学、社会科学等方面，国内外的研究发展迅速，新的研究结果日新月异。限于编者水平，恳请广大读者对本书的错误、不妥之处惠予批评指正。

吴文惠 包斌

2009年9月

彩 图

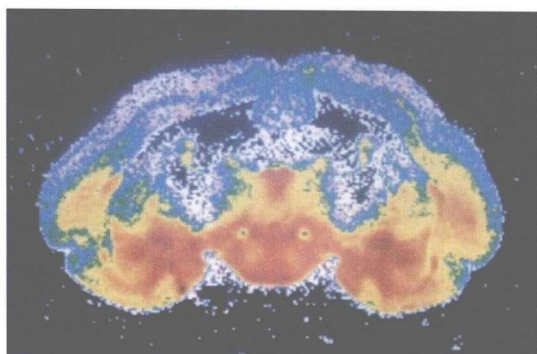


图 2.1 豚鼠脑阿片受体分布

按红—黄—青—紫—白的顺序分布，密度由高向低变化

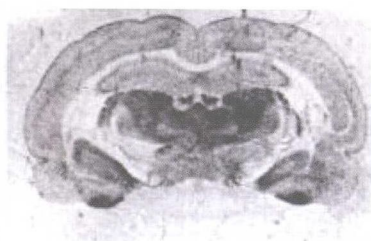
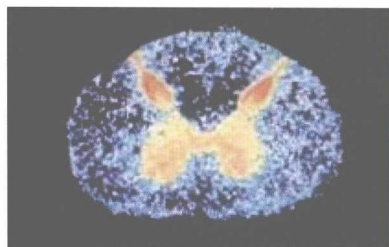


图 2.8 阿片受体的分布

左图：猴脊髓的阿片受体。灰质分布的浓度最高，橘黄、黄、绿……依次排列，分布浓度由高到低。右图：大白鼠脑的阿片受体。图示脑切片和放射性阿片相接触，使感光乳剂“显像”的放射性物质分布状态

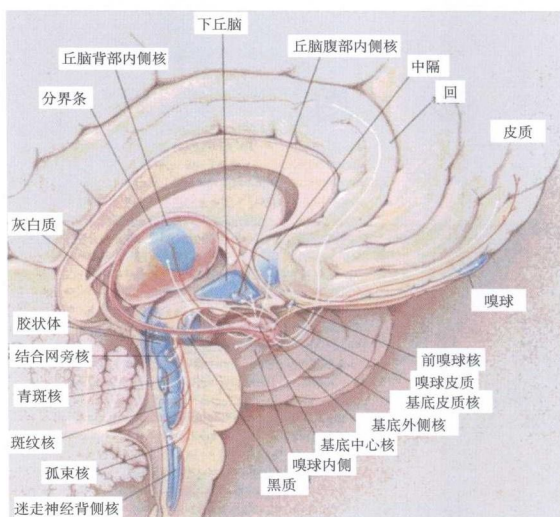


图 2.9 脑边缘系统

及其主要相关核团

脑边缘系统和脑各部分的神经纤维连接。向基底核传入的是白线，从基底核传出来的是红线

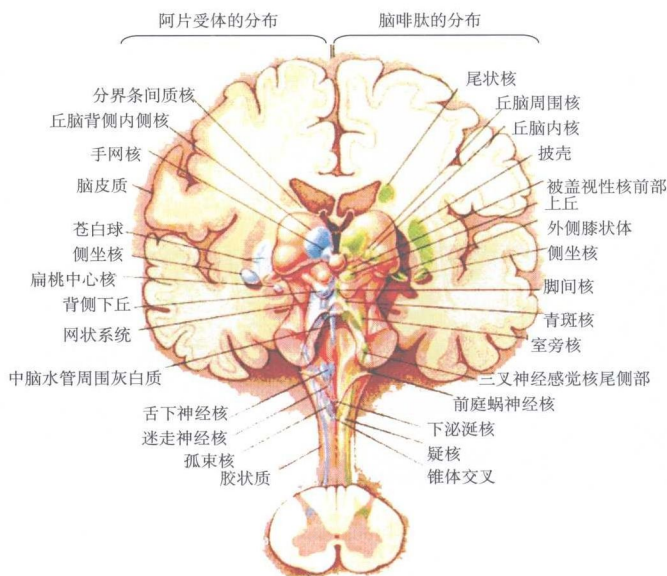


图 2.15 阿片受体和脑啡肽在脑干上的分布

蓝色是阿片受体分布的部位，绿色是脑啡肽分布的部位

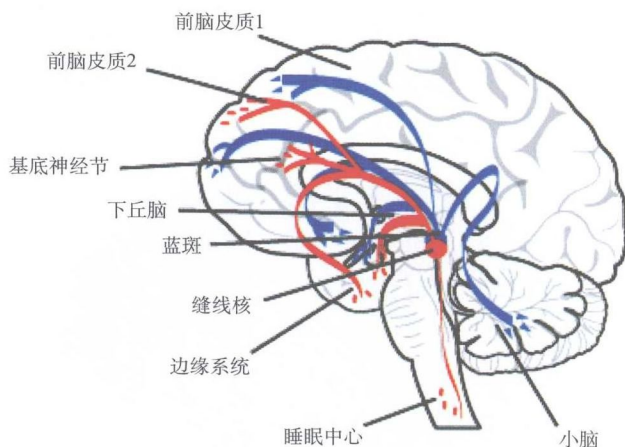


图 7.12 5-羟色胺神经元途径 (红线所示)

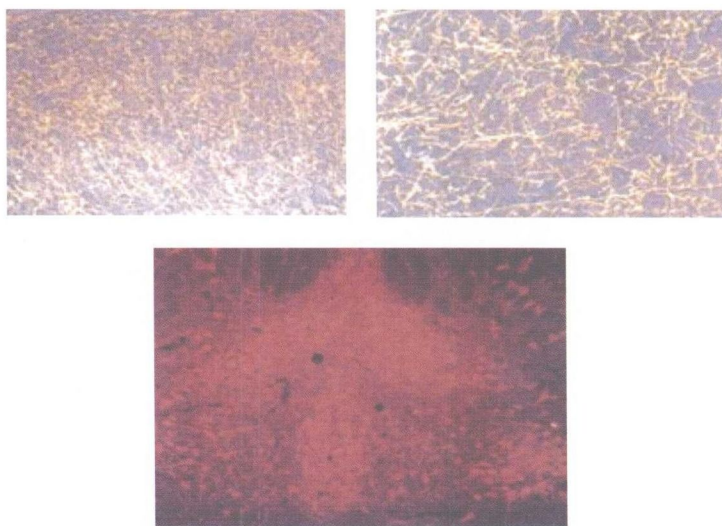


图 7.14 5-羟色胺神经元

上图：猴端脑皮质 5-羟色胺神经元的低、高倍率照片。下图：大白鼠脑干缝线核的 5-羟色胺神经元，用红色荧光色素与 5-羟色胺抗体相结合进行标记。5-羟色胺神经元是触觉认识上必要的神经纤维，主要是从缝线核的细胞出发，在端脑皮质中广泛伸展。与低等动物相比，5-羟色胺神经元在人和猴等灵长类动物中更加丰富复杂

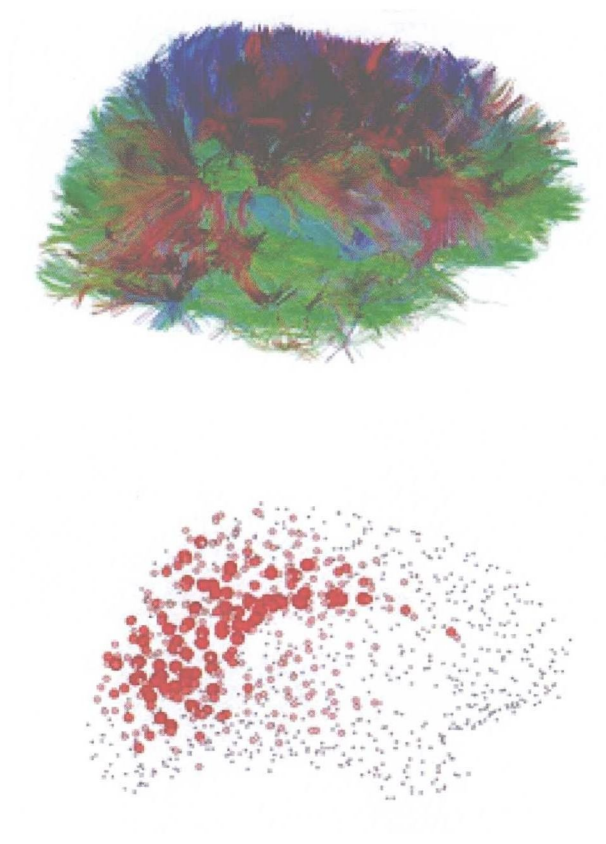


图 8.2 脑神经系统线路图

上图 of 脑细胞的主要网络，下图为神经连接最密集的集线器（红色）

目 录

前言

第 1 章 脑和神经递质	1
1.1 脑神经元及其结构特征	9
1.1.1 神经细胞	9
1.1.2 神经胶质细胞和动作电位	17
1.2 突触间的神经信息传递	21
1.2.1 突触的超微结构和突触类型	22
1.2.2 神经递质的种类与信息传递	28
1.3 神经递质药物的作用方式	41
1.4 典型的神经递质乙酰胆碱	44
1.4.1 受体	44
1.4.2 脑中主要神经递质的特性及其信息传递	50
1.4.3 乙酰胆碱与治疗阿尔茨海默病	60
1.5 阿尔茨海默病的治疗	62
1.5.1 胆碱酯酶抑制剂	64
1.5.2 作用于 NMDA 受体的药物	66
1.5.3 抗氧化剂	69
1.5.4 钙离子拮抗剂	69
1.5.5 神经生长因子和神经干细胞	70
1.5.6 A β 疫苗	70
1.5.7 基因治疗	71
第 2 章 镇痛和欣快感	73
2.1 阿片对西方文明的贡献	74
2.1.1 阿片的疗效	74
2.1.2 阿片的作用机制	78

2.2	阿片受体及其分子生物学特性	81
2.2.1	经典型阿片受体	82
2.2.2	阿片受体样受体与其他阿片受体	85
2.2.3	阿片受体的生物学功能和特性	86
2.3	阿片受体的特性	89
2.4	阿片受体和阿片的相互作用	92
2.4.1	钠对阿片受体的影响	92
2.4.2	阿片受体的克隆及其他进展	94
2.5	局域化的阿片受体	97
2.5.1	阿片受体的分布	97
2.5.2	阿片产生的欣快感	101
2.6	阿片成瘾及其研究现状	106
2.6.1	阿片药物成瘾的形成	108
2.6.2	药物成瘾与表观遗传学	111
2.7	脑内吗啡及其镇痛作用	116
第3章	精神分裂症患者的曙光	125
3.1	精神分裂症患者的特征和表现	128
3.1.1	精神分裂症患者的特征	128
3.1.2	精神分裂症患者的表现	131
3.2	精神分裂症的判断标准及其成因	135
3.2.1	精神分裂症的判断	136
3.2.2	精神分裂症的诱因	140
3.3	神经阻滞剂对精神分裂症的治疗作用	142
3.4	神经阻滞剂的发现	143
3.5	神经阻滞剂与抗精神分裂症药物的关系	144
3.6	利血平的抗精神分裂症作用	146
3.7	氯丙嗪药物的帕金森病样副作用和神经递质多巴胺的关系	148
3.7.1	多巴胺的生物化学变化	149
3.7.2	多巴胺转运蛋白与精神疾病的关系	152

3.8	治疗精神分裂症的神经阻滞剂和多巴胺受体	155
3.9	多巴胺受体的研究	158
3.9.1	多巴胺受体的研究方法	159
3.9.2	多巴胺受体类型及其功能特性	162
3.10	多巴胺途径	168
3.11	帕金森病患者的药物治疗	170
3.12	非典型抗精神疾病药物的研究	177
3.12.1	选择性多巴胺阻滞剂	177
3.12.2	多巴胺受体部分激动剂	178
3.12.3	5-羟色胺受体亚型阻滞剂	179
3.12.4	谷氨酸制剂	180
3.12.5	毒蕈碱样物质	182
3.12.6	蛋白激酶 C 抑制剂	183
3.12.7	苯二氮草类化合物类似物	183
3.12.8	神经肽	189
3.12.9	神经降压素	190
3.12.10	加压素	190
3.12.11	其他药物	190
第 4 章	抑郁症与躁狂症的治疗	191
4.1	抑郁症和躁狂症的共存	194
4.2	抗抑郁药物的发现	197
4.2.1	单胺氧化酶抑制剂	198
4.2.2	异烟肼的非精神疾病治疗作用	201
4.3	单胺氧化酶抑制剂的作用机制	204
4.4	三环类抗抑郁药	209
4.4.1	三环类抗抑郁药的特性	211
4.4.2	三环类抗抑郁药过量的危害	213
4.5	三环类药物的抗抑郁机制	217
4.6	抑郁症成因假说	221
4.6.1	抑郁症的单胺假说	221

4.6.2	抑郁症的受体假说	224
4.7	抗抑郁治疗的延迟期现象与抗抑郁药物	226
4.7.1	延迟期现象	226
4.7.2	抗抑郁药物	228
4.8	治疗躁狂症的金属——锂	232
4.8.1	躁狂症的特征	233
4.8.2	躁狂症的形成因素	234
4.8.3	治疗躁狂症的金属锂	235
第5章	兴奋药与社会	240
5.1	可卡因的发现与使用	241
5.2	可卡因的纯化与成瘾	245
5.2.1	可卡因的纯化	245
5.2.2	可卡因的成瘾	248
5.3	去甲麻黄素的滥用及其危害	256
5.4	兴奋药的作用特点	262
5.5	兴奋药与精神分裂症的关系	266
5.6	兴奋药的基本作用机制	269
5.6.1	去甲肾上腺素神经元的精神调节作用	269
5.6.2	兴奋药的基本作用方式	273
第6章	不安的减轻	276
6.1	不安的临床表现	277
6.1.1	不安的发现与症状	278
6.1.2	不安的类型及其表现	283
6.2	不安的治疗	285
6.3	苯二氮䓬类药物的特点	289
6.3.1	苯二氮䓬类化合物的抗不安作用	289
6.3.2	苯二氮䓬类药物的副作用	296
6.4	苯二氮䓬类的作用机制	298
6.4.1	药物的交叉耐性	298
6.4.2	苯二氮䓬类药物与其受体的结合	300
6.4.3	苯二氮䓬类药物的戒断症状	305

6.5	苯二氮草类药物的研究进展	308
第7章	自我的境界	313
7.1	致幻体验	313
7.1.1	共感觉	315
7.1.2	致幻效应	319
7.2	致幻药物所致精神症状的重现	326
7.3	致幻药物及其作用特征	328
7.3.1	北美仙人球碱	328
7.3.2	甲氧基苯丙胺	329
7.3.3	魔法蘑菇	333
7.3.4	麦角酸二乙酰胺	337
7.4	致幻药物的作用机制	345
7.4.1	麦角酸二乙酰胺的致幻假说与检验	345
7.4.2	麦角酸二乙酰胺对缝线核和 5-羟色胺神经元的影响	347
7.4.3	青斑核对致幻作用的贡献	350
7.5	致幻剂的研究现状	354
7.5.1	致幻剂的研究简况	355
7.5.2	致幻剂的分类	356
7.5.3	致幻剂的药理作用	357
7.5.4	致幻剂的研究方向	359
第8章	精神疾病及其治疗药物研究的展望	364
8.1	精神疾病治疗药物的诱变效应	372
8.1.1	精神药物诱变效应的主要研究方法	373
8.1.2	精神药物诱变效应的研究进展	375
8.1.3	今后的研究方向	377
8.2	研究精神疾病形成原因的新途径	379
	主要参考文献	386
	索引	389
	彩图	