



供基础医学、临床医学及药学专业
研究生教学用



基础神经药理学

BASIC NEUROPHARMACOLOGY



主编 张庆柱



 人民卫生出版社

THE PEOPLE'S REPUBLIC OF CHINA
MINISTRY OF EDUCATION
1995

基础神经药理学

基础神经药理学

主编 李成林

人民卫生出版社

供基础医学、临床医学及药学专业
研究生教学用

基础神经药理学

BASIC NEUROPHARMACOLOGY

主 编 张庆柱

编写人员(按编写章节顺序排列)

张庆柱(山东大学药学院)

司天梅(北京大学精神卫生研究所)

孙 兰(中国医学科学院·中国协和医科大学基础医学院)

胡长平(中南大学药学院)

胡国渊(中国科学院·上海生命科学院上海药物研究所)

吴英良(沈阳药科大学药学院)

苏瑞斌(军事医学科学院毒物药物研究所)

李晓辉(第三军医大学药学院)

周文霞(军事医学科学院毒物药物研究所)

郭秀丽(山东大学药学院)



人民卫生出版社

图书在版编目(CIP)数据

基础神经药理学/张庆柱主编. —北京: 人民卫生出版社, 2009. 11

ISBN 978-7-117-11543-8

I. 基… II. 张… III. 神经系统疾病-药理学: -教材.
IV. R971

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2009)第 130083 号

门户网: www.pmph.com	出版物查询、网上书店
卫人网: www.hrhexam.com	执业护士、执业医师、 卫生资格考试培训

基础神经药理学

主 编: 张庆柱

出版发行: 人民卫生出版社(中继线 010-67616688)

地 址: 北京市丰台区方庄芳群园 3 区 3 号楼

邮 编: 100078

E - mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-67605754 010-65264830

印 刷: 北京铭成印刷有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 787×1092 1/16 印张: 26.5

字 数: 673 千字

版 次: 2009 年 11 月第 1 版 2009 年 11 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-11543-8/R·11544

定 价: 50.00 元

版权所有, 侵权必究, 打击盗版举报电话: 010-87613394

(凡属印装质量问题请与本社销售部联系退换)

内 容 简 介

本书以中枢神经递质和离子通道为主线，将神经科学与分子生物学的相关知识贯穿和融会其中，重点阐述各种递质及其受体与神经精神疾病的关系以及相关药物的作用机制。在写法和内容上不重复本科生《药理学》教材，也不似参考书冗长繁杂，新的进展只是一些成熟或比较明确的结论，尽量做到言简意赅，层次分明，字数控制在 65 万字左右，插图近百幅。各章节内容既相互联系，又独立成章。本书主要作为基础医学、临床医学以及药学专业研究生教学使用，也可供神经科学研究人员及临床专业医生阅读和参考。

前 言

神经科学与其他学科相互渗透、交叉和重新组合,形成了诸多分支学科,神经药理学就是这样一门新兴学科,它既属于神经科学的分支,也是药理学的重要组成部分,是当今国内外生命科学界颇为重视的热门交叉学科。神经药理学的兴起,是当今医学发展的必然趋势,也是现代药理学研究的重点方向所在。神经药理学的具体任务,一是以自己的研究方式和特点,丰富神经科学的内涵;二是研究发现和使用药物,防治日趋增多的神经精神疾患;三是阐明药物和具有神经精神活性的内源性物质作用于神经系统的方式、环节和机制。本书编写思路是以神经系统递质、受体和离子通道为主线,将神经科学、分子生物学与药理学相关知识融会贯通,编排上既相互联系,又独立成章,内容涵盖神经药理学的各主要方面。通览全书,可使读者对神经药理学的基本知识及最新进展有一个全面系统的了解,从而为指导基础研究、临床实践和新药研发奠定坚实的理论基础。

我国研究生招生数量逐年扩大,培养目标应具有本领域坚实而宽广的基础理论和系统、深入的专业知识。因此,对于药理学及相关学科研究生开设神经药理学课程已是势在必行。《基础神经药理学》的编写单位包括了山东大学、中国科学院·上海生命科学院、军事医学科学院、中国医学科学院·中国协和医科大学、北京大学、中南大学、沈阳药科大学以及第三军医大学等国内著名高校和一流研究机构,编写人员均为长期从事神经药理学教学和科研的研究生导师,结合自己的研究方向,选择自己熟悉的内容撰写,以保证本书的科学性和先进性。编写过程中尽量做到概念清楚,层次分明,便于老师“教”和学生“学”,使之更加具有“教学用书”的实用性。

山东大学药学院新药药理研究所张庆柱编写第1、2、3、12、13、15、16、18、21章和第10章的第1、2、4、5、7、8、11节,以及索引;北京大学精神卫生研究所司天梅编写第4章;中国医学科学院·中国协和医科大学基础医学院孙兰编写第5、7章;中南大学药学院胡长平编写第6章;中国科学院·上海生命科学院上海药物研究所胡国渊编写第8、9章;沈阳药科大学药学院吴英良编写第10章的第3、6、9、10节;军事医学科学院毒物药物研究所李斐、苏瑞斌编写第11章;第三军医大学药学院李淑慧、李晓辉编写第14章;军事医学科学院毒物药物研究所周文霞、胡增峭编写第17章;山东大学药学院郭秀丽编写第19、20章。

本书主要作为基础医学、临床医学以及药学专业的研究生教材使用。可供讲授32~64学时,2~4学分,各校可根据自己的学时数和实际情况自行选择教学内容。本书的编写得到了人民卫生出版社的大力支持,各位作者付出了辛勤的劳动,在此谨致衷心的感谢。由于本书内容涉及生命科学的诸多方面,尽管我们在主观上尽己之所能,但限于主编和作者的知识水平,疏漏和不足之处在所难免,还请药理学界同行及广大师生批评指正,教学相长,共同提高。

张庆柱

2009年6月

目 录

第一章 概论	1
第一节 神经药理学的性质和任务	1
第二节 神经药理学的兴起与发展	2
第三节 神经药理学研究热点	3
第四节 神经药理学研究技术与方法	7
第二章 神经药理学的解剖与生理基础	11
第一节 神经元	11
第二节 神经胶质细胞	15
第三节 突触传递	17
第四节 血脑屏障	25
第五节 周围神经系统	30
第三章 乙酰胆碱与相关疾病及作用药物	39
第一节 胆碱能神经的分布与功能	39
第二节 乙酰胆碱的生物代谢及干预药物	41
第三节 乙酰胆碱受体及作用药物	45
第四节 乙酰胆碱相关疾病及治疗药物	52
第四章 去甲肾上腺素与神经系统相关疾病及作用药物	58
第一节 脑内单胺类递质概述	58
第二节 去甲肾上腺素的生物合成与代谢	59
第三节 中枢去甲肾上腺素能神经的分布与功能	61
第四节 肾上腺素受体与细胞内信号转导	63
第五节 血管运动中枢与抗高血压药物	65
第六节 中枢去甲肾上腺素与镇痛作用及药物成瘾	66
第七节 脑内去甲肾上腺素与情感性疾病及治疗药物	68
第五章 多巴胺与神经系统相关疾病及作用药物	70
第一节 多巴胺的生物合成与代谢	70
第二节 多巴胺受体与细胞内信号转导	72
第三节 中枢多巴胺与神经精神疾病	73



第四节 多巴胺类抗帕金森病药	78
第五节 多巴胺受体阻断剂与抗精神病治疗	81
第六章 组胺与神经系统相关疾病及作用药物	84
第一节 脑内组胺的生物合成与代谢	84
第二节 脑内组胺能神经的分布与功能	86
第三节 脑内组胺受体与细胞内信号转导	89
第四节 组胺能传递与中枢神经系统疾病	92
第五节 影响脑内组胺能神经系统的药物	94
第七章 5-羟色胺与神经系统相关疾病及作用药物	97
第一节 5-羟色胺的生物合成与代谢	97
第二节 脑内 5-羟色胺受体与功能	98
第三节 抑郁症的发病机制	100
第四节 抗抑郁症药物	104
第五节 抗抑郁症药的研发思路和策略	110
第八章 谷氨酸与相关疾病及作用药物	113
第一节 脑内氨基酸递质概述	113
第二节 谷氨酸的生物合成与代谢	114
第三节 脑内谷氨酸能神经元的分布与功能	115
第四节 谷氨酸受体与细胞内信号转导机制	119
第五节 靶向谷氨酸能突触传递的药物	124
第九章 γ-氨基丁酸、甘氨酸与相关疾病及作用药物	134
第一节 γ -氨基丁酸的生物合成与代谢	134
第二节 γ -氨基丁酸能神经元的分布与功能	136
第三节 γ -氨基丁酸受体与细胞内信号转导机制	138
第四节 靶向 γ -氨基丁酸能突触传递的药物	141
第五节 甘氨酸与相关疾病及作用药物	148
第十章 神经肽与神经系统相关疾病及作用药物	151
第一节 概述	151
第二节 P 物质	159
第三节 神经肽 Y	162
第四节 胆囊收缩素	165
第五节 神经降压肽	168
第六节 降钙素基因相关肽	170
第七节 血管活性肠肽	174
第八节 垂体神经激素	177

第九节	促肾上腺皮质激素释放激素·····	182
第十节	生长激素抑制素·····	185
第十一节	甘丙肽·····	191
第十一章	内阿片肽与神经系统相关疾病及作用药物·····	197
第一节	内阿片肽的生成与代谢·····	197
第二节	内阿片肽与镇痛系统·····	200
第三节	阿片受体的类型、分布及功能·····	203
第四节	中枢性镇痛药物·····	209
第五节	药物依赖性与戒毒治疗·····	214
第十二章	嘌呤嘧啶类与神经系统相关疾病及作用药物·····	218
第一节	腺苷与 ATP 的体内代谢·····	218
第二节	嘌呤嘧啶受体的结构与功能·····	220
第三节	嘌呤嘧啶受体与神经系统疾病·····	226
第四节	作用于嘌呤嘧啶受体的药物·····	229
第十三章	一氧化氮与神经系统疾病及相关药物·····	236
第一节	NO 的生物合成与代谢·····	236
第二节	NO 的信号转导机制·····	239
第三节	NO 在神经系统的作用·····	241
第四节	NO 与神经系统疾病·····	243
第五节	NO 与药物作用·····	246
第十四章	花生四烯酸及其代谢产物与神经系统相关疾病及作用药物·····	249
第一节	生物合成与代谢·····	249
第二节	受体类型及信号转导·····	252
第三节	神经分布与功能·····	256
第四节	神经系统相关疾病与作用药物·····	258
第十五章	神经类固醇激素与相关疾病及药理作用·····	265
第一节	合成代谢与调节·····	266
第二节	受体及作用机制·····	269
第三节	受体的分布及调节·····	271
第四节	类固醇对神经系统的作用·····	273
第五节	相关神经精神性疾病及药物作用·····	276
第十六章	褪黑素与神经系统相关疾病及药理作用·····	281
第一节	生物合成与代谢·····	281
第二节	受体及信号传导系统·····	284





第三节	生理作用与相关疾病·····	286
第四节	药理作用及应用前景·····	291
第十七章	神经营养因子与相关疾病及作用药物·····	295
第一节	神经营养因子的生成与功能·····	295
第二节	神经营养因子受体及信号转导·····	300
第三节	神经营养因子与神经退行性疾病·····	304
第四节	神经营养因子的药理作用及应用前景·····	307
第十八章	细胞内钙调控与神经系统相关疾病及作用药物·····	312
第一节	钙通道类型、分子结构与功能·····	312
第二节	细胞内钙调控机制·····	320
第三节	Ca ²⁺ 信号转导通路 ·····	323
第四节	钙通道与神经系统疾病·····	325
第五节	钙通道阻滞药·····	327
第十九章	钠通道与神经系统相关疾病及作用药物·····	333
第一节	钠通道类型、分子结构与功能·····	333
第二节	钠通道与相关疾病·····	336
第三节	钠通道受体毒素及其作用·····	337
第四节	钠通道与抗癫痫药·····	339
第五节	钠通道与局部麻醉药·····	344
第六节	钠通道与抗神经性疼痛药物·····	346
第二十章	钾通道与神经系统相关疾病及作用药物·····	348
第一节	钾通道的结构与功能·····	348
第二节	钾通道与神经系统疾病·····	353
第三节	钾通道毒素及药理作用·····	356
第四节	作用于神经系统钾通道的药物·····	359
第二十一章	氯通道与神经系统相关疾病及作用药物·····	365
第一节	氯通道类型、分子结构与功能·····	365
第二节	氯通道与镇静催眠药·····	371
第三节	氯通道与抗癫痫药·····	376
第四节	氯通道与全身麻醉药·····	378
	中英文名词对照索引·····	380

第一章

概 论

第一节 神经药理学的性质和任务

神经药理学(neuropharmacology)是一门边缘交叉学科,既属于药理学(pharmacology)范畴,又是神经生物学(neurobiology)的重要分支。它是以神经系统解剖学、生理学、生物化学及病理学为基础,以防治神经精神病为目标,研究作用于神经系统的药物,以达到高效、安全地合理用药和研制新药的目的。其研究内容包括药物和内源性活性物质(active substances in vivo)的来源、体内过程、药理作用、临床应用及不良反应,并力图从细胞和分子水平以及基因表达的角度来阐释药物作用的机制。

神经药理学在药理学教科书中几乎占了一半篇幅。如全身麻醉药、镇静催眠药、抗癫痫和抗惊厥药、抗帕金森病药与抗老年性痴呆药、麻醉性镇痛药、解热镇痛药、中枢兴奋药以及抗精神病药、抗躁狂药、抗抑郁药、抗焦虑药属于中枢神经系统(central nervous system, CNS)药理学。胆碱受体激动药和作用于胆碱酯酶药、胆碱受体阻断药、肾上腺素受体激动药、肾上腺素受体阻断药、局部麻醉药属于周围神经系统(periphery nervous system, PNS)药理学。亲精神药物(psychotropic drug)包括抗精神病药、抗躁狂药、抗抑郁药、抗焦虑药,研究药物对人类精神活动的影响,又称为精神药理学(psychopharmacology)。研究药物对自主神经系统作用的部分(包括局部麻醉药)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)。咖啡、乙醇(酒精)和烟碱等一些极为普通的物质,应用后对人的行为产生影响,称为精神活性药物(psychoactive drug)或亲精神药物(psychotropic agent)。少数人强制性应用某些亲精神药物,出现药物依赖性(drug dependence),导致药物滥用(drug abuse)。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于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。从作用机制上看,精神治疗药物几乎无一例外地也作用于突触传递过程。近年来受青睐的,增强学习和记忆的促智药(nootropic drugs)亦属于神经药理学范畴。



神经系统的功能主要是通过神经传递而实现的,因此,作用于神经系统的药物也主要通过作用于神经递质(neurotransmitter, NT)的代谢及突触传递过程而发挥作用。神经的兴奋传导和突触传递都对药物敏感。药物可以选择性作用于某一离子通道,也可以干扰化学传递的某一环节,如干扰递质的合成、阻断递质的贮存、干扰递质的释放、模拟或阻断递质对受体的作用、鉴别受体的亚型、阻断递质的摄取或酶解,以及选择性地影响受体后的信号转导过程。实际上,兴奋传导和化学传递的许多环节就是在研究药物作用的过程中被发现的,而药物又成为分析神经机制的工具。

研究神经系统各种内源性活性物质(即递质或其他活性物质)的作用,以及药物和内源性活性物质与其受体的交互作用,是神经药理学的一项重要内容。一方面,内源性活性物质本身常可作为药物应用,如肾上腺素、去甲肾上腺素等,许多神经药物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机制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机制的结果,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非常密切。药物可能会不断更新,而内源性活性物质及其受体是不会被淘汰的。Dale 把研究内源性活性物质作用的科学称为内源性活性物质药理学(autopharmacology)。

药物是防治疾病基本而重要的工具,要达到最终治愈或预防疾病的目的,必须深入了解各种疾病的发病机制,针对性地进行新药研发,并将药物合理地应用于临床。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机制也十分复杂;另外,作用于非神经系统的不少处方药也常伴有神经系统的副作用,并因而限制了它们的临床应用;这些都成为神经药理学兴起和迅速发展的原因所在。就临床医师而言,要科学地进行药物治疗,必须深入洞悉药物的作用机制,合理选择药物,正确掌握用药时机,使药物发挥最大的药理作用,避免和减少不良反应,从而取得最大的临床疗效;同样,对药物研发人员来说,了解疾病的发病机制,密切结合临床需求,筛选疗效确切、毒副作用小的新药,从而造福于人类也是应有之义。因此,无论是神经精神科、内科及儿科等临床工作者,抑或神经生物学和神经药理学等基础医学领域的研究人员,了解神经药理学的最新研究成果无疑有助于促进更广泛深入的研究,从而推进神经科学(neuroscience)、临床医学和药学的发展。

第二节 神经药理学的兴起与发展

大脑是生命中枢所在,其复杂的神经系统结构和功能已成为人类科学史上最有价值的研究课题,越来越受到世界科学家的关注。长期以来,人们一直对揭开大脑的奥秘及发展神经精神疾病的诊断和治疗进行着不懈的努力。自美国参众两院 20 世纪 90 年代通过“脑的 10 年”提案以来,对神经系统的科学研究已经取得了很大的成就,成为生命科学的主流带头学科。跨入 21 世纪之后,人类对脑的探索进入了关键时期,以脑研究为目的的神经生物学自然而然成为现代生命科学中最为活跃的领域。

首先,生命科学发展到今天,各门基础学科相继取得了重大进展,特别是分子生物学在



20 世纪末的强劲发展,使得脑这个自然界最复杂的系统自然而然地成为科学家重点研究的对象,而科学技术的重大进步则为揭示脑的奥妙创造了有利条件。其次,由于大脑衰老是机体衰老的重要标志,老年人脑退化是普遍存在而且是对生活质量影响最大的因素。随着人口老龄化的加速和神经、精神疾病发病率的提高,如脑血管疾病多年来一直位居死亡原因的前列,精神疾病、帕金森病、阿尔茨海默病和癫痫等诸多疾病均给患者、家庭及社会造成沉重的负担,如何有效地预防、诊断和治疗脑的各种疾病成了社会迫切需要解决的问题。因此,神经药理学随着神经生物学的发展应运而生,是当今生命科学发展的必然趋势,也是现代医学研究的重点方向和前途所在。

生命科学的发展由宏观到微观,药理学的发展也由整体水平、器官水平、组织水平深入到细胞水平和分子水平。近代药理学的进展,主要表现在内源性活性物质、受体理论、信息传递、离子通道、细胞因子等分子水平上的突破,神经药理学研究领域尤为明显。神经药理学的发展大体上经历了如下几个主要阶段。

20 世纪 50 年代,发现氯丙嗪(chlorpromazine)和利血平(reserpine)具有安定作用(tranquilizing effect),极大地促进人们向单胺类递质的神经药理学方向发展,开发了安定剂(neuroleptics)并用于治疗精神病,成为神经药理学发展过程中的一个重要标志。20 世纪 60~70 年代由 Axelrod 发现的神经递质生物学作用规律,成为神经药理学理论的基石,他本人因此而获得 1970 年诺贝尔生理学或医学奖。与此同时,前药左旋多巴(L-dopa)成功地替代治疗帕金森病(Parkinson's disease,PD)并沿用至今,成为神经药理学与临床医学相结合的范例。

自 20 世纪 80 年代以来,分子生物学和分子遗传学等学科迅猛崛起,并向神经生物学领域交叉渗透,极大地推动了神经药理学的进展,使其研究内容越来越丰富。比如,确定一些受体分子结构和亚型,发现细胞内信号转导的级联反应,提出药物作用的新靶点,使许多药物的作用机制在分子水平得以阐明,并研发出不少疗效确切、安全可靠的新药。同时,药物作用分子机制的探讨也加深了对神经精神系统功能的了解,为进一步阐明神经精神等疾病的发病机制、指导临床合理用药提供了理论依据。新近,功能基因组学(genomics)和蛋白质组学(proteomics)的研究,计算机模拟、组合化学设计、高通量筛选方法的应用,有望寻找出更高选择性的神经药物,并从分子水平阐明药物与神经功能的构效关系。

第三节 神经药理学研究热点

人民群众生活和卫生保健事业的改善,人口老龄化的到来,老年性神经和精神病的比重增加,以及人们对生命质量和智能活动需求的提高,都对神经药理学提出更多和更高的要求,作用于神经系统的药物在临床治疗中发挥着日益重要的作用。另外,随着神经生物学以及基因分子生物学的空前发展,新递质、受体、神经生长因子及信号转导系统的不断发现,使得神经药理学也在突飞猛进发展。当前的研究热点主要集中在以下几个方面。

一、中枢神经系统退行性疾病治疗药物

中枢神经系统退行性疾病(central nervous system degenerative disorders)是一类以特定脑区神经元退化和不可逆性丢失为特征的病变,包括帕金森病(Parkinson's disease,PD)、阿尔茨海默病(Alzheimer's disease,AD;老年性痴呆症)、亨廷顿病(Huntington's dis-



ease, HD) 和肌萎缩性侧索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis, ALS)。尽管各自的临床和神经病理学表现截然不同, 但共同的基本特征是相关脑区结构和功能上的神经退行性变。目前的药物治疗只是缓解症状, 并不能从根本上改变病程。四种疾病中, 对症治疗效果最好的是帕金森病, 有多种药物可供选用, 能够延长病人的生命和改善功能。而其余三种疾病尚缺乏令人满意的治疗药物。

(一) 帕金森病

多巴胺学说认为, 帕金森病的发病机制与缺乏中枢神经递质多巴胺有关。主要病变区在黑质-纹状体多巴胺神经通路。黑质多巴胺能神经元发出的纤维通过黑质-纹状体束作用于纹状体(壳核和尾状核细胞), 对脊髓前角运动神经元发挥抑制作用, 尾核中的胆碱能神经元则发挥兴奋作用。帕金森病患者多巴胺(dopamine, DA)能神经元变性(黑色素细胞缺失达 70%~80%), 而兴奋性胆碱能神经元功能相对亢进, 造成多巴胺能神经功能和胆碱能神经功能失衡, 因而产生震颤麻痹的一系列症状。新近提出氧化应激-自由基学说, 认为 DA 在代谢过程中产生 H_2O_2 和 O_2 , 在黑质部位 Fe^{3+} 催化下生成 $\cdot O_2$ 和 $\cdot OH$, 促进神经膜类脂质氧化而破坏多巴胺能神经细胞膜功能。

帕金森病的药物治疗主要分两个方面, 一是用拟多巴胺类药物补充脑内 DA 的不足, 提高 DA 能神经功能; 二是用中枢性抗胆碱药物对抗胆碱能神经, 降低胆碱能神经兴奋功能。因此常用药物有拟多巴胺类药和中枢性抗胆碱药两大类。最近美国发现 DA 能神经元的损害与体内 β 型单胺氧化酶有关, 该酶的抑制剂司来吉兰(selegiline)有良好效应。

(二) 老年性痴呆

老年性痴呆(senior dementia)是一种发生在老年及老年前期以进行性痴呆为主的大脑退行性变性疾病, 发病人数逐年增加, 已成为严重危及老年人身体健康和影响社会生活的常见病和主要死亡原因之一。流行病学调查显示, 目前世界上老年性痴呆的发病率每年男性为 30.5/1000, 妇女为 48.2/1000 (Bachman 1992)。老年性痴呆可分为阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD)、血管性痴呆和两者并存的混合型痴呆。其中大约有 70% 为阿尔茨海默病。AD 是一种以进行性认知障碍和记忆力损害为主的中枢神经系统退行性疾病, 主要病理特征为大脑萎缩、脑组织内以 β -淀粉样蛋白(β -amyloid protein, βA)为核心成分的老年斑、微管相关蛋白(Tau 蛋白, τ 蛋白)过度磷酸化所致的神经原纤维缠结, 以及神经细胞凋亡导致的基底前脑胆碱能神经功能障碍。AD 的发病, 除涉及相关基因外, 自由基损伤和 βA 在脑实质中沉积是主要原因。由于对本病的病因和发病机制一直未完全明了, 目前还缺乏有特效的治疗药物, 因此, 开发新型有效的治疗阿尔茨海默病的药物具有重要的临床应用价值和社会学意义。

中枢一些部位胆碱能功能不足在 AD 的发病中占有一定地位, 故胆碱能增强药是目前主要的治疗药物。美国 FDA 批准上市的治疗 AD 的药物仅两种, 即他克林(1993 年)和 E-2020(1997 年), 均为胆碱酯酶抑制剂。利用小分子药物促进体内神经营养因子的合成、释放和表达, 或利用小分子介导神经营养因子信号传导或模拟营养因子作用, 则是一条可尝试的途径。钙拮抗剂尼莫地平(nimodipine)对多种化学性记忆障碍模型显示出良好效果, 在认知障碍、操作、情感和社会行为等方面均有明显改善作用。此外, 大脑功能恢复药通过促进脑代谢、扩张脑血管、改善微循环等作用也可以改善老年痴呆患者的学习记忆能力, 如胞磷胆碱、吡拉西坦、丁咯地尔、吡硫醇等。

二、精神疾病治疗药物

精神疾病,又称精神障碍(psychiatric disorders),包括精神分裂症(精神病,psychosis)、心境障碍(情感障碍,affective disorder)等。精神疾病的发生发展与中枢神经递质、调质及其相关受体存在着密切的关系,因此影响递质合成、储存、释放、再摄取、降解的物质以及拮抗或激动受体,均可对精神疾病发挥治疗效应,药物是精神障碍治疗成功的基础。治疗精神障碍的药物常用三个术语表述:亲精神药物(psychotropic drug)、精神活性药物(psyoactive drug)和精神治疗药物(psychotherapeutic drug)。

(一) 精神病

发病率约占人口总数的3%,其中70%为精神分裂症。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,在50年代发现治疗精神病药物氯丙嗪以后,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。

精神分裂症的病因目前多倾向于多巴胺(dopamine, DA)功能亢进学说,即认为精神分裂症是中脑边缘系统DA活动过强所致,抗精神病药物则通过阻断该部位D₂受体而发挥作用。现已证明,中枢神经系统内有五种多巴胺受体(D₁、D₂、D₃、D₄和D₅)。D₁、D₅在药理学特征上符合D₁亚型受体,称为D₁样受体,而D₂、D₃、D₄符合D₂亚型受体特征,称为D₂样受体。脑内主要存在着四条多巴胺(DA)能通路,与抗精神病药物的治疗作用和不良反应密切相关。传统的抗精神病药物主要是存在锥体外系的副作用及约有30%患者无效。新型抗精神病药氯氮平的主要优点是抗精神病作用强而锥体外系反应轻微。该药结构与三环类抗抑郁药相似,能选择性阻断中脑边缘系统和皮质纹状体系统D₄亚型受体,而对黑质-纹状体系统的D₂和D₃亚型受体亲和力小。另外,该药也可阻断5-HT_{2A}受体,协调5-HT和DA系统的相互作用,与其抗精神病作用也有关系。临床上已逐渐取代氯丙嗪成为治疗精神分裂症的首选药。目前正在开发能阻断5-HT₃受体、D₃和D₄受体的新型抗精神病药。

(二) 情感障碍

又称心境障碍,既往称情感性精神病,是以情感或心境改变为主要特征的一组精神障碍。通常伴有相应的认知、行为、心理学以及人际关系方面的改变或紊乱,躯体症状也很常见,临床上表现为抑郁或躁狂两种截然相反的状态。

大多数研究认为,抑郁症(depression)的主要病理改变是中枢单胺类神经传递功能下降,抗抑郁药主要通过阻断突触前膜对去甲肾上腺素(noradrenaline, NA)和5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)的再摄取,增高突触后膜受体部位的有效神经递质(neurotransmitter, NT)浓度而起作用。但此理论无法解释抗抑郁药临床效应的滞后现象,抗抑郁作用一般需在给药2~3周后才能奏效。另外有些抗抑郁药如米安色林并不抑制神经递质的再摄取,而可卡因虽能抑制神经递质的再摄取却无抗抑郁作用。长期服用抗抑郁药能下调脑β肾上腺素能受体(β-adrenergic receptor, β-AR),但不影响其亲和力,因而有人认为三环类抗抑郁药(tricyclic antidepressants, TCAs)下调β-AR可能是其主要作用机制。但新型抗抑郁药氟西汀(flouxetine)、文拉法辛(venlafaxine)长期应用并不下调β-AR和5-羟色胺受体(5-HT receptor, 5-HTR),而其副作用也比TCAs要小,表明β-AR下调并不是产生抗抑郁作用的必需条件。

近几年的研究也显示,影响信号转导的时间与抗抑郁药产生临床效应的时间一致。抗抑郁药可能最终通过影响细胞内的信号转导,引起神经细胞和突触的适应性变化而起作用。





G 蛋白是信号转导的分子基础,它偶联着受体和效应器(酶或离子通道),介导受体信号的跨膜转导。G 蛋白偶联受体(G protein-coupled receptor, GPCR)是细胞表面最大的受体家族, α -AR、 β -AR 及 5-HT₁R 都是 GPCR。受体与相应的配体结合后发生构象改变,使偶联的 G 蛋白激活,形成 α -GTP 复合物和 β 、 γ 二聚体,两者再分别作用于各自的靶蛋白。① β -AR、5-HT₄R 偶联 Gs α ,激活腺苷酸环化酶(adenylate cyclase, AC)使 cAMP 增加;② α_2 -AR、5-HT₁R 偶联 Gi α ,抑制 AC 降低 cAMP 水平;③ α_1 -AR、5-HT₂R 则与 Gp α 偶联,激活磷脂酶 C(phospholipase C, PLC)。抗抑郁药通过对这些受体的调节,影响受体信号的跨膜转导,并产生相应的生物学效应,改善抑郁症状。

躁狂症的表现与抑郁症相反,典型症状为情绪高涨、思维敏捷和言语动作增多。其病因与脑内单胺类功能失衡有关,在 5-HT 缺乏的基础上,NA 功能亢进可能导致躁狂。抗躁狂药(antimanic drugs)又称情绪稳定剂(mood stabilizers),是指对躁狂状态具有治疗和预防作用的药物,主要用于双向情感性障碍躁狂状态、躁狂发作的治疗。碳酸锂是最常见的抗躁狂药。枸橼酸锂,抗癫痫药卡马西平、丙戊酸钠、丙戊酸镁也具有抗躁狂作用。此外抗精神病药氯丙嗪、氟哌啶醇、氯氮平、奥氮平等也可作为抗躁狂的辅助用药。

三、镇痛药及戒毒治疗

阿片类药物是目前临床上应用最广泛的强效镇痛药。人们认识阿片已有数千年的历史,19 世纪又从中提取了吗啡等,是镇痛药的鼻祖,但是长期为成瘾性所困扰。20 世纪 60 年代初,我国药理学家邹冈(中科院上海药物研究所)率先提出吗啡作用部位在第三脑室周围灰质。70 年代初,由于放射配体结合技术出现,证实阿片受体在脑内的存在,各种镇痛药与阿片受体的亲和力与其镇痛效力之间密切相关。阿片受体在脑内分布广泛,密度较高的部位有第三脑室及导水管周围灰质、丘脑内侧、脊髓胶质区,与痛觉的传入、整合及感受有关;边缘系统和蓝斑核与痛觉伴随的情绪及精神活动有关;中脑盖前核的阿片受体与缩瞳有关;延髓孤束核阿片受体与镇咳、呼吸抑制、中枢交感张力降低有关;脑干极后区、孤束核、迷走神经背核,以及肠肌本身的阿片受体与胃肠活动有关。研究过程中发现了 μ 、 δ 、 κ 及 σ 四种阿片受体,每种受体又有不同的亚型,与阿片受体亲和力的高低可直接反映阿片激动剂的镇痛活性,并可在药物的作用机制研究中提供直接证据。在解决镇痛药成瘾性和戒断症状的过程中,也有了新发现和收获。其中埃托啡(etorphine)的镇痛作用较吗啡强万倍,双甲芬太尼镇痛作用是吗啡的 6300 倍,不良反应相对减弱,可是成瘾性并未解决。

20 世纪 70 年代以来,以海洛因为代表的阿片类毒品已逐渐波及我国所有省、市、县,给吸毒者和社会带来了严重的危害。90 年代以来,苯丙胺类中枢兴奋剂在西欧、北美、东南亚一些国家和地区滥用的势头迅猛增长,甚至超过了海洛因、可卡因等传统毒品,而且迅速传入了我国。此外由于临床应用过程中对某些精神类药品的管理不当,也造成了相应精神类药物的滥用。这些物质的泛滥不仅给我国带来了巨大的直接经济消耗,而且给国家安定、社会生产和公共卫生等各个方面都带来不可估量的间接损失。如何从医学角度出发解决这些精神活性物质引发的精神障碍也是神经药理学面临的重要问题和紧迫课题。

四、促智药

学习和记忆是人脑极为重要的功能。通过不断的学习和凭借记忆功能,人类才能逐渐积累丰富经验,适应环境和加深对客观世界的认识。就人类每一分子来说,一般均只能用大



脑潜力的十分之一二;再者,近几十年来,人口老龄化的趋势日益严重,老年人的一个主要特征是记忆力减退。智能低下需要促智药,为了增加学习和工作效率也需要促智药。鉴于上述,寻找控制记忆障碍性疾病的方法和改善学习、记忆过程的药物,理所当然地成为当今国际医药界的重要研究课题。已发现神经肽类的去氨加压素(DAAVP)、去甘氨酸-精氨酸血管紧张素(DGAVP)影响注意力,ACTH-10 和 ACTH-9 能提高注意力和记忆力。目前能够易化学习和记忆的药物包括中枢兴奋药(苯异丙胺、咖啡因等),吡拉西坦及其同类物,人参皂苷成分 R_{g_1} 、 R_{b_1} ; praxilene, controphenoxine 也已试用于临床。

第四节 神经药理学研究技术与方法

神经药理学常以脑内的特定靶区,或某种靶功能为其研究对象,以多种学科技术的综合研究为其特色,借以确定药物对神经功能的影响及其作用机制。当代药理学研究已深入到了细胞、分子和基因水平,其研究手段融合了解剖学、生理学、生物化学、分子生物学等众多学科的研究方法和技术,神经药理学更是如此。药理学大师 Gaddum 曾经说过,药理学家是多面手(jack of trade),凡是可以阐明药物作用原理的技术都要用上。下面扼要介绍神经药理学研究中的几种常用技术和方法。

一、体外神经组织培养

神经组织培养主要包括神经细胞培养(cell culture)和脑片培养(slice culture)。体外神经细胞培养与其他类型细胞培养不同,正常神经细胞只能增大而不能增殖,即只能原代培养(primary culture),不能传代培养,没有细胞分裂现象,无法观察细胞周期变化。随着培养期的推迟,神经细胞数只会减少,不可能增加。神经胶质细胞则可以增殖,并可传代培养。

神经细胞的原代培养或称初代培养,是指从体内取出某一神经组织,在无菌、适当温度和一定营养条件下,使之在体外存活和生长,并保持其结构和功能。原代培养的特点是细胞或组织刚离开机体,其生物学性状尚未发生很大改变,一定程度上可反映在体内的状态,表现出原组织或细胞的特性;同时体外细胞培养的条件减少了在体神经组织的复杂性以及对细胞环境的操纵性,有利于预测和研究单个细胞在体的功能,用于药物实验,尤其是对于研究药物对细胞活动、代谢、结构、功能的影响,以及有无毒性或杀伤作用是极好的工具。但神经细胞在体外培养时,其生长环境,细胞间的生理联系及相互作用,细胞的三维结构等均与在体大不相同,因此可以预期它们的行为特征不可能与在体内时完全一样。神经胶质瘤细胞株(如 PC 12, SY5Y 等)易于存活,生长快,可以传代并长期保存,在某些神经系统病理模型制作中更为常用,但与原代培养神经细胞有区别。

二、神经递质、调质和神经肽的定性和定量检测

中枢神经系统的显著特点之一是含有众多的中间神经元。在同一神经元,神经信息的传递通常以神经冲动即电传递方式进行;但在神经元之间,神经信息的传递主要通过突触释放的化学传递物质,即神经递质(neurotransmitter)作为媒介,即化学传递方式。神经肽(neuropeptides)是体内传递信息的多肽,主要分布于神经组织,也分布于其他非神经组织。同一个神经肽可起递质(transmitter)、调质(modulator)或激素(hormone)样作用。突触传递是神经系统功能活动的基础,神经化学物质的测定反映突触的传递功能,对于揭示神经精