



# 第六讲

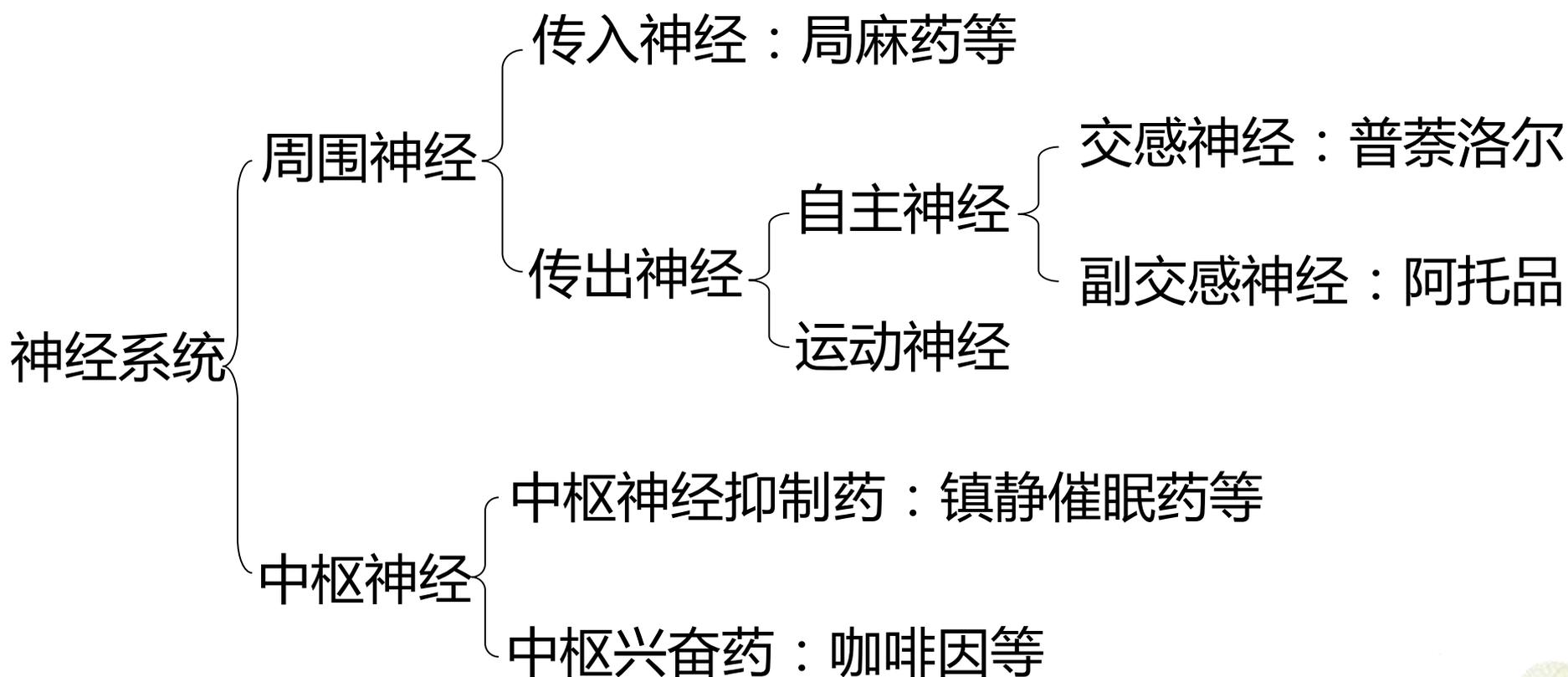
## 神经系统药临床评价与合理用药

基础医学院药理学系

乐江 教授



# 神经系统药理学概论



# 神经递质、神经调质和神经激素

## 神经递质(Neurotransmitter)

❖指由突触前神经元合成并在末梢处释放，能特异性作用于突触后神经元或效应器细胞上的受体，并使突触后神经元或效应器细胞产生一定效应的信息传递物质。

## 神经调质(Neuromodulator)

❖由神经元合成，也作用于特定受体，但不在神经元间起信息传递作用，而是调节信息传递效率，增强或削弱递质的效应的一类化学物质。

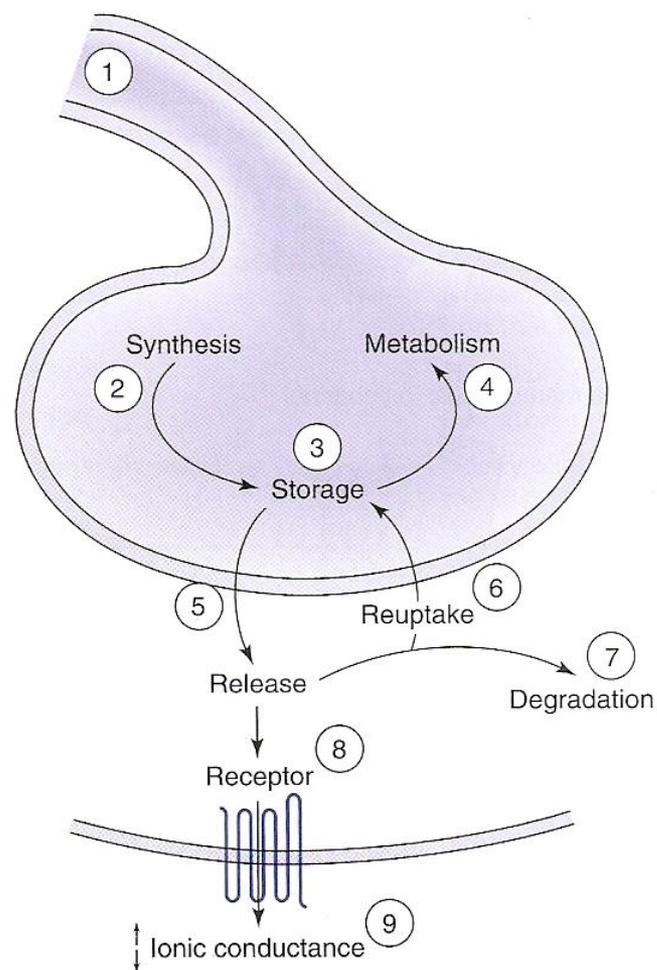
## 神经激素(Neurohormone)

❖神经激素由神经末梢释放，进入血液系统，到达远隔靶器官发挥作用。



# 神经递质的标准

- ❖ 在突触前神经元中合成，有合成递质的前体和酶系统。
- ❖ 递质存在于突触小泡内，受到适宜刺激时，能从突触前神经元释放出来。
- ❖ 递质经突触间隙作用突触后膜受体，发挥生理效应。
- ❖ 存在有使其失活的机制。
- ❖ 有特异的受体激动剂和拮抗剂。



# 受体

❖受体是一类存在于细胞膜、胞浆或细胞核内的功能蛋白质，具有识别和结合特异性细胞外化学物质、介导细胞信号转导并产生生物学效应的特性。

❖受体分为离子通道受体、G蛋白耦联受体、酶活性受体和核内受体。

❖Ionotropic receptors

❖Metabotropic receptors



# 受体

## Voltage-gated ion channels

- Calcium-activated potassium channels
- CatSper and Two-Pore channels
- Cyclic nucleotide-regulated channels
- Inwardly rectifying potassium channels
- Transient Receptor Potential channels
- Two-P potassium channels
- Voltage-gated calcium channels
- Voltage-gated potassium channels
- Voltage-gated sodium channels

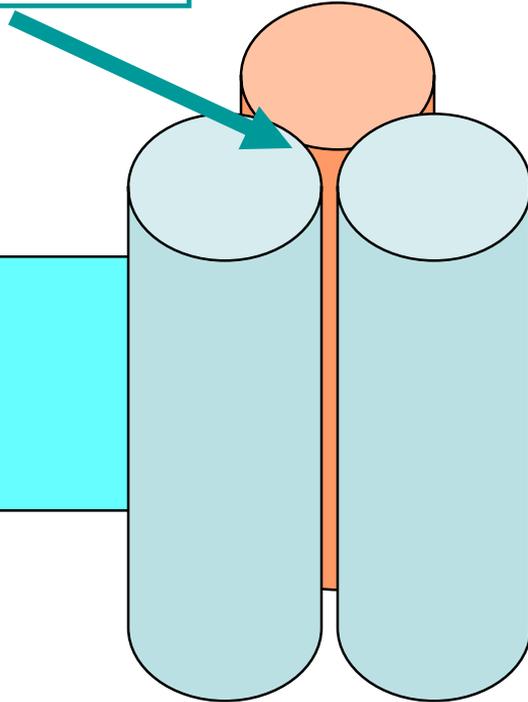
## Ligand-gated ion channels

- 5-HT<sub>3</sub> receptors
- GABA<sub>A</sub> receptors
- Glycine receptors
- Ionotropic glutamate receptors
- Nicotinic acetylcholine receptors
- P2X receptors
- ZAC

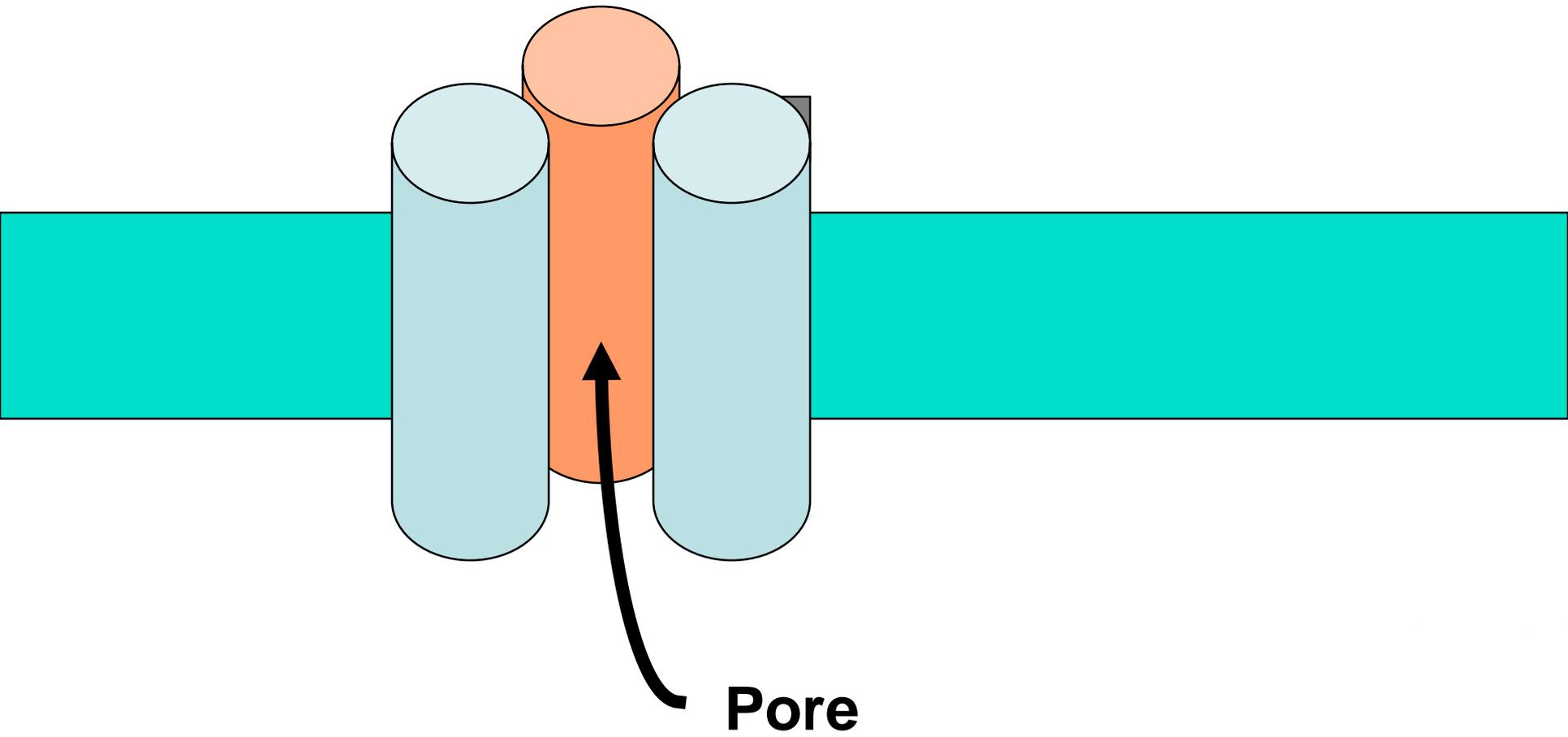


# Ionotropic Channels

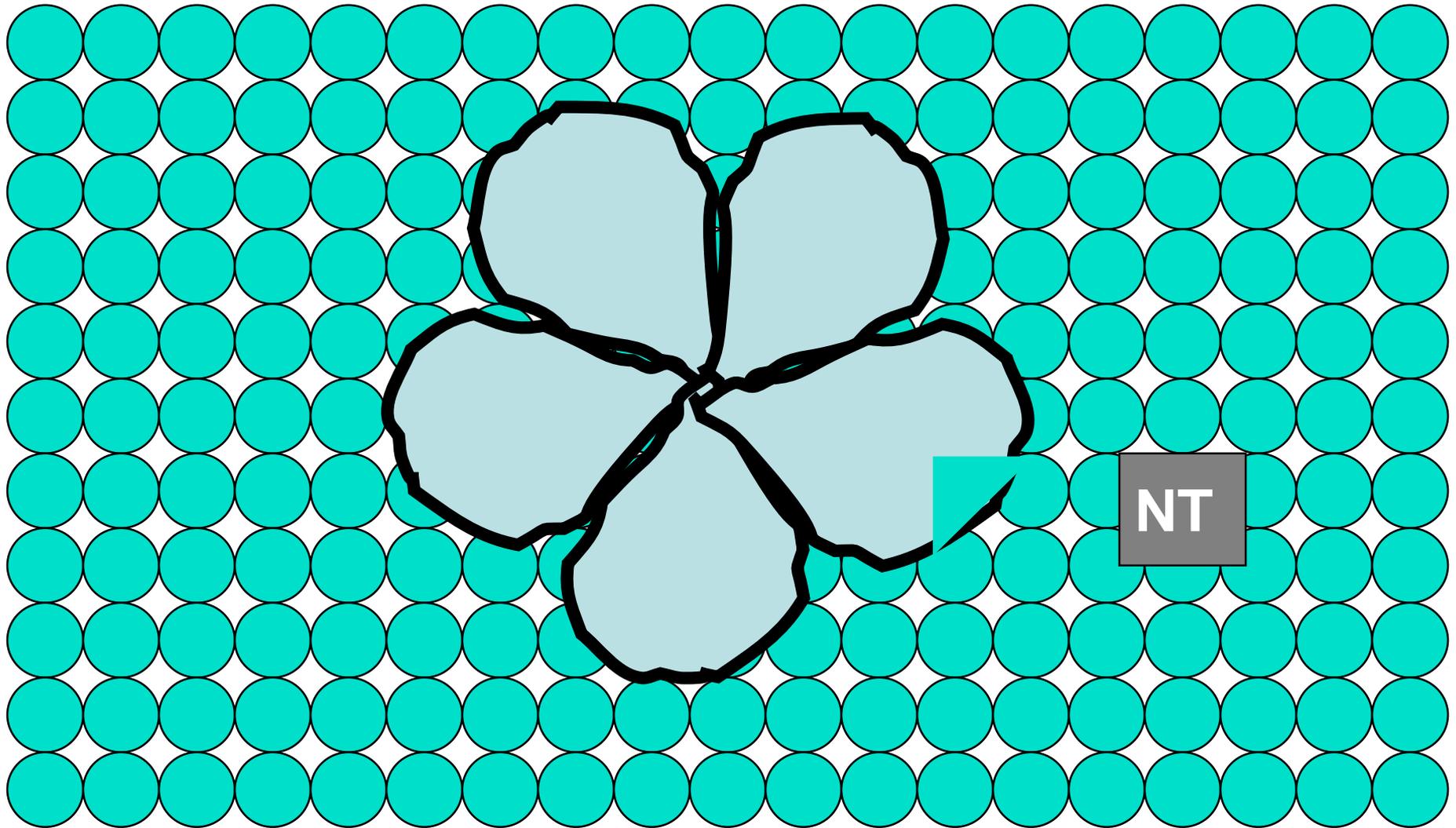
**Channel**



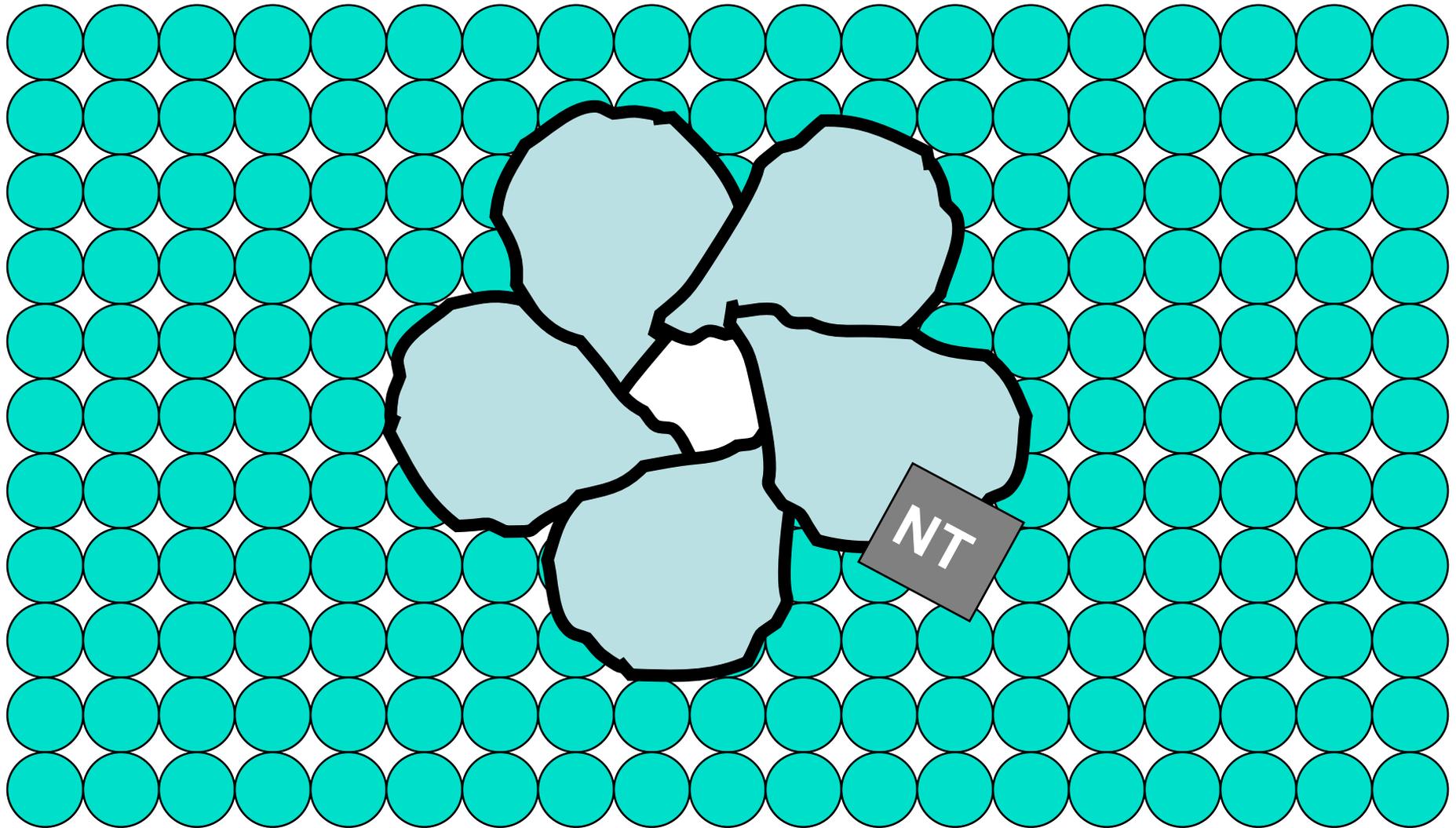
# Ionotropic Channels



# Ionotropic Channels

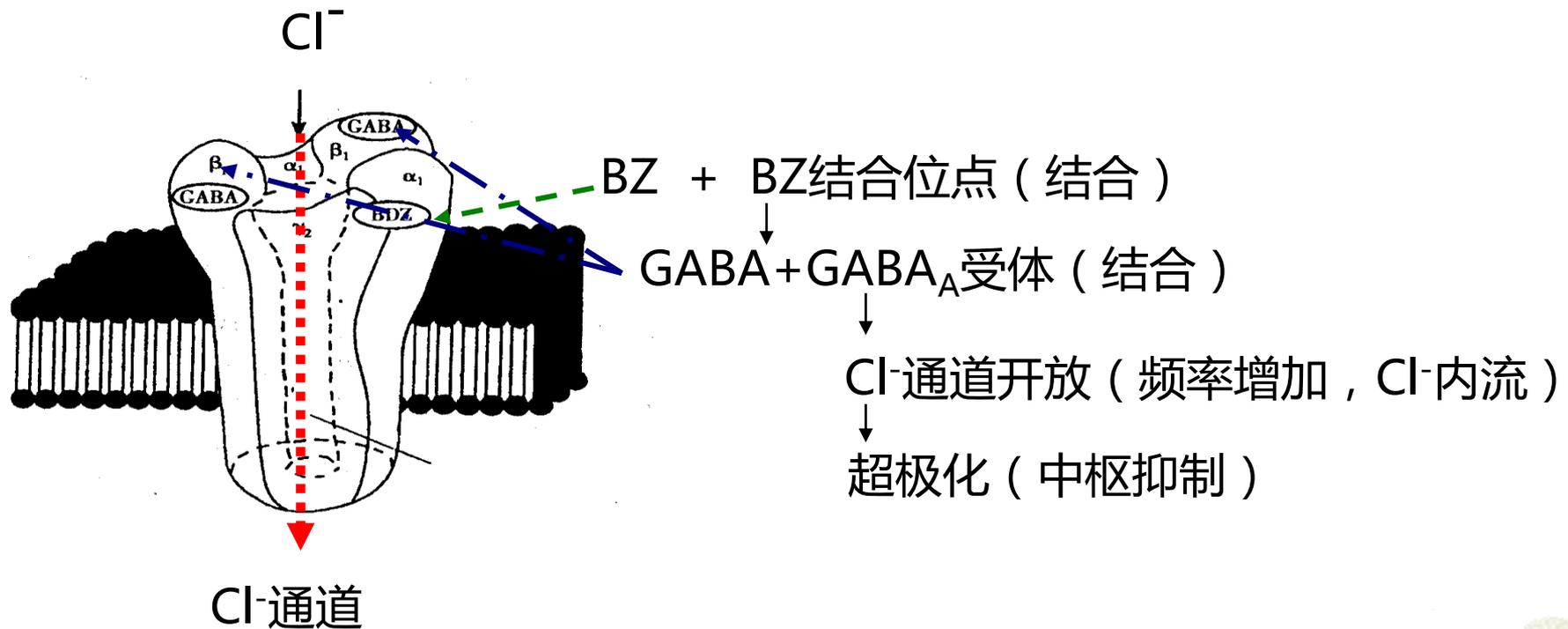


# Ionotropic Channels



# GABA<sub>A</sub>受体

## GABA<sub>A</sub>受体示意图



# 受体

## **G protein-coupled receptors**

5-Hydroxytryptamine receptors

Acetylcholine receptors  
(muscarinic)

Adenosine receptors

Adrenoceptors

Angiotensin receptors

Apelin receptor

Bile acid receptor

Bombesin receptors

Bradykinin receptors

Calcitonin receptors

Calcium-sensing receptors

Cannabinoid receptors

Chemerin receptor

Chemokine receptors

Cholecystikinin receptors

Complement peptide receptors

Corticotropin-releasing factor receptors

Dopamine receptors

Endothelin receptors

Estrogen (G protein coupled) receptor

Formylpeptide receptors

Free fatty acid receptors

Frizzled receptors

GABA<sub>B</sub> receptors

Galanin receptors

Ghrelin receptor

Glucagon receptor family

Glycoprotein hormone receptors

Gonadotrophin-releasing hormone receptors

Histamine receptors

Hydroxycarboxylic acid receptors

Kisspeptin receptor

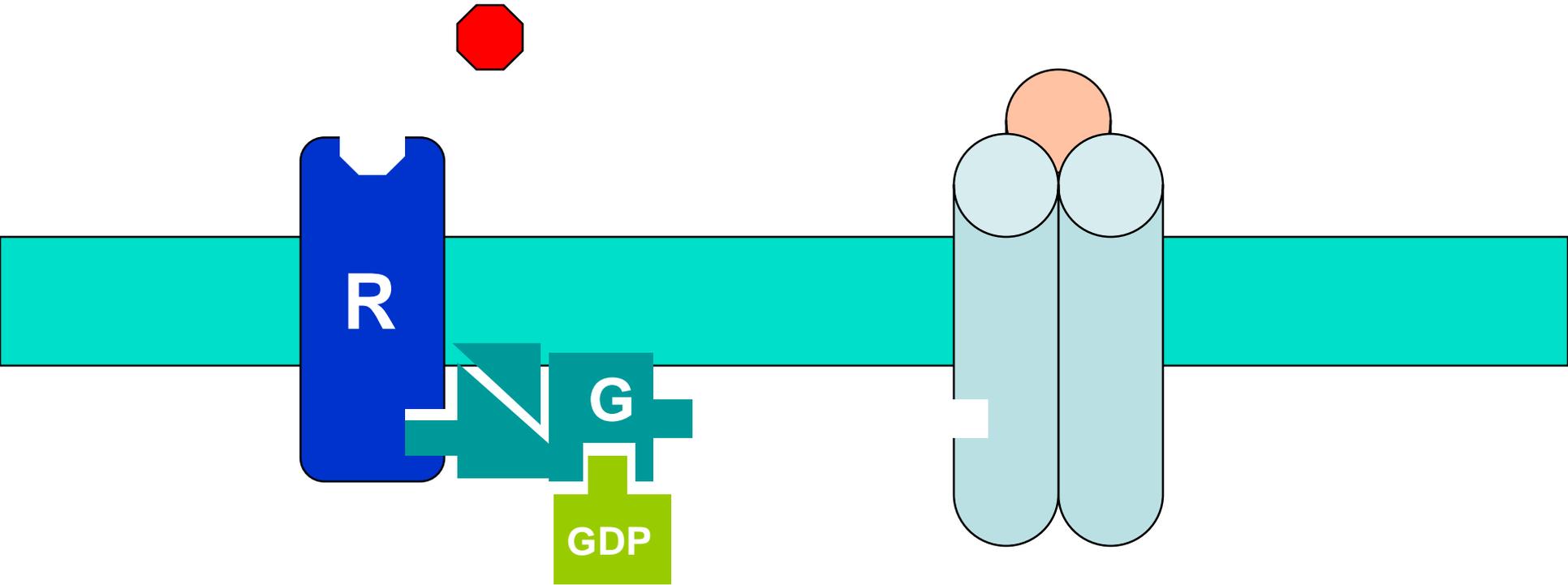


# 受体

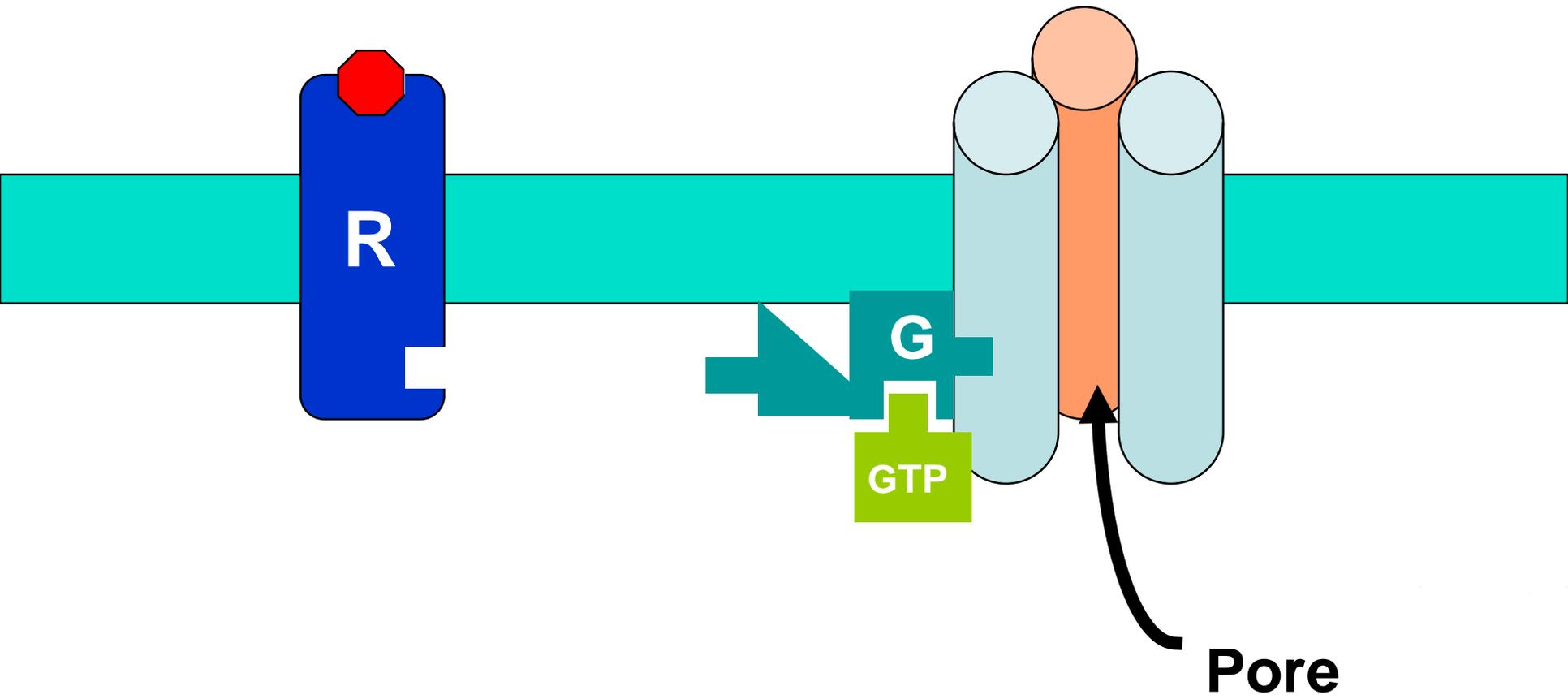
Leukotriene receptors  
Lysophospholipid (LPA) receptors  
Lysophospholipid (S1P) receptors  
Melanin-concentrating hormone receptors  
Melanocortin receptors  
Melatonin receptors  
Metabotropic glutamate receptors  
Motilin receptor  
Neuromedin U receptors  
Neuropeptide FF/neuropeptide AF receptors  
Neuropeptide S receptor  
Neuropeptide W/neuropeptide B receptors  
Neuropeptide Y receptors  
Neurotensin receptors  
Opioid receptors  
Orexin receptors  
P2Y receptors  
Parathyroid hormone receptors  
Peptide P518 receptor  
Platelet-activating factor receptor  
Prokineticin receptors  
Prolactin-releasing peptide receptor  
Prostanoid receptors  
Protease-activated receptors  
Relaxin family peptide receptors  
Somatostatin receptors  
Tachykinin receptors  
Thyrotropin-releasing hormone receptors  
Trace amine receptor  
Urotensin receptor  
Vasopressin and oxytocin receptors  
VIP and PACAP receptors  
Class A Orphans  
Class B Orphans  
Class C Orphans  
Taste 1 receptors  
Non-signalling 7TM chemokine-binding proteins  
Other 7TM proteins



# G protein: direct control

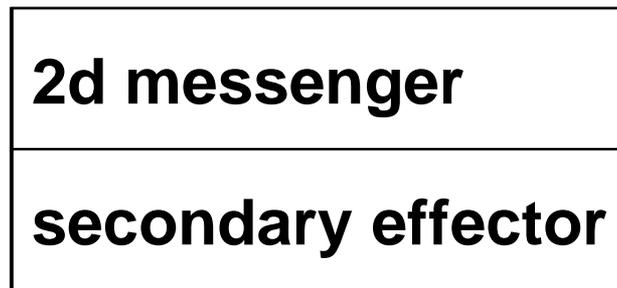
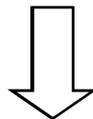
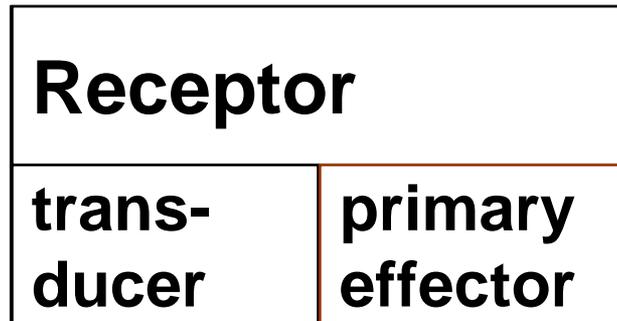
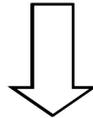


# G protein: direct control

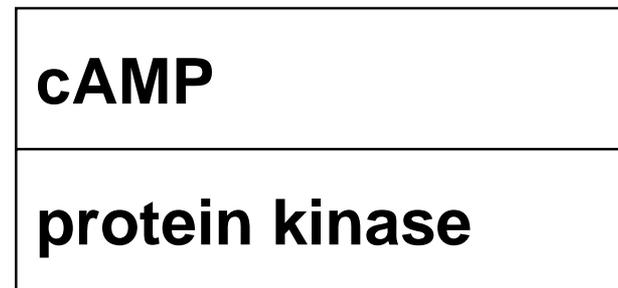
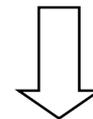
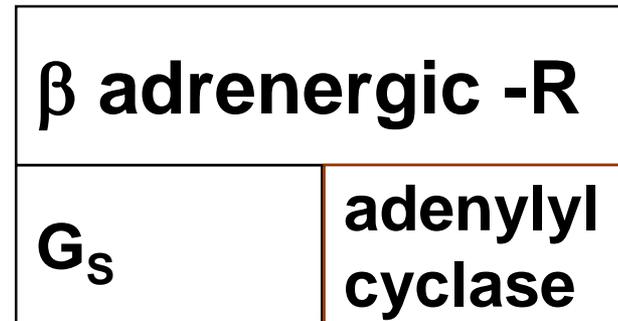
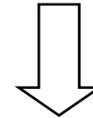


# G protein: Protein Phosphorylation

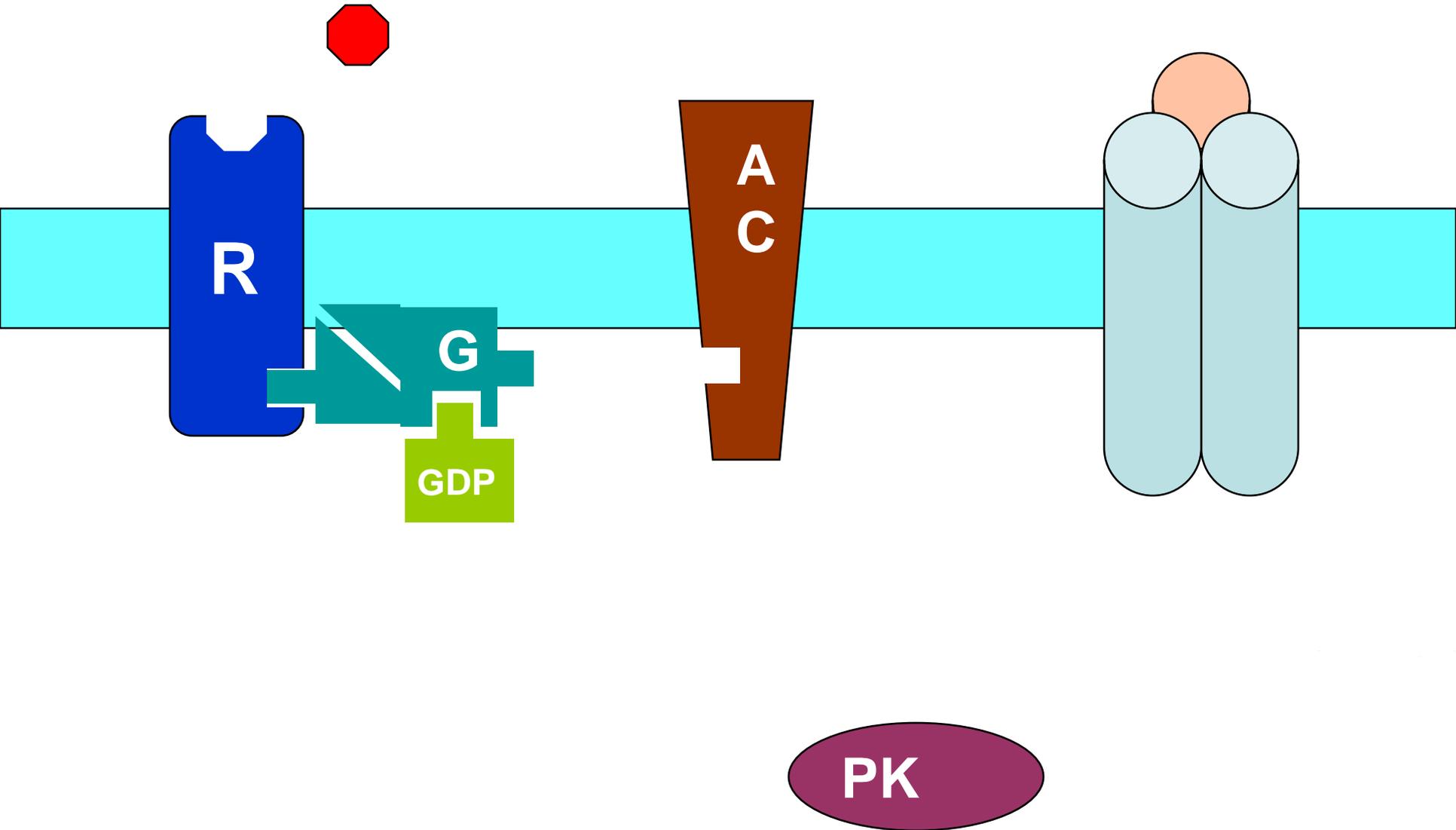
**external signal: NT**



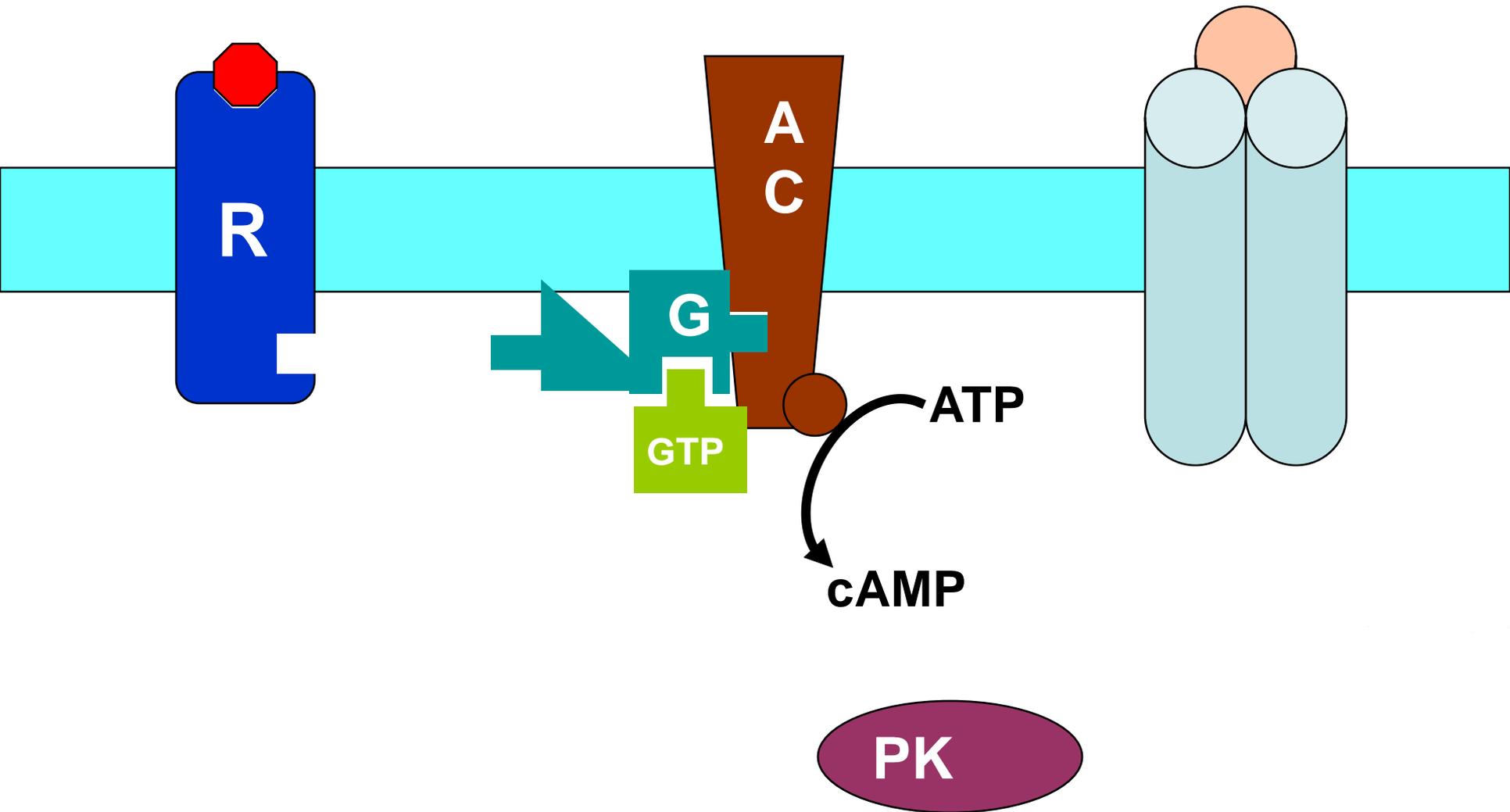
**norepinephrine**



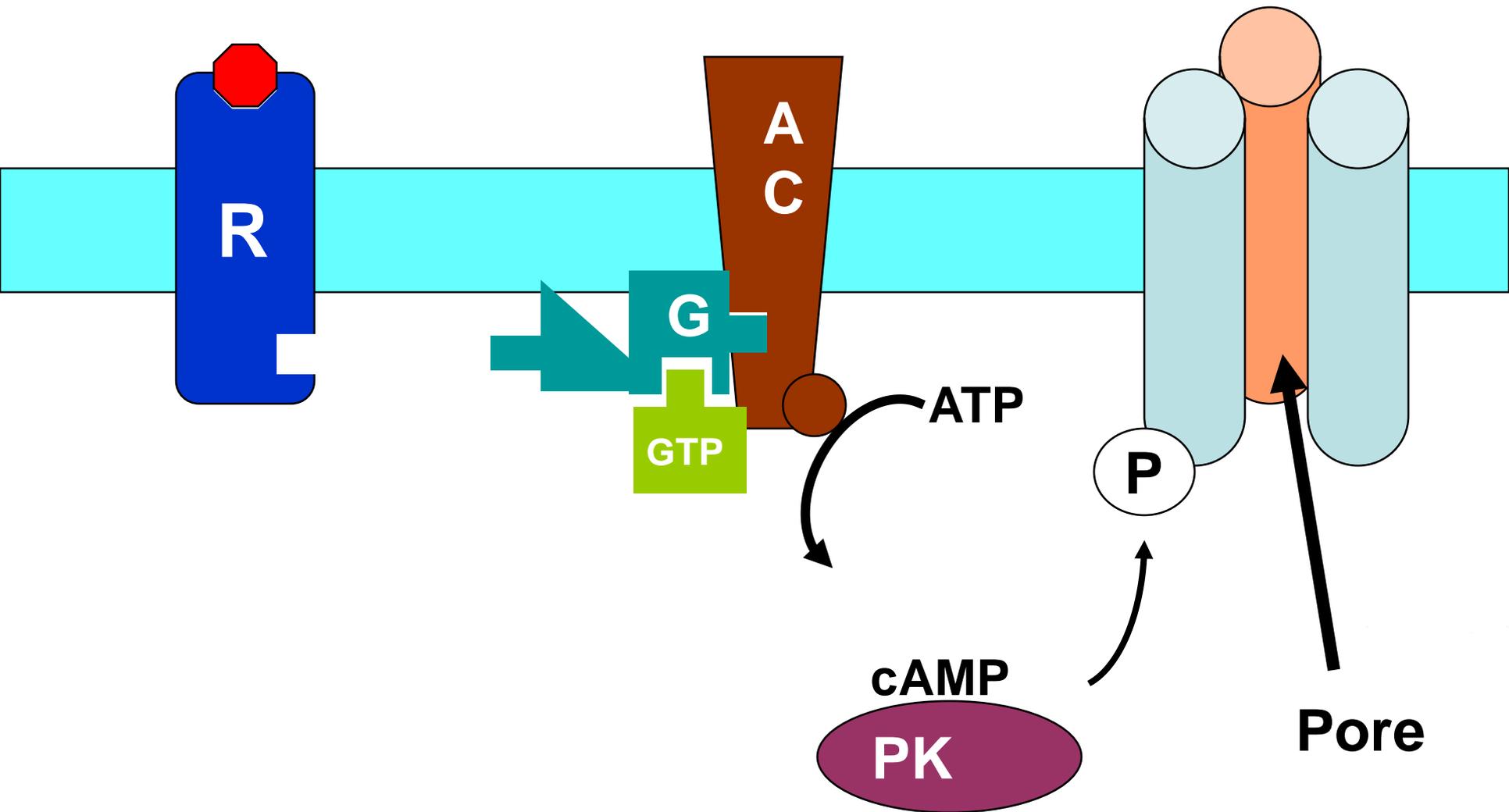
# G protein: Protein Phosphorylation



# G protein: Protein Phosphorylation



# G protein: Protein Phosphorylation



# D<sub>1/2</sub>-like family

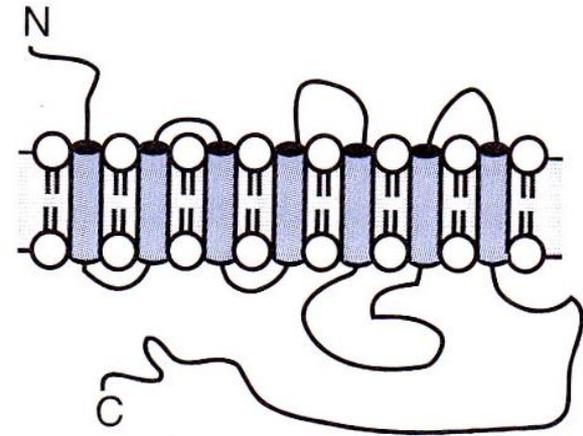
## D<sub>1</sub>-like family

Activation of D<sub>1</sub>-like family receptors is coupled to the G protein G<sub>sα</sub>, which subsequently activates adenylyl cyclase, increasing the intracellular concentration of the second messenger cyclic adenosine monophosphate (cAMP).

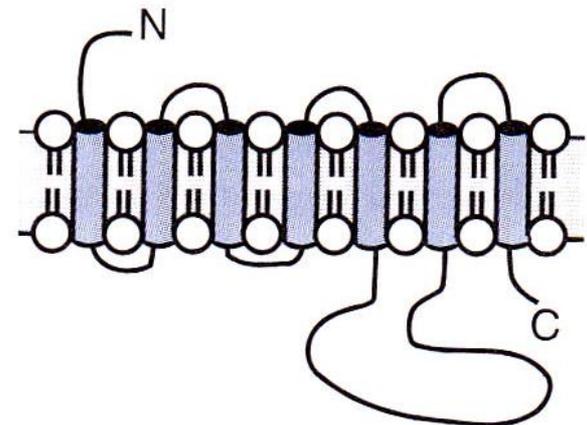
## D<sub>2</sub>-like family

Activation of D<sub>2</sub>-like family receptors is coupled to the G protein G<sub>ai</sub>, which directly inhibits the formation of cAMP by inhibiting the enzyme adenylyl cyclase.

D<sub>1</sub> receptor family

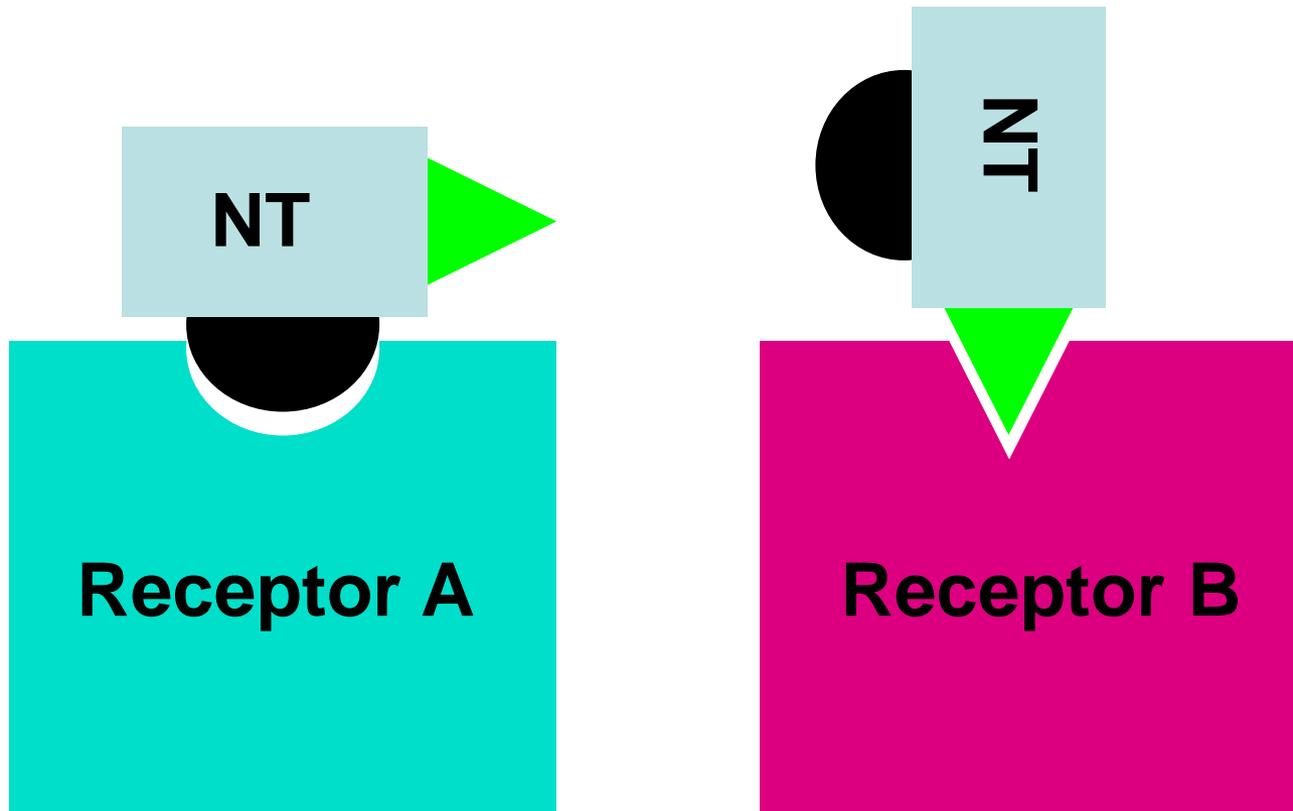


D<sub>2</sub> receptor family



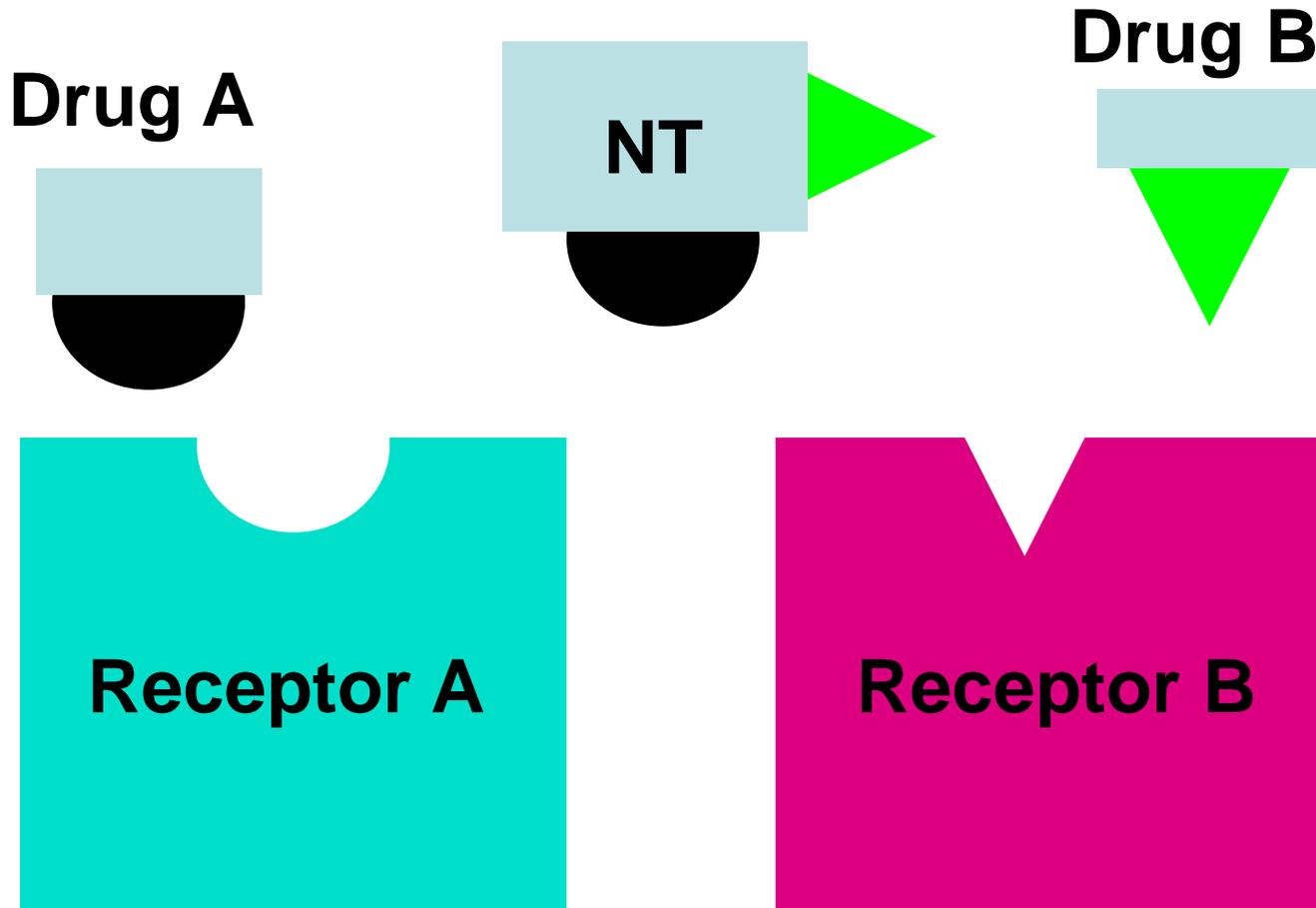
# 受体

- ❖ Same neurotransmitter can bind to different -R
- ❖ Different part of neurotransmitter ~



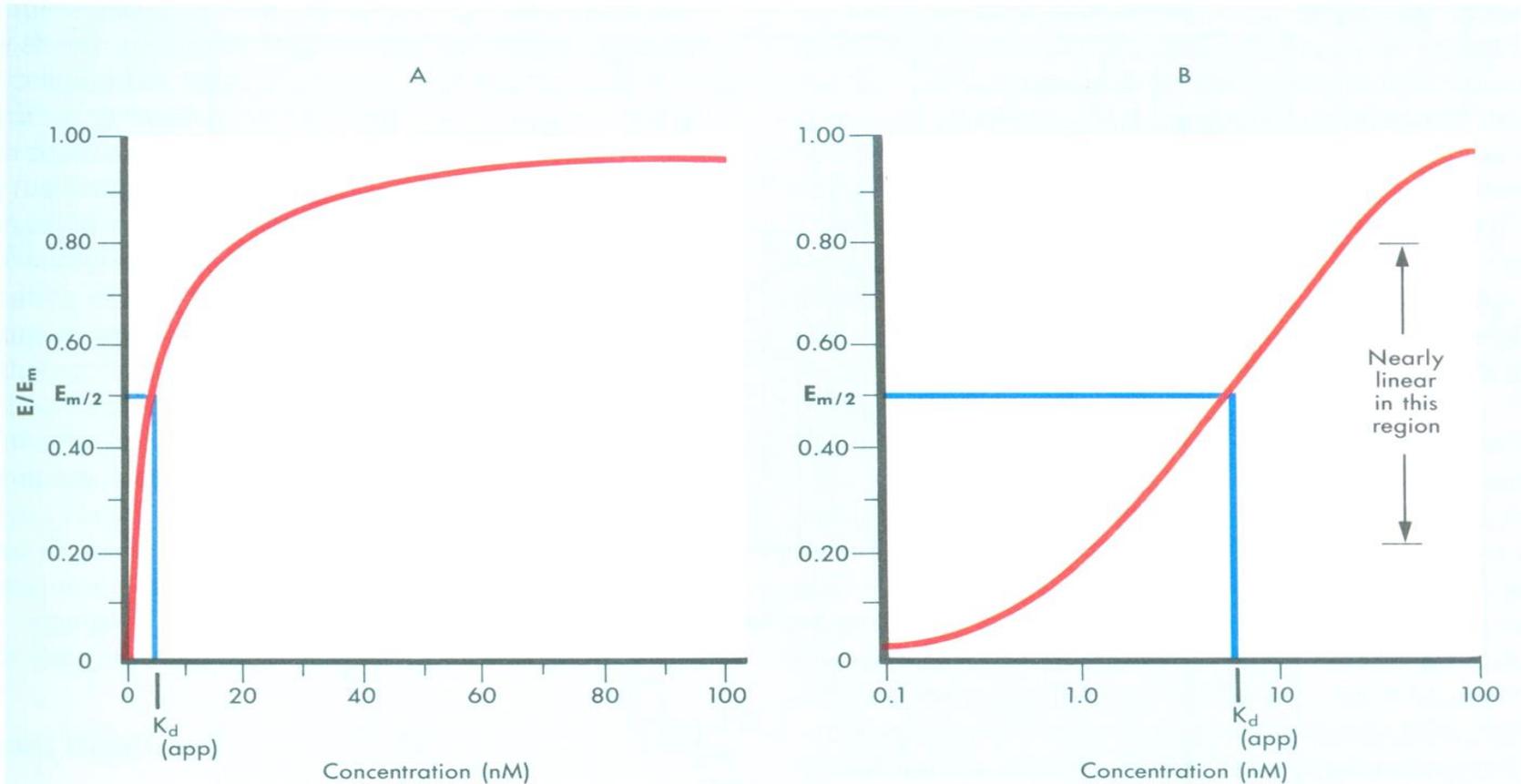
# 受体

❖ Specificity of drugs



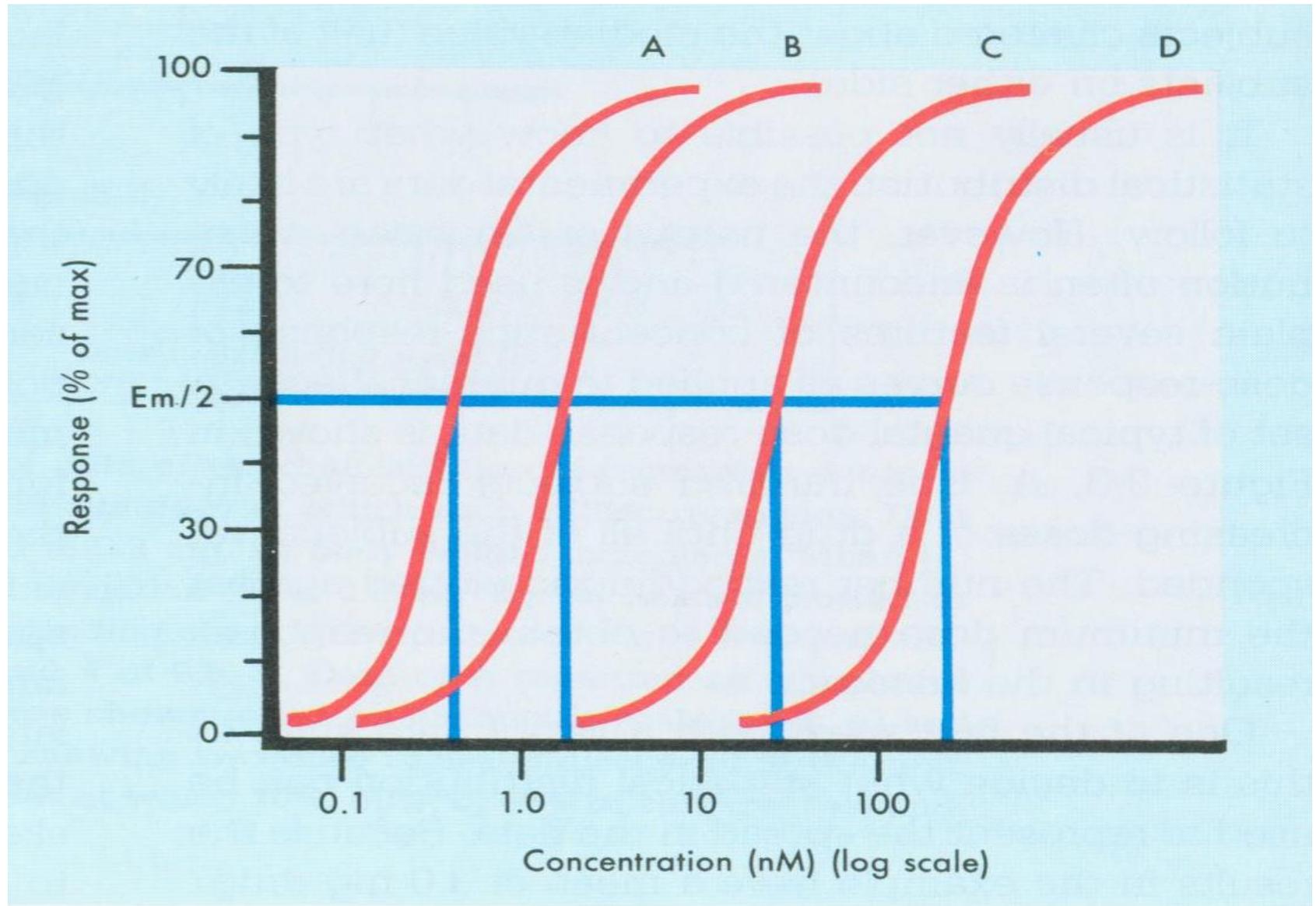
# 受体

## 沉默受体和储备受体



**FIGURE 3-2** Concentration-response curve for graded response. **A**, Arithmetic scales; and **B**, log concentration scale.  $K_d$ (app), arbitrarily taken to be 4.5 nM.

# 受体



# 中枢神经系统药物

## 按作用机制分类

### ❖ 中枢特异性药物

影响突触化学传递，引起相应的功能变化，包括作用于受体、递质、特殊部位（边缘系统，黑质-纹状体等）。绝大多数中枢药属特异性药。有竞争性拮抗药或特效解毒药。

### ❖ 中枢非特异性药物

影响神经细胞能量代谢或膜稳定性。量效关系除表现为作用强度增加外，还表现出作用范围扩大。没有竞争性拮抗药或特效解毒药。



# 中枢神经系统药物

❖神经系统的药物靶位在于神经递质和受体，通过影响递质的合成、贮存、释放、代谢等环节或通过直接激动或拮抗受体产生药理作用。

- Affecting metabolism
- Others
- Reuptake inhibitors
- Vesicular transport inhibitors
- Vesicle release inhibitors
- Agonists and antagonists



# 中枢神经系统药物

## ❖传出神经系统递质

乙酰胆碱(Acetylcholine, Ach)

去甲肾上腺素(Noradrenaline, NA)

## ❖中枢神经递质

乙酰胆碱 ( acetylcholine, ACh )

去甲肾上腺素(noradrenaline, NA)

谷氨酸(glutamate)

γ-氨基丁酸 ( γ-butylamino acid, GABA )

多巴胺(dopamine, DA)

5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)

组胺(histamine)

神经肽(neuropeptides)



# 中枢神经系统药物

## ❖单胺类神经递质

去甲肾上腺素(Noradrenaline, NA)

多巴胺(Dopamine, DA)

5-羟色胺(5-Hydroxytryptamine, 5-HT)

## ❖儿茶酚胺 ( catecholamine , CA )

去甲肾上腺素(Noradrenaline, NA)

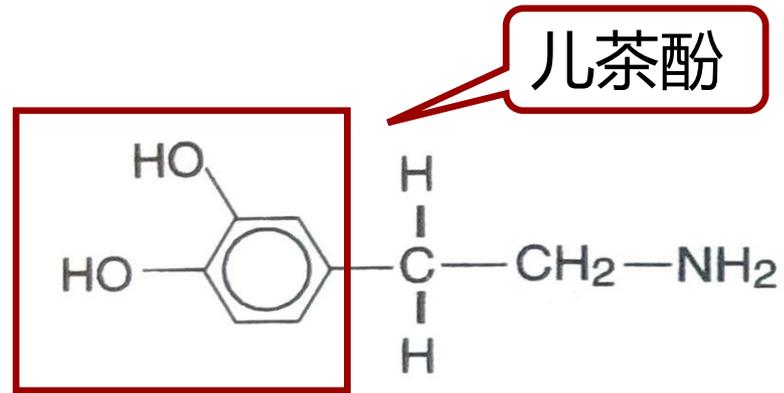
肾上腺素 ( Adrenaline , AD )

多巴胺(Dopamine, DA)

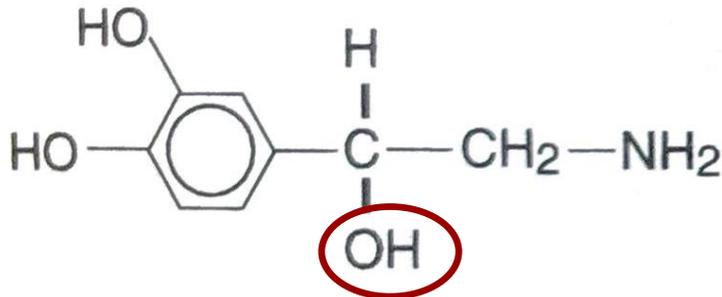


# 儿茶酚胺 (catecholamine, CA)

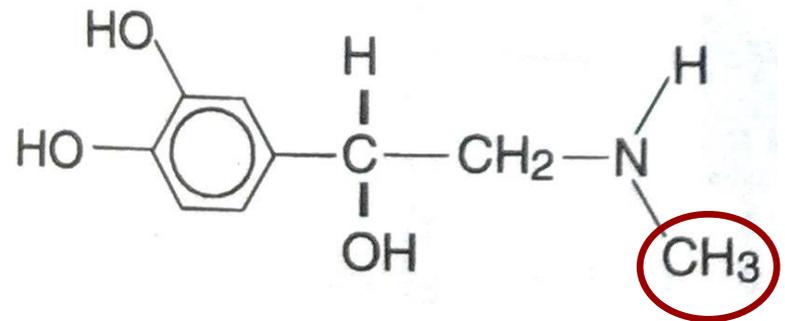
多巴胺(Dopamine, DA)



去甲肾上腺素(Noradrenaline, NA)

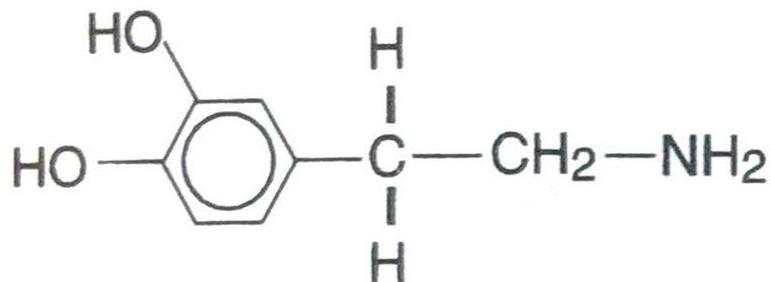


肾上腺素 ( Adrenaline , AD )



# 儿茶酚胺 (catecholamine, CA)

多巴胺(Dopamine, DA)



- ❖ 占中枢儿茶酚胺含量50%
- ❖ 与运动性疾病（帕金森病、亨廷顿舞蹈病、迟发性运动障碍）、精神分裂症和成瘾相关。



# 投射通路与受体

中脑皮质通路

调控认知、思维、推理能力

中脑边缘系统通路

调控情绪反应

黑质纹状体通路

锥体外系运动高级中枢

结节-漏斗通路

调控垂体激素分泌

# 投射通路与受体

## D<sub>1</sub> receptor family

D <sub>1</sub>	D <sub>5</sub>
<ul style="list-style-type: none"><li>• striatum</li><li>• neocortex</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• hippocampus</li><li>• hypothalamus</li></ul>

## D<sub>2</sub> receptor family

D <sub>2</sub>	D <sub>3</sub>	D <sub>4</sub>
<ul style="list-style-type: none"><li>• striatum</li><li>• SNpc</li><li>• pituitary</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• olf. tubercle</li><li>• n. accumbens</li><li>• hypothalamus</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• frontal cortex</li><li>• medulla</li><li>• midbrain</li></ul>

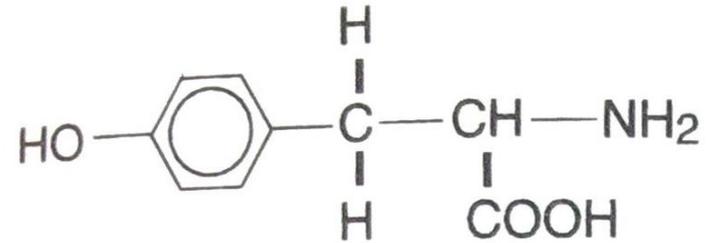
黑质-纹状体通路：调节锥体外系运动功能 D<sub>1</sub> receptors, D<sub>2</sub> receptors

结节-漏斗通路：调控垂体激素的分泌 D<sub>2</sub> receptor

中脑-皮层通路：调控认知、思想、感觉和推理能力  
中脑-边缘系统通路：调控情绪反应 } D<sub>2</sub> receptors

# 合成

酪氨酸 ( Tyrosine )

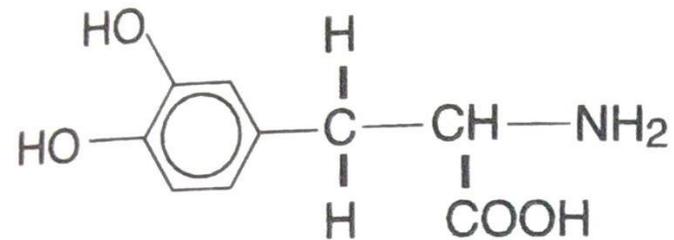


↓

↓酪氨酸羟化酶

↓

多巴 ( DOPA )

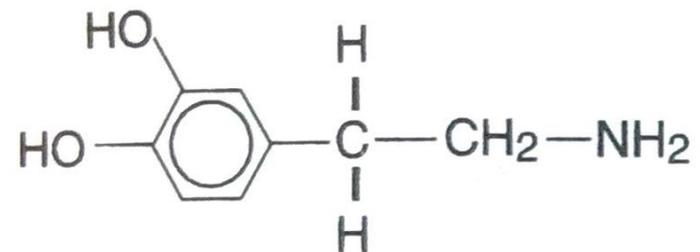


↓

↓多巴脱羧酶

↓

多巴胺 ( Dopamine )



# 贮存与释放

- ❖多巴胺贮存囊泡内不含羟化酶，不能合成去甲肾上腺素，但对去甲肾上腺素有一定再摄取能力。
- ❖多巴胺囊泡的贮存可被利血平及四苯嗪所阻止，使得多巴胺在胞浆中降解，从而耗竭神经元内的多巴胺。
- ❖苯丙胺可促进某些部位多巴胺的释放。
- ❖金刚烷胺可促进多巴胺的释放，用于帕金森病治疗。



# 清除

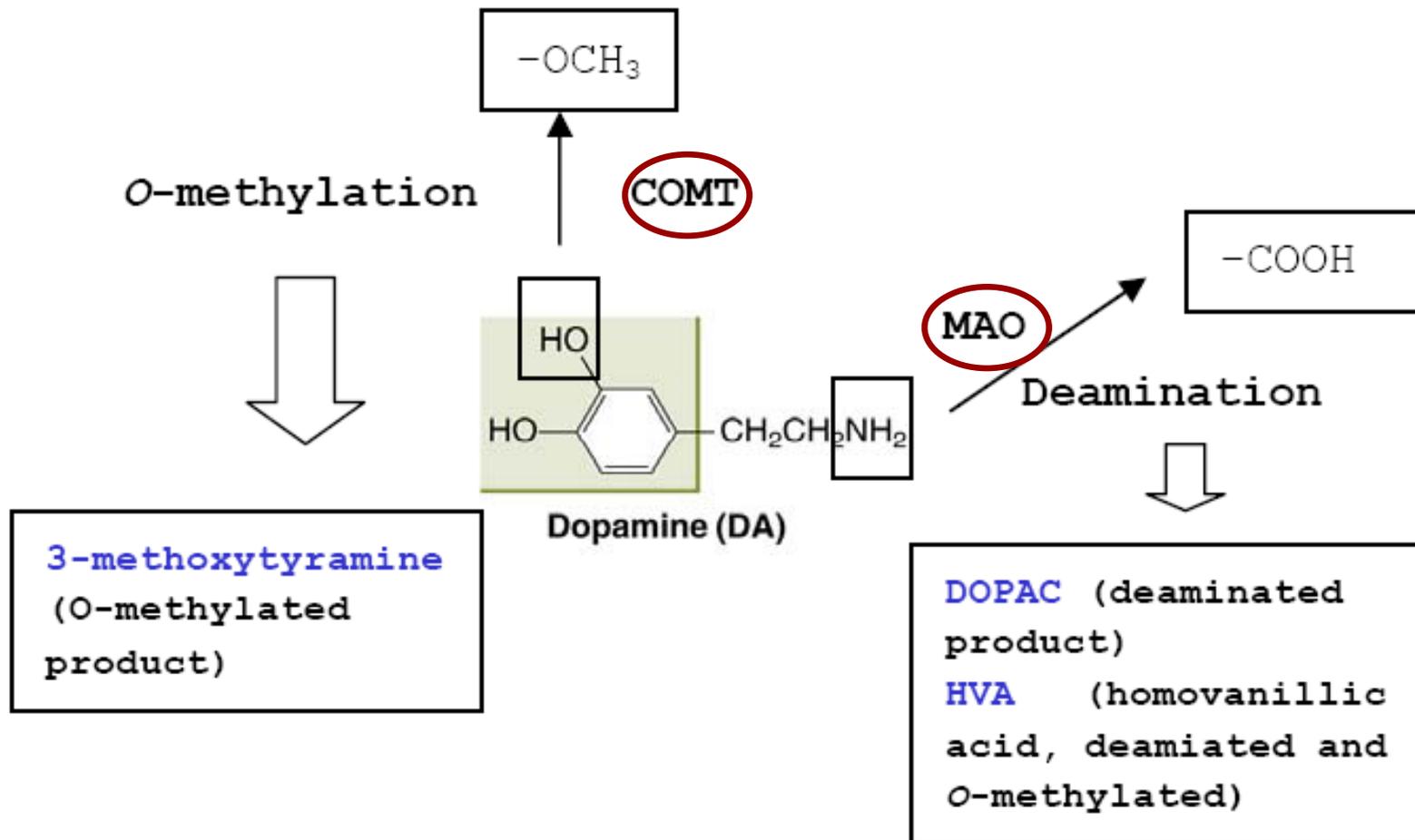
## 重摄取 (reuptake)

- 占释放总量1/3
- 依赖于多巴胺转运体 ( DAT ) 进行主动转运。
- 可待因、安非他明可阻断多巴胺重摄取。
- 苯四氢吡啶MPTP代谢产物MPP+可与DAT特异性结合，破坏多巴胺能神经元。



# 清除

## 酶解 (enzyme degradation)



# 清除

## 酶解 (enzyme degradation)

❖单胺氧化酶 (脑内均表达A、B型)

MAO-A

多巴胺、去甲肾上腺素、5 - 羟色胺

MAO-B

b-苯乙胺、多巴胺

❖儿茶酚胺氧位甲基移位酶



# 帕金森病 (Parkinson's disease)

❖原发性 (帕金森病) : 病因尚未阐明。

❖继发性 (帕金森综合征)

脑动脉硬化

脑炎后遗症

化学中毒 (CO、锰中毒、抗精神病药等)

❖主要临床症状

静止性震颤 (resting tremor)

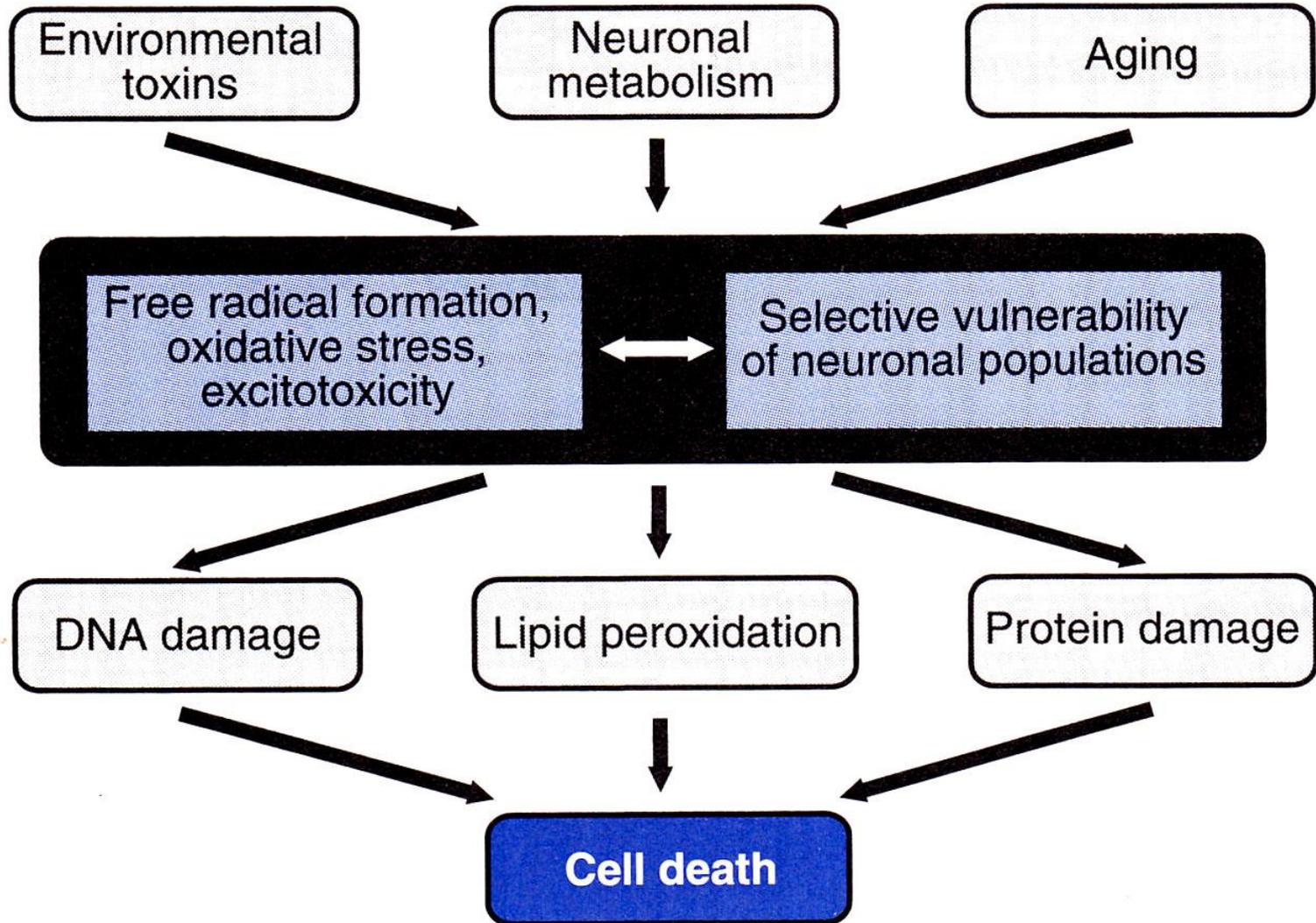
肌紧张强直和运动迟缓

呈特殊面容、姿势与步态

共济失调



# 帕金森病 (Parkinson's disease)

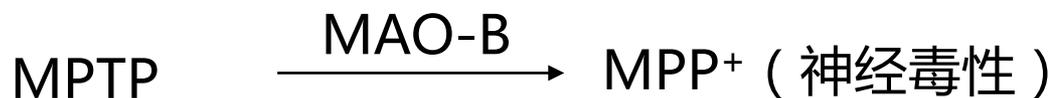


# 帕金森病 (Parkinson's disease)

## Environmental toxins

苯四氢吡啶

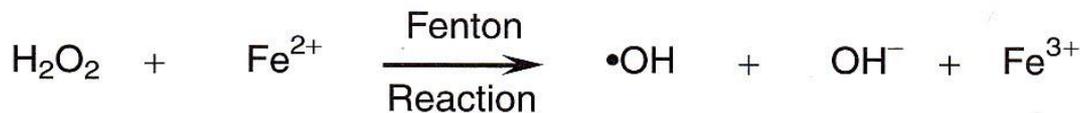
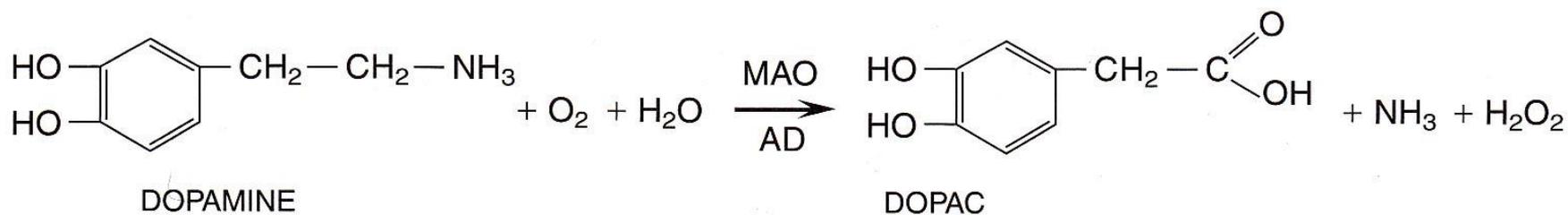
**N-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine(MPTP)**



鱼藤酮 **Rotenone**

# 帕金森病 (Parkinson's disease)

## Neuronal metabolism



# 帕金森病 (Parkinson's disease)

## Aging

- 能量代谢障碍

线粒体呼吸链的复合物I功能严重不足

- 自由基清除能力下降

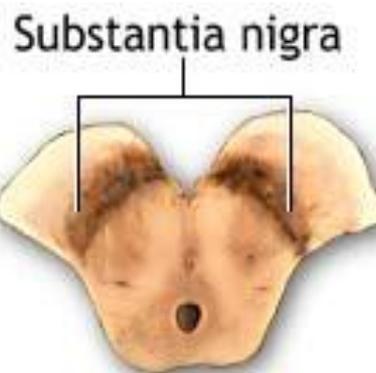
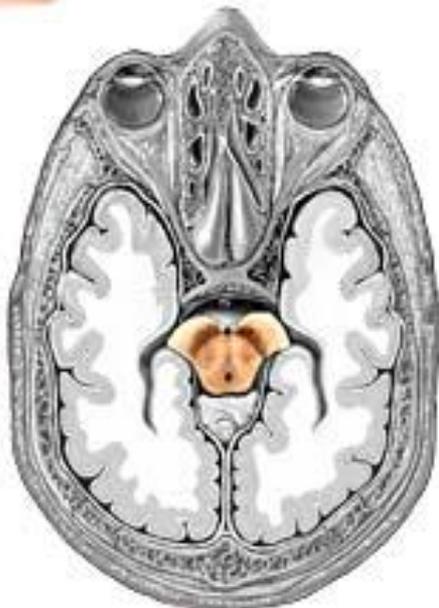
抗氧化物谷胱甘肽减少

# 帕金森病 (Parkinson's disease)

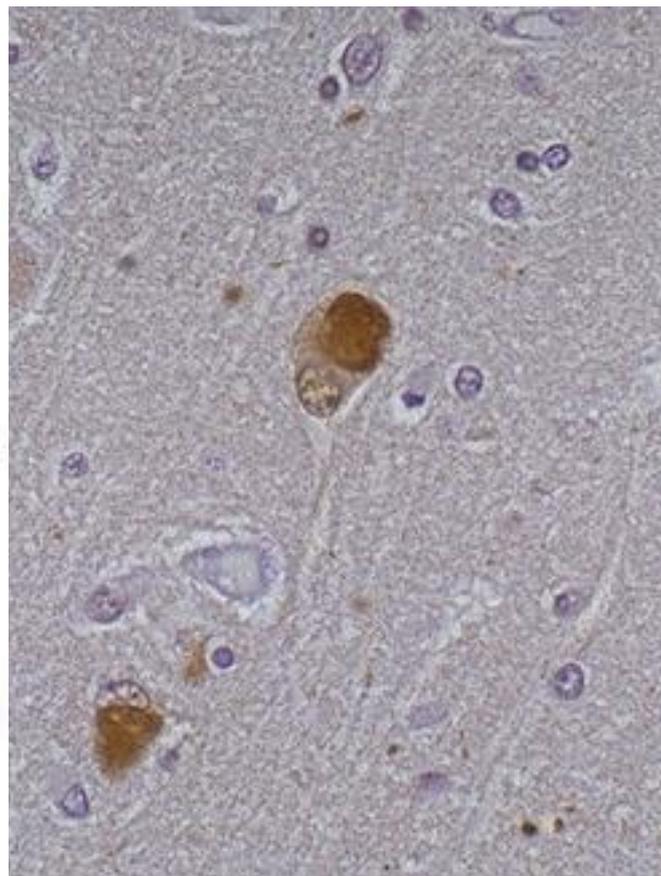
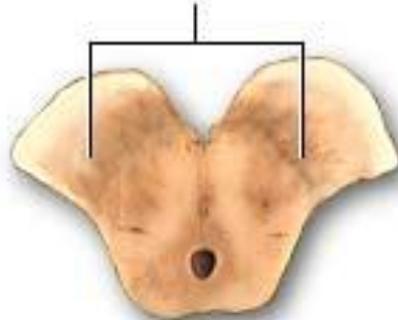
## Cell death



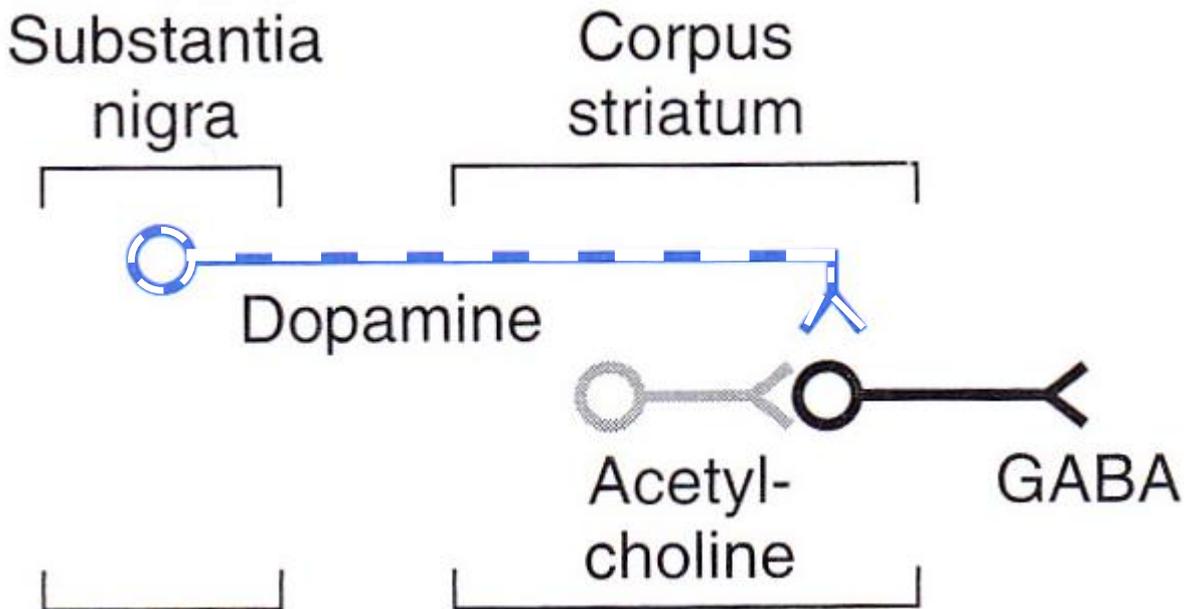
Cut section of the midbrain where a portion of the substantia nigra is visible



Diminished substantia nigra as seen in Parkinson's disease



# 帕金森病 (Parkinson's disease)



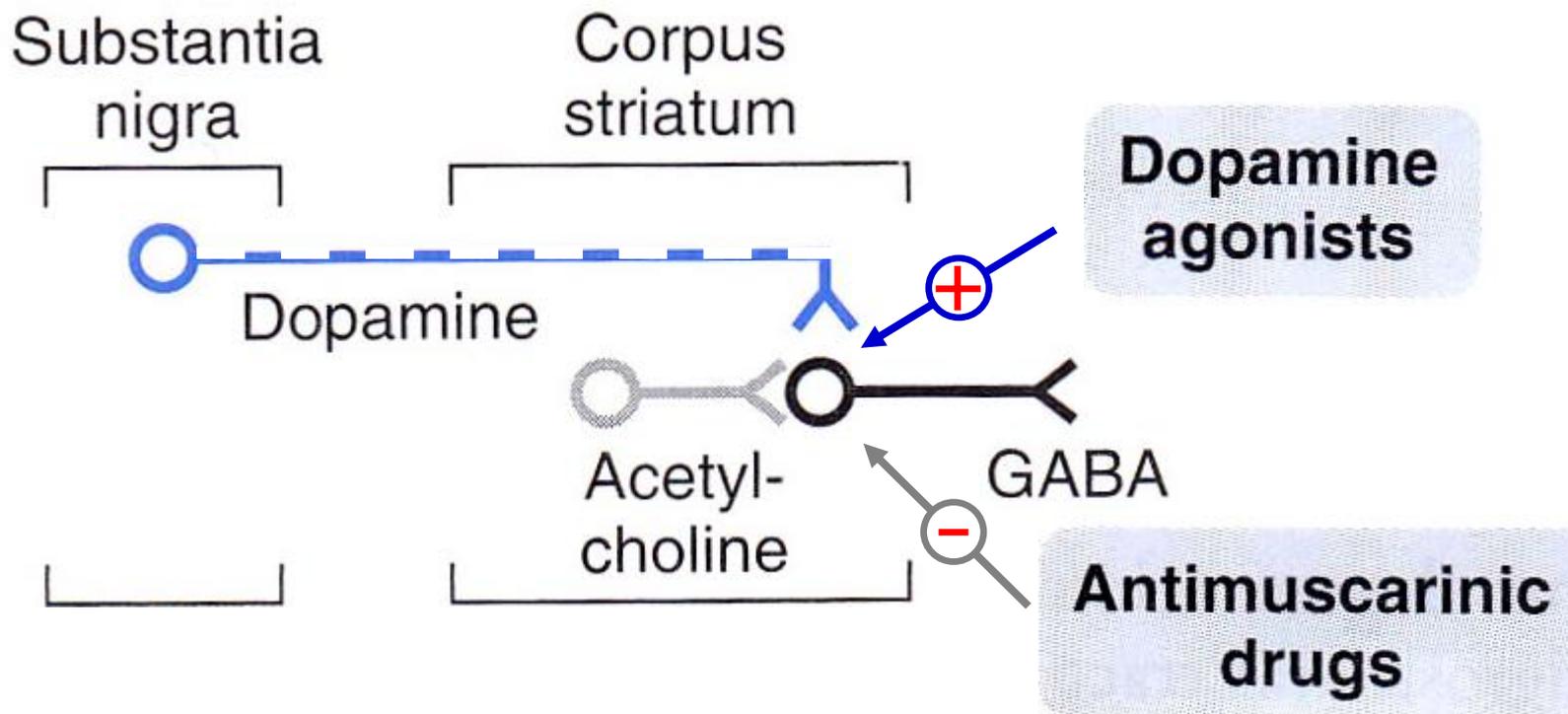
❖ 黑质纹状体DA能神经元变性坏死，导致纹状体多巴胺减少

❖ DA↓ Ach↑ 锥体外系反应（震颤麻痹）

❖ DA↑ Ach ↓ 不自主运动，手足徐动症、舞蹈病

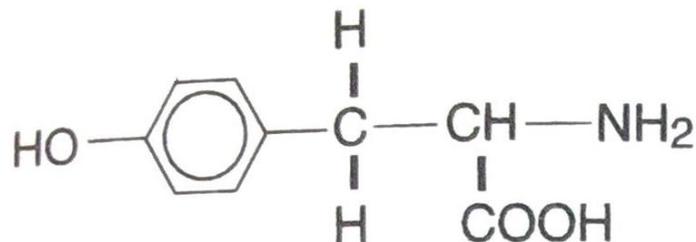


# 抗帕金森药



# 合成

酪氨酸 ( Tyrosine )



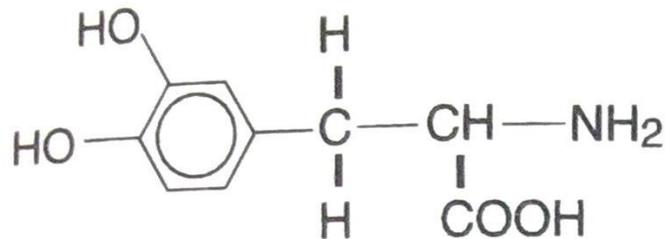
↓

↓酪氨酸羟化酶

生理条件下约80%酶分子被酪氨酸饱和

↓

多巴 ( DOPA )



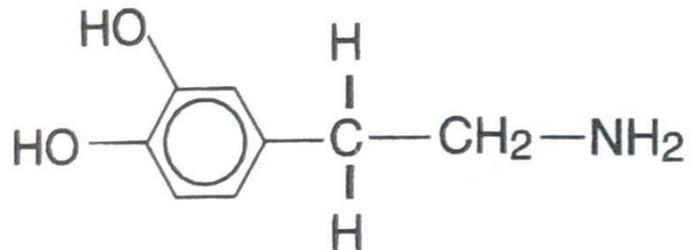
↓

↓多巴脱羧酶

帕金森病的治疗策略  
补充底物可促进儿茶酚胺的合成

↓

多巴胺 ( Dopamine )



# 清除

## 酶解 (enzyme degradation)

❖单胺氧化酶 (脑内均表达A、B型)

MAO-A

多巴胺、去甲肾上腺素、5 - 羟色胺

MAO-B

b-苯乙胺、多巴胺

**MAO-B抑制剂**

❖儿茶酚胺氧位甲基移位酶

儿茶酚胺氧位甲基移位酶抑制剂？



# 抗帕金森病药

❖多巴胺前体药物

左旋多巴 Levodopa

增效剂

❖单胺氧化酶B抑制剂

司来吉兰 Selegiline

❖多巴胺受体激动剂

溴隐亭 Bromocriptine

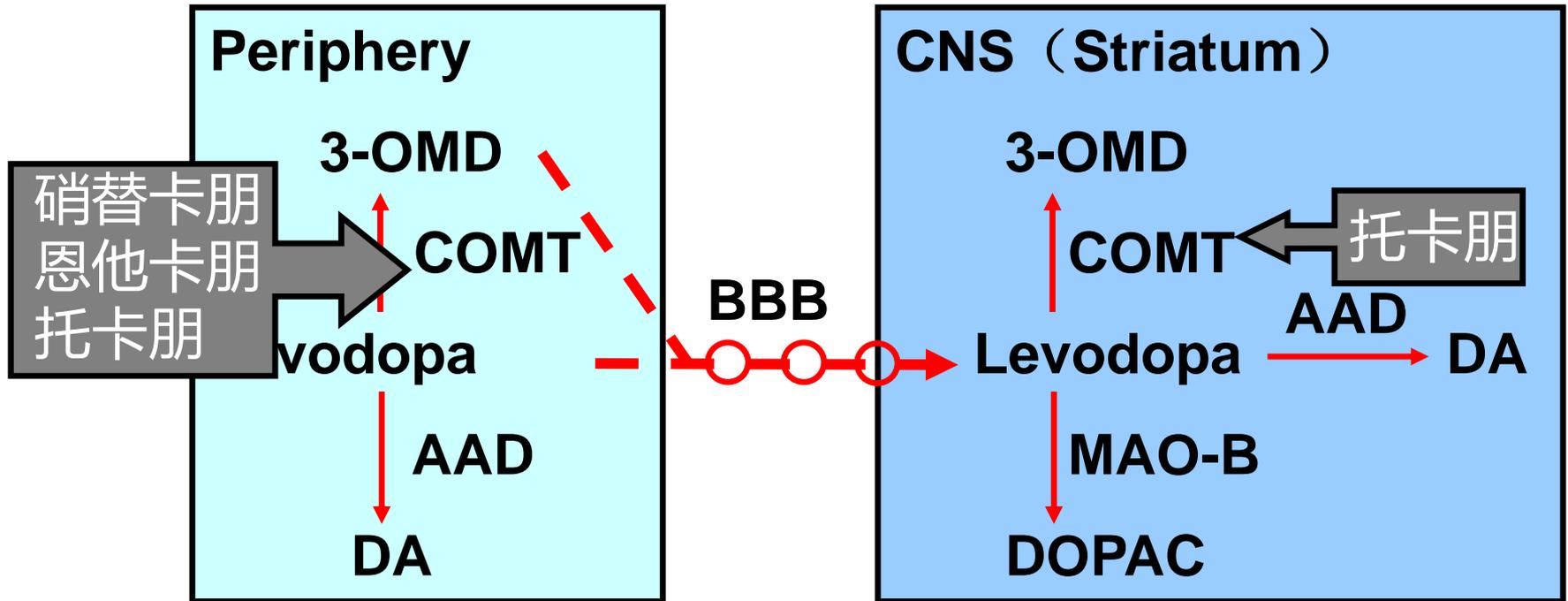
普拉克索 Pramipexole

❖中枢抗胆碱药

苯海索 Benhexol



# 儿茶酚-氧位-甲基转移酶 (COMT) 抑制剂



❖ 3-OMD与Levodopa竞争转运载体，影响Levodopa的吸收（生物利用度降低）和进入脑组织的量。

# 左旋多巴 (L-dopa)

## 临床应用

### 帕金森病治疗

- 广泛用于各种类型PD病人，运动障碍症状不明显者一般不用。服药后先改善肌强直和运动迟缓，后改善肌震颤。
- 左旋多巴可使80%PD病人症状明显改善。其中20%的病人可恢复到正常运动状态。
- 对抗精神病药物所致锥体外系症状无效。



# 左旋多巴 (L-dopa)

## 体内过程

- ❖口服后主要在小肠经主动转运系统而迅速吸收。
- ❖进入中枢量不到1%，99%在外周。



# 左旋多巴 (L-dopa)

## 不良反应

### ❖早期不良反应

多由于Levodopa外周脱羧生成DA所致。

#### 1. 胃肠道反应(80%)

DA直接刺激胃肠道和兴奋延髓呕吐中枢的DA受体所致，可产生耐受。

#### 2. 心血管反应(30%)

DA作用于交感神经抑制NA释放；作用于血管壁的DA受体，舒张血管。部分病人可出现直立性低血压反应，表现头晕，偶见晕厥。



# 左旋多巴 (L-dopa)

## ❖长期不良反应

### 1. 运动过多症 ( >2y, 90% )

手足、躯体和舌的不自主异常运动，如咬牙、吐舌、点头、做怪相及舞蹈样动作。

多由于DA补充过度有关，须减量。

### 2. 症状波动 ( 3~5y, 80% )

严重者出现“开关现象”，表现为“开”时活动正常或几近正常，“关”时转为全身产生强直不动，二者交替出现。

多巴胺的贮存能力下降，而依赖于L-dopa的中枢转运速度。

### 3. 精神障碍

与DA过度兴奋中脑 - 边缘系统的DA受体有关。只能用非经典抗精神病药物氯氮平治疗。



# 左旋多巴增效剂

## 外周多巴脱羧酶抑制剂

❖ 卡比多巴 (Carbidopa)

❖ 苄丝肼 (benserazide)

1. 不易通过血脑屏障

2. 单独应用对PD无治疗作用

3. 与左旋多巴按一定比例制成复方制剂供临床应用，可增加血和脑内L-dopa达3~4倍。



# 左旋多巴增效剂

## 外周多巴脱羧酶抑制剂

❖ 信尼麦 ( sinemet , 心宁美 )

左旋多巴 : 卡比多巴 = 10 : 1 ( 100mg : 10mg )

❖ 复方苄丝肼 ( 美多巴 , Madopar )

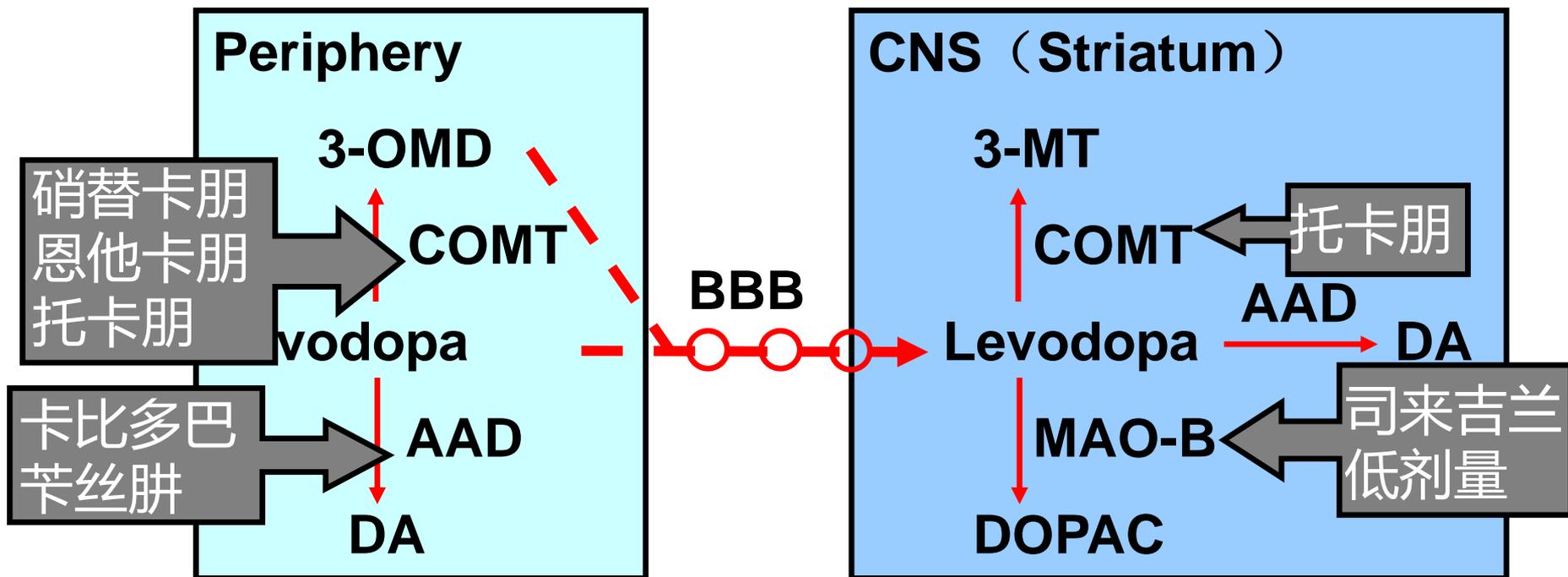
左旋多巴 : 苄丝肼 = 4 : 1 ( 100mg : 25mg )

❖ 联合用药的主要优点

1. 提高左旋多巴疗效 ( 增效 )
2. 减少外周副作用 ( 减毒 )
3. 减少左旋多巴用量 ( 70~80% )



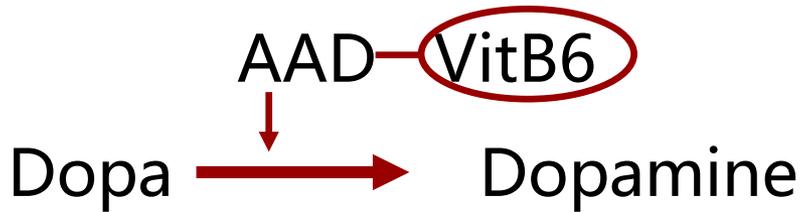
# 联合用药



- 复方左旋多巴
- 复方左旋多巴 + COMT抑制剂
- 复方左旋多巴 + MAO-B抑制剂

# 配伍禁忌

- 复方左旋多巴 + VitB6 ?



- 复方左旋多巴 + 利血平 ?

利血平阻止多巴胺贮存，耗竭递质



# 多巴胺受体激动剂

D<sub>1</sub>

- striatum
- neocortex

D<sub>5</sub>

- hippocampus
- hypothalamus

D<sub>2</sub>

- striatum
- SNpc
- pituitary

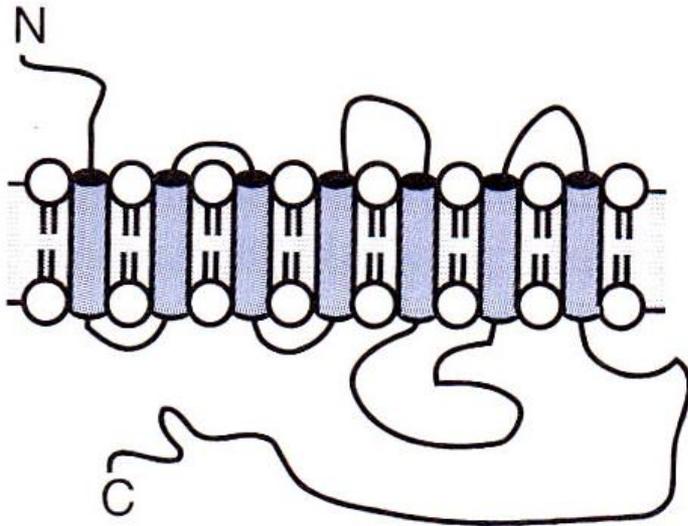
D<sub>3</sub>

- olf. tubercle
- n. accumbens
- hypothalamus

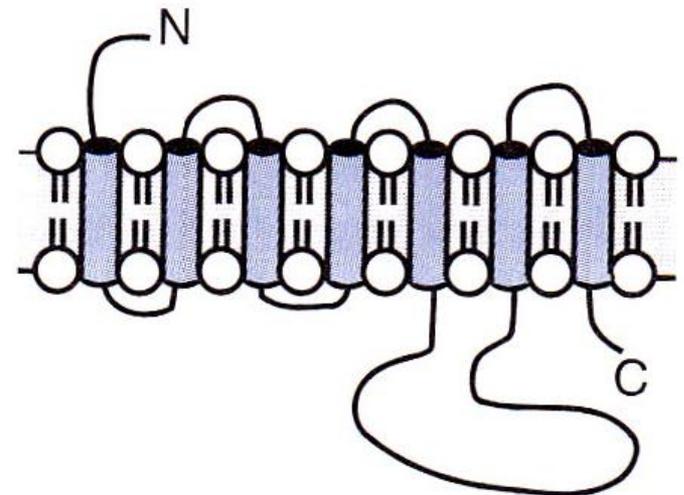
D<sub>4</sub>

- frontal cortex
- medulla
- midbrain

D<sub>1</sub> receptor family



D<sub>2</sub> receptor family



# 多巴胺受体激动剂

<b>D<sub>1</sub></b> <ul style="list-style-type: none"><li>• striatum</li><li>• neocortex</li></ul>	<b>D<sub>5</sub></b> <ul style="list-style-type: none"><li>• hippocampus</li><li>• hypothalamus</li></ul>	<b>D<sub>2</sub></b> <ul style="list-style-type: none"><li>• striatum</li><li>• SNpc</li><li>• pituitary</li></ul>	<b>D<sub>3</sub></b> <ul style="list-style-type: none"><li>• olf. tubercle</li><li>• n. accumbens</li><li>• hypothalamus</li></ul>	<b>D<sub>4</sub></b> <ul style="list-style-type: none"><li>• frontal cortex</li><li>• medulla</li><li>• midbrain</li></ul>
---	---	--	--	--

↑ cyclic AMP

↑ PIP<sub>2</sub> hydrolysis

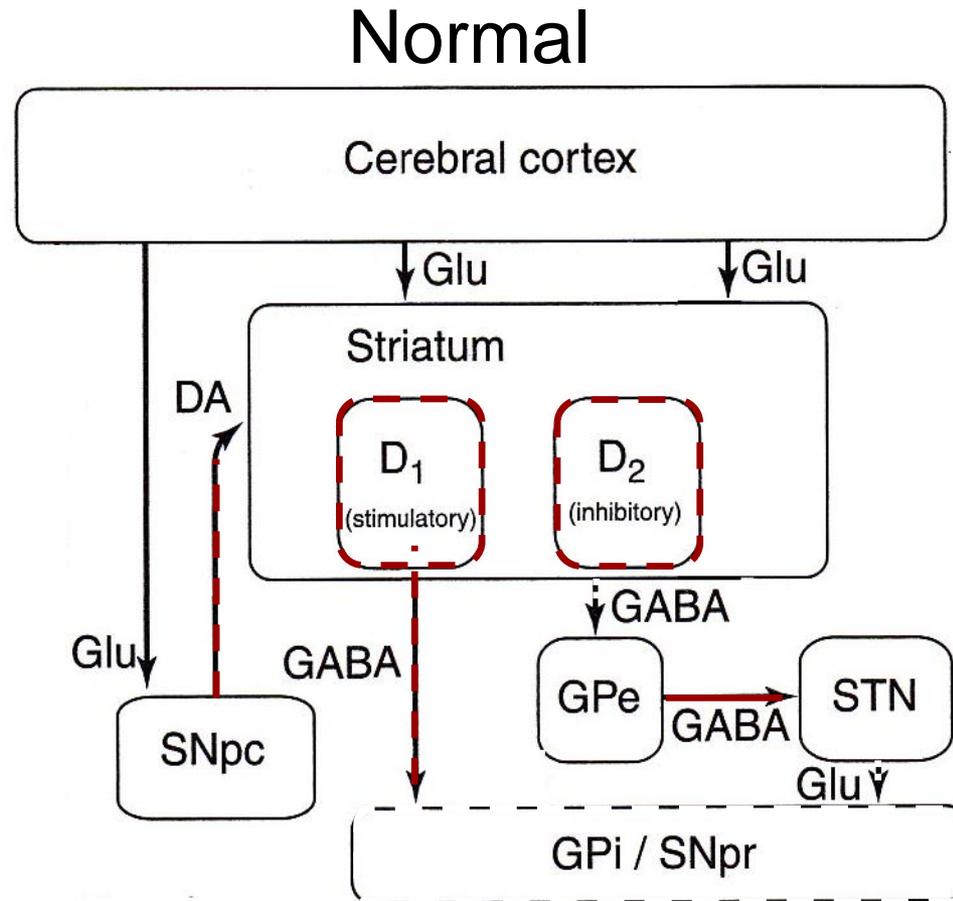
- Ca<sup>2+</sup> mobilization
- PKC activation

↓ cyclic AMP

↑ K<sup>+</sup> currents

↓ voltage-gated Ca<sup>2+</sup> currents

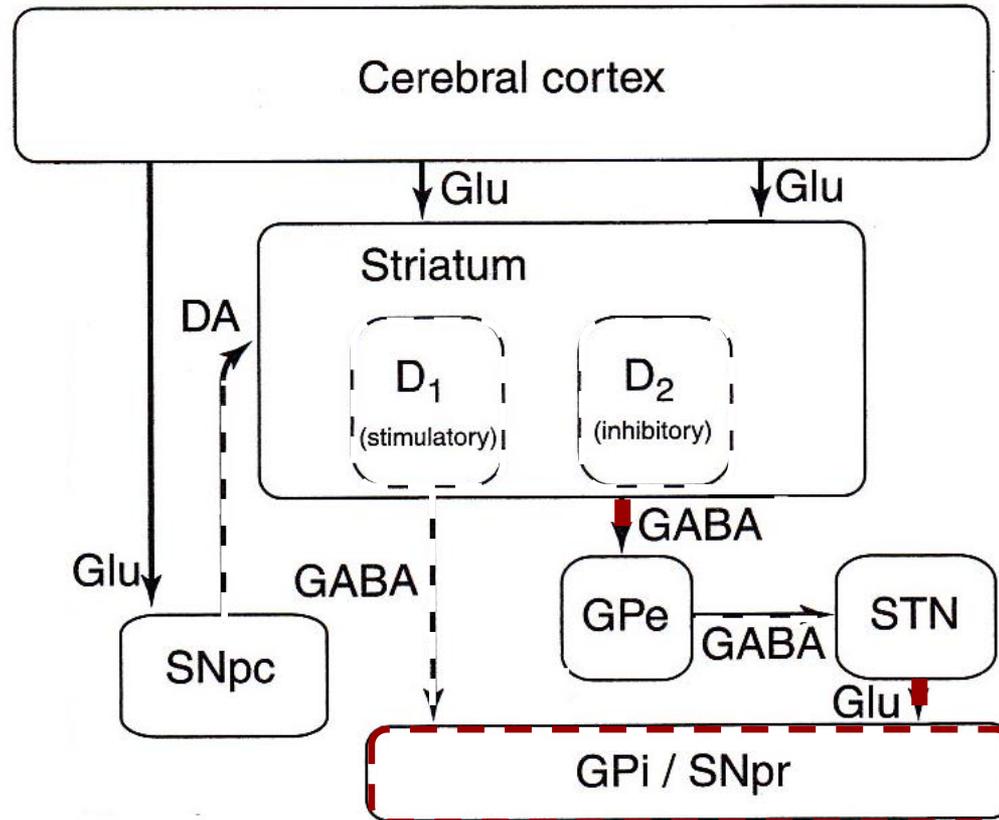
# 多巴胺受体



SNpr: substantia nigra pars reticulata 黑质网状部  
SNpc: substantia nigra pars compacta 黑质致密部  
GPi: globus pallidus interna 苍白球内侧  
GPe: globus pallidus externa 苍白球外侧  
STN: subthalamic nucleus 丘脑下核

# 多巴胺受体

## Parkinson's disease



SNpr: substantia nigra pars reticulata

SNpc: substantia nigra pars compacta

GPI: globus pallidus interna

GPe: globus pallidus externa

STN: subthalamic nucleus

# 多巴胺受体激动剂

## ❖ 溴隐亭 ( bromocriptine )

D<sub>2</sub>类受体激动剂，D<sub>1</sub>类受体部分拮抗剂。

与Levodopa合用，减少症状波动。

1. 不与食用氨基酸竞争通过肠道上皮和血脑屏障；
2. 选择性激活DA受体；
3. 在纹状体内其半衰期比左旋多巴长，代谢缓慢，作用时间长，有利于克服症状波动；
4. 不产生氧自由基或诱导氧化反应，可能具有神经保护作用。



# 多巴胺受体激动剂

## ❖ 普拉克索 ( pramipexole )

选择性激动D<sub>2</sub>类受体 ( D<sub>2</sub> , D<sub>3</sub>受体 )

临床越来越多地作为PD的早期治疗药物

## ❖ 特点：

1. 患者耐受性好，胃肠道反应小。
2. 用药剂量可很快增加，一周内即可达到治疗浓度。
3. 作用时间相对长，不易引起“开关”现象和运动障碍。
4. 可触发某些患者昏睡（突发性睡眠），需特别注意。

