

第三章 神经递质和受体

- 一. 神经递质
- 二. 受体
- 三. 神经毒物

一. 神经递质

1. 神经递质的概念：由神经末梢（突触前成分）所释放的特殊化学物质，该物质能跨过突触间隙作用于神经元或效应器（突触后成分）膜上的特异性受体，完成信息传递功能。

2. 确定神经递质的条件

- (1) 在突触前神经元内具有合成递质的前体物质和合成酶系，能够合成这一递质；
- (2) 递质储存于突触小泡以防止被胞浆内的其它酶系所破坏，当兴奋冲动传到神经末梢时，小泡内递质能释放入突触间隙；
- (3) 递质通过突触间隙作用于突触后膜的特殊受体，发挥其生理作用，人为模拟递质释放过程能引起相同的生理效应；
- (4) 存在使这一递质失活的酶或其它环节；
- (5) 用特异性受体激动剂或受体阻断剂能加强或阻断这一递质的突触传递作用。

3. 神经调质的概念及调质的调制作用

(1) 神经调质：虽由神经元产生，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。

(2) 调制作用 (Modulation)：调质所发挥的作用称为调制作用。

例：阿片肽对交感神经末梢释放去甲肾上腺素的调制作用：
 作用于 δ -receptor：促进末梢释放NE，加强血管收缩。
 作用于 κ -receptor：抑制末梢释放NE，抑制血管收缩。

4. 神经递质和神经调质的分类

- (1) 胆碱类
- (2) 单胺类：肾上腺素、去甲肾上腺素、多巴胺
- (3) 氨基酸类
 - 兴奋性氨基酸：谷氨酸、天冬氨酸
 - 抑制性氨基酸： γ -氨基丁酸、甘氨酸等。
- (4) 肽类
 - 下丘脑调节肽、阿片肽、胃肠肽、其他(血管紧张素II，血管加压素，催产素，心房钠利尿肽)
- (5) 嘌呤类：腺苷、ATP
- (6) 脂类：花生四烯酸及其衍生物，如前列腺
- (7) 气体类：NO、CO

5. 神经递质的共存

(1) 戴尔原则：一个神经元内只存在一种递质，其全部末梢只释放同一种递质。近年来递质共存现象的发现突破了这一原则。

(2) 递质共存现象：一个神经元内可以存在，同时末梢也可释放两种或两种以上的神经递质或调质。

(3) 递质共存的意义：

协调某些生理过程：

如：支配猫唾液腺的副交感神经ACh和VIP共存：

ACh:引起唾液腺分泌唾液，不增加唾液腺血液供应；

VIP:不引起唾液腺分泌，但增加唾液腺血液供应和腺体上ACh受体的亲和力,从而增强ACh分泌唾液的作用；

(4) 戴尔原则似应修改为：

一个神经元内可共存两种或两种以上的递质，其全部末梢均释放相同的递质。

二. 受体 (Receptor)

1. 受体的概念

位于细胞膜或细胞内能与某些化学物质(如递质、调质、激素等)发生特异性结合并诱发生物学效应的特殊生物分子。

一般位于细胞膜上的受体是带有糖链的跨膜蛋白质分子。

2. 受体的激动剂和拮抗剂

(1) 激动剂：

能与receptor发生特异性结合并产生生物学效应的化学物质(一般指药物制剂，比如 β_2 -受体激动剂治疗支气管哮喘的作用机制是其选择性的作用于 β_2 -肾上腺素能受体，从而使气道平滑肌松弛，达到支气管扩张效应)。

多巴胺受体激动剂

(2) 拮抗剂：

构型使可与receptor发生特异性结合,从而占据受体或改变受体的空间递质不能产生生物学效应的化学物质(一般指药物制剂)。

依那西普是一种人工合成的可溶性肿瘤坏死因子受体融合蛋白，通过特异性地与肿瘤坏死因子- α 结合，竞争性地阻断肿瘤坏死因子- α 与细胞表面的肿瘤坏死因子受体结合，从而阻断体内过高的肿瘤坏死因子- α 的作用，抑制由肿瘤坏死因子受体介导的异常免疫反应及炎症过程，但它不能溶解产生肿瘤坏死因子- α 的细胞。

(3) 配体(ligand)：

激动剂、拮抗剂及神经递质、神经调质、激素等化学信号物质统称配体。

3. Receptor与Ligand结合的特性

- (1) 相对特异性;
- (2) 饱和性;
- (3) 可逆性;
- (4) 竞争性;

4. 受体的分类

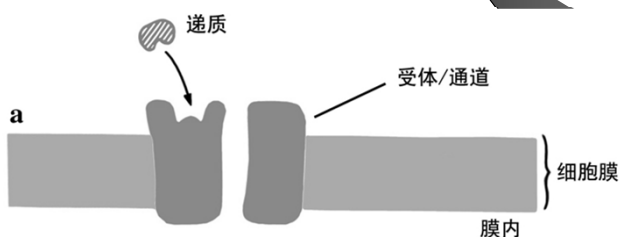
(1) 按天然配体分类: 如胆碱能受体、肾上腺能受体; 受体有亚型: 对每个配体来说, 有数个亚型(如M,N...)。这样同一配体在与不同亚型受体结合后, 可生多样化效应。

(2) 按受体存在部位分类: 一般存在于突触后膜, 但也可存在于前膜, 称为突触前受体。

(3) 按受体激活机制分类: 根据递质与受体结合后引起突触后膜产生物学效应的机制的不同, 受体分为两类:

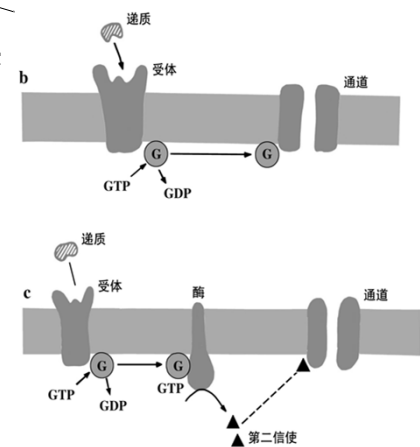
- ① 与离子通道耦联的受体
- ② G蛋白耦联受体或促代谢受体

- ① 与离子通道耦联的受体: 此类受体又称促离子受体、化学门控通道。如:
- A. 位于终板膜和自主神经节后神经元膜上的N型ACh门控离子通道受体;
 - B. 氨基酸类递质的促离子型受体。



- ② G蛋白耦联受体或促代谢受体

大多数神经递质受体为此类受体。如: 自主神经节后纤维所支配的效应器细胞膜上的受体。



5. 受体的调节

在不同情况下, 受体的数量及与递质亲和力发生改变。

上调 (增量调节): 递质分泌不足时, 使受体数量增加, 亲和力升高。(由于将储于胞内膜结构上的受体蛋白表达于膜表面)

下调 (减量调节): 递质分泌过多时, 使受体数量减少, 亲和力降低。(由于受体蛋白内吞入胞, 即内化)

意义: 受体数量与亲和力的变化与递质量相适应, 从而调节突触后神经元对递质的敏感性与反应强度。

神经毒物

● 神经毒物

可泛指引起机体神经系统功能或结构损伤的外源性的物理、化学或生物因素。

外源性的化学物引起的神经毒性是损伤机体神经系统的主要因素, 污染环境后会持续存在于我们的生产和生活环境中。

● 现有神经毒物分类

现有神经毒物分类

- 按理化性质、用途
 1. 金属类
 2. 溶剂类
 3. 气体类
 4. 农药类
 5. 药物
 6. 天然毒素
- 按毒作用靶器官
 1. 神经细胞毒物
 2. 神经髓鞘毒物
 3. 神经轴索毒物
 4. 神经递质毒物

金属类

- 重金属及其化合物：铅、汞、砷、镉。
- 非必需金属及其化合物：铝、镓、锡、铊、镍、锂、钡、铍、铋、金。
- 必需金属及其化合物：铬、铜、铁、镁、锰、钴、钾、硒、锌。

三氧化二砷

- 俗称砒霜，分子式 As_2O_3 ，白色霜状粉末。
- 致死量(经口入)60mg
- 硫化砷

溶剂类

- 脂肪族烃类：烷烃、烯烃、炔烃、汽油。
- 脂肪族环烃类：松节油、环丙烷、环丁烷、正己烷。
- 卤化物：四氯化碳、氯仿、氯丁二烯、三氯苯、氯乙烯、三氯乙烯、四氯乙烯、二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、氯丹、氯苯、对-二氯苯、氯甲烷、1, 2-二氯乙烷、多氯联苯、三碘甲烷。

溶剂类

- 醇类：乙醇、甲醇、1-丙醇、异丙醇、乙二醇、丙二醇、二乙二醇、丁醇、环己醇、二丙酮乙醇、2, 5-己烷二醇。
- 甲醇人经口30~100ml中枢神经系统严重损害，呼吸衰弱。致命剂量大约是70毫升。
- 酚类：甲酚、六氯酚。
- 其他：石油蒸馏物、甲醛、丙酮、甲基丁酮、丙烯酰胺、环氧化合物、烷基苯乙烯聚合物、乙酯、醋酸丁酯、醋酸戊酯、甲基乙酯、苯胺、松油脂、三甲酚磷酸酯、1-甲基-4-苯基-1, 2, 3, 6-四氢吡啶、兴奋性氨基酸、磷酸三邻甲苯酯。

气体类

- 一氧化碳、氯化氢、硫化氢、二硫化碳、燃烧产物、汽车尾气、氮、氮氧化物。

农药类

有机磷类、拟除虫菊酯、有机氯（开蓬、DDT：双对氯苯基三氯乙烷）。

药物及天然毒素

- 鸦片、可卡因、巴比妥、地西洋、阿霉素、长春新碱、链霉素、奎宁。
- 蛇毒、蝎毒、蓖麻子蛋白。

DDT



DDT

- 第一大功绩是对于农业的增产作用。由于DDT制造成本低廉，杀虫效果好，而且对人的危害较小，因此很快在全世界普及。DDT等农药的使用对于农业增产立竿见影。二战后，希腊给橄榄树使用了DDT后，橄榄的收成马上增加了25%。
- 第二大功绩是在全球消除了传染病。二战后，印度等穷困落后、传染病流行的国家，靠使用DDT杀虫，有效地控制了危害当地人几千年、困扰欧洲殖民者几百年的源于昆虫传播的各种流行病（比如疟疾、黄热病、斑疹伤寒等）。仅疟疾这一种病，印度在使用DDT之后，患病数量就从7500万例减少到500万例。据估计，二战后，DDT的使用使5亿人免于危险的流行病。

DDT

- 美国瑞秋·卡森1962年女士发表了改变世界环保政策的一本著作——《寂静的春天》。
- 讲述了DDT对世界生态环境造成的各种危害。由于DDT的广泛使用，它完全进入到全球的食物链中。DDT不能被动物分解，因此在食物链高端的动物体内会形成富集，造成了鸟类代谢和生殖功能紊乱，使得很多鸟类濒临灭绝。春天到来的时候，已经很难听到鸟的歌唱了，所以她把著作取名为《寂静的春天》。
- 当然，DDT的受害者不仅是鸟类，也包括吃了受到污染鱼类的人类。《寂静的春天》一书促使美国于1972年禁止了DDT的使用。

DDT

- 进入21世纪之后，人类对DDT的认识再次出现翻转，主要是认识到它在消灭非洲和其他贫困地区疟疾方面难以取代的作用。
- 2003年，深受疟疾之苦的南非，终于决定重新使用DDT对抗疟疾，结果投入DDT之后，同一地区，每年死于疟疾的人数立刻下降到50%以下

百草枯

- 化学名称N,N'-二甲基-4,4'-联吡啶二氯化物和二硫酸甲酯。化学式是(C₁₂H₁₄N₂)₂²⁺，以二价阳离子形式存在，该产品有二氯化物和双硫酸甲酯盐两种，化学上属联吡啶杂环化合物。原为无色无味液体。
- 是一种快速灭生性除草剂，具有触杀作用和一定内吸作用，接触土壤后较快失去杀草活性，无残留，不会损害植物根部，也不污染环境。



百草枯

- 对人毒性却极高，且无特效解毒药。成人致死量20%水溶液约为5-15 mL (1~3 g) 或40 mg/kg左右。它是人类急性中毒死亡率最高的除草剂。
- 动物中毒时对中枢神经系统作用明显，症状有兴奋性增强、呼吸加快、步态不稳等。口服中毒病例，常由呼吸衰竭而死亡。

按毒作用靶器官分类

1. 神经细胞毒物：汞和汞化合物、铊、铝、谷氨酸、氰化物、铅、1-甲基-4-苯基-1, 2, 3, 6-四氢吡啶 (MPTP)。
2. 神经髓鞘毒物：六氯酚、三甲基锡、铅、铊。
3. 神经轴索毒物：正己烷、二硫化碳、taxol、长春新碱、丙烯酰胺、氯丙烯、除虫菊酯。
4. 神经递质毒物：尼古丁、有机磷化合物、氨基甲酸酯类杀虫剂、可卡因、兴奋性氨基酸、苯丙胺。

神经毒作用

- 神经毒性(neurotoxicity)是指外源性的物理、化学或生物因素引起的生物体神经系统功能或结构损害的能力。
- 神经系统损伤
 - 结构改变
 - 功能改变
 - 行为改变

神经毒作用——结构改变

- 结构改变是指神经毒物作用后神经组织的细胞、轴索、髓鞘及细胞内超微结构发生的病理改变。
- 缺氧性损害：中枢神经系统对缺氧最为敏感，很多毒物可通过引起大脑缺氧而导致大脑器质性损伤。
- 毒物特异性损害：中枢神经系统特异性损害、周围神经系统特异性损害、中枢周围混合型损伤。

缺氧性损害

- 吸入高浓度二氧化碳、氮气、甲烷等——单纯性大脑缺氧。
- 神经肌肉阻断剂箭毒碱——呼吸肌麻痹。
- 一氧化碳、亚硝酸盐、苯的氨基和硝基化合物等亲血红蛋白毒物——血红蛋白携氧能力损失。
- 氰化物、叠氮化物、二硝基苯酚、丙二腈——细胞毒性缺氧，即供氧、供血充足但细胞能量代谢过程被阻断。
- 影响心脏骤停的毒物或急性中毒合并心力衰竭——供血不足引起缺血性缺氧。

毒物特异性损害

- 铅中毒——智力低下、铅中毒性脑病
- 汞及其有机化合物——情绪不稳、易激动、思维混乱、震颤、弱视、听力丧失、共济失调、瘫痪
- MPTP(1-甲基-4-苯基-1, 2, 3, 6-四氢吡啶)——引起不可逆的类似帕金森病的症状
- 铊——类似帕金森病和运动障碍
- 孕妇使用可卡因——婴儿神经系统对外界刺激的反应和认知能力均有下降
- 孕妇大量饮酒——其子代产生颅面畸形和智力低下
- 兴奋性氨基酸等神经递质类毒物、铅、有机溶剂等——中枢神经系统损伤。
- 周围神经系统特异性损伤毒物有机磷、丙烯酰胺、正己烷、氯丙烯、铅、砷、二硫化碳等——不同程度的感觉和运动功能障碍。

神经毒作用

- 功能改变——是在神经毒物引起神经细胞的结构和生化改变的基础上而引起感觉、运动功能紊乱。
- 行为改变——是中枢神经系统的综合功能改变。神经毒物可引起脑的各种精神活动能力改变，如抽象思维、记忆与学习、情绪表现、觉醒状态、感觉的感受能力、注意力等的改变。由于这些精神活动能力改变，从而出现各种精神障碍或行为缺陷。这些改变涉及大脑网状结构、基底核、边缘系统和大脑皮层等结构。由于这些结构受累，导致意识丧失、学习记忆下降、兴奋或抑制、情绪性格等改变。这些改变可用行为毒理学方法检查。

神经毒性作用特点

1. 神经毒性表现可随年龄的增长有所不同。如铅中毒（血-脑屏障发育）。
2. 神经系统损伤常持续存在。
3. 有些神经细胞最初是过量存在的，因此对损伤具有一定的缓冲作用，神经细胞少量损失不会影响神经功能和行为活动。这种细胞过量存在的结果可能会使毒物的作用呈现一个阈值，或呈现非线性的剂量-反应关系。
4. 神经毒性反应的表现可能是进行性的，轻微的功能损伤也可能变得异常严重。
5. 某些物质特别是各种药物在不同剂量下，神经系统可产生不同的反应。
6. 化学物质的联合接触会产生相互作用。

毒物作用一般机制

- 直接损伤作用
- 受体配体的相互作用与立体选择性作用
- 干扰易兴奋细胞膜的功能
- 干扰细胞能量的产生
- 与生物大分子结合
 - 与蛋白质结合
 - 与核酸结合
 - 与脂类结合
- 膜自由基损伤
- 细胞内钙稳态失调
- 选择性细胞死亡
- 体细胞非致死性遗传改变
- 诱发凋亡

神经毒性作用机制

- 神经递质与神经毒性
- 通道与神经毒性
- 受体信号转导与神经毒性
- 神经胶质细胞与神经毒性
- 细胞骨架与神经毒性

神经递质与神经毒性

- 神经递质释放依赖于许多生物化学和电学活动的协调作用，不仅与突触前神经元的动作电位有关，还包括钙动员和突触前神经末梢递质储存囊泡与质膜的融合、融合后囊泡中的神经递质被释放到突触间隙、与突触后膜上高度特异性受体结合将化学信息再转换成电信号或调控其他神经化学活动等系列活动。
- 毒物可通过干扰递质合成酶活性或递质前体物质的利用影响神经递质合成；可通过影响囊泡中神经递质的储存或释放、影响神经递质灭活或清除（重摄取或递质分解酶）、干扰神经递质与受体作用或毒物本身直接与受体结合等作用影响神经系统正常功能。

神经递质与神经毒性

例：

- 有机磷和氨基甲酸酯类杀虫剂——选择性抑制乙酰胆碱酯酶活性，从而抑制乙酰胆碱递质的灭活，造成突触间隙大量乙酰胆碱递质堆积，过度刺激突触后膜上的相应受体，使突触后神经元正常活动受到影响，产生一系列中毒症状。
- 最强的脊椎动物神经递质释放激动剂之一的黑寡妇毒素(tatrotxin)——可引起囊泡内的神经递质爆发性非特异释放，随之破坏神经末梢。
- 可卡因和它的同类物——通过抑制多巴胺和其他单胺的突触重吸收提高突触间隙多巴胺递质浓度。
- 乙醇——影响儿茶酚胺类递质释放、吸收和代谢，并刺激GABA受体活性。
- 肉碱毒素——阻断神经肌肉接头处的神经递质乙酰胆碱的释放，引起迟缓性瘫痪。破伤风毒素——阻断脊髓抑制性神经元产生的氨基酸类神经递质释放，导致肌肉强直，进一步发展为致死性僵硬和痉挛性抽搐。 β -金环蛇毒素——作用于突触前，通过特异的减少递质的释放以阻断神经肌肉传递从而致使运动终板对神经刺激不起反应。

通道与神经毒性

● Na⁺通道

河豚毒素(tetrodotoxin, TTX)——能阻断Na⁺通道电导的升高，破坏动作电位的生成。

拟除虫菊酯类杀虫剂和DDT——引起神经元电压门控Na⁺通道关闭延迟，神经元反复持续去极化造成神经系统过度兴奋，表现为运动失调、惊厥抽搐、震颤、易激惹和手舞足蹈综合症等。局部麻醉药普鲁卡因和可卡因——对Na⁺通道和K⁺通道均有阻断作用。

通道与神经毒性

- Ca^{2+} 通道

Ca^{2+} 通道在神经和肌肉活动中（包括神经递质和激素释放、动作电位的生成和兴奋性收缩偶联等）发挥着重要作用，因此是许多治疗药物、神经毒素和神经毒物的潜在作用靶部位。传统上将电压依赖性 Ca^{2+} 通道分为四型，即T-型、L-型、N-型和P-型

杀虫剂胺菊酯——阻断成神经细胞瘤细胞和窦房结细胞的T-型 Ca^{2+} 通道。

辛醇——选择性阻断下橄榄体神经元T-型 Ca^{2+} 通道，在成神经细胞瘤细胞中阻断T-型和L-型 Ca^{2+} 通道。

铅——是一种较强的N-型 Ca^{2+} 通道非选择性阻断物。

受体信号转导与神经毒性

- 受体

受体可被看作是能与毒物发生高亲和性反应并产生特殊效应的大分子。

毒物分子可模拟内源性配基，引起激动剂样作用。

毒物分子可能结合于受体，但并不引起激活效应，而是阻断内源性配基的作用（即拮抗作用）

毒物可能对受体产生变构效应。如有些毒物不是结合于内源性配基的同一位点，而是结合于生物大分子的相邻部位，这种作用可引起构象变化而影响受体与神经递质的结合。

- 信号转导因子

神经毒物除了可影响受体以外，还可以影响细胞内信号转导因子如 Ca^{2+} 、肌醇磷酸酯、蛋白激酶等。

即早反应基因c-fos的表达被认为是神经毒性的潜在标记。

有机氯杀虫剂林丹可引起大脑皮层和海马的c-fos的表达，并具有剂量效应关系。接触丙烯酰胺的大鼠脑组织也发现c-fos和c-jun表达增加。

神经胶质细胞与神经毒性

- 星型胶质细胞在许多神经毒性损伤中既有防御作用又有促进作用。

如，在中枢神经系统谷氨酸稳态研究中，星型胶质细胞在兴奋性神经递质谷氨酸代谢中具有重要作用：星型胶质细胞具有高亲和性谷氨酸递质摄取系统，它们可通过谷氨酸重摄取或经谷氨酰胺合成酶催化作用将谷氨酸代谢为谷氨酰胺，调节控制细胞外谷氨酸水平。星型胶质细胞还可直接引起中枢神经系统损伤。星型胶质细胞中的谷氨酸-谷氨酰胺通路是脑组织中谷氨酸递质的微型储备库。星型胶质细胞肿胀会引起递质释放。

细胞骨架与神经毒性

- 细胞骨架是轴浆运输本身所固有的结构成分，也是一个易感位点。